

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2024-539655

(P2024-539655A)

(43)公表日 令和6年10月29日(2024.10.29)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 D	471/10 (2006.01)	C 0 7 D	471/10	1 0 1	4 C 0 8 6
A 6 1 P	25/16 (2006.01)	A 6 1 P	25/16		
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/00		
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1	
C 0 7 D	487/04 (2006.01)	C 0 7 D	487/04	1 4 3	
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全1145頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-522548(P2024-522548)			(71)出願人	523410355
(86)(22)出願日	令和4年10月12日(2022.10.12)				ヴァンキア バイオ, インコーポレイテッド
(85)翻訳文提出日	令和6年6月14日(2024.6.14)				アメリカ合衆国, イリノイ州 6 0 6 0
(86)国際出願番号	PCT/US2022/046386				7, シカゴ, スイート 6 0 0, 1 3 7 5
(87)国際公開番号	WO2023/064343				ダブリュー フルトン ストリート
(87)国際公開日	令和5年4月20日(2023.4.20)			(74)代理人	100114775
(31)優先権主張番号	63/255,272				弁理士 高岡 亮一
(32)優先日	令和3年10月13日(2021.10.13)			(74)代理人	100121511
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)				弁理士 小田 直
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA, RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR, GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く			(74)代理人	100202751
					弁理士 岩堀 明代
				(74)代理人	100208580
					弁理士 三好 玲奈
				(74)代理人	100191086
					最終頁に続く

(54)【発明の名称】 グルコセレブロシダーゼ活性の小分子モジュレーターおよびその使用

(57)【要約】

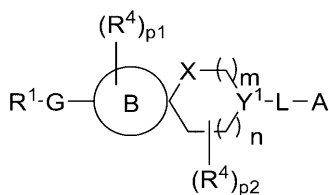
本明細書において、活性が神経系の疾患および障害（例えば、ゴーシェ病、パーキンソン病）と関連している酵素であるグルコセレブロシダーゼ（G C a s e）を調節する化合物を提供する。また、該化合物を含む医薬組成物およびキットならびにG C a s eが関連している疾患および障害（例えば、ゴーシェ病、パーキンソン病）を被験体において該化合物を用いて、本明細書に記載の化合物および／または組成物を投与することによって処置する方法も提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



(I)

10

式中：

R^1 は、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアリール、ハロアルキルまたは窒素保護基であり；

G は、結合、 $-NR^A-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-OC(R^5)(R^6)-$ または $-C(R^5)(R^6)-$ であり；

B は、環内に少なくとも 1 個の窒素原子を含むシクロアルキルまたはヘテロシクリルであり；

各出現箇所の R^4 は、独立して、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルコキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールであるか、または異なる炭素上の存在する場合の 2 つの R^4 が結合して橋かけ環を形成しているか、または同じ炭素上の存在する場合の 2 つの R^4 がこの炭素とともにカルボニルもしくはシクロアルキルを形成しており；

20

X は、 $-O-$ 、 $-NR^A-$ または $-C(R^4)_2-$ であり；

Y^1 は、N または CR^5 であり；

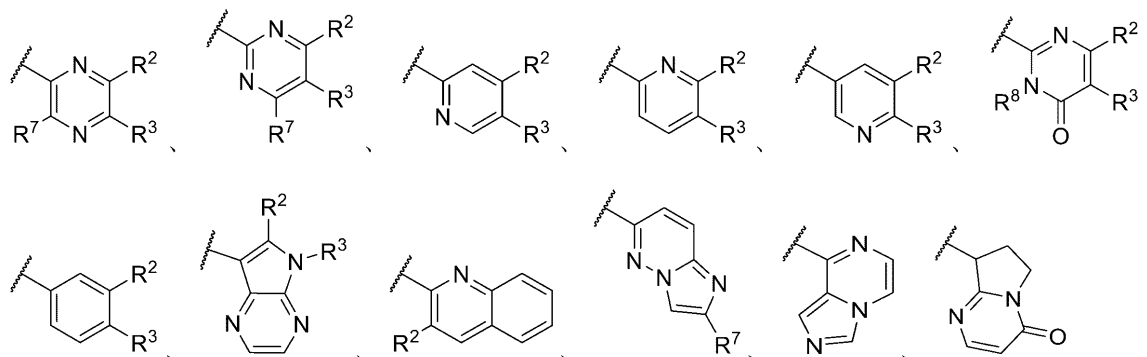
各出現箇所の R^5 および R^6 は各々、独立して、水素、ハロゲン、または置換もしくは非置換のアルキルであり；

L は、結合、 $-SO_2-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)C(R^5)(R^6)-$ 、 $-NR^A-$ または $-NHC(=O)-$ であり；

30

A は、

【化 2】



40

または置換もしくは非置換の 5 員ヘテロアリールであり；

R^2 および R^3 は各々、独立して、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルコキシ、置換もしくは非置換のカルボシクリル、置換もしくは非置換のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールであるか；あるいは R^2 と R^3 が、これらが結合している原子と一体となって、置換もしくは非置換のカルボシクリル、置換もしくは非置換のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールを形成してお

50

り；

R⁷は、水素、置換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換のアルコキシであり；

R⁸は、置換または非置換のアルキルであり；

各 R^Aは、独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキルまたは窒素保護基であり；

mおよびnは各々、独立して、0、1または2であり；

p₁およびp₂は各々、独立して、0、1、2、3、4、5または6である
の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項2】

R¹が、置換もしくは非置換のヘテロアリアルまたは窒素保護基である、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

10

【請求項3】

R¹が、置換または非置換のヘテロアリアルである、請求項1もしくは2に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項4】

R¹が、置換もしくは非置換のピリジニル、または置換もしくは非置換のピリミジニルである、

請求項1～3のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項5】

R¹が、置換ピリジニルまたは置換ピリミジニルである、

20

請求項1～4のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項6】

R¹が、存在する場合の少なくとも1個のハロゲン、非置換アルキルもしくはハロアルキルで置換されているピリジニル；または存在する場合の少なくとも1個のハロゲン、非置換アルキルもしくはハロアルキルで置換されているピリミジニルである、

請求項1～5のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項7】

R¹が、存在する場合の少なくとも1個のハロアルキルで置換されているピリジニルである、

請求項1～6のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

30

【請求項8】

R¹が、存在する場合の少なくとも1個のトリフルオロメチルで置換されているピリジニルである、

請求項1～7のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項9】

R¹が、存在する場合の少なくとも1個の非置換アルキルまたはハロアルキルで置換されているピリミジニルである、

請求項1～6のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項10】

R¹が、存在する場合の少なくとも1個のメチルまたはトリフルオロメチルで置換されているピリミジニルである、

40

請求項1～7のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項11】

R¹が、置換または非置換のフェニルである、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項12】

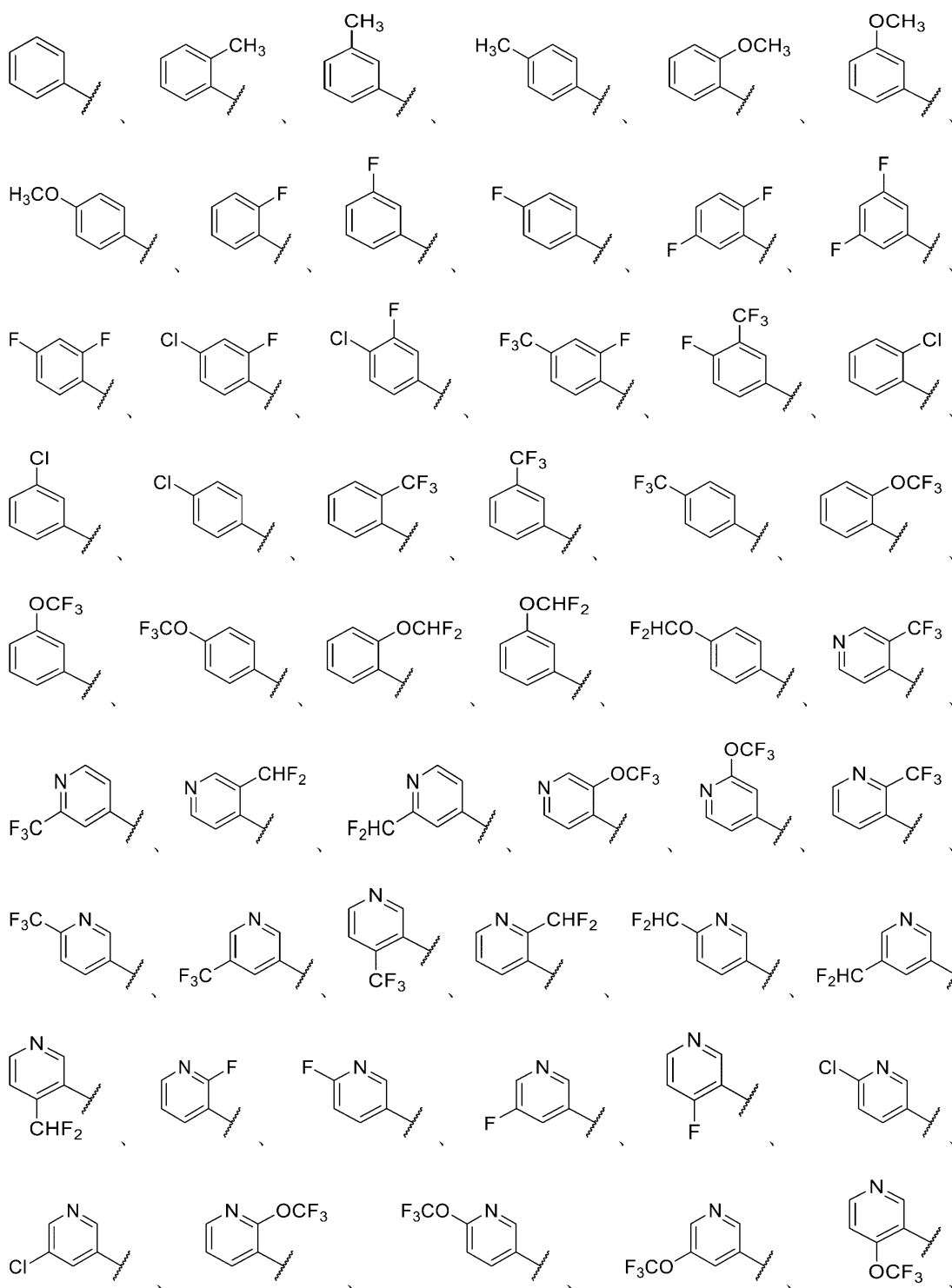
R¹が、非置換フェニルまたはハロゲンもしくはハロアルキルで置換されているフェニルである、

請求項1もしくは9のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項13】

50

R¹が、
【化3】



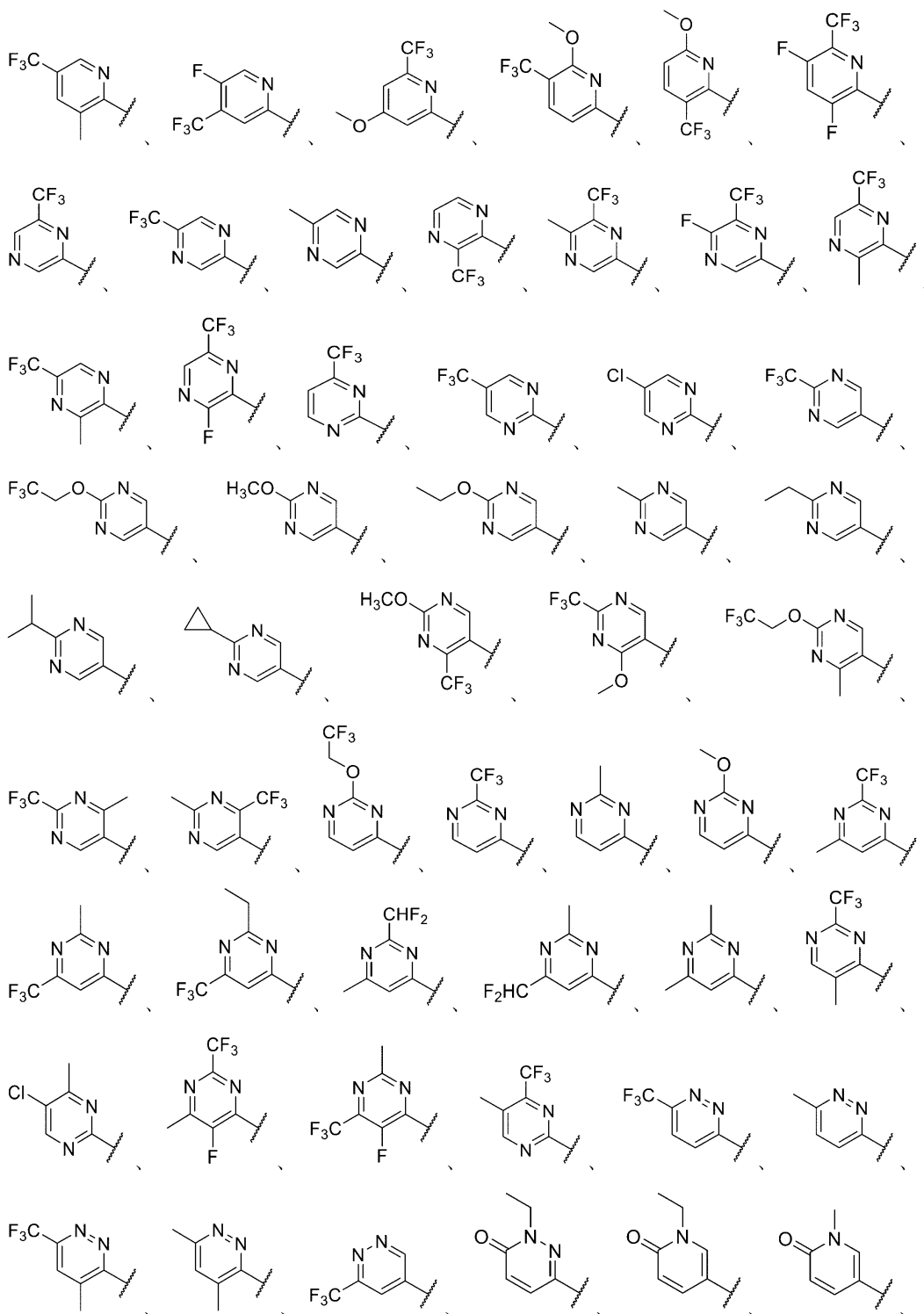
10

20

30

40

50



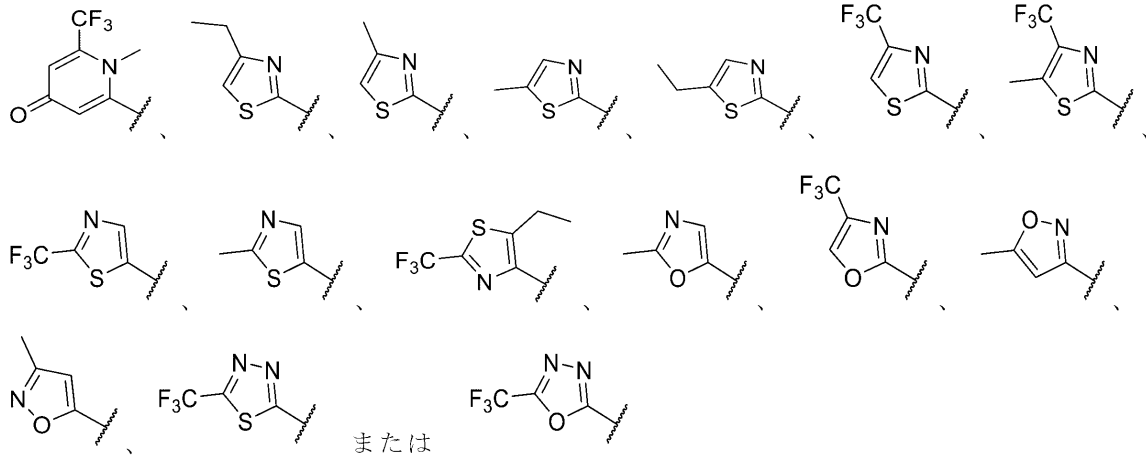
10

20

30

40

50



10

である、

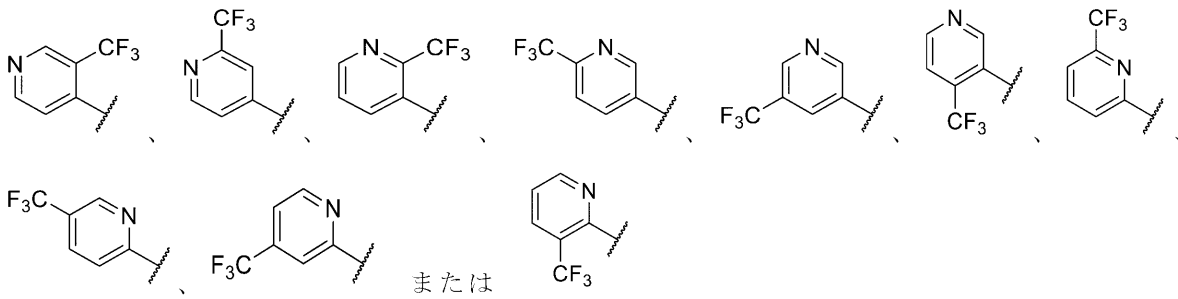
請求項 1 ～ 1 2 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 1 4】

R¹ が、

【化 4】

20



30

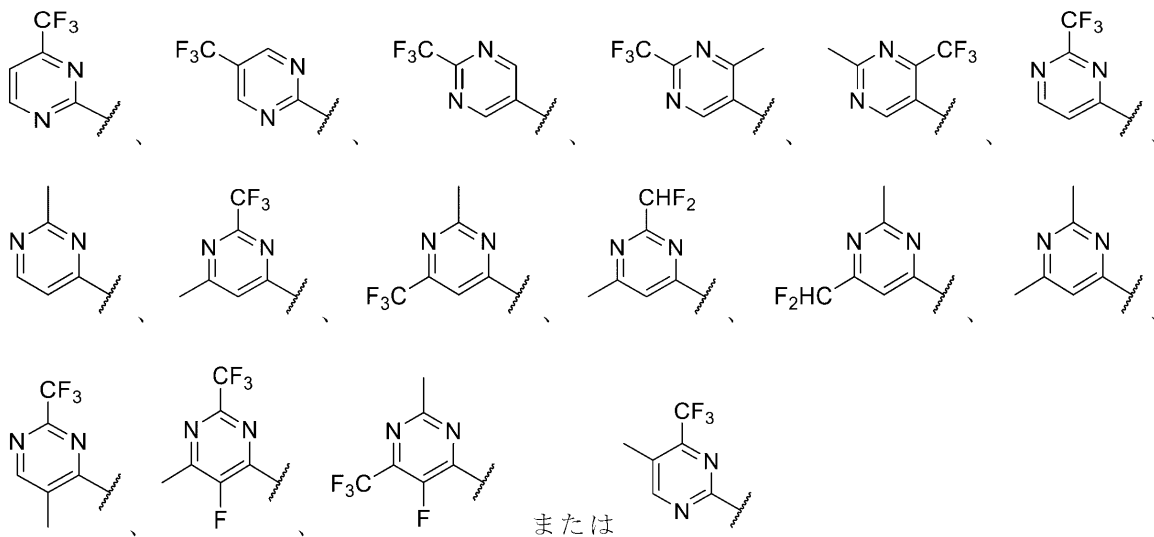
である、

請求項 1 ～ 1 3 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 1 5】

R¹ が、

【化 5】



40

50

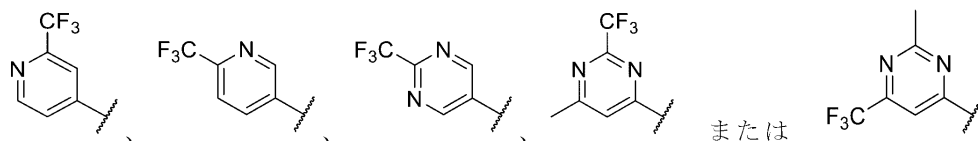
である、

請求項 1 ～ 1 3 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 1 6】

R¹ が、

【化 6】



10

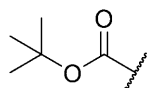
である、

請求項 1 ～ 1 3 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 1 7】

R¹ が窒素保護基（例えば、

【化 7】



20

）である、

請求項 1 もしくは 2 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 1 8】

A が、

【化 8】



30

である、

請求項 1 ～ 1 7 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 1 9】

A が、

【化 9】



40

である、

請求項 1 ～ 1 8 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 2 0】

R² および R³ が各々、独立して、水素、または置換もしくは非置換のヘテロアリールであるか；あるいは R² と R³ が、これらが結合している原子と一体となって、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、または置換もしくは非置換のヘテロシクリルを形成している、

請求項 1 ～ 1 9 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 2 1】

50

R^2 と R^3 が、これらが結合している原子と一体となって、置換または非置換のヘテロアリールを形成している、

請求項 1 ～ 20 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 22】

R^2 と R^3 が、これらが結合している原子と一体となって、置換または非置換のピラゾリルを形成している、

請求項 1 ～ 21 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 23】

R^2 と R^3 が、これらが結合している原子と一体となって、置換または非置換のヘテロシクリルを形成している、

請求項 1 ～ 20 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 24】

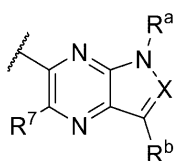
R^2 と R^3 が、これらが結合している原子と一体となって、置換または非置換のジヒドロイミダゾール-2-オンを形成している、

請求項 1 ～ 20 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 25】

A が

【化 10】



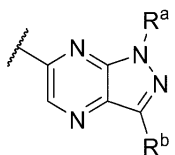
であり；ここで、 R^7 は、水素、非置換 $C_{1\sim4}$ アルキルまたは非置換 $C_{1\sim4}$ アルコキシであり；X は、N または CR^a であり；各 R^a は、独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロシクリルであり； R^b は、水素、置換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換のアルコキシである、

請求項 1 ～ 22 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 26】

A が

【化 11】



であり；ここで、 R^a は、水素、置換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換のヘテロシクリルであり； R^b は、水素、置換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換のアルコキシである、

請求項 1 ～ 22 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 27】

A が

10

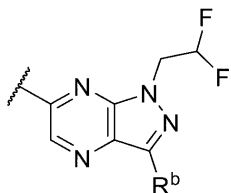
20

30

40

50

【化 1 2】



であり； R^b は、水素、置換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換のアルコキシである、

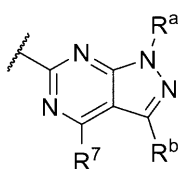
10

請求項 1 ～ 2 2 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 2 8】

A が

【化 1 3】



20

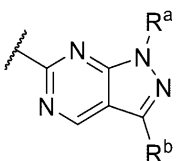
であり； R^7 は、水素、非置換 $C_{1\sim4}$ アルキル、または非置換 $C_{1\sim4}$ アルコキシであり； R^a は、置換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換のヘテロシクルであり； R^b は、水素、置換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換のアルコキシである、

請求項 1 ～ 2 2 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 2 9】

A が

【化 1 4】



30

であり； R^a は、置換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換のヘテロシクルであり； R^b は、水素、置換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換のアルコキシである、

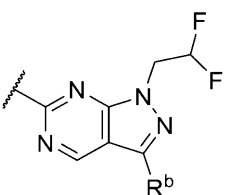
請求項 1 ～ 2 2 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 3 0】

A が

40

【化 1 5】



であり； R^b は、水素、置換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換のアルコキシである、

50

請求項 1 ～ 2 2 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 3 1】

R^b が、置換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換のアルコキシである、

請求項 2 5 ～ 3 0 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 3 2】

R^b が水素である、

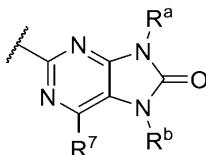
請求項 2 5 ～ 3 0 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 3 3】

A が

10

【化 1 6】



であり；ここで、 R^7 は、水素、非置換 $C_{1\sim4}$ アルキル、または非置換 $C_{1\sim4}$ アルコキシであり； R^a は、置換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換のヘテロシクリルであり； R^b は、置換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換のヘテロシクリルである、

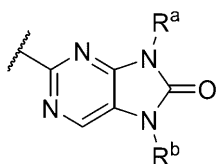
20

請求項 1 ～ 2 0、2 3 もしくは 2 4 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 3 4】

A が

【化 1 7】



30

であり；ここで、 R^a は、置換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換のヘテロシクリルであり； R^b は、置換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換のヘテロシクリルである、

請求項 1 ～ 2 0、2 3 もしくは 2 4 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

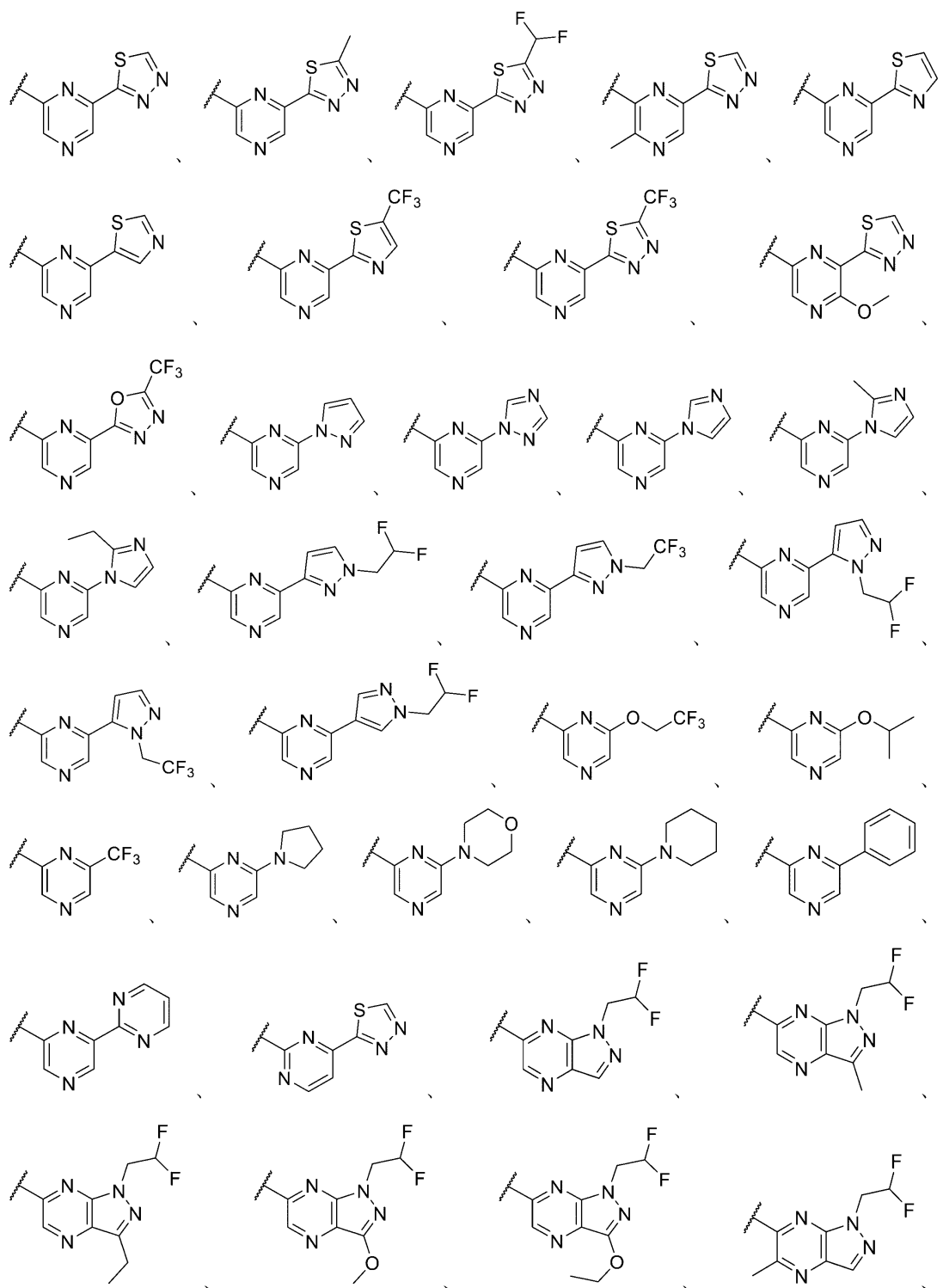
【請求項 3 5】

A が、

40

50

【化 18】



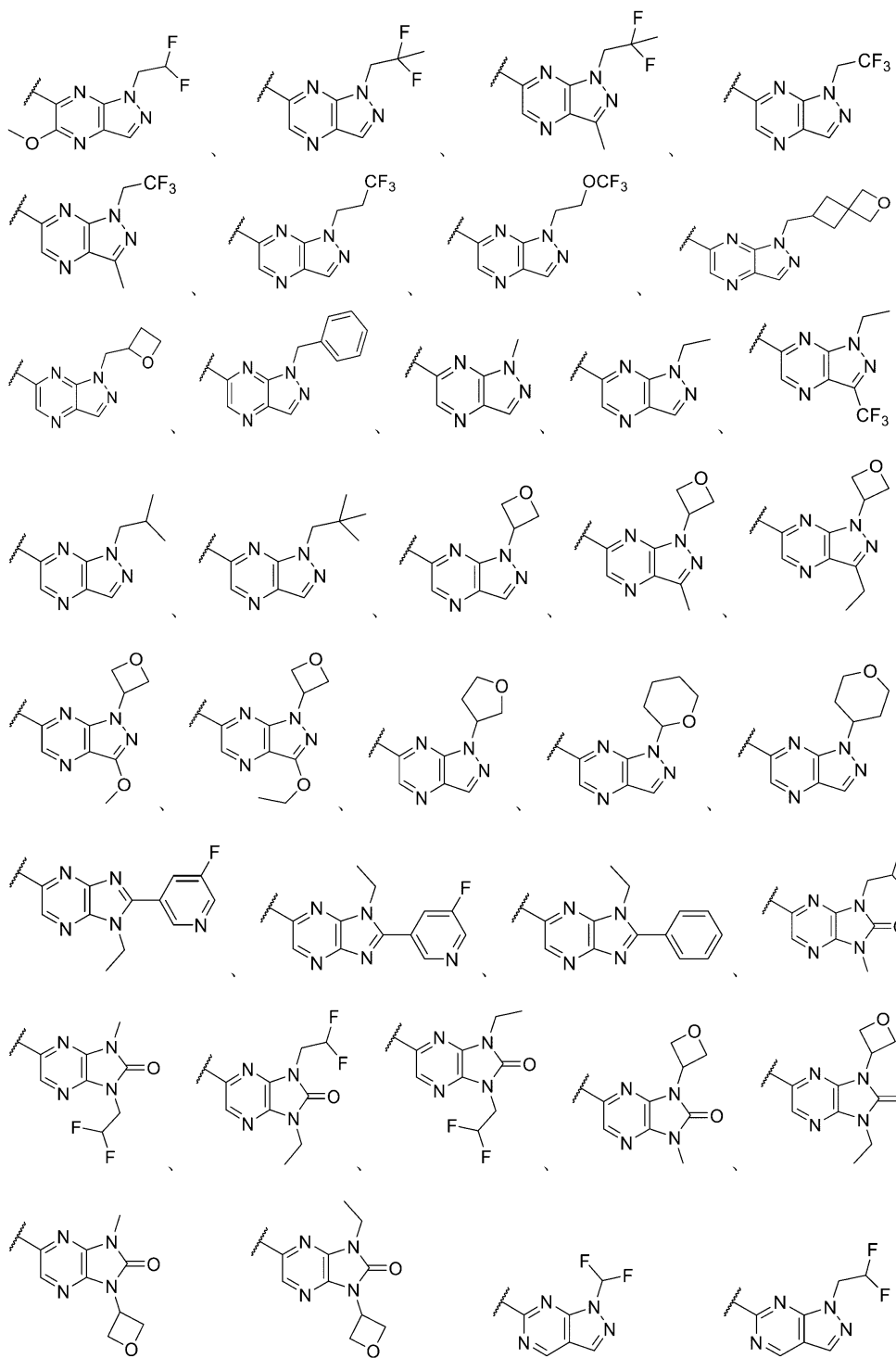
10

20

30

40

50



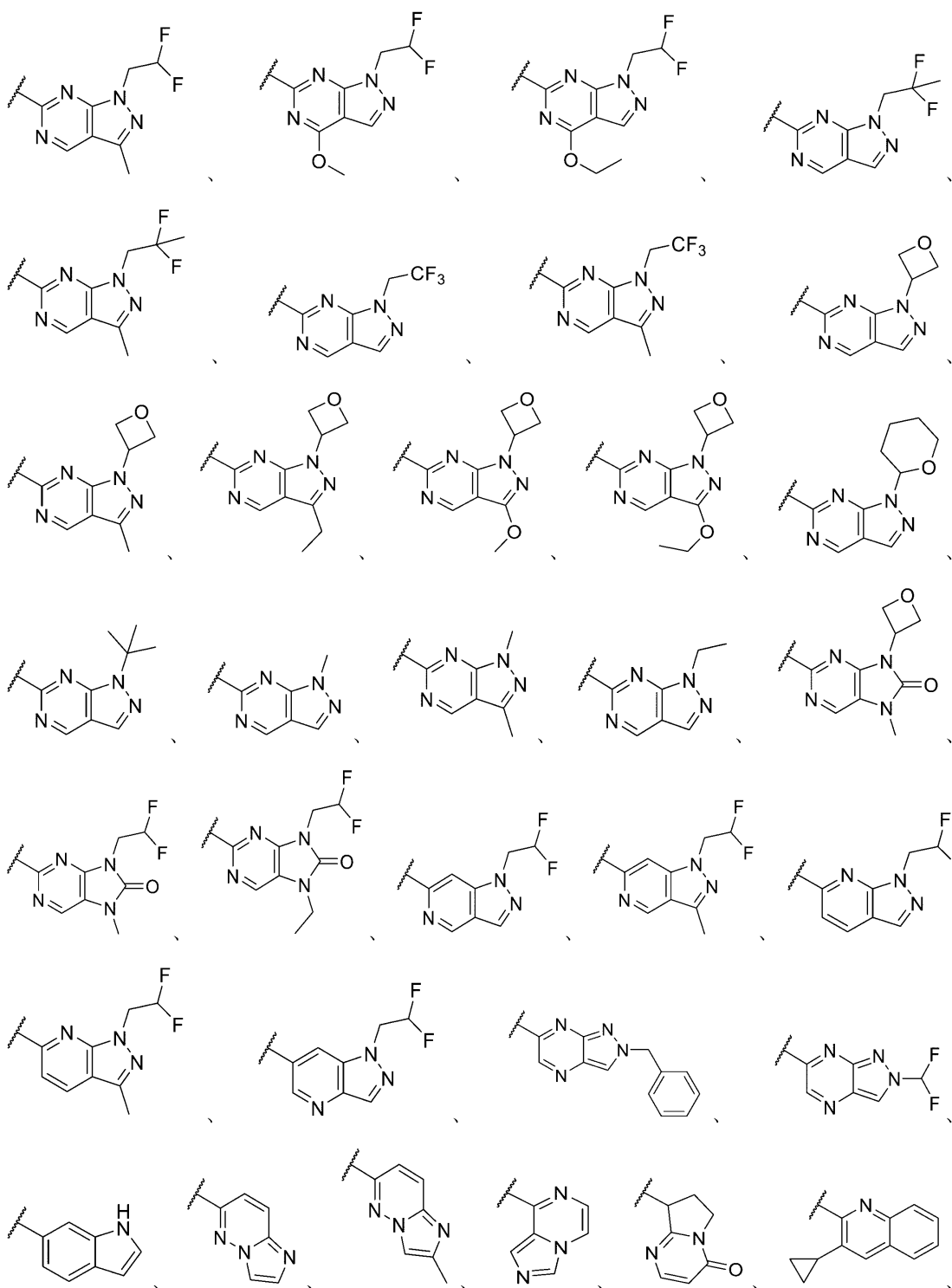
10

20

30

40

50



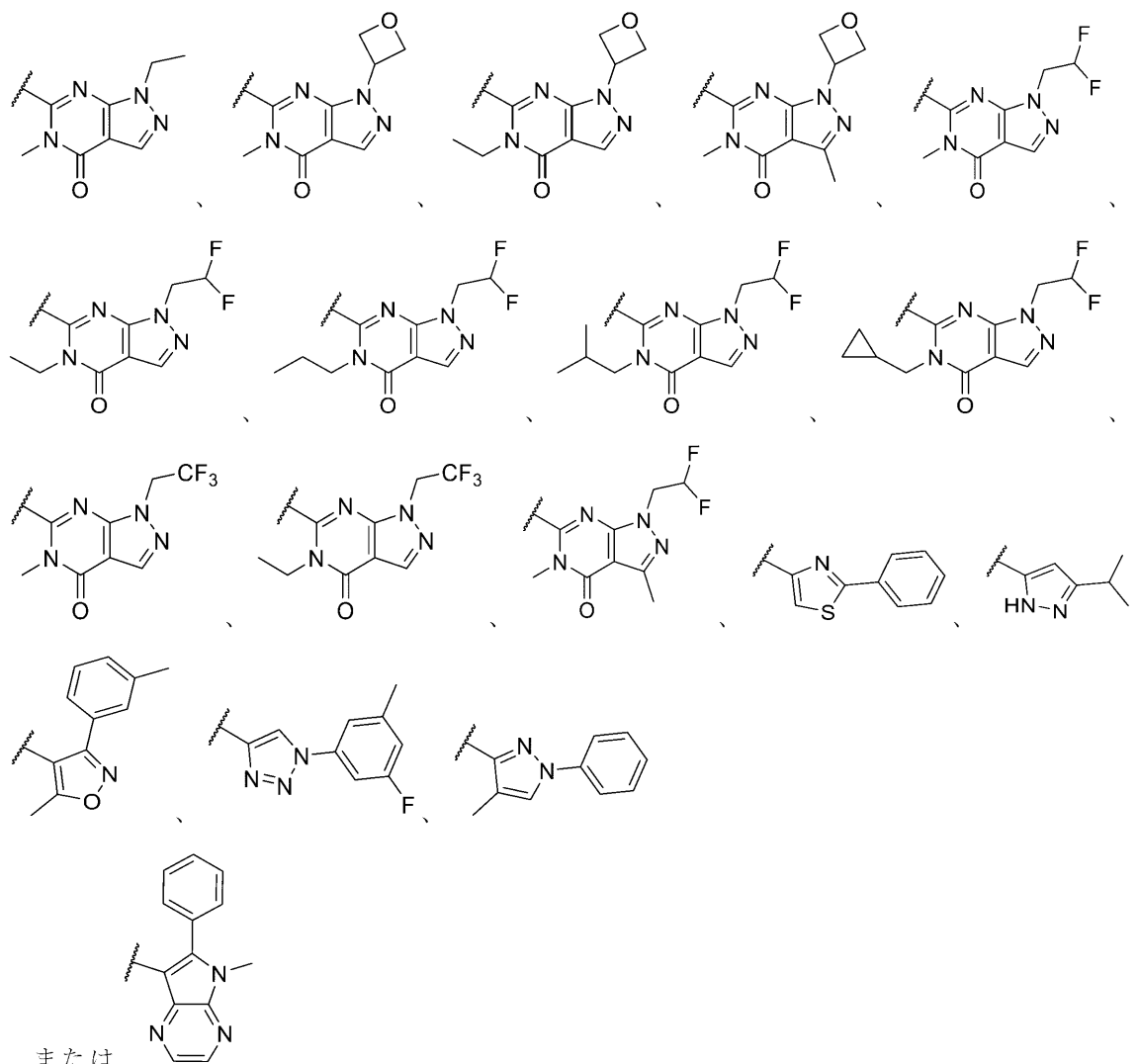
10

20

30

40

50



である、

請求項 1 ～ 20 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 36】

A が、

10

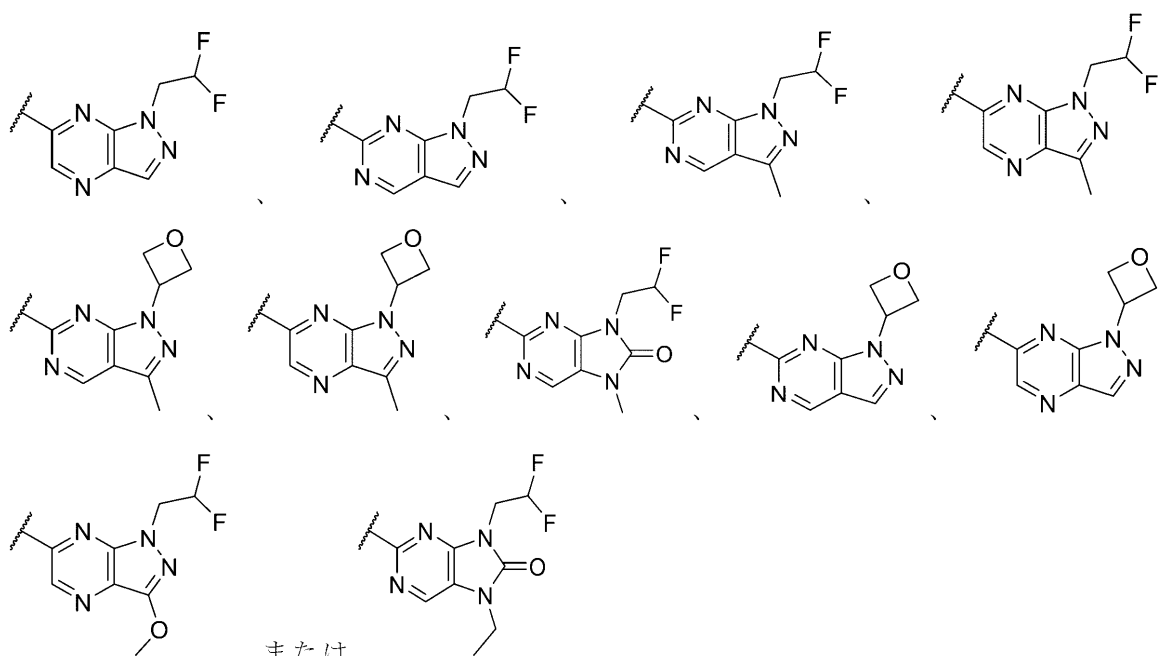
20

30

40

50

【化 1 9】



10

である、

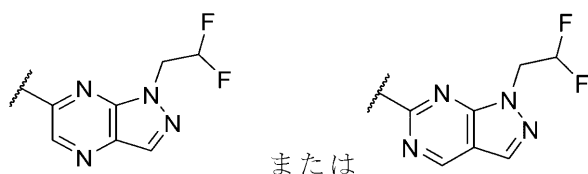
20

請求項 1 ～ 2 3 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 3 7】

A が、

【化 2 0】



30

である、

請求項 1 ～ 2 3 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 3 8】

G が、結合または -O- である、

請求項 1 ～ 3 7 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 3 9】

G が結合である、

請求項 1 ～ 3 8 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 4 0】

Y¹ が N である、

請求項 1 ～ 3 9 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 4 1】

Y¹ が C R⁵ である、

請求項 1 ～ 3 9 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 4 2】

m が 1 であり； n が 1 である、

請求項 1 ～ 4 1 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 4 3】

m が 0 であり； n が 0 である、

50

請求項 1 ～ 4 1 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 4 4】

m が 2 であり； n が 0 である、

請求項 1 ～ 4 1 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 4 5】

m が 1 であり； n が 0 である、

請求項 1 ～ 4 1 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 4 6】

m が 0 であり； n が 1 である、

請求項 1 ～ 4 1 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

10

【請求項 4 7】

m が 0 であり； n が 2 である、

請求項 1 ～ 4 1 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 4 8】

L が結合である、

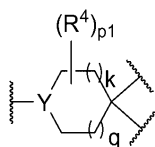
請求項 1 ～ 4 7 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 4 9】

— B (R ⁴) _{p 1} — が

【化 2 1】

20



であり；

ここで：

Y は、N または C R ⁵ であり；

k および q は各々、独立して、0、1 または 2 であり； Y は式 (I) の G に結合している、

30

請求項 1 ～ 4 8 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 5 0】

Y が N である、請求項 4 9 に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 5 1】

Y が C R ⁵ である、請求項 4 9 に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 5 2】

k が 0 であり； q が 2 である、

請求項 4 9 ～ 5 1 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 5 3】

k が 1 であり； q が 1 である、

請求項 4 9 ～ 5 1 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

40

【請求項 5 4】

k が 0 であり； q が 0 である、

請求項 4 9 ～ 5 1 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 5 5】

k が 2 であり； q が 0 である、

請求項 4 9 ～ 5 1 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 5 6】

k が 1 であり； q が 0 である、

請求項 4 9 ～ 5 1 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

50

【請求項 57】

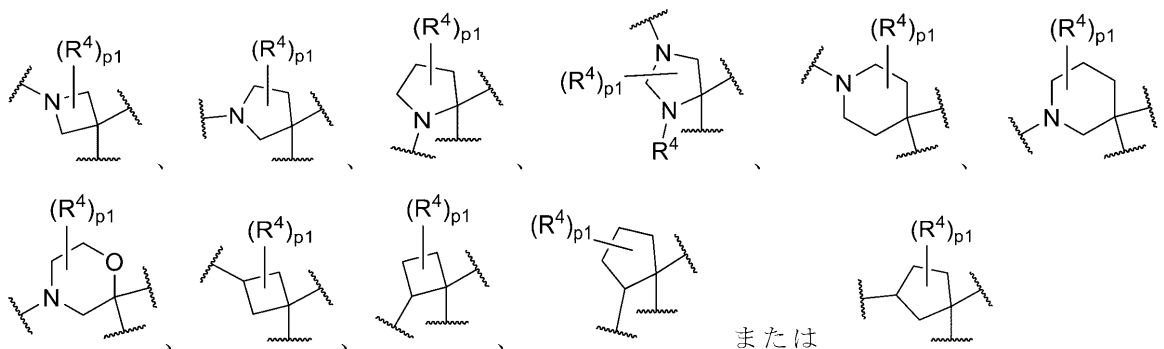
k が 0 であり ; q が 1 である、

請求項 49～51 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 58】

— B (R⁴)_{p1} — が、

【化 22】



10

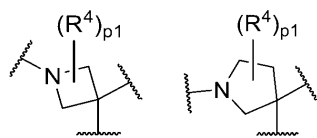
である、

請求項 1～57 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 59】

— B (R⁴)_{p1} — が

【化 23】



20

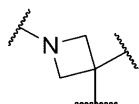
である、

請求項 1～58 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 60】

— B (R⁴)_{p1} — が

【化 24】



30

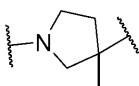
である、

請求項 1～58 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 61】

— B (R⁴)_{p1} — が

【化 25】



40

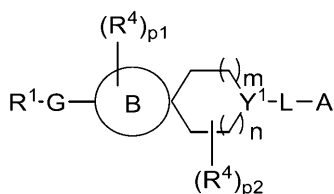
である、

請求項 1～58 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 62】

50

式 (I - 1) :
【化 2 6】



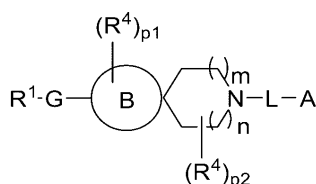
(I - 1)

10

のものである、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 6 3】

式 (I - a) :
【化 2 7】



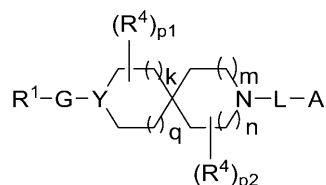
(I - a)

20

のものである、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 6 4】

式 (I - b) :
【化 2 8】



(I - b)

30

式中：

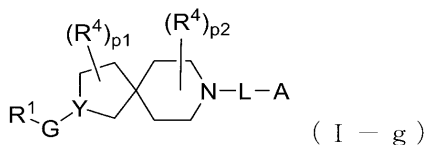
Y は、N または C R⁵ であり；

k および q は各々、独立して、0、1 または 2 である

のものである、請求項 1 もしくは 5 2 に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 6 5】

式 (I - g) :
【化 2 9】



(I - g)

40

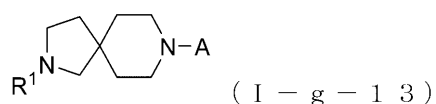
のものである、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 6 6】

50

式 (I - g - 1 3) :

【化 3 0】

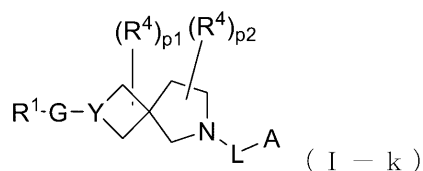


のものである、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 6 7】

式 (I - k) :

【化 3 1】



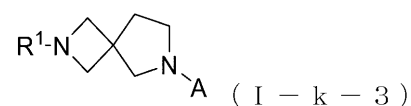
10

のものである、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 6 8】

式 (I - k - 3) :

【化 3 2】



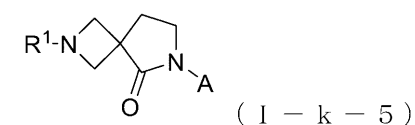
20

のものである、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 6 9】

式 (I - k - 5) :

【化 3 3】



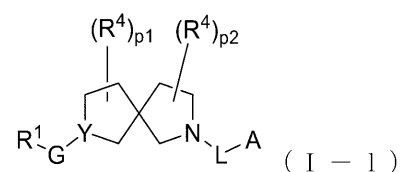
30

のものである、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 7 0】

式 (I - l) :

【化 3 4】



40

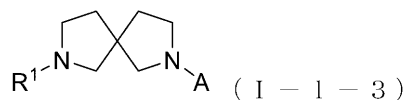
のものである、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 7 1】

式 (I - l - 3) :

50

【化 3 5】

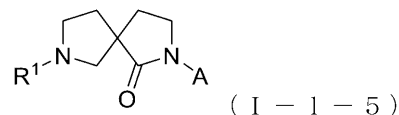


のものである、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 7 2】

式 (I - l - 5) :

【化 3 6】

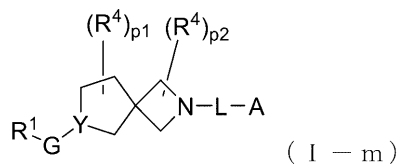


のものである、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 7 3】

式 (I - m) :

【化 3 7】

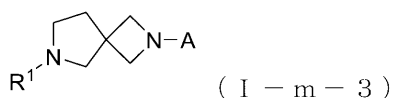


のものである、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 7 4】

式 (I - m - 3) :

【化 3 8】

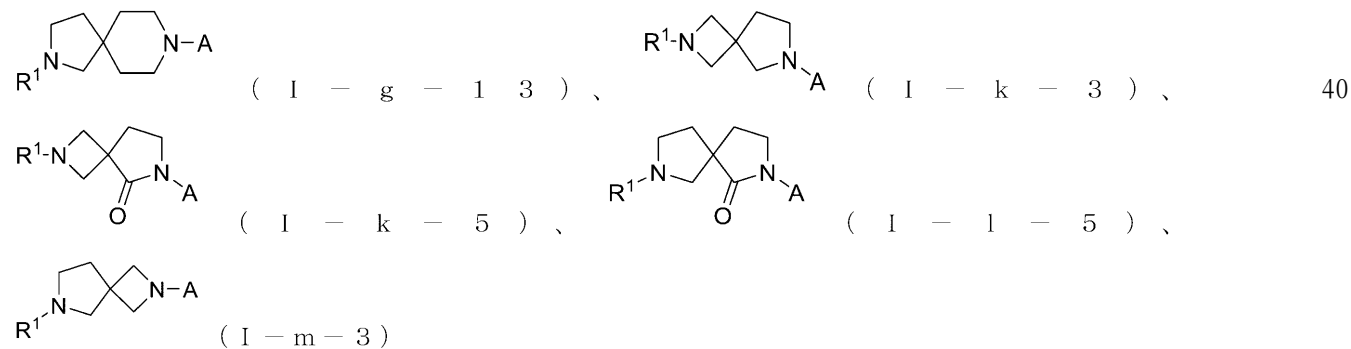


のものである、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 7 5】

式 :

【化 3 9】



のものである、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 7 6】

10

20

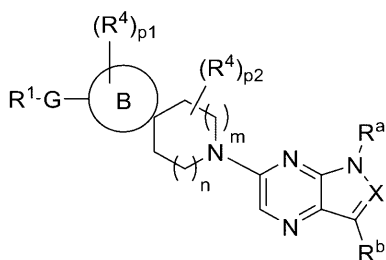
30

40

50

式 (I - n) :

【化 4 0】



(I - n)

10

式中：

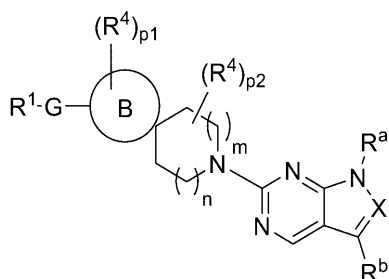
Xは、NまたはC R^aであり；各 R^aは、独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のヘテロシクリル、または置換もしくは非置換のアリールであり；R^bは、水素、置換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換のアルコキシである

のものである、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 7 7】

式 (I - n ') :

【化 4 1】



(I - n ')

20

30

式中：

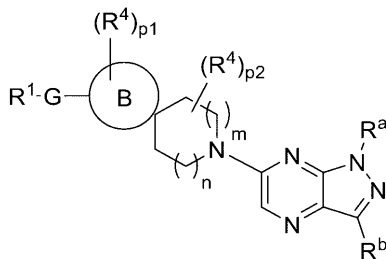
Xは、NまたはC R^aであり；各 R^aは、独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のヘテロシクリル、または置換もしくは非置換のアリールであり；R^bは、水素、置換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換のアルコキシである

のものである、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 7 8】

式 (I - o) :

【化 4 2】



(I - o)

40

50

式中：

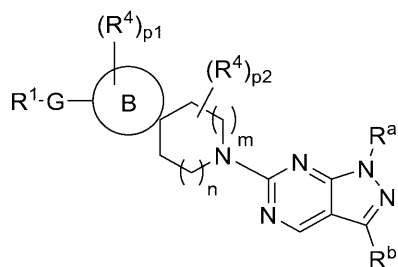
R^a は、独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換のヘテロシクリルであり； R^b は、水素、置換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換のアルコキシである

のものである、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 79】

式（I-o'）：

【化 43】



(I-o')

10

式中：

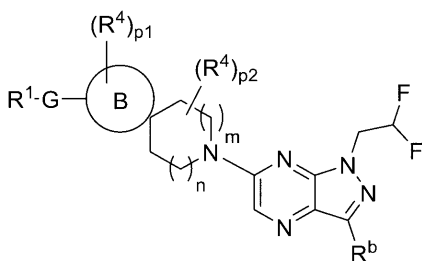
R^a は、独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換のヘテロシクリルであり； R^b は、水素、置換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換のアルコキシである

のものである、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 80】

式（I-p）：

【化 44】



(I-p)

20

30

式中、 R^b は、水素、置換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換のアルコキシである

のものである、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

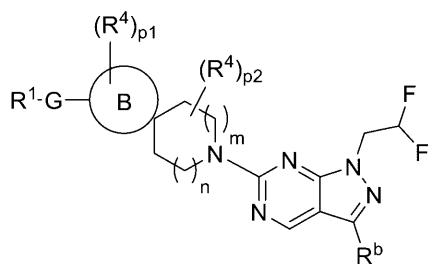
【請求項 81】

式（I-p'）：

40

50

【化 4 5】



(I - p ')

10

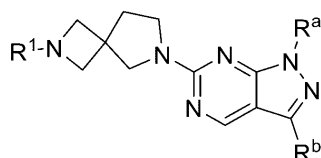
式中、 R^b は、水素、置換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換のアルコキシである

のものである、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 8 2】

式 (I - x) :

【化 4 6】



(I - x)

20

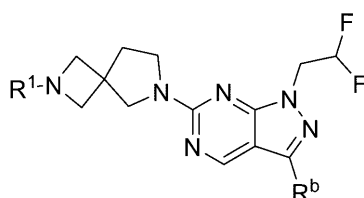
式中、 R^a は、置換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換のヘテロシクリルであり； R^b は、水素、置換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換のアルコキシである

のものである、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 8 3】

式 (I - x - 1) :

【化 4 7】



(I - x - 1)

30

式中、 R^b は、水素、置換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換のアルコキシである

のものである、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

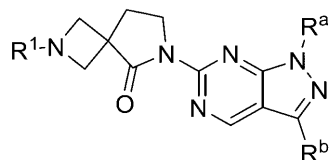
【請求項 8 4】

式 (I - y) :

40

50

【化 4 8】



(I - y)

式中、 R^a は、置換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換のヘテロシクリルであり； R^b は、水素、置換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換のアルコキシである

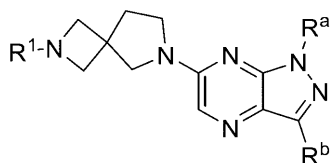
10

のものである、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 8 5】

式 (I - z) :

【化 4 9】



(I - z)

20

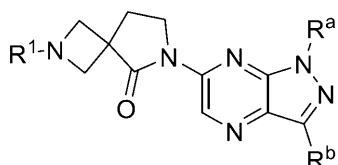
式中、 R^a は、置換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換のヘテロシクリルであり； R^b は、水素、置換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換のアルコキシである

のものである、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 8 6】

式 (I - a a) :

【化 5 0】



(I - a a)

30

式中、 R^a は、置換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換のヘテロシクリルであり； R^b は、水素、置換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換のアルコキシである

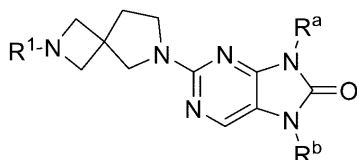
40

のものである、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 8 7】

式 (I - b b) :

【化 5 1】



(I - b b)

50

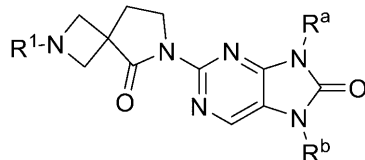
式中、 R^a は、置換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換のヘテロシクリルであり； R^b は、置換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換のヘテロシクリルである

のものである、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 88】

式 (I - c c) :

【化 5 2】



(I - c c)

10

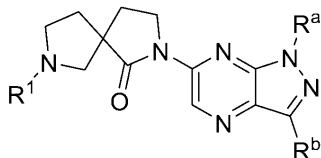
式中、 R^a は、置換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換のヘテロシクリルであり； R^b は、置換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換のヘテロシクリルである

のものである、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 89】

式 (I - d d) :

【化 5 3】



(I - d d)

20

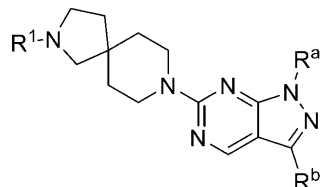
式中、 R^a は、置換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換のヘテロシクリルであり； R^b は、水素、置換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換のアルコキシである

のものである、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 90】

式 (I - e e) :

【化 5 4】



(I - e e)

30

40

式中、 R^a は、置換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換のヘテロシクリルであり； R^b は、水素、置換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換のアルコキシである

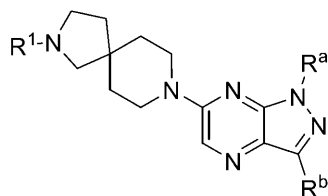
のものである、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 91】

式 (I - f f) :

50

【化 5 5】



(I - f f)

式中、 R^a は、置換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換のヘテロシクリルであり； R^b は、水素、置換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換のアルコキシである

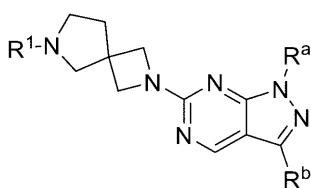
10

のものである、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 9 2】

式 (I - g g) :

【化 5 6】



(I - g g)

20

式中、 R^a は、置換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換のヘテロシクリルであり； R^b は、水素、置換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換のアルコキシである

のものである、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 9 3】

表 1 の化合物またはその薬学的に許容され得る塩である、請求項 1 に記載の化合物。

30

【請求項 9 4】

請求項 1 ～ 9 1 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩と、薬学的に許容され得る賦形剤とを含む、医薬組成物。

【請求項 9 5】

請求項 1 ～ 9 1 のいずれかに記載の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩または請求項 9 2 に記載の医薬組成物と、前記化合物または医薬組成物を、それを必要とする被験体に投与するための使用説明書とを備えている、キット。

【請求項 9 6】

疾患または障害の処置を必要とする被験体において疾患または障害を処置する方法であって、有効量の請求項 1 ～ 9 1 のいずれかに記載の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩または請求項 9 2 に記載の医薬組成物を投与することを含む、方法。

40

【請求項 9 7】

前記疾患または障害が、グルコセレブロシダーゼ活性と関連している、請求項 9 4 に記載の方法。

【請求項 9 8】

前記疾患または障害が、神経系の疾患または障害である、請求項 9 4 または 9 5 に記載の方法。

【請求項 9 9】

前記神経系の疾患または障害が、パーキンソン病またはゴーシェ病である、請求項 9 6 に記載の方法。

50

【請求項 100】

グルコセレブロシダーゼを活性化させる方法であって、グルコセレブロシダーゼを、有効量の請求項 1～91 のいずれかに記載の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩または請求項 92 に記載の医薬組成物と接触させることを含む、方法。

【請求項 101】

前記接触がインビトロである、請求項 98 に記載の方法。

【請求項 102】

前記接触がインビボである、請求項 98 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

【0001】

関連出願

本出願は、2021年10月13日に提出された米国特許仮出願第63／255,272号の35U.S.C. § 119(e)に基づく優先権を主張するものであり、この仮出願は引用によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

グルコセレブロシダーゼ (EC 3.2.1.45) は、β-グルコセレブロシダーゼ、β-グルコシダーゼ、D-グルコシル-N-アシルスフィンゴシグルコヒドラーゼまたは GCase とも称され、グルコシルセラミダーゼ活性を有する酵素である。グルコセレブロシダーゼは、糖脂質代謝の中間物質である化学物質グルコセレブロシドのベーターグルコシド結合を切断するために必要とされる。グルコセレブロシダーゼはリソソーム内に局在し、グルコセレブロシダーゼの遺伝子 (GBA1) における無効化変異はリソソーム内における脂質の異常蓄積と関連している。

20

【0003】

GBA1 における変異によって引き起こされる遺伝性疾患としては、ゴーシェ病およびパーキンソン病などの神経変性疾患が挙げられる。1型のゴーシェ病のような疾患に対して現在使用されている処置法は、2週間ごとに施行される酵素補充療法 (ERT) に限定されている。ERT は非常に高価であり、神経細胞傷害性形態のゴーシェ病には有効でない。GCase を活性化させるための小分子化合物を見出し、使用する試みの成功は限定的である。したがって、GCase を有効に活性化させ、神経変性疾患 (例えば、ゴーシェ病およびパーキンソン病) の処置に有用である新たな化合物の必要性が存在している。

30

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0004】

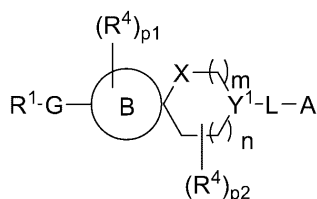
本開示により、GCase のモジュレーターである化合物を提供する。このような化合物により、GCase 活性と関連している疾患 (例えば、神経変性疾患、例えばゴーシェ病およびパーキンソン病) の処置のための新たな組成物および方法を提供する。

【0005】

40

一態様において、式 (I) :

【化 1】



(I)

式中：

50

R^1 は、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアリール、ハロアルキルまたは窒素保護基であり；

G は、結合、 $-NR^A-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-OC(R^5)(R^6)-$ または $-C(R^5)(R^6)-$ であり；

B は、環内に少なくとも 1 個の窒素原子を含むシクロアルキルまたはヘテロシクリルであり；

各出現箇所の R^4 は、独立して、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルコキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールであるか、または異なる炭素上の存在する場合の 2 つの R^4 が結合して橋かけ環を形成しているか、または同じ炭素上の存在する場合の 2 つの R^4 がこの炭素とともにカルボニルもしくはシクロアルキルを形成しており；

X は、 $-O-$ 、 $-NR^A-$ または $-C(R^4)_2-$ であり；

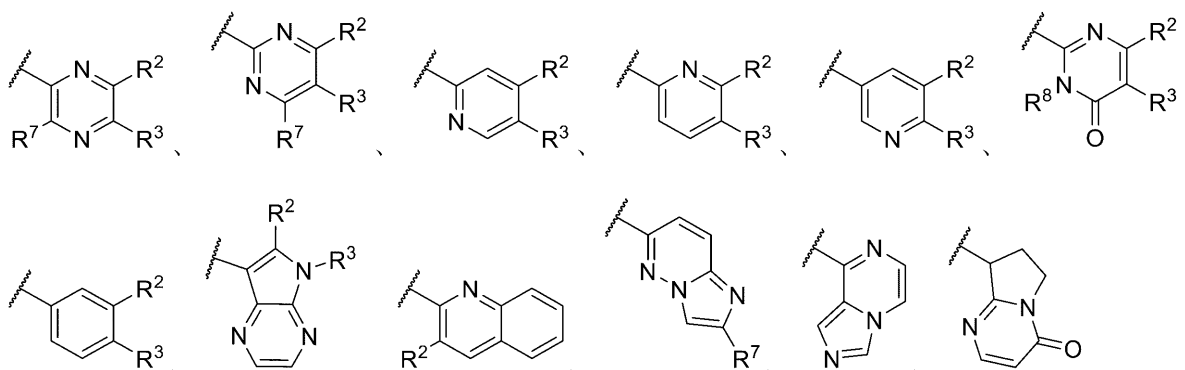
Y^1 は、N または CR^5 であり；

各出現箇所の R^5 および R^6 は各々、独立して、水素、ハロゲン、または置換もしくは非置換のアルキルであり；

L は、結合、 $-SO_2-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)C(R^5)(R^6)-$ 、 $-NR^A-$ または $-NHC(=O)-$ であり；

A は、

【化 2】



または置換もしくは非置換の 5 員ヘテロアリールであり；

R^2 および R^3 は各々、独立して、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルコキシ、置換もしくは非置換のカルボシクリル、置換もしくは非置換のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールであるか；あるいは R^2 と R^3 が、これらが結合している原子と一体となって、置換もしくは非置換のカルボシクリル、置換もしくは非置換のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールを形成しており；

R^7 は、水素、置換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換のアルコキシであり；

R^8 は、置換または非置換のアルキルであり；

各 R^A は、独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキルまたは窒素保護基であり；

m および n は各々、独立して、0、1 または 2 であり；

p1 および p2 は各々、独立して、0、1、2、3、4、5 または 6 である

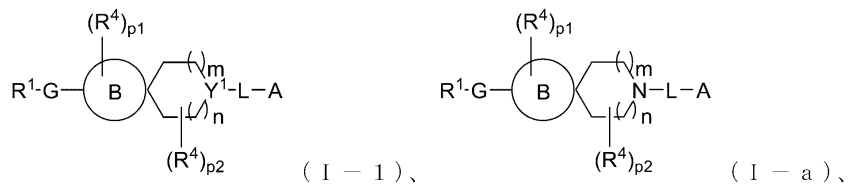
の化合物およびその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体またはプロドラッグを提供する。

【0006】

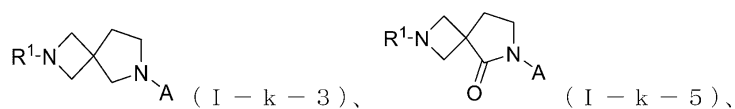
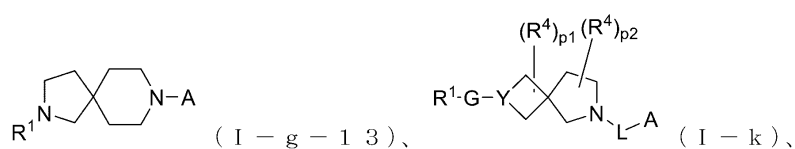
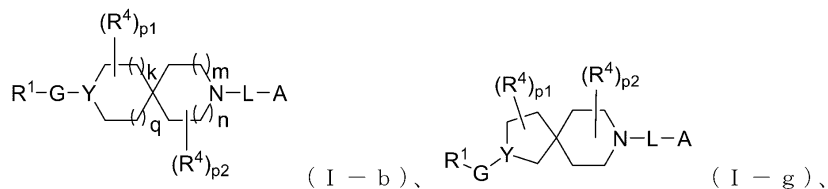
一部の特定の実施形態では、式 (I) の化合物が式 (I-1)、(I-a)、(I-b)、(I-g)、(I-g-13)、(I-k)、(I-k-3)、(I-k-5)、(I-l)、(I-l-3)、(I-l-5)、(I-m)、(I-m-3)、(I-n)

、(I-n')、(I-o)、(I-o')、(I-p)、(I-p')、(I-x)、(I-x-1)、(I-y)、(I-z)、(I-aa)、(I-bb)、(I-cc)、(I-dd)、(I-ee)、(I-ff)もしくは(I-gg)：

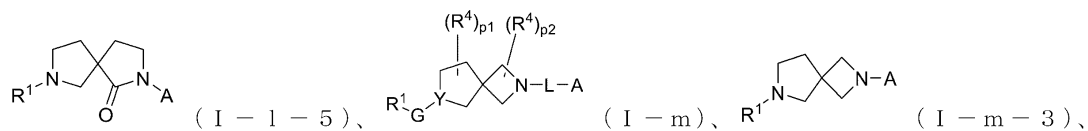
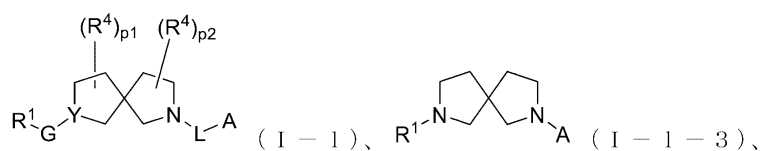
【化3】



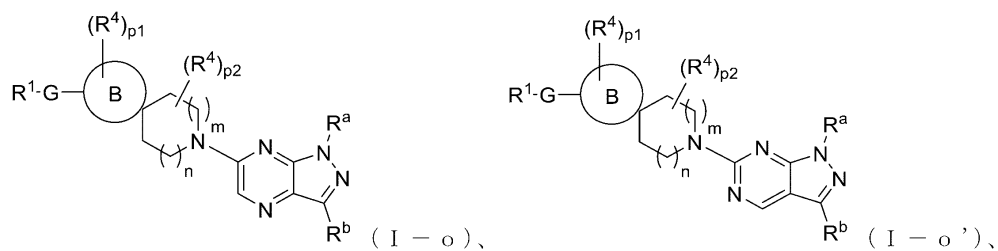
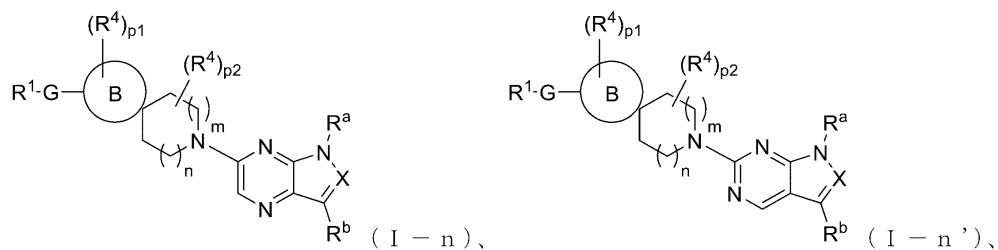
10



20

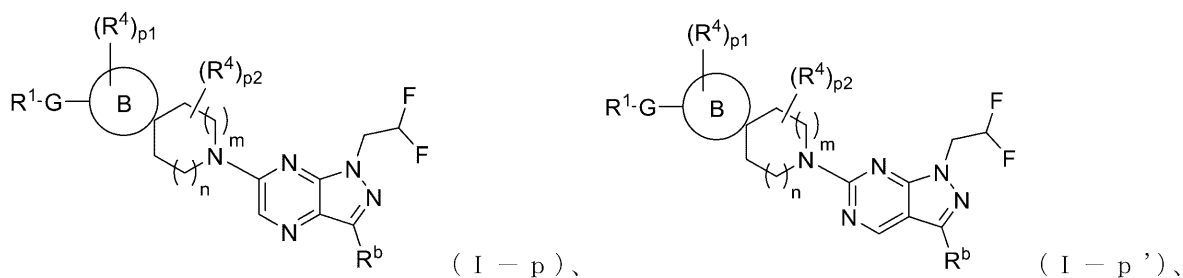


30

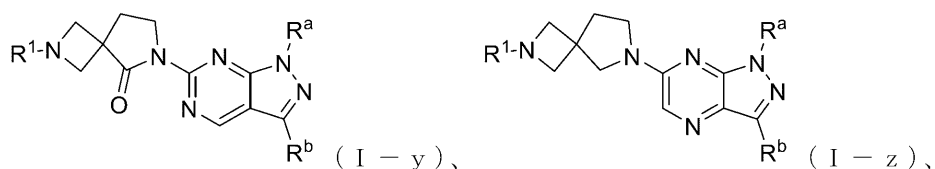
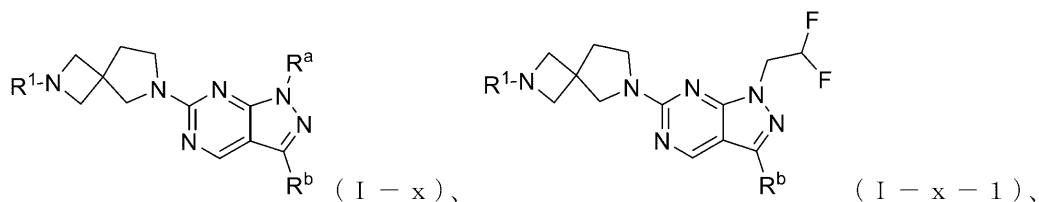


40

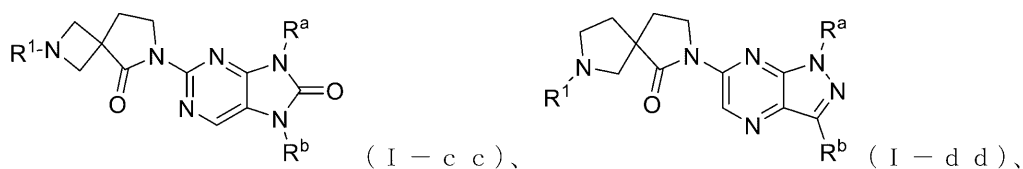
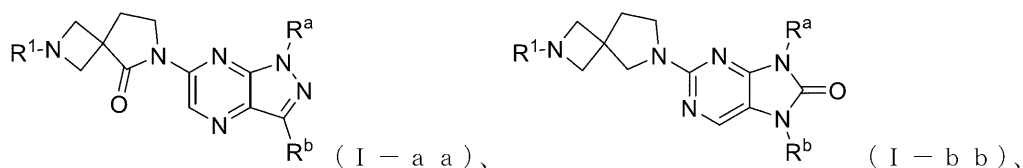
50



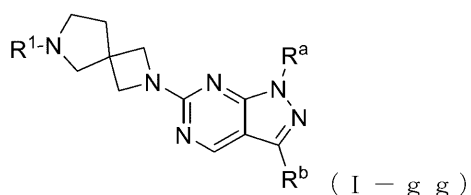
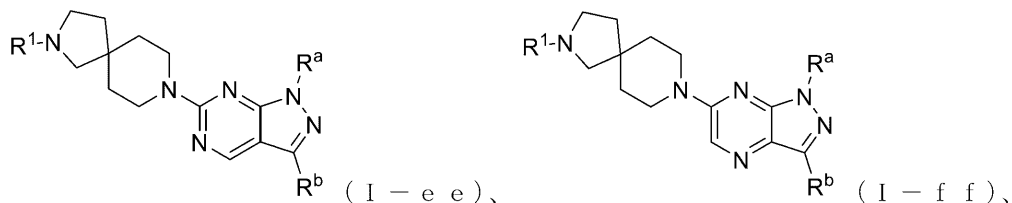
10



20



30



40

の化合物またはその薬学的に許容され得る塩である。

【0007】

別の態様において、式（I）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩および任意で薬学的に許容され得る賦形剤を含む医薬組成物を提供する。

【0008】

別の態様において、疾患または障害の処置を必要とする被験体において疾患または障害を処置する方法であって、式（I）の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩または式（I）の化合物を含む医薬組成物を該被験体に投与することを含む、方法を提供する。

【0009】

一部の特定の実施形態では、疾患または障害が、グルコセレブロシダーゼ活性と関連し

50

ている。一部の特定の実施形態では、疾患または障害が、神経系の疾患または障害である。一部の特定の実施形態では、神経系の疾患または障害が、パーキンソン病またはゴーシェ病である。

【0010】

別の態様において、グルコセレブロシダーゼを活性化させる方法であって、グルコセレブロシダーゼを、被験体に対して有効量の式（I）の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩または式（I）の化合物を含む医薬組成物と接触させることを含む、方法を提供する。

【0011】

別の態様において、式（I）の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩または式（I）の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩を含む医薬組成物を備えているキットを提供する。一部の特定の実施形態では、キットがさらに、投与（例えば、ヒトへの投与）のための使用説明書を備えている。

10

【0012】

本発明の一部の特定の実施形態の詳細を、後述する一部の特定の実施形態の詳細な説明に示す。本発明の他の特長、目的および利点は定義、実施例および特許請求の範囲から明らかとなる。

【0013】

定義

化学物質の定義

20

具体的な官能基および化学用語の定義を以下に、より詳細に記載する。化学元素は、Handbook of Chemistry and Physics 第75版の内表紙の元素の周期表（CAS方式）に従って特定されるものであり、具体的な官能基は一般的に、これに記載のとおり定義されるものである。さらに、有機化学の一般原則ならびに具体的な官能性部分および反応性は、Organic Chemistry, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith and March, March's Advanced Organic Chemistry, 5th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; および Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3rd Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987に記載されている。

30

【0014】

本明細書に記載の化合物は1つまたはそれより多くの不斉中心を含むものであってもよく、したがって種々の立体異性体の形態、例えば、エナンチオマーおよび／またはジアステレオマーで存在し得る。例えば、本明細書に記載の化合物は個々のエナンチオマー、ジアステレオマーまたは幾何異性体の形態であってもよく、立体異性体の混合物、例えば、ラセミ混合物および1つまたはそれより多くの立体異性体が濃縮された混合物の形態であってもよい。異性体を混合物から当業者に知られた方法、例えばキラル高速液体クロマトグラフィー（HPLC）ならびにキラル塩の形成および晶出によって単離してもよく；好ましい異性体を不斉合成によって調製してもよい。例えば、Jacques et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen et al., Tetrahedron 33:2725 (1977); Eliel, E. L. Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); および Wilen, S. H., Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E. L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Da

40

50

me Press, Notre Dame, IN 1972) を参照のこと。さらに、本発明は、他の異性体を実質的に含有していない個々の異性体としての化合物、あるいはまた種々の異性体の混合物としての化合物も包含している。化合物はラセミとして、または1つもしくはそれより多くのジアステレオ異性体、エナンチオマーもしくは他の異性体として図示され得るが、図示されたもののかかるラセミ、ジアステレオ異性体、エナンチオマーまたは他の異性体の形態はすべて、本開示に含まれる。

