

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5889875号
(P5889875)

(45) 発行日 平成28年3月22日 (2016. 3. 22)

(24) 登録日 平成28年2月26日 (2016. 2. 26)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K 31/444	(2006. 01)	A 6 1 K 31/444
A 6 1 K 31/4545	(2006. 01)	A 6 1 K 31/4545
A 6 1 K 31/496	(2006. 01)	A 6 1 K 31/496
A 6 1 K 31/513	(2006. 01)	A 6 1 K 31/513
A 6 1 K 31/517	(2006. 01)	A 6 1 K 31/517

請求項の数 6 (全 194 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2013-509262 (P2013-509262)
(86) (22) 出願日	平成23年5月5日 (2011. 5. 5)
(65) 公表番号	特表2013-527173 (P2013-527173A)
(43) 公表日	平成25年6月27日 (2013. 6. 27)
(86) 国際出願番号	PCT/US2011/035344
(87) 国際公開番号	W02012/005805
(87) 国際公開日	平成24年1月12日 (2012. 1. 12)
審査請求日	平成26年5月2日 (2014. 5. 2)
(31) 優先権主張番号	61/332, 314
(32) 優先日	平成22年5月7日 (2010. 5. 7)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者	591002957
	グラクソスミスクライン・リミテッド・ラ
	イアビリティ・カンパニー
	G l a x o S m i t h K l i n e L L C
	アメリカ合衆国デラウェア州、ウィルミン
	グトン、コーポレーション、サービス、カ
	ンパニー、センタービル、ロード、271
	1、スウィート、400
(74) 代理人	100117787
	弁理士 勝沼 宏仁
(74) 代理人	100091487
	弁理士 中村 行孝
(74) 代理人	100107342
	弁理士 横田 修孝

最終頁に続く

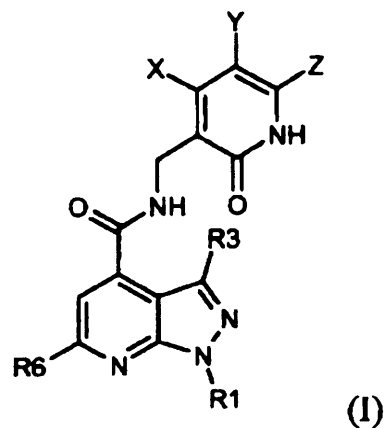
(54) 【発明の名称】 アザインダゾール

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

癌患者において癌を処置することに用いるための、式 (I) の化合物または薬学的に許容可能なその塩を含んでなる、医薬組成物：

【化 1】



{式中、

XおよびZが、水素、(C₁ - C₈) アルキル、(C₂ - C₈) アルケニル、(C₂ -

C₈) アルキニル、(C₃ - C₈) シクロアルキル、(C₃ - C₈) シクロアルキル - (C₁ - C₈) アルキルまたは - (C₂ - C₈) アルケニル、(C₅ - C₈) シクロアルケニル、(C₅ - C₈) シクロアルケニル - (C₁ - C₈) アルキルまたは - (C₂ - C₈) アルケニル、(C₆ - C₁₀) ビシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル - (C₁ - C₈) アルキルまたは - (C₂ - C₈) アルケニル、アリール、アリール - (C₁ - C₈) アルキルまたは - (C₂ - C₈) アルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアリール - (C₁ - C₈) アルキルまたは - (C₂ - C₈) アルケニル、ハロ、シアノ、-COR^a、-CO₂R^a、-CONR^aR^b、-CONR^aNR^aR^b、-SR^a、-SOR^a、-SO₂R^a、-SO₂NR^aR^b、ニトロ、-NR^aR^b、-NR^aC(O)R^b、-NR^aC(O)NR^aR^b、-NR^aC(O)OR^a、-NR^aSO₂R^b、-NR^aSO₂NR^aR^b、-NR^aNR^aR^b、-NR^aNR^aC(O)R^b、-NR^aNR^aC(O)NR^aR^b、-NR^aNR^aC(O)OR^a、-OR^a、-OC(O)R^a、および -OC(O)NR^aR^b からなる群から独立して選択され；

10

Yが、Hまたはハロであり；

R¹が、(C₁ - C₈) アルキル、(C₂ - C₈) アルケニル、(C₂ - C₈) アルキニル、(C₃ - C₈) シクロアルキル、(C₃ - C₈) シクロアルキル - (C₁ - C₈) アルキルまたは - (C₂ - C₈) アルケニル、(C₅ - C₈) シクロアルケニル、(C₅ - C₈) シクロアルケニル - (C₁ - C₈) アルキルまたは - (C₂ - C₈) アルケニル、(C₆ - C₁₀) ビシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル - (C₁ - C₈) アルキルまたは - (C₂ - C₈) アルケニル、アリール、アリール - (C₁ - C₈) アルキルまたは - (C₂ - C₈) アルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアリール - (C₁ - C₈) アルキルまたは - (C₂ - C₈) アルケニル、-COR^a、-CO₂R^a、-CONR^aR^b、-CONR^aNR^aR^b であり；

20

R³が、水素、(C₁ - C₈) アルキル、シアノ、トリフルオロメチル、-NR^aR^b、またはハロであり；

R⁶が、水素、ハロ、(C₁ - C₈) アルキル、(C₂ - C₈) アルケニル、(C₂ - C₈) アルキニル、(C₃ - C₈) シクロアルキル、(C₃ - C₈) シクロアルキル - (C₁ - C₈) アルキル、(C₅ - C₈) シクロアルケニル、(C₅ - C₈) シクロアルケニル - (C₁ - C₈) アルキル、(C₆ - C₁₀) ビシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル - (C₁ - C₈) アルキル、アリール、アリール - (C₁ - C₈) アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール - (C₁ - C₈) アルキル、シアノ、-COR^a、-CO₂R^a、-CONR^aR^b、-CONR^aNR^aR^b、-SR^a、-SOR^a、-SO₂R^a、-SO₂NR^aR^b、ニトロ、-NR^aR^b、-NR^aC(O)R^b、-NR^aC(O)NR^aR^b、-NR^aC(O)OR^a、-NR^aSO₂R^b、-NR^aSO₂NR^aR^b、-NR^aNR^aR^b、-NR^aNR^aC(O)R^b、-NR^aNR^aC(O)NR^aR^b、-NR^aNR^aC(O)OR^a、-OR^a、-OC(O)R^a、および -OC(O)NR^aR^b からなる群から選択され；

30

ここで、(C₁ - C₈) アルキル、(C₂ - C₈) アルケニル、(C₂ - C₈) アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ビシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリール基が、ハロ、(C₁ - C₆) アルキル、(C₃ - C₈) シクロアルキル、(C₅ - C₈) シクロアルケニル、(C₁ - C₆) ハロアルキル、シアノ、-COR^a、-CO₂R^a、-CONR^aR^b、-SR^a、-SOR^a、-SO₂R^a、-SO₂NR^aR^b、ニトロ、-NR^aR^b、-NR^aC(O)R^b、-NR^aC(O)NR^aR^b、-NR^aC(O)OR^a、-NR^aSO₂R^b、-NR^aSO₂NR^aR^b、-OR^a、-OC(O)R^a、-OC(O)NR^aR^b、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール(C₁ - C₄) アルキル、およびヘテロアリール(C₁ - C₄) アルキルからなる群から独立して選択される1、2または3つの基によって置換されていてもよく；

40

ここで、前記アリール、ヘテロアリール、アリール(C₁ - C₄) アルキル、またはヘテロアリール(C₁ - C₄) アルキルのアリールまたはヘテロアリール部分が、ハロ、(

50

C₁ - C₆) アルキル、(C₃ - C₈) シクロアルキル、(C₅ - C₈) シクロアルケニル、(C₁ - C₆) ハロアルキル、シアノ、-COR^a、-CO₂R^a、-CONR^aR^b、-SR^a、-SOR^a、-SO₂R^a、-SO₂NR^aR^b、ニトロ、-NR^aR^b、-NR^aC(O)R^b、-NR^aC(O)NR^aR^b、-NR^aC(O)OR^a、-NR^aSO₂R^b、-NR^aSO₂NR^aR^b、-OR^a、-OC(O)R^a、および-OC(O)NR^aR^b からなる群から独立して選択される1、2または3つの基によって置換されていてもよく；かつ、

R^a および R^b が、それぞれ独立して、水素、(C₁ - C₈) アルキル、(C₂ - C₈) アルケニル、(C₂ - C₈) アルキニル、(C₃ - C₈) シクロアルキル、(C₅ - C₈) シクロアルケニル、(C₆ - C₁₀) ビシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、前記(C₁ - C₈) アルキル、(C₂ - C₈) アルケニル、(C₂ - C₈) アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ビシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリール基が、ハロ、ヒドロキシル、(C₁ - C₄) アルコキシ、アミノ、(C₁ - C₄) アルキルアミノ、((C₁ - C₄) アルキル)((C₁ - C₄) アルキル)アミノ、-CO₂H、-CO₂(C₁ - C₄) アルキル、-CONH₂、-CONH(C₁ - C₄) アルキル、-CON((C₁ - C₄) アルキル)((C₁ - C₄) アルキル)、-SO₂(C₁ - C₄) アルキル、-SO₂NH₂、-SO₂NH(C₁ - C₄) アルキル、および-SO₂N((C₁ - C₄) アルキル)((C₁ - C₄) アルキル) から独立して選択される1、2または3つの基によって置換されていてもよく；

またはR^a および R^b が、それらが結合する窒素とともに、酸素、窒素、および硫黄から選択されるさらなるヘテロ原子を含んでいてもよい5～8員の飽和または不飽和環を表わし、ここで、前記環が、(C₁ - C₄) アルキル、(C₁ - C₄) ハロアルキル、アミノ、(C₁ - C₄) アルキルアミノ、((C₁ - C₄) アルキル)((C₁ - C₄) アルキル)アミノ、ヒドロキシル、オキソ、(C₁ - C₄) アルコキシ、および(C₁ - C₄) アルコキシ(C₁ - C₄) アルキルから独立して選択される1、2または3つの基によって置換されていてもよく、ここで、前記環が、(C₃ - C₈) シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリール環に縮合していてもよく；

