

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7096171号

(P7096171)

(45)発行日 令和4年7月5日(2022.7.5)

(24)登録日 令和4年6月27日(2022.6.27)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 471/04 (2006.01)

C 0 7 D 471/04 1 0 6 Z

A 6 1 K 31/437(2006.01)

A 6 1 K 31/437

A 6 1 K 31/444(2006.01)

A 6 1 K 31/444

A 6 1 K 31/497(2006.01)

A 6 1 K 31/497

A 6 1 K 31/506(2006.01)

A 6 1 K 31/506

請求項の数 21 (全254頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2018-568885(P2018-568885)

(86)(22)出願日 平成29年6月30日(2017.6.30)

(65)公表番号 特表2019-524689(P2019-524689

A)

(43)公表日 令和1年9月5日(2019.9.5)

(86)国際出願番号 PCT/EP2017/066255

(87)国際公開番号 WO2018/007249

(87)国際公開日 平成30年1月11日(2018.1.11)

審査請求日 令和2年6月29日(2020.6.29)

(31)優先権主張番号 PA201600397

(32)優先日 平成28年7月4日(2016.7.4)

(33)優先権主張国・地域又は機関

デンマーク(DK)

(31)優先権主張番号 PA201600612

(32)優先日 平成28年10月11日(2016.10.11)

最終頁に続く

(73)特許権者 591143065

ハー・ルンドベック・アクチエゼルスカ

ベツト

デンマーク国, 2 5 0 0 バルビー, オ

ッテイリアベエイ, 9

(74)代理人 100092783

弁理士 小林 浩

(74)代理人 100120134

弁理士 大森 規雄

(74)代理人 100156476

弁理士 潮 太朗

(74)代理人 100104282

弁理士 鈴木 康仁

(72)発明者 ケーラー, ジャン

デンマーク国 ヴァルビー 2 5 0 0, オ

最終頁に続く

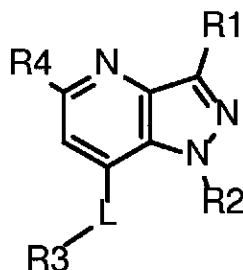
(54)【発明の名称】 P D E 1 阻害剤としての1 H-ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 (I)

【化1】



(I)

(式中、

L は、NH、CH₂、S および O からなる群から選択され；R 1 は、水素、直鎖状または分岐状 C₁～C₅ アルキル、C₁～C₅ フルオロアルキルおよび飽和単環式 C₃～C₅ シクロアルキルからなる群から選択され；

R 2 は、すべてメチル、フッ素、ヒドロキシ、シアノおよびメトキシからなる群から選択される 1 つまたは複数の置換基で 1 回または複数回にわたって任意選択的に置換され得る

直鎖状または分岐状 $C_1 \sim C_8$ アルキル、飽和単環式 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、オキセタニル、テトラヒドロフラニルおよびテトラヒドロピラニルからなる群から選択され；
 R_3 は、すべてハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ フルオロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ フルオロアルコキシおよび $C_1 \sim C_3$ アルコキシからなる群から選択される 1 つまたは複数の置換基で 1 回または複数回にわたって任意選択的に置換され得るフェニル、ピリドニル、ピリジニル、ピリミジニルまたはピラジニルで置換されたメチルであり；
 または

R_3 は、ハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ フルオロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ フルオロアルコキシおよび $C_1 \sim C_3$ アルコキシから選択される 1 つまたは複数の置換基で任意選択的に置換されている 5 員ヘテロアリアルで置換されたメチルであり；または

10

R_3 は、すべてハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ フルオロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ フルオロアルコキシおよび $C_1 \sim C_3$ アルコキシからなる群から選択される 1 つまたは複数の置換基で 1 回または複数回にわたって任意選択的に置換され得るフェニル、ピリドニル、ピリジニル、ピリミジニルまたはピラジニルで置換されたエチルであり；
 または

R_3 は、ハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ フルオロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ フルオロアルコキシおよび $C_1 \sim C_3$ アルコキシから選択される 1 つまたは複数の置換基で任意選択的に置換されている 5 員ヘテロアリアルで置換されたエチルであり；または

L は、 CH_2 であり、かつ R_3 は、すべてハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ フルオロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ フルオロアルコキシおよび $C_1 \sim C_3$ アルコキシからなる群から選択される 1 つまたは複数の置換基で 1 回または複数回にわたって任意選択的に置換され得るフェニル、ピリドニル、ピリジニル、ピリミジニルまたはピラジニルで置換されている NH であり；または

20

L は、 CH_2 であり、かつ R_3 は、ハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ フルオロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ フルオロアルコキシおよび $C_1 \sim C_3$ アルコキシから選択される 1 つまたは複数の置換基で任意選択的に置換されている 5 員ヘテロアリアルで置換されている NH であり；

R_4 は、すべてハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ フルオロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ ジュウテリオアルキル、 $C_1 \sim C_3$ フルオロアルコキシ、シクロプロピルオキシ、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ ジュウテリオアルコキシおよび $-N-R_5R_6$ (ここで、 R_5 および R_6 は、それぞれ独立して、 H 、 $C_1 \sim C_3$ アルキルおよび $C_1 \sim C_3$ ジュウテリオアルキルから選択される) からなる群から選択される 1 つまたは複数の置換基で 1 回または複数回にわたって任意選択的に置換され得るフェニル、ピリジニルまたはピリドニルであり；または

30

R_4 は、ハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ フルオロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ ジュウテリオアルキル、 $C_1 \sim C_3$ フルオロアルコキシ、シクロプロピルオキシ、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ ジュウテリオアルコキシおよび $-N-R_5R_6$ (ここで、 R_5 および R_6 は、それぞれ独立して、 H 、 $C_1 \sim C_3$ アルキルおよび $C_1 \sim C_3$ ジュウテリオアルキルから選択される) から選択される 1 つまたは複数の置換基で任意選択的に置換されている 5 員ヘテロアリアルであり；または

40

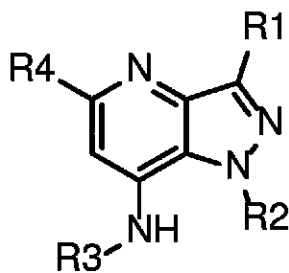
R_4 は、すべてオキソ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルおよび $C_1 \sim C_4$ フルオロアルキルから選択される 1 つまたは複数の置換基で任意選択的に置換され得る 4、5 または 6 員飽和複素環である)

による化合物および薬剤として許容されるその塩。

【請求項 2】

式 (I b)

【化 2】



(1b)

10

(式中、

R 1 は、水素、直鎖状または分岐状 C 1 ～ C 5 アルキルおよび飽和単環式 C 3 ～ C 5 シクロアルキルからなる群から選択され；

R 2 は、すべてメチル、フッ素、ヒドロキシ、シアノまたはメトキシからなる群から選択される 1 つまたは複数の置換基で 1 回または複数回にわたって任意選択的に置換され得る直鎖状または分岐状 C 1 ～ C 8 アルキル、飽和単環式 C 3 ～ C 8 シクロアルキル、オキセタニル、テトラヒドロフラニルおよびテトラヒドロピラニルからなる群から選択され；

R 3 は、すべてハロゲン、C 1 ～ C 3 アルキルおよびメトキシからなる群から選択される 1 つまたは複数の置換基で 1 回または複数回にわたって任意選択的に置換され得るフェニル、ピリドニルまたはピリジニルで置換されたメチルであり；または

20

R 3 は、C 1 ～ C 3 アルキルおよび C 1 ～ C 3 フルオロアルキルから選択される 1 つまたは複数の置換基で任意選択的に置換されている 5 員ヘテロアリールで置換されたメチルであり；または

R 3 は、すべてハロゲン、C 1 ～ C 3 アルキルおよびメトキシからなる群から選択される 1 つまたは複数の置換基で 1 回または複数回にわたって任意選択的に置換され得るフェニル、ピリドニルまたはピリジニルで置換されたエチルであり；または

R 3 は、C 1 ～ C 3 アルキルおよび C 1 ～ C 3 フルオロアルキルから選択される 1 つまたは複数の置換基で任意選択的に置換されている 5 員ヘテロアリールで置換されたエチルであり；

30

R 4 は、すべてハロゲン、C 1 ～ C 3 アルキルおよび C 1 ～ C 3 アルコキシからなる群から選択される 1 つまたは複数の置換基で 1 回または複数回にわたって任意選択的に置換され得るフェニル、ピリジニルまたはピリドニルであり；または

R 4 は、C 1 ～ C 3 アルキルおよび C 1 ～ C 3 フルオロアルキルから選択される 1 つまたは複数の置換基で任意選択的に置換されている 5 員ヘテロアリールである)

の、請求項 1 に記載の化合物および薬剤として許容されるその塩。

【請求項 3】

L は、NH である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

R 2 は、すべて未置換である直鎖状または分岐状 C 1 ～ C 8 アルキル、飽和単環式 C 3 ～ C 8 シクロアルキル、オキセタニル、テトラヒドロフラニルおよびテトラヒドロピラニルからなる群から選択される、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項 5】

R 3 は、すべて 1 つまたは複数のメチルで任意選択的に置換され得るフェニル、ピリドニル、ピリジニル、ピリミジニルまたはピラジニルで置換されたメチルまたはエチルである、請求項 1、3、及び 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6】

R 3 は、1 つまたは複数のメチルで任意選択的に置換されている 5 員ヘテロアリールで置換されたメチルまたはエチルである、請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7】

50

R 4 は、すべてハロゲン、C₁～C₃アルキルおよびC₁～C₃アルコキシからなる群から選択される置換基で1回にわたって任意選択的に置換され得るフェニル、ピリジニルまたはピリドニルである、請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項8】

R 4 は、C₁～C₃アルキルおよびC₁～C₃フルオロアルキルから選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換されている5員ヘテロアリアルである、請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項9】

前記5員ヘテロアリアルは、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、トリアゾリル、ピラゾリル、テトラゾリル、イミダゾリル、オキサジアゾリルおよびチアジアゾリルならびにチオフェニルから選択される、請求項6または8に記載の化合物。

【請求項10】

R 4 は、すべてオキソ、C₁～C₄アルキルおよびC₁～C₄フルオロアルキルから選択される置換基で1回にわたって任意選択的に置換され得る4、5または6員飽和複素環である、請求項1および3～6のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項11】

1：5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン；

2：5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(5-メチルチアゾール-2-イル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン；

3：5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン；

4：5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(2-メチルオキサゾール-5-イル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン；

5：5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(2-メチルトリアゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン；

6：5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(1-メチルトリアゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン；

7：5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-(1H-ピラゾール-4-イルメチル)ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン；

8：5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(2-メチルテトラゾール-5-イル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン；

9：5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン；

10：5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(3-メチルイソキサゾール-5-イル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン；

11：5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(2-メチルチアゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン；

12：1-シクロプロピル-5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン；

10

20

30

40

50

- 13: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]-1-プロピル-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 14: 5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-N-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 15: 5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-メチル-N-(1-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン(ラセミ);
- 15a: (R)-5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-メチル-N-(1-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 15b: (S)-5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-メチル-N-(1-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 16: 5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-メチル-N-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 17: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(1-メチルイミダゾール-2-イル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 18: 5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-N-((1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 19: 5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-N-((1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 20: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-(チアゾール-2-イルメチル)ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 21: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(1-メチルイミダゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 22: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-(4-ピリジルメチル)ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 23: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-(m-トリルメチル)ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 24: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-(p-トリルメチル)ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 25: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 26: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-エチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 27: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]-1-(オキセタン-3-イル)ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 28: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1,3-ジメチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 29: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(4-メチルチアゾール-2-イル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 30: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;

10

20

30

40

50

31: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(1-メチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;

32: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(2-メチルチアゾール-5-イル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;

33: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;

34: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(5-メチル-3-チエニル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;

10

35: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(4-メチル-2-チエニル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;

36: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(5-メチル-2-チエニル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;

37: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(2-メチルオキサゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;

38: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(5-メチルオキサゾール-2-イル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;

20

39: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-(1H-ピラゾール-3-イルメチル)ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;

40: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-N-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;

41: N-ベンジル-5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;

42: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(3-メチルイソキサゾール-5-イル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;

43: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;

30

44: N-[(1, 5-ジメチルピラゾール-3-イル)メチル]-5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;

45: 3-(1-イソプロピル-3-メチル-7-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-5-イル)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン;

46: 5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-((2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;

40

47: 5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-((5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;

48: 5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-エチル-3-メチル-N-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;

49: 3-(1-イソプロピル-3-メチル-7-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-5-イル)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン;

50: 5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-

50

((4-メチルオキサゾール-2-イル)メチル) - 1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;

51: N- ((1, 2-ジメチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル) - 5- (2-エトキシピリジン-3-イル) - 1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;

52: 5- (2-エトキシ-3-ピリジル) - 1-イソプロピル-3-メチル-N- [(5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)メチル] ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;

53: 5- (2-エトキシ-3-ピリジル) - 1-イソプロピル-3-メチル-N- (1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イルメチル) ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;

54: N- [(1, 5-ジメチルピラゾール-3-イル)メチル] - 5- (2-エトキシ-3-ピリジル) - 1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;

55: 5- (2-エトキシ-3-ピリジル) - 1-イソプロピル-3-メチル-N- [(5-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メチル] ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;

56: 5- (2-エトキシ-3-ピリジル) - 1-イソプロピル-N- [(1-メチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メチル] ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;

57: 5- (2-エトキシ-3-ピリジル) - 1-イソプロピル-N- (1H-ピラゾール-3-イルメチル) ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;

58: 5- (2-エトキシピリジン-3-イル) - 1-イソプロピル-3-メチル-N- ((1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル) - 1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン 2, 2, 2-トリフルオロアセテート;

59: 5- (2-エトキシ-3-ピリジル) - 1-イソプロピル-3-メチル-N- (1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イルメチル) ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;

60: 5- (2-エトキシ-3-ピリジル) - 1-イソプロピル-3-メチル-N- [(1-メチルピラゾール-3-イル)メチル] ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;

61: 5- (1, 3-ジメチルピラゾール-4-イル) - 1-イソプロピル-3-メチル-N- [(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル] ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;

62: 1-イソプロピル-5- (2-メトキシ-3-ピリジル) - 3-メチル-N- [(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル] ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;

63: 1-イソプロピル-5- (2-メトキシフェニル) - 3-メチル-N- [(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル] ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;

64: 1-イソプロピル-3-メチル-N- [(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル] - 5-フェニル-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;

65: 1-イソプロピル-3-メチル-N- [(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル] - 5- (2-メチル-3-チエニル) ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;

66: 5- (1, 5-ジメチルピラゾール-4-イル) - 1-イソプロピル-3-メチル-N- [(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル] ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;

67 a: (R) - 5- (2-エトキシ-3-ピリジル) - 3-メチル-1- [1-メチルプロピル] - N- [(1-メチルピラゾール-3-イル)メチル] ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;

67 b: (S) - 5- (2-エトキシ-3-ピリジル) - 3-メチル-1- [1-メチル

10

20

30

40

50

プロピル] - N - [(1-メチルピラゾール-3-イル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]
]ピリジン-7-アミン;

68a: (R)-3-メチル-1-[(1-メチルプロピル]-N-[(2-メチルテトラ
ゾール-5-イル)メチル]-5-(2-プロポキシ-3-ピリジル)ピラゾロ[4, 3-
b]ピリジン-7-アミン;

68b: (S)-3-メチル-1-[(1-メチルプロピル]-N-[(2-メチルテトラ
ゾール-5-イル)メチル]-5-(2-プロポキシ-3-ピリジル)ピラゾロ[4, 3-
b]ピリジン-7-アミン;

69: (R)-5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-[(1-メチルプロピル]-N-
-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-
アミンまたは(S)-5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-[(1-メチルプロピ
ル]-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリ
ジン-7-アミン;

10

70: (R)-5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-[(1-メチルプロピル]-N-
-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-
アミンまたは(S)-5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-[(1-メチルプロピ
ル]-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリ
ジン-7-アミン;

71: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(4-メチルチ
アゾール-5-イル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;

20

72: 5-[[5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-
ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-イル]オキシメチル]-2-メチル-オキサゾー
ル;

73: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-(ピ
リミジン-4-イルメチル)ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;

74: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-(ピ
リミジン-2-イルメチル)ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;

75: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(
4-メチルピリミジン-2-イル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミ
ン;

30

76: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-(ピ
ラジン-2-イルメチル)ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;

77: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[[
2-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジ
ン-7-アミン;

78: 4-[[[5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル
-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-イル]アミノ]メチル]-1-メチル-ピリジ
ン-2-オン;

79: 5-(2-(エチルアミノ)ピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチ
ル-N-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[4
, 3-b]ピリジン-7-アミン;

40

81: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(4-メトキシ
-2-ピリジル)メチル]-3-メチル-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;

82: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(6-メトキシ
ピラジン-2-イル)メチル]-3-メチル-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-ア
ミン;

83: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-N-[(5-フルオロピリミジン-2-イ
ル)メチル]-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-
アミン;

84: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(

50

2-メチル-3-ピリジル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;
 85:5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-N-[(2-フルオロ-3-ピリジル)メチル]-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;
 86:5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-3-メチル-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;
 87:5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(6-メチル-3-ピリジル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;
 88:5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(2-メトキシフェニル)メチル]-3-メチル-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;
 89:5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-N-[(2-フルオロフェニル)メチル]-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;
 90:5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;
 91:5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(3-メトキシピラジン-2-イル)メチル]-3-メチル-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;
 92:5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(4-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-3-メチル-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;
 93:1-イソプロピル-3-メチル-N-[(2-メチルテトラゾール-5-イル)メチル]-5-(2-プロポキシ-3-ピリジル)ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;
 94:1-イソプロピル-3-メチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]-5-(2-プロポキシ-3-ピリジル)ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;
 95:1-イソプロピル-5-(2-メトキシ-3-ピリジル)-N-[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-3-メチル-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;
 96:1-イソプロピル-5-(2-メトキシ-3-ピリジル)-N-[(6-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-3-メチル-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;
 97:5-(2-イソプロポキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;
 98:5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イルメチル)ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;
 99:5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-(2H-テトラゾール-5-イルメチル)ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;
 100:5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-(2-ピリジルメチル)ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;
 101:5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(6-メチル-2-ピリジル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;
 102:5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(6-メトキシ-2-ピリジル)メチル]-3-メチル-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;
 103:5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(2-メチル-4-ピリジル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;
 104:5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(2-メトキシ-4-ピリジル)メチル]-3-メチル-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;
 105:5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-

10

20

30

40

50

(2-メチルピリミジン-4-イル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;

106: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(5-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-3-メチル-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;

107: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[[6-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;

108: 3-[[[5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-イル]アミノ]メチル]-1-メチル-ピリジン-2-オン;

109: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-N-[(1-エチルピラゾール-4-イル)メチル]-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;

110: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(1-プロピルピラゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;

111: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(6-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-3-メチル-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;

112: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(5-メトキシ-2-ピリジル)メチル]-3-メチル-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;

113: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-N-[(2-メチルチアゾール-4-イル)メチル]-1-(オキセタン-3-イル)ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;

114: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(5-メトキシピラジン-2-イル)メチル]-3-メチル-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;

115: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-(3-ピリジルメチル)ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;

116: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-N-[(6-フルオロ-3-ピリジル)メチル]-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;

117: N-[[6-(ジフルオロメチル)-3-ピリジル]メチル]-5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;

118: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(3-メトキシ-2-ピリジル)メチル]-3-メチル-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;

119: (R)-5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-1-[1-メチルプロピル]-N-(1H-ピラゾール-3-イルメチル)ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミンまたは(S)-5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-1-[1-メチルプロピル]-N-(1H-ピラゾール-3-イルメチル)ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;

120: (R)-5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-1-[1-メチルプロピル]-N-(1H-ピラゾール-3-イルメチル)ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミンまたは(S)-5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-1-[1-メチルプロピル]-N-(1H-ピラゾール-3-イルメチル)ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;

10

20

30

40

50

1 2 1 : (R) - 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 3 - メチル - 1 - [1 - メチル
 プロピル] - N - [(1 - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル] ピラ
 ザロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミンまたは (S) - 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリ
 ジル) - 3 - メチル - 1 - [1 - メチルプロピル] - N - [(1 - メチル - 1, 2, 4 -
 トリアゾール - 3 - イル) メチル] ピラザロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン ;

1 2 2 : (R) - 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 3 - メチル - 1 - [1 - メチル
 プロピル] - N - [(1 - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル] ピラ
 ザロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミンまたは (S) - 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリ
 ジル) - 3 - メチル - 1 - [1 - メチルプロピル] - N - [(1 - メチル - 1, 2, 4 -
 トリアゾール - 3 - イル) メチル] ピラザロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン ;

1 2 3 : (R) - 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 3 - メチル - N - [(5 - メチ
 ル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) メチル] - 1 - [1 - メチルプロピル]
 ピラザロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミンまたは (S) - 5 - (2 - エトキシ - 3 -
 ピリジル) - 3 - メチル - N - [(5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イ
 ル) メチル] - 1 - [1 - メチルプロピル] ピラザロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミ
 ン ;

1 2 4 : (R) - 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 3 - メチル - N - [(5 - メチ
 ル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) メチル] - 1 - [1 - メチルプロピル]
 ピラザロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミンまたは (S) - 5 - (2 - エトキシ - 3 -
 ピリジル) - 3 - メチル - N - [(5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イ
 ル) メチル] - 1 - [1 - メチルプロピル] ピラザロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミ
 ン ;

1 2 5 a : (R) - 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - N - [(5 - メトキシ - 3 -
 ピリジル) メチル] - 3 - メチル - 1 - [1 - メチルプロピル] ピラザロ [4, 3 - b]
 ピリジン - 7 - アミン ;

1 2 5 b : (S) - 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - N - [(5 - メトキシ - 3 -
 ピリジル) メチル] - 3 - メチル - 1 - [1 - メチルプロピル] ピラザロ [4, 3 - b]
 ピリジン - 7 - アミン ;

1 2 6 a : (R) - 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - N - [(2 - メトキシ - 4 -
 ピリジル) メチル] - 3 - メチル - 1 - [1 - メチルプロピル] ピラザロ [4, 3 - b]
 ピリジン - 7 - アミン ;

1 2 6 b : (S) - 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - N - [(2 - メトキシ - 4 -
 ピリジル) メチル] - 3 - メチル - 1 - [1 - メチルプロピル] ピラザロ [4, 3 - b]
 ピリジン - 7 - アミン ;

1 2 7 a : (R) - 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 3 - メチル - 1 - [1 - メチ
 ルプロピル] - N - [(2 - メチルテトラゾール - 5 - イル) メチル] ピラザロ [4, 3
 - b] ピリジン - 7 - アミン ;

1 2 7 b : (S) - 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 3 - メチル - 1 - [1 - メチ
 ルプロピル] - N - [(2 - メチルテトラゾール - 5 - イル) メチル] ピラザロ [4, 3
 - b] ピリジン - 7 - アミン ;

1 2 8 a : (R) - 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 3 - メチル - N - [(5 - メ
 チル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) メチル] - 1 - [1 - メチルプロピル]
] ピラザロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン ;

1 2 8 b : (S) - 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 3 - メチル - N - [(5 - メ
 チル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) メチル] - 1 - [1 - メチルプロピル]
] ピラザロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン ;

1 2 9 a : (R) - 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 3 - メチル - N - [(2 - メ
 チルオキサゾール - 4 - イル) メチル] - 1 - [1 - メチルプロピル] ピラザロ [4, 3
 - b] ピリジン - 7 - アミン ;

1 2 9 b : (S) - 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 3 - メチル - N - [(2 - メ

10

20

30

40

50

チルオキサゾール-4-イル)メチル]-1-[1-メチルプロピル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;

130a: (R)-5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-N-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-3-メチル-1-[1-メチルプロピル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;

130b: (S)-5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-N-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-3-メチル-1-[1-メチルプロピル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;

131a: (R)-5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-1-[1-メチルプロピル]-N-[(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;

10

131b: (S)-5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-1-[1-メチルプロピル]-N-[(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;

132a: (R)-5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-N-[(1-メチルイミダゾール-4-イル)メチル]-1-[1-メチルプロピル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;

132b: (S)-5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-N-[(1-メチルイミダゾール-4-イル)メチル]-1-[1-メチルプロピル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;

20

133a: (R)-5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-N-[(2-メチルオキサゾール-5-イル)メチル]-1-[1-メチルプロピル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;

133b: (S)-5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-N-[(2-メチルオキサゾール-5-イル)メチル]-1-[1-メチルプロピル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;

134a: (R)-3-メチル-1-[1-メチルプロピル]-N-[(1-メチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メチル]-5-(2-プロポキシ-3-ピリジル)ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;

134b: (S)-3-メチル-1-[1-メチルプロピル]-N-[(1-メチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メチル]-5-(2-プロポキシ-3-ピリジル)ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;

30

135a: (R)-3-メチル-1-[1-メチルプロピル]-5-(2-プロポキシ-3-ピリジル)-N-(1H-ピラゾール-3-イルメチル)ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;

135b: (S)-3-メチル-1-[1-メチルプロピル]-5-(2-プロポキシ-3-ピリジル)-N-(1H-ピラゾール-3-イルメチル)ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;

136: (R)-5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-[1-メチルプロピル]-N-(1H-ピラゾール-3-イルメチル)ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミンまたは(S)-5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-[1-メチルプロピル]-N-(1H-ピラゾール-3-イルメチル)ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;

40

137: (R)-5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-[1-メチルプロピル]-N-(1H-ピラゾール-3-イルメチル)ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミンまたは(S)-5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-[1-メチルプロピル]-N-(1H-ピラゾール-3-イルメチル)ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;

138: (R)-5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-N-[(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)メチル]-1-[1-メチルプロピル]ピラゾロ[4

50

， 3 - b] ピリジン - 7 - アミンまたは (S) - 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - N - [(5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) メチル] - 1 - [1 - メチルプロピル] ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン；

139: (R) - 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - N - [(5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) メチル] - 1 - [1 - メチルプロピル] ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミンまたは (S) - 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - N - [(5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) メチル] - 1 - [1 - メチルプロピル] ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン；

140: (R) - 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - [1 - メチルプロピル] - N - [(1 - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル] ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミンまたは (S) - 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - [1 - メチルプロピル] - N - [(1 - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル] ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン；

141: (R) - 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - [1 - メチルプロピル] - N - [(1 - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル] ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミンまたは (S) - 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - [1 - メチルプロピル] - N - [(1 - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル] ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン；

142: 1 - イソプロピル - 3 - メチル - N - [(1 - メチルイミダゾール - 4 - イル) メチル] - 5 - (2 - プロポキシ - 3 - ピリジル) ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン；

143: 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 5 - (2 - プロポキシ - 3 - ピリジル) - N - (1H - ピラゾール - 3 - イルメチル) ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン；

144a: (R) - 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 3 - メチル - 1 - [1 - メチルプロピル] - N - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イルメチル) ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン；

144b: (S) - 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 3 - メチル - 1 - [1 - メチルプロピル] - N - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イルメチル) ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン；

145: 1 - イソプロピル - 3 - メチル - N - [(1 - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル] - 5 - (2 - プロポキシ - 3 - ピリジル) ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン；

146: 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 5 - (2 - プロポキシ - 3 - ピリジル) - N - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イルメチル) ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン；

147: 1 - イソプロピル - 3 - メチル - N - [(1 - メチルピラゾール - 4 - イル) メチル] - 5 - チアゾール - 2 - イル - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン；

148: 1 - イソプロピル - 3 - メチル - N - [(1 - メチルピラゾール - 4 - イル) メチル] - 5 - (5 - メチルチアゾール - 2 - イル) ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン；

149: 1 - イソプロピル - 3 - メチル - N - [(1 - メチルピラゾール - 4 - イル) メチル] - 5 - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン；

150: 3 - [1 - イソプロピル - 3 - メチル - 7 - [(1 - メチルピラゾール - 4 - イル) メチルアミノ] ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 5 - イル] - 5 - メチル - オキサゾリジン - 2 - オン；

151: 3 - [1 - イソプロピル - 3 - メチル - 7 - [(1 - メチルピラゾール - 4 - イル) メチルアミノ] ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 5 - イル] オキサゾリジン - 2 - オン；

152: 1 - [1 - イソプロピル - 3 - メチル - 7 - [(1 - メチルピラゾール - 4 - イル) メチルアミノ] ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 5 - イル] オキサゾリジン - 2 - オン；

10

20

30

40

50

ル) メチルアミノ] ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-イル] アゼチジン-2-オン;
 153: 1- ϵ -ブチル-3-[1-イソプロピル-3-メチル-7-[(1-メチルピラゾール-4-イル) メチルアミノ] ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-イル] イミ
 ダゾリジン-2-オン;

154: 1-[1-イソプロピル-3-メチル-7-[(1-メチルピラゾール-4-イル) メチルアミノ] ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-イル] ピロリジン-2-オン;
 155: 3-[1-イソプロピル-3-メチル-7-[(1-メチルピラゾール-4-イル) メチルアミノ] ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-イル] -4-メチル-オキサ
 ザリジン-2-オン;

156: 4-エチル-3-[1-イソプロピル-3-メチル-7-[(1-メチルピラゾール-4-イル) メチルアミノ] ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-イル] オキサ
 ザリジン-2-オン;

157: N-[[5-(2-エトキシ-3-ピリジル) -1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-イル] メチル] -5-メトキシ-ピリジン-3-
 -アミン;

158: N-[[5-(2-エトキシ-3-ピリジル) -1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-イル] メチル] -1-メチル-1, 2, 4-ト
 リアゾール-3-アミン;

159: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル) -1-イソプロピル-7-[2-(5-メ
 トキシ-3-ピリジル) エチル] -3-メチル-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン;

160: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル) -1-イソプロピル-3-メチル-7-[
 2-(1-メチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) エチル] ピラゾロ [4, 3-
 b] ピリジン;

161: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル) -1-イソプロピル-3-メチル-N-[
 (2-メチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) メチル] ピラゾロ [4, 3-b]
 ピリジン-7-アミン;

162: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル) -1-イソプロピル-3-メチル-N-[
 (4-メチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) メチル] ピラゾロ [4, 3-b]
 ピリジン-7-アミン;

163: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル) -3-メチル-N-[(1-メチル-1,
 2, 4-トリアゾール-3-イル) メチル] -1-(オキセタン-3-イル) ピラゾロ [4,
 3-b] ピリジン-7-アミン;

164: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル) -1-イソプロピル-3-メチル-7-[
 (1-メチルピラゾール-4-イル) メチルスルファニル] ピラゾロ [4, 3-b] ピリ
 ジン;

165: N-[[1-(ジフルオロメチル) ピラゾール-4-イル] メチル] -5-(2-
 エトキシ-3-ピリジル) -1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ [4, 3-b]
 ピリジン-7-アミン;

166: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル) -N-[[5-(フルオロメチル) イソキ
 サゾール-3-イル] メチル] -1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ [4, 3-b]
] ピリジン-7-アミン;

167: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル) -N-[[3-(フルオロメチル) イソキ
 サゾール-5-イル] メチル] -1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ [4, 3-b]
] ピリジン-7-アミン;

168: 1-イソプロピル-3-メチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル) メ
 チル] -5-オキサゾール-2-イル-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;

169: 1-イソプロピル-3-メチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル) メ
 チル] -5-(3-メチルトリアゾール-4-イル) ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-
 7-アミン;

170: 1-イソプロピル-5-(2-メトキシ-3-ピリジル) -3-メチル-N-[

10

20

30

40

50

[2-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;

171: 3-[1-イソプロピル-7-[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチルアミノ]-3-メチル-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル]-1H-ピリジン-2-オン;

172: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(3-メトキシ-4-ピリジル)メチル]-3-メチル-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;

173: 1-イソプロピル-5-(2-メトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-N-[(2-メチルチアゾール-5-イル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;

10

174: 5-(2-シクロプロポキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-N-((2-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;

175: 1-イソプロピル-N-((2-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3-メチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;

176: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(5-メトキシピリミジン-2-イル)メチル]-3-メチル-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;

20

177: 3-[1-イソプロピル-3-メチル-7-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチルアミノ]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル]-1H-ピリジン-2-オン;

178: N-[[2-(ジフルオロメチル)-3-ピリジル]メチル]-5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;

179: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(6-メトキシピリミジン-4-イル)メチル]-3-メチル-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;

180: 5-(2-(エトキシ-1,1-d₂)ピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-N-((2-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;

30

181: 5-(2-(エトキシ-d₅)ピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-N-((2-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;

182: 5-(2-(エトキシ-2,2,2-d₃)ピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-N-((2-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;

183: 1-イソプロピル-N-((2-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3-メチル-5-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;

40

184: 3-(ジフルオロメチル)-5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-N-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;

185: 1-イソプロピル-3-メチル-N-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-5-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;

186: 3-[1-イソプロピル-3-メチル-7-[(1-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチルアミノ]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル]-1H-ピリジン-2-オン;

50

187: 3- [1-イソプロピル-3-メチル-7- (1H-ピラゾール-3-イルメチルアミノ) ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-イル] -1H-ピリジン-2-オン;
188: 5- [2- (ジフルオロメトキシ) -3-ピリジル] -1-イソプロピル-N- [(2-メトキシ-3-ピリジル) メチル] -3-メチル-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;

189: 5- (2-エトキシ-3-ピリジル) -1-イソプロピル-N- [(4-メトキシピリミジン-2-イル) メチル] -3-メチル-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;

190: 5- (2-エトキシ-3-ピリジル) -1-イソプロピル-N- [(4-メトキシピリミジン-5-イル) メチル] -3-メチル-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;

191: 5- (2-エトキシ-3-ピリジル) -N- [(2-エトキシ-3-ピリジル) メチル] -1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;

192: 5- [2- (ジメチルアミノ) -3-ピリジル] -1-イソプロピル-N- [(4-メトキシフェニル) メチル] -3-メチル-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;

193: 3- [1-イソプロピル-3-メチル-7- [[2- (トリフルオロメチル) -3-ピリジル] メチルアミノ] ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-イル] -1H-ピリジン-2-オン;

194: 1-イソプロピル-3-メチル-5- (3-メチルイソキサゾール-4-イル) -N- [(1-メチルピラゾール-4-イル) メチル] ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;

195: 1-イソプロピル-3-メチル-5- (1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル) -N- ((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) メチル) -1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;

196: 1-イソプロピル-3-メチル-5- (2-プロポキシ-3-ピリジル) -N- (1H-ピラゾール-4-イルメチル) ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;

197: 5- (2-エトキシ-3-ピリジル) -N- [(2-メトキシ-3-ピリジル) メチル] -3-メチル-1- (オキセタン-3-イル) ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;

198: 5- (2- (エチル (メチル) アミノ) ピリジン-3-イル) -1-イソプロピル-N- (4-メトキシベンジル) -3-メチル-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;

199: 5- (2-エトキシピリジン-3-イル) -3- (フルオロメチル) -1-イソプロピル-N- ((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) メチル) -1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;

200: 1-イソプロピル-3-メチル-N- ((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) メチル) -5- (4-メチルオキサゾール-5-イル) -1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;

201: 5- [2- (ジメチルアミノ) -3-ピリジル] -1-イソプロピル-3-メチル-N- [(1-メチルピラゾール-4-イル) メチル] ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;

202: 1-イソプロピル-3-メチル-N- ((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) メチル) -5- (4-メチルオキサゾール-2-イル) -1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;

203: 1-イソプロピル-3-メチル-N- [(1-メチルピラゾール-4-イル) メチル] -5- (4-メチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン

からなる群から選択される、請求項1に記載の化合物および前記化合物のいずれかの薬剤

10

20

30

40

50

として許容される塩。

【請求項 12】

6 : 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - N - [(1 - メチルトリアゾール - 4 - イル) メチル] ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン ;

7 : 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - N - (1 H - ピラゾール - 4 - イルメチル) ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン ;

21 : 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - イソプロピル - N - [(1 - メチルイミダゾール - 4 - イル) メチル] ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン ;

29 : 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - N - [(4 - メチルチアゾール - 2 - イル) メチル] ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン ;

10

32 : 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - N - [(2 - メチルチアゾール - 5 - イル) メチル] ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン ;

39 : 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - N - (1 H - ピラゾール - 3 - イルメチル) ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン ;

47 : 5 - (2 - エトキシピリジン - 3 - イル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - N - ((5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン ;

20

50 : 5 - (2 - エトキシピリジン - 3 - イル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - N - ((4 - メチルオキサゾール - 2 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン ;

56 : 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - イソプロピル - N - [(1 - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル] ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン ;

57 : 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - イソプロピル - N - (1 H - ピラゾール - 3 - イルメチル) ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン ;

67 a : (R) - 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 3 - メチル - 1 - [1 - メチルプロピル] - N - [(1 - メチルピラゾール - 3 - イル) メチル] ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン ;

30

67 b : (S) - 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 3 - メチル - 1 - [1 - メチルプロピル] - N - [(1 - メチルピラゾール - 3 - イル) メチル] ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン ;

77 : 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - N - [[2 - (トリフルオロメチル) - 3 - ピリジル] メチル] ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン ;

82 : 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - イソプロピル - N - [(6 - メトキシピラジン - 2 - イル) メチル] - 3 - メチル - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン ;

40

85 : 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - N - [(2 - フルオロ - 3 - ピリジル) メチル] - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン ;

86 : 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - イソプロピル - N - [(2 - メトキシ - 3 - ピリジル) メチル] - 3 - メチル - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン ;

88 : 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - イソプロピル - N - [(2 - メトキシフェニル) メチル] - 3 - メチル - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン ;

89 : 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - N - [(2 - フルオロフェニル) メチル] - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン ;

90 : 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - N - [[2 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 -

50

アミン；

92：5－（2－エトキシ－3－ピリジル）－1－イソプロピル－N－〔（4－メトキシ－3－ピリジル）メチル〕－3－メチル－ピラゾロ〔4，3－b〕ピリジン－7－アミン；

94：1－イソプロピル－3－メチル－N－〔（1－メチルピラゾール－4－イル）メチル〕－5－（2－プロポキシ－3－ピリジル）ピラゾロ〔4，3－b〕ピリジン－7－アミン；

100：5－（2－エトキシ－3－ピリジル）－1－イソプロピル－3－メチル－N－（2－ピリジルメチル）ピラゾロ〔4，3－b〕ピリジン－7－アミン；

101：5－（2－エトキシ－3－ピリジル）－1－イソプロピル－3－メチル－N－〔（6－メチル－2－ピリジル）メチル〕ピラゾロ〔4，3－b〕ピリジン－7－アミン；

107：5－（2－エトキシ－3－ピリジル）－1－イソプロピル－3－メチル－N－〔〔6－（トリフルオロメチル）－2－ピリジル〕メチル〕ピラゾロ〔4，3－b〕ピリジン－7－アミン；

111：5－（2－エトキシ－3－ピリジル）－1－イソプロピル－N－〔（6－メトキシ－3－ピリジル）メチル〕－3－メチル－ピラゾロ〔4，3－b〕ピリジン－7－アミン；

113：5－（2－エトキシ－3－ピリジル）－3－メチル－N－〔（2－メチルチアゾール－4－イル）メチル〕－1－（オキセタン－3－イル）ピラゾロ〔4，3－b〕ピリジン－7－アミン；

118：5－（2－エトキシ－3－ピリジル）－1－イソプロピル－N－〔（3－メトキシ－2－ピリジル）メチル〕－3－メチル－ピラゾロ〔4，3－b〕ピリジン－7－アミン；

119：（R）－5－（2－エトキシ－3－ピリジル）－3－メチル－1－〔1－メチルプロピル〕－N－（1H－ピラゾール－3－イルメチル）ピラゾロ〔4，3－b〕ピリジン－7－アミンまたは（S）－5－（2－エトキシ－3－ピリジル）－3－メチル－1－〔1－メチルプロピル〕－N－（1H－ピラゾール－3－イルメチル）ピラゾロ〔4，3－b〕ピリジン－7－アミン；

120：（R）－5－（2－エトキシ－3－ピリジル）－3－メチル－1－〔1－メチルプロピル〕－N－（1H－ピラゾール－3－イルメチル）ピラゾロ〔4，3－b〕ピリジン－7－アミンまたは（S）－5－（2－エトキシ－3－ピリジル）－3－メチル－1－〔1－メチルプロピル〕－N－（1H－ピラゾール－3－イルメチル）ピラゾロ〔4，3－b〕ピリジン－7－アミン；

135a：（R）－3－メチル－1－〔1－メチルプロピル〕－5－（2－プロポキシ－3－ピリジル）－N－（1H－ピラゾール－3－イルメチル）ピラゾロ〔4，3－b〕ピリジン－7－アミン；

135b：（S）－3－メチル－1－〔1－メチルプロピル〕－5－（2－プロポキシ－3－ピリジル）－N－（1H－ピラゾール－3－イルメチル）ピラゾロ〔4，3－b〕ピリジン－7－アミン；

136：（R）－5－（2－エトキシ－3－ピリジル）－1－〔1－メチルプロピル〕－N－（1H－ピラゾール－3－イルメチル）ピラゾロ〔4，3－b〕ピリジン－7－アミンまたは（S）－5－（2－エトキシ－3－ピリジル）－1－〔1－メチルプロピル〕－N－（1H－ピラゾール－3－イルメチル）ピラゾロ〔4，3－b〕ピリジン－7－アミン；

137：（R）－5－（2－エトキシ－3－ピリジル）－1－〔1－メチルプロピル〕－N－（1H－ピラゾール－3－イルメチル）ピラゾロ〔4，3－b〕ピリジン－7－アミンまたは（S）－5－（2－エトキシ－3－ピリジル）－1－〔1－メチルプロピル〕－N－（1H－ピラゾール－3－イルメチル）ピラゾロ〔4，3－b〕ピリジン－7－アミン；

140：（R）－5－（2－エトキシ－3－ピリジル）－1－〔1－メチルプロピル〕－N－〔（1－メチル－1，2，4－トリアゾール－3－イル）メチル〕ピラゾロ〔4，3

10

20

30

40

50

－b] ピリジン－7－アミンまたは (S)－5－(2－エトキシ－3－ピリジル)－1－[1－メチルプロピル]－N－[(1－メチル－1, 2, 4－トリアゾール－3－イル)メチル]ピラゾロ[4, 3－b]ピリジン－7－アミン；

141: (R)－5－(2－エトキシ－3－ピリジル)－1－[1－メチルプロピル]－N－[(1－メチル－1, 2, 4－トリアゾール－3－イル)メチル]ピラゾロ[4, 3－b]ピリジン－7－アミンまたは (S)－5－(2－エトキシ－3－ピリジル)－1－[1－メチルプロピル]－N－[(1－メチル－1, 2, 4－トリアゾール－3－イル)メチル]ピラゾロ[4, 3－b]ピリジン－7－アミン；

180: 5－(2－(エトキシ－1, 1－d₂)ピリジン－3－イル)－1－イソプロピル－N－((2－メトキシピリジン－3－イル)メチル)－3－メチル－1H－ピラゾロ[4, 3－b]ピリジン－7－アミン；

181: 5－(2－(エトキシ－d₅)ピリジン－3－イル)－1－イソプロピル－N－((2－メトキシピリジン－3－イル)メチル)－3－メチル－1H－ピラゾロ[4, 3－b]ピリジン－7－アミン；

182: 5－(2－(エトキシ－2, 2, 2－d₃)ピリジン－3－イル)－1－イソプロピル－N－((2－メトキシピリジン－3－イル)メチル)－3－メチル－1H－ピラゾロ[4, 3－b]ピリジン－7－アミン；

191: 5－(2－エトキシ－3－ピリジル)－N－[(2－エトキシ－3－ピリジル)メチル]－1－イソプロピル－3－メチル－ピラゾロ[4, 3－b]ピリジン－7－アミンからなる群から選択される、請求項1に記載の化合物および前記化合物のいずれかの薬剤として許容される塩。

【請求項13】

前記化合物が5－(2－エトキシ－3－ピリジル)－1－イソプロピル－3－メチル－N－(2－ピリジルメチル)ピラゾロ[4, 3－b]ピリジン－7－アミンである、請求項1に記載の化合物。

【請求項14】

前記化合物が(R)－5－(2－エトキシ－3－ピリジル)－3－メチル－1－[1－メチルプロピル]－N－[(1－メチル－1, 2, 4－トリアゾール－3－イル)メチル]ピラゾロ[4, 3－b]ピリジン－7－アミンである、請求項1に記載の化合物。

【請求項15】

前記化合物が(S)－5－(2－エトキシ－3－ピリジル)－3－メチル－1－[1－メチルプロピル]－N－[(1－メチル－1, 2, 4－トリアゾール－3－イル)メチル]ピラゾロ[4, 3－b]ピリジン－7－アミンである、請求項1に記載の化合物。

【請求項16】

治療法に使用するための、請求項1～15のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項17】

治療有効量の請求項1～15のいずれか一項に記載の化合物と、1種または複数の薬剤として許容される担体、希釈剤および賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項18】

アルツハイマー病、パーキンソン病およびハンチントン病からなる群から選択される神経変性疾患の治療のための、または精神障害もしくは他の脳疾患を治療するための、請求項1～15のいずれか一項に記載の化合物を含む医薬組成物。

【請求項19】

アルツハイマー病、パーキンソン病およびハンチントン病からなる群から選択される神経変性疾患を治療するための、または精神障害もしくは他の脳疾患を治療するための医薬組成物であって、治療有効量の請求項1～15のいずれかに記載の化合物を含む医薬組成物。

【請求項20】

前記精神障害が、注意欠陥多動障害(ADHD)、鬱病、不安、ナルコレプシー、認知障害又は精神分裂病を伴う認知障害(CIAS)である、請求項18及び19のいずれか一項に記載の医薬組成物。

10

20

30

40

50

【請求項 21】

前記他の脳疾患が、下肢静止不能症候群である、請求項 18～20 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、PDE1 酵素阻害剤である化合物と、特に神経変性疾患および精神障害を治療するための薬物としてのその使用とを提供する。本発明は、本発明の化合物を含む医薬組成物および本発明の化合物を用いて疾患を治療する方法も提供する。

【背景技術】

【0002】

本出願全体を通して種々の刊行物が全体的に参照される。これらの刊行物の開示内容は、本発明が関係する技術分野の状況をより詳細に説明するために参照により本明細書に組み込まれる。

【0003】

第2メッセンジャー環状ヌクレオチド(cN)、環状アデノシンリン酸(cAMP)および環状グアノシンリン酸(cGMP)は、cN依存性プロテインキナーゼ(PKAおよびPKG)、EPAC(cAMPにより活性化される交換タンパク質)、リントキナーホスファターゼおよび/またはcNゲート型カチオンチャネルを調節することにより、細胞内シグナル伝達カスケードにおいて主要な役割を果たす。神経細胞において、これは、cAMPおよびcGMP依存性キナーゼの活性化を含み、シナプス伝達の急性的調節ならびに分化および生存に関与するタンパク質のその後のリン酸化を含む。cAMPおよびcGMPの細胞内濃度は、シクラーゼの生合成の速度およびホスホジエステラーゼによる分解の速度によって厳密に調節される(PDE、EC3.1.4.17)。PDEは、3'-エステル結合の触媒加水分解によってcAMP/cGMPを不活性化し、不活性5'-リン酸を形成するバイメタルヒドロラーゼである。PDEは、細胞における環状ヌクレオチドcAMPおよびcGMPを分解する唯一の手段を提供することから、PDEは、環状ヌクレオチドシグナル伝達において必須の役割を果たす。PDEの触媒活性は、すべての細胞において一連のcN濃度にわたってcNの分解を提供し、その多様な調節メカニズムは、無数のシグナル伝達経路無数のシグナル伝達経路との統合およびクロストークを与える。特定のPDEは、細胞内の別々の区画に標的化され、cNレベルをコントロールし、様々なcNシグナルソームの微小環境を形作る(Sharron H. Francis, Mitsi A. Blount, and Jackie D. Corbin. Physiol Rev 2011, 91:651-690)。

【0004】

基質特異性に基づいて、PDEファミリーは、3つのグループ：1) PDE4、PDE7およびPDE8を含むcAMP特異的PDEと、2) cGMP選択的酵素PDE5およびPDE9と、3) 2重基質PDE、PDE1、PDE2、PDE3ならびにPDE10およびPDE11とに分けることができる。

【0005】

前に挙げられたカルモジュリン刺激PDE(CaM-PDE)、PDE1は、4つのCa²⁺で錯体形成されたカルモジュリン(CaM、16kDa Ca²⁺結合性タンパク質)を介してCa²⁺依存的に調節されるという点で独特である(概説として、Sharron H. Francis, Mitsi A. Blount, and Jackie D. Corbin. Physiol Rev 2011, 91:651-690)。このように、PDE1は、環状ヌクレオチドと細胞内Ca²⁺との間の興味深い調節の関連性を示す。PDE1ファミリーは、3種類の遺伝子：PDE1A(ヒト染色体位置、hcl:12q13)、およびPDE1B(ヒト染色体位置、hcl:12q13)およびPDE1C(hcl:7p14.3)によってコードされる。それらは、選択的プロモータを有し、選択的スプライシングによって多くのタンパク質を生じさせ、そのタンパク質は、調節特性

10

20

30

40

50

、基質親和性、特異的活性、CaMに対する活性化定数、組織分布および分子量が異なる。10を超えるヒトアイソフォームが同定されている。その分子量は、1単量体につき58～86kDaだけ異なる。2つのCa²⁺/CaM結合ドメインおよび2つのリン酸化部位を含有するN-末端調節ドメインは、対応するタンパク質を区別し、その生化学的機能を調節する。PDE1は、二重基質PDEであり、PDE1Cサブタイプは、cAMPおよびcGMPに対して等しい活性(Km 1～3μM)を有するが、サブタイプPDE1AおよびPDE1Bは、cGMPに対して優先傾向を有する(cGMPに対するKm 1～3μMおよびcAMPに対するKm 10～30μM)。

【0006】

PDE1サブタイプは、脳に非常に豊富にあり、特に線条体(PDE1B)、海馬(PDE1A)および皮質(PDE1A)に位置し、この局在は、種にわたって保存される(Amy Bernard et al. Neuron 2012, 73, 1083-1099)。皮質において、PDE1Aは、主に皮質深層5および6(出力層)に存在しており、皮質深層に対する特異的マーカーとして使用される。PDE1阻害剤は、二次メッセンジャーcNのレベルを増強し、神経興奮を高める。

【0007】

したがって、PDE1は、好ましくは、神経系における細胞内シグナル伝達経路の調節の治療標的であり、PDE1阻害剤は、二次メッセンジャーcAMP/cGMPのレベルを高め、ニューロンプロセスを調節し、ニューロン可塑性関連遺伝子、神経栄養因子および神経保護分子の発現を引き起こす。シナプス伝達の調節と共にこれらのニューロン可塑性強化特性により、PDE1阻害剤は、多くの神経学的および精神医学的症状における治療薬としての良好な候補となる。動物モデルにおけるPDE1阻害剤の評価(概説として、例えば、Blokland et al. Expert Opinion on The Therapeutic Patents (2012), 22(4), 349-354; および Medina, A. E. Frontiers in Neuropharmacology (2011), 5(Febr.), 21を参照されたい)では、例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病およびハンチントン病などの神経疾患、ならびに例えば注意欠陥多動障害(ADHD)、鬱病、不安、ナルコレプシー、認知障害および精神分裂病に関連する認知障害(CIAS)などの精神障害および下肢静止不能症候群におけるPDE1阻害剤の治療的使用の潜在性を示唆している。女性の性的機能不全など、プロゲステロンシグナル伝達の増強によって軽減され得る疾患においてPDE1阻害剤が有用であることを主張する特許出願も存在している(国際公開第2008/070095号パンフレット)。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

本発明の化合物は、神経変性障害および/または精神障害のための現在市場に出ている治療法、すべての患者に効果があるわけではない治療法の代替法を提供し得る。したがって、かかる疾患を治療するための代替法が依然として必要とされている。

【課題を解決するための手段】

【0009】

PDE1酵素は、中枢神経系(CNS)において発現され、その酵素により、この遺伝子ファミリーは、精神疾患および神経変性疾患の治療の新たな標的の魅力的な源となる。

【0010】

したがって、本発明は、式(I)

10

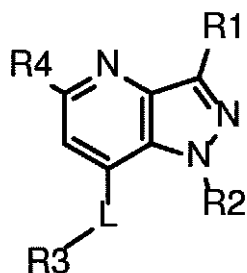
20

30

40

50

【化 1】



(I)

10

(式中、

L は、NH、CH₂、S および O からなる群から選択され；R₁ は、水素、直鎖状または分岐状 C₁～C₅ アルキル、C₁～C₅ フルオロアルキルおよび飽和単環式 C₃～C₅ シクロアルキルからなる群から選択され；R₂ は、すべてメチル、フッ素、ヒドロキシ、シアノおよびメトキシからなる群から選択される 1 つまたは複数の置換基で 1 回または複数回にわたって任意選択的に置換され得る直鎖状または分岐状 C₁～C₈ アルキル、飽和単環式 C₃～C₈ シクロアルキル、オキセタニル、テトラヒドロフラニルおよびテトラヒドロピラニルからなる群から選択され；；

20

R₃ は、すべてハロゲン、シアノ、C₁～C₃ アルキル、C₁～C₃ フルオロアルキル、C₁～C₃ フルオロアルコキシおよび C₁～C₃ アルコキシからなる群から選択される 1 つまたは複数の置換基で 1 回または複数回にわたって任意選択的に置換され得るフェニル、ピリドニル、ピリジニル、ピリミジニルまたはピラジニルで置換されたメチルであり；またはR₃ は、ハロゲン、シアノ、C₁～C₃ アルキル、C₁～C₃ フルオロアルキル、C₁～C₃ フルオロアルコキシおよび C₁～C₃ アルコキシから選択される 1 つまたは複数の置換基で任意選択的に置換されている 5 員ヘテロアリアルで置換されたメチルであり；またはR₃ は、すべてハロゲン、シアノ、C₁～C₃ アルキル、C₁～C₃ フルオロアルキル、C₁～C₃ フルオロアルコキシおよび C₁～C₃ アルコキシからなる群から選択される 1 つまたは複数の置換基で 1 回または複数回にわたって任意選択的に置換され得るフェニル、ピリドニル、ピリジニル、ピリミジニルまたはピラジニルで置換されたエチルであり；または

30

R₃ は、ハロゲン、シアノ、C₁～C₃ アルキル、C₁～C₃ フルオロアルキル、C₁～C₃ フルオロアルコキシおよび C₁～C₃ アルコキシから選択される 1 つまたは複数の置換基で任意選択的に置換されている 5 員ヘテロアリアルで置換されたエチルであり；またはL は、CH₂ であり、かつ R₃ は、すべてハロゲン、シアノ、C₁～C₃ アルキル、C₁～C₃ フルオロアルキル、C₁～C₃ フルオロアルコキシおよび C₁～C₃ アルコキシからなる群から選択される 1 つまたは複数の置換基で 1 回または複数回にわたって任意選択的に置換され得るフェニル、ピリドニル、ピリジニル、ピリミジニルまたはピラジニルで置換されている NH であり；または

40

L は、CH₂ であり、かつ R₃ は、ハロゲン、シアノ、C₁～C₃ アルキル、C₁～C₃ フルオロアルキル、C₁～C₃ フルオロアルコキシおよび C₁～C₃ アルコキシから選択される 1 つまたは複数の置換基で任意選択的に置換されている 5 員ヘテロアリアルで置換されている NH であり；R₄ は、すべてハロゲン、シアノ、C₁～C₄ アルキル、C₁～C₄ フルオロアルキル、C₁～C₄ ジュウテリオアルキル、C₁～C₃ フルオロアルコキシ、シクロプロピルオキシ、C₁～C₃ アルコキシ、C₁～C₃ ジュウテリオアルコキシおよび -N-R₅R₆ (ここで、R₅ および R₆ は、それぞれ独立して、H、C₁～C₃ アルキルおよび C₁～C₃ ジュウテリオアルキルから選択される) からなる群から選択される 1 つまたは複数の置

50

換基で1回または複数回にわたって任意選択的に置換され得るフェニル、ピリジニルまたはピリドニルであり；または

R 4は、ハロゲン、シアノ、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄フルオロアルキル、C₁～C₄ジウテリオアルキル、C₁～C₃フルオロアルコキシ、シクロプロピルオキシ、C₁～C₃アルコキシ、C₁～C₃ジウテリオアルコキシおよび-N-R 5 R 6（ここで、R 5およびR 6は、それぞれ独立して、H、C₁～C₃アルキルおよびC₁～C₃ジウテリオアルキルから選択される）から選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換されている5員ヘテロアリアルであり；または

R 4は、すべてオキソ、C₁～C₄アルキルおよびC₁～C₄フルオロアルキルから選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換され得る4、5または6員飽和複素環である）

の化合物および薬剤として許容されるその塩に関する。

【0011】

化合物Iへの言及は、化合物Iの遊離塩基、化合物Iの薬剤として許容される塩、例えば化合物Iの酸付加塩、化合物Iのラセミ混合物、または対応する化合物Iの鏡像異性体および／もしくは光学異性体、ならびに化合物Iの多形および無定形形態ならびに化合物Iの互変異性型を包含する。さらに、本発明の化合物は、未溶媒和状態だけでなく、水、エタノールなどの薬剤として許容される溶媒との溶媒和状態で存在し得る。一般に、溶媒和形態は、本発明の目的では未溶媒和形態と等しいとみなされる。

【0012】

一実施形態において、本発明は、治療で使用される式（I）による化合物に関する。

【0013】

一実施形態において、本発明は、式（I）による化合物と、1種または複数の薬剤として許容される担体または賦形剤とを含む医薬組成物に関する。

【0014】

一実施形態において、本発明は、アルツハイマー病、パーキンソン病およびハンチントン病からなる群から選択される神経変性疾患の治療に使用するための、または注意欠陥多動障害（ADHD）、鬱病、不安、ナルコレプシー、認知障害および精神分裂病を伴う認知障害（CIAS）などの精神障害もしくは下肢静止不能症候群などの他の脳疾患を治療するための、式（I）による化合物に関する。

【0015】

一実施形態において、本発明は、アルツハイマー病、パーキンソン病およびハンチントン病からなる群から選択される神経変性疾患を治療するための、または注意欠陥多動障害（ADHD）、鬱病、不安、ナルコレプシー、認知障害および精神分裂病を伴う認知障害（CIAS）などの精神障害もしくは下肢静止不能症候群などの他の脳疾患を治療するための方法であって、治療有効量の式（I）による化合物を、それを必要とする患者に投与することを含む方法に関する。

【0016】

一実施形態において、本発明は、アルツハイマー病、パーキンソン病およびハンチントン病からなる群から選択される神経変性疾患を治療するための、または注意欠陥多動障害（ADHD）、鬱病、不安、ナルコレプシー、認知障害および精神分裂病を伴う認知障害（CIAS）などの精神障害もしくは下肢静止不能症候群などの他の脳疾患を治療するための薬物を製造するための、式（I）による化合物の使用に関する。

【0017】

定義

PDE1酵素：

PDE1アイソザイムファミリーは、多くのスプライスバリエントPDE1アイソフォームを含む。それには3つのサブタイプ、PDE1A、PDE1BおよびPDE1Cがあり、種々のアイソフォームにさらに分けられる。本発明に関連して、PDE1およびPDE1酵素は、同義であり、別段の指定がない限り、PDE1A、PDE1BおよびPDE1

10

20

30

40

50

C酵素ならびにそのアイソフォームを意味する。

【0018】

PDE1阻害剤：

本発明に関連して、化合物は、3種のPDE1アイソフォームのいずれかのIC₅₀レベルに達するのに必要な量が10マイクロモル以下、好ましくは9マイクロモル未満、例えば8マイクロモル以下、7マイクロモル以下、6マイクロモル以下、5マイクロモル以下、4マイクロモル以下、3マイクロモル以下、さらに好ましくは2マイクロモル以下、1マイクロモル以下、特に500nM以下である場合にPDE1阻害剤であるとみなされる。

【0019】

一般に、本発明の化合物は、PDE1Bアイソフォームに対する選択性を示し、それは、前記化合物がPDE1Aおよび／またはPDE1C阻害剤としてよりもPDE1B阻害剤として強力であることを意味する。好ましい実施形態において、前記化合物は、PDE1Aおよび／またはPDE1C阻害剤と比べて、PDE1B阻害剤として少なくとも2倍、5倍または10倍強力である。さらに好ましい実施形態において、前記化合物は、PDE1Aおよび／またはPDE1C阻害剤と比べて、PDE1B阻害剤として少なくとも15倍または20倍強力である。

【0020】

好ましい実施形態において、PDE1BのIC₅₀レベルに達するのに必要なPDE1阻害剤の必要量は、400nM以下、例えば300nM以下、200nM以下、100nM以下またはさらには80nM以下、例えば50nM以下、例えば25nM以下である。PDE1Bアイソフォームに対する選択性は、PDE1Aおよび／またはPDE1C阻害に伴う潜在的に望ましくない作用を防ぎ得る。

【0021】

置換基：

本発明に関連して、「任意選択的に置換されている」とは、指示される部位が置換されていてもされていなくてもよく、置換されている場合、一、二、または三置換されていることを意味する。「任意選択的に置換されている」部位に対して置換基が示されていない場合、その位置に水素原子が保持されていると理解される。

【0022】

本発明に関連して使用される「ハロ」および「ハロゲン」という用語は、同義で使用され、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素を意味する。

【0023】

所定の範囲は、「-」（ダッシュ）または「~」で区別なく示され、例えば、「C₁-C₃アルキル」という用語は、「C₁~C₃アルキル」に等しい。

【0024】

「C₁~C₃アルキル」、「C₁~C₄アルキル」、「C₁~C₅アルキル」、「C₁~C₆アルキル」、「C₁~C₇アルキル」および「C₁~C₈アルキル」という用語は、炭素原子1~8個までを有する直鎖状（すなわち枝分かれしていない）または分岐状飽和炭化水素を意味する。かかる群の例としては、限定されないが、メチル、エチル、1-プロピル、2-プロピル、1-ブチル、2-ブチル、2-メチル-2-プロピル、2-メチル-1-ブチル、n-ヘキシル、n-ヘプチルおよびn-オクチルが挙げられる。

【0025】

「C₁~C₃フルオロアルキル」という用語は、1つまたは複数のフッ素で置換されているC₁~C₃アルキルを意味する。

【0026】

「C₁~C₄ジウテリオアルキル」および「C₁~C₃ジウテリオアルキル」という用語は、C₁~C₄アルキルおよびC₁~C₃アルキルを意味し、1つまたは複数の水素原子が重水素として指定される。「C₁~C₃ジウテリオアルキル」の例としては、限定されないが、トリジウテリオアメチル、1, 1-ジジウテリオアエチル、2, 2, 2-トリジウテリオアエチルおよび1, 1, 2, 2, 2-ペンタジウテリオアエチル

が挙げられる。

【0027】

飽和単環式 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルという用語は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルおよびシクロオクチルを意味する。

【0028】

「5員ヘテロアリアル」という用語は、1～4個の炭素原子と、酸素、窒素および硫黄から選択される1つまたは複数のヘテロ原子とを含有する5員芳香族単環式環を意味する。例としては、限定されないが、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、トリアゾリル、ピラゾリル、テトラゾリル、イミダゾリル、オキサジアゾリルおよびチアジアゾリルならびにチオフェニルが挙げられる。

10

【0029】

「 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ」という用語は、式 $-OR'$ の部位を意味し、 R' は、上記で定義される $C_1 \sim C_3$ アルキルを示す。

【0030】

「 $C_1 \sim C_3$ フルオロアルコキシ」という用語は、式 $-OR'$ の部位を意味し、 R' は、上記で定義される $C_1 \sim C_3$ フルオロアルキルを示す。

【0031】

「 $C_1 \sim C_3$ ジュウテリオアルコキシ」という用語は、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシを意味し、1つまたは複数の水素原子が重水素として指定される。例としては、限定されないが、トリジュウテリオアメトキシ、1, 1-ジジュウテリオアエトキシ、2, 2, 2-トリジュウテリオアエトキシおよび1, 1, 2, 2, 2-ペンタジュウテリオアエトキシが挙げられる。

20

【0032】

「4、5または6員飽和複素環」という用語は、1～3、4または5個の炭素原子と、酸素、窒素および硫黄から選択される1つまたは複数のヘテロ原子とを含有する飽和単環式環を意味する。例としては、限定されないが、オキサゾリジン-2-オン、アゼチジン-2-オン、イミダゾリジン-2-オン、ピロリジン-2-オン、イミダゾリジン-2, 4-ジオン、オキサゾリジン-2, 4-ジオンまたはピペリジン-2-オンが挙げられる。

【0033】

異性型および互変異性型：

30

本発明の化合物が1つまたは複数のキラル中心を含有する場合、別段の指定がない限り、化合物のいずれへの言及も鏡像異性体またはジアステレオマーとして純粋な化合物、およびいずれかの割合の鏡像異性体またはジアステレオマーの混合物を包含する。例えば、化合物の実施例15は、ラセミ化合物として製造され、(R)-5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-メチル-N-(1-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミンおよび(S)-5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-メチル-N-(1-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミンの両方ならびにラセミ混合物など、いずれかの割合のこれらの2種類の鏡像異性体の混合物を包含する。化合物実施例15のR鏡像異性体は、「15a」と示されているのに対して、S鏡像異性は「15b」と示されている。

40

【0034】

本発明の化合物が「鏡像異性体1」または「鏡像異性体2」という接尾文字で示されている場合、前記鏡像異性体は、S鏡像異性体またはR鏡像異性体のいずれかであり得ると理解される。すなわち、「鏡像異性体1」は、S鏡像異性体またはR鏡像異性体のいずれかであり得、かつ「鏡像異性体2」は、S鏡像異性体またはR鏡像異性体のいずれかであり得る。鏡像異性体1と鏡像異性体2との両方がある化合物に対して例示されている場合、一方は、S鏡像異性体であり、もう一方は、R鏡像異性体である。例えば、化合物の実施例123は、5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-N-[(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)メチル]-1-[1-メチルプロピル]ピラ

50

ゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン、鏡像異性体 1 であり；かつ化合物実施例 1 2 4 は、5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-N-[(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)メチル]-1-[1-メチルプロピル]ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン、鏡像異性体 2 である。例えば、化合物実施例 1 2 3 が R 鏡像異性体であると決定することができる場合、化合物実施例 1 2 4 は、S 鏡像異性体であり、逆も同じである。

【0035】

本発明の一部の化合物は、例えば、1-(sec-ブチル)-5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-3-メチル-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン、鏡像異性体 2 から製造された化合物実施例 1 2 5：5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-N-[(5-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-3-メチル-1-[1-メチルプロピル]ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン、鏡像異性体 2 のように、1 種類のみ
10
の鏡像異性型で例示されている。かかる場合、対応する鏡像異性体（「鏡像異性体 1」）は、同様の方法によって 1-(sec-ブチル)-5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-3-メチル-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン、鏡像異性体 1 から製造することができる。したがって、対応する鏡像異性体（「鏡像異性体 1」）も、個々に特許請求され得る本発明の化合物である。このように、実施例 1 2 5 は、それぞれ
20
が個々に特許請求され得る両方の鏡像異性型を包含するが、「鏡像異性体 2」のみが製造され、PDE1 アッセイで試験されている。化合物の実施例 1 2 5 の R 鏡像異性体は、「1 2 5 a」と示されているのに対して、S 鏡像異性体は、「1 2 5 b」と示されている。1 種類の鏡像異性体のみが製造されている他の例示的な化合物についても同じ原理が当てはまる。

【0036】

本発明の化合物についての絶対立体化学は、線結晶学または振動円二色性分光法によって決定することができる。

【0037】

さらに、本発明の化合物の一部は、異なる互変異性型で存在することができ、その化合物が形成することができる互変異性型は、本発明の範囲内に包含される。

【0038】

重水素化（重水素化）化合物：

本発明は、重水素化化合物も含む。「重水素化化合物」という用語は、重水素として指定される 1 つまたは複数の原子を含む化合物を意味する。

【0039】

元素は、大部分の合成化合物において天然の同位体存在度で存在し、重水素の固有の組み込みが生じることが認識されている。重水素などの水素同位元素の天然同位体存在度は、約 0.015% である。このように、本明細書で使用される、ある位置での重水素としての原子の指定は、重水素の存在度が重水素の天然存在度よりも有意に高いことを意味する。当業者に理解されるように、特定の同位元素として指定されていない原子は、その原子の安定な同位元素を表すと意図される。重水素として指定されていない原子は、そのおよそ天然同位体存在度で存在する。

【0040】

一部の実施形態において、化合物における「D」としての位置の指定は、その位置で 50% を超える最小限の重水素の組み込みを有する。一部の実施形態において、化合物における「D」としての位置の指定は、その位置で 60% を超える、例えば 65% を超える、70% を超える、75% を超える、80% を超える最小限の重水素の組み込みを有する。好ましい実施形態において、化合物における「D」としての位置の指定は、その位置で 85% を超える、例えば 90% を超える最小限の重水素の組み込みを有する。さらに好ましい実施形態において、化合物における「D」としての位置の指定は、その位置で 95% を超える、例えば 97% を超える、99% を超える最小限の重水素の組み込みを有する。

【0041】

10

20

30

40

50

本発明の重水素化化合物は、R 4 位置の置換基の1つまたは複数の原子が重水素として指定される化合物である。

【0042】

薬剤として許容される塩：

本発明の化合物は、一般に、遊離物質としてまたは薬剤として許容されるその塩として利用される。式(I)の化合物が遊離塩基を含有する場合、従来の手法で式(I)の遊離塩基の溶液または懸濁液を等モルの薬剤として許容される酸で処理することにより、かかる塩が製造される。適切な有機酸および無機酸の代表的な例は、以下に記載される。

【0043】

本発明に関連して、薬剤として許容される塩は、非毒性、すなわち生理学的に許容される塩を表すことが意図される。薬剤として許容される塩という用語は、無機酸および／または有機酸で形成される塩、例えば塩化水素酸、臭化水素酸、リン酸、亜硝酸、硫酸、安息香酸、クエン酸、グルコン酸、乳酸、マレイン酸、コハク酸、酒石酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マレイン酸、フマル酸、グルタミン酸、ピログルタミン酸、サリチル酸、サリチル酸、サッカリンおよびスルホン酸、例えばメタンスルホン酸、エタンスルホン酸、トルエンスルホン酸およびベンゼンスルホン酸を含む。上記に示す酸の一部は、二酸または三酸、すなわちリン酸、硫酸、フマル酸およびマレイン酸など、2または3個の酸性水素を含有する酸である。

10

【0044】

薬剤として許容される塩を形成するのに有用な酸および塩基のその他の例は、例えば、S t a h l and W e r m u t h (E d s) , H a n d b o o k o f P h a r m a c e u t i c a l s a l t s . P r o p e r t i e s , s e l e c t i o n , a n d u s e , W i l e y - V C H 2 0 0 8 に記載されている。

20

【0045】

治療有効量：

本発明に関連して、化合物の「治療有効量」という用語は、前記化合物の投与を含む治療的介入において所定の疾患およびその合併症の臨床症状を治癒させるか、緩和するか、または部分的に阻止するのに十分な量を意味する。これを達成するのに適した量は、「治療有効量」と定義される。それぞれの目的に有効な量は、疾患または損傷の重症度ならびに対象の体重および全身状態に応じて異なる。適切な投薬量の決定は、熟練した医師の一般の技術の範囲内にすべてある通常の実験を用いて、値のマトリックスを構築し、そのマトリックスにおける様々なポイントを試験することによって達成されることが理解されるであろう。

30

【0046】

治療および処置：

本発明に関連して、「治療」または「処置」は、疾患の臨床症状を緩和するか、阻止するか、部分的に阻止するかもしくはその進行を遅らせるか、または疾患を治癒させる目的のための患者の管理およびケアを示すことが意図される。治療されるべき患者は、好ましくは、哺乳動物、特にヒトである。

【0047】

投与経路

医薬組成物は、経口、直腸、経鼻、口腔、舌下、経皮および非経口（例えば、皮下、筋肉内および静脈内）などの適切な経路による投与用に特に製剤化されることができ、経口経路が好ましい。

40

【0048】

その経路は、処置される対象の全身状態および年齢、処置される状態の性質ならびに活性成分に応じて異なると理解される。

【0049】

医薬製剤および賦形剤：

以下において、「賦形剤」または「薬剤として許容される賦形剤」という用語は、限定さ

50

れないが、充填剤、付着防止剤、結合剤、コーティング、着色剤、崩壊剤、風味、流動促進剤 (glidant)、滑沢剤、保存剤、吸着剤、甘味料、溶媒、賦形剤 (vehicle) および補助剤などの医薬品賦形剤を意味する。

【0050】

本発明は、本明細書において実験セクションで開示される化合物の1つなど、式(I)の化合物を含む医薬組成物も提供する。本発明は、式(I)の化合物を含む医薬組成物を製造するプロセスも提供する。本発明による医薬組成物は、Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 22th edition (2012), Edited by Allen, Lloyd V., Jr. に開示される技術など、従来の技術に従って、薬剤として許容される賦形剤を用いて製剤化され得る。

10

【0051】

経口投与用の医薬組成物としては、錠剤、カプセル剤、粉剤および顆粒などの固形経口剤形；ならびに液剤、乳剤、懸濁剤およびシロップ剤などの液体経口剤形、ならびに適切な液体に溶解または懸濁される粉末および顆粒が挙げられる。

【0052】

固形経口剤形は、個々の単位（例えば、錠剤またはハードもしくはソフトカプセル剤）として提供されることができ、それぞれが所定の量の活性成分、好ましくは1種または複数の適切な賦形剤を含有する。適切な場合、固形剤形は、腸溶コーティングなどのコーティングを用いて製造してもよく、または当技術分野でよく知られている方法に従って遅延性もしくは徐放性などの活性成分の放出制御を提供するように製剤化することもできる。適切な場合、固形剤形は、例えば、口腔内分散性錠剤など、唾液中で崩壊する剤形であることもできる。

20

【0053】

固形経口剤形に適した賦形剤の例としては、限定されないが、微結晶性セルロース、トウモロコシデンプン、ラクトース、マンニトール、ポビドン、クロスカルメロースナトリウム、ショ糖、シクロデキストリン、タルカム、ゼラチン、ペクチン、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸およびセルロースの低級アルキルエーテルが挙げられる。同様に、固形製剤は、モノステアリン酸グリセリンまたはヒプロメロースなど、当技術分野で公知の遅延性または徐放性製剤用の賦形剤を含み得る。固体材料が経口投与のために使用される場合、製剤は、例えば、活性成分を固形賦形剤と混合し、続いてその混合物を従来の錠剤化機器で圧縮することによって製造してもよく、または例えば粉末状、ペレット状もしくはミニ錠剤状の製剤をハードカプセル内に入れてもよい。固形賦形剤の量は、大幅に異なるが、通常、投薬単位あたり約25mg～約1gの範囲である。

30

【0054】

液体経口剤形は、例えば、エリキシル剤、シロップ剤、経口ドロップ剤または液体充填カプセル剤として提供され得る。液体経口剤形は、水性または非水性液中の溶液または懸濁液用の粉末としても提供され得る。液体経口剤形に適した賦形剤の例としては、限定されないが、エタノール、プロピレングリコール、グリセロール、ポリエチレングリコール、ポロキサマー、ソルビトール、ポリソルベート、モノグリセリドおよびジグリセリド、シクロデキストリン、ヤシ油、パーム油および水が挙げられる。液体経口剤形は、例えば、水性または非水性液中に活性成分を溶解もしくは懸濁することにより、または水中油型もしくは油中水型液体エマルジョンに活性成分を組み込むことにより製造され得る。

40

【0055】

着色剤、風味および保存剤等の更なる賦形剤が固形および液体経口製剤に使用され得る。

【0056】

非経口投与用の医薬組成物としては、注射または注入用の滅菌水溶液および非水溶液、分散液、懸濁液またはエマルジョン、注射または注入用の濃縮物ならびに使用前に注射または注入用に滅菌溶液または分散液に溶解される滅菌粉末が挙げられる。非経口製剤に適した賦形剤の例としては、限定されないが、水、ヤシ油、パーム油およびシクロデキストリ

50

ンの溶液が挙げられる。水性製剤は、必要に応じて適切に緩衝化し、十分な生理食塩水またはグルコースで等張性を付与されるべきである。

【0057】

他のタイプの医薬組成物としては、坐剤、吸入剤、クリーム剤、ゲル剤、経皮パッチ、植込錠および口腔内または舌下投与用の製剤が挙げられる。

【0058】

医薬製剤に使用される賦形剤は、意図する投与経路に適合し、活性成分と適合性であることが必須である。

【0059】

用量：

一実施形態において、本発明の化合物は、1日あたり約0.001～約100mg/kg体重の量で投与される。特に、1日量は、1日あたり0.01～約50mg/kg体重の範囲であり得る。正確な投薬量は、処置すべき対象の頻度および投与形式、性別、年齢、体重および全身状態、処置すべき状態の性質および重症度、処置されるべき付随する疾患、処置の所望の効果ならびに当業者に公知の他の因子に応じて異なる。

【0060】

成人の一般的な経口投薬量は、本発明の化合物0.1～1000mg/日の範囲であり、例えば1～500mg/日、1～100mg/日または1～50mg/日の範囲である。好都合には、本発明の化合物は、約0.1～500mg、例えば10mg、50mg、100mg、150mg、200mgまたは250mgの量で前記化合物を含有する単位剤形で投与される。

【発明を実施するための形態】

【0061】

本発明の発明者らは、PDE1阻害剤である化合物を同定し、それ自体は、神経変性障害および精神障害の治療に有用である。したがって、本発明は、哺乳動物、好ましくはヒトの治療において薬物として使用するための、PDE1の阻害に有効な式(I)の化合物を提供する。

【0062】

本発明は、式(I)の化合物または薬剤として許容されるその塩、ならびに神経変性疾患または精神障害であり得る脳疾患の治療に使用するための、かかる化合物を含有する医薬組成物を提供する。好ましい実施形態において、その神経変性疾患は、アルツハイマー病、パーキンソン病およびハンチントン病からなる群から選択される。他の好ましい実施形態において、その精神障害は、注意欠陥多動障害(ADHD)、鬱病、不安、ナルコレプシー、認知障害および精神分裂病を伴う認知障害(CIAS)からなる群から選択される。他の脳障害としては、例えば、下肢静止不能症候群が挙げられる。