【0015】

式において、

【化4】

~~~~

10

は、これに直接結合している部分の立体化学が指定されていない単結合であり、

【化5】

---

は存在しないか、または単結合であり、

【化6】

===

または

【化7】

---

20

は単結合または二重結合である。

【0016】

特に記載のない限り、本明細書において図示した構造は、1個またはそれより多くの同位体濃縮原子の存在だけが異なっている化合物もまた含んでいることを意図する。例えば、水素が重水素もしくはトリチウムで置き換えられていること、 $^{19}\text{F}$ が $^{18}\text{F}$ で置き換えられていること、または $^{12}\text{C}$ が $^{13}\text{C}$ もしくは $^{14}\text{C}$ で置き換えられていること以外は本記載の構造を有する化合物は本開示の範囲に含まれる。かかる化合物は、例えば生物学的アッセイにおける解析用ツールまたはプローブとして有用である。

30

【0017】

値の範囲を記載している場合、これは、その範囲内の各値および部分範囲を包含していることを意図する。例えば、「 $\text{C}_1 \sim 6$  アルキル」は、 $\text{C}_1$ 、 $\text{C}_2$ 、 $\text{C}_3$ 、 $\text{C}_4$ 、 $\text{C}_5$ 、 $\text{C}_6$ 、 $\text{C}_1 \sim 6$ 、 $\text{C}_1 \sim 5$ 、 $\text{C}_1 \sim 4$ 、 $\text{C}_1 \sim 3$ 、 $\text{C}_1 \sim 2$ 、 $\text{C}_2 \sim 6$ 、 $\text{C}_2 \sim 5$ 、 $\text{C}_2 \sim 4$ 、 $\text{C}_2 \sim 3$ 、 $\text{C}_3 \sim 6$ 、 $\text{C}_3 \sim 5$ 、 $\text{C}_3 \sim 4$ 、 $\text{C}_4 \sim 6$ 、 $\text{C}_4 \sim 5$  および  $\text{C}_5 \sim 6$  のアルキルを包含していることを意図する。

【0018】

用語「脂肪族」はアルキル、アルケニル、アルキニルおよび炭素環式の基を示す。同様に、用語「ヘテロ脂肪族」はヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニルおよび複素環式の基を示す。

40

【0019】

用語「アルキル」は、1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝の飽和炭化水素基である原子団（「 $\text{C}_1 \sim 10$  アルキル」）を示す。一部の実施形態では、アルキル基が1～9個の炭素原子を有する（「 $\text{C}_1 \sim 9$  アルキル」）。一部の実施形態では、アルキル基が1～8個の炭素原子を有する（「 $\text{C}_1 \sim 8$  アルキル」）。一部の実施形態では、アルキル基が1～7個の炭素原子を有する（「 $\text{C}_1 \sim 7$  アルキル」）。一部の実施形態では、アルキル基が1～6個の炭素原子を有する（「 $\text{C}_1 \sim 6$  アルキル」）。一部の実施形態では、アルキル基が1～5個の炭素原子を有する（「 $\text{C}_1 \sim 5$  アルキル」）。一部の実施形態では、アルキル基が1～4個の炭素原子を有する（「 $\text{C}_1 \sim 4$  アルキル」）。一部の実施

50

形態では、アルキル基が1～3個の炭素原子を有する（「C<sub>1</sub>～<sub>3</sub>アルキル」）。一部の  
実施形態では、アルキル基が1～2個の炭素原子を有する（「C<sub>1</sub>～<sub>2</sub>アルキル」）。一  
部の実施形態では、アルキル基が1個の炭素原子を有する（「C<sub>1</sub>アルキル」）。一部の  
実施形態では、アルキル基が2～6個の炭素原子を有する（「C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルキル」）。C  
1～6アルキル基の例としては、メチル（C<sub>1</sub>）、エチル（C<sub>2</sub>）、プロピル（C<sub>3</sub>）（  
例えば、*n*-プロピル、イソプロピル）、ブチル（C<sub>4</sub>）（例えば、*n*-ブチル、*ter*  
*t*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル）、ペンチル（C<sub>5</sub>）（例えば、*n*-ペンチ  
ル、3-ペンタニル、アミル、ネオペンチル、3-メチル-2-ブタニル、ターシャリー  
アミル）およびヘキシル（C<sub>6</sub>）（例えば、*n*-ヘキシル）が挙げられる。アルキル基の  
さらなる例としては、*n*-ヘプチル（C<sub>7</sub>）、*n*-オクチル（C<sub>8</sub>）などが挙げられる。  
特に指定のない限り、存在する場合の各アルキル基は独立して、非置換型（「非置換アル  
キル」）または1つもしくはそれより多くの置換基（例えば、ハロゲン、例えばF）での  
置換型（「置換アルキル」）である。一部の特定の実施形態では、アルキル基が非置換C  
1～10アルキル（例えば、非置換C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、例えば-CH<sub>3</sub>（Me）、非置換エ  
チル（Et）、非置換プロピル（Pr、例えば、非置換*n*-プロピル（*n*-Pr）、非置  
換イソプロピル（*i*-Pr）、非置換ブチル（Bu、例えば、非置換*n*-ブチル（*n*-  
Bu）、非置換*ter*-ブチル（*ter*-Buまたは*t*-Bu）、非置換*sec*-ブ  
チル（*sec*-Bu）、非置換イソブチル（*i*-Bu））である。一部の特定の実施形態  
では、アルキル基が置換C<sub>1</sub>～10アルキル（例えば、置換C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、例えば-  
CF<sub>3</sub>、Bn）である。

10

20

#### 【0020】

用語「ハロアルキル」は、1個またはそれより多くの水素原子が独立して、ハロゲン、  
例えば、フルオロ、ブロモ、クロロまたはヨードで置き換えられた置換アルキル基である  
。一部の実施形態では、ハロアルキル部分が1～8個の炭素原子を有する（「C<sub>1</sub>～<sub>8</sub>ハ  
ロアルキル」）。一部の実施形態では、ハロアルキル部分が1～6個の炭素原子を有する  
（「C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>ハロアルキル」）。一部の実施形態では、ハロアルキル部分が1～4個の炭  
素原子を有する（「C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>ハロアルキル」）。一部の実施形態では、ハロアルキル部分  
が1～3個の炭素原子を有する（「C<sub>1</sub>～<sub>3</sub>ハロアルキル」）。一部の実施形態では、ハ  
ロアルキル部分が1～2個の炭素原子を有する（「C<sub>1</sub>～<sub>2</sub>ハロアルキル」）。ハロアル  
キル基の例としては、-CHF<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>F、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-CF<sub>2</sub>C  
F<sub>3</sub>、-CF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CFCl<sub>2</sub>、-CF<sub>2</sub>Clなどが挙げられ  
る。

30

#### 【0021】

用語「アルコキシ」は、親分子部分に酸素原子を介して付属する、本明細書において規  
定したようなアルキル基を示す。一部の実施形態では、アルコキシ部分が1～8個の炭素  
原子を有する（「C<sub>1</sub>～<sub>8</sub>アルコキシ」）。一部の実施形態では、アルコキシ部分が1～  
6個の炭素原子を有する（「C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルコキシ」）。一部の実施形態では、アルコキシ  
部分が1～4個の炭素原子を有する（「C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルコキシ」）。一部の実施形態では、  
アルコキシ部分が1～3個の炭素原子を有する（「C<sub>1</sub>～<sub>3</sub>アルコキシ」）。一部の実施  
形態では、アルコキシ部分が1～2個の炭素原子を有する（「C<sub>1</sub>～<sub>2</sub>アルコキシ」）。  
アルコキシの代表例としては、限定されないが、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、2-  
プロポキシ、ブトキシおよび*ter*-ブトキシが挙げられる。

40

#### 【0022】

用語「アルコシアルキル」は、1個またはそれより多くの水素原子が独立して、本明  
細書において規定したようなアルコキシ基で置き換えられた置換アルキル基である。一部  
の実施形態では、アルコシアルキル部分が1～8個の炭素原子を有する（「C<sub>1</sub>～<sub>8</sub>ア  
ルコシアルキル」）。一部の実施形態では、アルコシアルキル部分が1～6個の炭素  
原子を有する（「C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルコシアルキル」）。一部の実施形態では、アルコシアル  
キル部分が1～4個の炭素原子を有する（「C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルコシアルキル」）。一部の  
実施形態では、アルコシアルキル部分が1～3個の炭素原子を有する（「C<sub>1</sub>～<sub>3</sub>アル

50

コキシアルキル」)。一部の実施形態では、アルコキシアルキル部分が1～2個の炭素原子を有する(「C<sub>1</sub>～<sub>2</sub>アルコキシアルキル」)。

#### 【0023】

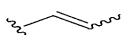
用語「ヘテロアルキル」は、親鎖内に(すなわち、親鎖の隣接する炭素原子間に挿入された)および/または親鎖の1つもしくはそれより多くの末端位置に配置された、酸素、窒素またはイオウから選択される少なくとも1個のヘテロ原子(例えば、1、2、3または4個のヘテロ原子)をさらに含むアルキル基を示す。一部の特定の実施形態では、ヘテロアルキル基は、親鎖内に1～20個の炭素原子と1個またはそれより多くのヘテロ原子を有する飽和基(「ヘテロC<sub>1</sub>～<sub>20</sub>アルキル」)を示す。一部の実施形態では、ヘテロアルキル基が、親鎖内に1～18個の炭素原子と1個またはそれより多くのヘテロ原子を有する飽和基である(「ヘテロC<sub>1</sub>～<sub>18</sub>アルキル」)。一部の実施形態では、ヘテロアルキル基が、親鎖内に1～16個の炭素原子と1個またはそれより多くのヘテロ原子を有する飽和基である(「ヘテロC<sub>1</sub>～<sub>16</sub>アルキル」)。一部の実施形態では、ヘテロアルキル基が、親鎖内に1～14個の炭素原子と1個またはそれより多くのヘテロ原子を有する飽和基である(「ヘテロC<sub>1</sub>～<sub>14</sub>アルキル」)。一部の実施形態では、ヘテロアルキル基が、親鎖内に1～12個の炭素原子と1個またはそれより多くのヘテロ原子を有する飽和基である(「ヘテロC<sub>1</sub>～<sub>12</sub>アルキル」)。一部の実施形態では、ヘテロアルキル基が、親鎖内に1～10個の炭素原子と1個またはそれより多くのヘテロ原子を有する飽和基である(「ヘテロC<sub>1</sub>～<sub>10</sub>アルキル」)。一部の実施形態では、ヘテロアルキル基が、親鎖内に1～8個の炭素原子と1個またはそれより多くのヘテロ原子を有する飽和基である(「ヘテロC<sub>1</sub>～<sub>8</sub>アルキル」)。一部の実施形態では、ヘテロアルキル基が、親鎖内に1～6個の炭素原子と1個またはそれより多くのヘテロ原子を有する飽和基である(「ヘテロC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル」)。一部の実施形態では、ヘテロアルキル基が、親鎖内に1～4個の炭素原子と1個または2個のヘテロ原子を有する飽和基である(「ヘテロC<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキル」)。一部の実施形態では、ヘテロアルキル基が、親鎖内に1～3個の炭素原子と1個のヘテロ原子を有する飽和基である(「ヘテロC<sub>1</sub>～<sub>3</sub>アルキル」)。一部の実施形態では、ヘテロアルキル基が、1個の炭素原子と1個のヘテロ原子を有する飽和基である(「ヘテロC<sub>1</sub>アルキル」)。一部の実施形態では、本明細書において規定するヘテロアルキル基が、親鎖内に1個またはそれより多くのヘテロ原子と少なくとも1個の不飽和の炭素とを有する部分不飽和基、例えばカルボニル基である。例えば、ヘテロアルキル基は、親鎖内にアミド官能部またはエステル官能部を含み、1個またはそれより多くの炭素原子が不飽和カルボニル基となっているものであり得る。特に指定のない限り、存在する場合の各ヘテロアルキル基は独立して、非置換型(「非置換ヘテロアルキル」)または1つもしくはそれより多くの置換基での置換型(「置換ヘテロアルキル」)である。一部の特定の実施形態では、ヘテロアルキル基が非置換ヘテロC<sub>1</sub>～<sub>20</sub>アルキルである。一部の特定の実施形態では、ヘテロアルキル基が非置換ヘテロC<sub>1</sub>～<sub>10</sub>アルキルである。一部の特定の実施形態では、ヘテロアルキル基が置換ヘテロC<sub>1</sub>～<sub>20</sub>アルキルである。一部の特定の実施形態では、ヘテロアルキル基が非置換ヘテロC<sub>1</sub>～<sub>10</sub>アルキルである。

#### 【0024】

用語「アルケニル」は、2～10個の炭素原子と1つまたはそれより多くの炭素-炭素二重結合(例えば、1、2、3または4つの二重結合)を有する直鎖または分枝の炭化水素基である原子団を示す。一部の実施形態では、アルケニル基が2～9個の炭素原子を有する(「C<sub>2</sub>～<sub>9</sub>アルケニル」)。一部の実施形態では、アルケニル基が2～8個の炭素原子を有する(「C<sub>2</sub>～<sub>8</sub>アルケニル」)。一部の実施形態では、アルケニル基が2～7個の炭素原子を有する(「C<sub>2</sub>～<sub>7</sub>アルケニル」)。一部の実施形態では、アルケニル基が2～6個の炭素原子を有する(「C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルケニル」)。一部の実施形態では、アルケニル基が2～5個の炭素原子を有する(「C<sub>2</sub>～<sub>5</sub>アルケニル」)。一部の実施形態では、アルケニル基が2～4個の炭素原子を有する(「C<sub>2</sub>～<sub>4</sub>アルケニル」)。一部の実

施形態では、アルケニル基が2～3個の炭素原子を有する（「C<sub>2</sub>～<sub>3</sub>アルケニル」）。一部の施形態では、アルケニル基が2個の炭素原子を有する（「C<sub>2</sub>アルケニル」）。該1つまたはそれより多くの炭素－炭素二重結合は内部に存在していても（例えば、2－ブテニルの場合）末端に存在していても（例えば、1－ブテニルの場合）よい。C<sub>2</sub>～<sub>4</sub>アルケニル基の例としては、エテニル（C<sub>2</sub>）、1－プロペニル（C<sub>3</sub>）、2－プロペニル（C<sub>3</sub>）、1－ブテニル（C<sub>4</sub>）、2－ブテニル（C<sub>4</sub>）、ブタジエニル（C<sub>4</sub>）などが挙げられる。C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルケニル基の例としては、前述のC<sub>2</sub>～<sub>4</sub>アルケニル基ならびにペンテニル（C<sub>5</sub>）、ペンタジエニル（C<sub>5</sub>）、ヘキセニル（C<sub>6</sub>）などが挙げられる。アルケニルのさらなる例としては、ヘプテニル（C<sub>7</sub>）、オクテニル（C<sub>8</sub>）、オクタトリエニル（C<sub>8</sub>）などが挙げられる。特に指定のない限り、存在する場合の各アルケニル基は独立して、非置換型（「非置換アルケニル」）または1つもしくはそれより多くの置換基での置換型（「置換アルケニル」）である。一部の特定の施形態では、アルケニル基が非置換C<sub>2</sub>～<sub>10</sub>アルケニルである。一部の特定の施形態では、アルケニル基が置換C<sub>2</sub>～<sub>10</sub>アルケニルである。アルケニル基において、立体化学が明記されていないC=C二重結合（例えば、－CH=CHCH<sub>3</sub>または

【化8】



）は（E）－二重結合であっても（Z）－二重結合であってもよい。

【0025】

用語「ヘテロアルケニル」は、親鎖内に（すなわち、親鎖の隣接する炭素原子間に挿入された）および／または親鎖の1つもしくはそれより多くの末端位置に配置された、酸素、窒素またはイオウから選択される少なくとも1個のヘテロ原子（例えば、1、2、3または4個のヘテロ原子）をさらに含むアルケニル基を示す。一部の特定の施形態では、ヘテロアルケニル基は、親鎖内に2～<sub>10</sub>個の炭素原子、少なくとも1つの二重結合および1個またはそれより多くのヘテロ原子を有する基（「ヘテロC<sub>2</sub>～<sub>10</sub>アルケニル」）を示す。一部の施形態では、ヘテロアルケニル基が親鎖内に2～9個の炭素原子、少なくとも1つの二重結合および1個またはそれより多くのヘテロ原子を有する（「ヘテロC<sub>2</sub>～<sub>9</sub>アルケニル」）。一部の施形態では、ヘテロアルケニル基が親鎖内に2～8個の炭素原子、少なくとも1つの二重結合および1個またはそれより多くのヘテロ原子を有する（「ヘテロC<sub>2</sub>～<sub>8</sub>アルケニル」）。一部の施形態では、ヘテロアルケニル基が親鎖内に2～7個の炭素原子、少なくとも1つの二重結合および1個またはそれより多くのヘテロ原子を有する（「ヘテロC<sub>2</sub>～<sub>7</sub>アルケニル」）。一部の施形態では、ヘテロアルケニル基が親鎖内に2～6個の炭素原子、少なくとも1つの二重結合および1個またはそれより多くのヘテロ原子を有する（「ヘテロC<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルケニル」）。一部の施形態では、ヘテロアルケニル基が親鎖内に2～5個の炭素原子、少なくとも1つの二重結合および1個または2個のヘテロ原子を有する（「ヘテロC<sub>2</sub>～<sub>5</sub>アルケニル」）。一部の施形態では、ヘテロアルケニル基が親鎖内に2～4個の炭素原子、少なくとも1つの二重結合および1個または2個のヘテロ原子を有する（「ヘテロC<sub>2</sub>～<sub>4</sub>アルケニル」）。一部の施形態では、ヘテロアルケニル基が親鎖内に2～3個の炭素原子、少なくとも1つの二重結合および1個のヘテロ原子を有する（「ヘテロC<sub>2</sub>～<sub>3</sub>アルケニル」）。一部の施形態では、ヘテロアルケニル基が親鎖内に2～6個の炭素原子、少なくとも1つの二重結合および1個または2個のヘテロ原子を有する（「ヘテロC<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルケニル」）。特に指定のない限り、存在する場合の各ヘテロアルケニル基は独立して、非置換型（「非置換ヘテロアルケニル」）または1つもしくはそれより多くの置換基での置換型（「置換ヘテロアルケニル」）である。一部の特定の施形態では、ヘテロアルケニル基が非置換ヘテロC<sub>2</sub>～<sub>10</sub>アルケニルである。一部の特定の施形態では、ヘテロアルケニル基が置換ヘテロC<sub>2</sub>～<sub>10</sub>アルケニルである。

【0026】



用語「アルキニル」は、2～10個の炭素原子と1つまたはそれより多くの炭素－炭素三重結合（例えば、1、2、3または4つの三重結合）を有する直鎖または分枝の炭化水素基である原子団（「C<sub>2</sub>～<sub>10</sub>アルキニル」）を示す。一部の実施形態では、アルキニル基が2～9個の炭素原子を有する（「C<sub>2</sub>～<sub>9</sub>アルキニル」）。一部の実施形態では、アルキニル基が2～8個の炭素原子を有する（「C<sub>2</sub>～<sub>8</sub>アルキニル」）。一部の実施形態では、アルキニル基が2～7個の炭素原子を有する（「C<sub>2</sub>～<sub>7</sub>アルキニル」）。一部の実施形態では、アルキニル基が2～6個の炭素原子を有する（「C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルキニル」）。一部の実施形態では、アルキニル基が2～5個の炭素原子を有する（「C<sub>2</sub>～<sub>5</sub>アルキニル」）。一部の実施形態では、アルキニル基が2～4個の炭素原子を有する（「C<sub>2</sub>～<sub>4</sub>アルキニル」）。一部の実施形態では、アルキニル基が2～3個の炭素原子を有する（「C<sub>2</sub>～<sub>3</sub>アルキニル」）。一部の実施形態では、アルキニル基が2個の炭素原子を有する（「C<sub>2</sub>アルキニル」）。該1つまたはそれより多くの炭素－炭素三重結合は内部に存在していても（例えば、2－ブチニルの場合）末端に存在していても（例えば、1－ブチニルの場合）よい。C<sub>2</sub>～<sub>4</sub>アルキニル基の例としては、限定されないが、エチニル（C<sub>2</sub>）、1－プロピニル（C<sub>3</sub>）、2－プロピニル（C<sub>3</sub>）、1－ブチニル（C<sub>4</sub>）、2－ブチニル（C<sub>4</sub>）などが挙げられる。C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルケニル基の例としては、前述のC<sub>2</sub>～<sub>4</sub>アルキニル基ならびにペンチニル（C<sub>5</sub>）、ヘキシニル（C<sub>6</sub>）などが挙げられる。アルキニルのさらなる例としては、ヘプチニル（C<sub>7</sub>）、オクチニル（C<sub>8</sub>）などが挙げられる。特に指定のない限り、存在する場合の各アルキニル基は独立して、非置換型（「非置換アルキニル」）または1つもしくはそれより多くの置換基での置換型（「置換アルキニル」）である。一部の特定の実施形態では、アルキニル基が非置換C<sub>2</sub>～<sub>10</sub>アルキニルである。一部の特定の実施形態では、アルキニル基が置換C<sub>2</sub>～<sub>10</sub>アルキニルである。

10

20

#### 【0027】

用語「ヘテロアルキニル」は、親鎖内に（すなわち、親鎖の隣接する炭素原子間に挿入された）および／または親鎖の1つもしくはそれより多くの末端位置に配置された、酸素、窒素またはイオウから選択される少なくとも1個のヘテロ原子（例えば、1、2、3または4個のヘテロ原子）をさらに含むアルキニル基を示す。一部の特定の実施形態では、ヘテロアルキニル基は、親鎖内に2～10個の炭素原子、少なくとも1つの三重結合および1個またはそれより多くのヘテロ原子を有する基（「ヘテロC<sub>2</sub>～<sub>10</sub>アルキニル」）を示す。一部の実施形態では、ヘテロアルキニル基が親鎖内に2～9個の炭素原子、少なくとも1つの三重結合および1個またはそれより多くのヘテロ原子を有する（「ヘテロC<sub>2</sub>～<sub>9</sub>アルキニル」）。一部の実施形態では、ヘテロアルキニル基が親鎖内に2～8個の炭素原子、少なくとも1つの三重結合および1個またはそれより多くのヘテロ原子を有する（「ヘテロC<sub>2</sub>～<sub>8</sub>アルキニル」）。一部の実施形態では、ヘテロアルキニル基が親鎖内に2～7個の炭素原子、少なくとも1つの三重結合および1個またはそれより多くのヘテロ原子を有する（「ヘテロC<sub>2</sub>～<sub>7</sub>アルキニル」）。一部の実施形態では、ヘテロアルキニル基が親鎖内に2～6個の炭素原子、少なくとも1つの三重結合および1個またはそれより多くのヘテロ原子を有する（「ヘテロC<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルキニル」）。一部の実施形態では、ヘテロアルキニル基が親鎖内に2～5個の炭素原子、少なくとも1つの三重結合および1個または2個のヘテロ原子を有する（「ヘテロC<sub>2</sub>～<sub>5</sub>アルキニル」）。一部の実施形態では、ヘテロアルキニル基が親鎖内に2～4個の炭素原子、少なくとも1つの三重結合および1個または2個のヘテロ原子を有する（「ヘテロC<sub>2</sub>～<sub>4</sub>アルキニル」）。一部の実施形態では、ヘテロアルキニル基が親鎖内に2～3個の炭素原子、少なくとも1つの三重結合および1個のヘテロ原子を有する（「ヘテロC<sub>2</sub>～<sub>3</sub>アルキニル」）。一部の実施形態では、ヘテロアルキニル基が親鎖内に2～6個の炭素原子、少なくとも1つの三重結合および1個または2個のヘテロ原子を有する（「ヘテロC<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルキニル」）。特に指定のない限り、存在する場合の各ヘテロアルキニル基は独立して、非置換型（「非置換ヘテロアルキニル」）または1つもしくはそれより多くの置換基での置換型（「置換ヘテロアルキニル」）である。一部の特定の実施形態では、ヘテロアルキニル基が非置換ヘ

30

40

50

テロ C<sub>2</sub>～10 アルキニルである。一部の特定の実施形態では、ヘテロアルキニル基が置換ヘテロ C<sub>2</sub>～10 アルキニルである。

【0028】

用語「カルボシクリル」または「炭素環式」は、3～14個の環内炭素原子を有する非芳香族の環式炭化水素基（「C<sub>3</sub>～14カルボシクリル」）であって該非芳香族環系内のヘテロ原子はゼロ個のである原子団を示す。一部の実施形態では、カルボシクリル基が3～10個の環内炭素原子を有する（「C<sub>3</sub>～10カルボシクリル」）。一部の実施形態では、カルボシクリル基が3～8個の環内炭素原子を有する（「C<sub>3</sub>～8カルボシクリル」）。一部の実施形態では、カルボシクリル基が3～7個の環内炭素原子を有する（「C<sub>3</sub>～7カルボシクリル」）。一部の実施形態では、カルボシクリル基が3～6個の環内炭素原子を有する（「C<sub>3</sub>～6カルボシクリル」）。一部の実施形態では、カルボシクリル基が4～6個の環内炭素原子を有する（「C<sub>4</sub>～6カルボシクリル」）。一部の実施形態では、カルボシクリル基が5～6個の環内炭素原子を有する（「C<sub>5</sub>～6カルボシクリル」）。一部の実施形態では、カルボシクリル基が5～10個の環内炭素原子を有する（「C<sub>5</sub>～10カルボシクリル」）。例示的な C<sub>3</sub>～6カルボシクリル基としては、限定されないが、シクロプロピル（C<sub>3</sub>）、シクロプロペニル（C<sub>3</sub>）、シクロブチル（C<sub>4</sub>）、シクロブテニル（C<sub>4</sub>）、シクロペンチル（C<sub>5</sub>）、シクロペンテニル（C<sub>5</sub>）、シクロヘキシル（C<sub>6</sub>）、シクロヘキセニル（C<sub>6</sub>）、シクロヘキサジエニル（C<sub>6</sub>）などが挙げられる。例示的な C<sub>3</sub>～8カルボシクリル基としては、限定されないが、前述の C<sub>3</sub>～6カルボシクリル基ならびにシクロヘプチル（C<sub>7</sub>）、シクロヘブテニル（C<sub>7</sub>）、シクロヘプタジエニル（C<sub>7</sub>）、シクロヘプタトリエニル（C<sub>7</sub>）、シクロオクチル（C<sub>8</sub>）、シクロオクテニル（C<sub>8</sub>）、ビシクロ[2.2.1]ヘプタニル（C<sub>7</sub>）、ビシクロ[2.2.2]オクタニル（C<sub>8</sub>）などが挙げられる。例示的な C<sub>3</sub>～10カルボシクリル基としては、限定されないが、前述の C<sub>3</sub>～8カルボシクリル基ならびにシクロノニル（C<sub>9</sub>）、シクロノネニル（C<sub>9</sub>）、シクロデシル（C<sub>10</sub>）、シクロデセニル（C<sub>10</sub>）、オクタヒドロ-1H-インデニル（C<sub>9</sub>）、デカヒドロナフタレニル（C<sub>10</sub>）、スピロ[4.5]デカニル（C<sub>10</sub>）などが挙げられる。前述の例に示すように、一部の特定の実施形態において、カルボシクリル基は、単環式（「単環式カルボシクリル」）または多環式（例えば、縮合環系、橋かけ環系もしくはスピロ環系を含むもの、例えば二環式の系（「二環式カルボシクリル」）もしくは三環式の系（「三環式カルボシクリル」））のいずれかであり、飽和型であってもよく、1つまたはそれより多くの炭素-炭素二重結合または三重結合を含むものであってもよい。「カルボシクリル」にはまた、上記に規定したようなカルボシクリル環が1つまたはそれより多くのアリールまたはヘテロアリール基と縮合した環系も包含され、この場合、結合点はカルボシクリル環に存在し、かかる場合、炭素の番号は炭素環式の環系の炭素の番号に続けて指定される。特に指定のない限り、存在する場合の各カルボシクリル基は独立して、非置換型（「非置換カルボシクリル」）または1つもしくはそれより多くの置換基での置換型（「置換カルボシクリル」）である。一部の特定の実施形態では、カルボシクリル基が非置換 C<sub>3</sub>～14カルボシクリルである。一部の特定の実施形態では、カルボシクリル基が置換 C<sub>3</sub>～14カルボシクリルである。

【0029】

一部の実施形態では、「カルボシクリル」は、3～14個の環内炭素原子を有する単環式の飽和カルボシクリル基（「C<sub>3</sub>～14シクロアルキル」）である。一部の実施形態では、シクロアルキル基が3～10個の環内炭素原子を有する（「C<sub>3</sub>～10シクロアルキル」）。一部の実施形態では、シクロアルキル基が3～8個の環内炭素原子を有する（「C<sub>3</sub>～8シクロアルキル」）。一部の実施形態では、シクロアルキル基が3～6個の環内炭素原子を有する（「C<sub>3</sub>～6シクロアルキル」）。一部の実施形態では、シクロアルキル基が4～6個の環内炭素原子を有する（「C<sub>4</sub>～6シクロアルキル」）。一部の実施形態では、シクロアルキル基が5～6個の環内炭素原子を有する（「C<sub>5</sub>～6シクロアルキル」）。一部の実施形態では、シクロアルキル基が5～10個の環内炭素原子を有する（

「C<sub>5</sub>～10シクロアルキル」)。C<sub>5</sub>～6シクロアルキル基の例としては、シクロペンチル(C<sub>5</sub>)およびシクロヘキシル(C<sub>6</sub>)が挙げられる。C<sub>3</sub>～6シクロアルキル基の例としては、前述のC<sub>5</sub>～6シクロアルキル基ならびにシクロプロピル(C<sub>3</sub>)およびシクロブチル(C<sub>4</sub>)が挙げられる。C<sub>3</sub>～8シクロアルキル基の例としては、前述のC<sub>3</sub>～6シクロアルキル基ならびにシクロヘプチル(C<sub>7</sub>)およびシクロオクチル(C<sub>8</sub>)が挙げられる。特に指定のない限り、存在する場合の各シクロアルキル基は独立して、非置換型(「非置換シクロアルキル」)または1つもしくはそれより多くの置換基での置換型(「置換シクロアルキル」)である。一部の特定の実施形態では、シクロアルキル基が非置換C<sub>3</sub>～14シクロアルキルである。一部の特定の実施形態では、シクロアルキル基が置換C<sub>3</sub>～14シクロアルキルである。

10

#### 【0030】

用語「ヘテロシクリル」または「複素環式」は、環内炭素原子と1～4個の環内ヘテロ原子を有する3～14員の非芳香族環系であって、各ヘテロ原子が窒素、酸素およびイオウから独立して選択される原子団(「3～14員ヘテロシクリル」)を示す。1個またはそれより多くの窒素原子を含むヘテロシクリル基において、結合点は、結合価が許容される場合、炭素原子であっても窒素原子であってもよい。ヘテロシクリル基は単環式(「単環式ヘテロシクリル」)または多環式(例えば、縮合環系、橋かけ環系もしくはスピロ環系、例えば二環式の系(「二環式ヘテロシクリル」)もしくは三環式の系(「三環式ヘテロシクリル」))のいずれかであり得、飽和型であってもよく、1つまたはそれより多くの炭素-炭素二重結合または三重結合を含むものであってもよい。多環式のヘテロシクリル環系は、一方または両方の環に1個またはそれより多くのヘテロ原子を含むものであり得る。「ヘテロシクリル」にはまた、上記に規定したようなヘテロシクリル環が1つもしくはそれより多くのカルボシクリル基と縮合した環系(この場合、結合点はカルボシクリルもしくはヘテロシクリル環のいずれかに存在する)、または上記に規定したようなヘテロシクリル環が1つもしくはそれより多くのアリールもしくはヘテロアリール基と縮合した環系(この場合、結合点はヘテロシクリル環に存在し、かかる場合、環構成員の番号はヘテロシクリル環系の環構成員の番号に続けて指定される)も包含される。特に指定のない限り、存在する場合の各ヘテロシクリルは独立して、非置換型(「非置換ヘテロシクリル」)または1つもしくはそれより多くの置換基での置換型(「置換ヘテロシクリル」)である。一部の特定の実施形態では、ヘテロシクリル基が非置換3～14員ヘテロシクリルである。一部の特定の実施形態では、ヘテロシクリル基が置換3～14員ヘテロシクリルである。

20

30

#### 【0031】

一部の実施形態では、ヘテロシクリル基が、環内炭素原子および1～4個の環内ヘテロ原子を有し、各ヘテロ原子が窒素、酸素およびイオウから独立して選択される5～10員非芳香族環系(「5～10員ヘテロシクリル」)である。一部の実施形態では、ヘテロシクリル基が、環内炭素原子および1～4個の環内ヘテロ原子を有し、各ヘテロ原子が窒素、酸素およびイオウから独立して選択される5～8員非芳香族環系(「5～8員ヘテロシクリル」)である。一部の実施形態では、ヘテロシクリル基が、環内炭素原子および1～4個の環内ヘテロ原子を有し、各ヘテロ原子が窒素、酸素およびイオウから独立して選択される5～6員非芳香族環系(「5～6員ヘテロシクリル」)である。一部の実施形態では、5～6員ヘテロシクリルが、窒素、酸素およびイオウから選択される1～3個の環内ヘテロ原子を有する。一部の実施形態では、5～6員ヘテロシクリルが、窒素、酸素およびイオウから選択される1～2個の環内ヘテロ原子を有する。一部の実施形態では、5～6員ヘテロシクリルが、窒素、酸素およびイオウから選択される1個の環内ヘテロ原子を有する。

40

#### 【0032】

1個のヘテロ原子を含む例示的な3員ヘテロシクリル基としては、限定されないが、アジリジン(aziridine)、オキシラニルおよびチイラニルが挙げられる。1個のヘテロ原子を含む例示的な4員ヘテロシクリル基としては、限定されないが、アゼチジ

50

ニル、オキセタニルおよびチエタニルが挙げられる。1個のヘテロ原子を含む例示的な5員ヘテロシクリル基としては、限定されないが、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチオフエニル、ジヒドロチオフエニル、ピロリジニル、ジヒドロピロリルおよびピロリル-2, 5-ジオンが挙げられる。2個のヘテロ原子を含む例示的な5員ヘテロシクリル基としては、限定されないが、ジオキサニル、オキサチオラニルおよびジチオラニルが挙げられる。3個のヘテロ原子を含む例示的な5員ヘテロシクリル基としては、限定されないが、トリアゾリニル、オキサジアゾリニルおよびチアジアゾリニルが挙げられる。1個のヘテロ原子を含む例示的な6員ヘテロシクリル基としては、限定されないが、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピリジニルおよびチアニルが挙げられる。2個のヘテロ原子を含む例示的な6員ヘテロシクリル基としては、限定されないが、ピペラジニル、モルホリニル、ジチアニルおよびジオキサニルが挙げられる。3個のヘテロ原子を含む例示的な6員ヘテロシクリル基としては、限定されないがトリアジニルが挙げられる。1個のヘテロ原子を含む例示的な7員ヘテロシクリル基としては、限定されないが、アゼパニル、オキセパニルおよびチエパニルが挙げられる。1個のヘテロ原子を含む例示的な8員ヘテロシクリル基としては、限定されないが、アゾカニル、オキセカニルおよびチオカニルが挙げられる。例示的な二環式ヘテロシクリル基としては、限定されないが、インドリニル、イソインドリニル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチエニル、テトラヒドロベンゾチエニル、テトラヒドロベンゾフラニル、テトラヒドロインドリル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、デカヒドロキノリニル、デカヒドロイソキノリニル、オクタヒドロクロメニル、オクタヒドロイソクロメニル、デカヒドロナフチリジニル、デカヒドロ-1, 8-ナフチリジニル、オクタヒドロピロロ[3, 2-b]ピロール、インドリニル、フタルイミジル、ナフタルイミジル、クロマニル、クロメニル、1H-ベンゾ[e][1, 4]ジアゼピニル、1, 4, 5, 7-テトラヒドロピラノ[3, 4-b]ピロリル、5, 6-ジヒドロ-4H-フロ[3, 2-b]ピロリル、6, 7-ジヒドロ-5H-フロ[3, 2-b]ピラニル、5, 7-ジヒドロ-4H-チエノ[2, 3-c]ピラニル、2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジニル、2, 3-ジヒドロフロ[2, 3-b]ピリジニル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジニル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロフロ[3, 2-c]ピリジニル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-b]ピリジニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジニルなどが挙げられる。

10

20

30

#### 【0033】

用語「アリール」は、単環式または多環式（例えば、二環式もしくは三環式）の $4n+2$ 芳香族環系（例えば、一連の環に共有された6、10または14個の $\pi$ 電子を有する）であって該芳香族環系が6~14個の環内炭素原子とゼロ個のヘテロ原子を備えている原子団（「 $C_{6\sim14}$ アリール」）を示す。一部の実施形態では、アリール基が6個の環内炭素原子を有する（「 $C_6$ アリール」；例えば、フェニル）。一部の実施形態では、アリール基が10個の環内炭素原子を有する（「 $C_{10}$ アリール」；例えば、ナフチル、例えば1-ナフチルおよび2-ナフチル）。一部の実施形態では、アリール基が14個の環内炭素原子を有する（「 $C_{14}$ アリール」；例えば、アントラシル）。「アリール」にはまた、上記に規定したようなアリール環が1つまたはそれより多くのカルボシクリルまたはヘテロシクリル基と縮合した環系も包含され、この場合、該原子団または結合点はアリール環に存在し、かかる場合、炭素の番号原子はアリール環系の炭素の番号原子に続けて指定される。特に指定のない限り、存在する場合の各アリール基は独立して、非置換型（「非置換アリール」）または1つもしくはそれより多くの置換基での置換型（「置換アリール」）である。一部の特定の実施形態では、アリール基が非置換 $C_{6\sim14}$ アリールである。一部の特定の実施形態では、アリール基が置換 $C_{6\sim14}$ アリールである。

40

#### 【0034】

「アリールアルキル」は、「アルキル」のサブセットであり、アリール基で置換されたアルキル基を示し、この場合、結合点はアルキル部分に存在する。

#### 【0035】

50

用語「ヘテロアリール」は、5～14員単環式または多環式（例えば、二環式、三環式） $4n+2$ 芳香族環系（例えば、一連の環に共有された6、10または14個の $\pi$ 電子を有する）であって該芳香族環系が環内炭素原子と1～4個の環内ヘテロ原子を備えており、各ヘテロ原子が窒素、酸素およびイオウから独立して選択される原子団（「5～14員ヘテロアリール」）を示す。1個またはそれより多くの窒素原子を含むヘテロアリール基において、結合点は、結合価が許容される場合、炭素原子であっても窒素原子であってもよい。ヘテロアリール多環式環系は、一方または両方の環に1個またはそれより多くのヘテロ原子を含むものであり得る。「ヘテロアリール」には、上記に規定したようなヘテロアリール環が1つまたはそれより多くのカルボシクリルまたはヘテロシクリル基と縮合した環系が包含され、この場合、結合点はヘテロアリール環に存在し、かかる場合、環構成員の番号はヘテロアリール環系の環構成員の番号に続けて指定される。「ヘテロアリール」にはまた、上記に規定したようなヘテロアリール環が1つまたはそれより多くのアリール基と縮合した環系も包含され、この場合、結合点はアリールまたはヘテロアリール環のいずれかに存在し、かかる場合、環構成員の番号は多環式縮合（アリール／ヘテロアリール）環系の環構成員の番号で指定される。1つの環はヘテロ原子を含んでいない多環式ヘテロアリール基（例えば、インドリル、キノリニル、カルバゾリルなど）では、結合点はどちらの環に存在していてもよい、すなわち、ヘテロ原子を有する環に存在するか（例えば、2-インドリル）またはヘテロ原子を含んでいない環に存在するか（例えば、5-インドリル）のいずれであってもよい。

10

## 【0036】

一部の実施形態では、ヘテロアリール基が、5～10員芳香族環系であって該芳香族環系が環内炭素原子と1～4個の環内ヘテロ原子を備えており、各ヘテロ原子が窒素、酸素およびイオウから独立して選択されるもの（「5～10員ヘテロアリール」）である。一部の実施形態では、ヘテロアリール基が、5～8員芳香族環系であって該芳香族環系が環内炭素原子と1～4個の環内ヘテロ原子を備えており、各ヘテロ原子が窒素、酸素およびイオウから独立して選択されるもの（「5～8員ヘテロアリール」）である。一部の実施形態では、ヘテロアリール基が、5～6員芳香族環系であって該芳香族環系が環内炭素原子と1～4個の環内ヘテロ原子を備えており、各ヘテロ原子が窒素、酸素およびイオウから独立して選択されるもの（「5～6員ヘテロアリール」）である。一部の実施形態では、5～6員ヘテロアリールが、窒素、酸素およびイオウから選択される1～3個の環内ヘテロ原子を有する。一部の実施形態では、5～6員ヘテロアリールが、窒素、酸素およびイオウから選択される1～2個の環内ヘテロ原子を有する。一部の実施形態では、5～6員ヘテロアリールが、窒素、酸素およびイオウから選択される1個の環内ヘテロ原子を有する。特に指定のない限り、存在する場合の各ヘテロアリール基は独立して、非置換型（「非置換ヘテロアリール」）または1つもしくはそれより多くの置換基での置換型（「置換ヘテロアリール」）である。一部の特定の実施形態では、ヘテロアリール基が非置換5～14員ヘテロアリールである。一部の特定の実施形態では、ヘテロアリール基が置換5～14員ヘテロアリールである。

20

30

## 【0037】

1個のヘテロ原子を含む例示的な5員ヘテロアリール基としては、限定されないが、ピロリル、フラニルおよびチオフェニルが挙げられる。2個のヘテロ原子を含む例示的な5員ヘテロアリール基としては、限定されないが、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリルおよびイソチアゾリルが挙げられる。3個のヘテロ原子を含む例示的な5員ヘテロアリール基としては、限定されないが、トリアゾリル、オキサジアゾリルおよびチアジアゾリルが挙げられる。4個のヘテロ原子を含む例示的な5員ヘテロアリール基としては、限定されないが、テトラゾリルが挙げられる。1個のヘテロ原子を含む例示的な6員ヘテロアリール基としては、限定されないが、ピリジニルが挙げられる。2個のヘテロ原子を含む例示的な6員ヘテロアリール基としては、限定されないが、ピリダジニル、ピリミジニルおよびピラジニルが挙げられる。3個または4個のヘテロ原子を含む例示的な6員ヘテロアリール基としては、限定されないが、それぞれトリアジニ

40

50

ルおよびテトラジニルが挙げられる。1個のヘテロ原子を含む例示的な7員ヘテロアリール基としては、限定されないが、アゼピニル、オキセピニルおよびチエピニルが挙げられる。例示的な5, 6-二環式ヘテロアリール基としては、限定されないが、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチオフェニル、イソベンゾチオフェニル、ベンゾフラニル、ベンゾイソフラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、インドリジニルおよびプリニルが挙げられる。例示的な6, 6-二環式ヘテロアリール基としては、限定されないが、ナフチリジニル、プテリジニル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、キノキサリニル、フタラジニルおよびキナゾリニルが挙げられる。例示的な三環式ヘテロアリール基としては、限定されないが、フェナントリジニル、ジベンゾフラニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニルおよびフェナジニルが挙げられる。

10

## 【0038】

「ヘテロアリールアルキル」は、「アルキル」のサブセットであり、ヘテロアリール基で置換されたアルキル基を示し、この場合、結合点はアルキル部分に存在する。

## 【0039】

用語「不飽和結合」は二重結合または三重結合を示す。

## 【0040】

用語「不飽和」または「部分不飽和」は、少なくとも1つの二重結合または三重結合を含む部分を示す。

20

## 【0041】

用語「飽和」は、二重結合または三重結合を含んでいない部分、すなわち、単結合のみを含む部分を示す。

## 【0042】

基に接尾辞「-エン」がついていることは、その基が二価の部分であることを示し、例えば、アルキレンは二価のアルキル部分であり、アルケニレンは二価のアルケニル部分であり、アルキニレンは二価のアルキニル部分であり、ヘテロアルキレンは二価のヘテロアルキル部分であり、ヘテロアルケニレンは二価のヘテロアルケニル部分であり、ヘテロアルキニレンは二価のヘテロアルキニル部分であり、カルボシクリレンは二価のカルボシクリル部分であり、ヘテロシクリレンは二価のヘテロシクリル部分であり、アリーレンは二価のアリール部分であり、ヘテロアリーレンは二価のヘテロアリール部分である。

30

## 【0043】

基は、そうでないことを明示していない限り、任意で置換されている。用語「任意で置換されている」とは、置換または非置換であることを示す。一部の特定の実施形態では、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリール基が任意で置換されている。「任意で置換されている」とは、置換型であっても非置換型であってもよい基（例えば、「置換」もしくは「非置換」のアルキル、「置換」もしくは「非置換」のアルケニル、「置換」もしくは「非置換」のアルキニル、「置換」もしくは「非置換」のヘテロアルキル、「置換」もしくは「非置換」のヘテロアルケニル、「置換」もしくは「非置換」のヘテロアルキニル、「置換」もしくは「非置換」のカルボシクリル、「置換」もしくは「非置換」のヘテロシクリル、「置換」もしくは「非置換」のアリールまたは「置換」もしくは「非置換」のヘテロアリール基）を示す。一般に、用語「置換（型）」は、基に存在している少なくとも1個の水素が、許容可能な置換基、例えば、置換されると安定な化合物、例えば転位、環化、脱離または他の反応などによる自発的に変換を行なわない化合物をもたらす置換基で置き換えられていることを意味する。特に記載のない限り、「置換」型の基は、その基の1つまたはそれより多くの置換可能な位置に置換基を有し、任意の所与の構造において1つより多くの位置が置換されている場合、各位置における置換基は同じか、または異なっているかのいずれかである。用語「置換（型）」は、許容可能なあらゆる有機化合物置換基での置換が包含されることを想定しており、安定な化合物の

40

50

形成をもたらす本明細書に記載の任意の置換基が包含される。本開示では、安定な化合物を得るための任意のあらゆるかかる組合せを想定している。本開示の解釈上、ヘテロ原子、例えば窒素は、水素置換基および／または該ヘテロ原子の原子価が満たされ、安定な部分の形成をもたらす本明細書に記載のような任意の適当な置換基を有し得る。本開示は、本明細書に記載の例示的な置換基によってなんら限定されることを意図するものでない。

【0044】

置換されている場合、例示的な炭素原子上の置換基としては、限定されないが、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{aa}$ 、 $-ON(R^{bb})_2$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-N(R^{bb})_3^+X^-$ 、 $-N(OR^{cc})R^{bb}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^{aa}$ 、 $-SSR^{cc}$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CHO$ 、 $-C(OR^{cc})_3$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-OC(=O)R^{aa}$ 、 $-OCO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-OC(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-NR^{bb}C(=O)R^{aa}$ 、 $-NR^{bb}CO_2R^{aa}$ 、 $-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-OC(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-OC(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)NR^{bb}SO_2R^{aa}$ 、 $-NR^{bb}SO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2N(R^{bb})_2$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2OR^{aa}$ 、 $-OSO_2R^{aa}$ 、 $-S(=O)R^{aa}$ 、 $-OS(=O)R^{aa}$ 、 $-Si(R^{aa})_3$ 、 $-OSi(R^{aa})_3$ 、 $-C(=S)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、 $-C(=S)SR^{aa}$ 、 $-SC(=S)SR^{aa}$ 、 $-SC(=O)SR^{aa}$ 、 $-OC(=O)SR^{aa}$ 、 $-SC(=O)OR^{aa}$ 、 $-SC(=O)R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-OP(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-OP(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-P(=O)(N(R^{bb})_2)_2$ 、 $-OP(=O)(N(R^{bb})_2)_2$ 、 $-NR^{bb}P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-NR^{bb}P(=O)(N(R^{bb})_2)_2$ 、 $-P(R^{cc})_2$ 、 $-P(OR^{cc})_2$ 、 $-P(R^{cc})_3^+X^-$ 、 $-P(OR^{cc})_3^+X^-$ 、 $-P(R^{cc})_4$ 、 $-P(OR^{cc})_4$ 、 $-OP(R^{cc})_2$ 、 $-OP(R^{cc})_3^+X^-$ 、 $-OP(OR^{cc})_2$ 、 $-OP(OR^{cc})_3^+X^-$ 、 $-OP(R^{cc})_4$ 、 $-OP(OR^{cc})_4$ 、 $-B(R^{aa})_2$ 、 $-B(OR^{cc})_2$ 、 $-BR^{aa}(OR^{cc})$ 、 $C_1\sim 10$ アルキル、 $C_1\sim 10$ パーハロアルキル、 $C_2\sim 10$ アルケニル、 $C_2\sim 10$ アルキニル、ヘテロ $C_1\sim 10$ アルキル、ヘテロ $C_2\sim 10$ アルケニル、ヘテロ $C_2\sim 10$ アルキニル、 $C_3\sim 10$ カルボシクリル、 $3\sim 14$ 員ヘテロシクリル、 $C_6\sim 14$ アリーールおよび $5\sim 14$ 員ヘテロアリーールが挙げられ、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリーールおよびヘテロアリーールは独立して、0、1、2、3、4または5個の $R^{dd}$ 基で置換されており； $X^-$ は対イオンであるか；

あるいは炭素原子上のジェミナルな2個の水素が基 $=O$ 、 $=S$ 、 $=NN(R^{bb})_2$ 、 $=NNR^{bb}C(=O)R^{aa}$ 、 $=NNR^{bb}C(=O)OR^{aa}$ 、 $=NNR^{bb}S(=O)_2R^{aa}$ 、 $=NR^{bb}$ または $=NOR^{cc}$ で置き換えられており；

存在する場合の各 $R^{aa}$ は、独立して、 $C_1\sim 10$ アルキル、 $C_1\sim 10$ パーハロアルキル、 $C_2\sim 10$ アルケニル、 $C_2\sim 10$ アルキニル、ヘテロ $C_1\sim 10$ アルキル、ヘテロ $C_2\sim 10$ アルケニル、ヘテロ $C_2\sim 10$ アルキニル、 $C_3\sim 10$ カルボシクリル、 $3\sim 14$ 員ヘテロシクリル、 $C_6\sim 14$ アリーールおよび $5\sim 14$ 員ヘテロアリーールから選択されるか、あるいは2つの $R^{aa}$ 基が一体的に結合して $3\sim 14$ 員ヘテロシクリルまたは $5\sim 14$ 員ヘテロアリーール環を形成しており、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリーールおよびヘテロアリーールは独立して、0、1、2、3、4または5個の $R^{dd}$ 基で置換されており；

存在する場合の各 $R^{bb}$ は、独立して、水素、 $-OH$ 、 $-OR^{aa}$ 、 $-N(R^{cc})_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{cc})_2$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2N($

$R^{c c})_2$ 、 $-SO_2R^{c c}$ 、 $-SO_2OR^{c c}$ 、 $-SOR^{a a}$ 、 $-C(=S)N(R^{c c})_2$ 、 $-C(=O)SR^{c c}$ 、 $-C(=S)SR^{c c}$ 、 $-P(=O)(R^{a a})_2$ 、 $-P(=O)(OR^{c c})_2$ 、 $-P(=O)(N(R^{c c})_2)_2$ 、 $C_1\sim 10$ アルキル、 $C_1\sim 10$ パーハロアルキル、 $C_2\sim 10$ アルケニル、 $C_2\sim 10$ アルキニル、ヘテロ $C_1\sim 10$ アルキル、ヘテロ $C_2\sim 10$ アルケニル、ヘテロ $C_2\sim 10$ アルキニル、 $C_3\sim 10$ カルボシクリル、 $3\sim 14$ 員ヘテロシクリル、 $C_6\sim 14$ アリアルおよび $5\sim 14$ 員ヘテロアリアルから選択されるか、あるいは2つの $R^{b b}$ 基が一体的に結合して $3\sim 14$ 員ヘテロシクリルまたは $5\sim 14$ 員ヘテロアリアル環を形成しており、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリアルおよびヘテロアリアルは独立して、0、1、2、3、4または5個の $R^{d d}$ 基で置換されており； $X^-$ は対イオンであり；

10

存在する場合の各 $R^{c c}$ は、独立して、水素、 $C_1\sim 10$ アルキル、 $C_1\sim 10$ パーハロアルキル、 $C_2\sim 10$ アルケニル、 $C_2\sim 10$ アルキニル、ヘテロ $C_1\sim 10$ アルキル、ヘテロ $C_2\sim 10$ アルケニル、ヘテロ $C_2\sim 10$ アルキニル、 $C_3\sim 10$ カルボシクリル、 $3\sim 14$ 員ヘテロシクリル、 $C_6\sim 14$ アリアルおよび $5\sim 14$ 員ヘテロアリアルから選択されるか、あるいは2つの $R^{c c}$ 基が一体的に結合して $3\sim 14$ 員ヘテロシクリルまたは $5\sim 14$ 員ヘテロアリアル環を形成しており、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリアルおよびヘテロアリアルは独立して、0、1、2、3、4または5個の $R^{d d}$ 基で置換されており；

20

存在する場合の各 $R^{d d}$ は、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{e e}$ 、 $-ON(R^{f f})_2$ 、 $-N(R^{f f})_2$ 、 $-N(R^{f f})_3^+X^-$ 、 $-N(OR^{e e})R^{f f}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^{e e}$ 、 $-SSR^{e e}$ 、 $-C(=O)R^{e e}$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^{e e}$ 、 $-OC(=O)R^{e e}$ 、 $-OCO_2R^{e e}$ 、 $-C(=O)N(R^{f f})_2$ 、 $-OC(=O)N(R^{f f})_2$ 、 $-NR^{f f}C(=O)R^{e e}$ 、 $-NR^{f f}CO_2R^{e e}$ 、 $-NR^{f f}C(=O)N(R^{f f})_2$ 、 $-C(=NR^{f f})OR^{e e}$ 、 $-OC(=NR^{f f})R^{e e}$ 、 $-OC(=NR^{f f})OR^{e e}$ 、 $-C(=NR^{f f})N(R^{f f})_2$ 、 $-OC(=NR^{f f})N(R^{f f})_2$ 、 $-NR^{f f}C(=NR^{f f})N(R^{f f})_2$ 、 $-NR^{f f}SO_2R^{e e}$ 、 $-SO_2N(R^{f f})_2$ 、 $-SO_2R^{e e}$ 、 $-SO_2OR^{e e}$ 、 $-OSO_2R^{e e}$ 、 $-S(=O)R^{e e}$ 、 $-Si(R^{e e})_3$ 、 $-OSi(R^{e e})_3$ 、 $-C(=S)N(R^{f f})_2$ 、 $-C(=O)SR^{e e}$ 、 $-C(=S)SR^{e e}$ 、 $-SC(=S)SR^{e e}$ 、 $-P(=O)(OR^{e e})_2$ 、 $-P(=O)(R^{e e})_2$ 、 $-OP(=O)(R^{e e})_2$ 、 $-OP(=O)(OR^{e e})_2$ 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ パーハロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、ヘテロ $C_1\sim 6$ アルキル、ヘテロ $C_2\sim 6$ アルケニル、ヘテロ $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_3\sim 10$ カルボシクリル、 $3\sim 10$ 員ヘテロシクリル、 $C_6\sim 10$ アリアル、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリアルから選択され、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリアルおよびヘテロアリアルは独立して、0、1、2、3、4または5個の $R^{g g}$ 基で置換されているか、あるいはジェミナルな2つの $R^{d d}$ 置換基が一体的に結合して $=O$ または $=S$ を形成していてもよく； $X^-$ は対イオンであり；

30

40

存在する場合の各 $R^{e e}$ が、独立して、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ パーハロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、ヘテロ $C_1\sim 6$ アルキル、ヘテロ $C_2\sim 6$ アルケニル、ヘテロ $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_3\sim 10$ カルボシクリル、 $C_6\sim 10$ アリアル、 $3\sim 10$ 員ヘテロシクリルおよび $3\sim 10$ 員ヘテロアリアルから選択され、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリアルおよびヘテロアリアルは独立して、0、1、2、3、4または5個の $R^{g g}$ 基で置換されており；

存在する場合の各 $R^{f f}$ は、独立して、水素、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ パーハロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、ヘテロ $C_1\sim 6$ アルキル、ヘテロ $C_2\sim$

50



6 アルケニル、ヘテロ C<sub>2</sub>~6 アルキニル、C<sub>3</sub>~10 カルボシクリル、3~10 員ヘテロシクリル、C<sub>6</sub>~10 アリールおよび 5~10 員ヘテロアリールから選択されるか、あるいは 2 つの R<sup>f f</sup> 基が一体的に結合して 3~10 員ヘテロシクリルまたは 5~10 員ヘテロアリール環を形成しており、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールは独立して、0、1、2、3、4 または 5 個の R<sup>g g</sup> 基で置換されており；

存在する場合の各 R<sup>g g</sup> は、独立して、ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、-N<sub>3</sub>、-SO<sub>2</sub>H、-SO<sub>3</sub>H、-OH、-OC<sub>1</sub>~6 アルキル、-ON (C<sub>1</sub>~6 アルキル)<sub>2</sub>、-N (C<sub>1</sub>~6 アルキル)<sub>2</sub>、-N (C<sub>1</sub>~6 アルキル)<sub>3</sub><sup>+</sup>X<sup>-</sup>、-NH (C<sub>1</sub>~6 アルキル)<sub>2</sub><sup>+</sup>X<sup>-</sup>、-NH<sub>2</sub> (C<sub>1</sub>~6 アルキル)<sup>+</sup>X<sup>-</sup>、-NH<sub>3</sub><sup>+</sup>X<sup>-</sup>、-N (OC<sub>1</sub>~6 アルキル) (C<sub>1</sub>~6 アルキル)、-N (OH) (C<sub>1</sub>~6 アルキル)、-NH (OH)、-SH、-SC<sub>1</sub>~6 アルキル、-SS (C<sub>1</sub>~6 アルキル)、-C (=O) (C<sub>1</sub>~6 アルキル)、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub> (C<sub>1</sub>~6 アルキル)、-OC (=O) (C<sub>1</sub>~6 アルキル)、-OCO<sub>2</sub> (C<sub>1</sub>~6 アルキル)、-C (=O) NH<sub>2</sub>、-C (=O) N (C<sub>1</sub>~6 アルキル)<sub>2</sub>、-OC (=O) NH (C<sub>1</sub>~6 アルキル)、-NHC (=O) (C<sub>1</sub>~6 アルキル)、-N (C<sub>1</sub>~6 アルキル) C (=O) (C<sub>1</sub>~6 アルキル)、-NHCO<sub>2</sub> (C<sub>1</sub>~6 アルキル)、-NHC (=O) N (C<sub>1</sub>~6 アルキル)<sub>2</sub>、-NHC (=O) NH (C<sub>1</sub>~6 アルキル)、-NHC (=O) NH<sub>2</sub>、-C (=NH) O (C<sub>1</sub>~6 アルキル)、-OC (=NH) (C<sub>1</sub>~6 アルキル)、-OC (=NH) OC<sub>1</sub>~6 アルキル、-C (=NH) N (C<sub>1</sub>~6 アルキル)<sub>2</sub>、-C (=NH) NH (C<sub>1</sub>~6 アルキル)、-C (=NH) NH<sub>2</sub>、-OC (=NH) N (C<sub>1</sub>~6 アルキル)<sub>2</sub>、-OC (=NH) NH (C<sub>1</sub>~6 アルキル)、-OC (=NH) NH<sub>2</sub>、-NHC (=NH) N (C<sub>1</sub>~6 アルキル)<sub>2</sub>、-NHC (=NH) NH<sub>2</sub>、-NH SO<sub>2</sub> (C<sub>1</sub>~6 アルキル)、-SO<sub>2</sub> N (C<sub>1</sub>~6 アルキル)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub> NH (C<sub>1</sub>~6 アルキル)、-SO<sub>2</sub> NH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub> (C<sub>1</sub>~6 アルキル)、-SO<sub>2</sub> O (C<sub>1</sub>~6 アルキル)、-OSO<sub>2</sub> (C<sub>1</sub>~6 アルキル)、-SO (C<sub>1</sub>~6 アルキル)、-Si (C<sub>1</sub>~6 アルキル)<sub>3</sub>、-OSi (C<sub>1</sub>~6 アルキル)<sub>3</sub>-C (=S) N (C<sub>1</sub>~6 アルキル)<sub>2</sub>、C (=S) NH (C<sub>1</sub>~6 アルキル)、C (=S) NH<sub>2</sub>、-C (=O) S (C<sub>1</sub>~6 アルキル)、-C (=S) SC<sub>1</sub>~6 アルキル、-SC (=S) SC<sub>1</sub>~6 アルキル、-P (=O) (OC<sub>1</sub>~6 アルキル)<sub>2</sub>、-P (=O) (C<sub>1</sub>~6 アルキル)<sub>2</sub>、-OP (=O) (C<sub>1</sub>~6 アルキル)<sub>2</sub>、-OP (=O) (OC<sub>1</sub>~6 アルキル)<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>~6 アルキル、C<sub>1</sub>~6 パーハロアルキル、C<sub>2</sub>~6 アルケニル、C<sub>2</sub>~6 アルキニル、ヘテロ C<sub>1</sub>~6 アルキル、ヘテロ C<sub>2</sub>~6 アルケニル、ヘテロ C<sub>2</sub>~6 アルキニル、C<sub>3</sub>~10 カルボシクリル、C<sub>6</sub>~10 アリール、3~10 員ヘテロシクリル、5~10 員ヘテロアリールであるか；あるいはジェミナルな 2 つの R<sup>g g</sup> 置換基が一体的に結合して=O または=S を形成していてもよく；X<sup>-</sup> は対イオンである。

#### 【0045】

用語「ハロ」または「ハロゲン」はフッ素（フルオロ、-F）、塩素（クロロ、-Cl）、臭素（ブロモ、-Br）またはヨウ素（ヨード、-I）を示す。

#### 【0046】

用語「ヒドロキシル」または「ヒドロキシ」は基-OHを示す。さらに言うと、用語「置換ヒドロキシル」または「置換ヒドロキシ」は、親分子に直接結合している酸素原子が水素以外の基で置換されているヒドロキシル基を示し、-OR<sup>a a</sup>、-ON (R<sup>b b</sup>)<sub>2</sub>、-OC (=O) SR<sup>a a</sup>、-OC (=O) R<sup>a a</sup>、-OCO<sub>2</sub> R<sup>a a</sup>、-OC (=O) N (R<sup>b b</sup>)<sub>2</sub>、-OC (=NR<sup>b b</sup>) R<sup>a a</sup>、-OC (=NR<sup>b b</sup>) OR<sup>a a</sup>、-OC (=NR<sup>b b</sup>) N (R<sup>b b</sup>)<sub>2</sub>、-OS (=O) R<sup>a a</sup>、-OSO<sub>2</sub> R<sup>a a</sup>、-OSi (R<sup>a a</sup>)<sub>3</sub>、-OP (R<sup>c c</sup>)<sub>2</sub>、-OP (R<sup>c c</sup>)<sub>3</sub><sup>+</sup>X<sup>-</sup>、-OP (OR<sup>c c</sup>)<sub>2</sub>、-OP (OR<sup>c c</sup>)<sub>3</sub><sup>+</sup>X<sup>-</sup>、-OP (=O) (R<sup>a a</sup>)<sub>2</sub>、-OP (=O) (OR<sup>c c</sup>)<sub>2</sub> および -OP (=O) (N (R<sup>b b</sup>)<sub>2</sub>)<sub>2</sub> から選択される基が包含され、ここで、X<sup>-</sup>、R

$a$ 、 $R^{b b}$  および  $R^{c c}$  は本明細書において規定したとおりである。

#### 【0047】

用語「アミノ」は基  $-NH_2$  を示す。さらに言うと、用語「置換アミノ」は一置換アミノ、二置換アミノまたは三置換アミノを示す。一部の特定の実施形態では、「置換アミノ」が一置換アミノまたは二置換アミノ基である。

#### 【0048】

用語「一置換アミノ」は、親分子に直接結合している窒素原子が1個の水素と水素以外の1つの基で置換されているアミノ基を示し、 $-NH(R^{b b})$ 、 $-NHC(=O)R^{a a}$ 、 $-NHCO_2R^{a a}$ 、 $-NHC(=O)N(R^{b b})_2$ 、 $-NHC(=NR^{b b})N(R^{b b})_2$ 、 $-NHCO_2R^{a a}$ 、 $-NHP(=O)(OR^{c c})_2$  および  $-NHP(=O)(N(R^{b b})_2)_2$  から選択される基が包含され、ここで、 $R^{a a}$ 、 $R^{b b}$  および  $R^{c c}$  は本明細書において規定したとおりであり、基  $-NH(R^{b b})$  の  $R^{b b}$  は水素でない。

10

#### 【0049】

用語「二置換アミノ」は、親分子に直接結合している窒素原子が水素以外の2つの基で置換されているアミノ基を示し、 $-N(R^{b b})_2$ 、 $-NR^{b b}C(=O)R^{a a}$ 、 $-NR^{b b}CO_2R^{a a}$ 、 $-NR^{b b}C(=O)N(R^{b b})_2$ 、 $-NR^{b b}C(=NR^{b b})N(R^{b b})_2$ 、 $-NR^{b b}SO_2R^{a a}$ 、 $-NR^{b b}P(=O)(OR^{c c})_2$  および  $-NR^{b b}P(=O)(N(R^{b b})_2)_2$  から選択される基が包含され、ここで、 $R^{a a}$ 、 $R^{b b}$  および  $R^{c c}$  は本明細書において規定したとおりであるが、親分子に直接結合している窒素原子は水素で置換されていないものとする。

20

#### 【0050】

用語「三置換アミノ」は、親分子に直接結合している窒素原子が3つの基で置換されているアミノ基を示し、 $-N(R^{b b})_3$  および  $-N(R^{b b})_3^+X^-$  から選択される基が包含され、ここで、 $R^{b b}$  および  $X^-$  は本明細書において規定したとおりである。

#### 【0051】

用語「スルホニル」は、 $-SO_2N(R^{b b})_2$ 、 $-SO_2R^{a a}$  および  $-SO_2OR^{a a}$  から選択される基を示し、ここで、 $R^{a a}$  および  $R^{b b}$  は本明細書において規定したとおりである。

#### 【0052】

用語「スルフィニル」は基  $-S(=O)R^{a a}$  を示し、ここで、 $R^{a a}$  は本明細書において規定したとおりである。

30

#### 【0053】

用語「アシル」は、一般式： $-C(=O)R^{X 1}$ 、 $-C(=O)OR^{X 1}$ 、 $-C(=O)-O-C(=O)R^{X 1}$ 、 $-C(=O)SR^{X 1}$ 、 $-C(=O)N(R^{X 1})_2$ 、 $-C(=S)R^{X 1}$ 、 $-C(=S)N(R^{X 1})_2$ 、 $-C(=S)O(R^{X 1})$ 、 $-C(=S)S(R^{X 1})$ 、 $-C(=NR^{X 1})R^{X 1}$ 、 $-C(=NR^{X 1})OR^{X 1}$ 、 $-C(=NR^{X 1})SR^{X 1}$  または  $-C(=NR^{X 1})N(R^{X 1})_2$  を有する基を示し、ここで、 $R^{X 1}$  は水素；ハロゲン；置換もしくは非置換のヒドロキシル；置換もしくは非置換のチオール；置換もしくは非置換のアミノ；置換もしくは非置換のアシル、環式もしくは非環式、置換もしくは非置換、分枝もしくは非分枝の脂肪族；環式もしくは非環式、置換もしくは非置換、分枝もしくは非分枝の脂肪族；環式もしくは非環式、置換もしくは非置換、分枝もしくは非分枝のアルキル；環式もしくは非環式、置換もしくは非置換、分枝もしくは非分枝のアルケニル；置換もしくは非置換のアルキニル；置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、脂肪族オキシ、ヘテロ脂肪族オキシ、アルキルオキシ、ヘテロアルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、脂肪族チオキシ、ヘテロ脂肪族チオキシ、アルキルチオキシ、ヘテロアルキルチオキシ、アリールチオキシ、ヘテロアリールチオキシ、モノーもしくはジ-脂肪族アミノ、モノーもしくはジ-ヘテロ脂肪族アミノ、モノーもしくはジ-アルキルアミノ、モノーもしくはジ-ヘテロアルキルアミノ、モノーもしくはジ-アリールアミノまたはモノーもしくはジ-ヘテロアリールアミノであるか；あるいは2つの  $R^{X 1}$  基が一体となって5～6員複素環式の環

40

50

を形成している。例示的なアシル基としては、アルデヒド ( $-CHO$ )、カルボン酸 ( $-CO_2H$ )、ケトン、アシルハライド、エステル、アミド、イミン、カーボネート、カルバメートおよびウレアが挙げられる。アシル置換基としては、限定されないが、安定な部分の形成をもたらす本明細書に記載の任意の置換基 (例えば、脂肪族、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロ脂肪族、複素環式、アリール、ヘテロアリール、アシル、オキソ、イミノ、チオオキソ、シアノ、イソシアノ、アミノ、アジド、ニトロ、ヒドロキシル、チオール、ハロ、脂肪族アミノ、ヘテロ脂肪族アミノ、アルキルアミノ、ヘテロアルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、アルキルアリール、アリールアルキル、脂肪族オキシ、ヘテロ脂肪族オキシ、アルキルオキシ、ヘテロアルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、脂肪族チオキシ、ヘテロ脂肪族チオキシ、アルキルチオキシ、ヘテロアルキルチオキシ、アリールチオキシ、ヘテロアリールチオキシ、アシルオキシなど、これらは各々、さらに置換されていてもよく、そうでなくてもよい) が挙げられる。

10

## 【0054】

用語「オキソ」は基 = O を示し、用語「チオオキソ」は基 = S を示す。

## 【0055】

窒素原子は、結合価が許容される場合、置換されていても非置換であってもよく、第一級、第二級、第三級および第四級の窒素原子を含む。例示的な窒素原子上の置換基としては、限定されないが、水素、 $-OH$ 、 $-OR^{aa}$ 、 $-N(R^{cc})_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{cc})_2$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2R^{cc}$ 、 $-SO_2OR^{cc}$ 、 $-SOR^{aa}$ 、 $-C(=S)N(R^{cc})_2$ 、 $-C(=O)SR^{cc}$ 、 $-C(=S)SR^{cc}$ 、 $-P(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)(N(R^{cc})_2)_2$ 、 $C_{1\sim10}$ アルキル、 $C_{1\sim10}$ パーハロアルキル、 $C_{2\sim10}$ アルケニル、 $C_{2\sim10}$ アルキニル、ヘテロ $C_{1\sim10}$ アルキル、ヘテロ $C_{2\sim10}$ アルケニル、ヘテロ $C_{2\sim10}$ アルキニル、 $C_{3\sim10}$ カルボシクリル、 $3\sim14$ 員ヘテロシクリル、 $C_{6\sim14}$ アリールおよび $5\sim14$ 員ヘテロアリールが挙げられるか、あるいはN原子に結合している2つの $R^{cc}$ 基が一体的に結合して $3\sim14$ 員ヘテロシクリルまたは $5\sim14$ 員ヘテロアリール環を形成しており、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールは独立して、0、1、2、3、4または5個の $R^{dd}$ 基で置換されており、 $R^{aa}$ 、 $R^{bb}$ 、 $R^{cc}$ および $R^{dd}$ は本明細書において規定したとおりである。

20

30

## 【0056】

一部の特定の実施形態では、窒素原子上に存在する置換基が窒素保護基 (本明細書において「アミノ保護基」とも称する) である。窒素保護基としては、限定されないが、 $-OH$ 、 $-OR^{aa}$ 、 $-N(R^{cc})_2$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{cc})_2$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2R^{cc}$ 、 $-SO_2OR^{cc}$ 、 $-SOR^{aa}$ 、 $-C(=S)N(R^{cc})_2$ 、 $-C(=O)SR^{cc}$ 、 $-C(=S)SR^{cc}$ 、 $C_{1\sim10}$ アルキル (例えば、アラルキル、ヘテロアラルキル)、 $C_{2\sim10}$ アルケニル、 $C_{2\sim10}$ アルキニル、ヘテロ $C_{1\sim10}$ アルキル、ヘテロ $C_{2\sim10}$ アルケニル、ヘテロ $C_{2\sim10}$ アルキニル、 $C_{3\sim10}$ カルボシクリル、 $3\sim14$ 員ヘテロシクリル、 $C_{6\sim14}$ アリールおよび $5\sim14$ 員ヘテロアリール基が挙げられ、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アラルキル、アリールおよびヘテロアリールは独立して、0、1、2、3、4または5個の $R^{dd}$ 基で置換されており、 $R^{aa}$ 、 $R^{bb}$ 、 $R^{cc}$ および $R^{dd}$ は本明細書において規定したとおりである。窒素保護基は当該技術分野においてよく知られており、Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts

40

50

, 3<sup>rd</sup> edition, John Wiley & Sons, 1999 (引用により本明細書に組み込まれる) に詳細に記載されているものが挙げられる。

【0057】

例えば、アミド基などの窒素保護基 (例えば、 $-C(=O)R^{aa}$ ) としては、限定されないが、ホルムアミド、アセトアミド、クロロアセトアミド、トリクロロアセトアミド、トリフルオロアセトアミド、フェニルアセトアミド、3-フェニルプロパンアミド、ピコリンアミド、3-ピリジルカルボキサミド、N-ベンゾイルフェニルアラニル誘導体、ベンズアミド、p-フェニルベンズアミド、o-ニト (nitro) フェニルアセトアミド、o-ニトロフェノキシアセトアミド、アセトアセトアミド、(N'-ジチオベンジルオキシアシルアミノ) アセトアミド、3-(p-ヒドロキシフェニル) プロパンアミド、3-(o-ニトロフェニル) プロパンアミド、2-メチル-2-(o-ニトロフェノキシ) プロパンアミド、2-メチル-2-(o-フェニルアゾフェノキシ) プロパンアミド、4-クロロブタンアミド、3-メチル-3-ニトロブタンアミド、o-ニトロシンナミド、N-アセチルメチオニン誘導体、o-ニトロベンズアミドおよびo-(ベンゾイルオキシメチル) ベンズアミドが挙げられる。

10

【0058】

カルバメート基などの窒素保護基 (例えば、 $-C(=O)OR^{aa}$ ) としては、限定されないが、メチルカルバメート、エチルカルバメート、9-フルオレニルメチルカルバメート (Fmoc)、9-(2-スルホ) フルオレニルメチルカルバメート、9-(2, 7-ジプロモ) フルオロエニル (fluorenyl) メチルカルバメート、2, 7-ジ-  
t-ブチル-[9-(10, 10-ジオキソ-10, 10, 10, 10-テトラヒドロ  
チオキサンチル)] メチルカルバメート (DBD-Tmoc)、4-メトキシフェナシル  
カルバメート (Phenoc)、2, 2, 2-トリクロロエチルカルバメート (Troc)  
(2-トリメチルシリルエチルカルバメート (Teoc)、2-フェニルエチルカルバ  
メート (hZ)、1-(1-アダマンチル)-1-メチルエチルカルバメート (Adpoc)  
(1, 1-ジメチル-2-ハロエチルカルバメート、1, 1-ジメチル-2, 2-ジ  
プロモエチルカルバメート (DB-t-BOC)、1, 1-ジメチル-2, 2, 2-トリ  
クロロエチルカルバメート (TCBOC)、1-メチル-1-(4-ビフェニリル) エチ  
ルカルバメート (Bpoc)、1-(3, 5-ジ-t-ブチルフェニル)-1-メチルエ  
チルカルバメート (t-Bumeoc)、2-(2'-および4'-ピリジル) エチルカル  
バメート (Pyoc)、2-(N, N-ジシクロヘキシルカルボキサミド) エチルカルバ  
メート、t-ブチルカルバメート (BOCまたはBoc)、1-アダマンチルカルバメ  
ート (Adoc)、ビニルカルバメート (Voc)、アリルカルバメート (Alloc)、  
1-イソプロピルアリルカルバメート (Ipaoc)、シンナミルカルバメート (Coc)  
(4-ニトロシンナミルカルバメート (Noc)、8-キノリルカルバメート、N-ヒ  
ドロキシピペリジニルカルバメート、アルキルジチオカルバメート、ベンジルカルバメ  
ート (Cbz)、p-メトキシベンジルカルバメート (Moz)、p-ニト (nitro) ベ  
ンジルカルバメート、p-プロモベンジルカルバメート、p-クロロベンジルカルバメ  
ート、2, 4-ジクロロベンジルカルバメート、4-メチルスルフィニルベンジルカルバ  
メート (MsZ)、9-アントリルメチルカルバメート、ジフェニルメチルカルバメート、  
2-メチルチオエチルカルバメート、2-メチルスルホニルエチルカルバメート、2-(  
p-トルエンスルホニル) エチルカルバメート、[2-(1, 3-ジチアニル)] メチル  
カルバメート (Dmoc)、4-メチルチオフェニルカルバメート (Mtpc)、2, 4-  
ジメチルチオフェニルカルバメート (Bmpc)、2-ホスホニオエチルカルバメート  
(Peoc)、2-トリフェニルホスホニオイソプロピルカルバメート (Ppoc)、1,  
1-ジメチル-2-シアノエチルカルバメート、m-クロロ-p-アシルオキシベンジ  
ルカルバメート、p-(ジヒドロキシボリル) ベンジルカルバメート、5-ベンゾイソオ  
キサゾリルメチルカルバメート、2-(トリフルオロメチル)-6-クロモニルメチルカ  
ルバメート (Tcroc)、m-ニトロフェニルカルバメート、3, 5-ジメトキシベン  
ジルカルバメート、o-ニトロベンジルカルバメート、3, 4-ジメトキシ-6-ニトロ

20

30

40

50

ベンジルカルバメート、フェニル（*o*-ニトロフェニル）メチルカルバメート、*t*-アミルカルバメート、*S*-ベンジルチオカルバメート、*p*-シアノベンジルカルバメート、シクロブチルカルバメート、シクロヘキシルカルバメート、シクロペンチルカルバメート、シクロプロピルメチルカルバメート、*p*-デシルオキシベンジルカルバメート、2, 2-ジメトキシシアシルビニルカルバメート、*o*-(*N*, *N*-ジメチルカルボキサミド)ベンジルカルバメート、1, 1-ジメチル-3-(*N*, *N*-ジメチルカルボキサミド)プロピルカルバメート、1, 1-ジメチルプロピニルカルバメート、ジ(2-ピリジル)メチルカルバメート、2-フラニルメチルカルバメート、2-ヨードエチルカルバメート、イソボリル(*boryn*l)カルバメート、イソブチルカルバメート、イソニコチニルカルバメート、*p*-(*p*'-メトキシフェニルアゾ)ベンジルカルバメート、1-メチルシクロブチルカルバメート、1-メチルシクロヘキシルカルバメート、1-メチル-1-シクロプロピルメチルカルバメート、1-メチル-1-(3, 5-ジメトキシフェニル)エチルカルバメート、1-メチル-1-(*p*-フェニルアゾフェニル)エチルカルバメート、1-メチル-1-フェニルエチルカルバメート、1-メチル-1-(4-ピリジル)エチルカルバメート、フェニルカルバメート、*p*-(フェニルアゾ)ベンジルカルバメート、2, 4, 6-トリ-*t*-ブチルフェニルカルバメート、4-(トリメチルアンモニウム)ベンジルカルバメートおよび2, 4, 6-トリメチルベンジルカルバメートが挙げられる。

【0059】

スルホンアミド基などの窒素保護基（例えば、 $-S(=O)_2R^{aa}$ ）としては、限定されないが、*p*-トルエンスルホンアミド(*Ts*)、ベンゼンスルホンアミド、2, 3, 6-トリメチル-4-メトキシベンゼンスルホンアミド(*Mtr*)、2, 4, 6-トリメトキシベンゼンスルホンアミド(*Mtb*)、2, 6-ジメチル-4-メトキシベンゼンスルホンアミド(*Pme*)、2, 3, 5, 6-テトラメチル-4-メトキシベンゼンスルホンアミド(*Mte*)、4-メトキシベンゼンスルホンアミド(*Mbs*)、2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホンアミド(*Mts*)、2, 6-ジメトキシ-4-メチルベンゼンスルホンアミド(*iMds*)、2, 2, 5, 7, 8-ペンタメチルクロマン-6-スルホンアミド(*Pmc*)、メタンスルホンアミド(*Ms*)、 $\beta$ -トリメチルシリルエタンスルホンアミド(*SES*)、9-アントラセンスルホンアミド、4-(4', 8'-ジメトキシナフチルメチル)ベンゼンスルホンアミド(*DNMBS*)、ベンジルスルホンアミド、トリフルオロメチルスルホンアミドおよびフェナシルスルホンアミドが挙げられる。

【0060】

他の窒素保護基としては、限定されないが、フェノチアジニル-(10)-アシル誘導体、*N*'-*p*-トルエンスルホニルアミノアシル誘導体、*N*'-フェニルアミノチオアシル誘導体、*N*-ベンゾイルフェニルアラニル誘導体、*N*-アセチルメチオニン誘導体、4, 5-ジフェニル-3-オキサゾリン-2-オン、*N*-フタルイミド、*N*-ジチアスクシンイミド(*Dts*)、*N*-2, 3-ジフェニルマレイミド、*N*-2, 5-ジメチルピロール、*N*-1, 1, 4, 4-テトラメチルジシリルアザシクロペンタン付加物(*STABASE*)、5-置換1, 3-ジメチル-1, 3, 5-トリアザシクロヘキサン-2-オン、5-置換1, 3-ジベンジル-1, 3, 5-トリアザシクロヘキサン-2-オン、1-置換3, 5-ジニトロ-4-ピリドン、*N*-メチルアミン、*N*-アリルアミン、*N*-[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチルアミン(*SEM*)、*N*-3-アセトキシプロピルアミン、*N*-(1-イソプロピル-4-ニトロ-2-オキソ-3-ピル-リン(*pyrool*in)-3-イル)アミン、第四級アンモニウム塩、*N*-ベンジルアミン、*N*-ジ(4-メトキシフェニル)メチルアミン、*N*-5-ジベンゾスベリルアミン、*N*-トリフェニルメチルアミン(*Tr*)、*N*-[(4-メトキシフェニル)ジフェニルメチル]アミン(*MMTr*)、*N*-9-フェニルフルオレニルアミン(*PhF*)、*N*-2, 7-ジクロロ-9-フルオレニルメチレンアミン、*N*-フェロセニルメチルアミノ(*Fcm*)、*N*-2-ピコリルアミノ*N*'-オキシド、*N*-1, 1-ジメチルチオメチレンアミン、*N*-ベンジリデンアミン、*N*-*p*-メトキシベンジリデンアミン、*N*-ジフェニルメチレンアミン、*N*-[(2-ピリジル)メチル]メチレンアミン、*N*-(*N*', *N*'-ジメチルアミノメ

10

20

30

40

50

チレン) アミン、N, N'-イソプロピリデンジアミン、N-p-ニトロベンジリデンアミン、N-サリチリデンアミン、N-5-クロロサリチリデンアミン、N-(5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル) フェニルメチレンアミン、N-シクロヘキシリデンアミン、N-(5, 5-ジメチル-3-オキソ-1-シクロヘキセニル) アミン、N-ボラン誘導体、N-ジフェニルボリン酸誘導体、N-[フェニル(ペンタアシルクロム-またはタングステン) アシル] アミン、N-銅キレート、N-亜鉛キレート、N-ニトロアミン、N-ニトロソアミン、アミンN-オキシド、ジフェニルホスフィンアミド(Dpp)、ジメチルチオホスフィンアミド(Mpt)、ジフェニルチオホスフィンアミド(Ppt)、ジアルキルホスホロアミデート、ジベンジルホスホロアミデート、ジフェニルホスホロアミデート、ベンゼンスルフェンアミド、o-ニトロベンゼンスルフェンアミド(Nps)、2, 4-ジニトロベンゼンスルフェンアミド、ペンタクロロベンゼンスルフェンアミド、2-ニトロ-4-メトキシベンゼンスルフェンアミド、トリフェニルメチルスルフェンアミドおよび3-ニトロピリジンスルフェンアミド(Npys)が挙げられる。一部の特定の  
10  
の実施形態では、窒素保護基がベンジル(Bn)、tert-ブチルオキシカルボニル(BOC)、カルボベンジルオキシ(Cbz)、9-フルレニル(fluorenyl)メチルオキシカルボニル(Fmoc)、トリフルオロアセチル、トリフェニルメチル、アセチル(Ac)、ベンゾイル(Bz)、p-メトキシベンジル(PMB)、3, 4-ジメトキシベンジル(DMPM)、p-メトキシフェニル(PMP)、2, 2, 2-トリクロロエチルオキシカルボニル(Troc)、トリフェニルメチル(Tr)、トシル(Ts)、ブ  
20  
ロシル(Bs)、ノシル(Ns)、メシル(Ms)、トリフリル(Tf)またはダンシル(Ds)である。

#### 【0061】

一部の特定の実施形態では、酸素原子上に存在する置換基は酸素保護基(本明細書において「ヒドロキシル保護基」とも称する)である。酸素保護基としては、限定されないが、 $-R^{aa}$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-S(=O)R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-Si(R^{aa})_3$ 、 $-P(R^{cc})_2$ 、 $-P(R^{cc})_3^+X^-$ 、 $-P(OR^{cc})_2$ 、 $-P(OR^{cc})_3^+X^-$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)(OR^{cc})_2$ および  
30  
 $-P(=O)(N(R^{bb})_2)_2$ が挙げられ、ここで、 $X^-$ 、 $R^{aa}$ 、 $R^{bb}$ および $R^{cc}$ は本明細書において規定したとおりである。酸素保護基は当該技術分野においてよく知られており、Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3<sup>rd</sup> edition, John Wiley & Sons, 1999(引用により本明細書に組み込まれる)に詳細に記載されているものが挙げられる。

#### 【0062】

例示的な酸素保護基としては、限定されないが、メチル、メトキシメチル(MOM)、2-メトキシエチル、メチルチオメチル(MTM)、t-ブチルチオメチル、(フェニルジメチルシリル)メトキシメチル(SMOM)、ベンジルオキシメチル(BOM)、p-メトキシベンジルオキシメチル(PMBM)、(4-メトキシフェノキシ)メチル(p-AOM)、メチルグアイアコール(GUM)、t-ブトキシメチル、4-ペンテニルオキシメチル(POM)、シロキシメチル、2-メトキシエトキシメチル(MEM)、2, 2, 2-トリクロロエトキシメチル、ビス(2-クロロエトキシ)メチル、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル(SEMOR)、テトラヒドロピラニル(THP)、3-ブ  
40  
ロモテトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、1-メトキシシクロヘキシル、4-メトキシテトラヒドロピラニル(MTHP)、4-メトキシテトラヒドロチオピラニル、4-メトキシテトラヒドロチオピラニルS, S-ジオキシド、1-[(2-クロロ-4-メチル)フェニル]-4-メトキシピペリジン-4-イル(CTMP)、1, 4-ジオキサ-2-イル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフラニル、2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a-オクタヒドロ-7, 8, 8-トリメチル-4, 7-メタノベン  
50

ゾフラン-2-イル、1-エトキシエチル、1-(2-クロロエトキシ)エチル、1-メ  
 チル-1-メトキシエチル、1-メチル-1-ベンジルオキシエチル、1-メチル-1-  
 ベンジルオキシ-2-フルオロエチル、2, 2, 2-トリクロロエチル、2-トリメチル  
 シリルエチル、2-(フェニルセレニル)エチル、*t*-ブチル、アリル、*p*-クロロフェ  
 ニル、*p*-メトキシフェニル、2, 4-ジニトロフェニル、ベンジル(Bn)、*p*-メト  
 キシベンジル、3, 4-ジメトキシベンジル、*o*-ニトロベンジル、*p*-ニトロベンジル  
 、*p*-ハロベンジル、2, 6-ジクロロベンジル、*p*-シアノベンジル、*p*-フェニルベ  
 ンジル、2-ピコリル、4-ピコリル、3-メチル-2-ピコリル*N*-オキシド、ジフェ  
 ニルメチル、*p*, *p*'-ジニトロベンズヒドリル、5-ジベンゾスベリル、トリフェニル  
 メチル、 $\alpha$ -ナフチルジフェニルメチル、*p*-メトキシフェニルジフェニルメチル、ジ( 10  
*p*-メトキシフェニル)フェニルメチル、トリ(*p*-メトキシフェニル)メチル、4-(  
 4'-ブロモフェナシルオキシフェニル)ジフェニルメチル、4, 4', 4''-トリス(4  
 , 5-ジクロロフタルイミドフェニル)メチル、4, 4', 4''-トリス(レブリノイル  
 オキシフェニル)メチル、4, 4', 4''-トリス(ベンゾイルオキシフェニル)メチル  
 、3-(イミダゾール-1-イル)ビス(4', 4''-ジメトキシフェニル)メチル、1,  
 1-ビス(4-メトキシフェニル)-1'-ピレニルメチル、9-アントリル、9-(9-  
 フェニル)キサントニル、9-(9-フェニル-10-オキソ)アントリル、1, 3-  
 ベンゾジチオラン-2-イル、ベンゾイソチアゾリル*S*, *S*-ジオキシド、トリメチルシ  
 リル(TMS)、トリエチルシリル(TE*S*)、トリイソプロピルシリル(TIP*S*)、  
 ジメチルイソプロピルシリル(IPDM*S*)、ジエチルイソプロピルシリル(DEIP*S*) 20  
 )、ジメチル*t*-ヘキシルシリル、*t*-ブチルジメチルシリル(TBDM*S*)、*t*-ブチル  
 ジフェニルシリル(TBDP*S*)、トリベンジルシリル、トリ-*p*-キシリルシリル、ト  
 リフェニルシリル、ジフェニルメチルシリル(DPM*S*)、*t*-ブチルメトキシフェニル  
 シリル(TBMPS)、ホルメート、ベンゾイルホルメート、アセテート、クロロアセテ  
 ート、ジクロロアセテート、トリクロロアセテート、トリフルオロアセテート、メトキシ  
 アセテート、トリフェニルメトキシアセテート、フェノキシアセテート、*p*-クロロフェ  
 ノキシアセテート、3-フェニルプロピオネート、4-オキソペンタノエート(レブリネ  
 ート)、4, 4-(エチレンジチオ)ペンタノエート(レブリノイルジチオアセタール)  
 、ピバロエート、アダマントエート、クロトネート、4-メトキシクロトネート、ベンゾ  
 エート、*p*-フェニルベンゾエート、2, 4, 6-トリメチルベンゾエート(メシトエー 30  
 ート)、メチルカーボネート、9-フルオレニルメチルカーボネート(Fmoc)、エチル  
 カーボネート、2, 2, 2-トリクロロエチルカーボネート(Tr oc)、2-(トリメ  
 チルシリル)エチルカーボネート(TMSE*C*)、2-(フェニルスルホニル)エチルカ  
 ーボネート(Pse*c*)、2-(トリフェニルホスホニオ)エチルカーボネート(Pe o  
 c)、イソブチルカーボネート、ビニルカーボネート、アリルカーボネート、*t*-ブチル  
 カーボネート(BOCまたはBo*c*)、*p*-ニトロフェニルカーボネート、ベンジルカー  
 ボネート、*p*-メトキシベンジルカーボネート、3, 4-ジメトキシベンジルカーボネ  
 ート、*o*-ニトロベンジルカーボネート、*p*-ニトロベンジルカーボネート、*S*-ベンジル  
 チオカーボネート、4-エトキシ-1-ナプスチル(napththyl)カーボネート  
 、メチルジチオカーボネート、2-ヨードベンゾエート、4-アジドブチレート、4-ニ 40  
 トロ-4-メチルペンタノエート、*o*-(ジブロモメチル)ベンゾエート、2-ホルミル  
 ベンゼンスルホネート、2-(メチルチオメトキシ)エチル、4-(メチルチオメトキシ)  
 )ブチレート、2-(メチルチオメトキシメチル)ベンゾエート、2, 6-ジクロロ-4  
 -メチルフェノキシアセテート、2, 6-ジクロロ-4-(1, 1, 3, 3-テトラメチ  
 ルブチル)フェノキシアセテート、2, 4-ビス(1, 1-ジメチルプロピル)フェノキ  
 シアセテート、クロロジフェニルアセテート、イソブチレート、モノスクシノエート、(  
 E)-2-メチル-2-ブテノエート、*o*-(メトキシアシル)ベンゾエート、 $\alpha$ -ナフ  
 トエート、ナイトレート、アルキル*N*, *N*, *N*', *N*'-テトラメチルホスホロジアミデー  
 ート、アルキル*N*-フェニルカルバメート、ボレート、ジメチルホスフィノチオイル、アル  
 キル2, 4-ジニトロフェニルスルフェネート、スルフェート、メタンスルホネート(メ 50

シレート)、ベンジルスルホネートおよびトシレート(Ts)が挙げられる。一部の特定の  
 実施形態では、酸素保護基がシリルである。一部の特定の実施形態では、酸素保護基が  
 テーブチルジフェニルシリル(TBDPS)、テーブチルジメチルシリル(TBDMS)  
 、トリイソプロピルシリル(TIPS)、トリフェニルシリル(TPS)、トリエチルシ  
 リル(TEs)、トリメチルシリル(TMS)、トリイソプロピルシロキシメチル(TO  
 M)、アセチル(Ac)、ベンゾイル(Bz)、アリルカーボネート、2,2,2-トリ  
 クロロエチルカーボネート(Troc)、2-トリメチルシリルエチルカーボネート、メ  
 トキシメチル(MOM)、1-エトキシエチル(EE)、2-メチオキシ(methoxy)-2-プロピル(MOP)、2,2,2-トリクロロエトキシエチル、2-メトキ  
 シエトキシメチル(MEM)、2-トリメチルシリルエトキシメチル(SEM)、メチル  
 チオメチル(MTM)、テトラヒドロピラニル(THP)、テトラヒドロフラニル(TH  
 F)、p-メトキシフェニル(PMP)、トリフェニルメチル(Tr)、メトキシトリチ  
 ル(MMT)、ジメトキシトリチル(DMT)、アリル、p-メトキシベンジル(PMB  
 )、テーブチル、ベンジル(Bn)、アリルまたはピバロイル(Piv)である。

#### [0063]

一部の特定の実施形態では、イオウ原子上に存在する置換基がイオウ保護基(「チオール保護基」とも称する)である。イオウ保護基としては、限定されないが、 $-R^{aa}$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-S(=O)R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-Si(R^{aa})_3$ 、 $-P(R^{cc})_2$ 、 $-P(R^{cc})_3^+X^-$ 、 $-P(OR^{cc})_2$ 、 $-P(OR^{cc})_3^+X^-$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)(OR^{cc})_2$ および $-P(=O)(N(R^{bb})_2)_2$ が挙げられ、ここで、 $R^{aa}$ 、 $R^{bb}$ および $R^{cc}$ は本明細書において規定したとおりである。イオウ保護基は当該技術分野においてよく知られており、Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3<sup>rd</sup> edition, John Wiley & Sons, 1999(引用により本明細書に組み込まれる)に詳細に記載されているものが挙げられる。一部の特定の実施形態では、イオウ保護基がアセトアミドメチル、 $-Bu$ 、3-ニトロ-2-ピリジンスルフェニル、2-ピリジン-スルフェニルまたはトリフェニルメチルである。

#### [0064]

「対イオン」または「アニオン対イオン」は、電子的中性を維持するために正電荷を有する基と会合する負電荷を有する基である。アニオン対イオンは一価(すなわち、1個の形式負電荷を含むもの)であり得る。また、アニオン対イオンは多価(すなわち、1個より多くの形式負電荷を含むもの)、例えば二価または三価であり得る。例示的な対イオンとしては、ハロゲン化物イオン(例えば、 $F^-$ 、 $Cl^-$ 、 $Br^-$ 、 $I^-$ )、 $NO_3^-$ 、 $ClO_4^-$ 、 $OH^-$ 、 $H_2PO_4^-$ 、 $HCO_3^-$ 、 $HSO_4^-$ 、スルホネートイオン(例えば、メタンスルホネート、トリフルオロメタンスルホネート、p-トルエンスルホネート、ベンゼンスルホネート、10-カンフルスルホネート、ナフタレン-2-スルホネート、ナフタレン-1-スルホン酸-5-スルホネート、エタン-1-スルホン酸-2-スルホネートなど)、カルボキシレートイオン(例えば、アセテート、プロパノエート、ベンゾエート、グリセレート、ラクテート、タルタレート、グリコレート、グルコネートなど)、 $BF_4^-$ 、 $PF_4^-$ 、 $PF_6^-$ 、 $AsF_6^-$ 、 $SbF_6^-$ 、 $B[3,5-(CF_3)_2C_6H_3]_4^-$ 、 $B(C_6F_5)_4^-$ 、 $BPh_4^-$ 、 $Al(OC(CF_3)_3)_4^-$ およびカルボランアニオン(例えば、 $CB_{11}H_{12}^-$ または $(HCB_{11}Me_5Br_6)^-$ )が挙げられる。多価であり得る例示的な対イオンとしては、 $CO_3^{2-}$ 、 $HPO_4^{2-}$ 、 $PO_4^{3-}$ 、 $B_4O_7^{2-}$ 、 $SO_4^{2-}$ 、 $S_2O_3^{2-}$ 、カルボキシレートアニオン(例えば、タルタレート、シトレート、フマレート、マレエート、マレート、マロネート、グルコネート、スクシネート、グルタレート、アジペート、ピメレート、スベレート、アゼレート、セバケート、サリチレート、フタレート、アスパルテート、グルタメートなど)およ



びカルボランが挙げられる。

#### 【0065】

「脱離基」(LG)は、ヘテロシス結合開裂において電子対を伴って離れる原子フラグメントまたは分子フラグメントを示す当該技術分野で理解されている用語であり、この場合、分子フラグメントはアニオンまたは中性分子である。本明細書で用いる場合、脱離基は、原子であっても求核試薬によって置き換わることができる基であってもよい。例えば、Smith, March Advanced Organic Chemistry 6th ed. (501-502)を参照のこと。例示的な脱離基としては、限定されないが、ハロ(例えば、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード)ならびに活性化置換ヒドロキシル基(例えば、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OP}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{OP}(\text{R}^{\text{cc}})_3$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ および $-\text{OP}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{bb}})_2$ 、ここで、 $\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $\text{R}^{\text{bb}}$ および $\text{R}^{\text{cc}}$ は本明細書において規定したとおりである)が挙げられる。好適な脱離基のさらなる例としては、限定されないが、ハロゲンアルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、アルカンスルホニルオキシ、アレーンスルホニルオキシ、アルキルカルボニルオキシ(例えば、アセトキシ)、アリールカルボニルオキシ、アリールオキシ、メトキシ、N、O-ジメチルヒドロキシルアミノ、ピキシルおよびハロホルメートが挙げられる。一部の実施形態では、脱離基がスルホン酸エステル基、例えばトルエンスルホネート(トシレート、 $-\text{OTs}$ )、メタンスルホネート(メシレート、 $-\text{OMs}$ )、p-ブロモベンゼンスルホニルオキシ(ブロシレート、 $-\text{OBs}$ )、 $-\text{OS}(=\text{O})_2(\text{CF}_2)_3\text{CF}_3$ (ノナフレート、 $-\text{ONf}$ )またはトリフルオロメタンスルホネート(トリフレート、 $-\text{OTf}$ )である。一部の実施形態では、脱離基がブロシレート、例えばp-ブロモベンゼンスルホニルオキシである。一部の実施形態では、脱離基がノシレート、例えば2-ニトロベンゼンスルホニルオキシである。一部の実施形態では、脱離基がスルホネート含有基である。一部の実施形態では、脱離基がトシレート基である。一部の実施形態では、脱離基がホスフィンオキシド(例えば、光延反応時に形成)または内部脱離基、例えばエポキシドもしくは環状スルフェートである。脱離基の他の非限定的な例は水、アンモニア、アルコール、エーテル部分、チオエーテル部分、ハロゲン化亜鉛、マグネシウム部分、ジアゾニウム塩および銅部分である。

#### 【0066】

これらおよび他の例示的な置換基は、詳細な説明、実施例および特許請求の範囲に、より詳細に記載している。本発明は、上記にリストアップした例示的な置換基によってなんら限定されることを意図するものでない。

#### 【0067】

##### 他の定義

以下の定義は、本出願全体を通して使用しているより一般的な用語である。

#### 【0068】

本明細書で用いる場合、用語「塩」は任意のあらゆる塩を示し、薬学的に許容され得る塩を包含している。

#### 【0069】

用語「薬学的に許容され得る塩」は、正しい医学的判断の範囲内で、過度な毒性、刺激、アレルギー反応などを伴うことなくヒトおよび／または動物の組織との接触における使用に適しており、妥当な便益／リスク比に相応した塩を示す。薬学的に許容され得る塩は当該技術分野においてよく知られている。例えば、Berge et al.により、薬学的に許容され得る塩がJ. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19(引用により本明細書に組み込まれる)に詳細に報告されている。本開示の化合物の薬学的に許容され得る塩としては、適当な無機および有機の酸と塩基から

10

20

30

40

50

誘導されるものが挙げられる。薬学的に許容され得る無毒性の酸付加塩の例は、無機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸および過塩素酸または有機酸、例えば酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸もしくはマロン酸と形成されるアミノ基の塩あるいは当該技術分野において知られた他の方法、例えばイオン交換の使用による塩である。他の薬学的に許容され得る塩としては、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、ショウノウ酸塩、カンフルスルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシーエタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩などが挙げられる。適切な塩基から誘導される塩としては、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩および $N^+(C_1\sim 4\text{アルキル})_4^-$ 塩が挙げられる。代表的なアルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩は、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどを含むものである。さらなる薬学的に許容され得る塩としては、適切な場合、ハロゲン化物、水酸化物、カルボン酸、硫酸、リン酸、硝酸、低級アルキルスルホン酸およびアリールスルホン酸などの対イオンを用いて形成される無毒性アンモニウムカチオン、第四級アンモニウムカチオン、およびアミンカチオンのものが挙げられる。

10

20

30

40

50

#### 【0070】

用語「溶媒和物」は、溶媒と、通常、加溶媒分解反応によって会合している形態の化合物またはその塩を示す。この物理的会合としては水素結合が挙げられ得る。慣用的な溶媒としては水、メタノール、エタノール、酢酸、DMSO、THF、ジエチルエーテルなどが挙げられる。本明細書に記載の化合物は、例えば、結晶性形態に調製され得、溶媒和されたものであり得る。好適な溶媒和物としては薬学的に許容され得る溶媒和物が挙げられ、さらに化学量論的溶媒和物および非化学量論的溶媒和物の両方が含まれる。一部の特定の場合では、溶媒和物は、例えば、1つまたはそれより多くの溶媒分子が結晶性固体の結晶格子内に組み込まれている場合、単離が可能なものである。「溶媒和物」には、液相溶媒和物および単離可能な溶媒和物の両方が包含される。代表的な溶媒和物としては、水和物、エタノール和物およびメタノール和物が挙げられる。

#### 【0071】

用語「水和物」は、水分子と会合している化合物を示す。典型的には、化合物の水和物に含まれる水分子の数は、その水和物中の化合物分子の数に対して低比率である。したがって、化合物の水和物は、例えば一般式 $R \cdot x H_2O$ によって表され得、式中、Rは該化合物であり、xは0より大きい数である。所与の化合物は1つより多くの型の水和物、例えば、一水和物（xが1である）、低水和物（xが0より大きく1より小さい数である、例えば、半水和物（ $R \cdot 0.5 H_2O$ ））ならびに多水和物（xが1より大きい数である、例えば、二水和物（ $R \cdot 2 H_2O$ ）および六水和物（ $R \cdot 6 H_2O$ ））などを形成し得る。

#### 【0072】

用語「互変異性体」または「互変異性体の」とは、少なくとも1回の水素原子の形式的移動と少なくとも1回の原子価変化（例えば、単結合から二重結合に、三重結合から単結合に、またはその逆）により生じる2種類より多くの相互変換可能な化合物を示す。互変異性体の厳密な比は、いくつかの要素、例えば温度、溶媒およびpHに依存する。互変異性化（すなわち、互変異性体ペアをもたらす反応）は酸または塩基によって触媒され得る。例示的な互変異性化としては、ケト-エノール間、アミド-イミド間、ラクタム-ラク

チム間、エナミン-イミン間およびエナミン-（異なるエナミン）間の互変異性化が挙げられる。

【0073】

また、同じ分子式を有するがその原子の結合の性質もしくは配列またはその原子の空間的配列が異なる化合物は「異性体」と称されることは理解されよう。その原子の空間的配列が異なる異性体は「立体異性体」と称される。

【0074】

互いに鏡像でない立体異性体は「ジアステレオマー」と称され、互いに重ね合わせることができない鏡像である立体異性体は「エナンチオマー」と称される。化合物が不斉中心を有する、例えば化合物に4つの異なる基が結合している場合、一対のエナンチオマーが可能である。エナンチオマーは、その不斉中心の絶対立体配置によってキャラクタライズされ得、Cahn and PrelogのR, S-順位則によって記載されるか、または分子が偏光面を回転させる様式によって記載され、右旋性もしくは左旋性（すなわち、それぞれ、（+）もしくは（-）-異性体）と表示される。キラル化合物は、個々のエナンチオマーまたはその混合物のいずれかとして存在し得る。等割合のエナンチオマーを含む混合物は「ラセミ混合物」と称される。

10

【0075】

用語「多形体」は、化合物（またはその塩、水和物もしくは溶媒和物）の結晶性形態を示す。多くの化合物は、さまざまな異なる結晶形（すなわち、異なる多形体）をとり得る。典型的には、かかる異なる結晶性形態は異なるX線回折パターン、赤外線スペクトルを有する、および／または一部もしくはすべての特性、例えば融点、密度、硬度、結晶形状、光学および電気的特性、安定性、溶解度ならびにバイオアベイラビリティが異なり得る。再結晶溶媒、結晶化速度、保存温度および他の要素により、ある1つの結晶形が所与の調製物において優勢となり得る。異なる条件下での結晶化により化合物の種々の多形体が調製され得る。

20

【0076】

用語「共結晶」は、少なくとも2つの構成要素で構成された結晶性構造を示す。一部の特定の実施形態では、共結晶が本開示の化合物と、1つまたはそれより多くの他の構成要素、例えば限定されないが、原子、イオン、分子または溶媒分子を含む。一部の特定の実施形態では、共結晶が本開示の化合物と、1つまたはそれより多くの溶媒分子を含む。一部の特定の実施形態では、共結晶が本開示の化合物と、1つまたはそれより多くの酸または塩基を含む。一部の特定の実施形態では、共結晶が本開示の化合物と、前記化合物に関連する1つまたはそれより多くの構成要素、例えば限定されないが、前記化合物の異性体、互変異性体、塩、溶媒和物、水和物、合成前駆体、合成誘導体、断片または不純物を含む。

30

【0077】

用語「プロドラッグ」は、加溶媒分解によって、または生理学的条件下で除去されてインビボで医薬活性な本明細書に記載の化合物をもたらし切断性の基を有する化合物を示す。かかる例としては、限定されないが、コリンエステル誘導体など、N-アルキルモルホリンエステルなどが挙げられる。本明細書に記載の化合物の他の誘導体は、その酸形態および酸誘導体形態のどちらでも活性を有するが、多くの場合、酸感受性形態で、哺乳動物生物体において可溶性、組織適合性または遅延放出の利点をもたらし（Bundgaard, H., Design of Prodrugs, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985参照）。プロドラッグとしては、当業者によく知られた酸誘導体、例えば、親酸と適当なアルコールとの反応によって調製されるエステル、または親酸化合物と置換もしくは非置換のアミンとの反応によって調製されるアミド、または酸無水物、または混合無水物などが挙げられる。本明細書に記載の化合物に懸垂している酸性基から誘導される単純な脂肪族または芳香族のエステル、アミドおよび無水物は具体的なプロドラッグである。一部の場合では、ダブルエステル型プロドラッグ、例えば（アシルオキシ）アルキルエステルまたは（（アルコキシカルボニル）オキシ）ア

40

50

ルキルエステルを調製することが望ましい。本明細書に記載の化合物の C<sub>1</sub>～8 アルキル、C<sub>2</sub>～8 アルケニル、C<sub>2</sub>～8 アルキニル、アリール、C<sub>7</sub>～12 置換アリールおよび C<sub>7</sub>～12 アリールアルキルエステルが好ましいものであり得る。

【0078】

用語「組成物」および「製剤」は互換的に使用される。

【0079】

用語「調節する」とは、活性を低下させること、もしくは阻害すること、および／または活性を高めること、もしくは増強することを意味する。例えば、グルコセレブロシダーゼ活性を調節するとは、グルコセレブロシダーゼ活性を低下させること、もしくは阻害すること、および／またはグルコセレブロシダーゼ活性を高めること、もしくは増強すること

10

を意味する。本明細書に開示の化合物は、例えば、シャペロンまたはアクチベータとしてのグルコセレブロシダーゼ活性を調節するために投与され得る。

【0080】

投与が想定される「被験体」は、ヒト（すなわち、任意の年齢群の男性または女性、例えば、小児被験体（例えば、幼児、児童もしくは青年）または成人被験体（例えば、若年成人、中年成人もしくは高齢者成人））あるいは非ヒト動物を示す。一部の特定の実施形態では、非ヒト動物が哺乳動物（例えば、霊長類（例えば、カニクイザルもしくはアカゲザル）、商業関連の哺乳動物（例えば、ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ネコもしくはイヌ）またはトリ（例えば、商業関連の鳥類、例えばニワトリ、アヒル、ガチョウもしくは七面鳥））である。一部の特定の実施形態では、非ヒト動物が魚類、爬虫類または両生類である。非ヒト動物は任意の成長段階のオスまたはメスであり得る。非ヒト動物はトランスジェニック動物または遺伝子操作動物であってもよい。用語「患者」は、疾患の処置を必要とするヒト被験体を示す。また、被験体は植物であり得る。一部の特定の実施形態では、植物が陸上植物である。一部の特定の実施形態では、植物が非維管束陸上植物である。一部の特定の実施形態では、植物が維管束陸上植物である。一部の特定の実施形態では、植物が種子植物である。一部の特定の実施形態では、植物が栽培植物である。一部の特定の実施形態では、植物が双子葉植物である。一部の特定の実施形態では、植物が単子葉植物である。一部の特定の実施形態では、植物が顕花植物である。一部の特定の実施形態では、植物が穀物用植物、例えば、メイズ、トウモロコシ、小麦、コメ、オート麦、大麦、ライ麦またはキビである。一部の特定の実施形態では、植物がマメ科植物、例えばマメ植物、例えばダイズ植物である。一部の特定の実施形態では、植物が木または低木である。

20

30

【0081】

用語「生物学的試料」は任意の試料、例えば、組織試料（例えば、組織切片および組織の針生検材料）；細胞試料（例えば、細胞学的スメア（例えば、パップスメアもしくは血液塗抹標本）またはマイクロダイセクションによって採取された細胞の試料）；完全生物体の試料（例えば、酵母もしくは細菌の試料）；あるいは細胞の画分、断片もしくは細胞小器官（例えば、細胞を溶解し、その成分を遠心分離または他の方法によって分離することにより得られるもの）を示す。生物学的試料の他の例としては、血液、血清、尿、精液、糞便、脳脊髄液、間質液、粘液、涙、汗、膿、生検組織（例えば、外科生検材料もしくは針生検材料によって得られるもの）、乳頭吸引液、乳汁、膿液、唾液、スワブ（例えば、口腔内スワブ）または最初の生物学的試料に由来する生体分子を含む任意の材料が挙げられる。

40

【0082】

用語「投与する」、「投与すること」または「投与」は、本明細書に記載の化合物またはその組成物を被験体内に、または被験体に対して埋め込むこと、吸収させること、摂取させること、注入すること、吸入させることまたは別の様式で導入することを示す。

【0083】

用語「処置」、「処置する」および「処置すること」は、本明細書に記載の疾患を逆転させること、緩和すること、またはその進行を抑止することを示す。一部の特定の実施形態では、処置が、疾患の1つまたはそれより多くの徴候または症状が発現した後、または観察さ

50

れた後に施行され得る。また、処置は、症状が消散した後も、例えば再発の遅延または予防のために継続される場合があり得る。

【0084】

用語「病状」、「疾患」および「障害」は互換的に使用される。

【0085】

本明細書に記載の化合物の「有効量」は、所望の生物学的応答が誘起されるのに十分な量を示す。本明細書に記載の化合物の有効量は、所望の生物学的エンドポイント、化合物の薬物動態、処置されている病状、投与様式ならびに被験体の年齢および健康状態などの要素に応じて異なり得る。一部の特定の実施形態では、有効量が治療有効量である。一部の特定の実施形態では、有効量が予防的処置量である。一部の特定の実施形態では、有効量が単回用量の本明細書に記載の化合物の量である。一部の特定の実施形態では、有効量が反復用量の本明細書に記載の化合物の総量である。

10

【0086】

本明細書に記載の化合物の「治療有効量」は、病状の処置において治療有益性をもたらすのに十分な、または該病状と関連している1つもしくはそれより多くの症状を遅延させるか、もしくは最小限にするのに十分な量である。化合物の治療有効量は、単独または他の治療薬との組合せで病状の処置において治療有益性をもたらす治療用薬剤の量を意味する。用語「治療有効量」には、治療全体を改善する、病状の症状、徴候もしくは原因を低減させるか、もしくは回避する、および／または別の治療用薬剤の治療有効性を向上させる量が包含され得る。一部の特定の実施形態では、治療有効量が、G C a s eの活性化（例えば、G C a s eの酵素活性の少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも100%、少なくとも150%、少なくとも200%、少なくとも250%、少なくとも300%または少なくとも500%の増大）に十分な量である。一部の特定の実施形態では、治療有効量が、疾患または障害（例えば、神経系の障害）が処置されるのに十分な量である。一部の特定の実施形態では、治療有効量が、G C a s eの活性化および疾患または障害（例えば、神経系の障害）の処置に十分な量である。

20

【0087】

本明細書に記載の化合物の「予防有効量」は、病状または該病状と関連している1つもしくはそれより多くの徴候もしくは症状が抑制されるのに十分な、または再発が抑制されるのに十分な量である。化合物の予防有効量は、単独または他の薬剤との組合せで病状の抑制において予防有益性をもたらす治療用薬剤の量を意味する。用語「予防有効量」には、予防全体を改善するか、または別の予防用薬剤の予防有効性を向上させる量が包含され得る。一部の特定の実施形態では、予防有効量がG C a s eの活性化に十分な量である。一部の特定の実施形態では、予防有効量が、疾患または障害（例えば、神経系の障害）が処置されるのに十分な量である。一部の特定の実施形態では、予防有効量が、G C a s eの活性化および疾患または障害（例えば、神経系の障害）の処置に十分な量である。

30

【0088】

本明細書で用いる場合、酵素との関連における、例えばG C a s eとの関連における用語「活性化する」または「活性化」は、その酵素の活性の増大を示す。一部の実施形態において、該用語は、酵素活性、例えばG C a s e活性のレベルの、初期レベルより統計学的に有意に高いレベルまでの上昇を示し、初期レベルは、例えばベースラインの酵素活性レベル（例えば、野生型G C a s eの酵素活性レベル）であり得る。一部の実施形態では、該用語は、酵素活性、例えばG C a s e活性のレベルの、初期レベルの1%超、5%超、10%超、25%超、50%超、75%超、100%超、150%超、200%超、300%超、400%超、500%超または1000%超であるレベルまでの上昇を示し、初期レベルは、例えばベースラインの酵素活性レベルであり得る。

40

【0089】

用語「免疫療法薬」は、免疫応答を誘導、増強または抑制することによって疾患の処置

50

を促進させる治療用薬剤を示す。免疫応答を誘起または増幅させるために設計された免疫療法薬は活性化免疫療法薬として分類され、一方、低減または抑制する免疫療法薬は抑制免疫療法薬として分類される。免疫療法薬は典型的には、常にそうとは限らないが、生物学的療法剤である。数多くの免疫療法薬が、がんを処置するために使用されている。このようなものとしては、限定されないが、モノクローナル抗体、養子移植用細胞、サイトカイン、ケモカイン、ワクチンおよび小分子阻害薬が挙げられる。

#### 【0090】

用語「バイオリジクス」、「バイオリジクス医薬」および「生物学的製剤」は、幅広い製剤、例えばワクチン、血液および血液成分、アレルゲン性物質、体細胞、遺伝子療法薬、組織、核酸ならびにタンパク質を示す。バイオリジクスは、糖類、タンパク質もしくは核酸またはこれらの物質の複雑な組合せを含むものであり得るか、あるいは生体に存在するもの、例えば細胞および組織であり得る。バイオリジクスは、さまざまな天然供給源（例えば、ヒト、動物、微生物）から単離されたものであってもよく、バイオテクノロジーによる方法および他の技術によって作製されたものであってもよい。

#### 【0091】

用語「小分子」または「小分子治療薬」は、天然に存在しているものであれ、人工的に作出されたものであれ（例えば、化学合成によって）、比較的低分子量を有する分子を示す。典型的には、小分子は有機化合物である（すなわち、炭素を含むものである）。小分子は、炭素-炭素多重結合、不斉中心ならびに他の官能基（例えば、アミン、ヒドロキシル、カルボニルおよび複素環式の環など）を含むものであってもよい。一部の特定の実施形態において、小分子の分子量は約1,000 g/mol以下、約900 g/mol以下、約800 g/mol以下、約700 g/mol以下、約600 g/mol以下、約500 g/mol以下、約400 g/mol以下、約300 g/mol以下、約200 g/mol以下または約100 g/mol以下である。一部の特定の実施形態では、小分子の分子量が少なくとも約100 g/mol、少なくとも約200 g/mol、少なくとも約300 g/mol、少なくとも約400 g/mol、少なくとも約500 g/mol、少なくとも約600 g/mol、少なくとも約700 g/mol、少なくとも約800 g/mol、または少なくとも約900 g/mol、または少なくとも約1,000 g/molである。上記の範囲の組合せ（例えば、少なくとも約200 g/molかつ約500 g/mol以下）もまた考えられ得る。一部の特定の実施形態では、小分子が治療用活性薬剤、例えば薬物（例えば、連邦規則集（C.F.R.）に示されているような米食品医薬品局によって承認された分子）である。また、小分子は、1個またはそれより多くの金属原子および／または金属イオンと錯体形成したものであってもよい。この場合、小分子は「有機金属系小分子」とも称される。好ましい小分子は、動物、好ましくは哺乳動物、より好ましくはヒトにおいて生物学的効果をもたらすという点で生物学的に活性である。小分子としては、限定されないが、放射性核種およびイメージング剤が挙げられる。一部の特定の実施形態では、小分子が薬物である。好ましくは、必ずしもそうとは限らないが、薬物は、適切な政府機関または規制機関によって既にヒトまたは動物における使用に対して安全かつ有効であるとみなされているものである。例えば、ヒトへの使用に承認された薬物は、FDAにより21 C.F.R. §§ 330.5、331～361および440～460（引用により本明細書に組み込まれる）にリストアップされており；獣医学的使用のための薬物は、FDAにより21 C.F.R. §§ 500～589（引用により本明細書に組み込まれる）にリストアップされている。リストアップされている薬物はすべて、本発明による使用に許容され得るとみなす。

#### 【0092】

用語「治療用薬剤」は、所望の、通常、有益な効果をもたらす治療特性を有する任意の物質を示す。例えば、治療用薬剤は、疾患を処置し得る、軽快させ得る、および／または予防し得るものである。本明細書に開示の治療用薬剤はバイオリジクスもしくは小分子治療薬またはその組合せであり得る。

#### 【発明を実施するための形態】

## 【0093】

一部の特定の実施形態の詳細な説明

本明細書において、G C a s e のモジュレーター（例えば、G C a s e アクチベータ）である化合物を提供する。一態様において、提供するG C a s e モジュレーターは式（I）の化合物ならびにその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、多形体、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、プロドラッグおよび医薬組成物である。したがって、該化合物は、それを必要とする被験体におけるG C a s e 活性と関連している疾患および障害（例えば、神経系の疾患および障害）の処置および／または予防に有用である。

## 【0094】

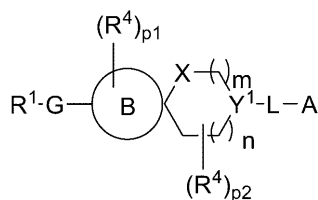
本明細書に記載の化合物はG C a s e と相互作用する。本明細書に記載のように、治療効果は、本明細書に記載の化合物によるG C a s e のモジュレーション（例えば、活性化）、結合および／または修飾の結果であり得る。該化合物は、本明細書に記載の任意の組成物、キットまたは方法における使用のためにその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体またはプロドラッグとして提供される場合もあり得る。

## 【0095】

式（I）の化合物

一態様において、式（I）：

## 【化9】



(I)

式中：

R<sup>1</sup> は、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアリール、ハロアルキルまたは窒素保護基であり；

G は、結合、-N R<sup>A</sup>-、-C(=O)-、-SO<sub>2</sub>-、-O-、-OC(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)-または-C(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)-であり；

B は、環内に少なくとも1個の窒素原子を含むシクロアルキルまたはヘテロシクリルであり；

各出現箇所のR<sup>4</sup>は、独立して、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルコキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールであるか、または異なる炭素上の存在する場合の2つのR<sup>4</sup>が結合して橋かけ環を形成しているか、または同じ炭素上の存在する場合の2つのR<sup>4</sup>がこの炭素とともにカルボニルもしくはシクロアルキルを形成しており；

X は、-O-、-N R<sup>A</sup>-または-C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>-であり；

Y<sup>1</sup> は、N または C R<sup>5</sup> であり；

各出現箇所のR<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は各々、独立して、水素、ハロゲンまたは置換もしくは非置換のアルキルであり；

L は結合、-SO<sub>2</sub>-、-C(=O)-、-C(=O)C(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)-、-N R<sup>A</sup>-または-N H C(=O)-であり；

A は

10

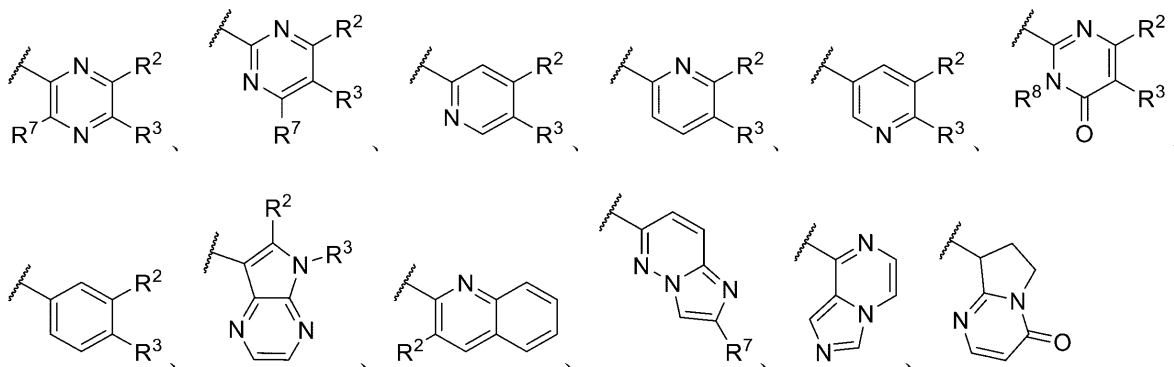
20

30

40

50

## 【化 1 0】



10

または置換もしくは非置換の5員ヘテロアリアルであり；

$R^2$  および  $R^3$  は各々、独立して、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルコキシ、置換もしくは非置換のカルボシクリル、置換もしくは非置換のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアリアル、または置換もしくは非置換のヘテロアリアルであるか；あるいは  $R^2$  と  $R^3$  が、これらが結合している原子と一体となって、置換もしくは非置換のカルボシクリル、置換もしくは非置換のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアリアルまたは置換もしくは非置換のヘテロアリアルを形成しており；

20

$R^7$  は、水素、置換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換のアルコキシであり；

$R^8$  は、置換または非置換のアルキルであり；

各  $R^A$  は独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキルまたは窒素保護基であり；

$m$  および  $n$  は各々、独立して、0、1または2であり；

$p_1$  および  $p_2$  は各々、独立して、0、1、2、3、4、5または6である

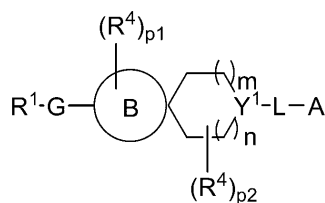
の化合物またはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグを開示する。

## 【0096】

一部の特定の実施形態では、式 (I) の化合物が、式 (I-1)：

30

## 【化 1 1】



( I - 1 )

の化合物またはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

40

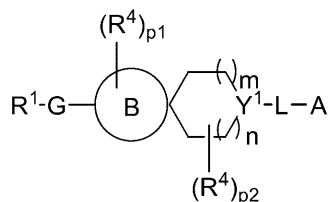
## 【0097】

一部の特定の実施形態では、式 (I) の化合物が、式 (I-1)：

50



## 【化 1 2】



( I - 1 )

の化合物またはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグであって、式中：

$R^1$  は、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアリールまたは窒素保護基であり；

$G$  は結合、 $-O-$ 、 $-OC(R^5)(R^6)-$  または  $-C(R^5)(R^6)-$  であり；

$B$  は、環内に少なくとも 1 個の窒素原子を含むシクロアルキルまたはヘテロシクリルであり；

各出現箇所の  $R^4$  は、独立して、ハロゲン、置換または非置換のアルキル、置換または非置換のアルコキシであるか、あるいは同じ炭素上の存在する場合の 2 つの  $R^4$  がこの炭素とともにカルボニルを形成しており；

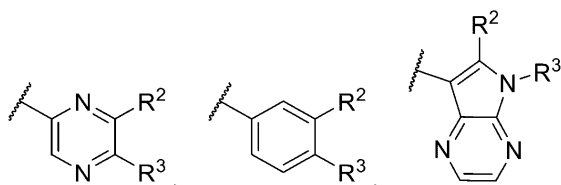
$Y^1$  は  $N$  または  $CR^5$  であり；

各出現箇所の  $R^5$  および  $R^6$  は各々、独立して、水素、ハロゲンまたは置換もしくは非置換のアルキルであり；

$L$  は結合、 $-SO_2-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)C(R^5)(R^6)-$  または  $-NHC(=O)-$  であり；

$A$  は

## 【化 1 3】



または置換もしくは非置換の 5 員ヘテロアリールであり；

$R^2$  および  $R^3$  は各々、独立して、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のカルボシクリル、置換もしくは非置換のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールであるか；あるいは  $R^2$  と  $R^3$  が、これらが結合している原子と一体となって置換もしくは非置換のカルボシクリル、置換もしくは非置換のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールを形成しており；

$m$  および  $n$  は各々、独立して、0、1 または 2 であり；

$p_1$  および  $p_2$  は各々、独立して、0、1、2、3、4、5 または 6 である。

## 【0098】

$R^1$

本明細書に記載のように、 $R^1$  は、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアリール、ハロアルキルまたは窒素保護基である。一部の特定の実施形態では、 $R^1$  が、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアリールまたは窒素保護基である。一部の特定の実施形態では、 $R^1$  が、置換もしくは非置換のヘテロアリールまたは置換もしくは非置換のアリールである。一部の特定の実施形態では、 $R^1$  が置換もしくは非置換のヘテロアリールまたは窒素保護基である。

## 【0099】

一部の特定の実施形態では、 $R^1$ が窒素保護基である。一部の特定の実施形態では、 $R^1$ が2-メトキシエチルである。一部の特定の実施形態では、 $R^1$ がカルバメートである。一部の特定の実施形態では、 $R^1$ が $-C(=O)OR^{aa}$ であり、ここで、 $R^{aa}$ は本明細書において規定したとおりである。一部の特定の実施形態では、 $R^1$ が $\epsilon$ -ブチルカルバメート（すなわち、BOC）である。

【0100】

一部の特定の実施形態では、 $R^1$ がハロアルキルである。一部の特定の実施形態では、 $R^1$ が $-CH_2CH_2CF_3$ である。

【0101】

一部の特定の実施形態では、 $R^1$ が置換または非置換のヘテロアリールである。一部の特定の実施形態では、 $R^1$ が、置換もしくは非置換のピリジニル、置換もしくは非置換のピラジニル、置換もしくは非置換のピリミジニル、置換もしくは非置換のピリダジニル、置換もしくは非置換のチアゾリル、置換もしくは非置換のオキサジアゾリル、置換もしくは非置換のチアジアゾリル、置換もしくは非置換のイソオキソザリル（isoxazolyl）、置換もしくは非置換のオキサゾリル、置換もしくは非置換のチアゾリル、置換もしくは非置換のピリジノニルまたは置換もしくは非置換のピリダジノニルである。

【0102】

一部の特定の実施形態では、 $R^1$ が置換または非置換の6員ヘテロアリールである。一部の特定の実施形態では、 $R^1$ が置換もしくは非置換のピリジニル、置換もしくは非置換のピラジニル、置換もしくは非置換のピリミジニルまたは置換もしくは非置換のピリダジニルである。一部の特定の実施形態では、 $R^1$ が置換または非置換のピリジニルである。一部の特定の実施形態では、 $R^1$ が置換または非置換のピラジニルである。一部の特定の実施形態では、 $R^1$ が置換または非置換のピリミジニルである。一部の特定の実施形態では、 $R^1$ が置換または非置換のピリダジニルである。

【0103】

一部の特定の実施形態では、 $R^1$ が、存在する場合の少なくとも1個のハロゲン、ハロアルキルまたはハロアルコキシで置換されているヘテロアリールである。一部の特定の実施形態では、 $R^1$ が、存在する場合の少なくとも1個のハロゲンまたはハロアルキルで置換されているヘテロアリールである。一部の特定の実施形態では、 $R^1$ が、存在する場合の少なくとも1個のハロゲン、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキルまたは $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシで置換されているヘテロアリールである。一部の特定の実施形態では、 $R^1$ が、存在する場合の少なくとも1個のハロゲンまたは $C_1 \sim 4$ ハロアルキルで置換されているヘテロアリールである。一部の特定の実施形態では、 $R^1$ が、存在する場合の少なくとも1個のフルオロまたはフルオロアルキルで置換されているヘテロアリールである。一部の特定の実施形態では、 $R^1$ が、存在する場合の少なくとも1個のフルオロまたは $C_1 \sim 4$ フルオロアルキルで置換されているヘテロアリールである。一部の特定の実施形態では、 $R^1$ が、存在する場合の少なくとも1個の $C_1 \sim 4$ フルオロアルキルで置換されているヘテロアリールである。

【0104】

一部の特定の実施形態では、 $R^1$ が置換または非置換のピリジニルである。一部の特定の実施形態では、 $R^1$ が置換ピリジニルである。一部の特定の実施形態では、 $R^1$ が、存在する場合の少なくとも1個のハロゲン、ハロアルキルまたはハロアルコキシで置換されているピリジニルである。一部の特定の実施形態では、 $R^1$ が、存在する場合の少なくとも1個のハロゲンまたはハロアルキルで置換されているピリジニルである。一部の特定の実施形態では、 $R^1$ が、存在する場合の少なくとも1個のハロゲンまたは $C_1 \sim 4$ ハロアルキルまたは $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシで置換されているピリジニルである。一部の特定の実施形態では、 $R^1$ が、存在する場合の少なくとも1個のハロゲンまたは $C_1 \sim 4$ ハロアルキルで置換されているピリジニルである。一部の特定の実施形態では、 $R^1$ が、存在する場合の少なくとも1個のフルオロまたはフルオロアルキルで置換されているピリジニルである。一部の特定の実施形態では、 $R^1$ が、存在する場合の少なくとも1個のフルオロ

または  $C_1 \sim 4$  フルオロアルキルで置換されているピリジニルである。

【0105】

一部の特定の実施形態では、 $R^1$  が、存在する場合の少なくとも1個のハロアルキルで置換されているヘテロアリールである。一部の特定の実施形態では、 $R^1$  が、存在する場合の少なくとも1個の  $C_1 \sim 4$  ハロアルキルで置換されているヘテロアリールである。一部の特定の実施形態では、 $R^1$  が、存在する場合の少なくとも1個のフルオロアルキルで置換されているヘテロアリールである。一部の特定の実施形態では、 $R^1$  が、存在する場合の少なくとも1個の  $C_1 \sim 4$  フルオロアルキルで置換されているヘテロアリールである。一部の特定の実施形態では、 $R^1$  が、存在する場合の少なくとも1個のトリフルオロメチル、ジフルオロメチルまたはフルオロメチルで置換されているヘテロアリールである。一部の特定の実施形態では、 $R^1$  が、トリフルオロメチルで置換されているヘテロアリールである。

10

【0106】

一部の特定の実施形態では、 $R^1$  が、存在する場合の少なくとも1個のハロアルキルで置換されているピリジニルである。一部の特定の実施形態では、 $R^1$  が、存在する場合の少なくとも1個の  $C_1 \sim 4$  ハロアルキルで置換されているピリジニルである。一部の特定の実施形態では、 $R^1$  が、存在する場合の少なくとも1個のフルオロアルキルで置換されているピリジニルである。一部の特定の実施形態では、 $R^1$  が、存在する場合の少なくとも1個の  $C_1 \sim 4$  フルオロアルキルで置換されているピリジニルである。一部の特定の実施形態では、 $R^1$  が、存在する場合の少なくとも1個のトリフルオロメチル、ジフルオロメチルまたはフルオロメチルで置換されているピリジニルである。一部の特定の実施形態では、 $R^1$  が、存在する場合の少なくとも1個のトリフルオロメチルで置換されているピリジニルである。

20

【0107】

一部の特定の実施形態では、 $R^1$  が、存在する場合の少なくとも1個のハロアルキルで置換されているピリミジニルである。一部の特定の実施形態では、 $R^1$  が、存在する場合の少なくとも1個の  $C_1 \sim 4$  ハロアルキルで置換されているピリミジニルである。一部の特定の実施形態では、 $R^1$  が、存在する場合の少なくとも1個のフルオロアルキルで置換されているピリミジニルである。一部の特定の実施形態では、 $R^1$  が、存在する場合の少なくとも1個の  $C_1 \sim 4$  フルオロアルキルで置換されているピリミジニルである。一部の特定の実施形態では、 $R^1$  が、存在する場合の少なくとも1個のトリフルオロメチル、ジフルオロメチルまたはフルオロメチルで置換されているピリミジニルである。一部の特定の実施形態では、 $R^1$  が、存在する場合の少なくとも1個のトリフルオロメチルで置換されているピリミジニルである。

30

【0108】

一部の特定の実施形態では、 $R^1$  が置換または非置換のピリミジニルである。一部の特定の実施形態では、 $R^1$  が置換ピリミジニルである。一部の特定の実施形態では、 $R^1$  が、存在する場合の少なくとも1個のハロゲン、アンアブスチテューテッド (unsubstituted) アルキル、ハロアルキルまたはハロアルコキシで置換されているピリミジニルである。一部の特定の実施形態では、 $R^1$  が、存在する場合の少なくとも1個のアンアブスチテューテッドアルキルまたはハロアルキルで置換されているピリミジニルである。一部の特定の実施形態では、 $R^1$  が、存在する場合の少なくとも1個のアンアブスチテューテッド  $C_1 \sim 4$  アルキルまたは  $C_1 \sim 4$  ハロアルキルで置換されているピリミジニルである。一部の特定の実施形態では、 $R^1$  が、存在する場合の少なくとも1個のアンアブスチテューテッド  $C_1 \sim 4$  アルキルまたは  $C_1 \sim 4$  フルオロアルキルで置換されているピリミジニルである。一部の特定の実施形態では、 $R^1$  が、存在する場合の少なくとも1個のメチルまたは  $C_1 \sim 4$  フルオロアルキルで置換されているピリミジニルである。

40

【0109】

一部の特定の実施形態では、 $R^1$  が、アンアブスチテューテッドアルキルおよびハロ

50

アルキルで置換されているピリミジニルである。一部の特定の実施形態では、 $R^1$ が、アンブスチテューテッド  $C_1 \sim 4$  アルキルおよび  $C_1 \sim 4$  ハロアルキルで置換されているピリミジニルである。一部の特定の実施形態では、 $R^1$ が、メチルおよびフルオロアルキルで置換されているピリミジニルである。一部の特定の実施形態では、 $R^1$ が、メチルおよび  $C_1 \sim 4$  フルオロアルキルで置換されているピリミジニルである。一部の特定の実施形態では、 $R^1$ が、メチルおよびトリフルオロメチル、ジフルオロメチルまたはフルオロメチルで置換されているピリミジニルである。一部の特定の実施形態では、 $R^1$ が、メチルおよびトリフルオロメチルで置換されているピリミジニルである。

【0110】

一部の特定の実施形態では、 $R^1$ が置換または非置換のアリールである。一部の特定の実施形態では、 $R^1$ が置換または非置換のフェニルである。一部の特定の実施形態では、 $R^1$ が非置換フェニルである。一部の特定の実施形態では、 $R^1$ が非置換フェニルまたは存在する場合の少なくとも1個のハロゲンもしくはハロアルキルで置換されているフェニルである。一部の特定の実施形態では、 $R^1$ が、存在する場合の少なくとも1個の  $C_1 \sim 4$  ハロアルキルまたはハロゲンで置換されているフェニルである。一部の特定の実施形態では、 $R^1$ が、存在する場合の少なくとも1個のフルオロアルキルまたはハロゲンで置換されているフェニルである。一部の特定の実施形態では、 $R^1$ が、存在する場合の少なくとも1個の  $C_1 \sim 4$  フルオロアルキルまたはハロゲンで置換されているフェニルである。一部の特定の実施形態では、 $R^1$ が、存在する場合の少なくとも1個の  $C_1 \sim 4$  フルオロアルキルまたはフルオロで置換されているフェニルである。

【0111】

一部の特定の実施形態では、 $R^1$ が、存在する場合の少なくとも1個のハロアルキルまたはアルキルで置換されているフェニルである。一部の特定の実施形態では、 $R^1$ が、存在する場合の少なくとも1個の  $C_1 \sim 4$  ハロアルキルまたは  $C_1 \sim 4$  アルキルで置換されているフェニルである。一部の特定の実施形態では、 $R^1$ が、存在する場合の少なくとも1個のフルオロアルキルまたはアルキルで置換されているフェニルである。一部の特定の実施形態では、 $R^1$ が、存在する場合の少なくとも1個の  $C_1 \sim 4$  フルオロアルキルまたは  $C_1 \sim 4$  アルキルで置換されているフェニルである。

【0112】

一部の特定の実施形態では、 $R^1$ が、存在する場合の少なくとも1個のフルオロアルキルで置換されているフェニルである。一部の特定の実施形態では、 $R^1$ が、存在する場合の少なくとも1個の  $C_1 \sim 4$  フルオロアルキルで置換されているフェニルである。一部の特定の実施形態では、 $R^1$ が、存在する場合の少なくとも1個のフルオロアルキルで置換されているフェニルである。一部の特定の実施形態では、 $R^1$ が、存在する場合の少なくとも1個の  $C_1 \sim 4$  フルオロアルキルで置換されているフェニルである。

【0113】

一部の特定の実施形態では、 $R^1$ が、存在する場合の少なくとも1個のアルキルで置換されているフェニルである。一部の特定の実施形態では、 $R^1$ が、存在する場合の少なくとも1個の  $C_1 \sim 4$  アルキルで置換されているフェニルである。一部の特定の実施形態では、 $R^1$ が、存在する場合の少なくとも1個のハロゲンで置換されているフェニルである。一部の特定の実施形態では、 $R^1$ が、存在する場合の少なくとも1個のフルオロで置換されているフェニルである。

【0114】

一部の特定の実施形態では、 $R^1$ が

10

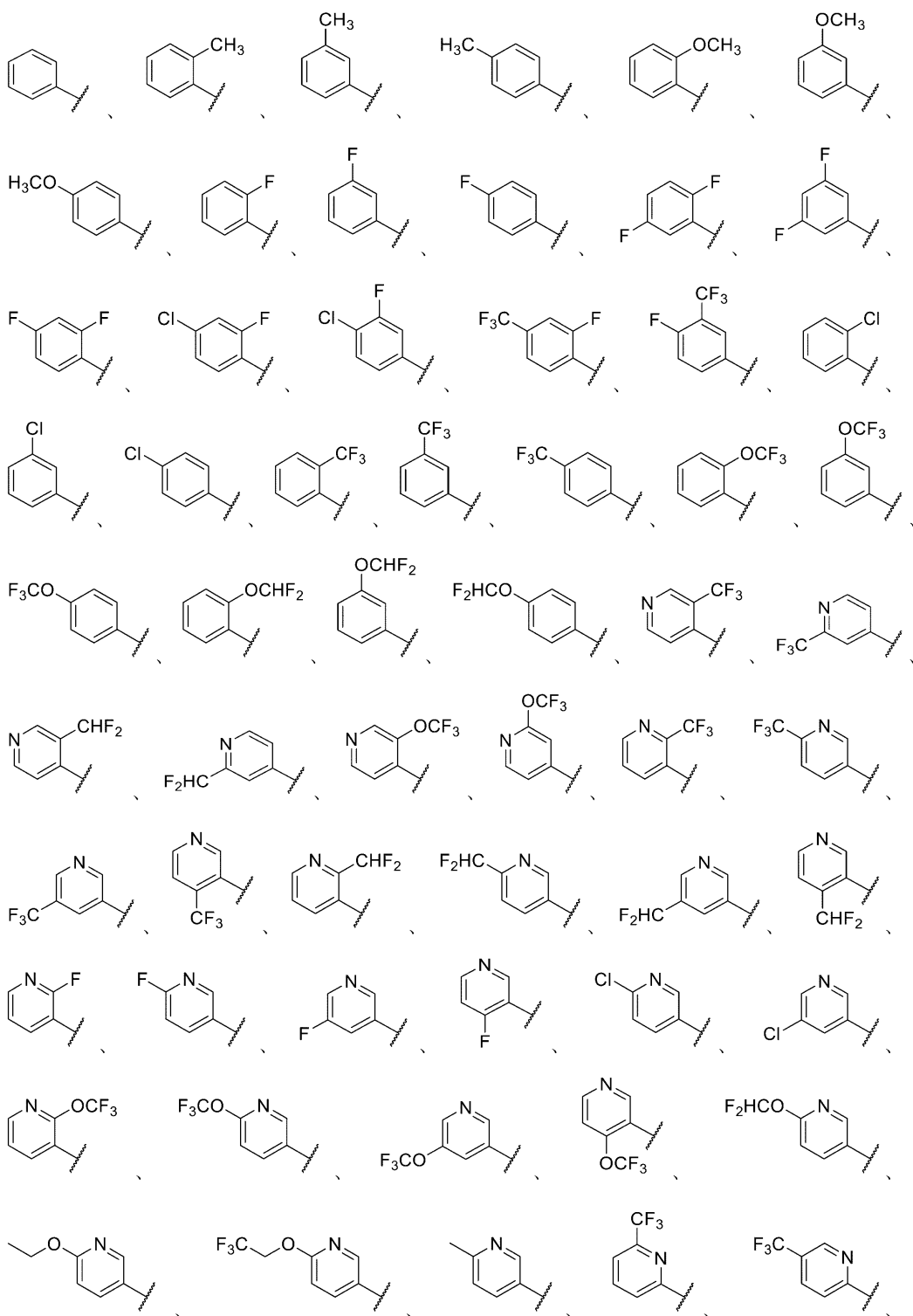
20

30

40

50

【化 1 4】

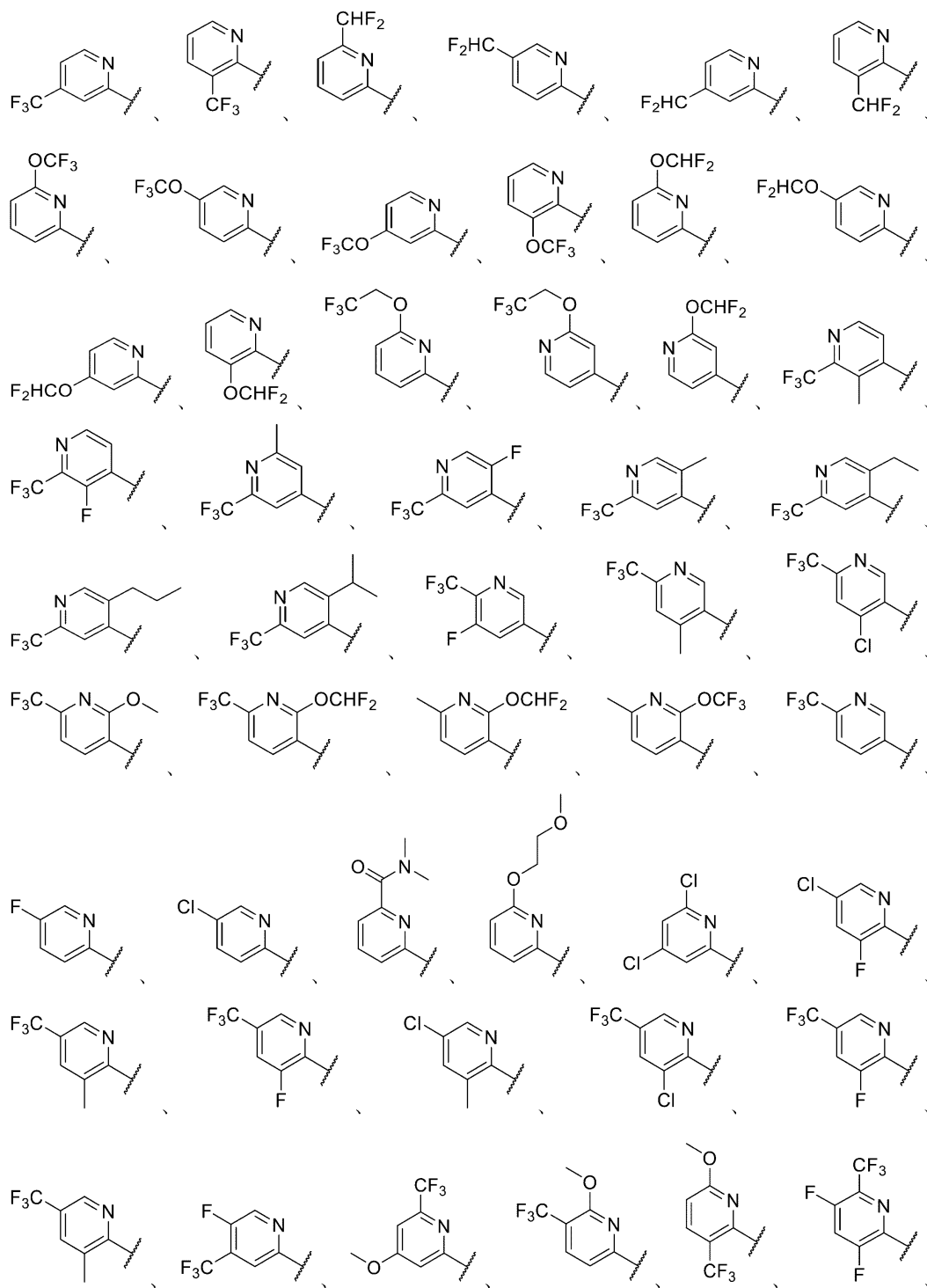


10

20

30

40



10

20

30

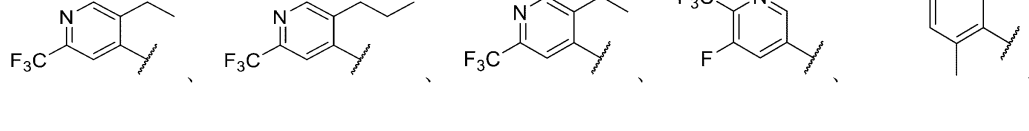
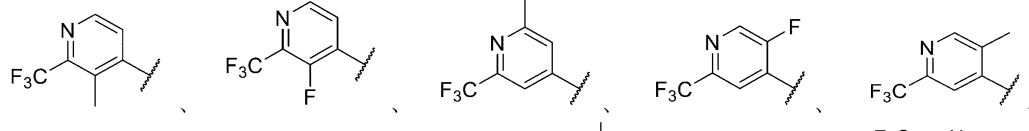
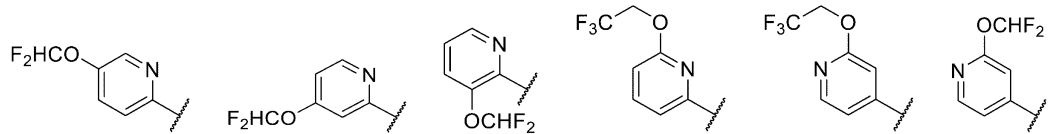
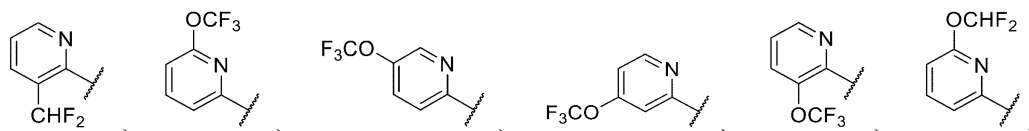
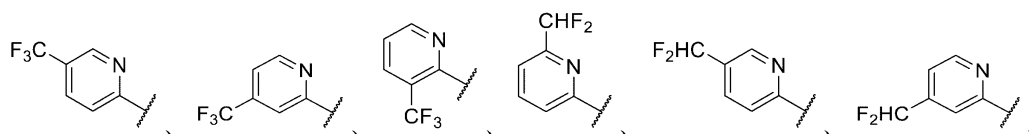
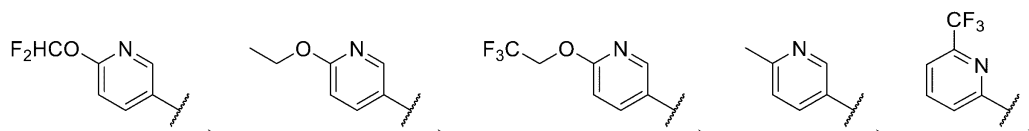
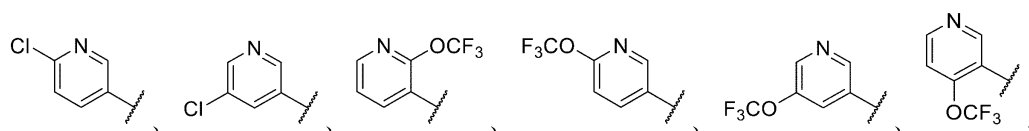
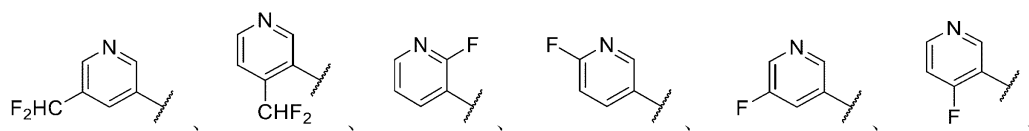
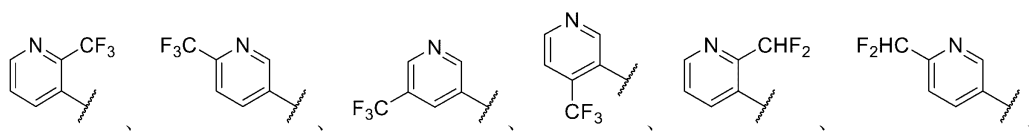
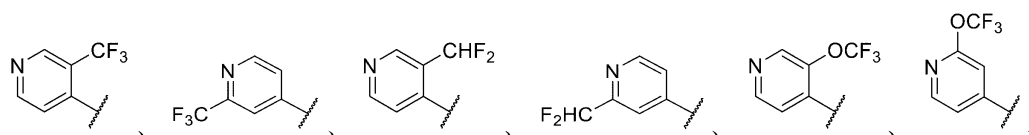
40

50



一部の特定の実施形態では、 $R^1$ が

【化 1 5】



10

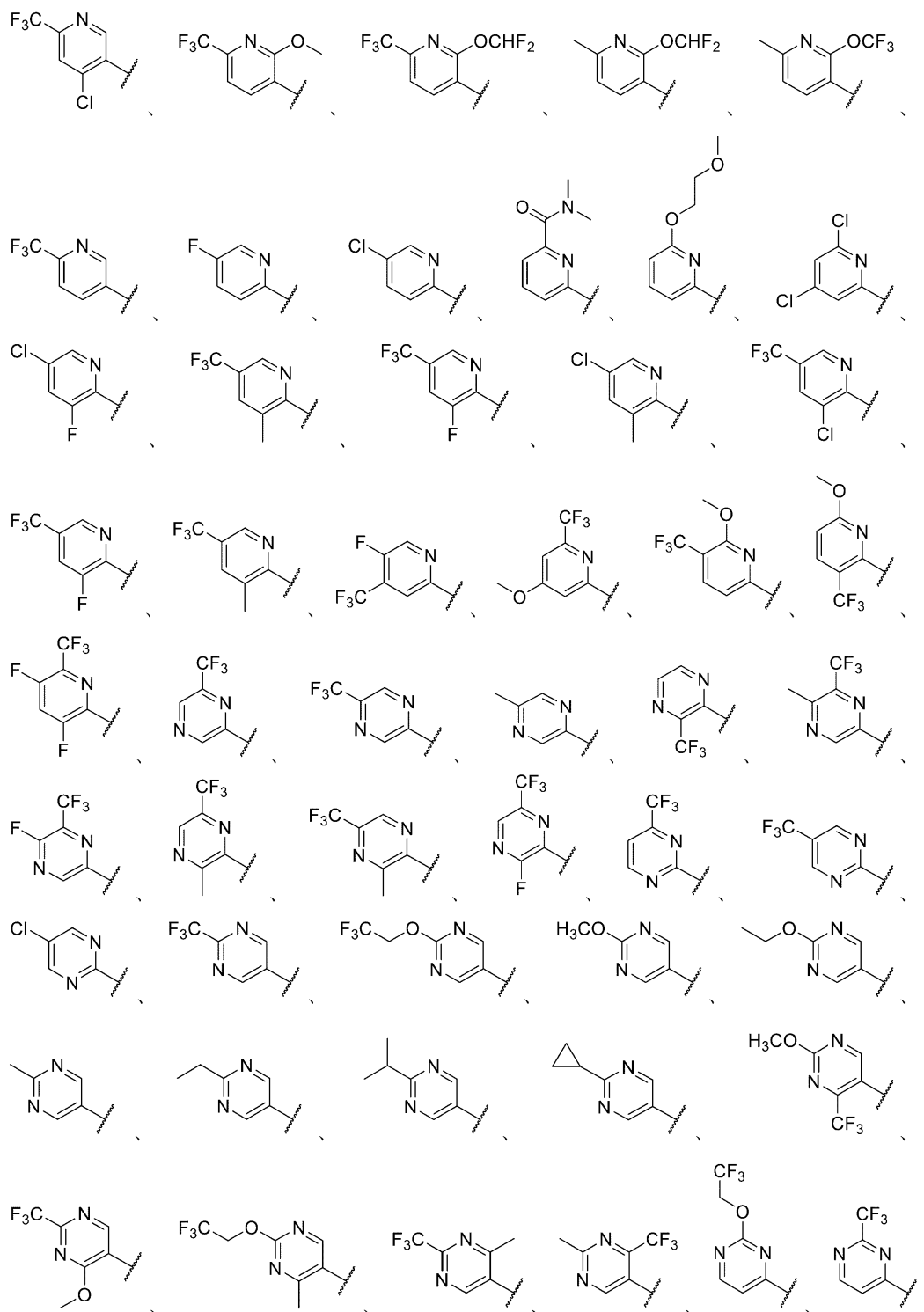
20

30

40

50





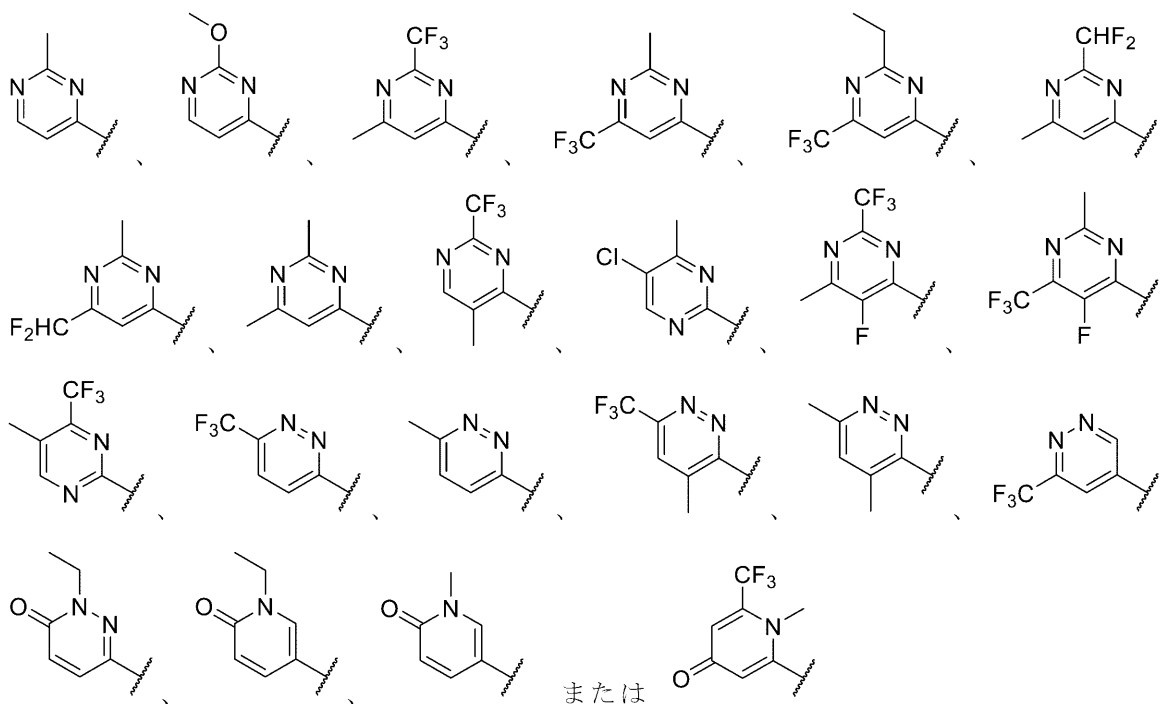
10

20

30

40

50



10

20

である。

【 0 1 1 6 】

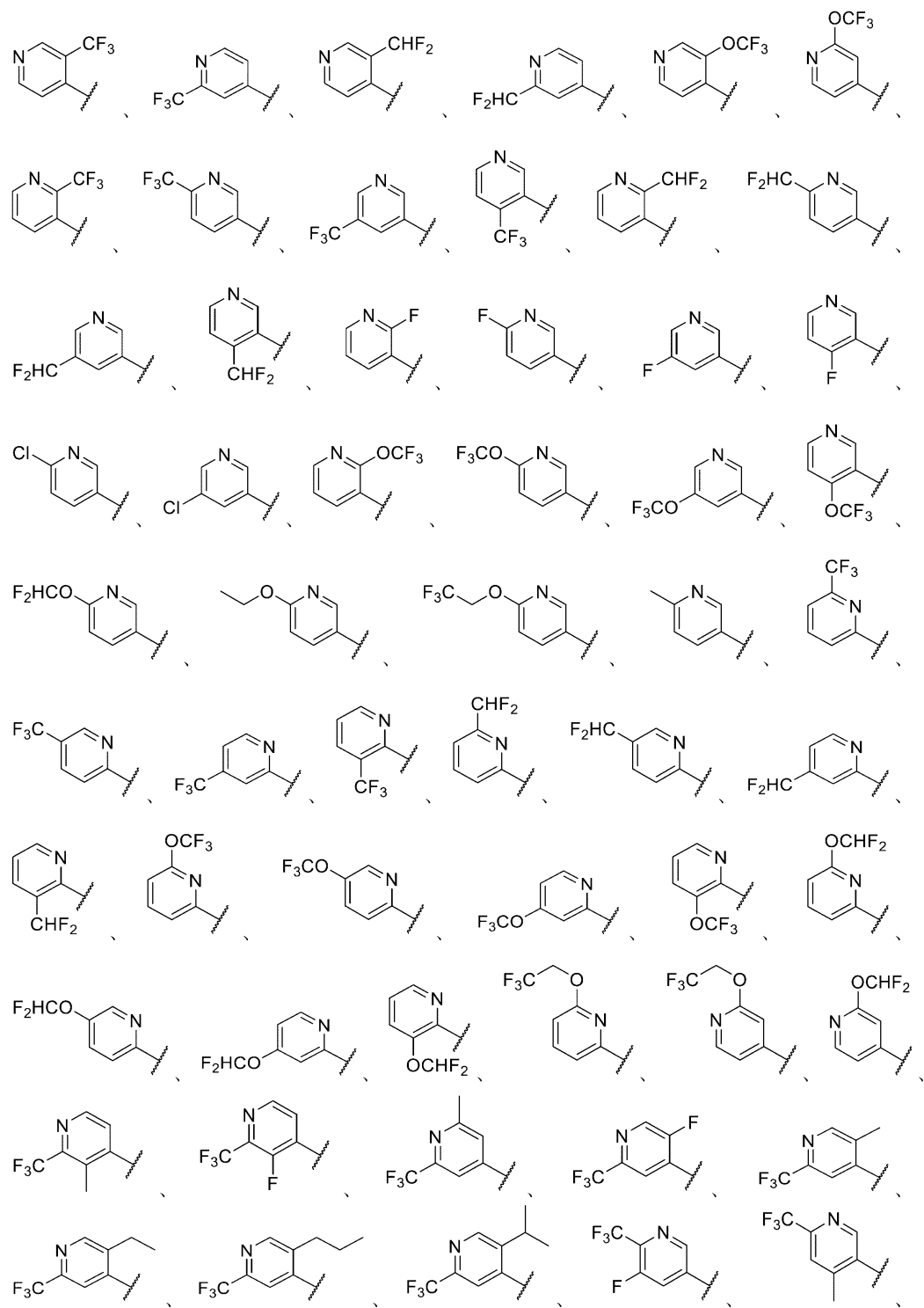
一部の特定の実施形態では、 $\text{R}^1$ が

30

40

50

## 【化 16】



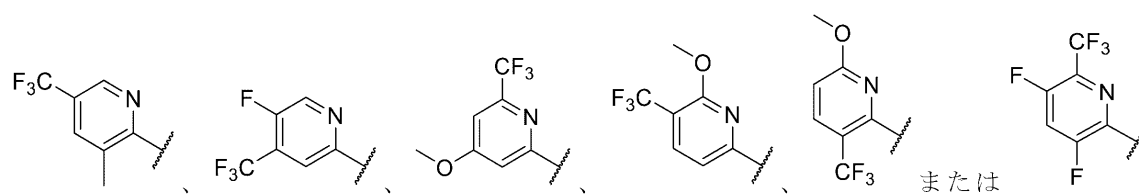
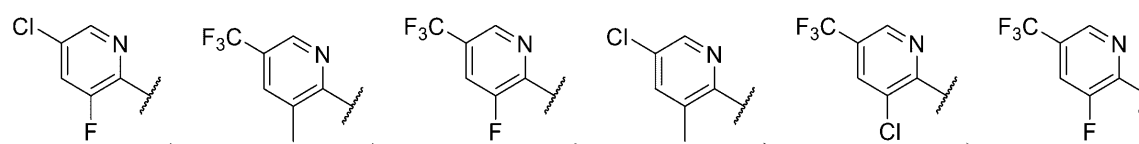
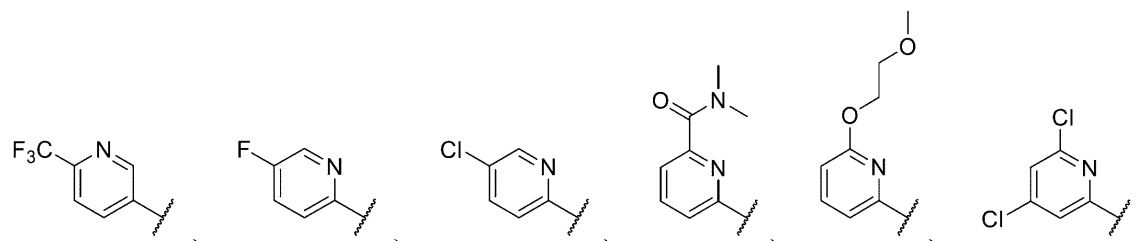
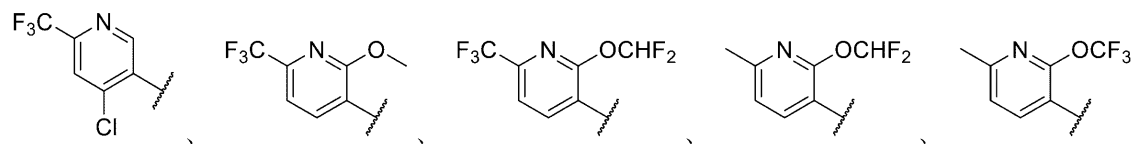
10

20

30

40

50



である。

**【 0 1 1 7 】**

一部の特定の実施形態では、 $R^1$ が

10

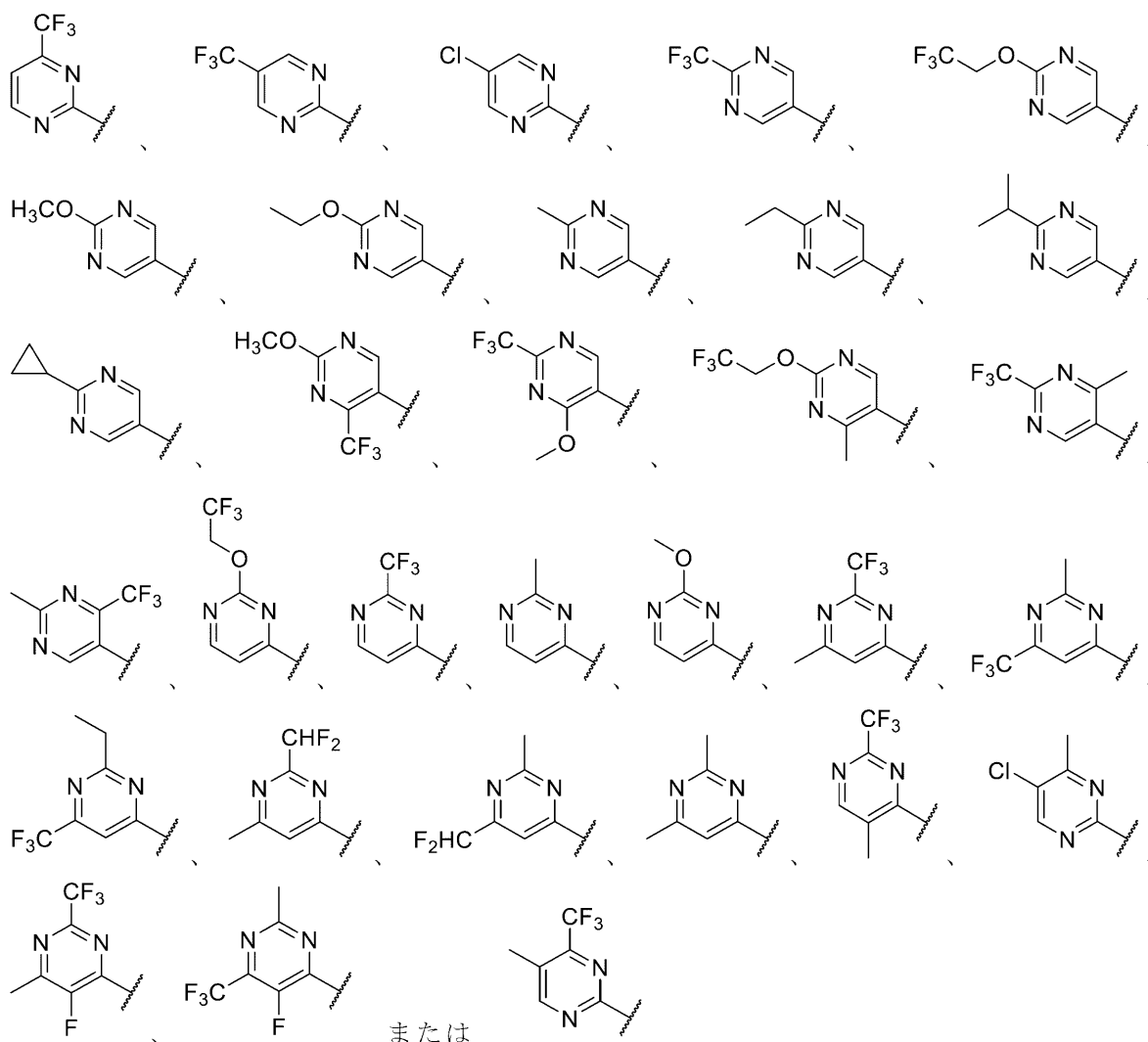
20

30

40

50

## 【化 1 7】

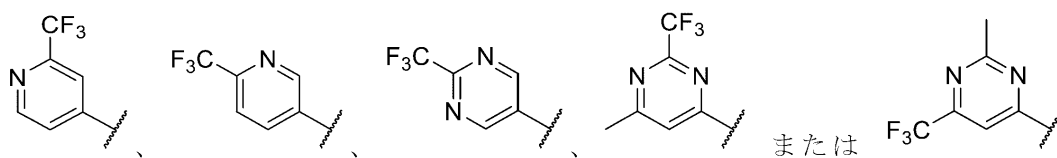


である。

## 【0 1 1 8】

一部の特定の実施形態では、 $\text{R}^1$ が

## 【化 1 8】

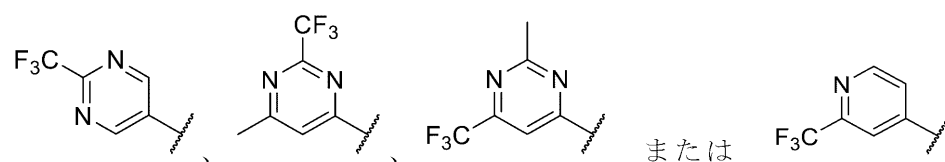


である。

## 【0 1 1 9】

一部の特定の実施形態では、 $\text{R}^1$ が

## 【化 1 9】



10

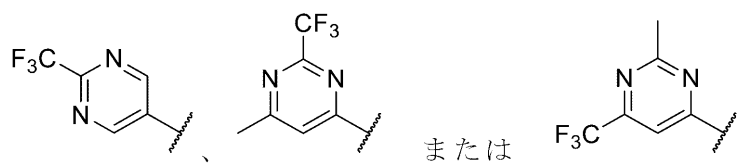
20

30

40

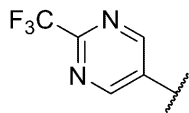
50

である。一部の特定の実施形態では、 $R^1$ が  
【化 2 0】



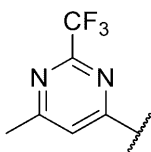
である。一部の特定の実施形態では、 $R^1$ が  
【化 2 1】

10

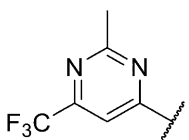


である。一部の特定の実施形態では、 $R^1$ が  
【化 2 2】

20

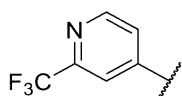


である。一部の特定の実施形態では、 $R^1$ が  
【化 2 3】



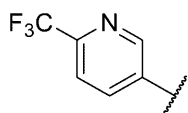
である。一部の特定の実施形態では、 $R^1$ が  
【化 2 4】

30



である。一部の特定の実施形態では、 $R^1$ が  
【化 2 5】

40

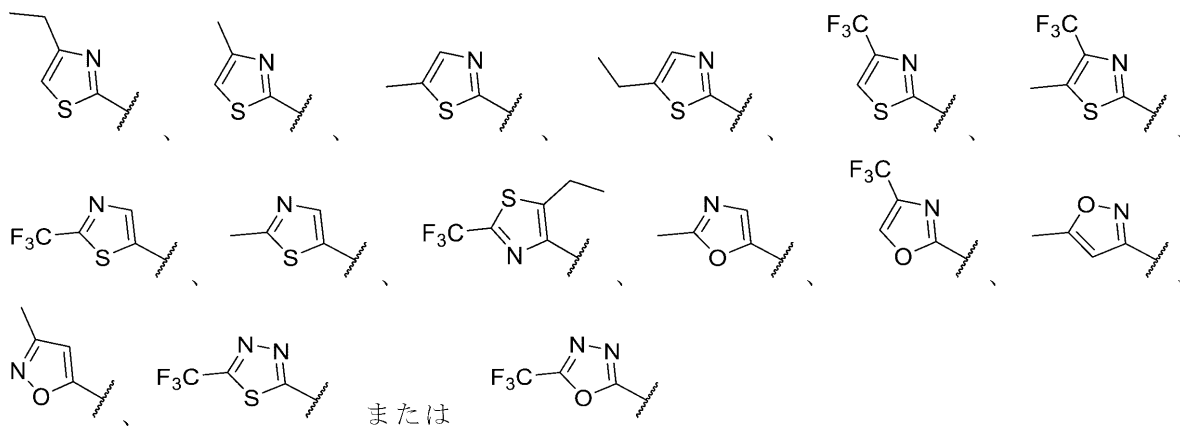


である。  
【0 1 2 0】

一部の特定の実施形態では、 $R^1$ が

50

## 【化 2 6】

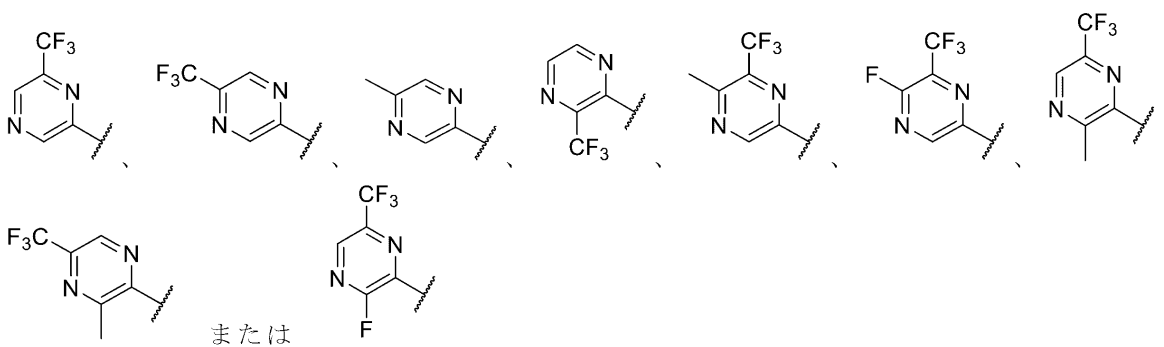


である。

## 【0 1 2 1】

一部の特定の実施形態では、 $R^1$ が

## 【化 2 7】

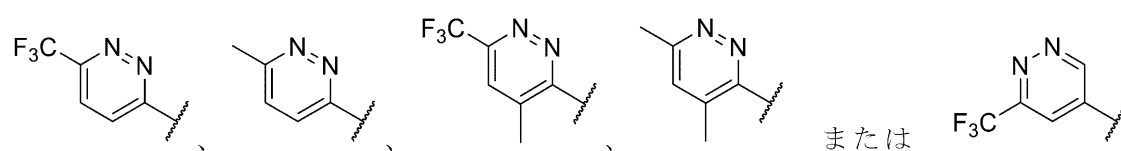


である。

## 【0 1 2 2】

一部の特定の実施形態では、 $R^1$ が

## 【化 2 8】

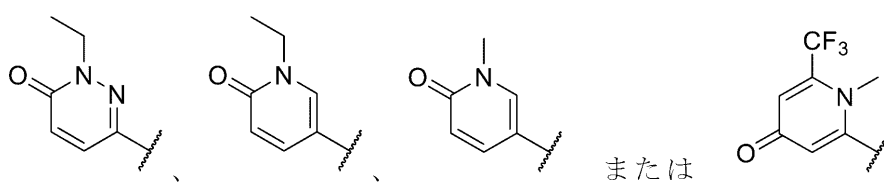


である。

## 【0 1 2 3】

一部の特定の実施形態では、 $R^1$ が

## 【化 2 9】

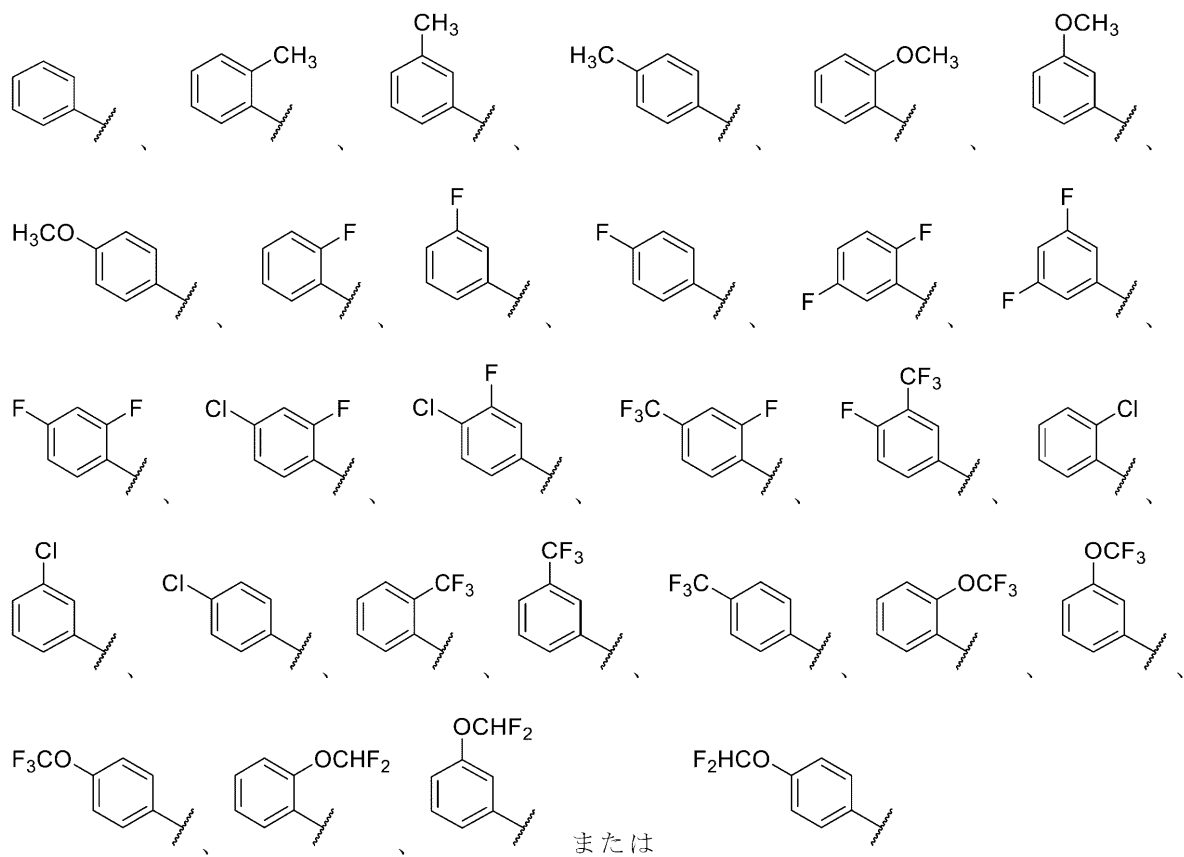


である。

## 【0 1 2 4】

一部の特定の実施形態では、 $R^1$ が

【化 3 0】



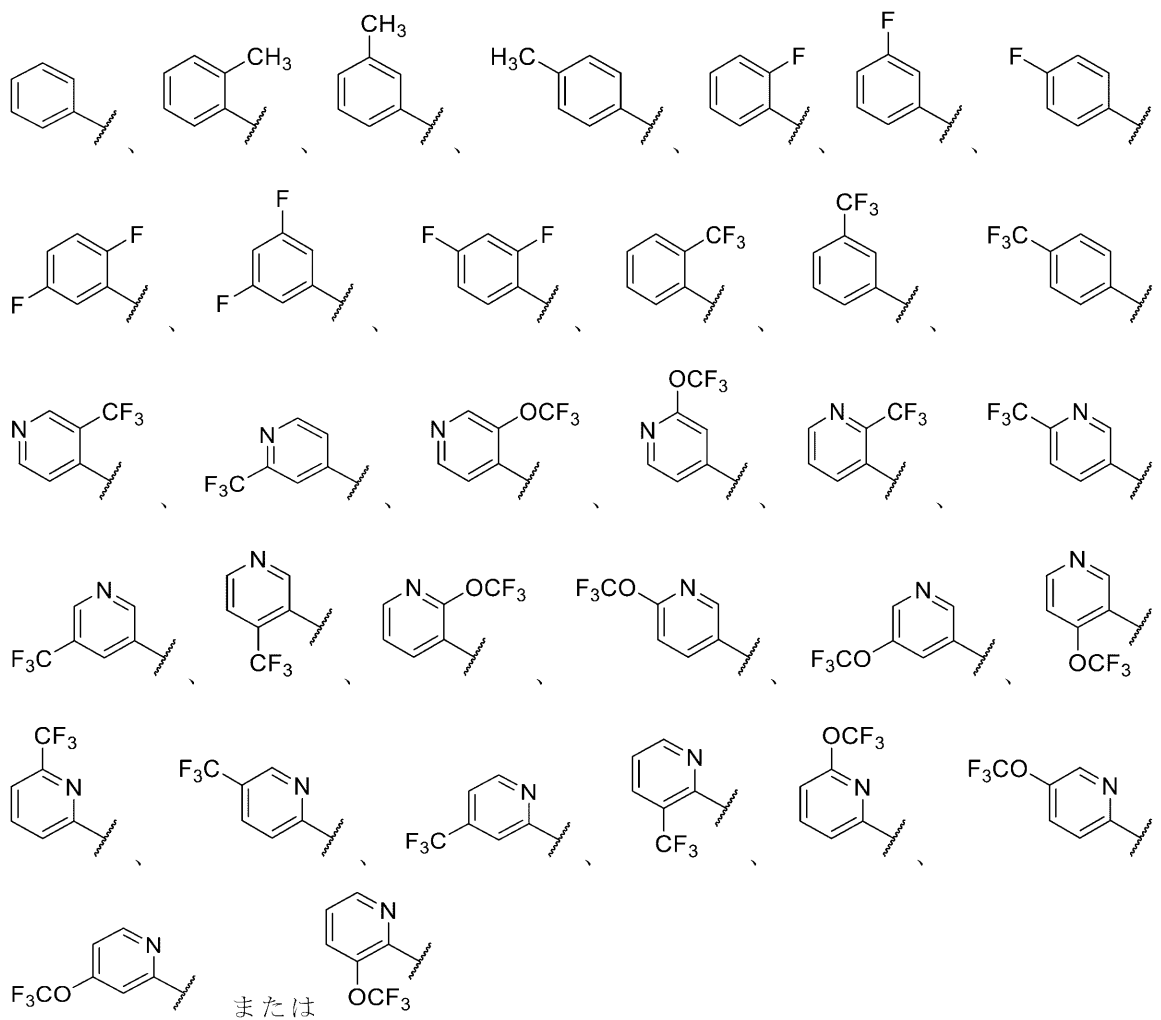
である。

**【 0 1 2 5 】**

一部の特定の実施形態では、 $R^1$ が



## 【化 3 1】



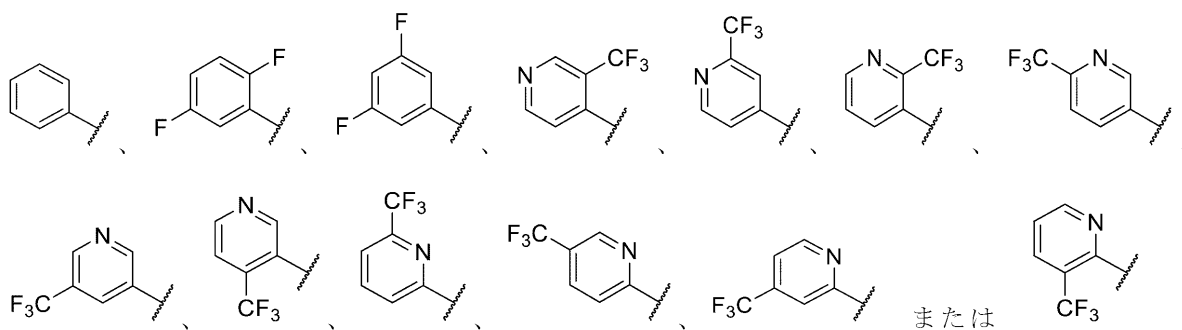
である。

30

## 【0 1 2 6】

一部の特定の実施形態では、 $R^1$ が

## 【化 3 2】



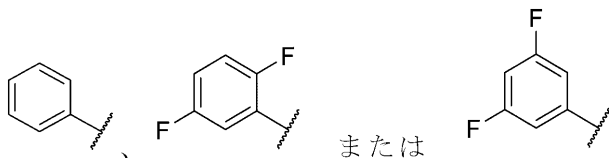
である。

## 【0 1 2 7】

一部の特定の実施形態では、 $R^1$ が

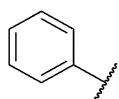
50

## 【化 3 3】



である。一部の特定の実施形態では、 $R^1$ が

## 【化 3 4】



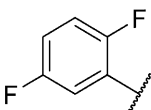
である。一部の特定の実施形態では、 $R^1$ が

## 【化 3 5】



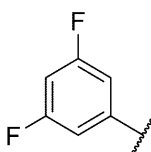
である。一部の特定の実施形態では、 $R^1$ が

## 【化 3 6】



である。一部の特定の実施形態では、 $R^1$ が

## 【化 3 7】

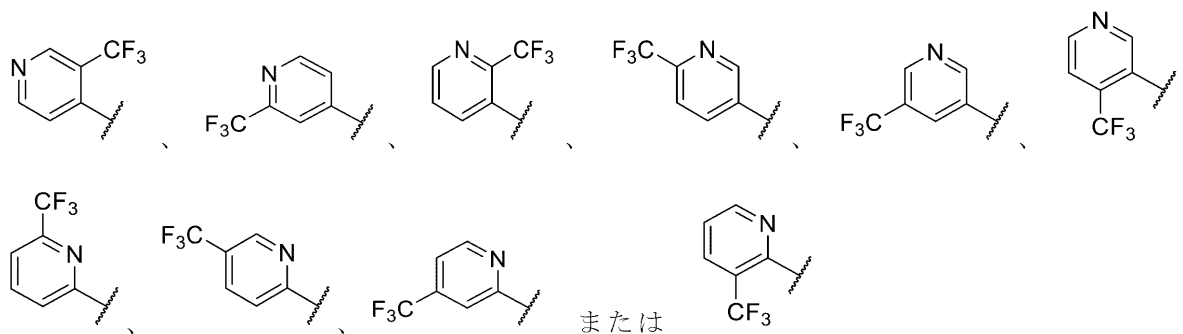


である。

## 【0 1 2 8】

一部の特定の実施形態では、 $R^1$ が

## 【化 3 8】



である。

## 【0 1 2 9】

10

20

30

40

50

一部の特定の実施形態では、 $R^1$  が  
【化 39】

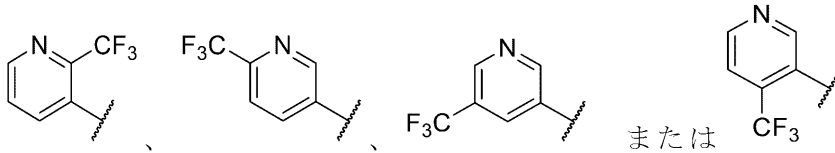


である。

【0130】

一部の特定の実施形態では、 $R^1$  が  
【化 40】

10

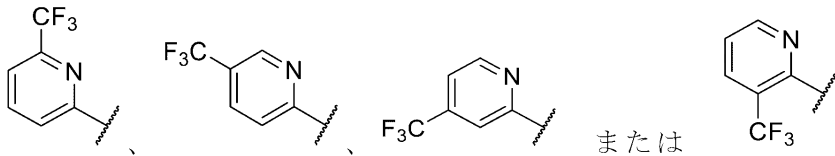


である。

【0131】

一部の特定の実施形態では、 $R^1$  が  
【化 41】

20

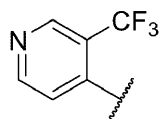


である。

【0132】

一部の特定の実施形態では、 $R^1$  が  
【化 42】

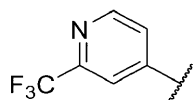
30



である。一部の特定の実施形態では、 $R^1$  が

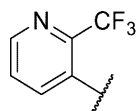
【化 43】

40



である。一部の特定の実施形態では、 $R^1$  が

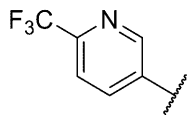
【化 44】



である。一部の特定の実施形態では、 $R^1$  が

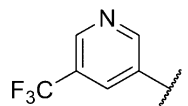
50

## 【化 4 5】



である。一部の特定の実施形態では、 $R^1$ が

## 【化 4 6】



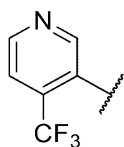
10

である。

## 【0 1 3 3】

一部の特定の実施形態では、 $R^1$ が

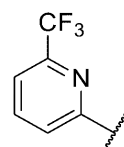
## 【化 4 7】



20

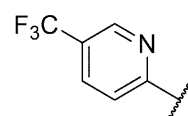
である。一部の特定の実施形態では、 $R^1$ が

## 【化 4 8】



である。一部の特定の実施形態では、 $R^1$ が

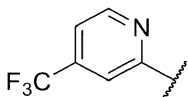
## 【化 4 9】



30

である。一部の特定の実施形態では、 $R^1$ が

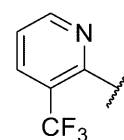
## 【化 5 0】



40

である。一部の特定の実施形態では、 $R^1$ が

## 【化 5 1】



である。

## 【0 1 3 4】

50

## G

本明細書に記載のように、Gは結合、 $-NR^A-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-OC(R^5)(R^6)-$ または $-C(R^5)(R^6)-$ であり、ここで、各出現箇所の $R^5$ および $R^6$ は各々、独立して、水素、ハロゲンまたは置換もしくは非置換のアルキルである。一部の特定の実施形態では、Gが結合、 $-O-$ 、 $-OC(R^5)(R^6)-$ または $-C(R^5)(R^6)-$ であり、ここで、 $R^5$ および $R^6$ は各々、独立して、水素、ハロゲンまたは置換もしくは非置換のアルキルである。一部の特定の実施形態では、 $R^5$ および $R^6$ が各々、独立して、水素または置換もしくは非置換のアルキルである。一部の特定の実施形態では、 $R^5$ および $R^6$ が各々、独立して、水素または非置換アルキルである。一部の特定の実施形態では、 $R^5$ および $R^6$ が各々、独立して、水素または非置換 $C_{1\sim4}$ アルキルである。一部の特定の実施形態では、 $R^5$ および $R^6$ が各々、水素である。

10

## 【0135】

一部の特定の実施形態では、Gが結合、 $-O-$ または $-C(R^5)(R^6)-$ である。一部の特定の実施形態では、Gが結合、 $-O-$ または $-OC(R^5)(R^6)-$ である。一部の特定の実施形態では、Gが結合または $-OC(R^5)(R^6)-$ である。一部の特定の実施形態では、Gが結合または $-O-$ である。一部の特定の実施形態では、Gが結合である。一部の特定の実施形態では、Gが $-O-$ である。一部の特定の実施形態では、Gが $-C(R^5)(R^6)-$ である。一部の特定の実施形態では、Gが $-CH_2-$ である。一部の特定の実施形態では、Gが $-OC(R^5)(R^6)-$ である。一部の特定の実施形態では、Gが $-OCH_2-$ である。一部の特定の実施形態では、Gが $-NR^A-$ である。一部の特定の実施形態では、Gが $-NH-$ である。一部の特定の実施形態では、Gが $-C(=O)-$ である。一部の特定の実施形態では、Gが $-SO_2-$ である。

20

## 【0136】

## B

本明細書に記載のように、Bは、環内に少なくとも1個の窒素原子を含むシクロアルキルまたはヘテロシクリルである。

## 【0137】

一部の特定の実施形態では、Bがシクロアルキルである。一部の特定の実施形態では、Bが $C_3\sim8$ シクロアルキルである。一部の特定の実施形態では、Bが $C_3\sim7$ シクロアルキルである。一部の特定の実施形態では、Bが $C_3\sim6$ シクロアルキルである。一部の特定の実施形態では、Bが $C_4\sim6$ シクロアルキルである。一部の特定の実施形態では、Bが $C_4\sim5$ シクロアルキルである。一部の特定の実施形態では、Bが $C_5\sim6$ シクロアルキルである。一部の特定の実施形態では、Bがシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルである。一部の特定の実施形態では、Bがシクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルである。一部の特定の実施形態では、Bがシクロブチルまたはシクロペンチルである。一部の特定の実施形態では、Bがシクロプロピルである。一部の特定の実施形態では、Bがシクロブチルである。一部の特定の実施形態では、Bがシクロペンチルである。一部の特定の実施形態では、Bがシクロヘキシルである。

30

40

## 【0138】

一部の特定の実施形態では、Bが、環内に少なくとも1個の窒素原子を含むヘテロシクリルである。一部の特定の実施形態では、Bが、環内に少なくとも1個の窒素原子を含む3～8員ヘテロシクリルである。一部の特定の実施形態では、Bが、環内に1個の窒素原子を含む3～8員ヘテロシクリルである。一部の特定の実施形態では、Bが、環内に2個の窒素原子を含む3～8員ヘテロシクリルである。一部の特定の実施形態では、Bが、環内に1個または2個の窒素原子を含む3～8員ヘテロシクリルである。一部の特定の実施形態では、Bがアゼチジニル、ピロリジニル、イミダゾリジニルまたはピペリジニルである。一部の特定の実施形態では、Bがアゼチジニルである。一部の特定の実施形態では、Bがピロリジニルである。一部の特定の実施形態では、Bがイミダゾリジニルである。一

50

部の特定の実施形態では、Bがピペリジニルである。

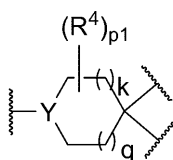
【0139】

一部の特定の実施形態では、Bがアゼチジニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルである。一部の特定の実施形態では、Bがアゼチジニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、シクロブチルまたはシクロペンチルである。

【0140】

一部の特定の実施形態では、 $-B(R^4)_{p1}-$ が

【化52】



10

であり；ここで：YはNまたはCR<sup>5</sup>であり；kおよびqは各々、独立して、0、1または2であり；Yは式(I)のGに結合している。

【0141】

一部の特定の実施形態では、YがNである。一部の特定の実施形態では、YがCR<sup>5</sup>である。一部の特定の実施形態では、YがCHである。

20

【0142】

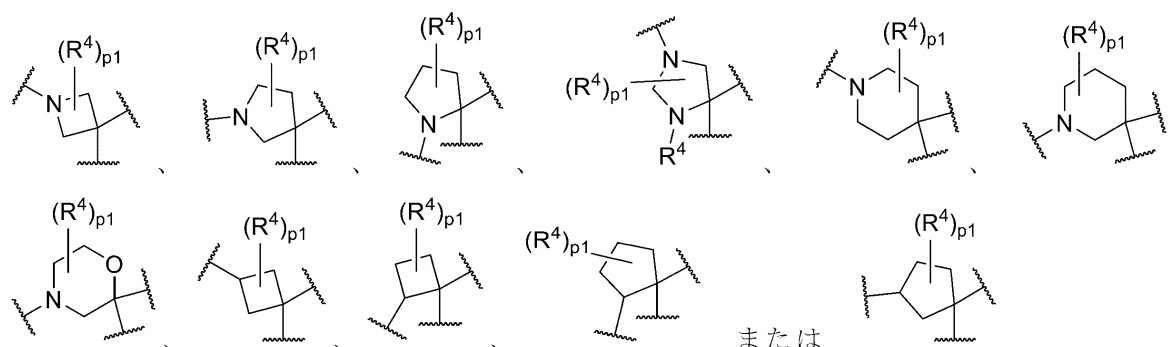
一部の特定の実施形態では、kが0である。一部の特定の実施形態では、kが1である。一部の特定の実施形態では、kが2である。一部の特定の実施形態では、qが0である。一部の特定の実施形態では、qが1である。一部の特定の実施形態では、qが2である。一部の特定の実施形態では、kが0であり；qが0である。一部の特定の実施形態では、kが0であり；qが1である。一部の特定の実施形態では、kが0であり；qが2である。一部の特定の実施形態では、kが1であり；qが0である。一部の特定の実施形態では、kが1であり；qが1である。一部の特定の実施形態では、kが1であり；qが2である。一部の特定の実施形態では、kが2であり；qが0である。一部の特定の実施形態では、kが2であり；qが1である。一部の特定の実施形態では、kが2であり；qが2である。

30

【0143】

一部の特定の実施形態では、 $-B(R^4)_{p1}-$ が

【化53】



40

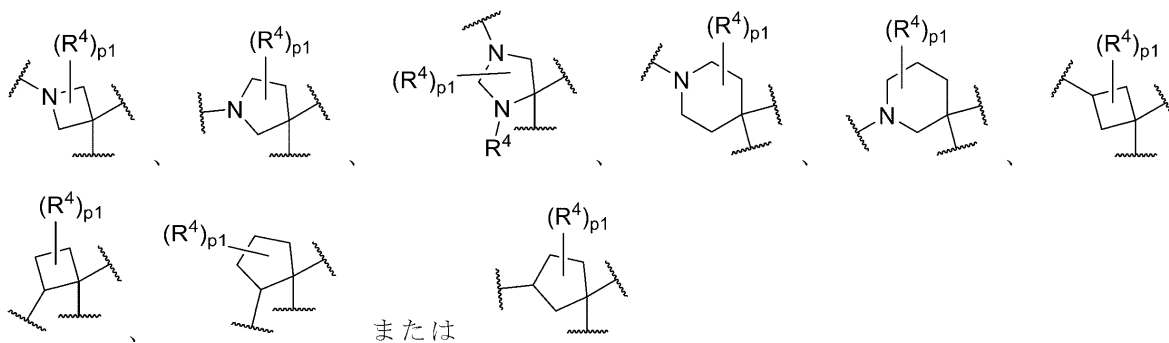
である。

【0144】

一部の特定の実施形態では、 $-B(R^4)_{p1}-$ が

50

## 【化 5 4】



10

である。

## 【 0 1 4 5】

一部の特定の実施形態では、 $-B(R^4)_{p1}-$ が

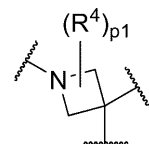
## 【化 5 5】



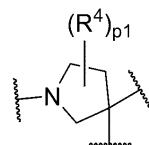
20

である。一部の特定の実施形態では、 $-B(R^4)_{p1}-$ が

## 【化 5 6】

である。一部の特定の実施形態では、 $-B(R^4)_{p1}-$ が

## 【化 5 7】

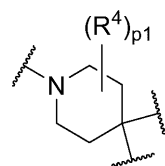


である。

## 【 0 1 4 6】

一部の特定の実施形態では、 $-B(R^4)_{p1}-$ が

## 【化 5 8】

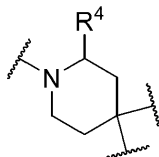
である。一部の特定の実施形態では、 $-B(R^4)_{p1}-$ が

30

40

50

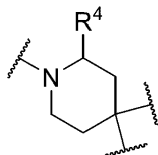
## 【化 5 9】



である。一部の特定の実施形態では、 $-B(R^4)_{p1}-$ が、 $R^4$ が置換または非置換のアルキルである

## 【化 6 0】

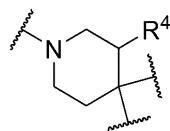
10



である。一部の特定の実施形態では、 $R^4$ が置換または非置換の $C_1 \sim 4$ アルキルである。一部の特定の実施形態では、 $R^4$ が非置換 $C_1 \sim 4$ アルキルまたは $C_1 \sim 4$ フルオロアルキルである。一部の特定の実施形態では、 $-B(R^4)_{p1}-$ が

## 【化 6 1】

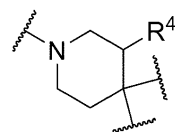
20



である。一部の特定の実施形態では、 $-B(R^4)_{p1}-$ が、 $R^4$ が置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアルコキシである

## 【化 6 2】

30



である。一部の特定の実施形態では、 $R^4$ が置換もしくは非置換の $C_1 \sim 4$ アルキルまたは置換もしくは非置換の $C_1 \sim 4$ アルコキシである。一部の特定の実施形態では、 $R^4$ が非置換 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ フルオロアルキル、非置換 $C_1 \sim 4$ アルコキシまたは $C_1 \sim 4$ フルオロアルコキシである。

## 【0 1 4 7】

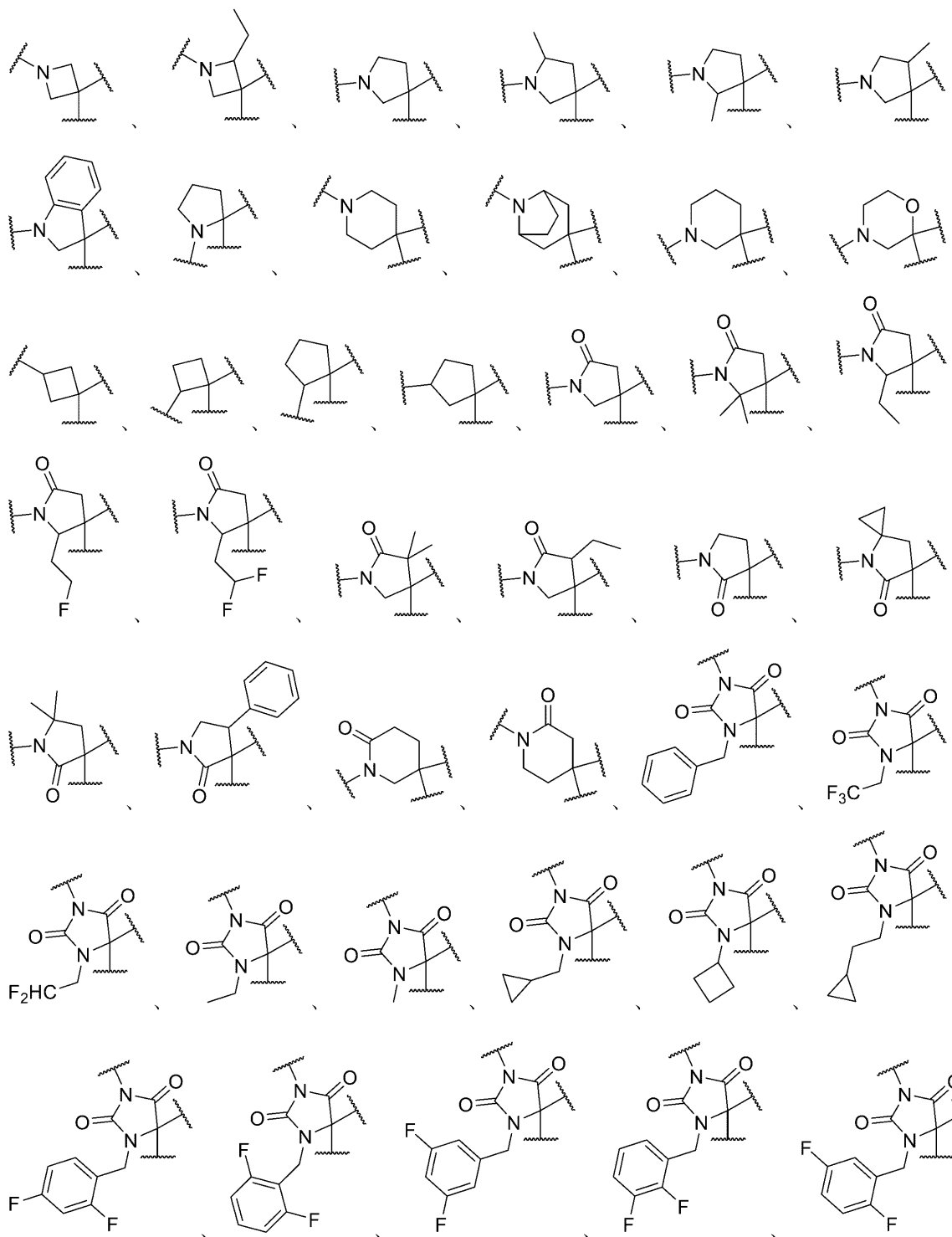
一部の特定の実施形態では、 $-B(R^4)_{p1}-$ が

40

50



## 【化 6 3】



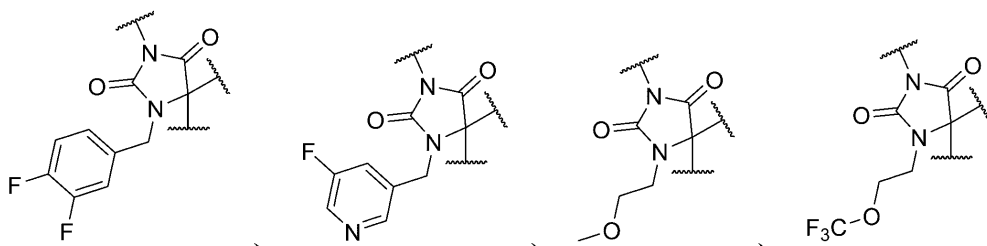
10

20

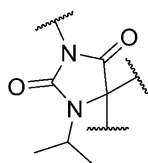
30

40

50



または



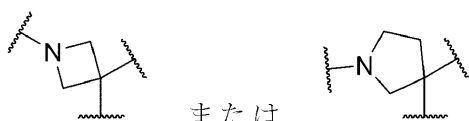
10

である。

【0148】

一部の特定の実施形態では、 $-B(R^4)_{p1}-$ が

【化64】

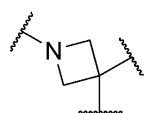


または

20

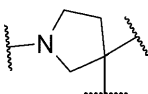
である。一部の特定の実施形態では、 $-B(R^4)_{p1}-$ が

【化65】



である。一部の特定の実施形態では、 $-B(R^4)_{p1}-$ が

【化66】



30

である。

【0149】

$R^4$

本明細書に記載のように、各出現箇所の  $R^4$  は、独立して、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルコキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールであるか、または異なる炭素上の存在する場合の2つの  $R^4$  が結合して橋かけ環を形成しているか、または同じ炭素上の存在する場合の2つの  $R^4$  がこの炭素とともにカルボニルもしくはシクロアルキルを形成しており；；  $p1$  は0、1、2、3、4、5または6であり；  $p2$  は0、1、2、3、4、5または6である。一部の特定の実施形態では、各  $R^4$  が独立して、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアルコキシであるか、あるいは同じ炭素上の存在する場合の2つの  $R^4$  がこの炭素とともにカルボニルを形成しており；  $p1$  が0、1、2、3、4、5または6であり；  $p2$  が0、1、2、3、4、5または6である。

40

【0150】

一部の特定の実施形態では、各  $R^4$  が独立して、置換または非置換のアルキルであるか、あるいは同じ炭素上の存在する場合の2つの  $R^4$  がこの炭素とともにカルボニルを形成

50

しており； $p_1$ が0、1、2、3、4または5であり； $p_2$ が0、1、2、3、4または5である。

【0151】

一部の特定の実施形態では、 $R^4$ が置換または非置換のアルキルであるか、あるいは同じ炭素上の存在する場合の2つの $R^4$ がこの炭素とともにカルボニルを形成している。一部の特定の実施形態では、 $R^4$ が置換または非置換の $C_{1\sim4}$ アルキルであるか、あるいは同じ炭素上の存在する場合の2つの $R^4$ がこの炭素とともにカルボニルを形成している。一部の特定の実施形態では、 $R^4$ が置換または非置換のアルキルである。一部の特定の  
10 実施形態では、 $R^4$ が置換または非置換の $C_{1\sim4}$ アルキルである。一部の特定の  
実施形態では、 $R^4$ がメチル、エチル、イソプロピル、ベンジルまたは2, 2, 2-トリフルオ  
ロエチルである。一部の特定の実施形態では、同じ炭素上の存在する場合の2つの $R^4$ が  
この炭素とともにカルボニルを形成している。一部の特定の実施形態では、 $R^4$ がメチル  
、エチル、イソプロピル、ベンジルまたは2, 2, 2-トリフルオロエチルであるか、あ  
るいは同じ炭素上の存在する場合の2つの $R^4$ がこの炭素とともにカルボニルを形成して  
いる。一部の特定の実施形態では、 $R^4$ がハロアルキルである。一部の特定の実施形態で  
は、 $R^4$ が2, 2-ジフルオロエチルである。一部の特定の実施形態では、 $R^4$ が4, 4  
、4-トリフルオロブチルである。一部の特定の実施形態では、 $R^4$ が $CF_3OCH_2CH_2-$   
である。一部の特定の実施形態では、 $R^4$ がエトキシエチルである。一部の特定の  
20 実施形態では、 $R^4$ がメチルである。一部の特定の実施形態では、 $R^4$ がエチルである。  
一部の特定の実施形態では、 $R^4$ がイソプロピルである。一部の特定の実施形態では、 $R^4$   
が置換または非置換のアリールアルキルである。一部の特定の実施形態では、 $R^4$ が置  
換または非置換のベンジルである。一部の特定の実施形態では、 $R^4$ が置換または非置換  
のシクロアルキルアルキルである。一部の特定の実施形態では、 $R^4$ がシクロプロピルエ  
チルである。一部の特定の実施形態では、 $R^4$ がシクロプロピルメチルである。一部の特  
定の実施形態では、 $R^4$ が置換または非置換のシクロアルキルである。一部の特定の  
実施形態では、 $R^4$ がシクロブチルである。一部の特定の実施形態では、 $R^4$ が置換または非  
置換のアリールである。一部の特定の実施形態では、 $R^4$ が置換または非置換のフェニル  
である。

【0152】

一部の特定の実施形態では、 $R^4$ が置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは  
30 非置換のアルコキシである。一部の特定の実施形態では、 $R^4$ が置換もしくは非置換の $C_{1\sim4}$   
アルキルまたは置換もしくは非置換の $C_{1\sim4}$ アルコキシである。一部の特定の  
実施形態では、 $R^4$ が非置換 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{1\sim4}$ フルオロアルキル、非置換 $C_{1\sim4}$   
アルコキシまたは $C_{1\sim4}$ フルオロアルコキシである。

【0153】

一部の特定の実施形態では、 $R^4$ が置換または非置換のアルキルである。一部の特定の  
実施形態では、 $R^4$ が置換または非置換の $C_{1\sim4}$ アルキルである。一部の特定の  
40 実施形態では、 $R^4$ が非置換 $C_{1\sim4}$ アルキルまたは $C_{1\sim4}$ フルオロアルキルである。

【0154】

一部の特定の実施形態では、異なる炭素上の存在する場合の2つの $R^4$ が結合して橋か  
け環を形成している。

【0155】

一部の特定の実施形態では、 $p_1$ が0、1、2、3、4または5である。一部の特定の  
実施形態では、 $p_1$ が0、1、2、3または4である。一部の特定の実施形態では、 $p_1$   
が0、1、2または3である。一部の特定の実施形態では、 $p_1$ が0、1または2である  
。一部の特定の実施形態では、 $p_1$ が0または2である。一部の特定の実施形態では、 $p$   
が0または1である。一部の特定の実施形態では、 $p_1$ が1または2である。一部の特  
50 定の実施形態では、 $p_1$ が0である。一部の特定の実施形態では、 $p_1$ が2である。一部の  
特定の  
実施形態では、 $p_1$ が1である。

【0156】

10

20

30

40

50

一部の特定の実施形態では、 $p_2$ が0、1、2、3、4または5である。一部の特定の  
実施形態では、 $p_2$ が0、1、2、3または4である。一部の特定の実施形態では、 $p_2$   
が0、1、2または3である。一部の特定の実施形態では、 $p_2$ が0、1または2である  
。一部の特定の実施形態では、 $p_2$ が0または2である。一部の特定の実施形態では、 $p_2$   
が0または1である。一部の特定の実施形態では、 $p_2$ が1または2である。一部の特  
定の実施形態では、 $p_2$ が0である。一部の特定の実施形態では、 $p_2$ が2である。一部  
の特定の実施形態では、 $p_2$ が1である。

【0157】

一部の特定の実施形態では、 $p_1$ が0であり、 $p_2$ が0である。

【0158】

$m$ および $n$

本明細書に記載のように、 $m$ は0、1または2であり； $n$ は0、1または2である。一  
部の特定の実施形態では、 $m$ が0である。一部の特定の実施形態では、 $m$ が1である。一  
部の特定の実施形態では、 $m$ が2である。一部の特定の実施形態では、 $n$ が0である。一  
部の特定の実施形態では、 $n$ が1である。一部の特定の実施形態では、 $n$ が2である。

【0159】

一部の特定の実施形態では、 $m$ が0であり； $n$ が0である。一部の特定の実施形態では  
、 $m$ が0であり； $n$ が1である。一部の特定の実施形態では、 $m$ が0であり； $n$ が2であ  
る。一部の特定の実施形態では、 $m$ が1であり； $n$ が0である。一部の特定の実施形態で  
は、 $m$ が1であり； $n$ が1である。一部の特定の実施形態では、 $m$ が1であり； $n$ が2で  
ある。一部の特定の実施形態では、 $m$ が2であり； $n$ が0である。一部の特定の実施形態  
では、 $m$ が2であり； $n$ が1である。一部の特定の実施形態では、 $m$ が2であり； $n$ が2  
である。

【0160】

$X$

本明細書に記載のように、 $X$ は $-O-$ 、 $-NR^A-$ または $-C(R^4)_2-$ である。一  
部の特定の実施形態では、 $X$ が $-O-$ である。一部の特定の実施形態では、 $X$ が $-NR^A$   
である。一部の特定の実施形態では、 $X$ が $-NH-$ である。一部の特定の実施形態では  
、 $X$ が $-C(R^4)_2-$ である。一部の特定の実施形態では、 $X$ が $-CH(CH_3)-$ で  
ある。一部の特定の実施形態では、 $X$ が $-CH_2-$ である。一部の特定の実施形態では、  
 $X$ が $-C(=O)-$ である。一部の特定の実施形態では、 $X$ が $-CH(R^4)-$ であり、  
ここで、 $R^4$ は異なる炭素上の $R^4$ と結合して橋かけ環を形成している。

【0161】

$Y^1$

本明細書に記載のように、 $Y^1$ は $N$ または $CR^5$ であり、ここで、 $R^5$ は水素、ハロゲ  
ンまたは置換もしくは非置換のアルキルである。一部の特定の実施形態では、 $Y^1$ が $N$   
である。一部の特定の実施形態では、 $Y^1$ が $CR^5$ である。一部の特定の実施形態では、 $Y$   
 $^1$ が $CH$ である。

【0162】

$L$

本明細書に記載のように、結合、 $-SO_2-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)C(R^5)$   
 $(R^6)-$ 、 $-NR^A-$ または $-NHC(=O)-$ 、ここで、 $R^5$ および $R^6$ は各々、独  
立して、水素、ハロゲンまたは置換もしくは非置換のアルキルである。一部の特定の  
実施形態では、 $L$ が結合、 $-SO_2-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)C(R^5)(R^6)-$   
または $-NHC(=O)-$ であり、ここで、 $R^5$ および $R^6$ は各々、独立して、水素、ハ  
ロゲンまたは置換もしくは非置換のアルキルである。一部の特定の実施形態では、 $R^5$   
および $R^6$ が各々、独立して、水素または置換もしくは非置換のアルキルである。一部の特  
定の実施形態では、 $R^5$ および $R^6$ が各々、独立して、水素または非置換 $C_{1-4}$   
アルキルである。一部の特定の実施形態では、 $R^5$ および $R^6$ が各々、水素である。

10

20

30

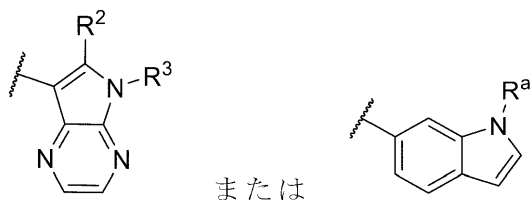
40

50

## 【0163】

一部の特定の実施形態では、Lが結合、 $-C(=O)-$ または $-C(=O)C(R^5)(R^6)-$ である。一部の特定の実施形態では、Lが結合または $-C(=O)-$ である。一部の特定の実施形態では、Lが結合である。一部の特定の実施形態では、Lが $-C(=O)-$ である。一部の特定の実施形態では、Lが $-C(=O)-$ であり、Aが

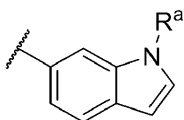
## 【化67】



10

であり、ここで、 $R^a$ は水素または置換もしくは非置換のアルキルである。一部の特定の実施形態では、Lが $-C(=O)-$ であり、Aが

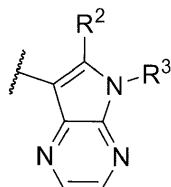
## 【化68】



20

であり、ここで、 $R^a$ は水素または置換もしくは非置換のアルキルである。一部の特定の実施形態では、Lが $-C(=O)-$ であり、Aが

## 【化69】



30

である。一部の特定の実施形態では、Lが $-C(=O)C(R^5)(R^6)-$ である。一部の特定の実施形態では、Lが $-C(=O)C(R^5)(R^6)-$ であり、Aが置換または非置換のヘテロアリールである。一部の特定の実施形態では、Lが $-C(=O)CH_2-$ である。一部の特定の実施形態では、Lが $-C(=O)CH_2-$ であり、Aが置換または非置換のヘテロアリールである。一部の特定の実施形態では、Lが $-NH-C(=O)-$ である。一部の特定の実施形態では、Lが $-SO_2-$ である。一部の特定の実施形態では、Lが $-NR^A-$ である。一部の特定の実施形態では、Lが $-NH-$ である。

## 【0164】

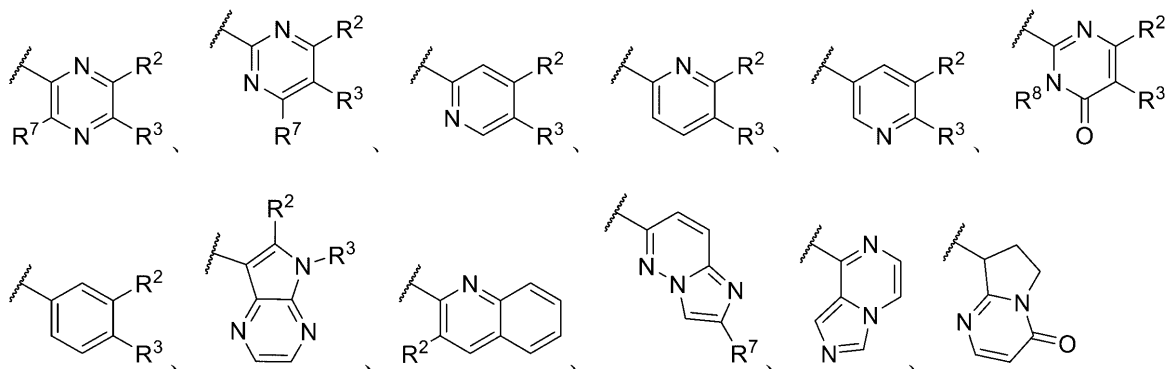
A

本明細書に記載のように、Aは

40

50

## 【化 7 0】



10

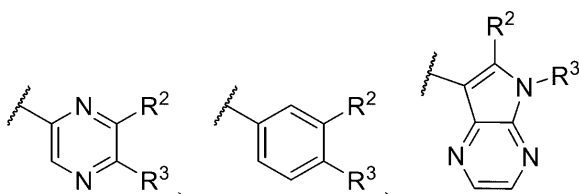
または置換もしくは非置換の5員ヘテロアリアルであり；ここで、 $R^2$ および $R^3$ は各々、独立して、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルコキシ、置換もしくは非置換のカルボシクリル、置換もしくは非置換のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアリアルまたは置換もしくは非置換のヘテロアリアルであるか；あるいは $R^2$ と $R^3$ が、これらが結合している原子と一体となって置換もしくは非置換のカルボシクリル、置換もしくは非置換のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアリアルまたは置換もしくは非置換のヘテロアリアルを形成しており； $R^7$ は水素、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアルコキシであり； $R^8$ は置換または非置換のアルキルである。

20

## 【0165】

一部の特定の実施形態では、Aが

## 【化 7 1】



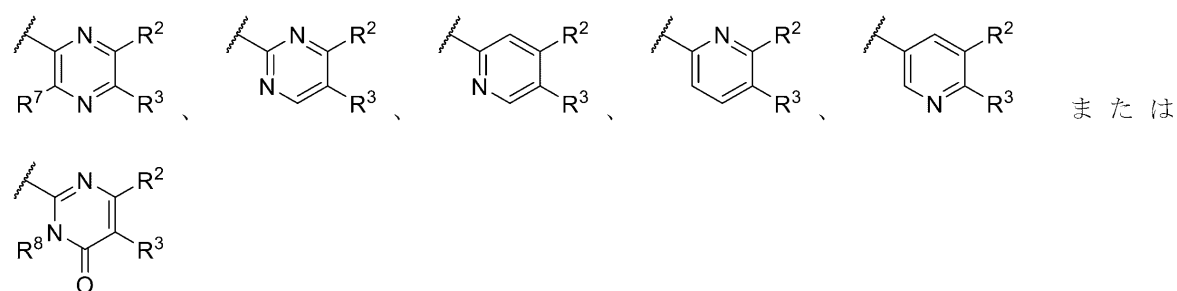
30

または置換もしくは非置換の5員ヘテロアリアルであり；ここで、 $R^2$ および $R^3$ は各々、独立して、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のカルボシクリル、置換もしくは非置換のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアリアルまたは置換もしくは非置換のヘテロアリアルであるか；あるいは $R^2$ と $R^3$ が、これらが結合している原子と一体となって置換もしくは非置換のカルボシクリル、置換もしくは非置換のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアリアルまたは置換もしくは非置換のヘテロアリアルを形成している。

## 【0166】

一部の特定の実施形態では、Aが

## 【化 7 2】



40

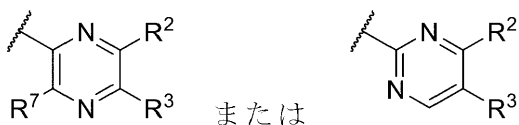
50

である。

【0167】

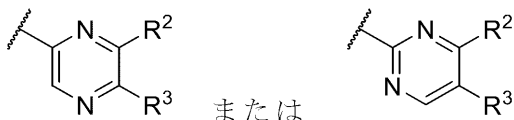
一部の特定の実施形態では、Aが

【化73】



である。一部の特定の実施形態では、Aが

【化74】

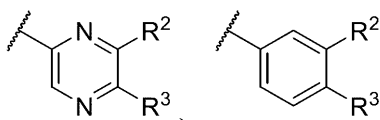


である。

【0168】

一部の特定の実施形態では、Aが

【化75】

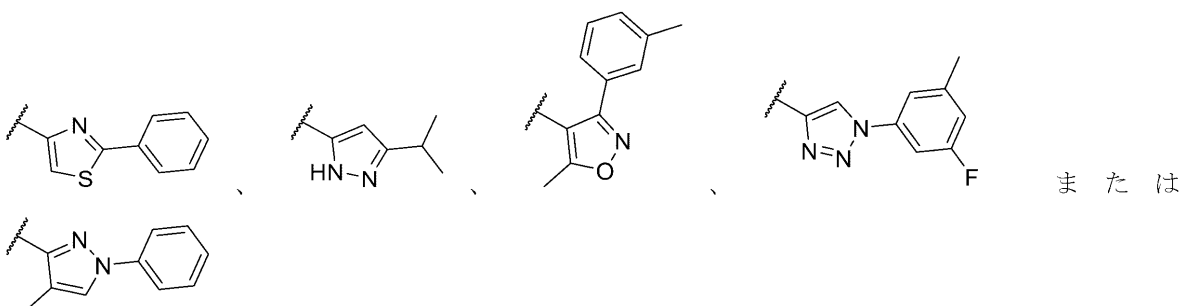


または置換もしくは非置換の5員ヘテロアリールである。

【0169】

一部の特定の実施形態では、Aが置換もしくは非置換の5員ヘテロアリールである。一部の特定の実施形態では、Aが置換もしくは非置換の5員ヘテロアリールであり、該ヘテロアリール環内に少なくとも1個の窒素を含む。一部の特定の実施形態では、Aが置換もしくは非置換のピラゾリル、置換もしくは非置換のイミダゾリル、置換もしくは非置換のピロリル、置換もしくは非置換のトリアゾリル、置換もしくは非置換のテトラゾリル、置換もしくは非置換のオキサゾリル、置換もしくは非置換のイソオキサゾリル、置換もしくは非置換のオキサジアゾリル、置換もしくは非置換のチアゾリルまたは置換もしくは非置換のチアジアゾリルである。一部の特定の実施形態では、Aが置換もしくは非置換のピラゾリル、置換もしくは非置換のトリアゾリル、置換もしくは非置換のイソオキサゾリルまたは置換もしくは非置換のチアゾリルである。一部の特定の実施形態では、Aが置換もしくは非置換のピラゾリルまたは置換もしくは非置換のチアゾリルである。一部の特定の実施形態では、Aが

【化76】



10

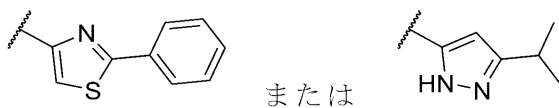
20

30

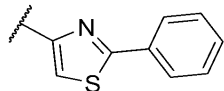
40

50

である。一部の特定の実施形態では、Aが  
【化 7 7】

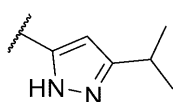


である。一部の特定の実施形態では、Aが  
【化 7 8】



10

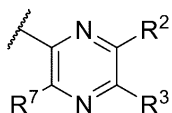
である。一部の特定の実施形態では、Aが  
【化 7 9】



である。  
【0 1 7 0】

20

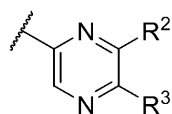
一部の特定の実施形態では、Aが  
【化 8 0】



である。  
【0 1 7 1】

一部の特定の実施形態では、Aが  
【化 8 1】

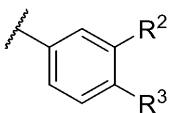
30



である。  
【0 1 7 2】

一部の特定の実施形態では、Aが  
【化 8 2】

40



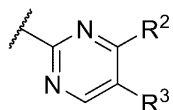
である。  
【0 1 7 3】

一部の特定の実施形態では、Aが

50



【化 8 3】

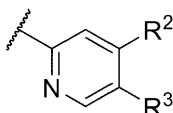


である。

【0 1 7 4】

一部の特定の実施形態では、A が

【化 8 4】

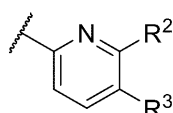


である。

【0 1 7 5】

一部の特定の実施形態では、A が

【化 8 5】

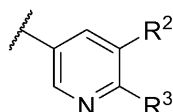


である。

【0 1 7 6】

一部の特定の実施形態では、A が

【化 8 6】

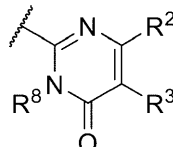


である。

【0 1 7 7】

一部の特定の実施形態では、A が

【化 8 7】



である。

【0 1 7 8】

一部の特定の実施形態では、 $R^2$  および  $R^3$  が各々、独立して、水素または置換もしくは非置換のヘテロアリールであるか；あるいは  $R^2$  と  $R^3$  が、これらが結合している原子と一体となって置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールを形成している。一部の特定の実施形態では、 $R^2$  および  $R^3$  が各々、独立して、水素または置換もしくは非置換のヘテロアリールであるか；あるいは  $R^2$  と  $R^3$  が、これらが結合している原子と一体となって置換もしくは非置換のヘテロシクリルまたは置換もしくは

10

20

30

40

50

**【 0 1 7 9 】**

**【 0 1 8 0 】**

**【 0 1 8 1 】**

10

**【 0 1 8 2 】**

20

【 0 1 8 3 】

一部の特定の実施形態では、 $R^2$ と $R^3$ が、これらが結合している原子と一体となって置換または非置換のアリールを形成している。一部の特定の実施形態では、 $R^2$ と $R^3$ が、これらが結合している原子と一体となって置換または非置換のフェニルを形成している。一部の特定の実施形態では、 $R^2$ と $R^3$ が、これらが結合している原子と一体となって置換フェニルを形成している。一部の特定の実施形態では、 $R^2$ と $R^3$ が、これらが結合している原子と一体となって非置換フェニルを形成している。

【 0 1 8 4 】

30

40

50

10

## 20

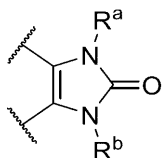
30

## 40

50

一部の特定の実施形態では、 $R^2$ と $R^3$ が、これらが結合している原子と一体となって置換または非置換のヘテロシクリルを形成している。一部の特定の実施形態では、 $R^2$ と $R^3$ が、これらが結合している原子と一体となって置換または非置換のジヒドロイミダゾール-2-オンを形成している。一部の特定の実施形態では、 $R^2$ と $R^3$ が、これらが結合している原子と一体となって

## 【化 8 8】



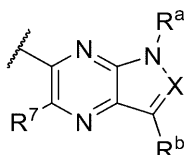
を形成しており；ここで、 $R^a$ は置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロシクリルであり； $R^b$ は置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロシクリルである。

10

## 【0188】

一部の特定の実施形態では、Aが

## 【化 8 9】



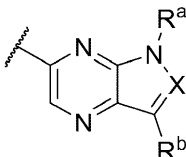
であり；ここで、 $R^7$ は水素、非置換 $C_{1\sim4}$ アルキルまたは非置換 $C_{1\sim4}$ アルコキシであり；XはNまたは $CR^a$ であり；各 $R^a$ は独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロシクリルであり； $R^b$ は水素、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアルコキシである。

20

## 【0189】

一部の特定の実施形態では、Aが

## 【化 9 0】



であり；ここで、XはNまたは $CR^a$ であり；各 $R^a$ は独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロシクリルであり； $R^b$ は水素、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアルコキシである。一部の特定の実施形態では、 $R^a$ が独立して、水素または置換もしくは非置換のアルキルであり； $R^b$ が水素、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアルコキシである。一部の特定の実施形態では、 $R^a$ が独立して、水素または置換もしくは非置換のアルキルであり； $R^b$ がハロゲン、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアルコキシである。一部の特定の実施形態では、 $R^a$ が独立して、水素または置換もしくは非置換のアルキルであり； $R^b$ が置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアルコキシである。一部の特定の実施形態では、XがNまたはCHであり； $R^a$ が水素または置換もしくは非置換のアルキルであり； $R^b$ が置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアルコキシである。一部の特定の実施形態では、XがNであり； $R^a$ が水素または置換もしくは非置換のアルキルであり； $R^b$ が置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアルコキシである。一部の特定の実施形態では、XがNであり； $R^a$ が水素または置換もしくは非置換のアルキルであり； $R^b$ が水素、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアルコキシである。一部の特定の実施形態では、XがNであり； $R^a$ が水素または置換もしくは非置換のアルキルであり； $R^b$ が水素、置換もしくは非置換の $C_{1\sim4}$ アルキルまたは置換もしくは非置換の $C_{1\sim4}$ アルコキシである。一部の特定の実施形態では、XがNであり；

30

40

50

$R^a$  が水素または置換もしくは非置換のアルキルであり； $R^b$  が置換もしくは非置換の  $C_{1\sim4}$  アルキルまたは置換もしくは非置換の  $C_{1\sim4}$  アルコキシである。一部の特定の実施形態では、 $X$  が  $N$  であり； $R^a$  が水素または置換もしくは非置換のアルキルであり； $R^b$  が非置換  $C_{1\sim4}$  アルキル、 $C_{1\sim4}$  ハロアルキル、 $C_{1\sim4}$  ハロアルコキシまたは非置換  $C_{1\sim4}$  アルコキシである。一部の特定の実施形態では、 $X$  が  $N$  であり； $R^a$  が水素または置換もしくは非置換のアルキルであり； $R^b$  が水素、非置換  $C_{1\sim4}$  アルキル、 $C_{1\sim4}$  ハロアルキル、 $C_{1\sim4}$  ハロアルコキシまたは非置換  $C_{1\sim4}$  アルコキシである。一部の特定の実施形態では、 $X$  が  $CH$  であり； $R^a$  が水素または置換もしくは非置換のアルキルであり； $R^b$  が置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアルコキシである。

10

#### 【0190】

一部の特定の実施形態では、 $R^b$  が水素、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキルまたは置換もしくは非置換のアルコキシである。一部の特定の実施形態では、 $R^b$  がハロゲン、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキルまたは置換もしくは非置換のアルコキシである。一部の特定の実施形態では、 $R^b$  が置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキルまたは置換もしくは非置換のアルコキシである。一部の特定の実施形態では、 $R^b$  が置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキルまたは置換もしくは非置換のアルコキシである。一部の特定の実施形態では、 $R^b$  が水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキルまたは置換もしくは非置換のアルコキシである。一部の特定の実施形態では、 $R^b$  が水素、置換もしくは非置換の  $C_{1\sim4}$  アルキル、置換もしくは非置換の  $C_{3\sim4}$  シクロアルキルまたは置換もしくは非置換の  $C_{1\sim4}$  アルコキシである。一部の特定の実施形態では、 $R^b$  が置換もしくは非置換の  $C_{1\sim4}$  アルキル、置換もしくは非置換の  $C_{3\sim4}$  シクロアルキルまたは置換もしくは非置換の  $C_{1\sim4}$  アルコキシである。一部の特定の実施形態では、 $R^b$  が非置換  $C_{1\sim4}$  アルキル、 $C_{1\sim4}$  ハロアルキル、非置換  $C_{3\sim4}$  シクロアルキル、非置換  $C_{3\sim4}$  シクロアルキルメチル、 $C_{1\sim4}$  ハロアルコキシまたは非置換  $C_{1\sim4}$  アルコキシである。一部の特定の実施形態では、 $R^b$  が水素、非置換  $C_{1\sim4}$  アルキル、 $C_{1\sim4}$  ハロアルキル、非置換  $C_{3\sim4}$  シクロアルキル、非置換  $C_{3\sim4}$  シクロアルキルメチル、 $C_{1\sim4}$  ハロアルコキシまたは非置換  $C_{1\sim4}$  アルコキシである。一部の特定の実施形態では、 $R^b$  が水素である。

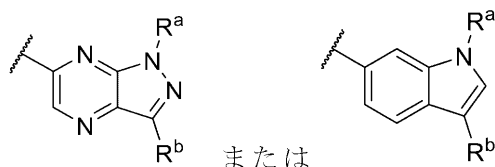
20

30

#### 【0191】

一部の特定の実施形態では、 $A$  が

#### 【化91】



であり；ここで、 $R^a$  は水素または置換もしくは非置換のアルキルであり； $R^b$  は水素、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアルコキシである。

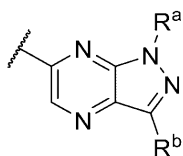
40

#### 【0192】

一部の特定の実施形態では、 $A$  が、 $R^a$  が置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロシクリルであり； $R^b$  が水素、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアルコキシである

50

## 【化 9 2】



である。一部の特定の実施形態では、 $R^a$ が非置換アルキル、ハロアルキル、ハロアルコシアルキル、ヘテロシクリ(cyclic)アルキル、アリールアルキルまたはヘテロシクリルであり； $R^b$ が水素、非置換アルキルまたは非置換アルコキシである。一部の特定の実施形態では、 $R^a$ がハロアルキルまたは非置換ヘテロシクリルであり； $R^b$ が水素、非置換アルキルまたは非置換アルコキシである。一部の特定の実施形態では、 $R^a$ が $C_{1\sim4}$ ハロアルキルまたは非置換の4～5員ヘテロシクリルであり； $R^b$ が水素、非置換 $C_{1\sim4}$ アルキルまたは非置換 $C_{1\sim4}$ アルコキシである。一部の特定の実施形態では、 $R^a$ が2，2-ジフルオロエチルまたはオキセタニルであり； $R^b$ が水素、 $-CH_3$ または $-OCH_3$ である。

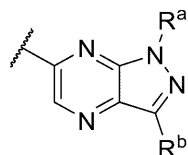
10

## 【0193】

一部の特定の実施形態では、Aが、 $R^a$ が水素または置換もしくは非置換のアルキルであり； $R^b$ が水素、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアルコキシである

20

## 【化 9 3】

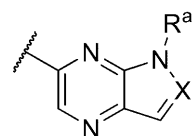


である。

## 【0194】

一部の特定の実施形態では、Aが

## 【化 9 4】



であり；ここで、XはNまたは $CR^a$ であり；各 $R^a$ は独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロシクリルである。一部の特定の実施形態では、各 $R^a$ が独立して、水素または置換もしくは非置換のアルキルである。一部の特定の実施形態では、XがNまたはCHである。一部の特定の実施形態では、XがCHである。

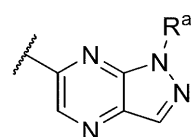
30

## 【0195】

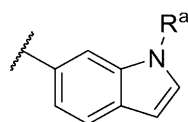
一部の特定の実施形態では、Aが、 $R^a$ が水素または置換もしくは非置換のアルキルである

40

## 【化 9 5】



または



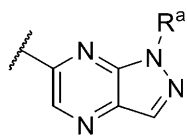
である。

## 【0196】

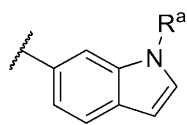
50

一部の特定の実施形態では、Aが、R<sup>a</sup>が水素、ヘテロシクリルアルキル、ハロアルキルまたは置換もしくは非置換の4～5員ヘテロシクリルである

【化96】



または



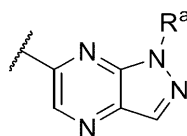
である。

【0197】

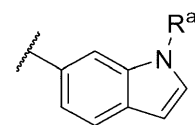
10

一部の特定の実施形態では、Aが、R<sup>a</sup>が水素またはハロアルキルである

【化97】



または



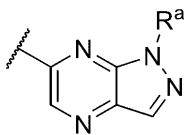
である。

【0198】

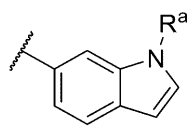
20

一部の特定の実施形態では、Aが、R<sup>a</sup>が水素またはC<sub>1</sub>～4ハロアルキルである

【化98】



または



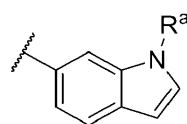
である。

【0199】

一部の特定の実施形態では、Aが、R<sup>a</sup>が水素または置換もしくは非置換のアルキルである

30

【化99】



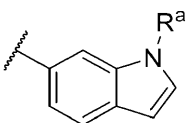
である。

【0200】

一部の特定の実施形態では、Aが、R<sup>a</sup>が水素である

【化100】

40



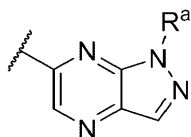
である。

【0201】

一部の特定の実施形態では、Aが、R<sup>a</sup>が置換または非置換のアルキルである

50

【化 1 0 1】



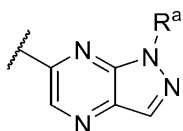
である。

【 0 2 0 2】

一部の特定の実施形態では、A が、R<sup>a</sup> がハロアルキルである

【化 1 0 2】

10



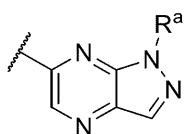
である。

【 0 2 0 3】

一部の特定の実施形態では、A が、R<sup>a</sup> が C<sub>1</sub> ~ 4 ハロアルキルである

【化 1 0 3】

20



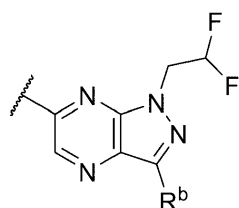
である。

【 0 2 0 4】

一部の特定の実施形態では、A が

【化 1 0 4】

30



であり；R<sup>b</sup> が水素、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアルコキシである。一部の特定の実施形態では、R<sup>b</sup> がハロゲン、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアルコキシである。一部の特定の実施形態では、R<sup>b</sup> が置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアルコキシである。一部の特定の実施形態では、R<sup>b</sup> が水素、置換もしくは非置換のアルコキシである。一部の特定の実施形態では、R<sup>b</sup> が水素、置換もしくは非置換の C<sub>1</sub> ~ 4 アルキルまたは置換もしくは非置換の C<sub>1</sub> ~ 4 アルコキシである。一部の特定の実施形態では、R<sup>b</sup> が置換もしくは非置換の C<sub>1</sub> ~ 4 アルキルまたは置換もしくは非置換の C<sub>1</sub> ~ 4 アルコキシである。一部の特定の実施形態では、R<sup>b</sup> が非置換 C<sub>1</sub> ~ 4 アルキル、C<sub>1</sub> ~ 4 ハロアルキル、C<sub>1</sub> ~ 4 ハロアルコキシまたは非置換 C<sub>1</sub> ~ 4 アルコキシである。一部の特定の実施形態では、R<sup>b</sup> が水素、非置換 C<sub>1</sub> ~ 4 アルキル、C<sub>1</sub> ~ 4 ハロアルキル、C<sub>1</sub> ~ 4 ハロアルコキシまたは非置換 C<sub>1</sub> ~ 4 アルコキシである。

40

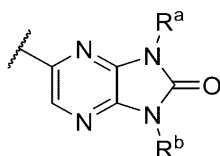
【 0 2 0 5】

一部の特定の実施形態では、A が

50



## 【化 1 0 5】



であり；ここで、 $R^a$ は置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロシクリルであり； $R^b$ は置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロシクリルである。

## 【0 2 0 6】

一部の特定の実施形態では、 $R^a$ が非置換アルキル、ハロアルキルまたは非置換ヘテロシクリルであり； $R^b$ が非置換アルキル、ハロアルキルまたは非置換ヘテロシクリルである。一部の特定の実施形態では、 $R^a$ が非置換 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{1\sim4}$ ハロアルキルまたは非置換の4～5員ヘテロシクリルであり； $R^b$ が非置換 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{1\sim4}$ ハロアルキルまたは非置換の4～5員ヘテロシクリルである。一部の特定の実施形態では、 $R^a$ が $C_{1\sim4}$ ハロアルキルまたは非置換の4～5員ヘテロシクリルであり； $R^b$ が非置換 $C_{1\sim4}$ アルキルである。一部の特定の実施形態では、 $R^a$ が非置換 $C_{1\sim4}$ アルキルであり； $R^b$ が $C_{1\sim4}$ ハロアルキルまたは非置換の4～5員ヘテロシクリルである。

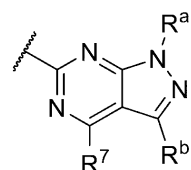
## 【0 2 0 7】

一部の特定の実施形態では、 $R^a$ が2, 2-ジフルオロエチル、オキセタニル、 $-CH_3$ または $-CH_2CH_3$ であり； $R^b$ が2, 2-ジフルオロエチル、オキセタニル、 $-CH_3$ または $-CH_2CH_3$ である。一部の特定の実施形態では、 $R^a$ が2, 2-ジフルオロエチルまたはオキセタニルであり； $R^b$ が $-CH_3$ または $-CH_2CH_3$ である。一部の特定の実施形態では、 $R^b$ が2, 2-ジフルオロエチルまたはオキセタニルであり； $R^a$ が $-CH_3$ または $-CH_2CH_3$ である。

## 【0 2 0 8】

一部の特定の実施形態では、Aが

## 【化 1 0 6】

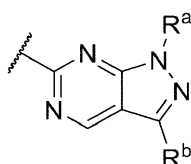


であり；ここで、 $R^7$ は水素、非置換 $C_{1\sim4}$ アルキルまたは非置換 $C_{1\sim4}$ アルコキシであり； $R^a$ は置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロシクリルであり； $R^b$ は水素、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアルコキシである。一部の特定の実施形態では、 $R^7$ が水素または非置換 $C_{1\sim4}$ アルコキシであり； $R^a$ が置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロシクリルであり； $R^b$ が水素、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアルコキシである。

## 【0 2 0 9】

一部の特定の実施形態では、Aが

## 【化 1 0 7】



10

20

30

40

50

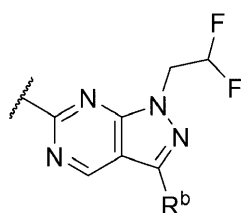
であり；ここで、 $R^a$ は置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロシクリルであり； $R^b$ は水素、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアルコキシである。一部の特定の実施形態では、 $R^a$ が非置換アルキル、ハロアルキルまたはヘテロシクリルであり； $R^b$ が水素、非置換アルキルまたは非置換アルコキシである。一部の特定の実施形態では、 $R^a$ がハロアルキルまたは非置換ヘテロシクリルであり； $R^b$ が水素または非置換アルコキシである。一部の特定の実施形態では、 $R^a$ が $C_1 \sim 4$ ハロアルキルまたは非置換の4～5員ヘテロシクリルであり； $R^b$ が水素、非置換 $C_1 \sim 4$ アルキルまたは非置換 $C_1 \sim 4$ アルコキシである。一部の特定の実施形態では、 $R^a$ が $C_1 \sim 4$ ハロアルキルまたは非置換の4～5員ヘテロシクリルであり； $R^b$ が水素または非置換 $C_1 \sim 4$ アルキルである。一部の特定の実施形態では、 $R^a$ が2，2-ジフルオロエチルまたはオキセタンニルであり； $R^b$ が水素、 $-CH_3$ または $-OCH_3$ である。一部の特定の実施形態では、 $R^a$ が2，2-ジフルオロエチルまたはオキセタンニルであり； $R^b$ が水素または $-CH_3$ である。

10

【0210】

一部の特定の実施形態では、Aが

【化108】



20

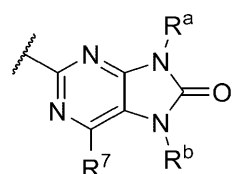
であり； $R^b$ は水素、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアルコキシである。一部の特定の実施形態では、 $R^b$ がハロゲン、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアルコキシである。一部の特定の実施形態では、 $R^b$ が置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアルコキシである。一部の特定の実施形態では、 $R^b$ が水素、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアルコキシである。一部の特定の実施形態では、 $R^b$ が水素、置換もしくは非置換の $C_1 \sim 4$ アルキルまたは置換もしくは非置換の $C_1 \sim 4$ アルコキシである。一部の特定の実施形態では、 $R^b$ が置換もしくは非置換の $C_1 \sim 4$ アルキルまたは置換もしくは非置換の $C_1 \sim 4$ アルコキシである。一部の特定の実施形態では、 $R^b$ が非置換 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシまたは非置換 $C_1 \sim 4$ アルコキシである。一部の特定の実施形態では、 $R^b$ が水素、非置換 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシまたは非置換 $C_1 \sim 4$ アルコキシである。一部の特定の実施形態では、 $R^b$ が水素または非置換 $C_1 \sim 4$ アルキルである。

30

【0211】

一部の特定の実施形態では、Aが

【化109】



40

であり；ここで、 $R^7$ は水素、非置換 $C_1 \sim 4$ アルキルまたは非置換 $C_1 \sim 4$ アルコキシであり； $R^a$ は置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロシクリルであり； $R^b$ は置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロシ

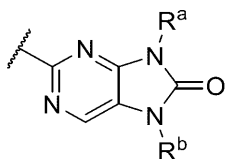
50

クリルである。一部の特定の実施形態では、 $R^7$  が水素または非置換  $C_{1\sim4}$  アルコキシであり； $R^a$  が置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロシクリルであり； $R^b$  が置換または非置換のアルキルである。

【0212】

一部の特定の実施形態では、A が

【化110】



10

であり；ここで、 $R^a$  は置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロシクリルであり； $R^b$  は置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロシクリルである。一部の特定の実施形態では、 $R^a$  が置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロシクリルであり； $R^b$  が置換または非置換のアルキルである。一部の特定の実施形態では、 $R^a$  が、置換または非置換のアルキルであり； $R^b$  が置換または非置換のアルキルである。一部の特定の実施形態では、 $R^a$  がハロアルキルまたはヘテロシクリルであり； $R^b$  が非置換アルキルである。一部の特定の実施形態では、 $R^a$  がハロアルキルであり； $R^b$  が非置換アルキルである。一部の特定の実施形態では、 $R^a$  が  $C_{1\sim4}$  ハロアルキルまたは非置換の 4～5 員ヘテロシクリルであり； $R^b$  が非置換  $C_{1\sim4}$  アルキルである。一部の特定の実施形態では、 $R^a$  が  $C_{1\sim4}$  ハロアルキルであり； $R^b$  が非置換  $C_{1\sim4}$  アルキルである。一部の特定の実施形態では、 $R^a$  が 2, 2-ジフルオロエチルまたはオキセタニルであり； $R^b$  が  $-CH_3$  または  $-CH_2CH_3$  である。一部の特定の実施形態では、 $R^a$  が 2, 2-ジフルオロエチルであり； $R^b$  が  $-CH_3$  または  $-CH_2CH_3$  である。

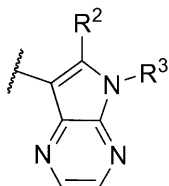
20

【0213】

一部の特定の実施形態では、A が、 $R^2$  および  $R^3$  が各々、独立して、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のカルボシクリル、置換もしくは非置換のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールである

30

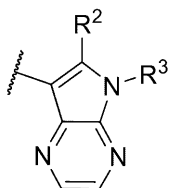
【化111】



である。一部の特定の実施形態では、A が、 $R^2$  および  $R^3$  が各々、独立して、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアリールである

40

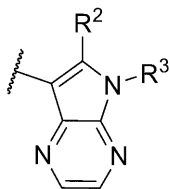
【化112】



である。一部の特定の実施形態では、A が、 $R^2$  が置換または非置換のアルキルであり、 $R^3$  が置換もしくは非置換のアリールである

50

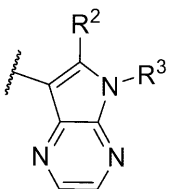
## 【化 1 1 3】



である。一部の特定の実施形態では、A が、 $R^2$  が置換または非置換の  $C_{1\sim4}$  アルキルであり、 $R^3$  が置換または非置換のフェニルである

## 【化 1 1 4】

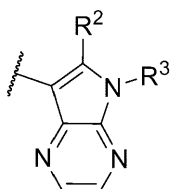
10



である。一部の特定の実施形態では、A が、 $R^2$  が非置換  $C_{1\sim4}$  アルキルであり、 $R^3$  が非置換フェニルである

## 【化 1 1 5】

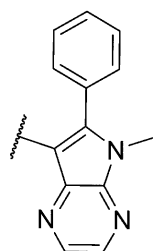
20



である。一部の特定の実施形態では、A が

## 【化 1 1 6】

30



である。

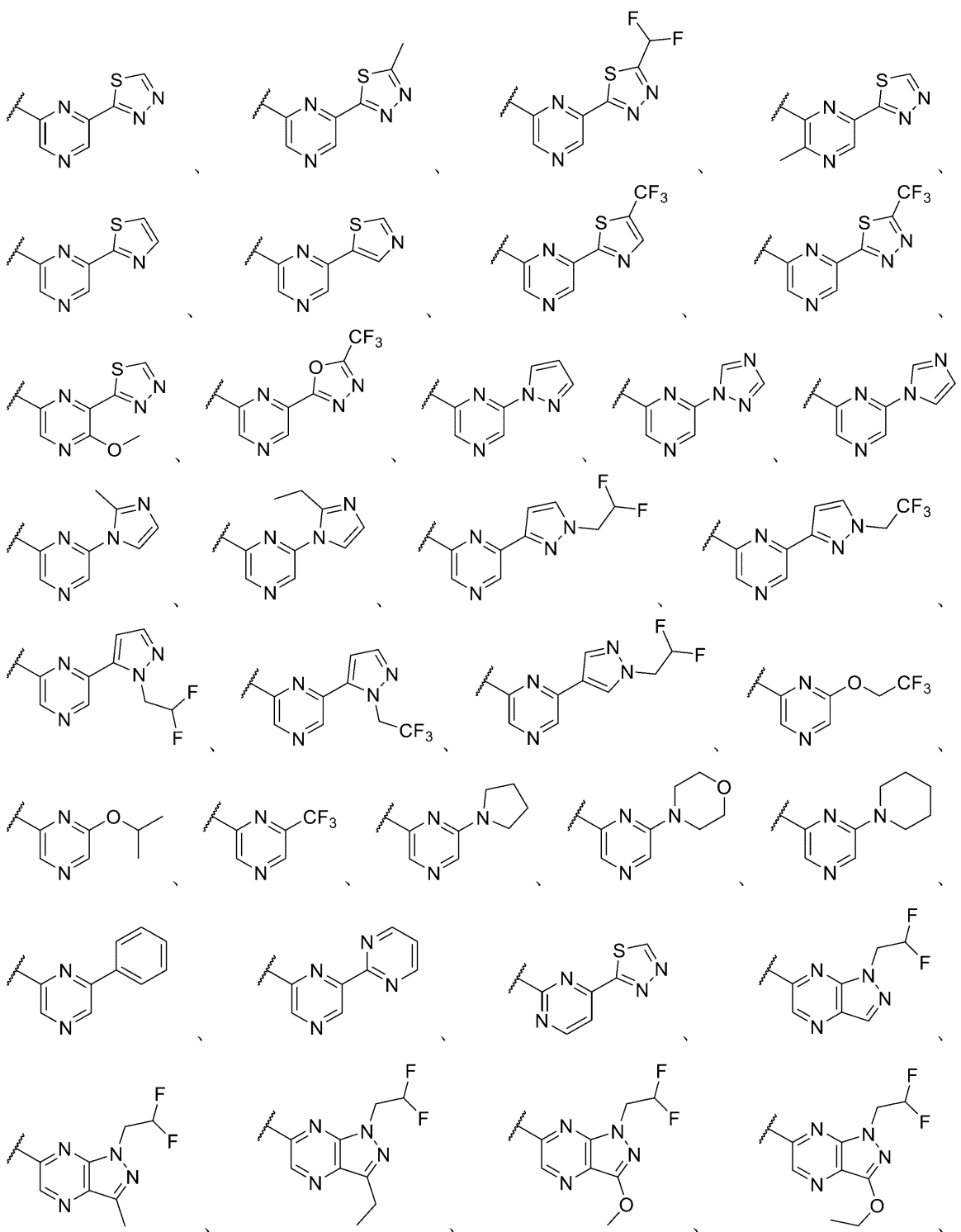
## 【0 2 1 4】

一部の特定の実施形態では、A が

40

50

【化 1 1 7】



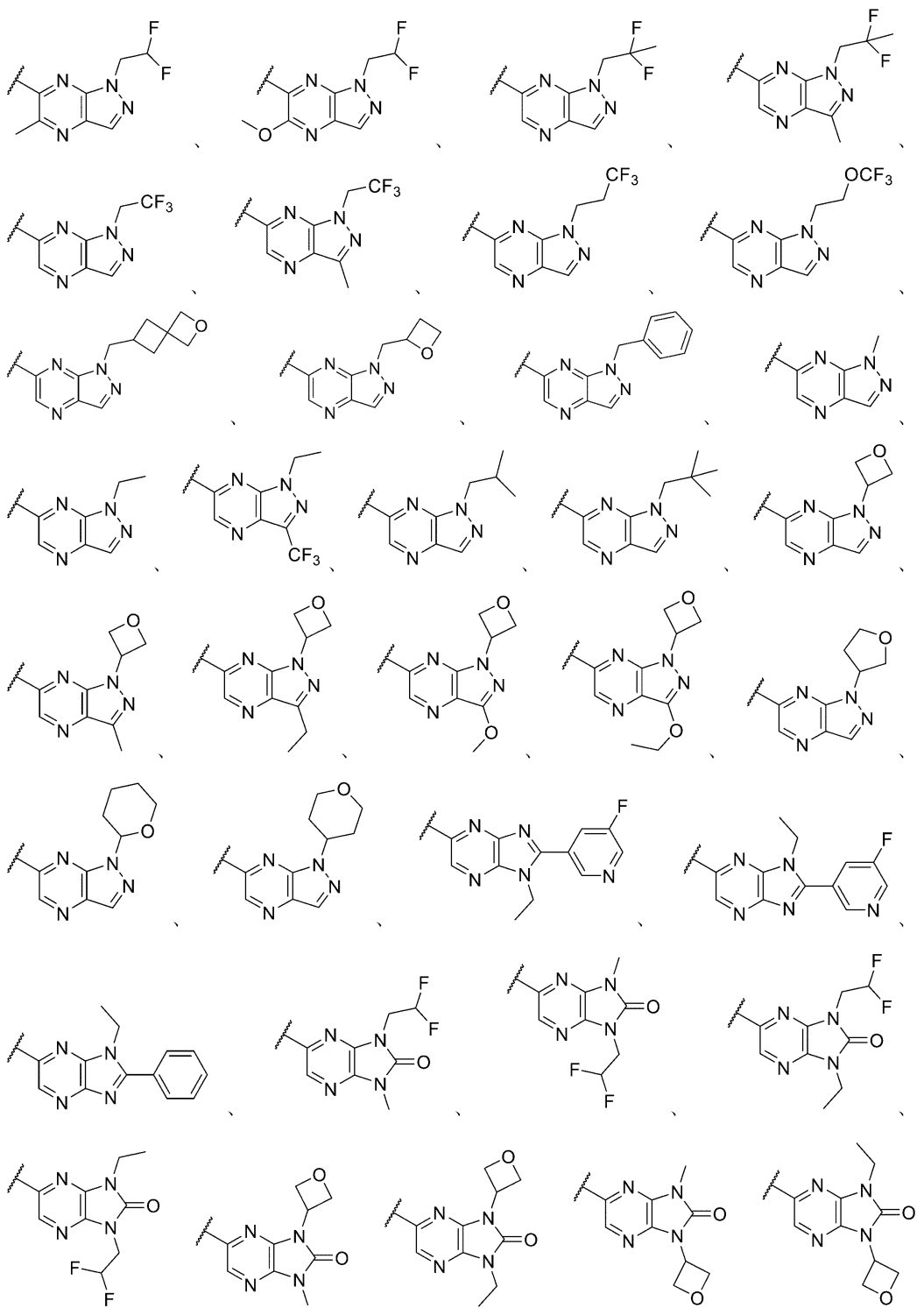
10

20

30

40

50



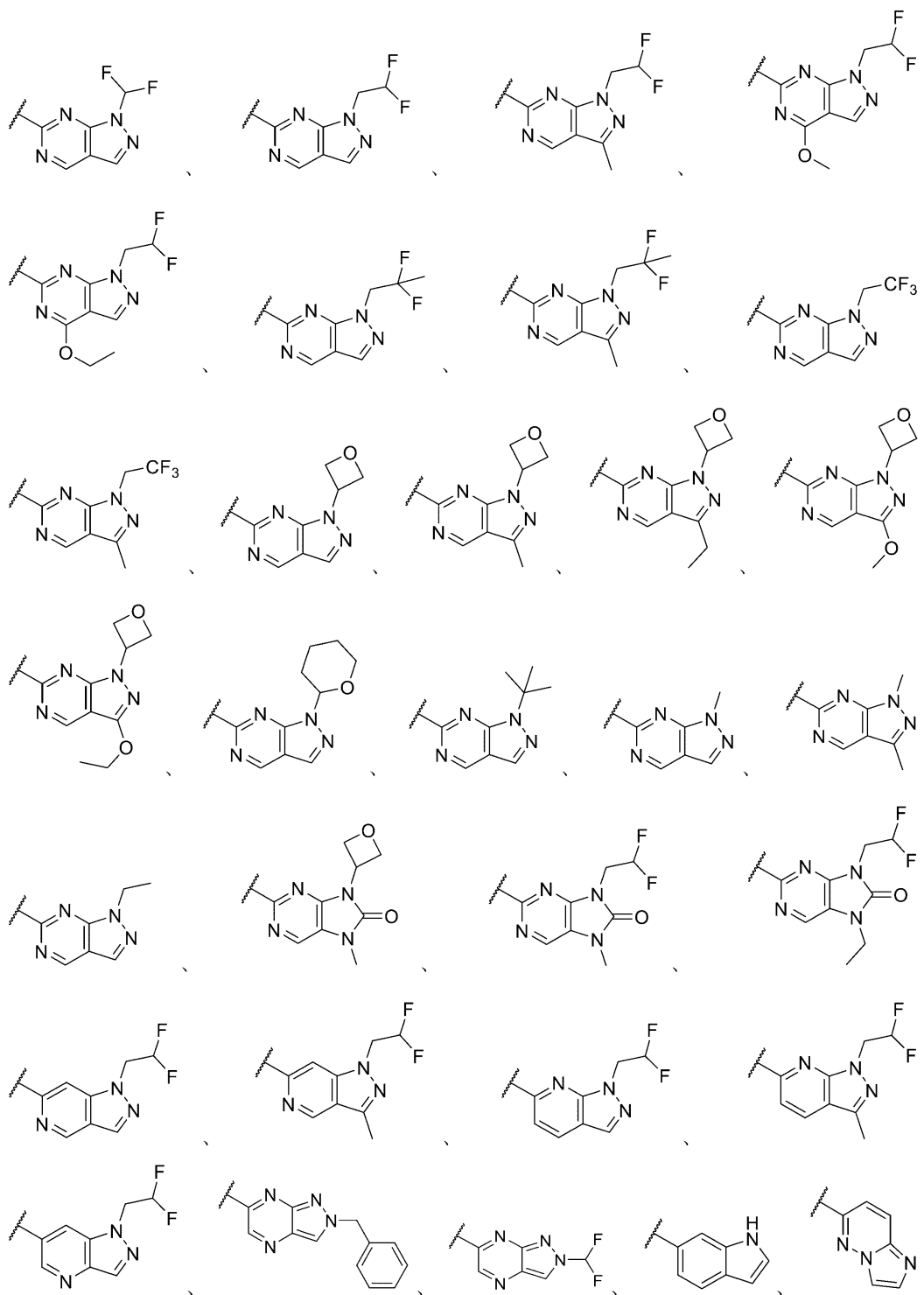
10

20

30

40

50



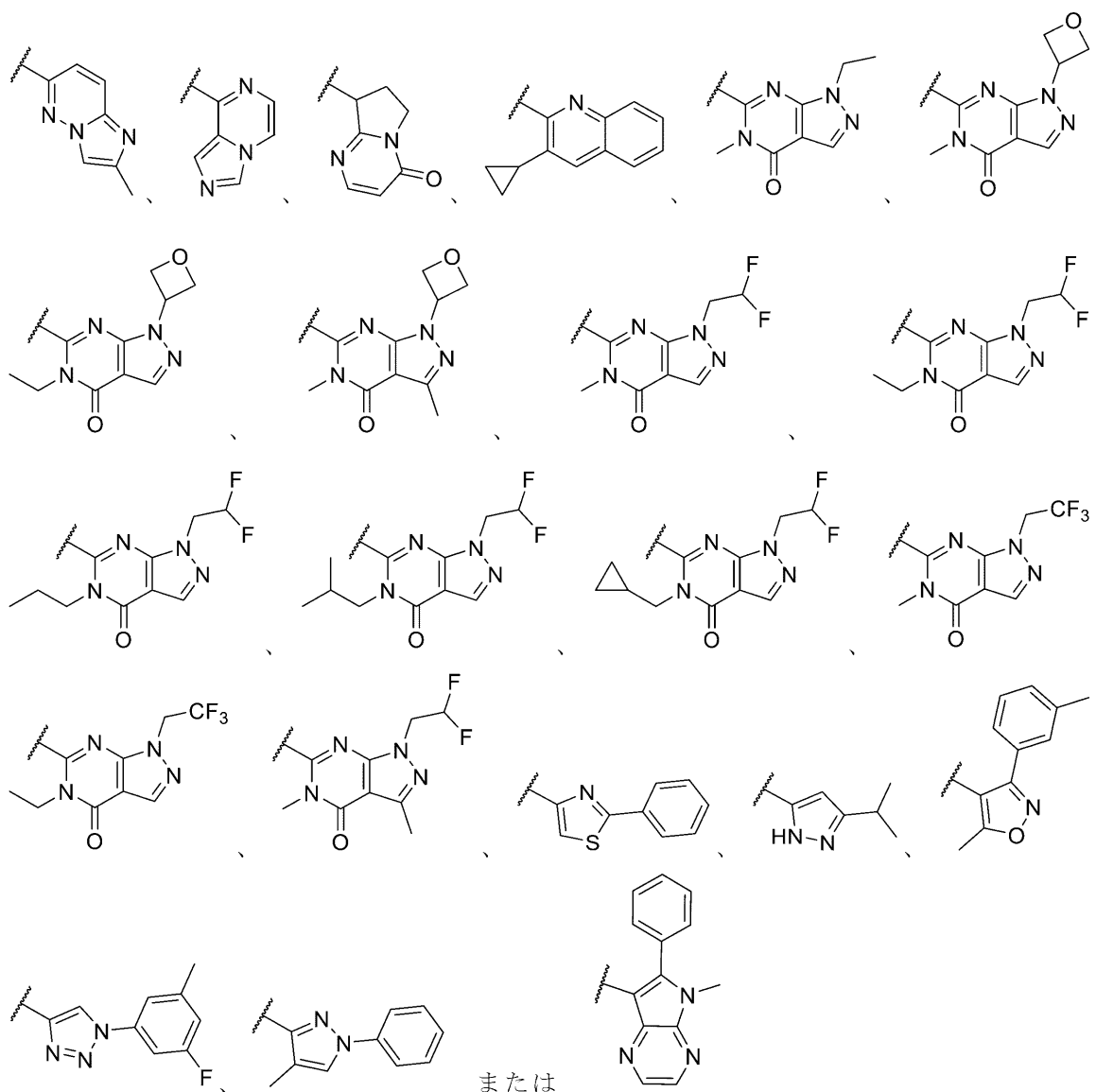
10

20

30

40

50



10

20

30

である。

【 0 2 1 5 】

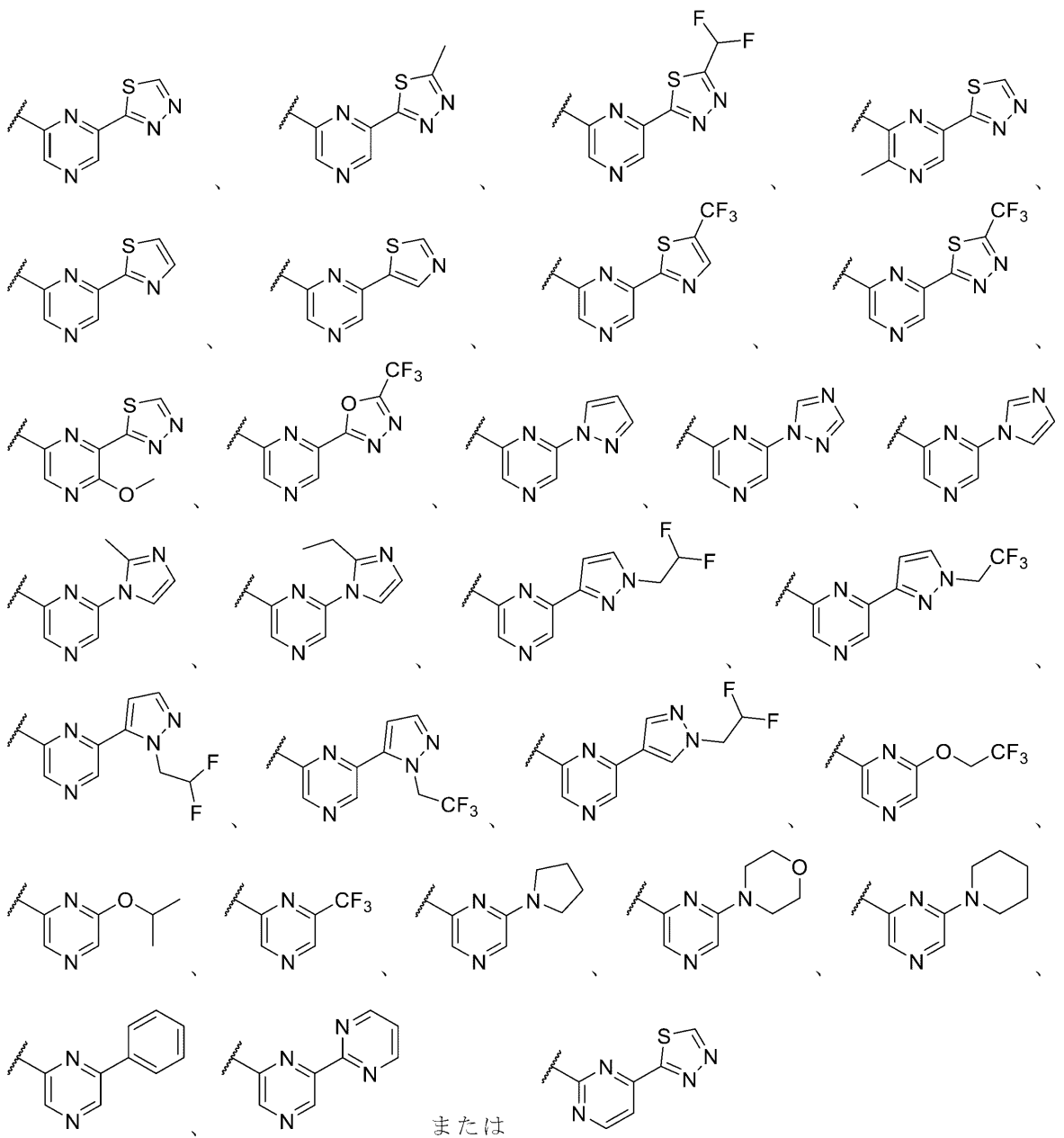
一部の特定の実施形態では、Aが

40

50



【化 1 1 8】



10

20

30

である。

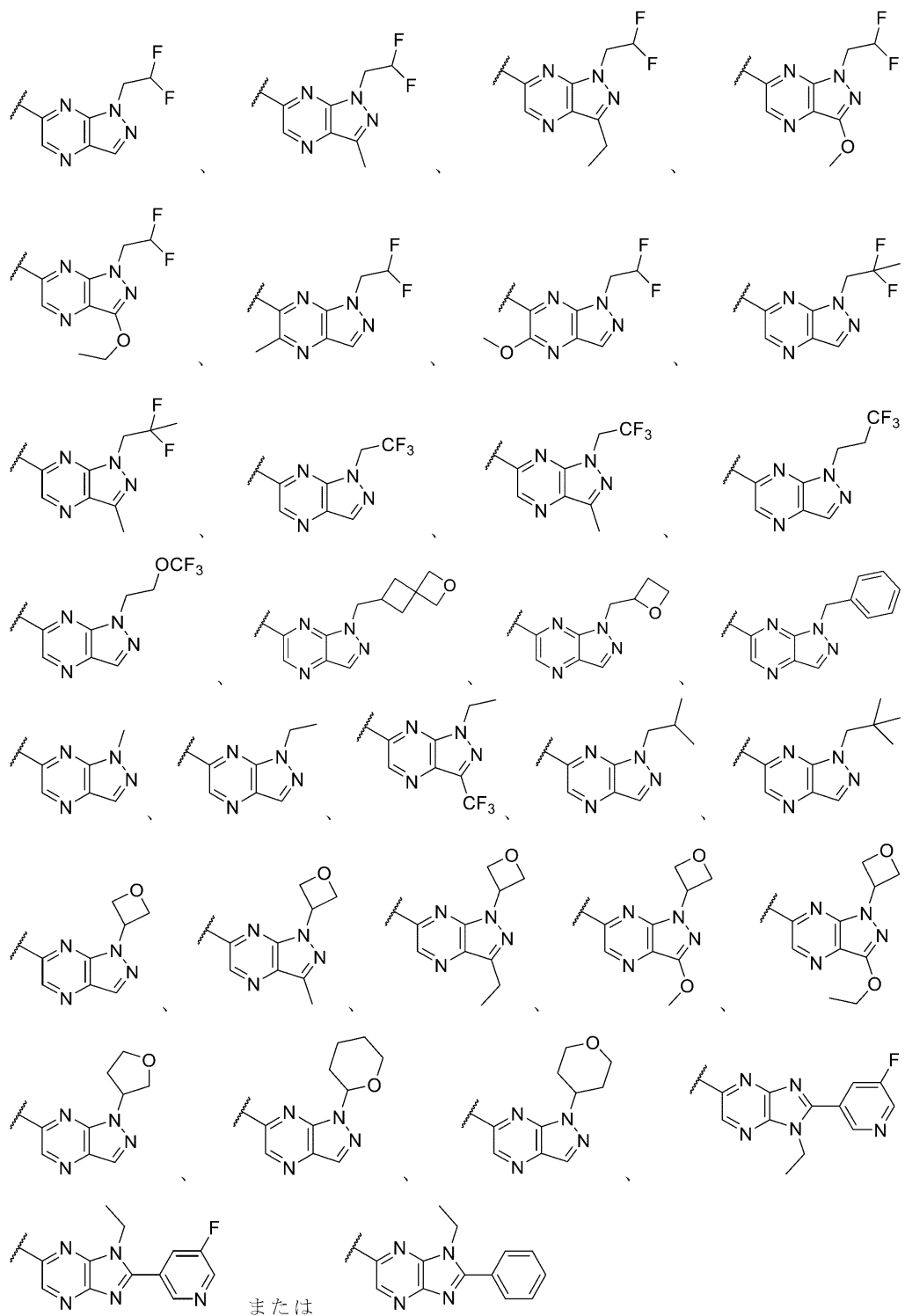
【0 2 1 6】

一部の特定の実施形態では、Aが

40

50

## 【化 1 1 9】



10

20

30

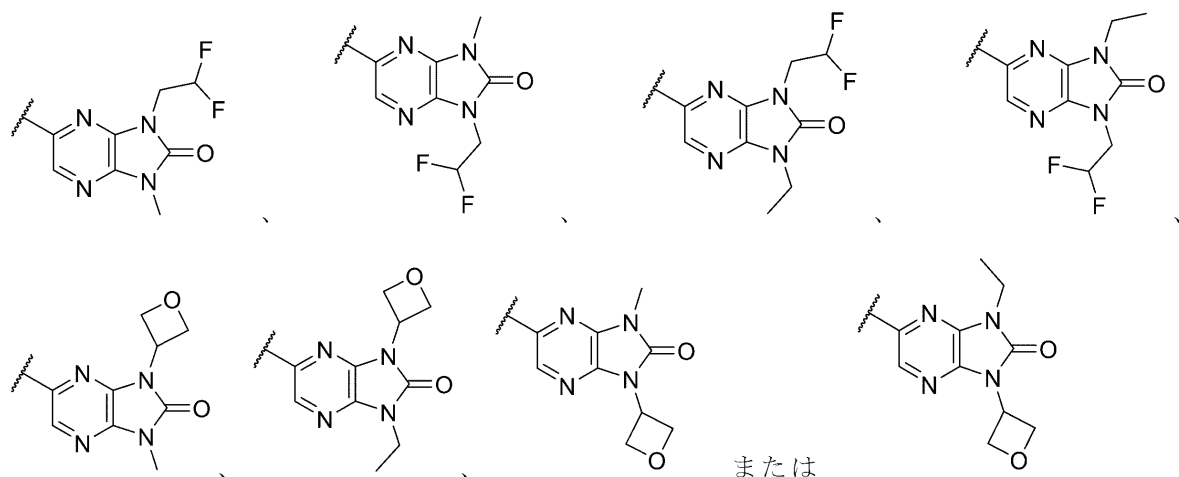
40

である。

## 【0 2 1 7】

一部の特定の実施形態では、Aが

## 【化 1 2 0】



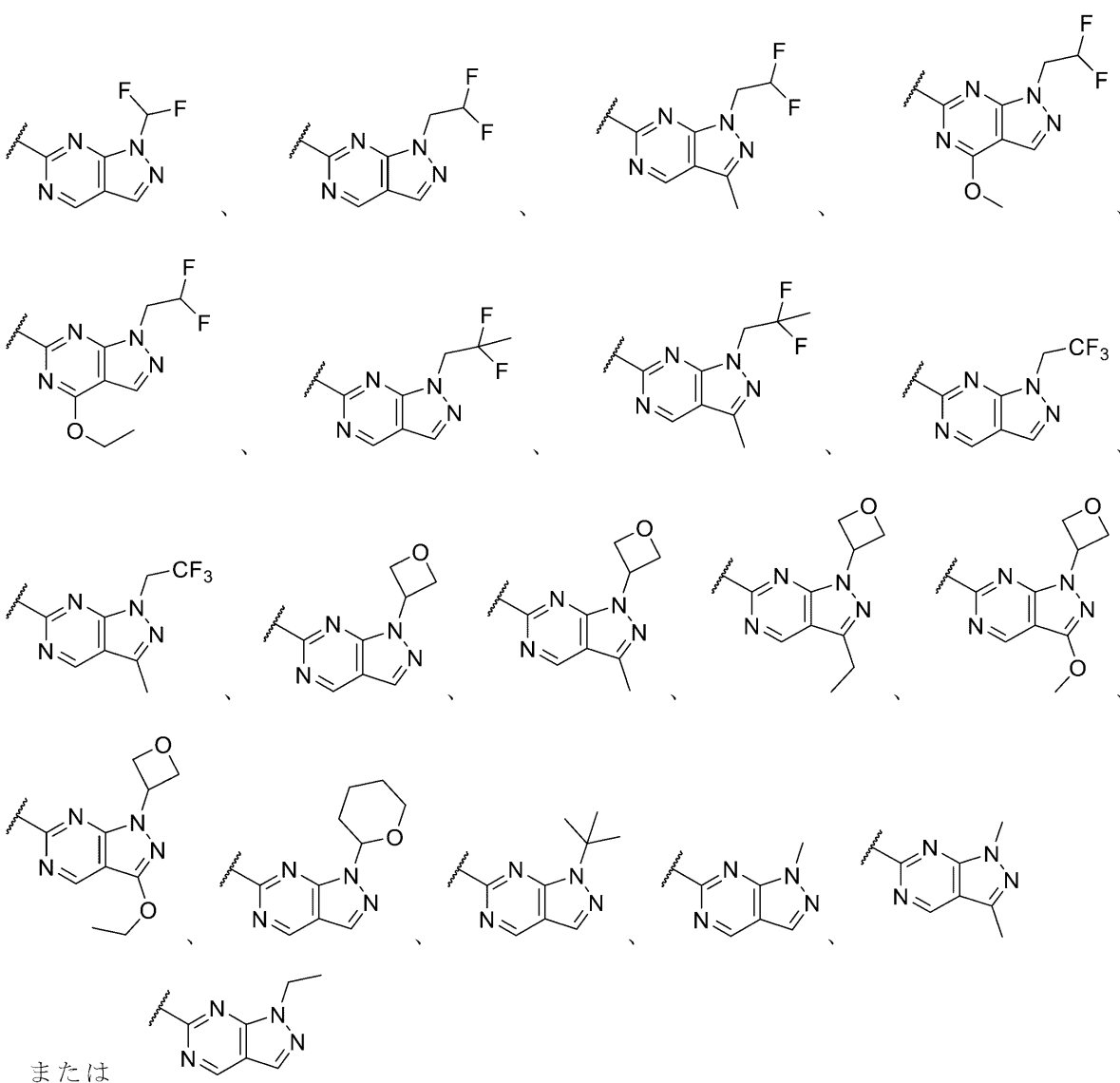
10

である。

## 【0 2 1 8】

一部の特定の実施形態では、Aが

## 【化 1 2 1】



20

30

40

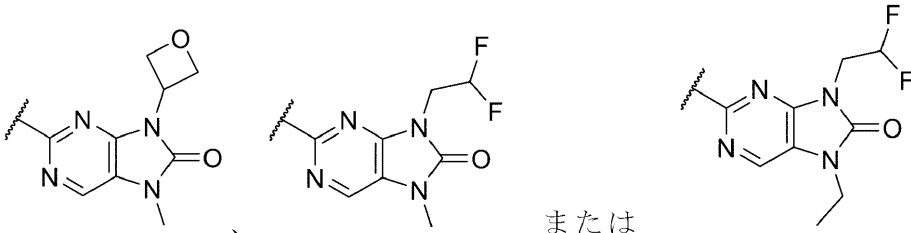
50

である。

【0219】

一部の特定の実施形態では、Aが

【化122】



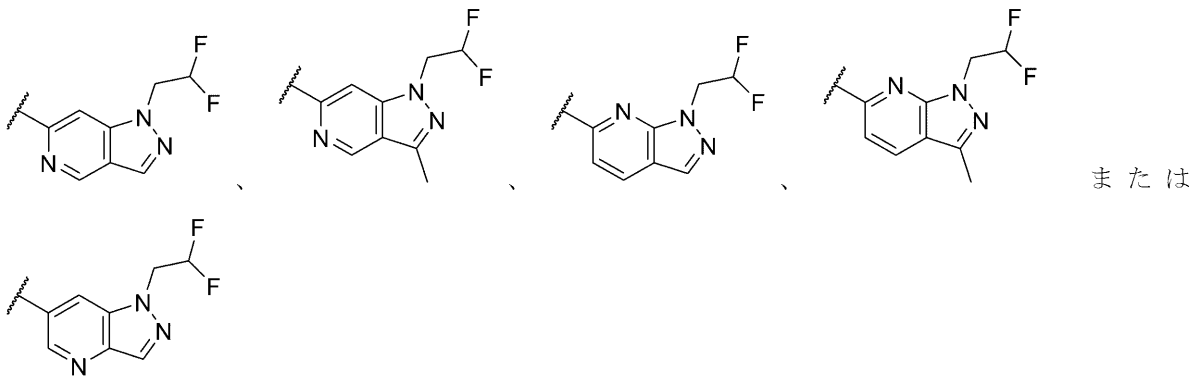
10

である。

【0220】

一部の特定の実施形態では、Aが

【化123】



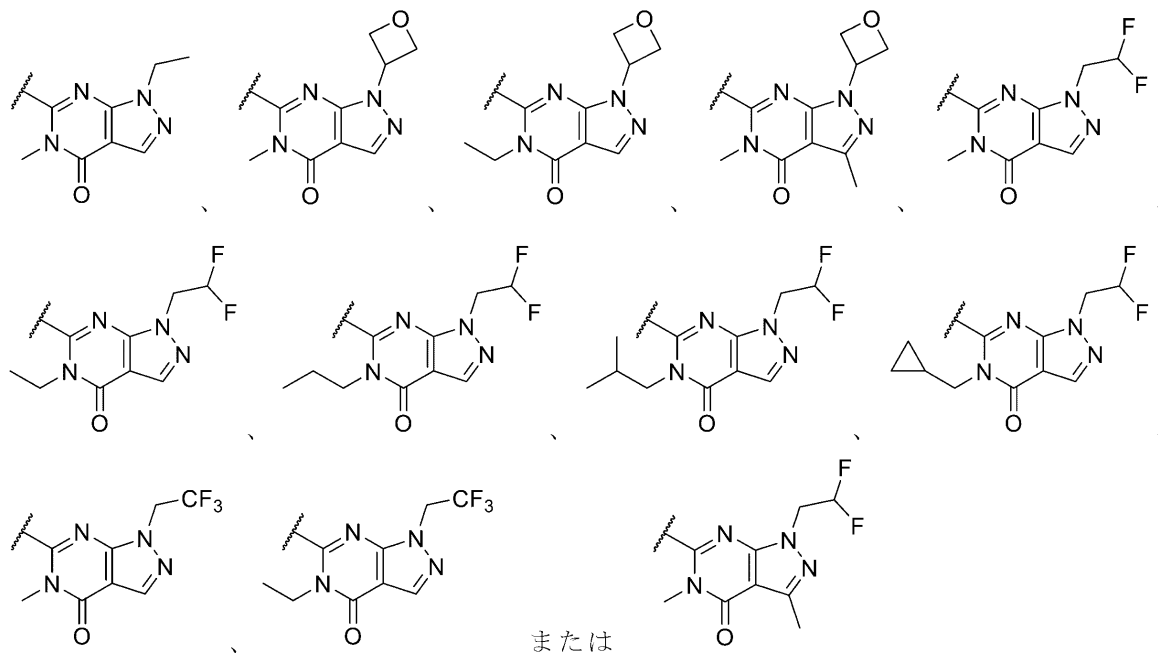
20

である。

【0221】

一部の特定の実施形態では、Aが

【化124】



40

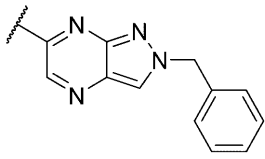
である。

50

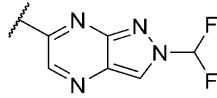
【0222】

一部の特定の実施形態では、Aが

【化125】



または



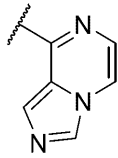
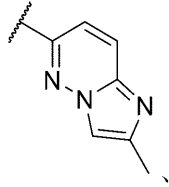
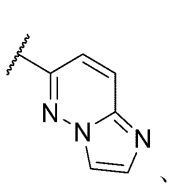
である。

10

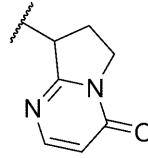
【0223】

一部の特定の実施形態では、Aが

【化126】



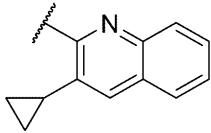
または



である。一部の特定の実施形態では、Aが

20

【化127】

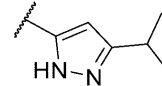
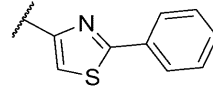
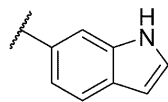
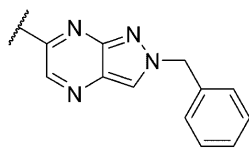
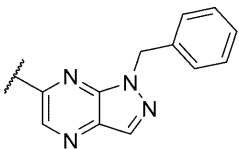
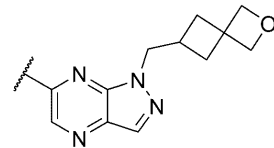
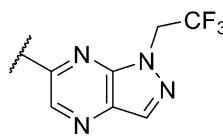
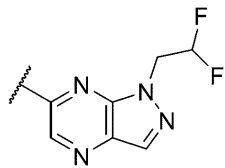
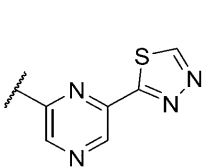


である、

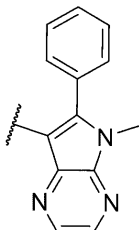
【0224】

一部の特定の実施形態では、Aが

【化128】



または



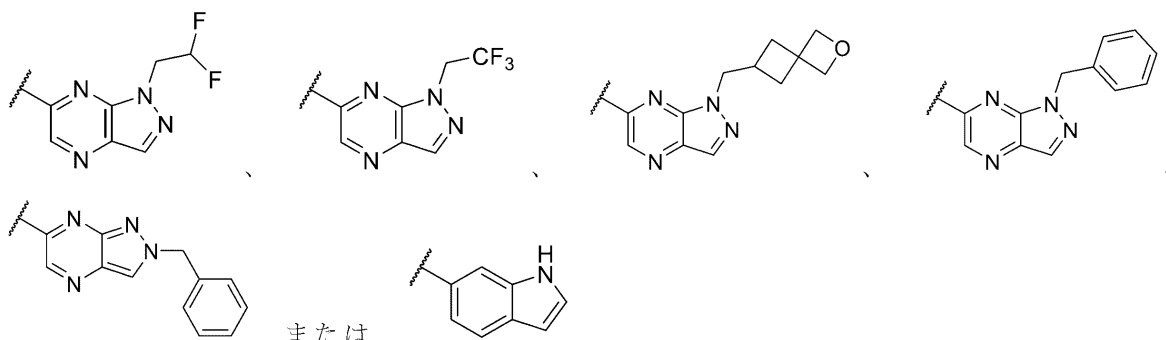
である。

【0225】

一部の特定の実施形態では、Aが

50

【化 1 2 9】



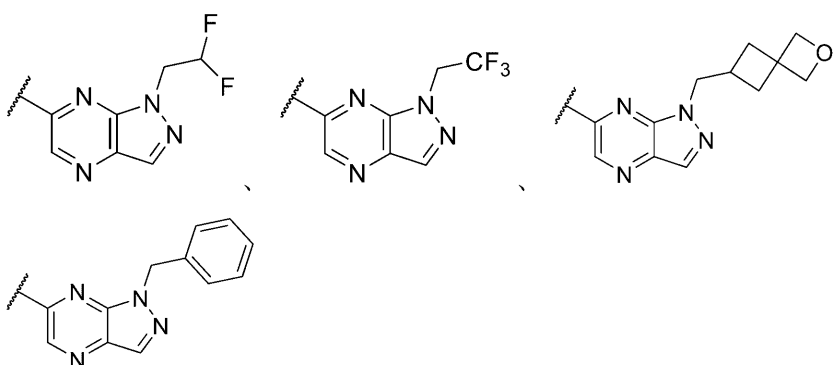
10

である。

【0 2 2 6】

一部の特定の実施形態では、Aが

【化 1 3 0】



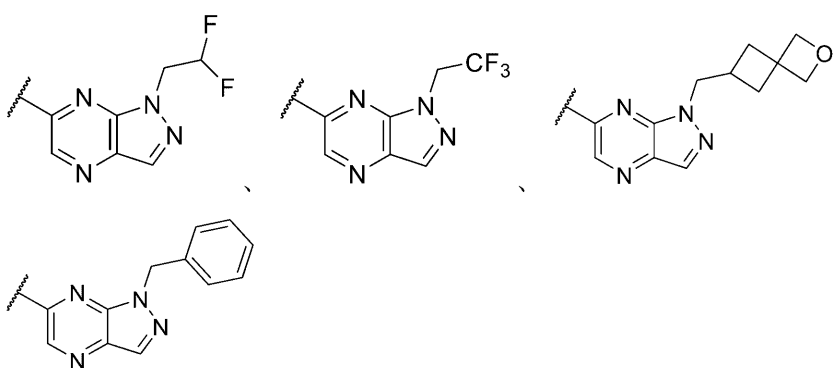
20

である。

【0 2 2 7】

一部の特定の実施形態では、Aが

【化 1 3 1】



40

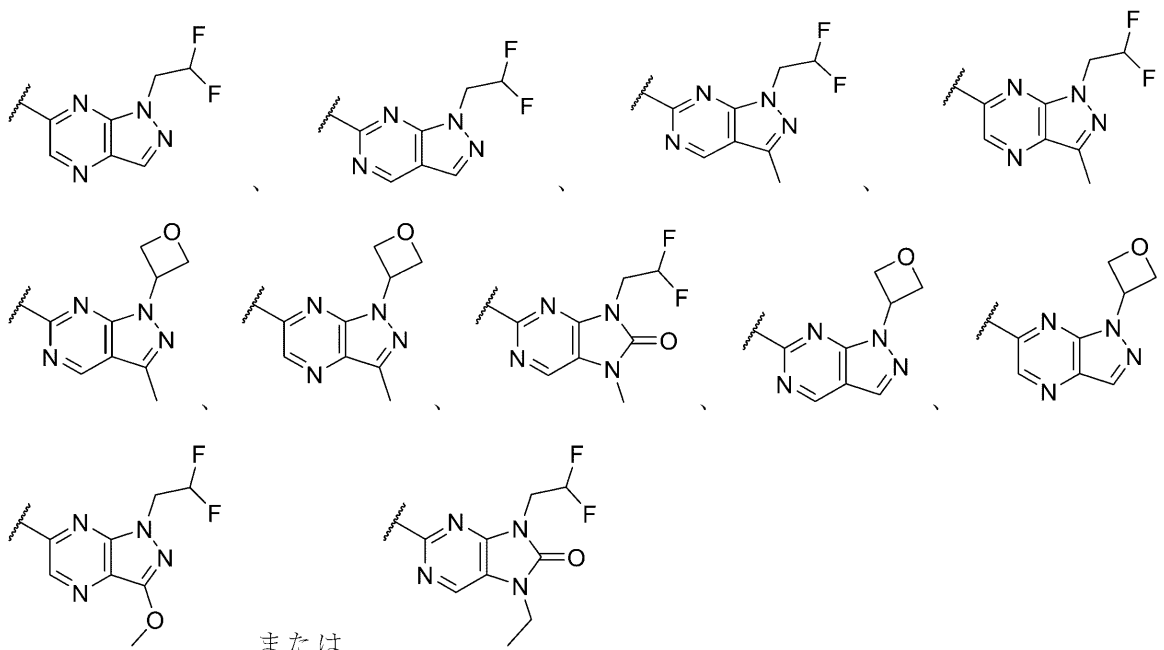
である。

【0 2 2 8】

一部の特定の実施形態では、Aが

50

## 【化 1 3 2】



10

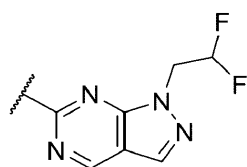
である。

20

## 【 0 2 2 9】

一部の特定の実施形態では、Aが

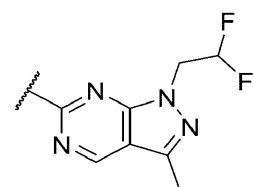
## 【化 1 3 3】



である。一部の特定の実施形態では、Aが

30

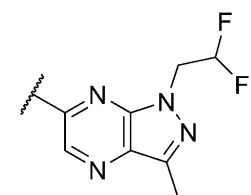
## 【化 1 3 4】



である。一部の特定の実施形態では、Aが

40

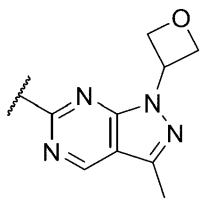
## 【化 1 3 5】



である。一部の特定の実施形態では、Aが

50

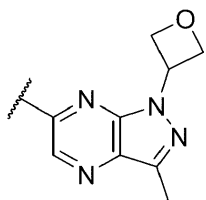
## 【化 1 3 6】



である。一部の特定の実施形態では、Aが

10

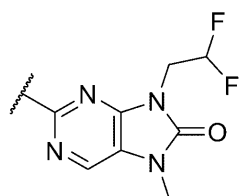
## 【化 1 3 7】



である。一部の特定の実施形態では、Aが

20

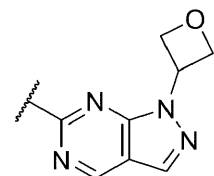
## 【化 1 3 8】



である。一部の特定の実施形態では、Aが

30

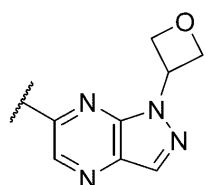
## 【化 1 3 9】



である。一部の特定の実施形態では、Aが

40

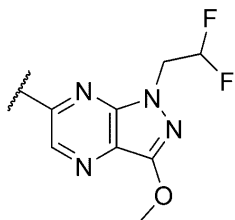
## 【化 1 4 0】



である。一部の特定の実施形態では、Aが

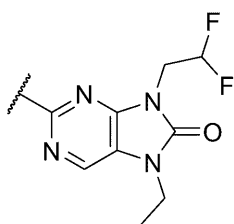
50

## 【化 1 4 1】





である。一部の特定の実施形態では、Aが  
【化142】

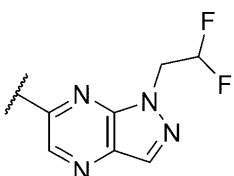


である。

10

【0230】

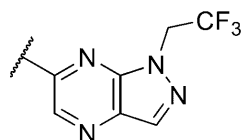
一部の特定の実施形態では、Aが  
【化143】



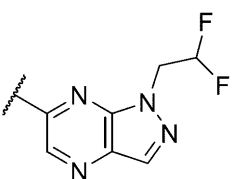
または

20

【化144】

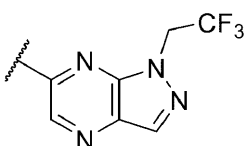


である。一部の特定の実施形態では、Aが  
【化145】



30

である。一部の特定の実施形態では、Aが  
【化146】



40

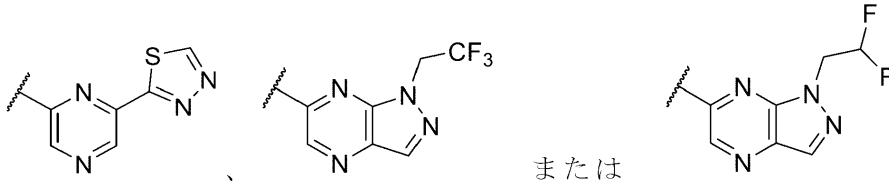
である。

【0231】

一部の特定の実施形態では、Aが

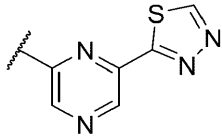
50

## 【化 1 4 7】



である。一部の特定の実施形態では、A が

## 【化 1 4 8】

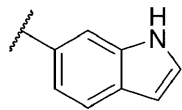


である。

## 【0 2 3 2】

一部の特定の実施形態では、A が

## 【化 1 4 9】



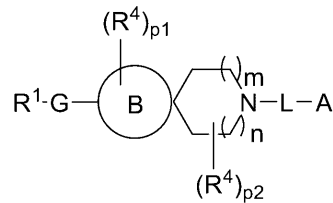
である。

## 【0 2 3 3】

一部の特定の実施形態

一部の特定の実施形態では、式 (I) の化合物が、式 (I - a) :

## 【化 1 5 0】



( I - a )

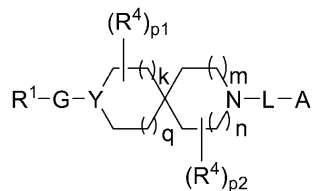
式中、 $R^1$ 、 $G$ 、 $R^4$ 、 $p1$ 、 $p2$ 、 $m$ 、 $n$ 、 $L$ および $A$ は本明細書において規定したとおりである

のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

## 【0 2 3 4】

一部の特定の実施形態では、式 (I) の化合物が、式 (I - b) :

## 【化 1 5 1】



( I - b )

10

20

30

40

50

式中、 $R^1$ 、 $G$ 、 $R^4$ 、 $p_1$ 、 $p_2$ 、 $m$ 、 $n$ 、 $L$ および $A$ は本明細書において規定したとおりであり； $Y$ は $N$ または $CR^5$ であり； $R^5$ は水素、ハロゲンまたは置換もしくは非置換のアルキルであり； $k$ および $q$ は各々、独立して、0、1または2である

のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

【0235】

一部の特定の実施形態では、 $Y$ が $N$ である。一部の特定の実施形態では、 $Y$ が $CR^5$ である。一部の特定の実施形態では、 $Y$ が $CH$ である。

【0236】

一部の特定の実施形態では、 $m$ が0、1または2であり； $n$ が0、1または2であり； $k$ が0、1または2であり； $q$ が0、1または2である。一部の特定の実施形態では、 $m$ が0である。一部の特定の実施形態では、 $m$ が1である。一部の特定の実施形態では、 $m$ が2である。一部の特定の実施形態では、 $n$ が0である。一部の特定の実施形態では、 $n$ が1である。一部の特定の実施形態では、 $n$ が2である。一部の特定の実施形態では、 $k$ が0である。一部の特定の実施形態では、 $k$ が1である。一部の特定の実施形態では、 $k$ が2である。一部の特定の実施形態では、 $q$ が0である。一部の特定の実施形態では、 $q$ が1である。一部の特定の実施形態では、 $q$ が2である。

10

【0237】

一部の特定の実施形態では、 $m$ が0であり； $n$ が0である。一部の特定の実施形態では、 $m$ が0であり； $n$ が1である。一部の特定の実施形態では、 $m$ が0であり； $n$ が2である。一部の特定の実施形態では、 $m$ が1であり； $n$ が0である。一部の特定の実施形態では、 $m$ が1であり； $n$ が1である。一部の特定の実施形態では、 $m$ が1であり； $n$ が2である。一部の特定の実施形態では、 $m$ が2であり； $n$ が0である。一部の特定の実施形態では、 $m$ が2であり； $n$ が1である。一部の特定の実施形態では、 $m$ が2であり； $n$ が2である。

20

【0238】

一部の特定の実施形態では、 $k$ が0であり； $q$ が0である。一部の特定の実施形態では、 $k$ が0であり； $q$ が1である。一部の特定の実施形態では、 $k$ が0であり； $q$ が2である。一部の特定の実施形態では、 $k$ が1であり； $q$ が0である。一部の特定の実施形態では、 $k$ が1であり； $q$ が1である。一部の特定の実施形態では、 $k$ が1であり； $q$ が2である。一部の特定の実施形態では、 $k$ が2であり； $q$ が0である。一部の特定の実施形態では、 $k$ が2であり； $q$ が1である。一部の特定の実施形態では、 $k$ が2であり； $q$ が2である。

30

【0239】

一部の特定の実施形態では、 $m$ が0であり； $n$ が0であり； $k$ が0であり； $q$ が0である。一部の特定の実施形態では、 $m$ が0であり； $n$ が0であり； $k$ が1であり； $q$ が0である。一部の特定の実施形態では、 $m$ が0であり； $n$ が0であり； $k$ が0であり； $q$ が1である。一部の特定の実施形態では、 $m$ が0であり； $n$ が0であり； $k$ が1であり； $q$ が1である。一部の特定の実施形態では、 $m$ が0であり； $n$ が0であり； $k$ が2であり； $q$ が0である。一部の特定の実施形態では、 $m$ が0であり； $n$ が0であり； $k$ が0であり； $q$ が2である。

40

【0240】

一部の特定の実施形態では、 $m$ が0であり； $n$ が1であり； $k$ が0であり； $q$ が0である。一部の特定の実施形態では、 $m$ が0であり； $n$ が1であり； $k$ が1であり； $q$ が0である。一部の特定の実施形態では、 $m$ が0であり； $n$ が1であり； $k$ が0であり； $q$ が1である。一部の特定の実施形態では、 $m$ が0であり； $n$ が1であり； $k$ が1であり； $q$ が1である。一部の特定の実施形態では、 $m$ が0であり； $n$ が1であり； $k$ が0であり； $q$ が2である。一部の特定の実施形態では、 $m$ が0であり； $n$ が1であり； $k$ が2であり； $q$ が0である。

【0241】

50

一部の特定の実施形態では、 $m$ が1であり； $n$ が0であり； $k$ が0であり； $q$ が0である。一部の特定の実施形態では、 $m$ が1であり； $n$ が0であり； $k$ が1であり； $q$ が0である。一部の特定の実施形態では、 $m$ が1であり； $n$ が0であり； $k$ が0であり； $q$ が1である。一部の特定の実施形態では、 $m$ が1であり； $n$ が0であり； $k$ が1であり； $q$ が1である。一部の特定の実施形態では、 $m$ が1であり； $n$ が0であり； $k$ が0であり； $q$ が2である。一部の特定の実施形態では、 $m$ が1であり； $n$ が0であり； $k$ が2であり； $q$ が0である。

【0242】

一部の特定の実施形態では、 $m$ が1であり； $n$ が1であり； $k$ が0であり； $q$ が0である。一部の特定の実施形態では、 $m$ が1であり； $n$ が1であり； $k$ が1であり； $q$ が0である。一部の特定の実施形態では、 $m$ が1であり； $n$ が1であり； $k$ が0であり； $q$ が1である。一部の特定の実施形態では、 $m$ が1であり； $n$ が1であり； $k$ が1であり； $q$ が1である。一部の特定の実施形態では、 $m$ が1であり； $n$ が1であり； $k$ が0であり； $q$ が2である。一部の特定の実施形態では、 $m$ が1であり； $n$ が1であり； $k$ が2であり； $q$ が0である。

10

【0243】

一部の特定の実施形態では、 $m$ が0であり； $n$ が2であり； $k$ が0であり； $q$ が0である。一部の特定の実施形態では、 $m$ が0であり； $n$ が2であり； $k$ が1であり； $q$ が0である。一部の特定の実施形態では、 $m$ が0であり； $n$ が2であり； $k$ が0であり； $q$ が1である。一部の特定の実施形態では、 $m$ が0であり； $n$ が2であり； $k$ が1であり； $q$ が1である。一部の特定の実施形態では、 $m$ が0であり； $n$ が2であり； $k$ が0であり； $q$ が2である。一部の特定の実施形態では、 $m$ が0であり； $n$ が2であり； $k$ が2であり； $q$ が0である。

20

【0244】

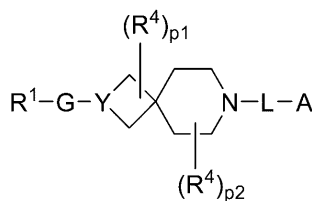
一部の特定の実施形態では、 $m$ が2であり； $n$ が0であり； $k$ が0であり； $q$ が0である。一部の特定の実施形態では、 $m$ が2であり； $n$ が0であり； $k$ が1であり； $q$ が0である。一部の特定の実施形態では、 $m$ が2であり； $n$ が0であり； $k$ が0であり； $q$ が1である。一部の特定の実施形態では、 $m$ が2であり； $n$ が0であり； $k$ が1であり； $q$ が1である。一部の特定の実施形態では、 $m$ が2であり； $n$ が0であり； $k$ が0であり； $q$ が2である。一部の特定の実施形態では、 $m$ が2であり； $n$ が0であり； $k$ が2であり； $q$ が0である。

30

【0245】

一部の特定の実施形態では、式(I)の化合物が、式(I-c)：

【化152】



(I-c)

40

式中、 $R^1$ 、 $G$ 、 $Y$ 、 $R^4$ 、 $p1$ 、 $p2$ 、 $L$ および $A$ は本明細書において規定したとおりである

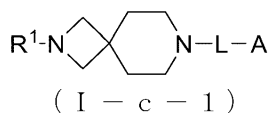
のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

【0246】

一部の特定の実施形態では、式(I-c)の化合物が、式(I-c-1)：

50

## 【化 1 5 3】



式中、 $R^1$ 、 $L$  および  $A$  は本明細書において規定したとおりである

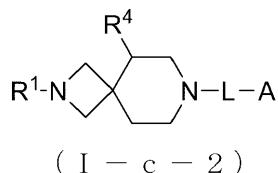
のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

## 【0 2 4 7】

一部の特定の実施形態では、式 (I-c) の化合物が、式 (I-c-2) :

10

## 【化 1 5 4】



式中、 $R^1$ 、 $R^4$ 、 $L$  および  $A$  は本明細書において規定したとおりである

のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

20

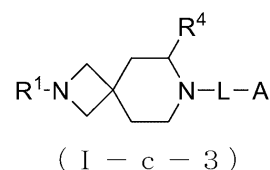
## 【0 2 4 8】

一部の特定の実施形態では、 $R^4$  が置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアルコキシである。一部の特定の実施形態では、 $R^4$  が置換もしくは非置換の  $C_{1\sim4}$  アルキルまたは置換もしくは非置換の  $C_{1\sim4}$  アルコキシである。一部の特定の実施形態では、 $R^4$  が非置換  $C_{1\sim4}$  アルキル、 $C_{1\sim4}$  フルオロアルキル、非置換  $C_{1\sim4}$  アルコキシまたは  $C_{1\sim4}$  フルオロアルコキシである。

## 【0 2 4 9】

一部の特定の実施形態では、式 (I-c) の化合物が、式 (I-c-3) :

## 【化 1 5 5】



30

式中、 $R^1$ 、 $R^4$ 、 $L$  および  $A$  は本明細書において規定したとおりである

のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

## 【0 2 5 0】

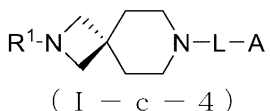
一部の特定の実施形態では、 $R^4$  が置換または非置換のアルキルである。一部の特定の実施形態では、 $R^4$  が置換または非置換の  $C_{1\sim4}$  アルキルである。一部の特定の実施形態では、 $R^4$  が非置換  $C_{1\sim4}$  アルキルまたは  $C_{1\sim4}$  フルオロアルキルである。

40

## 【0 2 5 1】

一部の特定の実施形態では、式 (I-c) の化合物が、式 (I-c-4) :

## 【化 1 5 6】



式中、 $R^1$ 、 $L$  および  $A$  は本明細書において規定したとおりである

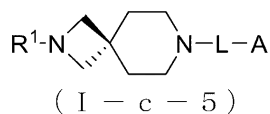
50

のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

【0252】

一部の特定の実施形態では、式（I-c）の化合物が、式（I-c-5）：

【化157】



式中、 $R^1$ 、LおよびAは本明細書において規定したとおりである

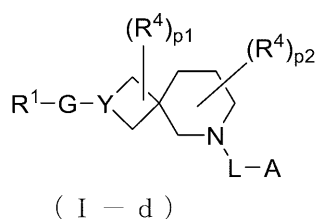
10

のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

【0253】

一部の特定の実施形態では、式（I）の化合物が、式（I-d）：

【化158】



20

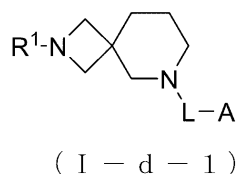
式中、 $R^1$ 、G、Y、 $R^4$ 、 $p_1$ 、 $p_2$ 、LおよびAは本明細書において規定したとおりである

のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

【0254】

一部の特定の実施形態では、式（I-d）の化合物が、式（I-d-1）：

【化159】



30

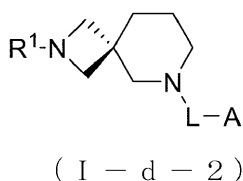
式中、 $R^1$ 、LおよびAは本明細書において規定したとおりである

のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

【0255】

一部の特定の実施形態では、式（I-d）の化合物が、式（I-d-2）：

【化160】



40

式中、 $R^1$ 、LおよびAは本明細書において規定したとおりである

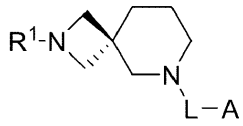
のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

50

## 【 0 2 5 6 】

一部の特定の実施形態では、式（I - d）の化合物が、式（I - d - 3）：

## 【化 1 6 1】



( I - d - 3 )

式中、 $R^1$ 、LおよびAは本明細書において規定したとおりである

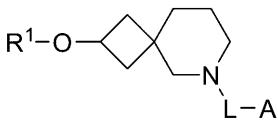
10

のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

## 【 0 2 5 7 】

一部の特定の実施形態では、式（I - d）の化合物が、式（I - d - 4）：

## 【化 1 6 2】



( I - d - 4 )

20

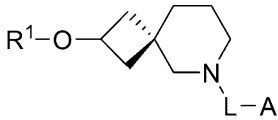
式中、 $R^1$ 、LおよびAは本明細書において規定したとおりである

のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

## 【 0 2 5 8 】

一部の特定の実施形態では、式（I - d）の化合物が、式（I - d - 5）：

## 【化 1 6 3】



( I - d - 5 )

30

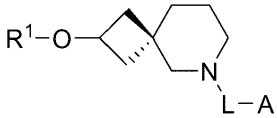
式中、 $R^1$ 、LおよびAは本明細書において規定したとおりである

のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

## 【 0 2 5 9 】

一部の特定の実施形態では、式（I - d）の化合物が、式（I - d - 6）：

## 【化 1 6 4】



( I - d - 6 )

40

式中、 $R^1$ 、LおよびAは本明細書において規定したとおりである

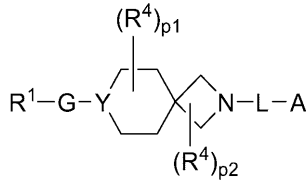
のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

## 【 0 2 6 0 】

一部の特定の実施形態では、式（I）の化合物が、式（I - e）：

50

## 【化 1 6 5】



( I - e )

式中、 $R^1$ 、 $G$ 、 $Y$ 、 $R^4$ 、 $p1$ 、 $p2$ 、 $L$ および $A$ は本明細書において規定したとおりである 10

のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

## 【0 2 6 1】

一部の特定の実施形態では、式 ( I - e ) の化合物が、式 ( I - e - 1 ) :

## 【化 1 6 6】



( I - e - 1 )

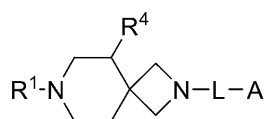
式中、 $R^1$ 、 $L$ および $A$ は本明細書において規定したとおりである 20

のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

## 【0 2 6 2】

一部の特定の実施形態では、式 ( I - e ) の化合物が、式 ( I - e - 2 ) :

## 【化 1 6 7】



( I - e - 2 )

式中、 $R^1$ 、 $R^4$ 、 $L$ および $A$ は本明細書において規定したとおりである 30

のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

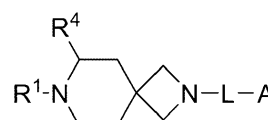
## 【0 2 6 3】

一部の特定の実施形態では、 $R^4$ が置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアルコキシである。一部の特定の実施形態では、 $R^4$ が置換もしくは非置換の $C_{1\sim4}$ アルキルまたは置換もしくは非置換の $C_{1\sim4}$ アルコキシである。一部の特定の実施形態では、 $R^4$ が非置換 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{1\sim4}$ フルオロアルキル、非置換 $C_{1\sim4}$ アルコキシまたは $C_{1\sim4}$ フルオロアルコキシである。 40

## 【0 2 6 4】

一部の特定の実施形態では、式 ( I - e ) の化合物が、式 ( I - e - 3 ) :

## 【化 1 6 8】



( I - e - 3 )



式中、 $R^1$ 、 $R^4$ 、 $L$ および $A$ は本明細書において規定したとおりである

のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

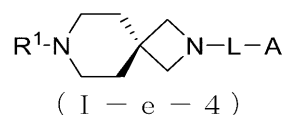
【0265】

一部の特定の実施形態では、 $R^4$ が置換または非置換のアルキルである。一部の特定の実施形態では、 $R^4$ が置換または非置換の $C_{1\sim4}$ アルキルである。一部の特定の実施形態では、 $R^4$ が非置換 $C_{1\sim4}$ アルキルまたは $C_{1\sim4}$ フルオロアルキルである。

【0266】

一部の特定の実施形態では、式(I-e)の化合物が、式(I-e-4)：

【化169】



10

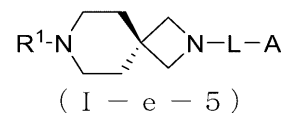
式中、 $R^1$ 、 $L$ および $A$ は本明細書において規定したとおりである

のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

【0267】

一部の特定の実施形態では、式(I-e)の化合物が、式(I-e-5)：

【化170】



20

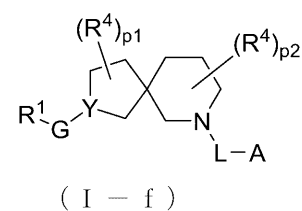
式中、 $R^1$ 、 $L$ および $A$ は本明細書において規定したとおりである

のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

【0268】

一部の特定の実施形態では、式(I)の化合物が、式(I-f)：

【化171】



30

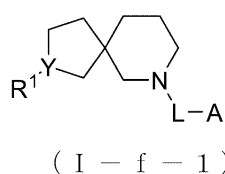
式中、 $R^1$ 、 $G$ 、 $Y$ 、 $R^4$ 、 $p_1$ 、 $p_2$ 、 $L$ および $A$ は本明細書において規定したとおりである

のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

【0269】

一部の特定の実施形態では、式(I-f)の化合物が、式(I-f-1)：

【化172】



40

50

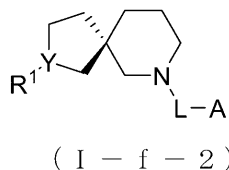
式中、 $R^1$ 、 $L$ および $A$ は本明細書において規定したとおりである

のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

【0270】

一部の特定の実施形態では、式(I-f)の化合物が、式(I-f-2)：

【化173】



10

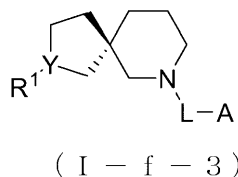
式中、 $R^1$ 、 $L$ および $A$ は本明細書において規定したとおりである

のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

【0271】

一部の特定の実施形態では、式(I-f)の化合物が、式(I-f-3)：

【化174】



20

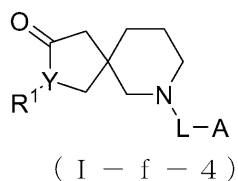
式中、 $R^1$ 、 $L$ および $A$ は本明細書において規定したとおりである

のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

【0272】

一部の特定の実施形態では、式(I-f)の化合物が、式(I-f-4)：

【化175】



30

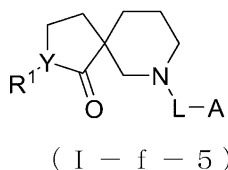
式中、 $R^1$ 、 $L$ および $A$ は本明細書において規定したとおりである

のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

【0273】

一部の特定の実施形態では、式(I-f)の化合物が、式(I-f-5)：

【化176】



40

式中、 $R^1$ 、 $L$ および $A$ は本明細書において規定したとおりである

のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和

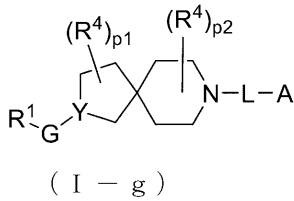
50

物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

【0274】

一部の特定の実施形態では、式（I）の化合物が、式（I-g）：

【化177】



10

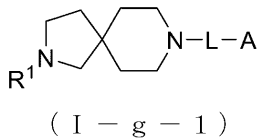
式中、 $R^1$ 、G、Y、 $R^4$ 、 $p_1$ 、 $p_2$ 、LおよびAは本明細書において規定したとおりである

のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

【0275】

一部の特定の実施形態では、式（I-g）の化合物が、式（I-g-1）：

【化178】



20

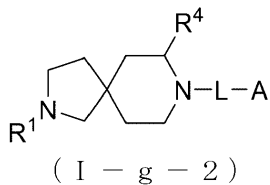
式中、 $R^1$ 、LおよびAは本明細書において規定したとおりである

のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

【0276】

一部の特定の実施形態では、式（I-g）の化合物が、式（I-g-2）：

【化179】



30

式中、 $R^1$ 、 $R^4$ 、LおよびAは本明細書において規定したとおりである

のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

【0277】

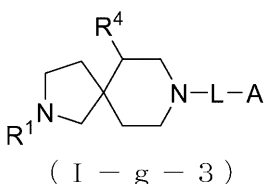
一部の特定の実施形態では、 $R^4$ が置換または非置換のアルキルである。一部の特定の実施形態では、 $R^4$ が置換または非置換の $C_{1\sim 4}$ アルキルである。一部の特定の実施形態では、 $R^4$ が非置換 $C_{1\sim 4}$ アルキルまたは $C_{1\sim 4}$ フルオロアルキルである。

40

【0278】

一部の特定の実施形態では、式（I-g）の化合物が、式（I-g-3）：

【化180】



50

式中、 $R^1$ 、 $R^4$ 、 $L$ および $A$ は本明細書において規定したとおりである

のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

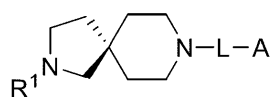
【0279】

一部の特定の実施形態では、 $R^4$ が置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアルコキシである。一部の特定の実施形態では、 $R^4$ が置換もしくは非置換の $C_1 \sim 4$ アルキルまたは置換もしくは非置換の $C_1 \sim 4$ アルコキシである。一部の特定の実施形態では、 $R^4$ が非置換 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ フルオロアルキル、非置換 $C_1 \sim 4$ アルコキシまたは $C_1 \sim 4$ フルオロアルコキシである。

【0280】

一部の特定の実施形態では、式(I-g)の化合物が、式(I-g-4)：

【化181】



(I-g-4)

10

式中、 $R^1$ 、 $L$ および $A$ は本明細書において規定したとおりである

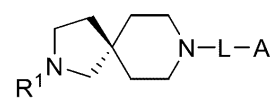
のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

20

【0281】

一部の特定の実施形態では、式(I-g)の化合物が、式(I-g-5)：

【化182】



(I-g-5)

式中、 $R^1$ 、 $L$ および $A$ は本明細書において規定したとおりである

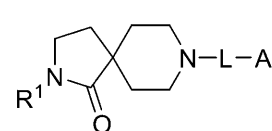
のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

30

【0282】

一部の特定の実施形態では、式(I-g)の化合物が、式(I-g-6)：

【化183】



(I-g-6)

40

式中、 $R^1$ 、 $L$ および $A$ は本明細書において規定したとおりである

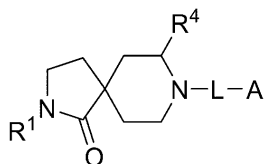
のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

【0283】

一部の特定の実施形態では、式(I-g)の化合物が、式(I-g-7)：

50

## 【化 1 8 4】



( I - g - 7 )

式中、 $R^1$ 、 $R^4$ 、 $L$ および $A$ は本明細書において規定したとおりである

のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

10

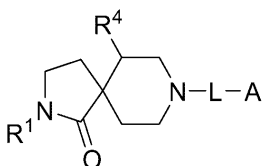
## 【0 2 8 4】

一部の特定の実施形態では、 $R^4$ が置換または非置換のアルキルである。一部の特定の実施形態では、 $R^4$ が置換または非置換の $C_1 \sim 4$ アルキルである。一部の特定の実施形態では、 $R^4$ が非置換 $C_1 \sim 4$ アルキルまたは $C_1 \sim 4$ フルオロアルキルである。

## 【0 2 8 5】

一部の特定の実施形態では、式 ( I - g ) の化合物が、式 ( I - g - 8 ) :

## 【化 1 8 5】



( I - g - 8 )

20

式中、 $R^1$ 、 $R^4$ 、 $L$ および $A$ は本明細書において規定したとおりである

のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

## 【0 2 8 6】

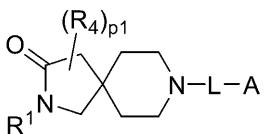
一部の特定の実施形態では、 $R^4$ が置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアルコキシである。一部の特定の実施形態では、 $R^4$ が置換もしくは非置換の $C_1 \sim 4$ アルキルまたは置換もしくは非置換の $C_1 \sim 4$ アルコキシである。一部の特定の実施形態では、 $R^4$ が非置換 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ フルオロアルキル、非置換 $C_1 \sim 4$ アルコキシまたは $C_1 \sim 4$ フルオロアルコキシである。

30

## 【0 2 8 7】

一部の特定の実施形態では、式 ( I - g ) の化合物が、式 ( I - g - 9 ) :

## 【化 1 8 6】



( I - g - 9 )

40

式中、 $R^1$ 、 $R^4$ 、 $p_1$ 、 $L$ および $A$ は本明細書において規定したとおりである

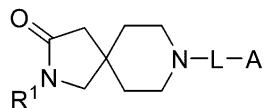
のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

## 【0 2 8 8】

一部の特定の実施形態では、式 ( I - g ) の化合物が、式 ( I - g - 1 0 ) :

50

## 【化 1 8 7】



( I - g - 1 0 )

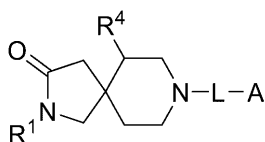
式中、 $R^1$ 、 $L$ および $A$ は本明細書において規定したとおりである  
 のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

10

## 【0 2 8 9】

一部の特定の実施形態では、式 ( I - g ) の化合物が、式 ( I - g - 1 1 ) :

## 【化 1 8 8】



( I - g - 1 1 )

式中、 $R^1$ 、 $R^4$ 、 $L$ および $A$ は本明細書において規定したとおりである  
 のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

20

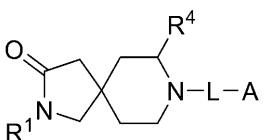
## 【0 2 9 0】

一部の特定の実施形態では、 $R^4$ が置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアルコキシである。一部の特定の実施形態では、 $R^4$ が置換もしくは非置換の $C_{1\sim4}$ アルキルまたは置換もしくは非置換の $C_{1\sim4}$ アルコキシである。一部の特定の実施形態では、 $R^4$ が非置換 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{1\sim4}$ フルオロアルキル、非置換 $C_{1\sim4}$ アルコキシまたは $C_{1\sim4}$ フルオロアルコキシである。

## 【0 2 9 1】

一部の特定の実施形態では、式 ( I - g ) の化合物が、式 ( I - g - 1 2 ) :

## 【化 1 8 9】



( I - g - 1 2 )

式中、 $R^1$ 、 $R^4$ 、 $L$ および $A$ は本明細書において規定したとおりである  
 のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

40

## 【0 2 9 2】

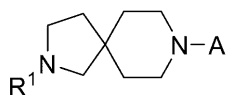
一部の特定の実施形態では、 $R^4$ が置換または非置換のアルキルである。一部の特定の実施形態では、 $R^4$ が置換または非置換の $C_{1\sim4}$ アルキルである。一部の特定の実施形態では、 $R^4$ が非置換 $C_{1\sim4}$ アルキルまたは $C_{1\sim4}$ フルオロアルキルである。

## 【0 2 9 3】

一部の特定の実施形態では、式 ( I - g ) の化合物が、式 ( I - g - 1 3 ) :

50

## 【化 1 9 0】



( I - g - 1 3 )

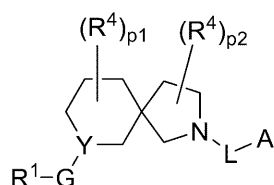
式中、 $R^1$  および A は本明細書において規定したとおりである

のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

## 【0 2 9 4】

一部の特定の実施形態では、式 ( I ) の化合物が、式 ( I - h ) :

## 【化 1 9 1】



( I - h )

10

20

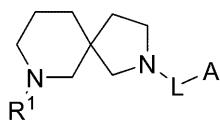
式中、 $R^1$ 、G、Y、 $R^4$ 、 $p_1$ 、 $p_2$ 、L および A は本明細書において規定したとおりである

のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

## 【0 2 9 5】

一部の特定の実施形態では、式 ( I - h ) の化合物が、式 ( I - h - 1 ) :

## 【化 1 9 2】



( I - h - 1 )

30

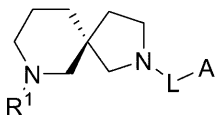
式中、 $R^1$ 、L および A は本明細書において規定したとおりである

のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

## 【0 2 9 6】

一部の特定の実施形態では、式 ( I - h ) の化合物が、式 ( I - h - 2 ) :

## 【化 1 9 3】



( I - h - 2 )

40

式中、 $R^1$ 、L および A は本明細書において規定したとおりである

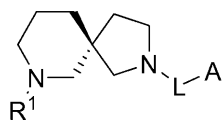
のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

## 【0 2 9 7】

一部の特定の実施形態では、式 ( I - h ) の化合物が、式 ( I - h - 3 ) :

50

## 【化 1 9 4】



( I - h - 3 )

式中、 $R^1$ 、L および A は本明細書において規定したとおりである

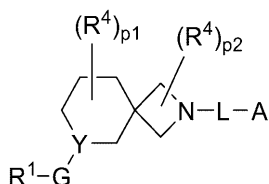
のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

10

## 【0 2 9 8】

一部の特定の実施形態では、式 (I) の化合物が、式 (I - i) :

## 【化 1 9 5】



( I - i )

20

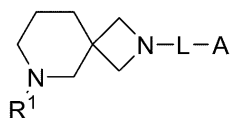
式中、 $R^1$ 、G、Y、 $R^4$ 、 $p_1$ 、 $p_2$ 、L および A は本明細書において規定したとおりである

のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

## 【0 2 9 9】

一部の特定の実施形態では、式 (I - i) の化合物が、式 (I - i - 1) :

## 【化 1 9 6】



( I - i - 1 )

30

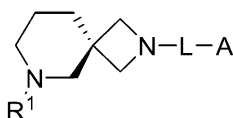
式中、 $R^1$ 、L および A は本明細書において規定したとおりである

のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

## 【0 3 0 0】

一部の特定の実施形態では、式 (I - i) の化合物が、式 (I - i - 2) :

## 【化 1 9 7】



( I - i - 2 )

40

式中、 $R^1$ 、L および A は本明細書において規定したとおりである

のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

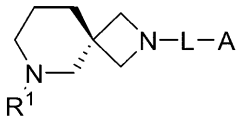
## 【0 3 0 1】

50



一部の特定の実施形態では、式 (I-i) の化合物が、式 (I-i-3) :

【化 198】



(I-i-3)

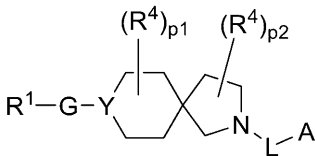
式中、 $R^1$ 、L および A は本明細書において規定したとおりである

のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。 10

【0302】

一部の特定の実施形態では、式 (I) の化合物が、式 (I-j) :

【化 199】



(I-j)

20

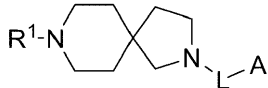
式中、 $R^1$ 、G、Y、 $R^4$ 、 $p_1$ 、 $p_2$ 、L および A は本明細書において規定したとおりである

のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

【0303】

一部の特定の実施形態では、式 (I-j) の化合物が、式 (I-j-1) :

【化 200】



(I-j-1)

30

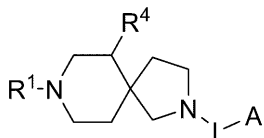
式中、 $R^1$ 、L および A は本明細書において規定したとおりである

のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

【0304】

一部の特定の実施形態では、式 (I-j) の化合物が、式 (I-j-2) :

【化 201】



(I-j-2)

40

式中、 $R^1$ 、 $R^4$ 、L および A は本明細書において規定したとおりである

のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

【0305】

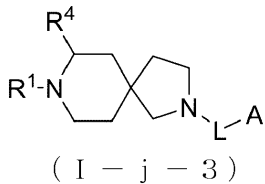
一部の特定の実施形態では、 $R^4$  が置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは 50

非置換のアルコキシである。一部の特定の実施形態では、 $R^4$ が置換もしくは非置換の $C_{1\sim4}$ アルキルまたは置換もしくは非置換の $C_{1\sim4}$ アルコキシである。一部の特定の実施形態では、 $R^4$ が非置換 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{1\sim4}$ フルオロアルキル、非置換 $C_{1\sim4}$ アルコキシまたは $C_{1\sim4}$ フルオロアルコキシである。

【0306】

一部の特定の実施形態では、式(I-j)の化合物が、式(I-j-3)：

【化202】



10

式中、 $R^1$ 、 $R^4$ 、LおよびAは本明細書において規定したとおりである

のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

【0307】

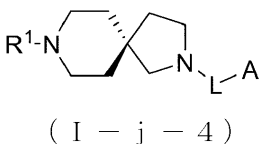
一部の特定の実施形態では、 $R^4$ が置換または非置換のアルキルである。一部の特定の実施形態では、 $R^4$ が置換または非置換の $C_{1\sim4}$ アルキルである。一部の特定の実施形態では、 $R^4$ が非置換 $C_{1\sim4}$ アルキルまたは $C_{1\sim4}$ フルオロアルキルである。

20

【0308】

一部の特定の実施形態では、式(I-j)の化合物が、式(I-j-4)：

【化203】



式中、 $R^1$ 、LおよびAは本明細書において規定したとおりである

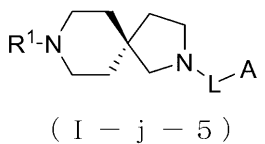
のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

30

【0309】

一部の特定の実施形態では、式(I-j)の化合物が、式(I-j-5)：

【化204】



式中、 $R^1$ 、LおよびAは本明細書において規定したとおりである

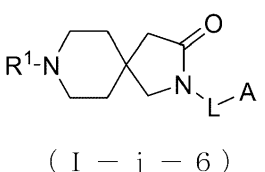
のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

40

【0310】

一部の特定の実施形態では、式(I-j)の化合物が、式(I-j-6)：

【化205】



50

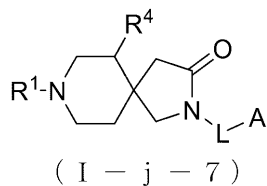
式中、 $R^1$ 、 $L$ および $A$ は本明細書において規定したとおりである

のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

【0311】

一部の特定の実施形態では、式（I-j）の化合物が、式（I-j-7）：

【化206】



10

式中、 $R^1$ 、 $R^4$ 、 $L$ および $A$ は本明細書において規定したとおりである

のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

【0312】

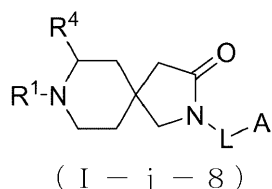
一部の特定の実施形態では、 $R^4$ が置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアルコキシである。一部の特定の実施形態では、 $R^4$ が置換もしくは非置換の $C_{1\sim4}$ アルキルまたは置換もしくは非置換の $C_{1\sim4}$ アルコキシである。一部の特定の実施形態では、 $R^4$ が非置換 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{1\sim4}$ フルオロアルキル、非置換 $C_{1\sim4}$ アルコキシまたは $C_{1\sim4}$ フルオロアルコキシである。

20

【0313】

一部の特定の実施形態では、式（I-j）の化合物が、式（I-j-8）：

【化207】



30

式中、 $R^1$ 、 $R^4$ 、 $L$ および $A$ は本明細書において規定したとおりである

のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

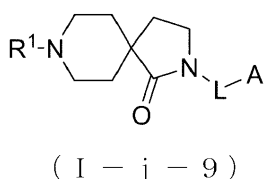
【0314】

一部の特定の実施形態では、 $R^4$ が置換または非置換のアルキルである。一部の特定の実施形態では、 $R^4$ が置換または非置換の $C_{1\sim4}$ アルキルである。一部の特定の実施形態では、 $R^4$ が非置換 $C_{1\sim4}$ アルキルまたは $C_{1\sim4}$ フルオロアルキルである。

【0315】

一部の特定の実施形態では、式（I-j）の化合物が、式（I-j-9）：

【化208】



40

式中、 $R^1$ 、 $L$ および $A$ は本明細書において規定したとおりである

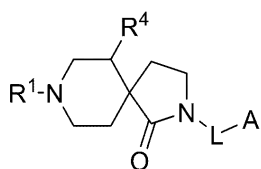
のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

【0316】

50

一部の特定の実施形態では、式 (I-j) の化合物が、式 (I-j-10) :

【化209】



(I-j-10)

式中、 $R^1$ 、 $R^4$ 、LおよびAは本明細書において規定したとおりである

10

のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

【0317】

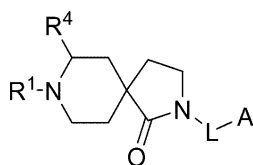
一部の特定の実施形態では、 $R^4$ が置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアルコキシである。一部の特定の実施形態では、 $R^4$ が置換もしくは非置換の $C_{1\sim4}$ アルキルまたは置換もしくは非置換の $C_{1\sim4}$ アルコキシである。一部の特定の実施形態では、 $R^4$ が非置換 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{1\sim4}$ フルオロアルキル、非置換 $C_{1\sim4}$ アルコキシまたは $C_{1\sim4}$ フルオロアルコキシである。

【0318】

一部の特定の実施形態では、式 (I-j) の化合物が、式 (I-j-11) :

20

【化210】



(I-j-11)

式中、 $R^1$ 、 $R^4$ 、LおよびAは本明細書において規定したとおりである

30

のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

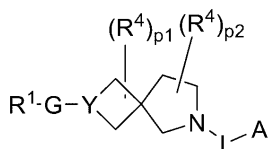
【0319】

一部の特定の実施形態では、 $R^4$ が置換または非置換のアルキルである。一部の特定の実施形態では、 $R^4$ が置換または非置換の $C_{1\sim4}$ アルキルである。一部の特定の実施形態では、 $R^4$ が非置換 $C_{1\sim4}$ アルキルまたは $C_{1\sim4}$ フルオロアルキルである。

【0320】

一部の特定の実施形態では、式 (I) の化合物が、式 (I-k) :

【化211】



(I-k)

40

式中、 $R^1$ 、G、Y、 $R^4$ 、 $p_1$ 、 $p_2$ 、LおよびAは本明細書において規定したとおりである

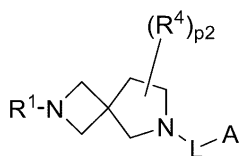
のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

【0321】

50

一部の特定の実施形態では、式 (I-k) の化合物が、式 (I-k-1) :

【化 2 1 2】



( I - k - 1 )

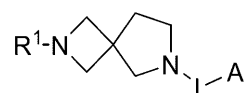
式中、 $R^1$ 、 $R^4$ 、 $p_2$ 、 $L$ および $A$ は本明細書において規定したとおりである  
のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和  
物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

10

【0 3 2 2】

一部の特定の実施形態では、式 (I-k) の化合物が、式 (I-k-2) :

【化 2 1 3】



( I - k - 2 )

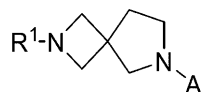
式中、 $R^1$ 、 $L$ および $A$ は本明細書において規定したとおりである  
のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和  
物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

20

【0 3 2 3】

一部の特定の実施形態では、式 (I-k) の化合物が、式 (I-k-3) :

【化 2 1 4】



( I - k - 3 )

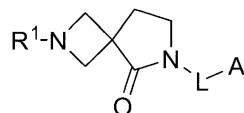
式中、 $R^1$ および $A$ は本明細書において規定したとおりである  
のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和  
物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

30

【0 3 2 4】

一部の特定の実施形態では、式 (I-k) の化合物が、式 (I-k-4) :

【化 2 1 5】



( I - k - 4 )

式中、 $R^1$ 、 $L$ および $A$ は本明細書において規定したとおりである  
のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和  
物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

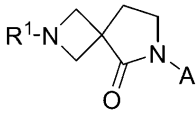
40

【0 3 2 5】

一部の特定の実施形態では、式 (I-k) の化合物が、式 (I-k-5) :

50

## 【化 2 1 6】



( I - k - 5 )

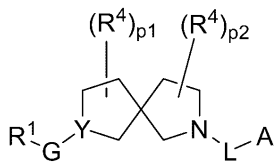
## 【 0 3 2 6】

式中、 $R^1$  および A は本明細書において規定したとおりである

のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。一部の特定の実施形態では、式 ( I ) の化合物が、式 ( I - l ) :

10

## 【化 2 1 7】



( I - 1 )

20

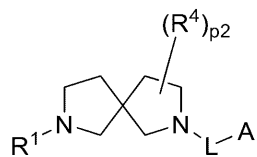
式中、 $R^1$ 、G、Y、 $R^4$ 、 $p_1$ 、 $p_2$ 、L および A は本明細書において規定したとおりである

のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

## 【 0 3 2 7】

一部の特定の実施形態では、式 ( I - l ) の化合物が、式 ( I - l - 1 ) :

## 【化 2 1 8】



( I - 1 - 1 )

30

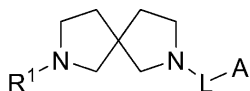
式中、 $R^1$ 、 $R^4$ 、 $p_2$ 、L および A は本明細書において規定したとおりである

のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

## 【 0 3 2 8】

一部の特定の実施形態では、式 ( I - l ) の化合物が、式 ( I - l - 2 ) :

## 【化 2 1 9】



( I - 1 - 2 )

40

式中、 $R^1$ 、L および A は本明細書において規定したとおりである

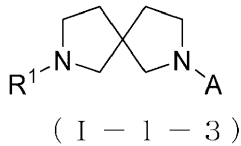
のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

## 【 0 3 2 9】

一部の特定の実施形態では、式 ( I - l ) の化合物が、式 ( I - l - 3 ) :

50

## 【化 2 2 0】



式中、 $R^1$  および A は本明細書において規定したとおりである

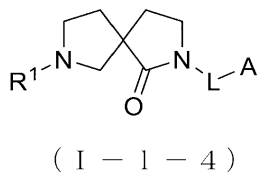
のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

## 【0 3 3 0】

10

一部の特定の実施形態では、式 ( I - l ) の化合物が、式 ( I - l - 4 ) :

## 【化 2 2 1】



式中、 $R^1$ 、L および A は本明細書において規定したとおりである

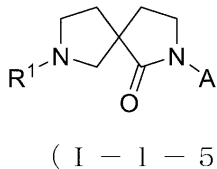
のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

20

## 【0 3 3 1】

一部の特定の実施形態では、式 ( I - l ) の化合物が、式 ( I - l - 5 ) :

## 【化 2 2 2】



式中、 $R^1$  および A は本明細書において規定したとおりである

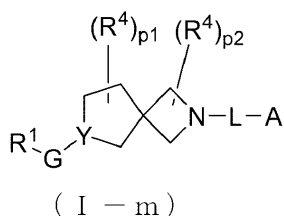
のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

30

## 【0 3 3 2】

一部の特定の実施形態では、式 ( I ) の化合物が、式 ( I - m ) :

## 【化 2 2 3】



式中、 $R^1$ 、G、Y、 $R^4$ 、p 1、p 2、L および A は本明細書において規定したとおりである

のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

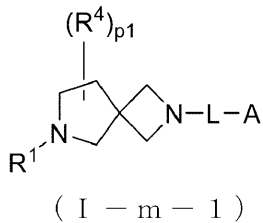
40

## 【0 3 3 3】

一部の特定の実施形態では、式 ( I - m ) の化合物が、式 ( I - m - 1 ) :

50

## 【化 2 2 4】

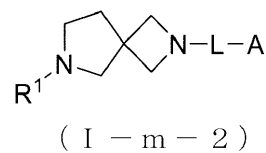


式中、 $R^1$ 、 $R^4$ 、 $p_1$ 、 $L$ および $A$ は本明細書において規定したとおりである  
 のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和  
 物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。 10

## 【0 3 3 4】

一部の特定の実施形態では、式 ( I - m ) の化合物が、式 ( I - m - 2 ) :

## 【化 2 2 5】

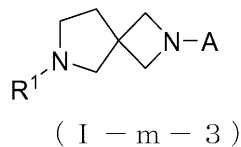


式中、 $R^1$ 、 $L$ および $A$ は本明細書において規定したとおりである  
 のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和  
 物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。 20

## 【0 3 3 5】

一部の特定の実施形態では、式 ( I - m ) の化合物が、式 ( I - m - 3 ) :

## 【化 2 2 6】



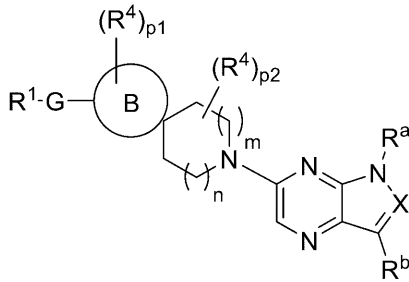
式中、 $R^1$ および $A$ は本明細書において規定したとおりである  
 のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和  
 物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。 30

## 【0 3 3 6】

一部の特定の実施形態では、式 ( I ) の化合物が、式 ( I - n ) または ( I - n' ) :

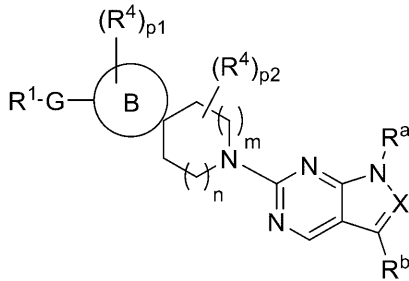


## 【化 2 2 7】



( I - n )

10



( I - n ' )

20

式中、 $R^1$ 、 $G$ 、 $B$ 、 $R^4$ 、 $p_1$ 、 $p_2$ 、 $m$ および $n$ は本明細書において規定したとおりであり； $X$ は $N$ または $CR^a$ であり；各 $R^a$ は独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロシクリルであり； $R^b$ は水素、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアルコキシである

のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

## 【0 3 3 7】

一部の特定の実施形態では、各 $R^a$ が独立して、水素または置換もしくは非置換のアルキルであり； $R^b$ がハロゲン、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアルコキシである。一部の特定の実施形態では、 $X$ が $N$ または $CH$ である。一部の特定の実施形態では、 $X$ が $N$ である。一部の特定の実施形態では、 $X$ が $CH$ である。一部の特定の実施形態では、 $X$ が $N$ または $CH$ であり； $R^a$ が水素またはハロアルキルであり； $R^b$ がハロゲン、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアルコキシである。一部の特定の実施形態では、 $X$ が $N$ または $CH$ であり； $R^a$ が水素またはフルオロアルキルであり； $R^b$ がハロゲン、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアルコキシである。一部の特定の実施形態では、 $X$ が $N$ または $CH$ であり； $R^a$ が水素または $C_{1\sim4}$ フルオロアルキルであり； $R^b$ がハロゲン、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアルコキシである。一部の特定の実施形態では、 $X$ が $N$ であり； $R^a$ が水素またはハロアルキルであり； $R^b$ がハロゲン、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアルコキシである。一部の特定の実施形態では、 $X$ が $N$ であり； $R^a$ が水素またはフルオロアルキルであり； $R^b$ がハロゲン、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアルコキシである。一部の特定の実施形態では、 $X$ が $N$ であり； $R^a$ が水素または $C_{1\sim4}$ フルオロアルキルであり； $R^b$ がハロゲン、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアルコキシである。一部の特定の実施形態では、 $X$ が $N$ であり； $R^a$ がハロアルキルであり； $R^b$ がハロゲン、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアルコキシである。一部の特定の実施形態では、 $X$ が $N$ であり； $R^a$ がフルオロアルキルであり； $R^b$ がハロゲン、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアルコキシである。一部の特定の実施形態では、 $X$ が $N$ であり； $R^a$ が $C_{1\sim4}$ フルオロアルキルであり； $R^b$ がハロゲン、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアルコキシである。一部の

30

40

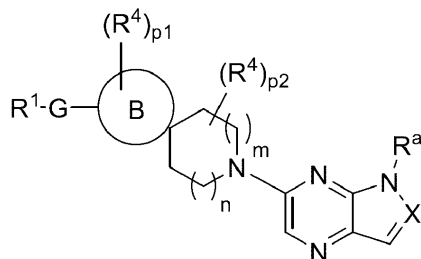
50

の特定の実施形態では、XがCHであり；R<sup>a</sup>が水素または置換もしくは非置換のアルキルである。一部の特定の実施形態では、XがCHであり；R<sup>a</sup>が水素またはハロアルキルである。一部の特定の実施形態では、XがCHであり；R<sup>a</sup>が水素またはフルオロアルキルである。一部の特定の実施形態では、XがCHであり；R<sup>a</sup>が水素またはC<sub>1</sub>～4フルオロアルキルである。一部の特定の実施形態では、XがCHであり；R<sup>a</sup>が水素である。

【0338】

一部の特定の実施形態では、式(I-n)の化合物が、式(I-n-1)：

【化228】



(I-n-1)

10

式中、R<sup>1</sup>、G、B、R<sup>4</sup>、p<sub>1</sub>、p<sub>2</sub>、mおよびnは本明細書において規定したとおりであり；XはNまたはCR<sup>a</sup>であり；各R<sup>a</sup>は独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロシクリルである

20

のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

【0339】

一部の特定の実施形態では、各R<sup>a</sup>が独立して、水素または置換もしくは非置換のアルキルである。一部の特定の実施形態では、XがNまたはCHである。一部の特定の実施形態では、XがNである。一部の特定の実施形態では、XがCHである。一部の特定の実施形態では、XがNまたはCHであり；R<sup>a</sup>が水素またはハロアルキルである。一部の特定の実施形態では、XがNまたはCHであり；R<sup>a</sup>が水素またはフルオロアルキルである。一部の特定の実施形態では、XがNまたはCHであり；R<sup>a</sup>が水素またはC<sub>1</sub>～4フルオロアルキルである。一部の特定の実施形態では、XがNであり；R<sup>a</sup>が水素またはハロアルキルである。一部の特定の実施形態では、XがNであり；R<sup>a</sup>が水素またはフルオロアルキルである。一部の特定の実施形態では、XがNであり；R<sup>a</sup>が水素またはC<sub>1</sub>～4フルオロアルキルである。一部の特定の実施形態では、XがNであり；R<sup>a</sup>がハロアルキルである。一部の特定の実施形態では、XがNであり；R<sup>a</sup>がフルオロアルキルである。一部の特定の実施形態では、XがNであり；R<sup>a</sup>がC<sub>1</sub>～4フルオロアルキルである。一部の特定の実施形態では、XがCHであり；R<sup>a</sup>が水素または置換もしくは非置換のアルキルである。一部の特定の実施形態では、XがCHであり；R<sup>a</sup>が水素またはハロアルキルである。一部の特定の実施形態では、XがCHであり；R<sup>a</sup>が水素またはフルオロアルキルである。一部の特定の実施形態では、XがCHであり；R<sup>a</sup>が水素またはC<sub>1</sub>～4フルオロアルキルである。一部の特定の実施形態では、XがCHであり；R<sup>a</sup>が水素である。

30

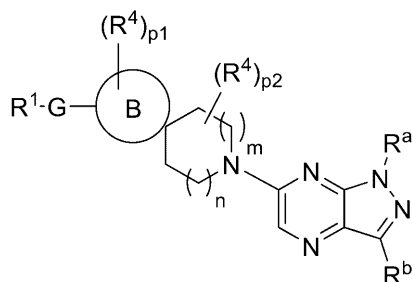
40

【0340】

一部の特定の実施形態では、式(I)の化合物が、式(I-o)または(I-o')：

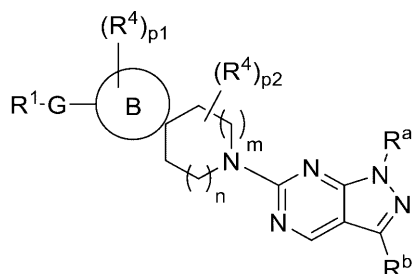
50

## 【化 2 2 9】



( I - o )

10



( I - o ' )

20

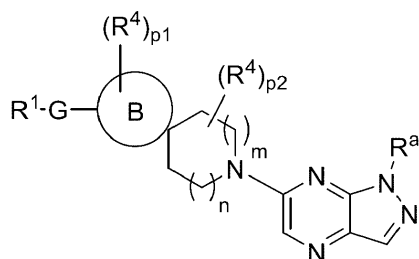
式中、 $R^1$ 、 $G$ 、 $B$ 、 $R^4$ 、 $p_1$ 、 $p_2$ 、 $m$ および $n$ は本明細書において規定したとおりであり； $R^a$ は水素、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロシクリルであり； $R^b$ は水素、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアルコキシである

のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

## 【0 3 4 1】

一部の特定の実施形態では、式 ( I - o ) の化合物が、式 ( I - o - l ) :

## 【化 2 3 0】



( I - o - 1 )

30

式中、 $R^1$ 、 $G$ 、 $B$ 、 $R^4$ 、 $p_1$ 、 $p_2$ 、 $m$ および $n$ は本明細書において規定したとおりであり； $R^a$ は水素、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロシクリルである

のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

## 【0 3 4 2】

式 ( I - o ) の一部の特定の実施形態では、 $R^a$ が水素または置換もしくは非置換のアルキルである。一部の特定の実施形態では、 $R^a$ が置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロシクリルである。一部の特定の実施形態では、 $R^a$ が置換または非置換のアルキルである。一部の特定の実施形態では、 $R^a$ がハロアルキルである。一部の特定の実施形態では、 $R^a$ がフルオロアルキルである。一部の特定の実施形態では、 $R^a$ が  $C_{1 \sim 4}$ フルオロアルキルである。一部の特定の実施形態では、 $R^a$ が 2 , 2 -

40

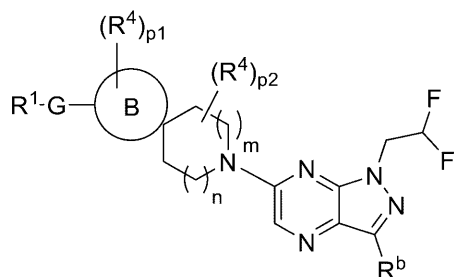
50

ジフルオロエチルまたは 2, 2, 2-トリフルオロエチルである。一部の特定の実施形態では、 $R^a$  が 2, 2-ジフルオロエチルである。一部の特定の実施形態では、 $R^a$  が 2, 2, 2-トリフルオロエチルである。

【0343】

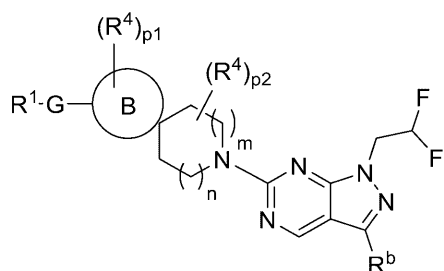
一部の特定の実施形態では、式 (I) の化合物が、式 (I-p) または (I-p') :

【化231】



(I-p)

10



(I-p')

20

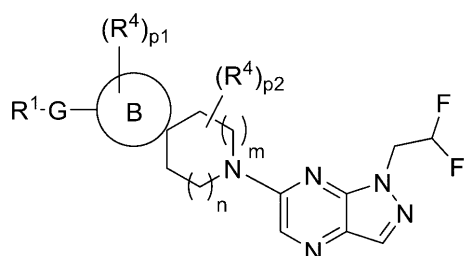
式中、 $R^1$ 、 $G$ 、 $B$ 、 $R^4$ 、 $p_1$ 、 $p_2$ 、 $m$ および $n$ は本明細書において規定したとおりであり； $R^b$ は水素、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアルコキシである

のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

【0344】

一部の特定の実施形態では、式 (I-p) の化合物が、式 (I-p-1) :

【化232】



(I-p-1)

30

40

式中、 $R^1$ 、 $G$ 、 $B$ 、 $R^4$ 、 $p_1$ 、 $p_2$ 、 $m$ および $n$ は本明細書において規定したとおりである

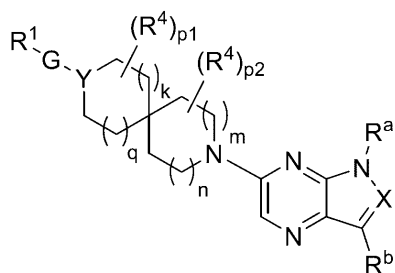
のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

【0345】

一部の特定の実施形態では、式 (I) の化合物が、式 (I-q) :

50

## 【化 2 3 3】



( I - q )

10

式中、 $R^1$ 、 $G$ 、 $Y$ 、 $R^4$ 、 $p_1$ 、 $p_2$ 、 $m$ 、 $n$ 、 $k$ および $q$ は本明細書において規定したとおりであり； $X$ は $N$ または $CR^a$ であり；各 $R^a$ は独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロシクリルであり； $R^b$ は水素、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアルコキシである

のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

## 【0 3 4 6】

式 ( I - n ) の一部の特定の実施形態では、各 $R^a$ が独立して、水素または置換もしくは非置換のアルキルである。一部の特定の実施形態では、 $X$ が $N$ または $CH$ である。一部の特定の実施形態では、 $X$ が $N$ である。一部の特定の実施形態では、 $X$ が $CH$ である。一部の特定の実施形態では、 $X$ が $N$ または $CH$ であり； $R^a$ が水素またはハロアルキルである。一部の特定の実施形態では、 $X$ が $N$ または $CH$ であり； $R^a$ が水素またはフルオロアルキルである。一部の特定の実施形態では、 $X$ が $N$ または $CH$ であり； $R^a$ が水素または $C_{1\sim4}$ フルオロアルキルである。一部の特定の実施形態では、 $X$ が $N$ であり； $R^a$ が水素またはハロアルキルである。一部の特定の実施形態では、 $X$ が $N$ であり； $R^a$ が水素またはフルオロアルキルである。一部の特定の実施形態では、 $X$ が $N$ であり； $R^a$ が水素または $C_{1\sim4}$ フルオロアルキルである。一部の特定の実施形態では、 $X$ が $N$ であり； $R^a$ がハロアルキルである。一部の特定の実施形態では、 $X$ が $N$ であり； $R^a$ がフルオロアルキルである。一部の特定の実施形態では、 $X$ が $N$ であり； $R^a$ が $C_{1\sim4}$ フルオロアルキルである。一部の特定の実施形態では、 $X$ が $CH$ であり； $R^a$ が水素または置換もしくは非置換のアルキルである。一部の特定の実施形態では、 $X$ が $CH$ であり； $R^a$ が水素またはハロアルキルである。一部の特定の実施形態では、 $X$ が $CH$ であり； $R^a$ が水素またはフルオロアルキルである。一部の特定の実施形態では、 $X$ が $CH$ であり； $R^a$ が水素または $C_{1\sim4}$ フルオロアルキルである。一部の特定の実施形態では、 $X$ が $CH$ であり； $R^a$ が水素である。

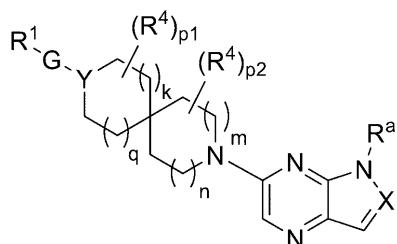
20

30

## 【0 3 4 7】

一部の特定の実施形態では、式 ( I ) の化合物が、式 ( I - q - 1 ) :

## 【化 2 3 4】



( I - q - 1 )

40

式中、 $R^1$ 、 $G$ 、 $Y$ 、 $R^4$ 、 $p_1$ 、 $p_2$ 、 $m$ 、 $n$ 、 $k$ および $q$ は本明細書において規定したとおりであり； $X$ は $N$ または $CR^a$ であり；各 $R^a$ は独立して、水素、置換もしくは

50

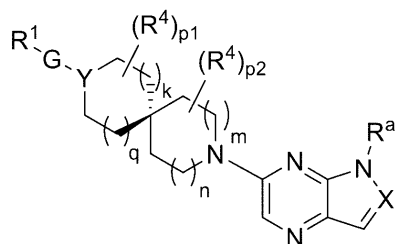
非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロシクリルである

のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

【0348】

一部の特定の実施形態では、式（I-q）の化合物が、式（I-q-2）：

【化235】



( I - q - 2 )

10

式中、 $R^1$ 、 $G$ 、 $Y$ 、 $R^4$ 、 $p_1$ 、 $p_2$ 、 $m$ 、 $n$ 、 $k$ および $q$ は本明細書において規定したとおりであり； $X$ は $N$ または $CR^a$ であり；各 $R^a$ は独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロシクリルである

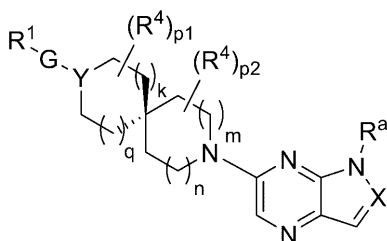
のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

20

【0349】

一部の特定の実施形態では、式（I-q）の化合物が、式（I-q-3）：

【化236】



( I - q - 3 )

30

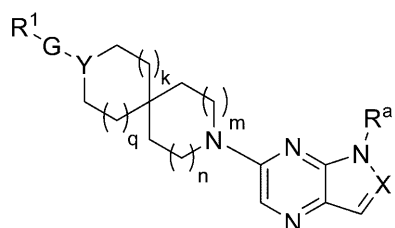
式中、 $R^1$ 、 $G$ 、 $Y$ 、 $R^4$ 、 $p_1$ 、 $p_2$ 、 $m$ 、 $n$ 、 $k$ および $q$ は本明細書において規定したとおりであり； $X$ は $N$ または $CR^a$ であり；各 $R^a$ は独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロシクリルである

のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

【0350】

一部の特定の実施形態では、式（I-q）の化合物が、式（I-q-4）：

【化237】



( I - q - 4 )

40

式中、 $R^1$ 、 $G$ 、 $Y$ 、 $R^4$ 、 $p_1$ 、 $p_2$ 、 $m$ 、 $n$ 、 $k$ および $q$ は本明細書において規定

50

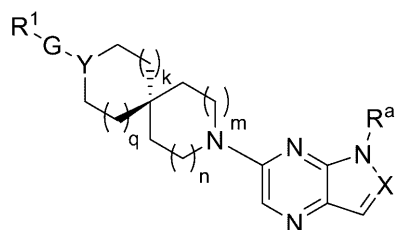
したとおりであり；XはNまたはCR<sup>a</sup>であり；各R<sup>a</sup>は独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロシクリルである

のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

【0351】

一部の特定の実施形態では、式（I-n）の化合物が、式（I-q-5）：

【化238】



（I-q-5）

10

式中、R<sup>1</sup>、G、Y、R<sup>4</sup>、p<sub>1</sub>、p<sub>2</sub>、m、n、kおよびqは本明細書において規定したとおりであり；XはNまたはCR<sup>a</sup>であり；各R<sup>a</sup>は独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロシクリルである

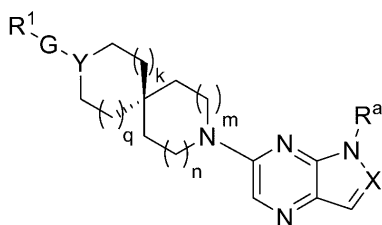
のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

20

【0352】

一部の特定の実施形態では、式（I-q）の化合物が、式（I-q-6）：

【化239】



（I-q-6）

30

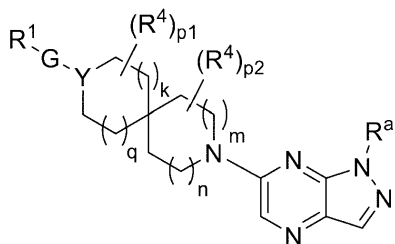
式中、R<sup>1</sup>、G、Y、R<sup>4</sup>、p<sub>1</sub>、p<sub>2</sub>、m、n、kおよびqは本明細書において規定したとおりであり；XはNまたはCR<sup>a</sup>であり；各R<sup>a</sup>は独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロシクリルである

のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

【0353】

一部の特定の実施形態では、式（I）の化合物が、式（I-r）：

【化240】



（I-r）

40

式中、R<sup>1</sup>、G、Y、R<sup>4</sup>、p<sub>1</sub>、p<sub>2</sub>、m、n、kおよびqは本明細書において規定

50

したとおりであり； $R^a$ は水素、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロシクリルであり； $R^b$ は水素、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアルコキシである

のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

【0354】

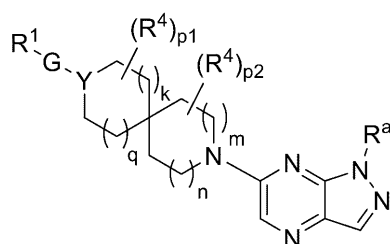
式（I-r）の一部の特定の実施形態では、 $R^a$ が水素または置換もしくは非置換のアルキルである。一部の実施形態では、 $R^a$ が置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロシクリルである。一部の実施形態では、 $R^a$ が置換または非置換のアルキルである。一部の実施形態では、 $R^a$ がハロアルキルである。一部の実施形態では、 $R^a$ がフルオロアルキルである。一部の実施形態では、 $R^a$ が $C_{1\sim4}$ フルオロアルキルである。一部の実施形態では、 $R^a$ が2，2-ジフルオロエチルまたは2，2，2-トリフルオロエチルである。一部の実施形態では、 $R^a$ が2，2-ジフルオロエチルである。一部の実施形態では、 $R^a$ が2，2，2-トリフルオロエチルである。

10

【0355】

一部の実施形態では、式（I）の化合物が、式（I-r-1）：

【化241】



20

（I-r-1）

式中、 $R^1$ 、 $G$ 、 $Y$ 、 $R^4$ 、 $p1$ 、 $p2$ 、 $m$ 、 $n$ 、 $k$ および $q$ は本明細書において規定したとおりであり； $R^a$ は水素、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロシクリルである

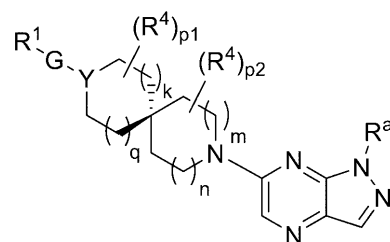
30

のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

【0356】

一部の実施形態では、式（I-r）の化合物が、式（I-r-2）：

【化242】



40

（I-r-2）

式中、 $R^1$ 、 $G$ 、 $Y$ 、 $R^4$ 、 $p1$ 、 $p2$ 、 $m$ 、 $n$ 、 $k$ および $q$ は本明細書において規定したとおりであり； $R^a$ は水素、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロシクリルである

のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

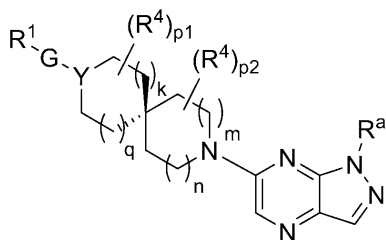
【0357】

50



一部の特定の実施形態では、式 (I-r) の化合物が、式 (I-r-3) :

【化 2 4 3】



(I-r-3)

10

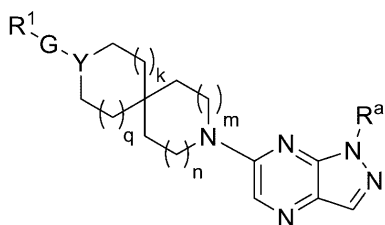
式中、 $R^1$ 、 $G$ 、 $Y$ 、 $R^4$ 、 $p1$ 、 $p2$ 、 $m$ 、 $n$ 、 $k$ および $q$ は本明細書において規定したとおりであり； $X$ は $N$ または $CR^a$ であり； $R^a$ は水素、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロシクリルである

のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

【0358】

一部の特定の実施形態では、式 (I-r) の化合物が、式 (I-r-4) :

【化 2 4 4】



(I-r-4)

20

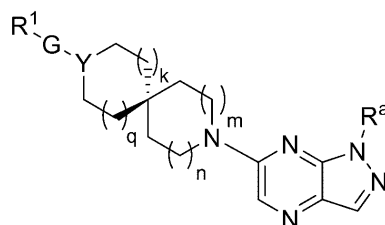
式中、 $R^1$ 、 $G$ 、 $Y$ 、 $R^4$ 、 $p1$ 、 $p2$ 、 $m$ 、 $n$ 、 $k$ および $q$ は本明細書において規定したとおりであり； $X$ は $N$ または $CR^a$ であり； $R^a$ は水素、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロシクリルである

のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

【0359】

一部の特定の実施形態では、式 (I-r) の化合物が、式 (I-r-5) :

【化 2 4 5】



(I-r-5)

40

式中、 $R^1$ 、 $G$ 、 $Y$ 、 $R^4$ 、 $p1$ 、 $p2$ 、 $m$ 、 $n$ 、 $k$ および $q$ は本明細書において規定したとおりであり； $X$ は $N$ または $CR^a$ であり； $R^a$ は水素、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロシクリルである

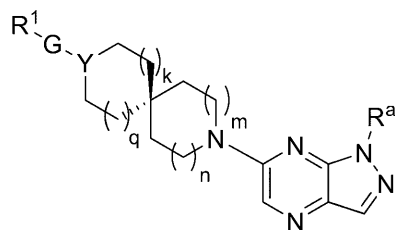
のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

50

【 0 3 6 0 】

一部の特定の実施形態では、式 ( I - r ) の化合物が、式 ( I - r - 6 ) :

【 化 2 4 6 】



( I - r - 6 )

10

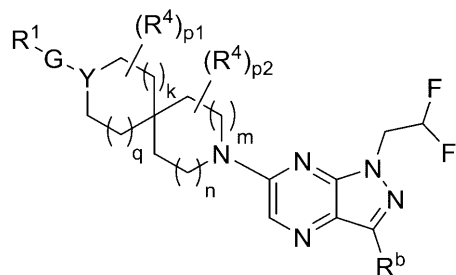
式中、 $R^1$ 、 $G$ 、 $Y$ 、 $R^4$ 、 $p1$ 、 $p2$ 、 $m$ 、 $n$ 、 $k$ および $q$ は本明細書において規定したとおりであり； $X$ は $N$ または $CR^a$ であり； $R^a$ は水素、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロシクリルである

のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

【 0 3 6 1 】

一部の特定の実施形態では、式 ( I ) の化合物が、式 ( I - s ) :

【 化 2 4 7 】



( I - s )

20

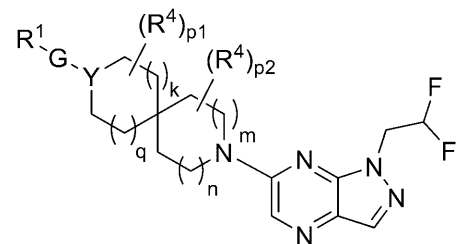
式中、 $R^1$ 、 $G$ 、 $Y$ 、 $R^4$ 、 $p1$ 、 $p2$ 、 $m$ 、 $n$ 、 $k$ および $q$ は本明細書において規定したとおりであり； $R^b$ は水素、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアルコキシである

のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

【 0 3 6 2 】

一部の特定の実施形態では、式 ( I - s ) の化合物が、式 ( I - s - 1 ) :

【 化 2 4 8 】



( I - s - 1 )

30

式中、 $R^1$ 、 $G$ 、 $Y$ 、 $R^4$ 、 $p1$ 、 $p2$ 、 $m$ 、 $n$ 、 $k$ および $q$ は本明細書において規定したとおりである

のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和

40

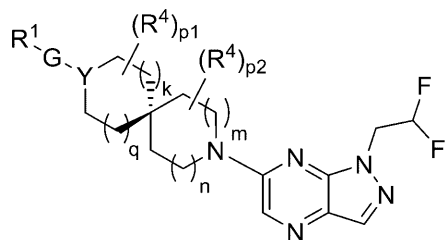
50

物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

【0363】

一部の特定の実施形態では、式 (I-s) の化合物が、式 (I-s-2) :

【化249】



(I-s-2)

10

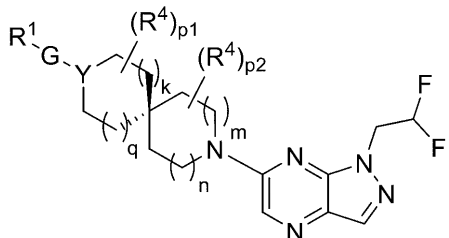
式中、 $R^1$ 、 $G$ 、 $Y$ 、 $R^4$ 、 $p_1$ 、 $p_2$ 、 $m$ 、 $n$ 、 $k$ および $q$ は本明細書において規定したとおりである

のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

【0364】

一部の特定の実施形態では、式 (I-s) の化合物が、式 (I-s-3) :

【化250】



(I-s-3)

20

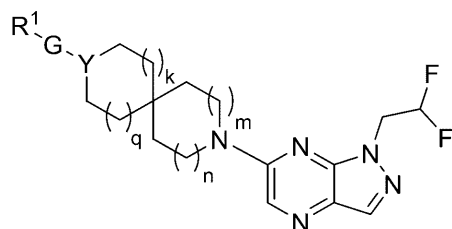
式中、 $R^1$ 、 $G$ 、 $Y$ 、 $R^4$ 、 $p_1$ 、 $p_2$ 、 $m$ 、 $n$ 、 $k$ および $q$ は本明細書において規定したとおりである

のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

【0365】

一部の特定の実施形態では、式 (I-s) の化合物が、式 (I-s-4) :

【化251】



(I-s-4)

30

40

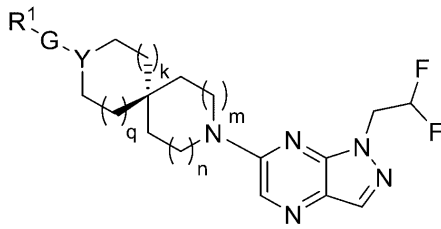
式中、 $R^1$ 、 $G$ 、 $Y$ 、 $R^4$ 、 $p_1$ 、 $p_2$ 、 $m$ 、 $n$ 、 $k$ および $q$ は本明細書において規定したとおりである

のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

【0366】

50

一部の特定の実施形態では、式 (I-s) の化合物が、式 (I-s-5) :  
【化 2 5 2】



(I-s-5)

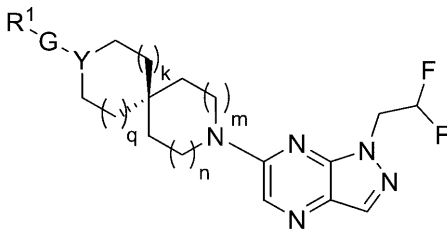
10

式中、 $R^1$ 、G、Y、 $R^4$ 、 $p_1$ 、 $p_2$ 、m、n、k および q は本明細書において規定したとおりである

のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

【0367】

一部の特定の実施形態では、式 (I-s) の化合物が、式 (I-s-6) :  
【化 2 5 3】



(I-s-6)

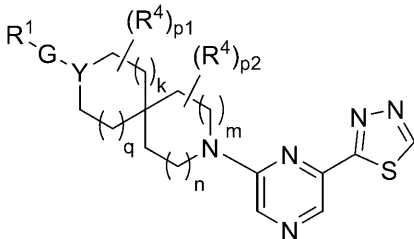
20

式中、 $R^1$ 、G、Y、 $R^4$ 、 $p_1$ 、 $p_2$ 、m、n、k および q は本明細書において規定したとおりである

のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

【0368】

一部の特定の実施形態では、式 (I) の化合物が、式 (I-t) :  
【化 2 5 4】



(I-t)

40

式中、 $R^1$ 、G、Y、 $R^4$ 、 $p_1$ 、 $p_2$ 、m、n、k および q は本明細書において規定したとおりである

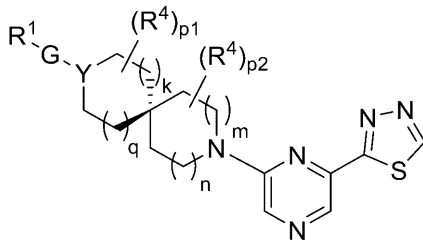
のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

【0369】

一部の特定の実施形態では、式 (I-t) の化合物が、式 (I-t-1) :

50

## 【化 2 5 5】



( I - t - 1 )

10

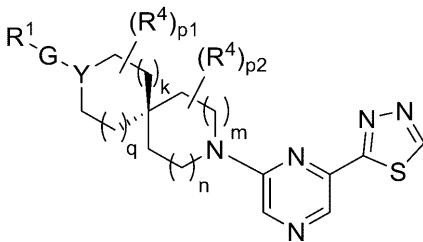
式中、 $R^1$ 、 $G$ 、 $Y$ 、 $R^4$ 、 $p_1$ 、 $p_2$ 、 $m$ 、 $n$ 、 $k$ および $q$ は本明細書において規定したとおりである

のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

## 【0 3 7 0】

一部の特定の実施形態では、式 ( I - t ) の化合物が、式 ( I - t - 2 ) :

## 【化 2 5 6】



( I - t - 2 )

20

式中、 $R^1$ 、 $G$ 、 $Y$ 、 $R^4$ 、 $p_1$ 、 $p_2$ 、 $m$ 、 $n$ 、 $k$ および $q$ は本明細書において規定したとおりである

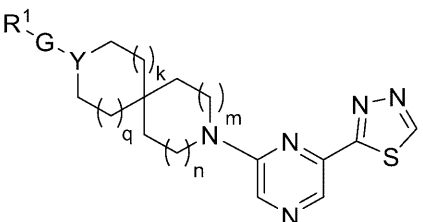
のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

30

## 【0 3 7 1】

一部の特定の実施形態では、式 ( I - t ) の化合物が、式 ( I - t - 3 ) :

## 【化 2 5 7】



( I - t - 3 )

40

式中、 $R^1$ 、 $G$ 、 $Y$ 、 $R^4$ 、 $p_1$ 、 $p_2$ 、 $m$ 、 $n$ 、 $k$ および $q$ は本明細書において規定したとおりである

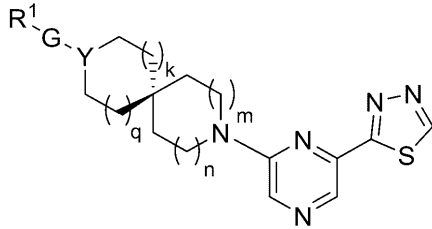
のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

## 【0 3 7 2】

一部の特定の実施形態では、式 ( I - t ) の化合物が、式 ( I - t - 4 ) :

50

## 【化 2 5 8】



( I - t - 4 )

10

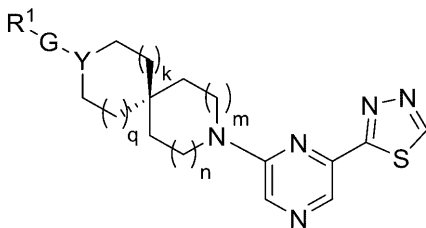
式中、R<sup>1</sup>、G、Y、R<sup>4</sup>、p<sub>1</sub>、p<sub>2</sub>、m、n、kおよびqは本明細書において規定したとおりである

のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

## 【0 3 7 3】

一部の特定の実施形態では、式 ( I - t ) の化合物が、式 ( I - t - 5 ) :

## 【化 2 5 9】



( I - t - 5 )

20

式中、R<sup>1</sup>、G、Y、R<sup>4</sup>、p<sub>1</sub>、p<sub>2</sub>、m、n、kおよびqは本明細書において規定したとおりである

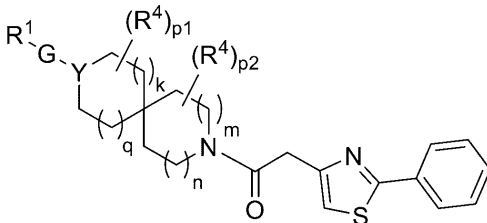
のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

30

## 【0 3 7 4】

一部の特定の実施形態では、式 ( I ) の化合物が、式 ( I - u ) :

## 【化 2 6 0】



( I - u )

40

式中、R<sup>1</sup>、G、Y、R<sup>4</sup>、p<sub>1</sub>、p<sub>2</sub>、m、n、kおよびqは本明細書において規定したとおりである

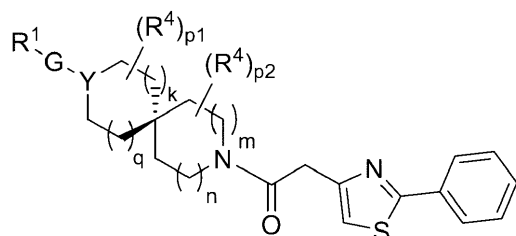
のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

## 【0 3 7 5】

一部の特定の実施形態では、式 ( I - r ) の化合物が、式 ( I - u - 1 ) :

50

## 【化 2 6 1】



( I - u - 1 )

10

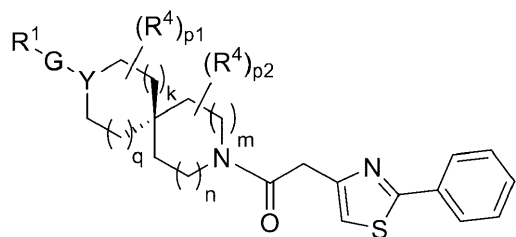
式中、 $R^1$ 、 $G$ 、 $Y$ 、 $R^4$ 、 $p_1$ 、 $p_2$ 、 $m$ 、 $n$ 、 $k$ および $q$ は本明細書において規定したとおりである

のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

## 【0 3 7 6】

一部の特定の実施形態では、式 ( I - r ) の化合物が、式 ( I - u - 2 ) :

## 【化 2 6 2】



( I - u - 2 )

20

式中、 $R^1$ 、 $G$ 、 $Y$ 、 $R^4$ 、 $p_1$ 、 $p_2$ 、 $m$ 、 $n$ 、 $k$ および $q$ は本明細書において規定したとおりである

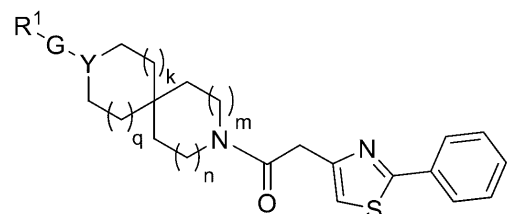
のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

30

## 【0 3 7 7】

一部の特定の実施形態では、式 ( I - u ) の化合物が、式 ( I - u - 3 ) :

## 【化 2 6 3】



( I - u - 3 )

40

式中、 $R^1$ 、 $G$ 、 $Y$ 、 $R^4$ 、 $p_1$ 、 $p_2$ 、 $m$ 、 $n$ 、 $k$ および $q$ は本明細書において規定したとおりである

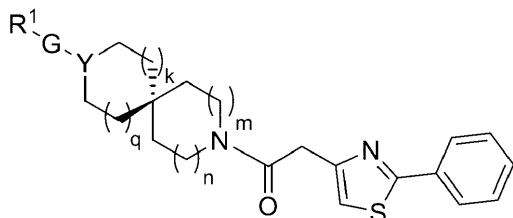
のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

## 【0 3 7 8】

一部の特定の実施形態では、式 ( I - r ) の化合物が、式 ( I - u - 4 ) :

50

## 【化 2 6 4】



( I - u - 4 )

式中、 $R^1$ 、 $G$ 、 $Y$ 、 $R^4$ 、 $p_1$ 、 $p_2$ 、 $m$ 、 $n$ 、 $k$ および $q$ は本明細書において規定したとおりである

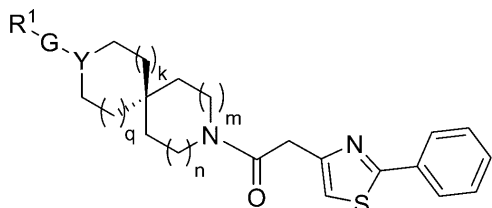
10

のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

## 【0379】

一部の特定の実施形態では、式 ( I - u ) の化合物が、式 ( I - u - 5 ) :

## 【化 2 6 5】



( I - u - 5 )

20

式中、 $R^1$ 、 $G$ 、 $Y$ 、 $R^4$ 、 $p_1$ 、 $p_2$ 、 $m$ 、 $n$ 、 $k$ および $q$ は本明細書において規定したとおりである

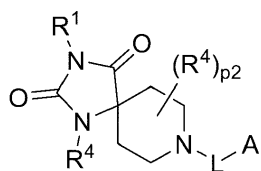
のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

## 【0380】

一部の特定の実施形態では、式 ( I ) の化合物が、式 ( I - v ) :

30

## 【化 2 6 6】



( I - v )

式中、 $R^1$ 、 $R^4$ 、 $L$ および $A$ は本明細書において規定したとおりである

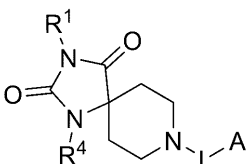
のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

40

## 【0381】

一部の特定の実施形態では、式 ( I ) の化合物が、式 ( I - v - 1 ) :

## 【化 2 6 7】



( I - v - 1 )

50



式中、 $R^1$ 、 $R^4$ 、 $L$ および $A$ は本明細書において規定したとおりである

のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

【0382】

一部の特定の実施形態では、式(I)の化合物が、式(I-v-2)：

【化268】



(I-v-2)

10

式中、 $R^1$ 、 $R^4$ 、 $L$ および $A$ は本明細書において規定したとおりである

のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

【0383】

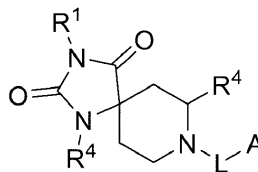
一部の特定の実施形態では、 $R^4$ が置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアルコキシである。一部の特定の実施形態では、 $R^4$ が置換もしくは非置換の $C_1 \sim 4$ アルキルまたは置換もしくは非置換の $C_1 \sim 4$ アルコキシである。一部の特定の実施形態では、 $R^4$ が非置換 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ フルオロアルキル、非置換 $C_1 \sim 4$ アルコキシまたは $C_1 \sim 4$ フルオロアルコキシである。

20

【0384】

一部の特定の実施形態では、式(I)の化合物が、式(I-v-3)：

【化269】



(I-v-3)

30

式中、 $R^1$ 、 $R^4$ 、 $L$ および $A$ は本明細書において規定したとおりである

のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

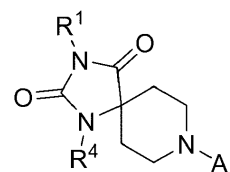
【0385】

一部の特定の実施形態では、 $R^4$ が置換または非置換のアルキルである。一部の特定の実施形態では、 $R^4$ が置換または非置換の $C_1 \sim 4$ アルキルである。一部の特定の実施形態では、 $R^4$ が非置換 $C_1 \sim 4$ アルキルまたは $C_1 \sim 4$ フルオロアルキルである。

【0386】

一部の特定の実施形態では、式(I)の化合物が、式(I-v-4)：

【化270】



(I-v-4)

40

式中、 $R^1$ 、 $R^4$ および $A$ は本明細書において規定したとおりである

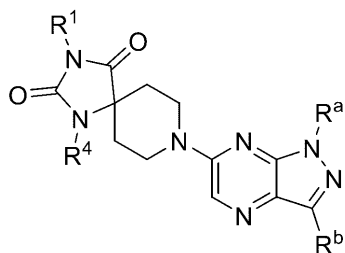
50

のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

【0387】

一部の特定の実施形態では、式（I）の化合物が、式（I-w）：

【化271】



（I-w）

10

式中、 $R^1$ 、 $R^4$  および A は本明細書において規定したとおりであり； $R^a$  は水素、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロシクリルであり； $R^b$  は水素、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアルコキシである

のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

20

【0388】

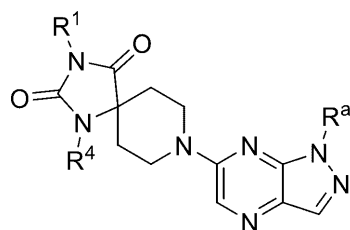
式（I-w）の一部の特定の実施形態では、 $R^a$  が水素または置換もしくは非置換のアルキルである。一部の特定の実施形態では、 $R^a$  が置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロシクリルである。一部の特定の実施形態では、 $R^a$  が置換または非置換のアルキルである。一部の特定の実施形態では、 $R^a$  がハロアルキルである。一部の特定の実施形態では、 $R^a$  がフルオロアルキルである。一部の特定の実施形態では、 $R^a$  が  $C_{1\sim4}$  フルオロアルキルである。一部の特定の実施形態では、 $R^a$  が 2, 2-ジフルオロエチルまたは 2, 2, 2-トリフルオロエチルである。一部の特定の実施形態では、 $R^a$  が 2, 2-ジフルオロエチルである。一部の特定の実施形態では、 $R^a$  が 2, 2, 2-トリフルオロエチルである。

30

【0389】

一部の特定の実施形態では、式（I-x）の化合物が、式（I-w-1）：

【化272】



（I-w-1）

40

式中、 $R^1$ 、 $R^4$  および A は本明細書において規定したとおりであり； $R^a$  は水素、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロシクリルである

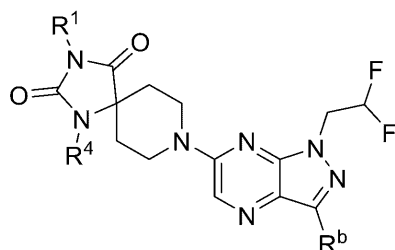
のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

【0390】

一部の特定の実施形態では、式（I）の化合物が、式（I-w-2）：

50

## 【化 2 7 3】



( I - w - 2 )

10

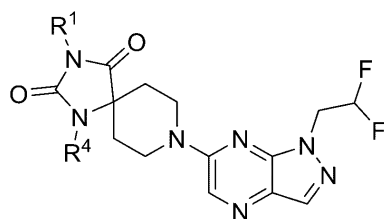
式中、 $R^1$  および  $R^4$  は本明細書において規定したとおりであり； $R^b$  は水素、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアルコキシである

のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

## 【0 3 9 1】

一部の特定の実施形態では、式 ( I - w ) の化合物が、式 ( I - w - 3 ) :

## 【化 2 7 4】



( I - w - 3 )

20

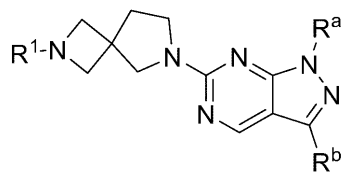
式中、 $R^1$  および  $R^4$  は本明細書において規定したとおりである

のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

## 【0 3 9 2】

一部の特定の実施形態では、式 ( I ) の化合物が、式 ( I - x ) :

## 【化 2 7 5】



( I - x )

30

式中、 $R^1$  は本明細書において規定したとおりであり； $R^a$  は置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロシクリルであり； $R^b$  は水素、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアルコキシである

40

のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。一部の特定の実施形態では、 $R^a$  が非置換アルキル、ハロアルキルまたはヘテロシクリルであり； $R^b$  が水素、非置換アルキルまたは非置換アルコキシである。一部の特定の実施形態では、 $R^a$  がハロアルキルまたは非置換ヘテロシクリルであり； $R^b$  が水素、非置換アルキルまたは非置換アルコキシである。一部の特定の実施形態では、 $R^a$  がハロアルキルまたは非置換ヘテロシクリルであり； $R^b$  が水素または非置換アルコキシである。一部の特定の実施形態では、 $R^a$  が  $C_{1\sim4}$  ハロアルキルまたは非置換の 4 ~ 5 員ヘテロシクリルであり； $R^b$  が水素、非置換  $C_{1\sim4}$  アルキルまたは非置換  $C_{1\sim4}$  アルコキシである。一部の特定の

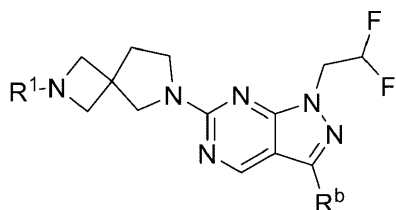
50

実施形態では、 $R^a$ が $C_{1\sim 4}$ ハロアルキルまたは非置換の4～5員ヘテロシクリルであり； $R^b$ が水素または非置換 $C_{1\sim 4}$ アルキルである。一部の特定の実施形態では、 $R^a$ が2，2-ジフルオロエチルまたはオキセタニルであり； $R^b$ が水素、 $-CH_3$ または $-OCH_3$ である。一部の特定の実施形態では、 $R^a$ が2，2-ジフルオロエチルまたはオキセタニルであり； $R^b$ が水素または $-CH_3$ である。一部の特定の実施形態では、 $R^a$ が2，2-ジフルオロエチルであり； $R^b$ が水素である。

【0393】

一部の特定の実施形態では、式（I-x）の化合物が、式（I-x-1）：

【化276】



（I-x-1）

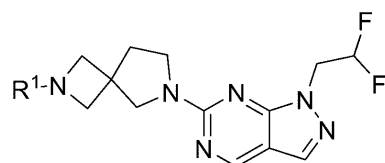
式中、 $R^1$ は本明細書において規定したとおりであり； $R^b$ は水素、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアルコキシである

のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。一部の特定の実施形態では、 $R^b$ が水素、非置換アルキルまたは非置換アルコキシである。一部の特定の実施形態では、 $R^b$ が水素、非置換アルキルまたは非置換アルコキシである。一部の特定の実施形態では、 $R^b$ が水素または非置換アルコキシである。一部の特定の実施形態では、 $R^b$ が水素、非置換 $C_{1\sim 4}$ アルキルまたは非置換 $C_{1\sim 4}$ アルコキシである。一部の特定の実施形態では、 $R^b$ が水素または非置換 $C_{1\sim 4}$ アルキルである。一部の特定の実施形態では、 $R^b$ が水素、 $-CH_3$ または $-OCH_3$ である。一部の特定の実施形態では、 $R^b$ が水素または $-CH_3$ である。一部の特定の実施形態では、 $R^b$ が水素である。

【0394】

一部の特定の実施形態では、式（I-x）の化合物が、式（I-x-2）：

【化277】



（I-x-2）

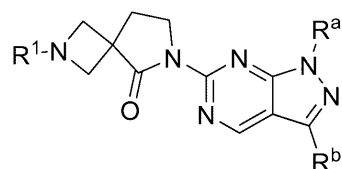
式中、 $R^1$ は本明細書において規定したとおりである

のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。

【0395】

一部の特定の実施形態では、式（I）の化合物が、式（I-y）：

【化278】



（I-y）

式中、 $R^1$  は本明細書において規定したとおりであり； $R^a$  は置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロシクリルであり； $R^b$  は水素、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアルコキシである

のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。一部の特定の実施形態では、 $R^a$  が非置換アルキル、ハロアルキルまたはヘテロシクリルであり； $R^b$  が水素、非置換アルキルまたは非置換アルコキシである。一部の特定の実施形態では、 $R^a$  がハロアルキルまたは非置換ヘテロシクリルであり； $R^b$  が水素、非置換アルキルまたは非置換アルコキシである。一部の特定の実施形態では、 $R^a$  が  $C_{1\sim4}$  ハロアルキルまたは非置換の 4～5 員ヘテロシクリルであり； $R^b$  が水素、非置換  $C_{1\sim4}$  アルキルまたは非置換  $C_{1\sim4}$  アルコキシである。一部の特定の実施形態では、 $R^a$  が  $C_{1\sim4}$  ハロアルキルまたは非置換の 4～5 員ヘテロシクリルであり； $R^b$  が水素または非置換  $C_{1\sim4}$  アルキルである。一部の特定の実施形態では、 $R^a$  が 2，2-ジフルオロエチルまたはオキセタニルであり； $R^b$  が水素、 $-CH_3$  または  $-OCH_3$  である。一部の特定の実施形態では、 $R^a$  が 2，2-ジフルオロエチルまたはオキセタニルであり； $R^b$  が水素または  $-CH_3$  である。一部の特定の実施形態では、 $R^a$  が 2，2-ジフルオロエチルであり； $R^b$  が水素である。

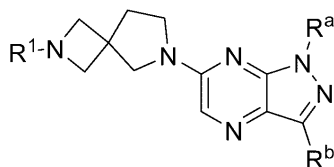
10

【0396】

一部の特定の実施形態では、式 (I) の化合物が、式 (I-z)：

20

【化279】



(I-z)

式中、 $R^1$  は本明細書において規定したとおりであり； $R^a$  は置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロシクリルであり； $R^b$  は水素、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアルコキシである

30

のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。一部の特定の実施形態では、 $R^a$  が非置換アルキル、ハロアルキル、ハロアルコシアルキル、ヘテロシクリアルキル、アリールアルキルまたはヘテロシクリルであり； $R^b$  が水素、非置換アルキルまたは非置換アルコキシである。一部の特定の実施形態では、 $R^a$  がハロアルキルまたは非置換ヘテロシクリルであり； $R^b$  が水素、非置換アルキルまたは非置換アルコキシである。一部の特定の実施形態では、 $R^a$  が  $C_{1\sim4}$  ハロアルキルまたは非置換の 4～5 員ヘテロシクリルであり； $R^b$  が水素、非置換  $C_{1\sim4}$  アルキルまたは非置換  $C_{1\sim4}$  アルコキシである。一部の特定の実施形態では、 $R^a$  が 2，2-ジフルオロエチルまたはオキセタニルであり； $R^b$  が水素、 $-CH_3$  または  $-OCH_3$  である。一部の特定の実施形態では、 $R^a$  が 2，2-ジフルオロエチルであり； $R^b$  が水素である。

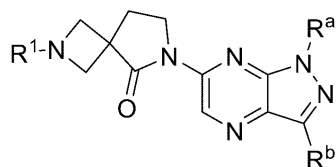
40

【0397】

一部の特定の実施形態では、式 (I) の化合物が、式 (I-aa)：

50

## 【化 2 8 0】



( I - a a )

式中、 $R^1$  は本明細書において規定したとおりであり； $R^a$  は置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロシクリルであり； $R^b$  は水素、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアルコキシである

10

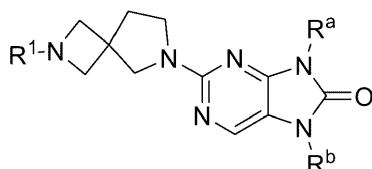
のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。一部の特定の実施形態では、 $R^a$  が非置換アルキル、ハロアルキル、ハロアルコシアルキル、ヘテロシクリアルキル、アリールアルキルまたはヘテロシクリルであり； $R^b$  が水素、非置換アルキルまたは非置換アルコキシである。一部の特定の実施形態では、 $R^a$  がハロアルキルまたは非置換ヘテロシクリルであり； $R^b$  が水素、非置換アルキルまたは非置換アルコキシである。一部の特定の実施形態では、 $R^a$  が  $C_{1\sim4}$  ハロアルキルまたは非置換の 4～5 員ヘテロシクリルであり； $R^b$  が水素、非置換  $C_{1\sim4}$  アルキルまたは非置換  $C_{1\sim4}$  アルコキシである。一部の特定の実施形態では、 $R^a$  が 2, 2-ジフルオロエチルまたはオキセタニルであり； $R^b$  が水素、 $-CH_3$  または  $-OCH_3$  である。一部の特定の実施形態では、 $R^a$  が 2, 2-ジフルオロエチルであり； $R^b$  が水素である。

20

## 【0398】

一部の特定の実施形態では、式 (I) の化合物が、式 (I-b b)：

## 【化 2 8 1】



( I - b b )

30

式中、 $R^1$  は本明細書において規定したとおりであり； $R^a$  は置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロシクリルであり； $R^b$  は置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロシクリルである

のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。一部の特定の実施形態では、 $R^a$  が置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロシクリルであり； $R^b$  が置換または非置換のアルキルである。一部の特定の実施形態では、 $R^a$  が置換または非置換のアルキルであり； $R^b$  が置換または非置換のアルキルである。一部の特定の実施形態では、 $R^a$  がハロアルキルまたはヘテロシクリルであり； $R^b$  が非置換アルキルである。一部の特定の実施形態では、 $R^a$  がハロアルキルであり； $R^b$  が非置換アルキルである。一部の特定の実施形態では、 $R^a$  が  $C_{1\sim4}$  ハロアルキルまたは非置換の 4～5 員ヘテロシクリルであり； $R^b$  が非置換  $C_{1\sim4}$  アルキルである。一部の特定の実施形態では、 $R^a$  が  $C_{1\sim4}$  ハロアルキルであり； $R^b$  が非置換  $C_{1\sim4}$  アルキルである。一部の特定の実施形態では、 $R^a$  が 2, 2-ジフルオロエチルまたはオキセタニルであり； $R^b$  が  $-CH_3$  または  $-CH_2CH_3$  である。一部の特定の実施形態では、 $R^a$  が 2, 2-ジフルオロエチルであり； $R^b$  が  $-CH_3$  または  $-CH_2CH_3$  である。

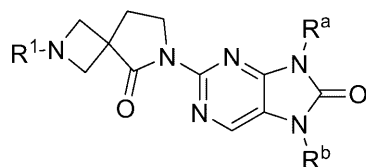
40

## 【0399】

一部の特定の実施形態では、式 (I) の化合物が、式 (I-c c)：

50

## 【化 2 8 2】



( I - c c )

式中、 $R^1$  は本明細書において規定したとおりであり； $R^a$  は置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロシクリルであり； $R^b$  は置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロシクリルである

10

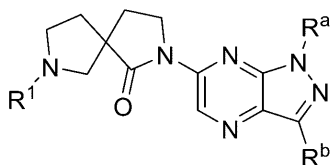
のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。一部の特定の実施形態では、 $R^a$  が置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロシクリルであり； $R^b$  が置換または非置換のアルキルである。一部の特定の実施形態では、 $R^a$  が置換または非置換のアルキルであり； $R^b$  が置換または非置換のアルキルである。一部の特定の実施形態では、 $R^a$  がハロアルキルまたはヘテロシクリルであり； $R^b$  が非置換アルキルである。一部の特定の実施形態では、 $R^a$  がハロアルキルであり； $R^b$  が非置換アルキルである。一部の特定の実施形態では、 $R^a$  が  $C_{1\sim4}$  ハロアルキルまたは非置換の 4～5 員ヘテロシクリルであり； $R^b$  が非置換  $C_{1\sim4}$  アルキルである。一部の特定の実施形態では、 $R^a$  が  $C_{1\sim4}$  ハロアルキルであり； $R^b$  が非置換  $C_{1\sim4}$  アルキルである。一部の特定の実施形態では、 $R^a$  が 2, 2-ジフルオロエチルまたはオキセタニルであり； $R^b$  が  $-CH_3$  または  $-CH_2CH_3$  である。一部の特定の実施形態では、 $R^a$  が 2, 2-ジフルオロエチルであり； $R^b$  が  $-CH_3$  または  $-CH_2CH_3$  である。

20

## 【0 4 0 0】

一部の特定の実施形態では、式 (I) の化合物が、式 (I-dd)：

## 【化 2 8 3】



( I - d d )

30

式中、 $R^1$  は本明細書において規定したとおりであり； $R^a$  は置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロシクリルであり； $R^b$  は水素、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアルコキシである

のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。一部の特定の実施形態では、 $R^a$  が非置換アルキル、ハロアルキル、ハロアルコシアルキル、ヘテロシクリアルキル、アリアルアルキルまたはヘテロシクリルであり； $R^b$  が水素、非置換アルキルまたは非置換アルコキシである。一部の特定の実施形態では、 $R^a$  がハロアルキルまたは非置換ヘテロシクリルであり； $R^b$  が水素、非置換アルキルまたは非置換アルコキシである。一部の特定の実施形態では、 $R^a$  が  $C_{1\sim4}$  ハロアルキルまたは非置換の 4～5 員ヘテロシクリルであり； $R^b$  が水素、非置換  $C_{1\sim4}$  アルキルまたは非置換  $C_{1\sim4}$  アルコキシである。一部の特定の実施形態では、 $R^a$  が 2, 2-ジフルオロエチルまたはオキセタニルであり； $R^b$  が水素、 $-CH_3$  または  $-OCH_3$  である。一部の特定の実施形態では、 $R^a$  が 2, 2-ジフルオロエチルであり； $R^b$  が水素である。

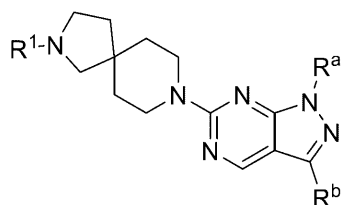
40

## 【0 4 0 1】

一部の特定の実施形態では、式 (I) の化合物が、式 (I-ee)：

50

## 【化 2 8 4】



( I - e e )

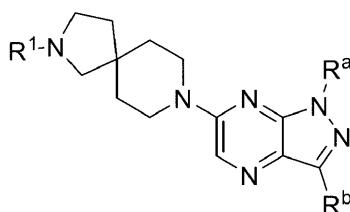
式中、 $R^1$  は本明細書において規定したとおりであり； $R^a$  は置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロシクリルであり； $R^b$  は水素、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアルコキシである

のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。一部の特定の実施形態では、 $R^a$  が非置換アルキル、ハロアルキルまたはヘテロシクリルであり； $R^b$  が水素、非置換アルキルまたは非置換アルコキシである。一部の特定の実施形態では、 $R^a$  がハロアルキルまたは非置換ヘテロシクリルであり； $R^b$  が水素、非置換アルキルまたは非置換アルコキシである。一部の特定の実施形態では、 $R^a$  がハロアルキルまたは非置換ヘテロシクリルであり； $R^b$  が水素または非置換アルコキシである。一部の特定の実施形態では、 $R^a$  が  $C_{1\sim4}$  ハロアルキルまたは非置換の 4～5 員ヘテロシクリルであり； $R^b$  が水素、非置換  $C_{1\sim4}$  アルキルまたは非置換  $C_{1\sim4}$  アルコキシである。一部の特定の実施形態では、 $R^a$  が  $C_{1\sim4}$  ハロアルキルまたは非置換の 4～5 員ヘテロシクリルであり； $R^b$  が水素または非置換  $C_{1\sim4}$  アルキルである。一部の特定の実施形態では、 $R^a$  が 2，2-ジフルオロエチルまたはオキセタニルであり； $R^b$  が水素、 $-CH_3$  または  $-OCH_3$  である。一部の特定の実施形態では、 $R^a$  が 2，2-ジフルオロエチルまたはオキセタニルであり； $R^b$  が水素または  $-CH_3$  である。一部の特定の実施形態では、 $R^a$  が 2，2-ジフルオロエチルであり； $R^b$  が水素である。一部の特定の実施形態では、 $R^a$  がオキセタニルであり； $R^b$  が水素である。

## 【0 4 0 2】

一部の特定の実施形態では、式 (I) の化合物が、式 (I-f-f)：

## 【化 2 8 5】



( I - f f )

## 【0 4 0 3】

式中、 $R^1$  は本明細書において規定したとおりであり； $R^a$  は置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロシクリルであり； $R^b$  は水素、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアルコキシである

のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。一部の特定の実施形態では、 $R^a$  が非置換アルキル、ハロアルキル、ハロアルコシアルキル、ヘテロシクリアルキル、アリールアルキルまたはヘテロシクリルであり； $R^b$  が水素、非置換アルキルまたは非置換アルコキシである。一部の特定の実施形態では、 $R^a$  がハロアルキルまたは非置換ヘテロシクリルであり； $R^b$  が水素、非置換アルキルまたは非置換アルコキシである。一部の特定の実施形態では、 $R^a$  が  $C_{1\sim4}$  ハロアルキルまたは非置換の 4～5 員

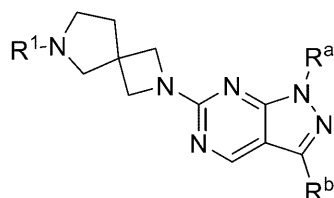


ヘテロシクリルであり； $R^b$ が水素、非置換 $C_{1\sim 4}$ アルキルまたは非置換 $C_{1\sim 4}$ アルコキシである。一部の特定の実施形態では、 $R^a$ が2, 2-ジフルオロエチルまたはオキセタニルであり； $R^b$ が水素、 $-CH_3$ または $-OCH_3$ である。一部の特定の実施形態では、 $R^a$ が2, 2-ジフルオロエチルであり； $R^b$ が水素である。一部の特定の実施形態では、 $R^a$ がオキセタニルであり； $R^b$ が $-CH_3$ である。

【0404】

一部の特定の実施形態では、式(I)の化合物が、式(I-gg)：

【化286】



(I-gg)

10

【0405】

式中、 $R^1$ は本明細書において規定したとおりであり； $R^a$ は置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロシクリルであり； $R^b$ は水素、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアルコキシである

20

のものまたはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグである。一部の特定の実施形態では、 $R^a$ が非置換アルキル、ハロアルキルまたはヘテロシクリルであり； $R^b$ が水素、非置換アルキルまたは非置換アルコキシである。一部の特定の実施形態では、 $R^a$ がハロアルキルまたは非置換ヘテロシクリルであり； $R^b$ が水素、非置換アルキルまたは非置換アルコキシである。一部の特定の実施形態では、 $R^a$ がハロアルキルまたは非置換ヘテロシクリルであり； $R^b$ が水素または非置換アルコキシである。一部の特定の実施形態では、 $R^a$ が $C_{1\sim 4}$ ハロアルキルまたは非置換の4~5員ヘテロシクリルであり； $R^b$ が水素、非置換 $C_{1\sim 4}$ アルキルまたは非置換 $C_{1\sim 4}$ アルコキシである。一部の特定の実施形態では、 $R^a$ が $C_{1\sim 4}$ ハロアルキルまたは非置換の4~5員ヘテロシクリルであり； $R^b$ が水素または非置換 $C_{1\sim 4}$ アルキルである。一部の特定の実施形態では、 $R^a$ が2, 2-ジフルオロエチルまたはオキセタニルであり； $R^b$ が水素、 $-CH_3$ または $-OCH_3$ である。一部の特定の実施形態では、 $R^a$ が2, 2-ジフルオロエチルまたはオキセタニルであり； $R^b$ が水素または $-CH_3$ である。一部の特定の実施形態では、 $R^a$ が2, 2-ジフルオロエチルであり； $R^b$ が水素である。一部の特定の実施形態では、 $R^a$ がオキセタニルであり； $R^b$ が水素である。一部の特定の実施形態では、 $R^a$ が2, 2-ジフルオロエチルであり； $R^b$ が $-CH_3$ である。

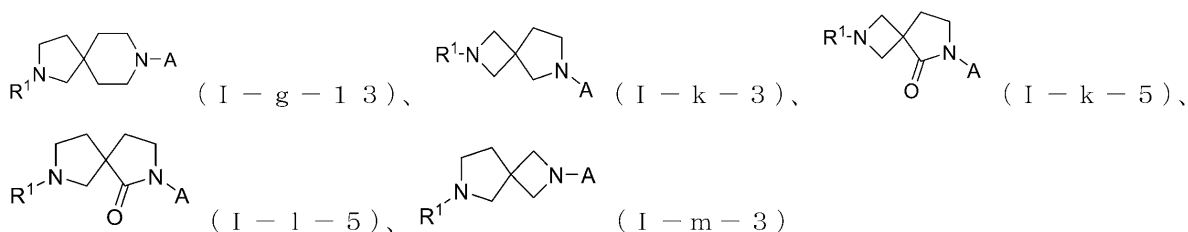
30

【0406】

一部の特定の実施形態では、該化合物が、式(I-g-13)、(I-k-3)、(I-k-5)、(I-l-5)、(I-m-3)：

40

【化287】

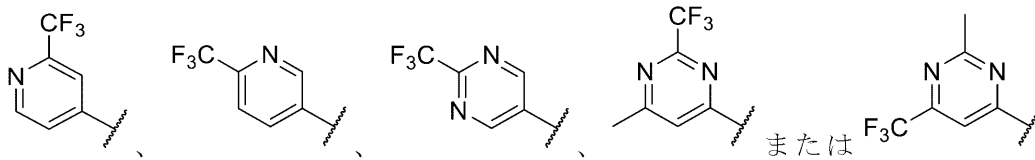


のものまたはその薬学的に許容され得る塩であり、式中：

$R^1$ は

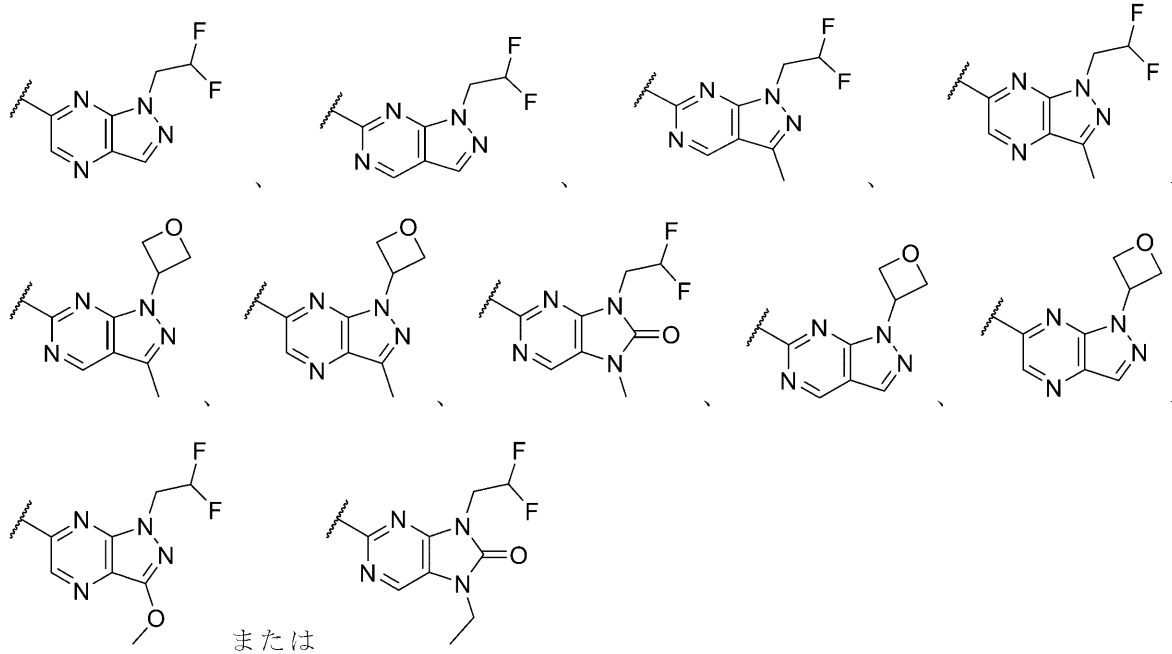
50

## 【化 2 8 8】



であり；Aは

## 【化 2 8 9】



である。

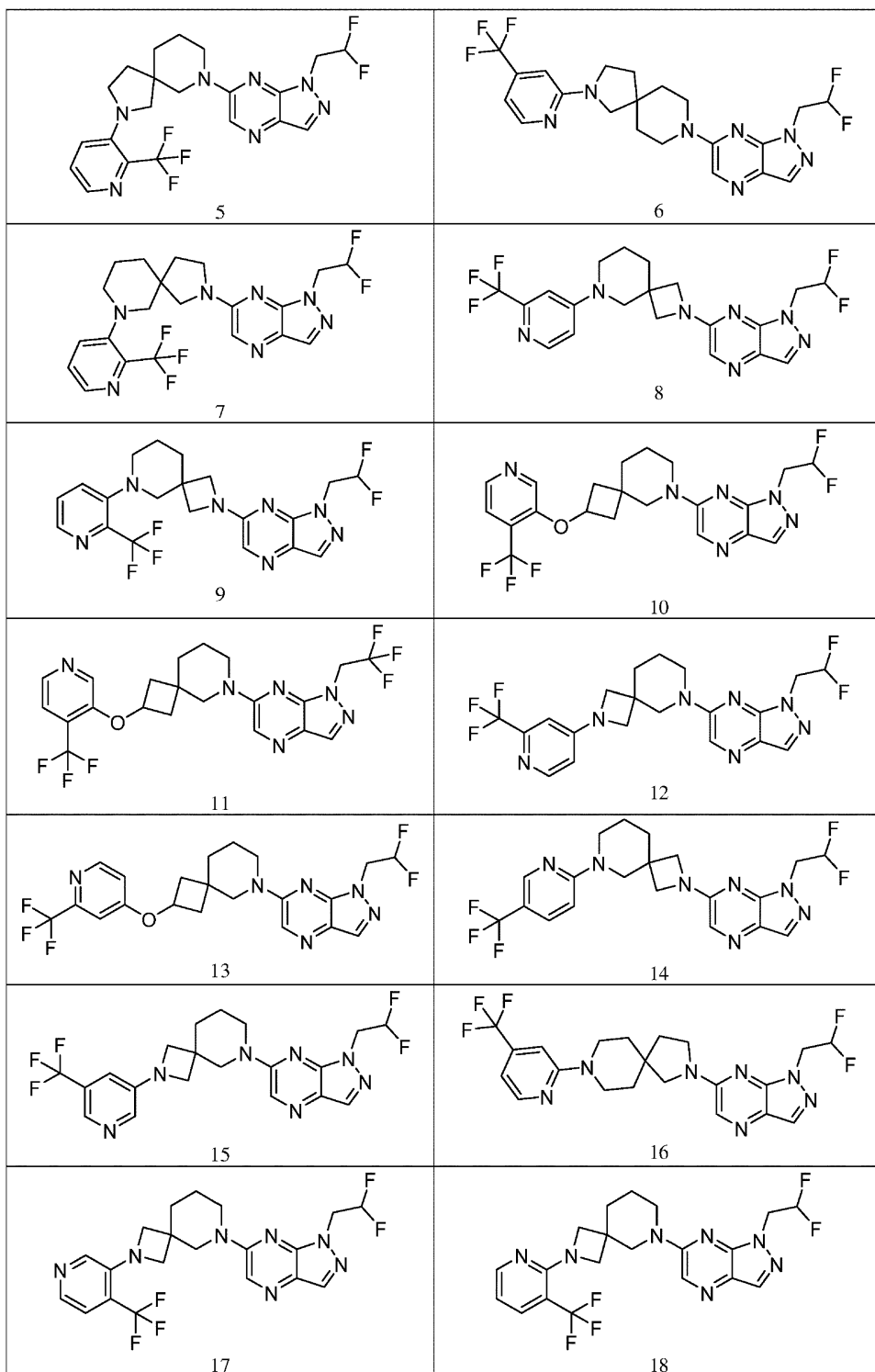
## 【0 4 0 7】

一部の特定の実施形態では、式（I）の化合物が、表 1 の化合物またはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグのうちの 1 つである：

## 【表 1】

表 1 .

|          |          |
|----------|----------|
| <p>1</p> | <p>2</p> |
| <p>3</p> | <p>4</p> |



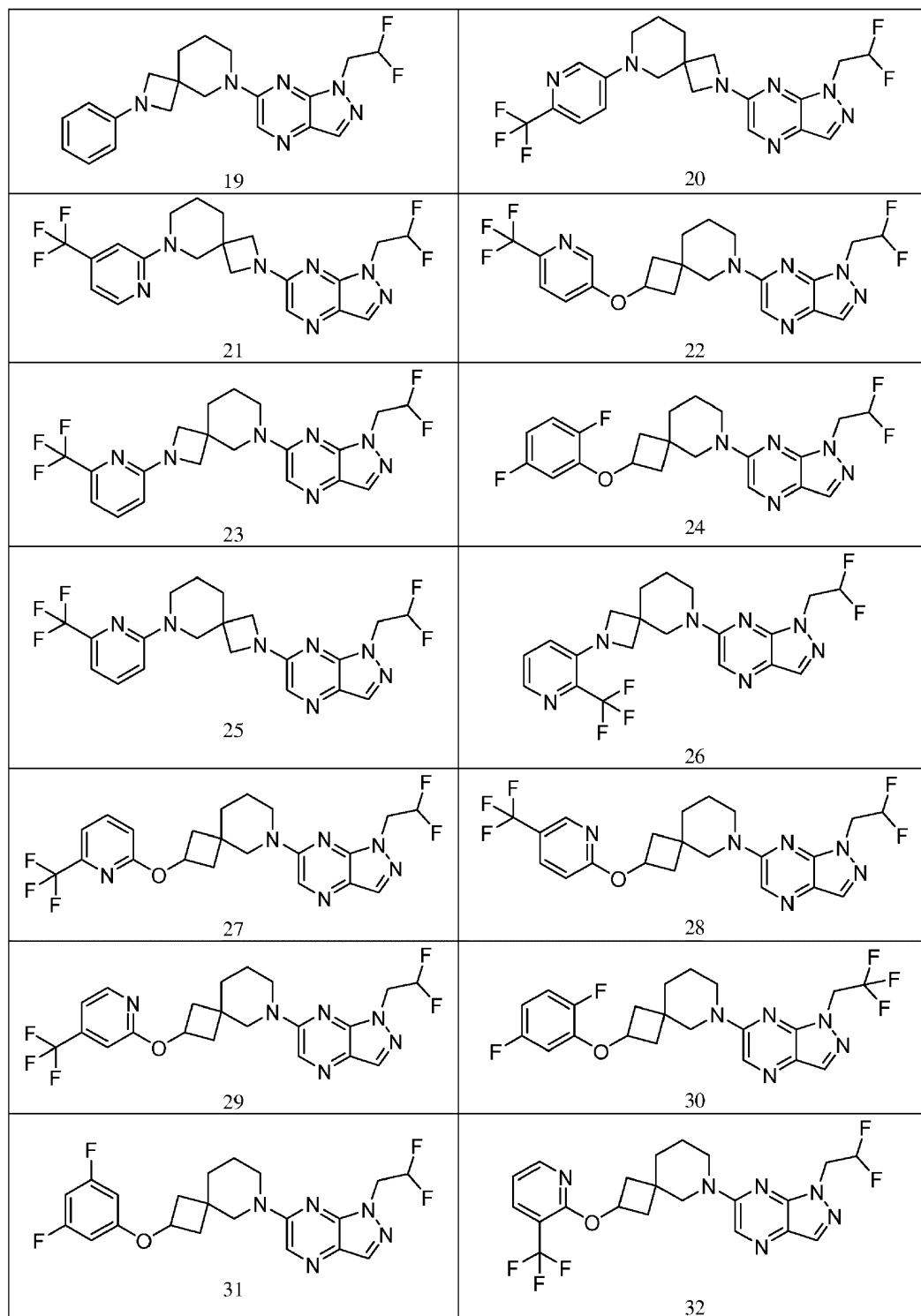
10

20

30

40

50



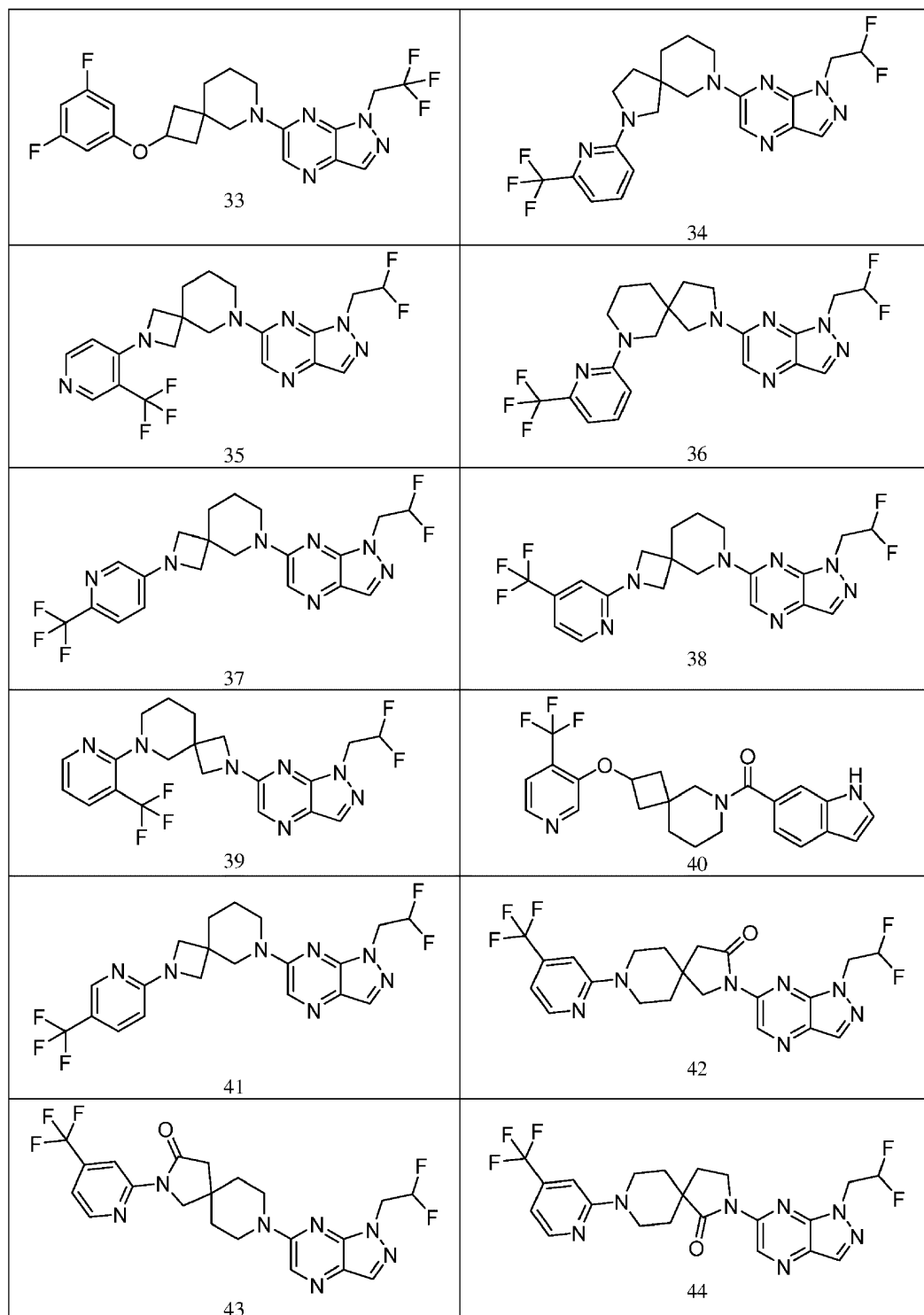
10

20

30

40

50



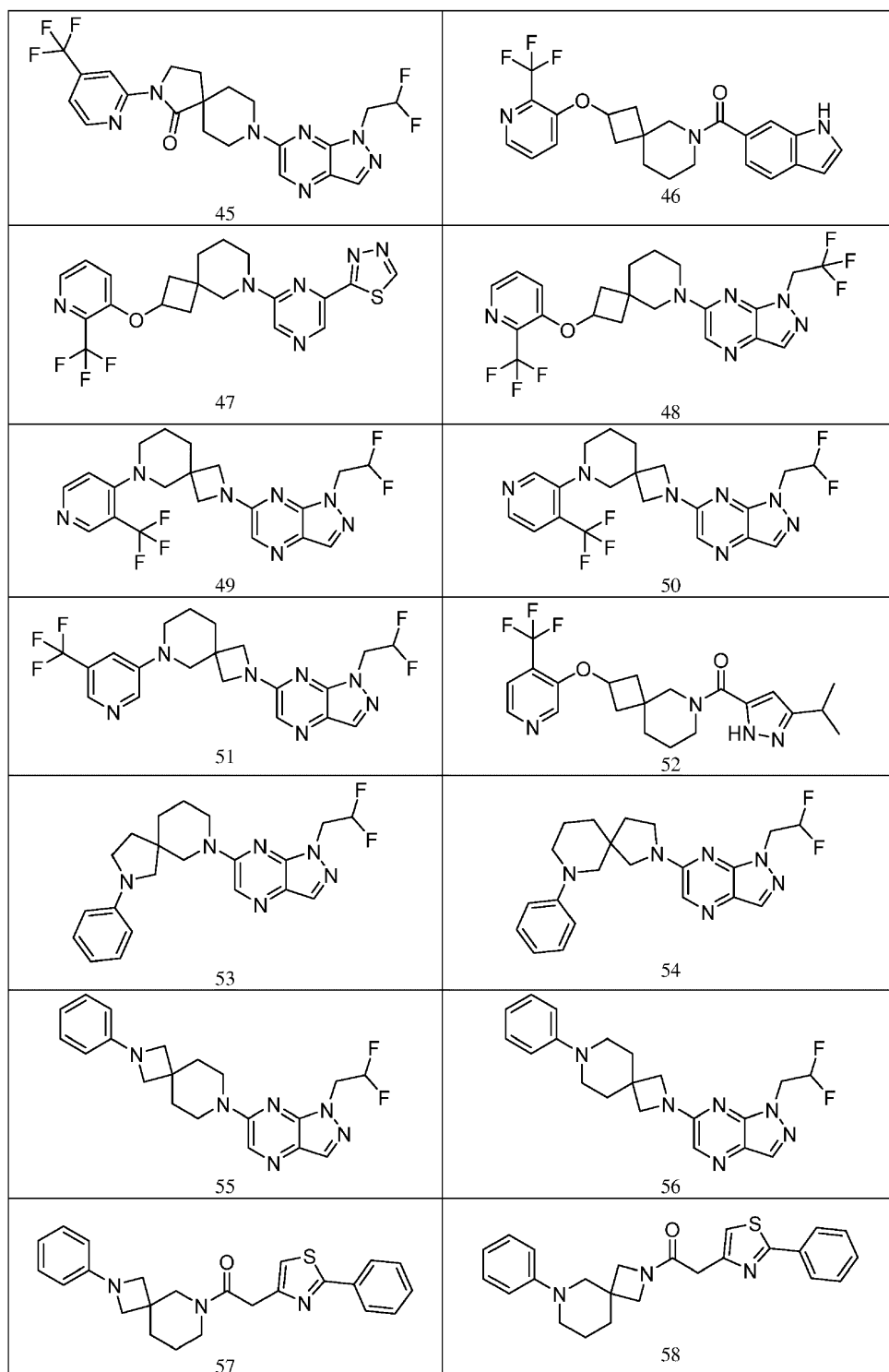
10

20

30

40

50



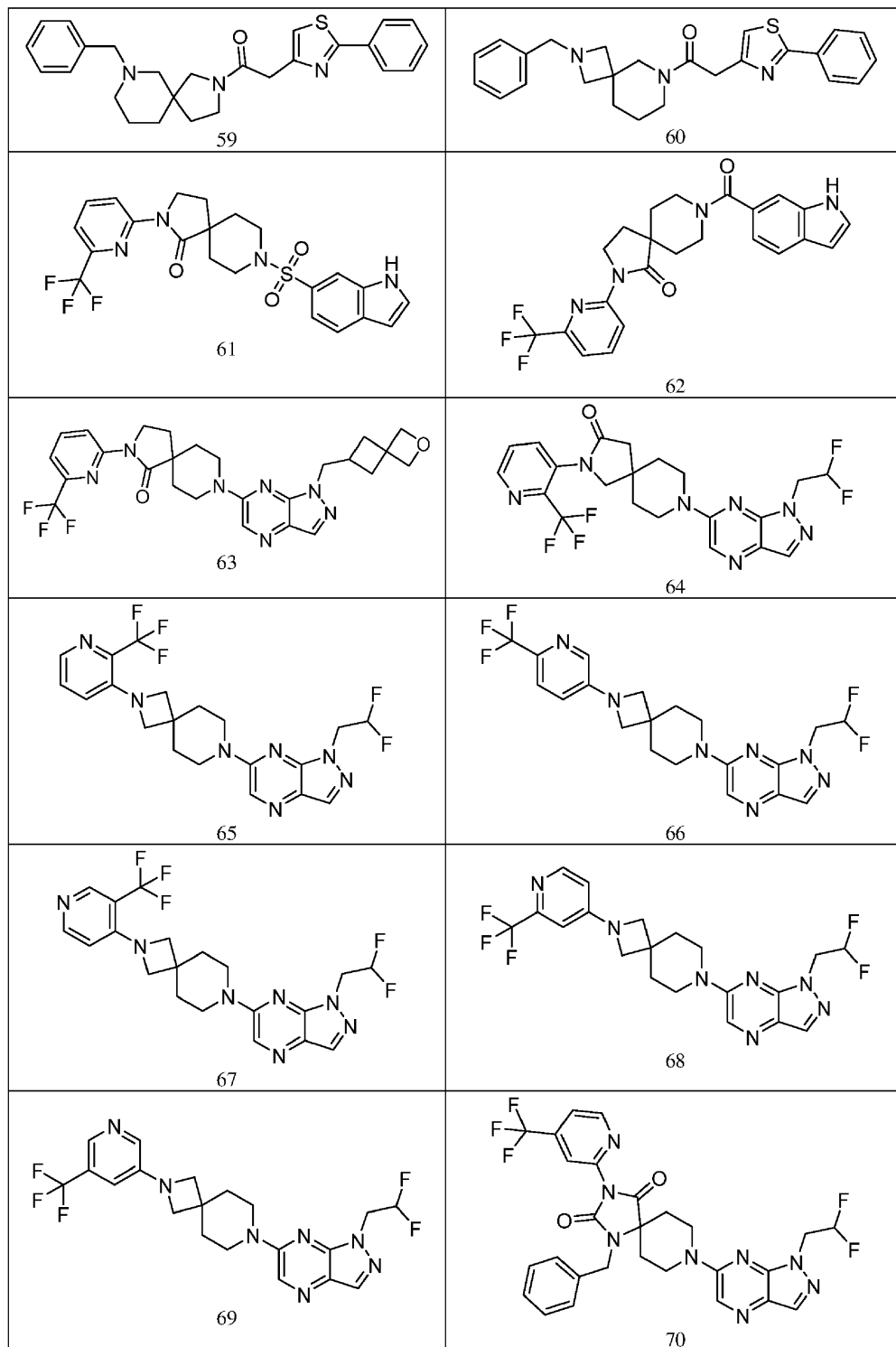
10

20

30

40

50



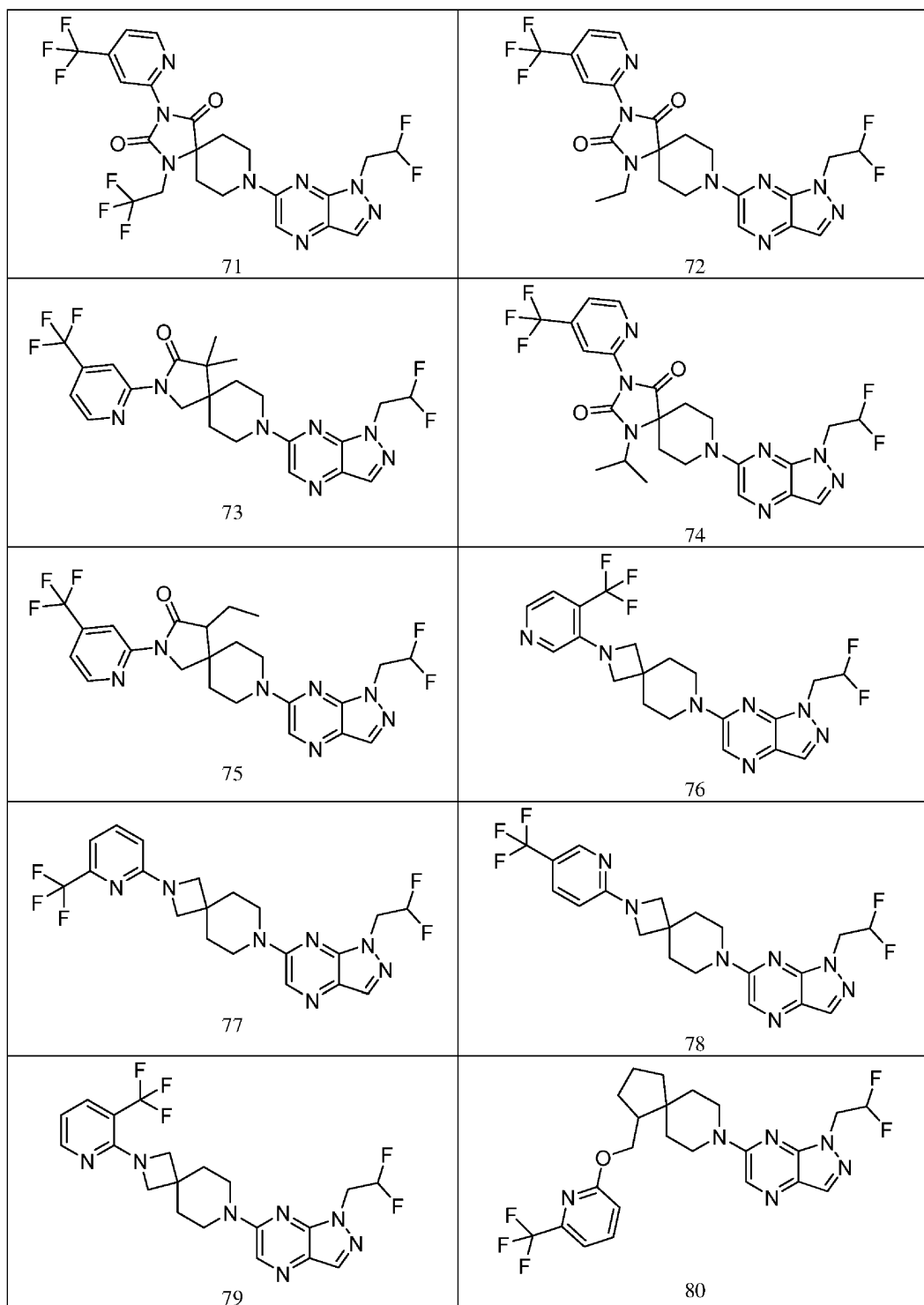
10

20

30

40

50



10

20

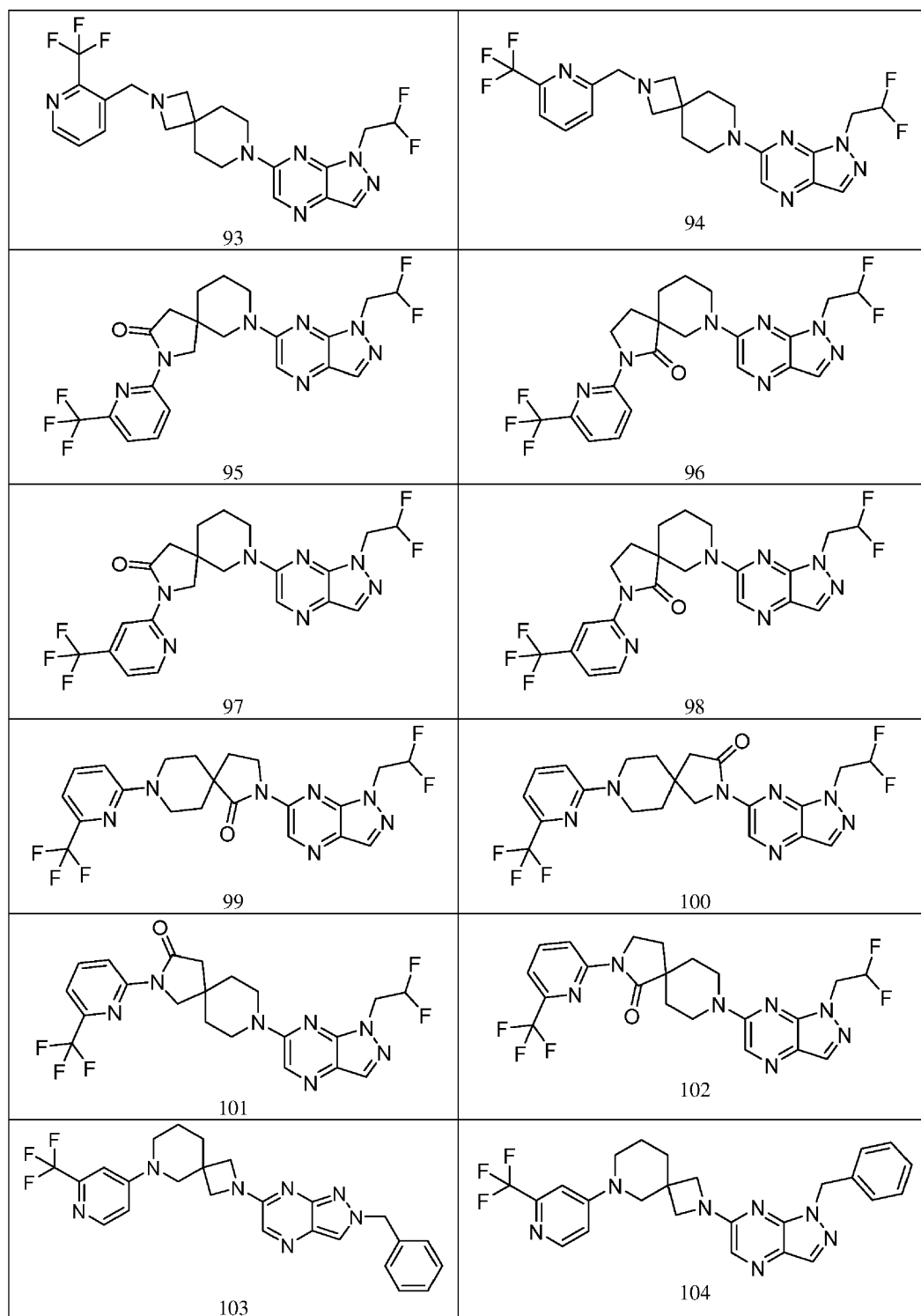
30

40

50







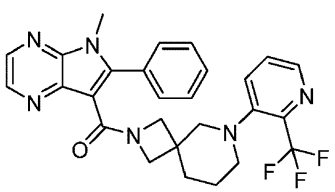
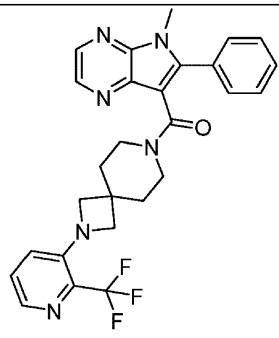
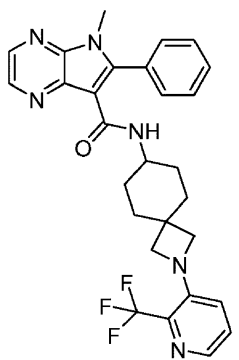
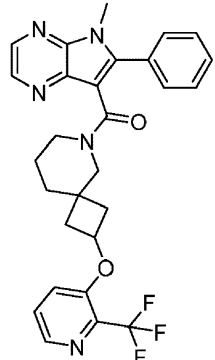
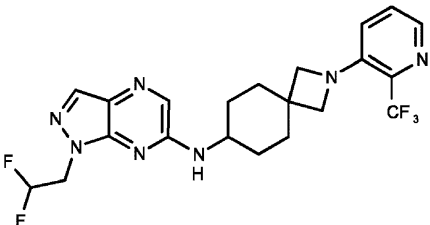
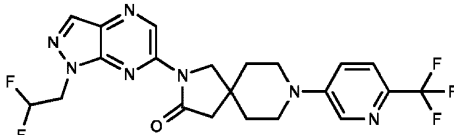
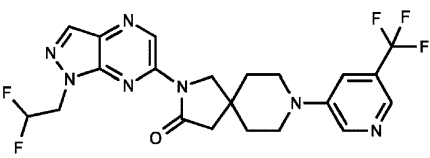
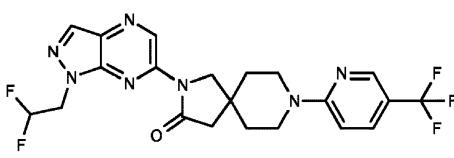
10

20

30

40

50

|                                                                                            |                                                                                             |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <br>105   | <br>106   | 10 |
| <br>107   | <br>108    | 20 |
| <br>109 | <br>110 | 30 |
| <br>111 | <br>112 | 40 |

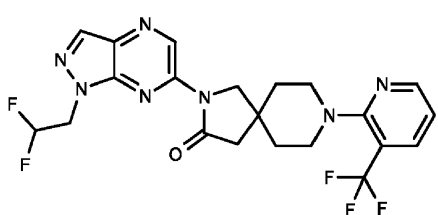
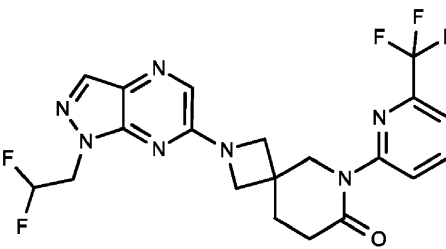
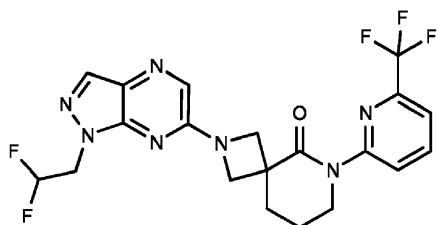
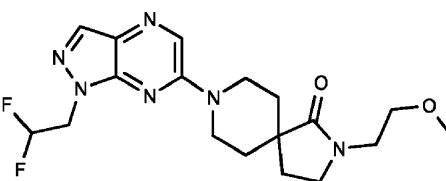
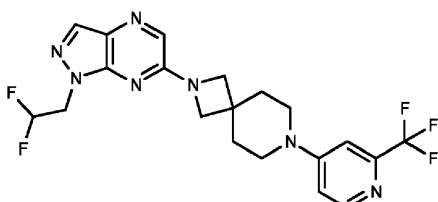
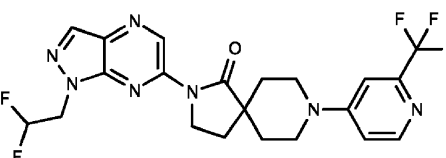
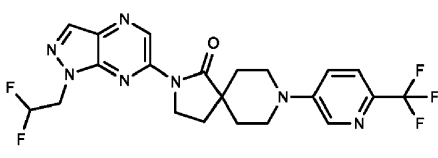
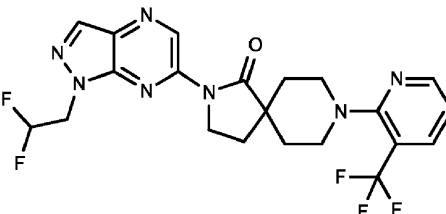
10

20

30

40

50

|                                                                                            |                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>113   | <br>114   |
| <br>115   | <br>116   |
| <br>117 | <br>118 |
| <br>119 | <br>120 |

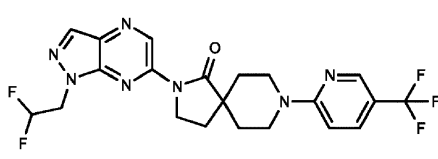
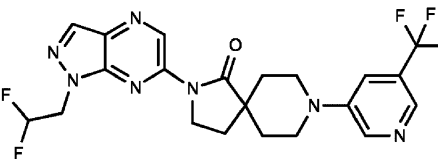
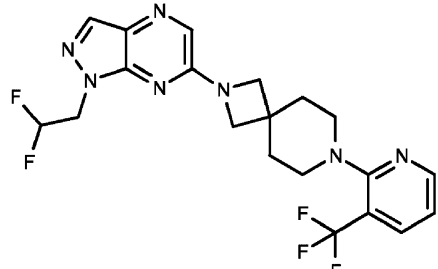
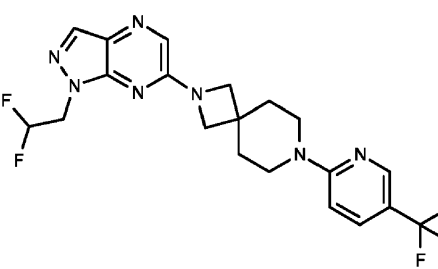
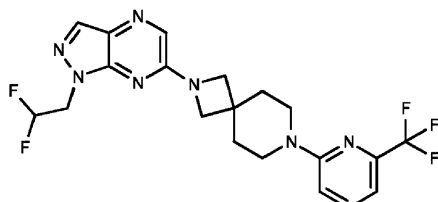
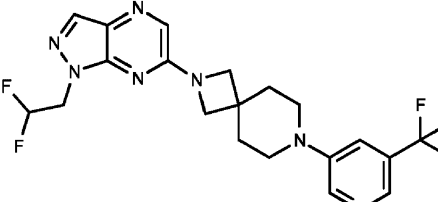
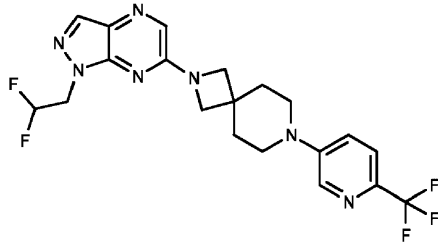
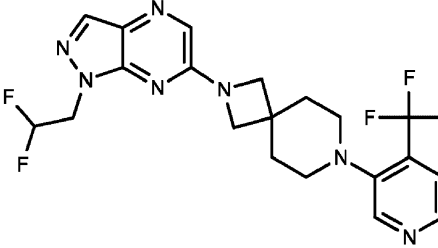
10

20

30

40

50

|                                                                                            |                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>121   | <br>122   |
| <br>123   | <br>124   |
| <br>125 | <br>126 |
| <br>127 | <br>128 |

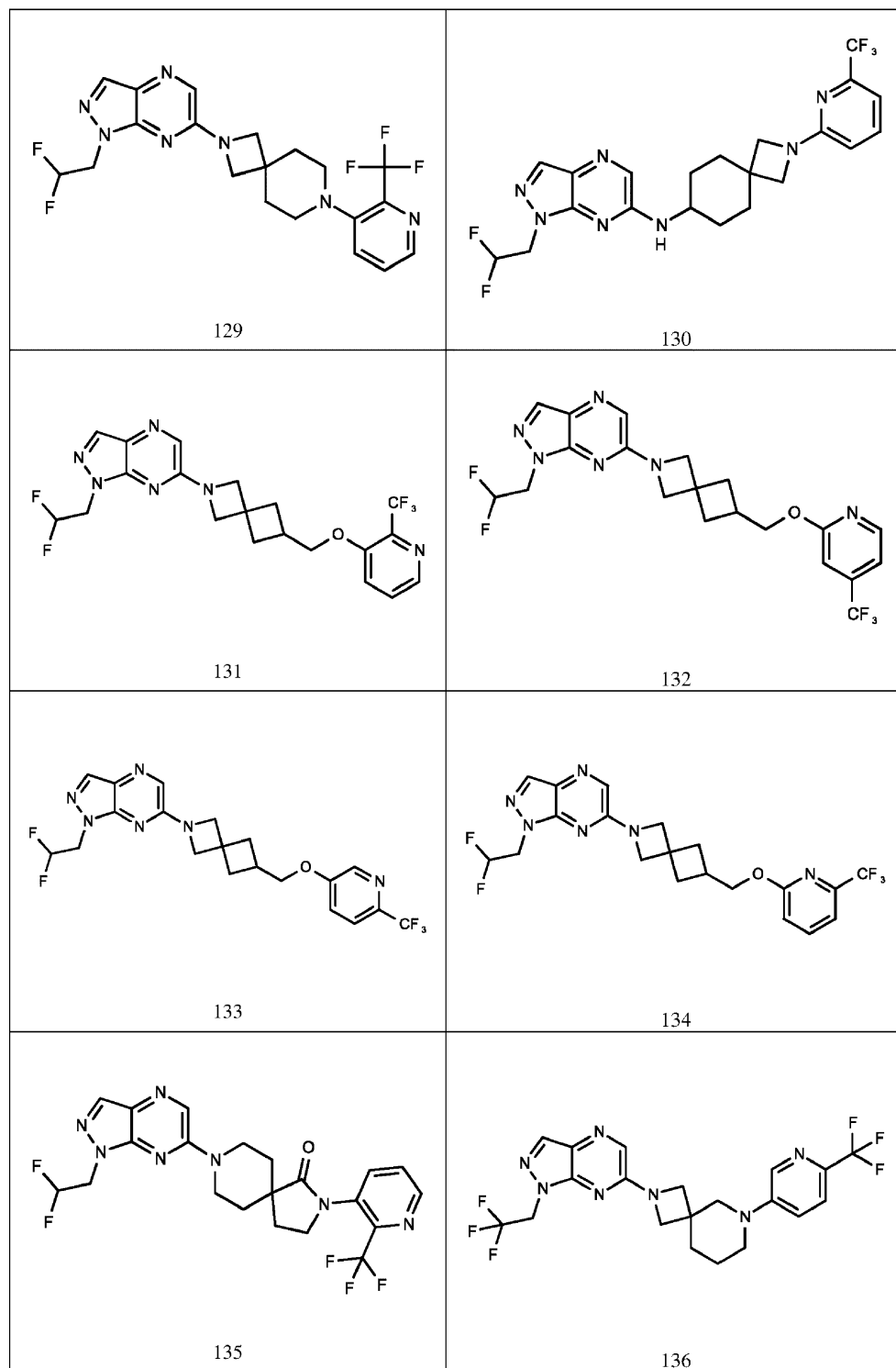
10

20

30

40

50



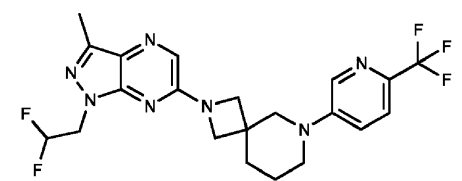
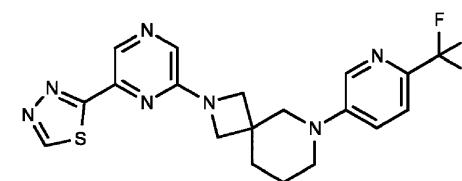
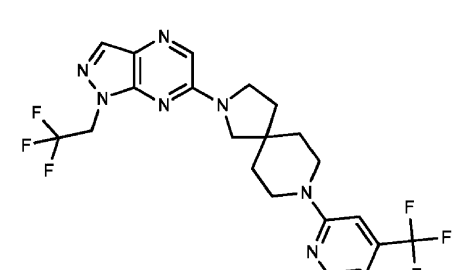
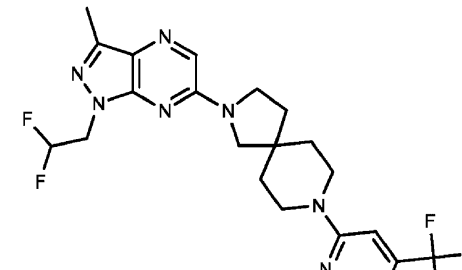
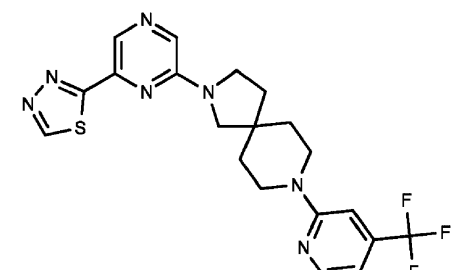
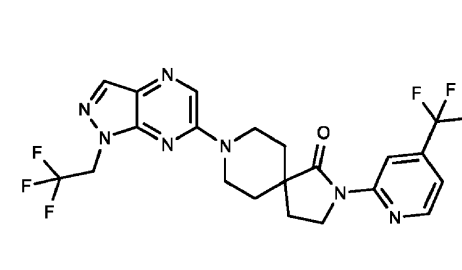
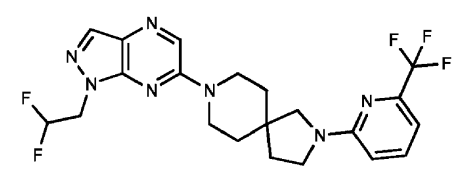
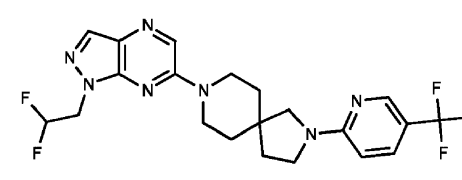
10

20

30

40

50

|                                                                                            |                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>137   | <br>138   |
| <br>139   | <br>140   |
| <br>141  | <br>142  |
| <br>143 | <br>144 |

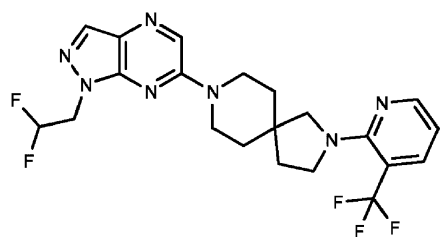
10

20

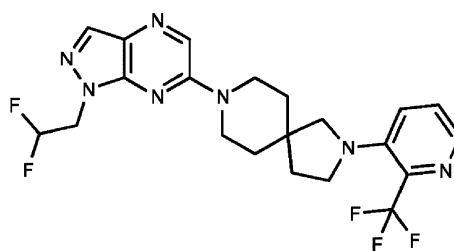
30

40

50

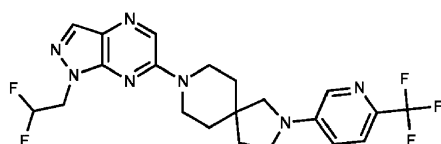


145

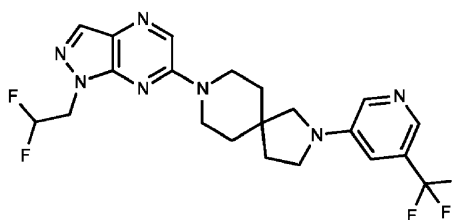


146

10

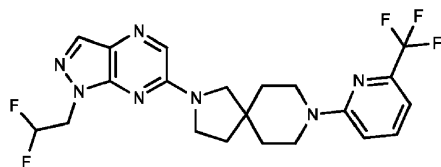


147

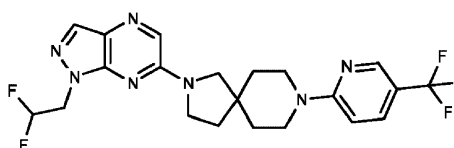


148

20

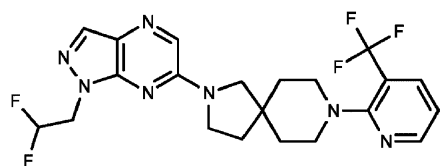


149

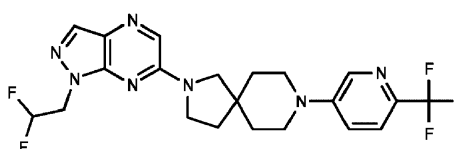


150

30



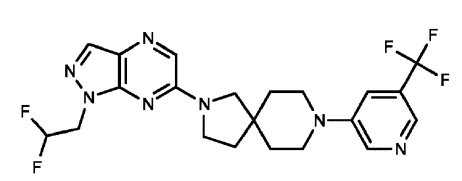
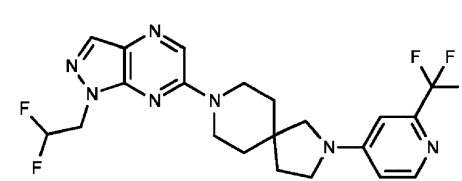
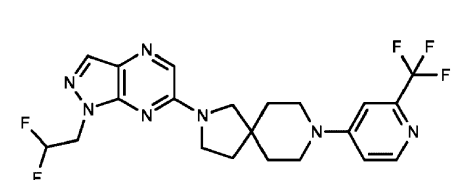
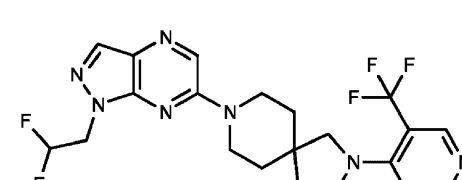
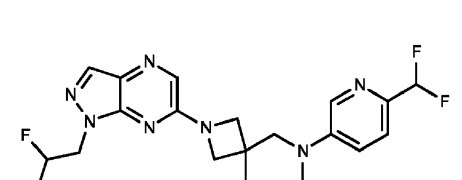
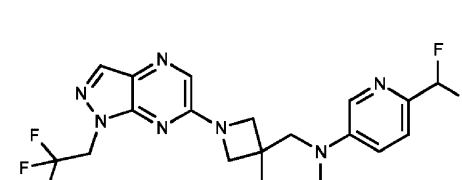
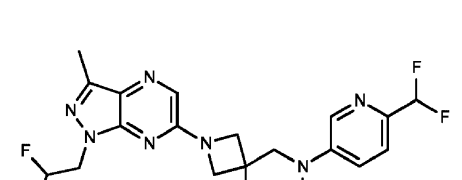
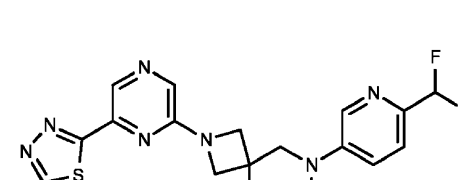
151



152

40



|                                                                                            |                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>153   | <br>154   |
| <br>155   | <br>156   |
| <br>157 | <br>158 |
| <br>159 | <br>160 |

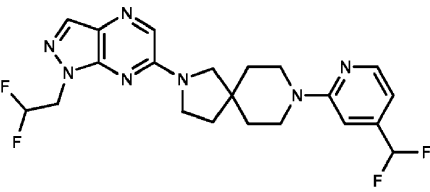
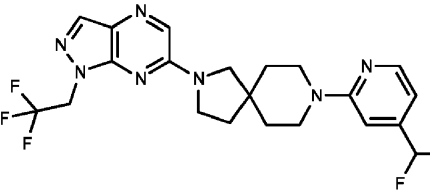
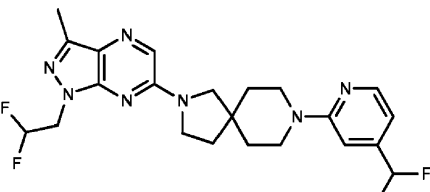
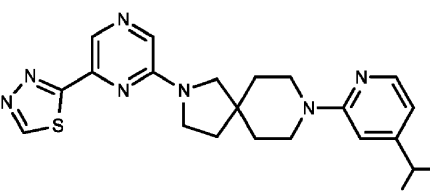
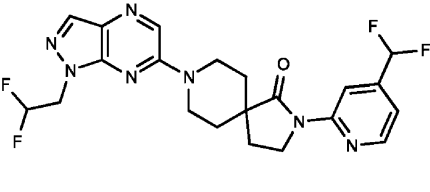
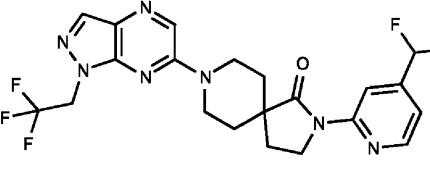
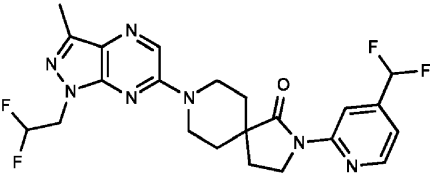
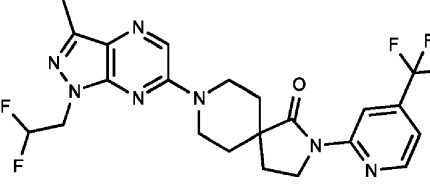
10

20

30

40

50

|                                                                                            |                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>161   | <br>162   |
| <br>163   | <br>164   |
| <br>165 | <br>166 |
| <br>167 | <br>168 |

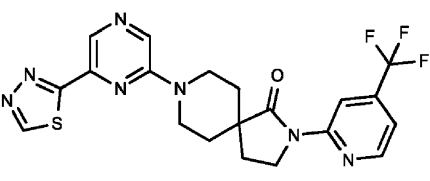
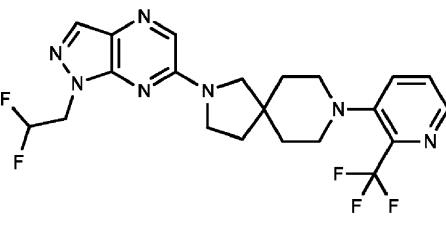
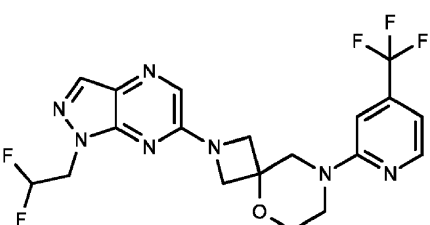
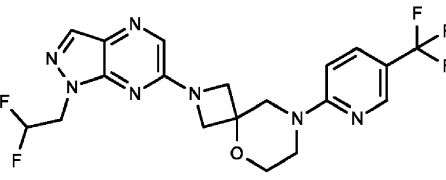
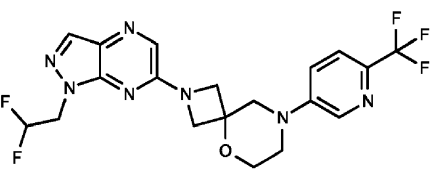
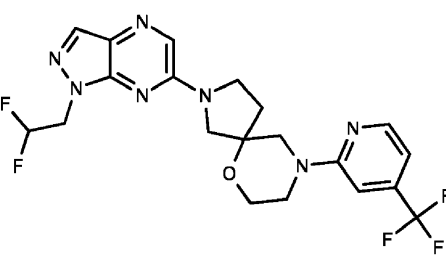
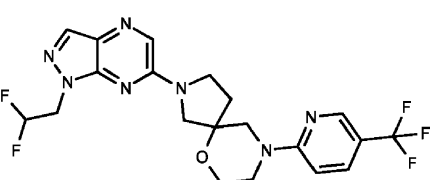
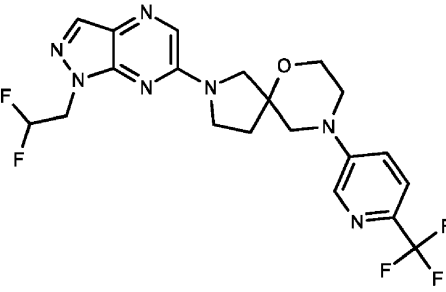
10

20

30

40

50

|                                                                                            |                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>169   | <br>170   |
| <br>171   | <br>172   |
| <br>173 | <br>174  |
| <br>175 | <br>176 |

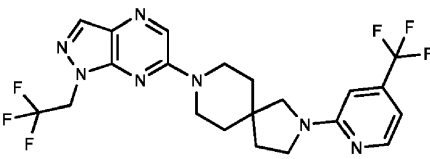
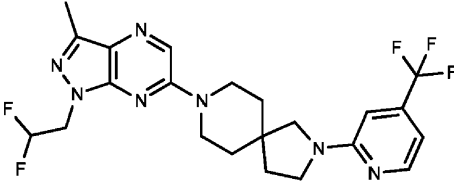
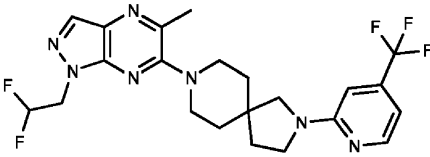
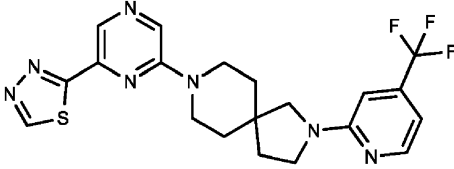
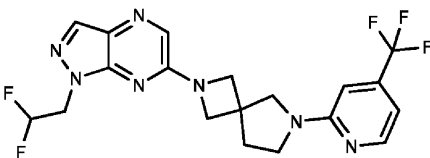
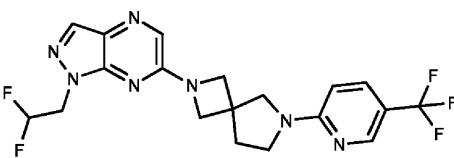
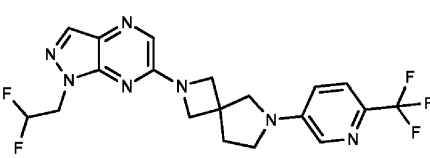
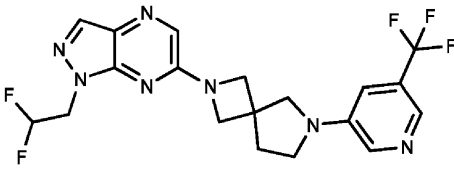
10

20

30

40

50

|                                                                                            |                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>177   | <br>178   |
| <br>179   | <br>180   |
| <br>181 | <br>182 |
| <br>183 | <br>184 |

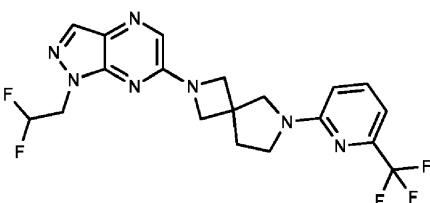
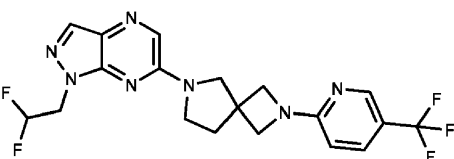
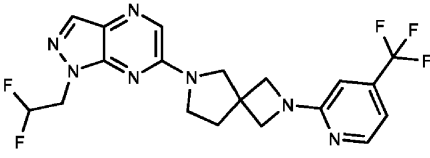
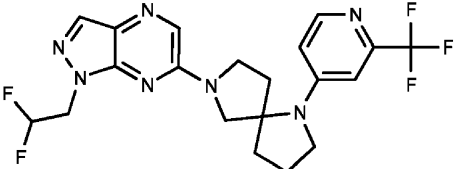
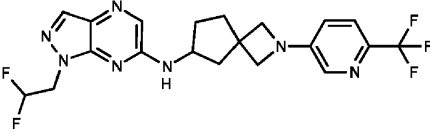
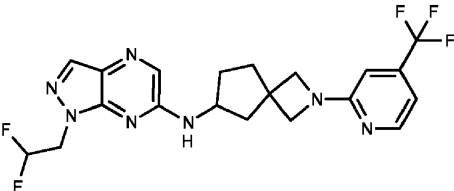
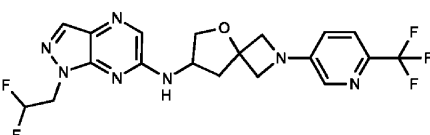
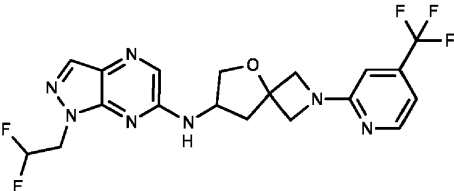
10

20

30

40

50

|                                                                                            |                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>185   | <br>186   |
| <br>187   | <br>188   |
| <br>189 | <br>190 |
| <br>191 | <br>192 |

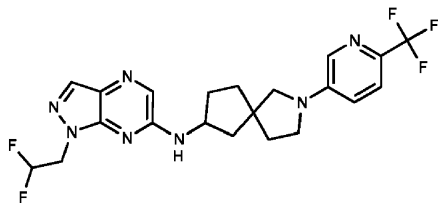
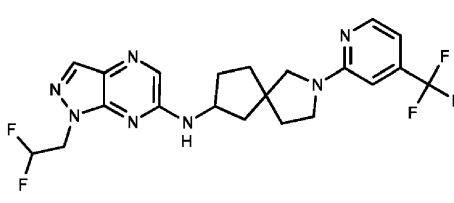
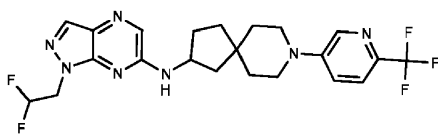
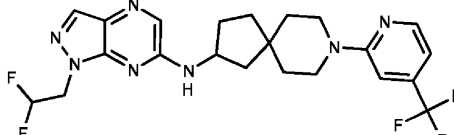
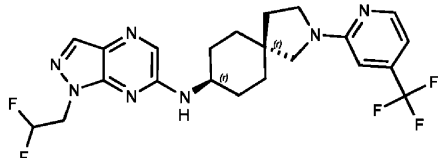
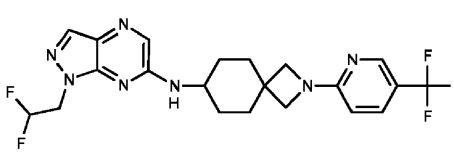
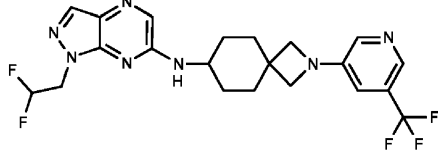
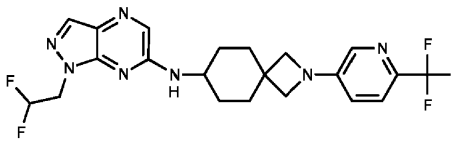
10

20

30

40

50

|                                                                                            |                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>193   | <br>194   |
| <br>195   | <br>196   |
| <br>197 | <br>198 |
| <br>199 | <br>200 |

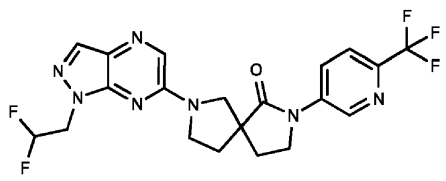
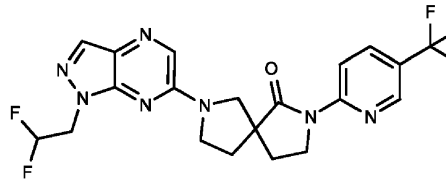
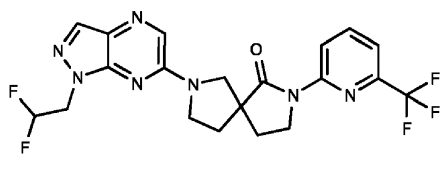
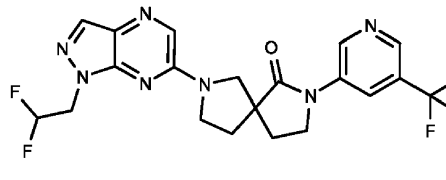
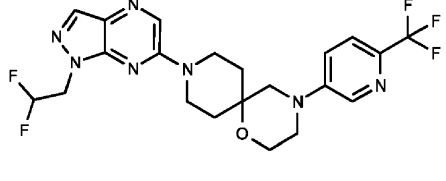
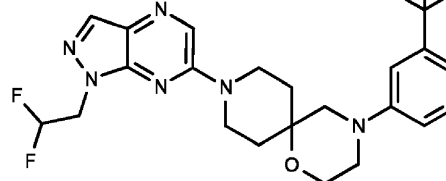
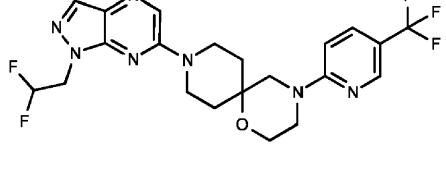
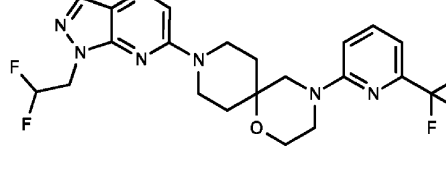
10

20

30

40

50

|                                                                                            |                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>201   | <br>202   |
| <br>203   | <br>204   |
| <br>205 | <br>206 |
| <br>207 | <br>208 |

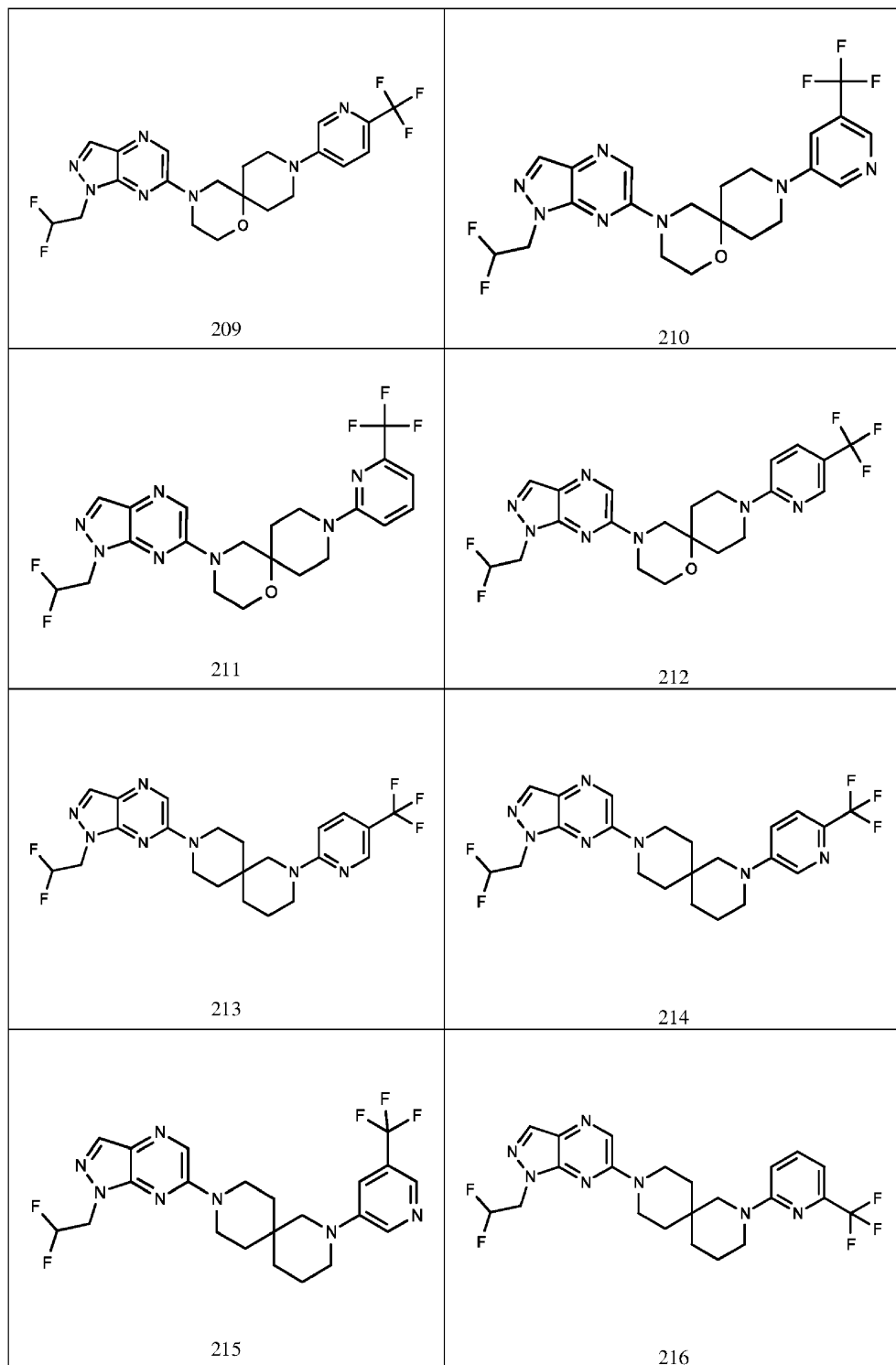
10

20

30

40

50



10

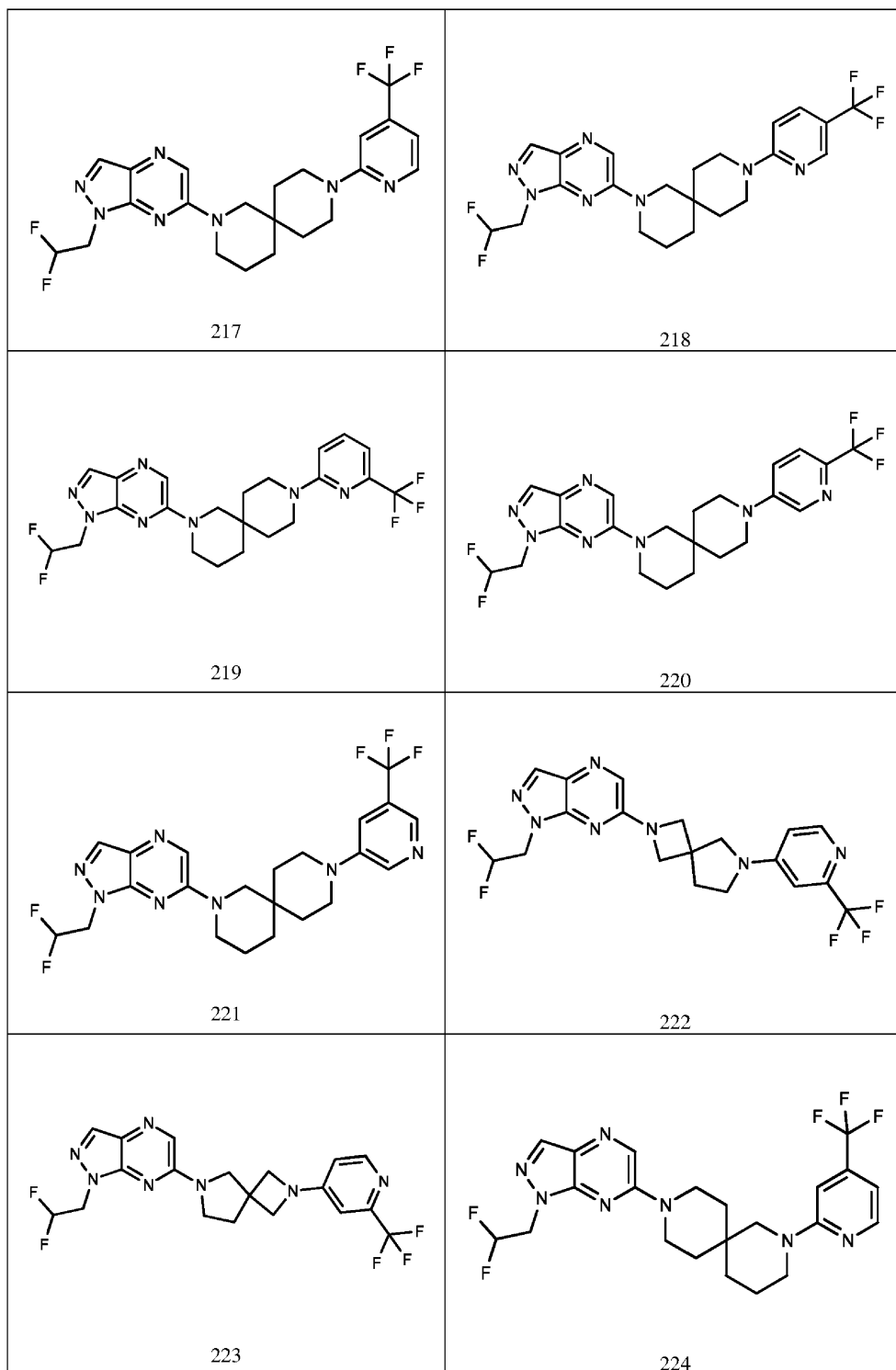
20

30

40

50





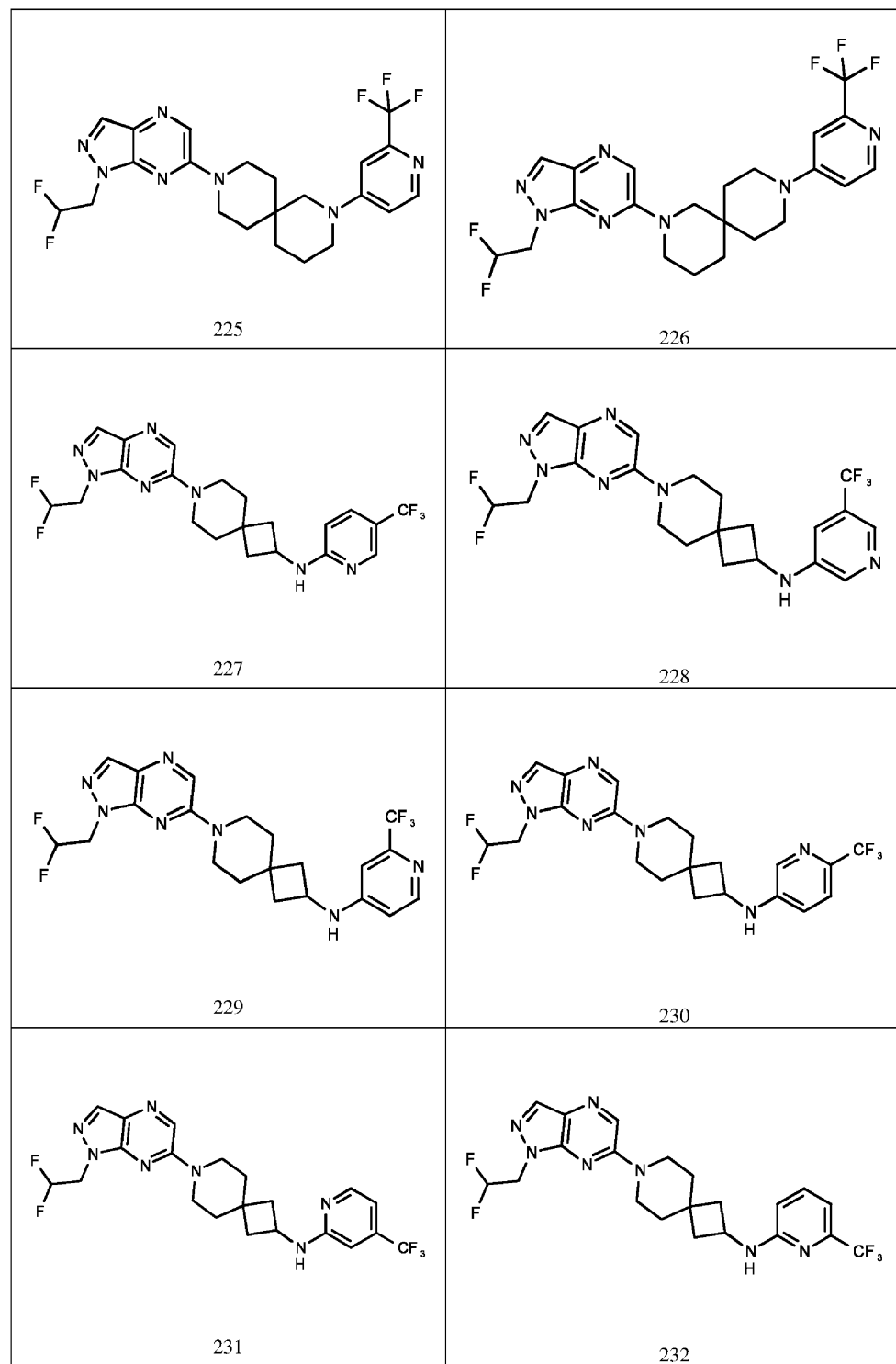
10

20

30

40

50



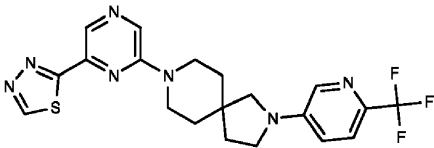
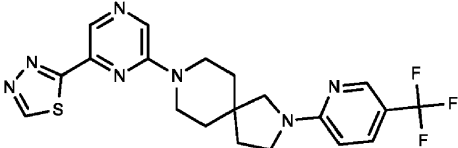
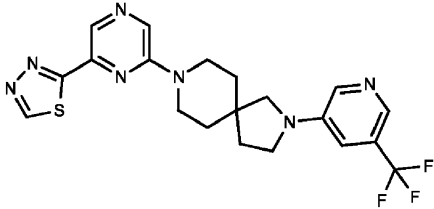
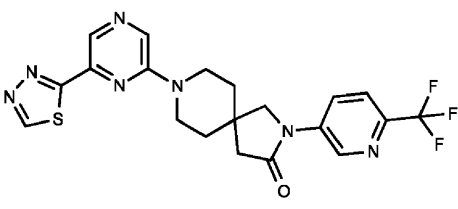
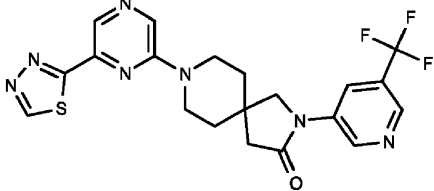
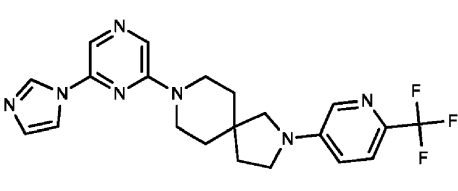
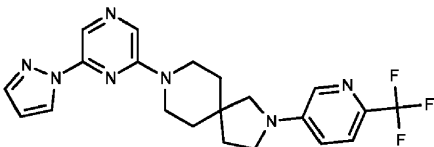
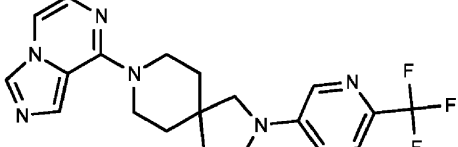
10

20

30

40

50

|                                                                                            |                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>233   | <br>234   |
| <br>235   | <br>236   |
| <br>237 | <br>238 |
| <br>239 | <br>240 |

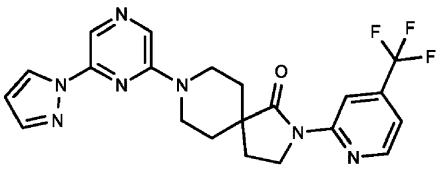
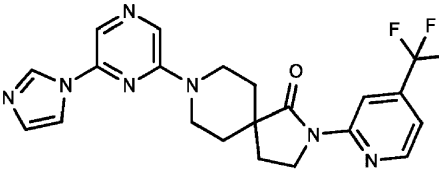
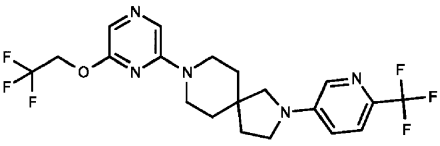
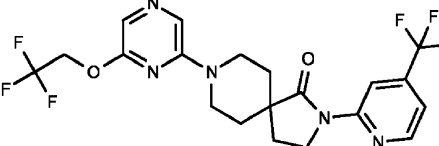
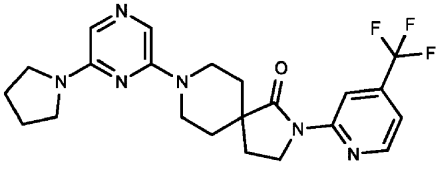
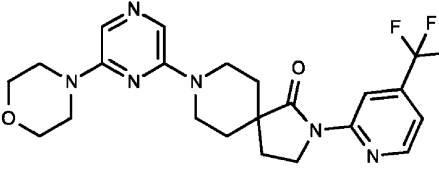
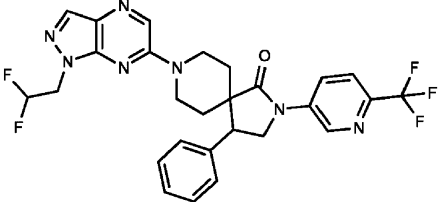
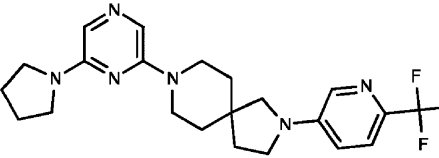
10

20

30

40

50

|                                                                                            |                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>241   | <br>242   |
| <br>243   | <br>244   |
| <br>245 | <br>246 |
| <br>247 | <br>248 |

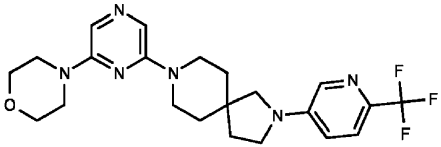
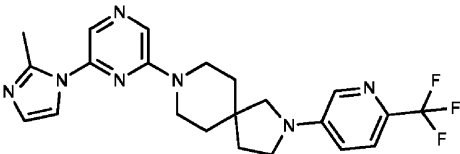
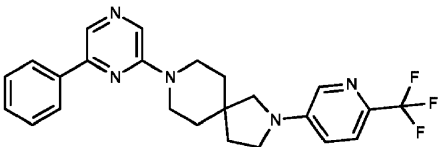
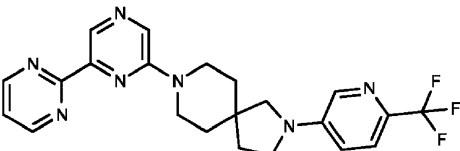
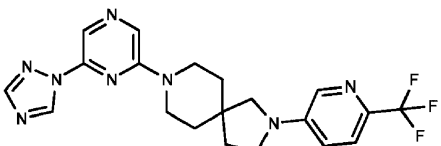
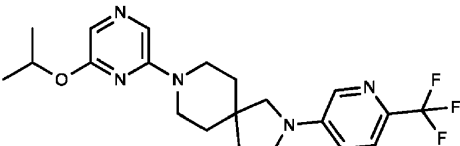
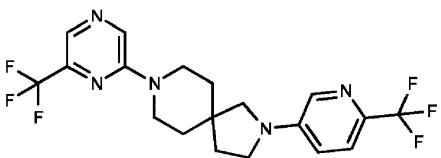
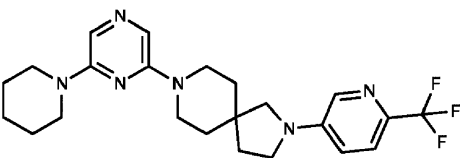
10

20

30

40

50

|                                                                                            |                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>249   | <br>250   |
| <br>251   | <br>252   |
| <br>253 | <br>254 |
| <br>255 | <br>256 |

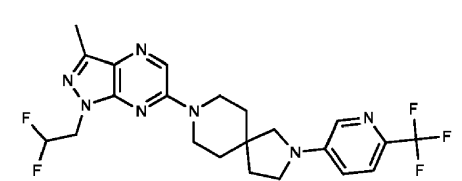
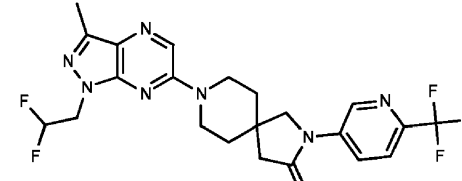
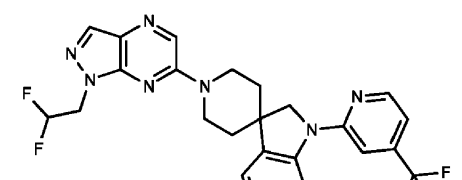
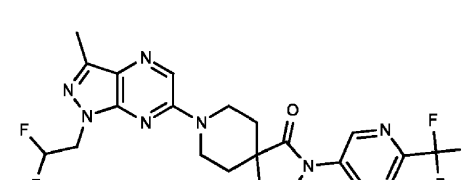
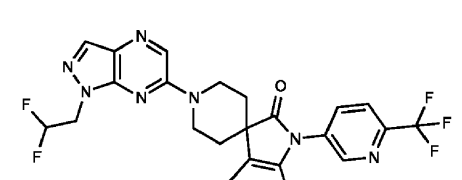
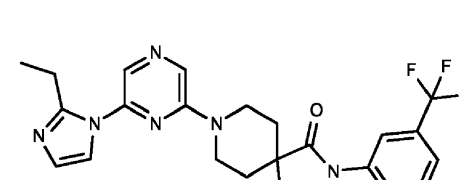
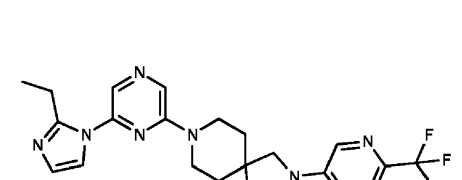
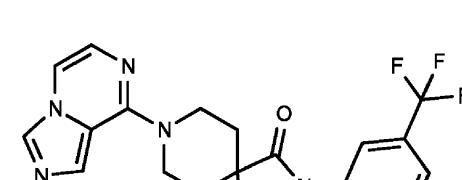
10

20

30

40

50

|                                                                                            |                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>257   | <br>258   |
| <br>259   | <br>260   |
| <br>261 | <br>262 |
| <br>263 | <br>264 |

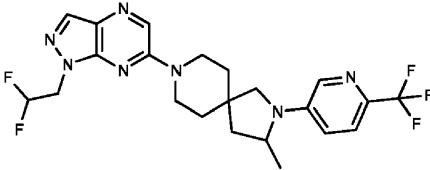
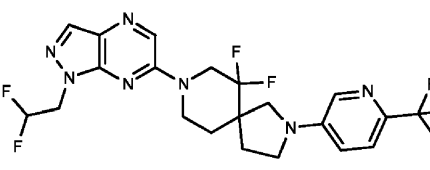
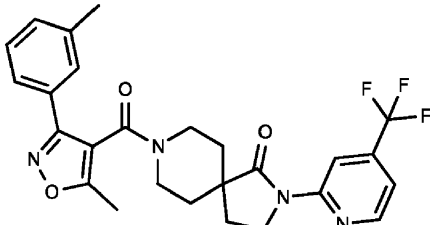
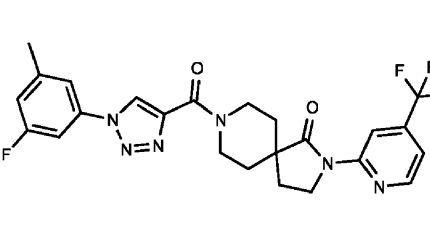
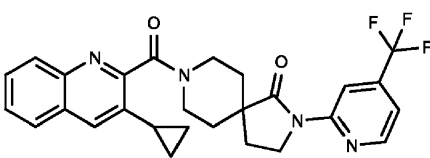
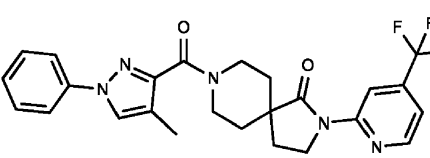
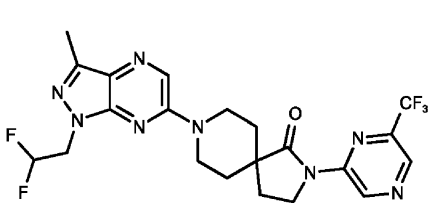
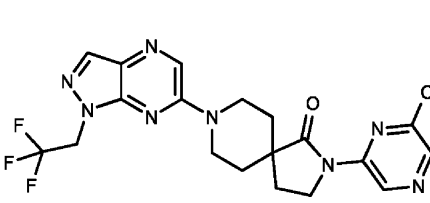
10

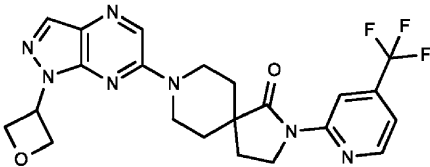
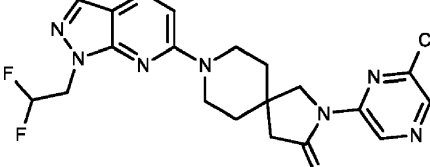
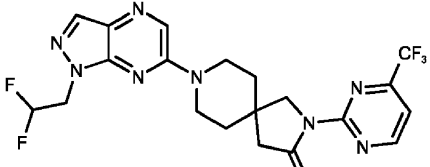
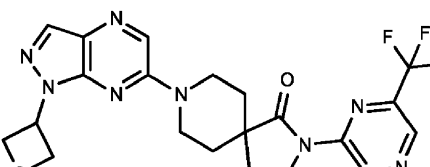
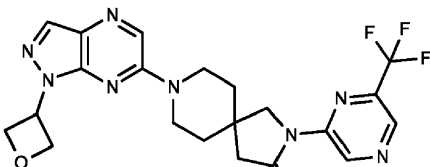
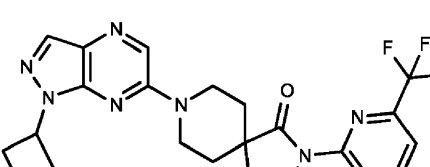
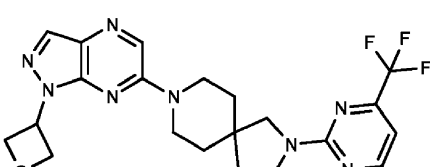
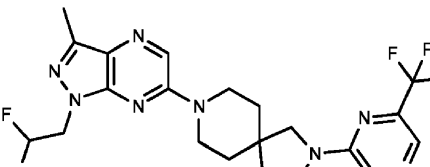
20

30

40

50

|                                                                                            |                                                                                             |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <br>265   | <br>266   | 10 |
| <br>267   | <br>268   | 20 |
| <br>269 | <br>270 | 30 |
| <br>271 | <br>272 | 40 |

|                                                                                            |                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>273   | <br>274   |
| <br>275   | <br>276   |
| <br>277 | <br>278 |
| <br>279 | <br>280 |

10

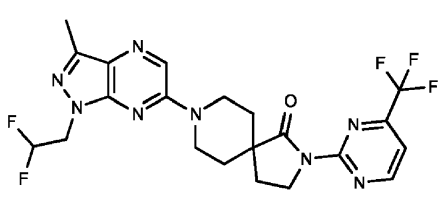
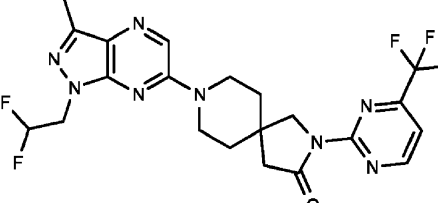
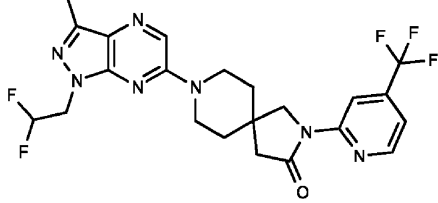
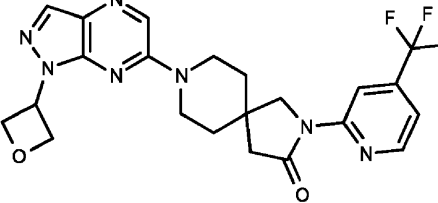
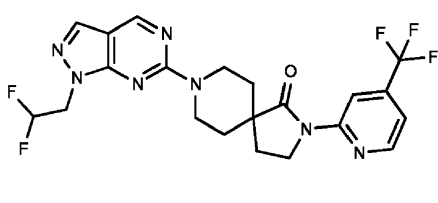
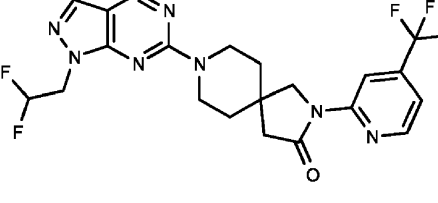
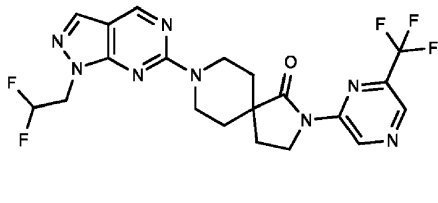
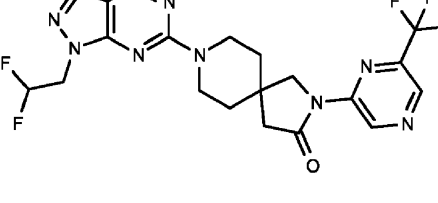
20

30

40

50



|                                                                                            |                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>281   | <br>282   |
| <br>283   | <br>284   |
| <br>285 | <br>286 |
| <br>287 | <br>288 |

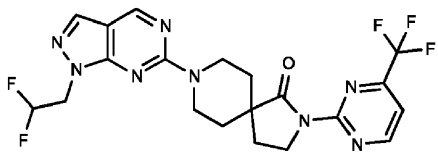
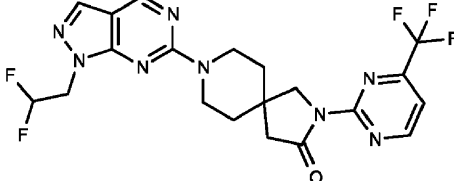
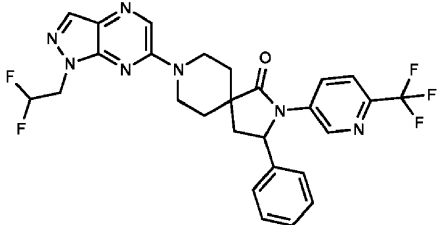
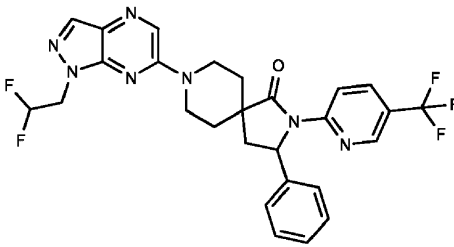
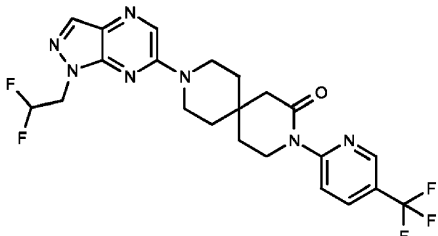
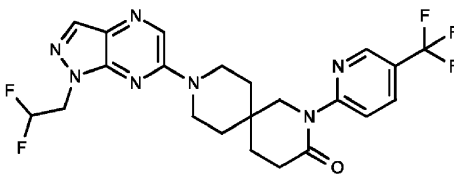
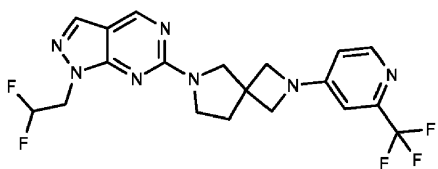
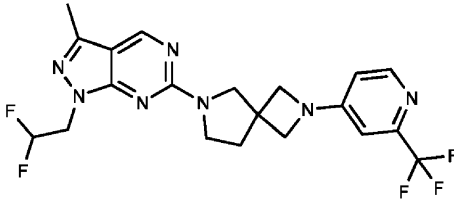
10

20

30

40

50

|                                                                                            |                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>289   | <br>290   |
| <br>291   | <br>292   |
| <br>293 | <br>294 |
| <br>295 | <br>296 |

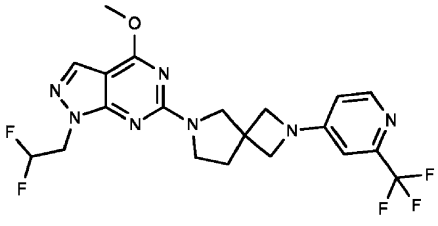
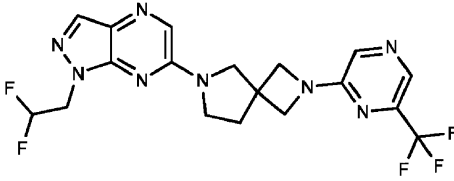
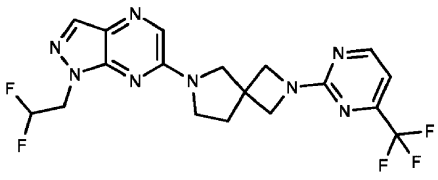
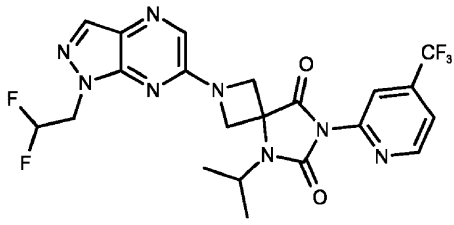
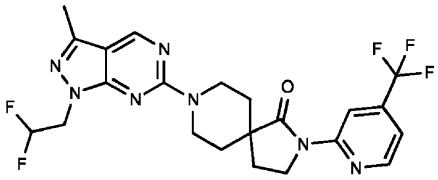
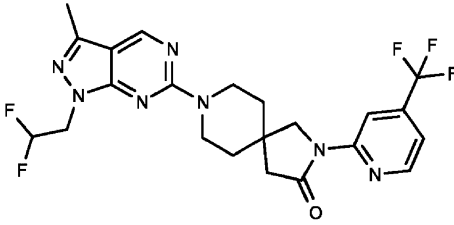
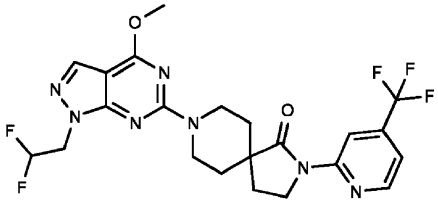
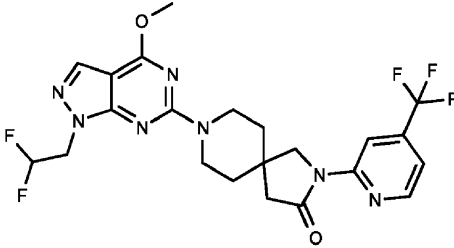
10

20

30

40

50

|                                                                                            |                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>297   | <br>298   |
| <br>299   | <br>300   |
| <br>301 | <br>302 |
| <br>303 | <br>304 |

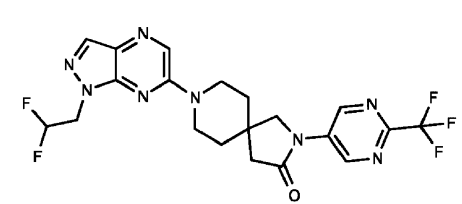
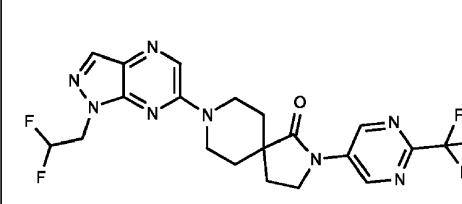
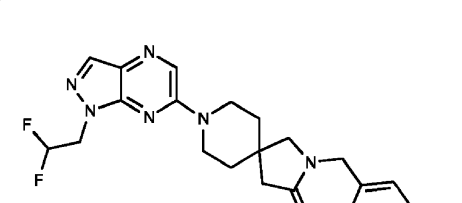
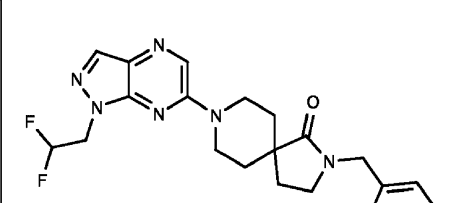
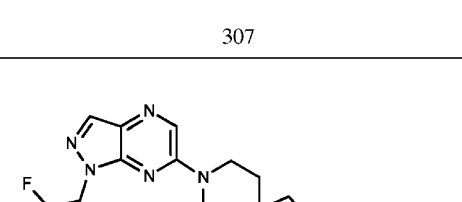
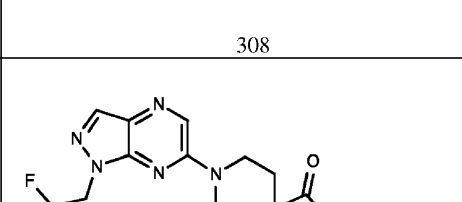
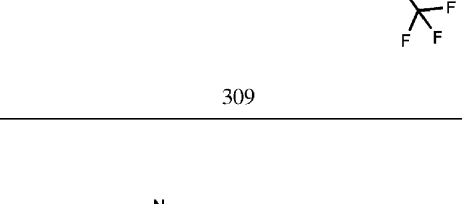
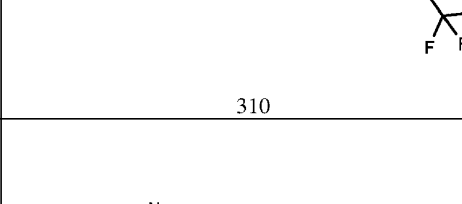
10

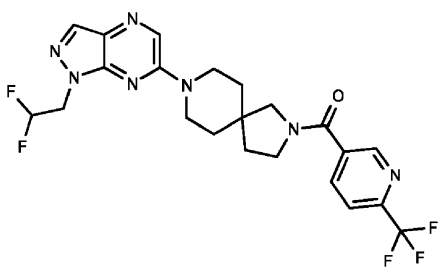
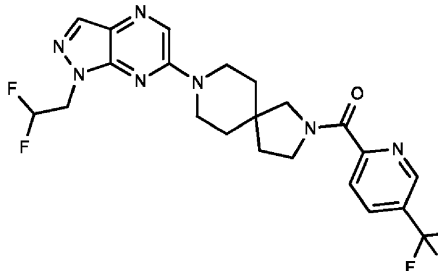
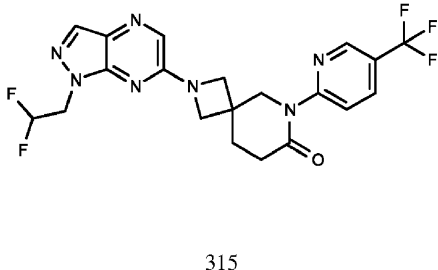
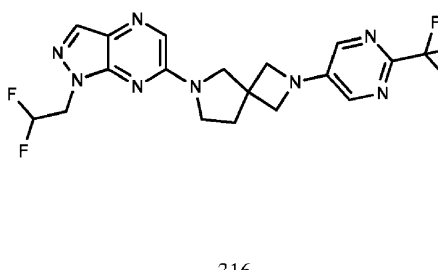
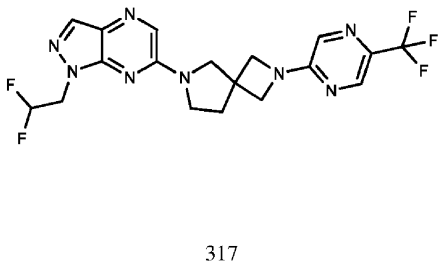
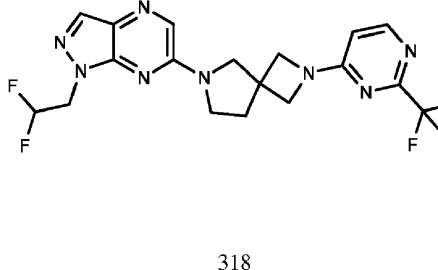
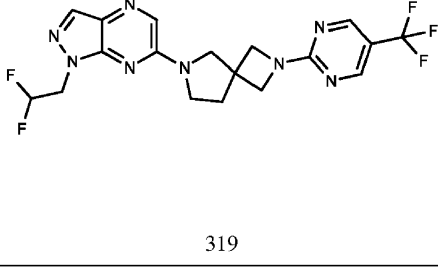
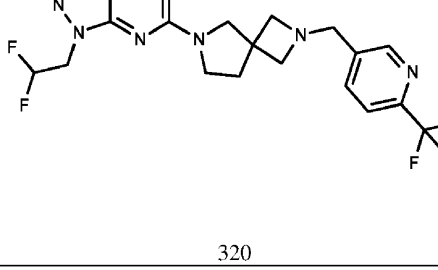
20

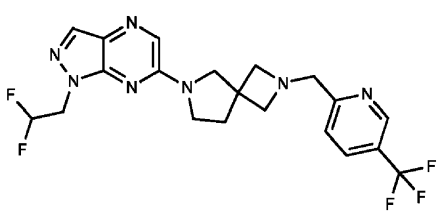
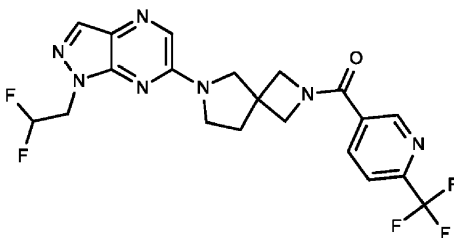
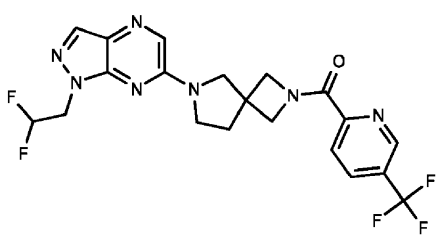
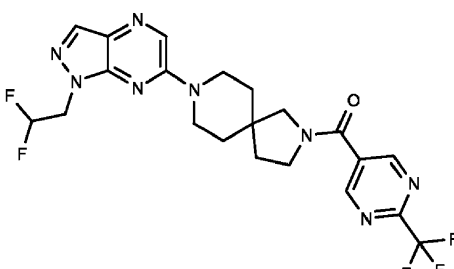
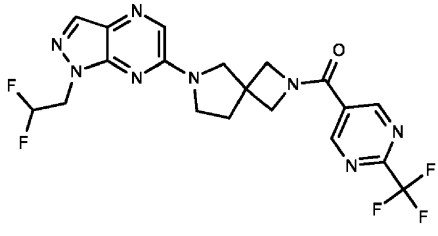
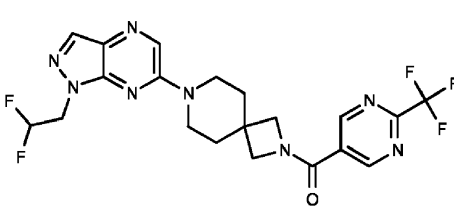
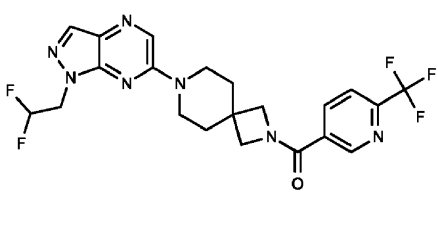
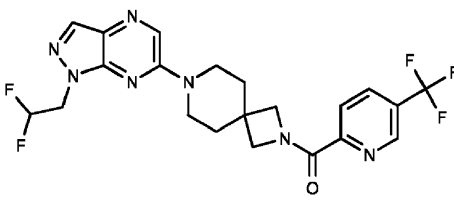
30

40

50

|                                                                                                |                                                                                                 |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
|  <p>305</p>   |  <p>306</p>   | 10 |
|  <p>307</p>   |  <p>308</p>   | 20 |
|  <p>309</p>  |  <p>310</p>  | 30 |
|  <p>311</p> |  <p>312</p> | 40 |

|                                                                                            |                                                                                             |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <br>313   | <br>314   | 10 |
| <br>315   | <br>316   | 20 |
| <br>317 | <br>318 | 30 |
| <br>319 | <br>320 | 40 |

|                                                                                            |                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>321   | <br>322   |
| <br>323   | <br>324   |
| <br>325 | <br>326 |
| <br>327 | <br>328 |

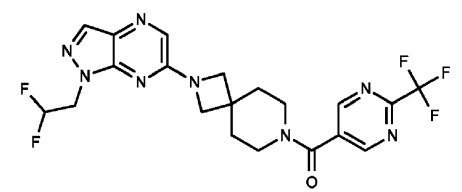
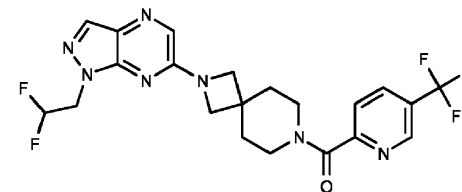
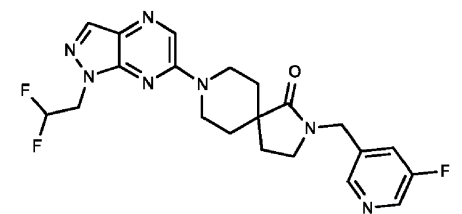
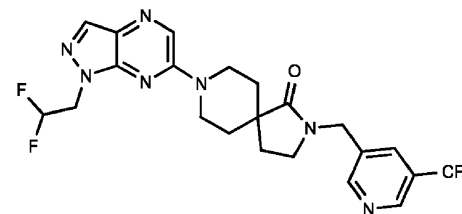
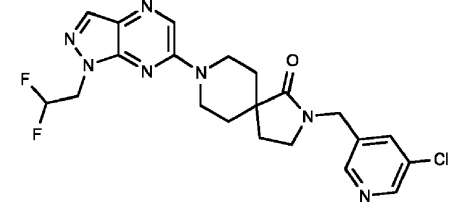
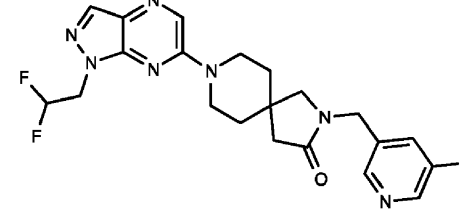
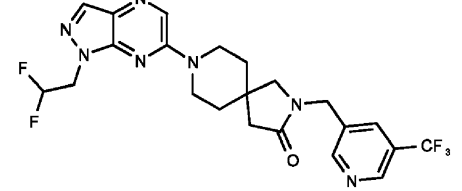
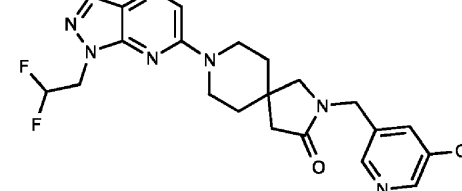
10

20

30

40

50

|                                                                                            |                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>329   | <br>330   |
| <br>331   | <br>332   |
| <br>333 | <br>334 |
| <br>335 | <br>336 |

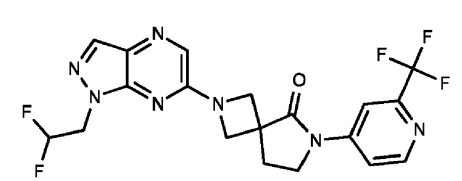
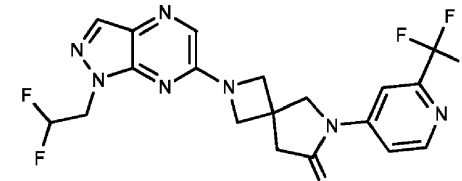
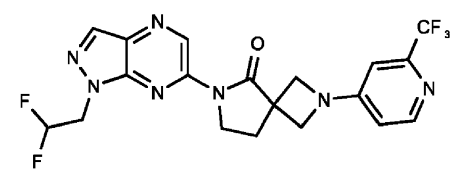
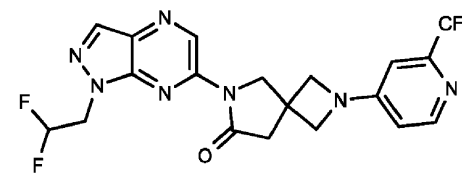
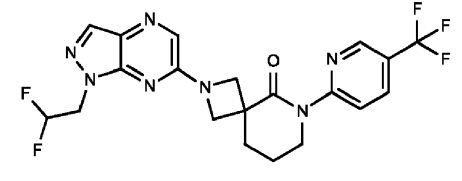
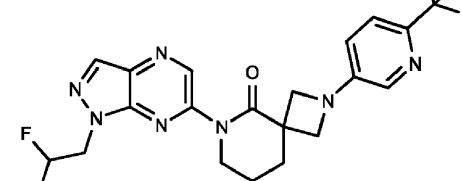
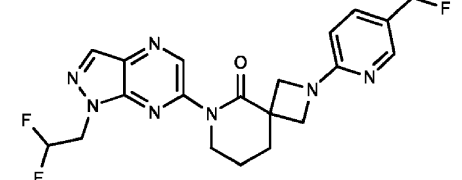
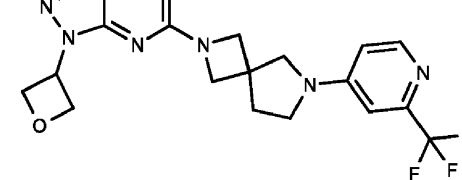
10

20

30

40

50

|                                                                                            |                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>337   | <br>338   |
| <br>339   | <br>340   |
| <br>341 | <br>342 |
| <br>343 | <br>344 |

10

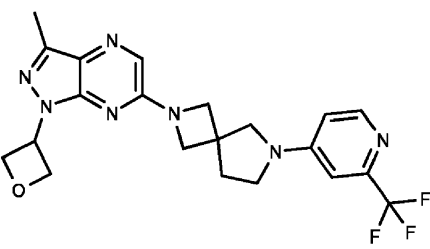
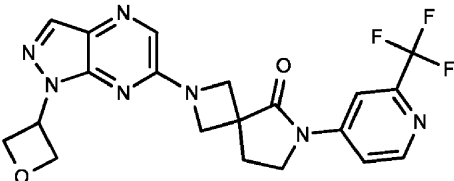
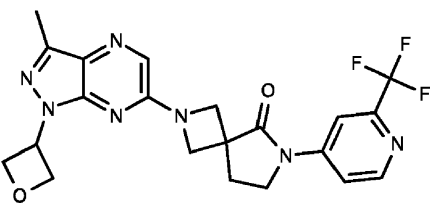
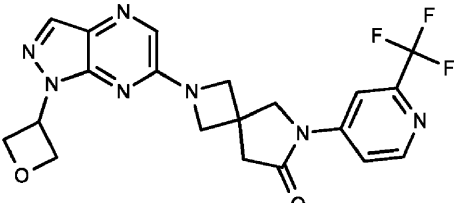
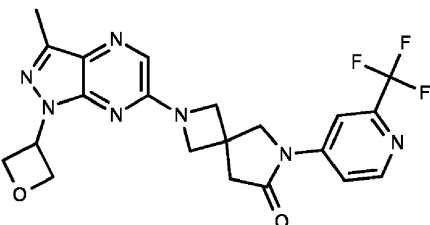
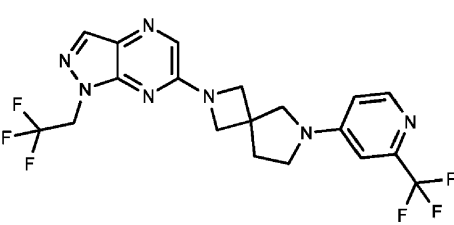
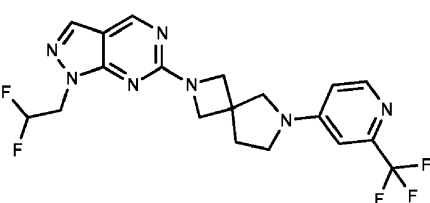
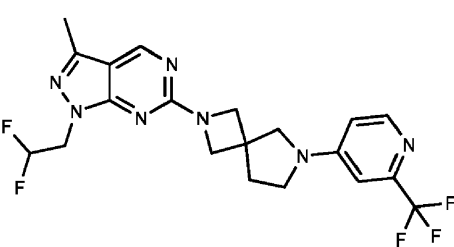
20

30

40

50



|                                                                                            |                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>345   | <br>346   |
| <br>347   | <br>348   |
| <br>349 | <br>350 |
| <br>351 | <br>352 |

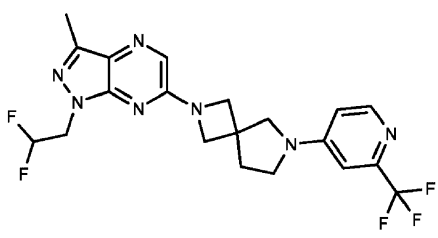
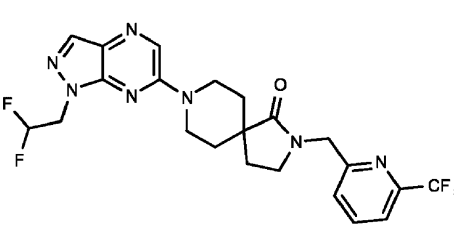
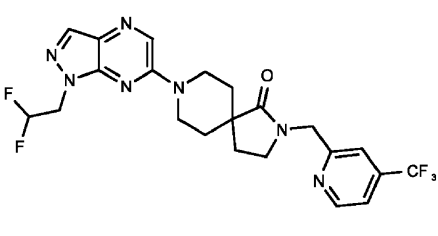
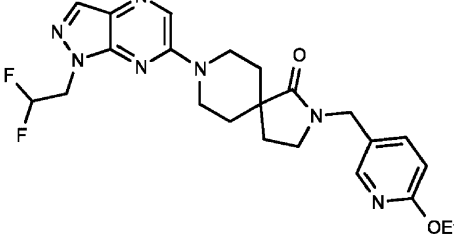
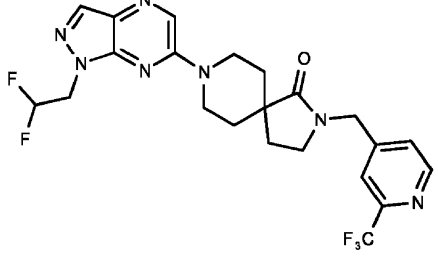
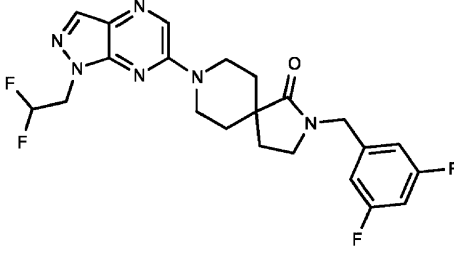
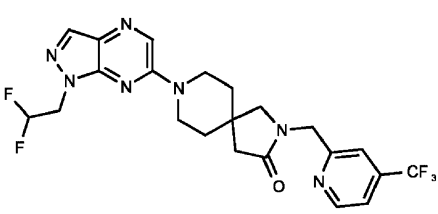
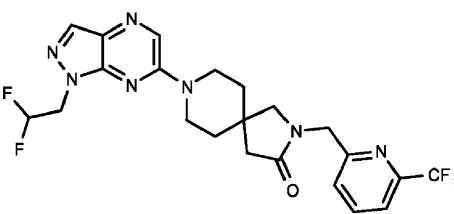
10

20

30

40

50

|                                                                                            |                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>353   | <br>354   |
| <br>355   | <br>356   |
| <br>357 | <br>358 |
| <br>359 | <br>360 |

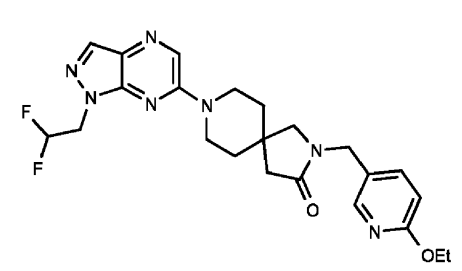
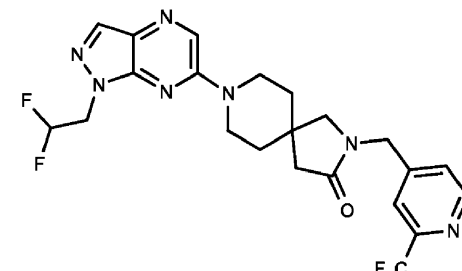
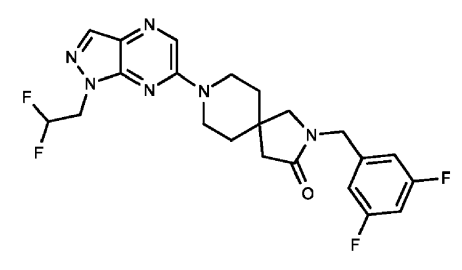
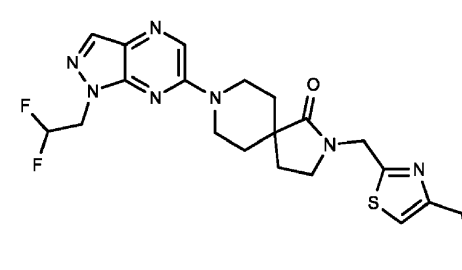
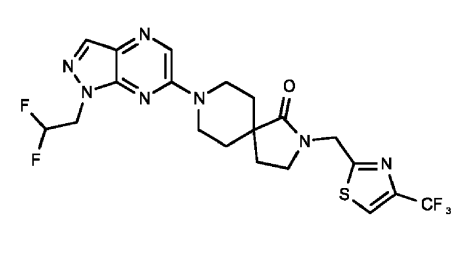
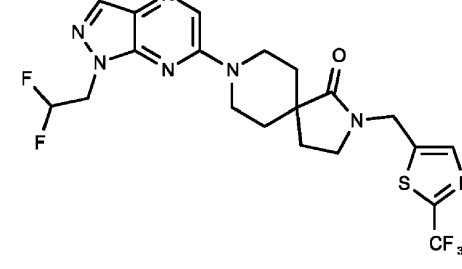
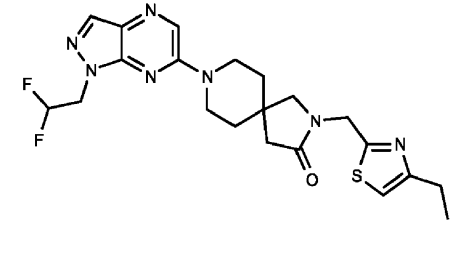
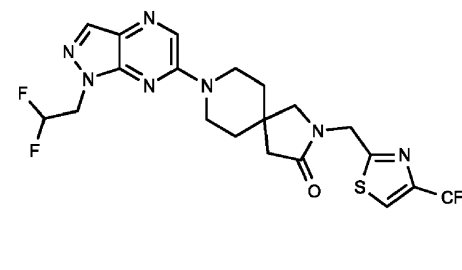
10

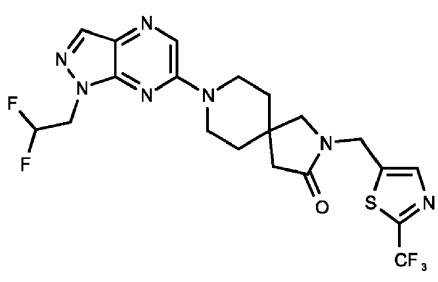
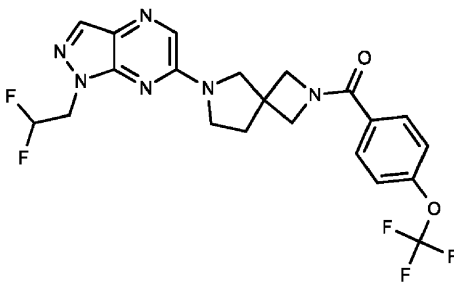
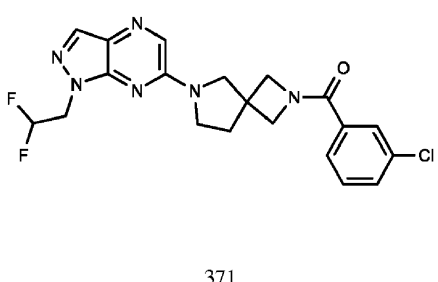
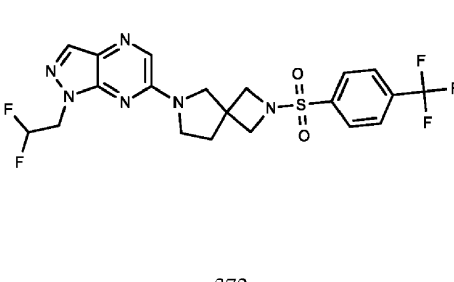
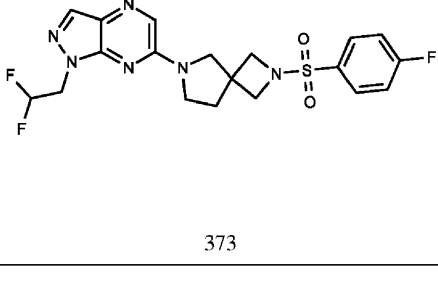
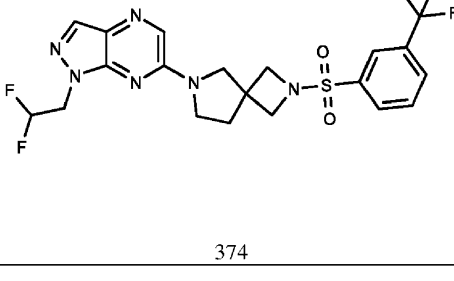
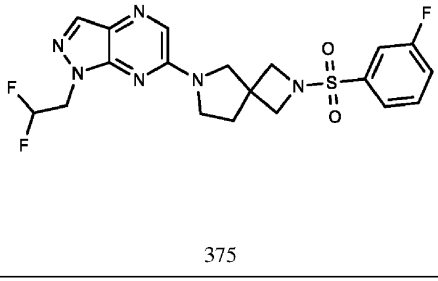
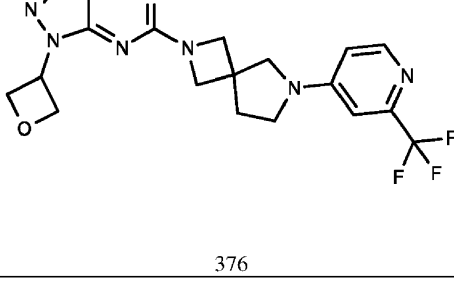
20

30

40

50

|                                                                                            |                                                                                             |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <br>361   | <br>362   | 10 |
| <br>363   | <br>364   | 20 |
| <br>365 | <br>366 | 30 |
| <br>367 | <br>368 | 40 |

|                                                                                            |                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>369   | <br>370   |
| <br>371   | <br>372   |
| <br>373 | <br>374 |
| <br>375 | <br>376 |

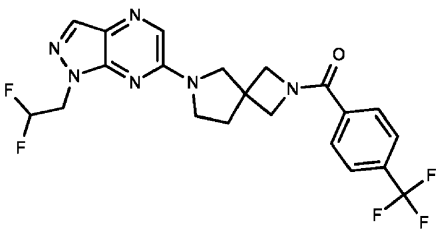
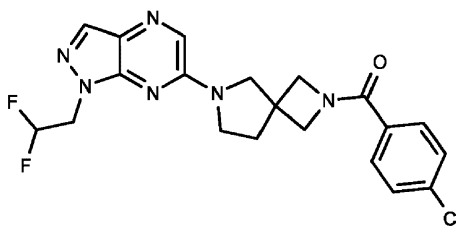
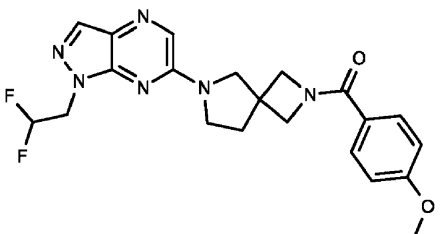
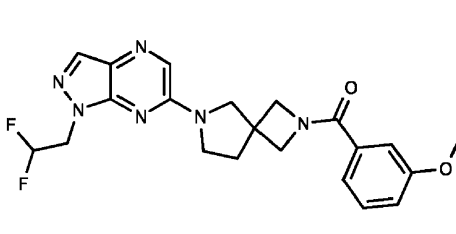
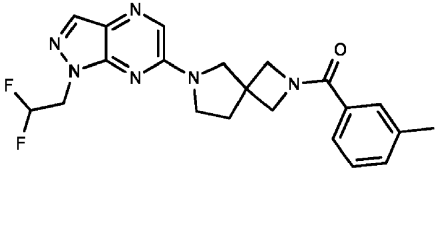
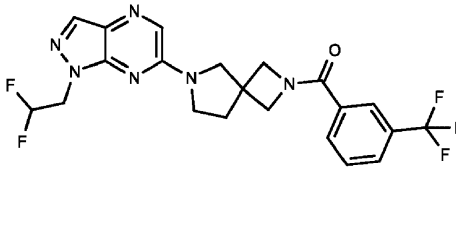
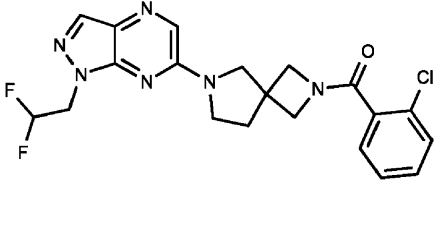
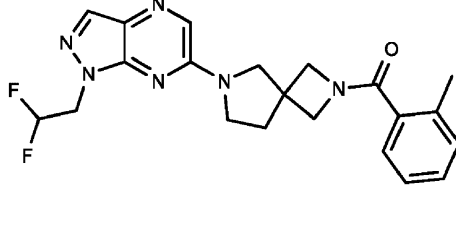
10

20

30

40

50

|                                                                                            |                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>377   | <br>378   |
| <br>379   | <br>380   |
| <br>381 | <br>382 |
| <br>383 | <br>384 |

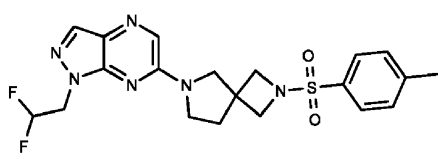
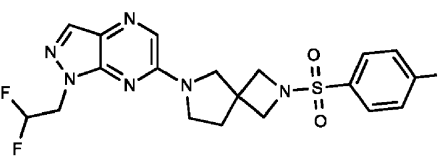
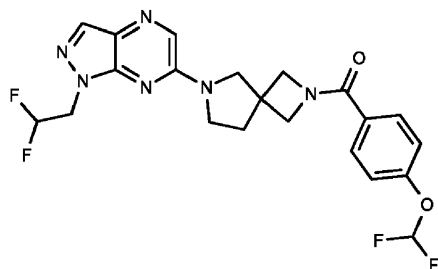
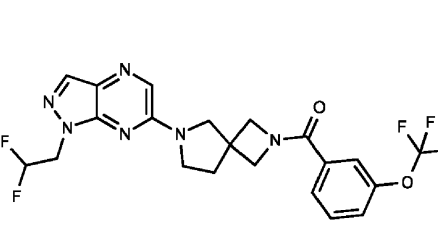
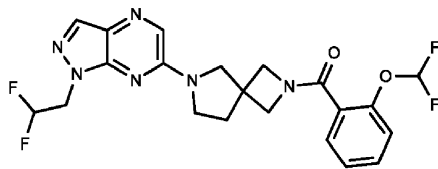
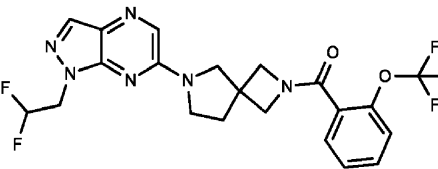
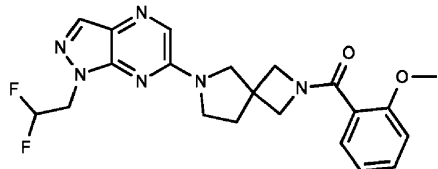
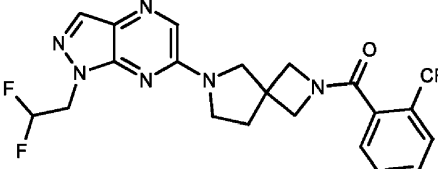
10

20

30

40

50

|                                                                                            |                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>385   | <br>386   |
| <br>387   | <br>388   |
| <br>389 | <br>390 |
| <br>391 | <br>392 |

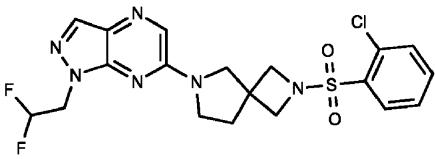
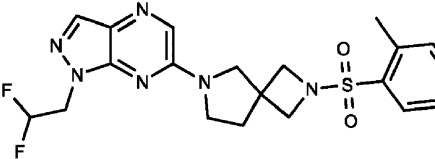
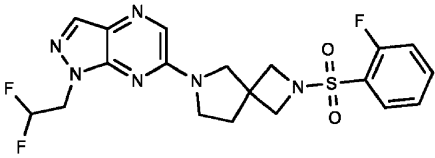
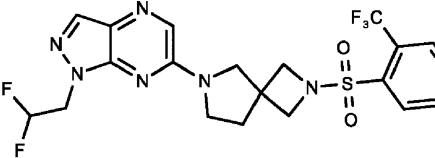
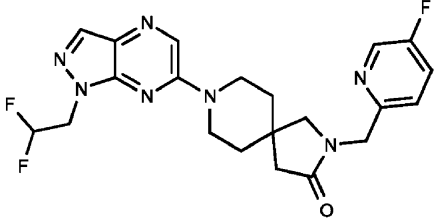
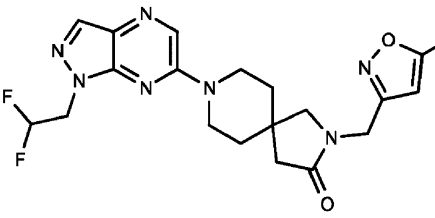
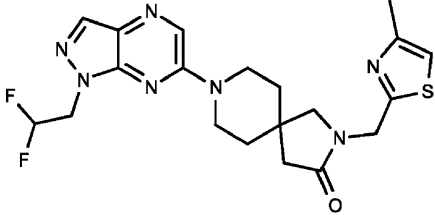
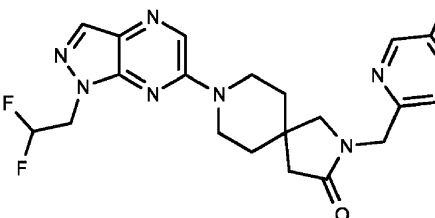
10

20

30

40

50

|                                                                                            |                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>393   | <br>394   |
| <br>395   | <br>396   |
| <br>397 | <br>398 |
| <br>399 | <br>400 |

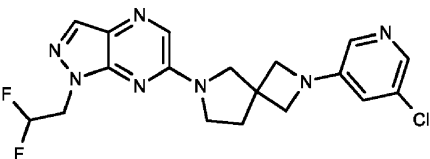
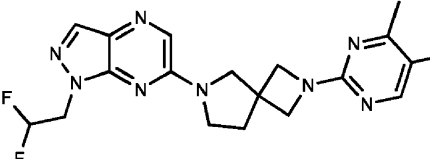
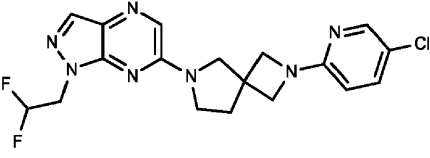
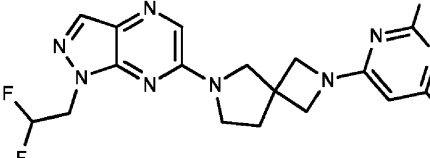
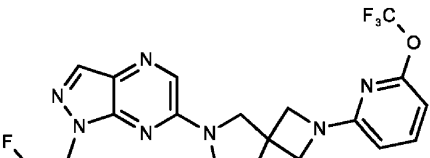
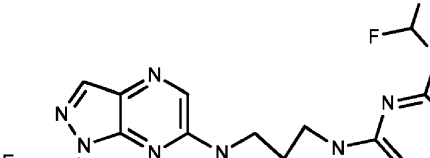
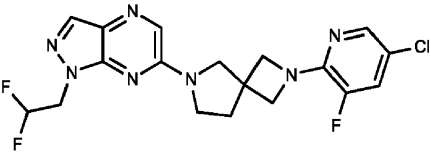
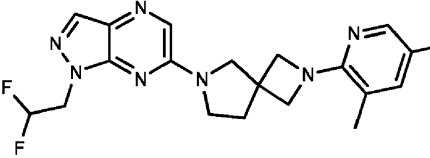
10

20

30

40

50

|                                                                                            |                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>401   | <br>402   |
| <br>403   | <br>404   |
| <br>405 | <br>406 |
| <br>407 | <br>408 |

10

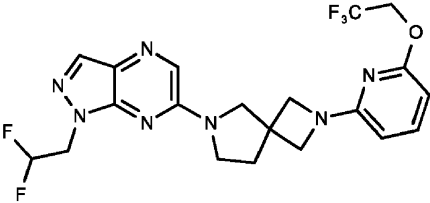
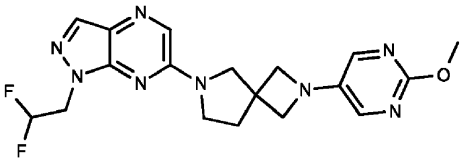
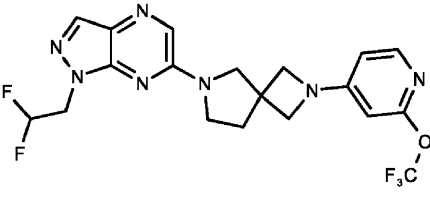
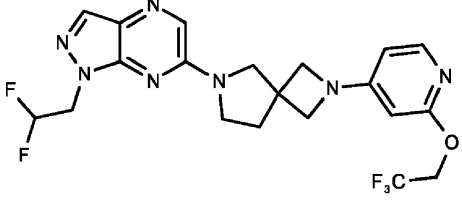
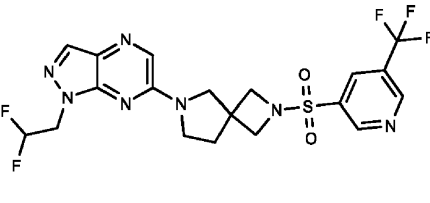
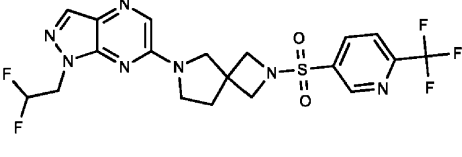
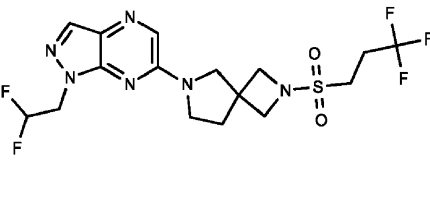
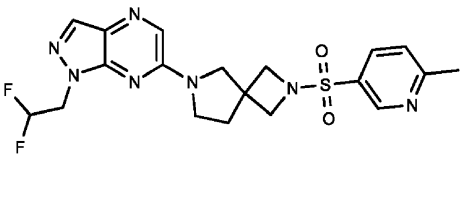
20

30

40

50



|                                                                                            |                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>409   | <br>410   |
| <br>411   | <br>412   |
| <br>413 | <br>414 |
| <br>415 | <br>416 |

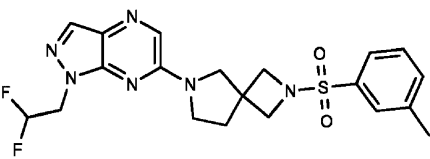
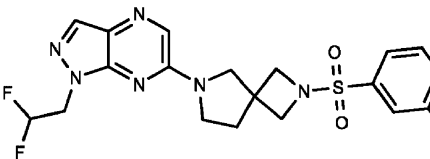
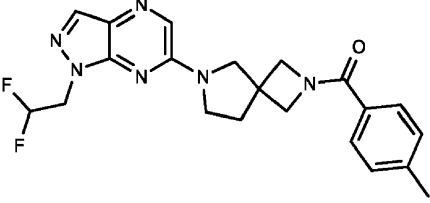
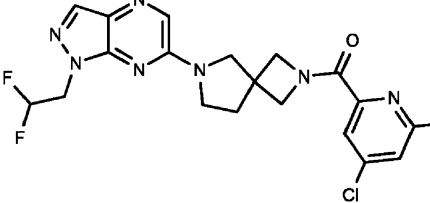
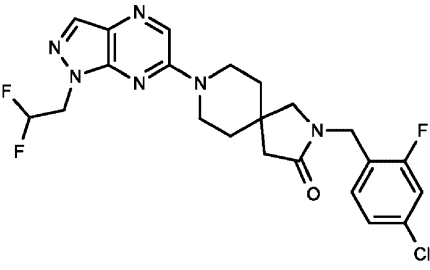
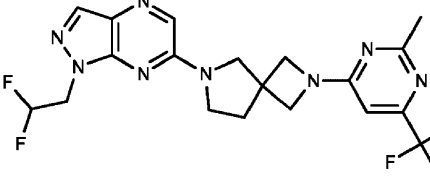
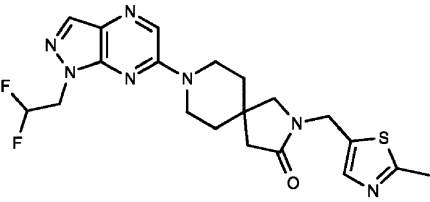
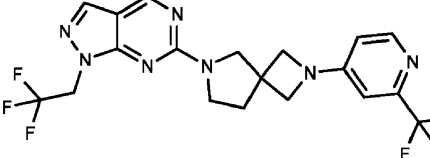
10

20

30

40

50

|                                                                                            |                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>417   | <br>418   |
| <br>419   | <br>420   |
| <br>421  | <br>422 |
| <br>423 | <br>424 |

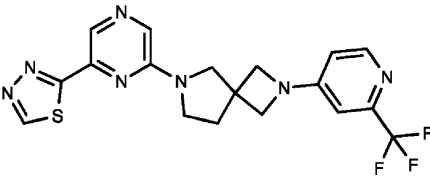
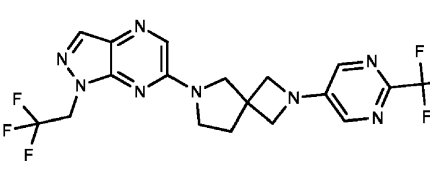
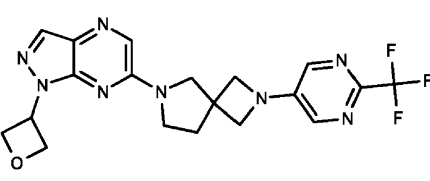
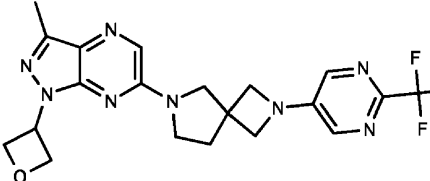
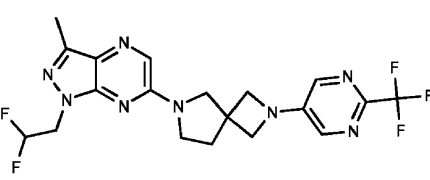
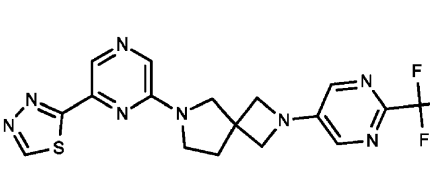
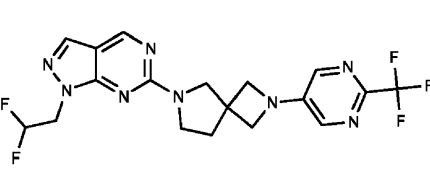
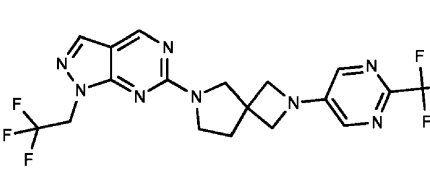
10

20

30

40

50

|                                                                                            |                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>425   | <br>426   |
| <br>427   | <br>428   |
| <br>429 | <br>430 |
| <br>431 | <br>432 |

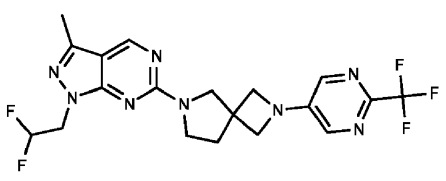
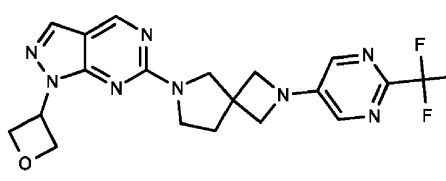
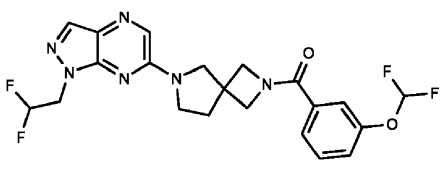
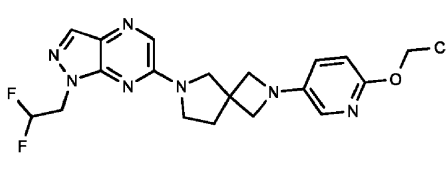
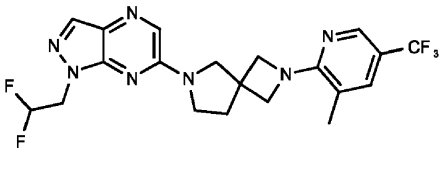
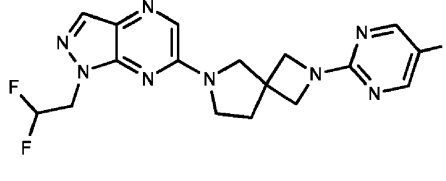
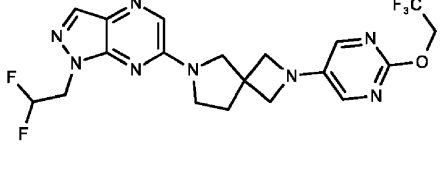
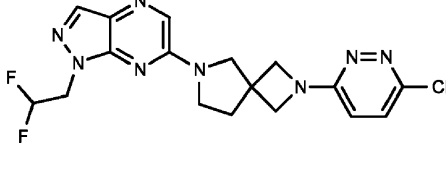
10

20

30

40

50

|                                                                                            |                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>433   | <br>434   |
| <br>435   | <br>436   |
| <br>437 | <br>438 |
| <br>439 | <br>440 |

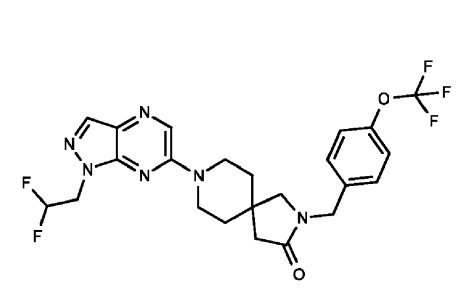
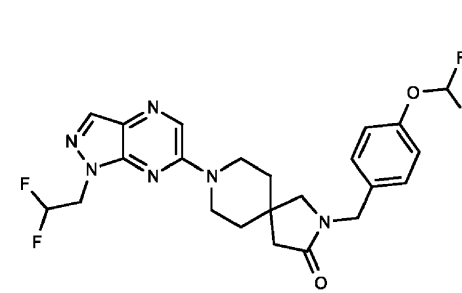
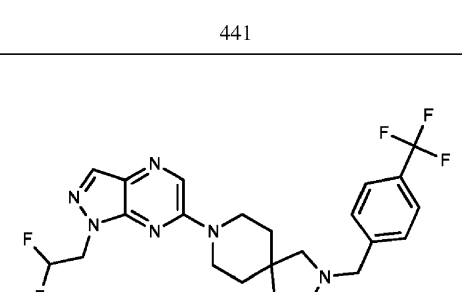
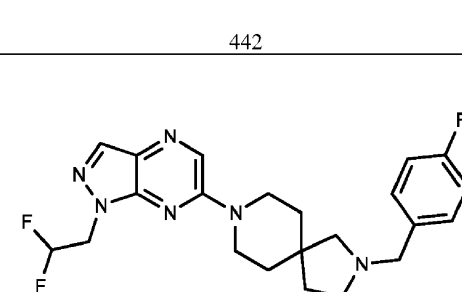
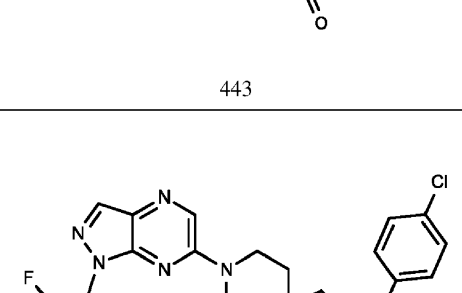
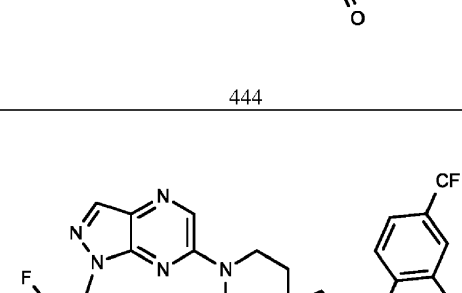
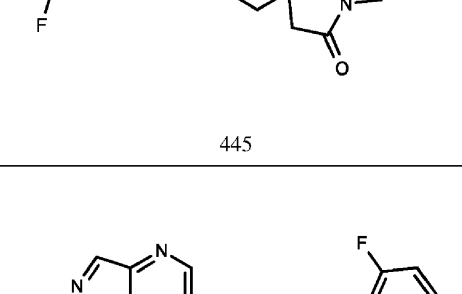
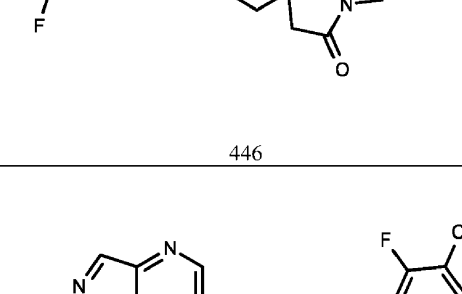
10

20

30

40

50

|                                                                                            |                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>441   | <br>442   |
| <br>443   | <br>444   |
| <br>445  | <br>446  |
| <br>447 | <br>448 |

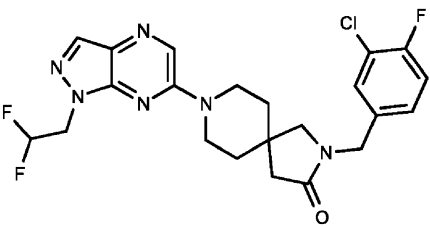
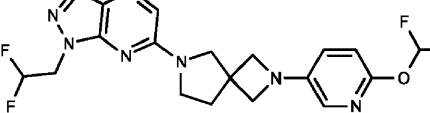
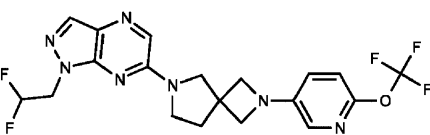
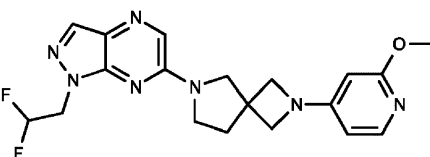
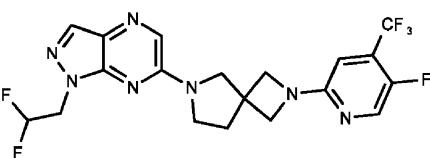
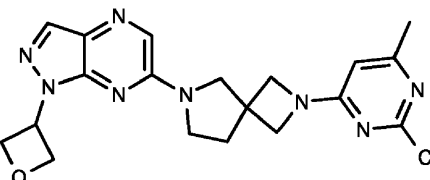
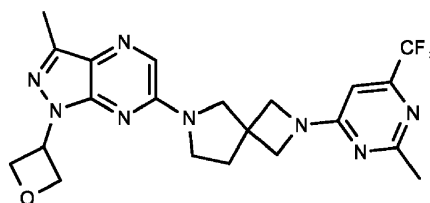
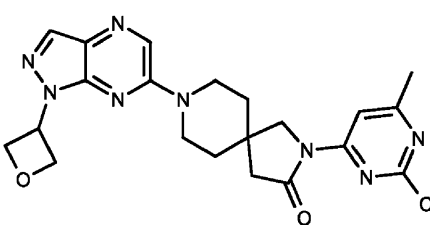
10

20

30

40

50

|                                                                                            |                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>449   | <br>450   |
| <br>451   | <br>452   |
| <br>453 | <br>454 |
| <br>455 | <br>456 |

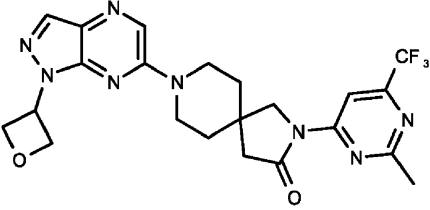
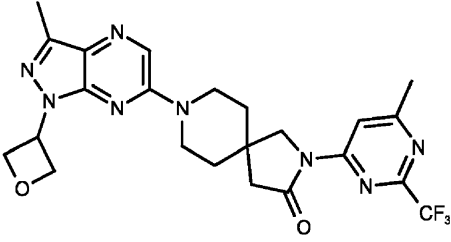
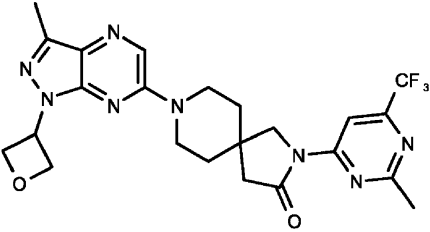
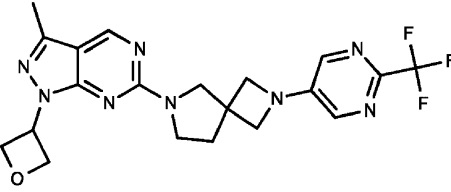
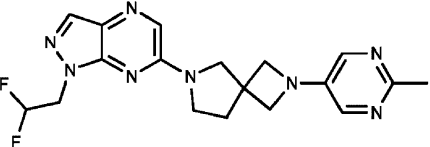
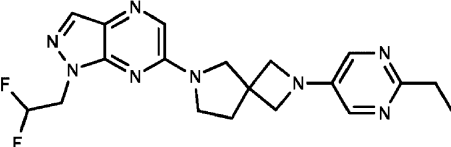
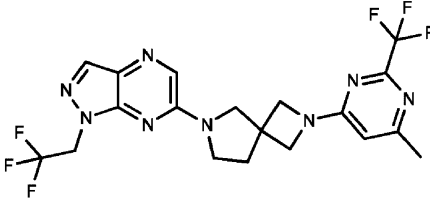
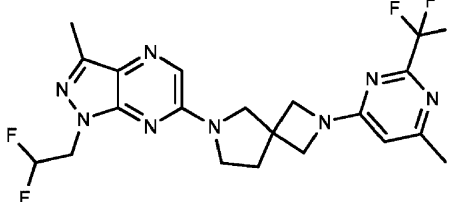
10

20

30

40

50

|                                                                                            |                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>457   | <br>458   |
| <br>459   | <br>460   |
| <br>461 | <br>462 |
| <br>463 | <br>464 |

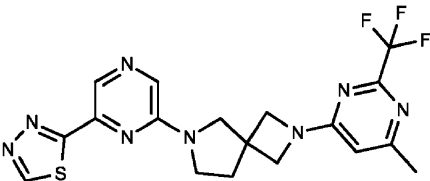
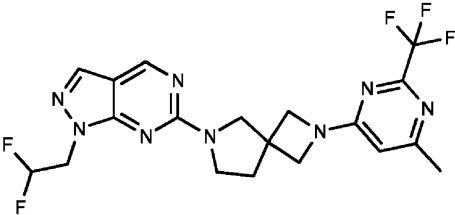
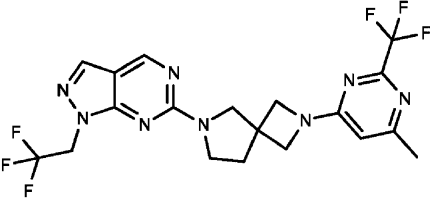
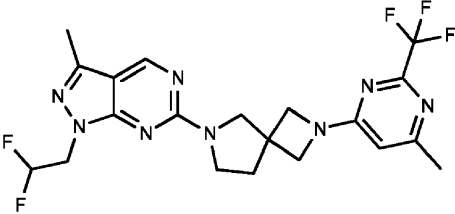
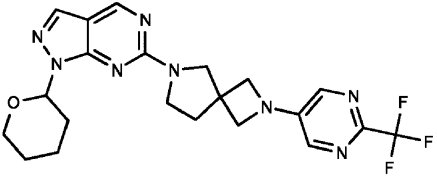
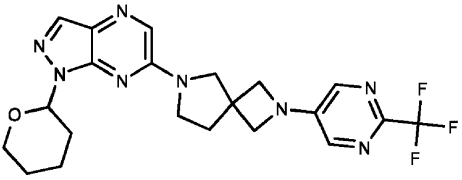
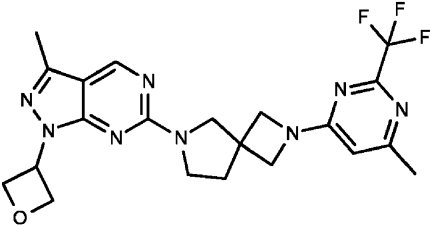
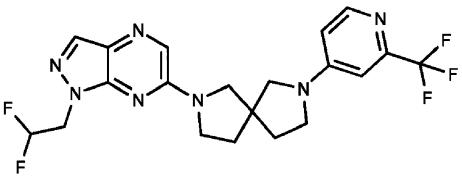
10

20

30

40

50

|                                                                                            |                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>465   | <br>466   |
| <br>467   | <br>468   |
| <br>469 | <br>470 |
| <br>471 | <br>472 |

10

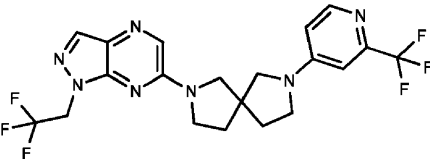
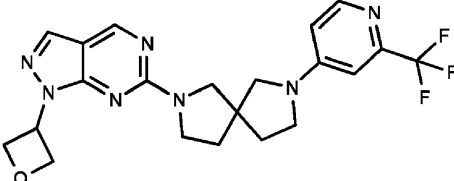
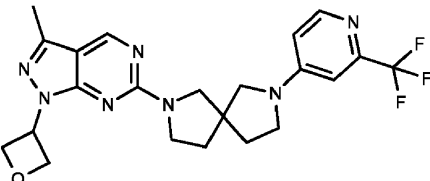
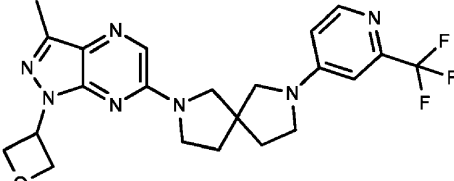
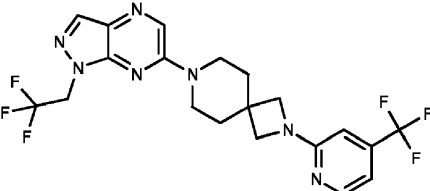
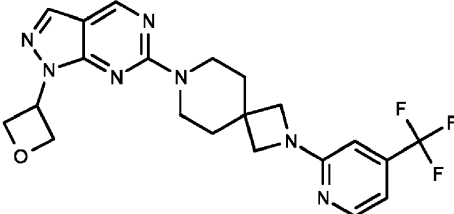
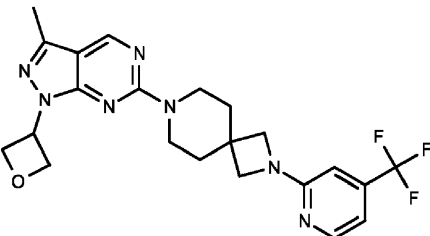
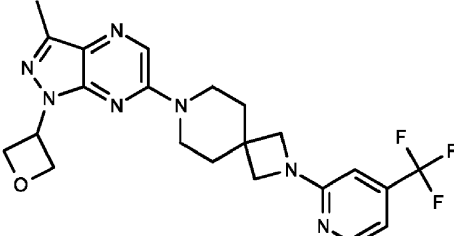
20

30

40

50



|                                                                                            |                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>473   | <br>474   |
| <br>475   | <br>476   |
| <br>477 | <br>478 |
| <br>479 | <br>480 |

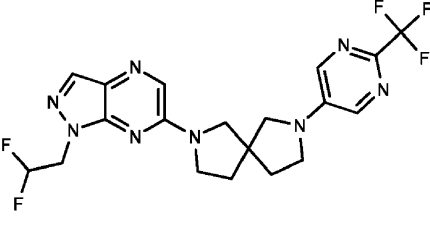
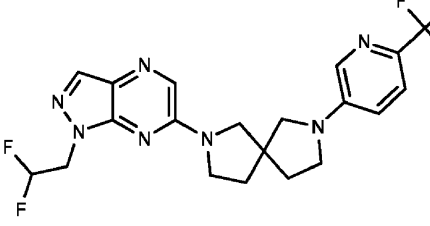
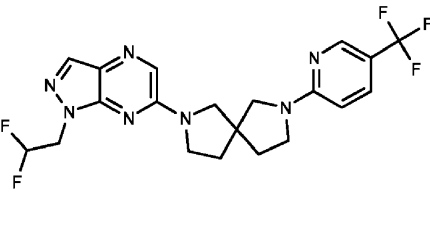
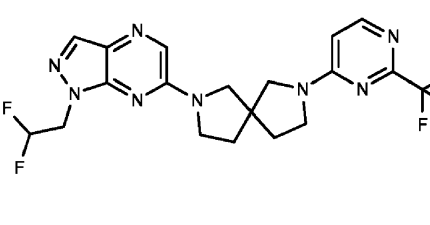
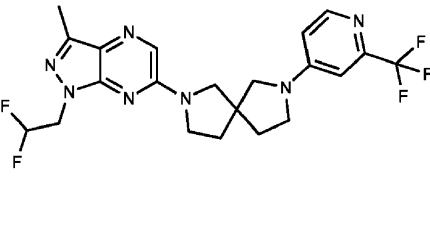
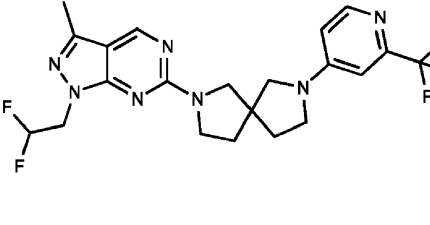
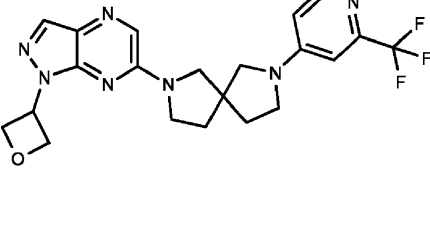
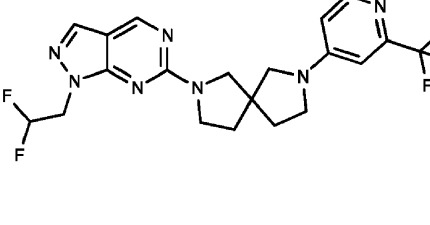
10

20

30

40

50

|                                                                                            |                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>481   | <br>482   |
| <br>483   | <br>484   |
| <br>485 | <br>486 |
| <br>487 | <br>488 |

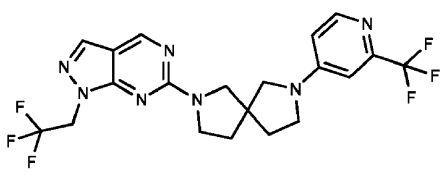
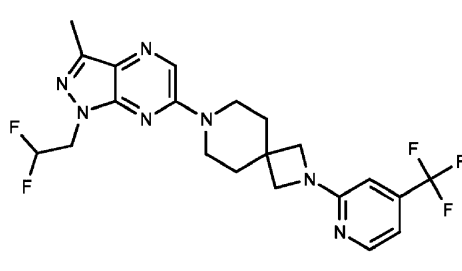
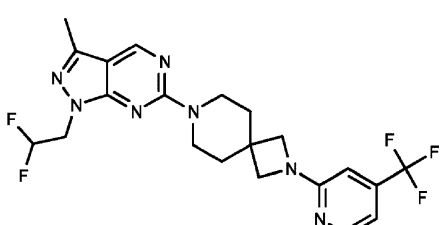
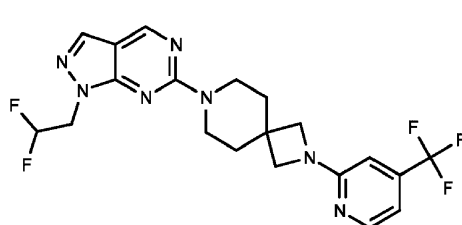
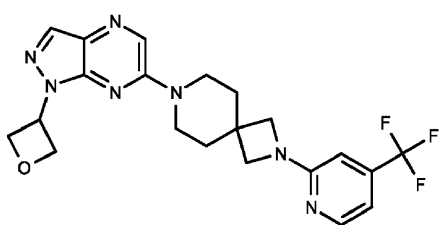
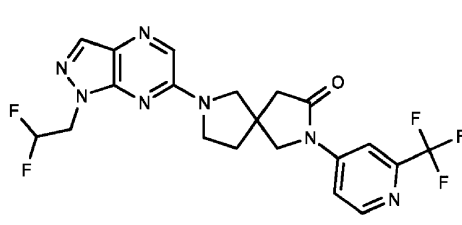
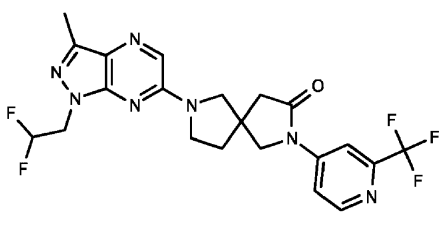
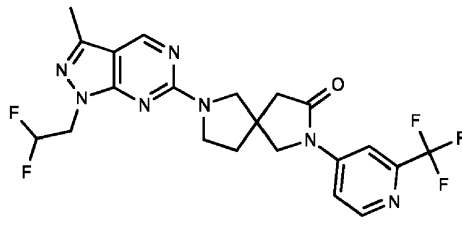
10

20

30

40

50

|                                                                                            |                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>489   | <br>490   |
| <br>491   | <br>492   |
| <br>493 | <br>494 |
| <br>495 | <br>496 |

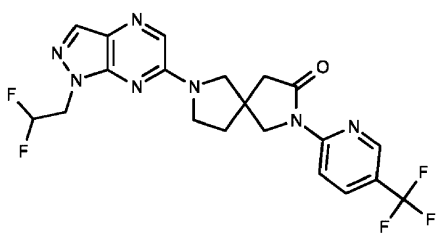
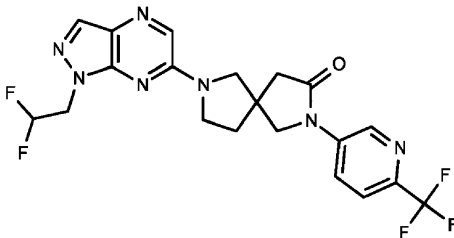
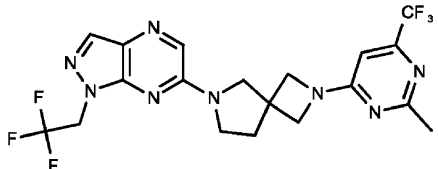
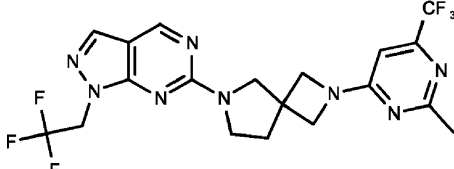
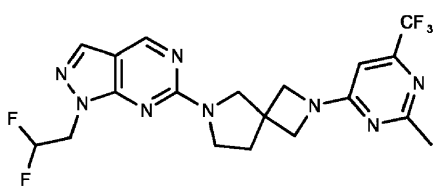
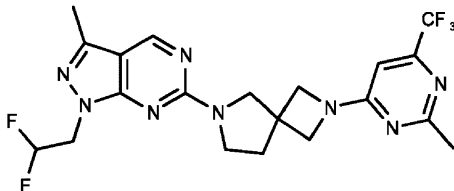
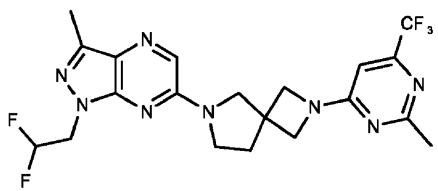
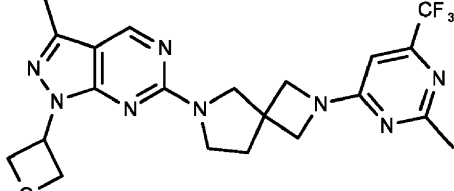
10

20

30

40

50

|                                                                                            |                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>497   | <br>498   |
| <br>499   | <br>500   |
| <br>501 | <br>502 |
| <br>503 | <br>504 |

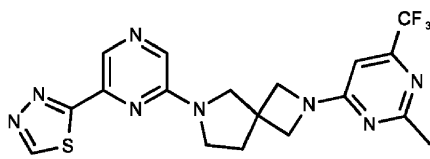
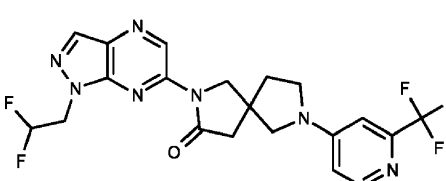
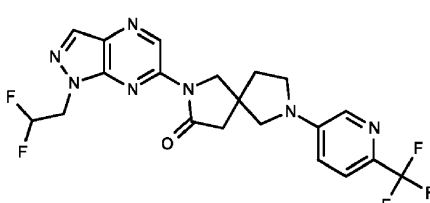
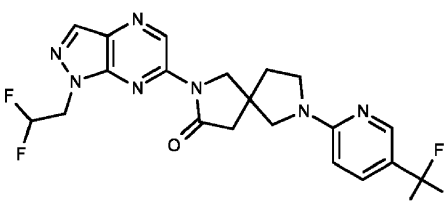
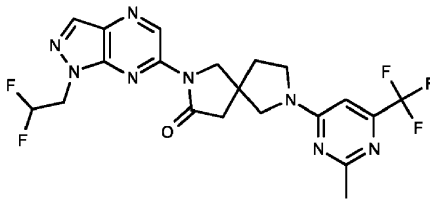
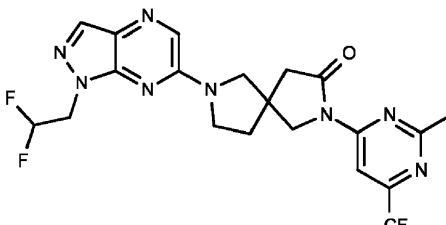
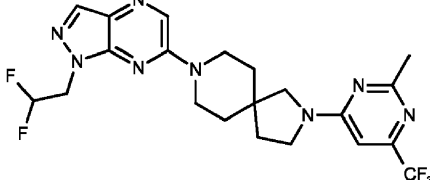
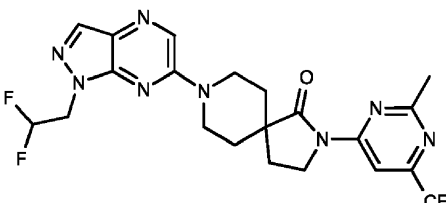
10

20

30

40

50

|                                                                                            |                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>505   | <br>506   |
| <br>507   | <br>508   |
| <br>509 | <br>510 |
| <br>511 | <br>512 |

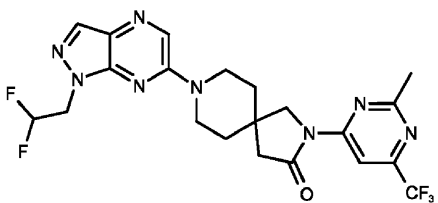
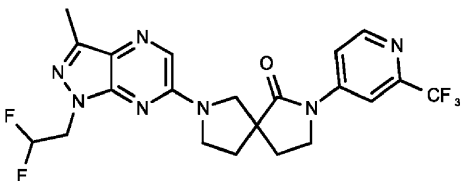
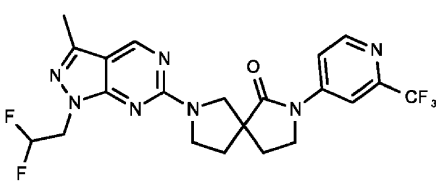
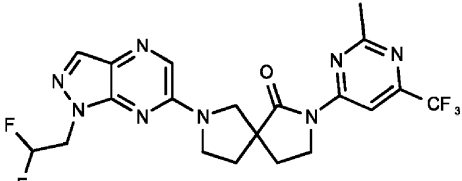
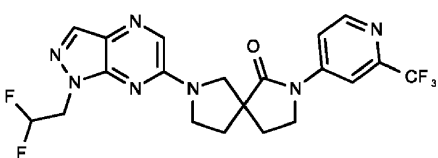
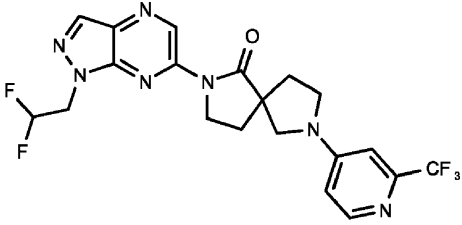
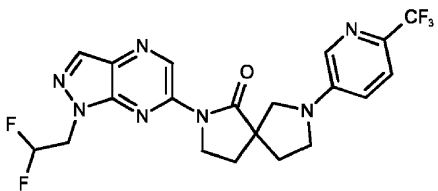
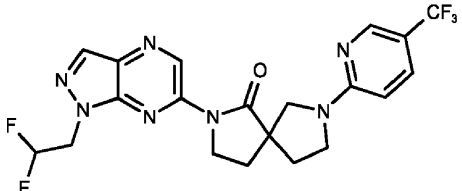
10

20

30

40

50

|                                                                                            |                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>513   | <br>514   |
| <br>515   | <br>516   |
| <br>517 | <br>518 |
| <br>519 | <br>520 |

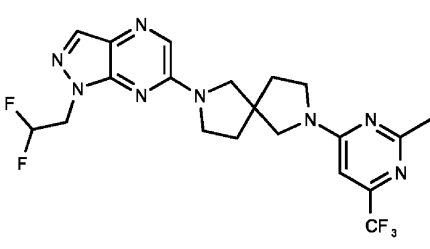
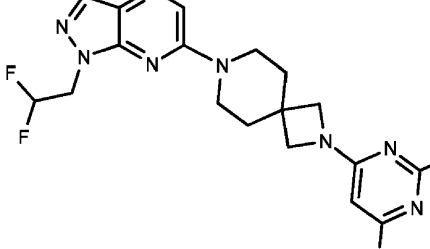
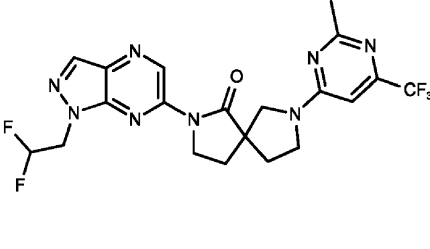
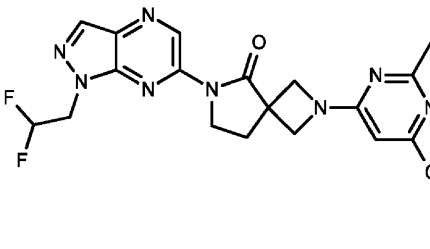
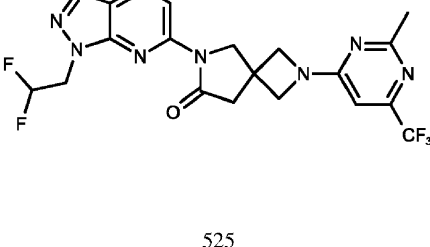
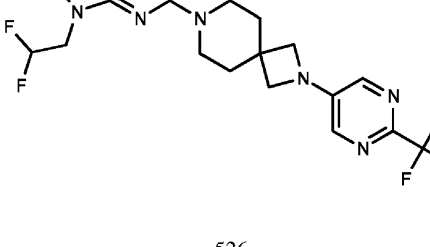
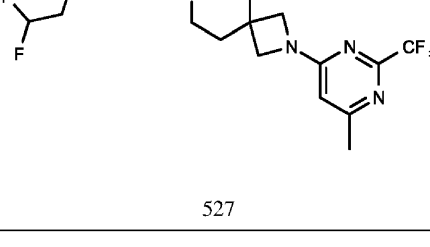
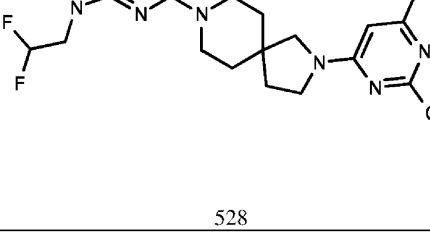
10

20

30

40

50

|                                                                                            |                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>521   | <br>522   |
| <br>523   | <br>524   |
| <br>525 | <br>526 |
| <br>527 | <br>528 |

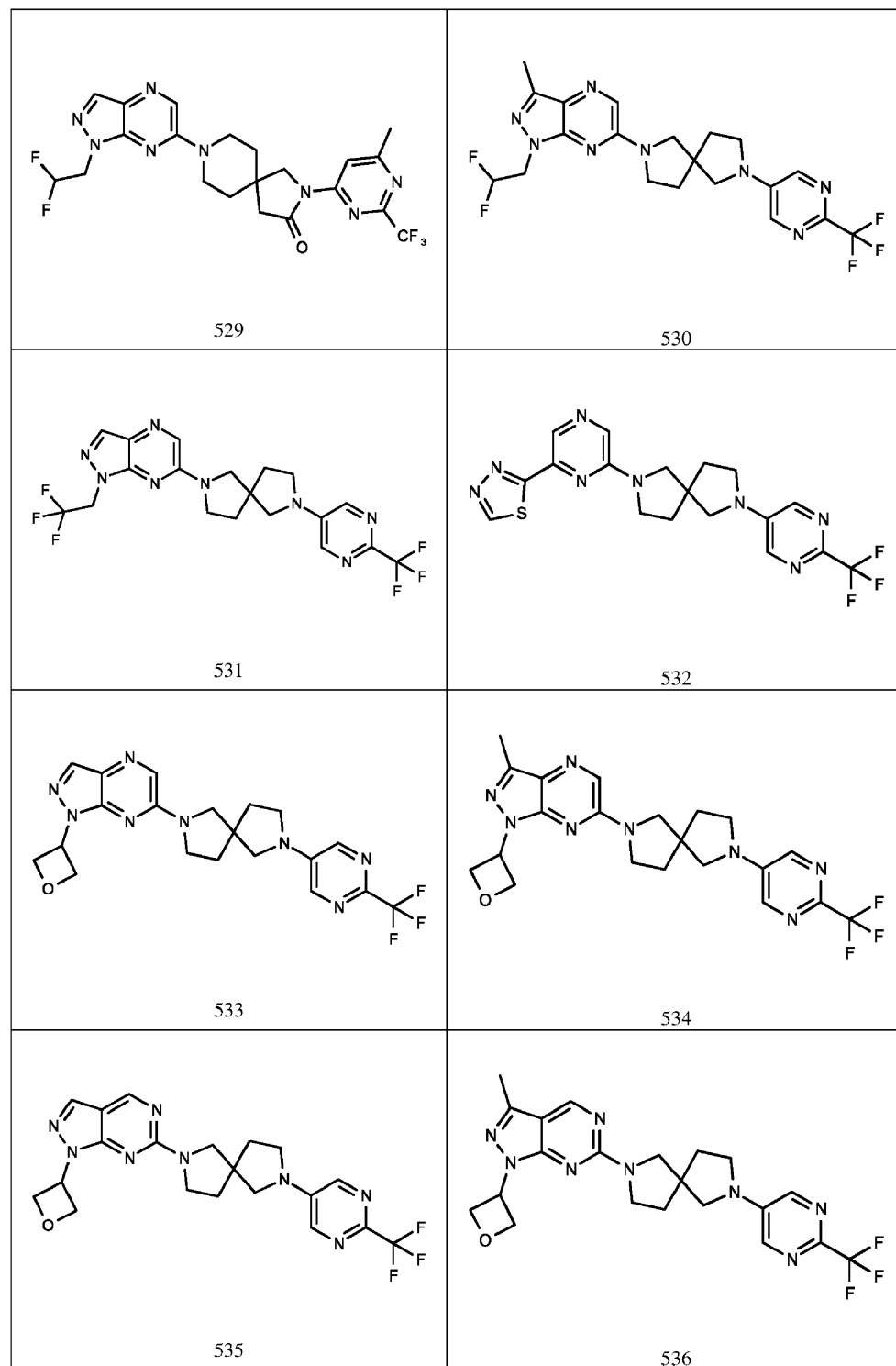
10

20

30

40

50



10

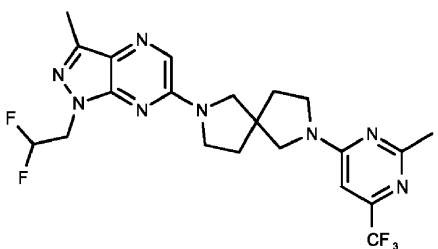
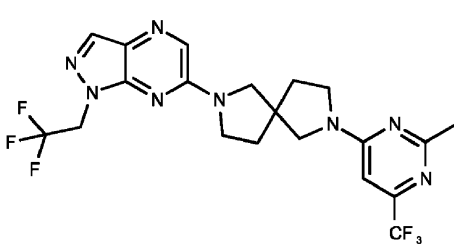
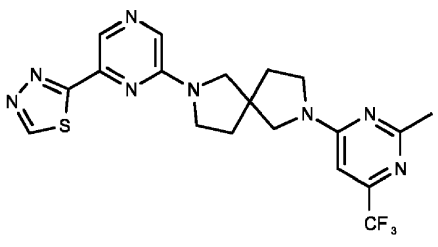
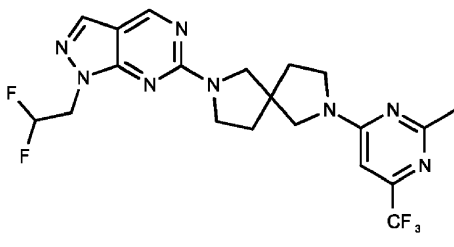
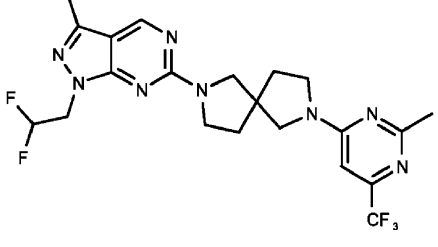
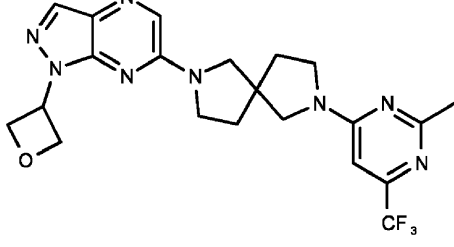
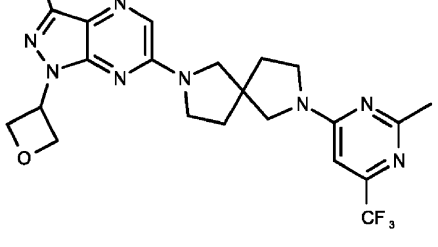
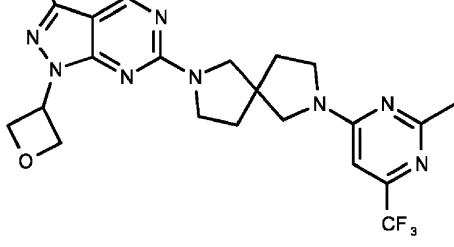
20

30

40

50



|                                                                                            |                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>537   | <br>538   |
| <br>539   | <br>540   |
| <br>541 | <br>542 |
| <br>543 | <br>544 |

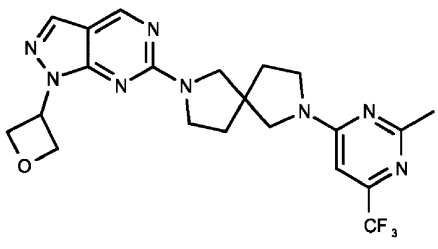
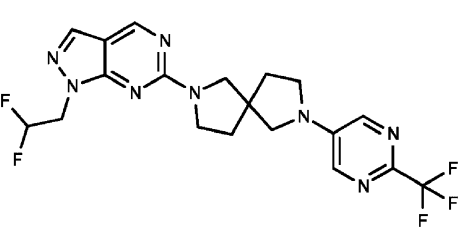
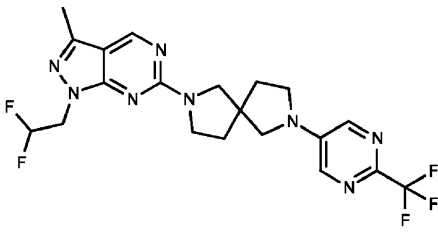
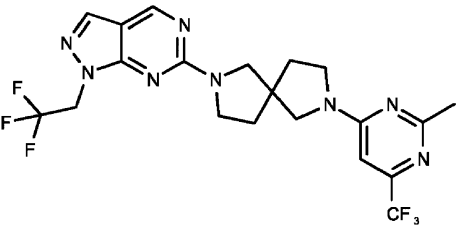
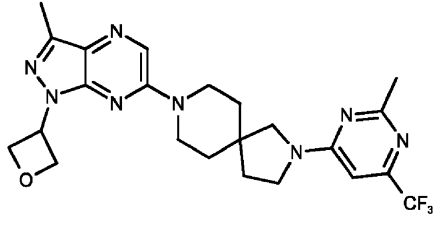
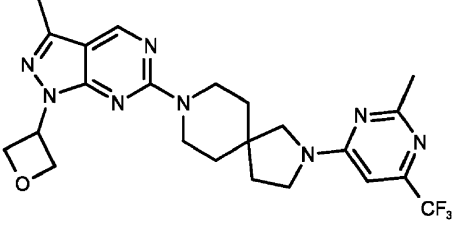
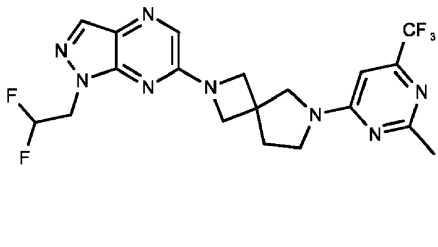
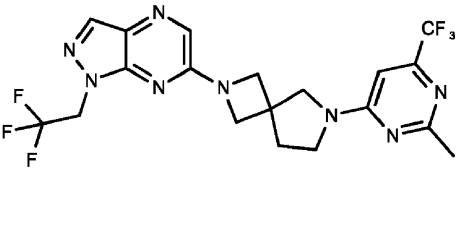
10

20

30

40

50

|                                                                                            |                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>545   | <br>546   |
| <br>547   | <br>548   |
| <br>549 | <br>550 |
| <br>551 | <br>552 |

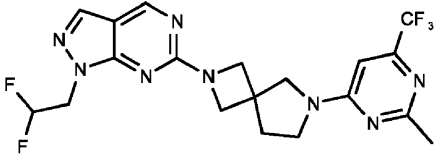
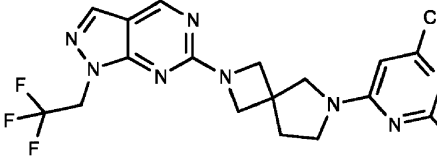
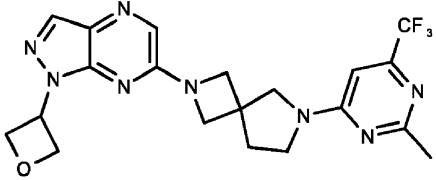
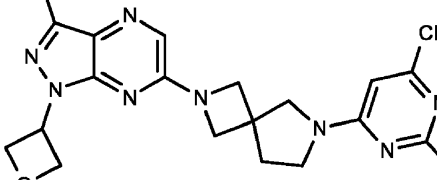
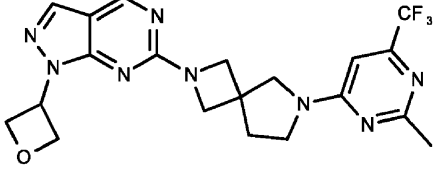
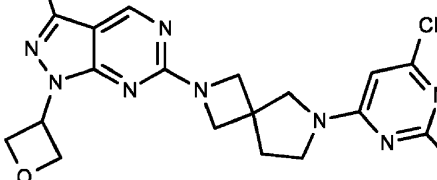
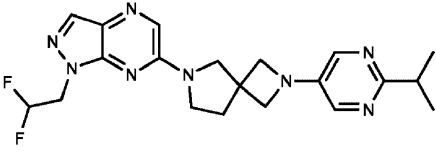
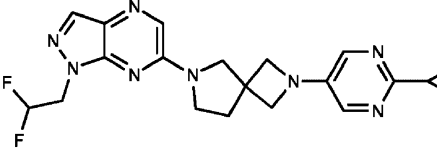
10

20

30

40

50

|                                                                                            |                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>553   | <br>554   |
| <br>555   | <br>556   |
| <br>557 | <br>558 |
| <br>559 | <br>560 |

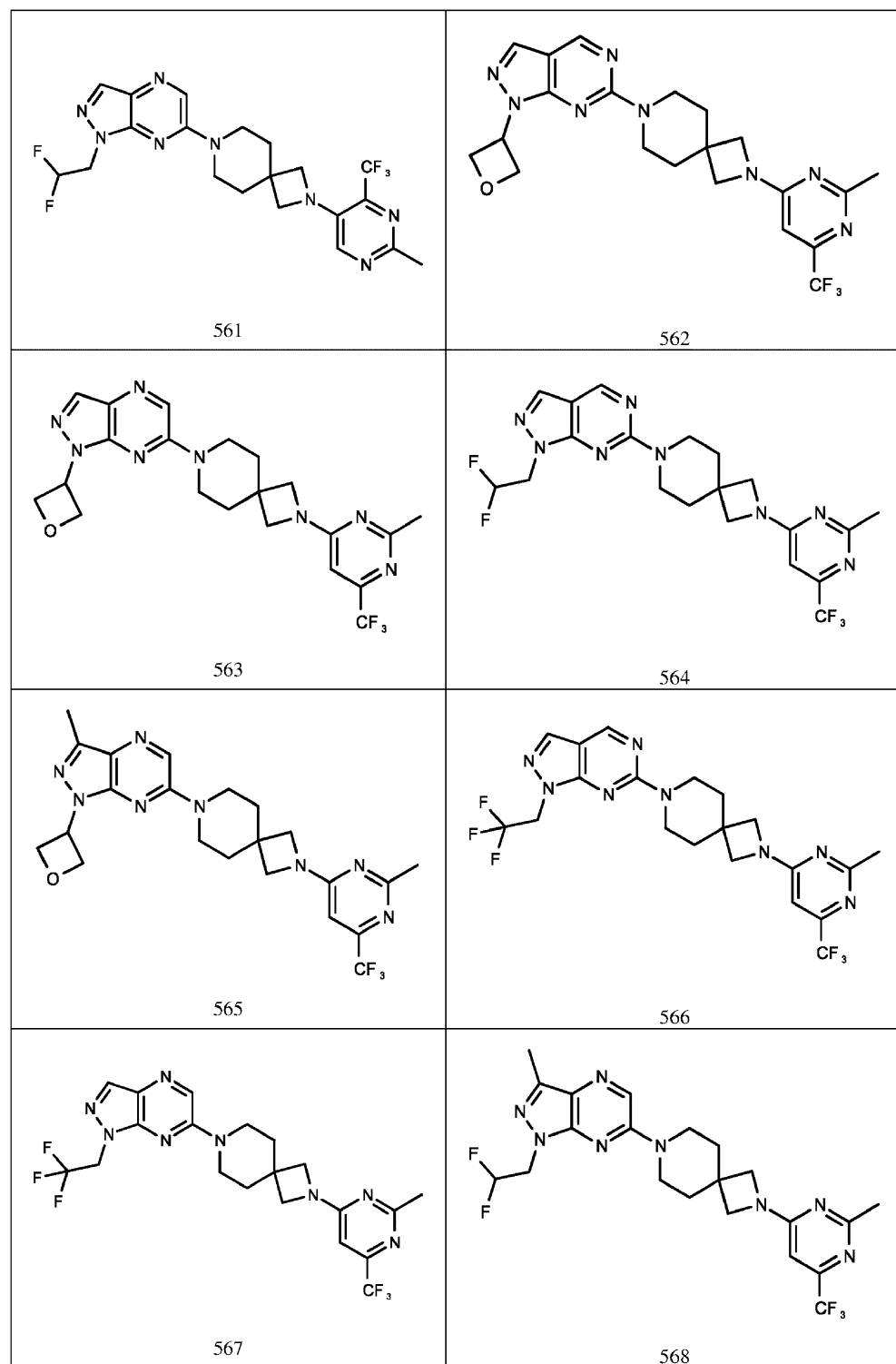
10

20

30

40

50



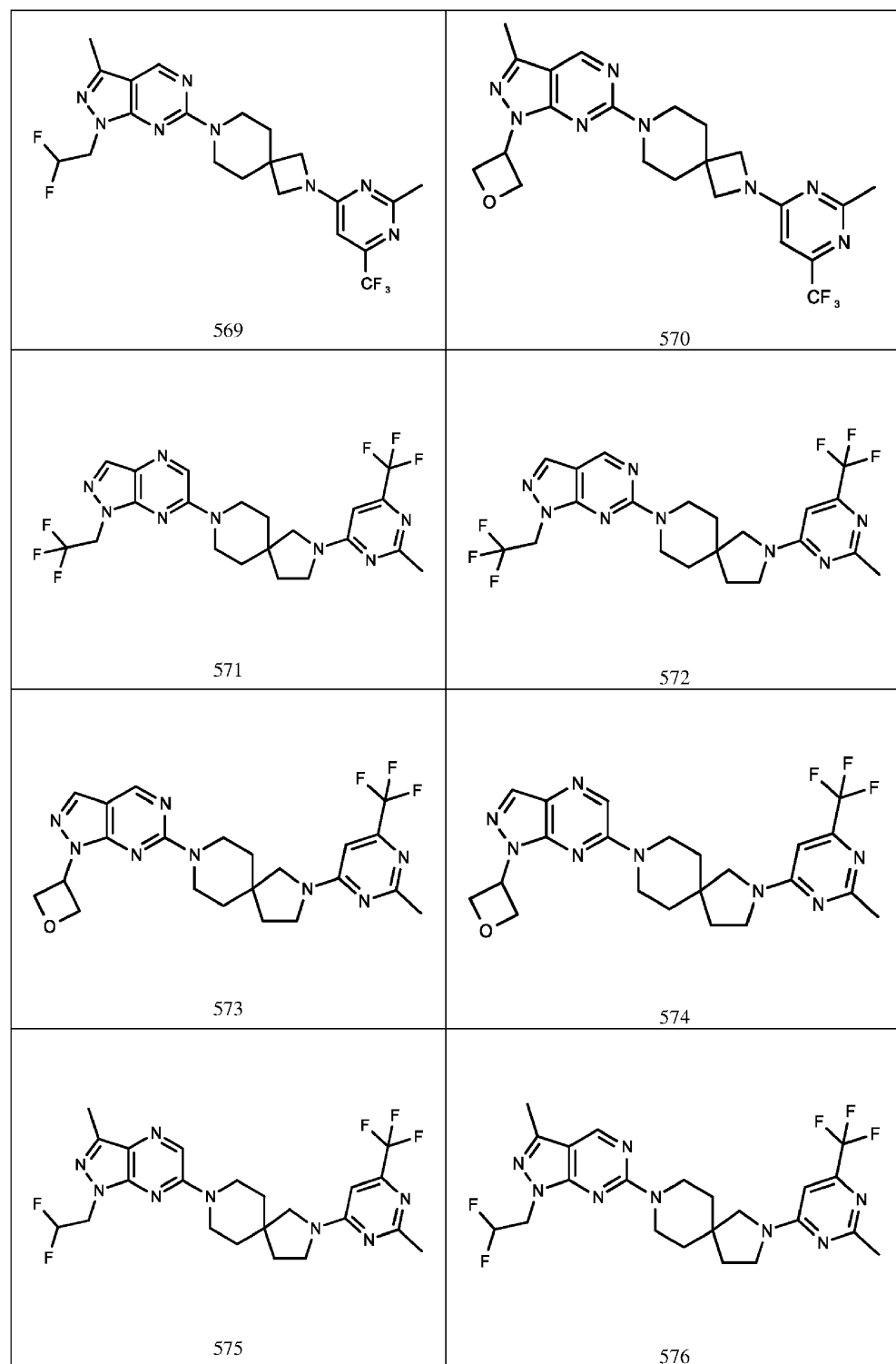
10

20

30

40

50



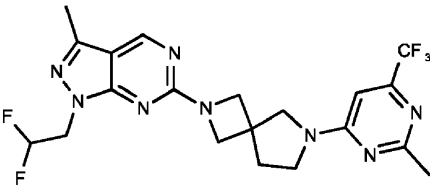
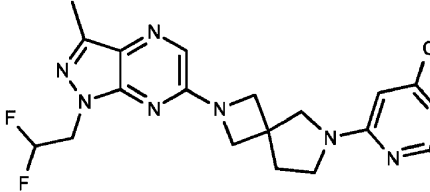
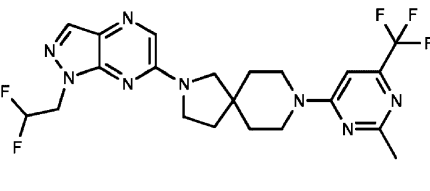
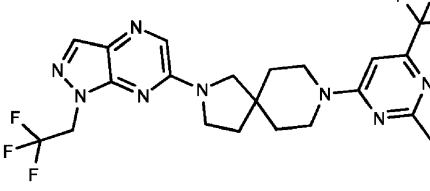
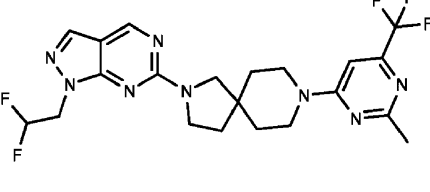
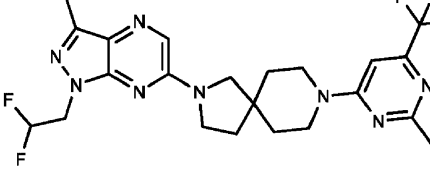
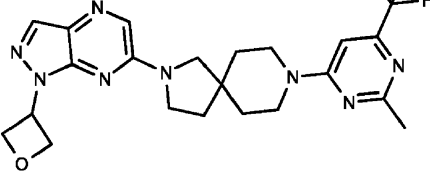
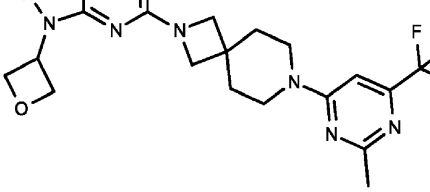
10

20

30

40

50

|                                                                                            |                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>577   | <br>578   |
| <br>579   | <br>580   |
| <br>581 | <br>582 |
| <br>583 | <br>584 |

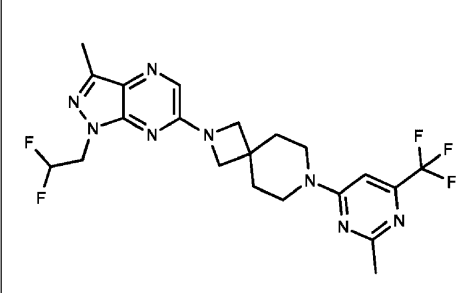
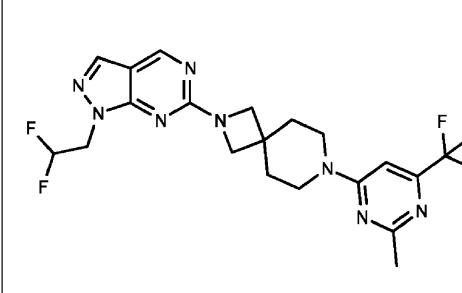
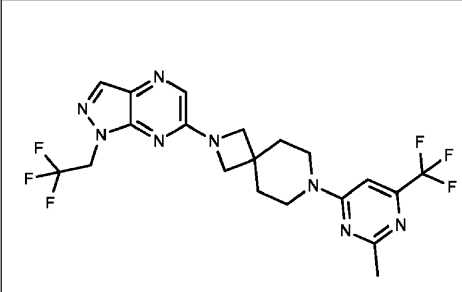
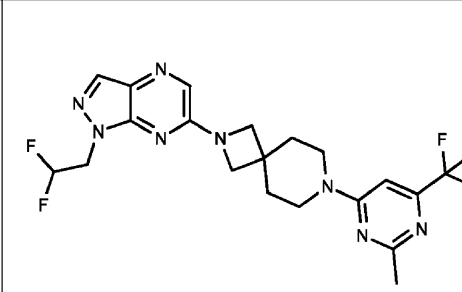
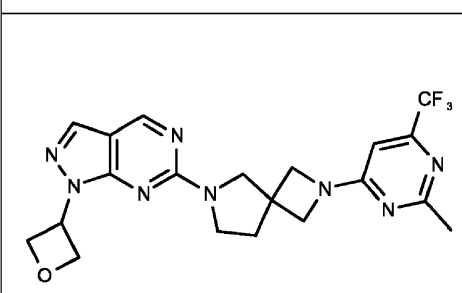
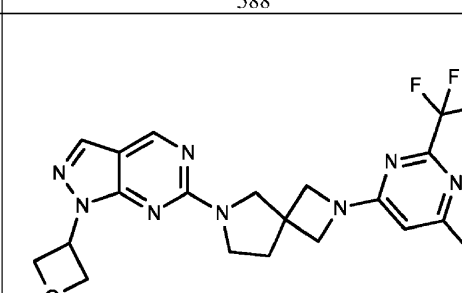
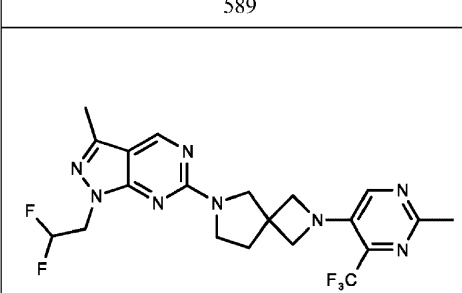
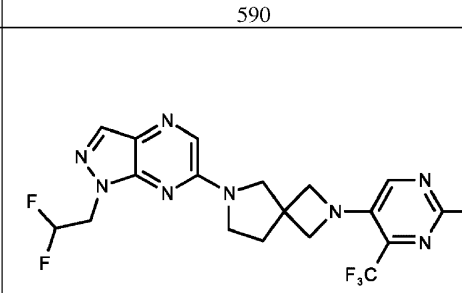
10

20

30

40

50

|                                                                                            |                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>585   | <br>586   |
| <br>587   | <br>588   |
| <br>589  | <br>590  |
| <br>591 | <br>592 |

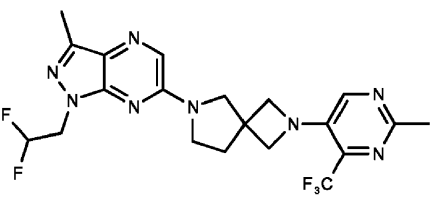
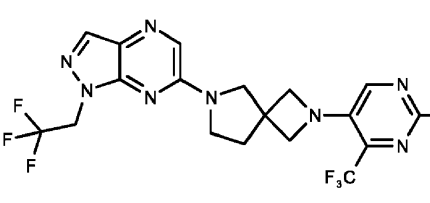
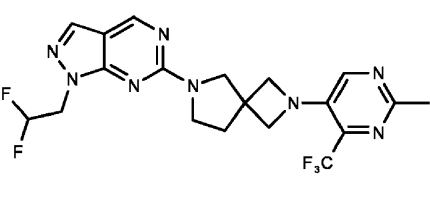
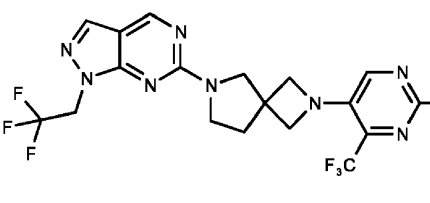
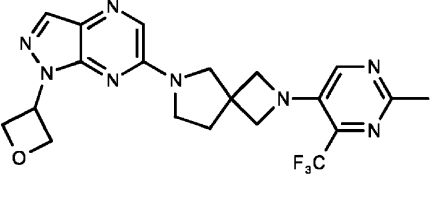
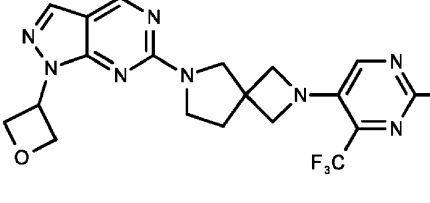
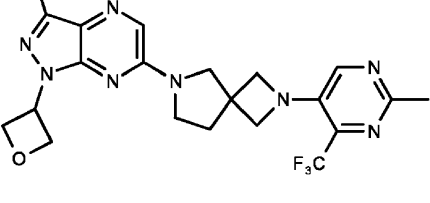
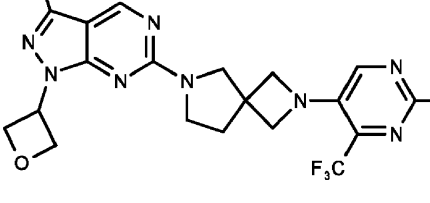
10

20

30

40

50

|                                                                                            |                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>593   | <br>594   |
| <br>595   | <br>596   |
| <br>597 | <br>598 |
| <br>599 | <br>600 |

10

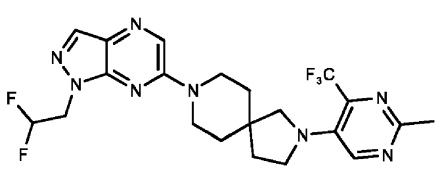
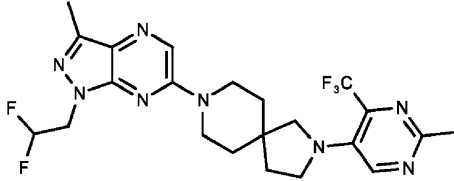
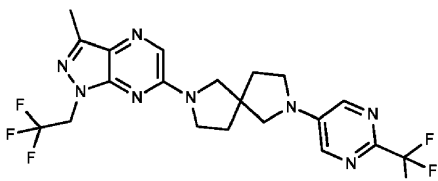
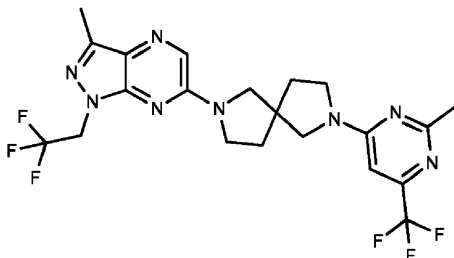
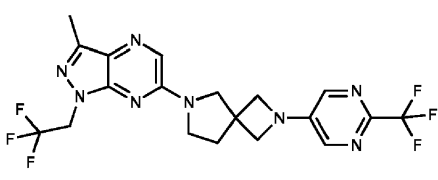
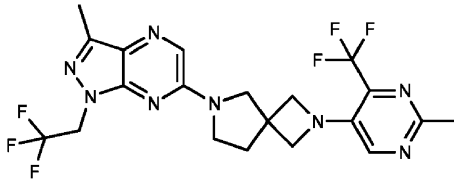
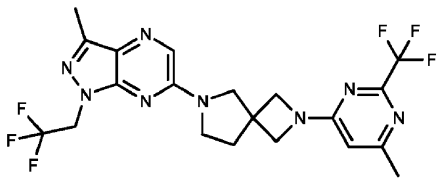
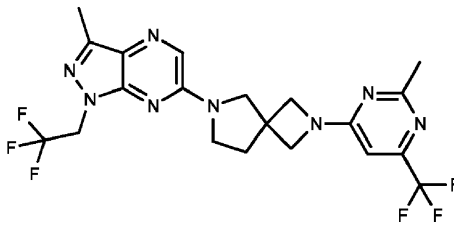
20

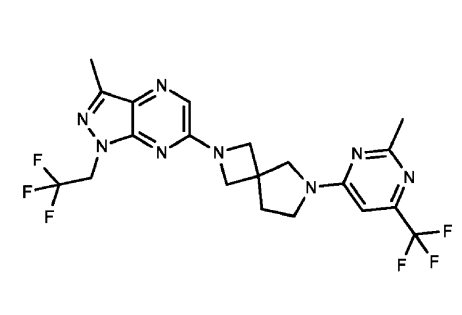
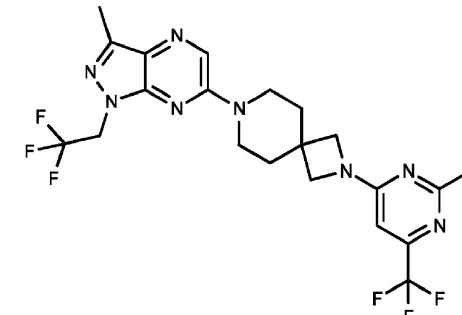
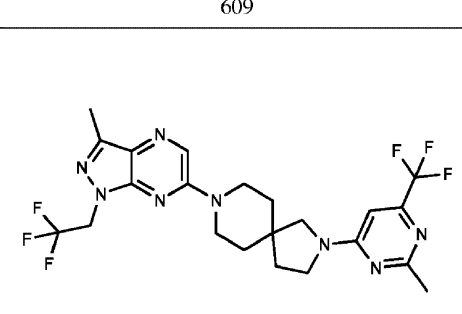
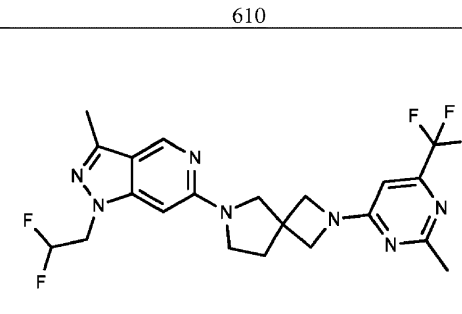
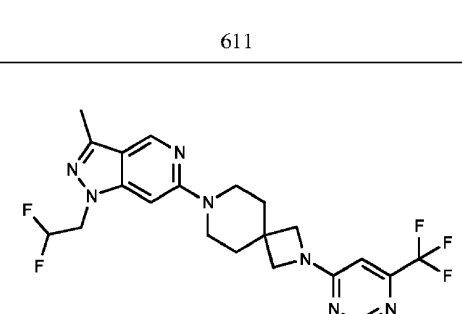
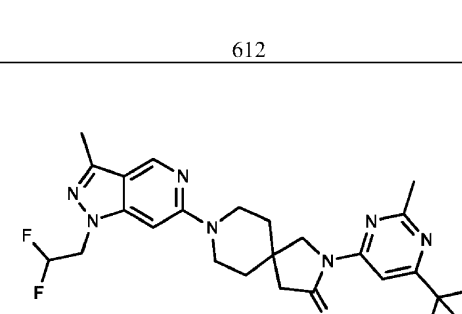
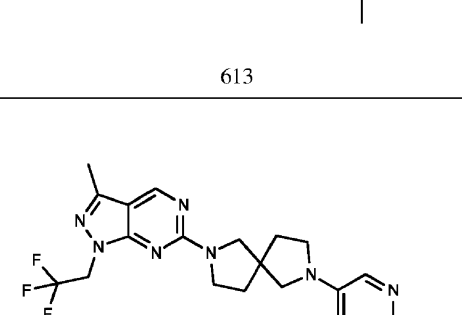
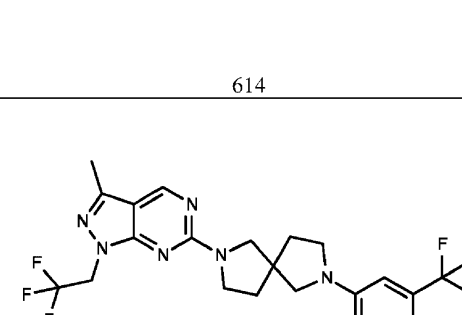
30

40

50



|                                                                                            |                                                                                             |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <br>601   | <br>602   | 10 |
| <br>603   | <br>604   | 20 |
| <br>605 | <br>606 | 30 |
| <br>607 | <br>608 | 40 |

|                                                                                            |                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>609   | <br>610   |
| <br>611   | <br>612   |
| <br>613  | <br>614  |
| <br>615 | <br>616 |

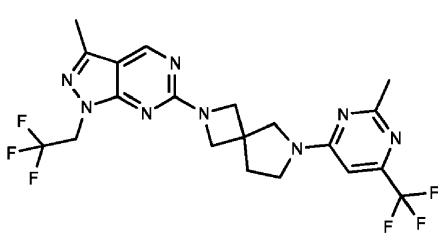
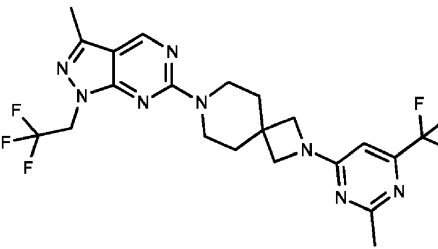
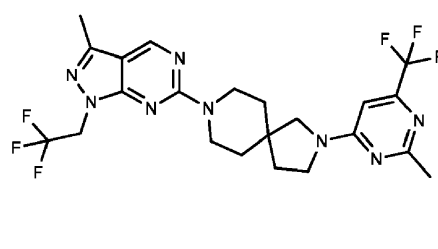
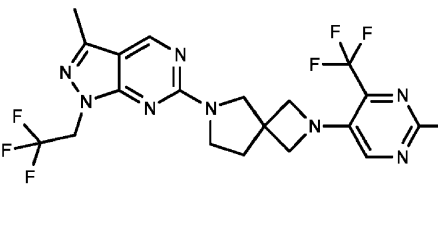
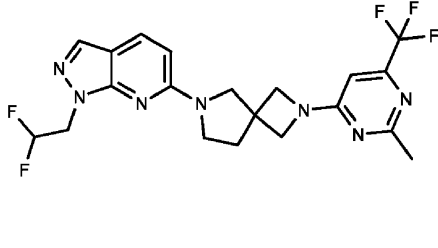
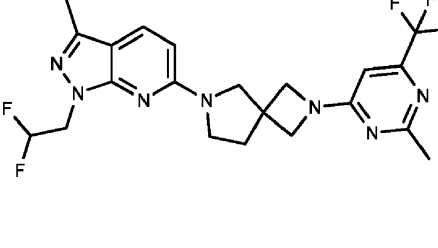
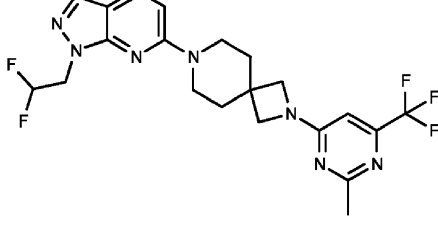
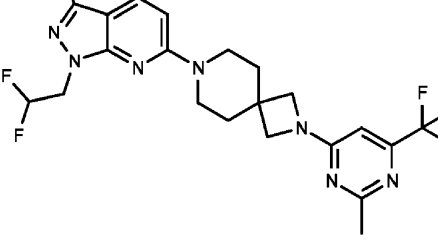
10

20

30

40

50

|                                                                                            |                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>617   | <br>618   |
| <br>619   | <br>620   |
| <br>621 | <br>622 |
| <br>623 | <br>624 |

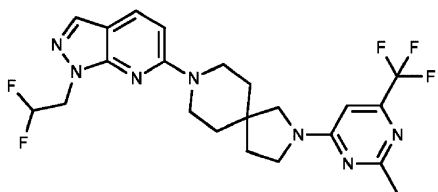
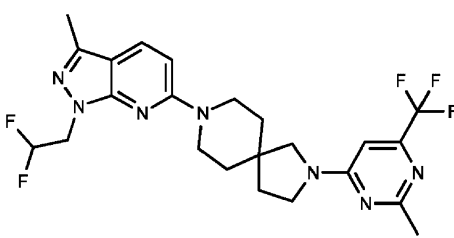
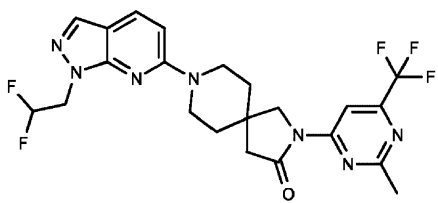
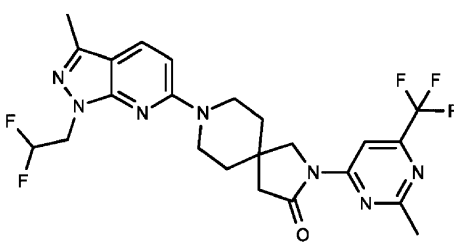
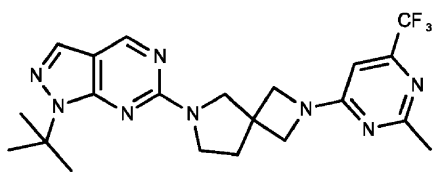
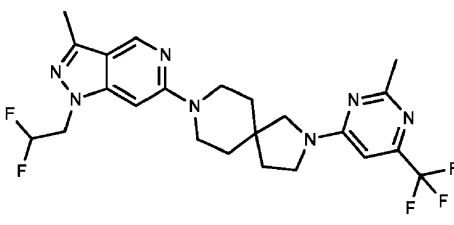
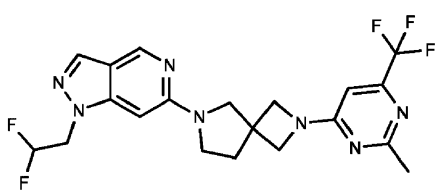
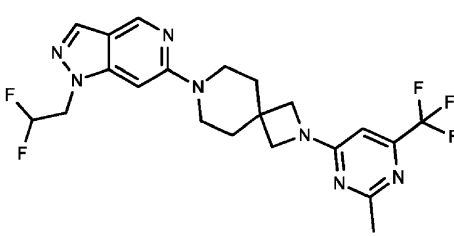
10

20

30

40

50

|                                                                                            |                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>625   | <br>626   |
| <br>627   | <br>628   |
| <br>629 | <br>630 |
| <br>631 | <br>632 |

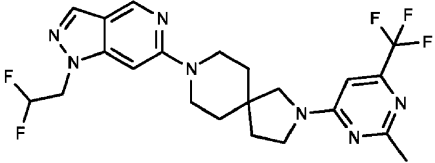
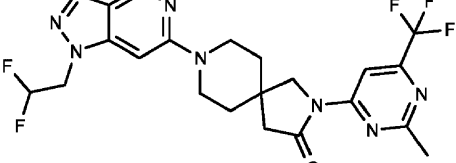
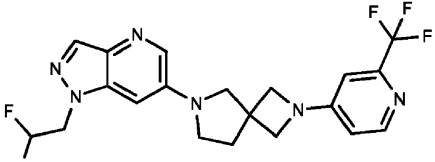
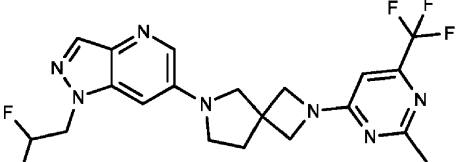
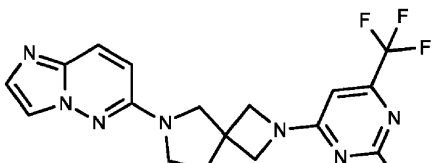
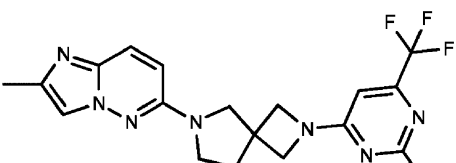
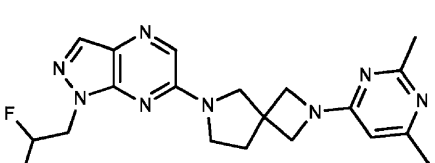
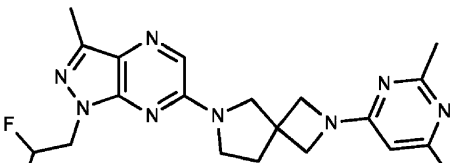
10

20

30

40

50

|                                                                                            |                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>633   | <br>634   |
| <br>635   | <br>636   |
| <br>637 | <br>638 |
| <br>639 | <br>640 |

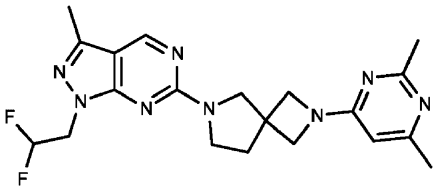
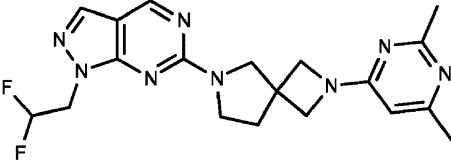
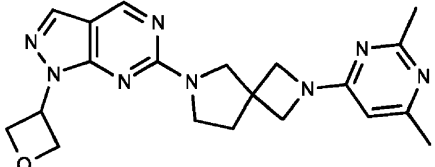
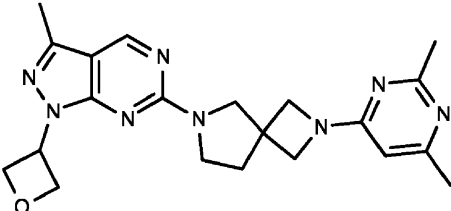
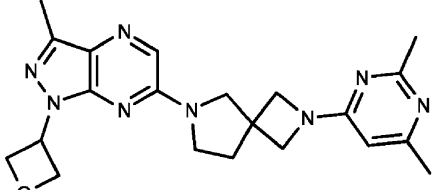
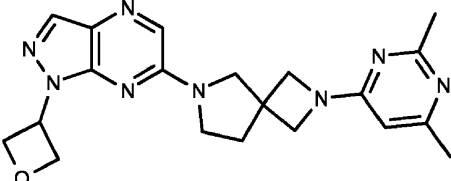
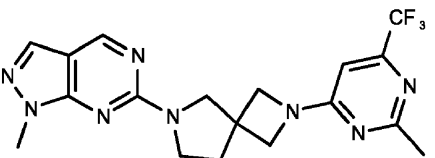
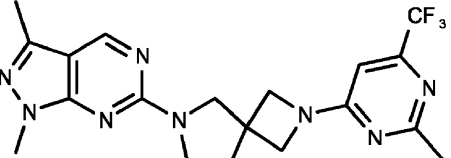
10

20

30

40

50

|                                                                                            |                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>641   | <br>642   |
| <br>643   | <br>644   |
| <br>645 | <br>646 |
| <br>647 | <br>648 |

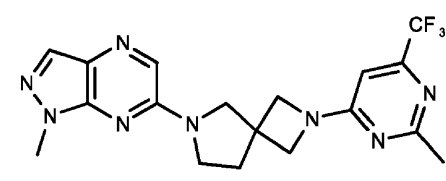
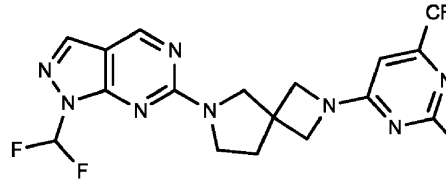
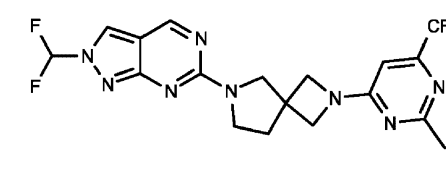
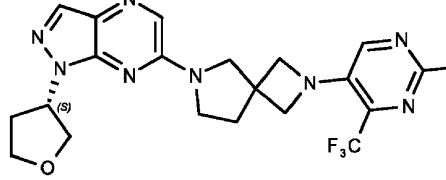
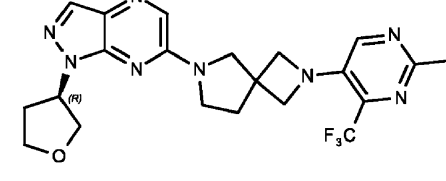
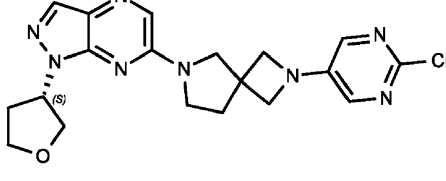
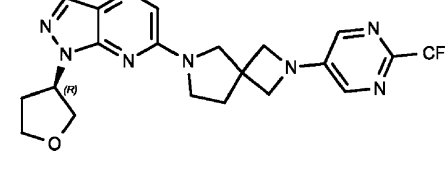
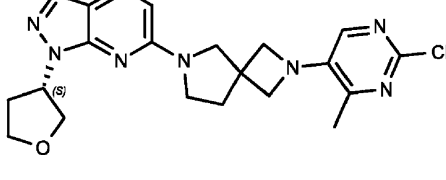
10

20

30

40

50

|                                                                                            |                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>649   | <br>650   |
| <br>651   | <br>652   |
| <br>653 | <br>654 |
| <br>655 | <br>656 |

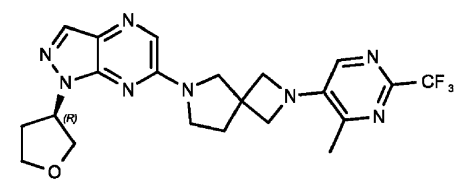
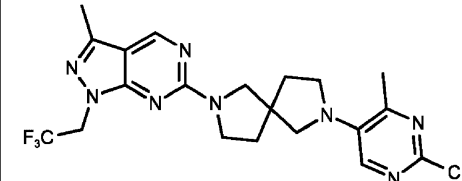
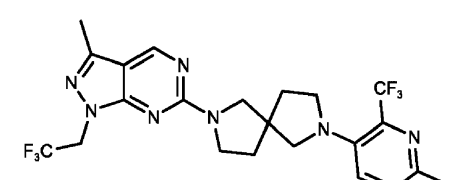
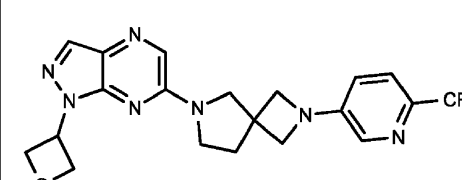
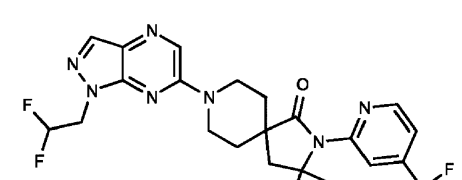
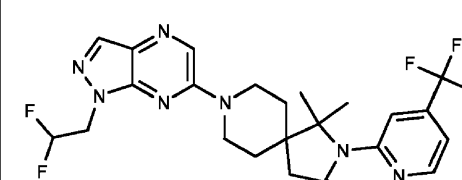
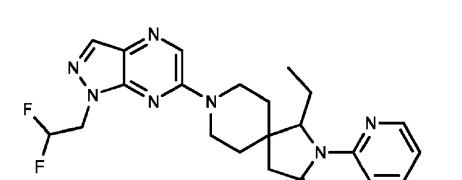
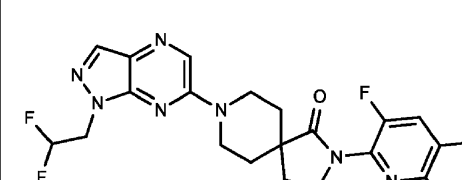
10

20

30

40

50

|                                                                                            |                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>657   | <br>658   |
| <br>659   | <br>660   |
| <br>661 | <br>662 |
| <br>663 | <br>664 |

10

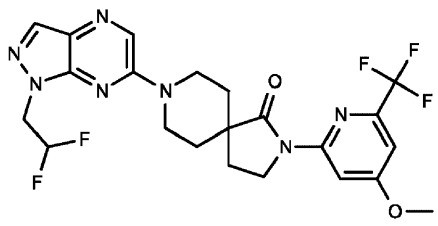
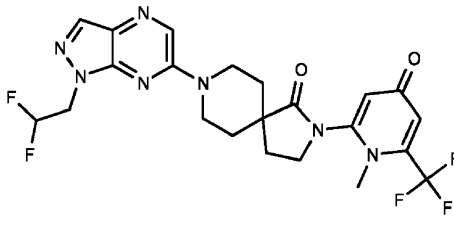
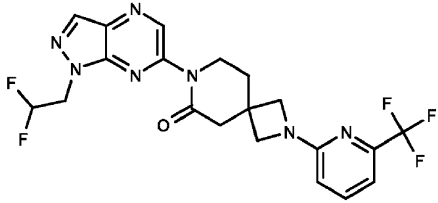
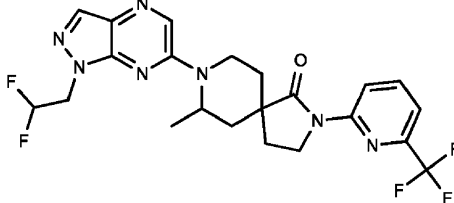
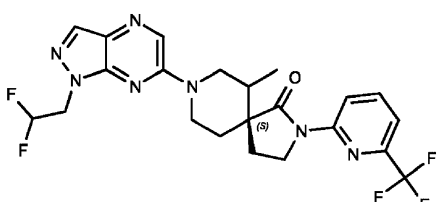
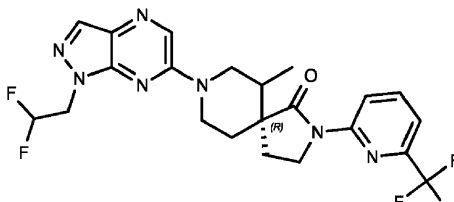
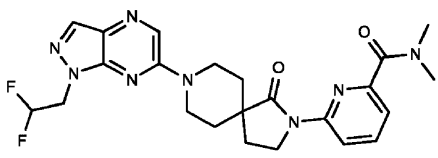
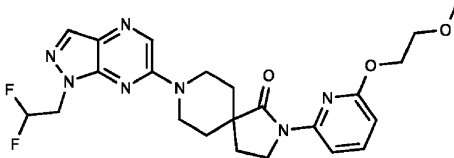
20

30

40

50



|                                                                                            |                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>665   | <br>666   |
| <br>667   | <br>668   |
| <br>669 | <br>670 |
| <br>671 | <br>672 |

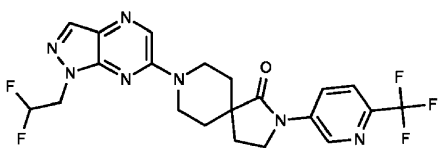
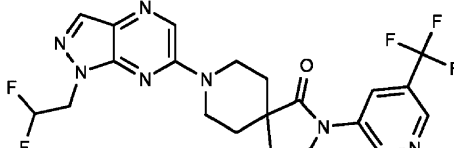
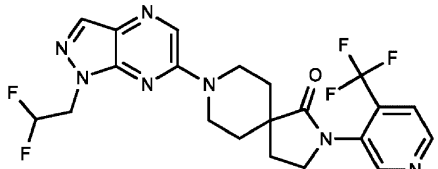
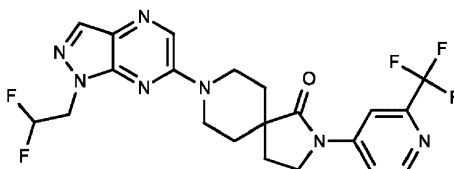
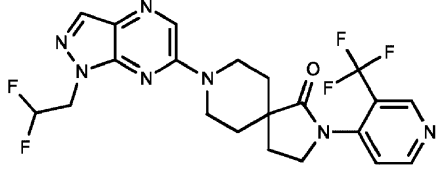
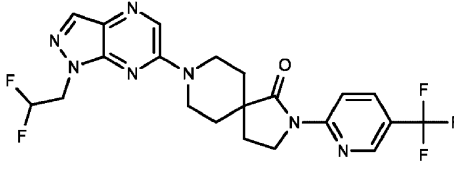
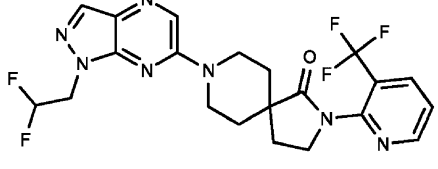
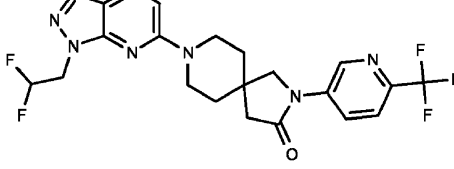
10

20

30

40

50

|                                                                                            |                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>673   | <br>674   |
| <br>675   | <br>676   |
| <br>677 | <br>678 |
| <br>679 | <br>680 |

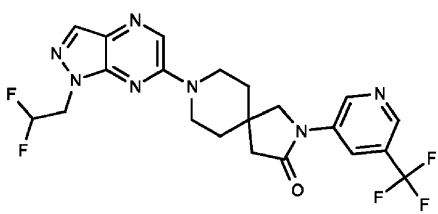
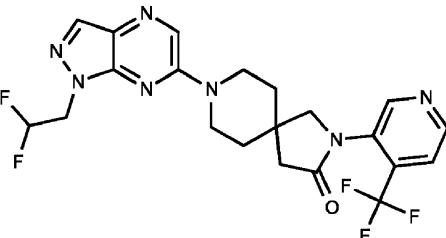
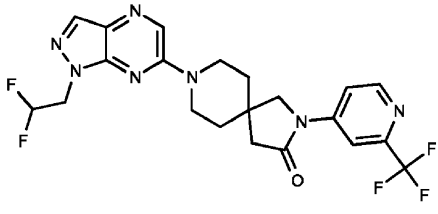
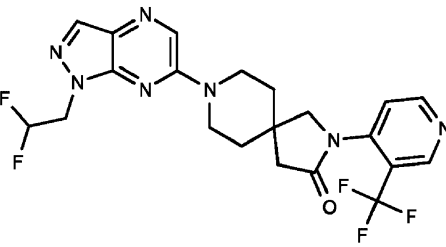
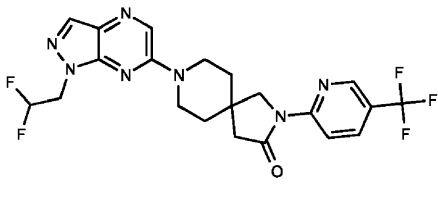
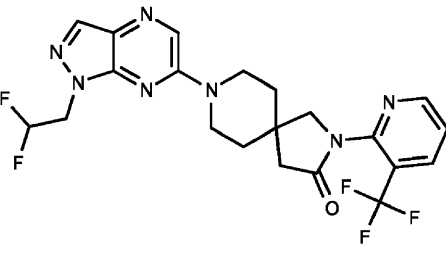
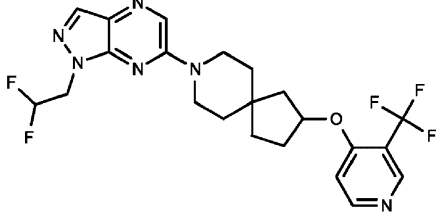
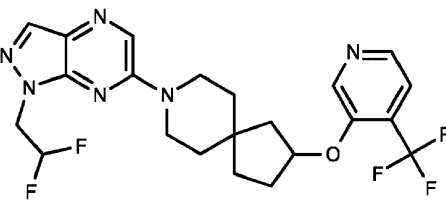
10

20

30

40

50

|                                                                                            |                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>681   | <br>682   |
| <br>683   | <br>684   |
| <br>685 | <br>686 |
| <br>687 | <br>688 |

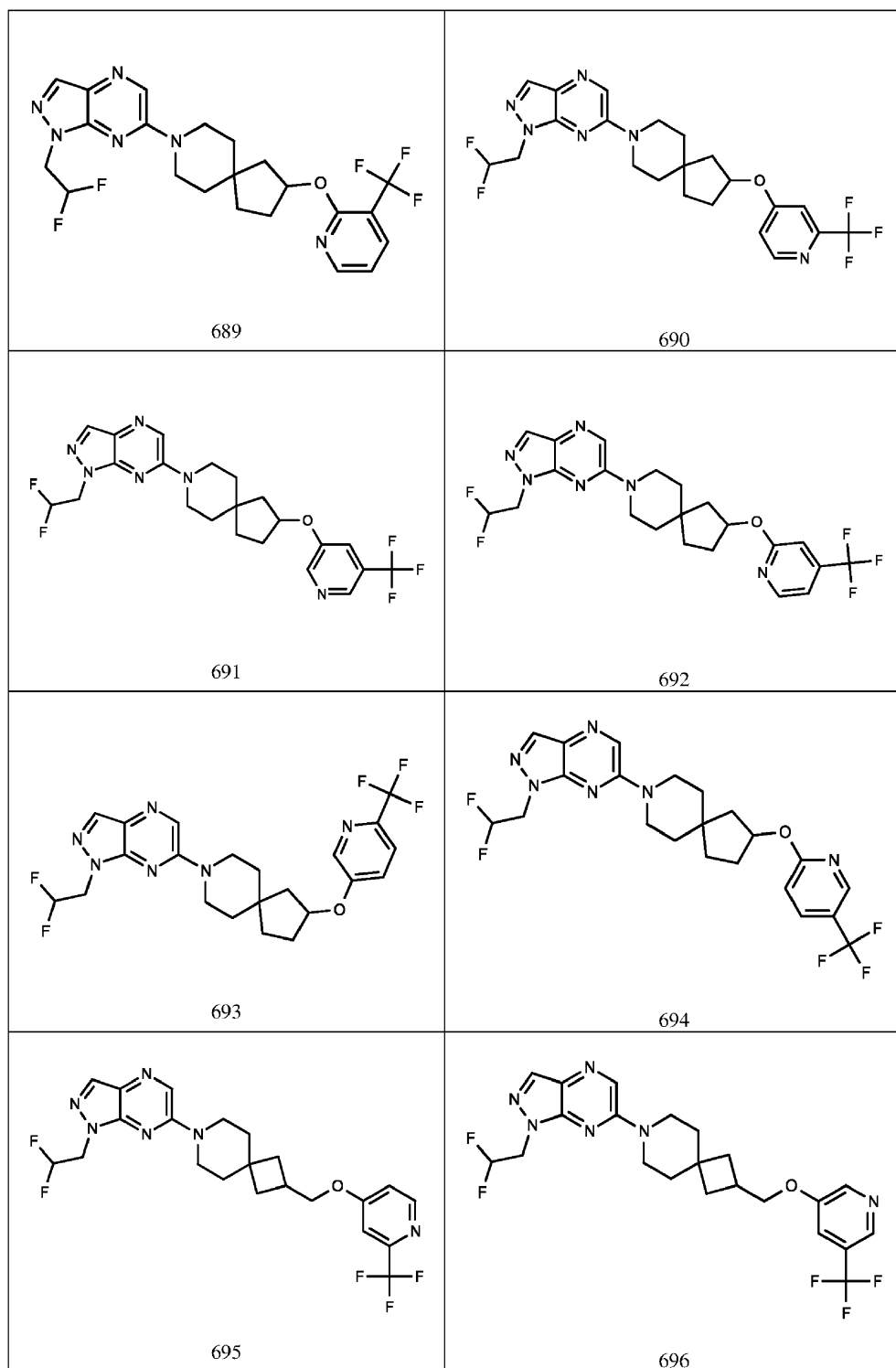
10

20

30

40

50



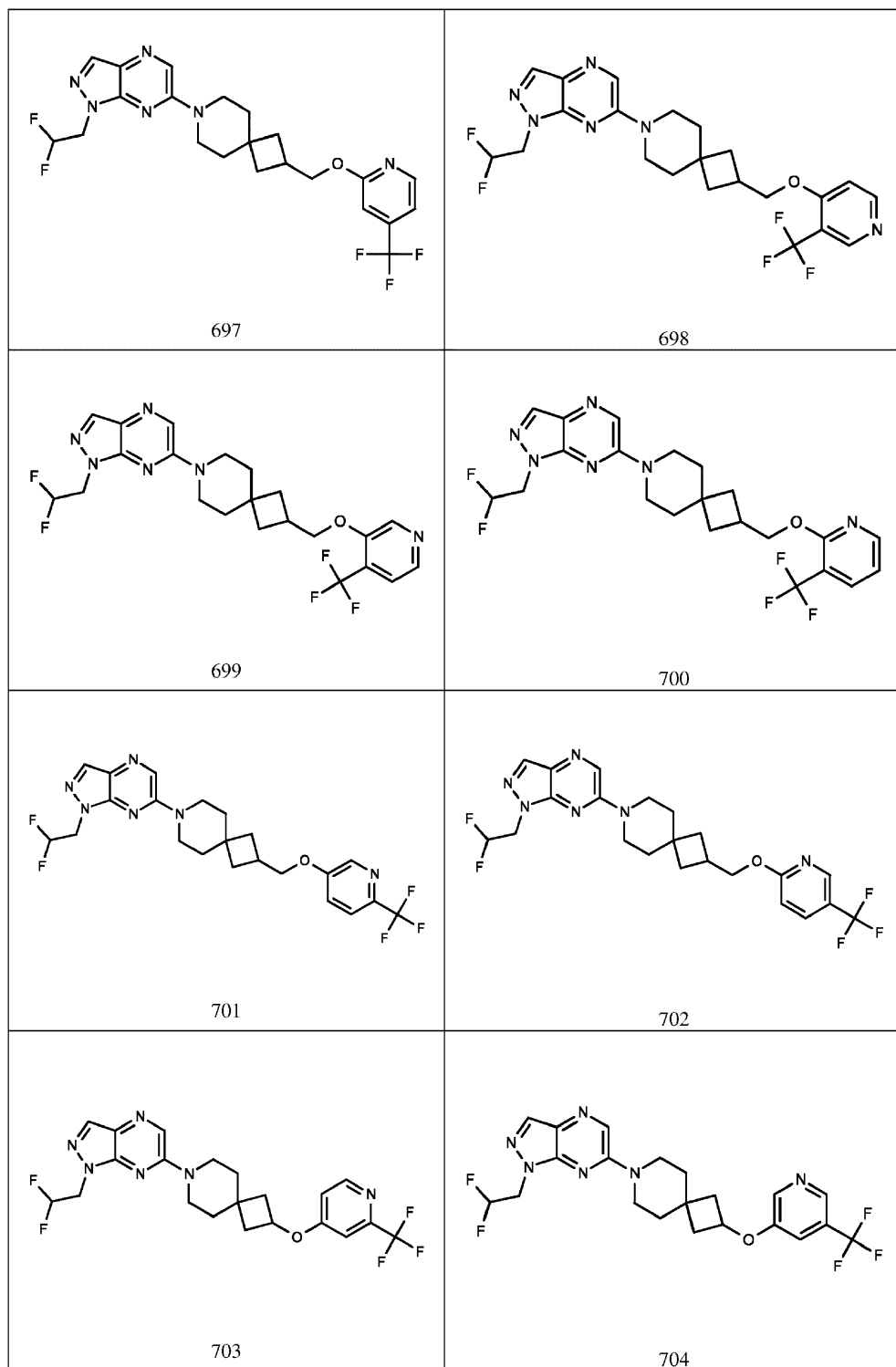
10

20

30

40

50



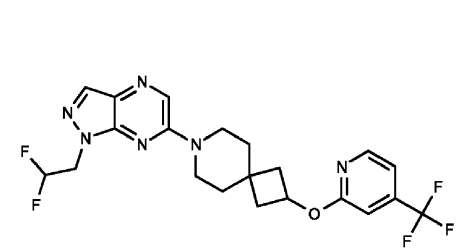
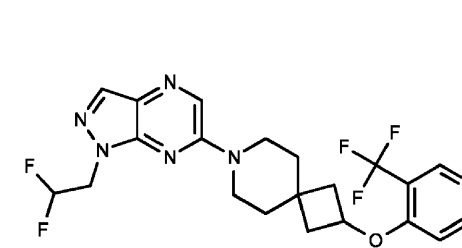
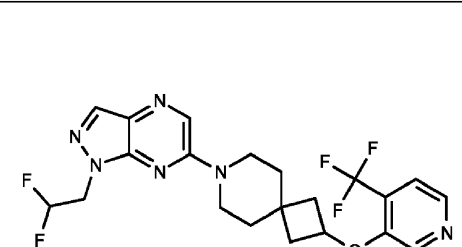
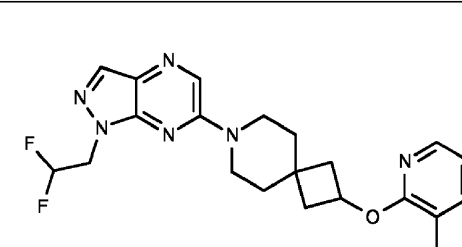
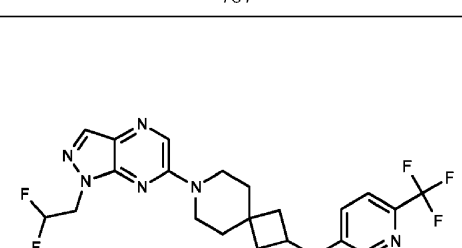
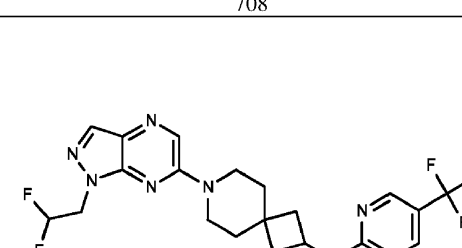
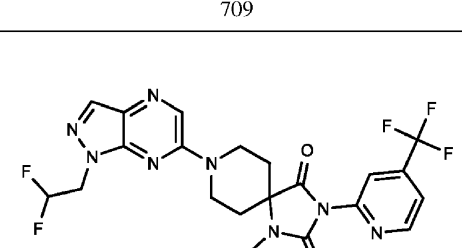
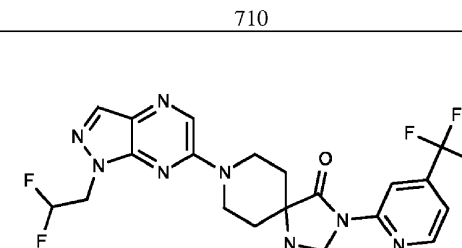
10

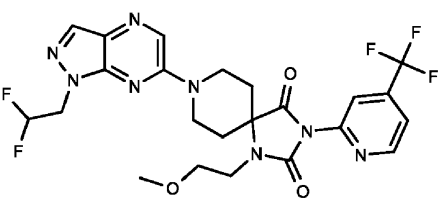
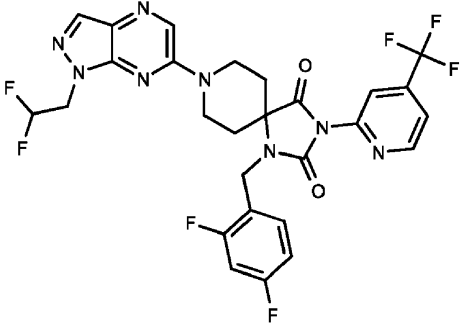
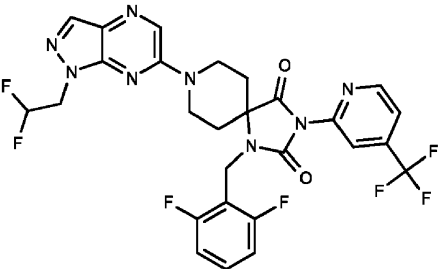
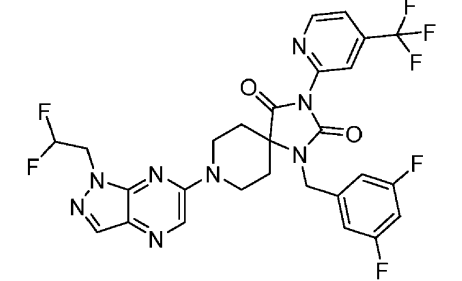
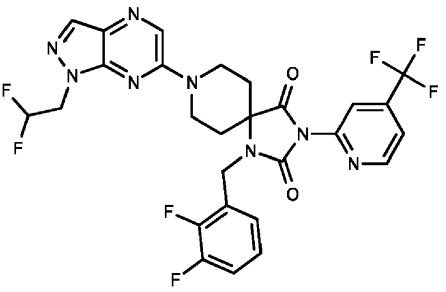
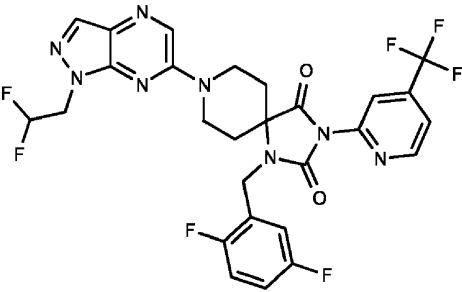
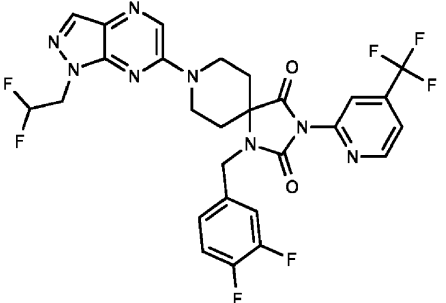
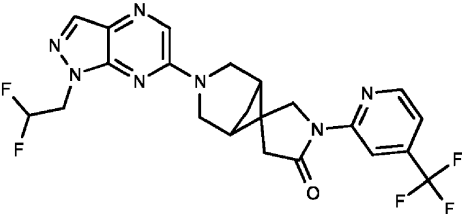
20

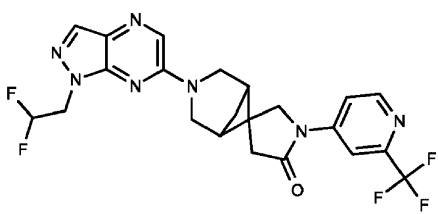
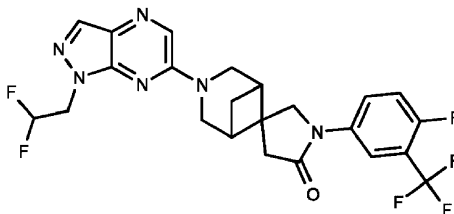
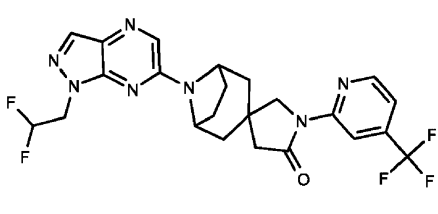
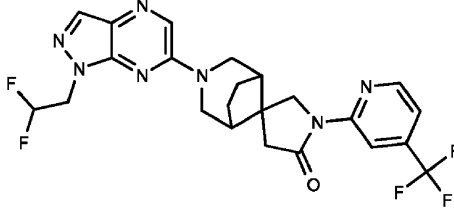
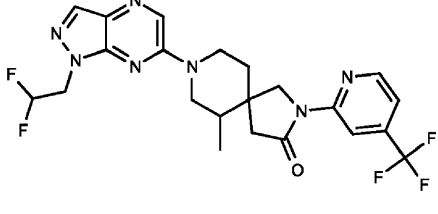
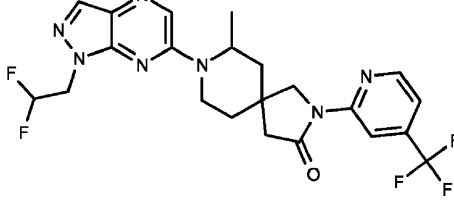
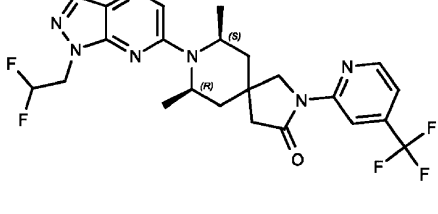
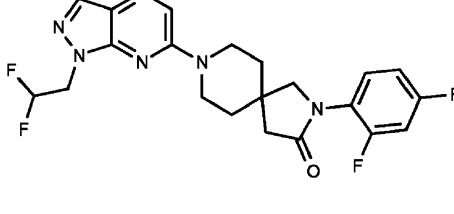
30

40

50

|                                                                                            |                                                                                             |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <br>705   | <br>706   | 10 |
| <br>707   | <br>708   | 20 |
| <br>709  | <br>710  | 30 |
| <br>711 | <br>712 | 40 |

|                                                                                            |                                                                                             |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <br>713   | <br>714   | 10 |
| <br>715   | <br>716   | 20 |
| <br>717  | <br>718  | 30 |
| <br>719 | <br>720 | 40 |

|                                                                                                |                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>721</p>   |  <p>722</p>   |
|  <p>723</p>   |  <p>724</p>   |
|  <p>725</p> |  <p>726</p> |
|  <p>727</p> |  <p>728</p> |

10

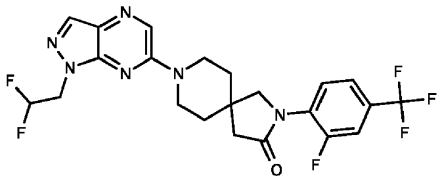
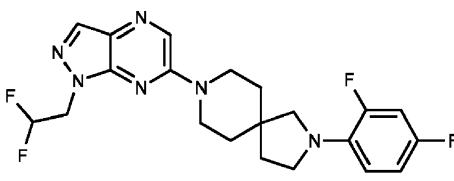
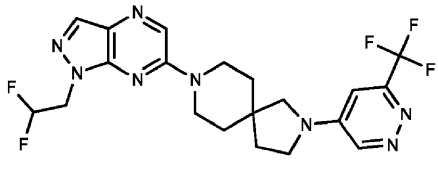
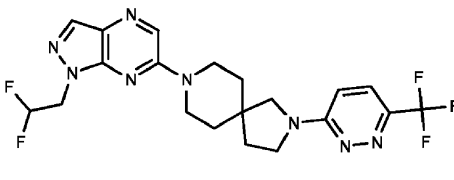
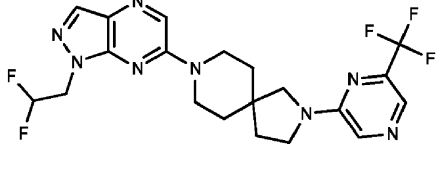
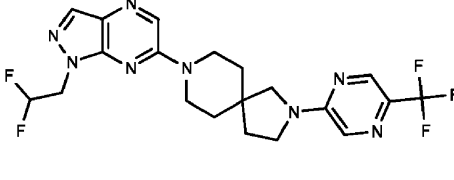
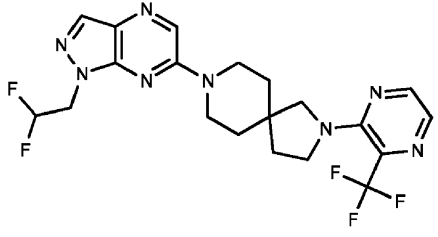
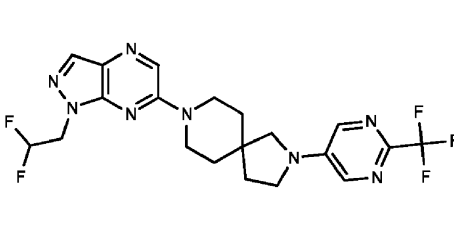
20

30

40

50



|                                                                                            |                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>729   | <br>730   |
| <br>731   | <br>732   |
| <br>733 | <br>734 |
| <br>735 | <br>736 |

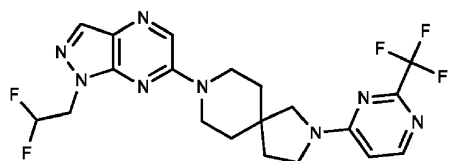
10

20

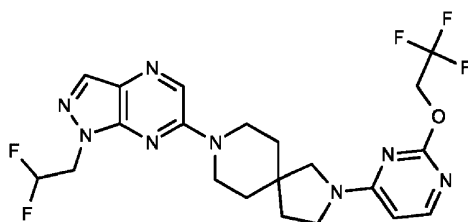
30

40

50

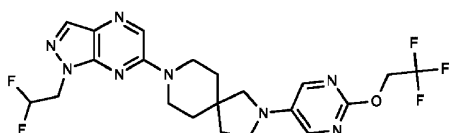


737

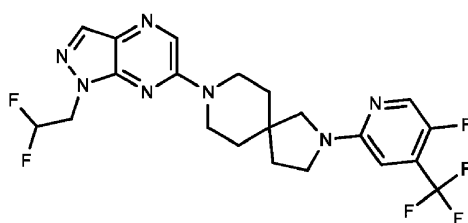


738

10

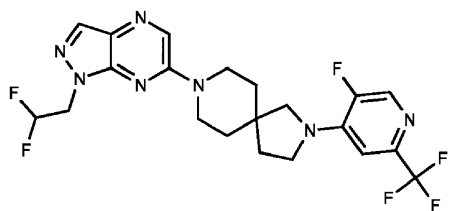


739

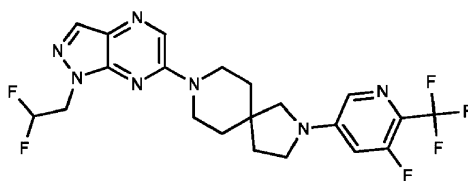


740

20

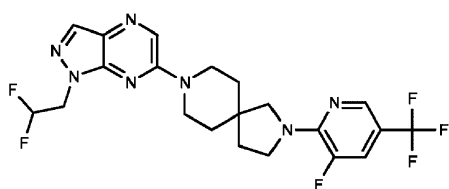


741



742

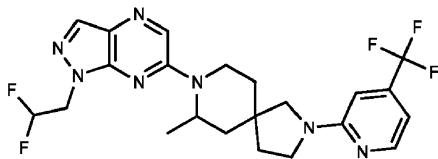
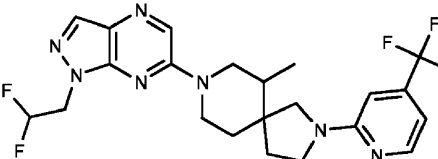
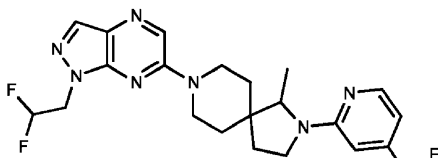
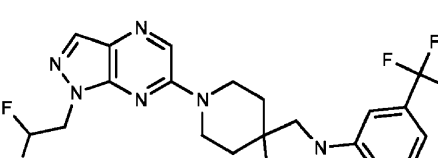
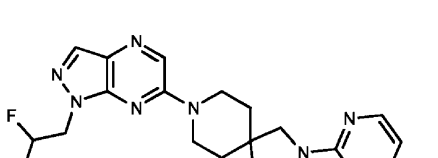
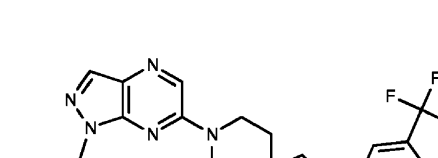
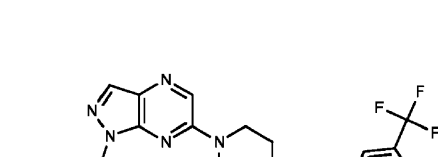
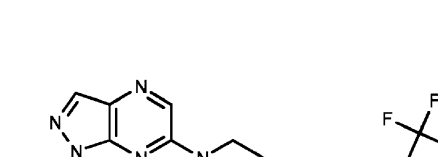
30



743

40

50

|                                                                                            |                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>745   | <br>746   |
| <br>747   | <br>748   |
| <br>749  | <br>750  |
| <br>751 | <br>752 |

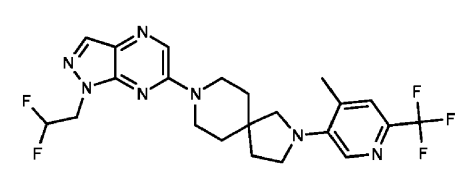
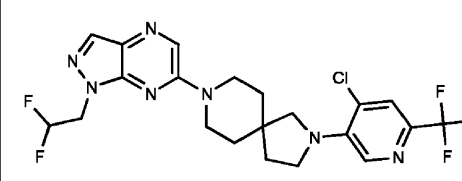
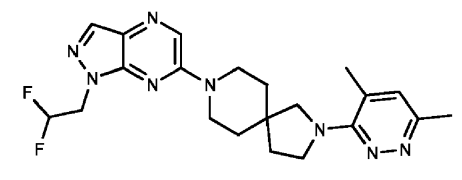
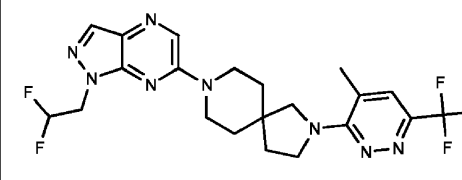
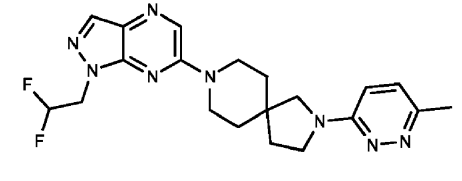
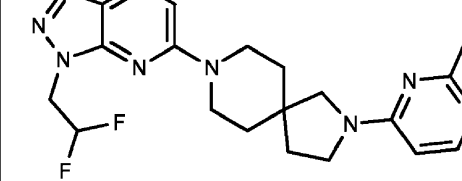
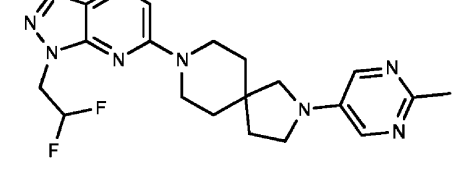
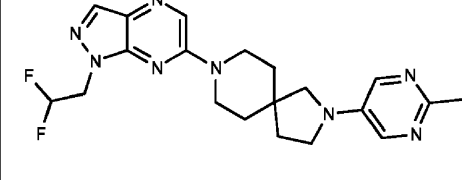
10

20

30

40

50

|                                                                                            |                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>753   | <br>754   |
| <br>755   | <br>756   |
| <br>757 | <br>758 |
| <br>759 | <br>760 |

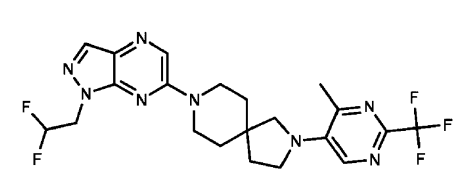
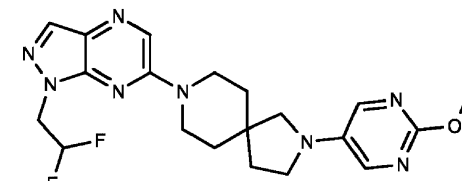
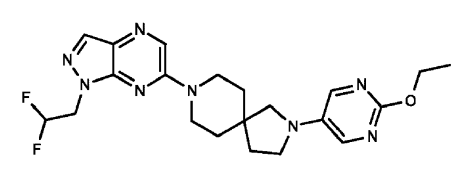
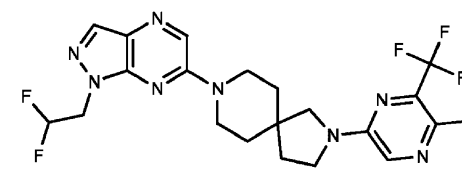
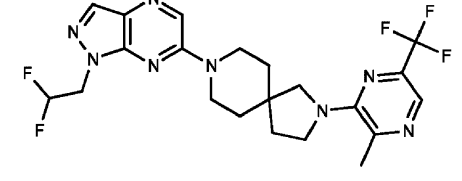
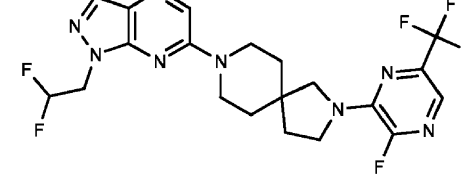
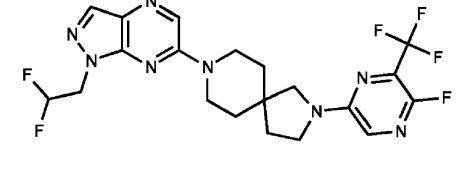
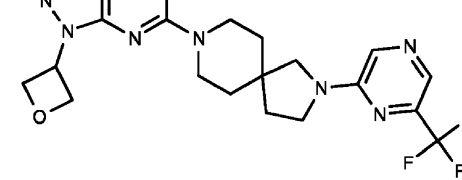
10

20

30

40

50

|                                                                                            |                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>761   | <br>762   |
| <br>763   | <br>764   |
| <br>765 | <br>766 |
| <br>767 | <br>768 |

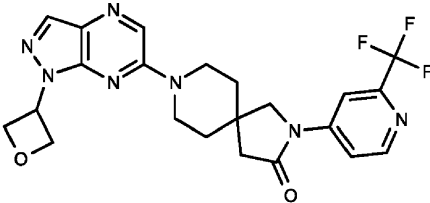
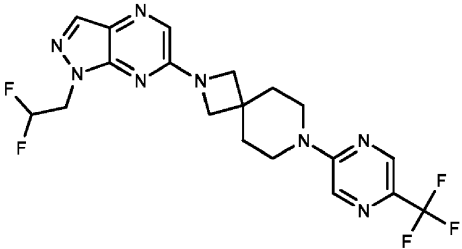
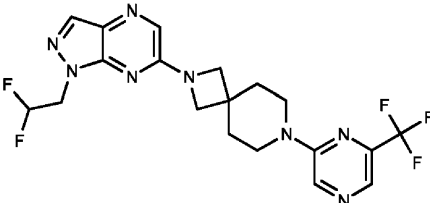
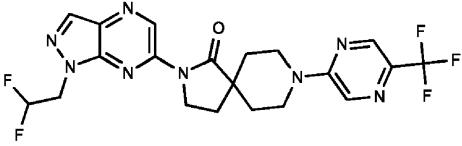
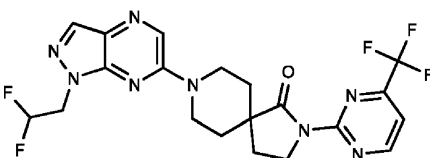
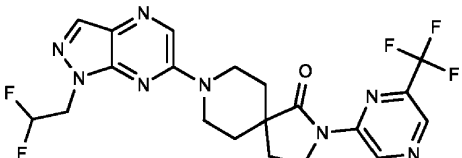
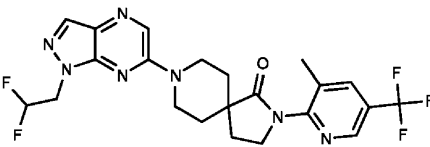
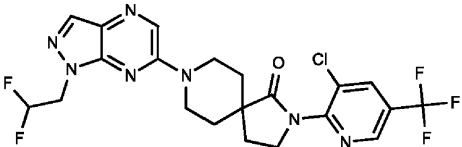
10

20

30

40

50

|                                                                                            |                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>769   | <br>770   |
| <br>771   | <br>772   |
| <br>773 | <br>774 |
| <br>775 | <br>776 |

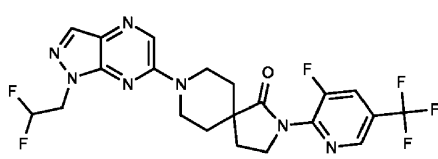
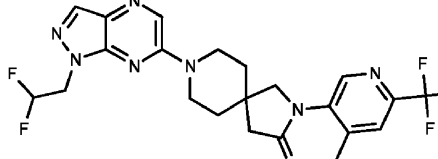
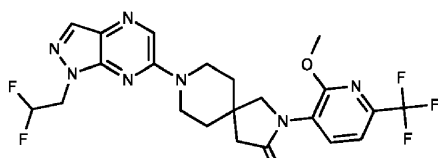
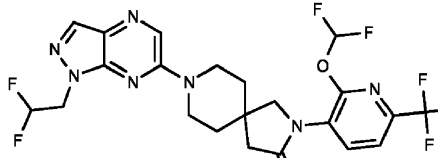
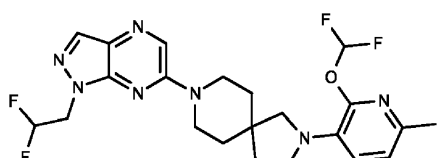
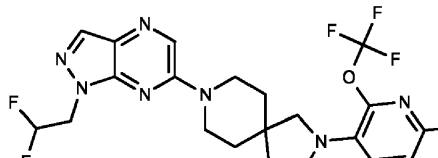
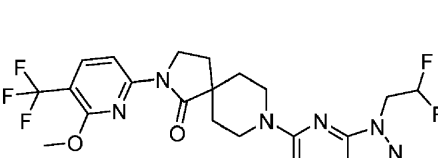
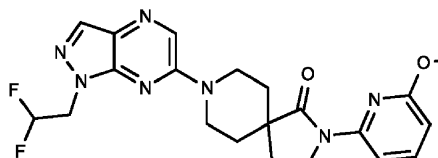
10

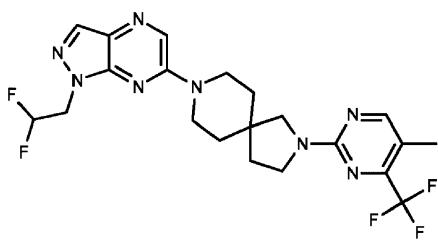
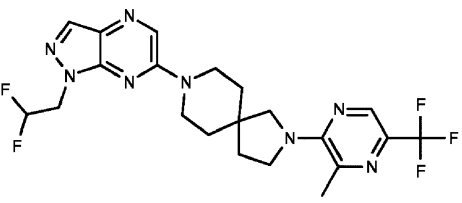
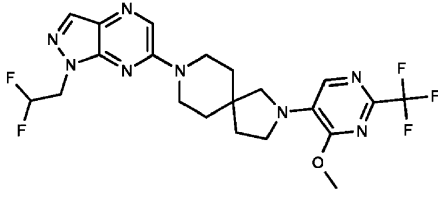
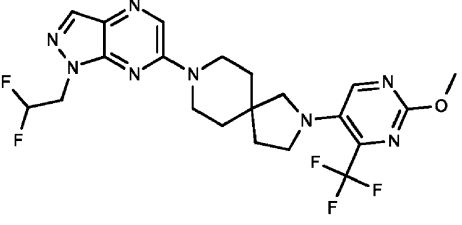
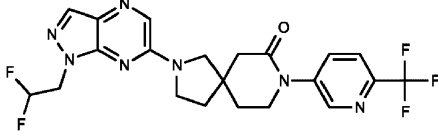
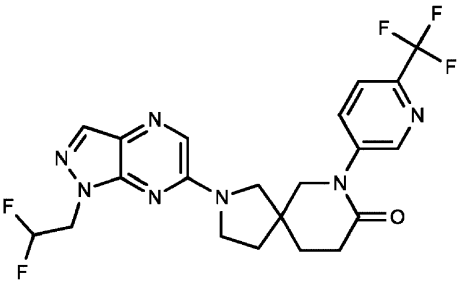
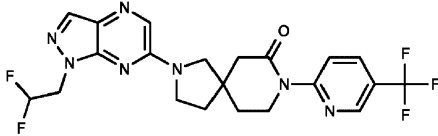
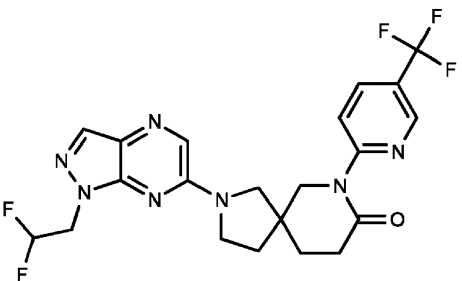
20

30

40

50

|                                                                                            |                                                                                             |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <br>777   | <br>778   | 10 |
| <br>779   | <br>780   | 20 |
| <br>781 | <br>782 | 30 |
| <br>783 | <br>784 | 40 |

|                                                                                            |                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>785   | <br>786   |
| <br>787   | <br>788   |
| <br>789 | <br>790  |
| <br>791 | <br>792 |

10

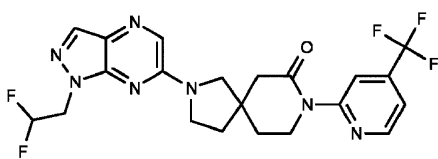
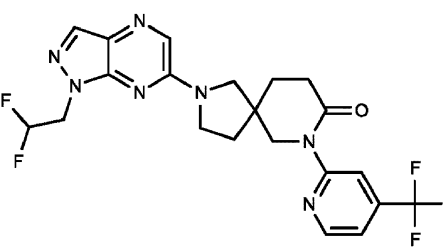
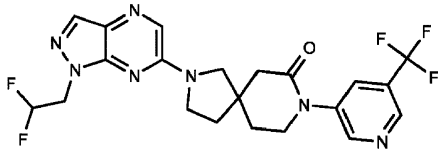
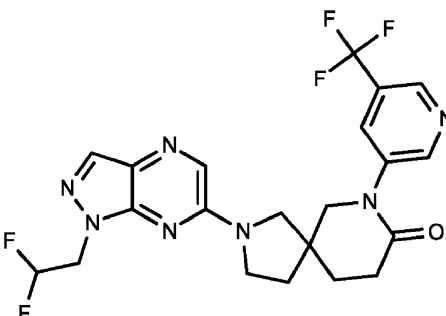
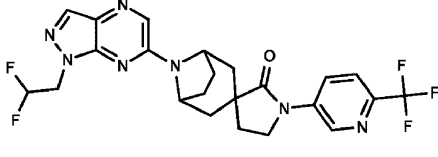
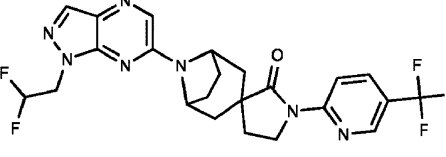
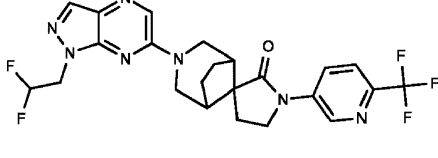
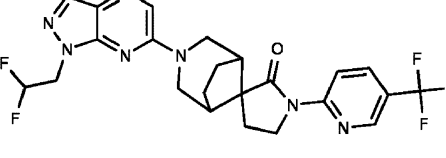
20

30

40

50



|                                                                                            |                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>793   | <br>794   |
| <br>795   | <br>796   |
| <br>797 | <br>798 |
| <br>799 | <br>800 |

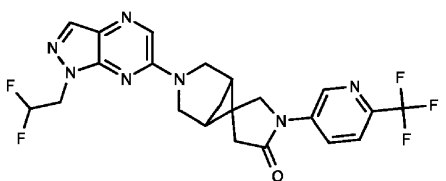
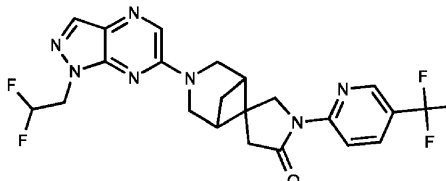
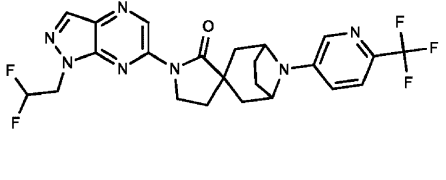
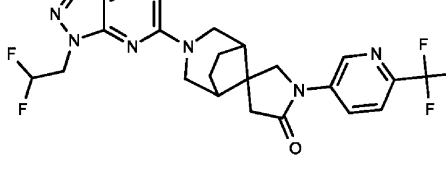
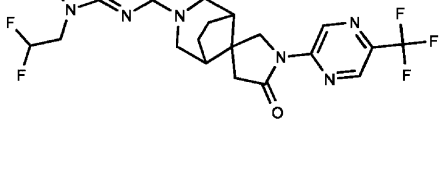
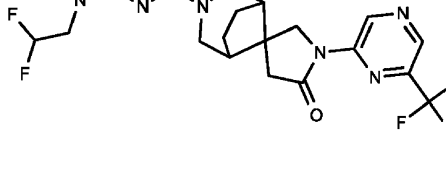
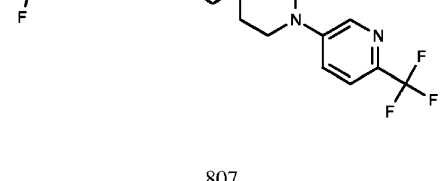
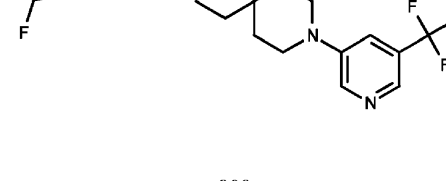
10

20

30

40

50

|                                                                                            |                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>801   | <br>802   |
| <br>803   | <br>804   |
| <br>805 | <br>806 |
| <br>807 | <br>808 |

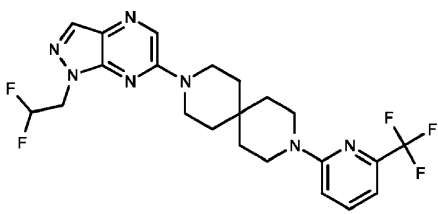
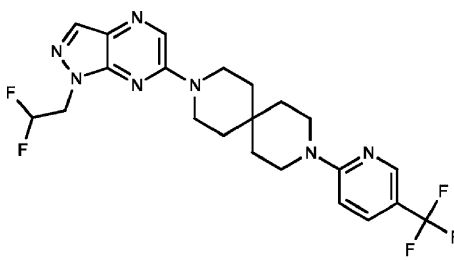
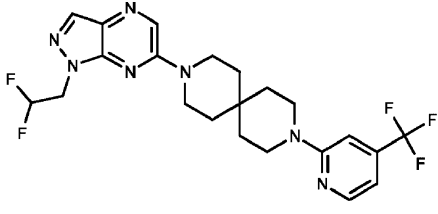
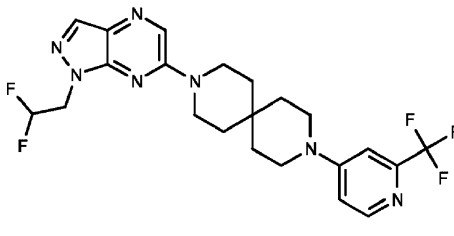
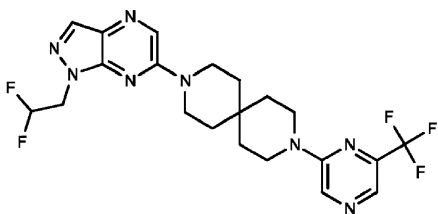
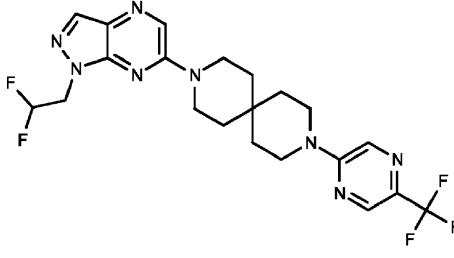
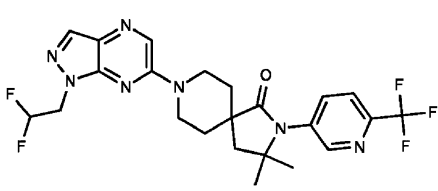
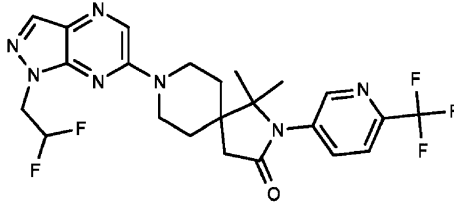
10

20

30

40

50

|                                                                                            |                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>809   | <br>810   |
| <br>811   | <br>812   |
| <br>813 | <br>814 |
| <br>815 | <br>816 |

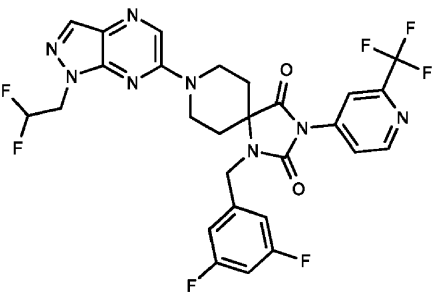
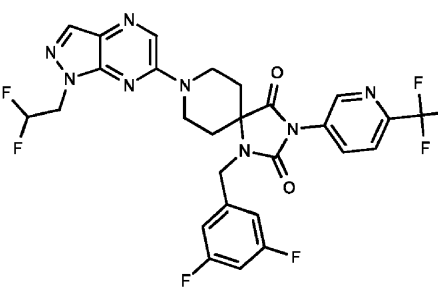
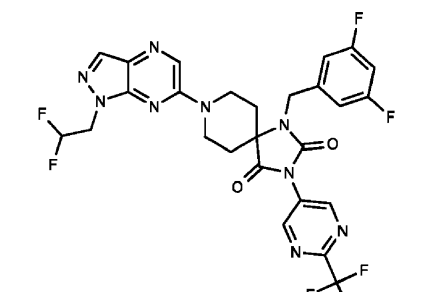
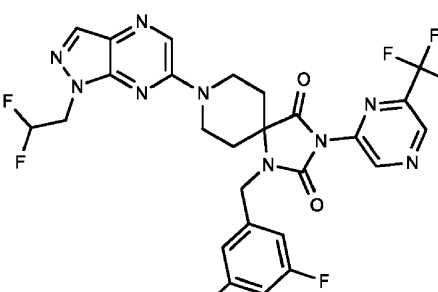
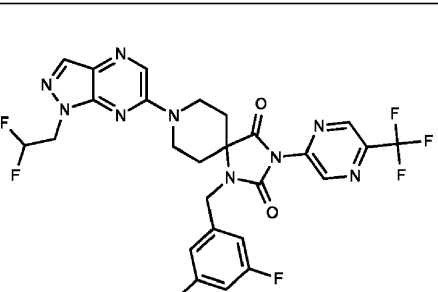
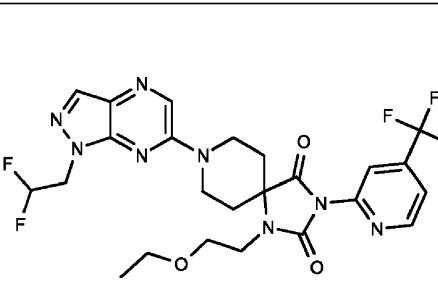
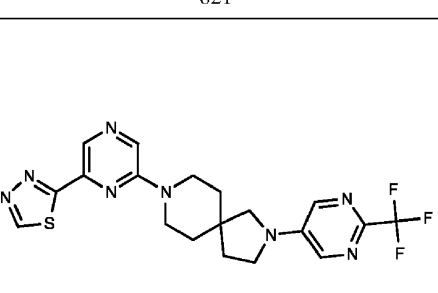
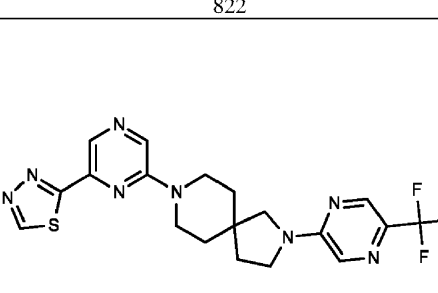
10

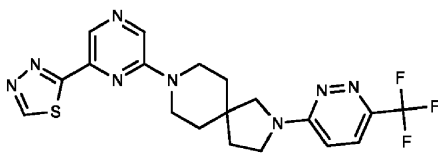
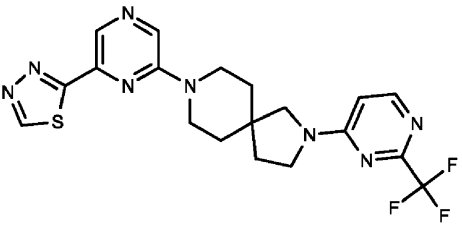
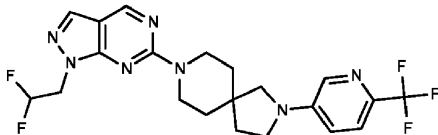
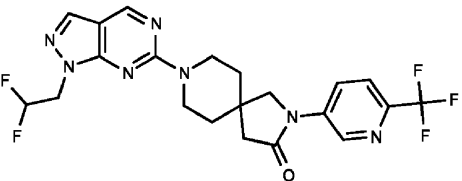
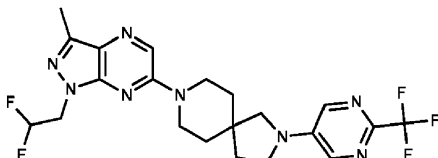
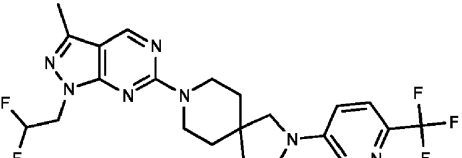
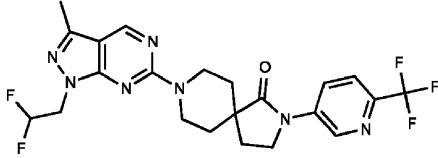
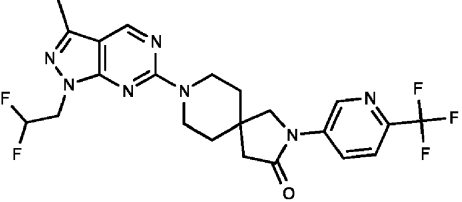
20

30

40

50

|                                                                                            |                                                                                             |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <br>817   | <br>818   | 10 |
| <br>819   | <br>820   | 20 |
| <br>821  | <br>822  | 30 |
| <br>823 | <br>824 | 40 |

|                                                                                            |                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>825   | <br>826   |
| <br>827   | <br>828   |
| <br>829 | <br>830 |
| <br>831 | <br>832 |

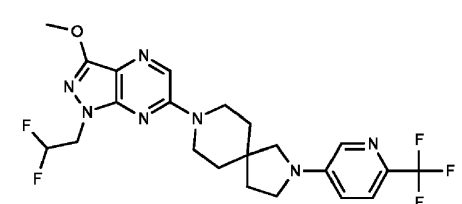
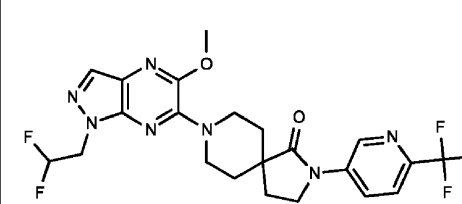
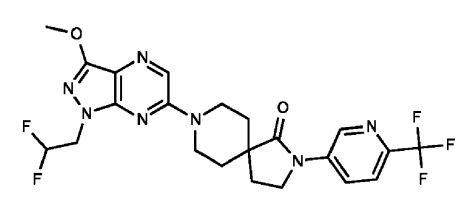
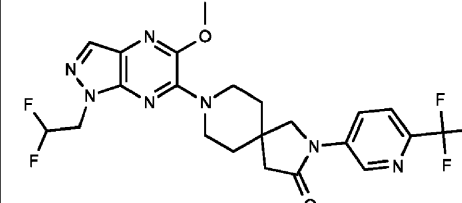
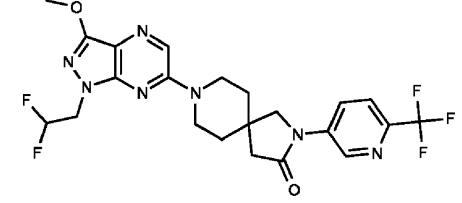
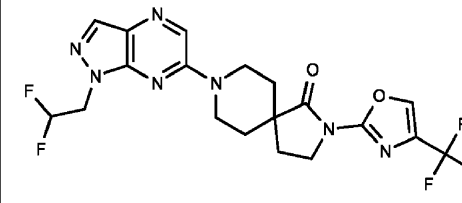
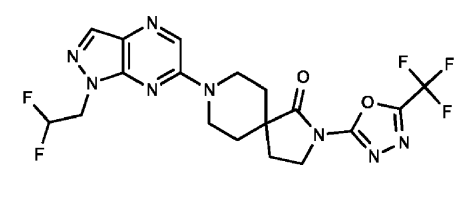
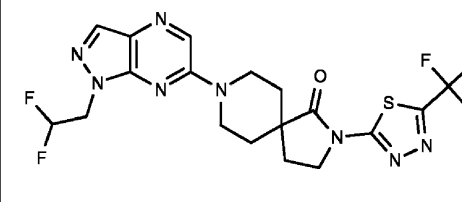
10

20

30

40

50

|                                                                                            |                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>833   | <br>834   |
| <br>835   | <br>836   |
| <br>837 | <br>838 |
| <br>839 | <br>840 |

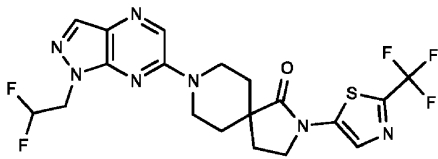
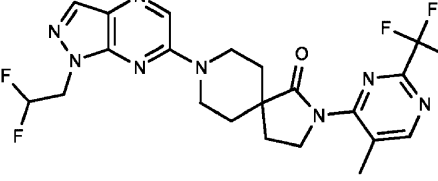
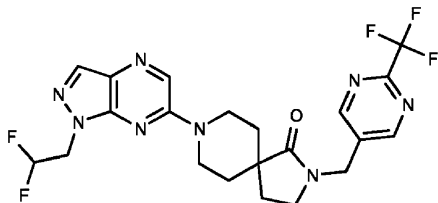
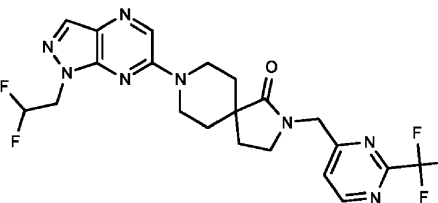
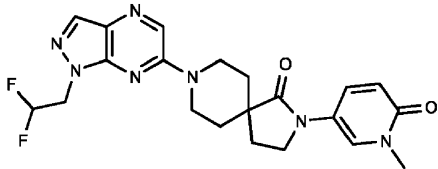
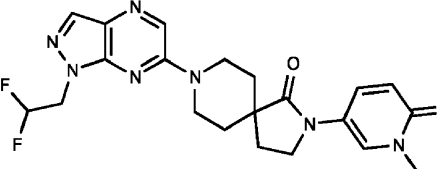
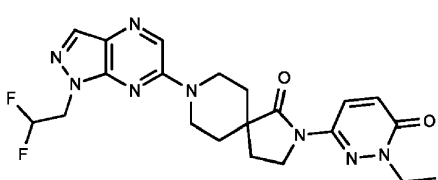
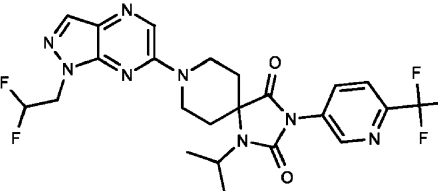
10

20

30

40

50

|                                                                                            |                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>841   | <br>842   |
| <br>843   | <br>844   |
| <br>845 | <br>846 |
| <br>847 | <br>848 |

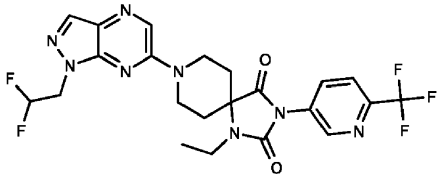
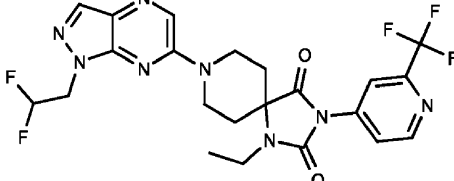
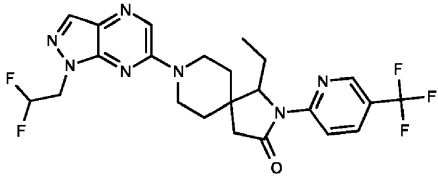
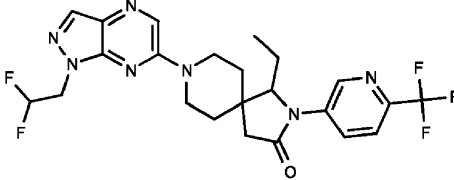
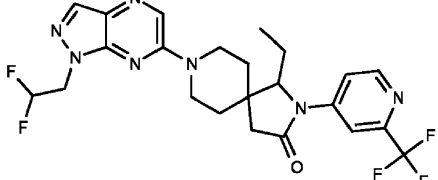
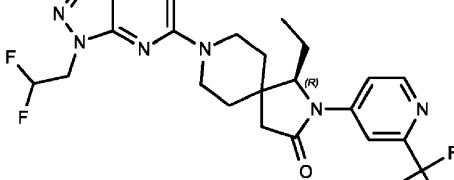
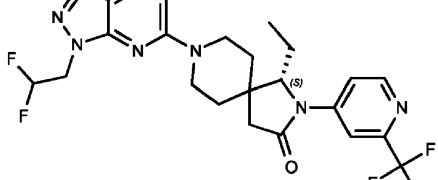
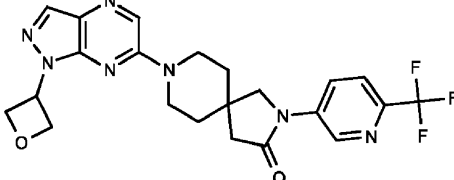
10

20

30

40

50

|                                                                                            |                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>849   | <br>850   |
| <br>851   | <br>852   |
| <br>853 | <br>854 |
| <br>855 | <br>856 |

10

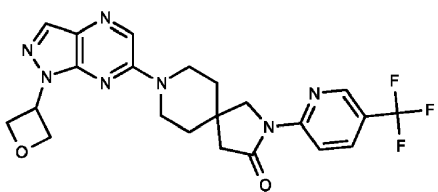
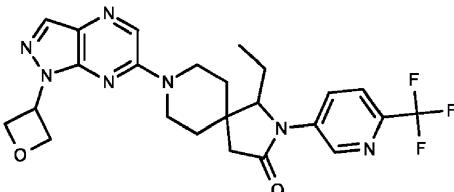
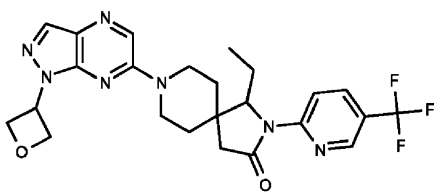
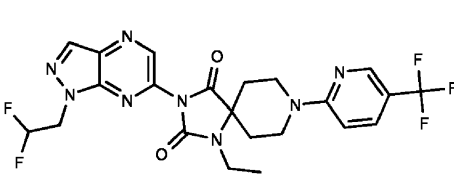
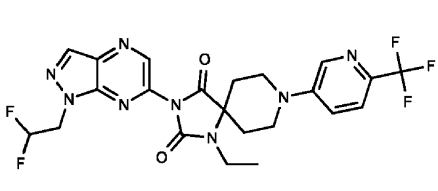
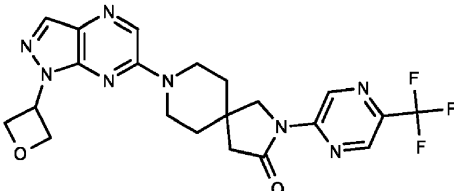
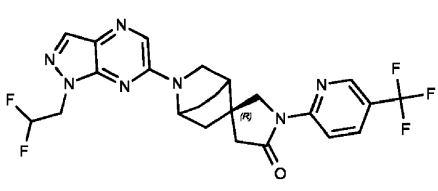
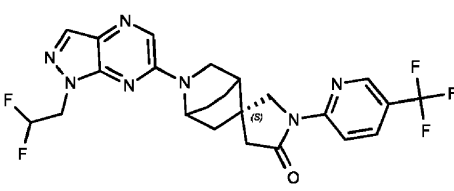
20

30

40

50



|                                                                                            |                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>857   | <br>858   |
| <br>859   | <br>860   |
| <br>861 | <br>862 |
| <br>863 | <br>864 |

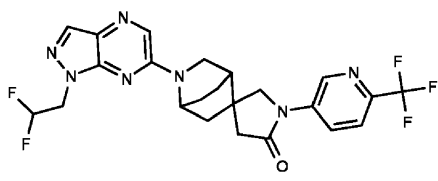
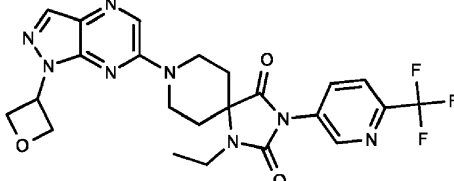
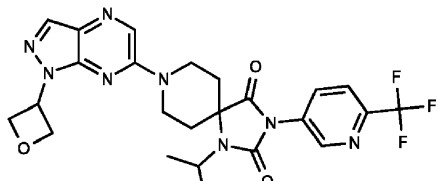
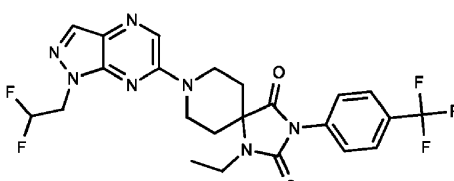
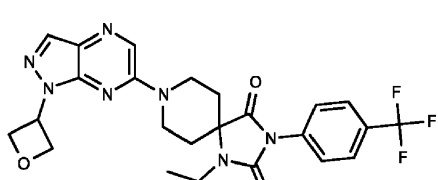
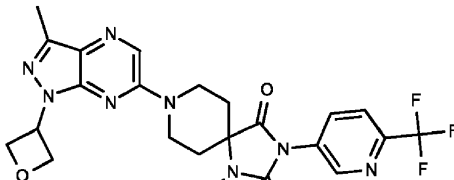
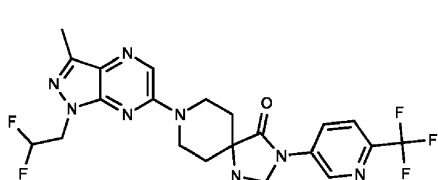
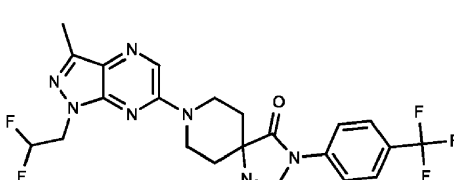
10

20

30

40

50

|                                                                                            |                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>865   | <br>866   |
| <br>867   | <br>868   |
| <br>869 | <br>870 |
| <br>871 | <br>872 |

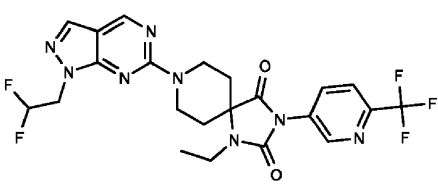
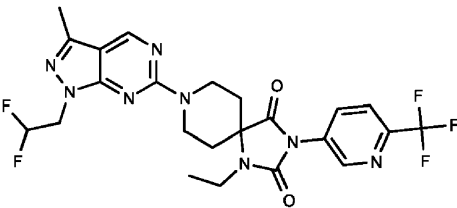
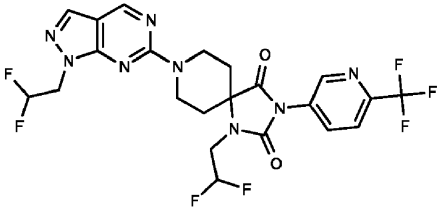
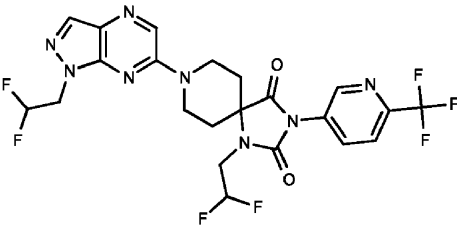
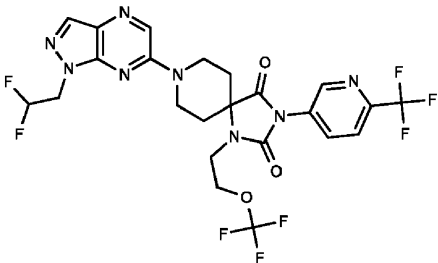
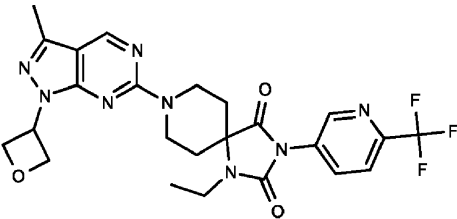
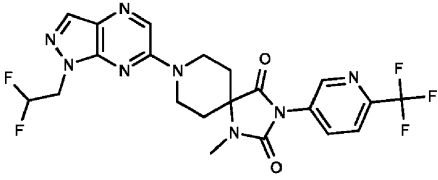
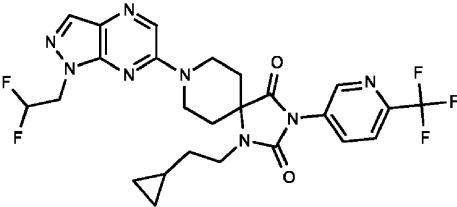
10

20

30

40

50

|                                                                                            |                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>873   | <br>874   |
| <br>875   | <br>876   |
| <br>877  | <br>878 |
| <br>879 | <br>880 |

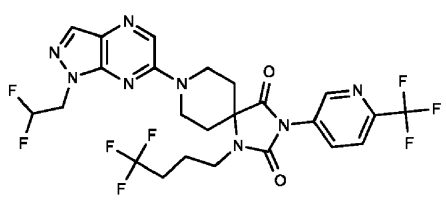
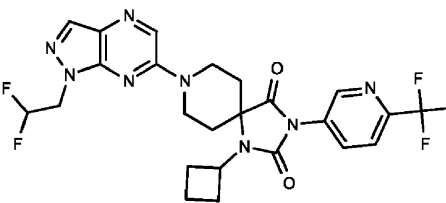
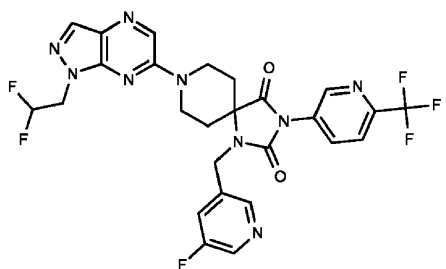
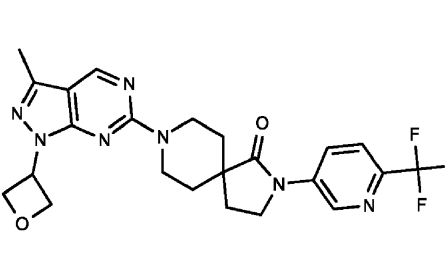
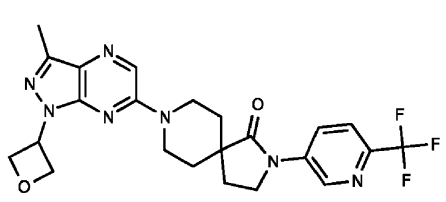
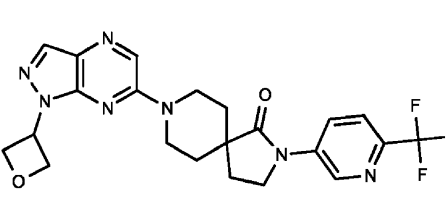
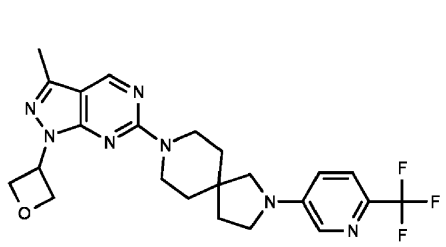
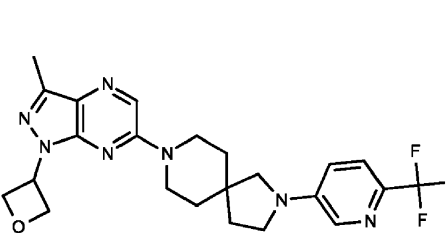
10

20

30

40

50

|                                                                                            |                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>881   | <br>882   |
| <br>883   | <br>884   |
| <br>885 | <br>886 |
| <br>887 | <br>888 |

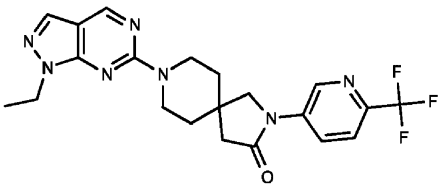
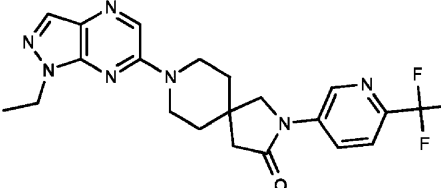
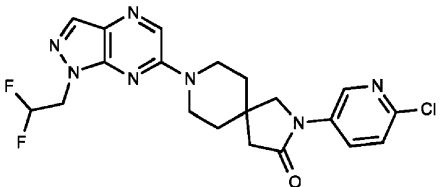
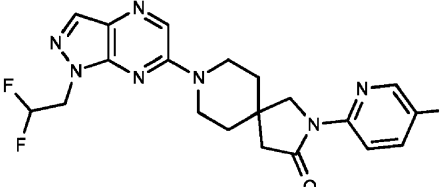
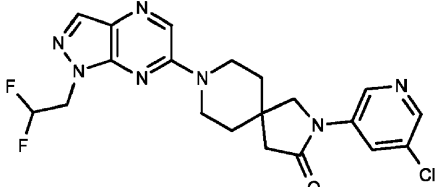
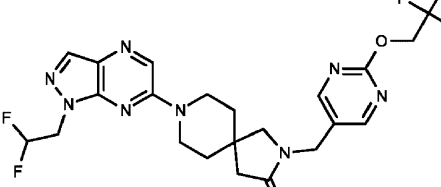
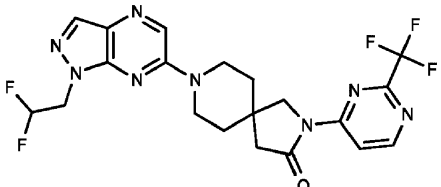
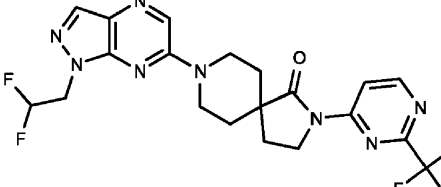
10

20

30

40

50

|                                                                                            |                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>889   | <br>890   |
| <br>891   | <br>892   |
| <br>893 | <br>894 |
| <br>895 | <br>896 |

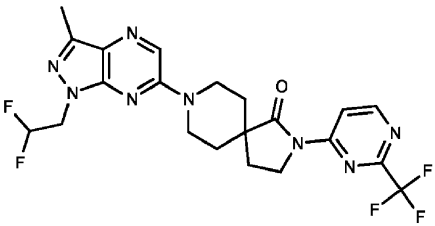
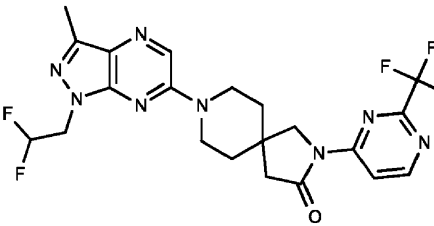
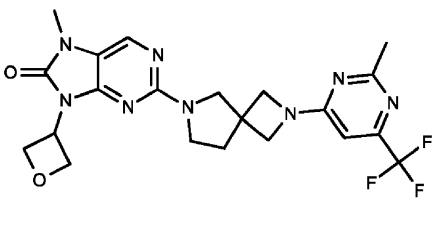
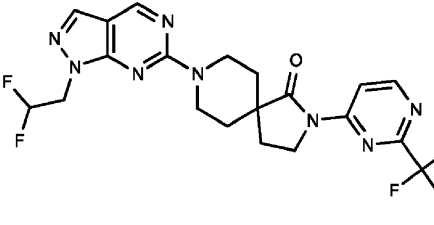
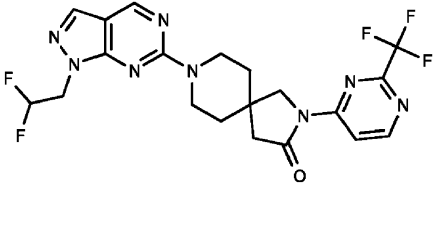
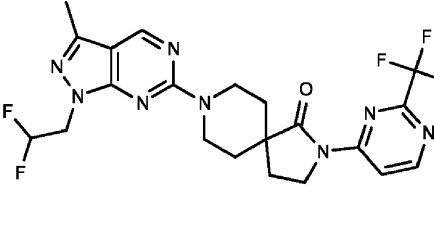
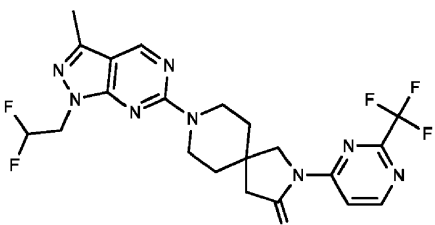
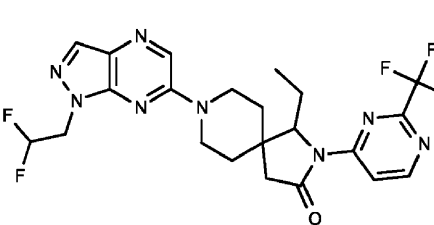
10

20

30

40

50

|                                                                                            |                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>897   | <br>898   |
| <br>899   | <br>900   |
| <br>901 | <br>902 |
| <br>903 | <br>904 |

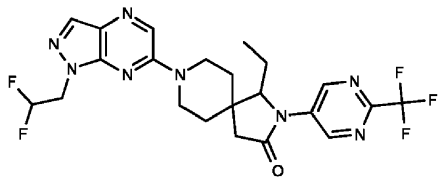
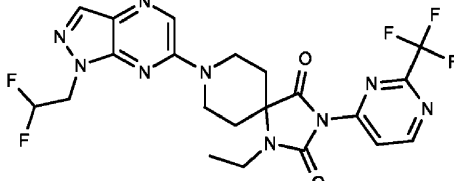
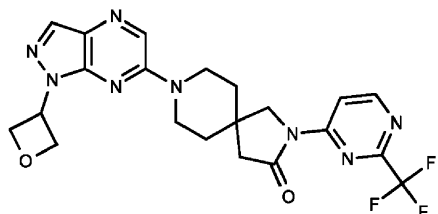
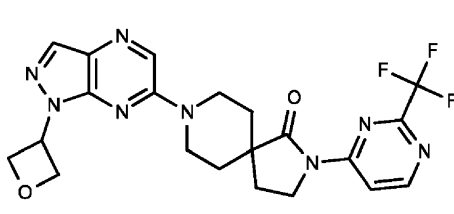
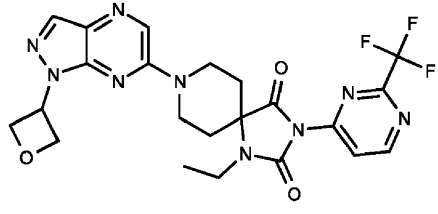
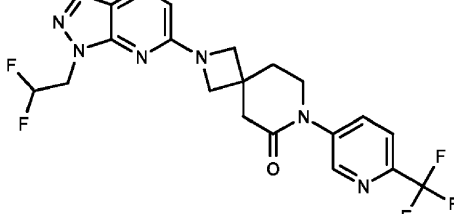
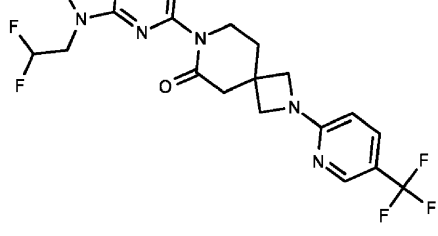
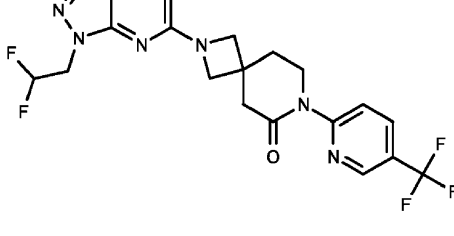
10

20

30

40

50

|                                                                                            |                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>905   | <br>906   |
| <br>907   | <br>908   |
| <br>909 | <br>910 |
| <br>911 | <br>912 |

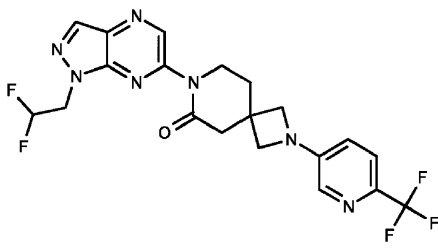
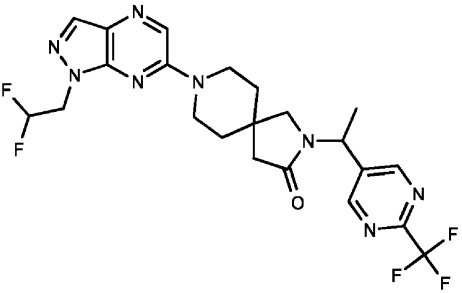
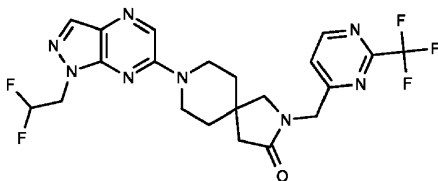
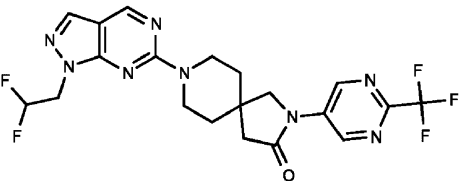
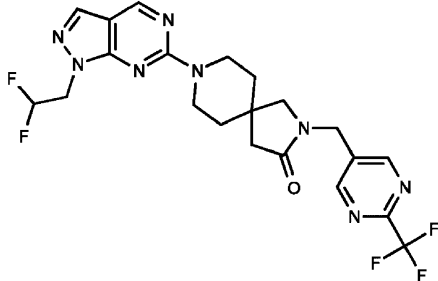
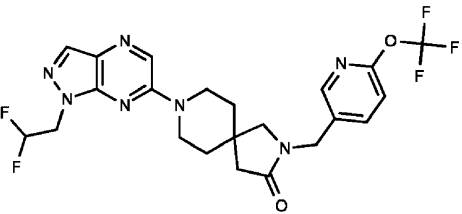
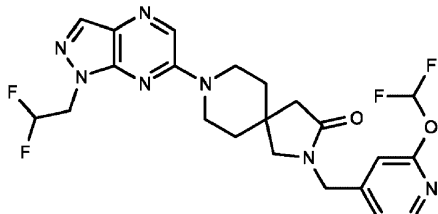
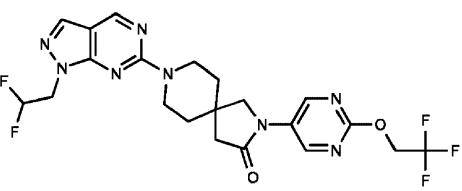
10

20

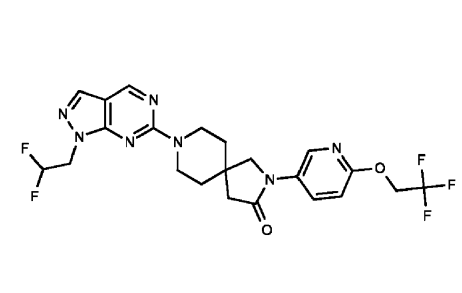
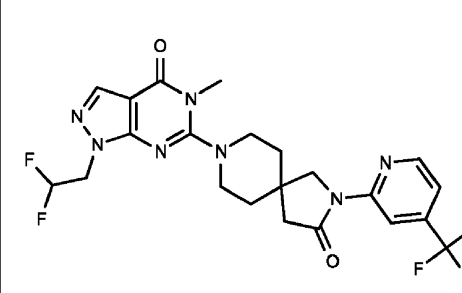
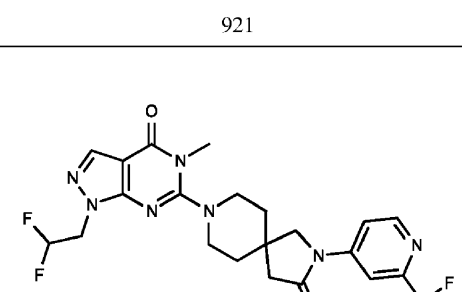
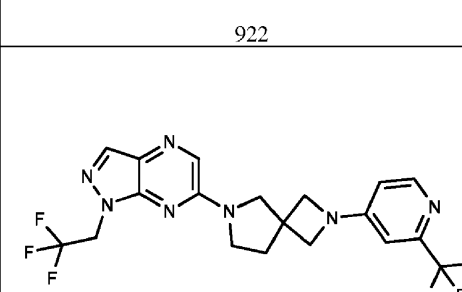
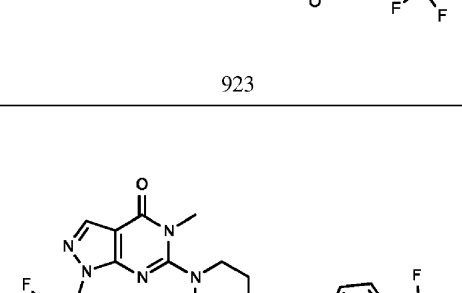
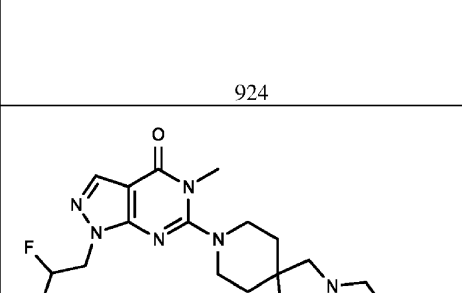
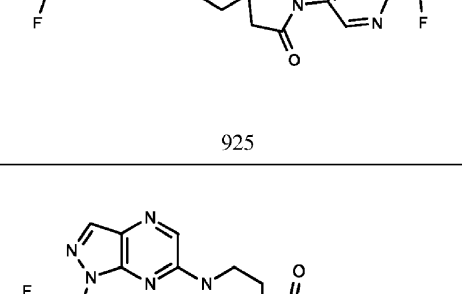
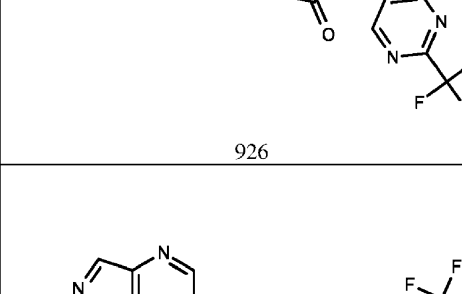
30

40

50

|                                                                                            |                                                                                             |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <br>913   | <br>914   | 10 |
| <br>915   | <br>916   | 20 |
| <br>917  | <br>918 | 30 |
| <br>919 | <br>920 | 40 |



|                                                                                            |                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>921   | <br>922   |
| <br>923   | <br>924   |
| <br>925  | <br>926  |
| <br>927 | <br>928 |

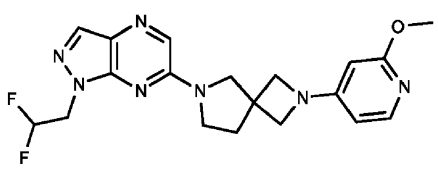
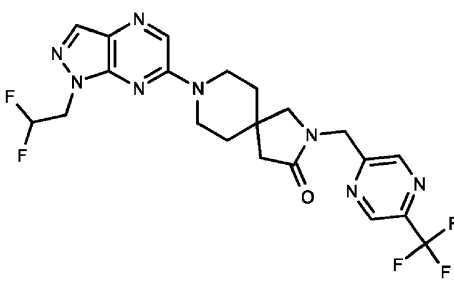
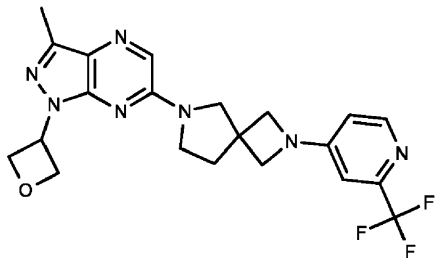
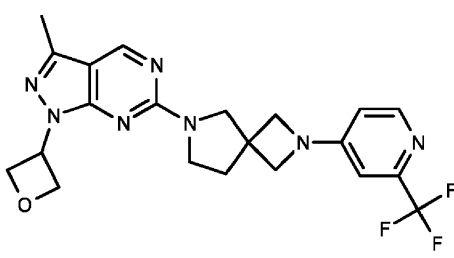
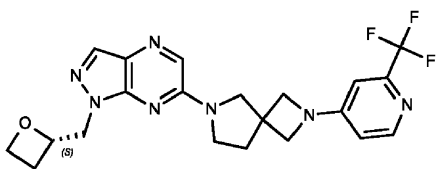
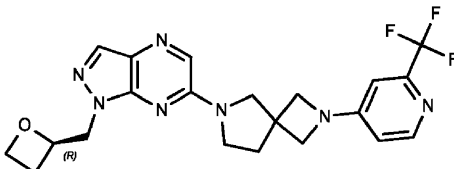
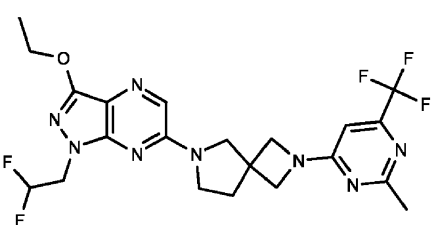
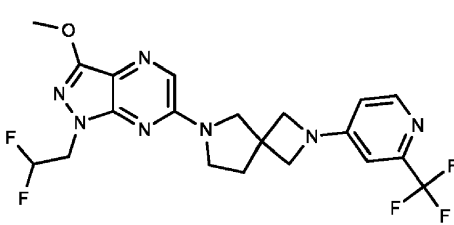
10

20

30

40

50

|                                                                                            |                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>929   | <br>930   |
| <br>931   | <br>932   |
| <br>933 | <br>934 |
| <br>935 | <br>936 |

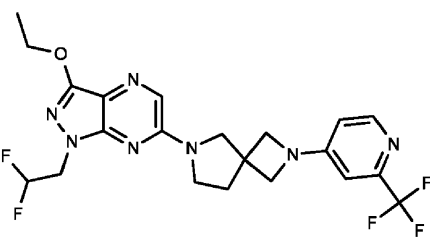
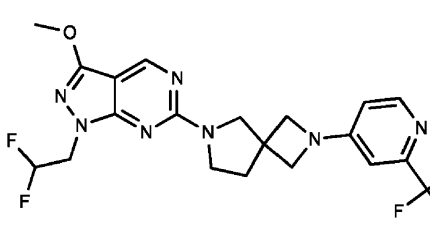
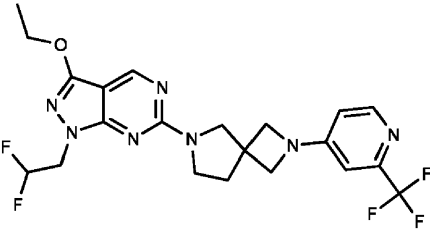
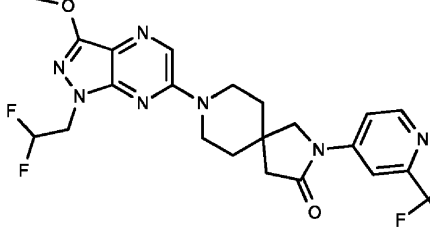
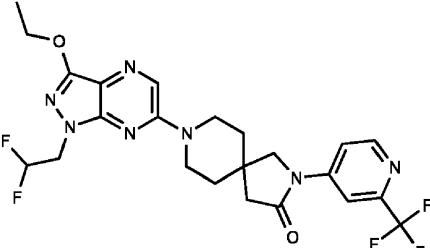
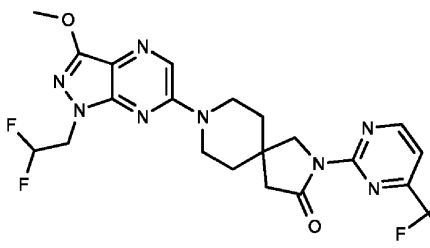
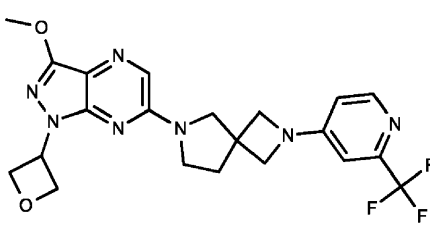
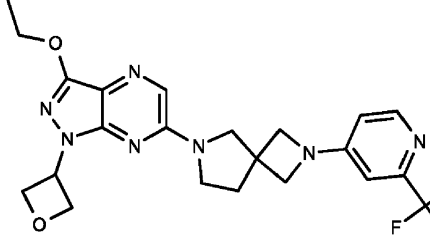
10

20

30

40

50

|                                                                                            |                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>937   | <br>938   |
| <br>939   | <br>940   |
| <br>941  | <br>942  |
| <br>943 | <br>944 |

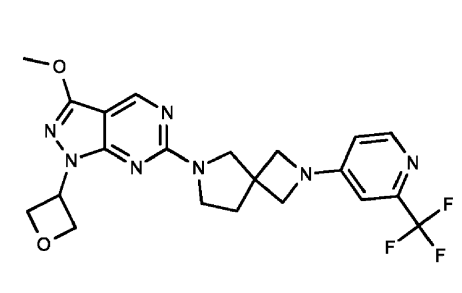
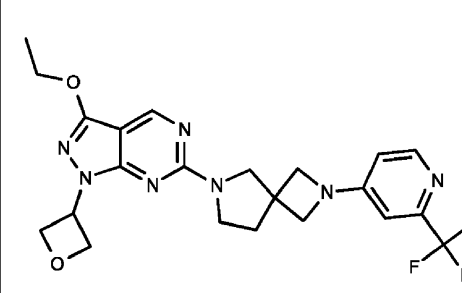
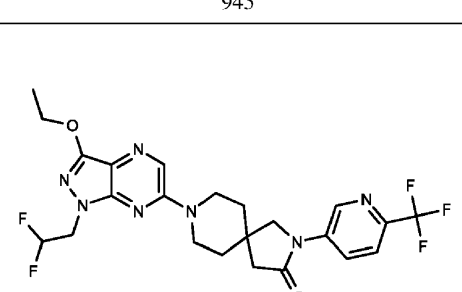
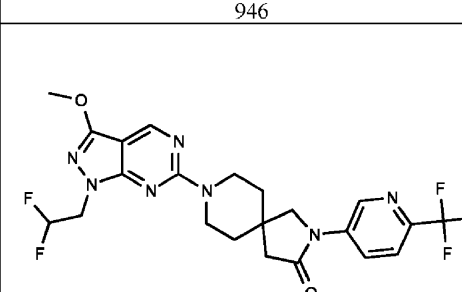
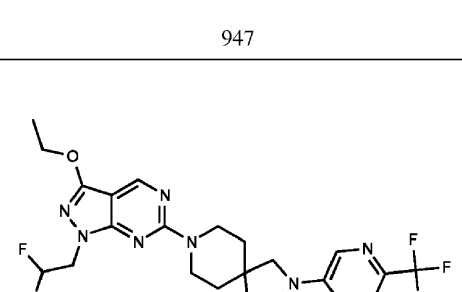
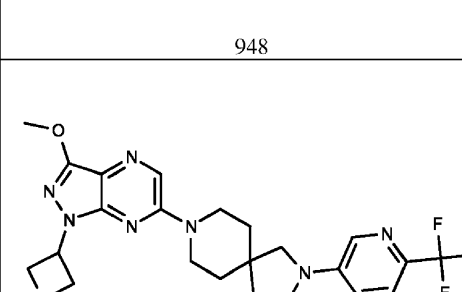
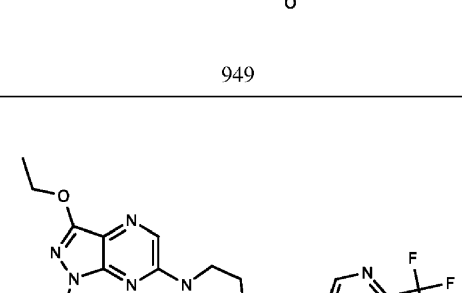
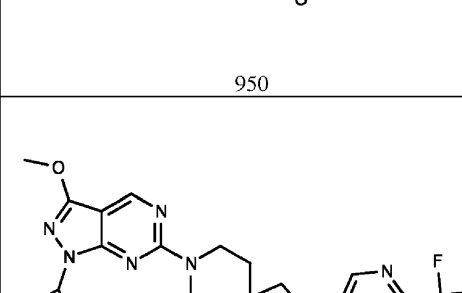
10

20

30

40

50

|                                                                                            |                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>945   | <br>946   |
| <br>947   | <br>948   |
| <br>949  | <br>950  |
| <br>951 | <br>952 |

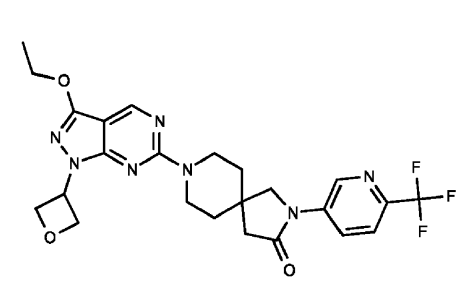
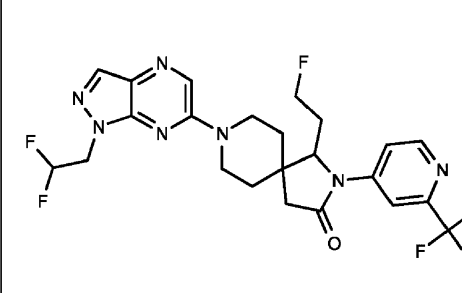
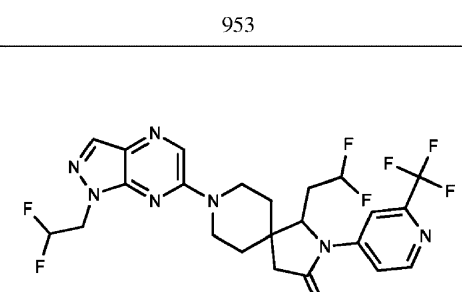
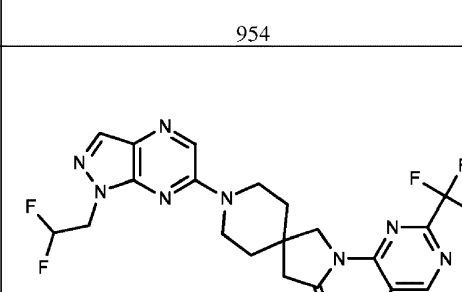
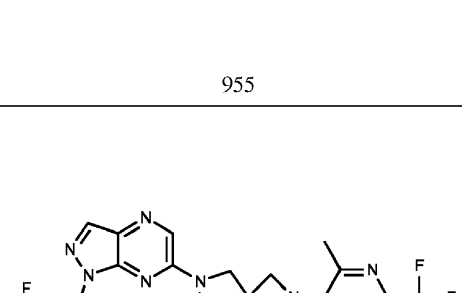
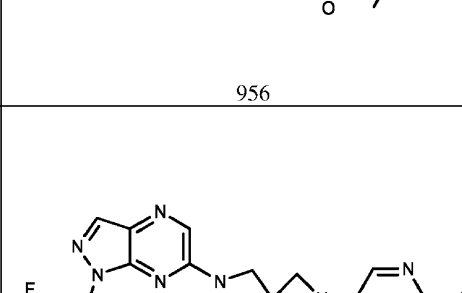
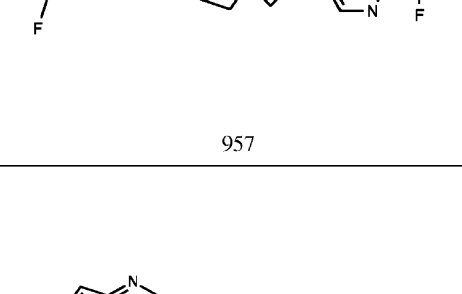
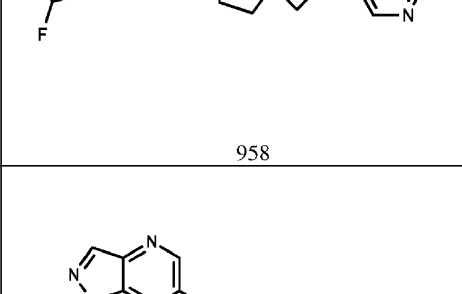
10

20

30

40

50

|                                                                                            |                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>953   | <br>954   |
| <br>955   | <br>956   |
| <br>957  | <br>958  |
| <br>959 | <br>960 |

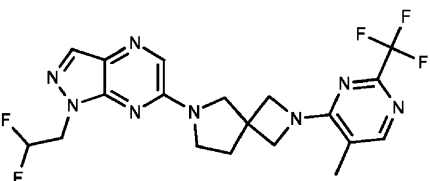
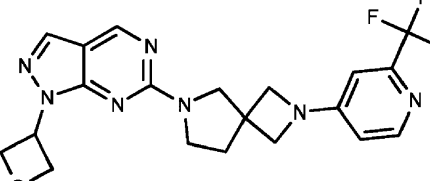
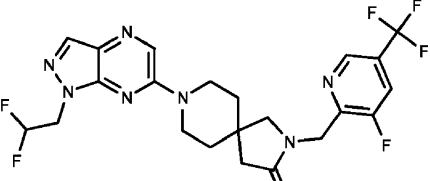
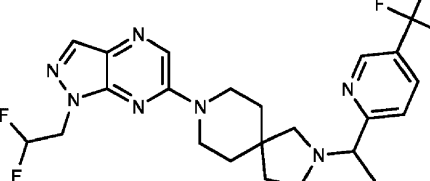
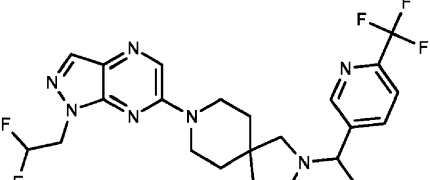
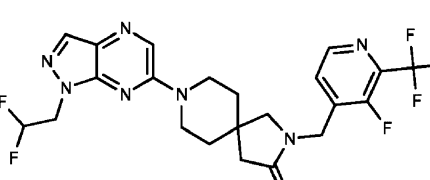
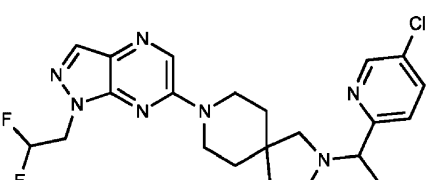
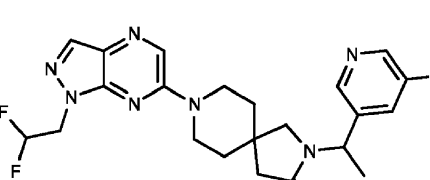
10

20

30

40

50

|                                                                                            |                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>961   | <br>962   |
| <br>963   | <br>964   |
| <br>965 | <br>966 |
| <br>967 | <br>968 |

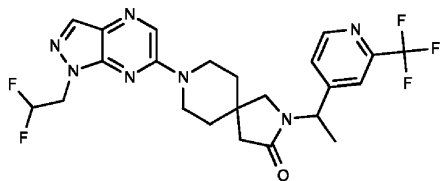
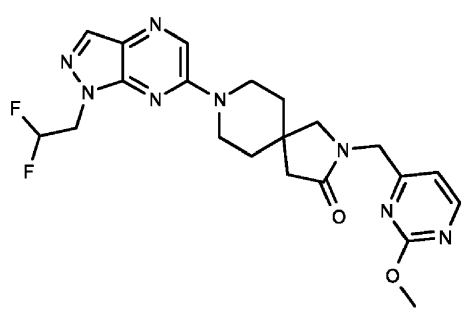
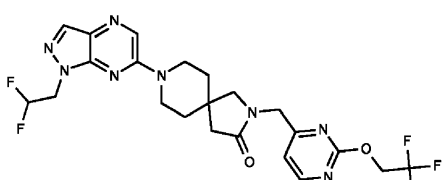
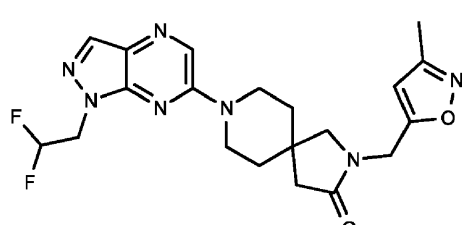
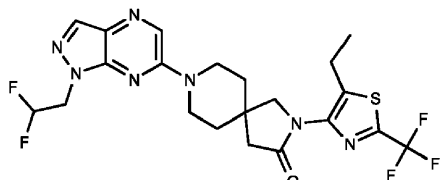
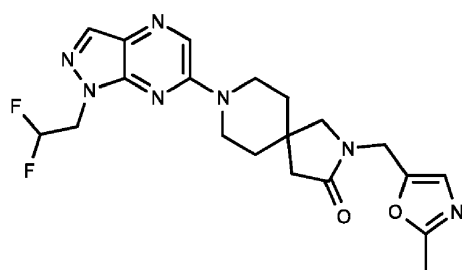
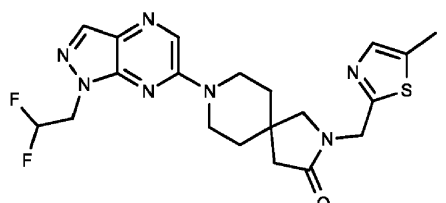
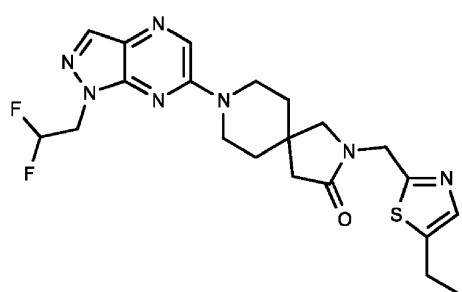
10

20

30

40

50

|                                                                                            |                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>969   | <br>970   |
| <br>971   | <br>972   |
| <br>973 | <br>974  |
| <br>975 | <br>976 |

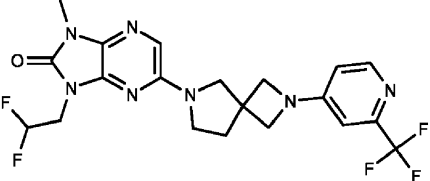
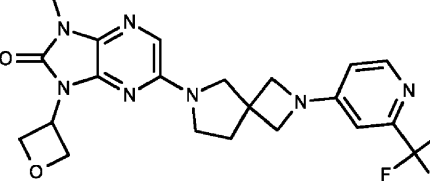
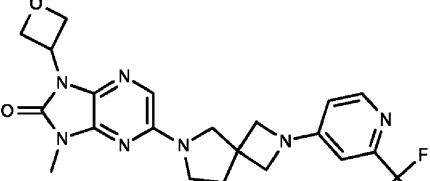
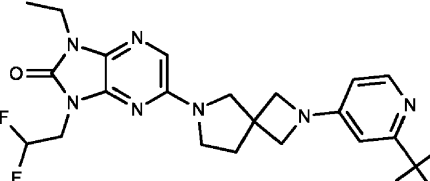
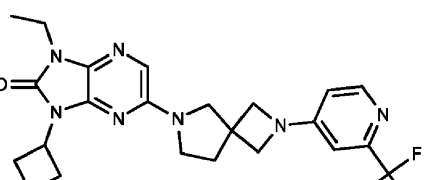
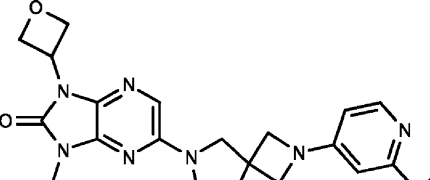
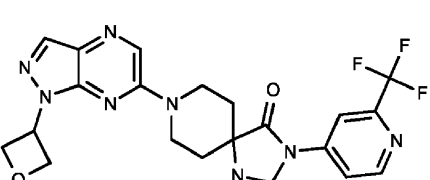
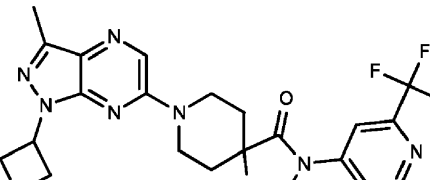
10

20

30

40

50

|                                                                                            |                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>977   | <br>978   |
| <br>979   | <br>980   |
| <br>981 | <br>982 |
| <br>983 | <br>984 |

10

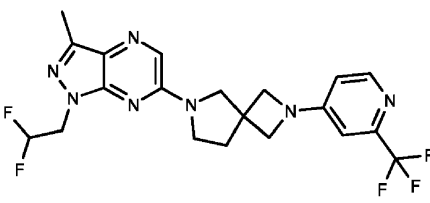
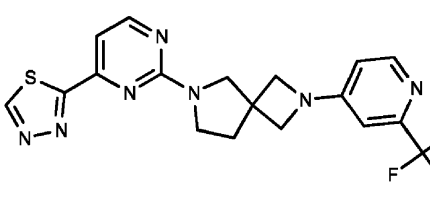
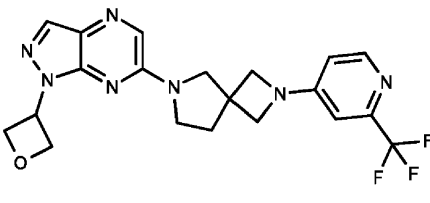
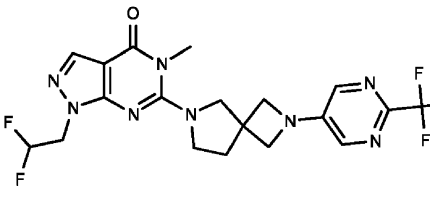
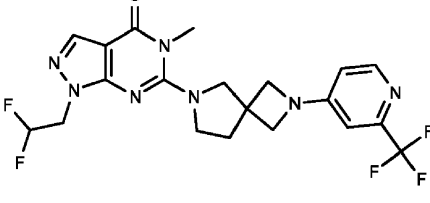
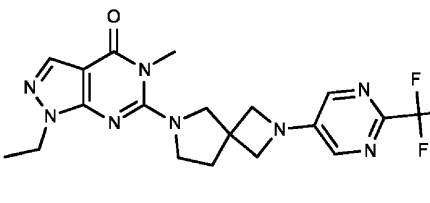
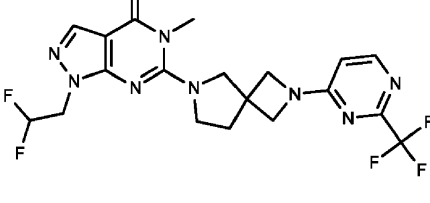
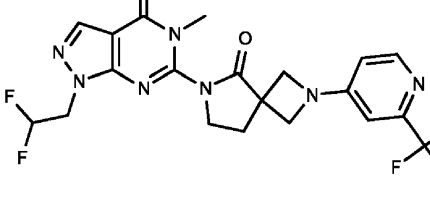
20

30

40

50



|                                                                                            |                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>985   | <br>986   |
| <br>987   | <br>988   |
| <br>989 | <br>990 |
| <br>991 | <br>992 |

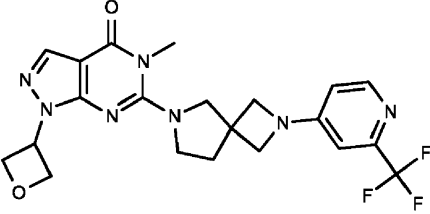
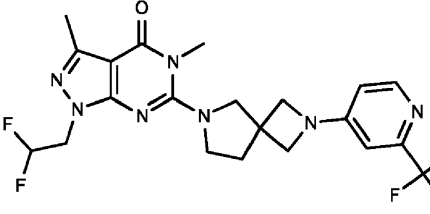
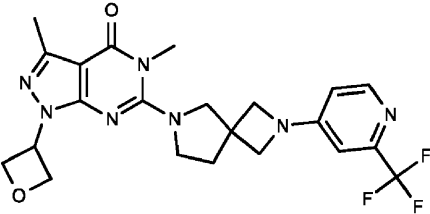
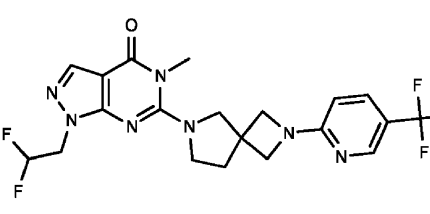
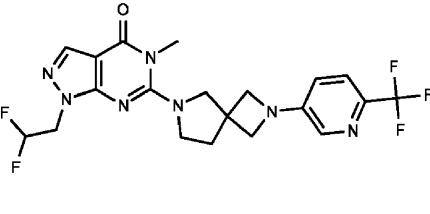
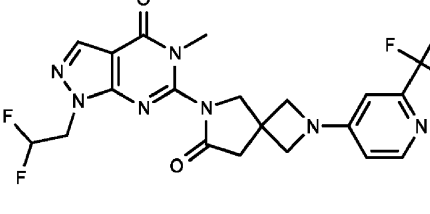
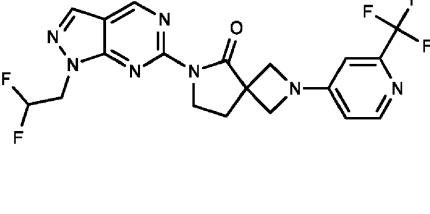
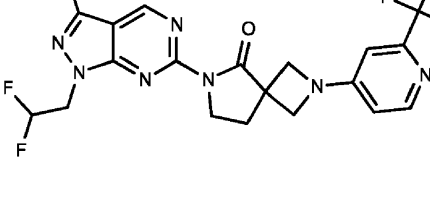
10

20

30

40

50

|                                                                                            |                                                                                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>993   | <br>994    |
| <br>995   | <br>996    |
| <br>997 | <br>998  |
| <br>999 | <br>1000 |

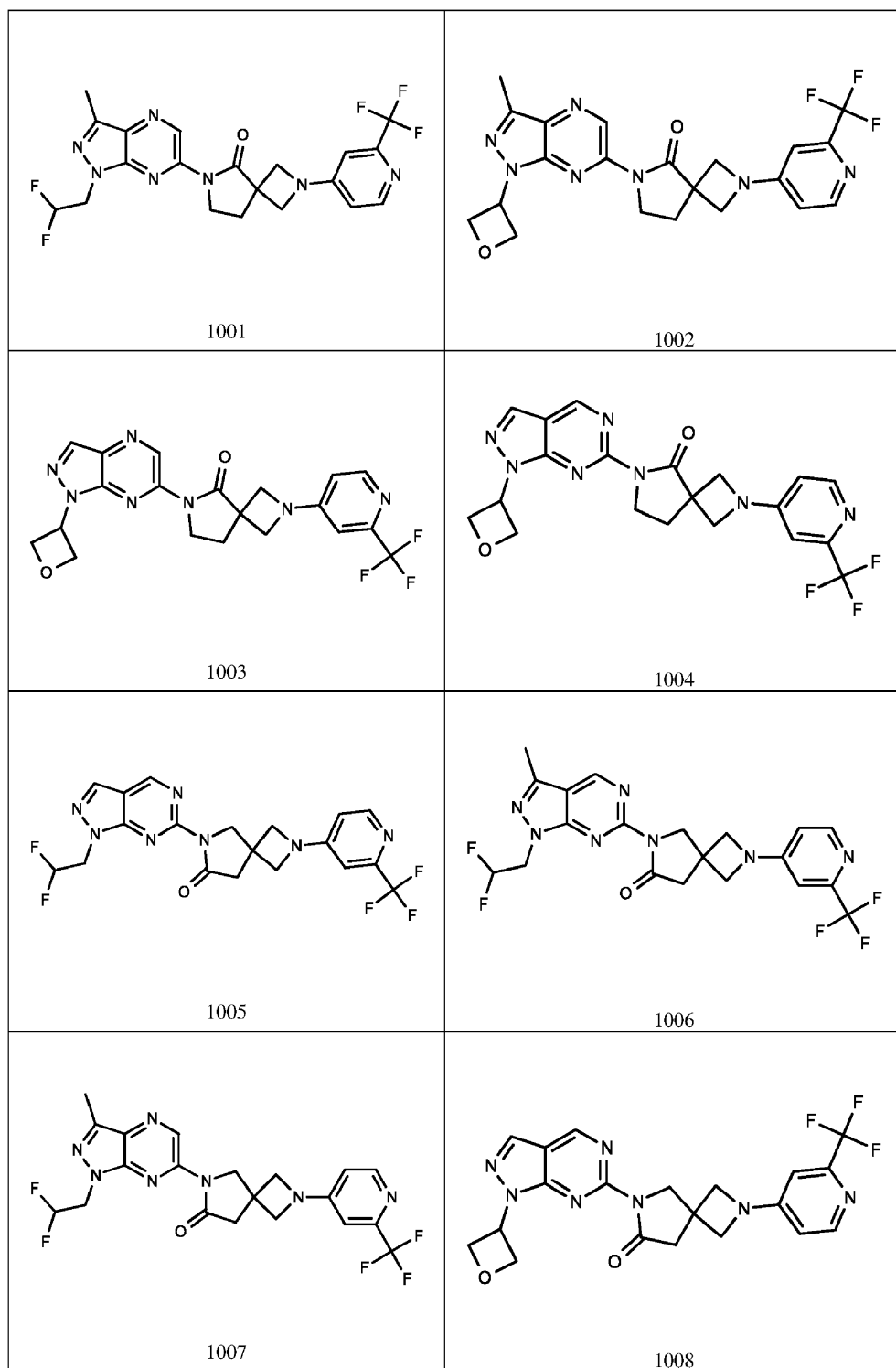
10

20

30

40

50



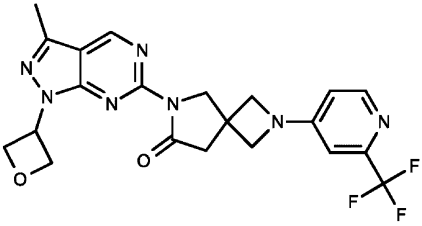
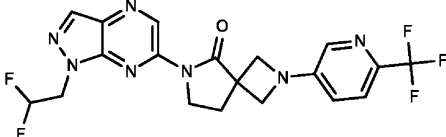
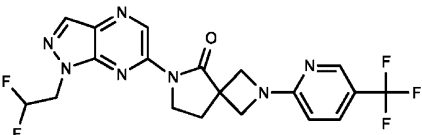
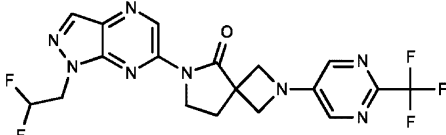
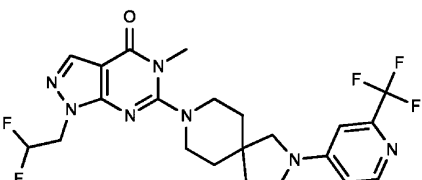
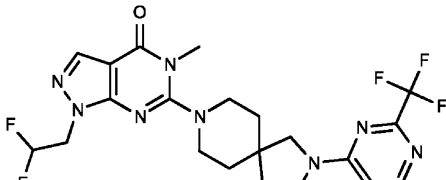
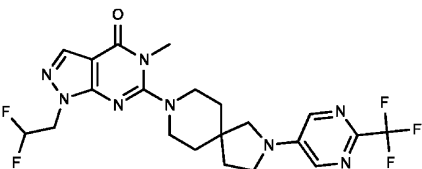
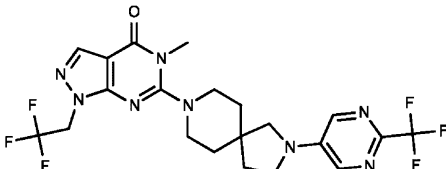
10

20

30

40

50

|                                                                                             |                                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>1009   | <br>1010   |
| <br>1011   | <br>1012   |
| <br>1013 | <br>1014 |
| <br>1015 | <br>1016 |

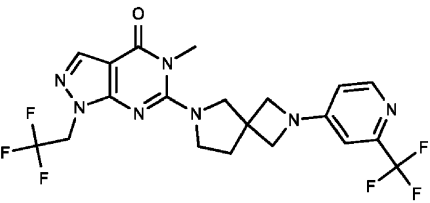
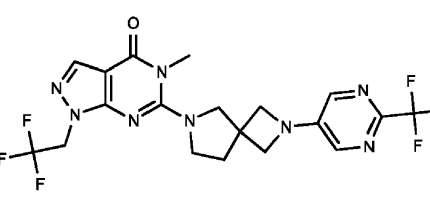
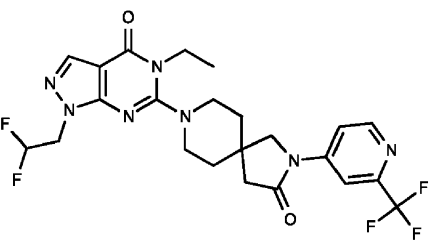
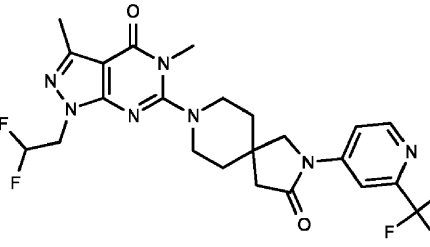
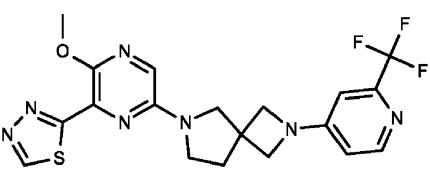
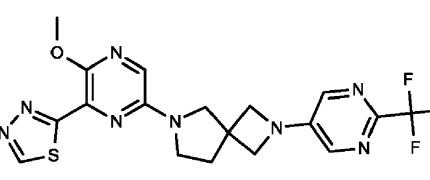
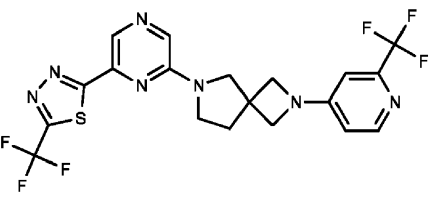
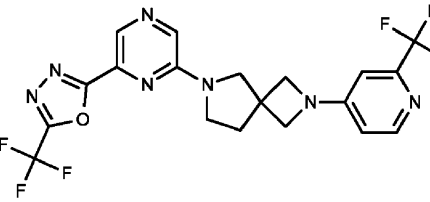
10

20

30

40

50

|                                                                                             |                                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>1017   | <br>1018   |
| <br>1019   | <br>1020   |
| <br>1021 | <br>1022 |
| <br>1023 | <br>1024 |

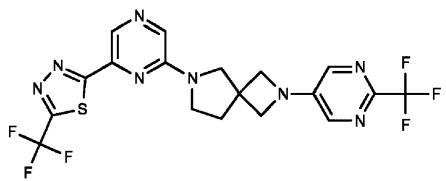
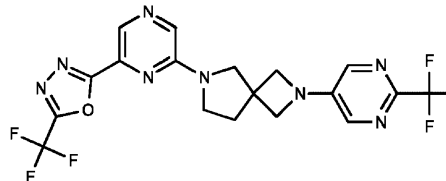
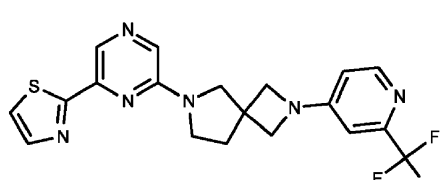
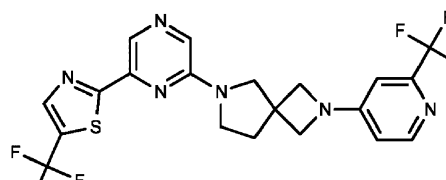
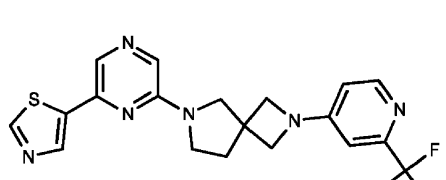
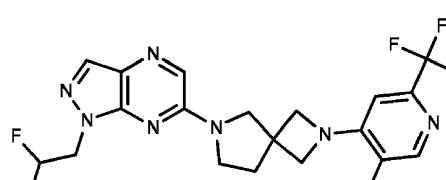
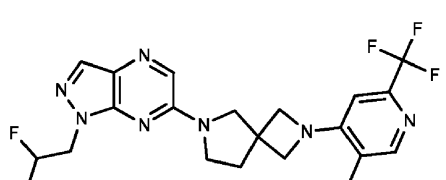
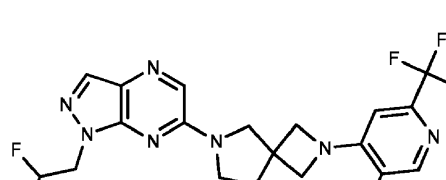
10

20

30

40

50

|                                                                                             |                                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>1025   | <br>1026   |
| <br>1027   | <br>1028   |
| <br>1029 | <br>1030 |
| <br>1031 | <br>1032 |

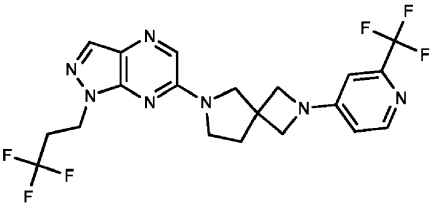
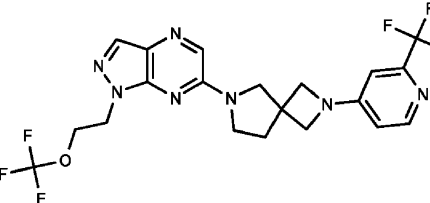
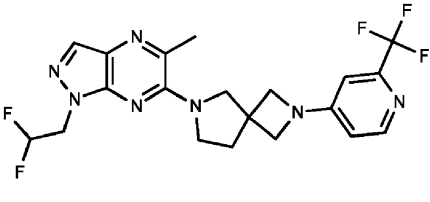
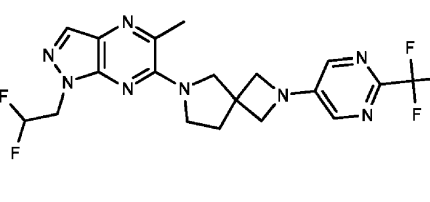
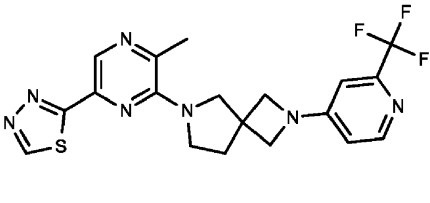
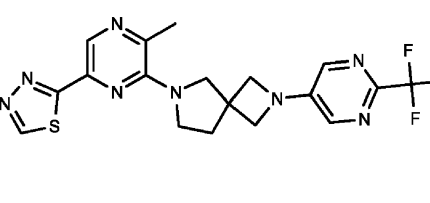
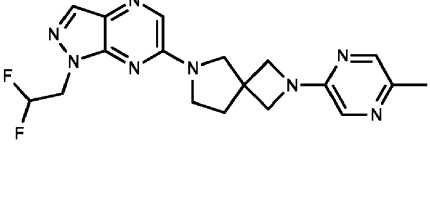
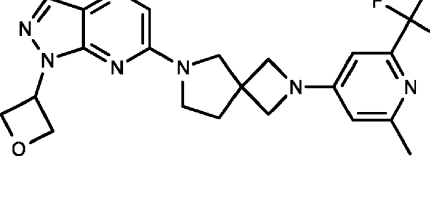
10

20

30

40

50

|                                                                                             |                                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>1033   | <br>1034   |
| <br>1035   | <br>1036   |
| <br>1037 | <br>1038 |
| <br>1039 | <br>1040 |

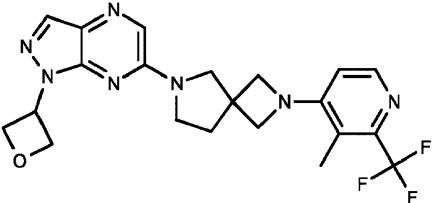
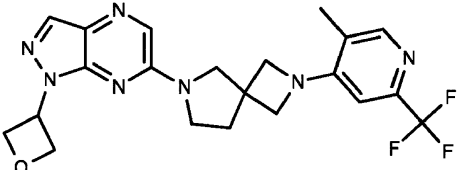
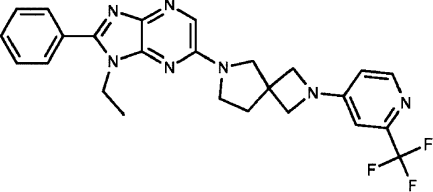
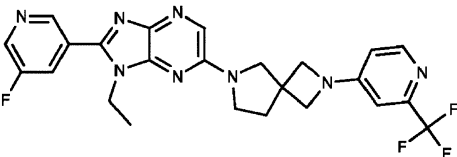
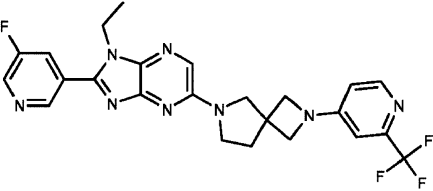
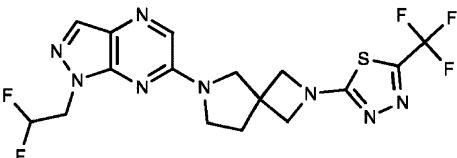
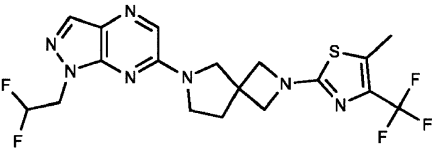
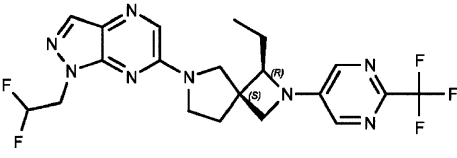
10

20

30

40

50

|                                                                                             |                                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>1041   | <br>1042   |
| <br>1043   | <br>1044   |
| <br>1045 | <br>1046 |
| <br>1047 | <br>1048 |

10

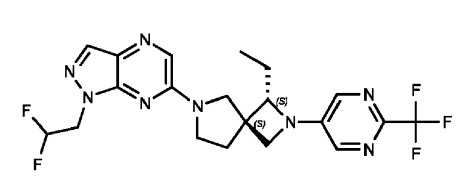
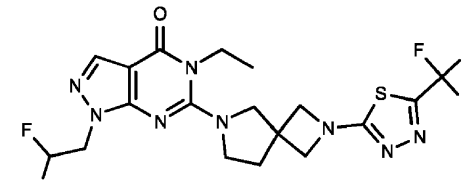
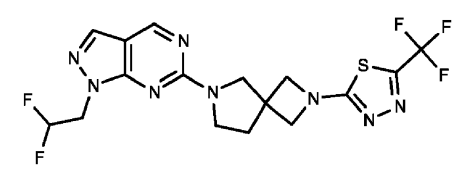
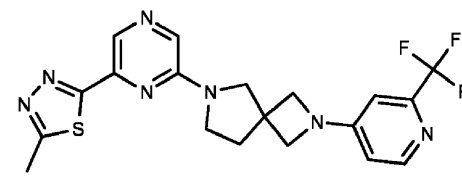
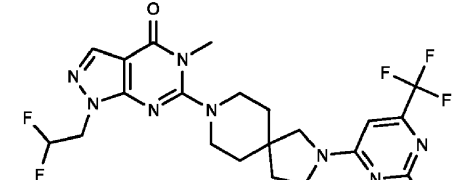
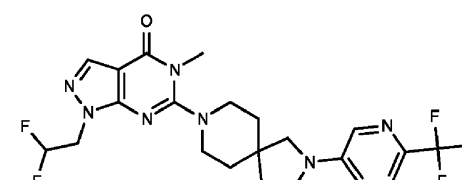
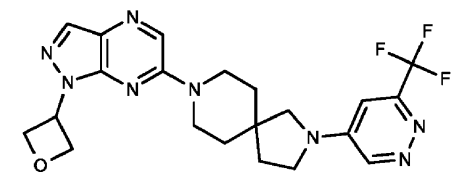
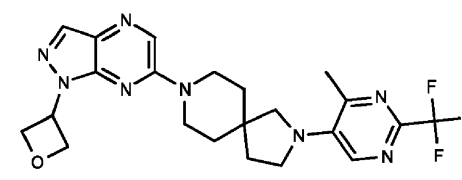
20

30

40

50



|                                                                                             |                                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>1049   | <br>1050   |
| <br>1051   | <br>1052   |
| <br>1053 | <br>1054 |
| <br>1055 | <br>1056 |

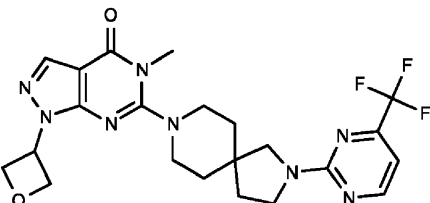
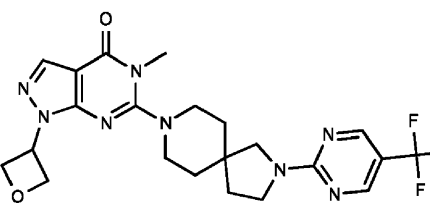
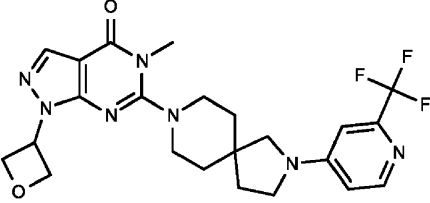
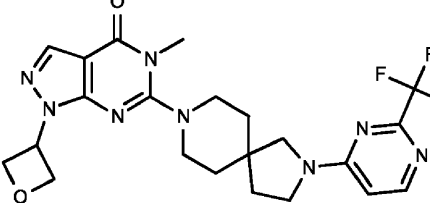
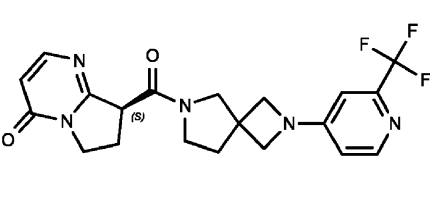
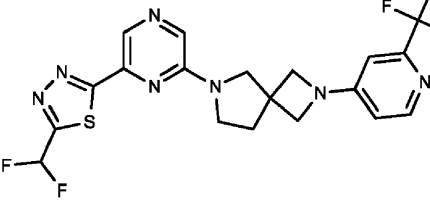
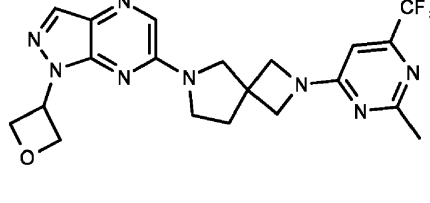
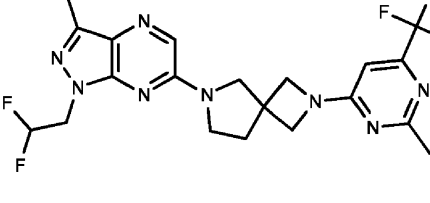
10

20

30

40

50

|                                                                                             |                                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>1057   | <br>1058   |
| <br>1059   | <br>1060   |
| <br>1061 | <br>1062 |
| <br>1063 | <br>1064 |

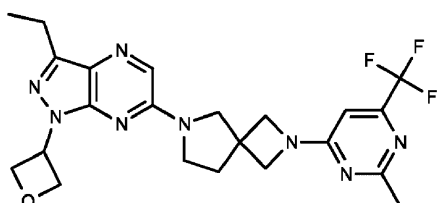
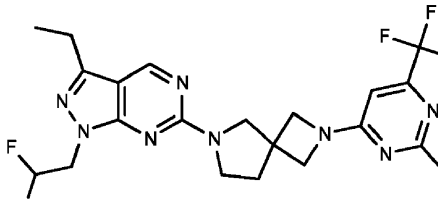
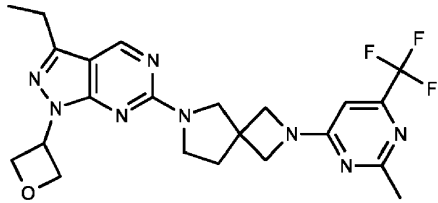
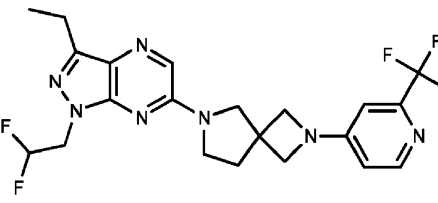
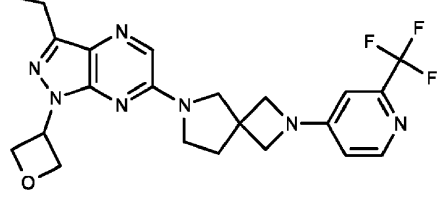
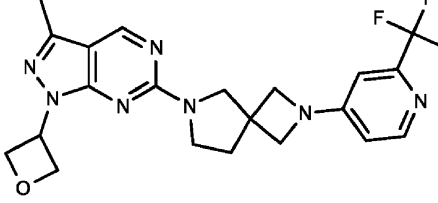
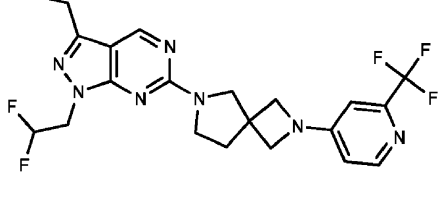
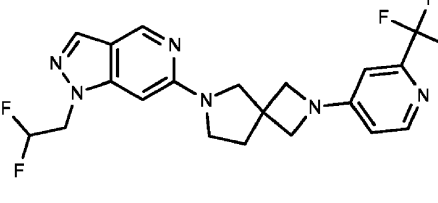
10

20

30

40

50

|                                                                                             |                                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>1065   | <br>1066   |
| <br>1067   | <br>1068   |
| <br>1069 | <br>1070 |
| <br>1071 | <br>1072 |

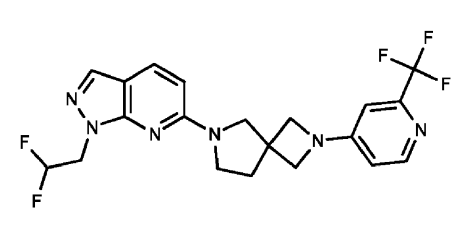
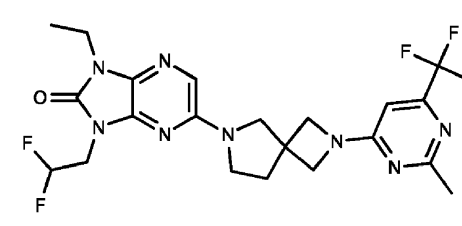
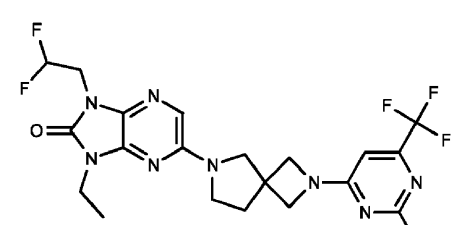
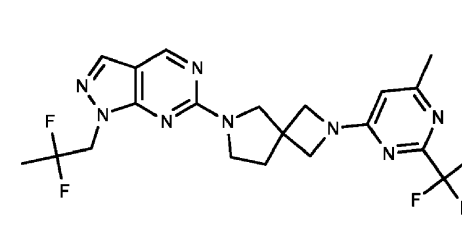
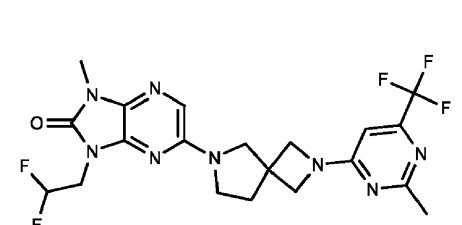
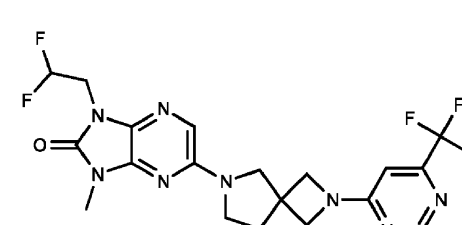
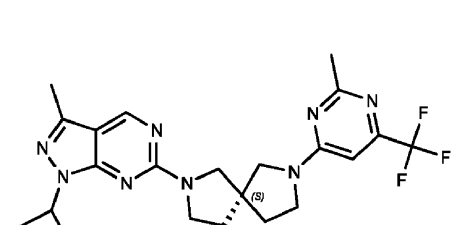
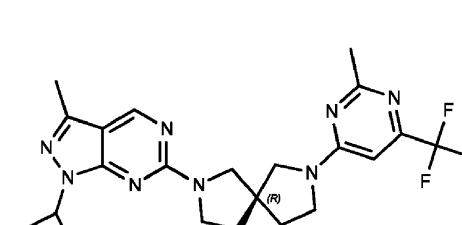
10

20

30

40

50

|                                                                                             |                                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>1073   | <br>1074   |
| <br>1075   | <br>1076   |
| <br>1077  | <br>1078  |
| <br>1079 | <br>1080 |

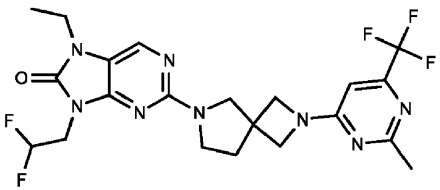
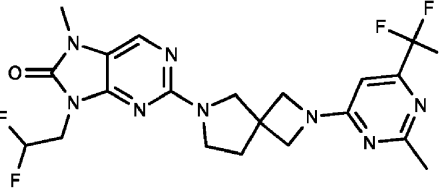
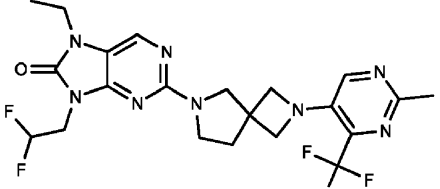
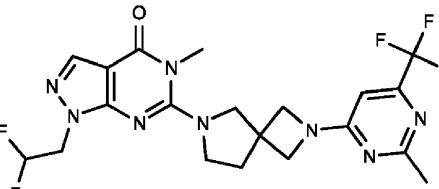
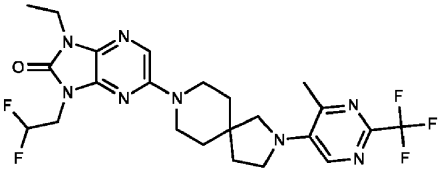
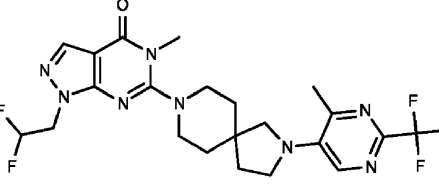
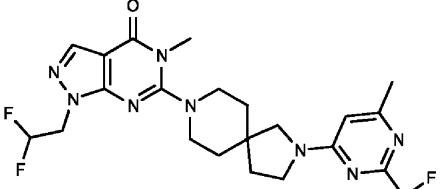
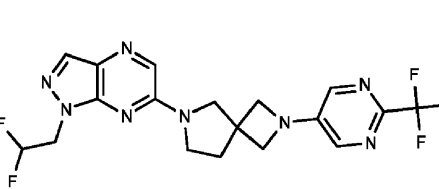
10

20

30

40

50

|                                                                                             |                                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>1081   | <br>1082   |
| <br>1083   | <br>1084   |
| <br>1085 | <br>1086 |
| <br>1087 | <br>1088 |

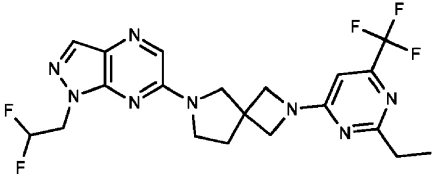
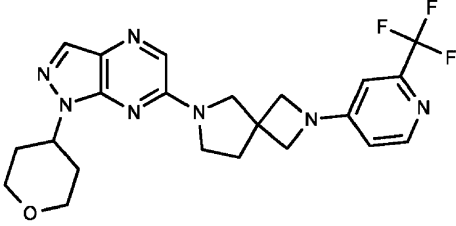
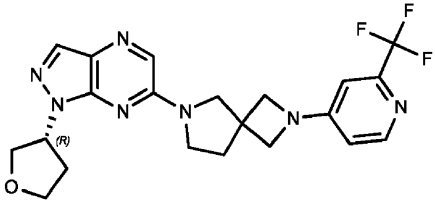
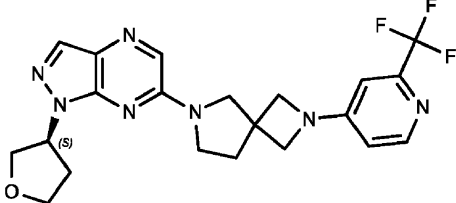
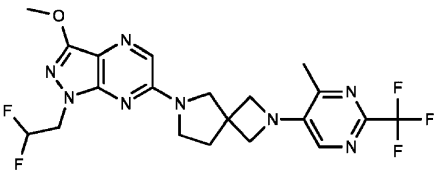
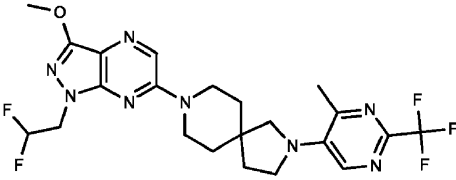
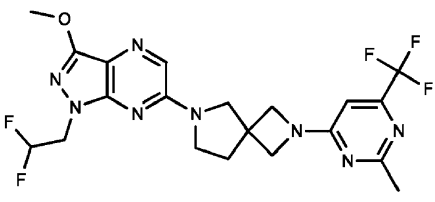
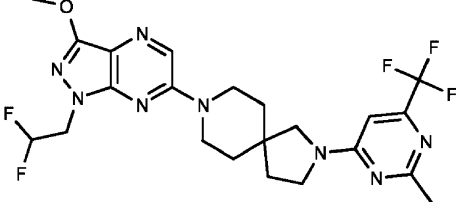
10

20

30

40

50

|                                                                                             |                                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>1089   | <br>1090   |
| <br>1091   | <br>1092   |
| <br>1093 | <br>1094 |
| <br>1095 | <br>1096 |

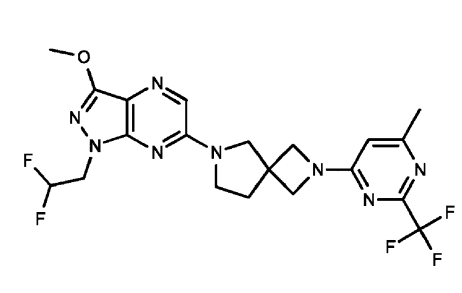
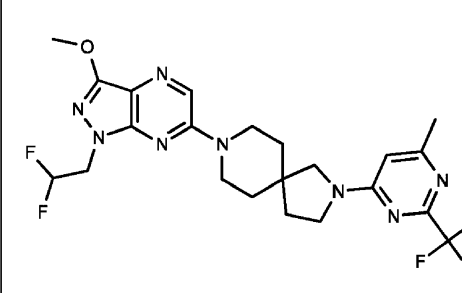
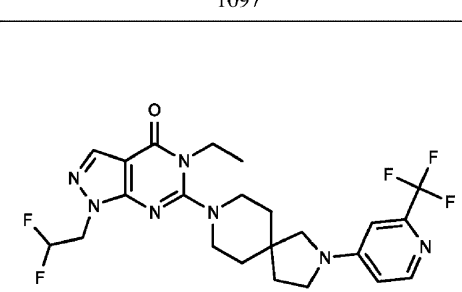
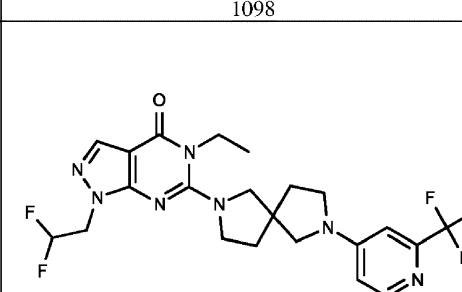
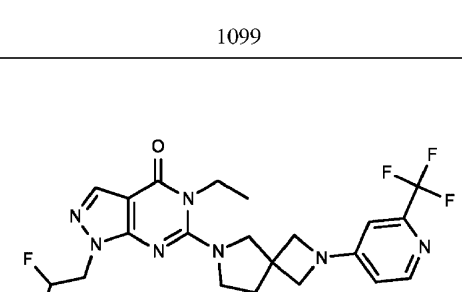
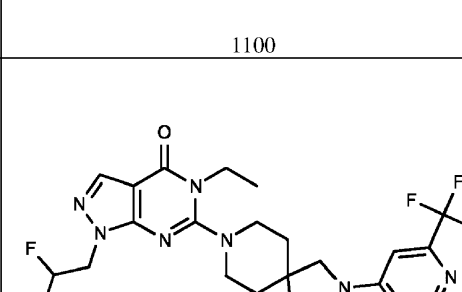
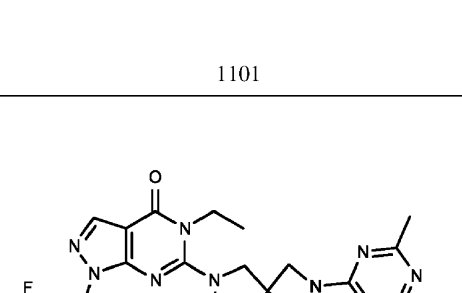
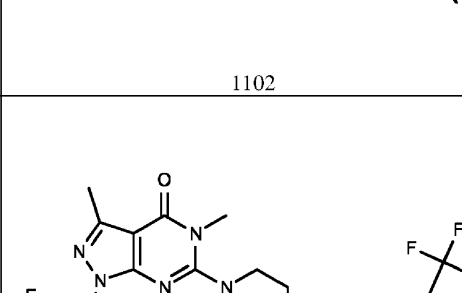
10

20

30

40

50

|                                                                                             |                                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>1097   | <br>1098   |
| <br>1099   | <br>1100   |
| <br>1101  | <br>1102  |
| <br>1103 | <br>1104 |

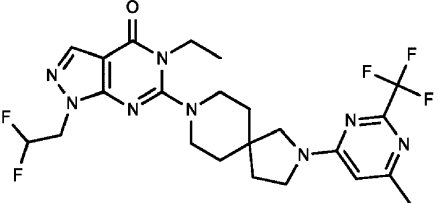
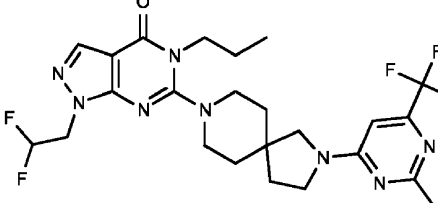
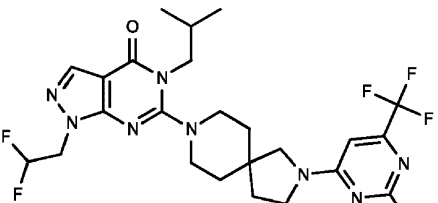
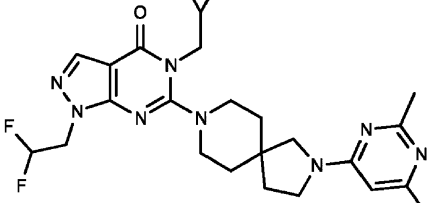
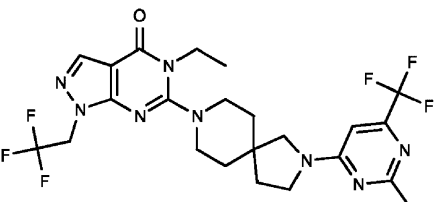
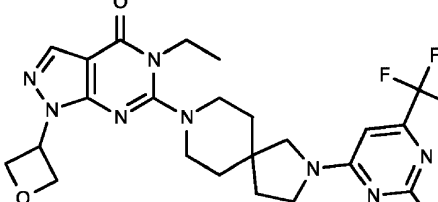
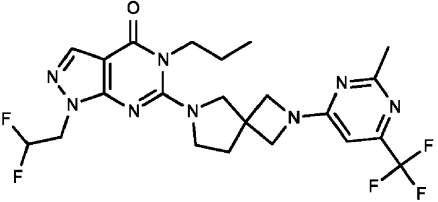
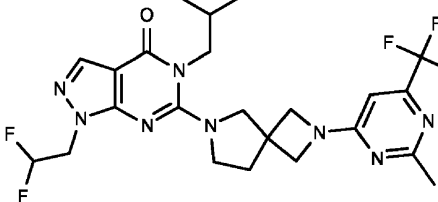
10

20

30

40

50

|                                                                                             |                                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>1105   | <br>1106   |
| <br>1107   | <br>1108   |
| <br>1109 | <br>1110 |
| <br>1111 | <br>1112 |

10

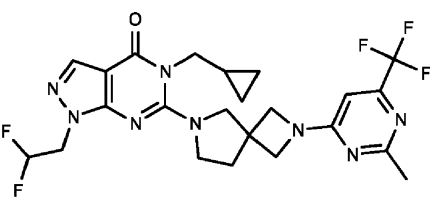
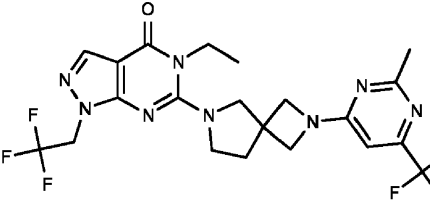
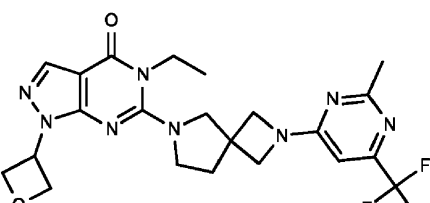
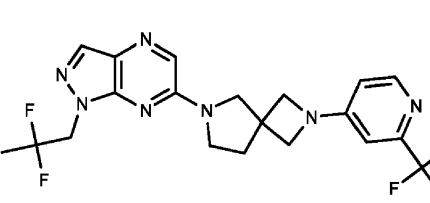
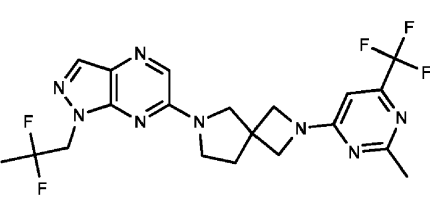
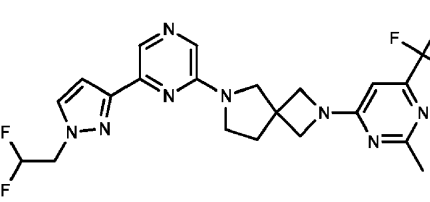
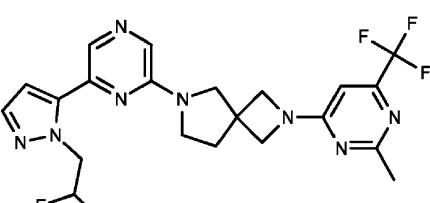
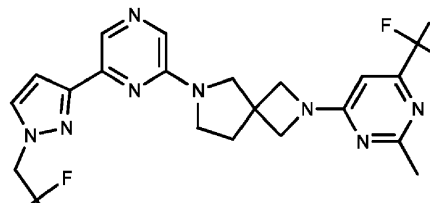
20

30

40

50



|                                                                                             |                                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>1113   | <br>1114   |
| <br>1115   | <br>1116   |
| <br>1117 | <br>1118 |
| <br>1119 | <br>1120 |

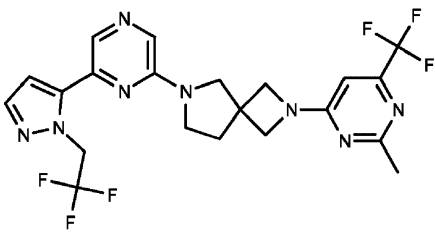
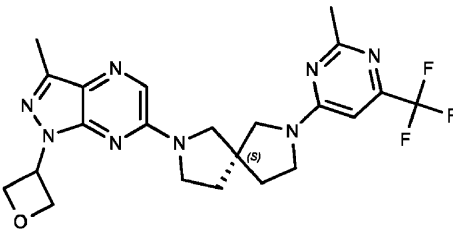
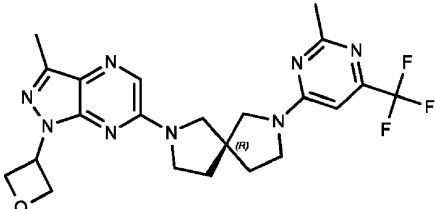
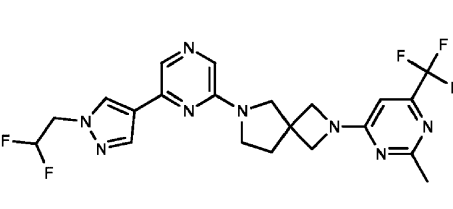
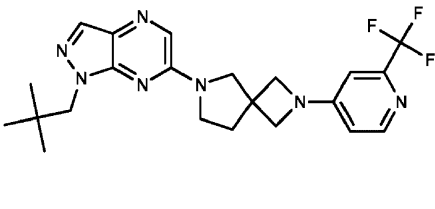
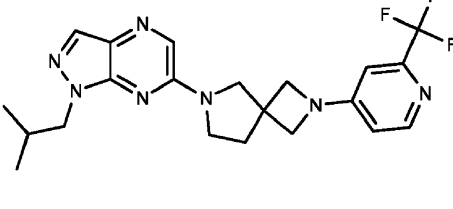
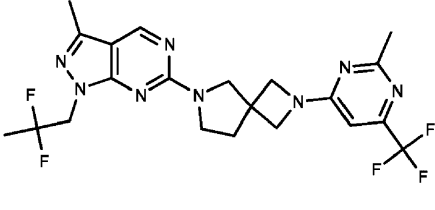
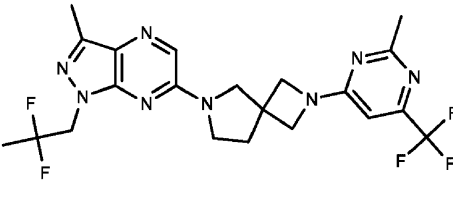
10

20

30

40

50

|                                                                                             |                                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>1121   | <br>1122   |
| <br>1123   | <br>1124   |
| <br>1125 | <br>1126 |
| <br>1127 | <br>1128 |

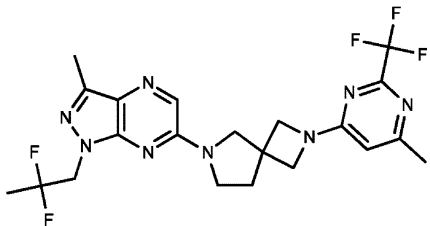
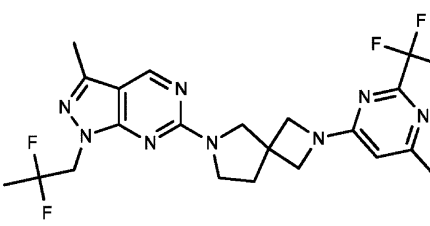
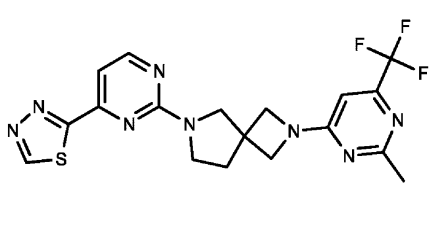
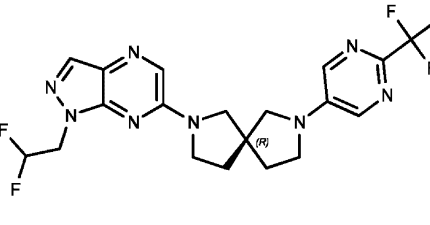
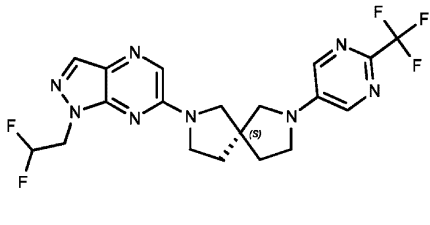
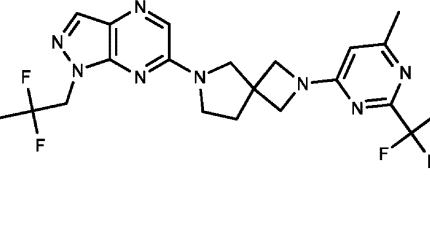
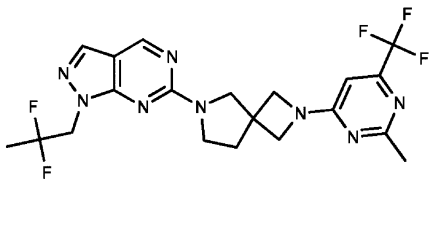
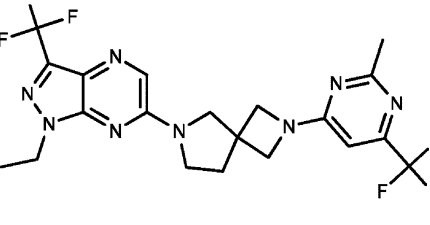
10

20

30

40

50

|                                                                                             |                                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>1129   | <br>1130   |
| <br>1131   | <br>1132   |
| <br>1133 | <br>1134 |
| <br>1135 | <br>1136 |

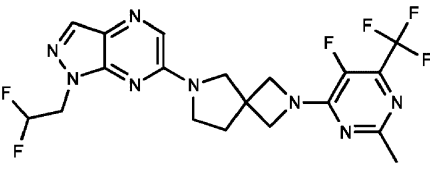
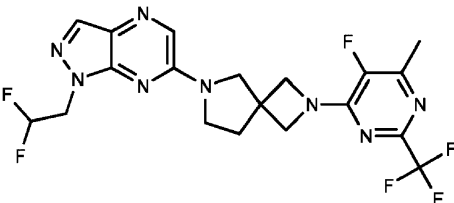
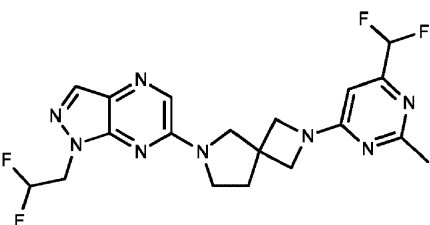
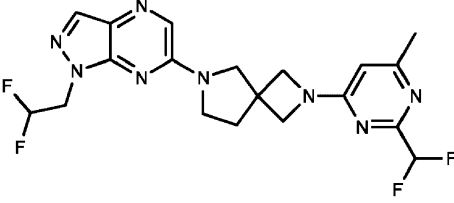
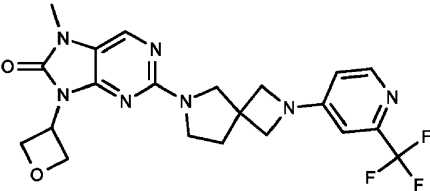
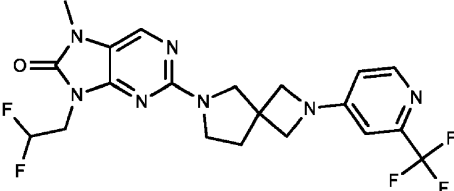
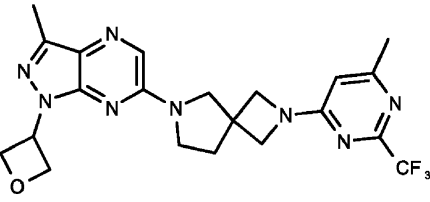
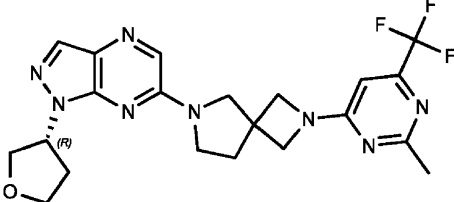
10

20

30

40

50

|                                                                                             |                                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>1137   | <br>1138   |
| <br>1139   | <br>1140   |
| <br>1141 | <br>1142 |
| <br>1143 | <br>1144 |

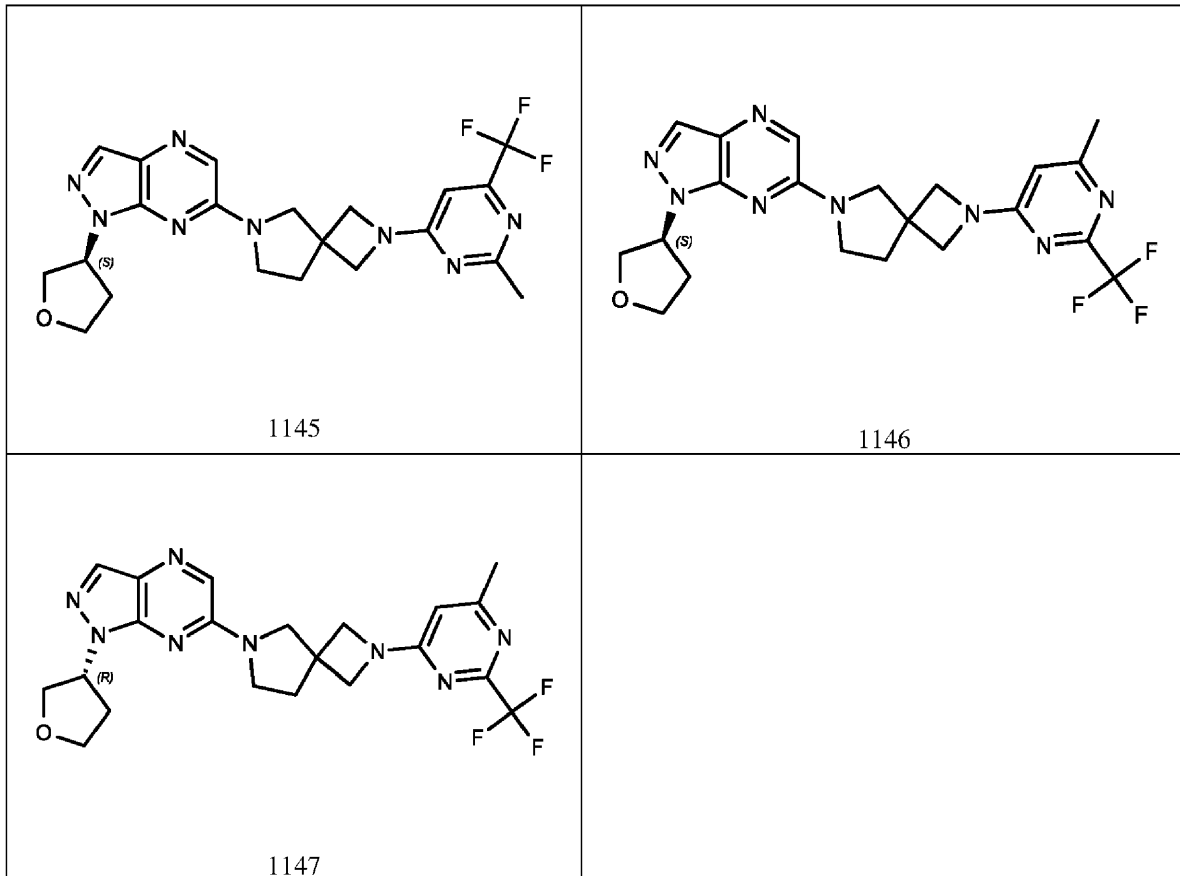
10

20

30

40

50



10

20

30

40

50

## 【0408】

一部の特定の実施形態において、提供する化合物（例えば、式（I）の化合物）は G C a s e を 1 0 0 , 0 0 0 n M 未 満、5 0 , 0 0 0 n M 未 満、2 0 , 0 0 0 n M 未 満、1 0 , 0 0 0 n M 未 満、5 , 0 0 0 n M 未 満、2 , 5 0 0 n M 未 満、1 , 0 0 0 n M 未 満、9 0 0 n M 未 満、8 0 0 n M 未 満、7 0 0 n M 未 満、6 0 0 n M 未 満、5 0 0 n M 未 満、4 0 0 n M 未 満、3 0 0 n M 未 満、2 0 0 n M 未 満、1 0 0 n M 未 満、9 0 n M 未 満、8 0 n M 未 満、7 0 n M 未 満、6 0 n M 未 満、5 0 n M 未 満、4 0 n M 未 満、3 0 n M 未 満、2 0 n M 未 満、1 0 n M 未 満、5 n M 未 満、4 n M 未 満、3 n M 未 満、2 n M 未 満または 1 n M 未 満の E C <sub>50</sub> で活性化させる。

## 【0409】

医薬組成物、キットおよび投与

本開示により、開示した化合物（例えば、式（I）の化合物）またはその薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグおよび任意で、薬学的に許容され得る賦形剤を含む医薬組成物を提供する。一部の特定の実施形態において、本明細書に記載の医薬組成物は、式（I）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩と、薬学的に許容され得る賦形剤とを含む。

## 【0410】

一部の特定の実施形態では、式（I）の化合物が有効量で医薬組成物にて提供される。一部の特定の実施形態では、有効量が治療有効量である。一部の特定の実施形態では、有効量が予防有効量である。一部の特定の実施形態では、有効量が、疾患または障害の処置を、それを必要とする被験体において行なうのに有効な量である。一部の特定の実施形態では、有効量が、神経系の疾患または障害の処置を、それを必要とする被験体において行なうのに有効な量である。一部の特定の実施形態では、有効量が、神経系の疾患または障害の予防を、それを必要とする被験体において行なうのに有効な量である。

## 【0411】

一部の特定の実施形態では、有効量が、疾患（例えば、神経系の疾患または障害）の発症リスクの低減を、それを必要とする被験体において行なうのに有効な量である。

## 【0412】

一部の特定の実施形態では、有効量が、被験体、組織、生物学的試料または細胞においてG C a s eの活性を高めるのに有効な量である。

## 【0413】

一部の特定の実施形態では、本明細書に記載の化合物で処置される、または該化合物が投与される被験体は動物である。動物は、どちらの性別であってもよく、任意の成長段階であり得る。一部の特定の実施形態では、本明細書に記載の被験体がヒトである。一部の特定の実施形態では、被験体が非ヒト動物である。一部の特定の実施形態では、被験体が哺乳動物である。一部の特定の実施形態では、被験体が非ヒト哺乳動物である。一部の特定の実施形態では、被験体が飼養化動物、例えばイヌ、ネコ、ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジまたはヤギである。一部の特定の実施形態では、被験体がコンパニオンアニマル、例えばイヌまたはネコである。一部の特定の実施形態では、被験体が家畜動物、例えばウシ、ブタ、ウマ、ヒツジまたはヤギである。一部の特定の実施形態では、被験体が動物園の動物である。別の実施形態では、被験体が研究用動物、例えば齧歯類（例えば、マウス、ラット）、イヌ、ブタまたは非ヒト霊長類である。一部の特定の実施形態では、動物が遺伝子操作動物である。一部の特定の実施形態では、動物がトランスジェニック動物（例えば、トランスジェニックマウスおよびトランスジェニックブタ）である。一部の特定の実施形態では、被験体が魚類または爬虫類である。

## 【0414】

一部の特定の実施形態では、有効量が、G C a s eの活性を少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約100%、少なくとも約150%、少なくとも約200%、少なくとも約250%、少なくとも約300%、少なくとも約400%、少なくとも約500%または少なくとも約1000%高めるのに有効な量である。一部の特定の実施形態では、有効量が、G C a s eの活性を、この段落に記載のあるパーセンテージとこの段落に記載の別のパーセンテージ間の範囲（両端を含む）、高めるのに有効な量である。

## 【0415】

本開示により、G C a s eが関連している疾患または障害の処置を、それを必要とする被験体において行なうことにおける使用のための、G C a s eと相互作用する（例えば、活性化させる）化合物を含む医薬組成物を提供する。本開示により、G C a s eの異常な活性と関連している疾患または障害の処置を、それを必要とする被験体において行なうことにおける使用のための、G C a s eと相互作用する（例えば、活性化させる）化合物を含む医薬組成物を提供する。本開示により、変異型G C a s eと関連している疾患または障害の処置を、それを必要とする被験体において行なうことにおける使用のための、G C a s eと相互作用する（例えば、活性化させる）化合物を含む医薬組成物を提供する。

## 【0416】

一部の特定の実施形態では、該組成物が疾患または障害の処置における使用のためのものである。一部の特定の実施形態では、該組成物が神経系の疾患または障害の処置における使用のためのものである。一部の特定の実施形態では、該組成物がゴーシェ病またはパーキンソン病の処置における使用のためのものである。一部の特定の実施形態では、該組成物がゴーシェ病の処置における使用のためのものである。一部の特定の実施形態では、該組成物がパーキンソン病の処置における使用のためのものである。

## 【0417】

本明細書に記載のような化合物または組成物は、1種類またはそれより多くのさらなる医薬用薬剤（例えば、治療用活性薬剤および／または予防用活性薬剤）と併用して投与され得る。該化合物または組成物は、疾患の処置を、それを必要とする被験体において行な

うこと、疾患の予防を、それを必要とする被験体において行なうこと、および／または疾患の発症リスクの低減を、それを必要とする被験体において行なうこと）におけるその活性（例えば、活性（例えば、有効能および／または有効性）を改善するさらなる医薬用薬剤、バイオアベイラビリティを改善するさらなる医薬用薬剤、安全性を改善するさらなる医薬用薬剤、薬物耐性を低下させるさらなる医薬用薬剤、代謝を低下および／または加減するさらなる医薬用薬剤、排出を抑止するさらなる医薬用薬剤、および／または被験体もしくは細胞内の分布を加減するさらなる医薬用薬剤と併用して投与され得る。また、使用される治療は、同じ障害に対して所望の効果が得られ得ること、および／または異なる効果が得られる場合もあり得ることは認識されよう。一部の特定の実施形態において、本明細書に記載の化合物とさらなる医薬用薬剤を含む本明細書に記載の医薬組成物は、該化合物と該さらなる医薬用薬剤のうち的一方（だが両方ではない）を含む医薬組成物にはない相乗効果を示す。

10

#### 【0418】

該化合物または組成物は、例えば併用療法薬として有用であり得る1種類またはそれより多くのさらなる医薬用薬剤と並行して、該さらなる医薬用薬剤の前に、または該さらなる医薬用薬剤の後に投与され得る。医薬用薬剤としては治療用活性薬剤が挙げられる。また、医薬用薬剤としては予防用活性薬剤も挙げられる。医薬用薬剤としては、有機小分子、例えば薬物化合物（例えば、連邦規則集（CFR）に示されているような米食品医薬品局によってヒトに対する使用または獣医学的使用が承認された化合物）、ペプチド、タンパク質、糖質、単糖、オリゴ糖、多糖、核タンパク質、ムコタンパク質、リポタンパク質、合成のポリペプチドまたはタンパク質、タンパク質に連結させた小分子、糖タンパク質、ステロイド、核酸、DNA、RNA、ヌクレオチド、ヌクレオシド、オリゴヌクレオチド、アンチセンスオリゴヌクレオチド、脂質、ホルモン、ビタミンおよび細胞が挙げられる。一部の特定の実施形態では、該さらなる医薬用薬剤が疾患（例えば、神経系の疾患または障害）の処置および／または予防に有用な医薬用薬剤である。それぞれのさらなる医薬用薬剤は、その医薬用薬剤について決定された用量および／またはタイムスケジュールで投与され得る。また、該さらなる医薬用薬剤を互いと、および／または本明細書に記載の化合物もしくは組成物と一緒に単回用量で投与してもよく、別々に異なる用量で投与してもよい。レジメンにおいて使用する具体的な組合せには、本明細書に記載の化合物と該さらなる医薬用薬剤（1種類もしくは複数種）との適合性、および／または得られるべき所望の治療効果および／または予防効果が考慮される。一般に、併用される該さらなる医薬用薬剤（1種類または複数種）は、個別に使用されるレベルを超えないレベルで使用されることが予測される。一部の実施形態では、併用で使用されるレベルは個別に使用されるレベルより低い。

20

30

#### 【0419】

一部の特定の実施形態では、該化合物または医薬組成物が固形物である。一部の特定の実施形態では、該化合物または医薬組成物が粉末である。一部の特定の実施形態では、該化合物または医薬組成物が液体中に溶解され、溶液にされ得る。一部の特定の実施形態では、該化合物または医薬組成物が水に溶解され、水溶液にされる。一部の特定の実施形態では、医薬組成物が親（parental）注射用の液状物である。一部の特定の実施形態では、医薬組成物が経口投与（例えば、摂取）用の液状物である。一部の特定の実施形態では、医薬組成物が静脈内注射用の液状物（例えば、水溶液）である。一部の特定の実施形態では、医薬組成物が皮下注射用の液状物（例えば、水溶液）である。

40

#### 【0420】

適切な薬学的に許容され得る賦形剤を用いて所望の投薬形態に製剤化後、本開示の医薬組成物はヒトおよび他の動物に、処置される疾患または病状に応じて、経口、非経口、大槽内、腹腔内、経表面、ブカリー（bucally）などで投与され得る。

#### 【0421】

一部の特定の実施形態において、式（I）の化合物を含む医薬組成物は経口または非経口で、1回またはそれより多くの用量分の投与で約0.001mg/kg～約200mg

50

／kg が送達されるのに十分な各医薬組成物の投薬量レベルで1日または数日間（投与様式に応じて）投与される。一部の特定の実施形態において、1回用量あたりの有効量は、所望の治療効果および／または予防効果を得るために1日1回またはそれより多くの回数で、1日あたり被験体体重に対して約0.001mg/kg～約200mg/kg、約0.001mg/kg～約100mg/kg、約0.01mg/kg～約100mg/kg、約0.01mg/kg～約50mg/kg、好ましくは約0.1mg/kg～約40mg/kg、好ましくは約0.5mg/kg～約30mg/kg、約0.01mg/kg～約10mg/kg、約0.1mg/kg～約10mg/kgとさまざまである。一部の特定の実施形態において、本明細書に記載の化合物は、所望の治療効果および／または予防効果を得るために1日1回またはそれより多くの回数で、1日あたり被験体体重に対して約0.001mg/kg～約200mg/kg、約0.001mg/kg～約100mg/kg、約0.01mg/kg～約100mg/kg、約0.01mg/kg～約50mg/kg、好ましくは約0.1mg/kg～約40mg/kg、好ましくは約0.5mg/kg～約30mg/kg、約0.01mg/kg～約10mg/kg、約0.1mg/kg～約10mg/kg、より好ましくは約1mg/kg～約25mg/kgが送達されるのに十分な投薬量レベルであり得る。所望の投薬量は1日3回、1日2回、1日1回、1日おき、3日目ごと、毎週、2週間ごと、3週間ごと、または4週間ごとに送達され得る。一部の特定の実施形態では、所望の投薬量は反復投与（例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14回またはそれより多くの投与）を用いて送達され得る。一部の特定の実施形態では、本明細書に記載の組成物が、該薬剤が非特異的効果を引き起こす用量未満の用量で投与される。

10

20

#### 【0422】

一部の特定の実施形態では、医薬組成物が単位用量あたり約0.001mg～約1000mgの用量で投与される。一部の特定の実施形態では、医薬組成物が単位用量あたり約0.01mg～約200mgの用量で投与される。一部の特定の実施形態では、医薬組成物が単位用量あたり約0.01mg～約100mgの用量で投与される。一部の特定の実施形態では、医薬組成物が単位用量あたり約0.01mg～約50mgの用量で投与される。一部の特定の実施形態では、医薬組成物が単位用量あたり約0.01mg～約10mgの用量で投与される。一部の特定の実施形態では、医薬組成物が単位用量あたり約0.1mg～約10mgの用量で投与される。

30

#### 【0423】

本明細書に記載の医薬組成物は、薬理学の技術分野において知られた任意の方法によって調製され得る。一般に、かかる調製方法は、式（I）の化合物を含む組成物を担体および／または1種類またはそれより多くの他の補助成分と合わせる工程、次いで必要であれば、および／または望ましい場合は、この生成物を成形する工程および／またはこの生成物を所望の単回用量単位もしくは反復用量単位にパッケージングする工程を含む。

#### 【0424】

医薬組成物はバルクで、1つの単回単位用量として、および／または複数の単回単位用量として調製、パッケージングおよび／または販売され得る。本明細書で用いる場合、「単位用量」は、所定の量の活性成分を含む医薬組成物の離散量である。活性成分の量は一般的に、被験体に投与されるであろう活性成分の投薬量および／またはかかる投薬量の便宜的分割量、例えば、かかる投薬量の2分の1もしくは3分の1などである。

40

#### 【0425】

本発明の医薬組成物における活性成分、薬学的に許容され得る賦形剤および／またはさらなる成分（あれば）の相対量は、処置対象の被験体の実体、体格および／または状態に応じて、さらに、該組成物が投与される経路に応じて異なる。一例として、該組成物は0.1%～100%（w/w）の活性成分を含むものであり得る。

#### 【0426】

提供される医薬組成物の製造に使用される薬学的に許容され得る賦形剤としては、不活性希釈剤、分散化剤および／または造粒剤、表面活性剤および／または乳化剤、崩壊剤、

50



結合剤、防腐剤、緩衝剤、滑沢剤および／または油類が挙げられる。また、ココアバターおよび坐剤用ワックス、着色剤、コーティング剤、甘味剤、香味剤および芳香剤などの賦形剤を該組成物中に存在させる場合もあり得る。

【0427】

例示的な希釈剤としては、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、リン酸カルシウム、リン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、リン酸ナトリウム、ラクトース、スクロース、セルロース、微晶質セルロース、カオリン、マンニトール、ソルビトール、イノシトール、塩化ナトリウム、乾燥デンプン、コーンスターチ、粉糖およびその混合物が挙げられる。

【0428】

例示的な造粒剤および／または分散化剤としては、イモデンプン、トウモロコシデンプン、タピオカデンプン、デンプングリコール酸ナトリウム、クレイ、アルギン酸、グアガム、シトラスパルプ、寒天、ベントナイト、セルロースおよび木材製品、天然海綿、カチオン交換樹脂、炭酸カルシウム、シリケート、炭酸ナトリウム、架橋ポリ（ビニルピロリドン）（クロスボリドン）、カルボキシメチルデンプンナトリウム（デンプングリコール酸ナトリウム）、カルボキシメチルセルロース、架橋カルボキシメチルセルロース（クロスカルメロース）ナトリウム、メチルセルロース、アルファー化デンプン（スターチ1500）、微晶質デンプン、水不溶性デンプン、カルボキシメチルセルロースカルシウム、ケイ酸アルミニウムマグネシウム（V e e g u m）、ラウリル硫酸ナトリウム、第四級アンモニウム化合物ならびにその混合物が挙げられる。

【0429】

例示的な表面活性剤および／または乳化剤としては、天然乳化剤（例えば、アカシア、寒天、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、トラガカント、コンドリユクス（chondrux）コレステロール、キサンタン、ペクチン、ゼラチン、卵黄、カゼイン、羊毛脂、コレステロール、ワックスおよびレシチン）、コロイド性クレイ（例えば、ベントナイト（ケイ酸アルミニウム）およびV e e g u m（ケイ酸アルミニウムマグネシウム））、長鎖アミノ酸誘導体、高分子量アルコール（例えば、ステアリルアルコール、セチルアルコール、オレイルアルコール、トリアセチン、モノステアレート、ジステアリン酸エチレングリコール、モノステアリン酸グリセリルおよびモノステアリン酸プロピレングリコール、ポリビニルアルコール）、カルボマー（例えば、カルボキシポリメチレン、ポリアクリル酸、アクリル酸ポリマーおよびカルボキシビニルポリマー）、カラギーナン、セルロース系誘導体（例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、粉末セルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース）、ソルビタン脂肪酸エステル（例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート（T w e e n 20）、ポリオキシエチレンソルビタン（T w e e n 60）、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート（T w e e n 80）、ソルビタンモノパルミテート（S p a n 40）、ソルビタンモノステアレート（S p a n 60）、トリステアリン酸ソルビタン（S p a n 65）、モノオレイン酸グリセリル、ソルビタンモノオレエート（S p a n 80））、ポリオキシエチレンエステル（例えば、ポリオキシエチレンモノステアレート（M y r j 45）、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリエトキシ化ヒマシ油、ポリオキシメチレンステアレートおよびS o l u t o l）、ショ糖脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル（例えば、C r e m o p h o r <sup>T M</sup>）、ポリオキシエチレンエーテル、（例えば、ポリオキシエチレンラウリルエーテル（B r i j 30））、ポリ（ビニルピロリドン）、ジエチレングリコールモノラウレート、オレイン酸トリエタノールアミン、オレイン酸ナトリウム、オレイン酸カリウム、オレイン酸エチル、オレイン酸、ラウリン酸エチル、ラウリル硫酸ナトリウム、プルロニックF-68、ポロキサマー-188、セトリモニウムブロミド、塩化セチルピリジニウム、塩化ベンザルコニウム、ドクサートナトリウム、および／またはその混合物が挙げられる。

【0430】

例示的な結合剤としては、デンプン（例えば、コーンスターチおよびデンプンペースト）、ゼラチン、糖類（例えば、スクロース、グルコース、デキストロース、デキストリン、糖蜜、ラクトース、ラクチトール、マンニトールなど）、天然および合成のガム（例えば、アカシア、アルギン酸ナトリウム、アイリッシュモスエキス、パンワ（panwar）ガム、ガティガム、イサポール（isapol）ハスク粘液、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、微晶質セルロース、酢酸セルロース、ポリ（ビニルピロリドン）、ケイ酸アルミニウムマグネシウム（Veegum）およびカラマツアラボガラクトン（arabogalactan）、アルギネート、ポリエチレンオキシド、ポリエチレングリコール、無機カルシウム塩、ケイ酸、ポリメタクリレート、ワックス、水、アルコール、および／またはその混合物が挙げられる。

10

#### 【0431】

例示的な防腐剤としては、酸化防止剤、キレート剤、抗菌防腐剤、抗真菌防腐剤、アルコール系防腐剤、酸系防腐剤および他の防腐剤が挙げられる。一部の特定の実施形態では、防腐剤が酸化防止剤である。他の実施形態では、防腐剤がキレート剤である。

#### 【0432】

例示的な酸化防止剤としては、アルファトコフェロール、アスコルビン酸、パルミチン酸アコルビル（acorbil）、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、モノチオグリセロール、メタ重亜硫酸カリウム、プロピオン酸、没食子酸プロピル、アスコルビン酸ナトリウム、重亜硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウムおよび亜硫酸ナトリウムが挙げられる。

20

#### 【0433】

例示的なキレート剤としては、エチレンジアミンテトラ酢酸（EDTA）ならびにその塩および水和物（例えば、エデト酸ナトリウム、エデト酸二ナトリウム、エデト酸三ナトリウム、エデト酸カルシウム二ナトリウム、エデト酸ニカリウムなど）、クエン酸ならびにその塩および水和物（例えば、クエン酸一水和物）、フマル酸ならびにその塩および水和物、リンゴ酸ならびにその塩および水和物、リン酸ならびにその塩および水和物、ならびに酒石酸ならびにその塩および水和物が挙げられる。例示的な抗菌防腐剤としては、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、ベンジルアルコール、プロノポール、セトリミド、塩化セチルピリジニウム、クロルヘキシジン、クロロブタノール、クロロクレゾール、クロロキシレノール、クレゾール、エチルアルコール、グリセリン、ヘキセチジン、イミド尿素、フェノール、フェノキシエタノール、フェニルエチルアルコール、硝酸フェニル水銀、プロピレングリコールおよびチメロサルが挙げられる。

30

#### 【0434】

例示的な抗真菌防腐剤としては、ブチルパラベン、メチルパラベン、エチルパラベン、プロピルパラベン、安息香酸、ヒドロキシ安息香酸、安息香酸カリウム、ソルビン酸カリウム、安息香酸ナトリウム、プロピオン酸ナトリウムおよびソルビン酸が挙げられる。

#### 【0435】

例示的なアルコール系防腐剤としては、エタノール、ポリエチレングリコール、フェノール、フェノール系化合物、ビスフェノール、クロロブタノール、ヒドロキシベンゾエートおよびフェニルエチルアルコールが挙げられる。

40

#### 【0436】

例示的な酸系防腐剤としては、ビタミンA、ビタミンC、ビタミンE、ベータカロテン、クエン酸、酢酸、デヒドロ酢酸、アスコルビン酸、ソルビン酸およびフィチン酸が挙げられる。

#### 【0437】

他の防腐剤としては、トコフェロール、酢酸トコフェロール、メシル酸デテロキシム（deteroxime）、セトリミド、ブチル化ヒドロキシアニソール（BHA）、ブチル化ヒドロキシトルエンド（hydroxytoluened）（BHT）、エチレンジアミン、ラウリル硫酸ナトリウム（SLS）、ラウリルエーテル硫酸ナトリウム（SLE

50

S)、重亜硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸カリウム、メタ重亜硫酸カリウム、Glydant Plus、Phenonip、メチルパラベン、Germal 115、Germaben II、Neolone、KathonおよびEuxylが挙げられる。

#### 【0438】

例示的な緩衝剤としては、クエン酸緩衝液、酢酸緩衝液、リン酸緩衝液、塩化アンモニウム、炭酸カルシウム、塩化カルシウム、クエン酸カルシウム、グルビオン酸カルシウム、グルセプト酸カルシウム、グルコン酸カルシウム、D-グルコン酸、グリセロリン酸カルシウム、乳酸カルシウム、プロパン酸、レブリン酸カルシウム、ペンタン酸、二塩基性リン酸カルシウム、リン酸、三塩基性リン酸カルシウム、水酸化リン酸カルシウム、酢酸カリウム、塩化カリウム、グルコン酸カリウム、カリウム混合物、二塩基性リン酸カリウム、一塩基性リン酸カリウム、リン酸カリウム混合物、酢酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウム、乳酸ナトリウム、二塩基性リン酸ナトリウム、一塩基性リン酸ナトリウム、リン酸ナトリウム混合物、トロメタミン、水酸化マグネシウム、水酸化アルミニウム、アルギン酸、パイロジェンフリー水、等張性生理食塩水、リンゲル液、エチルアルコールおよびその混合物が挙げられる。

10

#### 【0439】

例示的な滑沢剤としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、シリカ、タルク、マルト、ベヘン酸グリセリル、水素化植物油、ポリエチレングリコール、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム、ロイシン、ラウリル硫酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウムおよびその混合物が挙げられる。

20

#### 【0440】

例示的な天然油としては、アーモンド、杏仁、アボカド、ババス、ベルガモット、ブラックカレント (current) シード、ボラージ、ジュニパータール、カモミール、キャノーラ、キャラウェイ、カルナバ、ヒマシ、シナモン、ココアバター、ココナッツ、タラ肝、コーヒー、コーン、綿実、エミュー、ユーカリ、イブニングプリムローズ、魚、アマニ、ゲラニオール、ウリ類 (gourd)、グレープシード、ヘーゼルナッツ、ヒソップ、ミリスチン酸イソプロピル、ホホバ、ククイナッツ、ラバンディン、ラベンダー、レモン、リツェアクベバ、マカデミアナッツ、マロー、マンゴーシード、メドウフォーム種子、ミンク、ナツメグ、オリーブ、オレンジ、オレンジラフィー、ヤシ、パーム核、ピーチカーネル、ピーナッツ、ポピーシード、パンプキンシード、ナタネ、ライスブラン、ローズマリー、ベニバナ、サンダルウッド、サスカナ (sasquana)、セイボリー (savory)、シーバックソーン、ゴマ、シアバター、シリコーン、ダイズ、ヒマワリ、ティーツリー、アザミ、ツバキ、ベチバー、クルミおよび小麦胚芽の油／オイルが挙げられる。例示的な合成油としては、限定されないが、ステアリン酸ブチル、カプリル酸トリグリセリド、カプリン酸トリグリセリド、シクロメチコン、セバシン酸ジエチル、ジメチコン360、ミリスチン酸イソプロピル、鉱油、オクチルドデカノール、オレイルアルコール、シリコーンの油／オイルおよびその混合物が挙げられる。

30

#### 【0441】

経口および非経口での投与のための液状投薬形態としては、限定されないが、薬学的に許容され得る乳剤、マイクロエマルジョン剤、液剤、懸濁剤、シロップ剤およびエリキシル剤が挙げられる。活性薬剤に加えて、液状投薬形態には、当該技術分野において一般的に使用されている不活性希釈剤、例えば、水または他の溶媒、可溶化剤および乳化剤、例えばエチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（特に、綿実油、ラッカセイ油、コーン油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコールおよびソルビタンの脂肪酸エステルなど、ならびにその混合物が含有され得る。不活性希釈剤の他に、経口組成物には補助剤、例えば湿潤剤、乳化剤および懸濁化剤、甘味剤、香味剤および芳香剤もまた含まれる場合があり得る。非経口投与の一部

40

50

の特定の実施形態では、本発明の薬剤は、CREMOPHOR EL（登録商標）（ポリエトキシ化ヒマシ油）、アルコール、油類、変性オイル、グリコール、ポリソルベート、シクロデキストリン、ポリマーなどの可溶化剤およびその組合せと混合される。

【0442】

注射用調製物、例えば滅菌された注射用の水性または油性の懸濁剤は、適当な分散化剤または湿潤剤および懸濁化剤を用いて既知の技術に従って製剤化され得る。また、滅菌された注射用調製物は、例えば1，3-ブタンジオール中の液剤のような、無毒性の非経口に許容され得る希釈剤または溶媒中の滅菌された注射用の液剤、懸濁剤または乳剤であり得る。中でも、使用され得る許容され得るビヒクルおよび溶媒は水、リンゲル液、U.S.P. および等張性塩化ナトリウム溶液である。また、滅菌された不揮発性油は溶媒または懸濁媒体として簡便に使用される。この目的には、任意の無刺激性の不揮発性油、例えば合成のモノーまたはジグリセリドが使用され得る。また、オレイン酸などの脂肪酸も注射用剤の調製に使用される。

10

【0443】

注射用製剤は、例えば、細菌捕捉フィルターに通す濾過によって、または滅菌水もしくは他の滅菌された注射用媒体中に溶解もしくは分散することができる滅菌された固形組成物の形態の滅菌剤を使用前に組み込むことによって滅菌され得る。

【0444】

経口投与のための固形投薬形態としては、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤および顆粒剤が挙げられる。かかる固形投薬形態において、活性薬剤は、少なくとも1種類の不活性な薬学的に許容され得る賦形剤または担体、例えばクエン酸ナトリウムもしくはリン酸ニカルシウムおよび／またはa) 充填剤もしくは増量剤、例えばデンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトールおよびケイ酸、b) 結合剤、例えばカルボキシメチルセルロース、アルギネート、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、スクロースおよびアカシアなど、c) 保湿剤、例えばグリセロール、d) 崩壊剤、例えばアガー-アガー、炭酸カルシウム、イモデンプンもしくはタピオカデンプン、アルギン酸、ある種のシリケートおよび炭酸ナトリウム、e) 溶解遅延剤、例えばパラフィン、f) 吸収促進剤、例えば第四級アンモニウム化合物、g) 湿潤剤、例えばセチルアルコールおよびモノステアリン酸グリセロールなど、h) 吸収剤、例えばカオリンおよびベントナイトクレイ、ならびにi) 滑沢剤、例えばタルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体状ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウムおよびその混合物と混合される。カプセル剤、錠剤および丸剤の場合、投薬形態には緩衝剤もまた含まれる場合があり得る。

20

30

【0445】

また、同様の型の固形組成物を、例えばラクトースまたは乳糖ならびに高分子量ポリエチレングリコールなどの賦形剤を用いて充填済のゼラチン製の軟カプセル剤および硬カプセル剤中の充填剤として使用してもよい。固形投薬形態の錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤および顆粒剤を、コーティングおよび殻、例えば腸溶性コーティングおよび医薬製剤化技術分野においてよく知られた他のコーティングを有するように調製してもよい。コーティングは、任意で乳白剤が含有されていてもよく、また、コーティングが活性成分（1種類または複数種）を腸管内の特定の部分だけに、または該部分に優先的に、任意で遅延様式で放出する組成のものであってもよい。使用され得る包埋組成物の例としては、高分子物質およびワックスが挙げられる。また、同様の型の固形組成物を、例えばラクトースまたは乳糖ならびに高分子量ポリエチレングリコールなどの賦形剤を用いて充填済のゼラチン製の軟カプセル剤および硬カプセル剤中の充填剤として使用してもよい。

40

【0446】

また、活性薬剤は、上記のような1種類またはそれより多くの賦形剤とともにマイクロカプセル化された形態であってもよい。固形投薬形態の錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤および顆粒剤を、コーティングおよび殻、例えば腸溶性コーティング、放出制御コーティングおよび医薬製剤化技術分野においてよく知られた他のコーティングを有するように調製してもよい。かかる固形投薬形態において、活性薬剤は、少なくとも1種類の不活性希

50

釈剤、例えばスクロース、ラクトースまたはデンプンとの混合状態であり得る。また、かかる投薬形態には、通常実施されるように、不活性希釈剤以外のさらなる物質、例えば打錠用滑沢剤ならびに他の打錠助剤 かかるステアリン酸マグネシウムおよび微晶質セルロースが含まれ得る。カプセル剤、錠剤および丸剤の場合、投薬形態には緩衝剤もまた含まれる場合があり得る。コーティングは、任意で乳白剤が含有されていてもよく、また、コーティングが活性成分（１種類または複数種）を腸管内の特定の部分だけに、または該部分に優先的に、任意で遅延様式で放出する組成のものであってもよい。使用され得る包埋組成物の例としては、高分子物質およびワックスが挙げられる。

#### 【０４４７】

経表面投与に適した製剤としては、液状または半液状の調製物、例えばリニメント剤、ローション剤、ゲル剤、塗布剤、水中油型もしくは油中水型の乳剤、例えばクリーム剤、軟膏またはペースト剤；あるいは液剤または懸濁剤、例えば滴剤が挙げられる。皮膚表面への経表面投与のための製剤は、薬物を皮膚科学的に許容され得る担体、例えばローション、クリーム、軟膏またはセッケンに分散させることによって調製され得る。有用な担体は、皮膚上に膜または層を形成して塗布を限局化させること、および除去を抑止することができるものである。内部組織表面への経表面投与では、薬剤は、液状組織接着剤または組織表面への吸着を向上させることがわかっている他の物質中に分散され得る。例えば、ヒドロキシプロピルセルロースまたはフィブリノゲン／トロンビン液が好都合に使用され得る。あるいはまた、組織コーティング液、例えばペクチン含有製剤が使用され得る。眼科用製剤、点耳薬および点眼薬もまた、本発明の範囲に含まれることが想定される。さらに、本開示では、身体への薬剤の制御送達をもたらすという付加的利点を有する経皮貼付剤の使用を想定している。かかる投薬形態は、薬剤を適正な媒体中に溶解または分散させることによって作製され得る。また、皮膚への薬剤の透過速度を高めるために吸収向上剤を使用してもよい。この速度は、速度制御膜を備えること、または薬剤をポリマーマトリックスもしくはゲル中に分散させることのいずれかによって制御され得る。

#### 【０４４８】

さらに、経表面製剤のための担体は、水アルコール系（例えば、液体およびゲル）、油もしくはシリコーンベースの無水系またはエマルジョン系、例えば限定されないが、水中油型、油中水型、水中油中水型およびシリコーン中水中油型の乳剤の形態であり得る。乳剤は、希薄ローション（これは、噴霧またはエアロゾル送達にも好適であり得る）、クリーミーローション、ライトクリーム、ヘビークリームなどを含む広範な粘稠度をカバーし得る。また、乳剤としてはマイクロエマルジョン系も挙げられ得る。他の好適な経表面担体としては、無水固形物および半固形物（例えば、ゲルおよび粘着物質）；ならびに水性ベースのムース系が挙げられる。

#### 【０４４９】

また、キット（例えば、医薬品パック）も本開示に包含される。提供するキットは、本明細書に記載の医薬組成物または化合物ならびに容器（例えば、バイアル、アンプル、ビン、シリンジおよび／またはデispenserパッケージ、あるいは他の適当な容器）を備えたものであり得る。一部の実施形態において、提供するキットは任意でさらに、本明細書に記載の医薬組成物または化合物の希釈または懸濁のための医薬用賦形剤を備えた第２の容器を含むものであってもよい。一部の実施形態では、第１の容器内および第２の容器内に入れた本明細書に記載の医薬組成物または化合物を合わせて１つの単位投薬形態を形成する。

#### 【０４５０】

したがって、一態様において、本明細書に記載の化合物または医薬組成物を備えた第１の容器を含むキットを提供する。一部の特定の実施形態において、該キットは、疾患（例えば、神経系の疾患または障害）の処置を、それを必要とする被験体において行なうのに有用である。一部の特定の実施形態では、該キットが、疾患（例えば、神経系の疾患または障害）の予防を、それを必要とする被験体において行なうのに有用である。一部の特定の実施形態では、該キットが、疾患（例えば、神経系の疾患または障害）の発症リスクの

低減を、それを必要とする被験体において行なうのに有用である。一部の特定の実施形態では、該キットが、被験体または細胞において G C a s e の活性を高めるのに有用である。

#### 【0451】

一部の特定の実施形態では、本明細書に記載のキットがさらに、該キットを使用するための使用説明書を含む。また、本明細書に記載のキットには、規制機関、例えば米食品医薬品局（F D A）が求める情報が含まれる場合もあり得る。一部の特定の実施形態において、キットに含まれる情報は処方情報である。一部の特定の実施形態では、キットおよび使用説明書が、疾患（例えば、神経系の疾患または障害）の処置を、それを必要とする被験体において行なうことを提供するものである。一部の特定の実施形態では、キットおよび使用説明書が、疾患（例えば、神経系の疾患または障害）の予防を、それを必要とする被験体において行なうことを提供するものである。一部の特定の実施形態では、キットおよび使用説明書が、疾患（例えば、神経系の疾患または障害）の発症リスクの低減を、それを必要とする被験体において行なうことを提供するものである。一部の特定の実施形態では、キットおよび使用説明書が、被験体または細胞において G C a s e の活性を高めることを提供するものである。本明細書に記載のキットは、1種類またはそれより多くの本明細書に記載のさらなる医薬用薬剤を、別個の組成物として含むものであってもよい。

10

#### 【0452】

##### 処置方法

本開示により、疾患または障害の処置を、それを必要とする被験体において行なうための方法を提供する。一部の特定の実施形態では、本開示により、G C a s e 活性と関連している疾患または障害を処置するための方法を提供する。一部の特定の実施形態では、本出願により、神経系の疾患または障害の処置方法を提供する。一部の特定の実施形態では、本出願により、ゴーシェ病またはパーキンソン病の処置方法を提供する。一部の特定の実施形態では、本出願により、ゴーシェ病の処置方法を提供する。一部の特定の実施形態では、本出願により、パーキンソン病の処置方法を提供する。

20

#### 【0453】

本開示により、G C a s e を活性化させる方法を提供する。本開示により、G C a s e の活性を高める方法を提供する。一部の特定の実施形態では、本出願により、インビトロで G C a s e を活性化させる（例えば、G C a s e の活性を高める）方法を提供する。一部の特定の実施形態では、本出願により、インビボで G C a s e を活性化させる（例えば、G C a s e の活性を高める）方法を提供する。一部の特定の実施形態では、本出願により、細胞において G C a s e の活性を高める方法を提供する。一部の特定の実施形態では、本出願により、ヒト細胞において G C a s e の活性を高める方法を提供する。

30

#### 【0454】

一部の特定の実施形態では、該方法が、G C a s e と相互作用する化合物、例えば、G C a s e のモジュレーター（例えば、G C a s e のアクチベータ）、G C a s e の結合体である化合物、または G C a s e を修飾する化合物を、それを必要とする被験体（例えば、神経系の疾患または障害を有する被験体）に投与することを含む。一部の特定の実施形態では、該方法が、本開示の化合物（例えば、式（I）の化合物）または薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグあるいはその組成物を、それを必要とする被験体に投与することを含む。一部の実施形態では、該方法が、本開示の化合物（例えば、式（I）の化合物）または薬学的に許容され得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形体、同位体濃縮誘導体もしくはプロドラッグあるいはその組成物を含む医薬組成物を、それを必要とする被験体に投与することを含む。

40

#### 【0455】

本開示の別の目的は、本明細書に記載の障害または疾患の処置における使用のための医薬の製造における本明細書に記載のような（例えば、本明細書における任意の式の）化合

50

物の使用である。本開示の別の目的は、本明細書に記載の障害または疾患の処置における使用のための本明細書に記載のような（例えば、本明細書における任意の式の）化合物の使用である。

#### 【実施例】

#### 【0456】

本明細書に記載の発明がより十分に理解され得るために以下の実施例を示す。本出願書類に記載の実施例は、本明細書において提供する化合物、医薬組成物および方法の実例を示すために提示しており、なんらその範囲を限定するものと解釈されるべきでない。

#### 【0457】

##### 合成方法

式（I）の化合物を、以下に詳細に記載する合成スキームおよび手順に従って調製した。本出願書類に記載の実施例は、本明細書において提供する化合物、医薬組成物および方法の実例を示すために提示しており、なんらその範囲を限定するものと解釈されるべきでない。以下の手順に明示的に記載していない本開示の化合物は同様の方法によって調製され得る。当業者であれば、かかる化合物が、本明細書に示した開示内容から、および有機合成の技術分野で知られた手段によってどのようにして作製されるかが理解され得よう。例えば、R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2d. Ed., John Wiley and Sons (1991); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); ならびに L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995) およびその後続版などに記載のものが代表的であり、ためになる。反応条件を最適化し、必要であれば生成物の競合を最小限にするための方法は当該技術分野において知られている。本開示の実施形態は、本明細書において概要説明した化合物が本明細書において概要説明した任意の化合物、反応体および／またはプロセスを用いて合成される方法を含む。

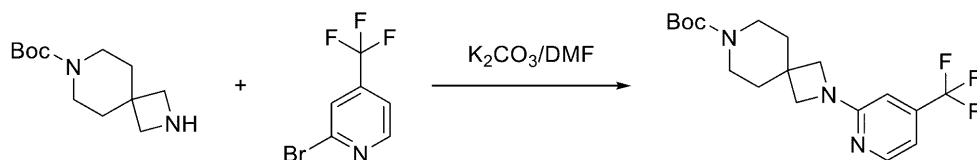
#### 【0458】

一部の特定の化合物の命名において、その化合物の名称のすぐ後に「（仮）」という語を記載している。これは、その化合物に割り当てた立体化学的中心が化合物名の名称に記載の配向であると仮定することを指定することを意図する。

#### 【0459】

##### 一般手順 A

#### 【化290】



2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボン酸 tert-ブチル: 2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボン酸 tert-ブチル (100 mg、442  $\mu$ mol、1.0 当量)、2-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン (99.9 mg、442  $\mu$ mol、1.0 当量) および  $K_2CO_3$  (183 mg、1.33 mmol、3.0 当量) と DMF (1 mL) の混合物を 75  $^{\circ}C$  で一晩加熱した。反応を LCMS によってモニタリングした。混合物を水 (5 mL) で希釈し、EtOAc (5 mL  $\times$  2) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、乾燥させ、エバポレーションし、シリコ (silico) ゲルカラム

(ヘキサン／EtOAcの勾配を用いて溶出)で精製した。画分を収集し、濃縮し、2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボン酸tert-ブチル(140mg、85%)を無色の油状物として得た。

【0460】

一般手順B

【化291】



10

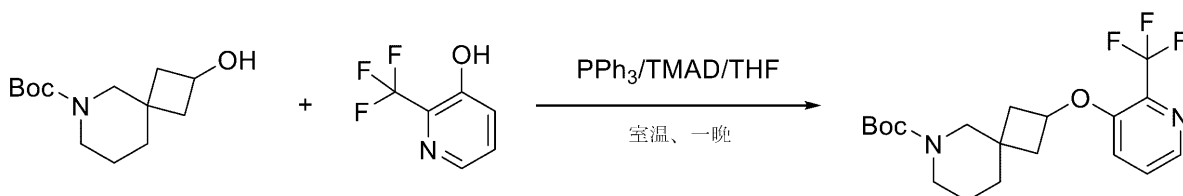