またはR^a および R^b が、それらが結合する窒素とともに、(C₃ - C₈) シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリール環に縮合していてもよい6～10員の架橋二環式環系を表わす}。

【請求項2】

X および Z が、(C₁ - C₈) アルキル、(C₃ - C₈) シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、-NR^aR^b、および-OR^a からなる群から選択される、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項3】

R¹ が、(C₁ - C₈) アルキル、(C₃ - C₈) シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルである、請求項1または2に記載の医薬組成物。

【請求項4】

X が、メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、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、フェニル、トリフルオロメチル、テトラヒドロピラン、ヒドロキシメチル、メトキシメチル、またはベンジルであり；

Y が、H であり；

Z が、メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、トリフルオロメチル、またはベンジルであり；

R¹ が、イソプロピル、tert - ブチル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、(1 - メチルエチル)シクロプロピル、1, 1 - ジオキソ - テトラヒドロチオフェン - 3 - イル、1 - Me - ピペリジン - 4 - イル、テトラヒドロフラン - 3 - イル、テトラヒドロピラン - 4 - イル、N, N - ジメチル - 1 - プロパンアミニル (propanaminy l)、ベンジル、または4 - ピリジルであり；

10

20

30

40

50

R³ が、H、メチル、またはBrであり；および

R⁶ が、メチル、シクロプロピル、プロピル、ジメチルアミノ、エチルアミノ、（2 - ヒドロキシエチル）アミノ、2 - プロペン - 1 - イルアミノ、1 - ピペラジニル、1 - ペリジニル、4 - モルホリニル、4 - ピペリジニルアミノ、テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルアミノ、フェニルアミノ、2 - （ジメチルアミノ）エチルアミノ、4 - ピリジニルアミノ、4 - （アミノカルボニル）フェニルアミノ、3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 1 - ブテン - 1 - イル、4 - ピリジニルエチニル、フェニルエチニル、2 - フラニル、3 - チエニル；1H - ピラゾール - 4 - イル、1H - インダゾール - 5 - イル、1H - インダゾール - 6 - イル、3 - メチル - 1H - インダゾール - 5 - イル、1H - 1, 2, 3 - ベンゾトリアゾール - 5 - イル、2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - イル、2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インドール - 5 - イル、2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インドール - 6 - イル、2, 1, 3 - ベンズオキサジアゾール - 5 - イル、2 - アミノ - 6 - キナゾリニル、2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 5 - ピリミジニル、2 - アミノ - 5 - ピリミジニル、7 - オキソ - 1, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - イル、フェニル、2 - メチルフェニル、2 - ニトロフェニル、2 - フェニルエチル、3 - アミノフェニル、4 - アミノフェニル、4 - クロロフェニル、4 - フルオロフェニル、4 - （メチルオキシ）フェニル、3 - （アセチルアミノ）フェニル、4 - （アセチルアミノ）フェニル、4 - （アミノカルボニル）フェニル、4 - （1H - ピラゾール - 4 - イル）フェニル、4 - （アミノスルホニル）フェニル、4 - （メチルスルホニル）フェニル、4 - [（ジメチルアミノ）スルホニル]フェニル、4 - [（メチルアミノ）カルボニル]フェニル、4 - [（メチルアミノ）スルホニル]フェニル、4 - [（メチルスルホニル）アミノ]フェニル、3 - ピリジニル、4 - ピリジニル、2 - （4 - モルホリニル） - 4 - ピリジニル、2 - アミノ - 4 - ピリジニル、5 - （メチルオキシ） - 3 - ピリジニル、5 - （メチルスルホニル） - 3 - ピリジニル、5 - [（シクロプロピルスルホニル）アミノ] - 6 - （メチルオキシ） - 3 - ピリジニル、5 - [（フェニルスルホニル）アミノ] - 3 - ピリジニル、6 - （4 - メチル - 1 - ピペラジニル） - 3 - ピリジニル、6 - （4 - モルホリニル） - 3 - ピリジニル、6 - （アセチルアミノ） - 3 - ピリジニル、6 - （ジメチルアミノ） - 3 - ピリジニル、6 - （メチルオキシ） - 3 - ピリジニル、6 - [（メチルアミノ）カルボニル] - 3 - ピリジニル、6 - [（メチルアミノ）スルホニル] - 3 - ピリジニル、6 - メチル - 3 - ピリジニル、または4 - ピリジニルオキシである、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項5】

式（I）の化合物が、

6 - クロロ - N - [（4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル）メチル] - 1 - （1 - メチルエチル） - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド；

6 - クロロ - N - [（4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル）メチル] - 3 - メチル - 1 - （1 - メチルエチル） - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド；

6 - クロロ - 1 - （1, 1 - ジメチルエチル） - N - [（4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル）メチル] - 3 - メチル - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド；

N - [（4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル）メチル] - 1 - （1 - メチルエチル） - 6 - （4 - ピリジニルオキシ） - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド；

N - [（4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル）メチル] - 1 - （1 - メチルエチル） - 6 - （2 - プロペン - 1 - イルアミノ） - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド；

6 - アミノ - N - [（4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル）メチル] - 1 - （1 - メチルエチル） - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン -

10

20

30

40

50

4 - カルボキサミド；

6 - シクロプロピル - 1 - (1 - メチルエチル) - N - [(4 - メチル - 2 - オキソ - 6 - プロピル - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド；

6 - シクロプロピル - 1 - (1 - メチルエチル) - N - {[6 - メチル - 4 - (1 - メチルエチル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル] メチル} - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド；

1 - (1 - メチルエチル) - N - [(4 - メチル - 2 - オキソ - 6 - プロピル - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 6 - (4 - ピリジニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド；

N - [(6 - エチル - 4 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - (4 - ピリジニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド；

1 - (1 - メチルエチル) - N - [(6 - メチル - 2 - オキソ - 4 - プロピル - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 6 - (4 - ピリジニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド；

1 - (1 - メチルエチル) - N - {[6 - メチル - 4 - (1 - メチルエチル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル] メチル} - 6 - (4 - ピリジニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド；

6 - シクロプロピル - 1 - (1 - メチルエチル) - N - [(6 - メチル - 2 - オキソ - 4 - プロピル - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド；

1 - (1 - メチルエチル) - N - [(6 - メチル - 2 - オキソ - 4 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 6 - (4 - ピリジニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド；

N - [(4 - シクロヘキシル - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - (4 - ピリジニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド；

N - [(4 - シクロヘキシル - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 6 - シクロプロピル - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド；

6 - シクロプロピル - 1 - (1 - メチルエチル) - N - [(6 - メチル - 2 - オキソ - 4 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド；

N - [(4 - シクロプロピル - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - (4 - ピリジニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド；

6 - シクロプロピル - N - [(6 - シクロプロピル - 4 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド；

N - [(5 - フルオロ - 4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - (4 - ピリジニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド；

N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 6 - (エチルアミノ) - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド；

N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド；

6 - シクロプロピル - 1 - (1 - メチルエチル) - N - {[6 - メチル - 2 - オキソ -

10

20

30

40

50

4 - (トリフルオロメチル) - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル] メチル} - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド;

6 - (ジメチルアミノ) - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド;

N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - (1 - ピペリジニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド;

N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - (4 - モルホリニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド;

10

N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - [6 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) - 3 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド;

N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - (1 - ピペラジニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド;

N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 6 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 1 - ブチン - 1 - イル) - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド;

20

N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - (3 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド;

N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - (フェニルエチニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド;

N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - (2 - フェニルエチル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド;

30

N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - (4 - ピリジニルエチニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド;

N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - (フェニルアミノ) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド;

N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 6 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド;

N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1, 6 - ビス (1 - メチルエチル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド;

40

N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - フェニル - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド;

N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド;

6 - {4 - [(ジメチルアミノ) スルホニル] フェニル} - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル

50

-) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド ;
- 6 - [6 - (ジメチルアミノ) - 3 - ピリジニル] - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド ;
- N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 6 - {4 - [(メチルアミノ) スルホニル] フェニル} - 1 - (1 - メチルエチル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド ;
- 6 - (4 - アミノフェニル) - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド ;
- 6 - [4 - (アセチルアミノ) フェニル] - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド ;
- 6 - (3 - アミノフェニル) - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド ;
- N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 6 - {4 - [(メチルアミノ) カルボニル] フェニル} - 1 - (1 - メチルエチル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド ;
- 6 - [3 - (アセチルアミノ) フェニル] - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド ;
- N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 6 - (2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 5 - ピリミジニル) - 1 - (1 - メチルエチル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド ;
- 6 - (2 - アミノ - 4 - ピリジニル) - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド ;
- 6 - [4 - (アミノスルホニル) フェニル] - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド ;
- N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - {4 - [(メチルスルホニル) アミノ] フェニル} - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド ;
- 6 - {4 - [(ジメチルアミノ) スルホニル] フェニル} - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド ;
- N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - (4 - ピペリジニルアミノ) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド ;
- N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルアミノ) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド ;
- 6 - {[2 - (ジメチルアミノ) エチル] アミノ} - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド ;
- N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 6 - [(2 - ヒドロキシエチル) アミノ] - 1 - (1 - メチルエチル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド ;

N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル]
- 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - [5 - (メチルオキシ) - 3 - ピリジニル] - 1 H
- ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド;

N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル]
- 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - [2 - (メチルオキシ) - 4 - ピリジニル] - 1 H
- ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド;

6 - (6 - アミノ - 3 - ピリジニル) - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1,
2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - ピラゾロ
[3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド;

N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] 10
- 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - [5 - (メチルスルホニル) - 3 - ピリジニル] -
1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド;

N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル]
- 6 - (2 - フラニル) - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b]
ピリジン - 4 - カルボキサミド;

N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル]
- 6 - {6 - [(メチルアミノ) カルボニル] - 3 - ピリジニル} - 1 - (1 - メチル
エチル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド;

6 - [5 - [(シクロプロピルスルホニル) アミノ] - 6 - (メチルオキシ) - 3 - ピ
リジニル] - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニ
ル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 20
- カルボキサミド;

N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル]
- 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - {5 - [(フェニルスルホニル) アミノ] - 3 - ピ
リジニル} - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド;