【0063】

本発明は、神経変性障害または精神障害であり得る脳疾患を治療する方法であって、前記哺乳動物に薬学的に有効な量の式(I)の化合物を投与することを含む方法をさらに提供する。本発明に従って治療することができる神経変性疾患の例としては、アルツハイマー病、パーキンソン病およびハンチントン病が挙げられ、その方法は、治療有効量の式(I)の化合物を対象に投与することを含む。本発明に従って治療することができる精神障害の例としては、注意欠陥多動障害(ADHD)、鬱病、ナルコレプシー、認知障害および精神分裂病を伴う認知障害(CIAS)が挙げられる。治療される他の脳障害としては、例えば、下肢静止不能症候群が挙げられる。

【0064】

本発明の実施形態

以下において、本発明の実施形態が開示される。第1実施形態は、E1で示され、第2実施形態は、E2で示される。

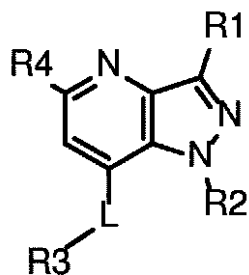
【0065】

第1実施形態E1において、本発明は、以下の式(I)の化合物に関する。

【 0 0 6 6 】

E 1 . 式 (I)

【 化 2 】



(I)

(式中、

L は、NH、CH₂、S および O からなる群から選択され；R₁ は、水素、直鎖状または分岐状 C₁～C₅ アルキル、C₁～C₃ フルオロアルキルおよび飽和単環式 C₃～C₅ シクロアルキルからなる群から選択され；R₂ は、すべてメチル、フッ素、ヒドロキシ、シアノおよびメトキシからなる群から選択される 1 つまたは複数の置換基で 1 回または複数回にわたって任意選択的に置換され得る直鎖状または分岐状 C₁～C₈ アルキル、飽和単環式 C₃～C₈ シクロアルキル、オキセタニル、テトラヒドロフラニルおよびテトラヒドロピラニルからなる群から選択され；R₃ は、すべてハロゲン、シアノ、C₁～C₃ アルキル、C₁～C₃ フルオロアルキル、C₁～C₃ フルオロアルコキシおよび C₁～C₃ アルコキシからなる群から選択される 1 つまたは複数の置換基で 1 回または複数回にわたって任意選択的に置換され得るフェニル、ピリドニル、ピリジニル、ピリミジニルまたはピラジニルで置換されたメチルであり；またはR₃ は、ハロゲン、シアノ、C₁～C₃ アルキル、C₁～C₃ フルオロアルキル、C₁～C₃ フルオロアルコキシおよび C₁～C₃ アルコキシから選択される 1 つまたは複数の置換基で任意選択的に置換されている 5 員ヘテロアリアルで置換されたメチルであり；またはR₃ は、すべてハロゲン、シアノ、C₁～C₃ アルキル、C₁～C₃ フルオロアルキル、C₁～C₃ フルオロアルコキシおよび C₁～C₃ アルコキシからなる群から選択される 1 つまたは複数の置換基で 1 回または複数回にわたって任意選択的に置換され得るフェニル、ピリドニル、ピリジニル、ピリミジニルまたはピラジニルで置換されたエチルであり；またはR₃ は、ハロゲン、シアノ、C₁～C₃ アルキル、C₁～C₃ フルオロアルキル、C₁～C₃ フルオロアルコキシおよび C₁～C₃ アルコキシから選択される 1 つまたは複数の置換基で任意選択的に置換されている 5 員ヘテロアリアルで置換されたエチルであり；またはL は、CH₂ であり、かつ R₃ は、すべてハロゲン、シアノ、C₁～C₃ アルキル、C₁～C₃ フルオロアルキル、C₁～C₃ フルオロアルコキシおよび C₁～C₃ アルコキシからなる群から選択される 1 つまたは複数の置換基で 1 回または複数回にわたって任意選択的に置換され得るフェニル、ピリドニル、ピリジニル、ピリミジニルまたはピラジニルで置換されている NH であり；またはL は、CH₂ であり、かつ R₃ は、ハロゲン、シアノ、C₁～C₃ アルキル、C₁～C₃ フルオロアルキル、C₁～C₃ フルオロアルコキシおよび C₁～C₃ アルコキシから選択される 1 つまたは複数の置換基で任意選択的に置換されている 5 員ヘテロアリアルで置換されている NH であり；R₄ は、すべてハロゲン、シアノ、C₁～C₄ アルキル、C₁～C₄ フルオロアルキル、C₁～C₄ ジュウテリオアルキル、C₁～C₃ フルオロアルコキシ、シクロプロピルオキシ、C₁～C₃ アルコキシ、C₁～C₃ ジュウテリオアルコキシおよび -N-R₅R₆ (ここで、R₅ および R₆ は、それぞれ独立して、H、C₁～C₃ アルキルおよび C₁～C

3 ジュウテリオアルキルから選択される) からなる群から選択される1つまたは複数の置換基で1回または複数回にわたって任意選択的に置換され得るフェニル、ピリジニルまたはピリドニルであり; または

R 4 は、ハロゲン、シアノ、C₁ ~ C₄ アルキル、C₁ ~ C₄ フルオロアルキル、C₁ ~ C₄ ジュウテリオアルキル、C₁ ~ C₃ フルオロアルコキシ、シクロプロピルオキシ、C₁ ~ C₃ アルコキシ、C₁ ~ C₃ ジュウテリオアルコキシおよび -N-R₅R₆ (ここで、R₅ および R₆ は、それぞれ独立して、H、C₁ ~ C₃ アルキルおよび C₁ ~ C₃ ジュウテリオアルキルから選択される) から選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換されている5員ヘテロアリアルであり; または

R 4 は、すべてオキソ、C₁ ~ C₄ アルキルおよび C₁ ~ C₄ フルオロアルキルから選択される1つまたは複数の置換基で置換され得る4、5または6員飽和複素環である) による化合物および薬剤として許容されるその塩。

【0067】

E 2. L は、NH、CH₂、S および O からなる群から選択され;

R 1 は、水素、直鎖状または分岐状 C₁ ~ C₅ アルキル、C₁ ~ C₃ フルオロアルキルおよび飽和単環式 C₃ ~ C₅ シクロアルキルからなる群から選択される;

R 2 は、すべてメチル、フッ素、ヒドロキシ、シアノおよびメトキシからなる群から選択される1つまたは複数の置換基で1回または複数回任意選択的に置換され得る直鎖状または分岐状 C₁ ~ C₈ アルキル、飽和単環式 C₃ ~ C₈ シクロアルキル、オキセタニル、テトラヒドロフラニルおよびテトラヒドロピラニルからなる群から選択され;

R 3 は、すべてハロゲン、シアノ、C₁ ~ C₃ アルキル、C₁ ~ C₃ フルオロアルキル、C₁ ~ C₃ フルオロアルコキシおよび C₁ ~ C₃ アルコキシからなる群から選択される1つまたは複数の置換基で1回または複数回任意選択的に置換され得るフェニル、ピリドニル、ピリジニル、ピリミジニルまたはピラジニルで置換されたメチルであり; または

R 3 は、ハロゲン、シアノ、C₁ ~ C₃ アルキル、C₁ ~ C₃ フルオロアルキル、C₁ ~ C₃ フルオロアルコキシおよび C₁ ~ C₃ アルコキシから選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換されている5員ヘテロアリアルで置換されたメチルであり; または

R 3 は、すべてハロゲン、シアノ、C₁ ~ C₃ アルキル、C₁ ~ C₃ フルオロアルキル、C₁ ~ C₃ フルオロアルコキシおよび C₁ ~ C₃ アルコキシからなる群から選択される1つまたは複数の置換基で1回または複数回任意選択的に置換され得るフェニル、ピリドニル、ピリジニル、ピリミジニルまたはピラジニルで置換されたエチルであり; または

R 3 は、ハロゲン、シアノ、C₁ ~ C₃ アルキル、C₁ ~ C₃ フルオロアルキル、C₁ ~ C₃ フルオロアルコキシおよび C₁ ~ C₃ アルコキシから選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換されている5員ヘテロアリアルで置換されたエチルであり;

R 4 は、すべてハロゲン、シアノ、C₁ ~ C₃ アルキル、C₁ ~ C₃ フルオロアルキル、C₁ ~ C₃ ジュウテリオアルキル、C₁ ~ C₃ フルオロアルコキシ、シクロプロピルオキシ、C₁ ~ C₃ アルコキシ、C₁ ~ C₃ ジュウテリオアルコキシおよび -N-R₅R₆ (ここで、R₅ および R₆ は、それぞれ独立して、H、C₁ ~ C₃ アルキルおよび C₁ ~ C₃ ジュウテリオアルキルから選択される) からなる群から選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換され得るフェニル、ピリジニルまたはピリドニルであり; または

R 4 は、ハロゲン、シアノ、C₁ ~ C₃ アルキル、C₁ ~ C₃ フルオロアルキル、C₁ ~ C₃ ジュウテリオアルキル、C₁ ~ C₃ フルオロアルコキシ、シクロプロピルオキシ、C₁ ~ C₃ アルコキシ、C₁ ~ C₃ ジュウテリオアルコキシおよび -N-R₅R₆ (ここで、R₅ および R₆ は、それぞれ独立して、H、C₁ ~ C₃ アルキルおよび C₁ ~ C₃ ジュウテリオアルキルから選択される) から選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換されている5員ヘテロアリアルであり;

R 4 は、すべてオキソ、C₁ ~ C₄ アルキルおよび C₁ ~ C₄ フルオロアルキルから選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換され得る4、5または6員飽和複素環である、実施形態1による化合物。

10

20

30

40

50

【0068】

E3. Lは、NHである、実施形態1または2のいずれかによる化合物。

【0069】

E4. Lは、CH₂である、実施形態1または2のいずれかによる化合物。

【0070】

E5. Lは、Sである、実施形態1または2のいずれかによる化合物。

【0071】

E6. Lは、Oである、実施形態1または2のいずれかによる化合物。

【0072】

E7. Lは、CH₂であり、かつR₃は、すべてハロゲン、シアノ、C₁～C₃アルキル、C₁～C₃フルオロアルキル、C₁～C₃フルオロアルコキシおよびC₁～C₃アルコキシからなる群から選択される1つまたは複数の置換基で1回または複数回にわたって任意選択的に置換され得るフェニル、ピリドニル、ピリジニル、ピリミジニルまたはピラジニルで置換されているNHであり；または

10

Lは、CH₂であり、かつR₃は、ハロゲン、シアノ、C₁～C₃アルキル、C₁～C₃フルオロアルキル、C₁～C₃フルオロアルコキシおよびC₁～C₃アルコキシから選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換されている、5員ヘテロアリアルで置換されているNHである、実施例1による化合物。

【0073】

E8. R₂は、すべて未置換である直鎖状または分岐状C₁～C₈アルキル、飽和単環式C₃～C₈シクロアルキル、オキセタニル、テトラヒドロフラニルおよびテトラヒドロピラニルからなる群から選択される、実施形態1～7のいずれか1つによる化合物。

20

【0074】

E9. R₂は、直鎖状または分岐状C₁～C₄アルキル、シクロプロピル、オキセタニル、テトラヒドロフラニルおよびテトラヒドロピラニルからなる群から選択される、実施例8による化合物。

【0075】

E10. R₃は、すべて1つまたは複数のメチルで任意選択的に置換され得るフェニル、ピリドニル、ピリジニル、ピリミジニルまたはピラジニルで置換されたメチルである、実施例1～9のいずれか1つによる化合物。

30

【0076】

E11. R₃は、すべて1つのメチルで置換され得るフェニル、ピリドニル、ピリジニル、ピリミジニルまたはピラジニルで置換されたメチルである、実施形態10による化合物。

【0077】

E12. R₃は、すべて未置換であるフェニル、ピリドニル、ピリジニル、ピリミジニルまたはピラジニルで置換されたメチルである、実施形態10による化合物。

【0078】

E13. R₃は、すべて1つまたは複数のメチルで任意選択的に置換され得るフェニル、ピリドニル、ピリジニル、ピリミジニルまたはピラジニルで置換されたエチルである、実施例1～9のいずれか1つによる化合物。

40

【0079】

E14. R₃は、すべて1つのメチルで置換され得るフェニル、ピリドニル、ピリジニル、ピリミジニルまたはピラジニルで置換されたエチルである、実施例13による化合物。

【0080】

E15. R₃は、すべて未置換であるフェニル、ピリドニル、ピリジニル、ピリミジニルまたはピラジニルで置換されたエチルである、実施例13による化合物。

【0081】

E16. R₃は、1つまたは複数のメチルで任意選択的に置換されている5員ヘテロアリアルで置換されたメチルである、実施形態1～9のいずれか1つによる化合物。

【0082】

50

E 17. R 3は、1つまたは複数のメチルで任意選択的に置換されている5員ヘテロアリアルで置換されたエチルである、実施形態1～9のいずれか1つによる化合物。

【0083】

E 18. 前記5員ヘテロアリアルは、1つのメチルで置換されている、実施形態16～17のいずれか1つによる化合物。

【0084】

E 19. 前記5員ヘテロアリアルは、未置換である、実施形態16～17のいずれか1つによる化合物。

【0085】

E 20. 前記5員ヘテロアリアルは、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、トリアゾリル、ピラゾリル、テトラゾリル、イミダゾリル、オキサジアゾリルおよびチアジアゾリルならびにチオフェニルから選択される、実施形態16～19のいずれか1つによる化合物。

【0086】

E 21. R 4は、すべてハロゲン、C₁～C₃アルキルおよびC₁～C₃アルコキシからなる群から選択される置換基で1回にわたって任意選択的に置換され得るフェニル、ピリジニルまたはピリドニルである、実施形態1～20のいずれか1つによる化合物。

【0087】

E 22. R 4は、C₁～C₃アルキルおよびC₁～C₃フルオロアルキルから選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換されている5員ヘテロアリアルである、実施形態1～20のいずれか1つによる化合物。

【0088】

E 23. R 4は、1つまたは2つのメチルで任意選択的に置換されている5員ヘテロアリアルである、実施形態22による化合物。

【0089】

E 24. 前記5員ヘテロアリアルは、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、トリアゾリル、ピラゾリル、テトラゾリル、イミダゾリル、オキサジアゾリルおよびチアジアゾリルならびにチオフェニルから選択される、実施形態22～23のいずれかによる化合物。

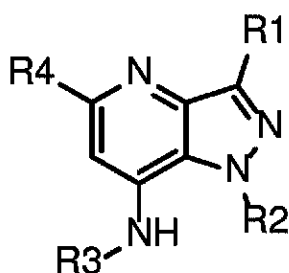
【0090】

E 25. R 4は、すべてオキソ、C₁～C₄アルキルおよびC₁～C₄フルオロアルキルから選択される置換基で1回にわたって任意選択的に置換され得る4、5または6員飽和複素環である、実施形態1～20のいずれかによる化合物。

【0091】

E 26. 式(I b)

【化3】



(Ib)

(式中、

R 1は、水素、直鎖状または分岐状C₁～C₅アルキルおよび飽和単環式C₃～C₅シクロアルキルからなる群から選択され；

R 2は、すべてメチル、フッ素、ヒドロキシ、シアノおよびメトキシからなる群から選択

される1つまたは複数の置換基で1回または複数回にわたって任意選択的に置換され得る直鎖状または分岐状C₁～C₈アルキル、飽和単環式C₃～C₈シクロアルキル、オキセタニル、テトラヒドロフラニルおよびテトラヒドロピラニルからなる群から選択され；

R₃は、すべてハロゲン、C₁～C₃アルキルおよびメトキシからなる群から選択される1つまたは複数の置換基で1回または複数回にわたって任意選択的に置換され得るフェニル、ピリドニルまたはピリジニルで置換されたメチルであり；または

R₃は、C₁～C₃アルキルおよびC₁～C₃フルオロアルキルから選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換されている5員ヘテロアリアルで置換されたメチルであり；または

R₃は、すべてハロゲン、C₁～C₃アルキルおよびメトキシからなる群から選択される1つまたは複数の置換基で1回または複数回にわたって任意選択的に置換され得るフェニル、ピリドニルまたはピリジニルで置換されたエチルであり；または

R₃は、C₁～C₃アルキルおよびC₁～C₃フルオロアルキルから選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換されている5員ヘテロアリアルで置換されたエチルであり；

R₄は、すべてハロゲン、C₁～C₃アルキルおよびC₁～C₃アルコキシからなる群から選択される1つまたは複数の置換基で1回または複数回にわたって任意選択的に置換され得るフェニル、ピリジニルまたはピリドニルであり；または

R₄は、C₁～C₃アルキルおよびC₁～C₃フルオロアルキルから選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換されている5員ヘテロアリアルである）

の、実施形態1～3および8～25のいずれかによる化合物および薬剤として許容されるその塩。

【0092】

E27. 1: 5 - (2-エトキシ-3-ピリジル) - 1-イソプロピル-3-メチル-N - [(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン；

2: 5 - (2-エトキシ-3-ピリジル) - 1-イソプロピル-3-メチル-N - [(5-メチルチアゾール-2-イル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン；

3: 5 - (2-エトキシ-3-ピリジル) - 1-イソプロピル-3-メチル-N - [(5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン；

4: 5 - (2-エトキシ-3-ピリジル) - 1-イソプロピル-3-メチル-N - [(2-メチルオキサゾール-5-イル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン；

5: 5 - (2-エトキシ-3-ピリジル) - 1-イソプロピル-3-メチル-N - [(2-メチルトリアゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン；

6: 5 - (2-エトキシ-3-ピリジル) - 1-イソプロピル-3-メチル-N - [(1-メチルトリアゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン；

7: 5 - (2-エトキシ-3-ピリジル) - 1-イソプロピル-3-メチル-N - (1H-ピラゾール-4-イルメチル)ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン；

8: 5 - (2-エトキシ-3-ピリジル) - 1-イソプロピル-3-メチル-N - [(2-メチルテトラゾール-5-イル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン；

9: 5 - (2-エトキシピリジン-3-イル) - 1-イソプロピル-3-メチル-N - [(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル] - 1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン；

10: 5 - (2-エトキシ-3-ピリジル) - 1-イソプロピル-3-メチル-N - [(3-メチルイソキサゾール-5-イル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-

10

20

30

40

50

アミン；

11：5－（2－エトキシ－3－ピリジル）－1－イソプロピル－3－メチル－N－〔（2－メチルチアゾール－4－イル）メチル〕ピラゾロ〔4，3－b〕ピリジン－7－アミン；

12：1－シクロプロピル－5－（2－エトキシ－3－ピリジル）－3－メチル－N－〔（1－メチルピラゾール－4－イル）メチル〕ピラゾロ〔4，3－b〕ピリジン－7－アミン；

13：5－（2－エトキシ－3－ピリジル）－N－〔（1－メチルピラゾール－4－イル）メチル〕－1－プロピル－ピラゾロ〔4，3－b〕ピリジン－7－アミン；

14：5－（2－エトキシピリジン－3－イル）－N－（（1－メチル－1H－ピラゾール－4－イル）メチル）－1－（オキセタン－3－イル）－1H－ピラゾロ〔4，3－b〕ピリジン－7－アミン；

15：5－（2－エトキシピリジン－3－イル）－1－メチル－N－（1－（1－メチル－1H－ピラゾール－4－イル）エチル）－1H－ピラゾロ〔4，3－b〕ピリジン－7－アミン；

16：5－（2－エトキシピリジン－3－イル）－1－メチル－N－（（1－メチル－1H－ピラゾール－4－イル）メチル）－1H－ピラゾロ〔4，3－b〕ピリジン－7－アミン；

17：5－（2－エトキシ－3－ピリジル）－1－イソプロピル－N－〔（1－メチルイミダゾール－2－イル）メチル〕ピラゾロ〔4，3－b〕ピリジン－7－アミン；

18：5－（2－エトキシピリジン－3－イル）－1－イソプロピル－N－（（1－メチル－1H－ピラゾール－5－イル）メチル）－1H－ピラゾロ〔4，3－b〕ピリジン－7－アミン；

19：5－（2－エトキシピリジン－3－イル）－1－イソプロピル－N－（（1－メチル－1H－ピラゾール－3－イル）メチル）－1H－ピラゾロ〔4，3－b〕ピリジン－7－アミン；

20：5－（2－エトキシ－3－ピリジル）－1－イソプロピル－N－（チアゾール－2－イルメチル）ピラゾロ〔4，3－b〕ピリジン－7－アミン；

21：5－（2－エトキシ－3－ピリジル）－1－イソプロピル－N－〔（1－メチルイミダゾール－4－イル）メチル〕ピラゾロ〔4，3－b〕ピリジン－7－アミン；

22：5－（2－エトキシ－3－ピリジル）－1－イソプロピル－N－（4－ピリジルメチル）ピラゾロ〔4，3－b〕ピリジン－7－アミン；

23：5－（2－エトキシ－3－ピリジル）－1－イソプロピル－N－（m－トリルメチル）ピラゾロ〔4，3－b〕ピリジン－7－アミン；

24：5－（2－エトキシ－3－ピリジル）－1－イソプロピル－N－（p－トリルメチル）ピラゾロ〔4，3－b〕ピリジン－7－アミン；

25：5－（2－エトキシ－3－ピリジル）－1－イソプロピル－N－〔（1－メチルピラゾール－4－イル）メチル〕ピラゾロ〔4，3－b〕ピリジン－7－アミン；

26：5－（2－エトキシ－3－ピリジル）－1－エチル－N－〔（1－メチルピラゾール－4－イル）メチル〕ピラゾロ〔4，3－b〕ピリジン－7－アミン；

27：5－（2－エトキシ－3－ピリジル）－3－メチル－N－〔（1－メチルピラゾール－4－イル）メチル〕－1－（オキセタン－3－イル）ピラゾロ〔4，3－b〕ピリジン－7－アミン；

28：5－（2－エトキシ－3－ピリジル）－1，3－ジメチル－N－〔（1－メチルピラゾール－4－イル）メチル〕ピラゾロ〔4，3－b〕ピリジン－7－アミン；

29：5－（2－エトキシ－3－ピリジル）－1－イソプロピル－3－メチル－N－〔（4－メチルチアゾール－2－イル）メチル〕ピラゾロ〔4，3－b〕ピリジン－7－アミン；

30：5－（2－エトキシ－3－ピリジル）－1－イソプロピル－3－メチル－N－〔（3－メチル－1，2，4－オキサジアゾール－5－イル）メチル〕ピラゾロ〔4，3－b〕

10

20

30

40

50

] ピリジン-7-アミン；

31：5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(1-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン；

32：5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(2-メチルチアゾール-5-イル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン；

33：5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン；

34：5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(5-メチル-3-チエニル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン；

35：5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(4-メチル-2-チエニル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン；

36：5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(5-メチル-2-チエニル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン；

37：5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(2-メチルオキサゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン；

38：5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(5-メチルオキサゾール-2-イル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン；

39：5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-(1H-ピラゾール-3-イルメチル)ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン；

40：5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-N-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン；

41：N-ベンジル-5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン；

42：5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(3-メチルイソキサゾール-5-イル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン；

43：5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン；

44：N-[(1,5-ジメチルピラゾール-3-イル)メチル]-5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン；

45：3-(1-イソプロピル-3-メチル-7-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン；

46：5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-((2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン；

47：5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-((5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン；

48：5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-エチル-3-メチル-N-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン；

49：3-(1-イソプロピル-3-メチル-7-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン；

10

20

30

40

50

50: 5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-((4-メチルオキサゾール-2-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;

51: N-((1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル)-5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;

52: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;

53: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-(1,2,4-オキサジアゾール-3-イルメチル)ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;

10

54: N-[(1,5-ジメチルピラゾール-3-イル)メチル]-5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;

55: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(5-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;

56: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(1-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;

20

57: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-(1H-ピラゾール-3-イルメチル)ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;

58: 5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-((1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン 2,2,2-トリフルオロアセテート;

59: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イルメチル)ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;

60: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(1-メチルピラゾール-3-イル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;

30

61: 5-(1,3-ジメチルピラゾール-4-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;

62: 1-イソプロピル-5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;

63: 1-イソプロピル-5-(2-エトキシフェニル)-3-メチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;

40

64: 1-イソプロピル-3-メチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]-5-フェニル-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;

65: 1-イソプロピル-3-メチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]-5-(2-メチル-3-チエニル)ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;

66: 5-(1,5-ジメチルピラゾール-4-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;

67: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-1-[1-メチルプロピル]-N-[(1-メチルピラゾール-3-イル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン、鏡像異性体 2;

50

68: 3-メチル-1-[1-メチルプロピル]-N-[(2-メチルテトラゾール-5-イル)メチル]-5-(2-プロポキシ-3-ピリジル)ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン、鏡像異性体2;

69: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-[1-メチルプロピル]-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン、鏡像異性体1;

70: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-[1-メチルプロピル]-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン、鏡像異性体2;

71: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(4-メチルチアゾール-5-イル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;

10

72: 5-[5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-イル]オキシメチル-2-メチル-オキサゾール;

73: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-(ピリミジン-4-イルメチル)ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;

74: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-(ピリミジン-2-イルメチル)ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;

75: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(4-メチルピリミジン-2-イル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;

20

76: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-(ピラジン-2-イルメチル)ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;

77: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[[2-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;

78: 4-[[5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-イル]アミノ]メチル-1-メチル-ピリジン-2-オン;

79: 5-(2-(エチルアミノ)ピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;

30

81: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(4-メトキシ-2-ピリジル)メチル]-3-メチル-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;

82: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(6-メトキシピラジン-2-イル)メチル]-3-メチル-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;

83: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-N-[(5-フルオロピリミジン-2-イル)メチル]-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;

40

84: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(2-メチル-3-ピリジル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;

85: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-N-[(2-フルオロ-3-ピリジル)メチル]-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;

86: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-3-メチル-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;

87: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(6-メチル-3-ピリジル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;

88: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(2-メトキシフェニル)メチル]-3-メチル-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;

50

- 89: 5 - (2-エトキシ-3-ピリジル) - N - [(2-フルオロフェニル) メチル] - 1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;
- 90: 5 - (2-エトキシ-3-ピリジル) - 1-イソプロピル-3-メチル-N - [(2-(トリフルオロメチル) フェニル) メチル] ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;
- 91: 5 - (2-エトキシ-3-ピリジル) - 1-イソプロピル-N - [(3-メトキシピラジン-2-イル) メチル] - 3-メチル-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;
- 92: 5 - (2-エトキシ-3-ピリジル) - 1-イソプロピル-N - [(4-メトキシ-3-ピリジル) メチル] - 3-メチル-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;
- 93: 1-イソプロピル-3-メチル-N - [(2-メチルテトラゾール-5-イル) メチル] - 5 - (2-プロポキシ-3-ピリジル) ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;
- 94: 1-イソプロピル-3-メチル-N - [(1-メチルピラゾール-4-イル) メチル] - 5 - (2-プロポキシ-3-ピリジル) ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;
- 95: 1-イソプロピル-5 - (2-メトキシ-3-ピリジル) - N - [(2-メトキシ-3-ピリジル) メチル] - 3-メチル-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;
- 96: 1-イソプロピル-5 - (2-メトキシ-3-ピリジル) - N - [(6-メトキシ-3-ピリジル) メチル] - 3-メチル-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;
- 97: 5 - (2-イソプロポキシ-3-ピリジル) - 1-イソプロピル-3-メチル-N - [(1-メチルピラゾール-4-イル) メチル] ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;
- 98: 5 - (2-エトキシ-3-ピリジル) - 1-イソプロピル-3-メチル-N - (1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イルメチル) ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;
- 99: 5 - (2-エトキシ-3-ピリジル) - 1-イソプロピル-3-メチル-N - (2H-テトラゾール-5-イルメチル) ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;
- 100: 5 - (2-エトキシ-3-ピリジル) - 1-イソプロピル-3-メチル-N - (2-ピリジルメチル) ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;
- 101: 5 - (2-エトキシ-3-ピリジル) - 1-イソプロピル-3-メチル-N - [(6-メチル-2-ピリジル) メチル] ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;
- 102: 5 - (2-エトキシ-3-ピリジル) - 1-イソプロピル-N - [(6-メトキシ-2-ピリジル) メチル] - 3-メチル-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;
- 103: 5 - (2-エトキシ-3-ピリジル) - 1-イソプロピル-3-メチル-N - [(2-メチル-4-ピリジル) メチル] ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;
- 104: 5 - (2-エトキシ-3-ピリジル) - 1-イソプロピル-N - [(2-メトキシ-4-ピリジル) メチル] - 3-メチル-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;
- 105: 5 - (2-エトキシ-3-ピリジル) - 1-イソプロピル-3-メチル-N - [(2-メチルピリミジン-4-イル) メチル] ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;
- 106: 5 - (2-エトキシ-3-ピリジル) - 1-イソプロピル-N - [(5-メトキシ-3-ピリジル) メチル] - 3-メチル-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;
- 107: 5 - (2-エトキシ-3-ピリジル) - 1-イソプロピル-3-メチル-N - [(6-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル) メチル] ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;
- 108: 3 - [[[5 - (2-エトキシ-3-ピリジル) - 1-イソプロピル-3-メチル

10

20

30

40

50

ル-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-イル] アミノ] メチル] -1-メチル-ピリジン-2-オン;

109: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-N-[(1-エチルピラゾール-4-イル)メチル]-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;

110: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(1-プロピルピラゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;

111: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(6-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-3-メチル-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;

10

112: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(5-メトキシ-2-ピリジル)メチル]-3-メチル-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;

113: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-N-[(2-メチルチアゾール-4-イル)メチル]-1-(オキセタン-3-イル)ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;

114: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(5-メトキシピラジン-2-イル)メチル]-3-メチル-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;

20

115: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-(3-ピリジルメチル)ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;

116: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-N-[(6-フルオロ-3-ピリジル)メチル]-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;

117: N-[[6-(ジフルオロメチル)-3-ピリジル]メチル]-5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;

118: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(3-メトキシ-2-ピリジル)メチル]-3-メチル-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;

30

119: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-1-[1-メチルプロピル]-N-(1H-ピラゾール-3-イルメチル)ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン、鏡像異性体1;

120: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-1-[1-メチルプロピル]-N-(1H-ピラゾール-3-イルメチル)ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン、鏡像異性体2;

121: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-1-[1-メチルプロピル]-N-[(1-メチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メチル]ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン、鏡像異性体1;

40

122: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-1-[1-メチルプロピル]-N-[(1-メチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メチル]ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン、鏡像異性体2;

123: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-N-[(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)メチル]-1-[1-メチルプロピル]ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン、鏡像異性体1;

124: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-N-[(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)メチル]-1-[1-メチルプロピル]ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン、鏡像異性体2;

125: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-N-[(5-メトキシ-3-ピリジル)

50

メチル] - 3 - メチル - 1 - [1 - メチルプロピル] ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン、鏡像異性体 2 ;

126 : 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - N - [(2 - メトキシ - 4 - ピリジル) メチル] - 3 - メチル - 1 - [1 - メチルプロピル] ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン、鏡像異性体 2 ;

127 : 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 3 - メチル - 1 - [1 - メチルプロピル] - N - [(2 - メチルテトラゾール - 5 - イル) メチル] ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン、鏡像異性体 2 ;

128 : 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 3 - メチル - N - [(5 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) メチル] - 1 - [1 - メチルプロピル] ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン、鏡像異性体 2 ;

10

129 : 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 3 - メチル - N - [(2 - メチルオキサゾール - 4 - イル) メチル] - 1 - [1 - メチルプロピル] ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン、鏡像異性体 2 ;

130 : 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - N - (1H - イミダゾール - 4 - イルメチル) - 3 - メチル - 1 - [1 - メチルプロピル] ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン、鏡像異性体 2 ;

131 : 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 3 - メチル - 1 - [1 - メチルプロピル] - N - [(5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) メチル] ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン、鏡像異性体 2 ;

20

132 : 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 3 - メチル - N - [(1 - メチルイミダゾール - 4 - イル) メチル] - 1 - [1 - メチルプロピル] ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン、鏡像異性体 2 ;

133 : 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 3 - メチル - N - [(2 - メチルオキサゾール - 5 - イル) メチル] - 1 - [1 - メチルプロピル] ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン、鏡像異性体 2 ;

134 : 3 - メチル - 1 - [1 - メチルプロピル] - N - [(1 - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル] - 5 - (2 - プロポキシ - 3 - ピリジル) ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン、鏡像異性体 2 ;

135 : 3 - メチル - 1 - [1 - メチルプロピル] - 5 - (2 - プロポキシ - 3 - ピリジル) - N - (1H - ピラゾール - 3 - イルメチル) ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン、鏡像異性体 2 ;

30

136 : 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - [1 - メチルプロピル] - N - (1H - ピラゾール - 3 - イルメチル) ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン、鏡像異性体 1 ;

137 : 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - [1 - メチルプロピル] - N - (1H - ピラゾール - 3 - イルメチル) ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン、鏡像異性体 2 ;

138 : 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - N - [(5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) メチル] - 1 - [1 - メチルプロピル] ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン、鏡像異性体 1 ;

40

139 : 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - N - [(5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) メチル] - 1 - [1 - メチルプロピル] ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン、鏡像異性体 2 ;

140 : 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - [1 - メチルプロピル] - N - [(1 - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル] ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン、鏡像異性体 1 ;

141 : 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - [1 - メチルプロピル] - N - [(1 - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル] ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン、鏡像異性体 2 ;

50

142: 1-イソプロピル-3-メチル-N-[(1-メチルイミダゾール-4-イル)メチル]-5-(2-プロポキシ-3-ピリジル)ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;

143: 1-イソプロピル-3-メチル-5-(2-プロポキシ-3-ピリジル)-N-(1H-ピラゾール-3-イルメチル)ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;

144: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-1-[1-メチルプロピル]-N-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イルメチル)ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン、鏡像異性体2;

145: 1-イソプロピル-3-メチル-N-[(1-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル]-5-(2-プロポキシ-3-ピリジル)ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;

10

146: 1-イソプロピル-3-メチル-5-(2-プロポキシ-3-ピリジル)-N-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イルメチル)ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;

147: 1-イソプロピル-3-メチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]-5-チアゾール-2-イル-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;

148: 1-イソプロピル-3-メチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]-5-(5-メチルチアゾール-2-イル)ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;

149: 1-イソプロピル-3-メチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]-5-(4-メチルチアゾール-2-イル)ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;

20

150: 3-[1-イソプロピル-3-メチル-7-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチルアミノ]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル]-5-メチル-オキサゾリジン-2-オン;

151: 3-[1-イソプロピル-3-メチル-7-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチルアミノ]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル]オキサゾリジン-2-オン;

152: 1-[1-イソプロピル-3-メチル-7-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチルアミノ]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル]アゼチジン-2-オン;

30

153: 1-tert-ブチル-3-[1-イソプロピル-3-メチル-7-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチルアミノ]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル]イミダゾリジン-2-オン;

154: 1-[1-イソプロピル-3-メチル-7-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチルアミノ]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル]ピロリジン-2-オン;

155: 3-[1-イソプロピル-3-メチル-7-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチルアミノ]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル]-4-メチル-オキサゾリジン-2-オン;

156: 4-エチル-3-[1-イソプロピル-3-メチル-7-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチルアミノ]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル]オキサゾリジン-2-オン;

40

157: N-[[5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-イル]メチル]-5-メトキシ-ピリジン-3-アミン;

158: N-[[5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-イル]メチル]-1-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-アミン;

159: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-7-[2-(5-メトキシ-3-ピリジル)エチル]-3-メチル-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン;

160: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-7-[

50

2 - (1 - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) エチル] ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン;

161: 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - N - [(2 - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル] ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン;

162: 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - N - [(4 - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル] ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン;

163: 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 3 - メチル - N - [(1 - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル] - 1 - (オキセタン - 3 - イル) ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン;

164: 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 7 - [(1 - メチルピラゾール - 4 - イル) メチルスルファニル] ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン;

165: N - [[1 - (ジフルオロメチル) ピラゾール - 4 - イル] メチル] - 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン;

166: 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - N - [[5 - (フルオロメチル) イソキサゾール - 3 - イル] メチル] - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン;

167: 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - N - [[3 - (フルオロメチル) イソキサゾール - 5 - イル] メチル] - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン;

168: 1 - イソプロピル - 3 - メチル - N - [(1 - メチルピラゾール - 4 - イル) メチル] - 5 - オキサゾール - 2 - イル - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン;

169: 1 - イソプロピル - 3 - メチル - N - [(1 - メチルピラゾール - 4 - イル) メチル] - 5 - (3 - メチルトリアゾール - 4 - イル) ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン;

170: 1 - イソプロピル - 5 - (2 - メトキシ - 3 - ピリジル) - 3 - メチル - N - [[2 - (トリフルオロメチル) - 3 - ピリジル] メチル] ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン;

171: 3 - [1 - イソプロピル - 7 - [(2 - メトキシ - 3 - ピリジル) メチルアミノ] - 3 - メチル - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 5 - イル] - 1 H - ピリジン - 2 - オン;

172: 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - イソプロピル - N - [(3 - メトキシ - 4 - ピリジル) メチル] - 3 - メチル - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン;

173: 1 - イソプロピル - 5 - (2 - メトキシ - 3 - ピリジル) - 3 - メチル - N - [(2 - メチルチアゾール - 5 - イル) メチル] ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン;

174: 5 - (2 - シクロプロポキシピリジン - 3 - イル) - 1 - イソプロピル - N - (2 - メトキシピリジン - 3 - イル) メチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン;

175: 1 - イソプロピル - N - ((2 - メトキシピリジン - 3 - イル) メチル) - 3 - メチル - 5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン;

176: 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - イソプロピル - N - [(5 - メトキシピリミジン - 2 - イル) メチル] - 3 - メチル - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン;

177: 3 - [1 - イソプロピル - 3 - メチル - 7 - [(1 - メチルピラゾール - 4 - イ

10

20

30

40

50

ル) メチルアミノ] ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-イル] -1H-ピリジン-2-オン;

178: N-[[2-(ジフルオロメチル)-3-ピリジル] メチル] -5-(2-エトキシ-3-ピリジル) -1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;

179: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル) -1-イソプロピル-N-[(6-メトキシピリミジン-4-イル) メチル] -3-メチル-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;

180: 5-(2-(エトキシ-1, 1-d₂) ピリジン-3-イル) -1-イソプロピル-N-((2-メトキシピリジン-3-イル) メチル) -3-メチル-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;

181: 5-(2-(エトキシ-d₅) ピリジン-3-イル) -1-イソプロピル-N-((2-メトキシピリジン-3-イル) メチル) -3-メチル-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;

182: 5-(2-(エトキシ-2, 2, 2-d₃) ピリジン-3-イル) -1-イソプロピル-N-((2-メトキシピリジン-3-イル) メチル) -3-メチル-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;

183: 1-イソプロピル-N-((2-メトキシピリジン-3-イル) メチル) -3-メチル-5-(2-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) -1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;

184: 3-(ジフルオロメチル) -5-(2-エトキシピリジン-3-イル) -1-イソプロピル-N-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) メチル) -1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;

185: 1-イソプロピル-3-メチル-N-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) メチル) -5-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) -1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;

186: 3-[1-イソプロピル-3-メチル-7-[(1-メチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) メチルアミノ] ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-イル] -1H-ピリジン-2-オン;

187: 3-[1-イソプロピル-3-メチル-7-(1H-ピラゾール-3-イルメチルアミノ) ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-イル] -1H-ピリジン-2-オン;

188: 5-[2-(ジフルオロメトキシ)-3-ピリジル] -1-イソプロピル-N-[(2-メトキシ-3-ピリジル) メチル] -3-メチル-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;

189: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル) -1-イソプロピル-N-[(4-メトキシピリミジン-2-イル) メチル] -3-メチル-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;

190: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル) -1-イソプロピル-N-[(4-メトキシピリミジン-5-イル) メチル] -3-メチル-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;

191: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル) -N-[(2-エトキシ-3-ピリジル) メチル] -1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;

192: 5-[2-(ジメチルアミノ)-3-ピリジル] -1-イソプロピル-N-[(4-メトキシフェニル) メチル] -3-メチル-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;

193: 3-[1-イソプロピル-3-メチル-7-[[2-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル] メチルアミノ] ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-イル] -1H-ピリジン-2-オン;

194: 1-イソプロピル-3-メチル-5-(3-メチルイソキサゾール-4-イル)

10

20

30

40

50

－N－〔（１－メチルピラゾール－４－イル）メチル〕ピラゾロ〔４，３－b〕ピリジン－７－アミン；

１９５：１－イソプロピル－３－メチル－５－（１－メチル－１H－１，２，４－トリアゾール－５－イル）－N－（（１－メチル－１H－ピラゾール－４－イル）メチル）－１H－ピラゾロ〔４，３－b〕ピリジン－７－アミン；

１９６：１－イソプロピル－３－メチル－５－（２－プロボキシ－３－ピリジル）－N－（１H－ピラゾール－４－イルメチル）ピラゾロ〔４，３－b〕ピリジン－７－アミン；

１９７：５－（２－エトキシ－３－ピリジル）－N－〔（２－メトキシ－３－ピリジル）メチル〕－３－メチル－１－（オキセタン－３－イル）ピラゾロ〔４，３－b〕ピリジン－７－アミン；

１９８：５－（２－（エチル（メチル）アミノ）ピリジン－３－イル）－１－イソプロピル－N－（４－メトキシベンジル）－３－メチル－１H－ピラゾロ〔４，３－b〕ピリジン－７－アミン；

１９９：５－（２－エトキシピリジン－３－イル）－３－（フルオロメチル）－１－イソプロピル－N－（（１－メチル－１H－ピラゾール－４－イル）メチル）－１H－ピラゾロ〔４，３－b〕ピリジン－７－アミン；

２００：１－イソプロピル－３－メチル－N－（（１－メチル－１H－ピラゾール－４－イル）メチル）－５－（４－メチルオキサゾール－５－イル）－１H－ピラゾロ〔４，３－b〕ピリジン－７－アミン；

２０１：５－〔２－（ジメチルアミノ）－３－ピリジル〕－１－イソプロピル－３－メチル－N－〔（１－メチルピラゾール－４－イル）メチル〕ピラゾロ〔４，３－b〕ピリジン－７－アミン；

２０２：１－イソプロピル－３－メチル－N－（（１－メチル－１H－ピラゾール－４－イル）メチル）－５－（４－メチルオキサゾール－２－イル）－１H－ピラゾロ〔４，３－b〕ピリジン－７－アミン；

２０３：１－イソプロピル－３－メチル－N－〔（１－メチルピラゾール－４－イル）メチル〕－５－（４－メチル－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ピラゾロ〔４，３－b〕ピリジン－７－アミン

からなる群から選択される、実施形態１による化合物およびこれらの化合物のいずれかの薬剤として許容される塩。

【００９３】

E 28. 1: ５－（２－エトキシ－３－ピリジル）－１－イソプロピル－３－メチル－N－〔（５－メチル－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）メチル〕ピラゾロ〔４，３－b〕ピリジン－７－アミン；

2: ５－（２－エトキシ－３－ピリジル）－１－イソプロピル－３－メチル－N－〔（５－メチルチアゾール－２－イル）メチル〕ピラゾロ〔４，３－b〕ピリジン－７－アミン；

3: ５－（２－エトキシ－３－ピリジル）－１－イソプロピル－３－メチル－N－〔（５－メチルイソキサゾール－３－イル）メチル〕ピラゾロ〔４，３－b〕ピリジン－７－アミン；

4: ５－（２－エトキシ－３－ピリジル）－１－イソプロピル－３－メチル－N－〔（２－メチルオキサゾール－５－イル）メチル〕ピラゾロ〔４，３－b〕ピリジン－７－アミン；

5: ５－（２－エトキシ－３－ピリジル）－１－イソプロピル－３－メチル－N－〔（２－メチルトリアゾール－４－イル）メチル〕ピラゾロ〔４，３－b〕ピリジン－７－アミン；

6: ５－（２－エトキシ－３－ピリジル）－１－イソプロピル－３－メチル－N－〔（１－メチルトリアゾール－４－イル）メチル〕ピラゾロ〔４，３－b〕ピリジン－７－アミン；

7: ５－（２－エトキシ－３－ピリジル）－１－イソプロピル－３－メチル－N－（１H－ピラゾール－４－イルメチル）ピラゾロ〔４，３－b〕ピリジン－７－アミン；

10

20

30

40

50

8 : 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - N - [(2 - メチルテトラゾール - 5 - イル) メチル] ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン ;

9 : 5 - (2 - エトキシピリジン - 3 - イル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - N - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン ;

10 : 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - N - [(3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) メチル] ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン ;

11 : 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - N - [(2 - メチルチアゾール - 4 - イル) メチル] ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン ;

12 : 1 - シクロプロピル - 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 3 - メチル - N - [(1 - メチルピラゾール - 4 - イル) メチル] ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン ;

13 : 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - N - [(1 - メチルピラゾール - 4 - イル) メチル] - 1 - プロピル - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン ;

14 : 5 - (2 - エトキシピリジン - 3 - イル) - N - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル) - 1 - (オキセタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン ;

15 : 5 - (2 - エトキシピリジン - 3 - イル) - 1 - メチル - N - (1 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) エチル) - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン (ラセミ) ;

15 a : (R) - 5 - (2 - エトキシピリジン - 3 - イル) - 1 - メチル - N - (1 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) エチル) - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン ;

15 b : (S) - 5 - (2 - エトキシピリジン - 3 - イル) - 1 - メチル - N - (1 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) エチル) - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン ;

16 : 5 - (2 - エトキシピリジン - 3 - イル) - 1 - メチル - N - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン ;

17 : 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - イソプロピル - N - [(1 - メチルイミダゾール - 2 - イル) メチル] ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン ;

18 : 5 - (2 - エトキシピリジン - 3 - イル) - 1 - イソプロピル - N - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン ;

19 : 5 - (2 - エトキシピリジン - 3 - イル) - 1 - イソプロピル - N - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン ;

20 : 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - イソプロピル - N - (チアゾール - 2 - イルメチル) ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン ;

21 : 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - イソプロピル - N - [(1 - メチルイミダゾール - 4 - イル) メチル] ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン ;

22 : 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - イソプロピル - N - (4 - ピリジルメチル) ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン ;

23 : 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - イソプロピル - N - (m - トリルメチル) ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン ;

24 : 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - イソプロピル - N - (p - トリルメチル) ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン ;

10

20

30

40

50

- 25: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 26: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-エチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 27: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]-1-(オキセタン-3-イル)ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 28: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1, 3-ジメチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 29: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(4-メチルチアゾール-2-イル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 30: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 31: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(1-メチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 32: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(2-メチルチアゾール-5-イル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 33: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 34: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(5-メチル-3-チエニル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 35: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(4-メチル-2-チエニル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 36: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(5-メチル-2-チエニル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 37: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(2-メチルオキサゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 38: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(5-メチルオキサゾール-2-イル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 39: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-(1H-ピラゾール-3-イルメチル)ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 40: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-N-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 41: N-ベンジル-5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 42: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(3-メチルイソキサゾール-5-イル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 43: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 44: N-[(1, 5-ジメチルピラゾール-3-イル)メチル]-5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 45: 3-(1-イソプロピル-3-メチル-7-((1-メチル-1H-ピラゾール

10

20

30

40

50

－４－イル）メチル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｂ〕ピリジン－５－イル）－１－メチルピリジン－２（１Ｈ）－オン；

４６：５－（２－エトキシピリジン－３－イル）－１－イソプロピル－３－メチル－Ｎ－（（２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｂ〕ピリジン－７－アミン；

４７：５－（２－エトキシピリジン－３－イル）－１－イソプロピル－３－メチル－Ｎ－（（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｂ〕ピリジン－７－アミン；

４８：５－（２－エトキシピリジン－３－イル）－１－エチル－３－メチル－Ｎ－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｂ〕ピリジン－７－アミン；

10

４９：３－（１－イソプロピル－３－メチル－７－（（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｂ〕ピリジン－５－イル）－１－メチルピリジン－２（１Ｈ）－オン；

５０：５－（２－エトキシピリジン－３－イル）－１－イソプロピル－３－メチル－Ｎ－（（４－メチルオキサゾール－２－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｂ〕ピリジン－７－アミン；

５１：Ｎ－（（１，２－ジメチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）メチル）－５－（２－エトキシピリジン－３－イル）－１－イソプロピル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｂ〕ピリジン－７－アミン；

20

５２：５－（２－エトキシ－３－ピリジル）－１－イソプロピル－３－メチル－Ｎ－〔（５－メチル－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）メチル〕ピラゾロ〔４，３－ｂ〕ピリジン－７－アミン；

５３：５－（２－エトキシ－３－ピリジル）－１－イソプロピル－３－メチル－Ｎ－（１，２，４－オキサジアゾール－３－イルメチル）ピラゾロ〔４，３－ｂ〕ピリジン－７－アミン；

５４：Ｎ－〔（１，５－ジメチルピラゾール－３－イル）メチル〕－５－（２－エトキシ－３－ピリジル）－１－イソプロピル－３－メチル－ピラゾロ〔４，３－ｂ〕ピリジン－７－アミン；

５５：５－（２－エトキシ－３－ピリジル）－１－イソプロピル－３－メチル－Ｎ－〔（５－メチル－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）メチル〕ピラゾロ〔４，３－ｂ〕ピリジン－７－アミン；

30

５６：５－（２－エトキシ－３－ピリジル）－１－イソプロピル－Ｎ－〔（１－メチル－１，２，４－トリアゾール－３－イル）メチル〕ピラゾロ〔４，３－ｂ〕ピリジン－７－アミン；

５７：５－（２－エトキシ－３－ピリジル）－１－イソプロピル－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾール－３－イルメチル）ピラゾロ〔４，３－ｂ〕ピリジン－７－アミン；

５８：５－（２－エトキシピリジン－３－イル）－１－イソプロピル－３－メチル－Ｎ－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｂ〕ピリジン－７－アミン；

40

５９：５－（２－エトキシ－３－ピリジル）－１－イソプロピル－３－メチル－Ｎ－（１，３，４－オキサジアゾール－２－イルメチル）ピラゾロ〔４，３－ｂ〕ピリジン－７－アミン；

６０：５－（２－エトキシ－３－ピリジル）－１－イソプロピル－３－メチル－Ｎ－〔（１－メチルピラゾール－３－イル）メチル〕ピラゾロ〔４，３－ｂ〕ピリジン－７－アミン；

６１：５－（１，３－ジメチルピラゾール－４－イル）－１－イソプロピル－３－メチル－Ｎ－〔（１－メチルピラゾール－４－イル）メチル〕ピラゾロ〔４，３－ｂ〕ピリジン－７－アミン；

６２：１－イソプロピル－５－（２－メトキシ－３－ピリジル）－３－メチル－Ｎ－〔（

50

- 1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;
63: 1-イソプロピル-5-(2-メトキシフェニル)-3-メチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;
64: 1-イソプロピル-3-メチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]-5-フェニル-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;
65: 1-イソプロピル-3-メチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]-5-(2-メチル-3-チエニル)ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;
66: 5-(1,5-ジメチルピラゾール-4-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;
67a: (R)-5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-1-[1-メチルプロピル]-N-[(1-メチルピラゾール-3-イル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;
67b: (S)-5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-1-[1-メチルプロピル]-N-[(1-メチルピラゾール-3-イル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;
68a: (R)-3-メチル-1-[1-メチルプロピル]-N-[(2-メチルテトラゾール-5-イル)メチル]-5-(2-プロポキシ-3-ピリジル)ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;
68b: (S)-3-メチル-1-[1-メチルプロピル]-N-[(2-メチルテトラゾール-5-イル)メチル]-5-(2-プロポキシ-3-ピリジル)ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;
69: (R)-5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-[1-メチルプロピル]-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミンまたは(S)-5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-[1-メチルプロピル]-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;
70: (R)-5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-[1-メチルプロピル]-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミンまたは(S)-5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-[1-メチルプロピル]-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;
71: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(4-メチルチアゾール-5-イル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;
72: 5-[[5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-イル]オキシメチル]-2-メチル-オキサゾール;
73: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-(ピリミジン-4-イルメチル)ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;
74: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-(ピリミジン-2-イルメチル)ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;
75: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(4-メチルピリミジン-2-イル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;
76: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-(ピラジン-2-イルメチル)ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;
77: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[[2-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;

10

20

30

40

50

- 78: 4- [[[5- (2-エトキシ-3-ピリジル) -1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-イル] アミノ] メチル] -1-メチル-ピリジン-2-オン;
- 79: 5- (2- (エチルアミノ) ピリジン-3-イル) -1-イソプロピル-3-メチル-N- ((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) メチル) -1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;
- 81: 5- (2-エトキシ-3-ピリジル) -1-イソプロピル-N- [(4-メトキシ-2-ピリジル) メチル] -3-メチル-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;
- 82: 5- (2-エトキシ-3-ピリジル) -1-イソプロピル-N- [(6-メトキシピラジン-2-イル) メチル] -3-メチル-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;
- 83: 5- (2-エトキシ-3-ピリジル) -N- [(5-フルオロピリミジン-2-イル) メチル] -1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;
- 84: 5- (2-エトキシ-3-ピリジル) -1-イソプロピル-3-メチル-N- [(2-メチル-3-ピリジル) メチル] ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;
- 85: 5- (2-エトキシ-3-ピリジル) -N- [(2-フルオロ-3-ピリジル) メチル] -1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;
- 86: 5- (2-エトキシ-3-ピリジル) -1-イソプロピル-N- [(2-メトキシ-3-ピリジル) メチル] -3-メチル-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;
- 87: 5- (2-エトキシ-3-ピリジル) -1-イソプロピル-3-メチル-N- [(6-メチル-3-ピリジル) メチル] ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;
- 88: 5- (2-エトキシ-3-ピリジル) -1-イソプロピル-N- [(2-メトキシフェニル) メチル] -3-メチル-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;
- 89: 5- (2-エトキシ-3-ピリジル) -N- [(2-フルオロフェニル) メチル] -1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;
- 90: 5- (2-エトキシ-3-ピリジル) -1-イソプロピル-3-メチル-N- [[2- (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;
- 91: 5- (2-エトキシ-3-ピリジル) -1-イソプロピル-N- [(3-メトキシピラジン-2-イル) メチル] -3-メチル-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;
- 92: 5- (2-エトキシ-3-ピリジル) -1-イソプロピル-N- [(4-メトキシ-3-ピリジル) メチル] -3-メチル-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;
- 93: 1-イソプロピル-3-メチル-N- [(2-メチルテトラゾール-5-イル) メチル] -5- (2-プロポキシ-3-ピリジル) ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;
- 94: 1-イソプロピル-3-メチル-N- [(1-メチルピラゾール-4-イル) メチル] -5- (2-プロポキシ-3-ピリジル) ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;
- 95: 1-イソプロピル-5- (2-メトキシ-3-ピリジル) -N- [(2-メトキシ-3-ピリジル) メチル] -3-メチル-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;
- 96: 1-イソプロピル-5- (2-メトキシ-3-ピリジル) -N- [(6-メトキシ-3-ピリジル) メチル] -3-メチル-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;
- 97: 5- (2-イソプロポキシ-3-ピリジル) -1-イソプロピル-3-メチル-N- [(1-メチルピラゾール-4-イル) メチル] ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;
- 98: 5- (2-エトキシ-3-ピリジル) -1-イソプロピル-3-メチル-N- (1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イルメチル) ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;

10

20

30

40

50

- 99 : 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - N - (2 - H - テトラゾール - 5 - イルメチル) ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン ;
- 100 : 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - N - (2 - ピリジルメチル) ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン ;
- 101 : 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - N - [(6 - メチル - 2 - ピリジル) メチル] ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン ;
- 102 : 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - イソプロピル - N - [(6 - メトキシ - 2 - ピリジル) メチル] - 3 - メチル - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン ;
- 103 : 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - N - [(2 - メチル - 4 - ピリジル) メチル] ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン ;
- 104 : 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - イソプロピル - N - [(2 - メトキシ - 4 - ピリジル) メチル] - 3 - メチル - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン ;
- 105 : 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - N - [(2 - メチルピリミジン - 4 - イル) メチル] ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン ;
- 106 : 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - イソプロピル - N - [(5 - メトキシ - 3 - ピリジル) メチル] - 3 - メチル - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン ;
- 107 : 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - N - [6 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] メチル] ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン ;
- 108 : 3 - [[5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - イル] アミノ] メチル] - 1 - メチル - ピリジン - 2 - オン ;
- 109 : 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - N - [(1 - エチルピラゾール - 4 - イル) メチル] - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン ;
- 110 : 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - N - [(1 - プロピルピラゾール - 4 - イル) メチル] ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン ;
- 111 : 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - イソプロピル - N - [(6 - メトキシ - 3 - ピリジル) メチル] - 3 - メチル - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン ;
- 112 : 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - イソプロピル - N - [(5 - メトキシ - 2 - ピリジル) メチル] - 3 - メチル - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン ;
- 113 : 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 3 - メチル - N - [(2 - メチルチアゾール - 4 - イル) メチル] - 1 - (オキセタン - 3 - イル) ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン ;
- 114 : 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - イソプロピル - N - [(5 - メトキシピラジン - 2 - イル) メチル] - 3 - メチル - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン ;
- 115 : 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - N - (3 - ピリジルメチル) ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン ;
- 116 : 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - N - [(6 - フルオロ - 3 - ピリジル) メチル] - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン ;
- 117 : N - [[6 - (ジフルオロメチル) - 3 - ピリジル] メチル] - 5 - (2 - エト

10

20

30

40

50

キシ-3-ピリジル) - 1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;

118: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル) - 1-イソプロピル-N-[(3-メトキシ-2-ピリジル)メチル] - 3-メチル-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;

119: (R)-5-(2-エトキシ-3-ピリジル) - 3-メチル-1-[1-メチルプロピル] - N-(1H-ピラゾール-3-イルメチル) ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミンまたは (S)-5-(2-エトキシ-3-ピリジル) - 3-メチル-1-[1-メチルプロピル] - N-(1H-ピラゾール-3-イルメチル) ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;

10

120: (R)-5-(2-エトキシ-3-ピリジル) - 3-メチル-1-[1-メチルプロピル] - N-(1H-ピラゾール-3-イルメチル) ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミンまたは (S)-5-(2-エトキシ-3-ピリジル) - 3-メチル-1-[1-メチルプロピル] - N-(1H-ピラゾール-3-イルメチル) ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;

121: (R)-5-(2-エトキシ-3-ピリジル) - 3-メチル-1-[1-メチルプロピル] - N-[(1-メチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メチル] ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミンまたは (S)-5-(2-エトキシ-3-ピリジル) - 3-メチル-1-[1-メチルプロピル] - N-[(1-メチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メチル] ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;

20

122: (R)-5-(2-エトキシ-3-ピリジル) - 3-メチル-1-[1-メチルプロピル] - N-[(1-メチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メチル] ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミンまたは (S)-5-(2-エトキシ-3-ピリジル) - 3-メチル-1-[1-メチルプロピル] - N-[(1-メチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メチル] ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;

123: (R)-5-(2-エトキシ-3-ピリジル) - 3-メチル-N-[(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)メチル] - 1-[1-メチルプロピル] ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミンまたは (S)-5-(2-エトキシ-3-ピリジル) - 3-メチル-N-[(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)メチル] - 1-[1-メチルプロピル] ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;

30

124: (R)-5-(2-エトキシ-3-ピリジル) - 3-メチル-N-[(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)メチル] - 1-[1-メチルプロピル] ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミンまたは (S)-5-(2-エトキシ-3-ピリジル) - 3-メチル-N-[(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)メチル] - 1-[1-メチルプロピル] ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;

125a: (R)-5-(2-エトキシ-3-ピリジル) - N-[(5-メトキシ-3-ピリジル)メチル] - 3-メチル-1-[1-メチルプロピル] ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;

40

125b: (S)-5-(2-エトキシ-3-ピリジル) - N-[(5-メトキシ-3-ピリジル)メチル] - 3-メチル-1-[1-メチルプロピル] ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;

126a: (R)-5-(2-エトキシ-3-ピリジル) - N-[(2-メトキシ-4-ピリジル)メチル] - 3-メチル-1-[1-メチルプロピル] ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;

126b: (S)-5-(2-エトキシ-3-ピリジル) - N-[(2-メトキシ-4-ピリジル)メチル] - 3-メチル-1-[1-メチルプロピル] ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;

127a: (R)-5-(2-エトキシ-3-ピリジル) - 3-メチル-1-[1-メチ

50

ルプロピル] -N- [(2-メチルテトラゾール-5-イル)メチル] ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;

127b: (S)-5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-1-[1-メチルプロピル]-N-[(2-メチルテトラゾール-5-イル)メチル] ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;

128a: (R)-5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-N-[(5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)メチル]-1-[1-メチルプロピル] ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;

128b: (S)-5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-N-[(5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)メチル]-1-[1-メチルプロピル] ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;

129a: (R)-5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-N-[(2-メチルオキサゾール-4-イル)メチル]-1-[1-メチルプロピル] ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;

129b: (S)-5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-N-[(2-メチルオキサゾール-4-イル)メチル]-1-[1-メチルプロピル] ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;

130a: (R)-5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-N-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-3-メチル-1-[1-メチルプロピル] ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;

130b: (S)-5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-N-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-3-メチル-1-[1-メチルプロピル] ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;

131a: (R)-5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-1-[1-メチルプロピル]-N-[(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル] ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;

131b: (S)-5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-1-[1-メチルプロピル]-N-[(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル] ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;

132a: (R)-5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-N-[(1-メチルイミダゾール-4-イル)メチル]-1-[1-メチルプロピル] ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;

132b: (S)-5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-N-[(1-メチルイミダゾール-4-イル)メチル]-1-[1-メチルプロピル] ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;

133a: (R)-5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-N-[(2-メチルオキサゾール-5-イル)メチル]-1-[1-メチルプロピル] ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;

133b: (S)-5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-N-[(2-メチルオキサゾール-5-イル)メチル]-1-[1-メチルプロピル] ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;

134a: (R)-3-メチル-1-[1-メチルプロピル]-N-[(1-メチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メチル]-5-(2-プロポキシ-3-ピリジル) ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;

134b: (S)-3-メチル-1-[1-メチルプロピル]-N-[(1-メチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メチル]-5-(2-プロポキシ-3-ピリジル) ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;

135a: (R)-3-メチル-1-[1-メチルプロピル]-5-(2-プロポキシ-3-ピリジル)-N-(1H-ピラゾール-3-イルメチル) ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;

10

20

30

40

50

135b: (S) - 3 - メチル - 1 - [1 - メチルプロピル] - 5 - (2 - プロポキシ - 3 - ピリジル) - N - (1H - ピラゾール - 3 - イルメチル) ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン;

136: (R) - 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - [1 - メチルプロピル] - N - (1H - ピラゾール - 3 - イルメチル) ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミンまたは (S) - 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - [1 - メチルプロピル] - N - (1H - ピラゾール - 3 - イルメチル) ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン;

137: (R) - 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - [1 - メチルプロピル] - N - (1H - ピラゾール - 3 - イルメチル) ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミンまたは (S) - 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - [1 - メチルプロピル] - N - (1H - ピラゾール - 3 - イルメチル) ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン;

10

138: (R) - 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - N - [(5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) メチル] - 1 - [1 - メチルプロピル] ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミンまたは (S) - 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - N - [(5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) メチル] - 1 - [1 - メチルプロピル] ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン;

139: (R) - 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - N - [(5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) メチル] - 1 - [1 - メチルプロピル] ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミンまたは (S) - 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - N - [(5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) メチル] - 1 - [1 - メチルプロピル] ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン;

20

140: (R) - 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - [1 - メチルプロピル] - N - [(1 - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル] ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミンまたは (S) - 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - [1 - メチルプロピル] - N - [(1 - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル] ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン;

141: (R) - 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - [1 - メチルプロピル] - N - [(1 - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル] ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミンまたは (S) - 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - [1 - メチルプロピル] - N - [(1 - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル] ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン;

30

142: 1 - イソプロピル - 3 - メチル - N - [(1 - メチルイミダゾール - 4 - イル) メチル] - 5 - (2 - プロポキシ - 3 - ピリジル) ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン;

143: 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 5 - (2 - プロポキシ - 3 - ピリジル) - N - (1H - ピラゾール - 3 - イルメチル) ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン;

144a: (R) - 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 3 - メチル - 1 - [1 - メチルプロピル] - N - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イルメチル) ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン;

40

144b: (S) - 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 3 - メチル - 1 - [1 - メチルプロピル] - N - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イルメチル) ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン;

145: 1 - イソプロピル - 3 - メチル - N - [(1 - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル] - 5 - (2 - プロポキシ - 3 - ピリジル) ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン;

146: 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 5 - (2 - プロポキシ - 3 - ピリジル) - N - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イルメチル) ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン;

50

- 147: 1-イソプロピル-3-メチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]-5-チアゾール-2-イル-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 148: 1-イソプロピル-3-メチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]-5-(5-メチルチアゾール-2-イル)ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 149: 1-イソプロピル-3-メチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]-5-(4-メチルチアゾール-2-イル)ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 150: 3-[1-イソプロピル-3-メチル-7-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチルアミノ]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-5-イル]-5-メチル-オキサゾリジン-2-オン;
- 151: 3-[1-イソプロピル-3-メチル-7-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチルアミノ]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-5-イル]オキサゾリジン-2-オン;
- 152: 1-[1-イソプロピル-3-メチル-7-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチルアミノ]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-5-イル]アゼチジン-2-オン;
- 153: 1-tert-ブチル-3-[1-イソプロピル-3-メチル-7-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチルアミノ]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-5-イル]イミダゾリジン-2-オン;
- 154: 1-[1-イソプロピル-3-メチル-7-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチルアミノ]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-5-イル]ピロリジン-2-オン;
- 155: 3-[1-イソプロピル-3-メチル-7-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチルアミノ]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-5-イル]-4-メチル-オキサゾリジン-2-オン;
- 156: 4-エチル-3-[1-イソプロピル-3-メチル-7-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチルアミノ]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-5-イル]オキサゾリジン-2-オン;
- 157: N-[[5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-イル]メチル]-5-メトキシ-ピリジン-3-アミン;
- 158: N-[[5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-イル]メチル]-1-メチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-アミン;
- 159: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-7-[2-(5-メトキシ-3-ピリジル)エチル]-3-メチル-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン;
- 160: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-7-[2-(1-メチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)エチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン;
- 161: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(2-メチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 162: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(4-メチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 163: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-N-[(1-メチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メチル]-1-(オキセタン-3-イル)ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 164: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-7-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチルスルファニル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン;

10

20

30

40

50

- 165: N- [[1- (ジフルオロメチル) ピラゾール-4-イル] メチル] -5- (2-エトキシ-3-ピリジル) -1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;
- 166: 5- (2-エトキシ-3-ピリジル) -N- [[5- (フルオロメチル) イソキサゾール-3-イル] メチル] -1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;
- 167: 5- (2-エトキシ-3-ピリジル) -N- [[3- (フルオロメチル) イソキサゾール-5-イル] メチル] -1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;
- 168: 1-イソプロピル-3-メチル-N- [(1-メチルピラゾール-4-イル) メチル] -5-オキサゾール-2-イル-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;
- 169: 1-イソプロピル-3-メチル-N- [(1-メチルピラゾール-4-イル) メチル] -5- (3-メチルトリアゾール-4-イル) ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;
- 170: 1-イソプロピル-5- (2-メトキシ-3-ピリジル) -3-メチル-N- [[2- (トリフルオロメチル) -3-ピリジル] メチル] ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;
- 171: 3- [1-イソプロピル-7- [(2-メトキシ-3-ピリジル) メチルアミノ] -3-メチル-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-イル] -1H-ピリジン-2-オン;
- 172: 5- (2-エトキシ-3-ピリジル) -1-イソプロピル-N- [(3-メトキシ-4-ピリジル) メチル] -3-メチル-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;
- 173: 1-イソプロピル-5- (2-メトキシ-3-ピリジル) -3-メチル-N- [(2-メチルチアゾール-5-イル) メチル] ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;
- 174: 5- (2-シクロプロポキシピリジン-3-イル) -1-イソプロピル-N- ((2-メトキシピリジン-3-イル) メチル) -3-メチル-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;
- 175: 1-イソプロピル-N- ((2-メトキシピリジン-3-イル) メチル) -3-メチル-5- (1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) -1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;
- 176: 5- (2-エトキシ-3-ピリジル) -1-イソプロピル-N- [(5-メトキシピリミジン-2-イル) メチル] -3-メチル-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;
- 177: 3- [1-イソプロピル-3-メチル-7- [(1-メチルピラゾール-4-イル) メチルアミノ] ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-イル] -1H-ピリジン-2-オン;
- 178: N- [[2- (ジフルオロメチル) -3-ピリジル] メチル] -5- (2-エトキシ-3-ピリジル) -1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;
- 179: 5- (2-エトキシ-3-ピリジル) -1-イソプロピル-N- [(6-メトキシピリミジン-4-イル) メチル] -3-メチル-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;
- 180: 5- (2- (エトキシ-1, 1-d₂) ピリジン-3-イル) -1-イソプロピル-N- ((2-メトキシピリジン-3-イル) メチル) -3-メチル-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;
- 181: 5- (2- (エトキシ-d₅) ピリジン-3-イル) -1-イソプロピル-N- ((2-メトキシピリジン-3-イル) メチル) -3-メチル-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;

10

20

30

40

50

182: 5 - (2 - (エトキシ-2, 2, 2-d₃) ピリジン-3-イル) - 1-イソプロピル-N - ((2-メトキシピリジン-3-イル) メチル) - 3-メチル-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;

183: 1-イソプロピル-N - ((2-メトキシピリジン-3-イル) メチル) - 3-メチル-5 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) - 1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;

184: 3 - (ジフルオロメチル) - 5 - (2-エトキシピリジン-3-イル) - 1-イソプロピル-N - ((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) メチル) - 1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;

185: 1-イソプロピル-3-メチル-N - ((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) メチル) - 5 - (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;

186: 3 - [1-イソプロピル-3-メチル-7 - [(1-メチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) メチルアミノ] ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-イル] - 1H-ピリジン-2-オン;

187: 3 - [1-イソプロピル-3-メチル-7 - (1H-ピラゾール-3-イルメチルアミノ) ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-イル] - 1H-ピリジン-2-オン;

188: 5 - [2 - (ジフルオロメトキシ) - 3-ピリジル] - 1-イソプロピル-N - [(2-メトキシ-3-ピリジル) メチル] - 3-メチル-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;

189: 5 - (2-エトキシ-3-ピリジル) - 1-イソプロピル-N - [(4-メトキシピリミジン-2-イル) メチル] - 3-メチル-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;

190: 5 - (2-エトキシ-3-ピリジル) - 1-イソプロピル-N - [(4-メトキシピリミジン-5-イル) メチル] - 3-メチル-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;

191: 5 - (2-エトキシ-3-ピリジル) - N - [(2-エトキシ-3-ピリジル) メチル] - 1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;

192: 5 - [2 - (ジメチルアミノ) - 3-ピリジル] - 1-イソプロピル-N - [(4-メトキシフェニル) メチル] - 3-メチル-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;

193: 3 - [1-イソプロピル-3-メチル-7 - [[2 - (トリフルオロメチル) - 3-ピリジル] メチルアミノ] ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-イル] - 1H-ピリジン-2-オン;

194: 1-イソプロピル-3-メチル-5 - (3-メチルイソキサゾール-4-イル) - N - [(1-メチルピラゾール-4-イル) メチル] ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;

195: 1-イソプロピル-3-メチル-5 - (1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル) - N - ((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) メチル) - 1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;

196: 1-イソプロピル-3-メチル-5 - (2-プロボキシ-3-ピリジル) - N - (1H-ピラゾール-4-イルメチル) ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;

197: 5 - (2-エトキシ-3-ピリジル) - N - [(2-メトキシ-3-ピリジル) メチル] - 3-メチル-1 - (オキセタン-3-イル) ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;

198: 5 - (2 - (エチル (メチル) アミノ) ピリジン-3-イル) - 1-イソプロピル-N - (4-メトキシベンジル) - 3-メチル-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;

199: 5 - (2-エトキシピリジン-3-イル) - 3 - (フルオロメチル) - 1-イソ

10

20

30

40

50

プロピル-N-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;

200: 1-イソプロピル-3-メチル-N-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-5-(4-メチルオキサゾール-5-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;

201: 5-[2-(ジメチルアミノ)-3-ピリジル]-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;

202: 1-イソプロピル-3-メチル-N-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-5-(4-メチルオキサゾール-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;

203: 1-イソプロピル-3-メチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]-5-(4-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン

からなる群から選択される、実施形態1による化合物およびこれらの化合物のいずれかの薬剤として許容される塩。

【0094】

E29.6: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(1-メチルトリアゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;

7: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-(1H-ピラゾール-4-イルメチル)ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;

21: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(1-メチルイミダゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;

29: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(4-メチルチアゾール-2-イル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;

32: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(2-メチルチアゾール-5-イル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;

39: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-(1H-ピラゾール-3-イルメチル)ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;

47: 5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-((5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;

50: 5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-((4-メチルオキサゾール-2-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;

56: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(1-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;

57: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-(1H-ピラゾール-3-イルメチル)ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;

67a: (R)-5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-1-[1-メチルプロピル]-N-[(1-メチルピラゾール-3-イル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;

67b: (S)-5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-1-[1-メチルプロピル]-N-[(1-メチルピラゾール-3-イル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;

77: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[[

10

20

30

40

50

- 2 - (トリフルオロメチル) - 3 - ピリジル] メチル] ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン;
- 82: 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - イソプロピル - N - [(6 - メトキシピラジン - 2 - イル) メチル] - 3 - メチル - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン;
- 85: 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - N - [(2 - フルオロ - 3 - ピリジル) メチル] - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン;
- 86: 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - イソプロピル - N - [(2 - メトキシ - 3 - ピリジル) メチル] - 3 - メチル - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン;
- 88: 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - イソプロピル - N - [(2 - メトキシフェニル) メチル] - 3 - メチル - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン;
- 89: 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - N - [(2 - フルオロフェニル) メチル] - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン;
- 90: 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - N - [(2 - (トリフルオロメチル) フェニル) メチル] ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン;
- 92: 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - イソプロピル - N - [(4 - メトキシ - 3 - ピリジル) メチル] - 3 - メチル - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン;
- 94: 1 - イソプロピル - 3 - メチル - N - [(1 - メチルピラゾール - 4 - イル) メチル] - 5 - (2 - プロポキシ - 3 - ピリジル) ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン;
- 100: 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - N - (2 - ピリジルメチル) ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン;
- 101: 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - N - [(6 - メチル - 2 - ピリジル) メチル] ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン;
- 107: 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - N - [(6 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル) メチル] ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン;
- 111: 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - イソプロピル - N - [(6 - メトキシ - 3 - ピリジル) メチル] - 3 - メチル - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン;
- 113: 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 3 - メチル - N - [(2 - メチルチアゾール - 4 - イル) メチル] - 1 - (オキセタン - 3 - イル) ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン;
- 118: 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - イソプロピル - N - [(3 - メトキシ - 2 - ピリジル) メチル] - 3 - メチル - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン;
- 119: (R) - 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 3 - メチル - 1 - [1 - メチルプロピル] - N - (1H - ピラゾール - 3 - イルメチル) ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミンまたは (S) - 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 3 - メチル - 1 - [1 - メチルプロピル] - N - (1H - ピラゾール - 3 - イルメチル) ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン;
- 120: (R) - 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 3 - メチル - 1 - [1 - メチルプロピル] - N - (1H - ピラゾール - 3 - イルメチル) ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミンまたは (S) - 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 3 - メチル - 1 - [1 - メチルプロピル] - N - (1H - ピラゾール - 3 - イルメチル) ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン;
- 135a: (R) - 3 - メチル - 1 - [1 - メチルプロピル] - 5 - (2 - プロポキシ - 3 - ピリジル) - N - (1H - ピラゾール - 3 - イルメチル) ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン;

10

20

30

40

50

135b: (S) - 3 - メチル - 1 - [1 - メチルプロピル] - 5 - (2 - プロポキシ - 3 - ピリジル) - N - (1H - ピラゾール - 3 - イルメチル) ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン;

136: (R) - 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - [1 - メチルプロピル] - N - (1H - ピラゾール - 3 - イルメチル) ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミンまたは (S) - 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - [1 - メチルプロピル] - N - (1H - ピラゾール - 3 - イルメチル) ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン;

137: (R) - 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - [1 - メチルプロピル] - N - (1H - ピラゾール - 3 - イルメチル) ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミンまたは (S) - 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - [1 - メチルプロピル] - N - (1H - ピラゾール - 3 - イルメチル) ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン;

137: (R) - 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - [1 - メチルプロピル] - N - (1H - ピラゾール - 3 - イルメチル) ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミンまたは (S) - 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - [1 - メチルプロピル] - N - (1H - ピラゾール - 3 - イルメチル) ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン;

140: (R) - 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - [1 - メチルプロピル] - N - [(1 - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル] ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミンまたは (S) - 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - [1 - メチルプロピル] - N - [(1 - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル] ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン;

141: (R) - 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - [1 - メチルプロピル] - N - [(1 - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル] ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミンまたは (S) - 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - [1 - メチルプロピル] - N - [(1 - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル] ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン;

180: 5 - (2 - (エトキシ - 1, 1 - d₂) ピリジン - 3 - イル) - 1 - イソプロピル - N - ((2 - メトキシピリジン - 3 - イル) メチル) - 3 - メチル - 1H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン;

181: 5 - (2 - (エトキシ - d₅) ピリジン - 3 - イル) - 1 - イソプロピル - N - ((2 - メトキシピリジン - 3 - イル) メチル) - 3 - メチル - 1H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン;