2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン塩酸塩：DCM(2.5mL)中2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボン酸tert-ブチル(140mg、377μmol、1.0当量)の攪拌溶液にHCl(気体)(ジオキサン(4M、1.88mL、20当量)中)を氷浴中で添加した。混合物を室温で2時間攪拌した。溶媒を除去した後、粗生成物2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン塩酸塩(102mg)を、さらに精製せずに直接、次の工程で使用した。

20

【0461】

一般手順C

【化292】



30

2-{[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]オキシ}-6-アザスピロ[3.5]ノナン-6-カルボン酸tert-ブチル：2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-オール(67.6mg、414μmol)およびトリフェニルホスファン(174mg、663μmol、1.6当量)を、無水THF(10.0mL)中2-ヒドロキシ-6-アザスピロ[3.5]ノナン-6-カルボン酸tert-ブチル(100mg、414μmol、1.0当量)の溶液にアルゴン雰囲気下で添加した。反応混合物を0℃まで冷却し、1,1'-アゾビス(N,N-ジメチルホルムアミド)(114mg、663μmol、1.6当量)を添加した。この溶液を室温まで昇温させ、一晩攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、次いで10mLのヘキサン：EtOAc(3：1)混合物とともに攪拌し、濾過した。濾液を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー精製し、2-{[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]オキシ}-6-アザスピロ[3.5]ノナン-6-カルボン酸tert-ブチル(148mg、92%)を明黄色油状物として得た。

40

【0462】

一般手順D

50



## 【化 2 9 3】

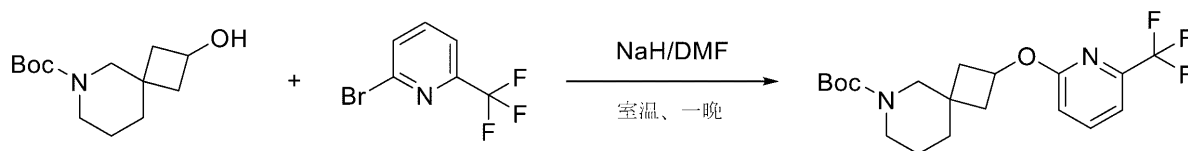


2-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2,7-ジアザスピロ[4.5]デカン-7-カルボン酸tert-ブチル: 2,7-ジアザスピロ[4.5]デカン-7-カルボン酸tert-ブチル(198mg、825 $\mu$ mol、1.0当量)、3-ブromo-2-(トリフルオロメチル)ピリジン(280mg、825 $\mu$ mol、1.0当量)、RuPhos Pd G3(69mg、82.5 $\mu$ mol、0.1当量)およびCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(538mg、1.65mmol、2.0当量)と1,4-ジオキサン(3mL)の混合物をマイクロ波リアクター内で150℃にて20分間加熱した。反応をLCMSによってモニタリングした。混合物をセライトに通して濾過し、EtOAc(10mL)で洗浄した。有機層を合わせ、エバポレーションし、シリコゲルカラム(ヘキサン/EtOAcの勾配を用いて溶出)で精製した。画分を収集し、濃縮し、2-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2,7-ジアザスピロ[4.5]デカン-7-カルボン酸tert-ブチル(243mg、61%)を黄色油状物として得た。

## 【0463】

## 一般手順 E

## 【化 2 9 4】

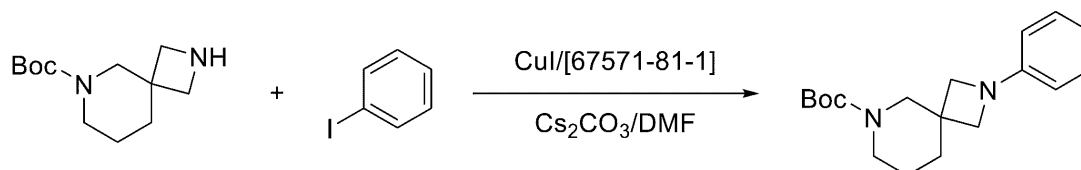


2-ヒドロキシ-6-アザスピロ[3.5]ノナン-6-カルボン酸tert-ブチル(100mg、414 $\mu$ mol、DMF(3.00mL)中の攪拌溶液にNaH(60%w/w、18.2mg、456 $\mu$ mol、1.1当量)を0℃で添加し、室温まで昇温させ、15分間攪拌した。この混合物に2-ブromo-6-(トリフルオロメチル)ピリジン(93.6mg、414 $\mu$ mol、1当量)を添加し、混合物を室温で20時間加熱した。反応をLCMSによってモニタリングした。混合物を水で希釈し、EtOAc(20mL $\times$ 2)で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過し、エバポレーションし、Combiflashによって精製し、2-{[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}-6-アザスピロ[3.5]ノナン-6-カルボン酸tert-ブチル(138mg、86%)を無色の油状物として得た。

## 【0464】

## 一般手順 F

## 【化 2 9 5】



DMF(2mL)中tert-ブチル2,6-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-カルボキシレート塩酸塩(500mg、1.9mmol、1当量)およびヨードベンゼン(776mg、1.9mmol、1当量)の攪拌溶液に、炭酸セシウム(1.86g、5.71mmol、3当量)、ヨード銅(+1)(36.2mmol、0.19mmol、1

当量)、rel-(1R, 2R)-N1, N2-ジメチルシクロヘキサン-1, 2-ジアミン(27mg、0.19mmol、1当量)を添加した。得られた混合物を120℃で30時間、アルゴン雰囲気下で加熱した。混合物を室温まで冷却し、セライトに通して濾過し、EtOAcで洗浄した。濾液を濃縮し、Combi-flashで精製し、2-フェニル-2, 6-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-カルボン酸tert-ブチル(200mg、35%)を白色固形物として得た。

【0465】

一般手順G

【化296】

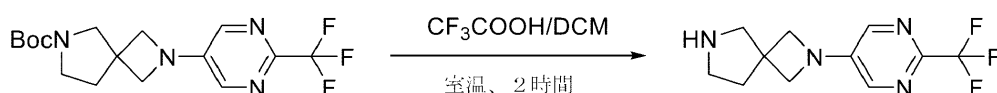


1H-インドール-6-カルボン酸(12mg、77.5μmol、1当量)とHATU(32.4mg、85.2μmol、1.1当量)の混合物をDMF(1.00mL)に添加した後、DIPEA(40.5μL、232μmol、3当量)および2-{[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]オキシ}-6-アザスピロ[3.5]ノナン塩酸塩(25mg、77.5μmol、1当量)を室温で添加した。混合物を室温で16時間攪拌した。反応をLCMSによってモニタリングした。混合物を水(15mL)で希釈し、EtOAc(15mL×2)で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、乾燥させ、エバポレーションし、Combi-flash(4gのシリコゲルカラム)(ヘキサン:EtOAcを用いて溶出)で精製した。画分を収集し、濃縮し、生成物6-(1H-インドール-6-カルボニル)-2-{[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]オキシ}-6-アザスピロ[3.5]ノナン(25mg、75%、1:5のラト(ratio)の2つの異性体)を白色固形物として得た。

【0466】

一般手順H

【化297】



2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン:DCM(50mL)中2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボン酸tert-ブチル(5g、13.9mmol、1当量)の攪拌溶液にTFA(50mL)を0℃で滴下した。得られた混合物をさらに2時間、室温で攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン(10g、粗製)を、さらに精製せずに直接、次の工程で使用した。

【0467】

一般手順I

10

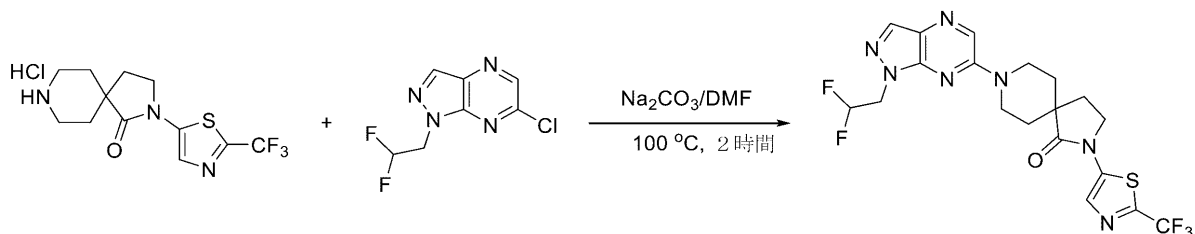
20

30

40

50

## 【化 2 9 8】

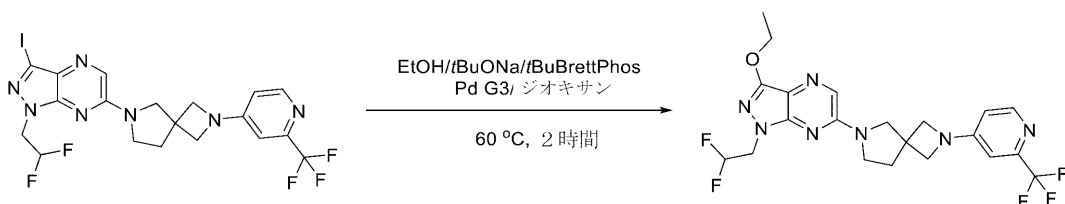


8 - (1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン - 6 - イル) - 2 - (2 - (トリフルオロメチル) チアゾル - 5 - イル) - 2, 8 - ジアザスピロ [4. 5] デカン - 1 - オン : DMF (1. 0 0 m L) 中 2 - (2 - (トリフルオロメチル) チアゾル - 5 - イル) - 2, 8 - ジアザスピロ [4. 5] デカン - 1 - オン塩酸塩 (9 3. 8 m g、0. 2 7 5 m m o l、1. 0 当量) と 6 - クロロ - 1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン (6 0 m g、0. 2 7 5 m m o l、1. 0 当量) の攪拌溶液に  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (8 7. 4 m g、0. 8 2 5 m m o l、3. 0 当量) を添加した。得られた混合物を 2 時間、1 0 0 °C で攪拌した。LCMS により所望の生成物を検出することができた。混合物を EtOAc (1 5 m L) で希釈し、水とブラインで洗浄し、乾燥させ、エバポレーションし、Combi-flash (4 0 g のシリコゲルカラム) (ヘキサン : EtOAc を用いて溶出) で精製した。画分を収集し、濃縮し、8 - (1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン - 6 - イル) - 2 - (2 - (トリフルオロメチル) チアゾル - 5 - イル) - 2, 8 - ジアザスピロ [4. 5] デカン - 1 - オン (5 7. 7 m g、4 3. 0 %) を白色固形物として得た。

## 【0 4 6 8】

## 一般手順 J

## 【化 2 9 9】



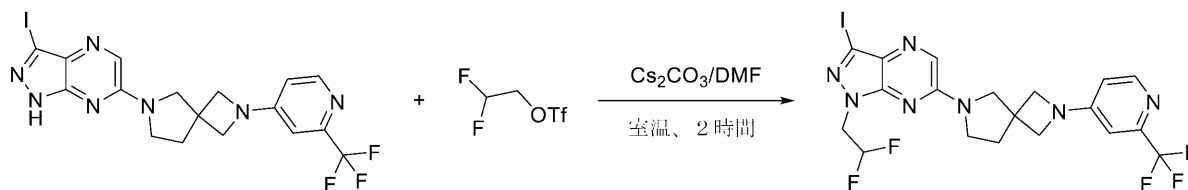
1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 3 - エトキシ - 6 - (2 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン : ジオキサン (1 m L) 中 1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 3 - ヨード - 6 - (2 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン (1 0 0 m g、0. 1 7 7 m m o l、1 当量) と EtOH (1 4. 6 m g、0. 3 1 8 m m o l、2 当量) の溶液に、tBuBrettPhos Pd G3 (1 5. 1 m g、0. 0 1 8 m m o l、0. 1 当量) および tBuONa (3 4. 0 0 m g、0. 3 5 4 m m o l、2 当量) を  $\text{N}_2$  雰囲気下で添加した。得られた混合物を 6 0 °C まで加熱し、2 時間攪拌した。LCMS により所望の生成物を検出することができた。反応混合物を EtOAc (2 0 m L) によって希釈し、水 (2 × 1 5 m L) とブライン (1 × 1 5 m L) によって洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。濾過後、濾液を濃縮した。残渣を Combi-flash (4 0 g のシリコゲルカラム) (ヘキサン : EtOAc を用いて溶出) で精製した。画分を収集し、濃縮し、1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 3 - エトキシ - 6 - (2 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピ

ラジン (18.1 mg、21.2%) を白色固形物として得た。

【0469】

一般手順 K

【化300】



10

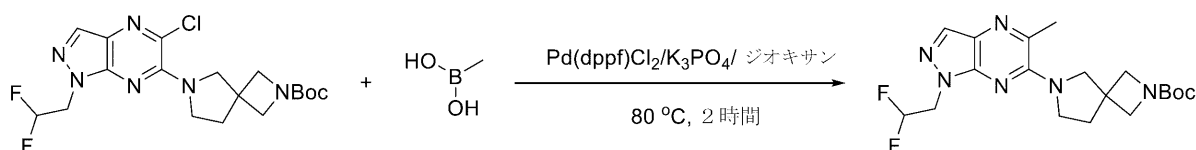
1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-ヨード-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン: 3-ヨード-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (240 mg、0.479 mmol、1当量) および  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (312 mg、0.958 mmol、2当量) と DMF (2.5 mL) の攪拌混合物にトリフルオロメタンスルホン酸 2,2-ジフルオロエチル (112 mg、0.527 mmol、1.1当量) を 0°C で添加した。得られた混合物を 1 時間、室温で攪拌した。LCMS により所望の生成物を検出することができた。混合物を EtOAc (15 mL) で希釈し、水とブラインで洗浄し、乾燥させ、エバポレーションし、Combi-flash (40 g のシリコゲルカラム) (ヘキサン: EtOAc を用いて溶出) で精製した。画分を収集し、濃縮し、1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-ヨード-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジンを得、(100 mg、36.9%) で白色固形物として得られた。

20

【0470】

一般手順 L

【化301】



30

6-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-5-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボン酸 tert-ブチル: ジオキサン (1 mL) 中 6-[5-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボン酸 tert-ブチル (85 mg、0.19 mmol、1当量) とメチルボロン酸 (59.3 mg、0.99 mmol、5当量) の攪拌溶液に、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (63.0 mg、0.59 mmol、3当量) および  $\text{Pd(dppf)Cl}_2$  (14.5 mg、0.02 mmol、0.1当量) を室温でアルゴン雰囲気下にて添加した。得られた混合物を一晩、80°C でアルゴン雰囲気下にて攪拌した。得られた混合物を EtOAc (20 mL) で希釈し、水 (2 × 15 mL) とブライン (15 mL) で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を Combi-flash (40 g のシリコゲルカラム) (ヘキサン: EtOAc を用いて溶出) によって精製し、6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-5-メチルピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボン酸 tert-ブチル (40 mg、51.4%) を白色固形物として得た。

40

【0471】

一般手順 M

50

## 【化 3 0 2】



5-メチル-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン：TFA(2mL)とDCM(2mL)中5-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン(280mg、0.531mmol、1.00当量)の溶液を2時間、室温で大気雰囲気下にて攪拌した。溶媒を除去した後、残渣をTEA(1.5mL)によって塩基性化した。得られた混合物を逆相フラッシュクロマトグラフィーにより、以下の条件：カラム、C18シリカゲル；移動相、MeCN/水、20分間で5%から95%までの勾配；検出器、UV 254/220nmで精製した。これにより、5-メチル-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン(150mg、70.0%)を白色固形物として得た。

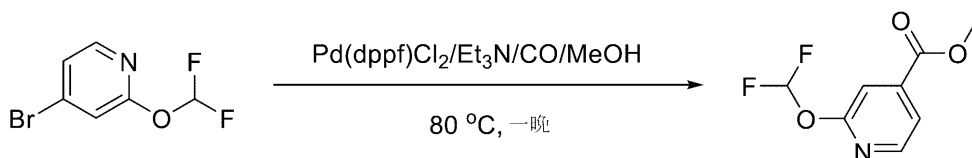
10

20

## 【0472】

一般手順N

## 【化 3 0 3】



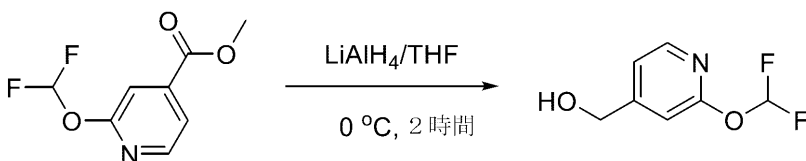
2-(ジフルオロメトキシ)イソニコチン酸メチル：4-ブロモ-2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン(500mg、2.24mmol、1.00当量)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(174mg、0.24mmol、0.100当量)およびEt<sub>3</sub>N(678mg、6.72mmol、3.00当量)とMeOH(15mL)の混合物を一晩、80℃で二酸化炭素雰囲気(50気圧)にて攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をCombiflash(40gのシリコゲルカラム)(ヘキサン：EtOAcを用いて溶出)によって精製し、2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-4-カルボン酸メチル(320mg、70.3%)を白色固形物として得た。

30

## 【0473】

一般手順O

## 【化 3 0 4】



(2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-4-イル)メタノール：THF(4mL)中2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-4-カルボン酸メチル(320mg、1.58mmol、1.00当量)の攪拌溶液にLiAlH<sub>4</sub>(1.58mmol、THF中1M、1.00当量)を0℃で大気雰囲気下にて滴下した。反応を、逐次、水(0.1mL)、

40

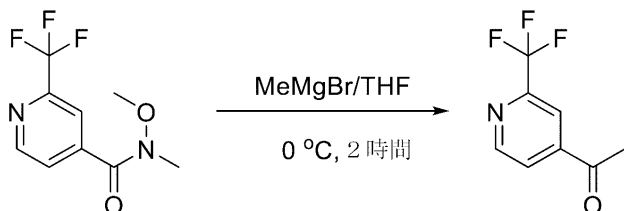
50

10%のNaOH(0.2mL)および水(0.3mL)でクエンチした。得られた混合物をセライトトラフ(trough)濾過し、EtOAc(3×5mL)によって洗浄した。合わせた有機層を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。これにより、(2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-4-イル)メタノール(200mg、72.3%)を無色の油状物として得た。

【0474】

一般手順P

【化305】



10

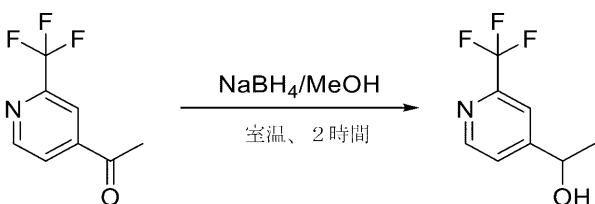
1-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)エタン-1-オン:THF(10mL)中N-メトキシ-N-メチル-2-(トリフルオロメチル)イソニコチンアミド(500mg、2.13mmol、1当量)の溶液を、メチルマグネシウムブロミド(2.13mL、THF中3M、6.41mmol、3当量)で1時間、0℃でアルゴン雰囲気下にて処理した。反応を飽和NH<sub>4</sub>Cl(水性)(10mL)で0℃にてクエンチした。得られた混合物をEtOAc(3×10mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(20mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をCombiflash(40gのシリコゲルカラム)(ヘキサン:EtOAcを用いて溶出)によって精製し、1-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)エタン-1-オン(400mg、99.0%)を白色固形物として得た。

20

【0475】

一般手順Q

【化306】



30

1-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)エタン-1-オール:MeOH(4mL)中1-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)エタン-1-オン(400mg、2.12mmol、1当量)の溶液にNaBH<sub>4</sub>(400mg、10.6mmol、5当量)を数回に分けて0℃で添加した。得られた混合物を2時間、0℃で窒素雰囲気下にて攪拌した。反応を飽和NH<sub>4</sub>Cl(水性)(10mL)で0℃にてクエンチした。得られた混合物をEtOAc(3×10mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(20mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をCombiflash(40gのシリコゲルカラム)(ヘキサン:EtOAcを用いて溶出)によって精製し、1-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]エタノール(320mg、79.2%)を無色の油状物として得た。

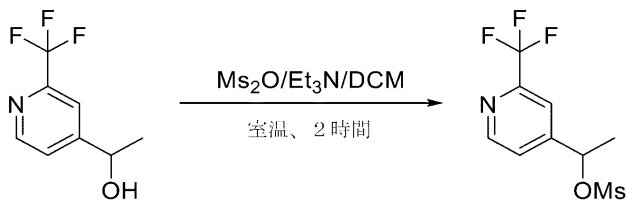
40

【0476】

一般手順R

50

## 【化 3 0 7】



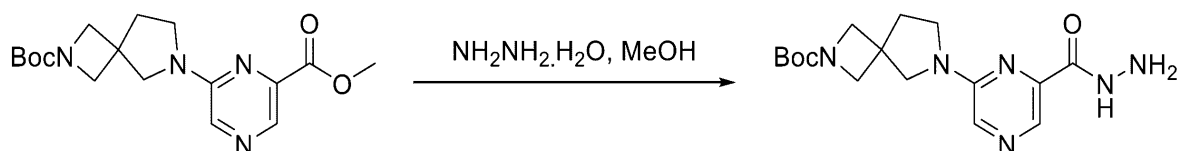
メタンスルホン酸 1 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) エチル : D C M (4 m L) 中 1 - [2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル] エタノール (320 mg、1.67 mmol、1 当量) と E t<sub>3</sub> N (339 mg、3.35 mmol、2 当量) の溶液に、メタンスルホン酸無水物 (350 mg、2.00 mmol、1.2 当量) を 0 °C で数回に分けて添加した。得られた混合物を 2 時間、0 °C で窒素雰囲気下にて攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を C o m b i - f l a s h (40 g のシリコゲルカラム) (ヘキサン : E t O A c を用いて溶出) によって精製した。画分を収集し、濃縮し、生成物メタンスルホン酸 1 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) エチル (200 mg、44.3%) を無色の油状物として得た。

10

## 【0 4 7 7】

## 一般手順 S

## 【化 3 0 8】



20

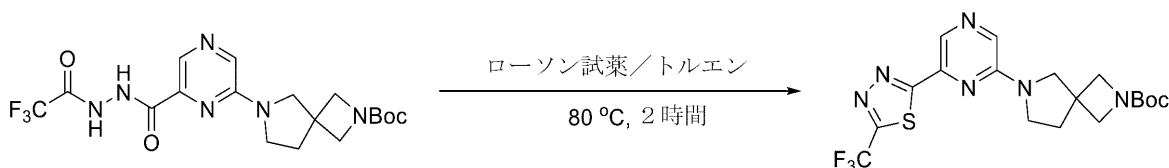
6 - (6 - (ヒドラジンカルボニル) ピラジン - 2 - イル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3.4] オクタン - 2 - カルボン酸 t e r t - ブチル : 6 - (6 - (メトキシカルボニル) ピラジン - 2 - イル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3.4] オクタン - 2 - カルボン酸 t e r t - ブチル (500 mg、1.44 mmol、1.00 当量) と M e O H (3.00 m L) の混合物を、ヒドラジン水和物 (86.0 mg、1.72 mmol、1.20 当量) に 0 °C で N<sub>2</sub> 雰囲気下にて添加した。混合物を室温で 2 時間攪拌した。L C M S により所望の生成物を検出することができた。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィーにより、以下の条件 (カラム、C18ゲル; 移動相、B相 : M e C N、A相 : 水; 20 分間で 5% から 100% までの B の勾配; 検出器 : U V 254 / 220 nm) で精製した。これにより、6 - (6 - (ヒドラジンカルボニル) ピラジン - 2 - イル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3.4] オクタン - 2 - カルボン酸 t e r t - ブチル (450 mg、90.0%) を白色固形物として得た。

30

## 【0 4 7 8】

## 一般手順 T

## 【化 3 0 9】



40

6 - (6 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1, 3, 4 - チアジアゾル - 2 - イル) ピラジン - 2 - イル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3.4] オクタン - 2 - カルボン酸 t e r t - ブチル : 6 - (6 - (2 - (2, 2, 2 - トリフルオロアセチル) ヒドラジン - 1 -

50

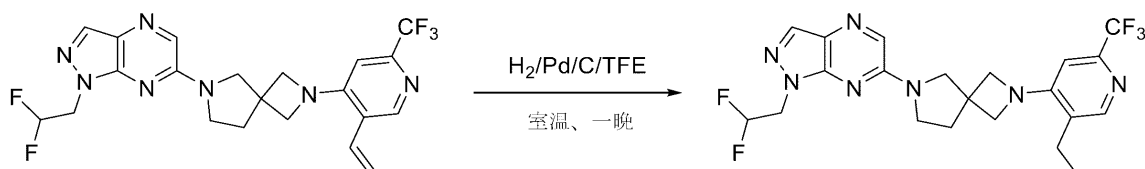
カルボニル)ピラジン-2-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボン酸tert-ブチル(500mg、1.13mmol、1.00当量)とトルエン(5.00mL)の混合物にローソン試薬(273mg、0.674mmol、0.600当量)をN<sub>2</sub>雰囲気下で添加した。得られた混合物を2時間、80℃で窒素雰囲気下にて攪拌した。LCMSにより所望の生成物を検出することができた。反応系を濃縮し、残渣をCombiflash(40gのシリコゲルカラム)(DCM:MeOHを用いて溶出)によって精製した。画分を収集し、濃縮し、生成物6-(6-(5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾル-2-イル)ピラジン-2-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボン酸tert-ブチル(90mg、18.1%)を黄緑色固形物として得た。

10

【0479】

一般手順U

【化310】



1-(2,2-ジフルオロエチル)-6-(2-(5-エチル-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン:2,2,2-トリフルオロエタノール(3mL)中1-(2,2-ジフルオロエチル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)-5-ビニルピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(100mg、0.215mmol、1当量)の溶液に、Pd/C(10mg、10%のPd担持炭素、水で湿らせた)を添加した。得られた混合物を一晩、室温で水素化した。LCMSにより所望の生成物を検出することができた。反応系をセライトに通して濾過し、濾液を濃縮した。残渣をCombiflash(12gのシリコゲルカラム)(ヘキサン:EtOAcを用いて溶出)によって精製した。画分を収集し、濃縮し、生成物1-(2,2-ジフルオロエチル)-6-(2-(5-エチル-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(40.4mg、40.2%)を白色固形物として得た。

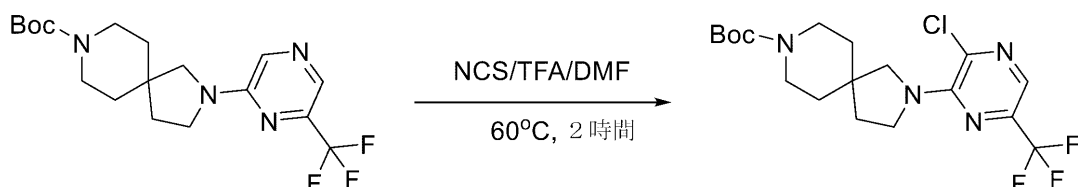
20

30

【0480】

一般手順V

【化311】



40

2-(3-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル:DMF(3mL)中2-(6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(200mg、0.518mmol、1当量)の溶液に、N-クロロスクシンイミド(62.2mg、0.466mmol、0.9当量)およびTFA(6mg、0.051mmol、0.1当量)を添加した。得られた混合物を2時間、60℃で攪拌した。LCMSにより所望の生成物を検出することができた。混合物をEtOAc(15mL)で希釈し、水とブラインで洗浄し、乾燥させ、エバポレ

50

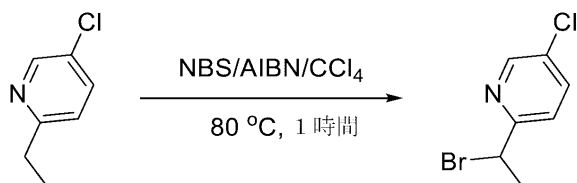


ーションし、Combi-flash (40 gのシリコゲルカラム) (ヘキサン：EtOAcを用いて溶出) で精製した。画分を収集し、濃縮し、生成物 2-(3-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル (170 mg、78.1%) を白色固形物として得た。

【0481】

一般手順 W

【化312】



10

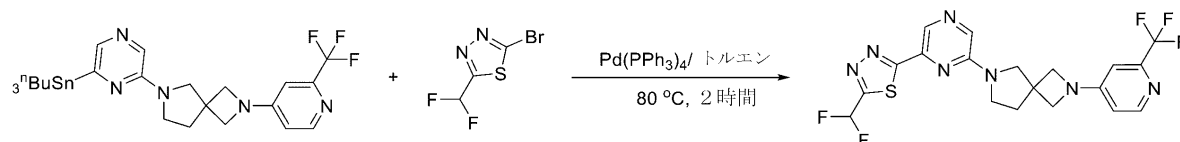
2-(1-ブロモエチル)-5-クロロピリジン：CCl<sub>4</sub> (3 mL) 中5-クロロ-2-エチルピリジン (150 mg、1.06 mmol、1当量) の溶液にN-ブロモスクシンイミド (283 mg、1.59 mmol、1.5当量) およびAIBN (174 mg、1.06 mmol、1当量) を添加した。得られた混合物を1時間、80 °Cで攪拌した。LCMSにより所望の生成物を検出することができた。混合物をEtOAc (15 mL) で希釈し、水とブラインで洗浄し、乾燥させ、エバポレーションし、Combi-flash (40 gのシリコゲルカラム) (ヘキサン：EtOAcを用いて溶出) で精製した。画分を収集し、濃縮し、生成物 2-(1-ブロモエチル)-5-クロロピリジン (150 mg、64.6%) を無色の油状物として得た。

20

【0482】

一般手順 X

【化313】



30

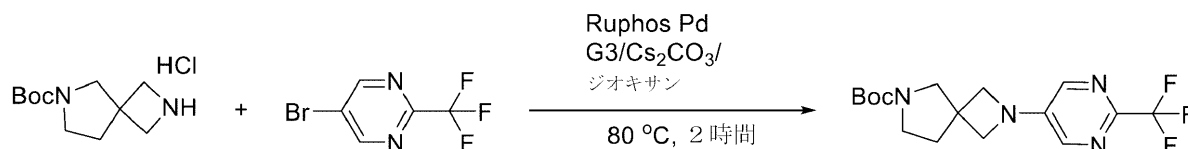
6-(6-(トリブチルスタニル)ピラジン-2-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン (50 mg、80 μmol、1.0当量)、2-ブromo-5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール (20.5 mg、96 μmol、1.2当量) およびPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (9.2 mg、8.0 μmol、0.1当量) とトルエン (1 mL) の混合物を80 °Cで一晩加熱した。反応をLCMSによってモニタリングした。混合物を水 (5 mL) で希釈し、EtOAc (5 mL × 2) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、乾燥させ、エバポレーションし、Combi-flash (12 gのシリコゲルカラム) (ヘキサン：EtOAcを用いて溶出) で精製した。画分を収集し、濃縮し、2-[4-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル]-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボン酸tert-ブチル (5.8 mg、15.4%) を白色固形物として得た。

40

【0483】

一般手順 Y

【化314】



50

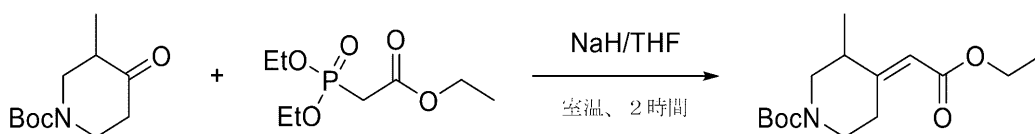
2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボン酸tert-ブチル:ジオキサン(100mL)中2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボン酸tert-ブチル(10g、47.1mmol、1当量)、5-ブロモ-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン(16.0g、70.6mmol、1.5当量)、RuPhos Pd G3(1.97g、2.35mmol、0.05当量)およびCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(46.0g、141mmol、3当量)の溶液を2時間、100℃で撹拌した。得られた混合物をEtOAc(200mL)で希釈した。合わせた有機層を水(3×200mL)とブライン(100mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をCombi-flash(330gのシリコゲルカラム)(ヘキサン/EtOAcの勾配を用いて溶出)で精製した。画分を収集し、濃縮し、2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボン酸tert-ブチル(16g、94.8%)を黄色固形物として得た。

10

【0484】

一般手順Z

【化315】



20

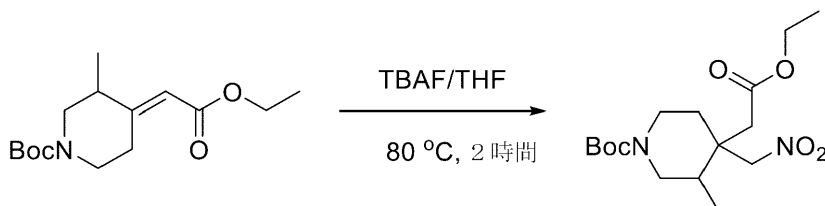
4-(2-エトキシ-2-オキソエチリデン)-3-メチルピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル:2-(ジエトキシホスホリル)酢酸エチル(2.31g、10.3mmol、1.10当量)とTHF(20.0mL)の撹拌混合物にNaH(60%w/w、356mg、8.89mmol、0.95当量)を数回に分けて0℃でN<sub>2</sub>雰囲気下にて添加した。反応系を0℃で10分間撹拌した後、THF(10.0mL)中の3-メチル-4-オキソピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(2g、9.39mmol、1.00当量)を0℃でN<sub>2</sub>雰囲気下にて滴下した。得られた混合物を室温まで昇温させ、2時間、N<sub>2</sub>雰囲気下にて撹拌した。LCMSにより所望の生成物を検出することができた。反応を飽和NH<sub>4</sub>Cl(水性)で0℃にてクエンチした。得られた混合物をEtOAc(3×15mL)で抽出した。合わせた有機層を水とブラインで洗浄し、乾燥させ、エバポレーションし、Combi-flash(80gのシリコゲルカラム)(ヘキサン/EtOAcの勾配を用いて溶出)で精製し、4-(2-エトキシ-2-オキソエチリデン)-3-メチルピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1.60g、60.2%)を無色の油状物として得た。

30

【0485】

一般手順AA

【化316】



40

4-(2-エトキシ-2-オキソエチル)-3-メチル-4-(ニトロメチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル:ニトロメタン(1.29g、21.2mmol、1.0当量)とTBAF含有THF(1M、10.5mL、5当量)の撹拌混合物に、THF(1mL)中の4-(2-エトキシ-2-オキソエチリデン)-3-メチルピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(600mg、2.12mmol、1.00当量)

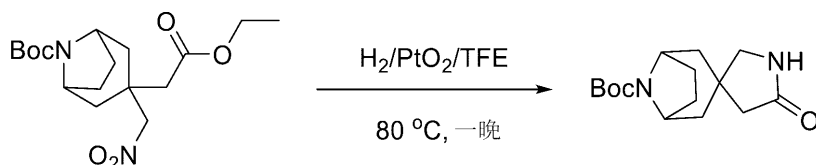
50

を 0℃で N<sub>2</sub> 雰囲気下にて滴下した。得られた混合物を 60℃まで昇温させ、一晚攪拌した。LCMS により所望の生成物を検出することができた。得られた混合物を濃縮し、残渣を Combi-flash (40g のシリコゲルカラム) (ヘキサン/EtOAc の勾配を用いて溶出) で精製し、4-(2-エトキシ-2-オキソエチル)-3-メチル-4-(ニトロメチル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (300mg、41%) を無色の油状物として得た

【0486】

一般手順 A B

【化317】



10

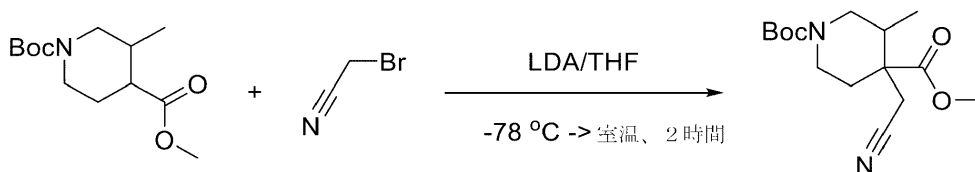
5'-オキソ-8-アザスピロ [ビシクロ [3.2.1] オクタン-3,3'-ピロリジン] -8-カルボン酸 tert-ブチル: 2,2,2-トリフルオロエタノール (3mL) 中 3-(2-エトキシ-2-オキソエチル)-3-(ニトロメチル)-8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボン酸 tert-ブチル (300mg、0.842mmol、1当量) の溶液に PtO<sub>2</sub> (30mg、10wt%) を添加した。得られた混合物を一晩、80℃で水素化した (30気圧)。LCMS により所望の生成物を検出することができた。反応系をセライトに通して濾過し、濾液を濃縮した。得られた混合物を逆相フラッシュクロマトグラフィーにより、以下の条件: カラム、C18シリカゲル; 移動相、MeCN/水、20分間で5%から95%までの勾配; 検出器、UV 254/220nm で精製した。これにより、5'-オキソ-8-アザスピロ [ビシクロ [3.2.1] オクタン-3,3'-ピロリジン] -8-カルボン酸 tert-ブチル (150mg、54%) を無色の油状物として得た。

20

【0487】

一般手順 A C

【化318】



30

アルゴン下の -78℃まで冷却した THF (10mL) 中 3-メチルピペリジン-1,4-ジカルボン酸 1-(tert-ブチル) 4-メチル (1.00g、3.89mmol、1.00当量) の攪拌溶液に、THF (1M、11.7mmol、11.7mL、3当量) 中 LDA の溶液を滴下した。混合物を -40℃まで昇温させ、0.5時間攪拌した。次いで混合物を -78℃まで冷却し、2-ブロモアセトニトリル (925mg、7.79mmol、2当量) を添加した。混合物を周囲温度まで昇温させ、2時間攪拌した。LCMS により所望の生成物を検出することができた。反応を飽和 NH<sub>4</sub>Cl (水性) で 0℃にてクエンチした。得られた混合物を EtOAc (3×10mL) で抽出した。合わせた有機層を水とブラインで洗浄し、乾燥させ、エバポレーションし、Combi-flash (80g のシリコゲルカラム) (ヘキサン/EtOAc の勾配を用いて溶出) で精製し、4-(シアノメチル)-3-メチルピペリジン-1,4-ジカルボン酸 1-(tert-ブチル) 4-メチル (250mg、22%) を褐色油状物として得た。

40

【0488】

一般手順 A D

50

## 【化 3 1 9】



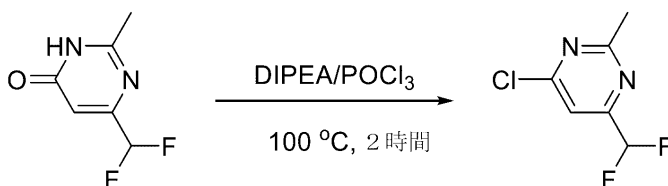
5-ブロモ-2-(1,1-ジフルオロエチル)ピリミジン：DCM (3.00 mL) 中 1-(5-ブロモピリミジン-2-イル)エタン-1-オン (200 mg、1.00 mmol、1.00 当量) の攪拌溶液に DAST (1.61 g、10.0 mmol、10.0 当量) を 0℃ で N<sub>2</sub> 雰囲気下にて滴下した。得られた混合物を 2 時間、室温で攪拌した。LCMS により所望の生成物を検出することができた。反応を水で 0℃ にてクエンチした。得られた混合物を EtOAc (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機層を水とブラインで洗浄し、乾燥させ、エバポレーションし、Combi-flash (80 g のシリコゲルカラム) (ヘキサン／EtOAc の勾配を用いて溶出) で精製し、5-ブロモ-2-(1,1-ジフルオロエチル)ピリミジン (120 mg、54%) をオフホワイト色固形物として得た。

10

## 【0 4 8 9】

## 一般手順 A E

## 【化 3 2 0】



20

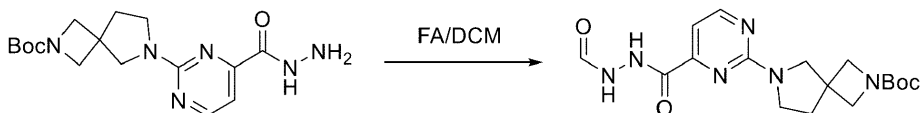
4-クロロ-6-(ジフルオロメチル)-2-メチルピリミジン：POCl<sub>3</sub> (4.00 mL) 中 6-(ジフルオロメチル)-2-メチルピリミジン-4(3H)-オン (400 mg、2.50 mmol、1.00 当量) の攪拌溶液に DIPEA (990 mg、7.50 mmol、3.00 当量) を 0℃ で N<sub>2</sub> 雰囲気下にて滴下した。得られた混合物を 2 時間、100℃ で攪拌した。LCMS により所望の生成物を検出することができた。得られた混合物を真空下で濃縮し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> (水性) で中和し、DCM (3×10 mL) で抽出した。合わせた有機層を水とブラインで洗浄し、乾燥させ、エバポレーションし、Combi-flash (40 g のシリコゲルカラム) (ヘキサン／DCM の勾配を用いて溶出) で精製し、4-クロロ-6-(ジフルオロメチル)-2-メチルピリミジン (300 mg、67%) を無色の液状物として得た。

30

## 【0 4 9 0】

## 一般手順 A F

## 【化 3 2 1】



40

6-(4-(2-ホルミルヒドラジン-1-カルボニル)ピリミジン-2-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボン酸 tert-ブチル：DCM (5.00 mL) 中 6-(4-(ヒドラジンカルボニル)ピリミジン-2-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボン酸 tert-ブチル (300 mg、0.862 mmol、1.00 当量) の攪拌溶液にギ酸 (119 mg、2.57 mmol、3.00 当量) を添加した。得られた混合物を一晩、60℃ で攪拌した。LCMS により所望の生成物を検出することができた。得られた混合物を濃縮し、Combi-flash (40 g のシリコゲルカラム) (DCM／MeOH の勾配を用いて溶出) で精製し、6-

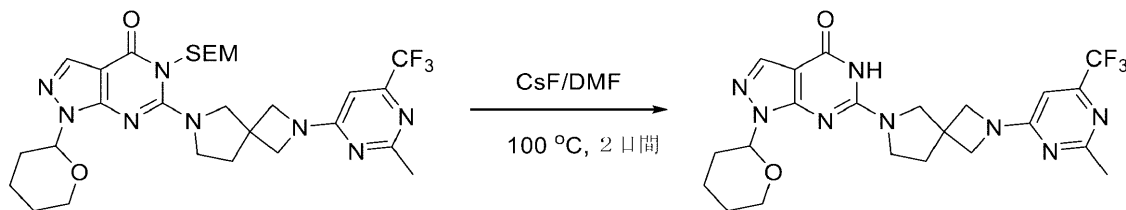
50

(4-(2-ホルミルヒドラジン-1-カルボニル)ピリミジン-2-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボン酸tert-ブチル(300mg、67%)を無色の油状物として得た。

【0491】

一般手順AG

【化322】



10

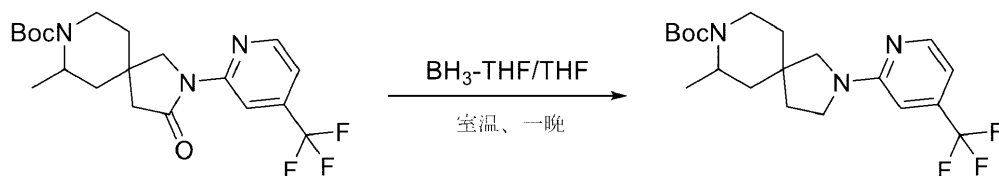
6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン: DMF(3mL)中6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-5-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン(250mg、0.403mmol、1.00当量)とCsF(760mg、2.01mmol、5.00当量)の溶液を2日間、100℃で撹拌した。LCMSにより所望の生成物を検出することができた。得られた混合物を逆相フラッシュクロマトグラフィーにより、以下の条件: カラム、C18シリカゲル; 移動相、MeCN/水、20分間で5%から95%までの勾配; 検出器、UV 254/220nmで精製した。これにより、6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン(170mg、86%)を白色固形物として得た。

20

【0492】

一般手順AH

【化323】



30

7-メチル-3-オキソ-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル: アルゴン下、0℃のTHF(2mL)中7-メチル-3-オキソ-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(120mg、0.290mmol、1.00当量)の撹拌溶液に、THF(1M、2.90mmol、2.9mL、10当量)中BH<sub>3</sub>の溶液を滴下した。混合物を室温まで昇温させ、一晩撹拌した。LCMSにより所望の生成物を検出することができた。反応を飽和NH<sub>4</sub>Cl(水性)で0℃にてクエンチした。得られた混合物をEtOAc(3×10mL)で抽出した。合わせた有機層を水とブラインで洗浄し、乾燥させ、エバポレーションし、Combiflash(80gのシリコゲルカラム)(ヘキサン/EtOAcの勾配を用いて溶出)で精製し、7-メチル-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(170mg、86%)を白色固形物として得た。

40

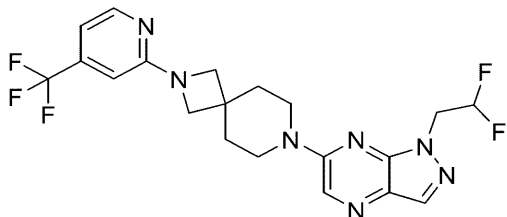
50

tert-ブチル (50 mg、43%) を白色固形物として得た。

【0493】

7-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン(1)

【化324】



10

工程1: 2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボン酸 tert-ブチル: 一般手順Aに従い、2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボン酸 tert-ブチル (100 mg、442 μmol、1.0当量) および 2-ブromo-4-(トリフルオロメチル)ピリジン (99.9 mg、442 μmol、1.0当量) を出発物質として使用し、2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボン酸 tert-ブチル (140 mg、85%) を無色の油状物として得た。MS m/z: 372 [M+H]<sup>+</sup>.

20

【0494】

工程2: 2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン塩酸塩: 一般手順Bに従い、2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボン酸 tert-ブチル (102 mg) を出発物質として使用し、粗生成物 2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン塩酸塩 (102 mg) を得た。MS m/z: 272 [M+H]<sup>+</sup>.

【0495】

工程3: 7-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン: 一般手順Aに従い、2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン塩酸塩 (145 mg、471 μmol、1.0当量) および 6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (103 mg、471 μmol、1.0当量) を出発物質として使用し、7-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン (130 mg、61%) を白色粉末として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.50 (s, 1H), 8.29 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 6.86 (dd, J=5.3, 1.5 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.44 (tt, J=54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.70 (td, J=15.0, 3.8 Hz, 2H), 3.83 (s, 4H), 3.77 (dd, J=4.9, 2.8 Hz, 4H), 1.89-1.83 (m, 4H). MS m/z: 454 [M+H]<sup>+</sup>.

30

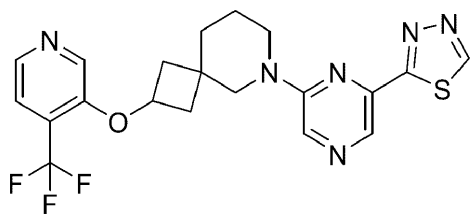
40

【0496】

6-[6-(1,3,4-チアジアゾル-2-イル)ピラジン-2-イル]-2-{[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]オキシ}-6-アザスピロ[3.5]ノナン(2)

50

## 【化 3 2 5】



工程 1：2- { [4- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] オキシ} -6-アザスピロ [3. 5] ノナン-6-カルボン酸 *tert*-ブチル：一般手順 C に従い、4- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-オール (67. 6 mg、414  $\mu$ mol) および 2-ヒドロキシ-6-アザスピロ [3. 5] ノナン-6-カルボン酸 *tert*-ブチル (100 mg、414  $\mu$ mol、1. 0 当量) を出発物質として使用し、2- { [4- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] オキシ} -6-アザスピロ [3. 5] ノナン-6-カルボン酸 *tert*-ブチル (100 mg、92%) を無色の油状物として得た MS  $m/z$  : 387 [M+H]<sup>+</sup>.

10

## 【0497】

工程 2：2- { [4- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] オキシ} -6-アザスピロ [3. 5] ノナン塩酸塩：一般手順 B に従い、2- { [4- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] オキシ} -6-アザスピロ [3. 5] ノナン-6-カルボン酸 *tert*-ブチル (100 mg) を出発物質として使用し、粗生成物 2- { [2- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] オキシ} -6-アザスピロ [3. 5] ノナン塩酸塩 (80 mg) を得た。MS  $m/z$  : 287 [M+H]<sup>+</sup>.

20

## 【0498】

工程 3：6- [6- (1, 3, 4-チアジアゾル-2-イル) ピラジン-2-イル] -2- { [2- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] オキシ} -6-アザスピロ [3. 5] ノナン：一般手順 A に従い、2- { [4- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] オキシ} -6-アザスピロ [3. 5] ノナン塩酸塩 (24. 2 mg、85  $\mu$ mol、1. 0 当量) および 2-クロロ-6- (1, 3, 4-チアジアゾル-2-イル) ピラジン (16. 8 mg、85  $\mu$ mol、1. 0 当量) を出発物質として使用し、6- [6- (1, 3, 4-チアジアゾル-2-イル) ピラジン-2-イル] -2- { [4- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] オキシ} -6-アザスピロ [3. 5] ノナン (14 mg、37%、2:3 のラトの 2 つの異性体) を無色の油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (主異性体, 500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9. 71 (s, 1H), 8. 63 (s, 1H), 8. 60 (s, 1H), 8. 49 (s, 1H), 8. 40 (t, J=5. 6 Hz, 2H), 7. 65 (d, J=4. 8 Hz, 2H), 5. 26 (p, J=6. 7 Hz, 1H), 3. 70 (s, 2H), 3. 62 (td, J=5. 5, 2. 0 Hz, 2H), 2. 48-2. 39 (m, 1H), 1. 98-1. 91 (m, 1H), 1. 85-1. 79 (m, 2H), 1. 76 (dd, J=7. 4, 4. 4 Hz, 1H), 1. 70 (dd, J=7. 5, 4. 4 Hz, 2H), 1. 63 (dd, J=7. 8, 4. 0 Hz, 1H), 1. 62-1. 54 (m, 2H). MS  $m/z$  : 449 [M+H]<sup>+</sup>.

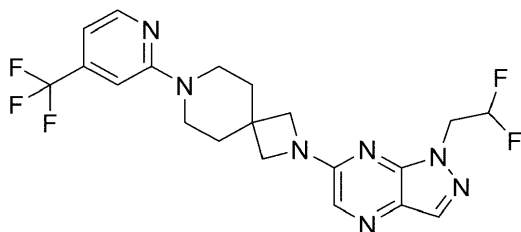
30

40

## 【0499】

2- [1- (2, 2-ジフルオロエチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル] -7- [4- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] -2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン (3)

## 【化 3 2 6】



工程 1：7-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボン酸 *tert*-ブチル：一般手順 A に従い、2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボン酸 *tert*-ブチル (200 mg、884  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量) および 2-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン (200 mg、884  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量) を出発物質として使用し、7-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボン酸 *tert*-ブチル (175 mg、53%) を白色固形物として得た。MS  $m/z$  : 372  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

10

## 【0500】

工程 2：7-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン塩酸塩：一般手順 B に従い、7-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボン酸 *tert*-ブチル (175 mg) を出発物質として使用し、粗生成物 7-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン塩酸塩 (160 mg) を得た。MS  $m/z$  : 272  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

20

## 【0501】

工程 3：2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-7-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン：一般手順 A に従い、7-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン塩酸塩 (160 mg、520  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量) および 6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (114 mg、520  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量) を出発物質として使用し、2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-7-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン (113 mg、48%) を白色粉末として得た。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.32 (d,  $J=5.2$  Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.85 (dd,  $J=5.2, 1.4$  Hz, 1H), 6.44 (tt,  $J=54.9, 3.8$  Hz, 1H), 4.67 (td,  $J=15.0, 3.8$  Hz, 2H), 3.98 (s, 4H), 3.71-3.60 (m, 4H), 1.83 (t,  $J=5.5$  Hz, 4H). MS  $m/z$  : 454  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

30

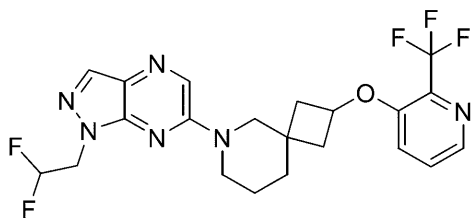
## 【0502】

6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-{[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]オキシ}-6-アザスピロ[3.5]ノナン (4)

40



## 【化 3 2 7】



工程 1：2- { [2- (トリフルオロメチル) 308 イリジン-3-イル] オキシ} - 6-アザスピロ [3.5] ノナン-6-カルボン酸 tert-ブチル：一般手順 C に従い、2- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-オール (67.6 mg、414  $\mu\text{mol}$ 、1 当量) および 2-ヒドロキシ-6-アザスピロ [3.5] ノナン-6-カルボン酸 tert-ブチル (100 mg、414  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量) を出発物質として使用し、2- { [2- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] オキシ} -6-アザスピロ [3.5] ノナン-6-カルボン酸 tert-ブチル (148 mg、92%) を明黄色油状物として得た MS  $m/z$  : 387 [M+H]<sup>+</sup>.

10

## 【0503】

工程 2：2- { [2- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] オキシ} -6-アザスピロ [3.5] ノナン塩酸塩：一般手順 B に従い、2- { [2- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] オキシ} -6-アザスピロ [3.5] ノナン-6-カルボン酸 tert-ブチル (148 mg) を出発物質として使用し、粗生成物 2- { [2- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] オキシ} -6-アザスピロ [3.5] ノナン塩酸塩 (120 mg) を得た。MS  $m/z$  : 287 [M+H]<sup>+</sup>.

20

## 【0504】

工程 3：6- [1- (2,2-ジフルオロエチル) -1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン-6-イル] -2- { [2- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] オキシ} -6-アザスピロ [3.5] ノナン：一般手順 A に従い、2- { [2- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] オキシ} -6-アザスピロ [3.5] ノナン塩酸塩 (18 mg、55  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量) および 6-クロロ-1- (2,2-ジフルオロエチル) -1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン (12 mg、55  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量) を出発物質として使用し、6- [1- (2,2-ジフルオロエチル) -1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン-6-イル] -2- { [2- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] オキシ} -6-アザスピロ [3.5] ノナン (19 mg、74%、2:3 のラトの 2 つの異性体) を無色の油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (副異性体, 500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.45 (s, 1H), 8.23 (dd, J=4.4, 1.2 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.62 (dd, J=8.5, 4.5 Hz, 1H), 7.55 (dd, J=8.7, 1.2 Hz, 1H), 6.35 (tt, J=54.9, 3.8 Hz, 1H), 5.01-4.91 (m, 1H), 4.62 (td, J=14.9, 3.9 Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.70 (t, J=5.5 Hz, 2H), 2.41-2.31 (m, 2H), 2.00-1.89 (m, 2H), 1.75 (dd, J=7.5, 4.4 Hz, 2H), 1.63 (td, J=7.1, 6.6, 3.6 Hz, 2H). <sup>1</sup>H NMR (主異性体, 500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.56 (s, 1H), 8.25 (dd, J=4.5, 1.2 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.66 (dd, J=8.5, 4.5 Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.44 (tt, J=54.8, 3.8 Hz, 1H), 5.16 (p, J=6.7 Hz, 1H), 4.71 (td, J=15.0, 3.8 Hz, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.70 (t, J=5.6 Hz, 2H), 2.48-2.41 (m, 2H), 1.83-1.74 (m, 2H), 1.71 (t, J=5.9 Hz, 2H), 1.58 (d, J=6.3 Hz, 2H). MS  $m/z$  : 469 [M+H]<sup>+</sup>.

30

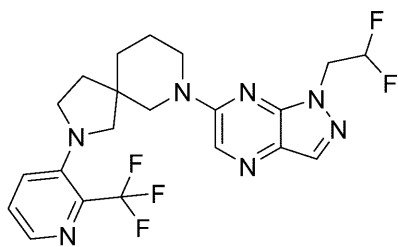
40

## 【0505】

50

7- [1- (2, 2-ジフルオロエチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル] -2- [2- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン (5)

【化328】



10

工程1: 2- [2- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-7-カルボン酸tert-ブチル: 一般手順Dに従い、2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-7-カルボン酸tert-ブチル (198mg、825 μmol、1.0当量) および3-ブromo-2- (トリフルオロメチル) ピリジン (280mg、825 μmol、1.0当量) を出発物質として使用し、2- [2- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-7-カルボン酸tert-ブチル (243mg、61%) を黄色油状物として得た。MS m/z: 386 [M+H]<sup>+</sup>.

20

【0506】

工程2: 2- [2- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン塩酸塩: 一般手順Bに従い、2- [2- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-7-カルボン酸tert-ブチル (243mg) を出発物質として使用し、粗生成物2- [2- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン塩酸塩 (200mg) を得た。MS m/z: 286 [M+H]<sup>+</sup>.

【0507】

工程3: 7- [1- (2, 2-ジフルオロエチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル] -2- [2- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン: 一般手順Aに従い、2- [2- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン塩酸塩 (17.7mg、55 μmol、1.0当量) 6-クロロ-1- (2, 2-ジフルオロエチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン (12mg、55 μmol、1.0当量) を出発物質として使用し、7- [1- (2, 2-ジフルオロエチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル] -2- [2- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン (17mg、66%) を白色粉末として得た。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.41 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.06 (dd, J=4.0, 1.4Hz, 1H), 7.46 (qd, J=8.7, 2.7Hz, 2H), 6.35 (tt, J=55.0, 3.9Hz, 1H), 4.56 (tdd, J=14.8, 4.0, 1.4Hz, 2H), 3.92-3.65 (m, 5H), 3.33-3.27 (m, 1H), 3.16 (q, J=9.7Hz, 2H), 1.90 (ddd, J=11.7, 7.4, 3.8Hz, 1H), 1.93-1.63 (m, 5H). MS m/z: 454 [M+H]<sup>+</sup>.

30

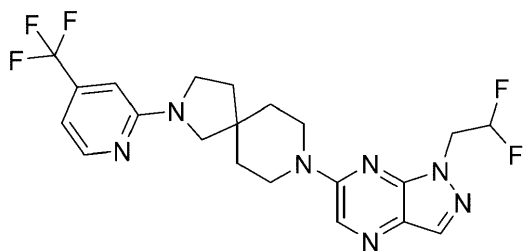
40

【0508】

8- [1- (2, 2-ジフルオロエチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル] -2- [4- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] -2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン (6)

50

## 【化 3 2 9】



工程 1：2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル：一般手順 A に従い、2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(106mg、442 μmol、1.0 当量)および2-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン(100mg、442 μmol、1.0 当量)を出発物質として使用し、2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(115mg、68%)を黄色油状物として得た。MS m/z：386 [M+H]<sup>+</sup>。

10

## 【0509】

工程 2：2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン塩酸塩：一般手順 B に従い、2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(115mg)を出発物質として使用し、粗生成物2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン塩酸塩(88mg)を得た。MS m/z：286 [M+H]<sup>+</sup>。

20

## 【0510】

工程 3：8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン：一般手順 A に従い、2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン塩酸塩(25.1mg、78 μmol、1.0 当量)および6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(17mg、78 μmol、1.0 当量)を出発物質として使用し、8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン(21mg、58%)を無色の油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.49 (s, 1H), 8.28 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 6.79 (dd, J=5.2, 1.5 Hz, 1H), 6.69 (d, J=1.6 Hz, 1H), 6.44 (tt, J=54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.69 (td, J=15.0, 3.8 Hz, 2H), 3.93-3.88 (m, 2H), 3.77-3.71 (m, 2H), 3.54 (t, J=7.0 Hz, 2H), 3.42 (s, 2H), 1.94 (t, J=7.0 Hz, 2H), 1.72-1.61 (m, 4H)。MS m/z：468 [M+H]<sup>+</sup>。

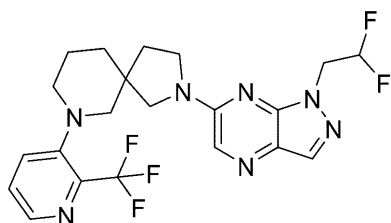
30

40

## 【0511】

2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-7-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2,7-ジアザスピロ[4.5]デカン(7)

## 【化 3 3 0】



工程 1：7-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2,7-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-カルボン酸 *tert*-ブチル：一般手順 D に従い、2,7-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-カルボン酸 *tert*-ブチル (198 mg、825  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量) および 3-ブromo-2-(トリフルオロメチル)ピリジン (280 mg、825  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量) を出発物質として使用し、7-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2,7-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-カルボン酸 *tert*-ブチル (38 mg、12%) を白色固形物として得た。MS  $m/z$  : 386  $[M+H]^+$ .

10

## 【0512】

工程 2：7-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2,7-ジアザスピロ[4.5]デカン塩酸塩：一般手順 B に従い、7-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2,7-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-カルボン酸 *tert*-ブチル (38 mg) を出発物質として使用し、粗生成物 7-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2,7-ジアザスピロ[4.5]デカン塩酸塩 (30 mg) を得た。MS  $m/z$  : 286  $[M+H]^+$ .

20

## 【0513】

工程 3：2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-7-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2,7-ジアザスピロ[4.5]デカン：一般手順 A に従い、7-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2,7-ジアザスピロ[4.5]デカン塩酸塩 (17.7 mg、55  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量) 6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (12 mg、55  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量) を出発物質として使用し、2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-7-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2,7-ジアザスピロ[4.5]デカン (17 mg、66%) を無色の油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.45 (dd,  $J=4.5, 1.4$  Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.04 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.68 (dd,  $J=8.3, 4.5$  Hz, 1H), 6.43 (tt,  $J=55.0, 3.9$  Hz, 1H), 4.66 (tdd,  $J=15.0, 7.0, 3.9$  Hz, 2H), 3.85 (d,  $J=11.2$  Hz, 1H), 3.69-3.62 (m, 1H), 3.62-3.51 (m, 1H), 3.35-3.29 (m, 2H), 2.91-2.81 (m, 3H), 2.17-2.09 (m, 1H), 1.89 (q,  $J=11.1, 10.3$  Hz, 1H), 1.78-1.56 (m, 4H). MS  $m/z$  : 468  $[M+H]^+$ .

30

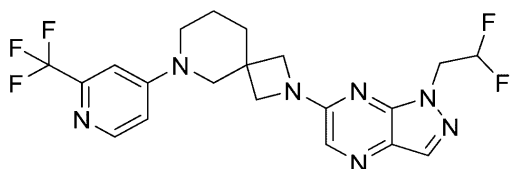
40

## 【0514】

2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-6-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.5]ノナン (8)

50

## 【化 3 3 1】



工程 1：6-〔2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル〕-2,6-ジアザスピロ〔3.5〕ノナン-2-カルボン酸 tert-ブチル：一般手順 D に従い、2,6-ジアザスピロ〔3.5〕ノナン-2-カルボン酸 tert-ブチル（200 mg、884  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量）および 4-ブromo-2-（トリフルオロメチル）ピリジン（200 mg、884  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量）を出発物質として使用し、6-〔2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル〕-2,6-ジアザスピロ〔3.5〕ノナン-2-カルボン酸 tert-ブチル（250 mg、76%）を白色固形物として得た。MS  $m/z$ ：372  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

10

## 【0515】

工程 2：6-〔2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル〕-2,6-ジアザスピロ〔3.5〕ノナン塩酸塩：一般手順 B に従い、6-〔2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル〕-2,6-ジアザスピロ〔3.5〕ノナン-2-カルボン酸 tert-ブチル（250 mg）を出発物質として使用し、粗生成物 6-〔2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル〕-2,6-ジアザスピロ〔3.5〕ノナン塩酸塩（200 mg）を得た。MS  $m/z$ ：272  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

20

## 【0516】

工程 3：2-〔1-（2,2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ〔3,4-b〕ピラジン-6-イル〕-6-〔2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル〕-2,6-ジアザスピロ〔3.5〕ノナン：一般手順 A に従い、6-〔2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル〕-2,6-ジアザスピロ〔3.5〕ノナン塩酸塩（200 mg、650  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量）6-クロロ-1-（2,2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ〔3,4-b〕ピラジン（142 mg、650  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量）を出発物質として使用し、2-〔1-（2,2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ〔3,4-b〕ピラジン-6-イル〕-6-〔2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル〕-2,6-ジアザスピロ〔3.5〕ノナン（150 mg、51%）を白色固形物として得た。 $^1\text{H}$  NMR（500 MHz, DMSO- $d_6$ ） $\delta$  8.24（d,  $J=6.0$  Hz, 1H），8.14（s, 1H），7.94（s, 1H），7.33（d,  $J=2.6$  Hz, 1H），7.14（dd,  $J=6.1, 2.6$  Hz, 1H），6.42（tt,  $J=5.4.9, 3.8$  Hz, 1H），4.65（td,  $J=15.0, 3.8$  Hz, 2H），3.98-3.81（m, 4H），3.68（s, 2H），3.40（t,  $J=5.6$  Hz, 2H），1.90（t,  $J=5.9$  Hz, 2H），1.70-1.60（m, 2H）。MS  $m/z$ ：454  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

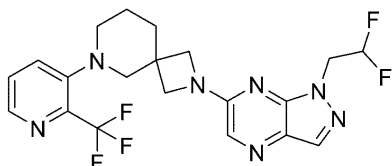
30

## 【0517】

2-〔1-（2,2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ〔3,4-b〕ピラジン-6-イル〕-6-〔2-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル〕-2,6-ジアザスピロ〔3.5〕ノナン（9）

40

## 【化 3 3 2】



50

工程 1：6-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボン酸tert-ブチル：一般手順Dに従い、2,6-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボン酸tert-ブチル(50mg、221 $\mu$ mol、1.0当量)および3-ブロモ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン(50mg、221 $\mu$ mol、1.0当量)を出発物質として使用し、6-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボン酸tert-ブチル(11mg、13%)を白色固形物として得た。MS m/z：372 [M+H]<sup>+</sup>。

【0518】

工程 2：6-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.5]ノナン塩酸塩：一般手順Bに従い、6-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボン酸tert-ブチル(11mg)を出発物質として使用し、粗生成物6-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.5]ノナン塩酸塩(12mg)を得た。MS m/z：272 [M+H]<sup>+</sup>。

10

【0519】

工程 3：2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-6-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.5]ノナン：一般手順Aに従い、6-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.5]ノナン塩酸塩(17mg、55 $\mu$ mol、1.0当量)および6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(12mg、55 $\mu$ mol、1.0当量)を出発物質として使用し、2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-6-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.5]ノナン(17mg、68%)を無色の油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.48 (dd, J=4.5, 1.4Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.08 (dd, J=8.3, 1.4Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.72 (dd, J=8.3, 4.5Hz, 1H), 6.42 (tt, J=54.9, 3.8Hz, 1H), 4.66 (td, J=15.1, 3.8Hz, 2H), 3.94 (q, J=8.7Hz, 4H), 3.10 (s, 2H), 2.80 (t, J=5.2Hz, 2H), 1.82 (s, 2H), 1.69 (q, J=5.5Hz, 2H)。MS m/z：454 [M+H]<sup>+</sup>。

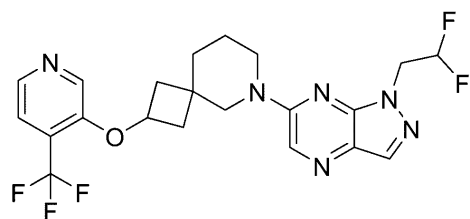
20

30

【0520】

6-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-{[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]オキシ}-6-アザスピロ[3.5]ノナン(10)

【化333】



40

一般手順Aに従い、2-{[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]オキシ}-6-アザスピロ[3.5]ノナン塩酸塩(22mg、69 $\mu$ mol、1.0当量)および6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(15mg、69 $\mu$ mol、1.0当量)を出発物質として使用し、6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-{[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]オキシ}-6-アザスピロ[3

50

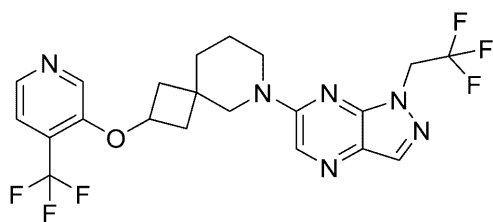
． 5] ノナン (28 mg、87%、2:3 のラトの 2 つの異性体) を無色の油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (主異性体, 500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.57 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.44 (d, J=3.9 Hz, 1H), 8.40 (J=4.3 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.65 (d, J=4.8 Hz, 2H), 6.44 (tt, J=54.9, 3.8 Hz, 2H), 5.29 (p, J=6.7 Hz, 1H), 4.71 (td, J=15.1, 3.8 Hz, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.70 (t, J=5.5 Hz, 2H), 2.49–2.44 (m, 1H), 2.44–2.33 (m, 1H), 1.99–1.92 (m, 1H), 1.87–1.49 (m, 5H). MS m/z: 469 [M+H]<sup>+</sup>.

【0521】

10

6-[1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-イル]-2-{[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]オキシ}-6-アザスピロ[3.5]ノナン(11)

【化334】



20

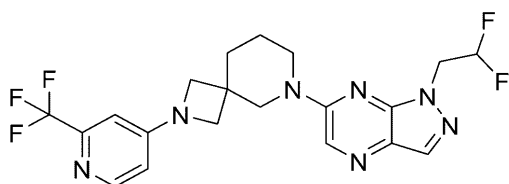
一般手順 A に従い、2-{[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]オキシ}-6-アザスピロ[3.5]ノナン塩酸塩 (24 mg、74.4 μmol、1.0 当量) および 6-クロロ-1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン (17.6 mg、74.4 μmol、1.0 当量) を出発物質として使用し、6-[1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-イル]-2-{[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]オキシ}-6-アザスピロ[3.5]ノナン (14 mg、39%、2:3 のラトの 2 つの異性体) を無色の油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (主異性体, 500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.59 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.40 (d, J=5.3 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.65 (dd, J=4.9, 1H), 5.34–5.01 (m, 3H), 3.82 (s, 2H), 3.77–3.67 (m, 2H), 2.47–2.35 (m, 2H), 2.04–1.93 (m, 2H), 1.86–1.53 (m, 6H). MS m/z: 487 [M+H]<sup>+</sup>.

30

【0522】

6-[1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-イル]-2-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-2, 6-ジアザスピロ[3.5]ノナン(12)

【化335】



40

工程 1: 2-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-2, 6-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-カルボン酸 tert-ブチル: 一般手順 D に従い、2, 6-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-カルボン酸 tert-ブチル (50 mg、221 μmol、1.0 当量) および 4-ブromo-2-(トリフルオロメチル)ピリジン (50 mg、221 μmol、1.0 当量) を出発物質として使用し、2-[2-(トリフルオロ

50

10

20

30

40

50

FC(F)CN1C=NC2=C(N1)N=CN=C2N3CC4C(C3)C5C4OC6=CC=CC(=C6)C(F)(F)F

50



ル) ピリジン-4-イル] オキシ} - 6-アザスピロ [3. 5] ノナン-6-カルボン酸 *tert*-ブチル (105 mg) を出発物質として使用し、粗生成物 2 - { [2 - (トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル] オキシ} - 6-アザスピロ [3. 5] ノナン塩酸塩 (80 mg) を得た。MS  $m/z$  : 287  $[M+H]^+$ .

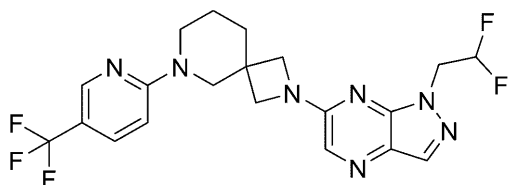
【0527】

工程 3 : 6 - [1 - (2, 2-ジフルオロエチル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル] - 2 - { [2 - (トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル] オキシ} - 6-アザスピロ [3. 5] ノナン : 一般手順 A に従い、2 - { [2 - (トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル] オキシ} - 6-アザスピロ [3. 5] ノナン塩酸塩 (22. 1 mg、68. 6  $\mu\text{mol}$ 、1. 0 当量) および 6-クロロ-1 - (2, 2-ジフルオロエチル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン (15 mg、68. 6  $\mu\text{mol}$ 、1. 0 当量) を出発物質として使用し、6 - [1 - (2, 2-ジフルオロエチル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル] - 2 - { [2 - (トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル] オキシ} - 6-アザスピロ [3. 5] ノナン (28 mg、87%、2 : 3 のラトの 2 つの異性体) を無色の油状物として得た。 $^1\text{H}$  NMR (副異性体, 500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8. 45 (s, 1H), 8. 23 (dd,  $J=4. 4$ , 1. 2 Hz, 1H), 8. 09 (s, 1H), 7. 62 (dd,  $J=8. 5$ , 4. 5 Hz, 1H), 7. 55 (dd,  $J=8. 7$ , 1. 2 Hz, 1H), 6. 35 (tt,  $J=54. 9$ , 3. 8 Hz, 1H), 5. 01-4. 91 (m, 1H), 4. 62 (td,  $J=14. 9$ , 3. 9 Hz, 2H), 3. 78 (s, 2H), 3. 70 (t,  $J=5. 5$  Hz, 2H), 2. 41-2. 31 (m, 2H), 2. 00-1. 89 (m, 2H), 1. 75 (dd,  $J=7. 5$ , 4. 4 Hz, 2H), 1. 63 (td,  $J=7. 1$ , 6. 6, 3. 6 Hz, 2H).  $^1\text{H}$  NMR (主異性体, 500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8. 57 (s, 1H), 8. 55 (d,  $J=5. 7$  Hz, 1H), 8. 13 (s, 1H), 7. 32 (t,  $J=2. 4$  Hz, 1H), 7. 16 (dd,  $J=5. 8$ , 2. 4 Hz, 1H), 6. 44 (tt,  $J=54. 9$ , 3. 8 Hz, 1H), 5. 20 (p,  $J=6. 9$  Hz, 1H), 4. 71 (td,  $J=15. 1$ , 3. 8 Hz, 3H), 3. 79 (s, 2H), 3. 70 (td,  $J=5. 5$ , 2. 2 Hz, 2H), 2. 49-2. 43 (m, 2H), 2. 03-1. 94 (m, 1H), 1. 90-1. 79 (m, 1H), 1. 79-1. 73 (m, 1H), 1. 70 (dd,  $J=7. 5$ , 4. 4 Hz, 1H), 1. 67-1. 62 (m, 1H), 1. 57 (dt,  $J=7. 1$ , 3. 5 Hz, 1H). MS  $m/z$  : 469  $[M+H]^+$ .

【0528】

2 - [1 - (2, 2-ジフルオロエチル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル] - 6 - [4 - (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] - 2, 6-ジアザスピロ [3. 5] ノナン (14)

【化 337】



工程 1 : 2 - [1 - (2, 2-ジフルオロエチル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル] - 2, 6-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-6-カルボン酸 *tert*-ブチル : 一般手順 A に従い、*tert*-ブチル 2, 6-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-6-カルボキシレート塩酸塩 (120 mg、457  $\mu\text{mol}$ 、1. 0 当量) および 6-クロロ-1 - (2, 2-ジフルオロエチル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン (100 mg、457  $\mu\text{mol}$ 、1. 0 当量) を出発物質として使用し、2 - [1 - (2, 2-ジフルオロエチル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル] - 2, 6

ージアザスピロ [3.5] ノナン-6-カルボン酸 *tert*-ブチル (180 mg、96%) を無色の油状物として得た。MS  $m/z$ : 409  $[M+H]^+$ .

【0529】

工程2: 2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.5]ノナン塩酸塩: 一般手順Bに従い、2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-カルボン酸 *tert*-ブチル (180 mg) を出発物質として使用し、粗生成物 2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン塩酸塩 (170 mg) を得た。MS  $m/z$ : 309  $[M+H]^+$ .

10

【0530】

工程3: 2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-6-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.5]ノナン: 一般手順Aに従い、2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.5]ノナン塩酸塩 (20 mg、58  $\mu\text{mol}$ 、1.0当量) および 2-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン (13.1 mg、58  $\mu\text{mol}$ 、1.0当量) を出発物質として使用し、2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-6-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.5]ノナン (130 mg、61%) を無色の油状物として得た。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.37 (dd,  $J=1.8$ , 0.9 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.76 (dd,  $J=9.2$ , 2.6 Hz, 1H), 7.07 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 6.42 (tt,  $J=54.9$ , 3.8 Hz, 1H), 4.65 (td,  $J=15.0$ , 3.8 Hz, 2H), 3.97-3.79 (m, 4H), 3.74-3.43 (m, 4H), 1.91 (t,  $J=6.0$  Hz, 2H), 1.67-1.54 (m, 2H). MS  $m/z$ : 454  $[M+H]^+$ .

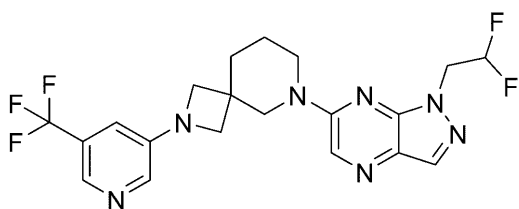
20

【0531】

6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.5]ノナン (15)

30

【化338】



一般手順Dに従い、6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.5]ノナン塩酸塩 (20 mg、58  $\mu\text{mol}$ 、1.0当量) および 3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン (13.1 mg、58  $\mu\text{mol}$ 、1.0当量) を出発物質として使用し、6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.5]ノナン (13 mg、49%) を無色の油状物として得た。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.55 (s, 1H), 8.21-8.17 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.06 (d,  $J=2.7$  Hz, 1H), 7.06 (t,  $J=2.4$  Hz, 1H), 6.40 (tt,  $J=54.9$ , 3.8 Hz, 2H), 4.67 (td,  $J=15.1$ , 3.8 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.79 (d,  $J=7.7$

40

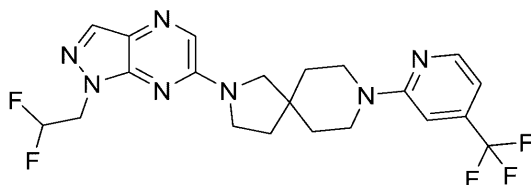
50

H z, 2 H), 3.74 (t, J = 5.6 Hz, 2 H), 3.67 (d, J = 7.7 Hz, 2 H), 1.95–1.88 (m, 2 H), 1.68–1.61 (m, 2 H). MS m/z: 454 [M+H]<sup>+</sup>.

【0532】

2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-8-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン(16)

【化339】



10

工程1: 8-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-カルボン酸tert-ブチル: 一般手順Aに従い、2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-カルボン酸tert-ブチル(106mg、442 μmol、1.0当量)および2-ブromo-4-(トリフルオロメチル)ピリジン(100mg、442 μmol、1.0当量)を出発物質として使用し、8-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-カルボン酸tert-ブチル(130mg、76%)を無色の油状物として得た。MS m/z: 386 [M+H]<sup>+</sup>.

20

【0533】

工程2: 8-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン塩酸塩: 一般手順Bに従い、8-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-カルボン酸tert-ブチル(130mg)を出発物質として使用し、粗生成物2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン塩酸塩(100mg)を得た。MS m/z: 286 [M+H]<sup>+</sup>.

【0534】

工程3: 2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-8-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン: 一般手順Aに従い、8-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン塩酸塩(25mg、78 μmol、1.0当量)および6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(17mg、78 μmol、1.0当量)を出発物質として使用し、2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-8-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン(18mg、49%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.32 (d, J = 5.1 Hz, 1 H), 7.11 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 6.84 (dd, J = 5.2, 1.4 Hz, 1 H), 6.45 (tt, J = 55.0, 3.9 Hz, 1 H), 4.68 (td, J = 14.9, 3.9 Hz, 2 H), 3.72 (br s, 2 H), 3.68 (t, J = 7.0 Hz, 4 H), 3.54 (s, 2 H), 1.96 (br s, 2 H), 1.71–1.55 (m, 4 H). MS m/z: 468 [M+H]<sup>+</sup>.

30

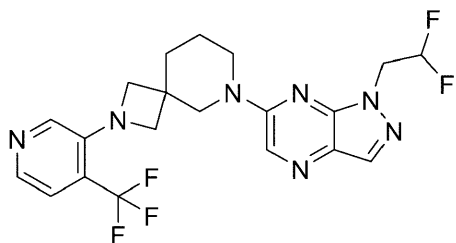
40

【0535】

6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.5]ノナン(17)

50

## 【化 3 4 0】

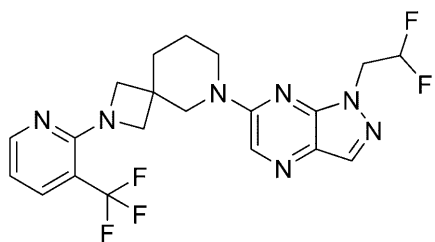


一般手順 D に従い、6-[[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.5]ノナン塩酸塩 (20 mg、58  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量) および 3-ブromo-4-(トリフルオロメチル)ピリジン (13.1 mg、58  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量) を出発物質として使用し、6-[[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.5]ノナン (14 mg、53%) を無色の油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.55 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 6.41 (tt, *J* = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.67 (td, *J* = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.92 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 3.81 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 3.73 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 1.95–1.90 (m, 2H), 1.67–1.64 (m, 2H). MS *m/z*: 454 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【0536】

6-[[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.5]ノナン (18)

## 【化 3 4 1】

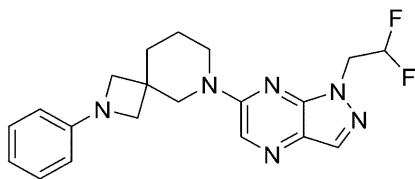


一般手順 A に従い、6-[[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.5]ノナン塩酸塩 (20 mg、58  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量) および 2-ブromo-3-(トリフルオロメチル)ピリジン (13 mg、58  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量) を出発物質として使用し、6-[[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.5]ノナン (15 mg、57%) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.55 (s, 1H), 8.33 (dd, *J* = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.86 (dd, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 6.77 (dd, *J* = 7.7, 4.8 Hz, 1H), 6.40 (tt, *J* = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.67 (td, *J* = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.91 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 3.80 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 3.73 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 1.90 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 1.66 (tt, *J* = 8.0, 4.3 Hz, 2H). MS *m/z*: 454 [M+H]<sup>+</sup>.

【0537】

6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-フェニル-2,6-ジアザスピロ[3.5]ノナン(19)

【化342】



10

工程1: 2-フェニル-2,6-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-カルボン酸 tert-ブチル: 一般手順Fに従い、tert-ブチル 2,6-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-カルボキシレート塩酸塩(500mg、1.9mmol、1当量)およびヨードベンゼン(776mg、1.9mmol、1当量)を出発物質として使用し、2-フェニル-2,6-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-カルボン酸 tert-ブチル(200mg、35%)の白色固形物を得た。MS m/z: 303 [M+H]<sup>+</sup>.

【0538】

工程2: 2-フェニル-2,6-ジアザスピロ[3.5]ノナン塩酸塩: 一般手順Bに従い、2-フェニル-2,6-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-カルボン酸 tert-ブチル(200mg)を出発物質として使用し、粗生成物 2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン塩酸塩(180mg)を得た。MS m/z: 203 [M+H]<sup>+</sup>.

20

【0539】

工程3: 6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-フェニル-2,6-ジアザスピロ[3.5]ノナン: 一般手順Aに従い、2-フェニル-2,6-ジアザスピロ[3.5]ノナン塩酸塩(13.1mg、55μmol、1.0当量)および6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(12mg、55μmol、1.0当量)を出発物質として使用し、6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-フェニル-2,6-ジアザスピロ[3.5]ノナン(15mg、71%)を無色の油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.54 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.14 (dd, J=8.5, 7.3Hz, 2H), 6.65 (ddd, J=7.3, 6.2, 1.1Hz, 1H), 6.44-6.39 (m, 2H), 6.40 (tt, J=54.9, 3.8Hz, 1H), 4.67 (td, J=15.1, 3.8Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.74 (t, J=5.6Hz, 2H), 3.62 (d, J=7.1Hz, 2H), 3.48 (d, J=7.1Hz, 2H), 1.89 (dd, J=7.4, 4.6Hz, 2H), 1.73-1.56 (m, 2H). MS m/z: 385 [M+H]<sup>+</sup>.

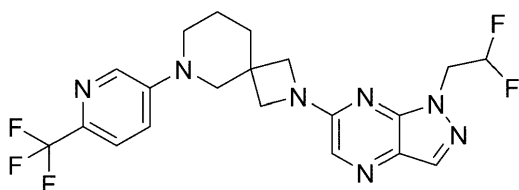
30

【0540】

2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-6-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.5]ノナン(20)

40

【化343】



一般手順Dに従い、2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,

50

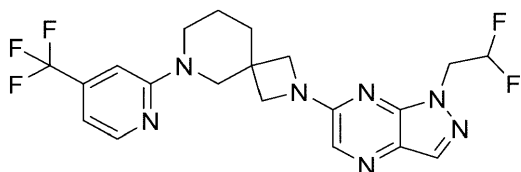
4-b] ピラジン-6-イル]-2, 6-ジアザスピロ [3. 5] ノナン塩酸塩 (20 mg、58  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量) および 5-ブromo-2-(トリフルオロメチル) ピリジン (13.1 mg、58  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量) を出発物質として使用し、2-[1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル]-6-[6-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル]-2, 6-ジアザスピロ [3. 5] ノナン (8 mg、30%) を無色の油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.50 (d, J=2.9 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.62 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.52 (dd, J=8.9, 2.9 Hz, 1H), 6.43 (tt, J=54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.66 (td, J=15.0, 3.8 Hz, 2H), 4.01-3.84 (m, 4H), 3.57 (s, 2H), 3.32-3.24 (m, 2H), 1.87 (t, J=5.9 Hz, 2H), 1.69 (t, J=6.0 Hz, 2H). MS m/z: 454 [M+H]<sup>+</sup>.

10

【0541】

2-[1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル]-6-[4-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル]-2, 6-ジアザスピロ [3. 5] ノナン (21)

【化344】



20

一般手順 A に従い、2-[1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル]-2, 6-ジアザスピロ [3. 5] ノナン塩酸塩 (75 mg、218  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量) および 2-ブromo-4-(トリフルオロメチル) ピリジン (49 mg、218  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量) を出発物質として使用し、2-[1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル]-6-[4-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル]-2, 6-ジアザスピロ [3. 5] ノナン (8 mg、8%) を無色の油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.29 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.85 (dd, J=5.1, 1.3 Hz, 1H), 6.42 (tt, J=54.9, 3.8 Hz, 2H), 4.65 (td, J=15.0, 3.8 Hz, 2H), 3.96-3.81 (m, 6H), 3.57 (t, J=5.6 Hz, 2H), 1.90 (dd, J=7.7, 4.2 Hz, 2H), 1.62 (s, 2H). MS m/z: 454 [M+H]<sup>+</sup>.

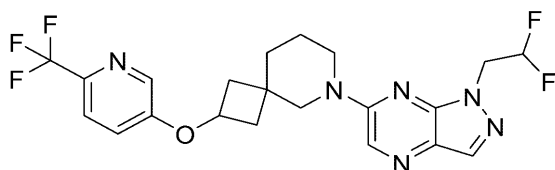
30

【0542】

6-[1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル]-2-{[6-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] オキシ}-6-アザスピロ [3. 5] ノナン (22)

40

【化345】



工程 1: 2-{[6-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] オキシ}-6-アザスピロ [3. 5] ノナン-6-カルボン酸 tert-ブチル: 一般手順 C に従い、6-

50

(トリフルオロメチル)ピリジン-3-オール (67.6 mg、414  $\mu\text{mol}$ 、1当量) および 2-ヒドロキシ-6-アザスピロ [3.5] ノナン-6-カルボン酸 *tert*-ブチル (100 mg、414  $\mu\text{mol}$ 、1.0当量) を出発物質として使用し、2- { [6- (トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル] オキシ} -6-アザスピロ [3.5] ノナン-6-カルボン酸 *tert*-ブチル (88 mg、55%) を明黄色油状物として得た。MS  $m/z$ : 387  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

【0543】

工程2: 2- { [6- (トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル] オキシ} -6-アザスピロ [3.5] ノナン塩酸塩: 一般手順Bに従い、2- { [6- (トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル] オキシ} -6-アザスピロ [3.5] ノナン-6-カルボン酸 *tert*-ブチル (88 mg) を出発物質として使用し、粗生成物 2- { [6- (トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル] オキシ} -6-アザスピロ [3.5] ノナン塩酸塩 (80 mg) を得た。MS  $m/z$ : 287  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

10

【0544】

工程3: 6- [1- (2, 2-ジフルオロエチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル] -2- { [6- (トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル] オキシ} -6-アザスピロ [3.5] ノナン: 一般手順Aに従い、2- { [6- (トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル] オキシ} -6-アザスピロ [3.5] ノナン塩酸塩 (22.1 mg、68.6  $\mu\text{mol}$ 、1.0当量) および 6-クロロ-1- (2, 2-ジフルオロエチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン (15 mg、68.6  $\mu\text{mol}$ 、1.0当量) を出発物質として使用し、6- [1- (2, 2-ジフルオロエチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル] -2- { [6- (トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル] オキシ} -6-アザスピロ [3.5] ノナン (24 mg、75%、2:3のラトの2つの異性体) を無色の油状物として得た。 $^1\text{H}$  NMR (主異性体, 500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.57 (s, 1H), 8.37 (d,  $J=2.6$  Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.82 (d,  $J=8.7$  Hz, 1H), 7.46 (dd,  $J=8.8, 2.9$  Hz, 1H), 6.44 (tt,  $J=54.9, 3.8$  Hz, 2H), 5.15 (p,  $J=6.8$  Hz, 1H), 4.71 (td,  $J=15.1, 3.8$  Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.74-3.67 (m, 2H), 2.49-2.42 (m, 2H), 1.86-1.79 (m, 2H), 1.71 (dd,  $J=7.4, 4.5$  Hz, 2H), 1.60-1.56 (m, 2H). MS  $m/z$ : 469  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

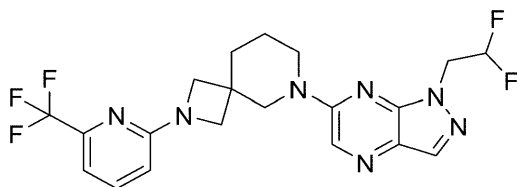
20

30

【0545】

6- [1- (2, 2-ジフルオロエチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル] -2- [6- (トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル] -2, 6-ジアザスピロ [3.5] ノナン (23)

【化346】



40

工程1: 2- [6- (トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル] -2, 6-ジアザスピロ [3.5] ノナン-6-カルボン酸 *tert*-ブチル: 一般手順Aに従い、2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-2-カルボン酸 *tert*-ブチル (50 mg、190  $\mu\text{mol}$ 、1.0当量) 2-ブromo-6- (トリフルオロメチル)ピリジン (43 mg、190  $\mu\text{mol}$ 、1.0当量) を出発物質として使用し、2- [6- (トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル] -2, 6-ジアザスピロ [3.5] ノナン-6-カルボン酸 *tert*-ブチル (23 mg、32%) を無色の油状物として得た。MS  $m/z$ : 372 [

50

$M + H]^+.$

【0546】

工程2：2-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.5]ノナン塩酸塩：一般手順Bに従い、2-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-カルボン酸tert-ブチル(23mg)を出発物質として使用し、粗生成物2-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.5]ノナン塩酸塩(18mg)を得た。 $MS\ m/z: 272\ [M + H]^+.$

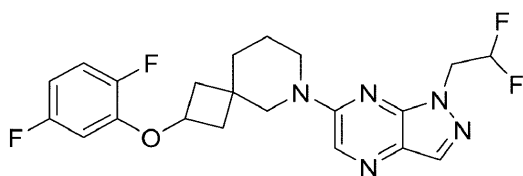
【0547】

工程3：6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.5]ノナン：一般手順Aに従い、2-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.5]ノナン塩酸塩(17mg、55 $\mu$ mol、1.0当量)および6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(12mg、55 $\mu$ mol、1.0当量)を出発物質として使用し、6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.5]ノナン(24mg、96%)を白色固形物として得た。 $^1H\ NMR\ (500MHz,\ DMSO-d_6)\ \delta\ 8.32\ (d,\ J=5.1Hz,\ 1H), 7.11\ (d,\ J=1.5Hz,\ 1H), 6.84\ (dd,\ J=5.2,\ 1.4Hz,\ 1H), 6.45\ (tt,\ J=55.0,\ 3.9Hz,\ 1H), 4.68\ (td,\ J=14.9,\ 3.9Hz,\ 2H), 3.72\ (br\ s,\ 2H), 3.68\ (t,\ J=7.0Hz,\ 4H), 3.54\ (s,\ 2H), 1.96\ (br\ s,\ 2H), 1.71-1.55\ (m,\ 4H).$   
 $^1H\ NMR\ (500MHz,\ DMSO-d_6)\ \delta\ 8.14\ (s,\ 1H), 7.93\ (s,\ 1H), 7.72\ (dd,\ J=8.8,\ 7.2Hz,\ 1H), 7.24\ (d,\ J=8.8Hz,\ 1H), 7.01\ (d,\ J=7.3Hz,\ 1H), 6.42\ (tt,\ J=54.9,\ 3.8Hz,\ 1H), 4.65\ (td,\ J=15.0,\ 3.8Hz,\ 2H), 3.92\ (d,\ J=8.7Hz,\ 2H), 3.87\ (d,\ J=8.7Hz,\ 2H), 3.81\ (s,\ 2H), 3.56\ (t,\ J=5.5Hz,\ 2H), 1.93-1.84\ (m,\ 2H), 1.66-1.54\ (m,\ 2H).$   
 $MS\ m/z: 454\ [M + H]^+.$

【0548】

6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-(2,5-ジフルオロフェノキシ)-6-アザスピロ[3.5]ノナン(24)

【化347】



工程1：2-(2,5-ジフルオロフェノキシ)-6-アザスピロ[3.5]ノナン-6-カルボン酸tert-ブチル：一般手順Cに従い、2,5-ジフルオロフェノール(53.9mg、414 $\mu$ mol、1当量)および2-ヒドロキシ-6-アザスピロ[3.5]ノナン-6-カルボン酸tert-ブチル(100mg、414 $\mu$ mol、1.0当量)を出発物質として使用し、2-(2,5-ジフルオロフェノキシ)-6-アザスピロ[3.5]ノナン-6-カルボン酸tert-ブチル(83mg、57%)を無色の固形物として得た。 $MS\ m/z: 354\ [M + H]^+.$

【0549】

10

20

30

40

50



工程 2 : 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェノキシ ) - 6 - アザスピロ [ 3 . 5 ] ノナン塩酸塩 : 一般手順 B に従い、2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェノキシ ) - 6 - アザスピロ [ 3 . 5 ] ノナン - 6 - カルボン酸 *tert* - ブチル ( 83 mg ) を出発物質として使用し、粗生成物 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェノキシ ) - 6 - アザスピロ [ 3 . 5 ] ノナン塩酸塩 ( 65 mg ) を得た。MS  $m/z$  : 254 [M+H]<sup>+</sup>.

【0550】

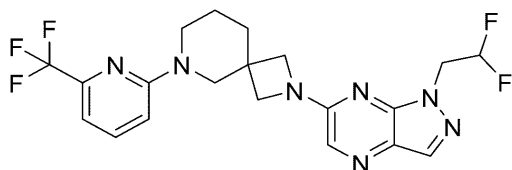
工程 3 : 6 - [ 1 - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピラジン - 6 - イル ] - 2 - { [ 6 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 3 - イル ] オキシ } - 6 - アザスピロ [ 3 . 5 ] ノナン : 一般手順 A に従い、2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェノキシ ) - 6 - アザスピロ [ 3 . 5 ] ノナン塩酸塩 ( 19.9 mg、68.6  $\mu$ mol、1.0 当量 ) および 6 - クロロ - 1 - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピラジン ( 15 mg、68.6  $\mu$ mol、1.0 当量 ) を出発物質として使用し、6 - [ 1 - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピラジン - 6 - イル ] - 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェノキシ ) - 6 - アザスピロ [ 3 . 5 ] ノナン ( 28 mg、94%、3 : 4 のラトの 2 つの異性体 ) を無色の油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR ( 主異性体 , 500 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> )  $\delta$  8.24 ( d , J = 6.0 Hz , 1 H ) , 8.14 ( s , 1 H ) , 8.03 ( s , 1 H ) , 7.94 ( s , 1 H ) , 7.33 ( d , J = 2.6 Hz , 1 H ) , 7.00 ( dd , J = 6.1 , 2.6 Hz , 1 H ) , 6.42 ( tt , J = 54.9 , 3.8 Hz , 3 H ) , 4.65 ( td , J = 15.1 , 3.8 Hz , 3 H ) , 4.40 ( p , J = 6.0 Hz , 1 H ) , 3.97 - 3.83 ( m , 4 H ) , 3.68 ( s , 2 H ) , 3.55 - 3.37 ( m , 2 H ) , 1.93 - 1.87 ( m , 2 H ) , 1.68 - 1.64 ( m , 2 H ) . MS  $m/z$  : 436 [M+H]<sup>+</sup>.

【0551】

2 - [ 1 - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピラジン - 6 - イル ] - 6 - [ 6 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ] - 2 , 6 - ジアザスピロ [ 3 . 5 ] ノナン ( 25 )

【化 348】



工程 1 : 2 - [ 6 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ] - 2 , 6 - ジアザスピロ [ 3 . 5 ] ノナン - 6 - カルボン酸 *tert* - ブチル : 一般手順 A に従い、2 , 8 - ジアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 2 - カルボン酸 *tert* - ブチル ( 50 mg、190  $\mu$ mol、1.0 当量 ) および 2 - ブロモ - 6 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン ( 43 mg、190  $\mu$ mol、1.0 当量 ) を出発物質として使用し、6 - [ 6 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ] - 2 , 6 - ジアザスピロ [ 3 . 5 ] ノナン - 2 - カルボン酸 *tert* - ブチル ( 57 mg、80% ) を無色の油状物として得た。MS  $m/z$  : 372 [M+H]<sup>+</sup>.

【0552】

工程 2 : 6 - [ 6 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ] - 2 , 6 - ジアザスピロ [ 3 . 5 ] ノナン塩酸塩 : 一般手順 B に従い、6 - [ 6 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ] - 2 , 6 - ジアザスピロ [ 3 . 5 ] ノナン - 2 - カルボン酸 *tert* - ブチル ( 57 mg ) を出発物質として使用し、粗生成物 6 - [ 6 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ] - 2 , 6 - ジアザスピロ [ 3 . 5 ] ノナン塩酸塩 ( 45 mg ) を得た。MS  $m/z$  : 272 [M+H]<sup>+</sup>.

【0553】

工程 3 : 2 - [ 1 - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピラジン - 6 - イル ] - 6 - [ 6 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ] - 2 , 6 - ジアザスピロ [ 3 . 5 ] ノナン : 一般手順 A に従い、6 - [ 6 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ] - 2 , 6 - ジアザスピロ [ 3 . 5 ] ノナン塩酸塩 ( 17 mg、55  $\mu$ mol、1.0 当量 ) および 6 - クロロ - 1 - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピラジン ( 12 mg、55  $\mu$ mol、1.0 当量 ) を出発物質として使用し、2 - [ 1 - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピラジン - 6 - イル ] - 6 - [ 6 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ] - 2 , 6 - ジアザスピロ [ 3 . 5 ] ノナン ( 23 mg、92 % ) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> )  $\delta$  8.56 ( s , 1 H ) , 8.12 ( s , 1 H ) , 7.69 ( dd , J = 8.5 , 7.2 Hz , 1 H ) , 7.01 ( d , J = 7.3 Hz , 1 H ) , 6.63 ( d , J = 8.5 Hz , 1 H ) , 6.38 ( tt , J = 54.9 , 3.8 Hz , 1 H ) , 4.67 ( td , J = 15.1 , 3.8 Hz , 2 H ) , 3.98 ( s , 2 H ) , 3.79 ( d , J = 8.1 Hz , 2 H ) , 3.74 ( dd , J = 8.5 , 3.5 Hz , 2 H ) , 3.69 ( d , J = 8.2 Hz , 2 H ) , 1.91 ( t , J = 5.9 Hz , 2 H ) , 1.72 - 1.60 ( m , 2 H ) . MS m/z : 454 [ M + H ]<sup>+</sup>.

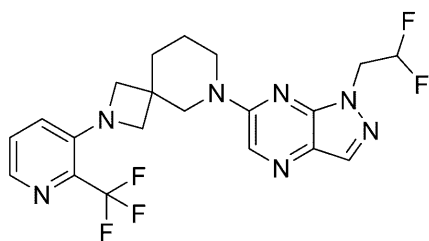
10

【 0554 】

6 - [ 1 - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピラジン - 6 - イル ] - 2 - [ 2 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 3 - イル ] - 2 , 6 - ジアザスピロ [ 3 . 5 ] ノナン ( 26 )

20

【 化 349 】



30

工程 1 : 2 - [ 2 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 3 - イル ] - 2 , 6 - ジアザスピロ [ 3 . 5 ] ノナン - 6 - カルボン酸 tert - ブチル : 一般手順 D に従い、2 , 6 - ジアザスピロ [ 3 . 5 ] ノナン - 6 - カルボン酸 tert - ブチル ( 50 mg、221  $\mu$ mol、1.0 当量 ) および 3 - ブロモ - 2 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン ( 50 mg、221  $\mu$ mol、1.0 当量 ) を出発物質として使用し、2 - [ 2 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 3 - イル ] - 2 , 6 - ジアザスピロ [ 3 . 5 ] ノナン - 6 - カルボン酸 tert - ブチル ( 53 mg、75 % ) を白色固形物として得た。MS m/z : 372 [ M + H ]<sup>+</sup>.

【 0555 】

工程 2 : 2 - [ 2 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 3 - イル ] - 2 , 6 - ジアザスピロ [ 3 . 5 ] ノナン塩酸塩 : 一般手順 B に従い、2 - [ 2 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 3 - イル ] - 2 , 6 - ジアザスピロ [ 3 . 5 ] ノナン - 6 - カルボン酸 tert - ブチル ( 53 mg ) を出発物質として使用し、粗生成物 2 - [ 2 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 3 - イル ] - 2 , 6 - ジアザスピロ [ 3 . 5 ] ノナン塩酸塩 ( 45 mg ) を得た。MS m/z : 272 [ M + H ]<sup>+</sup>.

40

【 0556 】

工程 3 : 6 - [ 1 - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピラジン - 6 - イル ] - 2 - [ 2 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 3 - イル ] - 2 , 6 - ジアザスピロ [ 3 . 5 ] ノナン : 一般手順 A に従い、2 - [ 2 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 3 - イル ] - 2 , 6 - ジアザスピロ [ 3 . 5 ] ノナン塩酸塩 ( 17 mg、5

50

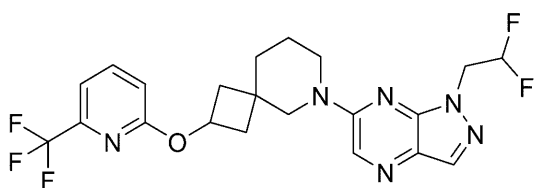
5  $\mu\text{mol}$ 、1.0当量) および 6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(12mg、55  $\mu\text{mol}$ 、1.0当量)を出発物質として使用し、6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.5]ノナン(6.5mg、26%)を無色の油状物として得た。 $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.55 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.98 (dd,  $J=4.3, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 7.45 (dd,  $J=8.5, 4.3\text{Hz}$ , 1H), 7.08 (dd,  $J=8.6, 1.3\text{Hz}$ , 1H), 6.41 (tt,  $J=54.8, 3.8\text{Hz}$ , 2H), 4.67 (td,  $J=15.0, 3.8\text{Hz}$ , 2H), 3.98 (s, 2H), 3.84 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 2H), 3.73 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 4H), 1.91 (dd,  $J=8.3, 3.8\text{Hz}$ , 2H), 1.66 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H). MS  $m/z$ : 454  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

10

【0557】

6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-{[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}-6-アザスピロ[3.5]ノナン(27)

【化350】



20

工程1: 2-{[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}-6-アザスピロ[3.5]ノナン-6-カルボン酸tert-ブチル: 一般手順Eに従い、2-ブロモ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン(93.6mg、414  $\mu\text{mol}$ 、1当量)および2-ヒドロキシ-6-アザスピロ[3.5]ノナン-6-カルボン酸tert-ブチル(100mg、414  $\mu\text{mol}$ 、1.0当量)を出発物質として使用し、2-{[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}-6-アザスピロ[3.5]ノナン-6-カルボン酸tert-ブチル(138mg、86%)を無色の油状物として得た。MS  $m/z$ : 387  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

30

【0558】

工程2: 2-{[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}-6-アザスピロ[3.5]ノナン塩酸塩: 一般手順Bに従い、2-{[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}-6-アザスピロ[3.5]ノナン-6-カルボン酸tert-ブチル(138mg)を出発物質として使用し、粗生成物2-{[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}-6-アザスピロ[3.5]ノナン塩酸塩(100mg)を得た。MS  $m/z$ : 286  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

【0559】

工程3: 6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-{[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}-6-アザスピロ[3.5]ノナン: 一般手順Aに従い、2-{[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}-6-アザスピロ[3.5]ノナン塩酸塩(22.1mg、68.6  $\mu\text{mol}$ 、1.0当量)および6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(15mg、68.6  $\mu\text{mol}$ 、1.0当量)を出発物質として使用し、6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-{[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}-6-アザスピロ[3.5]ノナン(23mg、72%、3:4のラトの2つの異性体)を無色の油状物として得た。 $^1\text{H}$  NMR (主異性体, 500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.50 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.9

40

50

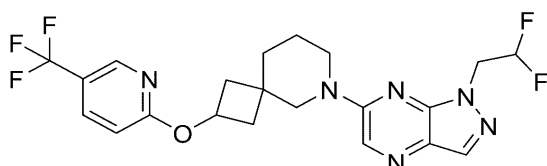
8-7.93 (m, 1H), 7.45 (d,  $J=7.4$  Hz, 1H), 7.12 (ddd,  $J=9.5, 8.5, 0.9$  Hz, 1H), 6.40 (tt,  $J=54.9, 3.8$  Hz, 1H), 5.14 (p,  $J=6.9$  Hz, 1H), 4.66 (td,  $J=14.8, 3.8$  Hz, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.70 (q,  $J=6.0, 5.0$  Hz, 2H), 2.34-2.26 (m, 2H), 2.04-1.94 (m, 2H), 1.76 (t,  $J=5.9$  Hz, 2H), 1.64 (td,  $J=6.6, 3.7$  Hz, 2H). MS  $m/z$ : 469  $[M+H]^+$ .

【0560】

6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-{[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}-6-アザスピロ[3.5]ノナン(28)

10

【化351】



工程1: 2-{[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}-6-アザスピロ[3.5]ノナン-6-カルボン酸tert-ブチル: 一般手順Eに従い、2-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン(93.6mg、414 $\mu$ mol、1当量)および2-ヒドロキシ-6-アザスピロ[3.5]ノナン-6-カルボン酸tert-ブチル(100mg、414 $\mu$ mol、1.0当量)を出発物質として使用し、2-{[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}-6-アザスピロ[3.5]ノナン-6-カルボン酸tert-ブチル(130mg、81%)を無色の油状物として得た。MS  $m/z$ : 387  $[M+H]^+$ .

20

【0561】

工程2: 2-{[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}-6-アザスピロ[3.5]ノナン塩酸塩: 一般手順Bに従い、2-{[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}-6-アザスピロ[3.5]ノナン-6-カルボン酸tert-ブチル(136mg)を出発物質として使用し、粗生成物2-{[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}-6-アザスピロ[3.5]ノナン塩酸塩(105mg)を得た。MS  $m/z$ : 286  $[M+H]^+$ .

30

【0562】

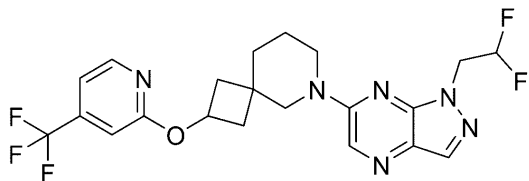
工程3: 6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-{[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}-6-アザスピロ[3.5]ノナン: 一般手順Aに従い、2-{[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}-6-アザスピロ[3.5]ノナン塩酸塩(22.1mg、68.6 $\mu$ mol、1.0当量)および6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(15mg、68.6 $\mu$ mol、1.0当量)を出発物質として使用し、6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-{[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}-6-アザスピロ[3.5]ノナン(23mg、72%、3:4のラトの2つの異性体)を無色の油状物として得た。 $^1$ H NMR (主異性体, 500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.58 (s, 1H), 8.39 (d,  $J=5.3$ , 1H), 8.12 (s, 1H), 7.30 (d,  $J=5.0$ , 1H), 7.17 (s, 1H), 6.45 (tt,  $J=54.9, 3.8$  Hz, 3H), 5.41 (p,  $J=7.0$  Hz, 1H), 4.71 (td,  $J=14.8, 3.8$  Hz, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.71 (d,  $J=5.8$  Hz, 2H), 2.45-2.37 (m, 2H), 2.03-1.93 (m, 2H), 1.85-1.78 (m, 2H), 1.77-1.70 (

40

50

m, 2 H), 1.66–1.64 (m, 2 H). MS  $m/z$ : 469 [M+H]<sup>+</sup>.  
【0563】

6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-{[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}-6-アザスピロ[3.5]ノナン(29)  
【化352】



10

工程1: 2-{[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}-6-アザスピロ[3.5]ノナン-6-カルボン酸tert-ブチル: 一般手順Eに従い、2-ブromo-4-(トリフルオロメチル)ピリジン(93.6mg、414μmol、1当量)および2-ヒドロキシ-6-アザスピロ[3.5]ノナン-6-カルボン酸tert-ブチル(100mg、414μmol、1.0当量)を出発物質として使用し、2-{[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}-6-アザスピロ[3.5]ノナン-6-カルボン酸tert-ブチル(130mg、81%)を無色の油状物として得た。MS  $m/z$ : 387 [M+H]<sup>+</sup>.

20

【0564】

工程2: 2-{[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}-6-アザスピロ[3.5]ノナン塩酸塩: 一般手順Bに従い、2-{[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}-6-アザスピロ[3.5]ノナン-6-カルボン酸tert-ブチル(130mg)を出発物質として使用し、粗生成物2-{[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}-6-アザスピロ[3.5]ノナン塩酸塩(100mg)を得た。MS  $m/z$ : 286 [M+H]<sup>+</sup>.

【0565】

工程3: 6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-{[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}-6-アザスピロ[3.5]ノナン: 一般手順Aに従い、2-{[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}-6-アザスピロ[3.5]ノナン塩酸塩(22.1mg、68.6μmol、1.0当量)および6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(15mg、68.6μmol、1.0当量)を出発物質として使用し、6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-{[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}-6-アザスピロ[3.5]ノナン(18mg、56%、3:4のラトの2つの異性体)を無色の油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR(主異性体, 500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.58(s, 1H), 8.53(s, 1H), 8.12(s, 1H), 8.06(dt, J=8.8, 2.7Hz, 1H), 7.00(t, J=8.3Hz, 1H), 6.45(tt, J=54.9, 3.8Hz, 1H), 5.42(p, J=7.1Hz, 2H), 4.72(td, J=14.8, 3.8Hz, 2H), 3.81(s, 2H), 3.70(q, J=5.7Hz, 2H), 2.44–2.38(m, 2H), 2.01–1.97(m, 2H), 1.78–1.74(m, 2H), 1.66–1.62(m, 2H). MS  $m/z$ : 469 [M+H]<sup>+</sup>.

30

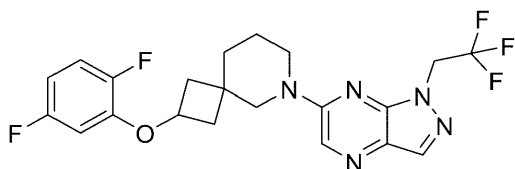
40

【0566】

2-(2,5-ジフルオロフェノキシ)-6-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-6-アザスピロ[3.5]ノナン(30)

50

## 【化 3 5 3】

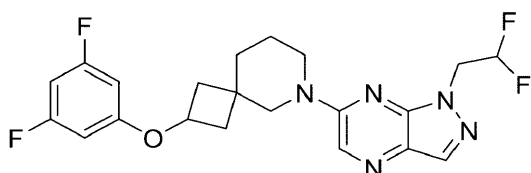


一般手順 A に従い、2-(2,5-ジフルオロフェノキシ)-6-アザスピロ[3.5]ノナン(21.4 mg、84.5  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量)および6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(20 mg、84.5  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量)を出発物質として使用し、2-(2,5-ジフルオロフェノキシ)-6-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-6-アザスピロ[3.5]ノナン(19 mg、50%、1:2 のラトの2つの異性体)を無色の油状物として得た。 $^1\text{H}$  NMR (主異性体, 500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.58 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.22-7.27 (m, 1H), 6.91-6.85 (m, 2H), 6.78-6.69 (m, 1H), 5.18 (q,  $J=9.1\text{ Hz}$ , 2H), 5.04 (p,  $J=6.8\text{ Hz}$ , 1H), 3.81 (s, 2H), 3.71 (dq,  $J=6.1, 3.0\text{ Hz}$ , 2H), 2.45-2.38 (m, 2H), 1.84-1.77 (m, 2H), 1.72-1.70 (m, 2H), 1.66-1.53 (m, 2H). MS  $m/z$ : 454  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## 【0567】

6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-(3,5-ジフルオロフェノキシ)-6-アザスピロ[3.5]ノナン(31)

## 【化 3 5 4】



工程 1: 2-(3,5-ジフルオロフェノキシ)-6-アザスピロ[3.5]ノナン-6-カルボン酸 tert-ブチル: 一般手順 C に従い、3,5-ジフルオロフェノール(53.9 mg、414  $\mu\text{mol}$ 、1 当量)および2-ヒドロキシ-6-アザスピロ[3.5]ノナン-6-カルボン酸 tert-ブチル(100 mg、414  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量)を出発物質として使用し、2-(2,5-ジフルオロフェノキシ)-6-アザスピロ[3.5]ノナン-6-カルボン酸 tert-ブチル(74 mg、51%)を無色の固形物として得た。MS  $m/z$ : 354  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## 【0568】

工程 2: 2-(3,5-ジフルオロフェノキシ)-6-アザスピロ[3.5]ノナン塩酸塩: 一般手順 B に従い、2-(3,5-ジフルオロフェノキシ)-6-アザスピロ[3.5]ノナン-6-カルボン酸 tert-ブチル(74 mg)を出発物質として使用し、粗生成物 2-(2,5-ジフルオロフェノキシ)-6-アザスピロ[3.5]ノナン塩酸塩(55 mg)を得た。MS  $m/z$ : 254  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## 【0569】

工程 3: 6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-(3,5-ジフルオロフェノキシ)-6-アザスピロ[3.5]ノナン: 一般手順 A に従い、2-(3,5-ジフルオロフェノキシ)-6-アザスピロ[3.5]ノナン塩酸塩(19.9 mg、68.6  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量)および6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(1

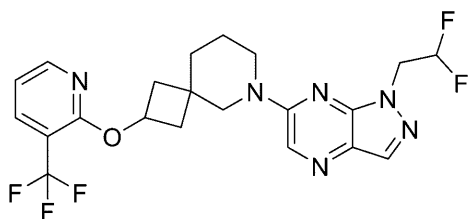
5 mg、68.6  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量) を出発物質として使用し、6-[1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-イル]-2-(3, 5-ジフルオロフェノキシ)-6-アザスピロ[3.5]ノナン(30 mg、100%、3:10のラトの2つの異性体)を無色の油状物として得た。 $^1\text{H}$  NMR(主異性体, 500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.56 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 6.79-6.74 (m, 1H), 6.60 (dd,  $J=9.3, 2.3$  Hz, 2H), 6.44 (tt,  $J=54.9, 3.8$  Hz, 1H), 5.00 (p,  $J=6.9$  Hz, 1H), 4.71 (td,  $J=15.1, 3.8$  Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.70 (t,  $J=5.5$  Hz, 2H), 2.45-2.36 (m, 2H), 1.76 (ddd,  $J=12.4, 6.1, 2.8$  Hz, 2H), 1.69 (dd,  $J=7.5, 4.4$  Hz, 2H), 1.57 (dt,  $J=7.1, 3.7$  Hz, 2H). MS  $m/z$ : 436  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

10

【0570】

6-[1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-イル]-2-{[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}-6-アザスピロ[3.5]ノナン(32)

【化355】



20

工程1: 2-{[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}-6-アザスピロ[3.5]ノナン-6-カルボン酸tert-ブチル: 一般手順Eに従い、2-ブロモ-3-(トリフルオロメチル)ピリジン(93.6 mg、414  $\mu\text{mol}$ 、1 当量)および2-ヒドロキシ-6-アザスピロ[3.5]ノナン-6-カルボン酸tert-ブチル(100 mg、414  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量)を出発物質として使用し、2-{[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}-6-アザスピロ[3.5]ノナン-6-カルボン酸tert-ブチル(128 mg、80%)を無色の油状物として得た。MS  $m/z$ : 387  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

30

【0571】

工程2: tert-ブチル 2-{[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}-6-アザスピロ[3.5]ノナン塩酸塩: 一般手順Bに従い、2-{[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}-6-アザスピロ[3.5]ノナン-6-カルボン酸tert-ブチル(127 mg)を出発物質として使用し、粗生成物 2-{[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}-6-アザスピロ[3.5]ノナン塩酸塩(100 mg)を得た。MS  $m/z$ : 286  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

【0572】

40

工程3: 6-[1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-イル]-2-{[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}-6-アザスピロ[3.5]ノナン: 一般手順Aに従い、2-{[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}-6-アザスピロ[3.5]ノナン塩酸塩(22.1 mg、68.6  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量)および6-クロロ-1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン(15 mg、68.6  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量)を出発物質として使用し、6-[1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-イル]-2-{[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}-6-アザスピロ[3.5]ノナン(16 mg、50%、2:3のラトの2つの異性体)を明黄色油状物として得た。 $^1\text{H}$  NMR(主異性体, 50

50

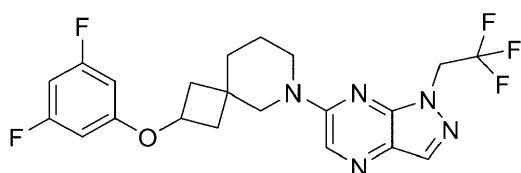
0 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.46 (s, 1H), 8.40–8.36 (m, 1H), 8.11–8.06 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.18–7.13 (m, 1H), 6.36 (tt,  $J=55.0$ , 3.9 Hz, 1H), 5.30 (tt,  $J=7.2$ , 5.9 Hz, 1H), 4.62 (td,  $J=14.9$ , 3.9 Hz, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.69 (dd,  $J=6.6$ , 4.2 Hz, 2H), 2.35–2.27 (m, 2H), 1.99–1.92 (m, 2H), 1.76–1.73 (m, 2H), 1.65–1.61 (m, 2H). MS  $m/z$ : 469 [M+H]<sup>+</sup>.

【0573】

2-(3,5-ジフルオロフェノキシ)-6-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-6-アザスピロ[3.5]ノナン(33)

10

【化356】



一般手順Aに従い、2-(3,5-ジフルオロフェノキシ)-6-アザスピロ[3.5]ノナン塩酸塩(24.5 mg、84.5  $\mu$ mol、1.0当量)および6-クロロ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(20 mg、84.5  $\mu$ mol、1.0当量)を出発物質として使用し、2-(3,5-ジフルオロフェノキシ)-6-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-6-アザスピロ[3.5]ノナン(20 mg、52%、1:5のラトの2つの異性体)を無色の油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR(主異性体, 500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.58 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 6.77 (tt,  $J=9.3$ , 2.3 Hz, 1H), 6.59 (dt,  $J=9.4$ , 2.0 Hz, 3H), 5.18 (q,  $J=9.1$  Hz, 2H), 5.00 (p,  $J=6.9$  Hz, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.71 (dd,  $J=6.6$ , 4.2 Hz, 2H), 2.44–2.36 (m, 2H), 1.80–1.72 (m, 2H), 1.69 (t,  $J=6.0$  Hz, 2H), 1.60–1.52 (m, 2H). MS  $m/z$ : 454 [M+H]<sup>+</sup>.

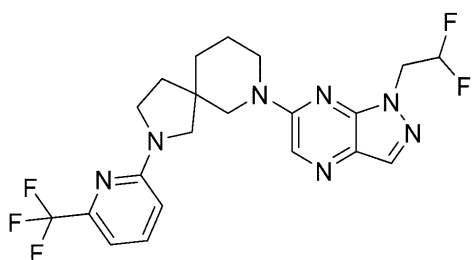
20

30

【0574】

7-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,7-ジアザスピロ[4.5]デカン(34)

【化357】



40

工程1: 2-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,7-ジアザスピロ[4.5]デカン-7-カルボン酸tert-ブチル: 一般手順Aに従い、2,7-ジアザスピロ[4.5]デカン-7-カルボン酸tert-ブチル(200 mg、832  $\mu$ mol、1.0当量)および2-ブromo-6-(トリフルオロメチル)ピリジン(188 mg、832  $\mu$ mol、1.0当量)を出発物質として使用し、2-[6-(トリフル

50



オロメチル)ピリジン-2-イル]-2,7-ジアザスピロ[4.5]デカン-7-カルボン酸tert-ブチル(260mg、81%)を無色の油状物として得た。MS  $m/z$ : 386  $[M+H]^+$ .

【0575】

工程2: 2-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,7-ジアザスピロ[4.5]デカン塩酸塩: 一般手順Bに従い、2-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,7-ジアザスピロ[4.5]デカン-7-カルボン酸tert-ブチル(260mg)を出発物質として使用し、粗生成物2-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,7-ジアザスピロ[4.5]デカン塩酸塩(250mg)を得た。MS  $m/z$ : 286  $[M+H]^+$ .

10

【0576】

工程3: 7-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,7-ジアザスピロ[4.5]デカン: 一般手順Aに従い、2-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,7-ジアザスピロ[4.5]デカン塩酸塩(17.7mg、55 $\mu$ mol、1.0当量)および6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(12mg、55 $\mu$ mol、1.0当量)を出発物質として使用し、7-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,7-ジアザスピロ[4.5]デカン(20mg、78%)を白色固形物として得た。 $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.45 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.66 (t,  $J=7.9$ Hz, 1H), 6.94 (d,  $J=7.2$ Hz, 1H), 6.68 (d,  $J=8.6$ Hz, 1H), 6.32 (tt,  $J=55.0, 3.9$ Hz, 1H), 4.50 (tt,  $J=14.8, 3.7$ Hz, 2H), 3.75 (dd,  $J=22.9, 14.3$ Hz, 4H), 3.67-3.57 (m, 1H), 3.54 (d,  $J=9.8$ Hz, 1H), 3.45 (d,  $J=11.0$ Hz, 1H), 3.14 (d,  $J=10.9$ Hz, 1H), 1.96-1.91 (m, 1H), 1.84-1.62 (m, 5H). MS  $m/z$ : 468  $[M+H]^+$ .

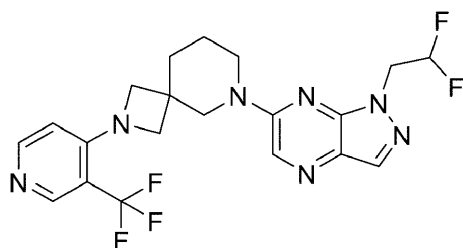
20

【0577】

6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.5]ノナン(35)

30

【化358】



40

工程1: 2-[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-カルボン酸tert-ブチル: 一般手順Dに従い、2,6-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-カルボン酸tert-ブチル(50mg、221 $\mu$ mol、1.0当量)および4-ブromo-3-(トリフルオロメチル)ピリジン(50mg、221 $\mu$ mol、1.0当量)を出発物質として使用し、2-[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-カルボン酸tert-ブチル(80mg、98%)を白色固形物として得た。MS  $m/z$ : 372  $[M+H]^+$ .

【0578】

50

工程 2 : 2 - [ 3 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル ] - 2 , 6 - ジアザスピロ [ 3 . 5 ] ノナン塩酸塩 : 一般手順 B に従い、2 - [ 3 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル ] - 2 , 6 - ジアザスピロ [ 3 . 5 ] ノナン - 6 - カルボン酸 *tert* - ブチル ( 8 0 m g ) を出発物質として使用し、粗生成物 2 - [ 2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル ] - 2 , 6 - ジアザスピロ [ 3 . 5 ] ノナン塩酸塩 ( 7 0 m g ) を得た。MS  $m/z$  : 272 [M+H]<sup>+</sup>.

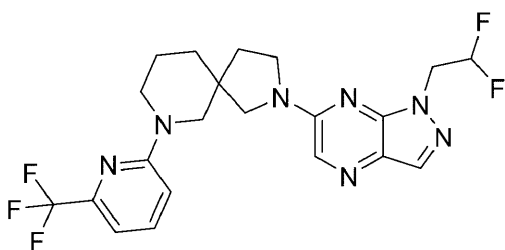
【0579】

工程 3 : 6 - [ 1 - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピラジン - 6 - イル ] - 2 - [ 3 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル ] - 2 , 6 - ジアザスピロ [ 3 . 5 ] ノナン : 一般手順 A に従い、2 - [ 3 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル ] - 2 , 6 - ジアザスピロ [ 3 . 5 ] ノナン塩酸塩 ( 7 0 m g 、 2 2 7  $\mu$ mol 、 1 . 0 当量 ) および 6 - クロロ - 1 - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピラジン ( 5 0 m g 、 2 2 7  $\mu$ mol 、 1 . 0 当量 ) を出発物質として使用し、6 - [ 1 - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピラジン - 6 - イル ] - 2 - [ 3 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル ] - 2 , 6 - ジアザスピロ [ 3 . 5 ] ノナン ( 6 2 m g 、 6 0 % ) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 5 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> )  $\delta$  8 . 5 6 ( s , 1 H ) , 8 . 2 1 ( d , J = 5 . 7 H z , 1 H ) , 8 . 1 3 ( s , 1 H ) , 6 . 7 3 ( d , J = 2 . 3 H z , 1 H ) , 6 . 5 4 ( d d , J = 5 . 7 , 2 . 3 H z , 1 H ) , 6 . 4 0 ( t t , J = 5 4 . 9 , 3 . 7 H z , 1 H ) , 4 . 6 7 ( t d , J = 1 5 . 1 , 3 . 8 H z , 2 H ) , 3 . 9 8 ( s , 2 H ) , 3 . 8 0 ( d , J = 8 . 2 H z , 2 H ) , 3 . 7 4 ( t , J = 5 . 6 H z , 2 H ) , 3 . 7 0 ( d , J = 8 . 2 H z , 2 H ) , 1 . 9 6 - 1 . 8 8 ( m , 2 H ) , 1 . 6 5 ( t t , J = 8 . 2 , 4 . 1 H z , 2 H ) . MS  $m/z$  : 454 [M+H]<sup>+</sup>.

【0580】

2 - [ 1 - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピラジン - 6 - イル ] - 7 - [ 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル ] - 2 , 7 - ジアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン ( 3 6 )

【化359】



工程 1 : 7 - [ 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル ] - 2 , 7 - ジアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 2 - カルボン酸 *tert* - ブチル : 一般手順 A に従い、2 , 7 - ジアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 2 - カルボン酸 *tert* - ブチル ( 2 0 0 m g 、 8 3 2  $\mu$ mol 、 1 . 0 当量 ) および 2 - ブロモ - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン ( 1 8 8 m g 、 8 3 2  $\mu$ mol 、 1 . 0 当量 ) を出発物質として使用し、7 - [ 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル ] - 2 , 7 - ジアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 2 - カルボン酸 *tert* - ブチル ( 1 6 2 m g 、 5 1 % ) を無色の油状物として得た。MS  $m/z$  : 386 [M+H]<sup>+</sup>.

【0581】

工程 2 : 7 - [ 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル ] - 2 , 7 - ジアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン塩酸塩 : 一般手順 B に従い、7 - [ 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル ] - 2 , 7 - ジアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 2 - カルボン酸 *tert* - ブチル ( 1 6 2 m g ) を出発物質として使用し、粗生成物 7 - [ 6 - (トリフルオロメ

チル) ピリジン-2-イル] - 2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン塩酸塩 (150 mg) を得た。MS  $m/z$ : 286  $[M+H]^+$ 。

【0582】

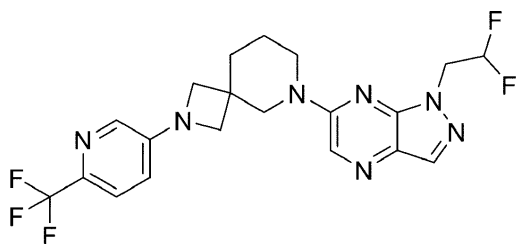
工程3: 7-[1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル] - 2-[6-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] - 2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン: 一般手順Aに従い、7-[6-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] - 2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン塩酸塩 (17.7 mg、55  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量) および 6-クロロ-1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン (12 mg、55  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量) を出発物質として使用し、2-[1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル] - 7-[6-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] - 2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン (21 mg、82%) を白色固形物として得た。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.11 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.65 (dd,  $J=8.7, 7.3$  Hz, 1H), 7.13 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 6.92 (d,  $J=7.2$  Hz, 1H), 6.40 (t,  $J=54.9$  Hz, 1H), 4.64 (td,  $J=15.1, 3.8$  Hz, 2H), 3.71 (dd,  $J=8.7, 5.5$  Hz, 2H), 3.66-3.59 (m, 3H), 3.55 (t,  $J=11.5$  Hz, 2H), 3.28 (d,  $J=11.1$  Hz, 1H), 1.98-1.88 (m, 1H), 1.77 (dt,  $J=12.0, 5.9$  Hz, 2H), 1.73-1.60 (m, 3H)。MS  $m/z$ : 468  $[M+H]^+$ 。

10

20

【0583】

6-[1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル] - 2-[6-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] - 2, 6-ジアザスピロ [3. 5] ノナン (37)  
【化360】



30

工程1: 2-[6-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] - 2, 6-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-6-カルボン酸 tert-ブチル: 一般手順Dに従い、2, 6-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-6-カルボン酸 tert-ブチル (50 mg、221  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量) および 5-ブロモ-2-(トリフルオロメチル) ピリジン (50 mg、221  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量) を出発物質として使用し、2-[6-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] - 2, 6-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-6-カルボン酸 tert-ブチル (52 mg、63%) を無色の油状物として得た。MS  $m/z$ : 372  $[M+H]^+$ 。

40

【0584】

工程2: 2-[6-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] - 2, 6-ジアザスピロ [3. 5] ノナン塩酸塩: 一般手順Bに従い、2-[6-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] - 2, 6-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-6-カルボン酸 tert-ブチル (52 mg) を出発物質として使用し、粗生成物 2-[6-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] - 2, 6-ジアザスピロ [3. 5] ノナン塩酸塩 (52 mg) を得た。MS  $m/z$ : 272  $[M+H]^+$ 。

【0585】

工程3: 6-[1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピ

50

ラジン-6-イル]-2-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.5]ノナン:一般手順Aに従い、2-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.5]ノナン塩酸塩(52mg、169 $\mu$ mol、1.0当量)および6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(37mg、169 $\mu$ mol、1.0当量)を出発物質として使用し、6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.5]ノナン(11mg、14%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.56(s, 1H), 8.13(s, 1H), 7.89(d, J=2.8Hz, 1H), 7.58(d, J=8.5Hz, 1H), 6.90(dd, J=8.6, 2.8Hz, 1H), 6.41(tt, J=54.9, 3.8Hz, 1H), 4.67(td, J=15.0, 3.8Hz, 2H), 3.99(s, 2H), 3.80(d, J=7.8Hz, 2H), 3.74(t, J=5.6Hz, 2H), 3.69(d, J=7.8Hz, 2H), 1.93(t, J=6.0Hz, 2H), 1.66(dq, J=10.7, 3.6Hz, 2H). MS m/z: 454 [M+H]<sup>+</sup>.

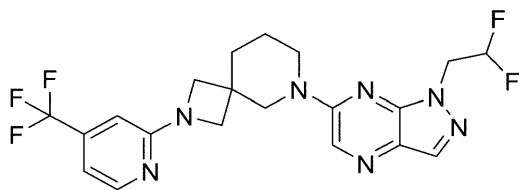
10

【0586】

6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.5]ノナン(38)

20

【化361】



一般手順Aに従い、6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.5]ノナン塩酸塩(20mg、58 $\mu$ mol、1.0当量)および2-ブromo-4-(トリフルオロメチル)ピリジン(13mg、58 $\mu$ mol、1.0当量)を出発物質として使用し、6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.5]ノナン(14mg、53%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.56(s, 1H), 8.27(d, J=5.2Hz, 1H), 8.13(s, 1H), 6.85(dd, J=5.3, 1.6Hz, 1H), 6.66-6.59(m, 1H), 6.40(tt, J=54.9, 3.8Hz, 1H), 4.67(td, J=15.1, 3.8Hz, 2H), 3.98(s, 2H), 3.81(d, J=8.2Hz, 2H), 3.74(t, J=5.5Hz, 2H), 3.71(d, J=8.2Hz, 2H), 1.91(dd, J=8.0, 4.1Hz, 2H), 1.66(p, J=5.7, 5.3Hz, 2H). MS m/z: 454 [M+H]<sup>+</sup>.

30

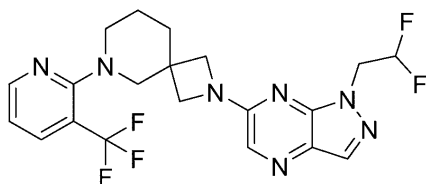
40

【0587】

2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-6-[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.5]ノナン(39)

50

## 【化 3 6 2】



一般手順 A に従い、6 - [1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン - 6 - イル] - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン塩酸塩 (75 mg、218  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量) および 2 - ブロモ - 3 - (トリフルオロメチル) ピリジン (49 mg、218  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量) を出発物質として使用し、2 - [1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン - 6 - イル] - 6 - [3 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン (8 mg、8%) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.56 (dd, *J* = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.09 (dd, *J* = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.28 - 7.19 (m, 1H), 6.42 (tt, *J* = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.66 (td, *J* = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 3.92 (q, *J* = 8.7 Hz, 4H), 3.02 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 1.84 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 1.68 (dd, *J* = 8.2, 3.9 Hz, 2H). MS *m/z*: 454 [M+H]<sup>+</sup>.

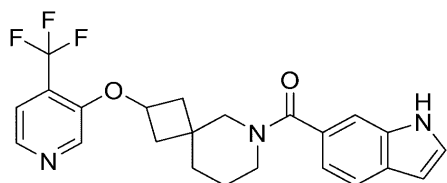
10

20

## 【0 5 8 8】

6 - (1H - インドール - 6 - カルボニル) - 2 - { [4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] オキシ} - 6 - アザスピロ [3. 5] ノナン (40)

## 【化 3 6 3】



30

一般手順 G に従い、1H - インドール - 6 - カルボン酸 (12 mg、77.5  $\mu\text{mol}$ 、1 当量) および 2 - { [4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] オキシ} - 6 - アザスピロ [3. 5] ノナン塩酸塩 (25 mg、77.5  $\mu\text{mol}$ 、1 当量) を出発物質として使用し、6 - (1H - インドール - 6 - カルボニル) - 2 - { [4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] オキシ} - 6 - アザスピロ [3. 5] ノナン (25 mg、75%、1:5 のラトの 2 つの異性体) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (主異性体, 500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  11.27 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 7.64 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.45 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.02 (dd, *J* = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 6.47 (ddd, *J* = 3.0, 1.9, 0.9 Hz, 1H), 5.03 (br s, 1H), 3.56 (s, 4H), 1.86 - 1.63 (m, 5H), 1.50 (d, *J* = 23.4 Hz, 3H). MS *m/z*: 430 [M+H]<sup>+</sup>.

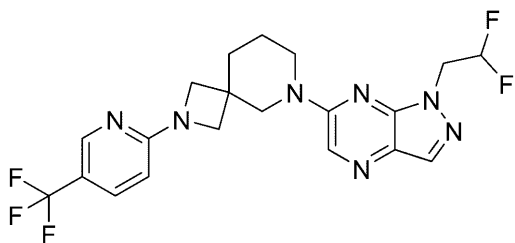
40

## 【0 5 8 9】

6 - [1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン - 6 - イル] - 2 - [5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン (41)

50

## 【化 3 6 4】

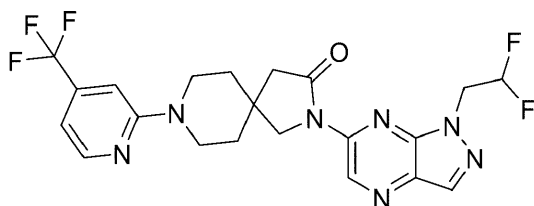


一般手順 A に従い、6-[[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.5]ノナン塩酸塩 (25 mg、73  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量) および 2-ブromo-5-(トリフルオロメチル)ピリジン (16.4 mg、73  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量) を出発物質として使用し、6-[[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.5]ノナン (19 mg、58%) を白色固形物として得た。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.56 (s, 1H), 8.36 (dt,  $J=2.3, 1.0$  Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.75 (dd,  $J=8.9, 2.5$  Hz, 1H), 6.47 (d,  $J=8.9$  Hz, 1H), 6.40 (tt,  $J=54.9, 3.8$  Hz, 1H), 4.67 (td,  $J=15.0, 3.8$  Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.83 (d,  $J=8.5$  Hz, 2H), 3.73 (d,  $J=8.3$  Hz, 4H), 1.91 (t,  $J=6.0$  Hz, 2H), 1.66 (t,  $J=6.0$  Hz, 2H). MS  $m/z$ : 454  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## 【0590】

2-[[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-8-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン (42)

## 【化 3 6 5】



工程 1: 8-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン: 一般手順 A に従い、2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン塩酸塩 (50 mg、262  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量) および 2-ブromo-4-(トリフルオロメチル)ピリジン (59.3 mg、262  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量) を出発物質として使用し、8-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン (55 mg、70%) をオフホワイト色固形物として得た。MS  $m/z$ : 300  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## 【0591】

工程 2: 2-[[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-8-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン: 一般手順 D に従い、8-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン (28.5 mg、95  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量) および 6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (25 mg、95  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量) を出発物質として使用し、2-[[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピ

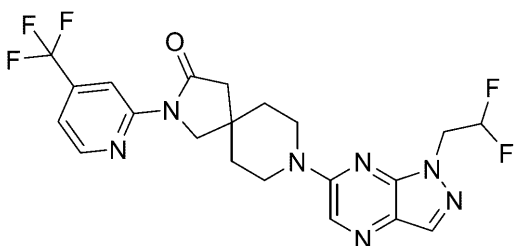
ラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル] - 8 - [4 - (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] - 2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-3-オン (36 mg、78%) をオフホワイト色固形物として。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.65 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.33 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 6.52 (tt, J = 54.7, 3.7 Hz, 1H), 4.87 (td, J = 15.1, 3.7 Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.93-3.84 (m, 2H), 3.53 (dt, J = 13.1, 6.0 Hz, 2H), 2.75 (s, 2H), 1.72 (t, J = 5.6 Hz, 4H). MS m/z: 482 [M+H]<sup>+</sup>.

【0592】

10

8 - [1 - (2, 2-ジフルオロエチル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル] - 2 - [4 - (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] - 2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-3-オン (43)

【化366】



20

工程1: 8 - [1 - (2, 2-ジフルオロエチル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル] - 2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-3-オン: 一般手順Aに従い、2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-3-オン塩酸塩 (87 mg、457 μmol、1.0当量) および6-クロロ-1 - (2, 2-ジフルオロエチル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン (100 mg、457 μmol、1.0当量) を出発物質として使用し、8 - [1 - (2, 2-ジフルオロエチル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル] - 2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-3-オン (143 mg、93%) を白色固形物として得た。MS m/z: 337 [M+H]<sup>+</sup>.

30

【0593】

工程2: 8 - [1 - (2, 2-ジフルオロエチル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル] - 2 - [4 - (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] - 2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-3-オン: 一般手順Dに従い、8 - [1 - (2, 2-ジフルオロエチル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル] - 2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-3-オン (20 mg、60 μmol、1.0当量) および2-ブromo-4 - (トリフルオロメチル) ピリジン (16 mg、71 μmol、1.2当量) を出発物質として使用し、8 - [1 - (2, 2-ジフルオロエチル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル] - 2 - [4 - (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] - 2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-3-オン (21 mg、74%) を無色の油状物として。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.69-8.64 (m, 2H), 8.67-8.63 (m, 2H), 8.50 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.52 (dd, J = 4.9, 1.0 Hz, 1H), 6.44 (tt, J = 54.9, 3.8 Hz, 2H), 4.69 (td, J = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 4.01-3.95 (m, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.72-3.67 (m, 2H), 2.71 (s, 2H), 1.81-1.67 (m, 4H). MS m/z: 482 [M+H]<sup>+</sup>.

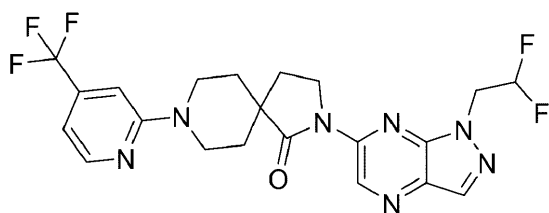
40

【0594】

2 - [1 - (2, 2-ジフルオロエチル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル] - 8 - [4 - (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] - 2, 8-ジアザ

50

スピロ [ 4 . 5 ] デカン-1-オン ( 4 4 )  
【化 3 6 7】



工程 1 : 8 - [ 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル ] - 2 , 8 - ジアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン-1-オン : 一般手順 A に従い、2 , 8 - ジアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン-1-オン塩酸塩 ( 5 0 m g 、 2 6 2  $\mu$  m o l 、 1 . 0 当量 ) および 2 - ブロモ-4 - (トリフルオロメチル) ピリジン ( 5 9 . 3 m g 、 2 6 2  $\mu$  m o l 、 1 . 0 当量 ) を出発物質として使用し、8 - [ 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル ] - 2 , 8 - ジアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン-1-オン ( 5 5 m g 、 7 0 % ) をオフホワイト色固形物として得た。MS  $m/z$  : 3 0 0 [ M + H ] <sup>+</sup> .

10

【 0 5 9 5】

工程 2 : 2 - [ 1 - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピラジン-6-イル ] - 8 - [ 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル ] - 2 , 8 - ジアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン-3-オン : 一般手順 D に従い、8 - [ 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル ] - 2 , 8 - ジアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン-1-オン ( 2 8 . 5 m g 、 9 5  $\mu$  m o l 、 1 . 0 当量 ) および 6 - クロロ-1 - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピラジン ( 2 5 m g 、 9 5  $\mu$  m o l 、 1 . 0 当量 ) を出発物質として使用し、2 - [ 1 - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピラジン-6-イル ] - 8 - [ 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル ] - 2 , 8 - ジアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン-1-オン ( 3 9 m g 、 8 5 % ) を黄色油状物として。<sup>1</sup>H NMR ( 5 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> )  $\delta$  9 . 6 6 ( s , 1 H ) , 8 . 4 9 ( s , 1 H ) , 8 . 3 4 ( d , J = 5 . 1 H z , 1 H ) , 7 . 1 6 ( s , 1 H ) , 6 . 8 7 ( d d , J = 5 . 2 , 1 . 3 H z , 1 H ) , 6 . 5 2 ( t t , J = 5 4 . 6 , 3 . 6 H z , 1 H ) , 4 . 8 8 ( t d , J = 1 5 . 1 , 3 . 6 H z , 2 H ) , 4 . 3 2 ( d t , J = 1 3 . 6 , 4 . 1 H z , 2 H ) , 4 . 1 0 ( d d , J = 7 . 9 , 6 . 1 H z , 2 H ) , 3 . 2 2 ( d d d , J = 1 3 . 9 , 1 1 . 3 , 3 . 0 H z , 2 H ) , 2 . 3 0 - 2 . 2 3 ( m , 2 H ) , 1 . 8 0 ( d d d , J = 1 3 . 1 , 1 1 . 3 , 4 . 2 H z , 2 H ) , 1 . 7 4 - 1 . 6 2 ( m , 2 H ) . MS  $m/z$  : 4 8 2 [ M + H ] <sup>+</sup> .

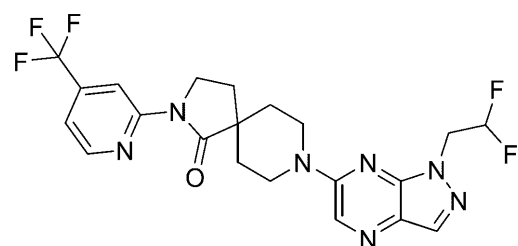
20

30

【 0 5 9 6】

8 - [ 1 - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピラジン-6-イル ] - 2 - [ 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル ] - 2 , 8 - ジアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン-1-オン ( 4 5 )

【化 3 6 8】



40

工程 1 : 8 - [ 1 - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピラジン-6-イル ] - 2 , 8 - ジアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン-1-オン : 一般手順 A に従い、2 , 8 - ジアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン-1-オン塩酸塩 ( 2 6 2 m g 、 1 . 3 7

50



mmol、1.0当量)および6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(300mg、1.37mmol、1.0当量)を出発物質として使用し、8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン(420mg、91%)をオフホワイト色固形物として得た。MS  $m/z$ : 337  $[M+H]^+$ .

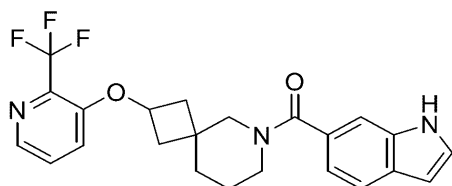
【0597】

工程2: 8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン: 一般手順Dに従い、8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン(25mg、74 $\mu$ mol、1.0当量)および2-ブromo-4-(トリフルオロメチル)ピリジン(20mg、89 $\mu$ mol、1.2当量)を出発物質として使用し、8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン(22mg、61%)を明黄色固形物として。 $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.70 (d,  $J=5.3$  Hz, 1H), 8.67 (dt,  $J=1.7, 0.8$  Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.54 (dd,  $J=5.4, 1.6$  Hz, 1H), 6.45 (tt,  $J=5.4, 9.3, 3.8$  Hz, 1H), 4.71 (td,  $J=15.0, 3.8$  Hz, 2H), 4.43 (dt,  $J=13.6, 4.1$  Hz, 2H), 4.12-4.03 (m, 2H), 3.41-3.34 (m, 2H), 2.21 (t,  $J=7.0$  Hz, 2H), 1.84 (ddd,  $J=13.3, 11.2, 4.2$  Hz, 2H), 1.77-1.65 (m, 2H). MS  $m/z$ : 482  $[M+H]^+$ .

【0598】

6-(1H-インドール-6-カルボニル)-2-{[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]オキシ}-6-アザスピロ[3.5]ノナン(46)

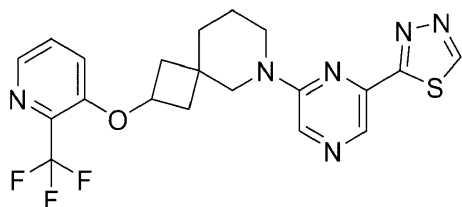
【化369】



一般手順Gに従い、1H-インドール-6-カルボン酸(10mg、62 $\mu$ mol、1当量)および2-{[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]オキシ}-6-アザスピロ[3.5]ノナン塩酸塩(20mg、62 $\mu$ mol、1当量)を出発物質として使用し、6-(1H-インドール-6-カルボニル)-2-{[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]オキシ}-6-アザスピロ[3.5]ノナン(18mg、67%、2:3のラトの2つの異性体)を白色固形物として得た。 $^1H$  NMR (主異性体, 500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.22 (s, 1H), 8.23 (d,  $J=4.5$  Hz, 1H), 7.64 (t,  $J=6.5$  Hz, 1H), 7.59-7.54 (m, 1H), 7.51 (d,  $J=7.0$  Hz, 1H), 7.43 (t,  $J=2.8$  Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.93 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H), 6.45 (t,  $J=2.6$  Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 3.61-3.33 (m, 4H), 2.44-2.29 (m, 2H), 2.06-1.76 (m, 2H), 1.71 (t,  $J=5.9$  Hz, 2H), 1.52 (s, 2H).  $^1H$  NMR (副異性体, 500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.27 (s, 1H), 8.24 (d,  $J=4.5$  Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.59 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H), 7.56 (br s, 1H), 7.46 (t,  $J=2.7$  Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.03 (d

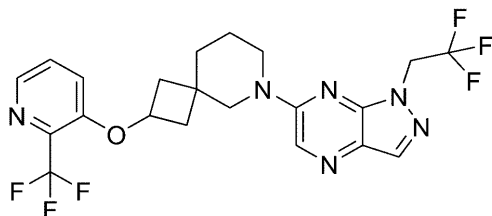
**【 0 5 9 9 】**

【化 3 7 0】



**【 0 6 0 0 】**

【化 3 7 1】



一般手順 A に従い、2- { [2- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] オキシ } -6-アザスピロ [3.5] ノナン塩酸塩 (30 mg、93  $\mu$ mol、1.0 当量) および 6-クロロ-1- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン (22 mg、93  $\mu$ mol、1.0 当量) を出発物質として使用し、6- [1- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル] -2- { [2- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] オキシ } -6-アザスピロ [3.5] ノナン (9 mg、20%、1:5 の比の 2 つの異性体) を無色の油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (主異性体, 500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.58

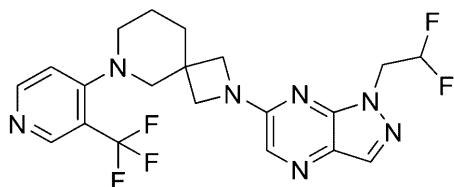
(s, 1H), 8.25 (dd, J=4.5, 1.1 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.66 (dd, J=8.6, 4.5 Hz, 1H), 7.55 (dd, J=8.7, 1.1 Hz, 1H), 5.23–5.12 (m, 3H), 3.81 (s, 2H), 3.71 (t, J=5.5 Hz, 2H), 2.48–2.40 (m, 2H), 1.82–1.75 (m, 2H), 1.70 (d, J=6.4 Hz, 2H), 1.58 (dq, J=7.1, 3.9 Hz, 2H). MS m/z: 449 [M+H]<sup>+</sup>.

【0601】

2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-6-[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.5]ノナン(49)

10

【化372】



工程1: 6-[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボン酸tert-ブチル: 一般手順Dに従い、2,6-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-カルボン酸tert-ブチル(50mg、221μmol、1.0当量)および4-ブromo-3-(トリフルオロメチル)ピリジン(50mg、221μmol、1.0当量)を出発物質として使用し、6-[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボン酸tert-ブチル(10mg、12%)を無色の油状物として得た。MS m/z: 372 [M+H]<sup>+</sup>.

20

【0602】

工程2: 6-[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.5]ノナン塩酸塩: 一般手順Bに従い、6-[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボン酸tert-ブチル(10mg)を出発物質として使用し、粗生成物6-[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.5]ノナン塩酸塩(10mg)を得た。MS m/z: 272 [M+H]<sup>+</sup>.

30

【0603】

工程3: 6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.5]ノナン: 一般手順Aに従い、6-[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.5]ノナン塩酸塩(10mg、32.5μmol、1.0当量)および6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(7.1mg、32.5μmol、1.0当量)を出発物質として使用し、2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-6-[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.5]ノナン(7mg、48%)を無色の油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.62 (d, J=5.7 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.31 (d, J=5.7 Hz, 1H), 6.42 (tt, J=54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.66 (td, J=15.0, 3.8 Hz, 2H), 3.91 (s, 4H), 3.29 (s, 2H), 3.02 (t, J=5.2 Hz, 2H), 1.85 (t, J=5.9 Hz, 2H), 1.75–1.60 (m, 2H). MS m/z: 454 [M+H]<sup>+</sup>.

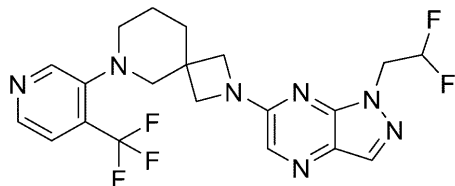
40

【0604】

2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-

50

6-イル] - 6 - [4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] - 2, 6 - ジアザ  
スピロ [3. 5] ノナン (50)  
【化373】



工程1：6 - [4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] - 2, 6 - ジアザ  
スピロ [3. 5] ノナン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル：一般手順 D に従い、2, 6 -  
ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 6 - カルボン酸 tert - ブチル (50 mg、221  $\mu$   
mol、1.0 当量) および 3 - ブロモ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン (50 mg、  
221  $\mu$ mol、1.0 当量) を出発物質として使用し、6 - [4 - (トリフルオロ  
メチル) ピリジン - 3 - イル] - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 2 - カルボ  
ン酸 tert - ブチル (10 mg、12%) を無色の油状物として得た。MS m/z : 3  
72 [M+H]<sup>+</sup>.

10

【0605】  
工程2：6 - [4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] - 2, 6 - ジアザ  
スピロ [3. 5] ノナン塩酸塩：一般手順 B に従い、6 - [4 - (トリフルオロメチル) ピ  
リジン - 3 - イル] - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 2 - カルボン酸 tert  
 - ブチル (10 mg) を出発物質として使用し、粗生成物 6 - [4 - (トリフルオロメチ  
ル) ピリジン - 3 - イル] - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン塩酸塩 (10 mg)  
を得た。MS m/z : 272 [M+H]<sup>+</sup>.

20

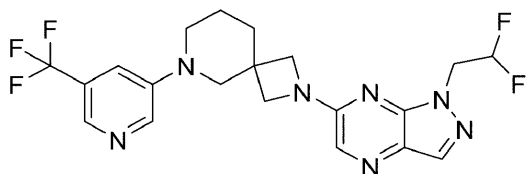
【0606】  
工程3：2 - [1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピ  
ラジン - 6 - イル] - 6 - [4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] - 2, 6  
 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン：一般手順 A に従い、6 - [4 - (トリフルオロメチル  
) ピリジン - 3 - イル] - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン塩酸塩 (10 mg、3  
2.5  $\mu$ mol、1.0 当量) および 6 - クロロ - 1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) -  
1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン (7.1 mg、32.5  $\mu$ mol、1.0 当量)  
を出発物質として使用し、2 - [1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 1H - ピラゾロ [3,  
4 - b] ピラジン - 6 - イル] - 6 - [4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 -  
イル] - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン (8 mg、54%) を無色の油状物とし  
て得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.87 (s, 1H), 8  
.60 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.92 (s, 1H),  
7.67 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.42 (tt, J = 54.9, 3.8 Hz,  
1H), 4.66 (td, J = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 3.94 (t, J = 7.  
0 Hz, 4H), 3.22 (s, 2H), 2.88 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 1.  
83 (s, 2H), 1.68 (q, J = 5.6 Hz, 2H). MS m/z : 454 [M  
+H]<sup>+</sup>.

30

40

【0607】  
2 - [1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン -  
6 - イル] - 6 - [5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] - 2, 6 - ジアザ  
スピロ [3. 5] ノナン (51)

## 【化 3 7 4】



工程 1：6-〔5-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル〕-2,6-ジアザスピロ〔3.5〕ノナン-2-カルボン酸 tert-ブチル：一般手順 D に従い、2,6-ジアザスピロ〔3.5〕ノナン-6-カルボン酸 tert-ブチル（50 mg、221  $\mu$ mol、1.0 当量）および 3-ブロモ-5-（トリフルオロメチル）ピリジン（50 mg、221  $\mu$ mol、1.0 当量）を出発物質として使用し、6-〔5-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル〕-2,6-ジアザスピロ〔3.5〕ノナン-2-カルボン酸 tert-ブチル（65 mg、79%）を無色の油状物として得た。MS  $m/z$ ：372  $[M+H]^+$ .

10

## 【0608】

工程 2：6-〔5-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル〕-2,6-ジアザスピロ〔3.5〕ノナン塩酸塩：一般手順 B に従い、6-〔5-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル〕-2,6-ジアザスピロ〔3.5〕ノナン-2-カルボン酸 tert-ブチル（65 mg）を出発物質として使用し、粗生成物 6-〔5-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル〕-2,6-ジアザスピロ〔3.5〕ノナン塩酸塩（50 mg）を得た。MS  $m/z$ ：272  $[M+H]^+$ .

20

## 【0609】

工程 3：2-〔1-（2,2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ〔3,4-b〕ピラジン-6-イル〕-6-〔5-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル〕-2,6-ジアザスピロ〔3.5〕ノナン：一般手順 A に従い、6-〔5-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル〕-2,6-ジアザスピロ〔3.5〕ノナン塩酸塩（30 mg、97.5  $\mu$ mol、1.0 当量）および 6-クロロ-1-（2,2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ〔3,4-b〕ピラジン（21.3 mg、97.5  $\mu$ mol、1.0 当量）を出発物質として使用し、2-〔1-（2,2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ〔3,4-b〕ピラジン-6-イル〕-6-〔5-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル〕-2,6-ジアザスピロ〔3.5〕ノナン（16 mg、36%）を無色の油状物として得た。 $^1H$  NMR（500 MHz, DMSO- $d_6$ ） $\delta$  8.65（d,  $J$  = 2.8 Hz, 1H），8.29（dd,  $J$  = 1.9, 0.9 Hz, 1H），8.14（s, 1H），7.95（s, 1H），7.68（t,  $J$  = 2.5 Hz, 1H），6.43（tt,  $J$  = 54.9, 3.8 Hz, 1H），4.66（td,  $J$  = 15.0, 3.8 Hz, 2H），4.06-3.81（m, 4H），3.50（s, 2H），3.24（d,  $J$  = 6.2 Hz, 2H），1.85（t,  $J$  = 5.9 Hz, 2H），1.70（t,  $J$  = 6.0 Hz, 2H）。MS  $m/z$ ：454  $[M+H]^+$ .

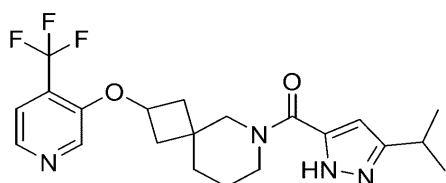
30

## 【0610】

6-〔3-（プロパン-2-イル）-1H-ピラゾール-5-カルボニル〕-2-〔4-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル〕オキシ-6-アザスピロ〔3.5〕ノナン（52）

40

## 【化 3 7 5】



50

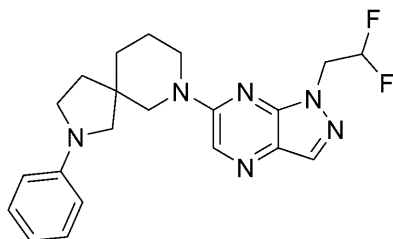
一般手順 G に従い、3-（プロパン-2-イル）-1H-ピラゾール-5-カルボン酸（12 mg、77.5  $\mu\text{mol}$ 、1 当量）および 2- { [4-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル] オキシ } -6-アザスピロ [3.5] ノナン塩酸塩（20 mg、62  $\mu\text{mol}$ 、1 当量）を出発物質として使用し、6- [3-（プロパン-2-イル）-1H-ピラゾール-5-カルボニル] -2- { [4-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル] オキシ } -6-アザスピロ [3.5] ノナン（15 mg、46%、1:4 のラトの 2 つの異性体）を白色固形物として得た。MS  $m/z$ : 423  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

【0611】

7- [1-（2,2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン-6-イル] -2-フェニル-2,7-ジアザスピロ [4.5] デカン（53）

10

【化376】



工程 1: 2-フェニル-2,7-ジアザスピロ [4.5] デカン-7-カルボン酸 *tert*-ブチル: 一般手順 F に従い、2,7-ジアザスピロ [4.5] デカン-7-カルボン酸 *tert*-ブチル（340 mg、1.4 mmol、1 当量）およびヨードベンゼン（557 mg、1.4 mmol、1 当量）を出発物質として使用し、2-フェニル-2,7-ジアザスピロ [4.5] デカン-7-カルボン酸 *tert*-ブチル（320 mg、72%）を白色固形物として得た。MS  $m/z$ : 317  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

20

【0612】

工程 2: 2-フェニル-2,7-ジアザスピロ [4.5] デカン塩酸塩: 一般手順 B に従い、2-フェニル-2,7-ジアザスピロ [4.5] デカン-7-カルボン酸 *tert*-ブチル（320 mg）を出発物質として使用し、粗生成物 2-フェニル-2,7-ジアザスピロ [4.5] デカン塩酸塩（250 mg）を得た。MS  $m/z$ : 217  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

30

【0613】

工程 3: 7- [1-（2,2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン-6-イル] -2-フェニル-2,7-ジアザスピロ [4.5] デカン: 一般手順 A に従い、2-フェニル-2,7-ジアザスピロ [4.5] デカン塩酸塩（14 mg、55  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量）および 6-クロロ-1-（2,2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン（12 mg、55  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量）を出発物質として使用し、7- [1-（2,2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン-6-イル] -2-フェニル-2,7-ジアザスピロ [4.5] デカン（10 mg、46%）を無色の油状物として得た。 $^1\text{H}$  NMR（500 MHz, DMSO- $d_6$ ） $\delta$  8.43（s, 1H）, 8.08（s, 1H）, 7.12（dd,  $J=8.6$ , 7.2 Hz, 2H）, 6.59-6.53（m, 1H）, 6.52-6.44（m, 2H）, 6.31（tt,  $J=54.9$ , 3.9 Hz, 1H）, 4.48（td,  $J=15.1$ , 3.9 Hz, 2H）, 3.86-3.75（m, 2H）, 3.74（s, 2H）, 3.47-3.38（m, 1H）, 3.33-3.26（m, 1H）, 3.19（d,  $J=9.5$  Hz, 1H）, 2.99（d,  $J=9.7$  Hz, 1H）, 1.92（ddd,  $J=11.6$ , 7.3, 3.8 Hz, 1H）, 1.82-1.56（m, 5H）。MS  $m/z$ : 399  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

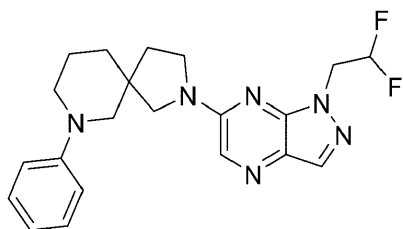
40

【0614】

2- [1-（2,2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン-

50

6-イル] - 7-フェニル-2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン (54)  
【化377】



工程1：7-フェニル-2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-2-カルボン酸 tert-ブチル：一般手順Fに従い、2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-2-カルボン酸 tert-ブチル (340mg、1.4mmol、1当量) およびヨードベンゼン (557mg、1.4mmol、1当量) を出発物質として使用し、7-フェニル-2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-2-カルボン酸 tert-ブチル (170mg、38%) を白色固形物として得た。MS m/z : 317 [M+H]<sup>+</sup>.

10

【0615】

工程2：7-フェニル-2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン塩酸塩：一般手順Bに従い、7-フェニル-2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-2-カルボン酸 tert-ブチル (160mg) を出発物質として使用し、粗生成物7-フェニル-2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン塩酸塩 (140mg) を得た。MS m/z : 217 [M+H]<sup>+</sup>.

20

【0616】

工程3：2-[1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル] - 7-フェニル-2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン：一般手順Aに従い、7-フェニル-2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン塩酸塩 (14mg、55μmol、1.0当量) および6-クロロ-1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン (12mg、55μmol、1.0当量) を出発物質として使用し、2-[1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル] - 7-フェニル-2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン (14mg、64%) を無色の油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.11 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.22-7.09 (m, 2H), 6.99-6.90 (m, 2H), 6.75 (tt, J=7.2, 1.1Hz, 1H), 6.43 (tt, J=54.9, 3.9Hz, 1H), 4.67 (td, J=15.0, 3.9Hz, 2H), 3.72 (t, J=7.1Hz, 2H), 3.66 (d, J=11.2Hz, 1H), 3.40 (s, 1H), 3.24-3.18 (m, 1H), 3.11 (d, J=12.0Hz, 1H), 3.03-2.97 (m, 1H), 2.95 (d, J=12.0Hz, 1H), 2.11-2.01 (m, 1H), 1.86 (d, J=9.6Hz, 1H), 1.79-1.64 (m, 3H), 1.60-1.54 (m, 1H). MS m/z : 399 [M+H]<sup>+</sup>.

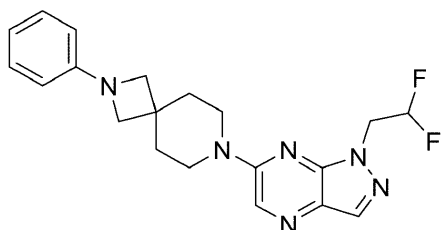
30

【0617】

7-[1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル] - 2-フェニル-2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン (55)

40

【化378】



50

工程 1：2-フェニル-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボン酸 tert-ブチル：一般手順 F に従い、2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボン酸 tert-ブチル (320 mg、1.4 mmol、1 当量) およびヨードベンゼン (557 mg、1.4 mmol、1 当量) を出発物質として使用し、2-フェニル-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボン酸 tert-ブチル (68 mg、16%) を白色固形物として得た。MS m/z: 303 [M+H]<sup>+</sup>.

【0618】

工程 2：7-フェニル-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン塩酸塩：一般手順 B に従い、2-フェニル-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボン酸 tert-ブチル (68 mg) を出発物質として使用し、粗生成物 7-フェニル-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン塩酸塩 (50 mg) を得た。MS m/z: 203 [M+H]<sup>+</sup>.

10

【0619】

工程 3：7-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-フェニル-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン：一般手順 A に従い、2-フェニル-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン塩酸塩 (13.1 mg、55 μmol、1.0 当量) および 6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (12 mg、55 μmol、1.0 当量) を出発物質として使用し、7-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-フェニル-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン (10.4 mg、49%) を無色の油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.50 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.17 (t, J=7.7 Hz, 2H), 6.66 (t, J=7.3 Hz, 1H), 6.43 (d, J=7.6 Hz, 2H), 6.43 (tt, J=54.9, 3.9 Hz, 1H), 4.70 (td, J=15.0, 3.9 Hz, 2H), 3.82-3.69 (m, 4H), 3.62 (s, 4H), 1.89-1.81 (m, 4H). MS m/z: 385 [M+H]<sup>+</sup>.

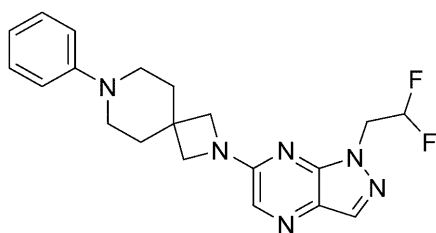
20

【0620】

2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-7-フェニル-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン (56)

【化 379】

30



工程 1：7-フェニル-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボン酸 tert-ブチル：一般手順 F に従い、2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボン酸 tert-ブチル (320 mg、1.4 mmol、1 当量) およびヨードベンゼン (557 mg、1.4 mmol、1 当量) を出発物質として使用し、7-フェニル-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボン酸 tert-ブチル (37 mg、9%) を白色固形物として得た。MS m/z: 303 [M+H]<sup>+</sup>.

40

【0621】

工程 2：7-フェニル-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン塩酸塩：一般手順 B に従い、7-フェニル-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボン酸 tert-ブチル (37 mg) を出発物質として使用し、粗生成物 7-フェニル-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン塩酸塩 (30 mg) を得た。MS m/z: 203 [M+H]<sup>+</sup>.

【0622】

工程 3：2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-7-フェニル-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン：一般手順

50



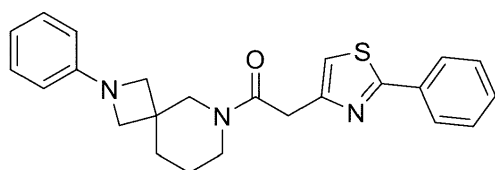
Aに従い、7-フェニル-2, 7-ジアザスピロ[3.5]ノナン塩酸塩(13.1mg、55  $\mu\text{mol}$ 、1.0当量)および6-クロロ-1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン(12mg、55  $\mu\text{mol}$ 、1.0当量)を出発物質として使用し、2-[1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-イル]-7-フェニル-2, 7-ジアザスピロ[3.5]ノナン(8mg、38%)を無色の油状物として得た。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.14 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.26-7.12 (m, 2H), 7.01-6.91 (m, 2H), 6.81-6.67 (m, 1H), 6.44 (tt,  $J=54.9, 3.8\text{ Hz}$ , 1H), 4.66 (td,  $J=15.0, 3.8\text{ Hz}$ , 2H), 3.96 (s, 4H), 3.27-3.08 (m, 4H), 1.97-1.79 (m, 4H). MS  $m/z$ : 385  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

10

【0623】

2-(2-フェニル-1, 3-チアゾル-4-イル)-1-{2-フェニル-2, 6-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-イル}エタン-1-オン(57)

【化380】



20

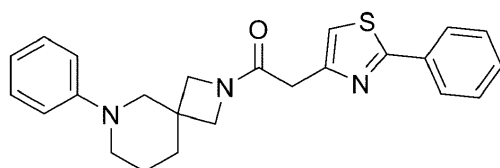
一般手順Gに従い、2-フェニル-2, 6-ジアザスピロ[3.5]ノナン塩酸塩(16.3mg、68.4  $\mu\text{mol}$ 、1当量)および2-(2-フェニル-1, 3-チアゾル-4-イル)酢酸(15mg、68.4  $\mu\text{mol}$ 、1当量)を出発物質として使用し、2-(2-フェニル-1, 3-チアゾル-4-イル)-1-{2-フェニル-2, 6-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-イル}エタン-1-オン(7mg、25%)を白色固形物として得た。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.98-7.93 (m, 1H), 7.92-7.86 (m, 1H), 7.55-7.43 (m, 4H), 7.16-7.10 (m, 2H), 6.67-6.60 (m, 1H), 6.66-6.61 (m, 2H), 3.94 (d,  $J=9.4\text{ Hz}$ , 2H), 3.75 (s, 1H), 3.68 (s, 1H), 3.56 (t,  $J=6.8\text{ Hz}$ , 2H), 3.52-3.44 (m, 2H), 3.41 (d,  $J=7.2\text{ Hz}$ , 1H), 3.31 (d,  $J=7.2\text{ Hz}$ , 1H), 1.80 (t,  $J=6.0\text{ Hz}$ , 1H), 1.72 (t,  $J=6.0\text{ Hz}$ , 1H), 1.47 (s, 1H), 1.37-1.30 (m, 1H). MS  $m/z$ : 404  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

30

【0624】

2-(2-フェニル-1, 3-チアゾル-4-イル)-1-{6-フェニル-2, 6-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル}エタン-1-オン(58)

【化381】



40

工程1: 6-フェニル-2, 6-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボン酸tert-ブチル: 一般手順Fに従い、2, 6-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボン酸tert-ブチル(111mg、491  $\mu\text{mol}$ 、1当量)およびヨードベンゼン(200mg、982  $\mu\text{mol}$ 、1当量)を出発物質として使用し、6-フェニル-2, 6-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボン酸tert-ブチル(34mg、23%

50

) を白色固形物として得た。MS  $m/z$ : 303  $[M+H]^+$ .

【0625】

工程2: 6-フェニル-2, 6-ジアザスピロ[3.5]ノナン塩酸塩: 一般手順Bに従い、6-フェニル-2, 6-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボン酸tert-ブチル(34mg)を出発物質として使用し、粗生成物6-フェニル-2, 6-ジアザスピロ[3.5]ノナン塩酸塩(30mg)を得た。MS  $m/z$ : 203  $[M+H]^+$ .

【0626】

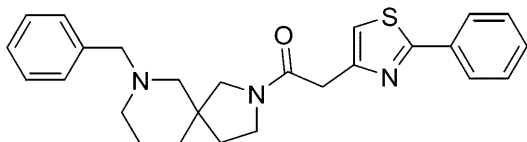
工程3: 2-(2-フェニル-1, 3-チアゾル-4-イル)-1-{6-フェニル-2, 6-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル}エタン-1-オン: 一般手順Gに従い、6-フェニル-2, 6-ジアザスピロ[3.5]ノナン塩酸塩(16.3mg、68.4 $\mu$ mol、1当量)および2-(2-フェニル-1, 3-チアゾル-4-イル)酢酸(15mg、68.4 $\mu$ mol、1当量)を出発物質として使用し、2-(2-フェニル-1, 3-チアゾル-4-イル)-1-{6-フェニル-2, 6-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル}エタン-1-オン(15mg、54%)を白色固形物として得た。

$^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.94-7.87 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.49-7.42 (m, 3H), 7.21-7.14 (m, 2H), 7.00-6.94 (m, 2H), 6.83-6.74 (m, 1H), 4.04 (d,  $J=8.4$ Hz, 1H), 3.98 (d,  $J=8.4$ Hz, 1H), 3.67-3.61 (m, 3H), 3.58 (d,  $J=9.5$ Hz, 1H), 3.26 (d,  $J=11.8$ Hz, 1H), 3.13-3.04 (m, 2H), 2.96-2.91 (m, 1H), 1.78-1.74 (m, 1H), 1.69-1.63 (m, 3H). MS  $m/z$ : 404  $[M+H]^+$ .

【0627】

1-{7-ベンジル-2, 7-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-イル}-2-(2-フェニル-1, 3-チアゾル-4-イル)エタン-1-オン(59)

【化382】

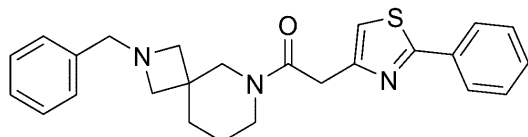


一般手順Gに従い、7-ベンジル-2, 7-ジアザスピロ[4.5]デカン(15.8mg、68.4 $\mu$ mol、1当量)および2-(2-フェニル-1, 3-チアゾル-4-イル)酢酸(15mg、68.4 $\mu$ mol、1当量)を出発物質として使用し、1-{7-ベンジル-2, 7-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-イル}-2-(2-フェニル-1, 3-チアゾル-4-イル)エタン-1-オン(19mg、64%)を白色固形物として得た。 $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.93-7.86 (m, 2H), 7.53-7.45 (m, 3H), 7.32-7.17 (m, 6H), 3.77 (d,  $J=14.4$ Hz, 2H), 3.71-3.35 (m, 5H), 2.47-2.01 (m, 4H), 2.00-1.25 (m, 7H). MS  $m/z$ : 432  $[M+H]^+$ .

【0628】

1-{2-ベンジル-2, 6-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-イル}-2-(2-フェニル-1, 3-チアゾル-4-イル)エタン-1-オン(60)

【化383】



10

20

30

40

50

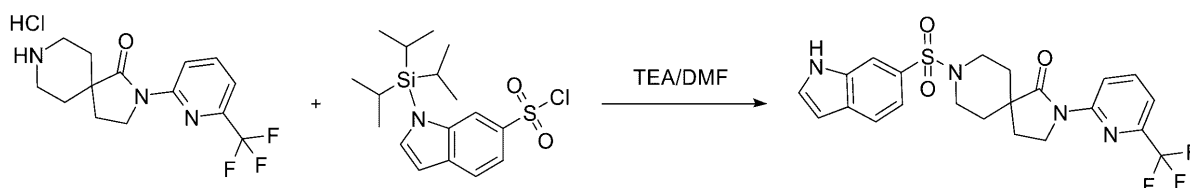
一般手順 G に従い、2-ベンジル-2,6-ジアザスピロ[3.5]ノナンニ塩酸塩 (33 mg、114  $\mu\text{mol}$ 、1 当量) および 2-(2-フェニル-1,3-チアゾル-4-イル)酢酸 (25 mg、114  $\mu\text{mol}$ 、1 当量) を出発物質として使用し、1-{2-ベンジル-2,6-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-イル}-2-(2-フェニル-1,3-チアゾル-4-イル)エタン-1-オン (19 mg、40%) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.93–7.84 (m, 2H), 7.49–7.45 (m, 4H), 7.38–7.25 (m, 5H), 3.93 (d, *J* = 39.6 Hz, 4H), 3.69 (d, *J* = 18.9 Hz, 2H), 3.43 (dt, *J* = 26.8, 5.6 Hz, 4H), 1.75 (dt, *J* = 28.0, 6.0 Hz, 2H), 1.48–1.30 (m, 2H), 1.24 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H). MS *m/z*: 418 [M+H]<sup>+</sup>.

10

【0629】

8-((1H-インドール-6-イル)スルホニル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン (61)

【化384】



20

DMF (1.00 mL) 中 2-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン (60.0 mg、0.200 mmol、1 当量) と 1-(トリイソプロピルシリル)インドール-6-スルホニルクロリド (82.03 mg、0.220 mmol、1.1 当量) の攪拌溶液に TEA (40.57 mg、0.400 mmol、2 当量) を 0℃ で添加した。この溶液を室温まで昇温させ、一晚攪拌した。得られた混合物を水 (20 mL) で希釈し、EtOAc (3×15 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc/PE (1:1)) を用いて溶出) によって精製し、生成物を得た。この生成物を逆相 Comb i-フラッシュクロマトグラフィーにより、以下の条件 (カラム、C18 ゲル; 移動相、B 相: MeCN、A 相: 水; 20 分間で 35% から 75% までの B の勾配; 検出器: UV 254/220 nm) でさらに精製した。純粋な画分を真空下で濃縮し、8-((1H-インドール-6-イル)スルホニル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン (20 mg、10.7%) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  11.63 (s, 1H), 8.51 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.05 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.83 (dd, *J* = 1.7, 0.9 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.68 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 6.62–6.60 (m, *J* = 3.0, 1.9, 0.9 Hz, 1H), 3.86 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.53–3.45 (m, 2H), 2.57 (t, *J* = 10.4 Hz, 2H), 1.88–1.77 (m, 4H), 1.67 (d, *J* = 13.1 Hz, 2H). MS *m/z*: 479.1 [M+H]<sup>+</sup>.

30

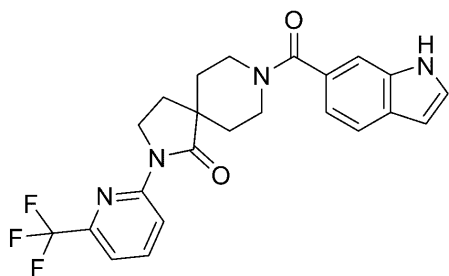
40

【0630】

8-(1H-インドール-6-カルボニル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン (62)

50

## 【化 3 8 5】



10

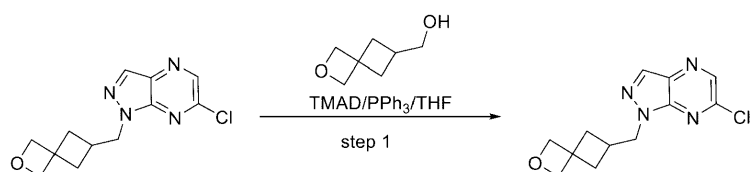
一般手順 G に従い、1H-インドール-6-カルボン酸 (38.8 mg、0.240 mmol、1.2 当量) および 2-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン (60.0 mg、0.200 mmol、1 当量) を出発物質として使用し、8-(1H-インドール-6-カルボニル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン (10 mg、10.7%) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.28 (s, 1H), 8.60 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.11 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.65 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.59 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.49-7.43 (m, 2H), 7.05 (dd, J=8.2, 1.4 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.00 (t, J=7.1 Hz, 2H), 3.21 (s, 2H), 2.49 (s, 2H), 2.16 (t, J=7.0 Hz, 2H), 1.75 (d, J=11.9 Hz, 2H), 1.65 (s, 2H). MS m/z: 443.1 [M+H]<sup>+</sup>.

20

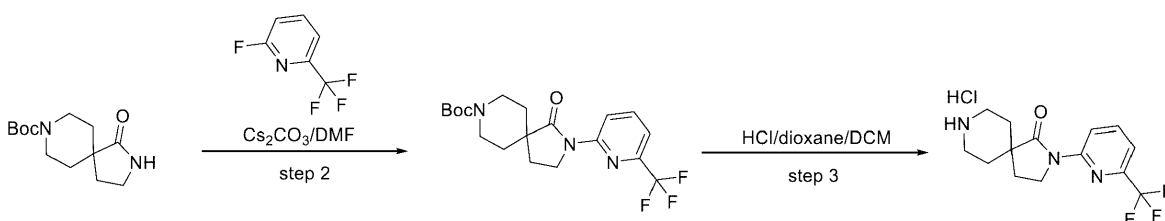
## 【0 6 3 1】

8-(1-(2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン (63)

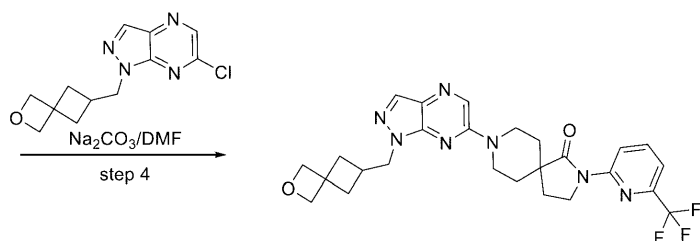
## 【化 3 8 6】



30



40



工程 1: 1-(2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)メチル)-6-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン: 一般手順 C に従い、6-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (154.2 mg、0.998 mmol、1 当量) およ

50

び 2-オキサスピロ [3.3] ヘプタン-6-イルメタノール (140.7 mg、1.098 mmol、1.1 当量) を出発物質として使用し、6-クロロ-1-{2-オキサスピロ [3.3] ヘプタン-6-イルメチル} ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン (134.2 mg、50.82%) を黄色油状物として得た。LCMS (ES, m/z): 265 [M+H]<sup>+</sup>.

【0632】

工程 2: 1-オキソ-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ [4.5] デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル: 1-オキソ-2,8-ジアザスピロ [4.5] デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (300 mg、1.180 mmol、1 当量)、2-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン (214.21 mg、1.298 mmol、1.1 当量) および Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (768.65 mg、2.360 mmol、2 当量) と DMF (5 mL) の混合物を 100℃ で一晩加熱した。反応を LCMS によってモニタリングした。混合物を水 (20 mL) で希釈し、EtOAc (20 mL × 2) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、乾燥させ、エバポレーションし、シリカゲルカラム (ヘキサン/EtOAc の勾配を用いて溶出) で精製した。画分を収集し、濃縮し、1-オキソ-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ [4.5] デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (220 mg、46%) を無色の油状物として得た。MS m/z: 400 [M+H]<sup>+</sup>.

【0633】

工程 3: 2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ [4.5] デカン-1-オン塩酸塩: 一般手順 B に従い、1-オキソ-2-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,8-ジアザスピロ [4.5] デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (220 mg、0.551 mmol、1 当量) を出発物質として使用し、粗生成物 2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ [4.5] デカン-1-オン塩酸塩 (210 mg) を得た。MS m/z: 300 [M+H]<sup>+</sup>.

【0634】

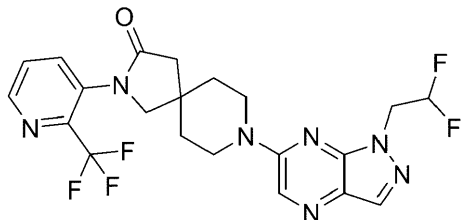
工程 4: 8-(1-(2-オキサスピロ [3.3] ヘプタン-6-イル)メチル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ [4.5] デカン-1-オン: DMF (1.00 mL) 中 1-(2-オキサスピロ [3.3] ヘプタン-6-イル)メチル-6-クロロ-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン (60 mg、0.227 mmol、1 当量) と 2-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,8-ジアザスピロ [4.5] デカン-1-オン塩酸塩 (83.5 mg、0.250 mmol、1.1 当量) の攪拌溶液に Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (48.0 mg、0.454 mmol、2 当量) を室温で添加した。得られた混合物を 2 時間、100℃ で窒素雰囲気下にて攪拌した。得られた混合物を水 (20 mL) で希釈し、EtOAc (3 × 15 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮乾固した。残渣を逆相 Comb i-フラッシュクロマトグラフィーにより、以下の条件 (カラム、C18 ゲル; 移動相、B 相: MeCN、A 相: 水; 20 分間で 35% から 75% までの B の勾配; 検出器: UV 254/220 nm) でさらに精製した。純粋な画分を真空下で濃縮し、8-(1-(2-オキサスピロ [3.3] ヘプタン-6-イル)メチル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ [4.5] デカン-1-オン (20 mg、16.7%) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.60 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.15-8.06 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.66 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.43 (d, J = 19.5 Hz, 4H), 4.21 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 4.04 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.3

6 (d,  $J = 3.0 \text{ Hz}$ , 1H), 3.30 (s, 1H), 2.62–2.59 (m,  $J = 15.2$ , 7.7 Hz, 1H), 2.29–2.18 (m, 4H), 2.06–1.97 (m, 2H), 1.90–1.78 (m, 2H), 1.73 (d,  $J = 13.3 \text{ Hz}$ , 2H). MS  $m/z$ : 528.2  $[M+H]^+$ .

【0635】

8- [1- (2, 2-ジフルオロエチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル] -2- [2- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-3-オン (64)

【化387】



10

工程1: 8- [1- (2, 2-ジフルオロエチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル] -2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-3-オン: 一般手順Aに従い、6-クロロ-1- (2, 2-ジフルオロエチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン (100mg、457  $\mu\text{mol}$ 、1.0当量) および 2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-3-オン塩酸塩 (87.2mg、457  $\mu\text{mol}$ 、1.0当量) を出発物質として使用し、8- [1- (2, 2-ジフルオロエチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル] -2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-3-オン (143mg、93%) を無色の油状物として得た。MS  $m/z$ : 337  $[M+H]^+$ .

20

【0636】

工程2: 8- [1- (2, 2-ジフルオロエチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル] -2- [2- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-3-オン: 一般手順Dに従い、8- [1- (2, 2-ジフルオロエチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル] -2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-3-オン (25mg、74.3  $\mu\text{mol}$ 、1.0当量) および 3-ブromo-2- (トリフルオロメチル) ピリジン (16.8mg、74.3  $\mu\text{mol}$ 、1.0当量) を出発物質として使用し、8- [1- (2, 2-ジフルオロエチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル] -2- [2- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-3-オン (12mg、34%) を白色固形物として得た。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.69 (d,  $J = 5.7 \text{ Hz}$ , 1H), 8.51 (s, 1H), 8.27 (d,  $J = 2.1 \text{ Hz}$ , 1H), 8.14 (s, 1H), 7.89 (dd,  $J = 5.7$ , 2.2 Hz, 1H), 6.44 (tt,  $J = 54.9$ , 3.8 Hz, 1H), 4.70 (td,  $J = 15.1$ , 3.8 Hz, 2H), 3.95–3.84 (m, 2H), 3.84–3.72 (m, 2H), 3.35–3.30 (m, 2H), 2.71–2.58 (m, 3H), 1.79–1.67 (m, 3H). MS  $m/z$ : 482  $[M+H]^+$ .

30

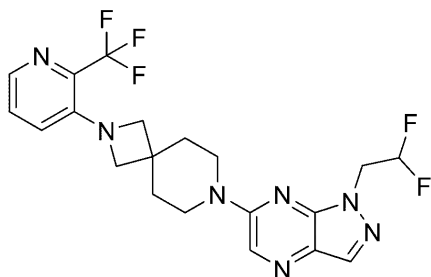
40

【0637】

7- [1- (2, 2-ジフルオロエチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル] -2- [2- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -2, 7-ジアザスピロ [3.5] ノナン (65)

50

## 【化 3 8 8】



工程 1：7-〔1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ〔3，4-b〕ピラジン-6-イル〕-2，7-ジアザスピロ〔3.5〕ノナン-2-カルボン酸 tert-ブチル：一般手順 A に従い、2，7-ジアザスピロ〔3.5〕ノナン-2-カルボン酸 tert-ブチル（200mg、884 $\mu$ mol、1.0当量）および 6-クロロ-1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ〔3，4-b〕ピラジン（193mg、884 $\mu$ mol、1.0当量）を出発物質として使用し、7-〔1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ〔3，4-b〕ピラジン-6-イル〕-2，7-ジアザスピロ〔3.5〕ノナン-2-カルボン酸 tert-ブチル（314mg、87%）を白色固形物として得た。MS  $m/z$ ：409 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【0638】

工程 2：7-〔1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ〔3，4-b〕ピラジン-6-イル〕-2，7-ジアザスピロ〔3.5〕ノナン塩酸塩：一般手順 B に従い、7-〔1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ〔3，4-b〕ピラジン-6-イル〕-2，7-ジアザスピロ〔3.5〕ノナン-2-カルボン酸 tert-ブチル（314mg）を出発物質として使用し、7-〔1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ〔3，4-b〕ピラジン-6-イル〕-2，7-ジアザスピロ〔3.5〕ノナン塩酸塩（260mg）を得た。MS  $m/z$ ：309 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【0639】

工程 3：7-〔1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ〔3，4-b〕ピラジン-6-イル〕-2-〔2-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル〕-2，7-ジアザスピロ〔3.5〕ノナン：一般手順 A に従い、7-〔1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ〔3，4-b〕ピラジン-6-イル〕-2，7-ジアザスピロ〔3.5〕ノナン塩酸塩（30mg、87 $\mu$ mol、1.0当量）および 3-フルオロ-2-（トリフルオロメチル）ピリジン（14.4mg、87 $\mu$ mol、1.0当量）を出発物質として使用し、7-〔1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ〔3，4-b〕ピラジン-6-イル〕-2-〔2-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル〕-2，7-ジアザスピロ〔3.5〕ノナン（18mg、46%）を無色の油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR（500MHz，DMSO-d<sub>6</sub>） $\delta$  8.50（s，1H），8.13（s，1H），7.99（dd，J=4.4，1.2Hz，1H），7.48（dd，J=8.5，4.3Hz，1H），7.10（dd，J=8.7，1.3Hz，1H），6.44（tt，J=54.9，3.8Hz，1H），4.70（td，J=15.0，3.8Hz，2H），3.85（d，J=1.6Hz，4H），3.82-3.72（m，4H），1.92-1.76（m，4H）。MS  $m/z$ ：454 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【0640】

7-〔1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ〔3，4-b〕ピラジン-6-イル〕-2-〔6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル〕-2，7-ジアザスピロ〔3.5〕ノナン（66）

10

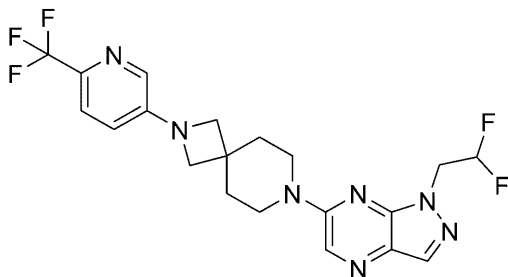
20

30

40

50

## 【化 3 8 9】



10

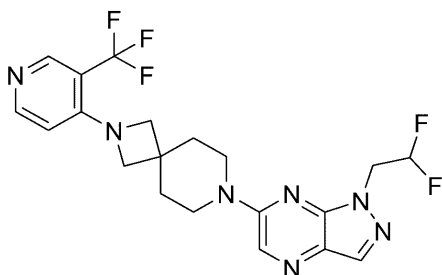
一般手順 A に従い、7-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン塩酸塩 (30 mg、87  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量) および 5-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン (14.4 mg、87  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量) を出発物質として使用し、7-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン (20 mg、51%) を無色の油状物として得た。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.51 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.91 (d,  $J=2.7$  Hz, 1H), 7.61 (d,  $J=8.6$  Hz, 1H), 6.92 (dd,  $J=8.6, 2.8$  Hz, 1H), 6.44 (tt,  $J=54.9, 3.8$  Hz, 2H), 4.70 (td,  $J=15.1, 3.8$  Hz, 2H), 3.82 (s, 4H), 3.80-3.74 (m, 4H), 1.99-1.77 (m, 4H). MS  $m/z$ : 454 [ $M+H$ ] $^+$ .

20

## 【0641】

7-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン (67)

## 【化 3 9 0】



30

一般手順 D に従い、7-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン塩酸塩 (30 mg、87  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量) および 4-ブromo-3-(トリフルオロメチル)ピリジン臭化水素酸 (26.7 mg、87  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量) を出発物質として使用し、7-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン (24 mg、61%) を無色の油状物として得た。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.50 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.27 (d,  $J=6.0$  Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 6.48 (d,  $J=6.0$  Hz, 1H), 6.44 (tt,  $J=54.9, 3.8$  Hz, 2H), 4.70 (td,  $J=15.0, 3.8$  Hz, 2H), 3.94 (s, 4H), 3.84-3.67 (m, 4H), 1.93-1.82 (m, 4H). MS  $m/z$ : 454 [ $M+H$ ] $^+$ .

40

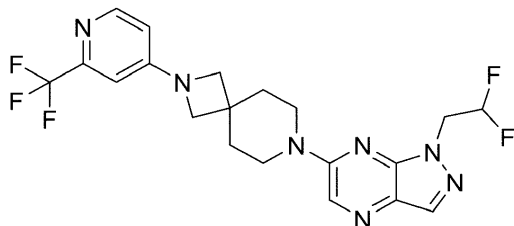
## 【0642】

50



7-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン(68)

【化391】



10

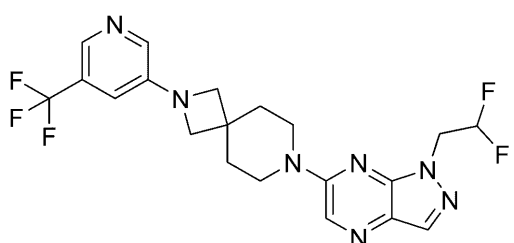
一般手順Dに従い、7-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン塩酸塩(30mg、87μmol、1.0当量)および4-ブromo-2-(トリフルオロメチル)ピリジン(19.7mg、87μmol、1.0当量)を出発物質として使用し、7-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン(30mg、76%)を無色の油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.51(s, 1H), 8.23(d, J=5.6Hz, 1H), 8.14(s, 1H), 6.73(d, J=2.2Hz, 1H), 6.55(dd, J=5.8, 2.3Hz, 1H), 6.38(tt, J=54.9, 3.8Hz, 1H), 4.70(td, J=15.0, 3.8Hz, 2H), 3.82(s, 4H), 3.80-3.73(m, 4H), 1.92-1.75(m, 4H). MS m/z: 454 [M+H]<sup>+</sup>.

20

【0643】

7-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン(69)

【化392】



30

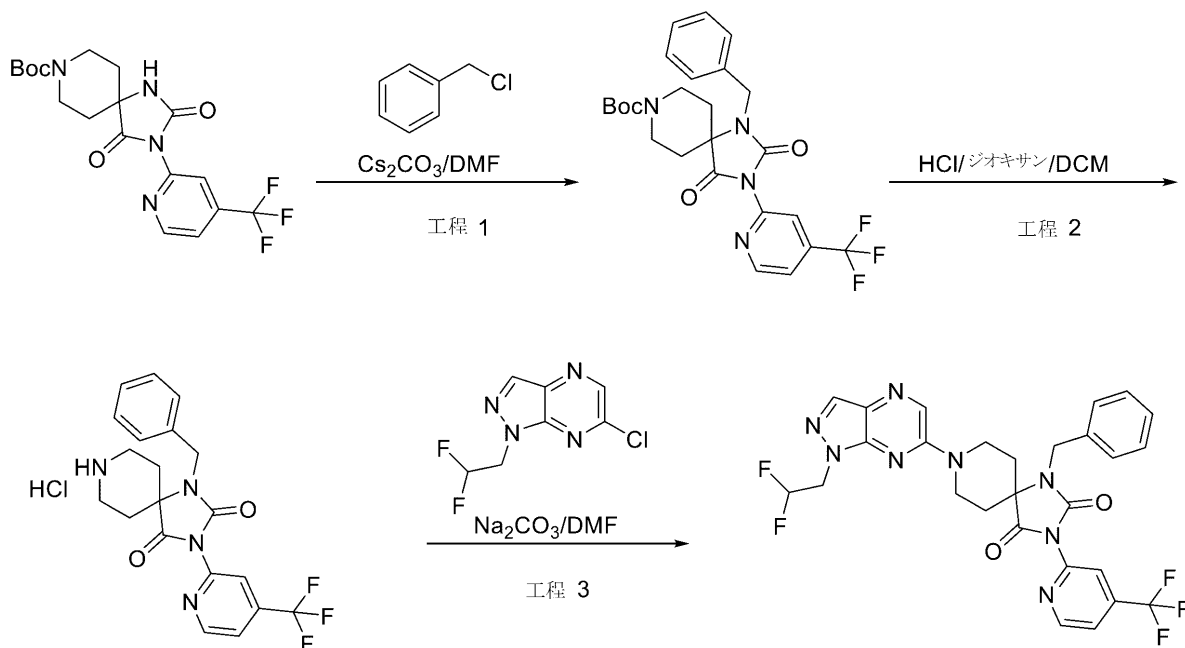
一般手順Dに従い、7-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン塩酸塩(30mg、87μmol、1.0当量)および3-ブromo-5-(トリフルオロメチル)ピリジン(19.7mg、87μmol、1.0当量)を出発物質として使用し、7-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン(14mg、36%)を無色の油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.51(s, 1H), 8.24-8.17(m, 1H), 8.14(s, 1H), 8.09(d, J=2.7Hz, 1H), 7.07(t, J=2.4Hz, 1H), 6.44(tt, J=54.9, 3.8Hz, 1H), 4.70(td, J=15.0, 3.8Hz, 2H), 3.80(s, 4H), 3.79-3.71(m, 4H), 1.93-1.84(m, 4H). MS m/z: 454 [M+H]<sup>+</sup>.

40

【0644】

50

1-ベンジル-8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン(70)  
【化393】



10

20

工程 1：1-ベンジル-2,4-ジオキソ-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル：DMF (1 mL) 中 2,4-ジオキソ-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (80 mg、0.193 mmol、1 当量)、塩化ベンジル (26.8 mg、0.212 mmol、1.1 当量) および  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (126 mg、0.386 mmol、2 当量) の溶液を 1.5 時間、50℃で攪拌した。得られた混合物を EtOAc (30 mL) で希釈した。合わせた有機層を水 (3×10 mL) で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィーにより、以下の条件：カラム、C18 シリカゲル；移動相、MeCN/水、30 分間で 10% から 100% までの勾配；検出器、UV 254 nm で精製した。これにより、1-ベンジル-2,4-ジオキソ-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (60 mg、61.60%) を白色固形物として得た。MS  $m/z$  : 505  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

30

【0645】

工程 2：1-ベンジル-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン塩酸塩：一般手順 B に従い、1-ベンジル-2,4-ジオキソ-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (60 mg、0.119 mmol、1 当量) を出発物質として使用し、粗生成物 1-ベンジル-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン塩酸塩 (32.6 mg) を得た。MS  $m/z$  : 405  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

40

【0646】

工程 3：1-ベンジル-8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン：DMF (1 mL

50

L) 中 1-ベンジル-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン塩酸塩(32.6mg、0.074mmol、1当量)と $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (15.73mg、0.148mmol、2当量)の溶液を2時間、100℃で攪拌した。得られた混合物を水(20mL)で希釈し、 $\text{EtOAc}$ (3×15mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(30mL)で洗浄し、無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー( $\text{EtOAc}/\text{PE}$ (1:1))を用いて溶出)によって精製し、生成物を得た。この生成物を逆相フラッシュクロマトグラフィーにより、以下の条件:カラム、C18シリカゲル;移動相、 $\text{MeCN}/\text{水}$ 、30分間で10%から100%までの勾配;検出器、UV 254nmでさらに精製した。これにより、1-ベンジル-8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン(9.0mg、20.56%)を白色固形物として得た。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,メタノール- $d_4$ ) $\delta$  8.87(d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H), 8.35(s, 1H), 8.04(s, 1H), 8.00(s, 1H), 7.86-7.77(m, 1H), 7.31(dd,  $J=6.7, 2.9\text{Hz}$ , 2H), 7.24(dd,  $J=4.9, 2.0\text{Hz}$ , 3H), 6.25(tt,  $J=5.4, 4.1\text{Hz}$ , 1H), 4.75-4.62(m, 4H), 4.57(d,  $J=14.1\text{Hz}$ , 2H), 3.82-3.69(m, 2H), 2.16-1.97(m, 4H)。MS  $m/z$ : 587.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

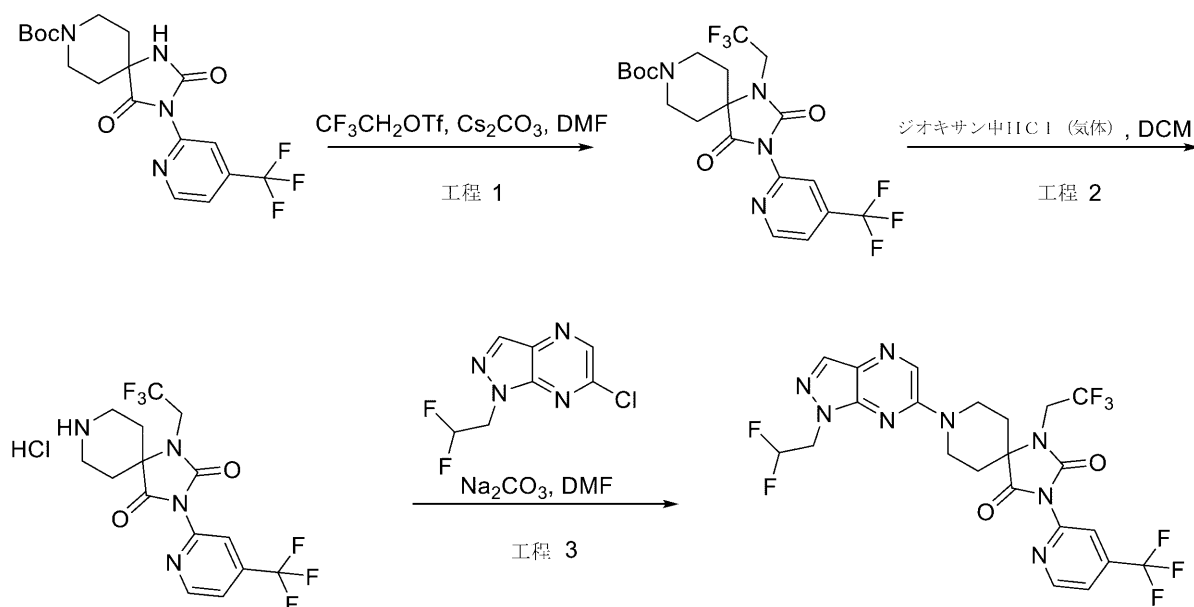
10

20

【0647】

8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン(71)

【化394】



30

40

工程 1: 2,4-ジオキソ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル: DMF(2mL) 中 2,4-ジオキソ-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(80mg、0.193mmol、1当量)、トリフルオロメタンスルホン酸 2,2,2-トリフルオロエチル(53.8mg、0.232mmol、1.2当量)および $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (126mg、0.386mmol

50

、2当量)の溶液を1.5時間、50℃で撹拌した。得られた混合物をEtOAc(30 mL)で抽出した。合わせた有機層を水(3×10 mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE:EtOAc(1:1))を用いて溶出)によって精製し、2,4-ジオキソ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(40 mg、41.74%)を白色固形物として得た。MS m/z: 497 [M+H]<sup>+</sup>。

【0648】

工程2: 1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン塩酸塩: 一般手順Bに従い、2,4-ジオキソ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(40 mg、0.081 mmol、1当量)を出発物質として使用し、粗生成物1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオンハイドロクロリド(hydrpchloride)(27.2 mg)を得、さらに精製せずに直接、次の工程で使用した。MS m/z: 397 [M+H]<sup>+</sup>。

【0649】

工程3: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン: DMF(1 mL)中1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン塩酸塩(27.2 mg、0.063 mmol、1当量)、6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(15.17 mg、0.069 mmol、1.1当量)およびNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(13.37 mg、0.126 mmol、2当量)の溶液を2時間、100℃で撹拌した。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィーにより、以下の条件: カラム、C18シリカゲル; 移動相、MeCN/水、30分間で10%から100%までの勾配; 検出器、UV 254 nmで精製した。これにより、8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン(9 mg、24.42%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) δ 8.86(d, J=5.2 Hz, 1H), 8.43(s, 1H), 8.03(s, 1H), 7.96(s, 1H), 7.83(d, J=5.1 Hz, 1H), 6.27(tt, J=55.3, 4.1 Hz, 1H), 4.76-4.64(m, 4H), 4.19(t, J=9.0 Hz, 2H), 3.85-3.77(m, 2H), 2.31-2.17(m, 4H)。MS m/z: 579.1 [M+H]<sup>+</sup>。

【0650】

8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-1-エチル-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン(72)

10

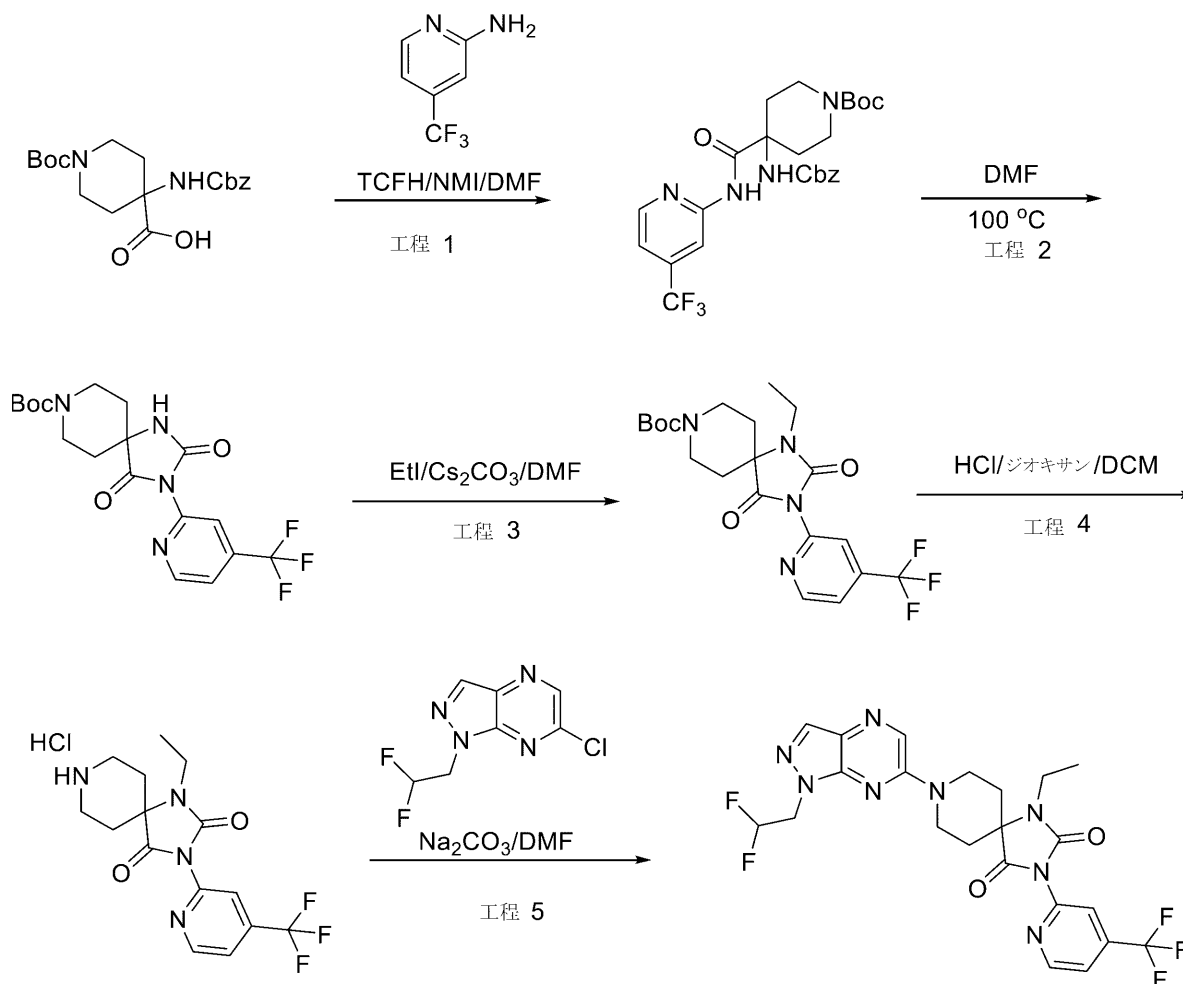
20

30

40

50

## 【化 3 9 5】



工程 1：4-(( (ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)-4-((4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル：ACN (10 mL) 中 4-(( (ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)-1-((*tert*-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-カルボン酸 (1 g、2.643 mmol、1 当量)、4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-アミン (0.51 g、3.17 mmol、1.2 当量)、TCFH (1.11 g、3.964 mmol、1.5 当量) および NMI (0.65 g、7.93 mmol、3 当量) の溶液を一晩、60 °C で攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc (1:1)) を用いて溶出) によって精製し、4-(( (ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)-4-((4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (450 mg、32.6 %) を無色の油状物として得た。MS  $m/z$  : 523  $[M+H]^+$ 。

## 【0651】

工程 2：2,4-ジオキソ-3-((4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ [4.5] デカン-8-カルボン酸 *tert*-ブチル：DMF (5 mL) 中 4-(( (ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)-4-((4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (450 mg、0.861 mmol、1 当量) の溶液を一晩、120 °C で攪拌した。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィーにより、以下の条件：カラム、C18 シリカゲル；移動相、MeCN/水、30 分間で 10 % から 100 % までの勾配；検出器、UV 254 nm で精製した。これにより、2,4-ジオキソ-3-((4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ [4.5] デカン-

8-カルボン酸 *tert*-ブチル (250 mg、70.0%) を白色固形物として得た。  
MS  $m/z$ : 415  $[M+H]^+$ .

【0652】

工程3: 1-エチル-2, 4-ジオキソ-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1, 3, 8-トリアザスピロ [4.5] デカン-8-カルボン酸 *tert*-ブチル: DMF (2 mL) 中 2, 4-ジオキソ-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1, 3, 8-トリアザスピロ [4.5] デカン-8-カルボン酸 *tert*-ブチル (80 mg、0.193 mmol、1当量)、ヨードエタン (36.13 mg、0.232 mmol、1.2当量) および  $Cs_2CO_3$  (125.80 mg、0.386 mmol、2当量) の溶液を1.5時間、50℃で撹拌した。得られた混合物を EtOAc (30 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (3×10 mL) で洗浄し、無水  $Na_2SO_4$  上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc (1:1) を用いて溶出) によって精製し、1-エチル-2, 4-ジオキソ-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1, 3, 8-トリアザスピロ [4.5] デカン-8-カルボン酸 *tert*-ブチル (60 mg、70.24%) を白色固形物として得た。MS  $m/z$ : 443  $[M+H]^+$ .

10

【0653】

工程4: 1-エチル-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1, 3, 8-トリアザスピロ [4.5] デカン-2, 4-ジオン塩酸塩: 一般手順Bに従い、1-エチル-2, 4-ジオキソ-3-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-1, 3, 8-トリアザスピロ [4.5] デカン-8-カルボン酸 *tert*-ブチル (60 mg、0.136 mmol、1当量) を出発物質として使用し、粗生成物である生成物 1-エチル-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1, 3, 8-トリアザスピロ [4.5] デカン-2, 4-ジオン塩酸塩 (30 mg) を得、さらに精製せずに直接、次の工程で使用了。MS  $m/z$ : 343  $[M+H]^+$ .

20

【0654】

工程5: 8-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル)-1-エチル-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1, 3, 8-トリアザスピロ [4.5] デカン-2, 4-ジオン: DMF (1 mL) 中 1-エチル-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1, 3, 8-トリアザスピロ [4.5] デカン-2, 4-ジオン (27.6 mg、0.073 mmol、1当量)、6-クロロ-1-(2, 2-ジフルオロエチル)ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン (17.56 mg、0.080 mmol、1.1当量) および  $Na_2CO_3$  (15.48 mg、0.146 mmol、2当量) の溶液を2時間、100℃で撹拌した。得られた混合物を水 (20 mL) で希釈し、EtOAc (3×15 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、無水  $Na_2SO_4$  上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc/PE (1:1) を用いて溶出) によって精製し、生成物を得た。この生成物を逆相フラッシュクロマトグラフィーにより、以下の条件: カラム、C18シリカゲル; 移動相、MeCN/水、30分間で10%から100%までの勾配; 検出器、UV 254 nm でさらに精製した。これにより、8-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル)-1-エチル-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1, 3, 8-トリアザスピロ [4.5] デカン-2, 4-ジオン (10.7 mg、27.82%) を白色固形物として得た。 $^1H$  NMR (400 MHz, メタノール- $d_4$ )  $\delta$  8.85 (d,  $J=5.2$  Hz, 1H), 8.43 (d,  $J=2.5$  Hz, 1H), 8.03 (d,  $J=1.3$  Hz, 1H), 7.96-7.90 (m, 1H), 7.87-7.72 (m, 1H), 6.28 (tt,  $J=55.3, 4.1$  Hz, 1H), 4.78-4.65 (m, 4H), 3.83-3.76 (m, 2H), 3.39 (q,  $J=7.1$  Hz, 2H), 2.27-2.08 (m, 4H), 1.26 (t,  $J=7.1$  Hz, 3H). MS  $m/z$ : 525.1  $[M+H]^+$ .

30

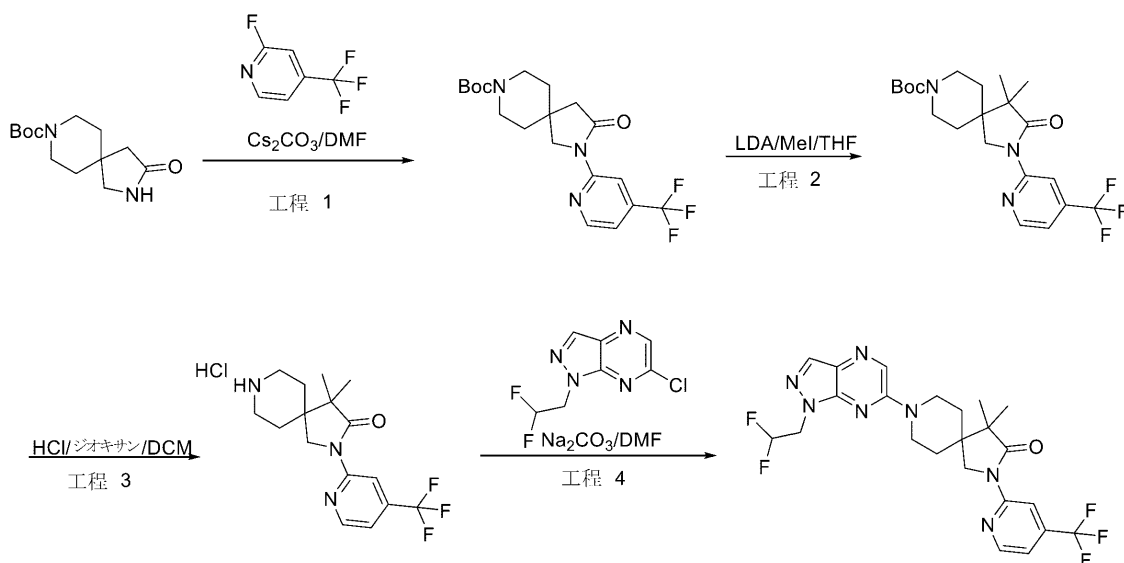
40

50

## 【0655】

8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-4,4-ジメチル-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン(73)

## 【化396】



10

20

工程1：3-オキソ-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル：DMF(10mL)中3-オキソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(500mg、1.966mmol、1当量)と2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン(389.47mg、2.359mmol、1.2当量)の攪拌溶液にCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1281.09mg、3.932mmol、2当量)を添加した。得られた混合物を16時間、100℃で窒素雰囲気下にて攪拌した。反応液を水(20mL)で希釈し、EtOAc(25mL×2)で抽出した。合わせた有機相を水(40mL)、ブライン(40mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮乾固した。残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィー(EtOAc：PE=1：1)によって精製し、3-オキソ-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(400mg、50.94%)を白色固形物として得た。MS m/z：400[M-tBu+H]<sup>+</sup>。

30

## 【0656】

工程2：4,4-ジメチル-3-オキソ-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル：THF(3mL)中3-オキソ-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(200mg、0.500mmol、1当量)の攪拌溶液にリチウムジイソプロピルアミドの溶液(THF中1M、1.1mmol、1.1mL、2.2当量)を窒素雰囲気下、-40℃で滴下した。混合物を周囲温度まで昇温させ、1時間攪拌した。次いで混合物を0℃まで冷却し、ヨードメタン(212mg、1.50mmol、3当量)を添加した。混合物を周囲温度まで昇温させ、一晚攪拌した。混合物を飽和NH<sub>4</sub>Cl(水性)(5mL)によってクエンチし、EtOAc(10mL×2)で抽出した。合わせた有機相を水(20mL)、ブライン(20mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮乾固した。残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィー(EtOAc：PE=1：1)によって精製し、4,4-ジメチル-3-オキソ-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(60mg、28.1%)を得た。MS m/z：428[M-tBu+H]<sup>+</sup>。

40

50

H] <sup>+</sup>.

【0657】

工程3: 4, 4-ジメチル-2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン塩酸塩: 一般手順Bに従い、4, 4-ジメチル-3-オキソ-2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(60mg、0.140mmol、1当量)を出発物質として使用し、粗生成物4, 4-ジメチル-2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン塩酸塩(40mg)を白色固形物として得た。MS m/z: 328 [M+H] <sup>+</sup>.

10

【0658】

工程4: 8-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-イル)-4, 4-ジメチル-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン: DMF(1mL)中4, 4-ジメチル-2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン塩酸塩(40mg、0.110mmol、1当量)と6-クロロ-1-(2, 2-ジフルオロエチル)ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン(28.84mg、0.132mmol、1.2当量)の攪拌溶液にNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(34.96mg、0.330mmol、3当量)を添加した。得られた混合物を2時間、100℃で窒素雰囲気下にて攪拌した。得られた混合物を水(20mL)で希釈し、EtOAc(15mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(30mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(EtOAc/PE(1:1))を用いて溶出)によって精製し、生成物を得た。この生成物を逆相Combiflashクロマトグラフィーにより、以下の条件(カラム、C18ゲル; 移動相、B相: MeCN、A相: 水; 20分間で35%から75%までのBの勾配; 検出器: UV 254/220nm)でさらに精製した。純粋な画分を真空下で濃縮し、8-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-イル)-4, 4-ジメチル-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン(10.7mg、18.93%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.73-8.64(m, 2H), 8.48(s, 1H), 8.13(s, 1H), 7.56-7.52(m, 1H), 6.60-6.26(m, 1H), 4.76-4.64(m, 2H), 4.55(d, J=13.5Hz, 2H), 4.14(s, 2H), 3.20-3.08(m, 2H), 1.69-1.59(m, 4H), 1.05(s, 6H). MS m/z: 510.2 [M+H] <sup>+</sup>.

20

30

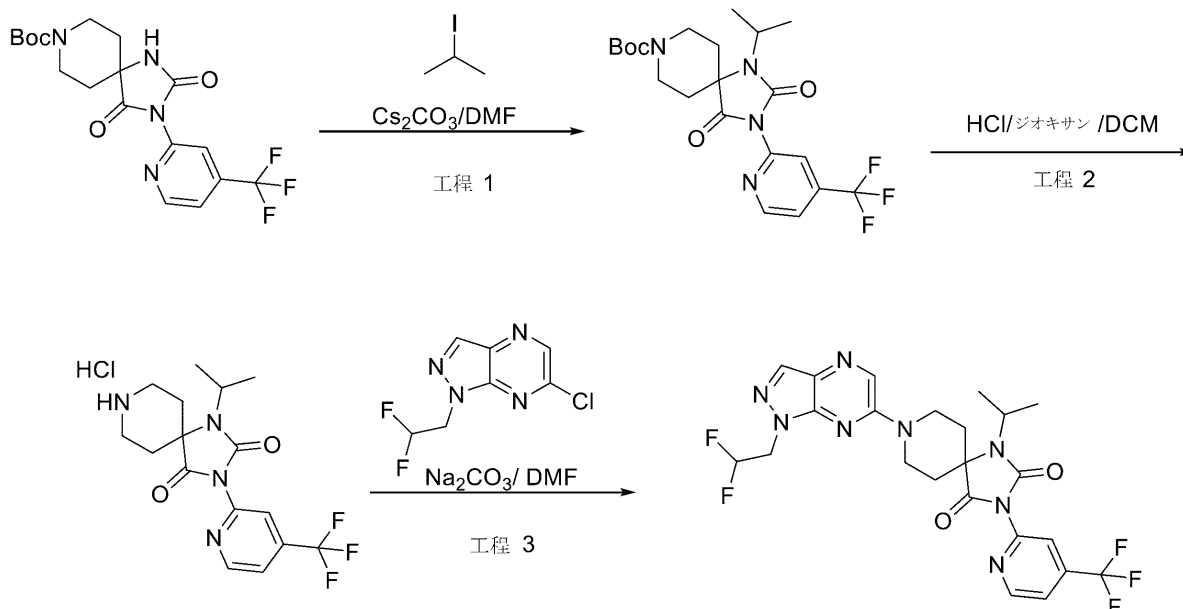
【0659】

8-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-イル)-1-イソプロピル-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1, 3, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2, 4-ジオン(74)

40



## 【化 3 9 7】



10

20

30

40

50

工程 1：1-イソプロピル-2,4-ジオキソ-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル：DMF (2 mL) 中 2,4-ジオキソ-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (80 mg、0.193 mmol、1 当量)、2-ヨードプロパン (39.38 mg、0.232 mmol、1.2 当量) および  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (125.80 mg、0.386 mmol、2 当量) の溶液を 1.5 時間、50℃で撹拌した。得られた混合物を EtOAc (30 mL) で希釈した。合わせた有機層を水 (3×10 mL) で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc (1:1)) を用いて溶出) によって精製し、1-イソプロピル-2,4-ジオキソ-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチルを白色固形物 (35 mg、39.72%) として得た。MS  $m/z$ : 457  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

## 【0660】

工程 2：1-イソプロピル-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオンハイドロキシルリド (hydrocholoride)：一般手順 B に従い、1-イソプロピル-2,4-ジオキソ-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (35 mg、0.077 mmol、1 当量) を出発物質として使用し、粗生成物 1-イソプロピル-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオンハイドロキシルリド (22.0 mg) を得、さらに精製せずに直接、次の工程で使用した。MS  $m/z$ : 357  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

## 【0661】

工程 3：8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-1-イソプロピル-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン：DMF (1 mL) 中 1-イソプロピル-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン塩酸塩 (22.0 mg、0.056 mmol、1 当量) と  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (11.90 mg、0.112 mmol、2 当量) の溶液を 2 時間、100℃で撹拌した。得られた混合物を水 (20 mL) で希

釈し、EtOAc (15 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc / PE (1 : 1) を用いて溶出) によって精製し、生成物を得た。この生成物を逆相Comb i-フラッシュクロマトグラフィーにより、以下の条件 (カラム、C18ゲル; 移動相、B相: MeCN、A相: 水; 20分間で35%から75%までのBの勾配; 検出器: UV 254 / 220 nm) でさらに精製した。これにより、8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-1-イソプロピル-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン (5 mg、15.72%) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) δ 8.85 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.80 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.28 (tt, J = 55.4, 4.0 Hz, 1H), 4.73-4.58 (m, 4H), 3.87-3.75 (m, 2H), 3.58-3.50 (m, 1H), 2.25-2.10 (m, 4H), 1.45 (d, J = 6.8 Hz, 6H). MS m/z: 539.2 [M+H]<sup>+</sup>

10

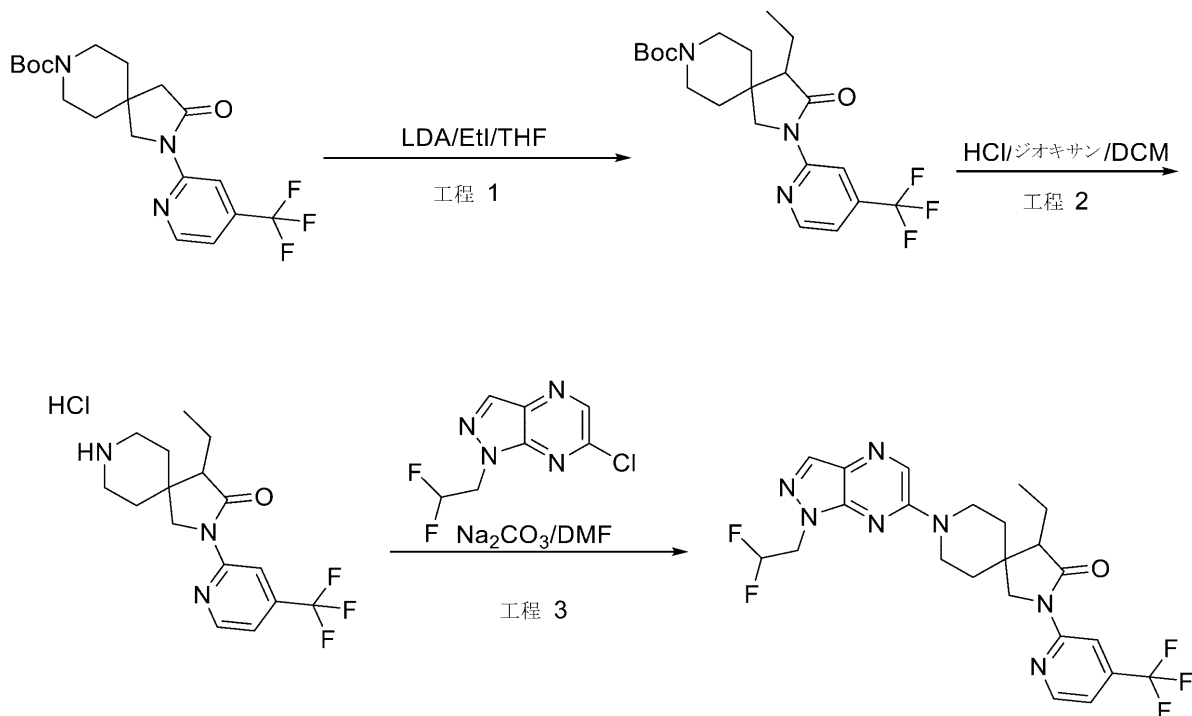
20

30

40

50

【0662】  
8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-4-エチル-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン (75)  
【化398】



工程 1 : 4-エチル-3-オキソ-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル : THF (3 mL) 中 3-オキソ-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (200 mg、0.500 mmol、1 当量) の攪拌溶液にリチウムジイソプロピルアミドの溶液 (THF 中 1 M、0.55 mmol、0.550 mL、1.1 当量) を窒素雰囲気下、-40℃で滴下した。混合物を周囲温度まで昇温させ、1 時間攪拌した。次いで混合物を 0℃まで冷却し、ヨードエタン (117 mg、0.750 mmol、1.50 当量) を添加した。混合物を周囲温度まで昇温させ、一晚攪拌した。混合物を飽和 NH<sub>4</sub>Cl (水性) (

5 mL) によってクエンチし、EtOAc (10 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相を水 (20 mL)、ブライン (20 mL) で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させた。濾過し、真空下で濃縮乾固した。残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィー (EtOAc : PE = 1 : 1) によって精製し、4-エチル-3-オキソ-2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-8-カルボン酸tert-ブチル (100 mg、46.8%) を得た。MS m/z : 428 [M-tBu+H]<sup>+</sup>.

【0663】

工程2 : 4-エチル-2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-3-オン塩酸塩 : 一般手順Bに従い、4-エチル-3-オキソ-2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-8-カルボン酸tert-ブチル (60 mg、0.140 mmol、1当量) を出発物質として使用し、粗生成物4-エチル-2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-3-オン塩酸塩 (50 mg) を白色固形物として得た。MS m/z : 328 [M+H]<sup>+</sup>.

10

【0664】

工程3 : 8-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル)-4-エチル-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-3-オン : DMF (1 mL) 中4-エチル-2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-3-オン塩酸塩 (50 mg、0.137 mmol、1当量) と6-クロロ-1-(2, 2-ジフルオロエチル)ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン (36.05 mg、0.164 mmol、1.2当量) の攪拌溶液にNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (43.70 mg、0.411 mmol、3当量) を添加した。得られた混合物を2時間、100℃で窒素雰囲気下にて攪拌した。得られた混合物を水 (20 mL) で希釈し、EtOAc (15 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮乾固した。残渣を逆相Combiflashクロマトグラフィーにより、以下の条件 (カラム、C18ゲル; 移動相、B相 : MeCN、A相 : 水; 20分間で35%から75%までのBの勾配; 検出器 : UV 254 / 220 nm) でさらに精製した。純粋な画分を真空下で濃縮し、8-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル)-4-エチル-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-3-オン (30 mg、42.33%) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.71-8.63 (m, 2H), 8.49 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.54-7.50 (m, 1H), 6.60-6.25 (m, 1H), 4.76-4.62 (m, 2H), 4.40-4.17 (m, 3H), 3.85 (d, J=11.3 Hz, 1H), 3.40 (dd, J=14.2, 3.4 Hz, 2H), 2.48-2.44 (m, 1H), 1.87-1.73 (m, 2H), 1.69-1.46 (m, 4H), 1.05 (t, J=7.4 Hz, 3H). MS m/z : 510.2 [M+H]<sup>+</sup>.

20

30

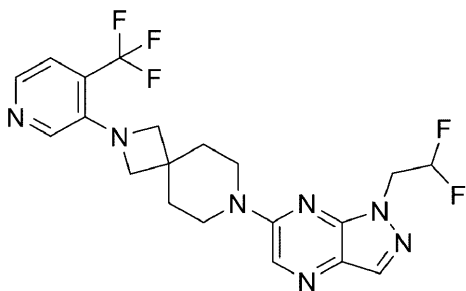
40

【0665】

7-[1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル]-2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2, 7-ジアザスピロ [3.5] ノナン (76)

50

## 【化 3 9 9】



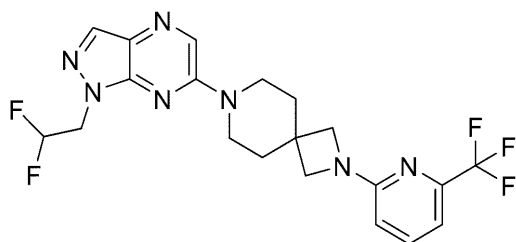
10

一般手順 A に従い、7- [1- (2, 2-ジフルオロエチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル] -2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン塩酸塩 (30 mg、87  $\mu\text{mol}$ 、1. 0 当量) および 3-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) ピリジン (14. 4 mg、87  $\mu\text{mol}$ 、1. 0 当量) を出発物質として使用し、7- [1- (2, 2-ジフルオロエチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル] -2- [4- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン (16 mg、41%) を無色の油状物として得た。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8. 50 (s, 1H), 8. 13 (s, 1H), 8. 03 (s, 1H), 8. 00 (d,  $J=5. 1\text{ Hz}$ , 1H), 7. 41 (d,  $J=5. 1\text{ Hz}$ , 1H), 6. 44 (tt,  $J=54. 9, 3. 8\text{ Hz}$ , 2H), 4. 70 (td,  $J=15. 0, 3. 8\text{ Hz}$ , 2H), 3. 93 (d,  $J=1. 8\text{ Hz}$ , 4H), 3. 86-3. 73 (m, 4H), 1. 94-1. 83 (m, 4H). MS  $m/z$ : 454  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  
【0666】

20

7- [1- (2, 2-ジフルオロエチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル] -2- [6- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] -2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン (77)

## 【化 4 0 0】



30

一般手順 A に従い、7- [1- (2, 2-ジフルオロエチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル] -2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン塩酸塩 (30 mg、87  $\mu\text{mol}$ 、1. 0 当量) および 2-ブromo-6- (トリフルオロメチル) ピリジン (19. 7 mg、87  $\mu\text{mol}$ 、1. 0 当量) を出発物質として使用し、7- [1- (2, 2-ジフルオロエチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル] -2- [6- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] -2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン (22 mg、41%) を無色の油状物として得た。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8. 50 (s, 1H), 8. 13 (s, 1H), 7. 72 (t,  $J=7. 9\text{ Hz}$ , 1H), 7. 02 (d,  $J=7. 2\text{ Hz}$ , 1H), 6. 65 (d,  $J=8. 5\text{ Hz}$ , 1H), 6. 44 (tt,  $J=54. 8, 3. 8\text{ Hz}$ , 1H), 4. 70 (td,  $J=15. 0, 3. 8\text{ Hz}$ , 2H), 3. 81 (s, 4H), 3. 80-3. 71 (m, 4H), 1. 86 (t,  $J=5. 6\text{ Hz}$ , 4H). MS  $m/z$ : 454  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  
【0667】

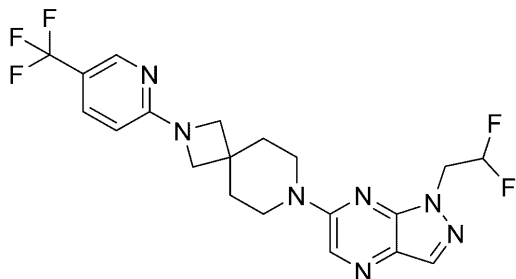
40

## 【0667】

6- [1- (2, 2-ジフルオロエチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-

50

6-イル] - 2 - [5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] - 2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン (78)  
 【化401】



10

一般手順 A に従い、7 - [1 - (2, 2-ジフルオロエチル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン - 6 - イル] - 2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン塩酸塩 (30 mg、87  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量) および 2-ブromo-5 - (トリフルオロメチル) ピリジン (19.7 mg、87  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量) を出発物質として使用し、7 - [1 - (2, 2-ジフルオロエチル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン - 6 - イル] - 2 - [5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] - 2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン (24 mg、61%) を無色の油状物として得た。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.51 (s, 1H), 8.37 (dt,  $J=2.4, 1.0$  Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.78 (dd,  $J=8.9, 2.5$  Hz, 1H), 6.48 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 6.44 (tt,  $J=54.9, 3.8$  Hz, 2H), 4.70 (td,  $J=15.1, 3.8$  Hz, 2H), 3.85 (s, 4H), 3.81-3.69 (m, 4H), 1.91-1.82 (m, 4H). MS  $m/z$ : 454  $[M+H]^+$ .

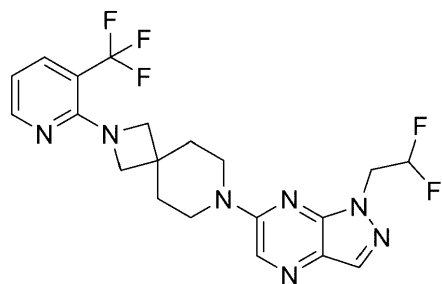
20

【0668】

7 - [1 - (2, 2-ジフルオロエチル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン - 6 - イル] - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] - 2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン (79)

【化402】

30



一般手順 A に従い、7 - [1 - (2, 2-ジフルオロエチル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン - 6 - イル] - 2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン塩酸塩 (30 mg、87  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量) および 2-ブromo-3 - (トリフルオロメチル) ピリジン (19.7 mg、87  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量) を出発物質として使用し、7 - [1 - (2, 2-ジフルオロエチル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン - 6 - イル] - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] - 2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン (23 mg、58%) を無色の油状物として得た。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.50 (s, 1H), 8.35 (dd,  $J=4.8, 1.7$  Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.87 (dd,  $J=7.8, 1.8$  Hz, 1H), 6.78 (dd,  $J=7.7, 4.8$  Hz, 1H), 6.44 (tt,  $J=54.9, 3.8$  Hz, 1H), 4.70 (td,  $J=15.0, 3.8$  Hz, 2H), 3.92 (

40

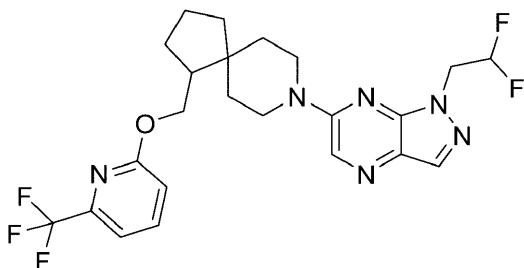
50

d,  $J = 1.6 \text{ Hz}$ , 4H), 3.83–3.73 (m, 4H), 1.92–1.79 (m, 4H). MS  $m/z$ : 454  $[M+H]^+$ .

【0669】

8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-{[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}-8-アザスピロ[4.5]デカン(80)

【化403】



10

工程1: 1-( {[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}メチル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル: 一般手順Eに従い、1-(ヒドロキシメチル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(50mg、221 $\mu\text{mol}$ 、1.0当量)および2-ブロモ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン(41.9mg、221 $\mu\text{mol}$ 、1.0当量)を出発物質として使用し、1-( {[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}メチル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(16mg、21%)を無色の油状物として。MS  $m/z$ : 415  $[M+H]^+$ .

20

【0670】

工程2: 1-( {[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}メチル)-8-アザスピロ[4.5]デカン塩酸塩: 一般手順Bに従い、1-( {[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}メチル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(16mg)を出発物質として使用し、1-( {[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}メチル)-8-アザスピロ[4.5]デカン塩酸塩(16mg)を得た。MS  $m/z$ : 315  $[M+H]^+$ .

30

【0671】

工程3: 8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-{[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}-8-アザスピロ[4.5]デカン: 一般手順Aに従い、6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(10mg、46 $\mu\text{mol}$ 、1.0当量)および1-( {[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}メチル)-8-アザスピロ[4.5]デカン塩酸塩(16mg、46 $\mu\text{mol}$ 、1.0当量)を出発物質として使用し、8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-1-( {[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}メチル)-8-アザスピロ[4.5]デカン(15mg、66%)を無色の油状物として得た。 $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.44 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.86 (t,  $J = 7.9 \text{ Hz}$ , 1H), 7.41 (d,  $J = 7.3 \text{ Hz}$ , 1H), 7.00 (d,  $J = 8.4 \text{ Hz}$ , 1H), 6.41 (tt,  $J = 54.9, 3.8 \text{ Hz}$ , 2H), 4.67 (td,  $J = 15.0, 3.8 \text{ Hz}$ , 2H), 4.39 (dd,  $J = 10.7, 6.4 \text{ Hz}$ , 1H), 4.32 (td,  $J = 9.1, 4.6 \text{ Hz}$ , 2H), 4.16 (dd,  $J = 10.7, 7.4 \text{ Hz}$ , 1H), 3.31 (s, 1H), 3.27–3.16 (m, 2H), 2.04 (p,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ , 1H), 1.93–1.81 (m, 3H), 1.76–1.67 (m, 1H), 1.66–1.47 (m, 4H), 1.44 (d,  $J = 13.3 \text{ Hz}$ , 1H). MS

40

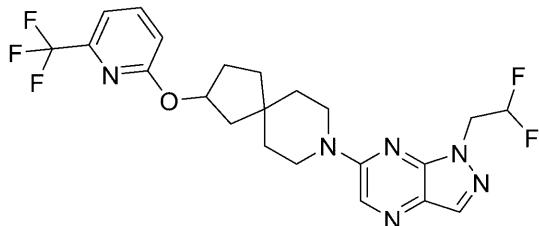
50

$m/z$  : 497  $[M+H]^+$ .

【0672】

8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-{[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}-8-アザスピロ[4.5]デカン(81)

【化404】



10

工程1: 2-{[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル: 一般手順Eに従い、2-ヒドロキシ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(50 mg、196  $\mu\text{mol}$ 、1.0当量)および2-ブロモ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン(44.3 mg、196  $\mu\text{mol}$ 、1.0当量)を出発物質として使用し、2-{[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(15 mg、19%)を無色の油状物として得た。MS  $m/z$  : 401  $[M+H]^+$ .

20

【0673】

工程2: 2-{[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}-8-アザスピロ[4.5]デカン塩酸塩: 一般手順Bに従い、2-{[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(15 mg)を出発物質として使用し、2-{[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}-8-アザスピロ[4.5]デカン塩酸塩(15 mg)を得た。MS  $m/z$  : 301  $[M+H]^+$ .

【0674】

工程3: 8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-{[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}-8-アザスピロ[4.5]デカン: 一般手順Aに従い、6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(13.6 mg、62.4  $\mu\text{mol}$ 、1.0当量)および2-{[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}-8-アザスピロ[4.5]デカン塩酸塩(15 mg、62.4  $\mu\text{mol}$ 、1.0当量)を出発物質として使用し、8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-{[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}-8-アザスピロ[4.5]デカン(15 mg、50%)を無色の油状物として得た。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.46 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.95 (ddd,  $J=8.2, 7.3, 0.8$  Hz, 1H), 7.45 (d,  $J=7.3$  Hz, 1H), 7.11 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 6.43 (tt,  $J=54.9, 3.8$  Hz, 2H), 5.47-5.32 (m, 1H), 4.68 (td,  $J=15.0, 3.8$  Hz, 2H), 3.83-3.67 (m, 4H), 3.32 (m, 1H), 2.18 (dq,  $J=14.2, 7.4$  Hz, 1H), 2.07 (dd,  $J=14.1, 6.8$  Hz, 1H), 1.83 (dt,  $J=14.4, 5.6$  Hz, 1H), 1.78-1.51 (m, 6H). MS  $m/z$  : 483  $[M+H]^+$ .

30

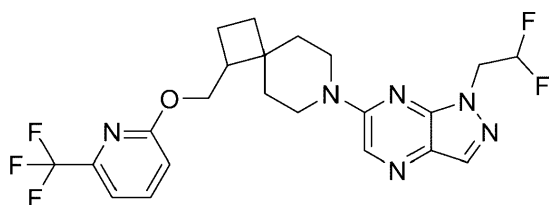
40

【0675】

7-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-1-( {[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}メチ

50

ル) - 7 - アザスピロ [3. 5] ノナン (82)  
【化405】



工程1: 1-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザスピロ[3. 5]ノナン-7-カルボン酸tert-ブチル: 一般手順Eに従い、1-(ヒドロキシメチル)-7-アザスピロ[3. 5]ノナン-7-カルボン酸tert-ブチル (50 mg、184  $\mu\text{mol}$ 、1.0当量) および2-ブロモ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン (41.6 mg、184  $\mu\text{mol}$ 、1.0当量) を出発物質として使用し、1-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザスピロ[3. 5]ノナン-7-カルボン酸tert-ブチル (42 mg、57%) を無色の油状物として得た。MS  $m/z$ : 401  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

【0676】

工程2: 1-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザスピロ[3. 5]ノナン塩酸塩: 一般手順Bに従い、1-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザスピロ[3. 5]ノナン-7-カルボン酸tert-ブチル (42 mg) を出発物質として使用し、1-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザスピロ[3. 5]ノナン塩酸塩 (42 mg) を得た。MS  $m/z$ : 301  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

【0677】

工程3: 7-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-1-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザスピロ[3. 5]ノナン: 一般手順Aに従い、6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (13.6 mg、62.4  $\mu\text{mol}$ 、1.0当量) および1-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザスピロ[3. 5]ノナン塩酸塩 (21 mg、62.4  $\mu\text{mol}$ 、1.0当量) を出発物質として使用し、7-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-1-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザスピロ[3. 5]ノナン (20 mg、66%) を無色の油状物として得た。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.45 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.94-7.84 (m, 1H), 7.44 (d,  $J=7.2\text{ Hz}$ , 1H), 7.06 (d,  $J=8.4\text{ Hz}$ , 1H), 6.42 (tt,  $J=54.9, 3.8\text{ Hz}$ , 1H), 4.67 (td,  $J=15.0, 3.8\text{ Hz}$ , 2H), 4.39 (dd,  $J=10.9, 8.6\text{ Hz}$ , 1H), 4.28 (dd,  $J=10.9, 6.2\text{ Hz}$ , 1H), 4.26-4.14 (m, 2H), 3.27-3.12 (m, 2H), 2.48-2.41 (m, 1H), 2.10-1.99 (m, 1H), 1.97-1.86 (m, 1H), 1.85-1.75 (m, 3H), 1.70 (dd,  $J=7.4, 4.2\text{ Hz}$ , 2H), 1.63 (td,  $J=12.8, 12.1, 4.0\text{ Hz}$ , 1H). MS  $m/z$ : 483  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

【0678】

7-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-1-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-7-アザスピロ[3. 5]ノナン (83)

10

20

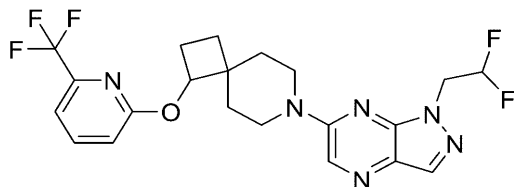
30

40

50



## 【化 4 0 6】



工程 1：1- {[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボン酸 tert-ブチル：一般手順 E に従い、1-ヒドロキシ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボン酸 tert-ブチル (50 mg、207  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量) および 2-ブromo-6-(トリフルオロメチル)ピリジン (46.8 mg、207  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量) を出発物質として使用し、1- {[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボン酸 tert-ブチル (27 mg、34%) を無色の油状物として得た。MS  $m/z$  : 387  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

10

## 【0679】

工程 2：1- {[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}-7-アザスピロ[3.5]ノナン塩酸塩：一般手順 B に従い、1- {[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボン酸 tert-ブチル (27 mg) を出発物質として使用し、1- ([6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン塩酸塩 (27 mg) を得た。MS  $m/z$  : 287  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

20

## 【0680】

工程 3：7-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-1- {[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}-7-アザスピロ[3.5]ノナン：一般手順 A に従い、6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (18.3 mg、83.6  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量) および 1- {[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}-7-アザスピロ[3.5]ノナン塩酸塩 (27 mg、93.6  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量) を出発物質として使用し、7-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-1- {[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}-7-アザスピロ[3.5]ノナン (29 mg、74%) を無色の油状物として得た。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.43 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.92 (t,  $J=7.9$  Hz, 1H), 7.41 (d,  $J=7.2$  Hz, 1H), 7.11 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 6.40 (tt,  $J=54.9, 3.8$  Hz, 1H), 5.01 (t,  $J=7.7$  Hz, 1H), 4.66 (td,  $J=15.0, 3.8$  Hz, 2H), 4.33-4.16 (m, 2H), 3.31-3.23 (m, 1H), 3.18-3.08 (m, 1H), 2.45-2.33 (m, 1H), 2.22-2.09 (m, 1H), 2.02-1.87 (m, 2H), 1.78 (dd,  $J=37.4, 13.4$  Hz, 2H), 1.64-1.50 (m, 2H). MS  $m/z$  : 469  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

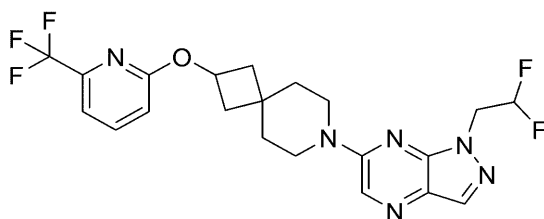
30

40

## 【0681】

7-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2- {[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}-7-アザスピロ[3.5]ノナン (84)

## 【化 4 0 7】



工程 1：2- { [6- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] オキシ } -7-アザスピロ [3.5] ノナン-7-カルボン酸 tert-ブチル：一般手順 E に従い、2-ヒドロキシ-7-アザスピロ [3.5] ノナン-7-カルボン酸 tert-ブチル (50 mg、207  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量) および 2-ブromo-6- (トリフルオロメチル) ピリジン (46.8 mg、207  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量) を出発物質として使用し、2- { [6- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] オキシ } -7-アザスピロ [3.5] ノナン-7-カルボン酸 tert-ブチル (51 mg、64%) を無色の油状物として得た。MS  $m/z$  : 387  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

10

## 【0682】

工程 2：2- { [6- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] オキシ } -7-アザスピロ [3.5] ノナン塩酸塩：一般手順 B に従い、2- { [6- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] オキシ } -7-アザスピロ [3.5] ノナン-7-カルボン酸 tert-ブチル (51 mg) を出発物質として使用し、2- { [6- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] オキシ } -7-アザスピロ [3.5] ノナン塩酸塩 (51 mg) を得た。MS  $m/z$  : 287  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

20

## 【0683】

工程 3：7- [1- (2, 2-ジフルオロエチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル] -2- { [6- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] オキシ } -7-アザスピロ [3.5] ノナン：一般手順 A に従い、6-クロロ-1- (2, 2-ジフルオロエチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン (17.6 mg、80.5  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量) および 2- { [6- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] オキシ } -7-アザスピロ [3.5] ノナン塩酸塩 (26 mg、80.5  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量) を出発物質として使用し、7- [1- (2, 2-ジフルオロエチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル] -2- { [6- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] オキシ } -7-アザスピロ [3.5] ノナン (28 mg、74%) を無色の油状物として得た。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.47 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.01-7.91 (m, 1H), 7.47 (d,  $J=7.3$  Hz, 1H), 7.14 (dd,  $J=8.4, 0.9$  Hz, 1H), 6.43 (tt,  $J=54.9, 3.8$  Hz, 1H), 5.20 (p,  $J=7.0$  Hz, 1H), 4.68 (td,  $J=15.0, 3.8$  Hz, 2H), 3.79-3.71 (m, 2H), 3.71-3.59 (m, 2H), 2.47 (dd,  $J=7.4, 2.8$  Hz, 2H), 1.97-1.87 (m, 2H), 1.75-1.69 (m, 2H), 1.69-1.61 (m, 2H). MS  $m/z$  : 469  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

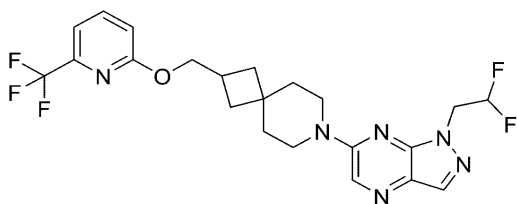
30

40

## 【0684】

7- [1- (2, 2-ジフルオロエチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル] -2- ( { [6- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] オキシ } メチル) -7-アザスピロ [3.5] ノナン (85)

## 【化 4 0 8】



工程 1：2-（{ [6-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル] オキシ} メチル）-7-アザスピロ [3.5] ノナン-7-カルボン酸 *tert*-ブチル：一般手順 E に従い、2-（ヒドロキシメチル）-7-アザスピロ [3.5] ノナン-7-カルボン酸 *tert*-ブチル（50 mg、196  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量）および 2-ブロモ-6-（トリフルオロメチル）ピリジン（44.3 mg、196  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量）を出発物質として使用し、2-（{ [6-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル] オキシ} メチル）-7-アザスピロ [3.5] ノナン-7-カルボン酸 *tert*-ブチル（57 mg、73%）を無色の油状物として得た。MS  $m/z$ ：401  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

10

## 【0685】

工程 2：2-（{ [6-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル] オキシ} メチル）-7-アザスピロ [3.5] ノナン塩酸塩：一般手順 B に従い、2-（{ [6-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル] オキシ} メチル）-7-アザスピロ [3.5] ノナン-7-カルボン酸 *tert*-ブチル（57 mg）を出発物質として使用し、2-（{ [6-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル] オキシ} メチル）-7-アザスピロ [3.5] ノナン塩酸塩（57 mg）を得た。MS  $m/z$ ：301  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

20

## 【0686】

工程 3：7-[1-（2,2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン-6-イル]-2-（{ [6-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル] オキシ} メチル）-7-アザスピロ [3.5] ノナン：一般手順 A に従い、6-クロロ-1-（2,2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン（18.8 mg、86.1  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量）および 2-（{ [6-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル] オキシ} メチル）-7-アザスピロ [3.5] ノナン塩酸塩（29 mg、86.1  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量）を出発物質として使用し、7-[1-（2,2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン-6-イル]-2-（{ [6-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル] オキシ} メチル）-7-アザスピロ [3.5] ノナン（29 mg、70%）を無色の油状物として得た。 $^1\text{H}$  NMR（500 MHz, DMSO- $d_6$ ） $\delta$  8.46（s, 1H）, 8.11（s, 1H）, 7.96（t,  $J=7.9\text{ Hz}$ , 1H）, 7.47（d,  $J=7.3\text{ Hz}$ , 1H）, 7.14（d,  $J=8.4\text{ Hz}$ , 1H）, 6.43（tt,  $J=54.9, 3.8\text{ Hz}$ , 1H）, 4.68（td,  $J=15.0, 3.8\text{ Hz}$ , 2H）, 4.31（d,  $J=6.7\text{ Hz}$ , 2H）, 3.75-3.69（m, 2H）, 3.68-3.59（m, 2H）, 2.75（ddd,  $J=15.6, 8.8, 7.1\text{ Hz}$ , 1H）, 2.04-1.95（m, 2H）, 1.73-1.65（m, 4H）, 1.63-1.57（m, 2H）。MS  $m/z$ ：469  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

30

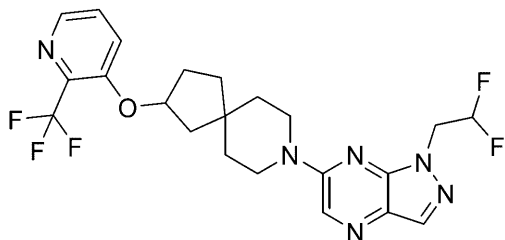
40

## 【0687】

8-[1-（2,2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン-6-イル]-2-{ [2-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル] オキシ}-8-アザスピロ [4.5] デカン（86）

50

## 【化 4 0 9】



工程 1：2- { [2- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] オキシ} -8-アザスピロ [4.5] デカン-8-カルボン酸 *tert*-ブチル：一般手順 E に従い、2-ヒドロキシ-8-アザスピロ [4.5] デカン-8-カルボン酸 *tert*-ブチル (50 mg、196  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量) および 3-フルオロ-2- (トリフルオロメチル) ピリジン (32.3 mg、196  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量) を出発物質として使用し、2- { [2- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] オキシ} -8-アザスピロ [4.5] デカン-8-カルボン酸 *tert*-ブチル (51 mg、65%) を無色の油状物として得た。MS  $m/z$  : 401 [M+H]<sup>+</sup>.

10

## 【0688】

工程 2：2- { [2- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] オキシ} -8-アザスピロ [4.5] デカン塩酸塩：一般手順 B に従い、2- { [2- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] オキシ} -8-アザスピロ [4.5] デカン-8-カルボン酸 *tert*-ブチル (51 mg) を出発物質として使用し、2- { [2- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] オキシ} -8-アザスピロ [4.5] デカン塩酸塩 (51 mg) を得た。MS  $m/z$  : 301 [M+H]<sup>+</sup>.

20

## 【0689】

工程 3：8- [1- (2, 2-ジフルオロエチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル] -2- { [2- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] オキシ} -8-アザスピロ [4.5] デカン：一般手順 A に従い、6-クロロ-1- (2, 2-ジフルオロエチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン (17.8 mg、81.7  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量) および 2- { [2- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] オキシ} -8-アザスピロ [4.5] デカン塩酸塩 (27.5 mg、81.7  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量) を出発物質として使用し、8- [1- (2, 2-ジフルオロエチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル] -2- { [2- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] オキシ} -8-アザスピロ [4.5] デカン (23 mg、58%) を無色の油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.46 (s, 1H), 8.23 (dd, *J* = 4.5, 1.2 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.81-7.76 (m, 1H), 7.67 (dd, *J* = 8.6, 4.5 Hz, 1H), 6.43 (tt, *J* = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 5.13 (dq, *J* = 6.1, 2.9 Hz, 1H), 4.68 (td, *J* = 15.1, 3.8 Hz, 2H), 3.85-3.75 (m, 2H), 3.75-3.64 (m, 2H), 2.15 (dtd, *J* = 14.1, 8.3, 5.8 Hz, 1H), 2.05-1.96 (m, 1H), 1.89-1.50 (m, 8H). MS  $m/z$  : 469 [M+H]<sup>+</sup>.

30

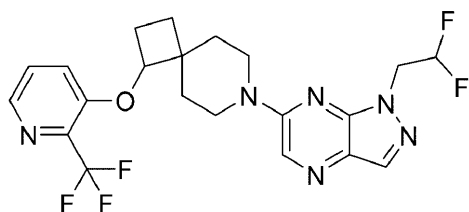
40

## 【0690】

7- [1- (2, 2-ジフルオロエチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル] -1- { [2- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] オキシ} -7-アザスピロ [3.5] ノナン (87)

50

## 【化 4 1 0】



工程 1：1- { [2- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] オキシ} -7-アザスピロ [3.5] ノナン-7-カルボン酸 tert-ブチル：一般手順 E に従い、1-ヒドロキシ-7-アザスピロ [3.5] ノナン-7-カルボン酸 tert-ブチル (50 mg、207  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量) および 3-フルオロ-2- (トリフルオロメチル) ピリジン (34.2 mg、207  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量) を出発物質として使用し、1- { [2- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] オキシ} -7-アザスピロ [3.5] ノナン-7-カルボン酸 tert-ブチル (78 mg、97%) を無色の油状物として得た。MS  $m/z$  : 387  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

10

## 【0691】

工程 2：1- { [2- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] オキシ} -7-アザスピロ [3.5] ノナン塩酸塩：一般手順 B に従い、1- { [2- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] オキシ} -7-アザスピロ [3.5] ノナン-7-カルボン酸 tert-ブチル (78 mg) を出発物質として使用し、1- { [2- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] オキシ} -7-アザスピロ [3.5] ノナン塩酸塩 (75 mg) を得た。MS  $m/z$  : 287  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

20

## 【0692】

工程 3：7- [1- (2, 2-ジフルオロエチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル] -1- { [2- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] オキシ} -7-アザスピロ [3.5] ノナン：一般手順 A に従い、6-クロロ-1- (2, 2-ジフルオロエチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン (28.4 mg、130  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量) および 1- { [2- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] オキシ} -7-アザスピロ [3.5] ノナン塩酸塩 (42 mg、130  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量) を出発物質として使用し、7- [1- (2, 2-ジフルオロエチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル] -1- { [2- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] オキシ} -7-アザスピロ [3.5] ノナン (36 mg、59%) を無色の油状物として得た。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.49 (s, 1H), 8.24 (dd,  $J=3.9, 1.7$  Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.69-7.62 (m, 2H), 6.43 (tt,  $J=54.9, 3.8$  Hz, 1H), 4.79 (t,  $J=6.7$  Hz, 1H), 4.69 (td,  $J=15.0, 3.8$  Hz, 2H), 4.19 (dt,  $J=13.5, 4.8$  Hz, 1H), 4.04 (dt,  $J=13.1, 4.6$  Hz, 1H), 3.53 (dddd,  $J=13.2, 9.5, 3.5$  Hz, 1H), 3.39 (dddd,  $J=13.2, 8.3, 4.6$  Hz, 1H), 2.56-2.51 (m, 1H), 2.01-1.71 (m, 6H), 1.60 (dt,  $J=10.4, 8.1$  Hz, 1H). MS  $m/z$  : 469  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

30

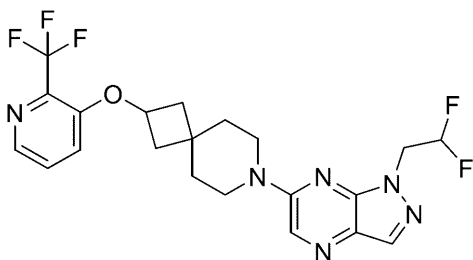
40

## 【0693】

7- [1- (2, 2-ジフルオロエチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル] -2- { [2- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] オキシ} -7-アザスピロ [3.5] ノナン (88)

50

## 【化 4 1 1】



工程 1：2- { [2- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] オキシ} -7-アザスピロ [3.5] ノナン-7-カルボン酸 tert-ブチル：一般手順 E に従い、2-ヒドロキシ-7-アザスピロ [3.5] ノナン-7-カルボン酸 tert-ブチル (50 mg、207  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量) および 3-フルオロ-2- (トリフルオロメチル) ピリジン (34.2 mg、207  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量) を出発物質として使用し、1- { [2- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] オキシ} -7-アザスピロ [3.5] ノナン-7-カルボン酸 tert-ブチル (68 mg、85%) を無色の油状物として得た。MS  $m/z$  : 387  $[M+H]^+$ .

10

## 【0694】

工程 2：2- { [2- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] オキシ} -7-アザスピロ [3.5] ノナン塩酸塩：一般手順 B に従い、2- { [2- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] オキシ} -7-アザスピロ [3.5] ノナン-7-カルボン酸 tert-ブチル (68 mg) を出発物質として使用し、2- { [2- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] オキシ} -7-アザスピロ [3.5] ノナン塩酸塩 (65 mg) を得た。MS  $m/z$  : 287  $[M+H]^+$ .

20

## 【0695】

工程 3：7- [1- (2, 2-ジフルオロエチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル] -2- { [2- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] オキシ} -7-アザスピロ [3.5] ノナン：一般手順 A に従い、6-クロロ-1- (2, 2-ジフルオロエチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン (19.6 mg、89.8  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量) および 2- { [2- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] オキシ} -7-アザスピロ [3.5] ノナン塩酸塩 (29 mg、89.8  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量) を出発物質として使用し、7- [1- (2, 2-ジフルオロエチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル] -2- { [2- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] オキシ} -7-アザスピロ [3.5] ノナン (34 mg、81%) を無色の油状物として得た。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.47 (s, 1H), 8.26 (dd,  $J=4.5, 1.3$  Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.67 (dd,  $J=8.6, 4.4$  Hz, 1H), 7.63 (dd,  $J=8.7, 1.3$  Hz, 1H), 6.43 (tt,  $J=54.9, 3.8$  Hz, 1H), 5.02 (p,  $J=6.5$  Hz, 1H), 4.69 (td,  $J=15.1, 3.8$  Hz, 2H), 3.78-3.71 (m, 2H), 3.71-3.60 (m, 2H), 2.56-2.51 (m, 2H), 1.94-1.81 (m, 2H), 1.76-1.69 (m, 2H), 1.69-1.60 (m, 2H). MS  $m/z$  : 469  $[M+H]^+$ .

30

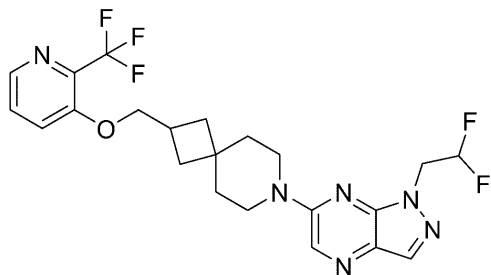
40

## 【0696】

7- [1- (2, 2-ジフルオロエチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル] -2- ( { [2- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] オキシ} メチル) -7-アザスピロ [3.5] ノナン (89)

50

【化 4 1 2】



工程 1 : 2 - ( { [ 2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル ] オキシ } メチル ) - 7 - アザスピロ [ 3 . 5 ] ノナン - 7 - カルボン酸 *tert* - ブチル : 一般手順 E に従い、2 - (ヒドロキシメチル) - 7 - アザスピロ [ 3 . 5 ] ノナン - 7 - カルボン酸 *tert* - ブチル ( 50 mg、196  $\mu$ mol、1.0 当量 ) および 3 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) ピリジン ( 32.3 mg、196  $\mu$ mol、1.0 当量 ) を出発物質として使用し、2 - ( { [ 2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル ] オキシ } メチル ) - 7 - アザスピロ [ 3 . 5 ] ノナン - 7 - カルボン酸 *tert* - ブチル ( 65 mg、83 % ) を無色の油状物として得た。MS  $m/z$  : 401 [ *M* + *H* ] <sup>+</sup>.

【 0 6 9 7 】

工程 2 : 2 - ( { [ 2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル ] オキシ } メチル ) - 7 - アザスピロ [ 3 . 5 ] ノナン塩酸塩 : 一般手順 B に従い、2 - ( { [ 2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル ] オキシ } メチル ) - 7 - アザスピロ [ 3 . 5 ] ノナン - 7 - カルボン酸 tert - ブチル ( 65 mg ) を出発物質として使用し、2 - ( { [ 2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル ] オキシ } メチル ) - 7 - アザスピロ [ 3 . 5 ] ノナン塩酸塩 ( 50 mg ) を得た。MS m/z : 301 [ M + H ] <sup>+</sup>.

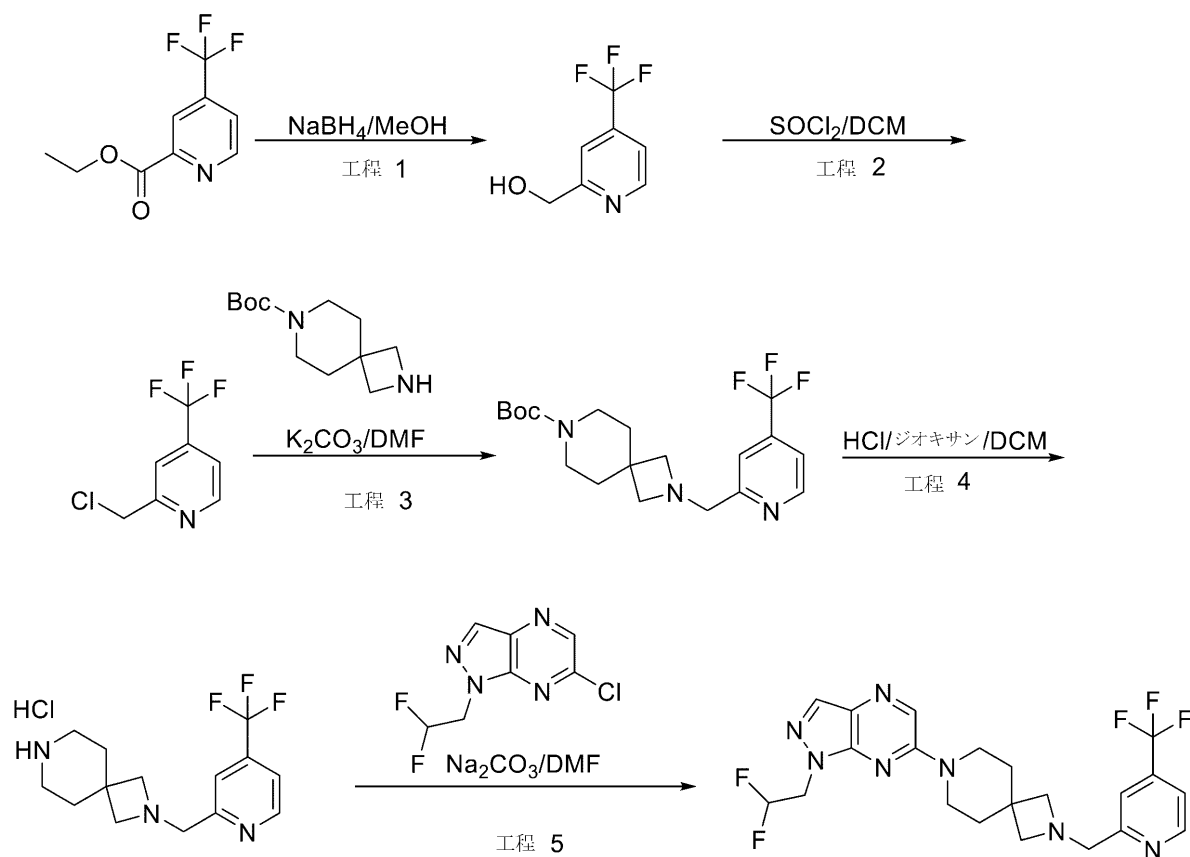
**【 0 6 9 8 】**

工程 3 : 7- [1- (2, 2-ジフルオロエチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル] -2- ( { [2- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] オキシ } メチル) -7-アザスピロ [3. 5] ノナン : 一般手順 A に従い、6-クロロ-1- (2, 2-ジフルオロエチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン (16. 2 mg、74. 2  $\mu$ mol、1. 0 当量) および 2- ( { [2- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] オキシ } メチル) -7-アザスピロ [3. 5] ノナン塩酸塩 (25 mg、74. 2  $\mu$ mol、1. 0 当量) を出発物質として使用し、7- [1- (2, 2-ジフルオロエチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル] -2- ( { [2- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] オキシ } メチル) -7-アザスピロ [3. 5] ノナン (27 mg、75 %) を無色の油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8. 46 (s, 1H), 8. 25 (dd, *J* = 4. 5, 1. 2 Hz, 1H), 8. 11 (s, 1H), 7. 80 (d, *J* = 8. 5 Hz, 1H), 7. 69 (dd, *J* = 8. 6, 4. 5 Hz, 1H), 6. 43 (tt, *J* = 54. 9, 3. 8 Hz, 1H), 4. 68 (td, *J* = 15. 0, 3. 8 Hz, 2H), 4. 16 (d, *J* = 5. 5 Hz, 2H), 3. 78-3. 69 (m, 2H), 3. 69-3. 59 (m, 2H), 2. 79 (tt, *J* = 8. 6, 5. 5 Hz, 1H), 1. 96 (ddd, *J* = 12. 5, 7. 4, 3. 0 Hz, 2H), 1. 83-1. 74 (m, 2H), 1. 74-1. 65 (m, 2H), 1. 65-1. 55 (m, 2H). MS *m/z* : 483 [M+H]<sup>+</sup>.

**【 0 6 9 9 】**

1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 6 - (2 - (4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) メチル) - 2, 7 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 7 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン (90)

## 【化 4 1 3】



10

20

30

40

50

工程 1: (4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)メタノール: MeOH (3 mL) 中 4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボン酸エチル (300 mg、1.37 mmol、1 当量) の攪拌溶液に  $\text{NaBH}_4$  (103 mg、2.74 mmol、2 当量) を 0℃ で添加した。得られた混合物を 2 時間、室温で攪拌した。反応を飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (水性) (2 mL) の添加によって 0℃ でクエンチした。得られた混合物を EtOAc (3×10 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (1×10 mL) で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc (1:1)) を用いて溶出) によって精製し、[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]メタノール (200 mg、82.5%) を無色の油状物として得た。MS  $m/z$ : 178  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

## 【0700】

工程 2: 2-(クロロメチル)-4-(トリフルオロメチル)ピリジン: DCM (1 mL) 中 [4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]メタノール (100 mg、0.565 mmol、1 当量) の攪拌溶液に  $\text{SOCl}_2$  (335 mg、2.82 mmol、5 当量) を 0℃ で滴下した。得られた混合物を 2 時間、室温で攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc (5:1)) を用いて溶出) によって精製し、2-(クロロメチル)-4-(トリフルオロメチル)ピリジン (80 mg、72.4%) を無色の油状物として得た。MS  $m/z$ : 196  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

## 【0701】

工程 3: 2-{[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]メチル}-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボン酸 tert-ブチル: 一般手順 A に従い、2-(クロロメチル)-4-(トリフルオロメチル)ピリジン (70 mg、0.358 mmol、1 当量) および 2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボン酸 tert-ブチル (89.0 mg、0.394 mmol、1.1 当量) を出発物質として使用



し、2- { [4- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] メチル} -2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-7-カルボン酸 *tert*-ブチル (70 mg、50. 7%) を白色固形物として得た。MS  $m/z$ : 386 [M+H]<sup>+</sup>.

【0702】

工程4: 2- ( (4- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) メチル) -2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン塩酸塩: 一般手順Bに従い、2- { [4- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] メチル} -2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-7-カルボン酸 *tert*-ブチル (60 mg、0. 156 mmol、1当量) を出発物質として使用し、粗生成物 2- ( (4- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) メチル) -2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン塩酸塩 (60 mg) を得、さらに精製せずに直接、次の工程で使用した。MS  $m/z$ : 322 [M+H]<sup>+</sup>.

10

【0703】

工程5: 1- (2, 2-ジフルオロエチル) -6- (2- ( (4- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) メチル) -2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-7-イル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン: DMF (2 mL) 中 2- ( (4- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) メチル) -2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン塩酸塩 (60 mg、0. 186 mmol、1当量) および 6-クロロ-1- (2, 2-ジフルオロエチル) ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン (40. 7 mg、0. 186 mmol、1当量) の攪拌溶液に Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (59. 8 mg、0. 558 mmol、3当量) を室温で添加した。得られた混合物を2時間、100℃で攪拌した。得られた混合物を水 (20 mL) で希釈し、EtOAc (15 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮乾固した。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィーにより、以下の条件: カラム、シリカゲル; 移動相、MeCN/水、20分間で10%から50%までの勾配; 検出器、UV 254 nmで精製し、1- (2, 2-ジフルオロエチル) -6- (2- ( (4- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) メチル) -2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-7-イル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン (64. 6 mg、74. 0%) をオフホワイト色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8. 79 (d, J=5. 2 Hz, 1H), 8. 46 (s, 1H), 8. 11 (s, 1H), 7. 65 (d, J=4. 1 Hz, 2H), 6. 59-6. 27 (m, 1H), 4. 74-4. 63 (m, 2H), 3. 86 (s, 2H), 3. 76-3. 67 (m, 4H), 3. 14 (s, 4H), 1. 86-1. 75 (m, 4H). MS  $m/z$ : 468. 2 [M+H]<sup>+</sup>.

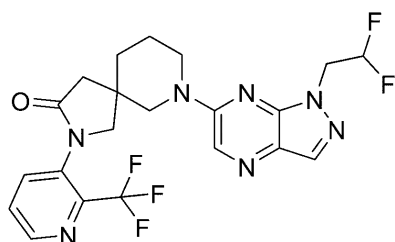
20

30

【0704】

7- [1- (2, 2-ジフルオロエチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル] -2- [2- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン (91)

【化414】



40

工程1: 3-オキソ-2- [2- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-7-カルボン酸 *tert*-ブチル: 一般手順Eに従い、3-オキソ-2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-7-カルボン酸 *tert*-ブチル (50 mg、197 μmol、1. 0当量) および 3-フルオロ-2- (トリフルオ

50

ロメチル)ピリジン(32.5mg、197 $\mu$ mol、1.0当量)を出発物質として使用し、3-オキソ-2-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2,7-ジアザスピロ[4.5]デカン-7-カルボン酸tert-ブチル(60mg、76%)を無色の油状物として得た。MS m/z: 400 [M+H]<sup>+</sup>.

【0705】

工程2: 2-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2,7-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン塩酸塩: 一般手順Bに従い、3-オキソ-2-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2,7-ジアザスピロ[4.5]デカン-7-カルボン酸tert-ブチル(60mg)を出発物質として使用し、2-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2,7-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン塩酸塩(50mg)を得た。MS m/z: 300 [M+H]<sup>+</sup>.

10

【0706】

工程3: 7-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2,7-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン: 一般手順Aに従い、6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(19.5mg、89.4 $\mu$ mol、1.0当量)および2-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2,7-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン塩酸塩(30mg、89.4 $\mu$ mol、1.0当量)を出発物質として使用し、7-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2,7-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン(29mg、67%)を無色の油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.73 (dd, J=4.7, 1.5Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.12-8.04 (m, 1H), 7.85 (dd, J=8.1, 4.6Hz, 1H), 6.41 (tt, J=55.0, 4.0Hz, 1H), 4.72-4.60 (m, 2H), 4.10-4.02 (m, 1H), 3.85 (dt, J=11.1, 5.2Hz, 1H), 3.75-3.65 (m, 2H), 3.62 (d, J=9.4Hz, 1H), 3.54 (d, J=9.4Hz, 1H), 2.46-2.32 (m, 2H), 1.86-1.77 (m, 2H), 1.72-1.68 (m, 2H). MS m/z: 482 [M+H]<sup>+</sup>.

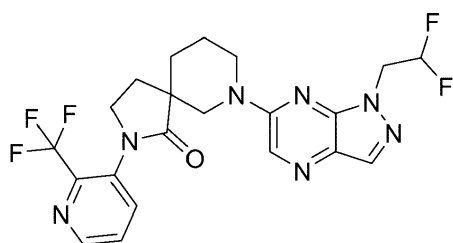
20

30

【0707】

7-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2,7-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン(92)

【化415】



40

工程1: 1-オキソ-2-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2,7-ジアザスピロ[4.5]デカン-7-カルボン酸tert-ブチル: 一般手順Eに従い、1-オキソ-2,7-ジアザスピロ[4.5]デカン-7-カルボン酸tert-ブチル(50mg、197 $\mu$ mol、1.0当量)および3-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン(32.5mg、197 $\mu$ mol、1.0当量)を出発物質として使用し、1-オキソ-2-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2,7-ジアザスピロ[4.5]デカン-7-カルボン酸tert-ブチル(42mg、53%)

50

を無色の油状物として得た。MS  $m/z$ : 400  $[M+H]^+$ .

【0708】

工程2: 2-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2,7-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン塩酸塩: 一般手順Bに従い、1-オキソ-2-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2,7-ジアザスピロ[4.5]デカン-7-カルボン酸tert-ブチル(42mg)を出発物質として使用し、2-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2,7-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン塩酸塩(34mg)を得た。MS  $m/z$ : 300  $[M+H]^+$ .

【0709】

工程3: 7-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2,7-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン: 一般手順Aに従い、6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(22.8mg、104  $\mu\text{mol}$ 、1.0当量)および2-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2,7-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン塩酸塩(35mg、104  $\mu\text{mol}$ 、1.0当量)を出発物質として使用し、7-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2,7-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン(42mg、84%)を無色の油状物として得た。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.76 (dd,  $J=4.7, 1.5\text{ Hz}$ , 1H), 8.54 (s, 1H), 8.16 (dd,  $J=8.1, 1.5\text{ Hz}$ , 1H), 8.13 (s, 1H), 7.90 (dd,  $J=8.1, 4.6\text{ Hz}$ , 1H), 6.43 (tt,  $J=54.9, 3.8\text{ Hz}$ , 1H), 4.75-4.60 (m, 3H), 4.54-4.42 (m, 1H), 3.83 (dt,  $J=9.4, 7.5\text{ Hz}$ , 1H), 3.62 (td,  $J=9.0, 3.9\text{ Hz}$ , 1H), 3.24-3.14 (m, 2H), 2.14 (ddd,  $J=12.8, 7.7, 4.0\text{ Hz}$ , 1H), 2.03-1.88 (m, 3H), 1.82 (dt,  $J=13.4, 3.6\text{ Hz}$ , 1H), 1.77-1.57 (m, 2H). MS  $m/z$ : 482  $[M+H]^+$ .

【0710】

1-(2,2-ジフルオロエチル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(93)

10

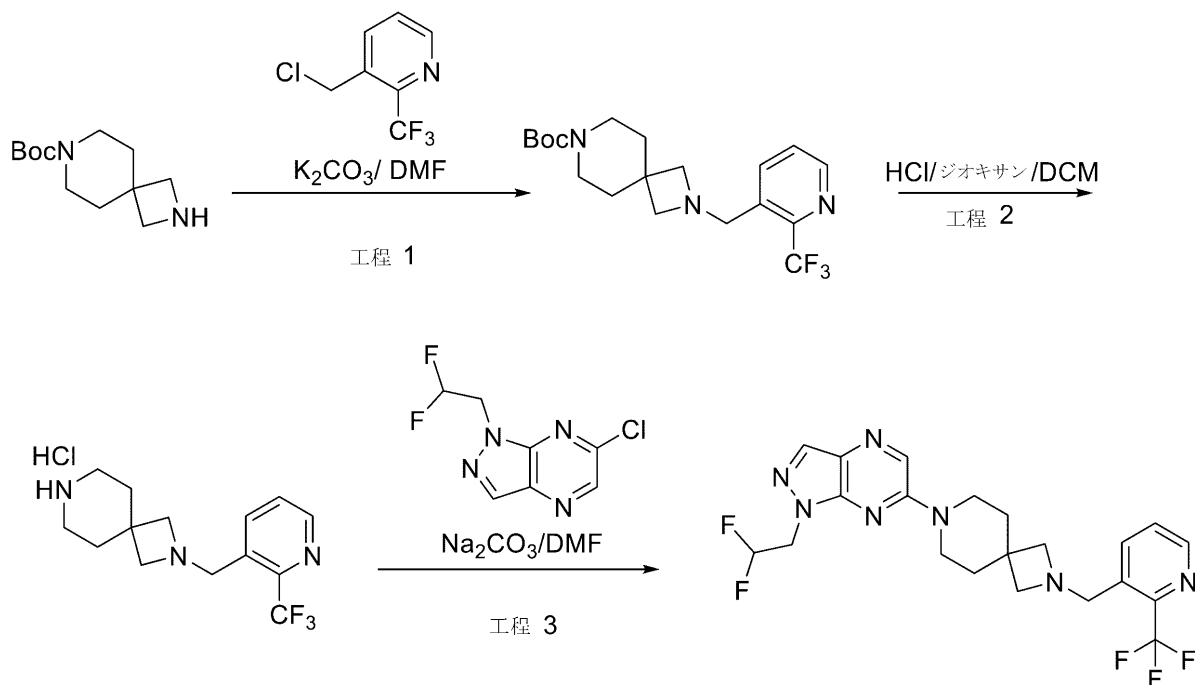
20

30

40

50

## 【化 4 1 6】



10

20

工程 1：2-((2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボン酸tert-ブチル：一般手順Aに従い、2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボン酸tert-ブチル(90.0mg、0.398mmol、1.00当量)および3-(クロロメチル)-2-(トリフルオロメチル)ピリジン(93.33mg、0.478mmol、1.2当量)を出発物質として使用し、2-((2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボン酸tert-ブチル(60.0mg、39.15%)を黄色油状物として得た。MS m/z：330 [M-tBu+H]<sup>+</sup>。

30

## 【0711】

工程 2：2-((2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン塩酸塩：一般手順Bに従い、2-((2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボン酸tert-ブチル(60.0mg、0.156mmol、1.00当量)を出発物質として使用し、粗生成物2-((2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン塩酸塩(50mg)を得た。MS m/z：286 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0712】

工程 3：1-(2,2-ジフルオロエチル)-6-(2-((2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン：室温のDMF(1.00mL)中2-((2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン塩酸塩(50mg、0.156mmol、1.00当量)、6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(44.7mg、0.175mmol、1.12当量)およびNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(55.72mg、0.525mmol、3.00当量)の攪拌溶液に。得られた混合物を2時間、100℃で攪拌した。得られた混合物を水(20mL)で希釈し、EtOAc(15mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(30mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮乾固した。残渣を逆相Combiflashクロマトグラフィーにより、以下の条件(カラム、C18ゲル；移動相、B相：MeCN、A相：水

40

50

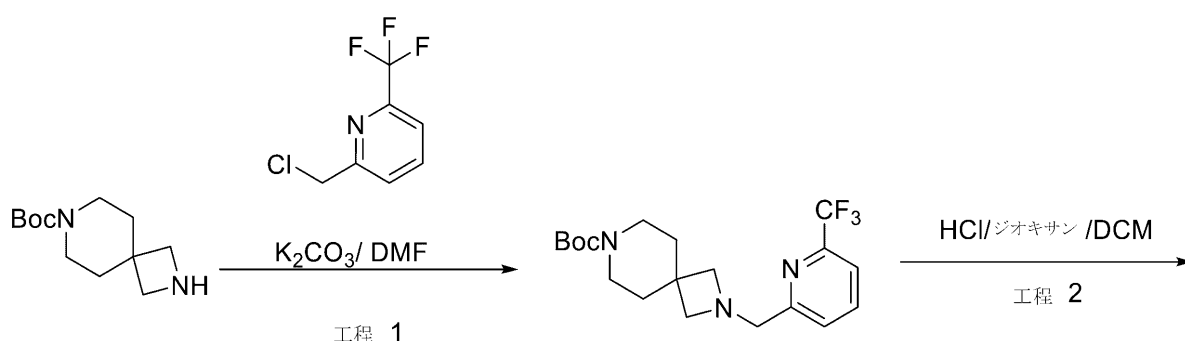
；15分間で5%から100%までのBの勾配；検出器：UV 254/220nm）で精製した。純粋な画分を真空下で濃縮し、1-（2，2-ジフルオロエチル）-6-（2-（（2-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）メチル）-2，7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-イル）-1H-ピラゾロ[3，4-b]ピラジン（18mg、24.6%）を黄色半固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR（400MHz，DMSO-d<sub>6</sub>）δ 8.60（d，J=4.4Hz，1H），8.46（s，1H），8.17-8.09（m，2H），7.75-7.67（m，1H），6.61-6.27（m，1H），4.75-4.62（m，2H），3.83（s，2H），3.75-3.67（m，4H），3.10（s，4H），1.81（t，J=5.6Hz，4H）。MS m/z：468.1 [M+H]<sup>+</sup>。

10

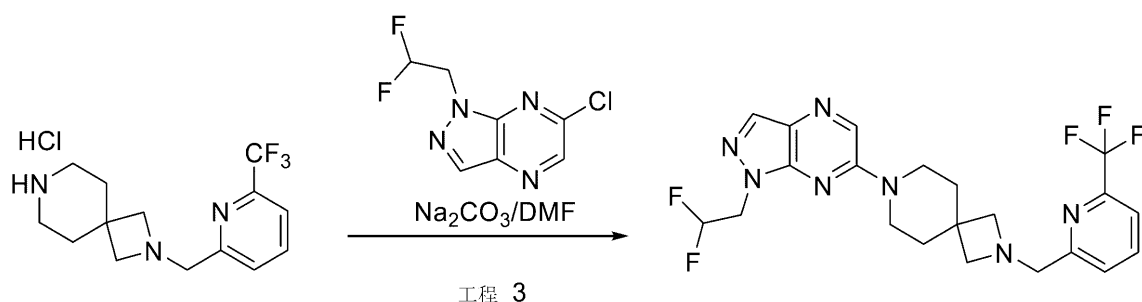
【0713】

1-（2，2-ジフルオロエチル）-6-（2-（（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）メチル）-2，7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-イル）-1H-ピラゾロ[3，4-b]ピラジン（94）

【化417】



20



30

工程1：2-（（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）メチル）-2，7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボン酸tert-ブチル：一般手順Aに従い、2，7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボン酸tert-ブチル（120mg、0.530mmol、1.00当量）および2-（クロロメチル）-6-（トリフルオロメチル）ピリジン（124.43mg、0.636mmol、1.2当量）を出発物質として使用し、2-（（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）メチル）-2，7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボキシラート（carboxylate）tert-ブチル（100mg、48.93%）を黄色油状物として得た。MS m/z：330 [M-tBu+H]<sup>+</sup>。

40

【0714】

工程2：2-（（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）メチル）-2，7-ジアザスピロ[3.5]ノナン：一般手順Bに従い、2-（（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）メチル）-2，7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボン酸tert-ブチル（100mg、0.259mmol、1.00当量）を出発物質として使用し、粗生成物2-（（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）メチル）-2，7-ジアザスピロ[3.5]ノナン（90.0mg）を得た。MS m/z：

50

286 [M+H]<sup>+</sup>.

【0715】

工程3：1-（2，2-ジフルオロエチル）-6-（2-（（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）メチル）-2，7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-イル）-1H-ピラゾロ[3，4-b]ピラジン：室温のDMF（1.00mL）中2-（（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）メチル）-2，7-ジアザスピロ[3.5]ノナン塩酸塩（50.0mg、0.155mmol、1.00当量）、6-クロロ-1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ[3，4-b]ピラジン（33.97mg、0.155mmol、1.00当量）およびNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>（49.41mg、0.465mmol、3.00当量）の攪拌溶液に。得られた混合物を2時間、100℃で攪拌した。得られた混合物を水（20mL）で希釈し、EtOAc（15mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブライン（30mL）で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮乾固した。残渣を逆相Combiflashクロマトグラフィーにより、以下の条件（カラム、C18ゲル；移動相、B相：MeCN、A相：水；15分間で5%から100%までのBの勾配；検出器：UV 254/220nm）で精製した。純粋な画分を真空下で濃縮し、1-（2，2-ジフルオロエチル）-6-（2-（（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）メチル）-2，7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-イル）-1H-ピラゾロ[3，4-b]ピラジン（29mg、37.61%）をオフホワイト色油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR（400MHz，DMSO-d<sub>6</sub>）δ 8.46（s，1H），8.11（s，1H），8.10-8.04（m，1H），7.78（d，J=7.7Hz，1H），7.70（d，J=8.0Hz，1H），6.64-6.12（m，-1H），4.75-4.62（m，2H），3.83（s，2H），3.71（t，J=5.6Hz，4H），1.80（s，4H）。MS m/z：468.2 [M+H]<sup>+</sup>.

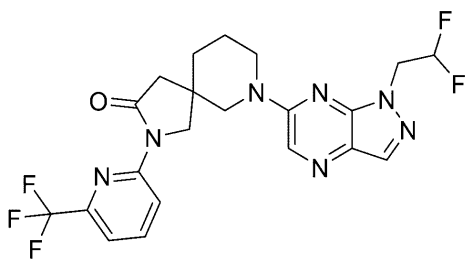
10

20

【0716】

7-[1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ[3，4-b]ピラジン-6-イル]-2-[6-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル]-2，7-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン（95）

【化418】



30

工程1：3-オキソ-2-[6-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル]-2，7-ジアザスピロ[4.5]デカン-7-カルボン酸tert-ブチル：一般手順Dに従い、3-オキソ-2，7-ジアザスピロ[4.5]デカン-7-カルボン酸tert-ブチル（100mg、393μmol、1.0当量）および2-ブロモ-6-（トリフルオロメチル）ピリジン（88.9mg、393μmol、1.0当量）を出発物質として使用し、3-オキソ-2-[6-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル]-2，7-ジアザスピロ[4.5]デカン-7-カルボン酸tert-ブチル（144mg、92%）を無色の油状物として得た。MS m/z：400 [M+H]<sup>+</sup>.

40

【0717】

工程2：2-[6-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル]-2，7-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン塩酸塩：一般手順Bに従い、3-オキソ-2-[6-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル]-2，7-ジアザスピロ[4.5]デカン-7-カルボン酸tert-ブチル（142mg）を出発物質として使用し、2-[6-（

50

トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] - 2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン塩酸塩 (110 mg) を得た。MS  $m/z$ : 300  $[M+H]^+$ .

【0718】

工程3: 7-[1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル] - 2-[6-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] - 2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン: 一般手順Aに従い、6-クロロ-1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン (15 mg、68.6  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量) および 2-[6-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] - 2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン塩酸塩 (23 mg、68.6  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量) を出発物質として使用し、7-[1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル] - 2-[6-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] - 2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン (22 mg、67%) を無色の油状物として得た。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.61 (d,  $J=8.6$  Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.16-8.00 (m, 2H), 7.66-7.58 (m, 1H), 6.33 (tt,  $J=55.0$ , 3.9 Hz, 1H), 4.53 (tdd,  $J=15.0$ , 7.4, 4.0 Hz, 2H), 3.95-3.82 (m, 3H), 3.80-3.61 (m, 3H), 2.62-2.52 (m, 2H), 1.89-1.76 (m, 2H), 1.72-1.67 (m, 2H). MS  $m/z$ : 482  $[M+H]^+$ .

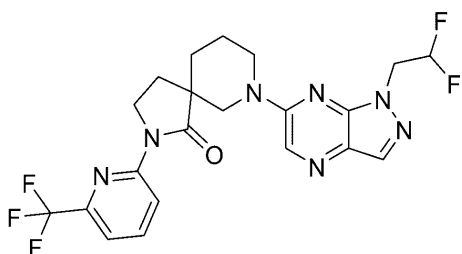
10

20

【0719】

7-[1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル] - 2-[6-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] - 2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オン (96)

【化419】



30

工程1: 1-オキソ-2-[6-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] - 2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-7-カルボン酸 tert-ブチル: 一般手順Dに従い、1-オキソ-2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-7-カルボン酸 tert-ブチル (100 mg、393  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量) および 2-ブロモ-6-(トリフルオロメチル) ピリジン (88.9 mg、393  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量) を出発物質として使用し、1-オキソ-2-[6-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] - 2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-7-カルボン酸 tert-ブチル (45 mg、29%) を無色の油状物として得た。MS  $m/z$ : 400  $[M+H]^+$ .

40

【0720】

工程2: 2-[6-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] - 2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オン塩酸塩: 一般手順Bに従い、1-オキソ-2-[6-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] - 2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-7-カルボン酸 tert-ブチル (45 mg) を出発物質として使用し、2-[6-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] - 2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オン塩酸塩 (40 mg) を得た。MS  $m/z$ : 300  $[M+H]^+$ .

【0721】

工程3: 7-[1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル] - 2-[6-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] - 2, 7

50

ージアザスピロ [4.5] デカン-1-オン：一般手順 A に従い、6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン (15 mg、68.6  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量) および 2-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,7-ジアザスピロ [4.5] デカン-1-オン塩酸塩 (23 mg、68.6  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量) を出発物質として使用し、7-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン-6-イル]-2-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,7-ジアザスピロ [4.5] デカン-1-オン (22 mg、67%) を無色の油状物として得た。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.59 (d,  $J=8.6\text{ Hz}$ , 1H), 8.53 (s, 1H), 8.15-8.07 (m, 2H), 7.66 (d,  $J=7.5\text{ Hz}$ , 1H), 6.39 (tt,  $J=5.4, 3.8\text{ Hz}$ , 1H), 4.65 (tdd,  $J=15.1, 3.9, 1.8\text{ Hz}$ , 2H), 4.56 (d,  $J=13.4\text{ Hz}$ , 1H), 4.45 (d,  $J=13.4\text{ Hz}$ , 1H), 4.08-3.94 (m, 2H), 3.25 (ddd,  $J=13.9, 11.5, 2.9\text{ Hz}$ , 2H), 2.07 (ddd,  $J=12.8, 8.0, 4.8\text{ Hz}$ , 1H), 1.98-1.88 (m, 2H), 1.88-1.75 (m, 2H), 1.63 (q,  $J=12.0\text{ Hz}$ , 1H). MS  $m/z$ : 482  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

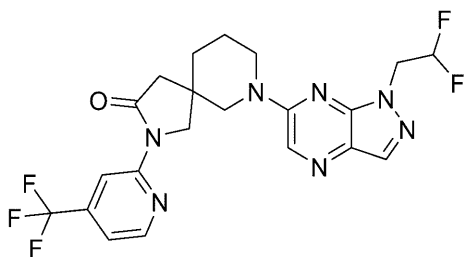
10

【0722】

7-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン-6-イル]-2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,7-ジアザスピロ [4.5] デカン-3-オン (97)

20

【化420】



工程 1：3-オキソ-2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,7-ジアザスピロ [4.5] デカン-7-カルボン酸 tert-ブチル：一般手順 D に従い、3-オキソ-2,7-ジアザスピロ [4.5] デカン-7-カルボキシレーティー (carboxylate) tert-ブチル (100 mg、393  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量) および 2-ブromo-4-(トリフルオロメチル)ピリジン (88.9 mg、393  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量) を出発物質として使用し、3-オキソ-2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,7-ジアザスピロ [4.5] デカン-7-カルボン酸 tert-ブチル (92 mg、59%) を無色の油状物として得た。MS  $m/z$ : 400  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

30

【0723】

工程 2：2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,7-ジアザスピロ [4.5] デカン-3-オン塩酸塩：一般手順 B に従い、3-オキソ-2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,7-ジアザスピロ [4.5] デカン-7-カルボン酸 tert-ブチル (92 mg) を出発物質として使用し、2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,7-ジアザスピロ [4.5] デカン-3-オン塩酸塩 (80 mg) を得た。MS  $m/z$ : 300  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

40

【0724】

工程 3：7-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン-6-イル]-2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,7-ジアザスピロ [4.5] デカン-3-オン：一般手順 A に従い、6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン (15 mg、68.

50

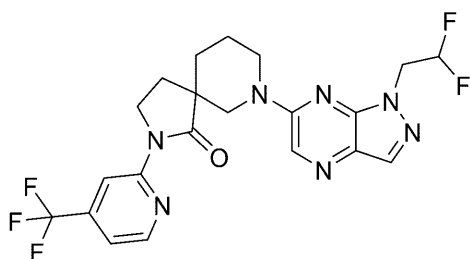


6  $\mu\text{mol}$ 、1.0当量) および 2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,7-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン塩酸塩(23mg、68.6  $\mu\text{mol}$ 、1.0当量)を出発物質として使用し、7-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,7-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン(18mg、54%)を無色の油状物として得た。 $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.68 (dd,  $J=1.6, 0.9\text{Hz}$ , 1H), 8.57 (d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H), 8.49 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.50 (dd,  $J=5.3, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 6.29 (tt,  $J=55.0, 4.0\text{Hz}$ , 1H), 4.51 (tdd,  $J=14.9, 8.6, 4.0\text{Hz}$ , 2H), 3.97 (dd,  $J=12.2, 3.7\text{Hz}$ , 2H), 3.90 (dt,  $J=13.1, 5.3\text{Hz}$ , 1H), 3.75 (d,  $J=11.2\text{Hz}$ , 1H), 3.72-3.63 (m, 2H), 2.66-2.52 (m, 2H), 1.90-1.73 (m, 2H), 1.69 (p,  $J=5.8\text{Hz}$ , 2H). MS  $m/z$ : 482  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

【0725】

7-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,7-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン(98)

【化421】



工程1: 1-オキソ-2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,7-ジアザスピロ[4.5]デカン-7-カルボン酸tert-ブチル: 一般手順Dに従い、1-オキソ-2,7-ジアザスピロ[4.5]デカン-7-カルボン酸tert-ブチル(100mg、393  $\mu\text{mol}$ 、1.0当量)および2-ブromo-4-(トリフルオロメチル)ピリジン(88.9mg、393  $\mu\text{mol}$ 、1.0当量)を出発物質として使用し、1-オキソ-2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,7-ジアザスピロ[4.5]デカン-7-カルボン酸tert-ブチル(76mg、48%)を無色の油状物として得た。MS  $m/z$ : 400  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

【0726】

工程2: 2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,7-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン塩酸塩: 一般手順Bに従い、1-オキソ-2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,7-ジアザスピロ[4.5]デカン-7-カルボン酸tert-ブチル(76mg)を出発物質として使用し、2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,7-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン塩酸塩(65mg)を得た。MS  $m/z$ : 300  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

【0727】

工程3: 7-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,7-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン: 一般手順Aに従い、6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(15mg、68.6  $\mu\text{mol}$ 、1.0当量)および2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,7-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン塩酸塩(23mg、68.6  $\mu\text{mol}$ 、1.0当量)を出発物質として使用し、7-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,7-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン(98)

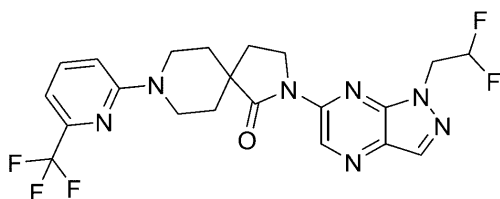
－1 H－ピラゾロ [3, 4－b] ピラジン－6－イル]－2－[4－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－2, 7－ジアザスピロ [4. 5] デカン－1－オン (17 mg、51%) を無色の油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO－d<sub>6</sub>) δ 8. 71 (d, J=5. 2 Hz, 1H), 8. 66 (dd, J=1. 8, 1. 0 Hz, 1H), 8. 52 (s, 1H), 8. 12 (s, 1H), 7. 54 (dd, J=5. 0, 1. 6 Hz, 1H), 6. 39 (tt, J=54. 9, 3. 8 Hz, 1H), 4. 71－4. 61 (m, 2H), 4. 57 (d, J=13. 4 Hz, 1H), 4. 50－4. 40 (m, 1H), 4. 10－3. 98 (m, 2H), 3. 33－3. 20 (m, 2H), 2. 07 (ddd, J=12. 8, 7. 7, 5. 2 Hz, 1H), 2. 01－1. 88 (m, 2H), 1. 82 (ddt, J=27. 3, 12. 9, 3. 9 Hz, 2H), 1. 70－1. 53 (m, 1H). MS m/z: 482 [M+H]<sup>+</sup>.

10

【0728】

2－[1－(2, 2－ジフルオロエチル)－1 H－ピラゾロ [3, 4－b] ピラジン－6－イル]－8－[6－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－2, 8－ジアザスピロ [4. 5] デカン－1－オン (99)

【化422】



20

工程1: 1－オキソ－2－[4－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－2, 7－ジアザスピロ [4. 5] デカン－7－カルボン酸 tert－ブチル: 一般手順Aに従い、2, 8－ジアザスピロ [4. 5] デカン－1－オン塩酸塩 (100 mg、524 μmol、1. 0当量) および 2－ブromo－6－(トリフルオロメチル)ピリジン (119 mg、524 μmol、1. 0当量) を出発物質として使用し、8－[6－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－2, 8－ジアザスピロ [4. 5] デカン－1－オン (109 mg、69%) を白色固形物として得た。MS m/z: 300 [M+H]<sup>+</sup>.

30

【0729】

工程2: 2－[1－(2, 2－ジフルオロエチル)－1 H－ピラゾロ [3, 4－b] ピラジン－6－イル]－8－[6－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－2, 8－ジアザスピロ [4. 5] デカン－1－オン: 一般手順Dに従い、6－クロロ－1－(2, 2－ジフルオロエチル)－1 H－ピラゾロ [3, 4－b] ピラジン (25 mg、114 μmol、1. 2当量) および 8－[6－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－2, 8－ジアザスピロ [4. 5] デカン－1－オン (28. 5 mg、95. 3 μmol、1. 0当量) を出発物質として使用し、2－[1－(2, 2－ジフルオロエチル)－1 H－ピラゾロ [3, 4－b] ピラジン－6－イル]－8－[6－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]－2, 8－ジアザスピロ [4. 5] デカン－1－オン (34 mg、74%) を無色の油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO－d<sub>6</sub>) δ 9. 66 (s, 1H), 8. 49 (s, 1H), 7. 80－7. 70 (m, 1H), 7. 20 (d, J=8. 8 Hz, 1H), 7. 04 (d, J=7. 3 Hz, 1H), 6. 52 (tt, J=54. 6, 3. 6 Hz, 1H), 4. 88 (td, J=15. 1, 3. 6 Hz, 2H), 4. 25 (dt, J=13. 5, 4. 1 Hz, 2H), 4. 10 (dd, J=7. 8, 6. 4 Hz, 2H), 3. 20 (ddd, J=13. 9, 11. 4, 3. 0 Hz, 2H), 2. 30－2. 22 (m, 2H), 1. 80 (ddd, J=13. 2, 11. 3, 4. 2 Hz, 2H), 1. 74－1. 65 (m, 2H). MS m/z: 482 [M+H]<sup>+</sup>.

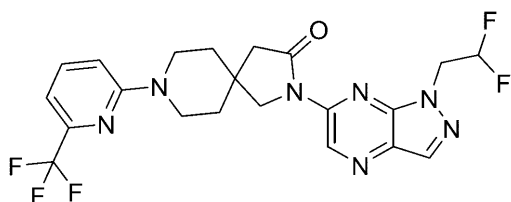
40

【0730】

50

2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-8-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン(100)

【化423】



10

工程1: 1-オキソ-2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,7-ジアザスピロ[4.5]デカン-7-カルボン酸tert-ブチル: 一般手順Aに従い、2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン塩酸塩(100mg、524μmol、1.0当量)および2-ブromo-6-(トリフルオロメチル)ピリジン(119mg、524μmol、1.0当量)を出発物質として使用し、8-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン(81mg、51%)を白色固形物として得た。MS m/z: 300 [M+H]<sup>+</sup>.

【0731】

工程2: 2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-8-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン: 一般手順Dに従い、6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(25mg、114μmol、1.2当量)および8-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン(28.5mg、95.3μmol、1.0当量)を出発物質として使用し、2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-8-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン(32mg、70%)を無色の油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.65(d, J=1.5Hz, 1H), 8.53-8.43(m, 1H), 7.74(t, J=7.6Hz, 1H), 7.18(dd, J=8.9, 2.4Hz, 1H), 7.02(dd, J=7.1, 2.1Hz, 1H), 6.51(tt, J=54.6, 3.7Hz, 1H), 4.87(td, J=15.1, 3.7Hz, 2H), 3.97(s, 2H), 3.84(dt, J=13.6, 5.0Hz, 2H), 3.49(dt, J=13.1, 6.1Hz, 2H), 2.75(s, 2H), 1.73(t, J=5.6Hz, 4H). MS m/z: 482 [M+H]<sup>+</sup>.

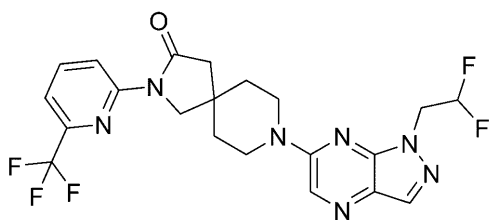
20

30

【0732】

8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン(101)

【化424】



40

一般手順Dに従い、8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン(2

50

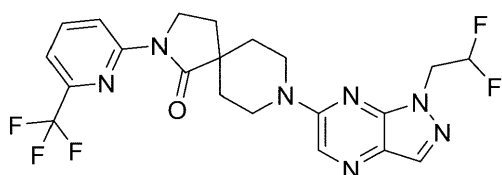
5 mg、74.3  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量) および 2-ブロモ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン (16.8 mg、74.3  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量) を出発物質として使用し、8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン (28 mg、78%) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.63-8.54 (m, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.12-8.08 (m, 1H), 7.68-7.61 (m, 1H), 6.44 (tt, *J*=54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.70 (td, *J*=15.0, 3.8 Hz, 2H), 4.07 (dt, *J*=13.9, 4.8 Hz, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.57 (ddd, *J*=13.3, 8.6, 4.0 Hz, 2H), 2.72 (s, 2H), 1.87-1.69 (m, 4H). MS *m/z*: 482 [M+H]<sup>+</sup>.

10

【0733】

8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン (102)

【化425】



20

一般手順Dに従い、8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン (25 mg、74.3  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量) および 2-ブロモ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン (16.8 mg、74.3  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量) を出発物質として使用し、8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン (30 mg、84%) を無色の油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.63-8.56 (m, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.10 (ddd, *J*=8.7, 7.7, 0.8 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J*=7.5, 0.7 Hz, 1H), 6.45 (tt, *J*=54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.71 (td, *J*=15.0, 3.8 Hz, 2H), 4.44 (dt, *J*=13.7, 4.1 Hz, 2H), 4.07-3.98 (m, 2H), 3.36-3.31 (m, 2H, 水のピークと重複), 2.21 (t, *J*=7.0 Hz, 2H), 1.83 (ddd, *J*=13.3, 11.4, 4.2 Hz, 2H), 1.79-1.66 (m, 2H). MS *m/z*: 482 [M+H]<sup>+</sup>.

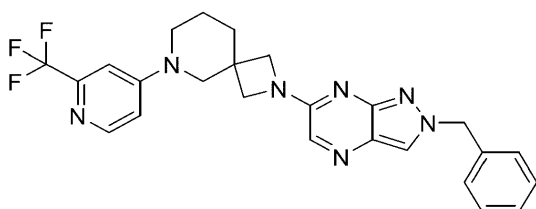
30

【0734】

2-{2-ベンジル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル}-6-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.5]ノナン (103)

40

【化426】



50

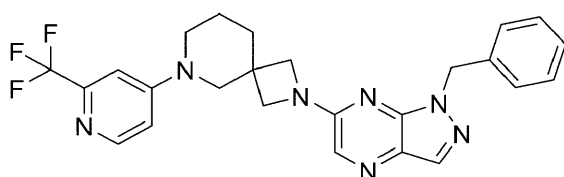
一般手順 A に従い、2-ベンジル-6-クロロ-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(15.9 mg、65  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量) および 6-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.5]ノナン塩酸塩(20 mg、65  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量)を出発物質として使用し、2-{2-ベンジル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル}-6-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.5]ノナン(20 mg、64%)を無色の油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.24 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.34-7.24 (m, 4H), 7.24-7.20 (m, 2H), 7.14 (dd, J = 6.1, 2.6 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.97-3.82 (m, 4H), 3.69 (s, 2H), 3.40 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 1.94-1.86 (m, 2H), 1.69-1.59 (m, 2H). MS m/z: 480 [M+H]<sup>+</sup>.

10

【0735】

2-{1-ベンジル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル}-6-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.5]ノナン(104)

【化427】



20

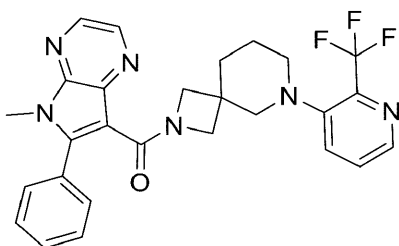
一般手順 A に従い、1-ベンジル-6-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(20 mg、82  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量) および 6-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.5]ノナン塩酸塩(25.2 mg、82  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量)を出発物質として使用し、2-{1-ベンジル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル}-6-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.5]ノナン(15 mg、38%)を無色の油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.58 (s, 1H), 8.24 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.37-7.25 (m, 6H), 7.13 (dd, J = 6.1, 2.6 Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 3.92-3.77 (m, 4H), 3.65 (s, 2H), 3.38 (t, J = 5.4 Hz, 5H), 1.88 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 1.64 (t, J = 6.0 Hz, 2H). MS m/z: 480 [M+H]<sup>+</sup>.

30

【0736】

2-{5-メチル-6-フェニル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-カルボニル}-6-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.5]ノナン(105)

【化428】



40

一般手順 G に従い、5-メチル-6-フェニル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-カルボン酸(9.05 mg、36  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量) 6-[2-(トリフルオ

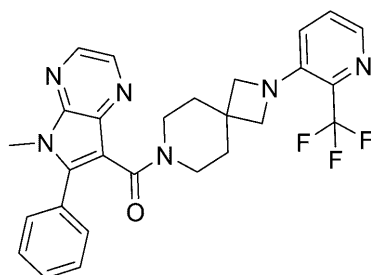
50

ロメチル)ピリジン-3-イル]-2, 6-ジアザスピロ[3.5]ノナン塩酸塩(11 mg、36  $\mu\text{mol}$ 、1.0当量)を出発物質として使用し、2-{5-メチル-6-フェニル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-カルボニル}-6-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2, 6-ジアザスピロ[3.5]ノナン(11 mg、61%)を無色の油状物として得た。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.52-8.47 (m, 2H), 8.39 (d,  $J=2.6$  Hz, 1H), 7.99 (dd,  $J=8.3$ , 1.4 Hz, 1H), 7.72 (dd,  $J=8.2$ , 4.5 Hz, 1H), 7.61-7.56 (m, 2H), 7.50-7.45 (m, 2H), 7.43-7.37 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 3.62-3.53 (m, 2H), 2.86 (d,  $J=10.9$  Hz, 1H), 2.78 (d,  $J=10.9$  Hz, 1H), 2.72-2.64 (m, 2H), 1.63-1.43 (m, 4H). MS  $m/z$ : 507  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

【0737】

5-メチル-6-フェニル-N-{2-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル]-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-カルボキサミド(106)

【化429】



工程1: 2-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2, 7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボン酸tert-ブチル: 一般手順Dに従い、2, 7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボン酸tert-ブチル(50 mg、221  $\mu\text{mol}$ 、1.0当量)および3-ブromo-2-(トリフルオロメチル)ピリジン(50 mg、221  $\mu\text{mol}$ 、1.0当量)を出発物質として使用し、2-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2, 7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボン酸tert-ブチル(70 mg、85%)を無色の油状物として得た。MS  $m/z$ : 372  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

【0738】

工程2: 2-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2, 7-ジアザスピロ[3.5]ノナン塩酸塩: 一般手順Bに従い、2-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2, 7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボン酸tert-ブチル(70 mg)を出発物質として使用し、2-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2, 7-ジアザスピロ[3.5]ノナン塩酸塩(65 mg)を得た。MS  $m/z$ : 272  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

【0739】

工程3: 5-メチル-6-フェニル-N-{2-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル}-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-カルボキサミド: 一般手順Gに従い、5-メチル-6-フェニル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-カルボン酸(16.5 mg、65  $\mu\text{mol}$ 、1.0当量)および2-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2, 7-ジアザスピロ[3.5]ノナン塩酸塩(20 mg、65  $\mu\text{mol}$ 、1.0当量)を出発物質として使用し、7-{5-メチル-6-フェニル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-カルボニル}-2-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2,

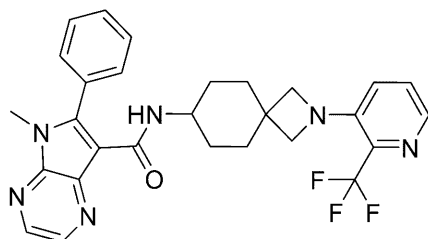
7-ジアザスピロ[3.5]ノナン(12 mg、36%)を無色の油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR(500 MHz, DMSO) δ 8.50(d, J=2.6 Hz, 1H), 8.39(d, J=2.6 Hz, 1H), 7.97(dd, J=4.3, 1.2 Hz, 1H), 7.63-7.53(m, 5H), 7.45(dd, J=8.5, 4.3 Hz, 1H), 7.04(dd, J=8.7, 1.3 Hz, 1H), 3.77(s, 3H), 3.76(s, 2H), 3.70(m, 2H), 3.59(s, 2H), 3.32-3.17(m, 2H), 1.70(t, J=5.7 Hz, 2H), 1.43(s, 2H). MS m/z: 507 [M+H]<sup>+</sup>.

【0740】

5-メチル-6-フェニル-N-{2-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル}-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-カルボキサミド(107)

10

【化430】



20

工程1: N-{2-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル}カルバミン酸tert-ブチル: 一般手順Dに従い、2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボン酸tert-ブチル(53 mg、221 μmol、1.0当量)および3-ブromo-2-(トリフルオロメチル)ピリジン(50 mg、221 μmol、1.0当量)を出発物質として使用し、N-{2-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル}カルバミン酸tert-ブチル(57 mg、67%)を無色の油状物として得た。MS m/z: 386 [M+H]<sup>+</sup>.

【0741】

30

工程2: 2-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2-アザスピロ[3.5]ノナン-7-アミン塩酸塩: 一般手順Bに従い、N-{2-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル}カルバミン酸tert-ブチル(57 mg)を出発物質として使用し、2-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2-アザスピロ[3.5]ノナン-7-アミン塩酸塩(50 mg)を得た。MS m/z: 286 [M+H]<sup>+</sup>.

【0742】

工程3: 5-メチル-6-フェニル-N-{2-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル}-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-カルボキサミド: 一般手順Gに従い、5-メチル-6-フェニル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-カルボン酸(15.7 mg、62 μmol、1.0当量)および2-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2-アザスピロ[3.5]ノナン-7-アミン塩酸塩(20 mg、62.2 μmol、1.0当量)を出発物質として使用し、5-メチル-6-フェニル-N-{2-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル}-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-カルボキサミド(28 mg、87%)を無色の油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.63(d, J=2.6 Hz, 1H), 8.52(d, J=7.8 Hz, 1H), 8.49(d, J=2.6 Hz, 1H), 7.92(dd, J=4.3, 1.2 Hz, 1H), 7.58-7.51(m, 5H), 7.46(t, J=4.0 Hz, 1H), 7.08(dd, J=8.

40

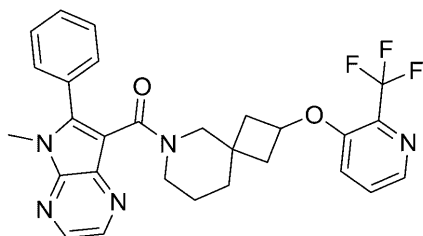
50

7, 1.3 Hz, 1H), 5.12 (t, J=6.1 Hz, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 1.96–1.87 (m, 1H), 1.80–1.71 (m, 2H), 1.70–1.54 (m, 3H), 1.48–1.33 (m, 2H). MS m/z: 521 [M+H]<sup>+</sup>.

【0743】

6- {5-メチル-6-フェニル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-カルボニル} -2- { [2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル] オキシ} -6-アザスピロ[3.5]ノナン(108)

【化431】



10

【0744】

一般手順Gに従い、5-メチル-6-フェニル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-カルボン酸(20mg、79 μmol、1.0当量)および2- { [2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル] オキシ} -6-アザスピロ[3.5]ノナン塩酸塩(25.5mg、79 μmol、1.0当量)を出発物質として使用し、6- {5-メチル-6-フェニル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-カルボニル} -2- { [2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル] オキシ} -6-アザスピロ[3.5]ノナン(5.2mg、13%)を無色の油状物として得た。MS m/z: 522 [M+H]<sup>+</sup>.

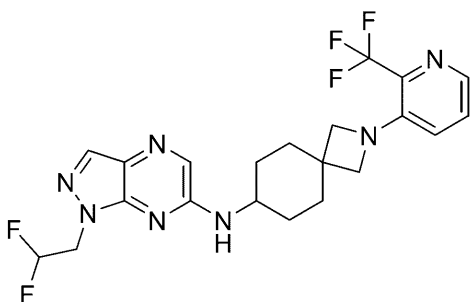
20

【0745】

実施例109: N- [1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル] -2- [2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル] -2-アザスピロ[3.5]ノナン-7-アミン

30

【化432】



40

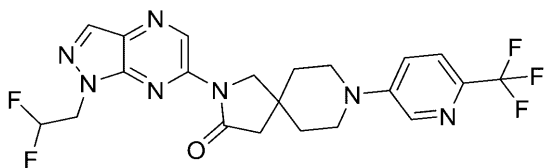
一般手順Aに従い、所望の生成物を無色の油状物として得た(7mg、12%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.03 (s, 1H), 7.98 (dd, J=4.3, 1.2 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.71 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.46 (dd, J=8.5, 4.3 Hz, 1H), 7.10 (dd, J=8.6, 1.3 Hz, 1H), 6.43 (tt, J=54.9, 3.9 Hz, 1H), 4.64 (td, J=15.0, 3.9 Hz, 2H), 3.83 (d, J=7.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 1.96 (td, J=11.9, 10.4, 4.6 Hz, 4H), 1.73–1.61 (m, 2H), 1.43–1.32 (m, 2H). MS m/z: 468 [M+H]<sup>+</sup>.

【0746】

50



実施例 110: 2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-8-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン  
【化 433】

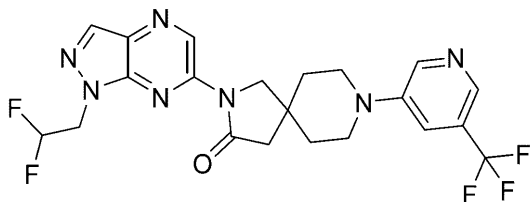


10

一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (10 mg、39%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.65 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.47 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.64 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.48 (dd, J=8.9, 2.9 Hz, 1H), 6.52 (tt, J=54.7, 3.7 Hz, 1H), 4.87 (td, J=15.1, 3.7 Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.61 (dt, J=13.4, 5.1 Hz, 2H), 3.37 (dd, J=4.7, 3.2 Hz, 2H), 2.75 (s, 2H), 1.85-1.72 (m, 4H)。MS m/z: 482 [M+H]<sup>+</sup>。

【0747】

実施例 111: 2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-8-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン  
【化 434】

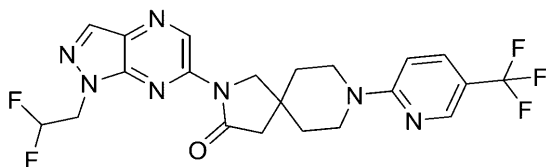


20

一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (5 mg、19%)。MS m/z: 482 [M+H]<sup>+</sup>。

【0748】

実施例 112: 2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-8-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン  
【化 435】



30

40

一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (13 mg、50%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.65 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.42 (dd, J=1.7, 0.9 Hz, 1H), 7.79 (dd, J=9.1, 2.6 Hz, 1H), 7.02 (d, J=9.1 Hz, 1H), 6.66-6.39 (m, 1H), 4.88 (td, J=15.1, 3.7 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.93 (dt, J=13.6, 5.0 Hz, 2H), 3.57 (dt, J=13.0, 6.0 Hz, 2H), 2.76 (s, 2H), 1.73 (t, J=5.6 Hz, 4H)。

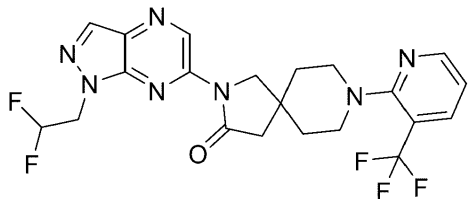
50

) . MS  $m/z$  : 482  $[M+H]^+$  .

【0749】

実施例113 : 2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-8-[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン

【化436】



10

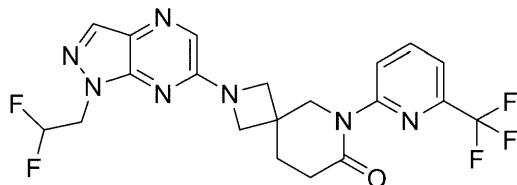
一般手順Aに従い、所望の生成物を白色固形物として得た(10mg、39%)。 $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.65 (s, 1H), 8.53 (dd,  $J=4.8, 1.8$  Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.07 (dd,  $J=7.8, 1.9$  Hz, 1H), 7.19 (dd,  $J=7.9, 4.6$  Hz, 1H), 6.53 (tt,  $J=54.6, 3.7$  Hz, 1H), 4.90 (td,  $J=15.1, 3.7$  Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.32-3.24 (m, 2H), 3.19 (ddd,  $J=12.5, 7.8, 3.6$  Hz, 2H), 2.73 (s, 2H), 1.83 (dq,  $J=16.4, 7.2, 5.5$  Hz, 4H). MS  $m/z$  : 482  $[M+H]^+$  .

20

【0750】

実施例114 : 2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-6-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-オン

【化437】



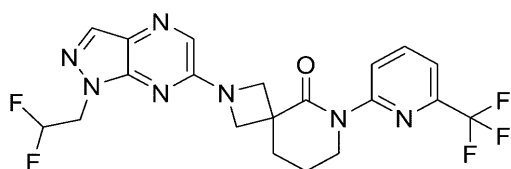
30

一般手順Dに従い、所望の生成物を無色の油状物として得た(28mg、81%)。 $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.15 (s, 1H), 8.10-8.01 (m, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.71 (dd,  $J=7.4, 1.0$  Hz, 1H), 6.43 (tt,  $J=54.9, 3.8$  Hz, 1H), 4.66 (td,  $J=14.9, 3.9$  Hz, 2H), 4.13-4.11 (m, 6H), 2.65 (t,  $J=6.8$  Hz, 2H), 2.20 (t,  $J=6.9$  Hz, 2H). MS  $m/z$  : 468  $[M+H]^+$  .

【0751】

実施例115 : 2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-6-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.5]ノナン-5-オン

【化438】



40

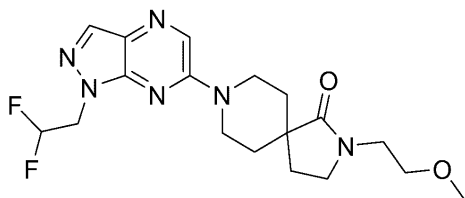
50

一般手順 D に従い、所望の生成物をオフホワイト色固形物として得た (29 mg、84%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.17 (s, 1H), 8.12–8.02 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.73 (dd, J=7.2, 1.1 Hz, 1H), 6.45 (tt, J=54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.69 (td, J=15.0, 3.8 Hz, 2H), 4.50 (d, J=8.5 Hz, 2H), 4.04 (dd, J=13.5, 7.7 Hz, 2H), 3.89 (t, J=6.0 Hz, 2H), 2.34–2.28 (m, 2H), 1.95 (dd, J=7.7, 4.2 Hz, 2H)。MS m/z: 468 [M+H]<sup>+</sup>。

【0752】

実施例 116: 8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-(2-メトキシエチル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン

【化 439】



10

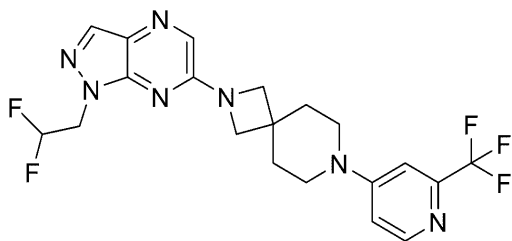
20

一般手順 E に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (17 mg、58%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.48 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 6.44 (tt, J=54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.69 (td, J=15.0, 3.8 Hz, 2H), 4.39 (dt, J=13.6, 4.2 Hz, 2H), 3.43 (t, J=5.5 Hz, 2H), 3.39–3.34 (m, 4H), 3.28 (ddd, J=14.0, 11.5, 3.0 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.01 (t, J=6.9 Hz, 2H), 1.70 (ddd, J=13.4, 11.5, 4.2 Hz, 2H), 1.51–1.41 (m, 2H)。MS m/z: 395 [M+H]<sup>+</sup>。

【0753】

実施例 117: 2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-7-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン

【化 440】



40

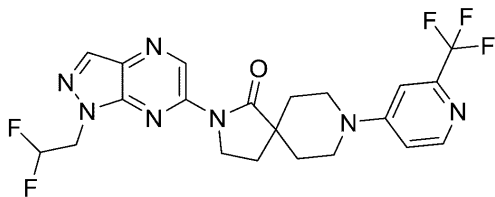
一般手順 D に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (17 mg、43%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.25 (d, J=6.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.25 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.09 (dd, J=6.1, 2.6 Hz, 1H), 6.44 (tt, J=54.8, 3.7 Hz, 1H), 4.66 (td, J=15.0, 3.8 Hz, 2H), 3.98 (s, 4H), 3.51 (dd, J=7.0, 4.3 Hz, 4H), 1.85 (t, J=5.6 Hz, 4H)。MS m/z: 454 [M+H]<sup>+</sup>。

【0754】

実施例 118: 2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-

50

b] ピラジン-6-イル] - 8 - [2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル] - 2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン  
【化441】

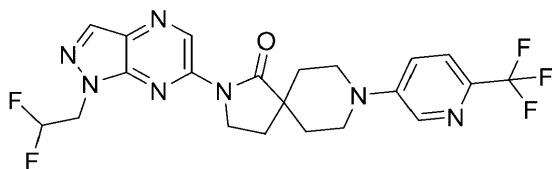


10

一般手順Dに従い、所望の生成物をオフホワイト色固形物として得た(10mg、31%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.66 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.28 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.27 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.10 (dd, J=6.0, 2.6Hz, 1H), 6.52 (tt, J=54.6, 3.6Hz, 1H), 4.88 (td, J=15.1, 3.6Hz, 2H), 4.14-4.07 (m, 2H), 4.02 (dd, J=13.7, 3.9Hz, 2H), 3.26-3.18 (m, 2H), 2.25 (t, J=7.1Hz, 2H), 1.83 (td, J=12.5, 11.3, 4.1Hz, 2H), 1.72 (d, J=13.5Hz, 2H). MS m/z: 482 [M+H]<sup>+</sup>.

20

【0755】  
実施例119: 2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-8-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン  
【化442】



30

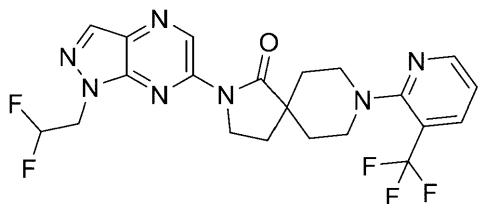
一般手順Aに従い、所望の生成物を白色固形物として得た(19mg、59%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.67 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.48 (d, J=2.9Hz, 1H), 7.65 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.50 (dd, J=8.9, 2.9Hz, 1H), 6.52 (tt, J=54.6, 3.6Hz, 1H), 4.88 (td, J=15.2, 3.6Hz, 2H), 4.10 (dd, J=7.8, 6.3Hz, 2H), 3.93 (dt, J=13.3, 4.1Hz, 2H), 3.15 (ddd, J=13.5, 11.4, 2.9Hz, 2H), 2.25 (t, J=7.1Hz, 2H), 1.89 (ddd, J=13.3, 11.4, 4.2Hz, 2H), 1.74 (d, J=13.0Hz, 2H). MS m/z: 482 [M+H]<sup>+</sup>.

40

【0756】  
実施例120: 2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-8-[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン

50

## 【化 4 4 3】



一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (17 mg、53%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.69 (s, 1H), 8.54 (dd, J=4.3, 1.5 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.08 (dd, J=7.8, 1.9 Hz, 1H), 7.20 (ddd, J=7.8, 4.8, 0.9 Hz, 1H), 6.52 (tt, J=54.6, 3.6 Hz, 1H), 4.88 (td, J=15.1, 3.6 Hz, 2H), 4.09 (dd, J=7.8, 6.4 Hz, 2H), 3.50 (dd, J=13.1, 3.9 Hz, 2H), 3.09 (td, J=12.6, 2.5 Hz, 2H), 2.27–2.18 (m, 2H), 1.96 (td, J=12.5, 3.9 Hz, 2H), 1.73 (d, J=14.1 Hz, 2H). MS m/z: 482 [M+H]<sup>+</sup>.

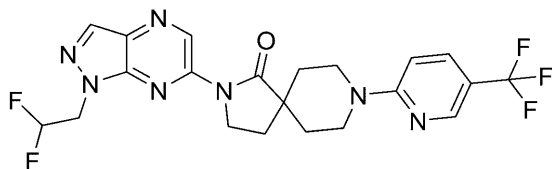
10

## 【0 7 5 7】

実施例 121: 2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-8-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン

20

## 【化 4 4 4】



一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (25 mg、77%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.67 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.81 (dd, J=9.1, 2.7 Hz, 1H), 7.04 (d, J=9.1 Hz, 1H), 6.68–6.38 (m, 1H), 4.89 (td, J=15.1, 3.6 Hz, 2H), 4.34 (dt, J=13.9, 4.0 Hz, 2H), 4.11 (t, J=7.0 Hz, 2H), 3.33–3.23 (m, 2H), 2.28 (t, J=7.1 Hz, 2H), 1.84–1.75 (m, 2H), 1.75–1.67 (m, 2H). MS m/z: 482 [M+H]<sup>+</sup>.

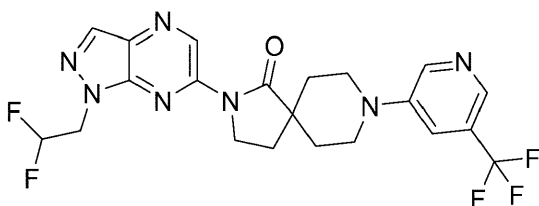
30

## 【0 7 5 8】

実施例 122: 2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-8-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン

40

## 【化 4 4 5】



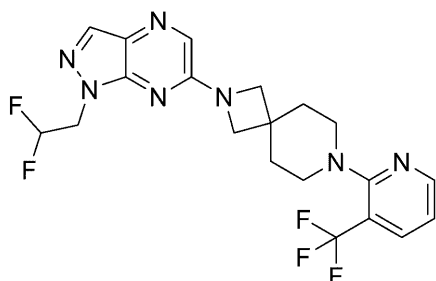
一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (7 mg、22%)。<sup>1</sup>H

50

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.69 (s, 1H), 8.65 (d,  $J$  = 2.8 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 6.66–6.40 (m, 1H), 4.89 (td,  $J$  = 15.1, 3.6 Hz, 2H), 4.15–4.07 (m, 2H), 3.96–3.86 (m, 2H), 3.15–3.04 (m, 2H), 2.24 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 1.96–1.86 (m, 2H), 1.80–1.70 (m, 2H). MS  $m/z$ : 482  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .  
【0759】

実施例123: 2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-7-[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン  
【化446】

10



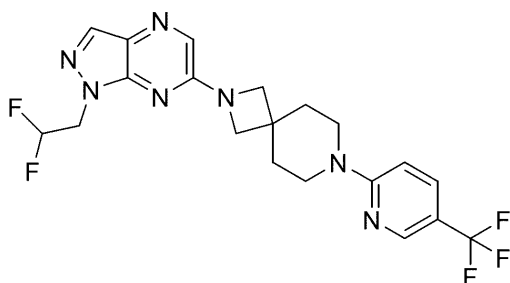
20

一般手順Aに従い、所望の生成物を無色の油状物として得た(23 mg、74%)。  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.53 (dd,  $J$  = 4.3, 1.5 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.07 (dd,  $J$  = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.25–7.15 (m, 1H), 6.59–6.31 (m, 1H), 4.68 (td,  $J$  = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 3.98 (s, 4H), 3.22–3.13 (m, 4H), 1.97–1.87 (m, 4H). MS  $m/z$ : 454  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

【0760】

実施例124: 2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-7-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン  
【化447】

30



40

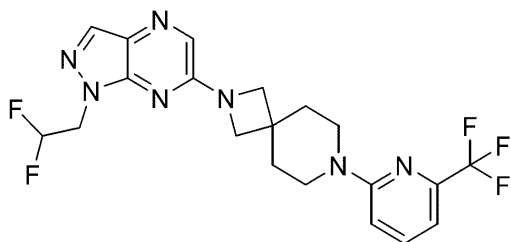
一般手順Aに従い、所望の生成物を白色固形物として得た(22 mg、71%)。  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.40 (dq,  $J$  = 2.8, 0.9 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.81–7.72 (m, 1H), 7.02 (d,  $J$  = 9.1 Hz, 1H), 6.44 (tt,  $J$  = 54.8, 3.8 Hz, 1H), 4.67 (td,  $J$  = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 3.98 (s, 4H), 3.69 (dd,  $J$  = 7.3, 3.5 Hz, 4H), 1.83 (t,  $J$  = 5.5 Hz, 4H). MS  $m/z$ : 454  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

【0761】

実施例125: 2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-7-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン

50

b] ピラジン-6-イル] - 7 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] -  
2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン  
【化 4 4 8】

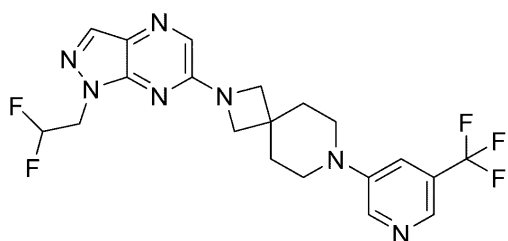


10

一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (25 mg、80%)。<sup>1</sup>H  
NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.15 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.77-7.70 (m, 1H), 7.19 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.01 (d, J=7.2 Hz, 1H), 6.58-6.30 (m, 1H), 4.67 (td, J=15.0, 3.8 Hz, 2H), 3.98 (s, 4H), 3.66-3.60 (m, 4H), 1.84 (t, J=5.5 Hz, 4H). MS m/z: 454 [M+H]<sup>+</sup>.  
【0762】

実施例 126: 2 - [1 - (2, 2-ジフルオロエチル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-  
b] ピラジン-6-イル] - 7 - [5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -  
2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン  
【化 4 4 9】

20

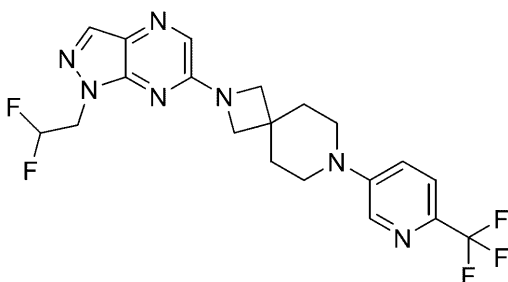


30

一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (25 mg、80%)。<sup>1</sup>H  
NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.62 (d, J=2.8 Hz, 1H), 8.26 (dd, J=1.9, 0.9 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.60 (t, J=2.5 Hz, 1H), 6.44 (tt, J=54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.67 (td, J=15.0, 3.8 Hz, 2H), 3.97 (s, 4H), 3.44-3.36 (m, 4H), 1.97-1.83 (m, 4H). MS  
m/z: 454 [M+H]<sup>+</sup>.  
【0763】

実施例 127: 2 - [1 - (2, 2-ジフルオロエチル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-  
b] ピラジン-6-イル] - 7 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -  
2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン  
【化 4 5 0】

40



50

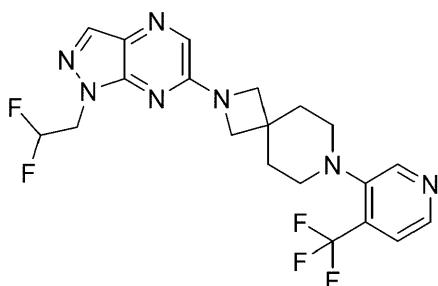
一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (27 mg、81%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.46 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 6.44 (tt, J = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.67 (td, J = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 3.98 (s, 4H), 3.48–3.38 (m, 4H), 1.93–1.81 (m, 4H). MS m/z: 454 [M+H]<sup>+</sup>.

【0764】

実施例 128: 2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-7-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン

10

【化 451】



20

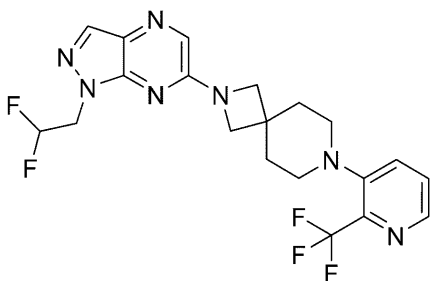
一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (23 mg、74%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.83 (s, 1H), 8.57 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.67 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.62–6.31 (m, 1H), 4.68 (td, J = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 4.00 (s, 4H), 3.00 (t, J = 5.3 Hz, 4H), 1.94 (t, J = 5.3 Hz, 4H). MS m/z: 454 [M+H]<sup>+</sup>.

【0765】

実施例 129: 2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-7-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン

30

【化 452】



40

一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (22 mg、71%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.45 (dd, J = 4.5, 1.4 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.04–7.98 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.70 (dd, J = 8.2, 4.5 Hz, 1H), 6.58–6.31 (m, 1H), 4.67 (td, J = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 3.98 (s, 4H), 2.90 (t, J = 5.3 Hz, 4H), 1.94 (t, J = 5.3 Hz, 4H). MS m/z: 454 [M+H]<sup>+</sup>.

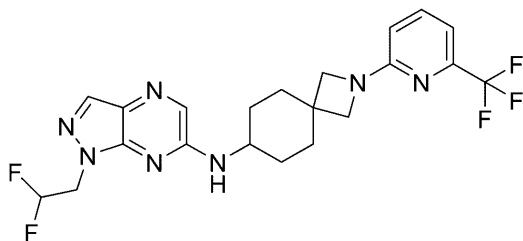
【0766】

実施例 130: N-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-7-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン

50



b] ピラジン-6-イル] - 2 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] -  
2-アザスピロ [3.5] ノナン-7-アミン  
【化453】



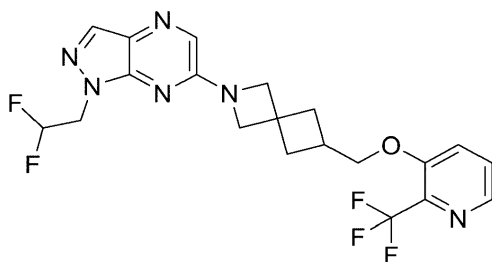
10

一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (1.8 mg、4%)。MS  $m/z$ : 469 [M+H]<sup>+</sup>.

【0767】

実施例 131: 2 - [1 - (2,2-ジフルオロエチル) - 1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン-6-イル] - 6 - ( { [2 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] オキシ } メチル) - 2-アザスピロ [3.3] ヘプタン

【化454】



20

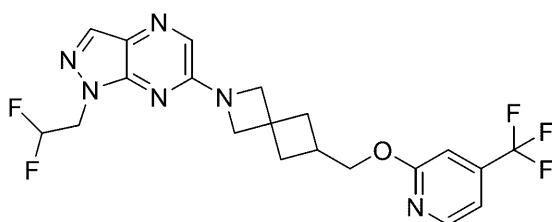
一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (10 mg、24%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.26 (dd, J = 4.6, 1.1 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.6, 4.5 Hz, 1H), 6.43 (tt, J = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.66 (td, J = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.14 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.12 (s, 2H), 2.69 (dq, J = 8.2, 6.2 Hz, 1H), 2.43-2.33 (m, 2H), 2.23-2.14 (m, 2H). MS  $m/z$ : 455 [M+H]<sup>+</sup>.

30

【0768】

実施例 132: 2 - [1 - (2,2-ジフルオロエチル) - 1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン-6-イル] - 6 - ( { [4 - (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] オキシ } メチル) - 2-アザスピロ [3.3] ヘプタン

【化455】



40

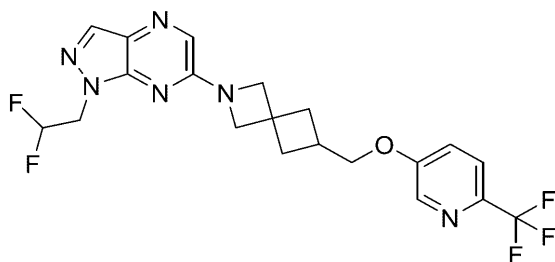
一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (5 mg、12%)。MS  $m/z$ : 455 [M+H]<sup>+</sup>.

【0769】

実施例 133: 2 - [1 - (2,2-ジフルオロエチル) - 1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン-6-イル] - 6 - ( { [2 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] オキシ } メチル) - 2-アザスピロ [3.3] ヘプタン

50

b] ピラジン-6-イル] - 6 - ( { [ 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] オキシ} メチル) - 2-アザスピロ [ 3 . 3 ] ヘプタン  
【化 4 5 6】



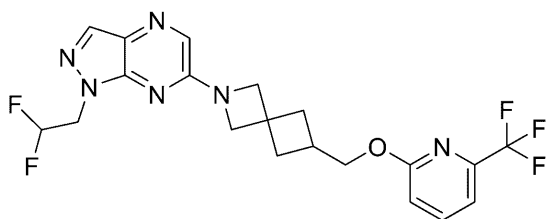
10

一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た ( 8 m g 、 1 9 % ) 。  $^1\text{H}$  NMR ( 5 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> )  $\delta$  8 . 5 0 ( d , J = 2 . 8 H z , 1 H ) , 8 . 1 6 ( s , 1 H ) , 7 . 9 4 ( s , 1 H ) , 7 . 8 8 ( d , J = 8 . 7 H z , 1 H ) , 7 . 6 5 ( d d , J = 8 . 7 , 2 . 8 H z , 1 H ) , 6 . 5 8 - 6 . 3 3 ( m , 1 H ) , 4 . 6 9 ( t d , J = 1 5 . 0 , 3 . 8 H z , 2 H ) , 4 . 2 5 ( s , 2 H ) , 4 . 2 1 ( s , 2 H ) , 4 . 1 7 ( d , J = 6 . 4 H z , 2 H ) , 2 . 7 5 - 2 . 6 4 ( m , 1 H ) , 2 . 5 0 - 2 . 4 2 ( m , 2 H ) , 2 . 2 2 - 2 . 1 4 ( m , 2 H ) . M S m / z : 4 5 5 [ M + H ] <sup>+</sup> .

【 0 7 7 0 】

20

実施例 1 3 4 : 2 - [ 1 - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピラジン-6-イル] - 6 - ( { [ 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] オキシ} メチル) - 2-アザスピロ [ 3 . 3 ] ヘプタン  
【化 4 5 7】



30

一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た ( 1 5 m g 、 3 6 % ) 。  $^1\text{H}$  NMR ( 5 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> )  $\delta$  8 . 1 3 ( s , 1 H ) , 7 . 9 7 ( d d d , J = 8 . 3 , 7 . 4 , 0 . 8 H z , 1 H ) , 7 . 9 0 ( s , 1 H ) , 7 . 4 8 ( d , J = 7 . 3 H z , 1 H ) , 7 . 1 7 ( d d , J = 8 . 4 , 0 . 9 H z , 1 H ) , 6 . 4 3 ( t t , J = 5 4 . 9 , 3 . 8 H z , 1 H ) , 4 . 6 6 ( t d , J = 1 5 . 0 , 3 . 8 H z , 2 H ) , 4 . 2 8 ( d , J = 6 . 6 H z , 2 H ) , 4 . 2 2 ( s , 2 H ) , 4 . 1 6 ( s , 2 H ) , 2 . 6 9 - 2 . 6 1 ( m , 1 H ) , 2 . 4 5 - 2 . 3 8 ( m , 2 H ) , 2 . 1 9 - 2 . 1 1 ( m , 2 H ) . M S m / z : 4 5 5 [ M + H ] <sup>+</sup> .

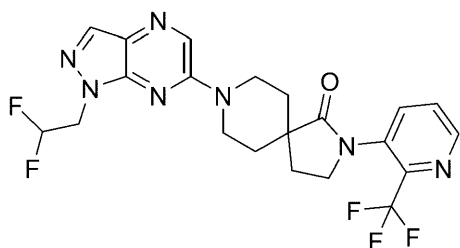
【 0 7 7 1 】

40

実施例 1 3 5 : 8 - [ 1 - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピラジン-6-イル] - 2 - [ 2 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] - 2 , 8 - ジアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン-1-オン

50

## 【化 4 5 8】

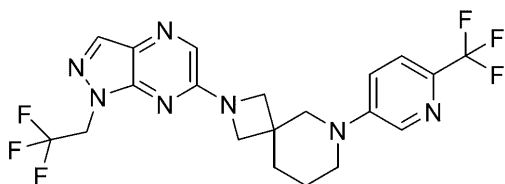


一般手順 E に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (7 mg、20%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.75 (dd, J = 4.5, 1.4 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.10 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 8.1, 4.6 Hz, 1H), 6.45 (tt, J = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.71 (td, J = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 4.41 (dt, J = 13.6, 4.3 Hz, 2H), 3.74 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.44–3.38 (m, 2H), 2.28 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.80 (ddd, J = 13.3, 11.1, 4.2 Hz, 2H), 1.68 (dt, J = 13.4, 3.5 Hz, 2H). MS m/z: 482 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【0772】

実施例 136: 2-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-6-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.5]ノナン

## 【化 4 5 9】

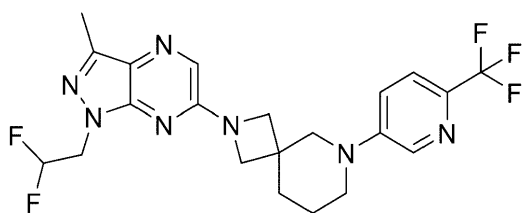


一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (39 mg、85%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.50 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 5.11 (q, J = 9.1 Hz, 2H), 3.93 (d, J = 27.0 Hz, 4H), 3.57 (s, 2H), 3.32–3.24 (m, 2H), 1.89 (dd, J = 12.7, 6.9 Hz, 2H), 1.69 (s, 2H). MS m/z: 473 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【0773】

実施例 137: 2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-6-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.5]ノナン

## 【化 4 6 0】



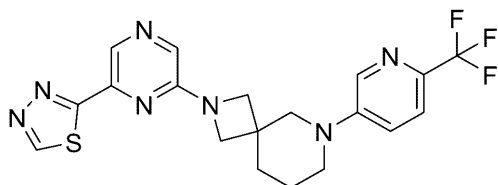
一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (29 mg、64%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.50 (d, J = 2.8 Hz, 1H),

7.86 (s, 1H), 7.62 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.53 (dd, J=8.9, 2.9 Hz, 1H), 6.40 (tt, J=55.0, 3.9 Hz, 1H), 4.57 (td, J=14.9, 3.9 Hz, 2H), 4.00–3.83 (m, 4H), 3.56 (s, 2H), 3.32–3.23 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.87 (t, J=5.9 Hz, 2H), 1.70 (q, J=5.8 Hz, 2H). MS m/z: 469 [M+H]<sup>+</sup>.

【0774】

実施例138: 2-[6-(1,3,4-チアジアゾル-2-イル)ピラジン-2-イル]-6-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.5]ノナン  
【化461】

10



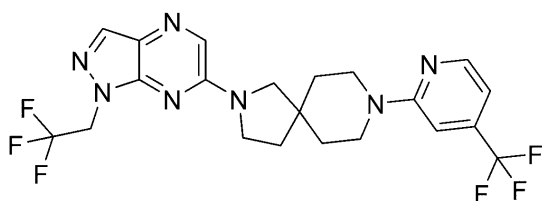
一般手順Aに従い、所望の生成物を黄色固形物として得た(31mg、73%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.71 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.50 (d, J=2.9 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.63 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.53 (dd, J=8.9, 2.9 Hz, 1H), 3.92 (d, J=8.4 Hz, 2H), 3.86 (d, J=8.4 Hz, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.30 (t, J=5.6 Hz, 2H), 1.88 (t, J=5.9 Hz, 2H), 1.70 (q, J=5.7 Hz, 2H). MS m/z: 434 [M+H]<sup>+</sup>.

20

【0775】

実施例139: 2-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-8-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン  
【化462】

30



一般手順Aに従い、所望の生成物を白色固形物として得た(40mg、88%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.32 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.16–7.07 (m, 1H), 6.84 (dd, J=5.2, 1.4 Hz, 1H), 5.12 (q, J=9.1 Hz, 2H), 3.81–3.59 (m, 6H), 3.54 (s, 2H), 1.97 (s, 2H), 1.73–1.55 (m, 4H). MS m/z: 487 [M+H]<sup>+</sup>.

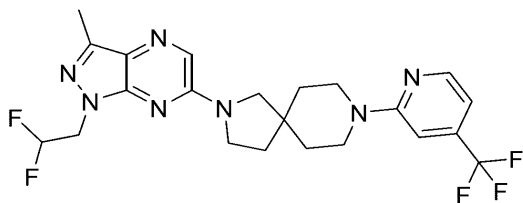
40

【0776】

実施例140: 2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-8-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン

50

## 【化 4 6 3】



一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (30 mg、67%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.32 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.84 (dd, J=5.1, 1.4 Hz, 1H), 6.42 (tt, J=5.5, 1.4 Hz, 1H), 4.59 (td, J=14.8, 4.0 Hz, 2H), 3.68 (q, J=10.9, 7.1 Hz, 6H), 3.52 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.96 (d, J=8.1 Hz, 2H), 1.69–1.55 (m, 4H). MS m/z: 483 [M+H]<sup>+</sup>.

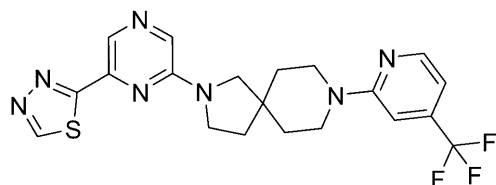
10

## 【0777】

実施例 141: 2-[6-(1,3,4-チアジアゾル-2-イル)ピラジン-2-イル]-8-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン

## 【化 4 6 4】

20



一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (25 mg、60%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.70 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.32 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.14–7.05 (m, 1H), 6.84 (dd, J=5.2, 1.4 Hz, 1H), 3.77–3.59 (m, 6H), 3.47 (s, 2H), 1.97 (t, J=7.0 Hz, 2H), 1.70–1.53 (m, 4H). MS m/z: 449 [M+H]<sup>+</sup>.

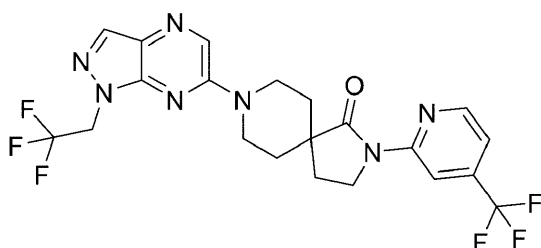
30

## 【0778】

実施例 142: 8-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン

## 【化 4 6 5】

40



一般手順 D に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (5.5 mg、15%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.70 (d, J=5.4 Hz, 1H), 8.67 (dt, J=1.7, 0.8 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.55–7.52 (m, 1H), 5.18 (q, J=9.1 Hz, 2H), 4.45 (d, J=13.8 Hz, 2H), 4.06 (dd, J=7.8, 6.3

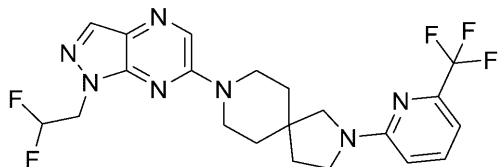
50

H z, 2 H), 3.41–3.36 (m, 2 H), 2.21 (t, J = 7.1 Hz, 2 H), 1.88–1.79 (m, 2 H), 1.73 (d, J = 13.4 Hz, 2 H). MS m/z: 500 [M+H]<sup>+</sup>.

【0779】

実施例 143: 8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン

【化 466】



10

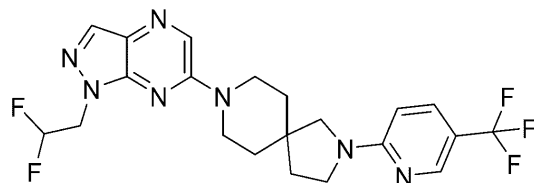
一般手順 A に従い、所望の生成物を明黄色油状物として得た (30 mg、70%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.49 (s, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 7.69 (dd, J = 8.6, 7.3 Hz, 1 H), 6.95 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 6.74 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 6.44 (tt, J = 54.9, 3.8 Hz, 1 H), 4.69 (td, J = 15.0, 3.8 Hz, 2 H), 3.82 (t, J = 5.7 Hz, 4 H), 3.52 (t, J = 7.0 Hz, 2 H), 3.38 (s, 2 H), 1.95 (t, J = 7.0 Hz, 2 H), 1.73–1.61 (m, 4 H). MS m/z: 468 [M+H]<sup>+</sup>.

20

【0780】

実施例 144: 8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン

【化 467】



30

一般手順 A に従い、所望の生成物を明黄色油状物として得た (35 mg、82%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.49 (s, 1 H), 8.40–8.35 (m, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 7.76 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1 H), 6.59 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 6.44 (tt, J = 54.9, 3.8 Hz, 1 H), 4.69 (td, J = 15.0, 3.8 Hz, 2 H), 3.88 (ddd, J = 13.4, 6.8, 4.4 Hz, 2 H), 3.76 (ddd, J = 13.5, 7.4, 4.3 Hz, 2 H), 3.55 (s, 2 H), 3.43 (s, 2 H), 1.95 (t, J = 7.0 Hz, 2 H), 1.73–1.59 (m, 4 H). MS m/z: 468 [M+H]<sup>+</sup>.

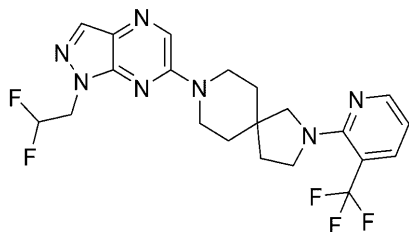
40

【0781】

実施例 145: 8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン

50

## 【化 4 6 8】



一般手順 A に従い、所望の生成物を明黄色固形物として得た (35 mg、75%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.48 (s, 1H), 8.34 (dd,  $J=4.7, 1.8$  Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.93 (dd,  $J=7.8, 1.8$  Hz, 1H), 6.81 (dd,  $J=7.8, 4.7$  Hz, 1H), 6.44 (tt,  $J=54.9, 3.8$  Hz, 1H), 4.69 (td,  $J=15.0, 3.8$  Hz, 2H), 3.89–3.71 (m, 4H), 3.62 (t,  $J=7.0$  Hz, 2H), 3.45 (s, 2H), 1.92 (t,  $J=7.1$  Hz, 2H), 1.71–1.56 (m, 4H). MS  $m/z$ : 468 [M+H]<sup>+</sup>.

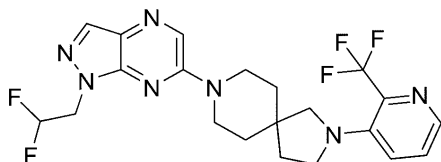
10

## 【0782】

実施例 146: 8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン

20

## 【化 4 6 9】



一般手順 A に従い、所望の生成物を明黄色油状物として得た (24 mg、56%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.48 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.08 (dd,  $J=4.1, 1.4$  Hz, 1H), 7.51 (dd,  $J=8.7, 1.4$  Hz, 1H), 7.48 (dd,  $J=8.6, 4.0$  Hz, 1H), 6.44 (tt,  $J=54.9, 3.8$  Hz, 1H), 4.69 (td,  $J=15.0, 3.8$  Hz, 2H), 3.81 (q,  $J=5.2$  Hz, 4H), 3.45 (t,  $J=7.0$  Hz, 2H), 3.24 (s, 2H), 1.92 (t,  $J=7.0$  Hz, 2H), 1.67 (dt,  $J=7.5, 4.3$  Hz, 4H). MS  $m/z$ : 468 [M+H]<sup>+</sup>.

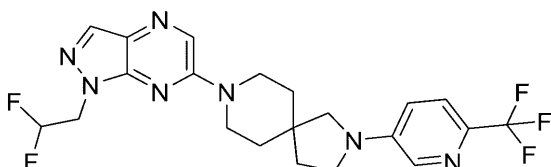
30

## 【0783】

実施例 147: 8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン

40

## 【化 4 7 0】



一般手順 A に従い、所望の生成物を明黄色固形物として得た (30 mg、70%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.50 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.04 (d,  $J=2.8$  Hz, 1H), 7.59 (d,  $J=8.8$  Hz, 1

50

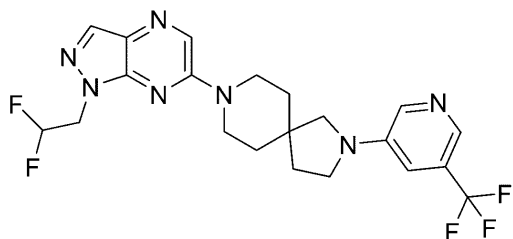
H), 7.00 (dd, J=8.8, 2.8 Hz, 1H), 6.44 (tt, J=54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.69 (td, J=15.0, 3.8 Hz, 2H), 3.90 (ddd, J=13.5, 6.6, 4.3 Hz, 2H), 3.76 (ddd, J=13.5, 7.4, 4.2 Hz, 2H), 3.45 (t, J=7.0 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 1.97 (t, J=7.0 Hz, 2H), 1.74-1.58 (m, 4H). MS m/z: 468 [M+H]<sup>+</sup>.

【0784】

実施例148: 8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン

10

【化471】



一般手順Aに従い、所望の生成物を明黄色固形物として得た(26mg、61%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.50 (s, 1H), 8.20 (d, J=2.7 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.13-8.10 (m, 1H), 7.11 (t, J=2.4 Hz, 1H), 6.44 (tt, J=54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.69 (td, J=15.0, 3.8 Hz, 2H), 3.93 (ddd, J=13.6, 6.5, 4.2 Hz, 2H), 3.73 (ddd, J=13.5, 7.9, 4.1 Hz, 2H), 3.45 (t, J=7.0 Hz, 2H), 3.31 (s, 2H), 1.95 (t, J=7.0 Hz, 2H), 1.73-1.59 (m, 4H). MS m/z: 468 [M+H]<sup>+</sup>.

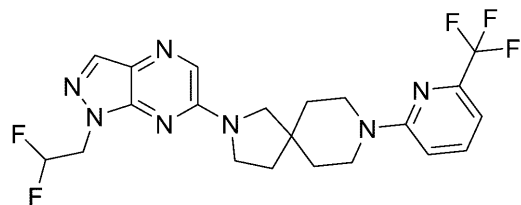
20

【0785】

実施例149: 2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-8-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン

30

【化472】



一般手順Aに従い、所望の生成物を白色固形物として得た(26mg、61%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.12 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.73 (ddd, J=8.8, 7.2, 0.8 Hz, 1H), 7.16 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.01 (d, J=7.2 Hz, 1H), 6.45 (tt, J=55.0, 3.9 Hz, 1H), 4.68 (td, J=14.9, 3.9 Hz, 2H), 3.67 (dt, J=19.8, 10.3 Hz, 6H), 3.54 (s, 2H), 1.98 (d, J=8.5 Hz, 2H), 1.73-1.56 (m, 4H). MS m/z: 468 [M+H]<sup>+</sup>.

40

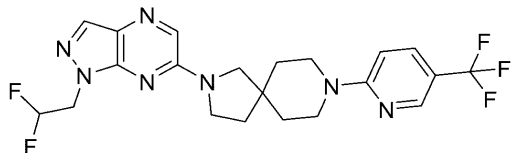
【0786】

実施例150: 2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-8-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン

50



b] ピラジン-6-イル] - 8 - [5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル] - 2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン  
【化473】

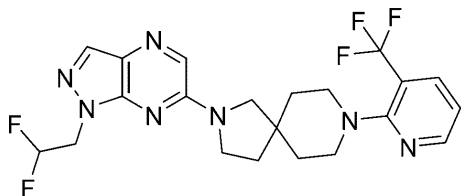


一般手順Aに従い、所望の生成物を白色固形物として得た(31mg、72%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.40 (dt, J=2.8, 0.9Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.77 (dd, J=9.2, 2.6Hz, 1H), 6.99 (d, J=9.1Hz, 1H), 6.45 (tt, J=55.0, 3.9Hz, 2H), 4.68 (td, J=14.9, 3.9Hz, 2H), 3.86-3.63 (m, 6H), 3.54 (s, 2H), 1.98 (d, J=8.7Hz, 2H), 1.69-1.56 (m, 4H). MS m/z: 468 [M+H]<sup>+</sup>.

【0787】

実施例151: 2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-8-[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン

【化474】

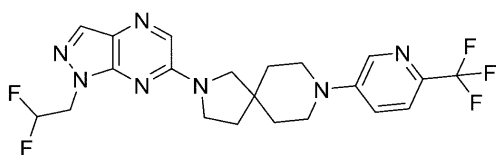


一般手順Aに従い、所望の生成物を白色泡状物として得た(33mg、77%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.52 (dd, J=4.9, 1.8Hz, 1H), 8.12 (s, 2H), 8.06 (dd, J=7.8, 1.9Hz, 1H), 7.18 (ddd, J=7.8, 4.8, 0.9Hz, 1H), 6.46 (tt, J=54.9, 3.9Hz, 1H), 4.68 (td, J=14.9, 3.9Hz, 2H), 3.67 (t, J=7.0Hz, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.29-3.18 (m, 4H), 1.96 (d, J=7.6Hz, 2H), 1.78-1.63 (m, 4H). MS m/z: 468 [M+H]<sup>+</sup>.

【0788】

実施例152: 2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-8-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン

【化475】



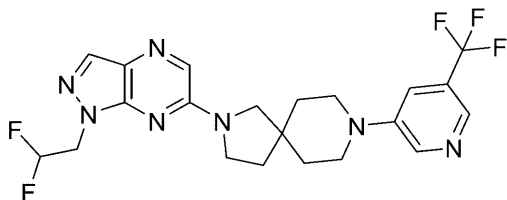
一般手順Aに従い、所望の生成物を白色固形物として得た(33mg、77%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.46 (d, J=2.9Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.63 (d, J=8.8Hz, 1H)

, 7.46 (dd,  $J=8.9, 2.9$  Hz, 1H), 6.45 (tt,  $J=55.0, 3.9$  Hz, 1H), 4.68 (td,  $J=14.9, 3.9$  Hz, 2H), 3.68 (t,  $J=7.0$  Hz, 2H), 3.58–3.39 (m, 6H), 1.98 (d,  $J=8.5$  Hz, 2H), 1.80–1.62 (m, 4H). MS  $m/z$ : 468 [M+H]<sup>+</sup>.

【0789】

実施例153：2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-8-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン

【化476】



10

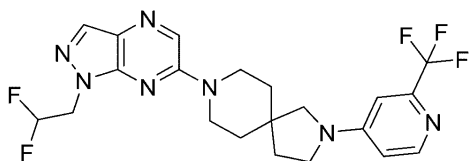
一般手順Aに従い、所望の生成物を白色固形物として得た(33mg、77%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.62 (d,  $J=2.8$  Hz, 1H), 8.30–8.22 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.59 (t,  $J=2.4$  Hz, 1H), 6.45 (tt,  $J=54.9, 3.9$  Hz, 1H), 4.68 (td,  $J=14.9, 3.9$  Hz, 2H), 3.68 (t,  $J=7.0$  Hz, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.49–3.36 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.75–1.66 (m, 4H). MS  $m/z$ : 468 [M+H]<sup>+</sup>.

20

【0790】

実施例154：8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン

【化477】



30

一般手順Aに従い、所望の生成物を白色固形物として得た(23mg、54%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.50 (s, 1H), 8.21 (d,  $J=5.8$  Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 6.86 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H), 6.68 (dd,  $J=5.9, 2.4$  Hz, 1H), 6.44 (tt,  $J=54.9, 3.8$  Hz, 1H), 4.69 (td,  $J=15.0, 3.8$  Hz, 2H), 3.90 (t,  $J=9.7$  Hz, 2H), 3.77–3.71 (m, 2H), 3.45 (t,  $J=7.0$  Hz, 2H), 3.32 (s, 2H), 1.96 (t,  $J=7.0$  Hz, 2H), 1.74–1.59 (m, 4H). MS  $m/z$ : 468 [M+H]<sup>+</sup>.

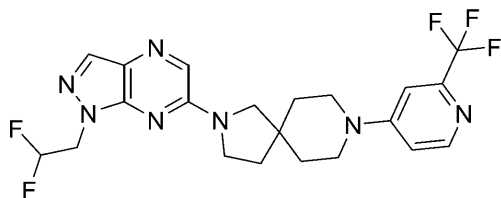
40

【0791】

実施例155：2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-8-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン

50

## 【化 4 7 8】

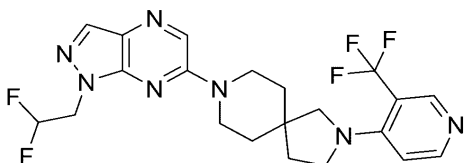


一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (21 mg、21%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.26 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.23 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 6.1, 2.6 Hz, 1H), 6.45 (tt, *J* = 55.0, 3.9 Hz, 2H), 4.68 (td, *J* = 14.9, 3.9 Hz, 2H), 3.68 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.63–3.44 (m, 6H), 2.03–1.92 (m, 2H), 1.73–1.56 (m, 4H). MS *m/z*: 468 [M+H]<sup>+</sup>.  
【0792】

10

実施例 156: 8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン  
【化 4 7 9】

20

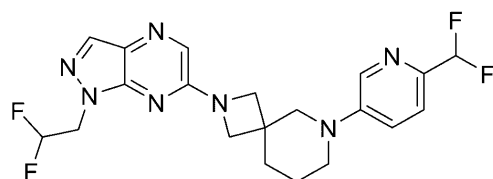


一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (10 mg、69%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.50 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 6.82 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 6.44 (tt, *J* = 54.9, 3.5 Hz, 3H), 4.69 (td, *J* = 15.0, 3.8 Hz, 3H), 3.81 (h, *J* = 8.0 Hz, 4H), 3.57 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.36 (s, 2H), 1.96 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.74–1.59 (m, 4H). MS *m/z*: 468 [M+H]<sup>+</sup>.  
【0793】

30

実施例 157: 2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-6-[6-(ジフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.5]ノナン  
【化 4 8 0】

40



一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (32 mg、62%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.43 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.52 (dd, *J* = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.82 (t, *J* = 55.4 Hz, 2H), 6.43 (tt, *J* = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.66 (td,

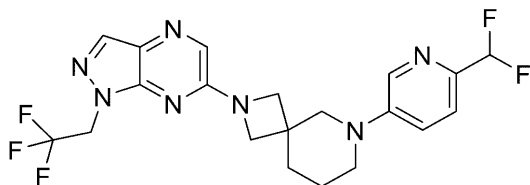
50

$J = 15.0, 3.8 \text{ Hz}$ , 2H), 3.94 (d,  $J = 26.5 \text{ Hz}$ , 4H), 3.49 (s, 2H), 3.23 (s, 2H), 1.86 (t,  $J = 6.0 \text{ Hz}$ , 2H), 1.69 (s, 2H). MS  $m/z$ : 436  $[M+H]^+$ .

【0794】

実施例158: 6-[6-(ジフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.5]ノナン

【化481】



10

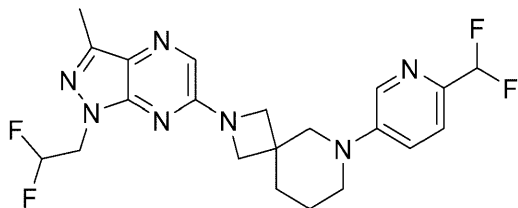
一般手順Aに従い、所望の生成物を明褐色油状物として得た(34mg、63%)。 $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.43 (d,  $J = 2.8 \text{ Hz}$ , 1H), 8.14 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.52 (dd,  $J = 8.8, 2.8 \text{ Hz}$ , 1H), 7.48 (d,  $J = 8.8 \text{ Hz}$ , 1H), 6.82 (t,  $J = 55.4 \text{ Hz}$ , 2H), 6.43 (tt,  $J = 54.9, 3.8 \text{ Hz}$ , 1H), 4.66 (td,  $J = 15.0, 3.8 \text{ Hz}$ , 2H), 3.94 (d,  $J = 26.5 \text{ Hz}$ , 4H), 3.49 (s, 2H), 3.23 (s, 2H), 1.86 (t,  $J = 6.0 \text{ Hz}$ , 2H), 1.69 (s, 2H). MS  $m/z$ : 454  $[M+H]^+$ .

20

【0795】

実施例159: 2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-6-[6-(ジフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.5]ノナン

【化482】



30

一般手順Aに従い、所望の生成物を白色固形物として得た(31mg、58%)。 $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.43 (d,  $J = 2.8 \text{ Hz}$ , 1H), 8.14 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.52 (dd,  $J = 8.8, 2.8 \text{ Hz}$ , 1H), 7.48 (d,  $J = 8.8 \text{ Hz}$ , 1H), 6.82 (t,  $J = 55.4 \text{ Hz}$ , 2H), 6.43 (tt,  $J = 54.9, 3.8 \text{ Hz}$ , 1H), 4.66 (td,  $J = 15.0, 3.8 \text{ Hz}$ , 2H), 3.94 (d,  $J = 26.5 \text{ Hz}$ , 4H), 3.49 (s, 2H), 3.23 (s, 2H), 1.86 (t,  $J = 6.0 \text{ Hz}$ , 2H), 1.69 (s, 2H). MS  $m/z$ : 451  $[M+H]^+$ .

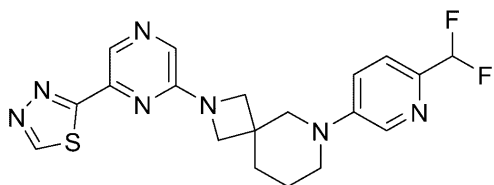
40

【0796】

実施例160: 6-[6-(ジフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2-[6-(1,3,4-チアジアゾル-2-イル)ピラジン-2-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.5]ノナン

50

## 【化 4 8 3】



一般手順 A に従い、所望の生成物を黄色固形物として得た (33 mg、67%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.71 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.43 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.52 (dd, J=8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.82 (t, J=55.4 Hz, 1H), 3.92 (d, J=8.4 Hz, 2H), 3.86 (d, J=8.4 Hz, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.23 (t, J=5.5 Hz, 2H), 1.86 (t, J=5.9 Hz, 2H), 1.73–1.64 (m, 2H). MS m/z: 417 [M+H]<sup>+</sup>.

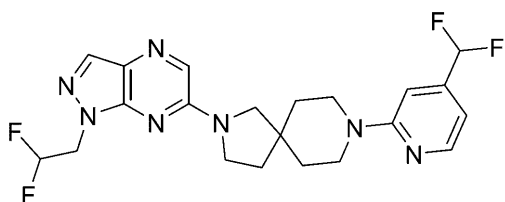
10

## 【0797】

実施例 161: 2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-8-[4-(ジフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン

## 【化 4 8 4】

20



一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (24 mg、59%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.23 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.92 (t, J=55.5 Hz, 1H), 6.73 (d, J=5.1 Hz, 1H), 6.45 (tt, J=55.0, 3.9 Hz, 1H), 4.68 (td, J=14.9, 3.9 Hz, 2H), 3.68 (t, J=7.0 Hz, 4H), 3.62 (d, J=6.8 Hz, 2H), 3.53 (s, 2H), 1.96 (s, 2H), 1.68–1.55 (m, 4H). MS m/z: 451 [M+H]<sup>+</sup>.

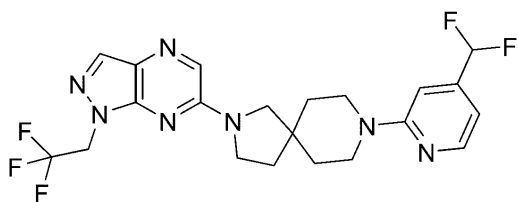
30

## 【0798】

実施例 162: 8-[4-(ジフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン

## 【化 4 8 5】

40



一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (25 mg、59%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.23 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.92 (t,

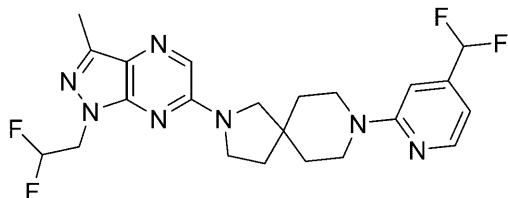
50

$J = 55.5 \text{ Hz}$ ,  $1 \text{ H}$ ),  $6.76 - 6.70$  (m,  $1 \text{ H}$ ),  $5.13$  (q,  $J = 9.1 \text{ Hz}$ ,  $2 \text{ H}$ ),  $3.68$  (t,  $J = 6.8 \text{ Hz}$ ,  $4 \text{ H}$ ),  $3.61$  (s,  $2 \text{ H}$ ),  $3.54$  (s,  $2 \text{ H}$ ),  $1.97$  (s,  $2 \text{ H}$ ),  $1.71 - 1.54$  (m,  $4 \text{ H}$ ). MS  $m/z$ :  $468$   $[M+H]^+$ .

【0799】

実施例 163: 2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-8-[4-(ジフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン

【化486】



10

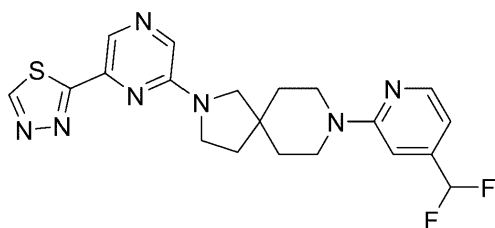
一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た ( $24 \text{ mg}$ ,  $57\%$ )。  $^1\text{H}$  NMR ( $500 \text{ MHz}$ ,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$   $8.23$  (d,  $J = 5.1 \text{ Hz}$ ,  $1 \text{ H}$ ),  $8.02$  (s,  $1 \text{ H}$ ),  $7.00$  (s,  $1 \text{ H}$ ),  $6.92$  (t,  $J = 55.5 \text{ Hz}$ ,  $1 \text{ H}$ ),  $6.73$  (dd,  $J = 5.1, 1.2 \text{ Hz}$ ,  $1 \text{ H}$ ),  $6.42$  (tt,  $J = 55.0, 3.9 \text{ Hz}$ ,  $1 \text{ H}$ ),  $4.59$  (td,  $J = 14.8, 4.0 \text{ Hz}$ ,  $2 \text{ H}$ ),  $3.65$  (dd,  $J = 14.4, 7.3 \text{ Hz}$ ,  $6 \text{ H}$ ),  $3.52$  (s,  $2 \text{ H}$ ),  $1.96$  (s,  $2 \text{ H}$ ),  $1.69 - 1.55$  (m,  $4 \text{ H}$ ). MS  $m/z$ :  $465$   $[M+H]^+$ .

20

【0800】

実施例 164: 8-[4-(ジフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2-[6-(1,3,4-チアジアゾル-2-イル)ピラジン-2-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン

【化487】



30

一般手順 A に従い、所望の生成物を黄色固形物として得た ( $19 \text{ mg}$ ,  $49\%$ )。  $^1\text{H}$  NMR ( $500 \text{ MHz}$ ,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$   $9.71$  (s,  $1 \text{ H}$ ),  $8.59$  (s,  $1 \text{ H}$ ),  $8.23$  (d,  $J = 5.1 \text{ Hz}$ ,  $1 \text{ H}$ ),  $8.16$  (s,  $1 \text{ H}$ ),  $7.00$  (s,  $1 \text{ H}$ ),  $6.92$  (t,  $J = 55.5 \text{ Hz}$ ,  $1 \text{ H}$ ),  $6.73$  (dd,  $J = 5.2, 1.1 \text{ Hz}$ ,  $1 \text{ H}$ ),  $3.67$  (s,  $2 \text{ H}$ ),  $3.62$  (t,  $J = 7.0 \text{ Hz}$ ,  $4 \text{ H}$ ),  $3.47$  (s,  $2 \text{ H}$ ),  $1.96$  (s,  $2 \text{ H}$ ),  $1.72 - 1.54$  (m,  $4 \text{ H}$ ). MS  $m/z$ :  $431$   $[M+H]^+$ .

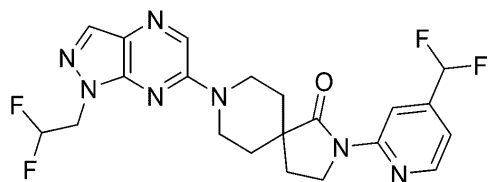
40

【0801】

実施例 165: 8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[4-(ジフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン

50

## 【化 4 8 8】



一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (10 mg、30%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.58 (dd, J = 5.1, 0.8 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.34 (dd, J = 5.3, 1.4 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 55.1 Hz, 2H), 6.45 (tt, J = 54.9, 3.8 Hz, 2H), 4.71 (td, J = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 4.44 (dt, J = 13.7, 4.1 Hz, 2H), 4.05 (dd, J = 7.7, 6.3 Hz, 2H), 3.38–3.32 (m, 2H), 2.20 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.83 (ddd, J = 13.2, 11.2, 4.2 Hz, 2H), 1.75–1.63 (m, 2H). MS m/z: 464 [M+H]<sup>+</sup>.

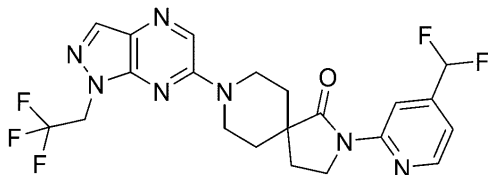
10

## 【0802】

実施例 166: 2-[4-(ジフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-8-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン

20

## 【化 4 8 9】



一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (21 mg、60%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.58 (dd, J = 5.1, 0.8 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.54 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.37–7.30 (m, 1H), 7.14 (t, J = 55.1 Hz, 2H), 5.18 (q, J = 9.1 Hz, 2H), 4.46 (dt, J = 13.5, 4.2 Hz, 2H), 4.05 (dd, J = 7.8, 6.2 Hz, 2H), 3.39–3.33 (m, 2H), 2.20 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.83 (ddd, J = 13.3, 11.3, 4.2 Hz, 2H), 1.78–1.61 (m, 2H). MS m/z: 482 [M+H]<sup>+</sup>.

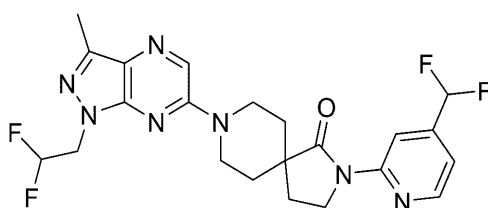
30

## 【0803】

実施例 167: 8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[4-(ジフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン

40

## 【化 4 9 0】



一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (19 mg、55%)。<sup>1</sup>H

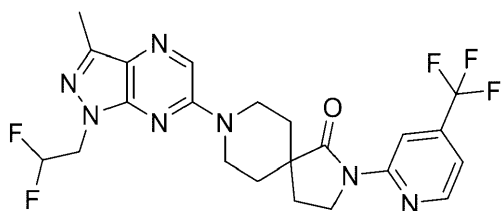
50

NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.58 (dd,  $J=5.2, 0.8$  Hz, 1H), 8.54 (t,  $J=1.2$  Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.34 (dd,  $J=5.2, 1.4$  Hz, 1H), 7.14 (t,  $J=5.1$  Hz, 2H), 6.42 (tt,  $J=5.0, 3.8$  Hz, 1H), 4.62 (td,  $J=15.0, 3.9$  Hz, 2H), 4.42 (dt,  $J=13.6, 4.1$  Hz, 2H), 4.04 (dd,  $J=7.9, 6.1$  Hz, 2H), 3.34–3.29 (m, 2H), 2.20 (t,  $J=7.0$  Hz, 2H), 1.83 (ddd,  $J=13.1, 11.2, 4.2$  Hz, 2H), 1.75–1.65 (m, 2H). MS  $m/z$ : 479  $[M+H]^+$ .

【0804】

実施例 168: 8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン

【化491】

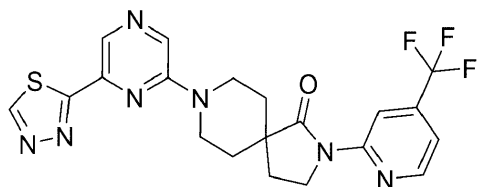


一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (29 mg、66%)。 $^1H$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.70 (dd,  $J=5.2, 1.0$  Hz, 1H), 8.67 (dt,  $J=1.7, 0.8$  Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.54 (dd,  $J=5.4, 1.6$  Hz, 1H), 6.41 (tt,  $J=5.0, 3.9$  Hz, 2H), 4.62 (td,  $J=14.9, 3.9$  Hz, 2H), 4.41 (dt,  $J=13.6, 4.2$  Hz, 2H), 4.06 (dd,  $J=7.9, 6.1$  Hz, 2H), 3.40–3.34 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.21 (t,  $J=7.0$  Hz, 2H), 1.84 (ddd,  $J=13.4, 11.2, 4.2$  Hz, 2H), 1.77–1.67 (m, 2H). MS  $m/z$ : 496  $[M+H]^+$ .

【0805】

実施例 169: 8-[6-(1,3,4-チアジアゾル-2-イル)ピラジン-2-イル]-2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン

【化492】



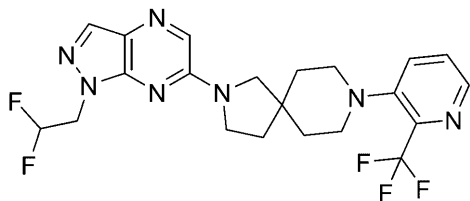
一般手順 A に従い、所望の生成物を明黄色固形物として得た (24 mg、58%)。 $^1H$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.72 (s, 1H), 8.70 (d,  $J=5.2$  Hz, 1H), 8.67 (dt,  $J=1.5, 0.8$  Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.54 (dd,  $J=5.3, 1.6$  Hz, 1H), 4.32 (dt,  $J=13.7, 4.2$  Hz, 2H), 4.06 (dd,  $J=7.7, 6.4$  Hz, 2H), 3.33–3.26 (m, 2H), 2.21 (t,  $J=7.0$  Hz, 2H), 1.84 (ddd,  $J=13.2, 11.2, 4.3$  Hz, 2H), 1.78–1.69 (m, 2H). MS  $m/z$ : 463  $[M+H]^+$ .

【0806】

実施例 170: 2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-



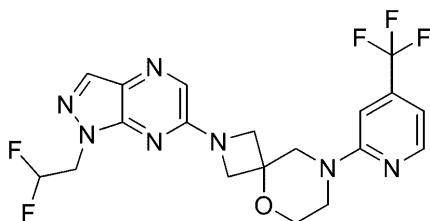
b] ピラジン-6-イル] - 8 - [2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル] - 2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン  
【化493】



一般手順Aに従い、所望の生成物を明黄色固形物として得た(29mg、80%)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.45(dd, J=4.5, 1.4 Hz, 1H), 8.13(s, 1H), 8.12(s, 1H), 8.08(dd, J=8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.70(dd, J=8.3, 4.5 Hz, 1H), 6.46(tt, J=54.9, 3.9 Hz, 1H), 4.69(td, J=14.9, 3.9 Hz, 2H), 3.67(t, J=7.0 Hz, 2H), 3.56(s, 2H), 2.95(h, J=7.5 Hz, 4H), 1.99(s, 3H), 1.73(h, J=8.5 Hz, 4H). MS m/z: 468 [M+H]<sup>+</sup>.

【0807】

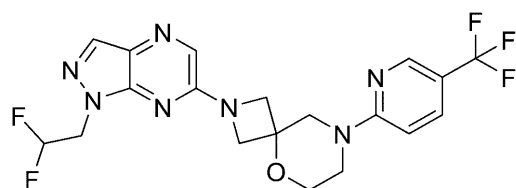
実施例171: 2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-8-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-5-オキサ-2,8-ジアザスピロ[3.5]ノナン  
【化494】



一般手順Aに従い、所望の生成物を無色の油状物として得た(4.5mg、17%)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.33(d, J=5.1 Hz, 1H), 8.06(s, 1H), 7.83(s, 1H), 6.89(dd, J=5.1, 1.3 Hz, 1H), 6.84(s, 1H), 6.21(tt, J=55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.66(td, J=13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.21-4.13(m, 4H), 3.92-3.88(m, 2H), 3.87(s, 2H), 3.60-3.52(m, 2H). MS m/z: 456 [M+H]<sup>+</sup>.

【0808】

実施例172: 2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-8-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-5-オキサ-2,8-ジアザスピロ[3.5]ノナン  
【化495】



一般手順Aに従い、所望の生成物を無色の油状物として得た(12mg、46%)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.44(dt, J=2.0, 0.9 Hz, 1H), 8.17(s, 1H), 7.99(s, 1H), 7.86(dd, J=9

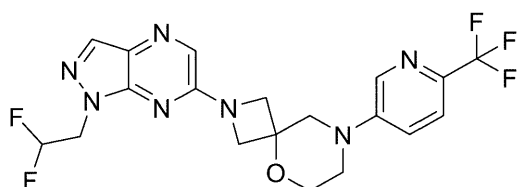
. 2, 2.6 Hz, 1H), 7.09 (d,  $J=9.1$  Hz, 1H), 6.44 (tt,  $J=54.8, 3.8$  Hz, 1H), 4.68 (td,  $J=15.0, 3.8$  Hz, 2H), 4.18–4.05 (m, 4H), 3.91 (s, 2H), 3.79 (t,  $J=4.9$  Hz, 2H), 3.65 (dd,  $J=6.1, 3.7$  Hz, 2H). MS  $m/z$ : 456  $[M+H]^+$ .

【0809】

実施例173：2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-8-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-5-オキサ-2,8-ジアザスピロ[3.5]ノナン

【化496】

10



一般手順Aに従い、所望の生成物を白色固形物として得た(5.2mg、20%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.39 (d,  $J=2.9$  Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.58 (d,  $J=8.7$  Hz, 1H), 7.28 (dd,  $J=9.0, 3.2$  Hz, 1H), 6.22 (tt,  $J=55.6, 4.5$  Hz, 1H), 4.67 (td,  $J=13.3, 4.6$  Hz, 2H), 4.19 (d,  $J=1.6$  Hz, 4H), 3.97–3.92 (m, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.35–3.28 (m, 2H). MS  $m/z$ : 456  $[M+H]^+$ .

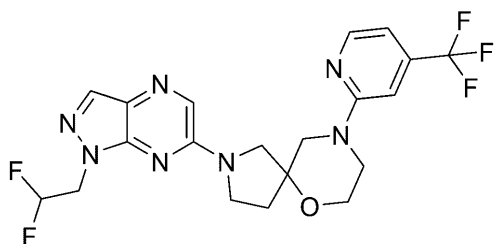
20

【0810】

実施例174：2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-9-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-6-オキサ-2,9-ジアザスピロ[4.5]デカン

【化497】

30



一般手順Aに従い、所望の生成物を無色の油状物として得た(6.9mg、27%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.32 (d,  $J=5.1$  Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 6.87 (dd,  $J=5.1, 1.3$  Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.21 (tt,  $J=55.7, 4.5$  Hz, 1H), 4.65 (td,  $J=13.3, 4.5$  Hz, 2H), 3.98–3.75 (m, 7H), 3.70–3.61 (m, 3H), 3.53 (ddd,  $J=12.7, 6.7, 4.0$  Hz, 1H), 2.40–2.31 (m, 1H), 2.19 (dt,  $J=13.0, 8.0$  Hz, 1H). MS  $m/z$ : 470  $[M+H]^+$ .

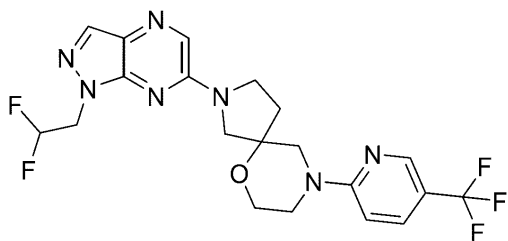
40

【0811】

実施例175：2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-9-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-6-オキサ-2,9-ジアザスピロ[4.5]デカン

50

## 【化 4 9 8】

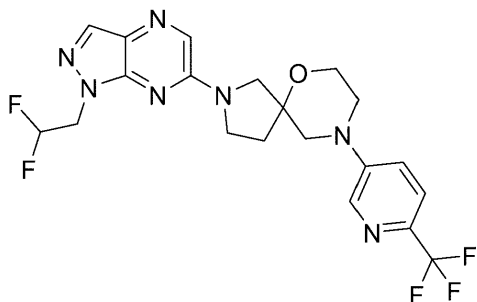


一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (12 mg、46%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.43 (dt, *J* = 2.7, 0.9 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.85 (dd, *J* = 9.2, 2.6 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.43 (tt, *J* = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.67 (td, *J* = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 3.92–3.57 (m, 10H), 2.22 (s, 1H), 2.17–2.04 (m, 1H). MS *m/z*: 470 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【0812】

実施例 176: 2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-9-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-6-オキサ-2,9-ジアザスピロ[4.5]デカン

## 【化 4 9 9】

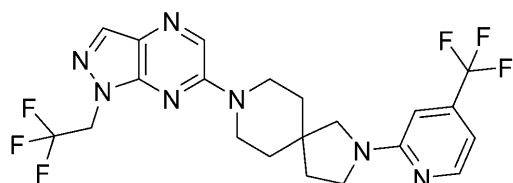


一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (3.5 mg、13%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.38 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.22 (tt, *J* = 55.7, 4.5 Hz, 1H), 4.67 (td, *J* = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.05–3.89 (m, 3H), 3.80 (td, *J* = 10.5, 9.1, 4.6 Hz, 2H), 3.69 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.45–3.25 (m, 4H), 2.43 (ddd, *J* = 12.6, 7.4, 4.7 Hz, 1H), 2.22–2.14 (m, 1H). MS *m/z*: 470 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【0813】

実施例 177: 8-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン

## 【化 5 0 0】

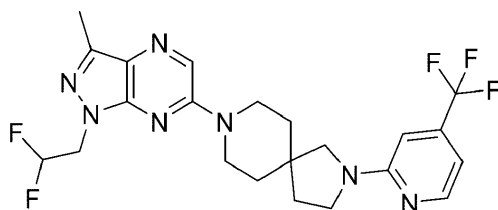


一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (33 mg、73%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.52 (s, 1H), 8.28 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 6.79 (dd, *J* = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.16 (q, *J* = 9.1 Hz, 2H), 3.92 (ddd, *J* = 13.6, 6.8, 4.2 Hz, 2H), 3.76 (ddd, *J* = 13.6, 7.8, 4.0 Hz, 2H), 3.54 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.42 (s, 2H), 1.93 (q, *J* = 8.1, 7.5 Hz, 2H), 1.66 (pt, *J* = 7.7, 4.1 Hz, 4H). MS *m/z*: 486 [M+H]<sup>+</sup>.

【0814】

実施例 178: 8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-*b*]ピラジン-6-イル]-2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン

【化501】

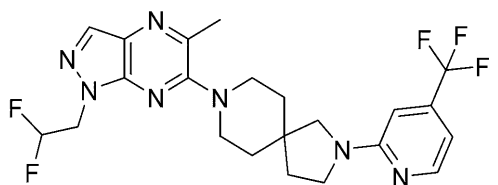


一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (33 mg、74%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.41 (s, 1H), 8.28 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 6.79 (dd, *J* = 5.3, 1.5 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.41 (tt, *J* = 55.0, 3.9 Hz, 1H), 4.60 (tt, *J* = 15.0, 3.9 Hz, 2H), 3.89 (ddd, *J* = 13.4, 6.7, 4.2 Hz, 2H), 3.72 (ddd, *J* = 13.5, 7.8, 4.0 Hz, 2H), 3.54 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.42 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.93 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.66 (pt, *J* = 7.7, 4.1 Hz, 4H). MS *m/z*: 483 [M+H]<sup>+</sup>.

【0815】

実施例 179: 8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-5-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-*b*]ピラジン-6-イル]-2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン

【化502】



一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (30 mg、81%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.29 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 6.72 (dd, *J* = 5.2, 1.4 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.23 (tt, *J* = 55.5, 4.5 Hz, 2H), 4.72 (td, *J* = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 3.60 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.42 (dt, *J* = 13.2, 5.1 Hz, 2H), 3.29 (dt, *J* = 12.9, 5.9 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.03 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.85 (dd, *J* = 6.5, 4.6 Hz, 4H). MS *m/z*: 483 [M+H]<sup>+</sup>.