N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル]
- 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - [2 - (4 - モルホリニル) - 4 - ピリジニル] -
1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド;

N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル]
- 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - [6 - (4 - モルホリニル) - 3 - ピリジニル] - 30
- 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド;

N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル]
- 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - [6 - (メチルオキシ) - 3 - ピリジニル] - 1 H
- ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド;

6 - [6 - (アセチルアミノ) - 3 - ピリジニル] - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 -
オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 1
H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド;

N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル]
- 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - (2 - メチルフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4
- b] ピリジン - 4 - カルボキサミド; 40

N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル]
- 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピラゾロ
[3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド;

6 - (2 - アミノ - 5 - ピリミジニル) - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1,
2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - ピラゾ
ロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド;

N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル]
- 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - (3 - ピリジニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b]
] ピリジン - 4 - カルボキサミド;

N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] 50

] - 6 - (1H - インダゾール - 5 - イル) - 1 - (1 - メチルエチル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド ;

N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 6 - (1H - インダゾール - 6 - イル) - 1 - (1 - メチルエチル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - (1H - 1, 2, 3 - ベンゾトリアゾール - 5 - イル) - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド ;

N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - (2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド ;

10

N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - (2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インドール - 6 - イル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド ;

N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - (2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インドール - 5 - イル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド ;

N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - (2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド ;

20

N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - [6 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) - 3 - ピリジニル] - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド ;

N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - [6 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) - 3 - ピリジニル] - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド ;

N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - [6 - (4 - モルホリニル) - 3 - ピリジニル] - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド ;

30

N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - (4 - ピリジニルアミノ) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド ;

N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - [(2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) アミノ] - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - {[4 - (アミノカルボニル) フェニル] アミノ} - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド ;

40

1 - (1, 1 - ジメチルエチル) - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 3 - メチル - 6 - [6 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) - 3 - ピリジニル] - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド ;

1 - (1, 1 - ジメチルエチル) - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 3 - メチル - 6 - (2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド ;

1 - (1, 1 - ジメチルエチル) - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 -

50

ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 3 - メチル - 6 - [6 - (4 - モルホリニル) - 3 - ピリジニル] - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド;

6 - (2, 1, 3 - ベンズオキサジアゾール - 5 - イル) - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド;

6 - (2 - アミノ - 6 - キナゾリニル) - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド;

N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 3 - メチル - 6 - {4 - [(メチルアミノ) スルホニル] フェニル} - 1 - (1 - メチルエチル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド;

6 - [4 - (アセチルアミノ) フェニル] - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド;

6 - [4 - (アミノカルボニル) フェニル] - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド;

N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - (7 - オキソ - 1, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - イル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド;

N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 6 - {6 - [(メチルアミノ) スルホニル] - 3 - ピリジニル} - 1 - (1 - メチルエチル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド;

1 - (2 - アミノエチル) - 6 - シクロプロピル - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド;

6 - シクロプロピル - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - {2 - [(メチルスルホニル) アミノ] エチル} - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド;

N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 6 - メチル - 1 - (フェニルメチル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド;

6 - シクロプロピル - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - エチル - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド;

6 - シクロプロピル - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - プロピル - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド;

6 - シクロプロピル - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド;

1 - シクロブチル - 6 - シクロプロピル - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 3 - メチル - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド;

1 - シクロペンチル - 6 - シクロプロピル - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 3 - メチル - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド;

6 - シクロプロピル - 1 - (1, 1 - ジメチルエチル) - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 3 - メチル - 1H - ピラゾ

10

20

30

40

50

ロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - シクロプロピル - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (4 - ピリジニル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - シクロプロピル - 1 - (1 - シクロプロピルエチル) - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 3 - メチル - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド ;

1 - シクロヘキシル - 6 - シクロプロピル - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 3 - メチル - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - シクロプロピル - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチル - 4 - ピペリジニル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - シクロプロピル - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 3 - メチル - 1 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド ;

N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - [4 - (メチルオキシ) フェニル] - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド ;

N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - (4 - ピリジニル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - (4 - クロロフェニル) - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド ;

N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - (3 - チエニル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド ;

N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - (4 - ピリジニル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド ;

1, 6 - ビス (1, 1 - ジメチルエチル) - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 3 - メチル - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド ;

N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド ;

N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - [4 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル] - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド ;

1 - (1, 1 - ジメチルエチル) - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 3 - メチル - 6 - [4 - (メチルオキシ) フェニル] - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド ;

1 - (1, 1 - ジメチルエチル) - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 3 - メチル - 6 - (3 - ピリジニル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド ;

3 - プロモ - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - フェニル - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド ;

N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル

10

20

30

40

50

]- 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - (2 - ニトロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド; または
N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル]
]- 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - プロピル - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン
- 4 - カルボキサミドである、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

前記癌が、脳癌、神経膠芽腫、白血病、リンパ腫、バナヤン・ゾナナ症候群、カウデン病、レルミット・デュクロ病、乳癌、炎症性乳癌、ウィルムス腫瘍、ユーイング肉腫、横紋筋肉腫、上衣腫、髄芽腫、結腸癌、胃癌、膀胱癌、頭頸部癌、腎癌、肺癌、肝癌、黒色腫、腎癌、卵巣癌、膵癌、前立腺癌、非上皮性悪性腫瘍、骨肉腫、骨巨細胞腫、および甲

10

状腺癌からなる群から選択される請求項 1 ～ 5 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、EZH2 を阻害し、それによって癌細胞における増殖を阻害し、および／またはアポトーシスを誘導するのに有用である置換アザインダゾールに関する。

【背景技術】

【0002】

本発明は、EZH2 を阻害し、それによって癌細胞における増殖を阻害し、および／またはアポトーシスを誘導するのに有用である置換アザインダゾールに関する。広範囲のエ

ピジェネティックな修飾は、癌においてよく起こり、DNA および／またはヒストンメチル化、非コーディング RNA の異常調節ならびにヌクレオソーム再構築における広範囲の

変化を含み、癌遺伝子、腫瘍抑制因子およびシグナル経路の異常活性化または不活化をもたらす。しかし、癌で起こる遺伝子変異と異なり、これらエピジェネティックな変化は、

関連する酵素の選択的阻害を通して逆転することができる。ヒストンまたは DNA メチル化にかかわる幾つかのメチル化酵素が、癌において異常調節されていることが知られている。よって、特定のメチル化酵素の選択的阻害剤は、癌のような増殖性疾患に有用であると思われる。

20

【0003】

EZH2 (enhancer of zeste homolog 2; ヒト EZH2 30
遺伝子: Cardoso, C, et al; European J of Human Genetics, Vol. 8, No. 3 Pages 174-180, 2000) は、ヒストン H3 のリジン 27 をトリメチル化すること (H3K27me3) によって標的遺伝子をサイレンスする機能をもつポリコーム抑制複合体 2 (Polycomb Repressor Complex 2) (PRC2) の触媒サブユニットである。ヒストン H3 は、真核細胞におけるクロマチンの構造にかかわる 5 つの主要なヒストンタンパク質の 1 つである。球状の主要ドメインおよび長い N 末端尾部をもって、ヒストンは、ヌクレオソームの構造である「紐につなげたビーズ (beads on a string)」構造に

関与している。ヒストンタンパク質は、高度に翻訳後修飾を受けるが、ヒストン H3 は、5 つのヒストンのうち最も広範に修飾されるものである。「ヒストン H3」という用語は、配列変異体または修飾状態の間を区別しないという点で、単独では意図的に多義である。ヒストン H3 は、エピジェネティクスという新興分野において、重要なタンパク質であり、該分野では、その配列変異およびさまざまな修飾状態が遺伝子の動的および長期的調節に役割を果たすと考えられている。

40

【0004】

EZH2 発現の増加は、前立腺、乳房、皮膚、膀胱、肝臓、膵臓、頭頸部の固形腫瘍を含む多くの固形腫瘍で観察され、癌病変力、転移および不良転帰と相関する (Varambally et al., 2002; Kleer et al., 2003; Breuer et al., 2004; Bachmann et al., 2005; Weikert et al., 2005; Sudo et al., 2005; Bachmann et al., 2006)。例えば、高いレベルの EZH2 を発現する腫瘍において、前立腺切除後の再発のリスクがより大きく、転移が増加し、無病生存が短く、高い EZH2 レベルをもつ乳癌患者において死亡が増加す

50

る (Varambally et al., 2002; Kleer et al., 2003)。最近になって、EZH2 に対して逆に機能する H3K27 脱メチル化酵素である UTX (遍在的に転写されるテトラトリコペプチド反復 X) における変異の不活性化が、複数の固形および血液腫瘍タイプ (腎臓、神経膠芽腫、食道、乳房、結腸、非小細胞肺、小細胞肺、膀胱、多発性骨髄腫、および慢性骨髄性白血病腫瘍を含む) において同定され、ならびに低い UTX レベルが、乳癌における悪い生存率と相関しており、UTX 機能の喪失が H3K27me3 の増加および標的遺伝子の抑制につながることを示唆している (Wang et al., 2010)。総合して、これらのデータは、H3K27me3 レベルの増加が多くの腫瘍タイプにおける癌病原性に寄与すること、および EZH2 活性の阻害が治療的有用性を提供しうることを示唆している。

10

【0005】

多くの研究が、siRNA もしくは shRNA による EZH2 直接的なノックダウン、または SAH 加水分解酵素阻害剤 3-デアザネプラノシン A (DZNep) を用いた処理による間接的な EZH2 の喪失が、インビトロにおける癌細胞株増殖および浸潤、ならびに生体内腫瘍増殖を減少することを報告している (Gonzalez et al., 2008, GBM 2009)。異常な EZH2 活性が癌の進行をもたらす正確な機序はわかっていないが、多くの EZH2 標的遺伝子が腫瘍抑制因子であり、腫瘍抑制因子機能の喪失が鍵となる機序であることを示唆している (参照文献 (refs))。くわえて、不死化または初代上皮細胞における EZH2 過剰発現は、成長および浸潤に非依存的な固定を促進し、EZH2 触媒活性を必要とする (Kleer et al., 2003; Cao et al., 2008)。