182: 5 - (2 - (エトキシ - 2, 2, 2 - d₃) ピリジン - 3 - イル) - 1 - イソプロピル - N - ((2 - メトキシピリジン - 3 - イル) メチル) - 3 - メチル - 1H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン;

191: 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - N - [(2 - エトキシ - 3 - ピリジル) メチル] - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミンから選択される、実施形態 1 による化合物およびこれらの化合物のいずれかの薬剤として許容される塩。

【0095】

E30. 「PDE 1 阻害アッセイ」のセクションに記載のように決定された 10 マイクロモル以下、5 マイクロモル以下、例えば 4 マイクロモル以下、例えば 3 マイクロモル以下、例えば 2 マイクロモル以下、例えば 1 マイクロモル以下、例えば 500 nM 以下、例えば 400 nM 以下、例えば 300 nM 以下、例えば 200 nM 以下、例えば 100 nM 以下の PDE 1A、PDE 1B または PDE 1C IC₅₀ 値を有する、実施形態 1 ~ 29 のいずれか 1 つによる化合物。

【0096】

E31. 治療法に使用するための、実施形態 1 ~ 29 のいずれか 1 つによる化合物。

10

20

30

40

50

【0097】

E32. 薬物として使用するための、実施形態1～29のいずれか1つによる化合物。

【0098】

E33. 治療有効量の実施形態1～29のいずれか1つの化合物と、1種または複数の薬剤として許容される担体、希釈剤および賦形剤を含む医薬組成物。

【0099】

E34. アルツハイマー病、パーキンソン病およびハンチントン病からなる群から選択される神経変性疾患の治療において使用するための、または注意欠陥多動障害（ADHD）、鬱病、不安、ナルコレプシー、認知障害および精神分裂病を伴う認知障害（CIAS）などの精神障害もしくは下肢静止不能症候群などの他の脳疾患を治療するための、実施形態1～29のいずれかの化合物。

10

【0100】

E35. アルツハイマー病、パーキンソン病およびハンチントン病からなる群から選択される神経変性疾患を治療するための、または注意欠陥多動障害（ADHD）、鬱病、不安、ナルコレプシー、認知障害および精神分裂病を伴う認知障害（CIAS）などの精神障害もしくは下肢静止不能症候群などの他の脳疾患を治療するための方法であって、治療有効量の実施形態1～29のいずれかによる化合物を、それを必要とする患者に投与することを含む方法。

【0101】

E36. アルツハイマー病、パーキンソン病およびハンチントン病からなる群から選択される神経変性疾患を治療するための、または注意欠陥多動障害（ADHD）、鬱病、不安、ナルコレプシー、認知障害および精神分裂病を伴う認知障害（CIAS）などの精神障害もしくは下肢静止不能症候群などの他の脳疾患を治療するための薬物を製造するための、実施形態1～29のいずれかによる化合物の使用。

20

【0102】

本明細書に記載の刊行物、特許出願および特許を含むすべての参考文献は、その全体として、かつ各参考文献が個々におよび具体的に参照により組み込まれるかのように示されかつその全体が記載されているのと同程度に（法律によって認められる最大限度まで）参照により本明細書に組み込まれる。

【0103】

見出しおよび小見出しは、本明細書において便宜的に使用され、本発明を限定するものと決して解釈されるべきではない。

30

【0104】

本明細書におけるいずれかのおよびすべての実施例または例示的な用語（「例えば（for instance）」、「例えば（for example）」、「例として」および「それ自体」など）の使用は、単に本発明をより明確にすることが意図され、別段の指定がない限り、本発明の範囲を限定するものではない。

【0105】

本明細書での特許文献の引用および組み込みは、単に便宜的に行われ、かかる特許文献の有効性、特許性および／または法的強制力に関するいかなる見解も反映するものではない。

40

【0106】

本発明は、適用可能な法律によって認められる通り、本明細書に添付される特許請求の範囲に記載された主題のすべての修正形態および均等物を包含する。

【0107】

本発明の化合物

【0108】

【表 1】

表 1:本発明の化合物

実施例	化合物	PDE1A, IC ₅₀ (nM)	PDE1B, IC ₅₀ (nM)	PDE1C, IC ₅₀ (nM)
1	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル -N-[(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル] ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	18	1.6	40
2	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル -N-[(5-メチルチアゾール-2-イル)メチル]ピラゾロ [4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	0.46	0.071	4.9
3	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル -N-[(5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチル]ピラゾロ [4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	0.8	0.11	3
4	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル -N-[(2-メチルオキサゾール-5-イル)メチル]ピラゾロ [4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	8.6	0.86	19
5	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル -N-[(2-メチルトリアゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ [4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	11	1.8	28
6	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル -N-[(1-メチルトリアゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ [4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	4.8	0.22	5.6
7	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル -N-(1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イルメチル)ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリ ジン-7-アミン	21	1.1	37
8	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル -N-[(2-メチルテトラゾール-5-イル)メチル]ピラゾロ [4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	2.9	0.34	8.9
9	5-(2-エトキシ-3-ピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル -N-[(1-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)メチル]-1 <i>H</i> -ピラ ゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	2.6	0.49	17
10	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル -N-[(3-メチルイソキサゾール-5-イル)メチル]ピラゾロ [4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	4.1	0.47	14
11	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル -N-[(2-メチルチアゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ [4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	9.6	0.72	30
12	1-シクロプロピル 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-メチル -N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ [4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	200	60	690
13	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-N-[(1-メチルピラゾール-4- イル)メチル]-1-プロピル-ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-ア ミン	90	15	340
14	5-(2-エトキシ-3-ピリジン-3-イル)-N-[(1-メチル-1 <i>H</i> -ピラ ゾール-4-イル)メチル]-1-(オキセタン-3-イル)-1 <i>H</i> -ピラ ゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	450	38	300

【 0 1 0 9 】

10

20

30

40

50

【表 2】

実施例	化合物	PDE1A, IC ₅₀ (nM)	PDE1B, IC ₅₀ (nM)	PDE1C, IC ₅₀ (nM)
15	5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-メチル-N-((1-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)エチル)-1 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン (ラセミ)	820	200	10μMh にて 36% 阻害
16	5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-メチル-N-((1-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)メチル)-1 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	670	92	1800
17	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(1-メチルイミダゾール-2-イル)メチル]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	700	54	970
18	5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-N-((1-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-5-イル)メチル)-1 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	450	73	640
19	5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-N-((1-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)メチル)-1 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	66	4.6	150
20	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-(チアゾール-2-イルメチル)ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	520	37	600
21	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(1-メチルイミダゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	8.9	0.44	29
22	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-(4-ピリジルメチル)ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	250	50	430
23	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-(<i>m</i> -トリルメチル)ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	240	38	750
24	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-(<i>p</i> -トリルメチル)ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	380	160	1200
25	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	56	4.6	150
26	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-エチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	140	22	440
27	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]-1-(オキセタン-3-イル)ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	94	6.6	170
28	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1,3-ジメチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	550	85	1900
29	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(4-メチルチアゾール-2-イル)メチル]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	27	1.1	44

【 0 1 1 0 】

10

20

30

40

50

【表 3】

実施例	化合物	PDE1A, IC ₅₀ (nM)	PDE1B, IC ₅₀ (nM)	PDE1C, IC ₅₀ (nM)
30	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル -N-[(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル] ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	15	1.3	31
31	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル -N-[(1-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル]ピラ ゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	1.2	0.11	2.1
32	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル -N-[(2-メチルチアゾール-5-イル)メチル]ピラゾロ [4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	4.6	0.14	6.2
33	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル -N-[(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メチル]ピ ラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	1.6	0.41	7.9
34	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル -N-[(5-メチル-3-チエニル)メチル]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリ ジン-7-アミン	8.1	1.8	21
35	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル -N-[(4-メチル-2-チエニル)メチル]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリ ジン-7-アミン	7.3	1.7	32
36	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル -N-[(5-メチル-2-チエニル)メチル]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリ ジン-7-アミン	24	5.2	41
37	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル -N-[(2-メチルオキサゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ [4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	5.9	0.43	18
38	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル -N-[(5-メチルオキサゾール-2-イル)メチル]ピラゾロ [4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	1.1	0.24	13
39	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル -N-(1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イルメチル)ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリ ジン-7-アミン	8.1	0.43	13
40	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)- <i>N</i> -(1 <i>H</i> -イミダゾール-4-イル メチル)-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジ ン-7-アミン	14	1	32
41	<i>N</i> -ベンジル-5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル- ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	500	45	500
42	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル- <i>N</i> -[(3-メチ ルイソキサゾール-5-イル)メチル]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジ ン-7-アミン	82	5.8	180
43	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル- <i>N</i> -[(5-メチ ル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル]ピラゾロ [4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	30	2.4	80

【 0 1 1 1 】

10

20

30

40

50

【表 4】

実施例	化合物	PDE1A, IC ₅₀ (nM)	PDE1B, IC ₅₀ (nM)	PDE1C, IC ₅₀ (nM)
44	<i>N</i> -[(1,5-ジメチルピラゾール-3-イル)メチル]-5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	19	1.4	70
45	3-(1-イソプロピル-3-メチル-7-(((1-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)-1 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-5-イル)-1-メチルピリジン-2(1 <i>H</i>)-オン	8	0.62	16
46	5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル- <i>N</i> -((2-メチル-1 <i>H</i> -イミダゾール-4-イル)メチル)-1 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	5	0.42	9.7
47	5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル- <i>N</i> -((5-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)メチル)-1 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	1.6	0.069	1.8
48	5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-エチル-3-メチル- <i>N</i> -((1-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)メチル)-1 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	38	6.3	170
49	3-(1-イソプロピル-3-メチル-7-(((1-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)-1 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-5-イル)-1-メチルピリジン-2(1 <i>H</i>)-オン	170	20	420
50	5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル- <i>N</i> -((4-メチルオキサゾール-2-イル)メチル)-1 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン 2,2,2-トリフルオロアセテート	9	0.5	16
51	<i>N</i> -((1,2-ジメチル-1 <i>H</i> -イミダゾール-4-イル)メチル)-5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン 2,2,2-トリフルオロアセテート	53	9.1	88
52	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル- <i>N</i> -[(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	1.9	0.17	4.4
53	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル- <i>N</i> -(1,2,4-オキサジアゾール-3-イルメチル)ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	9.3	0.89	17
54	<i>N</i> -[(1,5-ジメチルピラゾール-3-イル)メチル]-5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	0.39	0.18	4.6
55	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル- <i>N</i> -[(5-メチル-1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	3.4	0.51	5.5
56	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル- <i>N</i> -[(1-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	16	1	45

【 0 1 1 2 】

10

20

30

40

50

【表 5】

実施例	化合物	PDE1A, IC50 (nM)	PDE1B, IC50 (nM)	PDE1C, IC50 (nM)
57	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-(1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イルメチル)ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	98	4.8	170
58	5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-((1-メチル-1 <i>H</i> -イミダゾール-4-イル)メチル)-1 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン 2,2,2-トリフルオロアセテート	1.1	0.17	2.1
59	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イルメチル)ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	55	12	120
60	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(1-メチルピラゾール-3-イル)メチル]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	6.5	0.59	12
61	5-(1,3-ジメチルピラゾール-4-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	550	120	680
62	1-イソプロピル-5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	16	2.4	21
63	1-イソプロピル-5-(2-メトキシフェニル)-3-メチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	64	9.4	20
64	1-イソプロピル-3-メチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]-5-フェニル-ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	52	12	47
65	1-イソプロピル-3-メチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]-5-(2-メチル-3-チエニル)ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	7.9	1.2	16
66	5-(1,5-ジメチルピラゾール-4-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	210	59	220
67	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-1-[1-メチルプロピル]-N-[(1-メチルピラゾール-3-イル)メチル]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン, 鏡像異性体 2	9.6	0.64	27
68	3-メチル-1-[1-メチルプロピル]-N-[(2-メチルテトラゾール-5-イル)メチル]-5-(2-プロポキシ-3-ピリジル)ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン, 鏡像異性体 2	0.79	0.14	1.3
69	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-[1-メチルプロピル]-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン, 鏡像異性体 1	14	1.2	40

【 0 1 1 3 】

【表 6】

実施例	化合物	PDE1A, IC ₅₀ (nM)	PDE1B, IC ₅₀ (nM)	PDE1C, IC ₅₀ (nM)
70	5-(2-エトキシ-3-ビリジル)-1-[1-メチルプロピル]-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ビリジン-7-アミン、鏡像異性体 2	140	14	360
71	5-(2-エトキシ-3-ビリジル)-1-イソプロピル-N-[(4-メチルチアゾール-5-イル)メチル]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ビリジン-7-アミン	170	18	180
72	5-[[5-(2-エトキシ-3-ビリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ビリジン-7-イル]オキシメチル]-2-メチル-オキサゾール	14	2.4	39
73	5-(2-エトキシ-3-ビリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-(ピリミジン-4-イルメチル)ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ビリジン-7-アミン	81	9.2	140
74	5-(2-エトキシ-3-ビリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-(ピリミジン-2-イルメチル)ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ビリジン-7-アミン	2.1	0.34	8.1
75	5-(2-エトキシ-3-ビリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(4-メチルピリミジン-2-イル)メチル]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ビリジン-7-アミン	9.9	0.81	33
76	5-(2-エトキシ-3-ビリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-(ピラジン-2-イルメチル)ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ビリジン-7-アミン	23	2.9	32
77	5-(2-エトキシ-3-ビリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[[2-(トリフルオロメチル)-3-ビリジル]メチル]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ビリジン-7-アミン	21	0.22	64
78	4-[[[5-(2-エトキシ-3-ビリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ビリジン-7-イル]アミノ]メチル]-1-メチル-ビリジン-2-オン	27	3.2	44
79	5-(2-(エチルアミノ)ビリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(1-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)メチル]-1 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ビリジン-7-アミン	230	31	260
81	5-(2-エトキシ-3-ビリジル)-1-イソプロピル-N-[(4-メトキシ-2-ビリジル)メチル]-3-メチル-ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ビリジン-7-アミン	1	0.26	4.7
82	5-(2-エトキシ-3-ビリジル)-1-イソプロピル-N-[(6-メトキシピラジン-2-イル)メチル]-3-メチル-ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ビリジン-7-アミン	16	1	35
83	5-(2-エトキシ-3-ビリジル)-N-[(5-フルオロピリミジン-2-イル)メチル]-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ビリジン-7-アミン	17	1.2	38
84	5-(2-エトキシ-3-ビリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(2-メチル-3-ビリジル)メチル]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ビリジン-7-アミン	19	1.8	23

【 0 1 1 4 】

10

20

30

40

50

【表 7】

実施例	化合物	PDE1A, IC ₅₀ (nM)	PDE1B, IC ₅₀ (nM)	PDE1C, IC ₅₀ (nM)
85	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-N-[(2-フルオロ-3-ピリジル)メチル]-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	8.4	0.22	27
86	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-3-メチル-ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	20	0.36	68
87	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(6-メチル-3-ピリジル)メチル]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	6.3	0.95	13
88	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(2-メトキシフェニル)メチル]-3-メチル-ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	110	5.1	170
89	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-N-[(2-フルオロフェニル)メチル]-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	61	1.5	93
90	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	270	12	640
91	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(3-メトキシピラジン-2-イル)メチル]-3-メチル-ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	27	2.3	70
92	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(4-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-3-メチル-ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	47	2.7	110
93	1-イソプロピル-3-メチル-N-[(2-メチルテトラゾール-5-イル)メチル]-5-(2-プロボキシ-3-ピリジル)ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	4.3	0.96	17
94	1-イソプロピル-3-メチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]-5-(2-プロボキシ-3-ピリジル)ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	1.4	0.065	4.9
95	1-イソプロピル-5-(2-メトキシ-3-ピリジル)-N-[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-3-メチル-ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	42	6.4	28
96	1-イソプロピル-5-(2-メトキシ-3-ピリジル)-N-[(6-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-3-メチル-ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	18	3.8	5.3
97	5-(2-イソプロボキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	1.4	0.6	9.1

【 0 1 1 5 】

【表 8】

実施例	化合物	PDE1A, IC ₅₀ (nM)	PDE1B, IC ₅₀ (nM)	PDE1C, IC ₅₀ (nM)
98	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル -N-(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-3-イルメチル)ピラゾロ [4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	7.2	0.58	21
99	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル -N-(2 <i>H</i> -テトラゾール-5-イルメチル)ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピ リジン-7-アミン	0.73	0.31	3.8
100	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル -N-(2-ピリジルメチル)ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	6.3	0.39	21
101	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル -N-[(6-メチル-2-ピリジル)メチル]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピ リジン-7-アミン	20	0.9	43
102	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(6-メトキ シ-2-ピリジル)メチル]-3-メチル-ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン -7-アミン	8	0.73	34
103	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル -N-[(2-メチル-4-ピリジル)メチル]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピ リジン-7-アミン	5.4	2.9	17
104	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(2-メトキ シ-4-ピリジル)メチル]-3-メチル-ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン -7-アミン	2.2	0.16	6.3
105	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル -N-[(2-メチルピリミジン-4-イル)メチル]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>] ピリジン-7-アミン	54	12	150
106	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(5-メトキ シ-3-ピリジル)メチル]-3-メチル-ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン -7-アミン	2.1	0.45	3.9
107	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル -N-[[6-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]メチル]ピラゾ ロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	110	5.6	170
108	3-[[[5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチ ル-ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-イル]アミノ]メチル]-1-メ チル-ピリジン-2-オン	2.8	0.36	12
109	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-N-[(1-エチルピラゾール-4- イル)メチル]-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4,3- <i>b</i>] ピリジン-7-アミン	4.9	0.66	11
110	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル -N-[(1-プロピルピラゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ [4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	11	1.1	8.5
111	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(6-メトキ シ-3-ピリジル)メチル]-3-メチル-ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン -7-アミン	28	1.4	68

【 0 1 1 6 】

10

20

30

40

50

【表 9】

実施例	化合物	PDE1A, IC ₅₀ (nM)	PDE1B, IC ₅₀ (nM)	PDE1C, IC ₅₀ (nM)
112	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(5-メトキシ-2-ピリジル)メチル]-3-メチル-ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	61	12	100
113	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-N-[(2-メチルチアゾール-4-イル)メチル]-1-(オキセタン-3-イル)ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	110	5.7	130
114	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(5-メトキシ-2-ピリジン-2-イル)メチル]-3-メチル-ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	24	3	46
115	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-(3-ピリジルメチル)ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	15	2	31
116	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-N-[(6-フルオロ-3-ピリジル)メチル]-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	21	2.4	46
117	N-[[6-(di フルオロメチル)-3-ピリジル]メチル]-5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	18	2.3	26
118	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(3-メトキシ-2-ピリジル)メチル]-3-メチル-ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	13	0.42	88
119	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-1-[1-メチルプロピル]-N-(1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イルメチル)ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン, 鏡像異性体 1	12	0.56	29
120	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-1-[1-メチルプロピル]-N-(1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イルメチル)ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン, 鏡像異性体 2	4.6	0.27	7.6
121	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-1-[1-メチルプロピル]-N-[(1-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン, 鏡像異性体 1	4	0.47	10
122	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-1-[1-メチルプロピル]-N-[(1-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン, 鏡像異性体 2	2.2	0.15	3.5
123	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-N-[(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル]-1-[1-メチルプロピル]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン, 鏡像異性体 1	54	7	130

【 0 1 1 7 】

【表 10】

実施例	化合物	PDE1A, IC ₅₀ (nM)	PDE1B, IC ₅₀ (nM)	PDE1C, IC ₅₀ (nM)
124	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-N-[(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル]-1-[1-メチルプロピル]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン, 鏡像異性体 2	9.7	1.1	21
125	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-N-[(5-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-3-メチル-1-[1-メチルプロピル]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン, 鏡像異性体 2	1	0.32	4.3
126	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-N-[(2-メトキシ-4-ピリジル)メチル]-3-メチル-1-[1-メチルプロピル]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン, 鏡像異性体 2	5.4	0.51	8.4
127	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-1-[1-メチルプロピル]-N-[(2-メチルテトラゾール-5-イル)メチル]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン, 鏡像異性体 2	1.8	0.31	5.1
128	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-N-[(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル]-1-[1-メチルプロピル]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン, 鏡像異性体 2	1.2	0.26	4.1
129	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-N-[(2-メチルオキサゾール-4-イル)メチル]-1-[1-メチルプロピル]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン, 鏡像異性体 2	11	1.2	25
130	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-N-(1 <i>H</i> -イミダゾール-4-イルメチル)-3-メチル-1-[1-メチルプロピル]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン, 鏡像異性体 2	11	0.86	25
131	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-1-[1-メチルプロピル]-N-[(5-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)メチル]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン, 鏡像異性体 2	0.35	0.042	0.46
132	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-N-[(1-メチルイミダゾール-4-イル)メチル]-1-[1-メチルプロピル]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン, 鏡像異性体 2	0.14	0.045	0.52
133	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-N-[(2-メチルオキサゾール-5-イル)メチル]-1-[1-メチルプロピル]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン, 鏡像異性体 2	11	1.3	23
134	3-メチル-1-[1-メチルプロピル]-N-[(1-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル]-5-(2-プロポキシ-3-ピリジル)ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン, 鏡像異性体 2	0.96	0.12	1.5

【0118】

10

20

30

40

50

【表 1 1】

実施例	化合物	PDE1A, IC ₅₀ (nM)	PDE1B, IC ₅₀ (nM)	PDE1C, IC ₅₀ (nM)
135	3-メチル-1-[1-メチルプロピル]-5-(2-プロボキシ-3-ピリジル)- <i>N</i> -(1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イルメチル)ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン, 鏡像異性体 2	1.9	0.095	3.6
136	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-[1-メチルプロピル]- <i>N</i> -(1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イルメチル)ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン, 鏡像異性体 1	62	3.2	100
137	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-[1-メチルプロピル]- <i>N</i> -(1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イルメチル)ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン, 鏡像異性体 2	180	12	340
138	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)- <i>N</i> -[(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル]-1-[1-メチルプロピル]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン, 鏡像異性体 1	93	6.8	180
139	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)- <i>N</i> -[(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル]-1-[1-メチルプロピル]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン, 鏡像異性体 2	330	35	530
140	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-[1-メチルプロピル]- <i>N</i> -[(1-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン, 鏡像異性体 1	32	1.7	52
141	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-[1-メチルプロピル]- <i>N</i> -[(1-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン, 鏡像異性体 2	44	2.2	76
142	1-イソプロピル-3-メチル- <i>N</i> -[(1-メチルイミダゾール-4-イル)メチル]-5-(2-プロボキシ-3-ピリジル)ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	0.26	0.1	0.8
143	1-イソプロピル-3-メチル-5-(2-プロボキシ-3-ピリジル)- <i>N</i> -(1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イルメチル)ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	3.8	0.26	9.2
144	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-1-[1-メチルプロピル]- <i>N</i> -(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-3-イルメチル)ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン, 鏡像異性体 2	14	1.1	23
145	1-イソプロピル-3-メチル- <i>N</i> -[(1-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル]-5-(2-プロボキシ-3-ピリジル)ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	0.41	0.095	1.2
146	1-イソプロピル-3-メチル-5-(2-プロボキシ-3-ピリジル)- <i>N</i> -(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-3-イルメチル)ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	3.9	0.51	14

【 0 1 1 9 】

【表 1 2】

実施例	化合物	PDE1A, IC ₅₀ (nM)	PDE1B, IC ₅₀ (nM)	PDE1C, IC ₅₀ (nM)
147	1-イソプロピル-3-メチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]-5-チアゾール-2-イル-ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	12	2.1	28
148	1-イソプロピル-3-メチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]-5-(5-メチルチアゾール-2-イル)ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	110	58	86
149	1-イソプロピル-3-メチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]-5-(4-メチルチアゾール-2-イル)ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	29	2.4	69
150	3-[1-イソプロピル-3-メチル-7-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチルアミノ]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-5-イル]-5-メチル-オキサゾリジン-2-オン	44	33	13
151	3-[1-イソプロピル-3-メチル-7-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチルアミノ]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-5-イル]オキサゾリジン-2-オン	10	4.7	12
152	1-[1-イソプロピル-3-メチル-7-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチルアミノ]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-5-イル]アゼチジン-2-オン	48	32	61
153	1- <i>t</i> -ブチル-3-[1-イソプロピル-3-メチル-7-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチルアミノ]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-5-イル]イミダゾリジン-2-オン	130	76	270
154	1-[1-イソプロピル-3-メチル-7-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチルアミノ]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-5-イル]ピロリジン-2-オン	26	3.6	49
155	3-[1-イソプロピル-3-メチル-7-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチルアミノ]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-5-イル]-4-メチル-オキサゾリジン-2-オン	8.2	4.9	3.9
156	4-エチル-3-[1-イソプロピル-3-メチル-7-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチルアミノ]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-5-イル]オキサゾリジン-2-オン	31	31	5.1
157	<i>N</i> -[[5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-イル]メチル]-5-メトキシピリジン-3-アミン	34	14	77
158	<i>N</i> -[[5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-イル]メチル]-1-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-アミン	23	4.9	50
159	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-7-[2-(5-メトキシ-3-ピリジル)エチル]-3-メチル-ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン	270	70	1600
160	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-7-[2-(1-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)エチル]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン	23	3.9	56

【 0 1 2 0 】

10

20

30

40

50

【表 1 3】

実施例	化合物	PDE1A, IC ₅₀ (nM)	PDE1B, IC ₅₀ (nM)	PDE1C, IC ₅₀ (nM)
161	5-(2-エトキシ-3-ビリジル)-1-イソプロピル-3-メチル -N-[(2-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル]ピラ ゾロ[4,3- <i>b</i>]ビリジン-7-アミン	60	6.6	120
162	5-(2-エトキシ-3-ビリジル)-1-イソプロピル-3-メチル -N-[(4-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル]ピラ ゾロ[4,3- <i>b</i>]ビリジン-7-アミン	100	13	180
163	5-(2-エトキシ-3-ビリジル)-3-メチル-N-[(1-メチル -1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル]-1-(オキセタン-3-イ ル)ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ビリジン-7-アミン	120	14	120
164	5-(2-エトキシ-3-ビリジル)-1-イソプロピル-3-メチル -7-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチルスルファニル]ピ ラゾロ[4,3- <i>b</i>]ビリジン	6.8	1.6	25
165	N-[[1-(ジフルオロメチル)ピラゾール-4-イル]メチ ル]-5-(2-エトキシ-3-ビリジル)-1-イソプロピル-3-メチ ル-ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ビリジン-7-アミン	73	5.9	110
166	5-(2-エトキシ-3-ビリジル)-N-[[5-(フルオロメチル)イソ キサゾール-3-イル]メチル]-1-イソプロピル-3-メチル-ピ ラゾロ[4,3- <i>b</i>]ビリジン-7-アミン	2.1	0.16	7.2
167	5-(2-エトキシ-3-ビリジル)-N-[[3-(フルオロメチル)イソ キサゾール-5-イル]メチル]-1-イソプロピル-3-メチル-ピ ラゾロ[4,3- <i>b</i>]ビリジン-7-アミン	11	1	33
168	1-イソプロピル-3-メチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イ ル)メチル]-5-オキサゾール-2-イル-ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリ ジン-7-アミン	14	2.6	36
169	1-イソプロピル-3-メチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イ ル)メチル]-5-(3-メチルトリアゾール-4-イル)ピラゾロ [4,3- <i>b</i>]ビリジン-7-アミン	610	85	170
170	1-イソプロピル-5-(2-メトキシ-3-ビリジル)-3-メチル -N-[[2-(トリフルオロメチル)-3-ビリジル]メチル]ピラゾ ロ[4,3- <i>b</i>]ビリジン-7-アミン	42	5.3	46
171	3-[1-イソプロピル-7-[(2-メトキシ-3-ビリジル)メチルアミ ノ]-3-メチル-ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ビリジン-5-イル]-1 <i>H</i> -ピリ ジン-2-オン	290	47	420
172	5-(2-エトキシ-3-ビリジル)-1-イソプロピル-N-[(3-メトキ シ-4-ビリジル)メチル]-3-メチル-ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ビリジン -7-アミン	40	5.5	46
173	1-イソプロピル-5-(2-メトキシ-3-ビリジル)-3-メチル -N-[(2-メチルチアゾール-5-イル)メチル]ピラゾロ [4,3- <i>b</i>]ビリジン-7-アミン	49	6.3	26

【 0 1 2 1】

【表 1 4】

実施例	化合物	PDE1A, IC ₅₀ (nM)	PDE1B, IC ₅₀ (nM)	PDE1C, IC ₅₀ (nM)
174	5-(2-シクロプロポキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-N-((2-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	18	1.5	52
175	1-イソプロピル-N-((2-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3-メチル-5-(1-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-5-イル)-1 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	83	17	130
176	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(5-メトキシピリミジン-2-イル)メチル]-3-メチル-ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	81	12	93
177	3-[1-イソプロピル-3-メチル-7-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチルアミノ]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-5-イル]-1 <i>H</i> -ピリジン-2-オン	130	20	180
178	N-[[2-(ジフルオロメチル)-3-ピリジル]メチル]-5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	31	3.2	63
179	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(6-メトキシピリミジン-4-イル)メチル]-3-メチル-ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	2.8	0.51	7
180	5-(2-(エトキシ-1,1- <i>d</i> ₂)ピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-N-((2-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	27	0.77	78
181	5-(2-(エトキシ- <i>d</i> ₃)ピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-N-((2-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	31	1.6	84
182	5-(2-(エトキシ-2,2,2- <i>d</i> ₃)ピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-N-((2-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	24	1.1	61
183	1-イソプロピル-N-((2-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3-メチル-5-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	290	38	350
184	3-(ジフルオロメチル)-5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-N-((1-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)メチル)-1 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	13	2.4	45
185	1-イソプロピル-3-メチル-N-((1-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)メチル)-5-(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-イル)-1 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	100	24	92
186	3-[1-イソプロピル-3-メチル-7-[(1-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチルアミノ]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-5-イル]-1 <i>H</i> -ピリジン-2-オン	64	15	130

【 0 1 2 2 】

【表 15】

実施例	化合物	PDE1A, IC ₅₀ (nM)	PDE1B, IC ₅₀ (nM)	PDE1C, IC ₅₀ (nM)
187	3-[1-イソプロピル-3-メチル-7-(1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イルメチルアミノ)ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-5-イル]-1 <i>H</i> -ピリジン-2-オン	140	18	250
188	5-[2-(ジフルオロメトキシ)-3-ピリジル]-1-イソプロピル-N-[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-3-メチル-ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	61	7.8	60
189	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(4-メトキシピリミジン-2-イル)メチル]-3-メチル-ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	3.9	0.49	19
190	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(4-メトキシピリミジン-5-イル)メチル]-3-メチル-ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	74	7.9	94
191	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-N-[(2-エトキシ-3-ピリジル)メチル]-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	160	10	400
192	5-[2-(ジメチルアミノ)-3-ピリジル]-1-イソプロピル-N-[(4-メトキシフェニル)メチル]-3-メチル-ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	630	71	490
193	3-[1-イソプロピル-3-メチル-7-[[2-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]メチルアミノ]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-5-イル]-1 <i>H</i> -ピリジン-2-オン	320	54	880
194	1-イソプロピル-3-メチル-5-(3-メチルイソキサゾール-4-イル)-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	95	23	21
195	1-イソプロピル-3-メチル-5-(1-メチル-1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-5-イル)-N-[(1-メチル-1 <i>H</i> -メチルピラゾール-4-イル)メチル]-1 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	420	110	160
196	1-イソプロピル-3-メチル-5-(2-プロボキシ-3-ピリジル)-N-(1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イルメチル)ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	18	1.7	27
197	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-N-[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-3-メチル-1-(オキセタン-3-イル)ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	190	13	190
198	5-(2-(エチル(メチル)アミノ)ピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-N-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	1100	240	1000
199	5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-3-(フルオロメチル)-1-イソプロピル-N-[(1-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)メチル]-1 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	7.4	0.75	26
200	1-イソプロピル-3-メチル-N-[(1-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)メチル]-5-(4-メチルオキサゾール-5-イル)-1 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	98	18	110

【0123】

10

20

30

40

50

【表 16】

実施例	化合物	PDE1A, IC ₅₀ (nM)	PDE1B, IC ₅₀ (nM)	PDE1C, IC ₅₀ (nM)
201	5-[2-(ジメチルアミノ)-3-ピリジル]-1-イソプロピル-3-メチル- <i>N</i> -[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	2100	230	2100
202	1-イソプロピル-3-メチル- <i>N</i> -[(1-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)メチル]-5-(4-メチルオキサゾール-2-イル)-1 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	92	14	170
203	1-イソプロピル-3-メチル- <i>N</i> -[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]-5-(4-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	410	180	420

10

【0124】

表1は、本発明の化合物によってPDE1の阻害のIC₅₀値を示す。IC₅₀値は、指定の基質濃度でPDE1酵素の阻害50%に達するのに必要な化合物の濃度(nM)を意味する。PDE1アッセイは、実験セクションに記述される。

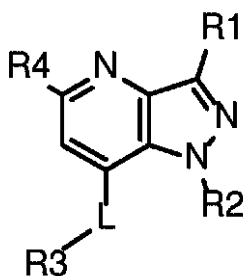
【0125】

実験セクション

本発明の化合物の製造 — 一般的な方法

20

【化4】



(I)

30

式(I)の化合物は、有機化学分野で公知の合成方法と共に、または当業者によく知られた修正形態と共に、以下に記載の方法によって製造される。本明細書で使用される出発原料は、市販されており、または当技術分野で公知の慣例的な方法、例えばCompendium of Organic Synthetic Methods, Vol. I-XII (Wiley-Interscience出版、ISSN:1934-4783)などの標準参考図書に記載の方法によって製造することができる。好ましい方法としては、限定されないが、以下の方法が挙げられる。

【0126】

40

そのスキームは、本発明の化合物の合成に有用な方法を表す。それらは、本発明の範囲を決して限定するものではない。

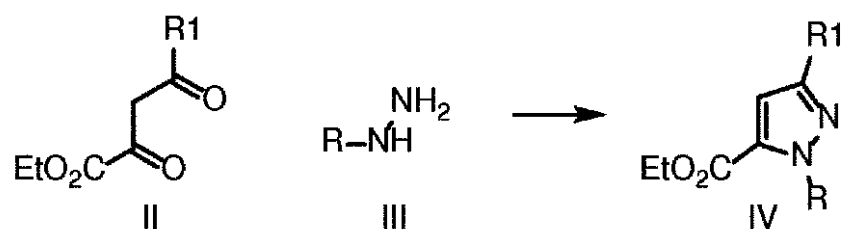
【0127】

方法1:

50

【化 5】

スキーム 1



10

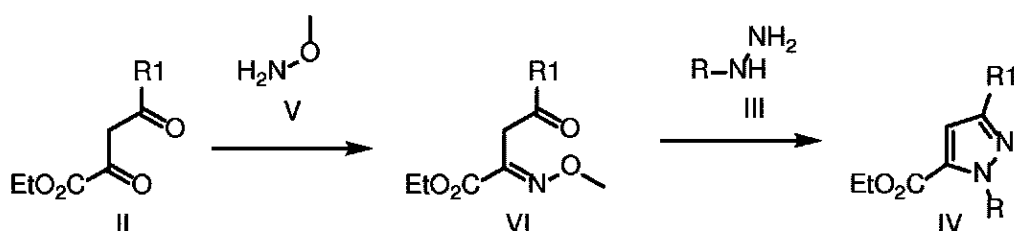
式中、R 1 は、式 I について記載の通りであり、R は、水素であるか、または R は、式 I について記載されるとおりである。一般式 I V の化合物（スキーム 1）は、一般式 I I および I I I の化合物から製造することができる。

【 0 1 2 8】

方法 2：

【化 6】

スキーム 2



20

式中、R 1 は、式 I について記載の通りであり、R は、式 I について記載される R 2 であるか、または p-メトキシベンジルなどの保護基である。一般式 I V の化合物（スキーム 2）は、文献（例えば、国際公開第 2 0 1 3 1 4 2 3 0 7 号パンフレット）に記載のように一般式 I I、I I I および V の化合物から製造することができる。

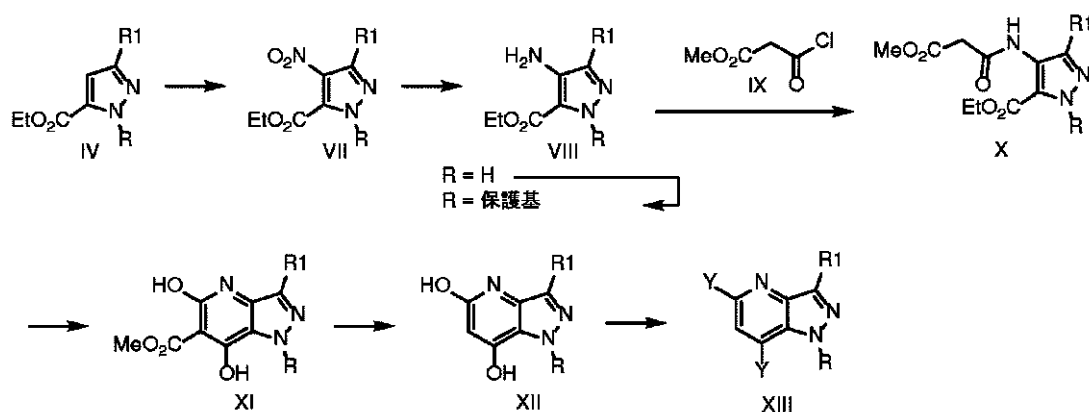
30

【 0 1 2 9】

方法 3：

【化 7】

スキーム 3



40

式中、R 1 は、式 I について記載の通りであり、R は、式 I について記載される R 2 であるか、または R は、p-メトキシベンジルなどの保護基であり、Y は、塩素または臭素な

50

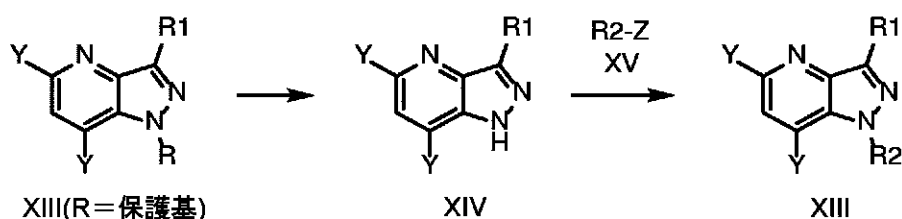
どのハロゲンである。一般式ⅤⅠⅠⅠの化合物（スキーム3）は、一般式ⅠⅤの化合物をニトロ化し、続いて還元することによって製造することができる。一般式ⅩⅠの化合物は、一般式ⅤⅠⅠⅠの化合物をメチル3-クロロ-3-オキソプロパノエートと反応させ、続いてナトリウムエトキシドもしくはナトリウムメトキシドなどの塩基の存在下で閉環することによって製造することができる。一般式ⅩⅠの化合物を加水分解し、脱炭酸し、続いて三塩化ホスホリルまたは三臭化ホスホリルで処理することにより、一般式ⅩⅠⅠⅠの化合物が得られる。

【0130】

方法4：

【化8】

スキーム4



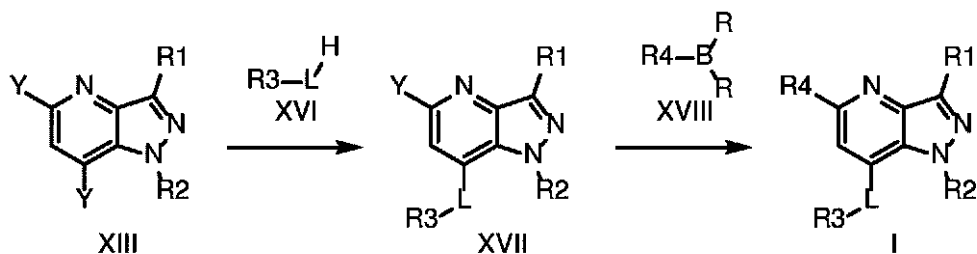
式中、R1およびR2は、式Ⅰについて記載の通りであり、Rは、p-メトキシベンジルなどの保護基であり、Yは、塩素または臭素などのハロゲンであり、Zは、塩素、臭素、ヨウ素またはメタンスルホネート基であり、またはZは、ヒドロキシ基である。一般式ⅩⅠⅤの化合物（スキーム4）は、一般式ⅩⅠⅠⅠの化合物（ここで、Rは、保護基である）を脱保護することによって製造することができる。保護基がp-メトキシベンジルである場合、脱保護は、トリフルオロ酢酸などの酸で処理することによって行うことができる。Zがヒドロキシ基である場合、炭酸セシウムなどの塩基の存在下において、またはMitsunobu反応条件を用いて、一般式ⅩⅤの化合物と一般式ⅩⅠⅤの化合物とを反応させることにより、一般式ⅩⅠⅠⅠの化合物を製造することができる。

【0131】

方法5：

【化9】

スキーム5



式中、R1、R2、R3およびR4は、式Ⅰについて記載の通りであり、Lは、NH、OまたはSであり、Rは、ヒドロキシ基であるか、またはRは、ホウ素原子と共に4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン基を形成する。Yは、塩素または臭素などのハロゲンである。一般式ⅩⅤⅠⅠの化合物（スキーム5）は、限定されないが、フッ化セシウムまたはN,N-ジイソプロピルエチルアミンなどの塩基の存在下において一般式ⅩⅠⅠⅠの化合物を一般式ⅩⅤⅠの化合物で処理することによって製造することができる。[1,1'-ビス(ジフェニルフォスフィノ)フェロセン]パラジウム(Ⅱ)ジクロリドなどのパラジウム触媒の存在下において、および炭酸カリウムまたは有機合成分野の化学者に公知の他の鈴木-宮浦カップリング反応条件下において、一般式ⅩⅤⅠⅠ

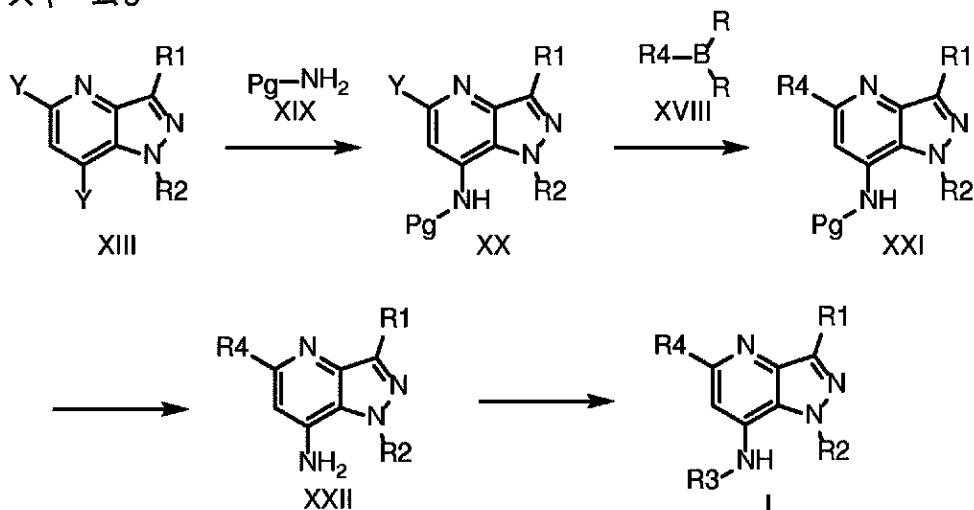
およびX V I I Iの化合物から一般式Iの化合物を製造することができる。

【0132】

方法6：

【化10】

スキーム6



式中、R1、R2、R3およびR4は、式Iについて記載のとおりであり、Rは、ヒドロキシ基であるか、またはRは、ホウ素原子と共に4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン基を形成し、Pgは、パラメトキシベンジなどの保護基である。Yは、塩素または臭素などのハロゲンである。一般式XXの化合物(スキーム6)は、限定されないが、フッ化セシウムまたはN,N-ジイソプロピルエチルアミンなどの塩基の存在下において、一般式X I I Iの化合物を一般式X I Xの化合物で処理することによって製造することができる。[1,1'-ビス(ジフェニルフォスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリドなどのパラジウム触媒の存在下において、および炭酸カリウムまたは有機合成分野の化学者に公知の他の鈴木-宮浦カップリング反応条件下において、一般式XXおよびX V I I Iの化合物から一般式X X Iの化合物を製造することができる。一般式X X I Iの化合物は、一般式X X Iの化合物を脱保護することによって製造することができる。保護基がp-メトキシベンジルである場合、トリフルオロ酢酸などの酸で処理することにより、脱保護を行うことができる。一般式Iの化合物は、一般式X X I Iの化合物を適切なアルデヒドまたはケトンで還元的アミノ化することによって製造することができる。

【0133】

方法7：

10

20

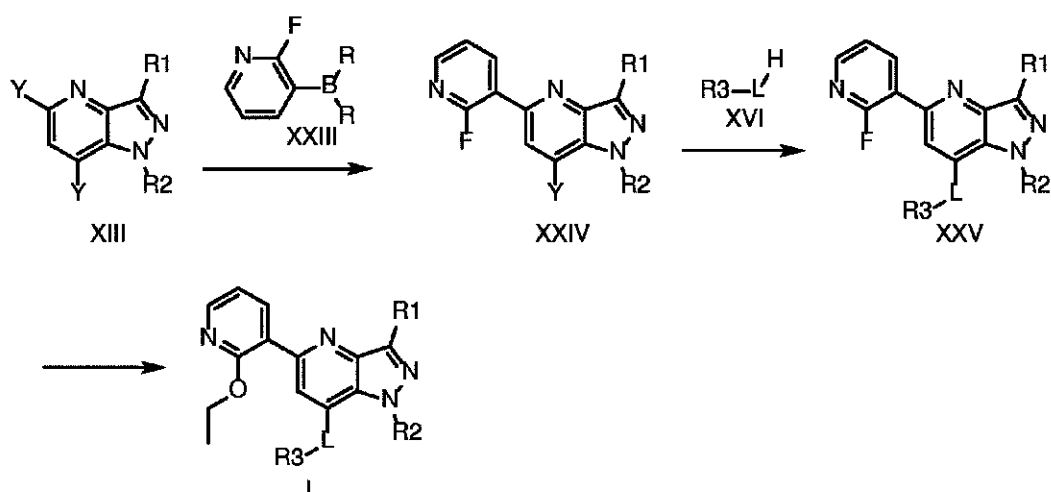
30

40

50

【化 1 1】

スキーム 7:



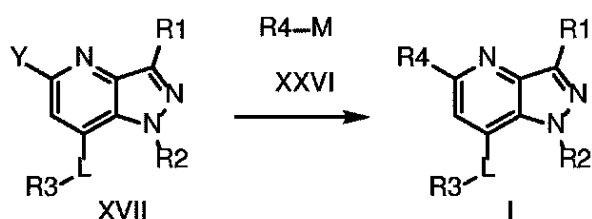
式中、 R_1 、 R_2 、および R_3 は、式 I について記載の通りであり、 L は、 NH 、 O または S であり、 R はヒドロキシ基であるか、または R は、ホウ素原子と共に 4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン基を形成する。 Y は、塩素または臭素などのハロゲンである。[1, 1'-ビス(ジフェニルフォスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリドなどのパラジウム触媒の存在下において、および炭酸カリウムまたは有機合成分野の化学者に公知の他の鈴木-宮浦カップリング反応条件下において、一般式 XII および XXII の化合物から一般式 XXV の化合物(スキーム 7)を製造することができる。限定されないが、フッ化セシウムまたは N,N -ジイソプロピルエチルアミンなどの塩基の存在下において一般式 XXV の化合物を一般式 XVI の化合物で処理することにより、一般式 XXV の化合物を製造することができる。一般式 I の化合物は、一般式 XXV の化合物をナトリウムエトキシドで処理することによって製造することができる。

【0134】

方法 8:

【化 1 2】

スキーム 8



式中、式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 は、式 I について記載のとおりであり、 M は、 $ZnCl_2$ または $Sn(R)_3$ (ここで、 R は、ブチルまたはメチルなどのアルキル基である) である。 Y は、塩素または臭素などのハロゲンである。 $Pd(PPh_3)_4$ などのパラジウム触媒の存在下または有機合成分野の化学者に公知の他のスティーラーまたは根岸カップリング反応条件下において、一般式 XVI および XXVI の化合物から一般式 I の化合物(スキーム 8)を製造することができる。

【0135】

方法 9:

10

20

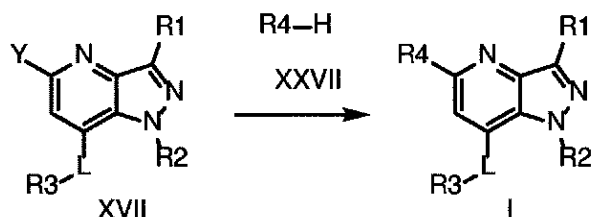
30

40

50

【化 1 3】

スキーム 9:



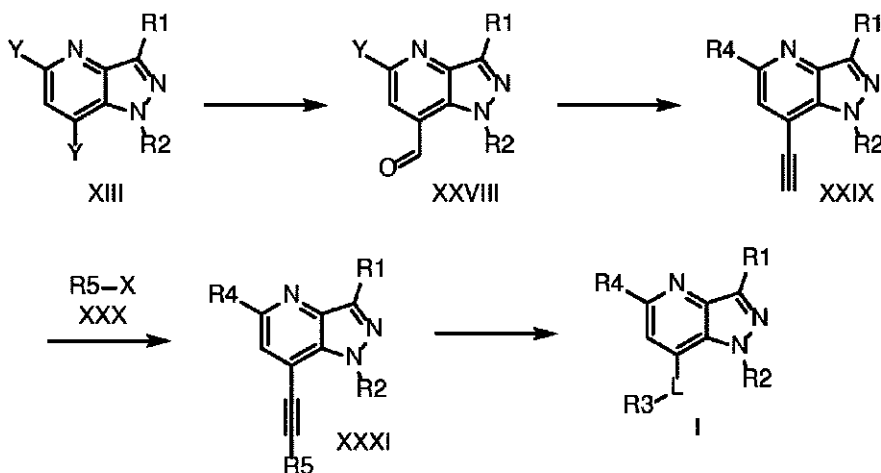
式中、R₁、R₂、R₃、およびLは、式Iについて記載のとおりであり、Mは、ZnClまたはSnR₃（ここで、Rは、ブチルまたはメチルなどのアルキル基である）である。Yは、塩素または臭素などのハロゲンである。R₄は、式Iに記載の通りであり、R₄の結合ポイントは、窒素である。配位子と併せたCuIなどの同触媒の存在下またはキサントホスと併せたPd₂(dba)₃などのパラジウム触媒の存在下において、およびCs₂CO₃などの塩基の存在下において、有機合成分野の化学者に公知の反応条件を用いて、一般式XVIIおよびXXVIIの化合物から一般式Iの化合物（スキーム9）を製造することができる。

【0 1 3 6】

方法 1 0 :

【化 1 4】

スキーム 10:



式中、R₁、R₂およびR₄は、式Iについて記載の通りであり、Lは、CH₂であり、R₃は、すべてハロゲン、シアノ、C₁～C₃アルキル、C₁～C₃フルオロアルキル、C₁～C₃フルオロアルコキシおよびC₁～C₃アルコキシからなる群から選択される1つまたは複数の置換基で1回または複数回にわたって任意選択的に置換され得るフェニル、ピリドニル、ピリジニル、ピリミジニルまたはピラジニルで置換されたメチルであり；またはR₃は、ハロゲン、シアノ、C₁～C₃アルキル、C₁～C₃フルオロアルキル、C₁～C₃フルオロアルコキシおよびC₁～C₃アルコキシから選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換されている5員ヘテロアリールで置換されたメチルである。R₅は、すべてハロゲン、シアノ、C₁～C₃アルキル、C₁～C₃フルオロアルキル、C₁～C₃フルオロアルコキシおよびC₁～C₃アルコキシからなる群から選択される1つまたは複数の置換基で1回または複数回にわたって任意選択的に置換され得るフェニル、ピリドニル、ピリジニル、ピリミジニルまたはピラジニルであり；またはR₅は、ハロゲン、シアノ、C₁～C₃アルキル、C₁～C₃フルオロアルキル、C₁～C₃フルオロアルコキシおよびC₁～C₃アルコキシから選択される1つまたは複数の置換基で任意

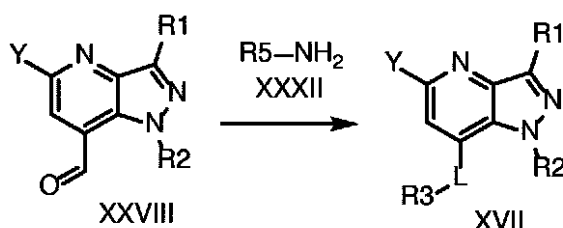
選択的に置換されている5員ヘテロアリールである。Yは、塩素または臭素などのハロゲンである。Xは、ヨウ素または臭素などのハロゲンである。一般式X I I Iの化合物をi-PrMgCl-LiClなどの試剤で処理し、続いてN,N-ジメチルホルムアミドで処理することにより、一般式X X V I I Iの化合物(スキーム10)を製造することができる。一般式X X V I I Iの化合物を1-ジアゾ-1-ジメトキシホスホリルプロパン-2-オンなどの試薬およびCs₂CO₃などの塩基で処理することにより、一般式X X I Xの化合物を製造することができる。[1,1'-ビス(ジフェニルフォスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリドなどのパラジウム触媒、トリエチルアミンなどの塩基およびCuIなどの銅触媒の存在下において、有機合成分野の化学者に公知の反応条件を用いて、一般式X X I XおよびX X Xの化合物から一般式X X X Iの化合物を製造することができる。一般式Iの化合物は、水素雰囲気下において一般式X X X Iの化合物を炭素担持パラジウムで処理することによって製造することができる。

【0137】

方法11:

【化15】

スキーム11:



式中、R1、R2およびR4は、式Iについて記載の通りであり、Lは、CH₂であり、R3は、すべてハロゲン、シアノ、C₁~C₃アルキル、C₁~C₃フルオロアルキル、C₁~C₃フルオロアルコキシおよびC₁~C₃アルコキシからなる群から選択される1つまたは複数の置換基で1回または複数回にわたって任意選択的に置換され得るフェニル、ピリドニル、ピリジニル、ピリミジニルまたはピラジニルで置換されたNHであり；またはLは、CH₂であり、かつR3は、ハロゲン、シアノ、C₁~C₃アルキル、C₁~C₃フルオロアルキル、C₁~C₃フルオロアルコキシおよびC₁~C₃アルコキシから選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換されている5員ヘテロアリールで置換されているNHである。R5は、すべてハロゲン、シアノ、C₁~C₃アルキル、C₁~C₃フルオロアルキル、C₁~C₃フルオロアルコキシおよびC₁~C₃アルコキシからなる群から選択される1つまたは複数の置換基で1回または複数回にわたって任意選択的に置換され得るフェニル、ピリドニル、ピリジニル、ピリミジニルまたはピラジニルであり；またはR5は、ハロゲン、シアノ、C₁~C₃アルキル、C₁~C₃フルオロアルキル、C₁~C₃フルオロアルコキシおよびC₁~C₃アルコキシから選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換されている5員ヘテロアリールである。Yは、塩素または臭素などのハロゲンである。一般式X V I Iの化合物(スキーム11)は、一般式X X V I I Iの化合物を一般式X X X I Iの化合物で還元的アミノ化することによって製造することができる。

【0138】

方法12:

10

20

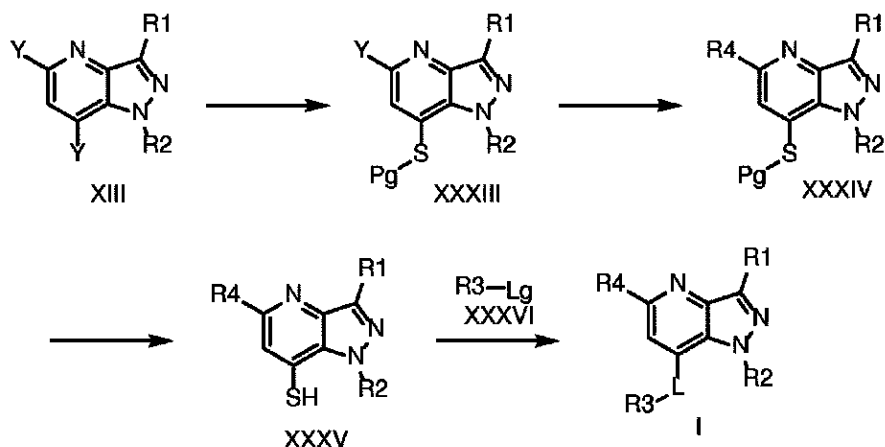
30

40

50

【化 16】

スキーム12:



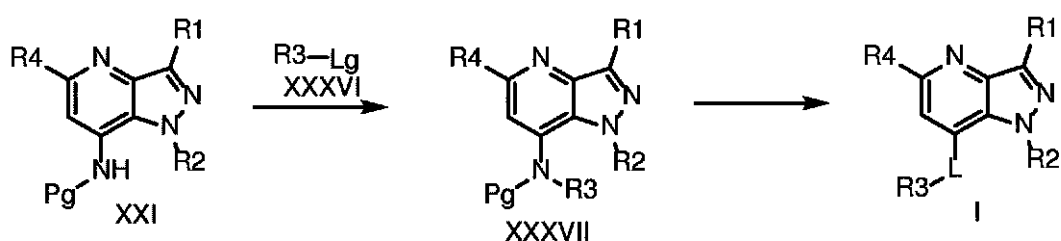
式中、R 1、R 2、R 3 および R 4 は、式 I について記載の通りであり、L は、硫黄である。Y は、塩素または臭素などのハロゲンである。Pg は、6-メチルヘプチルプロパノ-3-エートなどの保護基である。Lg は、塩素、臭素、ヨウ素、4-メチルベンゼンスルホネートまたはメタンスルホネートなどの脱離基である。一般式 XXXIII の化合物（スキーム 12）は、ジイソプロピルエチルアミンなどの塩基の存在下において、6-メチルヘプチル 3-メルカプトプロパノエートなどの試薬で一般式 XXXIV の化合物を処理することによって製造することができる。一般式 XXXV の化合物は、方法 5、8 および 9 に記載される方法と同じ方法によって製造することができる。カリウムセブトキシドなどの塩基を使用して一般式 XXXV の化合物を脱保護し、続いて一般式 XXXVI の化合物でアルキル化することにより、一般式 I の化合物を製造することができる。

【0139】

方法 13:

【化 17】

スキーム13:



式中、R 1、R 2、R 3 および R 4 は、式 I について記載の通りであり、L は、NH である。Pg は、p-メトキシベンジルなどの保護基であり、Lg は、塩素、臭素、ヨウ素、4-メチルベンゼンスルホネートまたはメタンスルホネートなどの脱離基である。一般式 XXXVII の化合物（スキーム 13）は、水素化ナトリウムなどの塩基で一般式 XXI の化合物を脱プロトン化し、続いて一般式 XXXVII の化合物でアルキル化することによって製造することができる。Pg が p-メトキシベンジルである場合、有機合成分野の化学者に公知の反応条件を用いて、例えばトリフルオロ酢酸で処理することにより、保護基 (Pg) の除去によって一般式 I の化合物を製造することができる。

【0140】

LC-MS 法

方法 A: ELS 検出器を備えた Agilent 1200 LCMS システムを使用した。

Phenomenex Luna-C18、5 μ m；2.0×50mm；カラム温度：50℃；溶媒システム：A=水／トリフルオロ酢酸（99.9：0.1）およびB=アセトニトリル／トリフルオロ酢酸（99.95：0.05）；方法：直線勾配溶出（4.0分でA：B=90：10～0：100、流量0.8mL／分）。

方法B：ELS検出器を備えたAgilent 1200LCMSシステムを使用した。カラム：Waters XBridge ShieldRP18、2.1×50mm、5 μ m；カラム温度：40℃；溶媒システム：A=水／アンモニア（99.95：0.05）およびB=アセトニトリル；方法：直線勾配溶出（4.0分でA：B=95：5～0：100、流量0.8mL／分）。

方法C：ELS検出器を備えたAgilent 1200LCMSシステムを使用した。Phenomenex Luna-C18、5 μ m；2.0×50mm；カラム温度：50℃；溶媒システム：A=水／トリフルオロ酢酸（99.9：0.1）およびB=アセトニトリル／トリフルオロ酢酸（99.95：0.05）；方法：直線勾配溶出（4.0分でA：B=99：1～0：100、流量0.8mL／分）。

方法D：Waters Acquity UPLC-MSを使用した。カラム：Acquity UPLC BEH C18 1.7 μ m；2.1×50mm；カラム温度：60℃；溶媒システム：A=水／トリフルオロ酢酸（99.965：0.035）およびB=アセトニトリル／水／トリフルオロ酢酸（94.965：5：0.035）；方法：直線勾配溶出（1.0分でA：B=90：10～0：100、流量1.2mL／分）。

方法E：Waters Acquity UPLC-MSを使用した。カラム：Acquity UPLC BEH C18 1.7 μ m；2.1×50mm；カラム温度：60℃；溶媒システム：A=水／ギ酸（99.9：0.1）およびB=アセトニトリル／水／ギ酸（94.9：5：0.1）；方法：直線勾配溶出（1.0分でA：B=90：10～0：100、流量1.2mL／分）。

方法F：ELS検出器を備えたAgilent 1200LCMSシステムを使用した。カラム：Waters XBridge ShieldRP18、2.1×50mm、5 μ m；カラム温度：40℃；溶媒システム：A=水／アンモニア（99.95：0.05）およびB=アセトニトリル；方法：直線勾配溶出（3.4分でA：B=85：15～0：100、流量0.8mL／分）。

方法G：ELS検出器を備えたAgilent 1200LCMSシステムを使用した。カラム：Agilent TC-C18 5 μ m；2.1×50mm；カラム温度：50℃；溶媒システム：A=水／トリフルオロ酢酸（99.9：0.1）およびB=アセトニトリル／トリフルオロ酢酸（99.95：0.05）；方法：直線勾配溶出（4.0分でA：B=99：1～0：100、流量0.8mL／分）。

方法H：ELS検出器を備えたAgilent 1200 LCMSシステムを使用した。カラム：Waters XBridge ShieldRP18、2.1×50mm、5 μ m；カラム温度：40℃；溶媒システム：A=水／アンモニア（99.95：0.05）およびB=アセトニトリル；方法：直線勾配溶出（3.4分でA：B=70：30～0：100、流量0.8mL／分）。

方法I：ELS検出器を備えたAgilent 1200LCMSシステムを使用した。Phenomenex Luna-C18、5 μ m；2.0×50mm；カラム温度：50℃；溶媒システム：A=水／トリフルオロ酢酸（99.9：0.1）およびB=アセトニトリル／トリフルオロ酢酸（99.95：0.05）；方法：直線勾配溶出（3.4分でA：B=75：25～0：100、流量0.8mL／分）。

方法J：Waters Autopurificationを使用した。カラム：XSelect CSH C18 3.5ミクロン、4.6×50mm；カラム温度：25℃；溶媒システム：A=水／ギ酸（99.9：0.1）およびB=アセトニトリル／トリフルオロ酢酸（99.9：0.1）；方法：直線勾配溶出（2.5分でA：B=97：3～10：90および流量2.5mL／分）。

方法K：Waters Autopurificationを使用した。カラム：XSe

10

20

30

40

50

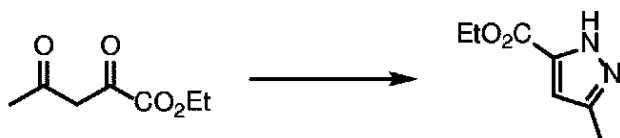
lect CSH C18 3.5ミクロン、4.6×50mm；カラム温度：25℃；溶媒システム：A=水／ギ酸（99.9：0.1）およびB=アセトニトリル／トリフルオロ酢酸（99.9：0.1）；方法：直線勾配溶出（2.5分でA：B=97：3～10：90、次いで1分間、A：B=10：90）。流量は2.5mL／分であった。

【0141】

中間体：

エチル3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートの製造

【化18】



10

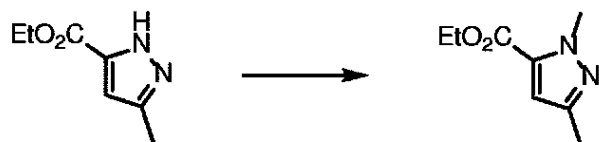
エタノール（400mL）中のエチル2,4-ジオキソペンタノエート（20g、126mmol、18mL）およびヒドラジン含水化合物（6.96g、139mmol、6.76mL）の溶液を0℃で1時間攪拌した。その混合物を濃縮して、エチル3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート（19g、123mmol、収率97%）を得た。

【0142】

20

エチル1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートの製造

【化19】



DMF（200mL）中のエチル3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート（19.5g、126mmol）の溶液にMe₂SO₄（23.8g、189mmol、17.9mL）を添加した。混合物を80℃で18時間攪拌した。0℃に冷却した後、混合物を氷で希釈し、次いでアンモニア水（25%）を添加して、pHを8に調整した。次いで、混合物を酢酸エチル（300mL×3）で抽出し、合わせた有機層をブライン（50mL）で洗浄し、乾燥させ、濃縮した。石油エーテル：酢酸エチル=5：1のフラッシュクロマトグラフィーによって粗混合物を精製し、エチル1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート（15g、89mmol、収率71%）を得た。

30

【0143】

エチル2-(メトキシイミノ)-4-オキソペンタノエートの製造

【化20】



40

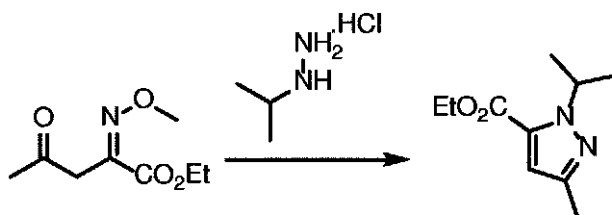
エタノール（150mL）中のエチル2,4-ジオキソペンタノエート（27g、171mmol、24mL）およびメトキシルアミン（15g、179mmol、13.6mL）の混合物を25℃で18時間、窒素雰囲気下で攪拌した。混合物を濃縮した。石油エーテル：酢酸エチル=10：1のフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーによって粗混合物を精製し、エチル2-(メトキシイミノ)-4-オキソペンタノエート（19.9g、103mmol、収率60%）を得た。¹H NMR（クロロホルム-d 400MHz）

50

: δ 4.34 (q, $J=6.8$ Hz, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.35 (d, $J=7.6$ Hz, 3H).

【0144】

エチル1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート
【化21】



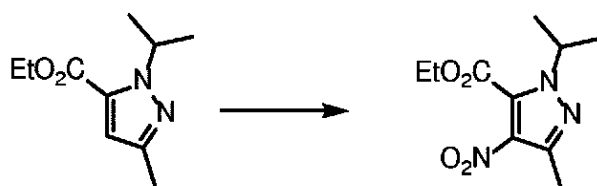
10

エタノール (200 mL) 中のエチル2-(メトキシイミノ)-4-オキソペンタノエート (14.6 g、78.0 mmol) の溶液にイソプロピルヒドラジン塩酸塩 (17.25 g、156 mmol) を添加した。その混合物を80℃で18時間攪拌した。混合物を濃縮した。飽和NaHCO₃水溶液を残留物に添加し、pHを7に調整した。次いで、混合物を酢酸エチルジクロロメタン (100 mL×3) で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。石油エーテル：酢酸エチル=10:1のフラッシュシリカゲルグラフィーによって粗混合物を精製し、エチル1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート (12.3 g、62.7 mmol、収率80%) を得た。¹H NMR (クロロホルム-d 400 MHz): δ 6.59 (s, 1H), 5.41-5.44 (m, 1H), 4.35-4.29 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.48 (d, $J=6.8$ Hz, 6H), 1.39-1.35 (m, 3H)。

20

【0145】

エチル1-イソプロピル-3-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート
【化22】



30

TFA (80 mL) 中のエチル1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート (8 g、40.8 mmol) および (2, 2, 2-トリフルオロアセチル) 2, 2, 2-トリフルオロアセテート (59.9 g、285.4 mmol、39.7 mL) の溶液に硝酸アンモニウム (6.5 g、81.5 mmol、3.8 mL) を0℃でゆっくりと添加した。混合物を20℃で18時間攪拌した。溶液を0℃に冷却し、次いでK₂CO₃水溶液で中和し、生成物を酢酸エチル：ジクロロメタン=40:1 (205 mL×4) で抽出した。合わせた有機層をブライン (150 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、エチル1-イソプロピル-3-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート (9.8 g) を得た。エチル1-エチル-3-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートをエチルヒドラジンから同様に製造した。エチル1-シクロプロピル-3-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートをシクロプロピルヒドラジンから同様に製造した。(±)-エチル1-(sec-ブチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートを(±)-sec-ブチルヒドラジン塩酸塩から同様に製造した。

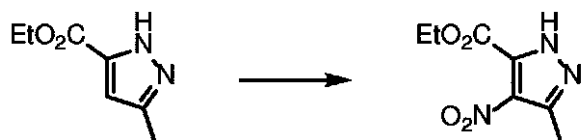
40

50

【0146】

エチル 3-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートの製造

【化23】

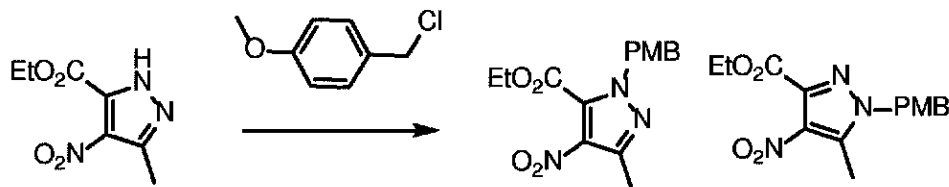


0℃の発煙硝酸（140 g、2.2 mol、100 mL）にエチル 3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート（12 g、78 mmol）を分けて添加した。混合物を 15℃で 16 時間攪拌した。混合物を氷（200 g）に注ぎ、K₂CO₃ 飽和水溶液によって pH 7 に調整した。混合物を酢酸エチル（500 mL×2）で抽出した。有機層を H₂O（500 mL）、ブライン（500 mL）で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、エチル 3-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート（13 g、65 mmol、収率 84%）を得た。¹H NMR（クロロホルム-d₄ 400 MHz）δ 11.41（br s, 1H），4.47-4.42（m, 2H），2.64（s, 3H），1.39（t, J=7.2 Hz, 3H）。

【0147】

エチル 1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートおよびエチル 1-(4-メトキシベンジル)-5-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートの製造

【化24】



無水 DMF（50 mL）中のエチル 3-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート（4.40 g、22.1 mmol）の溶液に 1-(クロロメチル)-4-メトキシベンゼン（4.15 g、26.5 mmol、3.6 mL）および K₂CO₃（6.11 g、44.2 mmol）を添加した。混合物を 15℃で 16 時間攪拌した。混合物を濃縮し、水（20 mL）を添加した。混合物を酢酸エチル（20 mL×2）で抽出した。合わせた有機層を H₂O（20 mL×2）、ブライン（20 mL）で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲル上でフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル中に酢酸エチル 0~50%）によって残留物を精製し、エチル 1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート（2.80 g、8.77 mmol、収率 40%）およびエチル 1-(4-メトキシベンジル)-5-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート（3.50 g、11 mmol、収率 50%）を得た。

【0148】

エチル 4-アミノ-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートの製造

10

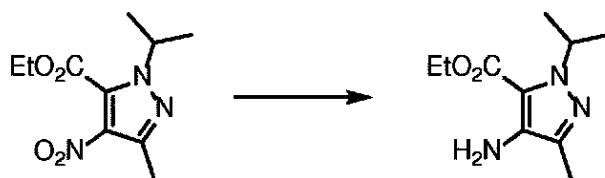
20

30

40

50

【化 2 5】

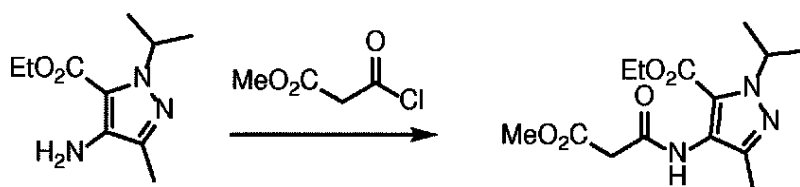


酢酸エチル（200 mL）中のエチル 1-イソプロピル-3-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート（10.23 g、42.41 mmol）の溶液に窒素下で Pd-C（10%、2.0 g、湿潤）を添加した。真空下で懸濁液を脱気し、水素で数回パージした。混合物を水素（30 psi）において 40℃で 18 時間攪拌した。混合物を濾過し、酢酸エチル（150 mL × 3）で残留物を洗浄し、合わせた濾液を濃縮し、エチル 4-アミノ-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート（8.96 g）を得た。エチル 4-アミノ-1-（4-メトキシベンジル）-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートをエチル 1-（4-メトキシベンジル）-3-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートから同様に製造した。エチル 4-アミノ-1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートをエチル 1-エチル-3-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートから同様に製造した。エチル 4-アミノ-1-シクロプロピル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートをエチル 1-シクロプロピル-3-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートから同様に製造した。エチル 4-アミノ-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートをエチル 1,3-ジメチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートから同様に製造した。（±）-エチル 4-アミノ-1-（sec-ブチル）-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートを（±）-エチル 1-（sec-ブチル）-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートから同様に製造した。

【0149】

エチル 1-イソプロピル-4-（3-メトキシ-3-オキソプロパンアミド）-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートの製造

【化 2 6】



ジクロロメタン（150 mL）中のエチル 4-アミノ-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート（7.96 g、37.7 mmol）の溶液にメチル 3-クロロ-3-オキソプロパノエート（5.14 g、37.7 mmol、4.02 mL）を添加した。混合物を 50℃で 45 分間攪拌した。反応混合物を室温に冷却した後、混合物をクロロメタン（200 mL）と NaHCO₃ 飽和水溶液（100 mL）との間で分配し、水相をジクロロメタン（100 mL × 2）で抽出し、合わせた有機層をブライン（50 mL）で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濃縮して、エチル 1-イソプロピル-4-（3-メトキシ-3-オキソプロパンアミド）-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート（11.7 g、37 mmol、収率 > 95%）を得た。エチル 4-（3-メトキシ-3-オキソプロパンアミド）-1-（4-メトキシベンジル）-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートをエチル 4-アミノ-1-（4-メトキシベンジル）-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートから同様に製造した。

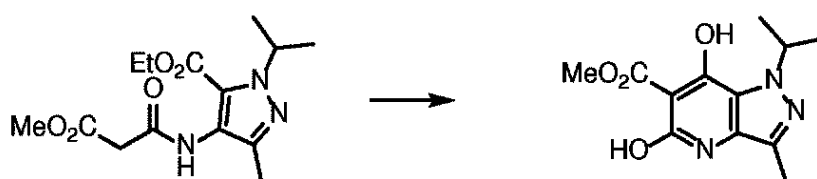
。エチル 1-エチル-4-(3-メトキシ-3-オキソプロパンアミド)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートをエチル 4-アミノ-1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートから同様に製造した。エチル 1-シクロプロピル-4-(3-メトキシ-3-オキソプロパンアミド)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートをエチル 4-アミノ-1-シクロプロピル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートから同様に製造した。エチル 4-(3-メトキシ-3-オキソプロパンアミド)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートをエチル 4-アミノ-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートから同様に製造した。(±)-エチル 1-(sec-ブチル)-4-(3-メトキシ-3-オキソプロパンアミド)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートを(±)-エチル 4-アミノ-1-(sec-ブチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートから同様に製造した。

10

【0150】

メチル 5,7-ジヒドロキシ-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-6-カルボキシレートの製造

【化27】



20

エタノール(200 mL)中のエチル 1-イソプロピル-4-(3-メトキシ-3-オキソプロパンアミド)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(12.5 g、40 mmol)の溶液に NaOEt(5.45 g、80 mmol)を添加した。混合物を 20℃で 1 時間攪拌した。混合物を濃縮した。さらに濾過することなく、粗生成物(10.62 g)を次の工程で使用した。メチル 5,7-ジヒドロキシ-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-6-カルボキシレートをエチル 4-(3-メトキシ-3-オキソプロパンアミド)-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートから同様に製造した。メチル 1-エチル-5,7-ジヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-6-カルボキシレートをエチル 1-エチル-4-(3-メトキシ-3-オキソプロパンアミド)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートから同様に製造した。メチル 1-シクロプロピル-5,7-ジヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-6-カルボキシレートをエチル 1-シクロプロピル-4-(3-メトキシ-3-オキソプロパンアミド)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートから同様に製造した。メチル 5,7-ジヒドロキシ-1,3-ジメチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-6-カルボキシレートをエチル 4-(3-メトキシ-3-オキソプロパンアミド)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートから同様に製造した。(±)-メチル 1-(sec-ブチル)-5,7-ジヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-6-カルボキシレートを(±)-エチル 1-(sec-ブチル)-4-(3-メトキシ-3-オキソプロパンアミド)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートから同様に製造した。

30

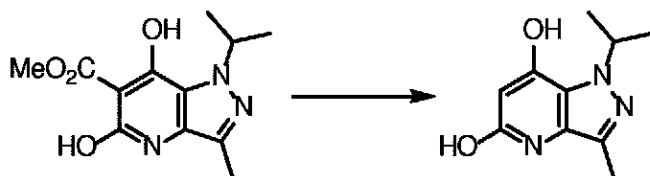
40

【0151】

1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5,7-ジオール

50

【化 28】

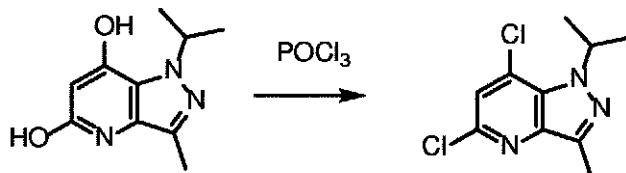


NaOH (2N、150 mL) 水溶液中のメチル5,7-ジヒドロキシ-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-6-カルボキシレート (10.62 g、40.04 mmol) の混合物を110℃で6時間攪拌した。混合物を0℃に冷却し、次いでKHSO₄ 飽和水溶液を添加した、pHを約2~3に調整した。得られた混合物を濾過し、残留物を水(50 mL×3)で洗浄し、乾燥させて、1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5,7-ジオール (7 g、32.43 mmol、収率81%) を得た。¹H NMR (DMSO-d₆ 400 MHz) δ 11.02 (br s, 1H), 5.50 (s, 1H), 5.11-5.08 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.37 (d, J=6.8 Hz, 6H)。1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5,7-ジオールをメチル5,7-ジヒドロキシ-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-6-カルボキシレートから同様に製造した。1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5,7-ジオールをメチル1-エチル-5,7-ジヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-6-カルボキシレートから同様に製造した。1-シクロプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5,7-ジオールをメチル1-シクロプロピル-5,7-ジヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-6-カルボキシレートから同様に製造した。1,3-ジメチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5,7-ジオールを1-シクロプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5,7-ジオールから同様に製造した。(±)-1-(sec-ブチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5,7-ジオールを(±)-メチル1-(sec-ブチル)-5,7-ジヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-6-カルボキシレートから同様に製造した。

【0152】

5,7-ジクロロ-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン

【化 29】



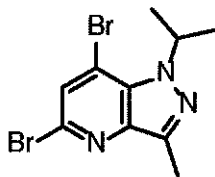
三塩化ホスホリル (30 mL) 中の1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5,7-ジオール (3.50 g、16.9 mmol) の混合物を80℃で18時間攪拌した。混合物を85℃でさらに1時間攪拌した。混合物を濃縮し、次いで水(50 mL)をゆっくりと添加し、続いてNaHCO₃ 飽和水溶液を添加して、pHを7に調整した。水相を酢酸エチル(70 mL×3)で抽出し、合わせた有機層をブライン(50 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル:酢酸エチル=20:1)によって粗生成物を精製し、5,7-ジクロロ-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン (3

． 50 g、14.3 mmol、収率85%)を得た。¹H NMR (クロロホルム-d 400 MHz) δ 7.28 (s, 1H), 5.48–5.41 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 1.57 (d, J=4.8 Hz, 6H) .