【0816】

10

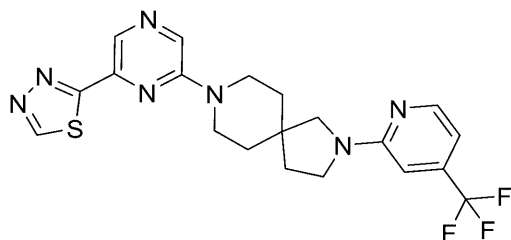
20

30

40

50

実施例 180: 8- [6- (1, 3, 4-チアジアゾル-2-イル) ピラジン-2-イル] -2- [4- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] -2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン  
【化503】



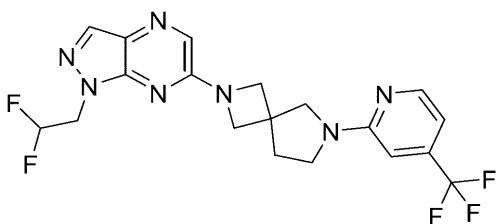
10

一般手順 A に従い、所望の生成物を黄色固形物として得た (29 mg、70%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.71 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.28 (d, J=5.2 Hz, 1H), 6.79 (dd, J=5.2, 1.5 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 3.82 (ddd, J=13.4, 7.8, 4.1 Hz, 2H), 3.67 (ddd, J=13.4, 7.8, 4.1 Hz, 2H), 3.55 (t, J=7.0 Hz, 2H), 3.43 (s, 2H), 1.94 (t, J=7.0 Hz, 2H), 1.74-1.57 (m, 4H). MS m/z: 449 [M+H]<sup>+</sup>.

20

【0817】

実施例 181: 2- [1- (2, 2-ジフルオロエチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル] -6- [4- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] -2, 6-ジアザスピロ [3.4] オクタン  
【化504】



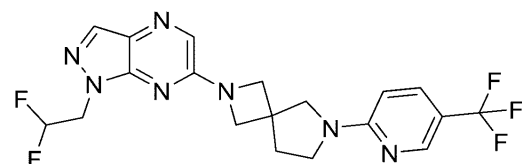
30

一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (25 mg、56%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.29 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 6.79-6.73 (m, 1H), 6.56-6.52 (m, 1H), 6.22 (tt, J=55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.66 (td, J=13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.27-4.18 (m, 4H), 3.81 (s, 2H), 3.63 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.38 (t, J=6.9 Hz, 2H). MS m/z: 440 [M+H]<sup>+</sup>.

40

【0818】

実施例 182: 2- [1- (2, 2-ジフルオロエチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル] -6- [5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] -2, 6-ジアザスピロ [3.4] オクタン  
【化505】



50

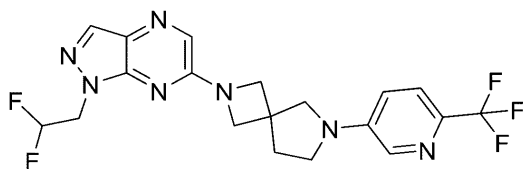
一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (23 mg、51%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.40 (dq, J = 2.5, 0.9 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.66–7.61 (m, 1H), 6.40 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.22 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.66 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.27–4.17 (m, 4H), 3.82 (s, 2H), 3.63 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.38 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS m/z: 440 [M+H]<sup>+</sup>.

【0819】

実施例 183: 2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-6-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

10

【化506】



一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (24 mg、53%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.07 (s, 1H), 8.04 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 6.22 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.66 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.24 (q, J = 9.0 Hz, 4H), 3.67 (s, 2H), 3.53 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.41 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS m/z: 440 [M+H]<sup>+</sup>.

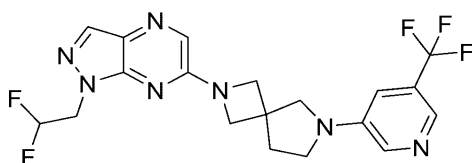
20

【0820】

実施例 184: 2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-6-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

【化507】

30



一般手順 A に従い、所望の生成物をオフホワイト色固形物として得た (24 mg、53%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.23 (s, 1H), 8.15 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 6.97 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 6.22 (tt, J = 55.5, 4.4 Hz, 1H), 4.66 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.24 (q, J = 8.7 Hz, 4H), 3.67 (s, 2H), 3.53 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.41 (t, J = 6.8 Hz, 2H). MS m/z: 440 [M+H]<sup>+</sup>.

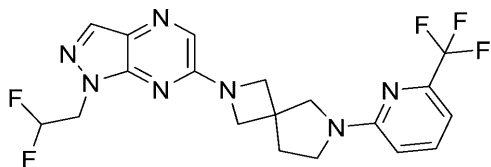
40

【0821】

実施例 185: 2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-6-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

50

## 【化508】



一般手順Aに従い、所望の生成物を白色固形物として得た(23mg、51%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.06 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.57 (ddd, J=8.6, 7.5, 0.8Hz, 1H), 6.93 (d, J=7.3Hz, 1H), 6.52 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.22 (tt, J=55.6, 4.5Hz, 1H), 4.66 (td, J=13.3, 4.5Hz, 2H), 4.24 (d, J=9.0Hz, 2H), 4.19 (d, J=9.0Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.62 (t, J=6.8Hz, 2H), 2.36 (t, J=6.8Hz, 2H). MS m/z: 440 [M+H]<sup>+</sup>.

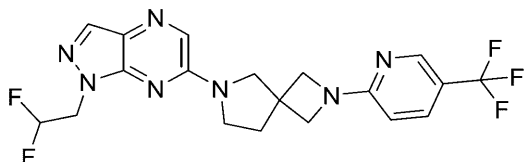
10

## 【0822】

実施例186: 6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

## 【化509】

20



一般手順Aに従い、所望の生成物を白色固形物として得た(28mg、62%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.40 (dt, J=2.0, 1.0Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.67-7.59 (m, 1H), 6.32 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.35-6.09 (m, 1H), 4.67 (td, J=13.4, 4.5Hz, 2H), 4.15 (d, J=8.3Hz, 2H), 4.10 (d, J=8.3Hz, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.75 (t, J=6.9Hz, 2H), 2.39 (t, J=6.9Hz, 2H). MS m/z: 440 [M+H]<sup>+</sup>.

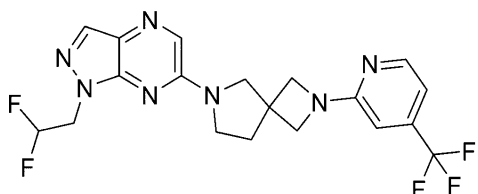
30

## 【0823】

実施例187: 6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

## 【化510】

40



一般手順Aに従い、所望の生成物を黄色油状物として得た(28mg、62%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.30 (d, J=5.3Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.86-6.79 (m, 1H), 6.50-6.44 (m, 1H), 6.23 (tt, J=55.7, 4.5Hz, 1H), 4.6

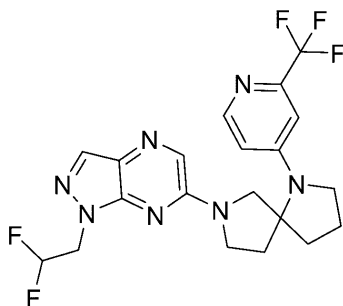
50

7 (td,  $J=13.4, 4.5$  Hz, 2H), 4.13 (d,  $J=8.1$  Hz, 2H), 4.09 (d,  $J=8.1$  Hz, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.75 (t,  $J=6.9$  Hz, 2H), 2.39 (t,  $J=6.9$  Hz, 2H). MS  $m/z$ : 440  $[M+H]^+$ .

【0824】

実施例 188: 7-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-1-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-1,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン

【化511】



10

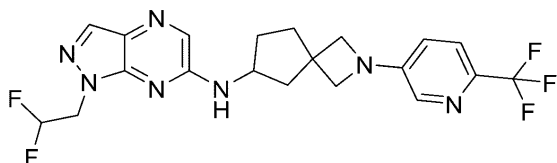
一般手順 A に従い、所望の生成物を明黄色油状物として得た (11 mg、62%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.29 (d,  $J=6.0$  Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 6.85 (d,  $J=2.5$  Hz, 1H), 6.60 (dd,  $J=6.0, 2.5$  Hz, 1H), 6.22 (tt,  $J=55.6, 4.5$  Hz, 1H), 4.67 (tdd,  $J=13.4, 6.4, 4.5$  Hz, 2H), 4.28 (d,  $J=12.0$  Hz, 1H), 4.19 (ddd,  $J=10.9, 9.3, 1.5$  Hz, 1H), 3.65–3.52 (m, 3H), 3.43 (d,  $J=12.0$  Hz, 1H), 2.94 (ddd,  $J=13.2, 10.8, 9.3$  Hz, 1H), 2.31–2.21 (m, 2H), 2.19–2.08 (m, 2H), 1.93–1.83 (m, 1H). MS  $m/z$ : 454  $[M+H]^+$ .

20

【0825】

実施例 189: N-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2-アザスピロ[3.4]オクタン-6-アミン

【化512】



30

一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (11 mg、33%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.03 (s, 1H), 7.87 (d,  $J=2.8$  Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.47 (d,  $J=8.5$  Hz, 1H), 6.73 (dd,  $J=8.5, 2.8$  Hz, 1H), 6.22 (tt,  $J=55.6, 4.4$  Hz, 1H), 5.01 (d,  $J=6.2$  Hz, 1H), 4.67 (td,  $J=13.4, 4.5$  Hz, 2H), 4.39 (h,  $J=7.0$  Hz, 1H), 3.97–3.90 (m, 4H), 2.57 (dd,  $J=13.6, 7.4$  Hz, 1H), 2.34 (dtd,  $J=13.5, 7.7, 5.8$  Hz, 1H), 2.16 (ddd,  $J=14.0, 8.5, 5.8$  Hz, 1H), 2.06 (dt,  $J=13.4, 7.6$  Hz, 1H), 1.91 (dd,  $J=13.6, 6.9$  Hz, 1H), 1.65 (ddd,  $J=13.4, 8.$

40

50

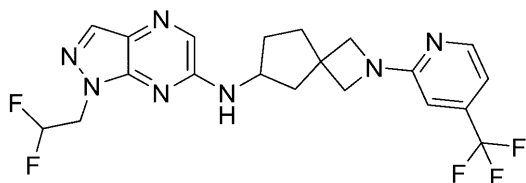


5, 6. 9 Hz, 1 H). MS m/z: 454 [M+H]<sup>+</sup>.

【0826】

実施例190: N-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2-アザスピロ[3.4]オクタン-6-アミン

【化513】



10

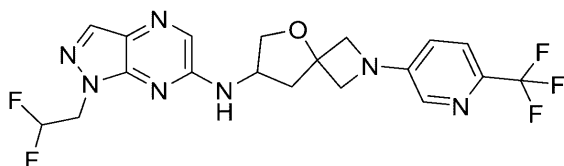
一般手順Aに従い、所望の生成物を明黄色油状物として得た(12 mg、12%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.26 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 6.76 (dd, J=5.3, 1.4 Hz, 1 H), 6.44 (s, 1 H), 6.21 (tt, J=55.6, 4.5 Hz, 1 H), 5.02 (d, J=6.3 Hz, 1 H), 4.66 (td, J=13.4, 4.5 Hz, 2 H), 4.40 (h, J=6.9 Hz, 1 H), 4.05-3.96 (m, 4 H), 2.55 (dd, J=13.5, 7.4 Hz, 1 H), 2.34 (dtd, J=13.5, 7.7, 5.8 Hz, 1 H), 2.15 (ddd, J=14.0, 8.5, 5.8 Hz, 1 H), 2.05 (dt, J=13.3, 7.6 Hz, 1 H), 1.90 (dd, J=13.6, 6.7 Hz, 1 H), 1.64 (ddd, J=15.4, 13.7, 7.4 Hz, 2 H). MS m/z: 454 [M+H]<sup>+</sup>.

20

【0827】

実施例191: N-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-5-オキサ-2-アザスピロ[3.4]オクタン-7-アミン

【化514】



30

一般手順Aに従い、所望の生成物を無色の油状物として得た(17 mg、52%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.06 (s, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 7.89 (d, J=2.8 Hz, 1 H), 7.48 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 6.76 (dd, J=8.5, 2.8 Hz, 1 H), 6.21 (tt, J=55.6, 4.5 Hz, 1 H), 5.19 (d, J=5.9 Hz, 1 H), 4.68 (td, J=13.4, 4.4 Hz, 3 H), 4.25 (dd, J=9.7, 5.6 Hz, 1 H), 4.19-4.08 (m, 4 H), 3.90 (dd, J=9.7, 3.5 Hz, 1 H), 2.73 (dd, J=13.7, 6.9 Hz, 1 H), 2.40 (dd, J=13.7, 4.2 Hz, 1 H). MS m/z: 456 [M+H]<sup>+</sup>.

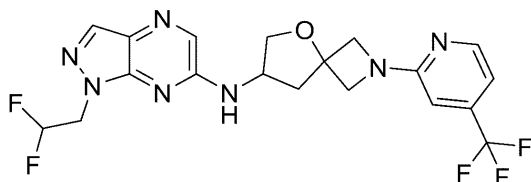
40

【0828】

実施例192: N-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-5-オキサ-2-アザスピロ[3.4]オクタン-7-アミン

50

## 【化 5 1 5】



一般手順 A に従い、所望の生成物を明黄色固形物として得た (15 mg、46%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.27 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 6.80 (dd, J = 5.3, 1.5 Hz, 1H), 6.49–6.44 (m, 1H), 6.21 (tt, J = 55.5, 4.4 Hz, 1H), 5.17 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.73–4.63 (m, 3H), 4.29–4.20 (m, 3H), 4.16 (ddd, J = 18.2, 8.6, 1.1 Hz, 2H), 3.91 (dd, J = 9.7, 3.4 Hz, 1H), 2.71 (dd, J = 13.7, 6.9 Hz, 1H), 2.38 (dd, J = 13.7, 4.1 Hz, 1H). MS m/z: 456 [M+H]<sup>+</sup>.

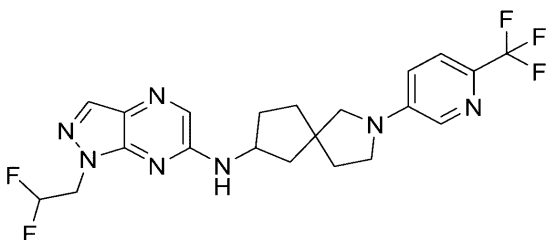
10

## 【0829】

実施例 193: N-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2-アザスピロ[4.4]ノナン-7-アミン

20

## 【化 5 1 6】



一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (24 mg、74%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.02 (s, 1H), 7.97 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 6.22 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 5.16 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.66 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.46 (dt, J = 14.4, 7.3 Hz, 1H), 3.46 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.35–3.26 (m, 2H), 2.45–2.30 (m, 2H), 2.04 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.90 (ddd, J = 13.4, 8.4, 5.4 Hz, 1H), 1.78 (dt, J = 13.0, 7.6 Hz, 1H), 1.72–1.65 (m, 2H). MS m/z: 468 [M+H]<sup>+</sup>.

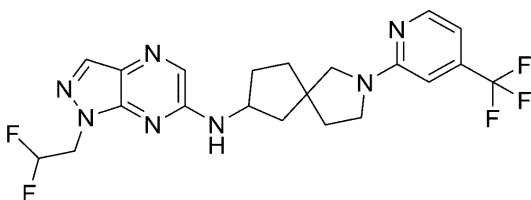
30

## 【0830】

実施例 194: N-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2-アザスピロ[4.4]ノナン-7-アミン

40

## 【化 5 1 7】



50

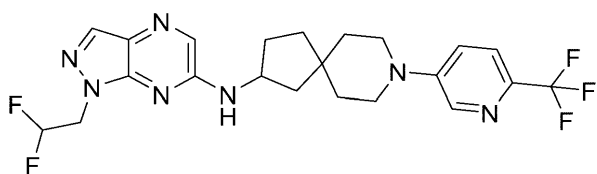
一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (17 mg、52%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.26 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 6.70 (dd, J = 5.3, 1.5 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.22 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.66 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 4.47 (h, J = 7.2 Hz, 1H), 3.63–3.41 (m, 4H), 2.46–2.28 (m, 2H), 2.05–2.01 (m, 2H), 1.90 (ddd, J = 12.9, 8.2, 5.0 Hz, 1H), 1.79–1.64 (m, 4H). MS m/z: 468 [M+H]<sup>+</sup>.

【0831】

10

実施例 195: N-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-8-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-8-アザスピロ[4.5]デカン-2-アミン

【化518】



20

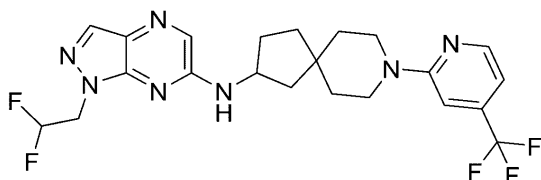
一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (17 mg、53%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.34 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 8.8, 2.9 Hz, 1H), 6.21 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 5.03 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.66 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.41 (h, J = 7.4 Hz, 1H), 3.42–3.24 (m, 4H), 2.39–2.29 (m, 1H), 2.26 (dd, J = 13.2, 7.5 Hz, 1H), 1.82–1.70 (m, 5H), 1.69–1.63 (m, 2H), 1.43 (dd, J = 13.2, 7.9 Hz, 1H). MS m/z: 483 [M+H]<sup>+</sup>.

30

【0832】

実施例 196: N-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-8-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-8-アザスピロ[4.5]デカン-2-アミン

【化519】



40

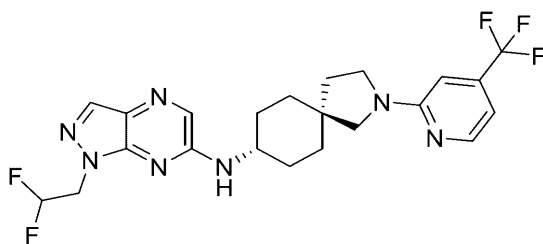
一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (18 mg、56%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.28 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 6.81 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 5.2, 1.3 Hz, 1H), 6.22 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 5.03 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.66 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 4.41 (h, J = 7.3 Hz, 1H), 3.68–3.53 (m, 4H), 2.38–2.29 (m, 1H), 2.26 (dd, J = 13.2, 7.5 Hz, 1H), 1.80–1.58 (m, 8H), 1.43 (dd, J = 13.2, 7.9 Hz, 1H). MS m/z: 483 [M+H]<sup>+</sup>.

50

【0833】

実施例197：(5*r*, 8*r*)-N-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1*H*-ピラゾロ[3,4-*b*]ピラジン-6-イル]-2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2-アザスピロ[4.5]デカン-8-アミン

【化520】



10

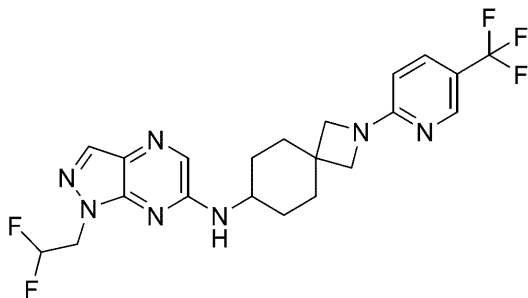
一般手順Aに従い、所望の生成物を白色固形物として得た(14mg、43%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.28 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 6.71 (dd, J=5.3, 1.5Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.21 (tt, J=55.6, 4.5Hz, 1H), 4.88 (d, J=7.5Hz, 1H), 4.65 (td, J=13.3, 4.5Hz, 2H), 3.97 (dq, J=10.8, 3.3Hz, 1H), 3.54 (t, J=7.0Hz, 2H), 3.46 (s, 2H), 2.13 (dt, J=12.8, 4.0Hz, 2H), 1.93 (t, J=7.1Hz, 2H), 1.84-1.75 (m, 2H), 1.63 (td, J=13.3, 3.7Hz, 3H), 1.49-1.36 (m, 2H). MS m/z: 483 [M+H]<sup>+</sup>.

20

【0834】

実施例198：N-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1*H*-ピラゾロ[3,4-*b*]ピラジン-6-イル]-2-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2-アザスピロ[3.5]ノナン-7-アミン

【化521】



30

一般手順Aに従い、所望の生成物を明黄色油状物として得た(26mg、60%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.36 (dt, J=2.0, 1.0Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.60 (dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 6.28 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.21 (tt, J=55.6, 4.5Hz, 1H), 4.84 (d, J=7.4Hz, 1H), 4.65 (td, J=13.3, 4.5Hz, 2H), 4.01-3.90 (m, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 2.22-2.09 (m, 2H), 2.09-2.01 (m, 2H), 1.84-1.74 (m, 2H), 1.39 (t, J=12.1Hz, 2H). MS m/z: 469 [M+H]<sup>+</sup>.

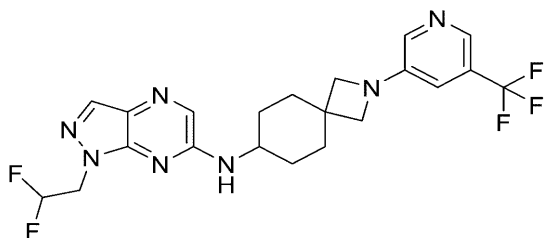
40

【0835】

実施例199：N-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1*H*-ピラゾロ[3,4-*b*]ピラジン-6-イル]-2-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2-アザスピロ[3.5]ノナン-7-アミン

50

## 【化 5 2 2】

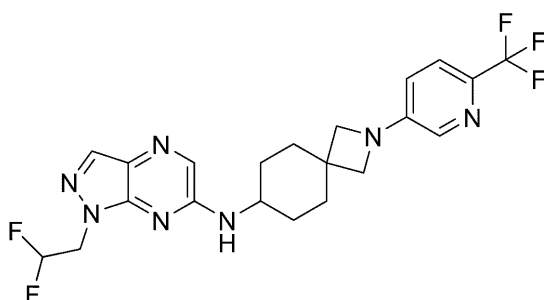


一般手順 A に従い、所望の生成物を明黄色固形物として得た (14 mg、39%)。MS  $m/z$ : 469  $[M+H]^+$ 。 10

## 【0836】

実施例 200: N-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2-アザスピロ[3.5]ノナン-7-アミン

## 【化 5 2 3】

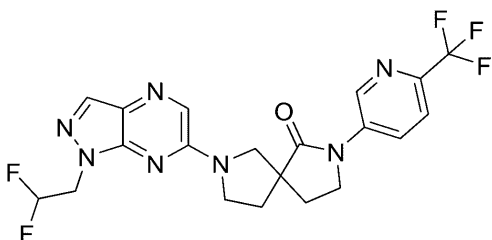


一般手順 A に従い、所望の生成物を明黄色油状物として得た (17 mg、47%)。 $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.02 (s, 1H), 7.87 (d,  $J=2.7$  Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.47 (d,  $J=8.6$  Hz, 1H), 6.72 (dd,  $J=8.6, 2.8$  Hz, 1H), 6.22 (tt,  $J=55.6, 4.5$  Hz, 1H), 4.82 (d,  $J=7.4$  Hz, 2H), 4.66 (td,  $J=13.3, 4.5$  Hz, 2H), 4.02-3.88 (m, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 2.17-2.11 (m, 2H), 2.08 (d,  $J=13.5$  Hz, 2H), 1.85-1.75 (m, 2H), 1.39 (q,  $J=12.0$  Hz, 2H)。MS  $m/z$ : 469  $[M+H]^+$ 。 30

## 【0837】

実施例 201: 7-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン

## 【化 5 2 4】



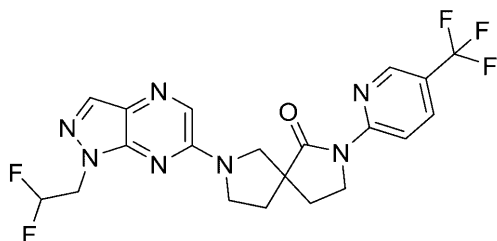
一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (30 mg、65%)。 $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.88 (d,  $J=2.6$  Hz, 1H), 50

8.53 (dd,  $J=8.7$ , 2.6 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.73 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 6.22 (tt,  $J=55.6$ , 4.5 Hz, 1H), 4.66 (tdd,  $J=13.4$ , 4.5, 1.7 Hz, 2H), 4.07–3.93 (m, 4H), 3.83–3.68 (m, 2H), 2.63–2.50 (m, 1H), 2.43–2.32 (m, 2H), 2.18 (ddd,  $J=12.0$ , 7.2, 4.3 Hz, 1H). MS  $m/z$ : 469  $[M+H]^+$ .

【0838】

実施例202：7-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン  
【化525】

10



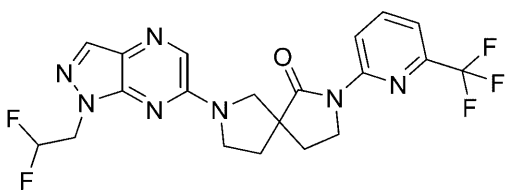
一般手順Aに従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (20 mg、69%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.65 (q,  $J=1.1$  Hz, 1H), 8.58 (d,  $J=8.9$  Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.94 (dd,  $J=8.9$ , 2.5 Hz, 1H), 6.22 (tt,  $J=55.6$ , 4.5 Hz, 1H), 4.66 (td,  $J=13.3$ , 4.5 Hz, 2H), 4.24–4.11 (m, 2H), 4.00 (t,  $J=8.7$  Hz, 2H), 3.81–3.70 (m, 2H), 2.55 (dt,  $J=15.2$ , 8.0 Hz, 1H), 2.29 (tt,  $J=13.1$ , 7.3 Hz, 2H), 2.18 (ddd,  $J=12.3$ , 7.3, 4.5 Hz, 1H). MS  $m/z$ : 468  $[M+H]^+$ .

20

【0839】

実施例203：7-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン  
【化526】

30



一般手順Aに従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (33 mg、65%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.62 (d,  $J=8.5$  Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.87 (t,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.44 (d,  $J=7.3$  Hz, 1H), 6.34–6.07 (m, 1H), 4.64 (td,  $J=13.3$ , 4.5 Hz, 2H), 4.24–4.12 (m, 2H), 4.01–3.92 (m, 2H), 3.79–3.69 (m, 2H), 2.57–2.48 (m, 1H), 2.32–2.21 (m, 2H), 2.20–2.12 (m, 1H). MS  $m/z$ : 468  $[M+H]^+$ .

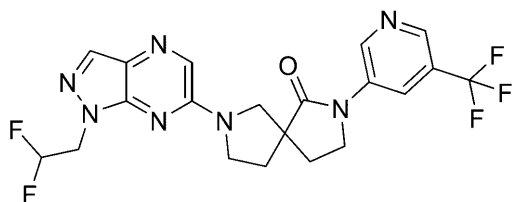
40

【0840】

実施例204：7-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-

50

2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン  
【化527】



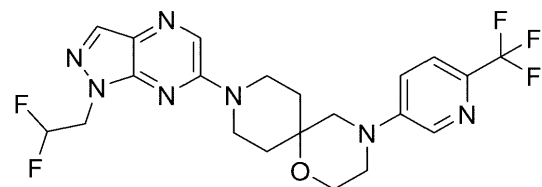
一般手順Aに従い、所望の生成物を白色泡状物として得た(16mg、50%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.97 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.58 (t, J=2.0Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.38–6.05 (m, 1H), 4.71–4.58 (m, 2H), 4.05–3.91 (m, 4H), 3.83–3.67 (m, 2H), 2.60–2.47 (m, 1H), 2.44–2.30 (m, 2H), 2.22–2.13 (m, 1H). MS m/z: 468 [M+H]<sup>+</sup>.

10

【0841】

実施例205: 9-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン

【化528】



20

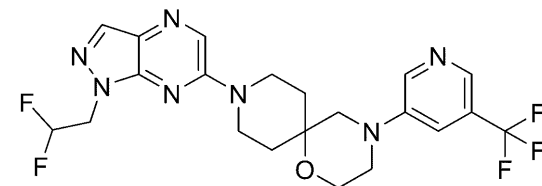
一般手順Aに従い、所望の生成物を無色の油状物として得た(27mg、75%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.30 (d, J=2.9Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.51 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.16 (dd, J=8.7, 2.9Hz, 1H), 6.35–6.07 (m, 1H), 4.64 (td, J=13.3, 4.5Hz, 2H), 4.24 (dt, J=14.1, 3.8Hz, 2H), 3.98–3.89 (m, 2H), 3.43 (ddd, J=13.4, 11.9, 2.7Hz, 2H), 3.34–3.29 (m, 2H), 3.13 (s, 2H), 2.17 (d, J=12.0Hz, 2H), 1.63 (ddd, J=13.8, 12.1, 4.5Hz, 2H). MS m/z: 484 [M+H]<sup>+</sup>.

30

【0842】

実施例206: 9-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-4-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン

【化529】



40

一般手順Aに従い、所望の生成物を白色固形物として得た(26mg、73%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.42 (d, J=2.8Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.27 (t, J=2.4Hz, 1H), 6.34–6.06 (m, 1H), 4.64 (td, J=13.3

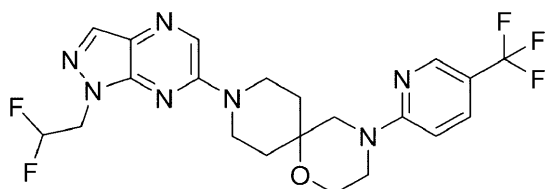
50

, 4.5 Hz, 2H), 4.25 (dt,  $J=13.5$ , 3.8 Hz, 2H), 3.99–3.92 (m, 2H), 3.44 (ddd,  $J=13.3$ , 11.9, 2.7 Hz, 2H), 3.30–3.23 (m, 2H), 3.08 (s, 2H), 2.24–2.16 (m, 2H), 1.65 (ddd,  $J=13.8$ , 12.0, 4.5 Hz, 2H). MS  $m/z$ : 484  $[M+H]^+$ .

【0843】

実施例207：9-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-4-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン

【化530】



10

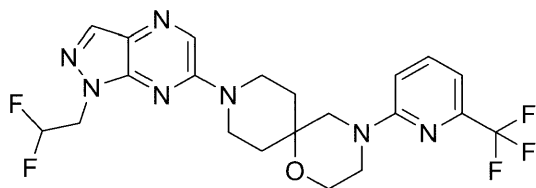
一般手順Aに従い、所望の生成物を明黄色油状物として得た(40mg、80%)。 $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.37–8.33 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.62 (dd,  $J=9.1$ , 2.5 Hz, 1H), 6.60 (d,  $J=9.0$  Hz, 1H), 6.33–6.06 (m, 1H), 4.63 (td,  $J=13.4$ , 4.5 Hz, 2H), 4.14 (dt,  $J=13.6$ , 4.2 Hz, 2H), 3.87 (dd,  $J=5.9$ , 4.3 Hz, 2H), 3.67–3.62 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.49 (ddd,  $J=13.9$ , 11.3, 3.0 Hz, 2H), 2.03 (d,  $J=13.6$  Hz, 2H), 1.65 (ddd,  $J=14.5$ , 11.4, 4.4 Hz, 2H). MS  $m/z$ : 484  $[M+H]^+$ .

20

【0844】

実施例208：9-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン

【化531】



30

一般手順Aに従い、所望の生成物を白色泡状物として得た(23mg、64%)。 $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.22 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.57 (t,  $J=8.0$  Hz, 1H), 6.94 (d,  $J=7.2$  Hz, 1H), 6.73 (d,  $J=8.7$  Hz, 1H), 6.32–6.06 (m, 1H), 4.63 (td,  $J=13.3$ , 4.5 Hz, 2H), 4.13 (dt,  $J=13.3$ , 3.9 Hz, 2H), 3.90–3.83 (m, 2H), 3.65–3.59 (m, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.51 (ddd,  $J=13.8$ , 11.2, 3.1 Hz, 2H), 2.04 (d,  $J=13.6$  Hz, 2H), 1.66 (ddd,  $J=14.6$ , 11.1, 4.4 Hz, 2H). MS  $m/z$ : 484  $[M+H]^+$ .

40

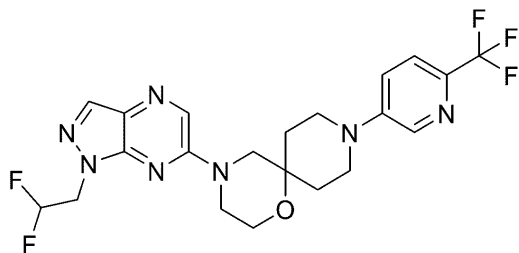
【0845】

実施例209：4-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-9-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン

50



## 【化 5 3 2】



一般手順 A に従い、所望の生成物を白色泡状物として得た (28 mg、70%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.34 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.8, 2.9 Hz, 1H), 6.32–6.04 (m, 1H), 4.63 (td, J = 13.4, 4.4 Hz, 2H), 3.89 (dd, J = 6.1, 4.1 Hz, 2H), 3.77 (dd, J = 6.0, 4.1 Hz, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.55 (dt, J = 12.8, 4.1 Hz, 2H), 3.27 (td, J = 12.3, 2.9 Hz, 2H), 2.05 (d, J = 13.8 Hz, 2H), 1.80–1.68 (m, 2H). MS m/z: 484 [M+H]<sup>+</sup>.

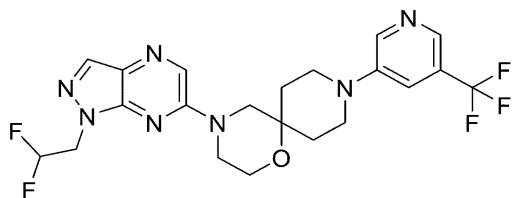
10

## 【0846】

実施例 210: 4-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-9-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン

20

## 【化 5 3 3】



一般手順 A に従い、所望の生成物を明黄色油状物として得た (26 mg、70%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.46 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.31 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 6.33–6.05 (m, 1H), 4.63 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 3.89 (dd, J = 5.9, 4.1 Hz, 2H), 3.77 (dd, J = 6.0, 4.1 Hz, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.53–3.46 (m, 2H), 3.23 (td, J = 12.0, 2.9 Hz, 2H), 2.07 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 1.80–1.69 (m, 2H). MS m/z: 484 [M+H]<sup>+</sup>.

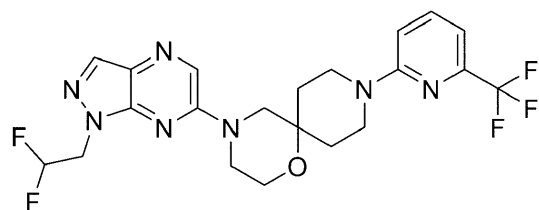
30

## 【0847】

実施例 211: 4-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-9-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン

40

## 【化 5 3 4】



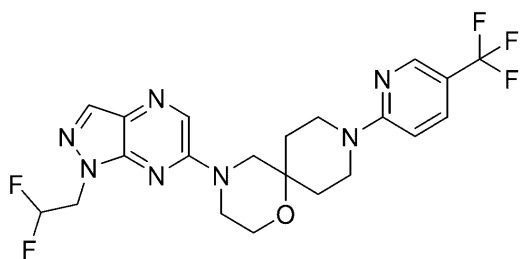
50

一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (38 mg、76%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.16 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.55 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.30–6.04 (m, 1H), 4.62 (td, J = 13.4, 4.4 Hz, 2H), 4.00 (dt, J = 13.4, 4.2 Hz, 2H), 3.89 (dd, J = 5.9, 4.3 Hz, 2H), 3.77 (dd, J = 6.0, 4.1 Hz, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.38 (ddd, J = 13.6, 11.1, 3.0 Hz, 2H), 1.98 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.68–1.60 (m, 2H). MS m/z: 484 [M+H]<sup>+</sup>.

【0848】

10

実施例 212: 4-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-9-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-1-オキサー4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン  
【化535】



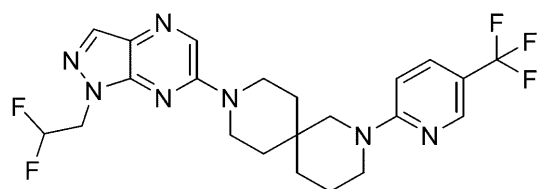
20

一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (37 mg、86%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.39–8.35 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.60 (dd, J = 9.1, 2.5 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.31–6.04 (m, 1H), 4.62 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 4.06 (dt, J = 13.5, 3.9 Hz, 2H), 3.94–3.85 (m, 2H), 3.77 (dd, J = 6.1, 4.0 Hz, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.39 (ddd, J = 13.8, 11.4, 2.9 Hz, 2H), 2.00 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 1.68–1.57 (m, 2H). MS m/z: 484 [M+H]<sup>+</sup>.

30

【0849】

実施例 213: 9-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン  
【化536】



40

一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (28 mg、65%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.34 (dt, J = 2.7, 0.9 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.59 (dd, J = 9.1, 2.6 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.21 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.64 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 3.91 (ddd, J = 13.7, 6.4, 4.2 Hz, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.68 (ddd, J = 13.3, 9.2, 3.6 Hz, 2H), 3.59 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 1.77–1.59 (m, 6H), 1.54 (td, J = 9.3,

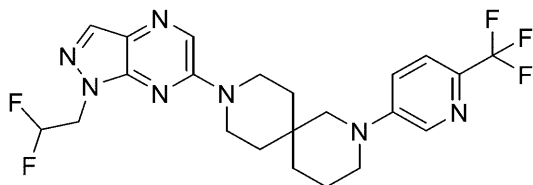
50

4. 6 Hz, 2H). MS  $m/z$ : 483  $[M+H]^+$ .

【0850】

実施例214: 9-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン

【化537】



10

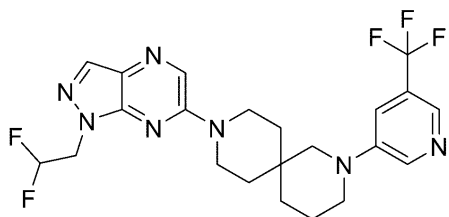
一般手順Aに従い、所望の生成物を無色の油状物として得た(28mg、65%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.32 (d, J=2.9 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.47 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.16 (dd, J=8.7, 2.9 Hz, 1H), 6.34-6.05 (m, 1H), 4.64 (td, J=13.4, 4.5 Hz, 2H), 3.78 (dt, J=13.6, 5.7 Hz, 2H), 3.70 (dt, J=13.7, 5.9 Hz, 2H), 3.30 (t, J=5.7 Hz, 2H), 3.18 (s, 2H), 1.85-1.74 (m, 2H), 1.68 (t, J=5.9 Hz, 4H), 1.64 (dd, J=7.8, 5.0 Hz, 2H). MS  $m/z$ : 483  $[M+H]^+$ .

20

【0851】

実施例215: 9-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン

【化538】



30

一般手順Aに従い、所望の生成物を無色の油状物として得た(27mg、63%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.46 (d, J=2.8 Hz, 1H), 8.30 (d, J=1.7 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.30 (d, J=2.5 Hz, 1H), 6.22 (tt, J=55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.66 (td, J=13.4, 4.5 Hz, 2H), 3.82 (dt, J=13.7, 5.7 Hz, 2H), 3.73 (dt, J=13.8, 6.0 Hz, 2H), 3.26 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.13 (s, 2H), 1.83 (q, J=5.8 Hz, 2H), 1.73 (t, J=5.9 Hz, 4H), 1.68-1.61 (m, 2H). MS  $m/z$ : 483  $[M+H]^+$ .

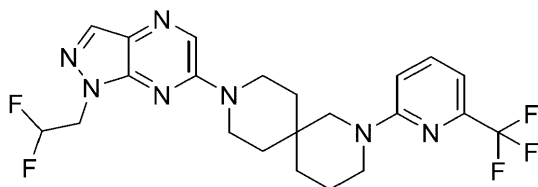
40

【0852】

実施例216: 9-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン

50

## 【化 5 3 9】



一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (23 mg、54%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.18 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.51 (t, J=8.0 Hz, 1H), 6.84 (d, J=7.2 Hz, 1H), 6.74 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.36–6.05 (m, 1H), 4.62 (td, J=13.3, 4.5 Hz, 2H), 3.95 (dt, J=13.7, 5.0 Hz, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.63 (ddd, J=13.5, 9.8, 3.4 Hz, 2H), 3.55 (t, J=5.6 Hz, 2H), 1.73–1.61 (m, 4H), 1.61–1.55 (m, 2H), 1.49 (ddd, J=13.8, 9.8, 4.2 Hz, 2H). MS m/z: 483 [M+H]<sup>+</sup>.

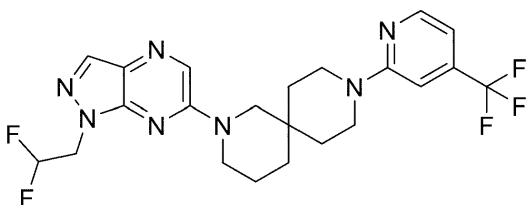
10

## 【0853】

実施例 217: 2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-9-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン

20

## 【化 5 4 0】



一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (33 mg、64%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.27 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.73 (d, J=5.2 Hz, 1H), 6.31–6.02 (m, 1H), 4.60 (td, J=13.4, 4.4 Hz, 2H), 3.76–3.64 (m, 6H), 3.59 (ddd, J=13.1, 8.4, 3.9 Hz, 2H), 1.79–1.71 (m, 2H), 1.68–1.59 (m, 4H), 1.59–1.50 (m, 2H). MS m/z: 483 [M+H]<sup>+</sup>.

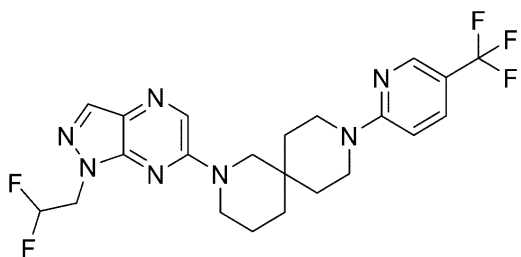
30

## 【0854】

実施例 218: 2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-9-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン

40

## 【化 5 4 1】



一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (37 mg、66%)。<sup>1</sup>

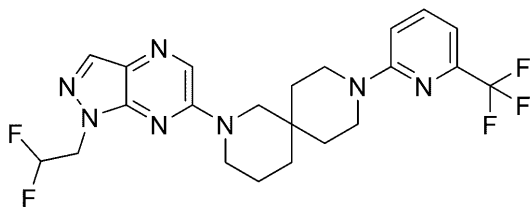
50

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.38 (dt,  $J=2.8, 0.9$  Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.61 (dd,  $J=9.1, 2.6$  Hz, 1H), 6.63 (d,  $J=9.0$  Hz, 1H), 6.19 (tt,  $J=55.6, 4.4$  Hz, 1H), 4.62 (td,  $J=13.4, 4.4$  Hz, 2H), 3.74 (q,  $J=8.8, 7.2$  Hz, 6H), 3.64 (ddd,  $J=13.2, 8.5, 3.8$  Hz, 2H), 1.76 (q,  $J=7.0, 5.9$  Hz, 2H), 1.64 (ddd,  $J=20.2, 7.0, 4.0$  Hz, 4H), 1.54 (dd,  $J=13.6, 4.5$  Hz, 2H). MS  $m/z$ : 483  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

【0855】

実施例 219: 2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-9-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン

【化542】



10

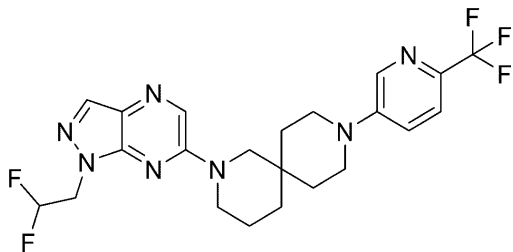
20

一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (35 mg、64%)。  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.19 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.54 (t,  $J=8.0$  Hz, 1H), 6.90 (d,  $J=7.2$  Hz, 1H), 6.76 (d,  $J=8.7$  Hz, 1H), 6.29-6.03 (m, 1H), 4.60 (td,  $J=13.4, 4.4$  Hz, 2H), 3.79-3.64 (m, 6H), 3.58 (ddd,  $J=13.1, 8.6, 3.8$  Hz, 2H), 1.78-1.70 (m, 2H), 1.67-1.59 (m, 4H), 1.58-1.48 (m, 2H). MS  $m/z$ : 483  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

【0856】

実施例 220: 2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-9-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン

【化543】



30

40

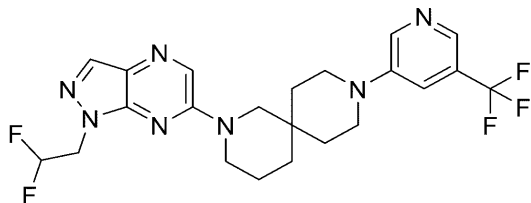
一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (28 mg、61%)。  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.32 (d,  $J=2.9$  Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.49 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 7.17 (dd,  $J=8.7, 2.9$  Hz, 1H), 6.30-6.03 (m, 1H), 4.59 (td,  $J=13.4, 4.4$  Hz, 2H), 3.76-3.70 (m, 4H), 3.43-3.31 (m, 4H), 1.79-1.57 (m, 8H). MS  $m/z$ : 483  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

【0857】

実施例 221: 2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-9-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン

50

b] ピラジン-6-イル] - 9 - [5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル] - 2, 9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン  
【化544】

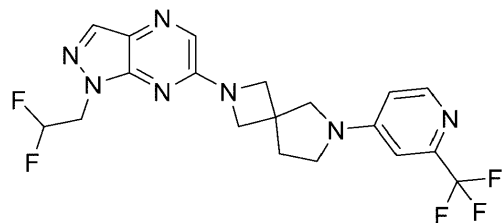


10

一般手順Aに従い、所望の生成物を無色の油状物として得た(19mg、44%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.44 (d, J=2.8Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.30 (t, J=2.5Hz, 1H), 6.29-6.01 (m, 1H), 4.59 (td, J=13.4, 4.4Hz, 2H), 3.78-3.68 (m, 4H), 3.39-3.27 (m, 4H), 1.80-1.68 (m, 4H), 1.68-1.59 (m, 4H). MS m/z: 483 [M+H]<sup>+</sup>.

【0858】

実施例222: 2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル] - 6 - [2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル] - 2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン  
【化545】



20

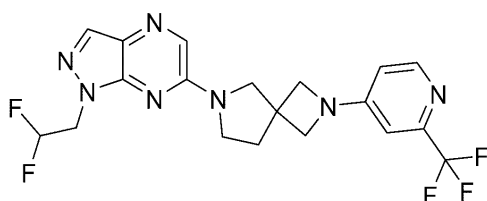
一般手順Aに従い、所望の生成物を無色の油状物として得た(29mg、65%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.33 (d, J=5.8Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 6.77 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.51 (dd, J=5.8, 2.4Hz, 1H), 6.22 (tt, J=55.6, 4.5Hz, 1H), 4.66 (td, J=13.4, 4.5Hz, 2H), 4.28-4.19 (m, 3H), 3.68 (s, 2H), 3.53 (t, J=6.9Hz, 2H), 2.41 (t, J=6.9Hz, 2H). MS m/z: 440 [M+H]<sup>+</sup>.

30

【0859】

実施例223: 6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-2-イル] - 2 - [2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル] - 2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン  
【化546】

40



一般手順Aに従い、所望の生成物を無色の油状物として得た(32mg、71%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.34 (d, J=5.6Hz, 1H),

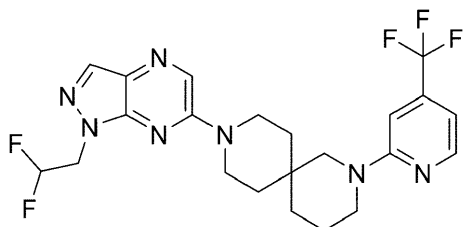
50

8.07 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.64 (d, J=2.3 Hz, 1H), 6.39 (dd, J=5.6, 2.3 Hz, 1H), 6.22 (tt, J=55.6, 4.5 Hz, 2H), 4.67 (td, J=13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.09 (d, J=8.0 Hz, 2H), 4.04 (d, J=7.9 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.76 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.41 (t, J=6.9 Hz, 2H). MS m/z: 440 [M+H]<sup>+</sup>.

【0860】

実施例224: 9-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン  
【化547】

10



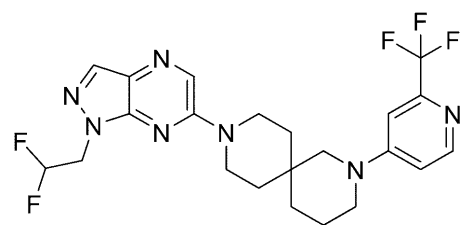
一般手順Aに従い、所望の生成物を無色の油状物として得た(32mg、65%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.22 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.68 (d, J=3.9 Hz, 1H), 6.32-6.04 (m, 1H), 4.62 (td, J=13.3, 4.5 Hz, 2H), 3.92-3.82 (m, 2H), 3.72-3.63 (m, 4H), 3.53 (t, J=5.6 Hz, 2H), 1.76-1.63 (m, 4H), 1.61 (dd, J=7.6, 4.6 Hz, 2H), 1.56-1.49 (m, 2H). MS m/z: 483 [M+H]<sup>+</sup>.

20

【0861】

実施例225: 9-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン  
【化548】

30



一般手順Aに従い、所望の生成物を無色の油状物として得た(22mg、51%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.31 (d, J=6.0 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 6.99 (d, J=2.6 Hz, 1H), 6.75 (dd, J=6.0, 2.7 Hz, 1H), 6.21 (tt, J=55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.65 (td, J=13.4, 4.5 Hz, 2H), 3.84 (dt, J=13.7, 5.2 Hz, 2H), 3.68 (ddd, J=13.7, 7.3, 5.0 Hz, 2H), 3.44 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.31 (s, 2H), 1.82-1.75 (m, 2H), 1.75-1.68 (m, 2H), 1.67-1.64 (m, 2H), 1.62-1.53 (m, 2H). MS m/z: 483 [M+H]<sup>+</sup>.

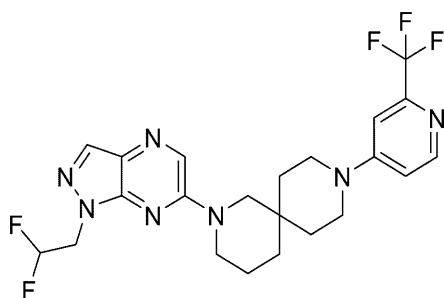
40

【0862】

実施例226: 2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-9-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-

50

2, 9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン  
【化549】



10

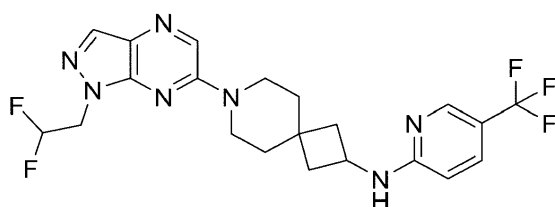
一般手順Aに従い、所望の生成物を無色の油状物として得た(4.4mg、10%)。  
 $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.33 (d,  $J=5.9\text{ Hz}$ , 1H), 8.22 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.01 (d,  $J=2.6\text{ Hz}$ , 1H), 6.74 (dd,  $J=6.0, 2.6\text{ Hz}$ , 1H), 6.18 (tt,  $J=55.6, 4.4\text{ Hz}$ , 1H), 4.61 (td,  $J=13.4, 4.4\text{ Hz}$ , 2H), 3.75 (d,  $J=6.5\text{ Hz}$ , 4H), 3.57–3.40 (m, 4H), 1.81–1.73 (m, 2H), 1.73–1.65 (m, 2H), 1.59 (ddt,  $J=13.4, 8.3, 5.3\text{ Hz}$ , 4H). MS  $m/z$ : 483  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

【0863】

20

実施例227: 7-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-N-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-アミン

【化550】



30

一般手順Aに従い、所望の生成物を無色の油状物として得た(10mg、31%)。  
 $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.34 (dt,  $J=2.1, 1.0\text{ Hz}$ , 1H), 8.23 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.60 (dd,  $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$ , 1H), 6.34 (d,  $J=8.8\text{ Hz}$ , 1H), 6.32 (tt,  $J=55.7, 4.5\text{ Hz}$ , 1H), 5.07 (d,  $J=6.3\text{ Hz}$ , 1H), 4.65 (td,  $J=13.4, 4.5\text{ Hz}$ , 2H), 4.28 (q,  $J=7.5\text{ Hz}$ , 1H), 3.78–3.72 (m, 2H), 3.70–3.64 (m, 2H), 2.52 (ddt,  $J=9.2, 7.9, 2.0\text{ Hz}$ , 2H), 1.84–1.70 (m, 6H). MS  $m/z$ : 468  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

【0864】

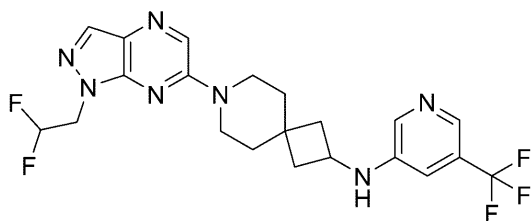
40

実施例228: 7-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-N-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-アミン

50



## 【化 5 5 1】



一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (3.75 mg、18%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.23 (s, 1H), 8.22 (dd, J=2.0, 0.9 Hz, 1H), 8.12 (d, J=2.7 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 6.92 (t, J=2.4 Hz, 1H), 6.22 (tt, J=55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.66 (td, J=13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.16 (d, J=5.6 Hz, 1H), 3.99 (pd, J=7.5, 5.5 Hz, 1H), 3.82–3.73 (m, 2H), 3.73–3.63 (m, 2H), 2.59–2.48 (m, 2H), 1.88–1.79 (m, 2H), 1.79–1.66 (m, 4H). MS m/z: 468 [M+H]<sup>+</sup>.

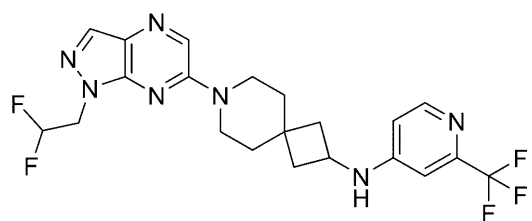
10

## 【0865】

実施例 229: 7-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-N-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-アミン

20

## 【化 5 5 2】



一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (21 mg、40%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.29 (d, J=5.7 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 6.74 (d, J=2.3 Hz, 1H), 6.49 (dd, J=5.7, 2.3 Hz, 1H), 6.22 (tt, J=55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.71–4.58 (m, 3H), 4.05 (td, J=7.6, 5.6 Hz, 1H), 3.79–3.73 (m, 2H), 3.71–3.65 (m, 2H), 2.58–2.50 (m, 2H), 1.85–1.71 (m, 6H). MS m/z: 468 [M+H]<sup>+</sup>.

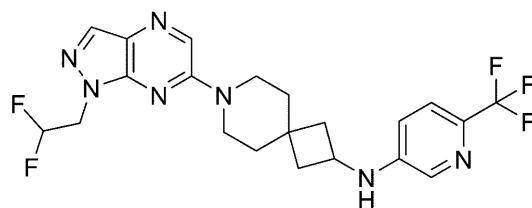
30

## 【0866】

実施例 230: 7-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-N-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-アミン

40

## 【化 5 5 3】



一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (24 mg、55%)。<sup>1</sup>H

50

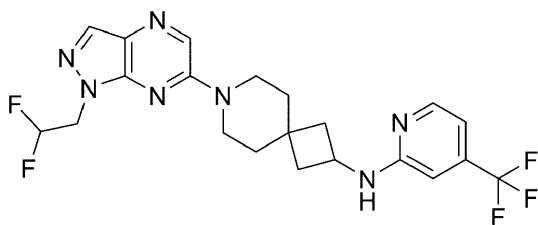
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.23 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.02 (d,  $J=2.8$  Hz, 1H), 7.46 (d,  $J=8.6$  Hz, 1H), 6.82 (dd,  $J=8.6, 2.8$  Hz, 1H), 6.22 (tt,  $J=55.6, 4.5$  Hz, 1H), 4.65 (td,  $J=13.4, 4.5$  Hz, 2H), 4.28 (d,  $J=5.5$  Hz, 1H), 4.01 (td,  $J=7.6, 5.6$  Hz, 1H), 3.79–3.73 (m, 2H), 3.71–3.65 (m, 2H), 2.56–2.48 (m, 2H), 1.85–1.79 (m, 2H), 1.79–1.72 (m, 4H). MS  $m/z$ : 468  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

【0867】

実施例231：7-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-N-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-アミン

10

【化554】



20

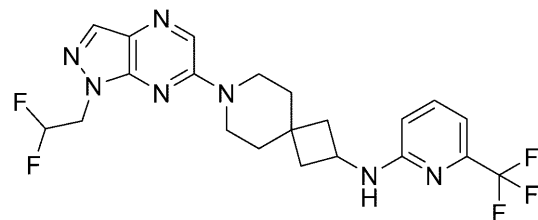
一般手順Aに従い、所望の生成物を無色の油状物として得た(5.6 mg、35%)。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.23 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 6.77 (dd,  $J=5.3, 1.5$  Hz, 1H), 6.50–6.46 (m, 1H), 6.22 (tt,  $J=55.6, 4.5$  Hz, 1H), 4.95 (d,  $J=6.4$  Hz, 1H), 4.65 (td,  $J=13.4, 4.5$  Hz, 2H), 4.31–4.20 (m, 1H), 3.78–3.72 (m, 2H), 3.70–3.64 (m, 2H), 2.57–2.49 (m, 2H), 1.85–1.79 (m, 2H), 1.79–1.71 (m, 4H). MS  $m/z$ : 468  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

【0868】

実施例232：7-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-N-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-アミン

30

【化555】



40

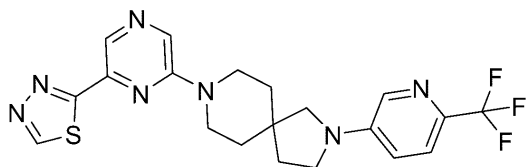
一般手順Aに従い、所望の生成物を無色の油状物として得た(27 mg、53%)。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.23 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.55 (t,  $J=7.9$  Hz, 1H), 6.95 (d,  $J=7.3$  Hz, 1H), 6.46 (d,  $J=8.5$  Hz, 1H), 6.22 (tt,  $J=55.6, 4.5$  Hz, 2H), 4.98 (d,  $J=6.2$  Hz, 1H), 4.65 (td,  $J=13.4, 4.5$  Hz, 2H), 4.20 (h,  $J=7.5$  Hz, 1H), 3.80–3.71 (m, 2H), 3.70–3.61 (m, 2H), 2.55–2.45 (m, 2H), 1.83–1.69 (m, 6H). MS  $m/z$ : 468  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

【0869】

実施例233：8-[6-(1,3,4-チアジアゾル-2-イル)ピラジン-2-イル]

50

ル] - 2 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] - 2, 8 - ジアザスピロ  
[4.5] デカン  
[化556]

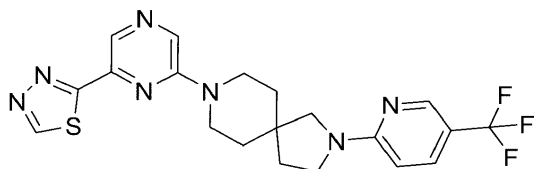


一般手順 A に従い、所望の生成物を黄色固形物として得た (25 mg、74%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.19 (s, 1H), 8.86 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 8.6, 2.9 Hz, 1H), 3.79 (ddd, J = 13.6, 6.9, 4.5 Hz, 2H), 3.70 (ddd, J = 13.6, 7.2, 4.5 Hz, 2H), 3.51 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.32 (s, 2H), 2.05 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.86 - 1.73 (m, 4H). MS m/z: 449 [M+H]<sup>+</sup>.

10

[0870]  
実施例 234: 8 - [6 - (1, 3, 4 - チアジアゾル - 2 - イル) ピラジン - 2 - イル] - 2 - [5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] - 2, 8 - ジアザスピロ  
[4.5] デカン  
[化557]

20

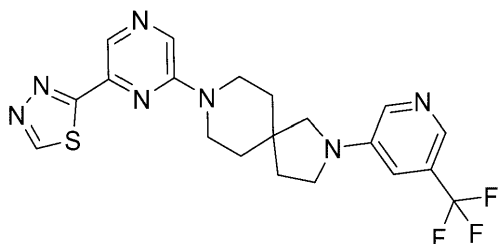


一般手順 A に従い、所望の生成物を黄色固形物として得た (25 mg、74%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.19 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.39 (dt, J = 2.7, 0.9 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.86 (dt, J = 11.4, 5.3 Hz, 2H), 3.67 - 3.58 (m, 3H), 3.52 (s, 1H), 2.02 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.83 - 1.72 (m, 4H). MS m/z: 449 [M+H]<sup>+</sup>.

30

[0871]  
実施例 235: 8 - [6 - (1, 3, 4 - チアジアゾル - 2 - イル) ピラジン - 2 - イル] - 2 - [5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] - 2, 8 - ジアザスピロ  
[4.5] デカン  
[化558]

40



一般手順 A に従い、所望の生成物を黄色固形物として得た (22 mg、65%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.19 (s, 1H), 8.86 (s, 1H)

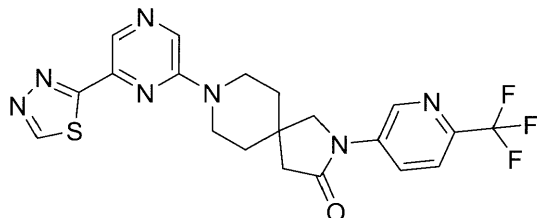
50

, 8.29 (d,  $J=0.6$  Hz, 1H), 8.22–8.18 (m, 1H), 8.13 (d,  $J=2.8$  Hz, 1H), 6.95 (t,  $J=2.4$  Hz, 1H), 3.80 (ddd,  $J=13.6, 6.9, 4.5$  Hz, 2H), 3.70 (ddd,  $J=13.6, 7.3, 4.4$  Hz, 2H), 3.50 (t,  $J=7.0$  Hz, 2H), 3.31 (s, 2H), 2.05 (t,  $J=7.0$  Hz, 2H), 1.86–1.74 (m, 4H). MS  $m/z$ : 449  $[M+H]^+$ .

【0872】

実施例236：8-[6-(1,3,4-チアジアゾル-2-イル)ピラジン-2-イル]-2-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン

【化559】

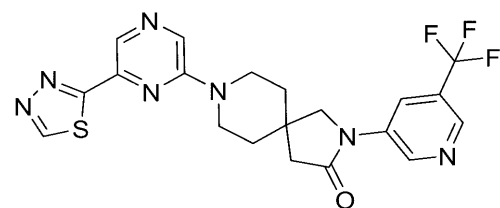


一般手順Aに従い、所望の生成物を黄色固形物として得た(23mg、66%)。 $^1H$  NMR (500MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9.20 (s, 1H), 8.89 (d,  $J=0.6$  Hz, 1H), 8.80 (d,  $J=2.5$  Hz, 1H), 8.51–8.45 (m, 1H), 8.31 (d,  $J=0.6$  Hz, 1H), 7.71 (dd,  $J=8.8, 0.7$  Hz, 1H), 3.97 (dt,  $J=13.8, 5.0$  Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.57 (ddd,  $J=13.8, 7.2, 5.3$  Hz, 2H), 2.70 (s, 2H), 1.93–1.87 (m, 4H). MS  $m/z$ : 463  $[M+H]^+$ .

【0873】

実施例237：8-[6-(1,3,4-チアジアゾル-2-イル)ピラジン-2-イル]-2-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン

【化560】



一般手順Aに従い、所望の生成物を黄色油状物として得た(19mg、55%)。 $^1H$  NMR (500MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9.20 (s, 1H), 8.96 (d,  $J=2.5$  Hz, 1H), 8.89 (d,  $J=0.6$  Hz, 1H), 8.68 (dd,  $J=2.0, 1.0$  Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.31 (d,  $J=0.6$  Hz, 1H), 3.97 (dt,  $J=13.8, 5.1$  Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.58 (ddd,  $J=13.2, 7.3, 5.2$  Hz, 2H), 2.69 (s, 2H), 1.96–1.79 (m, 4H). MS  $m/z$ : 463  $[M+H]^+$ .

【0874】

実施例238：8-[6-(1H-イミダゾル-1-イル)ピラジン-2-イル]-2-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン

10

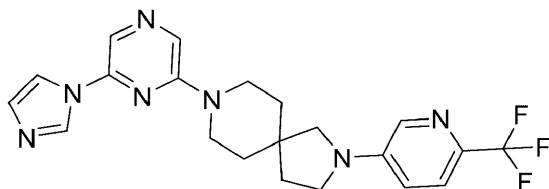
20

30

40

50

## 【化 5 6 1】



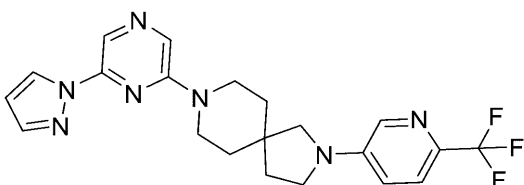
一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (26 mg、97%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.31 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.01 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.58 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.49 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.83 (dd, J=8.7, 2.8 Hz, 1H), 3.74 (m, 4H), 3.51 (t, J=7.0 Hz, 2H), 3.31 (s, 2H), 2.05 (t, J=6.9 Hz, 2H), 1.84–1.72 (m, 4H)。MS m/z: 431 [M+H]<sup>+</sup>。

10

## 【0875】

実施例 239: 8-〔6-〔(1H-ピラゾル-1-イル)ピラジン-2-イル〕-2-〔6-〔トリフルオロメチル〕ピリジン-3-イル〕-2, 8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン

## 【化 5 6 2】



20

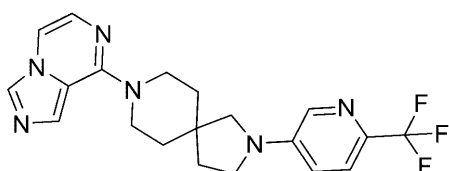
一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (8 mg、30%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.55 (s, 1H), 8.41 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.02 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.76 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.49 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.83 (dd, J=8.7, 2.8 Hz, 1H), 6.46 (t, J=2.2 Hz, 1H), 3.80–3.65 (m, 4H), 3.50 (t, J=7.0 Hz, 2H), 3.31 (s, 2H), 2.04 (t, J=7.0 Hz, 2H), 1.83–1.73 (m, 4H)。MS m/z: 431 [M+H]<sup>+</sup>。

30

## 【0876】

実施例 240: 8-〔イミダゾ〔1, 5-a〕ピラジン-8-イル〕-2-〔6-〔トリフルオロメチル〕ピリジン-3-イル〕-2, 8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン

## 【化 5 6 3】



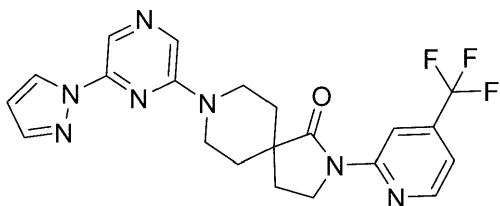
40

一般手順 A に従い、所望の生成物を褐色油状物として得た (12 mg、60%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.07 (s, 1H), 8.02 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.49 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.37 (d, J=4.8 Hz, 1H), 7.15 (d, J=4.8 Hz, 1H), 6.83 (dd, J=8.7, 2.9 Hz, 1H), 3.87 (m, 4H), 3.50 (t, J=7.0 Hz, 2H), 3.31 (s, 2H), 2.05 (dd, J=8.0, 6.0 Hz, 2H), 1.85–1.77 (m, 4H)。MS m/z: 403 [M+H]<sup>+</sup>。

50

【0877】

実施例241：8-[6-(1H-ピラゾル-1-イル)ピラジン-2-イル]-2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン  
【化564】



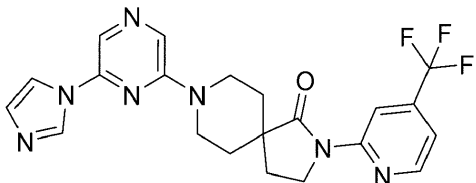
10

一般手順Aに従い、所望の生成物を白色ワックス状物質として得た(24mg、67%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.76 (s, 1H), 8.57-8.51 (m, 2H), 8.42 (d, J=2.6Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.76 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.26 (dt, J=13.7, 4.8Hz, 2H), 4.12 (t, J=7.0Hz, 2H), 3.42 (ddd, J=13.5, 10.2, 3.3Hz, 2H), 2.18 (t, J=7.1Hz, 2H), 2.12 (ddd, J=14.0, 10.2, 4.2Hz, 2H), 1.73 (dd, J=13.7, 4.4Hz, 2H). MS m/z: 444 [M+H]<sup>+</sup>.

20

【0878】

実施例242：8-[6-(1H-イミダゾル-1-イル)ピラジン-2-イル]-2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン  
【化565】



30

一般手順Aに従い、所望の生成物を白色ワックス状物質として得た(20mg、56%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.75 (s, 1H), 8.54 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.28 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.26 (dt, J=13.6, 4.8Hz, 2H), 4.13 (t, J=7.0Hz, 2H), 3.45 (ddd, J=13.5, 10.0, 3.4Hz, 2H), 2.19 (t, J=7.0Hz, 2H), 2.11 (ddd, J=14.0, 10.0, 4.1Hz, 2H), 1.73 (dt, J=13.6, 4.4Hz, 2H). MS m/z: 444 [M+H]<sup>+</sup>.

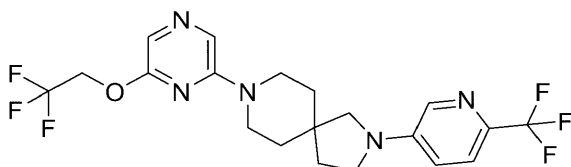
40

【0879】

実施例243：8-[6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピラジン-2-イル]-2-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン

50

## 【化 5 6 6】

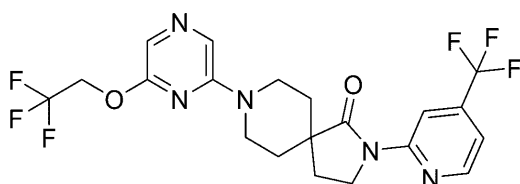


一般手順 A に従い、所望の生成物を白色ワックス状物質として得た (17 mg、47%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.01 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.49 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.82 (dd, J=8.7, 2.8 Hz, 1H), 4.68 (q, J=8.4 Hz, 2H), 3.71–3.55 (m, 4H), 3.49 (t, J=7.0 Hz, 2H), 3.29 (s, 2H), 2.03 (t, J=6.9 Hz, 2H), 1.81–1.70 (m, 4H). MS m/z: 462 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【0880】

実施例 244: 8-[6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピラジン-2-イル]-2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン

## 【化 5 6 7】

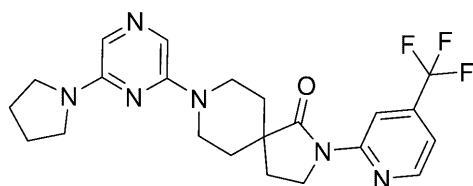


一般手順 A に従い、所望の生成物をオフホワイト色ワックス状物質として得た (14 mg、40%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.76 (s, 1H), 8.53 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 4.69 (q, J=8.5 Hz, 2H), 4.20–4.09 (m, 4H), 3.32 (ddd, J=13.5, 10.2, 3.3 Hz, 2H), 2.17 (t, J=7.1 Hz, 2H), 2.08 (ddd, J=14.1, 10.3, 4.2 Hz, 2H), 1.69 (dt, J=13.7, 4.1 Hz, 2H). MS m/z: 476 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【0881】

実施例 245: 8-[6-(ピロリジン-1-イル)ピラジン-2-イル]-2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン

## 【化 5 6 8】



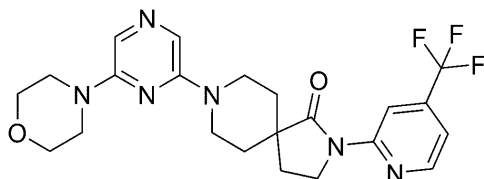
一般手順 D に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (5.6 mg、17%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.77 (s, 1H), 8.52 (d, J=5.3 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.20 (dt, J=13.6, 4.5 Hz, 2H), 4.09 (t, J=7.1 Hz, 2H), 3.48–3.42 (m, 4H), 3.19 (ddd, J=13.7, 10.8, 3.1 Hz, 2H), 2.16 (t, J=7.1 Hz, 2H), 2.11–

2.03 (m, 4H), 2.01–1.97 (m, 4H). MS  $m/z$ : 448  $[M+H]^+$ .

【0882】

実施例246: 8-[6-(モルホリン-4-イル)ピラジン-2-イル]-2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン

【化569】



10

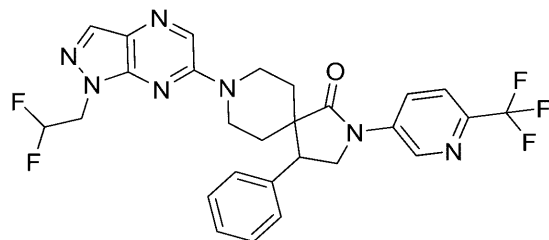
一般手順Dに従い、所望の生成物を無色の油状物として得た(8mg、23%)。 $^1H$  NMR (500MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.76 (s, 1H), 8.52 (d,  $J=5.2$  Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.17 (dt,  $J=13.6, 4.5$  Hz, 2H), 4.09 (t,  $J=7.1$  Hz, 2H), 3.82 (q,  $J=4.6$  Hz, 5H), 3.51 (q,  $J=5.1$  Hz, 5H), 3.22 (ddd,  $J=13.6, 10.7, 3.2$  Hz, 2H), 2.16 (t,  $J=7.1$  Hz, 2H), 2.06 (ddd,  $J=14.4, 10.7, 4.2$  Hz, 2H). MS  $m/z$ : 464  $[M+H]^+$ .

20

【0883】

実施例247: 8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-4-フェニル-2-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン

【化570】



30

一般手順Aに従い、所望の生成物を無色の油状物として得た(11mg、58%)。 $^1H$  NMR (500MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.93 (d,  $J=2.5$  Hz, 1H), 8.58 (dd,  $J=8.7, 2.5$  Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.75 (d,  $J=8.7$  Hz, 1H), 7.39–7.30 (m, 3H), 7.24–7.19 (m, 2H), 6.18 (tt,  $J=55.6, 4.5$  Hz, 1H), 4.62 (td,  $J=13.3, 4.5$  Hz, 2H), 4.30 (dd,  $J=10.0, 7.3$  Hz, 1H), 4.20–4.11 (m, 2H), 4.03 (dt,  $J=13.5, 5.0$  Hz, 1H), 3.86–3.73 (m, 2H), 3.53 (dd,  $J=7.3, 5.5$  Hz, 1H), 2.17–2.10 (m, 1H), 1.95–1.83 (m, 2H), 1.43 (ddd,  $J=13.7, 9.0, 4.3$  Hz, 1H). MS  $m/z$ : 559  $[M+H]^+$ .

40

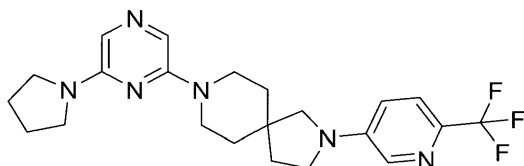
【0884】

実施例248: 8-[6-(ピロリジン-1-イル)ピラジン-2-イル]-2-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン

50



## 【化 5 7 1】

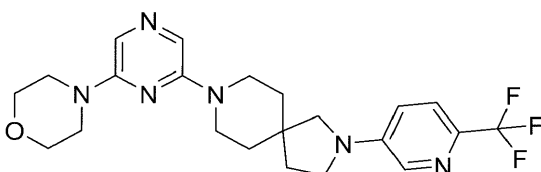


一般手順 D に従い、所望の生成物を明黄色油状物として得た (3.2 mg、16%)。MS  $m/z$ : 433 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0885】

実施例 249: 8-[6-(モルホリン-4-イル)ピラジン-2-イル]-2-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン

## 【化 5 7 2】

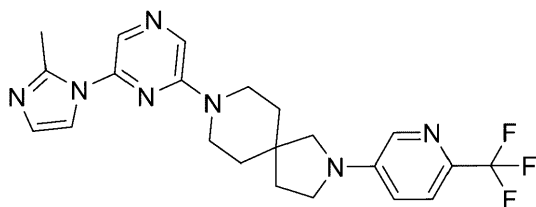


一般手順 D に従い、所望の生成物を明褐色固形物として得た (7.7 mg、23%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.00 (d, J=2.9 Hz, 1H), 7.52 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.48 (dd, J=8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.42 (d, J=2.1 Hz, 1H), 6.86-6.77 (m, 1H), 3.87-3.76 (m, 4H), 3.68-3.52 (m, 4H), 3.48 (dt, J=13.5, 5.6 Hz, 5H), 3.27 (d, J=2.0 Hz, 2H), 2.07-1.96 (m, 3H), 1.72 (q, J=5.7 Hz, 4H)。MS  $m/z$ : 450 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0886】

実施例 250: 8-(6-(2-メチル-1H-イミダゾル-1-イル)ピラジン-2-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン

## 【化 5 7 3】



一般手順 A に従い、所望の生成物を明褐色固形物として得た (20 mg、73%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.12 (d, J=0.6 Hz, 1H), 8.02 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.93 (d, J=0.6 Hz, 1H), 7.49 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.28 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.03 (d, J=1.5 Hz, 1H), 6.83 (dd, J=8.6, 2.8 Hz, 1H), 3.76 (ddd, J=13.6, 6.9, 4.5 Hz, 2H), 3.68 (ddd, J=13.6, 7.2, 4.4 Hz, 2H), 3.50 (t, J=7.0 Hz, 2H), 3.31 (s, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.04 (t, J=7.0 Hz, 2H), 1.84-1.71 (m, 4H)。MS  $m/z$ : 445 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0887】

10

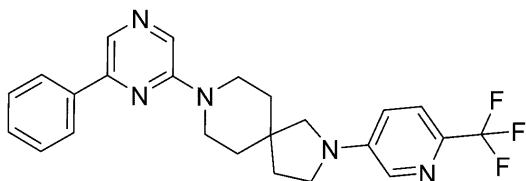
20

30

40

50

実施例 251：8-（6-フェニルピラジン-2-イル）-2-〔6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル〕-2，8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン  
【化574】



一般手順 A に従い、所望の生成物を明黄色固形物として得た（12 mg、44%）。<sup>1</sup>H NMR（500 MHz，CDCl<sub>3</sub>）δ 8.35（s，1H），8.13（s，1H），8.05-7.96（m，3H），7.51-7.40（m，4H），6.83（dd，J=8.6，2.8 Hz，1H），3.76（m，5H），3.50（t，J=7.0 Hz，2H），3.31（s，2H），2.04（t，J=7.0 Hz，2H），1.86-1.73（m，4H）。MS m/z：441 [M+H]<sup>+</sup>。

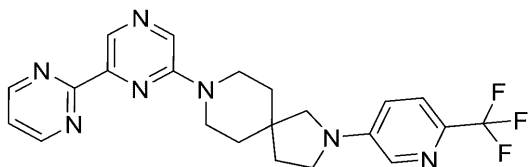
10

【0888】

実施例 252：8-〔6-（ピリミジン-2-イル）ピラジン-2-イル〕-2-〔6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル〕-2，8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン

【化575】

20



一般手順 A に従い、所望の生成物を明黄色固形物として得た（10 mg、36%）。<sup>1</sup>H NMR（500 MHz，CDCl<sub>3</sub>）δ 8.95（s，1H），8.92（d，J=4.9 Hz，2H），8.32（s，1H），8.01（d，J=2.8 Hz，1H），7.48（d，J=8.7 Hz，1H），7.33（t，J=4.8 Hz，1H），6.82（dd，J=8.7，2.9 Hz，1H），3.79（qdd，J=13.2，9.1，4.6 Hz，4H），3.50（t，J=7.0 Hz，2H），3.30（s，2H），2.04（t，J=7.0 Hz，2H），1.86-1.75（m，4H）。MS m/z：443 [M+H]<sup>+</sup>。

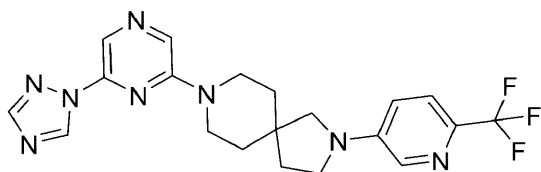
30

【0889】

実施例 253：8-〔6-（1H-1，2，4-トリアゾル-1-イル）ピラジン-2-イル〕-2-〔6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル〕-2，8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン

【化576】

40



一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た（12 mg、45%）。<sup>1</sup>H NMR（500 MHz，CDCl<sub>3</sub>）δ 9.02（s，1H），8.45（s，1H），8.19（s，1H），8.12（s，1H），8.02（d，J=2.8 Hz，1H），7.49（d，J=8.7 Hz，1H），6.83（dd，J=8.7，2.9 Hz，1H），3.75（m，4H），3.51（t，J=7.0 Hz，2H），3.32（

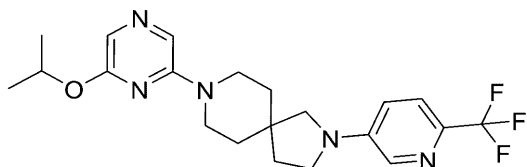
50

s, 2 H), 2.05 (t, J = 7.0 Hz, 2 H), 1.85 – 1.75 (m, 4 H). MS m/z: 431 [M + H]<sup>+</sup>.

【0890】

実施例 254: 8 – [6 – (プロパン – 2 – イルオキシ) ピラジン – 2 – イル] – 2 – [6 – (トリフルオロメチル) ピリジン – 3 – イル] – 2, 8 – ジアザスピロ [4.5] デカン

【化 577】



10

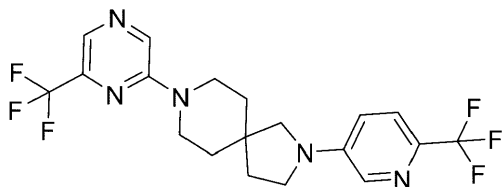
一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (9.7 mg、32%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.01 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.47 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 6.82 (dd, J = 8.7, 2.9 Hz, 1 H), 5.17 (p, J = 6.2 Hz, 1 H), 3.60 (m, 4 H), 3.48 (t, J = 7.0 Hz, 2 H), 3.28 (s, 2 H), 2.01 (t, J = 7.0 Hz, 2 H), 1.79 – 1.68 (m, 4 H), 1.34 (d, J = 6.2 Hz, 6 H). MS m/z: 423 [M + H]<sup>+</sup>.

20

【0891】

実施例 255: 8 – [6 – (トリフルオロメチル) ピラジン – 2 – イル] – 2 – [6 – (トリフルオロメチル) ピリジン – 3 – イル] – 2, 8 – ジアザスピロ [4.5] デカン

【化 578】



30

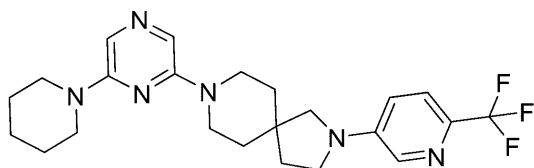
一般手順 A に従い、所望の生成物を明黄色油状物として得た (20 mg、75%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.33 (s, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 8.01 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.49 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 6.82 (dd, J = 8.7, 2.9 Hz, 1 H), 3.81 – 3.66 (m, 4 H), 3.50 (t, J = 7.0 Hz, 2 H), 3.30 (s, 2 H), 2.04 (t, J = 7.0 Hz, 2 H), 1.83 – 1.70 (m, 4 H). MS m/z: 432 [M + H]<sup>+</sup>.

【0892】

実施例 256: 8 – [6 – (ピペリジン – 1 – イル) ピラジン – 2 – イル] – 2 – [6 – (トリフルオロメチル) ピリジン – 3 – イル] – 2, 8 – ジアザスピロ [4.5] デカン

40

【化 579】



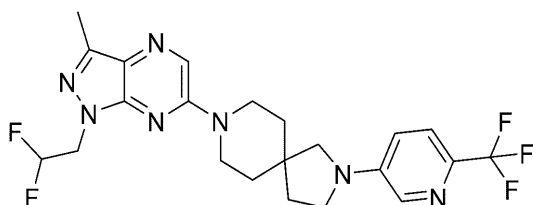
一般手順 A に従い、所望の生成物を明黄色油状物として得た (4 mg、50%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.00 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.

50

5.2-7.44 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 6.81 (dd, J=8.7, 2.9 Hz, 1H), 3.65-3.58 (m, 2H), 3.57-3.43 (m, 8H), 3.26 (s, 2H), 2.00 (t, J=7.0 Hz, 2H), 1.76-1.68 (m, 4H), 1.68-1.58 (m, 6H). MS m/z: 447 [M+H]<sup>+</sup>.  
【0893】

実施例257: 8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン  
【化580】

10

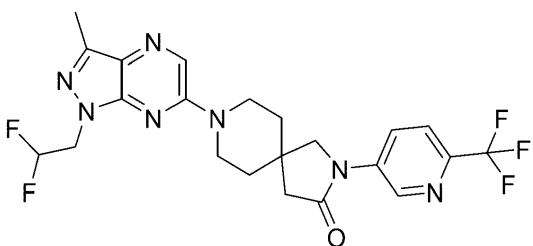


一般手順Aに従い、所望の生成物を明黄色固形物として得た(22mg、74%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.18 (s, 1H), 8.02 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.49 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.83 (dd, J=8.7, 2.8 Hz, 1H), 6.19 (tt, J=55.7, 4.5 Hz, 1H), 4.59 (td, J=13.4, 4.5 Hz, 2H), 3.80 (m, 4H), 3.50 (t, J=7.0 Hz, 2H), 3.31 (s, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.04 (t, J=7.0 Hz, 2H), 1.84-1.73 (m, 4H), 1.59 (s, 2H). MS m/z: 483 [M+H]<sup>+</sup>.  
【0894】

20

実施例258: 8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン  
【化581】

30



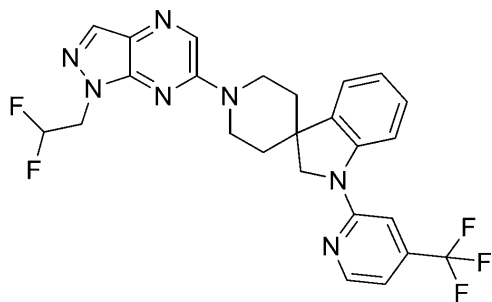
一般手順Aに従い、所望の生成物を白色固形物として得た(21mg、68%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.80 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.47 (dd, J=8.7, 2.6 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.71 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.19 (tt, J=55.7, 4.5 Hz, 1H), 4.59 (td, J=13.4, 4.5 Hz, 2H), 4.03 (dt, J=13.9, 5.0 Hz, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.61 (dt, J=13.2, 6.2 Hz, 2H), 2.69 (s, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.89 (t, J=5.6 Hz, 4H). MS m/z: 497 [M+H]<sup>+</sup>.  
【0895】

40

実施例259: 1'-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-1-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-1,2-ジヒドロスピロ[インドール-3,4'-ピペリジン]

50

## 【化 5 8 2】



10

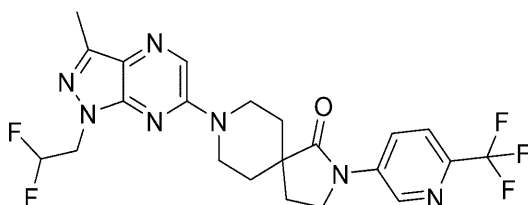
一般手順 A に従い、所望の生成物を明黄色油状物として得た (22 mg、79%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.51 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.30–7.27 (m, 1H), 7.17 (dd, J = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.03–6.96 (m, 2H), 6.23 (tt, J = 5.5, 4.5 Hz, 1H), 4.68 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.62–4.55 (m, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.29 (ddd, J = 14.2, 12.7, 2.7 Hz, 2H), 2.09 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 1.94 (d, J = 13.8 Hz, 2H). MS m/z: 517 [M+H]<sup>+</sup>.

20

## 【0896】

実施例 260: 8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン

## 【化 5 8 3】



30

一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (24 mg、78%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.40 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.41 (td, J = 8.3, 2.9 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.6, 4.4 Hz, 1H), 6.20 (tt, J = 5.5, 4.5 Hz, 1H), 4.65 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.59 (s, 2H), 3.83 (ddd, J = 13.8, 6.7, 4.1 Hz, 2H), 3.65 (ddd, J = 13.7, 7.9, 4.0 Hz, 2H), 3.31 (s, 2H), 2.45 (s, 2H), 1.80–1.70 (m, 4H). MS m/z: 497 [M+H]<sup>+</sup>.

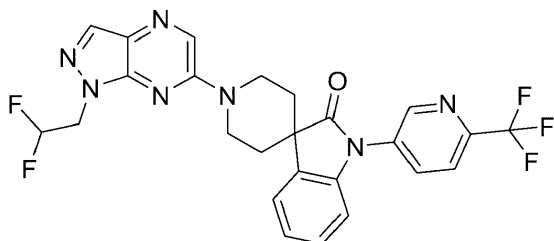
40

## 【0897】

実施例 261: 1'-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-1-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-1,2-ジヒドロスピロ[インドール-3,4'-ピペリジン]-2-オン

50

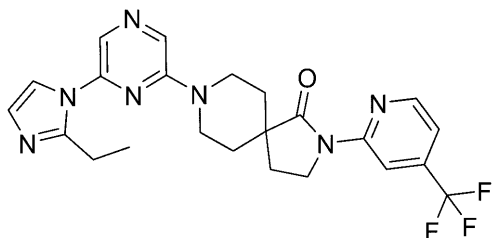
## 【化 5 8 4】



一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (24 mg、84%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.92 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.90 (dd, J = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.31 (td, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.20 (td, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.24 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.69 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.34 (dt, J = 13.8, 4.6 Hz, 2H), 4.14 (ddd, J = 13.8, 8.4, 5.3 Hz, 2H), 2.18–2.08 (m, 4H)。MS m/z: 531 [M+H]<sup>+</sup>。【0898】

実施例 262: 8-[6-(2-エチル-1H-イミダゾル-1-イル)ピラジン-2-イル]-2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン

## 【化 5 8 5】



一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (22 mg、63%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.77–8.73 (m, 1H), 8.53 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.27 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.24 (dt, J = 13.7, 4.8 Hz, 2H), 4.12 (dd, J = 8.0, 6.1 Hz, 2H), 3.44 (ddd, J = 13.5, 10.0, 3.4 Hz, 2H), 2.98 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.18 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.10 (ddd, J = 13.9, 10.0, 4.1 Hz, 2H), 1.72 (dt, J = 13.7, 4.3 Hz, 2H), 1.33 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。MS m/z: 473 [M+H]<sup>+</sup>。【0899】

実施例 263: 8-[6-(2-エチル-1H-イミダゾル-1-イル)ピラジン-2-イル]-2-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン

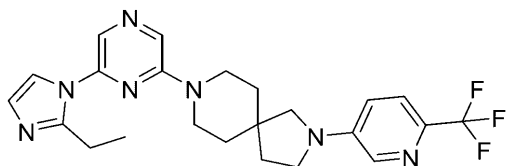
10

20

30

40

## 【化 5 8 6】



一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (26 mg、73%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.13 (s, 1H), 8.02 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 3.72 (m, 4H), 3.50 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.31 (s, 2H), 2.98 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.04 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.83–1.72 (m, 4H), 1.34 (t, J = 7.5 Hz, 3H). MS m/z: 459 [M+H]<sup>+</sup>.

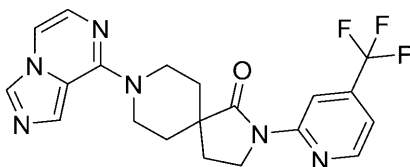
10

## 【0900】

実施例 264: 8- {イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8-イル} -2- [4- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] -2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-1-オン

## 【化 5 8 7】

20



一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (19 mg、61%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.78–8.75 (m, 1H), 8.53 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.36 (dd, J = 4.8, 1.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.41 (dt, J = 13.6, 4.6 Hz, 2H), 4.11 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.55 (ddd, J = 13.6, 10.3, 3.1 Hz, 2H), 2.22–2.14 (m, 4H), 1.73 (dt, J = 14.8, 4.2 Hz, 2H). MS m/z: 417 [M+H]<sup>+</sup>.

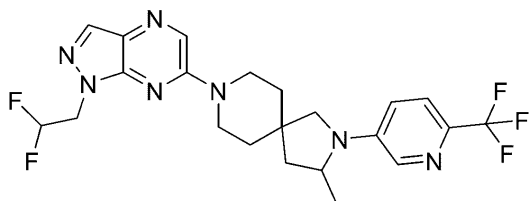
30

## 【0901】

実施例 265: 8- [1- (2, 2-ジフルオロエチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル] -3-メチル-2- [6- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン

## 【化 5 8 8】

40



一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (19 mg、66%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.24 (s, 1H), 8.07 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 6.21 (tt, J = 55.6,

50

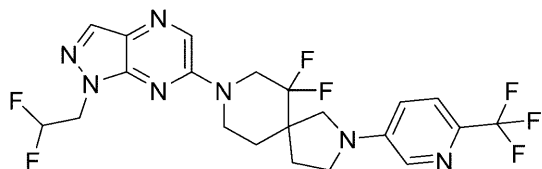
4.5 Hz, 1H), 4.65 (td,  $J=13.3, 4.5$  Hz, 2H), 4.06 (q,  $J=6.6$  Hz, 1H), 3.91–3.65 (m, 4H), 3.45–3.35 (m, 2H), 2.33 (dd,  $J=12.9, 7.5$  Hz, 1H), 1.92–1.79 (m, 2H), 1.69 (dd,  $J=12.9, 7.0$  Hz, 1H), 1.66–1.61 (m, 2H), 1.32 (d,  $J=6.0$  Hz, 3H). MS  $m/z$ : 482  $[M+H]^+$ .

【0902】

実施例266：8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-6,6-ジフルオロ-2-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン

10

【化589】



一般手順Aに従い、所望の生成物を無色の油状物として得た(4mg、14%)。 $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.30 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.05 (d,  $J=2.9$  Hz, 1H), 7.52 (d,  $J=8.7$  Hz, 1H), 6.87 (dd,  $J=8.7, 2.9$  Hz, 1H), 6.21 (tt,  $J=55.5, 4.5$  Hz, 1H), 4.69 (td,  $J=13.3, 4.4$  Hz, 2H), 4.17 (td,  $J=15.1, 6.6$  Hz, 1H), 4.05–3.92 (m, 2H), 3.87–3.73 (m, 2H), 3.63–3.53 (m, 2H), 3.33 (d,  $J=10.1$  Hz, 1H), 2.52 (dt,  $J=13.1, 8.0$  Hz, 1H), 2.10 (ddd,  $J=12.7, 7.2, 5.0$  Hz, 1H), 2.06–1.98 (m, 2H). MS  $m/z$ : 504  $[M+H]^+$ .

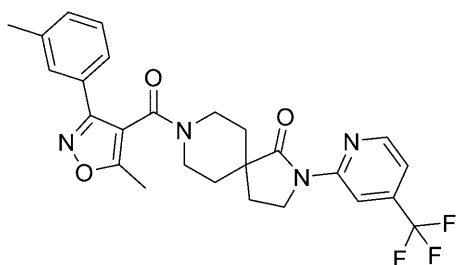
20

【0903】

実施例267：8-[5-メチル-3-(3-メチルフェニル)-1,2-オキサゾール-4-カルボニル]-2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン

30

【化590】



40

一般手順Gに従い、所望の生成物を無色の油状物として得た(21mg、70%)。 $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.69 (s, 1H), 8.50 (dt,  $J=5.2, 0.8$  Hz, 1H), 7.55 (td,  $J=1.8, 0.9$  Hz, 1H), 7.52 (d,  $J=7.7$  Hz, 1H), 7.38 (t,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.31 (d,  $J=7.7$  Hz, 1H), 7.25 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.09–3.97 (m, 2H), 3.66 (d,  $J=13.2$  Hz, 1H), 3.52 (s, 1H), 3.14 (s, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.05 (dtd,  $J=14.2, 10.0, 9.4, 5.2$  Hz, 4H), 1.75–1.63 (m, 2H). MS  $m/z$ : 500  $[M+H]^+$ .

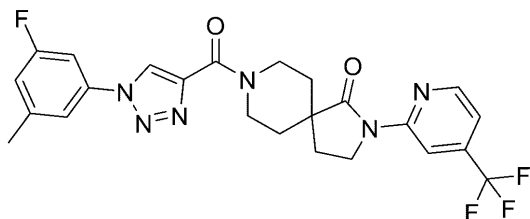
50



## 【0904】

実施例268：8-[1-(3-フルオロ-5-メチルフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボニル]-2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン

## 【化591】



10

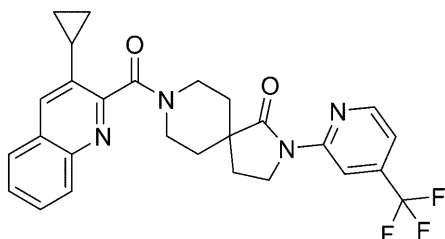
一般手順Gに従い、所望の生成物を無色の油状物として得た(20mg、67%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.75 (dt, J=1.7, 0.9Hz, 1H), 8.53 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.38-7.32 (m, 2H), 7.27 (d, J=1.7Hz, 1H), 7.01 (dd, J=9.6, 1.4Hz, 1H), 4.95 (dt, J=14.1, 5.0Hz, 1H), 4.47-4.39 (m, 1H), 4.11 (t, J=7.0Hz, 2H), 3.95 (ddd, J=13.5, 9.3, 3.1Hz, 1H), 3.50 (ddd, J=13.3, 9.5, 3.5Hz, 1H), 2.51-2.43 (m, 3H), 2.19 (td, J=6.9, 1.8Hz, 2H), 2.11 (td, J=13.9, 9.5, 4.0Hz, 2H), 1.75 (td, J=14.2, 12.1, 7.5Hz, 2H). MS m/z: 504 [M+H]<sup>+</sup>.

20

## 【0905】

実施例269：8-(3-シクロプロピルキノリン-2-カルボニル)-2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン

## 【化592】



30

一般手順Gに従い、所望の生成物を無色の油状物として得た(20mg、68%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.74 (s, 1H), 8.52 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.06 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.75 (dd, J=8.2, 1.4Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.66 (ddd, J=8.5, 6.8, 1.4Hz, 1H), 7.54 (ddd, J=8.1, 6.8, 1.2Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 4.56 (dt, J=13.6, 4.9Hz, 1H), 4.09 (dd, J=7.8, 6.3Hz, 2H), 3.66-3.52 (m, 2H), 3.27 (ddd, J=13.6, 9.9, 3.5Hz, 1H), 2.24-2.15 (m, 2H), 2.15-2.08 (m, 2H), 2.06-1.96 (m, 1H), 1.84-1.76 (m, 1H), 1.14 (dddd, J=18.2, 8.6, 6.0, 4.5Hz, 3H), 0.91 (dd, J=9.7, 4.8Hz, 1H), 0.80-0.71 (m, 1H). MS m/z: 496 [M+H]<sup>+</sup>.

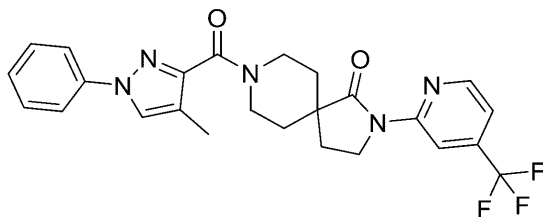
40

## 【0906】

実施例270：8-(4-メチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-カルボニル)-2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン

50

) - 2 - [ 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル ] - 2 , 8 - ジアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 1 - オン  
【化 5 9 3】



10

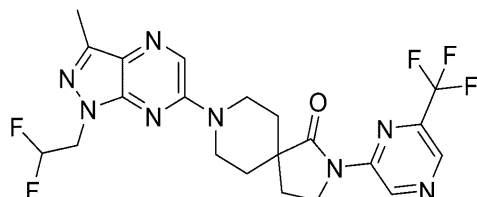
一般手順 G に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た ( 2 0 m g 、 6 9 % ) 。  $^1\text{H NMR}$  ( 5 0 0 M H z ,  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  8 . 7 9 - 8 . 7 4 ( m , 1 H ) , 8 . 5 2 ( d d ,  $J = 5 . 1 , 0 . 7 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 7 . 7 5 ( t ,  $J = 0 . 9 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 7 . 6 8 - 7 . 6 2 ( m , 2 H ) , 7 . 4 7 - 7 . 4 1 ( m , 2 H ) , 7 . 3 1 - 7 . 2 7 ( m , 1 H ) , 7 . 2 5 ( d ,  $J = 1 . 5 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 4 . 4 9 ( d t ,  $J = 1 3 . 3 , 4 . 8 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 4 . 4 0 ( d t ,  $J = 1 3 . 8 , 4 . 8 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 4 . 1 0 ( t ,  $J = 7 . 0 \text{ Hz}$  , 2 H ) , 3 . 5 5 ( d d d ,  $J = 1 3 . 6 , 1 0 . 0 , 3 . 2 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 3 . 4 1 ( d d d ,  $J = 1 3 . 4 , 1 0 . 0 , 3 . 4 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 2 . 2 7 ( d ,  $J = 0 . 9 \text{ Hz}$  , 3 H ) , 2 . 2 4 - 2 . 0 5 ( m , 4 H ) , 1 . 7 3 ( d ,  $J = 1 3 . 8 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 1 . 6 6 ( d ,  $J = 1 3 . 5 \text{ Hz}$  , 1 H ) .  $\text{MS } m/z$  : 4 8 5 [  $\text{M} + \text{H}$  ]  $^+$  .

20

【 0 9 0 7 】

実施例 2 7 1 : 8 - [ 1 - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピラジン - 6 - イル ] - 2 - [ 6 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル ] - 2 , 8 - ジアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 1 - オン

【化 5 9 4】



30

一般手順 D に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た ( 1 4 m g 、 7 1 % ) 。  $^1\text{H NMR}$  ( 5 0 0 M H z ,  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  9 . 9 7 ( s , 1 H ) , 8 . 6 8 ( s , 1 H ) , 8 . 1 9 ( s , 1 H ) , 6 . 1 9 ( t t ,  $J = 5 5 . 7 , 4 . 5 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 4 . 5 9 ( t d ,  $J = 1 3 . 4 , 4 . 5 \text{ Hz}$  , 2 H ) , 4 . 3 6 ( d t ,  $J = 1 3 . 8 , 4 . 7 \text{ Hz}$  , 2 H ) , 4 . 1 3 - 4 . 0 7 ( m , 2 H ) , 3 . 4 8 ( d d d ,  $J = 1 3 . 6 , 1 0 . 2 , 3 . 3 \text{ Hz}$  , 2 H ) , 2 . 5 5 ( s , 3 H ) , 2 . 2 7 - 2 . 2 2 ( m , 2 H ) , 2 . 1 3 ( d d d ,  $J = 1 4 . 0 , 1 0 . 2 , 4 . 1 \text{ Hz}$  , 2 H ) , 1 . 7 5 ( d t d ,  $J = 1 3 . 4 , 3 . 6 , 1 . 7 \text{ Hz}$  , 2 H ) .  $\text{MS } m/z$  : 4 9 7 [  $\text{M} + \text{H}$  ]  $^+$  .

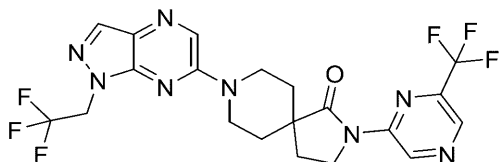
40

【 0 9 0 8 】

実施例 2 7 2 : 8 - [ 1 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピラジン - 6 - イル ] - 2 - [ 6 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル ] - 2 , 8 - ジアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 1 - オン

50

## 【化 5 9 5】



一般手順 D に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (16 mg、57%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.97 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.28 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.09 (d, J=1.9 Hz, 1H), 4.89 (q, J=8.4 Hz, 2H), 4.36 (dd, J=12.1, 6.7 Hz, 2H), 4.15–4.06 (m, 2H), 3.52 (ddt, J=13.0, 10.2, 2.6 Hz, 2H), 2.29–2.19 (m, 2H), 2.13 (td, J=11.9, 10.1, 3.9 Hz, 2H), 1.75 (dt, J=13.4, 4.1 Hz, 2H). MS m/z: 501 [M+H]<sup>+</sup>.

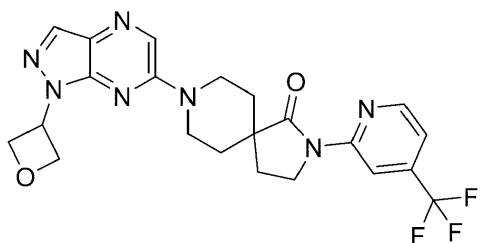
10

## 【0909】

実施例 273: 8-[1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン

## 【化 5 9 6】

20



一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (14 mg、50%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.75 (dt, J=1.6, 0.8 Hz, 1H), 8.54 (dt, J=5.1, 0.8 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.27 (dd, J=5.0, 1.4 Hz, 1H), 5.95 (tt, J=8.0, 6.7 Hz, 1H), 5.34 (t, J=6.7 Hz, 2H), 5.09–5.03 (m, 2H), 4.36 (dt, J=13.7, 4.7 Hz, 2H), 4.13 (dd, J=7.5, 6.6 Hz, 2H), 3.50 (ddd, J=13.5, 10.1, 3.3 Hz, 2H), 2.19 (t, J=7.0 Hz, 2H), 2.12 (ddd, J=13.9, 10.1, 4.1 Hz, 2H). MS m/z: 475 [M+H]<sup>+</sup>.

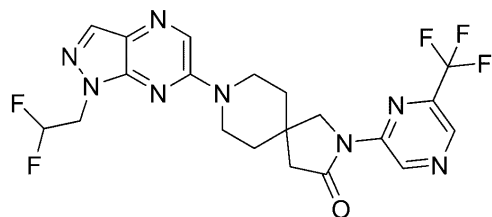
30

## 【0910】

実施例 274: 8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン

40

## 【化 5 9 7】



一般手順 A に従い、所望の生成物を黄色油状物として得た (20 mg、70%)。<sup>1</sup>H

50

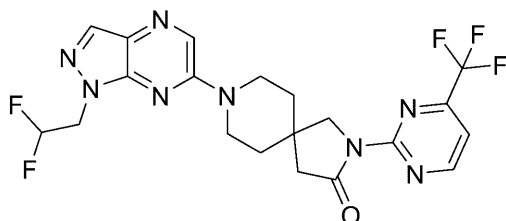
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.98 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 6.22 (tt, J=55.6, 4.4 Hz, 1H), 4.67 (td, J=13.3, 4.5 Hz, 2H), 3.99 (s, 4H), 3.72 (ddd, J=13.1, 7.7, 4.1 Hz, 2H), 2.73 (s, 2H), 1.89 (dt, J=10.2, 5.0 Hz, 4H). MS m/z: 483 [M+H]<sup>+</sup>.

【0911】

実施例 275: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン

10

【化598】



一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (14 mg、49%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.00 (d, J=4.9 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.39 (d, J=4.9 Hz, 1H), 6.22 (tt, J=55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.67 (td, J=13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.02 (s, 2H), 4.00-3.95 (m, 2H), 3.70 (ddd, J=13.9, 7.4, 4.6 Hz, 2H), 2.74 (s, 2H), 1.88 (dq, J=4.7, 3.0, 2.3 Hz, 4H). MS m/z: 483 [M+H]<sup>+</sup>.

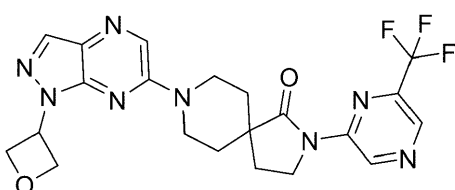
20

【0912】

実施例 276: 8-[1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン

30

【化599】



一般手順 A に従い、所望の生成物を明黄色油状物として得た (20 mg、71%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.97 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 5.95 (p, J=7.3 Hz, 1H), 5.34 (t, J=6.6 Hz, 2H), 5.06 (t, J=7.2 Hz, 2H), 4.37 (dt, J=13.9, 4.8 Hz, 2H), 4.11 (t, J=7.1 Hz, 2H), 3.49 (ddd, J=13.7, 10.1, 3.2 Hz, 2H), 2.26 (t, J=7.1 Hz, 2H), 2.13 (ddd, J=14.1, 10.2, 4.1 Hz, 2H), 1.75 (dt, J=14.0, 4.0 Hz, 2H). MS m/z: 475 [M+H]<sup>+</sup>.

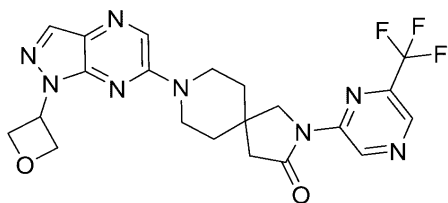
40

【0913】

実施例 277: 8-[1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン

50

## 【化600】



一般手順Aに従い、所望の生成物を黄色油状物として得た（18mg、64%）。<sup>1</sup>H NMR（500MHz，CDCl<sub>3</sub>）δ 9.97（s，1H），8.69（s，1H），8.26（s，1H），8.10（s，1H），5.98–5.90（m，1H），5.33（t，J=6.6Hz，2H），5.06（dd，J=7.9，6.5Hz，2H），3.98（s，2H），3.97–3.93（m，2H），3.71（ddd，J=13.8，7.7，4.1Hz，2H），2.73（s，2H），1.88（td，J=6.8，6.2，4.2Hz，4H）MS m/z：475 [M+H]<sup>+</sup>.

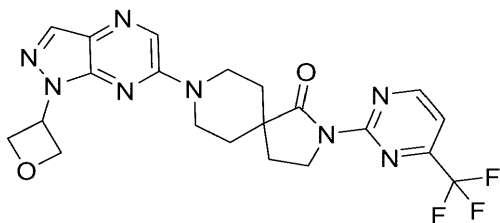
10

## 【0914】

実施例278：8-[1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン

## 【化601】

20



一般手順Aに従い、所望の生成物を黄色油状物として得た（18mg、57%）。<sup>1</sup>H NMR（500MHz，CDCl<sub>3</sub>）δ 8.98（d，J=4.9Hz，1H），8.24（s，1H），8.09（s，1H），7.38（d，J=4.9Hz，1H），5.94（tt，J=7.9，6.6Hz，1H），5.34（t，J=6.6Hz，2H），5.08–5.03（m，2H），4.32（ddd，J=13.6，6.2，4.0Hz，2H），4.13（dd，J=7.8，6.3Hz，2H），3.58（ddd，J=13.3，9.4，3.4Hz，2H），2.21–2.12（m，4H），1.78–1.72（m，2H）。MS m/z：475 [M+H]<sup>+</sup>.

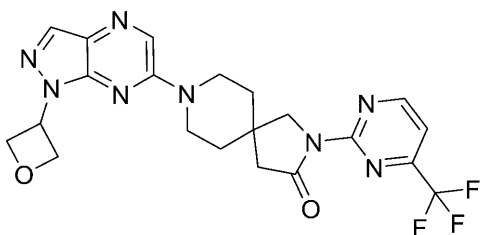
30

## 【0915】

実施例279：8-[1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン

## 【化602】

40



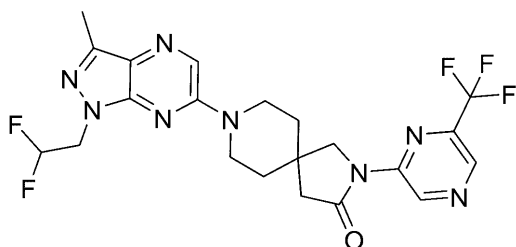
一般手順Aに従い、所望の生成物を無色の油状物として得た（16mg、57%）。<sup>1</sup>H NMR（500MHz，CDCl<sub>3</sub>）δ 9.00（d，J=4.9Hz，1H），

50

8.25 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.39 (d, J=4.9 Hz, 1H), 5.94 (p, J=7.3 Hz, 1H), 5.32 (t, J=6.6 Hz, 2H), 5.06 (t, J=7.2 Hz, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.97 (dt, J=13.8, 5.1 Hz, 2H), 3.73-3.62 (m, 2H), 2.73 (s, 2H), 1.88 (q, J=4.9, 4.4 Hz, 4H). MS m/z: 475 [M+H]<sup>+</sup>.  
【0916】

実施例280: 8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン  
【化603】

10

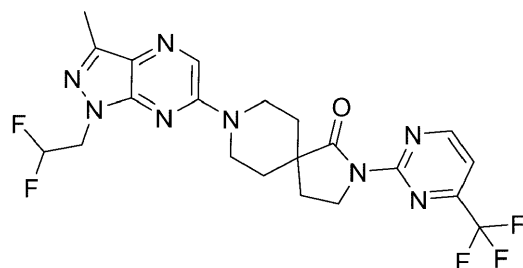


一般手順Aに従い、所望の生成物を無色の油状物として得た(23mg、78%)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.97 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 6.19 (tt, J=55.7, 4.5 Hz, 1H), 4.59 (td, J=13.4, 4.5 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.97-3.91 (m, 2H), 3.70 (ddd, J=13.9, 7.7, 4.2 Hz, 2H), 2.73 (s, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.88 (td, J=6.9, 6.3, 4.1 Hz, 4H). MS m/z: 497 [M+H]<sup>+</sup>.  
【0917】

20

実施例281: 8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン  
【化604】

30



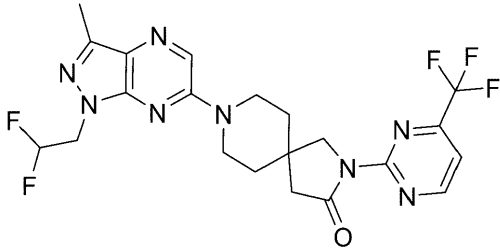
一般手順Aに従い、所望の生成物を無色の油状物として得た(21mg、71%)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.98 (d, J=4.9 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.38 (d, J=4.9 Hz, 1H), 6.19 (tt, J=55.8, 4.5 Hz, 1H), 4.59 (td, J=13.4, 4.5 Hz, 2H), 4.31 (ddd, J=13.6, 6.3, 4.1 Hz, 2H), 4.17-4.08 (m, 2H), 3.57 (ddd, J=13.3, 9.4, 3.4 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.23-2.09 (m, 4H), 1.80-1.70 (m, 2H). MS m/z: 497 [M+H]<sup>+</sup>.  
【0918】

40

実施例282: 8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン

50

## 【化 6 0 5】

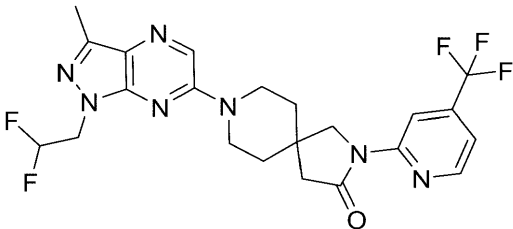


一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (18 mg、61%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.00 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.39 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 6.19 (tt, J = 55.7, 4.5 Hz, 1H), 4.59 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.01 (s, 2H), 4.00–3.92 (m, 2H), 3.68 (ddd, J = 13.8, 7.5, 4.6 Hz, 2H), 2.73 (s, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.88 (dt, J = 6.9, 4.2 Hz, 4H). MS m/z: 497 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【0919】

実施例 283: 8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン

## 【化 6 0 6】

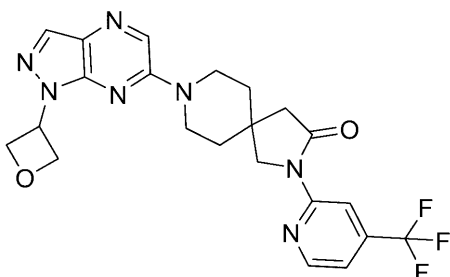


一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (16 mg、54%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.76–8.73 (m, 1H), 8.51 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.29–7.27 (m, 1H), 6.19 (tt, J = 55.7, 4.5 Hz, 1H), 4.59 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.90 (ddd, J = 13.8, 6.6, 4.5 Hz, 2H), 3.74 (ddd, J = 13.8, 7.0, 4.6 Hz, 2H), 2.70 (s, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.86 (dt, J = 7.1, 3.8 Hz, 4H). MS m/z: 496 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【0920】

実施例 284: 8-[1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン

## 【化 6 0 7】

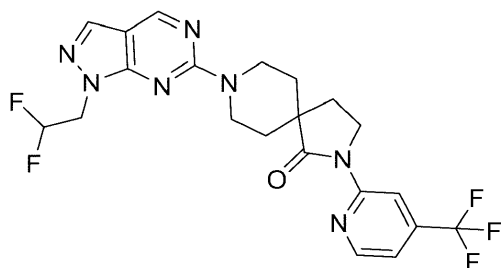


一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (14 mg、50%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.75 (s, 1H), 8.51 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.28 (dd, J = 5.3, 1.7 Hz, 7H), 5.94 (tt, J = 8.0, 6.7 Hz, 1H), 5.33 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 5.06 (dd, J = 7.9, 6.6 Hz, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.91 (ddd, J = 13.8, 6.6, 4.6 Hz, 2H), 3.75 (ddd, J = 13.8, 7.1, 4.6 Hz, 2H), 2.70 (s, 2H), 1.89–1.82 (m, 4H). MS m/z: 474 [M+H]<sup>+</sup>.

【0921】

実施例 285: 8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]-2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン

【化608】



10

20

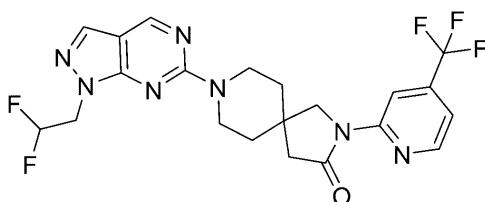
一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (12 mg、42%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.77 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 8.53 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.25 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.22 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.71 (dt, J = 13.8, 4.5 Hz, 2H), 4.63 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.17–4.06 (m, 2H), 3.45 (ddd, J = 13.8, 10.7, 3.2 Hz, 2H), 2.24–2.16 (m, 2H), 2.05 (ddd, J = 13.5, 10.7, 4.3 Hz, 2H), 1.67 (dtd, J = 13.3, 3.3, 1.6 Hz, 2H). MS m/z: 482 [M+H]<sup>+</sup>.

30

【0922】

実施例 286: 8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]-2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン

【化609】



40

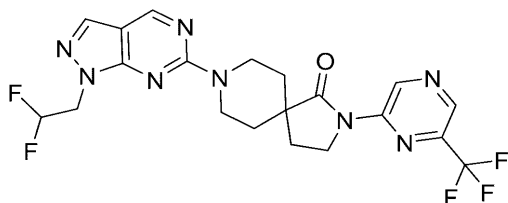
一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (11 mg、39%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.76 (d, J = 3.7 Hz, 2H), 8.51 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.21 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.63 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.17–4.06 (m, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.90 (ddd, J = 13.8, 6.9, 4.7 Hz, 2H), 2.69 (s, 2H), 1.85–1.73 (m, 4H). MS m/z: 482 [M+H]<sup>+</sup>.

【0923】

50



実施例 287: 8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]-2-[6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン  
【化 610】



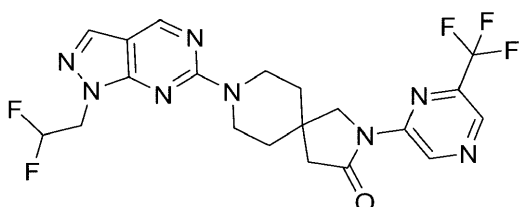
10

一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (11 mg、39%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.97 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 6.21 (tt, J=55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.73 (dt, J=13.8, 4.5 Hz, 2H), 4.63 (td, J=13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.14-4.04 (m, 2H), 3.45 (ddd, J=13.9, 10.8, 3.1 Hz, 2H), 2.26 (t, J=7.1 Hz, 2H), 2.06 (ddd, J=13.6, 10.7, 4.3 Hz, 2H), 1.68 (d, J=13.5 Hz, 2H). MS m/z: 483 [M+H]<sup>+</sup>.

【0924】

20

実施例 288: 8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]-2-[6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン  
【化 611】



30

一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (9 mg、31%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.98 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 6.21 (tt, J=55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.63 (td, J=13.4, 4.5 Hz, 2H), 4.18 (ddd, J=13.9, 6.4, 4.4 Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.84 (ddd, J=13.7, 7.6, 4.3 Hz, 2H), 2.72 (s, 2H), 1.85-1.77 (m, 4H). MS m/z: 483 [M+H]<sup>+</sup>.

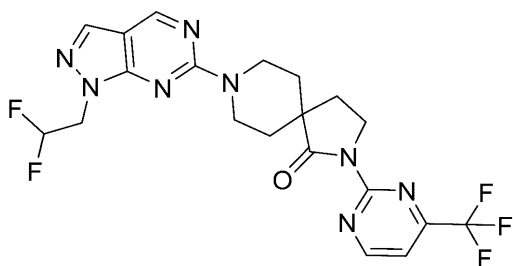
【0925】

実施例 289: 8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]-2-[4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン

40

50

## 【化 6 1 2】

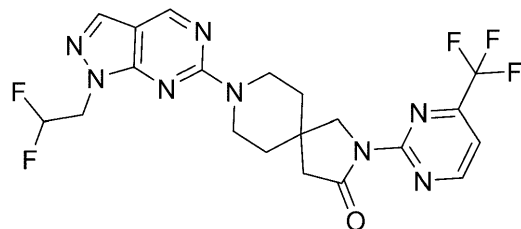


一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (11 mg、38%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.97 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.37 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 6.21 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.65 (ddd, J = 13.0, 8.3, 4.7 Hz, 4H), 4.12 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.54 (ddd, J = 13.6, 10.1, 3.3 Hz, 2H), 2.20 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.09 (ddd, J = 14.0, 10.1, 4.2 Hz, 2H), 1.73 – 1.65 (m, 2H). MS m/z: 483 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【0926】

実施例 290: 8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]-2-[4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン

## 【化 6 1 3】

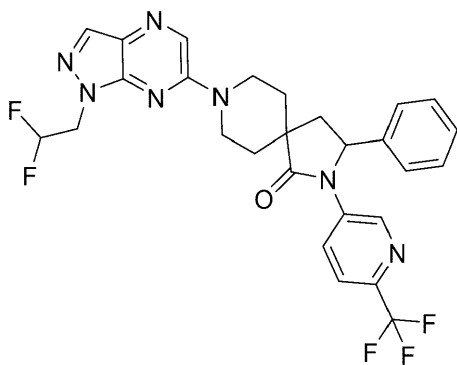


一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (9 mg、31%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.00 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.38 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 6.21 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.63 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.19 (dt, J = 13.9, 5.3 Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.82 (ddd, J = 13.9, 7.1, 4.9 Hz, 2H), 2.72 (s, 2H), 1.85 – 1.76 (m, 4H). MS m/z: 483 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【0927】

実施例 291: 8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-3-フェニル-2-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン

## 【化 6 1 4】



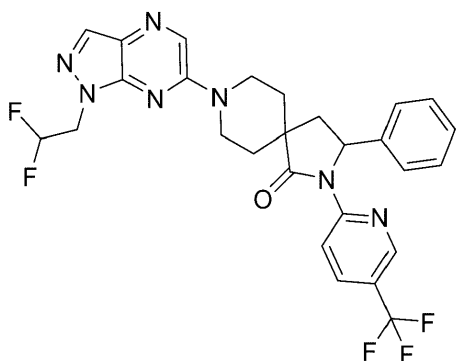
10

一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た（18 mg、66%）。MS  $m/z$  : 558  $[M+H]^+$ .

## 【0928】

実施例 292 : 8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-3-フェニル-2-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン

## 【化 6 1 5】



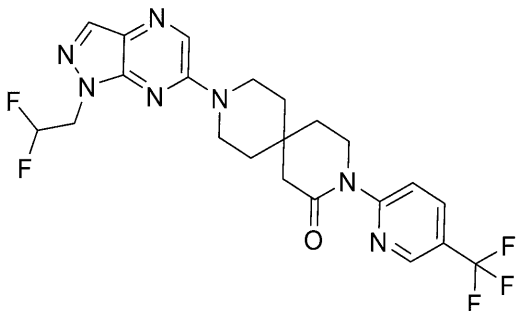
20

一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た（13 mg、64%）。MS  $m/z$  : 558  $[M+H]^+$ .

## 【0929】

実施例 293 : 9-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-3-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-3,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-2-オン

## 【化 6 1 6】



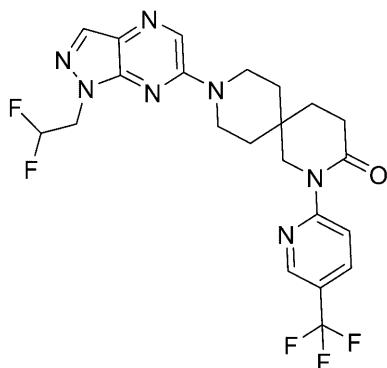
40

一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た（21 mg、59%）。 $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.72–8.63 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.14 (d,  $J=8.7$  Hz, 1H), 8.04 (d,  $J=1.0$  Hz, 1H), 7.90 (dd,  $J=8.8, 2.5$  Hz, 1H), 6.21 (tt,  $J=$

50

5 5 . 6 , 4 . 5 H z , 1 H ) , 4 . 6 5 ( t d , J = 1 3 . 4 , 4 . 5 H z , 2 H ) , 4 . 1 0 ( d d , J = 7 . 1 , 5 . 5 H z , 2 H ) , 3 . 8 1 ( d t d , J = 2 5 . 6 , 1 3 . 5 , 5 . 7 H z , 4 H ) , 2 . 6 3 ( s , 2 H ) , 1 . 9 7 ( t , J = 6 . 4 H z , 2 H ) , 1 . 7 3 ( t , J = 5 . 7 H z , 4 H ) . M S m / z : 4 9 6 [ M + H ] <sup>+</sup> .  
【 0 9 3 0 】

実施例 2 9 4 : 9 - [ 1 - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピラジン - 6 - イル ] - 2 - [ 5 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ] - 2 , 9 - ジアザスピロ [ 5 . 5 ] ウンデカン - 3 - オン  
【 化 6 1 7 】



10

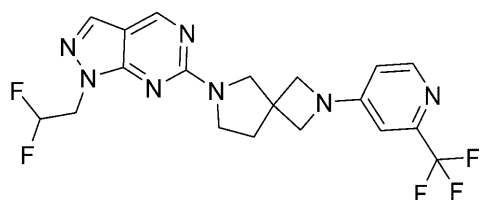
一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た ( 1 4 m g 、 4 0 % ) 。 <sup>1</sup> H N M R ( 5 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) δ 8 . 6 4 ( d , J = 2 . 4 H z , 1 H ) , 8 . 2 3 ( s , 1 H ) , 8 . 1 8 ( d , J = 8 . 8 H z , 1 H ) , 8 . 0 4 ( s , 1 H ) , 7 . 9 0 ( d d , J = 8 . 8 , 2 . 5 H z , 1 H ) , 6 . 2 1 ( t t , J = 5 5 . 6 , 4 . 5 H z , 1 H ) , 4 . 6 5 ( t d , J = 1 3 . 3 , 4 . 5 H z , 2 H ) , 4 . 0 4 ( s , 2 H ) , 3 . 8 7 ( d d d , J = 1 3 . 9 , 7 . 3 , 4 . 2 H z , 2 H ) , 3 . 7 6 ( d d d , J = 1 3 . 8 , 7 . 6 , 4 . 2 H z , 2 H ) , 2 . 7 1 ( t , J = 7 . 2 H z , 2 H ) , 1 . 9 1 ( t , J = 7 . 2 H z , 2 H ) , 1 . 7 5 ( q d t , J = 1 1 . 3 , 7 . 2 , 4 . 1 H z , 4 H ) . M S m / z : 4 9 6 [ M + H ] <sup>+</sup> .

20

【 0 9 3 1 】

30

実施例 2 9 5 : 6 - [ 1 - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - イル ] - 2 - [ 2 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 4 - イル ] - 2 , 6 - ジアザスピロ [ 3 . 4 ] オクタン  
【 化 6 1 8 】



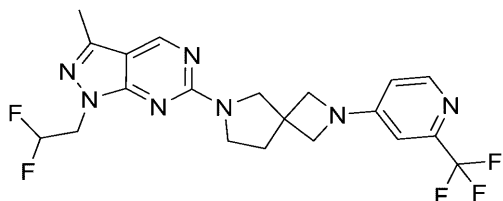
40

一般手順 A に従い、所望の生成物をオフホワイト色固形物として得た ( 1 2 . 6 m g 、 3 0 % ) 。 <sup>1</sup> H N M R ( 5 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) δ 8 . 7 8 ( s , 1 H ) , 8 . 3 1 ( d , J = 5 . 6 H z , 1 H ) , 7 . 9 0 ( d , J = 1 . 3 H z , 1 H ) , 6 . 6 3 ( d , J = 2 . 3 H z , 1 H ) , 6 . 3 8 ( d d , J = 5 . 9 , 2 . 2 H z , 1 H ) , 6 . 2 2 ( t t , J = 5 5 . 6 , 4 . 6 H z , 1 H ) , 4 . 6 4 ( t d , J = 1 3 . 4 , 4 . 4 H z , 2 H ) , 4 . 0 9 - 3 . 9 7 ( m , 4 H ) , 3 . 9 2 ( s , 2 H ) , 3 . 7 9 ( s , 2 H ) , 2 . 3 3 ( t , J = 6 . 9 H z , 2 H ) . M S m / z : 4 4 0 [ M + H ] <sup>+</sup> .

【 0 9 3 2 】

50

実施例 296：6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]-2-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン  
【化 6 1 9】

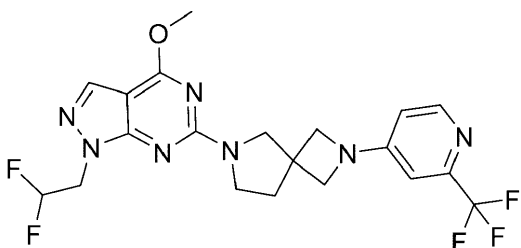


10

一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (22 mg、71%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.68 (s, 1H), 8.32 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.38 (dd, J = 5.7, 2.3 Hz, 1H), 6.19 (tt, J = 55.7, 4.5 Hz, 1H), 4.55 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 4.09–3.97 (m, 4H), 3.92 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.33 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS m/z: 454 [M+H]<sup>+</sup>.

【0933】

実施例 297：6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-4-メトキシ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]-2-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン  
【化 6 2 0】



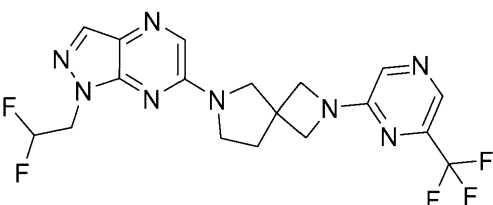
20

30

一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (16 mg、50%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.32 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 6.62 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.38 (dd, J = 5.8, 2.3 Hz, 1H), 6.21 (tt, J = 55.8, 4.6 Hz, 1H), 4.59 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.05 (d, J = 4.6 Hz, 5H), 4.00 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 2.30 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS m/z: 470 [M+H]<sup>+</sup>.

【0934】

実施例 298：6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン  
【化 6 2 1】



40

一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (2.4 mg、8%)。<sup>1</sup>

50

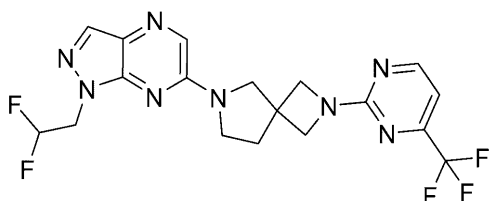
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.18 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.05 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.96–7.91 (m, 1H), 6.35–6.08 (m, 1H), 5.27 (q, J=7.6 Hz, 1H), 4.66 (td, J=13.4, 4.5 Hz, 2H), 3.89 (ddd, J=11.8, 8.5, 6.0 Hz, 2H), 3.75–3.69 (m, 4H), 3.60 (d, J=11.7 Hz, 1H), 2.12 (dtd, J=17.7, 13.2, 6.6 Hz, 2H). MS m/z: 441 [M+H]<sup>+</sup>.

【0935】

実施例299: 6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

10

【化622】



一般手順Aに従い、所望の生成物を無色の油状物として得た(17mg、57%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.57–8.47 (m, 1H), 8.05 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.97 (d, J=1.6 Hz, 1H), 6.86 (dd, J=5.0, 1.7 Hz, 1H), 6.22 (tdd, J=55.6, 5.7, 2.9 Hz, 1H), 4.72–4.59 (m, 2H), 4.29–4.14 (m, 4H), 3.88 (s, 2H), 3.74 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.38 (t, J=6.9 Hz, 2H). MS m/z: 441 [M+H]<sup>+</sup>.

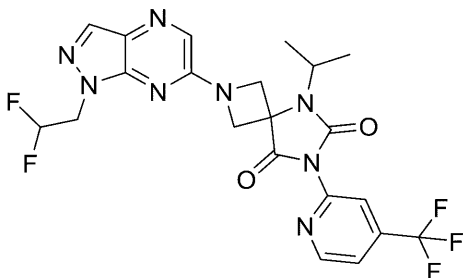
20

【0936】

実施例300: 2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-5-(プロパン-2-イル)-7-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,5,7-トリアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン

30

【化623】



40

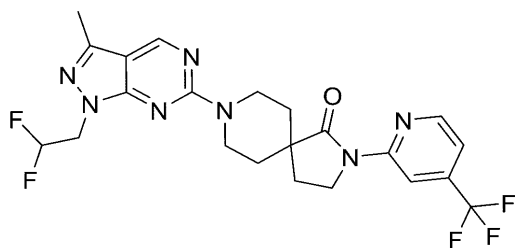
一般手順Aに従い、所望の生成物を無色の油状物として得た(2.6mg、12%)。MS m/z: 511 [M+H]<sup>+</sup>.

【0937】

実施例301: 8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]-2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン

50

## 【化 6 2 4】



一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (20 mg、68%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.76 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.52 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.19 (ddt, J = 60.2, 55.8, 3.8 Hz, 1H), 4.78–4.67 (m, 2H), 4.59–4.50 (m, 2H), 4.11 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.42 (t, J = 12.3 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.20 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.08–1.99 (m, 2H). MS m/z: 496 [M+H]<sup>+</sup>.

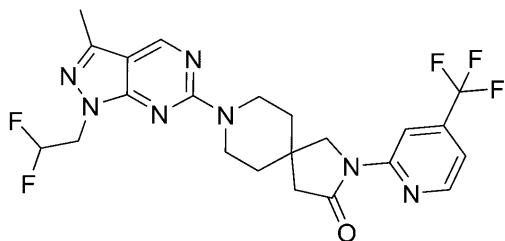
10

## 【0938】

実施例 302: 8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]-2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン

20

## 【化 6 2 5】



一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (22 mg、75%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.75 (dt, J = 1.6, 0.9 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.51 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.18 (tt, J = 55.7, 4.5 Hz, 1H), 4.55 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 4.17–4.06 (m, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.88 (ddd, J = 13.8, 6.9, 4.7 Hz, 2H), 2.69 (s, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.78 (ddd, J = 6.7, 4.5, 2.4 Hz, 4H). MS m/z: 496 [M+H]<sup>+</sup>.

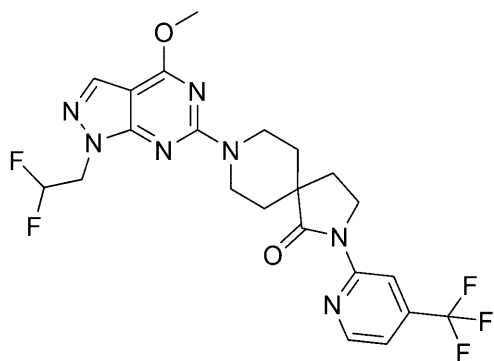
30

## 【0939】

実施例 303: 8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-4-メトキシ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]-2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン

40

## 【化 6 2 6】



10

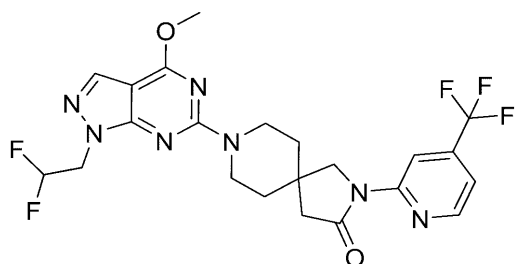
一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (22 mg、72%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.77 (dd, J=1.6, 0.9 Hz, 1H), 8.53 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.26 (d, J=6.2 Hz, 1H, CDCl<sub>3</sub> のピークと重複), 6.20 (tt, J=55.8, 4.6 Hz, 1H), 4.68 (dt, J=13.7, 4.5 Hz, 2H), 4.60 (td, J=13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.13–4.09 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.40 (ddd, J=13.8, 10.8, 3.1 Hz, 2H), 2.20 (t, J=7.1 Hz, 2H), 2.03 (ddd, J=13.5, 10.8, 4.3 Hz, 2H), 1.65 (dt, J=13.8, 3.6 Hz, 2H). MS m/z: 512 [M+H]<sup>+</sup>.

20

## 【0940】

実施例 304: 8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-4-メトキシ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]-2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン

## 【化 6 2 7】



30

一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (23 mg、75%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.73 (dt, J=1.7, 0.8 Hz, 1H), 8.49 (dt, J=5.3, 0.7 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.26–7.24 (m, 1H), 6.18 (tt, J=55.7, 4.5 Hz, 1H), 4.57 (td, J=13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.11–4.05 (m, 4H), 4.02 (s, 3H), 4.00 (s, 2H), 3.83 (ddd, J=13.7, 7.0, 4.7 Hz, 2H), 2.67 (s, 2H), 1.75 (td, J=4.6, 1.9 Hz, 4H). MS m/z: 512 [M+H]<sup>+</sup>.

40

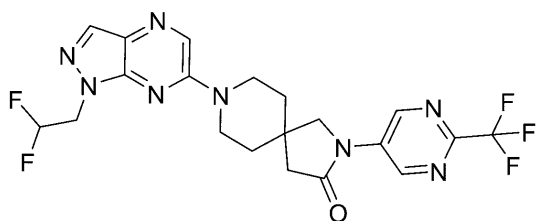
## 【0941】

実施例 305: 8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン

50



## 【化 6 2 8】



一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (5 mg、96%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.26 (s, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 6.21 (tt, J=55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.67 (td, J=13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.08 (dt, J=14.0, 5.0 Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.69–3.55 (m, 2H), 2.72 (s, 2H), 1.91 (dd, J=6.8, 4.6 Hz, 4H)。MS m/z: 483 [M+H]<sup>+</sup>。

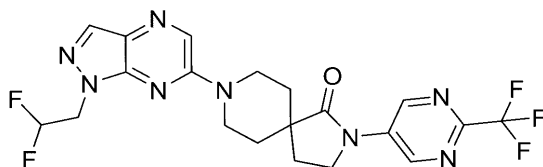
10

## 【0942】

実施例 306: 8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン

## 【化 6 2 9】

20



一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (12 mg、42%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.31 (s, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 6.22 (tt, J=55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.67 (td, J=13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.35 (dt, J=13.8, 4.8 Hz, 2H), 3.95 (t, J=7.0 Hz, 2H), 3.53 (ddd, J=13.5, 9.9, 3.3 Hz, 2H), 2.33 (t, J=7.0 Hz, 2H), 2.13 (ddd, J=13.8, 9.9, 4.0 Hz, 2H), 1.78–1.71 (m, 2H)。MS m/z: 483 [M+H]<sup>+</sup>。

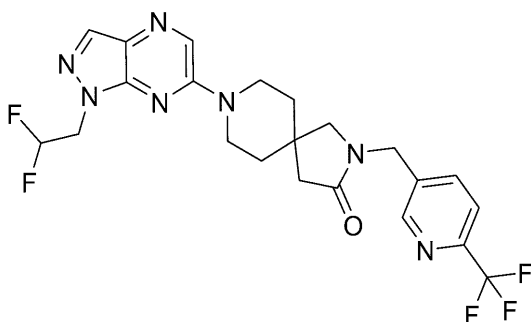
30

## 【0943】

実施例 307: 8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-{[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]メチル}-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン

## 【化 6 3 0】

40



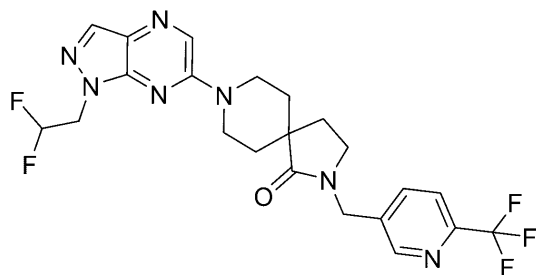
一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (16 mg、54%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.63 (d, J=2.1 Hz, 1H),

50

8.22 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.82 (dd, J=8.1, 2.2 Hz, 1H), 7.70 (dd, J=8.1, 0.8 Hz, 1H), 6.19 (tt, J=55.6, 4.4 Hz, 1H), 4.64 (td, J=13.4, 4.5 Hz, 2H), 4.58 (s, 2H), 3.89 (ddd, J=13.8, 6.4, 4.1 Hz, 2H), 3.58 (ddd, J=13.9, 8.6, 3.7 Hz, 2H), 3.18 (s, 2H), 2.48 (s, 2H), 1.73 (m, 4H). MS m/z: 496 [M+H]<sup>+</sup>.  
【0944】

実施例308: 8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-{[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]メチル}-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン  
【化631】

10

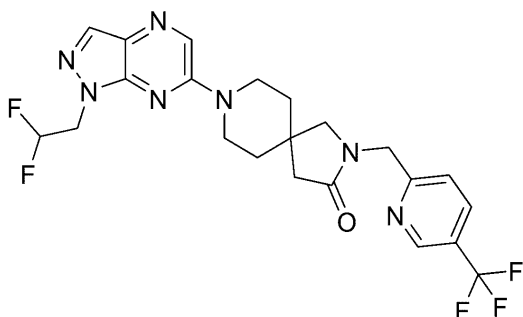


20

一般手順Aに従い、所望の生成物を無色の油状物として得た(24mg、81%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.62 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.79 (dd, J=8.1, 2.2 Hz, 1H), 7.71-7.67 (m, 1H), 6.21 (tt, J=55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.66 (td, J=13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.35 (dt, J=13.7, 4.7 Hz, 2H), 3.44 (ddd, J=13.6, 10.2, 3.3 Hz, 2H), 3.30 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.10-2.00 (m, 4H), 1.62-1.56 (m, 2H). MS m/z: 496 [M+H]<sup>+</sup>.  
【0945】

30

実施例309: 8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-{[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]メチル}-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン  
【化632】



40

一般手順Aに従い、所望の生成物を無色の油状物として得た(14mg、48%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.82 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.93 (dd, J=8.2, 2.3 Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.20 (tt, J=55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.73-4.58 (m, 4H), 3.86 (ddd, J=13.8, 6.6, 4.2 Hz, 2H), 3.65 (ddd, J=13.8, 8.0, 4.0 Hz, 2H), 3.35 (s, 2H), 2.48 (s, 2H), 1.77 (qt, J=13.3, 6.7 Hz, 4H).

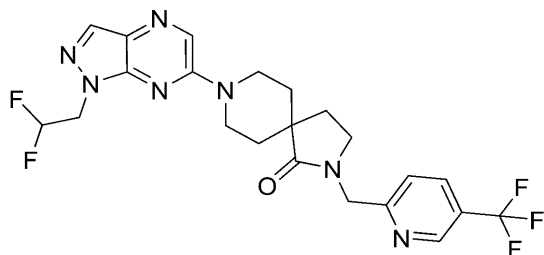
50

, 4 H). MS  $m/z$ : 496  $[M+H]^+$ .

【0946】

実施例310: 8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-{[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]メチル}-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン

【化633】



10

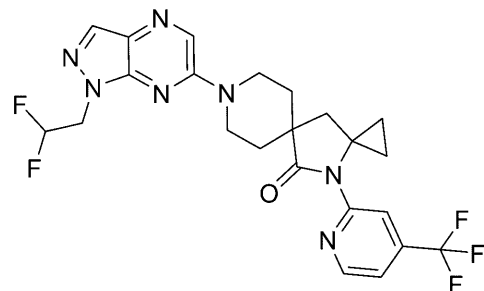
一般手順Aに従い、所望の生成物を無色の油状物として得た(11mg、37%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.82 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.92 (dd,  $J=8.2, 2.3$  Hz, 1H), 7.38 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H), 6.21 (tt,  $J=55.6, 4.5$  Hz, 1H), 4.70-4.62 (m, 4H), 4.35 (dt,  $J=13.6, 4.8$  Hz, 2H), 3.52-3.41 (m, 4H), 2.13-2.02 (m, 4H), 1.67-1.62 (m, 2H). MS  $m/z$ : 496  $[M+H]^+$ .

20

【0947】

実施例311: 8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-12-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-8,12-ジアザジスピロ[2.1.5<sup>5</sup>.2<sup>3</sup>]ドデカン-11-オン

【化634】



30

一般手順Aに従い、所望の生成物を無色の油状物として得た(10mg、71%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.51 (d,  $J=5.1$  Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.04 (d,  $J=1.4$  Hz, 2H), 7.30 (dd,  $J=5.1, 1.5$  Hz, 1H), 6.22 (tt,  $J=55.6, 4.5$  Hz, 1H), 4.67 (td,  $J=13.3, 4.5$  Hz, 2H), 4.33 (ddd,  $J=13.6, 6.0, 4.1$  Hz, 2H), 3.55 (ddd,  $J=13.3, 9.6, 3.4$  Hz, 2H), 2.25-2.17 (m, 4H), 1.90-1.79 (m, 4H), 0.70-0.63 (m, 2H). MS  $m/z$ : 508  $[M+H]^+$ .

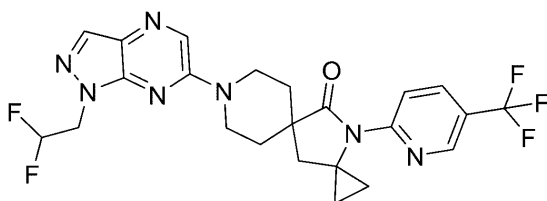
40

【0948】

実施例312: 8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-12-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-8,12-ジアザジスピロ[2.1.5<sup>5</sup>.2<sup>3</sup>]ドデカン-11-オン

50

## 【化 6 3 5】



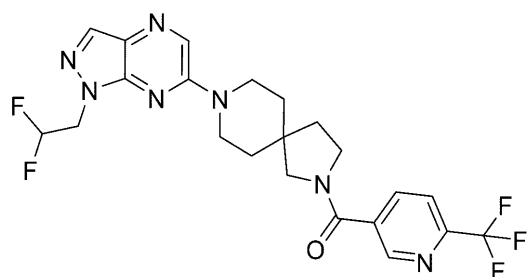
一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (5 mg、56%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.59 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.98–7.83 (m, 2H), 6.20 (tt, J=5.5, 4.5 Hz, 1H), 4.64 (td, J=13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.32 (dt, J=13.7, 4.9 Hz, 2H), 3.50 (ddd, J=13.4, 9.8, 3.4 Hz, 2H), 2.23–2.09 (m, 4H), 1.94–1.77 (m, 4H), 0.71–0.60 (m, 2H)。MS m/z: 508 [M+H]<sup>+</sup>。

10

## 【0949】

実施例 313: 8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボニル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン

## 【化 6 3 6】



20

一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (14 mg、51%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.88 (dd, J=8.2, 2.1 Hz, 1H), 8.23 (d, J=24.8 Hz, 1H), 8.10–7.99 (m, 2H), 7.78 (ddd, J=8.1, 2.3, 0.9 Hz, 1H), 6.20 (tdt, J=55.6, 12.9, 4.5 Hz, 1H), 4.65 (qd, J=13.4, 4.5 Hz, 2H), 3.99 (ddd, J=13.7, 6.4, 4.0 Hz, 1H), 3.83 (dd, J=8.0, 6.6 Hz, 1H), 3.75–3.62 (m, 4H), 3.60 (t, J=7.0 Hz, 1H), 3.37 (s, 1H), 2.01 (dd, J=8.1, 6.6 Hz, 1H), 1.93 (t, J=7.0 Hz, 1H), 1.87–1.64 (m, 4H)。MS m/z: 496 [M+H]<sup>+</sup>。

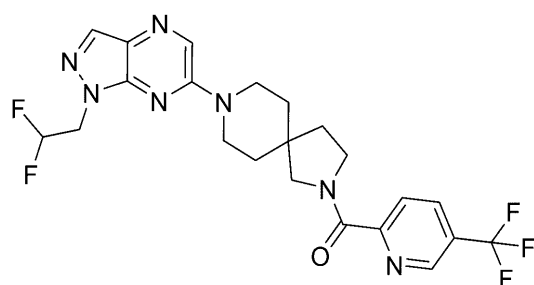
30

## 【0950】

実施例 314: 8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボニル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン

40

## 【化 6 3 7】



50

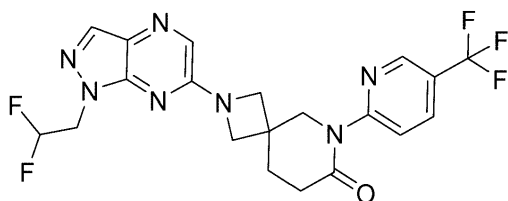
一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (23 mg、83%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.86 (s, 1H), 8.23 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 8.08–8.00 (m, 3H), 6.21 (tdt, J = 55.6, 8.7, 4.5 Hz, 1H), 4.65 (tdd, J = 13.8, 9.7, 4.5 Hz, 2H), 4.02–3.93 (m, 2H), 3.87–3.62 (m, 6H), 1.93 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.85–1.69 (m, 4H). MS m/z : 496 [M+H]<sup>+</sup>.

【0951】

実施例 315 : 2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-6-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-オン

10

【化638】



一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (20 mg、62%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.66 (dt, J = 2.7, 1.0 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.92 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 6.21 (tt, J = 55.6, 4.4 Hz, 1H), 4.65 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.20–4.08 (m, 4H), 2.78 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.27 (t, J = 7.0 Hz, 2H). MS m/z : 468 [M+H]<sup>+</sup>.

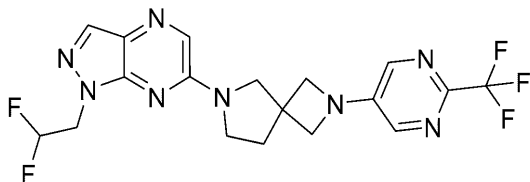
20

【0952】

実施例 316 : 6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

30

【化639】



一般手順 A に従い、所望の生成物を白色ワックス状物質として得た (8 mg、30.04%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.05 (s, 1H), 8.01 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 6.20 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.65 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.16–4.06 (m, 4H), 3.91 (s, 2H), 3.74 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.42 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS m/z : 441 [M+H]<sup>+</sup>.

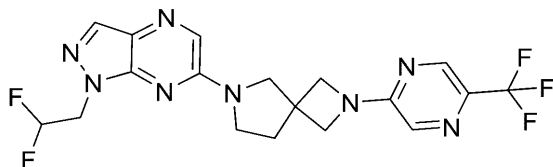
40

【0953】

実施例 317 : 6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

50

## 【化 6 4 0】



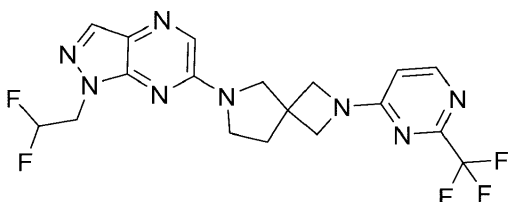
一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (19 mg、71.35%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.37 (d, J=1.4 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.81 (d, J=1.4 Hz, 1H), 6.22 (tt, J=55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.67 (td, J=13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.29–4.18 (m, 4H), 3.92 (s, 2H), 3.76 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.42 (t, J=6.9 Hz, 2H). MS m/z: 441 [M+H]<sup>+</sup>.

10

## 【0954】

実施例 318: 6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

## 【化 6 4 1】



20

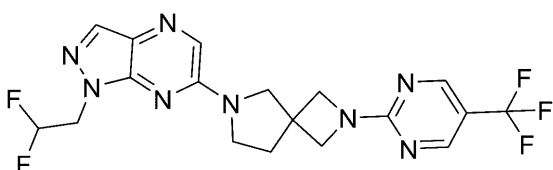
一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (16 mg、60.09%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.30 (d, J=5.9 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.31 (d, J=5.9 Hz, 1H), 6.22 (tt, J=55.7, 4.5 Hz, 1H), 4.67 (td, J=13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.32–4.09 (m, 4H), 3.90 (s, 2H), 3.75 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.40 (t, J=6.9 Hz, 2H). MS m/z: 441 [M+H]<sup>+</sup>.

30

## 【0955】

実施例 319: 6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

## 【化 6 4 2】



40

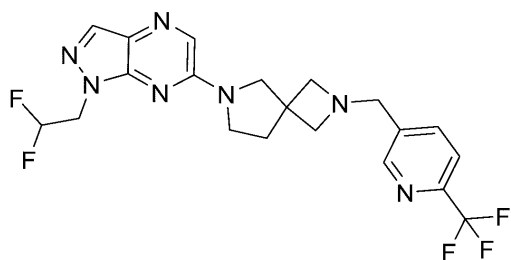
一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (15 mg、56.33%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.55–8.49 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.22 (tt, J=55.7, 4.5 Hz, 1H), 4.67 (td, J=13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.29–4.18 (m, 4H), 3.90 (s, 2H), 3.75 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.39 (t, J=6.9 Hz, 2H). MS m/z: 441 [M+H]<sup>+</sup>.

50

【0956】

実施例320：6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-{[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]メチル}-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

【化643】



10

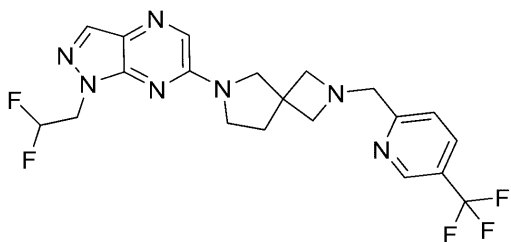
一般手順Aに従い、所望の生成物を無色の油状物として得た(12mg、43.77%)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.69-8.65(m, 1H), 8.04(s, 1H), 7.93(s, 2H), 7.68(d, J=8.0Hz, 1H), 6.22(tt, J=55.7, 4.5Hz, 1H), 4.66(td, J=13.4, 4.5Hz, 2H), 3.84(s, 2H), 3.79(s, 2H), 3.65(t, J=6.9Hz, 2H), 3.44-3.39(m, 4H), 2.32(t, J=6.6Hz, 2H). MS m/z: 454 [M+H]<sup>+</sup>.

20

【0957】

実施例321：6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-{[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]メチル}-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

【化644】



30

一般手順Aに従い、所望の生成物を無色の油状物として得た(10mg、36.47%)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.82-8.78(m, 1H), 8.02(s, 1H), 7.92(d, J=5.2Hz, 2H), 7.57(d, J=8.2Hz, 1H), 6.20(tt, J=55.6, 4.5Hz, 1H), 4.64(td, J=13.3, 4.5Hz, 2H), 4.00(s, 2H), 3.80(s, 2H), 3.63(t, J=6.9Hz, 2H), 3.60-3.53(m, 4H), 2.32(d, J=7.1Hz, 2H). MS m/z: 454 [M+H]<sup>+</sup>.

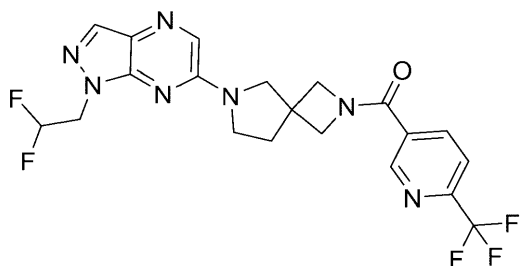
【0958】

実施例322：6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボニル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

40

50

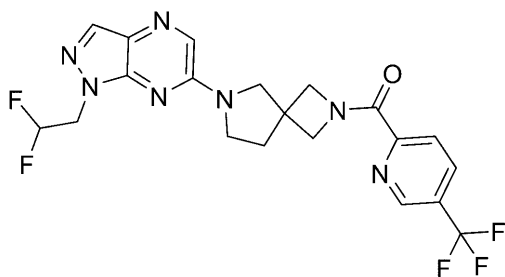
## 【化 6 4 5】



一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (9 mg、31.85%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.97 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.21 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.22 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.66 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 4.46–4.23 (m, 4H), 3.89 (s, 2H), 3.73 (dt, J = 18.4, 6.8 Hz, 2H), 2.44–2.34 (m, 2H). MS m/z: 468 [M+H]<sup>+</sup>.  
【0959】

実施例 323: 6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボニル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

## 【化 6 4 6】



一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (18 mg、63.69%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.83 (s, 1H), 8.30 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.22 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.83–4.72 (m, 2H), 4.67 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.34–4.22 (m, 2H), 3.88 (q, J = 11.2 Hz, 2H), 3.74 (dtd, J = 17.8, 10.9, 6.8 Hz, 2H), 2.37 (t, J = 6.8 Hz, 2H). MS m/z: 468 [M+H]<sup>+</sup>.  
【0960】

実施例 324: 8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-カルボニル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン

10

20

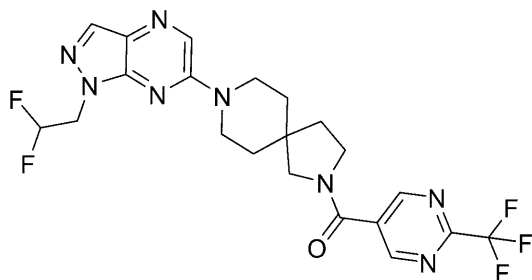
30

40

50



## 【化 6 4 7】



10

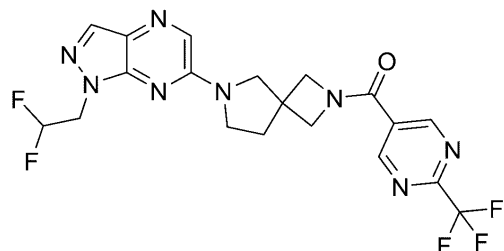
一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (23 mg、83.12%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.09 (s, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 6.22 (tt, J=55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.67 (td, J=13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.01–3.96 (m, 1H), 3.84 (t, J=7.3 Hz, 1H), 3.80–3.73 (m, 1H), 3.73–3.61 (m, 4H), 3.41 (s, 1H), 2.05–1.96 (m, 2H), 1.85–1.68 (m, 4H). MS m/z: 497 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【0961】

実施例 325: 6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-カルボニル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

20

## 【化 6 4 8】



30

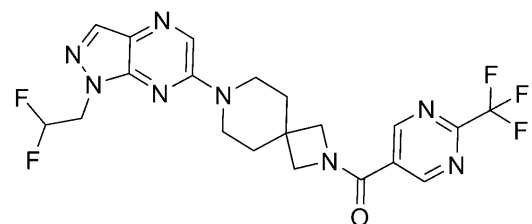
一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (13 mg、45.9%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.17 (s, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.22 (tt, J=55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.67 (td, J=13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.49–4.25 (m, 4H), 3.91 (s, 2H), 3.74 (dt, J=14.9, 6.8 Hz, 2H), 2.41 (q, J=6.9 Hz, 2H). MS m/z: 469 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【0962】

実施例 326: 7-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-カルボニル]-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン

40

## 【化 6 4 9】



一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (12 mg、42.88%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.18 (s, 2H), 8.25 (

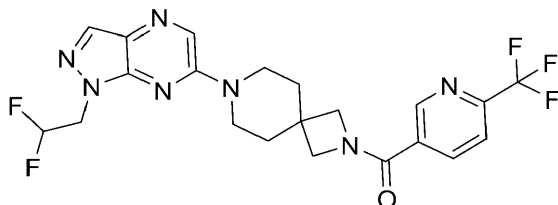
50

s, 1H), 8.06 (s, 1H), 6.21 (tt, J=55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.66 (td, J=13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.17 (s, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.85–3.66 (m, 4H), 2.04–1.93 (m, 4H). MS m/z: 483 [M+H]<sup>+</sup>.

【0963】

実施例327: 7-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボニル]-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン

【化650】



10

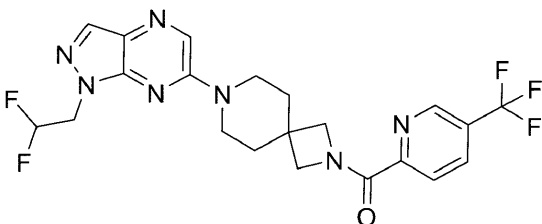
一般手順Aに従い、所望の生成物を白色泡状物として得た(11mg、39.39%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.97 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.24–8.20 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.79 (dd, J=8.1, 0.9 Hz, 1H), 6.21 (tt, J=55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.66 (td, J=13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.13 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.83–3.66 (m, 4H), 2.02–1.91 (m, 4H). MS m/z: 482 [M+H]<sup>+</sup>.

20

【0964】

実施例328: 7-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボニル]-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン

【化651】



30

一般手順Aに従い、所望の生成物を無色の油状物として得た(19mg、68.04%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.86 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.29 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.08 (dd, J=8.3, 2.3 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 6.21 (tt, J=55.6, 4.4 Hz, 1H), 4.66 (td, J=13.4, 4.5 Hz, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.77 (t, J=5.5 Hz, 4H), 1.96 (dd, J=7.3, 4.1 Hz, 4H). MS m/z: 482 [M+H]<sup>+</sup>.

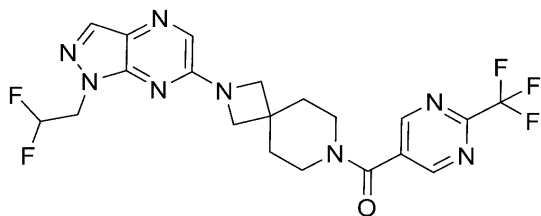
40

【0965】

実施例329: 2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-7-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-カルボニル]-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン

50

## 【化 6 5 2】



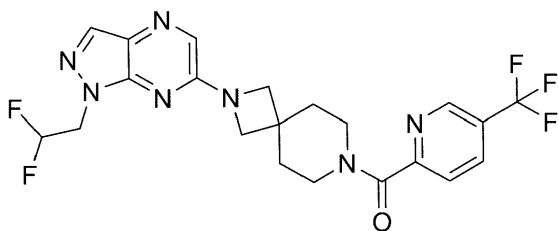
一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (8 mg、28.59%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.97 (s, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 6.22 (tt, J=55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.66 (td, J=13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.03 (d, J=11.1 Hz, 4H), 3.84 (s, 2H), 3.46 (s, 2H), 2.08–1.90 (m, 4H)。MS m/z: 483 [M+H]<sup>+</sup>。

10

## 【0966】

実施例 330: 2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-7-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボニル]-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン

## 【化 6 5 3】



20

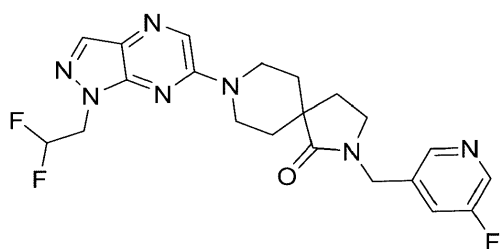
一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (9 mg、32.23%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.89–8.85 (m, 1H), 8.09–8.06 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.82–7.78 (m, 2H), 6.22 (tt, J=55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.66 (td, J=13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.07–3.96 (m, 4H), 3.83 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.58–3.51 (m, 2H), 2.05–1.92 (m, 4H)。MS m/z: 482 [M+H]<sup>+</sup>。

30

## 【0967】

実施例 331: 8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[(5-フルオロピリジン-3-イル)メチル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン

## 【化 6 5 4】



40

一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (15 mg、56.63%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.45 (d, J=2.7 Hz, 1H), 8.36 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.39 (dt, J=6.8, 2.2 Hz, 1H), 6.22 (tt, J=55

50

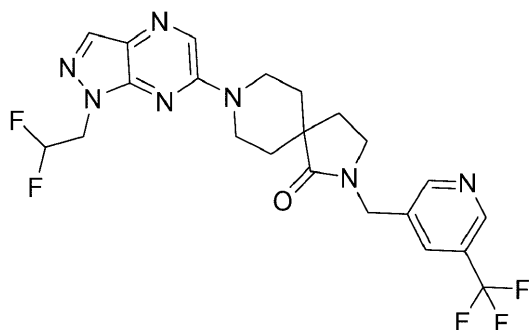
. 6, 4.5 Hz, 1H), 4.66 (td,  $J=13.3, 4.5$  Hz, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.36 (dt,  $J=13.7, 4.7$  Hz, 2H), 3.44 (ddd,  $J=13.6, 10.2, 3.3$  Hz, 2H), 3.31 (t,  $J=6.9$  Hz, 2H), 2.11–2.01 (m, 4H), 1.64–1.55 (m, 2H). MS  $m/z$ : 446  $[M+H]^+$ .

【0968】

実施例332: 8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-{[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]メチル}-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン

【化655】

10



20

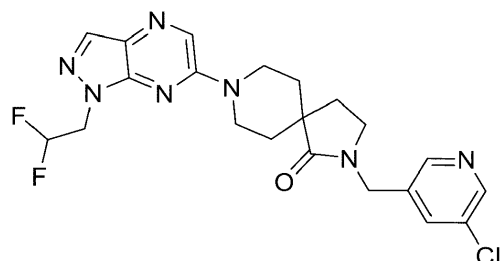
一般手順Aに従い、所望の生成物を無色の油状物として得た(14mg、47.52%)。 $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.89–8.82 (m, 1H), 8.71 (d,  $J=2.1$  Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.83 (d,  $J=2.3$  Hz, 1H), 6.22 (tt,  $J=55.6, 4.5$  Hz, 1H), 4.66 (td,  $J=13.3, 4.5$  Hz, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.36 (dt,  $J=13.6, 4.8$  Hz, 2H), 3.45 (ddd,  $J=13.6, 10.1, 3.3$  Hz, 2H), 3.31 (t,  $J=6.9$  Hz, 2H), 2.12–2.01 (m, 4H), 1.65–1.55 (m, 2H). MS  $m/z$ : 496  $[M+H]^+$ .

【0969】

30

実施例333: 2-[(5-クロロピリジン-3-イル)メチル]-8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン

【化656】



40

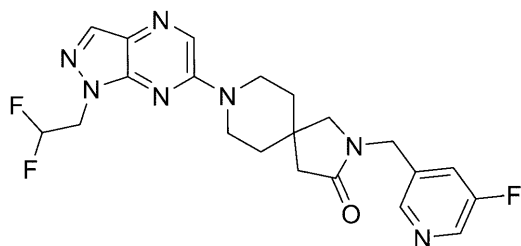
一般手順Aに従い、所望の生成物を無色の油状物として得た(16mg、58.25%)。 $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.54 (d,  $J=2.3$  Hz, 1H), 8.40 (d,  $J=1.9$  Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.21 (tt,  $J=55.6, 4.5$  Hz, 1H), 4.66 (td,  $J=13.3, 4.5$  Hz, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.36 (dt,  $J=13.7, 4.7$  Hz, 2H), 3.44 (ddd,  $J=13.6, 10.2, 3.3$  Hz, 2H), 3.30 (t,  $J=6.9$  Hz, 2H), 2.10–2.02 (m, 4H), 1.63–1.56 (m, 2H). MS  $m/z$ : 462  $[M+H]^+$ .

50

【0970】

実施例334：8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[(5-フルオロピリジン-3-イル)メチル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン

【化657】



10

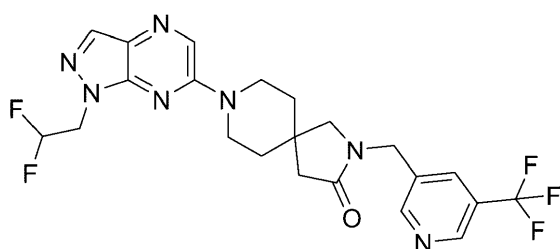
一般手順Aに従い、所望の生成物を無色の油状物として得た(12mg、45.3%)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.43(d, J=2.7Hz, 1H), 8.34(d, J=1.7Hz, 1H), 8.20(s, 1H), 8.02(s, 1H), 7.37(ddd, J=8.8, 2.7, 1.8Hz, 1H), 6.18(tt, J=55.6, 4.5Hz, 1H), 4.63(td, J=13.4, 4.5Hz, 2H), 4.51(s, 2H), 3.87(ddd, J=14.0, 6.5, 4.0Hz, 2H), 3.57(ddd, J=13.8, 8.5, 3.7Hz, 2H), 3.15(s, 2H), 2.46(s, 2H), 1.74-1.63(m, 4H). MS m/z: 446 [M+H]<sup>+</sup>.

20

【0971】

実施例335：8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-{[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]メチル}-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン

【化658】



30

一般手順Aに従い、所望の生成物を無色の油状物として得た(16mg、54.31%)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.90-8.82(m, 1H), 8.73(d, J=1.9Hz, 1H), 8.22(s, 1H), 8.04(s, 1H), 7.86(t, J=2.2Hz, 1H), 6.20(tt, J=55.6, 4.5Hz, 1H), 4.65(td, J=13.4, 4.5Hz, 2H), 4.58(s, 2H), 3.90(ddd, J=13.8, 6.4, 4.0Hz, 2H), 3.58(ddd, J=13.8, 8.7, 3.6Hz, 2H), 3.18(s, 2H), 2.49(s, 2H), 1.86-1.73(m, 4H). MS m/z: 496 [M+H]<sup>+</sup>.

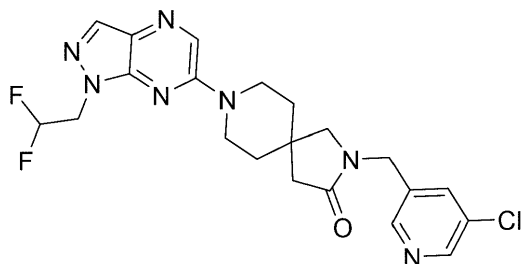
40

【0972】

実施例336：2-[(5-クロロピリジン-3-イル)メチル]-8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン

50

## 【化 6 5 9】

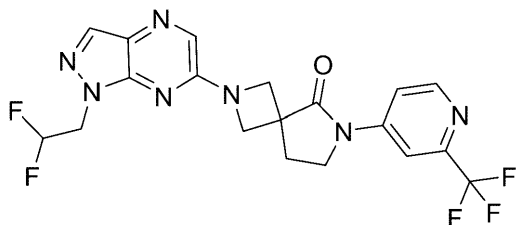


一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (16 mg、58.25% 10)  
 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.54 (d,  $J=2.3$  Hz, 1 H), 8.41 (d,  $J=1.9$  Hz, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.65 (t,  $J=2.1$  Hz, 1 H), 6.20 (tt,  $J=55.6, 4.5$  Hz, 1 H), 4.65 (td,  $J=13.3, 4.5$  Hz, 2 H), 4.50 (s, 2 H), 3.89 (ddd,  $J=13.9, 6.4, 4.0$  Hz, 2 H), 3.59 (ddd,  $J=13.8, 8.5, 3.7$  Hz, 2 H), 3.17 (s, 2 H), 2.48 (s, 2 H), 1.77–1.65 (m, 4 H). MS  $m/z$ : 462  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## 【0973】

実施例 337: 2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-6-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-5-オン 20

## 【化 6 6 0】

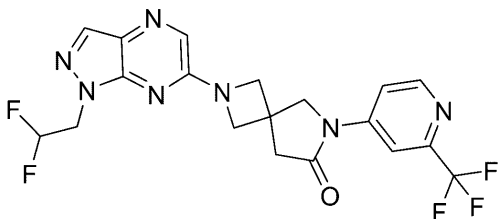


一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (14 mg、47.51% 30)  
 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.70 (d,  $J=5.6$  Hz, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 8.05 (d,  $J=2.2$  Hz, 1 H), 7.87 (dd,  $J=5.7, 2.2$  Hz, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 6.21 (tt,  $J=55.6, 4.5$  Hz, 1 H), 4.67 (td,  $J=13.3, 4.5$  Hz, 2 H), 4.57 (d,  $J=8.4$  Hz, 2 H), 4.21 (d,  $J=8.4$  Hz, 2 H), 3.94 (t,  $J=6.9$  Hz, 2 H), 2.70 (t,  $J=6.9$  Hz, 2 H). MS  $m/z$ : 454  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## 【0974】

実施例 338: 2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-6-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-7-オン 40

## 【化 6 6 1】



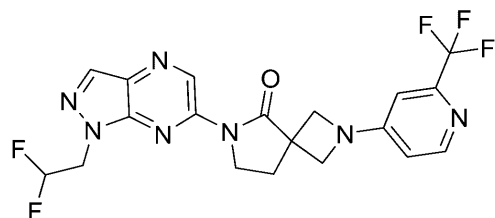
一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (10 mg、33.93% 50)

）。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.69 (d,  $J=5.5$  Hz, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 7.97 (d,  $J=2.0$  Hz, 1 H), 7.87–7.79 (m, 2 H), 6.21 (tt,  $J=55.5$ , 4.4 Hz, 1 H), 4.67 (td,  $J=13.3$ , 4.5 Hz, 2 H), 4.33 (s, 4 H), 4.21 (s, 2 H), 3.07 (s, 2 H). MS  $m/z$ : 454  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

【0975】

実施例 339: 6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-5-オン

【化662】

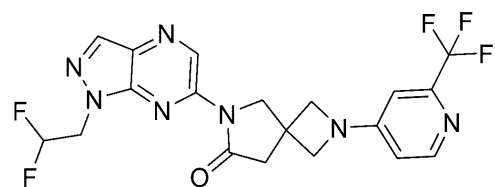


一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (7 mg、16.35%)。  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.78 (s, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 8.30 (d,  $J=5.8$  Hz, 1 H), 6.93 (d,  $J=2.4$  Hz, 1 H), 6.69 (dd,  $J=5.9$ , 2.4 Hz, 1 H), 6.22 (tt,  $J=55.3$ , 4.3 Hz, 1 H), 4.78 (td,  $J=13.3$ , 4.4 Hz, 2 H), 4.22 (ddd,  $J=8.0$ , 6.4, 1.7 Hz, 2 H), 3.86 (q,  $J=11.4$  Hz, 2 H), 3.76 (dd,  $J=13.4$ , 8.1 Hz, 1 H), 3.51 (dd,  $J=13.4$ , 3.9 Hz, 1 H), 2.58 (ddd,  $J=13.7$ , 7.7, 6.1 Hz, 1 H), 2.27–2.20 (m, 1 H). MS  $m/z$ : 454  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

【0976】

実施例 340: 6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-7-オン

【化663】

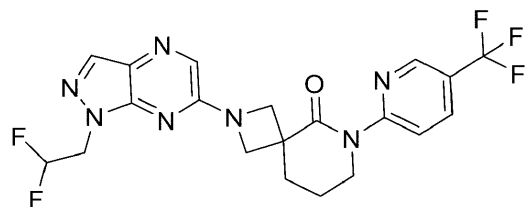


一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (3.3 mg、13%)。 MS  $m/z$ : 454  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

【0977】

実施例 341: 2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-6-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.5]ノナン-5-オン

【化664】

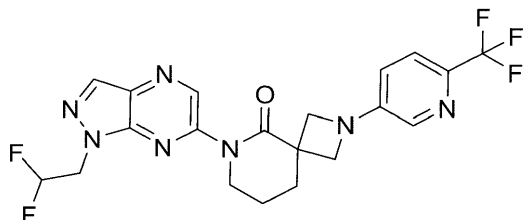


一般手順 A に従い、所望の生成物を明黄色油状物として得た (23 mg、79.3%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.68 (dt, J=2.7, 0.9 Hz, 1H), 8.10–8.02 (m, 2H), 7.94–7.89 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 6.22 (tt, J=55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.72–4.61 (m, 4H), 4.10–3.98 (m, 4H), 2.44–2.35 (m, 2H), 2.14–2.05 (m, 2H)。MS m/z: 468 [M+H]<sup>+</sup>。

【0978】

実施例 342: 6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.5]ノナン-5-オン  
【化 665】

10



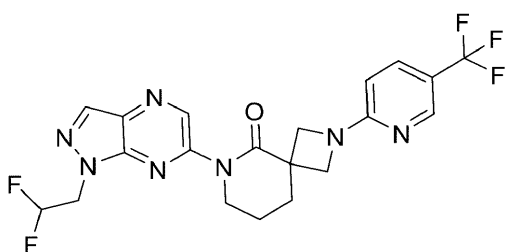
一般手順 A に従い、所望の生成物を明黄色油状物として得た (19 mg、89.2%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.13 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.93 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.81 (dd, J=8.5, 2.8 Hz, 1H), 6.22 (tt, J=55.4, 4.4 Hz, 1H), 4.87–4.76 (m, 2H), 4.48 (d, J=7.0 Hz, 2H), 4.08 (t, J=6.1 Hz, 2H), 3.90 (d, J=7.0 Hz, 2H), 2.46–2.39 (m, 2H), 2.13 (td, J=7.3, 4.4 Hz, 2H)。MS m/z: 468 [M+H]<sup>+</sup>。

20

【0979】

実施例 343: 6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.5]ノナン-5-オン  
【化 666】

30



一般手順 A に従い、所望の生成物を明黄色油状物として得た (18 mg、84.51%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.13 (s, 1H), 8.39 (dt, J=2.1, 1.0 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.71–7.62 (m, 1H), 6.39 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.22 (tt, J=55.4, 4.4 Hz, 1H), 4.79 (td, J=13.2, 4.4 Hz, 2H), 4.61 (d, J=7.9 Hz, 2H), 4.07 (t, J=6.1 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 2.46–2.37 (m, 2H), 2.18–2.05 (m, 2H)。MS m/z: 468 [M+H]<sup>+</sup>。

40

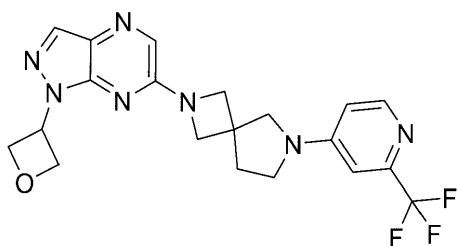
【0980】

実施例 344: 2-[1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-6-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-2,

50



6-ジアザスピロ[3.4]オクタン  
【化667】

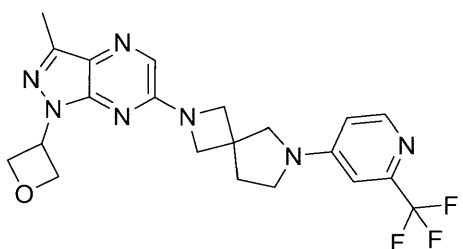


10

一般手順Aに従い、所望の生成物を無色の油状物として得た(15mg、51.06%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.33 (d, J=5.8Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 6.77 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.52 (dd, J=6.0, 2.4Hz, 1H), 5.96-5.90 (m, 1H), 5.31 (t, J=6.7Hz, 2H), 5.08-5.01 (m, 2H), 4.27-4.17 (m, 4H), 3.68 (s, 2H), 3.54 (t, J=6.9Hz, 2H), 2.41 (t, J=6.9Hz, 2H). MS m/z: 432 [M+H]<sup>+</sup>.  
【0981】

20

実施例345: 2-[3-メチル-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-6-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン  
【化668】

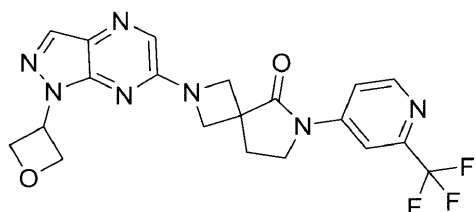


30

一般手順Aに従い、所望の生成物を無色の油状物として得た(8mg、26.38%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.33 (d, J=4.9Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.51 (d, J=5.2Hz, 1H), 5.87 (tt, J=7.9, 6.7Hz, 1H), 5.30 (t, J=6.6Hz, 2H), 5.02 (dd, J=7.9, 6.5Hz, 2H), 4.21 (q, J=8.6Hz, 4H), 3.67 (s, 2H), 3.54 (t, J=6.7Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.41 (t, J=6.5Hz, 2H). MS m/z: 446 [M+H]<sup>+</sup>.  
【0982】

40

実施例346: 2-[1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-6-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-5-オン  
【化669】



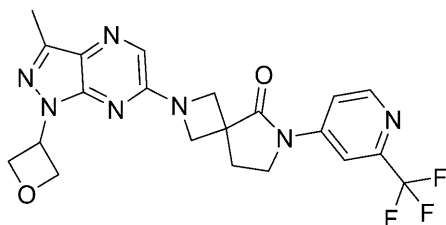
50

一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (13 mg、44.9%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.70 (d, J=5.6 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.05 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.86 (dd, J=5.7, 2.2 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 5.95 (tt, J=8.0, 6.7 Hz, 1H), 5.32 (t, J=6.7 Hz, 2H), 5.09–5.00 (m, 2H), 4.57 (d, J=8.4 Hz, 2H), 4.21 (d, J=8.7 Hz, 2H), 3.94 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.70 (t, J=6.9 Hz, 2H)。MS m/z: 446 [M+H]<sup>+</sup>。

【0983】

実施例 347: 2-[3-メチル-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-6-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-5-オン

【化670】



10

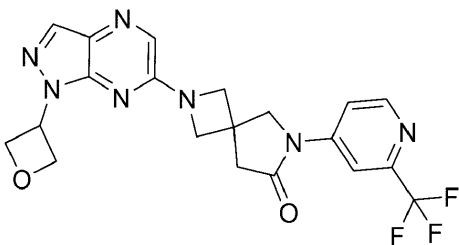
20

一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (12 mg、40.18%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.70 (d, J=5.6 Hz, 1H), 8.05 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.86 (dd, J=5.7, 2.2 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 5.88 (tt, J=7.9, 6.7 Hz, 1H), 5.30 (t, J=6.7 Hz, 2H), 5.06–4.99 (m, 2H), 4.55 (d, J=8.3 Hz, 2H), 4.19 (d, J=8.4 Hz, 2H), 3.93 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.70 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H)。MS m/z: 460 [M+H]<sup>+</sup>。

【0984】

実施例 348: 2-[1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-6-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-7-オン

【化671】



30

40

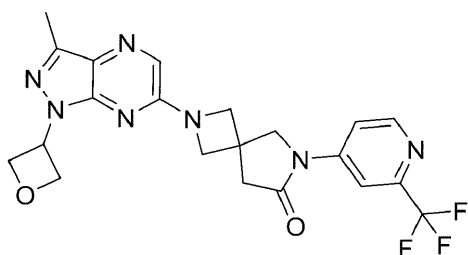
一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (4 mg、13.82%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.69 (d, J=5.6 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.96 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.83 (q, J=2.5 Hz, 2H), 5.94 (tt, J=8.0, 6.7 Hz, 1H), 5.31 (t, J=6.6 Hz, 2H), 5.07–5.01 (m, 2H), 4.31 (s, 4H), 4.20 (s, 2H), 3.06 (s, 2H)。MS m/z: 446 [M+H]<sup>+</sup>。

【0985】

実施例 349: 2-[3-メチル-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-6-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-

50

イル] - 2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-7-オン  
【化 6 7 2】



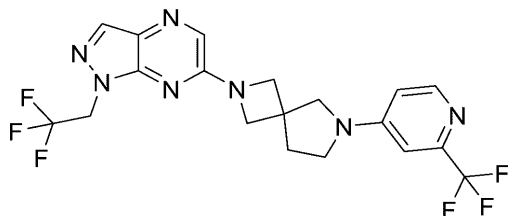
10

一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (8 mg、26.79%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.69 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 5.7, 2.1 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 5.87 (tt, J = 7.9, 6.7 Hz, 1H), 5.30 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 5.03 (dd, J = 7.9, 6.6 Hz, 2H), 4.30 (s, 4H), 4.20 (s, 2H), 3.05 (s, 2H), 2.60 (s, 3H). MS m/z: 460 [M+H]<sup>+</sup>.

【0986】

実施例 350: 2-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル] - 6-[2-(トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル] - 2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン  
【化 6 7 3】

20



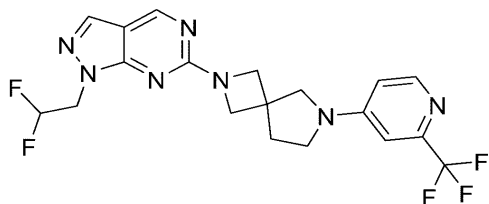
一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (16 mg、51.37%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.33 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 6.76 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 5.9, 2.4 Hz, 1H), 4.89 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 4.24 (q, J = 8.8 Hz, 4H), 3.68 (s, 2H), 3.53 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.41 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS m/z: 458 [M+H]<sup>+</sup>.

30

【0987】

実施例 351: 2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-6-イル] - 6-[2-(トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル] - 2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン  
【化 6 7 4】

40

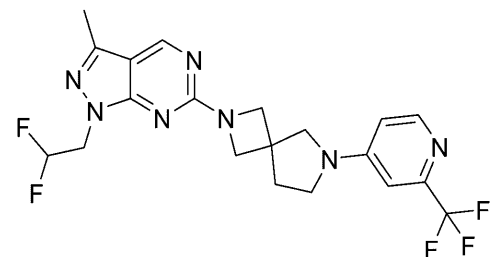


一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (14 mg、46.79%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.79 (s, 1H), 8.32 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 6.76 (d, J = 2.4 Hz,

50

1 H), 6.50 (dd, J=5.9, 2.4 Hz, 1H), 6.21 (tt, J=55.6, 4.4 Hz, 1H), 4.63 (td, J=13.3, 4.4 Hz, 2H), 4.27-4.14 (m, 4H), 3.64 (s, 2H), 3.51 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.38 (t, J=6.9 Hz, 2H). MS m/z: 440 [M+H]<sup>+</sup>.  
【0988】

実施例352: 2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]-6-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン  
【化675】

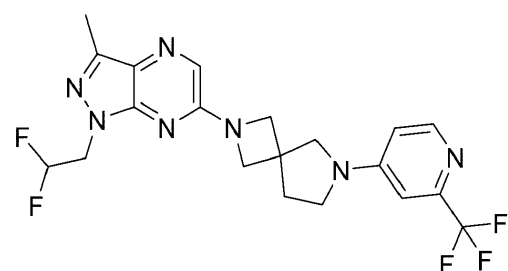


10

一般手順Aに従い、所望の生成物を無色の油状物として得た(12mg、38.87%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.68 (s, 1H), 8.31 (d, J=5.8 Hz, 1H), 6.76 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.49 (dd, J=5.9, 2.4 Hz, 1H), 6.18 (tt, J=55.6, 4.4 Hz, 1H), 4.54 (td, J=13.3, 4.4 Hz, 2H), 4.26-4.17 (m, 4H), 3.64 (s, 2H), 3.51 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.37 (t, J=6.9 Hz, 2H). MS m/z: 454 [M+H]<sup>+</sup>.  
【0989】

20

実施例353: 2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-6-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン  
【化676】



30

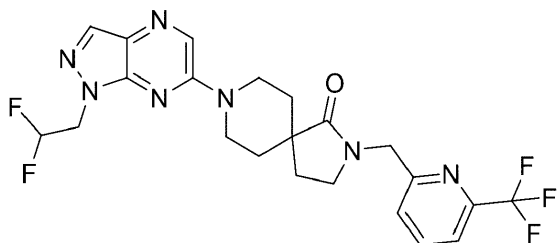
一般手順Aに従い、所望の生成物を無色の油状物として得た(15mg、48.58%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.33 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 6.76 (d, J=2.5 Hz, 1H), 6.50 (dd, J=5.8, 2.4 Hz, 1H), 6.19 (tt, J=55.8, 4.6 Hz, 1H), 4.59 (td, J=13.4, 4.5 Hz, 2H), 4.27-4.16 (m, 4H), 3.67 (s, 2H), 3.53 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.41 (t, J=6.9 Hz, 2H). MS m/z: 454 [M+H]<sup>+</sup>.  
【0990】

40

実施例354: 8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-{[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]メチル}-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン

50

## 【化 6 7 7】

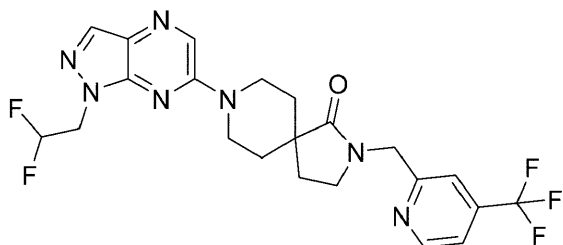


一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (13 mg、44.13%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.24 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.91–7.81 (m, 1H), 7.60 (dd, J=7.8, 0.9 Hz, 1H), 7.43 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.22 (tt, J=55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.72–4.61 (m, 4H), 4.39–4.23 (m, 2H), 3.54–3.44 (m, 4H), 2.13–2.00 (m, 4H), 1.65 (dd, J=5.6, 3.5 Hz, 2H). MS m/z: 496 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【0991】

実施例 355: 8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-{[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]メチル}-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン

## 【化 6 7 8】

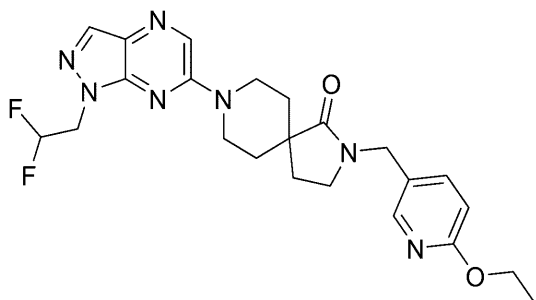


一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (20 mg、67.89%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.75 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.51–7.40 (m, 2H), 6.22 (tt, J=55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.68–4.62 (m, 2H), 4.35 (td, J=13.6, 4.8 Hz, 2H), 3.51–3.41 (m, 4H), 2.13–1.99 (m, 6H). MS m/z: 496 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【0992】

実施例 356: 8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[(6-エトキシピリジン-3-イル)メチル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン

## 【化 6 7 9】



10

20

30

40

50

一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (17 mg、60.63%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.24 (s, 1H), 8.06–7.99 (m, 2H), 7.49 (dd, J=8.6, 2.4 Hz, 1H), 6.72 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.21 (tt, J=55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.65 (td, J=13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.38–4.31 (m, 4H), 3.42 (ddd, J=13.6, 10.2, 3.3 Hz, 2H), 3.24 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.07–1.98 (m, 4H), 1.60–1.52 (m, 2H), 1.40 (t, J=7.1 Hz, 3H)。MS m/z: 472 [M+H]<sup>+</sup>。

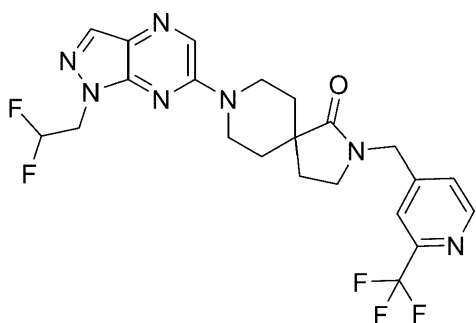
【0993】

10

実施例 357: 8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-{[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]メチル}-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン

【化680】

20



一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (12 mg、40.73%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.72 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.58–7.49 (m, 1H), 7.39–7.32 (m, 1H), 6.22 (tt, J=55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.66 (td, J=13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.37 (dt, J=13.7, 4.7 Hz, 2H), 3.46 (ddd, J=13.5, 10.2, 3.3 Hz, 2H), 3.32 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.17–2.02 (m, 4H)。MS m/z: 496 [M+H]<sup>+</sup>。

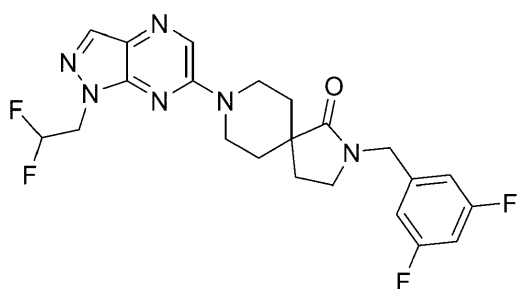
30

【0994】

実施例 358: 8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[(3,5-ジフルオロフェニル)メチル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン

【化681】

40



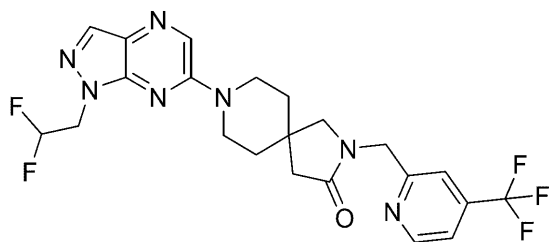
一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (21 mg、76.37%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.75 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.51–7.40 (m, 2H), 6.22 (tt, J=55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.68–4.62 (m, 2H), 4.35 (td, J=13.6, 4.8 Hz, 2H), 3.

50

51-3.41 (m, 4H), 2.13-1.99 (m, 6H). MS m/z: 463 [M+H]<sup>+</sup>.

【0995】

実施例359: 8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-{[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]メチル}-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン  
【化682】



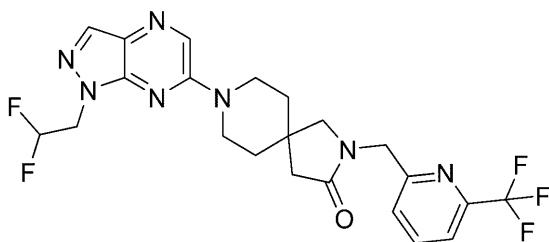
10

一般手順Aに従い、所望の生成物を無色の油状物として得た(22mg、74.67%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.75 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.50 (d, J=1.7Hz, 1H), 7.47 (dd, J=4.9, 1.5Hz, 1H), 6.20 (tt, J=55.6, 4.4Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.65 (td, J=13.4, 4.5Hz, 2H), 3.86 (ddd, J=13.7, 6.6, 4.1Hz, 2H), 3.65 (ddd, J=13.8, 8.1, 3.9Hz, 2H), 3.34 (s, 2H), 2.49 (s, 2H), 1.81-1.74 (m, 4H). MS m/z: 496 [M+H]<sup>+</sup>.

20

【0996】

実施例360: 8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-{[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]メチル}-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン  
【化683】



30

一般手順Aに従い、所望の生成物を無色の油状物として得た(20mg、67.89%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.23 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.87 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.61 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.48 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.21 (tt, J=55.6, 4.5Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.65 (td, J=13.3, 4.4Hz, 2H), 3.76 (ddt, J=36.0, 13.9, 5.7Hz, 4H), 3.45 (s, 2H), 2.45 (s, 2H), 1.79 (t, J=5.7Hz, 4H). MS m/z: 496 [M+H]<sup>+</sup>.

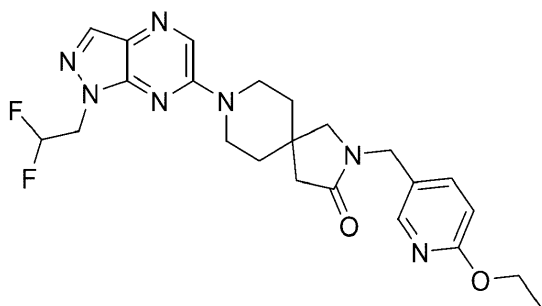
40

【0997】

実施例361: 8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[(6-エトキシピリジン-3-イル)メチル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン

50

## 【化 6 8 4】



10

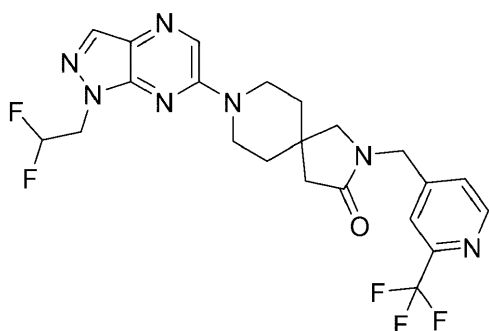
一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (17 mg、60.63%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.21 (s, 1H), 8.07–7.98 (m, 2H), 7.53 (dd, J=8.5, 2.5 Hz, 1H), 6.77–6.70 (m, 1H), 6.19 (tt, J=55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.64 (td, J=13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.35 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.84 (ddd, J=13.8, 6.5, 4.0 Hz, 2H), 3.59 (ddd, J=13.7, 8.4, 3.7 Hz, 2H), 3.12 (s, 2H), 2.44 (s, 2H), 1.77–1.68 (m, 4H), 1.40 (t, J=7.1 Hz, 3H)。MS m/z: 472 [M+H]<sup>+</sup>。

20

## 【0998】

実施例 362: 8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-{[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]メチル}-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン

## 【化 6 8 5】



30

一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (12 mg、40.73%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.73 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.55 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.39 (dd, J=4.9, 1.6 Hz, 1H), 6.20 (tt, J=55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.65 (td, J=13.4, 4.5 Hz, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.91 (ddd, J=13.9, 6.4, 4.0 Hz, 2H), 3.60 (ddd, J=13.9, 8.7, 3.6 Hz, 2H), 3.19 (s, 2H), 2.52 (s, 2H), 1.82–1.71 (m, 4H)。MS m/z: 496 [M+H]<sup>+</sup>。

40

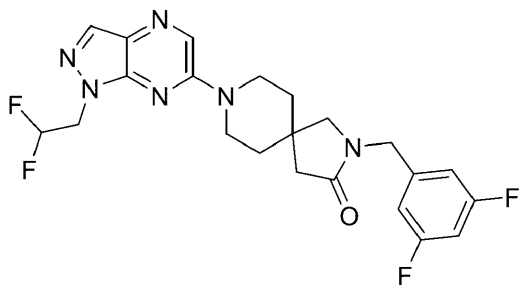
## 【0999】

実施例 363: 8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[(3,5-ジフルオロフェニル)メチル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン

50



## 【化 6 8 6】



10

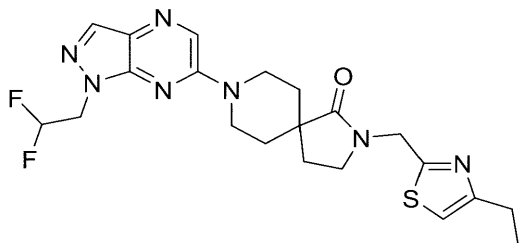
一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (23 mg、83.64%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.22 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 6.81–6.72 (m, 3H), 6.20 (tt, J=55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.65 (td, J=13.4, 4.5 Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.88 (dddd, J=13.8, 6.5, 4.0 Hz, 2H), 3.60 (ddd, J=13.9, 8.6, 3.7 Hz, 2H), 3.15 (s, 2H), 2.48 (s, 2H), 1.79–1.68 (m, 4H). MS m/z: 463 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【1000】

実施例 364: 8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[(4-エチル-1,3-チアゾル-2-イル)メチル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン

20

## 【化 6 8 7】



30

一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (16 mg、58.3%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.24 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 6.86 (t, J=1.0 Hz, 1H), 6.21 (tt, J=55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.66 (td, J=13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.33 (dt, J=13.6, 4.9 Hz, 2H), 3.55–3.40 (m, 4H), 2.79 (qd, J=7.6, 1.0 Hz, 2H), 2.05 (ddd, J=12.9, 8.4, 3.7 Hz, 4H), 1.62 (s, 2H), 1.29 (t, J=7.5 Hz, 3H). MS m/z: 462 [M+H]<sup>+</sup>.

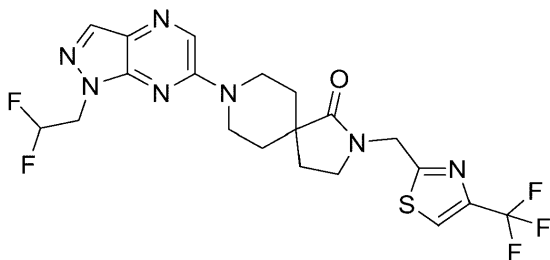
## 【1001】

実施例 365: 8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-{[4-(トリフルオロメチル)-1,3-チアゾル-2-イル]メチル}-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン

40

50

## 【化 6 8 8】



一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (6 mg、20%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.24 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.76 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 6.21 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.66 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.33 (dt, J = 13.7, 4.8 Hz, 2H), 3.55–3.43 (m, 4H), 2.10 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.05 (ddd, J = 13.8, 9.9, 4.0 Hz, 2H), 1.64 (d, J = 5.3 Hz, 2H)。MS m/z: 502 [M+H]<sup>+</sup>。

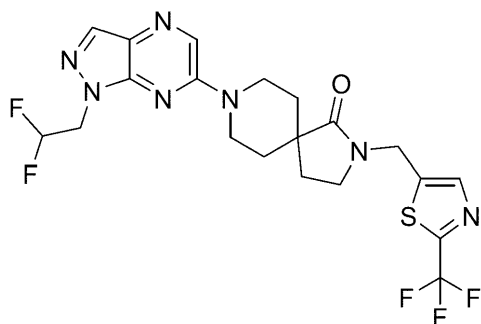
10

## 【1002】

実施例 366: 8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-{[2-(トリフルオロメチル)-1,3-チアゾル-5-イル]メチル}-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン

20

## 【化 6 8 9】



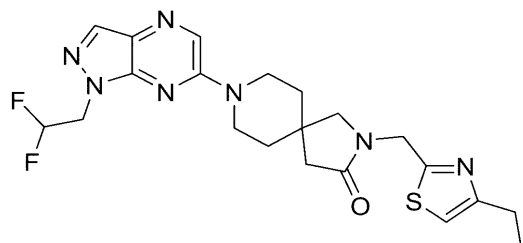
30

一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (4 mg、13%)。MS m/z: 502 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【1003】

実施例 367: 8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[(4-エチル-1,3-チアゾル-2-イル)メチル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン

## 【化 6 9 0】



40

一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (19 mg、69.23%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.22 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.20 (tt, J = 55.5, 4.4 Hz, 1H)

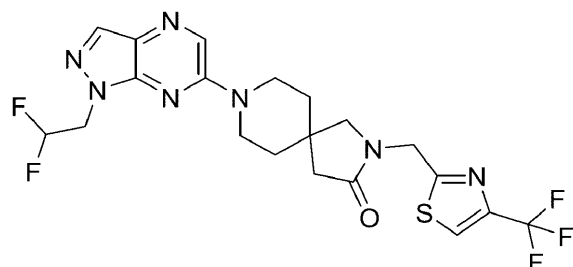
50

), 4.78 (s, 2H), 4.65 (td,  $J=13.3, 4.5$  Hz, 2H), 3.85–3.80 (m, 2H), 3.70–3.65 (m, 2H), 3.35 (s, 2H), 2.79 (qd,  $J=7.6, 1.0$  Hz, 2H), 2.45 (s, 2H), 1.77 (q,  $J=5.6$  Hz, 4H), 1.29 (s, 3H). MS  $m/z$ : 462 [M+H]<sup>+</sup>.

【1004】

実施例368: 8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-{[4-(トリフルオロメチル)-1,3-チアゾル-2-イル]メチル}-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン

【化691】

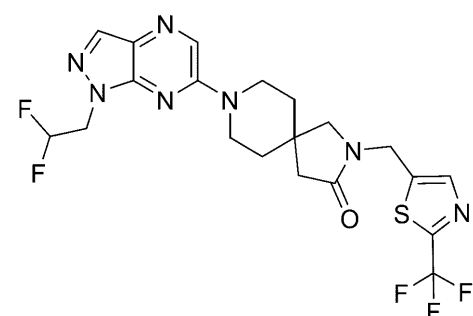


一般手順Aに従い、所望の生成物を無色の油状物として得た(8mg、26.83%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.23 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.77 (q,  $J=0.9$  Hz, 1H), 6.20 (tt,  $J=55.6, 4.5$  Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.65 (td,  $J=13.3, 4.5$  Hz, 2H), 3.89–3.78 (m, 2H), 3.69 (dt,  $J=13.9, 5.4$  Hz, 2H), 3.41 (s, 2H), 2.46 (s, 2H), 1.78 (t,  $J=5.5$  Hz, 4H). MS  $m/z$ : 502 [M+H]<sup>+</sup>.

【1005】

実施例369: 8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-{[2-(トリフルオロメチル)-1,3-チアゾル-5-イル]メチル}-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン

【化692】



一般手順Aに従い、所望の生成物を無色の油状物として得た(3mg、10%)。MS  $m/z$ : 502 [M+H]<sup>+</sup>.

【1006】

実施例370: 6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

10

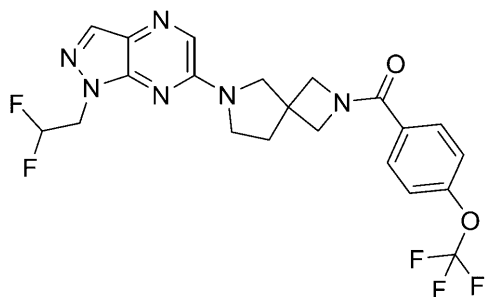
20

30

40

50

## 【化 6 9 3】



10

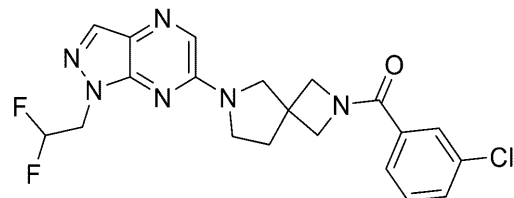
一般手順 A に従い、所望の生成物をオフホワイト色ワックス状物質として得た (22 mg、78.16%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.06 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.72 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.71 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.29–7.27 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.22 (tt, J=55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.66 (td, J=13.4, 4.5 Hz, 2H), 4.40–4.19 (m, 4H), 3.87 (d, J=2.3 Hz, 2H), 3.71 (d, J=22.7 Hz, 2H), 2.35 (q, J=6.8 Hz, 2H). MS m/z: 483 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【1007】

実施例 371: 2-(3-クロロベンゾイル)-6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

20

## 【化 6 9 4】



一般手順 A に従い、所望の生成物をオフホワイト色ワックス状物質として得た (16 mg、63.04%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.05 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.64 (t, J=1.9 Hz, 1H), 7.54 (dt, J=7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.45 (ddd, J=8.0, 2.1, 1.1 Hz, 1H), 7.37 (t, J=7.8 Hz, 1H), 6.22 (tt, J=55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.66 (td, J=13.4, 4.5 Hz, 2H), 4.37–4.21 (m, 4H), 3.86 (d, J=4.4 Hz, 2H), 3.71 (dt, J=22.2, 7.1 Hz, 2H), 2.35 (q, J=6.6 Hz, 2H). MS m/z: 433 [M+H]<sup>+</sup>.

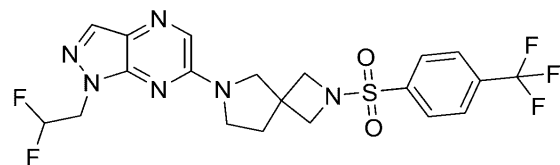
30

## 【1008】

実施例 372: 6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[4-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホニル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

40

## 【化 6 9 5】



一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (13.3 mg、43.78%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.04 (s, 1H), 8.03

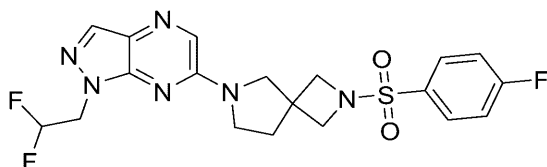
50

− 7.97 (m, 2H), 7.89 (t,  $J = 4.1$  Hz, 3H), 6.20 (tt,  $J = 55.6, 4.5$  Hz, 1H), 4.63 (td,  $J = 13.3, 4.5$  Hz, 2H), 3.91–3.82 (m, 4H), 3.69–3.59 (m, 4H), 2.19 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H). MS  $m/z$ : 503  $[M+H]^+$ .

【1009】

実施例 373: 6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-(4-フルオロベンゼンスルホニル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

【化696】



10

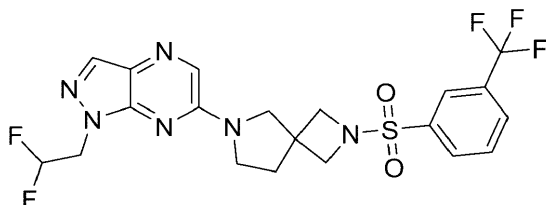
一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (14 mg、51.17%)。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.04 (s, 1H), 7.93–7.89 (m, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.33–7.28 (m, 2H), 6.20 (tt,  $J = 55.6, 4.5$  Hz, 1H), 4.64 (td,  $J = 13.4, 4.5$  Hz, 2H), 3.81 (s, 4H), 3.66–3.57 (m, 4H), 2.17 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H). MS  $m/z$ : 453  $[M+H]^+$ .

20

【1010】

実施例 374: 6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[3-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホニル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

【化697】



30

一般手順 A に従い、所望の生成物をオフホワイト色油状物として得た (13.7 mg、45.09%)。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.15 (td,  $J = 1.8, 1.0$  Hz, 1H), 8.08 (dt,  $J = 7.8, 1.6$  Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.96 (ddt,  $J = 7.8, 1.8, 1.0$  Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.81–7.75 (m, 1H), 6.20 (tt,  $J = 55.6, 4.5$  Hz, 1H), 4.64 (td,  $J = 13.3, 4.5$  Hz, 2H), 3.91–3.83 (m, 4H), 3.67–3.60 (m, 4H), 2.19 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H). MS  $m/z$ : 503  $[M+H]^+$ .

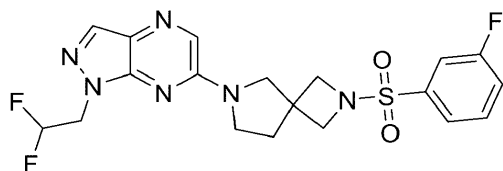
40

【1011】

実施例 375: 6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-(3-フルオロベンゼンスルホニル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

50

## 【化 6 9 8】



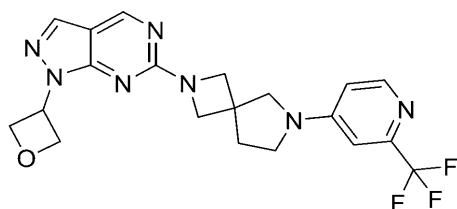
一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (13.5 mg、49.35%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.04 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.68 (dt, J=7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.65–7.61 (m, 1H), 7.59 (ddd, J=7.9, 2.6, 1.5 Hz, 1H), 7.42 (tdd, J=8.2, 2.6, 1.1 Hz, 1H), 6.20 (tt, J=55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.64 (td, J=13.4, 4.5 Hz, 2H), 3.84 (s, 4H), 3.66–3.56 (m, 4H), 2.17 (t, J=6.9 Hz, 2H). MS m/z: 453 [M+H]<sup>+</sup>.

10

## 【1012】

実施例 376: 2-[1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]-6-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

## 【化 6 9 9】



20

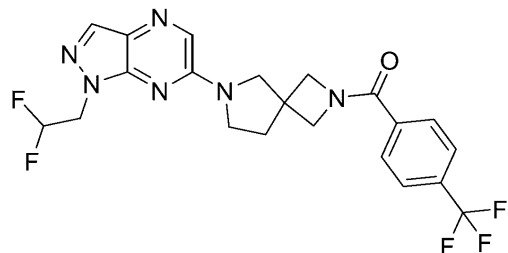
一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (10.23 mg、34.82%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.78 (s, 1H), 8.32 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 6.75 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.49 (dd, J=5.9, 2.4 Hz, 1H), 5.93 (tt, J=7.9, 6.6 Hz, 1H), 5.28 (t, J=6.6 Hz, 2H), 5.10–4.99 (m, 2H), 4.26–4.15 (m, 4H), 3.63 (s, 2H), 3.51 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.37 (t, J=6.9 Hz, 2H). MS m/z: 432 [M+H]<sup>+</sup>.

30

## 【1013】

実施例 377: 6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル]-2-[4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

## 【化 7 0 0】



40

一般手順 A に従い、所望の生成物を白色ワックス状物質として得た (18 mg、64%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.06 (s, 1H), 7.95 (

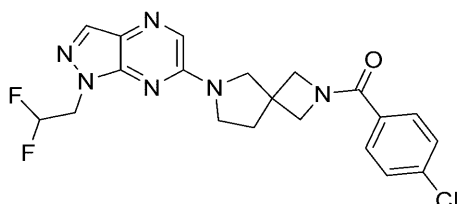
50

s, 1 H), 7.79–7.76 (m, 2 H), 7.69 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 6.22 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1 H), 4.66 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2 H), 4.35 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 4.32–4.20 (m, 3 H), 3.87 (s, 2 H), 3.79–3.64 (m, 2 H), 2.36 (q, J = 7.1 Hz, 2 H). MS m/z: 467 [M+H]<sup>+</sup>.

【1014】

実施例 378: 2-(4-クロロベンゾイル)-6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

【化701】

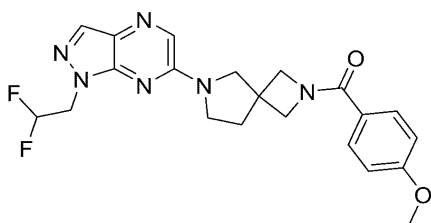


一般手順 A に従い、所望の生成物を白色ワックス状物質として得た (20 mg、76%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.05 (s, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.64–7.59 (m, 2 H), 7.43–7.37 (m, 2 H), 6.22 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1 H), 4.66 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2 H), 4.35 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 4.25 (dd, J = 16.4, 8.5 Hz, 3 H), 3.86 (d, J = 2.5 Hz, 2 H), 3.71 (dt, J = 23.3, 6.9 Hz, 2 H), 2.35 (q, J = 7.0 Hz, 2 H). MS m/z: 433 [M+H]<sup>+</sup>.

【1015】

実施例 379: 6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-(4-メトキシベンゾイル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

【化702】



一般手順 A に従い、所望の生成物をオフホワイト色ワックス状物質として得た (21 mg、81%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.05 (s, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.68–7.62 (m, 2 H), 6.94–6.89 (m, 2 H), 6.22 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1 H), 4.66 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2 H), 4.42–4.18 (m, 4 H), 3.84 (s, 5 H), 3.77–3.62 (m, 2 H), 2.34 (q, J = 6.5 Hz, 2 H). MS m/z: 429 [M+H]<sup>+</sup>.

【1016】

実施例 380: 6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-(3-メトキシベンゾイル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

10

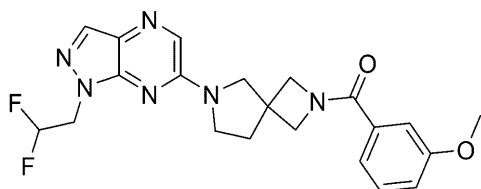
20

30

40

50

## 【化 703】

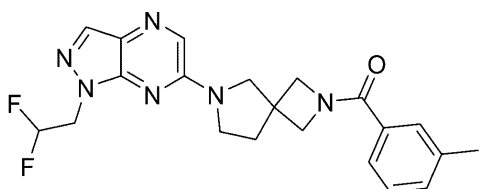


一般手順 A に従い、所望の生成物を白色ワックス状物質として得た (19 mg、73%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.05 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.32 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.22 (dd, J=2.7, 1.5 Hz, 1H), 7.19 (dt, J=7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.01 (dd, J=8.3, 2.6, 1.0 Hz, 1H), 6.22 (tt, J=55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.66 (td, J=13.4, 4.5 Hz, 2H), 4.36–4.20 (m, 4H), 3.84 (s, 5H), 3.70 (dt, J=25.1, 6.9 Hz, 2H), 2.34 (q, J=7.1 Hz, 2H)。MS m/z: 429 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【1017】

実施例 381: 6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-(3-メチルベンゾイル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

## 【化 704】

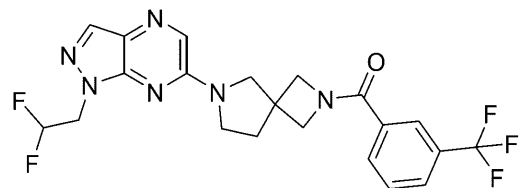


一般手順 A に従い、所望の生成物を白色ワックス状物質として得た (17 mg、68%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.05 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.49 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.43–7.40 (m, 1H), 7.32–7.27 (m, 2H), 6.22 (tt, J=55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.66 (td, J=13.4, 4.5 Hz, 2H), 4.38–4.19 (m, 4H), 3.85 (d, J=4.1 Hz, 2H), 3.70 (dt, J=25.8, 7.1 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.34 (q, J=6.9 Hz, 2H)。MS m/z: 413 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【1018】

実施例 382: 6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

## 【化 705】



一般手順 A に従い、所望の生成物を白色ワックス状物質として得た (20 mg、71%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.05 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.92 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.86 (dt, J=7.8, 1

10

20

30

40

50

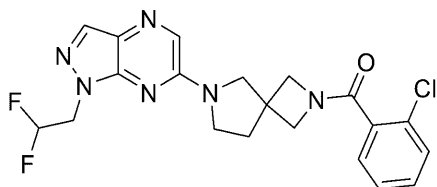


. 4 Hz, 1 H), 7.74 (dt,  $J=8.0, 1.2$  Hz, 1 H), 7.57 (t,  $J=7.8$  Hz, 1 H), 6.22 (tt,  $J=55.6, 4.5$  Hz, 1 H), 4.66 (td,  $J=13.4, 4.5$  Hz, 2 H), 4.37 (d,  $J=8.8$  Hz, 1 H), 4.27 (q,  $J=10.1$  Hz, 3 H), 3.88 (d,  $J=3.1$  Hz, 2 H), 3.72 (dt,  $J=21.8, 6.9$  Hz, 2 H), 2.36 (q,  $J=6.6$  Hz, 2 H). MS  $m/z$ : 467  $[M+H]^+$ .

【1019】

実施例383: 2-(2-クロロベンゾイル)-6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

【化706】

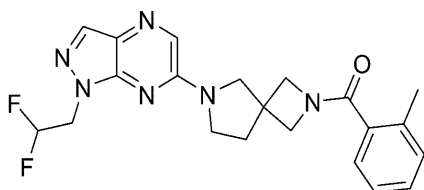


一般手順Aに従い、所望の生成物を白色ワックス状物質として得た (20 mg、76%)。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.05 (s, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 7.42–7.29 (m, 4 H), 6.22 (tt,  $J=55.6, 4.5$  Hz, 1 H), 4.66 (td,  $J=13.4, 4.5$  Hz, 2 H), 4.31–4.18 (m, 2 H), 4.05–3.90 (m, 2 H), 3.83 (s, 2 H), 3.73 (ddd,  $J=10.7, 7.5, 5.9$  Hz, 1 H), 3.65 (dt,  $J=10.7, 7.1$  Hz, 1 H), 2.40–2.27 (m, 2 H). MS  $m/z$ : 433  $[M+H]^+$ .

【1020】

実施例384: 6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-(2-メチルベンゾイル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

【化707】



一般手順Aに従い、所望の生成物をオフホワイト色ワックス状物質として得た (22 mg、88%)。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.05 (s, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 7.33–7.26 (m, 2 H), 7.25–7.16 (m, 2 H), 6.22 (tt,  $J=55.6, 4.5$  Hz, 1 H), 4.66 (td,  $J=13.4, 4.5$  Hz, 2 H), 4.22 (q,  $J=10.2$  Hz, 2 H), 4.02–3.86 (m, 2 H), 3.83 (t,  $J=8.1$  Hz, 2 H), 3.76–3.68 (m, 1 H), 3.64 (dt,  $J=10.6, 7.0$  Hz, 1 H), 2.43 (s, 3 H), 2.31 (ddt,  $J=25.9, 12.7, 6.6$  Hz, 2 H). MS  $m/z$ : 413  $[M+H]^+$ .

【1021】

実施例385: 6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-(4-メチルベンゼンスルホニル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

10

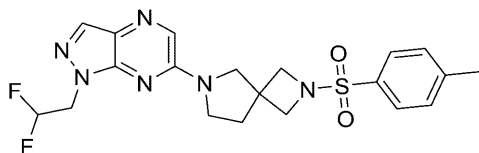
20

30

40

50

## 【化 708】



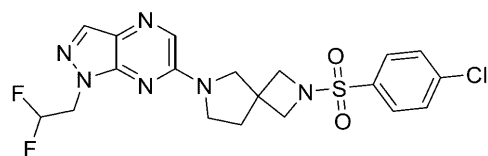
一般手順 A に従い、所望の生成物を白色ワックス状物質として得た (19 mg、70%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.03 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.78–7.74 (m, 2H), 7.43–7.40 (m, 2H), 6.20 (tt, J=55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.63 (td, J=13.3, 4.5 Hz, 2H), 3.79 (s, 4H), 3.59 (t, J=6.9 Hz, 2H), 3.56 (s, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.13 (t, J=6.9 Hz, 2H). MS m/z: 449 [M+H]<sup>+</sup>.

10

## 【1022】

実施例 386: 2-(4-クロロベンzenesulホニル)-6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

## 【化 709】



20

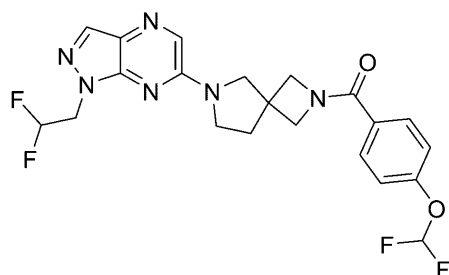
一般手順 A に従い、所望の生成物を白色ワックス状物質として得た (26 mg、78%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.04 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.84–7.80 (m, 2H), 7.61–7.57 (m, 2H), 6.20 (tt, J=55.6, 4.4 Hz, 1H), 4.64 (td, J=13.3, 4.5 Hz, 2H), 3.83–3.79 (m, 4H), 3.64–3.59 (m, 4H), 2.17 (t, J=6.9 Hz, 2H). MS m/z: 469 [M+H]<sup>+</sup>.

30

## 【1023】

実施例 387: 6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

## 【化 710】



40

一般手順 A に従い、所望の生成物を白色ワックス状物質として得た (18 mg、64%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.05 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.72–7.66 (m, 2H), 7.18–7.12 (m, 2H), 6.56 (t, J=73.1 Hz, 1H), 6.22 (tt, J=55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.66 (td, J=13.4, 4.5 Hz, 2H), 4.41–4.19 (m,

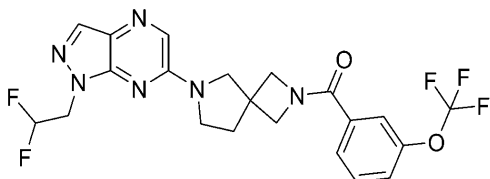
50

4 H), 3.86 (d, J=2.6 Hz, 2 H), 3.79–3.62 (m, 2 H), 2.35 (q, J=6.9 Hz, 2 H). MS m/z: 465 [M+H]<sup>+</sup>.

【1024】

実施例388: 6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[3-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

【化711】



10

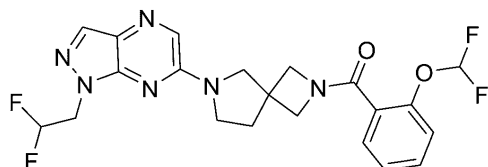
一般手順Aに従い、所望の生成物を無色の油状物として得た(19 mg、65.14%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.06 (s, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.60 (dt, J=7.8, 1.2 Hz, 1 H), 7.52 (dt, J=2.5, 1.2 Hz, 1 H), 7.47 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.34 (ddt, J=8.2, 2.4, 1.0 Hz, 1 H), 6.22 (tt, J=55.6, 4.5 Hz, 1 H), 4.66 (td, J=13.4, 4.5 Hz, 2 H), 4.42–4.19 (m, 4 H), 3.87 (d, J=2.3 Hz, 2 H), 3.71 (dt, J=21.2, 6.8 Hz, 2 H), 2.36 (q, J=6.6 Hz, 2 H). MS m/z: 483 [M+H]<sup>+</sup>.

20

【1025】

実施例389: 6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[2-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

【化712】



30

一般手順Aに従い、所望の生成物を無色の油状物として得た(19 mg、67.66%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.05 (s, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 7.51–7.42 (m, 2 H), 7.30 (td, J=7.6, 1.0 Hz, 1 H), 7.20 (dd, J=8.2, 1.1 Hz, 1 H), 6.59 (t, J=74.0 Hz, 1 H), 6.22 (tt, J=55.6, 4.5 Hz, 1 H), 4.66 (td, J=13.3, 4.5 Hz, 2 H), 4.27–4.17 (m, 2 H), 4.06 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 4.01–3.97 (m, 1 H), 3.83 (s, 2 H), 3.73 (ddd, J=10.7, 7.5, 5.9 Hz, 1 H), 3.65 (dt, J=10.8, 7.1 Hz, 1 H), 2.39–2.27 (m, 2 H). MS m/z: 465 [M+H]<sup>+</sup>.

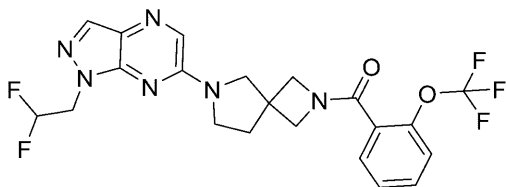
40

【1026】

実施例390: 6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[2-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

50

## 【化 7 1 3】



一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (20 mg、69%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.05 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.53 (dd, J=7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.48 (ddd, J=8.3, 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.38 (td, J=7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.31 (dt, J=8.3, 1.4 Hz, 1H), 6.22 (tt, J=55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.66 (td, J=13.4, 4.5 Hz, 2H), 4.29–4.18 (m, 2H), 4.05 (d, J=9.0 Hz, 1H), 4.00–3.95 (m, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.73 (ddd, J=10.7, 7.5, 5.8 Hz, 1H), 3.65 (dt, J=10.8, 7.1 Hz, 1H), 2.40–2.26 (m, 2H)。MS m/z: 483 [M+H]<sup>+</sup>。

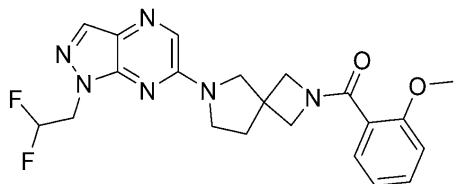
10

## 【1027】

実施例 391: 6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-(2-メトキシベンゾイル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

20

## 【化 7 1 4】



一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (19 mg、73%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.05 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.42–7.35 (m, 2H), 7.00 (td, J=7.5, 1.0 Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.22 (tt, J=55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.66 (td, J=13.5, 4.5, 1.5 Hz, 2H), 4.22 (q, J=10.2 Hz, 2H), 4.03 (d, J=9.1 Hz, 1H), 3.93 (d, J=9.0 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 3.77–3.68 (m, 1H), 3.64 (dt, J=10.7, 7.1 Hz, 1H), 2.31 (ddt, J=25.8, 12.7, 6.5 Hz, 2H)。MS m/z: 429 [M+H]<sup>+</sup>。

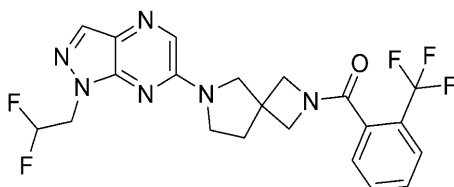
30

## 【1028】

実施例 392: 6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[2-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

40

## 【化 7 1 5】



50

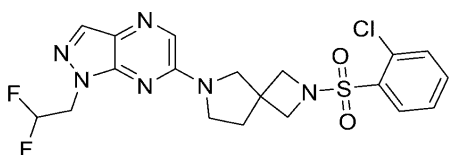
一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (15 mg、53%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.05 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.73 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.60 (td, J = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.57–7.51 (m, 1H), 7.42 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.22 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.67 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 4.23 (q, J = 10.3 Hz, 2H), 3.92 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.84 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 3.83–3.80 (m, 2H), 3.72 (ddd, J = 10.7, 7.6, 5.8 Hz, 1H), 3.63 (dt, J = 10.8, 7.1 Hz, 1H), 2.46–2.22 (m, 2H). MS m/z: 467 [M+H]<sup>+</sup>.

10

【1029】

実施例 393: 2-(2-クロロベンゼンスルホニル)-6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

【化 716】



20

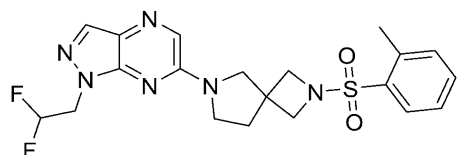
一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (18 mg、63.49%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.06 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.61–7.50 (m, 2H), 7.42 (ddd, J = 7.9, 7.2, 1.5 Hz, 1H), 6.22 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.66 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.07 (q, J = 8.0 Hz, 4H), 3.77 (s, 2H), 3.67 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.30 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS m/z: 469 [M+H]<sup>+</sup>.

【1030】

30

実施例 394: 6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-(2-メチルベンゼンスルホニル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

【化 717】



40

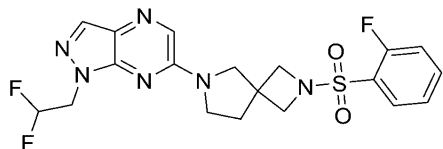
一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (2 mg、22%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.03 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.50 (td, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.37–7.31 (m, 2H), 6.21 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.65 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 3.94–3.83 (m, 4H), 3.82–3.70 (m, 3H), 3.70–3.52 (m, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.27 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS m/z: 449 [M+H]<sup>+</sup>.

【1031】

50

実施例 395: 6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-(2-メチルベンゼンスルホニル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

b] ピラジン-6-イル] - 2 - (2-フルオロベンゼンスルホニル) - 2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン  
【化718】



一般手順 A に従い、所望の生成物を白色ワックス状物質として得た (15 mg、54.83%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.04 (s, 1H), 7.92–7.87 (m, 2H), 7.69–7.63 (m, 1H), 7.34 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.30 (ddd, J = 9.6, 8.3, 1.1 Hz, 1H), 6.21 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.65 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.03–3.95 (m, 4H), 3.69 (s, 2H), 3.65 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.25 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS m/z: 453 [M+H]<sup>+</sup>.

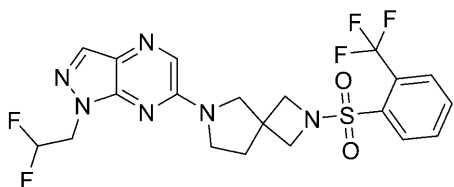
10

【1032】

実施例 396: 6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[2-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホニル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

20

【化719】



一般手順 A に従い、所望の生成物を白色ワックス状物質として得た (19 mg、62.54%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.27–8.16 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.98–7.86 (m, 2H), 7.82–7.67 (m, 2H), 6.21 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.66 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.02 (q, J = 7.9 Hz, 4H), 3.76 (s, 2H), 3.67 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.30 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS m/z: 503 [M+H]<sup>+</sup>.

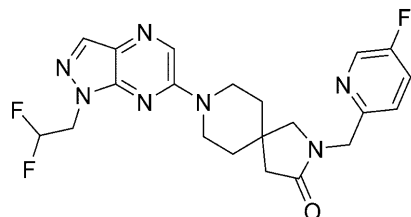
30

【1033】

実施例 397: 8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[(5-フルオロピリジン-2-イル)メチル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン

40

【化720】



一般手順 A に従い、所望の生成物を白色ワックス状物質として得た (22 mg、55.37%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.40 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.41 (td, J = 8.

50

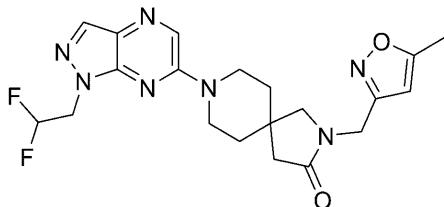
3, 2.9 Hz, 1H), 7.32 (dd, J=8.6, 4.4 Hz, 1H), 6.20 (tt, J=55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.65 (td, J=13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.59 (s, 2H), 3.83 (ddd, J=13.8, 6.7, 4.1 Hz, 2H), 3.65 (ddd, J=13.7, 7.9, 4.0 Hz, 2H), 3.31 (s, 2H), 2.45 (s, 2H), 1.80-1.70 (m, 4H). MS m/z: 446 [M+H]<sup>+</sup>.

【1034】

実施例398: 8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[(5-メチル-1,2-オキサゾル-3-イル)メチル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン

10

【化721】



一般手順Aに従い、所望の生成物を無色の油状物として得た(14mg、36.38%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.22 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 6.20 (tt, J=55.6, 4.5 Hz, 1H), 5.96 (d, J=1.0 Hz, 1H), 4.70-4.62 (m, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.83 (dt, J=13.8, 5.0 Hz, 2H), 3.65 (ddd, J=13.9, 7.3, 4.6 Hz, 2H), 3.27 (s, 2H), 2.46-2.40 (m, 5H), 1.74 (dq, J=7.7, 3.1 Hz, 4H). MS m/z: 432 [M+H]<sup>+</sup>.

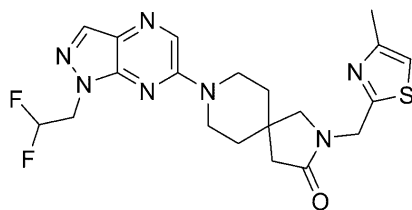
20

【1035】

実施例399: 8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[(4-メチル-1,3-チアゾル-2-イル)メチル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン

【化722】

30



一般手順Aに従い、所望の生成物を明黄色ワックス状物質として得た(14mg、35.07%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.22 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 6.87 (q, J=1.0 Hz, 1H), 6.20 (tt, J=55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.65 (td, J=13.3, 4.5 Hz, 2H), 3.82 (ddd, J=13.8, 6.6, 4.4 Hz, 2H), 3.67 (ddd, J=13.8, 7.6, 4.3 Hz, 2H), 3.34 (s, 2H), 2.48-2.41 (m, 5H), 1.82-1.71 (m, 4H). MS m/z: 448 [M+H]<sup>+</sup>.

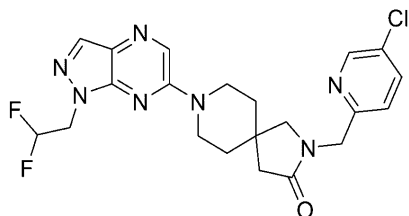
40

【1036】

実施例400: 2-[(5-クロロピリジン-2-イル)メチル]-8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン

50

## 【化 7 2 3】



一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (4.7 mg、17.11%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.50 (dd, J=2.5, 0.7 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.65 (dd, J=8.3, 2.5 Hz, 1H), 7.21 (dd, J=8.3, 0.7 Hz, 1H), 6.21 (tt, J=55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.65 (td, J=13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.34 (dt, J=13.6, 4.7 Hz, 2H), 3.50–3.36 (m, 4H), 2.12–1.98 (m, 4H), 1.61–1.55 (m, 2H). MS m/z: 462 [M+H]<sup>+</sup>.

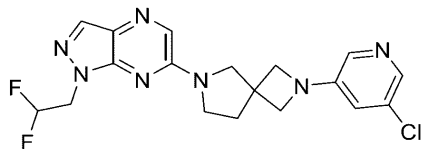
10

## 【1037】

実施例 401: 2-(5-クロロピリジン-3-イル)-6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

20

## 【化 7 2 4】



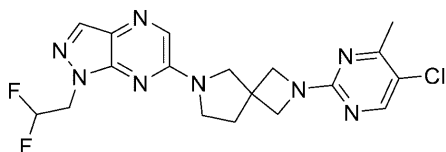
一般手順 A に従い、所望の生成物を白色ワックス状物質として得た (4.2 mg、11.41%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.06 (s, 1H), 7.99 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.76 (d, J=2.5 Hz, 1H), 6.74 (t, J=2.2 Hz, 1H), 6.22 (tt, J=55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.67 (td, J=13.4, 4.5 Hz, 2H), 4.03–3.95 (m, 4H), 3.88 (s, 2H), 3.74 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.39 (t, J=6.9 Hz, 2H). MS m/z: 406 [M+H]<sup>+</sup>.

30

## 【1038】

実施例 402: 2-(5-クロロ-4-メチルピリミジン-2-イル)-6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

## 【化 7 2 5】



40

一般手順 A に従い、所望の生成物を白色泡状物として得た (25 mg、65.5%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.16 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.23 (tt, J=55.7, 4.5 Hz, 1H), 4.66 (td, J=13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.18–4.09 (m, 4H), 3.86 (s, 2H), 3.73 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H).

50

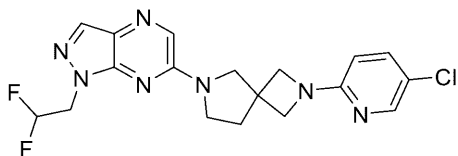


), 2.36 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS m/z : 421 [M + H]<sup>+</sup>.

【1039】

実施例403: 2-(5-クロロピリジン-2-イル)-6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

【化726】



10

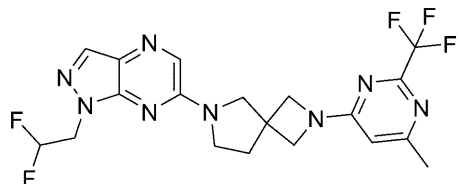
一般手順Aに従い、所望の生成物をオフホワイト色ワックス状物質として得た(17 mg、46.18%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.10 (dd, J = 2.6, 0.7 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.43 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 8.8, 0.7 Hz, 1H), 6.22 (tt, J = 55.7, 4.5 Hz, 1H), 4.66 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 4.10-3.96 (m, 4H), 3.87 (s, 2H), 3.73 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.37 (t, J = 6.8 Hz, 2H). MS m/z : 406 [M + H]<sup>+</sup>.

20

【1040】

実施例404: 6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[6-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

【化727】



30

一般手順Aに従い、所望の生成物を白色ワックス状物質として得た(28 mg、67.94%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.06 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.22 (tt, J = 55.7, 4.5 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.66 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 4.29-4.02 (m, 4H), 3.89 (s, 2H), 3.75 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.47-2.41 (m, 3H), 2.39 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS m/z : 455 [M + H]<sup>+</sup>.

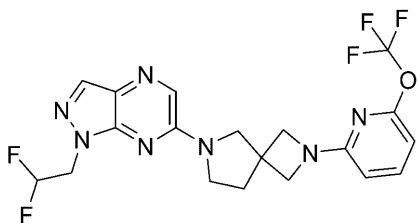
【1041】

実施例405: 6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[6-(トリフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

40

50

## 【化 7 2 8】



一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (5 mg、12.11%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.05 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.53 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.22 (tt, J = 55.7, 4.5 Hz, 1H), 6.17 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.66 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.10–3.99 (m, 4H), 3.86 (s, 2H), 3.73 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.37 (t, J = 6.8 Hz, 2H). MS m/z: 456 [M+H]<sup>+</sup>.

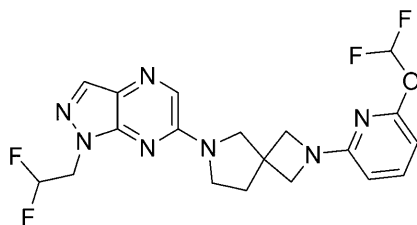
10

## 【1042】

実施例 406: 6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

20

## 【化 7 2 9】



一般手順 A に従い、所望の生成物を白色ワックス状物質として得た (8 mg、20.17%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.05 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.57–7.26 (m, 2H), 6.22 (tt, J = 55.7, 4.5 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.05 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.66 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.08–3.98 (m, 4H), 3.86 (s, 2H), 3.73 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.36 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS m/z: 438 [M+H]<sup>+</sup>.

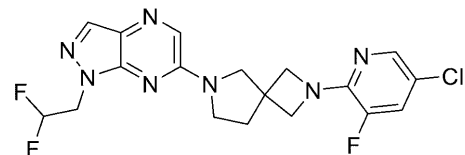
30

## 【1043】

実施例 407: 2-(5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)-6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

## 【化 7 3 0】

40



一般手順 A に従い、所望の生成物を白色ワックス状物質として得た (7.5 mg、19.51%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.05 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.92 (dd, J = 2.1, 0.7 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 11.0, 2.1 Hz, 1H), 6.23 (tt, J = 55.7, 4.5 Hz,

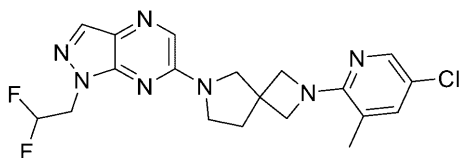
50

1 H), 4.66 (td, J=13.4, 4.5 Hz, 2H), 4.21-4.12 (m, 4H), 3.87 (s, 2H), 3.73 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.38 (t, J=6.9 Hz, 2H). MS m/z: 424 [M+H]<sup>+</sup>.

【1044】

実施例408: 2-(5-クロロ-3-メチルピリジン-2-イル)-6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

【化731】



10

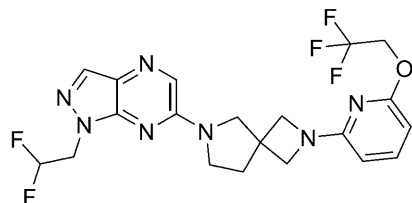
一般手順Aに従い、所望の生成物を無色の油状物として得た(5.5mg、14.44%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.05 (s, 1H), 7.99 (dd, J=2.5, 0.7 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.23 (tt, J=55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.67 (td, J=13.4, 4.5 Hz, 2H), 4.15-4.07 (m, 4H), 3.86 (s, 2H), 3.72 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.36 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.19 (t, J=0.8 Hz, 3H). MS m/z: 420 [M+H]<sup>+</sup>.

20

【1045】

実施例409: 6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-2-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

【化732】



30

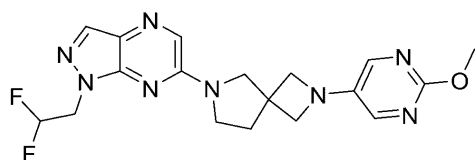
一般手順Aに従い、所望の生成物を無色の油状物として得た(6mg、14.09%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.05 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.44 (t, J=7.9 Hz, 1H), 6.23 (tt, J=55.6, 4.5 Hz, 1H), 6.20 (d, J=7.8 Hz, 1H), 5.94 (dd, J=7.8, 0.6 Hz, 1H), 4.75-4.62 (m, 4H), 4.07-3.97 (m, 4H), 3.86 (s, 2H), 3.73 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.37 (t, J=6.9 Hz, 2H). MS m/z: 470 [M+H]<sup>+</sup>.

40

【1046】

実施例410: 6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

【化733】



50

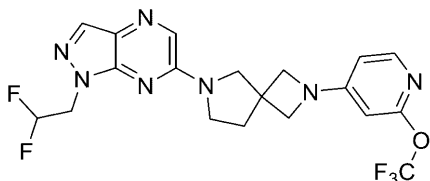
一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (8 mg、21.92%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.05 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.85 (s, 2H), 6.22 (tt, J=55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.66 (td, J=13.3, 4.5 Hz, 2H), 3.96–3.91 (m, 7H), 3.88 (s, 2H), 3.73 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.39 (t, J=6.9 Hz, 2H). MS m/z: 403 [M+H]<sup>+</sup>.

【1047】

実施例 411: 6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[2-(トリフルオロメトキシ)ピリジン-4-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

10

【化734】



一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (9 mg、456.6%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.06 (s, 1H), 7.99–7.96 (m, 2H), 6.35–6.10 (m, 2H), 5.93 (d, J=2.0 Hz, 1H), 4.67 (td, J=13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.07–3.97 (m, 4H), 3.89 (s, 2H), 3.75 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.39 (t, J=6.9 Hz, 2H). MS m/z: 222 [M+H]<sup>+</sup>.

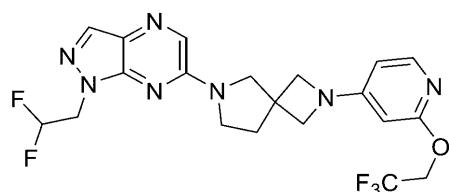
20

【1048】

実施例 412: 6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-4-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

【化735】

30



一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (6 mg、470.62%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.06 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.83 (d, J=5.7 Hz, 1H), 6.22 (tt, J=55.7, 4.5 Hz, 1H), 6.08 (dd, J=5.9, 2.1 Hz, 1H), 5.80 (d, J=2.0 Hz, 1H), 4.75–4.63 (m, 4H), 4.02–3.92 (m, 4H), 3.87 (s, 2H), 3.74 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.37 (t, J=6.9 Hz, 2H). MS m/z: 14 [M+H]<sup>+</sup>.

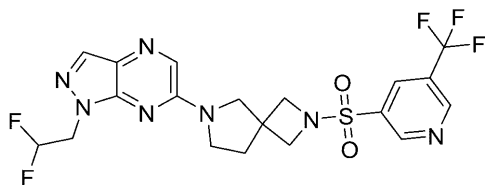
40

【1049】

実施例 413: 6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-{[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]スルホニル}-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

50

## 【化 7 3 6】



一般手順 A に従い、所望の生成物を白色ワックス状物質として得た (9 mg、50.4.55%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.26 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 9.19–9.12 (m, 1H), 8.44–8.35 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 6.20 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.65 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 3.95 (q, J = 8.1 Hz, 4H), 3.72 (s, 2H), 3.66 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.25 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS m/z: 30 [M+H]<sup>+</sup>.

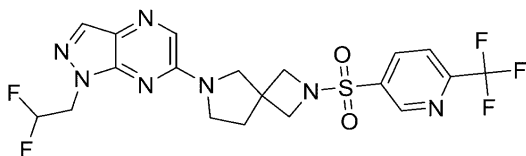
10

## 【1050】

実施例 414: 6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-{[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]スルホニル}-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

20

## 【化 7 3 7】



一般手順 A に従い、所望の生成物を白色ワックス状物質として得た (9.9 mg、50.4.54%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.16 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.92 (dd, J = 8.2, 0.8 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 6.18 (tt, J = 55.5, 4.4 Hz, 1H), 4.62 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 3.92 (q, J = 8.1 Hz, 4H), 3.69 (s, 2H), 3.64 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.22 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS m/z: 33 [M+H]<sup>+</sup>.

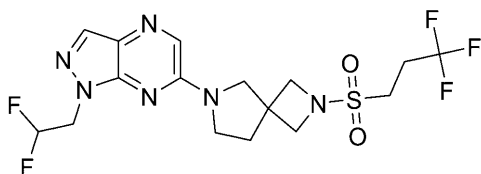
30

## 【1051】

実施例 415: 6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-(3,3,3-トリフルオロプロパンスルホニル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

40

## 【化 7 3 8】



一般手順 A に従い、所望の生成物を白色ワックス状物質として得た (9.9 mg、45.5.54%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.06 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 6.22 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.67 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.09–3.96 (m, 4H), 3.84 (s, 2H), 3.70 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.26–3.12 (m, 2

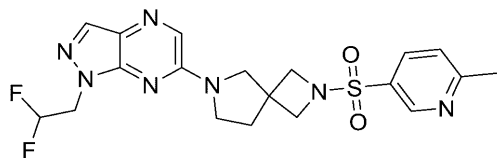
50

H), 2.64 (dddd, J=16.7, 14.6, 12.1, 7.2 Hz, 2H), 2.35 (t, J=6.9 Hz, 2H). MS m/z: 36 [M+H]<sup>+</sup>.

【1052】

実施例 416: 6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[(6-メチルピリジン-3-イル)スルホニル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

【化739】



10

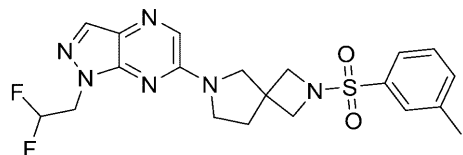
一般手順 A に従い、所望の生成物を白色ワックス状物質として得た (13 mg、450.56%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.97 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.03 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.40 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.20 (tt, J=55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.64 (td, J=13.4, 4.5 Hz, 2H), 3.91-3.79 (m, 4H), 3.63 (d, J=7.4 Hz, 4H), 2.71 (s, 3H), 2.19 (t, J=6.9 Hz, 2H). MS m/z: 49 [M+H]<sup>+</sup>.

20

【1053】

実施例 417: 6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-(3-メチルベンゼンスルホニル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

【化740】



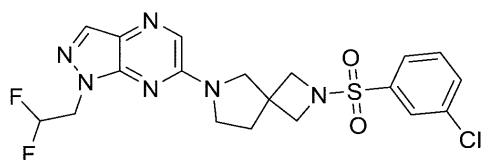
30

一般手順 A に従い、所望の生成物を白色ワックス状物質として得た (15 mg、449.65%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.04 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.70-7.65 (m, 2H), 7.51 (dd, J=5.3, 1.1 Hz, 2H), 6.20 (tt, J=55.7, 4.5 Hz, 1H), 4.63 (td, J=13.3, 4.5 Hz, 2H), 3.81 (s, 4H), 3.60 (t, J=6.9 Hz, 2H), 3.55 (s, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.14 (t, J=6.9 Hz, 2H). MS m/z: 54 [M+H]<sup>+</sup>.

【1054】

実施例 418: 2-(3-クロロベンゼンスルホニル)-6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

【化741】



40

一般手順 A に従い、所望の生成物を白色ワックス状物質として得た (15 mg、469

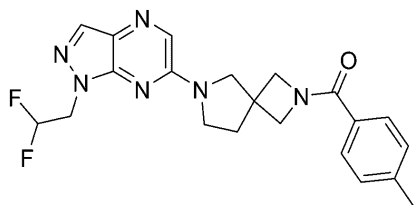
50

. 56 %).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.04 (s, 1H), 7.89–7.86 (m, 2H), 7.76 (dt,  $J=7.8, 1.4$  Hz, 1H), 7.68 (ddd,  $J=8.0, 2.0, 1.1$  Hz, 1H), 7.57 (t,  $J=7.9$  Hz, 1H), 6.20 (tt,  $J=55.6, 4.5$  Hz, 1H), 4.64 (td,  $J=13.3, 4.5$  Hz, 2H), 3.85 (s, 4H), 3.68–3.53 (m, 4H), 2.18 (t,  $J=7.0$  Hz, 2H). MS  $m/z$ : 53  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

【1055】

実施例 419: 6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-(4-メチルベンゾイル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

【化742】

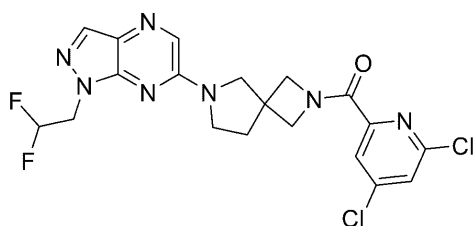


一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (36.6 mg、413.59 %).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.05 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.56 (d,  $J=8.2$  Hz, 2H), 7.22 (d,  $J=7.9$  Hz, 2H), 6.22 (tt,  $J=55.6, 4.5$  Hz, 1H), 4.66 (td,  $J=13.3, 4.5$  Hz, 2H), 4.39–4.19 (m, 4H), 3.85 (d,  $J=3.1$  Hz, 2H), 3.76–3.64 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.33 (q,  $J=7.1$  Hz, 2H). MS  $m/z$ : 59  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

【1056】

実施例 420: 2-(4,6-ジクロロピリジン-2-カルボニル)-6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

【化743】



一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (38.4 mg、468.69 %).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.10 (d,  $J=1.8$  Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.45 (d,  $J=1.7$  Hz, 1H), 6.22 (tt,  $J=55.6, 4.5$  Hz, 1H), 4.80–4.71 (m, 2H), 4.66 (td,  $J=13.4, 4.5$  Hz, 2H), 4.30–4.19 (m, 2H), 3.94–3.81 (m, 2H), 3.74 (td,  $J=7.0, 3.9$  Hz, 2H), 2.37 (td,  $J=6.8, 3.7$  Hz, 2H). MS  $m/z$ : 54  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

【1057】

実施例 421: 2-[(4-クロロ-2-フルオロフェニル)メチル]-8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン

10

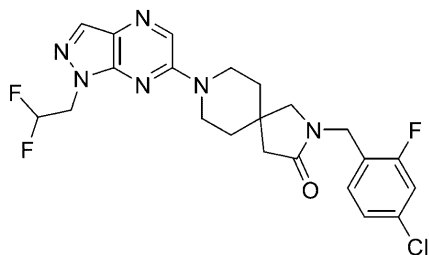
20

30

40

50

## 【化 7 4 4】



一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (44.4 mg、47.9. 75%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.21 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.27 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.12 (ddd, J=14.4, 8.8, 2.0 Hz, 2H), 6.19 (tt, J=55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.64 (td, J=13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.50 (d, J=1.2 Hz, 2H), 3.86 (ddd, J=13.8, 6.5, 4.1 Hz, 2H), 3.59 (ddd, J=13.8, 8.4, 3.9 Hz, 2H), 3.17 (s, 2H), 2.42 (s, 2H), 1.70 (dq, J=13.2, 8.3, 4.0 Hz, 4H). MS m/z: 62 [M+H]<sup>+</sup>.

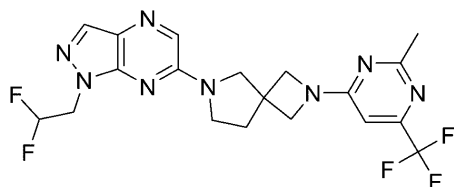
10

## 【1058】

実施例 422: 6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

20

## 【化 7 4 5】



一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (49.7 mg、45.5. 49%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.06 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.22 (tt, J=55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.67 (td, J=13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.19 (s, 4H), 3.90 (s, 2H), 3.75 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.40 (t, J=6.9 Hz, 2H). MS m/z: 72 [M+H]<sup>+</sup>.

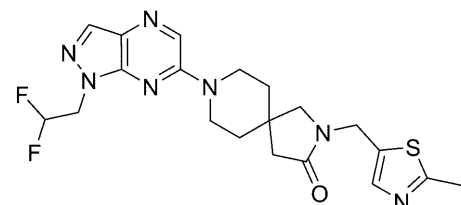
30

## 【1059】

実施例 423: 8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[(2-メチル-1,3-チアゾル-5-イル)メチル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン

40

## 【化 7 4 6】



一般手順 A に従い、所望の生成物を褐色油状物として得た (8.8 mg、44.8. 57%). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.22 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.20 (tt, J=55.6, 4.5 Hz, 1

50

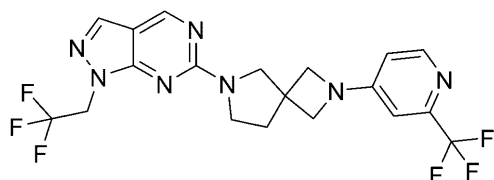


H), 4.69–4.59 (m, 4H), 3.86 (ddd,  $J=13.9, 6.5, 4.2$  Hz, 2H), 3.60 (ddd,  $J=13.8, 8.2, 3.9$  Hz, 2H), 3.19 (s, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.42 (s, 2H), 1.77–1.68 (m, 4H). MS  $m/z$ : 13 [M+H]<sup>+</sup>.

【1060】

実施例424: 6-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]-2-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

【化747】



10

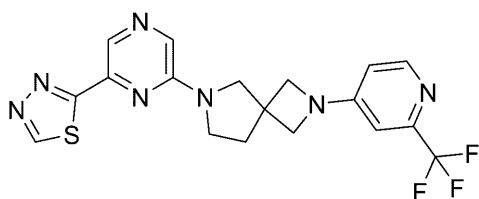
一般手順Aに従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (11mg、458.5%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.79 (s, 1H), 8.32 (d,  $J=5.7$  Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 6.63 (d,  $J=2.3$  Hz, 1H), 6.38 (dd,  $J=5.7, 2.3$  Hz, 1H), 4.87 (q,  $J=8.4$  Hz, 2H), 4.12–3.98 (m, 4H), 3.86 (d,  $J=67.9$  Hz, 4H), 2.34 (t,  $J=6.9$  Hz, 2H). MS  $m/z$ : 24 [M+H]<sup>+</sup>.

20

【1061】

実施例425: 6-[6-(1,3,4-チアジアゾル-2-イル)ピラジン-2-イル]-2-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

【化748】



30

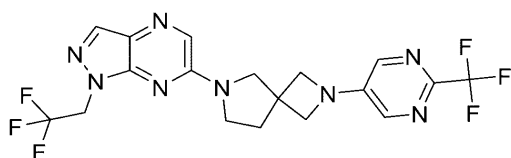
一般手順Aに従い、所望の生成物を黄色ワックス状物質として得た (16mg、420.52%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.20 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.33 (d,  $J=5.6$  Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 6.64 (d,  $J=2.3$  Hz, 1H), 6.39 (dd,  $J=5.6, 2.3$  Hz, 1H), 4.11–4.02 (m, 4H), 3.85 (s, 2H), 3.70 (t,  $J=6.9$  Hz, 2H), 2.41 (t,  $J=6.9$  Hz, 2H). MS  $m/z$ : 37 [M+H]<sup>+</sup>.

40

【1062】

実施例426: 6-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

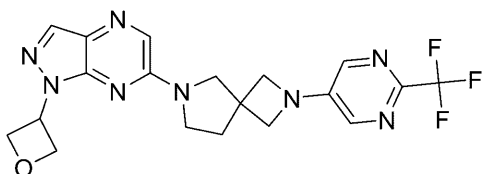
【化749】



50

一般手順 A に従い、所望の生成物を白色ワックス状物質として得た (25 mg、45.9%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.10 (s, 1H), 8.03 (s, 2H), 7.99 (s, 1H), 4.89 (q, J=8.4 Hz, 2H), 4.18–4.10 (m, 4H), 3.93 (s, 2H), 3.76 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.44 (t, J=6.9 Hz, 2H)。MS m/z: 60 [M+H]<sup>+</sup>。【1063】

実施例 427: 6-[1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン  
【化750】

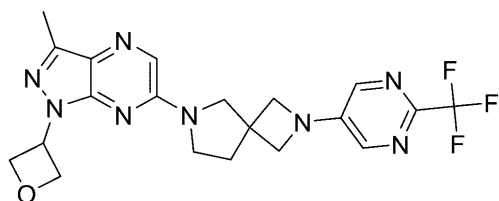


10

一般手順 A に従い、所望の生成物をオフホワイト色固形物として得た (22.5 mg、45%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.11 (s, 1H), 8.02 (s, 2H), 7.96 (s, 1H), 5.97–5.88 (m, 1H), 5.35 (t, J=6.6 Hz, 2H), 5.05 (dd, J=7.9, 6.6 Hz, 2H), 4.18–4.08 (m, 4H), 3.92 (s, 2H), 3.76 (t, J=6.9 Hz, 2H)。MS m/z: 433 [M+H]<sup>+</sup>。【1064】

20

実施例 428: 6-[3-メチル-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン  
【化751】



30

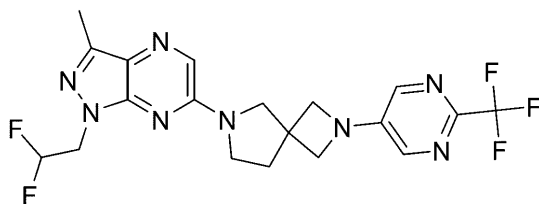
一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (25 mg、49%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.02 (s, 2H), 7.88 (s, 1H), 5.87 (tt, J=7.9, 6.8 Hz, 1H), 5.33 (t, J=6.6 Hz, 2H), 5.03 (dd, J=8.1, 6.7 Hz, 2H), 4.19–4.03 (m, 4H), 3.91 (s, 2H), 3.74 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.42 (t, J=6.9 Hz, 2H)。MS m/z: 447 [M+H]<sup>+</sup>。【1065】

40

実施例 429: 6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

50

## 【化 7 5 2】



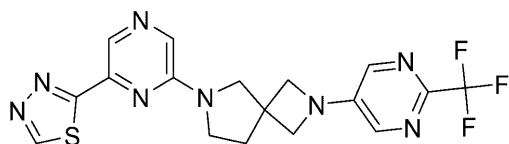
一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (32 mg、54%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.00 (s, 2H), 7.87 (s, 1H), 6.18 (tt, J=55.7, 4.5 Hz, 2H), 4.57 (td, J=13.4, 4.5 Hz, 2H), 4.19–4.04 (m, 4H), 3.90 (s, 2H), 3.73 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.41 (t, J=6.9 Hz, 2H)。MS m/z: 455 [M+H]<sup>+</sup>。

10

## 【1066】

実施例 430: 6-[6-(1,3,4-チアジアゾル-2-イル)ピラジン-2-イル]-2-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

## 【化 7 5 3】



20

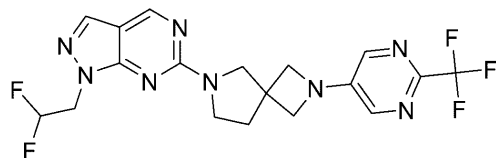
一般手順 A に従い、所望の生成物を明黄色ワックス状物質として得た (22 mg、45%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.18 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.01 (s, 2H), 7.99 (s, 1H), 4.17–4.07 (m, 4H), 3.86 (s, 2H), 3.69 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.42 (t, J=6.9 Hz, 2H)。MS m/z: 421 [M+H]<sup>+</sup>。

30

## 【1067】

実施例 431: 6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]-2-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

## 【化 7 5 4】



40

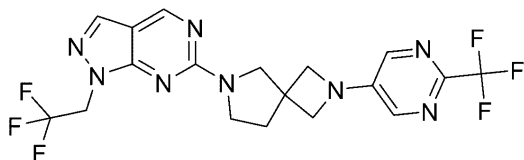
一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (7.7 mg、15%)。MS m/z: 441 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【1068】

実施例 432: 6-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]-2-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

50

## 【化 7 5 5】



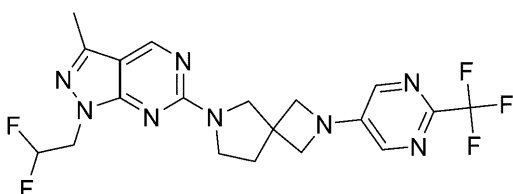
一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (12 mg、22%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.79 (s, 1H), 8.01 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 4.87 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 4.19–4.05 (m, 4H), 3.95 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 2.37 (t, J = 6.9 Hz, 2H)。MS m/z: 459 [M+H]<sup>+</sup>。

10

## 【1069】

実施例 433: 6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]-2-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

## 【化 7 5 6】



20

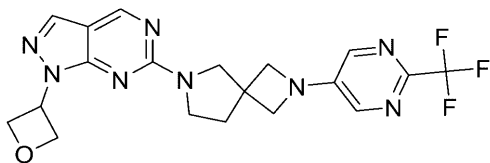
一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (27 mg、52%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.68 (s, 1H), 8.01 (s, 2H), 6.19 (tt, J = 55.7, 4.5 Hz, 1H), 4.55 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 4.18–4.02 (m, 4H), 3.94 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.35 (t, J = 6.9 Hz, 2H)。MS m/z: 455 [M+H]<sup>+</sup>。

30

## 【1070】

実施例 434: 6-[1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]-2-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

## 【化 7 5 7】



40

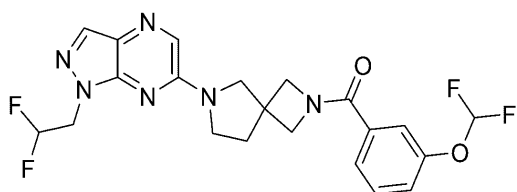
一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (10.5 mg、21%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.78 (s, 1H), 8.01 (s, 2H), 7.96 (s, 1H), 5.95 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 5.31 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 5.05 (dd, J = 7.9, 6.6 Hz, 2H), 4.14–4.06 (m, 4H), 3.94 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 2.36 (t, J = 6.9 Hz, 2H)。MS m/z: 433 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【1071】

実施例 435: 6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[3-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル]-2,6-

50

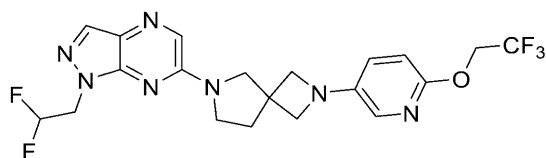
ジアザスピロ [ 3 . 4 ] オクタン  
【化 7 5 8】



一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た ( 1 8 m g 、 6 4 % ) 。 <sup>1</sup> H NMR ( 6 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) δ 8 . 0 5 ( s , 0 H ) , 7 . 9 5 ( s , 1 H ) , 7 . 5 0 ( d t , J = 7 . 7 , 1 . 3 H z , 1 H ) , 7 . 4 5 – 7 . 4 0 ( m , 2 H ) , 7 . 2 4 ( d d , J = 8 . 2 , 2 . 5 H z , 1 H ) , 6 . 5 5 ( t , J = 7 3 . 3 H z , 1 H ) , 6 . 2 2 ( t t , J = 5 5 . 7 , 4 . 5 H z , 1 H ) , 4 . 6 6 ( t d , J = 1 3 . 3 , 4 . 5 H z , 2 H ) , 4 . 4 1 – 4 . 1 8 ( m , 4 H ) , 3 . 9 1 – 3 . 8 2 ( m , 2 H ) , 3 . 7 1 ( d t , J = 2 7 . 3 , 7 . 3 H z , 2 H ) , 2 . 3 5 ( q , J = 7 . 3 H z , 2 H ) . M S m / z : 4 4 1 [ M + H ] <sup>+</sup> .

【 1 0 7 2 】

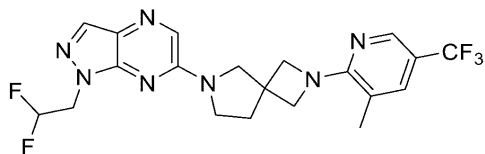
実施例 4 3 6 : 6 – [ 1 – ( 2 , 2 – ジフルオロエチル ) – 1 H – ピラゾロ [ 3 , 4 – b ] ピラジン – 6 – イル ] – 2 – [ 6 – ( 2 , 2 , 2 – トリフルオロエトキシ ) ピリジン – 3 – イル ] – 2 , 6 – ジアザスピロ [ 3 . 4 ] オクタン  
【化 7 5 9】



一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た ( 5 m g 、 1 2 % ) 。 <sup>1</sup> H NMR ( 6 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) δ 8 . 0 5 ( s , 1 H ) , 7 . 9 6 ( s , 1 H ) , 7 . 3 8 ( d , J = 2 . 9 H z , 1 H ) , 6 . 8 9 ( d d , J = 8 . 8 , 3 . 0 H z , 1 H ) , 6 . 7 7 ( d , J = 8 . 8 H z , 1 H ) , 6 . 2 3 ( t t , J = 5 5 . 6 , 4 . 5 H z , 2 H ) , 4 . 7 1 – 4 . 6 3 ( m , 4 H ) , 3 . 9 4 – 3 . 8 2 ( m , 6 H ) , 3 . 7 3 ( t , J = 6 . 9 H z , 2 H ) , 2 . 3 8 ( t , J = 6 . 9 H z , 2 H ) . M S m / z : 4 7 1 [ M + H ] <sup>+</sup> .

【 1 0 7 3 】

実施例 4 3 7 : 6 – [ 1 – ( 2 , 2 – ジフルオロエチル ) – 1 H – ピラゾロ [ 3 , 4 – b ] ピラジン – 6 – イル ] – 2 – [ 3 – メチル – 5 – ( トリフルオロメチル ) ピリジン – 2 – イル ] – 2 , 6 – ジアザスピロ [ 3 . 4 ] オクタン  
【化 7 6 0】



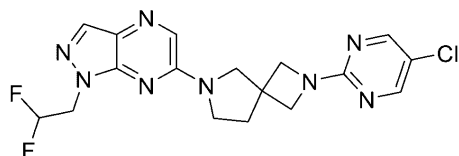
一般手順 A に従い、所望の生成物を白色ワックス状物質として得た ( 1 4 m g 、 3 4 % ) 。 <sup>1</sup> H NMR ( 6 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) δ 8 . 2 9 ( s , 1 H ) , 8 . 0 5 ( s , 1 H ) , 7 . 9 7 ( s , 1 H ) , 7 . 4 1 ( d , J = 2 . 3 H z , 1 H ) , 6 . 2 3 ( t t , J = 5 5 . 6 , 4 . 5 H z , 1 H ) , 4 . 6 7 ( t d , J = 1 3 . 4 , 4 . 5 H

z, 2 H), 4.29–4.17 (m, 4 H), 3.88 (s, 2 H), 3.74 (t, J = 6.9 Hz, 2 H), 2.37 (t, J = 6.9 Hz, 2 H), 2.26 (s, 3 H). MS m/z: 455 [M+H]<sup>+</sup>.

【1074】

実施例 438: 2-(5-クロロピリミジン-2-イル)-6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

【化761】



10

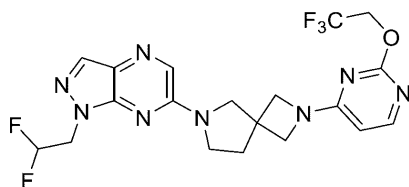
一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (22 mg、60%)。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.27 (s, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 6.23 (tt, J = 55.7, 4.5 Hz, 1 H), 4.66 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2 H), 4.21–4.10 (m, 4 H), 3.87 (s, 2 H), 3.74 (t, J = 6.9 Hz, 2 H), 2.37 (t, J = 6.8 Hz, 2 H). MS m/z: 408 [M+H]<sup>+</sup>.

20

【1075】

実施例 439: 6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-5-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

【化762】



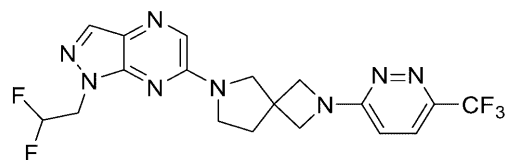
30

一般手順 A に従い、所望の生成物を白色ワックス状物質として得た (24 mg、56%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.06 (s, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.84 (s, 2 H), 6.22 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1 H), 4.73 (q, J = 8.4 Hz, 2 H), 4.66 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2 H), 3.96 (q, J = 7.1 Hz, 4 H), 3.89 (s, 2 H), 3.74 (t, J = 6.9 Hz, 2 H), 2.40 (t, J = 6.9 Hz, 2 H). MS m/z: 472 [M+H]<sup>+</sup>.

【1076】

実施例 440: 6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

【化763】



50

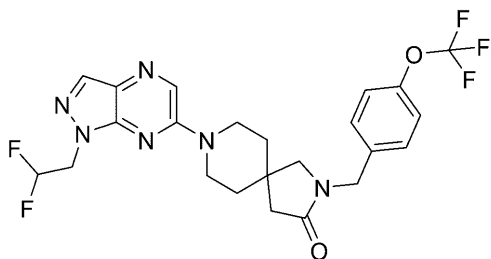
一般手順 A に従い、所望の生成物をオフホワイト色ワックス状物質として得た (12 m

g、30%)。 $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.06 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.50 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 6.60 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 6.23 (tt,  $J=55.6, 4.5$  Hz, 1H), 4.67 (td,  $J=13.3, 4.5$  Hz, 2H), 4.31–4.21 (m, 4H), 3.93 (s, 2H), 3.77 (t,  $J=6.9$  Hz, 2H), 2.43 (t,  $J=6.9$  Hz, 2H). MS  $m/z$ : 442  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

【1077】

実施例441: 8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]メチル}-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン  
【化764】

10



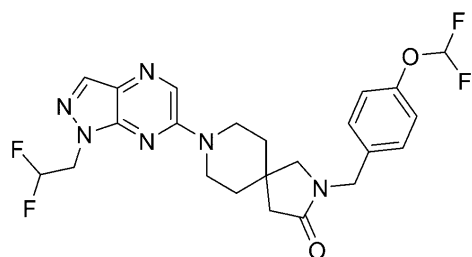
一般手順Aに従い、所望の生成物をオフホワイト色ワックス状物質として得た (31 mg、68%)。 $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.21 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.28 (d,  $J=8.5$  Hz, 2H), 7.20 (d,  $J=8.2$  Hz, 2H), 6.19 (tt,  $J=55.6, 4.5$  Hz, 1H), 4.64 (td,  $J=13.3, 4.5$  Hz, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.85 (ddd,  $J=13.8, 6.7, 3.9$  Hz, 2H), 3.64–3.54 (m, 2H), 3.13 (s, 2H), 2.46 (s, 2H), 1.80–1.64 (m, 4H). MS  $m/z$ : 512  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

20

【1078】

実施例442: 8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-{[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]メチル}-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン  
【化765】

30



40

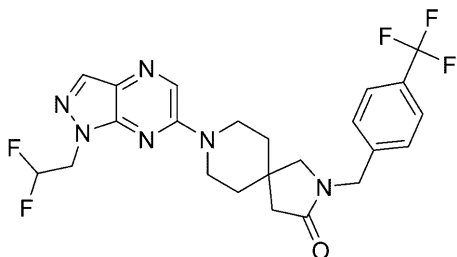
一般手順Aに従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (30 mg、30%)。 $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.21 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.25 (d,  $J=8.6$  Hz, 2H), 7.10 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 6.51 (t,  $J=73.7$  Hz, 1H), 6.20 (tt,  $J=55.6, 4.5$  Hz, 1H), 4.64 (td,  $J=13.3, 4.5$  Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.84 (ddd,  $J=13.8, 6.6, 3.9$  Hz, 2H), 3.65–3.55 (m, 2H), 3.12 (s, 2H), 2.46 (s, 2H), 1.77–1.61 (m, 4H). MS  $m/z$ : 494  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

【1079】

実施例443: 8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-{[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]メチル}-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン

50

b] ピラジン-6-イル] - 2 - { [ 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル} - 2, 8-ジアザスピロ [ 4. 5 ] デカン-3-オン  
【化 7 6 6】

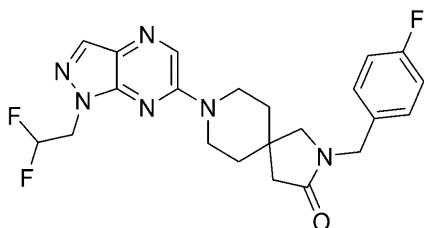


10

一般手順 A に従い、所望の生成物を白色泡状物として得た ( 2 8 m g 、 6 4 % ) 。  $^1\text{H}$  NMR ( 6 0 0 M H z ,  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  8 . 2 1 ( s , 1 H ) , 8 . 0 3 ( s , 0 H ) , 7 . 6 2 ( d ,  $J = 7 . 9 \text{ Hz}$  , 2 H ) , 7 . 3 7 ( d ,  $J = 7 . 9 \text{ Hz}$  , 2 H ) , 6 . 1 9 ( t t ,  $J = 5 5 . 6$  , 4 . 5 H z , 1 H ) , 4 . 6 4 ( t d ,  $J = 1 3 . 3$  , 4 . 5 H z , 2 H ) , 4 . 5 3 ( s , 2 H ) , 3 . 8 6 ( d d d ,  $J = 1 3 . 7$  , 6 . 6 , 3 . 9 H z , 2 H ) , 3 . 6 3 - 3 . 5 6 ( m , 2 H ) , 3 . 1 3 ( s , 2 H ) , 2 . 4 8 ( s , 2 H ) , 1 . 8 4 - 1 . 6 4 ( m , 4 H ) . MS  $m/z$  : 4 9 6 [  $\text{M} + \text{H}$  ]  $^+$  .  
【 1 0 8 0 】

20

実施例 4 4 4 : 8 - [ 1 - ( 2 , 2 -ジフルオロエチル) - 1 H -ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピラジン-6-イル] - 2 - [ ( 4 -フルオロフェニル) メチル] - 2 , 8 -ジアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン-3-オン  
【化 7 6 7】



30

一般手順 A に従い、所望の生成物を白色ワックス状物質として得た ( 2 7 m g 、 6 8 % ) 。  $^1\text{H}$  NMR ( 6 0 0 M H z ,  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  8 . 2 1 ( s , 1 H ) , 8 . 0 3 ( s , 1 H ) , 7 . 2 5 - 7 . 2 0 ( m , 2 H ) , 7 . 0 7 - 7 . 0 1 ( m , 2 H ) , 6 . 2 0 ( t t ,  $J = 5 5 . 6$  , 4 . 5 H z , 1 H ) , 4 . 6 4 ( t d ,  $J = 1 3 . 3$  , 4 . 5 H z , 2 H ) , 4 . 4 4 ( s , 2 H ) , 3 . 8 3 ( d d d ,  $J = 1 3 . 8$  , 6 . 6 , 3 . 9 H z , 2 H ) , 3 . 6 5 - 3 . 5 4 ( m , 2 H ) , 3 . 1 1 ( s , 2 H ) , 2 . 4 5 ( s , 2 H ) , 1 . 7 7 - 1 . 6 2 ( m , 4 H ) . MS  $m/z$  : 4 4 6 [  $\text{M} + \text{H}$  ]  $^+$  .  
【 1 0 8 1 】

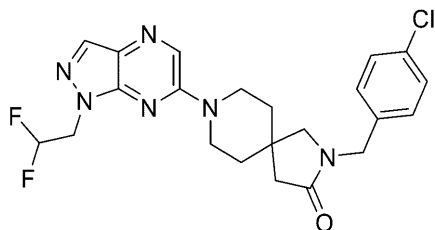
40

実施例 4 4 5 : 2 - [ ( 4 -クロロフェニル) メチル] - 8 - [ 1 - ( 2 , 2 -ジフルオロエチル) - 1 H -ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピラジン-6-イル] - 2 , 8 -ジアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン-3-オン

50



## 【化 7 6 8】

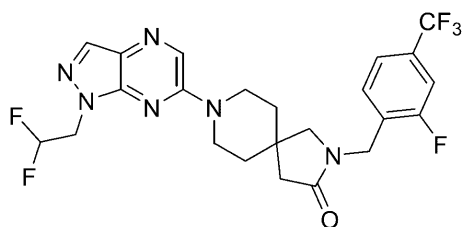


一般手順 A に従い、所望の生成物を白色ワックス状物質として得た (20 mg、49%) 10  
 $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.21 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.32 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.19 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 6.20 (tt,  $J=55.6, 4.5$  Hz, 1H), 4.64 (td,  $J=13.3, 4.5$  Hz, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.84 (ddd,  $J=13.8, 6.7, 3.9$  Hz, 2H), 3.60 (ddd,  $J=13.8, 8.6, 3.6$  Hz, 2H), 3.11 (s, 2H), 2.45 (s, 2H), 1.79–1.61 (m, 4H). MS  $m/z$ : 462  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## 【1082】

実施例 446: 8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-{[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン 20

## 【化 7 6 9】

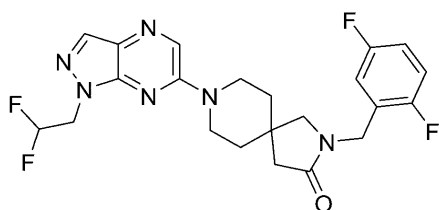


一般手順 A に従い、所望の生成物をオフホワイト色ワックス状物質として得た (30 mg、66%) 30  
 $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.22 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.52–7.39 (m, 2H), 7.39–7.31 (m, 1H), 6.20 (tt,  $J=55.6, 4.5$  Hz, 1H), 4.64 (td,  $J=13.3, 4.5$  Hz, 2H), 4.59 (s, 2H), 3.88 (ddd,  $J=13.8, 6.5, 4.0$  Hz, 2H), 3.60 (ddd,  $J=13.2, 8.5, 3.8$  Hz, 2H), 3.21 (s, 2H), 2.45 (s, 2H), 1.81–1.65 (m, 4H). MS  $m/z$ : 514  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## 【1083】

実施例 447: 8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン 40

## 【化 7 7 0】



一般手順 A に従い、所望の生成物を白色ワックス状物質として得た (32 mg、78%) 50

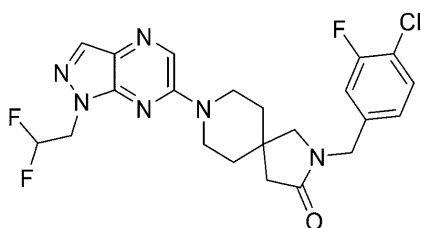
）。 $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.22 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.09–6.94 (m, 3H), 6.20 (tt,  $J=55.6$ , 4.5 Hz, 1H), 4.64 (td,  $J=13.4$ , 4.5 Hz, 2H), 4.53–4.50 (m, 2H), 3.87 (ddd,  $J=13.8$ , 6.5, 4.0 Hz, 2H), 3.60 (ddd,  $J=13.8$ , 8.5, 3.7 Hz, 2H), 3.19 (s, 2H), 2.45 (s, 2H), 1.79–1.67 (m, 4H). MS  $m/z$ : 464  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

【1084】

実施例448：2-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン

10

【化771】



一般手順Aに従い、所望の生成物を無色の油状物として得た(34 mg、80%)。 $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.22 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.38 (t,  $J=7.8$  Hz, 1H), 7.05 (dd,  $J=9.5$ , 2.0 Hz, 1H), 6.99 (dd,  $J=8.1$ , 2.0 Hz, 1H), 6.20 (tt,  $J=55.6$ , 4.5 Hz, 1H), 4.64 (td,  $J=13.4$ , 4.5 Hz, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.86 (ddd,  $J=13.8$ , 6.6, 3.9 Hz, 2H), 3.64–3.54 (m, 2H), 3.13 (s, 2H), 2.46 (s, 2H), 1.80–1.64 (m, 4H). MS  $m/z$ : 480  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

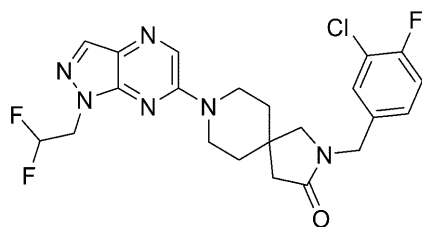
20

【1085】

実施例449：2-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)メチル]-8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン

30

【化772】



一般手順Aに従い、所望の生成物を白色泡状物として得た(36 mg、84%)。 $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.22 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.31 (dd,  $J=7.1$ , 1.8 Hz, 1H), 7.15–7.09 (m, 2H), 6.20 (tt,  $J=55.6$ , 4.5 Hz, 1H), 4.64 (td,  $J=13.3$ , 4.5 Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.86 (ddd,  $J=13.7$ , 6.5, 3.9 Hz, 2H), 3.60 (ddd,  $J=13.9$ , 8.6, 3.6 Hz, 2H), 3.13 (s, 2H), 2.46 (s, 2H), 1.79–1.62 (m, 4H). MS  $m/z$ : 480  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

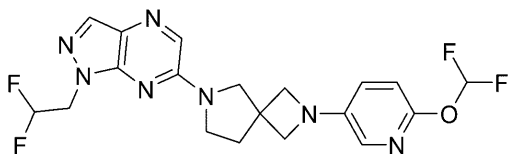
40

【1086】

実施例450：6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル]-

50

2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン  
【化 7 7 3】



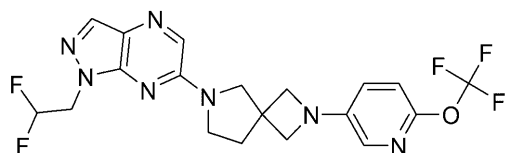
一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (12 mg、18%)。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.05 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.43 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.29 (t, J=73.8 Hz, 1H), 6.89 (dd, J=8.7, 3.0 Hz, 1H), 6.81 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.22 (tt, J=55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.66 (td, J=13.3, 4.6 Hz, 2H), 3.96–3.85 (m, 6H), 3.73 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.38 (t, J=6.9 Hz, 2H). MS m/z: 439 [M+H]<sup>+</sup>.

10

【1087】

実施例 451: 6-[1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル]-2-[6-(トリフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル]-2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン  
【化 7 7 4】

20



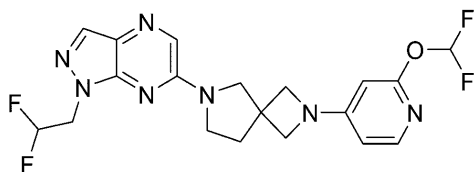
一般手順 A に従い、所望の生成物を白色ワックス状物質として得た (4.5 mg、10%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.06 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.55 (dd, J=3.1, 0.6 Hz, 1H), 6.94 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.87 (dd, J=8.7, 3.0 Hz, 1H), 6.35–6.09 (m, 1H), 4.66 (td, J=13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.03–3.92 (m, 4H), 3.88 (s, 2H), 3.74 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.39 (t, J=6.9 Hz, 2H). MS m/z: 457 [M+H]<sup>+</sup>.

30

【1088】

実施例 452: 6-[1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル]-2-[2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-4-イル]-2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン  
【化 7 7 5】

40



一般手順 A に従い、所望の生成物を黄色油状物として得た (36 mg、43%)。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.05 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.85 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.43 (t, J=73.6 Hz, 1H), 6.22 (tt, J=55.6, 4.5 Hz, 2H), 6.13 (dd, J=5.9, 2.1 Hz, 1H), 5.81 (d, J=2.1 Hz, 1H), 4.66 (td, J=13

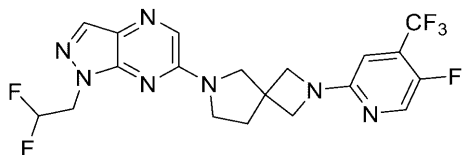
50

. 3, 4. 5 Hz, 2 H), 4. 01 (d, J = 7. 7 Hz, 2 H), 3. 97 (d, J = 7. 8 Hz, 2 H), 3. 88 (s, 2 H), 3. 74 (t, J = 6. 8 Hz, 2 H), 2. 38 (t, J = 6. 8 Hz, 2 H). MS m/z: 438 [M+H]<sup>+</sup>.

【1089】

実施例453: 6-[1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-イル]-2-[5-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2, 6-ジアザスピロ[3. 4]オクタン

【化776】



10

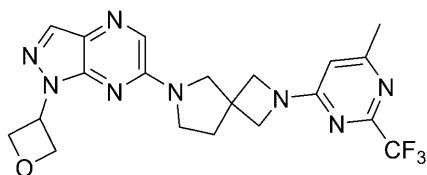
一般手順Aに従い、所望の生成物を10として得た(10 mg、24%)。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8. 17 (d, J = 2. 1 Hz, 1 H), 8. 05 (s, 1 H), 7. 97 (s, 1 H), 6. 44 (d, J = 4. 3 Hz, 1 H), 6. 23 (tt, J = 55. 6, 4. 5 Hz, 1 H), 4. 66 (td, J = 13. 3, 4. 5 Hz, 2 H), 4. 13-4. 01 (m, 4 H), 3. 88 (s, 2 H), 3. 74 (t, J = 6. 9 Hz, 2 H), 2. 38 (t, J = 6. 9 Hz, 2 H). MS m/z: 458 [M+H]<sup>+</sup>.

20

【1090】

実施例454: 2-[6-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-6-[1-(オキシタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-イル]-2, 6-ジアザスピロ[3. 4]オクタン

【化777】



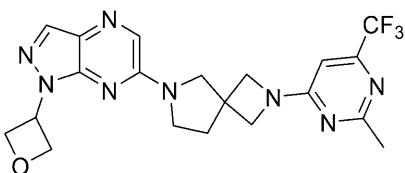
30

一般手順Aに従い、所望の生成物を明黄色油状物として得た(14 mg、40%)。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8. 10 (s, 1 H), 7. 95 (s, 1 H), 6. 15 (s, 1 H), 5. 98-5. 90 (m, 1 H), 5. 35 (t, J = 6. 6 Hz, 2 H), 5. 05 (dd, J = 7. 9, 6. 6 Hz, 2 H), 4. 16 (d, J = 22. 5 Hz, 4 H), 3. 88 (s, 2 H), 3. 74 (t, J = 6. 9 Hz, 2 H), 2. 44 (s, 3 H), 2. 39 (t, J = 6. 9 Hz, 2 H). MS m/z: 447 [M+H]<sup>+</sup>.

【1091】

実施例455: 6-[3-メチル-1-(オキシタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-イル]-2-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-2, 6-ジアザスピロ[3. 4]オクタン

【化778】



50

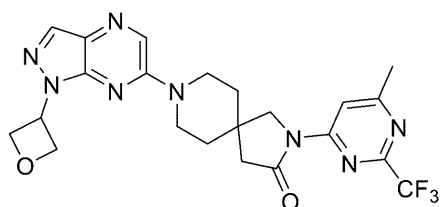
一般手順 A に従い、所望の生成物を白色ワックス状物質として得た (19 mg、53%)。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.88 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.91–5.83 (m, 1H), 5.33 (t, J=6.6 Hz, 2H), 5.03 (dd, J=7.9, 6.5 Hz, 2H), 4.15 (dd, J=22.4, 14.4 Hz, 4H), 3.88 (s, 2H), 3.73 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.38 (t, J=6.9 Hz, 2H)。MS m/z: 461 [M+H]<sup>+</sup>。

【1092】

実施例 456: 2-[6-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-8-[1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン

10

【化 779】



一般手順 A に従い、所望の生成物を白色ワックス状物質として得た (19 mg、56%)。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.41 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 5.97–5.89 (m, 1H), 5.34 (t, J=6.6 Hz, 2H), 5.06 (dd, J=8.0, 6.7 Hz, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.95 (ddd, J=13.7, 6.9, 4.0 Hz, 2H), 3.71 (ddd, J=13.7, 8.0, 3.8 Hz, 2H), 2.70 (s, 2H), 2.63 (s, 3H), 1.86 (m, 4H)。MS m/z: 489 [M+H]<sup>+</sup>。

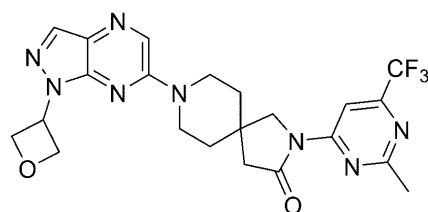
20

【1093】

実施例 457: 2-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-8-[1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン

30

【化 780】



一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (18 mg、53%)。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.57 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 5.99–5.87 (m, 1H), 5.34 (t, J=6.6 Hz, 2H), 5.06 (dd, J=7.9, 6.6 Hz, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.94 (ddd, J=13.8, 6.8, 4.3 Hz, 2H), 3.73 (ddd, J=13.7, 7.6, 4.1 Hz, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.71 (s, 2H), 1.93–1.79 (m, 4H)。MS m/z: 489 [M+H]<sup>+</sup>。

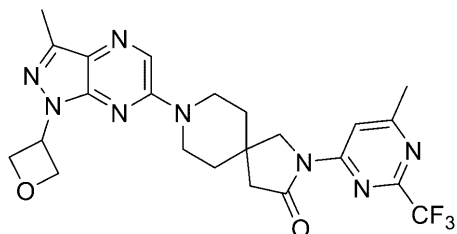
40

【1094】

実施例 458: 8-[3-メチル-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[6-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン

50

## 【化 7 8 1】



一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (15 mg、43%)。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.41 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 5.87 (tt, J=8.0, 6.7 Hz, 1H), 5.32 (t, J=6.7 Hz, 2H), 5.03 (dd, J=7.9, 6.5 Hz, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.93 (ddd, J=13.9, 6.9, 3.9 Hz, 2H), 3.69 (ddd, J=13.7, 8.0, 3.8 Hz, 2H), 2.70 (s, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.93–1.79 (m, 4H). MS m/z: 503 [M+H]<sup>+</sup>.

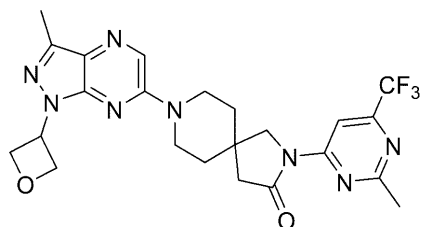
10

## 【1095】

実施例 459: 8-[3-メチル-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン

20

## 【化 7 8 2】



一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (14 mg、40%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.57 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 5.87 (p, J=7.3 Hz, 1H), 5.32 (t, J=6.6 Hz, 2H), 5.04 (t, J=7.2 Hz, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.92 (ddd, J=13.9, 6.7, 4.3 Hz, 2H), 3.71 (ddd, J=13.7, 7.4, 4.2 Hz, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.70 (s, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.95–1.76 (m, 4H). MS m/z: 503 [M+H]<sup>+</sup>.

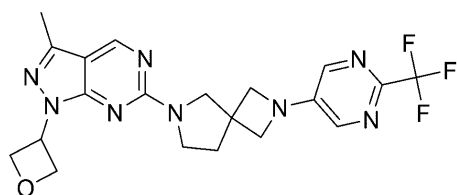
30

## 【1096】

実施例 460: 6-[3-メチル-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]-2-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

40

## 【化 7 8 3】

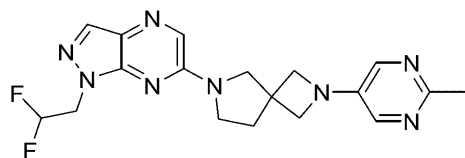


一般手順 A に従い、所望の生成物を白色ワックス状物質として得た (28.9 mg、56%)。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.67 (s, 1H), 8.0

50

0 (s, 2H), 5.90–5.83 (m, 1H), 5.29 (t, J=6.6 Hz, 2H), 5.02 (dd, J=7.8, 6.5 Hz, 2H), 4.15–4.05 (m, 4H), 3.93 (s, 2H), 3.77 (t, J=7.0 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.35 (t, J=6.9 Hz, 2H). MS m/z: 447 [M+H]<sup>+</sup>.  
【1097】

実施例461: 6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-(2-メチルピリミジン-5-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン  
【化784】

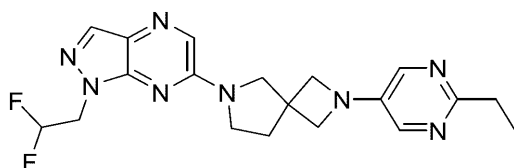


10

一般手順Aに従い、所望の生成物をオフホワイト色ワックス状物質として得た(13.2 mg、25%)。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.05 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.94 (s, 2H), 6.22 (tt, J=55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.66 (td, J=13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.06–3.97 (m, 4H), 3.89 (s, 2H), 3.74 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.40 (t, J=6.9 Hz, 2H). MS m/z: 387 [M+H]<sup>+</sup>.  
【1098】

20

実施例462: 6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-(2-エチルピリミジン-5-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン  
【化785】



30

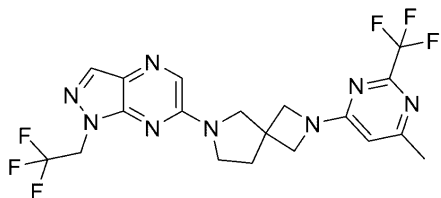
一般手順Aに従い、所望の生成物をオフホワイト色ワックス状物質として得た(12.6 mg、23%)。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.05 (s, 1H), 7.97 (s, 3H), 6.22 (tt, J=55.7, 4.5 Hz, 1H), 4.66 (td, J=13.4, 4.5 Hz, 2H), 4.06–3.94 (m, 4H), 3.89 (s, 2H), 3.74 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.90 (q, J=7.6 Hz, 2H), 2.40 (t, J=6.9 Hz, 2H), 1.33 (t, J=7.6 Hz, 3H). MS m/z: 401 [M+H]<sup>+</sup>.  
【1099】

40

実施例463: 2-[6-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-6-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

50

## 【化 7 8 6】



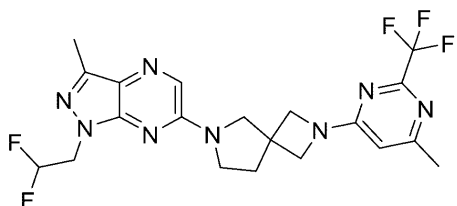
一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (15.2 mg、29%)。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.10 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.89 (q, J=8.4 Hz, 2H), 4.16 (d, J=24.6 Hz, 4H), 3.89 (s, 2H), 3.75 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.39 (t, J=6.9 Hz, 2H)。MS m/z: 473 [M+H]<sup>+</sup>。

10

## 【1100】

実施例 464: 6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[6-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

## 【化 7 8 7】



20

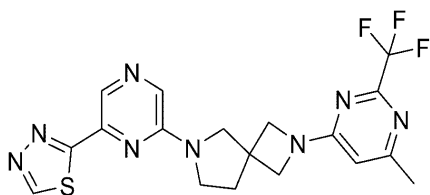
一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (13.3 mg、26%)。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.89 (s, 1H), 6.22 (tt, J=55.7, 4.5 Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.59 (td, J=13.4, 4.5 Hz, 2H), 4.16 (d, J=26.9 Hz, 4H), 3.88 (s, 2H), 3.74 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.38 (t, J=6.9 Hz, 2H)。MS m/z: 469 [M+H]<sup>+</sup>。

30

## 【1101】

実施例 465: 2-[6-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-6-[6-(1,3,4-チアジアゾル-2-イル)ピラジン-2-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

## 【化 7 8 8】



40

一般手順 A に従い、所望の生成物を黄色ワックス状物質として得た (4.8 mg、10%)。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.19 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.17 (d, J=26.1 Hz, 4H), 3.84 (s, 2H), 3.69 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.39 (t, J=6.9 Hz, 2H)。MS m/z: 435 [

50

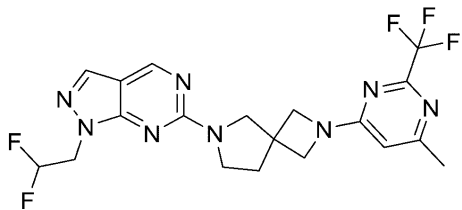


$M + H]^+.$

【1102】

実施例466：6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]-2-[6-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

【化789】



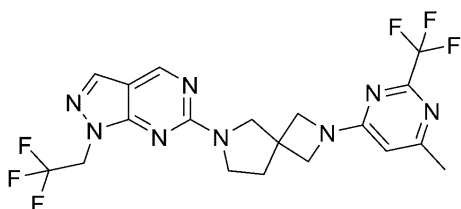
10

一般手順Aに従い、所望の生成物を黄色ワックス状物質として得た(7mg、11%)。 $^1H$  NMR (500MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.78 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 6.36-6.10 (m, 2H), 4.64 (td,  $J=13.3, 4.5$  Hz, 2H), 4.14 (s, 4H), 3.91 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 2.46-2.39 (m, 3H), 2.32 (t,  $J=6.9$  Hz, 2H). MS  $m/z$ : 455  $[M + H]^+.$

【1103】

実施例467：2-[6-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-6-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

【化790】



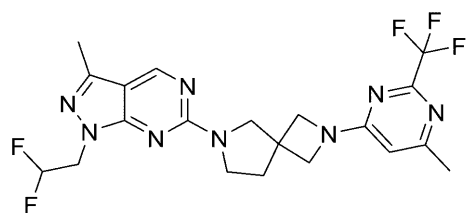
30

一般手順Aに従い、所望の生成物を無色の油状物として得た(6.5mg、12%)。 $^1H$  NMR (600MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.79 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.86 (q,  $J=8.4$  Hz, 2H), 4.14 (m, 4H), 3.92 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.32 (t,  $J=6.9$  Hz, 2H). MS  $m/z$ : 473  $[M + H]^+.$

【1104】

実施例468：6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]-2-[6-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

【化791】



40

一般手順Aに従い、所望の生成物を無色の油状物として得た(14.8mg、29%)。 $^1H$  NMR (600MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.68 (s, 1H), 6.22 (t

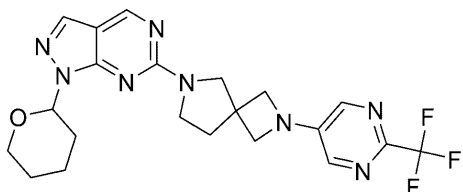
50

t, J = 55.7, 4.5 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.55 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 3H), 4.13 (d, J = 28.1 Hz, 4H), 3.91 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.31 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS m/z: 469 [M+H]<sup>+</sup>.

【1105】

実施例469: 6-[1-(オキサン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]-2-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

【化792】



10

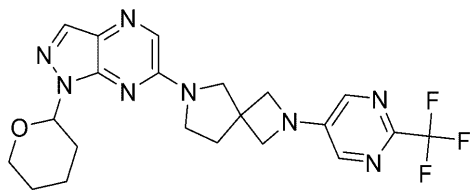
一般手順Aに従い、所望の生成物をオフホワイト色固形物として得た(6.5mg、42%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.82 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.42 (ddd, J = 10.6, 4.8, 2.1 Hz, 1H), 4.22-4.00 (m, 7H), 3.87 (td, J = 10.9, 5.7 Hz, 2H), 3.60-3.50 (m, 1H), 2.44 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 2.31 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 2.16-2.06 (m, 1H), 1.91 (dd, J = 7.2, 3.4 Hz, 1H), 1.62 (dt, J = 8.7, 2.8 Hz, 2H), 1.47 (s, 2H). MS m/z: 461 [M+H]<sup>+</sup>.

20

【1106】

実施例470: 6-[1-(オキサン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

【化793】



30

一般手順Aに従い、所望の生成物を黄色ワックス状物質として得た(6.5mg、47%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.19 (s, 2H), 8.09 (d, J = 3.1 Hz, 2H), 5.74 (dd, J = 10.4, 2.5 Hz, 1H), 4.15-4.06 (m, 4H), 3.93 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.69-3.58 (m, 3H), 2.88 (s, 1H), 2.72 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 2.32 (s, 1H), 2.01 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 1.83 (dd, J = 12.9, 3.1 Hz, 1H), 1.77-1.66 (m, 1H), 1.57-1.51 (m, 2H). MS m/z: 461 [M+H]<sup>+</sup>.

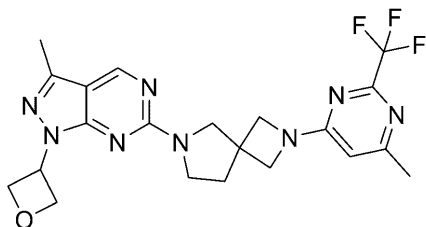
40

【1107】

実施例471: 6-[3-メチル-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]-2-[6-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

50

## 【化 7 9 4】

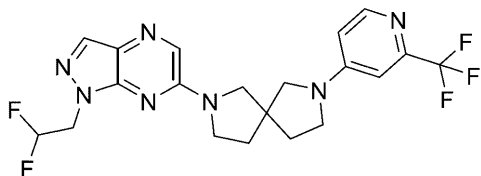


一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (31 mg、36%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.66 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.86 (p, J = 7.3 Hz, 1H), 5.29 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 5.02 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.13 (s, 4H), 3.90 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.30 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS m/z: 461 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【1108】

実施例 472: 2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-7-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン

## 【化 7 9 5】

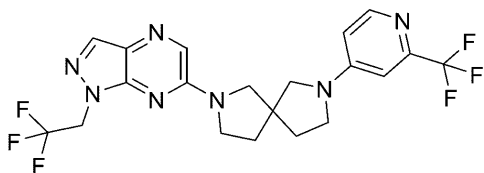


一般手順 A に従い、所望の生成物を白色ワックス状物質として得た (20 mg、81%)。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.32 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.76 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 5.9, 2.4 Hz, 1H), 6.22 (tt, J = 5.5, 4.5 Hz, 1H), 4.71-4.60 (m, 2H), 3.80 (dtd, J = 17.9, 9.3, 4.5 Hz, 2H), 3.70-3.62 (m, 2H), 3.58 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.51-3.34 (m, 2H), 2.31-2.06 (m, 4H). MS m/z: 454 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【1109】

実施例 473: 2-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-7-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン

## 【化 7 9 6】



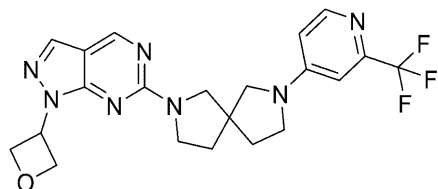
一般手順 A に従い、所望の生成物を白色ワックス状物質として得た (20 mg、78%)。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.32 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 6.76 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 5.9, 2.4 Hz, 1H), 4.89 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 2H), 3.80 (dt, J = 11.6, 4.4 Hz, 2H), 3.6

6 (d,  $J = 4.0 \text{ Hz}$ , 2H), 3.58 (t,  $J = 7.0 \text{ Hz}$ , 2H), 3.44 (q,  $J = 9.9 \text{ Hz}$ , 2H), 2.25–2.13 (m, 4H). MS  $m/z$ : 472  $[M+H]^+$ .

【1110】

実施例 474: 2-[1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]-7-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン

【化797】



10

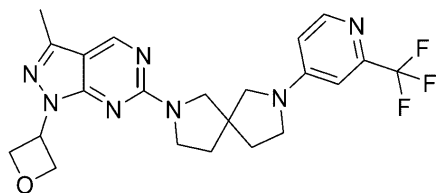
一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (2 mg、4.87%)。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.77 (s, 1H), 8.30 (d,  $J = 5.9 \text{ Hz}$ , 1H), 7.95 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.99–5.89 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 5.05 (t,  $J = 7.3 \text{ Hz}$ , 2H), 3.89–3.62 (m, 4H), 3.56 (d,  $J = 7.2 \text{ Hz}$ , 2H), 3.40 (q,  $J = 9.8 \text{ Hz}$ , 2H), 2.25–2.06 (m, 4H). MS  $m/z$ : 446  $[M+H]^+$ .

20

【1111】

実施例 475: 2-[3-メチル-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]-7-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン

【化798】



30

一般手順 A に従い、所望の生成物を白色ワックス状物質として得た (14 mg、56%)。 $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.66 (s, 1H), 8.30 (d,  $J = 5.8 \text{ Hz}$ , 1H), 6.85–6.61 (m, 1H), 6.53–6.32 (m, 1H), 5.87 (q,  $J = 7.2 \text{ Hz}$ , 1H), 5.28 (t,  $J = 6.4 \text{ Hz}$ , 2H), 5.01 (t,  $J = 7.2 \text{ Hz}$ , 2H), 3.87–3.61 (m, 4H), 3.54 (t,  $J = 7.0 \text{ Hz}$ , 2H), 3.49–3.25 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.22–1.99 (m, 4H). MS  $m/z$ : 460  $[M+H]^+$ .

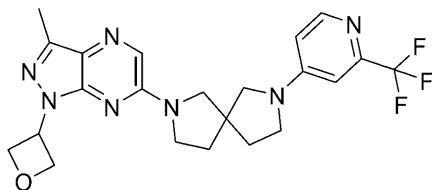
40

【1112】

実施例 476: 2-[3-メチル-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル]-7-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン

50

## 【化 7 9 9】



一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (19 mg、44.81%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.31 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 6.75 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.49 (dd, J = 6.0, 2.4 Hz, 1 H), 5.88 (ddd, J = 8.0, 6.8, 1.2 Hz, 1 H), 5.32 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 5.02 (ddd, J = 7.9, 6.7, 1.0 Hz, 2 H), 3.78 (q, J = 7.3 Hz, 2 H), 3.68–3.60 (m, 2 H), 3.58 (t, J = 7.0 Hz, 2 H), 3.47–3.38 (m, 2 H), 2.59 (s, 3 H), 2.26–2.12 (m, 4 H)。MS m/z: 460 [M+H]<sup>+</sup>。

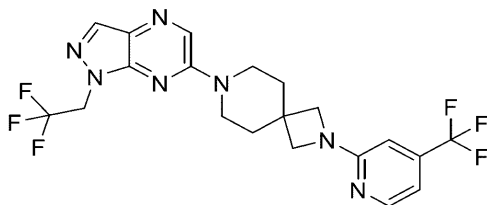
10

## 【1113】

実施例 477: 7-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン

20

## 【化 8 0 0】



一般手順 A に従い、所望の生成物を白色ワックス状物質として得た (14 mg、14%)。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.28 (d, J = 6.3 Hz, 2 H), 8.08 (s, 1 H), 6.79 (dd, J = 5.2, 1.4 Hz, 1 H), 6.47 (s, 1 H), 4.89 (q, J = 8.4 Hz, 2 H), 3.90 (s, 4 H), 3.85–3.74 (m, 4 H), 1.98 (dd, J = 6.7, 4.6 Hz, 4 H)。MS m/z: 472 [M+H]<sup>+</sup>。

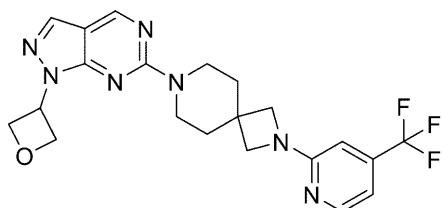
30

## 【1114】

実施例 478: 7-[1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]-2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン

## 【化 8 0 1】

40



一般手順 A に従い、所望の生成物を白色ワックス状物質として得た (8 mg、33%)。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.75 (s, 1 H), 8.27 (d, J = 5.3 Hz, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 6.77 (dd, J = 5.3, 1.

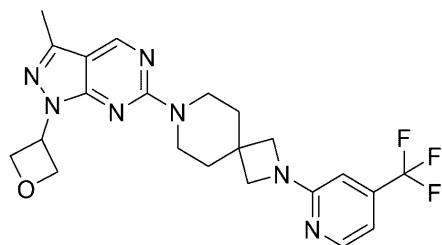
50

5 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.00–5.88 (m, 1H), 5.30 (t, J=6.6 Hz, 2H), 5.05 (dd, J=7.9, 6.6 Hz, 2H), 3.99–3.91 (m, 5H), 3.88 (s, 4H), 1.91 (dd, J=6.7, 4.5 Hz, 4H). MS m/z: 446 [M+H]<sup>+</sup>.

【1115】

実施例479: 7-[3-メチル-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]-2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン

【化802】



10

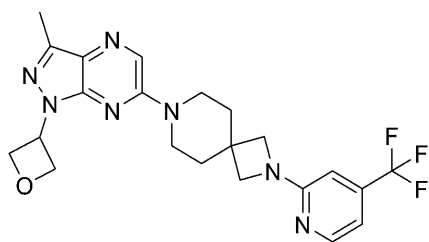
一般手順Aに従い、所望の生成物を無色の油状物として得た(16mg、64%)。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.65 (s, 1H), 8.27 (d, J=5.3 Hz, 1H), 6.76 (dd, J=5.3, 1.5 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.90–5.80 (m, 1H), 5.28 (t, J=6.6 Hz, 2H), 5.02 (dd, J=7.9, 6.5 Hz, 2H), 3.94–3.91 (m, 4H), 3.88 (s, 4H), 2.52 (s, 3H), 1.91 (dd, J=6.7, 4.4 Hz, 4H). MS m/z: 460 [M+H]<sup>+</sup>.

20

【1116】

実施例480: 7-[3-メチル-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン

【化803】



30

一般手順Aに従い、所望の生成物を白色ワックス状物質として得た(14mg、56%)。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.28 (d, J=5.3 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 6.78 (dd, J=5.3, 1.5 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.92–5.83 (m, 1H), 5.32 (t, J=6.6 Hz, 2H), 5.04 (dd, J=8.0, 6.5 Hz, 2H), 3.89 (s, 4H), 3.77–3.74 (m, 4H), 2.59 (s, 3H), 1.99–1.96 (m, 4H). MS m/z: 460 [M+H]<sup>+</sup>.

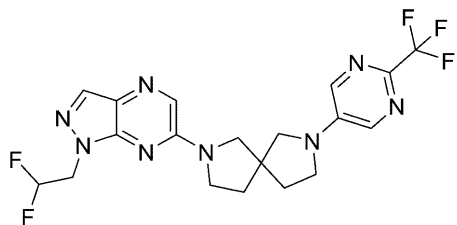
40

【1117】

実施例481: 2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-7-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン

50

## 【化 8 0 4】



一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (124 mg、60.03%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.12 (s, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.22 (tt, J=55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.66 (td, J=13.3, 4.5 Hz, 2H), 3.87–3.76 (m, 2H), 3.72–3.65 (m, 2H), 3.62 (t, J=7.0 Hz, 2H), 3.46 (q, J=9.6 Hz, 2H), 2.30–2.14 (m, 4H)。MS m/z : 455 [M+H]<sup>+</sup>。

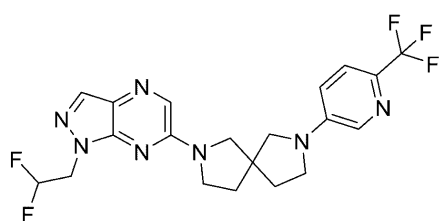
10

## 【1118】

実施例 482 : 2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-7-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン

20

## 【化 8 0 5】



一般手順 A に従い、所望の生成物を白色ワックス状物質として得た (13 mg、50%)。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.11–8.00 (m, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.50 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.85 (dd, J=8.7, 2.9 Hz, 1H), 6.22 (tt, J=55.7, 4.5 Hz, 1H), 4.66 (td, J=13.4, 4.5 Hz, 2H), 3.85–3.74 (m, 2H), 3.67 (q, J=10.9 Hz, 2H), 3.58 (t, J=6.9 Hz, 2H), 3.50–3.37 (m, 2H), 2.25–2.13 (m, 4H)。MS m/z : 454 [M+H]<sup>+</sup>。

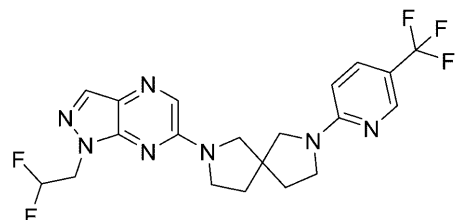
30

## 【1119】

実施例 483 : 2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-7-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン

40

## 【化 8 0 6】



50

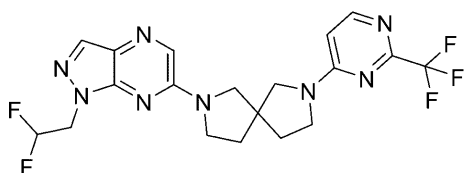
一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (16 mg、62%)。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.39 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.63 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.22 (tt, J = 55.7, 4.6 Hz, 1H), 4.66 (tdd, J = 13.3, 4.5, 1.6 Hz, 2H), 3.78 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 3.71–3.54 (m, 6H), 2.23–2.10 (m, 4H). MS m/z: 454 [M+H]<sup>+</sup>.

【1120】

実施例 484: 2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-7-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン

10

【化807】



一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (18 mg、70%)。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.31 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.40 (d, J = 47.0 Hz, 1H), 6.22 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.66 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 3.95–3.37 (m, 8H), 2.21 (dt, J = 13.4, 6.6 Hz, 4H). MS m/z: 455 [M+H]<sup>+</sup>.

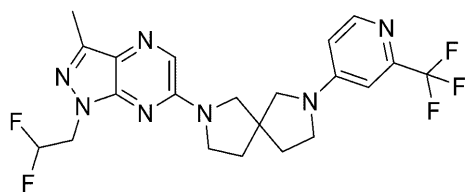
20

【1121】

実施例 485: 2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-7-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン

【化808】

30



一般手順 A に従い、所望の生成物を白色ワックス状物質として得た (16 mg、63%)。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.31 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 6.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 5.8, 2.5 Hz, 1H), 6.20 (tt, J = 55.8, 4.5 Hz, 1H), 4.65–4.52 (m, 2H), 3.84–3.74 (m, 2H), 3.69–3.62 (m, 2H), 3.58 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.47–3.39 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.25–2.12 (m, 4H). MS m/z: 468 [M+H]<sup>+</sup>.

40

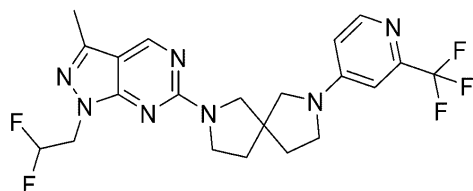
【1122】

実施例 486: 2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]-7-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン

50



## 【化 8 0 9】



一般手順 A に従い、所望の生成物を白色泡状物として得た (14 mg、55%)。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.67 (s, 1H), 8.30 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.52–6.45 (m, 1H), 6.20 (t, J = 55.7 Hz, 1H), 4.54 (dt, J = 13.8, 8.2 Hz, 2H), 3.89–3.62 (m, 4H), 3.55 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.48–3.35 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.24–2.06 (m, 4H)。MS m/z: 468 [M+H]<sup>+</sup>。

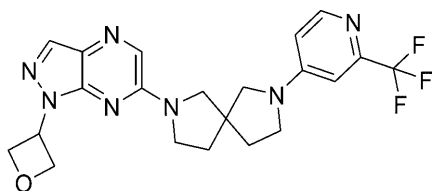
10

## 【1 1 2 3】

実施例 487: 2-[1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル]-7-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン

## 【化 8 1 0】

20



一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (14 mg、58%)。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.32 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 6.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.49 (dd, J = 5.9, 2.5 Hz, 1H), 6.00–5.91 (m, 1H), 5.34 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 5.09–5.02 (m, 2H), 3.88–3.75 (m, 2H), 3.66 (q, J = 10.9 Hz, 2H), 3.58 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.43 (q, J = 9.9 Hz, 2H), 2.25–2.13 (m, 4H)。MS m/z: 446 [M+H]<sup>+</sup>。

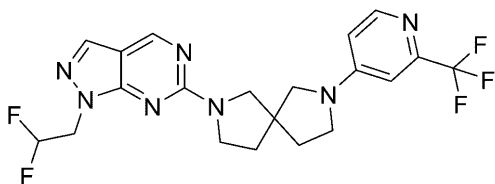
30

## 【1 1 2 4】

実施例 488: 2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]-7-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン

## 【化 8 1 1】

40



一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (6 mg、24%)。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.77 (s, 1H), 8.30 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.23 (t, J = 55.6 Hz, 1H), 4.63 (t, J = 12.6 Hz, 2H)

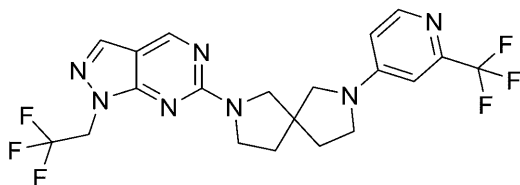
50

), 3.76 (d, J = 100.8 Hz, 4H), 3.56 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.45–3.36 (m, 2H), 2.26–2.06 (m, 4H). MS m/z : 454 [M+H]<sup>+</sup>.

【1125】

実施例489：2-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]-7-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン

【化812】



10

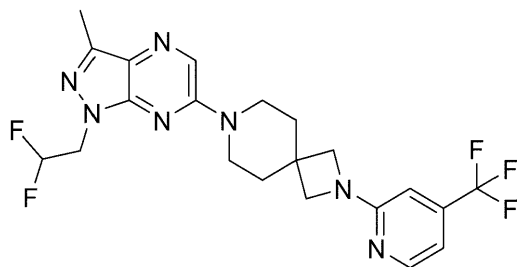
一般手順Aに従い、所望の生成物を無色の油状物として得た(5.6mg、12.87%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.78 (s, 1H), 8.30 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.86 (br, 2H), 3.92–3.64 (m, 4H), 3.55 (s, 2H), 3.41 (q, J = 9.8 Hz, 2H), 2.24–2.08 (m, 4H). MS m/z : 472 [M+H]<sup>+</sup>.

20

【1126】

実施例490：7-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン

【化813】



30

一般手順Aに従い、所望の生成物を白色固形物として得た(14mg、55%)。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.28 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 6.78 (dd, J = 5.3, 1.5 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.19 (tt, J = 55.7, 4.5 Hz, 1H), 4.59 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 3.89 (s, 4H), 3.78–3.74 (m, 4H), 2.55 (s, 3H), 1.99–1.96 (m, 4H). MS m/z : 468 [M+H]<sup>+</sup>.

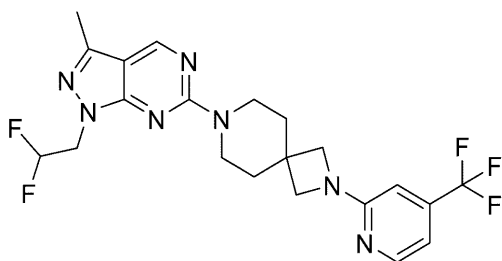
40

【1127】

実施例491：7-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]-2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン

50

## 【化 8 1 4】



一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (20 mg、79%)。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.66 (s, 1H), 8.27 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 5.3, 1.5 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.19 (tt, J = 55.7, 4.5 Hz, 1H), 4.54 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 3.96–3.91 (m, 4H), 3.88 (s, 4H), 2.48 (s, 3H), 1.94–1.88 (m, 4H)。MS m/z: 468 [M + H]<sup>+</sup>。

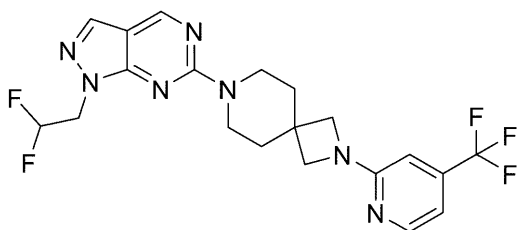
10

## 【1 1 2 8】

実施例 492: 7-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]-2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン

20

## 【化 8 1 5】



一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (8 mg、32%)。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.75 (s, 1H), 8.27 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 6.77 (dd, J = 5.3, 1.5 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.22 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.63 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 4.00–3.92 (m, 4H), 3.89 (s, 4H), 1.97–1.87 (m, 4H)。MS m/z: 454 [M + H]<sup>+</sup>。

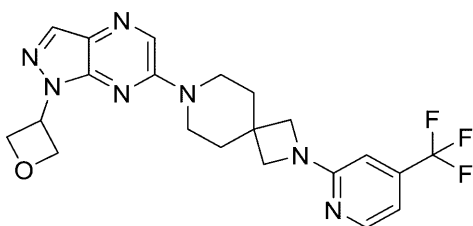
30

## 【1 1 2 9】

実施例 493: 7-[1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン

40

## 【化 8 1 6】



一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (15 mg、52%)。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.31–8.22 (m, 2H), 8.09 (s, 1H), 6.79 (dd, J = 5.3, 1.6 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H)

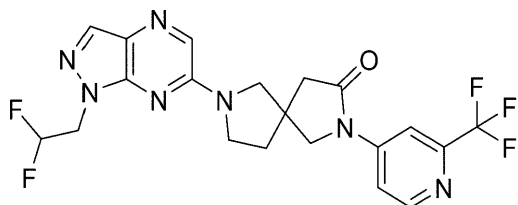
50

, 5.94 (tt,  $J=7.8, 6.6$  Hz, 1H), 5.34 (t,  $J=6.6$  Hz, 2H), 5.06 (dd,  $J=7.9, 6.6$  Hz, 2H), 3.90 (s, 4H), 3.82–3.74 (m, 4H), 2.03–1.96 (m, 4H). MS  $m/z$ : 446  $[M+H]^+$ .

【1130】

実施例494：7-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-3-オン

【化817】



10

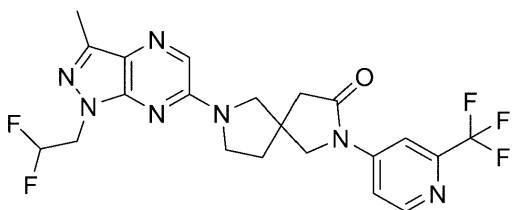
一般手順Aに従い、所望の生成物を明黄色油状物として得た(16mg、63%)。 $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.67 (d,  $J=5.6$  Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.96 (d,  $J=2.2$  Hz, 1H), 7.85 (dd,  $J=5.7, 2.1$  Hz, 1H), 6.22 (tt,  $J=55.6, 4.5$  Hz, 2H), 4.67 (td,  $J=13.4, 4.5$  Hz, 2H), 3.92 (q,  $J=9.8$  Hz, 2H), 3.87–3.72 (m, 4H), 2.90–2.77 (m, 2H), 2.29 (dt,  $J=7.2, 4.1$  Hz, 2H). MS  $m/z$ : 468  $[M+H]^+$ .

20

【1131】

実施例495：7-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-3-オン

【化818】



30

一般手順Aに従い、所望の生成物を無色の油状物として得た(15mg、57%)。 $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.67 (d,  $J=5.6$  Hz, 1H), 7.96 (d,  $J=2.2$  Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.85 (dd,  $J=5.7, 2.2$  Hz, 1H), 6.19 (tt,  $J=55.7, 4.5$  Hz, 1H), 4.59 (td,  $J=13.4, 4.5$  Hz, 2H), 3.96–3.85 (m, 2H), 3.85–3.68 (m, 4H), 2.90–2.76 (m, 2H), 2.28 (td,  $J=7.1, 2.1$  Hz, 2H). MS  $m/z$ : 482  $[M+H]^+$ .

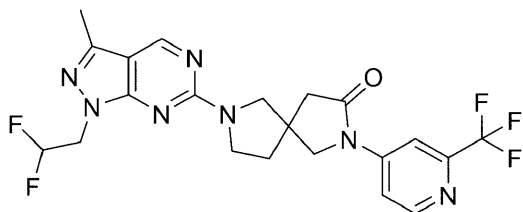
40

【1132】

実施例496：7-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]-2-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-3-オン

50

## 【化 8 1 9】



一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (17.6 mg、67%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.68 (s, 1H), 8.66 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.98–7.92 (m, 1H), 7.84 (dd, J = 5.7, 2.1 Hz, 1H), 6.19 (t, J = 55.6 Hz, 1H), 4.55 (t, J = 12.6 Hz, 2H), 3.93–3.70 (m, 6H), 2.87–2.74 (m, 2H), 2.21 (dd, J = 7.7, 6.3 Hz, 2H)。MS m/z: 482 [M + H]<sup>+</sup>。

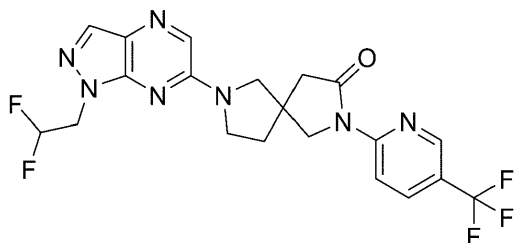
10

## 【1 1 3 3】

実施例 497: 7-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-3-オン

## 【化 8 2 0】

20



一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (16 mg、62%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.62–8.54 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.94 (dd, J = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 6.22 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.66 (td, J = 13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.17 (q, J = 11.5 Hz, 2H), 3.88–3.68 (m, 4H), 2.90–2.79 (m, 2H), 2.25 (七重項, J = 7.2, 6.7 Hz, 2H)。MS m/z: 468 [M + H]<sup>+</sup>。

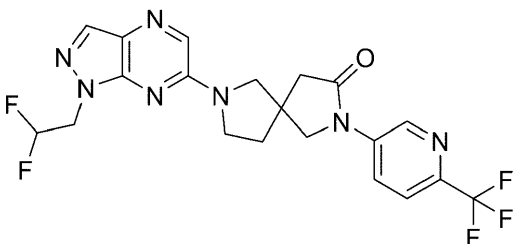
30

## 【1 1 3 4】

実施例 498: 7-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-3-オン

## 【化 8 2 1】

40



一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (17.5 mg、69%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.80 (d, J = 2.6 Hz, 1H

50

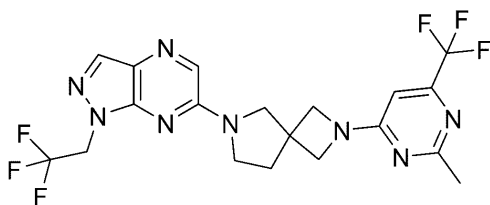
), 8.48 (dd,  $J=8.7, 2.6$  Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.72 (d,  $J=8.6$  Hz, 1H), 6.22 (tt,  $J=55.6, 4.5$  Hz, 1H), 4.67 (td,  $J=13.3, 4.5$  Hz, 2H), 3.95 (q,  $J=9.7$  Hz, 2H), 3.87–3.72 (m, 4H), 2.88–2.76 (m, 2H), 2.30 (td,  $J=6.9, 3.0$  Hz, 2H). MS  $m/z$ : 468  $[M+H]^+$ .

【1135】

実施例499: 2-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-6-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

10

【化822】



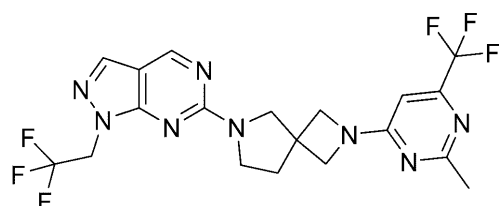
一般手順Aに従い、所望の生成物を無色の油状物として得た(15mg、58%)。 $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.10 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.89 (q,  $J=8.4$  Hz, 2H), 4.19 (s, 4H), 3.90 (s, 2H), 3.76 (t,  $J=6.9$  Hz, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.40 (t,  $J=6.9$  Hz, 2H). MS  $m/z$ : 473  $[M+H]^+$ .

20

【1136】

実施例500: 2-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-6-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

【化823】



30

一般手順Aに従い、所望の生成物を無色の油状物として得た(6.5mg、25%)。 $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.77 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.85 (q,  $J=8.4$  Hz, 2H), 4.13 (s, 4H), 3.90 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.31 (t,  $J=6.9$  Hz, 2H). MS  $m/z$ : 473  $[M+H]^+$ .

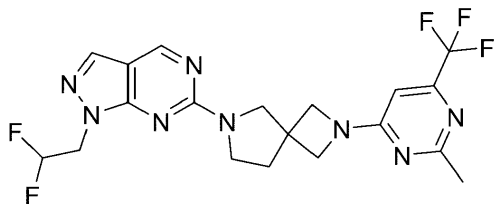
40

【1137】

実施例501: 6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]-2-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

50

## 【化 8 2 4】



一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (5.7 mg、23%)。  
 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.81 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.36 (d,  $J=6.8$  Hz, 1H), 6.22 (dd,  $J=32.2, 27.8$  Hz, 1H), 4.66 (td,  $J=13.3, 4.4$  Hz, 2H), 4.18 (s, 4H), 3.94 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.35 (t,  $J=6.9$  Hz, 2H). MS  $m/z$ : 455  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

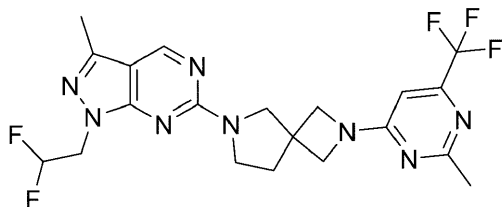
10

## 【1138】

実施例 502: 6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]-2-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

## 【化 8 2 5】

20



一般手順 A に従い、所望の生成物を白色泡状物として得た (18.4 mg、72%)。  
 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.68 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.20 (tt,  $J=55.7, 4.5$  Hz, 1H), 4.55 (td,  $J=13.4, 4.5$  Hz, 2H), 4.15 (s, 4H), 3.91 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.32 (t,  $J=6.9$  Hz, 2H). MS  $m/z$ : 469  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

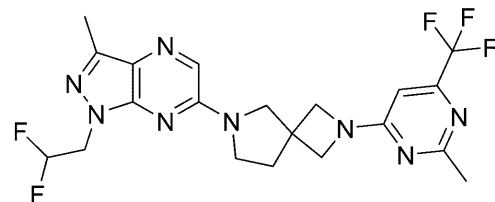
30

## 【1139】

実施例 503: 6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

## 【化 8 2 6】

40



一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (16 mg、63%)。  
 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.89 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.20 (tt,  $J=55.8, 4.5$  Hz, 1H), 4.59 (td,  $J=13.4, 4.5$  Hz, 2H), 4.19 (s, 4H), 3.88 (s, 2H), 3.74 (t,  $J=6.9$  Hz, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.39

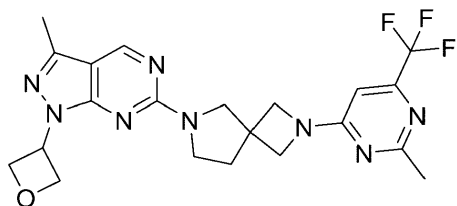
50

(t, J = 6.9 Hz, 2H). MS m/z : 469 [M+H]<sup>+</sup>.

【1140】

実施例504：6-[3-メチル-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]-2-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

【化827】



10

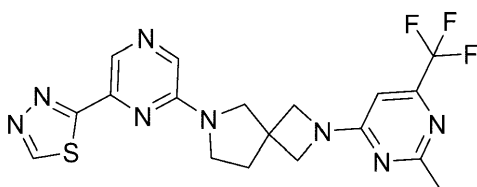
一般手順Aに従い、所望の生成物を無色の油状物として得た(20mg、80%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.67 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.87 (p, J = 7.3 Hz, 1H), 5.29 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 5.03 (dd, J = 7.9, 6.5 Hz, 2H), 4.14 (s, 4H), 3.90 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.31 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS m/z : 461 [M+H]<sup>+</sup>.

【1141】

20

実施例505：2-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-6-[6-(1,3,4-チアアジアゾル-2-イル)ピラジン-2-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

【化828】



30

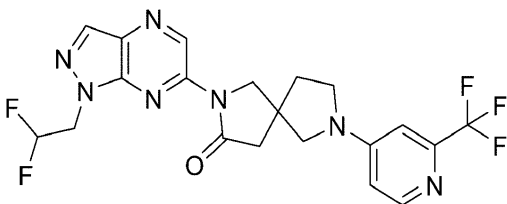
一般手順Aに従い、所望の生成物を明黄色油状物として得た(16mg、67%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.20 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.19 (s, 4H), 3.85 (s, 2H), 3.70 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.40 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS m/z : 435 [M+H]<sup>+</sup>.

【1142】

実施例506：2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-7-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-3-オン

【化829】

40



一般手順Aに従い、所望の生成物を白色固形物として得た(14mg、8%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.78 (s, 1H), 8.30 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 6.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6

50



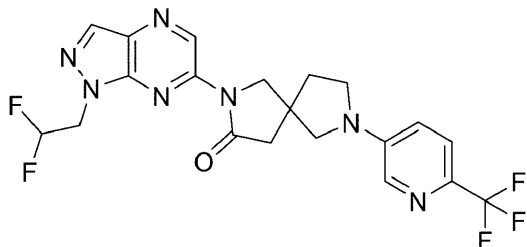
. 49 (dd,  $J=6.0$ , 2.4 Hz, 1H), 6.19 (tt,  $J=55.3$ , 4.4 Hz, 1H), 4.73 (tdd,  $J=13.4$ , 4.4, 3.2 Hz, 2H), 4.13 (d,  $J=1.3$  Hz, 2H), 3.71–3.56 (m, 2H), 3.55 (d,  $J=9.9$  Hz, 1H), 3.48 (d,  $J=9.9$  Hz, 1H), 2.85 (d,  $J=3.4$  Hz, 2H), 2.25 (ddt,  $J=19.9$ , 12.7, 7.2 Hz, 2H). MS  $m/z$ : 468  $[M+H]^+$ .

【1143】

実施例507: 2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-7-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-3-オン

10

【化830】



一般手順Aに従い、所望の生成物を白色固形物として得た (10.5 mg、29%)。

20

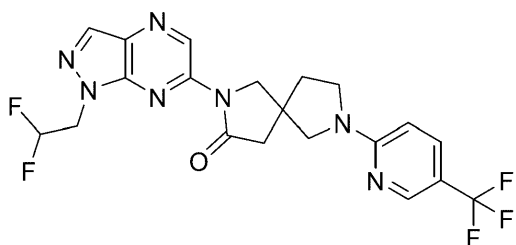
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.83 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.06 (d,  $J=2.8$  Hz, 1H), 7.52 (d,  $J=8.7$  Hz, 1H), 6.88 (dd,  $J=8.7$ , 2.9 Hz, 1H), 6.22 (tt,  $J=55.4$ , 4.4 Hz, 2H), 4.76 (ddt,  $J=17.3$ , 13.4, 3.7 Hz, 2H), 4.20–4.12 (m, 2H), 3.69–3.59 (m, 2H), 3.59–3.48 (m, 2H), 2.94–2.83 (m, 2H), 2.28 (ddt,  $J=19.9$ , 12.6, 7.2 Hz, 2H). MS  $m/z$ : 468  $[M+H]^+$ .

【1144】

実施例508: 2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-7-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-3-オン

30

【化831】



一般手順Aに従い、所望の生成物を白色固形物として得た (11 mg、30%)。  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.82 (s, 1H), 8.40 (t,  $J=1.7$  Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.66 (dd,  $J=8.9$ , 2.5 Hz, 1H), 6.43 (d,  $J=8.9$  Hz, 1H), 6.22 (tt,  $J=55.3$ , 4.4 Hz, 1H), 4.76 (tt,  $J=13.5$ , 4.5 Hz, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.80–3.59 (m, 4H), 2.95–2.79 (m, 2H), 2.32–2.18 (m, 2H). MS  $m/z$ : 468  $[M+H]^+$ .

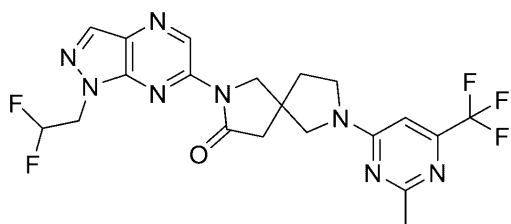
40

【1145】

実施例509: 2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-7-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン

50

－４－イル]－２，７－ジアザスピロ[４．４]ノナン－３－オン  
【化８３２】



一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た（１１．３ｍｇ、３０％）。  
<sup>1</sup>H NMR（５００MHz，CDCl<sub>3</sub>）δ ９．８２（s，１H），８．３０（s，１H），６．４８（d，J＝３８．１Hz，１H），６．３６－６．０５（m，２H），４．７６（tt，J＝１３．５，３．８Hz，２H），４．１３（s，２H），３．９５－３．７４（m，２H），３．５９（d，J＝４７．５Hz，２H），２．８６（d，J＝１２．２Hz，２H），２．５９（d，J＝１７．２Hz，３H），２．３０（d，J＝１９．２Hz，３H）。MS m/z：４８３ [M+H]<sup>+</sup>。

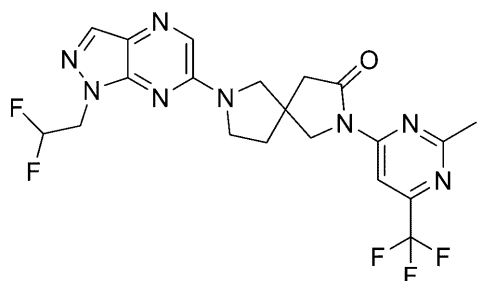
10

【１１４６】

実施例 ５１０： ７－[１－（２，２－ジフルオロエチル）－１H－ピラゾロ[３，４－  
b]ピラジン－６－イル]－２－[２－メチル－６－（トリフルオロメチル）ピリミジン  
－４－イル]－２，７－ジアザスピロ[４．４]ノナン－３－オン

20

【化８３３】



30

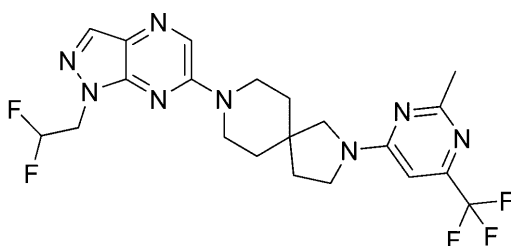
一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た（１２．３ｍｇ、３５％）。  
<sup>1</sup>H NMR（５００MHz，CDCl<sub>3</sub>）δ ８．５８（s，１H），８．０７（s，１H），７．９８（s，１H），６．２２（tt，J＝５５．６，４．５Hz，１H），４．６６（td，J＝１３．３，４．５Hz，２H），４．１４（q，J＝１１．７Hz，２H），３．８４（q，J＝６．３，５．６Hz，２H），３．８１－３．６８（m，２H），２．９２－２．７９（m，２H），２．７１（s，３H），２．２５（dq，J＝１６．６，６．１，５．７Hz，２H）。MS m/z：４８３ [M+H]<sup>+</sup>。

【１１４７】

実施例 ５１１： ８－[１－（２，２－ジフルオロエチル）－１H－ピラゾロ[３，４－  
b]ピラジン－６－イル]－２－[２－メチル－６－（トリフルオロメチル）ピリミジン  
－４－イル]－２，８－ジアザスピロ[４．５]デカン

40

【化８３４】



50

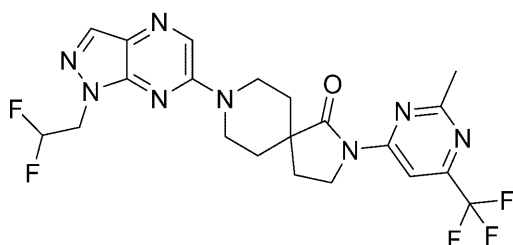
一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (27 mg、67%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.25 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 6.44 (d, J=9.2 Hz, 1H), 6.22 (tt, J=55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.66 (td, J=13.3, 4.5 Hz, 2H), 3.99–3.62 (m, 6H), 3.52 (t, J=7.1 Hz, 1H), 3.32 (s, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.02 (dt, J=26.2, 7.1 Hz, 2H), 1.77 (dq, J=12.7, 6.4, 5.8 Hz, 4H). MS m/z: 483 [M+H]<sup>+</sup>.

【1148】

実施例 512: 8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン

10

【化835】



20

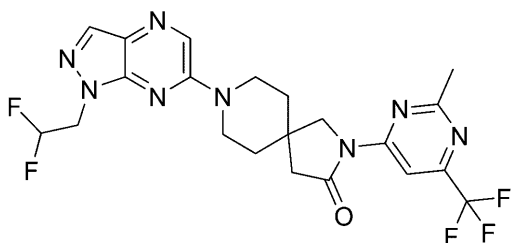
一般手順 A に従い、所望の生成物を黄色固形物として得た (11 mg、25%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.59 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 6.22 (tt, J=55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.67 (td, J=13.3, 4.5 Hz, 1H), 4.33 (dt, J=13.8, 4.8 Hz, 2H), 4.16–4.07 (m, 2H), 3.54 (ddd, J=13.4, 9.8, 3.3 Hz, 2H), 2.22–2.15 (m, 2H), 2.11 (ddd, J=13.8, 9.8, 4.0 Hz, 2H), 1.78–1.68 (m, 2H). MS m/z: 497 [M+H]<sup>+</sup>.

【1149】

実施例 513: 8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン

30

【化836】



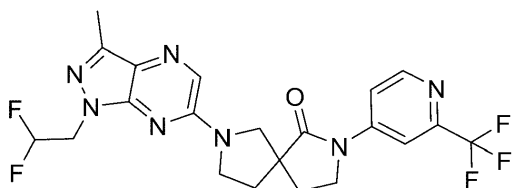
40

一般手順 A に従い、所望の生成物を黄色固形物として得た (32 mg、73%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.57 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 6.21 (tt, J=55.5, 4.5 Hz, 2H), 4.97–4.73 (m, 1.5H), 4.67 (td, J=13.3, 4.5 Hz, 3H), 4.02 (s, 2H), 3.94 (ddd, J=13.9, 6.6, 4.4 Hz, 2H), 3.74 (ddd, J=13.8, 7.4, 4.3 Hz, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.71 (s, 2H), 1.86 (dt, J=6.6, 4.6 Hz, 4H). MS m/z: 497 [M+H]<sup>+</sup>.

【1150】

50

実施例 514：7-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン  
【化 837】



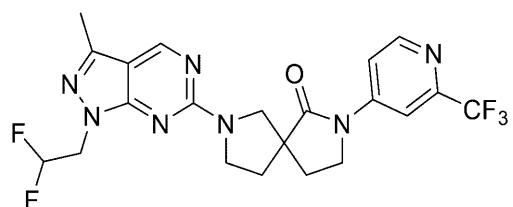
10

一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (23 mg、64%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.69 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.84 (dd, J = 5.7, 2.2 Hz, 1H), 6.19 (tt, J = 55.7, 4.5 Hz, 1H), 4.58 (tdd, J = 13.5, 4.6, 2.2 Hz, 2H), 4.02-3.91 (m, 4H), 3.77 (dt, J = 11.0, 8.0 Hz, 2H), 2.55 (s, 4H), 2.44-2.28 (m, 2H), 2.17 (ddd, J = 12.2, 7.3, 4.5 Hz, 1H). MS m/z: 482 [M+H]<sup>+</sup>.

【1151】

実施例 515：7-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]-2-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン  
【化 838】

20



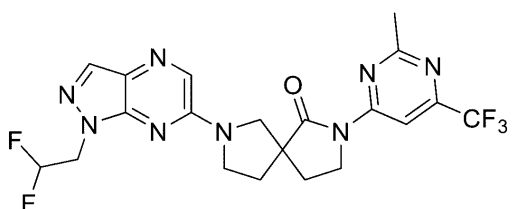
30

一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (22 mg、64%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.69 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.84 (dd, J = 5.7, 2.2 Hz, 1H), 6.19 (tt, J = 55.7, 4.5 Hz, 1H), 4.58 (tdd, J = 13.5, 4.6, 2.2 Hz, 2H), 4.02-3.91 (m, 4H), 3.77 (dt, J = 11.0, 8.0 Hz, 2H), 2.55 (s, 4H), 2.44-2.28 (m, 2H), 2.17 (ddd, J = 12.2, 7.3, 4.5 Hz, 1H). MS m/z: 482 [M+H]<sup>+</sup>.

【1152】

実施例 516：7-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン  
【化 839】

40



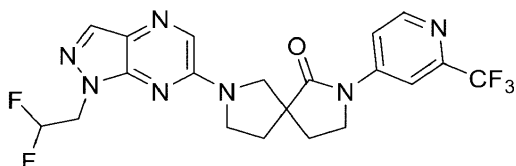
50

一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (22 mg、61%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.58 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 6.22 (tt, J=55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.66 (td, J=13.4, 4.5 Hz, 2H), 4.24–4.11 (m, 2H), 4.03–3.94 (m, 2H), 3.83–3.72 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.54 (dt, J=15.5, 7.8 Hz, 1H), 2.37–2.24 (m, 2H), 2.19 (ddd, J=12.5, 7.4, 5.0 Hz, 1H), 2.01 (s, 2H). MS m/z: 483 [M+H]<sup>+</sup>.

【1153】

実施例 517: 7-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン

【化 840】

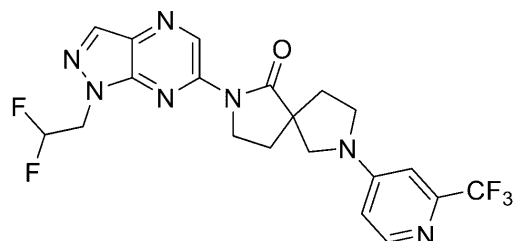


一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (24 mg、68%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.69 (d, J=5.6 Hz, 1H), 8.09 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.84 (dd, J=5.6, 2.1 Hz, 1H), 6.22 (tt, J=55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.66 (td, J=13.5, 4.6, 2.1 Hz, 2H), 4.02–3.92 (m, 4H), 3.83–3.72 (m, 2H), 2.56 (dt, J=12.8, 8.1 Hz, 1H), 2.44–2.30 (m, 2H), 2.18 (ddd, J=12.3, 7.2, 4.6 Hz, 1H). MS m/z: 468 [M+H]<sup>+</sup>.

【1154】

実施例 518: 2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-7-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン

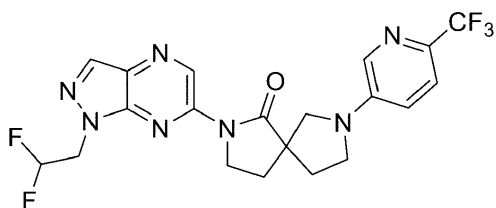
【化 841】



一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (12 mg、37%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.83 (s, 1H), 8.33 (d, J=5.8 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 6.78 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.52 (dd, J=5.9, 2.4 Hz, 1H), 6.37–6.12 (m, 1H), 4.79 (td, J=13.3, 4.4 Hz, 2H), 4.30–4.14 (m, 2H), 3.83 (d, J=9.9 Hz, 1H), 3.74 (td, J=9.0, 4.3 Hz, 1H), 3.58 (dt, J=9.7, 7.6 Hz, 1H), 3.48 (d, J=10.0 Hz, 1H), 2.56 (dt, J=12.6, 8.1 Hz, 1H), 2.34 (t, J=7.0 Hz, 2H), 2.20 (ddd, J=12.1, 7.2, 4.2 Hz, 1H). MS m/z: 468 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【1155】

実施例519：2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-7-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン  
【化842】



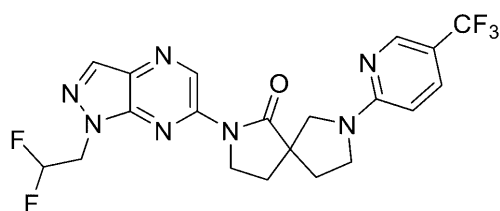
10

一般手順Aに従い、所望の生成物を白色固形物として得た(5mg、19%)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.84(s, 1H), 8.30(s, 1H), 8.05(d, J=2.9Hz, 1H), 7.52(d, J=8.7Hz, 1H), 6.87(dd, J=8.7, 2.8Hz, 1H), 6.35-6.11(m, 2H), 4.79(td, J=13.3, 4.4Hz, 2H), 4.21(ddt, J=19.0, 11.8, 6.3Hz, 2H), 3.83(d, J=9.6Hz, 1H), 3.72(tdd, J=8.8, 4.0Hz, 1H), 3.60(q, J=8.1Hz, 1H), 3.48(d, J=9.6Hz, 1H), 2.56(d, J=12.6, 8.2Hz, 1H), 2.34(t, J=6.9Hz, 2H), 2.20(ddd, J=12.0, 7.1, 4.1Hz, 1H). MS m/z: 268 [M+H]<sup>+</sup>.

20

## 【1156】

実施例520：2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-7-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン  
【化843】



30

一般手順Aに従い、所望の生成物を白色固形物として得た(11mg、34%)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.84(d, J=0.9Hz, 1H), 8.46-8.34(m, 1H), 8.29(d, J=1.0Hz, 1H), 7.64(dd, J=9.1, 2.5Hz, 1H), 6.42(d, J=8.9Hz, 1H), 6.24(tt, J=55.4, 4.4Hz, 1H), 4.79(td, J=13.3, 4.4Hz, 2H), 4.19(tt, J=8.9, 4.2Hz, 2H), 3.98-3.83(m, 2H), 3.66(dq, J=17.4, 9.3, 8.5Hz, 2H), 2.55(d, J=12.6, 8.1Hz, 1H), 2.39-2.26(m, 2H), 2.17(ddd, J=12.2, 7.2, 4.4Hz, 1H). MS m/z: 468 [M+H]<sup>+</sup>.

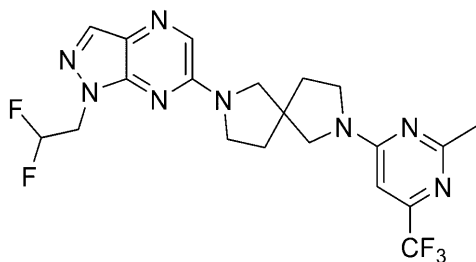
40

## 【1157】

実施例521：2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-7-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン

50

## 【化 8 4 4】



一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (21 mg、60%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.05 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.45 (d, J = 38.3 Hz, 1H), 6.22 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.66 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 3.93–3.40 (m, 9H), 2.58 (d, J = 16.3 Hz, 3H), 2.30–2.07 (m, 4H)。MS m/z: 469 [M+H]<sup>+</sup>。

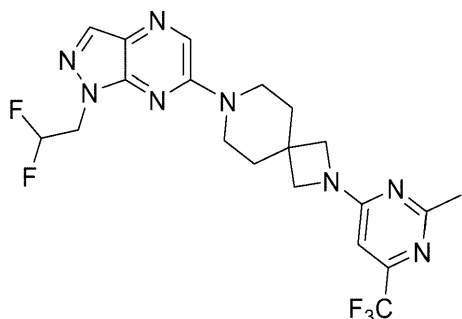
10

## 【1158】

実施例 522: 7-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン

## 【化 8 4 5】

20



一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (13 mg、37%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.26 (s, 1H), 8.05 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.34–6.08 (m, 1H), 4.67 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 3.86 (dd, J = 84.1, 51.4 Hz, 8H), 2.58 (s, 3H), 1.98 (t, J = 5.5 Hz, 4H)。MS m/z: 469 [M+H]<sup>+</sup>。

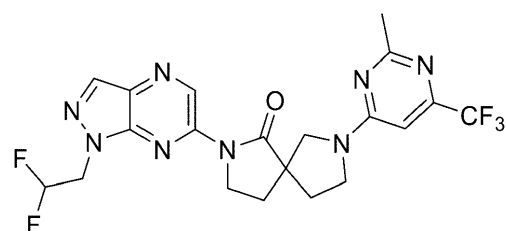
30

## 【1159】

実施例 523: 2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-7-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-オン

## 【化 8 4 6】

40



一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (65 mg、29.4%)。

50

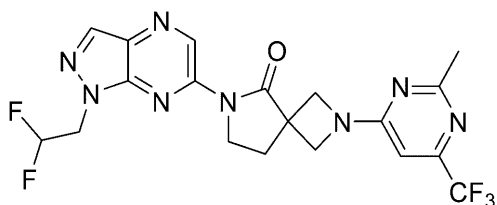
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.82 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 6.53–6.44 (m, 1H), 6.24 (tt,  $J=55.4, 4.4$  Hz, 1H), 4.79 (td,  $J=13.3, 4.4$  Hz, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.14–3.98 (m, 1H), 3.87 (d,  $J=11.8$  Hz, 1H), 3.79 (s, 1H), 3.53 (dd,  $J=59.7, 9.5$  Hz, 1H), 2.58 (d,  $J=12.6$  Hz, 4H), 2.34 (t,  $J=6.7$  Hz, 2H), 2.19 (d,  $J=14.7$  Hz, 1H). MS  $m/z$ : 483  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

【1160】

実施例524：6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-5-オン

10

【化847】



一般手順Aに従い、所望の生成物を白色固形物として得た(28 mg、87%)。  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.85 (d,  $J=1.4$  Hz, 1H), 8.30 (d,  $J=1.4$  Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.23 (tt,  $J=55.4, 4.5$  Hz, 1H), 4.78 (td,  $J=13.3, 4.4$  Hz, 2H), 4.59–4.47 (m, 2H), 4.19 (t,  $J=7.1$  Hz, 4H), 2.65 (t,  $J=7.0$  Hz, 2H), 2.59 (s, 3H). MS  $m/z$ : 469  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

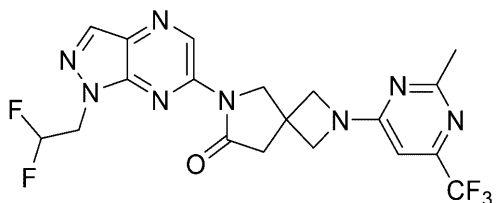
20

【1161】

実施例525：6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-7-オン

【化848】

30



一般手順Aに従い、所望の生成物を白色固形物として得た(24 mg、72%)。  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.79 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.22 (tt,  $J=55.4, 4.4$  Hz, 1H), 4.77 (td,  $J=13.3, 4.4$  Hz, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.35–4.20 (m, 4H), 3.11 (s, 2H), 2.59 (s, 3H). MS  $m/z$ : 469  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

40

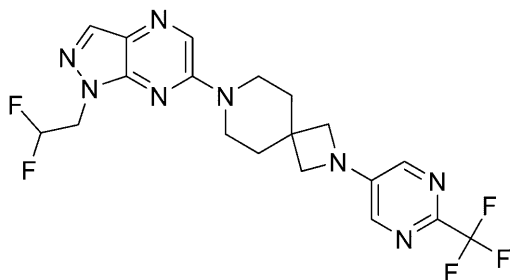
【1162】

実施例526：7-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン

50



## 【化 8 4 9】



10

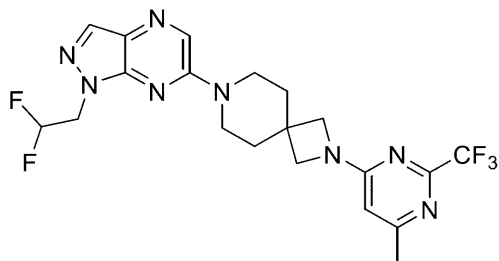
一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (5 mg、13%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.27 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.01 (s, 2H), 6.23 (tt, J=55.4, 4.5 Hz, 1H), 4.67 (td, J=13.4, 4.5 Hz, 2H), 3.91 (s, 4H), 3.84–3.71 (m, 4H), 2.05–1.95 (m, 3H). MS m/z: 455 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【1163】

実施例 527: 7-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[6-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン

20

## 【化 8 5 0】



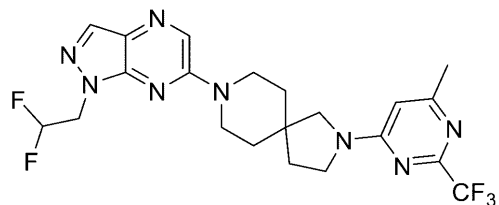
一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (20 mg、49%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.26 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 6.21 (tt, J=55.6, 4.5 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.67 (td, J=13.3, 4.5 Hz, 2H), 3.89 (s, 8H), 2.43 (s, 3H), 1.97 (t, J=5.5 Hz, 4H) MS m/z: 469 [M+H]<sup>+</sup>.

30

## 【1164】

実施例 528: 8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[6-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン

## 【化 8 5 1】



40

一般手順 A に従い、所望の生成物をオフホワイト色固形物として得た (20 mg、72%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.25 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 6.21 (tt, J=55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.66 (td, J=13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.00–3.61 (m,

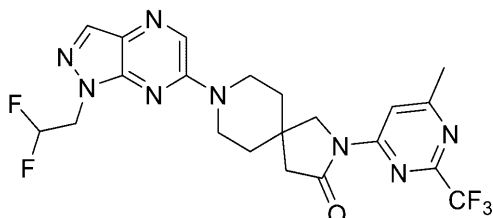
50

6 H), 3.49 (t, J=7.2 Hz, 1 H), 3.29 (s, 1 H), 2.44 (s, 3 H), 2.01 (t, J=11.0 Hz, 2 H), 1.85–1.67 (m, 4 H). MS m/z: 483 [M+H]<sup>+</sup>.

【1165】

実施例 529: 8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[6-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン

【化852】



10

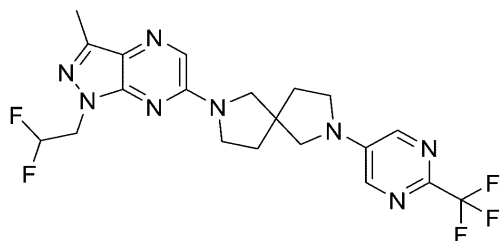
一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (27 mg、78%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.39 (s, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 6.19 (tt, J=55.5, 4.5 Hz, 1 H), 4.65 (td, J=13.3, 4.5 Hz, 2 H), 4.00 (s, 2 H), 3.94 (ddd, J=13.9, 6.8, 4.0 Hz, 2 H), 3.70 (ddd, J=13.8, 7.9, 3.9 Hz, 2 H), 2.69 (s, 2 H), 2.61 (s, 3 H), 1.84 (qdt, J=10.7, 6.9, 4.0 Hz, 4 H). MS m/z: 497 [M+H]<sup>+</sup>.

20

【1166】

実施例 530: 2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-7-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン

【化853】



30

一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (18.7 mg、51%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.12 (s, 2 H), 7.89 (s, 1 H), 6.20 (tt, J=55.7, 4.5 Hz, 1 H), 4.59 (td, J=13.4, 4.5 Hz, 2 H), 3.80 (q, J=7.1 Hz, 2 H), 3.67 (d, J=5.4 Hz, 2 H), 3.62 (t, J=7.0 Hz, 2 H), 3.51–3.39 (m, 2 H), 2.55 (s, 3 H), 2.33–2.12 (m, 4 H). MS m/z: 469 [M+H]<sup>+</sup>.

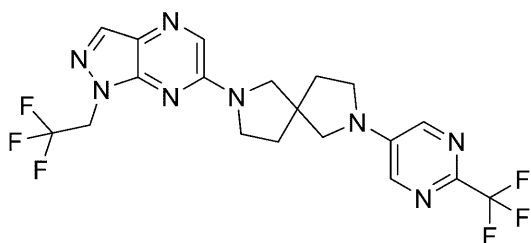
40

【1167】

実施例 531: 2-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-7-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン

50

## 【化 8 5 4】



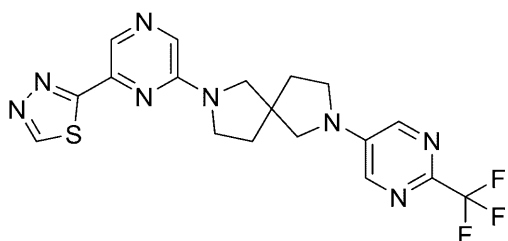
一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (18.9 mg、52%)。  
 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.12 (s, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 4.89 (q,  $J=8.4$  Hz, 2H), 3.81 (q,  $J=7.4$  Hz, 2H), 3.74–3.66 (m, 2H), 3.62 (t,  $J=6.9$  Hz, 2H), 3.47 (q,  $J=9.6$  Hz, 2H), 2.40–2.08 (m, 4H). MS  $m/z$ : 473  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

10

## 【1168】

実施例 532: 2-[6-(1,3,4-チアジアゾル-2-イル)ピラジン-2-イル]-7-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン

## 【化 8 5 5】



20

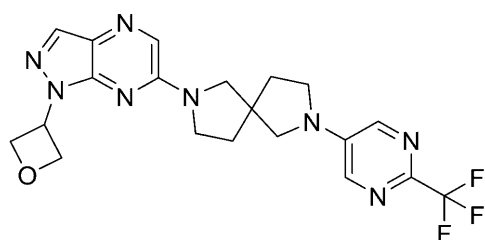
一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (15.6 mg、46%)。  
 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.19 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.12 (s, 2H), 8.01 (s, 1H), 3.76 (q,  $J=6.6$  Hz, 2H), 3.68–3.56 (m, 4H), 3.56–3.37 (m, 2H), 2.36–2.10 (m, 4H). MS  $m/z$ : 435  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

30

## 【1169】

実施例 533: 2-[1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-7-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン

## 【化 8 5 6】



40

一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (21.5 mg、62%)。  
 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.12 (s, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 5.98–5.90 (m, 1H), 5.34 (t,  $J=6.6$  Hz, 2H), 5.08–5.01 (m, 2H), 3.80 (q,  $J=7.2$  Hz

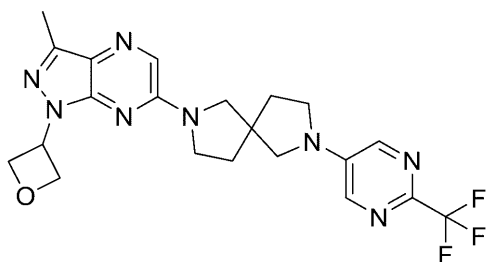
50

, 2 H), 3.73–3.59 (m, 4 H), 3.46 (q, J = 9.6 Hz, 2 H), 2.28–2.16 (m, 4 H). MS m/z: 447 [M+H]<sup>+</sup>.

【1170】

実施例534: 2-[3-メチル-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-7-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン

【化857】



10

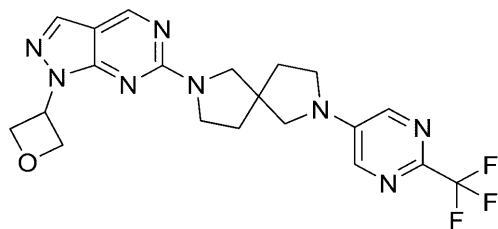
一般手順Aに従い、所望の生成物を白色固形物として得た(18.9 mg、19%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.11 (s, 2 H), 7.88 (s, 1 H), 5.87 (tt, J = 7.9, 6.8 Hz, 1 H), 5.32 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 5.02 (ddd, J = 8.4, 6.5, 2.2 Hz, 2 H), 3.96–3.70 (m, 2 H), 3.70–3.54 (m, 4 H), 3.45 (q, J = 9.6 Hz, 2 H), 2.59 (s, 3 H), 2.33–2.08 (m, 4 H). MS m/z: 461 [M+H]<sup>+</sup>.

20

【1171】

実施例535: 2-[1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]-7-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン

【化858】



30

一般手順Aに従い、所望の生成物を白色泡状物として得た(9 mg、26%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.77 (s, 1 H), 8.10 (s, 2 H), 7.95 (s, 1 H), 6.05–5.87 (m, 1 H), 5.30 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 5.05 (t, J = 7.3 Hz, 2 H), 3.76 (d, J = 74.2 Hz, 4 H), 3.59 (t, J = 7.0 Hz, 2 H), 3.43 (q, J = 9.6 Hz, 2 H), 2.35–1.99 (m, 4 H). MS m/z: 447 [M+H]<sup>+</sup>.

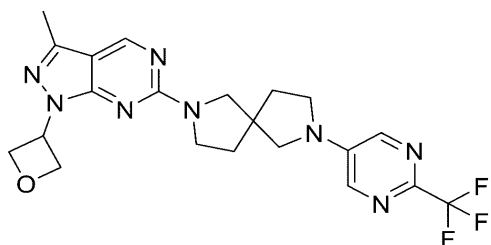
40

【1172】

実施例536: 2-[3-メチル-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]-7-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン

50

## 【化 8 5 9】

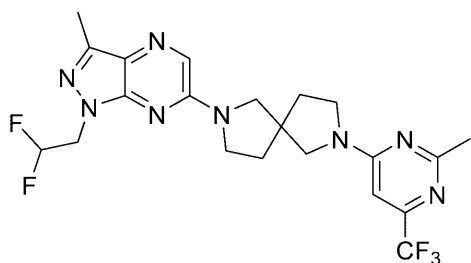


一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (18 mg、50%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.66 (s, 1H), 8.09 (s, 2H), 5.87 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 5.28 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 5.14–4.89 (m, 2H), 3.75 (d, J = 74.8 Hz, 4H), 3.58 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.42 (q, J = 9.6 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.33–1.92 (m, 4H). MS m/z: 461 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【1173】

実施例 537: 2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-7-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン

## 【化 8 6 0】

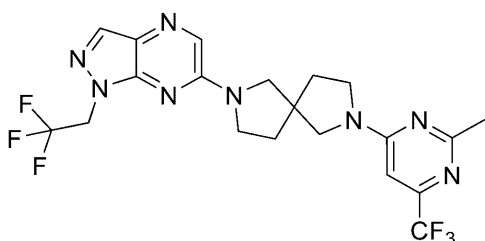


一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (16.4 mg、45%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.88 (s, 1H), 6.45 (d, J = 38.1 Hz, 1H), 6.20 (tt, J = 55.7, 4.5 Hz, 1H), 4.58 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 3.97–3.36 (m, 8H), 2.60–2.55 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.27–2.07 (m, 4H). MS m/z: 483 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【1174】

実施例 538: 2-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-7-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン

## 【化 8 6 1】



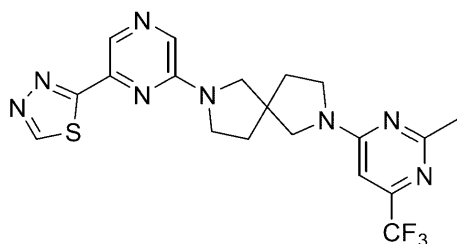
一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (17 mg、47%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.09 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.45 (d, J = 37.2 Hz, 1H), 5.01–4.72 (m, 2H), 4.0

3-3.30 (m, 8H), 2.58 (d, J=16.4 Hz, 3H), 2.36-1.97 (m, 4H). MS m/z: 487 [M+H]<sup>+</sup>.

【1175】

実施例539: 2-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-7-[6-(1,3,4-チアジアゾル-2-イル)ピラジン-2-イル]-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン

【化862】



10

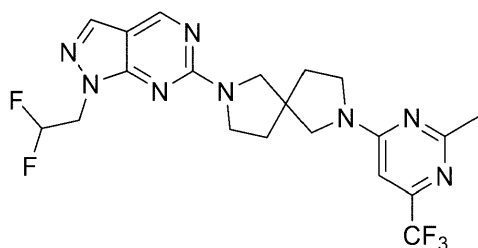
一般手順Aに従い、所望の生成物を白色固形物として得た(14.4mg、45%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.17 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 6.43 (d, J=35.0 Hz, 1H), 3.90-3.37 (m, 8H), 2.56 (d, J=15.9 Hz, 3H), 2.14 (d, J=19.2 Hz, 4H). MS m/z: 449 [M+H]<sup>+</sup>.

20

【1176】

実施例540: 2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]-7-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン

【化863】



30

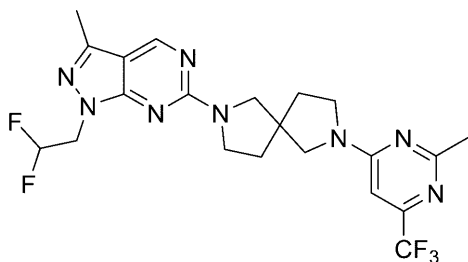
一般手順Aに従い、所望の生成物を白色固形物として得た(10mg、29%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.77 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 6.44 (d, J=32.2 Hz, 1H), 6.22 (t, J=55.6 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.93-3.37 (m, 8H), 2.57 (d, J=15.2 Hz, 3H), 2.26-2.02 (m, 4H). MS m/z: 469 [M+H]<sup>+</sup>.

【1177】

実施例541: 2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]-7-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン

40

## 【化 8 6 4】



一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (14 mg、40%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.67 (s, 1H), 6.44 (d, J = 32.1 Hz, 1H), 6.19 (t, J = 55.6 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.88–3.38 (m, 8H), 2.57 (d, J = 14.9 Hz, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.12 (q, J = 14.8 Hz, 4H)。MS m/z: 483 [M + H]<sup>+</sup>。

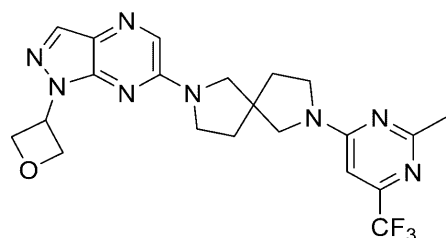
10

## 【1178】

実施例 542: 2-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-7-[1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン

## 【化 8 6 5】

20



一般手順 A に従い、所望の生成物をオフホワイト色固形物として得た (16.2 mg、49%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.08 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 6.43 (d, J = 41.3 Hz, 1H), 5.92 (p, J = 7.3 Hz, 1H), 5.31 (td, J = 6.6, 1.8 Hz, 2H), 5.03 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.96–3.33 (m, 8H), 2.56 (d, J = 18.1 Hz, 3H), 2.25–1.96 (m, 4H)。MS m/z: 461 [M + H]<sup>+</sup>。

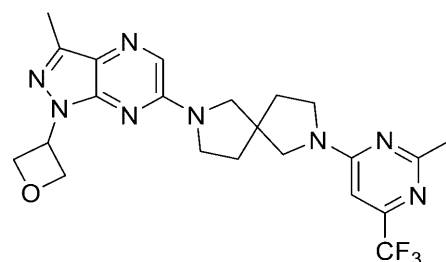
30

## 【1179】

実施例 543: 2-[3-メチル-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-7-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン

## 【化 8 6 6】

40



一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (14.7 mg、43%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.86 (s, 1H), 6.45 (d, J = 41.1 Hz, 1H), 5.98–5.81 (m, 1H), 5.32 (td, J = 6

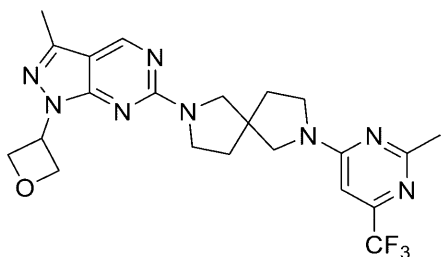
50

. 6, 1.6 Hz, 2H), 5.02 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.97–3.38 (m, 8H), 2.59 (s, 3H), 2.57 (M, 2H), 2.15 (m, 4H). MS m/z: 475 [M+H]<sup>+</sup>.

【1180】

実施例 544: 2-[3-メチル-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]-7-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン

【化 867】



10

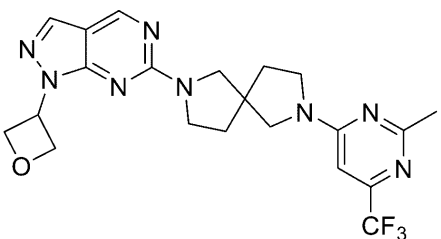
一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (9 mg、26%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.63 (s, 1H), 6.41 (d, J = 36.3 Hz, 2H), 5.95–5.79 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 5.00 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.90–3.38 (m, 8H), 2.69–2.41 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.11 (m, 4H). MS m/z: 475 [M+H]<sup>+</sup>.

20

【1181】

実施例 545: 2-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-7-[1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン

【化 868】



30

一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (12.2 mg、37%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.76 (s, 1H), 6.43 (d, J = 36.3 Hz, 1H), 6.04–5.88 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 5.14–4.95 (m, 2H), 3.88–3.37 (m, 8H), 2.57 (d, J = 17.4 Hz, 3H), 2.16 (d, J = 38.3 Hz, 4H). MS m/z: 461 [M+H]<sup>+</sup>.

40

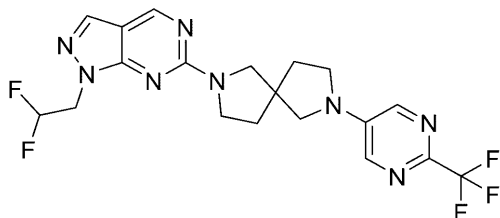
【1182】

実施例 546: 2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]-7-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン

50



## 【化 8 6 9】



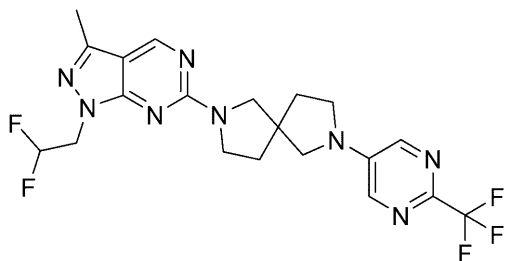
一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (10.2 mg、29%)。  
 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.78 (s, 1H), 8.10 (s, 2H), 7.90 (s, 1H), 6.22 (t,  $J=55.6$  Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.06–3.52 (m, 6H), 3.52–3.26 (m, 2H), 2.37–2.05 (m, 4H). MS  $m/z$ : 455  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

10

## 【1183】

実施例 547: 2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]-7-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン

## 【化 8 7 0】



20

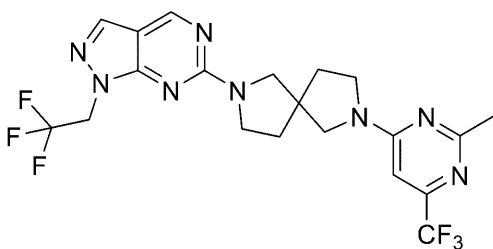
一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (27.8 mg、76%)。  
 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.67 (s, 1H), 8.10 (s, 2H), 6.19 (t,  $J=55.7$  Hz, 1H), 4.55 (t,  $J=12.6$  Hz, 2H), 3.97–3.37 (m, 8H), 2.49 (s, 3H), 2.32–1.98 (m, 4H). MS  $m/z$ : 469  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

30

## 【1184】

実施例 548: 2-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-7-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン

## 【化 8 7 1】



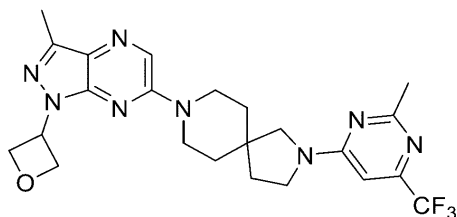
40

一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (14 mg、40%)。  
 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.78 (d,  $J=14.1$  Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 6.44 (d,  $J=31.0$  Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 3.99–3.36 (m, 8H), 2.57 (d,  $J=15.0$  Hz, 3H), 2.35–1.94 (m, 4H). MS  $m/z$ : 487  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## 【1185】

50

実施例 549：8-[3-メチル-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン  
【化 872】



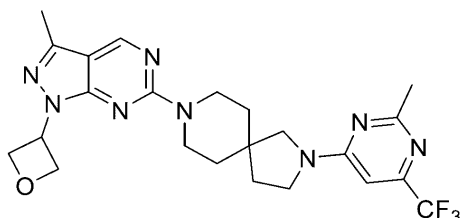
10

一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (16 mg、46%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.16 (s, 1H), 6.44 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 5.87 (p, J = 7.3 Hz, 1H), 5.32 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 5.03 (dd, J = 7.9, 6.4 Hz, 2H), 3.98–3.22 (m, 8H), 2.59 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.14–1.92 (m, 2H), 1.78 (dd, J = 12.9, 7.1 Hz, 4H). MS m/z: 489 [M+H]<sup>+</sup>.

【1186】

実施例 550：8-[3-メチル-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]-2-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン  
【化 873】

20



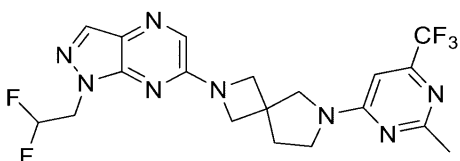
30

一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (16 mg、45%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.65 (s, 1H), 6.44 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.86 (p, J = 7.3 Hz, 1H), 5.27 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 5.02 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.20–3.73 (m, 5H), 3.63 (s, 1H), 3.59–3.23 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.09–1.91 (m, 2H), 1.69 (dq, J = 12.7, 6.8 Hz, 4H). MS m/z: 489 [M+H]<sup>+</sup>.

【1187】

実施例 551：2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-6-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン  
【化 874】

40



一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (16 mg、45%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.07 (s, 1H), 7.81 (s, 1H)

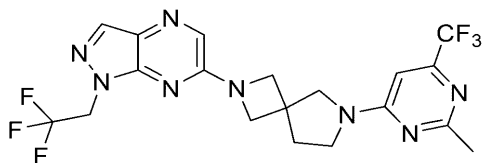
50

, 6.47 (s, 1H), 6.21 (tt, J=55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.66 (td, J=13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.22 (q, J=9.0 Hz, 4H), 4.08–3.40 (m, 4H), 2.58 (s, 3H), 2.38 (d, J=41.9 Hz, 2H). MS m/z: 455 [M+H]<sup>+</sup>.

【1188】

実施例552: 6-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-2-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

【化875】



10

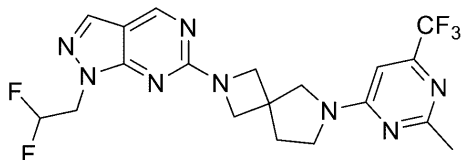
一般手順Aに従い、所望の生成物を白色固形物として得た(15mg、41%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.11 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.88 (q, J=8.4 Hz, 2H), 4.29–4.18 (m, 4H), 4.05–3.44 (m, 4H), 2.58 (s, 3H), 2.50–2.24 (m, 2H). MS m/z: 473 [M+H]<sup>+</sup>.

20

【1189】

実施例553: 2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]-6-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

【化876】



30

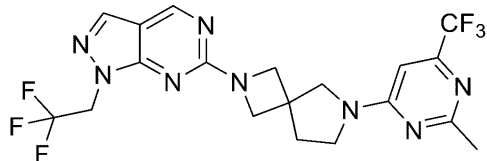
一般手順Aに従い、所望の生成物を白色固形物として得た(12mg、34%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.78 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.45 (d, J=10.8 Hz, 1H), 6.21 (tt, J=55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.63 (td, J=13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.19 (d, J=15.1 Hz, 4H), 4.03–3.47 (m, 4H), 2.58 (d, J=5.4 Hz, 3H), 2.47–2.22 (m, 2H). MS m/z: 455 [M+H]<sup>+</sup>.

【1190】

実施例554: 6-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-2-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

40

【化877】



一般手順Aに従い、所望の生成物を白色固形物として得た(12mg、33%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.79 (s, 1H), 7.96 (s, 1H)

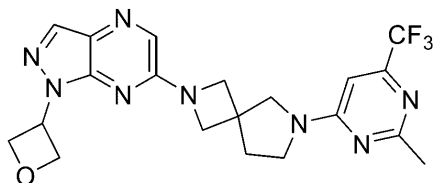
50

, 6.46 (d, J=8.6 Hz, 1H), 4.86 (q, J=8.4 Hz, 2H), 4.30-3.43 (m, 8H), 2.58 (d, J=5.5 Hz, 3H), 2.51-2.21 (m, 2H). MS m/z: 473 [M+H]<sup>+</sup>.

【1191】

実施例555: 6-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-2-[1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

【化878】



10

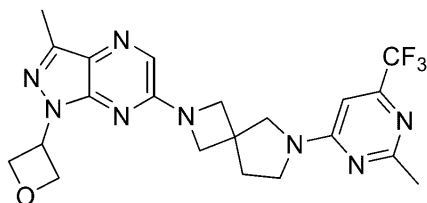
一般手順Aに従い、所望の生成物を白色固形物として得た(18mg、52%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.12 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.46 (d, J=11.3 Hz, 1H), 5.93 (p, J=7.3 Hz, 1H), 5.31 (t, J=6.6 Hz, 2H), 5.05 (t, J=7.2 Hz, 2H), 4.33-3.46 (m, 9H), 2.57 (s, 3H), 2.48-2.23 (m, 2H). MS m/z: 447 [M+H]<sup>+</sup>.

20

【1192】

実施例556: 2-[3-メチル-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-6-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

【化879】



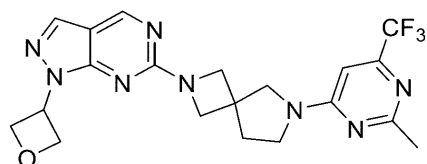
30

一般手順Aに従い、所望の生成物を白色固形物として得た(13mg、36%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.73 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.87 (p, J=7.3 Hz, 1H), 5.30 (t, J=6.6 Hz, 2H), 5.02 (t, J=7.2 Hz, 2H), 4.27-3.46 (m, 8H), 2.59 (s, 3H), 2.57 (d, J=10.8 Hz, 2H), 2.37 (m, 2H). MS m/z: 461 [M+H]<sup>+</sup>.

【1193】

実施例557: 6-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-2-[1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

【化880】



40

一般手順Aに従い、所望の生成物を白色固形物として得た(13mg、38%)。<sup>1</sup>H

50

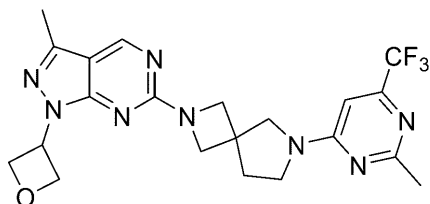
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.78 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 6.45 (d,  $J=14.8$  Hz, 1H), 6.05–5.77 (m, 1H), 5.27 (t,  $J=6.6$  Hz, 2H), 5.05 (dd,  $J=7.8, 6.6$  Hz, 2H), 4.34–3.50 (m, 8H), 2.58 (s, 3H), 2.44–2.14 (m, 2H). MS  $m/z$ : 447  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

【1194】

実施例 558: 2-[3-メチル-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]-6-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

【化881】

10



一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (15 mg、42%)。  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.67 (s, 1H), 6.45 (d,  $J=15.7$  Hz, 1H), 5.86 (p,  $J=7.2$  Hz, 1H), 5.25 (t,  $J=6.5$  Hz, 2H), 5.02 (t,  $J=7.2$  Hz, 2H), 4.30–3.48 (m, 8H), 2.58 (d,  $J=7.0$  Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.46–2.18 (m, 2H). MS  $m/z$ : 461  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

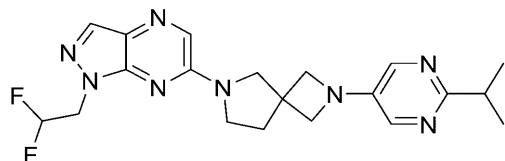
20

【1195】

実施例 559: 6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[2-(プロパン-2-イル)ピリミジン-5-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

【化882】

30



一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (12 mg、21%)。  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.05 (s, 1H), 7.98 (s, 2H), 7.96 (s, 1H), 6.22 (tt,  $J=55.7, 4.5$  Hz, 1H), 4.66 (td,  $J=13.3, 4.5$  Hz, 2H), 3.99 (q,  $J=7.2$  Hz, 4H), 3.88 (s, 2H), 3.73 (t,  $J=6.9$  Hz, 2H), 3.14 (p,  $J=6.9$  Hz, 1H), 2.39 (t,  $J=6.9$  Hz, 2H), 1.31 (s, 3H), 1.30 (s, 3H). MS  $m/z$ : 415  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

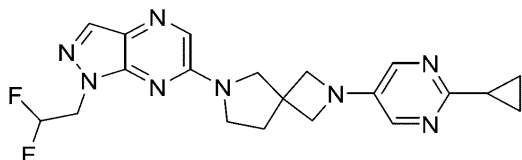
40

【1196】

実施例 560: 2-(2-シクロプロピルピリミジン-5-イル)-6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

50

## 【化 8 8 3】



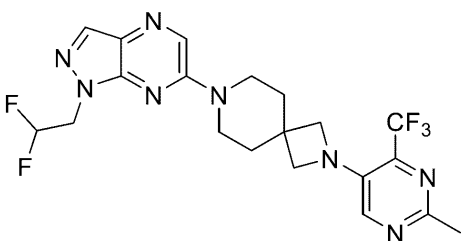
一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (10 mg、18%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.05 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.89 (s, 2H), 6.22 (tt, J=55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.66 (td, J=13.3, 4.5 Hz, 2H), 3.96 (q, J=7.2 Hz, 4H), 3.87 (s, 2H), 3.73 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.39 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.16 (tt, J=7.9, 5.2 Hz, 1H), 1.04–0.94 (m, 4H). MS m/z: 413 [M+H]<sup>+</sup>.

10

## 【1197】

実施例 561: 7-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[2-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン

## 【化 8 8 4】



20

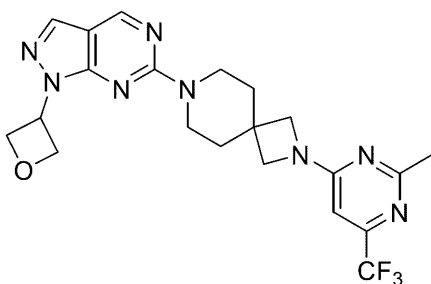
一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (4.6 mg、11%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.26 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 6.34–6.13 (m, 1H), 4.67 (td, J=13.3, 4.5 Hz, 2H), 3.93 (s, 4H), 3.78 (t, J=5.7 Hz, 4H), 2.67 (s, 3H), 2.03–1.93 (m, 4H). MS m/z: 469 [M+H]<sup>+</sup>.

30

## 【1198】

実施例 562: 2-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-7-[1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン

## 【化 8 8 5】



40

一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (10 mg、39%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.75 (s, 1H), 7.93 (d, J=0.5 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.94 (tt, J=7.9, 6.6 Hz, 1H), 5.29 (t, J=6.6 Hz, 2H), 5.10–5.00 (m, 2H), 3

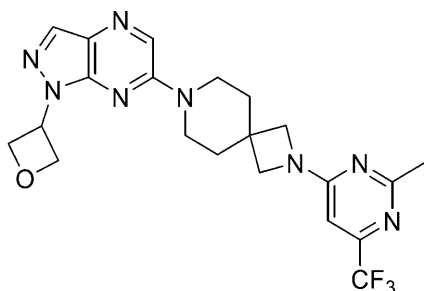
50

. 94 (d, J = 63.2 Hz, 8H), 2.57 (s, 3H), 1.91 (t, J = 5.8 Hz, 4H). MS m/z: 461 [M+H]<sup>+</sup>.

【1199】

実施例563: 2-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-7-[1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン

【化886】



10

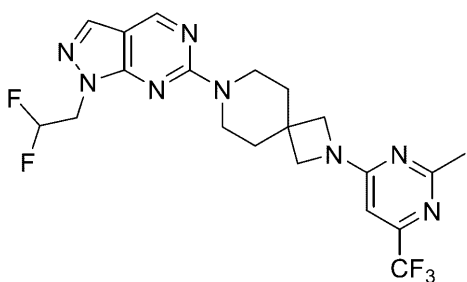
一般手順Aに従い、所望の生成物を白色固形物として得た(14mg、57%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.25 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.00-5.89 (m, 1H), 5.33 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 5.06 (dd, J = 7.9, 6.7 Hz, 2H), 3.86 (dd, J = 88.4, 49.9 Hz, 8H), 2.58 (s, 3H), 1.98 (t, J = 5.7 Hz, 4H). MS m/z: 461 [M+H]<sup>+</sup>.

20

【1200】

実施例564: 7-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]-2-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン

【化887】



30

一般手順Aに従い、所望の生成物を白色固形物として得た(11.6mg、45%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.76 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.21 (tt, J = 55.6, 4.4 Hz, 1H), 4.63 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 3.94 (d, J = 64.7 Hz, 8H), 2.57 (s, 3H), 1.92 (d, J = 5.8 Hz, 4H). MS m/z: 469 [M+H]<sup>+</sup>.

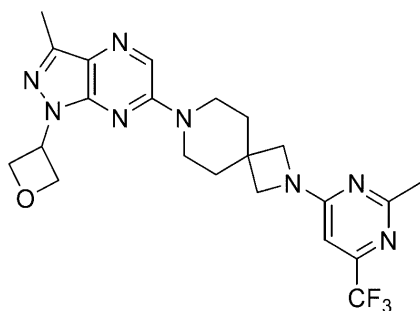
40

【1201】

実施例565: 7-[3-メチル-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン

50

## 【化 8 8 8】



10

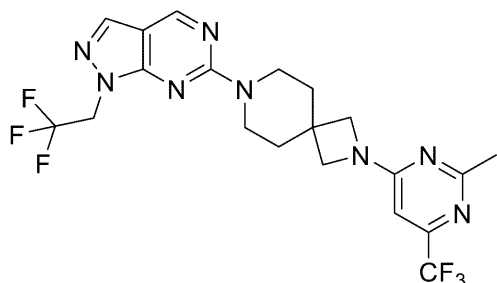
一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (12.2 mg、47%)。  
 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.17 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.87 (tt,  $J=7.9, 6.7$  Hz, 1H), 5.32 (t,  $J=6.6$  Hz, 2H), 5.04 (dd,  $J=7.9, 6.6$  Hz, 2H), 3.85 (dd,  $J=96.5, 49.3$  Hz, 8H), 2.59 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 1.97 (t,  $J=5.7$  Hz, 4H). MS  $m/z$ : 475  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## 【1202】

実施例 566: 2-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-7-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン

20

## 【化 8 8 9】



30

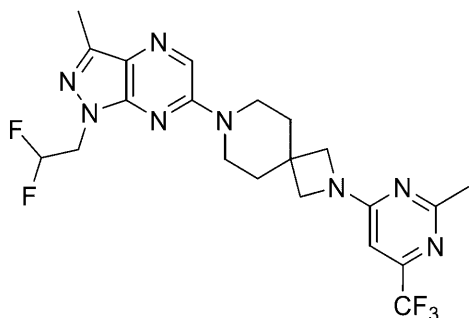
一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (18 mg、68%)。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.76 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.86 (q,  $J=8.4$  Hz, 2H), 3.94 (d,  $J=65.3$  Hz, 8H), 2.57 (s, 3H), 1.91 (t,  $J=5.7$  Hz, 4H). MS  $m/z$ : 487  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## 【1203】

実施例 567: 2-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-7-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン

40

## 【化 8 9 0】



50



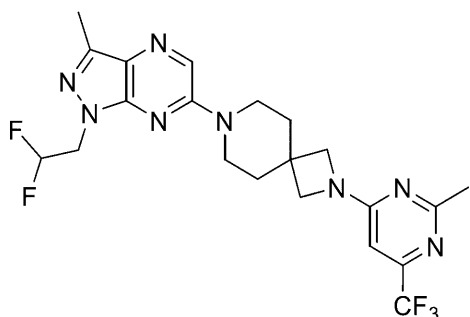
一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (13.3 mg、50%)。  
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.27 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.89 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 3.87 (dd, J = 81.1, 50.3 Hz, 8H), 2.57 (s, 3H), 1.98 (t, J = 5.7 Hz, 4H). MS m/z: 487 [M+H]<sup>+</sup>.

【1204】

実施例 568: 7-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン

【化891】

10



20

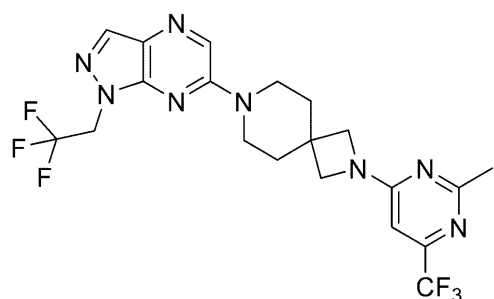
一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (14 mg、53%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.18 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.19 (tt, J = 55.7, 4.5 Hz, 1H), 4.59 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 3.85 (dd, J = 91.4, 50.4 Hz, 8H), 2.57 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.97 (t, J = 5.6 Hz, 4H). MS m/z: 483 [M+H]<sup>+</sup>.

【1205】

実施例 569: 7-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]-2-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン

【化892】

30



40

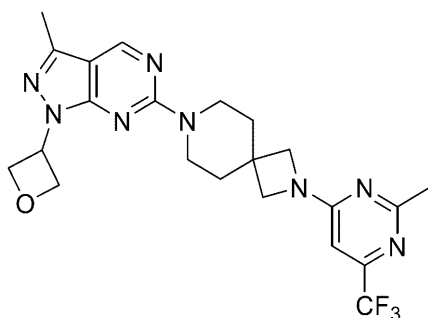
一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (17.6 mg、67%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.66 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.31-6.03 (m, 1H), 4.54 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 3.93 (d, J = 64.5 Hz, 8H), 2.57 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.90 (t, J = 5.8 Hz, 4H). MS m/z: 483 [M+H]<sup>+</sup>.

【1206】

実施例 570: 7-[3-メチル-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]-2-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン

50

## 【化 8 9 3】



10

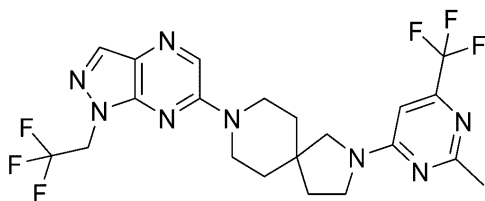
一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (14.5 mg、56%)。  
 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.65 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.86 (tt,  $J=7.9, 6.7$  Hz, 1H), 5.27 (t,  $J=6.7$  Hz, 2H), 5.08–4.96 (m, 2H), 3.93 (d,  $J=64.1$  Hz, 8H), 2.57 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 1.90 (t,  $J=5.6$  Hz, 4H). MS  $m/z$ : 475  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## 【1207】