20

【0006】

よって、EZH2 活性の阻害が、細胞増殖および浸潤を減少することを示唆する強い証拠がある。したがって、EZH2 活性を阻害する化合物は、癌治療に有用であることになる。本発明のアザインダゾールは、そのような治療を提供する。

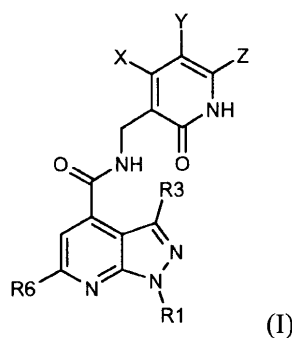
【発明の概要】

【0007】

第1の例では、本発明は、式 (I) の化合物またはその塩：

【0008】

【化1】



30

{式中、

40

XおよびZが、水素、(C₁ - C₈) アルキル、(C₂ - C₈) アルケニル、(C₂ - C₈) アルキニル、非置換または置換された (C₃ - C₈) シクロアルキル、非置換または置換された (C₃ - C₈) シクロアルキル - (C₁ - C₈) アルキルまたは - (C₂ - C₈) アルケニル、非置換または置換された (C₅ - C₈) シクロアルケニル、非置換または置換された (C₅ - C₈) シクロアルケニル - (C₁ - C₈) アルキルまたは - (C₂ - C₈) アルケニル、(C₆ - C₁₀) ビシクロアルキル、非置換または置換されたヘテロシクロアルキル、非置換または置換されたヘテロシクロアルキル - (C₁ - C₈) アルキルまたは - (C₂ - C₈) アルケニル、非置換または置換されたアリール、非置換または置換されたアリール - (C₁ - C₈) アルキルまたは - (C₂ - C₈) アルケニル、非置換または置換されたヘテロアリール、非置換または置換されたヘテロアリール - (C

50

$_1 - C_8$) アルキルまたは $-(C_2 - C_8)$ アルケニル、ハロ、シアノ、 $-COR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-CONR^aNR^aR^b$ 、 $-SR^a$ 、 $-SOR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、ニトロ、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-NR^aC(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aNR^aR^b$ 、 $-NR^aNR^aC(O)R^b$ 、 $-NR^aNR^aC(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aNR^aC(O)OR^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、および $-OC(O)NR^aR^b$ からなる群から独立して選択され;

Y が、H または ハロ であり;

R^1 が、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、 $(C_2 - C_8)$ アルケニル、 $(C_2 - C_8)$ アルキニル、非置換または置換された $(C_3 - C_8)$ シクロアルキル、非置換または置換された $(C_3 - C_8)$ シクロアルケニル、 $(C_1 - C_8)$ アルキルまたは $-(C_2 - C_8)$ アルケニル、非置換または置換された $(C_5 - C_8)$ シクロアルケニル、非置換または置換された $(C_5 - C_8)$ シクロアルケニル、 $(C_1 - C_8)$ アルキルまたは $-(C_2 - C_8)$ アルケニル、非置換または置換された $(C_6 - C_{10})$ ビシクロアルキル、非置換または置換されたヘテロシクロアルキルまたは $-(C_2 - C_8)$ アルケニル、非置換または置換されたヘテロシクロアルキル、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、非置換または置換されたアリール、非置換または置換されたアリール、 $(C_1 - C_8)$ アルキルまたは $-(C_2 - C_8)$ アルケニル、非置換または置換されたヘテロアリール、非置換または置換されたヘテロアリール、 $(C_1 - C_8)$ アルキルまたは $-(C_2 - C_8)$ アルケニル、 $-COR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-CONR^aNR^aR^b$ であり;

R^3 が、水素、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、シアノ、トリフルオロメチル、 $-NR^aR^b$ 、またはハロであり;

R^6 が、水素、ハロ、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、 $(C_2 - C_8)$ アルケニル、 $(C_2 - C_8)$ アルキニル、非置換または置換された $(C_3 - C_8)$ シクロアルキル、非置換または置換された $(C_3 - C_8)$ シクロアルケニル、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、非置換または置換された $(C_5 - C_8)$ シクロアルケニル、非置換または置換された $(C_5 - C_8)$ シクロアルケニル、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、 $(C_6 - C_{10})$ ビシクロアルキル、非置換または置換されたヘテロシクロアルキル、非置換または置換されたヘテロシクロアルキル、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、非置換または置換されたアリール、非置換または置換されたアリール、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、非置換または置換されたヘテロアリール、非置換または置換されたヘテロアリール、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、シアノ、 $-COR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-CONR^aNR^aR^b$ 、 $-SR^a$ 、 $-SOR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、ニトロ、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-NR^aC(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aNR^aR^b$ 、 $-NR^aNR^aC(O)R^b$ 、 $-NR^aNR^aC(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aNR^aC(O)OR^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^aR^b$ からなる群から選択され;

ここで、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、 $(C_2 - C_8)$ アルケニル、 $(C_2 - C_8)$ アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ビシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリール基が、ハロ、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_3 - C_8)$ シクロアルキル、 $(C_5 - C_8)$ シクロアルケニル、 $(C_1 - C_6)$ ハロアルキル、シアノ、 $-COR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-SR^a$ 、 $-SOR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、ニトロ、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-NR^aC(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^aR^b$ 、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール $(C_1 - C_4)$ アルキル、およびヘテロアリール $(C_1 - C_4)$ アルキルからなる群から独立して選択される 1、2 または 3 つの基によって置換されていてもよく;

ここで、前記アリール、ヘテロアリール、アリール $(C_1 - C_4)$ アルキル、またはヘテロアリール $(C_1 - C_4)$ アルキルのアリールまたはヘテロアリール部分が、ハ

ロ、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_3 - C_8)$ シクロアルキル、 $(C_5 - C_8)$ シクロアルケニル、 $(C_1 - C_6)$ ハロアルキル、シアノ、 $-COR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-SR^a$ 、 $-SOR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、ニトロ、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-NR^aC(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、および $-OC(O)NR^aR^b$ からなる群から独立して選択される 1、2 または 3 つの基によって置換されていてもよく；

R^a および R^b が、それぞれ独立して、水素、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、 $(C_2 - C_8)$ アルケニル、 $(C_2 - C_8)$ アルキニル、 $(C_3 - C_8)$ シクロアルキル、 $(C_5 - C_8)$ シクロアルケニル、 $(C_6 - C_{10})$ ビシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリールであり、ここで、前記 $(C_1 - C_8)$ アルキル、 $(C_2 - C_8)$ アルケニル、 $(C_2 - C_8)$ アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ビシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリール基が、ハロ、ヒドロキシル、 $(C_1 - C_4)$ アルコキシ、アミノ、 $(C_1 - C_4)$ アルキルアミノ、 $((C_1 - C_4)$ アルキル) $((C_1 - C_4)$ アルキル) アミノ、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_1 - C_4)$ アルキル、 $-CONH_2$ 、 $-CONH(C_1 - C_4)$ アルキル、 $-CON((C_1 - C_4)$ アルキル) $((C_1 - C_4)$ アルキル)、 $-SO_2(C_1 - C_4)$ アルキル、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH(C_1 - C_4)$ アルキル、または $-SO_2N((C_1 - C_4)$ アルキル) $((C_1 - C_4)$ アルキル) から独立して選択される 1、2 または 3 つの基によって置換されていてもよく；

または R^a および R^b が、それらが結合する窒素とともに、酸素、窒素、およびイオウから選択されるさらなるヘテロ原子を含んでいてもよい 5～8 員の飽和または不飽和環を表わし、ここで、前記環が、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_1 - C_4)$ ハロアルキル、アミノ、 $(C_1 - C_4)$ アルキルアミノ、 $((C_1 - C_4)$ アルキル) $((C_1 - C_4)$ アルキル) アミノ、ヒドロキシル、オキソ、 $(C_1 - C_4)$ アルコキシ、および $(C_1 - C_4)$ アルコキシ $(C_1 - C_4)$ アルキルから独立して選択される 1、2 または 3 つの基によって置換されていてもよく、ここで、前記環が、 $(C_3 - C_8)$ シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリール環に縮合していてもよく；

または R^a および R^b が、それらが結合する窒素とともに、 $(C_3 - C_8)$ シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリール環に縮合していてもよい 6～10 員の架橋二環式環系を表わす} に関する。

【0009】

本発明のさらなる反復では、癌を治療する方法に関する。

【0010】

本発明の別の態様は、式 (I) の化合物および薬学的に許容可能な賦形剤を含んでなる医薬品である。

【0011】

第 4 の態様では、癌細胞におけるアポトーシスを誘導することのような、EZH2 を阻害することによって媒介される障害の治療に使用する薬剤の調製における、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の使用が提供される。

【0012】

第 5 の態様では、本発明で発明された式 (I) の化合物を、別の活性成分と同時投与する方法が提供される。

【発明を実施するための形態】

【0013】

疑義を避けるため、他に指示がない限り、「置換された」という用語は、1 つ以上の定義された基により置換されていることを意味する。基が多くの代替的な基から選択される場合、選択される基は同じであっても、異なってもよい。

【0014】

「独立して」という用語は、2 つ以上の置換基が可能性のある多くの基から選択される

10

20

30

40

50

場合、それらの置換基が同じであっても、異なっているいてもよいことを意味する。

【0015】

「有効量」とは、例えば研究者または臨床医により求められている、組織、系、動物、またはヒトの生物学的または医学的応答を惹起すると思われる薬剤または医薬品の量を意味する。さらに、「治療上有効な量」という用語は、そのような量を受けていない、対応する対象に比べ、疾患、障害、もしくは副作用の向上した治療、治癒、予防、もしくは寛解、または疾患もしくは障害の進行速度の低下をもたらす量を意味する。また、該用語は、その範囲内に、正常な生理的機能を高めるのに有効な量も含む。

【0016】

本明細書において使用される場合、「アルキル」という用語は、明記された数の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖炭化水素基を意味し、例えば、本明細書において使用される
10
とき、「 $C_1 - C_8$ アルキル」という用語は、それぞれ少なくとも1つ、最大で8つの炭素原子を有するアルキル基を意味する。本発明において有用なそのような分枝鎖または直鎖アルキル基としては、例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、イソブチル、 n -ブチル、 t -ブチル、 n -ペンチル、イソペンチル、 n -ヘキシル、 n -ヘプチル、および n -オクチルならびに後ろ5つの直鎖アルカンの分岐類似体が挙げられるが、これらに限定されない。