【0153】

以下の化合物を同様の手法で製造した。

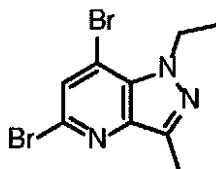
【化30】



10

1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5,7-ジオールおよびホスホリルトリブロミドからの5,7-ジブromo-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン。¹H NMR (クロロホルム-d 400 MHz) δ 7.60 (s, 1H), 5.61–5.55 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.57 (d, J=6.4 Hz, 6H) .

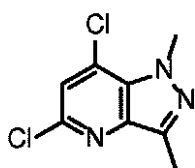
【化31】



20

1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5,7-ジオールおよびホスホリルトリブロミドからの5,7-ジブromo-1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン。

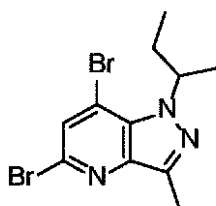
【化32】



30

1,3-ジメチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5,7-ジオールおよび三塩化ホスホリルからの5,7-ジクロロ-1,3-ジメチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン。¹H NMR (クロロホルム-d 400 MHz) δ 7.29 (s, 1H), 4.29 (s, 3H), 2.60 (s, 3H) .

【化33】

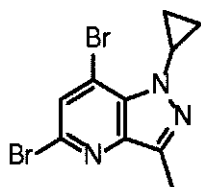


40

(±)-1-(sec-butyl)-3-methyl-1H-pyrazolo[4,3-b]ピリジン-5,7-ジオールおよびホスホリルトリブロミドからの(±)-5,7-ジブromo-1-(sec-butyl)-3-methyl-1H-pyrazolo[4,3-b]ピリジン。

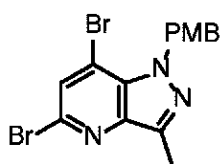
50

【化 3 4】



1-シクロプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5,7-ジオールおよびホスホリルトリプロミドからの5,7-ジブロモ-1-シクロプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン。¹H NMR (クロロホルム-d₄ 400 MHz) δ 7.63 (s, 1H), 3.99-3.88 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 1.41-1.38 (m, 2H), 1.22-1.19 (m, 2H)。

【化 3 5】

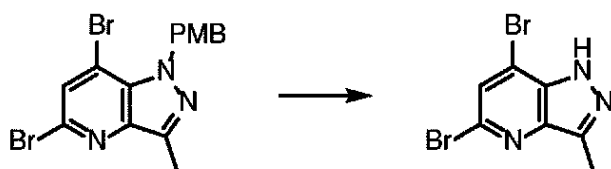


1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5,7-ジオールおよびホスホリルトリプロミドからの5,7-ジブロモ-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン。

【0154】

5,7-ジブロモ-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジンの製造

【化 3 6】

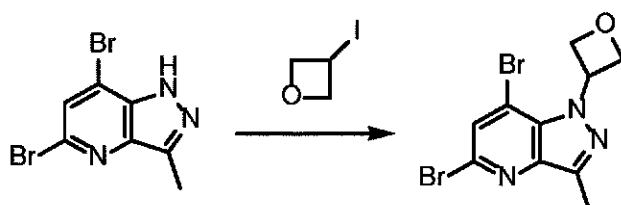


TFA (5 mL) 中の5,7-ジブロモ-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン (650 mg、1.58 mmol) の溶液を80℃で2時間加熱した。混合物を濃縮し、残留物をH₂O (5 mL) に溶解した。NaHCO₃ 飽和水溶液で混合物をpH 7に調整し、酢酸エチル (20 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層をH₂O (20 mL)、ブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、5,7-ジブロモ-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン (450 mg、1.55 mmol、収率98%) を得た。

【0155】

5,7-ジブロモ-3-メチル-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジンの製造

【化 3 7】



10

20

30

40

50

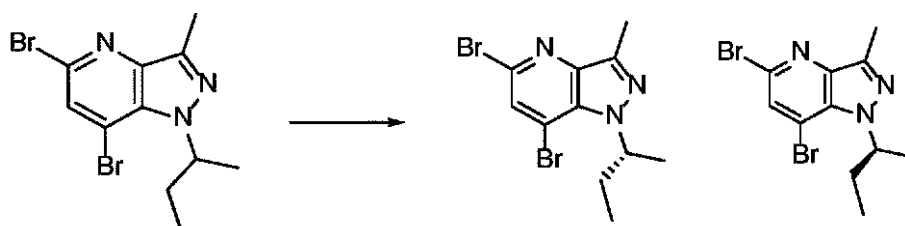
無水DMF (10 mL) 中の5, 7-ジブロモ-3-メチル-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン (340 mg、1.17 mmol) の溶液に3-ヨードオキセタン (323 mg、1.76 mmol) およびCs₂CO₃ (762 mg、2.34 mmol) を添加した。マイクロ波下において混合物を100℃で1時間加熱した。混合物を濃縮し、水 (20 mL) を添加した。混合物を酢酸エチル (20 mL×2) で抽出した。合わせた有機層をH₂O (20 mL×2)、ブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲル上でフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル中に酢酸エチル0~50%) によって残留物を精製し、5, 7-ジブロモ-3-メチル-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン (200 mg、収率49%) を得た。

10

【0156】

(-) - 5, 7-ジブロモ-1-(sec-ブチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジンおよび(+) - 5, 7-ジブロモ-1-(sec-ブチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジンの製造

【化38】



20

SFCによって2回にわたって(±) - 5, 7-ジブロモ-1-(sec-ブチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン (2.2 g、6.34 mmol) を精製し、(+) - 5, 7-ジブロモ-1-(sec-ブチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン (800 mg) (R_t = 6.25分) および(-) - 5, 7-ジブロモ-1-(sec-ブチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン (900 mg) (R_t = 6.28分) を得た。

30

(+) - 5, 7-ジブロモ-1-(sec-ブチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン 1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) : δ 7.60 (s, 1H), 5.41-5.32 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.13-2.07 (m, 1H), 1.87-1.83 (m, 1H), 1.54 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.79 (t, J = 7.6 Hz, 3H). SFC-MS : t_R = 6.25分, ee% = 100%; [α]_D²⁰ = 2.60 (c = 1.0, ジクロロメタン).

(-) - 5, 7-ジブロモ-1-(sec-ブチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン 1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) : δ 7.60 (s, 1H), 5.41-5.32 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.13-2.07 (m, 1H), 1.87-1.83 (m, 1H), 1.55 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.79 (t, J = 7.6 Hz, 3H). SFC-MS : t_R = 6.5分, ee% = 97.87%; [α]_D²⁰ = -2.90 (c = 1.0, ジクロロメタン).

40

【0157】

SFC条件1:

装置: Thar SFC1; カラム: (s, s) WHELK-O1 (250 mm×30 mm, 5 μm); 移動相: A: 超臨界CO₂、B: イソプロピルアルコール (0.1% NH₃H₂O)、60 mL/分においてA:B = 85:15; カラム温度: 38℃; ノズル圧力: 100バール; ノズル温度: 60℃; 蒸発器温度: 20℃; トリマー温度: 25℃; 波長: 220 nm

【0158】

SFC条件2:

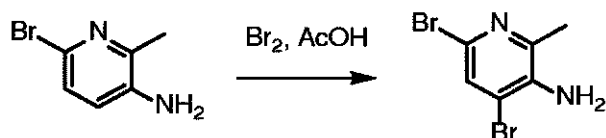
50

装置：Thar SFC-13；カラム：(s, s) WHEELK-O1 (250mm×30mm、5μm)；移動相：A：超臨界CO₂、B：イソプロピルアルコール(0.1% NH₃H₂O)、60mL/分においてA：B=85：15；カラム温度：38℃；ノズル圧力：100バール；ノズル温度：60℃；蒸発器温度：20℃；トリマー温度：25℃；波長：220nm

【0159】

4, 6-ジブロモ-2-メチルピリジン-3-アミンの製造

【化39】



10

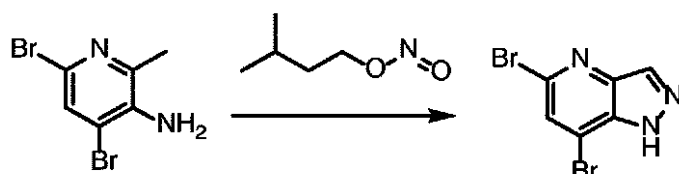
MeOH (200mL) 中の6-ブロモ-2-メチルピリジン-3-アミン (24g、128mmol) およびAcOH (14.7mL 257mmol) の溶液を0℃に冷却し、Br₂ (36.9g、230.9mmol、11.9mL) を添加し、0℃で5時間攪拌した。Na₂SO₃ 飽和水溶液 (500mL) で混合物をクエンチし、酢酸エチル (300mL×3) で抽出した。有機層をブライン (200mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空内で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル：酢酸エチル=2：1) によって残留物を精製し、4, 6-ジブロモ-2-メチルピリジン-3-アミン (30g、収率87%) を得た。

20

【0160】

5, 7-ジブロモ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジンの製造

【化40】



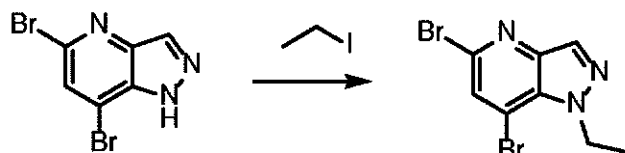
30

AcOH (30mL) およびトルエン (200mL) 中の4, 6-ジブロモ-2-メチルピリジン-3-アミン (15.0g、56.4mmol) およびAcOK (13.8g、141mmol) の溶液に亜硝酸イソペンチル (13.2g、112.8mmol) を添加した。混合物を25℃で1時間攪拌し、次いで60℃で19時間攪拌した。混合物を真空内で濃縮し、水 (300mL) で希釈し、酢酸エチル (200mL×2) で抽出した。ブライン (100mL) で有機層を洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空内で濃縮して、5, 7-ジブロモ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン (5.4g、収率30%) を得た。

【0161】

5, 7-ジブロモ-1-エチル-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジンの製造

【化41】



40

無水DMF (10mL) 中の5, 7-ジブロモ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン (1g、3.6mmol) およびCs₂CO₃ (12.4g、7.2mmol) の混合物

50

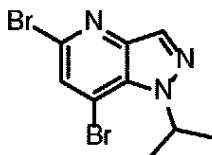
にヨードエタン（0.8 g、5.4 mmol）を添加した。混合物を0℃で0.5時間攪拌した。混合物を水（20 mL）で希釈し、酢酸エチル（30 mL×2）で抽出した。有機層を水（20 mL）、ブライン（20 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空内で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝10：1～5：1）によって残留物を精製し、5,7-ジブロモ-1-エチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン（0.56 g、収率51%）を得た。¹H NMR（DMSO-d₆ 400 MHz） δ 8.37（s, 1H）, 7.98（s, 1H）, 4.72（q, J=7.2 Hz, 2H）, 1.42（t, J=7.2 Hz, 3H）.

【0162】

以下の化合物を同様の手法で製造した。

10

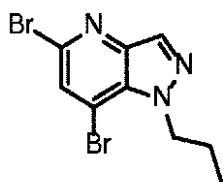
【化42】



5,7-ジブロモ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジンおよび2-ヨードプロパンからの5,7-ジブロモ-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン。¹H NMR（DMSO-d₆ 400 MHz） δ 8.36（s, 1H）, 7.94（s, 1H）, 5.62–5.55（m, 1H）, 1.49（d, J=6.0 Hz, 6H）.

20

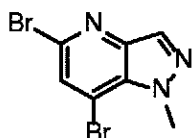
【化43】



5,7-ジブロモ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジンおよび1-ヨードプロパンからの5,7-ジブロモ-1-プロピル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン。¹H NMR（クロロホルム-d 400 MHz） δ 8.14（s, 1H）, 7.64（s, 1H）, 4.67（t, J=7.2 Hz, 2H）, 1.98–1.89（m, 2H）, 0.94（t, J=7.6 Hz, 3H）.

30

【化44】

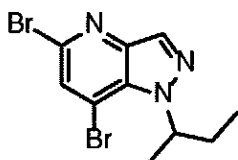


40

5,7-ジブロモ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジンおよびヨードメタンからの5,7-ジブロモ-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン。¹H NMR（クロロホルム-d 400 MHz） δ 8.13（s, 1H）, 7.64（s, 1H）, 4.38（s, 3H）.

50

【化 4 5】

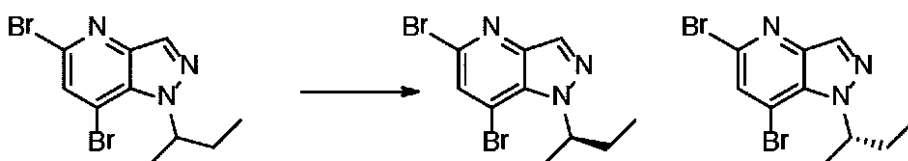


5,7-ジブロモ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジンおよび(±)-2-ヨードブタンからの(±)-5,7-ジブロモ-1-(sec-ブチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン。

【0163】

(+)-5,7-ジブロモ-1-(sec-ブチル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジンおよび(-)-5,7-ジブロモ-1-(sec-ブチル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジンの製造

【化 4 6】



SFC (AD (250mm*50mm、10μm)；移動相：[イソプロピルアルコール中にNH₃H₂O 0.1%]；B%：20%~20%、分)によってカラムで(±)-5,7-ジブロモ-1-sec-ブチル-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン(5.2g、15.6mmol)を分離した。

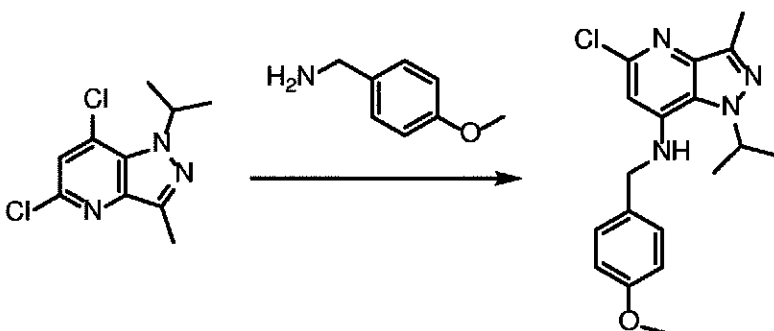
(+)-5,7-ジブロモ-1-(sec-ブチル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン(2.5g)(R_t=3.137分)([α]_D²⁰=1.40)(c=1.0, エタノール)。

(-)-5,7-ジブロモ-1-(sec-ブチル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン(2.5g)(R_t=2.808分)([α]_D²⁰=-1.60)(c=1.0, エタノール)。

【0164】

5-クロロ-1-イソプロピル-N-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミンの製造

【化 4 7】



NMP (5mL) 中の5,7-ジクロロ-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン(100mg、410μmol)および(4-メトキシフェニル)メタンアミン(67mg、492μmol、64μL)の溶液にCsF(124mg、819μmol、30μL)を添加した。混合物を100℃で18時間攪拌した。水(

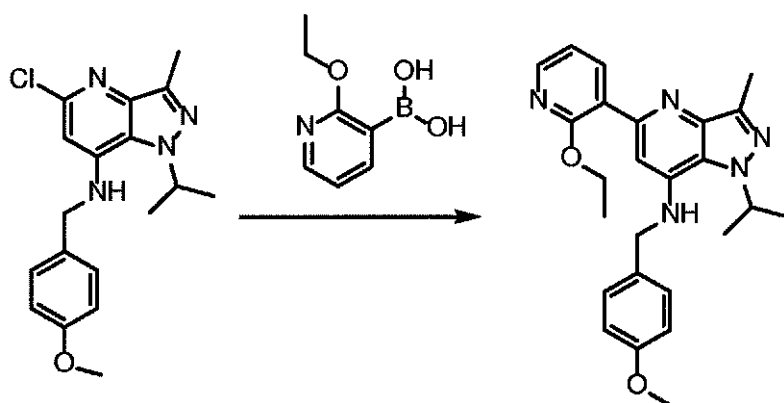
20 mL) を添加し、混合物を濾過し、真空内で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝3：1）によって粗混合物を精製し、5-クロロ-1-イソプロピル-N-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン(80 mg、215 μ mol、収率53%)を得た。

^1H NMR (クロロホルム-d 400 MHz) δ 7.32 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.95 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.39 (s, 1H), 4.79 (brs, 1H), 4.70-4.63 (m, 1H), 4.39 (d, J=4.4 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 1.57 (d, J=6.4 Hz, 6H)。

【0165】

5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-N-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミンの製造

【化48】



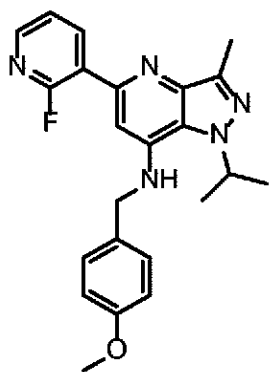
ジオキサン(2 mL)およびH₂O(0.5 mL)中の5-クロロ-1-イソプロピル-N-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン(60 mg、174 μ mol)の溶液にPd(1,1'-ビス(ジフェニルフォスフィノ)フェロセン)Cl₂(25 mg、35 μ mol)およびCs₂CO₃(141.72 mg、435 μ mol)および(2-エトキシピリジン-3-イル)ボロン酸(52 mg、313 μ mol)を添加した。マイクロ波照射下において100℃で1時間、混合物を攪拌した。水(30 mL)を添加し、混合物を酢酸エチル(30 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(20 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝1：1～0：1）によって粗混合物を精製し、5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-N-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン(50 mg、収率67%)を得た。 ^1H NMR (クロロホルム-d 400 MHz) δ 8.27-8.25 (m, 1H), 8.17-8.16 (m, 1H), 7.32 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.03-7.00 (m, 1H), 6.95 (d, J=8.4 Hz, 2H), 4.81-4.76 (m, 1H), 4.65 (brs, 1H), 4.47-4.41 (m, 4H), 3.84 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 1.60 (d, J=6.4 Hz, 6H), 1.36 (t, J=7.2 Hz, 3H)。

【0166】

以下の化合物を同様の手法で製造した。

5-ブロモ-1-イソプロピル-N-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミンおよび(2-フルオロピリジン-3-イル)ボロン酸から製造された5-(2-フルオロピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-N-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン

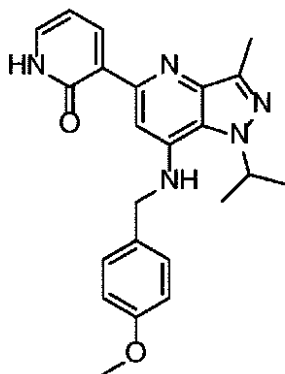
【化 4 9】



10

5-クロロ-1-イソプロピル-N-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミンおよび(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)ボロン酸から製造された3-(1-イソプロピル-7-((4-メトキシベンジル)アミノ)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル)ピリジン-2(1H)-オン

【化 5 0】

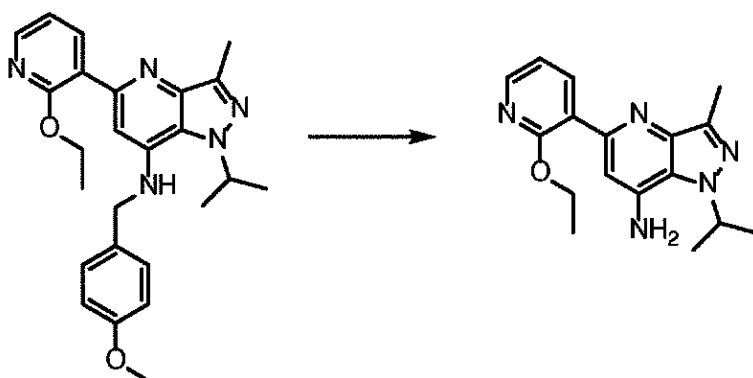


20

【0167】

5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミンの製造

【化 5 1】



40

TFA (15 mL) 中の 5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-N-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン (1.25 g, 2.90 mmol) の溶液を 60℃ で 18 時間攪拌した。混合物を濃縮し、酢酸エチル (200 mL) に残留物を溶解した。得られた混合物を NaHCO₃ (30 mL) 飽和水溶液、ブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ

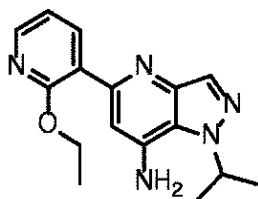
50

、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝３：１～２：１）によって粗混合物を精製し、５－（２－エトキシピリジン－３－イル）－１－イソプロピル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｂ〕ピリジン－７－アミン（９００ｍｇ、収率９６％）を得た。

【０１６８】

以下の化合物を同様の手法で製造した。

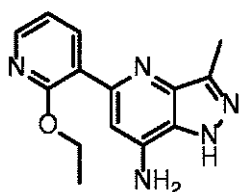
【化５２】



10

５－（２－エトキシピリジン－３－イル）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｂ〕ピリジン－７－アミン

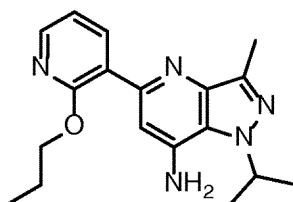
【化５３】



20

５－（２－エトキシピリジン－３－イル）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｂ〕ピリジン－７－アミン

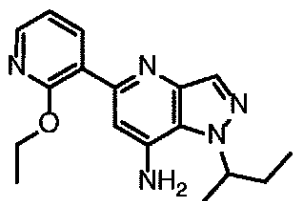
【化５４】



30

１－イソプロピル－３－メチル－５－（２－プロポキシピリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｂ〕ピリジン－７－アミン

【化５５】

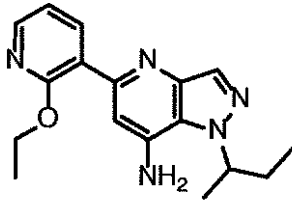


40

（＋）－５，７－ジブromo－１－（sec－ブチル）－１Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｂ〕ピリジンから製造された１－（sec－ブチル）－５－（２－エトキシピリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｂ〕ピリジン－７－アミン、鏡像異性体１

50

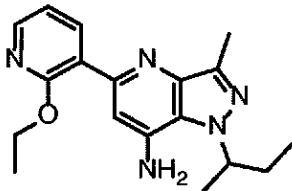
【化 5 6】



(-) - 5, 7-ジブロモ-1-(sec-ブチル)-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジンから製造された1-(sec-ブチル)-5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン、鏡像異性体 2

10

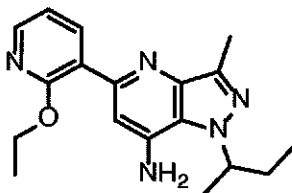
【化 5 7】



(+) - 5, 7-ジブロモ-1-(sec-ブチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジンから製造された1-(sec-ブチル)-5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン、鏡像異性体 1

20

【化 5 8】



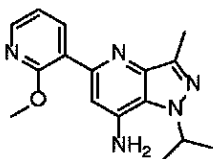
(-) - 5, 7-ジブロモ-1-(sec-ブチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジンから製造された1-(sec-ブチル)-5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン、鏡像異性体 2

30

1-イソプロピル-N-(4-メトキシベンジル)-5-(2-メトキシピリジン-3-イル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミンから製造された1-イソプロピル-5-(2-メトキシピリジン-3-イル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン

【化 5 9】

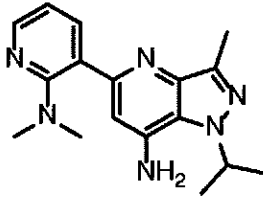
40



5-(2-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-N-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミンから製造された5-(2-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン

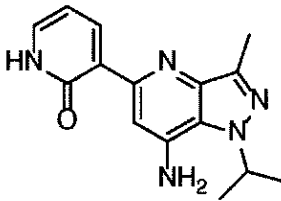
50

【化 6 0】



3-(1-イソプロピル-7-((4-メトキシベンジル)アミノ)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル)ピリジン-2(1H)-オンから製造された3-(7-アミノ-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル)ピリジン-2(1H)-オン

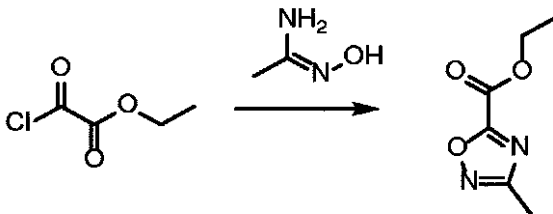
【化 6 1】



【0169】

エチル3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-カルボキシレートの製造

【化 6 2】

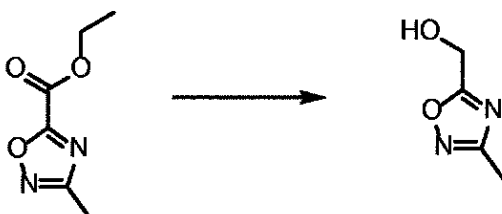


ジクロロメタン(40 mL)中のエチル2-クロロ-2-オキソアセテート(1 g、13.5 mmol)およびピリジン(4.27 g、54 mmol、4.36 mL)の溶液に15~20℃でN'-ヒドロキシアセトイミドアミド(2.40 g、17.5 mmol、1.96 mL)を添加した。その溶液を50℃で14時間攪拌した。反応混合物を冷却し、飽和NH₄Cl水溶液(30 mL)でクエンチした。水相をジクロロメタン(2×50 mL)で抽出した。有機相を合わせ、飽和NaHCO₃水溶液(50 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、エチル3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-カルボキシレート(2.80 g、収率44%)を得た。

【0170】

(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メタノールの製造

【化 6 3】



10

20

30

40

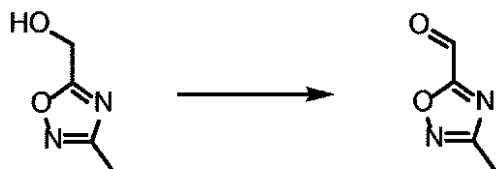
50

THF (10 mL) およびエタノール (10 mL) 中のエチル 3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-カルボキシレート (2.10 g、13.5 mmol) の溶液に 0℃で NaBH₄ (1.02 g、26.9 mmol) を添加した。その混合物を 0℃で 1 時間攪拌した。混合物を飽和 NH₄Cl 水溶液でクエンチし、真空内で濃縮した。残留物をジクロロメタン (50 mL) に溶解し、濾過した；濾液を Na₂SO₄ で乾燥させ、真空内で濃縮し、(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) メタノール (800 mg、収率 52%) を得た。

【0171】

3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-カルバルデヒドの製造

【化64】

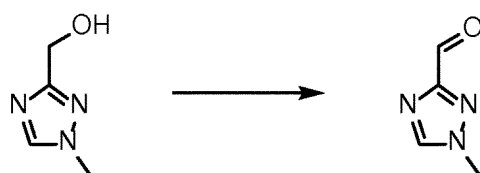


無水ジクロロメタン (5 mL) 中の塩化オキサリル (267 mg、2.10 mmol、184 μL) の溶液を -78℃に冷却し、次いで DMSO (219 mg、2.80 mmol) を添加した混合物を -78℃で 15 分間攪拌した。ジクロロメタン (0.5 mL) 中の (3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) メタノール (80 mg、0.70 mmol) の溶液を -78℃で添加した。混合物を -78℃で 1 時間攪拌した。次いで、トリエチルアミン (0.58 mL、4.2 mmol) を -78℃で添加した。混合物を 20℃に温め、20℃で 1 時間攪拌した混合物を 1N HCl 水溶液 (5 mL) に注いだ。混合物をジクロロメタン (20 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を H₂O (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、楊淑して、3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-カルバルデヒド (80 mg) を得た。¹H NMR (クロロホルム-d₄ 400 MHz) δ 9.97 (s, 1H), 2.55 (s, 3H)。

【0172】

1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルバルデヒドの製造

【化65】



ジクロロメタン (10 mL) 中の (1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) メタノール (400 mg、3.54 mmol) およびヨードベンゼンジアセテート (1.25 g、3.89 mmol) の混合物に TEMPO ((2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-1-イル) オキシル) (56 mg、354 μmol) を添加した。その混合物を 15~20℃で 2 時間攪拌した。混合物を真空内で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル：酢酸エチル = 1 : 2) によって精製し、1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルバルデヒド (300 mg、2.70 mmol、収率 76%) を得た。¹H NMR (クロロホルム-d₄ 400 MHz) δ 10.01 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 4.06 (s, 3H)。

【0173】

エチル 2-(2-アセチルヒドラジニル)-2-オキソアセテートの製造

10

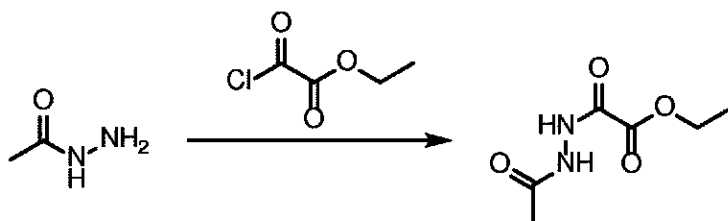
20

30

40

50

【化 6 6】

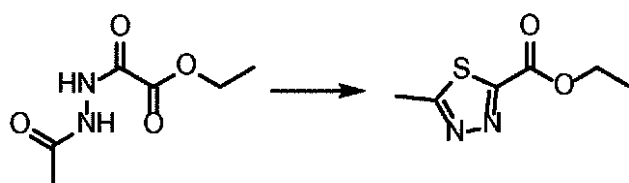


ジクロロメタン（150 mL）中のアセトヒドラジド（5 g、67 mmol）の溶液にN-エトキシカルボニル-2-エトキシ-1, 2-ジヒドロキノリン（16.7 g、67 mmol）を添加した。混合物を15℃で10分間攪拌した。次いで、エチル2-クロロ-2-オキソアセテート（9.22 g、67.5 mmol、7.56 mL）を混合物に一滴ずつ添加した。混合物を15℃で16時間攪拌した。混合物をH₂O（100 mL）で洗浄し、ジクロロメタン（100 mL×3）で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー（SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル＝1：0～0：1）によって精製し、エチル2-（2-アセチルヒドラジニル）-2-オキソアセテート（9.30 g、収率79%）を得た。

【0174】

エチル5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-カルボキシレートの製造

【化 6 7】

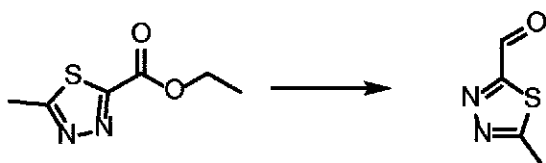


THF（100 mL）中のエチル2-（2-アセチルヒドラジニル）-2-オキソアセテート（3 g、17 mmol）の溶液にローソン試薬（7.66 g、19 mmol）を添加した。混合物を75℃で3時間攪拌した。混合物を酢酸エチル（500 mL）で希釈し、脱色性（decolourising）木炭約40 gを添加した。その混合物を18℃で16時間攪拌した。混合物を濾過した。濾液を真空下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー（SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル＝3：7）によって精製し、エチル5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-カルボキシレート（921 mg、収率28%）を得た。

【0175】

5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-カルバルデヒドの製造

【化 6 8】

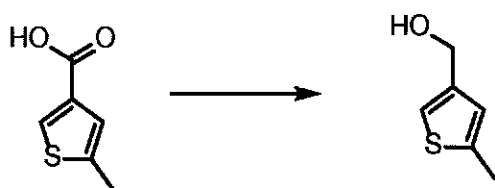


無水THF（5 mL）中のエチル5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-カルボキシレート（400 mg、2.32 mmol）の溶液にDIBAL-H（ジイソブチルアルミニウムヒドリド）（トルエン中1 M、6.97 mL）を添加した。混合物を-40℃で1時間攪拌した。混合物を飽和NH₄Cl水溶液（5 mL）で洗浄し、濾過した。溶液をジクロロメタン（15 mL×3）で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥さ

せ、真空下で濃縮した。残留物を分取TLC（石油エーテル：酢酸エチル＝1：1）で精製し、5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-カルバルデヒド（123mg、収率41%）を得た。¹H NMR（クロロホルム-d 400MHz） δ 10.19（s, 1H）, 2.92（s, 3H）。

【0176】

（5-メチルチオフェン-3-イル）メタノールの製造
【化69】



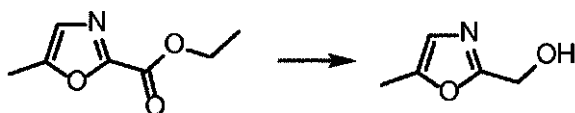
10

THF（10mL）中の5-メチルチオフェン-3-カルボン酸（300mg、2.11mmol）の溶液に0℃でゆっくりとLiAlH₄（120mg、3.17mmol）を添加した。混合物を2℃で2時間撹拌した。水（0.3mL）を0℃で添加し、反応混合物をクエンチし、続いて15%NaOH水溶液（0.3mL）を添加した。酢酸エチル（50mL）を混合物に添加し、その混合物を濾過し、残留物を酢酸エチル（20mL×2）で洗浄した。合わせた濾液をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、（5-メチルチオフェン-3-イル）メタノール（270mg）を得た。

20

【0177】

（5-メチルオキサゾール-2-イル）メタノールの製造
【化70】

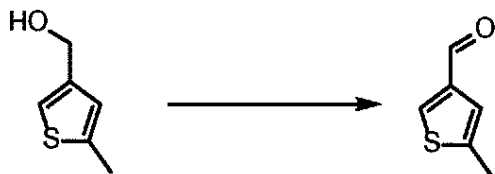


エタノール（10mL）中のエチル5-メチルオキサゾール-2-カルボキシレート（500mg、3.22mmol）の反応混合物に撹拌しながら20℃でNaBH₄（609mg、16.10mmol）を添加した。次いで、得られた溶液を20℃で3時間撹拌した。反応を水（50mL）によってクエンチし、次いで減圧下で濃縮して、エタノールを除去した。酢酸エチル（50mL×3）によって残留物を抽出した。合わせた有機層をブライン（10mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、（5-メチルオキサゾール-2-イル）メタノール（364mg）を得た。

30

【0178】

5-メチルチオフェン-3-カルバルデヒドの製造
【化71】



40

ジクロロメタン（10mL）中の（5-メチルチオフェン-3-イル）メタノール（270mg、2.11mmol）の溶液にデス・マーチン（Dess-Martin）試薬（1,1,1-トリアセトキシ-1,1-ジヒドロ-1,2-ベンズヨードキソール-3（1H）-オン）（1.07g、2.53mmol）を添加した。混合物を20℃で1時間

50

攪拌した。混合物を濾過し、残留物をジクロロメタン（30 mL）で洗浄し、合わせた有機層を濃縮した。粗混合物をフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝5：1）によって精製し、5-メチルチオフエン-3-カルバルデヒド（180 mg、1.43 mmol、収率68%）を得た。¹H NMR（クロロホルム-d 400 MHz） δ 9.81 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 2.51 (s, 3H)。

【0179】

同様の手法で以下の化合物を製造した。

（5-メチルオキサゾール-2-イル）メタノールからの5-メチルオキサゾール-2-カルバルデヒド

（3-メチルイソキサゾール-5-イル）メタノールからの3-メチルイソキサゾール-5-カルバルデヒド

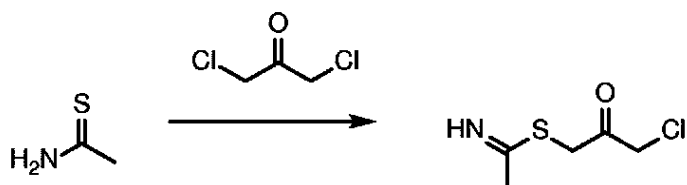
（5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル）メタノールからの5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-カルバルデヒド

（1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル）メタノールからの1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-カルバルデヒド

【0180】

1-（（1-アミノエチル）チオ）-3-クロロプロパン-2-オンの製造

【化72】

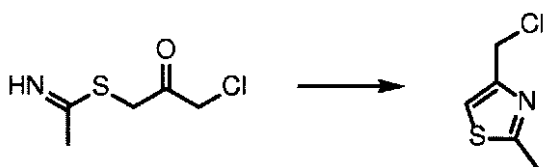


アセトン（7 mL）中のエタンチオアミド（1 g、13.3 mmol）の溶液をアセトン（5 mL）中の1, 3-ジクロロプロパン-2-オン（1.69 g、13.3 mmol、1.66 mL）の溶液に20℃で一滴ずつ添加し、20℃で12時間攪拌した。混合物を濾過し、濾過ケーキをアセトン（10 mL×3）で洗浄し、1-（（1-アミノエチル）チオ）-3-クロロプロパン-2-オンを得た。

【0181】

4-（クロロメチル）-2-メチルチアゾールの製造

【化73】



エタノール（30 mL）中の1-（（1-アミノエチル）チオ）-3-クロロプロパン-2-オン（3 g、17.9 mmol）の混合物を80℃で2時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、4-（クロロメチル）-2-メチルチアゾール（2.9 g）を得た。

【0182】

2-（（2-メチルチアゾール-4-イル）メチル）イソインドリン-1, 3-ジオン

10

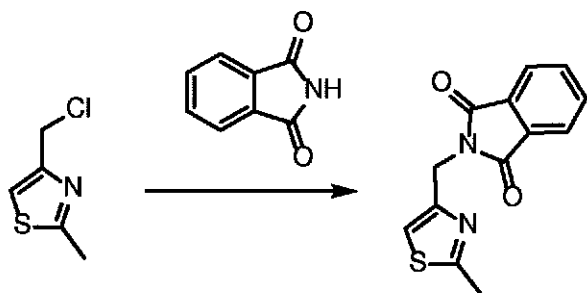
20

30

40

50

【化 7 4】



10

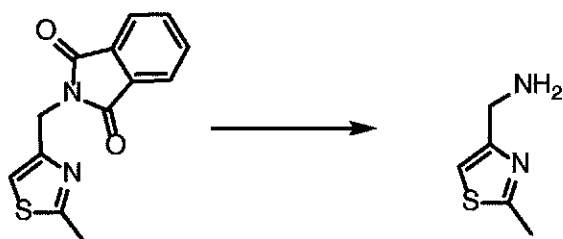
無水DMF（30 mL）中の4-（クロロメチル）-2-メチルチアゾール（2.80 g、19.0 mmol）およびイソインドリン-1,3-ジオンの混合物に K_2CO_3 （1.31 g、9.49 mmol）を添加した。混合物を100℃で0.5時間攪拌した。混合物を水（50 mL）で希釈し、酢酸エチル（50 mL×2）で抽出した。有機層を水（30 mL）、ブライン（30 mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空内で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝10：1～2：1）によって残留物を精製し、2-（（2-メチルチアゾール-4-イル）メチル）イソインドリン-1,3-ジオン（3.29 g）を得た。

【0183】

20

（2-メチルチアゾール-4-イル）メタンアミンの製造

【化 7 5】



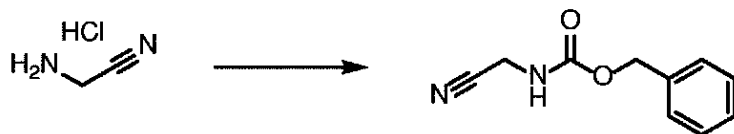
30

エタノール（10 mL）中の2-（（2-メチルチアゾール-4-イル）メチル）イソインドリン-1,3-ジオン（1 g、3.87 mmol）およびヒドラジン含水化合物（291 mg、5.81 mmol、282 μ L）の混合物を20℃で0.5時間攪拌した。混合物を真空内で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール＝0：1～10：1）によって精製し、（2-メチルチアゾール-4-イル）メタンアミン（330 mg）を得た。

【0184】

ベンジル（シアノメチル）カルバメートの製造

【化 7 6】



40

H_2O （100 mL）中の2-アミノアセトニトリル塩酸塩（5 g、54.0 mmol）、 $NaHCO_3$ （18.16 g、216 mmol）およびジオキサン（50 mL）の混合物を0℃で攪拌した。次いで、トルエン（10 mL）中のベンジルカルボクロリデート（11.06 g、64.8 mmol、9.22 mL）の溶液を0℃で添加し、20℃で12時間攪拌した。混合物を水（100 mL）に注ぎ、水相を酢酸エチル（100 mL×3

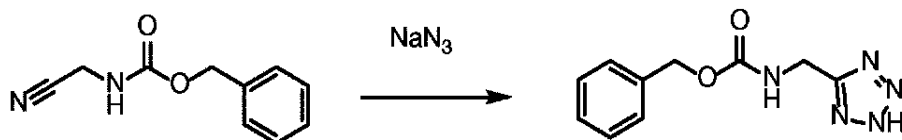
50

）で抽出した。合わせた有機相をブライン（100 mL）で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、ベンジル（シアノメチル）カルバメート（1.70 g）を得た。 ^1H NMR（クロロホルム- d 400 MHz）：7.40–7.31（m, 5 H），5.35–5.13（m, 3 H），4.16–4.12（m, 2 H）。

【0185】

ベンジル（（2 H-テトラゾール-5-イル）メチル）カルバメートの製造

【化77】



10

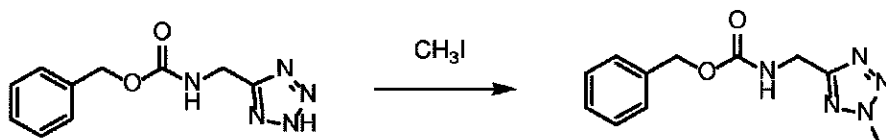
H_2O （4 mL）中のベンジル（シアノメチル）カルバメート（200 mg、1.05 mmol）、アジ化ナトリウム（250 mg、3.85 mmol）、二臭化亜鉛（118 mg、525 μmol ）およびイソプロピルアルコール（2 mL）の混合物を100℃で24時間攪拌した。混合物を水（50 mL）に注ぎ、 $\text{pH}=2$ になるまで KHSO_4 （水溶液）を添加した。水相を酢酸エチル（20 mL×3）で抽出した。合わせた有機相をブライン（10 mL）で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル=10／1～3／1）によって精製し、ベンジル（（2 H-テトラゾール-5-イル）メチル）カルバメート（200 mg）を得た。

20

【0186】

ベンジル（（2-メチル-2 H-テトラゾール-5-イル）メチル）カルバメートの製造

【化78】



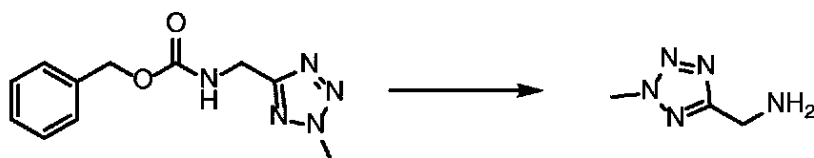
30

DMF（20 mL）中のベンジル（（2 H-テトラゾール-5-イル）メチル）カルバメート（1 g、4.29 mmol）および K_2CO_3 （1.19 g、8.58 mmol）の混合物に CH_3I （0.91 g、6.4 mmol）を0℃で添加し、反応混合物を30℃で12時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を真空内で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル=10／1～3／1）によって精製し、ベンジル（（2-メチル-2 H-テトラゾール-5-イル）メチル）カルバメート（400 mg）を得た。

【0187】

（2-メチル-2 H-テトラゾール-5-イル）メタンアミンの製造

【化79】



40

MeOH （10 mL）中のベンジル（（2-メチル-2 H-テトラゾール-5-イル）メチル）カルバメート（250 mg、1.0 mmol）の溶液に N_2 下で Pd/C （10％、湿潤）（10 mg）を添加した。懸濁液を真空内で脱気し、 H_2 で数回パージした。混

50

合物を H_2 (15 psi) 下において $25^\circ C$ で12時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を真空下で濃縮し、(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)メタンアミン (120 mg、粗製) を得た。

【0188】

m-トリルメタンアミン塩酸塩の製造

【化80】



10

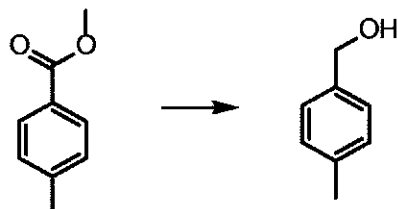
$NH_3/MeOH$ (7 M、1 mL) 中の3-メチルベンズアルデヒド (500 mg、4.16 mmol、490.20 μL) の混合物を $80^\circ C$ で14時間攪拌した。次いで、 $NaBH_4$ (315 mg、8.32 mmol) を添加し、反応混合物を $20^\circ C$ で1時間攪拌した。混合物を水 (20 mL) で希釈し、酢酸エチル (20 mL $\times$ 2) で抽出した。有機層を水 (10 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空内で濃縮した。残留物を分取HPLCによって精製し、m-トリルメタンアミン (370 mg) をHCl塩として得た。

20

【0189】

p-トリルメタノールの製造

【化81】



30

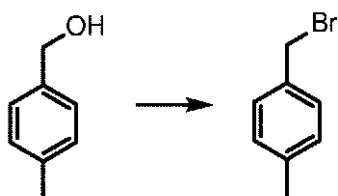
無水THF (100 mL) 中の $LiAlH_4$ (5.56 g、147 mmol) の懸濁液に無水THF (50 mL) 中のメチル4-メチルベンゾエート (11 g、73.3 mmol) の溶液を添加し、得られた混合物を $0^\circ C$ で1時間攪拌した。 H_2O (5 mL)、15% $NaOH$ (5 mL) 水溶液、 H_2O (8 mL) を $0^\circ C$ で添加することによって反応混合物をクエンチし、無水 Na_2SO_4 8 gを添加し、反応混合物を濾過した。濾過ケーキを更なるTHF (80 mL $\times$ 3) で洗浄した。合わせた有機層を濃縮し、p-トリルメタノール (8.30 g、収率93%) を得た。 ^1H NMR (クロロホルム- d 400 MHz) δ 7.26 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 4.65 (d, $J=5.2$ Hz, 2H), 2.36 (s, 3H)。

40

【0190】

1-(ブロモメチル)-4-メチルベンゼンの製造

【化82】



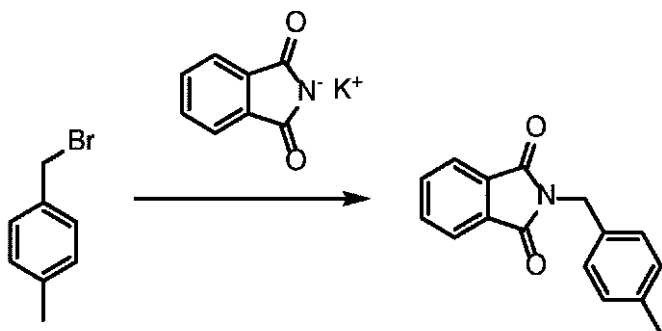
50

ジクロロメタン（200 mL）中のp-トリルメタノール（8.30 g、68 mmol）の溶液にトリブロモホスファン（20.2 g、74.7 mmol）を添加した。混合物を0℃で1時間攪拌した。反応混合物をH₂O（10 mL）に注ぎ、ジクロロメタン（25 mL）でクエンチした。有機相を分離し、ブライン（10 mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、1-（ブロモメチル）-4-メチルベンゼン（12.5 g、収率99%）を得た。¹H NMR（クロロホルム-d 400 MHz）δ 7.29（d, J=7.6 Hz, 2H）, 7.16（d, J=7.6 Hz, 2H）, 4.50（s, 2H）, 2.36（s, 3H）。

【0191】

2-（4-メチルベンジル）イソインドリン-1,3-ジオンの製造

【化83】

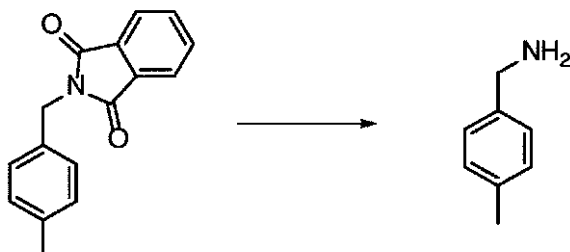


DMF（30 mL）中の1-（ブロモメチル）-4-メチルベンゼン（5 g、27 mmol）の溶液にカリウム1,3-ジオキソイソインドリン-2-イデ（ide）（7.51 g、40.5 mmol）を添加した。混合物を100℃で14時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、DMFを除去した。カラムクロマトグラフィー（SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル=0～20%）によって残留物を精製し、2-（4-メチルベンジル）イソインドリン-1,3-ジオン（5.50 g、収率81%）を得た。¹H NMR（クロロホルム-d 400 MHz）δ 7.85（d, J=3.2 Hz, 2H）, 7.84（d, J=3.2 Hz, 2H）, 7.34（d, J=7.6 Hz, 2H）, 7.13（d, J=8.0 Hz, 2H）, 4.82（s, 2H）, 2.32（s, 3H）。

【0192】

p-トリルメタンアミンの製造

【化84】



MeOH（10 mL）中の2-（4-メチルベンジル）イソインドリン-1,3-ジオン（1 g、3.8 mmol）およびヒドラジン含水化合物（752 mg、15 mmol、730 μL）の混合物を20℃で3時間攪拌した。混合物を真空内で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール（水中でアンモニア5%）=0：1～5：1）によって残留物を精製し、p-トリルメタンアミン（160 mg）を得た。

【0193】

エチル5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキシレートの製造

10

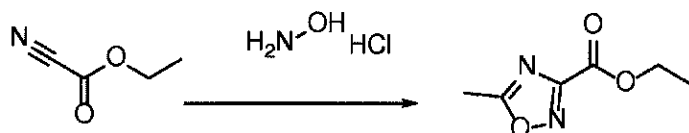
20

30

40

50

【化 8 5】

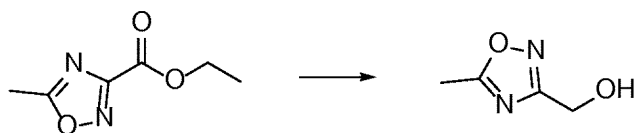


酢酸（10 mL）中のヒドロキシルアミン塩酸塩（1.71 g、24.6 mmol）の溶液にエチルエチルカルボノシアニデート（2.00 g、20.18 mmol、1.98 mL、1.00 eq）および NaOAc（2.02 g、24.62 mmol、1.22 当量）を室温で添加し、反応混合物を 0.5 時間攪拌した。反応混合物に無水酢酸（3.25 mL、34.7 mmol）を室温で添加し、反応混合物を 0.5 時間攪拌した。次いで、それを 100℃で 12 時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、酢酸を真空下で除去した。酢酸エチル（25 mL）および水（5 mL）を反応混合物に添加した。その溶液を K₂CO₃（水溶液）で pH 7 に中和した。水相を酢酸エチル（5 mL × 3）で抽出した。合わせた有機相をブライン（10 mL）で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮した。分取 HPLC によって残留物を精製し、エチル 5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-カルボキシレート（1.40 g）を得た。

【0194】

（5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル）メタノールの製造

【化 8 6】

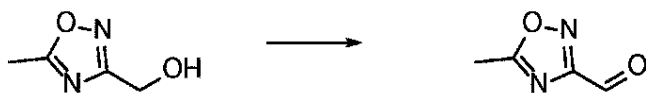


THF（4 mL）およびエタノール（4 mL）中の 5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-カルボキシレート（400 mg、2.56 mmol）の溶液に NaBH₄（290 mg、7.68 mmol）を 0℃で添加した。反応混合物を 0℃で 1 時間攪拌した。反応を NH₄Cl でクエンチし、真空下で混合物を濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル = 1 / 0 ~ 1 / 1）によって残留物を精製して、（5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル）メタノール（250 mg）を得た。

【0195】

5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-カルバルデヒドの製造

【化 8 7】



ジクロロメタン（5 mL）中の（5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル）メタノール（250 mg、2.19 mmol）およびデス・マーチン・ペルヨージナン（1.39 g、3.29 mmol）の溶液を室温で 12 時間攪拌した。混合物を濾過し、真空下で濾液を濃縮し、5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-カルバルデヒド（300 mg）を得た。

【0196】

メチル（*tert*-ブトキシカルボニル）グリシネート

10

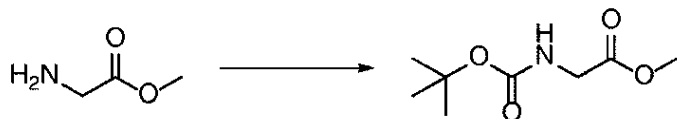
20

30

40

50

【化 8 8】

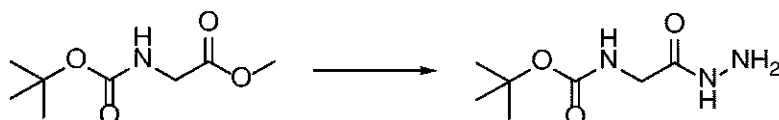


ジオキサン（120 mL）および水（80 mL）中のメチルグリシネート（20 g、159.30 mmol）の溶液に Na_2CO_3 （33.77 g、318.60 mmol）を0℃で添加し、 Boc_2O （43.9 mL、191 mmol）を室温で一滴ずつ添加した。混合物を室温で18時間攪拌した。混合物を濃縮し、水（200 mL）を添加し、混合物を酢酸エチル（100 mL×3）で抽出した。有機層を水（50 mL×2）およびブライン（50 mL×2）で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、メチル（ α -ブトキシカルボニル）グリシネート（30 g）を得て、それを次の工程で直接使用した。

【0197】

tert-ブチル（2-ヒドラジニル-2-オキソエチル）カルバメートの製造

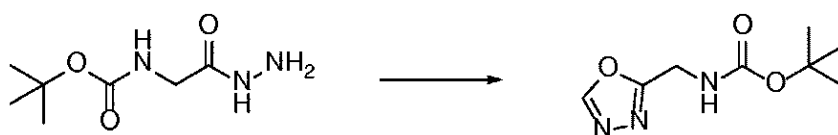
【化 8 9】



メタノール（60 mL）および水（15 mL）中のメチル（ α -ブトキシカルボニル）グリシネート（10 g、52.9 mmol）およびヒドラジン含水化合物（4.37 mL、89.85 mmol）の混合物を室温で48時間攪拌した。混合物を濃縮し、tert-ブチル（2-ヒドラジニル-2-オキソエチル）カルバメート（10 g）を得た。

【0198】

tert-ブチル（（1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）メチル）カルバメートの製造
【化 9 0】

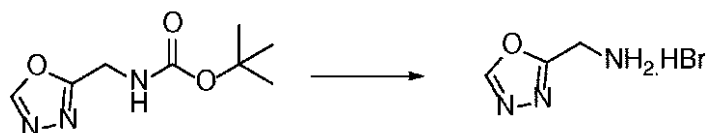


トリメトキシメタン（50 mL）中のtert-ブチル（2-ヒドラジニル-2-オキソエチル）カルバメート（5.00 g、26.4 mmol）の溶液に4-メチルベンゼンスルホン酸（45.5 mg、0.26 mmol）を添加した。混合物を80℃で4時間攪拌した。混合物を濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝3：1）によって粗混合物を精製し、tert-ブチル（（1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）メチル）カルバメート（850 mg）を得た。

【0199】

（1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）メタンアミン臭化水素酸塩の製造

【化 9 1】



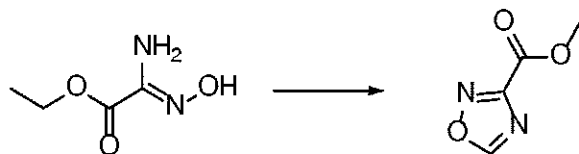
酢酸（5 mL）中の35%臭化水素酸に溶解されたtert-ブチル（（1,3,4-オキサジ

アゾール-2-イル)メチル)カルバメート(450mg、2.26mmol、1.00当量)の溶液を室温で2時間攪拌した。混合物を濃縮し、(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メタンアミン臭化水素酸塩(406mg)を得た。

【0200】

メチル1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキシレートの製造

【化92】



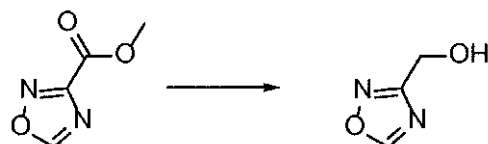
10

トリエトキシメタン(9.58mL、57.5mmol)中のエチル2-アミノ-2-(ヒドロキシイミノ)アセテート(1.90g、14.4mmol)の溶液にBF₃·Et₂O(0.089mL、0.72mmol)を添加した。混合物を90℃で2時間加熱した。混合物を濃縮し、残留物をジクロロメタン(30mL)に溶解した。有機層を2NHCl(水溶液)(20mL)、飽和NaHCO₃水溶液(20mL)、水(20mL)、ブライン(20mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、メチル1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキシレート(1.60g)を得た。

【0201】

(1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メタノールの製造

【化93】



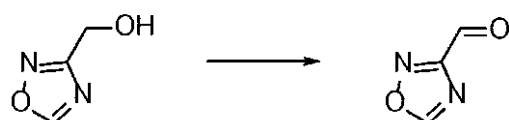
20

エタノール(2mL)およびTHF(2mL)中のメチル1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキシレート(300mg、2.11mmol)の冷却(0℃)溶液にNaBH₄(239mg、6.33mmol)を添加した。混合物を0℃で1時間攪拌した。飽和NH₄Cl水溶液(5mL)を添加し、混合物を濃縮し、ジクロロメタン(20mL)中の10%メタノールに残留物を溶解した。混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残留物をシリカゲル上でフラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル中10%~100%酢酸エチル)によって精製し、(1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メタノール(40mg)を得た。

【0202】

1,2,4-オキサジアゾール-3-カルバルデヒドの製造

【化94】



30

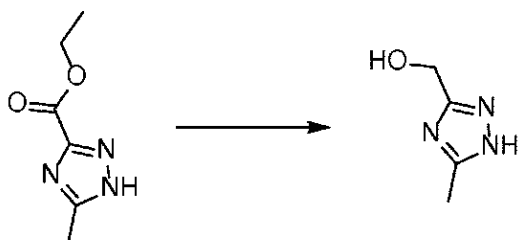
40

ジクロロメタン(5mL)中の(1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メタノール(40mg、0.40mmol)の冷却(0℃)溶液にデス・マーチン・ペルヨージナン(254mg、0.60mmol)を添加した。混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮し、1,2,4-オキサジアゾール-3-カルバルデヒド(39mg)を得た。

50

【0203】

エチル（５－メチル－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）メタノールの製造
【化９５】

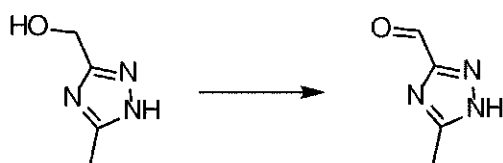


10

THF（５ｍＬ）中のエチル５－メチル－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－カルボキシレート（２００ｍｇ、１．２９ｍｍｏｌ）の混合物に LiAlH_4 （２４５ｍｇ、６．４５ｍｍｏｌ）を０℃で N_2 下において添加した。混合物を３０℃で１時間攪拌した。混合物を濾過し、メタノールで洗浄し、真空内で濃縮して、（５－メチル－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）メタノール（３５０ｍｇ）を得た。

【0204】

５－メチル－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－カルバルデヒドの製造
【化９６】



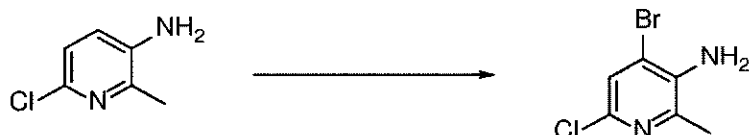
20

ジクロロメタン（１０ｍＬ）およびアセトニトリル（１０ｍＬ）中の（５－メチル－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）メタノール（３５０ｍｇ、３．０９ｍｍｏｌ）の混合物にデス・マーチン・ペルヨージナン（２．６２ｇ、６．１９ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を３０℃で１４時間攪拌した。混合物を濾過し、石油エーテルおよび酢酸エチルで洗浄し、真空内で濃縮して、５－メチル－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－カルバルデヒド（９０ｍｇ）を得た。

30

【0205】

４－ブロモ－６－クロロ－２－メチルピリジン－３－アミンの製造
【化９７】



40

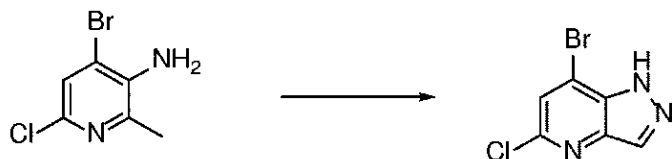
MeOH（１９８ｇ、２５０ｍＬ）中の６－クロロ－２－メチルピリジン－３－アミン（１２ｇ、８４ｍｍｏｌ）およびAcOH（５．１ｇ、８４ｍｍｏｌ）の氷冷溶液に臭素（１３．５ｇ、８４ｍｍｏｌ）を一滴ずつ添加した。得られた溶液を氷浴温度で一晩攪拌し、その後、真空下で濃縮した。得られた残留物をEtOAcに溶解し、飽和 NaHCO_3 水溶液、１０％ $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液、ブラインで逐次洗浄し、乾燥させた（ Na_2SO_4 ）。真空下で溶媒を除去し、得られた未精製物質をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、４－ブロモ－６－クロロ－２－メチルピリジン－３－アミン（１２．６ｇ）を得た。 ^1H NMR（５００MHz，クロロホルム- d ） δ ７．３０（s，１H），４．０４（brs，２H），２．４６（s，３H）。

50

【0206】

7-ブロモ-5-クロロ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジンの製造

【化98】

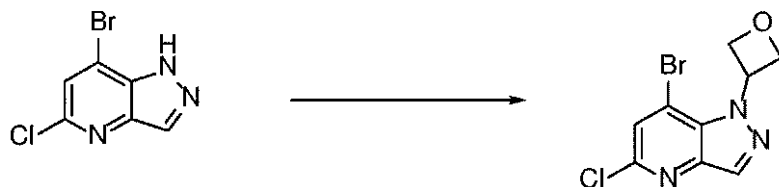


トルエン（125 mL）中の4-ブロモ-6-クロロ-2-メチルピリジン-3-アミン（5 g、22.6 mmol）、KOAc（4.43 g、45.2 mmol）およびAcOH（44.1 g、734 mmol）の氷冷懸濁液に不活性雰囲気下で亜硝酸イソペンチル（3.97 g、33.9 mmol）を一滴ずつ添加した。還流冷却器を挿入し、反応混合物を30℃で4時間加熱し、その後、溶媒の大部分を真空下で除去した。得られた残留物を酢酸エチルに溶解し、確実にpH 8～9が得られるように飽和NaHCO₃水溶液で注意深く洗浄した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ（Na₂SO₄）、濃縮して、未精製物質が得られ、それをフラッシュクロマトグラフィー（SiO₂）によって精製し、7-ブロモ-5-クロロ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン（2.3 g、収率44%）が得られた。¹H NMR（500 MHz, クロロホルム-d）δ 10.61 (br s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.60 (s, 1H)

【0207】

7-ブロモ-5-クロロ-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジンの製造

【化99】



THF（10 mL）中の7-ブロモ-5-クロロ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン（250 mg、1.08 mmol）、トリフェニルホスフィン（1.27 g、4.84 mmol）およびオキセタン-3-オール（319 mg、4.30 mmol）の氷冷溶液にジイソプロピルアゾジカルボキシレート（979 mg、4.84 mmol）を不活性雰囲気下で一滴ずつ添加した。氷浴を室温まで温め、室温で攪拌を一晩続けた。溶媒の大部分が真空下で除去され、得られた未精製物質をフラッシュクロマトグラフィーで精製し、7-ブロモ-5-クロロ-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン（130 mg、収率38%）が得られた。¹H NMR（クロロホルム-d, 500 MHz）δ 8.31 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.48 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 5.35 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 5.11 (t, J = 7.1 Hz, 2H).

【0208】

3-(1,3-ジオキサラン-2-イル)ピリジンの製造

10

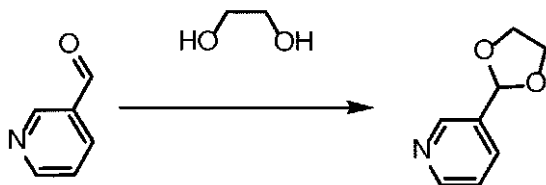
20

30

40

50

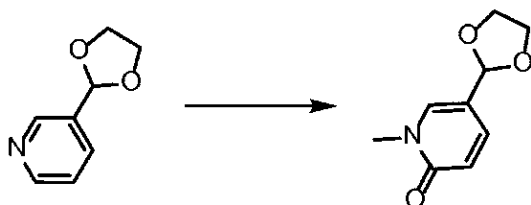
【化100】



トルエン（20 mL）中のニコチンアルデヒド（1 g、9.34 mmol）の溶液にトルエン-4-スルホン酸（1.93 g、11 mmol）を添加し、120℃で0.5時間攪拌した。エタン-1, 2-ジオール（637 mg、10 mmol）を添加し、得られた溶液を120℃で15時間攪拌した。溶液を飽和NaHCO₃水溶液（60 mL）でクエンチし、水相をDCM（30 mL×3）で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝10：1～1：1）によって精製し、3-（1, 3-ジオキソラン-2-イル）ピリジン（1.30 g、収率92%）を得た。¹H NMR（クロロホルム-d, 400 MHz）δ 8.70（d, J=2.0 Hz, 1H）, 8.61-8.60（m, 1H）, 7.79-7.77（m, 1H）, 7.32-7.29（m, 1H）, 5.84（s, 1H）, 4.12-4.01（m, 4H）。

【0209】

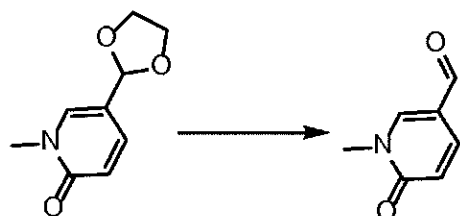
5-（1, 3-ジオキソラン-2-イル）-1-メチルピリジン-2（1H）-オンの製造
【化101】



硫酸ジメチル（1 g、7.9 mmol）を一滴ずつゆっくりと3-（1, 3-ジオキソラン-2-イル）ピリジン（1.20 g、7.94 mmol）に添加し、100℃で1時間攪拌した。得られた溶液をH₂O（4 mL）に溶解し、攪拌し、冷却しながら、H₂O（24 mL）中のK₃[Fe(CN)₆]（6.27 g）の水溶液を添加した。温度を5℃に維持しながら、KOH（3.56 g）をゆっくりと添加した。DCM（12 mL）を添加した後、溶液を20℃で0.5時間攪拌し、H₂O（11 mL）中の更なる分量のK₃[Fe(CN)₆]（3.1 g）およびKOH（1.8 g）を20℃で添加し、20℃で12時間攪拌した。水相を酢酸エチル（30 mL×3）で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮した。残留物を分取HPLCによって精製して、5-（1, 3-ジオキソラン-2-イル）-1-メチルピリジン-2（1H）-オン（250 mg）を得た。

【0210】

1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルバルデヒドの製造
【化102】

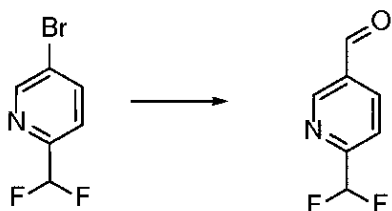


3% HCl 水溶液 (5 mL) 中の 5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン (250 mg、1.38 mmol) の溶液を 100℃ で 3 時間攪拌した。その溶液を DCM (10 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮して 1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルバルデヒド (150 mg) を得た。

【0211】

6-(ジフルオロメチル)ニコチンアルデヒドの製造

【化103】



10

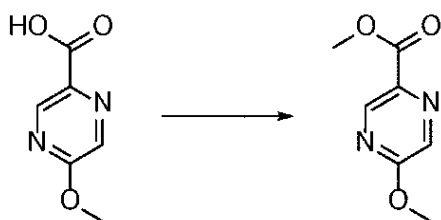
0℃ の THF (2 mL) 中の 5-ブロモ-2-(ジフルオロメチル)ピリジン (400 mg、1.92 mmol) の溶液にイソプロピルマグネシウムクロリド-塩化リチウム錯体 (1.3 M、2.96 mL) を一滴ずつ添加した。反応を室温で 2 時間攪拌し、次いで DMF (703 mg、9.62 mmol) を 0℃ で添加し、反応を室温でさらに 12 時間攪拌した。2 M HCl (水溶液) で反応をクエンチし、pH = 7 まで 1 M NaOH (水溶液) で塩基性化した。有機層を分離し、水層をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 1/0 ~ 10/1) によって精製して、6-(ジフルオロメチル)ニコチンアルデヒド (130 mg) を得た。

20

【0212】

メチル 5-メトキシピラジン-2-カルボキシレートの製造

【化104】



30

MeOH (20 mL) 中の 5-メトキシピラジン-2-カルボン酸 (1 g、6.49 mmol) の溶液に 15℃ で SOCl₂ (927 mg、7.79 mmol) を添加した。混合物を 60℃ で 2 時間還流し、茶色の溶液が生成された。反応混合物を減圧下で濃縮し、残留物が得られた。残留物をジクロロメタン (20 mL) で希釈し、NaHCO₃ (水溶液、50 mL) によって pH を 8 に調整した。混合物をジクロロメタン (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、メチル 5-メトキシピラジン-2-カルボキシレート (1.02 g) を得た。

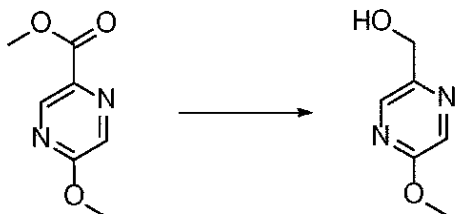
40

【0213】

(5-メトキシピラジン-2-イル)メタノールの製造

50

【化 1 0 5】

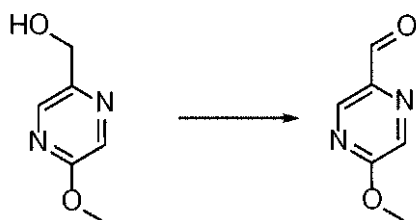


THF (0.1 mL) および MeOH (4 mL) 中のメチル 5-メトキシピラジン-2-カルボキシレート (200 mg、1.19 mmol) の溶液に NaBH_4 (225 mg、5.95 mmol) を添加した。混合物を 15℃ で 16 時間攪拌した。混合物を水 (5 mL) でクエンチし、次いで更なる水 (15 mL) で希釈し、酢酸エチル (2×25 mL) で抽出し、次いでジクロロメタン (25 mL) 中の 20% 2-プロパノールで抽出した。合わせた有機抽出物を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、(5-メトキシピラジン-2-イル) メタノール (122 mg) を得た。

【0 2 1 4】

5-メトキシピラジン-2-カルバルデヒドの製造

【化 1 0 6】

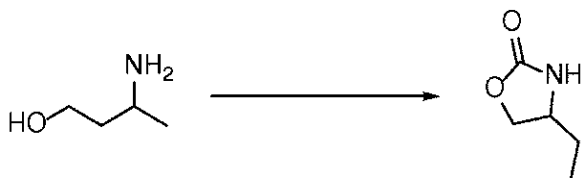


ジクロロメタン (3 mL) 中の (5-メトキシピラジン-2-イル) メタノール (115 mg、0.82 mmol) の溶液に 15℃ で MnO_2 (714 mg、8.21 mmol) を添加した。反応混合物を 50℃ で 18 時間還流した。反応混合物を 20℃ に冷却し、セライトを通して濾過し、ジクロロメタン (100 mL) で洗浄した。濾液を濃縮して、5-メトキシピラジン-2-カルバルデヒド (45 mg) を得た。

【0 2 1 5】

4-エチルオキサゾリジン-2-オンの製造

【化 1 0 7】



THF (3 mL) 中の 2-アミノブタン-1-オール (1 g、11.2 mmol)、カルボニルジイミダゾール (2.18 g、13.5 mmol) の溶液に Et_3N (1.14 g、11.2 mmol) をアルゴン雰囲気下で添加した。反応を室温で 12 時間攪拌した。混合物を濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、石油エーテル：酢酸エチル = 10 : 1 ~ 5 : 1) によって精製して、4-エチルオキサゾリジン-2-オン (800 mg) を得た。

【0 2 1 6】

5-ブロモ-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-

10

20

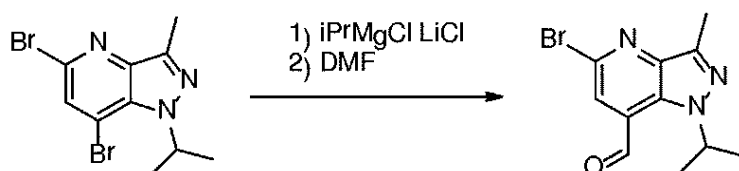
30

40

50

7-カルバルデヒドの製造

【化108】

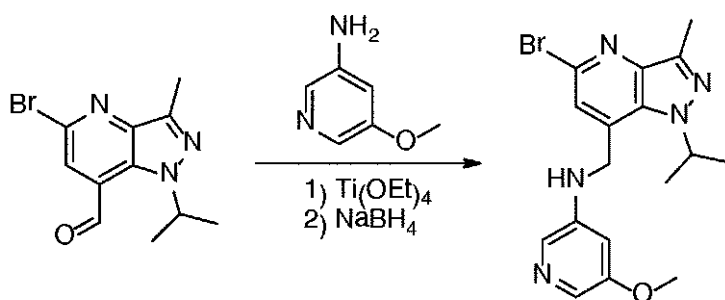


0℃のTHF（25 mL）中の5，7-ジブロモ-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4，3-b]ピリジン（1.3 g、3.9 mmol）の混合物にTHF中のi-PrMgCl-LiCl（1.3 M、3.6 mL）の溶液を一滴ずつ添加した。混合物を室温で30分間攪拌した。次いで、混合物を0℃に再冷却し、DMF（1.4 g、19.5 mmol、1.5 mL）を添加し、得られた混合物を室温でさらに2.5時間攪拌した。NH₄Cl（水溶液2 mL）を添加して反応をクエンチし、次いで水（20 mL）を添加し、混合物を酢酸エチル（20 mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブライン（10 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗混合物をフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝30：1～20：1）によって精製して、5-ブロモ-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4，3-b]ピリジン-7-カルバルデヒド（800 mg）を得た。

【0217】

N-（（5-ブロモ-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4，3-b]ピリジン-7-イル）メチル）-5-メトキシピリジン-3-アミンの製造

【化109】



ジオキサン（3 mL）中の5-ブロモ-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4，3-b]ピリジン-7-カルバルデヒド（50 mg、0.18 mmol）の溶液にTi（i-PrO）₄（101 mg、0.35 mmol）および5-メトキシピリジン-3-アミン（44 mg、0.35 mmol）を添加した。混合物を80℃で14時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却した後、EtOH（3 mL）を添加し、続いてNaBH₄（35 mg、0.9 mmol）を添加した。混合物を室温で15分間攪拌した。水（0.5 mL）を添加して反応を0℃でクエンチした。得られた混合物を室温で10分間攪拌し、次いで濾過し、残留物を酢酸エチル（30 mL×3）で洗浄した。合わせた有機層を乾燥させ、濃縮した。さらに精製することなく、粗生成物N-〔（5-ブロモ-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4，3-b]ピリジン-7-イル）メチル〕-5-メトキシピリジン-3-アミン（69 mg）を次の工程に使用した。

【0218】

10

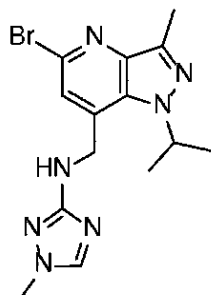
20

30

40

50

【化 1 1 0】



10

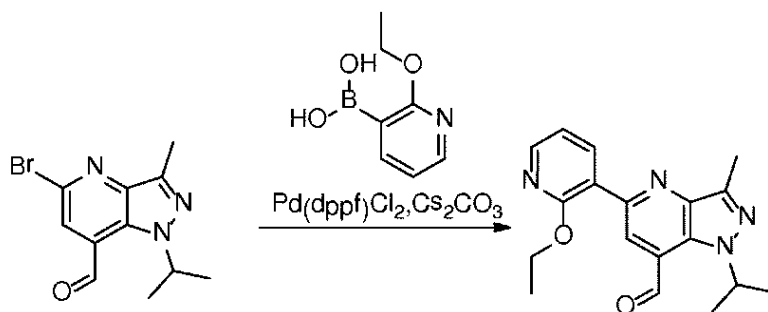
同様の手法で5-ブロモ-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-カルバルデヒドおよび1-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-アミンからのN-((5-ブロモ-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-アミンを製造した。