実施例 571: 2-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-8-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン

20

## 【化 8 9 4】



一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (16.3 mg、60%)。  
 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.65 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.86 (tt,  $J=7.9, 6.7$  Hz, 1H), 5.27 (t,  $J=6.7$  Hz, 2H), 5.08–4.96 (m, 2H), 3.93 (d,  $J=64.1$  Hz, 8H), 2.57 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 1.90 (t,  $J=5.6$  Hz, 4H). MS  $m/z$ : 501  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

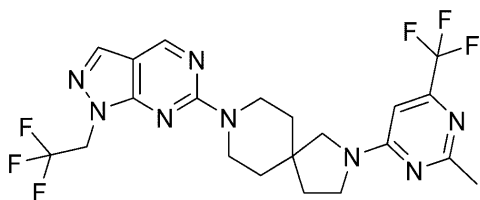
30

## 【1208】

実施例 572: 2-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-8-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン

## 【化 8 9 5】

40



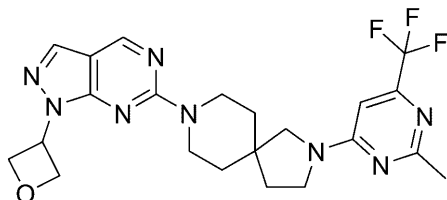
一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (17.6 mg、49%)。  
 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.76 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 6.44 (d,  $J=6.6$  Hz, 1H), 4.85 (q,  $J=8.4$  Hz, 2H), 4.13 (dt,  $J=11.5, 5.0$  Hz, 1H), 4.07–3.90 (m, 2

50

H), 3.90–3.73 (m, 2H), 3.64 (s, 1H), 3.51 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 3.31 (s, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.00 (dt, J = 27.4, 7.1 Hz, 2H), 1.71 (dd, J = 12.0, 6.4 Hz, 4H). MS m/z: 501 [M+H]<sup>+</sup>.

【1209】

実施例573: 2-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-8-[1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン  
【化896】



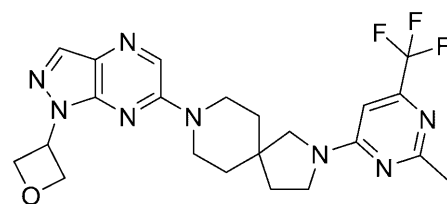
10

一般手順Aに従い、所望の生成物を白色固形物として得た(8.8mg、26%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.75 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 6.44 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.94 (p, J = 7.2 Hz, 1H), 5.29 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 5.05 (dd, J = 7.9, 6.6 Hz, 2H), 4.18–4.05 (m, 1H), 4.03–3.89 (m, 2H), 3.88–3.72 (m, 2H), 3.64 (s, 1H), 3.51 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 3.30 (s, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.00 (dt, J = 28.5, 7.0 Hz, 2H), 1.76–1.63 (m, 4H). MS m/z: 475 [M+H]<sup>+</sup>.

20

【1210】

実施例574: 2-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-8-[1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン  
【化897】



30

一般手順Aに従い、所望の生成物を白色固形物として得た(16.2mg、47%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.24 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 6.44 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 6.00–5.85 (m, 1H), 5.34 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 5.12–5.00 (m, 2H), 3.97–3.64 (m, 6H), 3.52 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 3.32 (s, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.02 (dt, J = 19.4, 7.2 Hz, 2H), 1.81–1.70 (m, 4H). MS m/z: 475 [M+H]<sup>+</sup>.

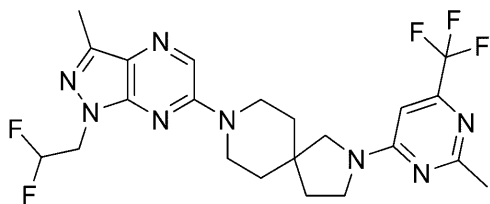
40

【1211】

実施例575: 8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン

50

## 【化 8 9 8】



一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (18 mg、50%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.18 (s, 1H), 6.44 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.19 (tt, J = 55.7, 4.5 Hz, 1H), 4.59 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 3.97–3.61 (m, 6H), 3.52 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 3.32 (s, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.09–1.91 (m, 2H), 1.78 (dd, J = 13.3, 7.2 Hz, 4H). MS m/z: 497 [M+H]<sup>+</sup>.

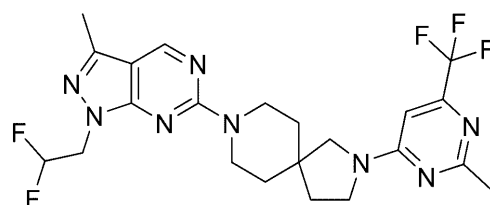
10

## 【1 2 1 2】

実施例 576: 8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]-2-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン

## 【化 8 9 9】

20



一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (13 mg、36%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.66 (s, 1H), 6.44 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 6.19 (tt, J = 55.7, 4.5 Hz, 1H), 4.54 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 4.16–4.07 (m, 1H), 4.04–3.90 (m, 2H), 3.88–3.74 (m, 2H), 3.63 (s, 1H), 3.51 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 3.30 (s, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.06–1.93 (m, 2H), 1.69 (dq, J = 13.3, 8.4, 7.1 Hz, 4H). MS m/z: 497 [M+H]<sup>+</sup>.

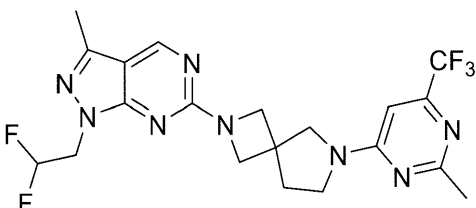
30

## 【1 2 1 3】

実施例 577: 2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]-6-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

## 【化 9 0 0】

40



一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (15.1 mg、42%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.68 (s, 1H), 6.45 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 6.18 (tt, J = 55.7, 4.5 Hz, 1H), 4.

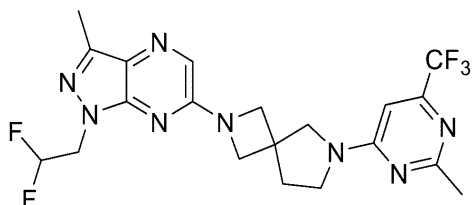
50

5.5 (td,  $J=13.3, 4.5$  Hz, 2H), 4.24–4.11 (m, 4H), 3.93 (s, 1H), 3.79 (s, 1H), 3.66 (s, 1H), 3.53 (s, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.45–2.25 (m, 2H). MS  $m/z$ : 469  $[M+H]^+$ .

【1214】

実施例 578: 2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-6-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

【化901】



10

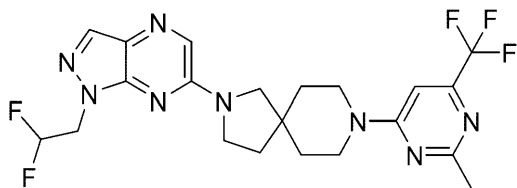
一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (15 mg、42%)。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.74 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.19 (tt,  $J=55.7, 4.5$  Hz, 1H), 4.58 (td,  $J=13.3, 4.5$  Hz, 2H), 4.26–4.17 (m, 4H), 3.96 (s, 1H), 3.81 (s, 1H), 3.69 (s, 1H), 3.54 (s, 1H), 2.58 (d,  $J=3.2$  Hz, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.38 (d,  $J=42.4$  Hz, 2H). MS  $m/z$ : 469  $[M+H]^+$ .

20

【1215】

実施例 579: 2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-8-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン

【化902】



30

一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (19 mg、51%)。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.05 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.23 (tt,  $J=55.7, 4.5$  Hz, 1H), 4.67 (td,  $J=13.3, 4.5$  Hz, 2H), 3.74 (t,  $J=7.1$  Hz, 6H), 3.57 (s, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.05 (t,  $J=7.0$  Hz, 2H), 1.79–1.69 (m, 4H). MS  $m/z$ : 483  $[M+H]^+$ .

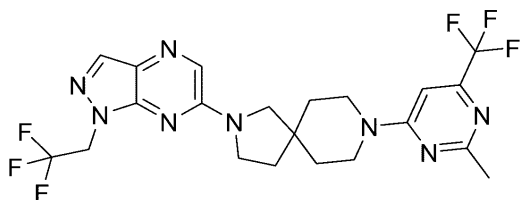
40

【1216】

実施例 580: 8-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-2-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン

50

## 【化 9 0 3】



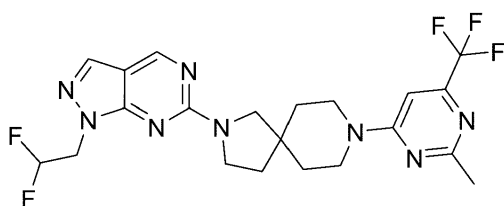
一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (16.2 mg、42%)。  
 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.09 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.90 (q,  $J=8.4$  Hz, 2H), 3.91–3.65 (m, 6H), 3.57 (s, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.06 (t,  $J=7.0$  Hz, 2H), 1.81–1.70 (m, 4H). MS  $m/z$ : 501  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

10

## 【1217】

実施例 581: 2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]-8-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン

## 【化 9 0 4】



20

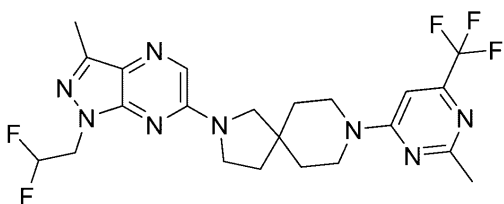
一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (6.4 mg、17%)。  
 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.78 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.23 (tt,  $J=55.5, 4.6$  Hz, 1H), 4.64 (td,  $J=13.4, 4.5$  Hz, 2H), 4.02–3.54 (m, 8H), 2.56 (s, 3H), 1.97 (t,  $J=7.1$  Hz, 2H), 1.72 (dtt,  $J=21.8, 7.7, 4.0$  Hz, 4H). MS  $m/z$ : 483  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

30

## 【1218】

実施例 582: 2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-8-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン

## 【化 9 0 5】



40

一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (8.2 mg、21%)。  
 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.88 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.21 (tt,  $J=55.8, 4.5$  Hz, 2H), 4.60 (td,  $J=13.4, 4.5$  Hz, 2H), 3.92–3.67 (m, 6H), 3.56 (s, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.04 (t,  $J=7.0$  Hz, 2H), 1.75 (ddt,  $J=17.0, 13.6, 6.7$  Hz, 4H). MS  $m/z$ : 4

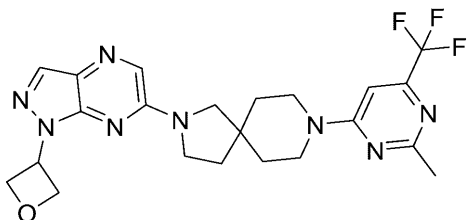
50

97 [M+H]<sup>+</sup>.

【1219】

実施例583：8-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-2-[1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン

【化906】



10

一般手順Aに従い、所望の生成物を白色固形物として得た(16.5mg、45%)。

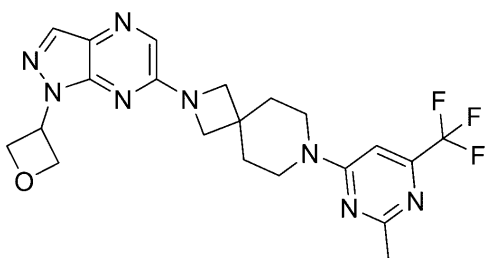
<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.10 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.96 (p, J=7.3Hz, 1H), 5.34 (t, J=6.6Hz, 2H), 5.06 (dd, J=7.9, 6.5Hz, 2H), 3.88-3.67 (m, 6H), 3.56 (s, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.05 (t, J=7.0Hz, 2H), 1.74 (td, J=7.7, 4.4Hz, 4H). MS m/z: 475 [M+H]<sup>+</sup>.

20

【1220】

実施例584：7-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-2-[1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン

【化907】



30

一般手順Aに従い、所望の生成物を白色固形物として得た(16.4mg、47%)。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.11 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.94 (tt, J=7.8, 6.6Hz, 1H), 5.32 (t, J=6.6Hz, 2H), 5.05 (dd, J=7.9, 6.6Hz, 2H), 4.02 (s, 4H), 3.76 (s, 4H), 2.57 (s, 3H), 1.99-1.90 (m, 4H). MS m/z: 461 [M+H]<sup>+</sup>.

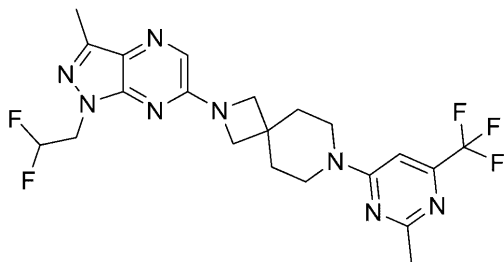
【1221】

実施例585：2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-7-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン

40

50

## 【化 9 0 8】



一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (16.6 mg、44%)。  
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.74 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.34–6.05 (m, 1H), 4.58 (td, J=13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.01 (s, 4H), 3.75 (s, 4H), 2.57 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.98–1.92 (m, 4H). MS m/z: 483 [M+H]<sup>+</sup>.

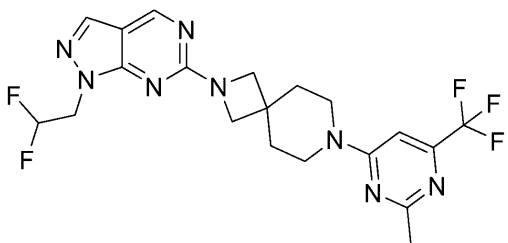
10

## 【1 2 2 2】

実施例 586: 2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]-7-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン

## 【化 9 0 9】

20



一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (11.5 mg、32%)。  
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.77 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.22 (tt, J=55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.63 (td, J=13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.00 (s, 4H), 3.74 (s, 4H), 2.56 (s, 3H), 1.97–1.88 (m, 4H). MS m/z: 469 [M+H]<sup>+</sup>.

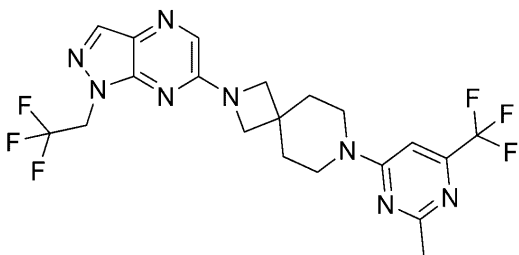
30

## 【1 2 2 3】

実施例 587: 7-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-2-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン

## 【化 9 1 0】

40



一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (16.7 mg、44%)。  
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.09 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.89 (q, J=8.4 Hz, 2H), 4.02 (s

50

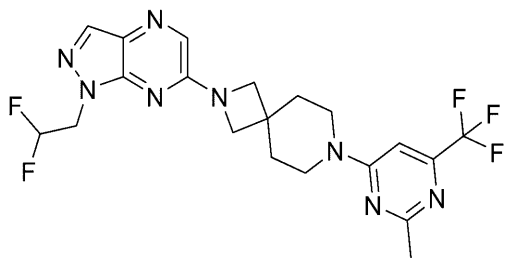


, 4 H), 3.76 (s, 2 H), 2.57 (s, 3 H), 1.99–1.93 (m, 4 H). MS m/z: 487 [M+H]<sup>+</sup>.

【1224】

実施例588: 2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-7-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン

【化911】



10

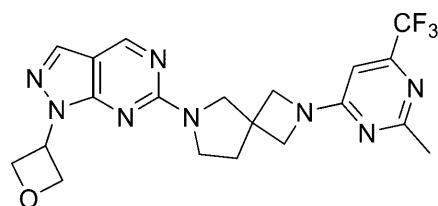
一般手順Aに従い、所望の生成物を白色固形物として得た(18.4 mg、51%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.06 (s, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 6.69 (s, 1 H), 6.22 (t, J=4.5 Hz, 1 H), 4.66 (td, J=13.3, 4.5 Hz, 2 H), 4.02 (s, 4 H), 3.76 (s, 2 H), 2.57 (s, 3 H), 1.98–1.93 (m, 4 H). MS m/z: 469 [M+H]<sup>+</sup>.

20

【1225】

実施例589: 2-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-6-[1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

【化912】



30

一般手順Aに従い、所望の生成物を白色固形物として得た(8.9 mg、37%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.79 (s, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 6.34 (s, 1 H), 5.94 (p, J=7.3 Hz, 1 H), 5.31 (t, J=6.6 Hz, 2 H), 5.06 (dd, J=7.9, 6.6 Hz, 2 H), 4.16 (s, 4 H), 3.93 (s, 2 H), 3.80 (s, 2 H), 2.58 (s, 3 H), 2.33 (t, J=6.9 Hz, 2 H). MS m/z: 447 [M+H]<sup>+</sup>.

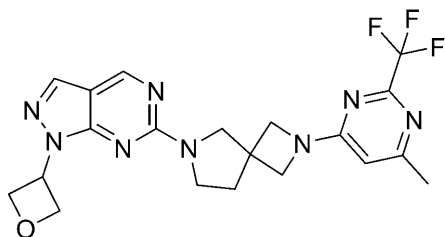
【1226】

実施例590: 2-[6-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-6-[1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

40

50

## 【化 9 1 3】

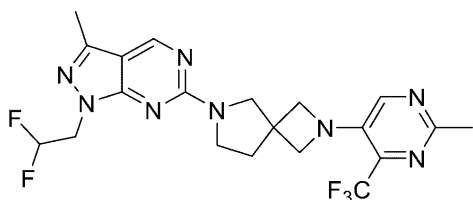


一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (7.1 mg、14%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.77 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.94 (p, J=7.3 Hz, 1H), 5.31 (t, J=6.6 Hz, 2H), 5.06 (t, J=7.2 Hz, 2H), 4.13 (s, 4H), 3.91 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.31 (t, J=6.9 Hz, 2H). MS m/z: 447 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【1 2 2 7】

実施例 591: 6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]-2-[2-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

## 【化 9 1 4】

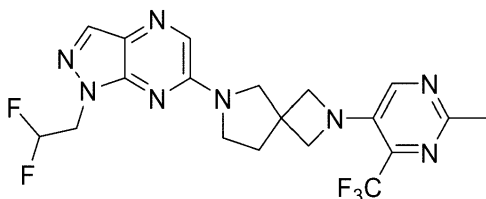


一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (14 mg、38.48%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.68 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 6.19 (tt, J=55.7, 4.5 Hz, 1H), 4.55 (td, J=13.4, 4.5 Hz, 2H), 4.19-4.06 (m, 4H), 3.91 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.32 (t, J=6.9 Hz, 2H). MS m/z: 469 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【1 2 2 8】

実施例 592: 6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[2-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

## 【化 9 1 5】



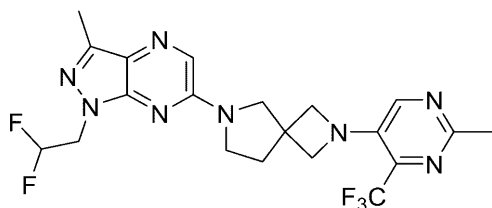
一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (16 mg、45.34%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.10 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.22 (tt, J=55.7, 4.5 Hz, 1H), 4.67 (td, J=13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.20-4.10 (m, 4H), 3.90 (s, 2H), 3.75 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.32 (t, J=6.9 Hz, 2H). MS m/z: 469 [M+H]<sup>+</sup>.

H), 2.40 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS m/z: 455 [M+H]<sup>+</sup>.

【1229】

実施例593: 6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[2-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

【化916】



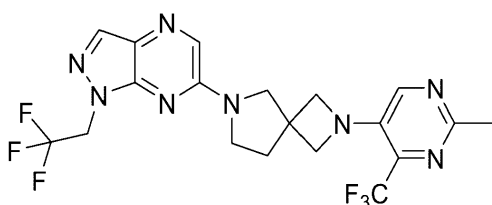
10

一般手順Aに従い、所望の生成物を白色固形物として得た(11mg、30.24%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.09 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 6.20 (tt, J = 55.7, 4.5 Hz, 1H), 4.59 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 4.21-4.09 (m, 4H), 3.88 (s, 2H), 3.74 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.39 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS m/z: 469 [M+H]<sup>+</sup>.

【1230】

実施例594: 2-[2-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]-6-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

【化917】



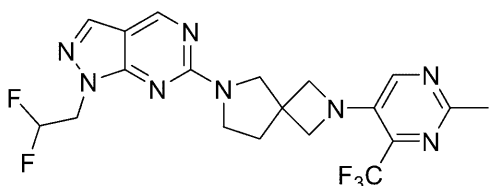
30

一般手順Aに従い、所望の生成物を白色固形物として得た(13mg、35.44%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.10 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 7.98 (s, 1H), 4.89 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 4.22-4.09 (m, 4H), 3.89 (s, 2H), 3.75 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.40 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS m/z: 473 [M+H]<sup>+</sup>.

【1231】

実施例595: 6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]-2-[2-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

【化918】



40

一般手順Aに従い、所望の生成物を白色固形物として得た(8mg、22.67%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.78 (s, 1H), 8.09 (s,

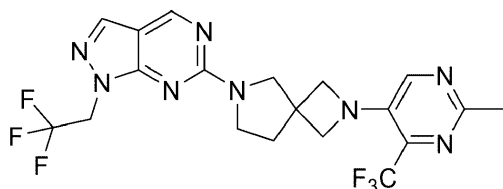
50

1 H), 7.90 (s, 1 H), 6.22 (tt, J=55.6, 4.5 Hz, 1 H), 4.64 (td, J=13.4, 4.5 Hz, 2 H), 4.17-4.09 (m, 4 H), 3.92 (s, 2 H), 3.78 (s, 2 H), 2.67 (s, 3 H), 2.33 (t, J=7.0 Hz, 2 H). MS m/z: 455 [M+H]<sup>+</sup>.

【1232】

実施例 596: 2-[2-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]-6-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

【化919】



10

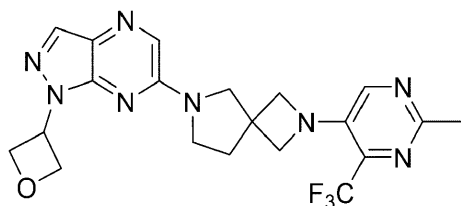
一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (7 mg、19.08%)。  
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.79 (s, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 4.87 (q, J=8.4 Hz, 2 H), 4.12 (t, J=11.3 Hz, 4 H), 3.92 (s, 2 H), 3.78 (s, 2 H), 2.67 (s, 3 H), 2.33 (t, J=7.0 Hz, 2 H). MS m/z: 473 [M+H]<sup>+</sup>.

20

【1233】

実施例 597: 2-[2-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]-6-[1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

【化920】



30

一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (13 mg、37.5%)。  
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.10 (d, J=3.0 Hz, 2 H), 7.96 (s, 1 H), 5.94 (p, J=7.3 Hz, 1 H), 5.35 (t, J=6.6 Hz, 2 H), 5.06 (dd, J=7.9, 6.5 Hz, 2 H), 4.19-4.10 (m, 4 H), 3.89 (s, 2 H), 3.74 (t, J=6.9 Hz, 2 H), 2.68 (s, 3 H), 2.40 (t, J=6.9 Hz, 2 H). MS m/z: 447 [M+H]<sup>+</sup>.

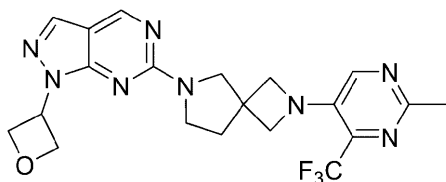
40

【1234】

実施例 598: 2-[2-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]-6-[1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

50

## 【化 9 2 1】



一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (7 mg、20.19%)。  
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.77 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 5.94 (p, J=7.3 Hz, 1H), 5.31 (t, J=6.6 Hz, 2H), 5.05 (dd, J=7.9, 6.6 Hz, 2H), 4.18–4.05 (m, 4H), 3.91 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.33 (t, J=6.9 Hz, 2H). MS m/z: 447 [M+H]<sup>+</sup>.

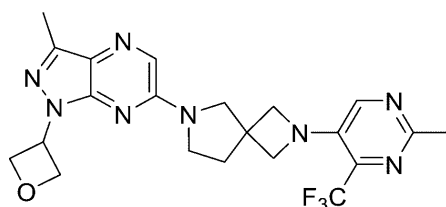
10

## 【1 2 3 5】

実施例 599: 6-[3-メチル-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[2-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

## 【化 9 2 2】

20



一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (12 mg、33.56%)。  
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.09 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 5.87 (tt, J=8.0, 6.8 Hz, 1H), 5.33 (t, J=6.6 Hz, 2H), 5.06–4.99 (m, 2H), 4.20–4.08 (m, 4H), 3.88 (s, 2H), 3.73 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.39 (t, J=6.9 Hz, 2H). MS m/z: 461 [M+H]<sup>+</sup>.

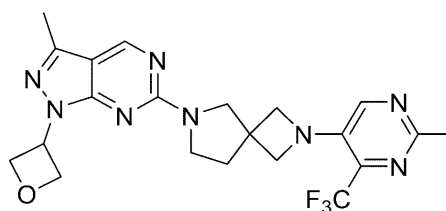
30

## 【1 2 3 6】

実施例 600: 6-[3-メチル-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]-2-[2-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

## 【化 9 2 3】

40



一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (14 mg、39.15%)。  
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.66 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 5.86 (tt, J=7.9, 6.7 Hz, 1H), 5.29 (t, J=6.6 Hz, 2H), 5.02 (dd, J=7.9, 6.5 Hz, 2H), 4.18–4.0

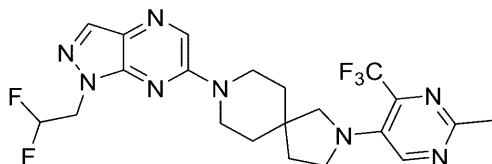
50

4 (m, 4 H), 3.90 (s, 2 H), 3.77 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 2.67 (s, 3 H), 2.53 (s, 3 H), 2.32 (t, J = 6.9 Hz, 2 H). MS m/z: 461 [M+H]<sup>+</sup>.

【1237】

実施例601: 8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[2-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン

【化924】



10

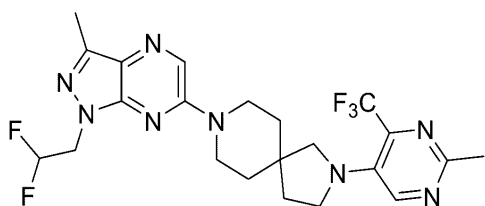
一般手順Aに従い、所望の生成物を白色固形物として得た(23mg、65.84%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.38 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 6.21 (tt, J = 55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.66 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 3.80 (qdd, J = 13.7, 6.9, 4.5 Hz, 4H), 3.56 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.33 (s, 2H), 2.67 (s, 3H), 1.98 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.84-1.70 (m, 4H). MS m/z: 483 [M+H]<sup>+</sup>.

20

【1238】

実施例602: 8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[2-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン

【化925】



30

一般手順Aに従い、所望の生成物を白色固形物として得た(21mg、58.42%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.38 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 6.19 (tt, J = 55.7, 4.5 Hz, 1H), 4.58 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 2H), 3.78 (qdd, J = 13.7, 6.9, 4.5 Hz, 4H), 3.55 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.32 (s, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 1.97 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.82-1.71 (m, 4H). MS m/z: 497 [M+H]<sup>+</sup>.

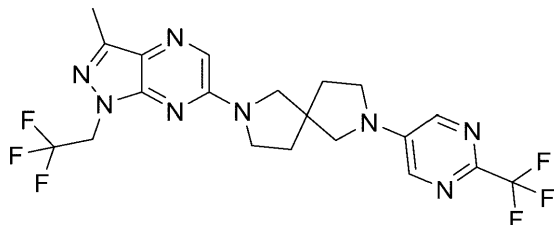
40

【1239】

実施例603: 2-[3-メチル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-7-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン

50

## 【化 9 2 6】



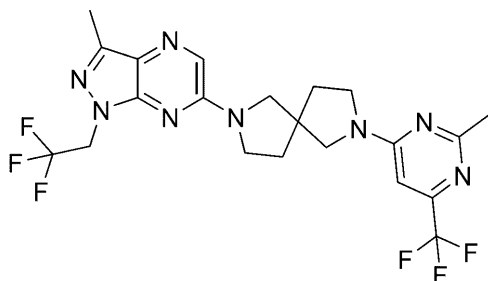
一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (10.5 mg、27.8%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.12 (d, J = 2.3 Hz, 2 H), 7.91 (s, 1 H), 4.81 (q, J = 8.5 Hz, 2 H), 3.80 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 3.70–3.56 (m, 4 H), 3.46 (q, J = 9.6 Hz, 2 H), 2.57 (s, 3 H), 2.29–2.16 (m, 4 H). MS m/z : 487 [M+H]<sup>+</sup>.

10

## 【1 2 4 0】

実施例 604 : 2-[3-メチル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-7-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン

## 【化 9 2 7】



20

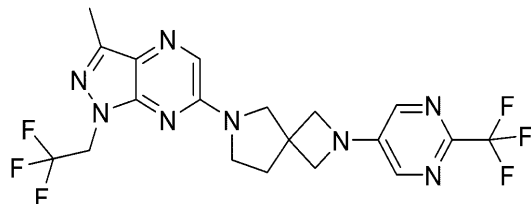
一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (9.8 mg、26.13%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.89 (s, 1 H), 6.49 (s, 1 H), 4.88–4.74 (m, 2 H), 3.9–3.45 (m, 8 H), 2.6–2.56 (m, 7 H). MS m/z : 501 [M+H]<sup>+</sup>.

30

## 【1 2 4 1】

実施例 605 : 6-[3-メチル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

## 【化 9 2 8】



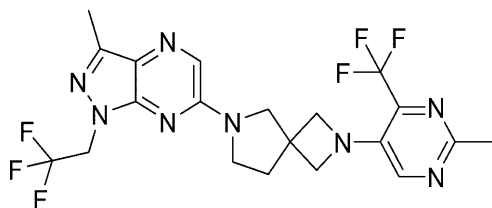
40

一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (13.2 mg、37.29%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.02 (d, J = 1.3 Hz, 2 H), 7.91 (s, 1 H), 4.82 (q, J = 8.5 Hz, 2 H), 4.21–4.08 (m, 4 H), 3.91 (s, 2 H), 3.75 (t, J = 6.9 Hz, 2 H), 2.57 (s, 3 H), 2.43 (t, J = 6.9 Hz, 2 H) MS m/z : 473 [M+H]<sup>+</sup>.

50

## 【1242】

実施例606：6-[3-メチル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[2-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン  
【化929】

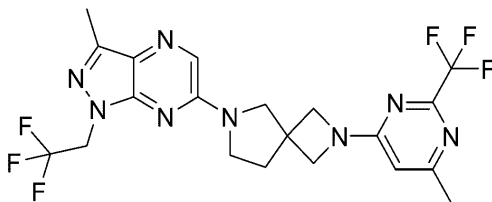


10

一般手順Aに従い、所望の生成物を白色固形物として得た(9.3mg、24.62%)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.10(s, 1H), 7.90(s, 1H), 4.82(q, J=8.5Hz, 2H), 4.21-4.10(m, 4H), 3.88(s, 2H), 3.74(t, J=6.9Hz, 2H), 2.68(s, 3H), 2.57(s, 3H), 2.40(t, J=6.9Hz, 2H). MS m/z: 487 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【1243】

実施例607：6-[3-メチル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[6-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン  
【化930】



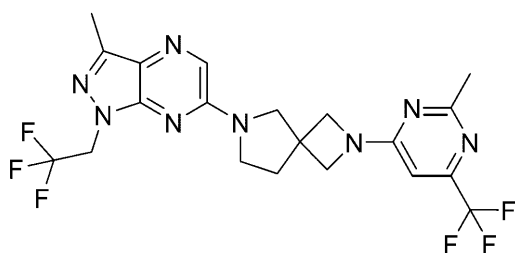
20

一般手順Aに従い、所望の生成物を白色固形物として得た(14mg、37.06%)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.90(s, 1H), 6.15(s, 1H), 4.82(q, J=8.5Hz, 2H), 4.22-4.09(m, 4H), 3.87(s, 2H), 3.74(t, J=6.9Hz, 2H), 2.57(s, 3H), 2.45-2.43(m, 3H), 2.38(t, J=6.9Hz, 2H). MS m/z: 487 [M+H]<sup>+</sup>.

30

## 【1244】

実施例608：6-[3-メチル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン  
【化931】



40

一般手順Aに従い、所望の生成物を白色固形物として得た(14.9mg、39.44%)

50



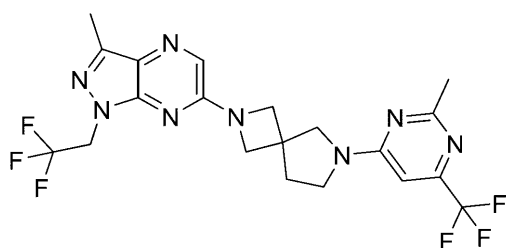
%)。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.90 (s, 1H), 6.35 (d,  $J=2.2$  Hz, 1H), 4.82 (q,  $J=8.5$  Hz, 2H), 4.26–4.10 (m, 4H), 3.88 (s, 2H), 3.74 (t,  $J=6.9$  Hz, 2H), 2.57 (d,  $J=7.0$  Hz, 7H), 2.39 (t,  $J=6.9$  Hz, 2H). MS  $m/z$ : 487  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

【1245】

実施例609：2-[3-メチル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-6-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

【化932】

10



一般手順Aに従い、所望の生成物を白色固形物として得た(15.4 mg、40.77%)。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.75 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.81 (q,  $J=8.5$  Hz, 2H), 4.26–4.15 (m, 4H), 3.97 (br, 1H), 3.81 (br, 1H), 3.70 (br, 1H), 3.55 (br, 1H), 2.57 (d,  $J=8.5$  Hz, 6H), 2.45–2.30 (m, 2H). MS  $m/z$ : 487  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

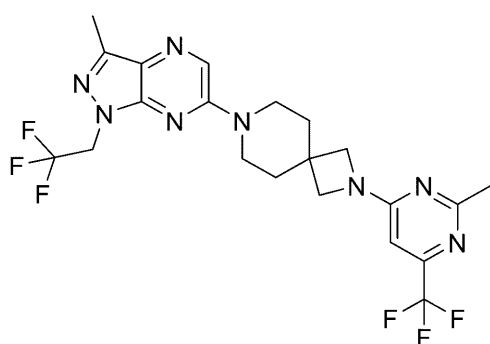
20

【1246】

実施例610：7-[3-メチル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン

【化933】

30



一般手順Aに従い、所望の生成物を白色固形物として得た(13.1 mg、33.71%)。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.20 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.82 (q,  $J=8.4$  Hz, 2H), 4.07–3.66 (m, 8H), 2.57 (d,  $J=12.1$  Hz, 6H), 1.98 (t,  $J=5.8$  Hz, 4H). MS  $m/z$ : 501  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

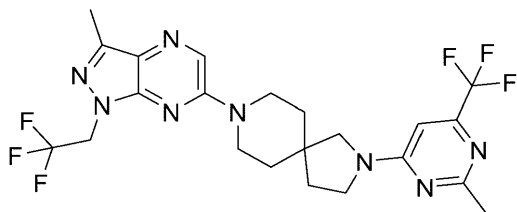
40

【1247】

実施例611：8-[3-メチル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン

50

## 【化 9 3 4】

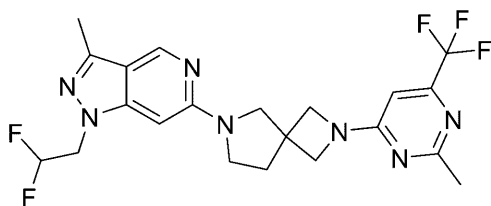


一般手順 D に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (18.7 mg、50.2%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.19 (s, 1H), 6.45 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.81 (q, J = 8.5 Hz, 2H), 4.00–3.26 (m, 8H), 2.59 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.07–1.95 (m, 2H), 1.81–1.72 (m, 4H). MS m/z: 515 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【1248】

実施例 612: 6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]-2-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

## 【化 9 3 5】

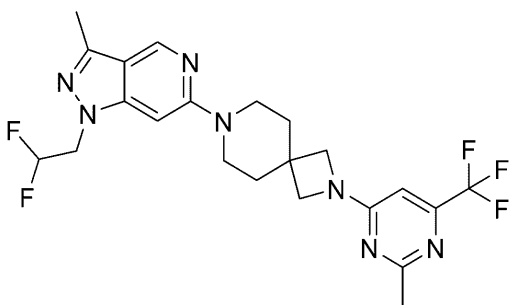


一般手順 D に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (4.6 mg、12.67%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.44 (s, 1H), 6.33 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.14 (tt, d = 55.4, 5.4 Hz, 1H), 6.09 (br, 1H), 4.51 (td, J = 13.0, 3.9 Hz, 2H), 4.17 (d, J = 33.2 Hz, 4H), 3.99–3.55 (m, 4H), 2.58 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.44–2.39 (m, 2H). MS m/z: 468 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【1249】

実施例 613: 7-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]-2-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン

## 【化 9 3 6】



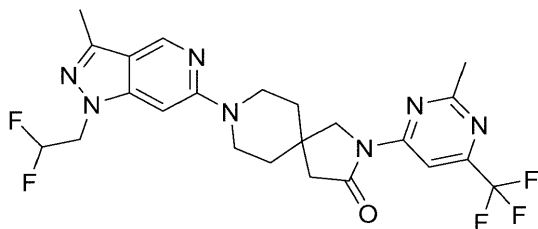
一般手順 D に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (7.8 mg、21.62%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.64 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.12 (tt, J = 55.5, 4.3 Hz, 1H), 4.50 (td, J = 13.6, 4.3 Hz, 2H), 3.78 (dd, J = 15.1

・ 2, 51.4 Hz, 8 H), 2.55 (d, J = 17.9 Hz, 6 H), 1.98 (t, J = 4.5 Hz, 4 H). MS m/z: 482 [M+H]<sup>+</sup>.

【1250】

実施例 614: 8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]-2-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン

【化937】



10

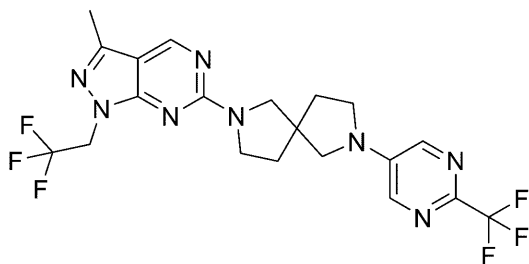
一般手順 D に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (3.7 mg、10.37%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.69 (br, 1H), 8.58 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.13 (tt, J = 55.4, 4.3 Hz, 1H), 4.52 (t, J = 12.7 Hz, 2H), 4.01 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.70 (s, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.94-1.87 (m, 4H). MS m/z: 510 [M+H]<sup>+</sup>.

20

【1251】

実施例 615: 2-[3-メチル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]-7-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン

【化938】



30

一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (20 mg、37.32%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.72 (s, 1H), 8.10 (s, 2H), 4.78 (s, 2H), 3.96-3.65 (m, 4H), 3.59 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.51-3.36 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.25-2.08 (m, 4H). MS m/z: 487 [M+H]<sup>+</sup>.

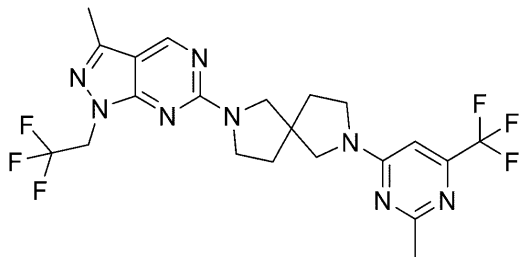
【1252】

実施例 616: 2-[3-メチル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]-7-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン

40

50

## 【化 9 3 9】

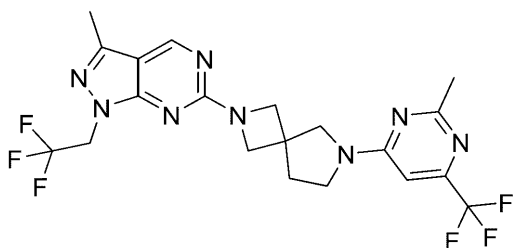


一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (22.3 mg、42.53%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.68 (br, 1H), 6.44 (d, J = 31.2 Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.89–3.34 (m, 8H), 2.60–2.54 (m, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.25–2.05 (m, 4H)。MS m/z: 501 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【1253】

実施例 617: 2-[3-メチル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]-6-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

## 【化 9 4 0】

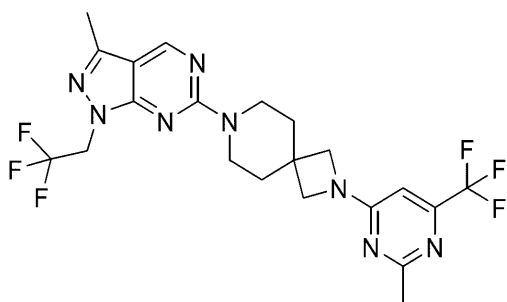


一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (17.1 mg、31.91%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.69 (s, 1H), 6.46–6.44 (m, 1H), 4.77 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 4.23–4.19 (m, 4H), 3.93 (s, 1H), 3.79 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.66 (s, 1H), 3.53 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.43–2.22 (m, 2H)。MS m/z: 487 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【1254】

実施例 618: 7-[3-メチル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]-2-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン

## 【化 9 4 1】



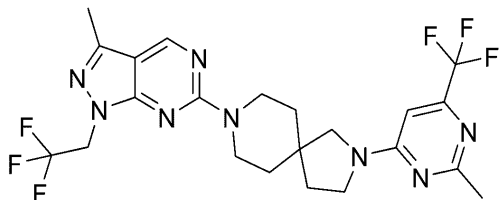
一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (17.2 mg、32.8%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.67 (s, 1H), 6.34 (

s, 1H), 4.77 (q, J=8.5 Hz, 2H), 4.10–3.77 (m, 8H), 2.57 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 1.90 (t, J=5.8 Hz, 4H). MS m/z: 501 [M+H]<sup>+</sup>.

【1255】

実施例619: 8-[3-メチル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]-2-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン

【化942】



10

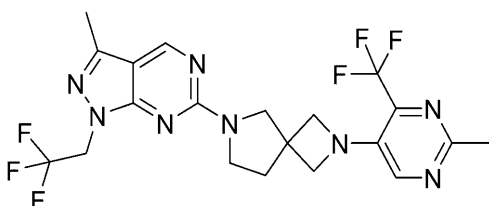
一般手順Aに従い、所望の生成物を白色固形物として得た(18.9 mg、36.78%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.68 (s, 1H), 6.45–6.43 (m, 1H), 4.77 (q, J=8.5 Hz, 2H), 4.15–4.10 (m, 1H), 4.03–3.92 (m, 2H), 3.89–3.74 (m, 2H), 3.64 (s, 1H), 3.51 (t, J=7.1 Hz, 1H), 3.30 (s, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.07–1.93 (m, 2H), 1.72–1.67 (m, 4H). MS m/z: 515 [M+H]<sup>+</sup>.

20

【1256】

実施例620: 6-[3-メチル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]-2-[2-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

【化943】



30

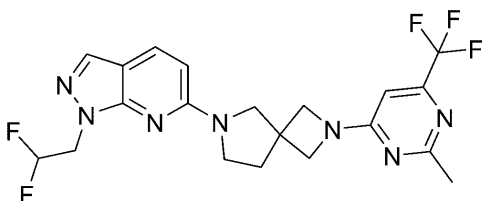
一般手順Aに従い、所望の生成物を白色固形物として得た(6.7 mg、12.5%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.72 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 4.78 (q, J=8.4 Hz, 2H), 4.19–4.07 (m, 4H), 4.00–3.71 (m, 4H), 2.67 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.34 (t, J=7.0 Hz, 2H). MS m/z: 487 [M+H]<sup>+</sup>.

【1257】

40

実施例621: 6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル]-2-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

【化944】



50

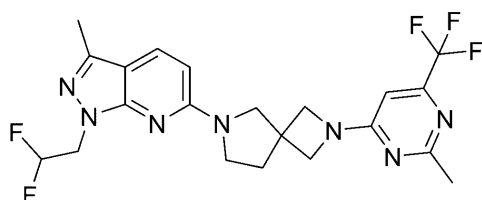
一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (14.5 mg、30.52%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.81 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.34 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 6.25 (td, J = 5.5, 4.5 Hz, 1H), 4.70 (td, J = 13.4, 4.6 Hz, 2H), 4.27–4.06 (m, 4H), 3.84 (s, 2H), 3.67 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.35 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS m/z: 454 [M+H]<sup>+</sup>.

【1258】

実施例 622: 6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル]-2-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

10

【化945】



一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (8.3 mg、16.95%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.70 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.28 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.22 (tt, J = 5.5, 7, 4.5 Hz, 1H), 4.62 (td, J = 13.4, 4.6 Hz, 2H), 4.25–4.06 (m, 4H), 3.83 (s, 2H), 3.66 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.34 (t, J = 6.8 Hz, 2H). MS m/z: 468 [M+H]<sup>+</sup>.

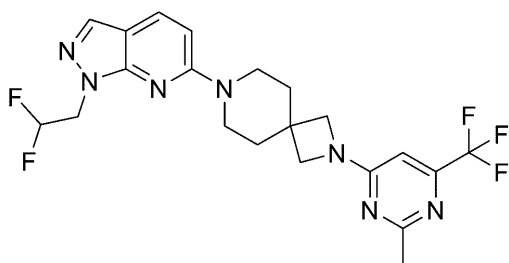
20

【1259】

実施例 623: 7-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル]-2-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン

30

【化946】



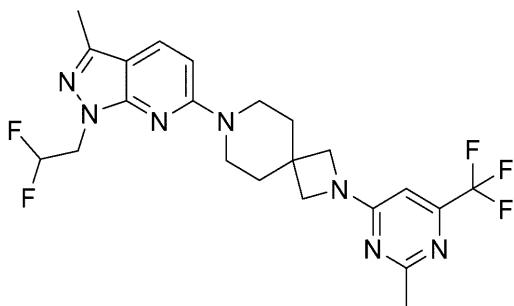
一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (4 mg、8%)。MS m/z: 468 [M+H]<sup>+</sup>.

40

【1260】

実施例 624: 7-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル]-2-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン

## 【化 9 4 7】



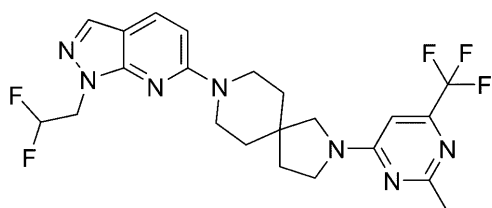
10

一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (2 mg、4%)。MS m/z: 482 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【1 2 6 1】

実施例 625: 8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル]-2-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン

## 【化 9 4 8】



20

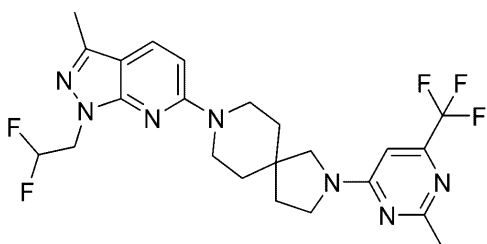
一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (10.1 mg、20.02%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.80 (s, 1H), 7.78 (d, J=9.1 Hz, 1H), 6.65 (d, J=9.0 Hz, 1H), 6.44 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.24 (tt, J=55.8, 4.6 Hz, 1H), 4.70 (td, J=13.4, 4.5 Hz, 2H), 3.93-3.68 (m, 4H), 3.64 (s, 2H), 3.51 (t, J=7.1 Hz, 1H), 3.30 (s, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.06-1.92 (m, 2H), 1.73 (td, J=10.9, 4.9 Hz, 4H)。MS m/z: 482 [M+H]<sup>+</sup>。

30

## 【1 2 6 2】

実施例 626: 8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル]-2-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン

## 【化 9 4 9】



40

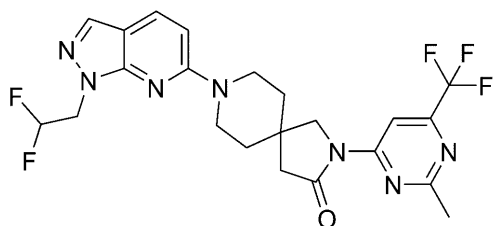
一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (4.1 mg、8%)。MS m/z: 496 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【1 2 6 3】

実施例 627: 8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル]-2-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン

50

－４－イル]－２，８－ジアザスピロ[４．５]デカン－３－オン  
【化９５０】

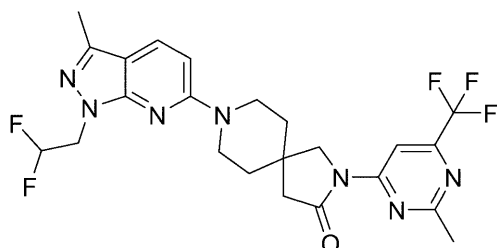


一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た（４．４ｍｇ、８％）。MS  $m/z$  : 496  $[M+H]^+$ . 10

【１２６４】

実施例 628 : 8－[1－(2,2-ジフルオロエチル)－3－メチル－1H－ピラゾロ[3,4-*b*]ピリジン－6－イル]－2－[2－メチル－6－(トリフルオロメチル)ピリミジン－4－イル]－2,8－ジアザスピロ[4.5]デカン－3－オン

【化９５１】

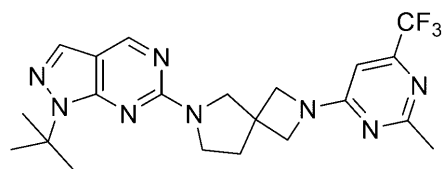


一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た（３．６ｍｇ、７％）。MS  $m/z$  : 510  $[M+H]^+$ . 20

【１２６５】

実施例 629 : 6－{1-tert-ブチル－1H－ピラゾロ[3,4-*d*]ピリミジン－6－イル}－2－[2－メチル－6－(トリフルオロメチル)ピリミジン－4－イル]－2,6－ジアザスピロ[3.4]オクタン

【化９５２】



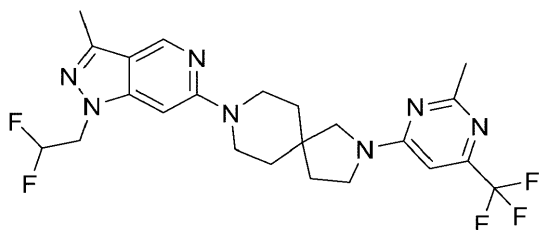
一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た（２９ｍｇ、６２．２％）。  
 $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.76 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.13 (dd,  $J=17.8, 10.7$  Hz, 4H), 3.84 (d,  $J=62.2$  Hz, 4H), 2.57 (s, 3H), 2.32 (t,  $J=6.9$  Hz, 2H), 1.77 (s, 9H). MS  $m/z$  : 447  $[M+H]^+$ . 40

【１２６６】

実施例 630 : 8－[1－(2,2-ジフルオロエチル)－3－メチル－1H－ピラゾロ[4,3-*c*]ピリジン－6－イル]－2－[2－メチル－6－(トリフルオロメチル)ピリミジン－4－イル]－2,8－ジアザスピロ[4.5]デカン



## 【化 9 5 3】

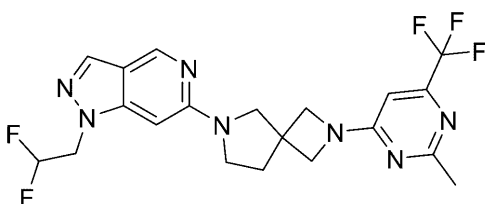


一般手順 D に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (5.7 mg、11.52%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.65 (br, 1H), 6.47–6.40 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.12 (tt, J=55.5, 4.3 Hz, 1H), 4.50 (td, J=13.5, 4.3 Hz, 2H), 3.88–3.31 (m, 8H), 2.57 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.05–1.96 (m, 2H), 1.86–1.75 (m, 4H). MS m/z: 496 [M+H]<sup>+</sup>.  
【1267】

10

実施例 631: 6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]-2-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン  
【化 9 5 4】

20

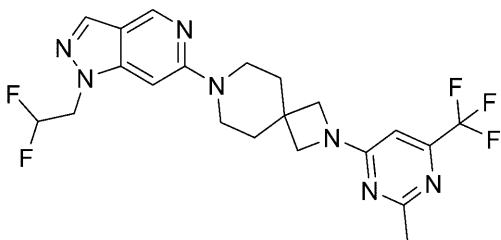


一般手順 D に従い、所望の生成物を明青色固形物として得た (18.6 mg、37.23%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.70 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.14 (tt, J=55.4, 4.3 Hz, 1H), 6.06 (d, J=13.8 Hz, 1H), 4.57 (td, J=13.5, 4.3 Hz, 2H), 4.27–4.00 (m, 4H), 3.84 (s, 2H), 3.65 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.36 (t, J=6.8 Hz, 2H). MS m/z: 454 [M+H]<sup>+</sup>.  
【1268】

30

実施例 632: 7-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]-2-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン  
【化 9 5 5】

40



一般手順 D に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (9.6 mg、19.6%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.73 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.14 (tt, J=55.4, 4.3 Hz, 1H), 4.59 (td, J=13.6, 4.3 Hz, 2H), 4.0

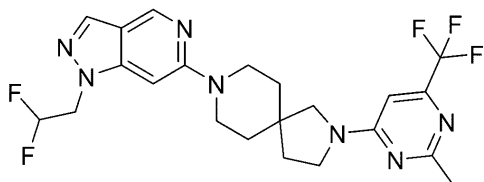
50

0-3.58 (m, 8H), 2.57 (s, 3H), 1.98 (t, J=5.6 Hz, 4H). MS m/z: 468 [M+H]<sup>+</sup>.

【1269】

実施例633: 8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]-2-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン

【化956】



10

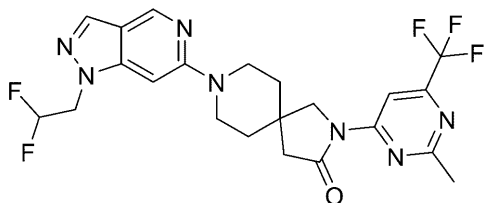
一般手順Aに従い、所望の生成物を白色固形物として得た(13.7mg、28.49%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.73 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 6.44-6.43 (m, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.14 (tt, J=55.4, 4.3 Hz, 1H), 4.59 (td, J=13.6, 4.3 Hz, 2H), 3.86-3.30 (m, 8H), 2.57 (s, 3H), 2.00 (dt, J=29.5, 7.1 Hz, 2H), 1.85-1.75 (m, 4H). MS m/z: 482 [M+H]<sup>+</sup>.

20

【1270】

実施例634: 8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]-2-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン

【化957】



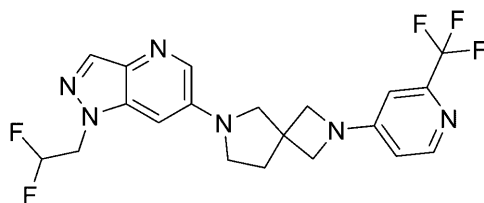
30

一般手順Dに従い、所望の生成物を白色固形物として得た(4.6mg、9.73%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.74 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.15 (tt, J=55.4, 4.3 Hz, 1H), 4.60 (td, J=13.6, 4.3 Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.86-3.72 (m, 2H), 3.60-3.55 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.69 (s, 2H), 1.88 (d, J=11.4 Hz, 4H). MS m/z: 496 [M+H]<sup>+</sup>.

【1271】

実施例635: 6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-6-イル]-2-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

【化958】



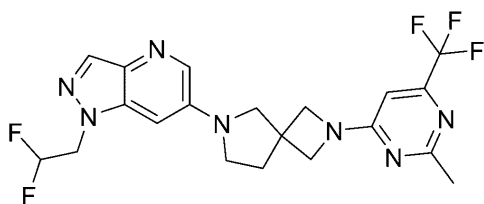
50

一般手順 D に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (28.4 mg、80.17%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.33 (d, J=5.6 Hz, 1H), 8.15 (J=2.4 Hz, 1H), 8.13 (d J=1.7 Hz, 1H), 6.63 (d, J=2.3 Hz, 1H), 6.60 (d J=1.9 Hz, 1H), 6.39 (dd, J=5.7, 2.3 Hz, 1H), 6.13 (tt, J=55.5, 4.3 Hz, 1H), 4.61 (td, J=13.6, 4.3 Hz, 2H), 4.12–4.01 (m, 4H), 3.71 (s, 2H), 3.58 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.41 (t, J=6.8 Hz, 2H). MS m/z: 439 [M+H]<sup>+</sup>.

【1272】

実施例 636: 6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-6-イル]-2-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

【化959】



10

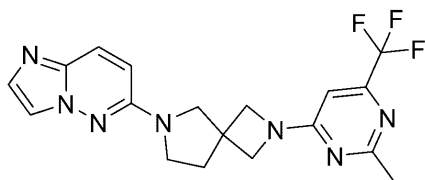
20

一般手順 D に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (12.2 mg、34.65%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.15 (d, J=7.0 Hz, 1H), 8.14 (d, J=7.0 Hz, 1H), 6.62 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.13 (tt, J=55.5, 4.3 Hz, 1H), 4.62 (td, J=13.6, 4.3 Hz, 2H), 4.27–4.07 (m, 4H), 3.70 (s, 2H), 3.58 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.40 (t, J=6.8 Hz, 2H). MS m/z: 454 [M+H]<sup>+</sup>.

【1273】

実施例 637: 6-{イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル}-2-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

【化960】



30

一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (12.2 mg、28.44%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.81 (d, J=9.8 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.57–7.52 (m, 1H), 6.62 (d, J=9.8 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.21–4.07 (m, 4H), 3.77 (s, 2H), 3.63 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.36 (t, J=6.9 Hz, 2H). MS m/z: 390 [M+H]<sup>+</sup>.

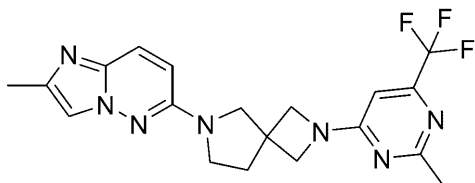
【1274】

実施例 638: 2-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-6-{2-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル}-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

40

50

## 【化 9 6 1】



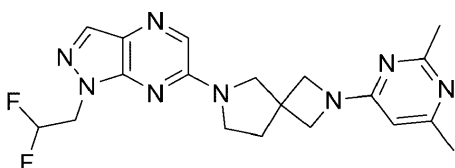
一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (11.6 mg、26.1%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.74–7.65 (m, 1H), 7.44 (t, J=0.8 Hz, 1H), 6.53 (d, J=9.7 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.25–4.08 (m, 4H), 3.74 (s, 2H), 3.61 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.43 (d, J=0.9 Hz, 3H), 2.34 (t, J=6.9 Hz, 2H). MS m/z: 404 [M+H]<sup>+</sup>.

10

## 【1 2 7 5】

実施例 639: 6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-(2,6-ジメチルピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

## 【化 9 6 2】



20

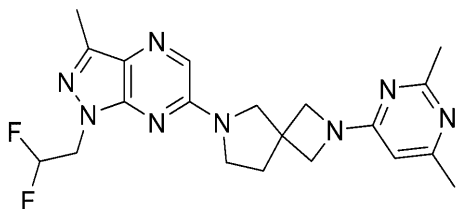
一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (14.3 mg、39.56%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.06 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.22 (tt, J=55.7, 4.5 Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.66 (td, J=13.4, 4.5 Hz, 2H), 4.18–4.03 (m, 4H), 3.87 (s, 2H), 3.74 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.38–2.36 (m, 5H). MS m/z: 401 [M+H]<sup>+</sup>.

30

## 【1 2 7 6】

実施例 640: 6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-(2,6-ジメチルピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

## 【化 9 6 3】



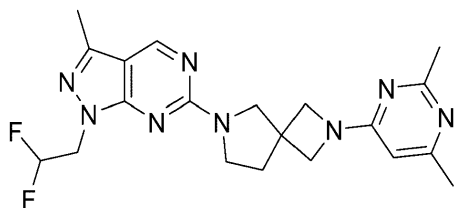
40

一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (13.8 mg、36.88%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.89 (s, 1H), 6.20 (tt, J=55.7, 4.5 Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.59 (td, J=13.4, 4.5 Hz, 2H), 4.15 (d, J=17.4 Hz, 4H), 3.87 (s, 2H), 3.74 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.48–2.35 (m, 5H). MS m/z: 415 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【1 2 7 7】

50

実施例 641: 6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]-2-(2,6-ジメチルピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン  
【化 964】

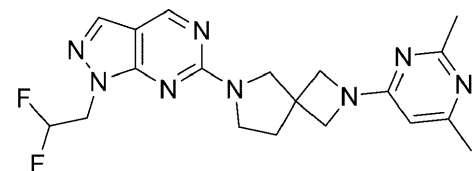


10

一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (12.8 mg、34.21%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.67 (s, 1H), 6.19 (tt, J=55.7, 4.5 Hz, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.55 (td, J=13.4, 4.5 Hz, 2H), 4.12-4.04 (m, 4H), 3.89 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.29 (t, J=6.9 Hz, 2H). MS m/z: 415 [M+H]<sup>+</sup>.

【1278】

実施例 642: 6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]-2-(2,6-ジメチルピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン  
【化 965】



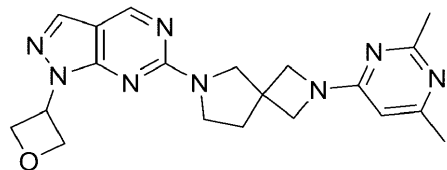
20

一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (13.8 mg、38.18%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.78 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 6.39-6.08 (m, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.64 (td, J=13.4, 4.5 Hz, 2H), 4.12-4.05 (m, 4H), 3.90 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.30 (t, J=6.9 Hz, 2H). MS m/z: 401 [M+H]<sup>+</sup>.

30

【1279】

実施例 643: 2-(2,6-ジメチルピリミジン-4-イル)-6-[1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン  
【化 966】



40

一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (10.8 mg、30.48%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.77 (s, 1H), 7.95 (d, J=0.5 Hz, 1H), 5.97-5.91 (m, 1H), 5.91 (s, 1H), 5.31 (t, J=6.6 Hz, 2H), 5.05 (dd, J=7.9, 6.6 Hz

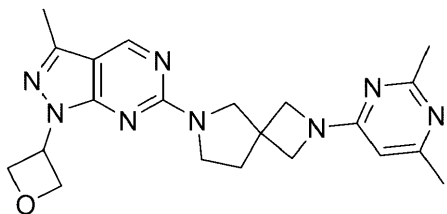
50

, 2 H), 4.15–4.06 (m, 4 H), 3.90 (s, 2 H), 3.77 (t, J = 7 Hz, 2 H), 2.56 (s, 3 H), 2.40 (s, 3 H), 2.31 (t, J = 6.9 Hz, 2 H) MS m/z : 393 [M+H]<sup>+</sup>.

【1280】

実施例 644 : 2-(2,6-ジメチルピリミジン-4-イル)-6-[3-メチル-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

【化967】



10

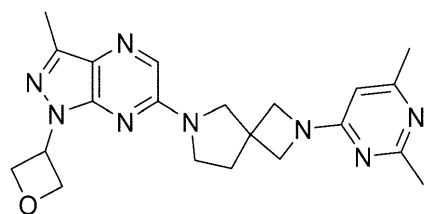
一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (11.3 mg、30.79%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.66 (s, 1 H), 5.90 (s, 1 H), 5.89–5.83 (m, 1 H), 5.28 (t, J = 6.7 Hz, 2 H), 5.02 (dd, J = 8.0, 6.6 Hz, 2 H), 4.13–4.05 (m, 4 H), 3.89 (s, 2 H), 3.75 (s, 2 H), 2.55 (s, 3 H), 2.53 (s, 3 H), 2.38 (s, 3 H), 2.29 (t, J = 6.9 Hz, 2 H). MS m/z : 407 [M+H]<sup>+</sup>.

20

【1281】

実施例 645 : 2-(2,6-ジメチルピリミジン-4-イル)-6-[3-メチル-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

【化968】



30

一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (3.7 mg、10.08%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.87 (s, 1 H), 5.92 (s, 1 H), 5.90–5.84 (m, 1 H), 5.33 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 5.03 (dd, J = 7.9, 6.5 Hz, 2 H), 4.16–4.10 (m, 4 H), 3.87 (s, 2 H), 3.73 (t, J = 6.9 Hz, 2 H), 2.58 (d, J = 9.0 Hz, 5 H), 2.42 (s, 3 H), 2.37 (t, J = 6.9 Hz, 2 H). MS m/z : 407 [M+H]<sup>+</sup>.

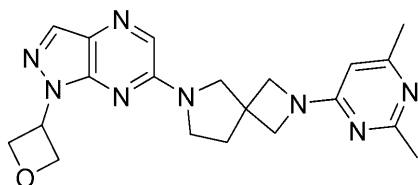
40

【1282】

実施例 646 : 2-(2,6-ジメチルピリミジン-4-イル)-6-[1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

50

## 【化 9 6 9】



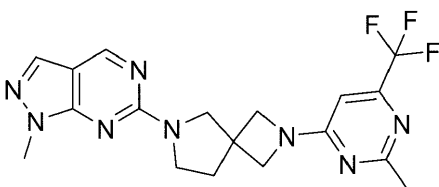
一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (10.5 mg、29.64%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.10 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 5.99–5.89 (m, 2H), 5.34 (t, J=6.7 Hz, 2H), 5.09–5.02 (m, 2H), 4.20–4.08 (m, 4H), 3.88 (s, 2H), 3.74 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.38 (t, J=6.9 Hz, 2H). MS m/z: 393 [M+H]<sup>+</sup>.

10

## 【1 2 8 3】

実施例 647: 6- {1-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-6-イル} -2- [2-メチル-6-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル] -2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン

## 【化 9 7 0】



20

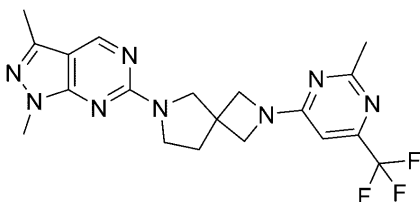
一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (4.5 mg、10.66%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.76 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.25–4.04 (m, 4H), 3.92 (d, J=5.2 Hz, 5H), 3.79 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.32 (t, J=6.9 Hz, 2H). MS m/z: 405 [M+H]<sup>+</sup>.

30

## 【1 2 8 4】

実施例 648: 6- {1, 3-ジメチル-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-6-イル} -2- [2-メチル-6-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル] -2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン

## 【化 9 7 1】



40

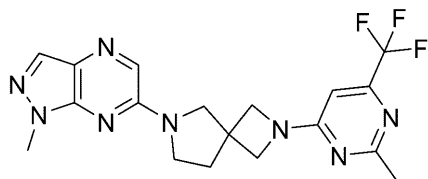
一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (12 mg、48.44%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.68 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.16 (s, 4H), 4.02–3.90 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.80 (s, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.32 (t, J=6.9 Hz, 2H). MS m/z: 419 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【1 2 8 5】

実施例 649: 6- {1-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル

50

}-2-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン  
【化972】



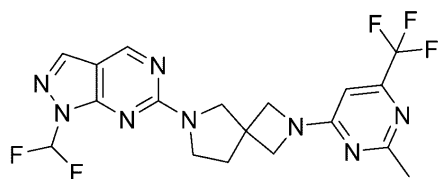
一般手順Aに従い、所望の生成物を白色固形物として得た(27mg、56%)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.00(s, 1H), 7.93(s, 1H), 6.35(s, 1H), 4.18(s, 4H), 3.97(s, 3H), 3.90(s, 2H), 3.75(t, J=6.9Hz, 2H), 2.58(s, 3H), 2.39(t, J=6.9Hz, 2H). MS m/z: 405 [M+H]<sup>+</sup>.

10

【1286】

実施例650: 6-[1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]-2-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン  
【化973】

20



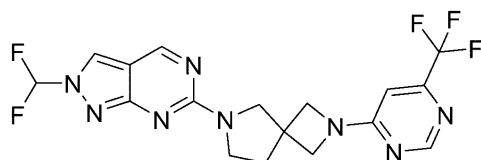
一般手順Aに従い、所望の生成物を白色固形物として得た(7.1mg、47.11%)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.80(s, 1H), 8.02(s, 1H), 7.57(t, J=58.0Hz, 1H), 6.35(s, 1H), 4.28-4.04(m, 4H), 3.97-3.73(m, 4H), 2.59(s, 3H), 2.34(t, J=6.9Hz, 2H). MS m/z: 441 [M+H]<sup>+</sup>.

30

【1287】

実施例651: 6-[2-(ジフルオロメチル)-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]-2-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン  
【化974】

40



一般手順Aに従い、所望の生成物を白色固形物として得た(12.3mg、47.61%)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.12(s, 1H), 8.29(s, 1H), 7.41(d, J=60.8Hz, 1H), 6.34(s, 1H), 4.29-4.06(m, 4H), 4.01-3.81(m, 4H), 2.58(s, 3H), 2.33(t, J=6.9Hz, 2H). MS m/z: 441 [M+H]<sup>+</sup>.

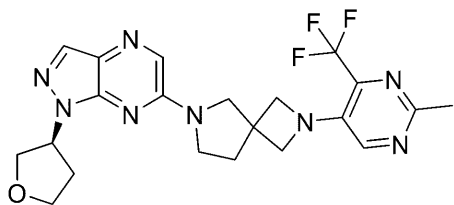
【1288】

実施例652: 2-[2-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]-6-{1-[(3S)-オキソラン-3-イル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル}-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

50



## 【化 9 7 5】



一般手順 A に従い、所望の生成物をオフホワイト色固形物として得た (12.6 mg、0.21%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.10 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 5.42 (ddt, J=9.1, 6.9, 4.7 Hz, 1H), 4.26 (q, J=7.7 Hz, 1H), 4.22–4.08 (m, 6H), 4.03 (td, J=8.2, 5.3 Hz, 1H), 3.89 (d, J=1.3 Hz, 2H), 3.75 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.55 (ddt, J=12.6, 7.6, 4.9 Hz, 1H), 2.50–2.42 (m, 1H), 2.40 (t, J=6.9 Hz, 2H). MS m/z: 461 [M+H]<sup>+</sup>.

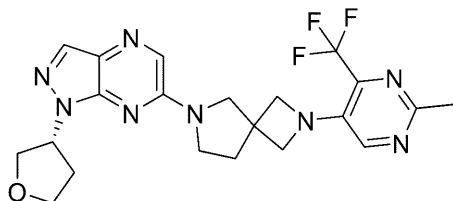
10

## 【1289】

実施例 653: 2-[2-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]-6-{1-[(3R)-オキソラン-3-イル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル}-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

20

## 【化 9 7 6】



一般手順 A に従い、所望の生成物をオフホワイト色固形物として得た (12 mg、0.2%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.10 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 5.42 (ddt, J=9.1, 6.9, 4.7 Hz, 1H), 4.30–4.22 (m, 1H), 4.22–4.07 (m, 6H), 4.03 (td, J=8.2, 5.3 Hz, 1H), 3.89 (d, J=1.2 Hz, 2H), 3.74 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.58–2.50 (m, 1H), 2.49–2.42 (m, 1H), 2.40 (t, J=6.9 Hz, 2H). MS m/z: 461 [M+H]<sup>+</sup>.

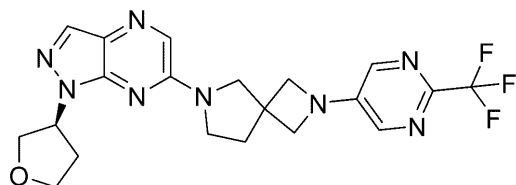
30

## 【1290】

実施例 654: 6-{1-[(3S)-オキソラン-3-イル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル}-2-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

40

## 【化 9 7 7】



一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (21 mg、0.36%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.04 (s, 1H), 8.03 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 5.41 (ddt, J=9.1, 6.9, 4.7 Hz,

50

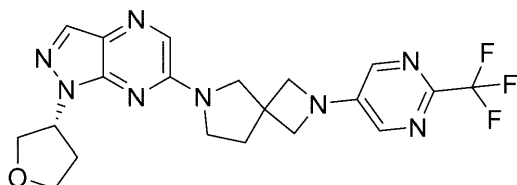
1 H), 4.25 (q, J = 7.7 Hz, 1 H), 4.21–4.09 (m, 6 H), 4.03 (td, J = 8.2, 5.3 Hz, 1 H), 3.92 (d, J = 1.5 Hz, 2 H), 3.76 (t, J = 6.9 Hz, 2 H), 2.55 (ddt, J = 12.7, 7.6, 4.9 Hz, 1 H), 2.49–2.40 (m, 3 H). MS m/z: 447 [M + H]<sup>+</sup>.

【1291】

実施例 655: 6- {1- [(3R)-オキソラン-3-イル]-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル} -2- [2- (トリフルオロメチル) ピリミジン-5-イル] -2, 6-ジアザスピロ [3.4] オクタン

【化978】

10



一般手順 A に従い、所望の生成物をオフホワイト色固形物として得た (20.7 mg、0.36%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.04 (s, 1 H), 8.02 (s, 2 H), 7.95 (s, 1 H), 5.41 (ddt, J = 9.1, 6.9, 4.7 Hz, 1 H), 4.29–4.22 (m, 1 H), 4.21–4.08 (m, 6 H), 4.03 (td, J = 8.2, 5.3 Hz, 1 H), 3.94–3.89 (m, 2 H), 3.75 (t, J = 6.9 Hz, 2 H), 2.59–2.50 (m, 1 H), 2.50–2.39 (m, 3 H). MS m/z: 447 [M + H]<sup>+</sup>.

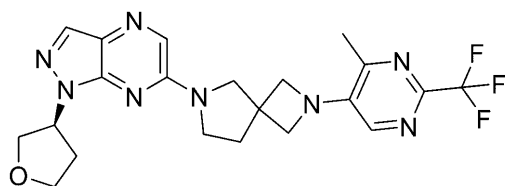
20

【1292】

実施例 656: 2- [4-メチル-2- (トリフルオロメチル) ピリミジン-5-イル] -6- {1- [(3S)-オキソラン-3-イル]-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル} -2, 6-ジアザスピロ [3.4] オクタン

【化979】

30



一般手順 A に従い、所望の生成物をオフホワイト色固形物として得た (24.2 mg、0.41%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.04 (s, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 5.42 (ddt, J = 9.0, 6.9, 4.7 Hz, 1 H), 4.26 (dt, J = 8.6, 7.5 Hz, 1 H), 4.22–4.08 (m, 6 H), 4.03 (td, J = 8.2, 5.3 Hz, 1 H), 3.91 (d, J = 1.4 Hz, 2 H), 3.75 (t, J = 6.9 Hz, 2 H), 2.54 (s, 4 H), 2.49–2.39 (m, 3 H). MS m/z: 461 [M + H]<sup>+</sup>.

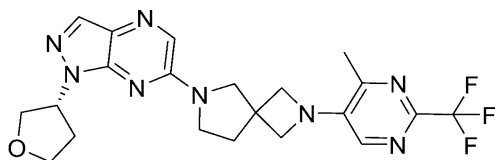
40

【1293】

実施例 657: 2- [4-メチル-2- (トリフルオロメチル) ピリミジン-5-イル] -6- {1- [(3R)-オキソラン-3-イル]-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル} -2, 6-ジアザスピロ [3.4] オクタン

50

## 【化 9 8 0】



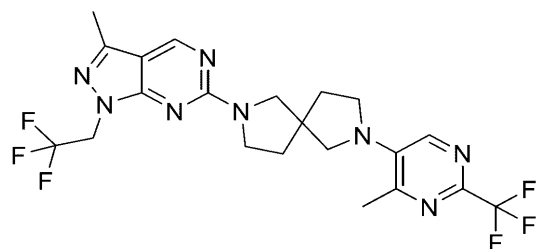
一般手順 A に従い、所望の生成物をオフホワイト色固形物として得た (22.5 mg、0.38%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.04 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 5.42 (ddt, J=9.0, 6.9, 4.7 Hz, 1H), 4.26 (dt, J=8.5, 7.4 Hz, 1H), 4.22–4.09 (m, 6H), 4.03 (td, J=8.2, 5.3 Hz, 1H), 3.91 (d, J=1.4 Hz, 2H), 3.75 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.54 (s, 4H), 2.49–2.40 (m, 3H). MS m/z: 461 [M+H]<sup>+</sup>.

10

## 【1 2 9 4】

実施例 658: 2-[3-メチル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]-7-[4-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン

## 【化 9 8 1】



20

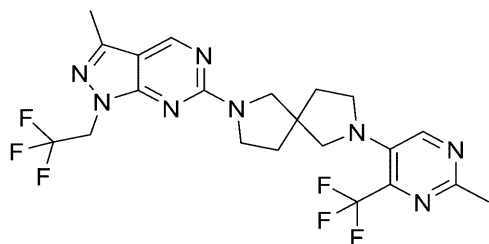
一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (35.7 mg、0.55%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.69 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 4.78 (q, J=8.5 Hz, 2H), 3.92–3.53 (m, 6H), 3.45 (s, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.12 (dt, J=25.9, 12.5, 7.4 Hz, 4H). MS m/z: 501 [M+H]<sup>+</sup>.

30

## 【1 2 9 5】

実施例 659: 2-[3-メチル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]-7-[2-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン

## 【化 9 8 2】



40

一般手順 A に従い、所望の生成物を白色固形物として得た (6.5 mg、0.1%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.69 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 4.78 (q, J=8.5 Hz, 2H), 3.95–3.52 (m, 6H), 3.44 (s, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.19–2.0

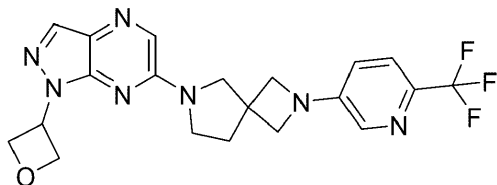
50

0 (m, 4 H) . MS  $m/z$  : 501  $[M+H]^+$  .

【1296】

実施例660：6-[1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

【化983】



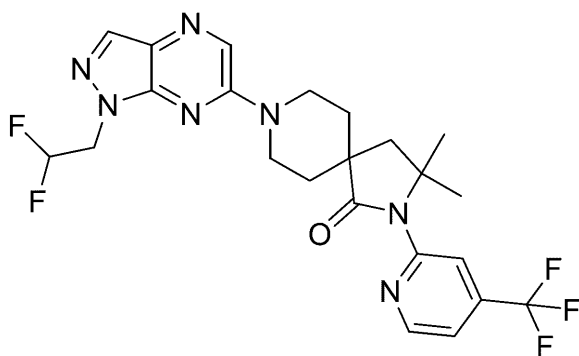
10

一般手順Aに従い、所望の生成物を白色固形物として得た(44.3mg、0.76%)。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.10 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.91 (d,  $J=2.7$  Hz, 1H), 7.52–7.47 (m, 1H), 6.81–6.74 (m, 1H), 5.94 (tt,  $J=8.0, 6.7$  Hz, 1H), 5.34 (t,  $J=6.8$  Hz, 2H), 5.10–5.02 (m, 2H), 4.11–4.00 (m, 4H), 3.90 (s, 2H), 3.74 (t,  $J=6.9$  Hz, 2H), 2.41 (t,  $J=6.9$  Hz, 2H) . MS  $m/z$  : 432  $[M+H]^+$  .

【1297】

実施例661：8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-3,3-ジメチル-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン

【化984】



30

工程1：1-ベンジル-4-(2-メチルアリル)ピペリジン-4-カルボニトリル：一般手順ACに従い、1-ベンジルピペリジン-4-カルボニトリル(2g、10mmol、1.0当量)および3-ブロモ-2-メチルプロプ-1-エン(1.49g、11mmol、1.1当量)を出発物質として使用し、1-ベンジル-4-(2-メチルアリル)ピペリジン-4-カルボニトリル(1.2g、47%)を無色の油状物として得た。MS  $m/z$  : 255  $[M+H]^+$  .

【1298】

工程2：8-ベンジル-3,3-ジメチル-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン： $\text{H}_2\text{SO}_4$  (2mL) /  $\text{CH}_3\text{COOH}$  (4mL) 中1-ベンジル-4-(2-メチルアリル)ピペリジン-4-カルボニトリル(1.2g、4.72mmol、1.0当量)の溶液を一晚、室温で攪拌した。反応を飽和 $\text{NaHCO}_3$ (水性)で0℃にてクエンチした。得られた混合物を $\text{EtOAc}$  (100mL)で抽出した。合わせた有機層を飽和 $\text{NaHCO}_3$ (水性) (2×30mL)で洗浄し、無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィーにより、以下の条件：カラム、C18シリカゲル；移動相、 $\text{MeCN}$  / 水 (0.1%の $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ )、30分間で10%から100%までの勾配；検出器、UV 254nmで精製し

50

た。これにより、8-ベンジル-3, 3-ジメチル-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オンを無色の油状物として得た (800 mg、62%)。MS  $m/z$ : 273  $[M+H]^+$ 。

【1299】

工程3: 8-ベンジル-3, 3-ジメチル-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オン: 一般手順Yに従い、8-ベンジル-3, 3-ジメチル-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オン (200 mg、0.73 mmol、1.0当量) および2-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン (247 mg、1.09 mmol、1.5当量) を出発物質として、1612891-29-8 (14 mg、18  $\mu$ mol、0.025当量) を触媒として使用し、8-ベンジル-3, 3-ジメチル-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オン (120 mg、40%) を白色固形物として得た。MS  $m/z$ : 418  $[M+H]^+$ 。

10

【1300】

工程4: 3, 3-ジメチル-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オン: 一般手順Uに従い、8-ベンジル-3, 3-ジメチル-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オン (70 mg、0.167 mmol、1.0当量) を出発物質として使用し、3, 3-ジメチル-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オン (40 mg、73%) を白色固形物として得た。MS  $m/z$ : 328  $[M+H]^+$ 。

20

【1301】

工程5: 8-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル)-3, 3-ジメチル-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オン: 一般手順Iに従い、3, 3-ジメチル-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オン (40 mg、0.121 mmol、1.0当量) および6-クロロ-1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン (100 mg、0.134 mmol、1.1当量) を出発物質として使用し、8-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル)-3, 3-ジメチル-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オン (14.9 mg、24%) を白色固形物として得た。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.59-8.48 (m, 2H), 8.15 (s, 1H), 7.35 (dd,  $J=5.2, 1.6$  Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.45 (tt,  $J=54.9, 3.8$  Hz, 1H), 4.71 (td,  $J=15.0, 3.8$  Hz, 2H), 4.51 (dt,  $J=13.7, 4.1$  Hz, 2H), 3.38-3.34 (m, 1H), 3.31-3.28 (m, 1H), 2.25 (s, 2H), 2.06-1.97 (m, 2H), 1.95-1.89 (m, 2H), 1.41 (s, 6H)。MS  $m/z$ : 510.25  $[M+H]^+$ 。

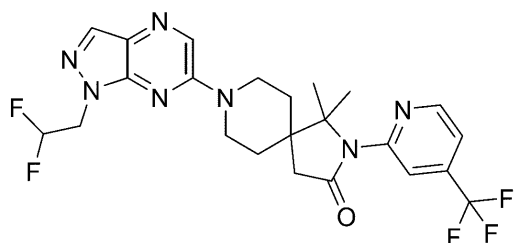
30

【1302】

実施例662: 8-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル)-1, 1-ジメチル-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン

40

## 【化 9 8 5】



工程 1：2-（1-ベンジルピペリジン-4-イリデン）アセトニトリル：一般手順 Z に従い、1-ベンジルピペリジン-4-オン（5 g、26.4 mmol、1.0 当量）およびホスホン酸ジメチル（シアノメチル）（3.94 g、26.4 mmol、1.0 当量）を出発物質として使用し、2-（1-ベンジルピペリジン-4-イリデン）アセトニトリル（5 g、89%）を白色固形物として得た。MS  $m/z$ ：213  $[M+H]^+$ .

10

## 【1303】

工程 2：2-（1-ベンジル-4-（プロプ-1-エン-2-イル）ピペリジン-4-イル）アセトニトリル：Et<sub>2</sub>O（40 mL）中 2-（1-ベンジルピペリジン-4-イリデン）アセトニトリル（1 g、4.71 mmol、1.0 当量）と CuI（1.35 g、7.06 mmol、1.5 当量）の攪拌溶液に、プロモ（プロプ-1-エン-2-イル）マグネシウム／THF（0.5 M）（23.6 mL、11.7 mmol、2.5 当量）を-30℃でアルゴン雰囲気下にて滴下した。反応混合物を 2 時間、-30℃で攪拌し、次いで水性 NH<sub>3</sub>（20 mL）中に注入した。得られた混合物を EtOAc（50 mL）で抽出した。合わせた有機層を水（2×20 mL）で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィーにより、以下の条件：カラム、C18 シリカゲル；移動相、MeCN／水（0.1%の NH<sub>3</sub>・H<sub>2</sub>O）、40 分間で 10% から 100% までの勾配；検出器、UV 254 nm で精製した。これにより、2-（1-ベンジル-4-（プロプ-1-エン-2-イル）ピペリジン-4-イル）アセトニトリル（0.8 g、67%）を無色の油状物として得た。MS  $m/z$ ：255  $[M+H]^+$ .

20

## 【1304】

工程 3：8-ベンジル-1,1-ジメチル-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン：H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>（1 mL）／AcOH（2 mL）中 2-（1-ベンジル-4-（プロプ-1-エン-2-イル）ピペリジン-4-イル）アセトニトリル（800 mg、3.14 mmol、1.0 当量）の溶液を一晩、室温で攪拌した。反応を飽和 NaHCO<sub>3</sub>（水性）（50 mL）の添加によって 0℃でクエンチした。得られた混合物を EtOAc（100 mL）で抽出した。合わせた有機層を飽和 NaHCO<sub>3</sub>（水性）（3×20 mL）で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィーにより、以下の条件：カラム、C18 シリカゲル；移動相、MeCN／水（0.1%の NH<sub>3</sub>・H<sub>2</sub>O）、30 分間で 10% から 100% までの勾配；検出器、UV 254 nm で精製した。これにより、8-ベンジル-1,1-ジメチル-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン（400 mg、47%）を無色の油状物として得た。MS  $m/z$ ：273  $[M+H]^+$ .

30

40

## 【1305】

工程 4：8-ベンジル-1,1-ジメチル-2-（4-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン：一般手順 Y に従い、8-ベンジル-1,1-ジメチル-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン（200 mg、0.73 mmol、1.0 当量）および 2-ブロモ-4-（トリフルオロメチル）ピリジン（247 mg、1.1 mmol、1.5 当量）を出発物質として、1612891-29-8（30 mg、0.04 mmol、0.05 当量）を触媒として使用し、8-ベンジル-1,1-ジメチル-2-（4-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン（213 mg、71%）を

50

白色固形物として得た。MS  $m/z$  : 418  $[M+H]^+$ .

【1306】

工程5: 1, 1-ジメチル-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン: 一般手順Uに従い、8-ベンジル-1, 1-ジメチル-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン(213mg、0.51mmol、1.0当量)を出発物質として使用し、1, 1-ジメチル-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン(100mg、60%)を無色の油状物として得た。MS  $m/z$  : 328  $[M+H]^+$ .

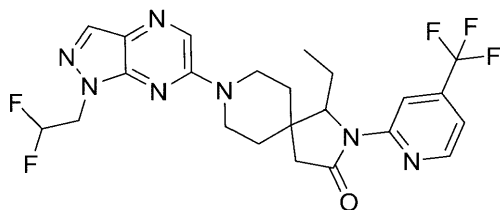
【1307】

工程6: 8-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-イル)-1, 1-ジメチル-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン: 一般手順Iに従い、1, 1-ジメチル-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン(100mg、0.31mmol、1.0当量)および6-クロロ-1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン(73mg、414 $\mu$ mol、1.1当量)を出発物質として使用し、8-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-イル)-1, 1-ジメチル-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン(84mg、54%)を白色固形物として得た。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.59 (d,  $J=5.4$ Hz, 1H), 8.47 (d,  $J=24.6$ Hz, 1H), 8.13 (d,  $J=6.8$ Hz, 1H), 7.43-7.33 (m, 1H), 7.21 (d,  $J=19.3$ Hz, 1H), 6.61-6.25 (m, 1H), 4.80-4.45 (m, 4H), 3.18-3.06 (m, 2H), 3.05-2.89 (m, 2H), 1.60 (d,  $J=18.0$ Hz, 4H), 1.27 (d,  $J=35.1$ Hz, 6H). MS  $m/z$  : 510.2  $[M+H]^+$ .

【1308】

実施例663: 8-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-イル)-1-エチル-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン

【化986】



工程1: 4-(2-エトキシ-2-オキソエチリデン)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル: 一般手順Zに従い、4-オキソピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(3g、15mmol、1.0当量)および2-(ジエトキシホスホリル)酢酸エチル(3.37g、15mmol、1.0当量)を出発物質として使用し、4-(2-エトキシ-2-オキソエチリデン)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(3.2g、80%)を白色固形物として得た。MS  $m/z$  : 270  $[M+H]^+$ .

【1309】

工程2: 4-(2-エトキシ-2-オキソエチル)-4-(1-ニトロプロピル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル: THF(100mL)中4-(2-エトキシ-2-オキソエチリデン)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(3g、11.1mmol、1当量)、TBAF(55.7mL、55.6mmol、5当量)および1

ーニトロプロパン (2.48 g、27.8 mmol、2.5 当量) の溶液を一晩、60℃で攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。得られた混合物を EtOAc (200 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (3×40 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィーにより、以下の条件：カラム、C18 シリカゲル；移動相、MeCN/水 (0.1% の NH<sub>3</sub>・H<sub>2</sub>O)、40 分間で 10% から 100% までの勾配；検出器、UV 254 nm で精製した。これにより、4-(2-エトキシ-2-オキソエチル)-4-(1-ニトロプロピル) ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (2 g、50%) を無色の油状物として得た。MS m/z : 359 [M+H]<sup>+</sup>.

【1310】

工程 3：1-エチル-3-オキソ-2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル：一般手順 AB に従い、4-(2-エトキシ-2-オキソエチル)-4-(1-ニトロプロピル) ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (2 g、5.5 mmol、1.0 当量) を出発物質として使用し、1-エチル-3-オキソ-2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (1.3 g、86%) を無色の油状物として得た。MS m/z : 283 [M+H]<sup>+</sup>.

【1311】

工程 4：1-エチル-3-オキソ-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル：一般手順 Y に従い、1-エチル-3-オキソ-2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (1.3 g、4.7 mmol、1.0 当量) および 2-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン (1.58 g、7.0 mmol、1.5 当量) を出発物質として触媒として使用し、1-エチル-3-オキソ-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (1.5 g、75%) を白色固形物として得た。MS m/z : 428 [M+H]<sup>+</sup>.

【1312】

工程 5：1-エチル-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-3-オン塩酸塩：一般手順 B に従い、1-エチル-3-オキソ-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (1.2 g) を出発物質として使用し、粗生成物 1-エチル-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-3-オン塩酸塩 (1.2 g) を得た。MS m/z : 328 [M+H]<sup>+</sup>.

【1313】

工程 6：8-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル)-1-エチル-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-3-オン：一般手順 I に従い、1-エチル-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-3-オン塩酸塩 (100 mg、0.3 mmol、1.0 当量) および 6-クロロ-1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン (72 mg、0.33 mmol、1.1 当量) を出発物質として使用し、8-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル)-1-エチル-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-3-オン (70 mg、45%) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.69-8.61 (m, 2H), 8.49 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.52 (dd, J=5.1, 1.6 Hz, 1H), 6.44 (tt, J=54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.69 (td, J=15.0, 3.8 Hz, 2H), 4.59 (t, J=5.4 Hz, 1H), 4.30-4.10 (m, 2H), 3.60-3.45 (m, 1H), 3.44-3.35 (m, 1H), 2

10

20

30

40

50

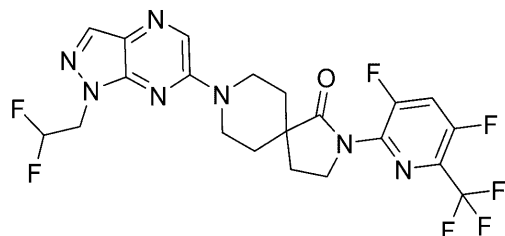


． 83 (d,  $J = 17.5 \text{ Hz}$ , 1H), 2.71 (d,  $J = 17.5 \text{ Hz}$ , 1H), 2.01–1.91 (m, 1H), 1.86–1.77 (m, 2H), 1.72–1.60 (m, 3H), 0.78 (t,  $J = 7.5 \text{ Hz}$ , 3H). MS  $m/z$ : 509.85 [ $M + H$ ]<sup>+</sup>.

【1314】

実施例 664: 8-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-イル)-2-(5-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン

【化987】



10

工程 1: 2-(6-ブロモ-3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)-1-オキソ-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル: 2-ブロモ-3, 5, 6-トリフルオロピリジン (500mg、2.36mmol、1.0当量)、1-オキソ-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (600mg、2.36mmol、1.0当量) および  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (2306mg、7.08mmol、3.0当量) と DMF (5mL) の混合物を 3 時間、60℃で大気雰囲気下にて攪拌した。LCMS により所望の生成物を検出することができた。得られた混合物を EtOAc (3×20mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (2×10mL) で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc/PE=1/1を用いて溶出) によって精製し、2-(6-ブロモ-3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)-1-オキソ-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (430mg、40.9%) を明黄色油状物として得た。MS  $m/z$ : 446 [ $M + H$ ]<sup>+</sup>.

20

30

【1315】

工程 2: 2-(3, 5-ジフルオロ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソ-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル: 2-(6-ブロモ-3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)-1-オキソ-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (430mg、0.963mmol、1.0当量)、トリフルオロヨードメタン (944mg、4.82mmol、5.0当量) および Cu (612mg、9.63mmol、10.0当量) と DMF (5mL) の混合物を一晩、120℃でアルゴン雰囲気下にて攪拌した。得られた混合物を EtOAc (3×20mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (2×10mL) で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc/PE=1/1を用いて溶出) によって精製し、2-(3, 5-ジフルオロ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソ-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (65.0mg、15.5%) を明黄色油状物として得た。MS  $m/z$ : 436 [ $M + H$ ]<sup>+</sup>.

40

【1316】

工程 3: 2-(3, 5-ジフルオロ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン塩酸塩: 一般手順 B に従い、2-(3, 5-ジフルオロ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソ-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (65.0

50

mg、0.149 mmol、1.0当量)を出発物質として使用し、粗生成物 2-(3,5-ジフルオロ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン塩酸塩(45.0 mg)を得た。MS  $m/z$ : 336  $[M+H]^+$ .

【1317】

工程4: 2-(3,5-ジフルオロ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン: 一般手順Iに従い、2-(3,5-ジフルオロ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン塩酸塩(45.0 mg、0.134 mmol、1.0当量)および6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(29.3 mg、0.134 mmol、1.0当量)を出発物質として使用し、2-(3,5-ジフルオロ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン(6.30 mg、9.01%)を明黄色油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-*d*)  $\delta$  8.24 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.49 (t, 1H), 6.22 (tt, 1H), 4.66 (td, 2H), 4.36-4.25 (m, 2H), 4.02 (t, 2H), 3.65-3.53 (m, 2H), 2.28 (t, 2H), 2.18-2.07 (m, 2H), 1.80-1.72 (m, 2H). MS  $m/z$ : 518.05  $[M+H]^+$ .

10

20

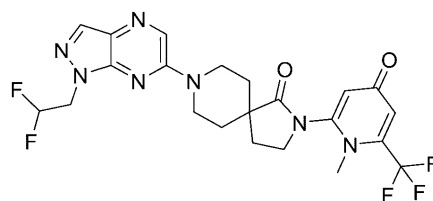
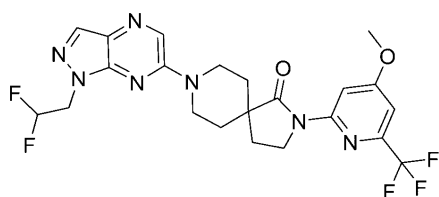
【1318】

実施例665: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(4-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン;

実施例666: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(1-メチル-4-オキソ-6-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン

【化988】

30



工程1: 2-(4-ヒドロキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル: 一般手順Iに従い、2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-オール(100 mg、0.506 mmol、1.0当量)および1-オキソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(154 mg、0.607 mmol、1.2当量)を出発物質として使用し、2-[4-ヒドロキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-1-オキソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシレート(180 mg、85.59%)を明黄色固形物として得た。MS  $m/z$ : 416  $[M+H]^+$ .

40

【1319】

工程2: 2-(4-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル; 2-(1-メチル-4-オキソ-6-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロピリジ

50

ン-2-イル)-1-オキソ-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル: 一般手順 K に従い、CH<sub>3</sub>I (111 mg、0.783 mmol、1.0 当量) および 2-(4-ヒドロキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソ-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (250 mg、0.602 mmol、1.0 当量) を出発物質として使用し、2-[4-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-1-オキソ-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチルと 2-(1-メチル-4-オキソ-6-(トリフルオロメチル)-1, 4-ジヒドロピリジン-2-イル)-1-オキソ-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチルの混合物 (200 mg、77%) を明黄色固形物として得た。MS m/z: 430 [M+H]<sup>+</sup>.

10

【1320】

工程 3: 2-[4-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン塩酸塩; 2-(1-メチル-4-オキソ-6-(トリフルオロメチル)-1, 4-ジヒドロピリジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン塩酸塩: 一般手順 B に従い、2-[4-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-1-オキソ-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチルと 2-(1-メチル-4-オキソ-6-(トリフルオロメチル)-1, 4-ジヒドロピリジン-2-イル)-1-オキソ-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチルの混合物 (180 mg) を出発物質として使用し、粗生成物 2-[4-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン塩酸塩と 2-(1-メチル-4-オキソ-6-(トリフルオロメチル)-1, 4-ジヒドロピリジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン塩酸塩 (150 mg) を得た。MS m/z: 330 [M+H]<sup>+</sup>.

20

【1321】

工程 4: 8-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-イル)-2-(4-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン; 8-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-イル)-2-(1-メチル-4-オキソ-6-(トリフルオロメチル)-1, 4-ジヒドロピリジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン: 一般手順 I に従い、2-[4-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン塩酸塩と 2-(1-メチル-4-オキソ-6-(トリフルオロメチル)-1, 4-ジヒドロピリジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン塩酸塩 (70 mg、0.191 mmol、1.0 当量) の混合物および 6-クロロ-1-(2, 2-ジフルオロエチル)ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン (41.8 mg、0.191 mmol、1 当量) を出発物質として使用し、粗混合物を得た。この粗混合物を分取 HPLC によってさらに精製し、8-[1-(2, 2-ジフルオロエチル)ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-イル]-2-[4-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン (24 mg、24%) と 8-[1-(2, 2-ジフルオロエチル)ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-イル]-2-[1-メチル-4-オキソ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン (10 mg、10%) を白色固形物として得た。

30

40

【1322】

8-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-イル)-2-(4-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) δ 8.36 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.03-7.95 (m,

50

2 H), 7.13 (s, 1 H), 6.26 (tt, J=55.2 Hz, 4.0 Hz, 1 H), 4.75-4.57 (m, 2 H), 4.45-4.42 (m, 2 H), 4.01-3.86 (m, 5 H), 3.46 (t, J=10.2 Hz, 2 H), 2.28 (t, J=6.4, 2 H), 2.09-1.92 (m, 2 H), 1.76-1.73 (m, 2 H). MS m/z: 512.2 [M+H]<sup>+</sup>.

【1323】

8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(1-メチル-4-オキソ-6-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) δ 8.38 (s, 1 H), 8.01-8.00 (m, 2 H), 6.58 (s, 1 H), 6.26 (tt, J=55.2 Hz, 4.0 Hz, 1 H), 4.72-4.64 (m, 2 H), 4.46-4.41 (m, 2 H), 3.86 (t, J=4.2, 2 H), 3.60 (s, 3 H), 3.51-3.45 (t, J=6.8, 2 H), 2.28 (t, J=7.0, 2 H), 2.03-1.95 (m, 2 H), 1.78-1.73 (m, 2 H). MS m/z: 512.2 [M+H]<sup>+</sup>.

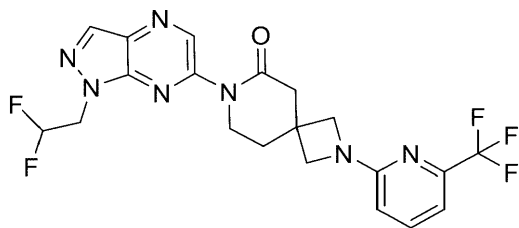
10

【1324】

実施例 667: 7-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-オン

【化989】

20



工程 1: 2-ベンズヒドリル-7-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-オン: 一般手順 I に従い、2-ベンズヒドリル-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-オン (100 mg、0.326 mmol、1.0 当量) および 6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (78.5 mg、0.359 mmol、1.1 当量) を出発物質として使用し、2-ベンズヒドリル-7-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-オン (80 mg、50%) を白色固形物として得た。MS m/z: 489 [M+H]<sup>+</sup>.

30

【1325】

工程 2: 7-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-オン: 一般手順 U に従い、2-ベンズヒドリル-7-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-オン (80 mg、0.164 mmol、1.0 当量) を出発物質として使用し、7-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-オン (40 mg、75%) を白色固形物として得た。MS m/z: 323 [M+H]<sup>+</sup>.

40

【1326】

工程 3: 7-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-オン: 一般手順 I に従い、7-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2,7-ジ

50

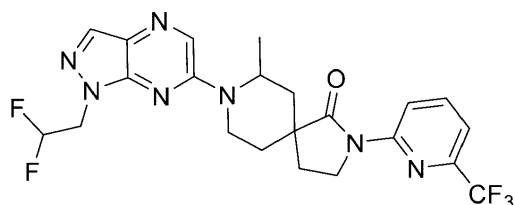
アザスピロ〔3.5〕ノナン-6-オン（40 mg、0.124 mmol、1.0当量）および2-フルオロ-6-（トリフルオロメチル）ピリジン（24.7 mg、0.149 mmol、1.2当量）を出発物質として使用し、7-（1-（2,2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ〔3,4-b〕ピラジン-6-イル）-2-（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）-2,7-ジアザスピロ〔3.5〕ノナン-6-オン（8.8 mg、15%）を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>）δ 9.03（s, 1H）, 8.50（s, 1H）, 7.74（t, J=7.9 Hz, 1H）, 7.05（d, J=7.3 Hz, 1H）, 6.73-6.35（m, 2H）, 4.97-4.84（m, 2H）, 4.06-4.00（m, 2H）, 3.97（d, J=8.2 Hz, 2H）, 3.90（d, J=8.2 Hz, 2H）, 2.97（s, 2H）, 2.27（dd, J=7.0, 5.2 Hz, 2H）。MS m/z: 468.05 [M+H]<sup>+</sup>.

10

【1327】

実施例668: 8-（1-（2,2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ〔3,4-b〕ピラジン-6-イル）-7-メチル-2-（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）-2,8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-1-オン

【化990】



20

工程1: 2-メチルピペリジン-4-カルボン酸メチル: 一般手順ABに従い、2-メチルイソニコチン酸メチル（2 g）を出発物質として使用し、粗生成物2-メチルピペリジン-4-カルボン酸メチル（2 g）を無色の油状物として得た。MS m/z: 158 [M+H]<sup>+</sup>.

【1328】

工程2: 2-メチルピペリジン-1,4-ジカルボン酸1-(tert-ブチル)4-メチル: 一般手順Rに従い、2-メチルピペリジン-4-カルボン酸メチル（1.8 g、11.4 mmol、1.0当量）およびBoc<sub>2</sub>O（2.75 g、12.6 mmol、1.1当量）を出発物質として使用し、2-メチルピペリジン-1,4-ジカルボン酸1-(tert-ブチル)4-メチル（1.5 g、52%）を無色の油状物として得た。MS m/z: 258 [M+H]<sup>+</sup>.

30

【1329】

工程3: 4-(シアノメチル)-2-メチルピペリジン-1,4-ジカルボン酸1-(tert-ブチル)4-メチル: 一般手順ACに従い、2-メチルピペリジン-1,4-ジカルボン酸1-(tert-ブチル)4-メチル（1 g、3.89 mmol、1.0当量）および2-ブロモアセトニトリル（926 mg、7.78 mmol、2.0当量）を出発物質として使用し、4-(シアノメチル)-2-メチルピペリジン-1,4-ジカルボン酸1-(tert-ブチル)4-メチル（500 mg、43%）を無色の油状物として得た。MS m/z: 297 [M+H]<sup>+</sup>.

40

【1330】

工程4: 7-メチル-1-オキソ-2,8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-8-カルボン酸tert-ブチル: 一般手順ABに従い、4-(シアノメチル)-2-メチルピペリジン-1,4-ジカルボン酸1-(tert-ブチル)4-メチル（250 mg）を出発物質として使用し、粗生成物7-メチル-1-オキソ-2,8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-8-カルボン酸tert-ブチル（150 mg）を無色の油状物として得た。MS m/z: 269 [M+H]<sup>+</sup>.

50

## 【1331】

工程5：7-メチル-1-オキソ-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル：一般手順Eに従い、7-メチル-1-オキソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(330g、1.23mmol、1.0当量)および2-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン(223mg、1.35mmol、1.1当量)を出発物質として使用し、7-メチル-1-オキソ-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(130mg、25%)を無色の油状物として得た。MS m/z：414 [M+H]<sup>+</sup>.

10

## 【1332】

工程6：7-メチル-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン塩酸塩：一般手順Bに従い、7-メチル-1-オキソ-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(120mg)を出発物質として使用し、粗生成物7-メチル-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン塩酸塩(100mg)を得た。MS m/z：314 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【1333】

工程7：8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-7-メチル-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン：一般手順Iに従い、7-メチル-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン塩酸塩(100mg、0.286mmol、1.0当量)および6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(68mg、0.315mmol、1.1当量)を出発物質として使用し、8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-7-メチル-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン(25mg、17%)を明黄色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.72-8.66(m, 2H), 8.37(s, 1H), 8.13(s, 1H), 7.59-7.47(m, 1H), 6.45(tt, J=54.9, 3.8Hz, 1H), 4.70(td, J=15.1, 3.8Hz, 2H), 4.60-4.50(m, 1H), 4.43-4.32(m, 1H), 4.09-3.89(m, 2H), 3.63-3.46(m, 1H), 2.09-2.00(m, 2H), 2.00-1.92(m, 2H), 1.92-1.78(m, 2H), 1.31(d, J=6.3Hz, 3H). MS m/z：496.05 [M+H]<sup>+</sup>.

20

30

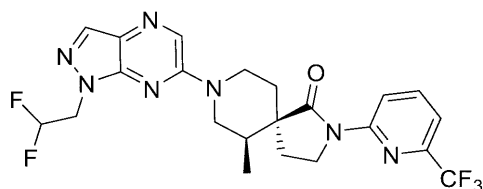
## 【1334】

実施例669：rac-(5R, 6R)-8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-6-メチル-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン(仮)；

40

実施例670：rac-(5S, 6R)-8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-6-メチル-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン(仮)

50

FC(F)CN1c2nc3ncnc3nc2N1C[C@H](C)[C@@H]1C(=O)Nc1ccc(C(F)(F)F)cn1

10

## 20

## 30

## 40

## 50

工程 6：6-メチル-2-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン塩酸塩：一般手順 B に従い、6-メチル-1-オキソ-2-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (70 mg) を出発物質として使用し、粗生成物 6-メチル-2-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン塩酸塩 (65 mg) を得た。MS

$m/z$  : 314  $[M+H]^+$ .

【1340】

工程7: *rac*-(5*R*, 6*R*)-8-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1*H*-ピラゾロ[3, 4-*b*]ピラジン-6-イル)-6-メチル-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン; *rac*-(5*S*, 6*R*)-8-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1*H*-ピラゾロ[3, 4-*b*]ピラジン-6-イル)-6-メチル-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン: 一般手順Iに従い、6-メチル-2-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン塩酸塩 (65 mg、0.186 mmol、1.0 当量) および 6-クロロ-1-(2, 2-ジフルオロエチル)ピラゾロ[3, 4-*b*]ピラジン (40.6 mg、0.186 mmol、1 当量) を出発物質として使用し、粗混合物を得た。この粗混合物を分取HPLCによってさらに精製し、*rac*-(5*R*, 6*R*)-8-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1*H*-ピラゾロ[3, 4-*b*]ピラジン-6-イル)-6-メチル-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン (仮) (12 mg、13%) および *rac*-(5*S*, 6*R*)-8-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1*H*-ピラゾロ[3, 4-*b*]ピラジン-6-イル)-6-メチル-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン (仮) (30 mg、32%) を白色固形物として得た。

10

20

【1341】

*rac*-(5*R*, 6*R*)-8-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1*H*-ピラゾロ[3, 4-*b*]ピラジン-6-イル)-6-メチル-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン (仮)

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, メタノール- $d_4$ )  $\delta$  8.62 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.07-7.90 (m, 2H), 7.54 (d,  $J=7.2$ , 1H), 6.27 (tt,  $J=55.2$  Hz, 4.0 Hz, 1H), 4.79-4.58 (m, 3H), 4.49-4.45 (m, 1H), 4.11 (t,  $J=7.2$  Hz, 2H), 3.23-3.16 (m, 1H), 2.92-2.86 (m, 1H), 2.40-2.33 (m, 1H), 2.26-2.14 (m, 2H), 2.01-1.83 (m, 2H), 0.96 (d,  $J=6.8$  Hz, 3H). MS  $m/z$  : 496.20  $[M+H]^+$ .

30

【1342】

*rac*-(5*S*, 6*R*)-8-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1*H*-ピラゾロ[3, 4-*b*]ピラジン-6-イル)-6-メチル-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン (仮)

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.64 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.19-8.05 (m, 2H), 7.66 (d,  $J=7.2$ , 1H), 6.45 (tt,  $J=55.2$  Hz, 4.0 Hz, 1H), 4.69 (td,  $J=15.2$  Hz, 4.0 Hz, 2H), 4.17-4.13 (m, 2H), 4.02-3.96 (m, 2H), 3.84-3.65 (m, 2H), 2.35-2.15 (m, 2H), 1.96-1.83 (m, 2H), 1.69-1.66 (m, 1H), 1.00 (d,  $J=6.8$  Hz, 3H). MS  $m/z$  : 496.20  $[M+H]^+$ .

40

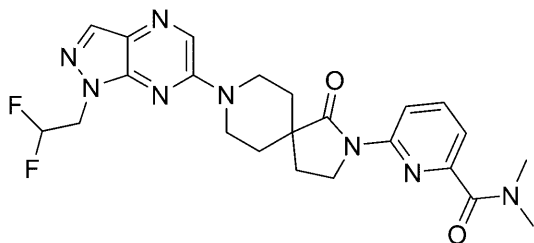
【1343】

実施例671: 6-(8-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1*H*-ピラゾロ[3, 4-*b*]ピラジン-6-イル)-1-オキソ-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-*N*, *N*-ジメチルピコリンアミド

50



## 【化 9 9 2】



工程 1：6-フルオロ-N，N-ジメチルピコリンアミド：一般手順 G に従い、6-フルオロピコリン酸（300mg、2.12mmol、1.0当量）およびジメチルアミン（107mg、2.33mmol、1.1当量）を出発物質として使用し、6-フルオロ-N，N-ジメチルピコリンアミド（220mg、61%）を白色固形物として得た。MS  $m/z$ ：169 [M+H]<sup>+</sup>.

10

## 【1344】

工程 2：2-（6-（ジメチルカルバモイル）ピリジン-2-イル）-1-オキソ-2，8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル：一般手順 E に従い、6-フルオロ-N，N-ジメチルピコリンアミド（220mg、1.31mmol、1.0当量）および1-オキソ-2，8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル（365mg、1.43mmol、1.1当量）を出発物質として使用し、2-（6-（ジメチルカルバモイル）ピリジン-2-イル）-1-オキソ-2，8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル（90mg、17%）を白色固形物として得た。MS  $m/z$ ：403 [M+H]<sup>+</sup>.

20

## 【1345】

工程 3：N，N-ジメチル-6-（1-オキソ-2，8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-イル）ピコリンアミド塩酸塩：一般手順 B に従い、2-（6-（ジメチルカルバモイル）ピリジン-2-イル）-1-オキソ-2，8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル（90mg）を出発物質として使用し、粗生成物 N，N-ジメチル-6-（1-オキソ-2，8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-イル）ピコリンアミド塩酸塩（60mg）を得た。MS  $m/z$ ：303 [M+H]<sup>+</sup>.

30

## 【1346】

工程 4：6-（8-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ[3，4-b]ピラジン-6-イル）-1-オキソ-2，8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-イル）-N，N-ジメチルピコリンアミド：一般手順 I に従い、N，N-ジメチル-6-（1-オキソ-2，8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-イル）ピコリンアミド塩酸塩（60mg、0.198mmol、1.0当量）および6-クロロ-1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ[3，4-b]ピラジン（47.7mg、0.218mmol、1.1当量）を出発物質として使用し、6-（8-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ[3，4-b]ピラジン-6-イル）-1-オキソ-2，8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-イル）-N，N-ジメチルピコリンアミド（5.5mg、6%）を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR（400MHz，DMSO-d<sub>6</sub>）δ 8.52（s，1H），8.37（dd，J=8.4，0.9Hz，1H），8.15（s，1H），7.97-7.89（m，1H），7.32（dd，J=7.5，0.9Hz，1H），6.45（tt，J=54.9，3.8Hz，1H），4.77-4.64（m，2H），4.45（d，J=13.7Hz，2H），4.06-3.98（m，2H），3.33（d，J=10.7Hz，2H），3.01（d，J=5.7Hz，6H），2.19（t，J=7.0Hz，2H），1.90-1.78（m，2H），1.75-1.60（m，2H）。MS  $m/z$ ：485.2 [M+H]<sup>+</sup>.

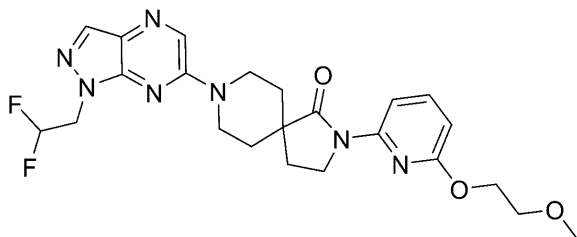
40

## 【1347】

実施例 672：8-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ[3，4-b]ピラジン-6-イル）-1-オキソ-2，8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル

50

b] ピラジン-6-イル)-2-(6-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン  
【化993】



10

工程1: 2-クロロ-6-(2-メトキシエトキシ)ピリジン: 一般手順Cに従い、6-クロロピリジン-2-オール(500mg、3.86mmol、1.0当量)および2-メトキシエタン-1-オール(442mg、5.79mmol、1.5当量)を出発物質として使用し、2-クロロ-6-(2-メトキシエトキシ)ピリジン(400mg、55%)を黄色油状物として得た。MS m/z: 188 [M+H]<sup>+</sup>.

【1348】

工程2: 2-(6-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-2-イル)-1-オキソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル: 一般手順Yに従い、2-クロロ-6-(2-メトキシエトキシ)ピリジン(150mg、0.799mmol、1.0当量)および1-オキソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(224mg、0.879mmol、1.1当量)を出発物質として、1612891-29-8(67.4mg、0.08mmol、0.1当量)を触媒として使用し、2-(6-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-2-イル)-1-オキソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチルを黄色固形物として得た。MS m/z: 406 [M+H]<sup>+</sup>.

20

【1349】

工程3: 2-(6-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン塩酸塩: 一般手順Bに従い、2-(6-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-2-イル)-1-オキソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(150mg)を出発物質として使用し、粗生成物2-(6-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン塩酸塩(150mg)を得た。MS m/z: 306 [M+H]<sup>+</sup>.

30

【1350】

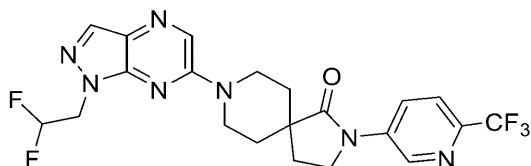
工程4: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(6-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン: 一般手順Iに従い、2-(6-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン塩酸塩(50mg、0.164mmol、1.0当量)および6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(35.8mg、0.164mmol、1.0当量)を出発物質として使用し、8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(6-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン(36mg、45%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.52(s, 1H), 8.15(s, 1H), 7.88(d, J=7.9Hz, 1H), 7.71(t, J=8.0Hz, 1H), 6.61-6.27(m, 2H), 4.71(td, J=15.1, 3.8Hz, 2H), 4.49-4.35(m, 4H), 4.02(t, J=7.0Hz, 2H), 3.71-3.64(m, 2H), 3.36(s, 2H), 3.30(s, 3H), 2.18(t, J=7.0Hz, 2H), 1.88-1.76(m, 2H), 1.73-1.64(m, 2H). MS m/z

40

50

: 488.2 [M+H]<sup>+</sup>.

実施例 673: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン  
【化994】



10

### 【1351】

工程 1: 1-オキソ-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル: 一般手順 I に従い、1-オキソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (100 mg、0.392 mmol、1.0 当量) および 5-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン (78.2 mg、0.471 mmol、1.2 当量) を出発物質として使用し、1-オキソ-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (80 mg、51%) を白色固形物として得た。MS m/z: 400 [M+H]<sup>+</sup>.

20

### 【1352】

工程 2: 2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン塩酸塩: 一般手順 B に従い、1-オキソ-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (80 mg) を出発物質として使用し、粗生成物 2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン塩酸塩 (50 mg) を得た。MS m/z: 300 [M+H]<sup>+</sup>.

### 【1353】

工程 3: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン: 一般手順 I に従い、2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン塩酸塩 (50 mg、0.167 mmol、1.0 当量) および 6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (40.2 mg、0.184 mmol、1.1 当量) を出発物質として使用し、8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン (9 mg、11%) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.10 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.50 (d, J=6.0 Hz, 1H), 8.43-8.36 (m, 1H), 8.15 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.95 (dd, J=8.6, 2.8 Hz, 1H), 6.59-6.26 (m, 1H), 4.77-4.63 (m, 2H), 4.44 (d, J=13.5 Hz, 2H), 4.02-3.93 (m, 2H), 3.42-3.31 (m, 2H), 2.28 (t, J=6.9 Hz, 2H), 1.90-1.78 (m, 2H), 1.72 (d, J=13.3 Hz, 2H). MS m/z: 482.1 [M+H]<sup>+</sup>.

30

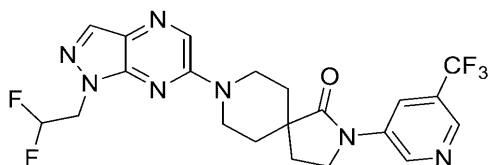
40

### 【1354】

実施例 674: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン

50

## 【化 9 9 5】



工程 1：1-オキソ-2-（5-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル：一般手順 F に従い、1-オキソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル（97.3 mg、0.590 mmol、1.5 当量）および 3-ブromo-5-（トリフルオロメチル）ピリジン（100 mg、0.393 mmol、1.0 当量）を出発物質として、1612891-29-8（33.0 mg、0.228 mmol、0.05 当量）を触媒として使用し、1-オキソ-2-（5-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル（120 mg、76%）を白色固形物として得た。MS  $m/z$ ：400  $[M+H]^+$ .

10

## 【1355】

工程 2：2-（5-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン塩酸塩：一般手順 B に従い、1-オキソ-2-（5-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル（120 mg）を出発物質として使用し、粗生成物 2-（5-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン塩酸塩（100 mg）を明褐色油状物として得た。MS  $m/z$ ：300  $[M+H]^+$ .

20

## 【1356】

工程 3：8-（1-（2,2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル）-2-（5-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン：一般手順 I に従い、2-（5-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン塩酸塩（80 mg、0.238 mmol、1.0 当量）および 6-クロロ-1-（2,2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン（52 mg、0.238 mmol、1.0 当量）を出発物質として使用し、8-（1-（2,2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル）-2-（5-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン（60 mg、52%）を白色固形物として得た。 $^1H$  NMR（400 MHz, DMSO- $d_6$ ） $\delta$  9.13（d,  $J=2.4$  Hz, 1H）, 8.75（d,  $J=1.9$  Hz, 1H）, 8.62（t,  $J=2.3$  Hz, 1H）, 8.52（s, 1H）, 8.15（s, 1H）, 6.60-6.16（m, 1H）, 4.78-4.65（m, 2H）, 4.48-4.38（m, 2H）, 4.00（t,  $J=6.9$  Hz, 2H）, 3.41-3.36（m, 2H）, 2.25（t,  $J=6.9$  Hz, 2H）, 1.89-1.78（m, 2H）, 1.76-1.66（m, 2H）。MS  $m/z$ ：482.1  $[M+H]^+$ .

30

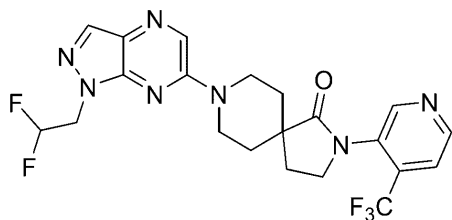
40

## 【1357】

実施例 675：8-（1-（2,2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル）-2-（4-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン

50

## 【化 9 9 6】



工程 1：1-オキソ-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル：一般手順 I に従い、1-オキソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (120 mg、0.472 mmol、1.0 当量) および 3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン (85 mg、0.519 mmol、1.1 当量) を出発物質として使用し、1-オキソ-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (60 mg、32%) を無色の油状物として得た。MS  $m/z$  : 400  $[M+H]^+$ .

10

## 【1358】

工程 2：2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン塩酸塩：一般手順 B に従い、1-オキソ-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (60 mg) を出発物質として使用し、粗生成物 2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン塩酸塩 (50 mg) を得た。MS  $m/z$  : 300  $[M+H]^+$ .

20

## 【1359】

工程 3：8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン：一般手順 I に従い、2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン塩酸塩 (50 mg、0.149 mmol、1.0 当量) および 6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (36 mg、0.164 mmol、1.1 当量) を出発物質として使用し、8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン (35 mg、49%) を白色固形物として得た。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.92–8.75 (m, 2H), 8.51 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.87 (d,  $J=5.1$  Hz, 1H), 6.45 (tt,  $J=54.9, 3.8$  Hz, 1H), 4.71 (td,  $J=15.1, 3.8$  Hz, 2H), 4.50–4.32 (m, 2H), 3.75 (t,  $J=6.8$  Hz, 2H), 2.30 (t,  $J=6.8$  Hz, 2H), 1.88–1.77 (m, 2H), 1.75–1.66 (m, 2H). MS  $m/z$  : 482.2  $[M+H]^+$ .

30

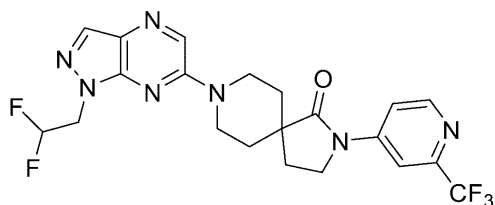
40

## 【1360】

実施例 676：8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン

50

## 【化 9 9 7】



工程 1：1-オキソ-2-（2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル）-2，  
8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-8-カルボン酸tert-ブチル：一般手順Iに従  
い、1-オキソ-2，8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-8-カルボン酸tert-ブ  
チル（100mg、0.392mmol、1.0当量）および4-フルオロ-2-（トリフ  
ルオロメチル）ピリジン（78.1mg、0.471mmol、1.2当量）を出発物質  
として使用し、1-オキソ-2-（2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル）-  
2，8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-8-カルボン酸tert-ブチル（70.0m  
g、44.6%）を明黄色油状物として得た。MS m/z：400 [M+H]<sup>+</sup>。

10

## 【1361】

工程 2：2-（2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル）-2，8-ジアザス  
ピロ〔4.5〕デカン-1-オン塩酸塩：一般手順Bに従い、1-オキソ-2-（2-（  
トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル）-2，8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-  
8-カルボン酸tert-ブチル（70.0mg、0.175mmol、1.0当量）を  
出発物質として使用し、粗生成物2-（2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル  
）-2，8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-1-オン塩酸塩（60.0mg）を得た。  
MS m/z：300 [M+H]<sup>+</sup>。

20

## 【1362】

工程 3：8-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ〔3，4-b〕ピ  
ラジン-6-イル）-2-（2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル）-2，8  
-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-1-オン：一般手順Iに従い、2-（2-（トリフ  
ルオロメチル）ピリジン-4-イル）-2，8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-1-オン  
塩酸塩（60.0mg、0.200mmol、1.0当量）および6-クロロ-1-（2  
，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ〔3，4-b〕ピラジン（43.8mg、0  
．200mmol、1.0当量）を出発物質として使用し、8-（1-（2，2-ジフル  
オロエチル）-1H-ピラゾロ〔3，4-b〕ピラジン-6-イル）-2-（2-（トリ  
フルオロメチル）ピリジン-4-イル）-2，8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-1-  
オン（34.2mg、39.2%）を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR（400MH  
z，DMSO-d<sub>6</sub>）δ 8.93-8.66（m，1H），8.55（d，J=20.  
4Hz，1H），8.35（d，J=2.1Hz，1H），8.15（s，1H），7.  
97-7.68（m，1H），6.45（tt，J=54.8，3.7Hz，1H），4  
．71（td，J=15.0，3.8Hz，2H），4.42（d，J=13.7Hz，  
2H），3.96（t，J=7.0Hz，2H），3.46-3.34（m，2H），2  
．24（t，J=7.0Hz，2H），2.02-1.77（m，2H），1.72（d  
，J=13.5Hz，2H）。MS m/z：482.2 [M+H]<sup>+</sup>。

30

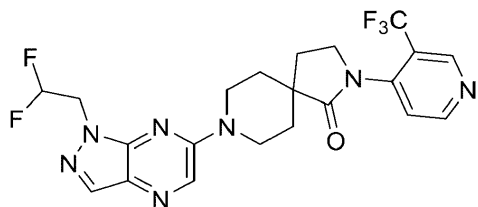
40

## 【1363】

実施例 677：8-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ〔3，4-  
b〕ピラジン-6-イル）-2-（3-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル）-  
2，8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-1-オン

50

## 【化 9 9 8】



工程 1：1-オキソ-2-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル：一般手順 I に従い、1-オキソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (100 mg、0.393 mmol、1.0 当量) および 4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)ピリジン (79 mg、0.432 mmol、1.1 当量) を出発物質として使用し、1-オキソ-2-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (140 mg、89%) を白色固形物として得た。MS  $m/z$  : 400  $[M+H]^+$ .

10

## 【1364】

工程 2：2-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン塩酸塩：一般手順 B に従い、1-オキソ-2-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (140 mg) を出発物質として使用し、粗生成物 2-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン塩酸塩 (100 mg) を得た。MS  $m/z$  : 300  $[M+H]^+$ .

20

## 【1365】

工程 3：8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン：一般手順 I に従い、2-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン (100 mg、0.334 mmol、1.0 当量) および 6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (73 mg、0.334 mmol、1.0 当量) を出発物質として使用し、8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン (38.5 mg、24%) を白色固形物として得た。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.03 (s, 1H), 8.97 (d,  $J=5.3$  Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.67 (d,  $J=5.3$  Hz, 1H), 6.45 (tt,  $J=54.9, 3.8$  Hz, 1H), 4.83-4.61 (m, 2H), 4.55-4.32 (m, 2H), 3.78 (t,  $J=6.8$  Hz, 2H), 3.51-3.36 (m, 2H), 2.28 (t,  $J=6.8$  Hz, 2H), 1.90-1.73 (m, 2H), 1.69 (d,  $J=13.4$  Hz, 2H). MS  $m/z$  : 482.05  $[M+H]^+$ .

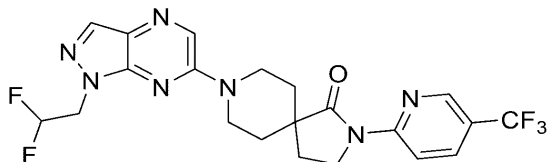
30

40

## 【1366】

実施例 678：8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン

## 【化 9 9 9】



工程 1：1-オキソ-2-（5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）-2，8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-8-カルボン酸 *tert*-ブチル：一般手順 I に従い、1-オキソ-2，8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-8-カルボン酸 *tert*-ブチル（120 mg、0.472 mmol、1.0 当量）および 2-フルオロ-5-（トリフルオロメチル）ピリジン（93.4 mg、0.566 mmol、1.2 当量）を出発物質として使用し、1-オキソ-2-（5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）-2，8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-8-カルボン酸 *tert*-ブチル（150 mg、79%）を黄色固形物として得た。MS  $m/z$ ：400  $[M+H]^+$ 。

10

## 【1367】

工程 2：2-（5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）-2，8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-1-オン塩酸塩：一般手順 B に従い、1-オキソ-2-（5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）-2，8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-8-カルボン酸 *tert*-ブチル（150 mg）を出発物質として使用し、粗生成物 2-（5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）-2，8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-1-オン塩酸塩（150 mg）を得た。MS  $m/z$ ：300  $[M+H]^+$ 。

20

## 【1368】

工程 3：8-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-1*H*-ピラゾロ〔3，4-*b*〕ピラジン-6-イル）-2-（5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）-2，8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-1-オン：一般手順 I に従い、2-（5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）-2，8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-1-オン塩酸塩（50 mg、0.149 mmol、1.0 当量）および 6-クロロ-1-（2，2-ジフルオロエチル）-1*H*-ピラゾロ〔3，4-*b*〕ピラジン（32.6 mg、0.149 mmol、1.0 当量）を出発物質として使用し、8-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-1*H*-ピラゾロ〔3，4-*b*〕ピラジン-6-イル）-2-（5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）-2，8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-1-オン（43 mg、60%）を白色固形物として得た。 $^1H$  NMR（400 MHz，DMSO-*d*<sub>6</sub>） $\delta$  8.82（s，1H），8.56-8.49（m，2H），8.22（dd， $J=9.2$ ，2.5 Hz，1H），8.15（s，1H），6.45（tt， $J=5.5$ ，3.8 Hz，1H），4.71（td， $J=15.0$ ，3.8 Hz，2H），4.49-4.39（m，2H），4.07（t，2H），3.41-3.34（m，2H），2.22（t， $J=7.0$  Hz，2H），1.90-1.78（m，2H），1.78-1.69（m，2H）。MS  $m/z$ ：482.2  $[M+H]^+$ 。

30

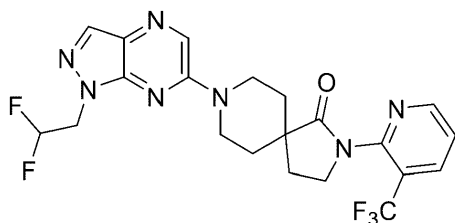
## 【1369】

実施例 679：8-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-1*H*-ピラゾロ〔3，4-*b*〕ピラジン-6-イル）-2-（3-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）-2，8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-1-オン

40



## 【化 1 0 0 0】



工程 1：1-オキソ-2-（3-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）-2，8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル：一般手順 I に従い、2-フルオロ-3-（トリフルオロメチル）ピリジン（97.3 mg、0.590 mmol、1.0 当量）および 1-オキソ-2，8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル（100 mg、0.393 mmol、1.0 当量）を出発物質として使用し、1-オキソ-2-〔3-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル〕-2，8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル（120 mg、76%）を白色固形物として得た。MS  $m/z$ ：400  $[M+H]^+$ 。

10

## 【1370】

工程 2：2-（3-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）-2，8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-1-オン塩酸塩：一般手順 B に従い、1-オキソ-2-〔3-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル〕-2，8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル（120 mg）を出発物質として使用し、粗生成物 2-〔3-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル〕-2，8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-1-オン塩酸塩（100 mg）を得た。MS  $m/z$ ：300  $[M+H]^+$ 。

20

## 【1371】

工程 3：8-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ〔3，4-b〕ピラジン-6-イル）-2-（3-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）-2，8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-1-オン：一般手順 I に従い、2-〔3-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル〕-2，8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-1-オン塩酸塩（80 mg、0.238 mmol、1.0 当量）および 6-クロロ-1-（2，2-ジフルオロエチル）ピラゾロ〔3，4-b〕ピラジン（52.1 mg、0.238 mmol、1 当量）を出発物質として使用し、8-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ〔3，4-b〕ピラジン-6-イル）-2-（3-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）-2，8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-1-オン（60 mg、52%）を白色固形物として得た。 $^1H$  NMR（400 MHz，DMSO- $d_6$ ） $\delta$  8.83（d，1H），8.51（s，1H），8.33（d，1H），8.14（s，1H），7.66（d，1H），6.45（tt，1H），4.70（td，2H），4.53-4.34（m，2H），3.86-3.83（m，2H），3.43-3.36（m，2H），2.31-3.27（m，2H），1.88-1.75（m，2H），1.69-1.66（m，2H）。MS  $m/z$ ：482.2  $[M+H]^+$ 。

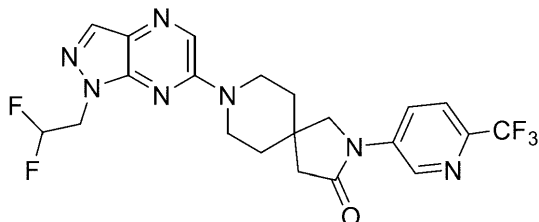
30

## 【1372】

40

実施例 680：8-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ〔3，4-b〕ピラジン-6-イル）-2-（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）-2，8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-3-オン

## 【化 1 0 0 1】



工程 1：3-オキソ-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル：一般手順 I に従い、3-オキソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (100 mg、0.392 mmol、1.0 当量) および 5-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン (78.2 mg、0.471 mmol、1.2 当量) を出発物質として使用し、3-オキソ-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (80 mg、51%) を白色固形物として得た。MS  $m/z$  : 400  $[M+H]^+$ .

10

## 【1373】

工程 2：2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン塩酸塩：一般手順 B に従い、3-オキソ-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (80 mg) を出発物質として使用し、粗生成物 2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン塩酸塩 (50 mg) を得た。MS  $m/z$  : 300  $[M+H]^+$ .

20

## 【1374】

工程 3：8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン：一般手順 I に従い、2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン塩酸塩 (50 mg、0.167 mmol、1.00 当量) および 6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (40.2 mg、0.184 mmol、1.10 当量) を出発物質として使用し、8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン (22 mg、27%) を白色固形物として得た。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $DM SO-d_6$ )  $\delta$  9.05 (d,  $J=2.5$  Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.40 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.94 (d,  $J=8.7$  Hz, 1H), 6.60-6.27 (m, 1H), 4.77-4.64 (m, 2H), 3.96-3.86 (m, 4H), 3.81-3.73 (m, 2H), 2.64 (s, 2H), 1.76 (t,  $J=5.6$  Hz, 4H). MS  $m/z$  : 482.1  $[M+H]^+$ .

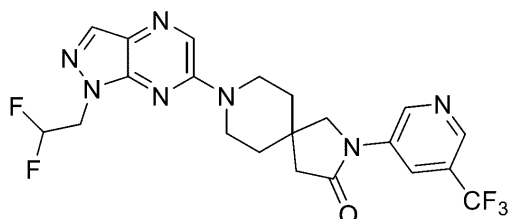
30

## 【1375】

実施例 681：8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン

40

## 【化 1 0 0 2】



工程 1：3-オキソ-2-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル：一般手順 F に従い、3-オキソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (97.3 mg、0.590 mmol、1.5 当量) および 3-ブromo-5-(トリフルオロメチル)ピリジン (100 mg、0.393 mmol、1.0 当量) を出発物質として、1612891-29-8 (33 mg、0.228 mmol、0.05 当量) を触媒として使用し、3-オキソ-2-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (120 mg、76%) を白色固形物として得た。MS  $m/z$  : 400  $[M+H]^+$ .

10

## 【1376】

工程 2：2-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン塩酸塩：一般手順 B に従い、3-オキソ-2-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (120 mg) を出発物質として使用し、粗生成物 2-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン塩酸塩 (100 mg) を得た。MS  $m/z$  : 300  $[M+H]^+$ .

20

## 【1377】

工程 3：8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン：一般手順 I に従い、2-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン塩酸塩 (80 mg、0.238 mmol、1.0 当量) および 6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (52 mg、0.238 mmol、1.0 当量) を出発物質として使用し、8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン (60 mg、52%) を白色固形物として得た。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.15 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H), 8.74 (d,  $J=2.0$  Hz, 1H), 8.56 (d,  $J=2.3$  Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 6.70-6.23 (m, 1H), 4.77-4.64 (m, 2H), 3.95-3.75 (m, 6H), 2.62 (s, 2H), 1.83-1.69 (m, 4H). MS  $m/z$  : 482.1  $[M+H]^+$ .

30

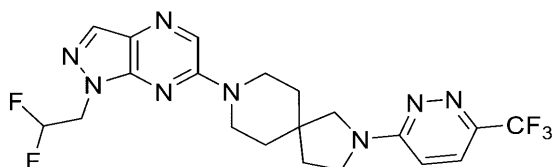
40

## 【1378】

実施例 682：8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン

50

## 【化 1 0 0 3】



工程 1：3-オキソ-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル：一般手順Iに従い、3-オキソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(120mg、0.472mmol、1.0当量)および3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン(85mg、0.519mmol、1.1当量)を出発物質として使用し、3-オキソ-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(60mg、32%)を無色の油状物として得た。MS m/z: 400 [M+H]<sup>+</sup>.

10

## 【1379】

工程 2：2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン塩酸塩：一般手順Bに従い、3-オキソ-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(60mg)を出発物質として使用し、粗生成物2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン塩酸塩(50mg)を得た。MS m/z: 300 [M+H]<sup>+</sup>.

20

## 【1380】

工程 3：8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン：一般手順Iに従い、2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン塩酸塩(50mg、0.149mmol、1.0当量)および6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(36mg、0.164mmol、1.1当量)を出発物質として使用し、8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン(14mg、20%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.88-8.84(m, 2H), 8.51(s, 1H), 8.14(s, 1H), 7.88(d, J=5.2Hz, 1H), 6.45(tt, J=54.9, 3.8Hz, 1H), 4.71(td, J=15.0, 3.8Hz, 2H), 4.00-3.88(m, 2H), 3.82-3.69(m, 2H), 3.65(s, 2H), 2.55(s, 2H), 1.79(t, J=5.7Hz, 4H). MS m/z: 482.2 [M+H]<sup>+</sup>.

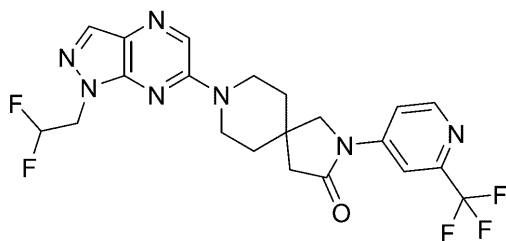
30

## 【1381】

実施例 683：8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン

40

## 【化 1 0 0 4】



工程 1：3-オキソ-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル：一般手順 I に従い、3-オキソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (200 mg、0.786 mmol、1.0 当量) および 4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン (195 mg、1.18 mmol、1.5 当量) を出発物質として使用し、3-オキソ-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (130 mg、41.4%) を明黄色油状物として得た。MS  $m/z$  : 400  $[M+H]^+$ .

## 【1382】

工程 2：2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン塩酸塩：一般手順 B に従い、3-オキソ-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (130 mg、0.325 mmol、1.0 当量) を出発物質として使用し、粗生成物 2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン塩酸塩 (100 mg) を得た。MS  $m/z$  : 300  $[M+H]^+$ .

## 【1383】

工程 3：8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン：一般手順 I に従い、2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン塩酸塩 (100 mg、0.298 mmol、1.0 当量) および 6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (65.1 mg、0.298 mmol、1.0 当量) を出発物質として使用し、8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン (31.4 mg、21.5%) を白色固形物として得た。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.69 (d,  $J=5.6$  Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.27 (d,  $J=2.1$  Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.89 (dd,  $J=5.7, 2.2$  Hz, 1H), 6.41 (m, 1H), 4.70 (td,  $J=15.0, 3.8$  Hz, 2H), 3.99-3.68 (m, 6H), 2.67 (s, 2H), 1.74 (d,  $J=6.7$  Hz, 4H). MS  $m/z$  : 482.2  $[M+H]^+$ .

## 【1384】

実施例 684：8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン

10

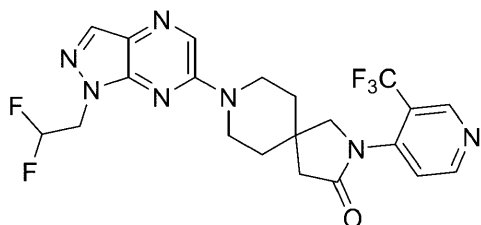
20

30

40

50

## 【化 1 0 0 5】



工程 1：3-オキソ-2-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル：一般手順 I に従い、3-オキソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (100 mg、0.393 mmol、1.0 当量) および 4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)ピリジン (79 mg、0.432 mmol、1.1 当量) を出発物質として使用し、3-オキソ-2-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (130 mg、83%) を白色固形物として得た。MS  $m/z$  : 400  $[M+H]^+$ .

10

## 【1385】

工程 2：2-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン塩酸塩：一般手順 B に従い、3-オキソ-2-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (130 mg) を出発物質として使用し、粗生成物 2-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン (80 mg) を得た。MS  $m/z$  : 300  $[M+H]^+$ .

20

## 【1386】

工程 3：8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン：一般手順 I に従い、2-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン塩酸塩 (80 mg、0.267 mmol、1.0 当量) および 6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (58.4 mg、0.267 mmol、1.0 当量) を出発物質として使用し、8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン (18.4 mg、14%) を白色固形物として得た。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.02 (s, 1H), 8.96 (d,  $J=5.3$  Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.67 (d,  $J=5.3$  Hz, 1H), 6.44 (tt,  $J=54.9, 3.8$  Hz, 1H), 4.77-4.64 (m, 2H), 3.99-3.89 (m, 2H), 3.77-3.71 (m, 2H), 3.69-3.64 (m, 2H), 2.54 (s, 2H), 1.80-1.75 (m, 4H). MS  $m/z$  : 482.15  $[M+H]^+$ .

30

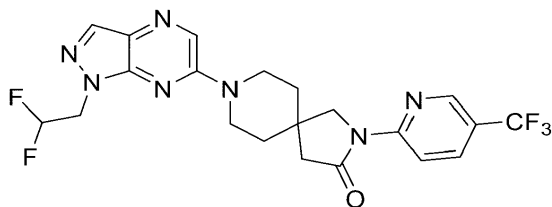
40

## 【1387】

実施例 685：8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン

50

## 【化1006】



工程1：1-オキソ-2-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル：一般手順Iに従い、3-オキソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(120mg、0.472mmol、1.0当量)および2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン(93.4mg、0.566mmol、1.2当量)を出発物質として使用し、3-オキソ-2-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(157mg、83%)を白色固形物として得た。MS  $m/z$  : 400  $[M+H]^+$ .

10

## 【1388】

工程2：2-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン塩酸塩：一般手順Bに従い、3-オキソ-2-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(157mg)を出発物質として使用し、粗生成物2-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン塩酸塩(157mg)を得た。MS  $m/z$  : 300  $[M+H]^+$ .

20

## 【1389】

工程3：8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン：一般手順Iに従い、2-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン塩酸塩(50mg、0.149mmol、1.0当量)および6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(32.6mg、0.149mmol、1.0当量)を出発物質として使用し、8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン(43mg、60%)を白色固形物として得た。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.80-8.75 (m, 1H), 8.56-8.47 (m, 2H), 8.26-8.19 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 6.44 (tt,  $J=54.9$ , 3.8Hz, 1H), 4.70 (td,  $J=15.0$ , 3.8Hz, 2H), 4.09-3.90 (m, 4H), 3.74-3.64 (m, 2H), 2.72 (s, 2H), 1.82-1.69 (m, 4H). MS  $m/z$  : 482.1  $[M+H]^+$ .

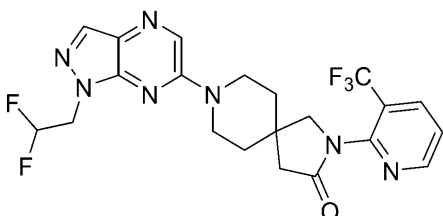
30

## 【1390】

実施例686：8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン

40

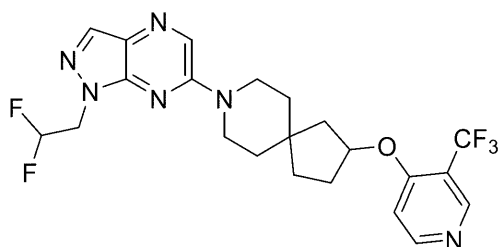
## 【化1007】



50

工程 1 : 8 - ( 1 - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピラジン - 6 - イル ) - 2 - ( 3 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ) - 2 , 8 - ジアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 3 - オン : 一般手順 I に従い、8 - ( 1 - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピラジン - 6 - イル ) - 2 , 8 - ジアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 3 - オン ( 80 mg、0.238 mmol、1.0 当量 ) および 2 - フルオロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン ( 39 mg、0.238 mmol、1.0 当量 ) を出発物質として使用し、8 - ( 1 - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピラジン - 6 - イル ) - 2 - ( 3 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ) - 2 , 8 - ジアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 3 - オン ( 60 mg、52% ) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz、DMSO - d<sub>6</sub> ) δ 8.81 ( d , 1H ) , 8.51 ( s , 1H ) , 8.33 ( d , 1H ) , 8.13 ( s , 1H ) , 7.67 ( d , 1H ) , 6.44 ( tt , 1H ) , 4.70 ( td , 2H ) , 3.98 - 3.92 ( m , 2H ) , 3.77 - 3.71 ( m , 4H ) , 2.55 ( s , 2H ) , 1.80 - 1.78 ( m , 4H ) . MS m/z : 482.1 [ M + H ]<sup>+</sup>.  
【1391】

実施例 687 : 8 - ( 1 - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピラジン - 6 - イル ) - 2 - ( ( 3 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 4 - イル ) オキシ ) - 8 - アザスピロ [ 4 . 5 ] デカン  
【化1008】



工程 1 : 2 - ( ( 3 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 4 - イル ) オキシ ) - 8 - アザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 8 - カルボン酸 tert - ブチル : 一般手順 E に従い、2 - ヒドロキシ - 8 - アザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 8 - カルボン酸 tert - ブチル ( 100 mg、0.392 mmol、1.0 当量 ) および 4 - クロロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン ( 60 mg、0.392 mmol、1.0 当量 ) を出発物質として使用し、2 - ( ( 3 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 4 - イル ) オキシ ) - 8 - アザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 8 - カルボン酸 tert - ブチル ( 80 mg、51% ) を白色固形物として得た。MS m/z : 401 [ M + H ]<sup>+</sup>.  
【1392】

工程 2 : 2 - ( ( 3 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 4 - イル ) オキシ ) - 8 - アザスピロ [ 4 . 5 ] デカン塩酸塩 : 一般手順 B に従い、2 - ( ( 3 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 4 - イル ) オキシ ) - 8 - アザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 8 - カルボン酸 tert - ブチル ( 80 mg ) を出発物質として使用し、粗生成物 2 - ( ( 3 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 4 - イル ) オキシ ) - 8 - アザスピロ [ 4 . 5 ] デカン塩酸塩 ( 55 mg ) を得た。MS m/z : 301 [ M + H ]<sup>+</sup>.  
【1393】

工程 3 : 8 - ( 1 - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピラジン - 6 - イル ) - 2 - ( ( 3 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 4 - イル ) オキシ ) - 8 - アザスピロ [ 4 . 5 ] デカン : 一般手順 I に従い、2 - ( ( 3 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 4 - イル ) オキシ ) - 8 - アザスピロ [ 4 . 5 ] デカン塩酸塩 ( 55 mg、0.183 mmol、1.0 当量 ) および 6 - クロロ - 1 - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピラジン ( 40 mg、0.183 mmol、1.0 当量 ) を出発物質として使用し、8 - ( 1 - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) - 1 H -

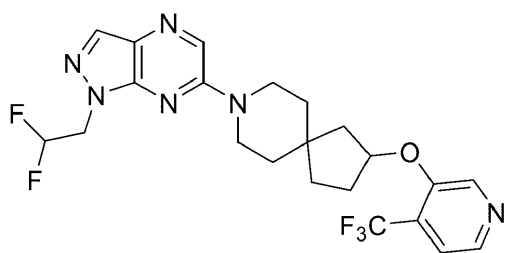


ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル)-2-((3-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)オキシ)-8-アザスピロ [4.5] デカン (43 mg、49%) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.68 (t, J=3.0 Hz, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.33 (d, J=5.9 Hz, 1H), 6.43 (tt, J=55.0, 3.9 Hz, 1H), 5.20 (tt, J=5.8, 2.5 Hz, 1H), 4.75-4.62 (m, 2H), 3.86-3.64 (m, 4H), 2.26-2.12 (m, 1H), 2.03 (dd, J=14.4, 6.2 Hz, 1H), 1.90-1.73 (m, 2H), 1.71-1.50 (m, 6H). MS m/z: 483.2 [M+H]<sup>+</sup>.

【1394】

実施例 688: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル)-2-((4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)オキシ)-8-アザスピロ [4.5] デカン

【化1009】



工程 1: 2-((4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)オキシ)-8-アザスピロ [4.5] デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル: 一般手順 C に従い、4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-オール (100 mg、613 μmol、1.0 当量) および 2-ヒドロキシ-8-アザスピロ [4.5] デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (156 mg、611 μmol、1.0 当量) を出発物質として使用し、2-((4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)オキシ)-8-アザスピロ [4.5] デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (100 mg、40%) を黄色油状物として得た。MS m/z: 401 [M+H]<sup>+</sup>.

【1395】

工程 2: 2-((4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)オキシ)-8-アザスピロ [4.5] デカン塩酸塩: 一般手順 B に従い、2-((4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)オキシ)-8-アザスピロ [4.5] デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (100 mg) を出発物質として使用し、粗生成物 2-((4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)オキシ)-8-アザスピロ [4.5] デカン塩酸塩 (80 mg) を黄色固形物として得た。MS m/z: 301 [M+H]<sup>+</sup>.

【1396】

工程 3: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル)-2-((4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)オキシ)-8-アザスピロ [4.5] デカン: 一般手順 I に従い、2-((4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)オキシ)-8-アザスピロ [4.5] デカン塩酸塩 (70 mg、233 μmol、1.0 当量) および 6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン (50.8 mg、233 μmol、1.0 当量) を出発物質として使用し、8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル)-2-((4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)オキシ)-8-アザスピロ [4.5] デカン (26.9 mg、24%) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.69 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.39 (d, J=4.9 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.64 (d, J=4.9 Hz, 1H), 6.43 (tt, J=54.9

10

20

30

40

50

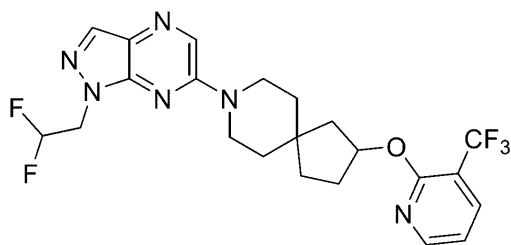
, 3.8 Hz, 1H), 5.31–5.23 (m, 1H), 4.68 (td, J = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 3.84–3.67 (m, 4H), 2.25–2.15 (m, 1H), 2.10–2.02 (m, 1H), 1.93–1.84 (m, 1H), 1.82–1.78 (m, 1H), 1.75–1.69 (m, 1H), 1.67–1.62 (m, 3H), 1.60–1.53 (m, 2H). MS m/z: 483.2 [M+H]<sup>+</sup>.

【1397】

実施例689：8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-((3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-8-アザスピロ[4.5]デカン

【化1010】

10



工程1：8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-((3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-8-アザスピロ[4.5]デカン：一般手順Iに従い、2-((3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-8-アザスピロ[4.5]デカン塩酸塩(60 mg、0.202 mmol、1.0当量)および6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(44 mg、0.202 mmol、1当量)を出発物質として使用し、8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-((3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-8-アザスピロ[4.5]デカン(80 mg、82%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.46–8.43 (m, 2H), 8.11–8.07 (m, 2H), 7.14 (d, 1H), 6.42 (tt, 1H), 5.68–5.52 (m, 1H), 4.69 (td, 2H), 3.82–3.69 (m, 4H), 2.18–1.97 (m, 2H), 1.90–1.70 (m, 3H), 1.69–1.60 (m, 3H), 1.59–1.53 (m, 2H). MS m/z: 483.20 [M+H]<sup>+</sup>.

20

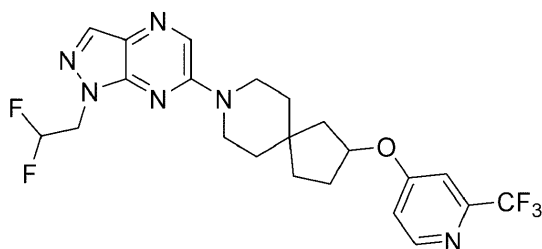
30

【1398】

実施例690：8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-((2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)オキシ)-8-アザスピロ[4.5]デカン

【化1011】

40



工程1：2-((2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)オキシ)-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル：一般手順Eに従い、2-ヒドロキシ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(150 mg、0.586 mmol、1.0当量)および4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)

50

ル) ピリジン (128 mg、0.703 mmol、1.2 当量) を出発物質として使用し、2-((2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)オキシ)-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (150 mg、63.8%) を明黄色油状物として得た。MS m/z: 401 [M+H]<sup>+</sup>.

【1399】

工程2: 2-((2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)オキシ)-8-アザスピロ[4.5]デカン塩酸塩: 一般手順Bに従い、2-((2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)オキシ)-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (150 mg、0.374 mmol、1.0 当量) を出発物質として使用し、粗生成物 2-((2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)オキシ)-8-アザスピロ[4.5]デカン塩酸塩 (120 mg) を得た。MS m/z: 301 [M+H]<sup>+</sup>.

10

【1400】

工程3: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-((2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)オキシ)-8-アザスピロ[4.5]デカン: 一般手順Iに従い、2-((2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)オキシ)-8-アザスピロ[4.5]デカン塩酸塩 (120 mg、0.399 mmol、1.0 当量) および 6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (87.3 mg、0.399 mmol、1.0 当量) を出発物質として使用し、8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-((2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)オキシ)-8-アザスピロ[4.5]デカン (66.2 mg、34.3%) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.55 (d, J=5.7 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.38 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.26 (dd, J=5.7, 2.4 Hz, 1H), 6.43 (tt, J=54.9, 3.8 Hz, 1H), 5.15 (tt, J=6.6, 3.4 Hz, 1H), 4.68 (td, J=15.0, 3.8 Hz, 2H), 3.88-3.66 (m, 4H), 2.28-2.16 (m, 1H), 2.13-2.05 (m, 1H), 1.89-1.79 (m, 1H), 1.78-1.69 (m, 2H), 1.65 (q, J=7.4, 6.4 Hz, 3H), 1.57 (q, J=5.7 Hz, 2H). MS m/z: 483.25 [M+H]<sup>+</sup>.

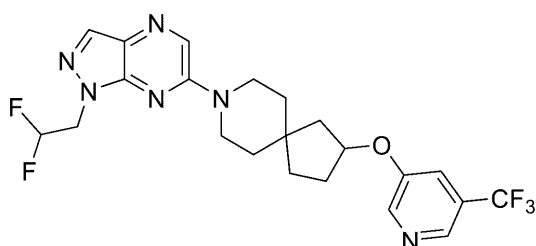
20

30

【1401】

実施例691: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)オキシ)-8-アザスピロ[4.5]デカン

【化1012】



40

工程1: 2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)オキシ)-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル: 一般手順Cに従い、2-ヒドロキシ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (250 mg、981 μmol、1.0 当量) および 5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-オール (160 mg、981 μmol、1.0 当量) を出発物質として使用し、2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)オキシ)-8-アザスピロ[4.5]

50

] デカン-8-カルボン酸 *tert*-ブチル (354 mg、90%)。MS  $m/z$ : 401 [M+H]<sup>+</sup>.

【1402】

工程2: 2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)オキシ)-8-アザスピロ[4.5]デカン塩酸塩: 一般手順Bに従い、2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)オキシ)-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 *tert*-ブチル (354 mg) を出発物質として使用し、粗生成物 2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)オキシ)-8-アザスピロ[4.5]デカン塩酸塩 (354 mg) を得た。MS  $m/z$ : 301 [M+H]<sup>+</sup>.

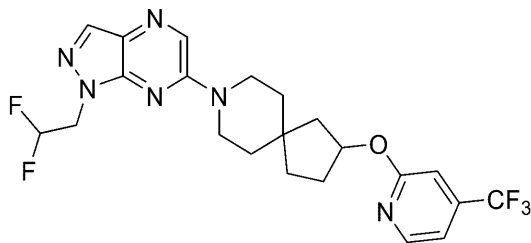
【1403】

工程3: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)オキシ)-8-アザスピロ[4.5]デカン: 一般手順Iに従い、2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)オキシ)-8-アザスピロ[4.5]デカン塩酸塩 (111 mg、329  $\mu$ mol、1.2当量) および 6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (60 mg、274  $\mu$ mol、1.0当量) を出発物質として使用し、8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)オキシ)-8-アザスピロ[4.5]デカン (95 mg、70%) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.60-8.51 (m, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.11 (d, *J*=0.7 Hz, 1H), 7.72 (t, *J*=2.4 Hz, 1H), 6.43 (tt, *J*=54.9, 3.8 Hz, 1H), 5.14 (tt, *J*=6.6, 3.5 Hz, 1H), 4.68 (td, *J*=15.0, 3.8 Hz, 2H), 3.75 (tt, *J*=13.7, 6.9 Hz, 4H), 2.27-2.13 (m, 1H), 2.08 (dd, *J*=14.0, 6.5 Hz, 1H), 1.83 (dd, *J*=13.4, 4.5 Hz, 1H), 1.74 (dt, *J*=10.1, 4.8 Hz, 2H), 1.69-1.61 (m, 3H), 1.57 (q, *J*=5.7 Hz, 2H). MS  $m/z$ : 483.2 [M+H]<sup>+</sup>.

【1404】

実施例692: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-((4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-8-アザスピロ[4.5]デカン

【化1013】



工程1: 2-((4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 *tert*-ブチル: 一般手順Eに従い、2-ヒドロキシ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 *tert*-ブチル (120 mg、0.470 mmol、1当量) および 2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン (85.34 mg、0.517 mmol、1.1当量) を出発物質として使用し、2-((4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 *tert*-ブチル (80 mg、42%) を白色固形物として得た。MS  $m/z$ : 401 [M+H]<sup>+</sup>.

【1405】

工程 2 : 2 - ( ( 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - 8 - アザスピロ [ 4 . 5 ] デカン塩酸塩 : 一般手順 B に従い、2 - ( ( 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - 8 - アザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 8 - カルボン酸 *tert*-ブチル ( 200 mg、0 . 485 mmol、1 当量) を出発物質として使用し、粗生成物 2 - ( ( 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - 8 - アザスピロ [ 4 . 5 ] デカン塩酸塩 ( 150 mg) を得た。MS  $m/z$  : 301 [M+H]<sup>+</sup>.

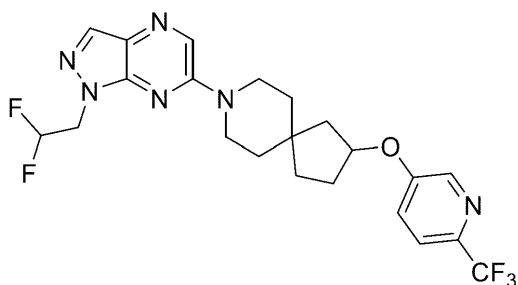
【 1406 】

工程 3 : 8 - ( 1 - ( 2, 2 - ジフルオロエチル) - 1 H - ピラゾロ [ 3, 4 - b ] ピラジン - 6 - イル) - 2 - ( ( 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - 8 - アザスピロ [ 4 . 5 ] デカン : 一般手順 I に従い、2 - ( ( 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - 8 - アザスピロ [ 4 . 5 ] デカン塩酸塩 ( 80 mg、0 . 266 mmol、1 当量) および 6 - クロロ - 1 - ( 2, 2 - ジフルオロエチル) - 1 H - ピラゾロ [ 3, 4 - b ] ピラジン ( 58 . 23 mg、0 . 266 mmol、1 当量) を出発物質として使用し、8 - ( 1 - ( 2, 2 - ジフルオロエチル) - 1 H - ピラゾロ [ 3, 4 - b ] ピラジン - 6 - イル) - 2 - ( ( 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - 8 - アザスピロ [ 4 . 5 ] デカン ( 60 mg、45% ) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub> )  $\delta$  8 . 49 - 8 . 40 (m, 2H), 8 . 11 (s, 1H), 7 . 29 (dd, *J* = 5 . 4, 1 . 5 Hz, 1H), 7 . 14 (s, 1H), 6 . 43 (tt, *J* = 54 . 9, 3 . 8 Hz, 1H), 5 . 53 - 5 . 43 (m, 1H), 4 . 68 (td, *J* = 15 . 0, 3 . 8 Hz, 2H), 3 . 84 - 3 . 66 (m, 4H), 2 . 24 - 2 . 12 (m, 1H), 2 . 12 - 2 . 02 (m, 1H), 1 . 89 - 1 . 81 (m, 1H), 1 . 79 - 1 . 62 (m, 5H), 1 . 60 - 1 . 52 (m, 2H). MS  $m/z$  : 483 . 4 [M+H]<sup>+</sup>.

【 1407 】

実施例 693 : 8 - ( 1 - ( 2, 2 - ジフルオロエチル) - 1 H - ピラゾロ [ 3, 4 - b ] ピラジン - 6 - イル) - 2 - ( ( 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) オキシ) - 8 - アザスピロ [ 4 . 5 ] デカン

【化 1014】



工程 1 : 2 - ( ( 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) オキシ) - 8 - アザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 8 - カルボン酸 *tert*-ブチル : 一般手順 E に従い、2 - ヒドロキシ - 8 - アザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 8 - カルボン酸 *tert*-ブチル ( 90 mg、0 . 352 mmol、1 . 0 当量) および 5 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) ピリジン ( 70 . 1 mg、0 . 422 mmol、1 . 2 当量) を出発物質として使用し、2 - ( ( 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) オキシ) - 8 - アザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 8 - カルボン酸 *tert*-ブチル ( 100 mg、63% ) を白色固形物として得た。MS  $m/z$  : 401 [M+H]<sup>+</sup>.

【 1408 】

工程 2 : 2 - ( ( 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) オキシ) - 8 - アザスピロ [ 4 . 5 ] デカン塩酸塩 : 一般手順 B に従い、2 - ( ( 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) オキシ) - 8 - アザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 8 - カルボン酸

tert-ブチル (100 mg) を出発物質として使用し、粗生成物 2-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)オキシ)-8-アザスピロ[4.5]デカン塩酸塩 (70 mg) を得た。MS  $m/z$ : 301  $[M+H]^+$ 。

【1409】

工程3: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)オキシ)-8-アザスピロ[4.5]デカン: 一般手順Iに従い、2-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)オキシ)-8-アザスピロ[4.5]デカン塩酸塩 (70 mg、0.233 mmol、1.0 当量) および 6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (56.1 mg、0.256 mmol、1.1 当量) を出発物質として使用し、8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)オキシ)-8-アザスピロ[4.5]デカン (86.9 mg、77%) を白色固形物として得た。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.48-8.39 (m, 2H), 8.11 (s, 1H), 7.83 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 7.63-7.55 (m, 1H), 6.61-6.24 (m, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.75-4.62 (m, 2H), 3.82-3.67 (m, 4H), 2.26-2.16 (m, 1H), 2.14-2.05 (m, 1H), 1.87 (s, 1H), 1.78-1.71 (m, 2H), 1.65 (t,  $J=5.8$  Hz, 3H), 1.57 (d,  $J=5.6$  Hz, 2H)。MS  $m/z$ : 483.3  $[M+H]^+$ 。

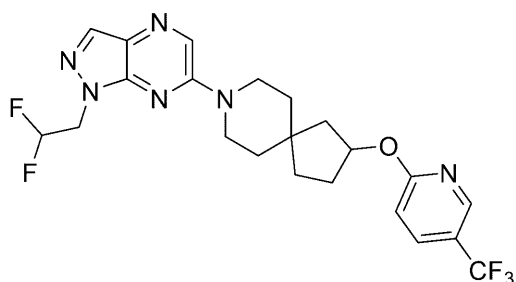
10

20

【1410】

実施例694: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-8-アザスピロ[4.5]デカン

【化1015】



30

工程1: 2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル: 一般手順Iに従い、2-ヒドロキシ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (150 mg、0.587 mmol、1.0 当量) および 2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン (116 mg、0.704 mmol、1.2 当量) を出発物質として使用し、2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (210 mg、89%) を白色固形物として得た。MS  $m/z$ : 401  $[M+H]^+$ 。

40

【1411】

工程2: 2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-8-アザスピロ[4.5]デカン塩酸塩: 一般手順Bに従い、2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (210 mg) を出発物質として使用し、粗生成物 2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-8-アザスピロ[4.5]デカン塩酸塩 (210 mg) を得た。MS  $m/z$ : 301  $[M+H]^+$ 。

50

## 【1412】

工程3：8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-8-アザスピロ[4.5]デカン：一般手順Iに従い、2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-8-アザスピロ[4.5]デカン塩酸塩(92.4mg、0.274mmol、1.0当量)および6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(60mg、0.274mmol、1.0当量)を出発物質として使用し、8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-8-アザスピロ[4.5]デカン(86.8mg、65%)を黄色油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.61-8.55(m, 1H), 8.46(s, 1H), 8.14-8.00(m, 2H), 6.98(d, J=8.7Hz, 1H), 6.43(tt, J=54.9, 3.8Hz, 1H), 5.54-5.44(m, 1H), 4.68(td, J=15.0, 3.8Hz, 2H), 3.84-3.66(m, 4H), 2.24-2.11(m, 1H), 2.08(dd, J=14.1, 6.7Hz, 1H), 1.90-1.81(m, 1H), 1.79-1.60(m, 5H), 1.58-1.54(m, 2H). MS m/z: 483.3 [M+H]<sup>+</sup>.

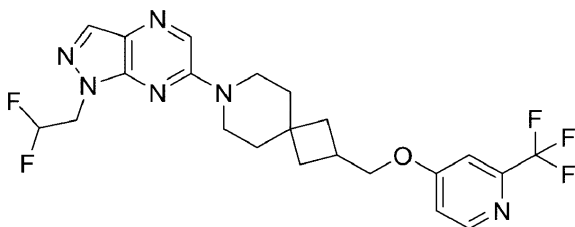
10

## 【1413】

実施例695：1-(2,2-ジフルオロエチル)-6-(2-((2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)オキシ)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン

20

## 【化1016】



30

工程1：2-((2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)オキシ)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボン酸tert-ブチル：一般手順Eに従い、2-(ヒドロキシメチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボン酸tert-ブチル(150mg、0.587mmol、1.0当量)および4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン(160mg、0.880mmol、1.5当量)を出発物質として使用し、2-((2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)オキシ)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボン酸tert-ブチル(150mg、63.8%)を明黄色油状物として得た。MS m/z: 401 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【1414】

工程2：2-((2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)オキシ)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン塩酸塩：一般手順Bに従い、2-((2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)オキシ)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボン酸tert-ブチル(150mg、0.374mmol、1.0当量)を出発物質として使用し、粗生成物2-((2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)オキシ)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン塩酸塩(100mg)を得た。MS m/z: 301 [M+H]<sup>+</sup>.

40

## 【1415】

工程3：1-(2,2-ジフルオロエチル)-6-(2-((2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)オキシ)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-

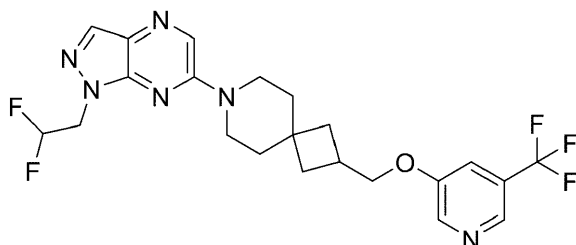
50

イル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン: 一般手順 I に従い、2-((2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)オキシ)メチル)-7-アザスピロ [3. 5] ノナン塩酸塩 (92.4 mg、0.274 mmol、1.0 当量) および 6-クロロ-1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン (60.0 mg、0.274 mmol、1.0 当量) を出発物質として使用し、1-(2, 2-ジフルオロエチル)-6-(2-((2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)オキシ)メチル)-7-アザスピロ [3. 5] ノナン-7-イル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン (68.5 mg、51.2%) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.56 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.44 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 5.8, 2.5 Hz, 1H), 6.43 (tt, J = 54.8, 3.8 Hz, 1H), 4.68 (td, J = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 4.20 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.74 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.65 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.84-2.68 (m, 1H), 2.10-1.96 (m, 2H), 1.76-1.52 (m, 6H). MS m/z: 483.3 [M+H]<sup>+</sup>.

【1416】

実施例 696: 1-(2, 2-ジフルオロエチル)-6-(2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)オキシ)メチル)-7-アザスピロ [3. 5] ノナン-7-イル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン

【化1017】



工程 1. 2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)オキシ)メチル)-7-アザスピロ [3. 5] ノナン-7-カルボン酸 tert-ブチル: 一般手順 X に従い、2-(ヒドロキシメチル)-7-アザスピロ [3. 5] ノナン-7-カルボン酸 tert-ブチル (200 mg、1.29 mmol、1.0 当量) および 3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン (274 mg、2.59 mmol、2.0 当量) を出発物質として使用し、2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)オキシ)-7-アザスピロ [3. 5] ノナン-7-カルボン酸 tert-ブチル (140 mg、55%) を白色固形物として得た。MS m/z: 401 [M+H]<sup>+</sup>.

【1417】

工程 2. 2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)オキシ)メチル)-7-アザスピロ [3. 5] ノナン塩酸塩: 一般手順 B に従い、2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)オキシ)-7-アザスピロ [3. 5] ノナン-7-カルボン酸 tert-ブチル (130 mg) を出発物質として使用し、粗生成物 2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)オキシ)-7-アザスピロ [3. 5] ノナン塩酸塩 (100 mg) を得た。MS m/z: 301 [M+H]<sup>+</sup>.

【1418】

工程 3. 1-(2, 2-ジフルオロエチル)-6-(2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)オキシ)メチル)-7-アザスピロ [3. 5] ノナン-7-イル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン: 一般手順 I に従い、2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)オキシ)-7-アザスピロ [3. 5] ノナン塩酸塩 (90 mg、0.238 mmol、1.0 当量) および 6-クロロ-1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン (52 mg、0.238 m



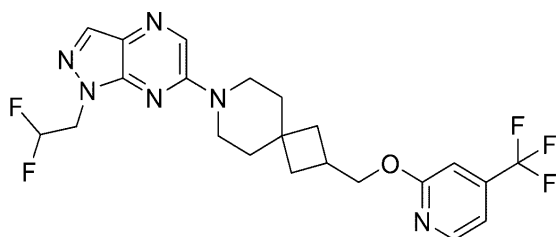
mol、1.0当量)を出発物質として使用し、1-(2,2-ジフルオロエチル)-6-(2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)オキシ)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(60mg、90%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.60(d, J=2.7Hz, 1H), 8.57-8.52(m, 1H), 8.47(s, 1H), 8.11(d, J=0.9Hz, 1H), 7.77(t, J=2.4Hz, 1H), 6.43(tt, J=55.0, 3.9Hz, 1H), 4.75-4.62(m, 2H), 4.18(d, J=6.6Hz, 2H), 3.74(t, J=5.6Hz, 2H), 3.66(t, J=5.6Hz, 2H), 2.83-2.69(m, 1H), 2.10-1.97(m, 2H), 1.76-1.67(m, 4H), 1.63(t, J=5.7Hz, 2H). MS m/z: 483.2 [M+H]<sup>+</sup>.

10

【1419】

実施例697: 1-(2,2-ジフルオロエチル)-6-(2-((4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン

【化1018】



20

工程1: 2-((4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボン酸tert-ブチル: 一般手順Eに従い、2-(ヒドロキシメチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボン酸tert-ブチル(120mg、0.470mmol、1当量)および2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン(85.34mg、0.517mmol、1.1当量)を出発物質として使用し、2-((4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボン酸tert-ブチル(100mg、42.5%)を白色固形物として得た。MS m/z: 401 [M+H]<sup>+</sup>.

30

【1420】

工程2: 2-((4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン塩酸塩: 一般手順Bに従い、2-((4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボン酸tert-ブチル(110mg、0.275mmol、1当量)を出発物質として使用し、粗生成物2-((4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン塩酸塩(80mg)を得た。MS m/z: 301 [M+H]<sup>+</sup>.

40

【1421】

工程3: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-((4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-8-アザスピロ[4.5]デカン: 一般手順Iに従い、2-((4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン塩酸塩(80mg、0.266mmol、1当量)および6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(58.23mg、0.266mmol、1当量)を出発物質として使用し、1-(2,2-ジフルオロエチル)-6-(2-((4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-

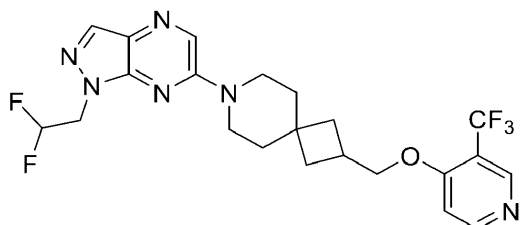
50

アザスピロ〔3.5〕ノナン-7-イル)-1H-ピラゾロ〔3,4-b〕ピラジン(60mg、44%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.48-8.40(m, 2H), 8.11(s, 1H), 7.32(d, J=5.3Hz, 1H), 7.19(s, 1H), 6.43(tt, J=55.0, 3.9Hz, 1H), 4.68(td, J=15.0, 3.8Hz, 2H), 4.35(d, J=6.6Hz, 2H), 3.69(dt, J=32.8, 6.0Hz, 4H), 2.82-2.70(m, 1H), 2.04-1.95(m, 2H), 1.73-1.65(m, 4H), 1.65-1.58(m, 2H). MS m/z: 483.4 [M+H]<sup>+</sup>.

【1422】

実施例698: 1-(2,2-ジフルオロエチル)-6-(2-((3-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)オキシ)メチル)-7-アザスピロ〔3.5〕ノナン-7-イル)-1H-ピラゾロ〔3,4-b〕ピラジン

【化1019】



工程1: 2-((3-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)オキシ)メチル)-7-アザスピロ〔3.5〕ノナン-7-カルボン酸tert-ブチル: 一般手順Eに従い、2-(ヒドロキシメチル)-7-アザスピロ〔3.5〕ノナン-7-カルボン酸tert-ブチル(100mg、0.392mmol、1.0当量)および4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)ピリジン(60mg、0.392mmol、1.0当量)を出発物質として使用し、2-((3-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)オキシ)メチル)-7-アザスピロ〔3.5〕ノナン-7-カルボン酸tert-ブチル(120mg、77%)を白色固形物として得た。MS m/z: 401 [M+H]<sup>+</sup>.

【1423】

工程2: 2-((3-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)オキシ)メチル)-7-アザスピロ〔3.5〕ノナン塩酸塩: 一般手順Bに従い、2-((3-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)オキシ)メチル)-7-アザスピロ〔3.5〕ノナン-7-カルボン酸tert-ブチル(120mg)を出発物質として使用し、粗生成物2-((3-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)オキシ)メチル)-7-アザスピロ〔3.5〕ノナン塩酸塩(90mg)を得た。MS m/z: 301 [M+H]<sup>+</sup>.

【1424】

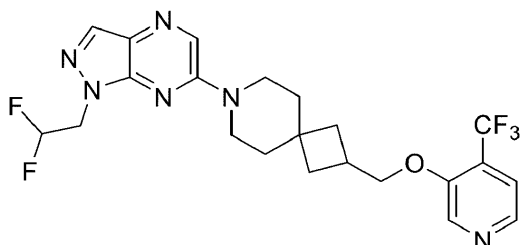
工程3: 1-(2,2-ジフルオロエチル)-6-(2-((3-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)オキシ)メチル)-7-アザスピロ〔3.5〕ノナン-7-イル)-1H-ピラゾロ〔3,4-b〕ピラジン: 一般手順Iに従い、2-((3-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)オキシ)メチル)-7-アザスピロ〔3.5〕ノナン塩酸塩(90mg、0.3mmol、1.0当量)および6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ〔3,4-b〕ピラジン(65mg、0.3mmol、1.0当量)を出発物質として使用し、1-(2,2-ジフルオロエチル)-6-(2-((3-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)オキシ)メチル)-7-アザスピロ〔3.5〕ノナン-7-イル)-1H-ピラゾロ〔3,4-b〕ピラジン(60mg、42%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.73-8.67(m, 2H), 8.46(s, 1H), 8.11(s, 1H), 7.34(d, J=5.9Hz, 1H), 6.43(tt, J=54.9, 3.9Hz, 1H), 4.69(td, J=15.0, 3.8Hz, 2H), 4.22(d,

$J = 5.5 \text{ Hz}$ ,  $2 \text{ H}$ ),  $3.83 - 3.56 \text{ (m, 4 H)}$ ,  $2.86 - 2.74 \text{ (m, 1 H)}$ ,  $2.01 - 1.91 \text{ (m, 2 H)}$ ,  $1.83 - 1.66 \text{ (m, 4 H)}$ ,  $1.63 - 1.56 \text{ (m, 2 H)}$ .  $\text{MS } m/z: 483.2 \text{ [M+H]}^+$ .

【1425】

実施例 699: 1-(2,2-ジフルオロエチル)-6-(2-((4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)オキシ)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン

【化1020】



10

工程 1: 2-((4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)オキシ)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボン酸 tert-ブチル: 一般手順 C に従い、4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-オール (100 mg、613  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量) および 2-(ヒドロキシメチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボン酸 tert-ブチル (156 mg、613  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量) を出発物質として使用し、2-((4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)オキシ)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボン酸 tert-ブチル (80 mg、32%) を黄色油状物として得た。MS  $m/z: 401 \text{ [M+H]}^+$ .

20

【1426】

工程 2: 2-((4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)オキシ)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン塩酸塩: 一般手順 B に従い、2-((4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)オキシ)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボン酸 tert-ブチル (80 mg) を出発物質として使用し、粗生成物 2-((4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)オキシ)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン塩酸塩 (70 mg) を黄色固形物として得た。MS  $m/z: 301 \text{ [M+H]}^+$ .

30

【1427】

工程 3: 1-(2,2-ジフルオロエチル)-6-(2-((4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)オキシ)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン: 一般手順 I に従い、2-((4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)オキシ)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン塩酸塩 (70 mg、233  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量) および 6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (61 mg、279  $\mu\text{mol}$ 、1.2 当量) を出発物質として使用し、1-(2,2-ジフルオロエチル)-6-(2-((4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)オキシ)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (31.9 mg、28%) を白色固形物として得た。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.70 (s, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 8.41 (d,  $J = 4.9 \text{ Hz}$ , 1 H), 8.11 (s, 1 H), 7.65 (d,  $J = 4.9 \text{ Hz}$ , 1 H), 6.43 (tt,  $J = 54.9, 3.8 \text{ Hz}$ , 1 H), 4.69 (td,  $J = 15.0, 3.8 \text{ Hz}$ , 2 H), 4.27 (d,  $J = 5.5 \text{ Hz}$ , 2 H), 3.80 - 3.60 (m, 4 H), 2.86 - 2.74 (m, 1 H), 2.00 - 1.93 (m, 2 H), 1.81 - 1.70 (m, 4 H), 1.63 - 1.56 (m, 2 H). MS  $m/z: 483.2 \text{ [M+H]}^+$ .

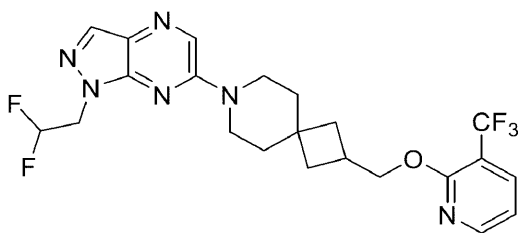
40

50

## 【1428】

実施例700：1-(2,2-ジフルオロエチル)-6-(2-((3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン

## 【化1021】



10

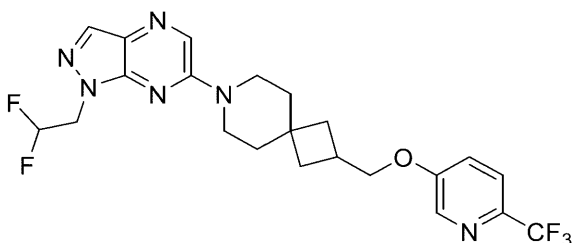
工程1：1-(2,2-ジフルオロエチル)-6-(2-((3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン：一般手順Iに従い、2-((3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン(60mg、0.202mmol、1.0当量)および6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(44mg、0.202mmol、1当量)を出発物質として使用し、1-(2,2-ジフルオロエチル)-6-(2-((3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(39mg、40%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.49-8.39(m, 2H), 8.19-8.05(m, 2H), 7.26-7.08(m, 1H), 6.58-6.28(m, 1H), 4.73-4.64(m, 2H), 4.40-4.39(m, 2H), 3.75-3.72(m, 2H), 3.66-3.63(m, 2H), 2.81-2.74(m, 1H), 2.05-1.91(m, 2H), 1.82-1.67(m, 4H), 1.60-1.57(m, 2H). MS m/z: 483.4 [M+H]<sup>+</sup>.

20

## 【1429】

実施例701：1-(2,2-ジフルオロエチル)-6-(2-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)オキシ)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン

## 【化1022】



30

40

工程1：2-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)オキシ)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボン酸tert-ブチル：一般手順Eに従い、3-オキソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(100mg、0.391mmol、1.0当量)および5-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン(77.8mg、0.469mmol、1.2当量)を出発物質として使用し、2-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)オキシ)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボン酸tert-ブチル(70mg、45%)を白色固形物として得た。MS m/z: 401 [M+H]<sup>+</sup>.

50

## 【1430】

工程2：2-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)オキシ)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン塩酸塩：一般手順Bに従い、2-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)オキシ)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボン酸tert-ブチル(70mg)を出発物質として使用し、粗生成物2-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)オキシ)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン塩酸塩(40mg)を得た。MS m/z：301 [M+H]<sup>+</sup>。

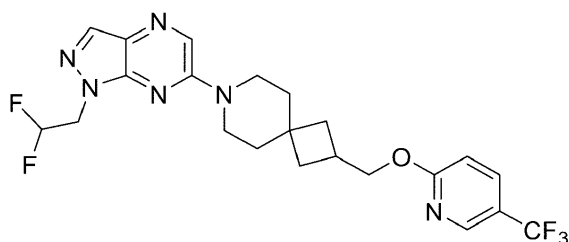
## 【1431】

工程3：1-(2,2-ジフルオロエチル)-6-(2-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)オキシ)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン：一般手順Iに従い、2-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)オキシ)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン塩酸塩(40mg、0.133mmol、1.0当量)および6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(32.1mg、0.146mmol、1.1当量)を出発物質として使用し、1-(2,2-ジフルオロエチル)-6-(2-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)オキシ)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(17.9mg、32%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.49-8.43(m, 2H), 8.11(s, 1H), 7.84(d, J=8.7 Hz, 1H), 7.61(d, J=11.2 Hz, 1H), 6.36(d, J=54.9 Hz, 1H), 4.75-4.62(m, 2H), 4.17(d, J=6.6 Hz, 2H), 3.74(s, 2H), 3.66(s, 2H), 2.85-2.80(m, 1H), 2.01(d, J=10.6 Hz, 2H), 1.71(s, 4H), 1.63(s, 2H)。MS m/z：483.4 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【1432】

実施例702：1-(2,2-ジフルオロエチル)-6-(2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン

## 【化1023】



工程1：2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボン酸tert-ブチル：一般手順Iに従い、2-(ヒドロキシメチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボン酸tert-ブチル(200mg、0.783mmol、1.0当量)および2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン(155mg、0.941mmol、1.2当量)を出発物質として使用し、2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボン酸tert-ブチル(305mg、97%)を黄色固形物として得た。MS m/z：401 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【1433】

工程2：2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン塩酸塩：一般手順Bに従い、2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノ

ナン-7-カルボン酸 *tert*-ブチル (305 mg) を出発物質として使用し、粗生成物 2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-8-アザスピロ[4.5]デカン塩酸塩 (305 mg) を得た。MS  $m/z$ : 301  $[M+H]^+$ .

【1434】

工程3: 1-(2,2-ジフルオロエチル)-6-(2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン: 一般手順Iに従い、2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-8-アザスピロ[4.5]デカン塩酸塩 (92.4 mg、0.274 mmol、1.0 当量) および 6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (60 mg、0.274 mmol、1.0 当量) を出発物質として使用し、1-(2,2-ジフルオロエチル)-6-(2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (94.3 mg、71%) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.58 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.14-8.02 (m, 2H), 7.02 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 6.43 (tt,  $J=54.9, 3.8$  Hz, 1H), 4.68 (td,  $J=15.1, 3.8$  Hz, 2H), 4.36 (d,  $J=6.9$  Hz, 2H), 3.68 (dt, 4H), 2.84-2.68 (m, 1H), 2.00 (t, 2H), 1.73-1.64 (m, 4H), 1.64-1.57 (m, 2H). MS  $m/z$ : 483.3  $[M+H]^+$ .

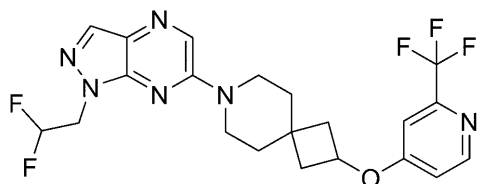
10

20

【1435】

実施例703: 1-(2,2-ジフルオロエチル)-6-(2-((2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)オキシ)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン

【化1024】



30

工程1: 2-((2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)オキシ)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボン酸 *tert*-ブチル: 一般手順Eに従い、2-ヒドロキシ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボン酸 *tert*-ブチル (150 mg、0.620 mmol、1.0 当量) および 4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン (135 mg、0.744 mmol、1.2 当量) を出発物質として使用し、2-((2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)オキシ)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボン酸 *tert*-ブチル (150 mg、62.5%) を明黄色油状物として得た。MS  $m/z$ : 387  $[M+H]^+$ .

【1436】

40

工程2: 2-((2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)オキシ)-7-アザスピロ[3.5]ノナン塩酸塩: 一般手順Bに従い、2-((2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)オキシ)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボン酸 *tert*-ブチル (150 mg、0.388 mmol、1.0 当量) を出発物質として使用し、粗生成物 2-((2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)オキシ)-7-アザスピロ[3.5]ノナン塩酸塩 (120 mg) を得た。MS  $m/z$ : 287  $[M+H]^+$ .

【1437】

工程3: 1-(2,2-ジフルオロエチル)-6-(2-((2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)オキシ)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)-1

50

H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン：一般手順 I に従い、2-((2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)オキシ)-7-アザスピロ [3. 5] ノナン塩酸塩 (120 mg、0.418 mmol、1.0 当量) および 6-クロロ-1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン (91.6 mg、0.418 mmol、1.0 当量) を出発物質として使用し、1-(2, 2-ジフルオロエチル)-6-(2-((2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)オキシ)-7-アザスピロ [3. 5] ノナン-7-イル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン (61.1 mg、31.1%) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.56 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.36 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 5.8, 2.4 Hz, 1H), 6.43 (tt, J = 55.0, 3.9 Hz, 1H), 5.06 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 4.69 (td, J = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 3.72 (dt, J = 32.0, 5.5 Hz, 4H), 2.61-2.52 (m, 2H), 1.97-1.89 (m, 2H), 1.73 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 1.67 (t, J = 5.7 Hz, 2H). MS m/z: 469.2 [M+H]<sup>+</sup>.

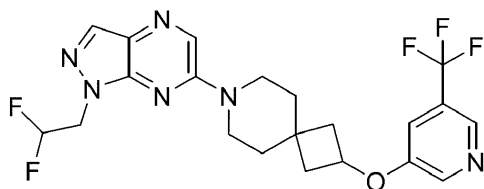
10

【1438】

実施例 704：1-(2, 2-ジフルオロエチル)-6-(2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)オキシ)-7-アザスピロ [3. 5] ノナン-7-イル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン

20

【化1025】



工程 1：2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)オキシ)-7-アザスピロ [3. 5] ノナン-7-カルボン酸 tert-ブチル：一般手順 E に従い、2-ヒドロキシ-7-アザスピロ [3. 5] ノナン-7-カルボン酸 tert-ブチル (200 mg、1.29 mmol、1.0 当量) および 3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン (274 mg、2.59 mmol、2.0 当量) を出発物質として使用し、2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)オキシ)-7-アザスピロ [3. 5] ノナン-7-カルボン酸 tert-ブチル (120 mg、22%) を白色固形物として得た。MS m/z: 387 [M+H]<sup>+</sup>.

30

【1439】

工程 2：2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)オキシ)-7-アザスピロ [3. 5] ノナン塩酸塩：一般手順 B に従い、2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)オキシ)-7-アザスピロ [3. 5] ノナン-7-カルボン酸 tert-ブチル (120 mg) を出発物質として使用し、粗生成物 2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)オキシ)-7-アザスピロ [3. 5] ノナン塩酸塩 (100 mg) を得た。MS m/z: 287 [M+H]<sup>+</sup>.

40

【1440】

工程 3：1-(2, 2-ジフルオロエチル)-6-(2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)オキシ)-7-アザスピロ [3. 5] ノナン-7-イル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン：一般手順 I に従い、2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)オキシ)-7-アザスピロ [3. 5] ノナン塩酸塩 (90 mg、0.238 mmol、1.0 当量) および 6-クロロ-1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン (52 mg、0.238 mmol、1.0 当量) を出発物質として使用し、1-(2, 2-ジフルオロエチル)-6-(2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)オキシ)-7-アザスピロ [3. 5

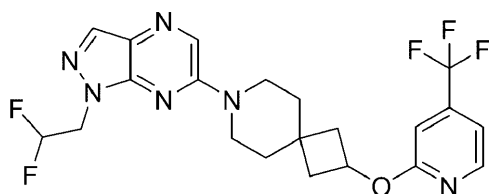
50

〕ノナン-7-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(50mg、52%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.55(d, J=2.9Hz, 2H), 8.48(s, 1H), 8.12(s, 1H), 7.65(t, J=2.5Hz, 1H), 6.70-6.19(m, 1H), 5.10-4.98(m, 1H), 4.69(td, J=15.0, 3.8Hz, 2H), 3.80-3.73(m, 2H), 3.72-3.65(m, 2H), 2.59-2.52(m, 2H), 1.96-1.86(m, 2H), 1.77-1.70(m, 2H), 1.70-1.63(m, 2H). MS m/z: 469.4 [M+H]<sup>+</sup>.

【1441】

実施例705: 1-(2,2-ジフルオロエチル)-6-(2-((4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン

【化1026】



工程1: 2-((4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボン酸tert-ブチル: 一般手順Eに従い、2-ヒドロキシ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボン酸tert-ブチル(120mg、0.497mmol、1当量)および2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン(90.30mg、0.547mmol、1.1当量)を出発物質として使用し、2-((4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボン酸tert-ブチル(110mg、46%)を白色固形物として得た。MS m/z: 387 [M+H]<sup>+</sup>.

【1442】

工程2: 2-((4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-7-アザスピロ[3.5]ノナン塩酸塩: 一般手順Bに従い、2-((4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボン酸tert-ブチル(110mg、0.284mmol、1当量)を出発物質として使用し、粗生成物2-((4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-7-アザスピロ[3.5]ノナン塩酸塩(70mg)を得た。MS m/z: 287 [M+H]<sup>+</sup>.

【1443】

工程3: 1-(2,2-ジフルオロエチル)-6-(2-((4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン: 一般手順Iに従い、2-((4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-7-アザスピロ[3.5]ノナン塩酸塩(70mg、0.245mmol、1当量)および6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(64.13mg、0.294mmol、1.2当量)を出発物質として使用し、1-(2,2-ジフルオロエチル)-6-(2-((4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(80mg、68%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.47(s, 1H), 8.42(d, J=5.3Hz, 1H), 8.12(s, 1H), 7.32(d, 1H), 7.19(s, 1H), 6.43(tt, J=54.8, 3.8Hz, 1H), 5.34-5.23(m, 1H), 4.69(td, J=15.0, 3.8Hz, 2H), 3.76(t, J=5.6Hz, 2H), 3.69(t, J=5.7Hz, 2

10

20

30

40

50

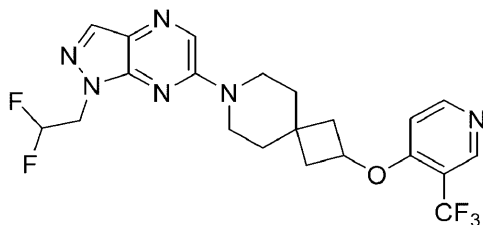


H), 2.49–2.46 (m, 2H), 1.97–1.88 (m, 2H), 1.72 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 1.67 (t, J = 5.7 Hz, 2H). MS m/z: 469.4 [M+H]<sup>+</sup>.

【1444】

実施例706: 1-(2,2-ジフルオロエチル)-6-(2-((3-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)オキシ)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン

【化1027】



10

工程1: 2-((3-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)オキシ)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボン酸tert-ブチル: 一般手順Eに従い、2-ヒドロキシ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボン酸tert-ブチル(100mg、0.414mmol、1当量)および4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)ピリジン(63.3mg、0.414mmol、1.0当量)を出発物質として使用し、2-((3-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)オキシ)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボン酸tert-ブチル(100mg、63%)を白色固形物として得た。MS m/z: 387 [M+H]<sup>+</sup>.

20

【1445】

工程2: 2-((3-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)オキシ)-7-アザスピロ[3.5]ノナン塩酸塩: 一般手順Bに従い、2-((3-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)オキシ)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボン酸tert-ブチル(100mg)を出発物質として使用し、粗生成物2-((3-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)オキシ)-7-アザスピロ[3.5]ノナン塩酸塩(80mg)を得た。MS m/z: 287 [M+H]<sup>+</sup>.

30

【1446】

工程3: 1-(2,2-ジフルオロエチル)-6-(2-((3-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)オキシ)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン: 一般手順Iに従い、2-((3-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)オキシ)-7-アザスピロ[3.5]ノナン塩酸塩(80mg、0.287mmol、1.0当量)および6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(55.6mg、0.3mmol、1.0当量)を出発物質として使用し、1-(2,2-ジフルオロエチル)-6-(2-((3-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)オキシ)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(60mg、46%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.72–8.65 (m, 2H), 8.48 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.18 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 6.43 (tt, J = 54.8, 3.8 Hz, 1H), 5.14–5.03 (m, 1H), 4.75–4.62 (m, 2H), 3.79–3.66 (m, 4H), 2.61–2.52 (m, 2H), 1.95–1.86 (m, 2H), 1.75–1.63 (m, 4H). MS m/z: 469.1 [M+H]<sup>+</sup>.

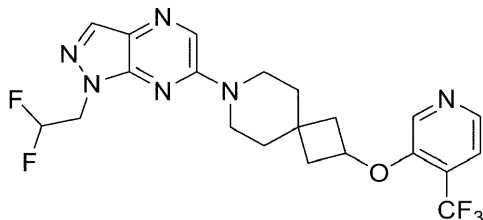
40

【1447】

実施例707: 1-(2,2-ジフルオロエチル)-6-(2-((4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)オキシ)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン

50

## 【化 1 0 2 8】



工程 1：2-((4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)オキシ)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボン酸 tert-ブチル：一般手順 C に従い、2-ヒドロキシ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボン酸 tert-ブチル (170 mg、0.704 mmol、1 当量) および 4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-オール (172 mg、1.05 mmol、1.5 当量) を出発物質として使用し、2-((4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)オキシ)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボン酸 tert-ブチル (100 mg、55%) を白色固形物として得た。MS  $m/z$  : 387 [M+H]<sup>+</sup>.

10

## 【1 4 4 8】

工程 2：2-((4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)オキシ)-7-アザスピロ[3.5]ノナン塩酸塩：一般手順 B に従い、2-((4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (100 mg、0.348 mmol、1 当量) を出発物質として使用し、粗生成物 2-((4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)オキシ)-7-アザスピロ[3.5]ノナン塩酸塩 (65 mg) を得た。MS  $m/z$  : 287 [M+H]<sup>+</sup>.

20

## 【1 4 4 9】

工程 3：1-(2,2-ジフルオロエチル)-6-(2-((4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)オキシ)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン：一般手順 I に従い、2-((4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)オキシ)-7-アザスピロ[3.5]ノナン塩酸塩 (65 mg、0.227 mmol、1 当量) および 6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (59.55 mg、0.272 mmol、1.2 当量) を出発物質として使用し、1-(2,2-ジフルオロエチル)-6-(2-((4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)オキシ)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (30 mg、40%) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.55-8.46 (m, 2H), 8.41 (d, J=4.8 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.66 (d, J=4.9 Hz, 1H), 6.43 (tt, 1H), 5.18-5.09 (m, 1H), 4.69 (td, J=15.0, 3.8 Hz, 2H), 3.72 (dt, J=24.6, 5.5 Hz, 4H), 2.60-2.54 (m, 2H), 1.95-1.86 (m, 2H), 1.75-1.64 (m, 4H). MS  $m/z$  : 469.4 [M+H]<sup>+</sup>.

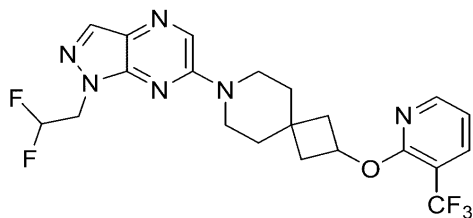
30

40

## 【1 4 5 0】

実施例 708：1-(2,2-ジフルオロエチル)-6-(2-((3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン

## 【化 1 0 2 9】

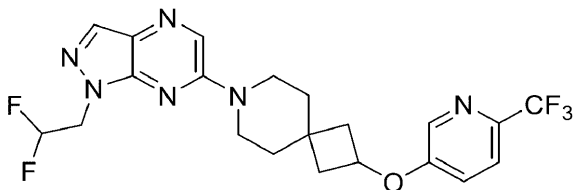


工程 1：1-（2，2-ジフルオロエチル）-6-（2-（（3-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）オキシ）-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル）-1 H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン：一般手順 I に従い、2-（（3-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）オキシ）-7-アザスピロ[3.5]ノナン塩酸塩（60 mg、0.202 mmol、1.0 当量）および 6-クロロ-1-（2，2-ジフルオロエチル）ピラゾロ[3,4-b]ピラジン（44 mg、0.202 mmol、1 当量）を出発物質として使用し、1-（2，2-ジフルオロエチル）-6-（2-（（3-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）オキシ）-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル）-1 H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン（80 mg、81%）を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz，DMSO-d<sub>6</sub>）δ 8.52-8.38（m，2H），8.18-8.06（m，2H），7.19-7.16（m，1H），6.58-6.29（m，1H），5.41-5.34（m，1H），4.73-4.65（m，2H），3.85-3.61（m，4H），2.53-2.51（m，1H），2.49（s，1H），2.05-1.83（m，2H），1.83-1.62（m，4H）。MS m/z：469.15 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【1 4 5 1】

実施例 709：8-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-1 H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル）-2-（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）-2，8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン

## 【化 1 0 3 0】



工程 1：3-オキソ-2-（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）-2，8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル：一般手順 E に従い、2-ヒドロキシ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボン酸 tert-ブチル（100 mg、0.413 mmol、1.0 当量）および 5-フルオロ-2-（トリフルオロメチル）ピリジン（82.4 mg、0.496 mmol、1.2 当量）を出発物質として使用し、2-（（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）オキシ）-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボン酸 tert-ブチル（80 mg、50%）を白色固形物として得た。MS m/z：387 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【1 4 5 2】

工程 2：2-（（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）オキシ）-7-アザスピロ[3.5]ノナン塩酸塩：一般手順 B に従い、2-（（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）オキシ）-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボン酸 tert-ブチル（80 mg）を出発物質として使用し、粗生成物 2-（（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）オキシ）-7-アザスピロ[3.5]ノナン塩酸塩（50 mg）を得た。MS m/z：287 [M+H]<sup>+</sup>。

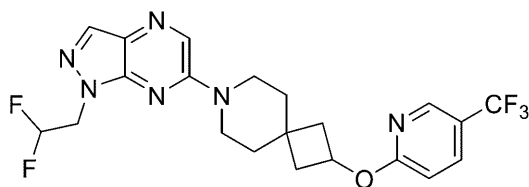
## 【1 4 5 3】

工程 3 : 1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 6 - (2 - ((6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) オキシ) - 7 - アザスピロ [3. 5] ノナン - 7 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン : 一般手順 I に従い、2 - ((6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) オキシ) - 7 - アザスピロ [3. 5] ノナン塩酸塩 (50 mg、0. 174 mmol、1. 0 当量) および 6 - クロロ - 1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン (42 mg、0. 192 mmol、1. 1 当量) を出発物質として使用し、1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 6 - (2 - ((6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) オキシ) - 7 - アザスピロ [3. 5] ノナン - 7 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン (52. 8 mg、64%) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) δ 8. 48 (s, 1H), 8. 40 (d, J = 2. 8 Hz, 1H), 8. 12 (s, 1H), 7. 83 (d, J = 8. 7 Hz, 1H), 7. 52 (dd, J = 8. 5, 2. 8 Hz, 1H), 6. 61 - 6. 25 (m, 1H), 5. 06 - 4. 95 (m, 1H), 4. 69 (td, J = 15. 1, 3. 8 Hz, 2H), 3. 76 (t, J = 5. 6 Hz, 2H), 3. 72 - 3. 65 (m, 2H), 2. 58 - 2. 52 (m, 2H), 1. 98 - 1. 88 (m, 2H), 1. 76 - 1. 65 (m, 4H). MS m/z : 469. 1 [M + H]<sup>+</sup>.

【1454】

実施例 710 : 1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 6 - (2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - 7 - アザスピロ [3. 5] ノナン - 7 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン

【化1031】



工程 1 : 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - 7 - アザスピロ [3. 5] ノナン - 7 - カルボン酸 tert - ブチル : 一般手順 I に従い、2 - ヒドロキシ - 7 - アザスピロ [3. 5] ノナン - 7 - カルボン酸 tert - ブチル (300 mg、1. 24 mmol、1. 0 当量) および 2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン (246 mg、1. 492 mmol、1. 2 当量) を出発物質として使用し、2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - 7 - アザスピロ [3. 5] ノナン - 7 - カルボン酸 tert - ブチル (445 mg、93%) を黄色固形物として得た。MS m/z : 387 [M + H]<sup>+</sup>.

【1455】

工程 2 : 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - 7 - アザスピロ [3. 5] ノナン塩酸塩 : 一般手順 B に従い、2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - 7 - アザスピロ [3. 5] ノナン - 7 - カルボン酸 tert - ブチル (445 mg) を出発物質として使用し、粗生成物 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - 7 - アザスピロ [3. 5] ノナン塩酸塩 (305 mg) を得た。MS m/z : 287 [M + H]<sup>+</sup>.

【1456】

工程 3 : 1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 6 - (2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - 7 - アザスピロ [3. 5] ノナン - 7 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン : 一般手順 I に従い、2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - 7 - アザスピロ [3. 5] ノナン塩酸塩 (88. 6 mg、0. 274 mmol、1. 0 当量) および 6 - クロロ - 1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン (60 mg、0. 274 mmol、1. 0 当量) を出発物質として使用し、1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 6 - (2

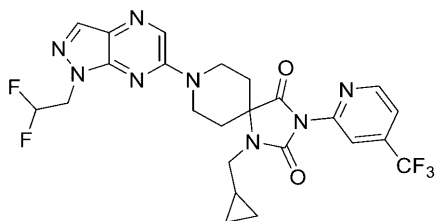
ー（（５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）オキシ）－７－アザスピロ〔３．５〕ノナン－７－イル）－１Ｈ－ピラゾロ〔３，４－ｂ〕ピラジン（９３．５ｍｇ、７２％）を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR（４００MHz，メタノール－*d*<sub>4</sub>） $\delta$  ８．４６－８．４１（*m*，１H），８．３４（*s*，１H），７．９８（*s*，１H），７．９２（*dd*，*J*＝８．９，２．６Hz，１H），６．９２（*d*，*J*＝８．８Hz，１H），６．２６（*tt*，*J*＝５５．４，４．１Hz，１H），５．３４（*p*，*J*＝７．０Hz，１H），４．６７（*td*，*J*＝１４．１，４．１Hz，２H），３．８７－３．８０（*m*，２H），３．８０－３．７２（*m*，２H），２．６２－２．５２（*m*，２H），２．０６－１．９６（*m*，２H），１．８４－１．７３（*m*，４H）．MS *m/z*：５１０．４〔*M*＋*H*〕<sup>+</sup>．

10

【１４５７】

実施例 ７１１：１－（シクロプロピルメチル）－８－（１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ〔３，４－ｂ〕ピラジン－６－イル）－３－（４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）－１，３，８－triazaspiro〔４．５〕デカン－２，４－ジオン

【化１０３２】



20

工程 １：４－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－４－（（４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）カルバモイル）ピペリジン－１－カルボン酸 *tert*-ブチル：ACN（２０mL）中４－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－１－（*tert*-ブトキシカルボニル）ピペリジン－４－カルボン酸（２０００mg、５．２８mmol、１．０当量）、NMI（１３００mg、１５．８mmol、３．０当量）および４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－アミン（１０２０mg、６．３４mmol、１．２当量）の溶液を一晩、６０℃で大気雰囲気下にて攪拌した。LCMSにより所望の生成物を検出することができた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（PE/EtOAc（５：１）を用いて溶出）によって精製し、４－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－４－（（４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）カルバモイル）ピペリジン－１－カルボン酸 *tert*-ブチル（４１３mg、１５％）を白色固形物として得た。MS *m/z*：５２３〔*M*＋*H*〕<sup>+</sup>

30

【１４５８】

工程 ２：２，４－ジオキソ－３－（４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）－１，３，８－triazaspiro〔４．５〕デカン－８－カルボン酸 *tert*-ブチル：DMF（２mL）中４－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－４－（（４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）カルバモイル）ピペリジン－１－カルボン酸 *tert*-ブチル（１２０mg、０．２３mmol、１．０当量）の溶液を一晩、６０℃で大気雰囲気下にて攪拌した。LCMSにより所望の生成物を検出することができた。得られた混合物をEtOAc（３×２０mL）で抽出した。合わせた有機層を水（３×１０mL）で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィーにより、以下の条件：カラム、C18シリカゲル；移動相、MeCN／水（０．１％のFA）、３０分間で０％から１００％までの勾配；検出器、UV ２５４nmで精製した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。これにより、２，４－ジオキソ－３－（４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）－１，３，８－triazaspiro〔４．５〕デカン－８－カルボン酸 *tert*-ブチル（７３mg、７６％）を白色固形物として得た。MS *m/z*：４１５〔*M*＋*H*〕<sup>+</sup>．

40

50

## 【1459】

工程3：1-(シクロプロピルメチル)-2,4-ジオキソ-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル：一般手順Iに従い、2,4-ジオキソ-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(73mg、176 $\mu$ mol)および(ブロモメチル)シクロプロパン(35.7mg、264 $\mu$ mol、1.5当量)を出発物質として使用し、1-(シクロプロピルメチル)-2,4-ジオキソ-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(60mg、73%)を白色固形物として得た。MS m/z：469 [M+H]<sup>+</sup>.

10

## 【1460】

工程4：1-(シクロプロピルメチル)-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン塩酸塩：一般手順Bに従い、1-(シクロプロピルメチル)-2,4-ジオキソ-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(60mg)を出発物質として使用し、粗生成物1-(シクロプロピルメチル)-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン塩酸塩(50mg)を得た。MS m/z：369 [M+H]<sup>+</sup>.

20

## 【1461】

工程5：1-(シクロプロピルメチル)-8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン：一般手順Iに従い、1-(シクロプロピルメチル)-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン塩酸塩(50mg、136 $\mu$ mol、1.0当量)および6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(35.6mg、163 $\mu$ mol、1.2当量)を出発物質として使用し、1-(シクロプロピルメチル)-8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン(29.7mg、40%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$  8.92(d, J=5.2Hz, 1H), 8.54(s, 1H), 8.16(s, 1H), 8.04(s, 1H), 7.94(dd, J=5.3, 1.7Hz, 1H), 6.45(tt, J=54.8, 3.8Hz, 1H), 4.85-4.56(m, 4H), 3.63(t, J=12.6Hz, 2H), 3.19(d, J=6.8Hz, 2H), 2.26-2.15(m, 2H), 2.10(d, J=13.2Hz, 2H), 1.08(d, J=6.9Hz, 1H), 0.50-0.40(m, 2H), 0.30-0.21(m, 2H). MS m/z：551.2 [M+H]<sup>+</sup>.

30

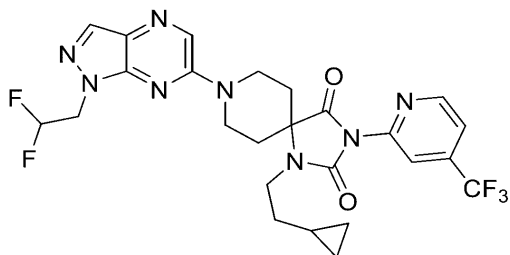
40

## 【1462】

実施例712：1-(2-シクロプロピルエチル)-8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン

50

## 【化 1 0 3 3】



工程 1：1-（2-シクロプロピルエチル）-2，4-ジオキソ-3-（4-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）-1，3，8-トリアザスピロ〔4.5〕デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル：DMF（2 mL）中 2，4-ジオキソ-3-（4-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）-1，3，8-トリアザスピロ〔4.5〕デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル（100 mg、0.241 mmol、1.0 当量）と Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>（157 mg、0.482 mmol、2.0 当量）の溶液を 1 時間、50℃で攪拌した。得られた混合物を EtOAc（20 mL）で抽出した。合わせた有機層を水（3×10 mL）で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（PE/Ea（1：1）を用いて溶出）によって精製し、1-（2-シクロプロピルエチル）-2，4-ジオキソ-3-（4-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）-1，3，8-トリアザスピロ〔4.5〕デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル（60 mg、52%）を白色固形物として得た。MS m/z：483 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【1 4 6 3】

工程 2：1-（2-シクロプロピルエチル）-3-（4-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）-1，3，8-トリアザスピロ〔4.5〕デカン-2，4-ジオン塩酸塩：一般手順 B に従い、1-（2-シクロプロピルエチル）-2，4-ジオキソ-3-（4-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）-1，3，8-トリアザスピロ〔4.5〕デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル（60 mg）を出発物質として使用し、粗生成物 1-（2-シクロプロピルエチル）-3-（4-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）-1，3，8-トリアザスピロ〔4.5〕デカン-2，4-ジオン塩酸塩（60 mg）を得た。MS m/z：383 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【1 4 6 4】

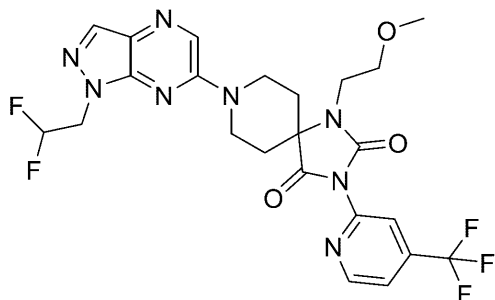
工程 3：1-（2-シクロプロピルエチル）-8-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ〔3，4-b〕ピラジン-6-イル）-3-（4-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）-1，3，8-トリアザスピロ〔4.5〕デカン-2，4-ジオン：一般手順 I に従い、1-（2-シクロプロピルエチル）-3-（4-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）-1，3，8-トリアザスピロ〔4.5〕デカン-2，4-ジオン塩酸塩（60 mg、0.15 mmol、1.0 当量）および 6-クロロ-1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ〔3，4-b〕ピラジン（38 mg、0.17 mmol、1.1 当量）を出発物質として使用し、1-（2-シクロプロピルエチル）-8-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ〔3，4-b〕ピラジン-6-イル）-3-（4-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）-1，3，8-トリアザスピロ〔4.5〕デカン-2，4-ジオン（50 mg、56%）を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz，DMSO-d<sub>6</sub>）δ 8.91（d，J=5.1 Hz，1H），8.54（s，1H），8.16（s，1H），8.00（s，1H），7.92（dd，J=5.1，1.7 Hz，1H），6.45（tt，J=54.8，3.8 Hz，1H），4.88-4.43（m，4H），3.67-3.55（m，2H），3.36-3.34（m，1H），3.33-3.31（m，1H）（s，1H），2.25-2.04（m，4H），1.51（q，J=7.4 Hz，2H），0.76-0.63（m，1H），0.42-0.32（m，2H），0.11-0.03（m

, 2 H). MS  $m/z$ : 565.4 [M+H]<sup>+</sup>.

【1465】

実施例713: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-1-(2-メトキシエチル)-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン

【化1034】



10

工程1: 1-(2-メトキシエチル)-2,4-ジオキソ-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル: 一般手順Kに従い、2,4-ジオキソ-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(120mg、0.289mmol、1.0当量)および1-ブromo-2-メトキシエタン(80mg、0.579mmol、2.0当量)を出発物質として使用し、1-(2-メトキシエチル)-2,4-ジオキソ-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(95mg、69%)を白色固形物として得た。MS  $m/z$ : 473 [M+H]<sup>+</sup>.

20

【1466】

工程2: 1-(2-メトキシエチル)-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン塩酸塩: 一般手順Bに従い、1-(2-メトキシエチル)-2,4-ジオキソ-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(95mg)を出発物質として使用し、粗生成物1-(2-メトキシエチル)-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン塩酸塩(75mg)を得た。MS  $m/z$ : 373 [M+H]<sup>+</sup>.

30

【1467】

工程3: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-1-(2-メトキシエチル)-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン: 一般手順Iに従い、1-(2-メトキシエチル)-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン塩酸塩(75mg、0.18mmol、1.0当量)および6-クロロ-3-メチル-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(44mg、0.20mmol、1.1当量)を出発物質として使用し、8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-1-(2-メトキシエチル)-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン(28mg、28%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.92(d, J=5.1Hz, 1H), 8.53(s, 1H), 8.16(s, 1H), 8.02(d, J=1.6Hz, 1H), 7.98-7.92(m, 1H), 6.45(tt, J=55.0, 3.8

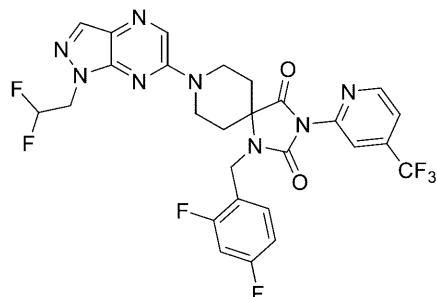
40

50



H z, 1 H), 4.82–4.58 (m, 4 H), 3.62 (t, J = 12.6 Hz, 2 H), 3.49–4.38 (m, 4 H), 3.21 (s, 3 H), 2.26–2.12 (m, 2 H), 2.10–2.01 (m, 2 H). MS m/z: 555.2 [M+H]<sup>+</sup>.  
【1468】

実施例 714: 1-(2,4-ジフルオロベンジル)-8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン  
【化1035】



工程 1: 1-(2,4-ジフルオロベンジル)-2,4-ジオキソ-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル: 一般手順 K に従い、2,4-ジオキソ-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (50 mg、121 μmol、1.0 当量) および 1-(プロモメチル)-2,4-ジフルオロベンゼン (37.1 mg、181 μmol、1.5 当量) を出発物質として使用し、1-(2,4-ジフルオロベンジル)-2,4-ジオキソ-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (60 mg、92%) を黄色油状物として得た。MS m/z: 541 [M+H]<sup>+</sup>.  
【1469】

工程 2: 1-(2,4-ジフルオロベンジル)-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン塩酸塩: 一般手順 B に従い、1-(2,4-ジフルオロベンジル)-2,4-ジオキソ-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (60 mg) を出発物質として使用し、粗生成物 1-(2,4-ジフルオロベンジル)-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン塩酸塩 (50 mg) を黄色固形物として得た。MS m/z: 441 [M+H]<sup>+</sup>.  
【1470】

工程 3: 1-(2,4-ジフルオロベンジル)-8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン: 一般手順 I に従い、1-(2,4-ジフルオロベンジル)-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン塩酸塩 (40 mg、90.9 μmol、1.0 当量) および 6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (23.8 mg、109 μmol、1.2 当量) を出発物質として使用し、1-(2,4-ジフルオロベンジル)-8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン (24.1 mg、42%) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.9

10

20

30

40

50

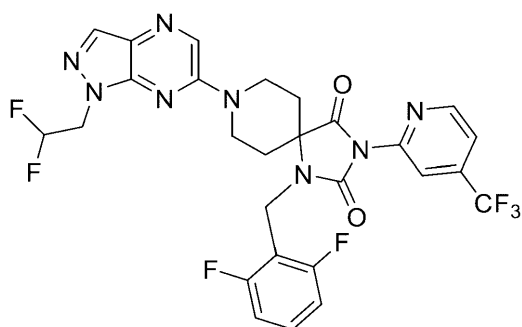
3 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.95 (d, J = 5.1, 1.6 Hz, 1H), 7.54–7.45 (m, 1H), 7.22–7.14 (m, 1H), 7.00 (td, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 6.43 (tt, J = 54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.77–4.56 (m, 6H), 3.65–3.56 (m, 2H), 2.16–2.03 (m, 4H). MS m/z: 623.1 [M+H]<sup>+</sup>.

【1471】

実施例 715: 1-(2,6-ジフルオロベンジル)-8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン

10

【化1036】



20

工程 1: 1-(2,6-ジフルオロベンジル)-2,4-ジオキソ-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル: 一般手順 K に従い、2,4-ジオキソ-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (70 mg、0.169 mmol、1 当量) および 2-(プロモメチル)-1,3-ジフルオロベンゼン (42 mg、0.203 mmol、1.2 当量) を出発物質として使用し、1-(2,6-ジフルオロベンジル)-2,4-ジオキソ-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (65 mg、72%) を白色固形物として得た。MS m/z: 541 [M+H]<sup>+</sup>.

30

【1472】

工程 2: 1-(2,6-ジフルオロベンジル)-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン塩酸塩: 一般手順 B に従い、1-(2,6-ジフルオロベンジル)-2,4-ジオキソ-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (65 mg、0.12 mmol、1 当量) を出発物質として使用し、粗生成物 1-(2,6-ジフルオロベンジル)-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン塩酸塩 (45 mg) を得た。MS m/z: 441 [M+H]<sup>+</sup>.

40

【1473】

工程 3: 1-(2,6-ジフルオロベンジル)-8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン: 一般手順 I に従い、1-(2,6-ジフルオロベンジル)-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン塩酸塩 (45 mg、0.102 mmol、1 当量) および 6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (26 mg

50

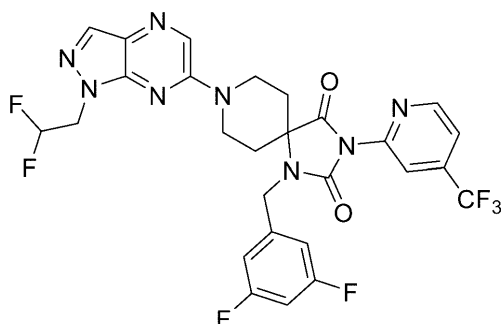
、0.122 mmol、1.2当量)を出発物質として使用し、1-(2,6-ジフルオロベンジル)-8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン(20mg、51%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.91(d, J=5.1 Hz, 1H), 8.55-8.50(m, 1H), 8.20(s, 1H), 8.05-7.91(m, 2H), 7.42-7.30(m, 1H), 6.87(t, J=8.1 Hz, 2H), 6.45(tt, J=54.8, 3.8 Hz, 1H), 4.80-4.53(m, 6H), 3.66-3.55(m, 2H), 2.16-1.95(m, 4H). MS m/z: 623.5 [M+H]<sup>+</sup>.

10

【1474】

実施例716: 1-(3,5-ジフルオロベンジル)-8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン

【化1037】



20

工程1: 1-(3,5-ジフルオロベンジル)-2,4-ジオキソ-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル: DMF(1mL)中2,4-ジオキソ-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(80mg、0.193 mmol、1.0当量)、1-(プロモメチル)-3,5-ジフルオロベンゼン(60mg、0.289 mmol、1.5当量)およびCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(125mg、0.386 mmol、2.0当量)の溶液を2時間、50℃で攪拌した。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィーにより、以下の条件: カラム、C18シリカゲル; 移動相、MeCN/水(0.1%のNH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O)、30分間で10%から100%までの勾配; 検出器、UV 254 nmで精製した。これにより、1-(3,5-ジフルオロベンジル)-2,4-ジオキソ-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(65mg、62%)を白色固形物として得た。MS m/z: 541 [M+H]<sup>+</sup>.

30

40

【1475】

工程2: 1-(3,5-ジフルオロベンジル)-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン塩酸塩: 一般手順Bに従い、1-(3,5-ジフルオロベンジル)-2,4-ジオキソ-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(50mg)を出発物質として使用し、粗生成物1-(3,5-ジフルオロベンジル)-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン塩酸塩(55mg)を得た。MS m/z: 441 [M+H]<sup>+</sup>.

【1476】

50

工程 3 : 1 - ( 3 , 5 - ジフルオロベンジル ) - 8 - ( 1 - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピラジン - 6 - イル ) - 3 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ) - 1 , 3 , 8 - トリアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 2 , 4 - ジオン : 一般手順 I に従い、1 - ( 3 , 5 - ジフルオロベンジル ) - 3 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ) - 1 , 3 , 8 - トリアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 2 , 4 - ジオン塩酸塩 ( 55 mg 、 0 . 12 mmol 、 1 . 0 当量 ) および 6 - クロロ - 1 - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピラジン ( 30 mg 、 0 . 14 mmol 、 1 . 1 当量 ) を出発物質として使用し、1 - ( 3 , 5 - ジフルオロベンジル ) - 8 - ( 1 - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピラジン - 6 - イル ) - 3 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ) - 1 , 3 , 8 - トリアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 2 , 4 - ジオン ( 25 mg 、 32 % ) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) δ 8 . 94 ( d , J = 5 . 1 Hz , 1 H ) , 8 . 50 ( s , 1 H ) , 8 . 14 ( s , 1 H ) , 8 . 08 ( s , 1 H ) , 7 . 95 ( dd , J = 5 . 2 , 1 . 6 Hz , 1 H ) , 7 . 17 - 7 . 06 ( m , 3 H ) , 6 . 42 ( tt , J = 54 . 9 , 3 . 8 Hz , 1 H ) , 4 . 79 - 4 . 55 ( m , 6 H ) , 3 . 73 - 3 . 50 ( m , 2 H ) , 2 . 18 - 2 . 10 ( m , 2 H ) , 2 . 09 - 2 . 01 ( m , 2 H ) . MS m/z : 623 . 4 [ M + H ]<sup>+</sup> .

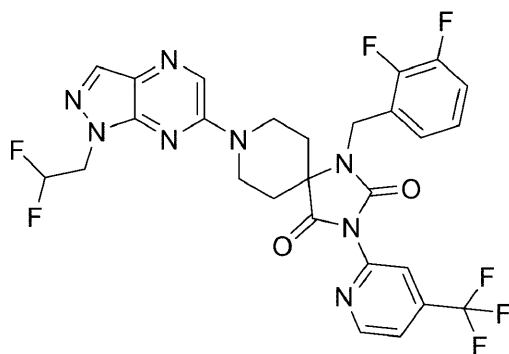
10

【 1477 】

実施例 717 : 1 - ( 2 , 3 - ジフルオロベンジル ) - 8 - ( 1 - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピラジン - 6 - イル ) - 3 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ) - 1 , 3 , 8 - トリアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 2 , 4 - ジオン

20

【 化 1038 】



30

工程 1 : 1 - ( 2 , 3 - ジフルオロベンジル ) - 2 , 4 - ジオキソ - 3 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ) - 1 , 3 , 8 - トリアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 8 - カルボン酸 tert - ブチル : 一般手順 K に従い、2 , 4 - ジオキソ - 3 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ) - 1 , 3 , 8 - トリアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 8 - カルボン酸 tert - ブチル ( 60 mg 、 0 . 145 mmol ) および 1 - ( ブロモメチル ) - 2 , 3 - ジフルオロベンゼン ( 35 mg 、 0 . 174 mmol 、 1 . 2 当量 ) を出発物質として使用し、1 - ( 2 , 3 - ジフルオロベンジル ) - 2 , 4 - ジオキソ - 3 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ) - 1 , 3 , 8 - トリアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 8 - カルボン酸 tert - ブチル ( 60 mg 、 76 % ) を白色固形物として得た。MS m/z : 541 [ M + H ]<sup>+</sup> .

40

【 1478 】

工程 2 : 1 - ( 2 , 3 - ジフルオロベンジル ) - 3 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ) - 1 , 3 , 8 - トリアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 2 , 4 - ジオン塩酸塩 : 一般手順 B に従い、1 - ( 2 , 3 - ジフルオロベンジル ) - 2 , 4 - ジオキソ - 3 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ) - 1 , 3 , 8 - トリアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 8 - カルボン酸 tert - ブチル ( 60 mg 、 0 . 111 mmol 、 1 当量 ) を出発物質として使用し、粗生成物 1 - ( 2 , 3 - ジフルオロベンジル ) - 3 - (

50

4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン塩酸塩(40mg)を得た。MS  $m/z$ : 441  $[M+H]^+$ 。

【1479】

工程3: 1-(2,3-ジフルオロベンジル)-8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン: 一般手順Iに従い、1-(2,3-ジフルオロベンジル)-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン塩酸塩(40mg、0.09mmol、1当量)および6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(23mg、0.108mmol、1.2当量)を出発物質として使用し、1-(2,3-ジフルオロベンジル)-8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン(38mg、67%)を白色固形物として得た。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.93 (d,  $J=5.1$  Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.95 (dd,  $J=5.3, 1.6$  Hz, 1H), 7.39-7.21 (m, 2H), 7.18-7.08 (m, 1H), 6.43 (tt,  $J=54.9, 3.8$  Hz, 1H), 4.80-4.58 (m, 6H), 3.67-3.55 (m, 2H), 2.20-2.03 (m, 4H)。MS  $m/z$ : 623.10  $[M+H]^+$ 。

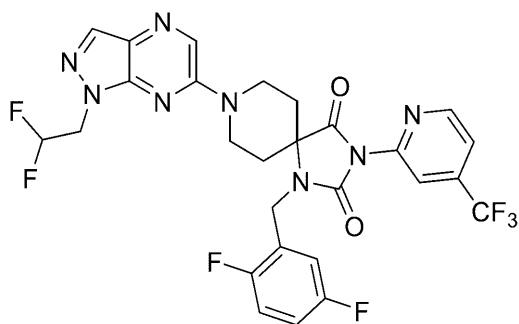
10

20

【1480】

実施例718: 1-(2,5-ジフルオロベンジル)-8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン

【化1039】



30

工程1: 1-(2,5-ジフルオロベンジル)-2,4-ジオキソ-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル: 一般手順Iに従い、2,4-ジオキソ-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(70mg、0.169mmol、1当量)および2-(プロモメチル)-1,4-ジフルオロベンゼン(34.8mg、0.169mmol、1.0当量)を出発物質として使用し、1-(2,5-ジフルオロベンジル)-2,4-ジオキソ-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(50mg、63%)を白色固形物として得た。MS  $m/z$ : 541  $[M+H]^+$ 。

40

【1481】

工程2: 1-(2,5-ジフルオロベンジル)-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン塩

50

酸塩：一般手順 B に従い、1-（2，5-ジフルオロベンジル）-2，4-ジオキソ-3-（4-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）-1，3，8-トリアザスピロ [4.5] デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル（50 mg）を出発物質として使用し、粗生成物 1-（2，5-ジフルオロベンジル）-3-（4-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）-1，3，8-トリアザスピロ [4.5] デカン-2，4-ジオン塩酸塩（40 mg）を得た。MS  $m/z$  : 441  $[M+H]^+$ .

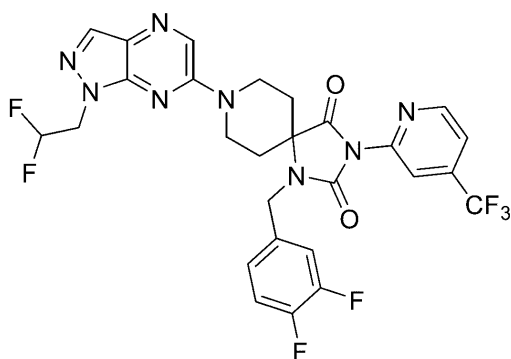
【1482】

工程 3：1-（2，5-ジフルオロベンジル）-8-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ [3，4-b] ピラジン-6-イル）-3-（4-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）-1，3，8-トリアザスピロ [4.5] デカン-2，4-ジオン：一般手順 I に従い、1-（2，5-ジフルオロベンジル）-3-（4-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）-1，3，8-トリアザスピロ [4.5] デカン-2，4-ジオン塩酸塩（40 mg、0.091 mmol、1 当量）および 6-クロロ-1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ [3，4-b] ピラジン（20 mg、0.091 mmol、1 当量）を出発物質として使用し、1-（2，5-ジフルオロベンジル）-8-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ [3，4-b] ピラジン-6-イル）-3-（4-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）-1，3，8-トリアザスピロ [4.5] デカン-2，4-ジオン（31.4 mg、56%）を白色固形物として得た。 $^1H$  NMR（400 MHz，DMSO- $d_6$ ） $\delta$  8.93（d， $J=5.1$  Hz，1H），8.49（s，1H），8.14（s，1H），8.06（s，1H），7.98-7.92（m，1H），7.39-7.30（m，1H），7.25-7.09（m，2H），6.43（tt， $J=55.0$ ，3.8 Hz，1H），4.78-4.56（m，6H），3.61（t， $J=12.6$  Hz，2H），2.26-1.98（m，4H）。MS  $m/z$  : 623.2  $[M+H]^+$ .

【1483】

実施例 719：1-（3，4-ジフルオロベンジル）-8-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ [3，4-b] ピラジン-6-イル）-3-（4-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）-1，3，8-トリアザスピロ [4.5] デカン-2，4-ジオン

【化 1040】



工程 1：1-（3，4-ジフルオロベンジル）-2，4-ジオキソ-3-（4-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）-1，3，8-トリアザスピロ [4.5] デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル：一般手順 K に従い、2，4-ジオキソ-3-（4-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）-1，3，8-トリアザスピロ [4.5] デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル（80 mg、193  $\mu$ mol、1.0 当量）および 4-（プロモメチル）-1，2-ジフルオロベンゼン（43.8 mg、212  $\mu$ mol、1.1 当量）を出発物質として使用し、1-（3，4-ジフルオロベンジル）-2，4-ジオキソ-3-（4-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）-1，3，8-トリアザスピロ [4.5] デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル（60 mg、58%）を黄色油状物として得た。MS  $m/z$  : 541  $[M+H]^+$ .

## 【1484】

工程2：1-(3,4-ジフルオロベンジル)-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン塩酸塩：一般手順Bに従い、1-(3,4-ジフルオロベンジル)-2,4-ジオキソ-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(60mg)を出発物質として使用し、粗生成物1-(3,4-ジフルオロベンジル)-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン塩酸塩(40mg)を黄色固形物として得た。MS m/z：441 [M+H]<sup>+</sup>。

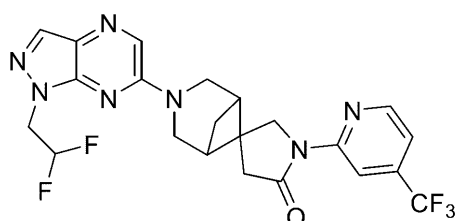
## 【1485】

工程3：1-(3,4-ジフルオロベンジル)-8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン：一般手順Iに従い、1-(3,4-ジフルオロベンジル)-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン塩酸塩(40mg、90.9μmol、1.0当量)および6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(23.8mg、109μmol、1.2当量)を出発物質として使用し、1-(3,4-ジフルオロベンジル)-8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン(24.0mg、42%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.93(d, J=5.1Hz, 1H), 8.49(s, 1H), 8.14(s, 1H), 8.08(s, 1H), 7.95(d, 1H), 7.48-7.34(m, 2H), 7.24-7.18(m, 1H), 6.42(tt, J=54.9, 3.8Hz, 1H), 4.77-4.69(m, 2H), 4.66-4.58(m, 4H), 3.65-3.54(m, 2H), 2.14-2.01(m, 4H)。MS m/z：623.1 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【1486】

実施例720：3-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-1'-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-3-アザスピロ[ビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6,3'-ピロリジン]-5'-オン

## 【化1041】



工程1：5'-オキソ-1'-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-3-アザスピロ[ビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6,3'-ピロリジン]-3-カルボン酸ベンジル：一般手順Eに従い、5'-オキソ-3-アザスピロ[ビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6,3'-ピロリジン]-3-カルボン酸ベンジル(200mg、667μmol、1.0当量)および2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン(132mg、800μmol、1.2当量)を出発物質として使用し、5'-オキソ-1'-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-3-アザスピロ[ビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6,3'-ピロリジン]-3-カルボン酸ベンジル(80mg、27%)を黄色固形物として得た。MS m/z：446 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【1487】

工程2：1'-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-3-アザスピロ[ビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6,3'-ピロリジン]-5'-オン：一般手順Uに従い、5'-オキソ-1'-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-3-アザスピロ[ビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6,3'-ピロリジン]-3-カルボン酸ベンジル(80mg、179 $\mu$ mol)を出発物質として使用し、1'-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-3-アザスピロ[ビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6,3'-ピロリジン]-5'-オン(50mg、89%)を黄色油状物として得た。MS m/z：312 [M+H]<sup>+</sup>。

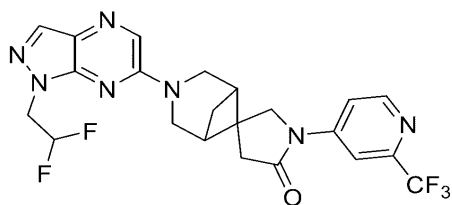
## 【1488】

工程3：3-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-1'-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-3-アザスピロ[ビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6,3'-ピロリジン]-5'-オン：一般手順Iに従い、1'-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-3-アザスピロ[ビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6,3'-ピロリジン]-5'-オン(50mg、161 $\mu$ mol、1.0当量)および6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(35mg、161 $\mu$ mol、1.0当量)を出発物質として使用し、3-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-1'-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-3-アザスピロ[ビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6,3'-ピロリジン]-5'-オン(22mg、80%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,メタノール-d<sub>4</sub>) $\delta$  8.68(s,1H), 8.63(d,J=5.2Hz,1H), 8.25(s,1H), 8.06(s,1H), 7.40(d,J=5.1Hz,1H), 6.30(tt,1H), 4.72(td,2H), 4.46(s,2H), 3.97(s,4H), 2.66(s,4H), 2.59(s,1H), 1.64(d,1H)。MS m/z：535.15 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【1489】

実施例721：3-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-1'-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-3-アザスピロ[ビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6,3'-ピロリジン]-5'-オン 30

## 【化1042】



工程1：5'-オキソ-1'-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-3-アザスピロ[ビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6,3'-ピロリジン]-3-カルボン酸ベンジル：一般手順Xに従い、5'-オキソ-3-アザスピロ[ビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6,3'-ピロリジン]-3-カルボン酸ベンジル(100mg、0.33mmol、1.0当量)および4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン(72.4mg、0.36mmol、1.2当量)を出発物質として、Xphos Pd G3(28.2mg、0.03mmol、0.1当量)を触媒として使用し、5'-オキソ-1'-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-3-アザスピロ[ビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6,3'-ピロリジン]-3-カルボン酸ベンジル(50mg、34%)を黄色固形物として得た。MS m/z：446 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【1490】

10

20

30

40

50



工程 2 : 1' - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) - 3 - アザスピロ  
[ビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン - 6, 3' - ピロリジン] - 5' - オン : 一般手順 U に  
従い、5' - オキソ - 1' - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) - 3 - ア  
ザスピロ [ビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン - 6, 3' - ピロリジン] - 3 - カルボン酸  
ベンジル (50 mg、0. 11 mmol) を出発物質として使用し、1' - (2 - (トリ  
フルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) - 3 - アザスピロ [ビシクロ [3. 1. 1] ヘプ  
タン - 6, 3' - ピロリジン] - 5' - オン (25 mg、70%) を黄色油状物として得た。  
MS  $m/z$  : 312  $[M+H]^+$ 。

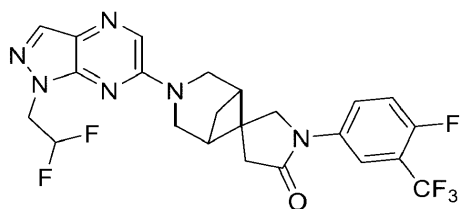
【1491】

工程 3 : 3 - (1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピ  
ラジン - 6 - イル) - 1' - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) - 3 -  
アザスピロ [ビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン - 6, 3' - ピロリジン] - 5' - オン : 一  
般手順 I に従い、1' - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) - 3 - アザ  
スピロ [ビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン - 6, 3' - ピロリジン] - 5' - オン (25 m  
g、0. 08 mmol、1. 0 当量) および 6 - クロロ - 1 - (2, 2 - ジフルオロエチル)  
- 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン (21 mg、0. 1 mmol、1. 2 当量)  
を出発物質として使用し、3 - (1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 1H - ピラゾロ  
[3, 4 - b] ピラジン - 6 - イル) - 1' - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン -  
4 - イル) - 3 - アザスピロ [ビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン - 6, 3' - ピロリジン  
] - 5' - オン (18. 7 mg、47%) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (40  
0 MHz, DMSO -  $d_6$ )  $\delta$  8. 71 (d,  $J=5. 7$  Hz, 1H), 8. 31 - 8.  
24 (m, 2H), 8. 18 (s, 1H), 7. 97 - 7. 91 (m, 1H), 6. 4  
8 (td,  $J=55. 0, 4. 4$  Hz, 1H), 4. 72 (td,  $J=14. 9, 3. 8$   
Hz, 2H), 4. 26 (s, 2H), 3. 87 (br, 4H), 2. 65 - 2. 56 (m, 5H), 1. 53 (d,  $J=9. 9$  Hz, 1H)。MS  $m/z$  : 494. 2  $[M+H]^+$ 。

【1492】

実施例 722 : 3 - (1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 -  
b] ピラジン - 6 - イル) - 1' - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニ  
ル) - 3 - アザスピロ [ビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン - 6, 3' - ピロリジン] - 5',  
- オン

【化1043】



工程 1 : 6 - (2 - エトキシ - 2 - オキソエチリデン) - 3 - アザビシクロ [3. 1.  
1] ヘプタン - 3 - カルボン酸ベンジル : 一般手順 Z に従い、6 - オキソ - 3 - アザビシ  
クロ [3. 1. 1] ヘプタン - 3 - カルボン酸ベンジル (1 g、4. 08 mmol、1.  
0 当量) および 2 - (ジエトキシホスホリル) 酢酸エチル (1095 mg、4. 88  $\mu$ m  
ol、1. 1 当量) を出発物質として使用し、6 - (2 - エトキシ - 2 - オキソエチリデ  
ン) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン - 3 - カルボン酸ベンジル (600 mg  
、47%) を黄色油状物として得た。MS  $m/z$  : 316  $[M+H]^+$ 。

【1493】

工程 2 : 6 - (2 - エトキシ - 2 - オキソエチル) - 6 - (ニトロメチル) - 3 - アザ  
ビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン - 3 - カルボン酸ベンジル : 一般手順 AA に従い、6 -  
(2 - エトキシ - 2 - オキソエチリデン) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン -

3-カルボン酸ベンジル (600 mg、1.91 mmol) を出発物質として使用し、6-(2-エトキシ-2-オキソエチル)-6-(ニトロメチル)-3-アザビシクロ [3.1.1] ヘプタン-3-カルボン酸ベンジル (510 mg、71%) を黄色油状物として得た。MS  $m/z$ : 377  $[M+H]^+$ .

【1494】

工程3: 5'-オキソ-3-アザスピロ [ビシクロ [3.1.1] ヘプタン-6, 3'-ピロリジン] -3-カルボン酸ベンジル: i-PrOH (6 mL) 中 6-(2-エトキシ-2-オキソエチル)-6-(ニトロメチル)-3-アザビシクロ [3.1.1] ヘプタン-3-カルボン酸ベンジル (400 mg、0.989 mmol、1当量) と Zn (646 mg、9.89 mmol、10当量) および HCl (3 mL) の溶液を一晩、60℃で 10 攪拌し、粗生成物 5'-オキソ-3-アザスピロ [ビシクロ [3.1.1] ヘプタン-6, 3'-ピロリジン] -3-カルボン酸ベンジル (250 mg) を得た。MS  $m/z$ : 301  $[M+H]^+$ .

【1495】

工程4: 1'-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-5'-オキソ-3-アザスピロ [ビシクロ [3.1.1] ヘプタン-6, 3'-ピロリジン] -3-カルボン酸ベンジル: 一般手順 Y に従い、5'-オキソ-3-アザスピロ [ビシクロ [3.1.1] ヘプタン-6, 3'-ピロリジン] -3-カルボン酸ベンジル (150 mg、0.499 mmol、1.0当量) および 4-ブromo-1-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン (146 mg、0.599 mmol、1.2当量) を出発物質として、 20 1612891-29-8 (21 mg、25  $\mu$ mol、0.05当量) を触媒として使用し、1'-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-5'-オキソ-3-アザスピロ [ビシクロ [3.1.1] ヘプタン-6, 3'-ピロリジン] -3-カルボン酸ベンジル (80 mg、35%) を白色固形物として得た。MS  $m/z$ : 463  $[M+H]^+$ .

【1496】

工程5: 1'-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-アザスピロ [ビシクロ [3.1.1] ヘプタン-6, 3'-ピロリジン] -5'-オン: 一般手順 U に従い、1'-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-5'-オキソ-3-アザスピロ [ビシクロ [3.1.1] ヘプタン-6, 3'-ピロリジン] -3-カル 30 ボン酸ベンジル (80 mg、173  $\mu$ mol) を出発物質として使用し、1'-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-アザスピロ [ビシクロ [3.1.1] ヘプタン-6, 3'-ピロリジン] -5'-オン (30 mg、52%) を黄色油状物として得た。MS  $m/z$ : 329  $[M+H]^+$ .

【1497】

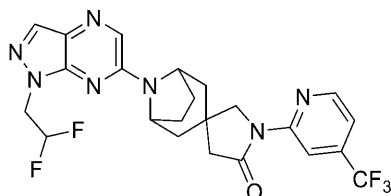
工程6: 3-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン-6-イル)-1'-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-アザスピロ [ビシクロ [3.1.1] ヘプタン-6, 3'-ピロリジン] -5'-オン: 一般手順 I に従い、1'-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-アザスピロ [ビシクロ [3.1.1] ヘプタン-6, 3'-ピロリジン] -5'-オン 40 (30 mg、0.09 mmol、1.0当量) および 6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン (20 mg、0.09 mmol、1.0当量) を出発物質として使用し、3-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン-6-イル)-1'-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-アザスピロ [ビシクロ [3.1.1] ヘプタン-6, 3'-ピロリジン] -5'-オン (9.5 mg、20%) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8.24 (s, 1H), 8.15 (dd, J=6.4, 2.8 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.90 (dt, J=9.0, 3.5 Hz, 1H), 7.38 (t, J=9.6 Hz, 1H), 6.30 (tt, J=55.4, 4.2 Hz, 1H), 4.72 (td, J=14.0, 4.2 Hz, 2H), 50

4.27 (s, 2H), 3.96 (s, 4H), 2.71–2.65 (m, 2H), 2.61–2.54 (m, 3H), 1.53 (d,  $J=9.9$  Hz, 1H). MS  $m/z$ : 511.1  $[M+H]^+$ .

【1498】

実施例723: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-1'-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-8-アザスピロ[ビシクロ[3.2.1]オクタン-3,3'-ピロリジン]-5'-オン

【化1044】



10

工程1: 3-(2-エトキシ-2-オキソエチリデン)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボン酸tert-ブチル: 一般手順Zに従い、3-オキソ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボン酸tert-ブチル (5g、22.1mmol、1.0当量) および2-(ジエトキシホスホリル)酢酸エチル (100mg、26.5mmol、1.2当量) を出発物質として使用し、3-(2-エトキシ-2-オキソエチリデン)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボン酸tert-ブチル (3.03g、46%) を白色固形物として得た。MS  $m/z$ : 296  $[M+H]^+$ .

20

【1499】

工程2: 3-(2-エトキシ-2-オキソエチル)-3-(ニトロメチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボン酸tert-ブチル: 一般手順AAに従い、3-(2-エトキシ-2-オキソエチリデン)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボン酸tert-ブチル (3.03g、10.3mmol、1.0当量) を出発物質として使用し、3-(2-エトキシ-2-オキソエチル)-3-(ニトロメチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボン酸tert-ブチル (1.33g、36%) を白色固形物として得た。MS  $m/z$ : 357  $[M+H]^+$ .

30

【1500】

工程3: 5'-オキソ-8-アザスピロ[ビシクロ[3.2.1]オクタン-3,3'-ピロリジン]-8-カルボン酸tert-ブチル: 一般手順ABに従い、3-(2-エトキシ-2-オキソエチル)-3-(ニトロメチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボン酸tert-ブチル (400mg、1.12mmol、1.0当量) を出発物質として使用し、5'-オキソ-8-アザスピロ[ビシクロ[3.2.1]オクタン-3,3'-ピロリジン]-8-カルボン酸tert-ブチル (160mg、50%) を白色固形物として得た。MS  $m/z$ : 281  $[M+H]^+$ .

40

【1501】

工程4: 3-オキソ-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル: 一般手順Yに従い、5'-オキソ-8-アザスピロ[ビシクロ[3.2.1]オクタン-3,3'-ピロリジン]-8-カルボン酸tert-ブチル (160mg、0.569mmol、1.0当量) および2-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン (155mg、0.683mmol、1.2当量) を出発物質として、Xphos Pd G3 (48.3mg、0.057mmol、0.1当量) を触媒として使用し、5'-オキソ-1'-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-8-アザスピロ[ビシクロ[3.2.1]オクタン-3,3'-ピロリジン]-8-カルボン酸tert-ブチル (110mg、45%

50

) を白色固形物として得た。MS  $m/z$  : 426  $[M+H]^+$  .

【1502】

工程5: 1'-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-8-アザスピロ[ビシクロ[3.2.1]オクタン-3,3'-ピロリジン]-5'-オン塩酸塩塩酸塩: 一般手順Bに従い、5'-オキソ-1'-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-8-アザスピロ[ビシクロ[3.2.1]オクタン-3,3'-ピロリジン]-8-カルボン酸tert-ブチル(110mg)を出発物質として使用し、粗生成物1'-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-8-アザスピロ[ビシクロ[3.2.1]オクタン-3,3'-ピロリジン]-5'-オン塩酸塩(70mg)を得た。MS  $m/z$  : 326  $[M+H]^+$  .

10

【1503】

工程6: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-1'-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-8-アザスピロ[ビシクロ[3.2.1]オクタン-3,3'-ピロリジン]-5'-オン: 一般手順Iに従い、1'-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-8-アザスピロ[ビシクロ[3.2.1]オクタン-3,3'-ピロリジン]-5'-オン塩酸塩(70mg、0.215mmol、1.0当量)および6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(51.7mg、0.236mmol、1.1当量)を出発物質として使用し、8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-1'-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-8-アザスピロ[ビシクロ[3.2.1]オクタン-3,3'-ピロリジン]-5'-オン(47.9mg、44%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.59-8.52(m, 2H), 8.32(s, 1H), 8.13(s, 1H), 7.46(dd,  $J=5.1, 1.6$  Hz, 1H), 6.43(tt,  $J=54.8, 3.8$  Hz, 1H), 4.83(s, 2H), 4.68(td,  $J=14.9, 3.8$  Hz, 2H), 3.63(s, 2H), 3.02(s, 2H), 2.07-1.92(m, 6H), 1.87(d,  $J=13.8$  Hz, 2H). MS  $m/z$  : 508.05  $[M+H]^+$  .

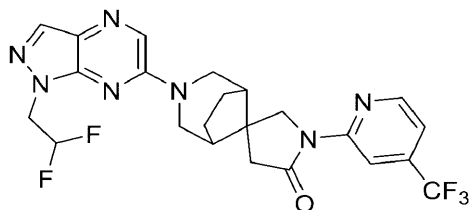
20

【1504】

実施例724: 3-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-1'-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-3-アザスピロ[ビシクロ[3.2.1]オクタン-8,3'-ピロリジン]-5'-オン

30

【化1045】



40

工程1: 8-(2-エトキシ-2-オキソエチリデン)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル: 一般手順Zに従い、(1R,5S)-8-オキソ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル(1.00g、4.44mmol、1.0当量)および2-(ジエトキシホスホリル)酢酸エチル(1095mg、4.88mmol、1.1当量)を出発物質として使用し、8-(2-エトキシ-2-オキソエチリデン)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル(600mg、47%)を黄色油状物として得た。MS  $m/z$  : 296  $[M+H]^+$  .

【1505】

50

工程 2 : 8 - ( 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル ) - 8 - ( ニトロメチル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタン - 3 - カルボン酸 *tert*-ブチル : 一般手順 A A に従い、8 - ( 2 - エトキシ - 2 - オキソエチリデン ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタン - 3 - カルボン酸 *tert*-ブチル ( 6 0 0 m g 、 1 . 9 1 m m o l ) を出発物質として使用し、8 - ( 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル ) - 8 - ( ニトロメチル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタン - 3 - カルボン酸 *tert*-ブチル ( 5 1 0 m g 、 7 1 % ) を黄色油状物として得た。MS  $m/z$  : 3 5 7 [ M + H ] <sup>+</sup>.

[ 1 5 0 6 ]

工程 3 : 5 ' - オキソ - 3 - アザスピロ [ ビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタン - 8 , 3 ' - ピロリジン ] - 3 - カルボン酸 *tert*-ブチル : *i*-PrOH ( 6 m L ) 中 8 - ( 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル ) - 8 - ( ニトロメチル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタン - 3 - カルボン酸 *tert*-ブチル ( 5 0 0 m g 、 1 . 4 1 m m o l 、 1 . 0 当量 ) と Zn ( 9 1 3 m g 、 1 4 . 1 m m o l 、 1 0 当量 ) および HCl ( 3 m L ) の溶液を一晚、6 0 °C で攪拌し、粗生成物 5 ' - オキソ - 3 - アザスピロ [ ビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタン - 8 , 3 ' - ピロリジン ] - 3 - カルボン酸 *tert*-ブチル ( 1 0 0 m g ) を得た。MS  $m/z$  : 2 8 1 [ M + H ] <sup>+</sup>.

10

[ 1 5 0 7 ]

工程 4 : 5 ' - オキソ - 1 ' - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ) - 3 - アザスピロ [ ビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタン - 8 , 3 ' - ピロリジン ] - 3 - カルボン酸 *tert*-ブチル : 一般手順 E に従い、5 ' - オキソ - 3 - アザスピロ [ ビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタン - 8 , 3 ' - ピロリジン ] - 3 - カルボン酸 *tert*-ブチル ( 1 0 0 m g 、 0 . 3 5 7 m m o l 、 1 . 0 当量 ) および 2 - フルオロ - 4 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン ( 7 1 m g 、 0 . 4 2 8 m m o l 、 1 . 2 当量 ) を出発物質として使用し、5 ' - オキソ - 1 ' - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ) - 3 - アザスピロ [ ビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタン - 8 , 3 ' - ピロリジン ] - 3 - カルボン酸 *tert*-ブチル ( 5 0 m g 、 3 3 % ) を白色固形物として得た。MS  $m/z$  : 4 2 6 [ M + H ] <sup>+</sup>.

20

[ 1 5 0 8 ]

工程 5 : 1 ' - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ) - 3 - アザスピロ [ ビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタン - 8 , 3 ' - ピロリジン ] - 5 ' - オン塩酸塩 : 一般手順 B に従い、5 ' - オキソ - 1 ' - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ) - 3 - アザスピロ [ ビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタン - 8 , 3 ' - ピロリジン ] - 3 - カルボン酸 *tert*-ブチル ( 5 0 m g ) を出発物質として使用し、粗生成物 1 ' - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ) - 3 - アザスピロ [ ビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタン - 8 , 3 ' - ピロリジン ] - 5 ' - オン塩酸塩 ( 4 0 m g ) を得た。MS  $m/z$  : 3 2 6 [ M + H ] <sup>+</sup>.

30

[ 1 5 0 9 ]

工程 6 : 3 - ( 1 - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピラジン - 6 - イル ) - 1 ' - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ) - 3 - アザスピロ [ ビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタン - 8 , 3 ' - ピロリジン ] - 5 ' - オン : 一般手順 I に従い、1 ' - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ) - 3 - アザスピロ [ ビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタン - 8 , 3 ' - ピロリジン ] - 5 ' - オン塩酸塩 ( 4 0 m g 、 0 . 1 1 m m o l 、 1 . 0 当量 ) および 6 - クロロ - 1 - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピラジン ( 2 4 . 2 m g 、 0 . 1 1 m m o l 、 1 . 0 当量 ) を出発物質として使用し、3 - ( 1 - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピラジン - 6 - イル ) - 1 ' - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ) - 3 - アザスピロ [ ビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタン - 8 , 3 ' - ピロリジン ] - 5 ' - オン ( 2 0 m g 、 3 5 % ) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , DMSO-*d*<sub>6</sub> ) δ 8 . 7 1 - 8 . 6 4 ( m , 2 H ) , 8 . 3 9 ( s , 1 H ) , 8 . 1 5 ( s , 1 H ) , 7 . 5 4 ( d d , J = 5 . 4 , 1 . 7 H z , 1 H )

40

50

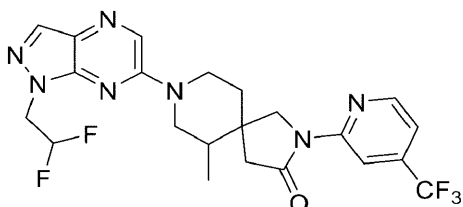
, 6.45 (tt,  $J=54.9$ ,  $3.8\text{ Hz}$ ,  $1\text{ H}$ ), 4.70 (td,  $J=14.9$ ,  $3.9\text{ Hz}$ ,  $2\text{ H}$ ), 4.13 (d,  $J=12.9\text{ Hz}$ ,  $2\text{ H}$ ), 3.86 (s,  $2\text{ H}$ ), 3.34–3.24 (m,  $2\text{ H}$ ), 2.98 (s,  $2\text{ H}$ ), 2.26 (s,  $2\text{ H}$ ), 1.95–1.88 (m,  $2\text{ H}$ ), 1.61 (d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ,  $2\text{ H}$ ). MS  $m/z$ : 508.1  $[M+H]^+$ .

【1510】

実施例 725: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-6-メチル-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン

【化1046】

10



工程 1: 4-(2-エトキシ-2-オキソエチリデン)-3-メチルピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル: 一般手順 Z に従い、3-メチル-4-オキソピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (2000mg、9.38mmol、1.0当量) および 2-(ジエトキシホスホリル)酢酸エチル (2310mg、10.3mmol、1.1当量) を出発物質として使用し、4-(2-エトキシ-2-オキソエチリデン)-3-メチルピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (1850mg、69.6%) を白色固形物として得た。MS  $m/z$ : 284  $[M+H]^+$ .

20

【1511】

工程 2: 4-(2-エトキシ-2-オキソエチル)-3-メチル-4-(ニトロメチル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル: 一般手順 AA に従い、4-(2-エトキシ-2-オキソエチリデン)-3-メチルピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (1850mg、6.51mmol、1.0当量) を出発物質として使用し、4-(2-エトキシ-2-オキソエチル)-3-メチル-4-(ニトロメチル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (300mg、13.3%) を明黄色固形物として得た。MS  $m/z$ : 345  $[M+H]^+$ .

30

【1512】

工程 3: 6-メチル-3-オキソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル: 4-(2-エトキシ-2-オキソエチル)-3-メチル-4-(ニトロメチル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (300mg、0.870mmol、1.0当量) および Zn (284mg、8.70mmol、10.0当量) と 2-プロパノール (7mL) / HCl (6M、4mL) の混合物を一晩、80℃で窒素雰囲気下にて攪拌した。得られた混合物を EtOAc (3×20mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (2×10mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc / PE = 1 / 1 を用いて溶出) によって精製し、6-メチル-3-オキソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (150mg、64.1%) を白色固形物として得た。MS  $m/z$ : 269  $[M+H]^+$ .

40

【1513】

工程 4: 6-メチル-3-オキソ-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル: 一般手順 E に従い、6-メチル-3-オキソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (150mg、0.558、1.0当量) および 2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン (120mg、0.725、1.3当量) を

50

出発物質として使用し、生成物 6-メチル-3-オキソ-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (70.0 mg、30.3%) を得た。MS  $m/z$ : 414 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 【1514】

工程 5: 6-メチル-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン塩酸塩: 一般手順 B に従い、6-メチル-3-オキソ-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (70.0 mg、0.169 mmol、1.0 当量) を出発物質として使用し、粗生成物 6-メチル-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン塩酸塩 (50.0 mg) を得た。MS  $m/z$ : 314 [M+H]<sup>+</sup>.

10

#### 【1515】

工程 6: 8-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-イル)-6-メチル-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン: 一般手順 I に従い、6-メチル-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン塩酸塩 (50.0 mg、0.160 mmol、1.0 当量) および 6-クロロ-1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン (34.9 mg、0.160 mmol、1.00 当量) を出発物質として使用し、8-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-イル)-6-メチル-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン (35.9 mg、44.5%) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.73-8.62 (m, 2H), 8.52 (s, 1H), 8.13 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.53 (dd, J=5.3, 1.6 Hz, 1H), 6.44 (tt, J=54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.70 (td, J=15.0, 3.8 Hz, 2H), 4.28 (dt, J=13.7, 4.4 Hz, 1H), 4.20-4.06 (m, 1H), 3.97 (d, J=11.5 Hz, 1H), 3.91-3.81 (m, 1H), 3.33-3.25 (m, 1H), 3.17 (dd, J=13.8, 9.9 Hz, 1H), 2.92-2.54 (m, 2H), 1.98-1.80 (m, 2H), 1.78-1.58 (m, 1H), 0.90 (dd, J=12.5, 6.8 Hz, 3H). MS  $m/z$ : 496.05 [M+H]<sup>+</sup>.

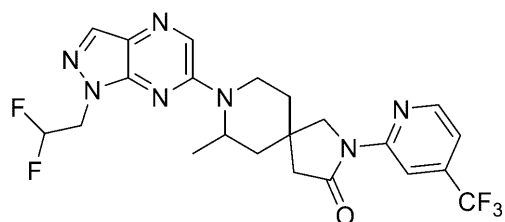
20

30

#### 【1516】

実施例 726: 8-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-イル)-7-メチル-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン

#### 【化1047】



40

工程 1: tert-ブチル-4-(2-エトキシ-2-オキソエチリデン)-2-メチルピペリジン-1-カルボキシレート: 一般手順 Z に従い、2-メチル-4-オキソピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (2 g、9.39 mmol、1.0 当量) および 2-(ジエトキシホスホリル)酢酸エチル (2.3 g、10.3 mmol、1.1 当量) を出発物質として使用し、tert-ブチル-4-(2-エトキシ-2-オキソエチリ

50

デン) - 2 - メチルピペリジン - 1 - カルボキシレート (1.2 g、45%) を無色の油状物として得た。MS  $m/z$ : 284  $[M+H]^+$ .

【1517】

工程2: 4 - (2 - エトキシ - 2 - オキソエチル) - 2 - メチル - 4 - (ニトロメチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル: 一般手順 AA に従い、tert - ブチル - 4 - (2 - エトキシ - 2 - オキソエチリデン) - 2 - メチルピペリジン - 1 - カルボキシレート (600 mg、2.12 mmol、1.0 当量) を出発物質として使用し、4 - (2 - エトキシ - 2 - オキソエチル) - 2 - メチル - 4 - (ニトロメチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (200 mg、27%) を無色の油状物として得た。MS  $m/z$ : 345  $[M+H]^+$ .

10

【1518】

工程3: 7 - メチル - 3 - オキソ - 2, 8 - ジアザスピロ [4.5] デカン - 8 - カルボン酸 tert - ブチル: i - PrOH (2 mL) 中 4 - (2 - エトキシ - 2 - オキソエチル) - 2 - メチル - 4 - (ニトロメチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (200 mg、0.581 mmol、1 当量) と Zn (379 mg、5.81 mmol、10 当量) の攪拌溶液に、HCl (1 mol/L、2 mL) を室温で添加した。得られた混合物を一晚、60°C で攪拌した。LCMS により所望の生成物を検出することができた。得られた混合物を EtOAc (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (1 × 10 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EA (1:1) を用いて溶出) によって精製し、7 - メチル - 3 - オキソ - 2, 8 - ジアザスピロ [4.5] デカン - 8 - カルボン酸 tert - ブチル (100 mg、64%) を無色の油状物として得た。MS  $m/z$ : 269  $[M+H]^+$ .

20

【1519】

工程4: 7 - メチル - 3 - オキソ - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 2, 8 - ジアザスピロ [4.5] デカン - 8 - カルボン酸 tert - ブチル: 一般手順 E に従い、7 - メチル - 3 - オキソ - 2, 8 - ジアザスピロ [4.5] デカン - 8 - カルボン酸 tert - ブチル (100 mg、1.66 mmol、1.0 当量) および 2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン (68 mg、1.83 mmol、1.1 当量) を出発物質として使用し、7 - メチル - 3 - オキソ - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 2, 8 - ジアザスピロ [4.5] デカン - 8 - カルボン酸 tert - ブチル (60 mg、38%) を無色の油状物として得た。MS  $m/z$ : 414  $[M+H]^+$ .

30

【1520】

工程5: 7 - メチル - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 2, 8 - ジアザスピロ [4.5] デカン - 3 - オン塩酸塩: 一般手順 B に従い、7 - メチル - 3 - オキソ - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 2, 8 - ジアザスピロ [4.5] デカン - 8 - カルボン酸 tert - ブチル (60 mg) を出発物質として使用し、粗生成物 7 - メチル - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 2, 8 - ジアザスピロ [4.5] デカン - 3 - オン塩酸塩 (40 mg) を得た。MS  $m/z$ : 314  $[M+H]^+$ .

40

【1521】

工程6: 8 - (1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン - 6 - イル) - 7 - メチル - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 2, 8 - ジアザスピロ [4.5] デカン - 3 - オン: 一般手順 I に従い、7 - メチル - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 2, 8 - ジアザスピロ [4.5] デカン - 3 - オン塩酸塩 (40 mg、0.114 mmol、1.0 当量) および 6 - クロロ - 1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン (27 mg、0.126 mmol、1.1 当量) を出発物質として使用し、8 - (1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン - 6 - イル) -

50

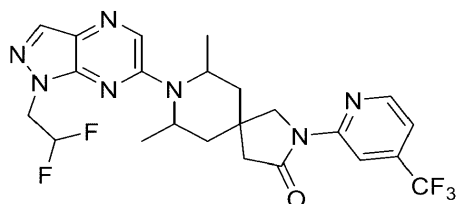


7-メチル-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン(8mg、14%)を無色の半固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.65(s, 2H), 8.44(s, 1H), 8.13(s, 1H), 7.52(d, J=5.2Hz, 1H), 6.44(t, J=54.9Hz, 1H), 4.93-4.87(m, 1H), 4.79-4.62(m, 2H), 4.44(d, J=14.0Hz, 1H), 3.95-3.70(m, 2H), 3.01-2.79(m, 2H), 2.05-1.61(m, 4H), 1.25(d, J=7.1Hz, 3H). MS m/z: 496.3 [M+H]<sup>+</sup>.

【1522】

実施例727: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-7,9-ジメチル-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン

【化1048】



工程1: 4-(2-エトキシ-2-オキソエチリデン)-2,6-ジメチルピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル: 一般手順Zに従い、2,6-ジメチル-4-オキソピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(2000mg、8.77mmol、1.0当量)および2-(ジエトキシホスホリル)酢酸エチル(2171mg、9.65mmol、1.1当量)を出発物質として使用し、4-(2-エトキシ-2-オキソエチリデン)-2,6-ジメチルピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1770mg、67.7%)を白色固形物として得た。MS m/z: 298 [M+H]<sup>+</sup>.

【1523】

工程2: 4-(2-エトキシ-2-オキソエチル)-2,6-ジメチル-4-(ニトロメチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル: 一般手順AAに従い、4-(2-エトキシ-2-オキソエチリデン)-2,6-ジメチルピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1770mg、5.94mmol、1.0当量)を出発物質として使用し、4-(2-エトキシ-2-オキソエチル)-2,6-ジメチル-4-(ニトロメチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(600mg、28.1%)を明黄色固形物として得た。MS m/z: 359 [M+H]<sup>+</sup>.

【1524】

工程3: 7,9-ジメチル-3-オキソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル: 4-(2-エトキシ-2-オキソエチル)-2,6-ジメチル-4-(ニトロメチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(600mg、1.67mmol、1.0当量)およびZn(547mg、8.37mmol、5.0当量)と2-プロパノール(36mL)/HCl(6M、18mL)の混合物を一晩、80℃で窒素雰囲気下にて攪拌した。得られた混合物をEtOAc(3×20mL)で抽出した。合わせた有機層を水(2×10mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(EtOAc/PE=1/1を用いて溶出)によって精製し、7,9-ジメチル-3-オキソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(430mg、90.9%)を白色固形物として得た。MS m/z: 283 [M+H]<sup>+</sup>.

【1525】

工程4: 7,9-ジメチル-3-オキソ-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル

ル：一般手順 E に従い、7, 9-ジメチル-3-オキソ-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (200 mg、0. 707、1. 0 当量) および 2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル) ピリジン (129 mg、0. 777、1. 1 当量) を出発物質として使用し、生成物 7, 9-ジメチル-3-オキソ-2-(4-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (150 mg、49. 6%) を得た。MS m/z : 428 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 【1526】

工程 5 : 7, 9-ジメチル-2-(4-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン塩酸塩：一般手順 B に従い、7, 9-ジメチル-3-オキソ-2-(4-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (150 mg、0. 350 mmol、1. 0 当量) を出発物質として使用し、粗生成物 7, 9-ジメチル-2-(4-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン塩酸塩 (130 mg) を得た。MS m/z : 328 [M+H]<sup>+</sup>.

10

#### 【1527】

工程 6 : 8-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル)-7, 9-ジメチル-2-(4-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン：一般手順 Y に従い、7, 9-ジメチル-2-(4-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン塩酸塩 (100 mg、0. 305 mmol、1. 0 当量) および 6-クロロ-1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン (66. 8 mg、0. 305 mmol、1. 0 当量) を出発物質として、Pd-PEPPSI-IPent を触媒として使用し、8-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル)-7, 9-ジメチル-2-(4-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン (26. 2 mg、18. 4%) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8. 82-8. 48 (m, 2H), 8. 44-8. 00 (m, 2H), 7. 54 (d, J=5. 2 Hz, 1H), 6. 43 (t, J=55. 0 Hz, 1H), 4. 94-4. 38 (m, 4H), 4. 07 (dd, J=64. 4, 10. 9 Hz, 2H), 3. 00-2. 61 (m, 2H), 2. 39 (dd, J=14. 0, 4. 7 Hz, 1H), 2. 30-2. 18 (m, 1H), 2. 06 (dd, J=28. 9, 14. 7 Hz, 2H), 1. 48-1. 26 (m, 6H). MS m/z : 510. 25 [M+H]<sup>+</sup>.

20

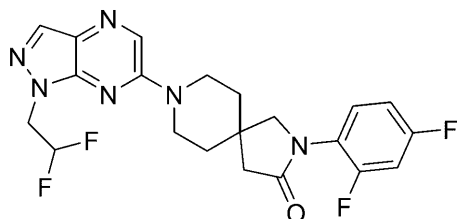
30

#### 【1528】

実施例 728 : 8-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン

#### 【化1049】

40



工程 1 : 2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-オキソ-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル：一般手順 Y に従い、3-オキソ-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (200 mg、

50

0.786 mol、1.0 当量) および 2, 4-ジフルオロ-1-ヨードベンゼン (283 mg、1.17 mol、1.5 当量) を出発物質として、1612891-29-8 (33 mg、0.039 mmol、0.05 当量) を触媒として使用し、2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-オキソ-2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (89.5 mg、31%) を黄色固形物として得た。MS m/z : 367 [M+H]<sup>+</sup>.

【1529】

工程 2 : 2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-3-オン塩酸塩 : 一般手順 B に従い、2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-オキソ-2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (89.5 mg、0.244 mmol、1.0 当量) を出発物質として使用し、粗生成物 2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-3-オン塩酸塩 (67.7 mg) を得た。MS m/z : 267 [M+H]<sup>+</sup>.

10

【1530】

工程 3 : 8-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-3-オン : 一般手順 I に従い、2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-3-オン塩酸塩 (67.7 mg、0.224 mmol、1.0 当量) および 6-クロロ-1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン (53.7 mg、0.246 mmol、1.1 当量) を出発物質として使用し、8-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-3-オン (42.5 mg、41%) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.50 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.55-7.49 (m, 1H), 7.42-7.36 (m, 1H), 7.18-7.13 (m, 1H), 6.59-6.29 (m, 1H), 4.74-4.65 (m, 2H), 3.94-3.87 (m, 2H), 3.78-3.71 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 2.52-2.51 (m, 2H), 1.76 (t, J = 5.7 Hz, 4H). MS m/z : 449.3 [M+H]<sup>+</sup>.

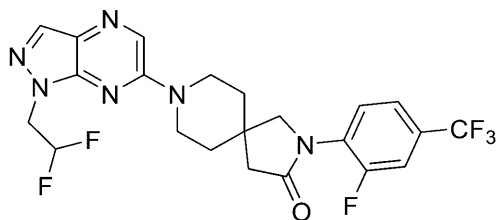
20

【1531】

実施例 729 : 8-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル)-2-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-3-オン

30

【化1050】



40

工程 1 : 2-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-オキソ-2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル : 一般手順 I に従い、3-オキソ-2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (462 mg、1590 μmol、1.5 当量) および 2-フルオロ-1-ヨード-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン (462 mg、1590 μmol、1.5 当量) を出発物質として使用し、2-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-オキソ-2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (439 mg、45%) を得た。MS m/z : 417 [M+H]<sup>+</sup>.

【1532】

50

工程 2 : 2 - ( 2 - フルオロ - 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 2 , 8 - ジアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 3 - オン塩酸塩 : 一般手順 B に従い、2 - ( 2 - フルオロ - 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 3 - オキソ - 2 , 8 - ジアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 8 - カルボン酸 *tert* - ブチル ( 210 mg、504  $\mu$ mol、1.0 当量 ) を出発物質として使用し、粗生成物 2 - ( 2 - フルオロ - 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 2 , 8 - ジアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 3 - オン塩酸塩 ( 210 mg ) を得た。MS  $m/z$  : 317 [M+H]<sup>+</sup>.

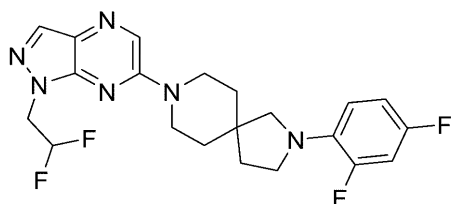
【1533】

工程 3 : 8 - ( 1 - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピラジン - 6 - イル ) - 2 - ( 2 - フルオロ - 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 2 , 8 - ジアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 3 - オン : 一般手順 I に従い、2 - ( 2 - フルオロ - 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 2 , 8 - ジアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 3 - オン塩化水素 ( 117 mg、332  $\mu$ mol、1.2 当量 ) および 6 - クロロ - 1 - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピラジン ( 60 mg、277  $\mu$ mol、1.0 当量 ) を出発物質として使用し、8 - ( 1 - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピラジン - 6 - イル ) - 2 - ( 2 - フルオロ - 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 2 , 8 - ジアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 3 - オン ( 99.7 mg、71% ) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub> )  $\delta$  8.50 ( s, 1H ), 8.13 ( s, 1H ), 7.84 - 7.64 ( m, 3H ), 6.44 ( tt, *J* = 54.9, 3.8 Hz, 1H ), 4.70 ( td, *J* = 15.0, 3.9 Hz, 2H ), 3.92 ( dt, *J* = 13.8, 5.3 Hz, 2H ), 3.74 ( d, *J* = 14.1 Hz, 4H ), 2.55 ( s, 2H ), 1.77 ( t, *J* = 5.6 Hz, 4H ). MS  $m/z$  : 499.4 [M+H]<sup>+</sup>.

【1534】

実施例 730 : 8 - ( 1 - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピラジン - 6 - イル ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロフェニル ) - 2 , 8 - ジアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン

【化1051】



工程 1 : 2 - ( ( 5 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 3 - イル ) オキシ ) - 8 - アザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 8 - カルボン酸 *tert* - ブチル : 一般手順 C に従い、2 - ヒドロキシ - 8 - アザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 8 - カルボン酸 *tert* - ブチル ( 250 mg、981  $\mu$ mol、1.0 当量 ) および 5 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 3 - オール ( 160 mg、981  $\mu$ mol、1.0 当量 ) を出発物質として使用し、2 - ( ( 5 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 3 - イル ) オキシ ) - 8 - アザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 8 - カルボン酸 *tert* - ブチル ( 354 mg、90% ) を得た。MS  $m/z$  : 353 [M+H]<sup>+</sup>.

【1535】

工程 2 : 2 - ( ( 5 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 3 - イル ) オキシ ) - 8 - アザスピロ [ 4 . 5 ] デカン塩酸塩 : 一般手順 B に従い、2 - ( ( 5 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 3 - イル ) オキシ ) - 8 - アザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 8 - カルボン酸 *tert* - ブチル ( 354 mg ) を出発物質として使用し、粗生成物 2 - ( ( 5 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 3 - イル ) オキシ ) - 8 - アザスピロ [ 4 . 5 ] デカン塩酸塩 ( 354 mg ) を得た。MS  $m/z$  : 253 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【1536】

工程3：8-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ[3，4-b]ピラジン-6-イル）-2-（2，4-ジフルオロフェニル）-2，8-ジアザスピロ[4.5]デカン：一般手順Iに従い、2-（2，4-ジフルオロフェニル）-2，8-ジアザスピロ[4.5]デカン塩酸塩（111mg、329μmol、1.2当量）および6-クロロ-1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ[3，4-b]ピラジン（60mg、274μmol、1.0当量）を出発物質として使用し、8-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ[3，4-b]ピラジン-6-イル）-2-（2，4-ジフルオロフェニル）-2，8-ジアザスピロ[4.5]デカン（95mg、70%）を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR（400MHz，DMSO-d<sub>6</sub>）δ 8.48（s，1H），8.13（s，1H），7.16-7.05（m，1H），6.96-6.86（m，1H），6.82-6.70（m，1H），6.61-6.28（m，1H），4.69（td，J=15.0，3.8Hz，2H），3.80（t，J=5.6Hz，4H），3.40（td，J=7.0，2.6Hz，2H），3.21（d，J=2.0Hz，2H），1.87（t，J=7.0Hz，2H），1.74-1.59（m，4H）。MS m/z：435.3 [M+H]<sup>+</sup>.

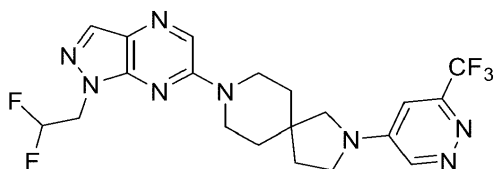
10

## 【1537】

実施例731：8-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ[3，4-b]ピラジン-6-イル）-2-（6-（トリフルオロメチル）ピリダジン-4-イル）-2，8-ジアザスピロ[4.5]デカン

20

## 【化1052】



工程1：8-[1-（2，2-ジフルオロエチル）ピラゾロ[3，4-b]ピラジン-6-イル]-2-[6-（トリフルオロメチル）ピリダジン-4-イル]-2，8-ジアザスピロ[4.5]デカン：一般手順Iに従い、2-（6-（トリフルオロメチル）ピリダジン-4-イル）-2，8-ジアザスピロ[4.5]デカン塩酸塩（40mg、0.124mmol、1.0当量）および6-クロロ-1-（2，2-ジフルオロエチル）ピラゾロ[3，4-b]ピラジン（27mg、0.124mmol、1.0当量）を出発物質として使用し、8-[1-（2，2-ジフルオロエチル）ピラゾロ[3，4-b]ピラジン-6-イル]-2-[6-（トリフルオロメチル）ピリダジン-4-イル]-2，8-ジアザスピロ[4.5]デカン（5mg、8%）を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR（400MHz，メタノール-d<sub>4</sub>）δ 8.74（s，1H），8.36（s，1H），8.00（s，1H），6.99（s，1H），6.26（tt，1H），4.66（td，2H），4.00-3.93（m，2H），3.87-3.81（m，2H），3.72-3.38（m，4H），2.12-2.08（m，2H），1.86-1.72（m，4H）。MS m/z：469.2 [M+H]<sup>+</sup>.

30

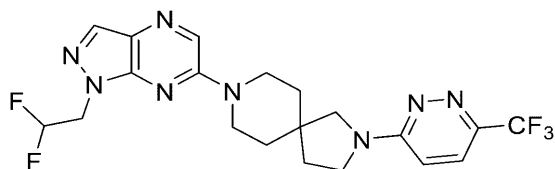
40

## 【1538】

実施例732：8-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ[3，4-b]ピラジン-6-イル）-2-（6-（トリフルオロメチル）ピリダジン-3-イル）-2，8-ジアザスピロ[4.5]デカン

50

## 【化 1053】



工程 1：2-（6-（トリフルオロメチル）ピリダジン-3-イル）-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル：一般手順 I に従い、2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル（200 mg、0.833 mmol、1.0 当量）および 3-ブromo-6-（トリフルオロメチル）ピリダジン（207 mg、0.916 mmol、1.1 当量）を出発物質として使用し、2-（6-（トリフルオロメチル）ピリダジン-3-イル）-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル（180 mg、56%）を無色の油状物として得た。MS  $m/z$ ：387  $[M+H]^+$ 。

10

## 【1539】

工程 2：2-（2-（2,2,2-トリフルオロエトキシ）ピリミジン-5-イル）-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン塩酸塩：一般手順 B に従い、2-（6-（トリフルオロメチル）ピリダジン-3-イル）-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル（180 mg）を出発物質として使用し、粗生成物 2-（6-（トリフルオロメチル）ピリダジン-3-イル）-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン塩酸塩（160 mg）を得た。MS  $m/z$ ：287  $[M+H]^+$ 。

20

## 【1540】

工程 3：8-（1-（2,2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル）-2-（2-（2,2,2-トリフルオロエトキシ）ピリミジン-5-イル）-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン：一般手順 I に従い、2-（6-（トリフルオロメチル）ピリダジン-3-イル）-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン塩酸塩（60 mg、0.186 mmol、1.0 当量）および 6-クロロ-1-（2,2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン（45 mg、0.204 mmol、1.1 当量）を出発物質として使用し、8-（1-（2,2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル）-2-（6-（トリフルオロメチル）ピリダジン-3-イル）-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン（35 mg、40%）を白色固形物として得た。 $^1H$  NMR（300 MHz, DMSO- $d_6$ ） $\delta$  8.57（s, 1H）, 8.21（s, 1H）, 7.85（d,  $J=9.5$  Hz, 1H）, 7.10（d,  $J=9.5$  Hz, 1H）, 6.52（tt,  $J=54.9, 3.8$  Hz, 1H）, 4.77（td,  $J=15.0, 3.8$  Hz, 2H）, 4.05-3.53（m, 8H）, 2.07（t,  $J=7.0$  Hz, 2H）, 1.76（d,  $J=8.6$  Hz, 4H）。MS  $m/z$ ：469.3  $[M+H]^+$ 。

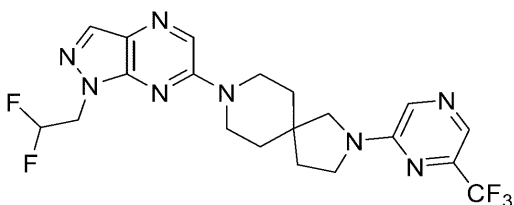
30

## 【1541】

実施例 733：8-（1-（2,2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル）-2-（6-（トリフルオロメチル）ピラジン-2-イル）-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン

40

## 【化 1054】



50

工程 1：2-（6-（トリフルオロメチル）ピラジン-2-イル）-2，8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-8-カルボン酸tert-ブチル：一般手順 I に従い、2，8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-8-カルボン酸tert-ブチル（100mg、0.414mmol、1.0当量）および2-クロロ-6-（トリフルオロメチル）ピラジン（91.1mg、0.498mmol、1.2当量）を出発物質として使用し、2-（6-（トリフルオロメチル）ピラジン-2-イル）-2，8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-8-カルボン酸tert-ブチル（90.0mg、56.0%）を明黄色油状物として得た。MS m/z：387 [M+H]<sup>+</sup>。

【1542】

工程 2：2-（6-（トリフルオロメチル）ピラジン-2-イル）-2，8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン塩酸塩：一般手順 B に従い、2-（6-（トリフルオロメチル）ピラジン-2-イル）-2，8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-8-カルボン酸tert-ブチル（90.0mg、0.233mmol、1.0当量）を出発物質として使用し、粗生成物2-（6-（トリフルオロメチル）ピラジン-2-イル）-2，8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン塩酸塩（70.0mg）を得た。MS m/z：287 [M+H]<sup>+</sup>。

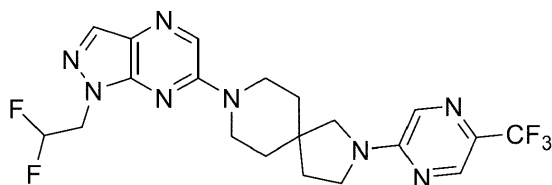
【1543】

工程 3：8-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ〔3，4-b〕ピラジン-6-イル）-2-（6-（トリフルオロメチル）ピラジン-2-イル）-2，8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン：一般手順 I に従い、2-（6-（トリフルオロメチル）ピラジン-2-イル）-2，8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン塩酸塩（70.0mg、0.244mmol、1.0当量）および6-クロロ-1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ〔3，4-b〕ピラジン（53.4mg、0.244mmol、1.0当量）を出発物質として使用し、8-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ〔3，4-b〕ピラジン-6-イル）-2-（6-（トリフルオロメチル）ピラジン-2-イル）-2，8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン（67.0mg、58.4%）を白色半固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR（400MHz，DMSO-d<sub>6</sub>）δ 8.49（s，1H），8.30（s，1H），8.17（s，1H），8.13（s，1H），6.44（tt，J=54.9，3.8Hz，1H），4.70（td，J=15.0，3.8Hz，2H），3.82（d，J=13.7Hz，4H），3.61（t，J=7.0Hz，2H），3.47（s，2H），1.98（d，J=7.2Hz，2H），1.70（dt，J=13.0，7.9Hz，4H）。MS m/z：469.4 [M+H]<sup>+</sup>。

【1544】

実施例 734：8-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ〔3，4-b〕ピラジン-6-イル）-2-（5-（トリフルオロメチル）ピラジン-2-イル）-2，8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン

【化1055】



工程 1：2-（5-（トリフルオロメチル）ピラジン-2-イル）-2，8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-8-カルボン酸tert-ブチル：一般手順 I に従い、2，8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-8-カルボン酸tert-ブチル（100mg、0.415mmol、1.0当量）および2-クロロ-5-（トリフルオロメチル）ピラジン（91.1mg、0.498mmol、1.2当量）を出発物質として使用し、2-（5-（トリフルオロメチル）ピラジン-2-イル）-2，8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-8-カルボン酸tert-ブチル（120mg、74%）を白色固形物として得た。M

MS  $m/z$ : 387  $[M+H]^+$ .

【1545】

工程2: 2-(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン塩酸塩: 一般手順Bに従い、2-(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(120mg)を出発物質として使用し、粗生成物2-(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン塩酸塩(80mg)を得た。MS  $m/z$ : 287  $[M+H]^+$ .

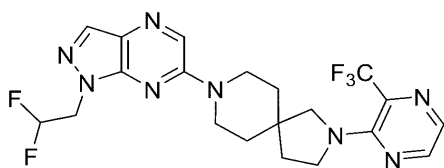
【1546】

工程3: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン: 一般手順Iに従い、2-(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン塩酸塩(80mg、0.279mmol、1.0当量)および6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(67.2mg、0.307mmol、1.1当量)を出発物質として使用し、8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン(81.3mg、62%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.48(d,  $J=11.3$ Hz, 2H), 8.11(d,  $J=18.5$ Hz, 2H), 6.44(tt,  $J=54.9$ , 3.8Hz, 1H), 4.70(td,  $J=15.0$ , 3.8Hz, 2H), 3.95-3.84(m, 2H), 3.81-3.70(m, 2H), 3.64(t,  $J=7.1$ Hz, 2H), 3.51(s, 2H), 1.98(s, 2H), 1.76-1.60(m, 4H). MS  $m/z$ : 469.2  $[M+H]^+$ .

【1547】

実施例735: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(3-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン

【化1056】



工程1: 2-(3-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル: 一般手順Iに従い、2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(150mg、0.662mmol、1.0当量)および2-クロロ-3-(トリフルオロメチル)ピラジン(137mg、0.747mmol、1.2当量)を出発物質として使用し、2-(3-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(120mg、49.8%)を明黄色油状物として得た。MS  $m/z$ : 387  $[M+H]^+$ .

【1548】

工程2: 2-(3-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン塩酸塩: 一般手順Bに従い、2-(3-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(120mg、0.310mmol、1.0当量)を出発物質として使用し、粗生成物2-(3-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン塩酸塩(70.0mg)を得た。MS  $m/z$ : 287  $[M+H]^+$ .



## 【1549】

工程3：8-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ[3，4-b]ピラジン-6-イル）-2-（3-（トリフルオロメチル）ピラジン-2-イル）-2，8-ジアザスピロ[4.5]デカン：一般手順Iに従い、2-（3-（トリフルオロメチル）ピラジン-2-イル）-2，8-ジアザスピロ[4.5]デカン塩酸塩（90.0mg、0.314mmol、1.0当量）および6-クロロ-1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ[3，4-b]ピラジン（53.4mg、0.314mmol、1.0当量）を出発物質として使用し、8-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ[3，4-b]ピラジン-6-イル）-2-（3-（トリフルオロメチル）ピラジン-2-イル）-2，8-ジアザスピロ[4.5]デカン（37.9mg、32.7%）を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR（400MHz，DMSO-d<sub>6</sub>）δ 8.48（s，1H），8.39（d，J=2.2Hz，1H），8.13（s，1H），8.02（d，J=2.2Hz，1H），6.44（tt，J=54.9，3.8Hz，1H），4.69（td，J=15.0，3.8Hz，2H），3.90-3.73（m，4H），3.65（t，J=7.0Hz，2H），3.46（s，2H），1.95（t，J=7.0Hz，2H），1.72-1.60（m，4H）。MS m/z：469.4 [M+H]<sup>+</sup>.

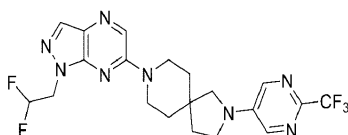
10

## 【1550】

実施例736：8-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ[3，4-b]ピラジン-6-イル）-2-（2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-5-イル）-2，8-ジアザスピロ[4.5]デカン

20

## 【化1057】



工程1：2-（2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-5-イル）-2，8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル：一般手順Iに従い、2，8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル（100mg、416μmol、1.0当量）および5-ブromo-2-（トリフルオロメチル）ピリミジン（103mg、458μmol、1.1当量）を出発物質として使用し、2-（2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-5-イル）-2，8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル（100mg、62%）を黄色油状物として得た。MS m/z：387 [M+H]<sup>+</sup>.

30

## 【1551】

工程1：2-（2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-5-イル）-2，8-ジアザスピロ[4.5]デカン塩化水素：一般手順Bに従い、2-〔2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-5-イル〕-2，8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル（100mg、259μmol、1.0当量）を出発物質として使用し、粗生成物2-（2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-5-イル）-2，8-ジアザスピロ[4.5]デカン塩酸塩（100mg）を得た。MS m/z：287 [M+H]<sup>+</sup>.

40

## 【1552】

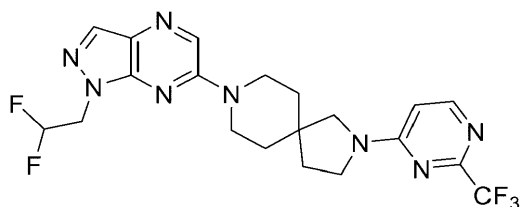
工程3：8-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ[3，4-b]ピラジン-6-イル）-2-（2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-5-イル）-2，8-ジアザスピロ[4.5]デカン：一般手順Iに従い、6-クロロ-1-（2，2-ジフルオロエチル）ピラゾロ[3，4-b]ピラジン（70mg、320μmol、1.0当量）および2-（2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-5-イル）-2，8-ジアザスピロ[4.5]デカン塩酸塩（100mg、352μmol、1.1当量）を出発物質として使用し、8-〔1-（2，2-ジフルオロエチル）ピラゾロ[3，4-b]ピラ

50

ジン-6-イル]-2-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン(36.7mg、24%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.48(s, 1H), 8.22(s, 2H), 8.12(s, 1H), 6.44(tt, J=54.9, 3.8Hz, 1H), 4.70(td, J=15.0, 3.8Hz, 2H), 3.90(dt, J=13.4, 4.8Hz, 2H), 3.74(ddd, J=12.8, 7.2, 4.2Hz, 2H), 3.52(s, 2H), 1.98(t, J=7.0Hz, 2H), 1.72-1.60(m, 4H). MS m/z: 469.25 [M+H]<sup>+</sup>  
【1553】

10

実施例737: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン  
【化1058】



20

工程1: 2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル: 一般手順Iに従い、2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(100mg、0.413mmol、1.0当量)および4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン(82.4mg、0.496mmol、1.2当量)を出発物質として使用し、2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(120mg、74%)を白色固形物として得た。MS m/z: 387 [M+H]<sup>+</sup>.  
【1554】

30

工程2: 2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン塩酸塩: 一般手順Bに従い、2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(120mg)を出発物質として使用し、粗生成物2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン塩酸塩(80mg)を得た。MS m/z: 287 [M+H]<sup>+</sup>.  
【1555】

工程3: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン: 一般手順Iに従い、2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)オキシ-7-アザスピロ[3.5]ノナン(80mg、0.279mmol、1.0当量)および6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(67.2mg、0.307mmol、1.1当量)を出発物質として使用し、8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン(96.6mg、74%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.49(d, J=4.0Hz, 1H), 8.30(d, J=6.1Hz, 1H), 8.13(s, 1H), 6.73(d, J=6.2Hz, 1H), 6.61-6.28(m, 1H), 4.75-4.63(m, 2H), 3.92-3.71(m, 4H), 3.64(t, J=7.2Hz, 1H), 3.53(t, J=7.1Hz, 1H), 3.48(s, 1H), 3

40

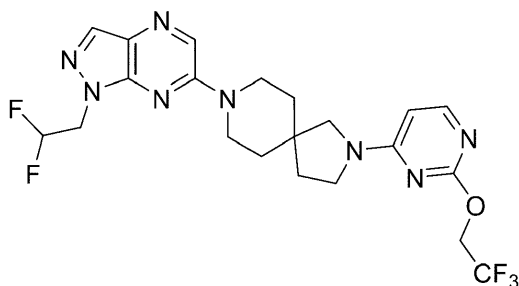
50

. 39 (s, 1H), 2.01 (t, J=7.0 Hz, 1H), 1.93 (t, J=7.1 Hz, 1H), 1.68 (s, 4H). MS m/z: 469.1 [M+H]<sup>+</sup>.

【1556】

実施例 738: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン

【化1059】



10

工程 1: 2-(2-クロロピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル: 2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (100 mg、0.416 mmol、1.0 当量)、2,4-ジクロロピリミジン (74.4 mg、0.499 mmol、1.2 当量) および Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (407 mg、1.25 mmol、3.0 当量) と 1,4-ジオキサン (2 mL) の混合物を 2 時間、100℃で大気雰囲気下にて攪拌した。LCMS により所望の生成物を検出することができた。得られた混合物を EtOAc (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (2×10 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc/PE=1/1 を用いて溶出) によって精製し、2-(2-クロロピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (90.0 mg、61.3%) を明黄色油状物として得た。MS m/z: 353 [M+H]<sup>+</sup>.

20

【1557】

工程 2: 2-(2-クロロピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン塩酸塩: 一般手順 B に従い、2-(2-クロロピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (90.0 mg、0.255 mmol、1.0 当量) を出発物質として使用し、粗生成物 2-(2-クロロピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン塩酸塩 (70.0 mg) を得た。MS m/z: 253 [M+H]<sup>+</sup>.

30

【1558】

工程 3: 2-(2-クロロピリミジン-4-イル)-8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン: 一般手順 I に従い、2-(2-クロロピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン塩酸塩 (70.0 mg、0.275 mmol、1.0 当量) および 6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (60.1 mg、0.314 mmol、1.0 当量) を出発物質として使用し、2-(2-クロロピリミジン-4-イル)-8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン (50.0 mg、41.5%) を白色固形物として得た。MS m/z: 435 [M+H]<sup>+</sup>.

40

【1559】

工程 4: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン: 一般手順 E に従い、2-(2-クロ

50

ロピリミジン-4-イル)-8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン(50.0mg、0.115mmol、1.0当量)およびTFE(17.2mg、0.172mmol、1.5当量)を出発物質として使用し、8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン(24.1mg、41.9%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.49(s, 1H), 8.13(s, 1H), 8.00(d, J=6.0Hz, 1H), 6.46(tt, 1H), 6.27(d, J=6.1Hz, 1H), 4.91(q, J=9.2Hz, 2H), 4.69(td, J=15.1, 3.9Hz, 2H), 3.92-3.82(m, 2H), 3.76(d, J=13.7Hz, 2H), 3.61(s, 1H), 3.48(s, 2H), 3.36(s, 1H), 1.94(d, J=21.6Hz, 2H), 1.65(s, 4H). MS m/z: 499.3 [M+H]<sup>+</sup>.

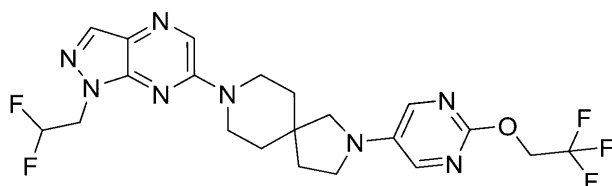
10

【1560】

実施例739: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-5-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン

【化1060】

20



工程1: 2-(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-5-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル: 一般手順Yに従い、2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(100mg、0.416mmol、1.0当量)および5-ブロモ-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン(117mg、0.458mmol、1.1当量)を出発物質として、Xphos Pd G3(35mg、41μmol、0.1当量)を触媒として使用し、2-(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-5-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(80mg、46%)を無色の油状物として得た。MS m/z: 416 [M+H]<sup>+</sup>.

30

【1561】

工程2: 2-(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-5-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン塩酸塩: 一般手順Bに従い、2-(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-5-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(80mg)を出発物質として使用し、粗生成物2-(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-5-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン塩酸塩(70mg)を得た。MS m/z: 316 [M+H]<sup>+</sup>.

40

【1562】

工程3: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-5-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン: 一般手順Iに従い、2-(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-5-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン塩酸塩(70mg、0.199mmol、1.0当量)および6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(47mg、0.219mmol、1.1当量)を出発物質として使用し、8-(1-(2,2-ジフ

50

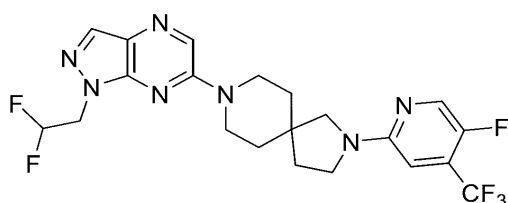
ルオロエチル) - 1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-イル) - 2-(2-(2, 2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-5-イル) - 2, 8-ジアザスピロ[4. 5]デカン(40mg、40%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.50(s, 1H), 8.14(s, 1H), 8.02(s, 2H), 6.61-6.28(m, 1H), 4.91(q, J=9.0Hz, 2H), 4.70(td, J=15.0, 3.8Hz, 2H), 3.95-3.83(m, 2H), 3.82-3.69(m, 2H), 3.39-3.36(m, 2H), 3.24(s, 2H), 1.94(t, J=6.9Hz, 2H), 1.71-1.63(m, 4H). MS m/z: 499.25 [M+H]<sup>+</sup>.

【1563】

10

実施例740: 8-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-イル)-2-(5-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4. 5]デカン

【化1061】



20

工程1: 2-(5-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4. 5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル: 一般手順Yに従い、2, 8-ジアザスピロ[4. 5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(130mg、0.539mmol、1.0当量)および2-クロロ-5-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン(129mg、0.647mmol、1.2当量)を出発物質として、Xphos Pd G3(45.7mg、0.054mmol、0.1当量)を触媒として使用し、2-(5-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4. 5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(100mg、45%)を白色固形物として得た。MS m/z: 404 [M+H]<sup>+</sup>.

30

【1564】

工程2: 2-(5-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4. 5]デカン塩酸塩: 一般手順Bに従い、2-(5-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4. 5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(100mg)を出発物質として使用し、粗生成物2-(5-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4. 5]デカン塩酸塩(60mg)を得た。MS m/z: 304 [M+H]<sup>+</sup>.

【1565】

工程3: 8-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-イル)-2-(5-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4. 5]デカン: 一般手順Iに従い、2-(5-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4. 5]デカン塩酸塩(60mg、0.179mmol、1.0当量)および6-クロロ-1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン(47.6mg、0.217mmol、1.1当量)を出発物質として使用し、8-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-イル)-2-(5-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4. 5]デカン(54.8mg、57%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.49(s, 1H), 8.34(d, J=2.2Hz,

40

50

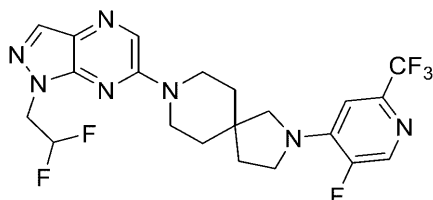
1 H), 8.13 (s, 1 H), 6.70 (d, J = 4.4 Hz, 1 H), 6.44 (tt, J = 54.8, 3.8 Hz, 1 H), 4.69 (td, J = 15.1, 3.8 Hz, 2 H), 3.95–3.87 (m, 2 H), 3.79–3.68 (m, 2 H), 3.53 (t, J = 7.0 Hz, 2 H), 3.41 (s, 2 H), 1.94 (t, J = 7.0 Hz, 2 H), 1.65 (d, J = 9.0 Hz, 4 H). MS m/z: 486.3 [M+H]<sup>+</sup>.

【1566】

実施例 741: 8-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-イル)-2-(5-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン

10

【化1062】



工程 1: 2-(5-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル: 一般手順 Y に従い、2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (100 mg、0.415 mmol、1.0 当量) および 4-ブロモ-5-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン (121 mg、0.498 mmol、1.2 当量) を出発物質として、XPhos Pd G3 (35.1 mg、0.239 mmol、0.1 当量) を触媒として使用し、2-(5-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (120 mg、71.6%) を明黄色油状物として得た。MS m/z: 404 [M+H]<sup>+</sup>.

20

【1567】

工程 2: 2-(5-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン塩酸塩: 一般手順 B に従い、2-(5-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (120 mg、0.297 mmol、1.0 当量) を出発物質として使用し、粗生成物 2-(5-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン塩酸塩 (100 mg) を得た。MS m/z: 304 [M+H]<sup>+</sup>.

30

【1568】

工程 3: 8-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-イル)-2-(5-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン: 一般手順 I に従い、2-(5-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン塩酸塩 (100 mg、0.329 mmol、1.0 当量) および 6-クロロ-1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン (72.0 mg、0.329 mmol、1.0 当量) を出発物質として使用し、8-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-イル)-2-(5-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン (29.5 mg、18.4%) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.49 (s, 1 H), 8.26 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 7.01 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 6.44 (tt, J = 55.0, 3.8 Hz, 1 H), 4.69 (td, J = 15.0, 3.8 Hz, 2 H), 3.90–3.65 (m, 6 H), 3.49 (s, 2 H), 1.92 (t

40

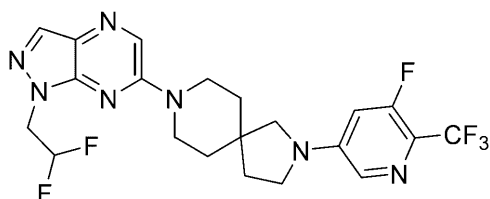
50

,  $J = 7.0 \text{ Hz}$ ,  $2 \text{ H}$ ),  $1.74 - 1.60 \text{ (m, 4 H)}$ .  $\text{MS } m/z : 486.25 [\text{M} + \text{H}]^+$ .

【1569】

実施例 742 : 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(5-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン

【化1063】



10

工程 1 : 2-(5-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル : 一般手順 I に従い、5-ブロモ-3-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン ( $200 \text{ mg}$ 、 $819 \mu\text{mol}$ 、 $1.0$  当量) および 2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル ( $196 \text{ mg}$ 、 $819 \mu\text{mol}$ 、 $1.0$  当量) を出発物質として使用し、2-(5-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル ( $200 \text{ mg}$ 、 $60\%$ ) を白色固形物として得た。  $\text{MS } m/z : 404 [\text{M} + \text{H}]^+$ .

20

【1570】

工程 2 : 2-(5-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン : 一般手順 H に従い、2-(5-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル ( $200 \text{ mg}$ ) を出発物質として使用し、粗生成物 2-(5-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン ( $150 \text{ mg}$ ) を得た。  $\text{MS } m/z : 304 [\text{M} + \text{H}]^+$ .

【1571】

工程 3 : 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(5-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン : 一般手順 I に従い、2-(5-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン ( $90 \text{ mg}$ 、 $296 \mu\text{mol}$ 、 $1.0$  当量) および 6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン ( $65 \text{ mg}$ 、 $296 \mu\text{mol}$ 、 $1.0$  当量) を出発物質として使用し、8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(5-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン ( $35 \text{ mg}$ 、 $24\%$ ) を白色固形物として得た。  $^1\text{H NMR}$  ( $400 \text{ MHz}$ ,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.50 (s,  $1 \text{ H}$ ), 8.14 (s,  $1 \text{ H}$ ), 7.88 (t,  $J = 2.1 \text{ Hz}$ ,  $1 \text{ H}$ ), 6.97 (dd,  $J = 14.2, 2.2 \text{ Hz}$ ,  $1 \text{ H}$ ), 6.44 (tt,  $J = 54.9, 3.8 \text{ Hz}$ ,  $1 \text{ H}$ ), 4.70 (td,  $J = 15.0, 3.8 \text{ Hz}$ ,  $2 \text{ H}$ ), 3.92 (dt,  $J = 13.6, 5.4 \text{ Hz}$ ,  $2 \text{ H}$ ), 3.79-3.68 (m,  $2 \text{ H}$ ), 3.48 (t,  $J = 7.0 \text{ Hz}$ ,  $2 \text{ H}$ ), 3.36 (s,  $2 \text{ H}$ ), 1.97 (t,  $J = 7.0 \text{ Hz}$ ,  $2 \text{ H}$ ), 1.73-1.59 (m,  $4 \text{ H}$ ).  $\text{MS } m/z : 486.10 [\text{M} + \text{H}]^+$ .

30

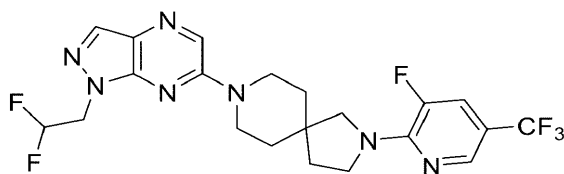
40

【1572】

実施例 743 : 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン

50

－２－イル）－２，８－ジアザスピロ〔４．５〕デカン  
【化１０６４】



工程１：２－（３－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）－２，８－ジアザスピロ〔４．５〕デカン－８－カルボン酸 *tert*-ブチル：一般手順 E に従い、２，８－ジアザスピロ〔４．５〕デカン－８－カルボン酸 *tert*-ブチル（１５０ｍｇ、０．６２２ｍｍｏｌ、１．０当量）および２，３－ジフルオロ－５－（トリフルオロメチル）ピリジン（１３７ｍｇ、０．７４７ｍｍｏｌ、１．２当量）を出発物質として使用し、２－（３－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）－２，８－ジアザスピロ〔４．５〕デカン－８－カルボン酸 *tert*-ブチル（１２０ｍｇ、４７．７％）を明黄色油状物として得た。MS  $m/z$ ：４０４〔 $M+H$ 〕<sup>+</sup>。

10

【１５７３】

工程２：２－（３－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）－２，８－ジアザスピロ〔４．５〕デカン塩酸塩：一般手順 B に従い、２－（３－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）－２，８－ジアザスピロ〔４．５〕デカン－８－カルボン酸 *tert*-ブチル（１２０ｍｇ、０．２９７ｍｍｏｌ、１．０当量）を出発物質として使用し、粗生成物 ２－（３－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）－２，８－ジアザスピロ〔４．５〕デカン塩酸塩（９０．０ｍｇ）を得た。MS  $m/z$ ：３０４〔 $M+H$ 〕<sup>+</sup>。

20

【１５７４】

工程３：８－（１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ〔３，４－*b*〕ピラジン－６－イル）－２－（３－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）－２，８－ジアザスピロ〔４．５〕デカン：一般手順 I に従い、２－（３－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）－２，８－ジアザスピロ〔４．５〕デカン塩酸塩（９０．０ｍｇ、０．２９６ｍｍｏｌ、１．０当量）および６－クロロ－１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ〔３，４－*b*〕ピラジン（６４．８ｍｇ、０．２９６ｍｍｏｌ、１．０当量）を出発物質として使用し、８－（１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ〔３，４－*b*〕ピラジン－６－イル）－２－（３－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）－２，８－ジアザスピロ〔４．５〕デカン（７５．１ｍｇ、５２．１％）を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR（４００MHz，DMSO-*d*<sub>6</sub>） $\delta$  ８．４８（*s*，１H），８．２４（*p*，*J*＝１．２Hz，１H），８．１３（*s*，１H），７．７９（*dd*，*J*＝１３．６，２．０Hz，１H），６．４４（*tt*，*J*＝５４．９，３．８Hz，１H），４．６９（*td*，*J*＝１５．０，３．８Hz，２H），３．８８－３．７２（*m*，６H），３．５８（*d*，*J*＝２．４Hz，２H），１．９２（*t*，*J*＝７．１Hz，２H），１．６７（*q*，*J*＝６．１Hz，４H）。MS  $m/z$ ：４８６．４〔 $M+H$ 〕<sup>+</sup>。

30

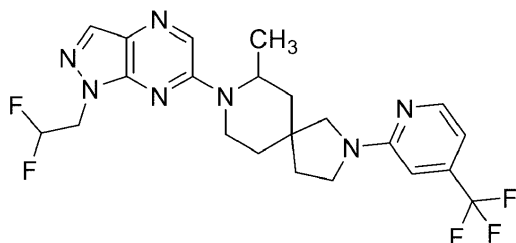
40

【１５７５】

実施例 ７４５：８－（１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ〔３，４－*b*〕ピラジン－６－イル）－７－メチル－２－（４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）－２，８－ジアザスピロ〔４．５〕デカン



## 【化 1065】



工程 1：7-メチル-3-オキソ-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-8-カルボン酸 *tert*-ブチル：一般手順 E に従い、7-メチル-3-オキソ-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-8-カルボン酸 *tert*-ブチル (100 mg、0. 373 mmol、1. 0 当量) および 2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン (61 mg、0. 373 mmol、1. 0 当量) を出発物質として使用し、7-メチル-3-オキソ-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-8-カルボン酸 *tert*-ブチル (140 mg、91%) を無色の油状物として得た。MS  $m/z$  : 414  $[M+H]^+$ .

10

## 【1576】

工程 2：7-メチル-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-8-カルボン酸 *tert*-ブチル：一般手順 A H に従い、7-メチル-3-オキソ-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-8-カルボン酸 *tert*-ブチル (120 mg、0. 29 mmol、1. 0 当量) を出発物質として使用し、7-メチル-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-8-カルボン酸 *tert*-ブチル (50 mg、43%) を無色の油状物として得た。MS  $m/z$  : 400  $[M+H]^+$ .

20

## 【1577】

工程 3：7-メチル-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン塩酸塩：一般手順 B に従い、7-メチル-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-8-カルボン酸 *tert*-ブチル (50 mg) を出発物質として使用し、粗生成物 7-メチル-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン塩酸塩 (40 mg) を得た。MS  $m/z$  : 300  $[M+H]^+$ .

30

## 【1578】

工程 4：8-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル)-7-メチル-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン：一般手順 I に従い、7-メチル-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン塩酸塩 (40 mg、0. 119 mmol、1. 0 当量) および 6-クロロ-1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン (28 mg、0. 131 mmol、1. 1 当量) を出発物質として使用し、8-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル)-7-メチル-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン (4 mg、7%) を褐色固形物として得た。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8. 42 (s, 1H), 8. 26 (d,  $J=5. 2$  Hz, 1H), 8. 12 (s, 1H), 6. 80-6. 76 (m, 1H), 6. 62 (s, 1H), 6. 43 (tt,  $J=54. 9, 3. 8$  Hz, 1H), 4. 86-4. 76 (m, 1H), 4. 69 (td,  $J=15. 1, 3. 8$  Hz, 2H), 4. 39 (dt,  $J=14. 1, 3. 9$  Hz, 1H), 3. 68-3. 59 (m, 1H), 3. 59-3. 49 (m, 1H), 3. 31

40

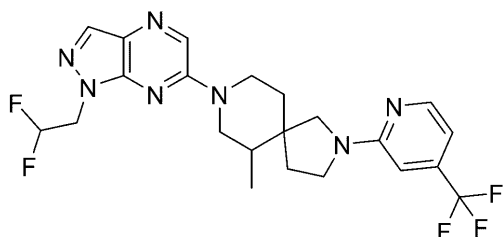
50

− 3.17 (m, 3H), 2.35−2.25 (m, 1H), 2.03−1.90 (m, 2H), 1.84−1.76 (m, 1H), 1.74−1.67 (m, 1H), 1.62−1.51 (m, 1H), 1.28 (d, J=6.8 Hz, 3H). MS m/z: 482.25 [M+H]<sup>+</sup>.

【1579】

実施例 746: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-6-メチル-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン

【化1066】



10

工程 1: 4-(2-エトキシ-2-オキソエチリデン)-3-メチルピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル: 一般手順 Z に従い、3-メチル-4-オキソピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (2 g、9.39 mmol、1.0 当量) および 2-(ジエトキシホスホリル) 酢酸エチル (2.1 g、9.39 mmol、1.0 当量) を出発物質として使用し、4-(2-エトキシ-2-オキソエチリデン)-3-メチルピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (1.2 g、45%) を白色固形物として得た。MS m/z: 284 [M+H]<sup>+</sup>.

20

【1580】

工程 2: 4-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-3-メチル-4-(ニトロメチル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル: 一般手順 AA に従い、4-(2-エトキシ-2-オキソエチリデン)-3-メチルピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (1.2 g、4.24 mmol、1.0 当量) を出発物質として使用し、4-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-3-メチル-4-(ニトロメチル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (800 mg、57%) を白色固形物として得た。MS m/z: 331 [M+H]<sup>+</sup>.

30

【1581】

工程 3: 6-メチル-3-オキソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル: 一般手順 AB に従い、4-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-3-メチル-4-(ニトロメチル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (800 mg、2.42 mmol、1.0 当量) を出発物質として使用し、6-メチル-3-オキソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (460 mg、71%) を白色固形物として得た。MS m/z: 269 [M+H]<sup>+</sup>.

40

【1582】

工程 4: 6-メチル-3-オキソ-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル: 一般手順 E に従い、6-メチル-3-オキソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (460 mg、1.72 mmol、1.0 当量) および 2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン (284 mg、1.72 mmol、1.0 当量) を出発物質として使用し、6-メチル-3-オキソ-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (200 mg、28%) を白色固形物として得た。MS m/z: 414 [M+H]<sup>+</sup>.

50

【1583】

工程 5：6-メチル-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル：一般手順 A H に従い、6-メチル-3-オキソ-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (200 mg、0.484 mmol) を出発物質として、 $\text{BH}_3\text{-DMS}$  (10 M、0.1 mL、1.5 当量) を還元剤として使用し、6-メチル-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (90 mg、46%) を白色固形物として得た。MS  $m/z$ : 400  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

【1584】

10

工程 6：6-メチル-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン塩酸塩：一般手順 B に従い、6-メチル-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (90 mg) を出発物質として使用し、粗生成物 6-メチル-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン塩酸塩 (65 mg) を得た。MS  $m/z$ : 299  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

【1585】

工程 7：8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-6-メチル-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン：一般手順 I に従い、6-メチル-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン塩酸塩 (65 mg、0.217 mmol、1.0 当量) および 6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (48 mg、0.217 mmol、1.0 当量) を出発物質として使用し、8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-6-メチル-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン (52.8 mg、50%) をオフホワイト色固形物として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.49 (s, 1H), 8.29 (d,  $J=5.2$  Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 6.79 (dd,  $J=5.2, 1.4$  Hz, 1H), 6.71 (d,  $J=11.0$  Hz, 1H), 6.43 (tt,  $J=55.0, 3.8$  Hz, 1H), 4.75-4.62 (m, 2H), 3.93-3.81 (m, 1H), 3.81-3.64 (m, 3H), 3.63-3.45 (m, 3H), 3.38 (d,  $J=10.9$  Hz, 1H), 2.07-1.93 (m, 1H), 1.92-1.69 (m, 3H), 1.62-1.51 (m, 1H), 1.00-0.92 (m, 3H). MS  $m/z$ : 482.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

20

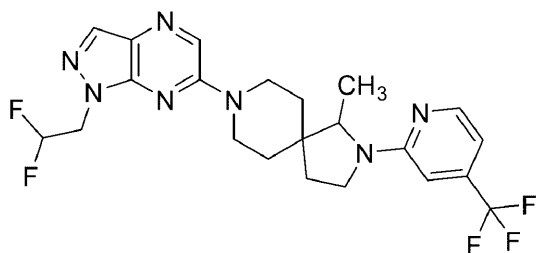
30

【1586】

実施例 747：8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-1-メチル-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン

【化 1067】

40



工程 1：4-(2-エトキシ-2-オキソエチル)-4-(1-ニトロエチル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル：THF (100 mL) 中 4-(2-エトキシ-

50

2-オキソエチリデン) ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (3 g、11.1 mmol、1.0 当量)、TBAF (55.7 mL、55.6 mmol、5.0 当量) およびニトロエタン (2.09 g、27.8 mmol、2.5 当量) の溶液を一晩、60℃で攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。得られた混合物を EtOAc (200 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (3×40 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィーにより、以下の条件：カラム、C18 シリカゲル；移動相、MeCN/水 (0.1% の NH<sub>3</sub>・H<sub>2</sub>O)、40 分間で 10% から 100% までの勾配；検出器、UV 254 nm で精製した。これにより、4-(2-エトキシ-2-オキソエチル)-4-(1-ニトロエチル) ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (1.89 g、50%) を無色の油状物として得た。MS *m/z*: 345 [M+H]<sup>+</sup>.

10

【1587】

工程 2：1-メチル-3-オキソ-2,8-ジアザスピロ [4.5] デカン-8-カルボン酸 *tert*-ブチル：一般手順 AB に従い、4-(2-エトキシ-2-オキソエチル)-4-(1-ニトロエチル) ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (1.89 g、5.57 mmol、1.0 当量) を出発物質として使用し、1-メチル-3-オキソ-2,8-ジアザスピロ [4.5] デカン-8-カルボン酸 *tert*-ブチル (1 g、68%) を無色の油状物として得た。MS *m/z*: 269 [M+H]<sup>+</sup>.

【1588】

工程 3：1-メチル-2,8-ジアザスピロ [4.5] デカン-8-カルボン酸 *tert*-ブチル：一般手順 AH に従い、1-メチル-3-オキソ-2,8-ジアザスピロ [4.5] デカン-8-カルボン酸 *tert*-ブチル (400 mg、1.49 mmol、1.0 当量) を出発物質として使用し、1-メチル-2,8-ジアザスピロ [4.5] デカン-8-カルボン酸 *tert*-ブチル (140 mg、37%) を無色の油状物として得た。MS *m/z*: 255 [M+H]<sup>+</sup>.

20

【1589】

工程 4：1-メチル-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ [4.5] デカン-8-カルボン酸 *tert*-ブチル：一般手順 I に従い、1-メチル-2,8-ジアザスピロ [4.5] デカン-8-カルボン酸 *tert*-ブチル (70 mg、0.27 mmol、1.0 当量) および 2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン (68 mg、0.41 mmol、1.5 当量) を出発物質として使用し、1-メチル-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ [4.5] デカン-8-カルボン酸 *tert*-ブチル (40 mg、37%) を無色の油状物として得た。MS *m/z*: 400 [M+H]<sup>+</sup>.

30

【1590】

工程 5：1-メチル-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ [4.5] デカン塩酸塩：一般手順 B に従い、1-メチル-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ [4.5] デカン-8-カルボン酸 *tert*-ブチルを出発物質として使用し (40 mg)、粗生成物 1-メチル-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ [4.5] デカン塩酸塩 (30 mg) を得た。MS *m/z*: 300 [M+H]<sup>+</sup>.

40

【1591】

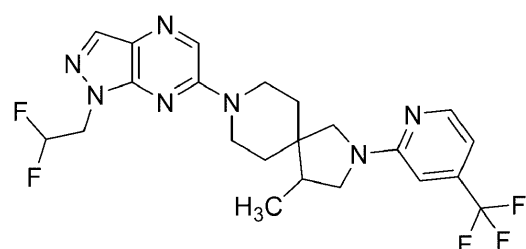
工程 6：8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン-6-イル)-1-メチル-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ [4.5] デカン：一般手順 I に従い、1-メチル-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ [4.5] デカン塩酸塩 (30 mg、0.09 mmol、1.0 当量) および 6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン (21 mg、0.1 mmol、1.1 当量) を出発物質として使用し、8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン-6-イル)-1-メチル-2-(4-(ト

50

リフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン(10 mg、23%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.47(s, 1H), 8.28(d, J=5.1 Hz, 1H), 8.13(s, 1H), 6.76(d, J=5.3 Hz, 1H), 6.66(s, 1H), 6.59-6.27(m, 1H), 4.68(td, J=15.0, 3.8 Hz, 2H), 4.13(d, J=6.4 Hz, 1H), 3.94-3.83(m, 2H), 3.81-3.64(m, 2H), 3.55-3.46(m, 1H), 3.45-3.37(m, 1H), 2.10-2.00(m, 1H), 1.99-1.90(m, 1H), 1.85-1.73(m, 1H), 1.69-1.59(m, 1H), 1.57-1.47(m, 2H), 1.09(d, J=6.3 Hz, 3H). MS m/z: 482.15 [M+H]<sup>+</sup>.  
[1592]

10

実施例748: 8-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-6-イル)-4-メチル-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン  
[化1068]



20

工程1: 3-オキソ-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル: 一般手順Kに従い、3-オキソ-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(300 mg、1.18 mmol、1.0当量)および2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン(214 mg、1.30 mmol、1.1当量)を出発物質として使用し、3-オキソ-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(220 mg、46%)を黄色油状物として得た。MS m/z: 400 [M+H]<sup>+</sup>.  
[1593]

30

工程2: 4-メチル-3-オキソ-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル: 一般手順ACに従い、3-オキソ-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(200 mg、0.501 mmol、1.0当量)およびヨードメタン(106 mg、0.752 mmol、1.2当量)を出発物質として使用し、4-メチル-3-オキソ-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(120 mg、58%)を黄色固形物として得た。MS m/z: 414 [M+H]<sup>+</sup>.  
[1594]

40

工程3: 4-メチル-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル: 一般手順AHに従い、4-メチル-3-オキソ-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(120 mg、0.501 mmol、1.0当量)を出発物質として使用し、4-メチル-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(55 mg、46%)を黄色固形物として得た。MS m/z: 400 [M+H]<sup>+</sup>.

50

## 【1595】

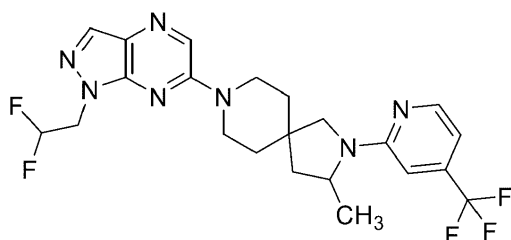
工程4：4-メチル-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン塩酸塩：一般手順Bに従い、4-メチル-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(55mg)を出発物質として使用し、粗生成物4-メチル-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン塩酸塩(40mg)を黄色固形物として得た。MS m/z: 300 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【1596】

工程5：8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-4-メチル-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン：一般手順Iに従い、4-メチル-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン塩酸塩(40mg、0.134mmol、1.0当量)および6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(32mg、0.147mmol、1.1当量)を出発物質として使用し、8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-4-メチル-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン(32.5mg、50%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.48(s, 1H), 8.28(d, J=5.2Hz, 1H), 8.13(s, 1H), 6.80-6.77(m, 1H), 6.71(s, 1H), 6.37(dt, J=54.8, 3.8Hz, 1H), 4.69(td, J=15.0, 3.8Hz, 2H), 4.36(t, J=12.6Hz, 2H), 3.86-3.69(m, 2H), 3.49-3.34(m, 1H), 3.30-3.20(m, 2H), 3.19-3.11(m, 1H), 2.13(q, J=7.2Hz, 1H), 1.77-1.67(m, 1H), 1.62-1.44(m, 3H), 0.95(d, J=6.9Hz, 3H). MS m/z: 482.15 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【1597】

実施例749：8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-3-メチル-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン  
【化1069】



工程1：4-(2-オキソプロピリデン)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル：一般手順Zに従い、4-オキソピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1g、5.03mmol、1.0当量)および(2-オキソプロピル)ホスホン酸ジメチル(1.1g、4.77mmol、0.95当量)を出発物質として使用し、4-(2-オキソプロピリデン)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1g、83%)を黄色油状物として得た。MS m/z: 240 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【1598】

工程2：4-(ニトロメチル)-4-(2-オキソプロピル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル：一般手順AAに従い、3-オキソ-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸

tert-ブチル (1000 mg、4.18 mmol) を出発物質として使用し、4-(ニトロメチル)-4-(2-オキソプロピル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (200 mg、16%) を黄色固形物として得た。MS  $m/z$ : 301 [M+H]<sup>+</sup>.

【1599】

工程3: 3-メチル-2, 8-ジアザスピロ [4.5] デス-2-エン-8-カルボン酸 tert-ブチル: i-PrOH (2 mL) 中 4-(ニトロメチル)-4-(2-オキソプロピル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (200 mg、0.667 mmol、1.0 当量) と Zn (427 mg、6.67 mmol、10 当量) の攪拌溶液に、HCl (1 mol/L、2 mL) を室温で添加した。得られた混合物を一晩、60℃で攪拌した。LCMSにより所望の生成物を検出することができた。得られた混合物を EtOAc (3×10 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (1×10 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EA (1:1) を用いて溶出) によって精製し、3-メチル-2, 8-ジアザスピロ [4.5] デス-2-エン-8-カルボン酸 tert-ブチル (130 mg、77%) を無色の油状物として得た。MS  $m/z$ : 253 [M+H]<sup>+</sup>.

10

【1600】

工程4: 3-メチル-2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル: 一般手順 Q に従い、3-メチル-2, 8-ジアザスピロ [4.5] デス-2-エン-8-カルボン酸 tert-ブチル (130 mg、0.516 mmol、1.0 当量) を出発物質として使用し、3-メチル-2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (110 mg、76%) を黄色固形物として得た。MS  $m/z$ : 255 [M+H]<sup>+</sup>.

20

【1601】

工程5: 3-メチル-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル: 一般手順 I に従い、3-メチル-2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (110 mg、0.433 mmol、1.0 当量) および 2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン (78.6 mg、0.476 mmol、1.1 当量) を出発物質として使用し、3-メチル-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (100 mg、58%) を黄色油状物として得た。MS  $m/z$ : 400 [M+H]<sup>+</sup>.

30

【1602】

工程6: 3-メチル-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン塩酸塩: 一般手順 B に従い、3-メチル-2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (100 mg) を出発物質として使用し、粗生成物 3-メチル-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン塩酸塩 (80 mg) を黄色固形物として得た。MS  $m/z$ : 300 [M+H]<sup>+</sup>.

40

【1603】

工程7: 8-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル)-3-メチル-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン: 一般手順 I に従い、3-メチル-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン塩酸塩 (80 mg、0.268 mmol、1.0 当量) および 6-クロロ-1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン (64.2 mg、0.294 mmol、1.1 当量) を出発物質として使用し、8-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル)-3-メチル-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4.5]

50

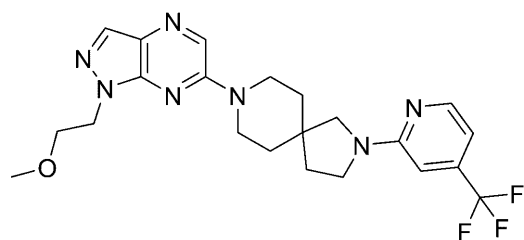
デカン (44.6 mg、34%) を白色固形物として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.47 (s, 1H), 8.30 (d,  $J=5.2$  Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 6.79 (dd,  $J=5.1, 1.4$  Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.43 (tt,  $J=54.9, 3.8$  Hz, 1H), 4.68 (td,  $J=15.0, 3.8$  Hz, 2H), 4.18 (q,  $J=6.7$  Hz, 1H), 3.95–3.84 (m, 2H), 3.76–3.64 (m, 3H), 3.38 (d,  $J=10.9$  Hz, 1H), 2.26 (dd,  $J=12.8, 7.8$  Hz, 1H), 1.81–1.67 (m, 2H), 1.63–1.56 (m, 1H), 1.51 (t,  $J=5.8$  Hz, 2H), 1.29 (d,  $J=6.0$  Hz, 3H). MS  $m/z$ : 482.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

10

【1604】

実施例 750: 8-(1-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン

【化1070】



20

工程 1: 2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル: 一般手順 K に従い、2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (500 mg、2.07 mmol、1.0 当量) および 2-ブromo-4-(トリフルオロメチル)ピリジン (563 mg、2.49 mmol、1.2 当量) を出発物質として使用し、2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (360 mg、45.0%) を明黄色固形物として得た。MS  $m/z$ : 386  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

30

【1605】

工程 2: 2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン塩酸塩: 一般手順 B に従い、2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (360 mg、0.933 mmol、1.0 当量) を出発物質として使用し、粗生成物 2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン塩酸塩 (320 mg) を得た。MS  $m/z$ : 286  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

【1606】

工程 3: 8-(1-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン: 一般手順 I に従い、2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン塩酸塩 (100 mg、0.350 mmol、1.0 当量) および 6-クロロ-1-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (74.5 mg、0.350 mmol、1.0 当量) を出発物質として使用し、8-(1-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン (80.7 mg、49.8%) を黄色半固形物として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.44 (s, 1H), 8.28 (d,  $J=5.2$  Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 6.79 (dd,  $J=5.2, 1.5$  Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.40 (t,  $J=5.5$  Hz, 2

40

50

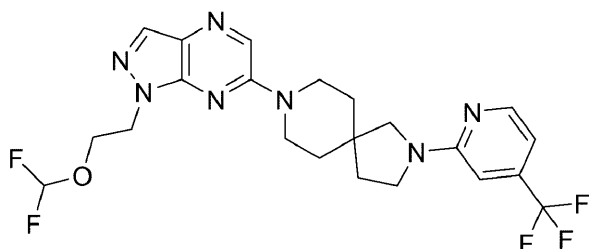


H), 3.89 (dt,  $J=13.7, 5.2$  Hz, 2H), 3.82–3.66 (m, 4H), 3.55 (t,  $J=7.0$  Hz, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.21 (s, 3H), 1.94 (t,  $J=7.0$  Hz, 2H), 1.76–1.50 (m, 4H). MS  $m/z$ : 462.25  $[M+H]^+$ .

【1607】

実施例751: 8-(1-(2-(ジフルオロメトキシ)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン

【化1071】



10

工程1: 2-(6-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-1-イル)エタン-1-オール:

【1608】

一般手順Cに従い、6-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(300mg、1.94mmol、1.0当量)およびエタン-1,2-ジオール(146mg、2.32mmol、1.2当量)を出発物質として使用し、2-(6-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-1-イル)エタン-1-オール(250mg、64.9%)を明黄色固形物として得た。MS  $m/z$ : 199  $[M+H]^+$ .

20

【1609】

工程2: 6-クロロ-1-(2-(ジフルオロメトキシ)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン: 2-(6-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-1-イル)エタン-1-オール(250mg、1.26mmol、1.0当量)、2,2-ジフルオロ-2-(フルオロスルホニル)酢酸(336mg、1.89mmol、1.5当量)およびCuI(48.0mg、0.252mmol、0.2当量)とACN(3mL)の混合物を2時間、50℃で大気雰囲気下にて攪拌した。LCMSにより所望の生成物を検出することができた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。得られた混合物をEtOAc(3×20mL)で抽出した。合わせた有機層を水(2×10mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(EtOAc/PE=1/1を用いて溶出)によって精製し、6-クロロ-1-(2-(ジフルオロメトキシ)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(30.0mg、9.59%)を明黄色固形物として得た。MS  $m/z$ : 249  $[M+H]^+$ .

30

【1610】

工程3: 8-(1-(2-(ジフルオロメトキシ)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン: 一般手順Iに従い、6-クロロ-1-(2-(ジフルオロメトキシ)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(30.0mg、0.120mmol、1.0当量)および2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン塩酸塩(34.5mg、0.464mmol、1.0当量)を出発物質として使用し、8-(1-(2-(ジフルオロメトキシ)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン(4.30mg、7.20%)を黄色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,メ

40

50

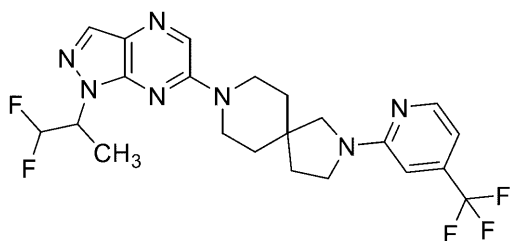
タノール- $d_4$ )  $\delta$  8.34 (s, 1H), 8.21 (d,  $J=5.4$  Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.76 (dd,  $J=5.4, 1.5$  Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.29 (t,  $J=74.8$  Hz, 1H), 4.55 (t,  $J=5.5$  Hz, 2H), 4.30 (t,  $J=5.5$  Hz, 2H), 4.01–3.90 (m, 2H), 3.88–3.74 (m, 2H), 3.60 (t,  $J=7.1$  Hz, 2H), 3.48 (s, 2H), 2.05 (t,  $J=7.1$  Hz, 2H), 1.89–1.69 (m, 4H). MS  $m/z$ : 498.1  $[M+H]^+$ .

【1611】

実施例 752: 8-(1-(1,1-ジフルオロプロパン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン

10

【化1072】



20

工程 1: 6-クロロ-1-(1,1-ジフルオロプロパン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン: 一般手順 C に従い、6-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (100 mg, 0.645 mmol, 1.0 当量) および 1,1-ジフルオロプロパン-2-オール (75.1 mg, 0.774 mmol, 1.2 当量) を出発物質として使用し、6-クロロ-1-(1,1-ジフルオロプロパン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (90.0 mg, 59%) を明黄色固形物として得た。MS  $m/z$ : 233  $[M+H]^+$ .

【1612】

工程 2: 8-(1-(1,1-ジフルオロプロパン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン: 一般手順 I に従い、6-クロロ-1-(1,1-ジフルオロプロパン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (90.0 mg, 0.386 mmol, 1.0 当量) および 2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン塩酸塩 (133 mg, 0.464 mmol, 1.2 当量) を出発物質として使用し、8-(1-(1,1-ジフルオロプロパン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン (66.5 mg, 35.6%) を白色固形物として得た。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.48 (s, 1H), 8.28 (d,  $J=5.2$  Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 6.79 (dd,  $J=5.2, 1.5$  Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.33 (td,  $J=55.5, 4.9$  Hz, 1H), 5.07 (tt,  $J=12.0, 6.0$  Hz, 1H), 3.90 (d,  $J=13.6$  Hz, 2H), 3.74 (td,  $J=7.8, 3.8$  Hz, 2H), 3.55 (t,  $J=7.0$  Hz, 2H), 3.43 (s, 2H), 1.94 (t,  $J=7.0$  Hz, 2H), 1.67 (q,  $J=6.8, 6.0$  Hz, 4H), 1.59 (d,  $J=7.1$  Hz, 3H). MS  $m/z$ : 482.2  $[M+H]^+$ .

30

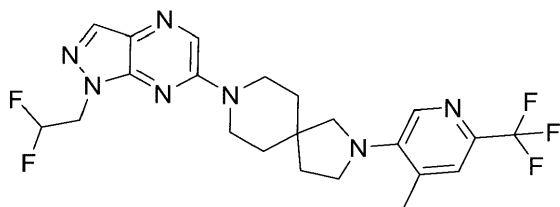
40

【1613】

実施例 753: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(4-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン

50

## 【化 1 0 7 3】



工程 1：2-（4-メチル-6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）-2,8-ジアザスピロ [4.5] デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル：一般手順 Y に従い、2,8-ジアザスピロ [4.5] デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル（120 mg、0.5 mmol、1 当量）および 5-クロロ-4-メチル-2-（トリフルオロメチル）ピリジン（117 mg、0.6 mmol、1.2 当量）を出発物質として、XPhos Pd G3（43 mg、0.05 mmol、0.1 当量）を触媒として使用し、2-（4-メチル-6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）-2,8-ジアザスピロ [4.5] デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル（140 mg、76%）を白色固形物として得た。MS  $m/z$ ：400  $[M+H]^+$ 。

10

## 【1614】

工程 2：2-（4-メチル-6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）-2,8-ジアザスピロ [4.5] デカン塩酸塩：一般手順 B に従い、2-（4-メチル-6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）-2,8-ジアザスピロ [4.5] デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル（140 mg、0.35 mmol、1 当量）を出発物質として使用し、粗生成物 2-（4-メチル-6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）-2,8-ジアザスピロ [4.5] デカン塩酸塩（100 mg）を得た。MS  $m/z$ ：300  $[M+H]^+$ 。

20

## 【1615】

工程 3：8-（1-（2,2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン-6-イル）-2-（4-メチル-6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）-2,8-ジアザスピロ [4.5] デカン：一般手順 I に従い、1-（2,3-ジフルオロベンジル）-3-（4-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）-1,3,8-トリアザスピロ [4.5] デカン-2,4-ジオン塩酸塩（100 mg、0.334 mmol、1 当量）および 6-クロロ-1-（2,2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン（87 mg、0.401 mmol、1.2 当量）を出発物質として使用し、8-（1-（2,2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン-6-イル）-2-（4-メチル-6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）-2,8-ジアザスピロ [4.5] デカン（85 mg、64%）を白色固形物として得た。 $^1H$  NMR（400 MHz, DMSO- $d_6$ ） $\delta$  8.50（s, 1H）, 8.13（s, 1H）, 8.06（s, 1H）, 7.49（s, 1H）, 6.44（tt,  $J=54.9, 3.8$  Hz, 1H）, 4.70（td,  $J=15.0, 3.8$  Hz, 2H）, 3.82（q,  $J=5.9$  Hz, 4H）, 3.56（t,  $J=6.9$  Hz, 2H）, 3.45-3.36（m, 2H）, 2.43（s, 3H）, 1.89（t,  $J=6.9$  Hz, 2H）, 1.76-1.61（m, 4H）。MS  $m/z$ ：482.4  $[M+H]^+$ 。

30

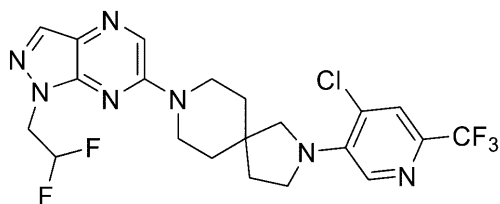
40

## 【1616】

実施例 754：2-（4-クロロ-6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）-8-（1-（2,2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン-6-イル）-2,8-ジアザスピロ [4.5] デカン

50

## 【化 1 0 7 4】



工程 1：2-（4-クロロ-6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）-2，  
8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル：一般手順 V に従  
い、2-（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）-2，8-ジアザスピロ〔  
4.5〕デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル（300mg、0.778mmol、  
1.0当量）を出発物質として、NCS（104mg、0.778mmol、1.0当量）  
を試薬として使用し、2-（4-クロロ-6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-  
イル）-2，8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル（3  
5.0mg、10.7%）を白色固形物として得た。MS m/z：364 [M-tBu  
+H]<sup>+</sup>.

10

## 【1617】

工程 2：2-（4-クロロ-6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）-2，  
8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン塩酸塩：一般手順 B に従い、2-（4-クロロ-6-  
（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）-2，8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン  
-8-カルボン酸 tert-ブチル（35.0mg、0.083mmol、1.00当量）  
を出発物質として使用し、粗生成物 2-（4-クロロ-6-（トリフルオロメチル）ピ  
リジン-3-イル）-2，8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン塩酸塩（30.0mg）（  
40.0mg）を得た。MS m/z：320 [M+H]<sup>+</sup>

20

## 【1618】

工程 3：2-（4-クロロ-6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）-8-  
（1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ〔3，4-b〕ピラジン-6-イル）-2，  
8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン：一般手順 I に従い、2-（4-クロロ-6-  
（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）-2，8-ジアザスピロ〔4.5〕デ  
カン塩酸塩（35.0mg、0.109mmol、1.0当量）および 6-クロロ-1-  
（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ〔3，4-b〕ピラジン（28.7mg  
、0.131mmol、1.2当量）を出発物質として使用し、2-（4-クロロ-6-  
（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）-8-（1-（2，2-ジフルオロエチル）  
-1H-ピラゾロ〔3，4-b〕ピラジン-6-イル）-2，8-ジアザスピロ〔4.  
5〕デカン（9.2mg、21.2%）を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR（300  
MHz，メタノール-d<sub>4</sub>）δ 8.36（s，1H），8.16（s，1H），7.9  
9（s，1H），7.65（s，1H），6.46-6.06（m，1H），4.78-  
4.58（m，2H），4.18-3.67（m，6H），3.58（s，2H），2.  
00（t，2H），1.91-1.64（m，4H）。MS m/z：502.05 [M  
+H]<sup>+</sup>.

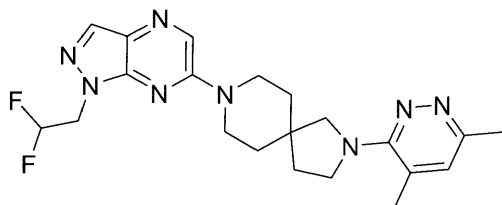
30

40

## 【1619】

実施例 755：8-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ〔3，4-  
b〕ピラジン-6-イル）-2-（4，6-ジメチルピリダジン-3-イル）-2，8-  
ジアザスピロ〔4.5〕デカン

## 【化 1 0 7 5】



工程 1：2-（4，6-ジメチルピリダジン-3-イル）-2，8-ジアザスピロ〔4．5〕デカン-8-カルボン酸 *tert*-ブチル：一般手順 Y に従い、2，8-ジアザスピロ〔4．5〕デカン-8-カルボン酸 *tert*-ブチル（200mg、0．83mmol、1当量）および 3-クロロ-4，6-ジメチルピリダジン（130mg、0．91mmol、1．1当量）を出発物質として、RuPhos Pd G3（70mg、0．08mmol、0．1当量）を触媒として使用し、2-（4，6-ジメチルピリダジン-3-イル）-2，8-ジアザスピロ〔4．5〕デカン-8-カルボン酸 *tert*-ブチル（150mg、52％）を白色固形物として得た。MS  $m/z$ ：347  $[M+H]^+$ ．

## 【1620】

工程 2：2-（4，6-ジメチルピリダジン-3-イル）-2，8-ジアザスピロ〔4．5〕デカン塩酸塩：一般手順 B に従い、2-（4，6-ジメチルピリダジン-3-イル）-2，8-ジアザスピロ〔4．5〕デカン-8-カルボン酸 *tert*-ブチル（150mg、0．43mmol、1当量）を出発物質として使用し、粗生成物 2-（4，6-ジメチルピリダジン-3-イル）-2，8-ジアザスピロ〔4．5〕デカン塩酸塩（100mg）を得た。MS  $m/z$ ：247  $[M+H]^+$ ．

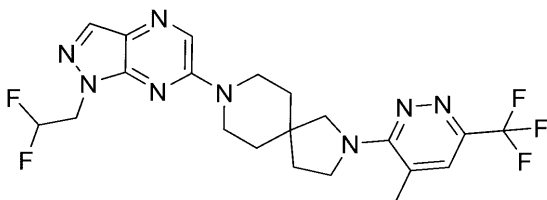
## 【1621】

工程 3：8-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ〔3，4-b〕ピラジン-6-イル）-2-（4，6-ジメチルピリダジン-3-イル）-2，8-ジアザスピロ〔4．5〕デカン：一般手順 I に従い、2-（4，6-ジメチルピリダジン-3-イル）-2，8-ジアザスピロ〔4．5〕デカン塩酸塩（60mg、0．243mmol、1当量）および 6-クロロ-1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ〔3，4-b〕ピラジン（63mg、0．291mmol、1．2当量）を出発物質として使用し、8-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ〔3，4-b〕ピラジン-6-イル）-2-（4，6-ジメチルピリダジン-3-イル）-2，8-ジアザスピロ〔4．5〕デカン（30mg、30％）を白色固形物として得た。 $^1H$  NMR（400MHz，DMSO- $d_6$ ） $\delta$  8．48（s，1H），8．16-8．10（m，1H），7．09（s，1H），6．44（tt， $J=54.9$ ，3．8Hz，1H），4．69（td， $J=15.0$ ，3．8Hz，2H），3．89-3．74（m，4H），3．65（t， $J=7.0$ Hz，2H），3．47（s，2H），2．39（s，3H），2．31（s，3H），1．88（t， $J=7.0$ Hz，2H），1．78-1．60（m，4H）．MS  $m/z$ ：429．15  $[M+H]^+$ ．

## 【1622】

実施例 756：8-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ〔3，4-b〕ピラジン-6-イル）-2-（4-メチル-6-（トリフルオロメチル）ピリダジン-3-イル）-2，8-ジアザスピロ〔4．5〕デカン

## 【化 1 0 7 6】



10

20

30

40

50

工程 1 : 4-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-アミン : 一般手順 L に従い、4-ブロモ-6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-アミン (100 mg、0.413 mmol、1.0 当量) およびメチルボロン酸 (123 mg、2.06 mmol、5.0 当量) を出発物質として使用し、4-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-アミン (70 mg、95%) を白色固形物として得た。MS m/z : 178 [M+H]<sup>+</sup>.

【1623】

工程 2 : 3-クロロ-4-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリダジン : THF (2.0 mL) 4-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-アミン (80 mg、0.452 mmol、1.0 当量) と亜硝酸イソペンチル (105 mg、0.904 mmol、2.0 当量) の攪拌溶液に CuCl<sub>2</sub> (121 mg、0.904 mmol、2.0 当量) を 0℃ で添加した。得られた混合物を一晩、室温で攪拌した。LCMS により所望の生成物を検出することができた。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を Combiflash (40 g のシリコゲルカラム) (ヘキサン : EtOAc の勾配を用いて溶出) で精製し、3-クロロ-4-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリダジン (60 mg、67%) を黄色固形物として得た。MS m/z : 197 [M+H]<sup>+</sup>.

【1624】

工程 3 : 2-[4-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-イル]-2,8-ジアザスピロ [4.5] デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル : 一般手順 I に従い、3-クロロ-4-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリダジン (30 mg、0.153 mmol、1.0 当量) および 2,8-ジアザスピロ [4.5] デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (44 mg、0.184 mmol、1.2 当量) を出発物質として使用し、2-[4-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-イル]-2,8-ジアザスピロ [4.5] デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (20 mg、32%) を白色固形物として得た。MS m/z : 401 [M+H]<sup>+</sup>.

【1625】

工程 4 : 2-[4-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-イル]-2,8-ジアザスピロ [4.5] デカン塩酸塩 : 一般手順 B に従い、2-[4-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-イル]-2,8-ジアザスピロ [4.5] デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (55 mg) を出発物質として使用し、粗生成物 2-[4-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-イル]-2,8-ジアザスピロ [4.5] デカン塩酸塩 (50 mg) を得た。MS m/z : 301 [M+H]<sup>+</sup>.

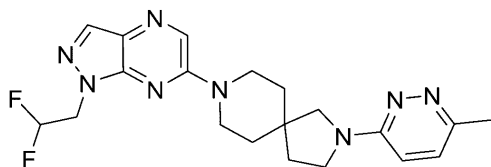
【1626】

工程 5 : 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン-6-イル)-2-(4-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ [4.5] デカン : 一般手順 I に従い、2-[4-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-イル]-2,8-ジアザスピロ [4.5] デカン塩酸塩 (55 mg、0.163 mmol、1.0 当量) および 6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)ピラゾロ [3,4-b] ピラジン (35 mg、0.163 mmol、1.0 当量) を出発物質として使用し、8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン-6-イル)-2-(4-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ [4.5] デカン (25 mg、31%) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.50 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.44 (tt, 1H), 4.69 (td, 2H), 3.88-3.82 (m, 6H), 3.67 (s, 2H), 1.95-1.91 (m, 2H), 1.75-1.65 (m, 4H). MS m/z : 483.25 [M+H]<sup>+</sup>.

【1627】

実施例 757 : 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3,4- 50

b] ピラジン-6-イル)-2-(6-メチルピリダジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン  
【化1077】



工程1: 2-(6-メチルピリダジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル: 一般手順Iに従い、2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(200mg、829μmol、1.0当量)および3-クロロ-6-メチルピリダジン(108mg、829μmol、1.0当量)を出発物質として使用し、2-(6-メチルピリダジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(210mg、75%)を白色固形物として得た。MS m/z: 333 [M+H]<sup>+</sup>.

10

【1628】

工程2: 2-(6-メチルピリダジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン: 一般手順Hに従い、2-(6-メチルピリダジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(210mg)を出発物質として使用し、粗生成物2-(6-メチルピリダジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン(160mg)を得た。MS m/z: 233 [M+H]<sup>+</sup>.

20

【1629】

工程3: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(6-メチルピリダジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン: 一般手順Iに従い、2-(6-メチルピリダジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン(70mg、300μmol、1.0当量)および6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(66mg、300μmol、1.0当量)を出発物質として使用し、8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(6-メチルピリダジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン(20mg、16%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.49(s, 1H), 8.16(d, J=17.4Hz, 1H), 7.23(d, J=9.1Hz, 1H), 6.81(d, J=9.2Hz, 1H), 6.58-6.31(m, 1H), 4.70(td, J=15.0, 3.8Hz, 2H), 3.89(dt, J=11.7, 5.2Hz, 2H), 3.76(dt, J=12.8, 5.2Hz, 2H), 3.52(t, J=7.0Hz, 4H), 2.41(s, 3H), 1.95(t, J=7.0Hz, 2H), 1.67(dt, J=8.2, 4.2Hz, 4H). MS m/z: 415.15 [M+H]<sup>+</sup>.

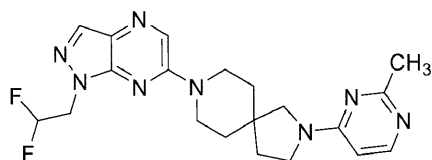
30

【1630】

実施例758: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(2-メチルピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン

40

【化1078】



50

工程 1 : 2 - ( 2 - メチルピリミジン - 4 - イル ) - 2 , 8 - ジアザスピロ [ 4 . 5 ]  
デカン - 8 - カルボン酸 *tert* - ブチル : 一般手順 I に従い、2 , 8 - ジアザスピロ [ 4 . 5 ]  
デカン - 8 - カルボン酸 *tert* - ブチル ( 1 0 0 m g 、 4 1 4  $\mu$  m o l . 1 .  
0 当量 ) および 4 - クロロ - 2 - メチルピリミジン ( 1 0 3 . 8 8 m g 、 4 5 8  $\mu$  m o l  
、 1 . 1 当量 ) を出発物質として使用し、2 - ( 2 - メチルピリミジン - 4 - イル ) - 2  
、 8 - ジアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 8 - カルボン酸 *tert* - ブチル ( 1 2 0 m g 、  
8 6 % ) を黄色油状物として得た。MS  $m/z$  : 3 3 3 [ M + H ] <sup>+</sup> .

【 1 6 3 1 】

工程 2 : 2 - ( 2 - メチルピリミジン - 4 - イル ) - 2 , 8 - ジアザスピロ [ 4 . 5 ]  
デカン塩化水素 : 一般手順 B に従い、2 - ( 2 - メチルピリミジン - 4 - イル ) - 2 , 8  
- ジアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 8 - カルボン酸 *tert* - ブチル ( 1 2 0 m g ) を出  
発物質として使用し、粗生成物 2 - ( 2 - メチルピリミジン - 4 - イル ) - 2 , 8 - ジア  
ザスピロ [ 4 . 5 ] デカン塩酸塩 ( 1 2 0 m g ) を得た。MS  $m/z$  : 2 3 3 [ M + H ]  
] <sup>+</sup> .

10

【 1 6 3 2 】

工程 3 : 8 - ( 1 - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピ  
ラジン - 6 - イル ) - 2 - ( 2 - メチルピリミジン - 4 - イル ) - 2 , 8 - ジアザスピロ  
[ 4 . 5 ] デカン : 一般手順 I に従い、6 - クロロ - 1 - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル )  
ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピラジン ( 6 0 m g 、 2 7 4  $\mu$  m o l 、 1 . 0 当量 ) および 2 -  
( 2 - メチルピリミジン - 4 - イル ) - 2 , 8 - ジアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン塩酸塩 ( 1 0 0 m g 、 3 0 1  $\mu$  m o l 、 1 . 1 当量 ) を出発物質として使用し、8 - [ 1 - ( 2 ,  
2 - ジフルオロエチル ) ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピラジン - 6 - イル ] - 2 - ( 2 - メチ  
ルピリミジン - 4 - イル ) - 2 , 8 - ジアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン ( 3 8 . 6 m g 、 3  