【0017】

本明細書において使用する場合、「アルコキシ」という用語は、上記アルキルの定義で、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ および $-OC(CH_3)_3$ などを含む $-O(C_1 - C_8$
20
アルキル)を意味する。

【0018】

本明細書において使用する場合、「アルキルチオ」という用語は、上記アルキルの定義で、 $-SCH_3$ 、 $-SCH_2CH_3$ などを含む $-S(C_1 - C_8$ アルキル)を意味する。

【0019】

「アシルオキシ」という用語は、上記アルキルの定義で、 $-OC(O)C_1 - C_8$ アルキルなどを意味する。

【0020】

「アシルアミノ」とは、上記アルキルの定義で、 $N(H)C(O)C_1 - C_8$ アルキルなどを意味する。
30

【0021】

「アリールオキシ」とは、 $-O$ (アリール)、 $-O$ (置換アリール)、 $-O$ (ヘテロアリール) または $-O$ (置換ヘテロアリール) を意味する。

【0022】

「アリールアミノ」とは、 $-NH$ (アリール)、 $-NH$ (置換アリール)、 $-NH$ (ヘテロアリール) または $-NH$ (置換ヘテロアリール)などを意味する。

【0023】

「アルケニル」(または「アルケニレン」という用語が使用される場合、それは、明記された数の炭素原子、および少なくとも1つから最大5つの炭素-炭素二重結合を含有する直鎖または分岐鎖の炭化水素鎖を指す。例としては、エテニル(またはエテニレン)
40
およびプロペニル(またはプロペニレン)が挙げられる。

【0024】

「アルキニル」(または「アルキニレン」という用語が使用される場合、それは、明記された数の炭素原子、および少なくとも1つから最大5つの炭素-炭素三重結合を含有する直鎖または分岐鎖の炭化水素鎖を指す。例としては、エチニル(またはエチニレン)およびプロピニル(またはプロピニレン)が挙げられる。

【0025】

「ハロアルキル」とは、1つ以上のハロ置換基、好適には1~6つの置換基で置換されたアルキル基を指す。ハロアルキルとしては、トリフルオロメチルが挙げられる。

【0026】

10

20

30

40

50

「シクロアルキル」が使用される場合、それは、明記された数の炭素原子を含有する非芳香族、飽和、環式炭化水素環を指す。そのため、例えば、「C₃ - C₈ シクロアルキル」という用語は、3～8つの炭素原子を有する非芳香環式炭化水素環を指す。本発明において有用な例示的な「C₃ - C₈ シクロアルキル」基としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、およびシクロオクチルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0027】

「C₅ - C₈ シクロアルケニル」という用語は、明記された数の炭素原子および最大で3つの炭素 - 炭素二重結合を有する非芳香族の単環カルボキシシクリック (carboxycyclic) 環を指す。「シクロアルケニル」としては、例えば、シクロペンテニルおよびシクロヘキセニルが挙げられる。

10

【0028】

「C₃ - C₈ ヘテロシクロアルキル」が使用される場合、それは、飽和または1以上の不飽和度を有する明記された数の環原子を含有し、O、S、およびNから独立して選択される1つ以上のヘテロ原子置換を含有する非芳香複素環を意味する。そのような環は、1つ以上の他の「複素環」またはシクロアルキル環に縮合してよい。例が、本明細書において以下に与えられる。

【0029】

「アリール」とは、6～14つの炭素原子を有し、ヒュッケル則に従う少なくとも1つの芳香環を有する、置換されていてもよい単環および多環炭素環の非縮合または縮合した基を指す。以下でさらに説明されるように、アリール基の例は、フェニル、ビフェニル、ナフチル、アントラセニル、フェナントレニルなどである。

20

【0030】

「ヘテロアリール」は、少なくとも1つの環がヒュッケル則に従い、明記された数の環原子を有し、その環がN、O、およびSから独立して選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含有する、置換されていてもよい芳香族の単環または多環炭素環式縮合環系を意味する。「ヘテロアリール」基の例が、本明細書において以下に与えられる。

【0031】

「していてもよい」という用語は、その前に記載される事象が起こっても起こらなくてもよいことを意味し、起こる事象および起こらない事象の両方を含む。

30

【0032】

本明細書において、「薬学的に許容可能な塩」という用語は、対象化合物の所望の生物学的活性を保持し、望ましくない毒物学的効果が最低限である塩を指す。これらの薬学的に許容可能な塩は、化合物の最終的な単離および精製の間にインサイチュ (in situ) で調製されるか、または個別に遊離酸もしくは遊離塩基の形態の精製された化合物をそれぞれ好適な塩基もしくは酸と反応させることによって調製されうる。

【0033】

本明細書において定義される式 (I) の一般構造によって包含される化合物は、癌細胞におけるアポトーシスの誘導に有用であると考えられるが、これらの化合物の幾つかは、他と比べてより活性がある。それに関係して、以下のサブグループは、他と対比してより高い効能、または治療に使用するのにより良い選択であることを示唆する他の性質を有すると考えられるある特定の化合物を詳しく記述する。それらのサブグループを以下に示す。

40

【0034】

サブグループ A

XおよびZが、(C₁ - C₈) アルキル、(C₃ - C₈) シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、-NR^aR^b、および-OR^aからなる群から選択され；

Yが、HまたはFであり；

R¹が、(C₁ - C₈) アルキル、(C₃ - C₈) シクロアルキル、ヘテロシクロアル

50

キル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択され；

R^3 が、水素、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、シアノ、トリフルオロメチル、 $-NR^aR^b$ 、およびハロからなる群から選択され；

R^6 が、水素、ハロ、シアノ、トリフルオロメチル、アミノ、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、 $(C_3 - C_8)$ シクロアルキル；、アリール、ヘテロアリール、アシルアミノ、 $(C_2 - C_8)$ アルキニル、アリールアルキニル、ヘテロアリールアルキニル； $-SO_2R^a$ ； $-SO_2NR^aR^b$ 、および $-NR^aSO_2R^b$ からなる群から選択され；

ここで、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、 $(C_3 - C_8)$ シクロアルキル、 $(C_2 - C_8)$ アルキニル、アリールアルキニル、ヘテロアリールアルキニル基が、ハロ、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_3 - C_8)$ シクロアルキル、 $(C_5 - C_8)$ シクロアルケニル、 $(C_1 - C_6)$ ハロアルキル、シアノ、 $-COR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-SR^a$ 、 $-SOR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、ニトロ、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-NR^aC(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^aR^b$ 、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール $(C_1 - C_4)$ アルキル、およびヘテロアリール $(C_1 - C_4)$ アルキルから独立して選択される1、2または3つの基によって置換されている；

R^a および R^b が、それぞれ独立して、水素、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、 $(C_2 - C_8)$ アルケニル、 $(C_2 - C_8)$ アルキニル、 $(C_3 - C_8)$ シクロアルキル、 $(C_5 - C_8)$ シクロアルケニル、 $(C_6 - C_{10})$ ビシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリールであり、ここで、前記 $(C_1 - C_8)$ アルキル、 $(C_2 - C_8)$ アルケニル、 $(C_2 - C_8)$ アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ビシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリール基が、ハロ、ヒドロキシル、 $(C_1 - C_4)$ アルコキシ、アミノ、 $(C_1 - C_4)$ アルキルアミノ、 $((C_1 - C_4)$ アルキル) $((C_1 - C_4)$ アルキル)アミノ、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_1 - C_4)$ アルキル、 $-CONH_2$ 、 $-CONH(C_1 - C_4)$ アルキル、 $-CON((C_1 - C_4)$ アルキル) $((C_1 - C_4)$ アルキル)、 $-SO_2(C_1 - C_4)$ アルキル、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH(C_1 - C_4)$ アルキル、および $-SO_2N((C_1 - C_4)$ アルキル) $((C_1 - C_4)$ アルキル)から独立して選択される1、2または3つの基によって置換されている；

または R^a および R^b が、それらが結合する窒素とともに、酸素、窒素、およびイオウから選択されるさらなるヘテロ原子を含んでもよい5～8員の飽和または不飽和環を表わし、ここで、前記環が、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_1 - C_4)$ ハロアルキル、アミノ、 $(C_1 - C_4)$ アルキルアミノ、 $((C_1 - C_4)$ アルキル) $((C_1 - C_4)$ アルキル)アミノ、ヒドロキシル、オキソ、 $(C_1 - C_4)$ アルコキシ、および $(C_1 - C_4)$ アルコキシ $(C_1 - C_4)$ アルキルから独立して選択される1、2または3つの基によって置換されている；ここで、前記環が、 $(C_3 - C_8)$ シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリール環に縮合している；

または R^a および R^b が、それらが結合する窒素とともに、 $(C_3 - C_8)$ シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリール環に縮合してもよい6～10員の架橋二環式環系を表わす。この特定のサブグループAにおけるアリールまたはヘテロアリール基が、フラン、チオフエン、ピロール、オキサゾール、チアゾール、イミダゾール、ピラゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、トリアゾール、テトラゾール、ベンゾフラン、ベンゾチオフエン、ベンゾキサゾール、ベンゾチアゾール、フェニル、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン、テトラジン、キノリン、シンノリン、キナゾリン、キノキサリン、およびナフチリジンからなる群から独立して選択され、または以下の別のアリールもしくはヘテロアリール基であり：