【0 2 1 9】

5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-カルバルデヒドの製造

【化 1 1 1】

20



30

ジオキサン(8 mL)、水(2 mL)中の5-ブロモ-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-カルバルデヒド(0.56 g、1.98 mmol)、(2-エトキシ-3-ピリジル)ボロン酸(497 mg、2.98 mmol)、Pd(dppf)Cl₂(145 mg、0.2 mmol)、Cs₂CO₃(1.94 g、5.95 mmol)の混合物を100℃で2時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残留物を酢酸エチル(30 mL×2)で抽出した。合わせた有機層をブライン(20 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。カラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=10:1~3:1)によって残留物を精製して、5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-カルバルデヒド(0.55 g)を得た。

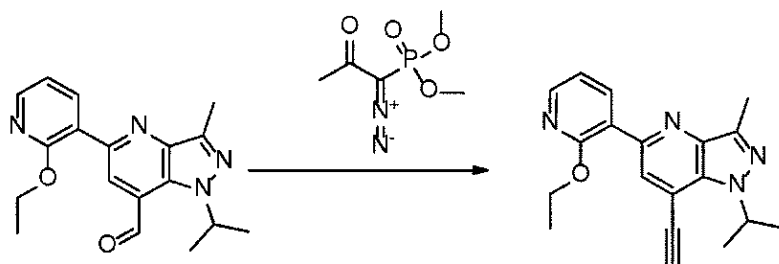
40

【0 2 2 0】

5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-7-エチニル-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジンの製造

50

【化 1 1 2】

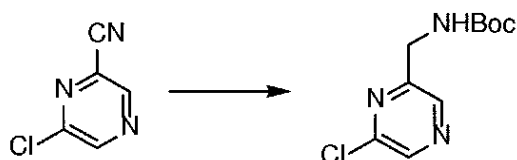


MeOH (7 mL) 中の 5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-カルバルデヒド (0.55 g、1.70 mmol)、1-ジアゾ-1-dimetoksiホスホリルプロパン-2-オン (423 mg、2.20 mmol) および Cs₂CO₃ (1.66 g、5.09 mmol) の混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、DCM (20 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製 5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-7-エチニル-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン (0.5 g) を得た。

【0 2 2 1】

t-ブチル ((6-クロロピラジン-2-イル)メチル)カルバメートの製造

【化 1 1 3】

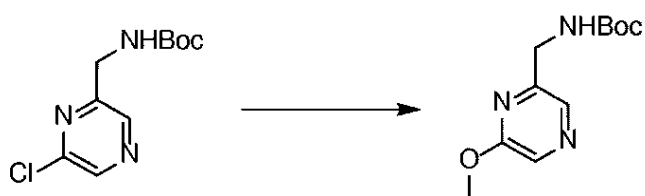


EtOH (20 mL) 中のラネーニッケル (307 mg、3.59 mmol) の懸濁液に 6-クロロピラジン-2-カルボニトリル (1.00 g、7.17 mmol) および t-ブトキシカルボニル t-ブチルカーボネート (1.72 g、7.88 mmol) を添加し、次いで反応混合物を室温で H₂ (45 psi) 下において 16 時間攪拌した。セライトを通して、反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、残留物を得た。その残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (0~10% 酢酸エチル/石油エーテル勾配での溶出) によって精製して、t-ブチル N-[(6-クロロピラジン-2-イル)メチル]カルバメート (1.05 g) を得た。

【0 2 2 2】

t-ブチル ((6-メトキシピラジン-2-イル)メチル)カルバメートの製造

【化 1 1 4】



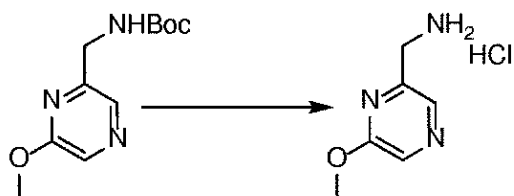
MeOH (10 mL) 中の t-ブチル N-[(6-クロロピラジン-2-イル)メチル]カルバメート (500 mg、2.05 mmol) の氷冷溶液にナトリウムメトキシド (443 mg、8.21 mmol) を添加し、次いで反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物を水 (100 mL) で希釈し、酢酸エチル (10

0 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を飽和 NH₄Cl 水溶液 (100 mL × 2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。その残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 10 % 酢酸エチル / 石油エーテルでの溶出) によって精製して、*t*-ブチル N-[(6-メトキシピラジン-2-イル)メチル]カルバメート (300 mg) を得た。

【0223】

(6-メトキシピラジン-2-イル)メタンアミン塩酸塩の製造

【化115】



10

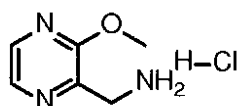
4 N HCl / ジオキサン (10 mL) 中の *t*-ブチル N-[(6-メトキシピラジン-2-イル)メチル]カルバメート (350 mg, 1.46 mmol) の溶液を室温で2時間攪拌した。減圧下で反応混合物を濃縮して、(6-メトキシピラジン-2-イル)メタンアミン塩酸塩を得た。その粗生成物をさらに精製することなく、直接使用した。

【0224】

20

同様の手法で以下の化合物を製造した。

【化116】

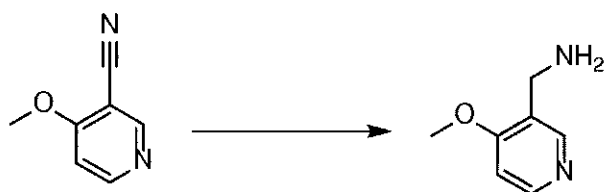


(3-メトキシピラジン-2-イル)メタンアミン塩酸塩

【0225】

(4-メトキシ-3-ピリジル)メタンアミンの製造

【化117】



水 (0.23 mL) および MeOH (5 mL) 中の 4-メトキシピリジン-3-カルボニトリル (200 mg, 1.49 mmol)、25 % アンモニアの溶液にラネーニッケル (30 mg, 10 %) を添加し、H₂ (45 psi) 雰囲気下で反応混合物を室温で4時間攪拌した。反応混合物を濾過して、触媒を除去し、濾過ケーキを MeOH (10 mL × 3) で洗浄し、濾液を真空下で濃縮して、粗生成物 (4-メトキシ-3-ピリジル)メタンアミン (150 mg) を得た。

【0226】

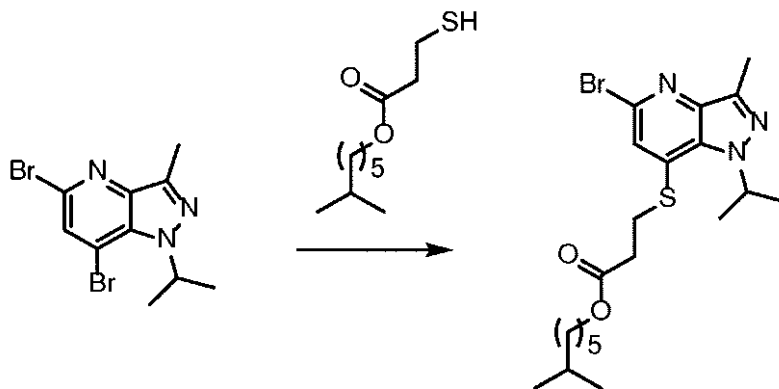
6-メチルヘプチル 3-((5-ブロモ-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-イル)チオ)プロパノエートの製造

40

30

50

【化 1 1 8】



10

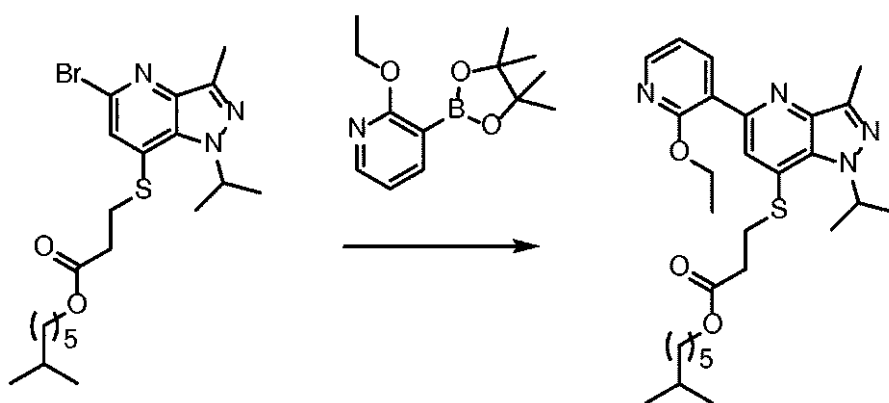
NMP (2 mL) 中の 5, 7-ジブロモ-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン (150 mg、0.45 mmol)、6-メチルヘプチル 3-メルカプトプロパノエート (124 mg、0.57 mmol)、DIPEA (116 mg、157 μ L、0.90 mmol) の溶液を室温において不活性雰囲気下で 15 分にわたって攪拌し、その後、50℃の油浴にそれを挿入し、一晩攪拌した。水 (25 mL) とペンタン：酢酸エチル (1：1) の溶液 (50 mL) とに分配した。新たなペンタン：酢酸エチル (1：1) (20 mL) で水層を抽出した。合わせた有機層を (Na₂SO₄) で乾燥させ、濃縮した。未精製物質をフラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン：酢酸エチル 1：0～0：1) によって精製して、6-メチルヘプチル 3-((5-ブロモ-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-イル) チオ) プロパノエート (194 mg) を得た。

20

【0 2 2 7】

6-メチルヘプチル 3-((5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-イル) チオ) プロパノエートの製造

【化 1 1 9】



30

40

1, 4-ジオキサン (5.5 mL) および水 (0.3 mL) 中の 6-メチルヘプチル 3-((5-ブロモ-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-イル) チオ) プロパノエート (194 mg、0.41 mmol)、2-エトキシ-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ピリジン (123 mg、0.50 mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (84 mg、0.10 mmol)、K₂CO₃ (85 mg、0.62 mmol) の懸濁液を、窒素を通気することによって 3 分間にわたって脱気し、次いで 105℃で 4 時間攪拌した。溶媒の大部分を真空下で除去した。得られた残留物を酢酸エチル (25 mL) に溶解し

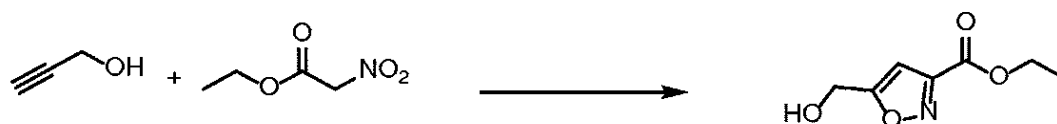
50

、セライトのショートパッドを通して濾過し、それを酢酸エチル（10 mL × 2）ですすいだ。合わせた濾液をブライン（20 mL）で洗浄し、乾燥させ（ Na_2SO_4 ）、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（ヘプタン：酢酸エチル 1：0～0：1）によって粗製物質を精製して、6-メチルヘプチル 3-（（5-（2-エトキシピリジン-3-イル）-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-イル）チオ）プロパノエート（128 mg）を得た。

【0228】

エチル 5-（ヒドロキシメチル）イソキサゾール-3-カルボキシレートの製造

【化120】



EtOH（15 mL）中のプロブ-2-イン-1-オール（500 mg、0.52 mL、8.92 mmol）およびエチル 2-ニトロアセテート（2.26 g、1.88 mL、16.95 mmol）の溶液に DABCO（1.0 g、8.92 mmol）を添加した。マイクロ波照射下において混合物を 80℃ で 72 時間攪拌した。混合物を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（ヘプタン：酢酸エチル = 1：0～0：1）によって直接精製して、エチル 5-（ヒドロキシメチル）イソキサゾール-3-カルボキシレート（400 mg）を得た。

【0229】

エチル 5-（フルオロメチル）イソキサゾール-3-カルボキシレート

【化121】



DCM（2 mL）中のエチル 5-（ヒドロキシメチル）イソキサゾール-3-カルボキシレート（50.0 mg、0.29 mmol）の溶液に三フッ化 N，N-ジエチルアミノ硫黄（70.6 mg、0.06 mL、0.44 mmol）を添加した。混合物を 40℃ で 1 時間攪拌した。水（3 mL）を添加し、混合物を酢酸エチル（5 mL × 3）で抽出した。合わせた有機層をブライン（5 mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。粗混合物をフラッシュクロマトグラフィー（ヘプタン：酢酸エチル = 1：0～0：1）によって精製して、エチル 5-（フルオロメチル）イソキサゾール-3-カルボキシレート（41.0 mg）を得た。

【0230】

（5-（フルオロメチル）イソキサゾール-3-イル）メタノールの製造

【化122】



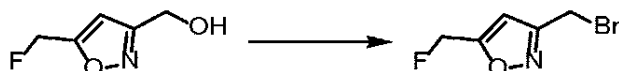
0℃の THF（4 mL）中のエチル 5-（フルオロメチル）イソキサゾール-3-カルボキシレート（50.0 mg、0.29 mmol）の溶液に水素化アルミニウムリチウム（0.43 mL、0.43 mmol、THF 中で 1 M）を添加した。混合物を 0℃ で 1 時間攪拌した。酒石酸ナトリウムカリウム（5 mL）の半飽和溶液を添加し、混合物を強く 3

0 分間攪拌した。次いで、混合物を酢酸エチル（10 mL × 3）で抽出した。合わせた有機層をブライン（10 mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。粗混合物をフラッシュクロマトグラフィー（ヘプタン：酢酸エチル＝1：0～0：1）によって精製して、（5－（フルオロメチル）イソキサゾール－3－イル）メタノール（29.0 mg）を得た。

【0231】

3－（ブロモメチル）－5－（フルオロメチル）イソキサゾールの製造

【化123】



10

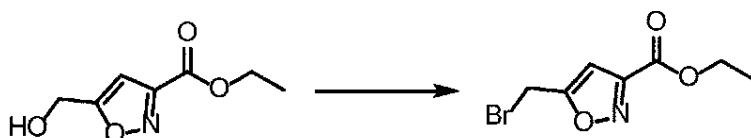
MeCN（2 mL）中の（5－（フルオロメチル）イソキサゾール－3－イル）メタノール（17.0 mg、0.13 mmol）の溶液にトリフェニルホスフィン（68 mg、0.26 mmol）、2,6-ルチジン（13.9 mg、0.015 mL、0.13 mmol）および CBr_4 （86 mg、0.26 mmol）を添加した。室温で反応混合物を1時間攪拌した。混合物を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（ヘプタン：酢酸エチル＝1：0～0：1）によって精製して、3－（ブロモメチル）－5－（フルオロメチル）イソキサゾール（12 mg）を得た。

【0232】

20

エチル 5－（ブロモメチル）イソキサゾール－3－カルボキシレートの製造

【化124】



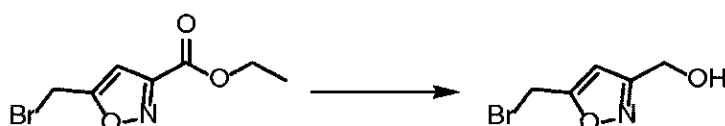
MeCN（2 mL）中のエチル 5－（ヒドロキシメチル）イソキサゾール－3－カルボキシレート（50 mg、0.29 mmol）の溶液にトリフェニルホスフィン（153 mg、0.58 mmol）、2,6-ルチジン（31.3 mg、0.034 mL、0.29 mmol）および CBr_4 （194 mg、0.58 mmol）を添加した。室温で反応混合物を1.5時間攪拌した。混合物を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（ヘプタン：酢酸エチル＝1：0～0：1）によって精製して、エチル 5－（ブロモメチル）イソキサゾール－3－カルボキシレート（68 mg）を得た。

30

【0233】

（5－（ブロモメチル）イソキサゾール－3－イル）メタノールの製造

【化125】



40

0 °C の THF（1 mL）中のエチル 5－（ブロモメチル）イソキサゾール－3－カルボキシレート（26 mg、0.11 mmol）の溶液に水素化ジイソプロピルアルミニウム（0.12 mL、0.12 mmol、THF 中に 1 M）を添加した。混合物を 0 °C で 2 時間攪拌した。水素化ジイソプロピルアルミニウム溶液をさらに 0.12 mmol 添加し、混合物をさらに 1 時間攪拌した。4 M HCl（水溶液）3 滴を添加し、続いて酒石酸ナトリウムカリウムの半飽和溶液（5 mL）を添加した。混合物を強く 30 分間攪拌した。次

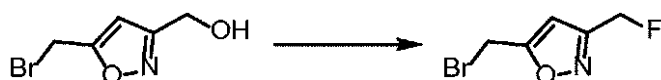
50

いで、混合物を酢酸エチル（10 mL × 3）で抽出した。合わせた有機層をブライン（10 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、（5-（ブロモメチル）イソキサゾール-3-イル）メタノール（21.3 mg、0.11 mmol）を得た。

【0234】

5-（ブロモメチル）-3-（フルオロメチル）イソキサゾールの製造

【化126】



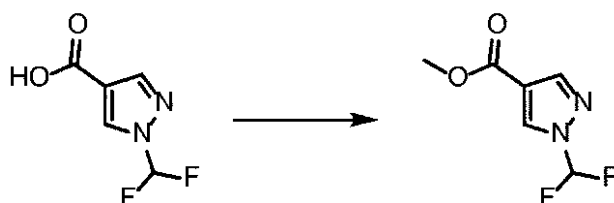
10

DCM（1 mL）中の（5-（ブロモメチル）イソキサゾール-3-イル）メタノールの溶液に三フッ化ジエチルアミノ硫黄（70.6 mg、0.06 mL、0.44 mmol）を添加した。混合物を40℃で1時間攪拌した。水（3 mL）を添加し、混合物を酢酸エチル（5 mL × 3）で抽出した。合わせた有機層をブライン（5 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（ヘプタン：酢酸エチル＝1：0～0：1）によって粗混合物を精製して、5-（ブロモメチル）-3-（フルオロメチル）イソキサゾール（7.0 mg、0.04 mmol）を得た。

【0235】

メチル1-（ジフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキシレートの製造

【化127】



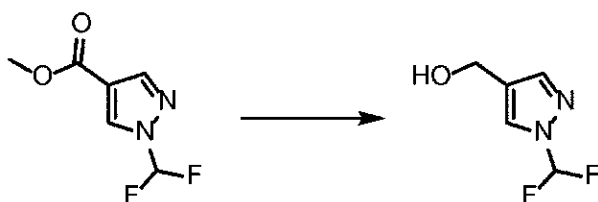
20

DCM（4 mL）中の1-（ジフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボン酸（100 mg、0.62 mmol）の溶液に（ジアゾメチル）トリメチルシラン（0.62 mL、1.23 mmol、ヘキサン中に2 M）を添加した。混合物を室温で2時間攪拌した。酢酸（0.2 mL）を添加し、混合物をトルエン（2 × 20 mL）で同時蒸発させて、メチル1-（ジフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート（99.0 mg、0.56 mmol）を得た。

【0236】

（1-（ジフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-イル）メタノールの製造

【化128】



30

40

0℃のTHF（4 mL）中のメチル1-（ジフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート（120 mg、0.68 mmol）の溶液に水素化アルミニウムリチウム（1.0 mL、1.0 mmol、THF中に1 M）を添加した。混合物を0℃で1時間攪拌した。酒石酸ナトリウムカリウムの半飽和溶液（5 mL）を添加し、混合物を強く30分間攪拌した。次いで、混合物を酢酸エチル（10 mL × 3）で抽出した。合わせた有

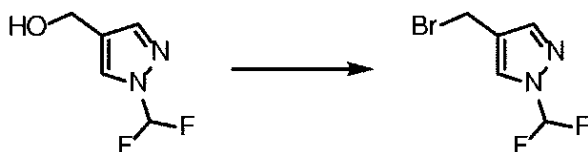
50

機層をブライン（10 mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（ヘプタン：酢酸エチル＝1：0～0：1）によって粗混合物を精製して、（1-（ジフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-イル）メタノール（101 mg、0.68 mmol）を得た。

【0237】

4-（ブロモメチル）-1-（ジフルオロメチル）-1H-ピラゾールの製造

【化129】



10

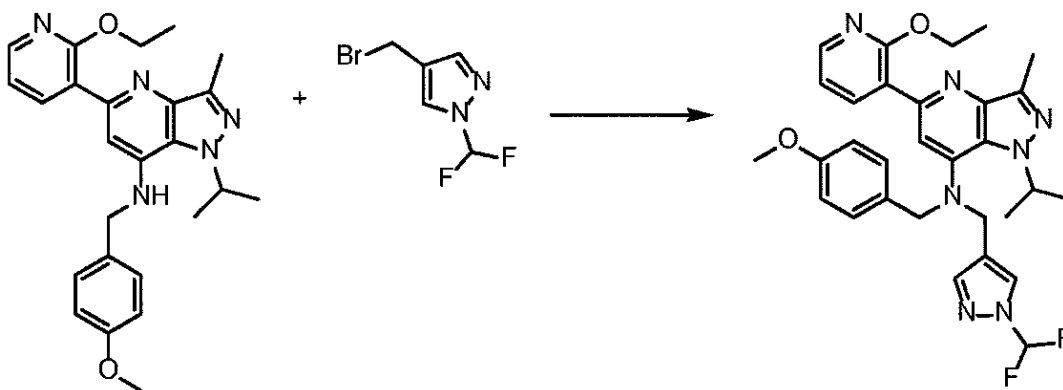
MeCN（1.5 mL）中の（1-（ジフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-イル）メタノール（30 mg、0.20 mmol）の溶液にトリフェニルホスフィン（106 mg、0.41 mmol）、2,6-ルチジン（21.7 mg、23.6 μL 、0.20 mmol）および CBr_4 （134 mg、0.41 mmol）を添加した。混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（ヘプタン：酢酸エチル＝1：0～0：1）によって直接精製して、4-（ブロモメチル）-1-（ジフルオロメチル）-1H-ピラゾール（29 mg）を得た。

20

【0238】

N-（（1-（ジフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-イル）メチル）-5-（2-エトキシピリジン-3-イル）-1-イソプロピル-N-（4-メトキシベンジル）-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミンの製造

【化130】



30

0℃のTHF（1 mL）中のNaH（3.79 mg、0.095 mmol、60%（w/w））の懸濁液に5-（2-エトキシピリジン-3-イル）-1-イソプロピル-N-（4-メトキシベンジル）-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン（20.5 mg、0.05 mmol）を添加した。THF（1 mL）中の4-（ブロモメチル）-1-（ジフルオロメチル）-1H-ピラゾール（10 mg、0.05 mmol）を添加する前に混合物を0℃で15分間攪拌した。反応混合物をゆっくりと室温にし、2時間攪拌した。水（5 mL）を添加し、混合物を酢酸エチル（5 mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブライン（10 mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（ヘプタン：酢酸エチル＝1：0～0：1）によって粗混合物を精製して、N-（（1-（ジフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-イル）メチル）-5-（2-エトキシピリジン-3-イル）-1-イソプロピル-N-（4-メトキシベンジル）-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン（23 mg、0.04 mmol）を得た。

40

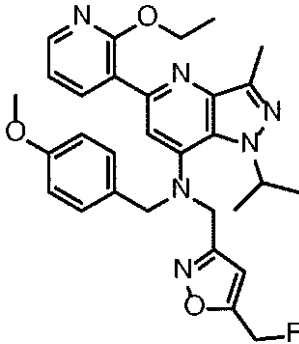
50

【0239】

以下の実施例を同様の手法で製造した。

5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-N-((5-(フルオロメチル)イソキサゾール-3-イル)メチル)-1-イソプロピル-N-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン

【化131】



10

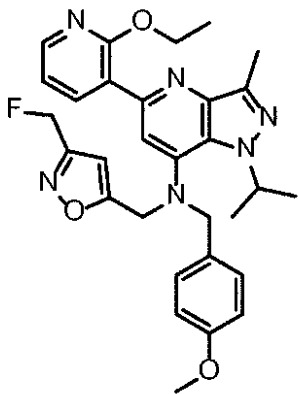
5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-N-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミンおよび3-(ブロモメチル)-5-(フルオロメチル)イソキサゾールから製造された。

20

【0240】

5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-N-((3-(フルオロメチル)イソキサゾール-5-イル)メチル)-1-イソプロピル-N-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン

【化132】



30

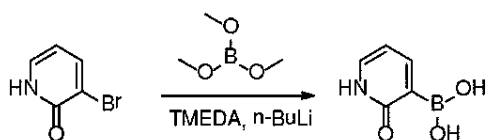
5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-N-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミンおよび5-(ブロモメチル)-3-(フルオロメチル)イソキサゾールから製造された。

40

【0241】

(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)ボロン酸の製造

【化133】



-78℃に冷却された、THF(200mL)中の3-ブロモピリジン-2(1H)-オ

50

ン (3.3 g、19 mmol) の溶液に TMEDA (テトラメチルエチレンジアミン) (6.6 g、57 mmol) を 15 分間にわたって一滴ずつ添加し、続いて *n*-BuLi (ヘキサン中 2.5 M、23 mL) を添加した。得られた混合物を -78°C で 15 分間攪拌し、次いで室温に温めた。反応混合物を 0°C に冷却し、ホウ酸トリメチル (3.9 g、38 mmol) を 30 分間にわたって一滴ずつ添加した。添加が終了した後、反応混合物を室温に温め、15 時間攪拌した。次いで、混合物を 0°C に冷却し、少量の氷を加え、続いて HCl (水溶液 100 mL、2 M) を添加した。減圧下で THF を除去し、水溶液をジクロロメタン (50 mL $\times$ 2) で 2 回洗浄した。pH = 5 が達成されるまで、濃 NaOH 水溶液をゆっくりと添加し、沈殿物が形成した。混合物を 0°C に冷却し、10 分間攪拌した。固形物を濾過によって回収し、冷水で洗浄し、真空下で乾燥させて、(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル) ボロン酸を得た。

【0242】

2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボニトリルの製造

【化134】

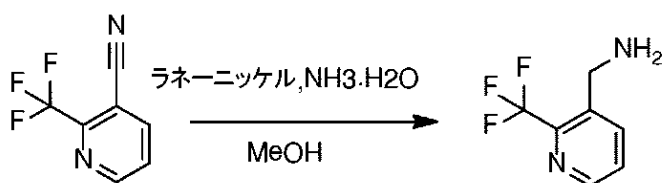


NMP (10 mL) 中の 3-ブロモ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン (1 g、4.42 mmol) に $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (572 mg、4.87 mmol) および $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1 g、0.885 mmol) を添加し、次いでマイクロ波加熱によって反応混合物を 140°C で 1 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、セライトを通して濾過し、酢酸エチル (100 mL) で洗浄した。反応混合物を酢酸エチル (100 mL $\times$ 2) で抽出し、有機層を水 (100 $\times$ 3 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、残留物を得た。シリカゲル上でフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル) によって残留物を精製し、2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボニトリルを得た。

【0243】

(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メタンアミンの製造

【化135】



MeOH (20 mL) 中のラネーニッケル (50 mg、0.581 mmol) の溶液に 2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボニトリル (500 mg、2.91 mmol) および NH_3 水 (6 M、5 mL) を添加し、反応混合物を 30°C で 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残留物を得た。その残留物に HCl (2 M、2 mL) および水 (10 mL) を添加した。得られた溶液凍結乾燥させた。さらに精製することなく、次の工程に粗生成物を使用した。

【0244】

t-ブチル((5-メトキシピリミジン-2-イル)メチル)カルバメートの製造

10

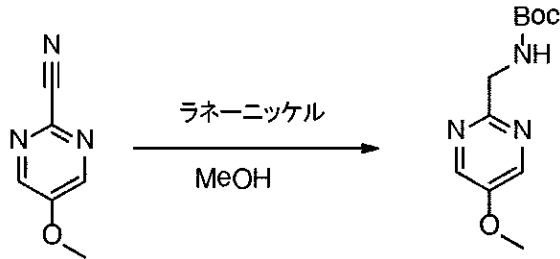
20

30

40

50

【化136】

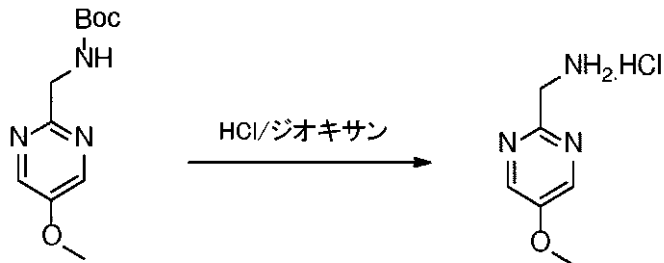


MeOH (5 mL) 中の5-メトキシピリミジン-2-カルボニトリル (100 mg、0.74 mmol) および Boc₂O (194 mg、0.89 mmol) の混合物をラネーニッケル (30 mg、10%) に添加し、H₂ 雰囲気 (45 psi) 下において反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を濾過して、触媒を除去し、濾過ケーキを MeOH (10 mL × 3) で洗浄し、濾液を真空下で濃縮した。シリカゲル上でフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル中酢酸エチル 0~10%) によって粗生成物を精製して、*tert*-ブチル ((5-メトキシピリミジン-2-イル)メチル)カルバメートを得た。

【0245】

(5-メトキシピリミジン-2-イル)メタンアミン塩酸塩の製造

【化137】

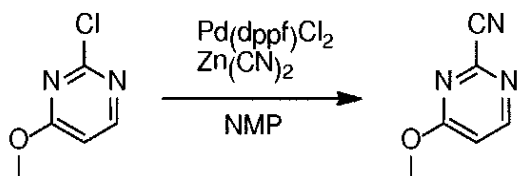


tert-ブチル ((5-メトキシピリミジン-2-イル)メチル)カルバメート (100 mg、0.42 mmol)、ジクロロメタン (5 mL) および HCl/ジオキサン (4 M、2 mL) の混合物を室温で0.5時間攪拌した。水 (10 mL) を反応混合物に添加し、その溶液を真空下で濃縮して有機相を除去し、水相を凍結乾燥させて、粗生成物を得た。粗生成物 (5-メトキシピリミジン-2-イル)メタンアミンが得られた。

【0246】

4-メトキシピリミジン-2-カルボニトリル。

【化138】

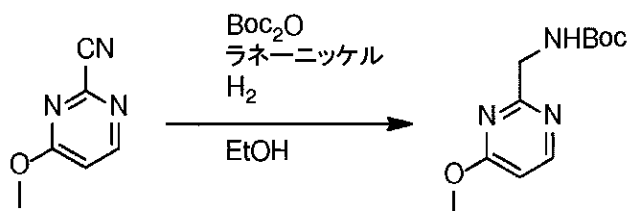


2-クロロ-4-メトキシピリミジン (600 mg、4.15 mmol) と、Zn(CN)₂ (292 mg、2.49 mmol) と、Pd(dppf)Cl₂ (607 mg、0.83 mmol) とをマイクロ波チューブ内の NMP (3 mL) に溶解した。マイクロ波照射下において、密閉されたチューブを 140℃ で1時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、セライトを通して濾過し、酢酸エチル (20 mL) で洗浄した。反応混合物を酢酸エチル (20 mL × 3) で抽出し、有機層を水 (20 × 3 mL)、ブライン (20 mL

）で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。シリカゲル上でフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル）によって残留物を精製して、4-メトキシピリミジン-2-カルボニトリルを得た。

【0247】

ｵｰﾌﾞﾁﾙN-〔（4-メトキシピリミジン-2-イル）メチル〕カルバメートの製造
【化139】



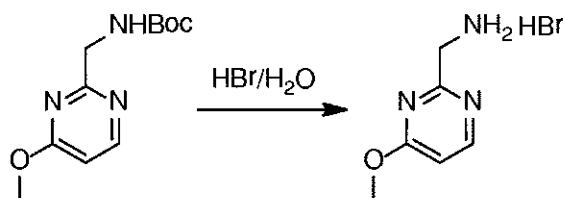
10

EtOH（5 mL）中のラネーニッケル（25 mg、0.296 mmol）の溶液に N_2 下で4-メトキシピリミジン-2-カルボニトリル（200 mg、1.48 mmol）および Boc_2O （355 mg、1.63 mmol、0.374 mL）を添加し、次いで反応混合物を室温で H_2 （45 psi）下において2時間攪拌した。セライトを通して、反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。シリカゲル上でフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル）によって残留物を精製して、 N -〔（4-メトキシピリミジン-2-イル）メチル〕カルバメートを得た。

20

【0248】

（4-メトキシピリミジン-2-イル）メタンアミン臭化水素酸塩の製造
【化140】

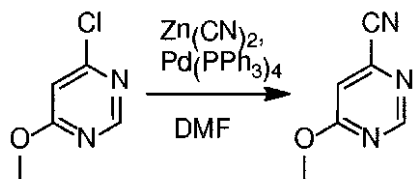


30

HBr ／水（3 mL）中の N -〔（4-メトキシピリミジン-2-イル）メチル〕カルバメート（100 mg、0.418 mmol）の溶液を室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残留物を得た。さらに精製することなく、次の工程で粗生成物を使用した。

【0249】

6-メトキシピリミジン-4-カルボニトリルの製造
【化141】



40

DMF（10 mL）中の4-クロロ-6-メトキシピリミジン（1 g、6.92 mmol）の溶液に $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ （2 g、1.38 mmol）および $\text{Zn}(\text{CN})_2$ （487 mg、4.15 mmol）を添加した。反応混合物を 80°C で16時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、セライトを通して濾過し、ジクロロメタン（100 mL）で洗

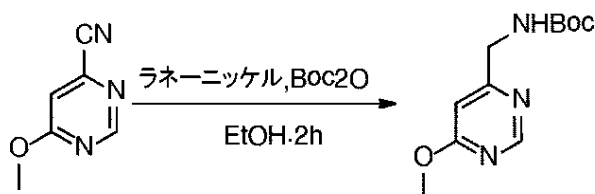
50

浄した。反応混合物をジクロロメタン（100 mL × 3）で抽出し、有機層を水（100 × 3 mL）およびブライン（50 mL）で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。シリカゲル上でフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル）によって残留物を精製して、6-メトキシピリミジン-4-カルボニトリルを得た。

【0250】

t-ブチル N-（（6-メトキシピリミジン-4-イル）メチル）カルバメートの製造

【化142】



10

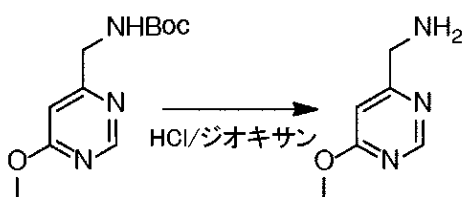
EtOH（5 mL）中のラネーニッケル（25 mg、0.296 mmol）の溶液に6-メトキシピリミジン-4-カルボニトリル（200 mg、1.48 mmol）および Boc_2O （355 mg、1.63 mmol、0.374 mL）を添加し、次いで室温で H_2 （45 psi）下において反応混合物を2時間攪拌した。反応混合物セライトを通して濾過し、EtOH（20 mL × 2）で洗浄し、濾液を減圧下で濃縮して、残留物を得た。シリカゲル上でフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル）によって残留物を精製して、t-ブチル N-〔（6-メトキシピリミジン-4-イル）メチル〕カルバメートを得た。

20

【0251】

（6-メトキシピリミジン-4-イル）メタンアミンの製造

【化143】



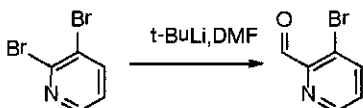
30

HCl／ジオキサン（10 mL）中のt-ブチル N-〔（6-メトキシピリミジン-4-イル）メチル〕カルバメート（240 mg、1.00 mmol）の溶液を室温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残留物を得た。さらに精製することなく、次の工程で残留物を使用した。

【0252】

3-ブロモピコリンアルデヒド

【化144】



40

トルエン（50 mL）中の2,3-ジブロモピリジン（5 g、21.11 mmol）の溶液にt-BuLi（1.3 M、19.50 mL）を−78℃で N_2 下において一滴ずつ添加した。得られた混合物を−78℃で2時間攪拌した。DMF（1.9 g、25.33 mmol）を−78℃で一滴ずつ添加した。混合物を−78℃でさらに2時間攪拌した。−78℃の NH_4Cl （水溶液、1 mL）で溶液をクエンチし、混合物を真空下で濃縮した

50

。シリカゲル上でカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１～１／１）によって残留物を精製して、３－ブロモピコリンアルデヒドを得た。

【０２５３】

３－ブロモ－２－（ジフルオロメチル）ピリジンの製造

【化１４５】



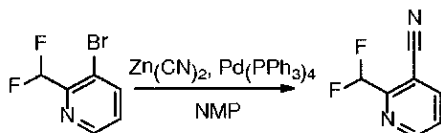
10

ジクロロメタン（３０ｍＬ）中の３－ブロモピコリンアルデヒド（１．３ｇ、６．９９ｍｍｏｌ）の溶液に三フッ化ジエチルアミノ硫黄（２．２５ｇ、１３．９８ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。反応混合物をＮ₂下において０℃で２時間攪拌した。０℃のＮａＨＣＯ₃（水溶液、１５ｍＬ）で溶液をクエンチした。水相をジクロロメタン（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相をブライン（１５ｍＬ×１）で洗浄し、無水Ｎａ₂ＳＯ₄で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１／０、１０／１）によって残留物を精製して、３－ブロモ－２－（ジフルオロメチル）ピリジンを得た。

【０２５４】

２－（ジフルオロメチル）ニコチノニトリル

【化１４６】



20

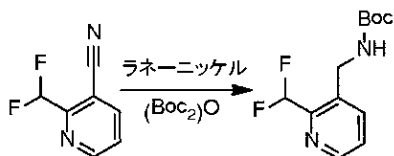
ＮＭＰ（１０ｍＬ）中の３－ブロモ－２－（ジフルオロメチル）ピリジン（６００ｍｇ、２．８８ｍｍｏｌ）およびＺｎ（ＣＮ）₂（３７３ｍｇ、３．１７ｍｍｏｌ）の混合物にＰｄ（ＰＰｈ₃）₄（３３３ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）を添加した。１４０℃でのマイクロ波照射によって反応混合物を１時間加熱した。反応混合物を酢酸エチル（５０ｍＬ）に注いだ。混合物を水（２０ｍＬ×３）およびブライン（１５ｍＬ×１）で洗浄し、Ｎａ₂ＳＯ₄で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１／０、２／１）によって残留物を精製して、２－（ジフルオロメチル）ニコチノニトリルを得た。

30

【０２５５】

ｵｰﾌﾞﾁﾙ（（２－（ジフルオロメチル）ピリジン－３－イル）メチル）カルバメートの製造

【化１４７】



40

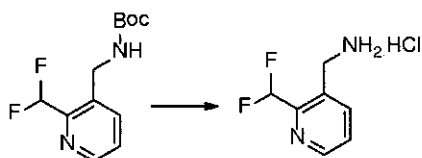
ＭｅＯＨ（２０ｍＬ）中の２－（ジフルオロメチル）ニコチノニトリル（０．４ｇ、２．６０ｍｍｏｌ）、（Ｂｏｃ）₂Ｏ（６８０ｍｇ、３．１１ｍｍｏｌ）およびラネーニッケル（２２ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）の混合物をＨ₂（４０ｐｓｉ）下において３０℃で２時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を真空下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１／０、３／１）によって残留物を精製して、ｵｰﾌﾞﾁﾙ（（２－（ジフルオロメチル）ピリジン－３－イル）メチル）カルバメートを得た。

50

【0256】

(2-(ジフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メタンアミン塩酸塩の製造

【化148】

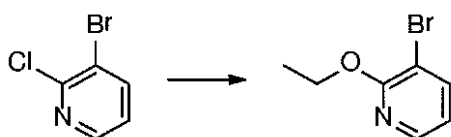


ジクロロメタン (5 mL) 中の *t*-ブチル ((2-(ジフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)カルバメート (0.6 g、2.32 mmol) の溶液に HCl/ジオキサン (4 M、1 mL) を 0℃ で添加した。反応混合物を室温で 12 時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮して、(2-(ジフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メタンアミン塩酸塩を得た。

【0257】

3-ブロモ-2-エトキシピリジンの製造

【化149】



EtOH (5 mL) 中の 3-ブロモ-2-クロロピリジン (200 mg、1 mmol) の混合物に *t*-BuOK (233 mg、2 mmol) を添加した。混合物を 80℃ で 12 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を真空内で濃縮して、粗生成物を得た。シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル中に酢酸エチル 0~40%) によって残留物を精製して、3-ブロモ-2-エトキシピリジンが得られた。

【0258】

2-エトキシニコチノニトリルの製造

【化150】



NMP (2 mL) 中の 3-ブロモ-2-エトキシピリジン (350 mg、1.7 mmol) の溶液に Zn(CN)₂ (244 mg、2.1 mmol) および Pd(dppf)Cl₂ (127 mg、0.17 mmol) を添加した。混合物を N₂ で脱気して、マイクロ波照射下において 140℃ で 1 時間加熱した。混合物を室温に冷却し、セライトを通して濾過した。濾過ケーキを酢酸エチル (30 mL) で洗浄した。濾液を水 (20 mL × 2) およびブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル中に酢酸エチル 0~20%) によって残留物を精製して、2-エトキシニコチノニトリルが得られた。

【0259】

t-ブチル ((2-エトキシピリジン-3-イル)メチル)カルバメートの製造

10

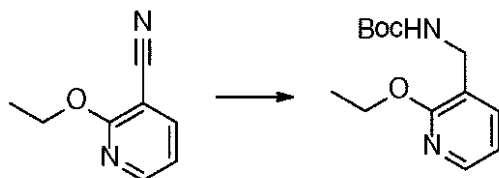
20

30

40

50

【化 1 5 1】

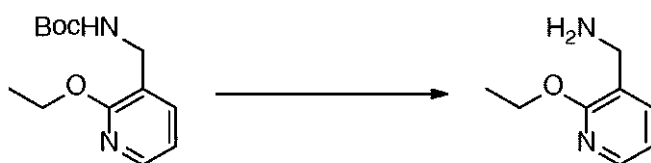


EtOH (5 mL) 中のラネーニッケル (24 mg、0.28 mmol) の溶液に 2-エトキシニコチロニトリル (210 mg、1.4 mmol) および Boc₂O (371 mg、1.7 mmol) を添加した。反応混合物を室温で H₂ (45 psi) 下において 2 時間攪拌した。セライトを通して反応混合物を濾過し、EtOH (20 mL × 2) で洗浄し、減圧下で濾液を濃縮して、残留物を得た。残留物を分取 HPLC によって精製して、*t*-ブチル ((2-エトキシピリジン-3-イル)メチル)カルバメートを得た。

【0 2 6 0】

(2-エトキシピリジン-3-イル)メタンアミンの製造

【化 1 5 2】

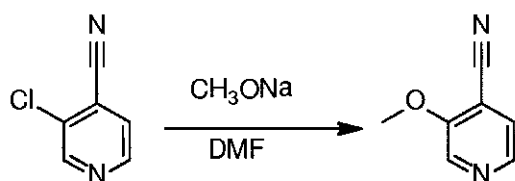


HCl / ジオキサン (4 M、2 mL) 中の *t*-ブチル ((2-エトキシピリジン-3-イル)メチル)カルバメート (85 mg、0.34 mmol) の溶液を室温で 12 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、(2-エトキシピリジン-3-イル)メタンアミンを得た。

【0 2 6 1】

3-メトキシピリジン-4-カルボニトリルの製造

【化 1 5 3】



DMF (5 mL) に 3-クロロピリジン-4-カルボニトリル (250 mg、1.80 mmol) を溶解し、氷浴温度に冷却した。CH₃ONa (194.95 mg、3.61 mmol) をゆっくりと添加し、反応混合物を室温で N₂ 雰囲気下において 2 時間攪拌した。水 (20 mL) および酢酸エチル (20 mL) を反応混合物に添加した。水相を酢酸エチル (20 mL × 2) で抽出した。有機相を合わせ、無水 Na₂SO₄ (5 g) で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、生成物 3-メトキシピリジン-4-カルボニトリルを得た。

【0 2 6 2】

(3-メトキシ-4-ピリジル)メタンアミン

10

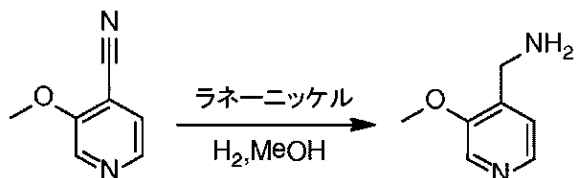
20

30

40

50

【化 1 5 4】

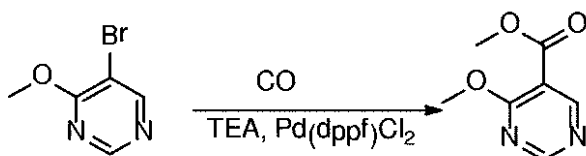


3-メトキシピリジン-4-カルボニトリル (200 mg、1.49 mmol)、NH₃ 水溶液 (314 mg、2.24 mmol、25%)、および MeOH (5 mL) 中のラネーニッケル (30 mg) の混合物を室温で N₂ (45 psi) 雰囲気下において3時間攪拌した。反応混合物を濾過して触媒を除去し、濾過ケーキを MeOH (10 mL × 3) で洗浄した。濾液を真空下で濃縮した。残留物を 1 M HCl (30 mL) に溶解し、溶液を凍結乾燥させて、(3-メトキシ-4-ピリジル)メタンアミン塩酸塩 (296 mg) を得た。MeCN (5 mL) 中の (3-メトキシ-4-ピリジル)メタンアミン塩酸塩 (100 mg、0.57 mmol)、Ambersep 900 (OH) およびイオン交換樹脂 (150 mg) の混合物を室温で0.5時間攪拌した。Universal 試験紙により、溶液の pH が 9~10 であることが示された。反応混合物を濾過して、樹脂を除去し、濾液を無水 Na₂SO₄ で乾燥させて、濾過し、真空下で濃縮して、(3-メトキシ-4-ピリジル)メタンアミンが得られた。

【0 2 6 3】

メチル 4-メトキシピリミジン-5-カルボキシレートの製造

【化 1 5 5】

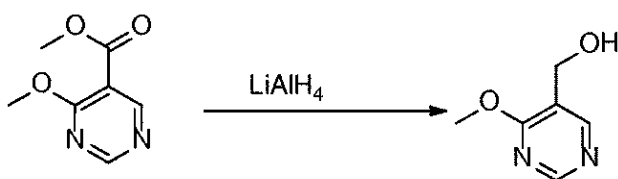


MeOH (20 mL) 中の 5-ブロモ-4-メトキシピリミジン (1 g、5.29 mmol) の溶液にトリエチルアミン (1.07 g、10.58 mmol) および Pd(dppf)Cl₂ (774 mg、1.06 mmol) を添加した。懸濁液を脱気し、CO で数回パージした。CO (50 psi) 下において混合物を 80 °C で 16 時間加熱した。セライトを通して、混合物を濾過し、濾液を濃縮した。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル) によって残留物を精製して、メチル 4-メトキシピリミジン-5-カルボキシレートを得た。

【0 2 6 4】

(4-メトキシピリミジン-5-イル)メタノールの製造

【化 1 5 6】



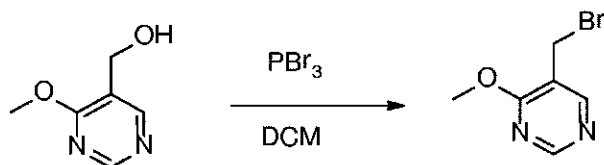
THF (5 mL) 中のメチル 4-メトキシピリミジン-5-カルボキシレート (250 mg、1.49 mmol) の溶液に LiAlH₄ (169 mg、4.46 mmol) を -40 °C で添加した。混合物を -40 °C で 0.5 時間攪拌し、15% NaOH (0.5 mL) を添加した。混合物を酢酸エチル (20 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を水 (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル) によって残留物を精製して、(4

ーメトキシピリミジン-5-イル) メタノールを得た。

【0265】

5-(ブロモメチル)-4-メトキシピリミジンの製造

【化157】



10

無水ジクロロメタン (2 mL) 中の (4-メトキシピリミジン-5-イル) メタノール (50 mg、0.36 mmol) の溶液に PBr_3 (144 mg、0.53 mmol) を 0℃ で添加した。混合物を 0℃ で 0.5 時間攪拌した。混合物を濃縮し、氷水 (5 g) を加えた。水層を酢酸エチル (20 mL × 2) で抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、5-(ブロモメチル)-4-メトキシピリミジン (70 mg、未精製) を得た。

【0266】

3-ブロモ-2-(エトキシ-d₅)ピリジンの製造

【化158】



20

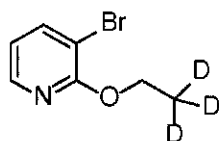
THF (13 mL) に NaH (オイル中の 60% 分散液) (227 mg、5.68 mmol) を懸濁し、氷浴温度に冷却した。THF (1.2 mL) 中のエタノール-d₆ (296 mg、5.68 mmol) の溶液を一滴ずつ添加した。得られた懸濁液を 10 分間にわたって氷浴温度で攪拌し、その後、冷却浴を取り除き、0.5 時間攪拌を続けた。得られた混合物を氷浴温度に再び冷却し、THF (1.2 mL) 中の 3-ブロモ-2-フルオロピリジン (500 mg、2.84 mmol) の溶液を一滴ずつ添加した。氷浴温度で 15 分間攪拌した後、冷却を取り除き、室温でさらに 45 分間攪拌を続け、その後、還流冷却器を挿入し、混合物を 65℃ に 10 時間加熱した。混合物を氷浴温度に再冷却し、数滴の水でクエンチした。溶媒の大部分を真空下で除去した。得られた残留物は、酢酸エチル (25 mL) とブライン (10 mL) との間で分配された。有機層を乾燥させて (Na_2SO_4)、濃縮した。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン/酢酸エチル) によって残留物を精製して、3-ブロモ-2-(エトキシ-d₅)ピリジンを得た。

30

【0267】

以下の化合物を同様の手法で製造した。

【化159】



40

3-ブロモ-2-フルオロピリジンおよびエタノール-2, 2, 2-d₃ から製造された 3-ブロモ-2-(エトキシ-2, 2, 2-d₃)ピリジン。

50

【化160】

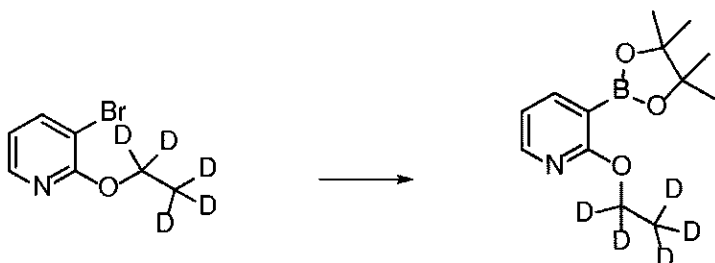


3-ブロモ-2-フルオロピリジンおよびエタノール（1，1-d₂）から製造された3-ブロモ-2-（エトキシ-1，1-d₂）ピリジン。

【0268】

2-（エトキシ-d₅）-3-（4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロラン-2イル）ピリジンの製造

【化161】

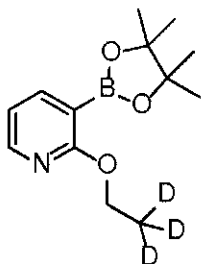


1，4-ジオキサン（2．5ml）中の3-ブロモ-2-（エトキシ-d₅）ピリジン（152mg、0．73mmol）、4，4，4'，4'，5，5，5'，5'-オクタメチル-2，2'-ビ（1，3，2-ジオキサボロラン）（242mg、0．95mmol）、PdCl₂（dppf）-CH₂Cl₂（120mg、0．15mmol）およびKOAc（216mg、2．20mmol）の懸濁液を、懸濁液に約3分間N₂を通気することによって脱気し、その後、110℃に4．5時間加熱した。得られた懸濁液を酢酸エチル（10ml）で希釈し、セライトのショートパッドを通して濾過し、それを酢酸エチル（2×10ml）ですすいだ。溶媒の大部分を真空下で除去した。得られた残留物を酢酸エチル（50ml）に溶解し、ブライン（30ml）で洗浄した。有機層を乾燥させ（Na₂SO₄）、濾過し、濃縮した。シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー（ヘプタンから酢酸エチルへの溶離）による精製により、2-（エトキシ-d₅）-3-（4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロラン-2イル）ピリジンが得られた。

【0269】

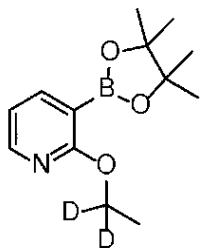
以下の化合物を同様の手法で製造した。

【化162】



3-ブロモ-2-（エトキシ-2，2，2-d₃）ピリジンから製造された2-（エトキシ-2，2，2-d₃）-3-（4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロラン-2イル）ピリジン。

【化 1 6 3】

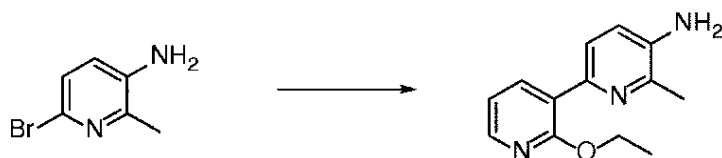


3-ブromo-2-(エトキシ-1,1-d₂)ピリジンから製造された2-(エトキシ-1,1-d₂)-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン。

【0 2 7 0】

2'-エトキシ-6-メチル-[2,3'-ビピリジン]-5-アミンの製造

【化 1 6 4】

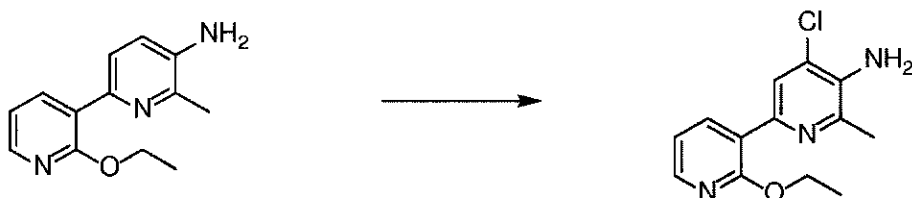


1,4-ジオキサン(126ml)および水(12ml)中の6-ブromo-2-メチルピリジン-3-アミン(2.5g、13.4mmol)、2-エトキシ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン(5.0g、20.1mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂(2.18g、2.67mmol)および炭酸カリウム(3.69g、26.7mmol)の混合物にN₂を10分間通気した。還流冷却器を挿入し、不活性雰囲気下において反応混合物を105℃で2.5時間攪拌し、その後、溶媒の大部分を真空下で除去した。得られた残留物を酢酸エチル(150ml)に溶解し、セライトのショートパッドを通して濾過し、それを酢酸エチル(2×50ml)ですすいだ。シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー(ヘプタン~ヘプタン/ジクロロメタン(1:1)~ヘプタン/ジクロロメタン/酢酸エチル(1:1:1.5)での溶離)による濃縮および精製により、2'-エトキシ-6-メチル-[2,3'-ビピリジン]-5-アミンが得られた。

【0 2 7 1】

4-クロロ-2'-エトキシ-6-メチル-[2,3'-ビピリジン]-5-アミンの製造

【化 1 6 5】



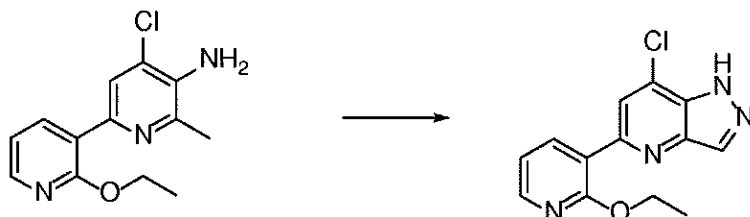
不活性雰囲気下において、NMP(104ml)中の2'-エトキシ-6-メチル-[2,3'-ビピリジン]-5-アミン(7.40g、22.6mmol)およびN-クロロスクシンイミド(3.77g、28.2mmol)を室温で15分間攪拌した。還流冷却器を挿入し、その溶液を80℃に3.5時間加熱し、その後、それを室温にして、酢酸エチル(300ml)と飽和NaHCO₃水溶液(3×200ml)との間で分配した。合わせた水層を酢酸エチル(50ml)で抽出した。合わせた有機層をさらにブライン(2×100ml)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濃縮した。シリカゲル上でのフラッシュ

ュクロマトグラフィー（ヘプタン／酢酸エチル）によって残留物を精製して、4-クロロ-2'-エトキシ-6-メチル-[2,3'-ビピリジン]-5-アミンを得た。

【0272】

7-クロロ-5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジンの製造

【化166】



10

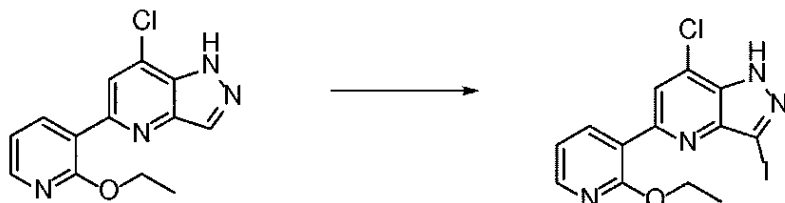
不活性雰囲気下において、トルエン（84 mL）および酢酸（28 mL）中の4-クロロ-2'-エトキシ-6-メチル-[2,3'-ビピリジン]-5-アミン（4.01 g、12.2 mmol）および酢酸カリウム（2.98 g、30.4 mmol）の懸濁液を氷浴温度で5分間攪拌した。亜硝酸イソペンチル（2.71 g、23.11 mmol）を5分間一滴ずつ添加した。10分にわたって氷浴温度で攪拌した後、還流冷却器を挿入し、混合物を35℃に2.5時間加熱した。溶媒の大部分を真空下で除去した。得られた残留物を酢酸エチル（350 mL）に懸濁し、飽和NaHCO₃水溶液（2×250 mL）、ブライン（200 mL）で洗浄し、乾燥させ（Na₂SO₄）、濃縮した。シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー（ヘプタン／酢酸エチル）によって残留物を精製して、7-クロロ-5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジンを得た。

20

【0273】

7-クロロ-5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-3-ヨード-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジンの製造

【化167】



30

不活性雰囲気下において、DMF（50.0 mL）中の7-クロロ-5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン（1.0 g、3.64 mmol）およびN-ヨードスクシンイミド（1.11 g、4.91 mmol）の溶液を室温で15分間攪拌し、その後、還流冷却器を挿入し、攪拌を35℃で11時間続けた。その溶液を酢酸エチル（350 mL）で希釈し、10% Na₂S₂O₃水溶液（100 mL）、飽和NaHCO₃水溶液（2×150 mL）およびブライン（50 mL）で洗浄した。有機層を乾燥させ（Na₂SO₄）、濃縮して、7-クロロ-5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-3-ヨード-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジンが得られ、それをさらに精製することなく使用した。

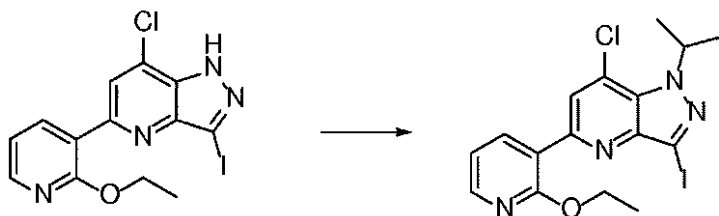
40

【0274】

7-クロロ-5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-3-ヨード-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジンの製造

50

【化168】

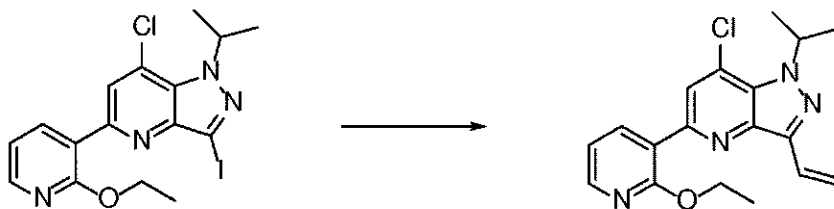


THF (25 ml) 中の7-クロロ-5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-3-ヨード-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン (1.0 g、2.25 mmol)、イソプロパノール (0.60 ml、7.86 mmol) およびトリフェニルホスフィン (2.06 g、7.86 mmol) の氷冷溶液にTHF (3.0 ml) 中のジイソプロピルアゾジカルボキシレート (1.59 g、7.86 mmol) の溶液を不活性雰囲気下で一滴ずつ添加した。氷浴温度で0.5時間攪拌した後、溶液を室温にし、攪拌を4.5時間続けた。溶媒の大部分を真空下で除去し、得られた残留物を酢酸エチル (150 ml) に溶解し、飽和NaHCO₃ (150 ml)、ブライン (100 ml) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮した。シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー (ヘプタンから酢酸エチルへの溶離勾配) による精製により、7-クロロ-5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-3-ヨード-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジンが得られた。

【0275】

7-クロロ-5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-ビニル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジンの製造

【化169】



1,4-ジオキサン (0.30 ml) 中の7-クロロ-5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-3-ヨード-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン (10 mg、0.023 mmol)、トリブチル(ビニル)スタンナン (9.9 μl、0.034 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (4 mg、5.7 μmol) の懸濁液に2分間にわたってN₂を通気した。混合物を105℃で6.5時間攪拌し、その後、さらにトリブチル(ビニル)スタンナン (5.0 μl、0.017 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (1.6 mg、2.3 μmol) および1,4-ジオキサン (0.15 ml) を添加した。N₂を2分間にわたって通気することによって混合物を脱気し、5時間105℃に再加熱した。溶媒の大部分を真空下で除去した。得られた残留物を酢酸エチル (20 ml) に溶解し、ブライン (100 ml) で洗浄し、乾燥させた (Na₂SO₄)。真空下で濃縮して残留物が得られ、それをシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー (ヘプタンから酢酸エチルへの溶離勾配) によって精製して、7-クロロ-5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-ビニル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジンが得られた。

【0276】

1-(7-クロロ-5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)エタン-1,2-ジオールの製造

10

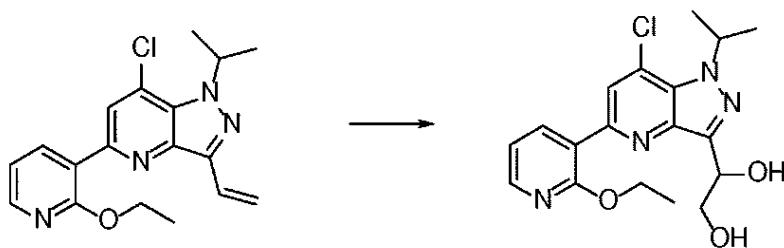
20

30

40

50

【化170】

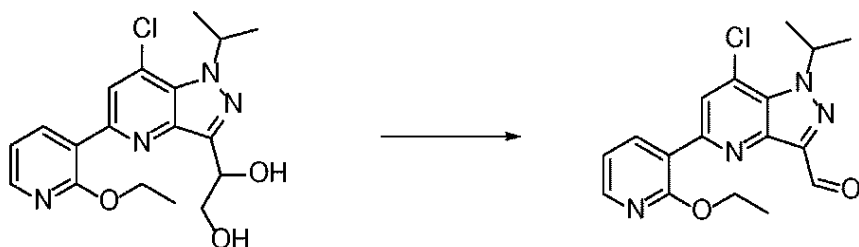


THF (0.29 ml) および水 (0.10 ml) 中の7-クロロ-5-(2-エトキシ
ピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ[4,3-b]
ピリジン (10 mg、0.03 mmol)、オスミウムテトラオキシド (2-メチル-2-
プロパノール中2.5重量%) (37 μ l、2.9 μ mol)、N-メチルモルホリン
(50%水溶液として) (14 mg、0.06 mmol) の混合物を室温で24時間攪拌
した。反応を室温において10% Na₂S₂O₃ 水溶液 (0.2 ml) でクエンチし、得
られた混合物を5分間攪拌し、ブライン (0.3 ml) で希釈し、酢酸エチル (2 $\times$ 5 ml
で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮して、粗製1-(7-
クロロ-5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾ
ロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)エタン-1,2-ジオールが得られ、それをさら
に精製することなく使用した。

【0277】

7-クロロ-5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラ
ゾロ[4,3-b]ピリジン-3-カルバルデヒドの製造

【化171】



THF (0.25 ml) および水 (55 μ l) 中の1-(7-クロロ-5-(2-エトキシ
ピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-
3-イル)エタン-1,2-ジオール (9.0 mg、0.024 mmol) および過ヨウ
素酸ナトリウム (7.7 mg、0.04 mmol) の混合物を室温で40分間攪拌し、そ
の後、過ヨウ素酸ナトリウム (10.0 mg、0.05 mmol) と水3滴を添加した。
さらに15分間攪拌した後、得られた懸濁液を酢酸エチル (5 ml) で希釈して、3分間
攪拌した。セライトのショートパッドを通して、混合物を濾過し、それを酢酸エチル (2
 $\times$ 5 ml) ですすいだ。合わせた濾液をブライン (5 ml) で洗浄し、乾燥させ (Na₂
SO₄)、濃縮して、7-クロロ-5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソ
プロピル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-カルバルデヒドが得られ、それ
をさらに精製することなく使用した。

【0278】

(7-クロロ-5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-1H-ピ
ラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)メタノールの製造

10

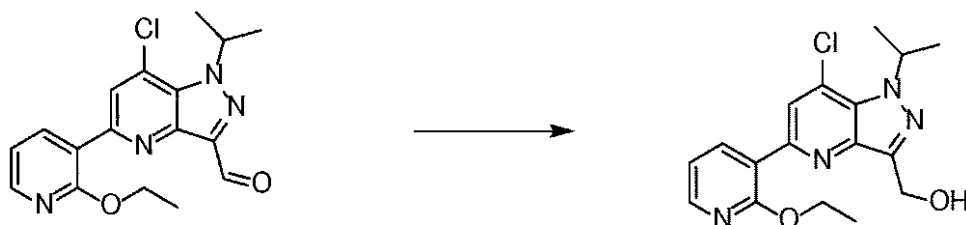
20

30

40

50

【化 1 7 2】

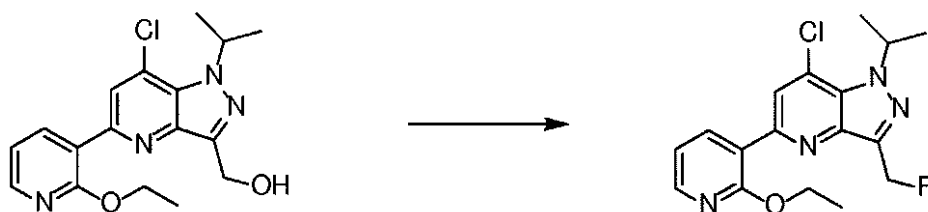


不活性雰囲気下において、メタノール（0.1 ml）中の7-クロロ-5-（2-エトキシピリジン-3-イル）-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ〔4,3-b〕ピリジン-3-カルバルデヒド（4.0 mg、0.01 mmol）の氷冷溶液にNaBH₄（2.0 mg、0.05 mmol）を添加した。氷浴温度で5分間攪拌した後、得られた溶液を室温にし、攪拌を1時間続けた。氷浴温度に再び冷却し、水数滴でクエンチした。溶媒の大部分を真空下で除去した。得られた残留物を酢酸エチル（15 ml）とブライン（10 ml）との間で分配した。水層を酢酸エチル（5 ml）で抽出し戻した。合わせた有機層を乾燥させ（Na₂SO₄）、濃縮した。シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー（ヘプタン／酢酸エチル）によって残留物を精製して、（7-クロロ-5-（2-エトキシピリジン-3-イル）-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ〔4,3-b〕ピリジン-3-イル）メタノールを得た。

【0 2 7 9】

7-クロロ-5-（2-エトキシピリジン-3-イル）-3-（フルオロメチル）-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ〔4,3-b〕ピリジンの製造

【化 1 7 3】



CHCl₃（0.2 ml）中の（7-クロロ-5-（2-エトキシピリジン-3-イル）-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ〔4,3-b〕ピリジン-3-イル）メタノール（4.0 mg、0.01 mmol）の氷冷溶液に三フッ化ジエチルアミノ硫黄（5 μl、0.04 mmol）を添加した。反応バイアルにキャップし、溶液を0℃で5分間攪拌し、その後、冷却浴を取り除き、攪拌を室温で12時間続けた。溶液を酢酸エチル（5 ml）で希釈して、飽和NaHCO₃水溶液（2×15 ml）、ブライン（10 ml）で洗浄し、乾燥させ（Na₂SO₄）、濃縮した。シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー（ヘプタン／酢酸エチル）によって残留物を精製して、7-クロロ-5-（2-エトキシピリジン-3-イル）-3-（フルオロメチル）-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ〔4,3-b〕ピリジンを得た。

【0 2 8 0】

7-クロロ-3-（ジフルオロメチル）-5-（2-エトキシピリジン-3-イル）-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ〔4,3-b〕ピリジンの製造

10

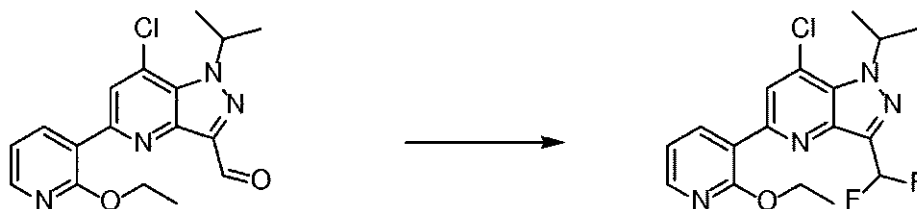
20

30

40

50

【化 1 7 4】



不活性雰囲気下において、ジクロロメタン（0.15 mL）中の7-クロロ-5-（2-エトキシピリジン-3-イル）-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-カルバルデヒド（5.0 mg、0.01 mmol）および三フッ化ジエチルアミノ硫黄（10 μ L、0.08 mmol）の溶液を室温で4.5時間攪拌した。混合物を酢酸エチル（20 mL）で希釈し、飽和NaHCO₃水溶液（10 mL）およびブライン（10 mL）で洗浄した。有機層を乾燥させ（Na₂SO₄）、濃縮した。シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー（ヘプタン／酢酸エチル）によって残留物を精製して、7-クロロ-3-（ジフルオロメチル）-5-（2-エトキシピリジン-3-イル）-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジンを得た。

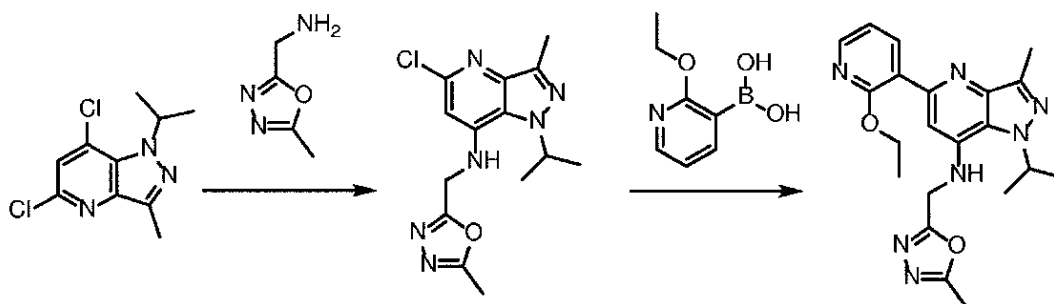
【実施例】

【0281】

本発明の化合物

実施例1：5-（2-エトキシピリジン-3-イル）-1-イソプロピル-3-メチル-N-（（5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）メチル）-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン

【化 1 7 5】



NMP（2 mL）中の5,7-ジクロロ-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン（100 mg、0.41 mmol）の溶液にCsF（187 mg、1.23 mmol、45 μ L）および（5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）メタンアミン塩酸塩（74 mg、0.49 mmol）を添加した。混合物を100℃で18時間攪拌した。水（30 mL）を添加し、混合物を酢酸エチル（30 mL $\times$ 3）で抽出した。合わせた有機層をブライン（20 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。分取HPLCによって粗混合物を精製して、5-クロロ-1-イソプロピル-3-メチル-N-（（5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）メチル）-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン（50 mg）を得た。

【0282】

ジオキサン（2 mL）およびH₂O（0.7 mL）中の5-クロロ-1-イソプロピル-3-メチル-N-（（5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）メチル）-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン（50 mg、70 μ mol）および（2-エトキシピリジン-3-イル）ボロン酸（21 mg、0.13 mmol）の溶液にCs₂CO₃（57 mg、175 μ mol）およびPd（1,1'-ビス（ジフェニルフ

オスフィノ)フェロセン) Cl_2 (10 mg、14 μmol) を添加した。混合物を窒素で3分間パージし、次いでマイクロ波照射下において100℃で30分間攪拌した。水(30 mL)を添加し、混合物を酢酸エチル(30 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(20 mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。分取TLC(ジクロロメタン:メタノール=20:1)によって粗混合物を2回精製し、次いでHPLCによってさらに粗生成物を精製して、5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-((5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン(6.1 mg)を得た。

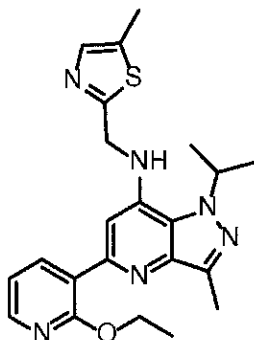
^1H NMR (クロロホルム- d , 400 MHz) δ 8.28–8.26 (m, 1H), 8.19–8.18 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.05–7.02 (m, 1H), 5.27 (brs, 1H), 4.96–4.90 (m, 1H), 4.71 (d, $J=1.2$ Hz, 2H), 4.53–4.48 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 1.66 (d, $J=6.4$ Hz, 6H), 1.43 (t, $J=6.8$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 408.2 (MH^+); $t_R=2.08$ 分(方法B)。

【0283】

以下の実施例を同様の手法で製造した。

実施例2: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(5-メチルチアゾール-2-イル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン

【化176】



(5-メチルチアゾール-2-イル)メタンアミンジヒドロクロリドおよび5,7-ジクロロ-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジンから製造された。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) δ 8.21–8.14 (m, 2H), 7.42 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 7.21 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.11–7.05 (m, 2H), 5.23 (hept, $J=6.4$ Hz, 1H), 4.75 (d, $J=5.5$ Hz, 2H), 4.31 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.50 (d, $J=6.4$ Hz, 6H), 1.24 (t, $J=7.1$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 423 (MH^+); $t_R=0.61$ 分(方法D)。

【0284】

実施例3: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン

10

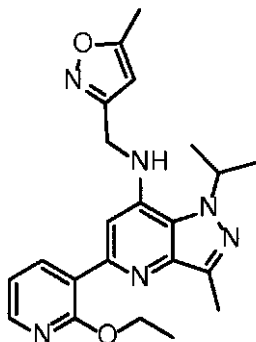
20

30

40

50

【化 1 7 7】



10

(5-メチルイソキサゾール-3-イル)メタンアミンおよび5,7-ジクロロ-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジンから製造された。

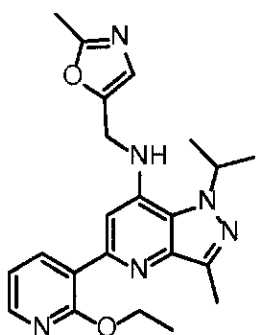
^1H NMR (クロロホルム- d , 500 MHz) δ 8.28 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 8.29–8.17 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.19 (br s, 1H), 4.90 (hept, $J=6.4$ Hz, 1H), 4.59 (d, $J=5.2$ Hz, 2H), 4.50 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.66 (d, $J=6.1$, 6H), 1.43 (q, $J=7.1$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 407.3 (MH^+); $t_R=0.54$ 分 (方法E)。

20

【0 2 8 5】

実施例4：5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(2-メチルオキサゾール-5-イル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン

【化 1 7 8】



30

(2-メチルオキサゾール-5-イル)メタンアミンおよび5,7-ジクロロ-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジンから製造された。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 600 MHz) δ 8.21–8.15 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.09 (dd, $J=7.3, 4.8$ Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.82 (t, $J=5.7$ Hz, 1H), 5.16 (hept, $J=6.4$ Hz, 1H), 4.55 (d, $J=5.5$ Hz, 2H), 4.39 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.45 (d, $J=6.4$ Hz, 6H), 1.26 (t, $J=7.0$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 407.1 (MH^+); $t_R=0.53$ 分 (方法D)。

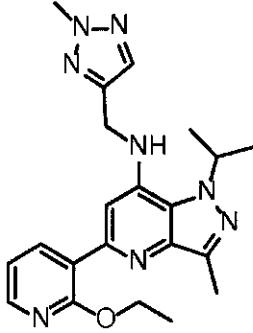
40

【0 2 8 6】

実施例5：5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(2-メチルトリアゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン

50

【化 179】



10

(2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メタンアミンおよび5,7-ジクロロ-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジンから製造された。

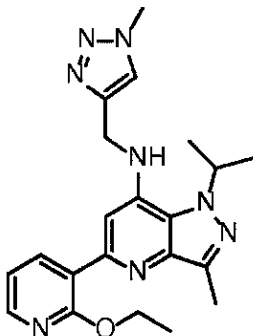
^1H NMR (DMSO- d_6 , 600 MHz) δ 8.21–8.15 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.10–7.08 (m, 2H), 6.88 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 5.19 (hept, $J=6.3$ Hz, 1H), 4.59 (d, $J=5.1$ Hz, 2H), 4.34 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 4.11 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.48 (d, $J=5.7$ Hz, 6H), 1.28–1.20 (t, $J=7.0$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 407.1 (MH^+); $t_R=0.55$ 分 (方法D)。

20

【0287】

実施例6：5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(1-メチルトリアゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン

【化 180】



30

(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メタンアミンおよび5,7-ジクロロ-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジンから製造された。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 600 MHz) δ 8.21–8.14 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.08 (dd, $J=7.3, 4.9$ Hz, 1H), 6.88 (t, $J=5.7$ Hz, 1H), 5.18 (hept, $J=6.4$ Hz, 1H), 4.59 (d, $J=5.6$ Hz, 2H), 4.34 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.47 (d, $J=6.3$ Hz, 6H), 1.25 (t, $J=7.0$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 407.3 (MH^+); $t_R=0.45$ 分 (方法E)。

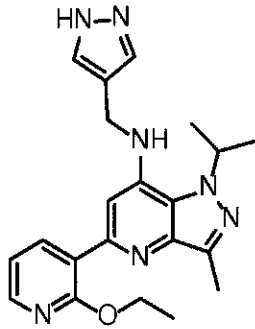
40

【0288】

実施例7：5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-

50

(1H-ピラゾール-4-イルメチル) ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン
【化181】



10

(1H-ピラゾール-4-イル) メタンアミン塩酸塩および5, 7-ジクロロ-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジンから製造された。

¹H NMR (クロロホルム-d, 600MHz) δ 8.27 (dd, J=7.3, 2.0 Hz, 1H), 8.18 (dd, J=4.8, 1.9 Hz, 1H), 7.69 (s, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.03 (dd, J=7.3, 4.9 Hz, 1H), 4.76 (hept, J=6.4 Hz, 1H), 4.55 (brds, 1H), 4.46 (m, 4H), 2.63 (s, 3H), 1.59 (d, J=6.5 Hz, 6H), 1.39 (t, J=7.0 Hz, 3H).