3 % ) を白色固形物として得た。<sup>1</sup> H NMR ( 4 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> )  $\delta$  8  
. 4 8 ( s , 1 H ) , 8 . 1 4 ( d , J = 5 . 2 H z , 2 H ) , 8 . 0 4 ( d , J = 6 .  
0 H z , 1 H ) , 6 . 6 1 - 6 . 2 3 ( m , 2 H ) , 4 . 6 9 ( t d , J = 1 5 . 0 , 3  
. 8 H z , 2 H ) , 3 . 8 0 ( d d , J = 1 2 . 8 , 6 . 5 H z , 4 H ) , 3 . 5 6 ( s  
、 1 H ) , 3 . 3 6 - 3 . 2 9 ( m , 2 H ) , 2 . 3 5 ( s , 3 H ) , 1 . 9 3 ( s , 2  
H ) , 1 . 6 5 ( q , J = 5 . 4 H z , 4 H ) . MS  $m/z$  : 4 1 5 . 1 0 [ M + H ]  
] <sup>+</sup> .

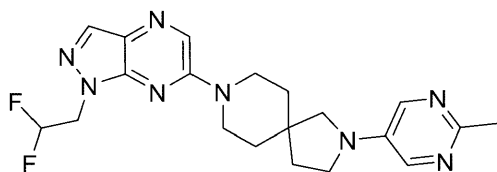
20

30

【 1 6 3 3 】

実施例 7 5 9 : 8 - ( 1 - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 -  
b ] ピラジン - 6 - イル ) - 2 - ( ( 4 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 3 - イル )  
オキシ ) - 8 - アザスピロ [ 4 . 5 ] デカン

【 化 1 0 7 9 】



40

工程 1 : 2 - ( 2 - メチルピリミジン - 5 - イル ) - 2 , 8 - ジアザスピロ [ 4 . 5 ]  
デカン - 8 - カルボン酸 *tert* - ブチル : 一般手順 Y に従い、2 , 8 - ジアザスピロ [ 4 . 5 ]  
デカン - 8 - カルボン酸 *tert* - ブチル ( 1 2 0 m g 、 5 0 0  $\mu$  m o l 、 1 .  
0 当量 ) および 5 - ブロモ - 2 - メチルピリミジン ( 8 6 m g 、 5 0 0  $\mu$  m o l 、 1 . 0  
当量 ) を出発物質として、X p h o s P d G 3 ( 4 2 . 3 m g 、 5 0  $\mu$  m o l 、 0 .  
1 当量 ) を触媒として使用し、2 - ( 2 - メチルピリミジン - 5 - イル ) - 2 , 8 - ジア  
ザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 8 - カルボン酸 *tert* - ブチル ( 8 0 m g 、 4 8 % ) を黄  
色油状物として得た。MS  $m/z$  : 3 3 3 [ M + H ] <sup>+</sup> .

【 1 6 3 4 】

50



工程 2 : 2 - ( 2 - メチルピリミジン - 5 - イル ) - 2 , 8 - ジアザスピロ [ 4 . 5 ]  
デカン塩酸塩 : 一般手順 B に従い、2 - ( 2 - メチルピリミジン - 5 - イル ) - 2 , 8 -  
ジアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 8 - カルボン酸 *tert* - ブチル ( 8 0 m g ) を出発物  
質として使用し、粗生成物 2 - ( 2 - メチルピリミジン - 5 - イル ) - 2 , 8 - ジアザス  
ピロ [ 4 . 5 ] デカン塩酸塩 ( 6 0 m g ) を黄色固形物として得た。MS  $m/z$  : 2 3  
3 [ M + H ] <sup>+</sup>.

【 1 6 3 5 】

工程 3 : 8 - ( 1 - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピ  
ラジン - 6 - イル ) - 2 - ( 2 - メチルピリミジン - 5 - イル ) - 2 , 8 - ジアザスピロ  
[ 4 . 5 ] デカン : 一般手順 I に従い、2 - ( 2 - メチルピリミジン - 5 - イル ) - 2 ,  
8 - ジアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン塩酸塩 ( 6 0 m g 、 2 5 9  $\mu$  m o l 、 1 . 0 当量 ) お  
よび 6 - クロロ - 1 - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピ  
ラジン ( 6 7 . 7 m g 、 3 1 0  $\mu$  m o l 、 1 . 2 当量 ) を出発物質として使用し、8 - ( 1 -  
( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピラジン - 6 - イル ) - 2 - ( 2 -  
メチルピリミジン - 5 - イル ) - 2 , 8 - ジアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン  
( 2 8 . 8 m g 、 2 7 % ) を白色固形物として得た。<sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z , D M  
S O - d <sub>6</sub> )  $\delta$  8 . 4 9 ( s , 1 H ) , 8 . 1 3 ( s , 1 H ) , 8 . 0 3 ( s , 2 H )  
, 6 . 4 4 ( t t , J = 5 5 . 0 , 3 . 8 H z , 1 H ) , 4 . 6 9 ( t d , J = 1 5 . 0  
, 3 . 8 H z , 2 H ) , 3 . 9 4 - 3 . 8 5 ( m , 2 H ) , 3 . 8 0 - 3 . 7 1 ( m , 2  
H ) , 3 . 3 9 - 3 . 3 4 ( m , 2 H ) , 3 . 2 4 ( s , 2 H ) , 2 . 4 6 ( s , 3 H )  
, 1 . 9 3 ( t , J = 7 . 0 H z , 2 H ) , 1 . 7 1 - 1 . 6 0 ( m , 4 H ) . MS  $m$   
/  $z$  : 4 1 5 . 1 [ M + H ] <sup>+</sup>.

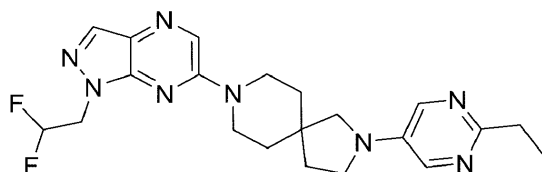
10

20

【 1 6 3 6 】

実施例 7 6 0 : 8 - ( 1 - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 -  
b ] ピラジン - 6 - イル ) - 2 - ( 2 - エチルピリミジン - 5 - イル ) - 2 , 8 - ジアザ  
スピロ [ 4 . 5 ] デカン

【 化 1 0 8 0 】



30

工程 1 : 2 - ( 2 - エチルピリミジン - 5 - イル ) - 2 , 8 - ジアザスピロ [ 4 . 5 ]  
デカン - 8 - カルボン酸 *tert* - ブチル : 一般手順 I に従い、2 , 8 - ジアザスピロ [ 4 . 5 ]  
デカン - 8 - カルボン酸 *tert* - ブチル ( 1 0 0 m g 、 0 . 4 1 6 m m o l 、  
1 当量 ) および 5 - プロモ - 2 - エチルピリミジン ( 7 8 m g 、 0 . 4 1 6 m m o l 、 1  
. 0 当量 ) を出発物質として使用し、2 - ( 2 - エチルピリミジン - 5 - イル ) - 2 , 8  
- ジアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 8 - カルボン酸 *tert* - ブチル ( 6 5 m g 、 4 5 %  
) を白色固形物として得た。MS  $m/z$  : 3 4 7 [ M + H ] <sup>+</sup>.

40

【 1 6 3 7 】

工程 2 : 2 - ( 2 - エチルピリミジン - 5 - イル ) - 2 , 8 - ジアザスピロ [ 4 . 5 ]  
デカン塩酸塩 : 一般手順 B に従い、2 - ( 2 - エチルピリミジン - 5 - イル ) - 2 , 8 -  
ジアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 8 - カルボン酸 *tert* - ブチル ( 6 5 m g ) を出発物  
質として使用し、粗生成物 2 - ( 2 - エチルピリミジン - 5 - イル ) - 2 , 8 - ジアザス  
ピロ [ 4 . 5 ] デカン塩酸塩 ( 5 0 m g ) を得た。MS  $m/z$  : 2 4 7 [ M + H ] <sup>+</sup>.

【 1 6 3 8 】

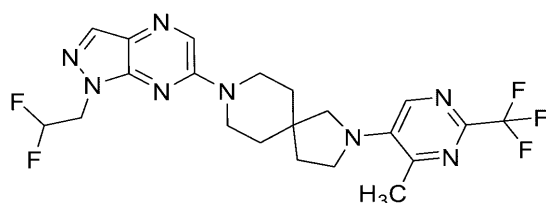
工程 3 : 8 - ( 1 - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピ  
ラジン - 6 - イル ) - 2 - ( 2 - エチルピリミジン - 5 - イル ) - 2 , 8 - ジアザスピロ  
[ 4 . 5 ] デカン : 一般手順 I に従い、2 - ( 2 - エチルピリミジン - 5 - イル ) - 2 ,

50

8-ジアザスピロ[4.5]デカン塩酸塩(50mg、0.203mmol、1当量)および6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(45mg、0.203mmol、1当量)を出発物質として使用し、8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(2-エチルピリミジン-5-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン(48.6mg、56%)を明黄色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.49(s, 1H), 8.13(s, 1H), 8.05(s, 2H), 6.44(tt, J=54.9, 3.8Hz, 1H), 4.76-4.63(m, 2H), 3.89(dt, J=11.4, 5.2Hz, 2H), 3.81-3.70(m, 2H), 3.37(t, J=6.9Hz, 2H), 3.20(s, 2H), 2.79-2.69(m, 2H), 1.94(t, J=7.0Hz, 2H), 1.72-1.60(m, 4H), 1.21(t, J=7.6Hz, 3H). MS m/z: 429.2 [M+H]<sup>+</sup>.  
【1639】

10

実施例761: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(4-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン  
【化1081】



20

工程1: 2-(4-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル: 一般手順Lに従い、2-(4-ブロモ-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(100mg、0.215mmol、1.0当量)およびメチル硼酸(64.4mg、1.07mmol、5.0当量)を出発物質として使用し、2-(4-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(60.0mg、69.7%)を明黄色固形物として得た。MS m/z: 401 [M+H]<sup>+</sup>.  
【1640】

30

工程2: 2-(4-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン塩酸塩: 一般手順Bに従い、2-(4-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(60.0mg、0.150mmol、1.0当量)を出発物質として使用し、粗生成物2-(4-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン塩酸塩(50.0mg)を明黄色固形物として得た。MS m/z: 301 [M+H]<sup>+</sup>.  
【1641】

40

工程3: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(4-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン: 一般手順Iに従い、2-(4-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン塩酸塩(50.0mg、0.166mmol、1.0当量)および6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(43.7mg、0.299mmol、1.2当量)を出発物質として使用し、8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(4

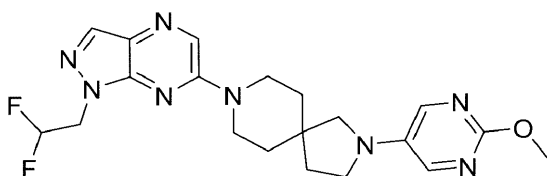
50

ーメチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン(20.0mg、24.9%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.50(s, 1H), 8.14(d, J=5.1Hz, 2H), 6.44(tt, J=55.0, 3.8Hz, 1H), 4.69(td, J=15.1, 3.8Hz, 2H), 3.94-3.74(m, 4H), 3.60(t, J=6.9Hz, 2H), 3.42(s, 2H), 2.65(s, 3H), 1.91(t, J=6.9Hz, 2H), 1.76-1.60(m, 4H). MS m/z: 483.25 [M+H]<sup>+</sup>.

【1642】

実施例762: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン

【化1082】



工程1: 2-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル: 一般手順Yに従い、2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(120mg、500μmol、1.0当量)および5-ヨード-2-メトキシピリミジン(118mg、500μmol、1.0当量)を出発物質として、Xphos Pd G3(42.3mg、50μmol、0.1当量)を触媒として使用し、2-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(80mg、46%)を黄色油状物として得た。MS m/z: 349 [M+H]<sup>+</sup>.

【1643】

工程2: 2-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン塩酸塩: 一般手順Bに従い、2-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(80mg)を出発物質として使用し、粗生成物2-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン塩酸塩(60mg)を黄色固形物として得た。MS m/z: 249 [M+H]<sup>+</sup>.

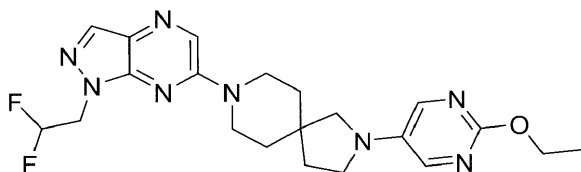
【1644】

工程3: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン: 一般手順Iに従い、2-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン塩酸塩(60mg、242μmol、1.0当量)および6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(63.3mg、290μmol、1.2当量)を出発物質として使用し、8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン(7.2mg、6.9%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.49(s, 1H), 8.13(s, 1H), 7.98(s, 2H), 6.41(tt, 1H), 4.69(td, J=15.0, 3.8Hz, 2H), 3.92-3.83(m, 2H), 3.81(s, 3H), 3.79-3.71(m, 2H), 3.40-3.34(m, 2H), 3.20(s, 2H), 1.93(t, J=6.9Hz, 2H), 1.68-1.63(m, 4H). MS m/z: 431.1 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【1645】

実施例763：8-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ[3，4-b]ピラジン-6-イル）-2-（2-エトキシピリミジン-5-イル）-2，8-ジアザスピロ[4.5]デカン

## 【化1083】



10

工程1：2-（2-エトキシピリミジン-5-イル）-2，8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル：一般手順Yに従い、2，8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル（120mg、500μmol、1.0当量）および5-ブロモ-2-エトキシピリミジン（101mg、500μmol、1.0当量）を出発物質として、Xphos Pd G3（42.3mg、50μmol、0.1当量）を触媒として使用し、2-（2-エトキシピリミジン-5-イル）-2，8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル（80mg、44%）を黄色油状物として得た。MS m/z：363 [M+H]<sup>+</sup>。

20

## 【1646】

工程2：2-（2-エトキシピリミジン-5-イル）-2，8-ジアザスピロ[4.5]デカン塩酸塩：一般手順Bに従い、2-（2-エトキシピリミジン-5-イル）-2，8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル（80mg）を出発物質として使用し、粗生成物2-（2-エトキシピリミジン-5-イル）-2，8-ジアザスピロ[4.5]デカン塩酸塩（70mg）を黄色固形物として得た。MS m/z：263 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【1647】

工程3：8-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ[3，4-b]ピラジン-6-イル）-2-（2-エトキシピリミジン-5-イル）-2，8-ジアザスピロ[4.5]デカン：一般手順Iに従い、2-（2-エトキシピリミジン-5-イル）-2，8-ジアザスピロ[4.5]デカン塩酸塩（70mg、266μmol、1.0当量）および6-クロロ-1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ[3，4-b]ピラジン（69.6mg、319μmol、1.2当量）を出発物質として使用し、8-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ[3，4-b]ピラジン-6-イル）-2-（2-エトキシピリミジン-5-イル）-2，8-ジアザスピロ[4.5]デカン（27.2mg、22%）を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR（400MHz，DMSO-d<sub>6</sub>）δ 8.49（s，1H），8.14（s，1H），7.97（s，2H），6.44（tt，J=54.9，3.8Hz，1H），4.70（td，J=15.0，3.8Hz，2H），4.22（q，J=7.0Hz，2H），3.94-3.83（m，2H），3.80-3.70（m，2H），3.33-3.32（m，1H），3.32-3.29（m，1H），3.20（s，2H），1.92（t，J=6.9Hz，2H），1.71-1.60（m，4H），1.29（t，J=7.0Hz，3H）。MS m/z：445.2 [M+H]<sup>+</sup>。

30

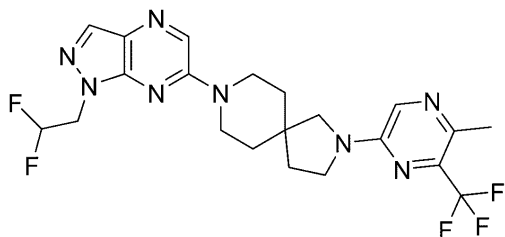
40

## 【1648】

実施例764：8-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ[3，4-b]ピラジン-6-イル）-2-（5-メチル-6-（トリフルオロメチル）ピラジン-2-イル）-2，8-ジアザスピロ[4.5]デカン

50

## 【化 1084】



工程 1：2-（5-クロロ-6-（トリフルオロメチル）ピラジン-2-イル）-2，  
8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-8-カルボン酸tert-ブチル：一般手順Vに従  
い、2-（6-（トリフルオロメチル）ピラジン-2-イル）-2，8-ジアザスピロ〔4.5〕  
デカン-8-カルボン酸tert-ブチル（200mg、0.517mmol、  
1.0当量）を出発物質として、NCS（88.1mg、0.620mmol、1.2当  
量）を試薬として使用し、2-（5-クロロ-6-（トリフルオロメチル）ピラジン-2  
-イル）-2，8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-8-カルボン酸tert-ブチル（  
170mg、78.1%）を白色固形物として得た。MS m/z：421 [M+H]<sup>+</sup>.  
【1649】

工程 2：2-（5-メチル-6-（トリフルオロメチル）ピラジン-2-イル）-2，  
8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-8-カルボン酸tert-ブチル：一般手順Lに従  
い、2-（5-クロロ-6-（トリフルオロメチル）ピラジン-2-イル）-2，8-ジ  
アザスピロ〔4.5〕デカン-8-カルボン酸tert-ブチル（170mg、0.40  
4mmol、1.0当量）およびメチル硼酸（242mg、4.04mmol、10  
.0当量）を出発物質として使用し、2-（5-メチル-6-（トリフルオロメチル）ピ  
ラジン-2-イル）-2，8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-8-カルボン酸tert  
-ブチル（100mg、61.8%）を明黄色固形物として得た。MS m/z：401  
[M+H]<sup>+</sup>.  
【1650】

工程 3：2-（5-メチル-6-（トリフルオロメチル）ピラジン-2-イル）-2，  
8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン塩酸塩：一般手順Bに従い、2-（5-メチル-6-  
（トリフルオロメチル）ピラジン-2-イル）-2，8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン  
-8-カルボン酸tert-ブチル（100mg、0.249mmol、1.0当量）を  
出発物質として使用し、粗生成物2-（5-メチル-6-（トリフルオロメチル）ピラジ  
ン-2-イル）-2，8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン塩酸塩（90.0mg）を明黄  
色固形物として得た。MS m/z：301 [M+H]<sup>+</sup>  
【1651】

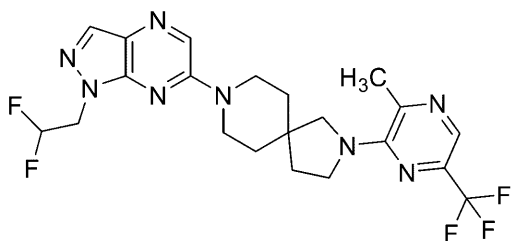
工程 4：8-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ〔3，4-b〕ピ  
ラジン-6-イル）-2-（5-メチル-6-（トリフルオロメチル）ピラジン-2-イ  
ル）-2，8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン：一般手順Iに従い、2-（5-メチル-  
6-（トリフルオロメチル）ピラジン-2-イル）-2，8-ジアザスピロ〔4.5〕デ  
カン塩酸塩（90.0mg、0.299mmol、1.0当量）および6-クロロ-1-  
（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ〔3，4-b〕ピラジン（65.5mg  
、0.299mmol、1.0当量）を出発物質として使用し、8-（1-（2，2-ジ  
フルオロエチル）-1H-ピラゾロ〔3，4-b〕ピラジン-6-イル）-2-（5-メ  
チル-6-（トリフルオロメチル）ピラジン-2-イル）-2，8-ジアザスピロ〔4.  
5〕デカン（13.4mg、16.9%）を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR（40  
0MHz，DMSO-d<sub>6</sub>）δ 8.49（s，1H），8.15（d，J=13.6Hz，2H），  
6.44（tt，J=54.9，3.8Hz，1H），4.69（td，J  
=15.0，3.8Hz，2H），3.81（q，J=7.5，5.2Hz，4H），3  
.57（t，J=7.0Hz，2H），3.42（s，2H），2.46（t，J=2.  
50

3 Hz, 3 H), 1.96 (t, J = 7.0 Hz, 2 H), 1.68 (q, J = 6.4 Hz, 4 H). MS m/z: 483.2 [M+H]<sup>+</sup>.

【1652】

実施例765: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(3-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン

【化1085】



10

工程1: 2-(3,5-ジクロロ-6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル: 一般手順Vに従い、2-(6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル (300 mg、0.776 mmol、1.0当量) を出発物質として、NCS (100 mg、414 μmol、1.0当量) を試薬として使用し、2-(3,5-ジクロロ-6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル (300 mg、84.9%) を白色固形物として得た。MS m/z: 400 [M-tBu+H]<sup>+</sup>.

20

【1653】

工程2: 2-(5-クロロ-3-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル: 一般手順Lに従い、2-(3,5-ジクロロ-6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル (300 mg、0.659 mmol、1.0当量) およびメチル硼酸 (39.4 mg、0.659 mmol、1.0当量) を出発物質として使用し、2-(5-クロロ-3-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル (150 mg、52.4%) を白色固形物として得た。MS m/z: 379 [M-tBu+H]<sup>+</sup>.

30

【1654】

工程3: 2-(3-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル: 一般手順Uに従い、2-(5-クロロ-3-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル (150 mg、0.345 mmol、1.0当量) を出発物質として、Pd(OH)<sub>2</sub>/C (15 mg、20%のPd担持炭素、約50% H<sub>2</sub>O湿潤品) を触媒として使用し、2-(3-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル (50.0 mg、60.4%) を明黄色油状物として得た。MS m/z: 345 [M-tBu+H]<sup>+</sup>.

40

【1655】

工程4: 2-(3-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン塩酸塩: 一般手順Bに従い、2-(3-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル (50.0 mg、0.125 mmol、1.0当量) を出発物質として使用し、粗生成物2-(3-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピラ

50

ジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン塩酸塩(50.0mg)を得た。MS  $m/z$ : 301 [M+H]<sup>+</sup>。

【1656】

工程5: 8-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-イル)-2-(3-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン: 一般手順Iに従い、2-(3-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン塩酸塩(50.0mg、0.148mmol、1.0当量)および6-クロロ-1-(2, 2-ジフルオロエチル)ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン(38.9mg、0.178mmol、1.2当量)を出発物質として使用し、8-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-イル)-2-(3-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン(16.6mg、23.2%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) δ 8.38(s, 1H), 8.02(d, 2H), 6.28(t, 1H), 4.75-4.64(m, 2H), 3.93-3.82(m, 6H), 3.65(s, 2H), 2.72(d, 3H), 2.02(t, 2H), 1.84-1.78(m, 4H)。MS  $m/z$ : 483.1 [M+H]<sup>+</sup>。

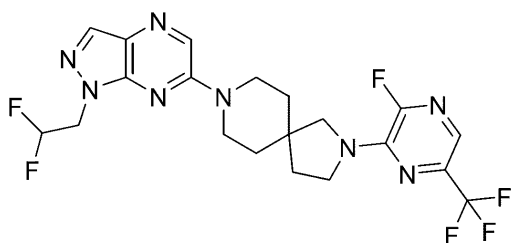
10

【1657】

実施例766: 8-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-イル)-2-(3-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン

20

【化1086】



30

工程1: 2-(6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル: 一般手順Iに従い、2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(1.2g、5mmol、1.0当量)および2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ピラジン(0.91g、5mmol、1.0当量)を出発物質として使用し、2-(6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(1.1g、52%)を白色固形物として得た。MS  $m/z$ : 387 [M+H]<sup>+</sup>。

【1658】

工程2: 2-(3-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル: ACN(10mL)中2-(6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(500mg、1.29mmol、1.0当量)とセレクトフルオール(688mg、1.94mmol、1.5当量)の溶液を2時間、80℃で攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE/EA(1:1))を用いて溶出)によって精製し、粗生成物を得た。この粗生成物(200mg)をPrep-HPLCによって精製し、2-(3-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(80mg、15%)を無色の油状物として得た。MS  $m/z$ : 405 [M+H]<sup>+</sup>。

40

50

## 【1659】

工程3：2-（3-フルオロ-6-（トリフルオロメチル）ピラジン-2-イル）-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン塩酸塩：一般手順Bに従い、2-（3-フルオロ-6-（トリフルオロメチル）ピラジン-2-イル）-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル（80mg）を出発物質として使用し、粗生成物2-（3-フルオロ-6-（トリフルオロメチル）ピラジン-2-イル）-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン塩酸塩（45mg）を得た。MS m/z：305 [M+H]<sup>+</sup>。

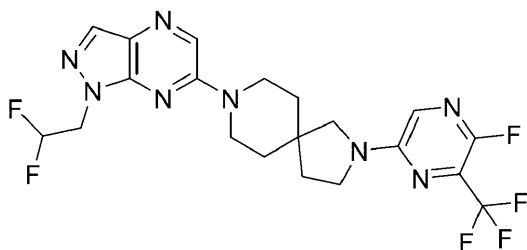
## 【1660】

工程4：8-（1-（2, 2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-イル）-2-（3-フルオロ-6-（トリフルオロメチル）ピラジン-2-イル）-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン：一般手順Iに従い、2-（3-フルオロ-6-（トリフルオロメチル）ピラジン-2-イル）-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン塩酸塩（45mg、0.15mmol、1.0当量）および6-クロロ-1-（2, 2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン（35mg、0.15mmol、1.1当量）を出発物質として使用し、8-（1-（2, 2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-イル）-2-（3-フルオロ-6-（トリフルオロメチル）ピラジン-2-イル）-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン（5mg、6%）を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR（300MHz, メタノール-d<sub>4</sub>）δ 8.38（s, 1H）, 8.01（s, 1H）, 7.66（d, J=2.7Hz, 1H）, 6.28（tt, J=55.5, 4.1Hz, 1H）, 4.69（td, J=14.1, 4.1Hz, 2H）, 3.96-3.84（m, 6H）, 3.70（d, J=2.0Hz, 2H）, 2.05（t, J=7.2Hz, 2H）, 1.86-1.75（m, 4H）。MS m/z：487.10 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【1661】

実施例767：8-（1-（2, 2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-イル）-2-（5-フルオロ-6-（トリフルオロメチル）ピラジン-2-イル）-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン

## 【化1087】



工程1：2-（5-フルオロ-6-（トリフルオロメチル）ピラジン-2-イル）-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン塩酸塩：一般手順Bに従い、2-（5-フルオロ-6-（トリフルオロメチル）ピラジン-2-イル）-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル（150mg）を出発物質として使用し、粗生成物2-（5-フルオロ-6-（トリフルオロメチル）ピラジン-2-イル）-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン塩酸塩（120mg）を黄色固形物として得た。MS m/z：305 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【1662】

工程2：8-（1-（2, 2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-イル）-2-（5-フルオロ-6-（トリフルオロメチル）ピラジン-2-イル）-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン：一般手順Iに従い、2-（5-フルオロ-6-（トリフルオロメチル）ピラジン-2-イル）-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン（110mg、362μmol、1.0当量）および6-クロロ-1-（2, 2



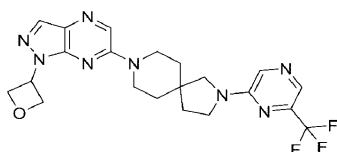
ージフルオロエチル) - 1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン(78.9 mg、362  $\mu\text{mol}$ 、1.2当量)を出発物質として使用し、8-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-イル)-2-(5-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン(88.9 mg、50%)をオフホワイト色固形物として得た。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.49 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.00-7.86 (m, 1H), 6.71-6.15 (m, 1H), 4.81-4.59 (m, 2H), 3.96-3.70 (m, 4H), 3.58 (t,  $J=7.0\text{ Hz}$ , 2H), 3.44 (s, 2H), 1.97 (t,  $J=7.0\text{ Hz}$ , 2H), 1.76-1.58 (m, 4H). MS  $m/z$ : 487.15  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

10

【1663】

実施例768: 8-(1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン

【化1088】



20

工程1: 2-(6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル: 一般手順Iに従い、2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(100 mg、410  $\mu\text{mol}$ 、1.0当量)および2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ピラジン(91 mg、490  $\mu\text{mol}$ 、1.2当量)を出発物質として使用し、2-(6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(90 mg、24%)を白色固形物として得た。MS  $m/z$ : 387  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

【1664】

30

工程2: 2-(6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン塩酸塩: 一般手順Bに従い、2-(6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(90 mg、230  $\mu\text{mol}$ 、1.0当量)を出発物質として使用し、粗生成物2-(6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン塩酸塩(90 mg)を得た。MS  $m/z$ : 282  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

【1665】

工程3: 8-(1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン: 一般手順Iに従い、6-クロロ-1-(オキセタン-3-イル)ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン(60 mg、285  $\mu\text{mol}$ 、1.0当量)および2-[6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル]-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン塩化水素(89 mg、314  $\mu\text{mol}$ 、1.1当量)を出発物質として使用し、8-(1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン(37.7 mg、28%)を白色固形物として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.48 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.18 (d,  $J=7.0\text{ Hz}$ , 2H), 5.95-5.86 (m, 1H), 5.06 (t,  $J=6.4\text{ Hz}$ , 2H), 4.98 (dd,  $J=7.9, 6.3\text{ Hz}$ , 2H), 3.90-3.75 (m, 4H), 3.61 (t,  $J=7.0\text{ Hz}$ , 2H), 3.46 (s,

40

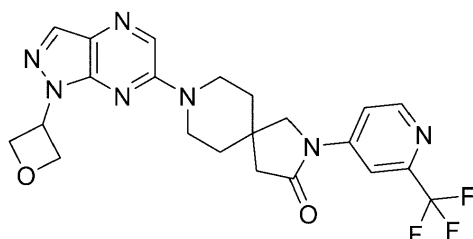
50

2 H), 2.02–1.93 (m, 2 H), 1.77–1.61 (m, 4 H). MS m/z: 461.10 [M+H]<sup>+</sup>.

【1666】

実施例 769: 8-(1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン

【化1089】



10

工程 1: 3-オキソ-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル: 一般手順 I に従い、4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン (100 mg、0.549 mmol、1.0 当量) および 3-オキソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (154 mg、0.604 mmol、1.1 当量) を出発物質として使用し、3-オキソ-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (70.0 mg、31.9%) を明黄色油状物として得た。MS m/z: 400 [M+H]<sup>+</sup>.

20

【1667】

工程 2: 2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン塩酸塩: 一般手順 B に従い、3-オキソ-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (70.0 mg、0.175 mmol、1.0 当量) を出発物質として使用し、粗生成物 3-オキソ-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (50.0 mg) を明黄色固形物として得た。MS m/z: 300 [M+H]<sup>+</sup>.

30

【1668】

工程 3: 8-(1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン: 一般手順 I に従い、3-オキソ-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (50.0 mg、0.167 mmol、1.0 当量) および 6-クロロ-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (35.2 mg、0.133 mmol、1.0 当量) を出発物質として使用し、8-(1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン (13.4 mg、16.9%) を明黄色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.69 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.27 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.88 (dd, J = 5.6, 2.2 Hz, 1H), 5.96–5.85 (m, 1H), 5.05 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.97 (dd, J = 7.9, 6.4 Hz, 2H), 3.96–3.84 (m, 4H), 3.82–3.73 (m, 2H), 2.66 (s, 2H), 1.74 (s, 4H). MS m/z: 474.2 [M+H]<sup>+</sup>.

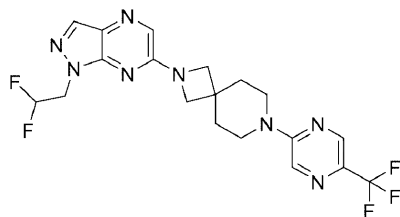
40

【1669】

実施例 770: 1-(2,2-ジフルオロエチル)-6-(7-(5-(トリフルオロ

50

メチル) ピラジン-2-イル)-2, 7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン  
【化1090】



10

工程1: 7-(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-2, 7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボン酸tert-ブチル: 一般手順Iに従い、2, 7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボン酸tert-ブチル(100mg、440  $\mu\text{mol}$ 、1.0当量)および2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピラジン(97mg、520  $\mu\text{mol}$ 、1.2当量)を出発物質として使用し、7-(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-2, 7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボン酸tert-ブチル(60mg、37%)を白色固形物として得た。MS  $m/z$ : 373  $[M+H]^+$ .

【1670】

工程2: 7-(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-2, 7-ジアザスピロ[3.5]ノナン塩酸塩: 一般手順Bに従い、7-(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-2, 7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボン酸tert-ブチル(60mg)を出発物質として使用し、粗生成物7-(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-2, 7-ジアザスピロ[3.5]ノナン塩酸塩(60mg)を得た。MS  $m/z$ : 273  $[M+H]^+$ .

20

【1671】

工程3: 1-(2, 2-ジフルオロエチル)-6-(7-(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-2, 7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン: 一般手順Iに従い、7-(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-2, 7-ジアザスピロ[3.5]ノナン塩酸塩(60mg、195  $\mu\text{mol}$ 、1.0当量)および6-クロロ-1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン(71mg、215  $\mu\text{mol}$ 、1.1当量)を出発物質として使用し、1-(2, 2-ジフルオロエチル)-6-(7-(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-2, 7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン(7.4mg、8%)を白色固形物として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.52-8.46 (m, 2H), 8.15 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 6.58-6.30 (m, 1H), 4.67 (td,  $J=15.0, 3.8$  Hz, 2H), 4.00 (s, 4H), 3.78 (d,  $J=5.6$  Hz, 4H), 1.88 (t,  $J=5.2$  Hz, 4H). MS  $m/z$ : 455.1  $[M+H]^+$ .

30

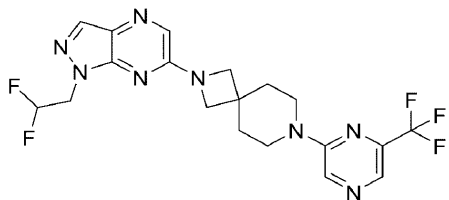
【1672】

実施例771: 1-(2, 2-ジフルオロエチル)-6-(7-(6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-2, 7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン

40

50

## 【化1091】



工程1：7-(6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボン酸tert-ブチル：一般手順Iに従い、2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボン酸tert-ブチル(100mg、450μmol、1.0当量)および2-ブロモ-6-(トリフルオロメチル)ピラジン(102mg、540μmol、1.2当量)を出発物質として使用し、7-(6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボン酸tert-ブチル(70mg、43%)を白色固形物として得た。MS m/z：373 [M+H]<sup>+</sup>。

10

## 【1673】

工程2：7-(6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン塩酸塩：一般手順Bに従い、7-(6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボン酸tert-ブチル(70mg、188μmol、1.0当量)を出発物質として使用し、粗生成物7-(6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン塩酸塩(70mg)を得た。MS m/z：273 [M+H]<sup>+</sup>。

20

## 【1674】

工程3：1-(2,2-ジフルオロエチル)-6-(7-(6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン：一般手順Iに従い、7-(6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン塩化水素(70mg、171μmol、1.0当量)および6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(83mg、342μmol、2.0当量)を出発物質として使用し、1-(2,2-ジフルオロエチル)-6-(7-(6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(70mg、43%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.70(s, 1H), 8.20(s, 1H), 8.15(s, 1H), 7.93(s, 1H), 6.58-6.31(m, 1H), 4.72-4.63(m, 2H), 3.99(s, 4H), 3.71(t, J=5.4Hz, 4H), 1.88(t, J=5.4Hz, 4H)。MS m/z：455.2 [M+H]<sup>+</sup>。

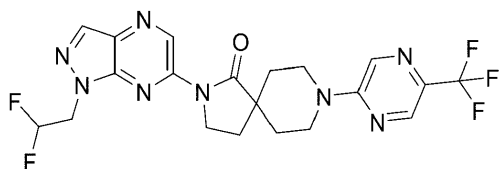
30

## 【1675】

実施例772：2-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-8-(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン

40

## 【化1092】



工程1：3-オキソ-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,

50

8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル：一般手順Iに従い、1-オキソ-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(100mg、0.392mmol、1.0当量)および1-オキソ-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(94.5mg、0.432mmol、1.1当量)を出発物質として、Xphos Pd G3(33.2mg、0.039mmol、0.1当量)を触媒として使用し、2-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-イル)-1-オキソ-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(118mg、68%)を白色固形物として得た。MS m/z: 437 [M+H]<sup>+</sup>.

【1676】

工程2: 2-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン塩酸塩：一般手順Bに従い、2-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-イル)-1-オキソ-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(118mg)を出発物質として使用し、粗生成物2-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン塩酸塩(70mg)を得た。MS m/z: 337 [M+H]<sup>+</sup>.

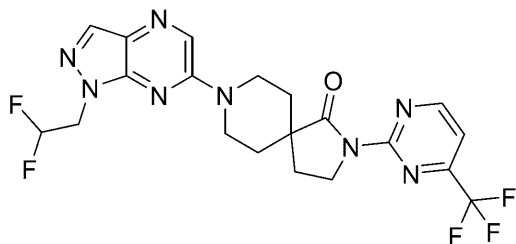
【1677】

工程3: 2-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-イル)-8-(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン：一般手順Iに従い、2-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン塩酸塩(70mg、0.208mmol、1.00当量)および6-クロロ-1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン(45.7mg、0.249mmol、1.20当量)を出発物質として使用し、2-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-イル)-8-(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン(47.9mg、47%)を黄緑色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.67(s, 1H), 8.50(d, J=2.1Hz, 3H), 6.72-6.37(m, 1H), 4.95-4.82(m, 2H), 4.38(d, J=13.7Hz, 2H), 4.12(t, J=7.1Hz, 2H), 3.41(d, J=3.3Hz, 2H), 2.28(t, J=7.1Hz, 2H), 1.90-1.71(m, 4H). MS m/z: 483.05 [M+H]<sup>+</sup>.

【1678】

実施例773: 8-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-イル)-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン

【化1093】



工程1: 1-オキソ-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル：一般手順Iに

従い、1-オキソ-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(70mg、0.275mmol、1.0当量)および2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン(50mg、0.275mmol、1.0当量)を出発物質として使用し、1-オキソ-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(70mg、63%)を白色固形物として得た。MS m/z: 401 [M+H]<sup>+</sup>.

【1679】

工程2: 2-(4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン塩酸塩: 一般手順Bに従い、1-オキソ-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(70mg)を出発物質として使用し、粗生成物2-(4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン塩酸塩(50mg)を得た。MS m/z: 301 [M+H]<sup>+</sup>.

10

【1680】

工程3: 8-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-イル)-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン: 一般手順Iに従い、2-(4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン塩酸塩(50mg、0.167mmol、1当量)および6-クロロ-1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン(37mg、0.203mmol、1当量)を出発物質として使用し、8-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-イル)-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン(23.4mg、29%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.10(d, J=4.9Hz, 1H), 8.52(s, 1H), 8.15(s, 1H), 7.73(d, J=5.0Hz, 1H), 6.45(tt, J=54.9, 3.8Hz, 1H), 4.77-4.64(m, 2H), 4.43(dd, J=13.9, 4.1Hz, 2H), 4.03(t, J=7.0Hz, 2H), 3.41-3.34(m, 2H), 2.20(t, J=7.0Hz, 2H), 1.89-1.77(m, 2H), 1.77-1.69(m, 2H). MS m/z: 483.1 [M+H]<sup>+</sup>.

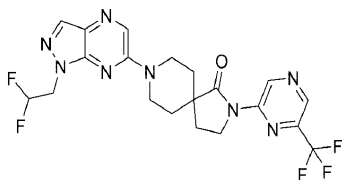
20

30

【1681】

実施例774: 8-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン

【化1094】



40

工程1: 1-オキソ-2-(6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル: 一般手順Iに従い、1-オキソ-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(100mg、390μmol、1.0当量)および2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ピラジン(86mg、470μmol、1.2当量)を出発物質として使用し、1-オキソ-2-(6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(80mg、52%)を白色固形物として得た。MS m/z: 401 [M+H]<sup>+</sup>.

【1682】

50

工程 2 : 2 - (6 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル) - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン塩酸塩 : 一般手順 B に従い、1 - オキソ - 2 - (6 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル) - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - カルボン酸 tert - ブチル (80 mg) を出発物質として使用し、粗生成物 2 - (6 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル) - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン塩酸塩 (80 mg) を得た。MS m/z : 301 [M+H]<sup>+</sup>.

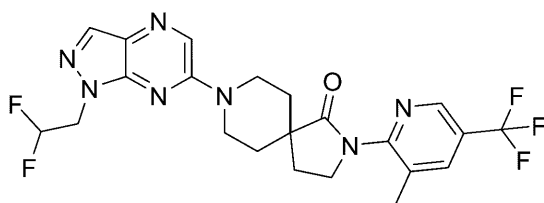
【1683】

工程 3 : 8 - (1 - (2 , 2 - ジフルオロエチル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピラジン - 6 - イル) - 2 - (6 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル) - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン : 一般手順 I に従い、6 - クロロ - 1 - (2 , 2 - ジフルオロエチル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピラジン (60 mg、274 μmol、1.0 当量) および 2 - (6 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル) - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン塩酸塩 (90 mg、301 μmol、1.1 当量) を出発物質として使用し、8 - (1 - (2 , 2 - ジフルオロエチル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピラジン - 6 - イル) - 2 - (6 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル) - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン (36.7 mg、27%) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.77 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 6.38 (tt, J=54.8, 3.6 Hz, 1H), 4.68 (td, J=15.2, 3.6 Hz, 2H), 4.45-4.33 (m, 2H), 3.97 (d, J=7.0 Hz, 2H), 3.32 (ddd, J=14.0, 11.0, 3.0 Hz, 2H), 2.24 (t, J=7.2 Hz, 2H), 1.82 (ddd, J=15.0, 10.8, 3.8 Hz, 2H), 1.72 (d, J=13.6 Hz, 2H). MS m/z : 483.05 [M+H]<sup>+</sup>.

【1684】

実施例 775 : 8 - [1 - (2 , 2 - ジフルオロエチル) ピラゾロ [3 , 4 - b] ピラジン - 6 - イル] - 2 - [3 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン

【化1095】



工程 1 : 2 - [3 - ブロモ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] - 1 - オキソ - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - カルボン酸 tert - ブチル : 一般手順 I に従い、1 - オキソ - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - カルボン酸 tert - ブチル (200 mg、0.786 mmol、1.0 当量) および 3 - ブロモ - 2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン (225 mg、0.865 mmol、1.1 当量) を出発物質として使用し、2 - [3 - ブロモ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] - 1 - オキソ - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - カルボン酸 tert - ブチル (100 mg、26%) を白色固形物として得た。MS m/z : 478 [M+H]<sup>+</sup>.

【1685】

工程 2 : 2 - [3 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] - 1 - オキソ - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - カルボン酸 tert - ブチル : 一般手順 L に従い、2 - [3 - ブロモ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] - 1 - オキソ - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - カルボン酸 tert - ブチル

ル (100 mg、0.209 mmol、1.0 当量) およびメチルボロン酸 (62.5 mg、1.045 mmol、5.0 当量) を出発物質として使用し、2-[3-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-1-オキソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (80 mg、92%) を明黄色固形物として得た。MS  $m/z$ : 414  $[M+H]^+$ .

【1686】

工程3: 2-[3-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン塩酸塩: 一般手順Bに従い、2-[3-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-1-オキソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (80 mg) を出発物質として使用し、粗生成物 2-[3-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン塩酸塩 (80 mg) を白色固形物として得た。MS  $m/z$ : 314  $[M+H]^+$ .

10

【1687】

工程4: 8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[3-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン: 一般手順Iに従い、2-[3-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン塩酸塩 (80 mg、0.229 mmol、1.0 当量) および6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (50 mg、0.229 mmol、1 当量) を出発物質として使用し、8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[3-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン (55 mg、48%) を白色固形物として得た。 $^1H$  NMR (300 MHz,  $DM SO-d_6$ )  $\delta$  8.73 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 6.43 (tt, 1H), 4.71 (td, 2H), 4.47-4.42 (m, 2H), 4.00-3.95 (m, 2H), 3.48-3.31 (m, 2H), 2.32-2.25 (m, 5H), 1.91-1.78 (m, 2H), 1.75-1.70 (m, 2H). MS  $m/z$ : 496.10  $[M+H]^+$ .

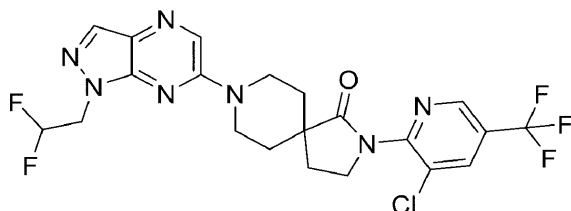
20

【1688】

実施例776: 2-(3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン

30

【化1096】



40

工程1: 2-(3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル: 一般手順Eに従い、1-オキソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (100 mg、0.393 mmol、1 当量) および2,3-ジクロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン (101 mg、0.472 mmol、1.2 当量) を出発物質として使用し、2-(3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (75 mg、44%) を白色固形物として得た。MS  $m/z$ : 434  $[M$

50



+ H]<sup>+</sup>.

【1689】

工程2：2-(3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン塩酸塩：一般手順Bに従い、2-(3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(75mg、0.173mmol、1当量)を出発物質として使用し、粗生成物2-(3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン塩酸塩(50mg)MS m/z：334 [M+H]<sup>+</sup>.

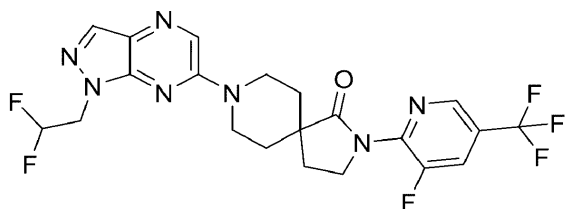
【1690】

工程3：2-(3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン：一般手順Iに従い、2-(3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン塩酸塩(50mg、0.150mmol、1当量)および6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(40mg、0.180mmol、1.2当量)を出発物質として使用し、2-(3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン(30mg、39%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.91 (s, 1H), 8.63-8.58 (m, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.17-8.12 (m, 1H), 6.45 (tt, J=54.9, 3.9Hz, 1H), 4.71 (td, J=15.0, 3.8Hz, 2H), 4.41 (dt, J=13.9, 4.5Hz, 2H), 3.96 (t, J=6.9Hz, 2H), 3.45-3.37 (m, 2H), 2.31 (t, J=6.9Hz, 2H), 1.89-1.72 (m, 2H), 1.76-1.67 (m, 2H). MS m/z：516.0 [M+H]<sup>+</sup>.

【1691】

実施例777：8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン

【化1097】



工程1：2-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル：一般手順Iに従い、1-オキソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(100mg、0.393mmol、1.0当量)および2,3-ジフルオロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン(72mg、0.393mmol、1.0当量)を出発物質として使用し、2-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(70mg、42%)を白色固形物として得た。MS m/z：418 [M+H]<sup>+</sup>.

【1692】

工程2：2-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2

， 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-1-オン塩酸塩：一般手順 B に従い、2-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソ-2,8-ジアザスピロ [4.5] デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (70 mg) を出発物質として使用し、粗生成物 2-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ [4.5] デカン-1-オン塩酸塩 (50 mg) を得た。MS  $m/z$  : 318 [M+H]<sup>+</sup>。

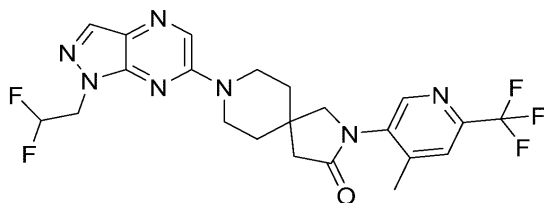
【1693】

工程 3：8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン-6-イル)-2-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ [4.5] デカン-1-オン：一般手順 I に従い、2-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ [4.5] デカン-1-オン塩酸塩 (50 mg、0.157 mmol、1.0 当量) および 6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン (35 mg、0.157 mmol、1.0 当量) を出発物質として使用し、8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン-6-イル)-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ [4.5] デカン-1-オン (31.4 mg、39%) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.76 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.43 (dd, J=10.0, 2.0 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 6.45 (tt, J=54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.77-4.64 (m, 2H), 4.47-4.37 (m, 2H), 4.00 (t, J=6.9 Hz, 2H), 3.44-3.37 (m, 2H), 2.30 (t, J=6.9 Hz, 2H), 1.88-1.77 (m, 2H), 1.77-1.68 (m, 2H)。MS  $m/z$  : 500.10 [M+H]<sup>+</sup>。

【1694】

実施例 778：8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン-6-イル)-2-(4-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ [4.5] デカン-3-オン

【化1098】



工程 1：2-(4-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-3-オキソ-2,8-ジアザスピロ [4.5] デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル：一般手順 Y に従い、3-オキソ-2,8-ジアザスピロ [4.5] デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (100 mg、393 μmol、1.0 当量) および 5-ブromo-4-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリジン (94 mg、393 μmol、1.0 当量) を出発物質として使用し、2-(4-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-3-オキソ-2,8-ジアザスピロ [4.5] デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (40 mg、25%) を白色固形物として得た。MS  $m/z$  : 414 [M+H]<sup>+</sup>。

【1695】

工程 2：2-(4-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ [4.5] デカン-3-オン塩酸塩：一般手順 B に従い、2-(4-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-3-オキソ-2,8-ジアザスピロ [4.5] デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (40 mg) を出発物質とし

て使用し、粗生成物 2-(4-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン塩酸塩(40mg)を得た。MS  $m/z$ : 314  $[M+H]^+$ .

【1696】

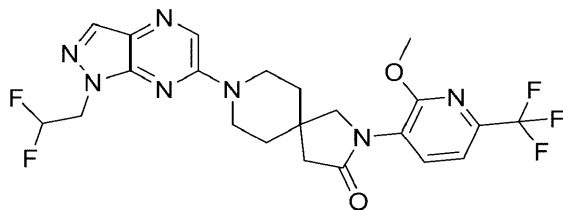
工程3: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(4-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン: 一般手順Iに従い、2-(4-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン塩酸塩(40mg、0.13mmol、1.0当量)および6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(27.8mg、0.11mmol、1.0当量)を出発物質として使用し、8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(4-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン(10.2mg、16%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.49 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.44 (tt,  $J=5.4, 3.8$  Hz, 1H), 4.70 (td,  $J=14.9, 3.9$  Hz, 2H), 4.10-4.02 (m, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.62-3.52 (s, 2H), 2.76-2.66 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.81-1.71 (m, 4H). MS  $m/z$ : 496.2  $[M+H]^+$ .

10

20

【1697】

実施例779: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン  
【化1099】



30

工程1: 3-ブロモ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-オール: 一般手順Vに従い、6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-オール(2500mg、15.2mmol、1.0当量)を出発物質として、NBS(2985mg、16.8mmol、1.1当量)を試薬として使用し、3-ブロモ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-オール(550mg、14.9%)を白色固形物として得た。MS  $m/z$ : 242  $[M+H]^+$ .

【1698】

工程2: 3-ブロモ-2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン: 一般手順Kに従い、3-ブロモ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-オール(550mg、2.27mmol、1.0当量)およびMeI(355mg、2.50mmol、1.0当量)を出発物質として使用し、3-ブロモ-2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン(210mg、36.0%)を白色固形物として得た。MS  $m/z$ : 257  $[M+H]^+$ .

40

【1699】

工程3: 2-(2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-3-オキソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル: 一般手順Yに従い、3-ブロモ-2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン(210mg、0.817mmol、1.0当量)および3-オキソ-2,8-ジアザスピ

50

ロ [4.5] デカン-8-カルボン酸 *tert*-ブチル (299 mg、0.899 mmol、1.2 当量) を出発物質として使用し、2-(2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-3-オキソ-2,8-ジアザスピロ [4.5] デカン-8-カルボン酸 *tert*-ブチル (50.0 mg, 14.2%) を明黄色油状物として得た。MS  $m/z$ : 430 [M+H]<sup>+</sup>.

【1700】

工程4: 2-(2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ [4.5] デカン-3-オン 塩酸塩: 一般手順Bに従い、2-(2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-3-オキソ-2,8-ジアザスピロ [4.5] デカン-8-カルボン酸 *tert*-ブチル (50.0 mg、0.116 mmol、1.0 当量) を出発物質として使用し、粗生成物 2-(2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ [4.5] デカン-3-オン塩酸塩 (40.0 mg) を明黄色固形物として得た。MS  $m/z$ : 330 [M+H]<sup>+</sup>.

10

【1701】

工程5: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン-6-イル)-2-(2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ [4.5] デカン-3-オン: 一般手順Iに従い、2-(2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ [4.5] デカン-3-オン塩酸塩 (40.0 mg、0.121 mmol、1.0 当量) および 6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン (29.2 mg、0.133 mmol、1.1 当量) を出発物質として使用し、8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン-6-イル)-2-(2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ [4.5] デカン-3-オン (14.4 mg、21.4%) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.50 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.04 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 7.19 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 6.44 (tt, *J*=54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.70 (td, *J*=15.1, 3.8 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.89-3.73 (m, 6H), 2.65 (s, 2H), 1.73 (d, *J*=5.9 Hz, 4H). MS  $m/z$ : 553.05 [M+H]<sup>+</sup>.

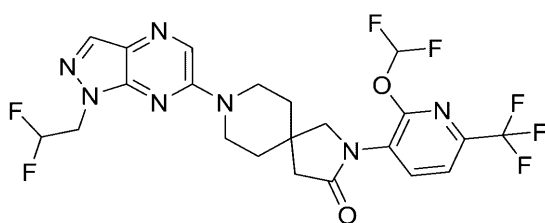
20

30

【1702】

実施例780: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン-6-イル)-2-(2-(ジフルオロメトキシ)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ [4.5] デカン-3-オン

【化1100】



40

工程1: 3-ブromo-2-(ジフルオロメトキシ)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン: 3-ブromo-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-オール (600 mg、2.5 mmol、1.0 当量)、2-クロロ-2,2-ジフルオロ酢酸メチル (540 mg、3.75 mmol、1.5 当量) および K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1035 mg、7.5 mmol、3.0 当量) と DMF (10 mL) の混合物を 90 °C で 2 時間加熱した。反応を LCMS によってモニタリングした。混合物を水 (50 mL) で希釈し、EtOAc (50 mL ×

50

2) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、乾燥させ、エバポレーションし、シリコゲルカラム（ヘキサン／EtOAcの勾配を用いて溶出）で精製した。画分を収集し、濃縮し、3-ブロモ-2-（ジフルオロメトキシ）-6-（トリフルオロメチル）ピリジン（380mg、55%）を黄色油状物として得た。MS  $m/z$ : 292 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 【1703】

工程2: 2-（2-（ジフルオロメトキシ）-6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）-3-オキソ-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル: 一般手順Yに従い、3-ブロモ-2-（ジフルオロメトキシ）-6-（トリフルオロメチル）ピリジン（380mg、1.37mmol、1.0当量）および3-オキソ-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル（524mg、2.06mmol、1.5当量）を出発物質として、Ephos Pd G4（120mg、0.13mmol、0.1当量）を触媒として使用し、2-（2-（ジフルオロメトキシ）-6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）-3-オキソ-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル（300mg、50%）を黄色固形物として得た。MS  $m/z$ : 466 [M+H]<sup>+</sup>。

10

#### 【1704】

工程3: 2-（2-（ジフルオロメトキシ）-6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン塩酸塩: 一般手順Bに従い、2-（2-（ジフルオロメトキシ）-6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）-3-オキソ-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル（300mg）を出発物質として使用し、粗生成物2-（2-（ジフルオロメトキシ）-6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン塩酸塩（300mg）を得た。MS  $m/z$ : 366 [M+H]<sup>+</sup>。

20

#### 【1705】

工程4: 8-（1-（2, 2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-イル）-2-（2-（ジフルオロメトキシ）-6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン: 一般手順Iに従い、2-（2-（ジフルオロメトキシ）-6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン塩酸塩（120mg、0.30mmol、1.0当量）および6-クロロ-1-（2, 2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン（98mg、0.50mmol、1.5当量）を出発物質として使用し、8-（1-（2, 2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-イル）-2-（2-（ジフルオロメトキシ）-6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン（62.3mg、38%）を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR（400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>）δ 8.51（s, 1H）, 8.24（d, J=8.0Hz, 1H）, 8.13（s, 1H）, 7.91-7.51（m, 2H）, 6.44（tt, J=54.9, 3.9Hz, 1H）, 4.70（td, J=15.0, 3.9Hz, 2H）, 3.96-3.85（m, 2H）, 3.81-3.71（m, 4H）, 2.55（s, 2H）, 1.77（t, J=5.7Hz, 4H）。MS  $m/z$ : 548.2 [M+H]<sup>+</sup>。

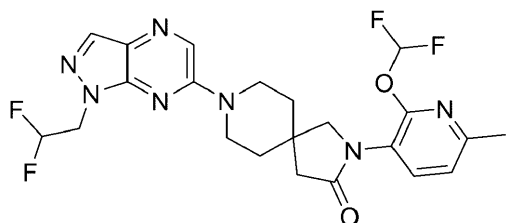
30

40

#### 【1706】

実施例781: 7-〔1-（2, 2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-イル〕-2-〔4-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル〕-2, 7-ジアザスピロ[3.5]ノナン

## 【化 1 1 0 1】



工程 1：3-ブロモ-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メチルピリジン：DMF (2 mL) 中 3-ブロモ-6-メチルピリジン-2 (1H)-オン (100 mg、0.532 mmol、1.0 当量)、 $K_2CO_3$  (147 mg、1.06 mmol、2.0 当量) および 2-クロロ-2, 2-ジフルオロ酢酸メチル (115 mg、0.798 mmol、1.5 当量) の溶液を 4 時間、80℃で攪拌した。得られた混合物を EtOAc (15 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (3×10 mL) で洗浄し、無水  $Na_2SO_4$  上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( $CH_2Cl_2/PE$  (1:1)) を用いて溶出) によって精製し、3-ブロモ-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メチルピリジン (80 mg、63%) を無色の油状物として得た。MS  $m/z$ : 238  $[M+H]^+$ .

## 【1707】

工程 2：2-(2-(ジフルオロメトキシ)-6-メチルピリジン-3-イル)-3-オキソ-2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル：一般手順 Y に従い、3-ブロモ-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メチルピリジン (80 mg、0.336 mmol、1.0 当量) および 3-オキソ-2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (94.0 mg、0.37 mmol、1.1 当量) を出発物質として、Pd-PEPPSI-IPentCl 2-メチルピリジン (o-ピコリン) (28.3 mg、0.034 mmol、0.1 当量) を触媒として使用し、2-(2-(ジフルオロメトキシ)-6-メチルピリジン-3-イル)-3-オキソ-2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (90 mg、65%) を無色の油状物として得た。MS  $m/z$ : 412  $[M+H]^+$ .

## 【1708】

工程 3：2-(2-(ジフルオロメトキシ)-6-メチルピリジン-3-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-3-オン塩酸塩：一般手順 B に従い、2-(2-(ジフルオロメトキシ)-6-メチルピリジン-3-イル)-3-オキソ-2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (90 mg) を出発物質として使用し、粗生成物 2-(2-(ジフルオロメトキシ)-6-メチルピリジン-3-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-3-オン塩酸塩 (100 mg) を得た。MS  $m/z$ : 312  $[M+H]^+$ .

## 【1709】

工程 4：8-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル)-2-(2-(ジフルオロメトキシ)-6-メチルピリジン-3-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-3-オン：一般手順 I に従い、8-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル)-2-(2-(ジフルオロメトキシ)-6-メチルピリジン-3-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-3-オン (50 mg、0.16 mmol、1.0 当量) および 6-クロロ-1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン (38.4 mg、0.175 mmol、1.1 当量) を出発物質として使用し、8-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル)-2-(2-(ジフルオロメトキシ)-6-メチルピリジン-3-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-3-オン (24 mg、32%) を白色固形物として得た。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.50 (s, 1H), 8.13

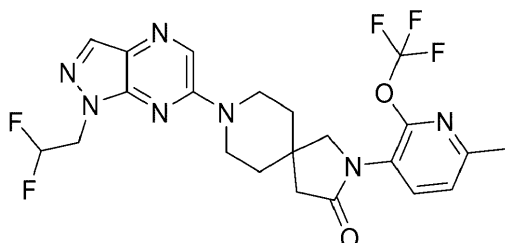
(s, 1H), 7.87–7.47 (m, 2H), 7.20 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.44 (tt, J=54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.70 (td, J=15.0, 3.8 Hz, 2H), 3.93–3.83 (m, 2H), 3.81–3.71 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.48 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.77 (t, J=5.6 Hz, 4H). m/z: 494.2 [M+H]<sup>+</sup>.

【1710】

実施例782: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(6-メチル-2-(トリフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン

【化1102】

10



工程1: 3-ブロモ-6-メチル-2-(トリフルオロメトキシ)ピリジン: CH<sub>3</sub>NO<sub>2</sub> (10 mL) 中3-ブロモ-6-メチルピリジン-2(1H)-オン (400 mg、2.13 mmol、1.0当量) と1-(トリフルオロメチル)-1λ<sup>3</sup>-ベンゾ[d][1,2]ヨードオキソル-3(1H)-オン (1.01 g、3.19 mmol、1.5当量) の溶液を一晩、100℃でO<sub>2</sub>雰囲気下にて攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/PE (1:1)) を用いて溶出) によって精製し、3-ブロモ-6-メチル-2-(トリフルオロメトキシ)ピリジン (200 mg、37%) を無色の油状物として得た。MS m/z: 256 [M+H]<sup>+</sup>.

20

【1711】

工程2: 2-(6-メチル-2-(トリフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル)-3-オキソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル: 一般手順Yに従い、3-ブロモ-6-メチル-2-(トリフルオロメトキシ)ピリジン (200、0.784 mmol、1.0当量) および3-オキソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル (219 mg、0.862 mmol、1.1当量) を出発物質として、Ephos Pd G4 (36 mg、39 μmol、0.05当量) を触媒として使用し、2-(6-メチル-2-(トリフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル)-3-オキソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル (250 mg、74%) を無色の油状物として得た。MS m/z: 430 [M+H]<sup>+</sup>.

30

【1712】

工程3: 2-(6-メチル-2-(トリフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン 塩酸塩: 一般手順Bに従い、ギブ (give) 2-(6-メチル-2-(トリフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル)-3-オキソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル (100 mg) を出発物質として使用し、粗生成物2-(6-メチル-2-(トリフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン塩酸塩 (80 mg) を得た。MS m/z: 330 [M+H]<sup>+</sup>.

40

【1713】

工程4: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(6-メチル-2-(トリフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン: 一般手順Iに従い、2-(

50

6-メチル-2-(トリフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン塩酸塩(80mg、0.219mmol、1.0当量)および6-クロロ-1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン(100mg、0.241mmol、1.0当量)を出発物質として使用し、8-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-イル)-2-(6-メチル-2-(トリフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン(61mg、54%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, クロロホルム-d)  $\delta$  8.27(s, 1H), 8.05(s, 1H), 7.70(d, J=7.9Hz, 1H), 7.12(d, J=7.9Hz, 1H), 6.22(tt, J=55.6, 4.5Hz, 1H), 4.66(td, J=13.3, 4.4Hz, 2H), 3.98-3.85(m, 2H), 3.84-3.70(m, 4H), 2.54(d, J=12.7Hz, 5H), 1.89(t, J=5.6Hz, 4H). MS m/z: 512.2 [M+H]<sup>+</sup>.

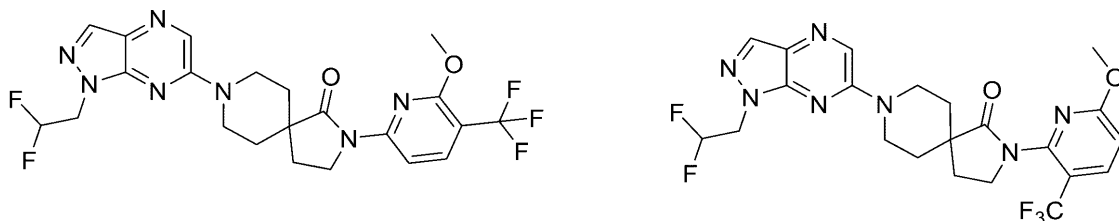
10

実施例783: 8-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-イル)-2-(6-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン;

実施例784: 8-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-イル)-2-(6-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン

20

【化1103】



【1714】

工程1: 8-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-イル)-2-(6-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン塩酸塩(80mg、0.243mmol、1.0当量)および6-クロロ-1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン(54mg、0.243mmol、1.0当量)を出発物質として使用し、8-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-イル)-2-(6-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン(40.8mg、32%)を白色固形物として、および8-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-イル)-2-(6-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン(45.9mg、36%)を白色固形物として得た。

30

40

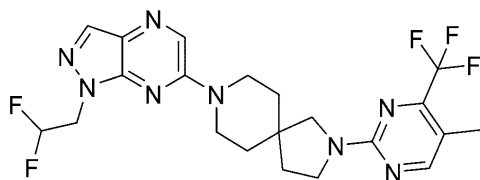
【1715】

8-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-イル)-2-(6-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン

50



## 【化 1 1 0 4】



工程 1：5-ブロモ-2-ヨード-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン：ACN (10 mL) 中 5-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン (500 mg、2.07 mmol、1.0 当量)、CH<sub>2</sub>I<sub>2</sub> (5534 mg、20.7 mmol、10.0 当量) および tBuONO (426 mg、4.13 mmol、2.0 当量) の溶液を 2 時間、70℃ で大気雰囲気下にて攪拌した。LCMS により所望の生成物を検出することができた。得られた混合物を EtOAc (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (2×10 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc/PE = 1/1 を用いて溶出) によって精製し、5-ブロモ-2-ヨード-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン (400 mg、54.9%) を明黄色油状物として得た。MS m/z : 352 [M+H]<sup>+</sup>.

10

## 【1716】

工程 2：2-(5-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル：5-ブロモ-2-ヨード-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン (400 mg、1.13 mmol、1.0 当量)、メチルボロン酸 (102 mg、1.70 mmol、1.5 当量)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (82.9 mg、0.113 mmol、0.1 当量) および Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (739 mg、2.27 mmol、2.0 当量) と 1,4-ジオキサン (5 mL) の混合物を 2 時間、80℃ でアルゴン雰囲気下にて攪拌した。上記の混合物に、2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (272 mg、1.13 mmol、1.0 当量)、XPhos (54.0 mg、0.113 mmol、0.10 当量)、XPhos Pd G3 (96.0 mg、0.113 mmol、0.1 当量) を数回に分けて室温で添加した。得られた混合物をさらに 2 時間、100℃ で攪拌した。LCMS により所望の生成物を検出することができた。得られた混合物を EtOAc (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (2×10 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc/PE = 1/1 を用いて溶出) によって精製し、2-(5-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (50.0 mg、11.0%) を明黄色油状物として得た。MS m/z : 401 [M+H]<sup>+</sup>.

20

30

## 【1717】

工程 3：2-(5-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン塩酸塩：一般手順 B に従い、2-(5-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (50.0 mg、0.125 mmol、1.0 当量) を出発物質として使用し、粗生成物 2-(5-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン塩酸塩 (40.0 mg) を得た。MS m/z : 301 [M+H]<sup>+</sup>.

40

## 【1718】

工程 4：8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(5-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン：一般手順 I に従い、2-(5-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]

50

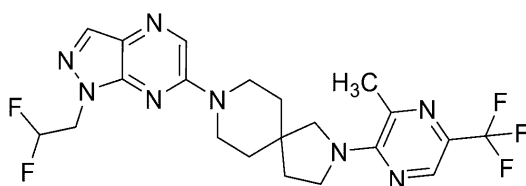
〕デカン塩酸塩（40.0mg、0.133mmol、1.0当量）および6-クロロ-1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ[3，4-b]ピラジン（29.1mg、0.133mmol、1.0当量）を出発物質として使用し、8-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ[3，4-b]ピラジン-6-イル）-2-（5-メチル-4-（トリフルオロメチル）ピリミジン-2-イル）-2，8-ジアザスピロ[4.5]デカン（3.00mg、4.7%）を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR（400MHz，クロロホルム-d） $\delta$  8.29（s，2H），8.08（d，J=23.7Hz，1H），6.22（tt，J=55.6，4.5Hz，1H），4.66（td，J=13.3，4.5Hz，2H），3.93（dt，J=13.7，5.4Hz，2H），3.70（q，J=9.6，8.3Hz，4H），3.57（s，2H），2.26（q，J=2.1Hz，3H），1.96（t，J=7.1Hz，2H），1.85-1.70（m，4H）。MS m/z：483.05 [M+H]<sup>+</sup>.

10

【1719】

実施例786：8-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ[3，4-b]ピラジン-6-イル）-2-（3-メチル-5-（トリフルオロメチル）ピラジン-2-イル）-2，8-ジアザスピロ[4.5]デカン

【化1105】



20

工程1：2-（5-（トリフルオロメチル）ピラジン-2-イル）-2，8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル：一般手順Iに従い、2，8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル（300mg、1.25mmol、1.0当量）、2-クロロ-5-（トリフルオロメチル）ピラジン（251mg、1.37mmol、1.1当量）を出発物質として使用し、2-（5-（トリフルオロメチル）ピラジン-2-イル）-2，8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル（450mg、93.4%）を白色固形物として得た。MS m/z：331 [M-tBu+H]<sup>+</sup>.

30

【1720】

工程2：2-（3-クロロ-5-（トリフルオロメチル）ピラジン-2-イル）-2，8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル：一般手順Vに従い、2-（5-（トリフルオロメチル）ピラジン-2-イル）-2，8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル（300mg、0.775mmol、1.0当量）を出発物質として、NCS（103mg、0.775mmol、1.0当量）を試薬として使用し、2-（3-クロロ-5-（トリフルオロメチル）ピラジン-2-イル）-2，8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル（150mg、30.6%）を白色固形物として得た。MS m/z：365 [M-tBu+H]<sup>+</sup>.

40

【1721】

工程3：2-（3-メチル-5-（トリフルオロメチル）ピラジン-2-イル）-2，8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル：一般手順Lに従い、2-（3-クロロ-5-（トリフルオロメチル）ピラジン-2-イル）-2，8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル（150mg、0.356mmol、1.0当量）およびメチルボロン酸（21.3mg、0.356mmol、1.0当量）を出発物質として、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>（41.2mg、0.036mmol、0.1当量）を触媒として使用し、2-（3-メチル-5-（トリフルオロメチル）ピラジン-2-イル）-2，8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-

50

tert-ブチル (80.0 mg、56.0%) を白色固形物として得た。MS  $m/z$ : 401  $[M+H]^+$ .

【1722】

工程4: 2-(3-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン塩酸塩: 一般手順Bに従い、2-(3-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル (80.0 mg、0.200 mmol、1.0当量) を出発物質として使用し、粗生成物2-(3-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン塩酸塩 (50.0 mg) を得た。MS  $m/z$ : 301  $[M+H]^+$

10

【1723】

工程5: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(3-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン: 一般手順Iに従い、2-(3-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン塩酸塩 (50.0 mg、0.148 mmol、1.0当量) および6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (32.5 mg、0.148 mmol、1.0当量) を出発物質として使用し、8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(3-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン (40.7 mg、56.0%) を白色固形物として得た。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.49 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 6.44 (tt, 3.8 Hz, 1H), 4.69 (td, 3.9 Hz, 2H), 3.82 (dt, 6H), 3.61 (s, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.91 (t, 2H), 1.73-1.60 (m, 4H). MS  $m/z$ : 483.30  $[M+H]^+$ .

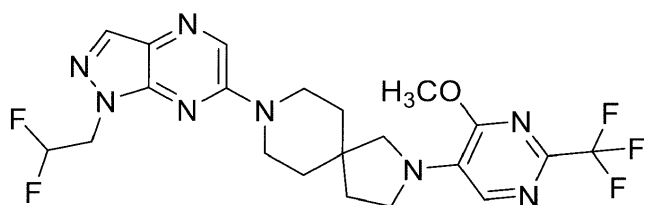
20

【1724】

実施例787: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(4-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン

30

【化1106】



工程1: 2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル: 一般手順Yに従い、2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル (500 mg、2.07 mmol、1.0当量) および5-ブロモ-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン (470 mg、2.07 mmol、1.0当量) を出発物質として、XPhos Pd G3 (175 mg、0.207 mmol、0.1当量) を触媒として使用し、2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル (360 mg、44.8%) を白色固形物として得た。MS  $m/z$ : 331  $[M-tBu+H]^+$ .

40

【1725】

工程2: 2-(4-ブロモ-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル: 一般手順Vに

50

従い、2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシレート(360mg、0.930mmol、1.0当量)を出発物質として、NBS(331mg、1.86mmol、2.0当量)を試薬として使用し、2-(4-ブロモ-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(120mg、27.2%)を白色固形物として得た。MS m/z: 409 [M-tBu+H]<sup>+</sup>.  
【1726】

工程3: 2-(4-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル: MeOH(1.00mL)中2-(4-ブロモ-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(120mg、0.258mmol、1.0当量)の攪拌溶液にMeONa(41.8mg、0.774mmol、3.0当量)を添加した。得られた混合物を2時間、50℃で攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(EtOAc/PE(1/1))を用いて溶出)によって精製し、2-(4-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(50.0mg、46.5%)を白色固形物として得た。MS m/z: 417 [M-tBu+H]<sup>+</sup>.  
【1727】

工程4: 2-(4-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン塩酸塩: 一般手順Bに従い、2-(4-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(50.0mg、0.120mmol、1.0当量)を出発物質として使用し、粗生成物2-(4-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン塩酸塩(35.0mg)を得た。MS m/z: 317 [M+H]<sup>+</sup>.  
【1728】

工程5: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(4-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン: 一般手順Iに従い、2-(4-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン塩酸塩(35.0mg、0.099mmol、1.00当量)および6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(21.7mg、0.099mmol、1.00当量)を出発物質として使用し、8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(4-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン(10.0mg、20.2%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.48(s, 1H), 8.13(s, 1H), 7.84(s, 1H), 6.59-6.29(m, 1H), 4.74-4.65(m, 2H), 3.96(s, 3H), 3.81(t, 4H), 3.61(t, 2H), 3.43(s, 2H), 1.89(t, 2H), 1.70-1.64(m, 4H). MS m/z: 499.15 [M+H]<sup>+</sup>.  
【1729】

実施例788: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン

10

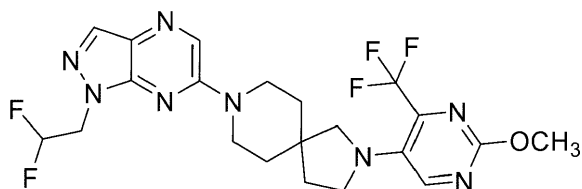
20

30

40

50

## 【化 1 1 0 7】



工程 1：2-（2-（メチルチオ）-4-（トリフルオロメチル）ピリミジン-5-イル）-2,8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル：一般手順 Y に従い、2,8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル（264 mg、1.09 mmol、1.0 当量）および 5-クロロ-2-（メチルチオ）-4-（トリフルオロメチル）ピリミジン（250 mg、1.09 mmol、1.0 当量）を出発物質として、Ruphos Pd G3（92 mg、0.109 mmol、0.1 当量）を触媒として使用し、2-（2-（メチルチオ）-4-（トリフルオロメチル）ピリミジン-5-イル）-2,8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-8-カルボン酸 tert（180 mg、38%）を白色固形物として得た。MS m/z：433 [M+H]<sup>+</sup>.

10

## 【1730】

工程 2：2-（2-（メチルスルホニル）-4-（トリフルオロメチル）ピリミジン-5-イル）-2,8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル：2-（2-（メチルチオ）-4-（トリフルオロメチル）ピリミジン-5-イル）-2,8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル（180 mg、0.416 mmol、1.0 当量）と MeOH（2 mL）の攪拌混合物にオキソン（349.92 mg、2.080 mmol、5.0 当量）を数回に分けて室温で大気雰囲気下にて添加した。得られた混合物を 2 時間、室温で大気雰囲気下にて攪拌した。反応を LCMS によってモニタリングした。LCMS により所望の生成物を検出することができた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（PE/E A（1：1）を用いて溶出）によって精製し、2-（2-（メチルスルホニル）-4-（トリフルオロメチル）ピリミジン-5-イル）-2,8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル（160 mg、83%）を白色固形物として得た。MS m/z：433 [M+H]<sup>+</sup>.

20

30

## 【1731】

工程 3：2-（2-メトキシ-4-（トリフルオロメチル）ピリミジン-5-イル）-2,8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル：MeOH（4 mL）中 2-（2-（メチルスルホニル）-4-（トリフルオロメチル）ピリミジン-5-イル）-2,8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル（160 mg、344 μmol、1.0 当量）の攪拌溶液に NaOMe（20 mg、344 μmol、1.0 当量）を 60℃ でアルゴン雰囲気下にて滴下した。混合物を室温まで放冷した。反応を LCMS によってモニタリングした。LCMS により所望の生成物を検出することができた。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィーにより、以下の条件：カラム、C18 シリカゲル；移動相、MeCN/水（0.1% の F A）、20 分間で 5% から 100% までの勾配；検出器、UV 254 nm で精製した。これにより、2-（2-メトキシ-4-（トリフルオロメチル）ピリミジン-5-イル）-2,8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル（120 mg、837%）をオフホワイト色油状物として得た。MS m/z：417 [M+H]<sup>+</sup>.

40

## 【1732】

工程 4：2-（2-メトキシ-4-（トリフルオロメチル）ピリミジン-5-イル）-2,8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン：一般手順 H に従い、2-（2-メトキシ-4-（トリフルオロメチル）ピリミジン-5-イル）-2,8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル（120 mg）を出発物質として使用し、粗生成物 2-（2-メトキシ-4-（トリフルオロメチル）ピリミジン-5-イル）-2,8-ジ

50

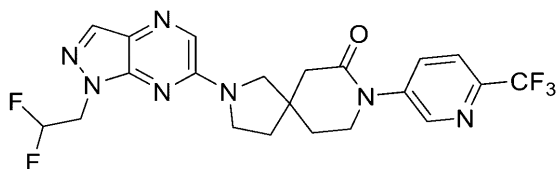
アザスピロ [4.5] デカン (100 mg) を得た。MS  $m/z$ : 317 [M+H]<sup>+</sup>.  
【1733】

工程5: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン-6-イル)-2-(2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2,8-ジアザスピロ [4.5] デカン: 一般手順Iに従い、2-(2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2,8-ジアザスピロ [4.5] デカン (100 mg、315  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量) および 6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン (76 mg、347  $\mu\text{mol}$ 、1.1 当量) を出発物質として使用し、8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン-6-イル)-2-(2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2,8-ジアザスピロ [4.5] デカン (120 mg、75%) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.69 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 6.44 (tt, J=54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.69 (td, J=15.0, 3.8 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.80 (t, J=5.7 Hz, 4H), 3.42 (s, 2H), 3.22 (s, 2H), 1.90 (t, J=7.0 Hz, 2H), 1.67 (q, J=4.7 Hz, 4H). MS  $m/z$ : 499.15 [M+H]<sup>+</sup>.  
【1734】

10

20

実施例789: 2-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン-6-イル)-8-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ [4.5] デカン-7-オン  
【化1108】



工程1: 7-オキソ-8-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ [4.5] デカン-2-カルボン酸 tert-ブチル: 一般手順Yに従い、7-オキソ-2,8-ジアザスピロ [4.5] デカン-2-カルボン酸 tert-ブチル (100 mg、0.39 mmol、1.0 当量) および 5-ブロモ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン (106 mg、0.47 mmol、1.2 当量) を出発物質として、EPHOS Pd G4 (36 mg、0.04 mmol、0.1 当量) を触媒として使用し、7-オキソ-8-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ [4.5] デカン-2-カルボン酸 tert-ブチル (70 mg、44%) を無色の油状物として得た。MS  $m/z$ : 400 [M+H]<sup>+</sup>.  
【1735】

30

工程2: 8-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ [4.5] デカン-7-オン塩酸塩: 一般手順Bに従い、7-オキソ-8-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ [4.5] デカン-2-カルボン酸 tert-ブチル (50 mg) を出発物質として使用し、粗生成物 8-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ [4.5] デカン-7-オン塩酸塩 (50 mg) を得た。MS  $m/z$ : 300 [M+H]<sup>+</sup>.  
【1736】

40

工程3: 2-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン-6-イル)-8-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ [4.5] デカン-7-オン: 一般手順Iに従い、8-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ [4.5] デカン-7-オン塩酸塩 (20 mg、0.06 mmol、1.0 当量) および 6-クロロ-1-(2,2-

50

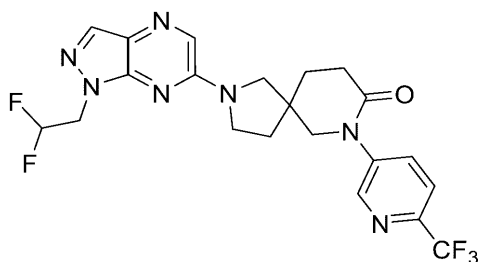
ジフルオロエチル) - 1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン(15mg、0.07mmol、1.2当量)を出発物質として使用し、2-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-イル)-8-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-7-オン(9mg、30%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) δ 8.69(d, J=2.4Hz, 1H), 7.97(d, J=8.4Hz, 2H), 7.91(s, 1H), 7.79(d, J=8.3Hz, 1H), 6.18(tt, J=55.4, 4.2Hz, 1H), 4.60(td, J=14.1, 4.2Hz, 2H), 3.87-3.80(m, 2H), 3.74(td, J=7.2, 6.5, 4.5Hz, 2H), 3.60(s, 2H), 2.62(d, J=7.0Hz, 2H), 2.13-2.02(m, 4H). MS m/z: 482.15 [M+H]<sup>+</sup>.

10

【1737】

実施例790: 2-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-イル)-7-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2, 7-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-オン

【化1109】



20

工程1: 7-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2, 7-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-オン塩酸塩: 一般手順Bに従い、8-オキソ-7-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2, 7-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-カルボン酸tert-ブチル(50mg)を出発物質として使用し、粗生成物7-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2, 7-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-オン塩酸塩(50mg)を得た。MS m/z: 300 [M+H]<sup>+</sup>

30

【1738】

工程2: 2-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-イル)-7-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2, 7-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-オン: 一般手順Iに従い、7-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2, 7-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-オン塩酸塩(20mg、0.06mmol、1.0当量)および6-クロロ-1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン(15mg、0.072mmol、1.2当量)を出発物質として使用し、2-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-イル)-7-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2, 7-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-オン(6.3mg、21%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) δ 8.69(d, J=2.4Hz, 1H), 7.97(d, J=8.4Hz, 2H), 7.91(s, 1H), 7.79(d, J=8.3Hz, 1H), 6.18(tt, J=55.4, 4.2Hz, 1H), 4.60(td, J=14.1, 4.2Hz, 2H), 3.88-3.67(m, 5H), 2.62(d, J=7.0Hz, 2H), 2.15-1.99(m, 5H). MS m/z: 482.2 [M+H]<sup>+</sup>.

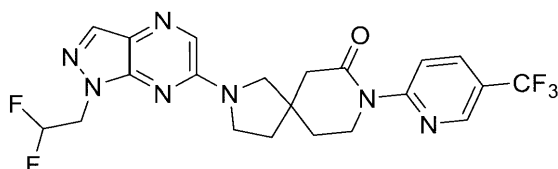
40

【1739】

実施例791: 2-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-イル)-8-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-7-オン

50

## 【化 1 1 1 0】



工程 1：7-オキソ-8-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-カルボン酸 tert-ブチル：一般手順 Y に従い、7-オキソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-カルボン酸 tert-ブチル (150 mg、0.59 mmol、1.0 当量) および 2-ブromo-5-(トリフルオロメチル)ピリジン (133 mg、0.59 mmol、1.0 当量) を出発物質として EPhos Pd G4 (36 mg、0.06 mmol、0.1 当量) を使用し、7-オキソ-8-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-カルボン酸 tert-ブチル (70 mg、44%) を無色の油状物として得た。MS m/z：400 [M+H]<sup>+</sup>.

10

## 【1740】

工程 2：8-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-7-オン塩酸塩：一般手順 B に従い、7-オキソ-8-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-カルボン酸 tert-ブチル (40 mg) を出発物質として使用し、粗生成物 8-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-7-オン塩酸塩 (50 mg) を得た。MS m/z：300 [M+H]<sup>+</sup>.

20

## 【1741】

工程 3：2-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-8-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-7-オン：一般手順 I に従い、8-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-7-オン塩酸塩 (20 mg、0.06 mmol、1.0 当量) および 6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (15 mg、0.07 mmol、1.2 当量) を出発物質として使用し、2-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-8-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-7-オン (9 mg、30%) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.86 (s, 1H), 8.21 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.12 (dd, J=7.3, 3.2 Hz, 3H), 6.45 (t, J=55.0 Hz, 1H), 4.77-4.60 (m, 2H), 4.10-4.01 (m, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 2.71 (d, J=6.4 Hz, 2H), 2.06 (d, J=6.2 Hz, 4H). MS m/z：482.15 [M+H]<sup>+</sup>.

30

## 【1742】

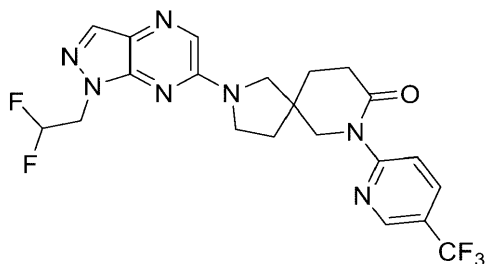
40

実施例 792：2-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-7-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-オン

50



## 【化 1 1 1 1】



工程 1：7-（5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）-2，7-ジアザスピロ [4.5] デカン-8-オン塩酸塩：一般手順 B に従い、7-オキソ-8-（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）-2，8-ジアザスピロ [4.5] デカン-2-カルボン酸 *tert*-ブチル（35 mg、0.161 mmol、1.0 当量）を出発物質として使用し、粗生成物 7-（5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）-2，7-ジアザスピロ [4.5] デカン-8-オン塩酸塩（40 mg）を得た。MS  $m/z$ ：300 [M+H]<sup>+</sup>.

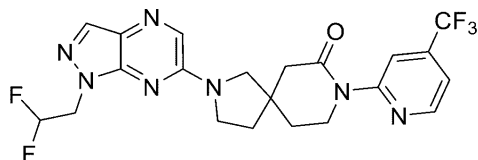
## 【1 7 4 3】

工程 2：2-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ [3，4-b] ピラジン-6-イル）-7-（5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）-2，7-ジアザスピロ [4.5] デカン-8-オン：一般手順 I に従い、7-（5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）-2，7-ジアザスピロ [4.5] デカン-8-オン塩酸塩（40 mg、0.067 mmol、1.00 当量）および 6-クロロ-1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ [3，4-b] ピラジン（35 mg、0.08 mmol、1.2 当量）を出発物質として使用し、2-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ [3，4-b] ピラジン-6-イル）-7-（5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）-2，7-ジアザスピロ [4.5] デカン-8-オン（26.8 mg、40%）を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR（300 MHz，DMSO-*d*<sub>6</sub>） $\delta$  8.77（s，1H），8.24-8.01（m，4H），6.66-6.19（m，1H），4.67（td，*J*=14.9，3.8 Hz，2H），3.98（s，2H），3.73（d，*J*=11.5 Hz，3H），3.55（d，*J*=11.3 Hz，1H），2.69（t，*J*=7.0 Hz，2H），2.18-1.91（m，4H）。MS  $m/z$ ：482.15 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【1 7 4 4】

実施例 793：2-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ [3，4-b] ピラジン-6-イル）-8-（4-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）-2，8-ジアザスピロ [4.5] デカン-7-オン

## 【化 1 1 1 2】



工程 1：（Z）-7-（ヒドロキシイミノ）-2-アザスピロ [4.4] ノナン-2-カルボン酸 *tert*-ブチル：7-オキソ-2-アザスピロ [4.4] ノナン-2-カルボン酸 *tert*-ブチル（500 mg、2.08 mmol、1.0 当量）およびヒドロキシルアミン塩酸塩（174 mg、2.50 mmol、1.2 当量）と EtOH：H<sub>2</sub>O = 10：1（5 mL）の攪拌混合物に K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>（577 mg、4.17 mmol、2.0 当量）を数回に分けて室温で大気雰囲気下にて添加した。得られた混合物を一晩、80℃で不活性雰囲気下にて攪拌した。得られた混合物を逆相フラッシュにより、以下の条件（

カラム、C18シリカゲル；移動相、MeCN／水、15分間で30％から60％までの勾配；検出器、UV 220 nm.) で精製し、(Z)－7－(ヒドロキシイミノ)－2－アザスピロ[4.4]ノナン－2－カルボン酸tert－ブチル(500 mg、94％)を無色の油状物として得た。

【1745】

工程2：7－オキソ－2，8－ジアザスピロ[4.5]デカン－2－カルボン酸tert－ブチル：室温で大気雰囲気下、数回に分けての1，4－ジオキサン中(Z)－7－(ヒドロキシイミノ)－2－アザスピロ[4.4]ノナン－2－カルボン酸tert－ブチル(200 mg、0.78 mmol、1.0当量)とオキシ塩化リン(300 mg、1.95 mmol、2.5当量)の攪拌溶液に。混合物を飽和NaHCO<sub>3</sub>(水性)でpH8に中和した。残渣を逆相フラッシュにより以下の条件で精製し(残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィーにより、以下の条件：カラム、C18シリカゲル；移動相、MeCN／水(0.1％のFA)、10分間で20％から60％までの勾配；検出器、UV 220 nmで精製した。)、7－オキソ－2，8－ジアザスピロ[4.5]デカン－2－カルボン酸tert－ブチル(70 mg、35.0％)を明褐色固形物として得た。

10

【1746】

工程3：7－オキソ－8－(4－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル)－2，8－ジアザスピロ[4.5]デカン－2－カルボン酸tert－ブチル：一般手順Yに従い、7－オキソ－2，8－ジアザスピロ[4.5]デカン－2－カルボン酸tert－ブチル(100 mg、0.39 mmol、1.0当量)および2－ブロモ－4－(トリフルオロメチル)ピリジン(106 mg、0.47 mmol、1.2当量)を出発物質として、EPHOS Pd G4(36 mg、0.04 mmol、0.1当量)を触媒として使用し、7－オキソ－8－(4－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル)－2，8－ジアザスピロ[4.5]デカン－2－カルボン酸tert－ブチル(70 mg、44％)を無色の油状物として得た。MS m/z：400 [M+H]<sup>+</sup>。

20

【1747】

工程4：8－(4－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル)－2，8－ジアザスピロ[4.5]デカン－7－オン塩酸塩：一般手順Bに従い、7－オキソ－8－(4－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル)－2，8－ジアザスピロ[4.5]デカン－2－カルボン酸tert－ブチル(50 mg)を出発物質として使用し、粗生成物8－(4－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル)－2，8－ジアザスピロ[4.5]デカン－7－オン塩酸塩(50 mg)を得た。MS m/z：300 [M+H]<sup>+</sup>。

30

【1748】

工程5：2－(1－(2，2－ジフルオロエチル)－1H－ピラゾロ[3，4-b]ピラジン－6－イル)－8－(4－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル)－2，8－ジアザスピロ[4.5]デカン－7－オン：一般手順Iに従い、8－(4－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル)－2，8－ジアザスピロ[4.5]デカン－7－オン塩酸塩(20 mg、0.06 mmol、1.0当量)および6－クロロ－1－(2，2－ジフルオロエチル)－1H－ピラゾロ[3，4-b]ピラジン(15 mg、0.07 mmol、1.2当量)を出発物質として使用し、2－(1－(2，2－ジフルオロエチル)－1H－ピラゾロ[3，4-b]ピラジン－6－イル)－8－(4－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル)－2，8－ジアザスピロ[4.5]デカン－7－オン(9 mg、30％)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz，DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.73(s，1H)，8.22(s，1H)，8.12(d，J=7.0 Hz，2H)，7.58(s，1H)，6.45(t，J=55.0 Hz，1H)，4.74-4.62(m，2H)，4.04(s，2H)，3.74(s，2H)，3.58(s，2H)，2.69(d，J=8.8 Hz，2H)，2.04(s，4H)。MS m/z：482.15 [M+H]<sup>+</sup>。

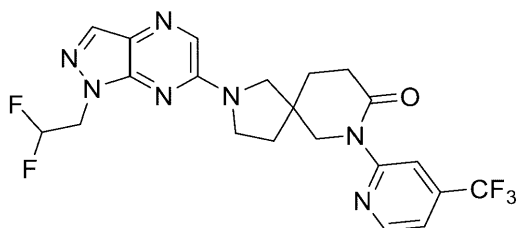
40

【1749】

実施例794：2－(1－(2，2－ジフルオロエチル)－1H－ピラゾロ[3，4-b]

50

b] ピラジン-6-イル)-7-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-オン  
【化1113】



10

工程1: 7-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-オン塩酸塩: 一般手順Bに従い、8-オキソ-7-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-カルボン酸tert-ブチル(100mg)を出発物質として使用し、粗生成物7-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-オン塩酸塩(50mg)を得た。MS m/z: 300 [M+H]<sup>+</sup>.

【1750】

工程2: 2-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-7-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-オン: 一般手順Iに従い、7-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-オン塩酸塩(20mg、0.06mmol、1.0当量)および6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(15mg、0.07mmol、1.2当量)を出発物質として使用し、2-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-7-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-オン(9mg、30%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.66(s, 1H), 8.19(s, 1H), 8.11(d, J=7.2Hz, 2H), 7.55(s, 1H), 6.44(t, J=56.0Hz, 1H), 4.68(t, J=15.6Hz, 2H), 3.95(s, 2H), 3.79-3.56(m, 4H), 2.68(t, J=6.2Hz, 2H), 2.13(s, 1H), 2.01(s, 3H). 482.15 [M+H]<sup>+</sup>.

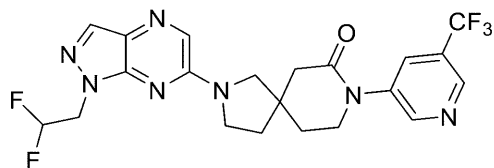
20

30

【1751】

実施例795: 2-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-8-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-7-オン

【化1114】



40

工程1: 7-オキソ-8-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-カルボン酸tert-ブチル: 一般手順Yに従い、7-オキソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-カルボン酸tert-ブチル(100mg、0.39mmol、1.0当量)および3-ブromo-5-(トリフルオロメチル)ピリジン(106mg、0.47mmol、1.2当量)を出発物質として EPhos Pd G4(36mg、0.04mmol、0.1当量)を触媒として使用

50

し、7-オキソ-8-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-カルボン酸tert-ブチル(50mg、32%)を明褐色固形物として得た。MS m/z: 400 [M+H]<sup>+</sup>。

【1752】

工程2: 8-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-7-オン塩酸塩: 一般手順Bに従い、7-オキソ-8-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-カルボン酸tert-ブチル(50mg)を出発物質として使用し、粗生成物8-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-7-オン塩酸塩(50mg)を得た。MS m/z: 300 [M+H]<sup>+</sup>。

10

【1753】

工程3: 2-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-8-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-7-オン: 一般手順Iに従い、8-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-7-オン塩酸塩(50mg、0.17mmol、1.0当量)および6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(44mg、0.20mmol、1.2当量)を出発物質として使用し、2-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-8-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-7-オン(24.4mg、30%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, クロロホルム-d) δ 8.73(s, 1H), 8.09(s, 1H), 8.01(s, 1H), 7.80(s, 1H), 7.60(s, 1H), 6.23(s, 1H), 4.75-4.61(m, 2H), 3.95-3.75(m, 4H), 3.65(s, 2H), 2.75(s, 2H), 2.16(s, 4H)。MS m/z: 482.1 [M+H]<sup>+</sup>。

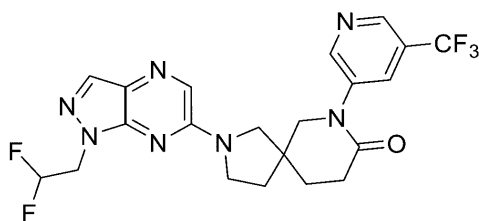
20

【1754】

実施例796: 2-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-7-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-オン

【化1115】

30



工程1: 7-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-オン塩酸塩: 一般手順Bに従い、8-オキソ-7-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-カルボン酸tert-ブチル(40mg)を出発物質として使用し、粗生成物7-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-オン塩酸塩(50mg)を得た。MS m/z: 300 [M+H]<sup>+</sup>。

40

【1755】

工程2: 2-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-7-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-オン: 一般手順Iに従い、7-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-オン塩酸塩(50mg、0.17mmol、1.0当量)および6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(44mg、0.20mmol、1.2当量)を出発物質として使用し、粗生成物2-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-7-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-オン(24.4mg、30%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, クロロホルム-d) δ 8.73(s, 1H), 8.09(s, 1H), 8.01(s, 1H), 7.80(s, 1H), 7.60(s, 1H), 6.23(s, 1H), 4.75-4.61(m, 2H), 3.95-3.75(m, 4H), 3.65(s, 2H), 2.75(s, 2H), 2.16(s, 4H)。MS m/z: 482.1 [M+H]<sup>+</sup>。

50

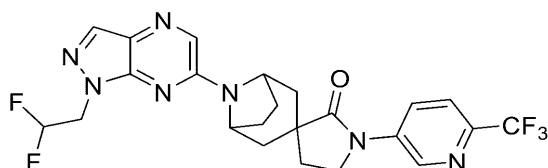
ol、1.2当量)を出発物質として使用し、2-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-7-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-オン(20.9mg、21%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,クロロホルム-d) $\delta$  8.70(d,J=5.4Hz,1H),8.08(s,1H),7.97(s,1H),7.71(d,J=2.0Hz,1H),7.51(d,J=5.5Hz,1H),6.43-6.01(m,1H),4.68(td,J=13.3,4.4Hz,2H),3.86-3.59(m,6H),2.80(t,J=7.1Hz,2H),2.18(ddd,J=31.6,12.3,7.3Hz,4H).MS m/z:482.1[M+H]<sup>+</sup>.

10

【1756】

実施例797:8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-1'-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-8-アザスピロ[ビシクロ[3.2.1]オクタン-3,3'-ピロリジン]-2'-オン

【化1116】



20

工程1:2'-オキソ-1'-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-8-アザスピロ[ビシクロ[3.2.1]オクタン-3,3'-ピロリジン]-8-カルボン酸tert-ブチル:一般手順Eに従い、2'-オキソ-8-アザスピロ[ビシクロ[3.2.1]オクタン-3,3'-ピロリジン]-8-カルボン酸tert-ブチル(300mg、1.07mmol、1.0当量)および5-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン(194mg、1.17mmol、1.1当量)を出発物質として使用し、2'-オキソ-1'-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-8-アザスピロ[ビシクロ[3.2.1]オクタン-3,3'-ピロリジン]-8-カルボン酸tert-ブチル(110mg、24%)を無色の油状物として得た。MS m/z:426[M+H]<sup>+</sup>.

30

【1757】

工程2:1'-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-8-アザスピロ[ビシクロ[3.2.1]オクタン-3,3'-ピロリジン]-2'-オン塩酸塩:一般手順Bに従い、2'-オキソ-1'-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-8-アザスピロ[ビシクロ[3.2.1]オクタン-3,3'-ピロリジン]-8-カルボン酸tert-ブチル(110mg)を出発物質として使用し、粗生成物1'-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-8-アザスピロ[ビシクロ[3.2.1]オクタン-3,3'-ピロリジン]-2'-オン塩酸塩(90mg)を得た。MS m/z:326[M+H]<sup>+</sup>.

40

【1758】

工程3:8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-1'-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-8-アザスピロ[ビシクロ[3.2.1]オクタン-3,3'-ピロリジン]-2'-オン:一般手順Iに従い、1'-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-8-アザスピロ[ビシクロ[3.2.1]オクタン-3,3'-ピロリジン]-2'-オン塩酸塩(90mg、0.249mmol、1.0当量)および5-ブロモ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン(60mg、0.274mmol、1.1当量)を出発物質として使用し、8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1

50

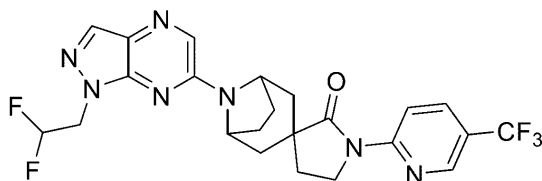
H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル) -1'- (6- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) -8-アザスピロ [ビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3, 3'-ピロリジン] -2'-オン (88 mg、70%) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.05 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.45-8.38 (m, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.96-7.88 (m, 1H), 6.45 (tt, J=54.9, 3.9 Hz, 1H), 4.89-4.80 (m, 2H), 4.71 (td, J=15.0, 3.8 Hz, 2H), 3.78 (t, J=6.4 Hz, 2H), 2.34-2.25 (m, 2H), 2.08-2.01 (m, 4H), 2.00-1.93 (m, 2H), 1.82 (t, J=6.4 Hz, 2H). MS m/z: 508.25 [M+H]<sup>+</sup>.

10

【1759】

実施例 798: 8- (1- (2, 2-ジフルオロエチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル) -1'- (5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) -8-アザスピロ [ビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3, 3'-ピロリジン] -2'-オン

【化1117】



20

工程 1: 2'-オキソ-1'- (5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) -8-アザスピロ [ビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3, 3'-ピロリジン] -8-カルボン酸 tert-ブチル: 一般手順 E に従い、2'-オキソ-8-アザスピロ [ビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3, 3'-ピロリジン] -8-カルボン酸 tert-ブチル (150 mg、0.535 mmol、1.0 当量) および 2-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) ピリジン (97 mg、0.589 mmol、1.1 当量) を出発物質として使用し、2'-オキソ-1'- (5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) -8-アザスピロ [ビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3, 3'-ピロリジン] -8-カルボン酸 tert-ブチル (100 mg、43%) を無色の油状物として得た。MS m/z: 426 [M+H]<sup>+</sup>.

30

【1760】

工程 2: 1'- (5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) -8-アザスピロ [ビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3, 3'-ピロリジン] -2'-オン塩酸塩: 一般手順 B に従い、2'-オキソ-1'- (5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) -8-アザスピロ [ビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3, 3'-ピロリジン] -8-カルボン酸 tert-ブチル (100 mg) を出発物質として使用し、粗生成物 1'- (5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) -8-アザスピロ [ビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3, 3'-ピロリジン] -2'-オン塩酸塩 (90 mg) を得た。MS m/z: 326 [M+H]<sup>+</sup>.

40

【1761】

工程 3: 2- (5-クロロピリジン-3-イル) -8- (1- (2, 2-ジフルオロエチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル) -2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン: 一般手順 I に従い、1'- (5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) -8-アザスピロ [ビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3, 3'-ピロリジン] -2'-オン塩酸塩 (90 mg、0.249 mmol、1.0 当量) および 6-クロロ-1- (2, 2-ジフルオロエチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン (59 mg、0.274 mmol、1.2 当量) を出発物質として使用し、8- (1- (2, 2-ジフルオロエチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル) -1

50

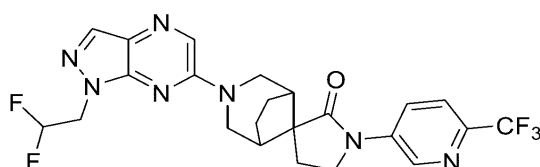
’- (5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) -8-アザスピロ [ビシクロ [3.2.1] オクタン-3, 3’-ピロリジン] -2’-オン (44 mg、34%) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.78 (s, 1H), 8.54 (d, J=8.9 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.24-8.18 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 6.45 (tt, J=54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.89-4.80 (m, 2H), 4.70 (td, J=15.0, 3.8 Hz, 2H), 3.86 (t, J=6.5 Hz, 2H), 2.36-2.22 (m, 2H), 2.12-2.02 (m, 4H), 2.02-1.93 (m, 2H), 1.77 (t, J=6.5 Hz, 2H). MS m/z: 508.25 [M+H]<sup>+</sup>.

【1762】

10

実施例 799: 3- (1- (2, 2-ジフルオロエチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル) -1’- (6- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) -3-アザスピロ [ビシクロ [3.2.1] オクタン-8, 3’-ピロリジン] -2’-オン

【化 1118】



20

工程 1: 8- (シアノメチル) -3-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-3, 8-ジカルボン酸 3- (tert-ブチル) 8-メチル: 一般手順 AC に従い、3-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-3, 8-ジカルボン酸 3- (tert-ブチル) 8-メチル (800 mg、2.97 mmol、1.0 当量) および 2-ブロモアセトニトリル (707 mg、5.97 mmol、2.0 当量) を出発物質として使用し、8- (シアノメチル) -3-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-3, 8-ジカルボン酸 3- (tert-ブチル) 8-メチル (400 mg、43%) を無色の油状物として得た。MS m/z: 309 [M+H]<sup>+</sup>.

【1763】

30

工程 2: 2’-オキソ-3-アザスピロ [ビシクロ [3.2.1] オクタン-8, 3’-ピロリジン] -3-カルボン酸 tert-ブチル: 一般手順 AB に従い、8- (シアノメチル) -3-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-3, 8-ジカルボン酸 3- (tert-ブチル) 8-メチル (400 mg、1.29 mmol、1.0 当量) を出発物質として使用し、2’-オキソ-3-アザスピロ [ビシクロ [3.2.1] オクタン-8, 3’-ピロリジン] -3-カルボン酸 tert-ブチル (250 mg、68%) を無色の油状物として得た。MS m/z: 281 [M+H]<sup>+</sup>.

【1764】

工程 3: 2’-オキソ-1’- (6- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) -3-アザスピロ [ビシクロ [3.2.1] オクタン-8, 3’-ピロリジン] -3-カルボン酸 tert-ブチル: 一般手順 E に従い、2’-オキソ-3-アザスピロ [ビシクロ [3.2.1] オクタン-8, 3’-ピロリジン] -3-カルボン酸 tert-ブチル (50 mg、0.178 mmol、1.0 当量) および 5-フルオロ-2- (トリフルオロメチル) ピリジン (44 mg、0.268 mmol、1.5 当量) を出発物質として使用し、2’-オキソ-1’- (6- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) -3-アザスピロ [ビシクロ [3.2.1] オクタン-8, 3’-ピロリジン] -3-カルボン酸 tert-ブチル (30 mg、40%) を無色の油状物として得た。MS m/z: 426 [M+H]<sup>+</sup>.

40

【1765】

工程 4: 1’- (6- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) -3-アザスピロ

50

【ビシクロ [3.2.1] オクタン-8, 3'-ピロリジン]-2'-オン塩酸塩：一般手順 B に従い、2'-オキソ-1'-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-3-アザスピロ [ビシクロ [3.2.1] オクタン-8, 3'-ピロリジン]-3-カルボン酸 tert-ブチル (30 mg) を出発物質として使用し、粗生成物 1'-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-3-アザスピロ [ビシクロ [3.2.1] オクタン-8, 3'-ピロリジン]-2'-オン塩酸塩 (25 mg) を得た。MS m/z : 326 [M+H]<sup>+</sup>.

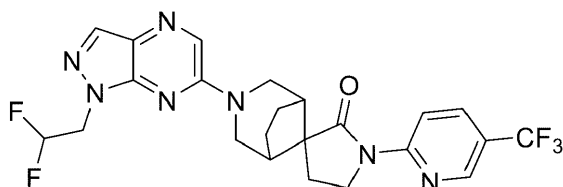
【1766】

工程 5 : 3-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン-6-イル)-1'-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-3-アザスピロ [ビシクロ [3.2.1] オクタン-8, 3'-ピロリジン]-2'-オン：一般手順 I に従い、1'-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-3-アザスピロ [ビシクロ [3.2.1] オクタン-8, 3'-ピロリジン]-2'-オン塩酸塩 (25 mg、69 μmol、1.0 当量) および 6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン (15 mg、69 μmol、1.0 当量) を出発物質として使用し、3-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン-6-イル)-1'-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-3-アザスピロ [ビシクロ [3.2.1] オクタン-8, 3'-ピロリジン]-2'-オン (9 mg、25%) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.81 (d, J=2.5 Hz, 1H), 8.53 (dd, J=8.7, 2.5 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.68 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.23 (tt, J=55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.66 (td, J=13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.07-3.97 (m, 2H), 3.97-3.85 (m, 4H), 2.54-2.45 (m, 2H), 2.14 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.05-1.93 (m, 2H), 1.82-1.71 (m, 2H). MS m/z : 508.25 [M+H]<sup>+</sup>.

【1767】

実施例 800 : 3-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン-6-イル)-1'-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-3-アザスピロ [ビシクロ [3.2.1] オクタン-8, 3'-ピロリジン]-2'-オン

【化 1119】



工程 1 : 2'-オキソ-1'-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-3-アザスピロ [ビシクロ [3.2.1] オクタン-8, 3'-ピロリジン]-3-カルボン酸 tert-ブチル：一般手順 E に従い、2'-オキソ-3-アザスピロ [ビシクロ [3.2.1] オクタン-8, 3'-ピロリジン]-3-カルボン酸 tert-ブチル (100 mg、0.356 mmol、1.0 当量) および 2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン (88 mg、0.536 mmol、1.5 当量) を出発物質として使用し、2'-オキソ-1'-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-3-アザスピロ [ビシクロ [3.2.1] オクタン-8, 3'-ピロリジン]-3-カルボン酸 tert-ブチル (80 mg、53%) を無色の油状物として得た。MS m/z : 426 [M+H]<sup>+</sup>.

【1768】

工程 2 : 1'-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-3-アザスピロ



【ビシクロ [3.2.1] オクタン-8, 3'-ピロリジン]-2'-オン塩酸塩：一般手順 B に従い、2'-オキソ-1'-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-3-アザスピロ [ビシクロ [3.2.1] オクタン-8, 3'-ピロリジン]-3-カルボン酸 tert-ブチル (80 mg) を出発物質として使用し、粗生成物 1'-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-3-アザスピロ [ビシクロ [3.2.1] オクタン-8, 3'-ピロリジン]-2'-オン塩酸塩 (65 mg) を得た。MS m/z : 326 [M+H]<sup>+</sup>.

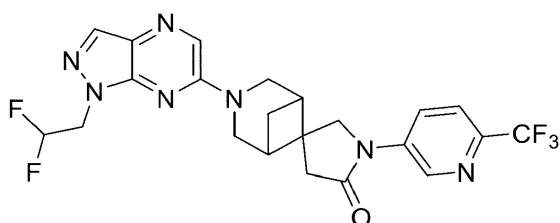
【1769】

工程 3 : 3-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン-6-イル)-1'-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-3-アザスピロ [ビシクロ [3.2.1] オクタン-8, 3'-ピロリジン]-2'-オン：一般手順 I に従い、1'-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-3-アザスピロ [ビシクロ [3.2.1] オクタン-8, 3'-ピロリジン]-2'-オン塩酸塩 (65 mg、180 μmol、1.0 当量) および 5-ブロモ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン (39 mg、180 μmol、1.0 当量) を出発物質として使用し、3-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン-6-イル)-1'-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-3-アザスピロ [ビシクロ [3.2.1] オクタン-8, 3'-ピロリジン]-2'-オン (25 mg、27%) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.65 (s, 1H), 8.55 (d, J=8.9 Hz, 1H), 8.23-8.14 (m, 2H), 7.89 (dd, J=8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.23 (tt, J=5.5, 4.5 Hz, 1H), 4.69 (td, J=13.2, 4.4 Hz, 2H), 4.11 (t, J=7.0 Hz, 2H), 4.03-3.90 (m, 4H), 2.51 (s, 2H), 2.07 (t, J=7.1 Hz, 2H), 2.04-1.98 (m, 2H), 1.80-1.71 (m, 2H). MS m/z : 508.2 [M+H]<sup>+</sup>.

【1770】

実施例 801 : 3-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン-6-イル)-1'-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-3-アザスピロ [ビシクロ [3.1.1] ヘプタン-6, 3'-ピロリジン]-5'-オン

【化 1120】



工程 1 : 5'-オキソ-1'-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-3-アザスピロ [ビシクロ [3.1.1] ヘプタン-6, 3'-ピロリジン]-3-カルボン酸ベンジル：一般手順 Y に従い、5'-オキソ-3-アザスピロ [ビシクロ [3.1.1] ヘプタン-6, 3'-ピロリジン]-3-カルボン酸ベンジル (150 mg、499 μmol、1.5 当量) および 5-ブロモ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン (169 mg、748 μmol、1.5 当量) を出発物質として使用し、5'-オキソ-1'-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-3-アザスピロ [ビシクロ [3.1.1] ヘプタン-6, 3'-ピロリジン]-3-カルボン酸ベンジル (50 mg、22%) を黄色油状物として得た。MS m/z : 446 [M+H]<sup>+</sup>.

【1771】

工程 2 : 1'-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-3-アザスピロ [ビシクロ [3.1.1] ヘプタン-6, 3'-ピロリジン]-5'-オン：一般手順 U に

従い、5'-オキソ-1'-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-3-アザスピロ[ビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6,3'-ピロリジン]-3-カルボン酸ベンジル(50mg、112 $\mu$ mol)を出発物質として使用し、1'-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-3-アザスピロ[ビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6,3'-ピロリジン]-5'-オン(40mg)を黄色油状物として得た。MS m/z: 312 [M+H]<sup>+</sup>.

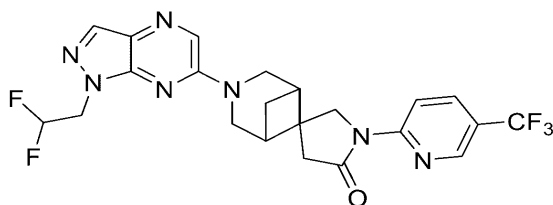
【1772】

工程3: 3-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-1'-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-3-アザスピロ[ビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6,3'-ピロリジン]-5'-オン: 一般手順Iに従い、1'-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-3-アザスピロ[ビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6,3'-ピロリジン]-5'-オン(40mg、128 $\mu$ mol、1.0当量)および6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(33.7mg、154 $\mu$ mol、1.2当量)を出発物質として使用し、3-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-1'-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-3-アザスピロ[ビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6,3'-ピロリジン]-5'-オン(26.4mg、42%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  9.13-9.05 (m, 1H), 8.43 (dd, J=8.7, 2.5Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.96 (d, J=8.7Hz, 1H), 6.49 (tt, J=55.0, 4.1Hz, 1H), 4.73 (td, J=14.9, 4.0Hz, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.88 (s, 4H), 2.66-2.60 (m, 2H), 2.55 (s, 2H), 2.47 (s, 1H), 1.53 (d, J=10.0Hz, 1H). MS m/z: 535.1 [M+H]<sup>+</sup>.

【1773】

実施例802: 3-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-1'-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-3-アザスピロ[ビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6,3'-ピロリジン]-5'-オン

【化1121】



工程1: 5'-オキソ-1'-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-3-アザスピロ[ビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6,3'-ピロリジン]-3-カルボン酸ベンジル: 一般手順Yに従い、5'-オキソ-3-アザスピロ[ビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6,3'-ピロリジン]-3-カルボン酸ベンジル(150mg、0.5mmol、1.0当量)および2-ブromo-5-(トリフルオロメチル)ピリジン(135mg、0.6mmol、1.2当量)を出発物質として使用し、5'-オキソ-1'-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-3-アザスピロ[ビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6,3'-ピロリジン]-3-カルボン酸ベンジル(70mg、32%)を黄色固形物として得た。MS m/z: 456 [M+H]<sup>+</sup>.

【1774】

工程2: 1'-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-3-アザスピロ[ビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6,3'-ピロリジン]-5'-オン: 一般手順Uに

従い、5'-オキソ-1'-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-3-アザスピロ[ビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6,3'-ピロリジン]-3-カルボン酸ベンジル(70mg、153 $\mu$ mol)を出発物質として使用し、1'-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-3-アザスピロ[ビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6,3'-ピロリジン]-5'-オン(40mg、83%)を黄色油状物として得た。MS m/z: 312 [M+H]<sup>+</sup>.

【1775】

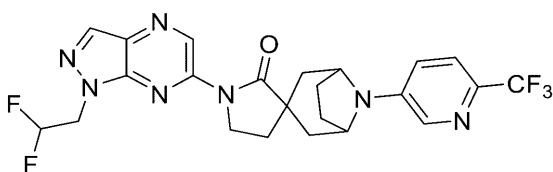
工程3: 3-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-1'-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-3-アザスピロ[ビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6,3'-ピロリジン]-5'-オン: 10  
 一般手順Iに従い、1'-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-3-アザスピロ[ビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6,3'-ピロリジン]-5'-オン(40mg、129 $\mu$ mol、1.0当量)および6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(28mg、129 $\mu$ mol、1.0当量)を出発物質として使用し、3-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-1'-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-3-アザスピロ[ビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6,3'-ピロリジン]-5'-オン(16.2mg、26%)を黄色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.75(s, 1H), 8.44(d, J=8.9 Hz, 1H), 8.26-8.09(m, 3H), 6.41(tt, J=54.9, 4.0 Hz, 1H), 4.66(td, J=15.0, 3.9 Hz, 2H), 4.29(s, 2H), 3.81(br, 4H), 2.68-2.43(m, 5H), 1.45(d, J=10.0 Hz, 1H). MS m/z: 494.05 [M+H]<sup>+</sup>.

20

【1776】

実施例803: 1'-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-8-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-8-アザスピロ[ビシクロ[3.2.1]オクタン-3,3'-ピロリジン]-2'-オン

【化1122】



30

工程1: 3-(シアノメチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3,8-ジカルボン酸 8-(tert-ブチル)3-メチル: 一般手順ACに従い、8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3,8-ジカルボン酸 8-(tert-ブチル)3-メチル(800mg、2.97mmol、1.0当量)および2-ブロモアセトニトリル(707mg、5.97mmol、2.0当量)を出発物質として使用し、3-(シアノメチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3,8-ジカルボン酸 8-(tert-ブチル)3-メチル(400mg、43%)を無色の油状物として得た。MS m/z: 309 [M+H]<sup>+</sup>.

40

【1777】

工程2: 2'-オキソ-8-アザスピロ[ビシクロ[3.2.1]オクタン-3,3'-ピロリジン]-8-カルボン酸 tert-ブチル: 一般手順ABに従い、3-(シアノメチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3,8-ジカルボン酸 8-(tert-ブチル)3-メチル(400mg、1.29mmol、1.0当量)を出発物質として使用し、2'-オキソ-8-アザスピロ[ビシクロ[3.2.1]オクタン-3,3'-ピロリジン]-8-カルボン酸 tert-ブチル(250mg、68%)を無色の油状物

50

として得た。MS  $m/z$ : 281  $[M+H]^+$ .

【1778】

工程3: 1'-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2'-オキソ-8-アザスピロ[ビシクロ[3.2.1]オクタン-3,3'-ピロリジン]-8-カルボン酸tert-ブチル: 一般手順Yに従い、2'-オキソ-8-アザスピロ[ビシクロ[3.2.1]オクタン-3,3'-ピロリジン]-8-カルボン酸tert-ブチル(300mg、1.07mmol、1.0当量)および6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(233mg、1.07mmol、1.0当量)を出発物質として使用し、1'-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2'-オキソ-8-アザスピロ[ビシクロ[3.2.1]オクタン-3,3'-ピロリジン]-8-カルボン酸tert-ブチル(150mg、30%)を無色の油状物として得た。MS  $m/z$ : 463  $[M+H]^+$ .

10

【1779】

工程4: 1'-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-8-アザスピロ[ビシクロ[3.2.1]オクタン-3,3'-ピロリジン]-2'-オン塩酸塩: 一般手順Bに従い、1'-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2'-オキソ-8-アザスピロ[ビシクロ[3.2.1]オクタン-3,3'-ピロリジン]-8-カルボン酸tert-ブチル(150mg)を出発物質として使用し、粗生成物1'-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-8-アザスピロ[ビシクロ[3.2.1]オクタン-3,3'-ピロリジン]-2'-オン塩酸塩(120mg)を得た。MS  $m/z$ : 363  $[M+H]^+$ .

20

【1780】

工程5: 1'-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-8-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-8-アザスピロ[ビシクロ[3.2.1]オクタン-3,3'-ピロリジン]-2'-オン: 一般手順Yに従い、1'-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-8-アザスピロ[ビシクロ[3.2.1]オクタン-3,3'-ピロリジン]-2'-オン塩酸塩(40mg、100 $\mu$ mol、1.0当量)および5-ブロモ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン(25mg、110 $\mu$ mol、1.1当量)を出発物質として使用し、1'-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-8-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-8-アザスピロ[ビシクロ[3.2.1]オクタン-3,3'-ピロリジン]-2'-オン(16mg、31%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.67(s, 1H), 8.48(s, 1H), 8.34(d,  $J=2.8$ Hz, 1H), 7.63(d,  $J=8.7$ Hz, 1H), 7.36(dd,  $J=8.7, 2.8$ Hz, 1H), 6.49(tt,  $J=54.6, 3.6$ Hz, 1H), 4.85(td,  $J=15.1, 3.7$ Hz, 2H), 4.56-4.45(m, 2H), 3.91(t,  $J=6.5$ Hz, 2H), 2.34-2.25(m, 2H), 2.05-1.92(m, 6H), 1.80(t,  $J=6.5$ Hz, 2H). MS  $m/z$ : 508.15  $[M+H]^+$ .

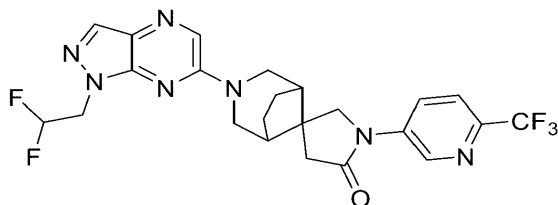
30

40

【1781】

実施例804: 3-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-1'-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-3-アザスピロ[ビシクロ[3.2.1]オクタン-8,3'-ピロリジン]-5'-オン

## 【化 1 1 2 3】



工程 1：5'-オキソ-1'-（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）-3-アザスピロ [ビスクロ [3.2.1] オクタン-8, 3'-ピロリジン] -3-カルボン酸 tert-ブチル：一般手順 X に従い、5'-オキソ-3-アザスピロ [ビスクロ [3.1.1] ヘプタン-6, 3'-ピロリジン] -3-カルボン酸ベンジル（100 mg、357  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量）および 5-ブロモ-2-（トリフルオロメチル）ピリジン（121 mg、535  $\mu\text{mol}$ 、1.5 当量）を出発物質として、Xphos Pd G3（60 mg、71  $\mu\text{mol}$ 、0.2 当量）を触媒として使用し、5'-オキソ-1'-（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）-3-アザスピロ [ビスクロ [3.2.1] オクタン-8, 3'-ピロリジン] -3-カルボン酸 tert-ブチル（80 mg、53%）を黄色固形物として得た。MS  $m/z$ ：426  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

10

## 【1782】

工程 2：1'-（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）-3-アザスピロ [ビスクロ [3.1.1] ヘプタン-6, 3'-ピロリジン] -5'-オン塩酸塩：一般手順 B に従い、5'-オキソ-1'-（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）-3-アザスピロ [ビスクロ [3.2.1] オクタン-8, 3'-ピロリジン] -3-カルボン酸 tert-ブチル（80 mg）を出発物質として使用し、粗生成物 1'-（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）-3-アザスピロ [ビスクロ [3.1.1] ヘプタン-6, 3'-ピロリジン] -5'-オン塩酸塩（80 mg）を得た。MS  $m/z$ ：326  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

20

## 【1783】

工程 3：3-（1-（2,2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン-6-イル）-1'-（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）-3-アザスピロ [ビスクロ [3.2.1] オクタン-8, 3'-ピロリジン] -5'-オン：一般手順 I に従い、1'-（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）-3-アザスピロ [ビスクロ [3.1.1] ヘプタン-6, 3'-ピロリジン] -5'-オン塩酸塩（74 mg、229  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量）および 6-クロロ-1-（2,2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン（50 mg、229  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量）を出発物質として使用し、3-（1-（2,2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン-6-イル）-1'-（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）-3-アザスピロ [ビスクロ [3.2.1] オクタン-8, 3'-ピロリジン] -5'-オン（39.7 mg、33%）を白色固形物として得た。 $^1\text{H}$  NMR（400 MHz, DMSO- $d_6$ ） $\delta$  8.82-8.77 (m, 1H), 8.54 (d,  $J=8.9$  Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.23 (dd,  $J=9.0, 2.6$  Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 6.45 (tt,  $J=55.0, 3.9$  Hz, 1H), 4.70 (td,  $J=15.0, 3.9$  Hz, 2H), 4.13 (d,  $J=12.8$  Hz, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.32-2.22 (m, 2H), 2.99 (s, 2H), 2.26 (s, 2H), 1.95-1.88 (m, 2H), 1.61 (d,  $J=8.2$  Hz, 2H). MS  $m/z$ ：508.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

30

40

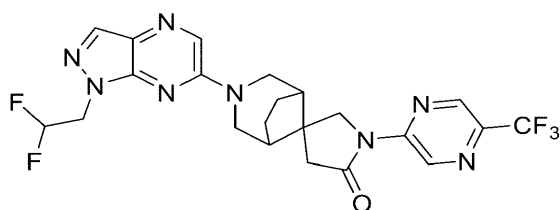
## 【1784】

実施例 805：3-（1-（2,2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン-6-イル）-1'-（5-（トリフルオロメチル）ピラジン-2-イル）-3-アザスピロ [ビスクロ [3.2.1] オクタン-8, 3'-ピロリジン] -5'-オ

50

ン

【化 1 1 2 4】



工程 1：5'-オキソ-1'-(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-3-10  
 -アザスピロ[ビシクロ[3.2.1]オクタン-8,3'-ピロリジン]-3-カルボ  
 ン酸tert-ブチル：一般手順Xに従い、5'-オキソ-3-アザスピロ[ビシクロ[  
 3.2.1]オクタン-8,3'-ピロリジン]-3-カルボン酸tert-ブチル(1  
 00mg、357 $\mu$ mol、1.0当量)および2-クロロ-5-(トリフルオロメチル  
 )ピラジン(98mg、535 $\mu$ mol、1.5当量)を出発物質として、Xphos  
 Pd G3(60mg、71 $\mu$ mol、0.2当量)を触媒として使用し、5'-オキソ  
 -1'-(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-3-アザスピロ[ビシク  
 ロ[3.2.1]オクタン-8,3'-ピロリジン]-3-カルボン酸tert-ブチル  
 (80mg、53%)を黄色油状物として得た。MS m/z：427 [M+H]<sup>+</sup>.  
 【1785】 20

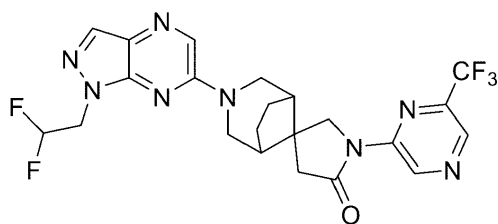
工程 2：1'-(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-3-アザスピロ  
 [ビシクロ[3.2.1]オクタン-8,3'-ピロリジン]-5'-オン塩酸塩：一般手  
 順Bに従い、5'-オキソ-1'-(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-  
 3-アザスピロ[ビシクロ[3.2.1]オクタン-8,3'-ピロリジン]-3-カル  
 ボン酸tert-ブチル(80mg)を出発物質として使用し、粗生成物1'-(5-(  
 トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-3-アザスピロ[ビシクロ[3.2.1]  
 オクタン-8,3'-ピロリジン]-5'-オン塩酸塩(80mg)を得た。MS m/z  
 : 327 [M+H]<sup>+</sup>.  
 【1786】

工程 3：3-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピ  
 ラジン-6-イル)-1'-(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-3-30  
 -アザスピロ[ビシクロ[3.2.1]オクタン-8,3'-ピロリジン]-5'-オン：一  
 般手順Iに従い、1'-(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-3-アザ  
 スピロ[ビシクロ[3.2.1]オクタン-8,3'-ピロリジン]-5'-オン塩酸塩(  
 90mg、274 $\mu$ mol、1.5当量)および6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(40mg、183 $\mu$ mol、1.0  
 当量)を出発物質として使用し、3-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラ  
 ゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-1'-(5-(トリフルオロメチル)ピラジ  
 ン-2-イル)-3-アザスピロ[ビシクロ[3.2.1]オクタン-8,3'-ピロリ  
 ジン]-5'-オン(44.2mg、48%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (40  
 400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  9.69(s, 1H), 8.99(s, 1H), 8.39(s, 1H), 8.16(s, 1H), 6.45(tt, J=54.9, 3.7, 1H), 4.70(td, J=14.9, 3.8Hz, 2H), 4.14(d, J=12.4Hz, 2H), 3.83(s, 2H), 3.32-3.26(m, 2H), 3.03(s, 2H), 2.29(s, 2H), 1.95-1.88(m, 2H), 1.64-1.58(m, 2H). MS m/z：509.10 [M+H]<sup>+</sup>.  
 【1787】 40

実施例 806：3-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-1'-(6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-3-アザスピロ[ビシクロ[3.2.1]オクタン-8,3'-ピロリジン]-5'-オ 50

ン

## 【化 1 1 2 5】



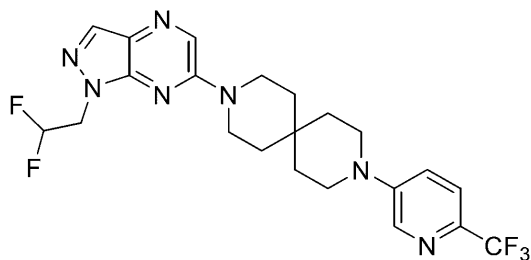
工程 1：5'-オキソ-1'-(6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-3-  
 アザスピロ[ビスクロ[3.2.1]オクタン-8,3'-ピロリジン]-3-カルボ  
 ン酸tert-ブチル：一般手順Xに従い、5'-オキソ-3-アザスピロ[ビスクロ[  
 3.2.1]オクタン-8,3'-ピロリジン]-3-カルボン酸tert-ブチル(1  
 00mg、357 $\mu$ mol、1.0当量)および2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)  
 )ピラジン(98mg、535 $\mu$ mol、1.5当量)を出発物質として、Xphos  
 Pd G3(60mg、71 $\mu$ mol、0.2当量)を触媒として使用し、5'-オキソ  
 -1'-(6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-3-アザスピロ[ビスク  
 ロ[3.2.1]オクタン-8,3'-ピロリジン]-3-カルボン酸tert-ブチル  
 (70mg、46%)を黄色油状物として得た。MS m/z：427 [M+H]<sup>+</sup>.  
 【1788】

工程 2：1'-(6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-3-アザスピロ  
 [ビスクロ[3.2.1]オクタン-8,3'-ピロリジン]-5'-オン塩酸塩：一般手  
 順Bに従い、5'-オキソ-1'-(6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-  
 3-アザスピロ[ビスクロ[3.2.1]オクタン-8,3'-ピロリジン]-3-カル  
 ボン酸tert-ブチル(70mg)を出発物質として使用し、粗生成物1'-(6-(  
 トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-3-アザスピロ[ビスクロ[3.2.1]  
 オクタン-8,3'-ピロリジン]-5'-オン塩酸塩(70mg)を得た。MS m/z  
 : 327 [M+H]<sup>+</sup>.  
 【1789】

工程 3：3-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピ  
 ラジン-6-イル)-1'-(6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-3-  
 アザスピロ[ビスクロ[3.2.1]オクタン-8,3'-ピロリジン]-5'-オン：一  
 般手順Iに従い、1'-(6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-3-アザ  
 スピロ[ビスクロ[3.2.1]オクタン-8,3'-ピロリジン]-5'-オン塩酸塩(  
 90mg、274 $\mu$ mol、1.5当量)および6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(40mg、183 $\mu$ mol、1.0  
 当量)を出発物質として使用し、3-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラ  
 ゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-1'-(6-(トリフルオロメチル)ピラジ  
 ン-2-イル)-3-アザスピロ[ビスクロ[3.2.1]オクタン-8,3'-ピロリ  
 ジン]-5'-オン(41.6mg、47%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (  
 400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  9.82 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.  
 39 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 6.46 (tt, J=54.9, 3.8H  
 z, 1H), 4.70 (td, J=15.0, 3.9Hz, 2H), 4.15 (d, 2H  
 ), 3.78 (s, 2H), 3.34-3.24 (m, 2H), 3.01 (s, 2H),  
 2.31 (s, 2H), 1.95-1.88 (m, 2H), 1.66-1.56 (m, 2  
 H). MS m/z：509.15 [M+H]<sup>+</sup>.  
 【1790】

実施例 807：3-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-  
 b]ピラジン-6-イル)-9-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-  
 3,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン

## 【化 1 1 2 6】



工程 1：9-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-3,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-カルボン酸 tert-ブチル：一般手順 Y に従い、3,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-カルボン酸 tert-ブチル (100 mg、0.39 mmol、1.0 当量) および 5-ブロモ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン (106 mg、0.47 mmol、1.2 当量) を出発物質として EPhos Pd G4 (36 mg、0.04 mmol、0.1 当量) を使用し、9-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-3,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-カルボン酸 tert-ブチル (100 mg、64%) を無色の油状物として得た。MS  $m/z$  : 400  $[M+H]^+$ .

10

## 【1791】

工程 2：3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-3,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン塩酸塩：一般手順 B に従い、9-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-3,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-カルボン酸 tert-ブチル (100 mg) を出発物質として使用し、粗生成物 3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-3,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン塩酸塩 (100 mg) を得た。MS  $m/z$  : 300  $[M+H]^+$ .

20

## 【1792】

工程 3：3-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-9-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-3,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン：一般手順 I に従い、3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-3,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン塩酸塩 (70 mg、0.234 mmol、1.0 当量) および 6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (56 mg、0.257 mmol、1.1 当量) を出発物質として使用し、3-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-9-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-3,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン (9 mg、30%) を白色固形物として得た。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.48-8.40 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.62 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 7.44 (dd,  $J=8.8, 2.8$  Hz, 1H), 6.61-6.25 (m, 1H), 4.69 (td,  $J=15.0, 3.8$  Hz, 2H), 3.78 (t,  $J=5.8$  Hz, 4H), 3.42 (d,  $J=11.6$  Hz, 4H), 1.63 (dt,  $J=12.2, 5.4$  Hz, 8H). MS  $m/z$  : 482.15  $[M+H]^+$ .

30

40

## 【1793】

実施例 808：3-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-9-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-3,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン



FC(F)CN1c2ncnc3c1ncn23N4CCN(CC4)CCN5C=CC(=C5)C(F)(F)F

10

## 20

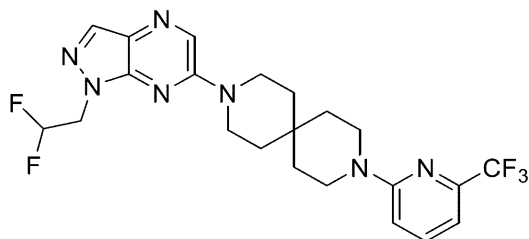
20

## 30

## 40

50

## 【化 1 1 2 8】



工程 1：9-（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）-3，9-ジアザスピロ [5.5] ウンデカン-3-カルボン酸 tert-ブチル：一般手順 I に従い、3，9-ジアザスピロ [5.5] ウンデカン-3-カルボン酸 tert-ブチル（100 mg、0.393 mmol、1.0 当量）および 2，3-ジフルオロ-5-（トリフルオロメチル）ピリジン（65 mg、0.393 mmol、1.0 当量）を出発物質として使用し、9-（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）-3，9-ジアザスピロ [5.5] ウンデカン-3-カルボン酸 tert-ブチル（100 mg、64%）を白色固形物として得た。MS  $m/z$ ：400  $[M+H]^+$ 。

10

## 【1797】

工程 2：3-（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）-3，9-ジアザスピロ [5.5] ウンデカン塩酸塩：一般手順 B に従い、9-（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）-3，9-ジアザスピロ [5.5] ウンデカン-3-カルボン酸 tert-ブチル（100 mg）を出発物質として使用し、粗生成物 3-（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）-3，9-ジアザスピロ [5.5] ウンデカン塩酸塩（75 mg）を得た。MS  $m/z$ ：300  $[M+H]^+$ 。

20

## 【1798】

工程 3：3-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ [3，4-b] ピラジン-6-イル）-9-（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）-3，9-ジアザスピロ [5.5] ウンデカン：一般手順 I に従い、3-（6-（トリフルオロメチル）748 イリジン-2-イル）-3，9-ジアザスピロ [5.5] ウンデカン塩酸塩（75 mg、0.25 mmol、1 当量）および 6-クロロ-1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ [3，4-b] ピラジン（55 mg、0.25 mmol、1 当量）を出発物質として使用し、3-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ [3，4-b] ピラジン-6-イル）-9-（6-（トリフルオロメチル）748 イリジン-2-イル）-3，9-ジアザスピロ [5.5] ウンデカン（31.4 mg、39%）を白色固形物として得た。 $^1H$  NMR（400 MHz，DMSO- $d_6$ ） $\delta$  8.47（s，1H），8.12（s，1H），7.77-7.66（m，1H），7.13（d， $J=8.8$  Hz，1H），6.99（d， $J=7.2$  Hz，1H），6.44（tt， $J=54.9$ ，3.8 Hz，1H），4.69（td， $J=15.0$ ，3.8 Hz，2H），3.82-3.74（m，4H），3.64-3.57（m，4H），1.65-1.54（m，8H）。MS  $m/z$ ：482.15  $[M+H]^+$ 。

30

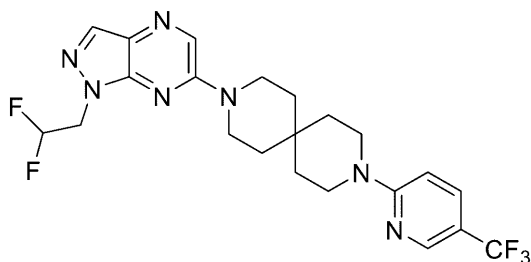
40

## 【1799】

実施例 810：3-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ [3，4-b] ピラジン-6-イル）-9-（5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）-3，9-ジアザスピロ [5.5] ウンデカン

50

## 【化 1 1 2 9】



工程 1：9-（5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）-3,9-ジアザスピロ [5.5] ウンデカン-3-カルボン酸 tert-ブチル：一般手順 I に従い、3,9-ジアザスピロ [5.5] ウンデカン-3-カルボン酸 tert-ブチル（461 mg、1807  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量）および 2-フルオロ-5-（トリフルオロメチル）ピリジン（300 mg、1807  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量）を出発物質として使用し、9-（5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）-3,9-ジアザスピロ [5.5] ウンデカン-3-カルボン酸 tert-ブチル（240 mg、33%）を白色固形物として得た。MS  $m/z$ ：400  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

10

## 【1800】

工程 2：3-（5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）-3,9-ジアザスピロ [5.5] ウンデカン：一般手順 H に従い、9-（5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）-3,9-ジアザスピロ [5.5] ウンデカン-3-カルボン酸 tert-ブチル（240 mg）を出発物質として使用し、粗生成物 3-（5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）-3,9-ジアザスピロ [5.5] ウンデカン（200 mg）を得た。MS  $m/z$ ：300  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

20

## 【1801】

工程 3：3-（1-（2,2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン-6-イル）-9-（5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）-3,9-ジアザスピロ [5.5] ウンデカン：一般手順 I に従い、3-（5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）-3,9-ジアザスピロ [5.5] ウンデカン（110 mg、366  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量）および 6-クロロ-1-（2,2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン（81 mg、366  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量）を出発物質として使用し、3-（1-（2,2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン-6-イル）-9-（5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）-3,9-ジアザスピロ [5.5] ウンデカン（60 mg、33%）を白色固形物として得た。 $^1\text{H}$  NMR（400 MHz, DMSO- $d_6$ ） $\delta$  8.47（s, 1H）, 8.39（d,  $J=2.6$  Hz, 1H）, 8.12（s, 1H）, 7.76（dd,  $J=9.3, 2.6$  Hz, 1H）, 6.96（d,  $J=9.1$  Hz, 1H）, 6.44（tt,  $J=54.9, 3.8$  Hz, 1H）, 4.69（td,  $J=15.0, 3.8$  Hz, 2H）, 3.81-3.74（m, 4H）, 3.68（dd,  $J=6.9, 4.6$  Hz, 4H）, 1.65-1.53（m, 8H）。MS  $m/z$ ：482.25  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

30

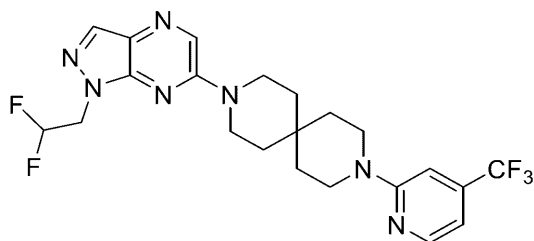
40

## 【1802】

実施例 811：3-（1-（2,2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン-6-イル）-9-（4-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）-3,9-ジアザスピロ [5.5] ウンデカン

50

## 【化 1 1 3 0】



工程 1：9-（4-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）-3,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-カルボン酸 tert-ブチル：一般手順 I に従い、3,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-カルボン酸 tert-ブチル（150 mg、0.590 mmol、1 当量）および 2-フルオロ-4-（トリフルオロメチル）ピリジン（116 mg、0.708 mmol、1.2 当量）を出発物質として使用し、9-（4-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）-3,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-カルボン酸 tert-ブチル（140 mg、60%）を白色固形物として得た。MS  $m/z$ ：400  $[M+H]^+$ 。

10

## 【1803】

工程 2：3-（4-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）-3,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン塩酸塩：一般手順 B に従い、9-（4-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）-3,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-カルボン酸 tert-ブチル（140 mg、0.350 mmol、1 当量）を出発物質として使用し、粗生成物 3-（4-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）-3,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン塩酸塩（100 mg）を得た。MS  $m/z$ ：300  $[M+H]^+$ 。

20

## 【1804】

工程 3：3-（1-（2,2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル）-9-（4-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）-3,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン：一般手順 I に従い、1-（2,3-ジフルオロベンジル）-3-（4-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン塩酸塩（100 mg、0.334 mmol、1 当量）および 6-クロロ-1-（2,2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン（87 mg、0.401 mmol、1.2 当量）を出発物質として使用し、3-（1-（2,2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル）-9-（4-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）-3,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン（30 mg、21%）を白色固形物として得た。 $^1H$  NMR（400 MHz, DMSO- $d_6$ ） $\delta$  8.46（s, 1H）, 8.31（d,  $J=5.1$  Hz, 1H）, 8.12（s, 1H）, 7.07（s, 1H）, 6.82（dd,  $J=5.1, 1.4$  Hz, 1H）, 6.44（tt,  $J=54.9, 3.8$  Hz, 1H）, 4.69（td,  $J=15.0, 3.8$  Hz, 2H）, 3.86-3.72（m, 4H）, 3.70-3.57（m, 4H）, 1.72-1.48（m, 8H）。MS  $m/z$ ：482.15  $[M+H]^+$ 。

30

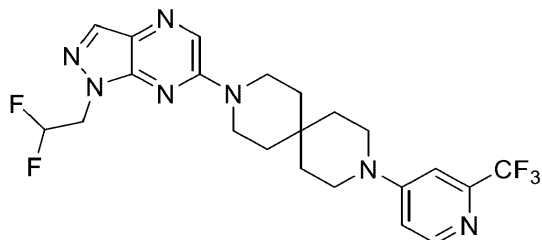
40

## 【1805】

実施例 812：3-（1-（2,2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル）-9-（2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル）-3,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン

50

## 【化 1 1 3 1】



工程 1：9-（2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル）-3，9-ジアザスピロ〔5.5〕ウンデカン-3-カルボン酸 tert-ブチル：一般手順 I に従い、3，9-ジアザスピロ〔5.5〕ウンデカン-3-カルボン酸 tert-ブチル（100 mg、0.393 mmol、1.0 当量）および 4-クロロ-2-（トリフルオロメチル）ピリジン（82 mg、0.393 mmol、1.0 当量）を出発物質として使用し、9-（2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル）-3，9-ジアザスピロ〔5.5〕ウンデカン-3-カルボン酸 tert-ブチル（90 mg、58%）を白色固形物として得た。MS m/z：400 [M+H]<sup>+</sup>.

10

## 【1806】

工程 2：3-（2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル）-3，9-ジアザスピロ〔5.5〕ウンデカン塩酸塩：一般手順 B に従い、9-（2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル）-3，9-ジアザスピロ〔5.5〕ウンデカン-3-カルボン酸 tert-ブチル（90 mg）を出発物質として使用し、粗生成物 3-（2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル）-3，9-ジアザスピロ〔5.5〕ウンデカン塩酸塩（60 mg）を得た。MS m/z：300 [M+H]<sup>+</sup>.

20

## 【1807】

工程 3：3-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ〔3，4-b〕ピラジン-6-イル）-9-（2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル）-3，9-ジアザスピロ〔5.5〕ウンデカン：一般手順 I に従い、3-（2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル）-3，9-ジアザスピロ〔5.5〕ウンデカン塩酸塩（60 mg、0.2 mmol、1.0 当量）および 6-クロロ-1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ〔3，4-b〕ピラジン（45 mg、0.2 mmol、1.0 当量）を出発物質として使用し、3-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ〔3，4-b〕ピラジン-6-イル）-9-（2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル）-3，9-ジアザスピロ〔5.5〕ウンデカン（49.2 mg、50%）を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz，DMSO-d<sub>6</sub>）δ 8.47（s，1H），8.25（d，J=6.0 Hz，1H），8.12（s，1H），7.20（d，J=2.6 Hz，1H），7.04（dd，J=6.1，2.6 Hz，1H），6.44（tt，J=54.9，3.8 Hz，1H），4.69（td，J=15.0，3.8 Hz，2H），3.81-3.74（m，4H），3.52-3.44（m，4H），1.64-1.56（m，8H）。MS m/z：482.15 [M+H]<sup>+</sup>.

30

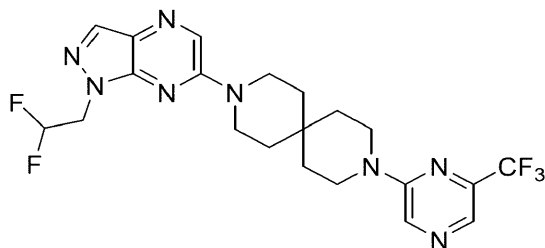
40

## 【1808】

実施例 813：3-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ〔3，4-b〕ピラジン-6-イル）-9-（6-（トリフルオロメチル）ピラジン-2-イル）-3，9-ジアザスピロ〔5.5〕ウンデカン

50

## 【化 1 1 3 2】



工程 1：9-（6-（トリフルオロメチル）ピラジン-2-イル）-3，9-ジアザスピロ〔5.5〕ウンデカン-3-カルボン酸 tert-ブチル：一般手順 I に従い、3，9-ジアザスピロ〔5.5〕ウンデカン-3-カルボン酸 tert-ブチル（100 mg、392 μmol、1.0 当量）および 2-クロロ-6-（トリフルオロメチル）ピラジン（71 mg、392 μmol、1.0 当量）を出発物質として使用し、9-（6-（トリフルオロメチル）ピラジン-2-イル）-3，9-ジアザスピロ〔5.5〕ウンデカン-3-カルボン酸 tert-ブチル（95 mg、60%）を白色固形物として得た。MS m/z：401 [M+H]<sup>+</sup>。

10

## 【1809】

工程 2：3-（6-（トリフルオロメチル）ピラジン-2-イル）-3，9-ジアザスピロ〔5.5〕ウンデカン：一般手順 H に従い、9-（6-（トリフルオロメチル）ピラジン-2-イル）-3，9-ジアザスピロ〔5.5〕ウンデカン-3-カルボン酸 tert-ブチル（95 mg）を出発物質として使用し、粗生成物 3-（6-（トリフルオロメチル）ピラジン-2-イル）-3，9-ジアザスピロ〔5.5〕ウンデカン（70 mg）を得た。MS m/z：301 [M+H]<sup>+</sup>。

20

## 【1810】

工程 3：3-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ〔3，4-b〕ピラジン-6-イル）-9-（6-（トリフルオロメチル）ピラジン-2-イル）-3，9-ジアザスピロ〔5.5〕ウンデカン：一般手順 I に従い、3-（6-（トリフルオロメチル）ピラジン-2-イル）-3，9-ジアザスピロ〔5.5〕ウンデカン（70 mg、232 μmol、1.0 当量）および 6-クロロ-1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ〔3，4-d〕ピリミジン（51 mg、300 μmol、1.0 当量）を出発物質として使用し、3-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ〔3，4-b〕ピラジン-6-イル）-9-（6-（トリフルオロメチル）ピラジン-2-イル）-3，9-ジアザスピロ〔5.5〕ウンデカン（65 mg、58%）を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR（300 MHz，DMSO-d<sub>6</sub>）δ 8.66（s，1H），8.48（s，1H），8.16（d，J=16.5 Hz，2H），6.44（tt，J=55.0，3.8 Hz，1H），4.70（td，J=15.0，3.8 Hz，2H），3.79（t，J=5.8 Hz，4H），3.70（dd，J=7.0，4.5 Hz，4H），1.62（dt，J=8.2，4.3 Hz，8H）。MS m/z：483.15 [M+H]<sup>+</sup>。

30

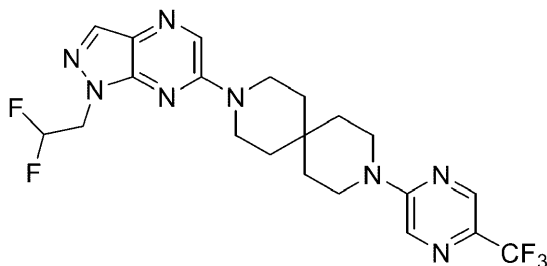
40

## 【1811】

実施例 814：3-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ〔3，4-b〕ピラジン-6-イル）-9-（5-（トリフルオロメチル）ピラジン-2-イル）-3，9-ジアザスピロ〔5.5〕ウンデカン

50

## 【化 1 1 3 3】



工程 1：9-（5-（トリフルオロメチル）ピラジン-2-イル）-3,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-カルボン酸 tert-ブチル：一般手順 I に従い、3,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-カルボン酸 tert-ブチル（100 mg、0.392 mmol、1.0 当量）および 2-クロロ-5-（トリフルオロメチル）ピラジン（86.2 mg、0.471 mmol、1.2 当量）を出発物質として使用し、9-（5-（トリフルオロメチル）ピラジン-2-イル）-3,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-カルボン酸 tert-ブチル（100 mg、57%）を白色固形物として得た。MS  $m/z$ ：401  $[M+H]^+$ 。

## 【1812】

工程 2：3-（5-（トリフルオロメチル）ピラジン-2-イル）-3,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン塩酸塩：一般手順 B に従い、9-（5-（トリフルオロメチル）ピラジン-2-イル）-3,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-カルボン酸 tert-ブチル（100 mg）を出発物質として使用し、粗生成物 3-（5-（トリフルオロメチル）ピラジン-2-イル）-3,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン塩酸塩（65 mg）を得た。MS  $m/z$ ：301  $[M+H]^+$ 。

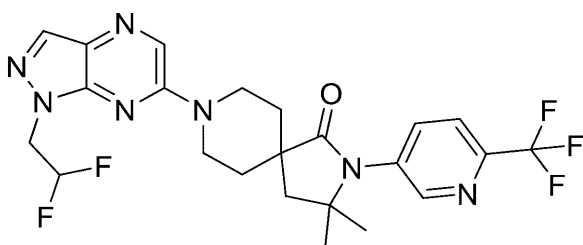
## 【1813】

工程 3：3-（1-（2,2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル）-9-（5-（トリフルオロメチル）ピラジン-2-イル）-3,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン：一般手順 I に従い、3-（5-（トリフルオロメチル）ピラジン-2-イル）-3,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン塩酸塩（65 mg、0.216 mmol、1.0 当量）および 6-クロロ-1-（2,2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン（52.1 mg、0.238 mmol、1.1 当量）を出発物質として使用し、3-（1-（2,2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル）-9-（5-（トリフルオロメチル）ピラジン-2-イル）-3,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン（61.3 mg、58%）を明黄色固形物として得た。 $^1H$  NMR（400 MHz, DMSO- $d_6$ ） $\delta$  8.50-8.42（m, 3H）, 8.12（s, 1H）, 6.44（tt,  $J=5.4$ , 9, 3.8 Hz, 1H）, 4.76-4.63（m, 2H）, 3.82-3.72（m, 8H）, 1.66-1.57（m, 8H）。MS  $m/z$ ：483.15  $[M+H]^+$ 。

## 【1814】

実施例 815：8-（1-（2,2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル）-3,3-ジメチル-2-（6-（トリフルオロメチル）ピラジン-3-イル）-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン

## 【化 1 1 3 4】



10

20

30

40

50

工程 1 : 8-ベンジル-3,3-ジメチル-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン: 一般手順 Y に従い、8-ベンジル-3,3-ジメチル-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン (130 mg、0.48 mmol、1.0 当量) および 5-プロモ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン (161 mg、0.72 mmol、1.5 当量) を出発物質として、1612891-29-8 (20 mg、0.024 mmol、0.05 当量) を触媒として使用し、8-ベンジル-3,3-ジメチル-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン (120 mg、60%) を白色固形物として得た。MS  $m/z$ : 418 [M+H]<sup>+</sup>.

【1815】

工程 2 : 3,3-ジメチル-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン: 一般手順 U に従い、8-ベンジル-3,3-ジメチル-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン (120 mg、0.29 mmol、1.0 当量) を出発物質として使用し、3,3-ジメチル-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン (80 mg、84%) を無色の油状物として得た。MS  $m/z$ : 328 [M+H]<sup>+</sup>.

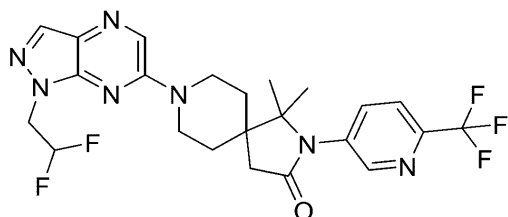
【1816】

工程 3 : 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-3,3-ジメチル-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン: 一般手順 I に従い、3,3-ジメチル-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン (80 mg、0.24 mmol、1.0 当量) および 6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (58 mg、0.27 mmol、1.1 当量) を出発物質として使用し、8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-3,3-ジメチル-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン (66 mg、53%) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.53 (s, 1H), 8.34 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.79 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.58 (dd, J=8.5, 2.4 Hz, 1H), 6.45 (tt, J=54.8, 3.8 Hz, 1H), 4.71 (td, J=15.0, 3.8 Hz, 2H), 4.57-4.49 (m, 2H), 3.31-3.26 (m, 2H), 2.27 (s, 2H), 2.05-1.96 (m, 2H), 1.94-1.87 (m, 2H), 1.45 (s, 6H). MS  $m/z$ : 510.1 [M+H]<sup>+</sup>.

【1817】

実施例 816 : 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-1,1-ジメチル-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン

【化 1135】



工程 1 : 8-ベンジル-1,1-ジメチル-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン: 一般手順 Y に従い、8-ベンジル-1,1-ジメチル-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン



(130 mg、0.48 mmol、1.0 当量) および 5-ブロモ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン(161 mg、0.72 mmol、1.5 当量)を出発物質として、1612891-29-8(20 mg、0.024 mmol、0.05 当量)を触媒として使用し、8-ベンジル-1,1-ジメチル-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン(120 mg、60%)を白色固形物として得た。MS  $m/z$ : 418  $[M+H]^+$ .

#### 【1818】

工程2: 1,1-ジメチル-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン: 一般手順Uに従い、8-ベンジル-1,1-ジメチル-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン(120 mg、0.29 mmol、1.0 当量)を出発物質として使用し、1,1-ジメチル-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン(80 mg、84%)を無色の油状物として得た。MS  $m/z$ : 328  $[M+H]^+$ .

10

#### 【1819】

工程3: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-1,1-ジメチル-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン: 一般手順Iに従い、1,1-ジメチル-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン(80 mg、0.24 mmol、1.0 当量)および6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(58 mg、0.27 mmol、1.1 当量)を出発物質として使用し、8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-1,1-ジメチル-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン(83 mg、67%)を白色固形物として得た。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.54-8.29 (m, 2H), 8.13 (d,  $J=10.0$  Hz, 1H), 7.86-7.77 (m, 1H), 7.63-7.55 (m, 1H), 6.62-6.28 (m, 1H), 4.77-4.44 (m, 4H), 3.20-2.83 (m, 4H), 1.68-1.54 (m, 4H), 1.32 (s, 2H), 1.26 (s, 4H). MS  $m/z$ : 510.2  $[M+H]^+$ .

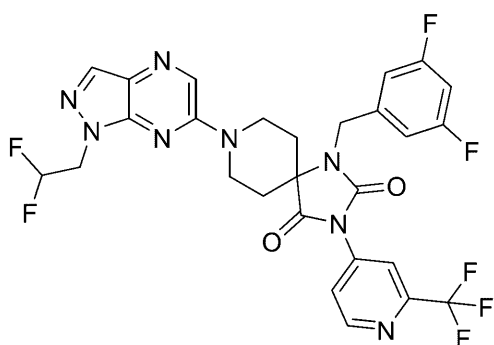
20

30

#### 【1820】

実施例817: 1-(3,5-ジフルオロベンジル)-8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン

#### 【化1136】



40

工程1: 2,4-ジオキソ-3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル: 4-( (ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-カルボン酸(600 mg、1.587 mmol、1 当量)、2-(ト

50

リフルオロメチル)ピリジン-4-アミン(308mg、1.904mmol、1.2当量)、TCFH(667mg、2.37mmol、1.5当量)およびNMI(390mg、4.75mmol、3当量)とMeCNの混合物を4時間、80℃で大気雰囲気下にて攪拌した。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィーにより、以下の条件：カラム、C18シリカゲル；移動相、MeCN/水(0.1%のFA)、30分間で0%から100%までの勾配；検出器、UV 254nmで精製した。これにより、2,4-ジオキソ-3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(120mg、18%)を白色固形物として得た。MS m/z: 415 [M+H]<sup>+</sup>.

【1821】

工程2: 1-(3,5-ジフルオロベンジル)-2,4-ジオキソ-3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル: 一般手順Kに従い、2,4-ジオキソ-3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(120mg、0.290mmol、1当量)および1-(プロモメチル)-3,5-ジフルオロベンゼン(71mg、0.347mmol、1.2当量)を出発物質として使用し、1-(3,5-ジフルオロベンジル)-2,4-ジオキソ-3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(80mg、51%)を白色固形物として得た。MS m/z: 541 [M+H]<sup>+</sup>.

【1822】

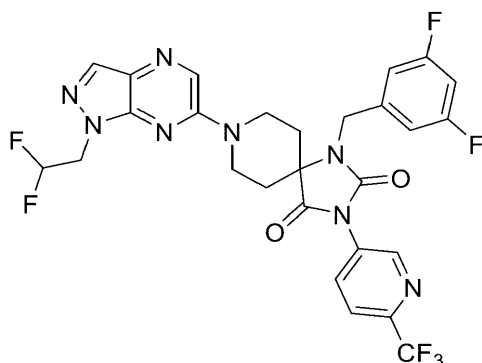
工程3: 1-(3,5-ジフルオロベンジル)-3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン塩酸塩: 一般手順Bに従い、1-(3,5-ジフルオロベンジル)-2,4-ジオキソ-3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(80mg、0.148mmol、1当量)を出発物質として使用し、粗生成物1-(3,5-ジフルオロベンジル)-3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン塩酸塩(60mg)を得た。MS m/z: 441 [M+H]<sup>+</sup>.

【1823】

工程4: 1-(3,5-ジフルオロベンジル)-8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン: 一般手順Iに従い、1-(3,5-ジフルオロベンジル)-3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン塩酸塩(60mg、0.136mmol、1当量)および6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(35mg、0.163mmol、1.2当量)を出発物質として使用し、1-(3,5-ジフルオロベンジル)-8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン(50mg、59%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.93(d, J=5.4Hz, 1H), 8.49(s, 1H), 8.22(d, J=1.9Hz, 1H), 8.13(s, 1H), 8.04(dd, J=5.4, 1.9Hz, 1H), 7.18-7.05(m, 3H), 6.42(tt, J=55.0, 3.8Hz, 1H), 4.74-4.57(m, 6H), 3.60(t, J=12.8Hz, 2H), 2.25-2.14(m, 2H), 2.09-1.92(m, 2H). MS m/z: 623.20 [M+H]<sup>+</sup>.

【1824】

実施例 818：1-(3,5-ジフルオロベンジル)-8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン  
【化1137】



10

工程1：4-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)-4-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)カルバモイル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル：一般手順Gに従い、4-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-カルボン酸(300mg、0.794mmol、1.0当量)および6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-アミン(129mg、0.952mmol、1.2当量)を出発物質として使用し、4-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)-4-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)カルバモイル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(170mg、41%)を黄色油状物として得た。MS m/z：523 [M+H]<sup>+</sup>。  
【1825】

20

工程2：2,4-ジオキソ-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル：室温で窒素雰囲気下のDMF(2mL)中4-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)-4-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)カルバモイル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(170mg、0.325mmol、1当量)の攪拌溶液に。得られた混合物をさらに2時間、100℃で攪拌した。得られた混合物をEtOAc(3×30mL)で抽出した。合わせた有機層を水(3×10mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE/EA(5:1))を用いて溶出)によって精製し、2,4-ジオキソ-3-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(65mg、48%)を黄色油状物として得た。MS m/z：415 [M+H]<sup>+</sup>。  
【1826】

30

工程3：1-(3,5-ジフルオロベンジル)-2,4-ジオキソ-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル：一般手順Kに従い、4-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-カルボン酸(65mg、0.157mmol、1.0当量)および1-(3,5-ジフルオロベンゼン(42.0mg、0.204mmol、1.3当量)を出発物質として使用し、1-(3,5-ジフルオロベンジル)-2,4-ジオキソ-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(50mg、59%)を黄色油状物として得た。MS m/z：541 [M+H]<sup>+</sup>。  
【1827】

40

50

工程 4：1-（3，5-ジフルオロベンジル）-3-（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）-1，3，8-トリアザスピロ〔4.5〕デカン-2，4-ジオン塩酸塩：一般手順 B に従い、3-メチル-2，8-ジアザスピロ〔4.5〕デス-2-エン-8-カルボン酸 tert-ブチル（50 mg）を出発物質として使用し、1-（3，5-ジフルオロベンジル）-3-（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）-1，3，8-トリアザスピロ〔4.5〕デカン-2，4-ジオン塩酸塩（40 mg）を黄色固形物として得た。MS m/z：441 [M+H]<sup>+</sup>。

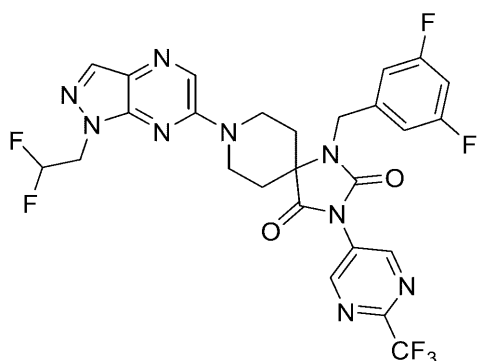
【1828】

工程 5：1-（3，5-ジフルオロベンジル）-8-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ〔3，4-b〕ピラジン-6-イル）-3-（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）-1，3，8-トリアザスピロ〔4.5〕デカン-2，4-ジオン：一般手順 I に従い、1-（3，5-ジフルオロベンジル）-3-（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）-1，3，8-トリアザスピロ〔4.5〕デカン-2，4-ジオン塩酸塩（40 mg、0.09 mmol、1.0 当量）および 6-クロロ-1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ〔3，4-b〕ピラジン（78.6 mg、0.1 mmol、1.1 当量）を出発物質として使用し、1-（3，5-ジフルオロベンジル）-8-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ〔3，4-b〕ピラジン-6-イル）-3-（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）-1，3，8-トリアザスピロ〔4.5〕デカン-2，4-ジオン（18.3 mg、32%）を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz，DMSO-d<sub>6</sub>）δ 8.98（d，J=2.3 Hz，1H），8.49（s，1H），8.32（dd，J=8.5，2.3 Hz，1H），8.17-8.12（m，2H），7.17-7.07（m，3H），6.42（tt，J=55.0，3.8 Hz，1H），4.75-4.58（m，6H），3.61（t，J=12.8 Hz，2H），2.21（d，J=13.1 Hz，2H），2.09-1.97（m，2H）。MS m/z：623.05 [M+H]<sup>+</sup>。

【1829】

実施例 819：1-（3，5-ジフルオロベンジル）-8-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ〔3，4-b〕ピラジン-6-イル）-3-（2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-5-イル）-1，3，8-トリアザスピロ〔4.5〕デカン-2，4-ジオン

【化 1138】



工程 1：4-（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）-4-（（2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-5-イル）カルバモイル）ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル：一般手順 G に従い、4-（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）-1-（tert-ブトキシカルボニル）ピペリジン-4-カルボン酸（300 mg、0.794 mmol、1.0 当量）および 2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-5-アミン（155 mg、0.952 mmol、1.2 当量）を出発物質として使用し、4-（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）-4-（（2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-5-イル）カルバモイル）ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル（85 mg

、20%)を黄色油状物として得た。MS  $m/z$ : 524  $[M+H]^+$ 。

【1830】

工程2: 2, 4-ジオキソ-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1, 3, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル: 室温で窒素雰囲気下のDMF (2 mL) 中4-( (ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)-4-( (2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)カルバモイル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (85 mg、0.162 mmol、1当量)の攪拌溶液に。得られた混合物をさらに2時間、100℃で攪拌した。得られた混合物をEtOAc (3×30 mL)で抽出した。合わせた有機層を水 (3×10 mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EA (5:1)を用いて溶出)によって精製し、2, 4-ジオキソ-3-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]-1, 3, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル (55 mg、82%)を黄色油状物として得た。MS  $m/z$ : 416  $[M+H]^+$ 。

10

【1831】

工程3: 1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2, 4-ジオキソ-3-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-1, 3, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル: 一般手順Kに従い、4-( (ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-カルボン酸 (55 mg、0.133 mmol、1.0当量)および1-(プロモメチル)-3, 5-ジフルオロベンゼン (35.5 mg、0.172 mmol、1.3当量)を出発物質として使用し、1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2, 4-ジオキソ-3-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-1, 3, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル (40 mg、56%)を黄色油状物として得た。MS  $m/z$ : 542  $[M+H]^+$ 。

20

【1832】

工程4: 1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-1, 3, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2, 4-ジオン塩酸塩: 一般手順Bに従い、3-メチル-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デス-2-エン-8-カルボン酸tert-ブチル (40 mg)を出発物質として使用し、1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-1, 3, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2, 4-ジオン塩酸塩 (30 mg)を黄色固形物として得た。MS  $m/z$ : 442  $[M+H]^+$ 。

30

【1833】

工程5: 1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-8-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-イル)-3-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-1, 3, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2, 4-ジオン: 一般手順Iに従い、1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-1, 3, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2, 4-ジオン塩酸塩 (30 mg、0.07 mmol、1.0当量)および6-クロロ-1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン (78.6 mg、0.08 mmol、1.2当量)を出発物質として使用し、1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-8-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-イル)-3-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-1, 3, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2, 4-ジオン (15.5 mg、36%)を白色固形物として得た。MS  $m/z$ : 400  $[M+H]^+$ 。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.33 (s, 2H), 8.51 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.18-7.09 (m, 3H), 6.43 (tt, J=55.0, 3.8 Hz, 1H), 4.77-4.60 (m, 6H), 3.60 (t, J=12.7 Hz, 2H), 2.21 (d, J=13.0 Hz, 2H), 2.11-1.98 (m,

40

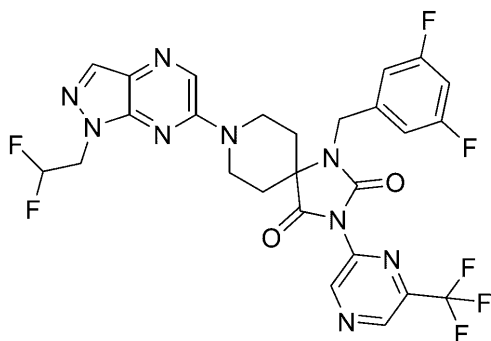
50

2 H). MS  $m/z$ : 624.05  $[M+H]^+$ .

【1834】

実施例 820: 1-(3,5-ジフルオロベンジル)-8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-3-(6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン

【化1139】



10

工程 1: 2,4-ジオキソ-3-(6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル: 一般手順 I に従い、2,4-ジオキソ-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (200 mg、0.743 mmol、1 当量) および 2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ピラジン (163 mg、0.891 mmol、1.2 当量) を出発物質として使用し、2,4-ジオキソ-3-(6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (70 mg、23%) を白色固形物として得た。MS  $m/z$ : 416  $[M+H]^+$ .

20

【1835】

工程 2: 1-(3,5-ジフルオロベンジル)-2,4-ジオキソ-3-(6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル: 一般手順 K に従い、2,4-ジオキソ-3-(6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (70 mg、0.168 mmol、1.0 当量) および 1-(プロモメチル)-3,5-ジフルオロベンゼン (41.7 mg、0.202 mmol、1.2 当量) を出発物質として使用し、1-(3,5-ジフルオロベンジル)-2,4-ジオキソ-3-(6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (60 mg、69%) を白色固形物として得た。MS  $m/z$ : 542  $[M+H]^+$ .

30

【1836】

工程 3: 1-(3,5-ジフルオロベンジル)-3-(6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン塩酸塩: 一般手順 B に従い、1-(3,5-ジフルオロベンジル)-2,4-ジオキソ-3-(6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (60 mg) を出発物質として使用し、粗生成物 1-(3,5-ジフルオロベンジル)-3-(6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン塩酸塩 (45 mg) を得た。MS  $m/z$ : 442  $[M+H]^+$ .

40

【1837】

工程 4: 1-(3,5-ジフルオロベンジル)-8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-3-(6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4

50

ージオン：一般手順 I に従い、1-(3,5-ジフルオロベンジル)-3-(6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン塩酸塩(45 mg、0.102 mmol、1.0 当量)および 6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(22 mg、0.102 mmol、1.0 当量)を出発物質として使用し、1-(3,5-ジフルオロベンジル)-8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-3-(6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン(32 mg、50%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.31 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.15 (d, J=7.9 Hz, 3H), 6.70-6.12 (m, 1H), 4.79-4.59 (m, 6H), 3.60 (t, J=12.6 Hz, 2H), 2.23 (d, J=13.5 Hz, 2H), 2.13-1.99 (m, 2H). MS m/z: 624.2 [M+H]<sup>+</sup>.

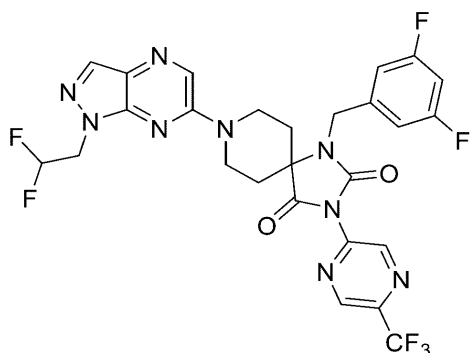
10

【1838】

実施例 821: 1-(3,5-ジフルオロベンジル)-8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-3-(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン

【化1140】

20



30

工程 1: 2,4-ジオキソ-3-(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル: 一般手順 I に従い、2,4-ジオキソ-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル(200 mg、0.743 mmol、1.0 当量)および 2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ピラジン(163 mg、0.891 mmol、1.2 当量)を出発物質として使用し、2,4-ジオキソ-3-(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル(110 mg、36%)を白色固形物として得た。MS m/z: 416 [M+H]<sup>+</sup>.

【1839】

40

工程 2: 1-(3,5-ジフルオロベンジル)-2,4-ジオキソ-3-(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル: 一般手順 K に従い、2,4-ジオキソ-3-(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル(110 mg、0.264 mmol、1.0 当量)および 1-(プロモメチル)-3,5-ジフルオロベンゼン(65.5 mg、0.317 mmol、1.2 当量)を出発物質として使用し、1-(3,5-ジフルオロベンジル)-2,4-ジオキソ-3-(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル(90 mg、62%)を白色固形物として得た。MS m/z: 542 [M+H]<sup>+</sup>.

50

## 【1840】

工程3：1-(3,5-ジフルオロベンジル)-3-(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン塩酸塩：一般手順Bに従い、1-(3,5-ジフルオロベンジル)-2,4-ジオキソ-3-(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(90mg)を出発物質として使用し、粗生成物1-(3,5-ジフルオロベンジル)-3-(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン塩酸塩(70mg)を得た。MS m/z: 442 [M+H]<sup>+</sup>.

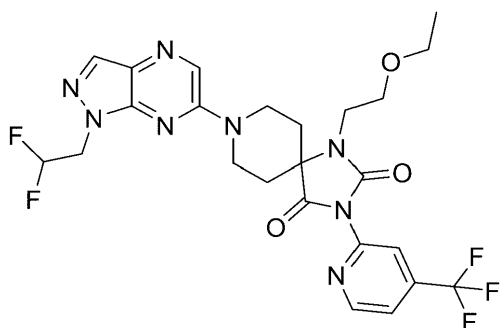
## 【1841】

工程4：1-(3,5-ジフルオロベンジル)-8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-3-(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン：一般手順Iに従い、1-(3,5-ジフルオロベンジル)-3-(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン塩酸塩(70mg、0.158mmol、1当量)および6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(34.6mg、0.158mmol、1当量)を出発物質として使用し、1-(3,5-ジフルオロベンジル)-8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-3-(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン(54mg、54%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.31(s, 1H), 9.10(s, 1H), 8.49(s, 1H), 8.14(s, 1H), 7.14(d, J=7.9Hz, 3H), 6.67-6.04(m, 1H), 4.85-4.55(m, 6H), 3.65-3.50(m, 2H), 2.20-2.00(m, 4H). MS m/z: 624.25 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【1842】

実施例822：8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-1-(2-エトキシエチル)-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン

## 【化1141】



工程1：1-(2-エトキシエチル)-2,4-ジオキソ-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル：一般手順Kに従い、2,4-ジオキソ-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(60mg、0.145mmol)および1-ブromo-2-エトキシエタン(26mg、0.174mmol、1.2当量)を出発物質として使用し、1-(2-エトキシエチル)-2,4-ジオキソ-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボ



ン酸 *tert*-ブチル (60 mg、86%) を白色固形物として得た。MS  $m/z$ : 487  $[M+H]^+$ .

【1843】

工程2: 1-(2-エトキシエチル)-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン塩酸塩: 一般手順Bに従い、1-(2-エトキシエチル)-2,4-ジオキソ-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 *tert*-ブチル (60 mg、0.123 mmol、1当量) を出発物質として使用し、粗生成物 1-(2-エトキシエチル)-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン塩酸塩 (40 mg) MS  $m/z$ : 387  $[M+H]^+$ .

10

【1844】

工程3: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-1-(2-エトキシエチル)-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン: 一般手順Iに従い、1-(2-エトキシエチル)-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン塩酸塩 (40 mg、0.103 mmol、1当量) および 6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (27 mg、0.124 mmol、1.2当量) を出発物質として使用し、8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-1-(2-エトキシエチル)-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン (38 mg、65%) を白色固形物として得た。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.91 (d,  $J=5.1$  Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.93 (dd,  $J=5.0, 1.6$  Hz, 1H), 6.45 (tt,  $J=54.9, 3.8$  Hz, 1H), 4.78-4.59 (m, 4H), 3.63 (t,  $J=12.7$  Hz, 2H), 3.55-3.48 (m, 2H), 3.48-3.37 (m, 4H), 2.25-2.13 (m, 2H), 2.10-2.02 (m, 2H), 1.04 (t,  $J=7.0$  Hz, 3H). MS  $m/z$ : 569.15  $[M+H]^+$ .

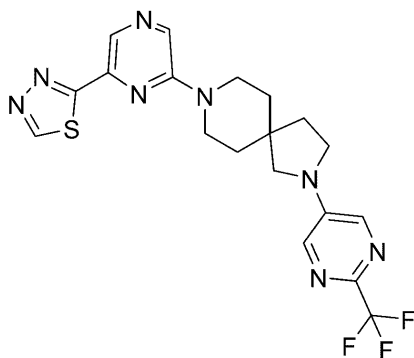
20

30

【1845】

実施例823: 2-(6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)ピラジン-2-イル)-1,3,4-チアジアゾール

【化1142】



40

工程1: 2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 *tert*-ブチル: 一般手順Iに従い、2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 *tert*-ブチル (100 mg、0.42 mmol、1.0当量) および 5-ブromo-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン

50

(115 mg、0.51 mmol、1.1 当量) を出発物質として使用し、2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (80 mg、49%) を白色固形物として得た。MS  $m/z$ : 387  $[M+H]^+$ .

【1846】

工程2: 2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン塩酸塩: 一般手順Bに従い、2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (80 mg) を出発物質として使用し、粗生成物 2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン塩酸塩 (80 mg) を得た。MS  $m/z$ : 287  $[M+H]^+$ .

10

【1847】

工程3: 2-(6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)ピラジン-2-イル)-1,3,4-チアジアゾール: 一般手順Iに従い、2-(6-クロロピラジン-2-イル)-1,3,4-チアジアゾール (70 mg、0.352 mmol、1.0 当量) および 2-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン (110 mg、0.387 mmol、1.1 当量) を出発物質として使用し、2-(6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)ピラジン-2-イル)-1,3,4-チアジアゾール (90 mg、56%) を黄緑色固形物として得た。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.71 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.24 (s, 2H), 3.83 (dt,  $J=11.9, 5.4$  Hz, 2H), 3.71-3.63 (m, 2H), 3.50 (t,  $J=7.1$  Hz, 2H), 3.38 (s, 2H), 1.98 (t,  $J=7.0$  Hz, 2H), 1.71-1.66 (m, 4H). MS  $m/z$ : 449.05  $[M+H]^+$ .

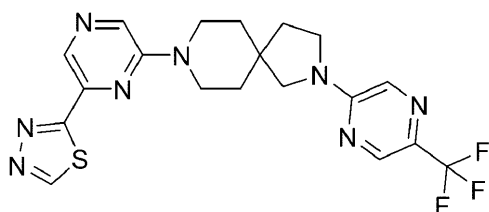
20

【1848】

実施例824: 2-(6-(2-(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)ピラジン-2-イル)-1,3,4-チアジアゾール

30

【化1143】



工程1: 2-(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル: 一般手順Iに従い、2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (200 mg、0.83 mmol、1.0 当量) および 2-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)ピラジン (226 mg、0.996 mmol、1.2 当量) を出発物質として使用し、2-(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (180 mg、57%) を白色固形物として得た。MS  $m/z$ : 387  $[M+H]^+$ .

40

【1849】

工程2: 2-(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン塩酸塩: 一般手順Bに従い、2-(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert

50

ーブチル (180 mg) を出発物質として使用し、粗生成物 2- (5- (トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル) -2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン塩酸塩 (120 mg) を得た。MS  $m/z$ : 287  $[M+H]^+$ .

【1850】

工程3: 2- (6- (2- (5- (トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル) -2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-8-イル) ピラジン-2-イル) -1, 3, 4-チアジアゾール: 一般手順Iに従い、2- (5- (トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル) -2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン塩酸塩 (60 mg、0.209 mmol、1.0 当量) および 2- (6-クロロピラジン-2-イル) -1, 3, 4-チアジアゾール (41.6 mg、0.209 mmol、1.0 当量) を出発物質として使用し、2- (6- (2- (5- (トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル) -2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-8-イル) ピラジン-2-イル) -1, 3, 4-チアジアゾール (61 mg、65%) を黄色固形物として得た。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.71 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 3.84-3.77 (m, 2H), 3.71-3.63 (m, 4H), 3.51 (s, 2H), 1.98 (t,  $J=7.2$  Hz, 2H), 1.72-1.65 (m, 4H). MS  $m/z$ : 449.05  $[M+H]^+$ .

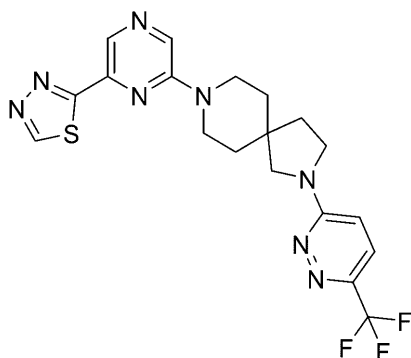
10

【1851】

実施例825: 2- (6- (2- (6- (トリフルオロメチル) ピリダジン-3-イル) -2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-8-イル) ピラジン-2-イル) -1, 3, 4-チアジアゾール

20

【化1144】



30

工程1: 2- (6- (2- (6- (トリフルオロメチル) ピリダジン-3-イル) -2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-8-イル) ピラジン-2-イル) -1, 3, 4-チアジアゾール: 一般手順Iに従い、2- (6- (トリフルオロメチル) ピリダジン-3-イル) -2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン塩酸塩 (100 mg、0.31 mmol、1.0 当量) および 2- (6-クロロピラジン-2-イル) -1, 3, 4-チアジアゾール (67 mg、0.341 mmol、1.1 当量) を出発物質として使用し、2- (6- (2- (6- (トリフルオロメチル) ピリダジン-3-イル) -2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-8-イル) ピラジン-2-イル) -1, 3, 4-チアジアゾール (80 mg、57%) を黄緑色固形物として得た。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.80-9.58 (m, 1H), 8.76-8.38 (m, 2H), 7.85-7.68 (m, 1H), 7.10-6.91 (m, 1H), 3.86-3.47 (m, 8H), 2.03-1.96 (m, 2H), 1.76-1.62 (m, 4H). MS  $m/z$ : 449.2  $[M+H]^+$ .

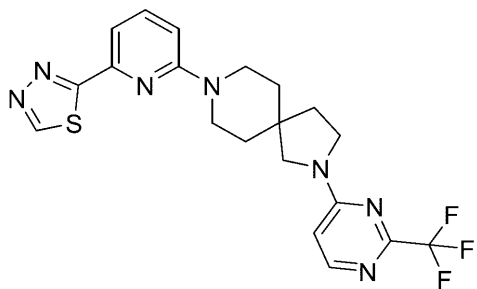
40

【1852】

実施例826: 2- (6- (2- (2- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) -2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-8-イル) ピリジン-2-イル) -1, 3, 4-チアジアゾール

50

## 10

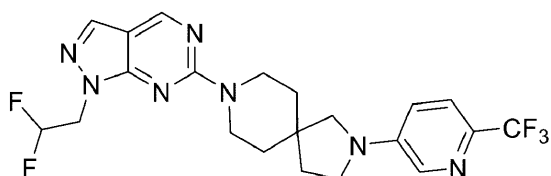


20

## 30

## 40

【化 1 1 4 6】



工程 1：2-（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）-2，8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-8-カルボン酸tert-ブチル：一般手順Iに従い、2，8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-8-カルボン酸tert-ブチル（100mg、0.42mmol、1.0当量）および5-フルオロ-2-（トリフルオロメチル）ピリジン（83mg、0.49mmol、1.1当量）を出発物質として使用し、2-（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）-2，8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-8-カルボン酸tert-ブチル（80mg、51%）を白色固形物として得た。MS m/z：386〔M+H〕<sup>+</sup>。

【1856】

工程 2：2-（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）-2，8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン塩酸塩：一般手順Bに従い、2-（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）-2，8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-8-カルボン酸tert-ブチル（80mg）を出発物質として使用し、粗生成物2-（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）-2，8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン塩酸塩（80mg）を得た。MS m/z：286〔M+H〕<sup>+</sup>。

10

【1857】

工程 3：8-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ〔3，4-d〕ピリミジン-6-イル）-2-（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）-2，8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン：一般手順Iに従い、2-（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）-2，8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン塩酸塩（70mg、0.352mmol、1.0当量）および6-クロロ-1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ〔3，4-d〕ピリミジン（110mg、0.387mmol、1.1当量）を出発物質として使用し、8-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ〔3，4-d〕ピリミジン-6-イル）-2-（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）-2，8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン（34.8mg、26%）を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR（400MHz，DMSO-d<sub>6</sub>）δ 8.91（s，1H），8.09-8.02（m，2H），7.59（d，J=8.7Hz，1H），6.99（dd，J=8.8，2.8Hz，1H），6.44（tt，J=54.9，3.9Hz，1H），4.67（td，J=15.1，3.8Hz，2H），4.01（dt，J=12.0，5.0Hz，2H），3.86（dt，J=13.1，5.0Hz，2H），3.44（t，J=6.9Hz，4H），1.96（t，J=6.9Hz，2H），1.70-1.50（m，4H）。MS m/z：468.1〔M+H〕<sup>+</sup>。

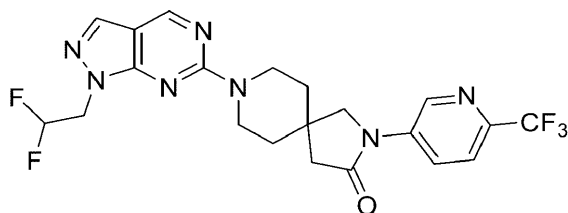
20

30

【1858】

実施例 828：8-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ〔3，4-d〕ピリミジン-6-イル）-2-（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）-2，8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-3-オン

【化1147】



40

工程 1：8-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ〔3，4-d〕ピリミジン-6-イル）-2-（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）-2，8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-3-オン：一般手順Iに従い、2-（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）-2，8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-3-オン塩酸塩（60.0mg、200μmol、1.2当量）および6-クロロ-1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ〔3，4-d〕ピリミジン（36.5mg、1

50

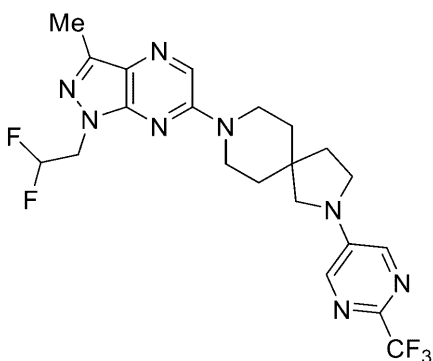
67  $\mu\text{mol}$ 、1.0当量)を出発物質として使用し、8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン(28.9mg、36%)を黄色固形物として得た。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.06(s, 1H), 8.92(s, 1H), 8.44-8.38(m, 1H), 8.08(s, 1H), 7.94(d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 1H), 6.64-6.27(m, 1H), 4.82-4.57(m, 2H), 4.08-4.01(m, 2H), 3.91-3.80(m, 4H), 2.64(s, 2H), 1.71(t,  $J=5.7\text{Hz}$ , 4H). MS  $m/z$ : 482.05  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

【1859】

10

実施例829: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン

【化1148】



20

工程1: 6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン: 一般手順Kに従い、6-クロロ-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(300mg、1.79mmol、1.0当量)およびトリフルオロメタンスルホン酸2,2-ジフルオロエチル(573mg、2.69mmol、1.5当量)を出発物質として使用し、6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(300mg、72%)を白色固形物として得た。MS  $m/z$ : 233  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

30

【1860】

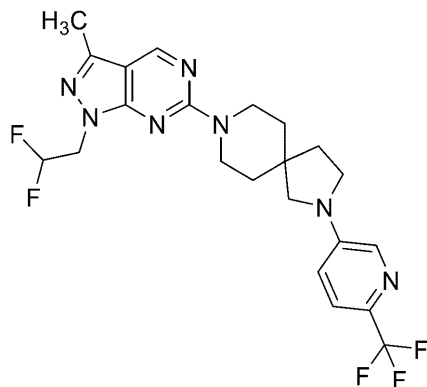
工程2: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン: 6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(70mg、301 $\mu\text{mol}$ 、1.0当量)と2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン塩酸塩(129mg、452 $\mu\text{mol}$ 、1.5当量)の混合物を出発物質として使用し、8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン(70.6mg、47%)を白色固形物として得た。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.42(s, 1H), 8.24(s, 2H), 6.41(tt,  $J=55.0, 3.9\text{Hz}$ , 1H), 4.61(td,  $J=15.0, 3.9\text{Hz}$ , 2H), 3.95-3.86(m, 2H), 3.78-3.67(m, 2H), 3.50(t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H), 3.38(s, 2H), 2.42(s, 3H), 1.97(t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H), 1.74-1.60(m, 4H). MS  $m/z$ : 509.15  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

40

【1861】

50

実施例 830：8-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-3-メチル-1H-ピラゾロ[3，4-d]ピリミジン-6-イル）-2-（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）-2，8-ジアザスピロ[4.5]デカン  
【化 1 1 4 9】



10

工程 1：6-クロロ-1-（2，2-ジフルオロエチル）-3-メチル-1H-ピラゾロ[3，4-d]ピリミジン：一般手順 K に従い、6-クロロ-3-メチル-1H-ピラゾロ[3，4-d]ピリミジン（150 mg、0.89 mmol、1.0 当量）およびトリフルオロメタンスルホン酸 2，2-ジフルオロエチル（285 mg、1.34 mmol、1.5 当量）を出発物質として使用し、6-クロロ-1-（2，2-ジフルオロエチル）-3-メチル-1H-ピラゾロ[3，4-d]ピリミジン（40 mg、20%）を白色固形物として得た。MS  $m/z$ ：387  $[M+H]^+$ 。

20

【1862】

工程 2：8-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-3-メチル-1H-ピラゾロ[3，4-d]ピリミジン-6-イル）-2-（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）-2，8-ジアザスピロ[4.5]デカン：一般手順 I に従い、6-クロロ-1-（2，2-ジフルオロエチル）-3-メチル-1H-ピラゾロ[3，4-d]ピリミジン（30 mg、0.129 mmol、1.0 当量）および 2-（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）-2，8-ジアザスピロ[4.5]デカン（44 mg、0.155 mmol、1.2 当量）を出発物質として使用し、8-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-3-メチル-1H-ピラゾロ[3，4-d]ピリミジン-6-イル）-2-（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）-2，8-ジアザスピロ[4.5]デカン（13.1 mg、21%）を白色固形物として得た。 $^1H$  NMR（400 MHz， $DMSO-d_6$ ） $\delta$  8.88（s，1H），8.09-8.02（m，1H），7.60（d， $J=8.7$  Hz，1H），7.00（dd， $J=8.9$ ，2.5 Hz，1H），6.41（t， $J=55.0$  Hz，1H），4.63-4.51（m，2H），4.00（s，2H），3.85（s，2H），3.45（d， $J=7.1$  Hz，2H），3.35-3.37（m，2H），2.42（s，3H），1.97（t， $J=7.0$  Hz，2H），1.62（s，4H）。MS  $m/z$ ：482.05  $[M+H]^+$ 。

30

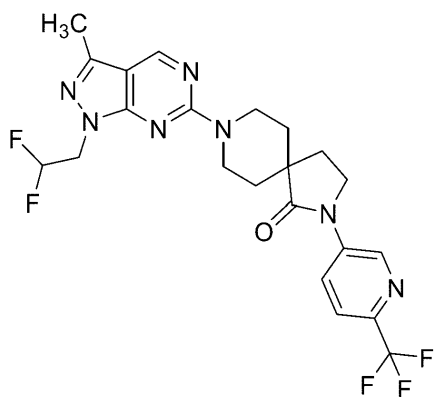
【1863】

実施例 831：8-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-3-メチル-1H-ピラゾロ[3，4-d]ピリミジン-6-イル）-2-（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）-2，8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン

40

50

## 【化 1 1 5 0】



10

8-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-3-メチル-1H-ピラゾロ〔3，4-d〕ピリミジン-6-イル）-2-（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）-2，8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-1-オン：一般手順Ⅰに従い、6-クロロ-1-（2，2-ジフルオロエチル）-3-メチル-1H-ピラゾロ〔3，4-d〕ピリミジン（50mg、0.252mmol、1.0当量）および2-（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）-2，8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-1-オン（77mg、0.258mmol、1.2当量）を出発物質として使用し、8-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-3-メチル-1H-ピラゾロ〔3，4-d〕ピリミジン-6-イル）-2-（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）-2，8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-1-オン（20.7mg、19%）を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR（400MHz，DMSO-d<sub>6</sub>）δ 9.09（d，J=2.5Hz，1H），8.90（s，1H），8.42（dd，J=8.6，2.4Hz，1H），7.94（d，J=8.6Hz，1H），6.59-6.24（m，1H），4.71-4.53（m，4H），3.97（t，J=6.9Hz，2H），3.27-3.32（m，2H），2.43（s，3H），2.26（t，J=6.9Hz，2H），1.79-1.69（m，2H），1.66（d，J=13.5Hz，2H）。MS m/z：496.25 [M+H]<sup>+</sup>。

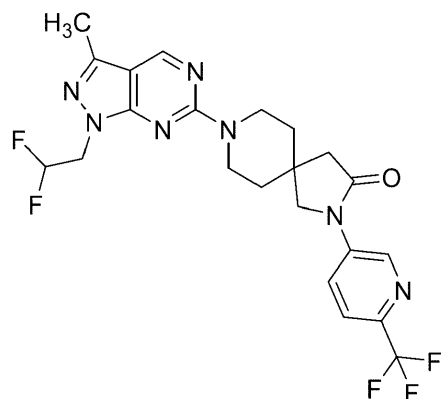
20

## 【1864】

30

実施例832：8-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-3-メチル-1H-ピラゾロ〔3，4-d〕ピリミジン-6-イル）-2-（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）-2，8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-3-オン

## 【化 1 1 5 1】



40

工程1：8-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-3-メチル-1H-ピラゾロ〔3，4-d〕ピリミジン-6-イル）-2-（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）-2，8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-3-オン：一般手順Ⅰに従い、6-クロロ-1-（2，2-ジフルオロエチル）-3-メチル-1H-ピラゾロ〔3，4-d〕

50



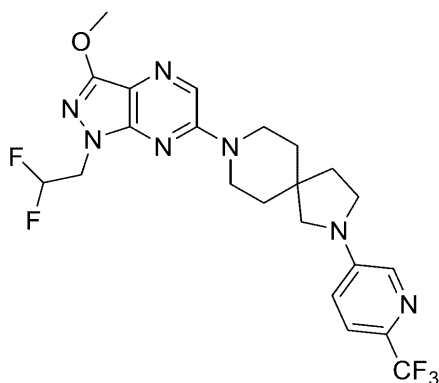
ピリミジン (50 mg、0.252 mmol、1.0 当量) および 2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン (90 mg、0.302 mmol、1.2 当量) を出発物質として使用し、8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン (71.9 mg、57%) を白色固形物として得た。  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.05 (d, J=2.5 Hz, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.40 (dd, J=8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.94 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.56-6.21 (m, 1H), 4.58 (td, J=15.0, 3.8 Hz, 2H), 4.09-4.00 (m, 2H), 3.85 (d, J=10.7 Hz, 4H), 2.63 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.69 (t, J=5.7 Hz, 4H). MS m/z: 496.15 [M+H]<sup>+</sup>.

10

【1865】

実施例 833: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メトキシ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン

【化1152】



20

工程 1: 2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル: 一般手順 I に従い、2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (300 mg、1.24 mmol、1.0 当量) および 5-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン (248 mg、1.49 mmol、1.2 当量) を出発物質として使用し、2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (400 mg、83.2%) を明黄色油状物として得た。  
 MS m/z: 386 [M+H]<sup>+</sup>.

30

【1866】

工程 2: 2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン塩酸塩: 一般手順 B に従い、2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (400 mg、1.04 mmol、1.0 当量) を出発物質として使用し、粗生成物 2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン塩酸塩 (300 mg) を明黄色固形物として得た。MS m/z: 286 [M+H]<sup>+</sup>

40

【1867】

工程 3: 8-(3-ヨード-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン: 一般手順 I に従い、2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン塩酸塩 (150 mg、0.524 mmol、1.0 当量) および 6-クロロ-3-ヨ

50

ードー１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾロ〔３，４－ｂ〕  
 ピラジン（２３０ｍｇ、０．６２９ｍｍｏｌ、１．２当量）を出発物質として使用し、８  
 －（３－ヨードー１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾロ〔３  
 ，４－ｂ〕ピラジン－６－イル）－２－（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イ  
 ル）－２，８－ジアザスピロ〔４．５〕デカン（１５０ｍｇ、４６．６％）を明黄色油状  
 物として得た。MS  $m/z$ ：６１４〔M+H〕<sup>+</sup>．

【１８６８】

工程４：８－（３－メトキシ－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ  
 －ピラゾロ〔３，４－ｂ〕ピラジン－６－イル）－２－（６－（トリフルオロメチル）ピ  
 リジン－３－イル）－２，８－ジアザスピロ〔４．５〕デカン：一般手順Ｊに従い、８－  
 （３－ヨードー１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾロ〔３，  
 ４－ｂ〕ピラジン－６－イル）－２－（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イ  
 ル）－２，８－ジアザスピロ〔４．５〕デカン（１５０ｍｇ、０．２４４ｍｍｏｌ、１．０  
 当量）およびMeOH（０．２ｍＬ）を出発物質として使用し、８－（３－メトキシ－１  
 －（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾロ〔３，４－ｂ〕ピラジン  
 －６－イル）－２－（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）－２，８－ジ  
 アザスピロ〔４．５〕デカン（１２０ｍｇ、９４．８％）を白色固形物として得た。MS  
 $m/z$ ：５１８〔M+H〕<sup>+</sup>．

10

【１８６９】

工程５：８－（３－メトキシ－１Ｈ－ピラゾロ〔３，４－ｂ〕ピラジン－６－イル）－  
 ２－（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）－２，８－ジアザスピロ〔４．  
 ５〕デカン：一般手順Ｍに従い、８－（３－メトキシ－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピ  
 ラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾロ〔３，４－ｂ〕ピラジン－６－イル）－２－（６－（ト  
 リフルオロメチル）ピリジン－３－イル）－２，８－ジアザスピロ〔４．５〕デカン（１  
 ２０ｍｇ、０．２３２ｍｍｏｌ、１．０当量）を出発物質として使用し、８－（３－メ  
 トキシ－１Ｈ－ピラゾロ〔３，４－ｂ〕ピラジン－６－イル）－２－（６－（トリフル  
 オロメチル）ピリジン－３－イル）－２，８－ジアザスピロ〔４．５〕デカン（９０ｍ  
 ｇ、８９．５％）を明黄色固形物として得た。MS  $m/z$ ：４３４〔M+H〕<sup>+</sup>

20

【１８７０】

工程６：８－（１－（２，２－ジフルオロエチル）－３－メトキシ－１Ｈ－ピラゾロ〔  
 ３，４－ｂ〕ピラジン－６－イル）－２－（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－  
 イル）－２，８－ジアザスピロ〔４．５〕デカン：一般手順Ｋに従い、８－（３－メ  
 トキシ－１Ｈ－ピラゾロ〔３，４－ｂ〕ピラジン－６－イル）－２－（６－（トリフル  
 オロメチル）ピリジン－３－イル）－２，８－ジアザスピロ〔４．５〕デカン（９０ｍ  
 ｇ、０．２０７ｍｍｏｌ、１．０当量）およびトリフルオロメタンスルホン酸２，２－  
 ジフルオロエチル（４９．０ｍｇ、０．２２８ｍｍｏｌ、１．１当量）を出発物質として  
 使用し、８－（１－（２，２－ジフルオロエチル）－３－メトキシ－１Ｈ－ピラゾロ〔  
 ３，４－ｂ〕ピラジン－６－イル）－２－（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－  
 イル）－２，８－ジアザスピロ〔４．５〕デカン（５８．８ｍｇ、５６．８％）を白色  
 固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR（４００MHz，DMSO-d<sub>6</sub>）δ ８．３５（s，１H），８．０  
 ４（d，１H），７．５９（d，１H），７．００（dd，１H），６．３７（tt，１  
 H），４．５１（td，２H），３．９９（s，３H），３．８８（dt，５．２Hz，  
 ２H），３．７５（dt，２H），３．４５（t，２H），３．３５（t，２H），１．  
 ９７（t，２H），１．６６（dt，４H）．MS  $m/z$ ：４９８．１５〔M+H〕<sup>+</sup>．

30

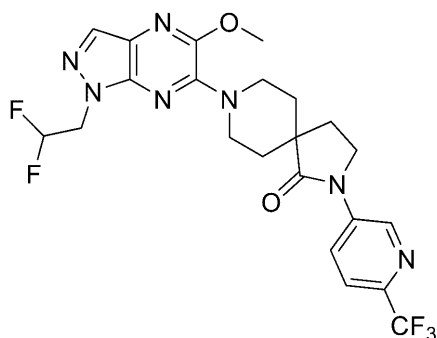
40

【１８７１】

実施例８３４：８－（１－（２，２－ジフルオロエチル）－５－メトキシ－１Ｈ－ピ  
 ラゾロ〔３，４－ｂ〕ピラジン－６－イル）－２－（６－（トリフルオロメチル）ピリ  
 ジン－３－イル）－２，８－ジアザスピロ〔４．５〕デカン－１－オン

50

## 【化 1 1 5 3】



10

工程 1：8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン：一般手順 I に従い、2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン (100 mg、0.334 mmol、1 当量) および 6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (87 mg、0.401 mmol、1.2 当量) を出発物質として使用し、8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン (125 mg、78%) を白色固形物として得た。MS  $m/z$  : 482  $[M+H]^+$ 。

20

## 【1872】

工程 2：8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-フルオロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン：8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン (115 mg、0.239 mmol、1 当量) およびセレクトフルオル (126 mg、0.358 mmol、1.5 当量) と MeCN の混合物を一晩、80℃で大気雰囲気下にて攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィーにより、以下の条件：カラム、C18 シリカゲル；移動相、MeCN/水 (0.1%の FA)、30 分間で 0% から 100% までの勾配；検出器、UV 254 nm で精製した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。これにより、8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-フルオロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン (100 mg、83%) を白色固形物として得た。MS  $m/z$  : 500  $[M+H]^+$ 。

30

## 【1873】

工程 3：8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-5-メトキシ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン：MeOH 中 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-フルオロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン (100 mg、0.200 mmol、1 当量) とナトリウムメタノラート (32.4 mg、0.601 mmol、3.00 当量) の溶液を 2 時間、60℃で大気雰囲気下にて攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィーにより、以下の条件：カラム、C18 シリカゲル；移動相、MeCN/水 (0.1%の FA)、30 分間で 0% から 100% までの勾配；検出器、UV 254 nm で精製した。これにより、8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-5-メトキシ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(6-(トリ

40

50

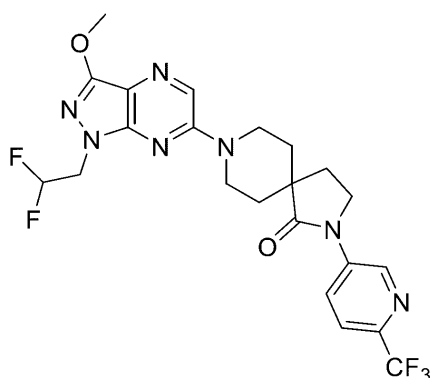
フルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン(23mg、22%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.09(d, J=2.5Hz, 1H), 8.43(dd, J=8.7, 2.6Hz, 1H), 8.07-7.87(m, 2H), 6.44(tt, J=55.0, 3.9Hz, 1H), 4.71(td, J=15.0, 3.9Hz, 2H), 4.26(dt, J=13.6, 4.0Hz, 2H), 4.06-3.90(m, 5H), 3.30-3.19(m, 2H), 2.25(t, J=6.9Hz, 2H), 1.99-1.87(m, 2H), 1.74-1.67(m, 2H). MS m/z: 512.05 [M+H]<sup>+</sup>.

【1874】

10

実施例835: 8-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-3-メトキシ-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン

【化1154】



20

工程1: 1-オキソ-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル: 一般手順Yに従い、1-オキソ-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(300mg、1.18mmol、1.0当量)および5-ブロモ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン(320mg、1.42mmol、1.2当量)を出発物質として、RuPhos Pd G3(98.7mg、0.118mmol、0.1当量)を触媒として使用し、1-オキソ-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(420mg、89%)を白色固形物として得た。MS m/z: 399 [M+H]<sup>+</sup>.

30

【1875】

工程2: 2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン塩酸塩: 一般手順Bに従い、1-オキソ-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(410mg)を出発物質として使用し、粗生成物2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン塩酸塩(280mg)を得た。MS m/z: 299 [M+H]<sup>+</sup>.

40

【1876】

工程3: 8-(3-ヨード-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン: 一般手順Iに従い、2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン(270mg、0.902mmol、1.0当量)および6-クロロ-3-ヨード-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン(362mg、0.992mmol、1.1当量)を出発物質として使用し、8-(3-ヨード-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H

50

ーピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル) - 2 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) - 2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オン (510 mg、90%) を黄色固形物として得た。MS  $m/z$ : 627 [M+H]<sup>+</sup>.

【1877】

工程4: 3, 5-ジメチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) - 6 - (2 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル) - 2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-8-イル) - 1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-オン: 一般手順Jに従い、8 - (3-ヨード-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル) - 2 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) - 2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オン (200 mg、0.319 mmol、1.0 当量) および MeOH (25 mg、0.781 mmol、2.0 当量) を出発物質として使用し、3, 5-ジメチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) - 6 - (2 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル) - 2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-8-イル) - 1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-オン (75 mg、44%) を黄色油状物として得た。MS  $m/z$ : 531 [M+H]<sup>+</sup>.

10

【1878】

工程5: 8 - (3-メトキシ-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル) - 2 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) - 2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オン: 一般手順Mに従い、3, 5-ジメチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) - 6 - (2 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル) - 2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-8-イル) - 1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-オン (75 mg、0.141 mmol、1 当量) を出発物質として使用し、8 - (3-メトキシ-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル) - 2 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) - 2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オン (40 mg、63%) を白色固形物として得た。MS  $m/z$ : 447 [M+H]<sup>+</sup>.

20

【1879】

工程6: 8 - (1 - (2, 2-ジフルオロエチル) - 3-エトキシ-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル) - 2 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) - 2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン: 一般手順Kに従い、8 - (3-メトキシ-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル) - 2 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) - 2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オン (30 mg、0.067 mmol、1 当量) およびトリフルオロメタンスルホン酸 2, 2-ジフルオロエチル (21.5 mg、0.101 mmol、1.5 当量) を出発物質として使用し、8 - (1 - (2, 2-ジフルオロエチル) - 3-エトキシ-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル) - 2 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) - 2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン (18.2 mg、53%) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.09 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.37 (tt, J = 55.1 Hz, 3.5 Hz, 1H), 4.61-4.48 (m, 2H), 4.48-4.34 (m, 4H), 4.00-3.91 (m, 5H), 2.27-2.17 (m, 2H), 1.85-1.78 (m, 2H), 1.74-1.62 (m, 2H). MS  $m/z$ : 512.20 [M+H]<sup>+</sup>.

30

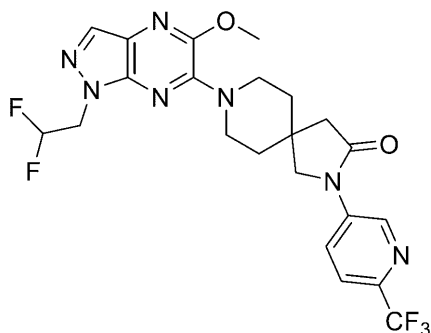
40

【1880】

実施例836: 8 - (1 - (2, 2-ジフルオロエチル) - 5-メトキシ-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル) - 2 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) - 2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン

50

## 10

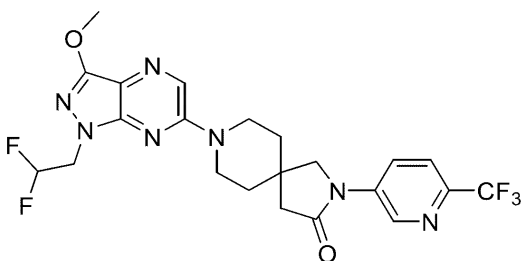


20

## 30

40

## 50



工程 1 : 8 - ( 3 - ヨード - 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピラジン - 6 - イル ) - 2 - ( 6 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 3 - イル ) - 2 , 8 - ジアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 3 - オン : 一般手順 I に従い、2 - ( 6 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 3 - イル ) - 2 , 8 - ジアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 3 - オン塩酸塩 ( 390 mg 、 1 . 30 mmol 、 1 . 0 当量 ) および 6 - クロロ - 3 - ヨード - 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル ) - 1 H - ピラ

ゾロ [3, 4-b] ピラジン (570 mg、1.56 mmol、1.2 当量) を出発物質として使用し、8-(3-ヨード-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-3-オン (500 mg、61%) を白色固形物として得た。MS  $m/z$ : 628 [M+H]<sup>+</sup>.

【1882】

工程2: 8-(3-メトキシ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-3-オン: 一般手順 J に従い、8-(3-ヨード-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-3-オン (240 mg、0.383 mmol、1.0 当量) および MeOH (25 mg、0.781 mmol、2.0 当量) を出発物質として使用し、8-(3-メトキシ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-3-オン (60 mg、30%) を白色固形物として得た。MS  $m/z$ : 532 [M+H]<sup>+</sup>.

【1883】

工程3: 8-(3-メトキシ-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-3-オン: 一般手順 M に従い、8-(3-メトキシ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-3-オン (50 mg、0.094 mmol、1.0 当量) を出発物質として使用し、8-(3-メトキシ-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-3-オン (30 mg、71%) を白色固形物として得た。MS  $m/z$ : 448 [M+H]<sup>+</sup>.

【1884】

工程4: 8-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-3-メトキシ-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-3-オン: 一般手順 K に従い、8-(3-メトキシ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-3-オン (40.0 mg、0.090 mmol、1.0 当量) およびトリフルオロメタンスルホン酸 2, 2-ジフルオロエチル (21.3 mg、0.099 mmol、1.1 当量) を出発物質として使用し、8-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-3-メトキシ-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-3-オン (23 mg、98%) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.05 (d, J=2.5 Hz, 1H), 8.48-8.19 (m, 2H), 7.94 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.40 (tt, 1H), 4.51 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.98-3.81 (m, 4H), 3.80-3.71 (m, 2H), 2.64 (s, 2H), 1.75 (d, J=5.9 Hz, 4H). MS  $m/z$ : 512.15 [M+H]<sup>+</sup>.

【1885】

実施例 838: 8-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル)-2-(4-(トリフルオロメチル)オキサゾル-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-1-オン

10

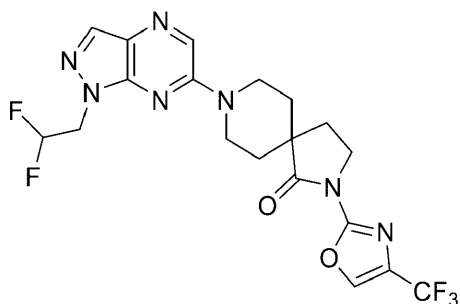
20

30

40

50

## 【化 1 1 5 7】



10

工程 1：2-（8-（tert-ブトキシカルボニル）-1-オキソ-2，8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-2-イル）-4-（トリフルオロメチル）オキサゾール-5-カルボン酸エチル：一般手順 I に従い、1-オキソ-2，8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル（500 mg、1.96 mmol、1.0 当量）および 2-クロロ-4-（トリフルオロメチル）オキサゾール-5-カルボン酸エチル（530 mg、2.16 mmol、1.1 当量）を出発物質として使用し、2-（8-（tert-ブトキシカルボニル）-1-オキソ-2，8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-2-イル）-4-（トリフルオロメチル）オキサゾール-5-カルボン酸エチル（260 mg、28%）を白色固形物として得た。MS  $m/z$ ：462  $[M+H]^+$ 。

20

## 【1886】

工程 2：2-（1-オキソ-2，8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-2-イル）-4-（トリフルオロメチル）オキサゾール-5-カルボン酸エチル塩酸塩：一般手順 B に従い、2-（8-（tert-ブトキシカルボニル）-1-オキソ-2，8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-2-イル）-4-（トリフルオロメチル）オキサゾール-5-カルボン酸エチル（260 mg）を出発物質として使用し、粗生成物 2-（1-オキソ-2，8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-2-イル）-4-（トリフルオロメチル）オキサゾール-5-カルボン酸エチル塩酸塩（120 mg）を得た。MS  $m/z$ ：362  $[M+H]^+$ 。

## 【1887】

工程 3：8-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ〔3，4-b〕ピラジン-6-イル）-2-（4-（トリフルオロメチル）オキサゾール-2-イル）-2，8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-1-オン：一般手順 I に従い、2-（1-オキソ-2，8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-2-イル）-4-（トリフルオロメチル）オキサゾール-5-カルボン酸エチル塩酸塩（120 mg、0.332 mmol、1.0 当量）および 6-クロロ-1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ〔3，4-b〕ピラジン（80 mg、0.365 mmol、1.1 当量）を出発物質として使用し、8-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ〔3，4-b〕ピラジン-6-イル）-2-（4-（トリフルオロメチル）オキサゾール-2-イル）-2，8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-1-オン（24 mg、14%）を白色固形物として得た。 $^1H$  NMR（400 MHz，DMSO- $d_6$ ） $\delta$  8.86-8.66（m，1H），8.51（s，1H），8.15（s，1H），6.76-6.16（m，1H），4.71（td， $J=15.0$ ，3.8 Hz，2H），4.53-4.07（m，2H），3.96（t， $J=7.0$  Hz，2H），3.41-3.33（m，2H），2.24（t， $J=7.0$  Hz，2H），1.91-0.78（m，4H）。MS  $m/z$ ：472  $[M+H]^+$ 。

30

40

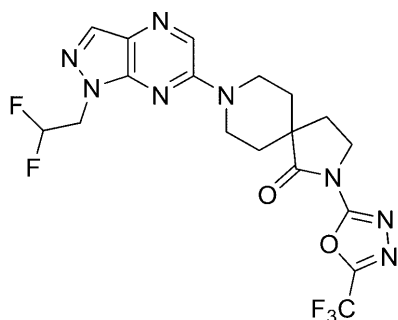
## 【1888】

実施例 839：8-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ〔3，4-b〕ピラジン-6-イル）-2-（5-（トリフルオロメチル）-1，3，4-オキサジアゾール-2-イル）-2，8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-1-オン

50



## 【化 1 1 5 8】



10

工程 1：1-オキソ-2-(5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾル-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル：一般手順 Y に従い、1-オキソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (259 mg、1013  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量) および 2-ブromo-5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール (200 mg、921  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量) を出発物質として、Ruphos Pd G3 (77 mg、92  $\mu\text{mol}$ 、0.1 当量) を触媒として使用し、1-オキソ-2-(5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾル-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (80 mg、22%) を白色固形物として得た。MS  $m/z$ : 391  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

20

## 【1889】

工程 2：2-(5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾル-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン：一般手順 H に従い、1-オキソ-2-(5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾル-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (80 mg) を出発物質として使用し、粗生成物 2-(5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾル-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン (60 mg) を得た。MS  $m/z$ : 291  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

## 【1890】

工程 3：8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾル-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン：一般手順 I に従い、2-(5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾル-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン (60 mg、206  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量) および 6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (50 mg、226  $\mu\text{mol}$ 、1.1 当量) を出発物質として使用し、8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾル-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン (19.1 mg、19%) を白色固形物として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.52 (s, 1H), 8.15 (d,  $J=1.1$  Hz, 1H), 6.58-6.31 (m, 1H), 4.71 (td,  $J=15.1, 3.8$  Hz, 2H), 4.37 (dt,  $J=13.9, 4.4$  Hz, 2H), 4.01 (t,  $J=7.0$  Hz, 2H), 3.42 (s, 2H), 2.30 (t,  $J=7.1$  Hz, 2H), 1.89-1.70 (m, 4H)。MS  $m/z$ : 473.20  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

30

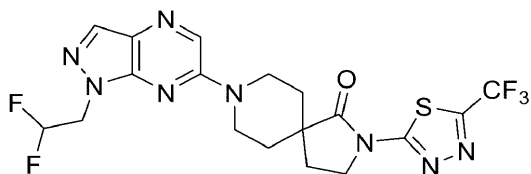
40

## 【1891】

実施例 840：8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾル-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン

50

## 【化 1 1 5 9】



工程 1：1-オキソ-2-(5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾル-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル：一般手順 Y に従い、1-オキソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (100 mg、392  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量) および 2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール (82 mg、431  $\mu\text{mol}$ 、1.1 当量) を出発物質として、Ephos Pd G4 (36 mg、39  $\mu\text{mol}$ 、0.1 当量) を触媒として使用し、1-オキソ-2-(5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾル-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (80 mg、50%) を白色固形物として得た。MS  $m/z$ ：407  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

10

## 【1892】

工程 2：2-(5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾル-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン：一般手順 H に従い、1-オキソ-2-(5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾル-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (80 mg) を出発物質として使用し、粗生成物 (60 mg) を得た。MS  $m/z$ ：307  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

20

## 【1893】

工程 3：8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾル-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン：一般手順 I に従い、2-(5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾル-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン (60 mg、195  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量) および 6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (43 mg、195  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量) を出発物質として使用し、8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾル-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン (18 mg、18%) を白色固形物として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.52 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 6.58-6.27 (m, 1H), 4.71 (td,  $J=15.0, 3.8$  Hz, 2H), 4.36 (dt,  $J=13.3, 4.3$  Hz, 2H), 4.22 (dd,  $J=8.6, 5.6$  Hz, 2H), 3.46 (ddd,  $J=13.7, 10.3, 3.4$  Hz, 2H), 2.37 (t,  $J=7.1$  Hz, 2H), 2.07 (s, 2H), 1.84 (dtd,  $J=25.1, 9.7, 5.2$  Hz, 4H)。MS  $m/z$ ：488.95  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

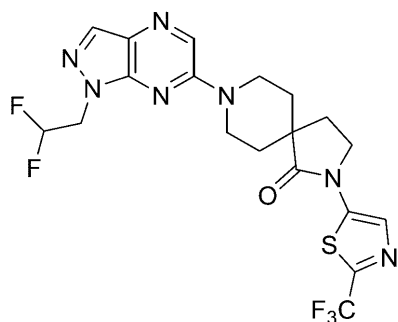
30

40

## 【1894】

実施例 841：8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)チアゾル-5-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン

## 【化 1 1 6 0】



10

工程 1：1-オキソ-2-(2-(トリフルオロメチル)チアゾル-5-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル：一般手順 Y に従い、1-オキソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (120 mg、0.472 mmol、1.0 当量) および 5-ブロモ-2-(トリフルオロメチル)チアゾール (164 mg、0.708 mmol、1.5 当量) を出発物質として、EPhos (50 mg、0.094 mmol、0.2 当量)、EPhos Pd G4 (44 mg、0.047 mmol、0.1 当量) を触媒として使用し、1-オキソ-2-(2-(トリフルオロメチル)チアゾル-5-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (138 mg、57%) を白色固形物として得た。MS  $m/z$  : 406 [M+H]<sup>+</sup>.

20

## 【1895】

工程 2：2-(2-(トリフルオロメチル)チアゾル-5-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン塩酸塩：一般手順 B に従い、1-オキソ-2-(2-(トリフルオロメチル)チアゾル-5-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (138 mg) を出発物質として使用し、粗生成物 2-(2-(トリフルオロメチル)チアゾル-5-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン塩酸塩 (80 mg) を得た。MS  $m/z$  : 306 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【1896】

工程 3：8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)チアゾル-5-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン：一般手順 I に従い、2-(2-(トリフルオロメチル)チアゾル-5-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン塩酸塩 (80 mg、0.262 mmol、1.0 当量) および 6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (57.2 mg、0.262 mmol、1.0 当量) を出発物質として使用し、8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)チアゾル-5-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン (57.7 mg、45%) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.52 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.93-7.88 (m, 1H), 6.62-6.23 (m, 1H), 4.71 (td, J=15.0, 3.8 Hz, 2H), 4.43-4.35 (m, 2H), 4.02 (t, J=7.1 Hz, 2H), 3.47-3.35 (m, 2H), 2.35 (d, J=7.1 Hz, 2H), 1.90-1.79 (m, 2H), 1.73 (d, J=13.4 Hz, 2H), 1.24 (s, 1H). MS  $m/z$  : 488.1 [M+H]<sup>+</sup>.

30

40

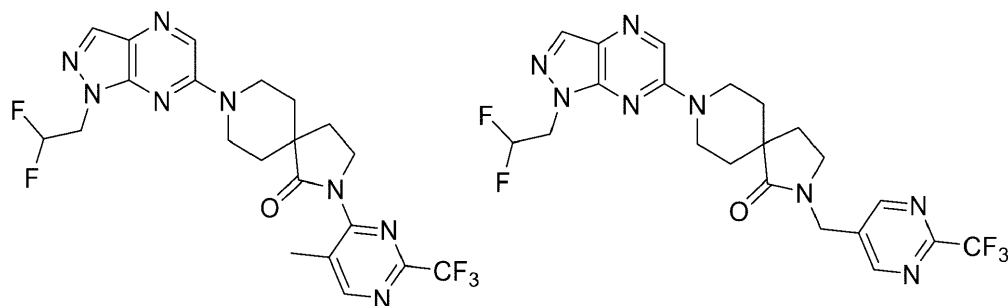
実施例 842：8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(5-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン；

## 【1897】

実施例 843：8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(5-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン；

50

b] ピラジン-6-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)メチル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン  
【化1161】



10

工程1: 2-(5-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1-オキソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル; 1-オキソ-2-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)メチル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(500mg、1.96mmol、1.0当量)および5-(プロモメチル)-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン(567mg、2.35mmol、1.2当量)を出発物質として使用し、2-(5-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1-オキソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチルおよび1-オキソ-2-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)メチル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(215mg、26%)を白色固形物として得た。MS m/z: 415 [M+H]<sup>+</sup>.  
【1898】

20

工程2: 2-(5-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン塩酸塩; 2-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)メチル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン: 一般手順Bに従い、2-(5-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1-オキソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチルおよび1-オキソ-2-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)メチル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(215mg)を出発物質として使用し、粗生成物2-(5-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン塩酸塩および2-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)メチル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン(140mg)を得た。MS m/z: 315 [M+H]<sup>+</sup>.  
【1899】

30

工程3: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(5-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン; 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)メチル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン: 一般手順Iに従い、2-(5-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン塩酸塩および2-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)メチル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン(140mg、0.174mmol、1.00当量)と6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(42mg、0.192mmol、1.10当量)を出発物質として使用し、8

40

50

ー（１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ〔３，４－ｂ〕ピラジン－６－イル）－２－（５－メチル－２－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－２，８－ジアザスピロ〔４．５〕デカン－１－オン（２２ｍｇ、２０％）を白色固形物として、および８－（１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ〔３，４－ｂ〕ピラジン－６－イル）－２－（（２－（トリフルオロメチル）ピリミジン－５－イル）メチル）－２，８－ジアザスピロ〔４．５〕デカン－１－オン（２４．８ｍｇ、２２％）を白色固形物として得た。

【１９００】

実施例８４２：<sup>1</sup>H NMR（４００MHz，DMSO-d<sub>6</sub>）δ ８．９４（s，１H），８．５２（s，１H），８．１５（s，１H），６．６０－６．２８（m，１H），４．７１（td，J＝１５．０，３．８Hz，２H），４．４２（d，J＝１３．６Hz，２H），４．０４（t，J＝６．９Hz，２H），３．４４－３．３５（m，２H），２．３３－２．２８（m，２H），２．２３（s，３H），１．８８－１．７２（m，４H）。MS m/z：４９７．２〔M＋H〕<sup>+</sup>。

10

【１９０１】

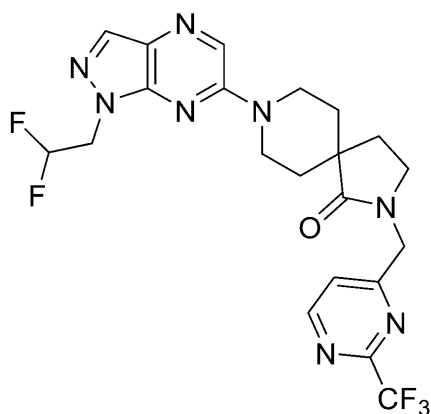
実施例８４３：<sup>1</sup>H NMR（４００MHz，DMSO-d<sub>6</sub>）δ ８．９３（s，２H），８．４９（s，１H），８．１４（s，１H），６．４４（tt，J＝５４．９，３．８Hz，１H），４．７０（td，J＝１５．１，３．８Hz，２H），４．５７（s，２H），４．４０（d，J＝１３．３Hz，２H），３．３８（t，J＝６．８Hz，２H），３．２８（d，J＝７．６Hz，２H），２．０８（t，J＝６．８Hz，２H），１．８１－１．７０（m，２H），１．５７（d，J＝１３．４Hz，２H）。MS m/z：４９７．２〔M＋H〕<sup>+</sup>。

20

【１９０２】

実施例８４４：８－（１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ〔３，４－ｂ〕ピラジン－６－イル）－２－（（２－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）メチル）－２，８－ジアザスピロ〔４．５〕デカン－１－オン

【化１１６２】



30

工程１：（２－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）メタノール：一般手順Xに従い、４－クロロ－２－（トリフルオロメチル）ピリミジン（１０００ｍｇ、５．４８mmol、１．０当量）および（トリブチルスタンニル）メタノール（３５１８ｍｇ、１１．０mmol、２．０当量）を出発物質として使用し、（２－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）メタノール（６００ｍｇ、６１．５％）を黄色油状物として得た。MS m/z：１７９〔M＋H〕<sup>+</sup>。

40

【１９０３】

工程２：メタンスルホン酸（２－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）メチル：一般手順Rに従い、（２－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）メタノール（６００ｍｇ、３．３５mmol、１．０当量）およびMsCl（４６１ｍｇ、４．０２mmol、１．２当量）を出発物質として使用し、メタンスルホン酸（２－（トリフル

50

オロメチル) ピリミジン-4-イル) メチル (250 mg、29.0%) を黄色油状物として得た。MS  $m/z$ : 257  $[M+H]^+$ .

【1904】

工程3: 1-オキソ-2-((2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)メチル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル: 一般手順Eに従い、メタンスルホン酸(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)メチル(250 mg、0.973 mmol、1.0当量)および1-オキソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(495 mg、1.95 mmol、2.0当量)を出発物質として使用し、1-オキソ-2-((2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)メチル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(70.0 mg、17.3%)を白色固形物として得た。MS  $m/z$ : 415  $[M+H]^+$ .

10

【1905】

工程4: 2-((2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)メチル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン塩酸塩: 一般手順Bに従い、1-オキソ-2-((2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)メチル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(70.0 mg、0.168 mmol、1.0当量)を出発物質として使用し、粗生成物2-((2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)メチル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン塩酸塩(45.0 mg)を得た。MS  $m/z$ : 315  $[M+H]^+$ .

20

【1906】

工程5: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-((2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)メチル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン: 一般手順Iに従い、2-((2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)メチル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン塩酸塩(45.0 mg、0.143 mmol、1.0当量)および6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(31.3 mg、0.143 mmol、1.0当量)を出発物質として使用し、8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-((2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)メチル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン(12.8 mg、19.7%)を白色固形物として得た。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.01 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 6.44 (tt, 1H), 4.91-4.60 (m, 4H), 4.43-4.34 (m, 2H), 3.45 (t, 2H), 3.41-3.33 (m, 2H), 2.13 (t, 2H), 1.85-1.74 (m, 2H), 1.62 (dt, 3.5 Hz, 2H). MS  $m/z$ : 497.15  $[M+H]^+$ .

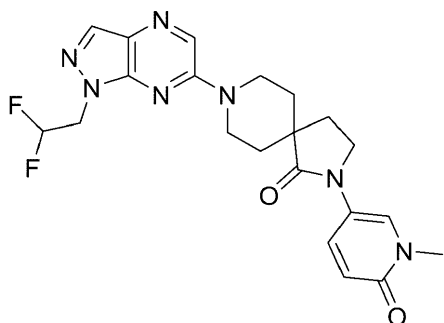
30

【1907】

実施例845: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン

40

## 【化 1 1 6 3】



10

工程 1：2-（1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル）-1-オキソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル：一般手順 Y に従い、1-オキソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル（100mg、392  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量）および 5-ブロモ-1-メチルピリジン-2（1H）-オン（81mg、431  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量）を出発物質として、Ephos Pd G4（36mg、39  $\mu\text{mol}$ 、0.1 当量）を触媒として使用し、2-（1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル）-1-オキソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル（100mg、70%）を白色固形物として得た。MS  $m/z$ ：362  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。  
【1908】

20

工程 2：2-（1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル）-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン：一般手順 H に従い、2-（1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル）-1-オキソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル（100mg）を出発物質として使用し、粗生成物 2-（1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル）-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン（80mg）を得た。MS  $m/z$ ：262  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。  
【1909】

工程 3：8-（1-（2,2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル）-2-（1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル）-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン：一般手順 I に従い、2-（1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル）-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン（80mg、305  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量）および 6-クロロ-1-（2,2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン（66mg、305  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量）を出発物質として使用し、8-（1-（2,2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル）-2-（1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル）-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン（39mg、28%）を白色固形物として得た。 $^1\text{H}$  NMR（400MHz, DMSO- $d_6$ ） $\delta$  8.49（d,  $J=10.9\text{Hz}$ , 1H）, 8.13（d,  $J=4.4\text{Hz}$ , 1H）, 7.95（d,  $J=2.9\text{Hz}$ , 1H）, 7.78（dd,  $J=9.7, 3.0\text{Hz}$ , 1H）, 6.60-6.28（m, 2H）, 4.70（tt,  $J=15.1, 3.9\text{Hz}$ , 2H）, 4.41（dt,  $J=13.9, 4.2\text{Hz}$ , 2H）, 3.71（t,  $J=6.9\text{Hz}$ , 2H）, 3.44（s, 3H）, 3.38-3.32（m, 2H）, 2.16（t,  $J=6.9\text{Hz}$ , 2H）, 1.85-1.69（m, 2H）, 1.69-1.59（m, 2H）。MS  $m/z$ ：444.25  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。  
【1910】

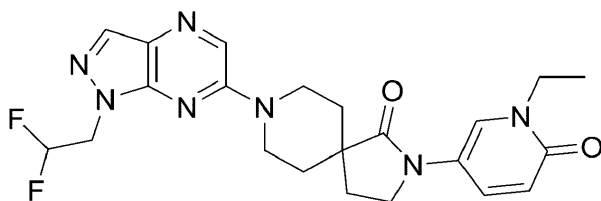
30

40

実施例 846：8-（1-（2,2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル）-2-（1-エチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン

50

－3－イル）－2，8－ジアザスピロ〔4.5〕デカン－1－オン  
【化1164】



工程1：5－ブロモ－1－エチルピリジン－2（1H）－オン：一般手順Iに従い、5－ブロモピリジン－2（1H）－オン（150mg、0.862mmol、1.0当量）およびヨードエタン（161mg、1.04mmol、1.2当量）を出発物質として使用し、5－ブロモ－1－エチルピリジン－2（1H）－オン（110mg、63%）を白色固形物として得た。MS  $m/z$ ：202  $[M+H]^+$ 。

10

【1911】

工程2：2－（1－エチル－6－オキソ－1，6－ジヒドロピリジン－3－イル）－1－オキソ－2，8－ジアザスピロ〔4.5〕デカン－8－カルボン酸tert－ブチル：一般手順Yに従い、5－ブロモ－1－エチルピリジン－2（1H）－オン（100mg、0.495mmol、1.0当量）および1－オキソ－2，8－ジアザスピロ〔4.5〕デカン－8－カルボン酸tert－ブチル（139mg、0.545mmol、1.1当量）を出発物質として、Ephos Pd G3（45.5mg、0.054mmol、0.1当量）を触媒として使用し、2－（1－エチル－6－オキソ－1，6－ジヒドロピリジン－3－イル）－1－オキソ－2，8－ジアザスピロ〔4.5〕デカン－8－カルボン酸tert－ブチル（90mg、48%）を白色固形物として得た。MS  $m/z$ ：376  $[M+H]^+$ 。

20

【1912】

工程3：2－（1－エチル－6－オキソ－1，6－ジヒドロピリジン－3－イル）－2，8－ジアザスピロ〔4.5〕デカン－1－オン塩酸塩：一般手順Bに従い、2－（1－エチル－6－オキソ－1，6－ジヒドロピリジン－3－イル）－1－オキソ－2，8－ジアザスピロ〔4.5〕デカン－8－カルボン酸tert－ブチル（90mg）を出発物質として使用し、粗生成物2－（1－エチル－6－オキソ－1，6－ジヒドロピリジン－3－イル）－2，8－ジアザスピロ〔4.5〕デカン－1－オン塩酸塩（60mg）を得た。MS  $m/z$ ：276  $[M+H]^+$ 。

30

【1913】

工程4：8－（1－（2，2－ジフルオロエチル）－1H－ピラゾロ〔3，4－b〕ピラジン－6－イル）－2－（1－エチル－6－オキソ－1，6－ジヒドロピリジン－3－イル）－2，8－ジアザスピロ〔4.5〕デカン－1－オン：一般手順Iに従い、2－（1－エチル－6－オキソ－1，6－ジヒドロピリジン－3－イル）－2，8－ジアザスピロ〔4.5〕デカン－1－オン塩酸塩（60mg、0.217mmol、1.0当量）および6－クロロ－1－（2，2－ジフルオロエチル）－1H－ピラゾロ〔3，4－b〕ピラジン（52.4mg、0.239mmol、1.1当量）を出発物質として使用し、8－（1－（2，2－ジフルオロエチル）－1H－ピラゾロ〔3，4－b〕ピラジン－6－イル）－2－（1－エチル－6－オキソ－1，6－ジヒドロピリジン－3－イル）－2，8－ジアザスピロ〔4.5〕デカン－1－オン（64.4mg、64%）をオフホワイト色固形物として得た。 $^1H$  NMR（400MHz，DMSO- $d_6$ ） $\delta$  8.50（s，1H），8.15（d， $J=5.8$ Hz，1H），7.96（d， $J=2.9$ Hz，1H），7.78（dd， $J=9.7$ ，3.0Hz，1H），6.63－6.28（m，2H），4.77－4.64（m，2H），4.47－4.37（m，2H），3.96－3.87（m，2H），3.73（t， $J=6.8$ Hz，2H），3.34（d， $J=3.0$ Hz，2H），2.17（t， $J=6.9$ Hz，2H），1.85－1.74（m，

40

50

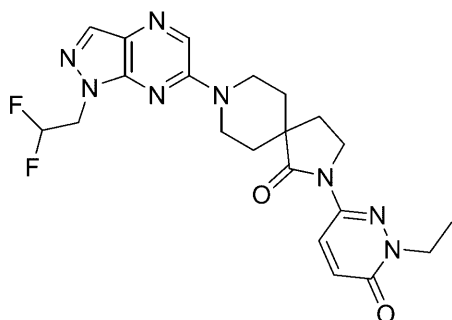


2 H), 1.68–1.58 (m, 2 H), 1.22 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3 H). MS  $m/z$ : 458.1  $[M+H]^+$ .

【1914】

実施例 847: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(1-エチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン

【化1165】



10

工程 1: 6-クロロ-2-エチルピリダジン-3(2H)-オン: 一般手順 K に従い、6-クロロピリダジン-3(2H)-オン (500 mg、3.81 mmol、1.0 当量) およびヨードエタン (655 mg、4.19 mmol、1.1 当量) を出発物質として使用し、6-クロロ-2-エチルピリダジン-3(2H)-オン (450 mg、74%) を白色固形物として得た。MS  $m/z$ : 159  $[M+H]^+$ .

20

【1915】

工程 2: 2-(1-エチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-イル)-1-オキソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル: 一般手順 I に従い、6-クロロ-2-エチルピリダジン-3(2H)-オン (450 mg、2.83 mmol、1.0 当量) および 1-オキソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (794 mg、3.11 mmol、1.1 当量) を出発物質として使用し、2-(1-エチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-イル)-1-オキソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (120 mg、11%) を白色固形物として得た。MS  $m/z$ : 377  $[M+H]^+$ .

30

【1916】

工程 3: 2-(1-エチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン: 一般手順 H に従い、2-(1-エチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-イル)-1-オキソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (120 mg) を出発物質として使用し、粗生成物 2-(1-エチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン (90 mg) を得た。MS  $m/z$ : 277  $[M+H]^+$ .

40

【1917】

工程 4: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(1-エチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン: 一般手順 I に従い、2-(1-エチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン (90 mg、324  $\mu$ mol、1.0 当量) および 6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (79 mg、357  $\mu$ mol、1.1 当量) を出発物質として使用し、8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(1-エチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-イル)-2,8-ジアザ

50

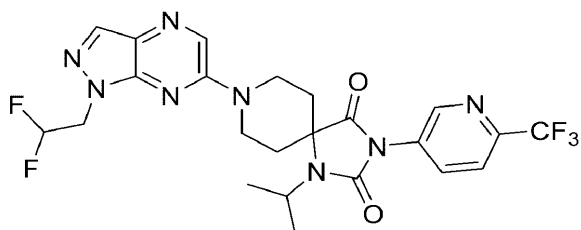
ピロ [4.5] デカン-1-オン (13 mg、9%) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.51 (s, 1H), 8.35 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.00 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 6.57–6.32 (m, 1H), 4.70 (td, J = 15.1, 3.9 Hz, 2H), 4.43 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 4.03 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.85 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.31 (s, 2H), 2.18 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.86–1.74 (m, 2H), 1.68 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 1.27 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.24 (d, J = 3.7 Hz, 3H), 0.85 (t, J = 6.5 Hz, 1H). MS m/z: 459.10 [M+H]<sup>+</sup>.

10

【1918】

実施例 848: 1-(2,4-ジフルオロベンジル)-8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン

【化1166】



20

工程 1: 1-イソプロピル-2,4-ジオキソ-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル: 一般手順 K に従い、2,4-ジオキソ-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (200 mg、483 μmol、1.0 当量) および 2-ヨードプロパン (82.1 mg、725 μmol、1.5 当量) を出発物質として使用し、1-イソプロピル-2,4-ジオキソ-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (55 mg、25%) を黄色油状物として得た。MS m/z: 457 [M+H]<sup>+</sup>.

30

【1919】

工程 2: 1-イソプロピル-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン塩酸塩: 一般手順 B に従い、1-イソプロピル-2,4-ジオキソ-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (55 mg) を出発物質として使用し、粗生成物 1-イソプロピル-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン塩酸塩 (45 mg) を黄色固形物として得た。MS m/z: 357 [M+H]<sup>+</sup>.

40

【1920】

工程 3: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-1-イソプロピル-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン: 一般手順 I に従い、1-イソプロピル-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン (40 mg、112 μmol、1.0 当量) および 6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (29.4 mg、135 μmol、1.2 当量) を出発物質として使用し、8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-1-イソプロピル-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン (40 mg、112 μmol、1.0 当量) を黄色固形物として得た。MS m/z: 457 [M+H]<sup>+</sup>.

50

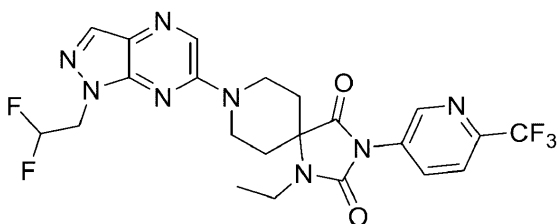
b] ピラジン-6-イル)-1-イソプロピル-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン(25mg、41%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.91(d, J=2.3Hz, 1H), 8.54(s, 1H), 8.25(dd, J=8.5, 2.3Hz, 1H), 8.16(s, 1H), 8.11(d, J=8.4Hz, 1H), 6.45(tt, J=54.9, 3.8Hz, 1H), 4.79-4.61(m, 4H), 3.68-3.55(m, 3H), 2.17(d, J=13.1Hz, 2H), 2.12-2.03(m, 2H), 1.35(d, J=6.7Hz, 6H). MS m/z: 539.05 [M+H]<sup>+</sup>.

【1921】

10

実施例849: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-1-エチル-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン

【化1167】



20

工程1: 1-エチル-2,4-ジオキソ-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル: 一般手順Kに従い、2,4-ジオキソ-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(70mg、169μmol、1.0当量)およびヨードエタン(39.6mg、254μmol、1.5当量)を出発物質として使用し、1-エチル-2,4-ジオキソ-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(65mg、87%)を黄色油状物として得た。MS m/z: 443 [M+H]<sup>+</sup>.

30

【1922】

工程2: 1-エチル-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン塩酸塩: 一般手順Bに従い、1-エチル-2,4-ジオキソ-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(65mg)を出発物質として使用し、粗生成物1-エチル-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン塩酸塩(50mg)を黄色固形物として得た。MS m/z: 343 [M+H]<sup>+</sup>.

【1923】

工程3: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-1-エチル-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン: 一般手順Iに従い、1-エチル-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン塩酸塩(50mg、158μmol、1.0当量)および6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(38.1mg、175μmol、1.2当量)を出発物質として使用し、8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-1-エチル-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン(14.5mg、19%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ

40

50

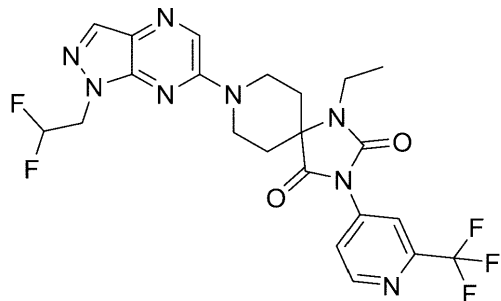
8.93 (d,  $J=2.3$  Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.26 (dd,  $J=8.5, 2.3$  Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.12 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 6.44 (tt,  $J=55.0, 3.9$  Hz, 1H), 4.77–4.60 (m, 4H), 3.69–3.57 (m, 2H), 3.37–3.34 (m, 1H), 3.29 (s, 1H), 2.20–2.07 (m, 4H), 1.16 (t,  $J=7.0$  Hz, 3H). MS  $m/z$ : 525.00  $[M+H]^+$ .

【1924】

実施例 850: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-1-エチル-3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン

10

【化1168】



20

工程 1: 1-エチル-2,4-ジオキソ-3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル: 一般手順 K に従い、2,4-ジオキソ-3-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (80 mg、0.194 mmol、1 当量) およびヨードエタン (36.22 mg、0.233 mmol、1.2 当量) を出発物質として使用し、1-エチル-2,4-ジオキソ-3-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (70 mg、81%) を白色固形物として得た。MS  $m/z$ : 443  $[M+H]^+$ .

30

【1925】

工程 2: 1-エチル-3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン塩酸塩: 一般手順 B に従い、1-エチル-2,4-ジオキソ-3-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (70 mg、0.158 mmol、1 当量) を出発物質として使用し、粗生成物 1-エチル-3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン塩酸塩 (55 mg) を得た。MS  $m/z$ : 343  $[M+H]^+$ .

【1926】

40

工程 3: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-1-エチル-3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン: 一般手順 I に従い、1-エチル-3-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン塩酸塩 (54 mg、0.158 mmol、1 当量) および 6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (41.38 mg、0.190 mmol、1.2 当量) を出発物質として使用し、8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-1-エチル-3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン (23 mg

50

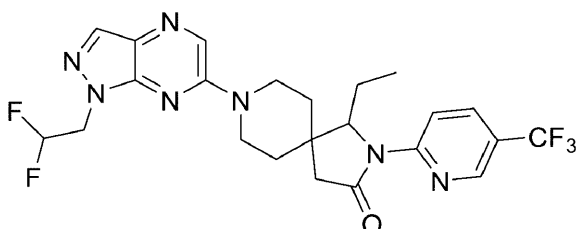
、27%)を白色固形物として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.91 (d,  $J=5.4$  Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.21–8.14 (m, 2H), 7.99 (dd,  $J=5.3, 1.9$  Hz, 1H), 6.45 (tt,  $J=54.9, 3.8$  Hz, 1H), 4.80–4.52 (m, 4H), 3.68–3.57 (m, 2H), 3.37–3.34 (m, 1H), 3.32–3.29 (m, 1H), 2.20–2.03 (m, 4H), 1.15 (t,  $J=7.0$  Hz, 3H). MS  $m/z$ : 525.25  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

【1927】

実施例851: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-1-エチル-2-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン

10

【化1169】



20

工程1: 1-エチル-3-オキソ-2-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル: 一般手順Eに従い、1-エチル-3-オキソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル (100 mg、0.354 mmol、1当量) および2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン (70.16 mg、0.425 mmol、1.2当量)を出発物質として使用し、1-エチル-3-オキソ-2-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル (110 mg、72%)を白色固形物として得た。MS  $m/z$ : 428  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

【1928】

30

工程2: 1-エチル-2-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン塩酸塩: 一般手順Bに従い、1-エチル-3-オキソ-2-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル (110 mg、0.257 mmol、1当量)を出発物質として使用し、粗生成物1-エチル-2-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン塩酸塩 (40 mg)を得た。MS  $m/z$ : 328  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

【1929】

工程3: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-1-エチル-2-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン: 一般手順Iに従い、1-エチル-2-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン塩酸塩 (40 mg、0.122 mmol、1当量) および6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (32.05 mg、0.146 mmol、1.2当量)を出発物質として使用し、8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-1-エチル-2-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン (30 mg、48%)を白色固形物として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.80–8.74 (m, 1H), 8.53–8.44 (m, 2H), 8.22 (dd,  $J=9.0, 2.6$  Hz, 1H), 8

40

50

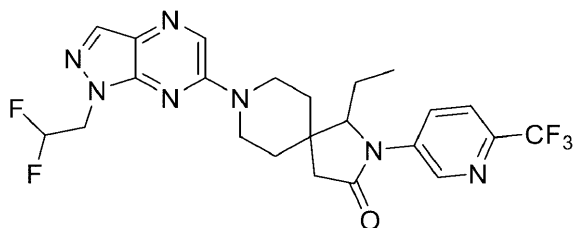
. 13 (s, 1H), 6.44 (tt, J=54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.74–4.59 (m, 3H), 4.28–4.14 (m, 2H), 3.59–3.47 (m, 1H), 3.40–3.32 (m, 1H), 2.88–2.66 (m, 2H), 2.01–1.60 (m, 6H), 0.78 (t, J=7.4 Hz, 3H). MS m/z: 510.25 [M+H]<sup>+</sup>.

【1930】

実施例 852: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-1-エチル-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン

【化1170】

10



工程 1: 1-エチル-3-オキソ-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル: 一般手順 Y に従い、1-エチル-3-オキソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (100 mg、0.354 mmol、1.0 当量) および 5-ブロモ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン (88 mg、0.53 mmol、1.5 当量) を出発物質として使用し、1-エチル-3-オキソ-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (65 mg、43%) を無色の油状物として得た。MS m/z: 428 [M+H]<sup>+</sup>.

20

【1931】

工程 2: 1-エチル-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン塩酸塩: 一般手順 B に従い、1-エチル-3-オキソ-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (65 mg) を出発物質として使用し、粗生成物 1-エチル-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン塩酸塩 (40 mg) を得た。MS m/z: 328 [M+H]<sup>+</sup>.

30

【1932】

工程 3: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-1-エチル-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン: 一般手順 I に従い、1-エチル-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン塩酸塩 (40 mg、0.106 mmol、1.0 当量) および 6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (26 mg、0.117 mmol、1.1 当量) を出発物質として使用し、8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-1-エチル-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン (17.6 mg、32%) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.06 (d, J=2.5 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.37 (dd, J=8.6, 2.5 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.94 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.44 (tt, J=54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.70 (td, J=15.0, 3.8 Hz, 2H), 4.40–4.19 (m, 3H), 3.63–3.52 (m, 1H), 3.45–3.35 (

40

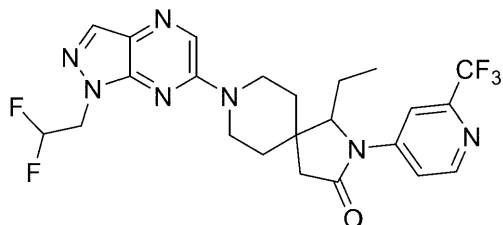
50

m, 1 H), 2.76 (d, J = 17.2 Hz, 1 H), 2.61 (d, J = 17.1 Hz, 1 H), 1.84–1.67 (m, 6 H), 0.76 (t, J = 7.4 Hz, 3 H). MS m/z: 510.15 [M+H]<sup>+</sup>.

【1933】

実施例 853: 8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-1-エチル-2-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン

【化1171】



10

工程 1: 1-エチル-3-オキソ-2-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8カルボン酸 tert-ブチル: 一般手順 Y に従い、1-エチル-3-オキソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8カルボン酸 tert-ブチル (100 mg、0.354 mmol、1.0 当量) および 4-ブromo-2-(トリフルオロメチル)ピリジン (88 mg、0.389 mmol、1.1 当量) を出発物質として EPhos Pd G4 (32.5 mg、0.035 mmol、0.1 当量) を触媒として使用し、1-エチル-3-オキソ-2-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8カルボン酸 tert-ブチル (80 mg、52%) を白色固形物として得た。MS m/z: 428 [M+H]<sup>+</sup>.

20

【1934】

工程 2: 1-エチル-2-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン塩酸塩: 一般手順 B に従い、1-エチル-3-オキソ-2-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8カルボン酸 tert-ブチル (80 mg) を出発物質として使用し、粗生成物 1-エチル-2-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン塩酸塩 (60 mg) を得た。MS m/z: 328 [M+H]<sup>+</sup>.

30

【1935】

工程 3: 8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-1-エチル-2-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン: 一般手順 I に従い、1-エチル-2-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン塩酸塩 (50 mg、0.137 mmol、1.0 当量) および 6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (30 mg、0.137 mmol、1.0 当量) を出発物質として使用し、8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-1-エチル-2-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン (20 mg、28%) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.70 (d, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 8.38 (d, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 7.90 (d, 1 H), 6.45 (tt, 1 H), 4.70 (td, 2 H), 4.44–4.40 (m, 1 H), 4.25–4.04 (m, 2 H), 3.62–3.38 (m, 2 H), 2.90–2.60 (m, 2 H), 1.92–1.75 (m, 3 H), 1.75–1.48 (m, 3 H), 0.79 (t, 3 H). MS m

40

50

／ z : 510.0 [M+H]<sup>+</sup>.

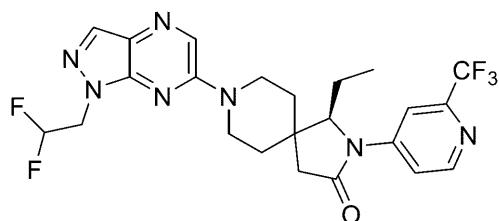
実施例 854 : (R) - 8 - (1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン - 6 - イル) - 1 - エチル - 2 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) - 2, 8 - ジアザスピロ [4. 5] デカン - 3 - オン ;

【1936】

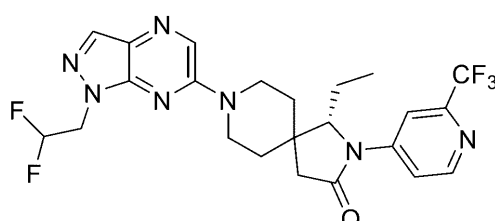
実施例 855 : (S) - 8 - (1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン - 6 - イル) - 1 - エチル - 2 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) - 2, 8 - ジアザスピロ [4. 5] デカン - 3 - オン

【化1172】

10



トランス (仮)



シス (仮)

工程 1 : 8 - (1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン - 6 - イル) - 1 - エチル - 2 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) - 2, 8 - ジアザスピロ [4. 5] デカン - 3 - オン : 一般手順 Y に従い、1 - エチル - 2 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) - 2, 8 - ジアザスピロ [4. 5] デカン - 3 - オン (130 mg、396 μmol、1.0 当量) および 6 - クロロ - 1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン (86.4 mg、396 μmol、1.0 当量) を出発物質として、E Phos Pd G4 (54.8 mg、39.6 μmol、0.1 当量) を触媒として、粗生成物 8 - (1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン - 6 - イル) - 1 - エチル - 2 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) - 2, 8 - ジアザスピロ [4. 5] デカン - 3 - オンを得た。この粗生成物を Prep-HPLC により、以下の条件 (カラム : CHIRAL ART Amylose-SA、2 \* 25 cm、5 μm ; 移動相 A : ヘキサン (10 mM NH<sub>3</sub> - MeOH)、移動相 B : EtOH - HPLC ; 流速 : 25 mL / 分 ; 勾配 : 22 分間で 30 % の B から 30 % の B まで ; 波長 : 250 / 203 nm ; RT1 (分) : 10.79 ; RT2 (分) : 14.845 ; 試料溶媒 : MeOH - HPLC ; 注入量 : 1 mL ; 実行回数 : 3) で精製し、(R) - 8 - (1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン - 6 - イル) - 1 - エチル - 2 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) - 2, 8 - ジアザスピロ [4. 5] デカン - 3 - オン (40.4 mg、20 %) を白色固形物として、および (S) - 8 - (1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン - 6 - イル) - 1 - エチル - 2 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) - 2, 8 - ジアザスピロ [4. 5] デカン - 3 - オン (39.8 mg、19 %) を白色固形物として得た。

20

30

40

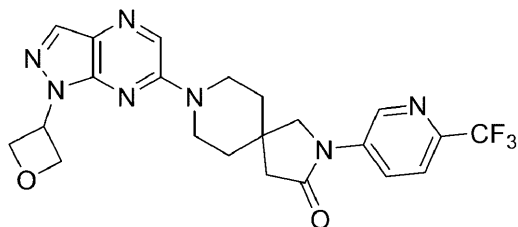
【1937】

(R) - 8 - (1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン - 6 - イル) - 1 - エチル - 2 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) - 2, 8 - ジアザスピロ [4. 5] デカン - 3 - オン

50



## 【化 1 1 7 3】



工程 1：3-オキソ-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル：一般手順 I に従い、3-オキソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (150 mg、588  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量) および 5-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン (108 mg、647  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量) を出発物質として使用し、3-オキソ-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (160 mg、40%) を白色固形物として得た。MS  $m/z$ ：400  $[M+H]^+$ 。

10

## 【1938】

工程 2：2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン：一般手順 H に従い、3-オキソ-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (160 mg) を出発物質として使用し、粗生成物 2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オンを得た。MS  $m/z$ ：300  $[M+H]^+$ 。

20

## 【1939】

工程 3：8-(1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン：一般手順 I に従い、2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン (80 mg、266  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量) および 6-クロロ-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (62 mg、293  $\mu\text{mol}$ 、1.1 当量) を出発物質として使用し、8-(1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン (84 mg、66%) を白色固形物として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.05 (d,  $J=2.5$  Hz, 1H), 8.49 (d,  $J=1.7$  Hz, 1H), 8.40 (dd,  $J=8.7, 2.5$  Hz, 1H), 8.19 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 7.94 (d,  $J=8.6$  Hz, 1H), 5.91-5.62 (m,  $J=7.2$  Hz, 1H), 5.05 (t,  $J=6.4$  Hz, 2H), 4.97 (t,  $J=7.2$  Hz, 2H), 3.92 (dd,  $J=13.8, 5.9$  Hz, 4H), 3.76 (dt,  $J=13.2, 5.7$  Hz, 2H), 2.64 (s, 2H), 1.75 (t,  $J=5.6$  Hz, 4H)。MS  $m/z$ ：474.05  $[M+H]^+$ 。

30

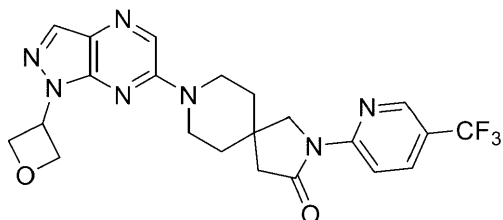
40

## 【1940】

実施例 857：8-(1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン

50

## 【化 1 1 7 4】



工程 1：3-オキソ-2-（5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）-2，8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル：一般手順 K に従い、3-オキソ-2，8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル（160 mg、0.63 mmol、1.0 当量）および 2-フルオロ-5-（トリフルオロメチル）ピリジン（114 mg、0.693 mmol、1.1 当量）を出発物質として使用し、3-オキソ-2-（5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）-2，8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル（110 mg、44%）を無色の油状物として得た。MS  $m/z$ ：400  $[M+H]^+$ 。

10

## 【1941】

工程 2：2-（5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）-2，8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン塩酸塩：一般手順 B に従い、3-オキソ-2-（5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）-2，8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル（80 mg）を出発物質として使用し、粗生成物 2-（5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）-2，8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン塩酸塩（80 mg）を得た。MS  $m/z$ ：300  $[M+H]^+$ 。

20

## 【1942】

工程 3：8-（1-（オキセタン-3-イル）-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル）-2-（5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）-2，8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン：一般手順 I に従い、2-（5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）-2，8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン塩酸塩（80 mg、0.267 mmol、1.0 当量）および 6-クロロ-1-（オキセタン-3-イル）-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン（61.8 mg、0.294 mmol、1.1 当量）を出発物質として使用し、8-（1-（オキセタン-3-イル）-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル）-2-（5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）-2，8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン（54.8 mg、43%）を黄色固形物として得た。 $^1H$  NMR（400 MHz，DMSO- $d_6$ ） $\delta$  8.77（s，1H），8.58-8.44（m，2H），8.26-8.15（m，2H），5.98-5.84（m，1H），5.09-5.02（m，2H），5.00-4.92（m，2H），4.02-3.91（m，4H），3.75-3.59（m，2H），2.72（s，2H），1.81-1.66（m，4H）。MS  $m/z$ ：474.05  $[M+H]^+$ 。

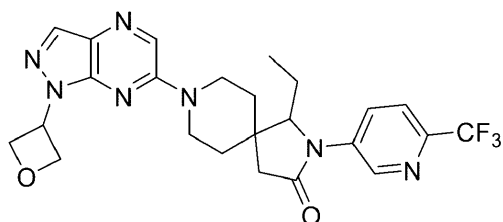
30

## 【1943】

実施例 858：1-エチル-8-（1-（オキセタン-3-イル）-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル）-2-（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）-2，8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン

40

## 【化 1 1 7 5】



工程 1：1-エチル-3-オキソ-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル：一般手順 Y に従い、1-エチル-3-オキソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (100 mg、355  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量) および 5-ブロモ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン (160 mg、709  $\mu\text{mol}$ 、2.0 当量) を出発物質として使用し、1-エチル-3-オキソ-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (140 mg、92%) を黄色油状物として得た。MS  $m/z$  : 428  $[M+H]^+$ .

10

## 【1944】

工程 2：1-エチル-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン塩酸塩：一般手順 B に従い、1-エチル-3-オキソ-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (140 mg) を出発物質として使用し、粗生成物 1-エチル-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン塩酸塩 (110 mg) を黄色固形物として得た。MS  $m/z$  : 328  $[M+H]^+$ .

20

## 【1945】

工程 3：1-エチル-8-(1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン：一般手順 I に従い、1-エチル-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン塩酸塩 (110 mg、336  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量) および 6-クロロ-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (84.8 mg、404  $\mu\text{mol}$ 、1.2 当量) を出発物質として使用し、1-エチル-8-(1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン (65.7 mg、19%) を白色固形物として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.06 (d,  $J=2.5$  Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.37 (dd,  $J=8.7, 2.5$  Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.95 (d,  $J=8.7$  Hz, 1H), 5.95-5.86 (m, 1H), 5.06 (t,  $J=6.4$  Hz, 2H), 4.98 (t,  $J=6.3$  Hz, 2H), 4.35 (t,  $J=5.5$  Hz, 1H), 4.30-4.14 (m, 2H), 3.60-3.49 (m, 1H), 3.44-3.36 (m, 1H), 2.76 (d,  $J=17.2$  Hz, 1H), 2.61 (d,  $J=17.2$  Hz, 1H), 1.83-1.55 (m, 6H), 0.76 (t,  $J=7.4$  Hz, 3H). MS  $m/z$  : 502.1  $[M+H]^+$ .

30

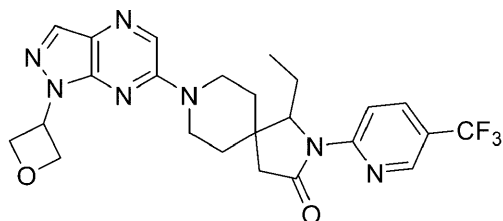
40

## 【1946】

実施例 859：1-エチル-8-(1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン

50

## 【化 1 1 7 6】



工程 1：1-エチル-3-オキソ-2-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル：一般手順 E に従い、1-エチル-3-オキソ-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (100 mg、0.354 mmol、1 当量) および 2-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン (70.16 mg、0.425 mmol、1.2 当量) を出発物質として使用し、1-エチル-3-オキソ-2-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (120 mg、65%) を白色固形物として得た。MS  $m/z$  : 428  $[M+H]^+$ .

10

## 【1947】

工程 2：1-エチル-2-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン (オン) 塩酸塩：一般手順 B に従い、1-エチル-3-オキソ-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (120 mg) を出発物質として使用し、粗生成物 1-エチル-2-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン塩酸塩 (100 mg) を得た。MS  $m/z$  : 328  $[M+H]^+$ .

20

## 【1948】

工程 3：1-エチル-8-(1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-イル)-2-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン：一般手順 I に従い、1-エチル-2-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン塩酸塩 (100 mg、0.305 mmol、1 当量) および 6-クロロ-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン (77 mg、0.366 mmol、1.2 当量) を出発物質として使用し、1-エチル-8-(1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-イル)-2-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン (90 mg、58%) を白色固形物として得た。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.77 (s, 1H), 8.53-8.44 (m, 2H), 8.26-8.16 (m, 2H), 5.95-5.84 (m, 1H), 5.05 (t,  $J=6.4$  Hz, 2H), 4.97 (t,  $J=7.1$  Hz, 2H), 4.61 (t,  $J=5.4$  Hz, 1H), 4.27-4.11 (m, 2H), 3.58-3.46 (m, 1H), 3.40-3.33 (m, 1H), 2.88-2.79 (m, 1H), 2.74-2.65 (m, 1H), 2.03-1.87 (m, 1H), 1.85-1.78 (m, 2H), 1.73-1.60 (m, 3H), 0.78 (t,  $J=7.4$  Hz, 3H). MS  $m/z$  : 502.10  $[M+H]^+$ .

30

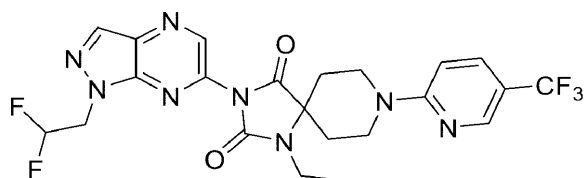
40

## 【1949】

実施例 860：3-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-イル)-1-エチル-8-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1, 3, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2, 4-ジオン

50

## 【化 1 1 7 7】



工程 1：3-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2,4-ジオキソ-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル：一般手順 I に従い、2,4-ジオキソ-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (300 mg、1.11 mmol、1.0 当量) および 6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (242 mg、1.11 mmol、1.0 当量) を出発物質として使用し、3-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2,4-ジオキソ-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (230 mg、46%) を黄色油状物として得た。MS m/z：452 [M+H]<sup>+</sup>。

10

## 【1950】

工程 2：3-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-1-エチル-2,4-ジオキソ-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル：一般手順 E に従い、3-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2,4-ジオキソ-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (220 mg、0.488 mmol、1.0 当量) および ヨードエタン (114 mg、0.732 mmol、1.5 当量) を出発物質として使用し、3-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-1-エチル-2,4-ジオキソ-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (170 mg、73%) を黄色油状物として得た。MS m/z：480 [M+H]<sup>+</sup>。

20

## 【1951】

工程 3：3-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-1-エチル-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン塩酸塩：一般手順 B に従い、3-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-1-エチル-2,4-ジオキソ-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (170 mg) を出発物質として使用し、粗生成物 3-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-1-エチル-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン塩酸塩 (130 mg) を黄色固形物として得た。MS m/z：380 [M+H]<sup>+</sup>。

30

## 【1952】

工程 4：3-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-1-エチル-8-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン：一般手順 I に従い、3-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-1-エチル-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン (65 mg、0.172 mmol、1.0 当量) および 2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン (42.4 mg、0.257 mmol、1.5 当量) を出発物質として使用し、3-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-1-エチル-8-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン (40 mg、

40

50

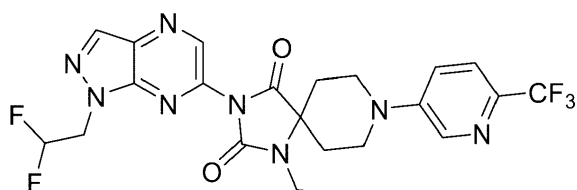
44%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.88 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.43 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.89–7.75 (m, 1H), 7.06 (d, J=9.1 Hz, 1H), 6.76–6.29 (m, 1H), 5.06–4.92 (m, 2H), 4.53 (d, J=13.6 Hz, 2H), 3.62–3.47 (m, 2H), 3.35 (q, J=7.1 Hz, 2H), 2.18–2.01 (m, 4H), 1.18 (t, J=7.0 Hz, 3H). MS m/z: 525.2 [M+H]<sup>+</sup>.

【1953】

実施例861: 3-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-1-エチル-8-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン

10

【化1178】



工程1: 3-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-1-エチル-8-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン: 一般手順Iに従い、3-[1-(2,2-ジフルオロエチル)ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-1-エチル-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン塩酸塩(50mg、0.13mmol、1当量)および5-ブromo-2-(トリフルオロメチル)ピリジン(59.6mg、0.264mmol、2当量)を出発物質として使用し、3-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-1-エチル-8-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン(10.5mg、15%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.76 (s, 1H), 8.42 (d, J=7.1 Hz, 2H), 7.57 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.29 (d, J=3.0 Hz, 1H), 6.44–6.12 (m, 1H), 4.97–4.79 (m, 2H), 3.88 (d, J=12.3 Hz, 2H), 3.77 (t, J=12.2 Hz, 2H), 3.48–3.39 (m, 2H), 2.29–2.18 (m, 2H), 2.10 (d, J=13.4 Hz, 2H), 1.36 (t, J=7.1 Hz, 3H). MS m/z: 525.2 [M+H]<sup>+</sup>.

20

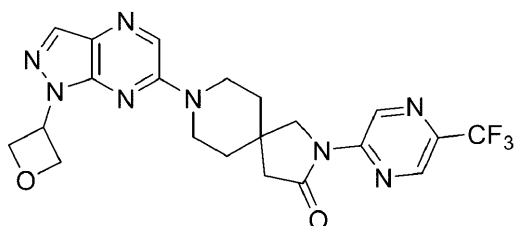
30

【1954】

実施例862: 8-(1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン

40

【化1179】



工程1: 3-オキソ-2-(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル: 一般手順Iに従

50

い、3-オキソ-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(160mg、627 $\mu$ mol、1.0当量)および2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピラジン(127mg、690 $\mu$ mol、1.1当量)を出発物質として使用し、3-オキソ-2-(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(110mg、43%)を白色固形物として得た。MS m/z: 401 [M+H]<sup>+</sup>.

【1955】

工程2: 2-(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン: 一般手順Hに従い、3-オキソ-2-(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(110mg)を出発物質として使用し、粗生成物2-(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン(80mg)を得た。MS m/z: 301 [M+H]<sup>+</sup>.

10

【1956】

工程3: 8-(1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-イル)-2-(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン: 一般手順Iに従い、2-(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン(80mg、265 $\mu$ mol、1.0当量)および6-クロロ-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン(62mg、292 $\mu$ mol、1.1当量)を出発物質として使用し、8-(1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-イル)-2-(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン(28.7mg、22%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  9.60(d, J=1.5Hz, 1H), 8.89(d, J=1.5Hz, 1H), 8.41(s, 1H), 8.11(s, 1H), 5.83-5.62(m, J=7.1Hz, 1H), 4.98(t, J=6.4Hz, 2H), 4.90(dd, J=7.9, 6.3Hz, 2H), 3.93-3.81(m, 4H), 3.67-3.56(m, 2H), 2.68(s, 2H), 1.70(dt, J=7.1, 4.0Hz, 4H). MS m/z: 475.20 [M+H]<sup>+</sup>.

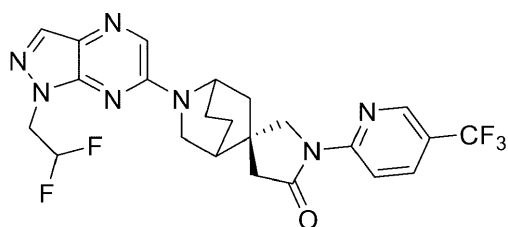
20

30

【1957】

実施例863: (2R)-5-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-イル)-1'-(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-5-アザスピロ[ビシクロ[2.2.2]オクタン-2, 3'-ピロリジン]-5'-オン(仮)

【化1180】



40

工程1: (2R)-5'-オキソ-1'-(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-5-アザスピロ[ビシクロ[2.2.2]オクタン-2, 3'-ピロリジン]-5-カルボン酸tert-ブチル(仮): 一般手順Yに従い、5'-オキソ-5-アザスピロ[ビシクロ[2.2.2]オクタン-2, 3'-ピロリジン]-5-カルボン酸tert-ブチル(160mg、825 $\mu$ mol、1.0当量)および2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ピラジン(258mg、825 $\mu$ mol、2.0当量)を出発物質として使用し、(2R)-5'-オキソ-1'-(5-(トリフルオロメチル)ピラジン- 50

2-イル) - 5-アザスピロ [ビシクロ [2.2.2] オクタン-2, 3'-ピロリジン] - 5-カルボン酸 tert-ブチル (100mg、61%) を黄色油状物として得た。  
MS m/z : 426 [M+H]<sup>+</sup>.

【1958】

工程2 : (2R) - 1' - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) - 5-アザスピロ [ビシクロ [2.2.2] オクタン-2, 3'-ピロリジン] - 5'-オン塩酸塩 (仮) : 一般手順Bに従い、(2R) - 5'-オキソ-1' - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) - 5-アザスピロ [ビシクロ [2.2.2] オクタン-2, 3'-ピロリジン] - 5-カルボン酸 tert-ブチル (100mg、) を出発物質として使用し、粗生成物 (2R) - 1' - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) - 5-アザスピロ [ビシクロ [2.2.2] オクタン-2, 3'-ピロリジン] - 5'-オン塩酸塩 (80mg) を得た。MS m/z : 326 [M+H]<sup>+</sup>.

10

【1959】

工程3 : (2R) - 5 - (1 - (2, 2-ジフルオロエチル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル) - 1' - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) - 5-アザスピロ [ビシクロ [2.2.2] オクタン-2, 3'-ピロリジン] - 5'-オン (仮) : 一般手順Iに従い、(2R) - 1' - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) - 5-アザスピロ [ビシクロ [2.2.2] オクタン-2, 3'-ピロリジン] - 5'-オン塩酸塩 (80mg、0.25mmol、1.0当量) および6-クロロ-1 - (2, 2-ジフルオロエチル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン (64.5mg、0.295mmol、1.2当量) を出発物質として使用し、(2R) - 5 - (1 - (2, 2-ジフルオロエチル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル) - 1' - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) - 5-アザスピロ [ビシクロ [2.2.2] オクタン-2, 3'-ピロリジン] - 5'-オン (47.5mg、38%) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.70 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.47 (d, J=8.9Hz, 1H), 8.32-8.15 (m, 2H), 8.10 (s, 1H), 6.60-6.27 (m, 1H), 4.82-4.58 (m, 3H), 3.98 (s, 2H), 3.81 (d, J=11.6Hz, 1H), 3.53 (d, J=11.8Hz, 1H), 2.93 (d, J=16.5Hz, 1H), 2.69 (d, J=16.0Hz, 1H), 2.12 (s, 1H), 1.99 (d, J=13.6Hz, 1H), 1.85 (d, J=13.6Hz, 4H), 1.72 (d, J=12.6Hz, 1H), 1.24 (s, 1H). MS m/z : 508.2 [M+H]<sup>+</sup>.

20

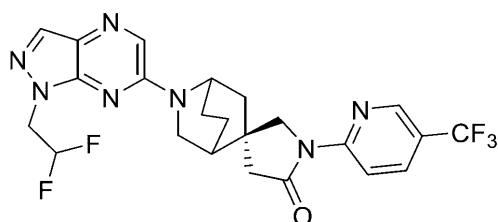
30

【1960】

実施例864 : (2S) - 5 - (1 - (2, 2-ジフルオロエチル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル) - 1' - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) - 5-アザスピロ [ビシクロ [2.2.2] オクタン-2, 3'-ピロリジン] - 5'-オン (仮)

【化1181】

40



工程1 : (2S) - 5'-オキソ-1' - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) - 5-アザスピロ [ビシクロ [2.2.2] オクタン-2, 3'-ピロリジン] - 5-カルボン酸 tert-ブチル (仮) : 一般手順Yに従い、5'-オキソ-5-アザスピロ [ビシクロ [2.2.2] オクタン-2, 3'-ピロリジン] - 5-カルボン酸 te

50



tert-ブチル (160 mg、825  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量) および 2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン (258 mg、825  $\mu\text{mol}$ 、2.0 当量) を出発物質として使用し、(2S)-5'-オキソ-1'-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5-アザスピロ[ビスクロ[2.2.2]オクタン-2,3'-ピロリジン]-5-カルボン酸 tert-ブチル (51 mg、61%) を黄色油状物として得た。MS  $m/z$ : 426 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 【1961】

工程2: (2S)-1'-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5-アザスピロ[ビスクロ[2.2.2]オクタン-2,3'-ピロリジン]-5'-オン塩酸塩 (仮): 一般手順Bに従い、(2S)-5'-オキソ-1'-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5-アザスピロ[ビスクロ[2.2.2]オクタン-2,3'-ピロリジン]-5-カルボン酸 tert-ブチル (50 mg) を出発物質として使用し、粗生成物 (2S)-1'-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5-アザスピロ[ビスクロ[2.2.2]オクタン-2,3'-ピロリジン]-5'-オン塩酸塩 (38 mg) を得た。MS  $m/z$ : 326 [M+H]<sup>+</sup>.

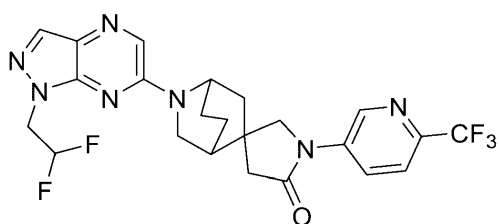
#### 【1962】

工程3: (2S)-5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-1'-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5-アザスピロ[ビスクロ[2.2.2]オクタン-2,3'-ピロリジン]-5'-オン (仮): 一般手順Iに従い、(2S)-1'-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5-アザスピロ[ビスクロ[2.2.2]オクタン-2,3'-ピロリジン]-5'-オン塩酸塩 (40 mg、0.123 mmol、1.0 当量) および 6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (32.2 mg、0.148 mmol、1.2 当量) を出発物質として使用し、(2S)-5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-1'-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5-アザスピロ[ビスクロ[2.2.2]オクタン-2,3'-ピロリジン]-5'-オン (25 mg、39%) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.80 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.47 (d, J=8.9 Hz, 1H), 8.26-8.06 (m, 3H), 6.44 (t, J=55.0 Hz, 1H), 4.84-4.54 (m, 3H), 4.16 (d, J=10.7 Hz, 1H), 4.02 (d, J=10.8 Hz, 1H), 3.72 (d, J=11.4 Hz, 1H), 3.57 (d, J=11.8 Hz, 1H), 2.91 (d, J=16.5 Hz, 1H), 2.11 (s, 1H), 1.99-1.80 (m, 5H), 1.71 (d, J=13.3 Hz, 1H). MS  $m/z$ : 508.2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 【1963】

実施例865: 5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-1'-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-5-アザスピロ[ビスクロ[2.2.2]オクタン-2,3'-ピロリジン]-5'-オン

#### 【化1182】



工程1: 5'-オキソ-1'-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-5-アザスピロ[ビスクロ[2.2.2]オクタン-2,3'-ピロリジン]-5-カルボ

ン酸 *tert*-ブチル：一般手順 Y に従い、5'-オキソ-5-アザスピロ [ピシクロ [2.2.2] オクタン-2, 3'-ピロリジン] -5-カルボン酸 *tert*-ブチル (100 mg、0.357 mmol、1 当量) および 5-ブロモ-2-(トリフルオロメチル) ピリジン (96.7 mg、0.428 mmol、1.2 当量) を出発物質として、XPhos Pd G3 (30.2 mg、0.036 mmol、0.1 当量) を触媒として使用し、5'-オキソ-1'-(6-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) -5-アザスピロ [ピシクロ [2.2.2] オクタン-2, 3'-ピロリジン] -5-カルボン酸 *tert*-ブチル (100 mg、65%) を白色固形物として得た。MS  $m/z$  : 426  $[M+H]^+$ .

【1964】

工程 2 : 1'-(6-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) -5-アザスピロ [ピシクロ [2.2.2] オクタン-2, 3'-ピロリジン] -5'-オン塩酸塩：一般手順 B に従い、5'-オキソ-1'-(6-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) -5-アザスピロ [ピシクロ [2.2.2] オクタン-2, 3'-ピロリジン] -5-カルボン酸 *tert*-ブチル (100 mg) を出発物質として使用し、粗生成物 1'-(6-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) -5-アザスピロ [ピシクロ [2.2.2] オクタン-2, 3'-ピロリジン] -5'-オン塩酸塩 (70 mg) を得た。MS  $m/z$  : 326  $[M+H]^+$ .

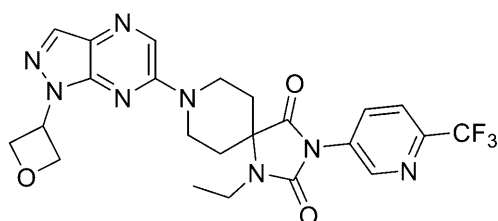
【1965】

工程 3 : 5-(1-(2,2-ジフルオロエチル) -1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン-6-イル) -1'-(6-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) -5-アザスピロ [ピシクロ [2.2.2] オクタン-2, 3'-ピロリジン] -5'-オン：一般手順 I に従い、1'-(6-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) -5-アザスピロ [ピシクロ [2.2.2] オクタン-2, 3'-ピロリジン] -5'-オン塩酸塩 (66 mg、0.203 mmol、1 当量) および 6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル) -1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン (53.21 mg、0.244 mmol、1.2 当量) を出発物質として使用し、5-(1-(2,2-ジフルオロエチル) -1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン-6-イル) -1'-(6-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) -5-アザスピロ [ピシクロ [2.2.2] オクタン-2, 3'-ピロリジン] -5'-オン (30 mg、29%) を白色固形物として得た。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.10-9.00 (m, 1H), 8.44-8.30 (m, 1H), 8.29-8.11 (m, 1H), 8.11-8.03 (m, 1H), 7.98-7.86 (m, 1H), 6.44 (t, 1H), 5.02-4.73 (m, 1H), 4.71-4.58 (m, 2H), 4.00 (d,  $J=9.4$  Hz, 1H), 3.93-3.65 (m, 2H), 3.61-3.53 (m, 1H), 2.89-2.79 (m, 1H), 2.67-2.58 (m, 1H), 2.14-2.06 (m, 1H), 2.04-1.96 (m, 1H), 1.93-1.77 (m, 4H), 1.75-1.65 (m, 1H). MS  $m/z$  : 508.20  $[M+H]^+$ .

【1966】

実施例 866 : 1-エチル-8-(1-(オキセタン-3-イル) -1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン-6-イル) -3-(6-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) -1,3,8-トリアザスピロ [4.5] デカン-2,4-ジオン

【化 1183】



10

20

30

40

50

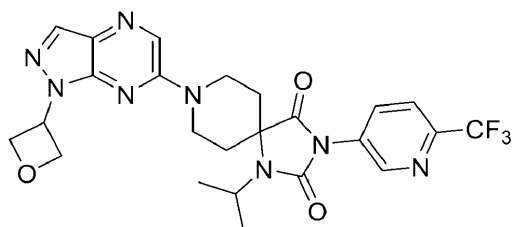
工程 1 : 1-エチル-8-(1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-イル)-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1, 3, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2, 4-ジオン: 一般手順 I に従い、1-エチル-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1, 3, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2, 4-ジオン (50 mg、146  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量) および 6-クロロ-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン (33.8 mg、161  $\mu\text{mol}$ 、1.1 当量) を出発物質として使用し、1-エチル-8-(1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-イル)-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1, 3, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2, 4-ジオン (25 mg、26%) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.92 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.26 (dd, J=8.4, 2.3 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.12 (d, J=8.5 Hz, 1H), 5.99-5.88 (m, 1H), 5.07 (t, J=6.4 Hz, 2H), 4.98 (t, J=6.3 Hz, 2H), 4.64 (d, J=13.5 Hz, 2H), 3.70-3.56 (m, 2H), 3.38-3.32 (m, 2H), 2.20-2.06 (m, 4H), 1.16 (t, J=7.0 Hz, 3H). MS m/z: 517.1 [M+H]<sup>+</sup>.

10

【1967】

実施例 867 : 1-イソプロピル-8-(1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-イル)-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1, 3, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2, 4-ジオン  
【化 1184】

20



30

工程 1 : 1-イソプロピル-2, 4-ジオキソ-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1, 3, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル: 一般手順 I に従い、2, 4-ジオキソ-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1, 3, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (150 mg、361  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量) および 2-ヨードプロパン (68 mg、397  $\mu\text{mol}$ 、1.1 当量) を出発物質として使用し、1-イソプロピル-2, 4-ジオキソ-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1, 3, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (110 mg、66%) を白色固形物として得た。MS m/z: 457 [M+H]<sup>+</sup>.

【1968】

40

工程 2 : 1-イソプロピル-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1, 3, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2, 4-ジオン: 一般手順 H に従い、1-イソプロピル-2, 4-ジオキソ-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1, 3, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (110 mg) を出発物質として使用し、粗生成物 1-イソプロピル-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1, 3, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2, 4-ジオン (80 mg) を得た。MS m/z: 357 [M+H]<sup>+</sup>.

【1969】

工程 3 : 1-イソプロピル-8-(1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-イル)-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-

50

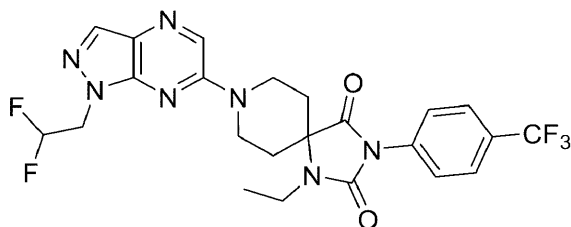
イル) - 1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン: 一般手順 I に従い、1-イソプロピル-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン (80 mg、224  $\mu$ mol、1.0 当量) および 6-クロロ-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン (52 mg、246  $\mu$ mol、1.1 当量) を出発物質として使用し、1-イソプロピル-8-(1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル)-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン (43.4 mg、36%) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.91 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.52 (d, J=1.7 Hz, 1H), 8.29-8.19 (m, 2H), 8.11 (dd, J=8.5, 1.7 Hz, 1H), 5.94-5.67 (td, J=7.1, 6.5, 1.6 Hz, 1H), 5.07 (td, J=6.5, 1.6 Hz, 2H), 4.99 (ddd, J=8.0, 6.4, 1.6 Hz, 2H), 4.70-4.61 (m, 2H), 3.63 (t, J=12.9 Hz, 3H), 2.17 (d, J=13.1 Hz, 2H), 2.06 (td, J=13.2, 4.5 Hz, 2H), 1.35 (dd, J=6.7, 1.7 Hz, 5H), 1.24 (d, J=1.8 Hz, 1H). MS m/z: 531.20 [M+H]<sup>+</sup>.

10

【1970】

実施例 868: 8-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル)-1-エチル-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン  
【化 1185】

20



工程 1: 8-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル)-1-エチル-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン: 一般手順 I に従い、1-エチル-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン (70 mg、0.205 mmol、1.0 当量) および 6-クロロ-1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン (60 mg、0.274 mmol、1.3 当量) を出発物質として使用し、8-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル)-1-エチル-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン (38.2 mg、35%) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.54 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.90 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.73 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.45 (t, J=3.8 Hz, 1H), 4.79-4.67 (m, 2H), 4.64 (d, J=13.5 Hz, 2H), 3.70-3.58 (m, 2H), 3.33 (s, 1H), 3.30 (s, 1H), 2.15-2.05 (m, 4H), 1.15 (t, J=7.0 Hz, 3H). MS m/z: 524.05 [M+H]<sup>+</sup>.

30

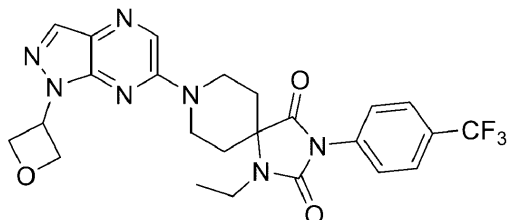
40

【1971】

実施例 869: 1-エチル-8-(1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン

50

## 【化 1 1 8 6】



工程 1：4-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル：4-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-カルボン酸 (1 g、0.132 mmol、1.0 当量) および 4-(トリフルオロメチル)アニリン (410 mg、0.132 mmol、1.0 当量) と DMF (5 mL) の攪拌混合物に、TCFH (280 mg、0.264 mmol、2.0 当量) と NMI (1.3 g、0.396 mmol、3.0 当量) を添加した。得られた混合物を 1 時間、室温でアルゴン雰囲気下にて攪拌した。得られた混合物を水 (10 mL) で希釈した。得られた混合物を EtOAc (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィーにより、以下の条件：カラム、C18 シリカゲル；移動相、ACN 含有水、10 分間で 0% から 100% までの勾配；検出器、UV 254 nm で精製した。これにより、4-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (600 mg、56%) を白色固形物として得た。MS m/z：522 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【1972】

工程 2：2, 4-ジオキソ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1, 3, 8-トリアザスピロ [4.5] デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル：DMF (5 mL) 中 4-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (600 mg、0.383 mmol、1.0 当量) の攪拌溶液に。得られた混合物を 2 時間、120 °C で攪拌した。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィーにより、以下の条件 (カラム、C18 ゲル；移動相、B 相：MeCN、A 相：水；20 分間で 0% から 100% までの B の勾配；検出器：UV 254 / 220 nm) で精製した。これにより、2, 4-ジオキソ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1, 3, 8-トリアザスピロ [4.5] デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (400 mg、43%) を白色固形物として得た。MS m/z：414 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【1973】

工程 3：1-エチル-2, 4-ジオキソ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1, 3, 8-トリアザスピロ [4.5] デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル：一般手順 K に従い、2, 4-ジオキソ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1, 3, 8-トリアザスピロ [4.5] デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (400 mg、2.17 mmol、1.0 当量) およびヨードエタン (373 mg、2.39 mmol、1.1 当量) を出発物質として使用し、1-エチル-2, 4-ジオキソ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1, 3, 8-トリアザスピロ [4.5] デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (480 mg、49%) をオフホワイト色固形物として得た。MS m/z：442 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【1974】

工程 4：1-エチル-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1, 3, 8-トリアザスピロ [4.5] デカン-2, 4-ジオン塩酸塩：一般手順 B に従い、1-エチル-2, 4-ジオキソ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1, 3, 8-トリ

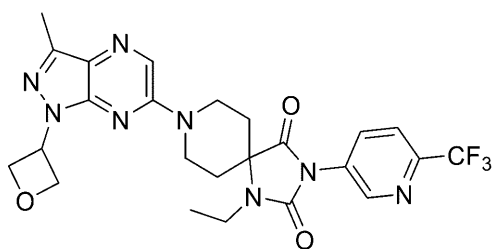
アザスピロ〔４．５〕デカン－８－カルボン酸 *tert*-ブチル（４８０ｍｇ）を出発物質として使用し、粗生成物１－エチル－３－（４－（トリフルオロメチル）フェニル）－１，３，８－トリアザスピロ〔４．５〕デカン－２，４－ジオン塩酸塩（４６０ｍｇ）を得た。MS  $m/z$ ：３４２〔 $M+H$ 〕<sup>+</sup>。

【１９７５】

工程５：１－エチル－８－（１－（オキセタン－３－イル）－１*H*－ピラゾロ〔３，４－*b*〕ピラジン－６－イル）－３－（４－（トリフルオロメチル）フェニル）－１，３，８－トリアザスピロ〔４．５〕デカン－２，４－ジオン：一般手順Ⅰに従い、１－エチル－３－（４－（トリフルオロメチル）フェニル）－１，３，８－トリアザスピロ〔４．５〕デカン－２，４－ジオン塩酸塩（１００ｍｇ、０．２９３ｍｍｏｌ、１．０当量）および６－クロロ－１－（オキセタン－３－イル）－１*H*－ピラゾロ〔３，４－*b*〕ピラジン（６８ｍｇ、０．３２２ｍｍｏｌ、１．１当量）を出発物質として使用し、１－エチル－８－（１－（オキセタン－３－イル）－１*H*－ピラゾロ〔３，４－*b*〕ピラジン－６－イル）－３－（４－（トリフルオロメチル）フェニル）－１，３，８－トリアザスピロ〔４．５〕デカン－２，４－ジオン（７４．７ｍｇ、４９％）を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR（３００MHz，DMSO-*d*<sub>6</sub>） $\delta$  ８．４７（*s*，１*H*），８．１８（*s*，１*H*），７．８８（*d*，*J*＝８．３Hz，２*H*），７．７０（*d*，*J*＝８．３Hz，２*H*），５．９９－５．８４（*m*，１*H*），５．０２（*dt*，*J*＝２３．４，６．７Hz，４*H*），４．５９（*d*，*J*＝１３．５Hz，２*H*），３．７１－３．６７（*m*，１*H*），３．６２－３．５３（*m*，１*H*），３．３６－３．２３（*m*，２*H*），２．１３－２．０１（*m*，４*H*），１．１４（*t*，*J*＝７．０Hz，３*H*）。MS  $m/z$ ：５１６．１〔 $M+H$ 〕<sup>+</sup>。

【１９７６】

実施例８７０：１－エチル－８－（３－メチル－１－（オキセタン－３－イル）－１*H*－ピラゾロ〔３，４－*b*〕ピラジン－６－イル）－３－（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）－１，３，８－トリアザスピロ〔４．５〕デカン－２，４－ジオン  
【化１１８７】



工程１：１－エチル－２，４－ジオキソ－３－（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）－１，３，８－トリアザスピロ〔４．５〕デカン－８－カルボン酸 *tert*-ブチル：一般手順Ⅰに従い、２，４－ジオキソ－３－（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）－１，３，８－トリアザスピロ〔４．５〕デカン－８－カルボン酸 *tert*-ブチル（２５０ｍｇ、０．６０ｍｍｏｌ、１．０当量）および *EtI*（１８８ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ、２．０当量）を出発物質として使用し、１－エチル－２，４－ジオキソ－３－（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）－１，３，８－トリアザスピロ〔４．５〕デカン－８－カルボン酸 *tert*-ブチル（２００ｍｇ、７５％）を白色固形物として得た。MS  $m/z$ ：４４３〔 $M+H$ 〕<sup>+</sup>。

【１９７７】

工程２：１－エチル－３－（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）－１，３，８－トリアザスピロ〔４．５〕デカン－２，４－ジオン塩酸塩：一般手順Ⅱに従い、１－エチル－２，４－ジオキソ－３－（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）－１，３，８－トリアザスピロ〔４．５〕デカン－８－カルボン酸 *tert*-ブチルを出発物質として使用し（２００ｍｇ）、粗生成物１－エチル－３－（６－（トリフルオロ

メチル) ピリジン-3-イル) -1, 3, 8-トリアザスピロ [4.5] デカン-2, 4-ジオン塩酸塩 (150 mg) を得た。MS  $m/z$ : 343  $[M+H]^+$ .

【1978】

工程3: 1-エチル-8-(3-メチル-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル) -3-(6-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) -1, 3, 8-トリアザスピロ [4.5] デカン-2, 4-ジオン: 一般手順Iに従い、1-エチル-3-(6-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) -1, 3, 8-トリアザスピロ [4.5] デカン-2, 4-ジオン塩酸塩 (70 mg、0.18 mmol、1.0当量) および6-クロロ-3-メチル-1-(オキセタン-3-イル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン (44 mg、0.20 mmol、1.1当量) を出発物質として使用し、1-エチル-8-(3-メチル-1-(オキセタン-3-イル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル) -3-(6-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) -1, 3, 8-トリアザスピロ [4.5] デカン-2, 4-ジオン (65 mg、67%) を白色固形物として得た。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.92 (d,  $J=2.2$  Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.26 (dd,  $J=8.5, 2.3$  Hz, 1H), 8.11 (d,  $J=8.5$  Hz, 1H), 5.86 (p,  $J=7.1$  Hz, 1H), 5.05 (t,  $J=6.4$  Hz, 2H), 4.95 (t,  $J=7.0$  Hz, 2H), 4.61 (d,  $J=13.6$  Hz, 2H), 3.69-3.56 (m, 2H), 3.39-3.34 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.20-2.06 (m, 4H), 1.16 (t,  $J=7.0$  Hz, 3H). MS  $m/z$ : 531.25  $[M+H]^+$ .

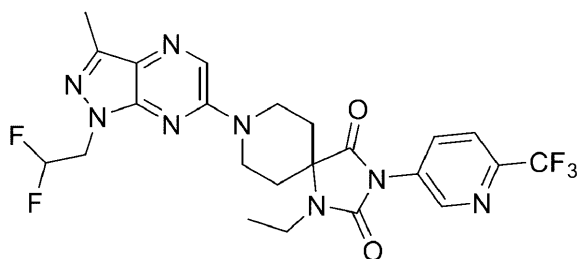
10

20

【1979】

実施例871: 8-(1-(2, 2-ジフルオロエチル) -3-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル) -1-エチル-3-(6-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) -1, 3, 8-トリアザスピロ [4.5] デカン-2, 4-ジオン

【化1188】



30

工程1: 8-(1-(2, 2-ジフルオロエチル) -3-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル) -1-エチル-3-(6-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) -1, 3, 8-トリアザスピロ [4.5] デカン-2, 4-ジオン: 一般手順Iに従い、1-エチル-3-(6-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) -1, 3, 8-トリアザスピロ [4.5] デカン-2, 4-ジオン塩酸塩 (70 mg、0.18 mmol、1.0当量) および6-クロロ-1-(2, 2-ジフルオロエチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン (44 mg、0.198 mmol、1.1当量) を出発物質として使用し、8-(1-(2, 2-ジフルオロエチル) -3-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル) -1-エチル-3-(6-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) -1, 3, 8-トリアザスピロ [4.5] デカン-2, 4-ジオン (60.5 mg、61%) を白色固形物として得た。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.92 (d,  $J=2.3$  Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.26 (dd,  $J=8.4, 2.3$  Hz, 1H), 8.11 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 6.42 (tt,  $J=55.0, 3.9$  Hz, 1H), 4.72-4.56 (m, 4H), 3.75-3.55 (m, 2H), 3.37-3.33 (m, 2H), 2

40

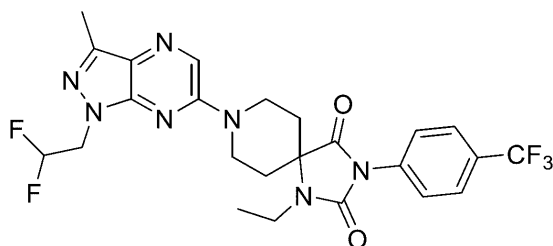
50

. 43 (s, 3H), 2.22–2.07 (m, 4H), 1.16 (t, J = 7.0 Hz, 3H). MS m/z: 539.2 [M+H]<sup>+</sup>.

【1980】

実施例 872: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-1-エチル-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン

【化1189】



10

工程 1: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-1-エチル-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン: 一般手順 I に従い、1-エチル-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン塩酸塩 (100mg、0.293mmol、1.0当量) および 6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (75mg、0.322mmol、1.1当量) を出発物質として使用し、8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-1-エチル-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン (85.4mg、54%) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.46 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.68–6.15 (m, 1H), 4.64 (td, J = 15.0, 3.9 Hz, 4H), 3.72–3.56 (m, 2H), 3.34 (s, 1H), 3.31 (s, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.16–2.01 (m, 4H), 1.15 (t, J = 7.0 Hz, 3H). MS m/z: 538.05 [M+H]<sup>+</sup>.

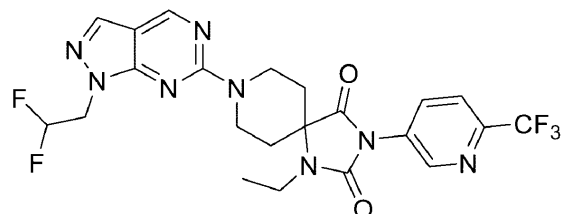
20

30

【1981】

実施例 873: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)-1-エチル-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン

【化1190】



40

工程 1: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)-1-エチル-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン: 一般手順 I に従い、1-エチル-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン (60mg、0.175mmol、1当量) および 6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン (45.98mg、0.21mmol、1.2当量) を出発物質と

50



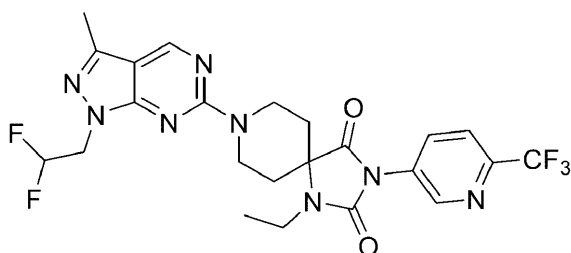
して使用し、8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)-1-エチル-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン(30mg、32%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.97-8.90(m, 2H), 8.26(dd, J=8.4, 2.3Hz, 1H), 8.14-8.08(m, 2H), 6.46(tt, J=54.9, 3.8Hz, 1H), 4.91(d, J=13.2Hz, 2H), 4.70(td, J=15.0, 3.8Hz, 2H), 3.64-3.53(m, 2H), 3.37-3.32(m, 2H), 2.18-2.10(m, 2H), 2.10-1.97(m, 2H), 1.15(t, J=7.0Hz, 3H). MS m/z: 525.10 [M+H]<sup>+</sup>.

10

【1982】

実施例874: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-1,1-ジメチル-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン

【化1191】



20

工程1: 8-ベンジル-1,1-ジメチル-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン: 一般手順Iに従い、1-エチル-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン(30mg、0.09mmol、1.0当量)および6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(21mg、0.1mmol、1.1当量)を出発物質として使用し、8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)-1-エチル-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン(15mg、32%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.92(d, J=3.1Hz, 2H), 8.26(dd, J=8.3, 2.3Hz, 1H), 8.11(d, J=8.5Hz, 1H), 6.49(dt, J=55.0, 3.9Hz, 1H), 4.89(d, J=13.2Hz, 2H), 4.60(td, J=15.0, 3.9Hz, 2H), 3.67-3.50(m, 2H), 3.36-3.32(s, 2H), 2.44(s, 3H), 2.14-1.99(m, 4H), 1.15(t, J=7.0Hz, 3H). MS m/z: 539.05 [M+H]<sup>+</sup>.

30

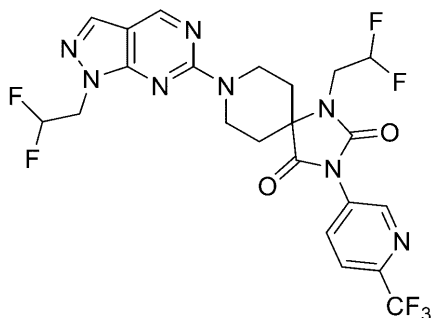
【1983】

実施例875: 1-(2,2-ジフルオロエチル)-8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン

40

50

## 【化 1 1 9 2】



10

工程 1：1-（2，2-ジフルオロエチル）-8-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ[3，4-d]ピリミジン-6-イル）-3-（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）-1，3，8-トリアザスピロ[4．5]デカン-2，4-ジオン：一般手順 I に従い、1-（2，2-ジフルオロエチル）-3-（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）-1，3，8-トリアザスピロ[4．5]デカン-2，4-ジオン塩酸塩（100mg、0.264mmol、1.0当量）および6-クロロ-1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ[3，4-d]ピリミジン（69.3mg、0.317mmol、1.2当量）を出発物質として使用し、1-（2，2-ジフルオロエチル）-8-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ[3，4-d]ピリミジン-6-イル）-3-（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）-1，3，8-トリアザスピロ[4．5]デカン-2，4-ジオン（22.4mg、15.1%）を明黄色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR（400MHz，DMSO-d<sub>6</sub>）δ 9.05-8.89（m，2H），8.32-8.12（m，2H），8.10（s，1H），6.64-6.33（m，1H），6.32-6.04（m，1H），4.93（d，2H），4.70（td，2H），3.83（td，2H），3.57（t，J=12.2Hz，2H），2.20-2.01（m，4H）。MS m/z：561.2 [M+H]<sup>+</sup>。

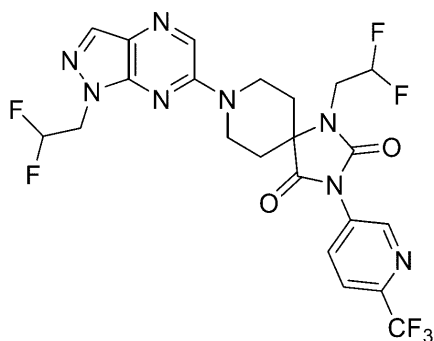
20

## 【1 9 8 4】

実施例 876：1-（2，2-ジフルオロエチル）-8-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ[3，4-b]ピラジン-6-イル）-3-（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）-1，3，8-トリアザスピロ[4．5]デカン-2，4-ジオン

30

## 【化 1 1 9 3】



40

工程 1：1-（2，2-ジフルオロエチル）-2，4-ジオキソ-3-（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）-1，3，8-トリアザスピロ[4．5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル：一般手順 K に従い、2，4-ジオキソ-3-（2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル）-1，3，8-トリアザスピロ[4．5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル（300mg、0.723mmol、1.0当量）およびトリフルオロメタンスルホン酸 2，2-ジフルオロエチル（187mg、0.8

50

67 mmol、1.2当量)を出発物質として使用し、1-(2,2-ジフルオロエチル)-2,4-ジオキソ-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(260 mg、75.1%)を明黄色油状物として得た。MS m/z: 479 [M+H]<sup>+</sup>。

【1985】

工程2: 1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン塩酸塩: 一般手順Bに従い、1-(2,2-ジフルオロエチル)-2,4-ジオキソ-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(260 mg、0.543 mmol、1.0当量)を出発物質として使用し、粗生成物1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン塩酸塩(200 mg)を得た。MS m/z: 379 [M+H]<sup>+</sup>。

10

【1986】

工程3: 1-(2,2-ジフルオロエチル)-8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン: 一般手順Iに従い、1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン塩酸塩(100 mg、0.264 mmol、1.0当量)および6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(69.3 mg、0.317 mmol、1.2当量)を出発物質として使用し、1-(2,2-ジフルオロエチル)-8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン(92.7 mg、62.5%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.94 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.28 (dd, 1H), 8.18-8.12 (m, 2H), 6.67-6.34 (m, 1H), 6.29-5.98 (m, 1H), 4.73 (td, 4H), 3.85 (td, 2H), 3.63 (dt, 2H), 2.23-2.12 (m, 4H)。MS m/z: 561.2 [M+H]<sup>+</sup>。

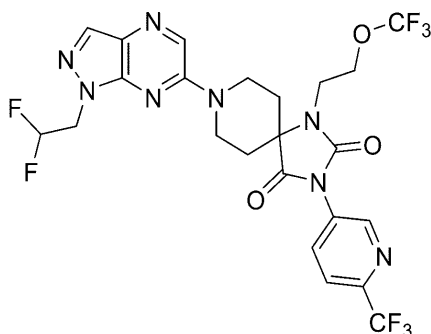
20

30

【1987】

実施例877: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-1-(2-(トリフルオロメトキシ)エチル)-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン

【化1194】



40

工程1: 2,4-ジオキソ-1-(2-(トリフルオロメトキシ)エチル)-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル: 一般手順Kに従い、2,4-ジオキソ-3

50

－（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）－１，３，８－トリアザスピロ〔４．５〕デカン－８－カルボン酸 *tert*-ブチル（２１０ｍｇ、０．５０７ｍｍｏｌ、１．０当量）および１－ブromo－２－（トリフルオロメトキシ）エタン（１０７ｍｇ、０．５５８ｍｍｏｌ、１．１当量）、ＫＩ（１６８ｍｇ、１．０１ｍｍｏｌ、２当量）を出発物質として使用し、２，４－ジオキソ－１－（２－（トリフルオロメトキシ）エチル）－３－（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）－１，３，８－トリアザスピロ〔４．５〕デカン－８－カルボン酸 *tert*-ブチル（１００ｍｇ、６０％）を無色の油状物として得た。MS  $m/z$ ：５２７〔 $M+H$ 〕<sup>+</sup>。

#### 【１９８８】

工程２：１－（２－（トリフルオロメトキシ）エチル）－３－（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）－１，３，８－トリアザスピロ〔４．５〕デカン－２，４－ジオン塩酸塩：一般手順Ｂに従い、２，４－ジオキソ－１－（２－（トリフルオロメトキシ）エチル）－３－（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）－１，３，８－トリアザスピロ〔４．５〕デカン－８－カルボン酸 *tert*-ブチル（１００ｍｇ）を出発物質として使用し、粗生成物１－（２－（トリフルオロメトキシ）エチル）－３－（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）－１，３，８－トリアザスピロ〔４．５〕デカン－２，４－ジオン塩酸塩（８０ｍｇ）を得た。MS  $m/z$ ：４２７〔 $M+H$ 〕<sup>+</sup>。

10

#### 【１９８９】

工程３：８－（１－（２，２－ジフルオロエチル）－１*H*－ピラゾロ〔３，４－*b*〕ピラジン－６－イル）－１－（２－（トリフルオロメトキシ）エチル）－３－（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）－１，３，８－トリアザスピロ〔４．５〕デカン－２，４－ジオン：一般手順Ⅰに従い、１－（２－（トリフルオロメトキシ）エチル）－３－（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）－１，３，８－トリアザスピロ〔４．５〕デカン－２，４－ジオン塩酸塩（８０ｍｇ、０．１８７ｍｍｏｌ、１．０当量）および６－クロロ－１－（２，２－ジフルオロエチル）－１*H*－ピラゾロ〔３，４－*b*〕ピラジン（４５ｍｇ、０．２０６ｍｍｏｌ、１．１当量）を出発物質として使用し、８－（１－（２，２－ジフルオロエチル）－１*H*－ピラゾロ〔３，４－*b*〕ピラジン－６－イル）－１－（２－（トリフルオロメトキシ）エチル）－３－（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）－１，３，８－トリアザスピロ〔４．５〕デカン－２，４－ジオン（２６．８ｍｇ、４８％）を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR（４００MHz，DMSO-*d*<sub>6</sub>） $\delta$  ８．９３（*s*，１*H*），８．５５（*s*，１*H*），８．３１－８．２２（*m*，１*H*），８．２０－８．１０（*m*，２*H*），６．４５（*tt*，*J*＝５４．８，３．８Hz，１*H*），４．７９－４．６２（*m*，４*H*），４．２３（*t*，*J*＝５．６Hz，２*H*），３．７４－３．５７（*m*，４*H*），２．１８－２．１０（*m*，４*H*）。MS  $m/z$ ：６０９．２〔 $M+H$ 〕<sup>+</sup>。

20

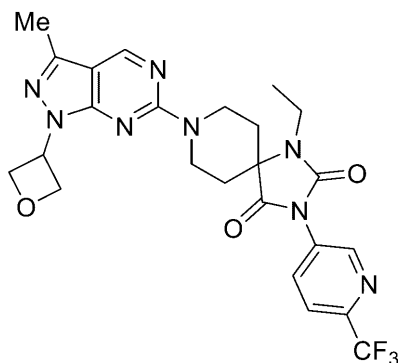
30

#### 【１９９０】

実施例８７８：１－エチル－８－（３－メチル－１－（オキセタン－３－イル）－１*H*－ピラゾロ〔３，４－*d*〕ピリミジン－６－イル）－３－（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）－１，３，８－トリアザスピロ〔４．５〕デカン－２，４－ジオン

40

## 【化 1 1 9 5】



10

工程 1：1-エチル-8-(3-メチル-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン：一般手順 I に従い、6-クロロ-3-メチル-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン (50 mg、0.252 mmol、1.0 当量) および 1-エチル-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン (90 mg、0.302 mmol、1.2 当量) を出発物質として使用し、1-エチル-8-(3-メチル-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン (71.9 mg、57%) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.95-8.84 (m, 2H), 8.26 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.86 (p, J = 7.2 Hz, 1H), 5.02 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.95 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 4.89 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.56 (t, J = 12.4 Hz, 2H), 3.32-3.26 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.15-2.08 (m, 2H), 2.04-1.96 (m, 2H), 1.15 (t, J = 7.0 Hz, 3H). MS m/z: 531.2 [M+H]<sup>+</sup>.

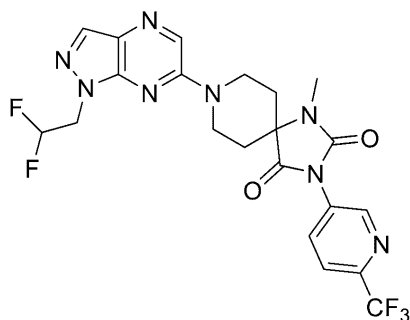
20

30

## 【1 9 9 1】

実施例 879：8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-1-メチル-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン

## 【化 1 1 9 6】



40

工程 1：1-メチル-2,4-ジオキソ-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル：一般手順 K に従い、2,4-ジオキソ-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (150 mg、0.362 mmol、1.0 当量) および MeI (61.

50

7 mg、0.434 mmol、1.2 当量) を出発物質として使用し、1-メチル-2,4-ジオキソ-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (130 mg、83.3%) を明黄色固形物として得た。MS m/z: 429 [M+H]<sup>+</sup>.

【1992】

工程2: 1-メチル-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン塩酸塩: 一般手順Bに従い、tert-ブチル1-メチル-2,4-ジオキソ-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシレート(carboxylate) (130 mg、0.303 mmol、1.0 当量) を出発物質として使用し、粗生成物1-メチル-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン塩酸塩 (110 mg) を得た。MS m/z: 329 [M+H]<sup>+</sup>.

10

【1993】

工程3: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-1-メチル-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン: 一般手順Iに従い、1-メチル-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン塩酸塩 (100 mg、0.274 mmol、1.0 当量) および6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (59.9 mg、0.274 mmol、1.0 当量) を出発物質として使用し、8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-1-メチル-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン (85.4 mg、60.6%) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.92 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.25 (dd, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 6.46 (tt, 1H), 4.88-4.46 (m, 4H), 3.64 (dt, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.25-2.05 (m, 4H). MS m/z: 511.2 [M+H]<sup>+</sup>.

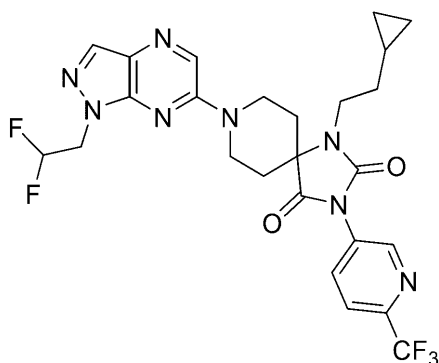
20

【1994】

実施例880: 1-(2-シクロプロピルエチル)-8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン

30

【化1197】



40

工程1: 1-(2-シクロプロピルエチル)-2,4-ジオキソ-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル: 一般手順Iに従い、2,4-ジオキソ-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デ

50

カン-8-カルボン酸 *tert*-ブチル (150 mg、361  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量) および (2-ブロモエチル) シクロプロパン (60 mg、397  $\mu\text{mol}$ 、1.1 当量) を出発物質として使用し、1-(2-シクロプロピルエチル)-2,4-ジオキソ-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1,3,8-トリアザスピロ [4.5] デカン-8-カルボン酸 *tert*-ブチル (100 mg、57%) を白色固形物として得た。MS  $m/z$ : 483  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

【1995】

工程2: 1-(2-シクロプロピルエチル)-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1,3,8-トリアザスピロ [4.5] デカン-2,4-ジオン: 一般手順Hに従い、1-(2-シクロプロピルエチル)-2,4-ジオキソ-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1,3,8-トリアザスピロ [4.5] デカン-8-カルボン酸 *tert*-ブチル (100 mg) を出発物質として使用し、粗生成物 1-(2-シクロプロピルエチル)-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1,3,8-トリアザスピロ [4.5] デカン-2,4-ジオン (80 mg) を得た。MS  $m/z$ : 383  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

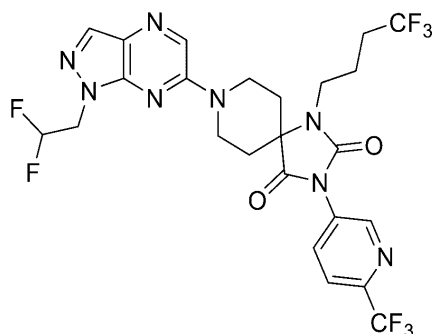
【1996】

工程3: 1-(2-シクロプロピルエチル)-8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン-6-イル)-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1,3,8-トリアザスピロ [4.5] デカン-2,4-ジオン: 一般手順Iに従い、1-(2-シクロプロピルエチル)-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1,3,8-トリアザスピロ [4.5] デカン-2,4-ジオン (80 mg、208  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量) および 6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン (50 mg、229  $\mu\text{mol}$ 、1.1 当量) を出発物質として使用し、1-(2-シクロプロピルエチル)-8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン-6-イル)-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1,3,8-トリアザスピロ [4.5] デカン-2,4-ジオン (59 mg、50%) を白色固形物として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.92 (d,  $J=2.3$  Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.28-8.21 (m, 1H), 8.18-8.08 (m, 2H), 6.58-6.33 (m, 1H), 4.78-4.61 (m, 4H), 3.68-3.56 (m, 2H), 3.34 (s, 2H), 2.11 (d,  $J=31.6$  Hz, 5H), 1.51 (q,  $J=7.4$  Hz, 2H), 0.76-0.64 (m, 1H), 0.44-0.35 (m, 2H), 0.09-0.03 (m, 2H). MS  $m/z$ : 565.00  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

【1997】

実施例881: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン-6-イル)-1-(4,4,4-トリフルオロブチル)-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1,3,8-トリアザスピロ [4.5] デカン-2,4-ジオン

【化1198】



10

20

30

40

50

工程 1 : 2, 4-ジオキソ-1-(4, 4, 4-トリフルオロブチル)-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル : 一般手順 I に従い、2, 4-ジオキソ-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (150 mg、361  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量) および 4-ブロモ-1, 1, 1-トリフルオロブタン (76 mg、397  $\mu\text{mol}$ 、1.1 当量) を出発物質として使用し、2, 4-ジオキソ-1-(4, 4, 4-トリフルオロブチル)-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (130 mg、68 %) を白色固形物として得た。MS  $m/z$  : 525  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

10

【1998】

工程 2 : 1-(4, 4, 4-トリフルオロブチル)-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン : 一般手順 H に従い、2, 4-ジオキソ-1-(4, 4, 4-トリフルオロブチル)-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (130 mg) を出発物質として使用し、粗生成物 1-(4, 4, 4-トリフルオロブチル)-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン (100 mg) を得た。MS  $m/z$  : 425  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

【1999】

20

工程 3 : 8-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル)-1-(4, 4, 4-トリフルオロブチル)-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン : 一般手順 I に従い、1-(4, 4, 4-トリフルオロブチル)-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン (80 mg、188  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量) および 6-クロロ-1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン (46 mg、207  $\mu\text{mol}$ 、1.1 当量) を出発物質として使用し、8-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル)-1-(4, 4, 4-トリフルオロブチル)-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン (99 mg、86 %) を白色固形物として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.93 (d,  $J=2.3$  Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.26 (dd,  $J=8.4, 2.4$  Hz, 1H), 8.19-8.09 (m, 2H), 6.45 (tt,  $J=54.9, 3.8$  Hz, 1H), 4.77-4.64 (m, 4H), 3.66-3.59 (m, 2H), 3.37 (t,  $J=7.5$  Hz, 2H), 2.38-2.30 (m, 2H), 2.20 (d,  $J=12.9$  Hz, 2H), 2.09 (d,  $J=12.3$  Hz, 3H), 1.88-1.75 (m, 2H). MS  $m/z$  : 607.00  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

30

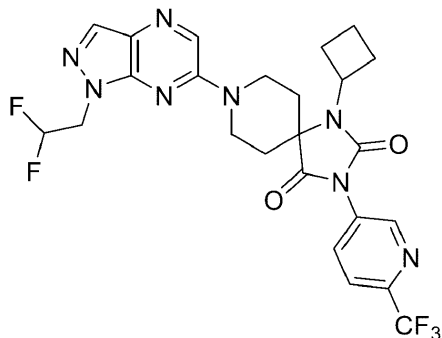
【2000】

実施例 882 : 1-シクロブチル-8-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル)-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン

40



## 【化 1 1 9 9】



10

工程 1：1-シクロブチル-2,4-ジオキソ-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル：一般手順 K に従い、2,4-ジオキソ-3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (210 mg、0.507 mmol、1.0 当量) および ブロモシクロブタン (81.5 mg、0.608 mmol、1.2 当量) を出発物質として使用し、1-シクロブチル-2,4-ジオキソ-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (60 mg、32%) を無色の油状物として得た。MS  $m/z$  : 469 [M+H]<sup>+</sup>.

20

## 【2001】

工程 2：1-シクロブチル-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン塩酸塩：一般手順 B に従い、1-シクロブチル-2,4-ジオキソ-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (60 mg) を出発物質として使用し、粗生成物 1-シクロブチル-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン塩酸塩 (50 mg) を得た。MS  $m/z$  : 369 [M+H]<sup>+</sup>.

30

## 【2002】

工程 3：1-シクロブチル-8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン：一般手順 I に従い、1-シクロブチル-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン塩酸塩 (50 mg、0.135 mmol、1.0 当量) および 6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (35.4 mg、0.162 mmol、1.2 当量) を出発物質として使用し、1-シクロブチル-8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン (16.4 mg、49%) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.94 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.28 (dd, J=8.4, 2.4 Hz, 1H), 8.20-8.07 (m, 2H), 6.46 (tt, J=54.8, 3.8 Hz, 1H), 4.81-4.57 (m, 4H), 3.71-3.58 (m, 2H), 3.22 (d, J=6.8 Hz, 2H), 2.26-2.11 (m, 4H), 1.14-0.98 (m, 1H), 0.51-0.38 (m, 2H), 0.34-0.20 (m, 2H). MS  $m/z$  : 551.2 [M+H]<sup>+</sup>.

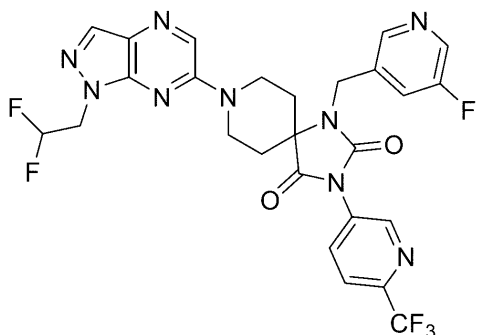
40

## 【2003】

実施例 883：8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-

50

b] ピラジン-6-イル)-1-( (5-フルオロピリジン-3-イル) メチル)-3-(6-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル)-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン  
【化1200】



10

工程1: 1-( (5-フルオロピリジン-3-イル) メチル)-2, 4-ジオキソ-3-(6-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル)-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル: 一般手順Kに従い、2, 4-ジオキソ-3-(6-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル)-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (160mg、0.386mmol、1.0当量) および 3-(クロロメチル)-5-フルオロピリジン (61.6mg、0.425mmol、1.1当量) を出発物質として使用し、1-( (5-フルオロピリジン-3-イル) メチル)-2, 4-ジオキソ-3-(6-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル)-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (110mg、87%) を無色の油状物として得た。MS m/z: 524 [M+H]<sup>+</sup>.

20

【2004】

工程2: 1-( (5-フルオロピリジン-3-イル) メチル)-3-(6-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル)-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン塩酸塩: 一般手順Bに従い、1-( (5-フルオロピリジン-3-イル) メチル)-2, 4-ジオキソ-3-(6-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル)-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (110mg) を出発物質として使用し、粗生成物 1-( (5-フルオロピリジン-3-イル) メチル)-3-(6-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル)-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン塩酸塩 (80mg) を得た。MS m/z: 424 [M+H]<sup>+</sup>.

30

【2005】

工程3: 8-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル)-1-( (5-フルオロピリジン-3-イル) メチル)-3-(6-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル)-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン: 一般手順Iに従い、1-( (5-フルオロピリジン-3-イル) メチル)-3-(6-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル)-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン塩酸塩 (80mg、0.189mmol、1.0当量) および 6-クロロ-1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン (45.3mg、0.208mmol、1.1当量) を出発物質として使用し、8-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル)-1-( (5-フルオロピリジン-3-イル) メチル)-3-(6-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル)-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン (61.2mg、53%) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.98 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.55-8.45 (m, 3H), 8.32 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H),

40

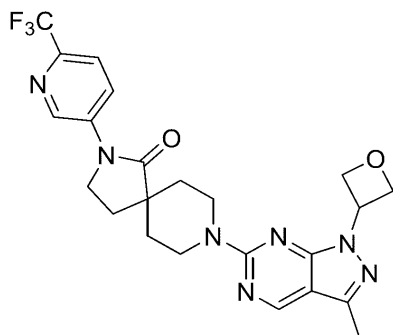
50

8.20–8.09 (m, 2H), 7.83–7.74 (m, 1H), 6.43 (tt,  $J=54.8, 3.8\text{ Hz}$ , 1H), 4.77–4.59 (m, 6H), 3.61 (t,  $J=12.8\text{ Hz}$ , 2H), 2.28–2.17 (m, 2H), 2.11–2.05 (m, 2H). MS  $m/z$ : 606.3  $[M+H]^+$ .

【2006】

実施例884：8-(3-メチル-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン

【化1201】



10

工程1：8-(3-メチル-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン：一般手順Iに従い、2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン(100mg、0.334mmol、1.0当量)および6-クロロ-3-メチル-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(74.9mg、0.158mmol、1.0当量)を出発物質として使用し、8-(3-メチル-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン(64.1mg、39%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.88 (d,  $J=1.8\text{ Hz}$ , 1H), 8.81 (s, 1H), 8.52 (d,  $J=8.9\text{ Hz}$ , 1H), 8.25–8.18 (m, 1H), 5.89–5.77 (m, 1H), 5.01 (t,  $J=6.4\text{ Hz}$ , 2H), 4.94 (t,  $J=7.1\text{ Hz}$ , 2H), 4.64 (d,  $J=13.3\text{ Hz}$ , 2H), 4.06 (t,  $J=7.0\text{ Hz}$ , 2H), 3.31 (s, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.21 (t,  $J=7.0\text{ Hz}$ , 2H), 1.81–1.62 (m, 4H). MS  $m/z$ : 488.3  $[M+H]^+$ .

20

30

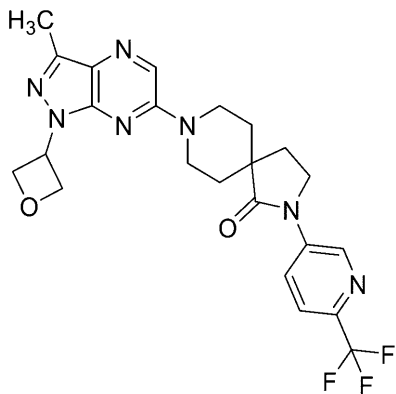
【2007】

実施例885：8-(3-メチル-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン

40

50

## 【化 1 2 0 2】



10

工程 1：6-クロロ-3-メチル-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン：一般手順 K に従い、6-クロロ-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (300 mg、1.79 mmol、1.0 当量) およびトリフルオロメタンスルホン酸オキセタン-3-イル (552 mg、2.69 mmol、1.5 当量) を出発物質として使用し、6-クロロ-3-メチル-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (300 mg、75%) を白色固形物として得た。MS  $m/z$  : 225  $[M+H]^+$ 。

20

## 【2008】

工程 2：8-(3-メチル-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン：一般手順 I に従い、6-クロロ-3-メチル-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (60 mg、268  $\mu$ mol、1.0 当量) および 2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン塩酸塩 (143 mg、402  $\mu$ mol、1.5 当量) を出発物質として使用し、8-(3-メチル-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン (87.1 mg、67%) を白色固形物として得た。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.09 (d,  $J=2.5$  Hz, 1H), 8.46-8.38 (m, 2H), 7.94 (d,  $J=8.7$  Hz, 1H), 5.84 (p,  $J=7.2$  Hz, 1H), 5.08-5.01 (m, 2H), 4.98-4.90 (m, 2H), 4.45-4.35 (m, 2H), 3.98 (t,  $J=6.9$  Hz, 2H), 3.40-3.36 (m, 1H), 3.32-3.29 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.26 (t,  $J=6.9$  Hz, 2H), 1.88-1.76 (m, 2H), 1.76-1.66 (m, 2H)。MS  $m/z$  : 488.05  $[M+H]^+$ 。

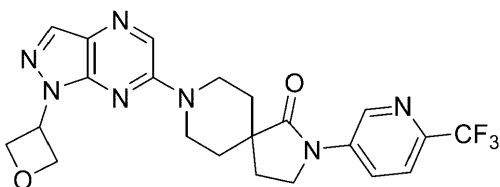
30

## 【2009】

実施例 886：8-(1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン

40

## 【化 1 2 0 3】



工程 1：1-オキソ-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,

50

8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル：一般手順Iに従い、1-オキソ-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(150mg、588 $\mu$ mol、1.0当量)および5-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン(108mg、647 $\mu$ mol、1.1当量)を出発物質として使用し、1-オキソ-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(110mg、46%)を白色固形物として得た。MS  $m/z$ : 400 [M+H]<sup>+</sup>.

【2010】

工程2: 2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン：一般手順Hに従い、1-オキソ-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(110mg)を出発物質として使用し、粗生成物2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン(80mg)を得た。MS  $m/z$ : 300 [M+H]<sup>+</sup>.

10

【2011】

工程3: 8-(1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン：一般手順Iに従い、2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン(80mg、266 $\mu$ mol、1.0当量)および6-クロロ-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン(62mg、293 $\mu$ mol、1.1当量)を出発物質として使用し、8-(1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン(77mg、61%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  9.09 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.42 (dd, J=8.7, 2.5Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.94 (d, J=8.7Hz, 1H), 5.91-5.63 (m, J=7.1Hz, 1H), 5.06 (t, J=6.4Hz, 2H), 4.97 (dd, J=7.8, 6.4Hz, 2H), 4.42 (dt, J=13.7, 4.2Hz, 2H), 3.98 (t, J=6.9Hz, 2H), 3.41-3.33 (m, 2H), 2.26 (t, J=6.9Hz, 2H), 1.83 (ddd, J=15.0, 11.4, 4.2Hz, 2H), 1.71 (dt, J=13.4, 3.7Hz, 2H). MS  $m/z$ : 474.05 [M+H]<sup>+</sup>.

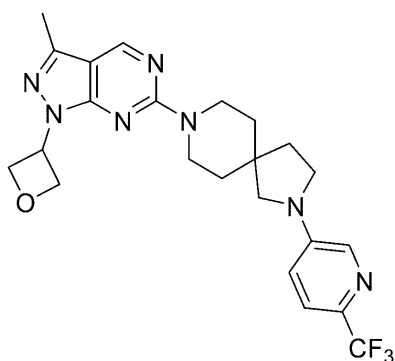
20

30

【2012】

実施例887: 8-(3-メチル-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン

【化1204】



40

8-(3-メチル-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピ

50

リミジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン:一般手順Iに従い、2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン塩酸塩(80mg、0.28mmol、1.0当量)および6-クロロ-3-メチル-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(63mg、0.28mmol、1.0当量)を出発物質として使用し、8-(3-メチル-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン(72.3mg、35%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.86(s, 1H), 8.04(d, J=2.7Hz, 1H), 7.59(d, J=8.7Hz, 1H), 7.00(dd, J=8.8, 2.8Hz, 1H), 6.03-5.60(m, 1H), 5.20-4.80(m, 4H), 4.14-3.90(m, 2H), 3.83(s, 2H), 3.45(t, J=7.0Hz, 4H), 2.47(s, 3H), 1.96(t, J=6.9Hz, 2H), 1.78-1.41(m, 4H). MS m/z: 474.25 [M+H]<sup>+</sup>.

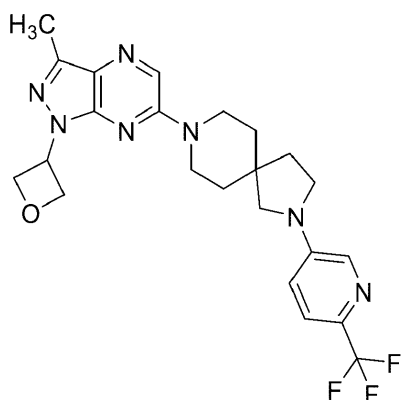
10

【2013】

実施例888:8-(3-メチル-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン

20

【化1205】



30

工程1:8-(3-メチル-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン:一般手順Iに従い、6-クロロ-3-メチル-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(60mg、268μmol、1.0当量)および2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン塩酸塩(137mg、402μmol、1.5当量)を出発物質として使用し、8-(3-メチル-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン(106.3mg、84%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.40(s, 1H), 8.04(d, J=2.7Hz, 1H), 7.59(d, J=8.7Hz, 1H), 7.00(dd, J=8.8, 2.8Hz, 1H), 5.83(p, J=7.2Hz, 1H), 5.08-5.00(m, 2H), 4.98-4.90(m, 2H), 3.92-3.81(m, 2H), 3.78-3.69(m, 2H), 3.45(t, J=7.0Hz, 2H), 2.46(s, 3H), 1.97(t, J=7.0Hz, 2H), 1.74-1.59(m, 4H). MS m/z: 474.05 [M+H]<sup>+</sup>.

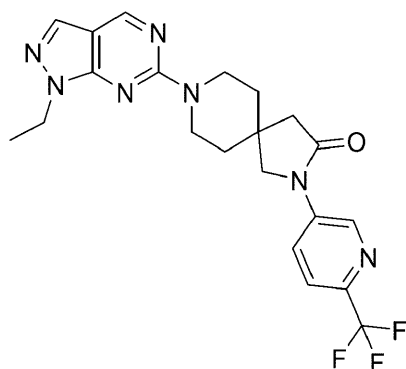
40

【2014】

実施例889:8-(1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イ

50

ル) - 2 - (6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル) - 2, 8 - ジアザスピロ  
[4.5]デカン - 3 - オン  
【化1206】



10

工程1：6 - クロロ - 1 - エチル - 1H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン：一般手  
順Kに従い、6 - クロロ - 1H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン (100mg、0.  
645mmol、1.0当量) および EtI (110mg、0.710mmol、1.1  
当量) を出発物質として使用し、6 - クロロ - 1 - エチル - 1H - ピラゾロ [3, 4 - d]  
] ピリミジン (80.0mg、67.8%) を明白色固形物として得た。MS m/z：  
183 [M+H]<sup>+</sup>.

20

【2015】

工程2：8 - (1 - エチル - 1H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) -  
2 - (6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル) - 2, 8 - ジアザスピロ [4.  
5]デカン - 3 - オン：一般手順Iに従い、6 - クロロ - 1 - エチル - 1H - ピラゾロ [3,  
4 - d] ピリミジン (80.0mg、0.523mmol、1.0当量) および 2 -  
(6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル) - 2, 8 - ジアザスピロ [4.5]  
デカン - 3 - オン塩酸塩 (157mg、0.523mmol、1.0当量) を出発物質と  
して使用し、8 - (1 - エチル - 1H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - イル)  
- 2 - (6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル) - 2, 8 - ジアザスピロ [4  
.5]デカン - 3 - オン (31.6mg、16.2%) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H  
NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.05 (d, 1H), 8.88 (s, 1  
H), 8.40 (dd, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 4.2  
5 (q, 2H), 4.03 (dt, 5.3Hz, 2H), 3.94 - 3.77 (m, 4H  
) , 2.63 (s, 2H), 1.70 (t, 4H), 1.37 (t, 3H). MS m/z：  
446.25 [M+H]<sup>+</sup>.

30

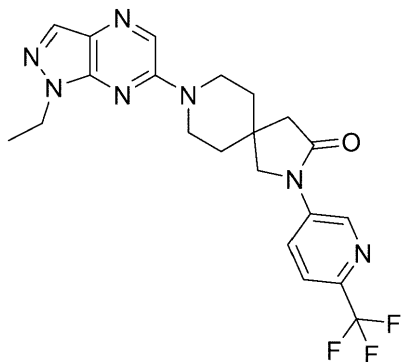
【2016】

実施例890：8 - (1 - エチル - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン - 6 - イル  
) - 2 - (6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル) - 2, 8 - ジアザスピロ [4.  
5]デカン - 3 - オン

40

50

## 【化 1 2 0 7】



10

工程 1：6-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン：一般手順 K に従い、6-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン（100 mg、0.645 mmol、1.0 当量）および EtI（110 mg、0.710 mmol、1.1 当量）を出発物質として使用し、6-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン（80.0 mg、67.8%）を白色固形物として得た。MS  $m/z$ ：183 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【2017】

工程 2：8-(1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン：一般手順 I に従い、6-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン（80.0 mg、0.523 mmol、1.0 当量）および 2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン塩酸塩（157 mg、0.523 mmol、1.0 当量）を出発物質として使用し、8-(1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン（61.8 mg、31.7%）を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>） $\delta$  9.05 (d, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.40 (dd, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 4.28 (q, 2H), 3.95-3.85 (m, 4H), 3.75 (dt, 2H), 2.64 (s, 2H), 1.82-1.70 (m, 4H), 1.39 (t, 3H). MS  $m/z$ ：446.3 [M+H]<sup>+</sup>.

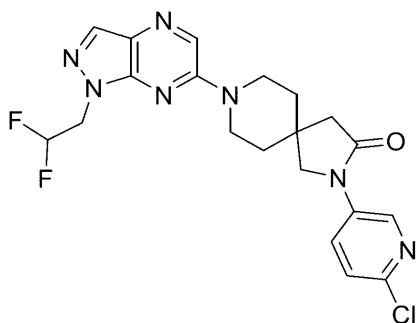
20

30

## 【2018】

実施例 891：2-(6-クロロピリジン-3-イル)-8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン

## 【化 1 2 0 8】



40

工程 1：2-(6-クロロピリジン-3-イル)-3-オキソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル：一般手順 Y に従い、3-オキソ-

50



2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-8-カルボン酸 *tert*-ブチル (200 mg、787  $\mu$ mol、1.0 当量) および 2-クロロ-5-ヨードピリジン (376 mg、1.57 mmol、2.0 当量) を出発物質として、Ephos Pd G4 (72 mg、78  $\mu$ mol、0.1 当量) を触媒として使用し、2-(6-クロロピリジン-3-イル)-3-オキソ-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-8-カルボン酸 *tert*-ブチル (60 mg、20%) を無色の油状物として得た。MS  $m/z$ : 366 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 【2019】

工程2: 2-(6-クロロピリジン-3-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン塩酸塩: 一般手順Bに従い、2-(6-クロロピリジン-3-イル)-3-オキソ-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-8-カルボン酸 *tert*-ブチル (60 mg) を出発物質として使用し、粗生成物 2-(6-クロロピリジン-3-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン塩酸塩 (40 mg) を得た。MS  $m/z$ : 266 [M+H]<sup>+</sup>.

10

#### 【2020】

工程3: 2-(6-クロロピリジン-3-イル)-8-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン: 一般手順Iに従い、2-(6-クロロピリジン-3-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン塩酸塩 (40 mg、132  $\mu$ mol、1.0 当量) および 6-クロロ-1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン (35 mg、159  $\mu$ mol、1.2 当量) を出発物質として使用し、2-(6-クロロピリジン-3-イル)-8-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン (22 mg、37%) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.68 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.25 (dd, *J*=8.8, 2.9 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.55 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.44 (tt, *J*=54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.70 (td, *J*=15.1, 3.8 Hz, 2H), 3.91 (dt, *J*=13.9, 5.3 Hz, 2H), 3.86-3.71 (m, 4H), 2.59 (s, 2H), 1.81-1.68 (m, 4H). MS  $m/z$ : 448.2 [M+H]<sup>+</sup>.

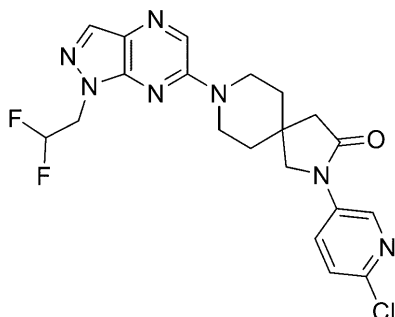
20

30

#### 【2021】

実施例892: 2-(6-クロロピリジン-3-イル)-8-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン

#### 【化1209】



40

工程1: 2-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-オキソ-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-8-カルボン酸 *tert*-ブチル: 一般手順Iに従い、3-オキソ-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-8-カルボン酸 *tert*-ブチル (120 mg、0.47 mmol、1.0 当量) および 5-クロロ-2-フルオロピリジン (80 mg、0.61 mmol、1.3 当量) を出発物質として使用し、2-(5-クロロピリジン

50

－２－イル）－３－オキソ－２，８－ジアザスピロ〔４．５〕デカン－８－カルボン酸 *tert*-ブチル（１２０ｍｇ、６９％）を白色固形物として得た。MS  $m/z$ ：３６６  $[M+H]^+$ 。

【２０２２】

工程２：２－（５－クロロピリジン－２－イル）－２，８－ジアザスピロ〔４．５〕デカン－３－オン塩酸塩：一般手順Ｂに従い、２－（５－クロロピリジン－２－イル）－３－オキソ－２，８－ジアザスピロ〔４．５〕デカン－８－カルボン酸 *tert*-ブチル（１２０ｍｇ、０．３２７ｍｍｏｌ、１．０当量）を出発物質として使用し、粗生成物２－（５－クロロピリジン－２－イル）－２，８－ジアザスピロ〔４．５〕デカン－３－オン塩酸塩（１２０ｍｇ）を得た。MS  $m/z$ ：２６６  $[M+H]^+$ 。

10

【２０２３】

工程３：２－（６－クロロピリジン－３－イル）－８－（１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ〔３，４－*b*〕ピラジン－６－イル）－２，８－ジアザスピロ〔４．５〕デカン－３－オン：一般手順Ｉに従い、２－（５－クロロピリジン－２－イル）－２，８－ジアザスピロ〔４．５〕デカン－３－オン（１１０ｍｇ、０．４１４ｍｍｏｌ、１．０当量）および６－クロロ－１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ〔３，４－*b*〕ピラジン（１０８ｍｇ、０．４９７ｍｍｏｌ、１．２当量）を出発物質として使用し、２－（６－クロロピリジン－３－イル）－８－（１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ〔３，４－*b*〕ピラジン－６－イル）－２，８－ジアザスピロ〔４．５〕デカン－３－オン（６３．６ｍｇ、３４％）を白色固形物として得た。 $^1H$  NMR（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－*d*<sub>6</sub>） $\delta$  ８．４９（*s*，１Ｈ），８．４３（*d*， $J$ ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），８．３５（*d*， $J$ ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），８．１３（*s*，１Ｈ），７．９５（*dd*， $J$ ＝９．０，２．７Ｈｚ，１Ｈ），６．４４（*tt*， $J$ ＝５４．９，３．８Ｈｚ，１Ｈ），４．７０（*td*， $J$ ＝１５．０，３．８Ｈｚ，２Ｈ），３．９７（*dt*， $J$ ＝１４．０，５．１Ｈｚ，２Ｈ），３．８９（*s*，２Ｈ），３．６９（*ddd*， $J$ ＝１３．２，７．２，４．７Ｈｚ，２Ｈ），２．６７（*s*，２Ｈ），１．８２－１．６７（*m*，４Ｈ）。MS  $m/z$ ：４４８．２  $[M+H]^+$ 。

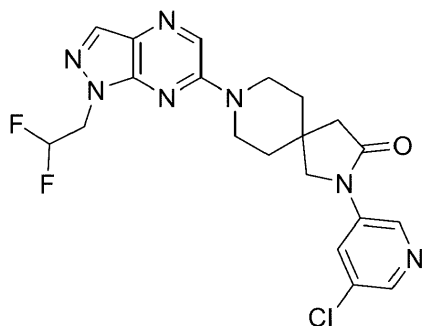
20

【２０２４】

実施例８９３：２－（５－クロロピリジン－３－イル）－８－（１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ〔３，４－*b*〕ピラジン－６－イル）－２，８－ジアザスピロ〔４．５〕デカン－３－オン

30

【化１２１０】



40

工程１：２－（５－クロロピリジン－３－イル）－３－オキソ－２，８－ジアザスピロ〔４．５〕デカン－８－カルボン酸 *tert*-ブチル：一般手順Ｙに従い、３－オキソ－２，８－ジアザスピロ〔４．５〕デカン－８－カルボン酸 *tert*-ブチル（１００ｍｇ、３３９ $\mu$ ｍｏｌ、１．０当量）および３－ブロモ－５－クロロピリジン（１５０ｍｇ、６７８ $\mu$ ｍｏｌ、２．０当量）を出発物質として、Ephos Pd G4（３６ｍｇ、３４ $\mu$ ｍｏｌ、０．１当量）を触媒として使用し、２－（５－クロロピリジン－３－イル）－３－オキソ－２，８－ジアザスピロ〔４．５〕デカン－８－カルボン酸 *tert*-ブチル（８０ｍｇ、５５％）を無色の油状物として得た。MS  $m/z$ ：３６６  $[M+H]^+$ 。

50

+.

## 【2025】

工程2：2-(5-クロロピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン塩酸塩：一般手順Bに従い、2-(5-クロロピリジン-3-イル)-3-オキソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(80mg)を出発物質として使用し、粗生成物2-(5-クロロピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン塩酸塩(60mg)を得た。MS m/z: 266 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【2026】

工程3：2-(5-クロロピリジン-3-イル)-8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン：一般手順Iに従い、2-(5-クロロピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン塩酸塩(60mg、199μmol、1.0当量)および6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(54mg、239μmol、1.2当量)を出発物質として使用し、2-(5-クロロピリジン-3-イル)-8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン(39mg、43%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.86(d, J=2.2Hz, 1H), 8.51(s, 1H), 8.41(d, J=2.1Hz, 1H), 8.31(t, J=2.2Hz, 1H), 8.14(s, 1H), 6.44(tt, J=54.9, 3.8Hz, 1H), 4.70(td, J=15.0, 3.8Hz, 2H), 3.96-3.74(m, 6H), 2.60(s, 2H), 1.79-1.69(m, 4H). MS m/z: 448.2 [M+H]<sup>+</sup>.

10

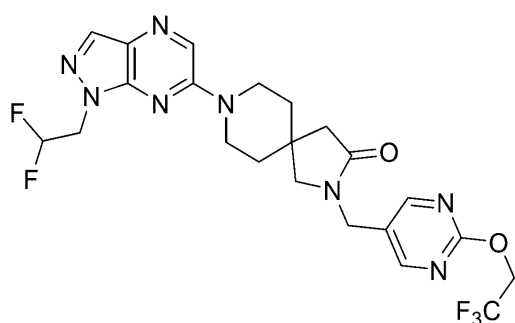
20

## 【2027】

実施例894：8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-5-イル)メチル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン

## 【化1211】

30



工程1：5-メチル-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン：一般手順Eに従い、2-クロロ-5-メチルピリミジン(1g、7.81mmol、1.0当量)およびCF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH(781mg、7.81mmol、1当量)を出発物質として使用し、5-メチル-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン(650mg、43%)を無色の油状物として得た。MS m/z: 193 [M+H]<sup>+</sup>.

40

## 【2028】

工程2：5-(クロロメチル)-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン：一般手順Wに従い、5-メチル-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン(650mg、3.38mmol、1当量)を出発物質として、TCCA(787mg、3.38mmol、1.0当量)を試薬として使用し、5-(クロロメチル)-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン(600mg、78%)を無色の油状

50

物として得た。MS  $m/z$ : 227  $[M+H]^+$ .

【2029】

工程3: 3-オキソ-2-((2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-5-イル)メチル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル: 一般手順Kに従い、5-(クロロメチル)-2-((2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-6-イル)メチル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (671 mg、2.64 mmol、1当量) を出発物質として使用し、3-オキソ-2-((2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-5-イル)メチル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (160 mg、14%) を無色の油状物として得た。MS  $m/z$ : 445  $[M+H]^+$ .

10

【2030】

工程4: 2-((2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-5-イル)メチル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン塩酸塩: 一般手順Bに従い、3-オキソ-2-((2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-5-イル)メチル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (160 mg) を出発物質として使用し、粗生成物 2-((2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-5-イル)メチル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン塩酸塩 (140 mg) を得た。MS  $m/z$ : 345  $[M+H]^+$ .

20

【2031】