【化 2】

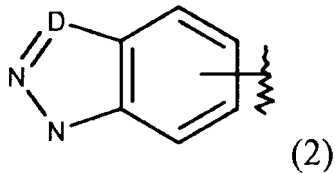


(1) では、

Aが、O、NH、もしくはSであり；Bが、CHもしくはNであり、およびCが、水素もしくはC₁ - C₈ アルキルであり；または

【化 3】

10

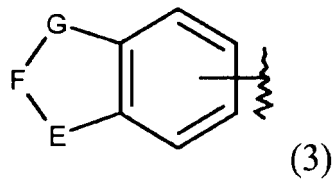


(2) では、

Dが、水素もしくはC₁ - C₈ アルキルによって置換されていてもよいNもしくはC；または

【化 4】

20

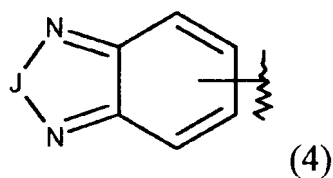


(3) では、

Eが、NHもしくはCH₂であり；Fが、OもしくはCOであり；およびGが、NHもしくはCH₂であり；または

【化 5】

30

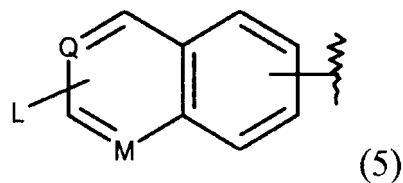


(4) では、

Jが、O、SもしくはCOであり；または

【化 6】

40



(5) では、

Qが、CHもしくはNであり；

Mが、CHもしくはNであり；および

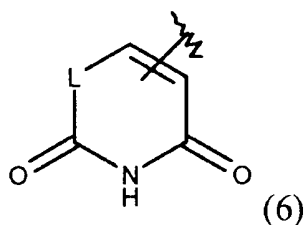
L / (5) が、水素、ハロ、アミノ、シアノ、(C₁ - C₈) アルキル、(C₃ - C₈) シクロアルキル、-COR^a、-CO₂R^a、-CONR^aR^b、-CONR^aNR^aR

50

^{b} 、 $-\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{OR}^a$ であり、そこにおいて、 $(\text{C}_1 - \text{C}_8)$ アルキル、 $(\text{C}_3 - \text{C}_8)$ シクロアルキル基が、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_3 - \text{C}_8)$ シクロアルキル、 $(\text{C}_5 - \text{C}_8)$ シクロアルケニル、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ ハロアルキル、シアノ、 $-\text{COR}^a$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{CONR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{SOR}^a$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、ニトロ、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ から独立して選択される 1、2 または 3 つの基によって置換されていてもよく、ここで、 R^a および R^b が、上記のように定義され；または

10

【化 7】

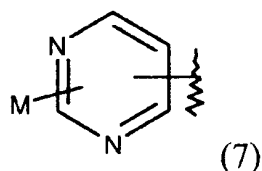


6 では、

20

$\text{L} / (6)$ が、 NH もしくは CH_2 であり；または

【化 8】



7 では、

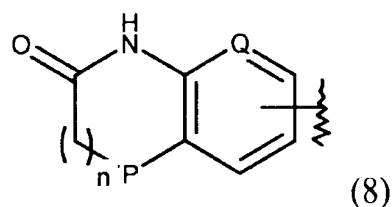
$\text{M} / (7)$ が、水素、ハロ、アミノ、シアノ、 $(\text{C}_1 - \text{C}_8)$ アルキル、 $(\text{C}_3 - \text{C}_8)$ シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、 $-\text{COR}^a$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{CONR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{CONR}^a\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{OR}^a$ であり、

30

そこにおいて、 $(\text{C}_1 - \text{C}_8)$ アルキル、 $(\text{C}_3 - \text{C}_8)$ シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル基が、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_3 - \text{C}_8)$ シクロアルキル、 $(\text{C}_5 - \text{C}_8)$ シクロアルケニル、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ ハロアルキル、シアノ、 $-\text{COR}^a$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{CONR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{SOR}^a$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、ニトロ、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ から独立して選択される 1、2 または 3 つの基によって置換されていてもよく；ここで、 R^a および R^b が、上記のように定義され；または

40

【化 9】

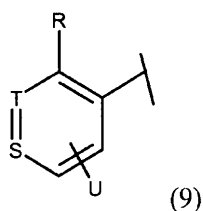


50

(8) では、

Pが、 CH_2 、NH、O、もしくはSであり；Q／(8)が、CHもしくはN；およびnが、0～2であり；または

【化10】



10

(9) では、

S／(9)およびT(9)がC、もしくはS／(9)がCおよびT(9)がN、もしくはS／(9)がNおよびT／(9)がCであり；

Rが、水素、アミノ、メチル、トリフルオロメチル、ハロであり；

Uが、水素、ハロ、アミノ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、 $(\text{C}_1 - \text{C}_8)$ アルキル、 $(\text{C}_3 - \text{C}_8)$ シクロアルキル、 $-\text{COR}^a$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{CONR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{OR}^a$ 、4-(1H-ピラゾール-4-イル)であり、そこにおいて、 $(\text{C}_1 - \text{C}_8)$ アルキル、 $(\text{C}_3 - \text{C}_8)$ シクロアルキル基が、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_3 - \text{C}_8)$ シクロアルキル、 $(\text{C}_5 - \text{C}_8)$ シクロアルケニル、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ ハロアルキル、シアノ、 $-\text{COR}^a$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{CONR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{SOR}^a$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、ニトロ、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ から独立して選択される1、2または3つの基によって置換されていてもよく、ここで、 R^a および R^b が、上記のように定義される。

【0035】

サブグループB

30

XおよびZが、 $(\text{C}_1 - \text{C}_8)$ アルキル、 $(\text{C}_3 - \text{C}_8)$ シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、および $-\text{OR}^a$ からなる群から独立して選択され；

Yが、Hであり；

R^1 が、 $(\text{C}_1 - \text{C}_8)$ アルキル、 $(\text{C}_3 - \text{C}_8)$ シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルであり；

R^3 が、水素、 $(\text{C}_1 - \text{C}_8)$ アルキルまたはハロであり；

R^6 が、水素、ハロ、シアノ、トリフルオロメチル、アミノ、 $(\text{C}_1 - \text{C}_8)$ アルキル、 $(\text{C}_3 - \text{C}_8)$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アシルアミノ、 $(\text{C}_2 - \text{C}_8)$ アルキニル、アリールアルキニル、ヘテロアリールアルキニル、 $-\text{SO}_2\text{R}^a$ ； $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、または $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$ であり；

ここで、 $(\text{C}_1 - \text{C}_8)$ アルキル、 $(\text{C}_3 - \text{C}_8)$ シクロアルキル、 $(\text{C}_2 - \text{C}_8)$ アルキニル、アリールアルキニル、ヘテロアリールアルキニル基が、ハロ、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_3 - \text{C}_8)$ シクロアルキル、 $(\text{C}_5 - \text{C}_8)$ シクロアルケニル、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ ハロアルキル、シアノ、 $-\text{COR}^a$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{CONR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{SOR}^a$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、ニトロ、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ アルキル、およびヘテロアリール $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ アルキルから独立して選択される1、2または

50

3つの基によって置換されていてもよく；

R^a および R^b が、それぞれ独立して、水素、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、 $(C_2 - C_8)$ アルケニル、 $(C_2 - C_8)$ アルキニル、 $(C_3 - C_8)$ シクロアルキル、 $(C_5 - C_8)$ シクロアルケニル、 $(C_6 - C_{10})$ ビシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリールであり、ここで、前記 $(C_1 - C_8)$ アルキル、 $(C_2 - C_8)$ アルケニル、 $(C_2 - C_8)$ アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ビシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリール基が、ハロ、ヒドロキシル、 $(C_1 - C_4)$ アルコキシ、アミノ、 $(C_1 - C_4)$ アルキルアミノ、 $((C_1 - C_4)$ アルキル) $((C_1 - C_4)$ アルキル) アミノ、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2$ $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $-CONH_2$ 、 $-CONH$ $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $-CON$ $((C_1 - C_4)$ アルキル) $((C_1 - C_4)$ アルキル)、 $-SO_2$ $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH$ $(C_1 - C_4)$ アルキル、および $-SO_2N$ $((C_1 - C_4)$ アルキル) $((C_1 - C_4)$ アルキル) から独立して選択される1、2または3つの基によって置換されていてもよく；

10

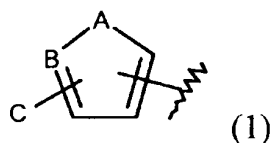
または R^a および R^b が、それらが結合する窒素とともに、酸素、窒素、およびイオウから選択されるさらなるヘテロ原子を含んでもよい5～8員の飽和または不飽和環を表わし、ここで、前記環が、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_1 - C_4)$ ハロアルキル、アミノ、 $(C_1 - C_4)$ アルキルアミノ、 $((C_1 - C_4)$ アルキル) $((C_1 - C_4)$ アルキル) アミノ、ヒドロキシル、オキソ、 $(C_1 - C_4)$ アルコキシ、および $(C_1 - C_4)$ アルコキシ $(C_1 - C_4)$ アルキルから独立して選択される1、2または3つの基によって置換されていてもよく、ここで、前記環が、 $(C_3 - C_8)$ シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリール環に縮合していてもよく；

20

または R^a および R^b が、それらが結合する窒素とともに、 $(C_3 - C_8)$ シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリール環に縮合していてもよい6～10員の架橋二環式環系を表わす。この定義におけるアリールおよびヘテロアリールが、フラン、チオフェン、ピロール、オキサゾール、チアゾール、イミダゾール、ピラゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、トリアゾール、テトラゾール、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンゾキサゾール、ベンゾチアゾール、フェニル、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン、テトラジン、キノリン、シンノリン、キナゾリン、キノキサリン、およびナフチリジンからなる群から選択され、または以下の別のアリールもしくはヘテロアリール基の化合物であり；