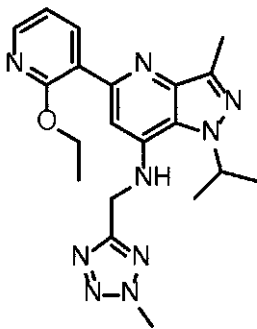
20

LC-MS (m/z) 392.1 (MH⁺); t_R=0.50分 (方法D).

【0289】

実施例8: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(2-メチルテトラゾール-5-イル)メチル]ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン

【化182】



30

(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) メタンアミンおよび5, 7-ジブromo-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジンから製造された。

¹H NMR (クロロホルム-d, 400MHz) δ 8.27 (dd, J=7.2, 2.0 Hz, 1H), 8.18 (dd, J=5.2, 2.0 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.04-7.01 (m, 1H), 5.33-5.31 (m, 1H), 4.96-4.93 (m, 1H), 4.80 (d, J=5.2 Hz, 2H), 4.50 (q, J=6.8 Hz, 2H), 4.39 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 1.67 (d, J=6.4 Hz, 6H), 1.44 (t, J=6.8 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 408.1 (MH⁺); t_R=1.96分 (方法C).

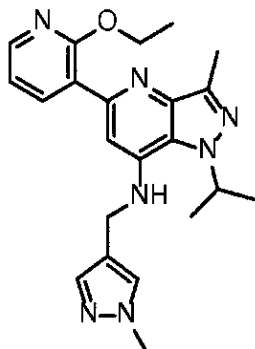
40

【0290】

実施例9: 5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン

50

【化 183】

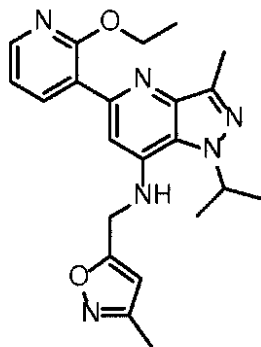


(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタンアミンおよび5,7-ジブromo-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジンから製造された。
 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 8.18–8.16 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.10–7.06 (m, 2H), 6.68–6.65 (m, 1H), 5.19–5.12 (m, 1H), 4.39–4.34 (m, 4H), 3.77 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.15 (d, $J=6.4$ Hz, 6H), 1.25 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 406.1 (MH^+); $t_R=2.50$ 分 (方法B).

【0291】

実施例10: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(3-メチルイソキサゾール-5-イル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン

【化 184】



(3-メチルイソキサゾール-5-イル)メタンアミンおよび5,7-ジクロロ-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジンから製造された。
 ^1H NMR (クロロホルム- d , 400 MHz) δ 8.28–8.26 (m, 1H), 8.15–8.18 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.04–7.00 (m, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.87 (brs, 2H), 4.66–4.65 (m, 2H), 4.45 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.63 (d, $J=6.8$ Hz, 6H), 1.36 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 407.1 (MH^+); $t_R=2.05$ 分 (方法C).

【0292】

実施例11: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(2-メチルチアゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン

10

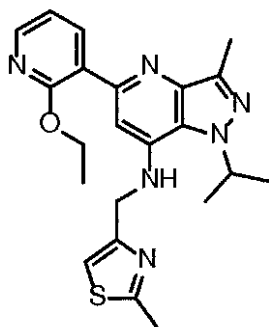
20

30

40

50

【化 185】



10

(2-メチルチアゾール-4-イル)メタンアミンおよび5,7-ジブromo-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジンから製造された。

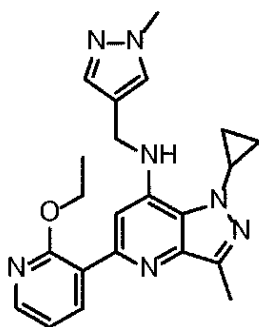
^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) δ 8.26 (dd, $J_{JJ}=7.6$, 2.0 Hz, 1H), 8.17 (dd, $J=4.8$, 2.0 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.05–7.01 (m, 2H), 5.40–5.27 (m, 1H), 4.96–4.90 (m, 1H), 4.59 (d, $J=5.2$ Hz, 2H), 4.46 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 1.65 (d, $J=6.4$ Hz, 6H), 1.38 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 423 (MH^+); $t_R=1.90$ 分 (方法A)

20

【0293】

実施例12: 1-シクロプロピル-5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン

【化 186】



30

(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタンアミンおよび5,7-ジブromo-1-シクロプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジンから製造された。

^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz): δ 8.26–8.23 (m, 1H), 8.19–8.17 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.04–7.01 (m, 1H), 5.64 (brs, 1H), 4.50–4.45 (m, 2H), 4.39 (d, $J=4.4$ Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.72–3.70 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 1.46–1.38 (m, 5H), 1.16–1.11 (m, 2H). LC-MS (m/z) 404.1 (MH^+); $t_R=1.88$ 分 (方法C)。

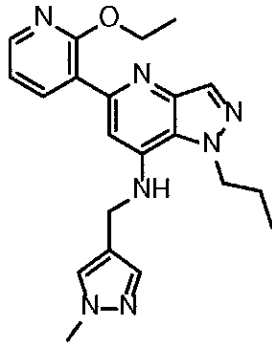
40

【0294】

実施例13: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]-1-プロピル-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン

50

【化 187】

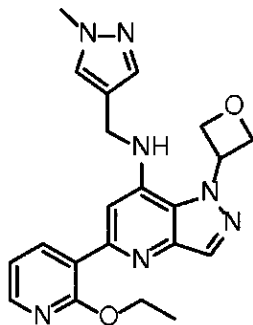


(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタンアミンジヒドロクロリドおよび5,7-ジブromo-1-プロピル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジンから製造された。
 ^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) δ 8.16–8.11 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.97–6.94 (m, 1H), 4.42–4.32 (m, 7H), 3.86 (s, 3H), 1.85 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.33 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.86 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 392.2 (MH^+); $t_R=1.87$ 分 (方法C)。

【0295】

実施例 14: 5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン

【化 188】



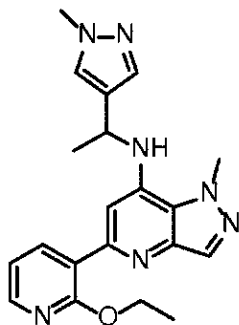
(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタンアミンおよび7-ブromo-5-クロロ-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジンから製造された。

^1H NMR (メタノール-d₄, 600 MHz) δ 8.18–8.14 (m, 2H), 7.95 (dd, $J=7.3, 2.0$ Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.08–7.04 (m, 2H), 6.24–6.17 (m, 1H), 5.24–5.18 (m, 2H), 5.15–5.08 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.38 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 1.26 (t, $J=7.0$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 406.2 (MH^+); $t_R=0.41$ 分 (方法D)。

【0296】

実施例 15: 5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-メチル-N-(1-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン (ラセミ)

【化 189】



10

1-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)エタン-1-アミンおよび7-ブロモ-5-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジンから製造された。

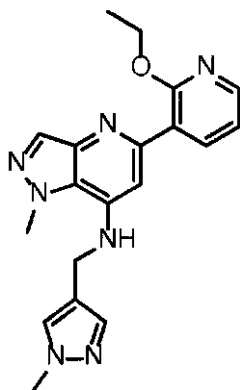
^1H NMR (クロロホルム- d , 500 MHz) δ 8.24–8.17 (m, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.03 (dd, $J=7.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.84 (m, 1H), 4.73 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 4.54–4.37 (m, 2H), 4.35 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 1.72 (d, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.36 (t, $J=6.5$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 378.2 (MH^+); $t_R=0.44$ 分 (方法 D)。

20

【0297】

実施例 16: 5-((2-エトキシピリジン-3-イル)-(1-メチル-N-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン方法

【化 190】



30

((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタンアミンおよび5,7-ジブロモ-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジンから製造された。

^1H NMR (メタノール- d_4 , 400 MHz) δ 8.15–8.14 (m, 1H), 7.93–7.92 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.038 (dd, $J=4.8$ Hz, $J=6.8$ Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.40–4.34 (m, 6H), 3.83 (s, 3H), 1.25 (t, $J=6.8$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 364.1 (MH^+); $t_R=1.71$ 分 (方法 C)。

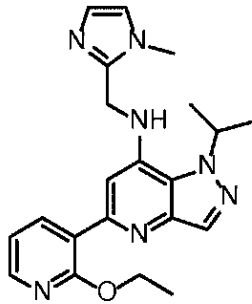
40

【0298】

実施例 17: 5-((2-エトキシ-3-ピリジル)-(1-イソプロピル-N-[(1-メチルイミダゾール-2-イル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン

50

【化 191】



10

(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メタンアミンおよび5,7-ジブromo-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジンから製造された。

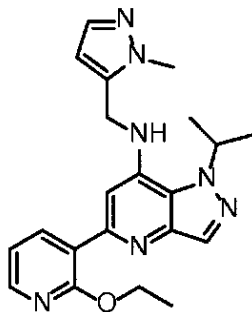
^1H NMR (DMSO- d_6 , 600 MHz) δ 8.19 (dd, $J=4.9, 2.0$ Hz, 1H), 8.09–8.12 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.13–7.05 (m, 2H), 6.83–6.76 (m, 2H), 5.25 (hept, $J=6.5$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J=4.9$ Hz, 2H), 4.42 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 1.51 (d, $J=6.4$ Hz, 6H), 1.38 (t, $J=7.0$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 392.1 (MH^+); $t_R=0.35$ 分 (方法D)。

20

【0299】

実施例18: 5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-N-((1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン

【化 192】



30

(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メタンアミンジヒドロクロリドおよび5,7-ジブromo-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジンから製造された。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 600 MHz) δ 8.20–8.12 (m, 3H), 7.33 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.08 (dd, $J=7.4, 4.8$ Hz, 1H), 6.89 (t, $J=5.4$ Hz, 1H), 6.19 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 5.29 (hept, $J=6.5$ Hz, 1H), 4.59 (d, $J=5.3$ Hz, 2H), 4.36 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 1.50 (d, $J=6.3$ Hz, 6H), 1.24 (t, $J=7.0$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 392.1 (MH^+); $t_R=0.49$ 分 (方法D)。

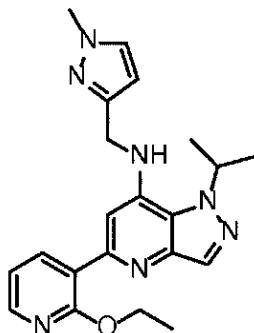
40

【0300】

実施例19: 5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-N-((1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン

50

【化 1 9 3】



10

(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メタンアミンおよび5,7-ジブromo-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジンから製造された。

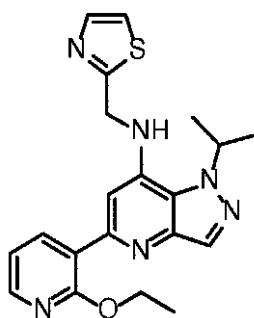
$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 600 MHz) δ 8.19–8.13 (m, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.59 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.07 (dd, $J=7.4, 4.8$ Hz, 1H), 6.85 (t, $J=5.7$ Hz, 1H), 6.17 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 5.27 (hept, $J=6.4$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J=5.6$ Hz, 2H), 4.36 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 1.50 (d, $J=6.3$ Hz, 6H), 1.29 (t, $J=7.0$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 392.1 (MH^+); $t_R=0.54$ 分 (方法D)。

20

【0301】

実施例20: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-(チアゾール-2-イルメチル)ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン

【化 1 9 4】



30

チアゾール-2-イルメタンアミン塩酸塩および5,7-ジブromo-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジンから製造された。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 600 MHz) δ 8.18–8.13 (m, 3H), 7.78 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 7.32 (t, $J=5.7$ Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.06 (dd, $J=6.9, 5.4$ Hz, 1H), 5.32 (hept, $J=6.5$ Hz, 1H), 4.86 (d, $J=5.6$ Hz, 2H), 4.29 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 1.54 (d, $J=6.4$ Hz, 6H), 1.21 (t, $J=7.0$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 395 (MH^+); $t_R=0.54$ 分 (方法D)

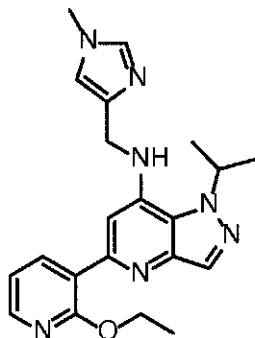
40

【0302】

実施例21: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(1-メチルイミダゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン

50

【化 195】



10

(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メタンアミンおよび5,7-ジブromo-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジンから製造された。

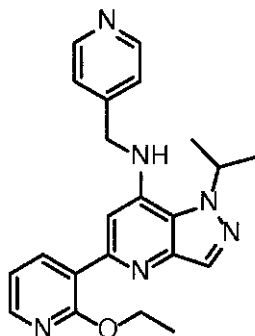
$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 600 MHz) δ 8.19–8.13 (m, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.07 (dd, $J=7.3, 4.9\text{ Hz}$, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.76 (t, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H), 5.25 (hept, $J=6.5\text{ Hz}$, 1H), 4.40 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 2H), 4.35 (q, $J=7.0\text{ Hz}$, 2H), 3.57 (s, 3H), 1.50 (d, $J=6.3\text{ Hz}$, 6H), 1.27 (t, $J=7.0\text{ Hz}$, 3H). LC-MS (m/z) 392.1 (MH^+); $t_R=0.39$ 分 (方法D)

20

【0303】

実施例22: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-(4-ピリジルメチル)ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン

【化 196】



30

ピリジン-4-イルメタンアミンおよび5,7-ジブromo-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジンから製造された。

$^1\text{H NMR}$ (メタノール- d_4 , 600 MHz) δ 8.52–8.48 (m, 2H), 8.11 (dd, $J=5.0, 1.9\text{ Hz}$, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.90 (dd, $J=7.4, 2.0\text{ Hz}$, 1H), 7.51–7.47 (m, 2H), 7.01 (dd, $J=7.4, 4.9\text{ Hz}$, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.28 (hept, $J=6.5\text{ Hz}$, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.19 (q, $J=7.1\text{ Hz}$, 2H), 1.64 (d, $J=6.4\text{ Hz}$, 6H), 1.07 (t, $J=7.0\text{ Hz}$, 3H). LC-MS (m/z) 389.1 (MH^+); $t_R=0.38$ 分 (方法D)。

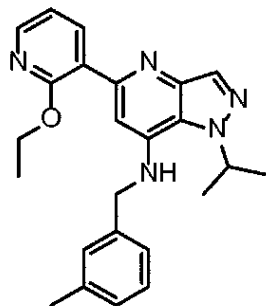
40

【0304】

実施例23: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-(m-トリルメチル)ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン

50

【化 1 9 7】



10

m-トリルメタンアミン塩酸塩および5,7-ジブromo-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジンから製造された。

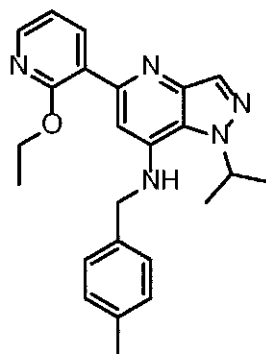
^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) δ 8.22–8.17 (m, 3H), 7.33–7.19 (m, 5H), 7.03–7.00 (m, 1H), 4.89–4.86 (m, 2H), 4.53 (d, $J=5.2$ Hz, 2H), 4.42 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.65 (d, $J=6.4$ Hz, 6H), 1.33 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 402.1 (MH^+); $t_R=2.57$ 分 (方法F)。

【0305】

20

実施例24: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-(p-トリルメチル)ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン

【化 1 9 8】



30

p-トリルメタンアミンおよび5,7-ジブromo-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジンから製造された。

^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) δ 8.23–8.17 (m, 3H), 7.34–7.32 (m, 2H), 7.24–7.22 (m, 3H), 7.03–7.00 (m, 1H), 4.89–4.74 (m, 2H), 4.52 (d, $J=4.8$ Hz, 2H), 4.42 (q, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.65 (d, $J=6.8$ Hz, 6H), 1.35 (t, $J=6.8$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 402.1 (MH^+); $t_R=2.17$ 分 (方法A)。

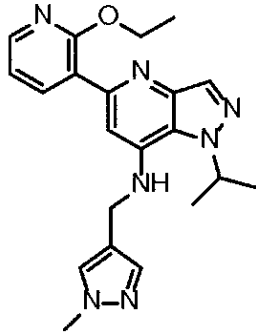
40

【0306】

実施例25: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン

50

【化 199】



10

(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタンアミンジヒドロクロリドおよび5,7-ジブromo-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジンから製造された。

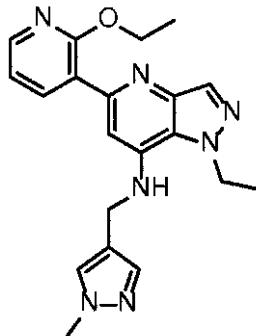
^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) δ 8.22–8.16 (m, 3H), 7.57 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.03–7.00 (m, 1H), 4.82–4.77 (m, 1H), 4.60 (brs, 1H), 4.46 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.39 (d, $J=4.8$ Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 1.62 (d, $J=6.4$ Hz, 6H), 1.39 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 392.2 (MH^+); $t_R=1.86$ 分 (方法C).

20

【0307】

実施例 26: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-エチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン

【化 200】



30

(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタンアミンおよび5,7-ジブromo-1-エチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジンから製造された。

^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) δ 8.22–8.11 (m, 3H), 7.56 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.03–7.00 (m, 1H), 4.56–4.39 (m, 7H), 3.92 (s, 3H), 1.51 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.38 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 378.2 (MH^+); $t_R=1.79$ 分 (方法G).

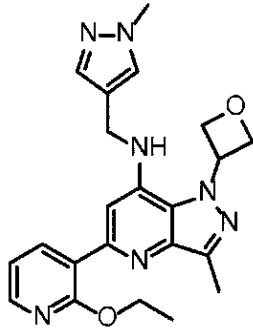
40

【0308】

実施例 27: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]-1-(オキセタン-3-イル)ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン

50

【化 2 0 1】



10

(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタンアミンおよび5,7-ジブロモ-3-メチル-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジンから製造された。

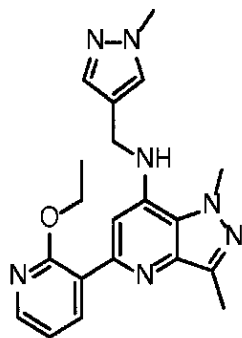
^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) δ 8.30–8.28 (m, 1H), 8.20–8.18 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.05–7.02 (m, 1H), 5.85–5.75 (m, 1H), 5.55 (brs, 1H), 5.18–5.11 (m, 4H), 4.51–4.45 (m, 2H), 4.41 (d, $J=4.8\text{ Hz}$, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 1.40 (t, $J=7.2\text{ Hz}$, 3H). LC-MS (m/z) 420.1 (MH^+); $t_R=1.99$ 分 (方法B)。

20

【0309】

実施例28: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1,3-ジメチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン

【化 2 0 2】



30

(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタンアミンおよび5,7-ジクロロ-1,3-ジメチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジンから製造された。

^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) δ 8.28–8.26 (m, 1H), 8.19–8.18 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.04–7.01 (m, 1H), 4.63 (brs, 1H), 4.47 (q, $J=6.8\text{ Hz}$, 2H), 4.38 (d, $J=4.8\text{ Hz}$, 2H), 4.23 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 1.39 (t, $J=7.2\text{ Hz}$, 3H). LC-MS (m/z) 378.2 (MH^+); $t_R=1.93$ 分 (方法B)。

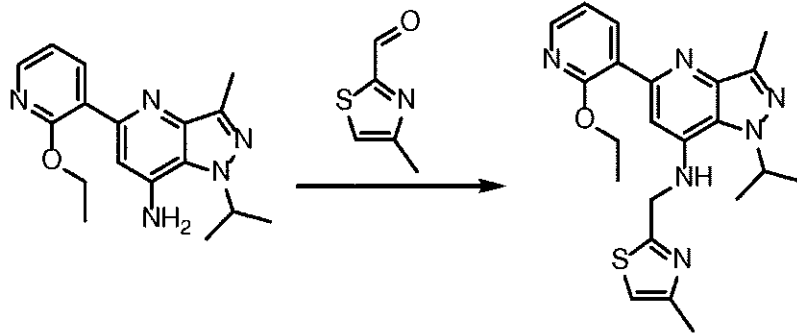
40

【0310】

実施例29: 5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-((4-メチルチアゾール-2-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン

50

【化 2 0 3】



10

THF (3 mL) 中の 5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン (50 mg、0.16 mmol) の溶液に Ti(i-PrO)₄ (91 mg、0.32 mmol、95 μ L) および 4-メチルチアゾール-2-カルバルデヒド (41 mg、0.32 mmol、35 μ L) を添加した。混合物を 50℃ で 18 時間攪拌した。反応混合物を 0℃ に冷却し、次いで NaBH₄ (30 mg、0.80 mmol) を混合物にゆっくりと添加し、反応を 0℃ で 10 分間攪拌した。水 (2 mL) を添加して、反応をクエンチし、得られた混合物を濾過し、残留物を酢酸エチル (20 mL $\times$ 2) で洗浄した。合わせた濾液をブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル = 2 : 1 ~ 1 : 1) によって残留物を精製して、続いて分取 HPLC によって精製し、5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-((4-メチルチアゾール-2-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン (14 mg) が得られた。

20

¹H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) δ 8.26-8.24 (m, 1H), 8.18-8.17 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.03-7.00 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 5.01-4.95 (m, 1H), 4.82 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.47-4.42 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.68 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.37 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 423.0 (MH⁺); t_R = 1.92 分 (方法 C)。

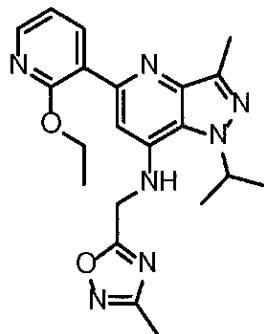
30

【0311】

以下の実施例を同様の手法で製造した。

実施例 30：5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン

【化 2 0 4】



40

3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-カルバルデヒドおよび 5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-

50

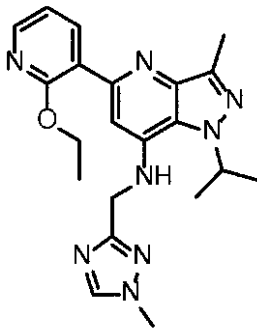
b] ピリジン-7-アミンから製造された。

^1H NMR (クロロホルム-d, 400MHz) δ 8.27 (dd, $J=7.2, 2.0$ Hz, 1H), 8.19–8.18 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.05–7.02 (m, 1H), 4.95 (brs, 1H), 4.76 (d, $J=4.8$ Hz, 2H), 4.49 (q, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.67 (d, $J=6.4$ Hz, 6H), 1.42 (t, $J=6.8$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 408.2 (MH^+); $t_R=2.31$ 分 (方法B)。

【0312】

実施例31: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(1-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン

【化205】



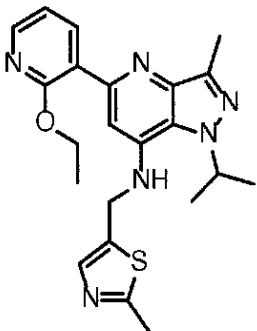
1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルバルデヒドおよび5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミンから製造された。

^1H NMR (クロロホルム-d, 400MHz) δ 8.27 (dd, $J=1.6, 7.2$ Hz, 1H), 8.18 (dd, $J=1.6, 4.8$ Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.04–7.01 (m, 1H), 5.50 (brs, 1H), 5.01–4.96 (m, 1H), 4.58 (d, $J=4.8$ Hz, 2H), 4.50 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 1.66 (d, $J=6.0$ Hz, 6H), 1.45 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 407.1 (MH^+); $t_R=1.87$ 分 (方法C)。

【0313】

実施例32: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(2-メチルチアゾール-5-イル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン

【化206】



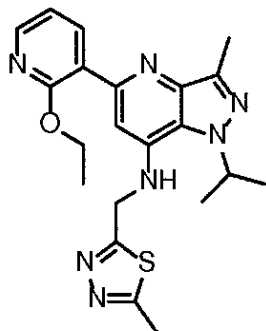
2-メチルチアゾール-5-カルバルデヒドおよび5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミンから製造された。

^1H NMR (クロロホルム- d , 400 MHz) δ 8.17–8.25 (m, 1H), 8.19–8.18 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.05–7.02 (m, 1H), 4.83–4.80 (m, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.48 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 1.62 (d, $J=6.4$ Hz, 6H), 1.40 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 423 (MH^+); $t_R=1.80$ 分 (方法A).

【0314】

実施例33: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン

【化207】



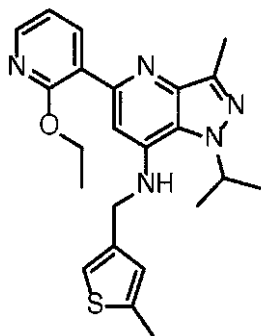
5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-カルバルデヒドおよび5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミンから製造された。

^1H NMR (クロロホルム- d , 400 MHz) δ 8.32–8.29 (m, 1H), 8.22–8.20 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.07–7.04 (m, 1H), 5.51 (brs, 1H), 4.97 (d, $J=5.2$ Hz, 2H), 4.57–4.48 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 1.69 (d, $J=6.4$ Hz, 6H), 1.42 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 424 (MH^+); $t_R=2.14$ 分 (方法B).

【0315】

実施例34: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(5-メチル-3-チエニル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン

【化208】



5-メチルチオフェン-3-カルバルデヒドおよび5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミンから製造された。

^1H NMR (クロロホルム- d , 400 MHz) δ 8.28–8.26 (m, 1H), 8.18–8.17 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.04–7.01 (m, 2

10

20

30

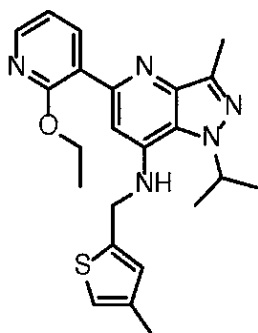
40

50

H), 6.80 (s, 1H), 4.84–4.77 (m, 1H), 4.66 (brs, 1H), 4.48–4.43 (m, 4H), 2.65 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 1.62 (d, J=6.8 Hz, 6H), 1.38 (t, J=7.2 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 422 (MH⁺); t_R=2.21分 (方法H).

【0316】

実施例35：5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(4-メチル-2-チエニル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン
【化209】



10

4-メチルチオフェン-2-カルバルデヒドおよび5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミンから製造された。

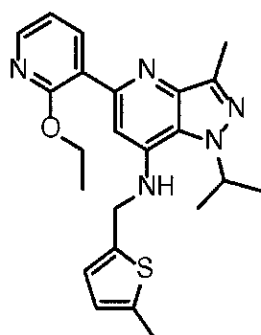
20

¹H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) δ 8.27 (dd, J=7.6, 1.6 Hz, 1H), 8.18 (dd, J=4.8, 2.0 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.04–7.01 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.86–4.81 (m, 1H), 4.72 (brs, 1H), 4.66–4.65 (m, 2H), 4.47 (q, J=7.2 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.62 (d, J=6.4 Hz, 6H), 1.39 (t, J=7.2 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 422.1 (MH⁺); t_R=1.78分 (方法I).

【0317】

実施例36：5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(5-メチル-2-チエニル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン
【化210】

30



40

5-メチルチオフェン-2-カルバルデヒドおよび5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミンから製造された。

¹H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) δ 8.28–8.25 (m, 1H), 8.18–8.17 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.04–7.01 (m, 1H), 6.90–6.89 (m, 1H), 6.67–6.66 (s, 1H), 4.86–4.81 (m, 1H), 4.72 (brs, 1H), 4.63–4.62 (m, 2H),

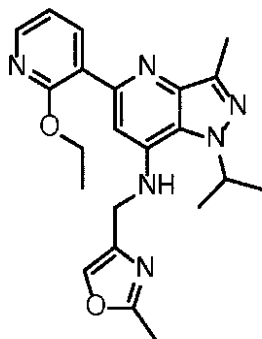
50

4.48 (q, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 1.62 (d, $J=6.4$ Hz, 6H), 1.39 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 422 (MH^+); $t_R=1.78$ 分 (方法I).

【0318】

実施例37: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(2-メチルオキサゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン

【化211】



10

2-メチルオキサゾール-4-カルバルデヒドおよび5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミンから製造された。

20

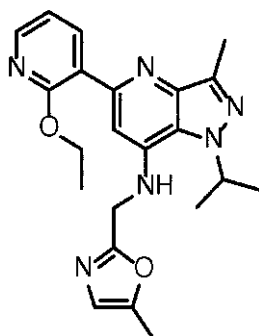
^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) δ 8.26-8.24 (m, 1H), 8.17-8.16 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.03-7.00 (m, 1H), 5.01 (brs, 1H), 4.88-4.83 (m, 1H), 4.49-4.44 (m, 2H), 4.39 (d, $J=5.2$ Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.62 (d, $J=6.8$ Hz, 6H), 1.38 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 407.1 (MH^+); $t_R=2.03$ 分 (方法C).

【0319】

30

実施例38: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(5-メチルオキサゾール-2-イル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン

【化212】



40

5-メチルオキサゾール-2-カルバルデヒドおよび5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミンから製造された。

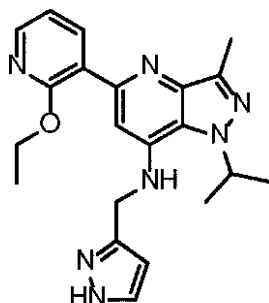
^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) δ 8.27-8.25 (m, 1H), 8.19-8.17 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.04-7.01 (m, 1

50

H), 6.75 (s, 1H), 5.41 (brs, 1H), 4.99–4.95 (m, 1H), 4.55 (d, J=4.8 Hz, 2H), 4.49 (q, J=7.2 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.67 (d, J=6.4 Hz, 6H), 1.44 (t, J=7.2 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 407.1 (MH⁺); t_R=2.06分 (方法C).

【0320】

実施例39：5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-(1H-ピラゾール-3-イルメチル)ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン
【化213】

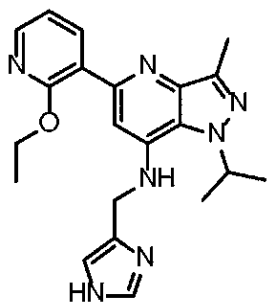


1H-ピラゾール-3-カルバルデヒドおよび5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミンから製造された。

¹H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) δ 8.25–8.23 (m, 1H), 8.18–8.16 (m, 1H), 7.58 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.03–7.00 (m, 1H), 6.35 (d, J=2.4 Hz, 1H), 5.31 (brs, 1H), 4.93–4.87 (m, 1H), 4.57 (d, J=4.8 Hz, 2H), 4.50–4.45 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.63 (d, J=6.4 Hz, 6H), 1.41 (t, J=7.2 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 392.1 (MH⁺); t_R=1.92分 (方法C).

【0321】

実施例40：5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-N-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン
【化214】



1H-イミダゾール-4-カルバルデヒドおよび5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミンから製造された。

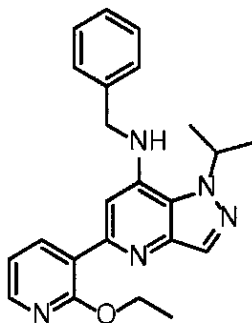
¹H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) δ 8.24–8.22 (m, 1H), 8.17–8.15 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.03–7.00 (m, 2H), 5.27 (brs, 1H), 4.92–4.86 (m, 1

H), 4.49–4.44 (m, 4H), 2.64 (s, 3H), 1.61 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 392.1 (MH⁺); t_R = 1.52 分 (方法 C).

【0322】

実施例 41: N-ベンジル-5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン

【化215】



10

ベンズアルデヒドおよび 5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミンから製造された。

20

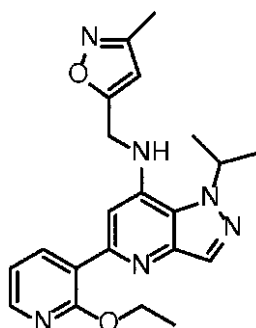
¹H NMR (DMSO-d₆, 600 MHz) δ 8.16–8.07 (m, 3H), 7.43–7.38 (m, 2H), 7.35 (dd, J = 8.4, 7.0 Hz, 2H), 7.27–7.21 (m, 1H), 7.04 (dd, J = 7.4, 4.9 Hz, 2H), 6.96 (s, 1H), 5.34 (hept, J = 6.4 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.23 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.56–1.45 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.13 (t, J = 7.0 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 388 (MH⁺); t_R = 0.66 分 (方法 D).

【0323】

実施例 42: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(3-メチルイソキサゾール-5-イル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン

30

【化216】



40

3-メチルイソキサゾール-5-カルバルデヒドおよび 5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミンから製造された。

¹H NMR (DMSO-d₆, 600 MHz) δ 8.25–8.17 (m, 3H), 7.16–7.11 (m, 2H), 7.08 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.31 (hept, J = 6.5 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.40 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.56 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 1.29 (t, J = 7.0 Hz, 3H). LC-MS (

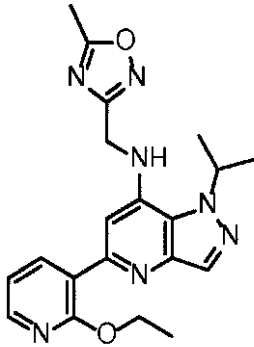
50

m/z) 393.1 (MH^+) ; t_R = 0.55分 (方法D) .

【0324】

実施例43：5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン

【化217】



10

5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルバルデヒドおよび5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミンから製造された。

20

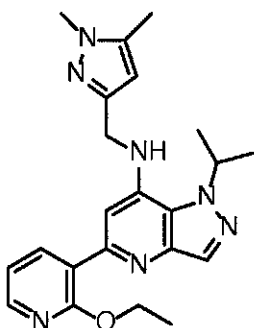
^1H NMR (DMSO- d_6 , 600MHz) δ 8.20-8.10 (m, 3H), 7.13 (s, 1H), 7.08 (dd, J = 7.4, 4.9 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 5.26 (hept, J = 6.4 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.36 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.50 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.28 (t, J = 7.0 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 394 (MH^+) ; t_R = 0.54分 (方法D) .

【0325】

実施例44：N-[(1,5-ジメチルピラゾール-3-イル)メチル]-5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン

30

【化218】



40

1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-カルバルデヒドおよび5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミンから製造された。

^1H NMR (メタノール- d_4 , 600MHz) δ 8.17 (dd, J = 5.0, 2.0 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.94 (dd, J = 7.3, 1.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 7.3, 4.9 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.22 (hept, J = 6.4 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 4.39 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H),

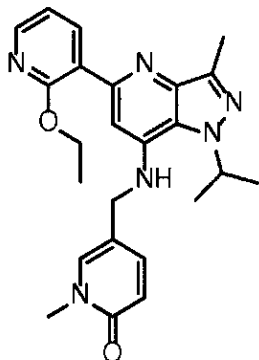
50

2.26 (s, 3H), 1.63 (d, J=6.5 Hz, 6H), 1.30 (t, J=7.1 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 406.1 (MH⁺); t_R=0.60分 (方法D).

【0326】

実施例45: 3-(1-イソプロピル-3-メチル-7-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン

【化219】



10

1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルバルデヒドおよび5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミンから製造された。

20

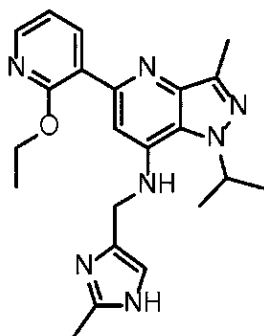
¹H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) 8.28-8.26 (m, 1H), 8.19-8.18 (m, 1H), 7.44-7.42 (m, 1H), 7.35 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.05-7.02 (m, 1H), 6.66 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.82-4.76 (m, 1H), 4.56 (br s, 1H), 4.47-4.42 (m, 2H), 4.29 (d, J=5.2 Hz, 2H), 3.56 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 1.62 (d, J=6.4 Hz, 6H), 1.35 (t, J=7.2 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 433.1 (MH⁺); t_R=1.86分 (方法C).

30

【0327】

実施例46: 5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-((2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン

【化220】



40

2-メチル-1H-イミダゾール-4-カルバルデヒドおよび5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミンから製造された。

¹H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) 8.25-8.23 (m, 1H), 8

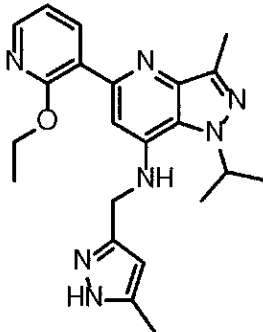
50

. 17-8.15 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.02-6.99 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.19 (brs, 1H), 4.90-4.85 (m, 1H), 4.49-4.41 (m, 4H), 2.63 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.61 (d, J=6.8 Hz, 6H), 1.40 (t, J=7.2 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 406.1 (MH⁺); t_R=1.60分 (方法C).

【0328】

実施例47: 5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-((5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン

【化221】



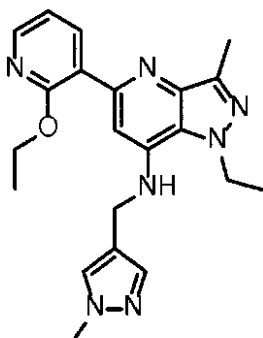
5-メチル-1H-ピラゾール-3-カルバルデヒドおよび5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミンから製造された。

¹H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) δ 8.27-8.25 (m, 1H), 8.19-8.17 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.04-7.01 (m, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.29 (brs, 1H), 4.94-4.87 (m, 1H), 4.51-4.46 (m, 4H), 2.65 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.63 (d, J=6.8 Hz, 6H), 1.42 (t, J=7.2 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 406.1 (MH⁺); t_R=1.90分 (方法B).

【0329】

実施例48: 5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-エチル-3-メチル-N-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン

【化222】



実施例1に記載の手順と同じ手順を用いて、(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタンアミンおよび5,7-ジブromo-1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジンから製造された。

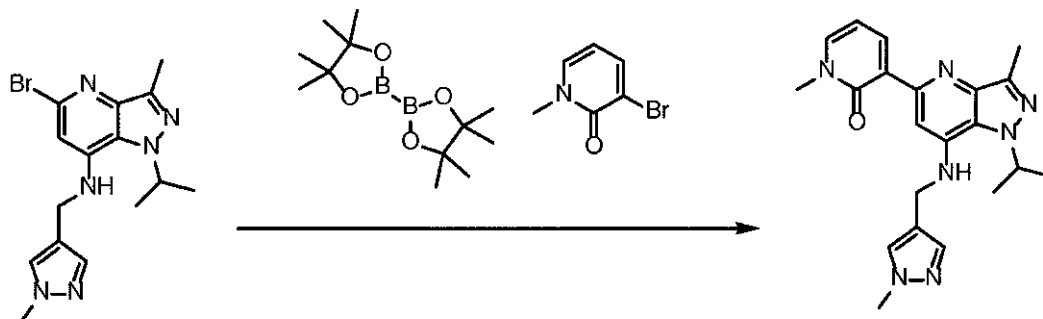
¹H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) δ 8.28-8.26 (m, 1H), 8.19-8.17 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.

2.3 (s, 1H), 7.04–7.01 (m, 1H), 4.53 (brs, 1H), 4.50–4.45 (m, 4H), 4.40 (d, J=4.8 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 1.47 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.39 (t, J=7.2 Hz, 3H). LC-MS: LC-MS (m/z) 392.1 (MH⁺); t_R=1.72分 (方法F).

【0330】

実施例49: 3-(1-イソプロピル-3-メチル-7-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン

【化223】



ジオキサン(3mL)中の5-ブromo-1-イソプロピル-3-メチル-N-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン(60mg、0.17mmol)、3-ブromo-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(62mg、0.33mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルフォスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド(24mg、33mmol)、Cs₂CO₃(108mg、0.33mmol)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)(84mg、0.33mmol)の混合物をN₂で3回にわたって脱気かつパージし、次いでマイクロ波照射下において混合物を100℃で1時間攪拌した。次いで、水(30mL)を添加し、混合物を酢酸エチル(30mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(20mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。分取HPLCによって粗生成物を精製して、3-(1-イソプロピル-3-メチル-7-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル)-1-メチルピリジン-2(1H)-オンを得た。

¹H NMR (クロロホルム-d, 400MHz) δ 8.45–8.42 (m, 1H), 7.82–7.80 (m, 1H), 7.56–7.54 (m, 2H), 7.44–7.43 (m, 1H), 6.43–6.41 (m, 1H), 4.84–4.82 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 1.57 (d, J=6.8 Hz, 6H). LC-MS (m/z) 392.1 (MH⁺); t_R=1.76分 (方法B).

【0331】

実施例50: 5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-((4-メチルオキサゾール-2-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン2,2,2-トリフルオロアセテート

10

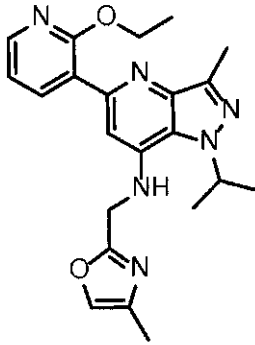
20

30

40

50

【化 2 2 4】



10

実施例 29 に記載の同じ手順を用いて、5-（2-エトキシピリジン-3-イル）-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミンおよび 4-メチルオキサゾール-2-カルバルデヒドから製造された。

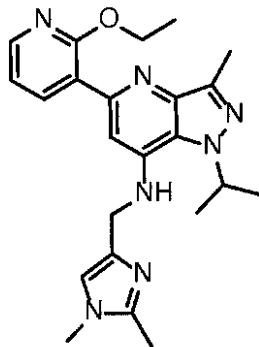
^1H NMR (DMSO- d_6 , 600 MHz) δ 8.37 (dd, $J=4.9, 1.9$ Hz, 1H), 8.03 (dd, $J=7.5, 1.9$ Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.22 (dd, $J=7.5, 4.9$ Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.64 (bds, 1H), 5.29 (p, $J=6.3$ Hz, 1H), 4.91 (d, $J=5.6$ Hz, 2H), 4.37 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.50 (d, $J=6.3$ Hz, 6H), 1.26 (t, $J=7.0$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 407.4 (MH^+); $t_R=0.52$ 分 (方法 E) .

20

【0332】

実施例 51: N-（（1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-4-イル）メチル）-5-（2-エトキシピリジン-3-イル）-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン 2,2,2-トリフルオロアセテート

【化 2 2 5】



30

実施例 29 に記載の同じ手順を用いて、5-（2-エトキシピリジン-3-イル）-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミンおよび 1,2-ジメチルイミダゾール-4-カルバルデヒドから製造された。

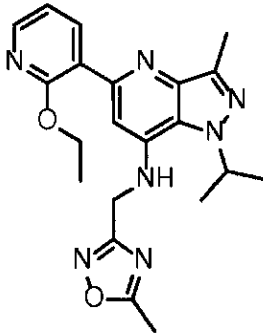
^1H NMR (DMSO- d_6 , 600 MHz) δ 8.35 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.23-7.17 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.66 (bds, 1H), 5.30 (m, 1H), 4.85 (m, 2H), 4.36 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 1.50 (d, $J=6.3$ Hz, 6H), 1.19 (t, $J=7.0$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 420.4 (MH^+); $t_R=0.33$ 分 (方法 E) .

40

【0333】

50

実施例 52：5-（2-エトキシ-3-ピリジル）-1-イソプロピル-3-メチル-N-
-〔（5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル）メチル〕ピラゾロ〔4,
3-b〕ピリジン-7-アミン
【化 2 2 6】



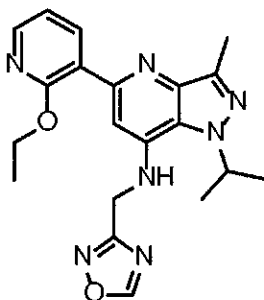
10

実施例 29 に記載の同じ手順を用いて、5-（2-エトキシピリジン-3-イル）-1-
イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ〔4, 3-b〕ピリジン-7-アミンおよび
5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-カルバルデヒドから製造された。

¹H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) δ 8.27-8.25 (m, 1H),
8.19-8.18 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.04-7.01 (m, 1H), 5.23 (brs, 1H), 4.94-4.91 (m, 1H), 4.63 (d, J
= 5.2 Hz, 2H), 4.52-4.47 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.
64 (s, 3H), 1.66 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.44 (t, J = 6.8
Hz, 3H). LC-MS (m/z) 408.4 (MH⁺); t_R = 0.49 分 (方法 E)
【0334】

20

実施例 53：5-（2-エトキシ-3-ピリジル）-1-イソプロピル-3-メチル-N-
-（1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イルメチル）ピラゾロ〔4, 3-b〕ピリジン
-7-アミン
【化 2 2 7】



30

実施例 29 に記載の同じ手順を用いて、5-（2-エトキシピリジン-3-イル）-1-
イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ〔4, 3-b〕ピリジン-7-アミンおよび
1, 2, 4-オキサジアゾール-3-カルバルデヒドから製造された。

¹H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) δ 8.78 (s, 1H), 8.27-
8.25 (m, 1H), 8.19-8.17 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.
04-7.01 (m, 1H), 5.25 (brs, 1H), 4.96-4.90 (m, 1H),
4.74 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 4.52-4.47 (m, 2H), 2.
65 (s, 3H), 1.66 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.43 (t, J = 7.2
Hz, 3H). LC-MS (m/z) 394.4 (MH⁺); t_R = 0.47 分 (方法 E)
).

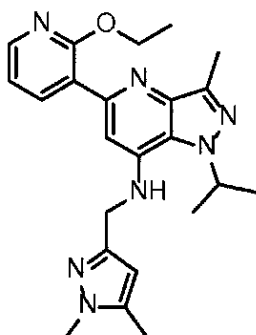
40

【0335】

実施例 54：N-〔（1, 5-ジメチルピラゾール-3-イル）メチル〕-5-（2-エ

50

トキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン
【化228】



10

実施例29に記載の同じ手順を用いて、5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミンおよび

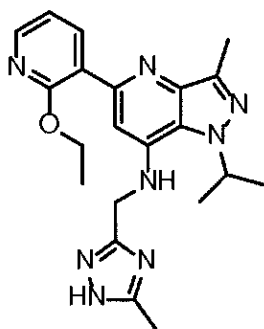
1, 5-ジメチルピラゾール-3-カルバルデヒドから製造された。
¹H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) δ 8.26 (dd, J=2.0, 7.6 Hz, 1H), 8.18 (dd, J=2.0, 8.4 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.03 (dd, J=5.2, 7.6 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.29 (brs, 1H), 4.95-4.88 (m, 1H), 4.51-4.44 (m, 4H), 3.79 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.64 (d, J=6.8 Hz, 6H), 1.42 (t, J=7.6 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 420.4 (MH⁺); t_R=0.53分 (方法E).

20

【0336】

実施例55: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(5-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン

【化229】



30

実施例29に記載の同じ手順を用いて、5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミンおよび

5-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルバルデヒドから製造された。
¹H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) δ 8.23 (dd, J=2.0, 7.6 Hz, 1H), 8.17 (dd, J=2.0, 5.2 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.01 (dd, J=5.2, 7.6 Hz, 1H), 5.70 (brs, 1H), 5.00 (brs, 1H), 4.61 (brs, 2H), 4.48 (q, J=7.2 Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.65 (d, J=6.4 Hz, 6H), 1.43 (t, J=7.2 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 407.1 (MH⁺); t_R=1.86分 (方法C).

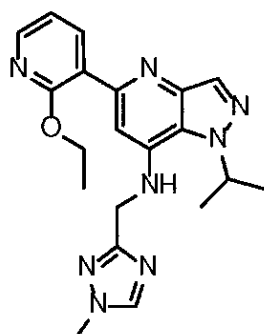
40

【0337】

実施例56: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(1-メ

50

チル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) メチル] ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン
-7-アミン
【化230】



10

実施例29に記載の同じ手順を用いて、5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミンおよび1-メチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルバルデヒドから製造された。

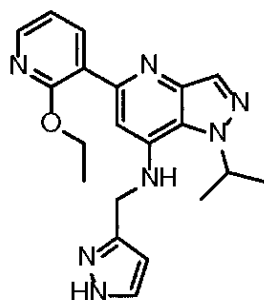
¹H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) δ 8.24-8.17 (m, 3H), 8.06 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.04-7.01 (m, 1H), 5.61 (brs, 1H), 5.08-5.01 (m, 1H), 4.60 (d, J=4.4 Hz, 2H), 4.50 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 1.70 (d, J=6.4 Hz, 6H), 1.46 (t, J=7.2 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 393.4 (MH⁺); t_R=0.41分 (方法E).

20

【0338】

実施例57: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-(1H-ピラゾール-3-イルメチル)ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン

【化231】



30

実施例29に記載の同じ手順を用いて、5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミンおよび1H-ピラゾール-3-カルバルデヒドから製造された。

¹H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) δ 8.23-8.17 (m, 3H), 7.61 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.04-7.01 (m, 1H), 6.38 (d, J=2.4 Hz, 1H), 5.46 (brs, 1H), 5.02-4.95 (m, 1H), 4.59 (d, J=4.4 Hz, 2H), 4.49 (q, J=7.2 Hz, 2H), 1.67 (d, J=6.8 Hz, 6H), 1.43 (t, J=7.2 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 378.3 (MH⁺); t_R=0.43分 (方法E).

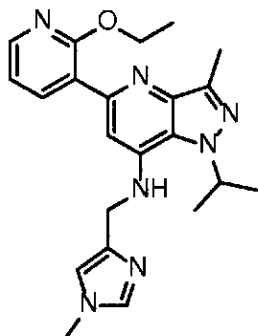
40

【0339】

実施例58: 5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-((1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル)-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン 2, 2, 2-トリフルオロアセテート

50

【化 2 3 2】



10

実施例 1 に記載の同じ手順を用いて、5，7-ジクロロ-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4，3-b]ピリジンおよび（1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル）メタンアミンから製造された。

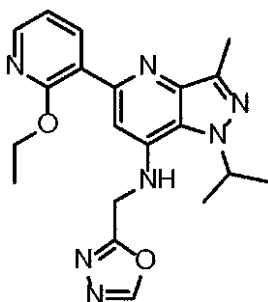
^1H NMR (DMSO- d_6 , 600 MHz) δ 8.99 (s, 1H), 8.55 (b d s, 1H), 8.39 (dd, $J=5.0, 1.9$ Hz, 1H), 8.02 (dd, $J=7.4, 1.9$ Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.23 (dd, $J=7.4, 5.0$ Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.29 (p, $J=6.4$ Hz, 1H), 4.91 (d, $J=5.8$ Hz, 2H), 4.36 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.51 (d, $J=6.4$ Hz, 6H), 1.21 (t, $J=7.0$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 406.4 (MH^+); $t_R=0.34$ 分 (方法 E)。

20

【0340】

実施例 59：5-（2-エトキシ-3-ピリジル）-1-イソプロピル-3-メチル-N-（1，3，4-オキサジアゾール-2-イルメチル）ピラゾロ[4，3-b]ピリジン-7-アミン

【化 2 3 3】



30

実施例 1 に記載の同じ手順を用いて、5，7-ジクロロ-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4，3-b]ピリジンおよび（1，3，4-オキサジアゾール-2-イル）メタンアミン臭化水素酸塩から製造された。

^1H NMR (クロロホルム- d , 400 MHz) δ 8.42-8.37 (m, 2H), 8.24-8.22 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.10-7.08 (m, 2H), 4.86-4.79 (m, 1H), 4.52 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.33 (s, 2H), 2.71 (s, 3H), 1.55 (d, $J=6.8$ Hz, 6H), 1.45 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 394.3 (MH^+); $t_R=0.61$ 分 (方法 E)。

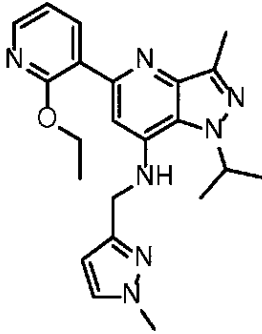
40

【0341】

実施例 60：5-（2-エトキシ-3-ピリジル）-1-イソプロピル-3-メチル-N-〔（1-メチルピラゾール-3-イル）メチル〕ピラゾロ[4，3-b]ピリジン-7-アミン

50

【化 2 3 4】



10

実施例 1 に記載の同じ手順を用いて、5, 7-ジクロロ-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジンおよび(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メタンアミンから製造された。

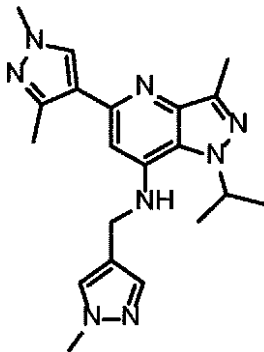
^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) δ 8.27–8.25 (m, 1H), 8.18–8.17 (m, 1H), 7.37 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.04–7.01 (m, 1H), 6.26 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 5.25 (brs, 1H), 4.95–4.88 (m, 1H), 4.51–4.46 (m, 4H), 3.93 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 1.64 (d, $J=6.4$ Hz, 6H), 1.42 (t, $J=6.8$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 406.4 (MH^+); $t_R=0.50$ 分 (方法 E)。

20

【0342】

実施例 61: 5-(1, 3-ジメチルピラゾール-4-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン

【化 2 3 5】



30

実施例 1 に記載の同じ手順を用いて、5-クロロ-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミンおよび1, 3-ジメチル-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾールから製造された。

40

^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz): δ 7.75 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.74–4.67 (m, 1H), 4.54 (brs, 1H), 4.37 (d, $J=4.8$ Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 1.56 (d, $J=6.4$ Hz, 6H). LC-MS (m/z) 379.4 (MH^+); $t_R=0.38$ 分 (方法 E)。

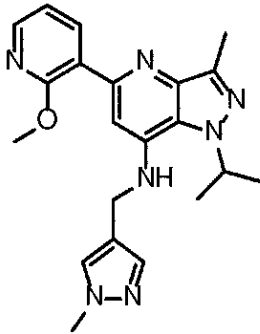
【0343】

実施例 62: 1-イソプロピル-5-(2-メトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-N

50

－〔（１－メチルピラゾール－４－イル）メチル〕ピラゾロ〔４，３－ｂ〕ピリジン－７－アミン

【化２３６】



10

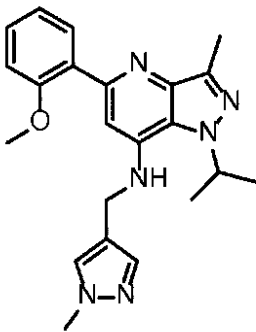
実施例１に記載の同じ手順を用いて、５－クロロ－１－イソプロピル－３－メチル－Ｎ－〔（１－メチルピラゾール－４－イル）メチル〕ピラゾロ〔４，３－ｂ〕ピリジン－７－アミンおよび（２－メトキシ－３－ピリジル）ボロン酸から製造された。

^1H NMR（クロロホルム－ d ，４００MHz） δ ８．２１－８．１７（ m ，２H），７．５７（ s ，１H），７．４５（ s ，１H），７．０８－７．０４（ m ，２H），４．７９－４．７３（ m ，１H），４．５７（ brs ，１H），４．３９（ d ， $J=4.8\text{ Hz}$ ，２H），３．９９（ s ，３H），３．９３（ s ，３H），２．６４（ s ，３H），１．５９（ d ， $J=6.4\text{ Hz}$ ，６H）．LC-MS（ m/z ）３９２．４（ MH^+ ）； $t_R=0.43$ 分（方法Ｅ）．

20

【０３４４】

実施例６３：１－イソプロピル－５－（２－メトキシフェニル）－３－メチル－Ｎ－〔（１－メチルピラゾール－４－イル）メチル〕ピラゾロ〔４，３－ｂ〕ピリジン－７－アミン
【化２３７】



30

実施例１に記載の同じ手順を用いて、５－クロロ－１－イソプロピル－３－メチル－Ｎ－〔（１－メチルピラゾール－４－イル）メチル〕ピラゾロ〔４，３－ｂ〕ピリジン－７－アミンおよび（２－メトキシフェニル）ボロン酸から製造された。

40

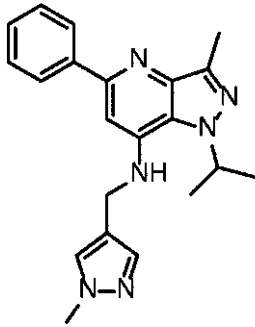
^1H NMR（クロロホルム－ d ，４００MHz） δ ７．７４（ dd ， $J=1.8, 7.4\text{ Hz}$ ，１H），７．５６（ s ，１H），７．４３（ s ，１H），７．４０－７．３１（ m ，１H），７．１３－７．０５（ m ，１H），７．００（ d ， $J=8.0\text{ Hz}$ ，１H），６．９４（ s ，１H），４．８２－４．７２（ m ，１H），４．５３（ brs ，１H），４．３６（ d ， $J=4.8\text{ Hz}$ ，２H），３．９２（ s ，３H），３．８２（ s ，３H），２．６５（ s ，３H），１．５９（ d ， $J=6.8\text{ Hz}$ ，６H）．LC-MS（ m/z ）３９１．１（ MH^+ ）； $t_R=0.47$ 分（方法Ｅ）．

【０３４５】

実施例６４：１－イソプロピル－３－メチル－Ｎ－〔（１－メチルピラゾール－４－イル）メチル〕－５－フェニル－ピラゾロ〔４，３－ｂ〕ピリジン－７－アミン

50

【化 2 3 8】



10

実施例 1 に記載の同じ手順を用いて、5-クロロ-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミンおよびフェニルボロン酸から製造された。

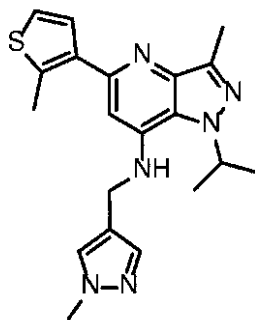
^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) δ 8.00–7.99 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.49–7.43 (m, 3H), 7.41–7.37 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.79–4.69 (m, 1H), 4.56 (brs, 1H), 4.43 (d, $J=4.8$ Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 1.59 (d, $J=6.4$ Hz, 6H). LC-MS (m/z) 361.3 (MH^+); $t_R=0.45$ 分 (方法 E)。

20

【0346】

実施例 65: 1-イソプロピル-3-メチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]-5-(2-メチル-3-チエニル)ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン

【化 2 3 9】



30

実施例 1 に記載の同じ手順を用いて、5-クロロ-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミンおよび 4,4,5,5-テトラメチル-2-(2-メチル-3-チエニル)-1,3,2-ジオキサボロランから製造された。

^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) δ 7.55 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.26 (d, $J_{JJ}=4.8$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J_{JJ}=5.2$ Hz, 1H), 6.60 (brs, 1H), 4.77–4.72 (m, 1H), 4.57 (brs, 1H), 4.36 (d, $J=4.4$ Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 1.58 (d, $J=6.4$ Hz, 6H). LC-MS (m/z) 381.0 (MH^+); $t_R=2.06$ 分 (方法 F)。

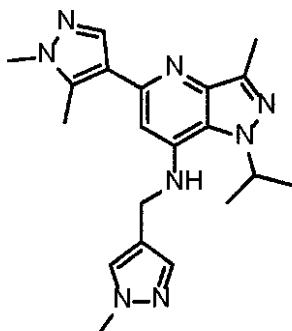
40

【0347】

実施例 66: 5-(1,5-ジメチルピラゾール-4-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン

50

【化 2 4 0】



10

実施例 1 に記載の同じ手順を用いて、5-クロロ-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル) メチル] ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミンおよび 1, 5-ジメチル-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ピラゾールから製造された。

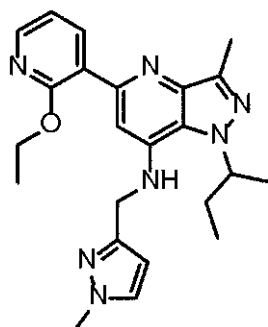
^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 7.74 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.57 (brs, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.13-5.07 (m, 1H), 4.38 (d, $J=5.2$ Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.42 (d, $J=6.4$ Hz, 6H). LC-MS (m/z) 379.4 (MH^+); $t_R=0.38$ 分 (方法 E)。

20

【0348】

実施例 67: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-1-[1-メチルプロピル]-N-[(1-メチルピラゾール-3-イル) メチル] ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン、鏡像異性体 2

【化 2 4 1】



30

実施例 1 に記載の同じ手順を用いて、1-(sec-ブチル)-5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-3-メチル-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン、鏡像異性体 2、(2-エトキシ-3-ピリジル) ボロン酸および (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) メタンアミンから製造された。

^1H NMR (クロロホルム- d , 400 MHz) δ 8.27 (dd, $J=1.6, 7.2$ Hz, 1H), 8.17 (dd, $J=1.6, 4.8$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.02 (dd, $J=4.8, 7.6$ Hz, 1H), 6.25 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 5.24 (brs, 1H), 4.65-4.60 (m, 1H), 4.51-4.46 (m, 4H), 3.92 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.22-2.15 (m, 1H), 1.92-1.85 (m, 1H), 1.62 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 1.43 (t, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.92 (t, $J=7.6$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 420.1 (MH^+); $t_R=1.87$ (方法 A)。

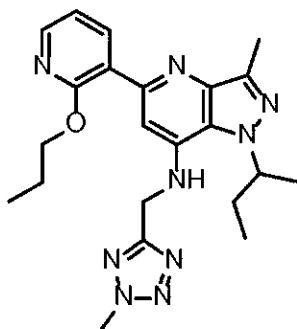
40

50

【0349】

実施例68：3-メチル-1-[1-メチルプロピル]-N-[(2-メチルテトラゾール-5-イル)メチル]-5-(2-プロポキシ-3-ピリジル)ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン、鏡像異性体2

【化242】



10

実施例1に記載の同じ手順を用いて、1-(sec-ブチル)-5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン、鏡像異性体2および(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)メタンアミンから製造された。

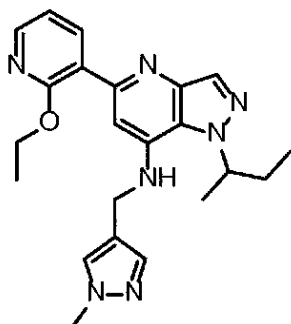
^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) δ 8.27 (dd, $J=7.50$, 1.98 Hz, 1H) 8.19 (dd, $J=5.07$, 1.98 Hz, 1H) 7.25 (s, 1H) 7.03 (dd, $J=7.39$, 4.96 Hz, 1H) 5.29 (s, 1H) 4.78 (d, $J=5.07$ Hz, 2H) 4.61-4.68 (m, 1H) 4.37-4.41 (m, 5H) 2.66 (s, 3H) 2.18 (s, 1H) 1.80-1.96 (m, 3H) 1.65 (d, $J=6.62$ Hz, 3H) 1.06 (t, $J=7.39$ Hz, 3H) 0.92 (t, $J=7.39$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 436.1 (MH^+); $t_R=1.97$ (方法A).

20

【0350】

実施例69：5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-[1-メチルプロピル]-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン、鏡像異性体1

【化243】



40

実施例1に記載の同じ手順を用いて、1-(sec-ブチル)-5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン、鏡像異性体1、(2-エトキシ-3-ピリジル)ボロン酸および(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタンアミンから製造された。

^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) δ 8.18-8.14 (m, 2H), 8.11 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.11-7.07 (m, 2H), 6.73-6.72 (m, 1H), 5.01-4.96 (m, 1H), 4.39-4.33 (m, 4H), 3.77 (s, 3H), 2.00-1.97 (m,

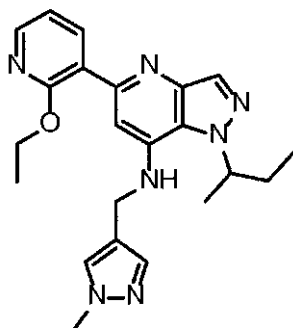
50

1 H), 1.81–1.79 (m, 1 H), 1.49 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 1.25 (t, J=6.8 Hz, 3 H), 0.73 (t, J=7.2 Hz, 3 H). SFC-MS: t_R =4.72 分, ee%=97.51. LC-MS (m/z) 406.1 (MH^+); t_R =2.09 (方法 A).

【0351】

実施例 70: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-[1-メチルプロピル]-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン、鏡像異性体 2

【化 244】



10

実施例 1 に記載の同じ手順を用いて、1-(sec-ブチル)-5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン、鏡像異性体 2、(2-エトキシ-3-ピリジル)ボロン酸および(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタンアミンから製造された。

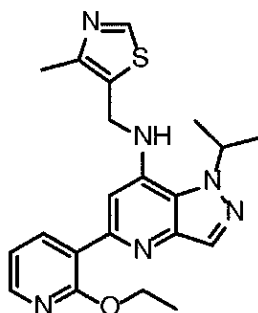
^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) δ 8.17–8.14 (m, 2 H), 8.11 (s, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 7.11–7.06 (m, 2 H), 6.74–6.71 (m, 1 H), 5.01–4.97 (m, 1 H), 4.39–4.33 (m, 4 H), 3.77 (s, 3 H), 2.00–1.95 (m, 1 H), 1.82–1.77 (m, 1 H), 1.49 (d, J=6.4 Hz, 3 H), 1.25 (t, J=6.8 Hz, 3 H), 0.73 (t, J=7.2 Hz, 3 H). SFC-MS: t_R =4.48 分, ee%=95.47. LC-MS (m/z) 406.1 (MH^+); t_R =2.01 (方法 A).

30

【0352】

実施例 71: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(4-メチルチアゾール-5-イル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン

【化 245】



40

実施例 1 に記載の同じ手順を用いて、5,7-ジブromo-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン、2-エトキシ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジンおよび(4-メチルチアゾール-5-イル)メタンアミンジヒドロクロリドから製造された。

50

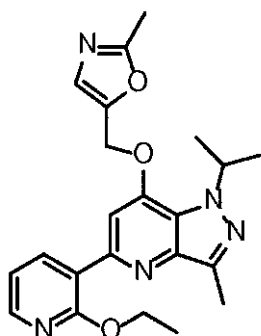
^1H NMR (DMSO- d_6 , 600 MHz) δ 8.84 (s, 1H), 8.17 (dd, $J=4.9, 1.9$ Hz, 1H), 8.14–8.08 (m, 2H), 7.07 (dd, $J=7.3, 4.7$ Hz, 2H), 7.02 (s, 1H), 5.26 (hept, $J=6.4$ Hz, 1H), 4.67 (d, $J=5.3$ Hz, 2H), 4.34 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.50 (d, $J=6.3$ Hz, 6H), 1.21 (t, $J=7.0$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 409.5 (MH^+); $t_R=0.51$ (方法D).

【0353】

実施例72：5-[[5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-イル]オキシメチル]-2-メチル-オキサゾール

10

【化246】



20

実施例1に記載の同じ手順を用いて、5,7-ジブromo-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン、2-エトキシ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジンおよび(2-メチルオキサゾール-5-イル)メタノールから製造された。

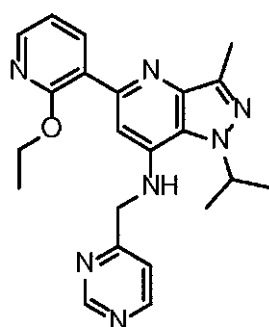
^1H NMR (DMSO- d_6 , 600 MHz) δ 8.24 (dd, $J=4.9, 2.0$ Hz, 1H), 8.18 (dd, $J=7.3, 2.0$ Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.14 (dd, $J=7.4, 4.9$ Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 5.11 (hept, $J=6.7$ Hz, 1H), 4.45 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.44 (d, $J=6.6$ Hz, 6H), 1.36 (t, $J=7.0$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 408.6 (MH^+); $t_R=0.64$ (方法D).

30

【0354】

実施例73：5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-(ピリミジン-4-イルメチル)ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン

【化247】



40

実施例1に記載の同じ手順を用いて、5,7-ジクロロ-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン、(2-エトキシ-3-ピリジル)ボロン酸およびピ

50

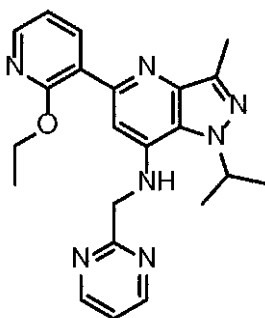
リミジン-4-イルメタンアミンから製造された。

^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d,) δ 9.28 (s, 1H), 8.76 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 8.27 (br d, $J=7.5$ Hz, 1H), 8.19 (br d, $J=3.3$ Hz, 1H), 7.45 (br s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.04 (dd, $J=5.0, 6.9$ Hz, 1H), 6.30 (weak br s, 1H), 5.11 (m, 1H), 4.68 (m, 2H), 4.46 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 1.72 (d, $J=6.6$ Hz, 6H), 1.39 (t, $J=7.1$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 404.1 (MH^+); $t_R=1.89$ (方法C).

【0355】

実施例74: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-(ピリミジン-2-イルメチル)ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン

【化248】



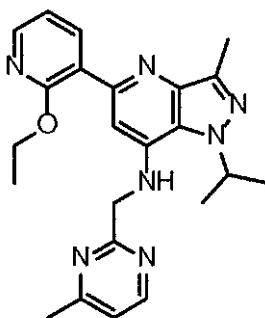
実施例1に記載の同じ手順を用いて、5,7-ジクロロ-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン、(2-エトキシ-3-ピリジル)ボロン酸およびピリミジン-2-イルメタンアミンから製造された。

^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) δ 8.83 (d, $J=4.8$ Hz, 2H), 8.28 (dd, $J=2.0, 7.2$ Hz, 1H), 8.19 (dd, $J=2.0, 4.8$ Hz, 1H), 7.34-7.31 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.03 (dd, $J=5.2, 7.6$ Hz, 1H), 6.45 (br s, 1H), 5.17-5.10 (m, 1H), 4.74 (d, $J=4.0$ Hz, 2H), 4.50 (q, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.67 (s, 3H), 1.72 (d, $J=6.4$ Hz, 6H), 1.46 (t, $J=6.8$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 404 (MH^+); $t_R=2.20$ (方法B).

【0356】

実施例75: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(4-メチルピリミジン-2-イル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン

【化249】



実施例1に記載の同じ手順を用いて、5,7-ジクロロ-1-イソプロピル-3-メチル

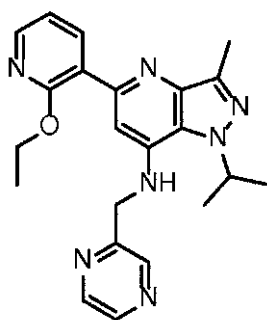
ーピラゾロ[4,3-*b*]ピリジン、(2-エトキシ-3-ピリジル)ボロン酸および(4-メチルピリミジン-2-イル)メタンアミンから製造された。

^1H NMR (クロロホルム-*d*, 400 MHz) δ 8.65 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 8.25 (dd, $J=2.0, 7.2$ Hz, 1H), 8.18 (dd, $J=2.0, 5.2$ Hz, 1H), 7.18–7.15 (m, 2H), 7.03 (dd, $J=5.2, 7.2$ Hz, 1H), 6.57 (brs, 1H), 5.21–5.15 (m, 1H), 4.68 (d, $J=4.0$ Hz, 2H), 4.50 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 1.73 (d, $J=6.4$ Hz, 6H), 1.46 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 418.1 (MH^+); $t_R=2.2$ (方法C).

【0357】

実施例76：5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-(ピラジン-2-イルメチル)ピラゾロ[4,3-*b*]ピリジン-7-アミン

【化250】



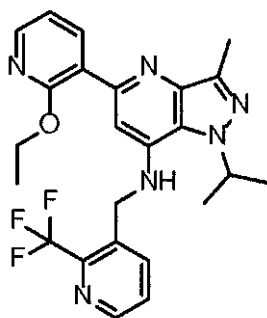
実施例1に記載の同じ手順を用いて、5,7-ジクロロ-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4,3-*b*]ピリジン、(2-エトキシ-3-ピリジル)ボロン酸およびピラジン-2-イルメタンアミンから製造された。

^1H NMR (クロロホルム-*d*, 400 MHz) δ 8.73 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 8.63 (dd, $J=2.4, 1.6$ Hz, 1H), 8.59 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.26 (dd, $J=2, 7.6$ Hz, 1H), 8.18 (dd, $J=2, 4.8$ Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.05–7.02 (m, 1H), 6.10 (brs, 1H), 5.06–5.03 (m, 1H), 4.7 (d, $J=4.0$ Hz, 2H), 4.48 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.67 (s, 3H), 1.69 (d, $J=6.4$ Hz, 6H), 1.42 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 404.1 (MH^+); $t_R=2.19$ (方法B).

【0358】

実施例77：5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[[2-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]メチル]ピラゾロ[4,3-*b*]ピリジン-7-アミン

【化251】



10

20

30

40

50

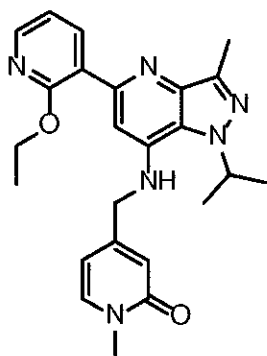
実施例 1 に記載の同じ手順を用いて、5, 7-ジクロロ-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン、(2-エトキシ-3-ピリジル) ボロン酸および (2-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) メタンアミンから製造された。

^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) δ 8.67-8.66 (m, 1H), 8.26-8.23 (m, 1H), 8.16-8.13 (m, 1H), 7.99-7.98 (m, 1H), 7.52-7.49 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.02-6.99 (m, 1H), 4.94-4.87 (m, 4H), 4.34-4.29 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.66 (d, $J=6.4$ Hz, 6H), 1.17 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 471 (MH^+); $t_R=2.1$ (方法 A) .

【0359】

実施例 78: 4-[[[5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-イル] アミノ] メチル]-1-メチル-ピリジン-2-オン

【化252】



実施例 1 に記載の同じ手順を用いて、5, 7-ジクロロ-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン、(2-エトキシ-3-ピリジル) ボロン酸および 4-(アミノメチル)-1-メチルピリジン-2(1H)-オンから製造された。

^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) δ 8.23 (dd, $J=1.6, 5.6$ Hz, 1H), 8.16 (dd, $J=2.0, 5.2$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.04-7.01 (m, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.21 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 4.89 (m, 1H), 4.44-4.39 (m, 4H), 3.54 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 1.66 (d, $J=6.4$ Hz, 6H), 1.33 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 433.1 (MH^+); $t_R=1.88$ (方法 B) .

【0360】

実施例 79: 5-(2-(エチルアミノ)ピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン

10

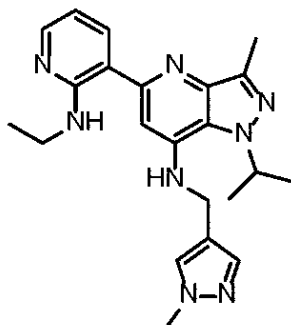
20

30

40

50

【化 2 5 3】



10

実施例 1 に記載の同じ手順を用いて、5-ブromo-1-イソプロピル-3-メチル-N-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミンおよびN-エチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-アミンから製造された。

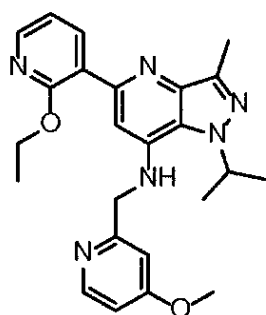
^1H NMR (クロロホルム-d, 600 MHz) δ 9.34-9.27 (m, 1H), 8.16 (dd, $J=4.9, 1.8$ Hz, 1H), 7.77 (dd, $J=7.6, 1.8$ Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.58 (dd, $J=7.5, 4.9$ Hz, 1H), 4.72 (hept, $J=6.6$ Hz, 1H), 4.57 (t, $J=5.0$ Hz, 1H), 4.41 (d, $J=4.7$ Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.57 (qd, $J=7.2, 4.6$ Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.59 (d, $J=6.5$ Hz, 6H), 1.37 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 405.6 (MH^+); $t_R=0.45$ 分 (方法 D)

20

【0361】

実施例 81: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(4-メトキシ-2-ピリジル)メチル]-3-メチル-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン

【化 2 5 4】



30

実施例 1 に記載の同じ手順を用いて、5,7-ジクロロ-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン、(2-エトキシ-3-ピリジル)ボロン酸および(4-メトキシピリジン-2-イル)メタンアミンから製造された。

^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) δ 8.45 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.03 (dd, $J=5.2, 6.8$ Hz, 1H), 6.87-6.81 (m, 2H), 6.54-6.49 (m, 1H), 5.13-5.06 (m, 1H), 4.57-4.55 (m, 2H), 4.50-4.45 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 1.69 (d, $J=6.4$ Hz, 6H), 1.42 (t, $J=1.6$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 433.1 (MH^+); $t_R=2.32$ (方法 B)。

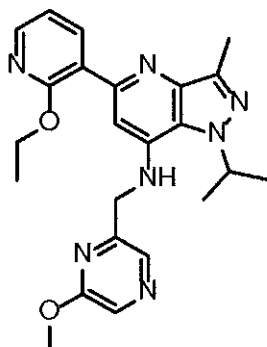
40

50

【0362】

実施例82：5-（2-エトキシ-3-ピリジル）-1-イソプロピル-N-〔（6-メトキシピラジン-2-イル）メチル〕-3-メチル-ピラゾロ〔4,3-b〕ピリジン-7-アミン

【化255】



10

実施例1に記載の同じ手順を用いて、5,7-ジクロロ-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ〔4,3-b〕ピリジン、（2-エトキシ-3-ピリジル）ボロン酸および（6-メトキシピラジン-2-イル）メタンアミン塩酸塩から製造された。

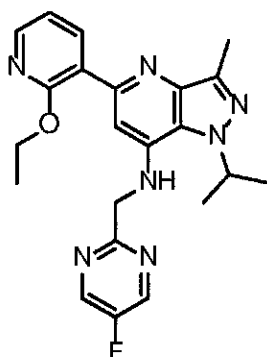
^1H NMR（クロロホルム-d, 400 MHz） δ 8.25-8.27 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.18-8.19 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.03 (dd, $J=5.2, 7.6$ Hz, 1H), 5.72-5.74 (m, 1H), 4.99-5.06 (s, 1H), 4.60 (d, $J=4.4$ Hz, 2H), 4.45-4.51 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 1.67 (d, $J=6.4$ Hz, 6H), 1.42 (t, $J=7.0$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 434.1 (MH^+); $t_R=1.86$ (方法A).