工程5: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-((2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-5-イル)メチル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン: 一般手順Iに従い、2-((2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-5-イル)メチル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン塩酸塩 (140 mg、0.406 mmol、1.0当量) および 6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (97.3 mg、0.446 mmol、1.1当量) を出発物質として使用し、8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-((2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-5-イル)メチル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン (50 mg、23%) を白色固形物として得た。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.59 (s, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 6.58-6.25 (m, 1H), 5.11-4.94 (m, 2H), 4.68 (td, J = 15.0, 4.0 Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.91-3.79 (m, 2H), 3.68-3.60 (m, 2H), 3.29 (s, 1H), 3.19 (s, 1H), 2.35-2.33 (m, 2H), 1.67-1.57 (m, 4H). MS  $m/z$ : 527.15  $[M+H]^+$ .

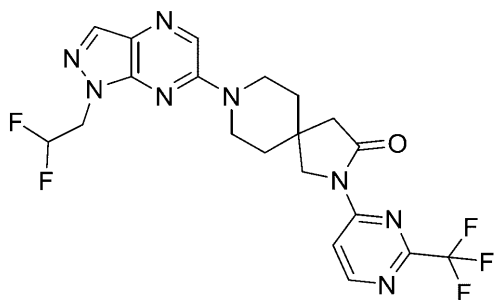
30

【2032】

実施例895: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-((2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン

40

## 【化 1 2 1 2】



10

工程 1：3-オキソ-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル：一般手順 I に従い、3-オキソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (500 mg、1.96 mmol、1.0 当量) および 4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン (359 mg、1.96 mmol、1.0 当量) を出発物質として使用し、3-オキソ-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (350 mg、44%) を白色固形物として得た。MS  $m/z$  : 401 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【2033】

工程 2：2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン：一般手順 H に従い、3-オキソ-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (350 mg) を出発物質として使用し、粗生成物 2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン (300 mg) を得た。MS  $m/z$  : 301 [M+H]<sup>+</sup>.

20

## 【2034】

工程 3：8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン：一般手順 I に従い、2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン (80 mg、266  $\mu$ mol、1.0 当量) および 6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (65 mg、293  $\mu$ mol、1.1 当量) を出発物質として使用し、8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン (55 mg、42%) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.89 (d, J=5.9 Hz, 1H), 8.55-8.48 (m, 2H), 8.14 (s, 1H), 6.44 (tt, J=54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.70 (td, J=15.0, 3.8 Hz, 2H), 4.05 (dt, J=13.9, 4.8 Hz, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.59 (ddd, J=13.2, 8.5, 3.9 Hz, 2H), 2.77 (s, 2H), 1.77 (dt, J=11.2, 5.1 Hz, 4H). MS  $m/z$  : 483.10 [M+H]<sup>+</sup>.

30

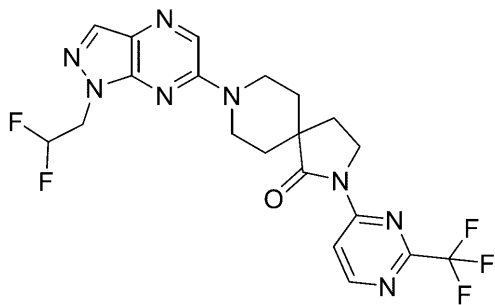
40

## 【2035】

実施例 896：8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン

50

## 【化 1 2 1 3】



10

工程 1：1-オキソ-2-（2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル：一般手順 I に従い、1-オキソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル（500 mg、1.96 mmol、1.0 当量）および 4-クロロ-2-（トリフルオロメチル）ピリミジン（359 mg、1.96 mmol、1.0 当量）を出発物質として使用し、1-オキソ-2-（2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル（350 mg、44%）を白色固形物として得た。MS  $m/z$ ：401  $[M+H]^+$ 。

## 【2036】

工程 2：2-（2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン：一般手順 H に従い、1-オキソ-2-（2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル（350 mg）を出発物質として使用し、粗生成物 2-（2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン（300 mg）を得た。MS  $m/z$ ：301  $[M+H]^+$ 。

20

## 【2037】

工程 3：8-（1-（2,2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル）-2-（2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン：一般手順 I に従い、2-（2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン（80 mg、266  $\mu$ mol、1.0 当量）および 6-クロロ-1-（2,2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン（65 mg、293  $\mu$ mol、1.1 当量）を出発物質として使用し、8-（1-（2,2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル）-2-（2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン（60 mg、46%）を白色固形物として得た。 $^1H$  NMR（400 MHz, DMSO- $d_6$ ） $\delta$  8.89（d,  $J=5.9$  Hz, 1H）, 8.53（d,  $J=6.3$  Hz, 2H）, 8.16（s, 1H）, 6.45（tt,  $J=54.9, 3.8$  Hz, 1H）, 4.71（td,  $J=15.0, 3.8$  Hz, 2H）, 4.42（dt,  $J=13.8, 4.2$  Hz, 2H）, 4.05（t,  $J=7.0$  Hz, 2H）, 3.42-3.37（m, 2H）, 2.23（t,  $J=7.1$  Hz, 2H）, 1.84（ddd,  $J=14.9, 11.1, 4.1$  Hz, 2H）, 1.76（dt,  $J=13.4, 3.7$  Hz, 2H）。MS  $m/z$ ：483.10  $[M+H]^+$ 。

30

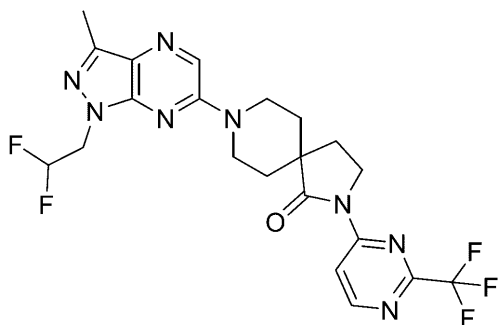
40

## 【2038】

実施例 897：8-（1-（2,2-ジフルオロエチル）-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル）-2-（2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン

50

## 【化 1 2 1 4】



10

工程 1：8-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-3-メチル-1H-ピラゾロ〔3，4-b〕ピラジン-6-イル）-2-（2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-2，8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-1-オン：一般手順 I に従い、2-（2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-2，8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-1-オン（80 mg、265  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量）および 6-クロロ-1-（2，2-ジフルオロエチル）-3-メチル-1H-ピラゾロ〔3，4-b〕ピラジン（69 mg、292  $\mu\text{mol}$ 、1.1 当量）を出発物質として使用し、8-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-3-メチル-1H-ピラゾロ〔3，4-b〕ピラジン-6-イル）-2-（2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-2，8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-1-オン（66.5 mg、50%）を白色固形物として得た。 $^1\text{H}$  NMR（400 MHz，DMSO- $d_6$ ） $\delta$  8.89（d， $J=5.9$  Hz，1H），8.53（d， $J=5.9$  Hz，1H），8.44（s，1H），6.42（tt， $J=5.0$ ，3.9 Hz，1H），4.62（td， $J=15.0$ ，3.9 Hz，2H），4.40（d， $J=13.8$  Hz，2H），4.04（t， $J=7.1$  Hz，2H），3.35（s，2H），2.43（s，3H），2.23（t， $J=7.1$  Hz，2H），1.83（td， $J=12.3$ ，10.9，4.0 Hz，2H），1.75（d， $J=13.5$  Hz，2H）。MS  $m/z$ ：497.25  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

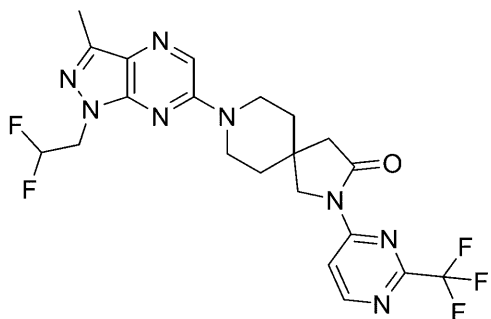
20

## 【2039】

実施例 898：8-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-3-メチル-1H-ピラゾロ〔3，4-b〕ピラジン-6-イル）-2-（2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-2，8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-3-オン

30

## 【化 1 2 1 5】



40

8-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-3-メチル-1H-ピラゾロ〔3，4-b〕ピラジン-6-イル）-2-（2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-2，8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-3-オン：一般手順 I に従い、2-（2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-2，8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-3-オン塩酸塩（80 mg、0.266 mmol、1.0 当量）および 6-クロロ-1-（2，2-ジフルオロエチル）-3-メチル-1H-ピラゾロ〔3，4-b〕ピラジン（69 mg、0.293 mmol、1.1 当量）を出発物質として使用し、8-（1-（2

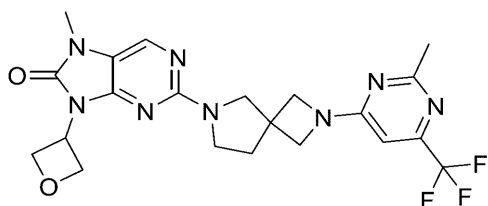
50

， 2-ジフルオロエチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン(77.2mg、58%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.89(d, J=6.0Hz, 1H), 8.52(d, J=5.9Hz, 1H), 8.42(s, 1H), 6.63-6.23(m, 1H), 4.80-4.43(m, 2H), 4.03(dt, J=13.9, 4.9Hz, 2H), 3.89(s, 2H), 3.64-3.41(m, 2H), 2.76(s, 2H), 2.42(s, 3H), 2.04-1.17(m, 4H). MS m/z: 497.2 [M+H]<sup>+</sup>.

【2040】

実施例899: 7-メチル-2-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-9-(オキセタン-3-イル)-7,9-ジヒドロ-8H-プリン-8-オン

【化1216】

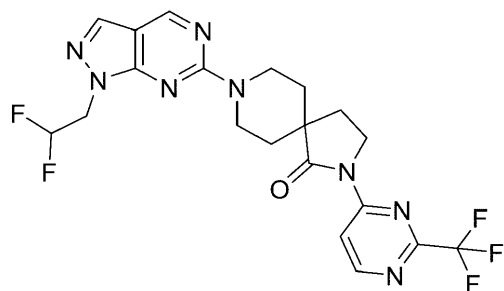


工程1: 7-メチル-2-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-9-(オキセタン-3-イル)-7,9-ジヒドロ-8H-プリン-8-オン: 一般手順Iに従い、2-クロロ-7-メチル-9-(オキセタン-3-イル)-7,9-ジヒドロ-8H-プリン-8-オン(100mg、0.416mmol、1.0当量)および2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン(124mg、0.458mmol、1.1当量)を出発物質として使用し、7-メチル-2-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-9-(オキセタン-3-イル)-7,9-ジヒドロ-8H-プリン-8-オン(24.6mg、12%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.06(s, 1H), 6.64(s, 1H), 5.52-5.37(m, 1H), 5.38-5.25(m, 2H), 4.84-4.68(m, 2H), 4.11(q, J=9.3Hz, 4H), 3.78-3.68(m, 2H), 3.57(t, J=7.0Hz, 2H), 3.27(s, 3H), 2.42(s, 3H), 2.23(t, J=6.9Hz, 2H). MS m/z: 477.35 [M+H]<sup>+</sup>.

【2041】

実施例900: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン

【化1217】





工程 1 : 8 - ( 1 - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) - 2 - ( 2 - ( トリフルオロメチル ) ピリミジン - 4 - イル ) - 2 , 8 - ジアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 1 - オン : 一般手順 I に従い、2 - ( 2 - ( トリフルオロメチル ) ピリミジン - 4 - イル ) - 2 , 8 - ジアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 1 - オン ( 80 mg、0.20 mmol、1.0 当量 ) および 6 - クロロ - 1 - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン ( 48 mg、0.22 mmol、1.1 当量 ) を出発物質として使用し、8 - ( 1 - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) - 2 - ( 2 - ( トリフルオロメチル ) ピリミジン - 4 - イル ) - 2 , 8 - ジアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 1 - オン ( 19 mg、15% ) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) δ 8.96 - 8.86 ( m, 2 H ), 8.53 ( d, J = 5.9 Hz, 1 H ), 8.09 ( s, 1 H ), 6.63 - 6.30 ( m, 1 H ), 4.74 - 4.60 ( m, 4 H ), 4.05 ( t, J = 7.1 Hz, 2 H ), 3.38 ( s, 2 H ), 2.24 ( t, J = 7.1 Hz, 2 H ), 1.80 - 1.70 ( m, 4 H ). MS m/z : 483.25 [ M + H ]<sup>+</sup>.

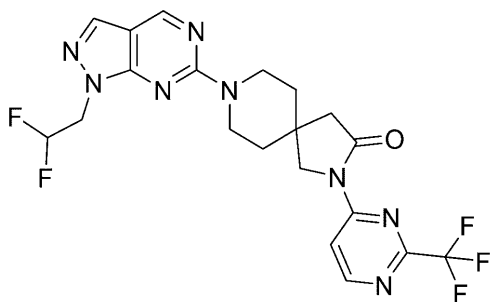
10

【 2042 】

実施例 901 : 8 - ( 1 - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) - 2 - ( 2 - ( トリフルオロメチル ) ピリミジン - 4 - イル ) - 2 , 8 - ジアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 3 - オン

20

【 化 1218 】



工程 1 : 8 - ( 1 - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) - 2 - ( 2 - ( トリフルオロメチル ) ピリミジン - 4 - イル ) - 2 , 8 - ジアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 3 - オン : 一般手順 I に従い、2 - ( 2 - ( トリフルオロメチル ) ピリミジン - 4 - イル ) - 2 , 8 - ジアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 3 - オン塩酸塩 ( 80 mg、0.266 mmol、1.0 当量 ) および 6 - クロロ - 1 - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン ( 63.9 mg、0.293 mmol、1.1 当量 ) を出発物質として使用し、8 - ( 1 - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) - 2 - ( 2 - ( トリフルオロメチル ) ピリミジン - 4 - イル ) - 2 , 8 - ジアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 3 - オン ( 52.3 mg、41% ) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) δ 9.01 - 8.84 ( m, 2 H ), 8.52 ( d, J = 6.0 Hz, 1 H ), 8.08 ( s, 1 H ), 6.44 ( tt, J = 54.8, 3.6 Hz, 1 H ), 4.67 ( td, J = 15.0, 3.6 Hz, 2 H ), 4.26 - 4.06 ( m, 2 H ), 3.89 ( s, 2 H ), 3.70 - 3.56 ( m, 2 H ), 2.76 ( s, 2 H ), 1.83 - 1.62 ( m, 4 H ). MS m/z : 483.1 [ M + H ]<sup>+</sup>.

30

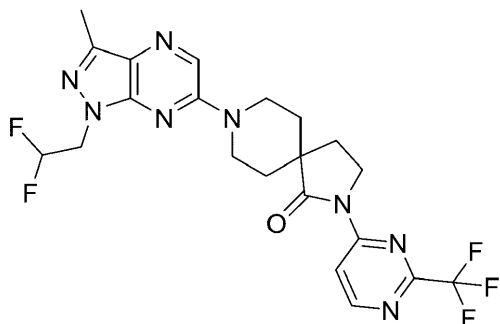
40

【 2043 】

実施例 902 : 8 - ( 1 - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピラジン - 6 - イル ) - 2 - ( 2 - ( トリフルオロメチル ) ピリミジン - 4 - イル ) - 2 , 8 - ジアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 1 - オン

50

## 【化 1 2 1 9】



10

工程 1：8-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-3-メチル-1H-ピラゾロ[3，4-b]ピラジン-6-イル）-2-（2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-2，8-ジアザスピロ[4．5]デカン-1-オン：一般手順 I に従い、2-（2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-2，8-ジアザスピロ[4．5]デカン-3-オン塩酸塩（120mg、0.40mmol、1.0当量）および6-クロロ-1-（2，2-ジフルオロエチル）-3-メチル-1H-ピラゾロ[3，4-b]ピラジン（103mg、0.44mmol、1.1当量）を出発物質として使用し、8-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-3-メチル-1H-ピラゾロ[3，4-b]ピラジン-6-イル）-2-（2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-2，8-ジアザスピロ[4．5]デカン-1-オン（72.3mg、35%）を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR（400MHz，DMSO-d<sub>6</sub>）δ 8.83（s，1H），8.78（d，J=6.0Hz，1H），8.45（d，J=5.9Hz，1H），6.53-6.10（m，1H），5.47-4.28（m，4H），3.99（t，J=7.1Hz，2H），3.48-3.01（m，2H），2.39（s，3H），2.21（t，J=7.1Hz，2H），2.04-1.02（m，4H）。MS m/z：497.15 [M+H]<sup>+</sup>。

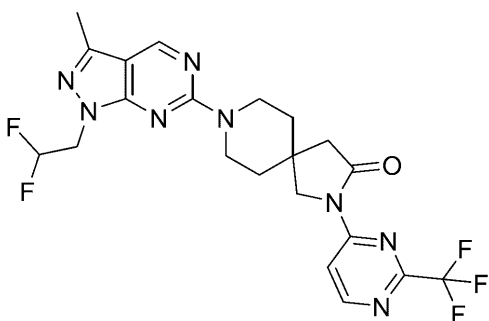
20

## 【2 0 4 4】

実施例 903：8-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-3-メチル-1H-ピラゾロ[3，4-d]ピリミジン-6-イル）-2-（2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-2，8-ジアザスピロ[4．5]デカン-3-オン

30

## 【化 1 2 2 0】



40

工程 1：8-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-3-メチル-1H-ピラゾロ[3，4-d]ピラジン-6-イル）-2-（2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-2，8-ジアザスピロ[4．5]デカン-1-オン：一般手順 I に従い、2-（2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-2，8-ジアザスピロ[4．5]デカン-3-オン塩酸塩（120mg、0.40mmol、1.0当量）および6-クロロ-1-（2，2-ジフルオロエチル）-3-メチル-1H-ピラゾロ[3，4-d]ピリミジン（103mg、0.44mmol、1.1当量）を出発物質として使用し、8-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-3-メチル-1H-ピラゾロ[3，4-d]ピリ

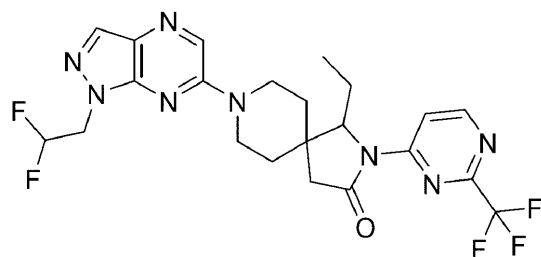
50

ミジン-6-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン(68.6mg、34%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.89(d, J=6.0Hz, 2H), 8.51(d, J=5.9Hz, 1H), 6.70-6.19(m, 1H), 4.57(td, J=14.9, 3.8Hz, 2H), 4.20(d, J=13.8Hz, 2H), 3.88(s, 2H), 3.69-3.33(m, 2H), 2.75(s, 2H), 2.42(s, 3H), 2.31-0.68(m, 4H). MS m/z: 497.1 [M+H]<sup>+</sup>.

【2045】

実施例904: 8-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-イル)-1-エチル-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン

【化1221】



工程1: 8-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-イル)-1-エチル-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン: 一般手順Iに従い、1-エチル-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン(75mg、0.228mmol、1当量)および6-クロロ-1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン(59.9mg、0.274mmol、1.2当量)を出発物質として使用し、8-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-イル)-1-エチル-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン(40mg、78%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.90(d, J=5.9Hz, 1H), 8.54(d, J=5.9Hz, 1H), 8.48(s, 1H), 8.13(s, 1H), 6.44(tt, J=54.9, 3.9Hz, 1H), 4.69(td, J=15.0, 3.9Hz, 2H), 4.45(t, J=5.5Hz, 1H), 4.25(dd, J=40.5, 13.7Hz, 2H), 3.53-3.41(m, 1H), 3.29-3.25(m, 1H), 2.93-2.75(m, 2H), 2.05-1.91(m, 1H), 1.88-1.77(m, 2H), 1.72-1.61(m, 3H), 0.82(t, J=7.5Hz, 3H). MS m/z: 511.1 [M+H]<sup>+</sup>.

【2046】

実施例905: 8-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-イル)-1-エチル-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン

10

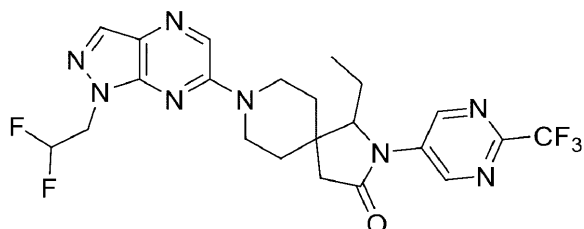
20

30

40

50

## 【化 1 2 2 2】



工程 1：1-エチル-3-オキソ-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル：一般手順 Y に従い、1-エチル-3-オキソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (120 mg、0.425 mmol、1 当量) および 5-ブromo-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン (193 mg、0.85 mmol、2 当量) を出発物質として使用し、1-エチル-3-オキソ-2-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (104 mg、57%) を黄色油状物として得た。MS m/z：428 [M+H]<sup>+</sup>.

10

## 【2047】

工程 2：1-エチル-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン塩酸塩：一般手順 B に従い、1-エチル-3-オキソ-2-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (104 mg) を出発物質として使用し、粗生成物 1-エチル-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン塩酸塩 (80 mg) を得た。MS m/z：328 [M+H]<sup>+</sup>.

20

## 【2048】

工程 3：8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-1-エチル-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン：一般手順 I に従い、1-エチル-2-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン塩酸塩 (80 mg、0.24 mmol、1 当量) および 6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (63.9 mg、0.29 mmol、1.2 当量) を出発物質として使用し、8-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-1-エチル-2-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン (26.4 mg、21%) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.40 (s, 2H), 8.51 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 6.68-6.21 (m, 1H), 4.84-4.62 (m, 2H), 4.43 (t, J=5.5 Hz, 1H), 4.30-4.09 (m, 2H), 3.65-3.52 (m, 1H), 3.50-3.40 (m, 1H), 2.80 (d, J=17.3 Hz, 1H), 2.63 (d, J=17.3 Hz, 1H), 2.04-1.57 (m, 6H), 0.79 (t, J=7.4 Hz, 3H). MS m/z：511.2 [M+H]<sup>+</sup>.

30

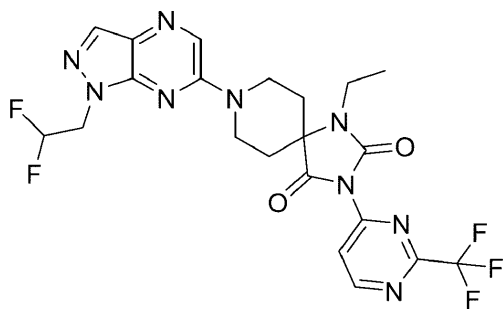
40

## 【2049】

実施例 906：8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-1-エチル-3-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン

50

## 【化 1 2 2 3】



10

工程 1：2，4-ジオキソ-3-（2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-1，3，8-トリアザスピロ〔4.5〕デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル：一般手順 I に従い、4-クロロ-2-（トリフルオロメチル）ピリミジン（170 mg、0.931 mmol、1 当量）および 2，4-ジオキソ-1，3，8-トリアザスピロ〔4.5〕デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル（300 mg、1.117 mmol、1.2 当量）を出発物質として使用し、2，4-ジオキソ-3-〔2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル〕-1，3，8-トリアザスピロ〔4.5〕デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル（150 mg、38%）を白色固形物として得た。MS m/z：416 [M+H]<sup>+</sup>。

20

## 【2050】

工程 2：1-エチル-2，4-ジオキソ-3-（2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-1，3，8-トリアザスピロ〔4.5〕デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル：一般手順 K に従い、2，4-ジオキソ-3-〔2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル〕-1，3，8-トリアザスピロ〔4.5〕デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル（100 mg、0.241 mmol、1 当量）およびヨウ化エチル（45 mg、0.29 mmol、1.2 当量）を出発物質として使用し、1-エチル-2，4-ジオキソ-3-〔2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル〕-1，3，8-トリアザスピロ〔4.5〕デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル（90 mg、84%）を白色固形物として得た。MS m/z：444 [M+H]<sup>+</sup>。

30

## 【2051】

工程 3：1-エチル-3-（2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-1，3，8-トリアザスピロ〔4.5〕デカン-2，4-ジオン塩酸塩：一般手順 B に従い、1-エチル-2，4-ジオキソ-3-〔2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル〕-1，3，8-トリアザスピロ〔4.5〕デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル（95 mg、0.214 mmol、1 当量）を出発物質として使用し、粗生成物 1-エチル-3-（2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-1，3，8-トリアザスピロ〔4.5〕デカン-2，4-ジオン塩酸塩（70 mg）を得た。MS m/z：344 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【2052】

工程 4：8-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ〔3，4-b〕ピラジン-6-イル）-1-エチル-3-（2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-1，3，8-トリアザスピロ〔4.5〕デカン-2，4-ジオン：一般手順 I に従い、1-エチル-3-〔2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル〕-1，3，8-トリアザスピロ〔4.5〕デカン-2，4-ジオン塩酸塩（70 mg、0.204 mmol、1 当量）および 6-クロロ-1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ〔3，4-b〕ピラジン（53.48 mg、0.245 mmol、1.2 当量）を出発物質として使用し、8-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ〔3，4-b〕ピラジン-6-イル）-1-エチル-3-（2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-1，3，8-トリアザスピロ〔4.5〕デカン-2，4-ジオン（40 mg、36%）を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz，DMSO-d

40

50

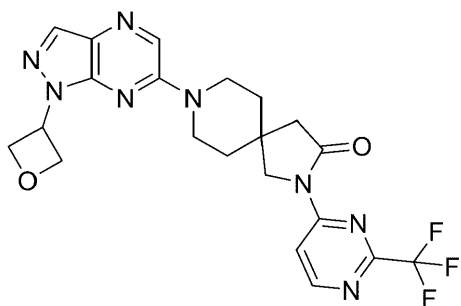
6)  $\delta$  9.24 (d,  $J=5.5$  Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.02 (d,  $J=5.5$  Hz, 1H), 6.45 (tt,  $J=54.8, 3.8$  Hz, 1H), 4.81–4.58 (m, 4H), 3.70–3.52 (m, 2H), 3.39–3.32 (m, 2H), 2.21–2.04 (m, 4H), 1.16 (t, 3H). MS  $m/z$ : 526.2  $[M+H]^+$ .

【2053】

実施例907：8-(1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン

【化1224】

10



20

8-(1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン：一般手順Iに従い、2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン塩酸塩(80mg、0.266mmol、1.0当量)および6-クロロ-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリミジン(62mg、0.293mmol、1.1当量)を出発物質として使用し、8-(1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン(63.6mg、49%)を白色固形物として得た。 $^1H$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.89 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 6.40 (t,  $J=3.8$  Hz, 1H), 4.57 (td,  $J=14.9, 3.8$  Hz, 4H), 4.20 (d,  $J=13.8$  Hz, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.64 (dd,  $J=13.8, 6.2$  Hz, 2H), 2.75 (s, 2H), 1.70 (d,  $J=4.8$  Hz, 4H). MS  $m/z$ : 475.2  $[M+H]^+$ .

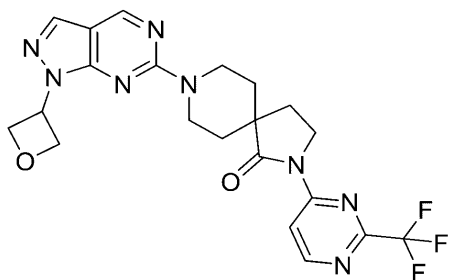
30

【2054】

実施例908：8-(1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン

【化1225】

40



8-(1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6

50

－イル)－2－(2－(トリフルオロメチル)ピリミジン－4－イル)－2,8－ジアザスピロ[4.5]デカン－1－オン：一般手順Ⅰに従い、2－(2－(トリフルオロメチル)ピリミジン－4－イル)－2,8－ジアザスピロ[4.5]デカン－1－オン塩酸塩(80mg、0.266mmol、1.0当量)および6－クロロ－1－(オキセタン－3－イル)－1H－ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(62mg、0.293mmol、1.1当量)を出発物質として使用し、8－(1－(オキセタン－3－イル)－1H－ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン－6－イル)－2－(2－(トリフルオロメチル)ピリミジン－4－イル)－2,8－ジアザスピロ[4.5]デカン－1－オン(44.9mg、35%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.89(d, J=6.0Hz, 1H), 8.62–8.36(m, 2H), 8.21(s, 1H), 5.99–5.80(m, 1H), 5.06(t, J=6.4Hz, 2H), 5.00–4.86(m, 2H), 4.54–4.30(m, 2H), 4.04(t, J=7.1Hz, 2H), 3.41–3.35(m, 2H), 2.23(t, J=7.1Hz, 2H), 1.87–1.79(m, 2H), 1.79–1.70(m, 2H). MS m/z: 475.25 [M+H]<sup>+</sup>.

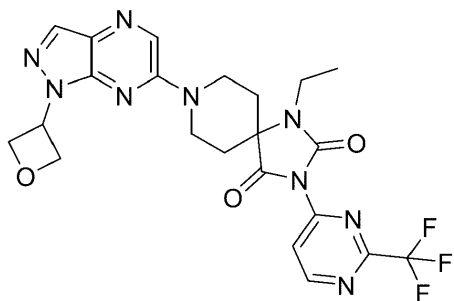
10

【2055】

実施例909：1－エチル－8－(1－(オキセタン－3－イル)－1H－ピラゾロ[3,4-b]ピラジン－6－イル)－3－(2－(トリフルオロメチル)ピリミジン－4－イル)－1,3,8－トリアザスピロ[4.5]デカン－2,4－ジオン

【化1226】

20



1－エチル－8－(1－(オキセタン－3－イル)－1H－ピラゾロ[3,4-b]ピラジン－6－イル)－3－(2－(トリフルオロメチル)ピリミジン－4－イル)－1,3,8－トリアザスピロ[4.5]デカン－2,4－ジオン：一般手順Ⅰに従い、1－エチル－3－[2－(トリフルオロメチル)ピリミジン－4－イル]－1,3,8－トリアザスピロ[4.5]デカン－2,4－ジオン(70mg、0.204mmol、1当量)および6－クロロ－1－(オキセタン－3－イル)－1H－ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(51.7mg、0.245mmol、1.2当量)を出発物質として使用し、1－エチル－8－(1－(オキセタン－3－イル)－1H－ピラゾロ[3,4-b]ピラジン－6－イル)－3－(2－(トリフルオロメチル)ピリミジン－4－イル)－1,3,8－トリアザスピロ[4.5]デカン－2,4－ジオン(40mg、36%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.24(d, J=5.4Hz, 1H), 8.51(s, 1H), 8.21(s, 1H), 8.02(d, J=5.5Hz, 1H), 5.99–5.88(m, 1H), 5.10–5.02(m, 2H), 5.02–4.94(m, 2H), 4.64(d, J=13.6Hz, 2H), 3.67–3.55(m, 2H), 3.37–3.30(m, 2H), 2.19–2.04(m, 4H), 1.15(t, J=7.0Hz, 3H). MS m/z: 518.1 [M+H]<sup>+</sup>.

30

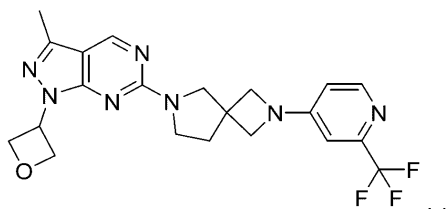
40

【2056】

実施例910：2－(1－(2,2－ジフルオロエチル)－1H－ピラゾロ[3,4-b]ピラジン－6－イル)－7－(6－(トリフルオロメチル)ピリジン－3－イル)－2,7－ジアザスピロ[3.5]ノナン－6－オン

50

## 【化 1 2 2 7】



工程 1：2-ベンズヒドリル-7-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-オン：一般手順 K に従い、2-ベンズヒドリル-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-オン (210 mg、0.686 mmol、1.0 当量) および 5-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン (125 mg、0.755 mmol、1.1 当量) を出発物質として使用し、2-ベンズヒドリル-7-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-オン (110 mg、35%) を無色の油状物として得た。MS  $m/z$  : 452  $[M+H]^+$ .

10

## 【2057】

工程 2：7-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-オン：一般手順 U に従い、2-ベンズヒドリル-7-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-オン (110 mg、0.244 mmol、1.0 当量) を出発物質として使用し、生成物 7-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-オン (60 mg、86%) を得た。MS  $m/z$  : 286  $[M+H]^+$ .

20

## 【2058】

工程 3：2-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-7-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-オン：一般手順 I に従い、7-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-オン (60 mg、0.211 mmol、1.0 当量) および 6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (50.5 mg、0.232 mmol、1.1 当量) を出発物質として使用し、2-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-7-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-オン (37.9 mg、39%) を白色固形物として得た。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.80 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.09 (dd,  $J=8.4, 2.4$  Hz, 1H), 8.01-7.93 (m, 2H), 6.45 (tt,  $J=5.4, 3.6$  Hz, 1H), 4.68 (td,  $J=15.0, 3.6$  Hz, 2H), 4.15 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 4.06 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 3.85 (t,  $J=6.0$  Hz, 2H), 2.88 (s, 2H), 2.26 (t,  $J=6.0$  Hz, 2H). MS  $m/z$  : 468.15  $[M+H]^+$ .

30

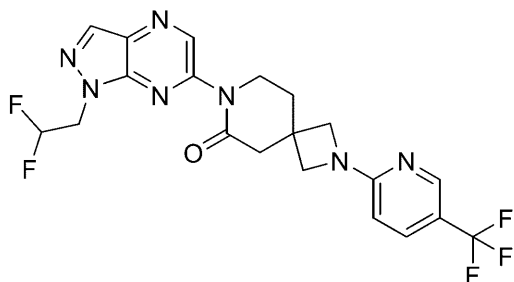
40

## 【2059】

実施例 911：7-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-オン



## 【化 1 2 2 8】



10

工程 1：7-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-オン：一般手順 I に従い、2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン (50 mg、0.229 mmol、1.0 当量) および 7-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-オン (78 mg、0.275 mmol、1.2 当量) を出発物質として使用し、7-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-オン (19 mg、13%) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.03 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.50 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.80 (dt, J=8.9, 2.2 Hz, 1H), 6.69-6.36 (m, 2H), 4.98-4.84 (m, 2H), 4.03 (dd, J=13.8, 7.5 Hz, 4H), 3.94 (d, J=8.5 Hz, 2H), 3.00-2.95 (m, 2H), 2.28 (t, J=6.1 Hz, 2H). MS m/z: 468.05 [M+H]<sup>+</sup>.

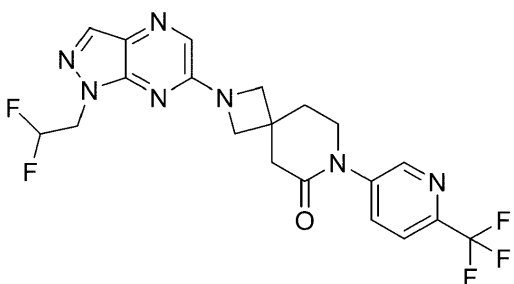
20

## 【2060】

実施例 912：2-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-7-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-オン

30

## 【化 1 2 2 9】



40

工程 1：2-ベンズヒドリル-7-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-オン：一般手順 K に従い、2-ベンズヒドリル-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-オン (210 mg、0.686 mmol、1.0 当量) および 2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン (125 mg、0.755 mmol、1.1 当量) を出発物質として使用し、2-ベンズヒドリル-7-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-オン (110 mg、35%) を無色の油状物として得た。MS m/z: 452 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【2061】

工程 2：7-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,7-ジアザ

50

ピロ [3.5] ノナン-6-オン：一般手順 U に従い、2-ベンズヒドリル-7-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,7-ジアザスピロ [3.5] ノナン-6-オン (110 mg、0.244 mmol、1.0 当量) を出発物質として使用し、生成物 7-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,7-ジアザスピロ [3.5] ノナン-6-オン (60 mg、86%) を得た。MS  $m/z$ : 286  $[M+H]^+$ .

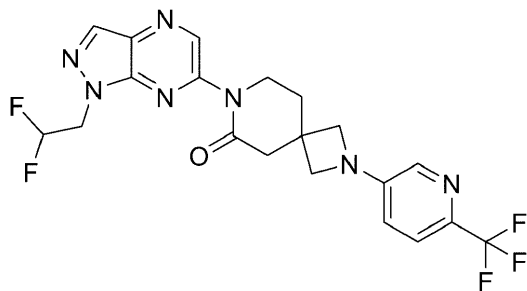
【2062】

工程 3: 2-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン-6-イル)-7-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,7-ジアザスピロ [3.5] ノナン-6-オン：一般手順 I に従い、7-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,7-ジアザスピロ [3.5] ノナン-6-オン (60 mg、0.211 mmol、1.0 当量) および 6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン (50.5 mg、0.232 mmol、1.1 当量) を出発物質として使用し、2-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン-6-イル)-7-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,7-ジアザスピロ [3.5] ノナン-6-オン (23.6 mg、24%) を白色固形物として得た。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.86 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H), 8.24-8.18 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.07 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 6.45 (tt,  $J=54.8, 3.6$  Hz, 1H), 4.68 (td,  $J=15.0, 3.6$  Hz, 2H), 4.18-4.10 (m, 2H), 4.09-3.96 (m, 4H), 2.97 (s, 2H), 2.26 (t,  $J=6.0$  Hz, 2H). MS  $m/z$ : 468.15  $[M+H]^+$ .

【2063】

実施例 913: 7-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,7-ジアザスピロ [3.5] ノナン-6-オン

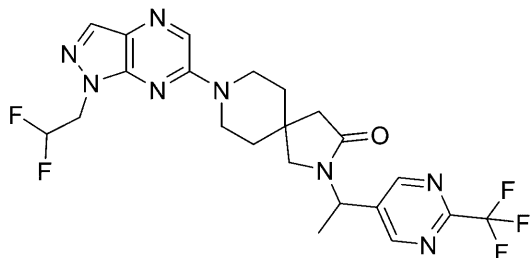
【化1230】



工程 1: 7-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,7-ジアザスピロ [3.5] ノナン-6-オン：一般手順 I に従い、5-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン (50 mg、0.275 mmol、1.0 当量) および 7-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン-6-イル)-2,7-ジアザスピロ [3.5] ノナン-6-オン (89 mg、0.275 mmol、1.0 当量) を出発物質として使用し、7-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,7-ジアザスピロ [3.5] ノナン-6-オン (27 mg、21%) を白色固形物として得た。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.03 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.94 (d,  $J=2.8$  Hz, 1H), 7.64 (d,  $J=8.6$  Hz, 1H), 6.95 (dd,  $J=8.6, 2.7$  Hz, 1H), 6.53 (tt,  $J=54.5, 3.6$  Hz, 1H), 4.91 (td,  $J=1$

5.2, 3.6 Hz, 2H), 4.04 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.98 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 3.90 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 2.99 (s, 2H), 2.29 (t, J = 6.0 Hz, 2H). MS m/z: 468.05 [M+H]<sup>+</sup>.  
【2064】

実施例 914: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(1-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)エチル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン  
【化1231】



工程 1: 1-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)エタン-1-オール: THF (7.5 mL) 中 1-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)エタン-1-オン (1 g、5.24 mmol、1.0 当量) の溶液に LiBH<sub>4</sub> (483 mg、21 mmol、4.0 当量) を数回に分けて 0℃ で添加した。得られた混合物を 2 時間、0℃ で窒素雰囲気下にて攪拌した。反応を飽和 NH<sub>4</sub>Cl (水性) (10 mL) で 0℃ にてクエンチした。得られた混合物を EtOAc (3×10 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 1/1 を用いて溶出) によって精製し、1-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)エタン-1-オール (560 mg、55%) を無色の油状物として得た。MS m/z: 193 [M+H]<sup>+</sup>.  
【2065】

工程 2: メタンスルホン酸 1-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)エチル: 一般手順 R に従い、1-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)エタン-1-オール (560 mg、2.91 mmol、1.0 当量) およびメタンスルホン酸無水物 (545 mg、3.11 mmol、1.2 当量) を出発物質として使用し、メタンスルホン酸 1-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)エチル (460 mg、58%) を無色の油状物として得た。MS m/z: 271 [M+H]<sup>+</sup>.  
【2066】

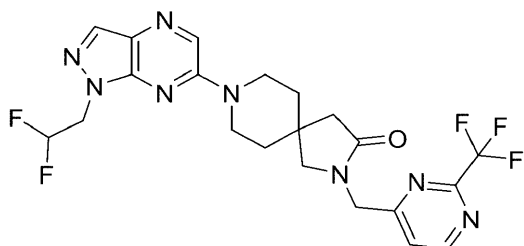
工程 3: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(1-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)エチル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン: 一般手順 E に従い、8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン (150 mg、0.443 mmol、1.2 当量) およびメタンスルホン酸 1-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)エチル (100 mg、0.369 mmol、1.0 当量) を出発物質として使用し、8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(1-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)エチル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン (10.6 mg、4%) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.02 (s, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 6.43 (tt, J = 5.4, 3.8 Hz, 1H), 5.42-5.32 (m, 1H), 4.75-4.62 (m, 2H), 3.96-3.78 (m, 2H), 3.71-3.61 (m, 2H), 3.34-3.32 (m, 1H), 3.11 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 2.44-2.2

7 (m, 2H), 1.66 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 1.58 (d, J = 7.2 Hz, 5H). MS m/z: 511.2 [M+H]<sup>+</sup>.

【2067】

実施例915: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-((2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)メチル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン

【化1232】



10

工程1: (2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)メタノール: 一般手順Xに従い、4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン (200mg、1.09mmol、1.0当量) および 4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン (700mg、2.18mmol、2.0当量) を出発物質として使用し、(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)メタノール (150mg、78%) を白色固形物として得た。MS m/z: 179 [M+H]<sup>+</sup>.

20

【2068】

工程2: メタンスルホン酸(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)メチル: 一般手順Rに従い、(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)メタノール (150mg、0.843mmol、1.0当量) および MsCl (96mg、0.843mmol、1.0当量) を出発物質として使用し、メタンスルホン酸(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)メチル (80mg、37%) を白色固形物として得た。MS m/z: 257 [M+H]<sup>+</sup>.

【2069】

工程3: 3-オキソ-2-((2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)メチル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル: 一般手順Eに従い、メタンスルホン酸(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)メチル (80mg、0.312mmol、1.0当量) および 3-オキソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル (80mg、0.312mmol、1.0当量) を出発物質として使用し、3-オキソ-2-((2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)メチル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル (100mg、78%) を白色固形物として得た。MS m/z: 415 [M+H]<sup>+</sup>.

30

【2070】

工程4: 2-((2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)メチル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン塩酸塩: 一般手順Bに従い、3-オキソ-2-((2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)メチル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル (100mg) を出発物質として使用し、粗生成物 2-((2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)メチル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン塩酸塩 (60mg) を得た。MS m/z: 315 [M+H]<sup>+</sup>.

40

【2071】

工程5: 1-(3,5-ジフルオロベンジル)-8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-3-(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4

50

ージオン：一般手順Ⅰに従い、2-((2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)メチル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン塩酸塩(60mg、0.191mmol、1.0当量)および6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(41mg、0.191mmol、1.0当量)を出発物質として使用し、8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-((2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)メチル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン(31mg、33%)を明黄色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.02(d, J=5.2Hz, 1H), 8.48(s, 1H), 8.12(s, 1H), 7.74(d, J=5.2Hz, 1H), 6.43(tt, J=54.9, 3.8Hz, 1H), 4.75-4.63(m, 4H), 3.88-3.68(m, 4H), 3.35(s, 2H), 2.40(s, 2H), 1.72(t, J=5.6Hz, 4H). MS m/z: 497.15 [M+H]<sup>+</sup>.

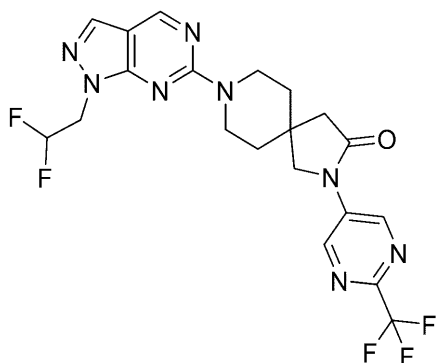
10

【2072】

実施例916：8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)-2-((2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン

【化1233】

20



工程1：3-オキソ-2-((2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル：一般手順Yに従い、3-オキソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(150mg、0.588mmol、1.00当量)および5-ブromo-2-((トリフルオロメチル)ピリミジン(134mg、0.588mmol、1.00当量)を出発物質として、Xphos Pd G3(49.8mg、0.059mmol、0.10当量)を触媒として使用し、3-オキソ-2-((2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(150mg、63.6%)を明黄色油状物として得た。MS m/z: 401 [M+H]<sup>+</sup>.

30

【2073】

工程2：2-((2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン塩酸塩：一般手順Bに従い、3-オキソ-2-((トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(150mg、0.374mmol、1.00当量)を出発物質として使用し、粗生成物2-((2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン塩酸塩(110mg)を明黄色固形物として得た。MS m/z: 301 [M+H]<sup>+</sup>.

40

【2074】

工程3：8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)-2-((2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2

50

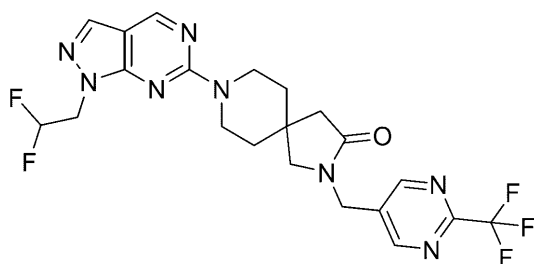
， 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-3-オン：一般手順 I に従い、2-（2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-5-イル）-2， 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-3-オン塩酸塩（110 mg、0.365 mmol、1.00 当量）および 6-クロロ-1-（2， 2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ [3， 4-d] ピリミジン（80.0 mg、0.365 mmol、1.00 当量）を出発物質として使用し、8-（1-（2， 2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ [3， 4-d] ピリミジン-6-イル）-2-（2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-5-イル）-2， 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-3-オン（72.8 mg、41.2%）を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz， DMSO-d<sub>6</sub>） $\delta$  9.36（s， 2H）， 8.92（s， 1H）， 8.08（s， 1H）， 6.44（tt， 1H）， 4.68（td， 2H）， 4.09-3.97（m， 2H）， 3.90（s， 4H）， 2.65（s， 2H）， 1.71（t， 4H）。MS m/z：483.25 [M+H]<sup>+</sup>。

10

【2075】

実施例 917：8-（1-（2， 2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ [3， 4-d] ピリミジン-6-イル）-2-（（2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-5-イル）メチル）-2， 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-3-オン

【化1234】



20

工程 1：3-オキソ-2-（（2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-5-イル）メチル）-2， 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル：一般手順 E に従い、3-オキソ-2， 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル（1 g、3.94 mmol、1.0 当量）および 5-（ブロモメチル）-2-（トリフルオロメチル）ピリミジン（1.04 g、4.33 mmol、1.1 当量）を出発物質として使用し、3-オキソ-2-（（2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-5-イル）メチル）-2， 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル（400 mg、25%）を無色の油状物として得た。MS m/z：415 [M+H]<sup>+</sup>。

30

【2076】

工程 2：2-（（2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-5-イル）メチル）-2， 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-3-オン塩酸塩：一般手順 B に従い、3-オキソ-2-（（2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-5-イル）メチル）-2， 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル（200 mg）を出発物質として使用し、粗生成物 2-（（2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-5-イル）メチル）-2， 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-3-オン塩酸塩（150 mg）を得た。MS m/z：315 [M+H]<sup>+</sup>。

40

【2077】

工程 3：8-（1-（2， 2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ [3， 4-d] ピリミジン-6-イル）-2-（（2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-5-イル）メチル）-2， 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-3-オン：一般手順 I に従い、2-（（2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-5-イル）メチル）-2， 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-3-オン塩酸塩（80 mg、0.254 mmol、1.0 当量）および 6-クロロ-1-（2， 2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ [3， 4-d] ピリミジン（61 mg、0.279 mmol、1.1 当量）を出発物質として使用し、8-（

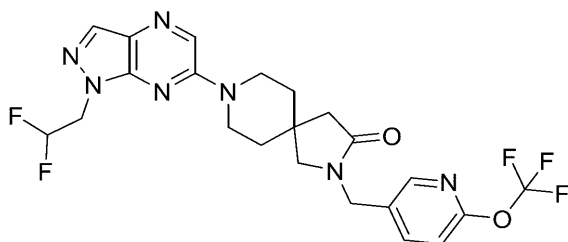
50

1 - (2, 2-ジフルオロエチル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-6-イル) - 2 - ((2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン-5-イル) メチル) - 2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン (37. 9 mg、30%) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8. 97 (s, 2H), 8. 89 (s, 1H), 8. 06 (s, 1H), 6. 58-6. 24 (m, 1H), 4. 72-4. 61 (m, 2H), 4. 57 (s, 2H), 4. 04-3. 94 (m, 2H), 3. 78-3. 69 (m, 2H), 3. 32 (s, 2H), 2. 37 (s, 2H), 1. 60 (s, 4H). MS m/z: 497. 15 [M+H]<sup>+</sup>.

【2078】

実施例 918: 8 - (1 - (2, 2-ジフルオロエチル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル) - 2 - ((6 - (トリフルオロメトキシ) ピリジン-3-イル) メチル) - 2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン

【化1235】



工程 1: 6 - (トリフルオロメトキシ) ニコチン酸メチル: 一般手順 N に従い、5-ブロモ-2 - (トリフルオロメトキシ) ピリジン (300 mg、1. 24 mmol、1. 0 当量) を出発物質として使用し、6 - (トリフルオロメトキシ) ニコチン酸メチル (160 mg、57%) を白色固形物として得た。MS m/z: 222 [M+H]<sup>+</sup>.

【2079】

工程 2: (6 - (トリフルオロメトキシ) ピリジン-3-イル) メタノール: 一般手順 O に従い、6 - (トリフルオロメトキシ) ニコチン酸メチル (160 mg、0. 724 mmol、1. 0 当量) を出発物質として使用し、(6 - (トリフルオロメトキシ) ピリジン-3-イル) メタノール (120 mg、85%) を無色の油状物として得た。MS m/z: 194 [M+H]<sup>+</sup>.

【2080】

工程 3: メタンスルホン酸 (6 - (トリフルオロメトキシ) ピリジン-3-イル) メチル: 一般手順 R に従い、(6 - (トリフルオロメトキシ) ピリジン-3-イル) メタノール (120 mg、0. 621 mmol、1. 0 当量) および Ms<sub>2</sub>O (129 mg、0. 745 mmol、1. 2 当量) を出発物質として使用し、メタンスルホン酸 (6 - (トリフルオロメトキシ) ピリジン-3-イル) メチル (110 mg、65%) を白色固形物として得た。MS m/z: 272 [M+H]<sup>+</sup>.

【2081】

工程 4: 8 - (1 - (2, 2-ジフルオロエチル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル) - 2 - ((6 - (トリフルオロメトキシ) ピリジン-3-イル) メチル) - 2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン: 一般手順 E に従い、メタンスルホン酸 (6 - (トリフルオロメトキシ) ピリジン-3-イル) メチル (89 mg、0. 328 mmol、1. 0 当量) および 8 - (1 - (2, 2-ジフルオロエチル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル) - 2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン (110 mg、0. 328 mmol、1. 0 当量) を出発物質として使用し、8 - (1 - (2, 2-ジフルオロエチル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル) - 2 - ((6 - (トリフルオロメトキシ) ピリジン-3-イル) メチル) - 2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン (51. 8 mg、30%) を黄色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8. 46 (s, 1H),

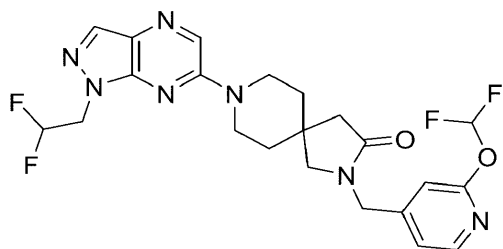
8.27 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.94–7.82 (m, 1H), 7.33–7.26 (m, 1H), 6.41 (tt, 1H), 4.65 (td, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.93–3.73 (m, 2H), 3.73–3.59 (m, 2H), 3.18 (s, 2H), 2.37 (s, 2H), 1.67–1.50 (m, 4H). MS  $m/z$ : 512.10  $[M+H]^+$ .

【2082】

実施例 919: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-((2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-4-イル)メチル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン

【化1236】

10



工程 1: 2-(ジフルオロメトキシ)イソニコチン酸メチル: 一般手順 N に従い、4-ブromo-2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン (400 mg、0.45 mmol、1.0 当量) を出発物質として使用し、2-(ジフルオロメトキシ)イソニコチン酸メチル (320 mg、71%) を白色固形物として得た。MS  $m/z$ : 203  $[M+H]^+$ .

【2083】

工程 2: (2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-4-イル)メタノール: 一般手順 O に従い、2-(ジフルオロメトキシ)イソニコチン酸メチル (320 mg、1.58 mmol、1.0 当量) を出発物質として使用し、(2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-4-イル)メタノール (276 mg、60%) を白色固形物として得た。MS  $m/z$ : 176  $[M+H]^+$ .

【2084】

工程 3: メタンスルホン酸 (2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-4-イル)メチル: 一般手順 R に従い、(2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-4-イル)メタノール (276 mg、1.58 mmol、1.0 当量) および MsCl (146  $\mu$ L、1.89 mmol、1.2 当量) を出発物質として使用し、メタンスルホン酸 (2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-4-イル)メチル (100 mg、40%) を白色固形物として得た。MS  $m/z$ : 254  $[M+H]^+$ .

【2085】

工程 4: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-((2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-4-イル)メチル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン: 一般手順 E に従い、メタンスルホン酸 (2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-4-イル)メチル (60 mg、0.237 mmol、1.0 当量) および 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン (79.7 mg、0.237 mmol、1.0 当量) を出発物質として使用し、8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-((2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-4-イル)メチル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン (46.7 mg、39%) を白色固形物として得た。 $^1$ H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.47 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.20–7.07 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.44 (tt, 1H), 4.68 (td, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.99–3.75 (m, 2H), 3.75–3.57 (m

20

30

40

50

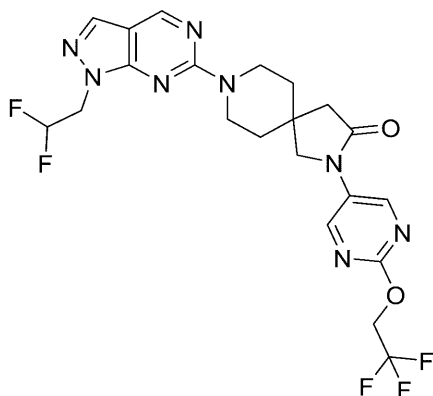


, 2 H), 3.20 (s, 2 H), 2.41 (s, 2 H), 1.79–1.54 (m, 4 H). MS  $m/z$ : 494.2 [M+H]<sup>+</sup>.

【2086】

実施例920: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)-2-(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-5-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン

【化1237】



10

工程1: 5-ブromo-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン: 一般手順Eに従い、5-ブromo-2-クロロピリミジン (300 mg、1.55 mmol、1.00 当量) および 2,2,2-トリフルオロエタン-1-オール (156 mg、1.55 mmol、1.00 当量) を出発物質として使用し、5-ブromo-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン (200 mg、50.1%) を白色固形物として得た。MS  $m/z$ : 258 [M+H]<sup>+</sup>.

20

【2087】

工程2: 3-オキソ-2-(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-5-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル: 一般手順Yに従い、5-ブromo-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン (200 mg、0.786 mmol、1.00 当量) および 3-オキソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル (202 mg、0.786 mmol、1.00 当量) を出発物質として、EPhos Pd G4 (72.2 mg、0.079 mmol、0.10 当量) を触媒として使用し、3-オキソ-2-(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-5-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル (85.0 mg、25.1%) を白色固形物として得た。MS  $m/z$ : 431 [M+H]<sup>+</sup>.

30

【2088】

工程3: 2-(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-5-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン 塩酸塩: 一般手順Bに従い、3-オキソ-2-(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-5-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル (85.0 mg、0.197 mmol、1.00 当量) を出発物質として使用し、粗生成物 2-(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-5-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン塩酸塩 (60 mg) を得た。MS  $m/z$ : 331 [M+H]<sup>+</sup>.

40

【2089】

工程4: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)-2-(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-5-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン: 一般手順Iに従い、2-(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-5-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン塩酸塩 (60.0 mg、0.164 mmol、1.

50

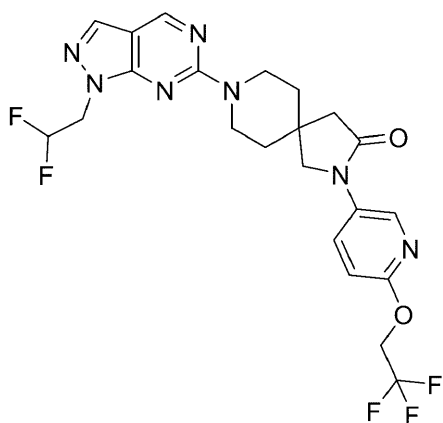
00当量)および6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(35.8mg、0.164mmol、1.00当量)を出発物質として使用し、8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)-2-(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-5-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン(45.3mg、53.8%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.98(s, 2H), 8.52(s, 1H), 8.15(s, 1H), 6.45(t, 1H), 5.05(q, 2H), 4.71(td, 2H), 3.95-3.86(m, 2H), 3.81(s, 4H), 2.58(s, 2H), 1.76(t, 4H). MS m/z: 513.25 [M+H]<sup>+</sup>.

10

【2090】

実施例921: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)-2-(6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン

【化1238】



20

工程1: 3-オキソ-2-(6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル: 一般手順Yに従い、3-オキソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(200mg、0.784mmol、1.00当量)および5-ブromo-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン(202mg、0.784mmol、1.00当量)を出発物質として、Ephos Pd G4(72.0mg、0.078mmol、0.100当量)、EPhos(41.9mg、0.078mmol、0.100当量)を触媒として使用し、3-オキソ-2-(6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(200mg、59.3%)を明黄色油状物として得た。MS m/z: 430 [M+H]<sup>+</sup>.

30

【2091】

工程2: 2-(6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン塩酸塩: 一般手順Bに従い、3-オキソ-2-(6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(200mg、0.465mmol、1.00当量)を出発物質として使用し、粗生成物2-(6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン塩酸塩(150mg)を明黄色固形物として得た。MS m/z: 330 [M+H]<sup>+</sup>.

40

【2092】

工程3: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)-2-(6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3

50

－イル)－2, 8－ジアザスピロ [4. 5] デカン－3－オン：一般手順 I に従い、2－(6－(2, 2, 2－トリフルオロエトキシ)ピリジン－3－イル)－2, 8－ジアザスピロ [4. 5] デカン－3－オン塩酸塩 (150 mg、0. 455 mmol、1. 00 当量) および 6－クロロ－1－(2, 2－ジフルオロエチル)－1H－ピラゾロ [3, 4－d] ピリミジン (99. 5 mg、0. 455 mmol、1. 00 当量) を出発物質として使用し、8－(1－(2, 2－ジフルオロエチル)－1H－ピラゾロ [3, 4－d] ピリミジン－6－イル)－2－(6－(2, 2, 2－トリフルオロエトキシ)ピリジン－3－イル)－2, 8－ジアザスピロ [4. 5] デカン－3－オン (28 mg、12. 0%) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO－d<sub>6</sub>) δ 8. 91 (s, 1H), 8. 40 (d, 1H), 8. 19 (dd, 1H), 8. 07 (s, 1H), 7. 04 (d, 1H), 6. 62－6. 25 (m, 1H), 4. 98 (q, 2H), 4. 67 (td, 2H), 4. 14－3. 97 (m, 2H), 3. 82 (dd, 6. 2 Hz, 2H), 3. 76 (s, 2H), 2. 55 (s, 2H), 1. 69 (t, 4H). MS m/z : 512. 3 [M+H]<sup>+</sup>.

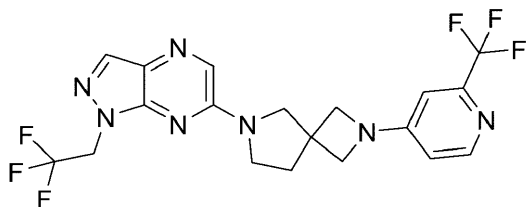
10

【2093】

実施例 922：8－(1－(2, 2－ジフルオロエチル)－5－メチル－4－オキソ－4, 5－ジヒドロ－1H－ピラゾロ [3, 4－d] ピリミジン－6－イル)－2－(4－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル)－2, 8－ジアザスピロ [4. 5] デカン－3－オン

20

【化1239】



工程 1：3－オキソ－2－(4－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル)－2, 8－ジアザスピロ [4. 5] デカン－8－カルボン酸 tert－ブチル：一般手順 E に従い、3－オキソ－2, 8－ジアザスピロ [4. 5] デカン－8－カルボン酸 tert－ブチル (160 mg、0. 63 mmol、1. 0 当量) および 2－フルオロ－4－(トリフルオロメチル)ピリジン (114 mg、0. 693 mmol、1. 1 当量) を出発物質として使用し、3－オキソ－2－(4－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル)－2, 8－ジアザスピロ [4. 5] デカン－8－カルボン酸 tert－ブチル (110 mg、44%) を無色の油状物として得た。MS m/z : 400 [M+H]<sup>+</sup>.

30

【2094】

工程 2：2－(4－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル)－2, 8－ジアザスピロ [4. 5] デカン－3－オン塩酸塩：一般手順 B に従い、3－オキソ－2－(4－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル)－2, 8－ジアザスピロ [4. 5] デカン－8－カルボン酸 tert－ブチル (110 mg) を出発物質として使用し、粗生成物 2－(4－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル)－2, 8－ジアザスピロ [4. 5] デカン－3－オン塩酸塩 (80 mg) を得た。MS m/z : 300 [M+H]<sup>+</sup>.

40

【2095】

工程 3：8－(1－(2, 2－ジフルオロエチル)－5－メチル－4－オキソ－4, 5－ジヒドロ－1H－ピラゾロ [3, 4－d] ピリミジン－6－イル)－2－(4－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル)－2, 8－ジアザスピロ [4. 5] デカン－3－オン：一般手順 I に従い、2－(4－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル)－2, 8－ジアザスピロ [4. 5] デカン－3－オン塩酸塩 (80 mg、0. 268 mmol、1. 0 当量) および 6－クロロ－1－(2, 2－ジフルオロエチル)－5－メチル－1, 5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ [3, 4－d] ピリミジン－4－オン (73 mg、0.

50

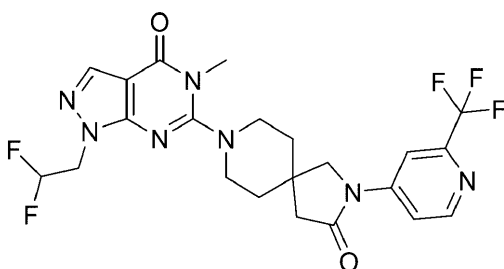
294 mmol、1.1当量)を出発物質として使用し、8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン(45.6mg、34%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.70-8.62(m, 2H), 8.02(s, 1H), 7.52(d, 1H), 6.60-6.26(m, 1H), 4.64(td, J=15.0, 4.0Hz, 2H), 3.95(s, 2H), 3.43(s, 3H), 3.38-3.32(m, 2H), 3.27-3.17(m, 2H), 2.70(s, 2H), 1.89-1.77(m, 4H). MS m/z: 512.2 [M+H]<sup>+</sup>.

10

【2096】

実施例923: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン

【化1240】



20

工程1: 3-オキソ-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル: 一般手順Iに従い、3-オキソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(200mg、0.786mmol、1.0当量)および4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン(171.31mg、0.943mmol、1.2当量)を出発物質として使用し、3-オキソ-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(110mg、35%)を白色固形物として得た。MS m/z: 400 [M+H]<sup>+</sup>.

30

【2097】

工程2: 2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン: 一般手順Hに従い、3-オキソ-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(110mg)を出発物質として使用し、粗生成物2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン(80mg)を得た。MS m/z: 300 [M+H]<sup>+</sup>.

【2098】

工程3: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン: 一般手順Iに従い、2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン(80mg、0.267mmol、1.0当量)および6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-5-メチル-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン(79mg、0.320mmol、1.2当量)を出発物質として使用し、8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,8

40

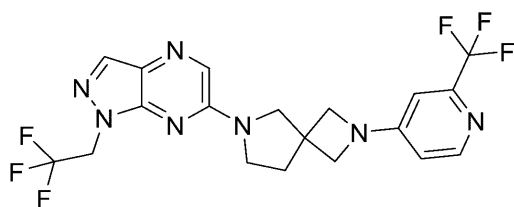
50

ージアザスピロ [4.5] デカン-3-オン (69 mg、50%) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.69 (d, J=5.6 Hz, 1H), 8.28 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.92 (dd, J=5.7, 2.0 Hz, 1H), 6.45 (tt, J=54.8, 3.8 Hz, 1H), 4.63 (td, J=14.8, 3.9 Hz, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.29 (d, J=5.6 Hz, 4H), 2.66 (s, 2H), 1.81 (q, J=5.9, 5.4 Hz, 4H). MS m/z: 512.20 [M+H]<sup>+</sup>.

【2099】

実施例 924: 6-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

【化1241】



10

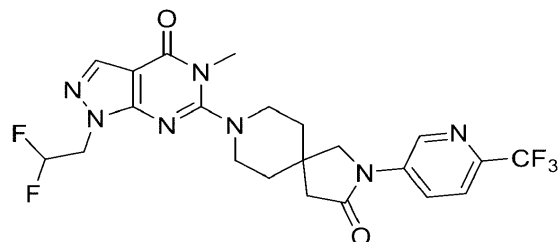
20

一般手順 A に従い、所望の生成物を無色の油状物として得た (22 mg、71%)。MS m/z: 458 [M+H]<sup>+</sup>.

【2100】

実施例 925: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン

【化1242】



30

工程 1: 3-オキソ-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル: 一般手順 E に従い、3-オキソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (1 g、3.93 mmol、1.0 当量) および 5-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン (710 mg、4.32 mmol、1.1 当量) を出発物質として使用し、3-オキソ-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (560 mg、30%) を白色固形物として得た。MS m/z: 400 [M+H]<sup>+</sup>.

40

【2101】

工程 2: 2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン塩酸塩: 一般手順 B に従い、3-オキソ-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (560 mg) を出発物質として使用し、粗生成物 2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]

50

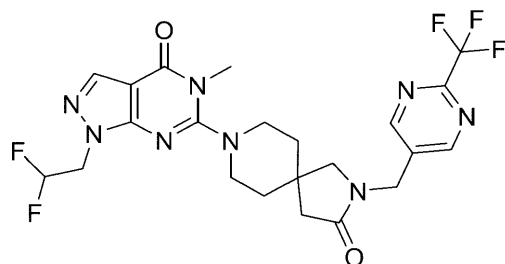
デカン-3-オン塩酸塩 (520 mg) を得た。MS  $m/z$ : 300  $[M+H]^+$ .  
【2102】

工程3: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン: 一般手順Iに従い、2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン塩酸塩 (80 mg、0.280 mmol、1.0 当量) および 6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-5-メチル-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン (106 mg、0.354 mmol、1.1 当量) を出発物質として使用し、8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン (73.7 mg、44%) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.07 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1H), 8.59–8.32 (m, 1H), 7.99 (d,  $J$  = 30.7 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 6.70–6.23 (m, 1H), 4.63 (td,  $J$  = 14.9, 3.9 Hz, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.33–3.23 (m, 4H), 2.63 (s, 2H), 2.01–1.08 (m, 4H). MS  $m/z$ : 512.1  $[M+H]^+$ .

10

20

【2103】  
実施例926: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-5-イル)メチル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン  
【化1243】



30

工程1: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-5-イル)メチル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン: 一般手順Iに従い、2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-5-イル)メチル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン塩酸塩 (70 mg、0.223 mmol、1.0 当量) および 6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-5-メチル-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン (60.9 mg、0.245 mmol、1.1 当量) を出発物質として使用し、8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-5-イル)メチル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン (55.5 mg、40%) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.97 (s, 2H), 8.01 (s, 1H), 6.63–6.22 (m, 1H), 4.59 (d,  $J$  = 15.5 Hz, 4H), 3.40 (s, 3H), 3.27 (s, 2H), 3.23–3.18 (m, 4H), 2.36 (s, 2H), 1.72 (t,  $J$  = 5.4 Hz, 4H). MS  $m/z$ : 527.2  $[M+H]^+$ .

40

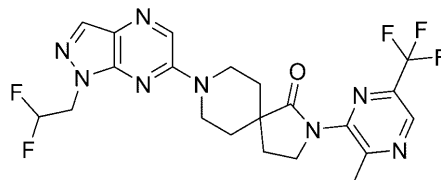
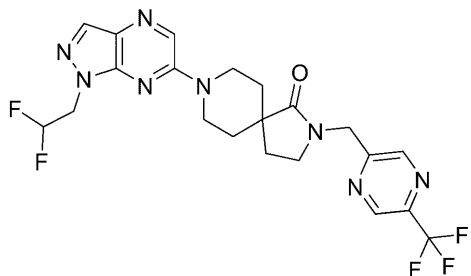
50

実施例 927: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)メチル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン;

【2104】

実施例 928: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(3-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン

【化1244】



10

工程 1: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン: 一般手順 I に従い、2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン (200 mg、1.05 mmol、1.0 当量) および 6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (229 mg、1.05 mmol、1.00 当量) を出発物質として使用し、8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン (300 mg、85%) を白色固形物として得た。MS  $m/z$ : 337  $[M+H]^+$ .

20

【2105】

工程 2: (5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)メタノール: 一般手順 X に従い、2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピラジン (500 mg、2.75 mmol、1.0 当量) および (トリブチルスチル)メタノール (1.06 g、3.30 mmol、1.2 当量) を出発物質として使用し、(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)メタノール (300 mg、61%) を無色の油状物として得た。MS  $m/z$ : 179  $[M+H]^+$ .

30

【2106】

工程 3: メタンスルホン酸 (5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)メチル: 一般手順 R に従い、(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)メタノール (300 mg、1.68、1.0 当量) および  $Ms_2O$  (323 mg、1.85、1.10 当量) を出発物質として使用し、メタンスルホン酸 (5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)メチル (150 mg、35%) を無色の油状物として得た。MS  $m/z$ : 257  $[M+H]^+$ .

【2107】

工程 4: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)メチル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン; 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(3-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン: THF (2 mL) 中 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン (98.4 mg、0.293 mmol、1.0 当量) と NaH (60% w/w、35.2 mg、0.879 mmol、3.0 当量) の溶液に、THF (1 mL) 中のメタンスルホン酸 (5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)メチル (150 mg

40

50

、0.586 mmol、2.0 当量)をN<sub>2</sub>雰囲気下、0℃で滴下した。得られた混合物を室温まで昇温させ、2時間攪拌した。LCMSにより所望の生成物を検出することができた。混合物を飽和NH<sub>4</sub>Cl(水性)でクエンチし、EtOAc(2×10 mL)で抽出した。コンバインド(combind)有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過し、エバポレーションし、Combiflashによって精製し、8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)メチル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン(9.5 mg、6.5%)および8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(3-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン(20 mg、13.8%)を白色固形物として得た。

10

【2108】

8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)メチル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン：<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) δ 8.98(d, J=1.4 Hz, 1H), 8.72(d, J=1.5 Hz, 1H), 8.37(s, 1H), 8.00(s, 1H), 6.26(tt, J=55.4, 4.1 Hz, 1H), 4.77(s, 2H), 4.68(td, J=14.1, 4.1 Hz, 2H), 4.48(dt, J=14.0, 4.4 Hz, 2H), 3.56(t, J=6.9 Hz, 2H), 3.41(ddd, J=14.0, 11.2, 3.1 Hz, 2H), 2.22(t, J=7.0 Hz, 2H), 2.05-1.91(m, 2H), 1.74-1.65(m, 2H). MS m/z: 497.10 [M+H]<sup>+</sup>.

20

【2109】

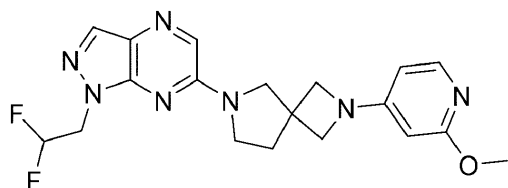
8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(3-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン：<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.75(s, 1H), 8.26(s, 1H), 8.06(s, 1H), 6.22(tt, J=55.6, 4.5 Hz, 1H), 4.67(td, J=13.3, 4.5 Hz, 2H), 4.35(dt, J=13.7, 4.8 Hz, 2H), 4.08(t, J=7.0 Hz, 2H), 3.55(ddd, J=13.5, 9.8, 3.4 Hz, 2H), 2.61(s, 3H), 2.30(t, J=7.0 Hz, 2H), 2.14(ddd, J=13.7, 9.8, 4.0 Hz, 2H), 1.78(dt, J=13.8, 4.7 Hz, 2H). MS m/z: 497.20 [M+H]<sup>+</sup>.

30

【2110】

実施例929：1-(2,2-ジフルオロエチル)-6-(2-(2-メトキシピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン

【化1245】



40

工程1：1-(2,2-ジフルオロエチル)-6-(2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン：一般手順Hに従い、6-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボン酸tert-ブチル(100 mg)を出発物質として使用し、粗生成物1-(2,2-ジフルオロエチル)-6-(2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン

50



b] ピラジン (100 mg) を得た。MS  $m/z$ : 309  $[M+H]^+$ .

【2111】

工程2: 1-(2,2-ジフルオロエチル)-6-(2-(2-メトキシピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン: 一般手順Iに従い、1-(2,2-ジフルオロエチル)-6-(2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (150 mg、0.59 mmol、1.0 当量) および 4-フルオロ-2-メトキシピリジン (154 mg、0.71 mmol、1.2 当量) を出発物質として使用し、1-(2,2-ジフルオロエチル)-6-(2-(2-メトキシピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (130 mg、50%) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.19-8.14 (s, 2H), 8.10 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.47-6.31 (m, 2H), 4.68 (td,  $J=14.8, 3.9$  Hz, 2H), 4.16-4.04 (m, 4H), 3.86 (s, 2H), 3.67 (t,  $J=6.8$  Hz, 2H), 2.32 (s, 5H). MS  $m/z$ : 402.1  $[M+H]^+$ .

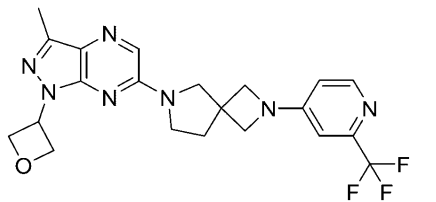
10

【2112】

実施例930: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)メチル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン

20

【化1246】



工程1: 8-(3-メチル-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン: 一般手順Eに従い、メタンスルホン酸 (5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)メチル (100 mg、0.39 mmol) および 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン (131 mg、0.39 mmol、1.0 当量) を出発物質として使用し、8-(3-メチル-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン (17 mg、8%) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9.16 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.47 (d,  $J=2.2$  Hz, 1H), 8.12 (d,  $J=2.2$  Hz, 1H), 6.63-6.24 (m, 1H), 4.73-4.67 (m, 4H), 3.86-3.80 (m, 2H), 3.74-3.69 (m, 2H), 3.33-3.32 (m, 2H), 2.40-2.36 (m, 2H), 1.71-1.65 (m, 4H). MS  $m/z$ : 497.2  $[M+H]^+$ .

30

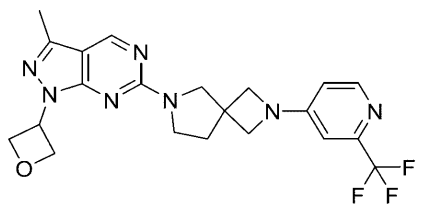
40

【2113】

実施例931: 3-メチル-1-(オキセタン-3-イル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン

50

## 【化 1 2 4 7】



工程 1：2-（2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル）-2，6-ジアザスピロ〔3．4〕オクタン-6-カルボン酸 *tert*-ブチル：一般手順 Y に従い、2，6-ジアザスピロ〔3．4〕オクタン-6-カルボン酸 *tert*-ブチル（500 mg、2．36 mmol、1．0 当量）および 4-ブromo-2-（トリフルオロメチル）ピリジン（531 mg、2．36 mmol、1．0 当量）を出発物質として使用し、2-（2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル）-2，6-ジアザスピロ〔3．4〕オクタン-6-カルボン酸 *tert*-ブチル（750 mg、89％）を黄色固形物として得た。MS  $m/z$ ：358 [M+H]<sup>+</sup>。

10

## 【2 1 1 4】

工程 2：2-（2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル）-2，6-ジアザスピロ〔3．4〕オクタン：一般手順 H に従い、2-（2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル）-2，6-ジアザスピロ〔3．4〕オクタン-6-カルボン酸 *tert*-ブチル（750 mg）を出発物質として使用し、粗生成物 2-（2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル）-2，6-ジアザスピロ〔3．4〕オクタン（750 mg）を得た。MS  $m/z$ ：258 [M+H]<sup>+</sup>。

20

## 【2 1 1 5】

工程 3：3-メチル-1-（オキセタン-3-イル）-6-（2-（2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル）-2，6-ジアザスピロ〔3．4〕オクタン-6-イル）-1H-ピラゾロ〔3，4-b〕ピラジン：一般手順 I に従い、6-クロロ-3-メチル-1-（オキセタン-3-イル）-1H-ピラゾロ〔3，4-b〕ピラジン（50 mg、223  $\mu$ mol、1．0 当量）および 2-（2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル）-2，6-ジアザスピロ〔3．4〕オクタン（85．6 mg、335  $\mu$ mol、1．5 当量）を出発物質として使用し、3-メチル-1-（オキセタン-3-イル）-6-（2-（2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル）-2，6-ジアザスピロ〔3．4〕オクタン-6-イル）-1H-ピラゾロ〔3，4-b〕ピラジン（35．7 mg、36％）を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz，DMSO-*d*<sub>6</sub>） $\delta$  8．25（d，J=5．7 Hz，1H），8．01（s，1H），6．76（d，J=2．3 Hz，1H），6．58（dd，J=5．7，2．3 Hz，1H），5．81（p，J=7．2 Hz，1H），5．10-5．00（m，2H），4．97-4．89（m，2H），4．04（q，J=8．4 Hz，4H），3．84（s，2H），3．65（t，J=6．9 Hz，2H），2．46（s，3H），2．30（t，J=6．9 Hz，2H）。MS  $m/z$ ：446．15 [M+H]<sup>+</sup>。

30

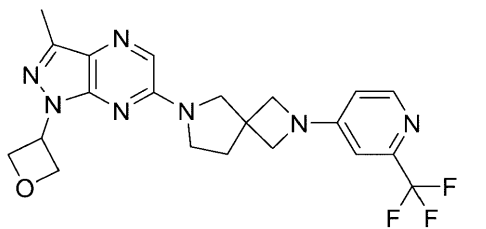
40

## 【2 1 1 6】

実施例 932：3-メチル-1-（オキセタン-3-イル）-6-（2-（2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル）-2，6-ジアザスピロ〔3．4〕オクタン-6-イル）-1H-ピラゾロ〔3，4-d〕ピリミジン

50

## 【化 1 2 4 8】

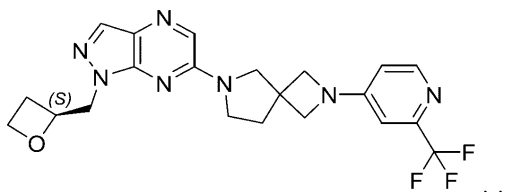


工程 1：3-メチル-1-(オキセタン-3-イル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン：一般手順 I に従い、6-クロロ-3-メチル-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン (50 mg、223  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量) および 2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン (85.6 mg、335  $\mu\text{mol}$ 、1.5 当量) を出発物質として使用し、3-メチル-1-(オキセタン-3-イル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン (37.5 mg、38%) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.87 (s, 1H), 8.25 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 5.7, 2.3 Hz, 1H), 5.85-5.73 (m, 1H), 5.06-4.98 (m, 2H), 4.97-4.89 (m, 2H), 4.08-3.96 (m, 4H), 3.82 (s, 2H), 3.65 (br, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.31-2.22 (m, 2H). MS m/z: 446.15 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【2 1 1 7】

実施例 933：(S)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン

## 【化 1 2 4 9】



工程 1：(S)-6-クロロ-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン：一般手順 C に従い、(S)-オキセタン-2-イルメタノール (200 mg、2.27 mmol、1.0 当量) および 6-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (526 mg、3.41 mmol、1.5 当量) を出発物質として使用し、(S)-6-クロロ-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (300 mg、59%) を黄色固形物として得た。MS m/z: 225 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【2 1 1 8】

工程 2：(S)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン：一般手順 I に従い、(S)-6-クロロ-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (100 mg、445  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量) および 2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジ

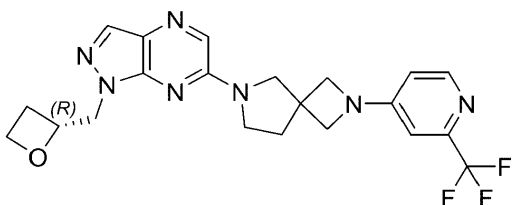
ン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン(172mg、667 $\mu$ mol、1.5当量)を出発物質として使用し、(S)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン(118mg、59%)を黄色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.25(d, J=5.7Hz, 1H), 8.09-8.04(m, 2H), 6.76(d, J=2.3Hz, 1H), 6.58(dd, J=5.7, 2.3Hz, 1H), 5.16-5.05(m, 1H), 4.56-4.40(m, 3H), 4.39-4.31(m, 1H), 4.11-4.00(m, 4H), 3.85(s, 2H), 3.67(t, J=6.9Hz, 2H), 2.71-2.63(m, 1H), 2.62-2.54(m, 1H), 2.31(t, J=6.9Hz, 2H). MS m/z: 446.3 [M+H]<sup>+</sup>.

10

【2119】

実施例934: (R)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン

【化1250】



20

工程1: (R)-6-クロロ-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン: 一般手順Cに従い、(R)-6-クロロ-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン(60mg、0.68mmol、1.0当量)および6-クロロ-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン(148mg、0.68mmol、1.0当量)を出発物質として使用し、(R)-6-クロロ-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン(100mg、65%)を白色固形物として得た。MS m/z: 225 [M+H]<sup>+</sup>.

30

【2120】

工程2: (R)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン: 一般手順Iに従い、(R)-6-クロロ-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン(60mg、0.27mmol、1.0当量)および2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン(89mg、0.35mmol、1.3当量)を出発物質として使用し、(R)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン(50mg、42%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.25(d, J=5.6Hz, 1H), 8.06(d, J=3.8Hz, 2H), 6.76(d, J=2.2Hz, 1H), 6.58(dd, J=5.7, 2.2Hz, 1H), 5.10(p, J=6.2Hz, 1H), 4.56-4.41(m, 3H), 4.39-4.32(m, 1H), 4.13-3.99(m, 4H), 3.85(s, 2H), 3.67(t, J=6.9Hz, 2H), 2.72-2.54(m, 2H), 2.31(t, J=6.9Hz, 2H). MS m/z: 446.15 [M+H]<sup>+</sup>.

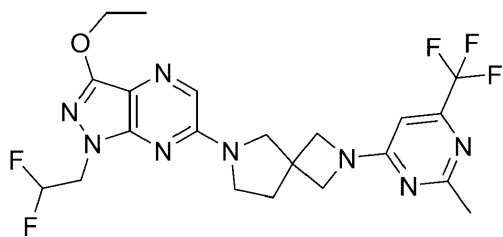
40

【2121】

実施例935: 1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-エトキシ-6-(2-(2-

50

メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン  
【化1251】



10

工程1: 1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-エトキシ-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン: 一般手順Iに従い、2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン(110mg、0.404mmol、1.0当量)および6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(167mg、0.485mmol、1.5当量)を出発物質として使用し、1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-エトキシ-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(100mg、43%)を無色の油状物として得た。MS m/z: 581 [M+H]<sup>+</sup>.

20

【2122】

工程2: 1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-エトキシ-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン: 一般手順Jに従い、1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-エトキシ-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(100mg、0.345mmol、2.0当量)およびEtOH(16mg、0.208mmol、1.1当量)を出発物質として使用し、1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-エトキシ-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(56.9mg、53%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.94(s, 1H), 6.66(s, 1H), 6.37(tt, J=55.0, 4.0Hz, 1H), 4.49(td, J=14.8, 3.9Hz, 2H), 4.37(q, J=7.0Hz, 2H), 4.21-4.07(m, 4H), 3.83(s, 2H), 3.65(t, J=6.8Hz, 2H), 2.43(s, 3H), 2.34-2.24(m, 2H), 1.39(t, J=7.0Hz, 3H). MS m/z: 499.35 [M+H]<sup>+</sup>.

30

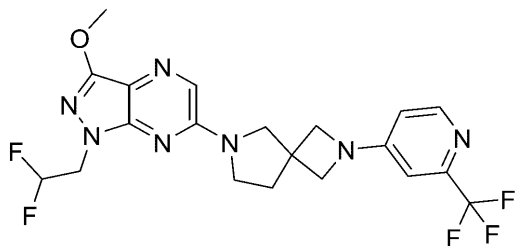
【2123】

実施例936: 1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メトキシ-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン

40

50

## 【化 1 2 5 2】



工程 1：6-クロロ-3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン：一般手順 V に従い、6-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (300 mg、1.93 mmol、1.0 当量) を出発物質として、NIS (334 mg、1.93 mmol、1.0 当量) を試薬として使用し、6-クロロ-3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (480 mg、88%) を黄色固形物として得た。MS  $m/z$  : 281  $[M+H]^+$ .

## 【2 1 2 4】

工程 2：3-ヨード-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン：一般手順 I に従い、6-クロロ-3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (480 mg、1.71 mmol、1.0 当量) および 2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン (440 mg、1.71 mmol、1.0 当量) を出発物質として使用し、3-ヨード-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (145 mg、17%) を白色固形物として得た。MS  $m/z$  : 502  $[M+H]^+$ .

## 【2 1 2 5】

工程 3：1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-ヨード-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン：一般手順 K に従い、3-ヨード-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (145 mg、0.289 mmol、1.0 当量) およびトリフルオロメタンスルホン酸 2,2-ジフルオロエチル (61.9 mg、0.289 mmol、1.0 当量) を出発物質として使用し、1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-ヨード-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (100 mg、61%) を白色固形物として得た。MS  $m/z$  : 566  $[M+H]^+$ .

## 【2 1 2 6】

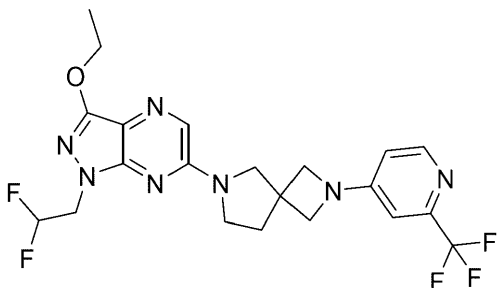
工程 4：1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メトキシ-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン：一般手順 J に従い、1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-ヨード-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (100 mg、0.177 mmol) およびメタノール (100 mg、0.167 mmol、1.0 当量) を出発物質として使用し、1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メトキシ-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (17.6 mg、21%) を白色固形物として得た。 $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.25 (d,  $J=5.7$  Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.77 (d,  $J=2.2$  Hz, 1H), 6.62-6.10 (m, 2H),

4.50 (td,  $J=14.6$ ,  $3.9\text{ Hz}$ , 2H), 4.15–4.02 (m, 5H), 3.99 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 2.32–2.27 (m, 2H). MS  $m/z$ : 470.15  $[M+H]^+$ .

【2127】

実施例937：1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-エトキシ-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン

【化1253】



10

1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-エトキシ-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン：一般手順Jに従い、1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-ヨード-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (50mg、0.088mmol、1当量) およびエタノール (0.5mL、8.67mmol、48当量) を出発物質として使用し、1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-エトキシ-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (18.1mg、42%) を白色固形物として得た。 $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.25 (d,  $J=5.6\text{ Hz}$ , 1H), 7.95 (s, 1H), 6.76 (d,  $J=2.2\text{ Hz}$ , 1H), 6.61–6.14 (m, 2H), 4.56–4.41 (m, 2H), 4.41–4.31 (m, 2H), 4.10–3.97 (m, 4H), 3.84 (s, 2H), 3.65 (t,  $J=6.9\text{ Hz}$ , 2H), 2.30 (t,  $J=6.8\text{ Hz}$ , 2H), 1.39 (t,  $J=7.0\text{ Hz}$ , 3H). MS  $m/z$ : 484.15  $[M+H]^+$ .

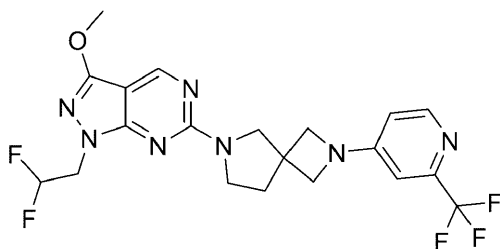
20

30

【2128】

実施例938：1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メトキシ-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン

【化1254】



40

工程1：1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メトキシ-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン：一般手順Jに従い、1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-ヨード-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン

50

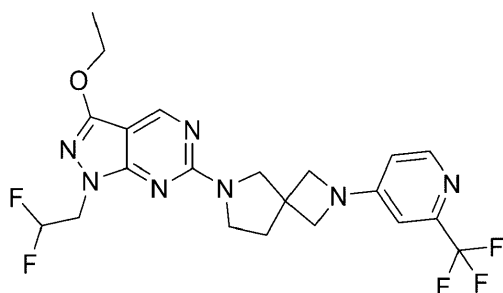
－４－イル）－２，６－ジアザスピロ〔３．４〕オクタン－６－イル）－１Ｈ－ピラゾロ〔３，４－ｄ〕ピリミジン（５５ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ、１当量）およびＭｅＯＨ（６．２４ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ、２当量）を出発物質として使用し、１－（２，２－ジフルオロエチル）－３－メトキシ－６－（２－（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－４－イル）－２，６－ジアザスピロ〔３．４〕オクタン－６－イル）－１Ｈ－ピラゾロ〔３，４－ｄ〕ピリミジン（８．９ｍｇ、１９％）を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－*d*<sub>6</sub>） $\delta$  ８．７６（*s*，１Ｈ），８．２４（*d*，*J*＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），６．７５（*d*，*J*＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），６．６３－６．４９（*m*，１Ｈ），６．４１－６．２２（*m*，１Ｈ），４．５８－４．４１（*m*，２Ｈ），４．０４（*s*，２Ｈ），４．００（*d*，*J*＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），３．９６（*s*，３Ｈ），３．８２（*d*，*J*＝１２．８Ｈｚ，２Ｈ），３．６４（*d*，*J*＝２１．１Ｈｚ，２Ｈ），２．２６（*t*，*J*＝６．９Ｈｚ，２Ｈ）．MS *m/z*：４７０．１５〔*M*＋*H*〕<sup>+</sup>．

10

【２１２９】

実施例９３９：１－（２，２－ジフルオロエチル）－３－エトキシ－６－（２－（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－４－イル）－２，６－ジアザスピロ〔３．４〕オクタン－６－イル）－１Ｈ－ピラゾロ〔３，４－ｄ〕ピリミジン

【化１２５５】



20

工程１：３－ヨード－６－（２－（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－４－イル）－２，６－ジアザスピロ〔３．４〕オクタン－６－イル）－１Ｈ－ピラゾロ〔３，４－ｄ〕ピリミジン：一般手順Ⅰに従い、６－クロロ－３－ヨード－１Ｈ－ピラゾロ〔３，４－ｄ〕ピリミジン（１５０ｍｇ、０．５３５ｍｍｏｌ、１．０当量）および２－（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－４－イル）－２，６－ジアザスピロ〔３．４〕オクタン塩酸塩（１３８ｍｇ、０．５３５ｍｍｏｌ、１．０当量）を出発物質として使用し、３－ヨード－６－（２－（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－４－イル）－２，６－ジアザスピロ〔３．４〕オクタン－６－イル）－１Ｈ－ピラゾロ〔３，４－ｄ〕ピリミジン（１５８ｍｇ、５９％）を黄色油状物として得た。MS *m/z*：５０２〔*M*＋*H*〕<sup>+</sup>．

30

【２１３０】

工程２：１－（２，２－ジフルオロエチル）－３－ヨード－６－（２－（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－４－イル）－２，６－ジアザスピロ〔３．４〕オクタン－６－イル）－１Ｈ－ピラゾロ〔３，４－ｄ〕ピリミジン：一般手順Ⅰに従い、３－ヨード－６－（２－（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－４－イル）－２，６－ジアザスピロ〔３．４〕オクタン－６－イル）－１Ｈ－ピラゾロ〔３，４－ｄ〕ピリミジン（１６０ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ、１．０当量）およびトリフルオロメタンスルホン酸２，２－ジフルオロエチル（６８．３ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ、１．０当量）を出発物質として使用し、１－（２，２－ジフルオロエチル）－３－ヨード－６－（２－（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－４－イル）－２，６－ジアザスピロ〔３．４〕オクタン－６－イル）－１Ｈ－ピラゾロ〔３，４－ｄ〕ピリミジン（１３０ｍｇ、７２％）を無色の油状物として得た。MS *m/z*：５６６〔*M*＋*H*〕<sup>+</sup>．

40

【２１３１】

工程３：１－（２，２－ジフルオロエチル）－３－エトキシ－６－（２－（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－４－イル）－２，６－ジアザスピロ〔３．４〕オクタン－６

50



－イル)－1H－ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン：一般手順Jに従い、1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-ヨード-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(55mg、0.097mmol、1.0当量)およびEtOH(8.96mg、0.194mmol、2.0当量)を出発物質として使用し、1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-エトキシ-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(13.6mg、28%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.75(s, 1H), 8.24(d, J=5.7Hz, 1H), 6.75(d, J=2.3Hz, 1H), 6.60-6.55(m, 1H), 6.53-6.22(m, 1H), 4.54-4.41(m, 2H), 4.37-4.30(m, 2H), 4.01(t, J=11.3Hz, 4H), 3.88-3.78(m, 2H), 3.64(d, J=20.9Hz, 2H), 2.26(t, J=6.9Hz, 2H), 1.38(t, J=7.0Hz, 3H). MS m/z: 484.2 [M+H]<sup>+</sup>.

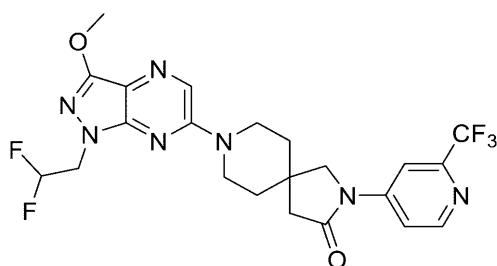
10

【2132】

実施例940：8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メトキシ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン

【化1256】

20



工程1：3-オキソ-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル：一般手順Yに従い、3-オキソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(350mg、1.376mmol、1当量)および4-ブロモ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン(373mg、1.651mmol、1.2当量)を出発物質として、RuPhos Pd G3(115mg、0.138mmol、0.1当量)を触媒として使用し、3-オキソ-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(370mg、67%)を白色固形物として得た。MS m/z: 400 [M+H]<sup>+</sup>.

30

【2133】

工程2：2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン塩酸塩：一般手順Bに従い、3-オキソ-2-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(370mg、0.926mmol、1当量)を出発物質として使用し、粗生成物2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン塩酸塩(100mg)を得た。MS m/z: 300 [M+H]<sup>+</sup>.

40

【2134】

工程3：8-(3-ヨード-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン：一般手順Iに従

50

い、2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン塩酸塩(100mg、0.334mmol、1当量)および6-クロロ-3-ヨード-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(146mg、0.401mmol、1.2当量)を出発物質として使用し、8-(3-ヨード-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン(120mg、52%)を白色固形物として得た。MS  $m/z$ : 628  $[M+H]^+$ .

【2135】

工程4: 8-(3-メトキシ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン: 一般手順Jに従い、8-(3-ヨード-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン(120mg、0.191mmol、1当量)およびMeOH(18.4mg、0.573mmol、3当量)を出発物質として使用し、8-(3-メトキシ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン(90mg、88%)を白色固形物として得た。MS  $m/z$ : 532  $[M+H]^+$ .

【2136】

工程5: 8-(3-メトキシ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン: 一般手順Mに従い、8-(3-メトキシ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン(44mg、0.083mmol、1当量)を出発物質として使用し、8-(3-メトキシ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン(35mg、97%)を白色固形物として得た。MS  $m/z$ : 447.4  $[M+H]^+$ .

【2137】

工程6: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メトキシ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン: 一般手順Kに従い、8-(3-メトキシ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン(35mg、0.078mmol、1当量)およびトリフルオロメタンスルホン酸2,2-ジフルオロエチル(20.1mg、0.094mmol、1.2当量)を出発物質として使用し、8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メトキシ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン(15mg、49%)を白色固形物として得た。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.69 (d,  $J=5.7$ Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.27 (d,  $J=2.2$ Hz, 1H), 7.88 (dd,  $J=4.2$ Hz, 1H), 6.39 (tt, 1H), 4.52 (td,  $J=14.9, 4.0$ Hz, 2H), 4.01-3.97 (m, 3H), 3.91-3.83 (m, 4H), 3.81-3.73 (m, 2H), 2.66 (s, 2H), 1.77-1.71 (m, 4H). MS  $m/z$ : 512.25  $[M+H]^+$ .

【2138】

実施例941: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-エトキシ-1H-ピラ

10

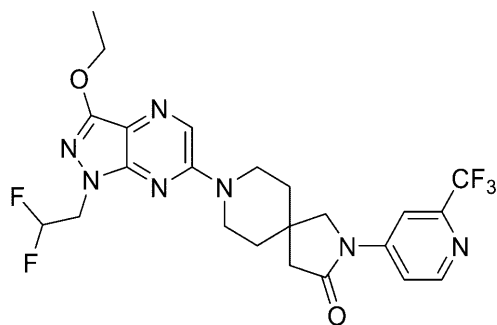
20

30

40

50

ゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン  
【化 1 2 5 7】



10

工程 1 : 8-(3-エトキシ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン: 一般手順 J に従い、8-(3-ヨード-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン (100 mg、0.159 mmol、1 当量) および EtOH (6.13 mg、0.191 mmol、1.2 当量) を出発物質として使用し、8-(3-エトキシ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン (100 mg、88%) を白色固形物として得た。MS  $m/z$ : 546 [M+H]<sup>+</sup>.

20

【2139】

工程 2 : 8-(3-エトキシ-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン: 一般手順 M に従い、8-(3-エトキシ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン (100 mg、0.183 mmol、1 当量) を出発物質として使用し、8-(3-エトキシ-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン (85 mg、97%) を白色固形物として得た。MS  $m/z$ : 462 [M+H]<sup>+</sup>.

30

【2140】

工程 3 : 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-エトキシ-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン: 一般手順 K に従い、8-(3-エトキシ-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン (85 mg、0.184 mmol、1 当量) およびトリフルオロメタンスルホン酸 2, 2-ジフルオロエチル (47.3 mg、0.221 mmol、1.2 当量) を出発物質として使用し、8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-エトキシ-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン (30 mg、40%) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.69 (d, J=5.6 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.27 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.89 (dd, J=5.8, 2.1 Hz, 1H), 6.36 (tt, J=5.5

40

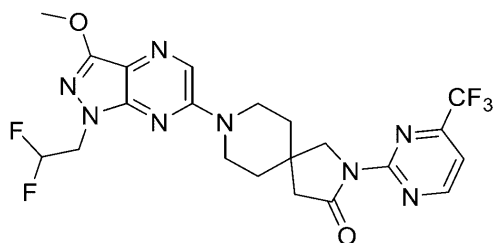
50

. 0, 3.8 Hz, 1H), 4.51 (td,  $J=14.9, 3.9$  Hz, 2H), 4.37 (q,  $J=7.0$  Hz, 2H), 3.93–3.83 (m, 4H), 3.81–3.72 (m, 2H), 2.66 (s, 2H), 1.74 (d,  $J=6.5$  Hz, 4H), 1.39 (t,  $J=7.0$  Hz, 3H). MS  $m/z$ : 526.15  $[M+H]^+$ .

【2141】

実施例 942: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メトキシ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン

【化1258】



10

工程 1: 8-(3-ヨード-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン: 一般手順 I に従い、2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン (400 mg、2.58 mmol、1.0 当量) および 6-クロロ-3-ヨード-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (942 mg、2.58 mmol、1.0 当量) を出発物質として使用し、8-(3-ヨード-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン (750 mg、60%) を白色固形物として得た。MS  $m/z$ : 483  $[M+H]^+$ .

20

【2142】

工程 2: 8-(3-メトキシ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン: 一般手順 J に従い、8-(3-ヨード-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン (370 mg、0.766 mmol、1.0 当量) および MeOH (26 mg、0.766 mmol、1.0 当量) を出発物質として使用し、8-(3-メトキシ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン (40 mg、14%) を白色固形物として得た。MS  $m/z$ : 387  $[M+H]^+$ .

30

【2143】

工程 3: 8-(3-メトキシ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン: 一般手順 Y に従い、8-(3-メトキシ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン (40 mg、0.103 mmol、1.0 当量) および 2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン (20 mg、0.103 mmol、1.0 当量) を出発物質として、XPhos Pd G3 (8.75 mg、0.01 mmol、0.01 当量) を触媒として使用し、8-(3-メトキシ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン (30 mg、56%) を白色固形物として得た。MS  $m/z$ : 533  $[M+H]^+$ .

40

【2144】

50

工程 4 : 8 - ( 3 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピラジン - 6 - イル ) - 2 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) ピリミジン - 2 - イル ) - 2 , 8 - ジアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 3 - オン : 一般手順 M に従い、8 - ( 3 - メトキシ - 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピラジン - 6 - イル ) - 2 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) ピリミジン - 2 - イル ) - 2 , 8 - ジアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 3 - オン ( 30 mg 、 0 . 056 mmol 、 1 . 0 当量 ) を出発物質として使用し、8 - ( 3 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピラジン - 6 - イル ) - 2 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) ピリミジン - 2 - イル ) - 2 , 8 - ジアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 3 - オン ( 20 mg 、 80 % ) を白色固形物として得た。MS  $m/z$  : 449 [M+H]<sup>+</sup>.

10

【 2145 】

工程 5 : 8 - ( 1 - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) - 3 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピラジン - 6 - イル ) - 2 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) ピリミジン - 2 - イル ) - 2 , 8 - ジアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 3 - オン : 一般手順 K に従い、8 - ( 3 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピラジン - 6 - イル ) - 2 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) ピリミジン - 2 - イル ) - 2 , 8 - ジアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 3 - オン ( 20 . 0 mg 、 0 . 045 mmol 、 1 . 0 当量 ) およびトリフルオロメタンスルホン酸 2 , 2 - ジフルオロエチル ( 28 . 7 mg 、 0 . 134  $\mu$ mol 、 3 . 0 当量 ) を出発物質として使用し、( 4 . 5 mg 、 20 % ) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz , クロロホルム - d )  $\delta$  9 . 02 ( d , J = 4 . 9 Hz , 1 H ) , 8 . 14 ( s , 1 H ) , 7 . 41 ( d , J = 4 . 9 Hz , 1 H ) , 6 . 19 ( tt , 1 H ) , 4 . 50 ( td , J = 13 . 3 , 4 . 5 Hz , 2 H ) , 4 . 12 ( s , 3 H ) , 3 . 99 ( d , J = 22 . 3 Hz , 4 H ) , 3 . 78 - 3 . 62 ( m , 2 H ) , 2 . 75 ( s , 2 H ) , 1 . 97 - 1 . 77 ( m , 4 H ) , 1 . 28 ( s , 2 H ) . MS  $m/z$  : 513 . 10 [M+H]<sup>+</sup>.

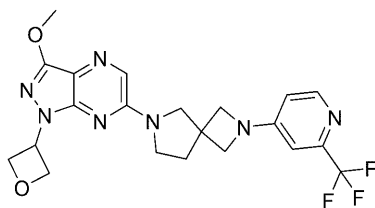
20

【 2146 】

実施例 943 : 3 - メトキシ - 1 - ( オキセタン - 3 - イル ) - 6 - ( 2 - ( 2 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 4 - イル ) - 2 , 6 - ジアザスピロ [ 3 . 4 ] オクタン - 6 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピラジン

【 化 1259 】

30



工程 1 : 3 - メトキシ - 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル ) - 6 - ( 2 - ( 2 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 4 - イル ) - 2 , 6 - ジアザスピロ [ 3 . 4 ] オクタン - 6 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピラジン : 一般手順 J に従い、3 - ヨード - 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル ) - 6 - ( 2 - ( 2 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 4 - イル ) - 2 , 6 - ジアザスピロ [ 3 . 4 ] オクタン - 6 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピラジン ( 210 mg 、 0 . 358 mmol 、 1 . 0 当量 ) およびナトリウム 2 - メチルプロパン - 2 - オラート ( 103 mg 、 1 . 07 mmol 、 3 . 0 当量 ) を出発物質として使用し、3 - メトキシ - 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル ) - 6 - ( 2 - ( 2 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 4 - イル ) - 2 , 6 - ジアザスピロ [ 3 . 4 ] オクタン - 6 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピラジン ( 150 mg 、 85 % ) を黄色固形物として得た。MS  $m/z$  : 499 [M+H]<sup>+</sup>.

40

【 2147 】

50

工程 2 : 3-メトキシ-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン: 一般手順 H に従い、3-メトキシ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (150 mg) を出発物質として使用し、粗生成物 3-メトキシ-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (80 mg) を得た。MS  $m/z$  : 406  $[M+H]^+$ .

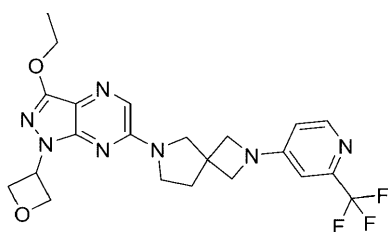
【2148】

工程 3 : 3-メトキシ-1-(オキセタン-3-イル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン: 一般手順 K に従い、3-メトキシ-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (40 mg、0.099 mmol、1.0 当量) およびトリフルオロメタンスルホン酸オキセタン-3-イル (30.5 mg、0.149 mmol、1.5 当量) を出発物質として使用し、3-メトキシ-1-(オキセタン-3-イル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (6.1 mg、12%) を黄色固形物として得た。 $^1H$  NMR (300 MHz, クロロホルム- $d$ )  $\delta$  8.33 (d,  $J=5.2$  Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.86-5.76 (m, 1H), 5.31 (t,  $J=6.5$  Hz, 2H), 5.00-4.96 (m, 2H), 4.13 (d,  $J=10.5$  Hz, 7H), 3.89 (s, 2H), 3.73 (t,  $J=6.7$  Hz, 2H), 2.40 (t,  $J=6.8$  Hz, 2H). MS  $m/z$  : 462.1  $[M+H]^+$ .

【2149】

実施例 944 : 3-エトキシ-1-(オキセタン-3-イル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン

【化 1260】



工程 1 : 3-エトキシ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン: 一般手順 J に従い、3-ヨード-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (150 mg、0.256 mmol、1.0 当量) およびナトリウム 2-メチルプロパン-2-オレート (73.8 mg、0.768 mmol、3.0 当量) を出発物質として使用し、3-エトキシ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (100 mg、77%) を黄色固形物として得た。MS  $m/z$  : 5

04 [M+H]<sup>+</sup>.

【2150】

工程2：3-エトキシ-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン：一般手順Hに従い、3-エトキシ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(100mg、0.198mmol、1.0当量)を出発物質として使用し、粗生成物3-エトキシ-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(80mg)を得た。MS m/z：420 [M+H]<sup>+</sup>.

10

【2151】

工程3：3-エトキシ-1-(オキセタン-3-イル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン：一般手順Kに従い、3-エトキシ-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(40mg、0.095mmol、1.0当量)および3-ヨードオキセタン(26.3mg、0.143mmol、1.5当量)を出発物質として使用し、3-エトキシ-1-(オキセタン-3-イル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(10.7mg、23%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.24(d, J=5.6Hz, 1H), 7.92(s, 1H), 6.74(s, 1H), 6.57(d, J=5.6Hz, 1H), 5.74(s, 1H), 5.01(t, J=6.4Hz, 2H), 4.90-4.85(m, 2H), 4.43(d, J=7.0Hz, 2H), 4.06-3.99(m, 4H), 3.82(s, 2H), 3.64(d, J=7.0Hz, 2H), 2.30-2.25(m, 2H), 1.40(t, J=7.0Hz, 3H). MS m/z：476.1 [M+H]<sup>+</sup>.

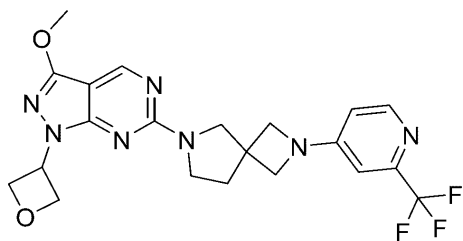
20

【2152】

実施例945：3-メトキシ-1-(オキセタン-3-イル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン

30

【化1261】



40

工程1：6-クロロ-3-ヨード-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン：DCM(3mL)中6-クロロ-3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(700mg、2.50mmol、1.0当量)、TsOH(43.0mg、0.25mmol、0.1当量)およびDHP(420mg、4.99mmol、2.0当量)の溶液を2時間、室温で大気雰囲気下にて攪拌した。LCMSにより所望の生成物を検出することができた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE/EA(1:1))を用いて溶出)によって精製し、6-クロロ-3-ヨード-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(510mg、56%)を黄色油状

50

物として得た。MS  $m/z$  : 365  $[M+H]^+$ .

【2153】

工程2: 3-ヨード-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン: 一般手順Iに従い、6-クロロ-3-ヨード-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(500mg、1.37mmol、1.0当量)および2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン(353mg、1.37mmol、1.0当量)を出発物質として使用し、3-ヨード-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(600mg、75%)を黄色固形物として得た。MS  $m/z$  : 586  $[M+H]^+$ .

10

【2154】

工程3: 3-メトキシ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン: 一般手順Jに従い、3-ヨード-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(350mg、0.598mmol、1.0当量)およびMeOH(38mg、1.2mmol、2.0当量)を出発物質として使用し、3-メトキシ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(230mg、78%)を白色固形物として得た。 $m/z$  : 490  $[M+H]^+$ .

20

【2155】

工程4: 3-メトキシ-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン: 一般手順Mに従い、3-メトキシ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(230mg、0.470mmol、1.0当量)を出発物質として使用し、3-メトキシ-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(170mg、89%)を黄色油状物として得た。MS  $m/z$  : 406  $[M+H]^+$ .

30

【2156】

工程5: 3-メトキシ-1-(オキセタン-3-イル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン: 一般手順Iに従い、3-メトキシ-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)871イリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(60mg、0.148mmol、1.0当量)および3-ヨードオキセタン(29.9mg、0.163mmol、1.1当量)を出発物質として使用し、3-メトキシ-1-(オキセタン-3-イル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)871イリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(40.5mg、59%)を白色固形物として得た。 $^1H$  NMR (300MHz, クロロホルム-d)  $\delta$  8.64 (s, 1H), 8.32 (d,  $J=5.1$  Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.89-5.74 (m, 1H), 5.28 (t,  $J=6.5$  Hz, 2H), 4.97 (dd,  $J=7.9$ , 6.3 Hz, 2H), 4.09 (s, 3H), 4.02 (q,  $J=7.9$  Hz, 4H), 3.9

40

50

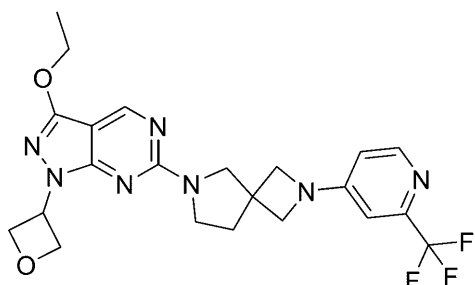


2 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 2.32 (t, J = 6.8 Hz, 2H). MS m/z: 462.15 [M+H]<sup>+</sup>.

【2157】

実施例 946: 3-エトキシ-1-(オキセタン-3-イル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン

【化1262】



10

工程 1: 3-エトキシ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン: 一般手順 J に従い、3-ヨード-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン (300 mg、0.512 mmol、1.0 当量) および EtOH (47.2 mg、1.02 mmol、2.0 当量) を出発物質として使用し、3-エトキシ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン (180 mg、34%) を白色固形物として得た。MS m/z: 504 [M+H]<sup>+</sup>.

20

【2158】

工程 2: 3-エトキシ-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン: 一般手順 M に従い、3-エトキシ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン (220 mg、0.437 mmol、1 当量) を出発物質として使用し、3-エトキシ-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン (150 mg、82%) を白色固形物として得た。MS m/z: 420 [M+H]<sup>+</sup>.

30

【2159】

工程 3: 3-エトキシ-1-(オキセタン-3-イル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン: 一般手順 I に従い、3-エトキシ-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン (75 mg、0.179 mmol、1.0 当量) および 3-ヨードオキセタン (39.5 mg、0.215 mmol、1.2 当量) を出発物質として使用し、3-エトキシ-1-(オキセタン-3-イル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン (26.8 mg、31%) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.65 (s, 1H), 8.32 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.37 (dd, J = 5.8, 2.2 Hz,

40

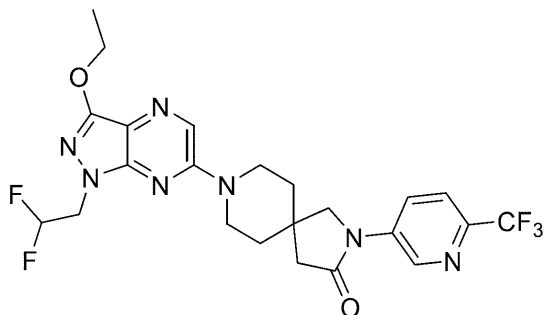
50

1 H), 5.88–5.72 (m, 1 H), 5.26 (t, J=6.5 Hz, 2 H), 4.97 (dd, J=7.9, 6.4 Hz, 2 H), 4.47 (q, J=7.0 Hz, 2 H), 4.07–3.97 (m, 4 H), 3.92 (s, 2 H), 3.79 (s, 2 H), 2.32 (t, J=6.9 Hz, 2 H), 1.48 (t, J=7.1 Hz, 3 H). MS m/z: 476.15 [M+H]<sup>+</sup>.

【2160】

実施例 947: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-エトキシ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン

【化1263】



工程 1: 8-(3-エトキシ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン: 一般手順 J に従い、8-(3-ヨード-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン (240 mg、0.383 mmol、1.0 当量) および EtOH (35 mg、0.761 mmol、2.0 当量) を出発物質として使用し、8-(3-エトキシ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン (60 mg、29%) を白色固形物として得た。MS m/z: 546 [M+H]<sup>+</sup>.

【2161】

工程 2: 8-(3-エトキシ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン: 一般手順 M に従い、8-(3-エトキシ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン (50 mg、0.092 mmol、1 当量) を出発物質として使用し、8-(3-エトキシ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン (40 mg、95%) を白色固形物として得た。MS m/z: 462 [M+H]<sup>+</sup>.

【2162】

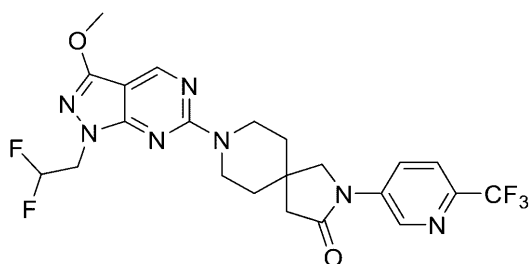
工程 3: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-エトキシ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン: 一般手順 K に従い、8-(3-エトキシ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン (30 mg、0.065 mmol、1.0 当量) およびトリフルオロメタンスルホン酸 2,2-ジフルオロエチル (15.3 mg、0.072 mmol、1.1 当量) を出発

物質として使用し、8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-エトキシ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン(15.8mg、46%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.05(d, J=2.5Hz, 1H), 8.46-8.27(m, 2H), 7.94(d, J=8.7Hz, 1H), 6.41(tt, 1H), 4.5(td, 2H), 4.37(q, J=7.0Hz, 2H), 3.98-3.80(m, 4H), 3.78-3.69(m, 2H), 2.64(s, 2H), 1.75(d, J=5.9Hz, 4H), 1.39(t, J=7.0Hz, 3H). MS m/z: 526.15 [M+H]<sup>+</sup>.

【2163】

実施例948: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メトキシ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン

【化1264】



工程1: 3-オキソ-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル: 一般手順Iに従い、3-オキソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(1000mg、3.92mmol、1.00当量)および5-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン(781mg、4.71mmol、1.20当量)を出発物質として使用し、3-オキソ-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(900mg、57.4%)を明黄色油状物として得た。MS m/z: 400 [M+H]<sup>+</sup>.

【2164】

工程2: 2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン塩酸塩: 一般手順Bに従い、3-オキソ-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(900mg、2.25mmol、1.00当量)を出発物質として使用し、粗生成物2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン塩酸塩(800mg)を明黄色固形物として得た。MS m/z: 300 [M+H]<sup>+</sup>

【2165】

工程3: 8-(3-ヨード-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン: 一般手順Iに従い、2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン塩酸塩(400mg、1.33mmol、1.00当量)および6-クロロ-3-ヨード-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(583mg、1.60mmol、1.20当量)を出発物質として使用し、8-(3-ヨード-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン(350mg、41.8%)を明黄色油状物として得た。MS m/z: 628 [M+H]<sup>+</sup>

+.

## 【2166】

工程4：8-(3-メトキシ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン：一般手順Jに従い、8-(3-ヨード-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン(350mg、0.557mmol、1.00当量)およびMeOH(0.2mL)を出発物質として使用し、8-(3-メトキシ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン(130mg、43.9%)を白色固形物として得た。MS m/z: 532 [M+H]<sup>+</sup>.

10

## 【2167】

工程5：8-(3-メトキシ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン：一般手順Mに従い、8-(3-メトキシ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン(130mg、0.244mmol、1.00当量)を出発物質として使用し、8-(3-メトキシ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン(70mg、63.9%)を白色固形物として得た。MS m/z: 448 [M+H]<sup>+</sup>.

20

## 【2168】

工程6：8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メトキシ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン：一般手順Kに従い、8-(3-メトキシ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン40mg、0.089mmol、1.00当量)およびトリフルオロメタンスルホン酸2,2-ジフルオロエチル(21.1mg、0.098mmol、1.1当量)を出発物質として使用し、8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メトキシ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン(19.0mg、41.6%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.05(d, 1H), 8.75(s, 1H), 8.39(dd, 1H), 7.94(d, 1H), 6.37(tt, 1H), 4.49(td, 2H), 4.12-3.98(m, 2H), 3.96(s, 3H), 3.90-3.72(m, 4H), 2.63(s, 2H), 1.69(t, 4H). MS m/z: 512.15 [M+H]<sup>+</sup>.

30

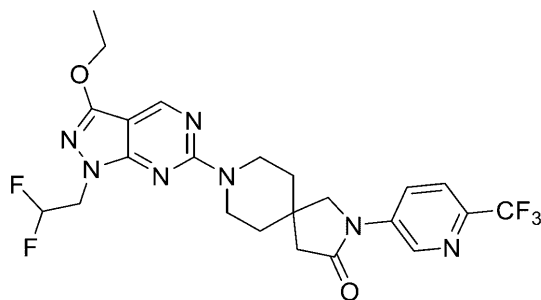
40

## 【2169】

実施例949：8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-エトキシ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン

50

## 【化 1 2 6 5】



10

工程 1：8-（3-エトキシ-1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル）-2-（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン：一般手順 J に従い、8-（3-エトキシ-1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル）-2-（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン（150mg、0.239mmol、1.00当量）および EtOH（0.2mL）を出発物質として使用し、8-（3-エトキシ-1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル）-2-（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン（80mg、61.3%）を白色固形物として得た。MS  $m/z$ ：546  $[M+H]^+$ 。

20

## 【2170】

工程 2：8-（3-エトキシ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル）-2-（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン：一般手順 M に従い、8-（3-エトキシ-1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル）-2-（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン（80mg、0.147mmol、1.00当量）を出発物質として使用し、8-（3-エトキシ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル）-2-（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン（40mg、59.2%）を白色固形物として得た。MS  $m/z$ ：462  $[M+H]^+$ 。

30

## 【2171】

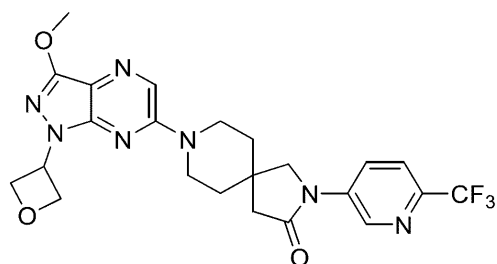
工程 3：8-（1-（2,2-ジフルオロエチル）-3-エトキシ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル）-2-（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン：一般手順 K に従い、8-（3-エトキシ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル）-2-（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン（40mg、0.087mmol、1.00当量）およびトリフルオロメタンスルホン酸 2,2-ジフルオロエチル（20.5mg、0.095mmol、1.1当量）を出発物質として使用し、8-（1-（2,2-ジフルオロエチル）-3-エトキシ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル）-2-（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン（22.5mg、49.4%）を白色固形物として得た。 $^1H$  NMR（400MHz, DMSO- $d_6$ ） $\delta$  9.05（d, 1H）, 8.68（d, 1H）, 8.39（dd, 1H）, 7.94（d, 1H）, 6.54-6.17（m, 1H）, 4.72-4.42（m, 2H）, 4.34（q, 2H）, 4.09-3.97（m, 2H）, 3.90-3.79（m, 4H）, 2.63（d, 2H）, 1.75-1.65（m, 4H）, 1.38（t, 3H）。MS  $m/z$ ：526.15  $[M+H]^+$ 。

40

## 【2172】

50

実施例 950 : 8-(3-メトキシ-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン  
【化1266】



10

工程 1 : 8-(3-メトキシ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン : 一般手順 J に従い、8-(3-ヨード-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン (200 mg、0.177 mmol、1.0 当量) および MeOH (0.1 mL) を出発物質として使用し、8-(3-メトキシ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン (67 mg、40%) を白色固形物として得た。MS  $m/z$  : 532  $[M+H]^+$ .

20

【2173】

工程 2 : 8-(3-メトキシ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン : 一般手順 M に従い、8-(3-メトキシ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン (67 mg、0.126 mmol、1.0 当量) を出発物質として使用し、8-(3-メトキシ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン (40 mg、71%) を黄色油状物として得た。MS  $m/z$  : 448  $[M+H]^+$ .

30

【2174】

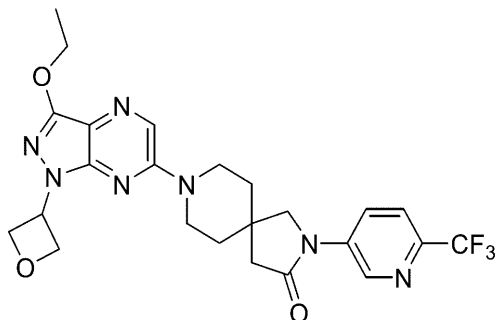
工程 3 : 8-(3-メトキシ-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン : 一般手順 K に従い、8-(3-メトキシ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン (42 mg、0.094 mmol、1.0 当量) およびトリフルオロメタンスルホン酸オキセタン-3-イル (38.7 mg、0.188 mmol、2.0 当量) を出発物質として使用し、8-(3-メトキシ-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン (20.7 mg、43%) を白色固形物として得た。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.05 (d,  $J=2.5$  Hz, 1H), 8.43-8.37 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.94 (d,  $J=8.7$  Hz, 1H), 5.85-5.73 (m, 1H), 5.03 (t,  $J=6.4$  Hz, 2H), 4.95-4.81 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.96-3.82 (m, 4H), 3.80-3.66 (m, 2H), 2.63 (s, 2

40

50

H), 1.74 (t, J = 5.7 Hz, 4H). MS m/z: 504.1 [M+H]<sup>+</sup>.  
【2175】

実施例951: 8-(3-エトキシ-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ  
[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-  
-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン  
【化1267】



10

工程1: 3-オキソ-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,  
8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル: 一般手順Yに従  
い、3-オキソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブ  
チル(400mg、1.57mmol、1.0当量)および5-ブロモ-2-(トリフル  
20 オロメチル)ピリジン(427mg、1.9mmol、1.2当量)を出発物質として使  
用し、3-オキソ-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-  
ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(435mg、70%  
)を白色固形物として得た。MS m/z: 400 [M+H]<sup>+</sup>.

20

【2176】

工程2: 2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザス  
ピロ[4.5]デカン-3-オン塩酸塩: 一般手順Bに従い、3-オキソ-2-(6-  
(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-  
8-カルボン酸tert-ブチル(435mg)を出発物質として使用し、粗生成物2-  
(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]  
30 デカン-3-オン塩酸塩(320mg)を得た。MS m/z: 300 [M+H]<sup>+</sup>.

30

【2177】

工程3: 8-(3-ヨード-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-  
ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリ  
ジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン: 一般手順Iに従  
い、2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[  
4.5]デカン-3-オン塩酸塩(320mg、1.07mmol、1.0当量)および  
6-クロロ-3-ヨード-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラ  
ゾロ[3,4-b]ピラジン(477mg、1.28mmol、1.2当量)を出発物質  
として使用し、8-(3-ヨード-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1  
40 H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)  
ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン(600mg  
、90%)を白色固形物として得た。MS m/z: 628 [M+H]<sup>+</sup>.

40

【2178】

工程4: 8-(3-エトキシ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-  
ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピ  
リジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン: 一般手順Jに  
従い、8-(3-ヨード-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラ  
ゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジ  
ン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン(300mg、414  
50

50

$\mu\text{mol}$ 、1.0当量)およびEtOH(0.1mL)を出発物質として使用し、8-(3-エトキシ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン(150mg、58%)を白色固形物として得た。MS  $m/z$ : 546  $[M+H]^+$ .

【2179】

工程5: 8-(3-エトキシ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン: 一般手順Mに従い、8-(3-エトキシ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン(150mg、414 $\mu\text{mol}$ 、1.0当量)を出発物質として使用し、8-(3-エトキシ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン(125mg、65%)を白色固形物として得た。MS  $m/z$ : 462  $[M+H]^+$ .

10

【2180】

工程6: 8-(3-エトキシ-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン: 一般手順Kに従い、8-(3-エトキシ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン(125mg、271 $\mu\text{mol}$ 、1.0当量)およびトリフルオロメタンスルホン酸オキセタン-3-イル(112mg、542 $\mu\text{mol}$ 、2.0当量)を出発物質として使用し、8-(3-エトキシ-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン(54.9mg、39%)を白色固形物として得た。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.05(d,  $J=2.5\text{Hz}$ , 1H), 8.40(dd,  $J=8.7, 2.5\text{Hz}$ , 1H), 8.33(s, 1H), 7.95(d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 5.85-5.72(m, 1H), 5.01(t,  $J=6.4\text{Hz}$ , 2H), 4.89(dd,  $J=7.9, 6.2\text{Hz}$ , 2H), 4.45(q,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H), 3.89(d,  $J=14.5\text{Hz}$ , 4H), 3.78-3.67(m, 2H), 2.63(s, 2H), 1.74(t,  $J=5.8\text{Hz}$ , 4H), 1.42(t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 3H). MS  $m/z$ : 518.19  $[M+H]^+$ .

20

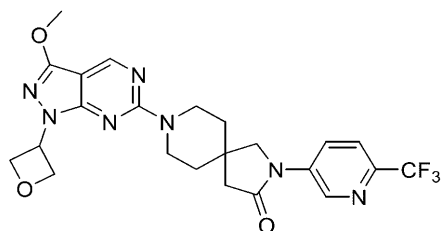
30

【2181】

実施例952: 8-(3-メトキシ-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン

【化1268】

40



工程1: 8-(3-メトキシ-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イ

50



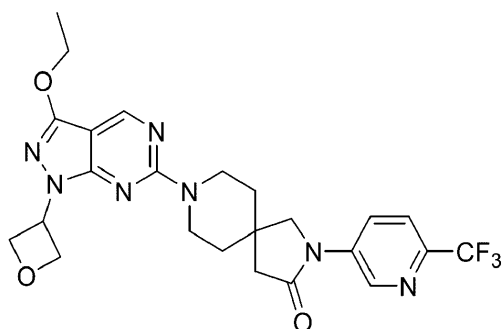
ル) - 2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-3-オン: 一般手順 K に従い、8-(3-メトキシ-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-6-イル) - 2-(6-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) - 2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-3-オン (40 mg、0.089 mmol、1.00 当量) および 3-ヨードオキセタン (18.1 mg、0.098 mmol、1.10 当量) を出発物質として使用し、8-(3-メトキシ-1-(オキセタン-3-イル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-6-イル) - 2-(6-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) - 2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-3-オン (2.2 mg、27.1%) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.05 (d, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.39 (dd, 1H), 7.94 (d, 1H), 5.90-5.69 (m, 1H), 5.01 (t, 2H), 4.90 (dd, 2H), 4.03 (s, 5H), 3.88-3.77 (m, 4H), 2.62 (s, 2H), 1.69 (t, 4H). MS m/z: 504.15 [M+H]<sup>+</sup>.

10

【2182】

実施例 953: 8-(3-エトキシ-1-(オキセタン-3-イル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-6-イル) - 2-(6-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) - 2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-3-オン  
【化1269】

20



工程 1: 8-(3-エトキシ-1-(オキセタン-3-イル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-6-イル) - 2-(6-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) - 2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-3-オン: 一般手順 K に従い、8-(3-エトキシ-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-6-イル) - 2-(6-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) - 2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-3-オン (40 mg、0.087 mmol、1.0 当量) および 3-ヨードオキセタン (19.7 mg、0.096 mmol、1.1 当量) を出発物質として使用し、8-(3-エトキシ-1-(オキセタン-3-イル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-6-イル) - 2-(6-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) - 2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-3-オン (17.2 mg、38%) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.05 (d, J=2.5 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.44-8.33 (m, 1H), 7.94 (d, J=8.5 Hz, 1H), 5.88-5.72 (m, 1H), 5.05-4.82 (m, 4H), 4.41 (q, J=7.0 Hz, 2H), 4.11-3.93 (m, 2H), 3.89-3.74 (m, 4H), 2.62 (s, 2H), 1.68 (t, J=5.7 Hz, 4H), 1.41 (t, J=7.0 Hz, 3H). MS m/z: 518.1 [M+H]<sup>+</sup>.

30

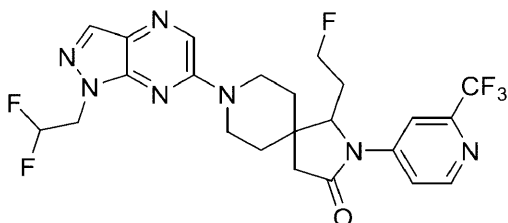
40

【2183】

実施例 954: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル) - 1-(2-フルオロエチル) - 2-(2-(トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル) - 2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-3-オン

50

## 【化 1 2 7 0】



工程 1：8-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ〔3，4-b〕ピラジン-6-イル）-1-（2-ヒドロキシエチル）-2-（2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル）-2，8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-3-オン：一般手順 Q に従い、2-（8-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ〔3，4-b〕ピラジン-6-イル）-3-オキソ-2-（2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル）-2，8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-1-イル）アセトアルデヒド（60 mg、0.114 mmol、1.0 当量）を出発物質として使用し、8-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ〔3，4-b〕ピラジン-6-イル）-1-（2-ヒドロキシエチル）-2-（2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル）-2，8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-3-オン（45 mg、75%）を無色の油状物として得た。MS  $m/z$ ：526  $[M+H]^+$ 。

10

## 【2184】

20

工程 2：8-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ〔3，4-b〕ピラジン-6-イル）-1-（2-フルオロエチル）-2-（2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル）-2，8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-3-オン：一般手順 A D に従い、8-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ〔3，4-b〕ピラジン-6-イル）-1-（2-ヒドロキシエチル）-2-（2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル）-2，8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-3-オン（45 mg、0.086 mmol、1.0 当量）を出発物質として使用し、8-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ〔3，4-b〕ピラジン-6-イル）-1-（2-フルオロエチル）-2-（2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル）-2，8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-3-オン（20.9 mg、46%）を白色固形物として得た。 $^1H$  NMR（400 MHz，DMSO- $d_6$ ） $\delta$  8.70（d， $J=5.6$  Hz，1H），8.50（s，1H），8.31（d， $J=2.1$  Hz，1H），8.15（s，1H），7.92（dd， $J=5.7$ ，2.2 Hz，1H），6.45（tt， $J=54.9$ ，3.7 Hz，1H），4.70（td， $J=15.0$ ，3.8 Hz，2H），4.55-4.17（m，5H），3.58-3.47（m，1H），3.36-3.33（m，1H），2.86（d， $J=17.3$  Hz，1H），2.71（d， $J=17.3$  Hz，1H），2.33-2.16（m，1H），2.03-1.88（m，1H），1.84-1.70（m，3H），1.69-1.59（m，1H）。MS  $m/z$ ：528.05  $[M+H]^+$ 。

30

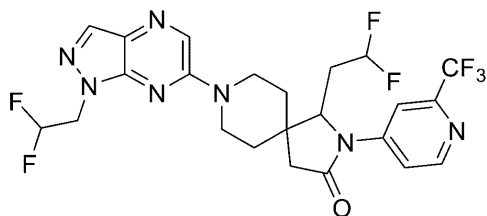
## 【2185】

40

実施例 955：1-（2，2-ジフルオロエチル）-8-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ〔3，4-b〕ピラジン-6-イル）-2-（2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル）-2，8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-3-オン

50

## 【化 1 2 7 1】



工程 1：2-（1-ベンジルピペリジン-4-イリデン）酢酸エチル：一般手順 Z に従い、1-ベンジルピペリジン-4-オン（10 g、52.9 mmol、1.0 当量）および 2-（ジエトキシホスホリル）酢酸エチル（11.9 mg、52.9 mmol、1.0 当量）を出発物質として使用し、2-（1-ベンジルピペリジン-4-イリデン）酢酸エチル（10 g、73%）を無色の油状物として得た。MS  $m/z$ ：260  $[M+H]^+$ 。  
【2186】

工程 2：2-（4-（2-（1,3-ジオキソラン-2-イル）-1-ニトロエチル）-1-ベンジルピペリジン-4-イル）酢酸エチル：THF（100 mL）中 2-（1-ベンジルピペリジン-4-イリデン）酢酸エチル（3 g、11.5 mmol、1.0 当量）、TBAF（55.7 mL、55.6 mmol、5 当量）および 2-（2-ニトロエチル）-1,3-ジオキソラン（3.39 g、23 mmol、2.0 当量）の溶液を一晩、60℃で攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。得られた混合物を EtOAc（200 mL）で抽出した。合わせた有機層を水（3×40 mL）で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィーにより、以下の条件：カラム、C18 シリカゲル；移動相、MeCN/水（0.1%の NH<sub>3</sub>・H<sub>2</sub>O）、40 分間で 10% から 100% までの勾配；検出器、UV 254 nm で精製した。これにより、2-（4-（2-（1,3-ジオキソラン-2-イル）-1-ニトロエチル）-1-ベンジルピペリジン-4-イル）酢酸エチル（1.2 g、25%）を無色の油状物として得た。MS  $m/z$ ：407  $[M+H]^+$ 。  
【2187】

工程 3：1-（（1,3-ジオキソラン-2-イル）メチル）-2,8-ジアザスピロ [4.5] デカン-3-オン：CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH（10 mL）中 2-（4-（2-（1,3-ジオキソラン-2-イル）-1-ニトロエチル）-1-ベンジルピペリジン-4-イル）酢酸エチル（1.2 g、2.95 mmol、1.0 当量）と Pd/C（120 mg）の溶液を一晩、80℃で水素雰囲気下にて攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。粗生成物（0.65 g）を、さらに精製せずに直接、次の工程で使用した。MS  $m/z$ ：241  $[M+H]^+$ 。  
【2188】

工程 4：1-（（1,3-ジオキソラン-2-イル）メチル）-8-（1-（2,2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン-6-イル）-2,8-ジアザスピロ [4.5] デカン-3-オン：一般手順 I に従い、1-（（1,3-ジオキソラン-2-イル）メチル）-2,8-ジアザスピロ [4.5] デカン-3-オン（0.65 g、2.69 mmol、1.0 当量）および 6-クロロ-1-（2,2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン（647 mg、2.96 mmol、1.1 当量）を出発物質として使用し、1-（（1,3-ジオキソラン-2-イル）メチル）-8-（1-（2,2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン-6-イル）-2,8-ジアザスピロ [4.5] デカン-3-オン（700 mg、61%）を白色固形物として得た。MS  $m/z$ ：423  $[M+H]^+$ 。  
【2189】

工程 5：1-（（1,3-ジオキソラン-2-イル）メチル）-8-（1-（2,2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン-6-イル）-2,8-ジアザスピロ [4.5] デカン-3-オン：一般手順 Y に従い、1-（（1,3-ジオキソ

ラン-2-イル)メチル)-8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン(700mg、1.65mmol、1.0当量)および4-ブロモ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン(558mg、2.48mmol、1.5当量)を出発物質として使用し、1-(1-(1,3-ジオキサラン-2-イル)メチル)-8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン(600mg、64%)を白色固形物として得た。MS  $m/z$ : 568  $[M+H]^+$ .

【2190】

工程6: 2-(8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-3-オキソ-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-イル)アセトアルデヒド: アセトン(10mL)/H<sub>2</sub>O(5mL)中1-(1-(1,3-ジオキサラン-2-イル)メチル)-8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン(600mg、1.06mmol、1.0当量)とTsOH(182mg、1.06mmol、1.0当量)の溶液を一晩、60℃で攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH(10:1)を用いて溶出)によって精製し、2-(8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-3-オキソ-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-イル)アセトアルデヒド(100mg、18%)を黄色固形物として得た。MS  $m/z$ : 524  $[M+H]^+$ .

【2191】

工程7: 1-(2,2-ジフルオロエチル)-8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン: 一般手順ADに従い、2-(8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-3-オキソ-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-イル)アセトアルデヒド(100mg、0.176mmol、1.0当量)を出発物質として使用し、1-(2,2-ジフルオロエチル)-8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン(20.8mg、22%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.71(d, J=5.6Hz, 1H), 8.50(s, 1H), 8.26(d, J=2.1Hz, 1H), 8.15(s, 1H), 7.88(dd, J=5.8, 2.1Hz, 1H), 6.66-5.89(m, 2H), 4.70(td, J=15.0, 3.8Hz, 2H), 4.58(t, J=6.0Hz, 1H), 4.34-4.21(m, 2H), 3.58-3.42(m, 1H), 3.36-3.33(m, 1H), 2.91(d, J=17.3Hz, 1H), 2.74(d, J=17.2Hz, 1H), 2.47-2.35(m, 1H), 2.32-2.11(t, J=16.2Hz, 1H), 1.89-1.72(d, J=11.2Hz, 3H), 1.71-1.61(d, J=13.4Hz, 1H). MS  $m/z$ : 546.1  $[M+H]^+$ .

【2192】

実施例956: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(5-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン

10

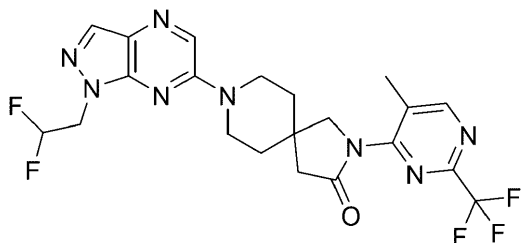
20

30

40

50

## 【化 1 2 7 2】



工程 1：2-（5-メチル-2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-2, 8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-3-オン：一般手順 H に従い、2-（5-メチル-2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-3-オキソ-2, 8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-8-カルボン酸 *tert*-ブチル（100 mg）を出発物質として使用し、粗生成物 2-（5-メチル-2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-2, 8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-3-オン（80 mg）を得た。MS  $m/z$ ：315  $[M+H]^+$ 。

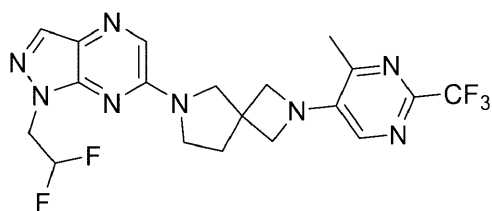
## 【2193】

工程 2：8-（1-（2, 2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピラジン-6-イル）-2-（5-メチル-2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-2, 8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-3-オン：一般手順 I に従い、2-〔5-メチル-2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル〕-2, 8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-3-オン（80 mg、0.255 mmol、1.0 当量）および 6-クロロ-1-（2, 2-ジフルオロエチル）ピラゾロ〔3, 4-b〕ピラジン（66.76 mg、0.306 mmol、1.2 当量）を出発物質として使用し、8-（1-（2, 2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピラジン-6-イル）-2-（5-メチル-2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-2, 8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-3-オン（91.5 mg、72%）を白色固形物として得た。 $^1H$  NMR（400 MHz, DMSO- $d_6$ ） $\delta$  8.93（s, 1H）, 8.50（s, 1H）, 8.14（s, 1H）, 6.44（tt,  $J=54.9, 3.8$  Hz, 1H）, 4.70（td,  $J=15.0, 3.8$  Hz, 2H）, 3.96（dt,  $J=13.9, 5.2$  Hz, 2H）, 3.91（s, 2H）, 3.71（dt,  $J=13.2, 5.7$  Hz, 2H）, 2.66（s, 2H）, 2.29（s, 3H）, 1.80（t,  $J=5.7$  Hz, 4H）。MS  $m/z$ ：497.15  $[M+H]^+$ 。

## 【2194】

実施例 957：1-（2, 2-ジフルオロエチル）-6-（2-（4-メチル-2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-5-イル）-2, 6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-イル）-1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピラジン

## 【化 1 2 7 3】



工程 1：2-（2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-5-イル）-2, 6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-カルボン酸 *tert*-ブチル：一般手順 Y に従い、2, 6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-カルボン酸 *tert*-ブチル（200 mg、0.942 mmol、1.00 当量）および 5-ブromo-2-（トリフルオロメチル）ピリミジン（214 mg、0.942 mmol、1.0 当量）を出発物質として、Xpho

s (63.3 mg、0.094 mmol、0.100 当量) および Xphos Pd G3 (79.7 mg、0.094 mmol、0.100 当量) を触媒として使用し、2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボン酸 tert-ブチル (250 mg、74.2%) を明黄色固形物として得た。MS m/z: 359 [M+H]<sup>+</sup>.

【2195】

工程2: 2-(4-ブromo-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボン酸 tert-ブチル: 一般手順Vに従い、2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボン酸 tert-ブチル (250 mg、0.572 mmol、1.00 当量) を出発物質として、NBS (102 mg、0.572 μmol、1.0 当量) を試薬として使用し、2-(4-ブromo-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボン酸 tert-ブチル (110 mg、36.1%) を明黄色固形物として得た。MS m/z: 438 [M+H]<sup>+</sup>.

10

【2196】

工程3: 2-(4-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボン酸 tert-ブチル: 一般手順Lに従い、2-(4-ブromo-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボン酸 tert-ブチル (110 mg、0.251 mmol、1.00 当量) およびメチル硼酸 (75.3 mg、1.26 mmol、5.00 当量) を出発物質として使用し、2-(4-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボン酸 tert-ブチル (80 mg、85.4%) を明黄色固形物として得た。MS m/z: 373 [M+H]<sup>+</sup>.

20

【2197】

工程4: 2-(4-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン: 一般手順Hに従い、2-(4-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボン酸 tert-ブチル (80 mg、0.214、1.00 当量) を出発物質として使用し、粗生成物 2-(4-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン (65.0 mg) を得た。MS m/z: 273 [M+H]<sup>+</sup>.

30

【2198】

工程5: 1-(2,2-ジフルオロエチル)-6-(2-(4-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン: 一般手順Iに従い、2-(4-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン (65.0 mg、0.239 mmol、1.00 当量) および 6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (52.2 mg、0.239 mmol、1.00 当量) を出発物質として使用し、1-(2,2-ジフルオロエチル)-6-(2-(4-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (20.0 mg、17.1%) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.13 (d, 2H), 7.98 (s, 1H), 6.67-6.26 (m, 1H), 4.79-4.59 (m, 2H), 4.24-4.11 (m, 4H), 3.86 (s, 2H), 3.68 (t, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.34 (d, 2H). MS m/z: 455.1 [M+H]<sup>+</sup>.

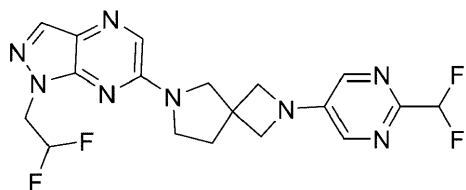
40

【2199】

実施例958: 1-(2,2-ジフルオロエチル)-6-(2-(2-(ジフルオロメ

50

チル) ピリミジン-5-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン  
【化1274】

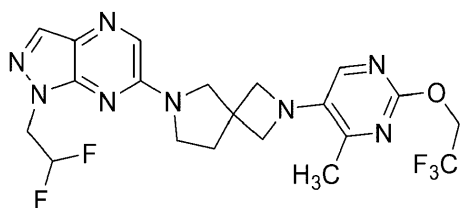


工程1: 1-(2, 2-ジフルオロエチル)-6-(2-(2-(ジフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン: 一般手順Yに従い、1-(2, 2-ジフルオロエチル)-6-(2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン (50 mg、170  $\mu\text{mol}$ 、1.0当量) および5-ブromo-2-(ジフルオロメチル)ピリミジン (71 mg、340  $\mu\text{mol}$ 、2.0当量) を出発物質として使用し、1-(2, 2-ジフルオロエチル)-6-(2-(2-(ジフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン (12.8 mg、18%) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.22-8.06 (m, 4H), 7.06-6.19 (m, 2H), 4.79-4.60 (m, 2H), 4.15-3.99 (m, 4H), 3.87 (s, 2H), 3.67 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.33 (t, J=6.8 Hz, 2H). MS m/z: 423.15 [M+H]<sup>+</sup>.  
【2200】

10

20

実施例959: 1-(2, 2-ジフルオロエチル)-6-(2-(4-メチル-2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-5-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン  
【化1275】



30

工程1: 5-ブromo-4-メチル-2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン: 一般手順Eに従い、5-ブromo-2-クロロ-4-メチルピリミジン (250 mg、1.21 mmol、1.0当量) およびトリフルオロエタノール (145 mg、1.45 mmol、1.20当量) およびNaH (96.4 mg、2.41 mmol、2当量、60%) を出発物質として使用し、5-ブromo-4-メチル-2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン (100 mg、30%) を白色固形物として得た。MS m/z: 271 [M+H]<sup>+</sup>.  
【2201】

40

工程2: 2-(4-メチル-2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-5-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボン酸tert-ブチル: 一般手順Yに従い、5-ブromo-4-メチル-2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン (100 mg、0.369 mmol、1.0当量) および2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボン酸tert-ブチル (94.0 mg、0.443 mmol、1.2当量) を出発物質として、XPhos Pd G3 (62.5 mg、0.0740 mmol、0.2当量) を触媒として使用し、2-(4-メチル-2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-5-イル)-2, 6-ジアザスピロ[

50

3. 4] オクタン-6-カルボン酸 *tert*-ブチル (100 mg、62%) を白色固形物として得た。MS  $m/z$ : 403  $[M+H]^+$ .

【2202】

工程3: 2-(4-メチル-2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-5-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3. 4]オクタン: 一般手順Hに従い、2-[4-メチル-2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-5-イル]-2, 6-ジアザスピロ[3. 4]オクタン-6-カルボキシレート (100 mg) を出発物質として使用し、粗生成物 2-(4-メチル-2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-5-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3. 4]オクタン (80 mg) を得た。MS  $m/z$ : 303  $[M+H]^+$ .

10

【2203】

工程4: 1-(2, 2-ジフルオロエチル)-6-(2-(4-メチル-2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-5-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3. 4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン: 一般手順Iに従い、2-(4-メチル-2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-5-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3. 4]オクタン (80 mg、0.264 mmol、1.0当量) および 6-クロロ-1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン (70 mg、0.316 mmol、1.2当量) を出発物質として使用し、1-(2, 2-ジフルオロエチル)-6-(2-(4-メチル-2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-5-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3. 4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン (44 mg、34%) を白色固形物として得た。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.12 (d,  $J$  = 10.5 Hz, 2H), 7.82 (s, 1H), 6.60-6.32 (m, 1H), 4.92 (q,  $J$  = 9.1 Hz, 2H), 4.69 (td,  $J$  = 14.9, 3.8 Hz, 2H), 3.94 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 4H), 3.84 (s, 2H), 3.67 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 2H), 2.33 (d,  $J$  = 13.2 Hz, 5H). MS  $m/z$ : 485.10  $[M+H]^+$ .

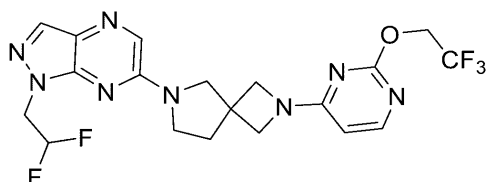
20

【2204】

実施例960: 1-(2, 2-ジフルオロエチル)-6-(2-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3. 4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン

30

【化1276】



工程1: 6-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3. 4]オクタン-2-カルボン酸 *tert*-ブチル: 一般手順Iに従い、2, 6-ジアザスピロ[3. 4]オクタン-2-カルボン酸 *tert*-ブチル (225 mg、1.06 mmol、1.0当量) および 6-クロロ-1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン (230 mg、1.06 mmol、1.0当量) を出発物質として使用し、6-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3. 4]オクタン-2-カルボン酸 *tert*-ブチル (270 mg、65%) を白色固形物として得た。MS  $m/z$ : 395  $[M+H]^+$ .

40

【2205】

工程2: 1-(2, 2-ジフルオロエチル)-6-(2, 6-ジアザスピロ[3. 4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン: 一般手順Hに従い、6

50



－（１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ〔３，４－ｂ〕ピラジン－６－イル）－２，６－ジアザスピロ〔３．４〕オクタン－２－カルボン酸 *tert*-ブチル（２７０ｍｇ）を出発物質として使用し、粗生成物１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（２，６－ジアザスピロ〔３．４〕オクタン－６－イル）－１Ｈ－ピラゾロ〔３，４－ｂ〕ピラジン（３５０ｍｇ）を得た。MS  $m/z$ ：２９５〔 $M+H$ 〕<sup>+</sup>。

【２２０６】

工程３：６－（２－（２－クロロピリミジン－４－イル）－２，６－ジアザスピロ〔３．４〕オクタン－６－イル）－１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ〔３，４－ｂ〕ピラジン：一般手順Ｙに従い、１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（２，６－ジアザスピロ〔３．４〕オクタン－６－イル）－１Ｈ－ピラゾロ〔３，４－ｂ〕ピラジン（３５０ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ、１．０当量）および４－ブromo－２－クロロピリミジン（２００ｍｇ、１．０２ｍｍｏｌ、１．５当量）を出発物質として使用し、６－（２－（２－クロロピリミジン－４－イル）－２，６－ジアザスピロ〔３．４〕オクタン－６－イル）－１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ〔３，４－ｂ〕ピラジン（１１０ｍｇ、４０％）を白色固形物として得た。MS  $m/z$ ：４０７〔 $M+H$ 〕<sup>+</sup>。

10

【２２０７】

工程４：１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（２－（２－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ピリミジン－４－イル）－２，６－ジアザスピロ〔３．４〕オクタン－６－イル）－１Ｈ－ピラゾロ〔３，４－ｂ〕ピラジン：一般手順Ｅに従い、６－（２－（２－クロロピリミジン－４－イル）－２，６－ジアザスピロ〔３．４〕オクタン－６－イル）－１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾロ〔３，４－ｂ〕ピラジン（５５ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ、１．０当量）およびCF<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH（２０ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ、１．５当量）を出発物質として使用し、１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（２－（２－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ピリミジン－４－イル）－２，６－ジアザスピロ〔３．４〕オクタン－６－イル）－１Ｈ－ピラゾロ〔３，４－ｂ〕ピラジン（３０ｍｇ、４７％）を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR（４００MHz，DMSO-*d*<sub>6</sub>）δ ８．１４（s，１H），８．１０（s，１H），８．０３（d，J＝５．９Hz，１H），６．４６（tt，J＝５４．９，３．９Hz，１H），６．１８（d，J＝５．８Hz，１H），４．９１（q，J＝９．１Hz，２H），４．６８（td，J＝１４．９，３．９Hz，２H），４．２２－４．０１（m，４H），３．８６（s，２H），３．６７（t，J＝６．８Hz，２H），２．３７－２．２４（m，２H）。MS  $m/z$ ：４７１．１〔 $M+H$ 〕<sup>+</sup>。

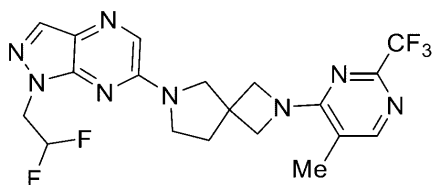
20

30

【２２０８】

実施例９６１：１－（２，２－ジフルオロエチル）－６－（２－（５－メチル－２－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－２，６－ジアザスピロ〔３．４〕オクタン－６－イル）－１Ｈ－ピラゾロ〔３，４－ｂ〕ピラジン

【化１２７７】



40

工程１：２－（５－ブromo－２－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－２，６－ジアザスピロ〔３．４〕オクタン－６－カルボン酸 *tert*-ブチル：一般手順Ｗに従い、２－（２－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－２，６－ジアザスピロ〔３．４〕オクタン－６－カルボン酸 *tert*-ブチル（２００ｍｇ、０．５５８ｍｍｏｌ、１当量）を出発物質として、NBS（２９８．００ｍｇ、１．６７４ｍｍｏｌ、３当量）を試薬として使用し、２－（５－ブromo－２－（トリフルオロメチル）ピリミジ

50

ン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボン酸tert-ブチル(150mg、71%)を白色固形物として得た MS m/z: 437 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 【2209】

工程2: 2-(5-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボン酸tert-ブチル: 一般手順Lに従い、2-[5-ブromo-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボン酸tert-ブチル(150mg、0.343mmol、1当量)およびメチル硼酸(25mg、0.412mmol、1.2当量)を出発物質として、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(22mg、0.034mmol、0.1)当量を触媒として使用し、2-(5-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボン酸tert-ブチル(100mg、78%)を白色固形物として得た MS m/z: 373 [M+H]<sup>+</sup>.

10

#### 【2210】

工程3: 2-(5-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン: 一般手順Hに従い、2-(5-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボン酸tert-ブチル(100mg、0.269mmol、1当量)を出発物質として使用し、粗生成物2-(5-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン(70mg)を得た。MS m/z: 273 [M+H]<sup>+</sup>.

20

#### 【2211】

工程4: 1-(2, 2-ジフルオロエチル)-6-(2-(5-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン: 一般手順Iに従い、2-(5-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン(70mg、0.257mmol、1当量)および6-クロロ-1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン(67.4mg、0.308mmol、1.2当量)を出発物質として使用し、1-(2, 2-ジフルオロエチル)-6-(2-(5-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン(40mg、34%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.14(s, 1H), 8.10-8.07(m, 2H), 6.46(tt, J=55.0, 3.9Hz, 1H), 4.68(td, J=14.9, 3.9Hz, 2H), 4.58-4.12(m, 4H), 3.86(s, 2H), 3.67(t, J=6.9Hz, 2H), 2.30(t, J=6.8Hz, 2H), 2.23(s, 3H). MS m/z: 455.10 [M+H]<sup>+</sup>.

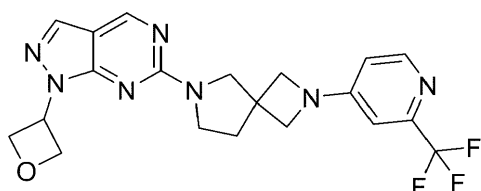
30

#### 【2212】

実施例962: 1-(オキセタン-3-イル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン

40

#### 【化1278】



工程1: 6-クロロ-1-(2, 2-ジフルオロエチル)-3-メチル-1H-ピラゾ

50

ロ [3, 4-d] ピリミジン：一般手順 K に従い、6-クロロ-3-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン (150 mg、0.86 mmol、1.0 当量) およびトリフルオロメタンスルホン酸 2, 2-ジフルオロエチル (211 mg、1.02 mmol、1.5 当量) を出発物質として使用し、6-クロロ-1-(2, 2-ジフルオロエチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン (70 mg、49%) を白色固形物として得た。MS  $m/z$ : 211  $[M+H]^+$ .

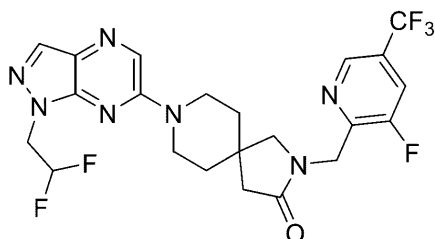
#### 【2213】

工程 2: 1-(オキセタン-3-イル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン：一般手順 I に従い、6-クロロ-1-(2, 2-ジフルオロエチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン (70 mg、0.322 mmol、1.0 当量) および 2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ [3.4] オクタン (103 mg、0.398 mmol、1.2 当量) を出発物質として使用し、1-(オキセタン-3-イル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン (32.5 mg、23%) を白色固形物として得た。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.91 (s, 1H), 8.25 (d,  $J=5.7$  Hz, 1H), 8.15 (d,  $J=7.0$  Hz, 1H), 6.75 (d,  $J=2.3$  Hz, 1H), 6.57 (dd,  $J=5.7, 2.2$  Hz, 1H), 5.87 (p,  $J=7.2$  Hz, 1H), 5.04 (t,  $J=6.4$  Hz, 2H), 4.96 (t,  $J=7.1$  Hz, 2H), 4.11-3.94 (m, 4H), 3.83 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 2.27 (t,  $J=6.9$  Hz, 2H). MS  $m/z$ : 432.15  $[M+H]^+$ .

#### 【2214】

実施例 963: 8-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル)-2-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)メチル)-2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-3-オン

#### 【化1279】



工程 1: メタンスルホン酸 (3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)メチル: 2-ブromo-3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン (600 mg、2.45 mmol、1.00 当量)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (284 mg、0.246 mmol、0.100 当量) および (トリブチルスタンニル)メタノール (1579 mg、4.91 mmol、2.00 当量) とトルエン (6 mL) の混合物を 16 時間、80 °C でアルゴン雰囲気下にて攪拌した。上記の混合物に、DCM (6 mL) 中の TEA (497 mg、4.91 mmol、2.00 当量) およびメタンスルホン酸無水物 (514 mg、2.95 mmol、1.20 当量) を室温で添加した。得られた混合物をさらに 2 時間、室温で攪拌した。得られた混合物を EtOAc (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (2×20 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc/PE = 1/1 を用いて溶出) によって精製し、メタンスルホン酸 (3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)メチル (60 mg、8.93%) を白色固形物として得た。MS  $m/z$ : 274  $[M+H]^+$ .

## 【2215】

工程2：8-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ[3，4-b]ピラジン-6-イル）-2-（（3-フルオロ-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）メチル）-2，8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン：一般手順Eに従い、8-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ[3，4-b]ピラジン-6-イル）-2，8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン塩酸塩（75.0mg、0.201mmol、1.10当量）およびメタンスルホン酸（3-フルオロ-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）メチル（50.0mg、0.183mmol、1.00当量）を出発物質として使用し、8-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ[3，4-b]ピラジン-6-イル）-2-（（3-フルオロ-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）メチル）-2，8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン（26.2mg、26.1%）を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR（400MHz，DMSO-d<sub>6</sub>）δ 8.83（s，1H），8.47（s，1H），8.37-8.29（m，1H），8.12（s，1H），6.60-6.27（m，1H），4.76-4.63（m，4H），3.88-3.79（m，2H），3.75-3.64（m，2H），2.34（s，2H），1.67（t，4H）。MS m/z：518.2 [M+H]<sup>+</sup>。

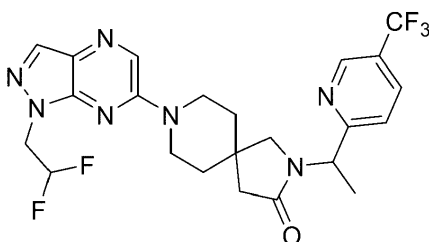
10

## 【2216】

実施例964：8-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ[3，4-b]ピラジン-6-イル）-2-（1-（5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）エチル）-2，8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン

20

## 【化1280】



30

工程1：1-（5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）エタン-1-オール：一般手順Oに従い、1-（5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）エタン-1-オン（500mg、2.644mmol、1.0当量）を出発物質として使用し、1-（5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）エタン-1-オール（320mg、44%）を無色の油状物として得た。MS m/z：192 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【2217】

工程2：メタンスルホン酸1-（5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）エチル：一般手順Rに従い、1-（5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）エタノール（300mg、3.13mmol、1当量）およびメタンスルホン酸無水物（410mg、4.70mmol、1.5当量）を出発物質として使用し、メタンスルホン酸1-（5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）エチル（120mg、39%）を明黄色油状物として得た。MS m/z：270 [M+H]<sup>+</sup>。

40

## 【2218】

工程3：8-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ[3，4-b]ピラジン-6-イル）-2-（1-（5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）エチル）-2，8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン：一般手順Yに従い、メタンスルホン酸1-（5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）エチル（100mg、0.371mmol、1.0当量）および8-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ[3，4-b]ピラジン-6-イル）-2，8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン（124mg、0.371mmol、1.0当量）を出発物質として、

50

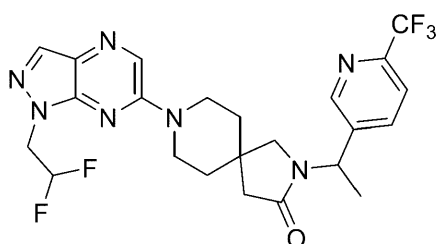
x Phos (35.4 mg、0.074 mmol、0.2 当量)、x Phos Pd G3 (31.4 mg、0.037 mmol、0.1 当量) を触媒として使用し、8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)エチル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン(7.7 mg、3.9%) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d)  $\delta$  8.83 (s, 2H), 8.13-7.84 (m, 2H), 7.61-7.32 (m, 1H), 6.40-6.08 (m, 1H), 5.54 (d, J=7.2 Hz, 1H), 4.81-4.49 (m, 2H), 4.00-3.77 (m, 2H), 3.74-3.55 (m, 2H), 3.41-3.19 (m, 2H), 2.54-2.25 (m, 2H), 1.89-1.73 (m, 2H), 1.68-1.63 (m, 3H), 1.21-1.08 (m, 1H), 1.08-0.91 (m, 1H). MS m/z: 510.1 [M+H]<sup>+</sup>.

10

【2219】

実施例 965: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)エチル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン

【化1281】



20

工程 1: メタンスルホン酸 1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)エチル: 一般手順 R に従い、1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)エタン-1-オール(90 mg、471  $\mu$ mol、1.0 当量) および MsCl (64.7 mg、565  $\mu$ mol、1.2 当量) を出発物質として使用し、メタンスルホン酸 1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)エチル(115 mg、91%) を白色固形物として得た。MS m/z: 270 [M+H]<sup>+</sup>.

30

【2220】

工程 2: 3-オキソ-2-(1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)エチル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル: 一般手順 E に従い、3-オキソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル(100 mg、371  $\mu$ mol、1.0 当量) およびメタンスルホン酸 1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)エチル(115 mg、371  $\mu$ mol、1.0 当量) を出発物質として使用し、3-オキソ-2-(1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)エチル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル(125 mg、79%) を白色固形物として得た。MS m/z: 428 [M+H]<sup>+</sup>.

40

【2221】

工程 3: 2-(1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)エチル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン: 一般手順 B に従い、3-オキソ-2-(1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)エチル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル(125 mg) を出発物質として使用し、粗生成物 2-(1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)エチル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン塩酸塩(100 mg) を得た。MS m/z: 328 [M+H]<sup>+</sup>.

【2222】

50

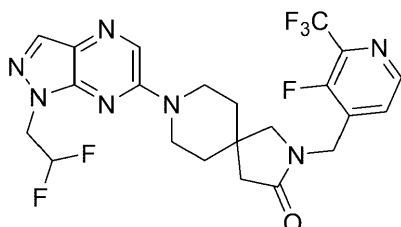
工程 4 : 8 - ( 1 - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピラジン - 6 - イル ) - 2 - ( 1 - ( 6 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 3 - イル ) エチル ) - 2 , 8 - ジアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 3 - オン : 一般手順 I に従い、2 - ( 1 - ( 6 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 3 - イル ) エチル ) - 2 , 8 - ジアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 3 - オン塩酸塩 ( 1 0 0 m g 、 2 9 9  $\mu$  m o l 、 1 . 0 当量 ) および 6 - クロロ - 1 - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピラジン ( 7 8 . 5 m g 、 3 5 9  $\mu$  m o l 、 1 . 2 当量 ) を出発物質として使用し、8 - ( 1 - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピラジン - 6 - イル ) - 2 - ( 1 - ( 6 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 3 - イル ) エチル ) - 2 , 8 - ジアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 3 - オン ( 7 8 m g 、 5 0 % ) を白色固形物として得た。  
 $^1\text{H}$  NMR ( 3 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> )  $\delta$  8 . 7 2 ( d , J = 2 . 2 H z , 1 H ) , 8 . 4 7 ( s , 1 H ) , 8 . 1 3 ( s , 1 H ) , 8 . 0 2 ( d d , J = 8 . 2 , 2 . 2 H z , 1 H ) , 7 . 9 2 ( d , J = 8 . 2 H z , 1 H ) , 6 . 6 7 - 6 . 2 0 ( m , 1 H ) , 5 . 3 7 ( q , J = 7 . 1 H z , 1 H ) , 4 . 6 9 ( t d , J = 1 5 . 1 , 3 . 8 H z , 2 H ) , 4 . 0 1 - 3 . 7 8 ( m , 2 H ) , 3 . 7 3 - 3 . 5 5 ( m , 2 H ) , 3 . 3 2 ( s , 1 H ) , 3 . 0 0 ( d , J = 9 . 9 H z , 1 H ) , 2 . 3 6 ( d , J = 2 . 0 H z , 2 H ) , 1 . 6 6 ( t , J = 5 . 7 H z , 2 H ) , 1 . 5 5 ( d , J = 7 . 2 H z , 5 H ) . M S m / z : 5 1 0 . 2 [ M + H ] <sup>+</sup> .

10

【 2 2 2 3 】

実施例 9 6 6 : 8 - ( 1 - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピラジン - 6 - イル ) - 2 - ( ( 3 - フルオロ - 2 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 4 - イル ) メチル ) - 2 , 8 - ジアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 3 - オン  
 【化 1 2 8 2 】

20



30

工程 1 : ( 3 - フルオロ - 2 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 4 - イル ) メタノール : 一般手順 A H に従い、3 - フルオロ - 2 - ( トリフルオロメチル ) イソニコチン酸 ( 1 5 0 m g 、 0 . 7 1 8 m m o l 、 1 . 0 当量 ) を出発物質として、B H <sub>3</sub> - D M S ( 1 0 M 、 0 . 2 m L 、 4 . 0 当量 ) を還元剤として使用し、( 3 - フルオロ - 2 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 4 - イル ) メタノール ( 9 0 m g 、 6 0 % ) を無色の油状物として得た。M S m / z : 1 9 6 [ M + H ] <sup>+</sup> .

【 2 2 2 4 】

工程 2 : メタンスルホン酸 ( 3 - フルオロ - 2 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 4 - イル ) メチル : 一般手順 R に従い、( 3 - フルオロ - 2 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 4 - イル ) メタノール ( 9 0 m g 、 0 . 4 5 9 m m o l 、 1 . 0 当量 ) および M s <sub>2</sub> O ( 1 6 1 m g 、 0 . 9 2 0 m m o l 、 2 . 0 当量 ) を出発物質として使用し、メタンスルホン酸 ( 3 - フルオロ - 2 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 4 - イル ) メチル ( 7 0 . 0 m g 、 6 0 % ) を白色固形物として得た。M S m / z : 2 7 4 [ M + H ] <sup>+</sup> .

40

【 2 2 2 5 】

工程 3 : 8 - ( 1 - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピラジン - 6 - イル ) - 2 - ( ( 3 - フルオロ - 2 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 4 - イル ) メチル ) - 2 , 8 - ジアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 3 - オン : 一般手順 E に従い、メタンスルホン酸 ( 3 - フルオロ - 2 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 4 - イル ) メチル ( 7 0 m g 、 0 . 2 5 5 m m o l 、 1 . 0 当量 ) および 8 - ( 1 - ( 2 , 2 - ジ

50

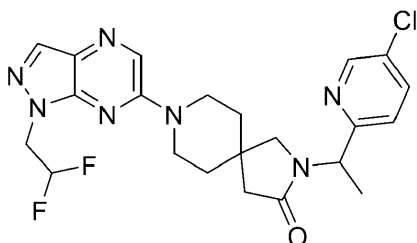
フルオロエチル) - 1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-イル) - 2, 8-ジアザスピロ[4. 5]デカン-3-オン(86mg、0.255mmol、1.0当量)を出発物質として使用し、8-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-イル)-2-(3-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)メチル)-2, 8-ジアザスピロ[4. 5]デカン-3-オン(42.6mg、60%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.57(d, 1H), 8.47(s, 1H), 8.12(s, 1H), 7.69(t, 1H), 6.45(tt, 1H), 4.71(td, 2H), 4.60(s, 2H), 3.93-3.79(m, 2H), 3.75-3.57(m, 2H), 3.25(s, 2H), 2.40(s, 2H), 1.67(q, 4H). MS m/z: 514.15 [M+H]<sup>+</sup>.

10

【2226】

実施例967: 2-(1-(5-クロロピリジン-2-イル)エチル)-8-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4. 5]デカン-3-オン

【化1283】



20

工程1: 2-(1-ブロモエチル)-5-クロロピリジン: 一般手順Wに従い、5-クロロ-2-エチルピリジン(150mg、1.06mmol、1.0当量)を出発物質として、NBS(283mg、1.59mmol、1.5当量)を試薬として使用し、2-(1-ブロモエチル)-5-クロロピリジン(150mg、64%)を白色固形物として得た。MS m/z: 220 [M+H]<sup>+</sup>.

【2227】

30

工程2: 2-(1-(5-クロロピリジン-2-イル)エチル)-3-オキソ-2, 8-ジアザスピロ[4. 5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル: 一般手順Eに従い、2-(1-ブロモエチル)-5-クロロピリジン(110mg、507μmol、1.5当量)および3-オキソ-2, 8-ジアザスピロ[4. 5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(86mg、338μmol、1.0当量)を出発物質として使用し、2-(1-(5-クロロピリジン-2-イル)エチル)-3-オキソ-2, 8-ジアザスピロ[4. 5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(80mg、60%)を白色固形物として得た。MS m/z: 394 [M+H]<sup>+</sup>.

【2228】

工程3: 2-(1-(5-クロロピリジン-2-イル)エチル)-2, 8-ジアザスピロ[4. 5]デカン-3-オン塩酸塩: 一般手順Bに従い、2-(1-(5-クロロピリジン-2-イル)エチル)-3-オキソ-2, 8-ジアザスピロ[4. 5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(80mg)を出発物質として使用し、粗生成物2-(1-(5-クロロピリジン-2-イル)エチル)-2, 8-ジアザスピロ[4. 5]デカン-3-オン塩酸塩(55mg)を得た。MS m/z: 294 [M+H]<sup>+</sup>.

40

【2229】

工程4: 2-(1-(5-クロロピリジン-2-イル)エチル)-8-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4. 5]デカン-3-オン: 一般手順Iに従い、2-(1-(5-クロロピリジン-2-イル)エチル)-2, 8-ジアザスピロ[4. 5]デカン-3-オン塩酸

50

塩 (55 mg、187  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量) および 6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (49.1 mg、224  $\mu\text{mol}$ 、1.2 当量) を出発物質として使用し、2-(1-(5-クロロピリジン-3-イル)エチル)-8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン (43.7 mg、48%) を白色固形物として得た。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.60 (d,  $J=2.5$  Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.93 (dd,  $J=8.4, 2.6$  Hz, 1H), 7.37 (d,  $J=8.5$  Hz, 1H), 6.64-6.19 (m, 1H), 5.38-5.22 (m, 1H), 4.79-4.59 (m, 2H), 3.98-3.74 (m, 2H), 3.72-3.56 (m, 2H), 3.32-3.26 (m, 1H), 3.07 (d,  $J=9.8$  Hz, 1H), 2.33 (d,  $J=2.1$  Hz, 2H), 1.66 (t,  $J=5.6$  Hz, 2H), 1.56 (s, 2H), 1.48 (d,  $J=7.1$  Hz, 3H). MS  $m/z$ : 476.15  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

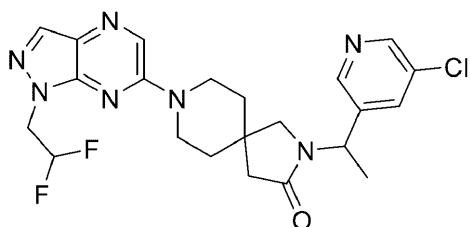
10

【2230】

実施例 968: 2-(1-(5-クロロピリジン-3-イル)エチル)-8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン

【化1284】

20



工程 1: 1-(5-クロロピリジン-3-イル)エタン-1-オール: 一般手順 P に従い、5-クロロニコチンアルデヒド (500 mg、3.52 mmol、1.0 当量) を出発物質として使用し、1-(5-クロロピリジン-3-イル)エタン-1-オール (390 mg、70%) を白色固形物として得た。MS  $m/z$ : 142  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

30

【2231】

工程 2: メタンスルホン酸 1-(5-クロロピリジン-3-イル)エチル: 一般手順 R に従い、1-(5-クロロピリジン-3-イル)エタン-1-オール (390 mg、2.47 mmol、1.0 当量) および メタンスルホン酸無水物 (519 mg、2.96 mmol、1.2 当量) を出発物質として使用し、メタンスルホン酸 1-(5-クロロピリジン-3-イル)エチル (400 mg、68%) を白色固形物として得た。MS  $m/z$ : 158  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

【2232】

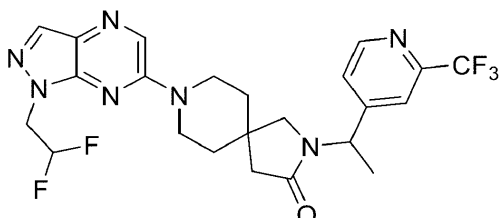
工程 3: 2-(1-(5-クロロピリジン-3-イル)エチル)-8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン: 一般手順 E に従い、8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン (172 mg、0.509 mmol、1.2 当量) および メタンスルホン酸 1-(5-クロロピリジン-3-イル)エチル (100 mg、0.424 mmol、1.0 当量) を出発物質として使用し、8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(1-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)エチル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン (10.6 mg、5.6%) をオフホワイト色固形物として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.57 (d,  $J=2.3$  Hz, 1H), 8.51-8.44 (m, 2H), 8.12 (s, 1H), 7.89-7.84 (

40

50



10



20

30

40

50

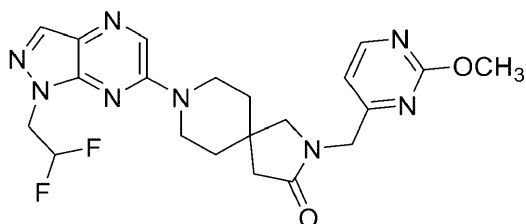
し、1.2当量)およびメタンスルホン酸1-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)エチル(200mg、0.743mmol、1当量)を出発物質として使用し、8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(1-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)エチル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン(100mg、25.6%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.76(d, J=5.0Hz, 1H), 8.47(s, 1H), 8.12(s, 1H), 7.74(s, 1H), 7.63(d, 1H), 6.43(tt, J=54.8, 3.8Hz, 1H), 5.36-5.26(m, 1H), 4.68(td, J=15.0, 3.8Hz, 2H), 3.95-3.78(m, 2H), 3.69-3.59(m, 2H), 3.32-3.27(m, 1H), 3.06-2.99(m, 1H), 2.43-2.32(m, 2H), 1.71-1.64(m, 2H), 1.64-1.55(m, 2H), 1.54-1.49(m, 3H). MS m/z: 510.15 [M+H]<sup>+</sup>.

10

【2238】

実施例970: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(2-メトキシピリミジン-4-イル)メチル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン

【化1286】



20

工程1: メタンスルホン酸(2-メトキシピリミジン-4-イル)メチル: 一般手順Rに従い、(2-メトキシピリミジン-4-イル)メタノール(200mg、1.427mmol、1当量)およびMs<sub>2</sub>O(296mg、1.71mmol、1.2当量)を出発物質として使用し、メタンスルホン酸(2-メトキシピリミジン-4-イル)メチル(170mg、54%)を白色液状物として得た。MS m/z: 219 [M+H]<sup>+</sup>.

30

【2239】

工程2: 2-(2-(2-メトキシピリミジン-4-イル)メチル)-3-オキソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル: 一般手順Eに従い、メタンスルホン酸(2-メトキシピリミジン-4-イル)メチル(170mg、0.779mmol、1当量)および3-オキソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(237mg、0.935mmol、1.2当量)を出発物質として使用し、2-(2-(2-メトキシピリミジン-4-イル)メチル)-3-オキソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(200mg、68%)を白色固形物として得た。MS m/z: 377 [M+H]<sup>+</sup>.

40

【2240】

工程3: 2-(2-(2-メトキシピリミジン-4-イル)メチル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン塩酸塩: 一般手順Bに従い、2-[2-(2-メトキシピリミジン-4-イル)メチル]-3-オキソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(200mg、0.531mmol、1当量)を出発物質として使用し、粗生成物2-(2-(2-メトキシピリミジン-4-イル)メチル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン塩酸塩(70mg)を得た。MS m/z: 277 [M+H]<sup>+</sup>.

【2241】

工程4: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピ

50

ラジン-6-イル)-2-(2-メトキシピリミジン-4-イル)メチル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン:一般手順Iに従い、2-(2-メトキシピリミジン-4-イル)メチル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン塩酸塩(70mg、0.253mmol、1当量)および6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(66.4mg、0.304mmol、1.2当量)を出発物質として使用し、8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(2-メトキシピリミジン-4-イル)メチル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン(17.6mg、15%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.56(d, J=5.0Hz, 1H), 8.47(s, 1H), 8.12(s, 1H), 7.01(d, J=5.0Hz, 1H), 6.43(tt, J=55.0, 3.9Hz, 1H), 4.69(td, J=15.0, 3.8Hz, 2H), 4.44(s, 2H), 3.94-3.89(m, 3H), 3.89-3.82(m, 2H), 3.69(dt, J=13.2, 5.6Hz, 2H), 3.35-3.31(m, 2H), 2.41-2.36(m, 2H), 1.73-1.66(m, 4H). MS m/z: 459.25 [M+H]<sup>+</sup>.

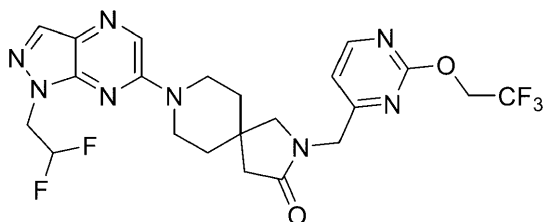
10

【2242】

実施例971: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-4-イル)メチル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン

20

【化1287】



工程1: 4-メチル-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン:一般手順Eに従い、2-クロロ-4-メチルピリミジン(1.00g、7.78mmol、1.0当量)およびトリフルオロエタノール(1.56g、15.5mmol、2.0当量)を出発物質として使用し、4-メチル-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン(1.20g、76%)を褐色油状物として得た。MS m/z: 193 [M+H]<sup>+</sup>

30

【2243】

工程2: 4-(ブロモメチル)-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン: AcOH(8mL)中4-メチル-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン(1.2g、6.24mmol、1.0当量)とAcOK(1.23g、12.5mmol、2.0当量)の攪拌溶液にBr<sub>2</sub>(1.00g、6.24mmol、1.0当量)を室温で滴下した。得られた混合物を2時間、80℃で攪拌した。LCMSにより所望の生成物が検出された。混合物を室温まで放冷し、飽和NaHCO<sub>3</sub>(水性)でpH約8に塩基性化した。水層をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2×40mL)で抽出した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE/EA(10:1))を用いて溶出)によって精製し、粗生成物4-(ブロモメチル)-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン(700mg)を褐色油状物として得た。MS m/z: 271 [M+H]<sup>+</sup>.

40

【2244】

工程3: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-4-イル)メチル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン: THF(5m

50

L) 中 8-〔1-(2, 2-ジフルオロエチル)ピラゾロ〔3, 4-b〕ピラジン-6-イル〕-2, 8-ジアザスピロ〔4. 5〕デカン-3-オン (74. 4 mg、0. 221 mmol、1 当量) と NaH (60% w/w、17. 7 mg、0. 442 mmol、2. 00 当量) の溶液を 1 時間、室温で N<sub>2</sub> 雰囲気下にて攪拌した。上記の混合物に、4-(プロモメチル)-2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン (700 mg、粗製) を数回に分けて 0℃ で添加した。得られた混合物をさらに 2 時間、室温で攪拌した。LCMS により所望の生成物を検出することができた。混合物を、飽和 NH<sub>4</sub>Cl (水性) でクエンチし、EtOAc (2×20 mL) で抽出した。コンバインド有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過し、エバポレーションし、Comb i-Flash によって精製し、8-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピラジン-6-イル)-2-((2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-4-イル)メチル)-2, 8-ジアザスピロ〔4. 5〕デカン-3-オン (32. 5 mg、27. 7%) をオフホワイト色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8. 64 (d, J=5. 0 Hz, 1H), 8. 48 (s, 1H), 8. 13 (s, 1H), 7. 16 (d, J=5. 0 Hz, 1H), 6. 42 (tt, J=5. 5, 4. 1 Hz, 1H), 5. 04 (q, J=9. 0 Hz, 2H), 4. 69 (td, J=15. 0, 3. 8 Hz, 2H), 4. 48 (s, 2H), 3. 93-3. 62 (m, 4H), 3. 33 (s, 2H), 2. 40 (s, 2H), 1. 71 (t, J=5. 6 Hz, 4H). MS m/z: 527. 15 [M+H]<sup>+</sup>.

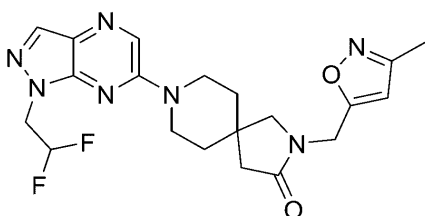
10

20

【2245】

実施例 972: 8-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピラジン-6-イル)-2-((3-メチルイソオキサゾル-5-イル)メチル)-2, 8-ジアザスピロ〔4. 5〕デカン-3-オン

【化 1288】



30

工程 1: 8-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピラジン-6-イル)-2-((3-メチルイソオキサゾル-5-イル)メチル)-2, 8-ジアザスピロ〔4. 5〕デカン-3-オン: 一般手順 I に従い、8-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピラジン-6-イル)-2, 8-ジアザスピロ〔4. 5〕デカン-3-オン (60 mg、0. 127 mmol、1. 0 当量) および 5-(プロモメチル)-3-メチルイソオキサゾール (100 mg、0. 152 mmol、1. 2 当量) を出発物質として使用し、8-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピラジン-6-イル)-2-((3-メチルイソオキサゾル-5-イル)メチル)-2, 8-ジアザスピロ〔4. 5〕デカン-3-オン (20. 3 mg、48%) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8. 47 (d, J=1. 0 Hz, 1H), 8. 12 (d, J=1. 2 Hz, 1H), 6. 72-6. 03 (m, 2H), 4. 75-4. 63 (m, 2H), 4. 53 (s, 2H), 3. 91-3. 83 (m, 2H), 3. 70-3. 62 (m, 2H), 3. 42-3. 31 (m, 2H), 2. 34 (s, 2H), 2. 22 (d, J=1. 2 Hz, 3H), 1. 65 (d, J=5. 8 Hz, 4H). MS m/z: 432. 05 [M+H]<sup>+</sup>.

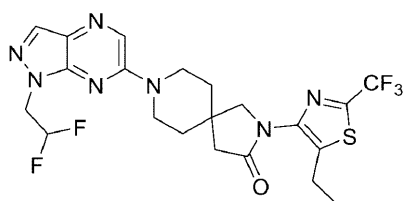
40

【2246】

実施例 973: 8-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピラジン-6-イル)-2-(5-エチル-2-(トリフルオロメチル)チアゾル-

50

4-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン  
【化1289】



工程1：N-メトキシ-N-メチル-2-(トリフルオロメチル)チアゾール-5-カルボキサミド：一般手順Gに従い、2-(トリフルオロメチル)チアゾール-5-カルボン酸(550mg、2.79mmol、1.0当量)およびN,O-ジメチルヒドロキシルアミン(255mg、4.18mmol、1.5当量)を出発物質として使用し、N-メトキシ-N-メチル-2-(トリフルオロメチル)チアゾール-5-カルボキサミド(540mg、80%)を黄色固形物として得た。MS m/z：241 [M+H]<sup>+</sup>。  
【2247】

工程2：1-(2-(トリフルオロメチル)チアゾール-5-イル)エタン-1-オン：一般手順Pに従い、N-メトキシ-N-メチル-2-(トリフルオロメチル)チアゾール-5-カルボキサミド(540mg、2.25mmol、1.0当量)を出発物質として使用し、1-(2-(トリフルオロメチル)チアゾール-5-イル)エタン-1-オン(190mg、43%)を黄色固形物として得た。MS m/z：196 [M+H]<sup>+</sup>。  
【2248】

工程3：1-(2-(トリフルオロメチル)チアゾール-5-イル)エタン-1-オール：一般手順Qに従い、1-(2-(トリフルオロメチル)チアゾール-5-イル)エタン-1-オン(190mg、0.974mmol、1.0当量)を出発物質として使用し、1-(2-(トリフルオロメチル)チアゾール-5-イル)エタン-1-オール(130mg、67%)を黄色油状物として得た。MS m/z：198 [M+H]<sup>+</sup>。  
【2249】

工程4：メタンスルホン酸1-(2-(トリフルオロメチル)チアゾール-5-イル)エチル：一般手順Rに従い、1-(2-(トリフルオロメチル)チアゾール-5-イル)エタン-1-オール(130mg、0.659mmol、1.0当量)およびメタンスルホン酸無水物(344mg、1.97mmol、3.0当量)を出発物質として使用し、メタンスルホン酸1-(2-(トリフルオロメチル)チアゾール-5-イル)エチル(60mg、33%)を黄色油状物として得た。MS m/z：276 [M+H]<sup>+</sup>。  
【2250】

工程5：8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(5-エチル-2-(トリフルオロメチル)チアゾール-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン：一般手順Eに従い、メタンスルホン酸1-(2-(トリフルオロメチル)チアゾール-5-イル)エチル(60mg、0.218mmol、1.0当量)および8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン(73.3mg、0.218mmol、1.0当量)を出発物質として使用し、8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(5-エチル-2-(トリフルオロメチル)チアゾール-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン(28.1mg、23%)を黄色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.48(s, 1H), 8.12(s, 1H), 6.62-6.23(m, 1H), 4.74-4.63(m, 2H), 3.96-3.88(m, 2H), 3.76-3.68(m, 4H), 2.80(q, J=7.5Hz, 2H), 2.54(s, 2H), 1.76(t, J=5.6Hz, 4H), 1.24(t, J=7.5Hz, 3H)。MS m/z：516 [M+H]<sup>+</sup>。

10

20

30

40

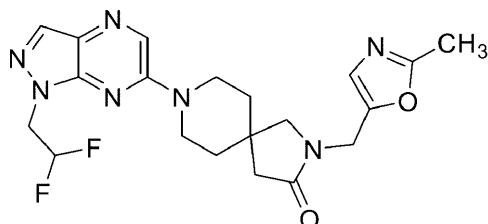
50

+.

## 【2251】

実施例974：8-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ[3，4-b]ピラジン-6-イル）-2-（（2-メチルオキサゾル-5-イル）メチル）-2，8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン

## 【化1290】



10

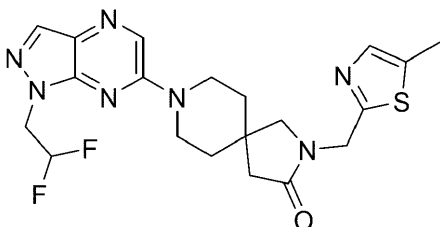
工程1：8-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ[3，4-b]ピラジン-6-イル）-2-（（2-メチルオキサゾル-5-イル）メチル）-2，8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン：一般手順Eに従い、8-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ[3，4-b]ピラジン-6-イル）-2，8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン（70mg、0.208mmol、1.0当量）および5-（クロロメチル）-2-メチルオキサゾール（32mg、0.250mmol、1.2当量）を出発物質として使用し、8-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ[3，4-b]ピラジン-6-イル）-2-（（2-メチルオキサゾル-5-イル）メチル）-2，8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン（20mg、37%）を黄色油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR（400MHz，DMSO-d<sub>6</sub>）δ 8.47（s，1H），8.13（d，J=4.0Hz，1H），6.93（s，1H），6.57-6.30（m，1H），4.68（td，J=15.1，3.9Hz，2H），4.43（s，2H），3.85（dt，J=13.9，5.3Hz，2H），3.65（dt，J=13.1，5.8Hz，2H），3.18（s，2H），2.37（s，3H），2.32（s，2H），1.62（t，J=5.6Hz，4H）。MS m/z：432.10 [M+H]<sup>+</sup>。

20

## 【2252】

実施例975：8-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ[3，4-b]ピラジン-6-イル）-2-（（5-メチルチアゾル-2-イル）メチル）-2，8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン

## 【化1291】



40

工程1：2-（（5-メチルチアゾル-2-イル）メチル）-3-オキソ-2，8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル：一般手順Iに従い、3-オキソ-2，8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル（200mg、0.786mmol、1.0当量）および2-（クロロメチル）-5-メチルチアゾール（128mg、0.865mmol、1.1当量）を出発物質として使用し、2-（（5-メチルチアゾル-2-イル）メチル）-3-オキソ-2，8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル（120mg、41%）を白色固形物として得た。MS m/z：366 [M+H]<sup>+</sup>。

50

## 【2253】

工程2：2-((5-メチルチアゾル-2-イル)メチル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン塩酸塩：一般手順Bに従い、2-((5-メチルチアゾル-2-イル)メチル)-3-オキソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(120mg)を出発物質として使用し、粗生成物2-((5-メチルチアゾル-2-イル)メチル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン塩酸塩(80mg)を白色固形物として得た。MS m/z：266 [M+H]<sup>+</sup>。

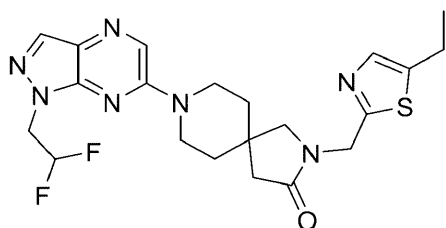
## 【2254】

工程3：8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-((5-メチルチアゾル-2-イル)メチル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン：一般手順Iに従い、2-((5-メチルチアゾル-2-イル)メチル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン(80mg、0.301mmol、1.0当量)および6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(72.5mg、0.331mmol、1.1当量)を出発物質として使用し、8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-((5-メチルチアゾル-2-イル)メチル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン(28.5mg、20%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.47(s, 1H), 8.13(s, 1H), 7.42(s, 1H), 6.44(tt, J=54.9, 3.8Hz, 1H), 4.69(td, J=15.0, 3.8Hz, 2H), 4.62(s, 2H), 3.92-3.82(m, 2H), 3.73-3.62(m, 2H), 3.29(s, 2H), 2.43(s, 3H), 2.36(s, 2H), 1.66(t, J=5.5Hz, 4H)。MS m/z：448.05 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【2255】

実施例976：8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-((5-エチルチアゾル-2-イル)メチル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン

## 【化1292】



工程1：2-((5-クロロチアゾル-2-イル)メチル)-3-オキソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル：一般手順Kに従い、2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(300mg、1.18mmol、1.0当量)および5-クロロ-2-((クロロメチル)チアゾール(238mg、1.42mmol、1.2当量)を出発物質として使用し、2-((5-クロロチアゾル-2-イル)メチル)-3-オキソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(160mg、35%)を白色固形物として得た。MS m/z：386 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【2256】

工程2：3-オキソ-2-((5-ビニルチアゾル-2-イル)メチル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル：一般手順Lに従い、2-((5-クロロチアゾル-2-イル)メチル)-3-オキソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシレート(160mg、0.415mmol、1.0当量)および2-エテニル-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン

(76 mg、0.498 mmol、1.2 当量)を出発物質として、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (60 mg、0.083 mmol、0.2 当量)を触媒として使用し、3-オキソ-2-((5-ビニルチアゾル-2-イル)メチル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(70 mg、44%)を白色固形物として得た。MS m/z: 378 [M+H]<sup>+</sup>。

【2257】

工程3: 2-((5-エチルチアゾル-2-イル)メチル)-3-オキソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル: 一般手順Uに従い、3-オキソ-2-((5-ビニルチアゾル-2-イル)メチル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(70.0 mg、0.185 mmol、1.0 当量)を出発物質として使用し、2-((5-エチルチアゾル-2-イル)メチル)-3-オキソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(50 mg、71%)を白色固形物として得た。MS m/z: 380 [M+H]<sup>+</sup>。

10

【2258】

工程4: 2-((5-エチルチアゾル-2-イル)メチル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン: 一般手順Hに従い、2-((5-エチルチアゾル-2-イル)メチル)-3-オキソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(50 mg)を出発物質として使用し、粗生成物2-((5-エチルチアゾル-2-イル)メチル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン(40 mg)を得た。MS m/z: 280 [M+H]<sup>+</sup>。

20

【2259】

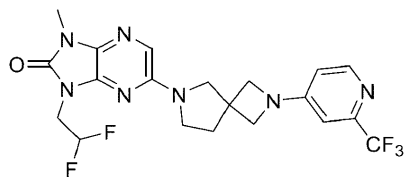
工程5: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-((5-エチルチアゾル-2-イル)メチル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン: 一般手順Iに従い、2-((5-エチルチアゾル-2-イル)メチル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン(40 mg、142 μmol、1.0 当量)および6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(32 mg、142 μmol、1.0 当量)を出発物質として使用し、8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-((5-エチルチアゾル-2-イル)メチル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン(23 mg、34%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.22(s, 1H), 8.04(s, 1H), 7.53(s, 1H), 6.20(tt, J=55.5, 4.4 Hz, 1H), 4.69-4.61(m, 4H), 3.87(d, J=13.7 Hz, 2H), 3.65-3.57(m, 2H), 3.21(s, 2H), 3.05(q, J=7.4 Hz, 2H), 2.43(s, 2H), 1.73(s, 4H), 1.40(t, J=7.4 Hz, 3H)。MS m/z: 462.10 [M+H]<sup>+</sup>。

30

【2260】

実施例977: 3-(2,2-ジフルオロエチル)-1-メチル-5-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2-オン【化1293】

40



工程1: 5-ブromo-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2-オン: THF(15.0 mL)中5-ブromoピラジン-2,3-ジアミン(1.00 g

50



、5.31 mmol、1.0当量)とジ(1H-イミダゾル-1-イル)メタノン(1.29 g、7.96 mmol、1.5当量)の攪拌溶液に。得られた混合物を一晩、60℃で攪拌した。反応混合物を水(50 mL)で希釈し、EtOAc(3×80 mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(50 mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH(20分間で0から30%まで))を用いて溶出)によって精製し、5-ブromo-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2-オン(600 mg)を白色固形物として得た。MS m/z: 215 [M+H]<sup>+</sup>.

【2261】

工程2: 6-ブromo-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2-オン: 一般手順Kに従い、5-ブromo-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2-オン(600 mg、2.80 mmol、1.0当量)およびトリフルオロメタンスルホン酸2,2-ジフルオロエチル(600 mg、2.80 mmol、1.0当量)を出発物質として使用し、6-ブromo-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2-オン(120 mg、15%)を白色固形物として得た。MS m/z: 279 [M+H]<sup>+</sup>.

【2262】

工程3: 5-ブromo-3-(2,2-ジフルオロエチル)-1-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2-オン: 一般手順Kに従い、6-ブromo-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2-オン(120 mg、0.431 mmol、1.0当量)およびヨードメタン(92 mg、0.646 mmol、1.5当量)を出発物質として使用し、5-ブromo-3-(2,2-ジフルオロエチル)-1-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2-オン(90 mg、71%)を黄色油状物として得た。MS m/z: 293 [M+H]<sup>+</sup>.

【2263】

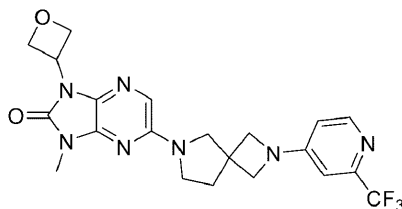
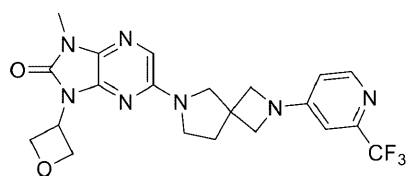
工程4: 3-(2,2-ジフルオロエチル)-1-メチル-5-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2-オン: 一般手順Yに従い、5-ブromo-3-(2,2-ジフルオロエチル)-1-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2-オン(90 mg、0.308 mmol、1.0当量)および2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン塩酸塩(99.3 mg、0.338 mmol、1.1当量)を出発物質として使用し、3-(2,2-ジフルオロエチル)-1-メチル-5-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2-オン(52.6 mg、52%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.24(d, J=5.7 Hz, 1H), 7.28(s, 1H), 6.75(d, J=2.2 Hz, 1H), 6.59-6.19(m, 2H), 4.27-4.15(m, 2H), 4.06-3.99(m, 4H), 3.67(s, 2H), 3.46(t, J=6.8 Hz, 2H), 3.31(s, 3H), 2.27(t, J=6.8 Hz, 2H). MS m/z: 470.1 [M+H]<sup>+</sup>.

実施例978: 1-メチル-3-(オキセタン-3-イル)-5-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2-オン;

【2264】

実施例979: 3-メチル-1-(オキセタン-3-イル)-5-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2-オン

## 【化 1 2 9 4】



工程 1：5-ブロモ-1-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2-オン；6-ブロモ-1-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2-オン：一般手順 K に従い、5-ブロモ-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2-オン（550 mg、2.33 mmol、1.0 当量）およびヨードメタン（165 mg、1.16 mmol、0.5 当量）を出発物質として使用し、5-ブロモ-1-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2-オンと6-ブロモ-1-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2-オンの2つの異性体（120 mg、22%）を黄色固形物として得た。MS  $m/z$ ：229  $[M+H]^+$ 。

10

## 【2265】

工程 2：5-ブロモ-1-メチル-3-（オキセタン-3-イル）-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2-オン；5-ブロモ-3-メチル-1-（オキセタン-3-イル）-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2-オン：一般手順 K に従い、5-ブロモ-1-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2-オンと6-ブロモ-1-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2-オンの2つの異性体（120 mg、0.526 mmol、1.0 当量）およびトリフルオロメタンスルホン酸オキセタン-3-イル（130 mg、0.631 mmol、1.2 当量）を出発物質として使用し、5-ブロモ-1-メチル-3-（オキセタン-3-イル）-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2-オンと5-ブロモ-3-メチル-1-（オキセタン-3-イル）-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2-オンの2つの異性体（60 mg、40%）を黄色油状物として得た。MS  $m/z$ ：285  $[M+H]^+$ 。

20

30

## 【2266】

工程 3：1-メチル-3-（オキセタン-3-イル）-5-（2-（2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル）-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル）-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2-オン；3-メチル-1-（オキセタン-3-イル）-5-（2-（2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル）-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル）-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2-オン：一般手順 Y に従い、5-ブロモ-1-メチル-3-（オキセタン-3-イル）-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2-オンと5-ブロモ-3-メチル-1-（オキセタン-3-イル）-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2-オンの2つの異性体（60 mg、0.211 mmol、1.0 当量）および2-（2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル）-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン塩酸塩（68 mg、0.232 mmol、1.1 当量）を出発物質として使用し、粗生成物を得た。この粗生成物を Prep-HPLC により、以下の条件（カラム：Xselect CSH C18 OBD Column 30\*150 mm 5  $\mu$ m、n；移動相 A：水（0.1%の FA）、移動相 B：ACN；流速：60 mL/分；勾配：8 分間で 24% の B から 34% の B まで、34% の B；波長：254/220 nm；RT1（分）：8.63；実行回数：0）で精製し、1-メチル-3-（オキセタン-3-イル）-5-（2-（2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル）-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル）-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2-オン（6.

40

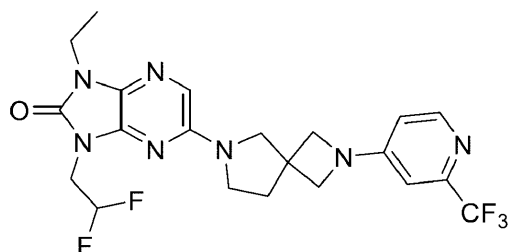
50

6 mg、7%)を白色固形物として、および3-メチル-1-(オキセタン-3-イル)-5-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2-オン(14 mg、14%)を白色固形物として得た。

【2267】

実施例980:3-(2,2-ジフルオロエチル)-1-エチル-5-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2-オン  
【化1295】

10



工程1:5-ブromo-3-(2,2-ジフルオロエチル)-1-エチル-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2-オン:一般手順Kに従い、6-ブromo-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2-オン(100 mg、0.358 mmol、1.0当量)およびヨードエタン(83.8 mg、0.537 mmol、1.5当量)を出発物質として使用し、5-ブromo-3-(2,2-ジフルオロエチル)-1-エチル-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2-オン(60 mg、54%)を黄色油状物として得た。MS m/z:307 [M+H]<sup>+</sup>

20

【2268】

工程2:3-(2,2-ジフルオロエチル)-1-エチル-5-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2-オン:一般手順Yに従い、5-ブromo-3-(2,2-ジフルオロエチル)-1-エチル-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2-オン(60 mg、0.195 mmol、1.0当量)および2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン塩酸塩(68.9 mg、0.195 mmol、1.0当量)を出発物質として使用し、3-(2,2-ジフルオロエチル)-1-エチル-5-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2-オン(25.6 mg、30%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.25(d, J=5.7 Hz, 1H), 7.29(s, 1H), 6.77(d, J=3.0 Hz, 1H), 6.78-6.22(m, 2H), 4.27-4.15(m, 2H), 4.03(t, J=3.3 Hz, 4H), 3.86(q, J=7.2 Hz, 2H), 3.67(s, 2H), 3.47(d, J=6.5 Hz, 2H), 2.28(t, J=6.9 Hz, 2H), 1.26(t, J=7.1 Hz, 3H). MS m/z:470.1 [M+H]<sup>+</sup>.

30

40

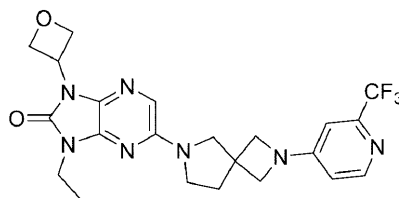
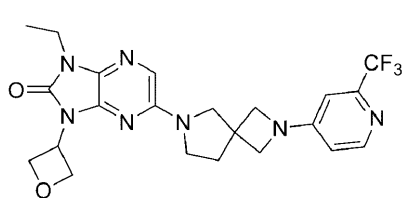
実施例981:1-エチル-3-(オキセタン-3-イル)-5-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2-オン;

【2269】

実施例982:3-エチル-1-(オキセタン-3-イル)-5-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2-オン

50

## 【化 1 2 9 6】



工程 1：5-ブロモ-1-エチル-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2-オン；6-ブロモ-1-エチル-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2-オン：一般手順 K に従い、5-ブロモ-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2-オン（220 mg、1.02 mmol、1.0 当量）およびヨードエタン（80.1 mg、0.51 mmol、0.5 当量）を出発物質として使用し、5-ブロモ-1-エチル-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2-オンと6-ブロモ-1-エチル-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2-オンの2つの異性体（80 mg、32%）を黄色固形物として得た。MS  $m/z$ ：243  $[M+H]^+$ 。

## 【2270】

工程 2：5-ブロモ-1-エチル-3-(オキセタン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2-オン；5-ブロモ-3-エチル-1-(オキセタン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2-オン：一般手順 K に従い、5-ブロモ-1-エチル-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2-オンと6-ブロモ-1-エチル-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2-オンの2つの異性体（80 mg、0.33 mmol、1.0 当量）およびトリフルオロメタンスルホン酸オキセタン-3-イル（81.7 mg、0.396 mmol、1.2 当量）を出発物質として使用し、5-ブロモ-1-エチル-3-(オキセタン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2-オンと5-ブロモ-3-エチル-1-(オキセタン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2-オンの2つの異性体（60 mg、60%）を黄色油状物として得た。MS  $m/z$ ：299  $[M+H]^+$ 。

## 【2271】

工程 3：1-エチル-3-(オキセタン-3-イル)-5-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2-オン；3-エチル-1-(オキセタン-3-イル)-5-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2-オン：一般手順 Y に従い、5-ブロモ-1-エチル-3-(オキセタン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2-オンと5-ブロモ-3-エチル-1-(オキセタン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2-オンの2つの異性体（60 mg、0.201 mmol、1.0 当量）および2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン塩酸塩（59 mg、0.201 mmol、1.0 当量）を出発物質として使用し、粗生成物を得た。この粗生成物を Prep-HPLC によって精製し、1-エチル-3-(オキセタン-3-イル)-5-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2-オン（5.4 mg、8.4%）を白色固形物として、および3-エチル-1-(オキセタン-3-イル)-5-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2-オン（9.5 mg、14%）を白色固形物

として得た。

【2272】

1-エチル-3-(オキセタン-3-イル)-5-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2-オン  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, クロロホルム-d)  $\delta$  8.35 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.64 (q,  $J=7.7$  Hz, 1H), 5.54 (t,  $J=6.7$  Hz, 2H), 4.95-4.91 (m, 2H), 4.17-4.10 (m, 4H), 3.97 (q,  $J=7.2$  Hz, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.60 (t,  $J=6.7$  Hz, 2H), 2.39 (t,  $J=6.9$  Hz, 2H), 1.36 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H). MS  $m/z$ : 476.15  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

10

【2273】

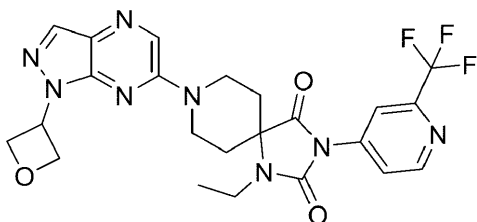
3-エチル-1-(オキセタン-3-イル)-5-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2-オン  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, クロロホルム-d)  $\delta$  8.36 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.63 (t,  $J=7.6$  Hz, 1H), 5.46 (t,  $J=6.7$  Hz, 2H), 4.98-4.94 (m, 2H), 4.20 (s, 4H), 3.96 (d,  $J=7.0$  Hz, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.40 (s, 2H), 1.37 (t,  $J=7.1$  Hz, 3H). MS  $m/z$ : 476.15  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

20

【2274】

実施例983: 1-エチル-8-(1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン

【化1297】



30

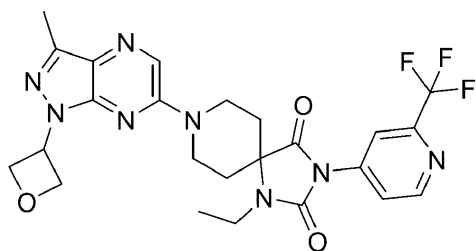
1-エチル-8-(1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン: 一般手順Iに従い、1-エチル-3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン (80 mg、0.234 mmol、1当量) および 6-クロロ-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (26 mg、0.122 mmol、1.2当量) を出発物質として使用し、1-エチル-8-(1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン (20 mg、51%) を白色固形物として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.90 (d,  $J=5.4$  Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.18 (d,  $J=1.9$  Hz, 1H), 7.98 (dd,  $J=5.4, 1.9$  Hz, 1H), 5.99-5.87 (m, 1H), 5.07 (t,  $J=6.4$  Hz, 2H), 5.02-4.94 (m, 2H), 4.67-4.59 (m, 2H), 3.68-3.56 (m, 2H), 3.37-3.32 (m, 2H), 2.19-2.02 (m, 4H), 1.15 (t,  $J=7.0$  Hz, 3H). MS  $m/z$ : 517.15  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

40

50

【2275】

実施例984：1-エチル-8-(3-メチル-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン  
【化1298】



10

工程1：2,4-ジオキソ-3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル：ACN(15mL)中4-( (ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-カルボン酸(1g、2.64mmol、1.0当量)、2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-アミン(0.51g、3.17mmol、1.2当量)、TCFH(1.11g、3.96mmol、1.5当量)およびNMI(0.65g、7.93mmol、3.0当量)の溶液を一晩、60℃で撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィーにより、以下の条件：カラム、C18シリカゲル；移動相、MeCN/水(0.1%のNH<sub>3</sub>・H<sub>2</sub>O)、30分間で10%から100%までの勾配；検出器、UV 254nmで精製した。これにより、2,4-ジオキソ-3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(200mg、18%)を白色固形物として得た。MS m/z：415 [M+H]<sup>+</sup>。  
【2276】

20

工程2：1-エチル-2,4-ジオキソ-3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル：一般手順Kに従い、2,4-ジオキソ-3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(200mg、0.48mmol、1.0当量)およびEtI(150mg、0.96mmol、2.0当量)を出発物質として使用し、1-エチル-2,4-ジオキソ-3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(150mg、70%)を白色固形物として得た。MS m/z：443 [M+H]<sup>+</sup>。  
【2277】

30

工程3：1-エチル-3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン塩酸塩：一般手順Bに従い、1-エチル-2,4-ジオキソ-3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(150mg)を出発物質として使用し、粗生成物1-エチル-3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン塩酸塩(120mg)を得た。MS m/z：343 [M+H]<sup>+</sup>。  
【2278】

40

工程4：1-エチル-8-(3-メチル-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン：一般手順Iに従い、1-エチル-3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン塩酸塩(50mg、0.1

50

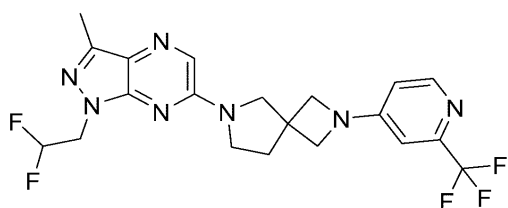
45 mmol、1.0当量) および 6-クロロ-3-メチル-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(35 mg、0.16 mmol、1.1当量)を出発物質として使用し、1-エチル-8-(3-メチル-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン(28 mg、38%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.91(d, J=5.4 Hz, 1H), 8.44(s, 1H), 8.18(d, J=1.9 Hz, 1H), 7.98(dd, J=5.4, 1.9 Hz, 1H), 5.97-5.78(m, 1H), 5.16-4.85(m, 4H), 4.62(d, J=13.5 Hz, 2H), 3.61(t, J=12.0 Hz, 2H), 3.33-3.27(m, 2H), 2.48(s, 3H), 2.20-2.00(m, 4H), 1.15(t, J=7.0 Hz, 3H). MS m/z: 531.15 [M+H]<sup>+</sup>.

10

【2279】

実施例985: 1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メチル-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン

【化1299】



20

工程1: 2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボン酸tert-ブチル: 一般手順Yに従い、2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボン酸tert-ブチル塩酸塩(26 g、104 mmol、1.0当量)および4-ブromo-2-(トリフルオロメチル)ピリジン(35.4 g、156 mmol、1.5当量)を出発物質として使用し、2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボン酸tert-ブチル(34 g、90%)を黄色固形物として得た。MS m/z: 358 [M+H]<sup>+</sup>.

30

【2280】

工程2: 2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン塩酸塩: 一般手順Bに従い、2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボン酸tert-ブチル(34 g)を出発物質として使用し、粗生成物2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン塩酸塩(34 g)を得た。MS m/z: 258 [M+H]<sup>+</sup>.

【2281】

工程3: 6-クロロ-3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン: DMF(125 mL)中6-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(25 g、162 mmol、1.0当量)の攪拌溶液に、NIS(47.4 g、210 mmol、1.3当量)およびTFA(16.2 mL、0.1当量)を室温で添加した。得られた混合物を2時間、80℃で攪拌した。次いで、得られた混合物を10% Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>(水性)中に0℃でピュア(pure)し、1時間攪拌し、濾過した。濾液をH<sub>2</sub>O:ACN=2:1(150 mL)を用いて摩砕し、生成物6-クロロ-3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(38.9 g、88%)を黄色固形物として得た。MS m/z: 281 [M+H]<sup>+</sup>.

40

【2282】

50

工程 4 : 3-ヨード-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン: 一般手順 I に従い、2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン塩酸塩 (34 g、132 mmol、1.0 当量) および 6-クロロ-3-ヨード-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン (31.9 g、158 mmol、1.2 当量) を出発物質として使用し、3-ヨード-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン (34 g、73%) を黄色固形物として得た。MS  $m/z$ : 502  $[M+H]^+$ .

[2283]

工程 5 : 1-(2, 2-ジフルオロエチル)-3-ヨード-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン: 一般手順 K に従い、3-ヨード-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン (25 g、49.9 mmol、1.0 当量) およびトリフルオロメタンスルホン酸 2, 2-ジフルオロエチル (16.0 g、74.8 mmol、1.5 当量) を出発物質として使用し、1-(2, 2-ジフルオロエチル)-3-ヨード-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン (20 g、72%) を黄色固形物として得た。MS  $m/z$ : 566  $[M+H]^+$ .

[2284]

工程 6 : 1-(2, 2-ジフルオロエチル)-3-メチル-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン: ジオキサン (200 mL) 中 1-(2, 2-ジフルオロエチル)-3-ヨード-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン (20 g、35.3 mmol、1.0 当量) およびメチルボロン酸 (10.6 g、176.9 mmol、5.0 当量) および Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.44 g、1.76 mmol、0.05 当量) および K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (22.5 g、106 mmol、3.0 当量) の溶液を 2 時間、80℃で窒素雰囲気下にて攪拌した。LCMS により所望の生成物を検出することができた。反応混合物を濾過し、濃縮した。残渣を EtOAc/PE = 7/3 を用いて溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、純粋でない生成物 (9.1 g) を得た。この純粋でない生成物 (9.1 g) を EtOH (63 mL) 中に 80℃でデゾルブ (desolve) した。得られた溶液に活性炭 (2.7 g、30% w) を添加し、混合物を 2 時間還流した。濾過後、濾液を 0℃までゆっくり冷却して純化合物を晶出させた。この析出物を収集し、冷 EtOH (10 mL) で洗浄し、ロータリーエバポレータ下で乾燥させ、1-(2, 2-ジフルオロエチル)-3-メチル-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン (8 g、49.8%) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.25 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.66-6.24 (m, 2H), 4.59 (td, 2H), 4.10-3.99 (m, 4H), 3.85 (s, 2H), 3.66 (t, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.31 (t, 2H). MS  $m/z$ : 454.00  $[M+H]^+$ .

[2285]

実施例 986 : 2-(2-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)ピリミジン-4-イル)-1, 3, 4-チアジアゾール

10

20

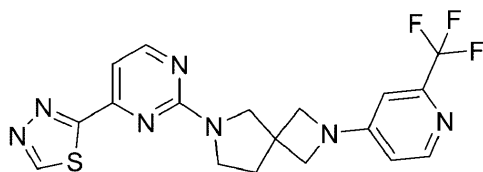
30

40

50



## 【化 1 3 0 0】



工程 1：2-（2-（2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル）-2,6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-イル）ピリミジン-4-カルボン酸メチル：一般手順 I に従い、2-クロロピリミジン-4-カルボン酸メチル（300 mg、1.73 mmol、1.0 当量）および 2-（2-（2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル）-2,6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン（493 mg、1.90 μmol、1.1 当量）を出発物質として使用し、2-（2-（2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル）-2,6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-イル）ピリミジン-4-カルボン酸メチル（300 mg、44%）を白色固形物として得た。MS  $m/z$ ：394  $[M+H]^+$ 。

10

## 【2 2 8 6】

工程 2：2-（2-（2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル）-2,6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-イル）ピリミジン-4-カルボヒドラジド：一般手順 S に従い、2-（2-（2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル）-2,6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-イル）ピリミジン-4-カルボン酸メチル（300 mg、761 μmol、1.0 当量）およびヒドラジン水和物（39 mg、961 μmol、1.0 当量）を出発物質として使用し、2-（2-（2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル）-2,6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-イル）ピリミジン-4-カルボヒドラジド（250 mg、83%）を白色固形物として得た。MS  $m/z$ ：394  $[M+H]^+$ 。

20

## 【2 2 8 7】

工程 3：N'-ホルミル-2-（2-（2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル）-2,6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-イル）ピリミジン-4-カルボヒドラジド：一般手順 A F に従い、2-（2-（2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル）-2,6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-イル）ピリミジン-4-カルボヒドラジド（250 mg、634 μmol、1.0 当量）を出発物質として使用し、N'-ホルミル-2-（2-（2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル）-2,6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-イル）ピリミジン-4-カルボヒドラジド（200 mg、74%）を無色の油状物として得た。MS  $m/z$ ：422  $[M+H]^+$ 。

30

## 【2 2 8 8】

工程 4：2-（2-（2-（2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル）-2,6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-イル）ピリミジン-4-イル）-1,3,4-チアジアゾール：一般手順 T に従い、N'-ホルミル-2-（2-（2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル）-2,6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-イル）ピリミジン-4-カルボヒドラジド（200 mg、473 μmol、1.0 当量）を出発物質として使用し、2-（2-（2-（2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル）-2,6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-イル）ピリミジン-4-イル）-1,3,4-チアジアゾール（65.4 mg、32%）を白色固形物として得た。 $^1H$  NMR（400 MHz, DMSO- $d_6$ ） $\delta$  9.76（s, 1H），8.61（d,  $J$  = 4.9 Hz, 1H），8.25（d,  $J$  = 5.7 Hz, 1H），7.42（d,  $J$  = 4.9 Hz, 1H），6.75（d,  $J$  = 2.3 Hz, 1H），6.57（dd,  $J$  = 5.7, 2.3 Hz, 1H），4.07（s, 2H），4.01（d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H），3.82（s, 2H），3.64（t,  $J$  = 6.9 Hz, 2H），2.29（t,  $J$  = 6.9 Hz, 2H）。MS  $m/z$ ：420.05  $[M+H]^+$ 。

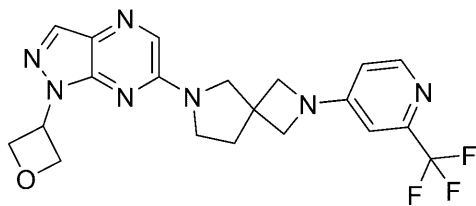
40

50

【2289】

実施例987：1-(オキセタン-3-イル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン

【化1301】



10

工程1：1-(オキセタン-3-イル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン：一般手順Iに従い、2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン塩酸塩(3.84g、13.1mmol、1.1当量)および6-クロロ-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(2.5g、11.8mmol、1.0当量)を出発物質として使用し、1-(オキセタン-3-イル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(3.45g、67%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.25(d, J=5.6Hz, 1H), 8.19(s, 1H), 8.09(s, 1H), 6.76(d, J=2.2Hz, 1H), 6.58(dd, J=5.7, 2.2Hz, 1H), 5.94-5.82(m, 1H), 5.12-5.02(m, 2H), 5.02-4.92(m, 2H), 4.04(q, J=8.4Hz, 4H), 3.86(s, 2H), 3.66(t, J=6.8Hz, 2H), 2.31(t, J=7.0Hz, 2H). MS m/z: 432.15 [M+H]<sup>+</sup>.

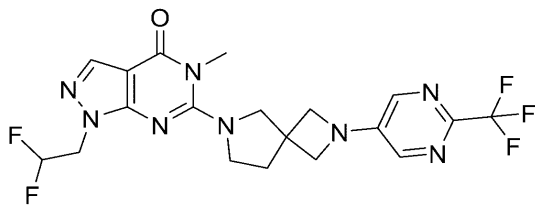
20

【2290】

実施例988：1-(2,2-ジフルオロエチル)-5-メチル-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

30

【化1302】



40

工程1：2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボン酸tert-ブチル：一般手順Yに従い、2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボン酸tert-ブチル(200mg、0.943mmol、1.0当量)および5-ブromo-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン(214mg、0.943mmol、1.0当量)を出発物質として使用し、2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボン酸tert-ブチル(200mg、80%)を白色固形物として得た。MS m/z: 359 [M+H]<sup>+</sup>.

【2291】

50

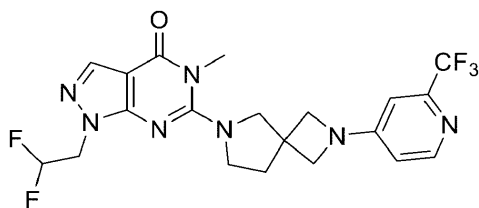
工程 2 : 2 - ( 2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 5 - イル) - 2 , 6 - ジアザスピロ [ 3 . 4 ] オクタン : 一般手順 H に従い、2 - ( 2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 5 - イル) - 2 , 6 - ジアザスピロ [ 3 . 4 ] オクタン - 6 - カルボン酸 *tert* - ブチル ( 1 0 0 m g ) を出発物質として使用し、粗生成物 2 - ( 2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 5 - イル) - 2 , 6 - ジアザスピロ [ 3 . 4 ] オクタン ( 1 0 0 m g ) を得た。MS  $m/z$  : 2 5 9 [ M + H ] <sup>+</sup> .

【 2 2 9 2 】

工程 3 : 1 - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル) - 5 - メチル - 6 - ( 2 - ( 2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 5 - イル) - 2 , 6 - ジアザスピロ [ 3 . 4 ] オクタン - 6 - イル) - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - オン : 一般手順 I に従い、2 - ( 2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 5 - イル) - 2 , 6 - ジアザスピロ [ 3 . 4 ] オクタン ( 1 0 0 m g 、 0 . 3 8 6 m m o l 、 1 . 0 イクイブ ( *equi* v e . ) ) および 6 - クロロ - 1 - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル) - 5 - メチル - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - オン ( 9 6 . 1 m g 、 0 . 3 8 6 m m o l 、 1 . 0 当量 ) を出発物質として使用し、1 - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル) - 5 - メチル - 6 - ( 2 - ( 2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 5 - イル) - 2 , 6 - ジアザスピロ [ 3 . 4 ] オクタン - 6 - イル) - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - オン ( 4 0 m g 、 2 1 % ) を白色固形物として得た。<sup>1</sup> H NMR ( 3 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) δ 8 . 1 7 ( s , 2 H ) , 7 . 9 6 ( s , 1 H ) , 6 . 4 2 ( t t , 1 H ) , 4 . 5 8 ( t d , 2 H ) , 4 . 0 8 ( q , 4 H ) , 3 . 8 3 ( s , 2 H ) , 3 . 6 6 ( t , 2 H ) , 3 . 4 0 ( s , 3 H ) , 2 . 2 3 ( t , 2 H ) . MS  $m/z$  : 4 7 1 . 1 5 [ M + H ] <sup>+</sup> .

【 2 2 9 3 】

実施例 9 8 9 : 1 - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル) - 5 - メチル - 6 - ( 2 - ( 2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) - 2 , 6 - ジアザスピロ [ 3 . 4 ] オクタン - 6 - イル) - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - オン  
【化 1 3 0 3 】



工程 1 : 6 - (トリフルオロメトキシ) ニコチン酸メチル : 一般手順 I に従い、2 - ( 2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) - 2 , 6 - ジアザスピロ [ 3 . 4 ] オクタン ( 7 0 m g 、 2 7 2 μ m o l 、 1 . 0 当量 ) および 6 - クロロ - 1 - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル) - 5 - メチル - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - オン ( 6 8 m g 、 2 7 2 μ m o l 、 1 . 0 当量 ) を出発物質として使用し、1 - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル) - 5 - メチル - 6 - ( 2 - ( 2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) - 2 , 6 - ジアザスピロ [ 3 . 4 ] オクタン - 6 - イル) - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - オン ( 4 5 . 1 m g 、 4 5 % ) を白色固形物として得た。<sup>1</sup> H NMR ( 3 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) δ 8 . 2 5 ( d , 1 H ) , 7 . 9 6 ( s , 1 H ) , 6 . 7 5 ( d , 1 H ) , 6 . 6 2 - 6 . 2 3 ( m , 2 H ) , 4 . 5 9 ( m , 2 H ) , 4 . 0 2 ( q , 4 H ) , 3 . 8 2 ( s , 2 H ) , 3 . 6 5 ( t , 2 H ) , 3 . 4 0 ( s , 3 H ) , 2 . 2 1 ( t , 2 H ) . MS  $m/z$  : 4 7 0 . 1 5 [ M + H ] <sup>+</sup> .

【 2 2 9 4 】

実施例 9 9 0 : 1 - エチル - 5 - メチル - 6 - ( 2 - ( 2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 5 - イル) - 2 , 6 - ジアザスピロ [ 3 . 4 ] オクタン - 6 - イル) - 1 , 5

CC1=CN2C(=O)N(C)C(=N2)C3=CC=C4N1CCN(C4)C5=CC=CC(=C5)C(F)(F)F

10

20

30

40

50

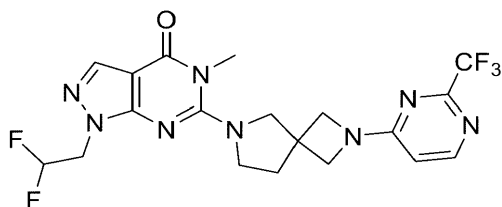
, 7.85 (d,  $J=1.1$  Hz, 1H), 4.16 (q,  $J=7.2$  Hz, 2H), 4.07 (q,  $J=8.2$  Hz, 4H), 3.79 (s, 2H), 3.62 (t,  $J=6.8$  Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.21 (t,  $J=6.9$  Hz, 2H), 1.37–1.33 (m, 3H). MS  $m/z$ : 435.05  $[M+H]^+$ .

【2298】

実施例991: 1-(2,2-ジフルオロエチル)-5-メチル-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

【化1305】

10



工程1: 2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボン酸tert-ブチル: 一般手順Iに従い、2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボン酸tert-ブチル(100mg、471 $\mu$ mol、1.0当量)および4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン(86mg、471 $\mu$ mol、1.0当量)を出発物質として使用し、2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボン酸tert-ブチル(110mg、65%)を白色固形物として得た。MS  $m/z$ : 359  $[M+H]^+$ .

20

【2299】

工程2: 2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン: 一般手順Hに従い、2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボン酸tert-ブチル(100mg)を出発物質として使用し、粗生成物2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン(70mg)を得た。MS  $m/z$ : 259  $[M+H]^+$ .

30

【2300】

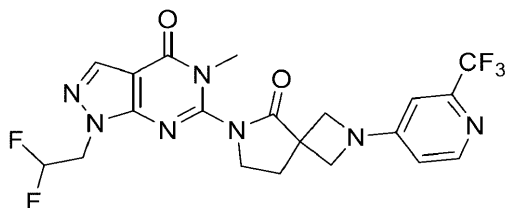
工程3: 1-(2,2-ジフルオロエチル)-5-メチル-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン: 一般手順Iに従い、2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン(65mg、252 $\mu$ mol、1.0当量)および6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-5-メチル-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン(62.6mg、252 $\mu$ mol、1.0当量)を出発物質として使用し、1-(2,2-ジフルオロエチル)-5-メチル-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン(88mg、74%)を白色固形物として得た。 $^1H$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.31 (d,  $J=6.0$  Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 6.62 (d,  $J=6.0$  Hz, 1H), 6.58–6.26 (m, 1H), 4.58 (td,  $J=14.8, 4.0$  Hz, 2H), 4.19–4.02 (m, 4H), 3.82 (s, 2H), 3.65 (t,  $J=6.9$  Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.20 (t,  $J=6.8$  Hz, 2H). MS  $m/z$ : 471.15  $[M+H]^+$ .

40

【2301】

50

実施例 992：1-(2,2-ジフルオロエチル)-5-メチル-6-(5-オキソ-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン  
【化1306】



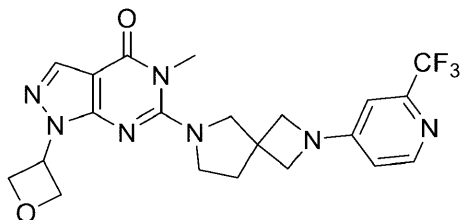
10

工程 1：1-(2,2-ジフルオロエチル)-5-メチル-6-(5-オキソ-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン：一般手順 Y に従い、2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-5-オン (80 mg、0.295 mmol、1.0 当量) および 6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-5-メチルピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン (88.0 mg、0.354 mmol、1.2 当量) を出発物質として、EPhos Pd G4 (27.1 mg、0.029 mmol、0.1 当量) を触媒として使用し、1-(2,2-ジフルオロエチル)-5-メチル-6-(5-オキソ-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン (11 mg、7%) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.31-8.21 (m, 2H), 6.82 (d, J=2.3 Hz, 1H), 6.64-6.32 (m, 2H), 4.72 (td, J=15.0, 3.7 Hz, 2H), 4.20 (d, J=8.5 Hz, 2H), 4.12 (d, J=8.5 Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.63 (t, J=6.9 Hz, 2H). MS m/z: 484.00 [M+H]<sup>+</sup>.

20

30

【2302】  
実施例 993：5-メチル-1-(オキセタン-3-イル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン  
【化1307】



40

工程 1：5-メチル-1-(オキセタン-3-イル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン：一般手順 K に従い、5-メチル-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン (80.0 mg、0.197 mmol、1.00 当量) および 3-ヨードオキセタン (182 mg、0.985 mmol、5.00 当量) を出発物質として使用し、5-メチル-1-(オキセタン-3-イル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]

50

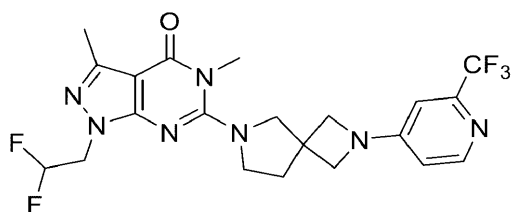
オクタン-6-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン(20.6mg、21.6%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, クロロホルム-d)  $\delta$  8.34(d, 1H), 8.04(s, 1H), 6.63(s, 1H), 6.39(d, 1H), 5.85-5.75(m, 1H), 5.33-5.23(m, 2H), 5.05-4.99(m, 2H), 4.10-4.00(m, 4H), 3.80(s, 2H), 3.67(t, 2H), 3.51(s, 3H), 2.30(t, 2H). MS m/z: 462.05 [M+H]<sup>+</sup>.

【2303】

実施例994: 1-(2, 2-ジフルオロエチル)-3, 5-ジメチル-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン

10

【化1308】



20

工程1: 3-ヨード-5-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン: 一般手順Iに従い、2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン塩酸塩(250mg、972  $\mu$ mol、1.0当量)および6-クロロ-3-ヨード-5-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン(460mg、1.16mmol、1.2当量)を出発物質として使用し、3-ヨード-5-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン(500mg、84%)を白色固形物として得た。MS m/z: 616 [M+H]<sup>+</sup>.

30

【2304】

工程2: 3, 5-ジメチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン: 一般手順Lに従い、3-ヨード-5-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン(300mg、487  $\mu$ mol、1.0当量)およびメチル硼酸(58.4mg、974  $\mu$ mol、2.0当量)を出発物質として使用し、3, 5-ジメチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン(160mg、65%)を白色固形物として得た。MS m/z: 504 [M+H]<sup>+</sup>.

40

【2305】

工程3: 3, 5-ジメチル-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1, 5-ジヒドロ-4

50

H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン：一般手順Mに従い、3, 5-ジメチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3. 4]オクタン-6-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン(150mg、298mmol、1.0当量)を出発物質として使用し、3, 5-ジメチル-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3. 4]オクタン-6-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン(70mg、56%)を白色固形物として得た。MS m/z: 420 [M+H]<sup>+</sup>.

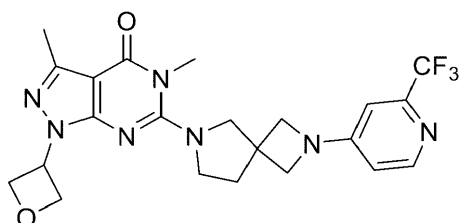
#### 【2306】

工程4: 1-(2, 2-ジフルオロエチル)-3, 5-ジメチル-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3. 4]オクタン-6-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン：一般手順Kに従い、3, 5-ジメチル-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3. 4]オクタン-6-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン(70mg、167μmol、1.0当量)およびトリフルオロメタンスルホン酸2, 2-ジフルオロエチル(71.5mg、334μmol、2.0当量)を出発物質として使用し、1-(2, 2-ジフルオロエチル)-3, 5-ジメチル-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3. 4]オクタン-6-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン(19.1mg、23%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.24 (d, J=5.6Hz, 1H), 6.74 (d, J=2.2Hz, 1H), 6.61-6.22 (m, 2H), 4.56-4.41 (m, 2H), 4.08-3.95 (m, 4H), 3.80 (s, 2H), 3.63 (t, J=6.8Hz, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.19 (t, J=6.8Hz, 2H). MS m/z: 484.1 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 【2307】

実施例995: 3, 5-ジメチル-1-(オキセタン-3-イル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3. 4]オクタン-6-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン

#### 【化1309】



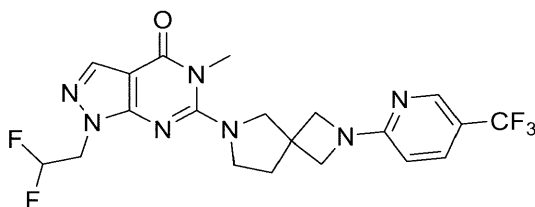
工程1: 3, 5-ジメチル-1-(オキセタン-3-イル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3. 4]オクタン-6-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン：一般手順Kに従い、3, 5-ジメチル-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3. 4]オクタン-6-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン(70mg、167μmol、1.0当量)およびトリフルオロメタンスルホン酸オキセタン-3-イル(68.8mg、334μmol、2.0当量)を出発物質として使用し、3, 5-ジメチル-1-(オキセタン-3-イル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3. 4]オクタン-6-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピ



ラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-オン (18.3 mg、23%) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.24 (d, J=5.6 Hz, 1H), 6.74 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.57 (dd, J=5.7, 2.3 Hz, 1H), 5.75-5.58 (m, 1H), 4.97 (t, J=6.4 Hz, 2H), 4.90 (dd, J=7.8, 6.3 Hz, 2H), 4.10-3.92 (m, 4H), 3.78 (s, 2H), 3.61 (t, J=6.8 Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.19 (t, J=6.8 Hz, 2H). MS m/z: 476.19 [M+H]<sup>+</sup>.

【2308】

実施例 996: 1-(2, 2-ジフルオロエチル)-5-メチル-6-(2-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2, 6-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-オン [化1310]



工程 1: 2-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2, 6-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-カルボン酸 tert-ブチル: 一般手順 Y に従い、2, 6-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-カルボン酸 tert-ブチル (200 mg、942 μmol、1.0 当量) および 2-ブromo-5-(トリフルオロメチル)ピリジン (425 mg、1.88 mmol、2.0 当量) を出発物質として使用し、2-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2, 6-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-カルボン酸 tert-ブチル (330 mg、98%) を白色固形物として得た。MS m/z: 358 [M+H]<sup>+</sup>.

【2309】

工程 2: 2-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2, 6-ジアザスピロ [3.4] オクタン: 一般手順 H に従い、2-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2, 6-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-カルボン酸 tert-ブチル (104 mg) を出発物質として使用し、粗生成物 2-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2, 6-ジアザスピロ [3.4] オクタン (75 mg) を得た。MS m/z: 258 [M+H]<sup>+</sup>.

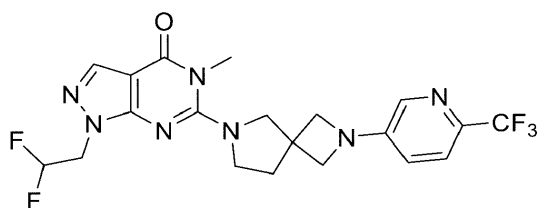
【2310】

工程 3: 1-(2, 2-ジフルオロエチル)-5-メチル-6-(2-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2, 6-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-オン: 一般手順 I に従い、2-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2, 6-ジアザスピロ [3.4] オクタン (65 mg、253 μmol、1.0 当量) および 6-クロロ-1-(2, 2-ジフルオロエチル)-5-メチル-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-オン (62.8 mg、253 μmol、1.0 当量) を出発物質として使用し、1-(2, 2-ジフルオロエチル)-5-メチル-6-(2-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2, 6-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-オン (99.6 mg、82%) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.38 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.78 (dd, J=9.0, 2.5 Hz, 1H), 6.63-6.20 (m, 2H), 4.72-4.46 (m, 2H), 4.10-3.98 (m, 4H), 3.82 (s

, 2 H), 3.66 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 3.40 (s, 3 H), 2.20 (t, J = 6.8 Hz, 2 H). MS m/z: 470.15 [M+H]<sup>+</sup>.

【2311】

実施例997: 1-(2,2-ジフルオロエチル)-5-メチル-6-(2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン  
【化1311】



10

工程1. 2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボン酸tert-ブチル: 一般手順Yに従い、2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボン酸tert-ブチル(100mg、0.472mmol、1.0当量)および5-ブromo-2-(トリフルオロメチル)ピリジン(107mg、0.473mmol、1.0当量)を出発物質として使用し、2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボン酸tert-ブチル(200mg、90%)を白色固形物として得た。MS m/z: 358 [M+H]<sup>+</sup>.

20

【2312】

工程2. 2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン: 一般手順Hに従い、2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボン酸tert-ブチル(200mg)を出発物質として使用し、粗生成物2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン(200mg)を得た。MS m/z: 258 [M+H]<sup>+</sup>.

30

【2313】

工程3. 1-(2,2-ジフルオロエチル)-5-メチル-6-(2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン: 一般手順Iに従い、2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン(100mg、0.388μmol、1.0当量)および6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-5-メチル-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-on(96.5mg、0.388mmol、1.0当量)を出発物質として使用し、1-(2,2-ジフルオロエチル)-5-メチル-6-(2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン(30mg、36%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.03-7.85 (m, 2 H), 7.61 (d, 1 H), 6.99-6.89 (m, 1 H), 6.08 (tt, 1 H), 4.57 (td, 2 H), 4.00 (q, 4 H), 3.82 (s, 2 H), 3.65 (t, 2 H), 3.40 (s, 3 H), 2.21 (t, 2 H). MS m/z: 470.15 [M+H]<sup>+</sup>.

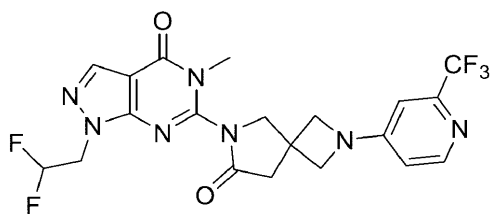
40

【2314】

実施例998: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-((6-(トリフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル)メチル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン

50

## 【化 1 3 1 2】



工程 1：2-（2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル）-2，6-ジアザスピロ [3.4] オクタン-7-オン：一般手順 I に従い、2，6-ジアザスピロ [3.4] オクタン-7-オン（500 mg、3.97 mmol、1.0 当量）および 4-クロロ-2-（トリフルオロメチル）ピリジン（722 mg、4.01 mmol、1.0 当量）を出発物質として使用し、2-（2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル）-2，6-ジアザスピロ [3.4] オクタン-7-オン（450 mg、60%）を白色固形物として得た。MS  $m/z$ ：272  $[M+H]^+$ .

10

## 【2 3 1 5】

工程 2：1-（2，2-ジフルオロエチル）-5-メチル-6-（7-オキソ-2-（2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル）-2，6-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-イル）-1，5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3,4-d] ピリミジン-4-オン：一般手順 Y に従い、2-（2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル）-2，6-ジアザスピロ [3.4] オクタン-7-オン（70.0 mg、0.257 mmol、1.0 当量）および 6-クロロ-1-（2，2-ジフルオロエチル）-5-メチル-1，5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3,4-d] ピリミジン-4-オン（64.1 mg、0.257 mmol、1.0 当量）を出発物質として、E P h o s P d G 4（2.37 mg、0.03 mmol、0.1 当量）を触媒として使用し、1-（2，2-ジフルオロエチル）-5-メチル-6-（7-オキソ-2-（2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル）-2，6-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-イル）-1，5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3,4-d] ピリミジン-4-オン（47.4 mg、39%）を白色固形物として得た。 $^1H$  NMR（400 MHz，DMSO- $d_6$ ） $\delta$  8.26（d，1H），8.22（s，1H），6.78（d，H<sub>z</sub>，1H），6.64-6.28（m，2H），4.71（td，2H），4.25（s，2H），4.14（q，H<sub>z</sub>，4H），3.41（s，3H），3.02（s，2H）。MS  $m/z$ ：484.1  $[M+H]^+$ .

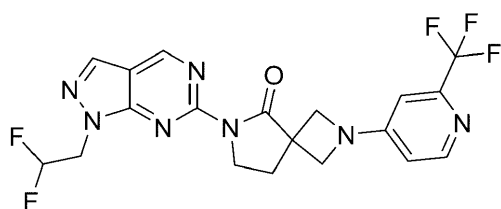
20

30

## 【2 3 1 6】

実施例 999：6-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ [3,4-d] ピリミジン-6-イル）-2-（2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル）-2，6-ジアザスピロ [3.4] オクタン-5-オン

## 【化 1 3 1 3】



40

工程 1. 6-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ [3,4-d] ピリミジン-6-イル）-2-（2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル）-2，6-ジアザスピロ [3.4] オクタン-5-オン：一般手順 Y に従い、2-（2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル）-2，6-ジアザスピロ [3.4] オクタン-5-オン（80 mg、0.295 mmol、1.0 当量）および 6-クロロ-1-（2，2

50

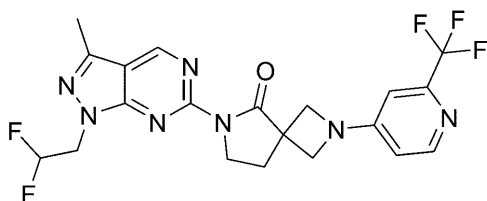
ージフルオロエチル) - 1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン(71mg、0.325mmol、1.1当量)を出発物質として、EPHOS Pd G3(18.4mg、0.071mmol、0.1当量)、EPHOS(12.6mg、0.076mmol、0.2当量)を触媒として使用し、6-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-6-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-5-オン(12.5mg、15%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.31(s, 1H), 8.41(s, 1H), 8.28(d, J=5.7Hz, 1H), 6.81(d, J=2.2Hz, 1H), 6.76-6.56(m, 1H), 6.54(s, 1H), 5.03-4.63(m, 2H), 4.21(d, J=8.4Hz, 2H), 4.17-3.37(m, 4H), 2.58-2.52(m, 2H). MS m/z: 454.05 [M+H]<sup>+</sup>.

10

【2317】

実施例1000: 6-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-6-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-5-オン

【化1314】



20

工程1. 6-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-6-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-5-オン: 一般手順Yに従い、2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-5-オン(80mg、0.295mmol、1.0当量)および6-クロロ-1-(2, 2-ジフルオロエチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン(71mg、0.325mmol、1.1当量)を出発物質として、EPHOS Pd G3(20.4mg、0.03mmol、0.1当量)、EPHOS(14.2mg、0.06mmol、0.2当量)を触媒として使用し、6-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-6-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-5-オン(13.4mg、15%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.48-9.15(m, 1H), 8.28(d, J=5.5Hz, 1H), 6.81(d, J=2.6Hz, 1H), 6.66-6.26(m, 2H), 4.74(dd, J=16.6、13.3Hz, 2H), 4.21(d, J=8.6Hz, 2H), 4.11-4.01(m, 4H), 2.57-2.55(m, 3H), 2.53(s, 2H). MS m/z: 468.1 [M+H]<sup>+</sup>.

30

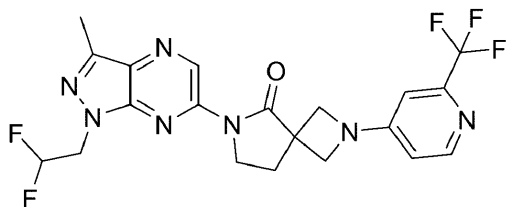
40

【2318】

実施例1001: 6-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-5-オン

50

## 【化 1 3 1 5】



工程 1：6-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-3-メチル-1H-ピラゾロ〔3，4-b〕ピラジン-6-イル）-5-オキソ-2，6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-2-カルボン酸 tert-ブチル：一般手順 Y に従い、6-クロロ-1-（2，2-ジフルオロエチル）-3-メチル-1H-ピラゾロ〔3，4-b〕ピラジン（70 mg、0.301 mmol、1.0 当量）および 5-オキソ-2，6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-2-カルボン酸 tert-ブチル（82 mg、0.361 mmol、1.2 当量）を出発物質として、EPHos（33.3 mg、0.062 mmol、0.2 当量）、EPHos Pd G4（28.6 mg、0.031 mmol、0.1 当量）を使用し、6-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-3-メチル-1H-ピラゾロ〔3，4-b〕ピラジン-6-イル）-5-オキソ-2，6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-2-カルボン酸 tert-ブチル（50 mg、80%）を白色固形物として得た。MS m/z：423 [M+H]<sup>+</sup>.

10

20

## 【2 3 1 9】

工程 2：6-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-3-メチル-1H-ピラゾロ〔3，4-b〕ピラジン-6-イル）-2，6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-5-オン：一般手順 H に従い、6-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-3-メチル-1H-ピラゾロ〔3，4-b〕ピラジン-6-イル）-5-オキソ-2，6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-2-カルボン酸 tert-ブチル（50 mg）を出発物質として使用し、粗生成物 6-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-3-メチル-1H-ピラゾロ〔3，4-b〕ピラジン-6-イル）-2，6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-5-オン（40 mg）を褐色油状物として得た。MS m/z：323 [M+H]<sup>+</sup>.

30

## 【2 3 2 0】

工程 3：6-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-3-メチル-1H-ピラゾロ〔3，4-b〕ピラジン-6-イル）-2-（2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル）-2，6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-5-オン：一般手順 I に従い、6-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-3-メチル-1H-ピラゾロ〔3，4-b〕ピラジン-6-イル）-2，6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-5-オン（40 mg、0.124 mmol、1.0 当量）および 4-クロロ-2-（トリフルオロメチル）ピリジン（27 mg、0.149 mmol、1.2 当量）を出発物質として使用し、6-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-3-メチル-1H-ピラゾロ〔3，4-b〕ピラジン-6-イル）-2-（2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル）-2，6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-5-オン（13.6 mg、30%）を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz，DMSO-d<sub>6</sub>）δ 9.64（s，1H），8.28（d，J=5.6 Hz，1H），6.82（d，J=2.2 Hz，1H），6.67-6.59（m，1H），6.50-6.33（m，1H），4.86-4.73（m，2H），4.25（d，J=8.5 Hz，2H），4.14-4.02（m，4H），2.59（d，J=6.9 Hz，3H），2.55（s，2H）。MS m/z：468.05 [M+H]<sup>+</sup>.

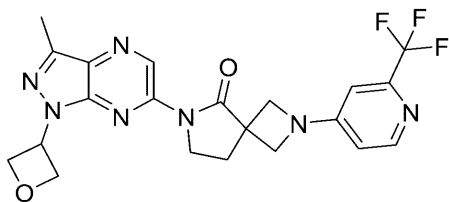
40

## 【2 3 2 1】

実施例 1002：6-（3-メチル-1-（オキセタン-3-イル）-1H-ピラゾロ〔3，4-b〕ピラジン-6-イル）-2-（2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル）-2，6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-5-オン

50

## 【化 1 3 1 6】



工程 1：6-（3-メチル-1-（オキセタン-3-イル）-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル）-5-オキソ-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボン酸 tert-ブチル：一般手順 Y に従い、6-クロロ-3-メチル-1-（オキセタン-3-イル）-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン（70 mg、0.312 mmol、1.0 当量）および 5-オキソ-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボン酸 tert-ブチル（71 mg、0.312 mmol、1.0 当量）を出発物質として、EPHOS（33.3 mg、0.062 mmol、0.2 当量）、EPHOS Pd G4（28.6 mg、0.031 mmol、0.1 当量）を触媒として使用し、6-（3-メチル-1-（オキセタン-3-イル）-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル）-5-オキソ-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボン酸 tert-ブチル（60 mg、28%）を褐色油状物として得た。MS m/z：415 [M+H]<sup>+</sup>.

10

20

## 【2 3 2 2】

工程 2：6-（3-メチル-1-（オキセタン-3-イル）-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル）-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-5-オン塩酸塩：一般手順 B に従い、6-（3-メチル-1-（オキセタン-3-イル）-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル）-5-オキソ-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボン酸 tert-ブチル（60 mg）を出発物質として使用し、粗生成物 6-（3-メチル-1-（オキセタン-3-イル）-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル）-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-5-オン塩酸塩（40 mg）を得た。MS m/z：315 [M+H]<sup>+</sup>.

30

## 【2 3 2 3】

工程 3：6-（3-メチル-1-（オキセタン-3-イル）-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル）-2-（2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル）-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-5-オン：一般手順 I に従い、6-（3-メチル-1-（オキセタン-3-イル）-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル）-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-5-オン塩酸塩（40 mg、0.127 mmol、1.0 当量）および 4-ブromo-2-（トリフルオロメチル）ピリジン（27.7 mg、0.152 mmol、1.2 当量）を出発物質として使用し、6-（3-メチル-1-（オキセタン-3-イル）-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル）-2-（2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル）-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-5-オン（29.5 mg、48%）を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>）δ 9.61（s, 1H）, 8.28（d, J=5.6 Hz, 1H）, 6.82（d, J=2.2 Hz, 1H）, 6.66-6.60（m, 1H）, 6.00-5.91（m, 1H）, 5.09（t, J=6.4 Hz, 2H）, 5.00（t, J=7.1 Hz, 2H）, 4.24（d, J=8.5 Hz, 2H）, 4.18-4.05（m, 4H）, 2.61-2.58（m, 5H）。MS m/z：460 [M+H]<sup>+</sup>.

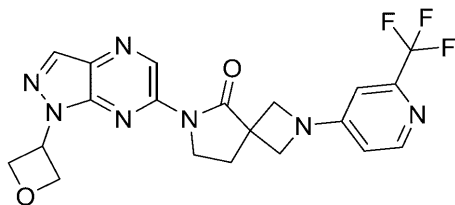
40

## 【2 3 2 4】

実施例 1003：6-（1-（オキセタン-3-イル）-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル）-2-（2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル）-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-5-オン

50

## 【化 1 3 1 7】

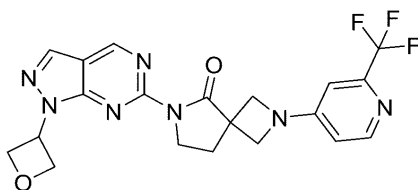


工程 1：6-(1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-5-オン：一般手順 Y に従い、2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-5-オン (40 mg、0.147 mmol、1.0 当量) および 6-クロロ-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (37.3 mg、0.176 mmol、1.2 当量) を出発物質として、E P h o s P d G 4 (27.1 mg、0.0290 mmol、0.2 当量) を触媒として使用し、6-(1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-5-オン (25 mg、57%) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.67 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.28 (d, J=5.6 Hz, 1H), 6.82 (d, J=2.3 Hz, 1H), 6.63 (dd, J=5.7, 2.3 Hz, 1H), 6.04-5.93 (m, J=6.9 Hz, 1H), 5.11 (t, J=6.4 Hz, 2H), 5.03 (t, J=7.2 Hz, 2H), 4.25 (d, J=8.5 Hz, 2H), 4.08 (dd, J=20.9, 7.8 Hz, 4H), 2.59 (t, J=7.0 Hz, 2H). MS m/z: 446.05 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【2325】

実施例 1004：6-(1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-5-オン

## 【化 1 3 1 8】



工程 1：6-クロロ-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン：一般手順 K に従い、6-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン (500 mg、3.25 mmol、1.0 当量) およびトリフルオロメタンスルホン酸オキセタン-3-イル (803 mg、3.9 mmol、1.2 当量) を出発物質として使用し、6-クロロ-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン (210 mg、31%) を白色固形物として得た。MS m/z: 211 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【2326】

工程 2：6-(1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)-5-オキソ-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボン酸 tert-ブチル：一般手順 Y に従い、6-クロロ-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン (100 mg、476 μmol、1.0 当量) および 5-オキソ-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボン酸 tert

t-ブチル (129 mg、571  $\mu\text{mol}$ 、1.2 当量) を出発物質として使用し、6-(1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)-5-オキソ-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボン酸 tert-ブチル (70 mg、37%) を黄色固形物として得た。MS  $m/z$ : 401  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### 【2327】

工程3: 6-(1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-5-オン: 一般手順Hに従い、6-(1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)-5-オキソ-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボン酸 tert-ブチル (70 mg) を出発物質として使用し、粗生成物 6-(1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-5-オン (70 mg) を得た。MS  $m/z$ : 301  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

10

#### 【2328】

工程4: 6-(1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-5-オン: 一般手順Iに従い、6-(1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-5-オン (70 mg、233  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量) および 4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン (63 mg、350  $\mu\text{mol}$ 、1.5 当量) を出発物質として使用し、6-(1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-5-オン (16.1 mg、16%) を白色固形物として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.29 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.28 (d,  $J=5.7$  Hz, 1H), 6.81 (d,  $J=2.3$  Hz, 1H), 6.62 (dd,  $J=5.6, 2.3$  Hz, 1H), 6.04-5.92 (m, 1H), 5.14-5.04 (m, 2H), 5.04-4.9 (m, 2H), 4.20 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 4.11-4.01 (m, 4H), 2.53 (s, 2H). MS  $m/z$ : 446.15  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

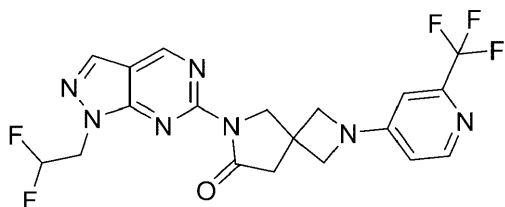
20

30

#### 【2329】

実施例1005: 6-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-7-オン

#### 【化1319】



40

工程1: 6-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-7-オン: 一般手順Yに従い、2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-7-オン (70 mg、0.258 mmol) および 6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン (57 mg、0.258 mmol、1.0 当量) を出発物質として、EPhos Pd G4 (23.7 mg、0.03 mmol、0.1 当量) を使用し、6-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾ

50



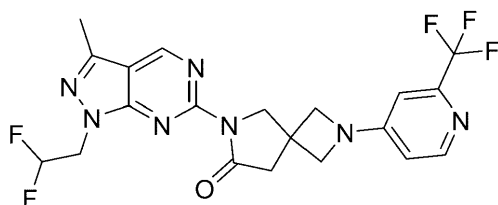
ロ [3, 4-d] ピリミジン-6-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-7-オン (34.0 mg、20%) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.29 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.67-6.45 (m, 2H), 4.81 (td, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.11 (q, 4H), 3.02 (s, 2H). MS m/z: 454.1 [M+H]<sup>+</sup>.

【2330】

実施例 1006: 6-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-6-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-7-オン

10

【化1320】



工程 1: 6-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-6-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-7-オン.

20

【2331】

一般手順 Y に従い、2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-7-オン (70.0 mg、0.258 mmol、1.0 当量) および 6-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン (60.2 mg、0.258 mmol、1.0 当量) を出発物質として、EPhos Pd G4 (23.7 mg、0.03 mmol、0.1 当量) を触媒として使用し、6-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-6-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-7-オン (30 mg、25%) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.26 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.64-6.32 (m, 2H), 4.73 (td, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.11 (q, 4H), 3.01 (s, 2H), 2.55 (s, 3H). MS m/z: 468.1 [M+H]<sup>+</sup>.

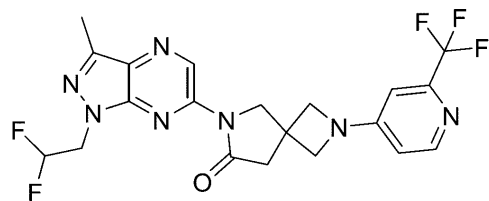
30

【2332】

実施例 1007: 6-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-7-オン

40

【化1321】



工程 1: 6-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イ

50

ル) - 2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-7-オン: 一般手順 Y に従い、2- [2- (トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル] - 2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-7-オン (80 mg、0. 295 mmol、1. 0 当量) および 6-クロロ-1- (2, 2-ジフルオロエチル) - 3-メチルピラゾロ [3, 4-b] ピラジン (68. 6 mg、0. 295 mmol、1. 0 当量) を出発物質として、E Phos (15. 8 mg、0. 03 mmol、0. 1 当量) および E Phos Pd G4 (27. 1 mg、0. 03 mmol、0. 1 当量) を触媒として使用し、6- (1- (2, 2-ジフルオロエチル) - 3-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル) - 2- (2- (トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル) - 2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-7-オン (41. 3 mg、30%) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9. 56 (s, 1H), 8. 26 (d, 1H), 6. 77 (d, 1H), 6. 61-6. 34 (m, 2H), 4. 79 (td, 2H), 4. 38 (s, 2H), 4. 18-4. 10 (m, 4H), 3. 12 (s, 2H), 2. 55 (s, 3H). MS m/z: 468. 1 [M+H]<sup>+</sup>.

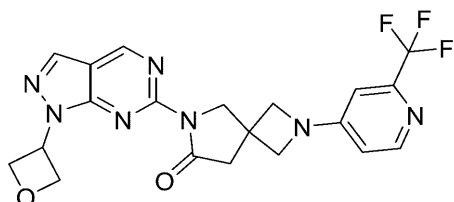
10

【2333】

実施例 1008: 6- (1- (オキセタン-3-イル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-6-イル) - 2- (2- (トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル) - 2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-7-オン

【化1322】

20



工程 1: 6- (1- (オキセタン-3-イル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-6-イル) - 2- (2- (トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル) - 2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-7-オン: 一般手順 Y に従い、2- (2- (トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル) - 2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-7-オン (80 mg、0. 295 mmol、1. 0 当量) および 6-クロロ-1- (オキセタン-3-イル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン (62 mg、0. 295 mmol、1. 0 当量) を出発物質として、E Phos Pd G4 (27. 1 mg、0. 03 mmol、0. 1 当量) を触媒として使用し、6- (1- (オキセタン-3-イル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-6-イル) - 2- (2- (トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル) - 2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-7-オン (28. 2 mg、20%) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9. 27 (s, 1H), 8. 45 (s, 1H), 8. 26 (d, 1H), 6. 78 (d, 1H), 6. 59 (dd, 1H), 5. 99 (tt, 1H), 5. 08 (t, 2H), 5. 01 (dd, 2H), 4. 34 (s, 2H), 4. 11 (q, 4H), 3. 02 (s, 2H). MS m/z: 446. 2 [M+H]<sup>+</sup>.

30

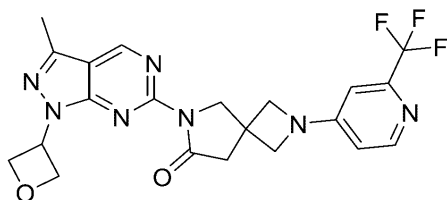
40

【2334】

実施例 1009: 6- (3-メチル-1- (オキセタン-3-イル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-6-イル) - 2- (2- (トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル) - 2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-7-オン

50

## 【化 1 3 2 3】

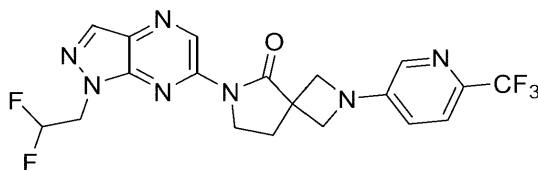


工程 1：6-(3-メチル-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-7-オン：一般手順 Y に従い、2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-7-オン (70 mg、0.258 mmol、1.0 当量) および 6-クロロ-3-メチル-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン (59 mg、0.258 mmol、1.0 当量) を出発物質として、EPhos Pd G4 (23.7 mg、0.03 mmol、0.1 当量) を触媒として使用し、6-(3-メチル-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-7-オン (10.0 mg、20%) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.24 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.59 (dd, 1H), 5.91 (tt, J=7.9, 6.4 Hz, 1H), 5.06 (t, 2H), 4.98 (dd, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.10 (q, 4H), 3.01 (s, 2H), 2.60 (s, 3H). MS m/z: 460.15 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【2 3 3 5】

実施例 1010：6-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-5-オン

## 【化 1 3 2 4】



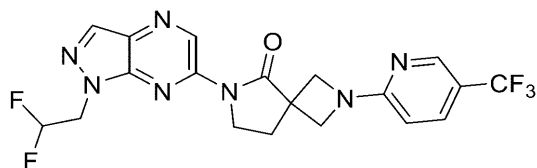
工程 1：6-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-5-オン：一般手順 I に従い、6-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-5-オン (80 mg、258 μmol、1.0 当量) および 5-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン (52 mg、285 μmol、1.1 当量) を出発物質として使用し、6-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-5-オン (43 mg、37%) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.70 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.98 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.65 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.01 (dd, J=8.4, 2.8 Hz, 1H), 6.55-6.48 (m, 1H), 4.89 (td, J=15.2, 3.6 Hz, 2H), 4.23 (d, J=8.0 Hz, 2H), 4.08 (dd, J=15.1, 7.7 Hz, 4H), 2.60 (t, J=7.0 Hz, 2H). MS m/z: 454.0

0 [M+H]<sup>+</sup>.

【2336】

実施例1011：6-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-5-オン

【化1325】



10

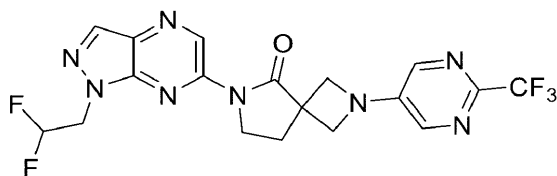
工程1：6-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-5-オン：一般手順Iに従い、6-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-5-オン(80mg、258μmol、1.0当量)および2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン(52mg、285μmol、1.1当量)を出発物質として使用し、6-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-5-オン(45.7mg、38%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.70(s, 1H), 8.50(s, 1H), 8.42(dt, J=2.1, 1.0Hz, 1H), 7.83(dd, J=8.9, 2.5Hz, 1H), 6.60-6.49(m, 2H), 4.88(td, J=15.1, 3.6Hz, 2H), 4.29(d, J=8.7Hz, 2H), 4.12(d, J=8.7Hz, 2H), 4.09-4.03(m, 2H), 2.59(t, J=7.0Hz, 2H). MS m/z: 454.00 [M+H]<sup>+</sup>.

20

【2337】

実施例1012：6-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-5-オン

【化1326】



30

工程1：6-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-5-オン：一般手順Yに従い、6-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-5-オン(80mg、258μmol、1.0当量)および5-ブromo-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン(226mg、284μmol、1.1当量)を出発物質として、Ruphos Pd G3(22mg、25μmol、0.1当量)を触媒として使用し、6-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-5-オン(20.4mg、17%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d

40

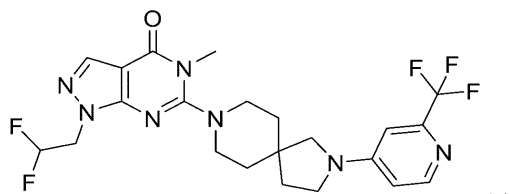
50

6)  $\delta$  9.71 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.24 (s, 2H), 6.65–6.38 (m, 1H), 4.89 (td,  $J=15.2, 3.6$  Hz, 2H), 4.33 (d,  $J=8.3$  Hz, 2H), 4.17 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 4.06 (dd,  $J=8.2, 5.8$  Hz, 2H), 2.60 (t,  $J=7.0$  Hz, 2H). MS  $m/z$ : 455.00  $[M+H]^+$ .

【2338】

実施例1013: 1-(2, 2-ジフルオロエチル)-5-メチル-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン【化1327】

10



工程1: 2-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル: 一般手順Iに従い、2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(100mg、0.416mmol、1.0当量)および4-ブromo-2-(トリフルオロメチル)ピリジン(141mg、0.624mmol、1.5当量)を出発物質として使用し、2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(100mg、62%)を白色固形物として得た。MS  $m/z$ : 386  $[M+H]^+$ .

20

【2339】

工程2: 2-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン塩酸塩: 一般手順Bに従い、2-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(100mg)を出発物質として使用し、粗生成物2-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン塩酸塩(100mg)を得た。MS  $m/z$ : 286  $[M+H]^+$ .

30

【2340】

工程3: 1-(2, 2-ジフルオロエチル)-5-メチル-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン: 一般手順Iに従い、6-クロロ-1-(2, 2-ジフルオロエチル)-5-メチル-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン(60mg、0.241mmol、1.0当量)および2-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン塩酸塩(77.6mg、0.241mmol、1.0当量)を出発物質として使用し、1-(2, 2-ジフルオロエチル)-5-メチル-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン(96mg、78%)を白色固形物として得た。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.21 (d,  $J=5.8$  Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.69 (dd,  $J=5.9, 2.3$  Hz, 1H), 6.44 (tt,  $J=54.9, 3.9$  Hz, 1H), 4.63 (td,  $J=14.9, 3.9$  Hz, 2H), 3.49–3.41 (m, 5H), 3.40–3.33 (m, 4H), 3.29–3.19 (m, 2H), 1.96 (t,  $J=7.0$  Hz, 2H), 1.79–1.69 (m, 4H). MS  $m/z$ : 498.2  $[M+H]^+$ .

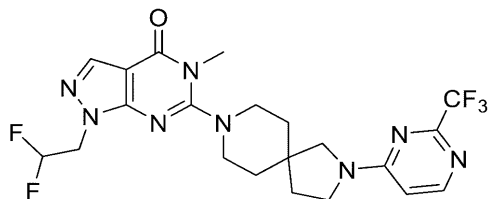
40

50

## 【2341】

実施例1014：1-(2,2-ジフルオロエチル)-5-メチル-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

## 【化1328】



10

工程1：2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル：一般手順Iに従い、2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(200mg、0.83mmol、1.0当量)および4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン(152mg、0.83mmol、1.0当量)を出発物質として使用し、2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(195mg、61%)を白色固形物として得た。MS m/z：387 [M+H]<sup>+</sup>.

20

## 【2342】

工程2：2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン塩酸塩：一般手順Bに従い、2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(195mg)を出発物質として使用し、粗生成物2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカンハイドロクロリッド(hydrochloride)(180mg)を得た。MS m/z：287 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【2343】

工程3：1-(2,2-ジフルオロエチル)-5-メチル-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン：一般手順Iに従い、2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン塩酸塩(57.6mg、0.2mmol、1当量)および6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-5-メチル-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン(50mg、0.2mmol、1.0当量)を出発物質として使用し、1-(2,2-ジフルオロエチル)-5-メチル-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン(64.2mg、63%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.30(d, J=6.1Hz, 1H), 8.02(s, 1H), 6.82-6.69(m, 1H), 6.66-6.22(m, 1H), 4.75-4.52(m, 2H), 3.63(t, J=7.1Hz, 1H), 3.50(d, J=12.4Hz, 2H), 3.41(d, J=10.7Hz, 4H), 2.05-1.87(m, 2H), 1.74(s, 4H). MS m/z：499 [M+H]<sup>+</sup>.

30

40

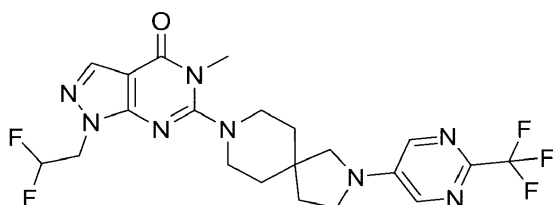
## 【2344】

実施例1015：1-(2,2-ジフルオロエチル)-5-メチル-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オ

50

ン

【化 1 3 2 9】



工程 1：2-（2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-5-イル）-2，8-ジアザスピロ〔4．5〕デカン-8-カルボン酸 *tert*-ブチル：一般手順 Y に従い、2，8-ジアザスピロ〔4．5〕デカン-8-カルボン酸 *tert*-ブチル（300 mg、1.25 mmol、1.0 当量）および 5-ブロモ-2-（トリフルオロメチル）ピリミジン（283 mg、1.25 mmol、1.0 当量）を出発物質として使用し、2-（2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-5-イル）-2，8-ジアザスピロ〔4．5〕デカン-8-カルボン酸 *tert*-ブチル（480 mg、60%）を白色固形物として得た。MS  $m/z$ ：387  $[M+H]^+$ 。

10

【2345】

工程 2：2-（2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-5-イル）-2，8-ジアザスピロ〔4．5〕デカン：一般手順 H に従い、2-（2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-5-イル）-2，8-ジアザスピロ〔4．5〕デカン-8-カルボン酸 *tert*-ブチル（100 mg）を出発物質として使用し、粗生成物 2-（2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-5-イル）-2，8-ジアザスピロ〔4．5〕デカン（100 mg）を得た。MS  $m/z$ ：287  $[M+H]^+$ 。

20

【2346】

工程 3：1-（2，2-ジフルオロエチル）-5-メチル-6-（2-（2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-5-イル）-2，8-ジアザスピロ〔4．5〕デカン-8-イル）-1，5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ〔3，4-d〕ピリミジン-4-オン：一般手順 Y に従い、2-（2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-5-イル）-2，8-ジアザスピロ〔4．5〕デカン（100 mg、0.348 mmol、1.0 当量）および 6-クロロ-1-（2，2-ジフルオロエチル）-5-メチル-1，5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ〔3，4-d〕ピリミジン-4-オン（87 mg、0.349 mmol、1.0 当量）を出発物質として、EPhos Pd G4（32.1 mg、0.035 mmol、0.1 当量）を触媒として使用し、1-（2，2-ジフルオロエチル）-5-メチル-6-（2-（2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-5-イル）-2，8-ジアザスピロ〔4．5〕デカン-8-イル）-1，5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ〔3，4-d〕ピリミジン-4-オン（35 mg、35%）を白色固形物として得た。 $^1H$  NMR（300 MHz，DMSO- $d_6$ ） $\delta$  8.25（s，2H），8.03（s，1H），6.43（tt，1H），4.62（td，2H），3.49（t，2H），3.49-3.18（m，9H），1.98（t，2H），1.74（t，4H）。MS  $m/z$ ：499.2  $[M+H]^+$ 。

30

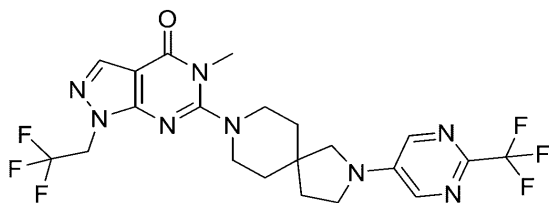
40

【2347】

実施例 1016：6-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-3-メチル-1H-ピラゾロ〔3，4-b〕ピラジン-6-イル）-2-（2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-2，6-ジアザスピロ〔3．4〕オクタン-7-オン

50

## 【化 1 3 3 0】



工程 1：2 - (2 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 5 - イル) - 2, 8 - ジアザスピロ [4. 5] デカン：一般手順 H に従い、2 - (2 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 5 - イル) - 2, 8 - ジアザスピロ [4. 5] デカン - 8 - カルボン酸 *tert*-ブチル (450 mg) を出発物質として使用し、粗生成物 2 - (2 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 5 - イル) - 2, 8 - ジアザスピロ [4. 5] デカン (450 mg) を得た。MS  $m/z$  : 287 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【2 3 4 8】

工程 2：5 - メチル - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 6 - (2 - (2 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 5 - イル) - 2, 8 - ジアザスピロ [4. 5] デカン - 8 - イル) - 1, 5 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - オン：一般手順 I に従い、2 - (2 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 5 - イル) - 2, 8 - ジアザスピロ [4. 5] デカン (100 mg、414  $\mu$ mol、1.0 当量) および 6 - クロロ - 5 - メチル - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1, 5 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - オン (94 mg、0.349 mmol、1.0 当量) を出発物質として使用し、5 - メチル - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 6 - (2 - (2 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 5 - イル) - 2, 8 - ジアザスピロ [4. 5] デカン - 8 - イル) - 1, 5 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - オン (130 mg、60%) を白色固形物として得た。MS  $m/z$  : 519 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【2 3 4 9】

工程 3：5 - メチル - 6 - (2 - (2 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 5 - イル) - 2, 8 - ジアザスピロ [4. 5] デカン - 8 - イル) - 1, 5 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - オン：一般手順 M に従い、5 - メチル - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 6 - (2 - (2 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 5 - イル) - 2, 8 - ジアザスピロ [4. 5] デカン - 8 - イル) - 1, 5 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - オン (130 mg、0.251 mmol、1.0 当量) を出発物質として使用し、5 - メチル - 6 - (2 - (2 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 5 - イル) - 2, 8 - ジアザスピロ [4. 5] デカン - 8 - イル) - 1, 5 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - オン (90 mg、70%) を白色固形物として得た。MS  $m/z$  : 435 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【2 3 5 0】

工程 4：5 - メチル - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 6 - (2 - (2 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 5 - イル) - 2, 8 - ジアザスピロ [4. 5] デカン - 8 - イル) - 1, 5 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - オン：一般手順 K に従い、5 - メチル - 6 - (2 - (2 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 5 - イル) - 2, 8 - ジアザスピロ [4. 5] デカン - 8 - イル) - 1, 5 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - オン (90 mg、0.207 mmol、1.0 当量) およびトリフルオロメタンスルホン酸 2, 2, 2 - トリフルオロエチル (240 mg、1.03 mmol、5.0 当量) を出発物質として使用し、5 - メチル - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 6 - (2 - (2 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 5 - イル) - 2, 8 - ジアザスピロ [4. 5] デカン - 8 - イル) - 1, 5 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - オン (6 mg、20%) を白色

10

20

30

40

50



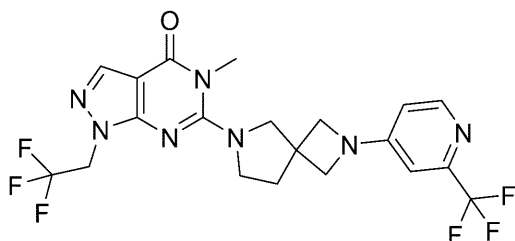
固形物として得た。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, クロロホルム-d)  $\delta$  8.11 (d,  $J=16.6\text{ Hz}$ , 3H), 4.84 (q, 2H), 3.61–3.51 (m, 5H), 3.41–3.21 (m, 6H), 2.11 (t, 2H), 1.87 (t,  $J=5.7\text{ Hz}$ , 4H). MS  $m/z$ : 517.05  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

【2351】

実施例1017: 5-メチル-1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン

【化1331】

10



工程1: 5-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン: 一般手順Iに従い、2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン塩酸塩(200mg、0.681mmol、1.00当量)および6-クロロ-5-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン(183mg、0.681mmol、1.00当量)を出発物質として使用し、5-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン(280mg、84.0%)を明黄色油状物として得た。MS  $m/z$ : 490  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

20

【2352】

工程2: 5-メチル-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン: 一般手順Hに従い、5-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン(280mg、0.531mmol、1.00当量)を出発物質として使用し、粗生成物5-メチル-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン(160mg)を得た。MS  $m/z$ : 406  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

30

40

【2353】

工程3: 5-メチル-1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン: 一般手順Kに従い、5-メチル-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン(80.0mg、0.197mmol、1.00当量)およびトリフルオロメタンスルホン酸2, 2, 2-トリフルオロエチル(229mg、0.985mmol、5.00当量)を出発物質として使用し、5-メチル-1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-6-(2-(2-(トリフルオロメ

50

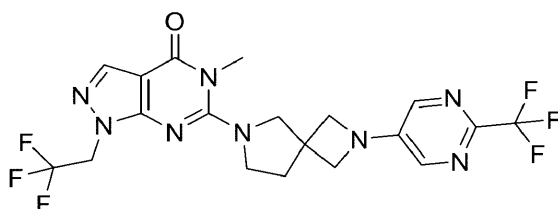
チル) ピリジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-オン (17. 1 mg、17. 8%) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8. 35 (d, 1H), 8. 02 (s, 1H), 6. 63 (d, 1H), 6. 41-6. 38 (m, 1H), 4. 84-4. 74 (m, 2H), 4. 10-4. 01 (m, 4H), 3. 83 (s, 2H), 3. 69 (t, 2H), 3. 52 (s, 3H), 2. 31 (t, 2H). MS m/z: 499. 1 [M+H]<sup>+</sup>.

【2354】

実施例1018: 6-(1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-6-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-7-オン

10

【化1332】



工程1: 5-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル) ピリミジン-5-イル)-2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-オン: 一般手順Iに従い、6-クロロ-5-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-オン (100 mg、0. 372 mmol、1. 0当量) および2-(2-(トリフルオロメチル) ピリミジン-5-イル)-2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン (96 mg、0. 372 mmol、1. 0当量) を出発物質として使用し、(100 mg、60%) を白色固形物として得た。MS m/z: 491 [M+H]<sup>+</sup>.

20

【2355】

工程2: 5-メチル-6-(2-(2-(トリフルオロメチル) ピリミジン-5-イル)-2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-オン: 一般手順Mに従い、5-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル) ピリミジン-5-イル)-2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-オン (130 mg、0. 265 mmol、1. 0当量) を出発物質として使用し、5-メチル-6-(2-(2-(トリフルオロメチル) ピリミジン-5-イル)-2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-オン (80. 0 mg、60%) を白色固形物として得た。MS m/z: 407 [M+H]<sup>+</sup>.

30

40

【2356】

工程3: 5-メチル-1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル) ピリミジン-5-イル)-2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-オン: 一般手順Kに従い、5-メチル-6-(2-(2-(トリフルオロメチル) ピリミジン-5-イル)-2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-オン (80. 0 mg、0. 197 mmol、1. 0当量) およびトリフルオロメタンスルホン酸2, 2, 2-トリフルオロエチル (50. 2 mg、0. 216 mmol、1. 1当量) を出発物質として使用し、5-メチル-1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-6-(2-(2-(トリフルオロ

50

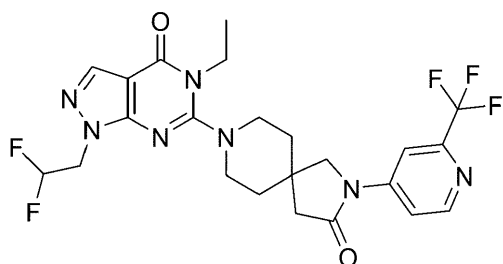
メチル) ピリミジン-5-イル)-2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-オン (20 mg、30%) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, クロロホルム-d)  
 $\delta$  8.02 (s, 3H), 4.79 (q, 2H), 4.12 (q, 4H), 3.86 (s, 2H), 3.70 (t, 2H), 3.53 (s, 3H), 2.34 (t, 2H). MS m/z: 489.05 [M+H]<sup>+</sup>.

【2357】

実施例 1019: 8-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-5-エチル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-6-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン

10

【化1333】



20

工程 1: 3-オキソ-2-(2-(トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル: 一般手順 Y に従い、3-オキソ-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (100 mg、0.394 mmol、1.0 当量) および 4-クロロ-2-(トリフルオロメチル) ピリジン (71.7 mg、0.394 mmol、1.0 当量) を出発物質として、XPhos Pd G3 (37.6 mg、0.04 mmol、0.1 当量) を触媒として使用し、3-オキソ-2-(2-(トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (140 mg、80%) を白色固形物として得た。MS m/z: 400 [M+H]<sup>+</sup>.

【2358】

30

工程 2: 2-(2-(トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン: 一般手順 H に従い、3-オキソ-2-(2-(トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (140 mg) を出発物質として使用し、粗生成物 2-(2-(トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン (140 mg) を得た。MS m/z: 300 [M+H]<sup>+</sup>.

【2359】

工程 3: 8-(5-エチル-4-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-6-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン: 一般手順 I に従い、2-(2-(トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン (140 mg、0.467 mmol、1.0 当量) および 6-クロロ-5-エチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-オン (132 mg、0.467 mmol、1.0 当量) を出発物質として使用し、8-(5-エチル-4-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-6-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン (120 mg、60%) を白色固形物として得た。MS m/z: 546 [M+H]<sup>+</sup>.

40

【2360】

50

工程 4 : 8 - ( 5 - エチル - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) - 2 - ( 2 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 4 - イル ) - 2 , 8 - ジアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 3 - オン : 一般手順 M に従い、8 - ( 5 - エチル - 4 - オキソ - 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル ) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) - 2 - ( 2 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 4 - イル ) - 2 , 8 - ジアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 3 - オン ( 120 mg、0.220 mmol、1.0 当量 ) を出発物質として使用し、8 - ( 5 - エチル - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) - 2 - ( 2 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 4 - イル ) - 2 , 8 - ジアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 3 - オン ( 100 mg、90% ) を白色固形物として得た。MS m/z : 462 [M+H]<sup>+</sup>.

10

【2361】

工程 5 : 8 - ( 1 - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) - 5 - エチル - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) - 2 - ( 2 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 4 - イル ) - 2 , 8 - ジアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 3 - オン : 一般手順 K に従い、8 - ( 5 - エチル - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) - 2 - ( 2 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 4 - イル ) - 2 , 8 - ジアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 3 - オン ( 100 mg、0.216 mmol、1.0 当量 ) および  $\text{CHF}_2\text{CH}_2\text{OTf}$  ( 138 mg、0.649 mmol、3.0 当量 ) を出発物質として使用し、8 - ( 1 - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) - 5 - エチル - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) - 2 - ( 2 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 4 - イル ) - 2 , 8 - ジアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 3 - オン ( 24.5 mg、30% ) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> )  $\delta$  8.69 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.92 (dd, 1H), 6.5 (tt, 1H), 4.6 (td, 2H), 4.03 (q, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.29-3.05 (m, 4H), 2.65 (d, 2H), 1.81 (d, 4H), 1.19 (q, 3H). MS m/z : 526.2 [M+H]<sup>+</sup>.

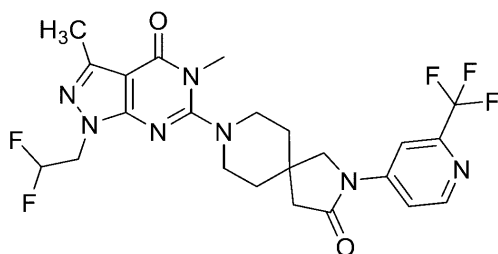
20

【2362】

実施例 1020 : 8 - ( 1 - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) - 3 , 5 - ジメチル - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) - 2 - ( 2 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 4 - イル ) - 2 , 8 - ジアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 3 - オン

30

【化1334】



40

工程 1 : 4 , 6 - ジクロロ - 3 - ヨード - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン : 一般手順 V に従い、4 , 6 - ジクロロ - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン ( 5 g、26.5 mmol、1.0 当量 ) を出発物質として、NIS ( 11.9 g、52.9 mmol、2.0 当量 ) を試薬として使用し、4 , 6 - ジクロロ - 3 - ヨード - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン ( 5 g、60% ) を白色固形物として得た。MS m/z : 315 [M+H]<sup>+</sup>.

【2363】

工程 2 : 4 , 6 - ジクロロ - 3 - ヨード - 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イ

50

ル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン. DCM (20 mL) 中 4, 6 - ジクロロ - 3 - ヨード - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン (4.5 g、14.3 mmol、1.0 当量) と TsOH (0.25 g、1.43 mmol、0.1 当量) の溶液を 2 時間、室温で大気雰囲気下にて攪拌した。LCMS により所望の生成物を検出することができた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE / EA (1 : 1) を用いて溶出) によって精製し、4, 6 - ジクロロ - 3 - ヨード - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン (4.5 g、79%) を白色固形物として得た。MS  $m/z$  : 399 [M + H]<sup>+</sup>.

#### 【2364】

工程 3 : 6 - クロロ - 3 - ヨード - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - オール. H<sub>2</sub>O (100 mL) 中 4, 6 - ジクロロ - 3 - ヨード - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン (4.5 g、11.3 mmol、1.0 当量) と KOH (17.2 g、306 mmol、27.2 当量) の溶液を 2 時間、60 °C で大気雰囲気下にて攪拌した。LCMS により所望の生成物を検出することができた。混合物を HCl (水性) で pH 3 に酸性化し中和した。析出した固形物を濾過によって収集し、MeCN (3 × 10 mL) で洗浄した。これにより、6 - クロロ - 3 - ヨード - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - オール (3.8 g、88%) を白色固形物として得た。MS  $m/z$  : 381 [M + H]<sup>+</sup>.

#### 【2365】

工程 4 : 6 - クロロ - 3 - ヨード - 5 - メチル - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1, 5 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - オン : 一般手順 K に従い、6 - クロロ - 3 - ヨード - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - オール (3.8 g、9.98 mmol、1.0 当量) および MeI (2.83 g、20 mmol、2.0 当量) を出発物質として使用し、6 - クロロ - 3 - ヨード - 5 - メチル - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1, 5 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - オン (3.8 g、96%) を白色固形物として得た。MS  $m/z$  : 395 [M + H]<sup>+</sup>.

#### 【2366】

工程 5 : 3 - オキソ - 2 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) - 2, 8 - ジアザスピロ [4.5] デカン - 8 - カルボン酸 tert - ブチル : 一般手順 Y に従い、3 - オキソ - 2, 8 - ジアザスピロ [4.5] デカン - 8 - カルボン酸 tert - ブチル (300 mg、1.18 mmol、1.0 当量) および 4 - ブロモ - 2 - (トリフルオロメチル) ピリジン (533 mg、2.36 mmol、2.0 当量) を出発物質として使用し、3 - オキソ - 2 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) - 2, 8 - ジアザスピロ [4.5] デカン - 8 - カルボン酸 tert - ブチル (370 mg、79%) を白色固形物として得た。MS  $m/z$  : 400 [M + H]<sup>+</sup>.

#### 【2367】

工程 6 : 2 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) - 2, 8 - ジアザスピロ [4.5] デカン - 3 - オン塩酸塩 : 一般手順 B に従い、3 - オキソ - 2 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) - 2, 8 - ジアザスピロ [4.5] デカン - 8 - カルボン酸 tert - ブチル (370 mg) を出発物質として使用し、粗生成物 2 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) - 2, 8 - ジアザスピロ [4.5] デカン - 3 - オン塩酸塩 (280 mg) を得た。MS  $m/z$  : 300 [M + H]<sup>+</sup>.

#### 【2368】

工程 7 : 8 - (3 - ヨード - 5 - メチル - 4 - オキソ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 2 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) - 2, 8 - ジアザスピロ [4.5] デカン - 3 - オン : 一般手順 I に従い、2 - (2 - (トリフルオロメチル)

ピリジン-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン塩酸塩(260 mg、869  $\mu\text{mol}$ 、1.0当量)および6-クロロ-3-ヨード-5-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン(411 mg、1.04 mmol、1.2当量)を出発物質として使用し、8-(3-ヨード-5-メチル-4-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-6-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン(490 mg、86%)を白色固形物として得た。MS  $m/z$ : 658  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

【2369】

工程8: 8-(3, 5-ジメチル-4-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-6-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン: 一般手順Lに従い、8-(3-ヨード-5-メチル-4-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-6-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン(469 mg、713  $\mu\text{mol}$ 、1.0当量)およびメチルボロン酸(85.4 mg、1.43 mmol、2.0当量)を出発物質として使用し、8-(3, 5-ジメチル-4-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-6-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン(280 mg、72%)を白色固形物として得た。MS  $m/z$ : 546  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

【2370】

工程9: 8-(3, 5-ジメチル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-6-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン: 一般手順Mに従い、8-(3, 5-ジメチル-4-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-6-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン(270 mg、495  $\mu\text{mol}$ 、1.0当量)を出発物質として使用し、8-(3, 5-ジメチル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-6-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン(120 mg、53%)を白色固形物として得た。MS  $m/z$ : 462  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

【2371】

工程10: 8-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-3, 5-ジメチル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-6-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン: 一般手順Kに従い、8-(3, 5-ジメチル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-6-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン(110 mg、238  $\mu\text{mol}$ 、1.0当量)およびトリフルオロメタンスルホン酸2, 2-ジフルオロエチル(102 mg、476  $\mu\text{mol}$ 、2.0当量)を出発物質として使用し、8-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-3, 5-ジメチル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-6-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン(53.6 mg、42%)を白色固形物として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.69 (d,  $J=5.6$  Hz, 1H), 8.28 (d,  $J=2.1$  Hz, 1H), 7.92 (dd,  $J=5.7, 2.1$  Hz, 1H), 6.60-6.1

10

20

30

40

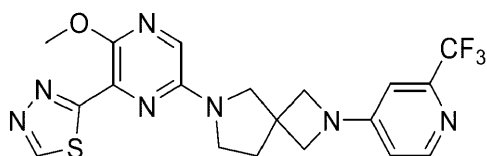
50

7 (m, 1 H), 4.54 (td,  $J=14.8, 3.9$  Hz, 2 H), 3.87 (s, 2 H), 3.40 (s, 3 H), 3.28 (s, 4 H), 2.65 (s, 2 H), 2.39 (s, 3 H), 1.97–1.68 (m,  $J=7.4, 6.3$  Hz, 4 H). MS  $m/z$ : 526.19  $[M+H]^+$ .

【2372】

実施例1021: 2-(3-メトキシ-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)ピラジン-2-イル)-1,3,4-チアジアゾール

【化1335】



10

工程1: 6-ブロモ-3-メトキシピラジン-2-カルボン酸メチル・6-ブロモ-3-クロロピラジン-2-カルボン酸メチル (2 g、7.97 mmol、1.0当量) およびナトリウムメタノラート (526 mg、9.57 mmol、1.2当量) と MeOH (13 mL) の混合物を2時間、100℃で大気雰囲気下にて攪拌した。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィーにより、以下の条件 (カラム、C18ゲル; 移動相、B相: MeCN、A相: 水; 20分間で5%から100%までのBの勾配; 検出器: UV 254/220 nm) で精製した。これにより、6-ブロモ-3-メトキシピラジン-2-カルボン酸メチル (650 mg、32%) を白色固形物として得た。MS  $m/z$ : 247  $[M+H]^+$ .

20

【2373】

工程2: 6-(5-メトキシ-6-(メトキシカルボニル)ピラジン-2-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボン酸tert-ブチル: 一般手順Yに従い、6-ブロモ-3-メトキシピラジン-2-カルボン酸メチル (650 mg、2.63 mmol、1.0当量) および2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボン酸tert-ブチル (673 mg、3.16 mmol、1.2当量) を出発物質として使用し、6-(5-メトキシ-6-(メトキシカルボニル)ピラジン-2-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボン酸tert-ブチル (550 mg、55%) を白色固形物として得た。MS  $m/z$ : 379  $[M+H]^+$ .

30

【2374】

工程3: 6-(6-(ヒドラジンカルボニル)-5-メトキシピラジン-2-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボン酸tert-ブチル: 一般手順Sに従い、6-(5-メトキシ-6-(メトキシカルボニル)ピラジン-2-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボン酸tert-ブチル (550 mg、1.58 mmol、1.0当量) を出発物質として使用し、6-(6-(ヒドラジンカルボニル)-5-メトキシピラジン-2-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボン酸tert-ブチル (500 mg、90%) を白色固形物として得た。MS  $m/z$ : 379  $[M+H]^+$ .

40

【2375】

工程4: 6-(6-(2-ホルミルヒドラジン-1-カルボニル)-5-メトキシピラジン-2-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボン酸tert-ブチル: 一般手順AFに従い、6-(6-(ヒドラジンカルボニル)-5-メトキシピラジン-2-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボン酸tert-ブチル (500 mg、1.32 mmol、1.0当量) を出発物質として使用し、6-(6-(2-ホルミルヒドラジン-1-カルボニル)-5-メトキシピラジン-2-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボン酸tert-ブチル (5

50

工程 5 : 6 - ( 5 - メトキシ - 6 - ( 1 , 3 , 4 - チアジアゾル - 2 - イル ) ピラジン - 2 - イル ) - 2 , 6 - ジアザスピロ [ 3 . 4 ] オクタン - 2 - カルボン酸 *tert* - ブチル : 一般手順 T に従い、6 - ( 6 - ( 2 - ホルミルヒドラジン - 1 - カルボニル ) - 5 - メトキシピラジン - 2 - イル ) - 2 , 6 - ジアザスピロ [ 3 . 4 ] オクタン - 2 - カルボン酸 *tert* - ブチル ( 520 mg 、 1 . 28 mmol 、 1 . 0 当量 ) を出発物質として使用し、6 - ( 5 - メトキシ - 6 - ( 1 , 3 , 4 - チアジアゾル - 2 - イル ) ピラジン - 2 - イル ) - 2 , 6 - ジアザスピロ [ 3 . 4 ] オクタン - 2 - カルボン酸 *tert* - ブチル ( 300 mg 、 58 % ) を黄緑色固形物として得た。MS  $m/z$  : 405 [  $M+H$  ]<sup>+</sup>.

工程 6 : 2 - ( 6 - ( 2 , 6 - ジアザスピロ [ 3 . 4 ] オクタン - 6 - イル ) ピラジン - 2 - イル ) - 5 - ( トリフルオロメチル ) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール : 一般手順 B に従い、6 - ( 6 - ( 5 - ( トリフルオロメチル ) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル ) ピラジン - 2 - イル ) - 2 , 6 - ジアザスピロ [ 3 . 4 ] オクタン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル ( 3 0 0 m g ) を出発物質として使用し、粗生成物 2 - ( 3 - メトキシ - 6 - ( 2 , 6 - ジアザスピロ [ 3 . 4 ] オクタン - 6 - イル ) ピラジン - 2 - イル ) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール ( 2 0 0 m g ) を白色固形物として得た。MS m / z : 3 0 5 [ M + H ] <sup>+</sup> .

工程 7 : 2 - (トリフルオロメチル) - 5 - (6 - (2 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 5 - イル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - イル) ピラジン - 2 - イル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール : 一般手順 I に従い、2 - (3 - メトキシ - 6 - (2, 6 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - イル) ピラジン - 2 - イル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール (100 mg、0.328 mmol、1.0 当量) および 4 - クロロ - 2 - (トリフルオロメチル) ピリジン (71.6 mg、0.394 mmol、1.2 当量) を出発物質として使用し、2 - (3 - メトキシ - 6 - (2 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - イル) ピラジン - 2 - イル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール (51.7 mg、35%) を黄色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.68 (s, 1H), 8.25 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 6.76 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.58 (dd, J = 5.8, 2.3 Hz, 1H), 4.08 - 4.00 (m, 4H), 3.99 (s, 3H), 3.74 (s, 2H), 3.55 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.30 (t, J = 6.8 Hz, 2H). MS m/z : 450 [M+H]<sup>+</sup>.

実施例 1022: 2-(3-メトキシ-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)ピラジン-2-イル)-1,3,4-チアジアゾール

COC1=NC2=C(N1)N=CN=C2N3C4CCN(C4)CC3N5C=CC(=C5)C(F)(F)F

工程 1: 2-(3-メトキシ-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)ピラジン-2-イル)-1,3,4-チアジアゾール: 一般手順 Y に従い、2-(3-メトキシ-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)ピラジン-2-イル)-1,3,4-

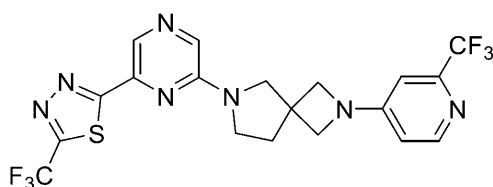


チアジアゾール（100mg、0.328mmol、1.0当量）および5-ブロモ-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン（89.4mg、0.394mmol、1.2当量）を出発物質として使用し、2-(3-メトキシ-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)ピラジン-2-イル)-1,3,4-チアジアゾール（28.6mg、19%）を黄色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR（400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>） $\delta$  9.68（s, 1H）, 8.18（s, 2H）, 7.85（s, 1H）, 4.14-4.07（m, 4H）, 3.99（s, 3H）, 3.75（s, 2H）, 3.58-3.52（m, 2H）, 2.36-2.29（m, 2H）。MS m/z：450.95 [M+H]<sup>+</sup>。

【2380】

実施例1023：2-(トリフルオロメチル)-5-(6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)ピラジン-2-イル)-1,3,4-チアジアゾール

【化1337】



工程1：6-(6-(メトキシカルボニル)ピラジン-2-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボン酸tert-ブチル：一般手順Iに従い、6-クロロピラジン-2-カルボキシレート（500mg、2.89mmol、1.0当量）および2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボン酸tert-ブチル（739mg、3.47mmol、1.1当量）を出発物質として使用し、6-(6-(メトキシカルボニル)ピラジン-2-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボン酸tert-ブチル（500mg、49%）を白色固形物として得た。MS m/z：349 [M+H]<sup>+</sup>。

【2381】

工程2：6-(6-(ヒドラジンカルボニル)ピラジン-2-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボン酸tert-ブチル：一般手順Sに従い、6-(6-(メトキシカルボニル)ピラジン-2-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボン酸tert-ブチル（500mg、1.44mmol、1.0当量）を出発物質として使用し、6-(6-(ヒドラジンカルボニル)ピラジン-2-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボン酸tert-ブチル（450mg、90%）を白色固形物として得た。MS m/z：349 [M+H]<sup>+</sup>。

【2382】

工程3：6-(6-(2-(2,2,2-トリフルオロアセチル)ヒドラジン-1-カルボニル)ピラジン-2-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボン酸tert-ブチル：一般手順AFに従い、6-(6-(ヒドラジンカルボニル)ピラジン-2-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボン酸tert-ブチル（410mg、1.18mmol、1.0当量）を出発物質として使用し、6-(6-(2-(2,2,2-トリフルオロアセチル)ヒドラジン-1-カルボニル)ピラジン-2-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボン酸tert-ブチル（500mg、90%）を黄色油状物として得た。MS m/z：445 [M+H]<sup>+</sup>。

【2383】

工程4：6-(6-(5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ピラジン-2-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボン酸tert-ブチル：一般手順Tに従い、6-(6-(2-(2,2,2-トリフルオロ

10

20

30

40

50

アセチル) ヒドラジン-1-カルボニル) ピラジン-2-イル)-2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-2-カルボン酸 tert-ブチル (500 mg、1.13 mmol、1.0 当量) を出発物質として使用し、6-(6-(5-(トリフルオロメチル)-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル) ピラジン-2-イル)-2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-2-カルボン酸 tert-ブチル (90 mg、18%) を黄緑色固形物として得た。MS m/z: 443 [M+H]<sup>+</sup>.

【2384】

工程5: 2-(6-(2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-イル) ピラジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1, 3, 4-チアジアゾール: 一般手順Hに従い、6-(6-(5-(トリフルオロメチル)-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル) ピラジン-2-イル)-2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-2-カルボン酸 tert-ブチル (90 mg) を出発物質として使用し、粗生成物 2-(6-(2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-イル) ピラジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1, 3, 4-チアジアゾール (60 mg) を得た。MS m/z: 333 [M+H]<sup>+</sup>.

10

【2385】

工程6: 2-(トリフルオロメチル)-5-(6-(2-(2-(トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-イル) ピラジン-2-イル)-1, 3, 4-チアジアゾール: 一般手順Iに従い、2-(6-(2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-イル) ピラジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1, 3, 4-チアジアゾール (60 mg、0.175 mmol、1.0 当量) および 4-クロロ-2-(トリフルオロメチル) ピリジン (38.3 mg、0.21 mmol、1.2 当量) を出発物質として使用し、2-(トリフルオロメチル)-5-(6-(2-(2-(トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-イル) ピラジン-2-イル)-1, 3, 4-チアジアゾール (31.2 mg、36%) を黄色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.66 (s, 1H), 8.30-8.23 (m, 2H), 6.77 (d, J=2.3 Hz, 1H), 6.59 (dd, J=5.7, 2.2 Hz, 1H), 4.10-4.00 (m, 4H), 3.83 (s, 2H), 3.63 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.32 (t, J=6.9 Hz, 2H). MS m/z: 488 [M+H]<sup>+</sup>.

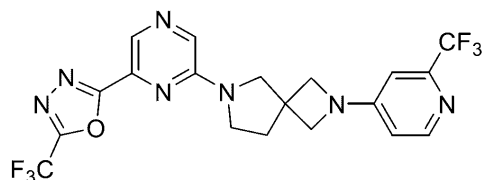
20

30

【2386】

実施例1024: 2-(トリフルオロメチル)-5-(6-(2-(2-(トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-イル) ピラジン-2-イル)-1, 3, 4-オキサジアゾール

【化1338】



40

工程1: 6-(6-(5-(トリフルオロメチル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) ピラジン-2-イル)-2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-2-カルボン酸 tert-ブチル. 6-(6-(2-(2, 2, 2-トリフルオロアセチル) ヒドラジン-1-カルボニル) ピラジン-2-イル)-2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-2-カルボン酸 tert-ブチル (500 mg、1.13 mmol、1.0 当量) と THF (9.00 mL) の混合物にローソン試薬 (1.34 g、5.62 mmol、5.0 当量) を N<sub>2</sub> 雰囲気下で添加した。得られた混合物を一晩、70℃で窒素雰囲気下にて攪拌した。LCMSにより所望の生成物を検出することができた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM: MeOH = 5/1 を用いて溶出) によって精製し、6-

50

10

20

30

40

C(F)(F)Fc1nn(C2=NC=CC=C2S1)c3cc(C4=NC=CC=C4N5C6CC7C(C6)CCN(C7)C5)cnc43

50

工程 2 : 6 - ( 6 - ( ヒドラジンカルボニル ) ピラジン - 2 - イル ) - 2 , 6 - ジアザ

スピロ [3.4] オクタン-2-カルボン酸 *tert*-ブチル：一般手順 S に従い、6-(6-(メトキシカルボニル)ピラジン-2-イル)-2,6-ジアザスピロ [3.4] オクタン-2-カルボン酸 *tert*-ブチル (1 g、2.88 mmol、1.0 当量) を出発物質として使用し、6-(6-(ヒドラジンカルボニル)ピラジン-2-イル)-2,6-ジアザスピロ [3.4] オクタン-2-カルボン酸 *tert*-ブチル (900 mg、90%) を白色固形物として得た。MS  $m/z$  : 349  $[M+H]^+$

【2391】

工程 3：6-(6-(2-(2,2,2-トリフルオロアセチル)ヒドラジン-1-カルボニル)ピラジン-2-イル)-2,6-ジアザスピロ [3.4] オクタン-2-カルボン酸 *tert*-ブチル：一般手順 AF に従い、6-(6-(ヒドラジンカルボニル)ピラジン-2-イル)-2,6-ジアザスピロ [3.4] オクタン-2-カルボン酸 *tert*-ブチル (900 mg、2.58 mmol、1.0 当量) を出発物質として使用し、6-(6-(2-(2,2,2-トリフルオロアセチル)ヒドラジン-1-カルボニル)ピラジン-2-イル)-2,6-ジアザスピロ [3.4] オクタン-2-カルボン酸 *tert*-ブチル (1 g、90%) を黄色油状物として得た。MS  $m/z$  : 445  $[M+H]^+$

10

【2392】

工程 4：6-(6-(5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾル-2-イル)ピラジン-2-イル)-2,6-ジアザスピロ [3.4] オクタン-2-カルボン酸 *tert*-ブチル：一般手順 T に従い、6-(6-(2-(2,2,2-トリフルオロアセチル)ヒドラジン-1-カルボニル)ピラジン-2-イル)-2,6-ジアザスピロ [3.4] オクタン-2-カルボン酸 *tert*-ブチル (500 mg、1.13 mmol、1.0 当量) を出発物質として使用し、6-(6-(5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾル-2-イル)ピラジン-2-イル)-2,6-ジアザスピロ [3.4] オクタン-2-カルボン酸 *tert*-ブチル (160 mg、32%) を黄緑色固形物として得た。MS  $m/z$  : 443  $[M+H]^+$ 。

20

【2393】

工程 5：2-(6-(2,6-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-イル)ピラジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール：一般手順 H に従い、6-(6-(5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾル-2-イル)ピラジン-2-イル)-2,6-ジアザスピロ [3.4] オクタン-2-カルボン酸 *tert*-ブチル (160 mg) を出発物質として使用し、粗生成物 2-(6-(2,6-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-イル)ピラジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール (100 mg) を得た。MS  $m/z$  : 333  $[M+H]^+$ 。

30

【2394】

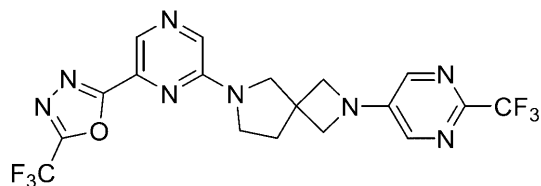
工程 6：2-(トリフルオロメチル)-5-(6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2,6-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-イル)ピラジン-2-イル)-1,3,4-チアジアゾール：一般手順 Y に従い、2-(6-(2,6-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-イル)ピラジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール (80 mg、0.245 mmol、1.0 当量) および 5-ブromo-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン (66.7 mg、0.294 mmol、1.2 当量) を出発物質として使用し、2-(トリフルオロメチル)-5-(6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2,6-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-イル)ピラジン-2-イル)-1,3,4-チアジアゾール (65.1 mg、57%) を黄色固形物として得た。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.67 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.19 (s, 2H), 4.16-4.06 (m, 4H), 3.84 (s, 2H), 3.63 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.34 (t, J = 7.0 Hz, 2H)。MS  $m/z$  : 489  $[M+H]^+$ 。

40

【2395】

50

実施例 1026：2-（トリフルオロメチル）-5-（6-（2-（2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-5-イル）-2，6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-イル）ピラジン-2-イル）-1，3，4-オキサジアゾール  
【化 1340】

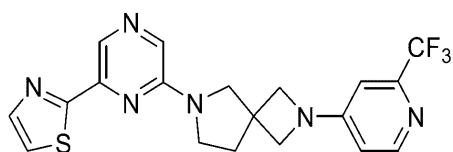


工程 1：2-（トリフルオロメチル）-5-（6-（2-（2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-5-イル）-2，6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-イル）ピラジン-2-イル）-1，3，4-オキサジアゾール：一般手順 Y に従い、2-（6-（2，6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-イル）ピラジン-2-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1，3，4-オキサジアゾール（80 mg、0.245 mmol、1.0 当量）および 5-ブromo-2-（トリフルオロメチル）ピリミジン（66.7 mg、0.294 mmol、1.2 当量）を出発物質として使用し、2-（トリフルオロメチル）-5-（6-（2-（2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-5-イル）-2，6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-イル）ピラジン-2-イル）-1，3，4-オキサジアゾール（15.3 mg、13%）をオフホワイト色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz，DMSO-d<sub>6</sub>）δ 8.58（s，1H），8.29（s，1H），8.18（s，2H），4.14（d，J=8.2 Hz，2H），4.09（d，J=8.1 Hz，2H），3.84（s，2H），3.65（t，J=6.9 Hz，2H），2.34（t，J=6.9 Hz，2H）。MS m/z：473.05 [M+H]<sup>+</sup>。

【2396】

実施例 1027：2-（6-（2-（2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル）-2，6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-イル）ピラジン-2-イル）チアゾール

【化 1341】



工程 1：6-（6-ブromoピラジン-2-イル）-2-（2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル）-2，6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン：一般手順 I に従い、2-（2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル）-2，6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン（400 mg、1.36 mmol、1.00 当量）および 2，6-ジブromoピラジン（388 mg、1.63 mmol、1.20 当量）を出発物質として使用し、6-（6-ブromoピラジン-2-イル）-2-（2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル）-2，6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン（400 mg、70.9%）を白色固形物として得た。MS m/z：414 [M+H]<sup>+</sup>。

【2397】

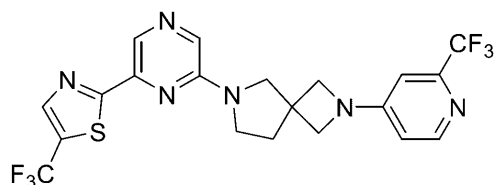
工程 2：2-（6-（2-（2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル）-2，6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-イル）ピラジン-2-イル）チアゾール：一般手順 X に従い、6-（6-ブromoピラジン-2-イル）-2-（2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル）-2，6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン（150 mg、0.362 mmol、1.00 当量）および 2-（トリブチルスタンニル）チアゾール（203 mg、0.543 mmol、1.50 当量）を出発物質として、Pd（PPh<sub>3</sub>）<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>（25.4 mg、0.036 mmol、0.100 当量）を触媒として使用し

、2-（6-（2-（2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル）-2，6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-イル）ピラジン-2-イル）チアゾール（39.8 mg、26.1%）を黄色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz，クロロホルム-d） $\delta$  8.72（s，1H），8.33（d，J=5.6 Hz，1H），7.98-7.88（m，2H），7.45（d，J=2.4 Hz，1H），6.64（dd，J=5.6 Hz，2.4 Hz，1H），6.44-6.32（m，1H），4.19-3.90（m，4H），3.87（s，2H），3.71（t，2H），2.40（t，2H）。MS m/z：419.10 [M+H]<sup>+</sup>。

【2398】

実施例1028：5-（トリフルオロメチル）-2-（6-（2-（2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル）-2，6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-イル）ピラジン-2-イル）チアゾール

【化1342】



工程1：6-（6-（トリブチルスタンニル）ピラジン-2-イル）-2-（2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル）-2，6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン：一般手順Xに従い、6-（6-ブromoピラジン-2-イル）-2-（2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル）-2，6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン（200 mg、0.48 mmol、1.0当量）およびSn<sub>2</sub>nBu<sub>6</sub>（560 mg、0.96 mmol、2.0当量）を出発物質として使用し、6-（6-（トリブチルスタンニル）ピラジン-2-イル）-2-（2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル）-2，6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン（120 mg、40%）を無色の油状物として得た。MS m/z：626 [M+H]<sup>+</sup>。

【2399】

工程2：5-（トリフルオロメチル）-2-（6-（2-（2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル）-2，6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-イル）ピラジン-2-イル）チアゾール：一般手順Xに従い、6-（6-（トリブチルスタンニル）ピラジン-2-イル）-2-（2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル）-2，6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン（120 mg、0.192 mmol、1.0当量）および2-ブromo-5-（トリフルオロメチル）チアゾール（50 mg、0.21 mmol、1.1当量）を出発物質として使用し、5-（トリフルオロメチル）-2-（6-（2-（2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル）-2，6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-イル）ピラジン-2-イル）チアゾール（19.4 mg、21%）を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR（300 MHz，DMSO-d<sub>6</sub>） $\delta$  8.60（q，J=1.3 Hz，1H），8.53（s，1H），8.26（d，J=5.6 Hz，1H），8.21（s，1H），6.76（d，J=2.2 Hz，1H），6.59（dd，J=5.7，2.2 Hz，1H），4.05（q，J=8.4 Hz，4H），3.82（s，2H），3.63（t，J=6.8 Hz，2H），2.32（t，J=6.8 Hz，2H）。MS m/z：487.15 [M+H]<sup>+</sup>。

【2400】

実施例1029：5-（6-（2-（2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル）-2，6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-イル）ピラジン-2-イル）チアゾール

10

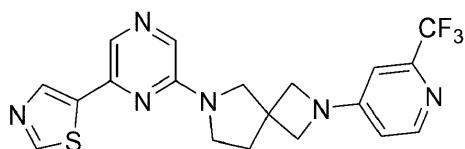
20

30

40

50

## 【化 1 3 4 3】



工程 1：5-（4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロラン-2-イル）チアゾール：一般手順 L に従い、5-ブロモチアゾール（50 mg、0.305 mmol、1.0 当量）および 4，4，4'，4'，5，5，5'，5'-オクタメチル-2，2'-ビ（1，3，2-ジオキサボロラン）（232 mg、0.915 mmol、3.0 当量）を出発物質として使用し、5-（4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロラン-2-イル）チアゾール（50 mg、77%）を白色固形物として得た。MS m/z：212 [M+H]<sup>+</sup>.

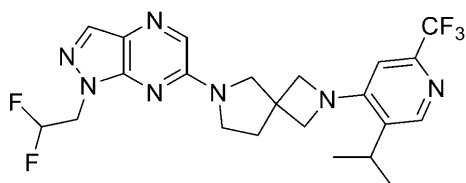
## 【2 4 0 1】

工程 2：5-（6-（2-（2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル）-2，6-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-イル）ピラジン-2-イル）チアゾール：一般手順 L に従い、5-（4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロラン-2-イル）チアゾール（50 mg、0.237 mmol、1.0 当量）および 6-（6-ブロモピラジン-2-イル）-2-（2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル）-2，6-ジアザスピロ [3.4] オクタン（98.1 mg、0.237 mmol、1.0 当量）を出発物質として使用し、5-（6-（2-（2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル）-2，6-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-イル）ピラジン-2-イル）チアゾール（53 mg、53%）を黄色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR（300 MHz，DMSO-d<sub>6</sub>）δ 9.17（d，J=0.6 Hz，1H），8.61（d，J=0.7 Hz，1H），8.43（s，1H），8.25（d，J=5.7 Hz，1H），7.93（s，1H），6.76（d，J=2.2 Hz，1H），6.58（dd，J=5.6，2.3 Hz，1H），4.04（q，J=8.4 Hz，4H），3.77（s，2H），3.58（t，J=6.9 Hz，2H），2.29（t，J=6.8 Hz，2H）。MS m/z：419 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【2 4 0 2】

実施例 1030：1-（2，2-ジフルオロエチル）-6-（2-（5-イソプロピル-2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル）-2，6-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-イル）-1H-ピラゾロ [3，4-b] ピラジン

## 【化 1 3 4 4】



工程 1：1-（2，2-ジフルオロエチル）-6-（2-（5-（プロプ-1-エン-2-イル）-2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル）-2，6-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-イル）-1H-ピラゾロ [3，4-b] ピラジン：一般手順 L に従い、6-（2-（5-ブロモ-2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル）-2，6-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-イル）-1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ [3，4-b] ピラジン（150 mg、0.289 mmol、1.0 当量）および 4，4，5，5-テトラメチル-2-（プロプ-1-エン-2-イル）-1，3，2-ジオキサボロラン（97.3 mg、0.578 mmol、2.0 当量）を出発物質として使用し、1-（2，2-ジフルオロエチル）-6-（2-（5-（プロプ-1-エン-2-イル）-2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル）-2，6-ジ

アザスピロ〔3.4〕オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ〔3,4-b〕ピラジン(120mg、86%)を白色固形物として得た。MS  $m/z$ : 480  $[M+H]^+$ 。

〔2403〕

工程2: 1-(2,2-ジフルオロエチル)-6-(2-(5-イソプロピル-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ〔3,4-b〕ピラジン: 一般手順Uに従い、1-(2,2-ジフルオロエチル)-6-(2-(5-(プロブ-1-エン-2-イル)-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ〔3,4-b〕ピラジン(100mg、0.209mmol、1.0当量)を出発物質として使用し、1-(2,2-ジフルオロエチル)-6-(2-(5-イソプロピル-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ〔3,4-b〕ピラジン(26.8mg、25%)を白色固形物として得た。 $^1H$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.25(s, 1H), 8.15-8.00(m, 2H), 6.80-6.17(m, 2H), 4.68(td, 2H), 4.25-4.00(m, 4H), 3.87(s, 2H), 3.68(t,  $J=6.9$ Hz, 2H), 3.18-2.99(m, 1H), 2.31(t,  $J=6.9$ Hz, 2H), 1.24(d,  $J=6.8$ Hz, 6H)。MS  $m/z$ : 482.10  $[M+H]^+$ 。

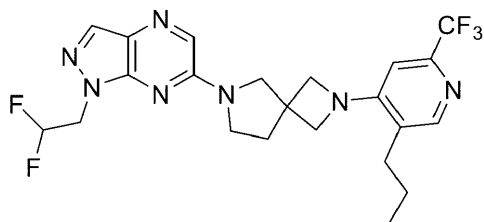
10

〔2404〕

実施例1031: 1-(2,2-ジフルオロエチル)-6-(2-(5-プロピル-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ〔3,4-b〕ピラジン

20

〔化1345〕



30

工程1: (E)-1-(2,2-ジフルオロエチル)-6-(2-(5-(プロブ-1-エン-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ〔3,4-b〕ピラジン: 一般手順Lに従い、6-(2-(5-プロモ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-イル)-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ〔3,4-b〕ピラジン(150mg、0.289mmol、1.0当量)および(E)-4,4,5,5-テトラメチル-2-(プロブ-1-エン-1-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン(97.3mg、0.578mmol、2.0当量)を出発物質として使用し、(E)-1-(2,2-ジフルオロエチル)-6-(2-(5-(プロブ-1-エン-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ〔3,4-b〕ピラジン(140mg、85%)を白色固形物として得た。MS  $m/z$ : 480  $[M+H]^+$ 。

40

〔2405〕

工程2: 1-(2,2-ジフルオロエチル)-6-(2-(5-プロピル-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ〔3,4-b〕ピラジン: 一般手順Uに従い、(E)-1-(2,2-ジフルオロエチル)-6-(2-(5-(プロブ-1-エン-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ〔3,4-b〕ピラジン(100mg、0.217mmol、1.0当量)を出発物質として使用し、1-(2,2-ジフルオロエチル)-6-(2-(5-イソプロピル-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ〔3,4-b〕ピラジン(26.8mg、25%)を白色固形物として得た。 $^1H$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.25(s, 1H), 8.15-8.00(m, 2H), 6.80-6.17(m, 2H), 4.68(td, 2H), 4.25-4.00(m, 4H), 3.87(s, 2H), 3.68(t,  $J=6.9$ Hz, 2H), 3.18-2.99(m, 1H), 2.31(t,  $J=6.9$ Hz, 2H), 1.24(d,  $J=6.8$ Hz, 6H)。MS  $m/z$ : 482.10  $[M+H]^+$ 。

50

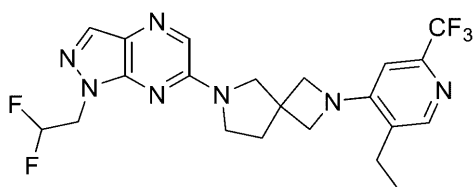


ol、1.0当量)を出発物質として使用し、1-(2,2-ジフルオロエチル)-6-(2-(5-プロピル-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(22.1mg、21%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.23-7.96(m, 3H), 6.80-6.15(m, 2H), 4.73(td, 2H), 4.35-4.10(m, 4H), 3.87(s, 2H), 3.69(t, J=6.7Hz, 2H), 2.63-2.53(m, 2H), 2.32(t, J=7.1Hz, 2H), 1.55(q, J=7.5Hz, 2H), 0.92(t, J=7.3Hz, 3H). MS m/z: 482.10 [M+H]<sup>+</sup>.

【2406】

実施例1032: 1-(2,2-ジフルオロエチル)-6-(2-(5-エチル-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン

【化1346】



工程1: 1-(2,2-ジフルオロエチル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)-5-ビニルピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン: 一般手順Lに従い、6-(2-(5-プロモ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(150mg、0.289mmol、1.0当量)および4,4,5,5-テトラメチル-2-ビニル-1,3,2-ジオキサボロラン(72.9mg、0.578mmol、2.0当量)を出発物質として使用し、1-(2,2-ジフルオロエチル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)-5-ビニルピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(100mg、74%)を明黄色固形物として得た。MS m/z: 466 [M+H]<sup>+</sup>.

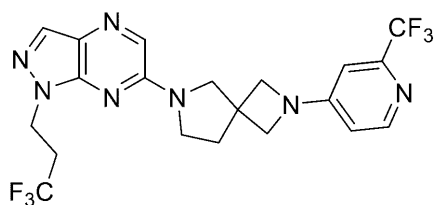
【2407】

工程2: 1-(2,2-ジフルオロエチル)-6-(2-(5-エチル-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン: 一般手順Uに従い、1-(2,2-ジフルオロエチル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)-5-ビニルピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(100mg、0.215mmol、1.0当量)を出発物質として使用し、1-(2,2-ジフルオロエチル)-6-(2-(5-エチル-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(40.4mg、39%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.19-8.10(m, 3H), 6.64-6.22(m, 2H), 4.69(td, 2H), 4.25-4.10(m, 4H), 3.86(s, 2H), 3.67(d, J=7.0Hz, 2H), 2.61(q, J=7.4Hz, 2H), 2.31(t, J=6.5Hz, 2H), 1.15(t, J=7.4Hz, 3H). MS m/z: 468.15 [M+H]<sup>+</sup>.

【2408】

実施例1033: 6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1-(3,3,3-トリフルオロ

プロピル) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピラジン  
【化 1 3 4 7】



工程 1 : 6 - クロロ - 1 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピラジン : 一般手順 K に従い、6 - クロロ - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピラジン ( 4 0 0 m g 、 2 . 5 9 m m o l 、 1 . 0 当量 ) および 1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 3 - ヨードプロパン ( 6 9 6 m g 、 3 . 1 1 m m o l 、 1 . 2 当量 ) を出発物質として使用し、6 - クロロ - 1 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピラジン ( 2 5 0 m g 、 3 9 % ) を黄色油状物として得た。MS m / z : 2 5 1 [ M + H ] <sup>+</sup>

10

【 2 4 0 9 】

工程 2 : 6 - ( 2 - ( 2 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 4 - イル ) - 2 , 6 - ジアザスピロ [ 3 . 4 ] オクタン - 6 - イル ) - 1 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピラジン : 一般手順 I に従い、6 - クロロ - 1 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピラジン ( 5 0 m g 、 0 . 2 m m o l 、 1 . 0 当量 ) および 2 - ( 2 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 4 - イル ) - 2 , 6 - ジアザスピロ [ 3 . 4 ] オクタン ( 5 1 . 3 m g 、 0 . 2 m m o l 、 1 . 0 当量 ) を出発物質として使用し、6 - ( 2 - ( 2 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 4 - イル ) - 2 , 6 - ジアザスピロ [ 3 . 4 ] オクタン - 6 - イル ) - 1 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピラジン ( 3 8 m g 、 4 0 % ) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 3 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) δ 8 . 2 6 ( d , J = 5 . 7 H z , 1 H ) , 8 . 0 9 ( d , J = 1 . 9 H z , 2 H ) , 6 . 7 7 ( d , J = 2 . 2 H z , 1 H ) , 6 . 6 5 - 6 . 5 3 ( m , 1 H ) , 4 . 5 1 ( t , J = 6 . 6 H z , 2 H ) , 4 . 1 2 - 3 . 9 9 ( m , 4 H ) , 3 . 8 6 ( s , 2 H ) , 3 . 6 8 ( t , J = 6 . 9 H z , 2 H ) , 3 . 0 2 - 2 . 8 3 ( m , 2 H ) , 2 . 3 2 ( t , J = 6 . 9 H z , 2 H ) . MS m / z : 4 7 2 . 2 [ M + H ] <sup>+</sup>.

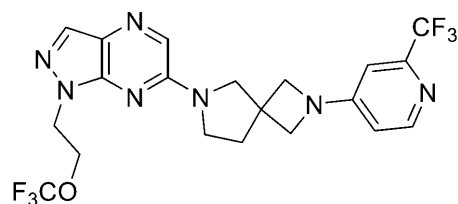
20

30

【 2 4 1 0 】

実施例 1 0 3 4 : 1 - ( 2 - ( トリフルオロメトキシ ) エチル ) - 6 - ( 2 - ( 2 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 4 - イル ) - 2 , 6 - ジアザスピロ [ 3 . 4 ] オクタン - 6 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピラジン

【化 1 3 4 8】



40

工程 1 : 6 - クロロ - 1 - ( 2 - ( トリフルオロメトキシ ) エチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピラジン : 一般手順 I に従い、1 - ブロモ - 2 - ( トリフルオロメトキシ ) エタン ( 2 0 0 m g 、 1 . 0 4 m m o l 、 1 . 0 当量 ) および 6 - クロロ - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピラジン ( 1 9 2 m g 、 1 . 2 4 m m o l 、 1 . 2 当量 ) を出発物質として使用し、6 - クロロ - 1 - ( 2 - ( トリフルオロメトキシ ) エチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピラジン ( 6 0 m g 、 2 2 % ) を白色固形物として得た。MS m /

50

$z : 267 [M+H]^+$ .

【2411】

工程2：1-(2-(トリフルオロメトキシ)エチル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン：一般手順Iに従い、6-クロロ-1-(2-(トリフルオロメトキシ)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(50 mg、0.188 mmol、1.0当量)および2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン(57.9 mg、0.226 mmol、1.2当量)を出発物質として使用し、1-(2-(トリフルオロメトキシ)エチル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(28.2 mg、30%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.26(d, J=5.6 Hz, 1H), 8.10(d, J=5.3 Hz, 2H), 6.77(d, J=2.2 Hz, 1H), 6.59(dd, J=5.7, 2.3 Hz, 1H), 4.56(s, 4H), 4.12-3.97(m, 4H), 3.86(s, 2H), 3.67(t, J=6.9 Hz, 2H), 2.32(t, J=6.9 Hz, 2H). MS m/z: 488 [M+H]<sup>+</sup>.

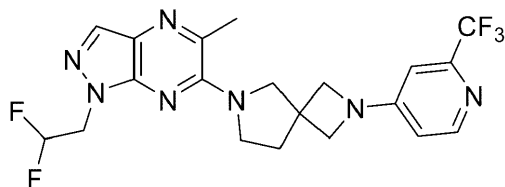
10

【2412】

実施例1035：1-(2,2-ジフルオロエチル)-5-メチル-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン

20

【化1349】



工程1：1-(2,2-ジフルオロエチル)-5-メチル-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン：一般手順Dに従い、1-(2,2-ジフルオロエチル)-5-メチル-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(100 mg、325 μmol、1.0当量)および4-ブromo-2-(トリフルオロメチル)ピリジン(73 mg、324 μmol、1.0当量)を出発物質として使用し、1-(2,2-ジフルオロエチル)-5-メチル-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(18.4 mg、39%)を黄色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.24(d, J=5.7 Hz, 1H), 8.04(s, 1H), 6.75(d, J=2.2 Hz, 1H), 6.60-6.56(m, 1H), 6.46-6.29(m, 1H), 4.68(td, J=14.9, 3.9 Hz, 2H), 4.06(d, J=8.3 Hz, 2H), 4.01(d, J=8.3 Hz, 2H), 3.97(s, 2H), 3.78(t, J=6.8 Hz, 2H), 2.69(s, 3H), 2.23(t, J=6.8 Hz, 2H). MS m/z: 454.15 [M+H]<sup>+</sup>.

30

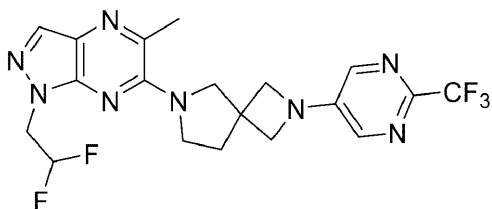
40

【2413】

実施例1036：1-(2,2-ジフルオロエチル)-5-メチル-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン

50

## 【化 1 3 5 0】



工程 1：6-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボン酸 tert-ブチル：一般手順 I に従い、6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (500 mg、2.29 mmol、1.0 当量) および 2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボン酸 tert-ブチル (533 mg、2.52 mmol、1.1 当量) を出発物質として使用し、6-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボン酸 tert-ブチル (600 mg、32%) を黄色固形物として得た。MS m/z：395 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【2 4 1 4】

工程 2：4-(6-オキソ-5-((3-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)メチル)-5,6-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-7-イル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル：一般手順 V に従い、6-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボン酸 tert-ブチル (200 mg、0.51 mmol、1.0 当量) を出発物質として、NCS (32.4 mg、0.56 mmol、1.1 当量) を試薬として使用し、4-(6-オキソ-5-((3-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)メチル)-5,6-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-7-イル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (170 mg、50%) を黄色固形物として得た。MS m/z：429 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【2 4 1 5】

工程 3：6-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-5-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボン酸 tert-ブチル：一般手順 L に従い、4-(6-オキソ-5-((3-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)メチル)-5,6-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-7-イル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (170 mg、0.40 mmol、1.0 当量) およびメチルボロン酸 (119 mg、1.98 mmol、5.0 当量) を出発物質として使用し、粗生成物 6-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-5-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボン酸 tert-ブチル (100 mg) を黄色油状物として得た。MS m/z：409 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【2 4 1 6】

工程 4：1-(2,2-ジフルオロエチル)-5-メチル-6-(2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン：一般手順 H に従い、6-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-5-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボン酸 tert-ブチル (100 mg) を出発物質として使用し、粗生成物 1-(2,2-ジフルオロエチル)-5-メチル-6-(2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (100 mg) を得た。MS m/z：309 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【2 4 1 7】

工程 5：1-(2,2-ジフルオロエチル)-5-メチル-6-(2-(2-(トリフ

ルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン:一般手順Iに従い、1-(2, 2-ジフルオロエチル)-5-メチル-6-(2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン(100mg、0.33mmol、1.0当量)および5-ブromo-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン(73.3mg、0.32mmol、1.0当量)を出発物質として使用し、1-(2, 2-ジフルオロエチル)-5-メチル-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン(18.4mg、39%)を黄色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) δ 8.12(s, 2H), 7.95(s, 1H), 6.47-6.15(m, 1H), 4.73-4.62(m, 2H), 4.21-4.11(m, 4H), 4.05(s, 2H), 3.91(t, J=6.8Hz, 2H), 2.77(s, 3H), 2.36(t, J=6.8Hz, 2H). MS m/z: 455.15 [M+H]<sup>+</sup>.

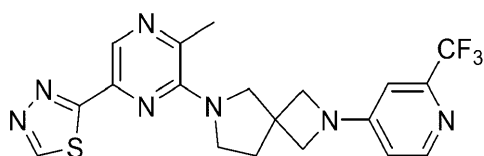
10

【2418】

実施例1037: 2-(5-メチル-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)ピラジン-2-イル)-1, 3, 4-チアジアゾール

【化1351】

20



工程1: 6-(6-クロロ-3-メチルピラジン-2-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボン酸tert-ブチル:一般手順Iに従い、3, 5-ジクロロ-2-メチルピラジン(1g、6.14mmol、1.0当量)および2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボン酸tert-ブチル(1.57g、7.36mmol、1.2当量)を出発物質として使用し、6-(6-クロロ-3-メチルピラジン-2-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボン酸tert-ブチル(1.4g、67%)を白色固形物として得た。MS m/z: 339 [M+H]<sup>+</sup>.

30

【2419】

工程2: 6-(6-(メトキシカルボニル)-3-メチルピラジン-2-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボン酸tert-ブチル:一般手順Nに従い、6-(6-クロロ-3-メチルピラジン-2-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボン酸tert-ブチル(1.4g、4.13mmol、1.0当量)を出発物質として使用し、6-(6-(メトキシカルボニル)-3-メチルピラジン-2-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボン酸tert-ブチル(600mg、40%)を白色固形物として得た。MS m/z: 363 [M+H]<sup>+</sup>.

40

【2420】

工程3: 6-(6-(ヒドラジンカルボニル)-3-メチルピラジン-2-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボン酸tert-ブチル:一般手順Sに従い、6-(6-(メトキシカルボニル)-3-メチルピラジン-2-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボン酸tert-ブチル(600mg、1.66mmol、1.0当量)を出発物質として使用し、6-(6-(ヒドラジンカルボニル)-3-メチルピラジン-2-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボン酸tert-ブチル(540mg、90%)を白色油状物として得た。MS m/z: 363 [M+H]<sup>+</sup>.

50

## 【2421】

工程4：6-（6-（2-ホルミルヒドラジン-1-カルボニル）-3-メチルピラジン-2-イル）-2，6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-2-カルボン酸tert-ブチル：一般手順AFに従い、6-（6-（ヒドラジンカルボニル）-5-メトキシピラジン-2-イル）-2，6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-2-カルボン酸tert-ブチル（540mg、1.49mmol、1.0当量）を出発物質として使用し、6-（6-（2-ホルミルヒドラジン-1-カルボニル）-3-メチルピラジン-2-イル）-2，6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-2-カルボン酸tert-ブチル（350mg、60%）を黄色固形物として得た。MS  $m/z$ ：391 [M+H]<sup>+</sup>

## 【2422】

工程5：6-（3-メチル-6-（1,3,4-チアジアゾル-2-イル）ピラジン-2-イル）-2，6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-2-カルボン酸tert-ブチル：一般手順Tに従い、6-（6-（2-ホルミルヒドラジン-1-カルボニル）-3-メチルピラジン-2-イル）-2，6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-2-カルボン酸tert-ブチル（350mg、0.895mmol、1.0当量）を出発物質として使用し、6-（3-メチル-6-（1,3,4-チアジアゾル-2-イル）ピラジン-2-イル）-2，6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-2-カルボン酸tert-ブチル（180mg、51%）を黄緑色固形物として得た。MS  $m/z$ ：389 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【2423】

工程6：2-（5-メチル-6-（2,6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-イル）ピラジン-2-イル）-1,3,4-チアジアゾール：一般手順Hに従い、6-（3-メチル-6-（1,3,4-チアジアゾル-2-イル）ピラジン-2-イル）-2，6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-2-カルボン酸tert-ブチル（180mg）を出発物質として使用し、粗生成物2-（3-メトキシ-6-（2,6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-イル）ピラジン-2-イル）-1,3,4-チアジアゾール（120mg）を得た。MS  $m/z$ ：289 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【2424】

工程7：2-（5-メチル-6-（2-（2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル）-2，6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-イル）ピラジン-2-イル）-1,3,4-チアジアゾール：一般手順Iに従い、2-（3-メトキシ-6-（2,6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-イル）ピラジン-2-イル）-1,3,4-チアジアゾール（60mg、0.208mmol、1.0当量）および4-クロロ-2-（トリフルオロメチル）ピリジン（45.4mg、0.250mmol、1.2当量）を出発物質として使用し、2-（5-メチル-6-（2-（2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル）-2，6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-イル）ピラジン-2-イル）-1,3,4-チアジアゾール（27.1mg、30%）を黄色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR（400MHz，DMSO-d<sub>6</sub>） $\delta$  9.68（s，1H），8.57（s，1H），8.25（d，J=5.6Hz，1H），6.75（d，J=2.3Hz，1H），6.57（dd，J=5.7，2.3Hz，1H），4.08-3.99（m，4H），3.92（s，2H），3.72（t，J=6.8Hz，2H），2.66（s，3H），2.24（t，J=6.8Hz，2H）。MS  $m/z$ ：434.05 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【2425】

実施例1038：2-（5-メチル-6-（2-（2-（トリフルオロメチル）ピリジン-5-イル）-2，6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-イル）ピラジン-2-イル）-1,3,4-チアジアゾール

10

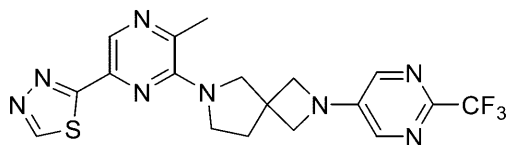
20

30

40

50

## 【化 1 3 5 2】



工程 1：2-（5-メチル-6-（2-（2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-5-イル）-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル）ピラジン-2-イル）-1,3,4-チアジアゾール：一般手順 Y に従い、2-（5-メチル-6-（2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル）ピラジン-2-イル）-1,3,4-チアジアゾール（60 mg、0.208 mmol、1.0 当量）および 5-ブromo-2-（トリフルオロメチル）ピリミジン（56.6 mg、0.25 mmol、1.2 当量）を出発物質として使用し、2-（5-メチル-6-（2-（2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-5-イル）-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル）ピラジン-2-イル）-1,3,4-チアジアゾール（24.6 mg、27%）を黄色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>）δ 9.68（s, 1H）, 8.57（s, 1H）, 8.18（s, 2H）, 4.16-4.05（m, 4H）, 3.93（s, 2H）, 3.72（t, J=6.9 Hz, 2H）, 2.67（s, 3H）, 2.26（t, J=6.8 Hz, 2H）。MS m/z：435 [M+H]<sup>+</sup>.

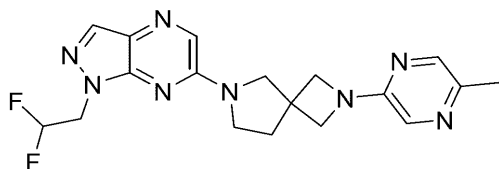
10

## 【2 4 2 6】

実施例 1039：6-（1-（2,2-ジフルオロエチル）-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル）-2-（2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル）-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-7-オン

20

## 【化 1 3 5 3】



30

工程 1：2-（5-メチルピラジン-2-イル）-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボン酸 tert-ブチル：一般手順 Y に従い、2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボン酸 tert-ブチル（200 mg、0.943 mmol、1.0 当量）および 2-ブromo-5-メチルピラジン（164 mg、0.943 mmol、1.0 当量）を出発物質として、XPhos Pd G3（80.3 mg、0.095 mmol、0.1 当量）を触媒として使用し、2-（5-メチルピラジン-2-イル）-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボン酸 tert-ブチル（150 mg、60%）を白色固形物として得た。MS m/z：305 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【2 4 2 7】

工程 2：2-（5-メチルピラジン-2-イル）-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン：一般手順 H に従い、2-（5-メチルピラジン-2-イル）-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボン酸 tert-ブチル（150 mg）を出発物質として使用し、粗生成物 2-（5-メチルピラジン-2-イル）-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン（150 mg）を得た。MS m/z：205 [M+H]<sup>+</sup>.

40

## 【2 4 2 8】

工程 3：1-（2,2-ジフルオロエチル）-6-（2-（5-メチルピラジン-2-イル）-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル）-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン：一般手順 I に従い、2-（5-メチルピラジン-2-イル）-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン（150 mg、0.489 mmol、1.0 当量）および 6-クロロ-1-（2,2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピ

50

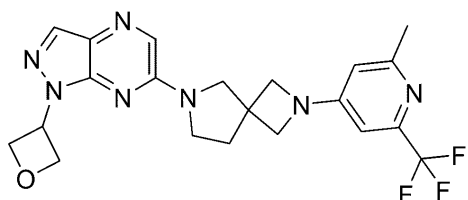
ラジン (107 mg、0.489 mmol、1.0 当量) を出発物質として使用し、1-(2, 2-ジフルオロエチル)-6-(2-(5-メチルピラジン-2-イル)-2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン (100.2 mg、65%) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.12 (d, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 6.41 (tt, 1H), 4.68 (td, 2H), 4.01 (q, 4H), 3.85 (s, 2H), 3.67 (t, 2H), 2.40-2.20 (m, 5H). MS m/z: 387.2 [M+H]<sup>+</sup>.

【2429】

実施例 1040: 6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-イル)-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン

10

【化1354】



20

工程 1: 2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-カルボン酸 tert-ブチル: 一般手順 Y に従い、2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-カルボン酸 tert-ブチル (48.7 mg、229 μmol、1.0 当量) および 4-ブromo-2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン (50 mg、229 μmol、1.0 当量) を出発物質として使用し、2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-カルボン酸 tert-ブチル (65 mg、88%) を白色固形物として得た。MS m/z: 372 [M+H]<sup>+</sup>.

【2430】

工程 2: 2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン塩酸塩: 一般手順 B に従い、2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-カルボン酸 tert-ブチル (65 mg) を出発物質として使用し、粗生成物 2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン塩酸塩 (50 mg) を得た。MS m/z: 272 [M+H]<sup>+</sup>.

30

【2431】

工程 3: 6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-イル)-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン: 一般手順 I に従い、2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン塩酸塩 (40 mg、147 μmol、1.0 当量) および 6-クロロ-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン (34.2 mg、162 μmol、1.1 当量) を出発物質として使用し、6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-イル)-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン (44.8 mg、68%) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.19 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 6.60 (d, J=2.1 Hz, 1H), 6.45 (d, J=2.0 Hz, 1H), 5.88 (tt, J=7.9, 6.4 Hz, 1H), 5.07 (t, J=6.4 Hz, 2H), 4.97 (dd, J=7.8

40

50

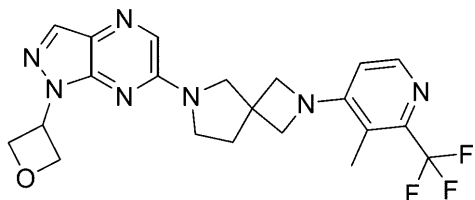


, 6.4 Hz, 2H), 4.12–3.95 (m, 4H), 3.85 (s, 2H), 3.66 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.30 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS m/z: 446.2 [M+H]<sup>+</sup>.

【2432】

実施例1041: 6-(2-(3-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン

【化1355】



10

工程1: 4-(6-(tert-ブトキシカルボニル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)-2-(トリフルオロメチル)ニコチン酸: 一般手順Iに従い、4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ニコチン酸 (350 mg、1.55 mmol、1.0 当量) および 2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボン酸 tert-ブチル塩酸塩 (386 mg、1.55 mmol、1.0 当量) を出発物質として使用し、4-(6-(tert-ブトキシカルボニル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)-2-(トリフルオロメチル)ニコチン酸 (400 mg、64%) を白色固形物として得た。MS m/z: 402 [M+H]<sup>+</sup>.

20

【2433】

工程2: 2-(3-(ヒドロキシメチル)-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボン酸 tert-ブチル: 一般手順Qに従い、4-(6-(tert-ブトキシカルボニル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)-2-(トリフルオロメチル)ニコチン酸 (400 mg、997 μmol) を出発物質として使用し、2-(3-(ヒドロキシメチル)-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボン酸 tert-ブチル (200 mg、52%) を黄色油状物として得た。MS m/z: 388 [M+H]<sup>+</sup>.

30

【2434】

工程3: 2-(3-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボン酸 tert-ブチル. EtOH (2 mL) 中 2-(3-(ヒドロキシメチル)-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボン酸 tert-ブチル (100 mg、0.258 mmol、1.0 当量) および Et<sub>3</sub>SiH (240 mg、2.06 mmol、8.0 当量) および PdCl<sub>2</sub> (4.58 mg、0.026 mmol、0.1 当量) の溶液を2時間、80℃で攪拌した。LCMSにより所望の生成物を検出することができた。得られた混合物を薄いセライトパッドに通して濾過し、濾液を濃縮した。レシデュア アズ (residue as) 逆相 Combiflash (MeCN: 水の勾配でエリュエント (eluent)) によって精製した。これにより、2-(3-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボン酸 tert-ブチル (30 mg、31%) を得た。MS m/z: 372 [M+H]<sup>+</sup>.