30

【化11】

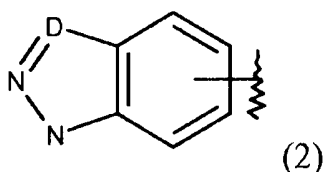


(1) では、

Aが、O、NH、もしくはSであり；Bが、CHもしくはNであり、およびCが、水素もしくは $C_1 - C_8$ アルキルであり；または

40

【化12】

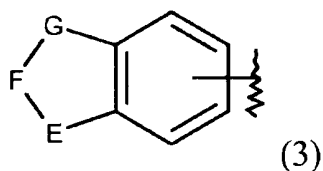


(2) では、

Dが、水素もしくは $C_1 - C_8$ アルキルによって置換されていてもよいNもしくはCであり；または

50

【化 1 3】

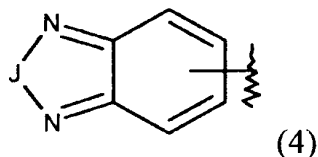


(3) では、

E が、NH もしくは CH_2 であり；F が、O もしくは CO であり；および G が、NH もしくは CH_2 であり；または

10

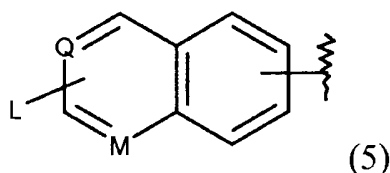
【化 1 4】



(4) では、

J が、O、S もしくは CO であり；または

【化 1 5】



20

(5) では、

Q が、CH もしくは N であり；

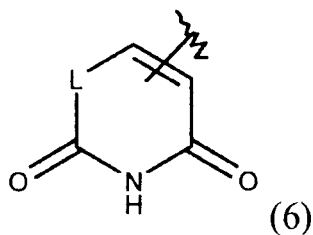
M が、CH もしくは N であり；および

L / (5) が、水素、ハロ、アミノ、シアノ、 $(\text{C}_1 - \text{C}_8)$ アルキル、 $(\text{C}_3 - \text{C}_8)$ シクロアルキル、 $-\text{COR}^a$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{CONR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{CONR}^a\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{OR}^a$ であり、ここで、 $(\text{C}_1 - \text{C}_8)$ アルキル、 $(\text{C}_3 - \text{C}_8)$ シクロアルキル基が、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_3 - \text{C}_8)$ シクロアルキル、 $(\text{C}_5 - \text{C}_8)$ シクロアルケニル、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ ハロアルキル、シアノ、 $-\text{COR}^a$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{CONR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{SOR}^a$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、ニトロ、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ から独立して選択される 1、2 または 3 つの基によって置換されていてもよく、ここで、 R^a および R^b が

30

40

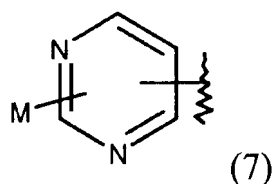
【化 1 6】



(6) では、

50

L / (6) が、NHもしくはCH₂であり；または
【化17】

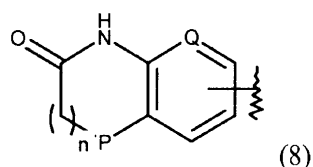


(7) では、

M / (7) が、水素、ハロ、アミノ、シアノ、(C₁ - C₈) アルキル、(C₃ - C₈) シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、-COR^a、-CO₂R^a、-CONR^aR^b、-CONR^aNR^aR^b、-SO₂R^a、-SO₂NR^aR^b、-NR^aR^b、-NR^aC(O)R^b、-NR^aSO₂R^b、-NR^aSO₂NR^aR^b、-NR^aNR^aR^b、-NR^aNR^aC(O)R^b、-NR^aNR^aC(O)NR^aR^b、-OR^aであり、

ここで、(C₁ - C₈) アルキル、(C₃ - C₈) シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル基が、(C₁ - C₆) アルキル、(C₃ - C₈) シクロアルキル、(C₅ - C₈) シクロアルケニル、(C₁ - C₆) ハロアルキル、シアノ、-COR^a、-CO₂R^a、-CONR^aR^b、-SR^a、-SOR^a、-SO₂R^a、-SO₂NR^aR^b、ニトロ、-NR^aR^b、-NR^aC(O)R^b、-NR^aC(O)NR^aR^b、-NR^aC(O)OR^a、-NR^aSO₂R^b、-NR^aSO₂NR^aR^b、-OR^a、-OC(O)R^a、-OC(O)NR^aR^bから独立して選択される1、2または3つの基によって置換されていてもよく；ここで、R^aおよびR^bが、上記のように定義され；または

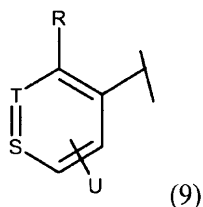
【化18】



(8) では、

Pが、CH₂、NH、O、もしくはSであり；Q / (8) が、CHもしくはN；およびnが、0～2であり；または

【化19】



(9) では、

S / (9) およびT (9) がCであるか、もしくはS / (9) がCおよびT (9) がNであるか、もしくはS / (9) がNおよびT / (9) がCであり；

Rが、水素、アミノ、メチル、トリフルオロメチル、ハロであり；

Uが、水素、ハロ、アミノ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、(C₁ - C₈) アルキル、(C₃ - C₈) シクロアルキル、-COR^a、-CO₂R^a、-CONR^aR^b、-SO₂R^a、-SO₂NR^aR^b、-NR^aR^b、-NR^aC(O)R^b、-NR^aSO₂R^b、-NR^aSO₂NR^aR^b、-NR^aNR^aR^b、-NR^aNR^aC(O)R^b、-OR^a、4 - (1H - ピラゾール - 4 - イル)であり、ここで、(C₁ - C₈) アルキル、(C₃ - C₈) シクロアルキル基が、(C₁ - C₆) アルキル、(C₃ - C₈) シクロアルケニル、(C₅ - C₈) シクロアルケニル、(C₁ - C₆) ハロアルキル

、シアノ、 $-\text{COR}^a$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{CONR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{SOR}^a$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、ニトロ、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ から独立して選択される1、2または3つの基によって置換されていてもよく；ここで、 R^a および R^b が、上記のように定義される。

【0036】

サブグループC

Xが、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、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、フェニル、トリフルオロメチル、テトラヒドロピラン、ヒドロキシメチル、メトキシメチル、またはベンジルであり；

Yが、Hであり；

Zが、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、トリフルオロメチル、またはベンジルであり；

R^1 が、イソプロピル、tert-ブチル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、(1-メチルエチル)シクロプロピル、1, 1-ジオキソ-テトラヒドロチオフェン-3-イル、1-Me-ピペリジン-4-イル、テトラヒドロフラン-3-イル、テトラヒドロピラン-4-イル、N, N-ジメチル-1-プロパンアミニル(propan aminyl)、ベンジル、または4-ピリジルであり；

R^3 が、H、メチル、またはBrであり；および

R^6 が、メチル、ビス(1, 1-ジメチルエチル)、ビス(1-メチルエチル)、シクロプロピル、プロピル、ジメチルアミノ、エチルアミノ、(2-ヒドロキシエチル)アミノ、2-プロペン-1-イルアミノ、1-ピペラジニル、1-ピペリジニル、4-モルホリニル、4-ピペリジニルアミノ、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ、フェニルアミノ、(フェニルメチル)アミノ、(4-ピリジニルメチル)アミノ、[2-(2-ピリジニルアミノ)エチル]アミノ、2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ、4-ピリジニルアミノ、4-(アミノカルボニル)フェニル]アミノ、3-ヒドロキシ-3-メチル-1-ブチン-1-イル、4-ピリジニルエチニル、フェニルエチニル、2-フラニル、3-チエニル；1H-ピラゾール-4-イル、1H-インダゾール-5-イル、1H-インダゾール-6-イル、3-メチル-1H-インダゾール-5-イル、1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-5-イル、2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-5-イル、2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル、2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イル、2, 1, 3-ベンズオキサジアゾール-5-イル、2-アミノ-6-キナゾリニル、2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-5-ピリミジニル、2-アミノ-5-ピリミジニル、7-オキソ-1, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-3-イル、フェニル、2-メチルフェニル、2-ニトロフェニル、2-フェニルエチル、3-アミノフェニル、4-アミノフェニル、4-クロロフェニル、4-フルオロフェニル、4-(メチルオキシ)フェニル、3-(アセチルアミノ)フェニル、4-(アセチルアミノ)フェニル、4-(アミノカルボニル)フェニル、4-(1H-ピラゾール-4-イル)フェニル、4-(アミノスルホニル)フェニル、4-(メチルスルホニル)フェニル、4-[(ジメチルアミノ)スルホニル]フェニル、4-[(メチルアミノ)カルボニル]フェニル、4-[(メチルアミノ)スルホニル]フェニル、4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル、3-ピリジニル、4-ピリジニル、2-(4-モルホリニル)-4-ピリジニル、2-アミノ-4-ピリジニル、5-(メチルオキシ)-3-ピリジニル、5-(メチルスルホニル)-3-ピリジニル、5-[(シクロプロピルスルホニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)-3-ピリジニル、5-[(フェニルスルホニル)アミノ]-3-ピリジニル、6-(4-メチル-1-ピペラジニル)-3-ピリジニル、6-(4-モルホリニル)-3-ピリジニル、6-(アセチルアミノ)-3-ピリジニル、6-(ジメチルアミノ)-3-ピリジニル、6-(メチルオキシ)-3-ピリジニル、6-[(メチルアミノ)カルボニル]

- 3 - ピリジニル、6 - [(メチルアミノ)スルホニル] - 3 - ピリジニル、6 - メチル - 3 - ピリジニル、4 - ピリジニルオキシである。

【0037】

個々の化合物は、後述の実施例において見ることができる。

【0038】

本明細書において使用される場合、「同時投与すること」という用語およびその派生語によって、癌、癌もしくは癌治療の副作用、または他のある疾患を治療するためであろうとなかろうと、1つ以上のさらなる薬学的に活性のある化合物の同時投与または任意の様式の個別連続投与のいずれかが意味される。投与が同時ではない場合、化合物は互いに時間的に接近して投与されることが好ましい。さらに、化合物が同じ剤形で投与されるかどうかは問われず、例えば1つの化合物が局所的に投与され、別の化合物が経口で投与される。

10

【0039】

ある実施形態では、式 I に記載の化合物は、塩を形成するのに十分な酸性な官能基を含有する。代表的な塩としては、ナトリウム、カリウム、リチウム、カルシウム、マグネシウム、アルミニウム、および亜鉛塩のような薬学的に許容可能な金属塩；ナトリウム、カリウム、リチウム、カルシウム、マグネシウム、アルミニウム、および亜鉛のような薬学的に許容可能な金属陽イオンの炭酸塩および重炭酸塩；メチルアミン、エチルアミン、2 - ヒドロキシエチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、およびシクロヘキシルアミンのような脂肪族アミン、芳香族アミン、脂肪族ジアミン、およびヒドロキシアルキルアミンを含む薬学的に許容可能な有機一級、二級、および三級アミンが挙げられる。