20

【0363】

実施例83：5-（2-エトキシ-3-ピリジル）-N-〔（5-フルオロピリミジン-2-イル）メチル〕-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ〔4,3-b〕ピリジン-7-アミン

【化256】



40

実施例1に記載の同じ手順を用いて、5,7-ジクロロ-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ〔4,3-b〕ピリジン、（2-エトキシ-3-ピリジル）ボロン酸および（5-フルオロピリミジン-2-イル）メタンアミンから製造された。

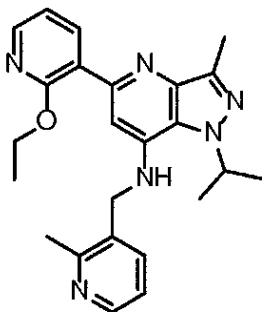
^1H NMR（クロロホルム-d, 400 MHz） δ 8.70 (s, 2H), 8.27 (dd, $J=2.0, 6.0$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.04 (dd, $J=4.8, 7.2$ Hz, 1H), 6.25 (br s, 1H), 5.13-5.06 (m, 1H), 4.75 (d, $J=4.4$ Hz, 2H), 4.50 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 1.71 (d, $J=$

50

6.8 Hz, 6H), 1.46 (t, J=7.2 Hz, 3H) LC-MS (m/z) 422.1 (MH⁺); t_R=2.2 (方法C).

【0364】

実施例84: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(2-メチル-3-ピリジル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン
【化257】



10

実施例1に記載の同じ手順を用いて、5,7-ジクロロ-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン、(2-エトキシ-3-ピリジル)ボロン酸および(2-メチルピリジン-3-イル)メタンアミンから製造された。

¹H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz): δ=8.50 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.26 (d, J=7.2 Hz, 1H), 8.16 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.66 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.19-7.16 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.03-7.00 (m, 1H), 4.83-4.78 (m, 1H), 4.68 (brs, 1H), 4.54 (d, J=5.2 Hz, 2H), 4.36 (q, J=7.2 Hz, 2H), 2.66 (s, 6H), 1.62 (d, J=6.4 Hz, 6H), 1.25 (t, J=6.8 Hz, 3H) LC-MS (m/z) 417.1 (MH⁺); t_R=1.33 (方法A).

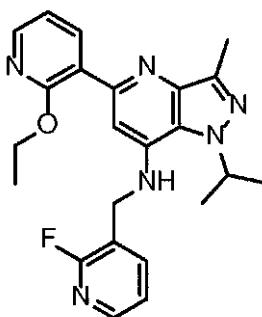
20

【0365】

実施例85: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-N-[(2-フルオロ-3-ピリジル)メチル]-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン

30

【化258】



40

実施例1に記載の同じ手順を用いて、5,7-ジクロロ-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン、(2-エトキシ-3-ピリジル)ボロン酸および(2-フルオロピリジン-3-イル)メタンアミンから製造された。

¹H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz): δ 8.26-8.14 (m, 1H), 8.19-8.15 (m, 2H), 7.90-7.80 (m, 1H), 7.22-7.19 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.03-7.00 (m, 1H), 5.00-4.80 (m, 2H), 4.67-4.66 (m, 2H), 4.37 (q, J=7.2 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.65 (d, J=6.8 Hz, 6H), 1.3

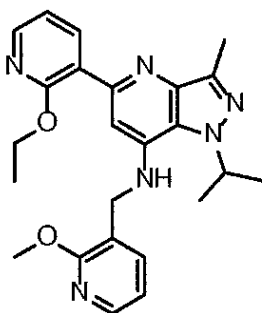
50

3 (t, J = 7.2 Hz, 3H) LC-MS (m/z) 421.1 (MH⁺) ; t_R = 1.8 (方法A) .

【0366】

実施例86：5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-3-メチル-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン

【化259】



10

実施例1に記載の同じ手順を用いて、5,7-ジクロロ-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン、(2-エトキシ-3-ピリジル)ボロン酸および(2-メトキシピリジン-3-イル)メタンアミンから製造された。

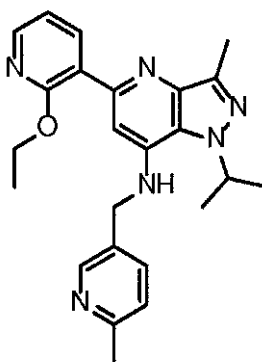
20

¹H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) : δ 8.26-8.23 (m, 1H), 8.16-8.13 (m, 2H), 7.62-7.61 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.03-7.00 (m, 1H), 6.92-6.89 (m, 1H), 5.13-5.11 (m, 1H), 4.93-4.90 (m, 1H), 4.53-4.52 (m, 2H), 4.41 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 1.65 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.33 (t, J = 7.2 Hz, 3H) クロロホルム-d, 400 MHz) . LC-MS (m/z) 433 (MH⁺) ; t_R = 2.04 (方法A) .

【0367】

実施例87：5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(6-メチル-3-ピリジル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン
【化260】

30



40

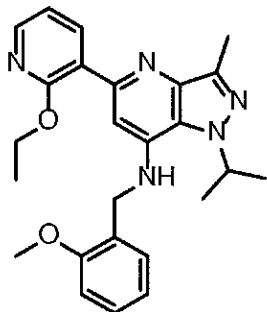
実施例1に記載の同じ手順を用いて、5,7-ジクロロ-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン、(2-エトキシ-3-ピリジル)ボロン酸および(6-メチルピリジン-3-イル)メタンアミンから製造された。¹H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) : δ = 8.60 (s, 1H), 8.25 (brd, J = 7.7 Hz, 1H), 8.17 (brd, J = 4.6 Hz, 1H), 7.66 (brd, J = 8.4 Hz, 1H), 7.20-7.17 (m, 1H), 7.20 (brd, J = 11.5 Hz, 1H), 7.06-6.99 (m, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.71 (s

50

, 1 H), 4.55 (br s, 2 H), 4.42 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 2.65 (s, 3 H), 2.59 (s, 3 H), 1.62 (d, J = 6.4 Hz, 6 H), 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 3 H). LC-MS (m/z) 417.1 (MH⁺); t_R = 1.36 (方法A).

【0368】

実施例88：5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン
【化261】



10

実施例1に記載の同じ手順を用いて、5,7-ジクロロ-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン、(2-エトキシ-3-ピリジル)ボロン酸および(2-メトキシフェニル)メタンアミンから製造された。

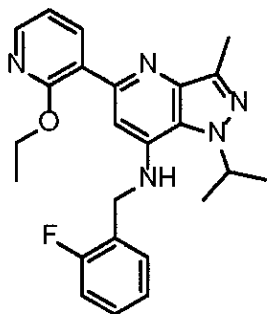
20

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d₃) δ = 8.24 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 8.18-8.13 (m, 1 H), 7.37-7.30 (m, 2 H), 7.23 (s, 1 H), 7.03-6.94 (m, 3 H), 5.08 (br s, 1 H), 4.89-4.81 (m, 1 H), 4.53 (d, J = 5.3 Hz, 2 H), 4.45 (q, J = 6.9 Hz, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 2.64 (s, 3 H), 1.62 (d, J = 6.6 Hz, 6 H), 1.38 (t, J = 7.1 Hz, 3 H). LC-MS (m/z) 432.1 (MH⁺); t_R = 2.19 (方法A).

【0369】

実施例89：5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-N-[(2-フルオロフェニル)メチル]-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン
【化262】

30



40

実施例1に記載の同じ手順を用いて、5,7-ジクロロ-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン、(2-エトキシ-3-ピリジル)ボロン酸および(2-フルオロフェニル)メタンアミンから製造された。

¹H NMR (クロロホルム-d₃, 400 MHz): δ = 8.26-8.24 (m, 1 H), 8.18-8.17 (m, 1 H), 7.44 (br s, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.34-7.32 (m, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 7.18-7.14 (m, 2 H), 7.03-7.02 (m, 1 H), 4.89-4.85 (m, 2 H), 4.65-4.64 (m, 2 H), 4.42 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.65 (s, 3 H)

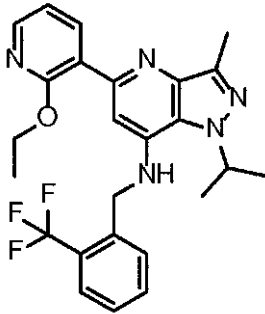
50

, 1.64 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.33 (t, J = 6.8 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 420 (MH⁺); t_R = 2.14 (方法A)

【0370】

実施例90: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン

【化263】



10

実施例1に記載の同じ手順を用いて、5,7-ジクロロ-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン、(2-エトキシ-3-ピリジル)ボロン酸および(2-(トリフルオロメチル)フェニル)メタンアミンから製造された。

20

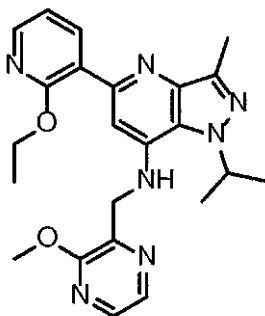
¹H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz): δ 8.34-8.22 (m, 1H), 8.17-8.15 (m, 1H), 7.75 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.03-6.99 (m, 1H), 4.91-4.86 (m, 1H), 4.82 (br s, 2H), 4.35 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.62 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.23 (t, J = 6.8 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 470 (MH⁺); t_R = 1.87 (方法I).

【0371】

実施例91: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(3-メトキシピラジン-2-イル)メチル]-3-メチル-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン

30

【化264】



40

実施例1に記載の同じ手順を用いて、5,7-ジクロロ-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン、(2-エトキシ-3-ピリジル)ボロン酸および(3-メトキシピラジン-2-イル)メタンアミン塩酸塩から製造された。

¹H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz): δ 8.34-8.32 (m, 1H), 8.20-8.12 (m, 3H), 7.30 (s, 1H), 7.04 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 6.53 (br s, 1H), 5.14-5.08 (m, 1H), 4.58 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 4.52 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4

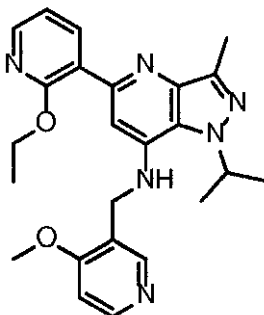
50

. 08 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 1.71 (d, J=6.8 Hz, 6H), 1.51 (t, J=7.2 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 434.1 (MH⁺); t_R=2.01 (方法A).

【0372】

実施例92：5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(4-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-3-メチル-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン

【化265】



10

実施例1に記載の同じ手順を用いて、5,7-ジクロロ-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン、(2-エトキシ-3-ピリジル)ボロン酸および(4-メトキシ-3-ピリジル)メタンアミンから製造された。

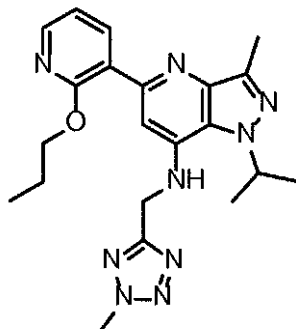
20

¹H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) δ=8.53-8.50 (m, 2H), 8.24 (dd, J=1.6, 7.2 Hz, 1H), 8.17 (dd, J=2.8, 4.8 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.05-7.00 (m, 1H), 6.89 (d, J=6.0 Hz, 1H), 4.95 (brs, 1H), 4.87-4.81 (m, 1H), 4.54 (d, J=6.4 Hz, 2H), 4.47 (q, J=7.8 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 1.62 (d, J=6.4 Hz, 6H), 1.39 (t, J=7.8 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 433.1 (MH⁺); t_R=1.39 (方法A).

【0373】

実施例93：1-イソプロピル-3-メチル-N-[(2-メチルテトラゾール-5-イル)メチル]-5-(2-プロポキシ-3-ピリジル)ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン

【化266】



40

実施例1に記載の同じ手順を用いて、5,7-ジクロロ-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン、(2-プロポキシ-3-ピリジル)ボロン酸および(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)メタンアミンから製造された。

¹H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz): δ=8.26-8.19 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.06-7.03 (m, 1H), 5.48 (brs, 1H), 4.99-4.91 (m, 1H), 4.81 (d, J=3.2 Hz, 2H), 4.

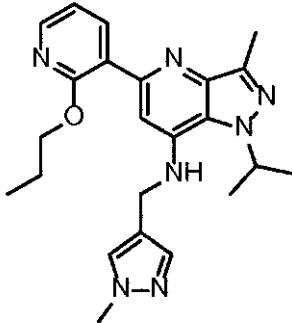
50

4.1-4.38 (m, 5H), 2.65 (s, 3H), 1.88-1.82 (m, 2H), 1.67 (d, J=6.4 Hz, 6H), 1.06 (t, J=7.2 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 422.1 (MH⁺); t_R=2.04 (方法C).

【0374】

実施例94：1-イソプロピル-3-メチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]-5-(2-プロボキシ-3-ピリジル)ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン

【化267】



10

実施例1に記載の同じ手順を用いて、5,7-ジクロロ-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン、2-プロボキシ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジンおよび(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタンアミンから製造された。

20

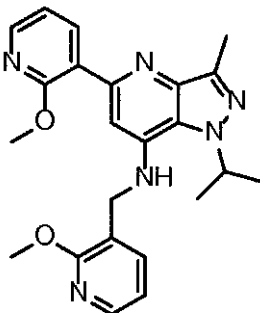
¹H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz): δ 8.26 (dd, J=2.0, 7.6 Hz, 1H), 8.18 (dd, J=.0, 5.2 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.03 (dd, J=4.8, 7.2 Hz, 1H), 4.84-4.67 (m, 1H), 4.48 (brs, 1H), 4.40-4.33 (m, 4H), 3.94 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 1.89-1.74 (m, 2H), 1.59 (d, J=6.8 Hz, 6H), 1.03 (t, J=7.6 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 420.4 (MH⁺); t_R=0.59 (方法D).

30

【0375】

実施例95：1-イソプロピル-5-(2-メトキシ-3-ピリジル)-N-[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-3-メチル-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン

【化268】



40

実施例1に記載の同じ手順を用いて、5,7-ジブromo-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン、(2-メトキシピリジン-3-イル)ボロン酸および(2-メトキシピリジン-3-イル)メタンアミンから製造された。

¹H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz): δ 8.20-8.18 (m, 1H), 8.16-8.14 (m, 2H), 7.64-7.62 (m, 1H), 7.04-7.

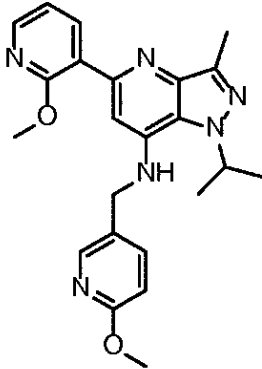
50

0.3 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.93–6.92 (m, 1H), 5.24–5.21 (m, 1H), 4.93–4.87 (m, 1H), 4.51 (d, J=5.6 Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 1.65 (d, J=6.4 Hz, 6H). LC-MS (m/z) 419.1 (MH⁺); t_R=1.82 (方法A).

【0376】

実施例96：1-イソプロピル-5-(2-メトキシ-3-ピリジル)-N-[(6-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-3-メチル-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン

【化269】



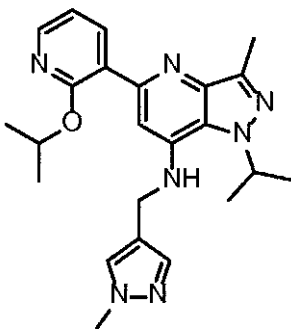
実施例1に記載の同じ手順を用いて、5,7-ジブロモ-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン、(2-メトキシピリジン-3-イル)ボロン酸および(6-メトキシ-3-ピリジル)メタンアミンから製造された。

¹H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz): δ 8.26 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.16–8.21 (m, 2H), 7.67 (dd, J=2.4, 8.4 Hz, 1H), 7.02–7.07 (m, 2H), 6.80 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.76–4.82 (m, 1H), 4.69 (br s, 1H), 4.47 (d, J=5.2 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 1.61 (d, J=6.4 Hz, 6H). LC-MS (m/z) 419 (MH⁺); t_R=1.83 (方法A).

【0377】

実施例97：5-(2-イソプロポキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン

【化270】



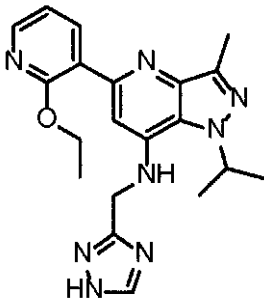
実施例29に記載の同じ手順を用いて、5-(2-イソプロポキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミンおよび1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドから製造された。

^1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 8.21–8.09 (m, 2H), 7.58 (d, $J=9.7$ Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.06 (dd, $J=7.3, 4.9$ Hz, 1H), 6.67 (t, $J=5.5$ Hz, 1H), 5.44–5.33 (m, 1H), 5.16 (dt, $J=12.7, 6.4$ Hz, 1H), 4.36 (d, $J=5.5$ Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.45 (d, $J=6.4$ Hz, 6H), 1.23 (d, $J=6.2$ Hz, 6H). LC-MS (m/z) 420.4 (MH^+); $t_R=0.52$ (方法E).

【0378】

実施例98：5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イルメチル)ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン

【化271】

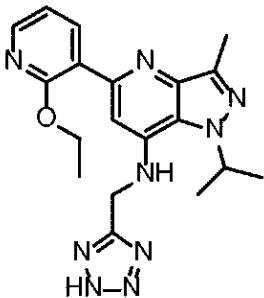


実施例29に記載の同じ手順を用いて、5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミンおよび1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルバルデヒドから製造された。

^1H NMR (クロロホルム- d , 400 MHz): δ 8.21–8.17 (m, 2H), 8.12 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.02–6.99 (m, 1H), 5.60 (brs, 1H), 4.99–4.93 (m, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.46 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.65 (d, $J=6.4$ Hz, 6H), 1.39 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 393.1 (MH^+); $t_R=2.3$ (方法C).

【0379】

実施例99：5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-(2H-テトラゾール-5-イルメチル)ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン
【化272】



実施例29に記載の同じ手順を用いて、5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミンおよび2H-テトラゾール-5-カルバルデヒドから製造された。

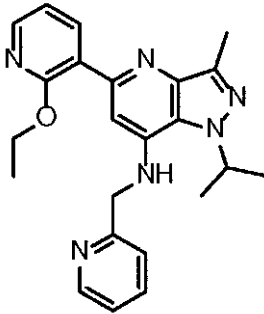
^1H NMR (DMSO- d_6 400 MHz): δ 8.17–8.13 (m, 2H), 7.09–7.05 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.91 (br. s, 1H), 5.20–5.14 (m, 1H), 4.79 (d, $J=5.2$ Hz, 2H), 4.30

(q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.49 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.22 (t, J = 6.8 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 394 (MH⁺); t_R = 1.77 (方法C).

【0380】

実施例100: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-(2-ピリジルメチル)ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン

【化273】



10

実施例29に記載の同じ手順を用いて、5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミンおよびピコリンアルデヒドから製造された。

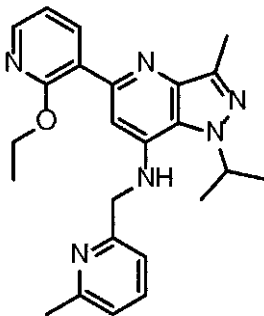
20

¹H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz): δ 8.66-8.64 (m, 1H), 8.26 (dd, J = 2.0, 7.2 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 2.0, 4.8 Hz, 1H), 7.77-7.72 (m, 1H), 7.38-7.36 (m, 1H), 7.30-7.28 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.03 (dd, J = 4.8, 7.2 Hz, 1H), 6.53 (brs, 1H), 5.15-5.08 (m, 1H), 4.62 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 4.48 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.67 (s, 3H), 1.70 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.42 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 403.1 (MH⁺); t_R = 2.15 (方法A).

【0381】

実施例101: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(6-メチル-2-ピリジル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン

【化274】



40

実施例29に記載の同じ手順を用いて、5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミンおよび6-メチルピコリンアルデヒドから製造された。

¹H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz): δ 8.27-8.26 (m, 1H), 8.19-8.18 (m, 1H), 7.66-7.62 (m, 1H), 7.18-7.14 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.04 (dd, J = 4.8, 7.2 Hz,

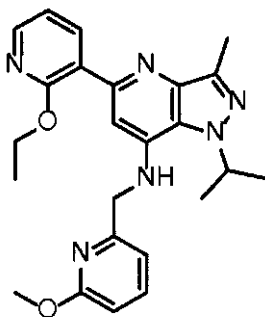
50

1 H), 6.84 (brs, 1H), 5.22–5.19 (m, 1H), 4.57 (d, $J=3.6$ Hz, 2H), 4.49 (q, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 1.73 (d, $J=6.4$ Hz, 6H), 1.43 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 417.1 (MH^+); $t_R=2.04$ (方法A).

【0382】

実施例102: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(6-メトキシ-2-ピリジル)メチル]-3-メチル-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン

【化275】



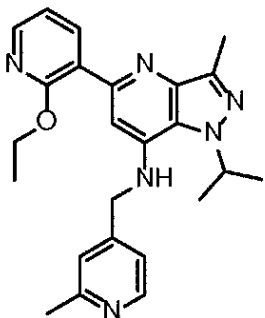
実施例29に記載の同じ手順を用いて、5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミンおよび6-メトキシピコリンアルデヒドから製造された。

^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz): δ 8.28–8.26 (m, 1H), 8.19–8.18 (m, 1H), 7.65–7.61 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.05–7.02 (m, 1H), 6.96–6.94 (m, 1H), 6.75–6.72 (m, 1H), 6.17 (brs, 1H), 5.11–5.08 (m, 1H), 4.55–4.46 (m, 4H), 4.01 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 1.66 (d, $J=6.0$ Hz, 6H), 1.43 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 433.1 (MH^+); $t_R=2.47$ (方法A).

【0383】

実施例103: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(2-メチル-4-ピリジル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン

【化276】



実施例29に記載の同じ手順を用いて、5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミンおよび2-メチルイソニコチンアルデヒドから製造された。

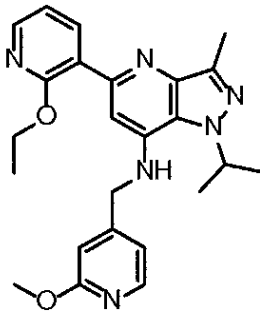
^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz): δ 8.50 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 8.22 (dd, $J=2.0, 7.2$ Hz, 1H), 8.15 (dd, $J=2.0, 7.2$ Hz, 1H), 7.65–7.61 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.05–7.02 (m, 1H), 6.96–6.94 (m, 1H), 6.75–6.72 (m, 1H), 6.17 (brs, 1H), 5.11–5.08 (m, 1H), 4.55–4.46 (m, 4H), 4.01 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 1.66 (d, $J=6.0$ Hz, 6H), 1.43 (t, $J=7.2$ Hz, 3H).

0, 4.2 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.15 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.00 (dd, J=5.2, 7.6 Hz, 1H), 4.91–4.86 (m, 2H), 4.57 (d, J=5.2 Hz, 2H), 4.32 (q, J=7.2 Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 1.67 (d, J=6.4 Hz, 6H), 1.21 (t, J=7.2 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 417.1 (MH⁺); t_R=1.53 (方法A).

【0384】

実施例104：5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(2-メトキシ-4-ピリジル)メチル]-3-メチル-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン

【化277】



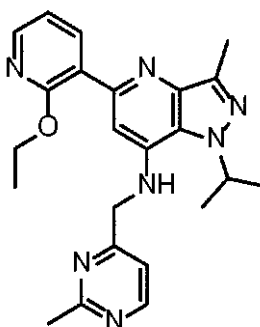
実施例29に記載の同じ手順を用いて、5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミンおよび2-メトキシイソニコチンアルデヒドから製造された。

¹H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz): δ 8.22 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.18–8.14 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 7 (dd, J=5.2, 7.6 Hz, 1H), 6.92 (d, J=5.2 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.89–4.86 (m, 2H), 4.56 (d, J=5.2 Hz, 2H), 4.34 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 1.66 (d, J=6.8 Hz, 6H), 1.24 (t, J=7.2 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 433.1 (MH⁺); t_R=1.94 (方法A).

【0385】

実施例105：5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(2-メチルピリミジン-4-イル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン

【化278】



実施例29に記載の同じ手順を用いて、5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミンおよび2-メチルピリミジン-4-カルバルデヒドから製造された。

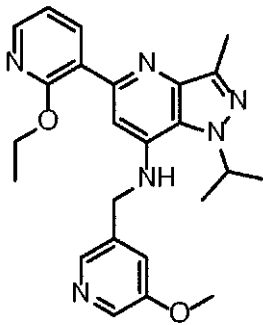
¹H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz): δ 8.65 (d, J=5.2 Hz,

1 H), 8.26 (dd, $J=2.0, 7.6$ Hz, 1H), 8.18 (dd, $J=2.0, 7.6$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.05–7.02 (m, 1H), 6.45 (brs, 1H), 5.16–5.13 (m, 1H), 4.59 (d, $J=4.0$ Hz, 2H), 4.46 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 1.73 (d, $J=6.4$ Hz, 6H), 1.40 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 418.1 (MH^+); $t_R=1.96$ (方法C)

【0386】

実施例106：5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(5-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-3-メチル-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン

【化279】



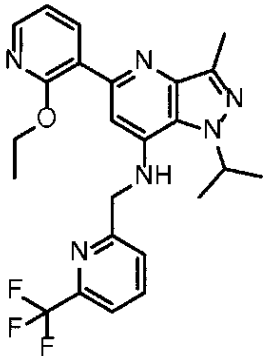
実施例29に記載の同じ手順を用いて、5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミンおよび5-メトキシニコチンアルデヒドから製造された。

^1H NMR (クロロホルム- d , 400 MHz): δ 8.24 (s, 1H), 8.19–8.18 (m, 1H), 8.14–8.12 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.10–7.03 (m, 1H), 7.02–6.97 (m, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.27–5.21 (m, 1H), 4.58 (d, $J=4.8$ Hz, 2H), 4.24 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.48 (d, $J=6.0$ Hz, 6H), 1.10 (t, $J=6.8$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 433.1 (MH^+); $t_R=1.63$ (方法A).

【0387】

実施例107：5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[[6-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン

【化280】



実施例29に記載の同じ手順を用いて、5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミンおよび

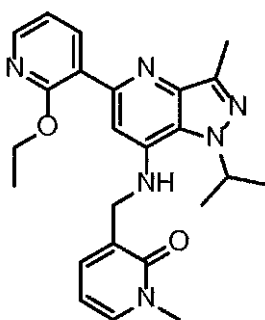
6-（トリフルオロメチル）ピコリンアルデヒドから製造された。

^1H NMR（クロロホルム- d ，400MHz）： δ 8.27（dd， $J=2.0$ ，7.2Hz，1H），8.18（dd， $J=4.8$ ，2.0Hz 1H），8.00-7.95（m，1H），7.71（d， $J=7.6$ Hz，1H），7.59（d， $J=7.6$ Hz，1H），7.13（s，1H），7.04（dd， $J=7.2$ ，4.8Hz，1H），6.68（brs，1H），5.19-5.16（m，1H），4.70（d， $J=3.6$ Hz，2H），4.49（q， $J=7.2$ Hz，2H），2.67（s，3H），1.71（d， $J=6.4$ Hz，6H），1.44（t， $J=7.2$ Hz，3H）。LC-MS（ m/z ）471（ MH^+ ）； $t_R=2.34$ （方法A）。

【0388】

実施例108：3-[[[5-（2-エトキシ-3-ピリジル）-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4，3-b]ピリジン-7-イル]アミノ]メチル]-1-メチル-ピリジン-2-オン

【化281】



実施例29に記載の同じ手順を用いて、5-（2-エトキシピリジン-3-イル）-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4，3-b]ピリジン-7-アミンおよび1-メチル-2-オキソ-1，2-ジヒドロピリジン-3-カルバルデヒドから製造された。

^1H NMR（クロロホルム- d ，400MHz）： δ 8.31-8.24（m，1H），8.19-8.17（m，1H），7.50-7.42（m，1H），7.30-7.28（m，1H），7.15（s，1H），7.05-7.02（m，1H），6.21-6.17（m，1H），5.06-4.95（m，1H），4.51-4.45（m，4H），3.59（s，3H），2.65（s，3H），1.64（d， $J=6.8$ Hz，6H），1.40（t， $J=7.2$ Hz，3H）。LC-MS（ m/z ）433（ MH^+ ）； $t_R=1.93$ （方法C）。

【0389】

実施例109：5-（2-エトキシ-3-ピリジル）-N-[(1-エチルピラゾール-4-イル)メチル]-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4，3-b]ピリジン-7-アミン

10

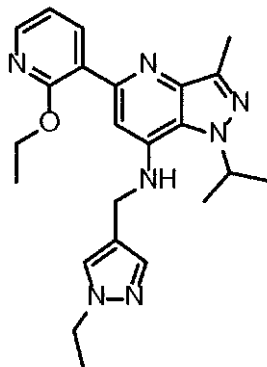
20

30

40

50

【化 2 8 2】



10

実施例 29 に記載の同じ手順を用いて、5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミンおよび 1-エチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドから製造された。

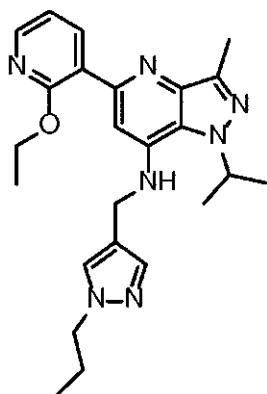
^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) : δ 8.28 (dd, $J=7.6$, 2.0 Hz, 1H), 8.18 (dd, $J=4.8$, 1.6 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.03 (dd, $J=7.6$, 5.2 Hz, 1H), 4.77-4.50 (m, 1H), 4.52-4.45 (m, 3H), 4.39 (d, $J=4.8$ Hz, 2H), 4.2 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.59 (d, $J=6.8$ Hz, 6H), 1.52 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.40 (t, $J=6.8$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 420.1 (MH^+); $t_R=2.13$ (方法 F).

20

【0390】

実施例 110 : 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(1-プロピルピラゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン

【化 2 8 3】



30

実施例 29 に記載の同じ手順を用いて、5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミンおよび 1-プロピル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドから製造された。

^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) : δ 8.27 (dd, $J=2.0$, 7.2 Hz, 1H), 8.18 (dd, $J=2.0$, 5.2 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.03 (dd, $J=4.8$, 7.2 Hz, 1H), 4.77-4.74 (m, 1H), 4.48 (q, $J=7.2$ Hz, 3H), 4.39 (d, $J=4.4$ Hz, 2H), 4.09 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.94-1.88 (m, 2H), 1.59 (d, $J=6.4$ Hz, 6H), 1.4 (t, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.93 (t, $J=7.2$ Hz, 3H).

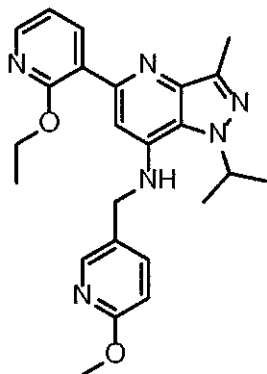
40

50

z, 3 H). LC-MS (m/z) 434.1 (MH⁺); t_R=1.89 (方法A).
【0391】

実施例111: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(6-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-3-メチル-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン

【化284】



10

実施例29に記載の同じ手順を用いて、5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミンおよび6-メトキシニコチンアルデヒドから製造された。

20

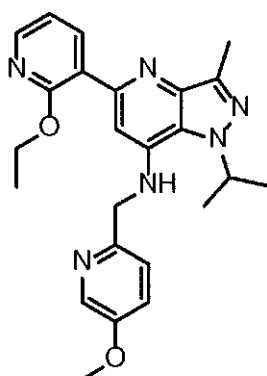
¹H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz): δ 8.30-8.24 (m, 2 H), 8.20-8.15 (m, 1 H), 7.67 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 7.04-7.01 (m, 1 H), 6.80 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 4.80 (dd, J=4.8, 6.4 Hz, 1 H), 4.65 (br s, 1 H), 4.49-4.42 (m, 4 H), 3.96 (s, 3 H), 2.66 (s, 3 H), 1.59 (d, J=4.8 Hz, 6 H), 1.40-1.34 (m, 3 H). LC-MS (m/z) 433.1 (MH⁺); t_R=2.33 (方法F).

【0392】

実施例112: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(5-メトキシ-2-ピリジル)メチル]-3-メチル-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン

30

【化285】



40

実施例29に記載の同じ手順を用いて、5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミンおよび5-メトキシピコリンアルデヒドから製造された。

¹H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz): δ 8.33 (d, J=1.6 Hz, 1 H), 8.26 (dd, J=2.0, 7.6 Hz, 1 H), 8.18 (dd, J=2.

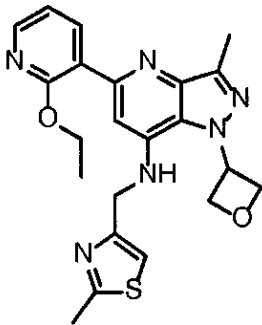
50

0, 4.8 Hz, 1H), 7.31–7.28 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.03 (dd, J=7.2, 7.6 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.11–5.05 (m, 1H), 4.56 (d, J=4.4 Hz, 2H), 4.48 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 1.69 (d, J=7.2 Hz, 6H), 1.42 (t, J=7.2 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 433.1 (MH⁺); t_R=2.14 (方法A).

【0393】

実施例113: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-N-[(2-メチルチアゾール-4-イル)メチル]-1-(オキセタン-3-イル)ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン

【化286】



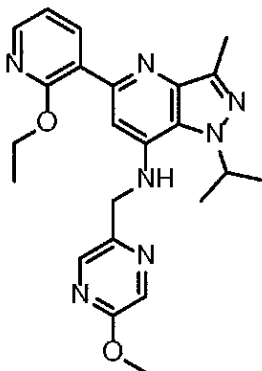
実施例1に記載の同じ手順を用いて、5,7-ジブロモ-3-メチル-1-(オキセタン-3-イル)ピラゾロ[4,3-b]ピリジン、(2-エトキシ-3-ピリジル)ボロン酸および(2-メチルチアゾール-4-イル)メタンアミンから製造された。

¹H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) δ 8.26 (dd, J=1.6, 7.2 Hz, 1H), 8.18 (dd, J=2.0, 4.8 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.05–7.02 (m, 2H), 5.94–5.85 (m, 2H), 5.28–5.25 (m, 2H), 5.20–5.16 (m, 2H), 4.57 (d, J=5.2 Hz, 2H), 4.46 (q, J=7.2 Hz, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 1.39 (t, J=7.2 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 437.4 (MH⁺); t_R=0.46分(方法E).

【0394】

実施例114: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(5-メトキシピラジン-2-イル)メチル]-3-メチル-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン

【化287】



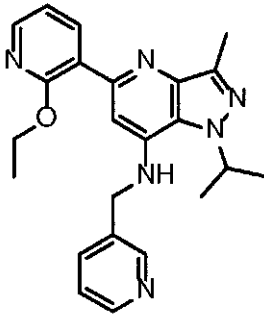
実施例29に記載の同じ手順を用いて、5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミンおよび5-メトキシピラジン-2-カルバルデヒドから製造された。

^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d ,) : δ 8.24–8.28 (m, 2H), 8.16–8.23 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.04 (brt, $J=5.84\text{ Hz}$, 1H), 5.80 (brs, 1H), 4.93–5.06 (m, 1H), 4.60 (brd, $J=3.75\text{ Hz}$, 2H), 4.48 (q, $J=6.69\text{ Hz}$, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 1.66 (brd, $J=6.39\text{ Hz}$, 6H), 1.41 (t, $J=6.95\text{ Hz}$, 3H). LC-MS (m/z) 434.1 (MH^+); $t_R=1.99$ (方法A).

【0395】

実施例115: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-(3-ピリジルメチル)ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン

【化288】



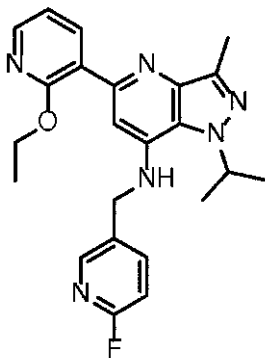
実施例29に記載の同じ手順を用いて、5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミンおよびニコチナルデヒドから製造された。

^1H NMR (クロロホルム- d , 400 MHz) : $\delta=8.73$ (s, 1H), 8.61 (d, $J=3.6\text{ Hz}$, 1H), 8.24 (d, $J=6.0\text{ Hz}$, 1H), 8.16 (dd, $J=1.6, 4.4\text{ Hz}$, 1H), 7.76 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H), 7.36–7.33 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.01 (dd, $J=4.8, 7.6\text{ Hz}$, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.60 (d, $J=5.2\text{ Hz}$, 2H), 4.40 (q, $J=6.8\text{ Hz}$, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.62 (d, $J=6.4\text{ Hz}$, 6H), 1.30 (t, $J=7.2\text{ Hz}$, 3H). LC-MS (m/z) 403.1 (MH^+); $t_R=1.41$ (方法A).

【0396】

実施例116: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-N-[(6-フルオロ-3-ピリジル)メチル]-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン

【化289】



実施例29に記載の同じ手順を用いて、5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミンおよび

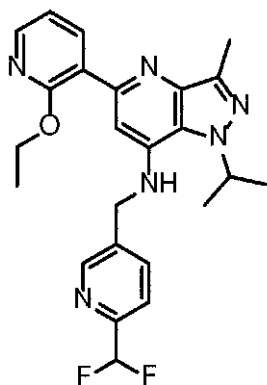
6-フルオロニコチンアルデヒドから製造された。

^1H NMR (クロロホルム- d , 400 MHz) : δ 8.33 (s, 1H), 8.26–8.24 (m, 1H), 8.18–8.17 (m, 1H), 7.88–7.86 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.04–6.98 (m, 2H), 4.83–4.82 (m, 1H), 4.74–4.72 (m, 1H), 4.59–4.58 (m, 2H), 4.41 (q, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.63 (d, $J=6.8$ Hz, 6H), 1.31 (t, $J=6.8$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 421 (MH^+); $t_R=1.89$ (方法A).

【0397】

実施例117: N-[[6-(ジフルオロメチル)-3-ピリジル]メチル]-5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン

【化290】



実施例29に記載の同じ手順を用いて、5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミンおよび6-(ジフルオロメチル)ニコチンアルデヒドから製造された。

^1H NMR (クロロホルム- d , 400 MHz) : δ 8.76 (s, 1H), 8.24 (dd, $J=7.2, 2.0$ Hz, 1H), 8.16 (dd, $J=5.2, 2.0$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J=8.0$, 1H), 7.68 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.01 (dd, $J=7.2, 4.8$ Hz, 1H), 6.67 (t, $J=55.2$ Hz, 1H), 4.87–4.83 (m, 2H), 4.68 (d, $J=5.2$ Hz, 2H), 4.35 (q, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.65 (d, $J=6.8$ Hz, 6H), 1.24 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 453.1 (MH^+); $t_R=1.92$ (方法A).

【0398】

実施例118: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(3-メトキシ-2-ピリジル)メチル]-3-メチル-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン

10

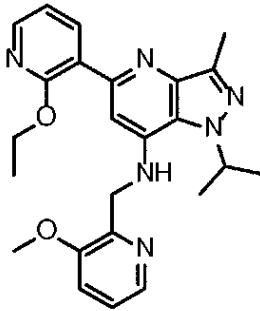
20

30

40

50

【化 2 9 1】



10

実施例 29 に記載の同じ手順を用いて、5-（2-エトキシピリジン-3-イル）-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミンおよび3-メトキシピコリンアルデヒドから製造された。

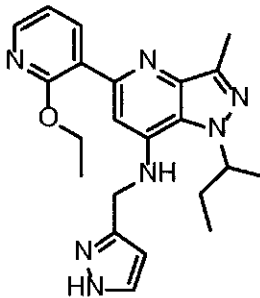
^1H NMR (クロロホルム- d , 400 MHz) : δ 8.33 (dd, $J=2.0$, 7.2 Hz, 1H), 8.23 (dd, $J=1.2$, 4.8 Hz, 1H), 8.19 (dd, $J=2.0$, 5.2 Hz, 1H), 7.28-7.30 (m, 2H), 7.22-7.24 (m, 1H), 7.04 (dd, $J=4.8$, 7.2 Hz, 1H), 6.96 (br s, 1H), 5.12-5.21 (m, 1H), 4.57 (d, $J=4.0$ Hz, 2H), 4.52 (q, $J=6.8$ Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 1.72 (d, $J=6.4$ Hz, 6H), 1.51 (t, $J=7.0$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 433.1 (MH^+); $t_R=2.08$ (方法 A).

20

【0399】

実施例 119 : 5-（2-エトキシ-3-ピリジル）-3-メチル-1-〔1-メチルプロピル〕-N-（1H-ピラゾール-3-イルメチル）ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン、鏡像異性体 1

【化 2 9 2】



30

実施例 29 に記載の同じ手順を用いて、1-（sec-ブチル）-5-（2-エトキシピリジン-3-イル）-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン、鏡像異性体 1 および 1H-ピラゾール-3-カルバルデヒドから製造された。

^1H NMR (クロロホルム- d , 400 MHz) : δ 8.26 (dd, $J=2.0$, 7.6 Hz, 1H), 8.18 (dd, $J=2.0$, 4.2 Hz, 1H), 7.60 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.03 (dd, $J=4.8$, 7.2 Hz, 1H), 6.36 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 5.29 (br. s, 1H), 4.64-4.60 (m, 1H), 4.57 (d, $J=4.8$ Hz, 2H), 4.48 (q, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.22-2.14 (m, 1H), 1.90-1.85 (m, 1H), 1.61 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 1.43 (t, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.89 (t, $J=7.6$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 406.1 (MH^+); $t_R=2.25$ (方法 A).

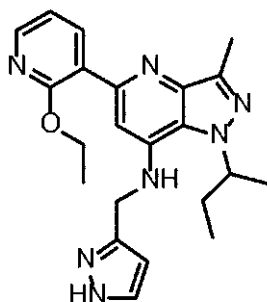
40

【0400】

実施例 120 : 5-（2-エトキシ-3-ピリジル）-3-メチル-1-〔1-メチルプロ

50

ロピル] -N-(1H-ピラゾール-3-イルメチル)ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン、鏡像異性体2
【化293】



10

実施例29に記載の同じ手順を用いて、1-(sec-ブチル)-5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン、鏡像異性体2および1H-ピラゾール-3-カルバルデヒドから製造された。

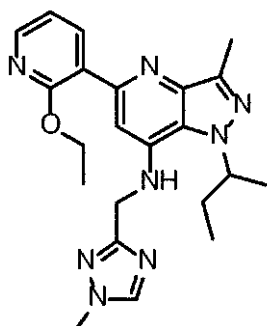
¹H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz): δ 8.26 (dd, J=2.0, 7.2 Hz, 1H), 8.18 (dd, J=2.0, 4.2 Hz, 1H), 7.60 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.03 (dd, J=4.8, 7.2 Hz, 1H), 6.36 (d, J=2.4 Hz, 1H), 5.28 (br. s, 1H), 4.64-4.60 (m, 1H), 4.57 (d, J=4.8 Hz, 2H), 4.48 (q, J=6.8 Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.22-2.14 (m, 1H), 1.92-1.86 (m, 1H), 1.62 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.43 (t, J=6.8 Hz, 3H), 0.89 (t, J=7.2 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 406.1 (MH⁺); t_R=2.22 (方法A).

20

【0401】

実施例121: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-1-[1-メチルピロピル]-N-[(1-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン、鏡像異性体1

【化294】



30

実施例29に記載の同じ手順を用いて、1-(sec-ブチル)-5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン、鏡像異性体1および1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルバルデヒドから製造された。

¹H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz): δ 8.27 (dd, J=2.0, 7.2 Hz, 1H), 8.18 (dd, J=2.0, 5.2 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.03 (dd, J=4.8, 7.2 Hz, 1H), 5.49 (br. s, 1H), 4.69-4.65 (m, 1H), 4.57 (d, J=4.8 Hz, 2H), 4.49 (q, J=6.8 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.21-2.16 (m, 1H), 1.94-1.91 (m, 1H)

40

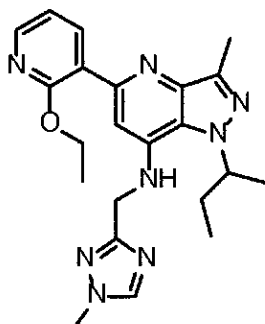
50

, 1.64 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.45 (t, J=7.2 Hz, 3H), 0.93 (t, J=7.2 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 421.1 (MH⁺); t_R=2.26 (方法C).

【0402】

実施例122: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-1-[1-メチルプロピル]-N-[(1-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン、鏡像異性体2

【化295】



10

実施例29に記載の同じ手順を用いて、1-(sec-ブチル)-5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン、鏡像異性体2および1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルバルデヒドから製造された。

20

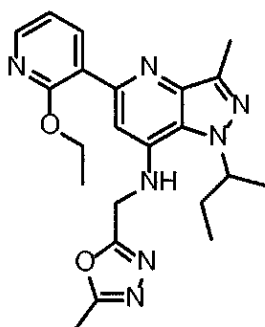
¹H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz): δ 8.26 (dd, J=2.0, 7.2 Hz, 1H), 8.18 (dd, J=2.0, 5.2 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.03 (dd, J=4.8, 7.2 Hz, 1H), 5.49 (br. s, 1H), 4.68-4.65 (m, 1H), 4.57 (d, J=4.8 Hz, 2H), 4.49 (q, J=6.8 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.21-2.16 (m, 1H), 1.94-1.89 (m, 1H), 1.64 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.45 (t, J=6.8 Hz, 3H), 0.93 (t, J=7.6 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 421.1 (MH⁺); t_R=2.29 (方法C).

30

【0403】

実施例123: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-N-[(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル]-1-[1-メチルプロピル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン、鏡像異性体1

【化296】



40

実施例29に記載の同じ手順を用いて、1-(sec-ブチル)-5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン、鏡像異性体1および5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルバルデヒドから製造された。

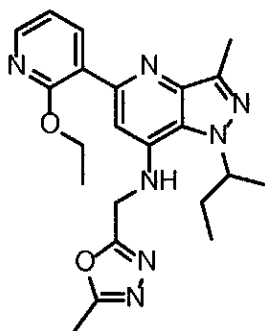
50

^1H NMR (クロロホルム- d , 400 MHz) : δ 8.30–8.28 (m, 1H), 8.21–8.20 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.06–7.01 (m, 1H), 5.28–5.20 (m, 1H), 4.76–4.64 (m, 3H), 4.51 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.23–2.18 (m, 1H), 1.94–1.91 (m, 1H), 1.65 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 1.45 (t, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.91 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 422.1 (MH^+); $t_R=2.22$ (方法C).

【0404】

実施例124: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-N-[(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル]-1-[1-メチルプロピル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン、鏡像異性体2

【化297】



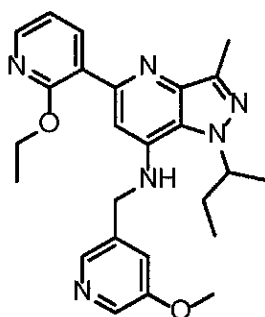
実施例29に記載の同じ手順を用いて、1-(sec-ブチル)-5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン、鏡像異性体2および5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルバルデヒドから製造された。

^1H NMR (クロロホルム- d , 400 MHz) : δ 8.30–8.28 (m, 1H), 8.20–8.19 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.06–7.02 (m, 1H), 5.20–5.18 (m, 1H), 4.73–4.71 (m, 2H), 4.63–4.61 (m, 1H), 4.51 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.23–2.16 (m, 1H), 1.94–1.90 (m, 1H), 1.65 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 1.44 (t, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.91 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 422.1 (MH^+); $t_R=2.17$ (方法C).

【0405】

実施例125: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-N-[(5-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-3-メチル-1-[1-メチルプロピル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン、鏡像異性体2

【化298】



実施例29に記載の同じ手順を用いて、1-(sec-ブチル)-5-(2-エトキシピ

リジン-3-イル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン、鏡像異性体2および5-メトキシニコチンアルデヒドから製造された。

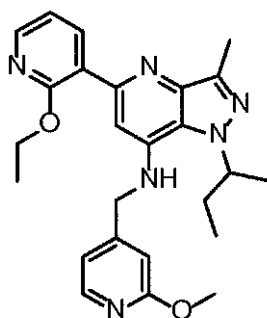
^1H NMR (DMSO- d_6 400MHz) : δ = 8.21 (s, 1H), 8.16 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.12-8.09 (m, 1H), 7.33-7.32 (m, 1H), 7.05-7.02 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.96-4.93 (m, 1H), 4.57-4.56 (m, 2H), 4.25-4.20 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.98-1.74 (m, 2H), 1.48 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.08 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.73 (t, J = 7.6 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 447.1 (MH^+); t_R = 1.62 (方法A).

10

【0406】

実施例126: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-N-[(2-メトキシ-4-ピリジル)メチル]-3-メチル-1-[1-メチルプロピル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン、鏡像異性体2

【化299】



20

実施例29に記載の同じ手順を用いて、1-(sec-ブチル)-5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン、鏡像異性体2および5-メトキシニコチンアルデヒドから製造された。

^1H NMR (クロロホルム- d , 400MHz) : δ = 8.24 (dd, J = 2.0, 7.6 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.15 (dd, J = 1.6, 4.8 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.00 (dd, J = 5.2, 7.6 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.80 (brs, 1H), 4.55 (d, J = 5.6 Hz, 3H), 4.35 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.26-2.15 (m, 1H), 1.95-1.85 (m, 1H), 1.64 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.25 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 0.90 (t, J = 7.6 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 447.1 (MH^+); t_R = 1.96 (方法A).

30

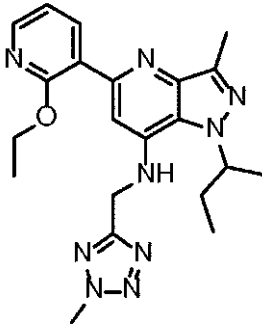
【0407】

実施例127: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-1-[1-メチルプロピル]-N-[(2-メチルテトラゾール-5-イル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン、鏡像異性体2

40

50

【化 3 0 0】



10

実施例 29 に記載の同じ手順を用いて、1-(sec-ブチル)-5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン、鏡像異性体 2 および 2-メチル-2H-テトラゾール-5-カルバルデヒドから製造された。

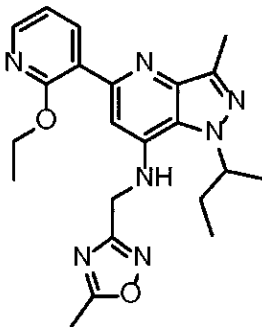
^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) : δ 8.28 (dd, $J=7.6, 2.0$ Hz, 1H), 8.18 (dd, $J=5.2, 2.0$ Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.05–7.02 (m, 1H), 5.31–5.28 (m, 1H), 4.79 (d, $J=5.2$ Hz, 2H), 4.67–4.62 (m, 1H), 4.50 (q, $J=6.8$ Hz, 2H), 4.39 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.24–2.17 (m, 1H), 1.95–1.88 (m, 1H), 1.65 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.45 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.92 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 422.1 (MH^+); $t_R=2.03$ (方法 C)。

20

【0408】

実施例 128 : 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-N-[(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル]-1-[1-メチルプロピル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン、鏡像異性体 2

【化 3 0 1】



30

実施例 29 に記載の同じ手順を用いて、1-(sec-ブチル)-5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン、鏡像異性体 2 および 5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルバルデヒドから製造された。

^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) : δ 8.26 (dd, $J=2.0, 7.2$ Hz, 1H), 8.18 (dd, $J=2.0, 4.2$ Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.03 (dd, $J=4.4, 7.2$ Hz, 1H), 5.17 (br. s, 1H), 4.65–4.60 (m, 3H), 4.50 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.23–2.16 (m, 1H), 1.93–1.90 (m, 1H), 1.64 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 1.44 (t, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.92 (t, $J=7.6$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 42

40

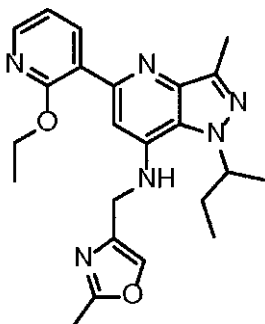
50

2. 1 (MH⁺) ; t_R = 2. 0 5 (方法 C) .

【0409】

実施例 129 : 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 3 - メチル - N - [(2 - メチル
オキサゾール - 4 - イル) メチル] - 1 - [1 - メチルプロピル] ピラゾロ [4, 3 - b]
] ピリジン - 7 - アミン、鏡像異性体 2

【化302】



10

実施例 29 に記載の同じ手順を用いて、1 - (sec - ブチル) - 5 - (2 - エトキシピ
リジン - 3 - イル) - 3 - メチル - 1H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン
、鏡像異性体 2 および 2 - メチルオキサゾール - 4 - カルバルデヒドから製造された。

20

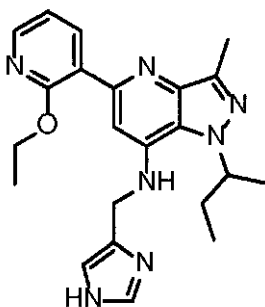
¹H NMR (クロロホルム - d, 400 MHz) : δ = 8. 2 7 (dd, J = 2. 0, 7. 2 Hz, 1H), 8. 1 8 (dd, J = 2. 0, 5. 2 Hz, 1H), 7. 5 4 (s, 1H), 7. 1 8 (s, 1H), 7. 0 3 (dd, J = 4. 8, 7. 2 Hz, 1H), 5. 1 1 - 4. 9 1 (m, 1H), 4. 6 1 - 4. 5 5 (m, 1H), 4. 4 8 (q, J = 7. 2 Hz, 2H), 4. 4 0 (d, J = 4. 8 Hz, 2H), 2. 6 5 (s, 3H), 2. 4 9 (s, 3H), 2. 2 1 - 2. 1 4 (m, 1H), 1. 9 2 - 1. 8 5 (m, 1H), 1. 6 3 (s, 3H), 1. 4 0 (t, J = 7. 2 Hz, 3H), 0. 8 9 (t, J = 7. 2 Hz, 3H). LC - MS (m/z) 421. 1 (MH⁺) ; t_R = 1. 9 (方法 A) .

【0410】

30

実施例 130 : 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - N - (1H - イミダゾール - 4 - イルメチル) - 3 - メチル - 1 - [1 - メチルプロピル] ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン、鏡像異性体 2

【化303】



40

実施例 29 に記載の同じ手順を用いて、1 - (sec - ブチル) - 5 - (2 - エトキシピ
リジン - 3 - イル) - 3 - メチル - 1H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン
、鏡像異性体 2 および 1H - イミダゾール - 4 - カルバルデヒドから製造された。

¹H NMR (クロロホルム - d, 400 MHz) : δ = 8. 2 5 (dd, J = 2. 0, 7. 2 Hz, 1H), 8. 1 7 (dd, J = 2. 0, 4. 8 Hz, 1H), 7. 6 7 (d, J = 1. 2 Hz, 1H), 7. 2 1 (s, 1H), 7. 0 3 (s, 1H), 7. 0 2 -

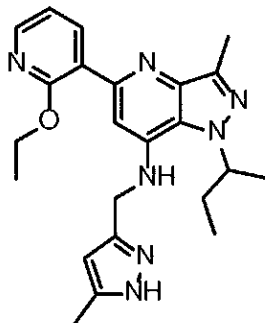
50

7.00 (m, 1H), 5.57–5.08 (m, 1H), 4.63–4.60 (m, 1H), 4.50–4.51 (m, 4H), 2.64 (s, 3H), 2.18–2.12 (m, 1H), 1.90–1.85 (m, 1H), 1.61 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 1.41 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.87 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 406.1 (MH^+); $t_R=1.35$ (方法A).

【0411】

実施例131：5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-1-[1-メチルプロピル]-N-[(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン、鏡像異性体2

【化304】



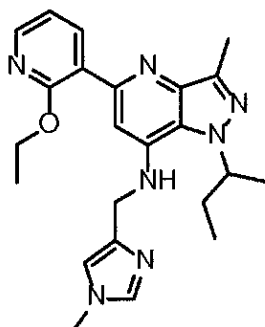
実施例29に記載の同じ手順を用いて、1-(sec-ブチル)-5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン、鏡像異性体2および5-メチル-1H-ピラゾール-3-カルバルデヒドから製造された。

^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz): $\delta=8.27$ (dd, $J=2.0$, 7.2 Hz, 1H), 8.18 (dd, $J=2.0$, 4.8 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.04–7.01 (m, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.28 (br s, 1H), 4.61–4.58 (m, 1H), 4.51–4.46 (m, 4H), 2.65 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.21–2.14 (m, 1H), 1.91–1.85 (m, 1H), 1.62 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.43 (t, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.89 (t, $J=7.6$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 420.1 (MH^+); $t_R=1.85$ (方法A).

【0412】

実施例132：5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-N-[(1-メチルイミダゾール-4-イル)メチル]-1-[1-メチルプロピル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン、鏡像異性体2

【化305】



実施例29に記載の同じ手順を用いて、1-(sec-ブチル)-5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン、鏡像異性体2および1-メチル-1H-イミダゾール-4-カルバルデヒドから製造さ

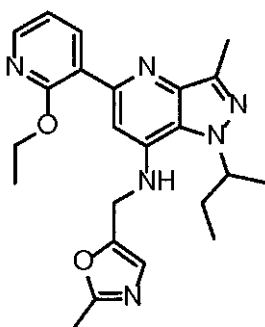
れた。

^1H NMR (クロロホルム- d , 400 MHz) : δ = 8.28 (dd, J = 2.0, 7.6 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 2.0, 4.8 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.04–7.01 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.25 (brs, 1H), 4.61–4.58 (m, 1H), 4.48 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 4.42 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.18–2.13 (m, 1H), 1.89–1.85 (m, 1H), 1.60 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.42 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 0.88 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 420.1 (MH^+) ; t_R = 1.38 (方法A) .

【0413】

実施例133 : 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-N-[(2-メチルオキサゾール-5-イル)メチル]-1-[1-メチルプロピル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン、鏡像異性体2

【化306】



実施例29に記載の同じ手順を用いて、1-(sec-ブチル)-5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン、鏡像異性体2および2-メチルオキサゾール-5-カルバルデヒドから製造された。

^1H NMR (クロロホルム- d , 400 MHz) : δ = 8.27 (dd, J = 2.0, 7.6 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 2.0, 4.8 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.03 (dd, J = 4.8, 7.6 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.62 (brd, J = 4.8 Hz, 1H), 4.55–4.46 (m, 5H), 2.65 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.21–2.13 (m, 1H), 1.91–1.84 (m, 1H), 1.62 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.41 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 0.87 (t, J = 7.6 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 421.1 (MH^+) ; t_R = 1.81 (方法A) .

【0414】

実施例134 : 3-メチル-1-[1-メチルプロピル]-N-[(1-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル]-5-(2-プロポキシ-3-ピリジル)ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン、鏡像異性体2

10

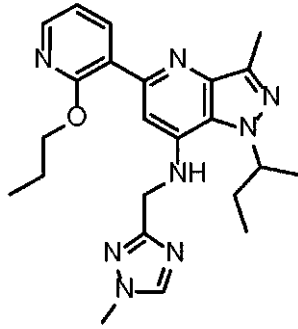
20

30

40

50

【化 3 0 7】



10

実施例 29 に記載の同じ手順を用いて、1-（sec-ブチル）-5-（2-エトキシピリジン-3-イル）-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン、鏡像異性体 2 および 1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルバルデヒドから製造された。

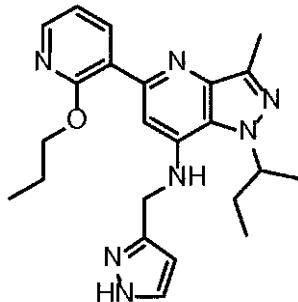
¹H NMR（クロロホルム-d, 400 MHz）：δ 8.27-8.25 (m, 1H), 8.19-8.17 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.04-7.01 (m, 1H), 5.50-5.48 (m, 1H), 4.71-4.66 (m, 1H), 4.56 (d, J=2.2 Hz, 2H), 4.39 (t, J=6.8 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.24-2.18 (m, 1H), 1.91-1.83 (m, 3H), 1.65 (d, J=3.2 Hz, 3H), 1.06 (t, J=7.2 Hz, 3H), 0.94 (t, J=7.2 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 435.1 (MH⁺); t_R=2.05 (方法 C).

20

【0415】

実施例 135：3-メチル-1-〔1-メチルプロピル〕-5-（2-プロポキシ-3-ピリジル）-N-（1H-ピラゾール-3-イルメチル）ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン、鏡像異性体 2

【化 3 0 8】



30

実施例 29 に記載の同じ手順を用いて、1-（sec-ブチル）-5-（2-エトキシピリジン-3-イル）-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン、鏡像異性体 2 および 1H-ピラゾール-3-カルバルデヒドから製造された。

40

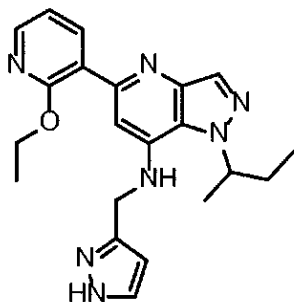
¹H NMR（クロロホルム-d, 400 MHz）：δ 12.66 (s, 1H), 8.16-8.11 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.10-7.06 (m, 2H), 6.71 (t, J=6.0 Hz, 1H), 6.15-6.14 (m, 1H), 4.93-4.91 (m, 1H), 4.50 (d, J=5.6 Hz, 2H), 4.26 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.00-1.92 (m, 1H), 1.76-1.67 (m, 3H), 1.47 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.94 (t, J=7.2 Hz, 3H), 0.73 (t, J=7.2 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 420.1 (MH⁺); t_R=2.1 (方法 C).

【0416】

50

実施例 136: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-[1-メチルプロピル]-N-(1H-ピラゾール-3-イルメチル)ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン、鏡像異性体 1

【化 309】



10

実施例 29 に記載の同じ手順を用いて、1-(sec-ブチル)-5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン、鏡像異性体 1 および 1H-ピラゾール-3-カルバルデヒドから製造された。

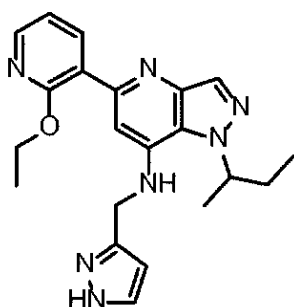
^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz): δ 8.24–8.19 (m, 3H), 7.62 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.04–7.01 (m, 1H), 6.37 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 5.45 (s, 1H), 4.71–4.67 (m, 1H), 4.59 (d, $J=4.8$ Hz, 2H), 4.49 (q, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.25–2.18 (m, 1H), 1.94–1.90 (m, 1H), 1.66 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 1.44 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.9 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). SFC: $t_R=4.729$ 分, ee%=97.49%. LC-MS (m/z) 392 (MH^+); $t_R=2.23$ (方法 A).

20

【0417】

実施例 137: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-[1-メチルプロピル]-N-(1H-ピラゾール-3-イルメチル)ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン、鏡像異性体 2

【化 310】



30

実施例 29 に記載の同じ手順を用いて、1-(sec-ブチル)-5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン、鏡像異性体 2 および 1H-ピラゾール-3-カルバルデヒドから製造された。

^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz): δ 8.24–8.18 (m, 3H), 7.61 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.04–7.01 (m, 1H), 6.37 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 5.44 (s, 1H), 4.71–4.67 (m, 1H), 4.59 (d, $J=4.8$ Hz, 2H), 4.49 (q, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.25–2.18 (m, 1H), 1.96–1.90 (m, 1H), 1.66 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.43 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.9 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). SFC: $t_R=4.453$ 分, ee%=94.

40

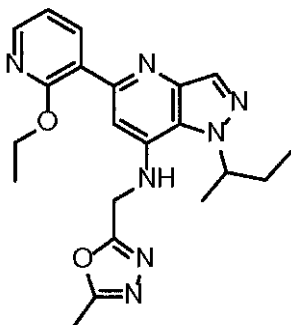
50

84%. LC-MS (m/z) 392.1 (MH^+); t_R = 2.23 (方法A).

【0418】

実施例138: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-N-[(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル]-1-[1-メチルプロピル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン、鏡像異性体1

【化311】



10

実施例29に記載の同じ手順を用いて、1-(sec-ブチル)-5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン、鏡像異性体1および5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルバルデヒドから製造された。

20

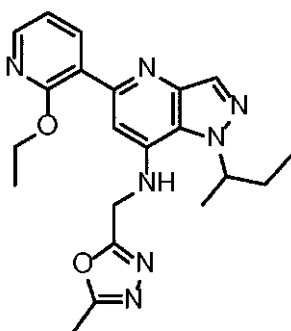
^1H NMR (クロロホルム- d , 400 MHz): δ 8.24–8.20 (m, 3H), 7.25 (s, 1H), 7.03 (dd, J = 4.8, 7.2 Hz, 1H), 5.37 (brs, 1H), 4.73–4.69 (m, 3H), 4.51 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.27–2.19 (m, 1H), 1.97–1.93 (m, 1H), 1.68 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.44 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.92 (t, J = 7.2 Hz, 3H). SFC-MS: t_R = 4.24分, ee % = 98.70%. LC-MS (m/z) 408 (MH^+); t_R = 2.4 (方法C).

【0419】

実施例139: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-N-[(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル]-1-[1-メチルプロピル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン、鏡像異性体2

30

【化312】



40

実施例29に記載の同じ手順を用いて、1-(sec-ブチル)-5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン、鏡像異性体2および5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルバルデヒドから製造された。

^1H NMR (クロロホルム- d , 400 MHz): δ 8.25–8.20 (m, 3H), 7.25 (s, 1H), 7.03 (dd, J = 4.8, 7.2 Hz, 1H), 5.31 (brs, 1H), 4.73–4.68 (m, 3H), 4.51 (q, J = 7.2 Hz,

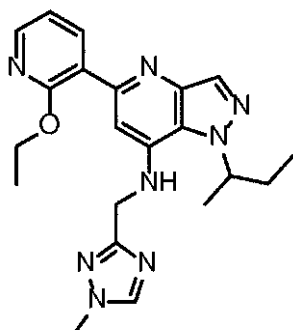
50

2 H), 2.59 (s, 3 H), 2.27–2.20 (m, 1 H), 1.97–1.94 (m, 1 H), 1.68 (d, J=6.4 Hz, 3 H), 1.45 (t, J=7.2 Hz, 3 H), 0.92 (t, J=7.2 Hz, 3 H). SFC-MS: t_R =3.997分, ee%=97.68%. LC-MS (m/z) 408.1 (MH⁺); t_R =2.4 (方法C).

【0420】

実施例140: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-[1-メチルプロピル]-N-[(1-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン、鏡像異性体1

【化313】



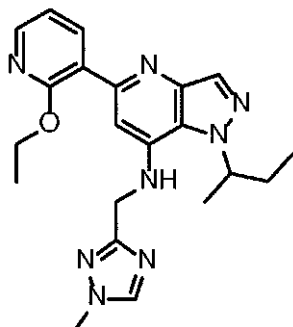
実施例29に記載の同じ手順を用いて、1-(sec-ブチル)-5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン、鏡像異性体1および1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルバルデヒドから製造された。

¹H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz): δ 8.25–8.19 (m, 3 H), 8.07 (s, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 7.03 (dd, J=4.8, 7.2 Hz, 1 H), 5.61 (br s, 1 H), 4.79–4.74 (m, 1 H), 4.59 (d, J=4.8 Hz, 2 H), 4.50 (q, J=7.2 Hz, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 2.27–2.22 (m, 1 H), 1.98–1.93 (m, 1 H), 1.68 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 1.46 (t, J=7.2 Hz, 3 H), 0.95 (t, J=7.2 Hz, 3 H). SFC-MS: t_R =4.97分, ee%=98.60%. LC-MS (m/z) 407 (MH⁺); t_R =2.44 (方法C).

【0421】

実施例141: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-[1-メチルプロピル]-N-[(1-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン、鏡像異性体2

【化314】



実施例29に記載の同じ手順を用いて、1-(sec-ブチル)-5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン、鏡像異性体2および1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルバルデヒドから製造さ

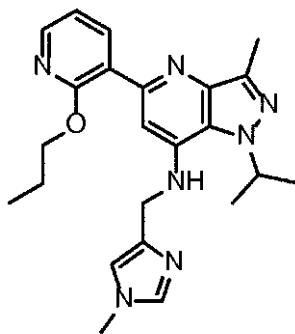
れた。

^1H NMR (クロロホルム- d , 400 MHz) : δ 8.24–8.19 (m, 3H), 8.07 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.03 (dd, $J=4.8$, 7.2 Hz, 1H), 5.60 (brs, 1H), 4.78–4.73 (m, 1H), 4.59 (d, $J=4.8$ Hz, 2H), 4.50 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.27–2.22 (m, 1H), 1.98–1.93 (m, 1H), 1.68 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.46 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.95 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). SFC-MS : $t_R=4.66$ 分, $ee\%=96.90\%$. LC-MS (m/z) 407.1 (MH^+) ; $t_R=2.44$ (方法C).

【0422】

実施例142 : 1-イソプロピル-3-メチル-N-[(1-メチルイミダゾール-4-イル)メチル]-5-(2-プロポキシ-3-ピリジル)ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン

【化315】



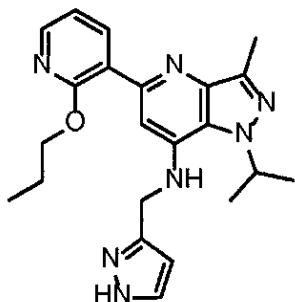
実施例29に記載の同じ手順を用いて、1-イソプロピル-3-メチル-5-(2-プロポキシピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミンおよび1-メチル-1H-イミダゾール-4-カルバルデヒドから製造された。

^1H NMR (クロロホルム- d , 400 MHz) : δ 8.28–8.26 (m, 1H), 8.20–8.18 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.05–7.02 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.43 (brs, 1H), 4.94–4.90 (m, 1H), 4.45–4.44 (m, 2H), 4.38 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 1.87–1.78 (m, 2H), 1.62 (d, $J=6.8$ Hz, 6H), 1.05 (t, $J=7.6$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 420.1 (MH^+) ; $t_R=1.75$ (方法C).

【0423】

実施例143 : 1-イソプロピル-3-メチル-5-(2-プロポキシ-3-ピリジル)-N-(1H-ピラゾール-3-イルメチル)ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン

【化316】



実施例29に記載の同じ手順を用いて、1-イソプロピル-3-メチル-5-(2-プロ

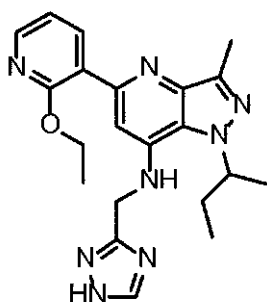
ポキシピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミンおよび1H-ピラゾール-3-カルバルデヒドから製造された。

¹H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz): δ 8.25-8.23 (m, 1H), 8.19-8.17 (m, 1H), 7.61 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.05-7.01 (m, 1H), 6.36 (d, J=1.2 Hz, 1H), 5.40 (brs, 1H), 4.96-4.90 (m, 1H), 4.58 (d, J=2.4 Hz, 2H), 4.38 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.86-1.82 (m, 2H), 1.64 (d, J=3.2 Hz, 6H), 1.05 (t, J=7.6 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 406.1 (MH⁺); t_R=1.83 (方法A).

【0424】

実施例144: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-1-[1-メチルプロピル]-N-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イルメチル)ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン、鏡像異性体2

【化317】



実施例29に記載の同じ手順を用いて、続いてTFAで脱保護して、1-(sec-ブチル)-5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン、鏡像異性体2および1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルバルデヒドから製造された。

¹H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz): δ 11.58 (brs, 1H), 8.25 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.23-8.17 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.01 (dd, J=4.8, 7.2 Hz, 1H), 5.51 (brs, 1H), 4.69-4.66 (m, 3H), 4.48 (q, J=7.2 Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.22-2.16 (m, 1H), 1.93-1.89 (m, 1H), 1.64 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.42 (t, J=6.8 Hz, 3H), 0.91 (t, J=7.2 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 407.1 (MH⁺); t_R=1.91 (方法C) [α]_D²⁰ -3.40 (c=1.0, DCM).

【0425】

実施例145: 1-イソプロピル-3-メチル-N-[(1-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル]-5-(2-プロポキシ-3-ピリジル)ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン

10

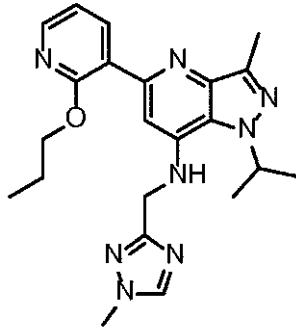
20

30

40

50

【化 3 1 8】



10

実施例 29 に記載の同じ手順を用いて、1-イソプロピル-3-メチル-5-(2-プロポキシピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミンおよび1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルバルデヒドから製造された。

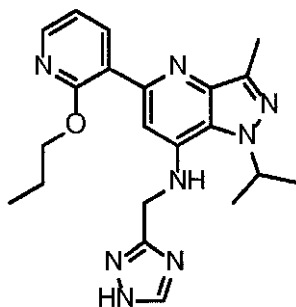
^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) : δ = 8.26–8.23 (m, 1H), 8.19–8.17 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.04–7.01 (m, 1H), 5.52–5.51 (m, 1H), 5.01–4.95 (m, 1H), 4.57 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.38 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 1.90–1.81 (m, 2H), 1.66 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.05 (t, J = 7.6 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 421.1 (MH^+); t_R = 2.1 (方法 B).

20

【0426】

実施例 146 : 1-イソプロピル-3-メチル-5-(2-プロポキシ-3-ピリジル)-N-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イルメチル)ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン

【化 3 1 9】



30

実施例 29 に記載の同じ手順を用いて、続いて TFA で脱保護して、1-イソプロピル-3-メチル-5-(2-プロポキシピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミンおよび1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルバルデヒドから製造された。

40

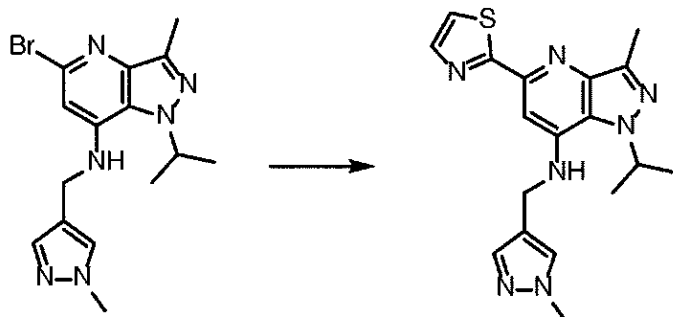
^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) : δ 8.20–8.17 (m, 2H), 8.14 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.03 (dd, J = 4.2, 7.6 Hz, 1H), 5.59 (brs, 1H), 5.00–4.94 (m, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.36 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.85–1.76 (m, 2H), 1.65 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.01 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 407.1 (MH^+); t_R = 1.91 (方法 C).

【0427】

実施例 147 : 1-イソプロピル-3-メチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]-5-チアゾール-2-イル-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン

50

【化 3 2 0】



10

DMF (2 mL) 中の 5-ブromo-1-イソプロピル-3-メチル-N-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン (50 mg, 0.14 mmol) の溶液に 2-(トリブチルスタンニル)チアゾール (103 mg, 0.28 mmol) および Pd(PPh₃)₄ (16 mg, 0.013 mmol) を添加した。その混合物を N₂ で通気し、80℃で2時間加熱した。混合物を室温に冷却した。酢酸エチル (20 mL) および水 (10 mL) を添加した。有機層を水 (10 mL × 2)、ブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を分取 TLC (SiO₂, 酢酸エチル) によって精製し、1-イソプロピル-3-メチル-N-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-5-(チアゾール-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン (10 mg) を得た。

20

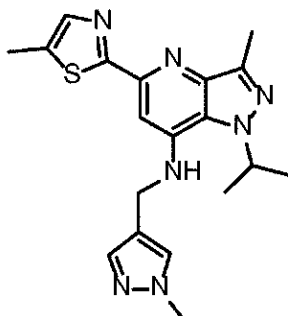
¹H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) : δ 7.88 (d, J=3.2 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.46 (s, 2H), 7.40 (d, J=3.2 Hz, 1H), 4.75-4.68 (m, 1H), 4.54 (brs, 1H), 4.46 (d, J=4.8 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 1.58 (d, J=6.8 Hz, 6H). LC-MS (m/z) 368 (MH⁺); t_R=1.91 (方法 C)。

【0 4 2 8】

実施例 148 : 1-イソプロピル-3-メチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]-5-(5-メチルチアゾール-2-イル)ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン

30

【化 3 2 1】



40

実施例 147 に記載の同じ手順を用いて、5-ブromo-1-イソプロピル-3-メチル-N-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミンおよび 5-メチル-2-(トリブチルスタンニル)チアゾールから製造された。

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 7.62 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.86 (t, J=5.6 Hz, 1H), 5.16 (m, 1H), 4.41 (d, J=5.5 Hz, 2H), 3.77

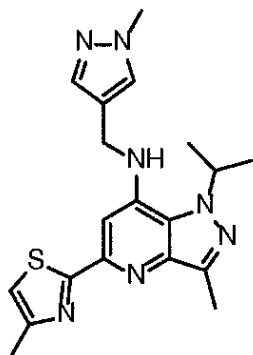
50

(s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.44 (d, J = 6.3 Hz, 6H). LC-MS (m/z) 382.3 (MH⁺); t_R = 0.51 (方法D).