40

【2435】

工程4: 2-(3-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン: 一般手順Hに従い、2-(3-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-

50

6-カルボン酸 *tert*-ブチル (30 mg) を出発物質として使用し、粗生成物 2-(3-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ [3.4] オクタン (30 mg) を得た。MS  $m/z$ : 272  $[M+H]^+$ .

【2436】

工程5: 6-(2-(3-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-イル)-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン: 一般手順Iに従い、2-(3-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ [3.4] オクタン (30 mg、0.081 mmol、1.0 当量) および 6-クロロ-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン (25.6 mg、0.121 mmol、1.5 当量) を出発物質として使用し、6-(2-(3-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-イル)-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン (16 mg、42%) を黄色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.21-8.12 (m, 2H), 8.09 (s, 1H), 6.59 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 5.88 (p, *J*=7.2 Hz, 1H), 5.12-5.02 (m, 2H), 5.02-4.92 (m, 2H), 4.17 (q, *J*=8.1 Hz, 4H), 3.84 (s, 2H), 3.66 (t, *J*=6.9 Hz, 2H), 2.30 (t, *J*=7.4 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H). MS  $m/z$ : 446.35  $[M+H]^+$ .

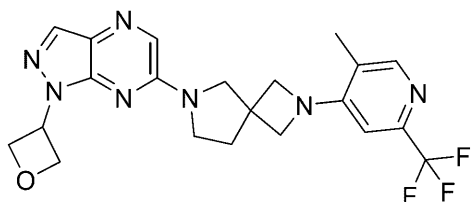
10

20

【2437】

実施例1042: 6-(2-(5-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-イル)-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン

【化1356】



30

工程1: 6-(2-(5-ブromo-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-イル)-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン: 一般手順Iに従い、2-(5-ブromo-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ [3.4] オクタン (75 mg、0.223 mmol、1.0 当量) および 6-クロロ-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン (56.4 mg、0.268 mmol、1.2 当量) を出発物質として使用し、6-(2-(5-ブromo-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-イル)-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン (95 mg、83%) を白色固形物として得た。MS  $m/z$ : 510  $[M+H]^+$ .

40

【2438】

工程2: 6-(2-(5-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-イル)-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン: 一般手順Lに従い、6-(2-(5-ブromo-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-イル)-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン (75 mg、0.147 mmol、1.0 当量) および トリメチル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリボリナン (55.3 mg、0.441 mmol、3.0 当量) を出発物質として使用し、6-(2-(5-メチル-2-(トリフルオロメチル)

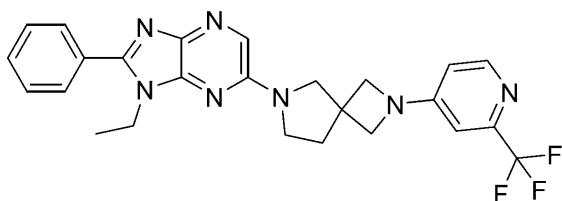
50

ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(16.4mg、23%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.19(s, 1H), 8.07(d, J=13.0Hz, 2H), 6.61(s, 1H), 5.96-5.73(m, 1H), 5.12-5.02(m, 2H), 5.02-4.92(m, 2H), 4.22(dd, J=8.1Hz, 4H), 3.85(s, 2H), 3.66(t, J=6.9Hz, 2H), 2.30(t, J=6.9Hz, 2H), 2.25(s, 3H). MS m/z: 446.15 [M+H]<sup>+</sup>.

【2439】

実施例1043: 1-エチル-2-フェニル-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン

【化1357】



工程1: (E)-N-(3-アミノ-5-ブロモピラジン-2-イル)ベンズイミド酸エチル・(トリエトキシメチル)ベンゼン中5-ブロモピラジン-2,3-ジアミン(500mg、2.645mmol、1当量)の溶液を3日間、100℃で大気雰囲気下にて攪拌した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE/EA(1:1))を用いて溶出)により、白色固形物としての(E)-N-(3-アミノ-5-ブロモピラジン-2-イル)ベンズイミド酸エチル(500mg、58%)に精製した。MS m/z: 321 [M+H]<sup>+</sup>.

【2440】

工程2: 6-ブロモ-2-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン・(E)-N-(3-アミノ-5-ブロモピラジン-2-イル)ベンズイミド酸エチル(500mg、1.557mmol、1当量)とDMFの混合物を一晩、120℃で大気雰囲気下にて攪拌した。得られた混合物をEtOAc(3×5mL)で抽出した。合わせた有機層を水(3×3mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィーにより、以下の条件: カラム、C18シリカゲル; 移動相、MeCN/水(0.1%のFA)、30分間で0%から100%までの勾配; 検出器、UV 254nmで精製した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。これにより、6-ブロモ-2-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン(300mg、70%)を白色固形物として得た。MS m/z: 275 [M+H]<sup>+</sup>.

【2441】

工程3: 6-ブロモ-1-エチル-2-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン: 一般手順Kに従い、6-ブロモ-2-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン(120mg、0.436mmol、1当量)およびヨウ化エチル(81.6mg、0.523mmol、1.2当量)を出発物質として使用し、6-ブロモ-1-エチル-2-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン(100mg、75%)を白色固形物として得た。MS m/z: 303 [M+H]<sup>+</sup>.

【2442】

工程4: 1-エチル-2-フェニル-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン: 一般手順Yに従い、6-ブロモ-1-エチル-2-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン(98.99mg、0.326mmol、1.

2 当量) および 2 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン (70 mg、0. 272 mmol、1. 00 当量) を出発物質として、RuPhos Pd G3 (12. 70 mg、0. 027 mmol、0. 1 当量) を触媒として使用し、1 - エチル - 2 - フェニル - 6 - (2 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - イル) - 1 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピラジン (11. 8 mg、9 %) を明黄色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム - d)  $\delta$  8. 32 (d, J = 5. 6 Hz, 1H), 7. 86 (s, 1H), 7. 82 - 7. 75 (m, 2H), 7. 57 - 7. 46 (m, 3H), 6. 64 (d, J = 2. 3 Hz, 1H), 6. 39 (dd, J = 5. 6, 2. 3 Hz, 1H), 4. 39 - 4. 29 (m, 2H), 4. 11 - 4. 01 (m, 4H), 3. 87 (s, 2H), 3. 71 (t, J = 6. 9 Hz, 2H), 2. 39 (t, J = 6. 9 Hz, 2H), 1. 46 (t, J = 7. 2 Hz, 3H). MS m/z: 480. 10 [M + H]<sup>+</sup>.

10

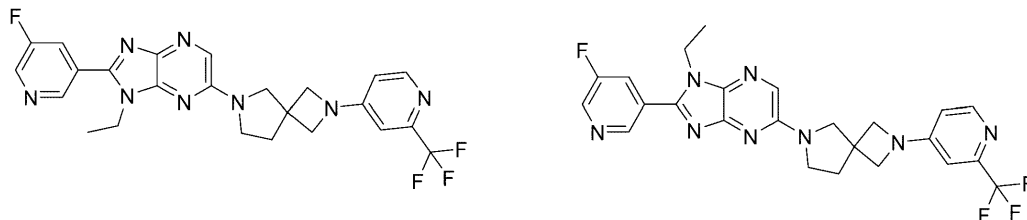
実施例 1044: 1 - エチル - 2 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 6 - (2 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - イル) - 1 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピラジン、

【2443】

実施例 1045: 1 - エチル - 2 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 5 - (2 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - イル) - 1 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピラジン

20

【化1358】



工程 1: N - (3 - アミノ - 5 - ブロモピラジン - 2 - イル) - 5 - フルオロニコチンアミド: 一般手順 G に従い、5 - フルオロニコチン酸 (1 g、7. 09 mmol、1. 0 当量) および 5 - ブロモピラジン - 2, 3 - ジアミン (2. 13 g、11. 3 mmol、1. 6 当量) を出発物質として使用し、N - (3 - アミノ - 5 - ブロモピラジン - 2 - イル) - 5 - フルオロニコチンアミド (500 mg、22 %) を明黄色固形物として得た。MS m/z: 312 [M + H]<sup>+</sup>.

30

【2444】

工程 2: 5 - ブロモ - 2 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 1 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピラジン. 0 °C で大気雰囲気下の N - (3 - アミノ - 5 - ブロモピラジン - 2 - イル) - 5 - フルオロニコチンアミド (500 mg、1. 60 mmol、1. 0 当量) と AcOH (5 mL) の攪拌混合物に。得られた混合物を一晩、120 °C で大気雰囲気下にて攪拌した。混合物を室温まで放冷した。混合物を飽和 NaHCO<sub>3</sub> (水性) で pH 7 に中和した。得られた混合物を DCM: MeOH = 10 / 1 (3 × 60 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2 × 60 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH (20 分間で 0 から 30 % まで) を用いて溶出) によって精製し、5 - ブロモ - 2 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 1 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピラジン (220 mg、46 %) を黄色油状物として得た。MS m/z: 294 [M + H]<sup>+</sup>.

40

【2445】

工程 3: 5 - ブロモ - 1 - エチル - 2 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 1 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピラジン; 6 - ブロモ - 1 - エチル - 2 - (5 - フルオロピリジン

50

ン-3-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン:一般手順Kに従い、5-ブロモ-2-(5-フルオロピリジン-3-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン(220mg、0.75mmol、1.0当量)およびヨードエタン(175mg、1.12mmol、1.5当量)を出発物質として使用し、5-ブロモ-1-エチル-2-(5-フルオロピリジン-3-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジンと6-ブロモ-1-エチル-2-(5-フルオロピリジン-3-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジンの2つの異性体(80mg、33%)を黄色油状物として得た。MS  $m/z$ : 322  $[M+H]^+$ .

#### 【2446】

工程4:1-エチル-2-(5-フルオロピリジン-3-イル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン;1-エチル-2-(5-フルオロピリジン-3-イル)-5-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン:一般手順Yに従い、5-ブロモ-1-エチル-2-(5-フルオロピリジン-3-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジンと6-ブロモ-1-エチル-2-(5-フルオロピリジン-3-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジンの2つの異性体(80mg、0.249mmol、1.0当量)および2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン塩酸塩(73mg、0.249mmol、1.0当量)を出発物質として使用し、粗生成物を得た。この粗生成物をPrep-HPLCによって精製し、1-エチル-2-(5-フルオロピリジン-3-イル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン(16.1mg、24%)を黄色固形物として、および1-エチル-2-(5-フルオロピリジン-3-イル)-5-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン(34.4mg、43%)を黄色固形物として得た。

#### 【2447】

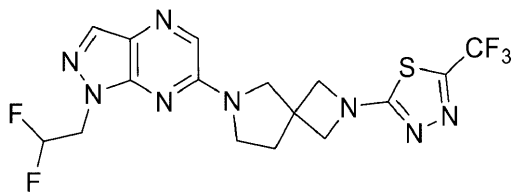
1-エチル-2-(5-フルオロピリジン-3-イル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン  $^1H$  NMR(400MHz,クロロホルム-d) $\delta$  8.84(t,  $J=1.6$ Hz, 1H), 8.59(d,  $J=2.7$ Hz, 1H), 8.32(d,  $J=5.7$ Hz, 1H), 7.96-7.93(m, 1H), 7.90(s, 1H), 6.62(d,  $J=2.3$ Hz, 1H), 6.40-6.38(m, 1H), 4.37(q,  $J=7.2$ Hz, 2H), 4.11-4.04(m, 4H), 3.88(s, 2H), 3.72(t,  $J=6.9$ Hz, 2H), 2.41(t,  $J=6.9$ Hz, 2H), 1.49(t,  $J=7.2$ Hz, 3H). MS  $m/z$ : 499.15  $[M+H]^+$ .

#### 【2448】

1-エチル-2-(5-フルオロピリジン-3-イル)-5-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン  $^1H$  NMR(400MHz,クロロホルム-d) $\delta$  8.90(t,  $J=1.5$ Hz, 1H), 8.64(d,  $J=2.8$ Hz, 1H), 8.36(d,  $J=5.7$ Hz, 1H), 8.03-8.00(m, 1H), 7.76(s, 1H), 6.63(d,  $J=2.2$ Hz, 1H), 6.42-6.40(m, 1H), 4.46(q,  $J=7.2$ Hz, 2H), 4.11-4.04(m, 4H), 3.89(s, 2H), 3.73(t,  $J=6.8$ Hz, 2H), 2.40(t,  $J=6.9$ Hz, 2H), 1.55(t,  $J=7.2$ Hz, 3H). MS  $m/z$ : 499.15  $[M+H]^+$ .

#### 【2449】

実施例 1046：2-（6-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ[3，4-b]ピラジン-6-イル）-2，6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1，3，4-チアジアゾール  
【化1359】

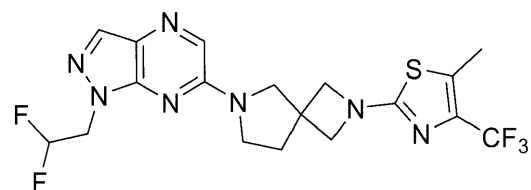


10

工程 1：2-（6-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ[3，4-b]ピラジン-6-イル）-2，6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1，3，4-チアジアゾール：一般手順 I に従い、2-（2，6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1，3，4-チアジアゾール（90 mg、0.248 mmol、1.0 当量）および 6-クロロ-1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ[3，4-b]ピラジン（60 mg、273 μmol、1.1 当量）を出発物質として使用し、2-（6-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ[3，4-b]ピラジン-6-イル）-2，6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1，3，4-チアジアゾール（62.7 mg、56%）を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR（300 MHz，DMSO-d<sub>6</sub>）δ 8.19-8.05（m，2H），6.66-6.29（m，1H），4.69（td，J=14.9，3.9 Hz，2H），4.34-4.17（m，4H），3.90（s，2H），3.67（t，J=6.9 Hz，2H），2.36（t，J=6.9 Hz，2H）。MS m/z：447.15 [M+H]<sup>+</sup>。  
【2450】

20

実施例 1047：2-（6-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ[3，4-b]ピラジン-6-イル）-2，6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-イル）-5-メチル-4-（トリフルオロメチル）チアジアゾール  
【化1360】



30

工程 1：6-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ[3，4-b]ピラジン-6-イル）-2，6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボン酸 tert-ブチル：一般手順 I に従い、6-クロロ-1-（2，2-ジフルオロエチル）ピラゾロ[3，4-b]ピラジン（200 mg、0.915 mmol、1.0 当量）および 2，6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボン酸 tert-ブチル（233 mg、1.09 mmol、1.2 当量）を出発物質として使用し、6-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ[3，4-b]ピラジン-6-イル）-2，6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボン酸 tert-ブチル（250 mg、69%）を黄色油状物として得た。MS m/z：395 [M+H]<sup>+</sup>。  
【2451】

40

工程 2：1-（2，2-ジフルオロエチル）-6-（2，6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル）-1H-ピラゾロ[3，4-b]ピラジン：一般手順 H に従い、6-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ[3，4-b]ピラジン-6-イル）-2，6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボキシレート（240 mg）を出発物質として使用し、粗生成物 1-（2，2-ジフルオロエチル）-6-（2，6

50

ージアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-イル) - 1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピラジン(200mg)を得た。MS  $m/z$ : 295  $[M+H]^+$ 。

〔2452〕

工程3: 2-(6-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピラジン-6-イル)-2, 6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-2-イル)-5-メチル-4-(トリフルオロメチル)チアゾール: 一般手順Yに従い、1-(2, 2-ジフルオロエチル)-6-(2, 6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピラジン(200mg、0.680mmol、1.0当量)および2-プロモ-5-メチル-4-(トリフルオロメチル)-1, 3-チアゾール(167mg、0.680mmol、1.0当量)を出発物質として、RuPhos Pal-ladacycle Gen. 3(56mg、0.068mmol、0.1当量)を触媒として使用し、2-(6-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピラジン-6-イル)-2, 6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-2-イル)-5-メチル-4-(トリフルオロメチル)チアゾール(39mg、12%)を白色固形物として得た。 $^1H$  NMR(300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.13(s, 1H), 8.08(s, 1H), 6.46(tt, 1H), 4.76-4.61(m, 2H), 4.08-4.00(m, 4H), 3.85(s, 2H), 3.65(t,  $J=6.9$  Hz, 2H), 2.39(d,  $J=2.5$  Hz, 3H), 2.30(t,  $J=7.0$  Hz, 2H)。MS  $m/z$ : 460.15  $[M+H]^+$ 。

10

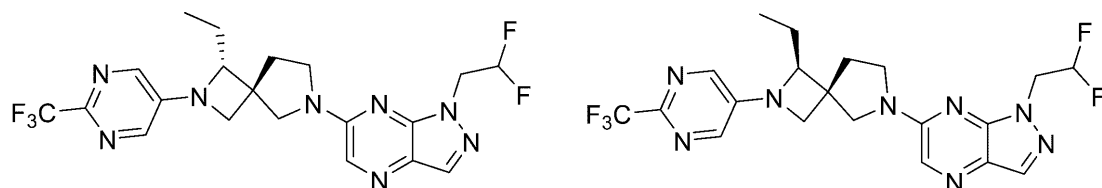
実施例1048: 1-(2, 2-ジフルオロエチル)-6-((1R, 4S)-1-エチル-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2, 6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピラジン

20

〔2453〕

実施例1049: 1-(2, 2-ジフルオロエチル)-6-((1S, 4S)-1-エチル-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2, 6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピラジン

〔化1361〕



30

工程1: (Z)-2-メチル-N-プロピリデンプロパン-2-スルフィンアミド。THF(30mL)中2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(6.57g、54.2mmol、1.05当量)、プロピオンアルデヒド(3g、51.6mmol、1.00当量)およびTi(OEt)<sub>4</sub>(17.7g、77.5mmol、1.5当量)の溶液を4時間、60℃で攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE/EA(5:1))を用いて溶出)によって精製し、(Z)-2-メチル-N-プロピリデンプロパン-2-スルフィンアミド(7g、84%)を無色の油状物として得た。MS  $m/z$ : 162  $[M+H]^+$ 。

40

〔2454〕

工程2: 1-ベンジル-3-(1-((tert-ブチルスルフィニル)アミノ)プロピル)ピロリジン-3-カルボン酸エチル。THF(20mL)中1-ベンジルピロリジン-3-カルボン酸エチル(6.94g、29.8mmol、3.0当量)の溶液をLDA(39.7mL、39.7mmol、4.0当量)で1.5時間、-78℃で窒素雰囲気下にて処理した後、(Z)-2-メチル-N-プロピリデンプロパン-2-スルフィンアミド(1.6g、9.9mmol、1.0当量)を-78℃で滴下した。反応を飽和NH<sub>4</sub>Cl(水性)で0℃にてクエンチした。得られた混合物をEtOAc(100mL)で抽出した。合わせた有機層を水(3×30mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥

50

させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（PE/E A（1：1）を用いて溶出）によって精製し、1-ベンジル-3-（1-（tert-ブチルスルフィニル）アミノ）プロピル）ピロリジン-3-カルボン酸エチル（800mg、20%）を褐色油状物として得た。MS m/z：395 [M+H]<sup>+</sup>。  
【2455】

工程3：N-（1-（1-ベンジル-3-（ヒドロキシメチル）ピロリジン-3-イル）プロピル）-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド：一般手順Qに従い、1-ベンジル-3-（1-（tert-ブチルスルフィニル）アミノ）プロピル）ピロリジン-3-カルボン酸エチル（350mg、0.88mmol、1.0当量）を出発物質として使用し、N-（1-（1-ベンジル-3-（ヒドロキシメチル）ピロリジン-3-イル）プロピル）-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド（210mg、67%）を無色の油状物として得た。MS m/z：353 [M+H]<sup>+</sup>。

10

【2456】

工程4：6-ベンジル-2-（tert-ブチルスルフィニル）-1-エチル-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン。DMF（3mL）中N-（1-（1-ベンジル-3-（ヒドロキシメチル）ピロリジン-3-イル）プロピル）-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド（210mg、0.596mmol、1当量）、TsCl（136mg、0.715mmol、1.2当量）およびNaH（36mg、1.49mmol、2.5当量）の溶液を一晚、室温で撹拌した。得られた混合物をEtOAc（30mL）で抽出した。合わせた有機層を水（3×15mL）で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィーにより、以下の条件：カラム、C18シリカゲル；移動相、MeCN/水（0.1%のNH<sub>3</sub>・H<sub>2</sub>O）、30分間で10%から100%までの勾配；検出器、UV 254nmで精製した。これにより、6-ベンジル-2-（tert-ブチルスルフィニル）-1-エチル-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン（165mg、82.80%）を無色の油状物として得た。MS m/z：335 [M+H]<sup>+</sup>。

20

【2457】

工程5：6-ベンジル-1-エチル-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン塩酸塩。Et<sub>2</sub>O（2mL）中6-ベンジル-2-（tert-ブチルスルフィニル）-1-エチル-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン（165mg、0.493mmol、1.0当量）およびHCl（気体）（1,4-ジオキサン（0.49mL、1.97mmol、4.0当量）中）の溶液を一晚、0℃で撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。粗生成物（100mg）を、さらに精製せずに直接、次の工程で使用した。MS m/z：231 [M+H]<sup>+</sup>。

30

【2458】

工程6：6-ベンジル-1-エチル-2-（2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-5-イル）-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン：一般手順Yに従い、6-ベンジル-1-エチル-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン塩酸塩（100mg、0.433mmol、1.0当量）および5-ブromo-2-（トリフルオロメチル）ピリミジン（147mg、0.649mmol、1.5当量）を出発物質として使用し、6-ベンジル-1-エチル-2-（2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-5-イル）-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン（90mg、55%）を無色の油状物として得た。MS m/z：377 [M+H]<sup>+</sup>。

40

【2459】

工程7：1-エチル-2-（2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-5-イル）-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン：一般手順Uに従い、6-ベンジル-1-エチル-2-（2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-5-イル）-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン（90mg、0.239mmol、1.0当量）を出発物質として使用し、1-エチル-2-（2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-5-イル）-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン（45mg、66%）を白色固形物として得た。MS

50



m/z : 287 [M+H]<sup>+</sup>.

【2460】

工程8: 1-(2,2-ジフルオロエチル)-6-(1-エチル-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン: 一般手順Iに従い、1-エチル-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン(45mg、0.157mmol、1.0当量)および5-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(38mg、0.173mmol、1.1当量)を出発物質として使用し、1-(2,2-ジフルオロエチル)-6-(1-エチル-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(30mg)を得た。この粗生成物(30mg)をPrep-HPLCにより、以下の条件(カラム: XBridge Prep OBD C18 Column、30\*150 mm、5 μm; 移動相A: 10mmolのNH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>+0.05%のNH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O、移動相B: ACN; 流速: 60mL/分; 勾配: 10分間で48%のBから54%のBまで、54%のB; 波長: 254/220nm; RT1(分): 8.57/9.35; 実行回数: 0)で精製し、1-(2,2-ジフルオロエチル)-6-(1S,4S)-1-エチル-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(9mg、12%)および1-(2,2-ジフルオロエチル)-6-(1R,4S)-1-エチル-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(9mg、12%)を白色固形物として得た。

10

20

【2461】

1-(2,2-ジフルオロエチル)-6-(1R,4S)-1-エチル-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン MS m/z: 469.20 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.25 (s, 2H), 8.11 (d, J=19.1Hz, 2H), 6.61-6.28 (m, 1H), 4.67 (td, J=14.8, 3.9Hz, 2H), 4.39-4.23 (m, 1H), 4.01 (dd, J=36.8, 9.7Hz, 2H), 3.88-3.80 (m, 2H), 3.65-3.49 (m, 2H), 2.36-2.27 (m, 2H), 2.07-1.92 (m, 1H), 1.91-1.81 (m, 1H), 0.98 (t, J=7.4Hz, 3H). MS m/z: 469.25 [M+H]<sup>+</sup>.

30

【2462】

1-(2,2-ジフルオロエチル)-6-(1S,4S)-1-エチル-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン MS m/z: 469.20 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.27-8.13 (m, 4H), 6.61-6.28 (m, 1H), 4.67 (td, J=14.8, 3.9Hz, 2H), 4.26-4.19 (m, 1H), 4.16-4.09 (d, J=8.3Hz, 1H), 3.96-3.80 (m, 3H), 3.66-3.56 (s, 2H), 2.37-2.17 (m, 2H), 2.04-1.92 (m, 1H), 1.89-1.77 (m, 1H), 0.88 (t, J=7.4Hz, 3H). MS m/z: 469.2 [M+H]<sup>+</sup>.

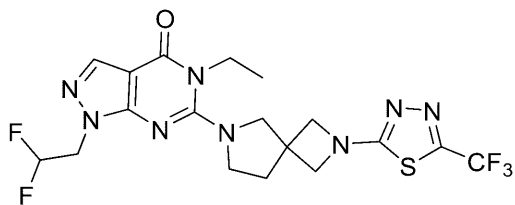
40

【2463】

実施例1050: 1-(2,2-ジフルオロエチル)-5-エチル-6-(2-(5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾル-2-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

50

## 【化 1 3 6 2】



工程 1：2-（5-（トリフルオロメチル）-1,3,4-チアジアゾル-2-イル）-2,6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-カルボン酸 tert-ブチル：一般手順 I に従い、2,6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-カルボン酸 tert-ブチル（500 mg、2.35 mmol、1.0 当量）および 2-クロロ-5-（トリフルオロメチル）-1,3,4-チアジアゾール（488 mg、2.59 mmol、1.1 当量）を出発物質として使用し、2-（2-メチル-6-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-2,8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル（380 mg、44%）を黄色油状物として得た。MS m/z：365 [M+H]<sup>+</sup>.  
【2464】

工程 2：2-（2,6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-2-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1,3,4-チアジアゾール：一般手順 H に従い、2-（2-メチル-6-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-2,8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル（370 mg）を出発物質として使用し、粗生成物 2-（2,6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-2-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1,3,4-チアジアゾール（300 mg）を得た。MS m/z：265 [M+H]<sup>+</sup>.  
【2465】

工程 3：5-エチル-1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）-6-（2-（5-（トリフルオロメチル）-1,3,4-チアジアゾル-2-イル）-2,6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-イル）-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ〔3,4-d〕ピリミジン-4-オン：一般手順 I に従い、2-（2,6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-2-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1,3,4-チアジアゾール（100 mg、0.276 mmol、1.0 当量）および 6-クロロ-5-エチル-1-（オキサン-2-イル）ピラゾロ〔3,4-d〕ピリミジン-4-オン（93 mg、0.331 mmol、1.2 当量）を出発物質として使用し、5-エチル-1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）-6-（2-（5-（トリフルオロメチル）-1,3,4-チアジアゾル-2-イル）-2,6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-イル）-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ〔3,4-d〕ピリミジン-4-オン（100 mg、70%）を黄色油状物として得た。MS m/z：511 [M+H]<sup>+</sup>.  
【2466】

工程 4：5-エチル-6-（2-（5-（トリフルオロメチル）-1,3,4-チアジアゾル-2-イル）-2,6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-イル）-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ〔3,4-d〕ピリミジン-4-オン：一般手順 H に従い、5-エチル-1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）-6-（2-（5-（トリフルオロメチル）-1,3,4-チアジアゾル-2-イル）-2,6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-イル）-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ〔3,4-d〕ピリミジン-4-オン（100 mg）を出発物質として使用し、粗生成物 5-エチル-6-（2-（5-（トリフルオロメチル）-1,3,4-チアジアゾル-2-イル）-2,6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-イル）-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ〔3,4-d〕ピリミジン-4-オン（70 mg、83%）を得た。MS m/z：427 [M+H]<sup>+</sup>.  
【2467】

10

20

30

40

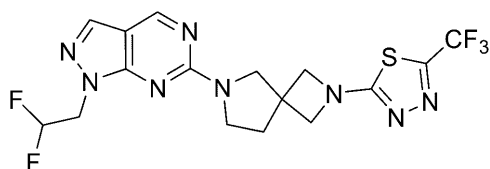
50

工程 5 : 1 - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) - 5 - エチル - 6 - ( 2 - ( 5 - ( トリフルオロメチル ) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾル - 2 - イル ) - 2 , 6 - ジアザスピロ [ 3 . 4 ] オクタン - 6 - イル ) - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - オン : 一般手順 K に従い、5 - エチル - 6 - ( 2 - ( 5 - ( トリフルオロメチル ) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾル - 2 - イル ) - 2 , 6 - ジアザスピロ [ 3 . 4 ] オクタン - 6 - イル ) - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - オン ( 70 mg、0.164 mmol、1.0 当量 ) およびトリフルオロメタンスルホン酸 2 , 2 - ジフルオロエチル ( 38 mg、180  $\mu$ mol、1.1 当量 ) を出発物質として使用し、1 - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) - 5 - エチル - 6 - ( 2 - ( 5 - ( トリフルオロメチル ) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾル - 2 - イル ) - 2 , 6 - ジアザスピロ [ 3 . 4 ] オクタン - 6 - イル ) - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - オン ( 20.6 mg、25% ) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> )  $\delta$  7.95 ( s, 1H ), 6.43 ( tt, J = 55.0, 4.0 Hz, 1H ), 4.58 ( td, J = 14.9, 3.9 Hz, 2H ), 4.28 ( d, J = 8.4 Hz, 2H ), 4.19 ( d, J = 8.4 Hz, 2H ), 4.04 ( q, J = 6.9 Hz, 2H ), 3.85 ( s, 2H ), 3.66 ( d, J [ 2468 ] = 6.8 Hz, 2H ), 2.26 ( t, J = 6.7 Hz, 2H ), 1.27 ( t, J = 6.9 Hz, 3H ). MS m/z : 491.25 [ M + H ]<sup>+</sup>.

10

20

【 2469 】  
実施例 1051 : 2 - ( 6 - ( 1 - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) - 2 , 6 - ジアザスピロ [ 3 . 4 ] オクタン - 2 - イル ) - 5 - ( トリフルオロメチル ) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール  
【 化 1363 】



30

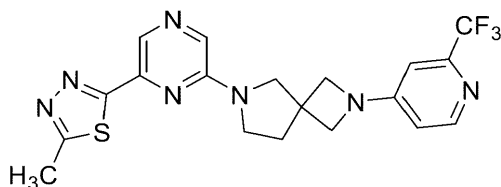
工程 1 : 2 - ( 6 - ( 1 - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) - 2 , 6 - ジアザ s p : 一般手順 I に従い、6 - クロロ - 1 - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン ( 90 mg、0.412 mmol、1.0 当量 ) および 2 - ( 2 , 6 - ジアザスピロ [ 3 . 4 ] オクタン - 2 - イル ) - 5 - ( トリフルオロメチル ) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール ( 180 mg、453  $\mu$ mol、1.1 当量 ) を出発物質として使用し、2 - ( 6 - ( 1 - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) - 2 , 6 - ジアザ s p ( 30 mg、16% ) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> )  $\delta$  8.93 ( s, 1H ), 8.09 ( s, 1H ), 6.66 - 6.28 ( m, 1H ), 4.72 - 4.60 ( m, 2H ), 4.30 - 4.17 ( m, 4H ), 3.88 ( s, 2H ), 3.66 ( br, 2H ), 2.32 ( t, J = 6.9 Hz, 2H ). MS m/z : 447.20 [ M + H ]<sup>+</sup>.

40

【 2470 】  
実施例 1052 : 2 - メチル - 5 - ( 6 - ( 2 - ( 2 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 4 - イル ) - 2 , 6 - ジアザスピロ [ 3 . 4 ] オクタン - 6 - イル ) ピラジン - 2 - イル ) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール

50

## 【化 1 3 6 4】



工程 1：6-（6-（メトキシカルボニル）ピラジン-2-イル）-2,6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-2-カルボン酸 tert-ブチル：一般手順 I に従い、（500 mg、2.89 mmol、1.0 当量）および 2,6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-2-カルボン酸 tert-ブチル（739 mg、3.47 mmol、1.2 当量）を出発物質として使用し、6-（6-（メトキシカルボニル）ピラジン-2-イル）-2,6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-2-カルボン酸 tert-ブチル（650 mg、64%）を白色固形物として得た。MS  $m/z$ ：349  $[M+H]^+$ .

10

## 【2 4 7 1】

工程 2：6-（6-（ヒドラジンカルボニル）ピラジン-2-イル）-2,6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-2-カルボン酸 tert-ブチル：一般手順 S に従い、6-（6-（メトキシカルボニル）ピラジン-2-イル）-2,6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-2-カルボン酸 tert-ブチル（650 mg、1.87 mmol、1.0 当量）を出発物質として使用し、6-（6-（ヒドラジンカルボニル）ピラジン-2-イル）-2,6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-2-カルボン酸 tert-ブチル（500 mg、77.0%）を白色固形物として得た。MS  $m/z$ ：349  $[M+H]^+$ .

20

## 【2 4 7 2】

工程 3：6-（6-（2-アセチルヒドラジン-1-カルボニル）ピラジン-2-イル）-2,6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-2-カルボン酸 tert-ブチル：一般手順 AF に従い、6-（6-（ヒドラジンカルボニル）ピラジン-2-イル）-2,6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-2-カルボン酸 tert-ブチル（480 mg、1.38 mmol、1.0 当量）を出発物質として使用し、6-（6-（2-アセチルヒドラジン-1-カルボニル）ピラジン-2-イル）-2,6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-2-カルボン酸 tert-ブチル（400 mg、74%）を黄色固形物として得た。MS  $m/z$ ：391  $[M+H]^+$ .

30

## 【2 4 7 3】

工程 4：6-（6-（5-メチル-1,3,4-チアジアゾル-2-イル）ピラジン-2-イル）-2,6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-2-カルボン酸 tert-ブチル：一般手順 T に従い、6-（6-（2-ホルミルヒドラジン-1-カルボニル）-5-メトキシピラジン-2-イル）-2,6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-2-カルボン酸 tert-ブチル（400 mg、1.03 mmol、1.0 当量）を出発物質として使用し、6-（6-（5-メチル-1,3,4-チアジアゾル-2-イル）ピラジン-2-イル）-2,6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-2-カルボン酸 tert-ブチル（100 mg、25%）を黄緑色固形物として得た。MS  $m/z$ ：389  $[M+H]^+$ .

40

## 【2 4 7 4】

工程 5：2-（6-（2,6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-イル）ピラジン-2-イル）-5-メチル-1,3,4-チアジアゾール：一般手順 H に従い、6-（6-（5-メチル-1,3,4-チアジアゾル-2-イル）ピラジン-2-イル）-2,6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-2-カルボン酸 tert-ブチル（100 mg）を出発物質として使用し、粗生成物 2-（6-（2,6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-イル）ピラジン-2-イル）-5-メチル-1,3,4-チアジアゾール（60 mg）を得た。MS  $m/z$ ：289  $[M+H]^+$ .

## 【2 4 7 5】

工程 6：2-メチル-5-（6-（2-（2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-

50

イル) - 2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-イル) ピラジン-2-イル) - 1, 3, 4-チアジアゾール: 一般手順 I に従い、2-(6-(2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-イル) ピラジン-2-イル) - 5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール (60 mg、0. 208 mmol、1. 0 当量) および 4-クロロ-2-(トリフルオロメチル) ピリジン (45. 6 mg、0. 249 mmol、1. 2 当量) を出発物質として使用し、2-メチル-5-(6-(2-(2-(トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル) - 2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-イル) ピラジン-2-イル) - 1, 3, 4-チアジアゾール (18. 1 mg、20%) を黄色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8. 56 (s, 1H), 8. 25 (d, J = 5. 6 Hz, 1H), 8. 13 (s, 1H), 6. 76 (d, J = 2. 2 Hz, 1H), 6. 58 (dd, J = 5. 7, 2. 3 Hz, 1H), 4. 09-3. 99 (m, 4H), 3. 79 (s, 2H), 3. 60 (t, J = 6. 9 Hz, 2H), 2. 78 (s, 3H), 2. 31 (t, J = 6. 9 Hz, 2H). MS m/z: 434. 1 [M+H]<sup>+</sup>.

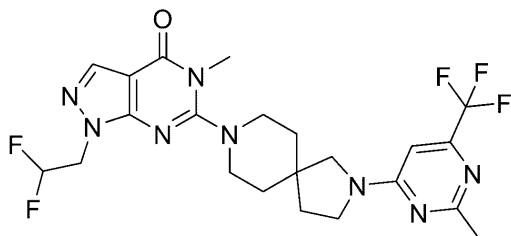
10

【2476】

実施例 1053: 1-(2, 2-ジフルオロエチル) - 5-メチル-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) - 2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-8-イル) - 1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-オン

【化1365】

20



工程 1: 2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) - 2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル: 一般手順 I に従い、4-クロロ-2-メチル-6-(トリフルオロメチル) ピリミジン (100 mg、0. 51 mmol、1. 0 当量) および 2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (534 mg、0. 56 mmol、1. 1 当量) を出発物質として使用し、2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) - 2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (90 mg、32%) を黄色固形物として得た。MS m/z: 401 [M+H]<sup>+</sup>.

30

【2477】

工程 2: 2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) - 2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン塩酸塩: 一般手順 B に従い、2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) - 2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (90 mg) を出発物質として使用し、粗生成物 2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) - 2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン塩酸塩 (90 mg) を得た。MS m/z: 301 [M+H]<sup>+</sup>.

40

【2478】

工程 3: 1-(2, 2-ジフルオロエチル) - 5-メチル-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) - 2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-8-イル) - 1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-オン: 一般手順 I に従い、2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) - 2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン塩酸塩 (90 mg、0. 30 mmol)

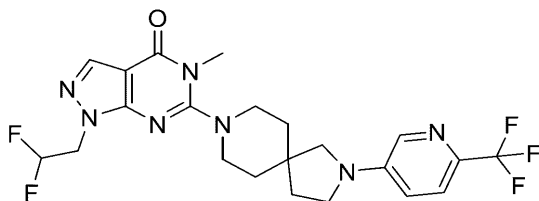
50

ol、1.0当量)および6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-5-メチル-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン(81.8mg、0.33mmol、1.1当量)を出発物質として使用し、1-(2,2-ジフルオロエチル)-5-メチル-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン(46.4mg、92%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.02(s, 1H), 6.76(d, J=42.2Hz, 1H), 6.44(tt, J=54.8, 3.9Hz, 1H), 4.63(t, J=14.7Hz, 2H), 3.65(t, J=7.0Hz, 1H), 3.53(d, J=11.6Hz, 2H), 3.44(s, 4H), 3.38(s, 1H), 3.20(s, 3H), 2.43(s, 3H), 1.98(t, J=7.1Hz, 1H), 1.90(t, J=7.1Hz, 1H), 1.73(s, 4H). MS m/z: 513.15 [M+H]<sup>+</sup>.

10

【2479】

実施例1054: 1-(2,2-ジフルオロエチル)-5-メチル-6-(2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン【化1366】



20

工程1: 2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル: 一般手順Iに従い、2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(100mg、0.415mmol、1.0当量)および5-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン(100mg、0.415mmol、1.0当量)を出発物質として使用し、2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(140mg、70%)を白色固形物として得た。MS m/z: 386 [M+H]<sup>+</sup>.

30

【2480】

工程2: 2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン塩酸塩: 一般手順Bに従い、2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(140mg)を出発物質として使用し、粗生成物2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン塩酸塩(140mg)を得た。MS m/z: 286 [M+H]<sup>+</sup>.

40

【2481】

工程3: 5-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-6-(2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン: 一般手順Iに従い、2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン塩酸塩(140mg、0.490mmol、1.0当量)および6-クロロ-5-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン(70mg、0.261mmol、1.0当量)を出発物質として使用し、5-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-6-(2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン

50

－3－イル）－2，8－ジアザスピロ〔4．5〕デカン－8－イル）－1，5－ジヒドロ－4 H－ピラゾロ〔3，4－d〕ピリミジン－4－オン（110 mg、60％）を白色固形物として得た。MS  $m/z$ ：518  $[M+H]^+$ 。

【2482】

工程4：5－メチル－6－（2－（6－（トリフルオロメチル）ピリジン－3－イル）－2，8－ジアザスピロ〔4．5〕デカン－8－イル）－1，5－ジヒドロ－4 H－ピラゾロ〔3，4－d〕ピリミジン－4－オン：一般手順Mに従い、5－メチル－1－（テトラヒドロ－2 H－ピラン－2－イル）－6－（2－（6－（トリフルオロメチル）ピリジン－3－イル）－2，8－ジアザスピロ〔4．5〕デカン－8－イル）－1，5－ジヒドロ－4 H－ピラゾロ〔3，4－d〕ピリミジン－4－オン（110 mg、0.212 mmol、1.0当量）を出発物質として使用し、5－メチル－6－（2－（6－（トリフルオロメチル）ピリジン－3－イル）－2，8－ジアザスピロ〔4．5〕デカン－8－イル）－1，5－ジヒドロ－4 H－ピラゾロ〔3，4－d〕ピリミジン－4－オン（70 mg、65％）を白色固形物として得た。MS  $m/z$ ：434  $[M+H]^+$ 。

10

【2483】

工程5：1－（2，2－ジフルオロエチル）－5－メチル－6－（2－（6－（トリフルオロメチル）ピリジン－3－イル）－2，8－ジアザスピロ〔4．5〕デカン－8－イル）－1，5－ジヒドロ－4 H－ピラゾロ〔3，4－d〕ピリミジン－4－オン：一般手順Kに従い、5－メチル－6－（2－（6－（トリフルオロメチル）ピリジン－3－イル）－2，8－ジアザスピロ〔4．5〕デカン－8－イル）－1，5－ジヒドロ－4 H－ピラゾロ〔3，4－d〕ピリミジン－4－オン（70.0 mg、0.162 mmol、1.0当量）および  $CHF_2CH_2OTf$ （69.4 mg、0.324 mmol、2.0当量）を出発物質として使用し、1－（2，2－ジフルオロエチル）－5－メチル－6－（2－（6－（トリフルオロメチル）ピリジン－3－イル）－2，8－ジアザスピロ〔4．5〕デカン－8－イル）－1，5－ジヒドロ－4 H－ピラゾロ〔3，4－d〕ピリミジン－4－オン（20.2 mg、35％）を白色固形物として得た。 $^1H$  NMR（300 MHz，クロロホルム－d） $\delta$  8.03（d，2H），7.51（d，1H），6.91－6.82（m，1H），6.20（tt，1H），4.59（td，2H），3.61－3.41（m，5H），3.39－3.15（m，6H），2.06（t，2H），1.99－1.85（m，4H）。MS  $m/z$ ：498  $[M+H]^+$ 。

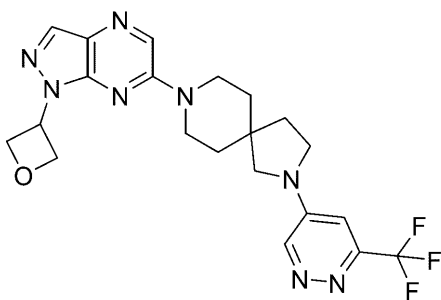
20

30

【2484】

実施例1055：8－（1－（オキセタン－3－イル）－1 H－ピラゾロ〔3，4－b〕ピラジン－6－イル）－2－（6－（トリフルオロメチル）ピリダジン－4－イル）－2，8－ジアザスピロ〔4．5〕デカン

【化1367】



40

工程1：4－ブromo－6－（トリフルオロメチル）ピリダジン－3－アミン．MeOH（10 mL）中6－（トリフルオロメチル）ピリダジン－3－アミン（1000 mg、6.13 mmol、1.0当量）と  $NaHCO_3$ （1.55 g、18.3 mmol、3.0当量）の攪拌溶液に  $Br_2$ （980 mg、6.13 mmol、1.0当量）を0℃で滴下した。得られた混合物を2時間、室温で攪拌した。LCMSにより所望の生成物を検出することができた。得られた混合物をEtOAc（30 mL）で希釈し、水とブラインで洗

50

浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を *Combiflash* (40 g のシリコゲルカラム) (ヘキサン: *EtOAc* を用いて溶出) で精製し、4-ブロモ-6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-アミン (750 mg、42%) を黄色固形物として得た。MS  $m/z$ : 242  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

【2485】

工程2: 2-[3-アミノ-6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-4-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 *tert*-ブチル: 一般手順 I に従い、4-ブロモ-6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-アミン (750 mg、3.10 mmol、1.0 当量) および 2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 *tert*-ブチル (744 mg、3.10 mmol、1.0 当量) を出発物質として使用し、2-[3-アミノ-6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-4-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 *tert*-ブチル (700 mg、56%) を白色固形物として得た。MS  $m/z$ : 402  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

10

【2486】

工程3: 2-[6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-4-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 *tert*-ブチル. THF (10 mL) 中 2-[3-アミノ-6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-4-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 *tert*-ブチル (700 mg、1.75 mmol、1.0 当量) と亜硝酸 *tert*-ブチル (360 mg、3.50 mmol、2.0 当量) の攪拌溶液にサリサイクリック (*salicylic*) 酸 (23.4 mg、0.17 mmol、0.10 当量) を 0°C で添加した。得られた混合物を一晩、室温で攪拌した。LCMS により所望の生成物を検出することができた。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を *Combiflash* (40 g のシリコゲルカラム) (ヘキサン: *EtOAc* の勾配を用いて溶出) で精製し、2-[6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-4-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 *tert*-ブチル (120 mg、17%) を無色の半固形物として得た。MS  $m/z$ : 387  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

20

【2487】

工程4: 2-[6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-4-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン塩酸塩: 一般手順 B に従い、2-[6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-4-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 *tert*-ブチル (120 mg) を出発物質として使用し、粗生成物 2-[6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-4-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン塩酸塩 (120 mg) を得た。MS  $m/z$ : 287  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

30

【2488】

工程5: 8-(1-(オキセタン-3-イル)-1*H*-ピラゾロ[3,4-*b*]ピラジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン: 一般手順 I に従い、2-[6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-4-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン塩酸塩 (60 mg、0.155 mmol、1.0 当量) および 6-クロロ-1-(オキセタン-3-イル)-1*H*-ピラゾロ[3,4-*b*]ピラジン (32.6 mg、0.155 mmol、1.0 当量) を出発物質として使用し、8-(1-(オキセタン-3-イル)-1*H*-ピラゾロ[3,4-*b*]ピラジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン (11.5 mg、16.0%) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-*d*)  $\delta$  8.77 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.93 (p,  $J=7.3$  Hz, 1H), 5.34 (t,  $J=6.6$  Hz, 2H), 5.06 (dd,  $J=7.9, 6.6$  Hz, 2H), 3.83 (dtd,  $J=19.4, 13.5, 5.0$  Hz, 4H), 3.63 (br, 1H), 3.42 (br, 1H), 2.12 (t,  $J=6.9$  Hz, 2H), 1.82 (t,  $J=5.3$  Hz, 4H). MS  $m/z$ : 461.15  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

40

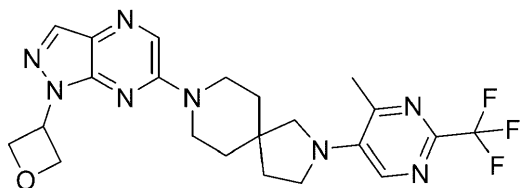
50



## 【2489】

実施例1056：2-（4-メチル-2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-5-イル）-8-（1-（オキセタン-3-イル）-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル）-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン

## 【化1368】



10

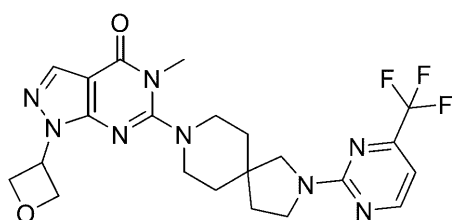
工程1：2-（4-メチル-2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-5-イル）-8-（1-（オキセタン-3-イル）-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル）-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン：一般手順Iに従い、2-（4-メチル-2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-5-イル）-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン塩酸塩（30mg、0.10mmol、1.00当量）および6-クロロ-1-（オキセタン-3-イル）-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン（21.1mg、0.10mmol、1.00当量）を出発物質として使用し、2-（4-メチル-2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-5-イル）-8-（1-（オキセタン-3-イル）-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル）-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン（36.0mg、76%）を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR（400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>）δ 8.48（s, 1H）, 8.16（d, 2H）, 5.89（h, 1H）, 5.06（t, 2H）, 5.00-4.91（m, 2H）, 3.94-3.70（m, 4H）, 3.60（t, 2H）, 3.42（s, 2H）, 2.65（s, 3H）, 1.91（t, 2H）, 1.76-1.59（m, 4H）. MS m/z：475.15 [M+H]<sup>+</sup>.

20

## 【2490】

実施例1057：5-メチル-1-（オキセタン-3-イル）-6-（2-（4-（トリフルオロメチル）ピリミジン-2-イル）-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル）-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

## 【化1369】



30

工程1：2-（4-（トリフルオロメチル）ピリミジン-2-イル）-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル：一般手順Iに従い、2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル（100mg、0.415mmol、1.0当量）および2-クロロ-4-（トリフルオロメチル）ピリミジン（76mg、0.415mmol、1.0当量）を出発物質として使用し、2-（4-（トリフルオロメチル）ピリミジン-2-イル）-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル（120mg、75%）を白色固形物として得た。MS m/z：387 [M+H]<sup>+</sup>.

40

## 【2491】

工程2：2-（4-（トリフルオロメチル）ピリミジン-2-イル）-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン塩酸塩：一般手順Bに従い、2-（4-（トリフルオロメチル）ピリミジン-2-イル）-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸te

50

r t-ブチル (120 mg) を出発物質として使用し、粗生成物 2-(4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン塩酸塩 (120 mg) を得た。MS  $m/z$ : 287  $[M+H]^+$ .

【2492】

工程 3: 5-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-6-(2-(4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-8-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-オン: 一般手順 I に従い、2-(4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン塩酸塩 (120 mg、0.418 mmol、1.0 当量) および 6-クロロ-5-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-オン (112 mg、0.418 mmol、1.0 当量) を出発物質として使用し、5-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-6-(2-(4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-8-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-オン (100 mg、50%) を白色固形物として得た。MS  $m/z$ : 519  $[M+H]^+$ .

10

【2493】

工程 4: 5-メチル-6-(2-(4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-8-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-オン: 一般手順 M に従い、5-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-6-(2-(4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-8-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-オン (100 mg、0.193 mmol、1.0 当量) を出発物質として使用し、5-メチル-6-(2-(4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-8-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-オン (80 mg、70%) を白色固形物として得た。MS  $m/z$ : 435  $[M+H]^+$ .

20

【2494】

工程 5: 5-メチル-1-(オキセタン-3-イル)-6-(2-(4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-8-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-オン: 一般手順 K に従い、5-メチル-6-(2-(4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-8-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-オン (80 mg、0.184 mmol、1.0 当量) およびトリフルオロメタンスルホン酸オキセタン-3-イル (114 mg、0.552 mmol、1.0 当量) を出発物質として使用し、5-メチル-1-(オキセタン-3-イル)-6-(2-(4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-8-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-オン (17.2 mg、20%) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, クロロホルム-d)  $\delta$  8.53 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 6.81 (d, 1H), 5.85 (q, 1H), 5.30 (t, 2H), 5.11-5.01 (m, 2H), 3.75 (t, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.40-3.22 (m, 4H), 2.01 (t, 2H), 1.86-1.79 (m, 4H). MS  $m/z$ : 491.2  $[M+H]^+$ .

30

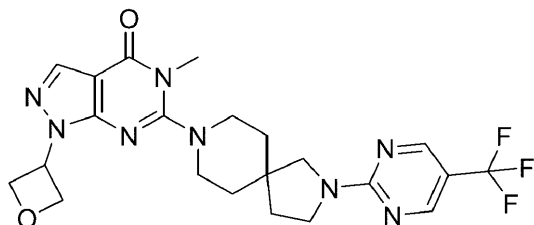
40

【2495】

実施例 1058: 5-メチル-1-(オキセタン-3-イル)-6-(2-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-8-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-オン

50

## 【化 1 3 7 0】



工程 1：2-（5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-2-イル）-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル：一般手順 I に従い、2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル（100mg、0.415mmol、1.0当量）および2-クロロ-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン（75.9mg、0.415mmol、1.0当量）を出発物質として使用し、2-（5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-2-イル）-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル（130mg、60%）を白色固形物として得た。MS  $m/z$ ：387  $[M+H]^+$ .

10

## 【2496】

工程 2：2-（5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-2-イル）-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン塩酸塩：一般手順 B に従い、2-（5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-2-イル）-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル（130mg）を出発物質として使用し、粗生成物 2-（5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-2-イル）-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン塩酸塩（130mg）を得た。MS  $m/z$ ：287  $[M+H]^+$ .

20

## 【2497】

工程 3：5-メチル-1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）-6-（2-（5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-2-イル）-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル）-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン：一般手順 I に従い、2-（5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-2-イル）-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン塩酸塩（130mg、0.453mmol、1.8当量）および6-クロロ-5-メチル-1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン（65.6mg、0.244mmol、1.0当量）を出発物質として使用し、5-メチル-1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）-6-（2-（5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-2-イル）-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル）-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン（100mg、70%）を白色固形物として得た。MS  $m/z$ ：519  $[M+H]^+$ .

30

## 【2498】

工程 4：5-メチル-6-（2-（5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-2-イル）-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル）-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン：一般手順 M に従い、5-メチル-1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）-6-（2-（5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-2-イル）-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル）-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン（100mg、0.193mmol、1.0当量）を出発物質として使用し、5-メチル-6-（2-（5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-2-イル）-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル）-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン（70.0mg、85%）を白色固形物として得た。MS  $m/z$ ：435  $[M+H]^+$ .

40

## 【2499】

工程 5：5-メチル-1-（オキセタン-3-イル）-6-（2-（5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-2-イル）-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル

50

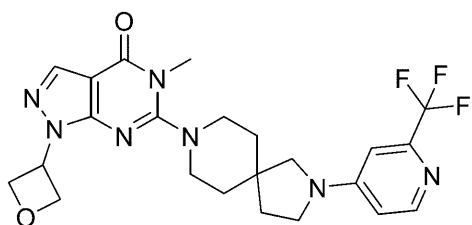
)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン：一般手順Kに従い、5-メチル-6-(2-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル))-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン(70.0mg、0.161mmol、1.0当量)およびトリフルオロメタンスルホン酸オキセタン-3-イル(100mg、0.483mmol、1.0当量)を出発物質として使用し、5-メチル-1-(オキセタン-3-イル)-6-(2-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル))-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン(13.5mg、30%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, クロロホルム-d)  $\delta$  8.52(d, 2H), 8.07(s, 1H), 5.89-5.78(m, 1H), 5.28(t, 2H), 5.03(dd, 2H), 3.75(t, 2H), 3.61(s, 2H), 3.53(s, 3H), 3.37-3.25(m, 2H), 3.26-3.14(m, 2H), 2.01(t, 2H), 1.82(t, 4H). MS m/z: 491.05 [M+H]<sup>+</sup>.

10

【2500】

実施例1059：5-メチル-1-(オキセタン-3-イル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル))-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン  
【化1371】

20



工程1：2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル：一般手順Iに従い、2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(300mg、1.245mmol、1.0当量)および4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン(226mg、1.245mmol、1.0当量)を出発物質として使用し、2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(340mg、60%)を白色固形物として得た。MS m/z: 386 [M+H]<sup>+</sup>.

30

【2501】

工程2：2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン塩酸塩：一般手順Bに従い、2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(340mg)を出発物質として使用し、粗生成物2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン塩酸塩(340mg)を得た。MS m/z: 286 [M+H]<sup>+</sup>.

40

【2502】

工程3：5-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル))-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン：一般手順Iに従い、2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン塩酸塩(340mg、1.19mmol、1.0当量)および6-クロロ-5-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン(320mg、1.19mmol、1.0当量)を出発物質として使用し、5-メチル-1-(テトラヒ

50

ドロ-2H-ピラン-2-イル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン(290mg、50%)を白色固形物として得た。MS  $m/z$ : 518 [M+H]<sup>+</sup>.

【2503】

工程4: 5-メチル-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン: 一般手順Mに従い、5-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン(290mg、0.56mmol、1.0当量)を出発物質として使用し、5-メチル-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン(180mg、55%)を白色固形物として得た。MS  $m/z$ : 434 [M+H]<sup>+</sup>.

10

【2504】

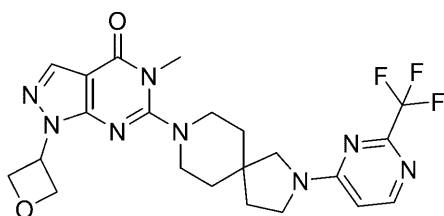
工程5: 5-メチル-1-(オキセタン-3-イル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン: 一般手順Kに従い、5-メチル-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン(180mg、0.415mmol、1.0当量)およびトリフルオロメタンスルホン酸オキセタン-3-イル(256mg、1.24mmol、3.0当量)を出発物質として使用し、5-メチル-1-(オキセタン-3-イル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン(14.6mg、25%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.21 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.69 (dd, 1H), 5.80 (p, 1H), 5.11-4.80 (m, 4H), 3.45 (d, 8H), 3.25-3.02 (m, 3H), 1.96 (t, 2H), 1.72 (t, 4H). MS  $m/z$ : 490.15 [M+H]<sup>+</sup>.

20

30

【2505】

実施例1060: 5-メチル-1-(オキセタン-3-イル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン  
【化1372】



40

工程1: 2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル: 一般手順Iに従い、2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(300mg、1.25mmol、1.0当量)および4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン(226mg、1.25mmol、1.0当量)を出発物質として使用し、2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(360mg、70%)を白色固形物として得た。M

50

S m/z : 387 [M+H]<sup>+</sup>.

【2506】

工程2: 2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン: 一般手順Hに従い、2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(360mg)を出発物質として使用し、粗生成物2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン(360mg)を得た。MS m/z : 287 [M+H]<sup>+</sup>.

【2507】

工程3: 5-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン: 一般手順Iに従い、2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン(360mg、1.25mmol、1.0当量)および6-クロロ-5-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン(330mg、1.25mmol、1.0当量)を出発物質として使用し、5-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン(300mg、60%)を白色固形物として得た。MS m/z : 519 [M+H]<sup>+</sup>.

10

20

【2508】

工程4: 5-メチル-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン: 一般手順Mに従い、5-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン(300mg、0.578mmol、1.0当量)を出発物質として使用し、5-メチル-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン(210mg、60%)を白色固形物として得た。MS m/z : 435 [M+H]<sup>+</sup>.

30

【2509】

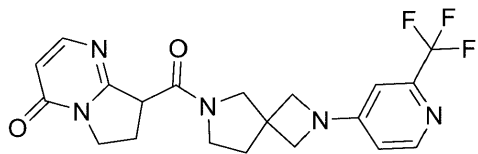
工程5: 5-メチル-1-(オキセタン-3-イル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン: 一般手順Kに従い、5-メチル-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン(210mg、0.483mmol、1.0当量)およびトリフルオロメタンスルホン酸オキセタン-3-イル(298mg、1.45mmol、3.0当量)を出発物質として使用し、5-メチル-1-(オキセタン-3-イル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン(33.9mg、35%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.30(d, 1H), 8.08(s, 1H), 6.75(dd, 1H), 5.86-5.75(m, 1H), 5.04-4.91(m, 4H), 3.71-3.49(m, 2H), 3.48(s, 1H), 3.42(s, 3H), 3.39(s, 1H), 3.30(d, 1H), 3.27-3.14(m, 3H), 2.00(t, 1H), 1.92(t, 1H), 1.82-1.64(m, 4H). MS m/z : 491.15 [M+H]<sup>+</sup>.

40

50

## 【2510】

実施例1061：8-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボニル)-7,8-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピリミジン-4(6H)-オン  
【化1373】



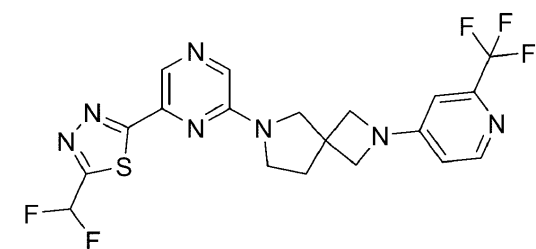
10

工程1：8-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボニル)-7,8-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピリミジン-4(6H)-オン：一般手順Gに従い、(S)-4-オキソ-4,6,7,8-テトラヒドロピロロ[1,2-a]ピリミジン-8-カルボン酸(80mg、0.44mmol、1.0当量)および2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン塩化水素(130mg、0.44mmol、1.0当量)を出発物質として使用し、8-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボニル)-7,8-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピリミジン-4(6H)-オン(76.9mg、41%)を黄色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.25(t, J=5.4Hz, 1H), 7.90(d, J=6.6Hz, 1H), 6.78-6.73(m, 1H), 6.60-6.55(m, 1H), 6.22(d, J=6.6Hz, 1H), 4.05-3.96(m, 5H), 3.79(t, J=9.8Hz, 2H), 3.63-3.56(m, 2H), 3.05(t, J=9.6Hz, 2H), 2.28(d, J=6.8Hz, 1H), 2.16-2.09(m, 3H). MS m/z: 420.1 [M+H]<sup>+</sup>.

20

## 【2511】

実施例1062：2-(ジフルオロメチル)-5-(6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)ピラジン-2-イル)-1,3,4-チアジアゾール  
【化1374】



30

工程1：2-(ジフルオロメチル)-5-(6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)ピラジン-2-イル)-1,3,4-チアジアゾール：一般手順Xに従い、6-(6-(トリブチルスタンニル)ピラジン-2-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン(40mg、64μmol、1.0当量)および2-ブromo-5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール(16.5mg、77μmol、1.2当量)を出発物質として使用し、2-(ジフルオロメチル)-5-(6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)ピラジン-2-イル)-1,3,4-チアジアゾール(5.8mg、19%)を黄色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, クロロホルム-d) δ 8.87(s, 1H), 8.33(s, 1H), 8.05

40

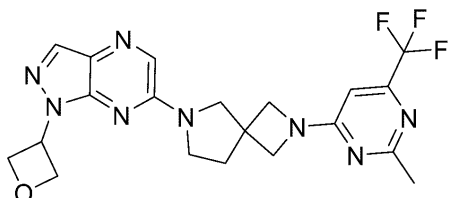
50

(s, 1H), 7.05 (t, J=53.9 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.07 (d, J=12.6 Hz, 4H), 3.86 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.42 (s, 2H). MS m/z: 470.05 [M+H]<sup>+</sup>.

# 【2512】

実施例1063: 6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン

# 【化1375】



10

工程1: 2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボン酸tert-ブチル: 一般手順Iに従い、2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボン酸tert-ブチル(4g、18.8mmol、1.0当量)および4-クロロ-2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン(4.07g、20.7mmol、1.1当量)を出発物質として使用し、2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボン酸tert-ブチル(5g、71%)を白色固形物として得た。MS m/z: 373 [M+H]<sup>+</sup>.

20

# 【2513】

工程2: 2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン塩酸塩: 一般手順Hに従い、2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボン酸tert-ブチル(5g)を出発物質として使用し、粗生成物2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン塩酸塩(3.4g)を得た。MS m/z: 273 [M+H]<sup>+</sup>.

30

# 【2514】

工程3: 6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン.

# 【2515】

一般手順Iに従い、2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン塩酸塩(3.4g、12.5mmol、1.0当量)および6-クロロ-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(2.89g、13.7mmol、1.1当量)を出発物質として使用し、粗生成物を得た。この粗生成物をEtOH(6mL)を用いた摩砕によって精製し、6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(2.2g、39%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.19(s, 1H), 8.08(s, 1H), 6.66(s, 1H), 5.94-5.82(m, 1H), 5.07(t, J=6.4 Hz, 2H), 4.97(dd, J=7.8, 6.4 Hz, 2H), 4.20-4.09(m, 4H), 3.85(s, 2H), 3.66(t, J=6.9 Hz, 2H), 2.43(s, 3H), 2.30(t, J=6.9 Hz, 2H). MS m/z: 44

40

50

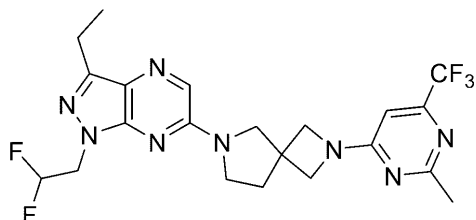


7. 1 [M+H]<sup>+</sup>.

【2516】

実施例1064：1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-エチル-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン

【化1376】



10

工程1：6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-3-ビニル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン：一般手順Lに従い、3-ヨード-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(240mg、0.400mmol、1.0当量)および4,4,5,5-テトラメチル-2-ビニル-1,3,2-ジオキサボロラン(308mg、2.00mmol、5.0当量)を出発物質として使用し、6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-3-ビニル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(140mg、66%)を褐色油状物として得た。MS m/z：501 [M+H]<sup>+</sup>.

20

【2517】

工程2：3-エチル-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン：一般手順Uに従い、6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-3-ビニル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(140mg、0.280mmol、1.0当量)を出発物質として使用し、3-エチル-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(100mg、64%)を褐色油状物として得た。MS m/z：503 [M+H]<sup>+</sup>.

30

【2518】

工程3：3-エチル-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン：一般手順Mに従い、3-エチル-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(100mg、0.199mmol、1.0当量)を出発物質として使用し、3-エチル-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(65mg、54%)を無色の油状物として得た。MS m/z：419 [M+H]<sup>+</sup>.

40

【2519】

工程4：1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-エチル-6-(2-(2-メチル-

50

6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン:一般手順Kに従い、3-エチル-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(60mg、0.143mmol、1.0当量)およびトリフルオロメタンスルホン酸2,2-ジフルオロエチル(92.1mg、0.429mmol、3.0当量)を出発物質として使用し、1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-エチル-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(13.8mg、19.6%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.02(s, 1H), 6.66-6.22(m, 2H), 4.61(td, J=14.8, 3.9Hz, 2H), 4.15(q, J=9.3Hz, 4H), 3.85(s, 2H), 3.66(t, J=6.9Hz, 2H), 2.87(q, J=7.5Hz, 2H), 2.43(s, 3H), 2.30(t, J=6.9Hz, 2H), 1.32(t, J=7.6Hz, 3H). MS m/z: 483.20 [M+H]<sup>+</sup>

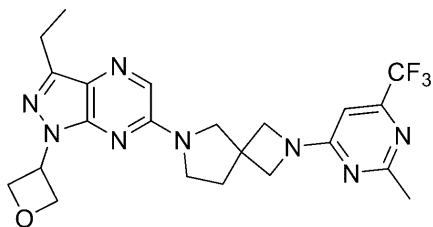
10

【2520】

実施例1065: 3-エチル-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン

20

【化1377】



工程1: 3-エチル-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン:一般手順Kに従い、3-エチル-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(160mg、0.382mmol、1.0当量)およびトリフルオロメタンスルホン酸オキセタン-3-イル(157mg、0.764mmol、2.0当量)を出発物質として使用し、3-エチル-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(26.6mg、14.5%)をオフホワイト色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.00(s, 1H), 6.66(s, 1H), 5.87-5.74(m, 1H), 5.07(t, J=6.4Hz, 2H), 4.96-4.91(m, 2H), 4.20-4.10(m, 4H), 3.84(s, 2H), 3.65(t, J=6.9Hz, 2H), 2.90(q, J=7.6Hz, 3H), 2.43(s, 3H), 2.30(q, J=7.5, 6.9Hz, 2H), 1.35(t, J=7.5Hz, 3H). MS m/z: 495.20 [M+H]<sup>+</sup>.

30

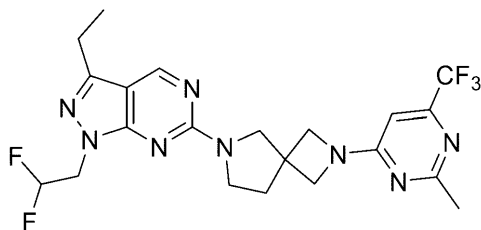
40

【2521】

実施例1066: 1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-エチル-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン

50

## 【化 1 3 7 8】



工程 1：2-（2-メチル-6-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-2,6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-カルボン酸 *tert*-ブチル：一般手順 I に従い、2,6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-カルボン酸 *tert*-ブチル塩酸塩（250mg、1.00mmol、1.0当量）および 4-クロロ-2-メチル-6-（トリフルオロメチル）ピリミジン（217mg、1.10mmol、1.1当量）を出発物質として使用し、2-（2-メチル-6-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-2,6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-カルボン酸 *tert*-ブチル（300mg、80%）を黄色固形物として得た。MS  $m/z$ ：373  $[M+H]^+$ 。  
【2522】

工程 2：2-（2-メチル-6-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-2,6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン：一般手順 H に従い、2-（2-メチル-6-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-2,6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-カルボン酸 *tert*-ブチル（300mg）を出発物質として使用し、粗生成物 2-（2-メチル-6-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-2,6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン（300mg）を得た。MS  $m/z$ ：273  $[M+H]^+$ 。  
【2523】

工程 3：3-ヨード-6-（2-（2-メチル-6-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-2,6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-イル）-1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）-1H-ピラゾロ〔3,4-d〕ピリミジン：一般手順 I に従い、2-（2-メチル-6-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-2,6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン（300mg、1.10mmol、1.0当量）および 6-クロロ-3-ヨード-1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）-1H-ピラゾロ〔3,4-d〕ピリミジン（441mg、1.21mmol、1.1当量）を出発物質として使用し、3-ヨード-6-（2-（2-メチル-6-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-2,6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-イル）-1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）-1H-ピラゾロ〔3,4-d〕ピリミジン（400mg、44%）を黄色固形物として得た。MS  $m/z$ ：601  $[M+H]^+$ 。  
【2524】

工程 4：6-（2-（2-メチル-6-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-2,6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-イル）-1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）-3-ビニル-1H-ピラゾロ〔3,4-d〕ピリミジン：一般手順 L に従い、3-ヨード-6-（2-（2-メチル-6-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-2,6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-イル）-1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）-1H-ピラゾロ〔3,4-d〕ピリミジン（400mg、0.67mmol、1.0当量）および 4,4,5,5-テトラメチル-2-ビニル-1,3,2-ジオキサボロラン（513mg、3.33mmol、5.0当量）を出発物質として使用し、粗生成物 6-（2-（2-メチル-6-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-2,6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-イル）-1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）-3-ビニル-1H-ピラゾロ〔3,4-d〕ピリミジン（300mg）を黄色油状物として得た。MS  $m/z$ ：501  $[M+H]^+$ 。

10

20

30

40

50

## 【2525】

工程5：3-エチル-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン：一般手順Uに従い、6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-3-ビニル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(300mg、0.60mmol、1.0当量)を出発物質として使用し、粗生成物 3-エチル-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(300mg)を白色固形物として得た。MS  $m/z$  : 503  $[M+H]^+$ .

10

## 【2526】

工程6：3-エチル-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン：一般手順Mに従い、3-エチル-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(300mg、0.59mmol、1.0当量)を出発物質として使用し、3-エチル-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(130mg、52%)を白色固形物として得た。MS  $m/z$  : 419  $[M+H]^+$ .

20

## 【2527】

工程7：8-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボニル)-7,8-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピリミジン-4(6H)-オン：一般手順Kに従い、3-エチル-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(65mg、0.16mmol、1.0当量)およびトリフルオロメタンスルホン酸2,2-ジフルオロエチル(40mg、0.19mmol、1.2当量)を出発物質として使用し、1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-エチル-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(17.9mg、24%)を黄色固形物として得た。 $^1H$  NMR (400MHz, クロロホルム- $d_6$ )  $\delta$  8.85 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.61-4.53 (m, 2H), 4.18 (d,  $J=21.4$ Hz, 4H), 4.06 (d,  $J=44.4$ Hz, 4H), 2.96-2.85 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.41-2.26 (m, 2H), 1.39 (d,  $J=7.6$ Hz, 3H), 1.28-1.26 (m, 1H). MS  $m/z$  : 483.2  $[M+H]^+$ .

30

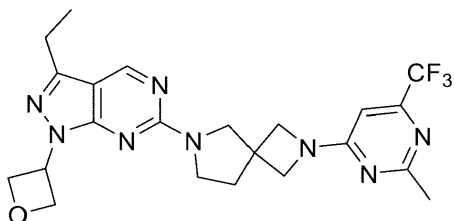
40

## 【2528】

実施例1067：3-エチル-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン

50

## 【化 1 3 7 9】

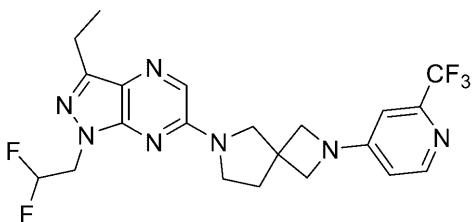


工程 1：3-エチル-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン：一般手順 K に従い、3-エチル-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン (65 mg、0.16 mmol、1.0 当量) およびトリフルオロメタンスルホン酸オキセタン-3-イル (38 mg、0.18 μmol、1.2 当量) を出発物質として使用し、3-エチル-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン (7.8 mg、24%) を黄色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d<sub>6</sub>) δ 8.85 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.31-5.25 (m, 2H), 4.61-4.53 (m, 2H), 4.18 (d, J=21.4 Hz, 4H), 4.06 (d, J=44.4 Hz, 4H), 2.96-2.85 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.41-2.26 (m, 2H), 1.39 (d, J=7.6 Hz, 3H), 1.28-1.26 (m, 1H). MS m/z: 475.2 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【2 5 2 9】

実施例 1068：1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-エチル-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン

## 【化 1 3 8 0】



工程 1：1-(2,2-ジフルオロエチル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-3-ビニル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン：一般手順 L に従い、1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-ヨード-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (100 mg、0.176 mmol、1.0 当量) および 4,4,5,5-テトラメチル-2-ビニル-1,3,2-ジオキサボロラン (136 mg、0.880 mmol、5 当量) を出発物質として使用し、1-(2,2-ジフルオロエチル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-3-ビニル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (50 mg、60%) を黄色固形物として得た。MS m/z: 466 [M+H]<sup>+</sup>

## 【2 5 3 0】

工程 2：1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-エチル-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-

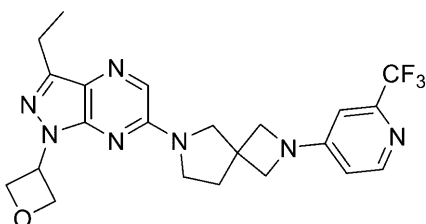
イル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン : 一般手順 U に従い、1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 6 - (2 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - イル) - 3 - ビニル - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン (40 mg、0.086 mmol、1.0 当量) を出発物質として使用し、1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 3 - エチル - 6 - (2 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン (18.5 mg、42%) を明黄色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) δ 8.25 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 6.76 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.59 - 6.28 (m, 2H), 4.64 - 4.56 (m, 2H), 4.05 (q, J = 8.4 Hz, 4H), 3.85 (s, 2H), 3.66 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.86 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.31 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.32 (t, J = 7.5 Hz, 3H). MS m/z : 468.1 [M + H]<sup>+</sup>.

10

【2531】

実施例 1069 : 3 - エチル - 1 - (オキセタン - 3 - イル) - 6 - (2 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン

【化 1381】



20

工程 1 : 2 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン塩酸塩 : 一般手順 B に従い、2 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - カルボン酸 tert - ブチル (300 mg) を出発物質として使用し、粗生成物 2 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン塩酸塩 (300 mg) を白色固形物として得た。MS m/z : 258 [M + H]<sup>+</sup>.

30

【2532】

工程 2 : 3 - ヨード - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 6 - (2 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン : 一般手順 I に従い、2 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン塩酸塩 (300 mg、1.16 mmol、1.0 当量) および 6 - クロロ - 3 - ヨード - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン (467 mg、1.28 mmol、1.1 当量) を出発物質として使用し、3 - ヨード - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 6 - (2 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン (300 mg、46%) を黄色固形物として得た。MS m/z : 586 [M + H]<sup>+</sup>.

40

【2533】

工程 3 : 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 6 - (2 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - イル) - 3 - ビニル - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン : 一般手順 L に従い、3 - ヨード - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 6 - (2 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン (300 mg、0.51 mmol、1.0

50

当量) および 4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-ビニル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (395 mg、2.55 mmol、5.0 当量) を出発物質として使用し、1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-イル)-3-ビニル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン (300 mg、83%) を黄色油状物として得た。MS  $m/z$ : 486  $[M+H]^+$ 。

#### 【2534】

工程 4: 3-エチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン: 一般手順 U に従い、1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-イル)-3-ビニル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン (300 mg、0.62 mmol、1.0 当量) を出発物質として使用し、粗生成物 3-エチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン (300 mg) を白色固形物として得た。MS  $m/z$ : 488  $[M+H]^+$ 。

10

#### 【2535】

工程 5: 3-エチル-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン: 一般手順 M に従い、3-エチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン (300 mg、0.62 mmol、1.0 当量) を出発物質として使用し、3-エチル-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン (130 mg、28%) を白色固形物として得た。MS  $m/z$ : 404  $[M+H]^+$ 。

20

#### 【2536】

工程 6: 3-エチル-1-(オキセタン-3-イル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン: 一般手順 K に従い、3-エチル-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン (70 mg、0.17 mmol、1.0 当量) およびトリフルオロメタンスルホン酸オキセタン-3-イル (43 mg、0.21 mmol、1.2 当量) を出発物質として使用し、3-エチル-1-(オキセタン-3-イル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン (13 mg、16%) を黄色固形物として得た。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.25 (d,  $J=5.6$  Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 6.76 (d,  $J=2.2$  Hz, 1H), 6.61-6.55 (m, 1H), 5.86-5.75 (m, 1H), 5.07 (t,  $J=6.4$  Hz, 2H), 4.97-4.89 (m, 2H), 4.10-3.99 (m, 4H), 3.84 (s, 2H), 3.65 (t,  $J=6.8$  Hz, 2H), 2.95-2.79 (m, 2H), 2.30 (t,  $J=6.8$  Hz, 2H), 1.35 (t,  $J=7.6$  Hz, 3H)。MS  $m/z$ : 460.1  $[M+H]^+$ 。

30

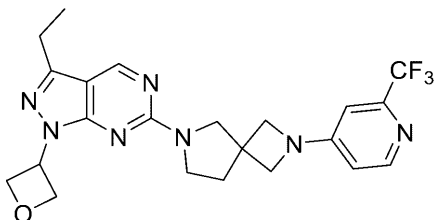
40

#### 【2537】

実施例 1070: 3-エチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン

50

## 【化 1 3 8 2】



工程 1：3-ヨード-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン：一般手順 I に従い、2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン塩化水素(300mg、1.12mmol、1.0当量)および6-クロロ-3-ヨード-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(467mg、1.28mmol、1.1当量)を出発物質として使用し、3-ヨード-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(300mg、46%)を黄色固形物として得た。MS m/z：586 [M+H]<sup>+</sup>。

【2538】

工程 2：1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-3-ビニル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン：一般手順 L に従い、3-ヨード-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(300mg、0.51mmol、1.0当量)および4,4,5,5-テトラメチル-2-ビニル-1,3,2-ジオキサボロラン(395mg、2.56mmol、5.0当量)を出発物質として使用し、1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-3-ビニル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(300mg、46%)を黄色油状物として得た。MS m/z：486 [M+H]<sup>+</sup>。

【2539】

工程 3：3-エチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン：一般手順 U に従い、1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-3-ビニル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(300mg、0.62mmol、1.0当量)を出発物質として使用し、粗生成物 3-エチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(300mg)を白色固形物として得た。MS m/z：488 [M+H]<sup>+</sup>。

【2540】

工程 4：3-エチル-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン：一般手順 M に従い、3-エチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(300mg、616μmol、1.0当量)を出発物質として使用し、3-エチル-6



－（２－（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－４－イル）－２，６－ジアザスピロ〔３．４〕オクタン－６－イル）－１Ｈ－ピラゾロ〔３，４－ｄ〕ピリミジン（１３０ｍｇ、２８％）を白色固形物として得た。MS  $m/z$ ：４０４〔M+H〕<sup>+</sup>。

【２５４１】

工程５：３－エチル－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－６－（２－（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－４－イル）－２，６－ジアザスピロ〔３．４〕オクタン－６－イル）－１Ｈ－ピラゾロ〔３，４－ｄ〕ピリミジン：一般手順Ｋに従い、３－エチル－６－（２－（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－４－イル）－２，６－ジアザスピロ〔３．４〕オクタン－６－イル）－１Ｈ－ピラゾロ〔３，４－ｄ〕ピリミジン（７０ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ、１．０当量）およびトリフルオロメタンスルホン酸オキセタン－３－イル（４３ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ、１．２当量）を出発物質として使用し、３－エチル－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－６－（２－（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－４－イル）－２，６－ジアザスピロ〔３．４〕オクタン－６－イル）－１Ｈ－ピラゾロ〔３，４－ｄ〕ピリミジン（４．４ｍｇ、５％）を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－*d*<sub>6</sub>） $\delta$  ８．２５（*d*，*J*＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），８．０１（*s*，１Ｈ），６．７６（*d*，*J*＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．６１－６．５５（*m*，１Ｈ），５．８６－５．７５（*m*，１Ｈ），５．０７（*t*，*J*＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），４．９７－４．８９（*m*，２Ｈ），４．１０－３．９９（*m*，４Ｈ），３．８４（*s*，２Ｈ），３．６５（*t*，*J*＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），２．９５－２．７９（*m*，２Ｈ），２．３０（*t*，*J*＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），１．３５（*t*，*J*＝７．６

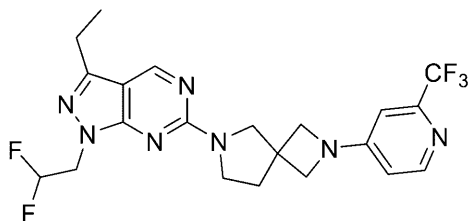
10

20

【２５４２】

実施例１０７１：１－（２，２－ジフルオロエチル）－３－エチル－６－（２－（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－４－イル）－２，６－ジアザスピロ〔３．４〕オクタン－６－イル）－１Ｈ－ピラゾロ〔３，４－ｄ〕ピリミジン

【化１３８３】



30

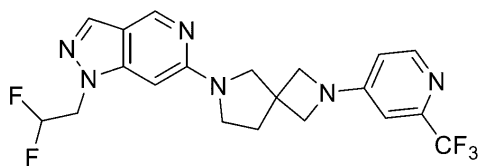
工程１：１－（２，２－ジフルオロエチル）－３－エチル－６－（２－（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－４－イル）－２，６－ジアザスピロ〔３．４〕オクタン－６－イル）－１Ｈ－ピラゾロ〔３，４－ｄ〕ピリミジン：一般手順Ｋに従い、３－エチル－６－（２－（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－４－イル）－２，６－ジアザスピロ〔３．４〕オクタン－６－イル）－１Ｈ－ピラゾロ〔３，４－ｄ〕ピリミジン（１００ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ、１．０当量）およびトリフルオロメタンスルホン酸２，２－ジフルオロエチル（５３ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ、１．０当量）を出発物質として使用し、１－（２，２－ジフルオロエチル）－３－エチル－６－（２－（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－４－イル）－２，６－ジアザスピロ〔３．４〕オクタン－６－イル）－１Ｈ－ピラゾロ〔３，４－ｄ〕ピリミジン（１１．４ｍｇ、１０％）を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR（４００ＭＨｚ，クロロホルム－*d*<sub>6</sub>） $\delta$  ８．７４（*s*，１Ｈ），８．３２（*d*，*J*＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），６．６３（*d*，*J*＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．４３－６．０６（*m*，２Ｈ），４．５６（*td*，*J*＝１３．２，４．５Ｈｚ，２Ｈ），４．１０－３．９９（*m*，４Ｈ），３．９３（*s*，２Ｈ），３．７９（*s*，２Ｈ），２．９５－２．８５（*m*，２Ｈ），２．３３（*t*，*J*＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），１．３８（*t*，*J*＝７．６

40

【２５４３】

50

実施例 1072：1-(2,2-ジフルオロエチル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン  
【化1384】



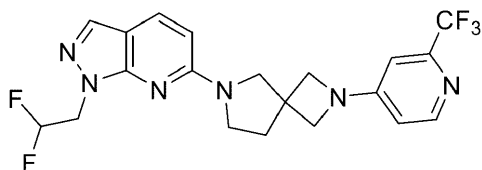
工程 1：6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン：一般手順 K に従い、6-クロロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン (300 mg、1.95 mmol、1.0 当量) およびトリフルオロメタンスルホン酸 2,2-ジフルオロエチル (627 mg、2.93 mmol、1.5 当量) を出発物質として使用し、6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン (310 mg、73%) を白色固形物として得た。MS  $m/z$  : 218 [M+H]<sup>+</sup>.

【2544】

工程 2：1-(2,2-ジフルオロエチル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン：一般手順 Y に従い、6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン (50 mg、0.23 mmol、1.2 当量) および 2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン塩酸塩 (49.3 mg、0.192 mmol、1 当量) を出発物質として、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (17.5 mg、0.019 mmol、0.1 当量) および BINAP (12.4 mg、0.019 mmol、0.1 当量) を触媒として、配位子として使用し、1-(2,2-ジフルオロエチル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン (60.2 mg、69%) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.67 (s, 1H), 8.25 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 6.77 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.54-6.19 (m, 2H), 4.76 (td, J = 13.4 Hz, 3.4 Hz, 2H), 4.11-3.99 (m, 4H), 3.71 (s, 2H), 3.52 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.29 (t, J = 6.8 Hz, 2H). MS  $m/z$  : 439.15 [M+H]<sup>+</sup>.

【2545】

実施例 1073：1-(2,2-ジフルオロエチル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン  
【化1385】



工程 1：6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン：一般手順 K に従い、6-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン (200 mg、1.30 mmol、1.0 当量) およびトリフルオロメタンスルホン酸 2,2-ジフルオロエチル (334 mg、1.56 mmol、1.2 当量) を出発物質とし

て使用し、6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン(80mg、28%)を白色固形物として得た。MS  $m/z$ : 218  $[M+H]^+$ 。

【2546】

工程2: 1-(2,2-ジフルオロエチル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン: 一般手順Iに従い、2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン(113mg、0.442mmol、1.2当量)および6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)ピラゾロ[3,4-b]ピリジン塩酸塩(80mg、0.368mmol、1.0当量)を出発物質として使用し、1-(2,2-ジフルオロエチル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン(22mg、11%)を白色固形物として得た。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.25 (d,  $J=5.7$ Hz, 1H), 7.93-7.85 (m, 2H), 6.76 (d,  $J=2.3$ Hz, 1H), 6.59 (dt,  $J=5.7, 3.1$ Hz, 1H), 6.52-6.42 (m, 2H), 4.68 (td,  $J=14.7, 4.1$ Hz, 2H), 4.04 (q,  $J=8.3$ Hz, 4H), 3.79 (s, 2H), 3.59 (t,  $J=6.9$ Hz, 2H), 2.29 (t,  $J=6.9$ Hz, 2H)。MS  $m/z$ : 439.10  $[M+H]^+$ 。

10

実施例1074: 3-(2,2-ジフルオロエチル)-1-エチル-5-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2-オン;

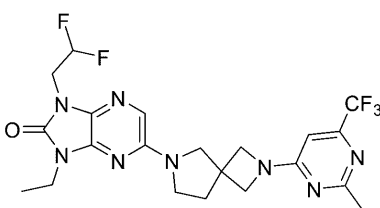
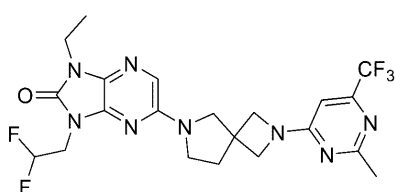
20

【2547】

実施例1075: 1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-エチル-5-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2-オン

【化1386】

30



工程1: 3-(2,2-ジフルオロエチル)-1-エチル-5-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2-オン; 1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-エチル-5-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2-オン: 一般手順Yに従い、5-ブromo-3-(2,2-ジフルオロエチル)-1-エチル-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2-オンと5-ブromo-1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-エチル-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2-オンの2つの異性体(55mg、0.179mmol、1.0当量)および2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン(48.8mg、0.179mmol、1.0当量)を出発物質として使用し、粗生成物を得た。この粗生成物をPrep-HPLCによって精製し、3-(2,2-ジフルオロエチル)-1-エチル-5-(2-(2-メ

40

50

チル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2-オン(19.3mg、22%)を白色固形物として、および1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-エチル-5-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2-オン(10.9mg、12%)を白色固形物として得た。

【2548】

3-(2,2-ジフルオロエチル)-1-エチル-5-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2-オン  
<sup>1</sup>H NMR (300MHz, クロロホルム-d) δ 7.20 (d, J=1.4Hz, 1H), 6.41-6.00 (m, 2H), 4.31-4.13 (m, 6H), 4.03-3.96 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.58-3.52 (m, 2H), 2.59 (d, J=1.4Hz, 3H), 2.34 (t, J=6.4Hz, 2H), 1.41-1.35 (m, 3H). MS m/z: 499.15 [M+H]<sup>+</sup>.

10

【2549】

1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-エチル-5-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2-オン  
<sup>1</sup>H NMR (300MHz, クロロホルム-d) δ 7.16 (s, 1H), 6.37-5.97 (m, 2H), 4.32-4.17 (m, 6H), 3.98 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.56 (t, J=6.8Hz, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.35 (t, J=6.8Hz, 2H), 1.39 (t, J=7.2Hz, 3H). MS m/z: 499.15 [M+H]<sup>+</sup>.

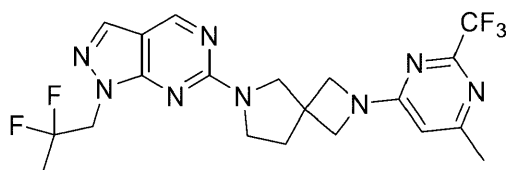
20

【2550】

実施例1076: 1-(2,2-ジフルオロプロピル)-6-(2-(6-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン

【化1387】

30



工程1: 6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロプロピル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン: 一般手順Kに従い、6-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(100mg、647μmol、1.0当量)およびトリフルオロメタンスルホン酸2,2-ジフルオロプロピル(177mg、776μmol、1.2当量)を出発物質として使用し、6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロプロピル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(130mg、86%)を白色固形物として得た。MS m/z: 233 [M+H]<sup>+</sup>

40

【2551】

工程2: 1-(2,2-ジフルオロプロピル)-6-(2-(6-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン: 一般手順Iに従い、6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロプロピル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(100mg、430μmol、1.0当量)および2-(6-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン(128m

50

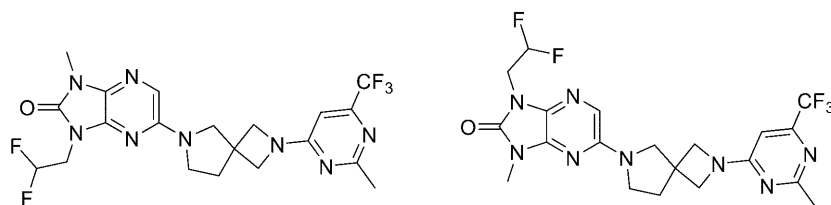
g、473  $\mu\text{mol}$ 、1.1当量)を出発物質として使用し、1-(2,2-ジフルオロプロピル)-6-(2-(6-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(40.1mg、20%)を白色固形物として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.92 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.67 (t,  $J=12.8\text{Hz}$ , 2H), 4.17-4.01 (m, 4H), 3.84 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.27 (t,  $J=6.9\text{Hz}$ , 2H), 1.66 (t,  $J=19.2\text{Hz}$ , 3H). MS  $m/z$ : 469.30  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

実施例1077: 3-(2,2-ジフルオロエチル)-1-メチル-5-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2-オン;

【2552】

実施例1078: 1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メチル-5-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2-オン

【化1388】



工程1: 3-(2,2-ジフルオロエチル)-1-メチル-5-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2-オン; 1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メチル-5-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2-オン: 一般手順Yに従い、5-ブromo-3-(2,2-ジフルオロエチル)-1-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2-オンと5-ブromo-1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2-オンの2つの異性体(85.8mg、0.294mmol、1.0当量)および2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン(80mg、0.294mmol、1.0当量)を出発物質として使用し、粗生成物を得た。この粗生成物をPrep-HPLCによって精製し、3-(2,2-ジフルオロエチル)-1-メチル-5-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2-オン(26.3mg、31%)を白色固形物として、および1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メチル-5-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2-オン(12.4mg、23%)を白色固形物として得た。

【2553】

3-(2,2-ジフルオロエチル)-1-メチル-5-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

−6−イル)−1, 3−ジヒドロ−2H−イミダゾ[4, 5−b]ピラジン−2−オン  
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, クロロホルム−d) δ 7.20 (s, 1H), 6.40  
 −6.00 (m, 2H), 4.32−4.17 (m, 6H), 3.73 (s, 2H), 3.  
 .57 (t, J=6.8 Hz, 2H), 3.46 (s, 3H), 2.61 (s, 3H),  
 2.35 (t, J=6.9 Hz, 2H). MS m/z: 485.1 [M+H]<sup>+</sup>.

【2554】

1−(2, 2−ジフルオロエチル)−3−メチル−5−(2−(2−メチル−6−(トリフルオロメチル)ピリミジン−4−イル)−2, 6−ジアザスピロ[3.4]オクタン−6−イル)−1, 3−ジヒドロ−2H−イミダゾ[4, 5−b]ピラジン−2−オン  
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, クロロホルム−d) δ 7.16 (s, 1H), 6.37  
 −5.96 (m, 2H), 4.33−4.15 (m, 6H), 3.74 (s, 2H), 3.  
 .57 (t, J=6.9 Hz, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.59 (s, 3H),  
 2.34 (t, J=6.9 Hz, 2H). MS m/z: 485.1 [M+H]<sup>+</sup>.

10

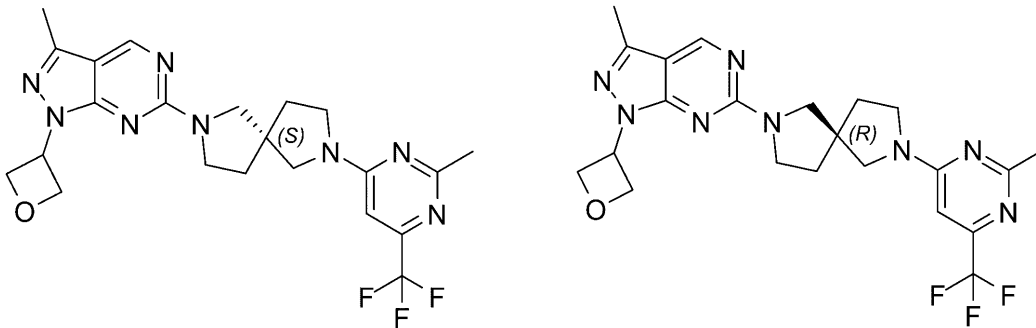
実施例1079: (S)−3−メチル−6−(7−(2−メチル−6−(トリフルオロメチル)ピリミジン−4−イル)−2, 7−ジアザスピロ[4.4]ノナン−2−イル)−1−(オキセタン−3−イル)−1H−ピラゾロ[3, 4−d]ピリミジン;

【2555】

実施例1080: (R)−3−メチル−6−(7−(2−メチル−6−(トリフルオロメチル)ピリミジン−4−イル)−2, 7−ジアザスピロ[4.4]ノナン−2−イル)−1−(オキセタン−3−イル)−1H−ピラゾロ[3, 4−d]

20

【化1389】



30

工程1: 1−(2, 2−ジフルオロエチル)−3−エチル−6−(2−(2−(トリフルオロメチル)ピリジン−4−イル)−2, 6−ジアザスピロ[3.4]オクタン−6−イル)−1H−ピラゾロ[3, 4−d]ピリミジン. 粗製1−(2, 2−ジフルオロエチル)−3−エチル−6−(2−(2−(トリフルオロメチル)ピリジン−4−イル)−2, 6−ジアザスピロ[3.4]オクタン−6−イル)−1H−ピラゾロ[3, 4−d]ピリミジンをPrep-HPLCにより、以下の条件(カラム: NB\_CHIRALPAK AD-H、3\*25 cm、5 μm; 移動相A: CO<sub>2</sub>、移動相B: IPA; 流速: 100 mL/分; 勾配: 定組成25%のB; カラム温度(°C): 35; 背圧(bar): 100; 波長: 246/210 nm; RT1(分): 4.87; RT2(分): 6.7; 試料溶媒: MeOH−HPLC; 注入量: 3 mL; 実行回数: 3)で精製し、(R)−3−メチル−6−(7−(2−メチル−6−(トリフルオロメチル)ピリミジン−4−イル)−2, 7−ジアザスピロ[4.4]ノナン−2−イル)−1−(オキセタン−3−イル)−1H−ピラゾロ[3, 4−d]ピリミジン(32.2 mg、22.23%)を白色固形物として、および(S)−3−メチル−6−(7−(2−メチル−6−(トリフルオロメチル)ピリミジン−4−イル)−2, 7−ジアザスピロ[4.4]ノナン−2−イル)−1−(オキセタン−3−イル)−1H−ピラゾロ[3, 4−d]ピリミジン(30.2 mg、22.23%)を白色固形物として得た。

40

【2556】

(S)−3−メチル−6−(7−(2−メチル−6−(トリフルオロメチル)ピリミジ

50

ン-4-イル)-2, 7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-イル)-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.86 (s, 1H), 6.73 (d,  $J=4.8$  Hz, 1H), 5.79 (t,  $J=7.2$  Hz, 1H), 4.96 (d,  $J=31.8$  Hz, 4H), 3.74-3.49 (m, 8H), 2.43 (d,  $J=14.4$  Hz, 3H), 2.10-1.98 (m, 4H), MS  $m/z$ : 475.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

【2557】

(R)-3-メチル-6-(7-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2, 7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-イル)-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.86 (s, 1H), 6.73 (d,  $J=5.0$  Hz, 1H), 5.79 (p,  $J=7.1$  Hz, 1H), 5.09-4.85 (m, 4H), 3.76-3.45 (m, 8H), 2.41 (s, 3H), 2.10-1.97 (m, 4H), MS  $m/z$ : 475.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

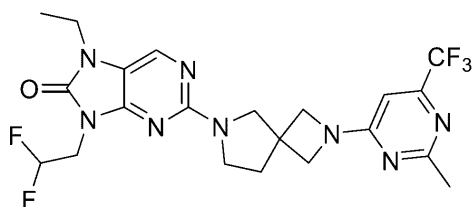
10

【2558】

実施例1081: 9-(2, 2-ジフルオロエチル)-7-エチル-2-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-7, 9-ジヒドロ-8H-プリン-8-オン

【化1390】

20



工程1: 9-(2, 2-ジフルオロエチル)-7-エチル-2-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-7, 9-ジヒドロ-8H-プリン-8-オン: 一般手順Iに従い、2-クロロ-9-(2, 2-ジフルオロエチル)-7-エチル-7, 9-ジヒドロ-8H-プリン-8-オン (70 mg、0.267 mmol、1.0当量) および 2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン (87 mg、0.320 mmol、1.2当量) を出発物質として使用し、9-(2, 2-ジフルオロエチル)-7-エチル-2-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-7, 9-ジヒドロ-8H-プリン-8-オン (44 mg、33%) を白色固形物として得た。  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.15 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.59-6.19 (m, 1H), 4.24-4.01 (m, 6H), 3.83 (t,  $J=7.2$  Hz, 2H), 3.80-3.66 (m, 2H), 3.61-3.50 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.22 (t,  $J=6.9$  Hz, 2H), 1.22 (t,  $J=7.1$  Hz, 3H). MS  $m/z$ : 499.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

30

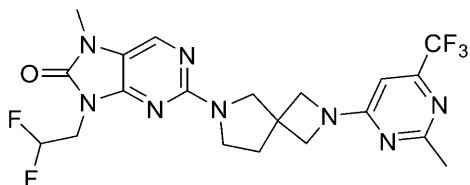
40

【2559】

実施例1082: 9-(2, 2-ジフルオロエチル)-7-メチル-2-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-7, 9-ジヒドロ-8H-プリン-8-オン

50

## 【化 1 3 9 1】

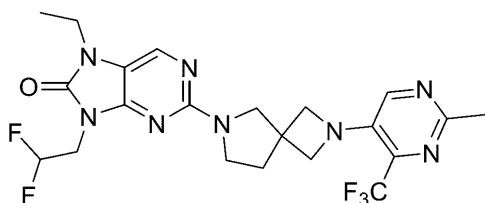


工程 1：9-(2,2-ジフルオロエチル)-7-メチル-2-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-7,9-ジヒドロ-8H-プリン-8-オン：一般手順 I に従い、2-クロロ-9-(2,2-ジフルオロエチル)-7-メチル-7,9-ジヒドロ-8H-プリン-8-オン (80 mg、0.322 mmol、1.0 当量) および 2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン (105 mg、0.386 mmol、1.2 当量) を出発物質として使用し、9-(2,2-ジフルオロエチル)-7-メチル-2-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-7,9-ジヒドロ-8H-プリン-8-オン (32.5 mg、20%) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.08 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.43-6.23 (m, 1H), 4.73-3.91 (m, 6H), 3.73 (d, J=4.0 Hz, 2H), 3.55 (t, J=6.8 Hz, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.42 (s, 2H). MS m/z: 485.1 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【2 5 6 0】

実施例 1083：9-(2,2-ジフルオロエチル)-7-エチル-2-(2-(2-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-7,9-ジヒドロ-8H-プリン-8-オン

## 【化 1 3 9 2】



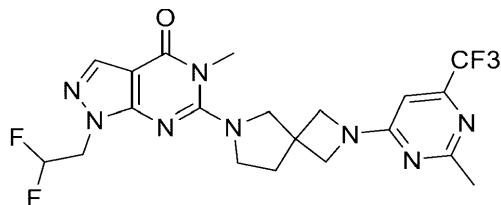
工程 1：9-(2,2-ジフルオロエチル)-7-エチル-2-(2-(2-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-7,9-ジヒドロ-8H-プリン-8-オン：一般手順 I に従い、2-クロロ-9-(2,2-ジフルオロエチル)-7-エチル-7,9-ジヒドロ-8H-プリン-8-オン (50 mg、0.19 mmol、1.0 当量) および 2-(2-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン (67.4 mg、0.247 mmol、1.3 当量) を出発物質として使用し、9-(2,2-ジフルオロエチル)-7-エチル-2-(2-(2-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-7,9-ジヒドロ-8H-プリン-8-オン (4.7 mg、5%) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.30 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 6.73-6.16 (m, 1H), 4.25-4.12 (m, 2H), 4.08 (q, J=7.9 Hz, 4H), 3.82 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.55 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.24 (t, J=6.8 Hz, 2H), 1.21 (t, J=7.2 Hz, 3H). MS m/z: 499.15 [M+H]<sup>+</sup>.



## 【2561】

実施例1084：1-(2,2-ジフルオロエチル)-5-メチル-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

## 【化1393】



10

工程1：2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン：一般手順Hに従い、2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボン酸tert-ブチル(150mg)を出発物質として使用し、粗生成物2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン(150mg)を得た。MS m/z：273 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【2562】

工程2：5-メチル-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン：一般手順Iに従い、2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン(150mg、0.55mmol、1.0当量)および6-クロロ-5-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン(147mg、0.550mmol、1.0当量)を出発物質として使用し、5-メチル-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン(125mg、50%)を白色固形物として得た。MS m/z：505 [M+H]<sup>+</sup>。

20

30

## 【2563】

工程3：5-メチル-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン：一般手順Mに従い、5-メチル-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン(125mg、0.248mmol、1.0当量)を出発物質として使用し、5-メチル-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン(80.0mg、50%)を白色固形物として得た。MS m/z：421 [M+H]<sup>+</sup>。

40

## 【2564】

工程4：1-(2,2-ジフルオロエチル)-5-メチル-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン：一般手順Kに従い、5-メチル-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン(125mg、0.248mmol、1.0当量)を出発物質として使用し、1-(2,2-ジフルオロエチル)-5-メチル-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン(80.0mg、50%)を白色固形物として得た。MS m/z：421 [M+H]<sup>+</sup>。

50

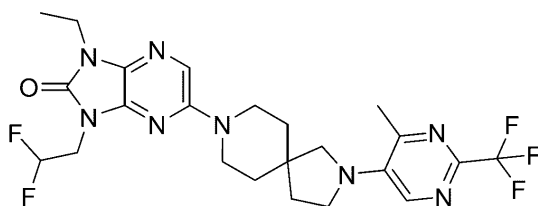
ル) - 1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン (80.0 mg、0.19 mmol、1.0当量) およびトリフルオロメタンスルホン酸 2, 2-ジフルオロエチル (122 mg、0.57 mmol、3.0当量) を出発物質として使用し、1-(2, 2-ジフルオロエチル)-5-メチル-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2, 8-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン (47.2 mg、50%) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.95 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.43 (tt, 1H), 4.59 (td, 2H), 4.18-3.98 (m, 4H), 3.81 (d, 2H), 3.65 (t, 2H), 3.44 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.19 (t, 2H). MS m/z: 485.1 [M+H]<sup>+</sup>.

10

【2565】

実施例1085: 3-(2, 2-ジフルオロエチル)-1-エチル-5-(2-(4-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-1, 3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4, 5-b]ピラジン-2-オン

【化1394】



20

工程1: 3-(2, 2-ジフルオロエチル)-1-エチル-5-(2-(4-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-1, 3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4, 5-b]ピラジン-2-オン: 一般手順Yに従い、2-(4-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン塩酸塩 (40.0 mg、0.133 mmol、1.0当量) および5-ブromo-3-(2, 2-ジフルオロエチル)-1-エチル-1, 3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4, 5-b]ピラジン-2-オン (40.8 mg、0.133 mmol、1.0当量) を出発物質として使用し、3-(2, 2-ジフルオロエチル)-1-エチル-5-(2-(4-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-1, 3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4, 5-b]ピラジン-2-オン (20 mg、29%) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.14 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 6.37 (tt, 1H), 4.23 (td, 2H), 3.86 (q, 2H), 3.63-3.47 (m, 6H), 3.39 (s, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.88 (t, 2H), 1.79-1.55 (m, 4H), 1.27 (t, 3H). MS m/z: 527.35 [M+H]<sup>+</sup>.

30

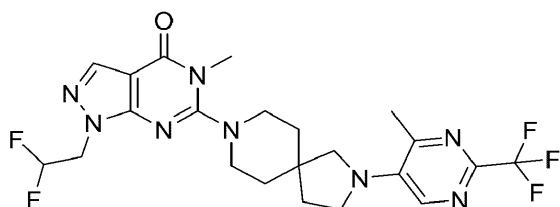
40

【2566】

実施例1086: 1-(2, 2-ジフルオロエチル)-5-メチル-6-(2-(4-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン

50

## 【化 1 3 9 5】



工程 1：2-（2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-5-イル）-2，8-ジアザスピロ〔4．5〕デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル：一般手順 Y に従い、2，8-ジアザスピロ〔4．5〕デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル（600mg、2．49mmol、1．0当量）および5-ブromo-2-（トリフルオロメチル）ピリミジン（566mg、2．49mmol、1．0当量）を出発物質として、XPhos Pd G3（105mg、0．124mmol、0．05当量）を触媒として使用し、2-（2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-5-イル）-2，8-ジアザスピロ〔4．5〕デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル（870mg、80％）を白色固形物として得た。MS m/z：387 [M+H]<sup>+</sup>。

10

## 【2567】

工程 2：2-（4-クロロ-2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-5-イル）-2，8-ジアザスピロ〔4．5〕デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル：一般手順 V に従い、2-（2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-5-イル）-2，8-ジアザスピロ〔4．5〕デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル（870mg、2．25mmol、1．0当量）を出発物質として、NCS（144mg、2．47μmol、1．1当量）を試薬として使用し、2-（4-クロロ-2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-5-イル）-2，8-ジアザスピロ〔4．5〕デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル（710mg、60％）を白色固形物として得た。MS m/z：421 [M+H]<sup>+</sup>。

20

## 【2568】

工程 3：2-（4-メチル-2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-5-イル）-2，8-ジアザスピロ〔4．5〕デカン塩酸塩：一般手順 L に従い、2-（4-クロロ-2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-5-イル）-2，8-ジアザスピロ〔4．5〕デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル（710mg、1．69mmol、1．0当量）およびメチル硼酸（102mg、1．69mol、1．0当量）を出発物質として使用し、2-（4-メチル-2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-5-イル）-2，8-ジアザスピロ〔4．5〕デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル（640mg、70％）を白色固形物として得た。MS m/z：401 [M+H]<sup>+</sup>。

30

## 【2569】

工程 4：2-（4-メチル-2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-5-イル）-2，8-ジアザスピロ〔4．5〕デカン塩酸塩：一般手順 H に従い、2-（4-メチル-2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-5-イル）-2，8-ジアザスピロ〔4．5〕デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル（640mg）を出発物質として使用し、粗生成物 2-（4-メチル-2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-5-イル）-2，8-ジアザスピロ〔4．5〕デカン塩酸塩（640mg）を得た。MS m/z：301 [M+H]<sup>+</sup>。

40

## 【2570】

工程 5：5-メチル-6-（2-（2-メチル-6-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-2，6-ジアザスピロ〔3．4〕オクタン-6-イル）-1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）-1，5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ〔3，4-d〕ピリミジン-4-オン：一般手順 I に従い、2-（4-メチル-2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-5-イル）-2，8-ジアザスピロ〔4．5〕デカン塩酸塩（120mg、0．399mmol、1．0当量）および6-クロロ-5-メチル-1-（テトラヒ

50

ドロ-2H-ピラン-2-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン(107mg、0.399mmol、1.0当量)を出発物質として使用し、5-メチル-6-(2-(4-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン(180mg、50%)を白色固形物として得た。MS  $m/z$ : 533  $[M+H]^+$ .

【2571】

工程6: 5-メチル-6-(2-(4-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン: 一般手順Mに従い、5-メチル-6-(2-(4-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン(180mg、0.338mmol、1.0当量)を出発物質として使用し、5-メチル-6-(2-(4-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン(120mg、60%)を白色固形物として得た。MS  $m/z$ : 449  $[M+H]^+$ .

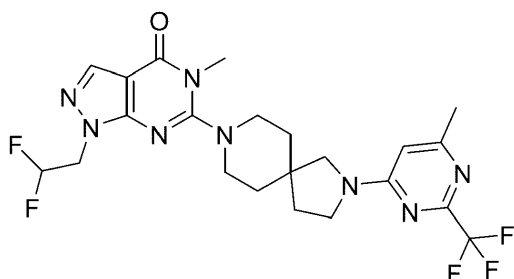
【2572】

工程7: 1-(2, 2-ジフルオロエチル)-5-メチル-6-(2-(4-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン: 一般手順Kに従い、5-メチル-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン(110mg、0.245mmol、1.0当量)およびトリフルオロメタンスルホン酸2, 2-ジフルオロエチル(157mg、0.735mmol、3.0当量)を出発物質として使用し、1-(2, 2-ジフルオロエチル)-5-メチル-6-(2-(4-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン(62.8mg、60%)を白色固形物として得た。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.16 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 6.44 (tt, 1H), 4.66 (td, 2H), 3.59 (t, 2H), 3.42 (s, 5H), 3.32-3.22 (m, 4H), 2.65 (s, 3H), 1.91 (t, 2H), 1.75 (q, 4H). MS  $m/z$ : 513.20  $[M+H]^+$ .

【2573】

実施例1087: 1-(2, 2-ジフルオロエチル)-5-メチル-6-(2-(6-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン

【化1396】



10

20

30

40

50

工程 1 : 2 - ( 6 - メチル - 2 - ( トリフルオロメチル ) ピリミジン - 4 - イル ) - 2 , 8 - ジアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 8 - カルボン酸 *tert* - ブチル : 一般手順 I に従い、2 , 8 - ジアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 8 - カルボン酸 *tert* - ブチル ( 2 5 0 m g 、 1 . 0 4 m m o l 、 1 . 0 当量 ) および 4 - クロロ - 6 - メチル - 2 - ( トリフルオロメチル ) ピリミジン ( 2 4 5 . 4 m g 、 1 . 2 5 m m o l 、 1 . 2 当量 ) を出発物質として使用し、2 - ( 6 - メチル - 2 - ( トリフルオロメチル ) ピリミジン - 4 - イル ) - 2 , 8 - ジアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 8 - カルボン酸 *tert* - ブチル ( 3 6 0 m g 、 8 6 % ) を白色固形物として得た。MS  $m/z$  : 4 0 1 [ M + H ] <sup>+</sup> .

【 2 5 7 4 】

工程 2 : 2 - ( 6 - メチル - 2 - ( トリフルオロメチル ) ピリミジン - 4 - イル ) - 2 , 8 - ジアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン塩酸塩 : 一般手順 B に従い、2 - ( 6 - メチル - 2 - ( トリフルオロメチル ) ピリミジン - 4 - イル ) - 2 , 8 - ジアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 8 - カルボン酸 *tert* - ブチル ( 3 5 0 m g ) を出発物質として使用し、粗生成物 2 - ( 6 - メチル - 2 - ( トリフルオロメチル ) ピリミジン - 4 - イル ) - 2 , 8 - ジアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン塩酸塩 ( 2 9 5 m g ) を得た。MS  $m/z$  : 3 0 1 [ M + H ] <sup>+</sup> .

【 2 5 7 5 】

工程 3 : 5 - メチル - 6 - ( 2 - ( 6 - メチル - 2 - ( トリフルオロメチル ) ピリミジン - 4 - イル ) - 2 , 8 - ジアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 8 - イル ) - 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル ) - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - オン : 一般手順 I に従い、2 - ( 6 - メチル - 2 - ( トリフルオロメチル ) ピリミジン - 4 - イル ) - 2 , 8 - ジアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン塩酸塩 ( 1 1 0 m g 、 3 6 6  $\mu$  m o l 、 1 . 0 当量 ) および 6 - クロロ - 5 - メチル - 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル ) - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - オン ( 9 8 . 4 m g 、 3 6 6  $\mu$  m o l 、 1 . 0 当量 ) を出発物質として使用し、5 - メチル - 6 - ( 2 - ( 6 - メチル - 2 - ( トリフルオロメチル ) ピリミジン - 4 - イル ) - 2 , 8 - ジアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 8 - イル ) - 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル ) - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - オン ( 1 9 0 m g 、 9 7 % ) を白色固形物として得た。MS  $m/z$  : 5 3 3 [ M + H ] <sup>+</sup> .

【 2 5 7 6 】

工程 4 : 5 - メチル - 6 - ( 2 - ( 6 - メチル - 2 - ( トリフルオロメチル ) ピリミジン - 4 - イル ) - 2 , 8 - ジアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 8 - イル ) - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - オン : 一般手順 M に従い、5 - メチル - 6 - ( 2 - ( 6 - メチル - 2 - ( トリフルオロメチル ) ピリミジン - 4 - イル ) - 2 , 8 - ジアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 8 - イル ) - 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル ) - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - オン ( 1 7 0 m g 、 3 1 9  $\mu$  m o l 、 1 . 0 当量 ) を出発物質として使用し、5 - メチル - 6 - ( 2 - ( 6 - メチル - 2 - ( トリフルオロメチル ) ピリミジン - 4 - イル ) - 2 , 8 - ジアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 8 - イル ) - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - オン ( 7 0 m g 、 1 9 % ) を白色固形物として得た。MS  $m/z$  : 4 4 9 [ M + H ] <sup>+</sup> .

【 2 5 7 7 】

工程 5 : 1 - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) - 5 - メチル - 6 - ( 2 - ( 6 - メチル - 2 - ( トリフルオロメチル ) ピリミジン - 4 - イル ) - 2 , 8 - ジアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 8 - イル ) - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - オン : 一般手順 K に従い、5 - メチル - 6 - ( 2 - ( 6 - メチル - 2 - ( トリフルオロメチル ) ピリミジン - 4 - イル ) - 2 , 8 - ジアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 8 - イル ) - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - オン ( 7 0 m g 、 1 5 6  $\mu$  m o l 、 1 . 0 当量 ) およびトリフルオロメタンスルホン酸 2 , 2 - ジフルオロ

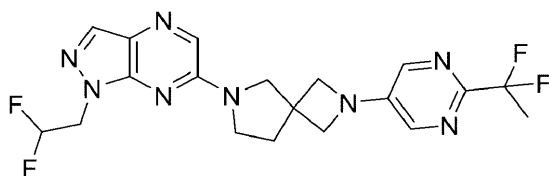
エチル (66.8 mg、312  $\mu\text{mol}$ 、2.0 当量) を出発物質として使用し、1-(2, 2-ジフルオロエチル)-5-メチル-6-(2-(6-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン (26.8 mg、33%) を白色固形物として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.03 (d,  $J=2.0\text{ Hz}$ , 1H), 6.70-6.23 (m, 2H), 4.63 (td,  $J=14.9, 3.8\text{ Hz}$ , 2H), 3.61 (d,  $J=7.5\text{ Hz}$ , 1H), 3.48 (d,  $J=10.7\text{ Hz}$ , 2H), 3.43 (s, 3H), 3.38 (s, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.38-2.30 (m, 3H), 2.04-1.86 (m, 2H), 1.74 (s, 4H). MS  $m/z$ : 513.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

10

【2578】

実施例 1088: 1-(2, 2-ジフルオロエチル)-6-(2-(2-(1, 1-ジフルオロエチル)ピリミジン-5-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン

【化1397】



20

工程 1: 5-ブromo-2-(1, 1-ジフルオロエチル)ピリミジン: 一般手順 AD に従い、1-(5-ブromoピリミジン-2-イル)エタン-1-オン (200 mg、0.995 mmol、1.0 当量) を出発物質として使用し、5-ブromo-2-(1, 1-ジフルオロエチル)ピリミジン (120 mg、54%) を白色固形物として得た。MS  $m/z$ : 223  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

【2579】

工程 2: 2-(2-(1, 1-ジフルオロエチル)ピリミジン-5-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボン酸 tert-ブチル: 一般手順 Y に従い、5-ブromo-2-(1, 1-ジフルオロエチル)ピリミジン (120 mg、0.538 mmol、1.0 当量) および 2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボン酸 tert-ブチル (115 mg、0.538 mmol、1.0 当量) を出発物質として使用し、2-(2-(1, 1-ジフルオロエチル)ピリミジン-5-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボン酸 tert-ブチル (153 mg、80%) を白色固形物として得た。MS  $m/z$ : 355  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

30

【2580】

工程 3: 2-(2-(1, 1-ジフルオロエチル)ピリミジン-5-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン: 一般手順 H に従い、2-(2-(1, 1-ジフルオロエチル)ピリミジン-5-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボン酸 tert-ブチル (153 mg) を出発物質として使用し、粗生成物 2-(2-(1, 1-ジフルオロエチル)ピリミジン-5-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン (153 mg) を得た。MS  $m/z$ : 255  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

40

【2581】

工程 4: 1-(2, 2-ジフルオロエチル)-6-(2-(2-(1, 1-ジフルオロエチル)ピリミジン-5-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン: 一般手順 I に従い、2-(2-(1, 1-ジフルオロエチル)ピリミジン-5-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン (110 mg、0.431 mmol、1.0 当量) および 6-クロロ-1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン (94.5 mg、0.431 mmol、1.0 当量) を出発物質として使用し、1-(2, 2-ジフルオロエチル)-

50

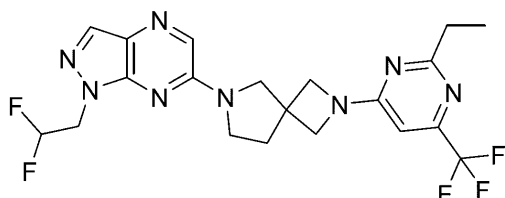
6-(2-(2-(1,1-ジフルオロエチル)ピリミジン-5-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(112.8mg、59%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.20-8.05(d, 4H), 6.46(tt, 1H), 4.68(td, 2H), 4.15-3.96(m, 4H), 3.86(s, 2H), 3.67(t, 2H), 2.33(t, 2H), 1.99(t, 3H). MS m/z: 437.3 [M+H]<sup>+</sup>.

【2582】

実施例1089: 1-(2,2-ジフルオロエチル)-6-(2-(2-エチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン

10

【化1398】



工程1: 2-(2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボン酸tert-ブチル: 一般手順Iに従い、2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボン酸tert-ブチル(320mg、1.5mmol、1.0当量)および2,4-ジクロロ-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン(391mg、1.8mmol、1.2当量)を出発物質として使用し、2-(2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボン酸tert-ブチル(380mg、65%)を無色の油状物として得た。MS m/z: 393 [M+H]<sup>+</sup>.

20

【2583】

工程2: 2-(6-(トリフルオロメチル)-2-ビニルピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボン酸tert-ブチル: 一般手順Lに従い、2-(2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボン酸tert-ブチル(380mg、0.97mmol、1.0当量)および4,4,5,5-テトラメチル-2-ビニル-1,3,2-ジオキサボロラン(179mg、1.16mmol、1.2当量)を出発物質として使用し、2-(6-(トリフルオロメチル)-2-ビニルピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボン酸tert-ブチル(250mg、67%)を白色固形物として得た。MS m/z: 385 [M+H]<sup>+</sup>.

30

【2584】

工程3: 2-(2-エチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボン酸tert-ブチル: 一般手順Uに従い、2-(6-(トリフルオロメチル)-2-ビニルピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボン酸tert-ブチル(250mg、0.65mmol、1.0当量)を出発物質として使用し、2-(2-エチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボン酸tert-ブチル(200mg、80%)を白色固形物として得た。MS m/z: 387 [M+H]<sup>+</sup>.

40

【2585】

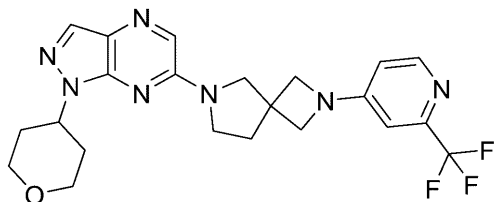
工程4: 2-(2-エチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン: 一般手順Hに従い、2-(2-エチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボン酸tert-ブチル(200mg)を出発物質として使用し、粗生成物

50

2-(2-エチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン(80mg)を得た。MS  $m/z$ : 287  $[M+H]^+$ 。  
【2586】

工程5: 1-(2,2-ジフルオロエチル)-6-(2-(2-エチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン: 一般手順Iに従い、2-(2-エチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン(80mg、0.279mmol、1.0当量)および6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(51mg、0.232mmol、1.2当量)を出発物質として使用し、1-(2,2-ジフルオロエチル)-6-(2-(2-エチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(52.9mg、40%)を白色固形物として得た。 $^1H$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.16-8.07(m, 2H), 6.67(s, 1H), 6.62-6.30(m, 1H), 4.75-4.62(m, 2H), 4.23-4.10(m, 4H), 3.87(s, 2H), 3.68(t,  $J=6.8$ Hz, 2H), 2.70(q,  $J=7.6$ Hz, 2H), 2.32(t,  $J=6.8$ Hz, 2H), 1.22(t,  $J=7.6$ Hz, 3H)。MS  $m/z$ : 469.1  $[M+H]^+$ 。  
【2587】

実施例1090: 1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン  
【化1399】



工程1: 6-クロロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン: 一般手順Kに従い、6-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(100mg、0.648mmol、1.0当量)および4-ヨードテトラヒドロ-2H-ピラン(165mg、0.778mmol、1.2当量)を出発物質として使用し、6-クロロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(45mg、29%)を明黄色固形物として得た。MS  $m/z$ : 239  $[M+H]^+$ 。  
【2588】

工程2: 1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン: 一般手順Iに従い、6-クロロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(40mg、0.168mmol、1.0当量)および2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン塩酸塩(49.2mg、0.168mmol、1.0当量)を出発物質として使用し、1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(19.3mg、24%)を白色固形物として得た。 $^1H$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.25(d,  $J=5.6$ Hz, 1H), 8.06(d,  $J=6.5$ Hz, 1H), 6.76(d,  $J=2.3$ Hz, 1H), 6.59-6.57



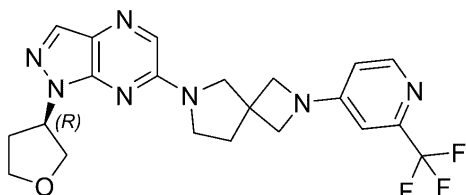
(m, 1H), 4.79–4.71 (m, 1H), 4.09–3.97 (m, 6H), 3.85 (s, 2H), 3.66 (t, J=6.9 Hz, 2H), 3.55–3.49 (m, 2H), 2.31 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.25–2.15 (m, 2H), 1.87–1.83 (m, 2H), 1.24–1.15 (m, 1H). MS m/z: 460.15 [M+H]<sup>+</sup>.

【2589】

実施例1091: (R)-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン

【化1400】

10



工程1: (R)-6-クロロ-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン: 一般手順Cに従い、6-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (200mg、1.29mmol、1.0当量) および (S)-テトラヒドロフラン-3-オール (137mg、1.55mmol、1.2当量) を出発物質として使用し、(R)-6-クロロ-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (230mg、79%) を黄色固形物として得た。MS m/z: 224 [M+H]<sup>+</sup>.

20

【2590】

工程2: (R)-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン: 一般手順Iに従い、(R)-6-クロロ-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (80mg、0.356mmol、1.0当量) および 2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン (101mg、0.392mmol、1.1当量) を出発物質として使用し、(R)-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (44mg、27%) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.25 (d, J=5.7 Hz, 1H), 8.07 (d, J=3.1 Hz, 2H), 6.76 (d, J=2.3 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.36–5.21 (m, 1H), 4.11–3.99 (m, 6H), 3.93–3.81 (m, 4H), 3.66 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.42–2.35 (m, 2H), 2.31 (t, J=6.8 Hz, 2H). MS m/z: 446.15 [M+H]<sup>+</sup>.

30

40

【2591】

実施例1092: (S)-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン

50

C1CCOC1[C@H]2C=NC3=C2N=CN=C3N4CC5CC6C(C4)CCN(C6)C7=CC=CC=C7C(F)(F)F

10

## 20

## 30

COc1nc2nc(N3CC4CC5CC(C(F)F)N4CC3c6nc(C)c(C(F)(F)F)n6)nc2n1

40

50

リミジン-5-イル)-2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン (130 mg、86%) を白色固形物として得た。MS  $m/z$ : 517  $[M+H]^+$ .

【2594】

工程2: 1-(2, 2-ジフルオロエチル)-3-ヨード-6-(2-(4-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン: 一般手順Kに従い、3-ヨード-6-(2-(4-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン (120 mg、0.232 mmol、1.0当量) およびトリフルオロメタンスルホン酸 2, 2-ジフルオロエチル (149 mg、0.696 mmol、3.0当量) を出発物質として使用し、1-(2, 2-ジフルオロエチル)-3-ヨード-6-(2-(4-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン (90 mg、65%) を白色固形物として得た。MS  $m/z$ : 581  $[M+H]^+$ .

10

【2595】

工程3: 1-(2, 2-ジフルオロエチル)-3-メトキシ-6-(2-(4-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン: 一般手順Jに従い、1-(2, 2-ジフルオロエチル)-3-ヨード-6-(2-(4-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン (80.0 mg、0.138 mmol、1.0当量) およびMeOH (4.41 mg、0.138 mmol、1.0当量) を出発物質として使用し、1-(2, 2-ジフルオロエチル)-3-メトキシ-6-(2-(4-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン (55.8 mg、85%) を白色固形物として得た。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.97 (d, 2H), 6.38 (tt, 1H), 4.49 (td, 2H), 4.27-4.02 (m, 4H), 3.99 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 3.66 (t, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.32 (d, 2H). MS  $m/z$ : 485.1  $[M+H]^+$ .

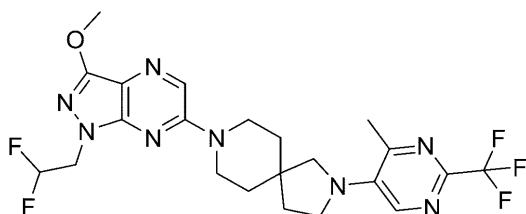
20

30

【2596】

実施例1094: 8-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-3-メトキシ-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル)-2-(4-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン

【化1403】



40

工程1: 8-(3-ヨード-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-6-イル)-2-(4-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン: 一般手順Iに従い、2-(4-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン (120 mg、0.399 mmol、1.0当量) および6-クロロ-3-ヨード-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン (146 mg、0.399 mmol、1.0当量) を出

50

発物質として使用し、8-(3-ヨード-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(4-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン(220mg、88%)を白色固形物として得た。MS  $m/z$ : 628 [M+H]<sup>+</sup>.  
【2597】

工程2: 8-(3-メトキシ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(4-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン: 一般手順Jに従い、8-(3-ヨード-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(4-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン(210mg、0.334mmol、1.0当量)およびMeOH(11mg、0.334mmol、1.0当量)を出発物質として使用し、8-(3-メトキシ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(4-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン(140mg、79%)を白色固形物として得た。MS  $m/z$ : 533 [M+H]<sup>+</sup>.  
【2598】

工程3: 8-(3-メトキシ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(4-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン: 一般手順Mに従い、8-(3-メトキシ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(4-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン(130mg、0.244mmol、1.0当量)を出発物質として使用し、8-(3-メトキシ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(4-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン(90mg、82%)を白色固形物として得た。MS  $m/z$ : 449 [M+H]<sup>+</sup>.  
【2599】

工程4: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メトキシ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(4-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン: 一般手順Kに従い、8-(3-メトキシ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(4-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン(80mg、0.178mmol、1.0当量)およびトリフルオロメタンスルホン酸2,2-ジフルオロエチル(115mg、0.535mol、3.0当量)を出発物質として使用し、8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メトキシ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(4-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン(23.6mg、26%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.34(s, 1H), 8.14(s, 1H), 6.37(tt, 1H), 4.52(td, 2H), 3.99(s, 3H), 3.90-3.68(m, 4H), 3.60(t, 2H), 3.42(s, 2H), 2.64(s, 3H), 1.90(t, 2H), 1.67(p, 4H). MS  $m/z$ : 513.2 [M+H]<sup>+</sup>.  
【2600】

実施例1095: 1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メトキシ-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン

10

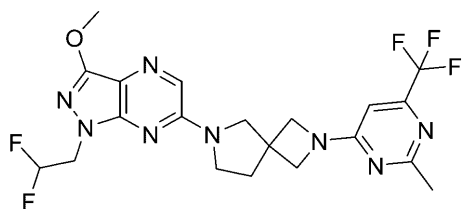
20

30

40

50

## 【化 1 4 0 4】



工程 1：3-ヨード-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン：一般手順 I に従い、2-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン (200 mg、0.735 mmol、1.0 当量) および 6-クロロ-3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (247 mg、0.882 mmol、1.2 当量) を出発物質として使用し、3-ヨード-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (100 mg、26%) を白色固形物として得た。MS  $m/z$  : 517  $[M+H]^+$ .

## 【2601】

工程 2：1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-ヨード-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン：一般手順 K に従い、3-ヨード-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (100 mg、0.194 mmol、1.0 当量) およびトリフルオロメタンスルホン酸 2,2-ジフルオロエチル (49.7 mg、0.233 mmol、1.2 当量) を出発物質として使用し、1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-ヨード-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (100 mg、36.9%) を白色固形物として得た。MS  $m/z$  : 581  $[M+H]^+$ .

## 【2602】

工程 3：1-(2,2-ジフルオロエチル)-5-エチル-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン：一般手順 J に従い、6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-ヨードピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-2-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン (100 mg、172  $\mu$ mol、1.0 当量) および MeOH (11 mg、344  $\mu$ mol、2.0 当量) を出発物質として使用し、1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メトキシ-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (57.2 mg、56.2%) を白色固形物として得た。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.95 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.38 (tt,  $J=55.1, 3.9$  Hz, 1H), 4.50 (td,  $J=14.7, 4.0$  Hz, 2H), 4.20-4.08 (m, 4H), 3.99 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 3.65 (t,  $J=6.9$  Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.29 (s, 2H). MS  $m/z$  : 485.10  $[M+H]^+$ .

## 【2603】

実施例 1096：8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メトキシ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(2-メチル-6-(トリフルオロメ

10

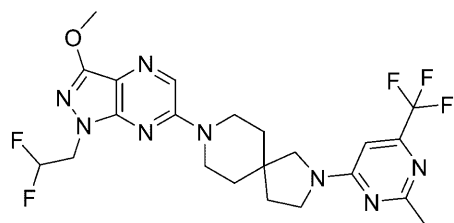
20

30

40

50

チル) ピリミジン-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン  
【化1405】



工程1: 8-(3-ヨード-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン: 一般手順Iに従い、2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン(197mg、0.659mmol、1.2当量)および6-クロロ-3-ヨード-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(200mg、0.549mmol、1.0当量)を出発物質として使用し、8-(3-ヨード-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン(220mg、56%)を明黄色油状物として得た。MS m/z: 629 [M+H]<sup>+</sup> [2604]

工程2: 8-(3-メトキシ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン: 一般手順Jに従い、8-(3-ヨード-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン(220mg、0.350mmol、1.0当量)およびMeOH(22mg、0.700mmol、2.0当量)を出発物質として使用し、8-(3-メトキシ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン(200mg、34%)を無色の油状物として得た。MS m/z: 533 [M+H]<sup>+</sup> [2605]

工程3: 8-(3-メトキシ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン: 一般手順Mに従い、8-(3-メトキシ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン(180mg、0.485mmol、1.0当量)を出発物質として使用し、8-(3-メトキシ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン(100mg、92%)を明黄色油状物として得た。MS m/z: 449 [M+H]<sup>+</sup> [2606]

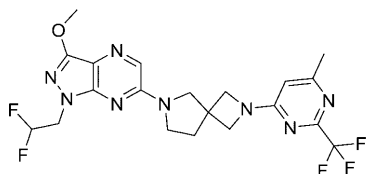
工程4: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メトキシ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン: 一般手順Kに従い、8-(3-メトキシ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4

． 5] デカン (100 mg、0.446 mmol、1.0 当量) およびトリフルオロメタン  
 スルホン酸 2, 2-ジフルオロエチル (250 mg、2.23 mmol、5.0 当量)  
 を出発物質として使用し、8-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-3-メトキシ-1  
 H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-イル)-2-(2-メチル-6-(トリフル  
 オロメチル)ピリミジン-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン (25.  
 4 mg、11%) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d  
 6) δ 8.34 (d, J=2.7 Hz, 1H), 6.74 (d, J=20.7 Hz, 1  
 H), 6.60-6.20 (m, 1H), 4.57-4.45 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.93-3.89 (m, 1H), 3.79 (t, J=5.9 Hz, 2H)  
 , 3.65 (t, J=7.3 Hz, 2H), 3.53 (d, J=14.7 Hz, 2H), 3.44 (s, 1H), 2.43 (d, J=2.3 Hz, 3H), 1.98 (t, J=7  
 .0 Hz, 1H), 1.89 (t, J=7.1 Hz, 1H), 1.75-1.50 (m, 4H). MS m/z: 513.05 [M+H]<sup>+</sup>.

10

【2607】

実施例 1097: 1-(2, 2-ジフルオロエチル)-3-メトキシ-6-(2-(6-  
 メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ  
 [3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン  
 【化1406】



20

工程 1: 1-(2, 2-ジフルオロエチル)-3-ヨード-6-(2-(6-メチル-  
 2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]  
 オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン: 一般手順 I に従い、2  
 -(6-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2, 6-ジアザ  
 スピロ[3.4]オクタン (100 mg、0.37 mmol、1.0 当量) および 6-クロ  
 ロ-1-(2, 2-ジフルオロエチル)-3-ヨード-1H-ピラゾロ[3, 4-b]  
 ピラジン (139 mg、0.41 mmol、1.1 当量) を出発物質として使用し、1-  
 (2, 2-ジフルオロエチル)-3-ヨード-6-(2-(6-メチル-2-(トリフル  
 オロメチル)ピリミジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-  
 イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン (100 mg、37%) を黄色固形物と  
 して得た。MS m/z: 581 [M+H]<sup>+</sup>.

30

【2608】

工程 2: 1-(2, 2-ジフルオロエチル)-3-メトキシ-6-(2-(6-メチル  
 -2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]  
 ]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン: 一般手順 J に従い、  
 1-(2, 2-ジフルオロエチル)-3-ヨード-6-(2-(6-メチル-2-(トリ  
 フルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-  
 6-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン (100 mg、0.17 μmol、  
 1.0 当量) およびナトリウム 2-メチルプロパン-2-オレート (33 mg、0.34  
 μmol、2.0 当量) を出発物質として使用し、1-(2, 2-ジフルオロエチル)-  
 3-メトキシ-6-(2-(6-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-  
 イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,  
 4-b]ピラジン (46.4 mg、25%) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (3  
 00 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) δ 7.87 (d, J=1.7 Hz, 1H), 6.40  
 (d, J=1.3 Hz, 1H), 6.13 (dt, J=55.7, 4.3 Hz, 1H), 4.49 (td, J=13.7,  
 4.3 Hz, 2H), 4.25-4.10 (m, 4H)

40

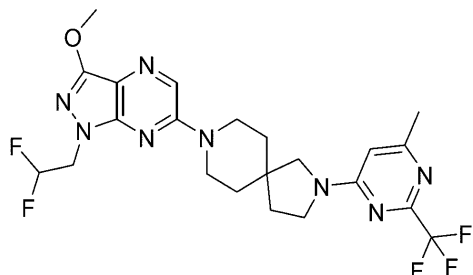
50

, 4.06 (s, 3H), 3.89 (s, 2H), 3.74 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.38 (s, 5H). MS m/z: 485.1 [M+H]<sup>+</sup>.

【2609】

実施例1098: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メトキシ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(6-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン

【化1407】



10

工程1: 8-(3-ヨード-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(6-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン: 一般手順Iに従い、2-(6-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン(100mg、333μmol、1.0当量)および6-クロロ-3-ヨード-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(121mg、333μmol、1.0当量)を出発物質として使用し、8-(3-ヨード-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(6-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン(190mg、91%)を白色固形物として得た。MS m/z: 629 [M+H]<sup>+</sup>.

20

【2610】

工程2: 8-(3-メトキシ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(6-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン: 一般手順Jに従い、8-(3-ヨード-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(6-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン(180mg、286μmol、1.0当量)およびMeOH(0.4mL)を出発物質として使用し、8-(3-メトキシ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(6-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン(140mg、92%)を白色固形物として得た。MS m/z: 533 [M+H]<sup>+</sup>.

30

【2611】

工程3: 8-(3-メトキシ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(6-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン: 一般手順Mに従い、8-(3-メトキシ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(6-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン(130mg、244μmol、1.0当量)を出発物質として使用し、8-(3-メトキシ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(6-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン(85mg、78%)を白色固形物として得た。MS m/z: 449 [M+H]<sup>+</sup>.

40

50



## 【2612】

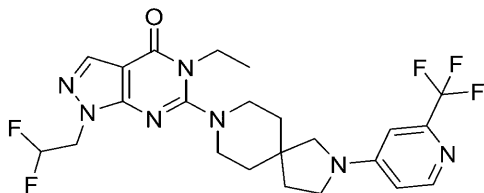
工程4：8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メトキシ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(6-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン：一般手順Kに従い、8-(3-メトキシ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(6-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン(85mg、190 $\mu$ mol、1.0当量)およびトリフルオロメタンスルホン酸2,2-ジフルオロエチル(84.2mg、380 $\mu$ mol、2.0当量)を出発物質として使用し、8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-メトキシ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(6-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン(13.6mg、14%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.34(d, J=4.2Hz, 1H), 6.60(s, 1H), 6.53-6.14(m, 1H), 4.62-4.38(m, 2H), 3.99(s, 3H), 3.86(t, J=18.1Hz, 2H), 3.73(s, 2H), 3.62(s, 1H), 3.48(s, 2H), 3.37(s, 1H), 2.34(d, J=4.6Hz, 3H), 1.95(d, J=36.6Hz, 2H), 1.66(d, J=4.7Hz, 4H). MS m/z: 513.3 [M+H]<sup>+</sup>.

10

## 【2613】

実施例1099：1-(2,2-ジフルオロエチル)-5-エチル-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン【化1408】

20



30

工程1：5-エチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン：一般手順Iに従い、6-クロロ-5-エチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン(100mg、0.223mmol、1.0当量)および2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン(57.4mg、0.268mmol、1.2当量)を出発物質として使用し、5-エチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン(100mg、84%)を白色固形物として得た。MS m/z: 532 [M+H]<sup>+</sup>.

40

## 【2614】

工程2：5-エチル-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン：一般手順Hに従い、tert-ブチル5-エチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン(100mg)を出発物質として使用し、粗生成物5-エチル-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン(100mg)を得た。

50

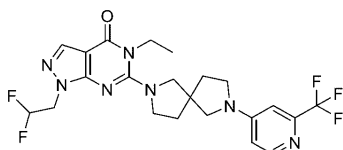
ル) ピリジン-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-8-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-オン (80 mg) を得た。MS  $m/z$ : 448 [M+H]<sup>+</sup>。

【2615】

工程3: 1-(2, 2-ジフルオロエチル)-5-エチル-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-8-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-オン: 一般手順Kに従い、3-ヨード-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン (240 mg、0.479 mmol、1.0当量) およびトリフルオロメタンスルホン酸 2, 2-ジフルオロエチル (112 mg、0.527 mmol、1.1当量) を出発物質として使用し、1-(2, 2-ジフルオロエチル)-5-エチル-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-8-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-オン (100 mg、36.9%) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.21 (d, J=5.8 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.69 (d, J=6.2 Hz, 1H), 6.54-6.32 (m, 1H), 4.64 (td, J=14.8, 3.8 Hz, 2H), 4.03 (q, J=6.9 Hz, 2H), 3.45 (t, J=7.0 Hz, 2H), 3.36 (s, 2H), 3.26 (s, 2H), 3.23-3.15 (m, 2H), 1.96 (t, J=7.0 Hz, 2H), 1.74 (d, J=5.5 Hz, 4H), 1.21 (t, J=6.9 Hz, 3H)。MS  $m/z$ : 512.15 [M+H]<sup>+</sup>。

【2616】

実施例1100: 1-(2, 2-ジフルオロエチル)-5-エチル-6-(7-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 7-ジアザスピロ [4. 4] ノナン-2-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-オン [化1409]



工程1: 7-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 7-ジアザスピロ [4. 4] ノナン-2-カルボン酸tert-ブチル: 一般手順Iに従い、2, 7-ジアザスピロ [4. 4] ノナン-2-カルボン酸tert-ブチル (250 mg、1.1 mmol、1.0当量) および4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン (238 mg、1.32 mmol、1.2当量) を出発物質として使用し、7-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 7-ジアザスピロ [4. 4] ノナン-2-カルボン酸tert-ブチル (315 mg、76%) を白色固形物として得た。MS  $m/z$ : 372 [M+H]<sup>+</sup>。

【2617】

工程2: 2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 7-ジアザスピロ [4. 4] ノナン: 一般手順Hに従い、7-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 7-ジアザスピロ [4. 4] ノナン-2-カルボン酸tert-ブチル (315 mg、0.848 mmol、1.0当量) を出発物質として使用し、粗生成物 2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 7-ジアザスピロ [4. 4] ノナン (210 mg)、を白色固形物として得た。MS  $m/z$ : 272 [M+H]<sup>+</sup>。

【2618】

10

20

30

40

50

工程 3 : 5-エチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-6-(7-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン: 一般手順 I に従い、2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン (210 mg、0.772 mmol、1.0 当量) および 6-クロロ-5-エチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン (263 mg、0.927 mmol、1.2 当量) を出発物質として使用し、5-エチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-6-(7-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン (280 mg、70%) を白色固形物として得た。MS  $m/z$ : 518  $[M+H]^+$ .

10

【2619】

工程 4 : 5-エチル-6-(7-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン: 一般手順 M に従い、5-エチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-6-(7-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン (280 mg、0.541 mmol、1.0 当量) を出発物質として使用し、5-エチル-6-(7-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン (180 mg、76%) を白色固形物として得た。MS  $m/z$ : 434  $[M+H]^+$ .

20

【2620】

工程 5 : 1-(2,2-ジフルオロエチル)-5-エチル-6-(7-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン: 一般手順 K に従い、5-エチル-6-(7-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン (180 mg、0.415 mmol、1.0 当量) および トリフルオロメタンスルホン酸 2,2-ジフルオロエチル (98.1 mg、0.456 mmol、1.1 当量) を出発物質として使用し、1-(2,2-ジフルオロエチル)-5-エチル-6-(7-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン (25.1 mg、12%) を黄色固形物として得た。MS  $m/z$ : 498.15  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.22 (d,  $J=5.8$  Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 6.83 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H), 6.67 (d,  $J=6.3$  Hz, 1H), 6.57-6.26 (m, 1H), 4.56 (td,  $J=14.9, 4.1$  Hz, 2H), 4.06 (d,  $J=10.9$  Hz, 2H), 3.74 (t,  $J=6.8$  Hz, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.49 (t,  $J=6.8$  Hz, 3H), 3.44-3.39 (m, 1H), 2.09-1.97 (m, 4H), 1.26 (t,  $J=6.9$  Hz, 3H). MS  $m/z$ : 498.15  $[M+H]^+$ .

30

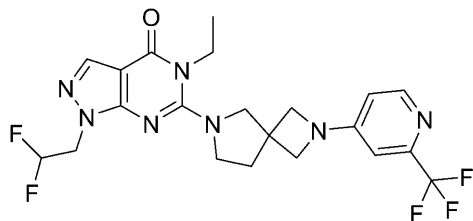
40

【2621】

実施例 1101 : 1-(2,2-ジフルオロエチル)-5-エチル-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

50

## 【化 1 4 1 0】



工程 1：5-エチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン：一般手順 I に従い、6-クロロ-5-エチル-1-(オキササン-2-イル)ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン (100 mg、0.354 mmol、1.0 当量) および 2-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン (110 mg、0.425 mmol、1.2 当量) を出発物質として使用し、5-エチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン (100 mg、55%) を白色固形物として得た。MS  $m/z$  : 504  $[M+H]^+$ 。

## 【2 6 2 2】

工程 2：5-エチル-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン：一般手順 M に従い、tert-ブチル 5-エチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン (100 mg、0.199 mmol、1.0 当量) を出発物質として使用し、5-エチル-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン (80 mg、96%) を白色固形物として得た。MS  $m/z$  : 420  $[M+H]^+$ 。

## 【2 6 2 3】

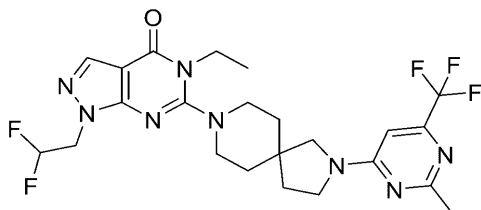
工程 3：1-(2,2-ジフルオロエチル)-5-エチル-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン：一般手順 K に従い、5-エチル-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン (80 mg、0.190 mmol、1.0 当量) およびトリフルオロメタンスルホン酸 2,2-ジフルオロエチル (50 mg、0.228 mmol、1.2 当量) を出発物質として使用し、1-(2,2-ジフルオロエチル)-5-エチル-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン (49 mg、53%) を白色固形物として得た。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.24 (d,  $J=5.7$  Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 6.75 (d,  $J=2.2$  Hz, 1H), 6.58-6.29 (m, 2H), 4.57 (td,  $J=14.8, 3.9$  Hz, 2H), 4.09-3.96 (m, 6H), 3.81 (s, 2H), 3.65 (t,  $J=6.7$  Hz, 2H), 2.22 (t,  $J=6.8$  Hz, 2H), 1.26 (t,  $J=7.0$  Hz, 3H)。M

S m/z : 484.10 [M+H]<sup>+</sup>.

【2624】

実施例1102: 1-(2,2-ジフルオロエチル)-5-エチル-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

【化1411】



10

工程1: 5-エチル-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン: 一般手順Iに従い、6-クロロ-5-エチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン(110mg、0.389mmol、1.0当量)および2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン(128mg、0.428mmol、1.1当量)を出発物質として使用し、5-エチル-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン(100mg、43%)を白色固形物として得た。MS m/z : 547 [M+H]<sup>+</sup>.

20

【2625】

工程2: 5-エチル-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン: 一般手順Mに従い、5-エチル-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン(100mg、0.183mmol、1.0当量)を出発物質として使用し、5-エチル-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン(100mg、90%) as 褐色油状物 solid. MS m/z : 463 [M+H]<sup>+</sup>.

30

【2626】

工程3: 1-(2,2-ジフルオロエチル)-5-エチル-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン: 一般手順Kに従い、5-エチル-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン(100mg、0.216mmol、1.0当量)およびトリフルオロメタンスルホン酸2,2-ジフルオロエチル(56mg、0.259mmol、1.2当量)を出発物質として使用し、1-(2,2-ジフルオロエチル)-5-エチル-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8

40

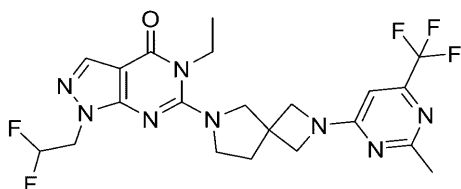
50

－イル)－1, 5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ[3, 4－d]ピリミジン－4－オン(100mg、36%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO－d<sub>6</sub>) δ 8.04(s, 1H), 6.76(d, J=44.6Hz, 1H), 6.63－6.16(m, 1H), 6.65－6.25(m, 1H), 4.05－3.98(m, 2H), 3.63(d, J=7.6Hz, 1H), 3.53(d, J=10.7Hz, 2H), 3.43(s, 1H), 3.18(s, 4H), 2.43(s, 3H), 1.98(s, 1H), 1.90(t, J=6.9Hz, 1H), 1.73(s, 4H), 1.21(t, J=6.9Hz, 3H). MS m/z: 527.15 [M+H]<sup>+</sup>.

【2627】

実施例1103: 1－(2, 2－ジフルオロエチル)－5－エチル－6－(2－(2－メチル－6－(トリフルオロメチル)ピリミジン－4－イル)－2, 6－ジアザスピロ[3.4]オクタン－6－イル)－1, 5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ[3, 4－d]ピリミジン－4－オン

【化1412】



工程1: 5－エチル－6－(2－(2－メチル－6－(トリフルオロメチル)ピリミジン－4－イル)－2, 6－ジアザスピロ[3.4]オクタン－6－イル)－1－(テトラヒドロ－2H－ピラン－2－イル)－1, 5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ[3, 4－d]ピリミジン－4－オン: 一般手順Iに従い、6－クロロ－5－エチル－1－(テトラヒドロ－2H－ピラン－2－イル)－1, 5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ[3, 4－d]ピリミジン－4－オン(110mg、0.389mmol、1.0当量)および2－(2－メチル－6－(トリフルオロメチル)ピリミジン－4－イル)－2, 6－ジアザスピロ[3.4]オクタン(117mg、0.428mmol、1.1当量)を出発物質として使用し、5－エチル－6－(2－(2－メチル－6－(トリフルオロメチル)ピリミジン－4－イル)－2, 6－ジアザスピロ[3.4]オクタン－6－イル)－1－(テトラヒドロ－2H－ピラン－2－イル)－1, 5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ[3, 4－d]ピリミジン－4－オン(106mg、43%)を明褐色油状物として得た。MS m/z: 519 [M+H]<sup>+</sup>.

【2628】

工程2: 5－エチル－6－(2－(2－メチル－6－(トリフルオロメチル)ピリミジン－4－イル)－2, 6－ジアザスピロ[3.4]オクタン－6－イル)－1, 5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ[3, 4－d]ピリミジン－4－オン: 一般手順Mに従い、5－エチル－6－(2－(2－メチル－6－(トリフルオロメチル)ピリミジン－4－イル)－2, 6－ジアザスピロ[3.4]オクタン－6－イル)－1－(テトラヒドロ－2H－ピラン－2－イル)－1, 5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ[3, 4－d]ピリミジン－4－オン(106mg、0.183mmol、1.0当量)を出発物質として使用し、5－エチル－6－(2－(2－メチル－6－(トリフルオロメチル)ピリミジン－4－イル)－2, 6－ジアザスピロ[3.4]オクタン－6－イル)－1, 5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ[3, 4－d]ピリミジン－4－オン(100mg、92%)を褐色油状物として得た。MS m/z: 435 [M+H]<sup>+</sup>.

【2629】

工程3: 1－(2, 2－ジフルオロエチル)－5－エチル－6－(2－(2－メチル－6－(トリフルオロメチル)ピリミジン－4－イル)－2, 6－ジアザスピロ[3.4]オクタン－6－イル)－1, 5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ[3, 4－d]ピリミジン－4－オン: 一般手順Kに従い、5－エチル－6－(2－(2－メチル－6－(トリフルオ

ロメチル)ピリミジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン(100 mg、0.230 mmol、1.0当量)およびトリフルオロメタンスルホン酸2, 2-ジフルオロエチル(60 mg、0.276 mmol、1.2当量)を出発物質として使用し、1-(2, 2-ジフルオロエチル)-5-エチル-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン(28.3 mg、36%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.94(s, 1H), 6.75-6.55(m, 1H), 6.52-6.13(m, 1H), 4.66-4.47(m, 2H), 4.16(d, J=9.2 Hz, 2H), 4.14-3.97(m, 4H), 3.80(s, 2H), 3.65(t, J=6.8 Hz, 2H), 2.42(s, 3H), 2.21(t, J=6.9 Hz, 2H), 1.25(t, J=6.9 Hz, 3H). MS m/z: 499 [M+H]<sup>+</sup>.

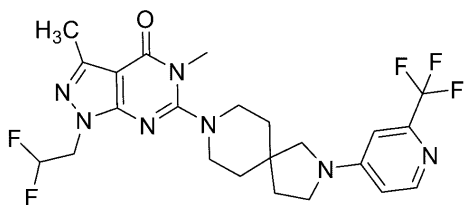
10

【2630】

実施例1104: 1-(2, 2-ジフルオロエチル)-3, 5-ジメチル-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン

【化1413】

20



工程1: 2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル: 一般手順Iに従い、2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(200 mg、0.832 mmol、1.0当量)および4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン(181 mg、0.998 mmol、1.2当量)を出発物質として使用し、2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(195 mg、60%)を白色固形物として得た。MS m/z: 385 [M+H]<sup>+</sup>.

30

【2631】

工程2: 2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン塩酸塩: 一般手順Bに従い、2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(175 mg、0.454 mmol、1当量)を出発物質として使用し、粗生成物2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン塩酸塩(130 mg)を得、さらに精製せずに次の工程で使用した。MS m/z: 285 [M+H]<sup>+</sup>.

40

【2632】

工程3: 3-ヨード-5-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン: 一般手順Iに従い、2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン塩酸塩(130 mg、0.456 mmol、1.0当量)および6-クロロ-3-ヨード-5-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン

50

ン-4-オン (197 mg、0.502 mmol、1.1 当量) を出発物質として使用し、3-ヨード-5-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン (280 mg、95%) を白色固形物として得た。MS  $m/z$ : 643 [M+H]<sup>+</sup>.

【2633】

工程4: 3,5-ジメチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン: 一般手順Lに従い、3-ヨード-5-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン (260 mg、0.404 mmol、1.0 当量) および 2,4,6-トリメチル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリボリナン (152 mg、1.21 mmol、3.0 当量) を出発物質として使用し、3,5-ジメチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン (170 mg、79%) を黄色油状物として得た。MS  $m/z$ : 531 [M+H]<sup>+</sup>.

【2634】

工程5: 3,5-ジメチル-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン: 一般手順Mに従い、3,5-ジメチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン (170 mg、0.32 mmol、1.0 当量) を出発物質として使用し、3,5-ジメチル-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン (140 mg、98%) を白色固形物として得た。MS  $m/z$ : 447 [M+H]<sup>+</sup>.

【2635】

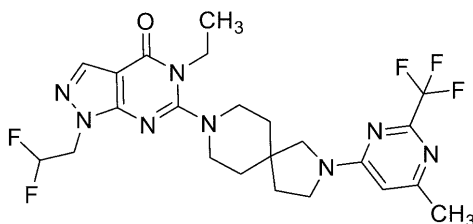
工程6: 8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-エトキシ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン: 一般手順Kに従い、3,5-ジメチル-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン (80 mg、0.179 mmol、1.0 当量) およびトリフルオロメタンスルホン酸 2,2-ジフルオロエチル (57.4 mg、0.268 mmol、1.5 当量) を出発物質として使用し、8-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-エトキシ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン (45.6 mg、49%) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.21 (d, J=5.8 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.69 (d, J=5.4 Hz, 1H), 6.56-6.21 (m, 1H), 4.58-4.49 (m, 2H), 3.49-3.42 (m, 4H), 3.40 (s, 3H), 3.26-3.17 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 1.96 (t, J=7.0 Hz, 2H), 1.72 (t, J=5.6 Hz, 4H). MS  $m/z$ : 512.05 [M+H]<sup>+</sup>.



## 【2636】

実施例1105：1-(2,2-ジフルオロエチル)-5-エチル-6-(2-(6-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

## 【化1414】



10

工程1：5-エチル-6-(2-(6-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン：一般手順Iに従い、2-(6-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン(110mg、366μmol、1.0当量)および6-クロロ-5-エチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン(103mg、366μmol、1.0当量)を出発物質として使用し、5-エチル-6-(2-(6-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン(180mg、90%)を白色固形物として得た。MS m/z：547 [M+H]<sup>+</sup>。

20

## 【2637】

工程2：5-エチル-6-(2-(6-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン：一般手順Mに従い、5-エチル-6-(2-(6-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン(170mg、311μmol、1.0当量)を出発物質として使用し、5-エチル-6-(2-(6-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン(140mg、97%)を白色固形物として得た。MS m/z：463 [M+H]<sup>+</sup>。

30

## 【2638】

工程3：1-(2,2-ジフルオロエチル)-5-エチル-6-(2-(6-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン：一般手順Kに従い、5-エチル-6-(2-(6-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン(140mg、303μmol、1.0当量)およびトリフルオロメタンスルホン酸2,2-ジフルオロエチル(129mg、606μmol、2.0当量)を出発物質として使用し、1-(2,2-ジフルオロエチル)-5-エチル-6-(2-(6-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン(58.8mg、37%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

40

50

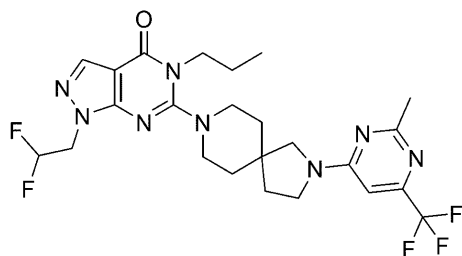
)  $\delta$  8.04 (d,  $J=2.0$  Hz, 1H), 6.71–6.26 (m, 2H), 4.64 (td,  $J=14.9$ , 3.8 Hz, 2H), 4.03 (q,  $J=6.9$  Hz, 2H), 3.62 (t,  $J=6.9$  Hz, 1H), 3.50 (d,  $J=6.8$  Hz, 2H), 3.37 (s, 1H), 3.19 (d,  $J=7.3$  Hz, 4H), 2.34 (s, 3H), 1.95 (dt,  $J=35.6$ , 7.2 Hz, 2H), 1.74 (s, 4H), 1.21 (t,  $J=6.9$  Hz, 3H). MS  $m/z$ : 527.1  $[M+H]^+$ .

【2639】

実施例1106: 1-(2, 2-ジフルオロエチル)-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-5-プロピル-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン

10

【化1415】



20

工程1: 6-クロロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-5-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン: 一般手順Rに従い、6-クロロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン (1000mg、3.92mmol、1.0当量) および SEMCL (654mg、3.92mmol、1.0当量) を出発物質として使用し、6-クロロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-5-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン (800mg、53%) を白色固形物として得た。MS  $m/z$ : 385  $[M+H]^+$ .

【2640】

30

工程2: 6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-5-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン: 一般手順Iに従い、6-クロロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-5-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン (800mg、2.07mmol) および 2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン (625mg、2.07mmol、1.0当量) を出発物質として使用し、6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-5-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン (650mg、48%) を白色固形物として得た。MS  $m/z$ : 649  $[M+H]^+$ .

40

【2641】

工程3: 6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン: 一般手順AGに従い、6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-1-(テ

50

トラヒドロ-2 H-ピラン-2-イル)-5-( (2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1, 5-ジヒドロ-4 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-オン (650 mg、1.00 mmol、1.0 当量) を出発物質として使用し、6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-8-イル)-1-(テトラヒドロ-2 H-ピラン-2-イル)-1, 5-ジヒドロ-4 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-オン (400 mg、77%) を無色の油状物として得た。MS  $m/z$ : 519  $[M+H]^+$

【2642】

工程4: 6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-8-イル)-5-プロピル-1-(テトラヒドロ-2 H-ピラン-2-イル)-1, 5-ジヒドロ-4 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-オン: 一般手順Kに従い、6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-8-イル)-1-(テトラヒドロ-2 H-ピラン-2-イル)-1, 5-ジヒドロ-4 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-オン (200 mg、385  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量) および1-ヨードプロパン (66 mg、385  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量) を出発物質として使用し、6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-8-イル)-5-プロピル-1-(テトラヒドロ-2 H-ピラン-2-イル)-1, 5-ジヒドロ-4 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-オン (150 mg、69%) を白色固形物として得た。MS  $m/z$ : 561  $[M+H]^+$ .

10

20

【2643】

工程5: 6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-8-イル)-5-プロピル-1, 5-ジヒドロ-4 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-オン: 一般手順Mに従い、6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-8-イル)-5-プロピル-1-(テトラヒドロ-2 H-ピラン-2-イル)-1, 5-ジヒドロ-4 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-オン (150 mg、267  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量) を出発物質として使用し、6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-8-イル)-5-プロピル-1, 5-ジヒドロ-4 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-オン (120 mg、93%) を白色固形物として得た。MS  $m/z$ : 477  $[M+H]^+$ .

30

【2644】

工程6: 1-(2, 2-ジフルオロエチル)-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-8-イル)-5-プロピル-1, 5-ジヒドロ-4 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-オン: 一般手順Kに従い、6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-8-イル)-5-プロピル-1, 5-ジヒドロ-4 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-オン (120 mg、251  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量) およびトリフルオロメタンスルホン酸2, 2-ジフルオロエチル (55 mg、251  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量) を出発物質として使用し、1-(2, 2-ジフルオロエチル)-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-8-イル)-5-プロピル-1, 5-ジヒドロ-4 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-オン (48 mg、92%) を白色固形物として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.93 (s, 1H), 6.74 (d,  $J=20.4$  Hz, 1H), 6.57-6.24 (m, 1H), 4.62 (td,  $J=14.8, 3.7$  Hz, 2H), 4.42 (t,  $J=6.6$  Hz, 2H), 4.01 (d,  $J=12.9$  Hz, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.78-3.37 (m, 5H), 2.43 (d,  $J=1.6$  Hz, 3H),

40

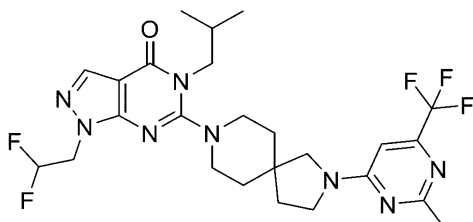
50

2.09-1.73 (m, 4H), 1.60 (d, J=6.7 Hz, 4H), 0.98 (t, J=7.4 Hz, 3H). MS m/z: 541.20 [M+H]<sup>+</sup>.

【2645】

実施例1107: 1-(2,2-ジフルオロエチル)-5-イソブチル-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

【化1416】



10

工程1: 5-イソブチル-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン: 一般手順Kに従い、6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン (200mg、385 μmol、1.0当量) および1-ヨード-2-メチルプロパン (72mg、385 μmol、1.0当量) を出発物質として使用し、5-イソブチル-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン (150mg、67%) を白色固形物として得た。MS m/z: 575 [M+H]<sup>+</sup>.

20

【2646】

工程2: 5-イソブチル-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン: 一般手順Mに従い、5-イソブチル-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン (150mg、260 μmol、1.0当量) を出発物質として使用し、5-イソブチル-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン (120mg、93%) を白色固形物として得た。MS m/z: 491 [M+H]<sup>+</sup>.

30

40

【2647】

工程3: 1-(2,2-ジフルオロエチル)-5-イソブチル-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン: 一般手順Kに従い、5-イソブチル-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン (120mg、244 μmol) およびトリフルオロメタンスルホン酸2,2-ジフルオロエチル (53mg、244 μmol、1.0当量) を出発物質として使用し、1-(2,2

50

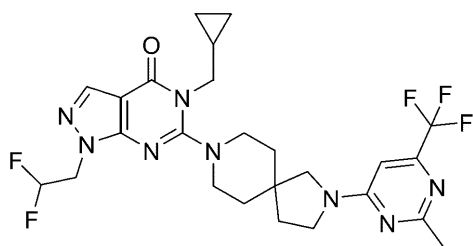
ージフルオロエチル) - 5 - イソブチル - 6 - (2 - (2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) - 2, 8 - ジアザスピロ [4. 5] デカン - 8 - イル) - 1, 5 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - オン (48 mg、35%) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) δ 7.95 (s, 1H), 6.74 (d, J = 20.6 Hz, 1H), 6.56 - 6.26 (m, 1H), 4.62 (td, J = 14.8, 3.8 Hz, 2H), 4.25 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 4.00 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.64 (tt, J = 42.7, 7.3 Hz, 5H), 2.43 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 2.11 (tt, J = 13.3, 6.9 Hz, 1H), 1.92 (dt, J = 34.2, 7.0 Hz, 2H), 1.61 (t, J = 6.1 Hz, 4H), 0.99 (d, J = 6.7 Hz, 6H). MS m/z: 555.35 [M+H]<sup>+</sup>.

10

【2648】

実施例 1108: 5 - (シクロプロピルメチル) - 1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 6 - (2 - (2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) - 2, 8 - ジアザスピロ [4. 5] デカン - 8 - イル) - 1, 5 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - オン

【化 1417】



20

工程 1: 6 - クロロ - 5 - (シクロプロピルメチル) - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1, 5 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - オン: 一般手順 K に従い、6 - クロロ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1, 5 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - オン (500 mg、1.96 mmol、1.0 当量) および (ヨードメチル) シクロプロパン (431 mg、2.36 mmol、1.2 当量) を出発物質として使用し、6 - クロロ - 5 - (シクロプロピルメチル) - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1, 5 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - オン (240 mg、39%) を白色固形物として得た。MS m/z: 309 [M+H]<sup>+</sup>.

30

【2649】

工程 2: 5 - (シクロプロピルメチル) - 6 - (2 - (2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) - 2, 8 - ジアザスピロ [4. 5] デカン - 8 - イル) - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1, 5 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - オン: 一般手順 I に従い、6 - クロロ - 5 - (シクロプロピルメチル) - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1, 5 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - オン (240 mg、0.777 mmol、1.0 当量) および 2 - (2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) - 2, 8 - ジアザスピロ [4. 5] デカン (281 mg、0.932 mmol、1.2 当量) を出発物質として使用し、5 - (シクロプロピルメチル) - 6 - (2 - (2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) - 2, 8 - ジアザスピロ [4. 5] デカン - 8 - イル) - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1, 5 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - オン (145 mg、32%) を白色固形物として得た。MS m/z: 573 [M+H]<sup>+</sup>.

40

【2650】

工程 3: 5 - (シクロプロピルメチル) - 6 - (2 - (2 - メチル - 6 - (トリフルオ

50

ロメチル)ピリミジン-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン:一般手順Mに従い、5-(シクロプロピルメチル)-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン[3, 4-d]ピリミジン-4-オン(145 mg、0.253 mmol、1.0当量)を出発物質として使用し、5-(シクロプロピルメチル)-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン(100 mg、80%)を白色固形物として得た。MS m/z: 489 [M+H]<sup>+</sup>.

10

【2651】

工程4: 5-(シクロプロピルメチル)-1-(2, 2-ジフルオロエチル)-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン:一般手順Kに従い、5-(シクロプロピルメチル)-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン(100 mg、0.205 mmol、1.0当量)およびトリフルオロメタンスルホン酸2, 2-ジフルオロエチル(52.8 mg、0.246 mmol、1.2当量)を出発物質として使用し、5-(シクロプロピルメチル)-1-(2, 2-ジフルオロエチル)-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン(38.2 mg、33%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.06 (s, 1H), 6.76 (d, J=44.2 Hz, 1H), 6.47 (tt, J=54.7, 3.7 Hz, 1H), 4.72-4.60 (m, 2H), 3.89 (d, J=6.9 Hz, 2H), 3.64 (t, J=7.1 Hz, 1H), 3.52 (d, J=10.2 Hz, 2H), 3.42 (s, 1H), 3.27-3.09 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 1.93 (dt, J=32.9, 7.1 Hz, 2H), 1.69 (s, 4H), 1.24 (s, 1H), 0.41 (d, J=7.8 Hz, 2H), 0.30 (s, 2H). MS m/z: 553.25 [M+H]<sup>+</sup>.

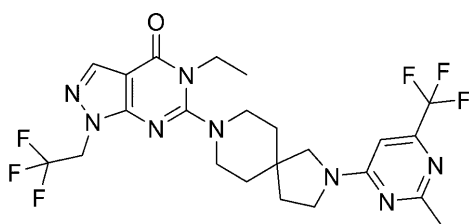
20

30

【2652】

実施例1109: 5-エチル-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン

【化1418】



40

工程1: 5-エチル-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン:一般手順Iに従い、2-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン(400 mg、1.

50

33 mmol、1.0当量) および 6-クロロ-5-エチル-1-(オキサン-2-イル)ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン(452 mg、1.59 mmol、1.2当量)を出発物質として使用し、5-エチル-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン(240 mg、43.0%)を白色固形物として得た。MS  $m/z$ : 547  $[M+H]^+$ .

【2653】

工程2: 5-エチル-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン: 一般手順Mに従い、5-エチル-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン(340 mg、0.622 mmol、1.0当量)を出発物質として使用し、5-エチル-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン(240 mg、83%)を白色固形物として得た。MS  $m/z$ : 463  $[M+H]^+$ .

【2654】

工程3: 5-エチル-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン: 一般手順Kに従い、5-エチル-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン(80 mg、0.173 mmol、1.0当量)およびトリフルオロメタンスルホン酸2,2,2-トリフルオロエチル(48 mg、0.208 mmol、1.2当量)を出発物質として使用し、5-エチル-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン(19 mg、21%)を白色固形物として得た。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.09 (s, 1H), 6.76 (d,  $J=41.9$  Hz, 1H), 5.09 (q,  $J=8.6$  Hz, 2H), 4.02 (q,  $J=6.9$  Hz, 2H), 3.72-3.58 (m, 2H), 3.55 (d,  $J=6.8$  Hz, 2H), 3.19 (d,  $J=6.5$  Hz, 4H), 2.43 (s, 3H), 1.98 (t,  $J=7.0$  Hz, 1H), 1.89 (t,  $J=7.2$  Hz, 1H), 1.73 (s, 4H), 1.22 (t,  $J=6.9$  Hz, 3H). MS  $m/z$ : 512.15  $[M+H]^+$ .

【2655】

実施例1110: 5-エチル-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-1-(オキセタン-3-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

10

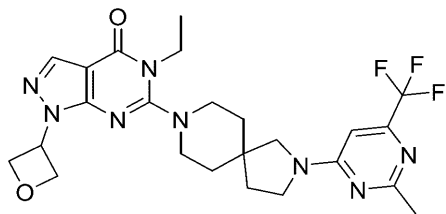
20

30

40

50

## 【化 1 4 1 9】

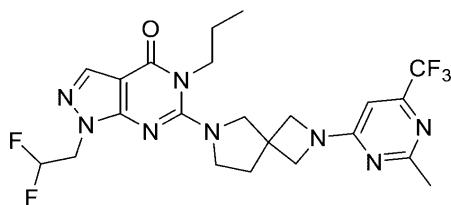


工程 1 : 5-エチル-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-1-(オキセタン-3-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン : 一般手順 K に従い、5-エチル-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-1-(オキセタン-3-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン (80 mg、0.173 mmol、1.0 当量) およびトリフルオロメタンスルホン酸オキセタン-3-イル (42 mg、0.208 mmol、1.2 当量) を出発物質として使用し、5-エチル-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-1-(オキセタン-3-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン (11 mg、12%) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.10 (s, 1H), 6.76 (d, J = 45.1 Hz, 1H), 5.81-5.62 (m, J = 7.0 Hz, 1H), 4.97 (dt, J = 18.5, 6.6 Hz, 4H), 4.02 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.67-3.48 (m, 4H), 3.20 (d, J = 35.2 Hz, 4H), 2.43 (s, 3H), 1.98 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 1.89 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 1.72 (s, 4H), 1.18 (t, J = 6.9 Hz, 3H). MS m/z : 519.15 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【2 6 5 6】

実施例 1111 : 1-(2, 2-ジフルオロエチル)-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-5-プロピル-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン

## 【化 1 4 2 0】



工程 1 : 6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-5-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン : 一般手順 I に従い、6-クロロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-5-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン (600 mg、1.55 mmol、1.0 当量) および 2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン (509 mg、1.87 mmol、1.2 当量) を出発物質として使用し、6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-



2-イル)-5-( (2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン(610mg、60%)をオフホワイト色油状物として得た。MS  $m/z$ : 621  $[M+H]^+$ .

【2657】

工程2: 6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン: 一般手順AGに従い、6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-5-( (2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン(600mg、0.967mmol、1.0当量)を出発物質として使用し、6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン(360mg、34%)を無色の油状物として得た。MS  $m/z$ : 491  $[M+H]^+$ .

10

【2658】

工程3: 6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-5-プロピル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン: 一般手順Kに従い、6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン(170mg、0.347mmol、1.0当量)および1-ヨードプロパン(71mg、0.416mmol、1.2当量)を出発物質として使用し、6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-5-プロピル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン(90mg、46%)を明黄色油状物として得た。MS  $m/z$ : 533  $[M+H]^+$ .

20

30

【2659】

工程4: 6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-5-プロピル-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン: 一般手順Mに従い、6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-5-プロピル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン(90mg、0.169mmol、1.0当量)を出発物質として使用し、6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-5-プロピル-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン塩酸塩(80mg)を明褐色油状物として得た。MS  $m/z$ : 449  $[M+H]^+$ .

40

【2660】

工程5: 1-(2,2-ジフルオロエチル)-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-5-プロピル-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン: 一般手順Kに従い、6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-5-プロピル-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン塩酸塩(80mg、0.178mmol、1.0当量)およびトリフルオロメタンスルホン酸

50

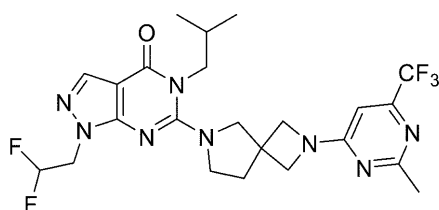
2, 2-ジフルオロエチル (46 mg、0.214 mmol、1.2 当量) を出発物質として使用し、1-(2, 2-ジフルオロエチル)-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-5-プロピル-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン (26.5 mg、28%) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.94 (d, J=1.2 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.65-4.59 (m, 2H), 4.45 (t, J=6.7 Hz, 2H), 4.15 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.23 (d, J=6.9 Hz, 2H), 1.80 (d, J=7.1 Hz, 2H), 0.98 (t, J=7.4 Hz, 3H). MS m/z: 513.15 [M+H]<sup>+</sup>.

10

【2661】

実施例 1112: 1-(2, 2-ジフルオロエチル)-5-イソブチル-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン

【化1421】



20

工程 1: 5-イソブチル-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン: 一般手順 I に従い、6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン (75 mg、0.153 mmol、1.0 当量) および 1-ヨード-2-メチルプロパン (33 mg、0.184 mmol、1.2 当量) を出発物質として使用し、5-イソブチル-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン (60 mg、71%) をオフホワイト色固形物として得た。MS m/z: 547 [M+H]<sup>+</sup>.

30

【2662】

工程 2: 5-イソブチル-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン: 一般手順 M に従い、5-イソブチル-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン (60 mg、0.169 mmol、1.0 当量) を出発物質として使用し、5-イソブチル-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン (50 mg、92%) を明褐色油状物として得た。MS m/z: 463 [M+H]<sup>+</sup>.

40

【2663】

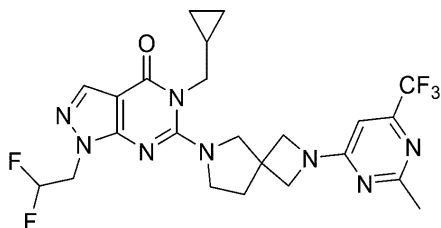
50

工程 3：1-（2，2-ジフルオロエチル）-5-イソブチル-6-（2-（2-メチル-6-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-2，6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-イル）-1，5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ〔3，4-d〕ピリミジン-4-オン：一般手順 K に従い、5-イソブチル-6-（2-（2-メチル-6-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-2，6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-イル）-1，5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ〔3，4-d〕ピリミジン-4-オン塩酸塩（50 mg、0.108 mmol、1.0 当量）およびトリフルオロメタンスルホン酸 2，2-ジフルオロエチル（27 mg、0.130 mmol、1.2 当量）を出発物質として使用し、1-（2，2-ジフルオロエチル）-5-イソブチル-6-（2-（2-メチル-6-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-2，6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-イル）-1，5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ〔3，4-d〕ピリミジン-4-オン（11.6 mg、20%）を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz，DMSO-d<sub>6</sub>） $\delta$  7.95（s，1H），6.64（s，1H），6.56-6.27（m，1H），4.71-4.51（m，2H），4.28（d，J=6.6 Hz，2H），4.16（d，J=9.4 Hz，2H），4.09（d，J=9.2 Hz，2H），3.82（d，J=14.2 Hz，2H），3.64（s，2H），2.43（s，3H），2.24（t，J=6.9 Hz，2H），2.11（d，J=6.8 Hz，1H），0.99（d，J=6.6 Hz，6H）。MS m/z：527.35 [M+H]<sup>+</sup>。

10

20

実施例 1113：5-（シクロプロピルメチル）-1-（2，2-ジフルオロエチル）-6-（2-（2-メチル-6-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-2，6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-イル）-1，5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ〔3，4-d〕ピリミジン-4-オン  
【化 1422】



30

工程 1：6-クロロ-5-（シクロプロピルメチル）-1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）-1，5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ〔3，4-d〕ピリミジン-4-オン：一般手順 K に従い、6-クロロ-1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）-1，5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ〔3，4-d〕ピリミジン-4-オン（500 mg、2.0 mmol、1.0 当量）および（ヨードメチル）シクロプロパン（430 mg、2.4 mmol、1.2 当量）を出発物質として使用し、6-クロロ-5-（シクロプロピルメチル）-1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）-1，5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ〔3，4-d〕ピリミジン-4-オン（240 mg、40%）を無色の油状物として得た。MS m/z：309 [M+H]<sup>+</sup>。

40

【2665】

工程 2：5-（シクロプロピルメチル）-6-（2-（2-メチル-6-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-2，6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-イル）-1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）-1，5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ〔3，4-d〕ピリミジン-4-オン：一般手順 I に従い、6-クロロ-5-（シクロプロピルメチル）-1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）-1，5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ〔3，4-d〕ピリミジン-4-オン（240 mg、0.78 mmol、1.0 当量）および 2-（2-メチル-6-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4

50

－イル)－2, 6－ジアザスピロ[3.4]オクタン(212mg、0.78mmol、1.0当量)を出発物質として使用し、5－(シクロプロピルメチル)－6－(2－(2－メチル－6－(トリフルオロメチル)ピリミジン－4－イル)－2, 6－ジアザスピロ[3.4]オクタン－6－イル)－1－(テトラヒドロ－2H－ピラン－2－イル)－1, 5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン－4－オン(145mg、34%)を白色固形物として得た。MS  $m/z$ : 545  $[M+H]^+$ .

【2666】

工程3: 5－(シクロプロピルメチル)－6－(2－(2－メチル－6－(トリフルオロメチル)ピリミジン－4－イル)－2, 6－ジアザスピロ[3.4]オクタン－6－イル)－1, 5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン－4－オン: 一般手順Hに従い、5－(シクロプロピルメチル)－6－(2－(2－メチル－6－(トリフルオロメチル)ピリミジン－4－イル)－2, 6－ジアザスピロ[3.4]オクタン－6－イル)－1－(テトラヒドロ－2H－ピラン－2－イル)－1, 5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン－4－オン(145mg)を出発物質として使用し、粗生成物5－(シクロプロピルメチル)－6－(2－(2－メチル－6－(トリフルオロメチル)ピリミジン－4－イル)－2, 6－ジアザスピロ[3.4]オクタン－6－イル)－1, 5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン－4－オン(100mg)を得た。MS  $m/z$ : 461  $[M+H]^+$ .

10

【2667】

工程4: 5－(シクロプロピルメチル)－1－(2, 2－ジフルオロエチル)－6－(2－(2－メチル－6－(トリフルオロメチル)ピリミジン－4－イル)－2, 6－ジアザスピロ[3.4]オクタン－6－イル)－1, 5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン－4－オン: 一般手順Kに従い、5－(シクロプロピルメチル)－6－(2－(2－メチル－6－(トリフルオロメチル)ピリミジン－4－イル)－2, 6－ジアザスピロ[3.4]オクタン－6－イル)－1, 5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン－4－オン(100mg、0.217mmol、1.0当量)およびトリフルオロメタンスルホン酸2, 2－ジフルオロエチル(70mg、0.326mmol、1.5当量)を出発物質として使用し、5－(シクロプロピルメチル)－1－(2, 2－ジフルオロエチル)－6－(2－(2－メチル－6－(トリフルオロメチル)ピリミジン－4－イル)－2, 6－ジアザスピロ[3.4]オクタン－6－イル)－1, 5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン－4－オン(39.3mg、40%)を白色固形物として得た。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.96 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.61–6.30 (m, 1H), 4.65–4.52 (m, 2H), 4.18–4.07 (m, 4H), 4.02 (d,  $J=6.8$ Hz, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.67–3.64 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.21 (t,  $J=6.4$ Hz, 2H), 1.22–1.11 (m, 1H), 0.41 (d,  $J=8.0$ Hz, 2H), 0.25 (d,  $J=5.2$ Hz, 2H). MS  $m/z$ : 525.05  $[M+H]^+$ .

20

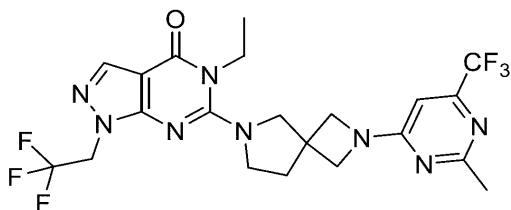
30

【2668】

実施例1114: 5－エチル－6－(2－(2－メチル－6－(トリフルオロメチル)ピリミジン－4－イル)－2, 6－ジアザスピロ[3.4]オクタン－6－イル)－1－(2, 2, 2－トリフルオロエチル)－1, 5－ジヒドロ－4H－ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン－4－オン

40

【化1423】



50

工程 1 : 5-エチル-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン : 一般手順 I に従い、2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン(400 mg、1.47 mmol、1.0 当量) および 6-クロロ-5-エチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン(498 mg、1.76 mmol、1.2 当量) を出発物質として使用し、5-エチル-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン(515 mg、67%) を白色固形物として得た。MS m/z : 519 [M+H]<sup>+</sup>.

10

【2669】

工程 2 : 5-エチル-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン : 一般手順 M に従い、5-エチル-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン(515 mg、0.993 mmol、1.0 当量) を出発物質として使用し、5-エチル-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン(300 mg、69%) を白色固形物として得た。MS m/z : 435 [M+H]<sup>+</sup>.

20

【2670】

工程 3 : 5-エチル-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン : 一般手順 K に従い、5-エチル-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン(150 mg、0.345 mmol、1.0 当量) および トリフルオロメタンスルホン酸 2, 2-ジフルオロエチル(96.4 mg、0.414 mmol、1.2 当量) を出発物質として使用し、5-エチル-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン(37.8 mg、21%) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.99 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.08-4.97 (m, 2H), 4.16 (d, J=9.4 Hz, 2H), 4.09 (d, J=9.3 Hz, 2H), 4.06-4.01 (m, 2H), 3.82 (d, J=5.2 Hz, 2H), 3.66 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.21 (t, J=6.9 Hz, 2H), 1.26 (t, J=6.9 Hz, 3H). MS m/z : 517.1 [M+H]<sup>+</sup>.

30

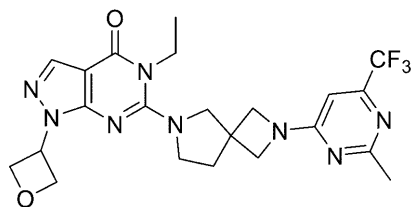
40

【2671】

実施例 1115 : 5-エチル-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1-(オキセタン-3-イル)-1, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン

50

## 【化 1 4 2 4】



工程 1：5-エチル-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン：一般手順 I に従い、2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン (210 mg、0.77 mmol、1.0 当量) および 6-クロロ-5-エチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン (261 mg、0.926 mmol、1.2 当量) を出発物質として使用し、5-エチル-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン (255 mg、64%) を無色の油状物として得た。MS  $m/z$  : 519 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【2 6 7 2】

工程 2：5-エチル-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン：一般手順 M に従い、5-エチル-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン (255 mg) を出発物質として使用し、粗生成物 5-エチル-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン (150 mg) を得た MS  $m/z$  : 435 [M+H]<sup>+</sup>.

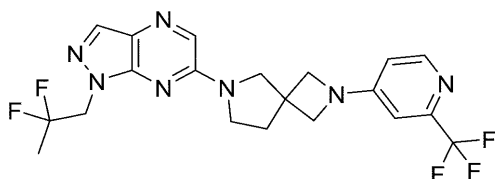
## 【2 6 7 3】

工程 3：5-エチル-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1-(オキセタン-3-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン：一般手順 K に従い、5-エチル-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン (150 mg、0.346 mmol、1.0 当量) およびトリフルオロメタンスルホン酸オキセタン-3-イルメチル (114 mg、0.518 mmol、1.5 当量) を出発物質として使用し、5-エチル-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1-(オキセタン-3-イル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン (55.6 mg、33%) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.00 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.82-5.69 (m, 1H), 5.03-4.89 (m, 4H), 4.19-3.99 (m, 6H), 3.79 (s, 2H), 3.63 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.20 (t, J=7.0 Hz, 2H), 1.23 (t, J=6.8 Hz, 3H). MS  $m/z$  : 491.05 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【2674】

実施例1116：1-(2,2-ジフルオロプロピル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン

## 【化1425】



10

工程1：1-(6-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-1-イル)プロパン-2-オン・DMF(3mL)中6-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(250mg、1.62mmol、1当量)、1-ブロモプロパン-2-オン(332mg、2.42mmol、1.5当量)およびCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.05g、3.23mmol、2当量)の溶液を3時間、60℃で攪拌した。LCMSにより所望の生成物を検出することができた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(EtOAc/PE=2/1を用いて溶出)によって精製し、1-(6-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-1-イル)プロパン-2-オン(140mg、41%)を黄色固形物として得た。MS m/z: 210 [M+H]<sup>+</sup>

20

## 【2675】

工程2：1-(6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-1-イル)プロパン-2-オン：一般手順Iに従い、1-(6-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-1-イル)プロパン-2-オン(70mg、0.332mmol、1当量)および2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン(94.0mg、0.365mmol、1.1当量)を出発物質として使用し、1-(6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-1-イル)プロパン-2-オン(140mg、98%)を黄色固形物として得た。MS m/z: 431 [M+H]<sup>+</sup>。

30

## 【2676】

工程3：1-(2,2-ジフルオロプロピル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン：一般手順ADに従い、1-(6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-1-イル)プロパン-2-オン(100mg、0.232mmol、1当量)を出発物質として使用し、1-(2,2-ジフルオロプロピル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(26.5mg、24%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.25(d, J=5.6Hz, 1H), 8.21-8.05(m, 2H), 6.76(d, J=2.3Hz, 1H), 6.58(dd, J=5.7, 2.3Hz, 1H), 4.69(t, J=12.9Hz, 2H), 4.17-3.97(m, 4H), 3.86(s, 2H), 3.67(t, J=6.9Hz, 2H), 2.30(d, J=7.0Hz, 2H), 1.65(t, J=19.1Hz, 3H)。MS m/z: 454.20 [M+H]<sup>+</sup>。

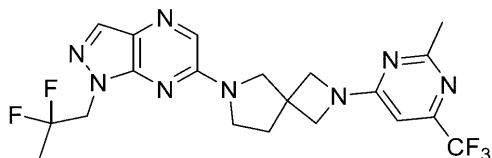
40

## 【2677】

実施例1117：1-(2,2-ジフルオロプロピル)-6-(2-(2-メチル-6

50

ー（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－２，６－ジアザスピロ〔３．４〕オクタン－６－イル）－１Ｈ－ピラゾロ〔３，４－ｂ〕ピラジン  
【化１４２６】



工程１：１－（６－（２－（２－メチル－６－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－２，６－ジアザスピロ〔３．４〕オクタン－６－イル）－１Ｈ－ピラゾロ〔３，４－ｂ〕ピラジン－１－イル）プロパン－２－オン：一般手順Ⅰに従い、１－（６－クロロ－１Ｈ－ピラゾロ〔３，４－ｂ〕ピラジン－１－イル）プロパン－２－オン（５０ｍｇ、０．２３７ｍｍｏｌ、１．０当量）および２－（２－メチル－６－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－２，６－ジアザスピロ〔３．４〕オクタン（７７．５ｍｇ、０．２８４ｍｍｏｌ、１．２当量）を出発物質として使用し、１－（６－（２－（２－メチル－６－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－２，６－ジアザスピロ〔３．４〕オクタン－６－イル）－１Ｈ－ピラゾロ〔３，４－ｂ〕ピラジン－１－イル）プロパン－２－オン（５０ｍｇ、４７％）を白色固形物として得た。ＭＳ  $m/z$ ：４４７〔Ｍ＋Ｈ〕<sup>+</sup>。

10

20

【２６７８】

工程２：１－（２，２－ジフルオロプロピル）－６－（２－（２－メチル－６－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－２，６－ジアザスピロ〔３．４〕オクタン－６－イル）－１Ｈ－ピラゾロ〔３，４－ｂ〕ピラジン：一般手順ＡＤに従い、１－（６－（２－（２－メチル－６－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－２，６－ジアザスピロ〔３．４〕オクタン－６－イル）－１Ｈ－ピラゾロ〔３，４－ｂ〕ピラジン－１－イル）プロパン－２－オン（５０ｍｇ、０．１１２ｍｍｏｌ、１．０当量）を出発物質として使用し、１－（２，２－ジフルオロプロピル）－６－（２－（２－メチル－６－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－２，６－ジアザスピロ〔３．４〕オクタン－６－イル）－１Ｈ－ピラゾロ〔３，４－ｂ〕ピラジン（２２ｍｇ、４２％）を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－*d*<sub>6</sub>） $\delta$  ８．１１（*d*，*J*＝１７．７Ｈｚ，２Ｈ），６．６６（*s*，１Ｈ），４．６９（*t*，*J*＝１２．８Ｈｚ，２Ｈ），４．１８（*d*，*J*＝９．４Ｈｚ，２Ｈ），４．１２（*d*，*J*＝９．３Ｈｚ，２Ｈ），３．８５（*s*，２Ｈ），３．６７（*t*，*J*＝６．９Ｈｚ，２Ｈ），２．４３（*s*，３Ｈ），２．３１（*d*，*J*＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），１．６５（*t*，*J*＝１９．２Ｈｚ，３Ｈ）。ＭＳ  $m/z$ ：４６９．１５〔Ｍ＋Ｈ〕<sup>+</sup>。

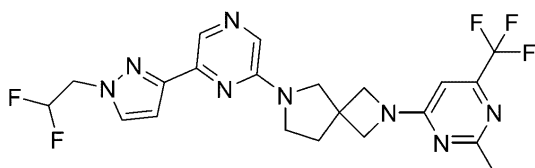
30

【２６７９】

実施例１１１８：６－（６－（１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾル－３－イル）ピラジン－２－イル）－２－（２－メチル－６－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－２，６－ジアザスピロ〔３．４〕オクタン

40

【化１４２７】



工程１：６－（６－（１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾル－３－イル）ピラジン－２－イル）－２－（２－メチル－６－（トリフルオロメチル）ピリミジン－

50



4-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン:一般手順Kに従い、6-(6-(1H-ピラゾル-5-イル)ピラジン-2-イル)-2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン(100mg、0.24mmol、1.0当量)およびトリフルオロメタンスルホン酸2, 2-ジフルオロエチル(77mg、0.36mmol、1.5当量)を出発物質として使用し、6-(6-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾル-3-イル)ピラジン-2-イル)-2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン(28.7mg、25%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.31(s, 1H), 7.92-7.82(m, 2H), 6.86(d, J=2.4Hz, 1H), 6.66(s, 1H), 6.60-6.23(m, 1H), 4.80-4.64(m, 2H), 4.21-4.08(m, 4H), 3.78(s, 2H), 3.60-3.57(m, 2H), 2.43(s, 3H), 2.32-2.24(m, 2H). MS m/z: 481.15 [M+H]<sup>+</sup>.

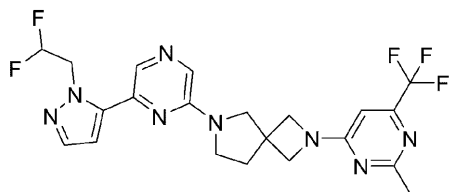
10

【2680】

実施例1119: 6-(6-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾル-5-イル)ピラジン-2-イル)-2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

【化1428】

20



工程1: 6-(6-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾル-5-イル)ピラジン-2-イル)-2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン:一般手順Kに従い、6-(6-(1H-ピラゾル-5-イル)ピラジン-2-イル)-2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン(100mg、0.24mmol、1.0当量)およびトリフルオロメタンスルホン酸2, 2-ジフルオロエチル(77mg、0.36mmol、1.5当量)を出発物質として使用し、6-(6-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾル-5-イル)ピラジン-2-イル)-2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン(44.7mg、39%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.28(s, 1H), 7.96(s, 1H), 7.67-7.61(m, 1H), 7.00(d, J=2.0Hz, 1H), 6.67(s, 1H), 6.59-6.26(m, 1H), 5.24-5.09(m, 2H), 4.17-4.12(m, 4H), 3.77(s, 2H), 3.59-3.58(m, 2H), 2.43(s, 3H), 2.35-2.28(m, 2H). MS m/z: 481.15 [M+H]<sup>+</sup>.

30

40

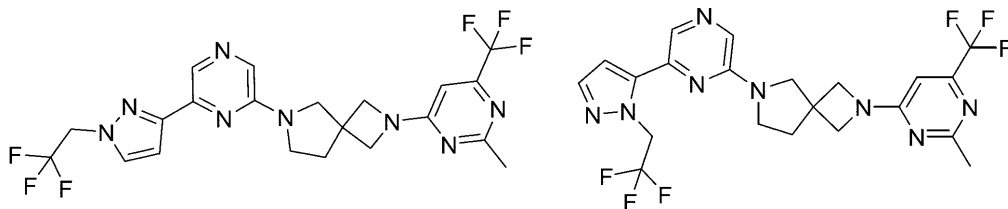
実施例1120: 2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-6-(6-(1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾル-3-イル)ピラジン-2-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン;

【2681】

実施例1121: 2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-6-(6-(1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾル-5-イル)ピラジン-2-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

50

## 【化 1 4 2 9】



工程 1：6-（6-ブロモピラジン-2-イル）-2-（2-メチル-6-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-2，6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン：一般手順 I に従い、2-（2-メチル-6-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-2，6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン（110mg、0.404mmol、1.0当量）および2，6-ジブロモピラジン（115mg、0.49mmol、1.2当量）を出発物質として使用し、6-（6-ブロモピラジン-2-イル）-2-（2-メチル-6-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-2，6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン（130mg、75%）を無色の油状物として得た。MS  $m/z$ ：429  $[M+H]^+$ 。

10

## 【2682】

工程 2：2-（2-メチル-6-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-6-（6-（1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）-1H-ピラゾル-5-イル）ピラジン-2-イル）-2，6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン：一般手順 L に従い、6-（6-ブロモピラジン-2-イル）-2-（2-メチル-6-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-2，6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン（110mg、0.256mmol、1.0当量）および1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）-5-（4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロラン-2-イル）-1H-ピラゾール（86mg、0.308mmol、1.2当量）を出発物質として使用し、2-（2-メチル-6-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-6-（6-（1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）-1H-ピラゾル-5-イル）ピラジン-2-イル）-2，6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン（120mg、93%）を白色固形物として得た。MS  $m/z$ ：501  $[M+H]^+$ 。

20

30

## 【2683】

工程 3：6-（6-（1H-ピラゾル-5-イル）ピラジン-2-イル）-2-（2-メチル-6-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-2，6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン：一般手順 H に従い、2-（2-メチル-6-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-6-（6-（1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）-1H-ピラゾル-5-イル）ピラジン-2-イル）-2，6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン（120mg、0.24mmol、1.0当量）を出発物質として使用し、6-（6-（1H-ピラゾル-5-イル）ピラジン-2-イル）-2-（2-メチル-6-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-2，6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン（95mg、95%）を白色固形物として得た。MS  $m/z$ ：417  $[M+H]^+$ 。

40

## 【2684】

工程 4：2-（2-メチル-6-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-6-（6-（1-（2，2，2-トリフルオロエチル）-1H-ピラゾル-3-イル）ピラジン-2-イル）-2，6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン：一般手順 K に従い、6-（6-（1H-ピラゾル-5-イル）ピラジン-2-イル）-2-（2-メチル-6-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-2，6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン（95mg、0.228mmol、1.0当量）およびトリフルオロメタンスルホン酸 2，2，2-トリフルオロエチル（79mg、0.342mmol、1.5当量）を出発物質として使用し、粗生成物を得た。この粗生成物を Prep-HPLC により、以下の条件（カラム：Xselect CSH C18 OBD Column 30\*150

50

mm 5  $\mu$ m、n；移動相A：水（0.05%のTFA）、移動相B：ACN；流速：60 mL／分；勾配：8分間で36%のBから47%のBまで、47%のB；波長：254／220 nm；RT1（分）：9.95／10.78；実行回数：0）で精製し、2-（2-メチル-6-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-6-（6-（1-（2,2,2-トリフルオロエチル）-1H-ピラゾル-3-イル）ピラジン-2-イル）-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン（45.5 mg、40%）を白色固形物として、および2-（2-メチル-6-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-6-（6-（1-（2,2,2-トリフルオロエチル）-1H-ピラゾル-5-イル）ピラジン-2-イル）-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン（15.6 mg、14%）を白色固形物として得た。

10

【2685】

2-（2-メチル-6-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-6-（6-（1-（2,2,2-トリフルオロエチル）-1H-ピラゾル-3-イル）ピラジン-2-イル）-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン  $^1\text{H}$  NMR（400 MHz, DMSO- $d_6$ ） $\delta$  8.31（s, 1H）, 7.95（d,  $J=2.4$  Hz, 1H）, 7.90（s, 1H）, 6.91（d,  $J=2.4$  Hz, 1H）, 6.66（s, 1H）, 5.31-5.19（m, 2H）, 4.21-4.07（m, 4H）, 3.78（s, 2H）, 3.61-3.56（m, 2H）, 2.43（s, 3H）, 2.31-2.24（m, 2H）. MS  $m/z$  : 499.1 [M+H] $^+$ .

20

【2686】

2-（2-メチル-6-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-6-（6-（1-（2,2,2-トリフルオロエチル）-1H-ピラゾル-5-イル）ピラジン-2-イル）-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン  $^1\text{H}$  NMR（400 MHz, DMSO- $d_6$ ） $\delta$  8.33（s, 1H）, 7.98（s, 1H）, 7.70（d,  $J=2.0$  Hz, 1H）, 7.07（d,  $J=2.0$  Hz, 1H）, 6.68（s, 1H）, 5.82-5.69（m, 2H）, 4.19-4.09（m, 4H）, 3.77（s, 2H）, 3.61-3.56（m, 2H）, 2.43（s, 3H）, 2.31（t,  $J=6.8$  Hz, 2H）. MS  $m/z$  : 499.1 [M+H] $^+$ .

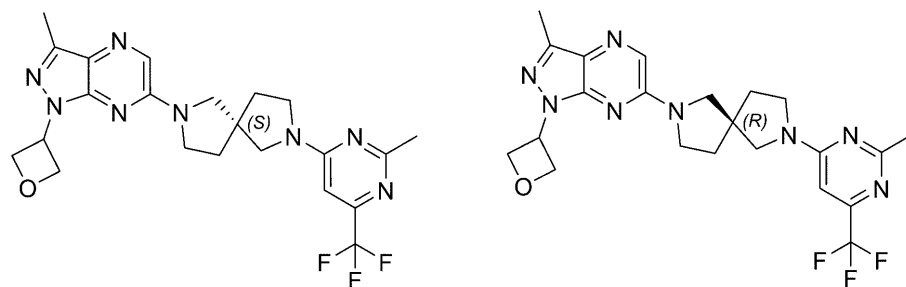
実施例1122：（S）-3-メチル-6-（7-（2-メチル-6-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-イル）-1-（オキセタン-3-イル）-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン（仮）；

30

【2687】

実施例1123：（R）-3-メチル-6-（7-（2-メチル-6-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-イル）-1-（オキセタン-3-イル）-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン（仮）

【化1430】



40

工程1：（S）-3-メチル-6-（7-（2-メチル-6-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-イル）-1-（オキセタン-3-イル）-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン；（R）-3-メチル-6-（7-（2-メチル-6-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-2,

50

7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-イル)-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-3-メチル-6-(7-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-イル)-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジンを分取HPLCにより、以下の条件：カラム：CHIRAL ART Cellulose-SZ、4.6\*50mm、3μm；移動相A：ヘキサン（0.1%のDEA）：EtOH＝70：30；流速：1mL/分；勾配：0%のBから0%のBまで；注入量：5μLで精製し、(S)-3-メチル-6-(7-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-イル)-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン（仮）（24mg、26%）および(R)-3-メチル-6-(7-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-イル)-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン（仮）（22.5mg、25%）を固形物として得た。

10

【2688】

(S)-3-メチル-6-(7-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-イル)-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン（仮）<sup>1</sup>H NMR（400MHz, クロロホルム-d）δ 7.87（s, 1H）, 6.60-6.40（m, 1H）, 5.95-5.78（m, 1H）, 5.37-5.24（m, 2H）, 5.11-4.93（m, 2H）, 3.95-3.48（m, 8H）, 2.68-2.50（m, 6H）, 2.24-2.03（m, 4H）。MS m/z：475.35 [M+H]<sup>+</sup>。

20

【2689】

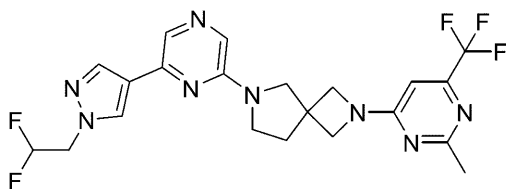
(R)-3-メチル-6-(7-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-イル)-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン LCMS（ES, m/z）：475.35 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR（400MHz, クロロホルム-d）δ 7.87（s, 1H）, 6.60-6.40（m, 1H）, 5.95-5.78（m, 1H）, 5.37-5.24（m, 2H）, 5.11-4.93（m, 2H）, 3.95-3.48（m, 8H）, 2.68-2.50（m, 6H）, 2.24-2.03（m, 4H）。MS m/z：475.35 [M+H]<sup>+</sup>。

30

【2690】

実施例1124：6-(6-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾル-4-イル)ピラジン-2-イル)-2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン

【化1431】



40

工程1：6-(6-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾル-4-イル)ピラジン-2-イル)-2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン：一般手順Lに従い、6-(6-プロモピラジン-2-イル)-2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン（110mg、0.267mmol、1.0当量）および1-(2,2-ジフルオロエチル)-4-(4,4,5,5

50

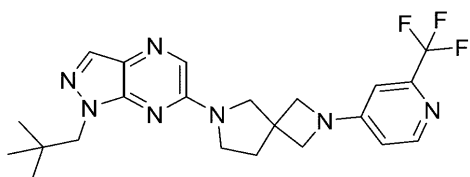
ーテトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (79.5 mg、0.308 mmol、1.2 当量) を出発物質として使用し、6-(6-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾル-4-イル)ピラジン-2-イル)-2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン (75.2 mg、77%) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.35 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.58-6.18 (m, 1H), 4.75-4.61 (m, 2H), 4.21-4.07 (m, 4H), 3.76 (s, 2H), 3.57 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.28 (t, J=6.8 Hz, 2H). MS m/z: 481.15 [M+H]<sup>+</sup>.

10

【2691】

実施例 1125: 1-ネオペンチル-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン

【化1432】



20

工程 1: オクタン-1-スルホノヒドラジド. THF (10 mL) 中オクタン-1-スルホニルクロリド (2 g、9.40 mmol、1.0 当量) とヒドラジン (0.32 g、9.87 mmol、1.05 当量) の溶液を 4 時間、0 °C でアルゴン雰囲気下にて攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。得られた混合物を EtOAc (40 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (2 × 20 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物 (1.8 g) を、さらに精製せずに直接、次の工程で使

30

【2692】

工程 2: N'-メチレンオクタン-1-スルホノヒドラジド. THF (10 mL) 中オクタン-1-スルホノヒドラジド (400 mg、1.92 mmol、1.0 当量) とホルムアルデヒド溶液 (346 mg、11.5 mmol、6.0 当量) の溶液を 3 時間、室温で攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。粗生成物を、さらに精製せずに直接、次の工程で使

【2693】

工程 3: 1-ネオペンチル-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン. MeOH (10 mL) 中 1-(2-メチルアリル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン (117 mg、0.272 mmol、1.0 当量)、N'-メチレンオクタン-1-スルホノヒドラジド (300 mg、1.36 mmol、5.0 当量)、Fe(acac)<sub>3</sub> (240 mg、0.681 mmol、2.5 当量) およびフェニルシラン (118 mg、1.09 mmol、5.0 当量) の溶液を一晩、室温でアルゴン雰囲気下にて攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を MeOH (10 mL) 中に溶解させた。得られた混合物を 2 時間、60 °C で攪拌した。次いで、得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc (1:1) を用いて溶出) によって精製し、粗生成物を得た。この粗生成物 (130 mg) を Prep-HPLC によって精製し、1-ネオペンチル

40

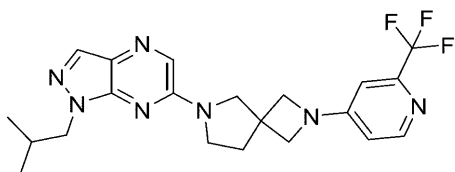
50

－6－（2－（2－（トリフルオロメチル）ピリジン－4－イル）－2，6－ジアザスピロ〔3．4〕オクタン－6－イル）－1H－ピラゾロ〔3，4－b〕ピラジン（24mg、3％）を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR（400MHz，DMSO－d<sub>6</sub>）δ 8．25（d，J＝5．7Hz，1H），8．04（d，J＝1．2Hz，2H），6．76（d，J＝2．2Hz，1H），6．58（dd，J＝5．7，2．3Hz，1H），4．14－3．99（m，6H），3．84（s，2H），3．65（t，J＝6．9Hz，2H），2．31（t，J＝6．8Hz，2H），0．94（s，9H）．MS m/z：446．3〔M＋H〕<sup>+</sup>．

【2694】

実施例1126：1－イソブチル－6－（2－（2－（トリフルオロメチル）ピリジン－4－イル）－2，6－ジアザスピロ〔3．4〕オクタン－6－イル）－1H－ピラゾロ〔3，4－b〕ピラジン

【化1433】



工程1：6－クロロ－1－（2－メチルアリル）－1H－ピラゾロ〔3，4－b〕ピラジン：一般手順Iに従い、6－クロロ－1H－ピラゾロ〔3，4－b〕ピラジン（500mg、3．32mmol、1．0当量）および3－ブromo－2－メチルプロプ－1－エン（874mg、6．47mmol、2．0当量）を出発物質として使用し、6－クロロ－1－（2－メチルアリル）－1H－ピラゾロ〔3，4－b〕ピラジン（500mg、74％）を白色固形物として得た。MS m/z：209〔M＋H〕<sup>+</sup>．

【2695】

工程2：1－（2－メチルアリル）－6－（2－（2－（トリフルオロメチル）ピリジン－4－イル）－2，6－ジアザスピロ〔3．4〕オクタン－6－イル）－1H－ピラゾロ〔3，4－b〕ピラジン：一般手順Iに従い、6－クロロ－1－（2－メチルアリル）－1H－ピラゾロ〔3，4－b〕ピラジン（300mg、1．43mmol、1．0当量）および2－（2－（トリフルオロメチル）ピリジン－4－イル）－2，6－ジアザスピロ〔3．4〕オクタン（370mg、1．43mmol、1．0当量）を出発物質として使用し、1－（2－メチルアリル）－6－（2－（2－（トリフルオロメチル）ピリジン－4－イル）－2，6－ジアザスピロ〔3．4〕オクタン－6－イル）－1H－ピラゾロ〔3，4－b〕ピラジン（450mg、73％）を白色固形物として得た。MS m/z：429〔M＋H〕<sup>+</sup>．

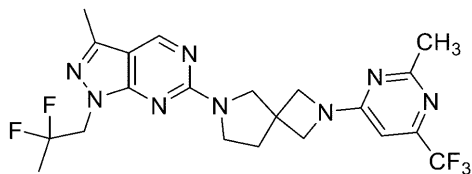
【2696】

工程3：1－イソブチル－6－（2－（2－（トリフルオロメチル）ピリジン－4－イル）－2，6－ジアザスピロ〔3．4〕オクタン－6－イル）－1H－ピラゾロ〔3，4－b〕ピラジン：一般手順Uに従い、1－（2－メチルアリル）－6－（2－（2－（トリフルオロメチル）ピリジン－4－イル）－2，6－ジアザスピロ〔3．4〕オクタン－6－イル）－1H－ピラゾロ〔3，4－b〕ピラジン（120mg、279μmol、1．0当量）を出発物質として使用し、1－イソブチル－6－（2－（2－（トリフルオロメチル）ピリジン－4－イル）－2，6－ジアザスピロ〔3．4〕オクタン－6－イル）－1H－ピラゾロ〔3，4－b〕ピラジン（60mg、50％）を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR（400MHz，DMSO－d<sub>6</sub>）δ 8．25（d，J＝5．6Hz，1H），8．13－7．97（m，2H），6．76（d，J＝2．2Hz，1H），6．58（dd，J＝5．7，2．3Hz，1H），4．15－3．95（m，6H），3．84（s，2H），3．66（t，J＝6．9Hz，2H），2．28（dt，J＝1

9.2, 6.8 Hz, 3H), 0.84 (d, J = 6.7 Hz, 6H). MS m/z : 432.1 [M+H]<sup>+</sup>.

【2697】

実施例1127: 1-(2,2-ジフルオロプロピル)-3-メチル-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン  
【化1434】



10

工程1: 1-(6-クロロ-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)プロパン-2-オン: 一般手順Kに従い、6-クロロ-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(200mg、1.18mmol、1.0当量)およびブモアセトン(195mg、1.42mmol、1.2当量)を出発物質として使用し、1-(6-クロロ-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)プロパン-2-オン(120mg、45%)を黄色固形物として得た。MS m/z : 225 [M+H]<sup>+</sup>.

20

【2698】

工程2: 1-(3-メチル-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)プロパン-2-オン: 一般手順Iに従い、1-(6-クロロ-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)プロパン-2-オン(60mg、0.267mmol、1.0当量)および2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン(87mg、0.320mmol、1.2当量)を出発物質として使用し、1-(3-メチル-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)プロパン-2-オン(100mg、81%)を黄色油状物として得た。MS m/z : 461 [M+H]<sup>+</sup>.

30

【2699】

工程3: 1-(2,2-ジフルオロプロピル)-3-メチル-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン: 一般手順ADに従い、1-(3-メチル-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)プロパン-2-オン(90mg、0.195mmol、1.0当量)を出発物質として使用し、1-(2,2-ジフルオロプロピル)-3-メチル-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(21.2mg、22%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.88 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.57 (t, J = 12.7 Hz, 2H), 4.19-4.08 (m, 4H), 3.92-3.55 (m, 4H), 2.45-2.39 (m, 6H), 2.25 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.65 (t, J = 19.1 Hz, 3H). MS m/z : 483.30 [M+H]<sup>+</sup>.

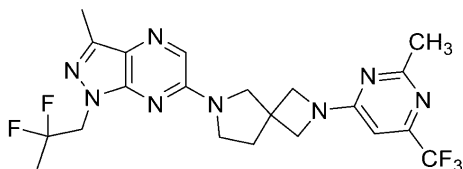
40

【2700】

実施例1128: 1-(2,2-ジフルオロプロピル)-3-メチル-6-(2-(2

50

ーメチルー6ー(トリフルオロメチル)ピリミジンー4ーイル)ー2,6ージアザスピロ  
[3.4]オクタンー6ーイル)ー1Hーピラゾロ[3,4-b]ピラジン  
[化1435]



工程1: 1-(6-クロロー3-メチルー1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジンー1-イル)プロパンー2-オン: 一般手順Kに従い、6-クロロー3-メチルー1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(100mg、0.593mmol、1.0当量)およびブ  
ロモアセトン(97.5mg、0.712mmol、1.2当量)を出発物質として使用  
し、1-(6-クロロー3-メチルー1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジンー1-イル)  
プロパンー2-オン(100mg、75%)を黄色固形物として得た。MS m/z:  
225 [M+H]<sup>+</sup>.

10

[2701]

工程2: 1-(3-メチルー6-(2-(2-メチルー6-(トリフルオロメチル)ピリミジンー4-イル)ー2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタンー6-イル)ー1H-  
ピラゾロ[3,4-b]ピラジンー1-イル)プロパンー2-オン: 一般手順Iに従い、  
1-(6-クロロー3-メチルー1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジンー1-イル)ブ  
ロパンー2-オン(50mg、0.223mmol、1.0当量)および2-[2-メチ  
ルー6-(トリフルオロメチル)ピリミジンー4-イル]ー2,6-ジアザスピロ[3.  
4]オクタン(72.7mg、0.268mmol、1.2当量)を出発物質として使用  
し、1-(2,2-ジフルオロプロピル)ー3-メチルー6-(2-(2-メチルー6-  
(トリフルオロメチル)ピリミジンー4-イル)ー2,6-ジアザスピロ[3.4]オク  
タンー6-イル)ー1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(100mg、97%)を黄  
色油状物として得た。MS m/z: 461 [M+H]<sup>+</sup>.

20

[2702]

工程3: 1-(2,2-ジフルオロプロピル)ー3-メチルー6-(2-(2-メチル  
ー6-(トリフルオロメチル)ピリミジンー4-イル)ー2,6-ジアザスピロ[3.4]  
]オクタンー6-イル)ー1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン: 一般手順ADに従い  
、1-(2,2-ジフルオロプロピル)ー3-メチルー6-(2-(2-メチルー6-(  
トリフルオロメチル)ピリミジンー4-イル)ー2,6-ジアザスピロ[3.4]オク  
タンー6-イル)ー1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(150mg、0.326mm  
ol、1.0当量)を出発物質として使用し、1-(2,2-ジフルオロプロピル)ー3  
ーメチルー6-(2-(2-メチルー6-(トリフルオロメチル)ピリミジンー4-イル  
)ー2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタンー6-イル)ー1H-ピラゾロ[3,4-  
b]ピラジン(10.3mg、6.5%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (40  
0MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.01 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.6  
0 (t, J=12.8Hz, 2H), 4.21-4.08 (m, 4H), 3.84 (s,  
2H), 3.65 (t, J=7.0Hz, 2H), 2.45-2.39 (m, 6H), 2.  
30 (t, J=6.9Hz, 2H), 1.64 (t, J=19.1Hz, 3H). MS  
m/z: 483.30 [M+H]<sup>+</sup>.

30

40

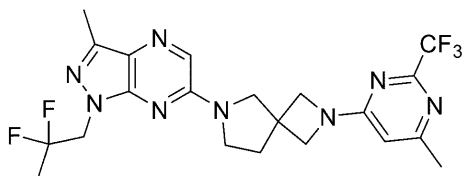
[2703]

実施例1129: 1-(2,2-ジフルオロプロピル)ー3-メチルー6-(2-(6  
ーメチルー2-(トリフルオロメチル)ピリミジンー4-イル)ー2,6-ジアザスピロ  
[3.4]オクタンー6-イル)ー1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン

50



## 【化 1 4 3 6】



工程 1 ; 1 - ( 3 - メチル - 6 - ( 2 - ( 6 - メチル - 2 - ( トリフルオロメチル ) ピリミジン - 4 - イル ) - 2 , 6 - ジアザスピロ [ 3 . 4 ] オクタン - 6 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピラジン - 1 - イル ) プロパン - 2 - オン : 一般手順 I に従い、2 - ( 6 - メチル - 2 - ( トリフルオロメチル ) ピリミジン - 4 - イル ) - 2 , 6 - ジアザスピロ [ 3 . 4 ] オクタン ( 5 0 m g 、 2 2 3  $\mu$  m o l 、 1 . 0 当量 ) および 1 - ( 6 - クロロ - 3 - メチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピラジン - 1 - イル ) プロパン - 2 - オン ( 7 2 . 7 m g 、 2 6 8  $\mu$  m o l 、 1 . 2 当量 ) を出発物質として使用し、1 - ( 3 - メチル - 6 - ( 2 - ( 6 - メチル - 2 - ( トリフルオロメチル ) ピリミジン - 4 - イル ) - 2 , 6 - ジアザスピロ [ 3 . 4 ] オクタン - 6 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピラジン - 1 - イル ) プロパン - 2 - オン ( 9 0 m g 、 8 8 % ) を白色固形物として得た。MS m / z : 4 6 1 [ M + H ] <sup>+</sup> .

10

## 【 2 7 0 4 】

工程 2 : 1 - ( 2 , 2 - ジフルオロプロピル ) - 3 - メチル - 6 - ( 2 - ( 6 - メチル - 2 - ( トリフルオロメチル ) ピリミジン - 4 - イル ) - 2 , 6 - ジアザスピロ [ 3 . 4 ] オクタン - 6 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピラジン : 一般手順 A B に従い、1 - ( 3 - メチル - 6 - ( 2 - ( 6 - メチル - 2 - ( トリフルオロメチル ) ピリミジン - 4 - イル ) - 2 , 6 - ジアザスピロ [ 3 . 4 ] オクタン - 6 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピラジン - 1 - イル ) プロパン - 2 - オン ( 6 5 m g 、 1 4 1  $\mu$  m o l 、 1 . 0 当量 ) を出発物質として使用し、1 - ( 2 , 2 - ジフルオロプロピル ) - 3 - メチル - 6 - ( 2 - ( 6 - メチル - 2 - ( トリフルオロメチル ) ピリミジン - 4 - イル ) - 2 , 6 - ジアザスピロ [ 3 . 4 ] オクタン - 6 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピラジン ( 1 6 . 7 m g 、 2 4 % ) を白色固形物として得た。<sup>1</sup> H N M R ( 3 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> )  $\delta$  8 . 0 0 ( s , 1 H ) , 6 . 5 0 ( s , 1 H ) , 4 . 6 0 ( t , J = 1 2 . 8 H z , 2 H ) , 4 . 1 2 ( q , J = 9 . 1 H z , 4 H ) , 3 . 8 5 ( s , 2 H ) , 3 . 6 5 ( t , J = 6 . 8 H z , 2 H ) , 2 . 4 2 ( s , 3 H ) , 2 . 3 2 ( d , J = 1 1 . 6 H z , 5 H ) , 1 . 6 4 ( t , J = 1 9 . 2 H z , 3 H ) . MS m / z : 4 8 3 . 2 5 [ M + H ] <sup>+</sup> .

20

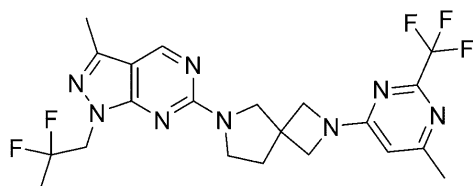
30

## 【 2 7 0 5 】

実施例 1 1 3 0 : 1 - ( 2 , 2 - ジフルオロプロピル ) - 3 - メチル - 6 - ( 2 - ( 6 - メチル - 2 - ( トリフルオロメチル ) ピリミジン - 4 - イル ) - 2 , 6 - ジアザスピロ [ 3 . 4 ] オクタン - 6 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン

## 【化 1 4 3 7】

40



工程 1 : 1 - ( 3 - メチル - 6 - ( 2 - ( 6 - メチル - 2 - ( トリフルオロメチル ) ピリミジン - 4 - イル ) - 2 , 6 - ジアザスピロ [ 3 . 4 ] オクタン - 6 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 1 - イル ) プロパン - 2 - オン : 一般手順 I に従い

50

、1-（6-クロロ-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル）プロパン-2-オン（50mg、0.223mmol、1.0当量）および2-（6-メチル-2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン（72.7mg、0.268mmol、1.2当量）を出発物質として使用し、1-（3-メチル-6-（2-（6-メチル-2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル）-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル）プロパン-2-オン（70mg、68%）を白色固形物として得た。MS  $m/z$ : 460  $[M+H]^+$ .

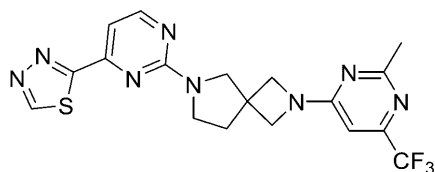
【2706】

工程2: 1-（2,2-ジフルオロプロピル）-3-メチル-6-（2-（6-メチル-2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル）-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン: 一般手順ADに従い、1-（3-メチル-6-（2-（6-メチル-2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル）-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル）プロパン-2-オン（60mg、0.13mmol、1当量）を出発物質として使用し、1-（2,2-ジフルオロプロピル）-3-メチル-6-（2-（6-メチル-2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル）-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン（12.8mg、20%）を白色固形物として得た。 $^1H$  NMR（400MHz, DMSO- $d_6$ ） $\delta$  8.88（s, 1H）, 6.49（s, 1H）, 4.57（t,  $J=12.8$ Hz, 2H）, 4.18-4.08（m, 2H）, 4.08-4.00（m, 2H）, 3.83（br, 2H）, 3.65（br, 2H）, 2.42（s, 3H）, 2.34（s, 3H）, 2.26（t,  $J=6.9$ Hz, 2H）, 1.65（t,  $J=19.1$ Hz, 3H）。MS  $m/z$ : 483.20  $[M+H]^+$ .

【2707】

実施例1131: 2-（2-（2-（2-メチル-6-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル）ピリミジン-4-イル）-1,3,4-チアジアゾール

【化1438】



工程1: 2-（2-（2-（2-メチル-6-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル）ピリミジン-4-カルボン酸メチル: 一般手順Iに従い、2-クロロピリミジン-4-カルボン酸メチル（300mg、1.73mmol、1.0当量）および2-（2-メチル-6-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン（521mg、1.90mmol、1.1当量）を出発物質として使用し、2-（2-（2-（2-メチル-6-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル）ピリミジン-4-カルボン酸メチル（300mg、42%）を白色固形物として得た。MS  $m/z$ : 409  $[M+H]^+$ .

【2708】

工程2: 2-（2-（2-（2-メチル-6-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル）ピリミジン-4-カルボヒドライド: 一般手順Sに従い、2-（2-（2-（2-メチル-6-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル）ピリミジン-4-カルボン酸メチル（300mg、733 $\mu$ mol、1.0当量）を出発物質として

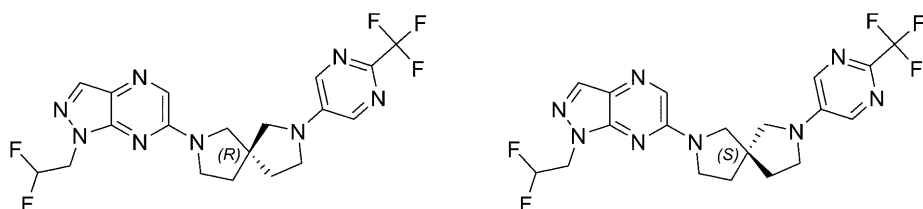
使用し、2-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)ピリミジン-4-カルボヒドラジド(250mg、83%)を白色固形物として得た。MS  $m/z$ : 409  $[M+H]^+$  [2709]

工程3: N'-ホルミル-2-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)ピリミジン-4-カルボヒドラジド: 一般手順AFに従い、2-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)ピリミジン-4-カルボヒドラジド(250mg、611 $\mu$ mol、1.0当量)を出発物質として使用し、N'-ホルミル-2-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)ピリミジン-4-カルボヒドラジド(200mg、74%)を無色の油状物として得た。MS  $m/z$ : 437  $[M+H]^+$  [2710]

工程4: 2-(2-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)ピリミジン-4-イル)-1,3,4-チアジアゾール: 一般手順Tに従い、N'-ホルミル-2-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)ピリミジン-4-カルボヒドラジド(200mg、457 $\mu$ mol、1.0当量)を出発物質として使用し、2-(2-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)ピリミジン-4-イル)-1,3,4-チアジアゾール(96.4mg、48%)を白色固形物として得た。 $^1H$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.76(s, 1H), 8.61(d,  $J=4.9$ Hz, 1H), 7.41(d,  $J=4.9$ Hz, 1H), 6.64(s, 1H), 4.23-4.08(m, 4H), 3.84-3.79(m, 2H), 3.64(t,  $J=6.9$ Hz, 2H), 2.43(s, 3H), 2.27(t,  $J=6.9$ Hz, 2H) MS  $m/z$ : 435.20  $[M+H]^+$ .

実施例1132: (R)-1-(2,2-ジフルオロエチル)-6-(7-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(仮); [2711]

実施例1133: (S)-1-(2,2-ジフルオロエチル)-6-(7-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(仮) [化1439]



工程1: (R)-1-(2,2-ジフルオロエチル)-6-(7-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン; (S)-1-(2,2-ジフルオロエチル)-6-(7-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン. この粗製ラセミ体(100mg)をChiral-HPLCにより、以下の方法: カラム: Lux 5 $\mu$ m i-Cellulose-5、3\*25cm、5 $\mu$ m; 移動相A: ヘキサン

(10 mM NH<sub>3</sub>-MeOH)、移動相 B: EtOH-HPLC; 流速: 20 mL/分; 勾配: 17.6 分間で 50% の B から 50% の B まで; 波長: 195/273 nm; RT1 (分): 8.7; RT2 (分): 13; 試料溶媒: HFIP; 注入量: 0.8 mL; 実行回数: 7 で精製した。これにより、(R)-1-(2,2-ジフルオロエチル)-6-(7-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(36.5 mg、36%)と(S)-1-(2,2-ジフルオロエチル)-6-(7-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(26.5 mg、26%)を白色固形物として得た。

10

【2712】

(R)-1-(2,2-ジフルオロエチル)-6-(7-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(仮)<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.24 (s, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 6.44 (tt, J=54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.68 (td, J=15.0, 3.9 Hz, 2H), 3.73 (dt, J=18.3, 8.9 Hz, 3H), 3.66-3.58 (m, 2H), 3.53 (d, J=9.9 Hz, 2H), 3.45 (d, J=10.2 Hz, 2H), 2.16-2.06 (m, 4H). MS m/z: 455.15 [M+H]<sup>+</sup>.

20

【2713】

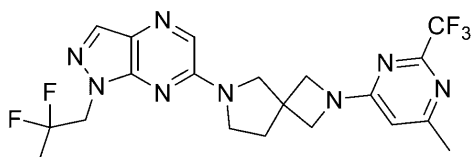
(R)-1-(2,2-ジフルオロエチル)-6-(7-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(仮)<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.24 (s, 2H), 8.12 (d, J=11.1 Hz, 2H), 6.38 (dt, J=54.9, 3.8 Hz, 1H), 4.68 (td, J=14.9, 3.8 Hz, 2H), 3.77-3.70 (m, 1H), 3.69-3.61 (m, 2H), 3.57 (q, J=6.9 Hz, 2H), 3.52-3.43 (m, 2H), 2.17-2.05 (m, 4H). MS m/z: 455.10 [M+H]<sup>+</sup>.

30

【2714】

実施例 1134: 1-(2,2-ジフルオロプロピル)-6-(2-(6-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン

【化1440】



40

工程 1: 1-(6-(2-(6-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-1-イル)プロパン-2-オン: 一般手順 I に従い、1-(6-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-1-イル)プロパン-2-オン(40 mg、190 μmol、1.0 当量)および 2-(6-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン(62.1 mg、228 μmol、1.2 当量)を出発物質として使用し、1-(6-(2-(6-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-1-イル)プロパン-2-オン(80 mg、94%)を白色固形物として得た。MS m/z: 447 [M+

50

H]<sup>+</sup>.

【2715】

工程2：1-(2,2-ジフルオロプロピル)-6-(2-(6-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン：一般手順ABに従い、1-(6-(2-(6-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-1-イル)プロパン-2-オン(82mg、184μmol、1.0当量)を出発物質として使用し、1-(2,2-ジフルオロプロピル)-6-(2-(6-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(23.3mg、27%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.11(d, J=13.7Hz, 2H), 6.50(s, 1H), 4.69(t, J=12.8Hz, 2H), 4.12(q, J=9.1Hz, 4H), 3.86(s, 2H), 3.67(t, J=6.9Hz, 2H), 2.33(d, J=10.6Hz, 5H), 1.65(t, J=19.1Hz, 3H). MS m/z: 469.25 [M+H]<sup>+</sup>.

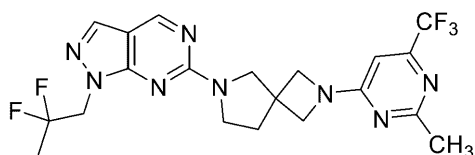
10

【2716】

実施例1135：1-(2,2-ジフルオロプロピル)-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン

20

【化1441】



工程1：1-(6-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)プロパン-2-オン：一般手順Kに従い、6-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(200mg、1.29mmol、1.0当量)およびブモアセトン(265mg、1.94mmol、1.5当量)を出発物質として使用し、1-(6-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)プロパン-2-オン(100mg、36%)を黄色固形物として得た。MS m/z: 211 [M+H]<sup>+</sup>.

30

【2717】

工程2：1-(6-(2-(6-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)プロパン-2-オン：一般手順Iに従い、1-(6-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)プロパン-2-オン(40mg、0.19mmol、1.0当量)および2-[6-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン(62mg、0.228mmol、1.2当量)を出発物質として使用し、1-(6-(2-(6-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)プロパン-2-オン(80mg、94%)を黄色油状物として得た。MS m/z: 447 [M+H]<sup>+</sup>.

40

【2718】

工程3：1-(2,2-ジフルオロプロピル)-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン：一般手順ABに従い、1-(6-(2-(6-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-

50

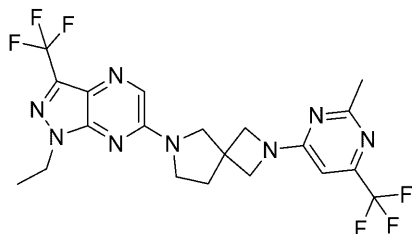
ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ〔3,4-d〕ピリミジン-1-イル)プロパン-2-オン(100mg、0.224mmol、1.0当量)を出発物質として使用し、1-(2,2-ジフルオロプロピル)-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ〔3,4-d〕ピリミジン(15mg、14%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.92(s, 1H), 8.09(s, 1H), 6.65(s, 1H), 4.67(t, J=12.8Hz, 2H), 4.14(q, J=9.3Hz, 4H), 3.84(br, 2H), 3.67(br, 2H), 2.43(s, 3H), 2.27(t, J=6.8Hz, 2H), 1.66(t, J=19.1Hz, 3H). MS m/z: 469.25 [M+H]<sup>+</sup>.

10

【2719】

実施例1136: 1-エチル-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-イル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾロ〔3,4-b〕ピラジン

【化1442】



20

工程1: 6-クロロ-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾロ〔3,4-b〕ピラジン: 一般手順Hに従い、6-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾロ〔3,4-b〕ピラジン(400mg)を出発物質として使用し、6-クロロ-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾロ〔3,4-b〕ピラジン(200mg)を得た。MS m/z: 223 [M+H]<sup>+</sup>.

【2720】

30

工程2: 6-クロロ-1-エチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾロ〔3,4-b〕ピラジン: 一般手順Iに従い、6-クロロ-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾロ〔3,4-b〕ピラジン(200mg、0.90μmol、1.0当量)およびヨードエタン(169mg、1.08mmol、1.1当量)を出発物質として使用し、6-クロロ-1-エチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾロ〔3,4-b〕ピラジン(100mg、44%)を得た。MS m/z: 251 [M+H]<sup>+</sup>.

【2721】

工程3: 1-エチル-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-イル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾロ〔3,4-b〕ピラジン: 一般手順Jに従い、6-クロロ-1-エチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾロ〔3,4-b〕ピラジン(100mg、0.40mmol、1.0当量)および2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン(131mg、0.48mmol、1.2当量)を出発物質として使用し、1-エチル-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-イル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾロ〔3,4-b〕ピラジン(86.9mg、45%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.24(s, 1H), 6.51(s, 1H), 4.41-4.31(m, 2H), 4.16(d, J=9.0Hz, 2H), 4.10(d, J=9.2Hz, 2H), 3.90(s, 2H), 3.70(s, 2H), 2

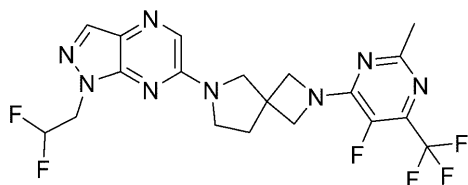
40

50

. 35 (s, 3H), 2.28 (s, 2H), 1.42 (t, J = 7.2 Hz, 3H).  
MS m/z: 487.25 [M+H]<sup>+</sup>.

【2722】

実施例1137: 1-(2,2-ジフルオロエチル)-6-(2-(5-フルオロ-2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン  
【化1443】



10

工程1: 2-(5-フルオロ-2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン・2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボン酸 tert-ブチル (200mg、0.537mmol、1.0当量) と ACN (3mL) の攪拌混合物にセレクトフルオール (380.52mg、1.074mmol、2.0当量) を数回に分けて室温で大気雰囲気下にて添加した。得られた混合物を8時間、80℃で大気雰囲気下にて攪拌した。混合物を室温まで放冷した。反応をLCMSによってモニタリングした。LCMSにより所望の生成物を検出することができた。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィーにより、以下の条件: カラム、C18シリカゲル; 移動相、MeCN/水 (0.1%のFA)、20分間で5%から100%までの勾配; 検出器、UV 254nmで精製した。これにより、2-(5-フルオロ-2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン (100mg、64%) を白色固形物として得た。MS m/z: 291 [M+H]<sup>+</sup>.

20

【2723】

工程2: 1-(2,2-ジフルオロエチル)-6-(2-(5-フルオロ-2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン: 一般手順Iに従い、2-(5-フルオロ-2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン (100mg、0.343mmol、1.0当量) および6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (90mg、0.412mmol、1.2当量) を出発物質として使用し、1-(2,2-ジフルオロエチル)-6-(2-(5-フルオロ-2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (106mg、65%) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.14 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 6.60-6.31 (m, 1H), 4.68 (td, J = 14.9, 3.9 Hz, 2H), 4.27 (s, 4H), 3.87 (s, 2H), 3.67 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.32 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS m/z: 473.25 [M+H]<sup>+</sup>.

30

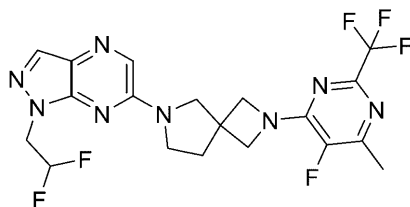
40

【2724】

実施例1138: 1-(2,2-ジフルオロエチル)-6-(2-(5-フルオロ-6-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン

50

## 【化 1 4 4 4】



工程 1：2-（5-フルオロ-6-メチル-2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-2，6-ジアザスピロ〔3．4〕オクタン．ACN（3 mL）中 2-（6-メチル-2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-2，6-ジアザスピロ〔3．4〕オクタン-6-カルボン酸 *tert*-ブチル（100 mg、0.269 mmol、1 当量）とセレクトフルオル（190 mg、0.538 mmol、2 当量）の溶液を一晚、80℃で撹拌した。LCMS により所望の生成物を検出することができた。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィーにより、以下の条件：カラム、C18 シリカゲル；移動相、MeCN／水（0.1%の  $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ）、30 分間で 0% から 100% までの勾配；検出器、UV 254 nm で精製した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。これにより、2-（5-フルオロ-6-メチル-2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-2，6-ジアザスピロ〔3．4〕オクタン（40 mg、51.32%）を白色固形物として得た。MS  $m/z$ ：290  $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

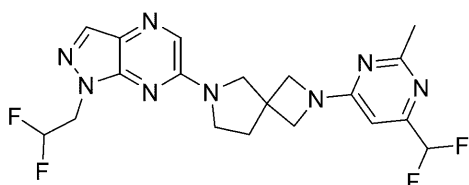
## 【2725】

工程 2：1-（2，2-ジフルオロプロピル）-3-メチル-6-（2-（6-メチル-2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-2，6-ジアザスピロ〔3．4〕オクタン-6-イル）-1H-ピラゾロ〔3，4-d〕ピリミジン：一般手順 I に従い、2-（5-フルオロ-6-メチル-2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-2，6-ジアザスピロ〔3．4〕オクタン（30 mg、0.103 mmol、1 当量）および 6-クロロ-1-（2，2-ジフルオロエチル）-1H-ピラゾロ〔3，4-b〕ピラジン（27.1 mg、0.124 mmol、1.2 当量）を出発物質として使用し、1-（2，2-ジフルオロエチル）-6-（2-（5-フルオロ-6-メチル-2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-2，6-ジアザスピロ〔3．4〕オクタン-6-イル）-1H-ピラゾロ〔3，4-b〕ピラジン（7.3 mg、15%）を白色固形物として得た。 $^1\text{H}$  NMR（400 MHz， $\text{DMSO}-d_6$ ） $\delta$  8.15–8.05（m，2H），6.69–6.23（m，1H），4.79–4.60（m，2H），4.31（br，4H），3.87（s，2H），3.67（t， $J=6.8\text{ Hz}$ ，2H），2.33（d， $J=3.2\text{ Hz}$ ，5H）。MS  $m/z$ ：473.15  $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

## 【2726】

実施例 1139：1-（2，2-ジフルオロエチル）-6-（2-（6-（ジフルオロメチル）-2-メチルピリミジン-4-イル）-2，6-ジアザスピロ〔3．4〕オクタン-6-イル）-1H-ピラゾロ〔3，4-b〕ピラジン

## 【化 1 4 4 5】



工程 1：6-（ジフルオロメチル）-2-メチルピリミジン-4-オール．MeOH（4 mL）中 4，4-ジフルオロ-3-オキソブタン酸エチル（500 mg、3.010 m



mol、1当量)とアセトイミドアミド(192mg、3.31mmol、1.1当量)の攪拌溶液にNaOMe(325mg、6.02mmol、2.0当量)を60℃でアルゴン雰囲気下にて滴下した。混合物を室温まで放冷した。反応をLCMSによってモニタリングした。LCMSにより所望の生成物を検出することができた。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィーにより、以下の条件：カラム、C18シリカゲル；移動相、MeCN／水(0.1%のFA)、20分間で5%から100%までの勾配；検出器、UV 254nmで精製した。これにより、6-(ジフルオロメチル)-2-メチルピリミジン-4-オール(400mg、82.17%)をオフホワイト色油状物として得た。MS m/z: 161 [M+H]<sup>+</sup>.

【2727】

工程2: 4-クロロ-6-(ジフルオロメチル)-2-メチルピリミジン: 一般手順A Eに従い、6-(ジフルオロメチル)-2-メチルピリミジン-4-オール(400mg、2.48mmol、1.0当量)を出発物質として使用し、4-クロロ-6-(ジフルオロメチル)-2-メチルピリミジン(300mg、67%)を無色の液状物として得た。MS m/z: 179 [M+H]<sup>+</sup>.

【2728】

工程3: 2-(6-(ジフルオロメチル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボン酸tert-ブチル: 一般手順Iに従い、4-クロロ-6-(ジフルオロメチル)-2-メチルピリミジン(300mg、1.67mmol、1.0当量)および2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボン酸tert-ブチル(357mg、1.67mmol、1.0当量)を出発物質として使用し、2-(6-(ジフルオロメチル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボン酸tert-ブチル(200mg、33%)を白色固形物として得た。MS m/z: 355 [M+H]<sup>+</sup>.

【2729】

工程4: 2-(6-(ジフルオロメチル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン: 一般手順Hに従い、2-(6-(ジフルオロメチル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボン酸tert-ブチル(200mg)を出発物質として使用し、粗生成物2-(6-(ジフルオロメチル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン(160mg)を得た。MS m/z: 255 [M+H]<sup>+</sup>.

【2730】

工程5: 1-(2,2-ジフルオロエチル)-6-(2-(6-(ジフルオロメチル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン: 一般手順Iに従い、2-(6-(ジフルオロメチル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン(160mg、627μmol、1.0当量)および6-クロロ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(152mg、690μmol、1.1当量)を出発物質として使用し、1-(2,2-ジフルオロエチル)-6-(2-(6-(ジフルオロメチル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(71mg、26%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.14(s, 1H), 8.10(s, 1H), 6.65(d, J=45.2 Hz, 1H), 6.57-6.32(m, 2H), 4.68(td, J=14.9, 3.9 Hz, 2H), 4.14(d, J=9.1 Hz, 2H), 4.09(d, J=9.0 Hz, 2H), 3.86(s, 2H), 3.67(t, J=6.9 Hz, 2H), 2.40(s, 3H), 2.30(t, J=6.9 Hz, 2H). MS m/z: 437.25 [M+H]<sup>+</sup>.

【2731】

実施例1140: 1-(2,2-ジフルオロエチル)-6-(2-(2-(ジフルオロ

10

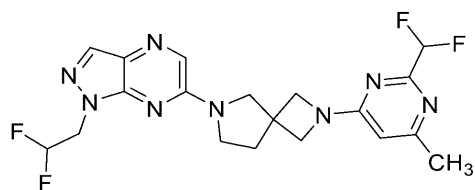
20

30

40

50

メチル) - 6 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン  
【化 1 4 4 6】



工程 1 : 2 - (6 - クロロ - 2 - (ジフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - カルボン酸 tert - ブチル : 一般手順 I に従い、2, 6 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - カルボン酸 tert - ブチル塩化水素 (200 mg、0.94 mmol、1.0 当量) および 4, 6 - ジクロロ - 2 - (ジフルオロメチル) ピリミジン (187 mg、0.94 mmol、1.0 当量) を出発物質として使用し、2 - (6 - クロロ - 2 - (ジフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - カルボン酸 tert - ブチル (200 mg、57%) を黄色固形物として得た。MS m/z : 375 [M+H]<sup>+</sup>.

10

【2732】

工程 2 : 2 - (2 - (ジフルオロメチル) - 6 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - カルボン酸 tert - ブチル : 一般手順 I に従い、2 - (6 - クロロ - 2 - (ジフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - カルボン酸 tert - ブチル (200 mg、0.54 mmol、1.0 当量) および メチルボロン酸 (160 mg、2.67 mmol、5.0 当量) を出発物質として使用し、2 - (2 - (ジフルオロメチル) - 6 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - カルボン酸 tert - ブチル (180 mg、55%) を黄色固形物として得た。MS m/z : 355 [M+H]<sup>+</sup>.

20

【2733】

工程 3 : 2 - (2 - (ジフルオロメチル) - 6 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン : 一般手順 H に従い、2 - (2 - (ジフルオロメチル) - 6 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - カルボン酸 tert - ブチル (180 mg) を出発物質として使用し、粗生成物 2 - (2 - (ジフルオロメチル) - 6 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン (150 mg) を得た。MS m/z : 255 [M+H]<sup>+</sup>.

30

【2734】

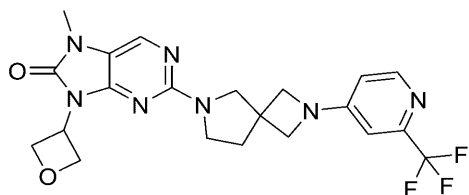
工程 4 : 1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 6 - (2 - (2 - (ジフルオロメチル) - 6 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン : 一般手順 K に従い、2 - (2 - (ジフルオロメチル) - 6 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン (150 mg、0.59 mmol、1.0 当量) および 6 - クロロ - 1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン (154 mg、0.71 mmol、1.2 当量) を出発物質として使用し、1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 6 - (2 - (2 - (ジフルオロメチル) - 6 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン (130 mg、50%) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) δ 8.14 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.47 - 6.31 (m, 2H), 4.68 (td, J = 14.8, 3.9 Hz, 2H), 4.16 - 4.04 (m, 4H), 3.86 (s, 2H), 3.67 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.32 (s, 5H). MS m/z : 437.25 [M+H]<sup>+</sup>.

40

【2735】

50

実施例 1141：7-メチル-9-(オキセタン-3-イル)-2-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-7,9-ジヒドロ-8H-プリン-8-オン  
【化1447】



10

工程 1：2-クロロ-5-ニトロ-N-(オキセタン-3-イル)ピリミジン-4-アミン・THF (20 mL) 中 2,4-ジクロロ-5-ニトロピリミジン (3.5 g、18 mmol、1 当量) とオキセタン-3-アミン (1.98 g、27 mmol、1.5 当量) の攪拌溶液に DIEA (4.66 g、36 mmol、2 当量) を添加した。得られた混合物を 2 時間、-78℃で攪拌した。LCMS により所望の生成物を検出することができた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EA (3:1) を用いて溶出) によって精製し、2-クロロ-5-ニトロ-N-(オキセタン-3-イル)ピリミジン-4-アミン (1.3 g、31%) を白色固形物として得た。MS m/z: 230 [M+H]<sup>+</sup>。

20

【2736】

工程 2：2-クロロ-N<sup>4</sup>-(オキセタン-3-イル)ピリミジン-4,5-ジアミン・NH<sub>4</sub>Cl (0.25 mL) 中 2-クロロ-5-ニトロ-N-(オキセタン-3-イル)ピリミジン-4-アミン (1.3 g、5.63 mmol、1 当量) と Fe (3.15 g、56.3 mmol、10 当量) の攪拌溶液に EtOH (12 mL)。得られた混合物を 3 時間、60℃で攪拌した。LCMS により所望の生成物を検出することができた。反応系をセライトに通して濾過し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (10:1) を用いて溶出) によって精製し、2-クロロ-N<sup>4</sup>-(オキセタン-3-イル)ピリミジン-4,5-ジアミン (570 mg、50%) を黄色固形物として得た。MS m/z: 200 [M+H]<sup>+</sup>。

30

【2737】

工程 3：2-クロロ-9-(オキセタン-3-イル)-7,9-ジヒドロ-8H-プリン-8-オン・THF (6 mL) 中 2-クロロ-N<sup>4</sup>-(オキセタン-3-イル)ピリミジン-4,5-ジアミン (570 mg、2.84 mmol、1 当量) の攪拌溶液に CDI (598 mg、3.69 mmol、1.3 当量) を添加した。得られた混合物を 2 時間、100℃で攪拌した。LCMS により所望の生成物を検出することができた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EA (1:1) を用いて溶出) によって精製し、2-クロロ-9-(オキセタン-3-イル)-7,9-ジヒドロ-8H-プリン-8-オン (600 mg、93%) を黄色固形物として得た。MS m/z: 226 [M+H]<sup>+</sup>。

40

【2738】

工程 4：2-クロロ-7-メチル-9-(オキセタン-3-イル)-7,9-ジヒドロ-8H-プリン-8-オン：一般手順 K に従い、2-クロロ-9-(オキセタン-3-イル)-7,9-ジヒドロ-8H-プリン-8-オン (600 mg、2.64 mmol、1 当量) および MeI (1127 mg、7.94 mmol、3 当量) を出発物質として使用し、2-クロロ-7-メチル-9-(オキセタン-3-イル)-7,9-ジヒドロ-8H-プリン-8-オン (580 mg、91%) を白色固形物として得た。MS m/z: 240 [M+H]<sup>+</sup>。

【2739】

工程 5：7-メチル-9-(オキセタン-3-イル)-2-(2-(2-(トリフルオ

50

ロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-7,9-ジヒドロ-8H-プリン-8-オン:一般手順Iに従い、2-クロロ-7-メチル-9-(オキセタン-3-イル)-7,9-ジヒドロ-8H-プリン-8-オン(150mg、0.623mmol、1当量)および2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン塩酸塩(208mg、0.81mmol、1.3当量)を出発物質として使用し、7-メチル-9-(オキセタン-3-イル)-2-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-7,9-ジヒドロ-8H-プリン-8-オン(64.7mg、22%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.24(d, J=5.7Hz, 1H), 8.07(s, 1H), 6.75(d, J=2.3Hz, 1H), 6.61-6.51(m, 1H), 5.52-5.36(m, 1H), 5.38-5.28(m, 2H), 4.83-4.69(m, 2H), 4.10-3.93(m, 4H), 3.74(s, 2H), 3.56(t, J=6.8Hz, 2H), 3.27(s, 3H), 2.24(t, J=6.8Hz, 2H). MS m/z: 462.30 [M+H]<sup>+</sup>.

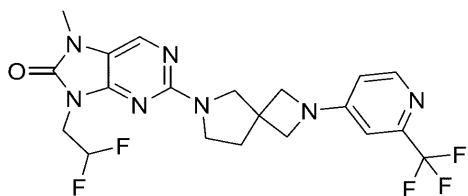
10

【2740】

実施例1142:9-(2,2-ジフルオロエチル)-7-メチル-2-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-7,9-ジヒドロ-8H-プリン-8-オン

20

【化1448】



工程1:9-(2,2-ジフルオロエチル)-7-メチル-2-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-7,9-ジヒドロ-8H-プリン-8-オン:一般手順Iに従い、2-クロロ-9-(2,2-ジフルオロエチル)-7-メチル-7,9-ジヒドロ-8H-プリン-8-オン(200mg、0.804mmol、1.0当量)および2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン(269mg、1.05mmol、1.3当量)を出発物質として使用し、9-(2,2-ジフルオロエチル)-7-メチル-2-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-7,9-ジヒドロ-8H-プリン-8-オン(107mg、28%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.24(d, J=5.7Hz, 1H), 8.09(s, 1H), 6.75(d, J=2.2Hz, 1H), 6.59-6.55(m, 1H), 6.39(tt, J=5.1, 3.9Hz, 1H), 4.25-4.11(m, 2H), 4.01(q, J=8.3Hz, 4H), 3.73(s, 2H), 3.55(t, J=6.8Hz, 2H), 3.30(s, 3H), 2.23(t, J=6.8Hz, 2H). MS m/z: 470.15 [M+H]<sup>+</sup>.

30

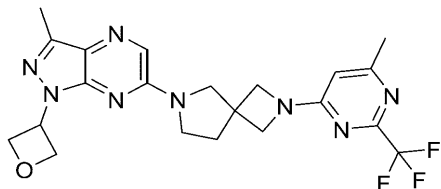
40

【2741】

実施例1143:3-メチル-6-(2-(6-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン

50

## 【化 1 4 4 9】



工程 1：2-（6-メチル-2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-カルボン酸 *tert*-ブチル：一般手順 I に従い、4-クロロ-6-メチル-2-（トリフルオロメチル）ピリミジン（10 g、51 mmol、1.0 当量）および 2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-カルボン酸 *tert*-ブチル（10.8 g、51 mmol、1.0 当量）を出発物質として使用し、2-（6-メチル-2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-カルボン酸 *tert*-ブチル（17 g、89%）を白色固形物として得た。MS  $m/z$ ：373 [M+H]<sup>+</sup>.

10

## 【2742】

工程 2：2-（6-メチル-2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン塩酸塩：一般手順 B に従い、2-（6-メチル-2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-カルボン酸 *tert*-ブチル（17 g）を出発物質として使用し、粗生成物 2-（6-メチル-2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン塩酸塩（15 g）を得た。MS  $m/z$ ：273 [M+H]<sup>+</sup>.

20

## 【2743】

工程 3：1-（3, 5-ジクロロピラジン-2-イル）エタン-1-オン・Et<sub>2</sub>O（1 L）中 3, 5-ジクロロピラジン-2-カルボニトリル（40 g、230 mmol、1.0 当量）の攪拌溶液にメチルマグネシウムブロミド（ジエチルエーテル中 3 M の溶液）（91.9 mL、276 mmol、1.2 当量）を -78℃ でアルゴン雰囲気下にて滴下した。滴下が終了した後、混合物を室温までゆっくり昇温させ、室温で 1 時間攪拌した。反応を氷/HCl（水中（1 M、1 L））で 0℃ にてクエンチした。混合物をジエチルエーテル（3×300 mL）で抽出し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（PE/EA（10：1）を用いて溶出）によって精製し、1-（3, 5-ジクロロピラジン-2-イル）エタン-1-オン（43 g、98%）を黄色液状物として得た。MS  $m/z$ ：191 [M+H]<sup>+</sup>.

30

## 【2744】

工程 4：6-クロロ-1-（4-メトキシベンジル）-3-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン・EtOH（300 mL）中 1-（3, 5-ジクロロピラジン-2-イル）エタン-1-オン（43 g、225 mmol、1.0 当量）と（4-メトキシベンジル）ヒドラジン二塩酸塩（44.6 g、236 mmol、1.05 当量）の溶液を一晚、室温で攪拌した。得られた混合物を濾過し、濾過ケーキを PE/EA（4/1）（3×300 mL）で洗浄した。次いで、得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を NMP（500 mL）と 2, 6-ジメチルピリジン（96.5 mL、900 mmol、4.0 当量）中に溶解させた。混合物を室温まで放冷した。得られた混合物を EtOAc（1.5 L）で抽出した。合わせた有機層を HCl（水中（1 M）（3×500 mL））で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（PE/EA（5：1）を用いて溶出）によって精製し、6-クロロ-1-（4-メトキシベンジル）-3-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン（19 g、29%）をオフホワイト色固形物として得た。MS  $m/z$ ：289

40

50

[M+H]<sup>+</sup>.

【2745】

工程5：6-クロロ-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン・ACN(400mL)/H<sub>2</sub>O(400mL)中6-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(19g、65.8mmol、1.0当量)とCAN(72.4g、132mmol、2.0当量)の溶液を3時間、60℃で攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE/EA(5:1))を用いて溶出)によって精製し、6-クロロ-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(10g、90%)を白色固形物として得た。MS m/z: 169 [M+H]<sup>+</sup>.

10

【2746】

工程6：6-クロロ-3-メチル-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン：一般手順Kに従い、6-クロロ-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(10g、59.2mmol、1.0当量)およびトリフルオロメタンスルホン酸オキセタン-3-イル(14.6g、71mmol、1.2当量)を出発物質として使用し、6-クロロ-3-メチル-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(7.2g、54%)を白色固形物として得た。MS m/z: 225 [M+H]<sup>+</sup>.

【2747】

工程7：3-メチル-6-(2-(6-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン：一般手順Iに従い、6-クロロ-3-メチル-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(5.5g、24.4mmol、1.0当量)および2-(6-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン塩酸塩(8.3g、26.8mmol、1.1当量)を出発物質として使用し、粗生成物を得た。この粗生成物を逆相フラッシュクロマトグラフィーにより、以下の条件：カラム、C18シリカゲル；移動相、MeCN/水(0.1%のNH<sub>3</sub>・H<sub>2</sub>O)、40分間で10%から100%までの勾配；検出器、UV 254nmで精製した。これにより、3-メチル-6-(2-(6-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(8.5g、76%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.99(s, 1H), 6.50(s, 1H), 5.81(tt, J=7.9, 6.5Hz, 1H), 5.05(t, J=6.4Hz, 2H), 4.94(dd, J=7.9, 6.3Hz, 2H), 4.11(q, J=9.1Hz, 4H), 3.84(s, 2H), 3.65(t, J=6.8Hz, 2H), 2.46(s, 3H), 2.35(s, 3H), 2.30(t, J=6.9Hz, 2H). MS m/z: 461.2 [M+H]<sup>+</sup>.

20

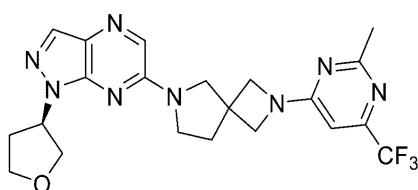
30

【2748】

実施例1144：(R)-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン

40

【化1450】



工程1：(R)-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン

50

4-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン:一般手順Iに従い、(R)-6-クロロ-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン(50mg、0.223mmol、1.0当量)および2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン(72.8mg、0.267mmol、1.2当量)を出発物質として使用し、(R)-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン(73.4mg、71%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.07(s, 2H), 6.66(s, 1H), 5.39-5.28(m, 1H), 4.22-4.02(m, 6H), 3.95-3.87(m, 2H), 3.86(d, J=8.2Hz, 2H), 3.66(t, J=6.9Hz, 2H), 2.43(s, 3H), 2.41-2.35(m, 2H), 2.30(t, J=7.0Hz, 2H). MS m/z: 461.30 [M+H]<sup>+</sup>.

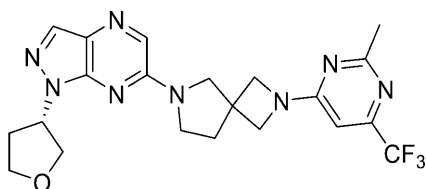
10

【2749】

実施例1145: (S)-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン

20

【化1451】



工程1: (S)-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン:一般手順Iに従い、(S)-6-クロロ-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン(50mg、0.223mmol、1.0当量)および2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン(61mg、0.223mmol、1.0当量)を出発物質として使用し、(S)-6-(2-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン(89.8mg、85%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.07(d, J=1.6Hz, 2H), 6.66(s, 1H), 5.44-5.21(m, 1H), 4.34-4.04(m, 6H), 3.93-3.83(m, 4H), 3.66(t, J=6.9Hz, 2H), 2.71-2.53(m, 3H), 2.43(s, 2H), 2.40-2.31(m, 2H). MS m/z: 461.2 [M+H]<sup>+</sup>.

30

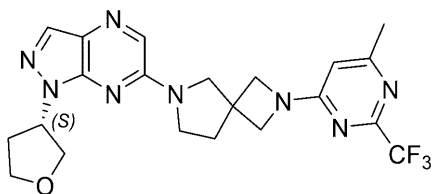
40

【2750】

実施例1146: (S)-6-(2-(6-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン

50

## 【化 1 4 5 2】



工程 1：2-（6-メチル-2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン塩酸塩：一般手順 B に従い、2-（6-メチル-2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-カルボン酸 tert-ブチル（200 mg）を出発物質として使用し、粗生成物 2-（6-メチル-2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン塩酸塩（140 mg）を得た。MS m/z：272 [M+H]<sup>+</sup>.

10

## 【2751】

工程 2：(S)-6-（2-（6-メチル-2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-イル）-1-（テトラヒドロフラン-3-イル）-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン：一般手順 I に従い、2-（6-メチル-2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン（60 mg、0.22 mmol、1.0 当量）および (S)-6-クロロ-1-（テトラヒドロフラン-3-イル）-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン（64.4 mg、0.286 mmol、1.3 当量）を出発物質として使用し、(S)-6-（2-（6-メチル-2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-イル）-1-（テトラヒドロフラン-3-イル）-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン（37.3 mg、36%）を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR（300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>）δ 8.10-8.02 (m, 2H), 6.50 (s, 1H), 5.43-5.19 (m, 1H), 4.26-4.02 (m, 6H), 3.94-3.82 (m, 4H), 3.66 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.42-2.27 (m, 7H). MS m/z：461.30 [M+H]<sup>+</sup>.

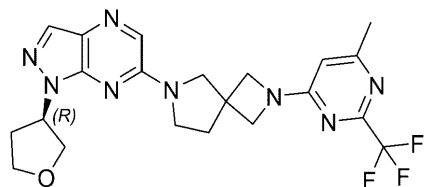
20

30

## 【2752】

実施例 1147：(R)-6-（2-（6-メチル-2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-イル）-1-（テトラヒドロフラン-3-イル）-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン

## 【化 1 4 5 3】



40

工程 1：(R)-6-（2-（6-メチル-2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-イル）-1-（テトラヒドロフラン-3-イル）-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン：一般手順 I に従い、2-（6-メチル-2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン（60 mg、0.22 mmol、1.0 当量）および (R)-6-クロロ-1-（テトラヒドロフラン-3-イル）-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン（54.4 mg、0.242 mmol、1.1 当量）を出発物質として使用し、(R)-6-（2-（6-メチル-2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-イル）-1-（テトラヒドロフラン-3-イル）-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン（37.3 mg、36%）を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR（300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>）δ 8.10-8.02 (m, 2H), 6.50 (s, 1H), 5.43-5.19 (m, 1H), 4.26-4.02 (m, 6H), 3.94-3.82 (m, 4H), 3.66 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.42-2.27 (m, 7H). MS m/z：461.30 [M+H]<sup>+</sup>.

50



2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン(46.2 mg、44%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.10-8.02(m, 2H), 6.50(s, 1H), 5.43-5.23(m, 1H), 4.28-4.02(m, 6H), 3.95-3.81(m, 4H), 3.73-3.60(m, 2H), 2.42-2.36(m, 2H), 2.34(s, 3H), 2.33-2.28(m, 2H). MS m/z: 461.30 [M+H]<sup>+</sup>.

【2753】

生物学的アッセイのデータおよび手順

例示的な化合物を、GCaseの活性化について生細胞PFBアッセイでHELA細胞において評価した(本質的に、Ysselstein et al., "LRRK2 kinase activity regulates lysosomal glucocerebrosidase in neurons derived from Parkinson's disease patients" Nature Communications (2019) 10:5570に記載のとおり)。表2の結果は、本開示の化合物がGCaseの強力なアクチベータであることを示す。EC<sub>50</sub>の範囲: A: <10 μM; B: >10~50 μM; C: >50~100 μM; D: >100 μM。

10

20

30

40

50

【表 2】

表 2. 例示的な化合物のインビトロでの酵素的 E C<sub>50</sub> 値

| 化合物<br>番号 | G C a<br>s e<br>E C <sub>50</sub><br>(μ<br>M) | 化合物<br>番号 | G C a<br>s e<br>E C <sub>50</sub><br>(μ<br>M) | 化合物<br>番号 | G C a<br>s e<br>E C <sub>50</sub><br>(μ<br>M) | 化合物<br>番号 | G C a<br>s e<br>E C <sub>50</sub><br>(μ<br>M) | 化合物<br>番号 | G C a<br>s e<br>E C <sub>50</sub><br>(μ<br>M) | 化合物<br>番号 | G C a<br>s e<br>E C <sub>50</sub><br>(μ<br>M) |
|-----------|-----------------------------------------------|-----------|-----------------------------------------------|-----------|-----------------------------------------------|-----------|-----------------------------------------------|-----------|-----------------------------------------------|-----------|-----------------------------------------------|
| 1         | A                                             | 2 3 4     | B                                             | 4 3 4     | B                                             | 6 3 4     | A                                             | 8 3 4     | A                                             | 1 0 3 4   | A                                             |
| 2         | A                                             | 2 3 5     | C                                             | 4 3 5     | A                                             | 6 3 5     | A                                             | 8 3 5     | A                                             | 1 0 3 5   | A                                             |
| 3         | A                                             | 2 3 6     | A                                             | 4 3 6     | B                                             | 6 3 6     | A                                             | 8 3 6     | A                                             | 1 0 3 6   | D                                             |
| 4         | A                                             | 2 3 7     | B                                             | 4 3 7     | C                                             | 6 3 7     | B                                             | 8 3 7     | A                                             | 1 0 3 7   | A                                             |
| 5         | A                                             | 2 3 8     | B                                             | 4 3 8     | B                                             | 6 3 8     | B                                             | 8 3 8     | B                                             | 1 0 3 8   | B                                             |
| 6         | A                                             | 2 3 9     | A                                             | 4 3 9     | B                                             | 6 3 9     | B                                             | 8 3 9     | A                                             | 1 0 3 9   | B                                             |
| 7         | A                                             | 2 4 0     | C                                             | 4 4 0     | C                                             | 6 4 0     | B                                             | 8 4 0     | A                                             | 1 0 4 0   | B                                             |
| 8         | A                                             | 2 4 1     | B                                             | 4 4 1     | A                                             | 6 4 1     | B                                             | 8 4 1     | A                                             | 1 0 4 1   | D                                             |
| 9         | A                                             | 2 4 2     | B                                             | 4 4 2     | A                                             | 6 4 2     | B                                             | 8 4 2     | B                                             | 1 0 4 2   | D                                             |
| 1 0       | A                                             | 2 4 3     | A                                             | 4 4 3     | A                                             | 6 4 3     | B                                             | 8 4 3     | B                                             | 1 0 4 3   | A                                             |
| 1 1       | A                                             | 2 4 4     | B                                             | 4 4 4     | A                                             | 6 4 4     | B                                             | 8 4 4     | A                                             | 1 0 4 4   | A                                             |
| 1 2       | B                                             | 2 4 5     | B                                             | 4 4 5     | B                                             | 6 4 5     | B                                             | 8 4 5     | B                                             | 1 0 4 5   | C                                             |
| 1 3       | B                                             | 2 4 6     | B                                             | 4 4 6     | A                                             | 6 4 6     | B                                             | 8 4 6     | B                                             | 1 0 4 6   | B                                             |
| 1 4       | B                                             | 2 4 7     | A                                             | 4 4 7     | A                                             | 6 4 7     | B                                             | 8 4 7     | B                                             | 1 0 4 7   | D                                             |
| 1 5       | B                                             | 2 4 8     | A                                             | 4 4 8     | A                                             | 6 4 8     | A                                             | 8 4 8     | B                                             | 1 0 4 8   | B                                             |
| 1 6       | B                                             | 2 4 9     | B                                             | 4 4 9     | A                                             | 6 4 9     | B                                             | 8 4 9     | A                                             | 1 0 4 9   | B                                             |
| 1 7       | B                                             | 2 5 0     | B                                             | 4 5 0     | B                                             | 6 5 0     | A                                             | 8 5 0     | A                                             | 1 0 5 0   | B                                             |
| 1 8       | B                                             | 2 5 1     | A                                             | 4 5 1     | B                                             | 6 5 1     | B                                             | 8 5 1     | A                                             | 1 0 5 1   | C                                             |
| 1 9       | B                                             | 2 5 2     | B                                             | 4 5 2     | A                                             | 6 5 2     | D                                             | 8 5 2     | B                                             | 1 0 5 2   | A                                             |
| 2 0       | B                                             | 2 5 3     | A                                             | 4 5 3     | B                                             | 6 5 3     | D                                             | 8 5 3     | B                                             | 1 0 5 3   | A                                             |
| 2 1       | B                                             | 2 5 4     | B                                             | 4 5 4     | B                                             | 6 5 4     | B                                             | 8 5 4     | B                                             | 1 0 5 4   | A                                             |
| 2 2       | B                                             | 2 5 5     | A                                             | 4 5 5     | B                                             | 6 5 5     | B                                             | 8 5 5     | B                                             | 1 0 5 5   | A                                             |
| 2 3       | B                                             | 2 5 6     | A                                             | 4 5 6     | B                                             | 6 5 6     | C                                             | 8 5 6     | B                                             | 1 0 5 6   | B                                             |
| 2 4       | B                                             | 2 5 7     | A                                             | 4 5 7     | B                                             | 6 5 7     | B                                             | 8 5 7     | A                                             | 1 0 5 7   | B                                             |
| 2 5       | B                                             | 2 5 8     | A                                             | 4 5 8     | A                                             | 6 5 8     | B                                             | 8 5 8     | B                                             | 1 0 5 8   | B                                             |
| 2 6       | B                                             | 2 5 9     | B                                             | 4 5 9     | B                                             | 6 5 9     | B                                             | 8 5 9     | B                                             | 1 0 5 9   | A                                             |
| 2 7       | B                                             | 2 6 0     | A                                             | 4 6 0     | A                                             | 6 6 0     | B                                             | 8 6 0     | B                                             | 1 0 6 0   | A                                             |
| 2 8       | B                                             | 2 6 1     | B                                             | 4 6 1     | D                                             | 6 6 1     | B                                             | 8 6 1     | A                                             | 1 0 6 1   | C                                             |
| 2 9       | B                                             | 2 6 2     | A                                             | 4 6 2     | B                                             | 6 6 2     | B                                             | 8 6 2     | D                                             | 1 0 6 2   | B                                             |
| 3 0       | B                                             | 2 6 3     | A                                             | 4 6 3     | B                                             | 6 6 3     | B                                             | 8 6 3     | A                                             | 1 0 6 3   | B                                             |
| 3 1       | B                                             | 2 6 4     | D                                             | 4 6 4     | A                                             | 6 6 4     | B                                             | 8 6 4     | B                                             | 1 0 6 4   | B                                             |
| 3 2       | B                                             | 2 6 5     | B                                             | 4 6 5     | D                                             | 6 6 5     | D                                             | 8 6 5     | B                                             | 1 0 6 5   | B                                             |
| 3 3       | B                                             | 2 6 6     | A                                             | 4 6 6     | D                                             | 6 6 6     | A                                             | 8 6 6     | B                                             | 1 0 6 6   | B                                             |
| 3 4       | B                                             | 2 6 7     | B                                             | 4 6 7     | A                                             | 6 6 7     | C                                             | 8 6 7     | D                                             | 1 0 6 7   | A                                             |
| 3 5       | B                                             | 2 6 8     | B                                             | 4 6 8     | A                                             | 6 6 8     | A                                             | 8 6 8     | B                                             | 1 0 6 8   | B                                             |

10

20

30

40

50

|       |   |       |   |       |   |       |   |       |   |         |   |
|-------|---|-------|---|-------|---|-------|---|-------|---|---------|---|
| 3 6   | B | 2 6 9 | B | 4 6 9 | D | 6 6 9 | B | 8 6 9 | B | 1 0 6 9 | B |
| 3 7   | B | 2 7 0 | B | 4 7 0 | B | 6 7 0 | B | 8 7 0 | D | 1 0 7 0 | A |
| 3 8   | B | 2 7 1 | B | 4 7 1 | A | 6 7 1 | A | 8 7 1 | B | 1 0 7 1 | A |
| 3 9   | C | 2 7 2 | B | 4 7 2 | D | 6 7 2 | B | 8 7 2 | A | 1 0 7 2 | B |
| 4 0   | C | 2 7 3 | B | 4 7 3 | B | 6 7 3 | A | 8 7 3 | B | 1 0 7 3 | A |
| 4 1   | C | 2 7 4 | A | 4 7 4 | D | 6 7 4 | A | 8 7 4 | A | 1 0 7 4 | A |
| 5 7   | B | 2 7 5 | A | 4 7 5 | D | 6 7 5 | B | 8 7 5 | A | 1 0 7 5 | B |
| 5 8   | B | 2 7 6 | B | 4 7 6 | C | 6 7 6 | A | 8 7 6 | B | 1 0 7 6 | B |
| 6 6   | A | 2 7 7 | B | 4 7 7 | A | 6 7 7 | B | 8 7 7 | A | 1 0 7 7 | A |
| 6 8   | A | 2 7 8 | A | 4 7 8 | A | 6 7 8 | B | 8 7 8 | B | 1 0 7 8 | A |
| 6 9   | B | 2 7 9 | A | 4 7 9 | D | 6 7 9 | B | 8 7 9 | A | 1 0 7 9 | B |
| 7 0   | A | 2 8 0 | B | 4 8 0 | B | 6 8 0 | B | 8 8 0 | A | 1 0 8 0 | B |
| 7 3   | A | 2 8 1 | A | 4 8 1 | B | 6 8 1 | B | 8 8 1 | A | 1 0 8 1 | A |
| 7 5   | A | 2 8 2 | A | 4 8 2 | B | 6 8 2 | B | 8 8 2 | A | 1 0 8 2 | A |
| 7 6   | A | 2 8 3 | A | 4 8 3 | B | 6 8 3 | A | 8 8 3 | B | 1 0 8 3 | B |
| 7 7   | A | 2 8 4 | C | 4 8 4 | A | 6 8 4 | A | 8 8 4 | B | 1 0 8 4 | A |
| 7 8   | B | 2 8 5 | B | 4 8 5 | D | 6 8 5 | B | 8 8 5 | B | 1 0 8 5 | A |
| 7 9   | A | 2 8 6 | A | 4 8 6 | C | 6 8 6 | D | 8 8 6 | B | 1 0 8 6 | B |
| 8 0   | B | 2 8 7 | D | 4 8 7 | B | 6 8 7 | A | 8 8 7 | B | 1 0 8 7 | A |
| 8 1   | B | 2 8 8 | B | 4 8 8 | D | 6 8 8 | A | 8 8 8 | A | 1 0 8 8 | A |
| 8 2   | B | 2 8 9 | B | 4 8 9 | B | 6 8 9 | B | 8 8 9 | A | 1 0 8 9 | B |
| 8 3   | B | 2 9 0 | A | 4 9 0 | A | 6 9 0 | A | 8 9 0 | A | 1 0 9 0 | D |
| 8 4   | B | 2 9 1 | A | 4 9 1 | B | 6 9 1 | B | 8 9 1 | B | 1 0 9 1 | D |
| 8 5   | B | 2 9 2 | B | 4 9 2 | B | 6 9 2 | B | 8 9 2 | A | 1 0 9 2 | D |
| 8 6   | A | 2 9 3 | B | 4 9 3 | A | 6 9 3 | A | 8 9 3 | A | 1 0 9 3 | B |
| 8 7   | A | 2 9 4 | B | 4 9 4 | A | 6 9 4 | B | 8 9 4 | B | 1 0 9 4 | A |
| 8 8   | A | 2 9 5 | B | 4 9 5 | B | 6 9 5 | A | 8 9 5 | A | 1 0 9 5 | B |
| 8 9   | B | 2 9 6 | A | 4 9 6 | B | 6 9 6 | A | 8 9 6 | A | 1 0 9 6 | A |
| 9 2   | B | 2 9 7 | B | 4 9 7 | C | 6 9 7 | B | 8 9 7 | A | 1 0 9 7 | B |
| 9 5   | B | 2 9 8 | D | 4 9 8 | B | 6 9 8 | A | 8 9 8 | A | 1 0 9 8 | A |
| 9 6   | B | 2 9 9 | B | 4 9 9 | A | 6 9 9 | A | 8 9 9 | A | 1 0 9 9 | A |
| 9 7   | C | 3 0 0 | C | 5 0 0 | D | 7 0 0 | A | 9 0 0 | A | 1 1 0 0 | B |
| 9 8   | C | 3 0 1 | B | 5 0 1 | D | 7 0 1 | B | 9 0 1 | A | 1 1 0 1 | B |
| 9 9   | A | 3 0 2 | A | 5 0 2 | A | 7 0 2 | B | 9 0 2 | A | 1 1 0 2 | A |
| 1 0 0 | B | 3 0 3 | A | 5 0 3 | A | 7 0 3 | A | 9 0 3 | A | 1 1 0 3 | A |
| 1 0 1 | B | 3 0 4 | A | 5 0 4 | B | 7 0 4 | A | 9 0 4 | A | 1 1 0 4 | B |
| 1 0 2 | B | 3 0 5 | B | 5 0 5 | D | 7 0 5 | B | 9 0 5 | B | 1 1 0 5 | A |
| 1 0 3 | B | 3 0 6 | B | 5 0 6 | D | 7 0 6 | A | 9 0 6 | B | 1 1 0 6 | A |
| 1 0 4 | B | 3 0 7 | A | 5 0 7 | A | 7 0 7 | B | 9 0 7 | A | 1 1 0 7 | A |
| 1 0 8 | B | 3 0 8 | B | 5 0 8 | B | 7 0 8 | B | 9 0 8 | B | 1 1 0 8 | A |
| 1 0 9 | B | 3 0 9 | B | 5 0 9 | B | 7 0 9 | B | 9 0 9 | B | 1 1 0 9 | B |
| 1 1 0 | B | 3 1 0 | B | 5 1 0 | D | 7 1 0 | B | 9 1 0 | B | 1 1 1 0 | C |

10

20

30

40

50

|       |   |       |   |       |   |       |   |       |   |         |   |
|-------|---|-------|---|-------|---|-------|---|-------|---|---------|---|
| 1 1 1 | B | 3 1 1 | B | 5 1 1 | A | 7 1 1 | B | 9 1 1 | B | 1 1 1 1 | B |
| 1 1 2 | B | 3 1 2 | C | 5 1 2 | A | 7 1 2 | B | 9 1 2 | B | 1 1 1 2 | A |
| 1 1 3 | D | 3 1 3 | B | 5 1 3 | B | 7 1 3 | A | 9 1 3 | B | 1 1 1 3 | B |
| 1 1 4 | B | 3 1 4 | D | 5 1 4 | A | 7 1 4 | A | 9 1 4 | B | 1 1 1 4 | A |
| 1 1 5 | B | 3 1 5 | B | 5 1 5 | A | 7 1 5 | A | 9 1 5 | A | 1 1 1 5 | B |
| 1 1 6 | B | 3 1 6 | B | 5 1 6 | A | 7 1 6 | A | 9 1 6 | A | 1 1 1 6 | B |
| 1 1 7 | A | 3 1 7 | B | 5 1 7 | A | 7 1 7 | A | 9 1 7 | C | 1 1 1 7 | D |
| 1 1 8 | B | 3 1 8 | B | 5 1 8 | D | 7 1 8 | A | 9 1 8 | B | 1 1 1 8 | D |
| 1 1 9 | A | 3 1 9 | B | 5 1 9 | B | 7 1 9 | A | 9 1 9 | A | 1 1 1 9 | B |
| 1 2 0 | A | 3 2 0 | A | 5 2 0 | B | 7 2 0 | B | 9 2 0 | B | 1 1 2 0 | D |
| 1 2 1 | A | 3 2 1 | A | 5 2 1 | A | 7 2 1 | D | 9 2 1 | B | 1 1 2 1 | D |
| 1 2 2 | A | 3 2 2 | B | 5 2 2 | A | 7 2 2 | B | 9 2 2 | A | 1 1 2 2 | B |
| 1 2 3 | B | 3 2 3 | D | 5 2 3 | A | 7 2 3 | B | 9 2 3 | A | 1 1 2 3 | B |
| 1 2 4 | A | 3 2 4 | B | 5 2 4 | A | 7 2 4 | B | 9 2 4 | A | 1 1 2 4 | C |
| 1 2 5 | B | 3 2 5 | B | 5 2 5 | A | 7 2 5 | B | 9 2 5 | B | 1 1 2 5 | B |
| 1 2 6 | A | 3 2 6 | B | 5 2 6 | A | 7 2 6 | B | 9 2 6 | B | 1 1 2 6 | A |
| 1 2 7 | A | 3 2 7 | B | 5 2 7 | A | 7 2 7 | A | 9 2 7 | B | 1 1 2 7 | A |
| 1 2 8 | B | 3 2 8 | B | 5 2 8 | A | 7 2 8 | B | 9 2 8 | B | 1 1 2 8 | B |
| 1 2 9 | B | 3 2 9 | B | 5 2 9 | A | 7 2 9 | A | 9 2 9 | B | 1 1 2 9 | A |
| 1 3 0 | B | 3 3 0 | B | 5 3 0 | A | 7 3 0 | B | 9 3 0 | B | 1 1 3 0 | A |
| 1 3 1 | A | 3 3 1 | B | 5 3 1 | A | 7 3 1 | B | 9 3 1 | B | 1 1 3 1 | D |
| 1 3 2 | B | 3 3 2 | A | 5 3 2 | B | 7 3 2 | B | 9 3 2 | B | 1 1 3 2 | B |
| 1 3 3 | A | 3 3 3 | A | 5 3 3 | A | 7 3 3 | A | 9 3 3 | A | 1 1 3 3 | B |
| 1 3 4 | A | 3 3 4 | C | 5 3 4 | A | 7 3 4 | A | 9 3 4 | A | 1 1 3 4 | D |
| 1 3 5 | C | 3 3 5 | B | 5 3 5 | A | 7 3 5 | B | 9 3 5 | C | 1 1 3 5 | B |
| 1 3 6 | B | 3 3 6 | B | 5 3 6 | A | 7 3 6 | B | 9 3 6 | A | 1 1 3 6 | A |
| 1 3 7 | D | 3 3 7 | A | 5 3 7 | D | 7 3 7 | A | 9 3 7 | A | 1 1 3 7 | C |
| 1 3 8 | B | 3 3 8 | B | 5 3 8 | B | 7 3 8 | A | 9 3 8 | B | 1 1 3 8 | B |
| 1 3 9 | B | 3 3 9 | B | 5 3 9 | B | 7 3 9 | A | 9 3 9 | A | 1 1 3 9 | A |
| 1 4 0 | B | 3 4 0 | A | 5 4 0 | B | 7 4 0 | A | 9 4 0 | A | 1 1 4 0 | A |
| 1 4 1 | B | 3 4 1 | B | 5 4 1 | A | 7 4 1 | A | 9 4 1 | A | 1 1 4 1 | A |
| 1 4 2 | A | 3 4 2 | D | 5 4 2 | A | 7 4 2 | A | 9 4 2 | B | 1 1 4 2 | A |
| 1 4 3 | A | 3 4 3 | D | 5 4 3 | B | 7 4 3 | B | 9 4 3 | A | 1 1 4 3 | A |
| 1 4 4 | A | 3 4 4 | A | 5 4 4 | B |       |   | 9 4 4 | A | 1 1 4 4 | A |
| 1 4 5 | B | 3 4 5 | A | 5 4 5 | D | 7 4 5 | A | 9 4 5 | B | 1 1 4 5 | B |
| 1 4 6 | A | 3 4 6 | C | 5 4 6 | B | 7 4 6 | A | 9 4 6 | B | 1 1 4 6 | B |
| 1 4 7 | A | 3 4 7 | B | 5 4 7 | B | 7 4 7 | B | 9 4 7 | A | 1 1 4 7 | A |
| 1 4 8 | A | 3 4 8 | B | 5 4 8 | D | 7 4 8 | A | 9 4 8 | B |         |   |
| 1 4 9 | A | 3 4 9 | B | 5 4 9 | D | 7 4 9 | B | 9 4 9 | B |         |   |
| 1 5 0 | B | 3 5 0 | A | 5 5 0 | D | 7 5 0 | A | 9 5 0 | D |         |   |
| 1 5 1 | B | 3 5 1 | A | 5 5 1 | A | 7 5 1 | B | 9 5 1 | A |         |   |
| 1 5 2 | A | 3 5 2 | A | 5 5 2 | A | 7 5 2 | A | 9 5 2 | B |         |   |

10

20

30

40

50

|       |   |       |   |       |   |       |   |       |   |  |  |
|-------|---|-------|---|-------|---|-------|---|-------|---|--|--|
| 1 5 3 | A | 3 5 3 | A | 5 5 3 | B | 7 5 3 | A | 9 5 3 | B |  |  |
| 1 5 4 | A | 3 5 4 | A | 5 5 4 | B | 7 5 4 | D | 9 5 4 | B |  |  |
| 1 5 5 | A | 3 5 5 | A | 5 5 5 | A | 7 5 5 | B | 9 5 5 | A |  |  |
| 1 5 6 | A | 3 5 6 | B | 5 5 6 | B | 7 5 6 | B | 9 5 6 | D |  |  |
| 1 5 7 | D | 3 5 7 | A | 5 5 7 | B | 7 5 7 | A | 9 5 7 | B |  |  |
| 1 5 8 | D | 3 5 8 | A | 5 5 8 | A | 7 5 8 | A | 9 5 8 | A |  |  |
| 1 5 9 | D | 3 5 9 | A | 5 5 9 | B | 7 5 9 | A | 9 5 9 | B |  |  |
| 1 6 0 | B | 3 6 0 | A | 5 6 0 | B | 7 6 0 | A | 9 6 0 | B |  |  |
| 1 6 1 | B | 3 6 1 | B | 5 6 1 | B | 7 6 1 | A | 9 6 1 | B |  |  |
| 1 6 2 | A | 3 6 2 | A | 5 6 2 | B | 7 6 2 | A | 9 6 2 | B |  |  |
| 1 6 3 | A | 3 6 3 | A | 5 6 3 | D | 7 6 3 | A | 9 6 3 | A |  |  |
| 1 6 4 | B | 3 6 4 | A | 5 6 4 | A | 7 6 4 | A | 9 6 4 | A |  |  |
| 1 6 5 | A | 3 6 5 | B | 5 6 5 | B | 7 6 5 | A | 9 6 5 | B |  |  |
| 1 6 6 | A | 3 6 6 | A | 5 6 6 | A | 7 6 6 | A | 9 6 6 | A |  |  |
| 1 6 7 | B | 3 6 7 | B | 5 6 7 | A | 7 6 7 | A | 9 6 7 | A |  |  |
| 1 6 8 | A | 3 6 8 | A | 5 6 8 | A | 7 6 8 | A | 9 6 8 | A |  |  |
| 1 6 9 | A | 3 6 9 | B | 5 6 9 | B | 7 6 9 | B | 9 6 9 | A |  |  |
| 1 7 0 | B | 3 7 0 | B | 5 7 0 | B | 7 7 0 | A | 9 7 0 | C |  |  |
| 1 7 1 | B | 3 7 1 | A | 5 7 1 | B | 7 7 1 | A | 9 7 1 | A |  |  |
| 1 7 2 | B | 3 7 2 | B | 5 7 2 | A | 7 7 2 | D | 9 7 2 | B |  |  |
| 1 7 3 | B | 3 7 3 | B | 5 7 3 | D | 7 7 3 | A | 9 7 3 | B |  |  |
| 1 7 4 | C | 3 7 4 | B | 5 7 4 | B | 7 7 4 | A | 9 7 4 | C |  |  |
| 1 7 5 | C | 3 7 5 | A | 5 7 5 | D | 7 7 5 | D | 9 7 5 | B |  |  |
| 1 7 6 | D | 3 7 6 | B | 5 7 6 | B | 7 7 6 | B | 9 7 6 | A |  |  |
| 1 7 7 | C | 3 7 7 | D | 5 7 7 | B | 7 7 7 | D | 9 7 7 | B |  |  |
| 1 7 8 | B | 3 7 8 | D | 5 7 8 | B | 7 7 8 | A | 9 7 8 | A |  |  |
| 1 7 9 | B | 3 7 9 | B | 5 7 9 | B | 7 7 9 | A | 9 7 9 | A |  |  |
| 1 8 0 | B | 3 8 0 | A | 5 8 0 | B | 7 8 0 | A | 9 8 0 | A |  |  |
| 1 8 1 | B | 3 8 1 | A | 5 8 1 | B | 7 8 1 | A | 9 8 1 | B |  |  |
| 1 8 2 | A | 3 8 2 | B | 5 8 2 | B | 7 8 2 | A | 9 8 2 | B |  |  |
| 1 8 3 | C | 3 8 3 | A | 5 8 3 | D | 7 8 3 | C | 9 8 3 | B |  |  |
| 1 8 4 | B | 3 8 4 | A | 5 8 4 | B | 7 8 4 | A | 9 8 4 | A |  |  |
| 1 8 5 | D | 3 8 5 | B | 5 8 5 | A | 7 8 5 | D | 9 8 5 | D |  |  |
| 1 8 6 | B | 3 8 6 | B | 5 8 6 | B | 7 8 6 | A | 9 8 6 | A |  |  |
| 1 8 7 | B | 3 8 7 | B | 5 8 7 | B | 7 8 7 | A | 9 8 7 | D |  |  |
| 1 8 8 | D | 3 8 8 | B | 5 8 8 | A | 7 8 8 | B | 9 8 8 | A |  |  |
| 1 8 9 | A | 3 8 9 | A | 5 8 9 | B | 7 8 9 | B | 9 8 9 | D |  |  |
| 1 9 0 | A | 3 9 0 | A | 5 9 0 | B | 7 9 0 | A | 9 9 0 | A |  |  |
| 1 9 1 | B | 3 9 1 | A | 5 9 1 | A | 7 9 1 | C | 9 9 1 | A |  |  |
| 1 9 2 | A | 3 9 2 | A | 5 9 2 | D | 7 9 2 | A | 9 9 2 | B |  |  |
| 1 9 3 | B | 3 9 3 | B | 5 9 3 | D | 7 9 3 | B | 9 9 3 | C |  |  |
| 1 9 4 | A | 3 9 4 | B | 5 9 4 | D | 7 9 4 | A | 9 9 4 | A |  |  |

10

20

30

40

50

|       |   |       |   |       |   |       |   |            |   |  |  |
|-------|---|-------|---|-------|---|-------|---|------------|---|--|--|
| 1 9 5 | B | 3 9 5 | A | 5 9 5 | A | 7 9 5 | A | 9 9 5      | A |  |  |
| 1 9 6 | D | 3 9 6 | B | 5 9 6 | A | 7 9 6 | A | 9 9 6      | B |  |  |
| 1 9 7 | B | 3 9 7 | B | 5 9 7 | D | 7 9 7 | A | 9 9 7      | A |  |  |
| 1 9 8 | B | 3 9 8 | B | 5 9 8 | B | 7 9 8 | B | 9 9 8      | B |  |  |
| 1 9 9 | A | 3 9 9 | B | 5 9 9 | B | 7 9 9 | A | 9 9 9      | B |  |  |
| 2 0 0 | B | 4 0 0 | B | 6 0 0 | C | 8 0 0 | A | 1 0 0<br>0 | A |  |  |
| 2 0 1 | B | 4 0 1 | B | 6 0 1 | A | 8 0 1 | C | 1 0 0<br>1 | A |  |  |
| 2 0 2 | B | 4 0 2 | D | 6 0 2 | B | 8 0 2 | B | 1 0 0<br>2 | A |  |  |
| 2 0 3 | B | 4 0 3 | B | 6 0 3 | B | 8 0 3 | A | 1 0 0<br>3 | B |  |  |
| 2 0 4 | B | 4 0 4 | A | 6 0 4 | D | 8 0 4 | B | 1 0 0<br>4 | B |  |  |
| 2 0 5 | A | 4 0 5 | B | 6 0 5 | D | 8 0 5 | B | 1 0 0<br>5 | B |  |  |
| 2 0 6 | A | 4 0 6 | B | 6 0 6 | C | 8 0 6 | B | 1 0 0<br>6 | B |  |  |
| 2 0 7 | A | 4 0 7 | B | 6 0 7 | B | 8 0 7 | A | 1 0 0<br>7 | A |  |  |
| 2 0 8 | B | 4 0 8 | B | 6 0 8 | C | 8 0 8 | B | 1 0 0<br>8 | B |  |  |
| 2 0 9 | A | 4 0 9 | B | 6 0 9 | B | 8 0 9 | A | 1 0 0<br>9 | B |  |  |
| 2 1 0 | A | 4 1 0 | C | 6 1 0 | A | 8 1 0 | B | 1 0 1<br>0 | C |  |  |
| 2 1 1 | B | 4 1 1 | B | 6 1 1 | D | 8 1 1 | A | 1 0 1<br>1 | B |  |  |
| 2 1 2 | B | 4 1 2 | B | 6 1 2 | C | 8 1 2 | A | 1 0 1<br>2 | B |  |  |
| 2 1 3 | B | 4 1 3 | A | 6 1 3 | A | 8 1 3 | A | 1 0 1<br>3 | A |  |  |
| 2 1 4 | B | 4 1 4 | B | 6 1 4 | B | 8 1 4 | A | 1 0 1<br>4 | A |  |  |
| 2 1 5 | A | 4 1 5 | B | 6 1 5 | B | 8 1 5 | B | 1 0 1<br>5 | B |  |  |
| 2 1 6 | B | 4 1 6 | B | 6 1 6 | B | 8 1 6 | B | 1 0 1<br>6 | A |  |  |
| 2 1 7 | B | 4 1 7 | A | 6 1 7 | B | 8 1 7 | A | 1 0 1<br>7 | B |  |  |
| 2 1 8 | B | 4 1 8 | A | 6 1 8 | B | 8 1 8 | A | 1 0 1<br>8 | B |  |  |
| 2 1 9 | B | 4 1 9 | B | 6 1 9 | B | 8 1 9 | A | 1 0 1<br>9 | A |  |  |
| 2 2 0 | A | 4 2 0 | B | 6 2 0 | B | 8 2 0 | A | 1 0 2      | A |  |  |

10

20

30

40

50

|       |   |       |   |       |   |       |   |            |   |  |  |
|-------|---|-------|---|-------|---|-------|---|------------|---|--|--|
|       |   |       |   |       |   |       |   | 0          |   |  |  |
| 2 2 1 | B | 4 2 1 | A | 6 2 1 | B | 8 2 1 | A | 1 0 2<br>1 | B |  |  |
| 2 2 2 | B | 4 2 2 | A | 6 2 2 | B | 8 2 2 | D | 1 0 2<br>2 | D |  |  |
| 2 2 3 | A | 4 2 3 | B | 6 2 3 | A | 8 2 3 | B | 1 0 2<br>3 | A |  |  |
| 2 2 4 | B | 4 2 4 | A | 6 2 4 | A | 8 2 4 | B | 1 0 2<br>4 | C |  |  |
| 2 2 5 | A | 4 2 5 | C | 6 2 5 | A | 8 2 5 | B | 1 0 2<br>5 | A |  |  |
| 2 2 6 | D | 4 2 6 | B | 6 2 6 | A | 8 2 6 | D | 1 0 2<br>6 | C |  |  |
| 2 2 7 | B | 4 2 7 | B | 6 2 7 | A | 8 2 7 | B | 1 0 2<br>7 | B |  |  |
| 2 2 8 | D | 4 2 8 | A | 6 2 8 | A | 8 2 8 | B | 1 0 2<br>8 | B |  |  |
| 2 2 9 | B | 4 2 9 | D | 6 2 9 | B | 8 2 9 | A | 1 0 2<br>9 | A |  |  |
| 2 3 0 | B | 4 3 0 | A | 6 3 0 | B | 8 3 0 | A | 1 0 3<br>0 | A |  |  |
| 2 3 1 | B | 4 3 1 | B | 6 3 1 | B | 8 3 1 | B | 1 0 3<br>1 | A |  |  |
| 2 3 2 | B | 4 3 2 | A | 6 3 2 | A | 8 3 2 | A | 1 0 3<br>2 | A |  |  |
| 2 3 3 | A | 4 3 3 | B | 6 3 3 | A | 8 3 3 | A | 1 0 3<br>3 | A |  |  |

10

20

## 【 2 7 5 4 】

均等物および範囲

30

特許請求の範囲において、冠詞、例えば“ a ”、“ a n ”および“ t h e ”は、そうでないことが示されていない限り、あるいは文脈から明白でない限り、1つまたは1つより多くを意味し得る。群の1つまたはそれより多くの構成員間に“ o r （または／もしくは） ”を含む請求項または記載事項は、そうでないことが示されていない限り、あるいは文脈から明白でない限り、その群の構成員のうちの1つ、1つより多く、または全部が所与の生成物またはプロセスに存在するか、使用されるか、あるいは関連するという条件を満たすとみなす。本発明は、その基の厳密に1つの構成員が所与の生成物またはプロセスに存在するか、使用されるか、あるいは関連する実施形態を含む。本発明は、その群の構成員のうちの1つより多く、または全部が所与の生成物またはプロセスに存在するか、使用されるか、あるいは関連する実施形態を含む。

40

## 【 2 7 5 5 】

さらに、本発明は、記載の請求項のうちの1つまたはそれより多くの1つまたはそれより多くの限定、構成要素、クローズおよび記述用語を別の請求項に導入したあらゆるバリエーション、組合せおよび並べ換えを包含している。例えば、別の請求項に従属する任意の請求項を、同じ先行請求項に従属する任意の他の請求項にみられる1つまたはそれより多くの限定を含むように変形してもよい。構成要素が、例えばマーカッシュ群の形式での羅列として示されている場合、該構成要素の各下位群もまた開示されており、いずれかの構成要素（1つまたは複数）を群から外してもよい。一般に、本発明または本発明の態様が特定の構成要素および／または特徴を含む（ c o m p r i s i n g ）と示されている場合、本発明または本発明の態様の一部の特定の実施形態は、かかる構成要素および／また

50

は特徴からなるもの、あるいは本質的にかかる構成要素および／または特徴からなるものであると理解されたい。簡素化の目的で、該実施形態は本明細書において、このとおりの言葉で具体的に示していない。また、用語“comprising（～を含む）”および“containing（～を含む）”はオープン形式であり、さらなる構成要素または工程を含むことを許容することを意図していることにも留意されたい。範囲が示されている場合、端点を含む。さらに、特に記載のない限り、または文脈および当業者の理解からそうでないことが明白でない限り、範囲として表示された値は、本発明の異なる実施形態において、本文中にそうでないことを明示していない限り、記載の範囲内の任意の具体的な値または部分範囲の該範囲の下限の単位の10分の1までが仮定され得る。

【2756】

本出願において、種々の発行済特許、公開特許出願、学術論文および他の刊行物を引用しており、それらはすべて、引用により本明細書に組み込まれる。組み込まれるいずれかの参考文献と本出願との間に矛盾がある場合は、本出願に支配されるものとする。また、先行技術の範囲に含まれる本発明の具体的な実施形態（あれば）は、その請求項のうちの1つまたはそれより多く（あれば）から明白に除外され得る。かかる実施形態は当業者にはわかると思われるため、除外されることが本明細書に明示されていない場合であっても除外され得る。本発明のいずれかの具体的な実施形態は、先行技術の存在に関連していようとそうでなかろうと、なんらかの理由でいずれかの請求項から除外される場合があり得る。

【2757】

当業者は、常套的な範囲内の実験手法を用いて、本明細書に記載の具体的な実施形態の多くの均等物を認識し、または確認することができよう。本明細書に記載の本発明の実施形態の範囲は、上記の説明（Description）に限定されることが意図されるのではなく、添付の特許請求の範囲に示されるとおりである。当業者には、本記載内容に対する種々の変更および修正が、以下の特許請求の範囲において規定される本発明の趣旨または範囲から逸脱することなく行なわれ得ることが認識されよう。

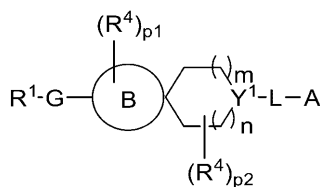
【2758】

完全を期すために、本開示の種々の態様を、以下の番号付けしたクローズに提示する：

【2759】

クローズ1．式（I）：

【化1454】



式中：

$\text{R}^1$  は、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアリールまたは窒素保護基であり；

$\text{G}$  は、結合、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{OC}(\text{R}^5)(\text{R}^6)-$  または  $-\text{C}(\text{R}^5)(\text{R}^6)-$  であり；

$\text{B}$  は、環内に少なくとも1個の窒素原子を含むシクロアルキルまたはヘテロシクリルであり；

各出現箇所の  $\text{R}^4$  は、独立して、ハロゲン、置換または非置換のアルキル、置換または非置換のアルコキシであるか、あるいは同じ炭素上の存在する場合の2つの  $\text{R}^4$  がこの炭素とともにカルボニルを形成しており；

$\text{Y}^1$  は、 $\text{N}$  または  $\text{CR}^5$  であり；

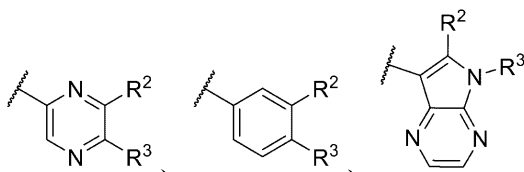


各出現箇所の  $R^5$  および  $R^6$  は各々、独立して、水素、ハロゲンまたは置換もしくは非置換のアルキルであり；

$L$  は、結合、 $-SO_2-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)C(R^5)(R^6)-$  または  $-NHC(=O)-$  であり；

$A$  は、

【化 1 4 5 5】



10

または置換もしくは非置換の 5 員ヘテロアリアルであり；

$R^2$  および  $R^3$  は各々、独立して、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のカルボシクリル、置換もしくは非置換のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアリアル、または置換もしくは非置換のヘテロアリアルであるか；あるいは  $R^2$  と  $R^3$  が、これらが結合している原子と一体となって、置換もしくは非置換のカルボシクリル、置換もしくは非置換のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアリアル、または置換もしくは非置換のヘテロアリアルを形成しており；

$m$  および  $n$  は各々、独立して、0、1 または 2 であり；

20

$p_1$  および  $p_2$  は各々、独立して、0、1、2、3、4、5 または 6 である化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【2 7 6 0】

クローズ 2.  $R^1$  が、置換もしくは非置換のヘテロアリアルまたは窒素保護基である、クローズ 1 の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【2 7 6 1】

クローズ 3.  $R^1$  が、置換または非置換のヘテロアリアルである、クローズ 1 もしくは 2 の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【2 7 6 2】

クローズ 4.  $R^1$  が、置換または非置換のピリジニルである、クローズ 1 ～ 3 のいずれかの化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

30

【2 7 6 3】

クローズ 5.  $R^1$  が置換ピリジニルである、クローズ 1 ～ 4 のいずれかの化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【2 7 6 4】

クローズ 6.  $R^1$  が、ハロゲンまたはハロアルキルで置換されているピリジニルである、クローズ 1 ～ 5 のいずれかの化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【2 7 6 5】

クローズ 7.  $R^1$  が、ハロアルキルで置換されているピリジニルである、クローズ 1 ～ 6 のいずれかの化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

40

【2 7 6 6】

クローズ 8.  $R^1$  が、トリフルオロメチルで置換されているピリジニルである、クローズ 1 ～ 7 のいずれかの化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【2 7 6 7】

クローズ 9.  $R^1$  が、置換または非置換のフェニルである、クローズ 1 の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【2 7 6 8】

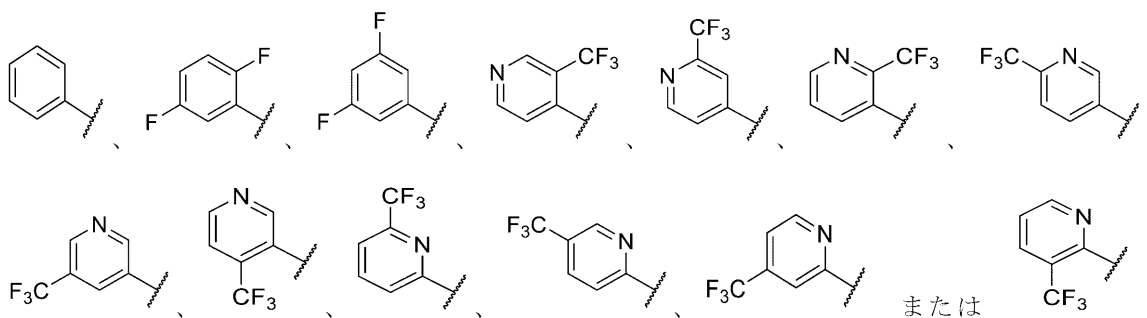
クローズ 10.  $R^1$  が、非置換フェニルまたはハロゲンもしくはハロアルキルで置換されているフェニルである、クローズ 1 もしくは 9 のいずれかの化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

50

【 2 7 6 9 】

クローズ 1 1 .  $R^1$  が

【 化 1 4 5 6 】



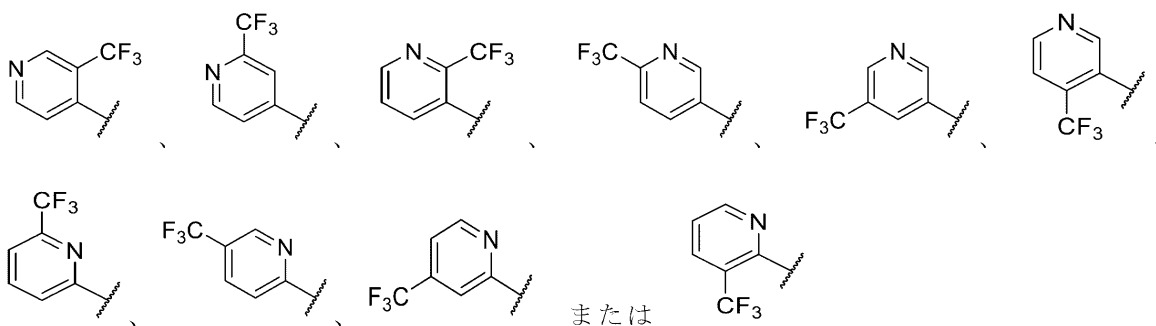
10

である、クローズ 1 ~ 1 0 のいずれかの化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【 2 7 7 0 】

クローズ 1 2 .  $R^1$  が

【 化 1 4 5 7 】



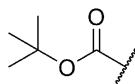
20

である、クローズ 1 ~ 1 1 のいずれかの化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【 2 7 7 1 】

クローズ 1 3 .  $R^1$  が窒素保護基（例えば、

【 化 1 4 5 8 】



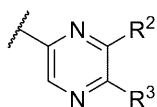
30

) である、クローズ 1 もしくは 2 のいずれかの化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【 2 7 7 2 】

クローズ 1 4 . A が

【 化 1 4 5 9 】



40

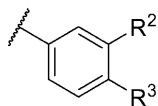
である、クローズ 1 ~ 1 3 のいずれかの化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【 2 7 7 3 】

クローズ 1 5 . A が

50

## 【化 1 4 6 0】



である、クローズ 1 ～ 1 3 のいずれかの化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

## 【 2 7 7 4】

クローズ 1 6 .  $R^2$  および  $R^3$  が各々、独立して、水素、または置換もしくは非置換のヘテロアリールであるか；あるいは  $R^2$  と  $R^3$  が、これらが結合している原子と一体とな

10

## 【 2 7 7 5】

クローズ 1 7 .  $R^2$  が、置換または非置換のヘテロアリールである、クローズ 1 ～ 1 6 のいずれかの化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

## 【 2 7 7 6】

クローズ 1 8 .  $R^2$  が、置換または非置換のチアジアゾリルである、クローズ 1 ～ 1 7 のいずれかの化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

## 【 2 7 7 7】

クローズ 1 9 .  $R^3$  が水素である、クローズ 1 ～ 1 8 のいずれかの化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

20

## 【 2 7 7 8】

クローズ 2 0 .  $R^2$  と  $R^3$  が、これらが結合している原子と一体となって、置換または非置換のヘテロアリールを形成している、クローズ 1 ～ 1 6 のいずれかの化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

## 【 2 7 7 9】

クローズ 2 1 .  $R^2$  と  $R^3$  が、これらが結合している原子と一体となって、置換もしくは非置換のピロリルまたは置換もしくは非置換のピラゾリルを形成している、クローズ 1 ～ 2 0 のいずれかの化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

## 【 2 7 8 0】

クローズ 2 2 .  $R^2$  と  $R^3$  が、これらが結合している原子と一体となって、置換または非置換のピラゾリルを形成している、クローズ 1 ～ 2 0 のいずれかの化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

30

## 【 2 7 8 1】

クローズ 2 3 . A が、置換または非置換の 5 員ヘテロアリールである、クローズ 1 ～ 1 3 のいずれかの化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

## 【 2 7 8 2】

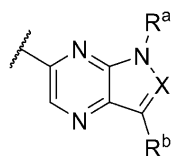
クローズ 2 4 . A が、置換もしくは非置換のピラゾリル、または置換もしくは非置換のチアゾリルである、クローズ 1 ～ 1 3 のいずれかの化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

40

## 【 2 7 8 3】

クローズ 2 5 . A が

## 【化 1 4 6 1】



であり；ここで、X は、N または  $CR^a$  であり；各  $R^a$  は、独立して、水素、または置

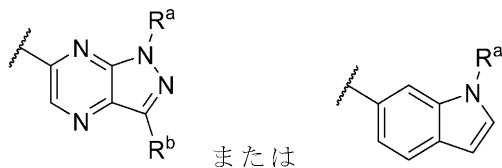
50

換もしくは非置換のアルキルであり； $R^b$ は、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換のアルコキシである、クローズ 1 ～ 22 のいずれかの化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【2784】

クローズ 26 . A が

【化1462】



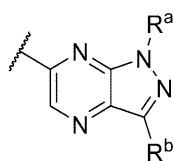
10

であり；ここで、 $R^a$ は、水素または置換もしくは非置換のアルキルである、クローズ 1 ～ 22 のいずれかの化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【2785】

クローズ 27 . A が

【化1463】



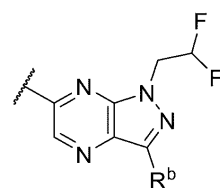
20

であり；ここで、 $R^a$ は、置換または非置換のアルキルである、クローズ 1 ～ 22 のいずれかの化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【2786】

クローズ 28 . A が

【化1464】



30

であり； $R^b$ は、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換のアルコキシである、クローズ 1 ～ 22 のいずれかのクローズまたはその薬学的に許容され得る塩。

【2787】

クローズ 29 .  $R^b$ が、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換のアルコキシである、クローズ 25 ～ 28 のいずれかのクローズまたはその薬学的に許容され得る塩。

40

【2788】

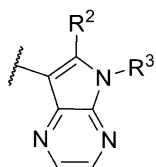
クローズ 30 .  $R^b$ が水素である、クローズ 25 ～ 28 のいずれかの化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【2789】

クローズ 31 . A が

50

【化 1 4 6 5】



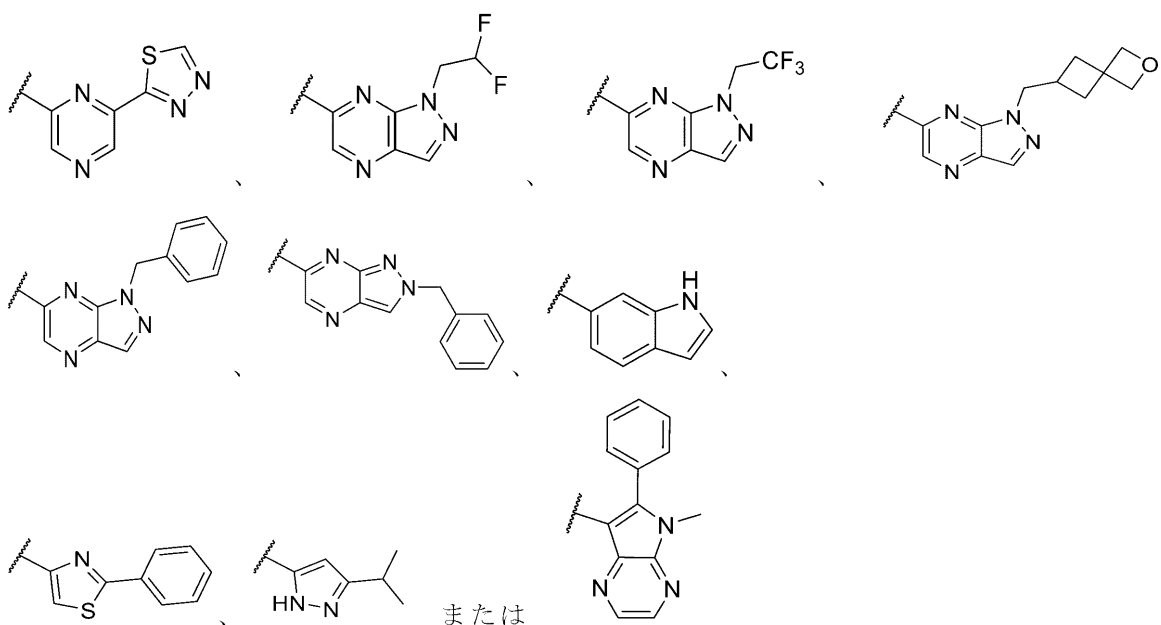
である、クローズ 1 ~ 22 のいずれかの化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

**【 2 7 9 0 】**

クローズ 3 2 . A が、

10

【化 1 4 6 6】



20

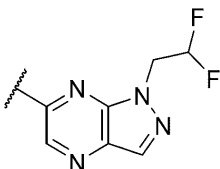
である、クローズ 1 ~ 22 のいずれかの化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

30

**【 2 7 9 1 】**

クローズ 33. Aが

【化 1 4 6 7】



である、クローズ 1 ~ 22 のいずれかの化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

40

**【 2 7 9 2 】**

クローズ 34. G が、結合または  $-O-$  である、クローズ 1 ~ 33 のいずれかの化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

**【 2 7 9 3 】**

クローズ 35. G が結合である、クローズ 1 ~ 34 のいずれかの化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

**【 2 7 9 4 】**

クローズ 36. G が -O- である、クローズ 1 ~ 34 のいずれかの化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

**【 2 7 9 5 】**

50

クローズ 37.  $G$  が  $-C(R^5)(R^6)-$  である、クローズ 1 ~ 33 のいずれかの化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【2796】

クローズ 38.  $G$  が  $-OC(R^5)(R^6)-$  である、クローズ 1 ~ 33 のいずれかの化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【2797】

クローズ 39.  $Y^1$  が  $N$  である、クローズ 1 ~ 38 のいずれかの化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【2798】

クローズ 40.  $Y^1$  が  $CR^5$  である、クローズ 1 ~ 38 のいずれかの化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

10

【2799】

クローズ 41.  $m$  が 1 であり； $n$  が 1 である、クローズ 1 ~ 40 のいずれかの化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【2800】

クローズ 42.  $m$  が 0 であり； $n$  が 0 である、クローズ 1 ~ 40 のいずれかの化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【2801】

クローズ 43.  $m$  が 2 であり； $n$  が 0 である、クローズ 1 ~ 40 のいずれかの化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

20

【2802】

クローズ 44.  $m$  が 1 であり； $n$  が 0 である、クローズ 1 ~ 40 のいずれかの化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【2803】

クローズ 45.  $m$  が 0 であり； $n$  が 1 である、クローズ 1 ~ 40 のいずれかの化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【2804】

クローズ 46.  $m$  が 0 であり； $n$  が 2 である、クローズ 1 ~ 40 のいずれかの化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【2805】

30

クローズ 47.  $L$  が結合である、クローズ 1 ~ 46 のいずれかの化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【2806】

クローズ 48.  $L$  が  $-C(=O)-$  である、クローズ 1 ~ 46 のいずれかの化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【2807】

クローズ 49.  $L$  が  $-C(=O)C(R^5)(R^6)-$  である、クローズ 1 ~ 46 のいずれかの化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【2808】

クローズ 50.  $L$  が  $-SO_2-$  である、クローズ 1 ~ 46 のいずれかの化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

40

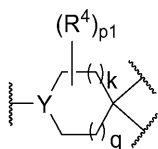
【2809】

クローズ 51.  $L$  が  $-NHC(=O)-$  である、クローズ 1 ~ 46 のいずれかの化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【2810】

クローズ 52.  $-B(R^4)_{p1}-$  が

## 【化 1 4 6 8】



であり；ここで：Yは、NまたはC R<sup>5</sup>であり；kおよびqは各々、独立して、0、1または2であり；Yは式（I）のGに結合している、クローズ1～51のいずれかの化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

10

## 【2 8 1 1】

クローズ53．YがNである、クローズ52の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

## 【2 8 1 2】

クローズ54．YがC R<sup>5</sup>である、クローズ52の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

## 【2 8 1 3】

クローズ55．kが0であり；qが2である、クローズ52～54のいずれかの化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

## 【2 8 1 4】

クローズ56．kが1であり；qが1である、クローズ52～54のいずれかの化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

20

## 【2 8 1 5】

クローズ57．kが0であり；qが0である、クローズ52～54のいずれかの化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

## 【2 8 1 6】

クローズ58．kが2であり；qが0である、クローズ52～54のいずれかの化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

## 【2 8 1 7】

クローズ59．kが1であり；qが0である、クローズ52～54のいずれかの化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

30

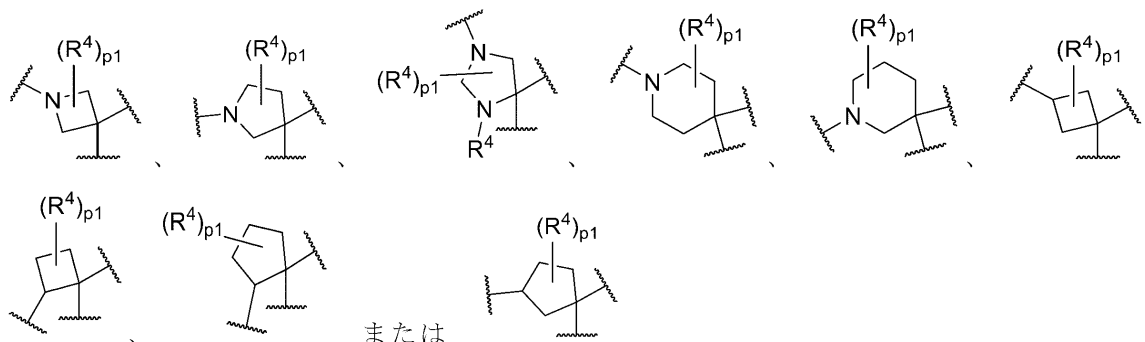
## 【2 8 1 8】

クローズ60．kが0であり；qが1である、クローズ52～54のいずれかの化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

## 【2 8 1 9】

クローズ61．-B(R<sup>4</sup>)<sub>p1</sub>-が

## 【化 1 4 6 9】



40

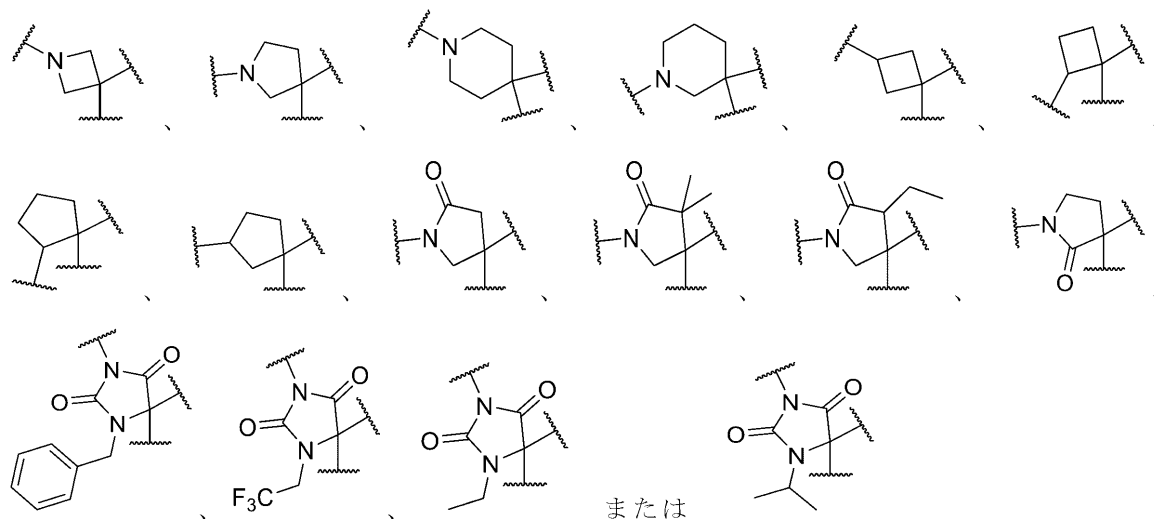
である、クローズ1～60のいずれかの化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

## 【2 8 2 0】

クローズ62．-B(R<sup>4</sup>)<sub>p1</sub>-が

50

## 【化 1 4 7 0】



10

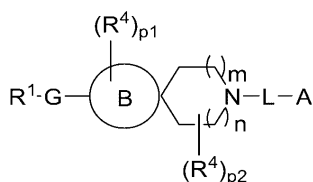
である、クローズ 1 ～ 6 1 のいずれかの化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

## 【2 8 2 1】

クローズ 6 3 . 式 ( I - a ) :

## 【化 1 4 7 1】

20



( I - a )

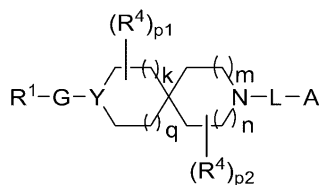
のものである、クローズ 1 の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

## 【2 8 2 2】

30

クローズ 6 4 . 式 ( I - b ) :

## 【化 1 4 7 2】



( I - b )

40

式中：Y は、N または C R <sup>5</sup> であり；k および q は各々、独立して、0、1 または 2 である

のものである、クローズ 1 もしくは 5 2 の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

## 【2 8 2 3】

クローズ 6 5 . Y が N である、クローズ 6 4 の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

## 【2 8 2 4】

クローズ 6 6 . Y が C R <sup>5</sup> である、クローズ 6 4 の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

## 【2 8 2 5】

50



クローズ 67.、クローズ 64～66 のいずれかの化合物またはその薬学的に許容され得る塩。k が 0 であり； q が 2 である。

【2826】

クローズ 68. k が 1 であり； q が 1 である、クローズ 64～66 のいずれかの化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【2827】

クローズ 69. k が 0 であり； q が 0 である、クローズ 64～66 のいずれかの化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【2828】

クローズ 70. k が 2 であり； q が 0 である、クローズ 64～66 のいずれかの化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

10

【2829】

クローズ 71. k が 1 であり； q が 0 である、クローズ 64～66 のいずれかの化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【2830】

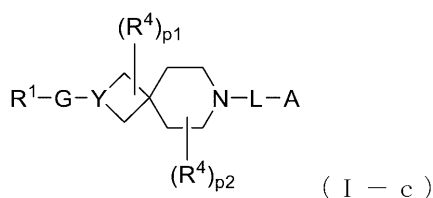
クローズ 72. k が 0 であり； q が 1 である、クローズ 64～66 のいずれかの化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【2831】

クローズ 73. 式 (I-c) :

【化1473】

20



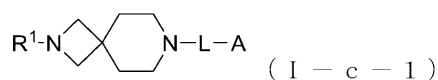
のものである、クローズ 1 の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【2832】

クローズ 74. 式 (I-c-1) :

30

【化1474】



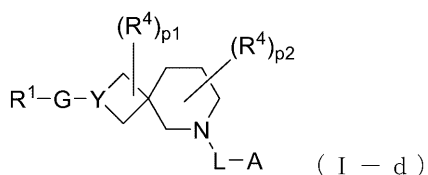
のものである、クローズ 1 の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【2833】

クローズ 75. 式 (I-d) :

【化1475】

40



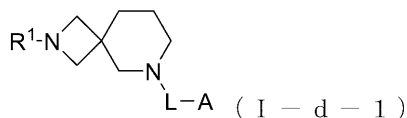
のものである、クローズ 1 の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【2834】

クローズ 76. 式 (I-d-1) :

50

## 【化 1 4 7 6】

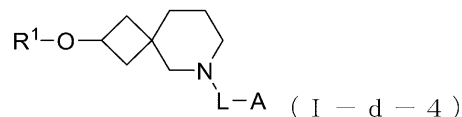


のものである、クローズ 1 の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

## 【 2 8 3 5】

クローズ 7 7 . 式 ( I - d - 4 ) :

## 【化 1 4 7 7】

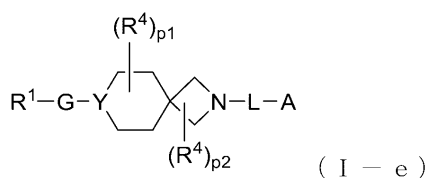


のものである、クローズ 1 の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

## 【 2 8 3 6】

クローズ 7 8 . 式 ( I - e ) :

## 【化 1 4 7 8】

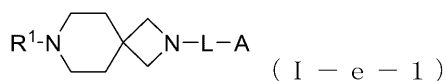


のものである、クローズ 1 の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

## 【 2 8 3 7】

クローズ 7 9 . 式 ( I - e - 1 ) :

## 【化 1 4 7 9】

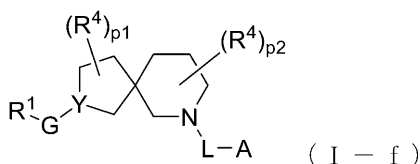


のものである、クローズ 1 の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

## 【 2 8 3 8】

クローズ 8 0 . 式 ( I - f ) :

## 【化 1 4 8 0】



のものである、クローズ 1 の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

## 【 2 8 3 9】

クローズ 8 1 . 式 ( I - f - 1 ) :

10

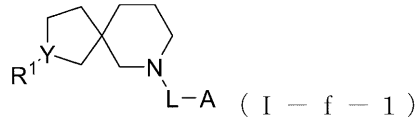
20

30

40

50

【化 1 4 8 1】

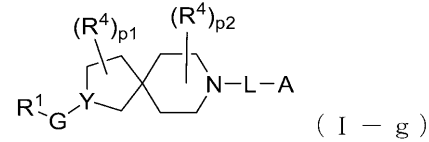


のものである、クローズ 1 の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【 2 8 4 0】

クローズ 8 2 . 式 ( I - g ) :

【化 1 4 8 2】

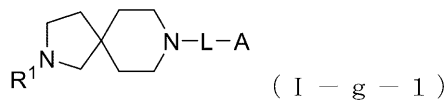


のものである、クローズ 1 の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【 2 8 4 1】

クローズ 8 3 . 式 ( I - g - 1 ) :

【化 1 4 8 3】

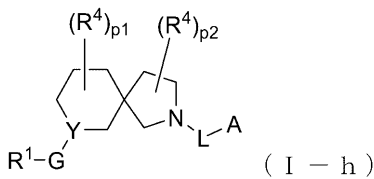


のものである、クローズ 1 の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【 2 8 4 2】

クローズ 8 4 . 式 ( I - h ) :

【化 1 4 8 4】

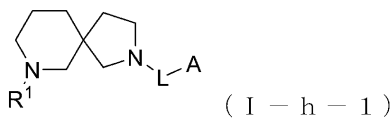


のものである、クローズ 1 の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【 2 8 4 3】

クローズ 8 5 . 式 ( I - h - 1 ) :

【化 1 4 8 5】



のものである、クローズ 1 の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【 2 8 4 4】

クローズ 8 6 . 式 ( I - i ) :

10

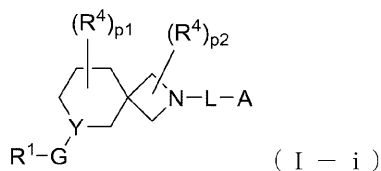
20

30

40

50

## 【化 1 4 8 6】



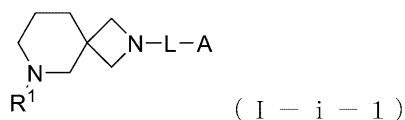
のものである、クローズ 1 の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

## 【 2 8 4 5】

10

クローズ 8 7 . 式 ( I - i - 1 ) :

## 【化 1 4 8 7】



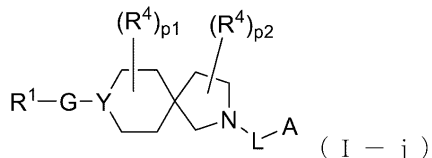
のものである、クローズ 1 の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

## 【 2 8 4 6】

20

クローズ 8 8 . 式 ( I - j ) :

## 【化 1 4 8 8】



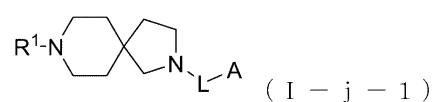
のものである、クローズ 1 の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

## 【 2 8 4 7】

30

クローズ 8 9 . 式 ( I - j - 1 ) :

## 【化 1 4 8 9】



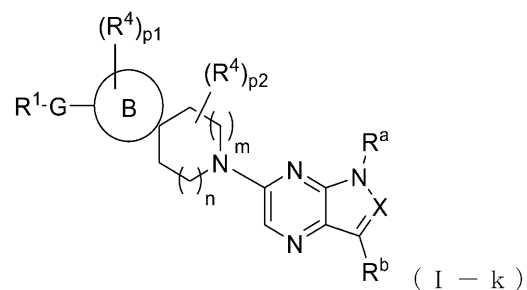
のものである、クローズ 1 の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

## 【 2 8 4 8】

40

クローズ 9 0 . 式 ( I - k ) :

## 【化 1 4 9 0】



式中：X は、N または C R<sup>a</sup> であり；各 R<sup>a</sup> は、独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換のヘテロシクリルであり；R<sup>b</sup> は、水素、ハロゲ

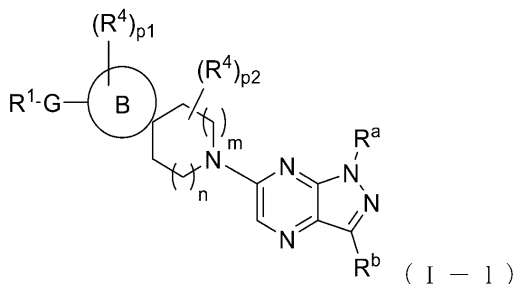
50

ン、置換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換のアルコキシであるものである、クローズ 1 の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【 2 8 4 9 】

クローズ 9 1 . 式 ( I - l ) :

【 化 1 4 9 1 】



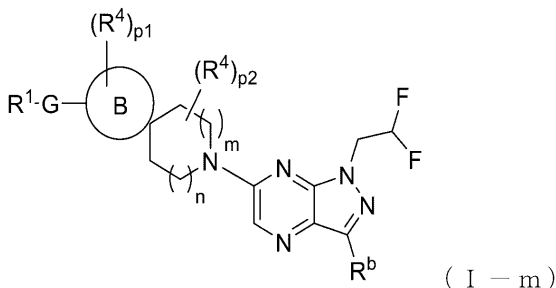
10

式中： $R^a$  は、独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換のヘテロシクリルであり； $R^b$  は、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換のアルコキシであるものである、クローズ 1 の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【 2 8 5 0 】

クローズ 9 2 . 式 ( I - m ) :

【 化 1 4 9 2 】



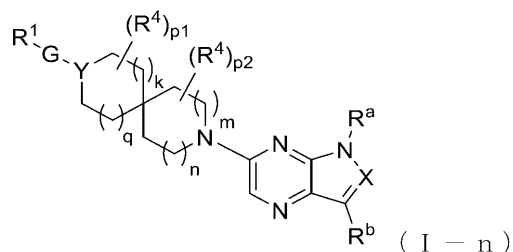
20

のものであって； $R^b$  は、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換のアルコキシである、クローズ 1 の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【 2 8 5 1 】

クローズ 9 3 . 式 ( I - n ) :

【 化 1 4 9 3 】



30

式中：X は、N または  $CR^a$  であり；各  $R^a$  は、独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換のヘテロシクリルであり； $R^b$  は、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換のアルコキシであるものであるクローズ 5 2 または 6 4 の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

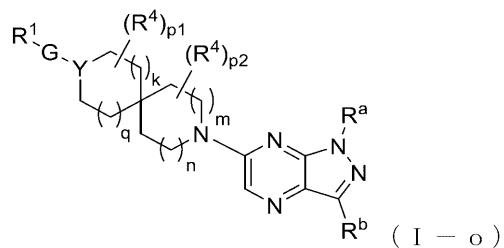
【 2 8 5 2 】

クローズ 9 4 . 式 ( I - o ) :

40

50

## 【化 1 4 9 4】



式中：R<sup>a</sup>は、水素、置換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換のヘテロシクリルであり；R<sup>b</sup>は、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換のアルコキシである

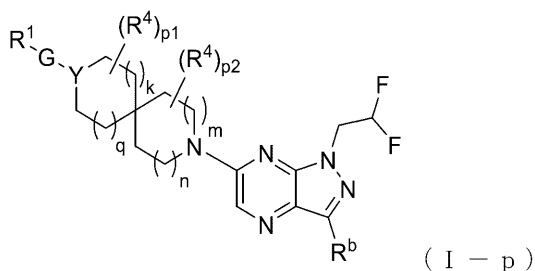
10

のものであるクローズ 5 2 または 6 4 の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

## 【 2 8 5 3】

クローズ 9 5 . 式 ( I - p ) :

## 【化 1 4 9 5】



20

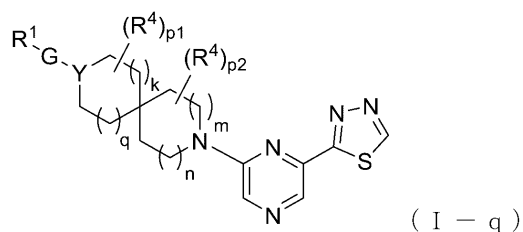
式中、R<sup>b</sup>は、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換のアルコキシである

のものであるクローズ 5 2 または 6 4 の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

## 【 2 8 5 4】

クローズ 9 6 . 式 ( I - q ) :

## 【化 1 4 9 6】



30

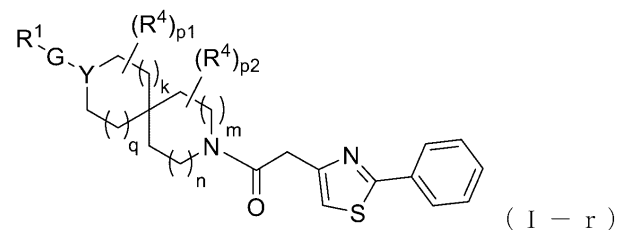
のものであるクローズ 5 2 または 6 4 の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

40

## 【 2 8 5 5】

クローズ 9 7 . 式 ( I - r ) :

## 【化 1 4 9 7】



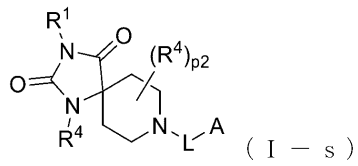
50

のものであるクローズ 5 2 または 6 4 の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【 2 8 5 6 】

クローズ 9 8 . 式 ( I - s ) :

【 化 1 4 9 8 】



10

のものである、クローズ 1 の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【 2 8 5 7 】

クローズ 9 9 .

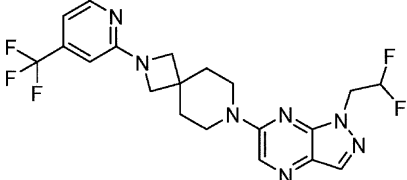
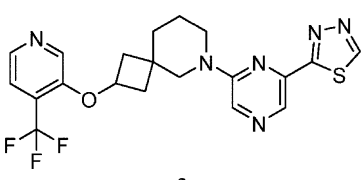
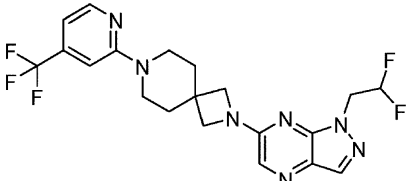
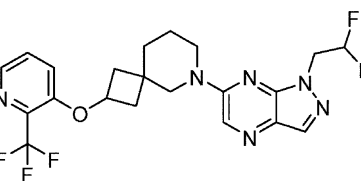
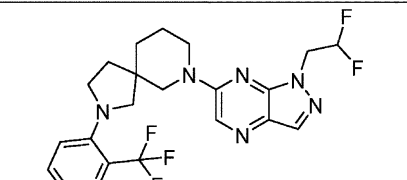
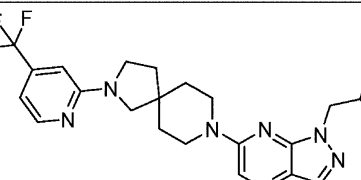
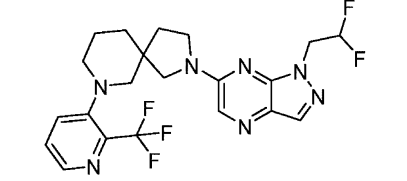
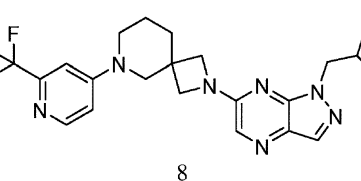
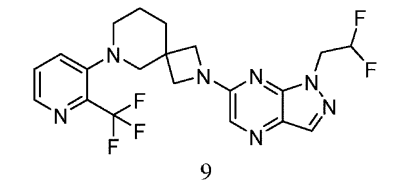
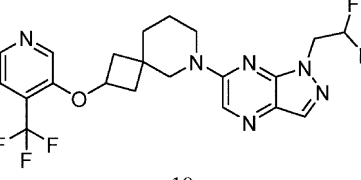
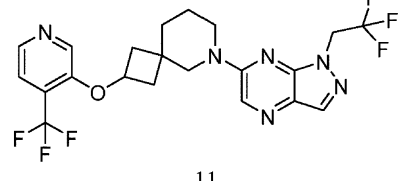
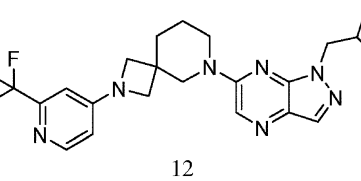
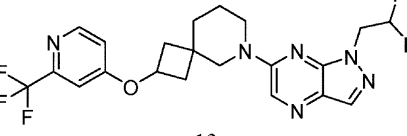
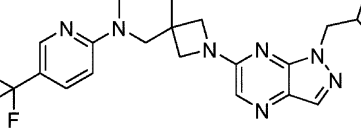
20

30

40

50

【表 3】

|                                                                                               |                                                                                                |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>1</p>    |  <p>2</p>    |
|  <p>3</p>    |  <p>4</p>    |
|  <p>5</p>    |  <p>6</p>    |
|  <p>7</p>   |  <p>8</p>   |
|  <p>9</p>  |  <p>10</p> |
|  <p>11</p> |  <p>12</p> |
|  <p>13</p> |  <p>14</p> |

10

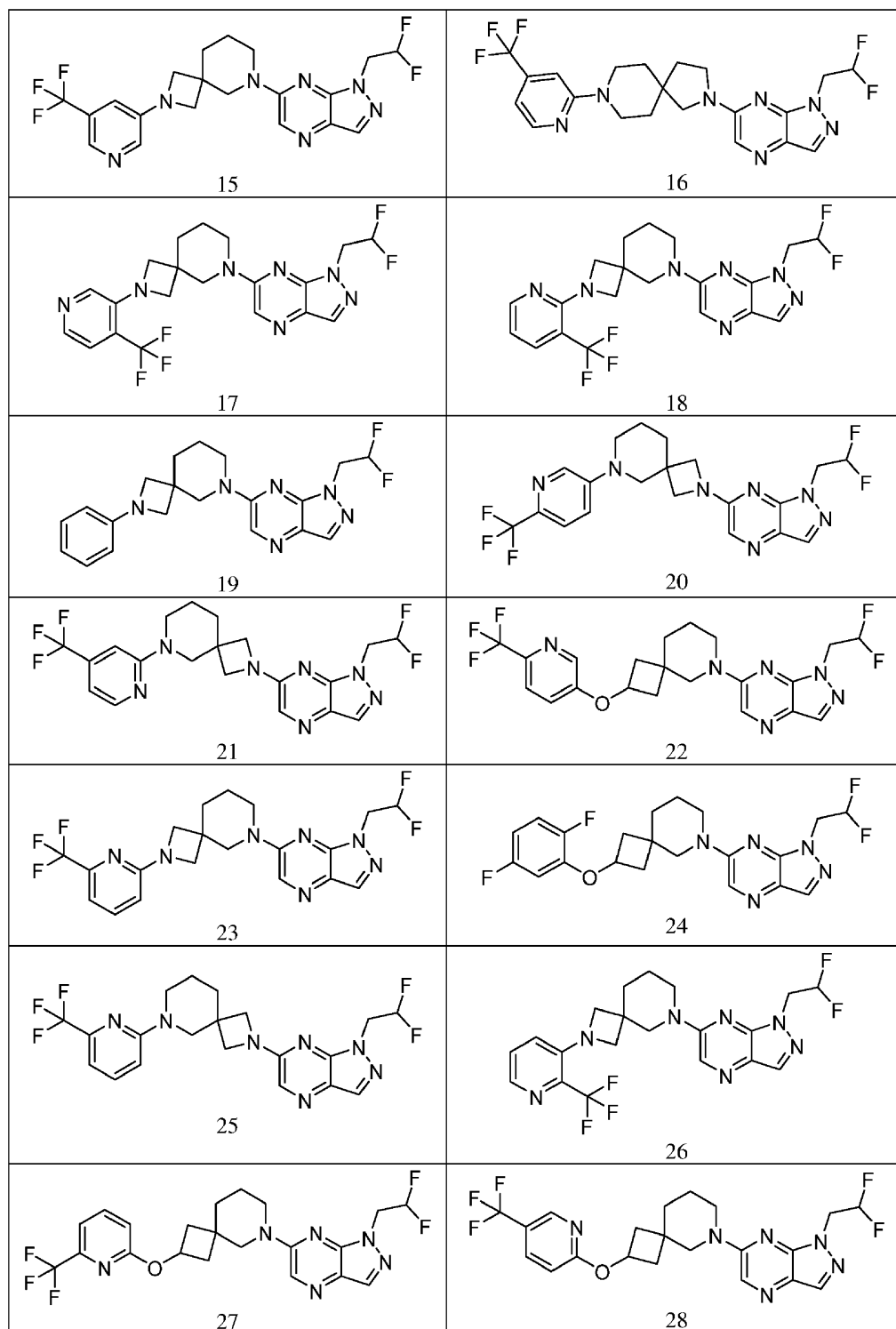
20

30

40

50





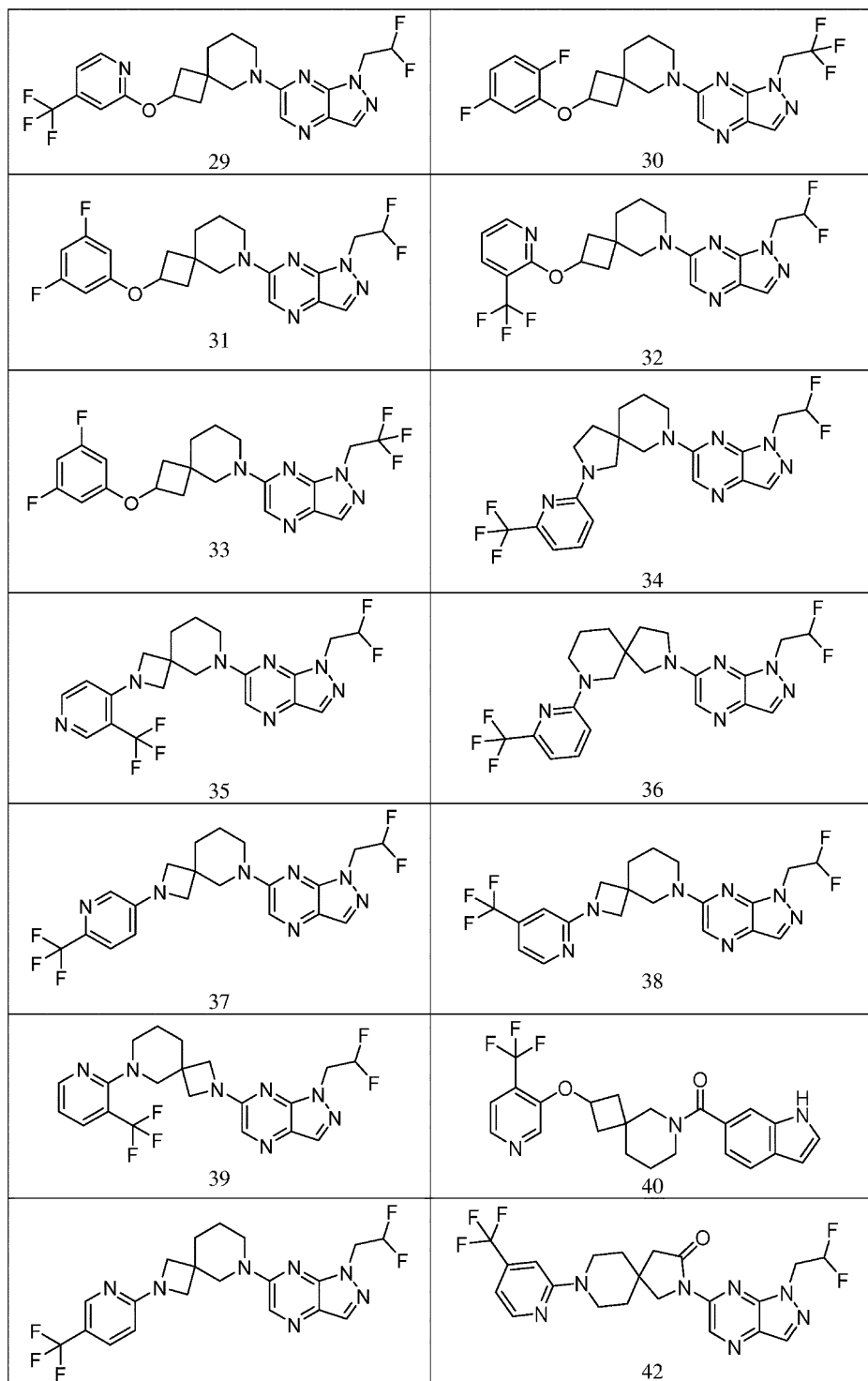
10

20

30

40

50



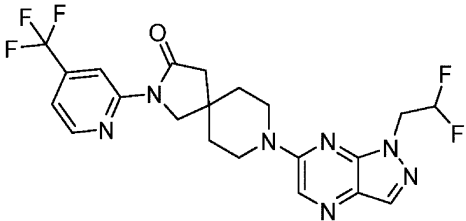
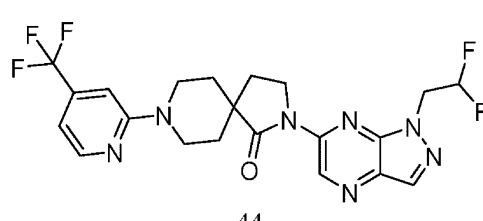
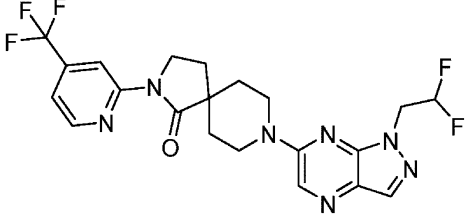
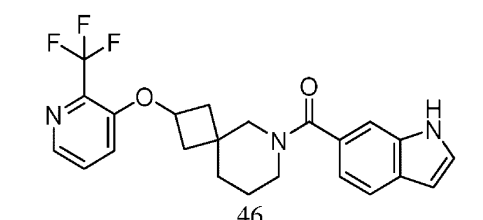
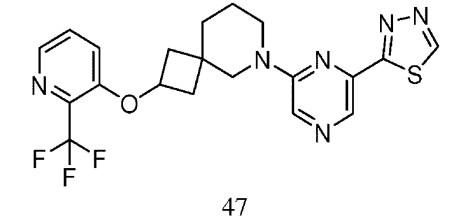
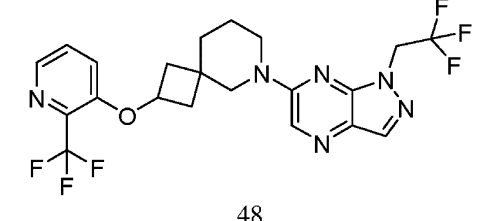
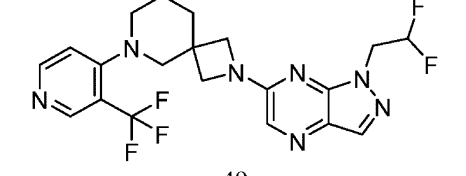
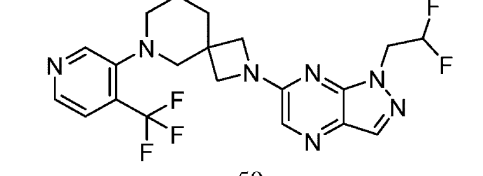
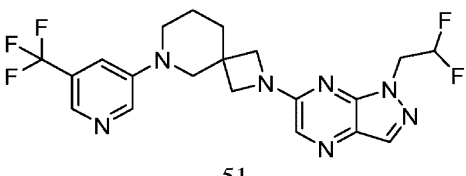
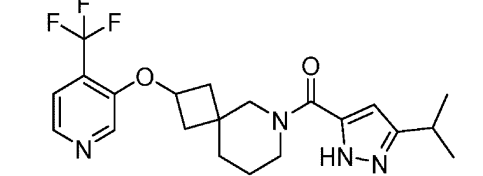
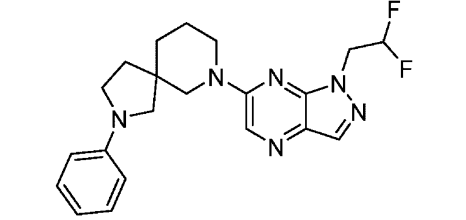
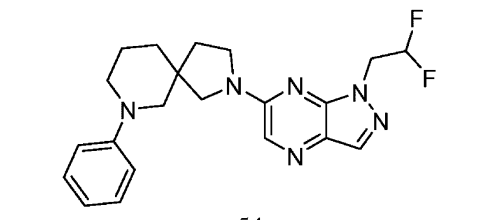
10

20

30

40

50

|                                                                                                       |                                                                                                |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>41</p>  <p>43</p> |  <p>44</p>   |
|  <p>45</p>           |  <p>46</p>   |
|  <p>47</p>           |  <p>48</p>   |
|  <p>49</p>         |  <p>50</p> |
|  <p>51</p>         |  <p>52</p> |
|  <p>53</p>         |  <p>54</p> |

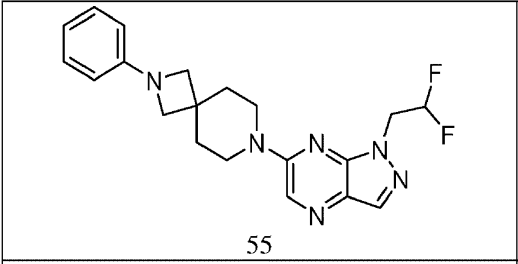
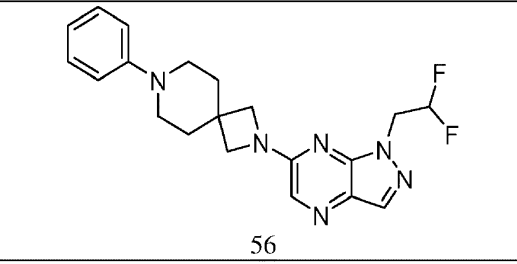
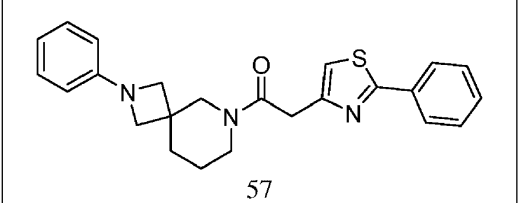
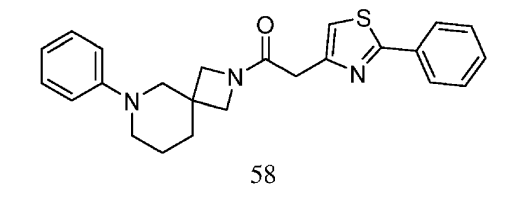
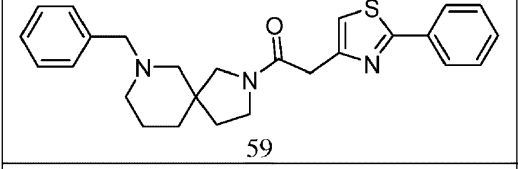
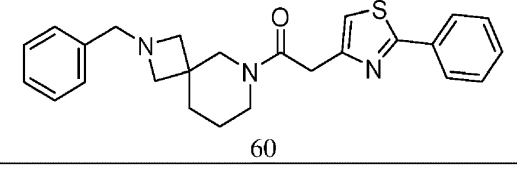
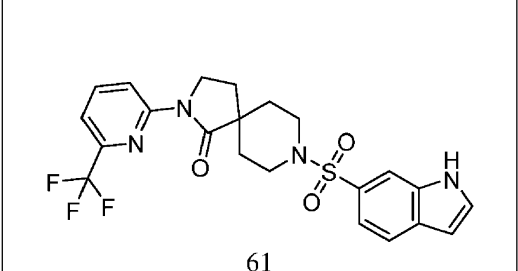
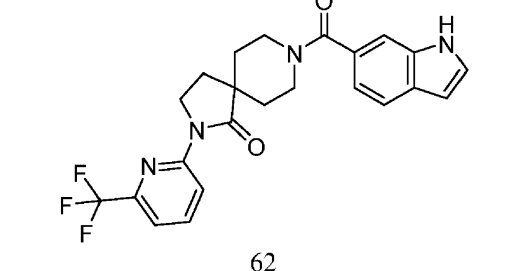
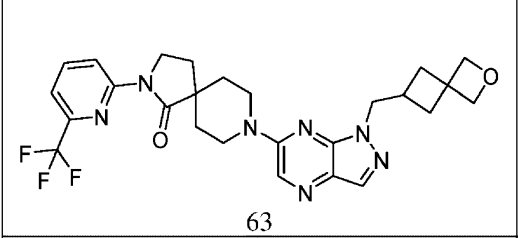
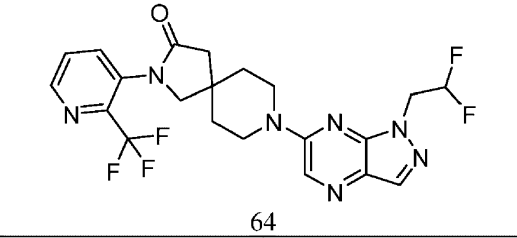
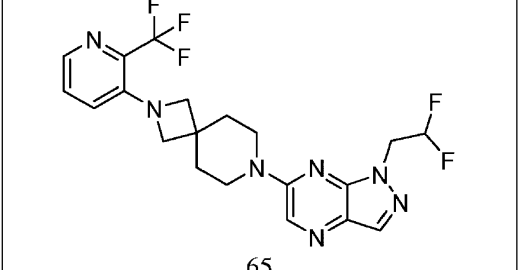
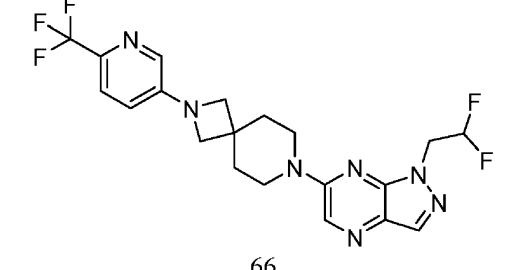
10

20

30

40

50

|                                                                                           |                                                                                            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>55   | <br>56   |
| <br>57   | <br>58   |
| <br>59   | <br>60   |
| <br>61  | <br>62  |
| <br>63 | <br>64 |
| <br>65 | <br>66 |

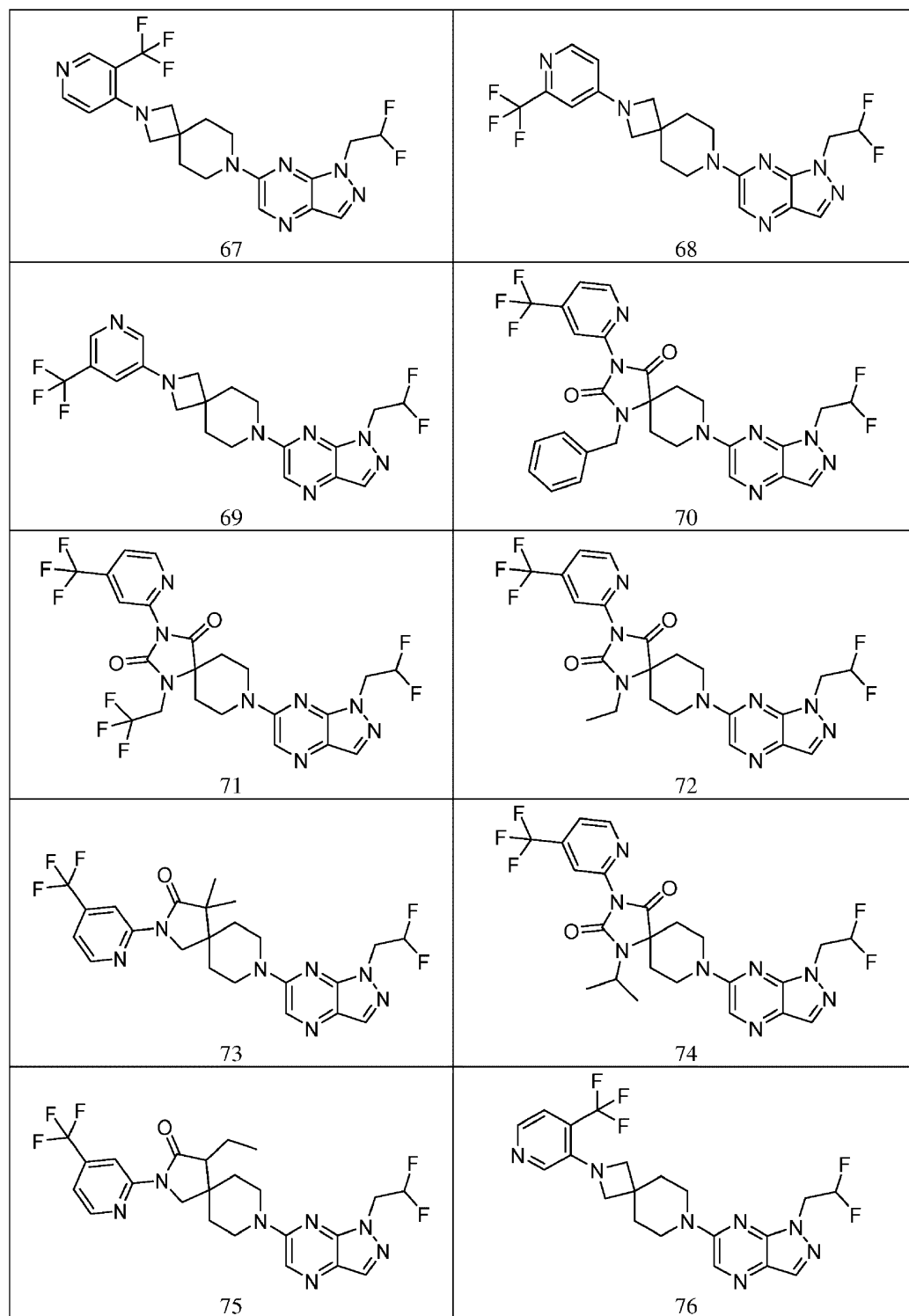
10

20

30

40

50



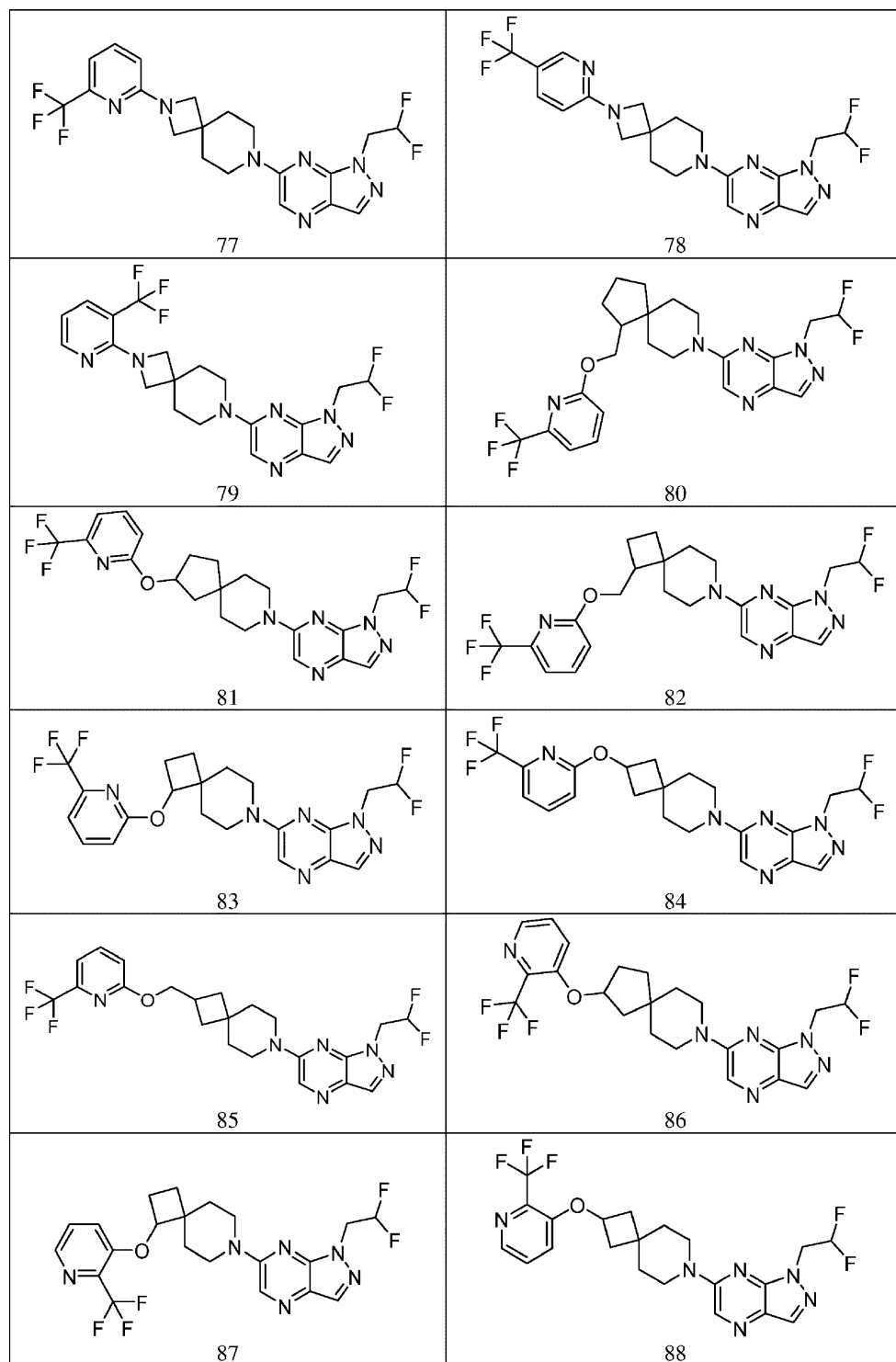
10

20

30

40

50



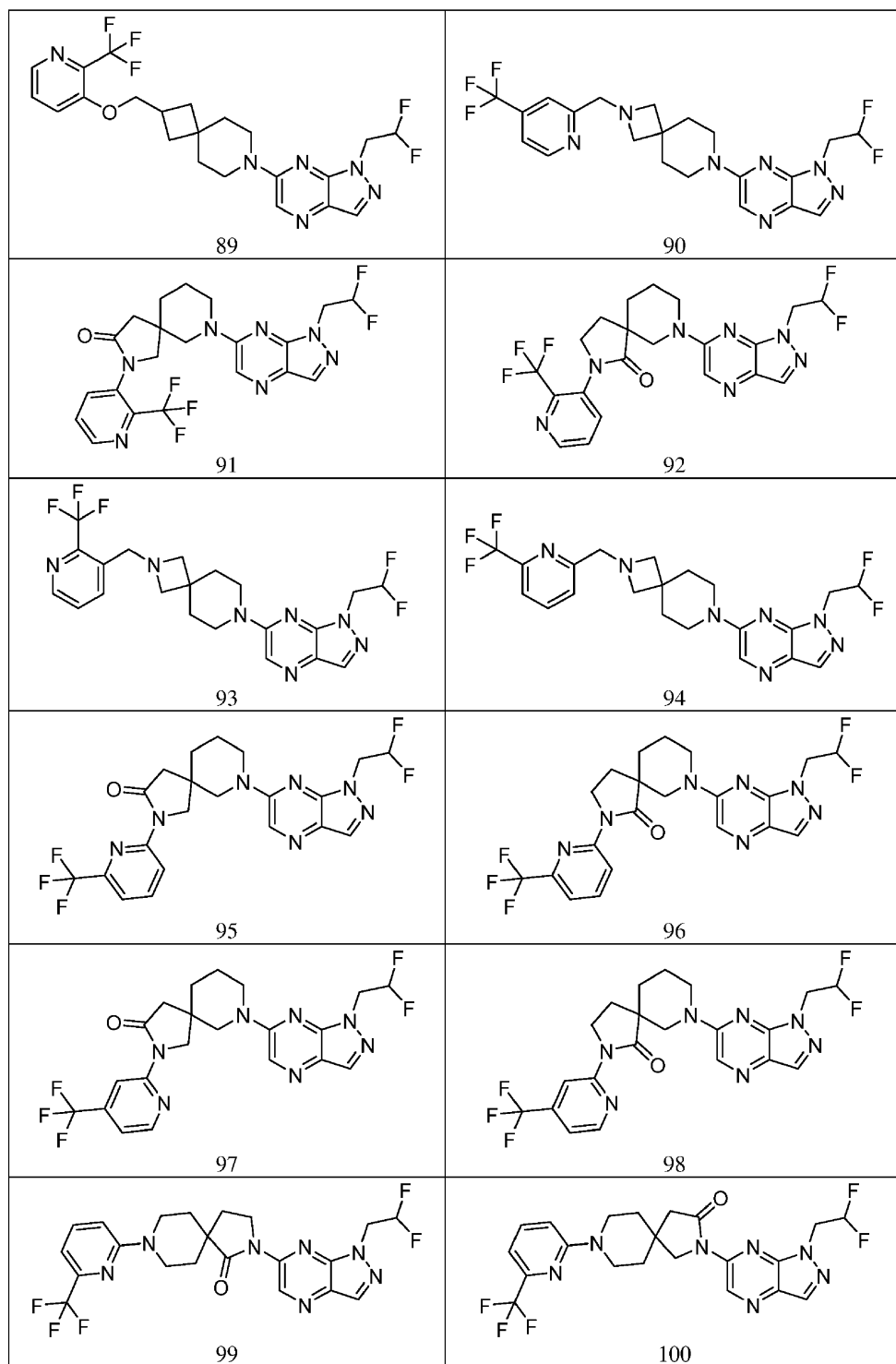
10

20

30

40

50



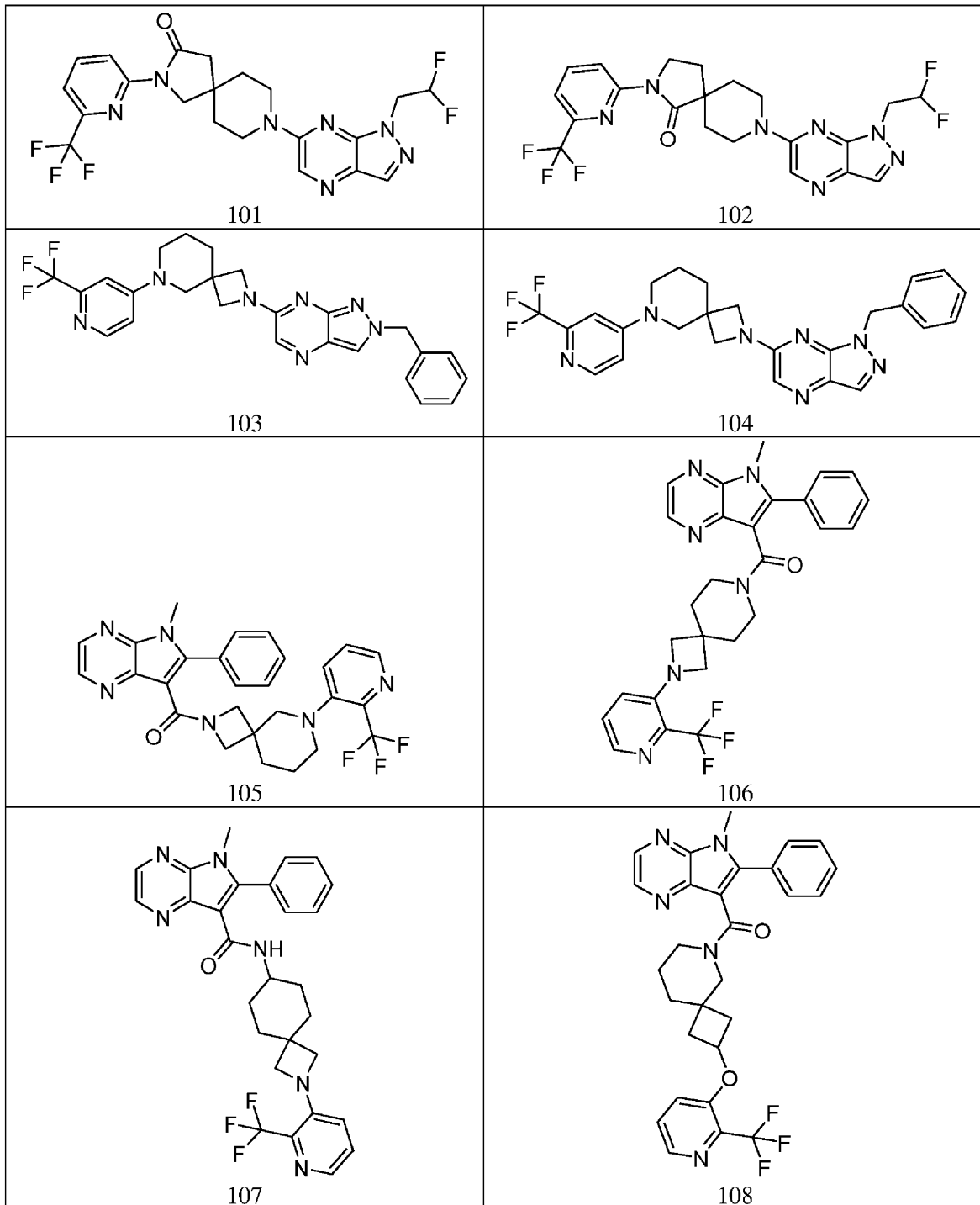
10

20

30

40

50



である、クローズ 1 の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【 2 8 5 8 】

クローズ 1 0 0 . クローズ 1 ~ 9 9 のいずれかの化合物またはその薬学的に許容され得る塩と、薬学的に許容され得る賦形剤とを含む、医薬組成物。

【 2 8 5 9 】

クローズ 1 0 1 . クローズ 1 ~ 9 9 のいずれかの化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩またはクローズ 1 0 0 の医薬組成物と、該化合物または医薬組成物を、それを必要とする被験体に投与するための使用説明書とを備えている、キット。

【 2 8 6 0 】

クローズ 1 0 2 . 疾患または障害の処置を必要とする被験体において疾患または障害を

10

20

30

40

50



処置する方法であって、有効量のクローズ 1～99 のいずれかの化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩またはクローズ 100 の医薬組成物を投与することを含む、方法。

【2861】

クローズ 103 . 該疾患または障害が、グルコセレブロシダーゼ活性と関連している、クローズ 102 の方法。

【2862】

クローズ 104 . 該疾患または障害が、神経系の疾患または障害である、クローズ 102 または 103 の方法。

【2863】

クローズ 105 . 該神経系の疾患または障害が、パーキンソン病またはゴーシェ病である、クローズ 104 の方法。

【2864】

クローズ 106 . グルコセレブロシダーゼを活性化させる方法であって、グルコセレブロシダーゼを、有効量のクローズ 1～99 のいずれかの化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩またはクローズ 100 の医薬組成物と接触させることを含む、方法。

【2865】

クローズ 107 . 接触がインビトロである、クローズ 106 の方法。

【2866】

クローズ 108 . 接触がインビボである、クローズ 106 の方法。

10

20

30

40

50

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 22/46386

| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b><br>IPC - INV. A61K 31/337, A61K 31/397, C07D 205/12, C07D 273/00 (2022.01)<br>ADD. A61P 25/00 (2022.01)<br>CPC - INV. A61K 31/337, A61K 31/397, C07D 205/12, C07D 273/00<br>ADD. A61P 25/00<br>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                            |                                                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b><br>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br>See Search History document<br>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched<br>See Search History document<br>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)<br>See Search History document                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                            |                                                                                  |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                            |                                                                                  |
| Category*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                         | Relevant to claim No.                                                            |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | PUBCHEM-SID:442015141 Deposit Date: 20 July 2021 (20.07.2021) pages 1-6; pg 2                              | 1-3                                                                              |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | PUBCHEM-SID:366753648 Deposit Date: 25 May 2018 (25.05.2018) pages 1-5; pg 2                               | 1-3                                                                              |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | PUBCHEM-SID:442783411 Deposit Date: 21 August 2021 (21.08.2021) pages 1-6; pg 2                            | 1-3                                                                              |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | US 2017/0029379 A1 (ALECTOS THERAPEUTICS, INC.) 02 February 2017 (02.02.2017) para [0032], [0063], Table 1 | 1-3                                                                              |
| <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                            |                                                                                  |
| * Special categories of cited documents:<br>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br>"D" document cited by the applicant in the international application<br>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date<br>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)<br>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed<br>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention<br>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone<br>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art<br>"&" document member of the same patent family |                                                                                                            |                                                                                  |
| Date of the actual completion of the international search<br>30 November 2022                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                            | Date of mailing of the international search report<br><b>FEB 09 2023</b>         |
| Name and mailing address of the ISA/US<br>Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents<br>P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450<br>Facsimile No. 571-273-8300                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                            | Authorized officer<br>Karl Rodriguez<br>Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300 |

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 22/46386

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 4-10, 12-16, 18-61, 64 and 94-102  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

10

20

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:  
--Please see extra sheet--

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:  
1-3

30

40

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 22/46386

Attachment to Box No. III:

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be searched, the appropriate additional search fees must be paid.

Group I+: Claims 1-3, 11, 17, 62, 63 and 65-93, directed to a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, further represented by formula (I-1), (I-a), (I-g), (I-g-13), (I-k), (I-k-3), (I-k-5), (I-l), (I-l-3), (I-l-5), (I-m), (I-m-3), (I-n), (I-n'), (I-o), (I-o'), (I-p), (I-p'), (I-x), (I-x-1), (I-y), (I-z), (I-aa), (I-bb), (I-cc), (I-dd), (I-ee), (I-ff) or (I-gg) or a pharmaceutically acceptable salt thereof and selected from those specified in Table 1 [see para [00407] of the specification], or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The compound will be searched to the extent that the compound encompasses the first species of claim 1, represented by Formula (I), wherein R1 is substituted heteroaryl; G is a bond;

B is C3-cycloalkyl;

X is O; Y is N; L is a bond;

A is the first moiety specified in claim 1, wherein R2 and R3 are each hydrogen;

m and n are each 0 and p1 and p2 are each 0.

It is believed that claims 1-3 read on this first named invention, and thus these claims will be searched without fee to the extent that they encompass the first species of claim 1, described above. This first named invention has been selected based on the guidance set forth in section 10.54 of the PCT International Search and Preliminary Examination Guidelines.

Applicant is invited to elect additional compound(s) wherein each additional compound elected will require one additional invention fee.

Applicants must specify the claims that encompass any additionally elected compound. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass the first named invention, if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the '+' group(s) will result in only the first claimed invention to be searched.

Additionally, an exemplary election wherein different actual variables are selected is suggested. An exemplary election would be the first listed compound of Table 1, represented by Formula (I), wherein

R1 is substituted heteroaryl; G is a bond;

B is heterocyclyl comprising one nitrogen;

X is C(R4)2, wherein each R4 is H; Y is N; m and n are each 1;

L is a bond; A is the first moiety specified in claim 1, wherein R2 and R3 together with the atoms to which they are attached form a substituted heteroaryl; and p1 and p2 are each 0 (i.e., claims 1-3, 62, 63, 76, 78, 80 and 93).

The group of inventions listed above do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Special Technical Features:

Group I+ includes the technical feature of a unique compound, which is not required by any other invention of Group I+.

Common technical features:

The inventions of Group I+ share the technical feature of a compound having the core structure of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

This shared technical feature, however, does not provide a contribution over the prior art, as being anticipated by PUBCHEM-SID:442015141 Deposit Date: 20 July 2021 (20.07.2021) (hereinafter Pubchem), which discloses a compound represented by Formula (I), wherein R1 is unsubstituted aryl; G is a bond;

B is C4-cycloalkyl; X is C(R4)2; Y is N; m and n are each 0;

L is a bond; A is the first moiety specified in claim 1, wherein R2 and R3 are each hydrogen; and p1 and p2 are each 0 (pg 2, structure).

As said compound was known in the art at the time of the invention, this cannot be considered a special technical feature, that would otherwise unify the inventions of Group I+.

The inventions of Groups I+, thus lack unity under PCT Rule 13.

Item 4(contd): Claims 4-10, 12-16, 18-61, 64 and 94-102 are unsearchable because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a). These claims are, therefore, not included in the above analysis.

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

## F I

## テーマコード (参考)

|         |                   |         |         |       |
|---------|-------------------|---------|---------|-------|
| A 6 1 K | 31/519 (2006.01)  | A 6 1 K | 31/519  |       |
| C 0 7 D | 519/00 (2006.01)  | C 0 7 D | 519/00  | 3 1 1 |
| A 6 1 K | 31/497 (2006.01)  | A 6 1 K | 31/497  |       |
| A 6 1 K | 31/5386 (2006.01) | C 0 7 D | 519/00  | 3 0 1 |
| A 6 1 K | 31/5377 (2006.01) | A 6 1 K | 31/5386 |       |
| A 6 1 K | 31/506 (2006.01)  | A 6 1 K | 31/5377 |       |
| A 6 1 K | 31/438 (2006.01)  | A 6 1 K | 31/506  |       |
| A 6 1 K | 31/4709 (2006.01) | A 6 1 K | 31/438  |       |
| C 0 7 D | 487/10 (2006.01)  | A 6 1 K | 31/4709 |       |
| A 6 1 K | 31/437 (2006.01)  | C 0 7 D | 487/10  | C S P |
| A 6 1 K | 31/4985 (2006.01) | A 6 1 K | 31/437  |       |
|         |                   | C 0 7 D | 487/04  | 1 4 1 |
|         |                   | A 6 1 K | 31/4985 |       |
|         |                   | C 0 7 D | 487/04  | 1 4 4 |
|         |                   | C 0 7 D | 487/04  | 1 4 0 |

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N  
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,  
CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,J  
M,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY  
,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,T  
H,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. T W E E N
2. B R I J
3. プルロニック
4. S p a n
5. M y r j

弁理士 高橋 香元

(72)発明者 ハント, ケビン

アメリカ合衆国, イリノイ州 6 0 6 0 7, シカゴ, スイート 6 0 0, 1 3 7 5 ダブリュー フ  
ルトン ストリート

(72)発明者 ジェン, ジェンビン

アメリカ合衆国, イリノイ州 6 0 6 0 7, シカゴ, スイート 6 0 0, 1 3 7 5 ダブリュー フ  
ルトン ストリート

(72)発明者 シェン, シダ

アメリカ合衆国, イリノイ州 6 0 6 0 7, シカゴ, スイート 6 0 0, 1 3 7 5 ダブリュー フ  
ルトン ストリート

(72)発明者 ブリッティン, ジェレマイア

アメリカ合衆国, イリノイ州 6 0 6 0 7, シカゴ, スイート 6 0 0, 1 3 7 5 ダブリュー フ  
ルトン ストリート

(72)発明者 レイ, ツィカン

アメリカ合衆国, イリノイ州 6 0 6 0 7, シカゴ, スイート 6 0 0, 1 3 7 5 ダブリュー フ  
ルトン ストリート

(72)発明者 シェイカ, グレッグ

アメリカ合衆国, イリノイ州 6 0 6 0 7, シカゴ, スイート 6 0 0, 1 3 7 5 ダブリュー フ  
ルトン ストリート

F ターム (参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 CB06 CB07 CB22 GA02 GA07 GA08  
GA09 GA10 MA01 MA04 NA14 ZA02