【0429】

実施例149: 1-イソプロピル-3-メチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]-5-(4-メチルチアゾール-2-イル)ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン

【化322】



10

実施例147に記載の同じ手順を用いて、5-ブロモ-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミンおよび4-メチル-2-(トリブチルスタンニル)チアゾールから製造された。

20

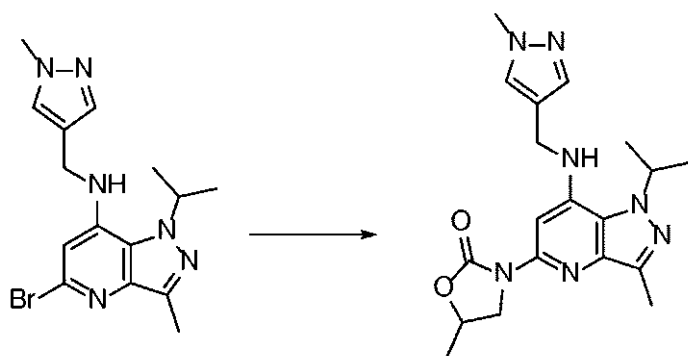
¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 7.60 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.73 (m, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.59 (d, J = 6.4 Hz, 6H). LC-MS (m/z) 382.4 (MH⁺); t_R = 0.51 (方法D).

【0430】

実施例150: 3-[1-イソプロピル-3-メチル-7-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチルアミノ]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル]-5-メチルオキサゾリジン-2-オン

30

【化323】



40

ジオキサン (2 mL) 中の 5-ブロモ-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン (20 mg, 0.06 mmol)、5-メチルオキサゾリジン-2-オン (7 mg, 0.07 mmol)、Pd₂(dba)₃ (5 mg, 0.006 mmol)、キサントホス (10 mg, 0.02 mmol)、Cs₂CO₃ (25 mg, 0.08 mmol) の混合物を 85 °C で 12 時間攪拌した。混合物を濃縮して、残留物を得た。残留物を分取 HPLC によ

50

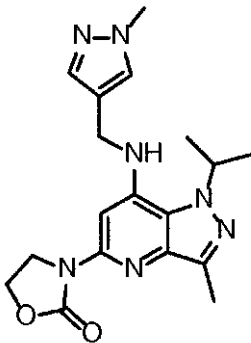
って精製して、3-[1-イソプロピル-3-メチル-7-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチルアミノ]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル]-5-メチル-オキサゾリジン-2-オン(15mg)を得た。

^1H NMR (クロロホルム-d, 400MHz): δ = 7.59 (s, 1H), 7.55 (s, 2H), 4.80 (brd, J = 6.8 Hz, 1H), 4.74-4.64 (m, 1H), 4.63-4.56 (m, 1H), 4.47 (dd, J = 8.4, 10.4 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 3.98-3.93 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.55 (d, J = 6.3 Hz, 6H). LC-MS (m/z) 384.1 (MH^+); t_R = 1.9 (方法C).

【0431】

実施例151: 3-[1-イソプロピル-3-メチル-7-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチルアミノ]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル]-オキサゾリジン-2-オン

【化324】



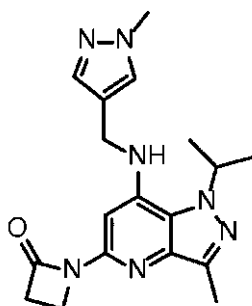
実施例150に記載の同じ手順を用いて、5-ブロモ-1-イソプロピル-3-メチル-N-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミンおよびオキサゾリジン-2-オンから製造された。

^1H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ 7.65 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.78 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 5.09 (m, 1H), 4.41 (m, 2H), 4.28 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.19 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.40 (d, J = 6.3 Hz, 6H). LC-MS (m/z) 370.2 (MH^+); t_R = 1.51 (方法J).

【0432】

実施例152: 1-[1-イソプロピル-3-メチル-7-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチルアミノ]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル]アゼチジン-2-オン

【化325】



10

20

30

40

50

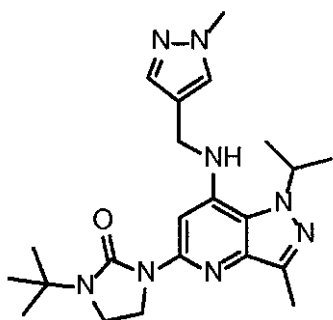
実施例 150 に記載の同じ手順を用いて、5-ブロモ-1-イソプロピル-3-メチル-N-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミンおよびアゼチジン-2-オンから製造された。

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 7.64 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.81 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 5.07 (m, 1H), 4.27 (d, $J=5.5$ Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 3.04 (t, $J=4.5$ Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.40 (d, $J=6.3$ Hz, 6H). LC-MS (m/z) 354.2 (MH^+); $t_R=1.46$ (方法 K)。

【0433】

実施例 153: 1-*t*-ブチル-3-[1-イソプロピル-3-メチル-7-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチルアミノ]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル]イミダゾリジン-2-オン

【化326】



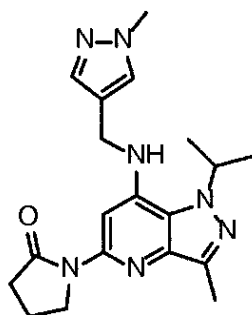
実施例 150 に記載の同じ手順を用いて、5-ブロモ-1-イソプロピル-3-メチル-N-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミンおよび1-(*t*-ブチル)イミダゾリジン-2-オンから製造された。

^1H NMR (500 MHz, (クロロホルム- d) δ 7.71 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.52 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 5.10-4.94 (m, 1H), 4.25 (d, $J=5.6$ Hz, 2H), 3.91-3.82 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.44 (t, $J=7.9$ Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.48-1.23 (m, 15H). LC-MS (m/z) 425.2 (MH^+); $t_R=1.64$ (方法 K)。

【0434】

実施例 154: 1-[1-イソプロピル-3-メチル-7-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチルアミノ]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル]ピロリジン-2-オン

【化327】



実施例 150 に記載の同じ手順を用いて、5-ブロモ-1-イソプロピル-3-メチル-

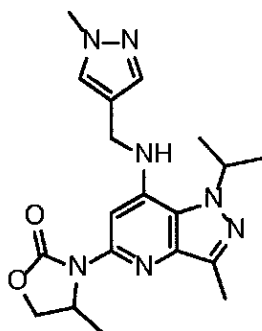
N-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミンおよびピロリジン-2-オンから製造された。

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 7.68 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.70 (t, $J=5.7$ Hz, 1H), 5.08 (m, 1H), 4.26 (d, $J=5.6$ Hz, 2H), 4.06-3.96 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.56 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.06-1.94 (m, 2H), 1.39 (d, $J=6.3$ Hz, 6H). LC-MS (m/z) 368.2 (MH^+); $t_R=1.39$ (方法K)。

【0435】

実施例155: 3-[1-イソプロピル-3-メチル-7-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチルアミノ]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル]-4-メチルオキサゾリジン-2-オン

【化328】



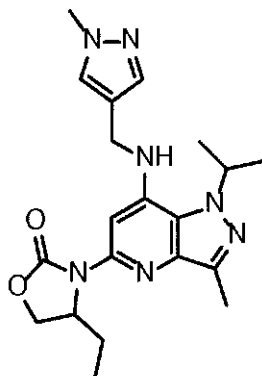
実施例150に記載の同じ手順を用いて、5-ブromo-1-イソプロピル-3-メチル-N-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミンおよび4-メチルオキサゾリジン-2-オンから製造された。

^1H NMR (クロロホルム- d , 400 MHz): $\delta=7.55$ (d, $J=2.4$ Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 5.14-5.03 (m, 1H), 4.73-4.64 (m, 1H), 4.62-4.51 (m, 2H), 4.38 (dd, $J=5.0, 9.6$ Hz, 2H), 4.07 (dd, $J=4.5, 8.3$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 1.56 (dd, $J=1.7, 6.5$ Hz, 6H), 1.52 (d, $J=6.2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 384.1 (MH^+); $t_R=2$ (方法B)。

【0436】

実施例156: 4-エチル-3-[1-イソプロピル-3-メチル-7-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチルアミノ]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル]オキサゾリジン-2-オン

【化329】



10

20

30

40

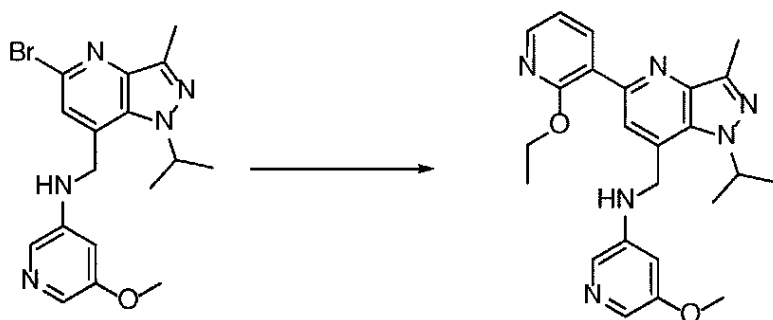
50

実施例 150 に記載の同じ手順を用いて、5-ブロモ-1-イソプロピル-3-メチル-N-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミンおよび4-エチルオキサゾリジン-2-オンから製造された。¹H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz): δ 7.55 (d, $J=2.0$ Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 5.1-4.98 (m, 1H), 4.70-4.66 (m, 1H), 4.57-4.55 (m, 1H), 4.51 (t, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.40-4.36 (m, 2H), 4.21-4.18 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.02-1.79 (m, 2H), 1.55 (d, $J=4.8$ Hz, 6H), 0.93 (t, $J=7.6$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 398.1 (MH⁺); $t_R=1.99$ (方法C).

【0437】

実施例 157: N-[[5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-イル]メチル]-5-メトキシ-ピリジン-3-アミン

【化330】



ジオキサン (3 mL) および水 (1 mL) 中の N-[[5-(5-ブロモ-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-イル)メチル]-5-メトキシ-ピリジン-3-アミン (69 mg, 0.18 mmol)、(2-エトキシ-3-ピリジル)ボロン酸 (59 mg, 0.35 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (26 mg, 0.03 mmol)、Cs₂CO₃ (115 mg, 0.35 mmol) の混合物を脱気し、N₂ で3回パージし、次いでN₂ 雰囲気下において100℃で混合物を2時間攪拌した。水 (20 mL) を添加し、混合物を酢酸エチル (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。粗混合物を分取 HPLC によって精製して、N-[[5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-イル]メチル]-5-メトキシ-ピリジン-3-アミン (48.16 mg) を得た。

¹H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz): δ 8.27 (dd, $J=2.0, 7.6$ Hz, 1H), 8.18 (dd, $J=2.0, 4.8$ Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.81-7.80 (m, 2H), 7.05-7.02 (m, 1H), 6.49-6.48 (m, 1H), 4.90-4.87 (m, 1H), 4.74 (d, $J=5.6$ Hz, 2H), 4.40 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.18-4.16 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 1.58 (d, $J=7.2$ Hz, 6H), 1.27 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 433.1 (MH⁺); $t_R=1.88$ (方法A).

【0438】

実施例 158: N-[[5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-イル]メチル]-1-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-アミン

10

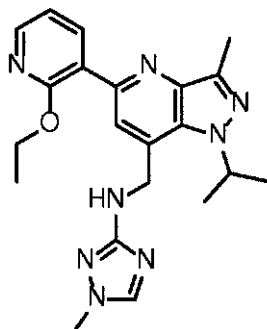
20

30

40

50

【化 3 3 1】

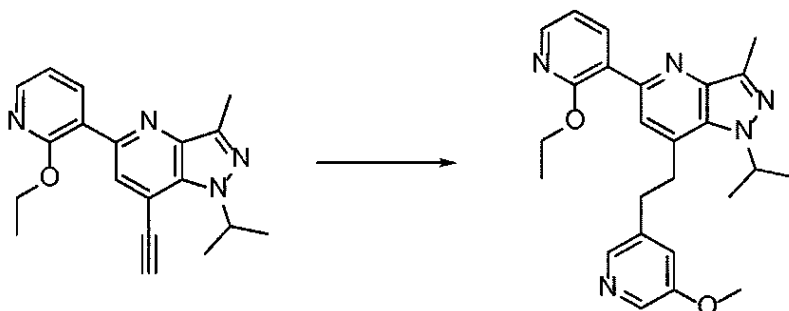


実施例 157 に記載の同じ手順を用いて、N-[(5-ブromo-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-イル)メチル]-1-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-アミンおよび(2-エトキシ-3-ピリジル)ボロン酸から製造された。

^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz): δ 8.24 (dd, $J=2.0, 7.6$ Hz, 1H), 8.18 (dd, $J=2.0, 5.2$ Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.03 (dd, $J=4.8, 7.2$ Hz, 1H), 5.01-4.98 (m, 1H), 4.91 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 4.56 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 4.45 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 1.58 (d, $J=6.4$ Hz, 6H), 1.34 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 407.1 (MH^+); $t_R=2.17$ (方法 C)。

【0439】

実施例 159: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-7-[2-(5-メトキシ-3-ピリジル)エチル]-3-メチル-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン
【化 3 3 2】



ジオキサン (3 mL) 中の 5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-7-エチニル-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン (0.05 g, 0.16 mmol)、3-ヨード-5-メトキシピリジン (37 mg, 0.16 mmol)、CuI (3 mg, 0.016 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (11 mg, 0.016 mmol) および Et₃N (79 mg, 0.78 mmol) の混合物を N₂ 雰囲気下において 100°C で 4 時間攪拌した。混合物を他の 4 つのバッチでワークアップした (それぞれ同じ手順かつ同量の出発原料による)。混合物を濃縮し、酢酸エチル (20 mL × 2) で抽出し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮して残留物を得た。粗混合物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=10/1~1/1) によって精製して、5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-7-[(5-メトキシピリジン-3-イル)エチル]-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン (0.025 g) を得た。酢酸エチル (2 mL) 中の 5-(2-エトキシピリジ

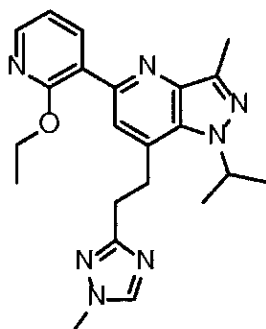
ン-3-イル)-1-イソプロピル-7-((5-メトキシピリジン-3-イル)エチニル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン(0.02g、0.047mmol)、Pd/C(0.005g、0.047mmol、10%)、H₂(15psi)の混合物を0.25時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮して残留物を得た。残留物を分取HPLCによって精製して、5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-7-(2-(5-メトキシピリジン-3-イル)エチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン(7mg)を得た。

¹H NMR(クロロホルム-d, 400MHz): δ=8.27-8.24(m, 1H), 8.24-8.14(m, 3H), 7.79(s, 1H), 7.05(dd, J=4.8, 7.2Hz, 1H), 6.96(t, J=2.0Hz, 1H), 4.98-4.79(m, 1H), 4.48(q, J=7.2Hz, 2H), 3.81(s, 3H), 3.43-3.29(m, 2H), 3.18-3.01(m, 2H), 2.70(s, 3H), 1.59(d, J=6.8Hz, 6H), 1.41(t, J=6.8Hz, 3H). LC-MS(m/z) 432.1(MH⁺); t_R=1.97(方法A).

【0440】

実施例160: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-7-[2-(1-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)エチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン

【化333】



実施例159に記載の同じ手順を用いて、5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-7-エチニル-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジンおよび3-ブromo-1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾールから製造された。

¹H NMR(クロロホルム-d, 400MHz): δ 8.23(dd, J=2.0, 7.6Hz, 1H), 8.19(dd, J=1.6, 4.4Hz, 1H), 7.99(s, 1H), 7.81(s, 1H), 7.04(dd, J=4.2, 7.6Hz, 1H), 5.11-5.04(m, 1H), 4.48(q, J=7.2Hz, 2H), 3.90(s, 3H), 3.55-3.51(m, 2H), 3.23-3.18(m, 2H), 2.70(s, 3H), 1.61(d, J=6.8Hz, 6H), 1.43(t, J=6.8Hz, 3H). LC-MS(m/z) 406.1(MH⁺); t_R=2.3(方法C).

【0441】

実施例161: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(2-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン、および

実施例162: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(4-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン

10

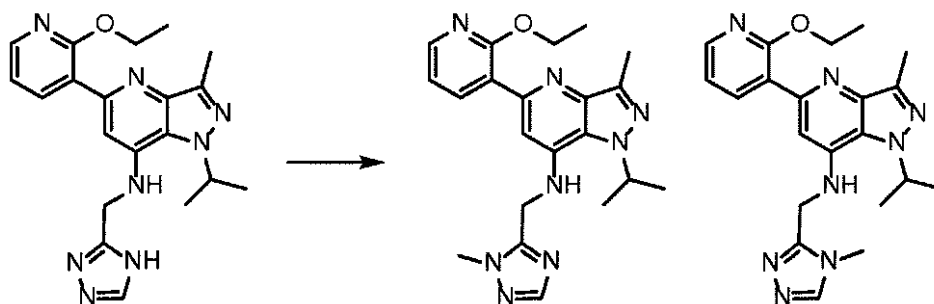
20

30

40

50

【化 3 3 4】



10

THF (1.3 mL) 中の N-((4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メチル)-5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン (20 mg, 0.051 mmol) に Cs₂CO₃ (16.6 mg, 0.051 mmol) およびヨードメタン (510 μl, 0.051 mmol, 100 mM, THF) を添加した。密閉バイアル中で反応混合物を 80 °C において 50 分間攪拌した。反応混合物を真空内で濃縮した。水を添加した。酢酸エチルで混合物を抽出した。有機相をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮した。SFC によって残留物を精製して、5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-((1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン (2 mg) および 5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-((4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン (1 mg) を得た。

20

【0442】

実施例 161: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(2-メチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン: ¹H NMR (600 MHz, クロロホルム-d) δ 8.28 (dt, J=7.3, 1.4 Hz, 1H), 8.19 (dd, J=4.9, 1.9 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.05 (dd, J=7.3, 4.9 Hz, 1H), 5.72 (s, 1H), 4.98 (hept, J=6.6 Hz, 1H), 4.56 (d, J=4.1 Hz, 2H), 4.49 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 1.66 (d, J=6.5 Hz, 6H), 1.44 (t, J=7.0 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 407.4 (MH⁺); t_R=0.51 (方法D)

30

実施例 162: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(4-メチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン: ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8.43 (s, 1H), 8.19 (dd, J=4.9, 1.9 Hz, 1H), 8.12 (dd, J=7.3, 2.0 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.09 (dd, J=7.4, 4.8 Hz, 1H), 6.80 (t, J=5.2 Hz, 1H), 5.17 (hept, J=6.8 Hz, 1H), 4.67 (d, J=5.0 Hz, 2H), 4.42 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.45 (d, J=6.3 Hz, 6H), 1.36 (t, J=7.0 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 407.4 (MH⁺); t_R=0.49 (方法D)。

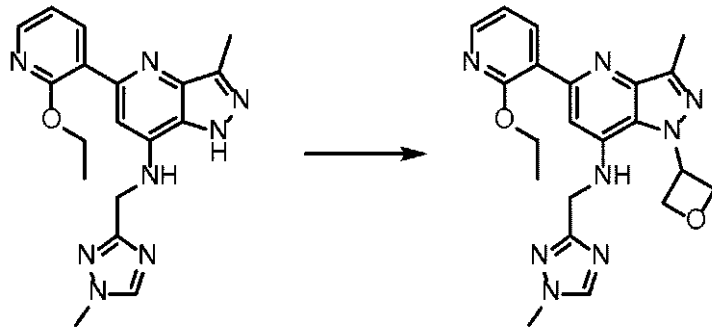
40

【0443】

実施例 163: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-N-[(1-メチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メチル]-1-(オキセタン-3-イル)ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン

50

【化 3 3 5】



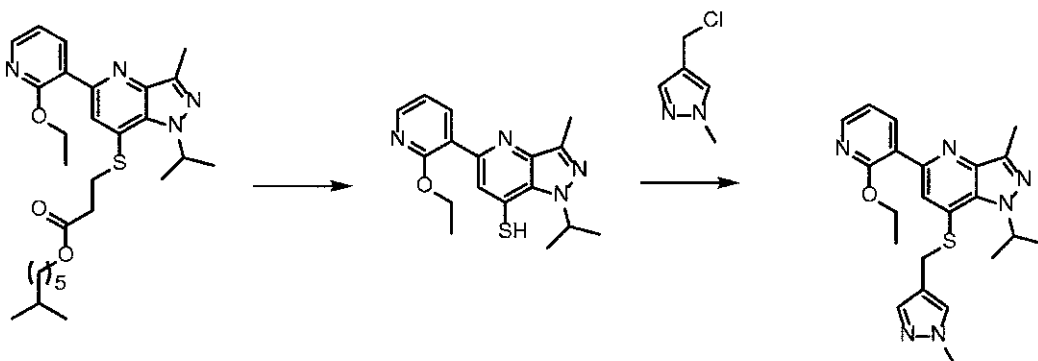
DMF (2 mL) 中の 5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-3-メチル-N-((1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン (80 mg、0.22 mmol) (実施例 29 に記載の同じ手順を用いて、5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミンおよび 1-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-カルバルデヒドから製造された)、3-ヨードオキセタン (81 mg、0.44 mmol) および t-BuOK (215 mg、1.91 mmol) の懸濁液を 120℃ で 34 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、真空内で濃縮した。残留物を分取 HPLC によって精製して、5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-N-[(1-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル]-1-(オキセタン-3-イル)ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン (8 mg) を得た。

¹H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) δ 8.28 (dd, J=2.2, 7.4 Hz, 1H), 8.19 (dd, J=2.0, 4.8 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.03 (dd, J=4.8, 7.4 Hz, 1H), 5.97-5.93 (m, 1H), 5.34 (t, J=6.4 Hz, 2H), 5.19 (t, J=7.2 Hz, 2H), 4.57 (d, J=5.2 Hz, 2H), 4.49 (q, J=6.8 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 1.44 (t, J=7.2 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 421.1 (MH⁺); t_R=2.04 (方法 B)。

【0 4 4 4】

実施例 164: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-7-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチルスルファニル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン

【化 3 3 6】



室温の DMF (0.59 mL) 中の 6-メチルヘプチル 3-((5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-イル)チオ)プロパノエート (21 mg、0.04 mmol) の溶液に KO^tBu (6.9 mg、0.06 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で 50 分間に

¹H NMR (DMSO-d₆ 600MHz): δ 8.28–8.22 (m, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.16 (dd, J=7.3, 4.9 Hz, 1H), 5.33 (hept, J=6.5 Hz, 1H), 4.44 (q, J=7.0 Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 1.47 (d, J=6.5 Hz, 6H), 1.34 (t, J=7.0 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 423.6 (MH⁺); t_R=0.76 (方法D).

実施例 165: N-[[1-(ジフルオロメチル)ピラゾール-4-イル]メチル]-5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン

The reaction scheme shows the conversion of a tertiary amine to a secondary amine. The starting material on the left is a complex molecule featuring a pyridine ring with an ethoxy group, a pyrimidine ring, and a 4-methoxybenzyl group attached to a nitrogen atom. This nitrogen is also bonded to an isopropyl group and a 2-(difluoromethyl)pyridine-5-ylmethyl group. An arrow points to the product on the right, which is identical to the starting material except that the nitrogen atom is now only bonded to the 4-methoxybenzyl group, the isopropyl group, and the 2-(difluoromethyl)pyridine-5-ylmethyl group, indicating the loss of a substituent.

¹H NMR (600 MHz, クロロホルム-d) δ 8.26 (dd, J=7.4, 2.0 Hz, 1H), 8.17 (dd, J=4.9, 2.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.17 (t, J=60.7 Hz, 1H), 7.02 (dd, J=7.3, 4.9 Hz, 1H), 6.49 (d, J=2.7 Hz, 1H), 5.24 (s, 1H), 4.91 (hept, J=6.6 Hz, 1H), 4.57 (d, J=4.8 Hz, 2H), 4.47 (q, J=7.0 Hz, 2H), 2.65

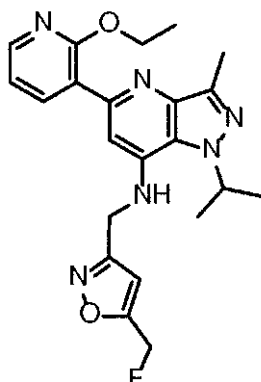
50

(s, 3H), 1.65 (d, J=6.5 Hz, 6H), 1.40 (t, J=7.0 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 442.5 (MH⁺); t_R=0.60分 (方法D).

【0446】

実施例166: 5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-N-((5-(フルオロメチル)イソキサゾール-3-イル)メチル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン

【化338】



10

実施例165に記載の同じ手順を用いて、5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-N-((5-(フルオロメチル)イソキサゾール-3-イル)メチル)-1-イソプロピル-N-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミンから製造された。

20

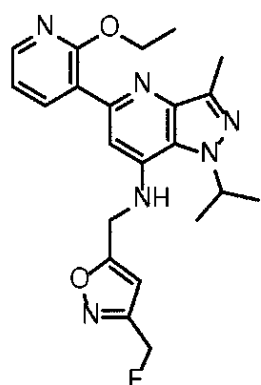
¹H NMR (600 MHz, クロロホルム-d) δ 8.27 (dd, J=7.4, 2.0 Hz, 1H), 8.18 (dd, J=4.9, 2.0 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.02 (dd, J=7.4, 4.9 Hz, 1H), 6.47 (d, J=2.6 Hz, 1H), 5.43 (d, J=47.3 Hz, 2H), 5.22 (s, 1H), 4.89 (hept, J=6.6 Hz, 1H), 4.65 (d, J=5.2 Hz, 2H), 4.47 (q, J=7.0 Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.64 (d, J=6.5 Hz, 6H), 1.39 (t, J=7.0 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 425.6 (MH⁺); t_R=0.57分 (方法D).

30

【0447】

実施例167: 5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-N-((3-(フルオロメチル)イソキサゾール-5-イル)メチル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン

【化339】



40

実施例165に記載の同じ手順を用いて、5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-N-((3-(フルオロメチル)イソキサゾール-5-イル)メチル)-1-イソプロピル

50

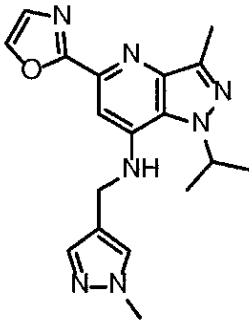
－N－（４－メトキシベンジル）－３－メチル－１H－ピラゾロ〔４，３－b〕ピリジン－７－アミンから製造された。

^1H NMR（６００MHz，クロロホルム－d） δ ８．２８（dd， $J=7.4$ ， 2.0 Hz， 1H ），８．１７（dd， $J=4.9$ ， 2.0 Hz， 1H ），７．２２（s， 1H ），７．０２（dd， $J=7.4$ ， 4.9 Hz， 1H ），６．４１（s， 1H ），５．４４（d， $J=46.9$ Hz， 2H ），４．９０（t， $J=5.9$ Hz， 1H ），４．８４（hept， $J=6.6$ Hz， 1H ），４．７３（d， $J=5.8$ Hz， 2H ），４．４５（q， $J=7.0$ Hz， 2H ），２．６５（s， 3H ），１．６４（d， $J=6.5$ Hz， 6H ），１．３５（t， $J=7.0$ Hz， 3H ）。LC-MS（ m/z ）４２５．６（ MH^+ ）； $t_R=0.55$ 分（方法D）。

【０４４８】

実施例１６８：１－イソプロピル－３－メチル－N－〔（１－メチルピラゾール－４－イル）メチル〕－５－オキサゾール－２－イル－ピラゾロ〔４，３－b〕ピリジン－７－アミン

【化３４０】



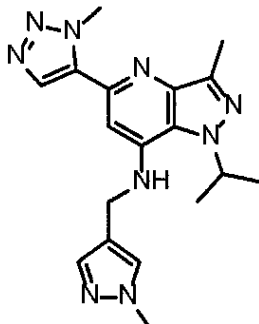
実施例１４７に記載の同じ手順を用いて、５－ブロモ－１－イソプロピル－３－メチル－N－〔（１－メチル－１H－ピラゾール－４－イル）メチル〕－１H－ピラゾロ〔４，３－b〕ピリジン－７－アミンおよびトリブチル（オキサゾール－２－イル）スタナンから製造された。

^1H NMR（クロロホルム－d，４００MHz）： δ ７．８３（s， 1H ），７．５９（s， 1H ），７．４６（s， 1H ），７．３９（s， 1H ），７．２９（s， 1H ），４．７６－４．７０（m， 1H ），４．５８（brs， 1H ），４．４４（d， $J=4.2$ Hz， 2H ），３．９４（s， 3H ），２．６９（s， 3H ），１．５９（d， $J=6.4$ Hz， 6H ）。LC-MS（ m/z ）３５２（ MH^+ ）； $t_R=1.75$ 分（方法C）。

【０４４９】

実施例１６９：１－イソプロピル－３－メチル－N－〔（１－メチルピラゾール－４－イル）メチル〕－５－（３－メチルトリアゾール－４－イル）ピラゾロ〔４，３－b〕ピリジン－７－アミン

【化３４１】



10

20

30

40

50

実施例 147 に記載の同じ手順を用いて、5-ブロモ-1-イソプロピル-3-メチル-N-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミンおよび1-メチル-5-(トリブチルスタンニル)-1H-1,2,3-トリアゾールから製造された。

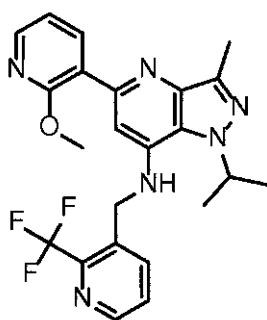
^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) : δ 7.93 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.76-4.69 (m, 1H), 4.65 (brs, 1H), 4.48 (s, 3H), 4.39 (d, J=4.4 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 1.60 (d, J=6.4 Hz, 6H). LC-MS (m/z) 366 (MH^+); t_R =1.69 分 (方法 C) .

10

【0450】

実施例 170 : 1-イソプロピル-5-(2-メトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-N-[[2-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン

【化342】



20

実施例 1 に記載の同じ手順を用いて、[2-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]メタンアミン、(2-メトキシピリジン-3-イル)ボロン酸および5,7-ジクロロ-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4,3-b]ピリジンから製造された。

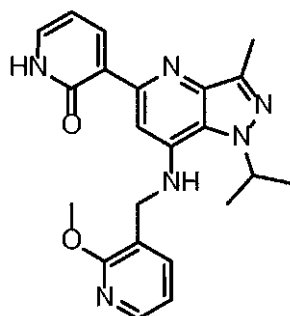
^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) : δ 8.67 (d, J=4.0 Hz, 1H), 8.20 (dd, J=1.2, 7.2 Hz, 1H), 8.15 (dd, J=2.0, 4.8 Hz, 1H), 7.99 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.50 (dd, J=4.8, 8.0 Hz, 1H), 7.01 (dd, J=5.2, 7.6 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.07 (brs, 1H), 4.86-4.89 (m, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 1.66 (d, J=6.8 Hz, 6H). LC-MS (m/z) 457 (MH^+); t_R =1.89 分 (方法 A) .

30

【0451】

実施例 171 : 3-[1-イソプロピル-7-[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチルアミノ]-3-メチル-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル]-1H-ピリジン-2-オン

【化343】



40

50

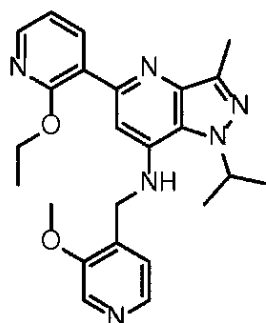
実施例 1 に記載の同じ手順を用いて、5, 7-ジクロロ-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン、(2-メトキシピリジン-3-イル)メタンアミンおよび(2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)ボロン酸から製造された。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) : δ 11.73 (brs, 1H), 8.27 (dd, $J=2.0, 7.2$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 7.45-7.35 (m, 1H), 6.88 (dd, $J=4.2, 7.2$ Hz, 1H), 6.75-6.67 (m, 1H), 6.35-6.25 (m, 1H), 5.20-5.14 (m, 1H), 4.45-4.40 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.43 (d, $J=6.4$ Hz, 6H). LC-MS (m/z) 405 (MH^+); $t_R=1.95$ 分 (方法 C)。

【0452】

実施例 172 : 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(3-メトキシ-4-ピリジル)メチル]-3-メチル-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン

【化344】



実施例 1 に記載の同じ手順を用いて、5, 7-ジクロロ-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン、(3-メトキシ-4-ピリジル)メタンアミンおよび(2-エトキシ-3-ピリジル)ボロン酸から製造された。

^1H NMR (クロロホルム- d , 400 MHz) : δ 8.32 (s, 1H), 8.26 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J=4.2$ Hz, 1H), 7.30-7.25 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.01 (dd, $J=4.8, 7.2$ Hz, 1H), 5.02 (brs, 1H), 4.91-4.88 (m, 1H), 4.58 (d, $J=5.6$ Hz, 2H), 4.35 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 1.66 (d, $J=7.2$ Hz, 6H), 1.26 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 433.1 (MH^+); $t_R=1.47$ 分 (方法 A)。

【0453】

実施例 173 : 1-イソプロピル-5-(2-メトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-N-[(2-メチルチアゾール-5-イル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン

10

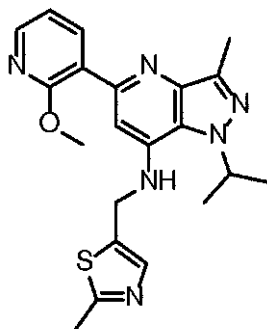
20

30

40

50

【化 3 4 5】



10

実施例 29 に記載の同じ手順を用いて、1-イソプロピル-5-(2-メトキシピリジン-3-イル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミンおよび2-メチルチアゾール-5-カルバルデヒドから製造された。

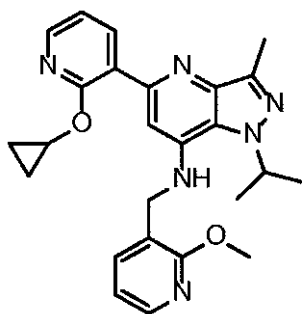
^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz): δ 8.20-8.18 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.07-7.04 (m, 1H), 4.88-4.77 (m, 2H), 4.77-4.68 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 1.62 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 6H). LC-MS (m/z) 409 (MH^+); $t_R=1.66$ 分 (方法 A)。

20

【0454】

実施例 174: 5-(2-シクロプロポキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-N-((2-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン

【化 3 4 6】



30

実施例 1 に記載の同じ手順を用いて、5,7-ジブromo-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン、(2-メトキシピリジン-3-イル)メタンアミンおよび2-シクロプロポキシ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジンから製造された。

^1H NMR (クロロホルム-d, 600 MHz) δ 8.23 (dd, $J=4.9, 2.0\text{ Hz}$, 1H), 8.21 (dd, $J=7.4, 2.0\text{ Hz}$, 1H), 8.14 (dd, $J=5.0, 1.9\text{ Hz}$, 1H), 7.59 (dd, $J=7.2, 1.8\text{ Hz}$, 1H), 7.05 (dd, $J=7.4, 4.9\text{ Hz}$, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.90 (dd, $J=7.2, 5.0\text{ Hz}$, 1H), 5.11 (t, $J=5.8\text{ Hz}$, 1H), 4.86 (hept, $J=6.5\text{ Hz}$, 1H), 4.48 (d, $J=5.8\text{ Hz}$, 2H), 4.39-4.34 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 1.63 (d, $J=6.6\text{ Hz}$, 6H), 0.79-0.76 (m, 2H), 0.63-0.60 (m, 2H). LC-MS (m/z) 445.5 (MH^+); $t_R=0.6$ 分 (方法 D)。

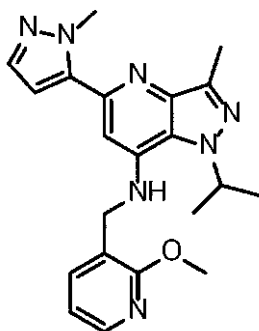
40

【0455】

実施例 175: 1-イソプロピル-N-((2-メトキシピリジン-3-イル)メチル)

50

－ 3－メチル－ 5－（ 1－メチル－ 1 H－ピラゾール－ 5－イル）－ 1 H－ピラゾロ [4， 3－ b] ピリジン－ 7－アミン
【化 3 4 7】



10

実施例 1 に記載の同じ手順を用いて、 5， 7－ジブromo－ 1－イソプロピル－ 3－メチル－ 1 H－ピラゾロ [4， 3－ b] ピリジン、（ 2－メトキシピリジン－ 3－イル）メタンアミンおよび 1－メチル－ 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）－ 1 H－ピラゾールから製造された。

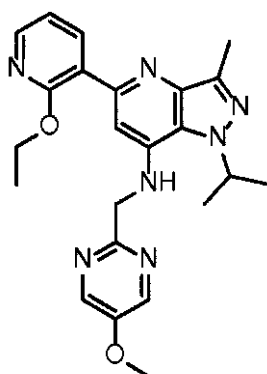
^1H NMR（クロロホルム- d ， 600 MHz） δ 8.15（dd， $J=5.1, 1.9$ Hz， 1H）， 7.60（dd， $J=7.2, 1.8$ Hz， 1H）， 7.48（d， $J=1.9$ Hz， 1H）， 6.91（dd， $J=7.2, 5.0$ Hz， 1H）， 6.64（s， 1H）， 6.44（d， $J=2.0$ Hz， 1H）， 5.22（t， $J=5.9$ Hz， 1H）， 4.84（hept， $J=6.6$ Hz， 1H）， 4.49（d， $J=5.8$ Hz， 2H）， 4.22（s， 3H）， 4.04（s， 3H）， 2.60（s， 3H）， 1.63（d， $J=6.5$ Hz， 6H）。 LC-MS（ m/z ） 392.5（ MH^+ ）； $t_R=0.49$ 分（方法 D）。

20

【 0 4 5 6】

実施例 176： 5－（ 2－エトキシ－ 3－ピリジル）－ 1－イソプロピル－ N－ [（ 5－メトキシピリミジン－ 2－イル）メチル]－ 3－メチル－ピラゾロ [4， 3－ b] ピリジン－ 7－アミン

【化 3 4 8】



30

実施例 1 に記載の同じ手順を用いて、 5， 7－ジクロロ－ 1－イソプロピル－ 3－メチル－ 1 H－ピラゾロ [4， 3－ b] ピリジン、 5－メトキシピリミジン－ 2－イル）メタンアミンおよび（ 2－エトキシ－ 3－ピリジル）ボロン酸から製造された。

^1H NMR（クロロホルム- d ， 400 MHz）： δ 8.48（s， 2H）， 8.27（d， $J=7.6$ Hz， 1H）， 8.20（d， $J=4.0$ Hz， 1H）， 7.16（s， 1H）， 7.04（dd， $J=4.8, 6.8$ Hz， 1H）， 5.15－5.08（m， 1H）， 4.68（d， $J=4.4$ Hz， 2H）， 4.50（q， $J=7.2$ Hz， 2H）， 3.98（s， 3H）， 2.70（s， 3H）， 1.71（d， $J=6.4$ Hz， 6H）， 1.45（t， $J=6.8$ Hz， 3H）。 LC-MS（ m/z ） 434.1（M

40

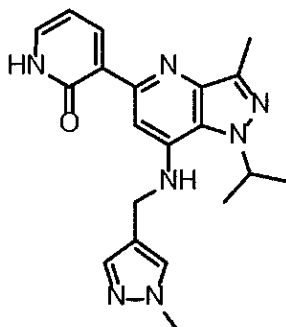
50

H⁺) ; t_R = 2.15 分 (方法 C) .

【0457】

実施例 177 : 3- [1-イソプロピル-3-メチル-7- [(1-メチルピラゾール-4-イル) メチルアミノ] ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-イル] -1H-ピリジン-2-オン

【化349】



10

実施例 1 に記載の同じ手順を用いて、5, 7-ジクロロ-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン、(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) メタンアミンおよび (2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) ボロン酸から製造された。

20

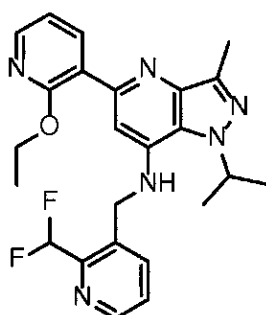
¹H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) : δ 8.22 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.90-7.75 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.26-7.20 (m, 1H), 6.65-6.63 (m, 1H), 5.47 (brs, 1H), 4.96-4.90 (m, 1H), 4.52 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 1.59 (d, J = 6.4 Hz, 6H). LC-MS (m/z) 378 (MH⁺) ; t_R = 1.71 分 (方法 C) .

【0458】

実施例 178 : N- [[2- (ジフルオロメチル) -3-ピリジル] メチル] -5- (2-エトキシ-3-ピリジル) -1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン

30

【化350】



40

実施例 1 に記載の同じ手順を用いて、5, 7-ジブromo-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン、(2- (ジフルオロメチル) ピリジン-3-イル) メタンアミンおよび (2-エトキシ-3-ピリジル) ボロン酸から製造された。

¹H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) : δ 8.58 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.24 (dd, J = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 8.14 (dd, J = 4.8, 2.0 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.0, 5.2 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.00 (dd, J = 7.2, 4.8 Hz, 1H), 6.80 (t, J = 54.8 Hz, 1H), 4.97-4.82 (m, 4H), 4.33 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.64 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.21 (t, J = 6.8 Hz, 3H). LC-MS (m

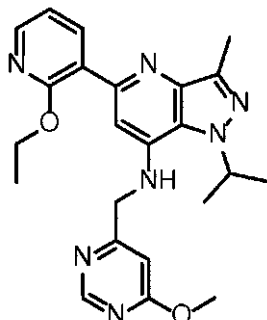
50

／*z*) 453.1 (MH⁺) ; *t*_R = 1.98分 (方法A) .

【0459】

実施例179：5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(6-メトキシピリミジン-4-イル)メチル]-3-メチル-ピラゾロ[4,3-*b*]ピリジン-7-アミン

【化351】



10

実施例1に記載の同じ手順を用いて、5,7-ジクロロ-1-イソプロピル-3-メチル-1*H*-ピラゾロ[4,3-*b*]ピリジン、(6-メトキシピリミジン-4-イル)メタンアミンおよび(2-エトキシ-3-ピリジル)ボロン酸から製造された。

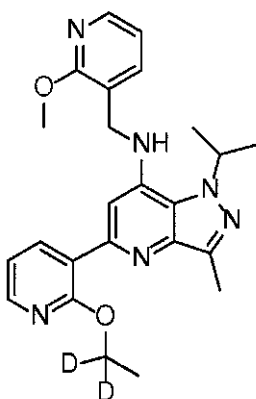
¹H NMR (クロロホルム-*d*, 400MHz) : δ 8.82 (s, 1H), 8.25 (dd, *J* = 5.2, 7.2 Hz, 1H), 8.17 (dd, *J* = 2.0, 5.2 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.02 (dd, *J* = 4.8, 7.2 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.01 (brs, 1H), 5.06-5.00 (m, 1H), 4.54 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 4.43 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 1.69 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.36 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H) LC-MS (*m/z*) 434.1 (MH⁺) ; *t*_R = 1.9分 (方法A) .

20

【0460】

実施例180：5-(2-(エトキシ-1,1-*d*₂)ピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-N-((2-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3-メチル-1*H*-ピラゾロ[4,3-*b*]ピリジン-7-アミン

【化352】



40

実施例1に記載の同じ手順を用いて、5-ブロモ-1-イソプロピル-N-((2-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3-メチル-1*H*-ピラゾロ[4,3-*b*]ピリジン-7-アミンおよび2-(エトキシ-1,1-*d*₂)-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジンから製造された。

¹H NMR (クロロホルム-*d*, 600MHz) δ 8.24 (dd, *J* = 7.3, 2.0 Hz, 1H), 8.12-8.15 (m, 2H), 7.59 (ddt, *J* = 7.2, 1

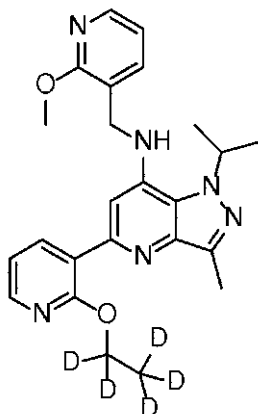
50

. 8, 0.8 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.99 (dd, $J=7.4, 4.9$ Hz, 1H), 6.89 (dd, $J=7.2, 5.0$ Hz, 1H), 5.10 (t, $J=5.8$ Hz, 1H), 4.87 (hept, $J=6.6$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J=5.7$ Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 1.63 (d, $J=6.5$ Hz, 6H), 1.29 (s, 3H). LC-MS (m/z) 435.6 (MH^+); $t_R=0.61$ 分 (方法D).

【0461】

実施例181: 5-(2-(エトキシ- d_5)ピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-N-((2-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン

【化353】



実施例1に記載の同じ手順を用いて、5-ブロモ-1-イソプロピル-N-((2-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミンおよび2-(エトキシ- d_5)-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジンから製造された。

^1H NMR (クロロホルム- d , 600 MHz) δ 8.24 (ddd, $J=7.4, 2.0, 0.7$ Hz, 1H), 8.12-8.15 (m, 2H), 7.61-7.56 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.02-6.96 (m, 1H), 6.89 (dd, $J=7.2, 5.0$ Hz, 1H), 5.10 (t, $J=5.8$ Hz, 1H), 4.87 (hept, $J=6.6$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J=5.7$ Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 1.63 (d, $J=6.5$ Hz, 6H). LC-MS (m/z) 438.6 (MH^+); $t_R=0.6$ 分 (方法D).

【0462】

実施例182: 5-(2-(エトキシ-2,2,2- d_3)ピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-N-((2-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン

10

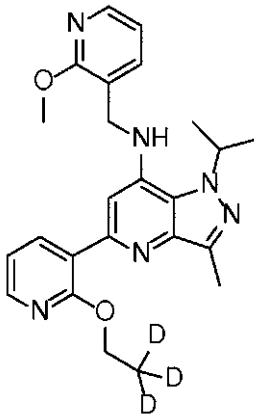
20

30

40

50

【化 3 5 4】



10

実施例 1 に記載の同じ手順を用いて、5-ブロモ-1-イソプロピル-N-((2-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミンおよび2-(エトキシ-2,2,2-d₃)-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジンから製造された。

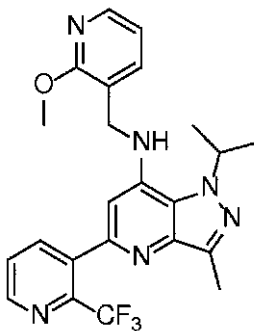
¹H NMR (クロロホルム-d, 600 MHz) δ 8.24 (dd, J=7.4, 2.0 Hz, 1H), 8.12-8.16 (m, 2H), 7.59 (ddd, J=7.3, 1.9, 0.9 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.99 (dd, J=7.4, 4.9 Hz, 1H), 6.89 (dd, J=7.2, 5.0 Hz, 1H), 5.10 (t, J=5.8 Hz, 1H), 4.87 (hept, J=6.6 Hz, 1H), 4.50 (d, J=5.7 Hz, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 1.63 (d, J=6.5 Hz, 6H). LC-MS (m/z) 436.6 (MH⁺); t_R=0.6 分 (方法 D)。

20

【0463】

実施例 183: 1-イソプロピル-N-((2-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3-メチル-5-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン

【化 3 5 5】



30

実施例 1 に記載の同じ手順を用いて、5-ブロモ-1-イソプロピル-N-((2-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミンおよび(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ボロン酸から製造された。

¹H NMR (クロロホルム-d, 600 MHz) δ 8.73 (dd, J=4.7, 1.6 Hz, 1H), 8.13 (dd, J=5.1, 1.9 Hz, 1H), 7.94 (dd, J=7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.57-7.52 (m, 2H), 6.89 (dd, J=7.2, 5.1 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.29 (t, J=5.8 Hz, 1H), 4.87 (hept, J=6.6 Hz, 1H), 4.45 (d, J=5.8 Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 1.66 (d, J=6.

40

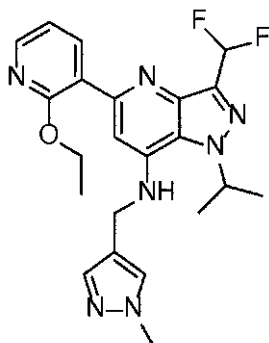
50

5 Hz, 6 H). LC-MS (m/z) 457.5 (MH^+); t_R = 0.56 分 (方法 D).

【0464】

実施例 184: 3-(ジフルオロメチル)-5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン

【化356】



10

密閉バイアル内のNMP (0.22 ml) 中の7-クロロ-3-(ジフルオロメチル)-5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン (3.0 mg、6.5 μ mol)、(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタンアミン (29.0 mg、0.26 mmol) の溶液を155℃の油浴に挿入し、16時間攪拌した。混合物を酢酸エチル (20 ml) と水 (2×15 ml) との間で分配した。有機層をブライン (10 ml) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濃縮した。シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー (ヘプタンから酢酸エチルへの溶離勾配) により、3-(ジフルオロメチル)-5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-N-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル) 1H NMR (クロロホルム-d, 600 MHz) δ 8.33 (dd, J = 7.4, 2.0 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 4.9, 2.0 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.16 (t, J = 54.1 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 7.4, 4.9 Hz, 1H), 4.82 (hept, J = 6.5 Hz, 1H), 4.57 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 4.47 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.40 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 1.64 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 1.39 (t, J = 7.0 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 442.6 (MH^+); t_R = 0.55 分 (方法 D).

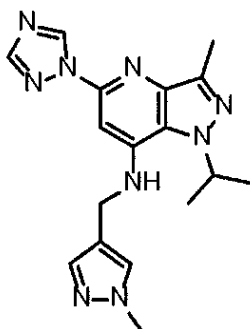
20

30

【0465】

実施例 185: 1-イソプロピル-3-メチル-N-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-5-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン

【化357】



40

ジメチルアセトアミド (2 mL) 中の5-ブロモ-1-イソプロピル-3-メチル-N-

50

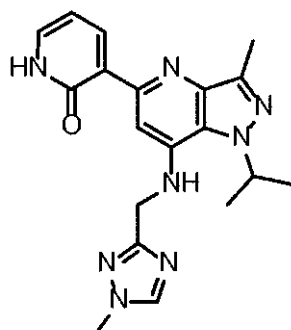
((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) メチル) -1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン (50 mg、0.14 mmol)、1H-1, 2, 4-トリアゾール (19 mg、0.28 mmol)、Cs₂CO₃ (135 mg、0.41 mmol)、N1, N2-ジメチルエタン-1, 2-ジアミン (2 mg、0.028 mmol)、ヨード銅；テトラブチルアンモニウム；ニヨウ化塩 (30 mg、0.027 mmol) の混合物をグローブボックス内で110℃において16時間攪拌した。濾過した後、濾液を濃縮し、分取HPLCによって精製して、1-イソプロピル-3-メチル-N-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) メチル) -5-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) -1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミンを得た。

¹H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) : δ 9.24 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.76-4.73 (m, 1H), 4.73-4.64 (m, 1H), 4.45 (d, J=4.8 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.59 (d, J=6.4 Hz, 6H). LC-MS: t_R=1.88分 (方法B), m/z=352.1 [M+H]⁺.

【0466】

実施例186: 3-[1-イソプロピル-3-メチル-7-[(1-メチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) メチルアミノ] ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-イル]-1H-ピリジン-2-オン

【化358】



実施例29に記載の同じ手順を用いて、3-(7-アミノ-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-イル) ピリジン-2(1H)-オンおよび1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルバルデヒドから製造された。
¹H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) : δ 8.24-8.22 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.02-7.98 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.79-6.74 (m, 1H), 6.00-5.94 (m, 1H), 5.03-4.97 (m, 1H), 4.70 (d, J=4.4 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 1.65 (d, J=6.8 Hz, 6H). LC-MS (m/z) 379.1 (MH⁺); t_R=1.56分 (方法B).

【0467】

実施例187: 3-[1-イソプロピル-3-メチル-7-(1H-ピラゾール-3-イルメチルアミノ) ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-イル]-1H-ピリジン-2-オン

10

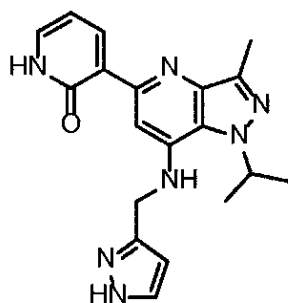
20

30

40

50

【化 3 5 9】



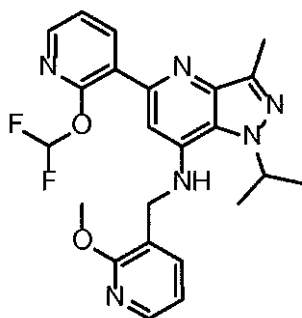
実施例 29 に記載の同じ手順を用いて、3-（7-アミノ-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル）ピリジン-2（1H）-オンおよび1H-ピラゾール-3-カルバルデヒドから製造された。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 12.63 (brs, 1H), 11.73 (brs, 1H), 8.30–8.28 (m, 1H), 7.82–7.47 (m, 3H), 6.62–6.51 (m, 1H), 6.32–6.21 (m, 2H), 5.16–5.13 (m, 1H), 4.57–4.39 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.43 (d, $J=6.4$ Hz, 6H). LC-MS (m/z) 364 (MH^+); $t_R=1.79$ 分 (方法 C)。

【0468】

実施例 188: 5-〔2-（ジフルオロメトキシ）-3-ピリジル〕-1-イソプロピル-N-〔（2-メトキシ-3-ピリジル）メチル〕-3-メチル-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン

【化 3 6 0】



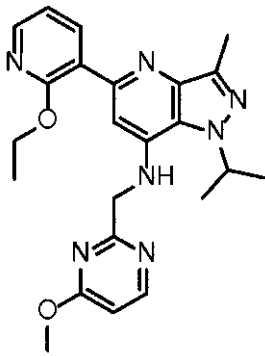
実施例 1 に記載の同じ手順を用いて、5,7-ジブromo-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン、（2-メトキシピリジン-3-イル）メタンアミンおよび（2-（ジフルオロメトキシ）ピリジン-3-イル）ボロン酸から製造された。

^1H NMR (クロロホルム- d , 600 MHz) δ 8.38 (dd, $J=7.5, 2.0$ Hz, 1H), 8.19 (dd, $J=4.8, 2.0$ Hz, 1H), 8.12 (dd, $J=5.1, 1.9$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J=7.2, 1.7$ Hz, 1H), 7.60 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.24 (dd, $J=7.5, 4.8$ Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.90 (dd, $J=7.2, 5.0$ Hz, 1H), 5.27 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 4.87 (hept, $J=6.5$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J=5.9$ Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 1.64 (d, $J=6.6$ Hz, 6H). LC-MS (m/z) 455.6 (MH^+); $t_R=0.57$ 分 (方法 D)。

【0469】

実施例 189: 5-（2-エトキシ-3-ピリジル）-1-イソプロピル-N-〔（4-メトキシピリミジン-2-イル）メチル〕-3-メチル-ピラゾロ[4,3-b]ピリジ

ン-7-アミン
【化361】



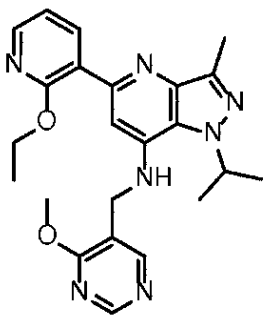
実施例1に記載の同じ手順を用いて、5,7-ジクロロ-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン、(4-メトキシピリミジン-2-イル)メタンアミンおよび(2-エトキシ-3-ピリジル)ボロン酸から製造された。

^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz): δ 8.47 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.26 (dd, $J=2.0, 7.6$ Hz, 1H), 8.19 (dd, $J=2.0, 4.8$ Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.03 (dd, $J=4.8, 7.2$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 6.35 (brs, 1H), 5.16–5.10 (m, 1H), 4.62 (d, $J=4.4$ Hz, 2H), 4.50 (q, $J=6.8$ Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 1.69 (d, $J=6.4$ Hz, 6H), 1.46 (t, $J=6.8$ Hz, 3H) LC-MS (m/z) 434.2 (MH^+); $t_R=1.75$ 分 (方法A)。

【0470】

実施例190: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(4-メトキシピリミジン-5-イル)メチル]-3-メチル-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン

【化362】



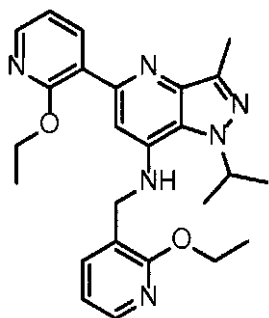
実施例165に記載の同じ手順を用いて、5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-N-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミンおよび5-(ブロモメチル)-4-メトキシピリミジンから製造された。

^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz): δ 8.77 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.24 (dd, $J=2.0, 7.2$ Hz, 1H), 8.17 (dd, $J=2.0, 4.8$ Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.02 (dd, $J=4.8, 7.2$ Hz, 1H), 4.97–4.94 (m, 1H), 4.88–4.84 (m, 1H), 4.52 (d, $J=5.6$ Hz, 2H), 4.44 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.09 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 1.64 (d, $J=6.8$ Hz, 6H), 1.34 (t, $J=6.8$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 434.1 (MH^+); $t_R=1.57$ 分 (方法A)。

【0471】

実施例191：5-（2-エトキシ-3-ピリジル）-N-〔（2-エトキシ-3-ピリジル）メチル〕-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ〔4,3-b〕ピリジン-7-アミン

【化363】



10

実施例1に記載の同じ手順を用いて、5,7-ジクロロ-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ〔4,3-b〕ピリジン、（2-エトキシピリジン-3-イル）メタンアミンおよび（2-エトキシ-3-ピリジル）ボロン酸から製造された。

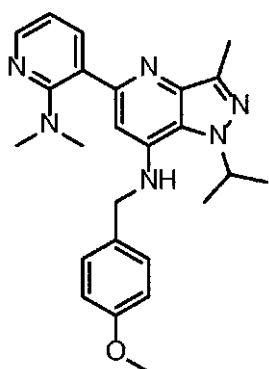
¹H NMR（クロロホルム-d, 400 MHz）：δ 8.26-8.24 (m, 1H), 8.17-8.16 (m, 1H), 8.12-8.11 (m, 1H), 7.60-7.59 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.03-7.00 (m, 1H), 6.88-6.87 (m, 1H), 5.08 (br s, 1H), 4.89-4.86 (m, 1H), 4.53-4.45 (m, 4H), 4.41 (q, J=6.8 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.64 (d, J=6.4 Hz, 6H), 1.43 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.32 (t, J=7.2 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 447.2 (MH⁺); t_R=1.9分（方法A）。

20

【0472】

実施例192：5-〔2-（ジメチルアミノ）-3-ピリジル〕-1-イソプロピル-N-〔（4-メトキシフェニル）メチル〕-3-メチル-ピラゾロ〔4,3-b〕ピリジン-7-アミン

【化364】



40

THF（4 mL）中のNaH（183 mg、4.59 mmol、60%（w/w））の溶液に5-（2-フルオロピリジン-3-イル）-1-イソプロピル-N-（4-メトキシベンジル）-3-メチル-1H-ピラゾロ〔4,3-b〕ピリジン-7-アミン（310 mg、0.77 mmol）を0℃で添加した。ジメチルアミン塩酸塩（156 mg、1.91 mmol）を添加し、得られた混合物を70℃で16時間攪拌した。水（3 mL）を添加し、NaHCO₃の飽和水溶液に混合物を注いだ。混合物を酢酸エチル（20 mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブライン（20 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（ヘプタン：酢酸エチル=1：0～0：

50

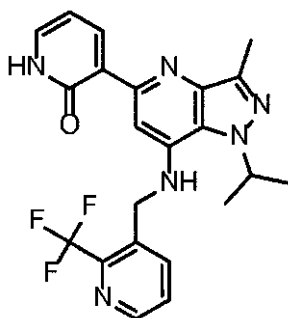
1) によって粗混合物を精製して、5-(2-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-N-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミンを得た。

^1H NMR (クロロホルム-d, 600 MHz) δ 8.19 (dd, $J=4.8, 1.9$ Hz, 1H), 7.82 (dd, $J=7.4, 1.9$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 6.93 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 6.82 (dd, $J=7.4, 4.8$ Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.87-4.83 (m, 1H), 4.83-4.79 (m, 1H), 4.42 (d, $J=5.1$ Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.61 (s, 6H), 1.64 (d, $J=6.6$ Hz, 6H). LC-MS (m/z) 431.2 (MH^+); $t_R=0.42$ 分 (方法 D)。

【0473】

実施例193: 3-[1-イソプロピル-3-メチル-7-[[2-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]メチルアミノ]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル]-1H-ピリジン-2-オン

【化365】



実施例1に記載の同じ手順を用いて、5,7-ジクロロ-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン、(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メタンアミンおよび(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)ボロン酸から製造された。

^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz): δ 8.64 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.69 (m, 1H), 7.50-7.47 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.59-6.56 (m, 1H), 6.06 (brs, 1H), 5.08 (m, 1H), 4.91 (s, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.63 (d, $J=6.4$ Hz, 6H). LC-MS (m/z) 443 (MH^+); $t_R=1.87$ 分 (方法 C)。

【0474】

実施例194: 1-イソプロピル-3-メチル-5-(3-メチルイソキサゾール-4-イル)-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン

10

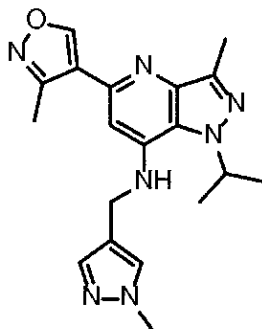
20

30

40

50

【化 3 6 6】



10

実施例 1 に記載の同じ手順を用いて、5-ブロモ-1-イソプロピル-3-メチル-N-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミンおよび3-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)イソキサゾールから製造された。

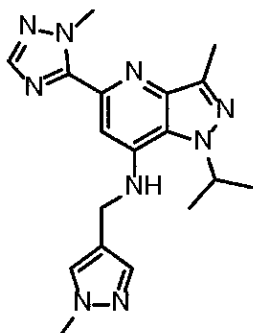
^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz): δ = 8.67 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.79–4.66 (m, 1H), 4.60 (brs, 1H), 4.38 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.61 (s, 6H), 1.59 (d, J = 6.4 Hz, 6H). LC-MS (m/z) 366.1 (MH^+); t_R = 1.61 分 (方法 C)。

20

【0 4 7 5】

実施例 195: 1-イソプロピル-3-メチル-5-((1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-N-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル))-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン

【化 3 6 7】



30

キシレン (15 mL) 中の 5-ブロモ-1-イソプロピル-3-メチル-N-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン (0.15 g, 0.41 mmol)、1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール (103 mg, 1.24 mmol)、Pd(OAc)₂ (5 mg, 0.021 mmol)、Ru-Phos (2-ジシクロヘキシルフォスフィノ-2',6'-ジイソプロポキシビフェニル) (19 mg, 0.041 mmol)、K₂CO₃ (171 mg, 1.24 mmol) および 2,2-ジメチルプロパン酸 (21 mg, 0.21 mmol) の混合物を N₂ 下において 140°C で 12 時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮した。分取 TLC (SiO₂, 酢酸エチル/MeOH = 10:1) および分取 HPLC によって残留物を精製して、1-イソプロピル-3-メチル-5-((1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-N-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル))-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミンを得た。

40

^1H NMR (クロロホルム-d; 400 MHz): δ 7.92 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 4.76–4.70 (m, 1H), 4.59–4.56 (m, 1H), 4.47 (s, 3H), 4.44 (d, J

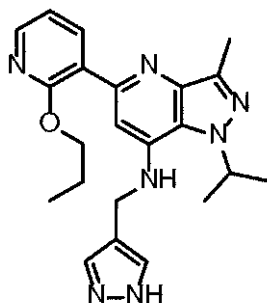
50

= 4.4 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 1.59 (d, J = 6.4 Hz, 6H). LC-MS (m/z) 366.1 (MH⁺); t_R = 1.72 分 (方法 C).

【0476】

実施例 196: 1-イソプロピル-3-メチル-5-(2-プロポキシ-3-ピリジル)-N-(1H-ピラゾール-4-イルメチル)ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン

【化368】



10

実施例 29 に記載の同じ手順を用いて、1-イソプロピル-3-メチル-5-(2-プロポキシピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミンおよび1-トリチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドから製造された。

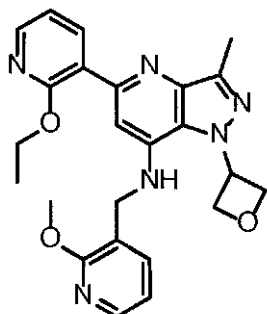
20

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.27 (dd, J = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 4.8, 2.0 Hz, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.03 (dd, J = 7.6, 5.2 Hz, 1H), 4.82-4.72 (m, 1H), 4.52 (brs, 1H), 4.45 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.37 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.86-1.77 (m, 2H), 1.6 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.04 (t, J = 7.6 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 406.1 (MH⁺); t_R = 1.66 分 (方法 A).

【0477】

実施例 197: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-N-[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-3-メチル-1-(オキセタン-3-イル)ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン

【化369】



40

実施例 1 に記載の同じ手順を用いて、5,7-ジブromo-3-メチル-1-(オキセタン-3-イル)ピラゾロ[4,3-b]ピリジン、(2-メトキシ-3-ピリジル)メタンアミンおよび(2-エトキシ-3-ピリジル)ボロン酸から製造された。

¹H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz): δ 8.27 (dd, J = 2.0, 7.6 Hz, 1H), 8.19-8.16 (m, 1H), 8.15-8.12 (m, 1H), 7.59 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.04-7.01

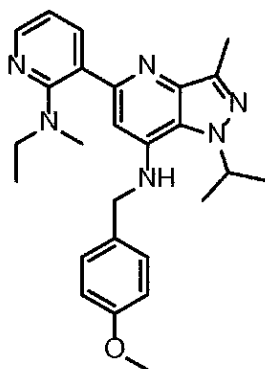
50

(m, 1H), 6.91–6.88 (m, 1H), 6.15 (brs, 1H), 5.90–5.86 (m, 1H), 5.26–5.22 (m, 2H), 5.18–5.15 (m, 2H), 4.53 (d, J=5.6 Hz, 2H), 4.42 (q, J=6.8 Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 1.32 (t, J=6.8 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 447 (MH⁺); t_R=1.89分 (方法C).

【0478】

実施例198：5-(2-(エチル(メチル)アミノ)ピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-N-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン

【化370】



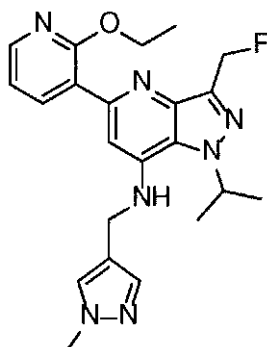
実施例192に記載の同じ手順を用いて、5-(2-フルオロピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-N-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミンおよびメチルエタンアミンから製造された。

¹H NMR (クロロホルム-d, 600 MHz) δ 8.20 (dd, J=4.8, 1.9 Hz, 1H), 7.80 (dd, J=7.4, 1.9 Hz, 1H), 7.32 (d, J=8.7 Hz, 2H), 6.93 (d, J=8.6 Hz, 2H), 6.84–6.80 (m, 2H), 4.79 (hept, J=6.6 Hz, 1H), 4.72 (t, J=5.2 Hz, 1H), 4.40 (d, J=5.1 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.08 (q, J=7.0 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 1.62 (d, J=6.5 Hz, 6H), 0.93 (t, J=7.0 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 445.6 (MH⁺); t_R=0.53分 (方法D).

【0479】

実施例199：5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-3-(フルオロメチル)-1-イソプロピル-N-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン

【化371】



密閉バイアル内のNMP (0.2 ml) 中の7-クロロ-5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-3-(フルオロメチル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ[4,3-b]

] ピリジン (2.0 mg、5.7 μ mol)、(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタンアミン (30.0 mg、0.27 mmol) の溶液を 155℃ の油浴に挿入した。20 時間後、(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタンアミン (30.0 mg、0.27 mmol) を添加し、溶液を 155℃ で 15 時間加熱した。混合物を酢酸エチル (25 ml) と水 (3×20 ml) との間で分配した。有機層をブライン (25 ml) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濃縮した。シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン/酢酸エチル) によって残留物を精製して、5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-3-(フルオロメチル)-1-イソプロピル-N-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミンを得た。

10

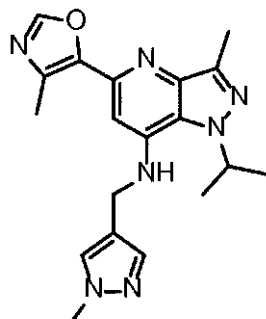
^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 600 MHz) δ 8.21–8.15 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.10 (dd, $J=7.4, 4.9$ Hz, 1H), 6.84 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 5.67 (d, $J=49.2$ Hz, 2H), 5.28 (hept, $J=6.4$ Hz, 1H), 4.41–4.33 (m, 4H), 3.77 (s, 3H), 1.51 (d, $J=6.5$ Hz, 6H), 1.24 (t, $J=6.9$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 424.6 (MH^+); $t_R=0.5$ 分 (方法 D)。

【0480】

実施例 200: 1-イソプロピル-3-メチル-N-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-5-(4-メチルオキサゾール-5-イル)-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン

20

【化 372】



30

トルエン (15 mL) 中の 5-ブロモ-1-イソプロピル-3-メチル-N-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン (0.15 g、0.41 mmol)、4-メチルオキサゾール (103 mg、1.2 mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5 mg、0.021 mmol)、 Ru-Phos (19 mg、0.041 mmol)、 K_2CO_3 (171 mg、1.2 mmol) および 2,2-ジメチルプロパン酸 (17 mg、0.17 mmol) の混合物を 110℃ で 12 時間撹拌した。混合物を真空下で濃縮した。分取 TLC (SiO_2 、石油エーテル/酢酸エチル = 0:1) および分取 HPLC によって残留物を精製して、1-イソプロピル-3-メチル-N-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-5-(4-メチルオキサゾール-5-イル)-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミンを得た。

40

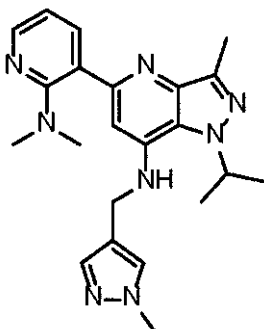
^1H NMR (クロロホルム- d ; 400 MHz): δ 7.85 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.78–4.72 (m, 2H), 4.43 (d, $J=4.4$ Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 1.58 (d, $J=6.4$ Hz, 6H). LC-MS (m/z) 366 (MH^+); $t_R=1.6$ 分 (方法 C)。

【0481】

実施例 201: 5-[2-(ジメチルアミノ)-3-ピリジル]-1-イソプロピル-3

50

ーメチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]
 ピリジン-7-アミン
 【化373】



10

実施例29に記載の同じ手順を用いて、5-(2-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミンおよび1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドから製造された。¹H NMR (クロロホルム-d, 600 MHz) δ 8.22 (dd, J=4.8, 1.9 Hz, 1H), 7.83 (dd, J=7.3, 1.9 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.87-6.82 (m, 2H), 4.77 (hept, J=6.6 Hz, 1H), 4.58 (t, J=4.7 Hz, 1H), 4.33 (d, J=5.0 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.73 (s, 6H), 2.64 (s, 3H), 1.61 (d, J=6.6 Hz, 6H).

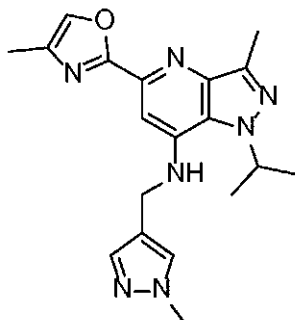
20

LC-MS (m/z) 405.6 (MH⁺); t_R=0.34分(方法D).

【0482】

実施例202: 1-イソプロピル-3-メチル-N-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-5-(4-メチルオキサゾール-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン

【化374】



30

ジメチルアセトアミド(5 mL)中の5-ブromo-1-イソプロピル-3-メチル-N-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン(100 mg, 0.28 mmol)、4-メチルオキサゾール(46 mg, 0.55 mmol)、XPHOS-Pd-G3((2-ジシクロヘキシルフォスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル)[2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)]パラジウム(II)メタンスルホネート(12 mg, 0.014 mmol)、t-BuOK(93 mg, 0.83 mmol)の混合物をN₂下において100℃で12時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮した。分取TLC(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=0:1)および分取HPLCによって残留物を精製して、1-イソプロピル-3-メチル-N-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-5-(4-メチルオキサゾール-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミンを得た。

40

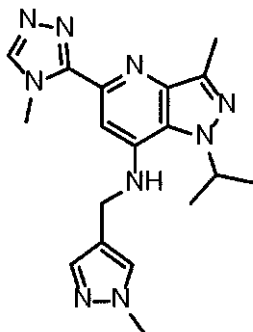
50

^1H NMR (クロロホルム- d ; 400 MHz): δ 7.58 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 4.77–4.67 (m, 1H), 4.58 (brs, 1H), 4.44 (d, $J=4.8$ Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.58 (d, $J=6.8$ Hz, 6H). LC-MS (m/z) 366.1 (MH^+); $t_R=1.74$ 分 (方法 C).

【0483】

実施例 203: 1-イソプロピル-3-メチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]-5-(4-メチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン

【化375】



実施例 195 に記載の同じ手順を用いて、5-ブロモ-1-イソプロピル-3-メチル-N-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミンおよび 4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾールから製造された。

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): δ 8.18 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 4.78–4.71 (m, 1H), 4.60 (brs, 1H), 4.44 (d, $J=4.4$ Hz, 2H), 4.23 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 1.59 (d, $J=6.4$ Hz, 6H). LC-MS (m/z) 366.1 (MH^+); $t_R=1.65$ 分 (方法 B).

【0484】

生体外試験

PDE1 阻害アッセイ

PDE1A、PDE1B および PDE1C アッセイを以下の通りに実施した。固定量の PDE1 酵素 (環状ヌクレオチド基質の 20~25% の転化に十分な)、バッファー (50 mM HEPES、pH 7.6; 10 mM MgCl_2 ; 0.02% Tween 20)、0.1 mg/mL BSA、15 nM トリチウム標識化 cAMP、および可変量の阻害剤を含有する試料 60 μL でアッセイを行った。環状ヌクレオチド基質を添加することによって反応を開始し、ケイ酸イットリウム SPA ビーズ (Perkin Elmer) 20 μL (0.2 mg) と混合することによって反応が停止される前に室温で 1 時間反応を進行させた。Wallac 1450 Microbeta 計数器においてプレートがカウントされる前にビーズを暗所で 1 時間沈降させた。阻害されていないコントロール (100%) に対して、測定シグナルを活性度に変換し、XLFit (モデル 205、IDBS) を使用して IC₅₀ を計算した。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	25/14	(2006.01)	A 6 1 P	25/14	
A 6 1 P	25/16	(2006.01)	A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	25/18	(2006.01)	A 6 1 P	25/18	
A 6 1 P	25/22	(2006.01)	A 6 1 P	25/22	
A 6 1 P	25/24	(2006.01)	A 6 1 P	25/24	
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
			C 0 7 D	471/04	C S P

(33)優先権主張国・地域又は機関

デンマーク(DK)

(31)優先権主張番号 PA201700236

(32)優先日 平成29年4月4日(2017.4.4)

(33)優先権主張国・地域又は機関

デンマーク(DK)

otteiriaabei 9, har. lundbeck akuchezerskabettin

(72)発明者 ジュール, カーステン

デンマーク国 ヴァルビー 2500, otteiriaabei 9, har. lundbeck akuchezerskabettin

(72)発明者 マリゴ, マウロ

デンマーク国 ヴァルビー 2500, otteiriaabei 9, har. lundbeck akuchezerskabettin

(72)発明者 ヴィタル, パウロ, ジョージ, ヴィエイラ

デンマーク国 ヴァルビー 2500, otteiriaabei 9, har. lundbeck akuchezerskabettin

(72)発明者 ジェシング, ミッケル

デンマーク国 ヴァルビー 2500, otteiriaabei 9, har. lundbeck akuchezerskabettin

(72)発明者 ランガード, モルテン

デンマーク国 ヴァルビー 2500, otteiriaabei 9, har. lundbeck akuchezerskabettin

(72)発明者 ラスムッセン, ラーズ, キーン

デンマーク国 ヴァルビー 2500, otteiriaabei 9, har. lundbeck akuchezerskabettin

(72)発明者 クレメントソン, カール, マーティン, セバスチャン

デンマーク国 ヴァルビー 2500, otteiriaabei 9, har. lundbeck akuchezerskabettin

審査官 西澤 龍彦

(56)参考文献

国際公開第2006/044821 (WO, A1)

国際公開第2008/111010 (WO, A1)

国際公開第2004/056823 (WO, A1)

国際公開第01/018004 (WO, A2)

YAMAMOTO, S et al., The effects of a novel phosphodiesterase 7A and -4 dual inhibitor, Y M-393059, on T-cell-related cytokine production in vitro and in vivo, European Journal of Pharmacology, 2006年, Vol. 541, pp. 106-114

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B名)

C 0 7 D

A 6 1 K

C a p l u s / R E G I S T R Y (S T N)