20

【0040】

ある実施形態では、式 (I) に記載の化合物は塩基性の官能基を含有することがあり、したがって、好適な酸で処理することによって薬学的に許容可能な酸付加塩を形成することができる。好適な酸としては、薬学的に許容可能な無機酸および薬学的に許容可能な有機酸が挙げられる。代表的な薬学的に許容可能な酸付加塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、硝酸塩、メチル硝酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、スルファミン酸塩、リン酸塩、酢酸塩、ヒドロキシ酢酸塩、フェニル酢酸塩、プロピオン酸塩、酪酸塩、イソ酪酸塩、吉草酸塩、マレイン酸塩、ヒドロキシマレイン酸塩、アクリル酸塩、フマル酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、サリチル酸塩、p - アミノサリチル酸塩、グリコール酸塩、乳酸塩、ヘプタン酸塩、フタル酸塩、シュウ酸塩、コハク酸塩、安息香酸塩、o - アセトキシ安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、安息香酸メチル、ジニトロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、マンデル酸塩、タンニン酸塩、ギ酸塩、ステアリン酸塩、アスコルビン酸塩、パルミチン酸塩、オレイン酸塩、ピルビン酸塩、パモ酸塩、マロン酸塩、ラウリン酸塩、グルタル酸塩、グルタミン酸塩、エストレート、メタンスルホン酸塩（メシル酸塩）、エタンスルホン酸塩（エシレート）、2 - ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩（ベシレート）、p - アミノベンゼンスルホン酸塩、p - トルエンスルホン酸塩（トシレート）およびナフタレン（n a p t h a l e n e）- 2 - スルホン酸塩が挙げられる。

30

40

【0041】

本明細書において記載される化合物の互変異性体は、その混合物を含めてすべてが、本発明の範囲内に包含されることを意図する。一般には、本明細書において例示される化合物は、式 (I A) の互変異性体の構造に基づいて名前が与えられている。本発明の命名された化合物への言及は、命名された化合物のすべての互変異性体および命名された化合物の互変異性体のあらゆる混合物を包含することを意図することを理解すべきである。

【0042】

式 (I) の化合物は、結晶または非結晶形態にて調製され、結晶の場合、例えば水和物として溶媒和物化される。本発明は、化学量論的な溶媒和物（例えば水和物）も、さまざまな量の溶媒（例えば水）を含有する化合物もその範囲内に含む。

50

【0043】

本明細書において記載されるある化合物は、1つ以上のキラル原子を含有することがあり、またはそうでなければ2つの鏡像異性体として存在することができうる。下記で特許請求される化合物は、鏡像異性体の混合物も、精製された鏡像異性体または鏡像異性的に強化された混合物も含む。式(I)によって表わされる化合物、または下記で特許請求される化合物の個々の異性体も、その完全または部分的に平衡化された任意の混合物も、本発明の範囲内に含まれる。本発明はまた、1つ以上のキラル中心が反転されたその異性体との混合物として、特許請求される化合物の個々の異性体を含める。

【0044】

異なる異性体の形態があるとき、それらは従来の方法によって区別して分離もしくは分割されうるか、または任意の所与の異性体は、従来の合成法によってまたは立体特異的合成もしくは不斉合成によって得られうる。

10

【0045】

治療に使用するために、式(I)の化合物、および塩、溶媒和物などが、純調製物(neat preparation)として、すなわち担体を付加することなく投与されうる可能性があるが、担体または希釈剤とともに調製された活性成分を提示することが、より通常のやり方である。したがって、本発明は、式(I)の化合物および塩、溶媒和物など、ならびに1つ以上の薬学的に許容可能な担体、希釈剤、または賦形剤を含む、医薬組成物をさらに提供する。式(I)の化合物および塩、溶媒和物などは上記に記載した通りである。担体、希釈剤、または賦形剤は、製剤の他の成分に影響を及ぼさず、その受容者に有害でないという点で許容可能でなくてはならない。本発明の別の様態によると、式(I)の化合物または塩、溶媒和物などと、1つ以上の薬学的に許容可能な担体、希釈剤、または賦形剤とを混合することを含む、医薬製剤の調製方法も提供される。

20

【0046】

式(I)の化合物のある特定の保護された誘導体は、最終的な脱保護段階の前に作られることがあり、それ自体薬理活性をもたないことがあるが、ある特定の例では経口または非経口で投与され、その後体内で代謝されて薬理活性のある本発明の化合物を形成しうることを当業者なら理解するであろう。したがって、そのような誘導体は「プロドラッグ」と記載されることがある。さらに、本発明のある特定の化合物は、本発明の他の化合物のプロドラッグとして作用しうる。本発明の化合物の保護された誘導体およびプロドラッグはすべて本発明の範囲内に含まれる。さらに、適切な官能基が本発明の化合物中に存在する場合、「プロモイエティ(promoieties)」として当業者に公知の、ある特定の部分が、そのような官能基に置かれうることを当業者なら理解するであろう。本発明の化合物のための好ましいプロドラッグとしては、エステル、炭酸エステル、ヘミエステル、リン酸エステル、ニトロエステル、硫酸エステル、スルホキシド、アミド、カルバミン酸エステル、アゾ化合物、ホスファミド、グリコシド、エーテル、アセタールおよびケタールが挙げられる。

30

【0047】

治療

本発明の化合物および医薬組成物は、細胞増殖疾患を治療するのに使用される。本明細書において方法および組成物によって治療されることができ病態としては、癌(下記でさらに説明する)、自己免疫疾患、真菌性疾患、関節炎、移植片拒絶反応、炎症性腸疾患、限定されないが手術、血管形成術などを含む医学的手技後に誘発される過形成が挙げられるが、これらに限定されない。ある場合では、細胞は異常に高いまたは異常に低い増殖状態(異常な状態)にはないことがあり、それでも治療が必要とされるうることが理解される。例えば、創傷治癒の際、細胞は「正常に」増殖されうるが、増殖の増強が望ましいことがある。よって、1つの実施形態では、本明細書において、本発明はこれらの障害または状態のいずれか1つに侵されているか侵されようとしている細胞または個人への適用を含む。

40

【0048】

50

本明細書において提供される組成物および方法は、前立腺、乳房、脳、皮膚、子宮頸癌、精巣癌などのような腫瘍を含む癌の治療に、特に有用であると考えられる。それらは、転移または悪性腫瘍の治療に、特に有用である。とりわけ、本発明の組成物および方法によって治療される癌としては、星状細胞、乳房、子宮頸部、結腸直腸、子宮内膜、食道、胃、頭頸部、肝細胞、喉頭部、肺、口腔、卵巣、前立腺および甲状腺の上皮性悪性腫瘍および非上皮性悪性腫瘍のような腫瘍タイプが挙げられるが、これらに限定されない。より具体的には、これらの化合物は、心臓：非上皮性悪性腫瘍（血管肉腫、線維肉腫、横紋筋肉腫、脂肪肉腫）、粘液腫、横紋筋腫、線維腫、脂肪腫および奇形腫；肺：気管支原性癌（扁平上皮細胞、未分化小細胞、未分化大細胞、腺癌）、肺泡（細気管支）上皮性悪性腫瘍、気管支腺腫、非上皮性悪性腫瘍、リンパ腫、軟骨性過誤腫、中皮腫；消化管：食道（扁平上皮癌、腺癌、平滑筋肉腫、リンパ腫）、胃（上皮性悪性腫瘍、リンパ腫、平滑筋肉腫）、膵臓（管腺癌、インスリノーマ、グルカゴノーマ、ガストリノーマ、カルチノイド腫瘍、VIP産生腫瘍）、小腸（腺癌、リンパ腫、カルチノイド腫瘍、カポジ肉腫（K ar p o s i ' s s a r c o m a ）、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、線維腫）、大腸（腺癌、管状腺腫、絨毛状腺腫、過誤腫、平滑筋腫）；尿生殖路：腎臓（腺癌、ウィルムス（W i l m ' s ）腫瘍（腎芽腫）、リンパ腫、白血病）、膀胱および尿道（扁平上皮癌、移行上皮癌、腺癌）、前立腺（腺癌、非上皮性悪性腫瘍）、精巣（精上皮腫、奇形腫、胚性癌腫、奇形癌、絨毛癌、非上皮性悪性腫瘍、間質細胞癌、線維腫、繊維腺腫、腺腫様腫瘍、脂肪腫）；肝臓：肝癌（肝細胞癌）、胆管癌、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞性腺腫、血管腫；胆道：胆嚢癌、乳頭部癌、胆管癌；骨：骨原性肉種（骨肉腫）、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫（細網肉腫）、多発性骨髄腫、悪性巨細胞腫瘍脊索腫、骨軟骨腫（o s t e o c h r o n f r o m a ）（骨軟骨性外骨腫）、良性軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫（c h o n d r o m y x o f i b r o m a ）、類骨骨腫および巨細胞腫瘍；神経系：頭蓋骨（骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎）、髄膜（髄膜腫、髄膜肉腫、神経膠腫症）、脳（星状細胞腫、髄芽腫、神経膠腫、上衣腫、胚細胞腫（松果体腫）、多形性膠芽腫（g l i o b l a s t o m a m u l t i f o r m ）、乏突起膠腫、神経鞘腫、網膜芽細胞腫、先天性腫瘍）、脊髄神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫、非上皮性悪性腫瘍）；婦人科系：子宮（子宮内膜癌）、子宮頸部（子宮頸癌、前腫瘍（p r e - t u m o r ）子宮頸部異形成）、卵巣（卵巣癌（漿液性嚢胞腺癌、粘液性嚢胞腺癌、分類不能癌）、顆粒膜莢膜細胞腫（g r a n u l o s a - t h e c a l c e l l t u m o r s ）、セルトリ・ライディッヒ細胞腫、未分化胚細胞腫、悪性奇形腫）、外陰部（扁平上皮癌、上皮内癌、腺癌、線維肉腫、黒色腫）、陰（明細胞癌、扁平上皮癌、ブドウ状肉腫（胎児性横紋筋肉腫）、卵管（上皮性悪性腫瘍）；血液系：血液（脊髄性白血病（急性および慢性）、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ球性白血病、骨髄増殖性疾患、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群）、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫（悪性リンパ腫）；皮膚：悪性黒色腫、基底細胞癌、扁平上皮癌、カポジ肉腫（K a r p o s i ' s s a r c o m a ）、ほくろ異形成母斑、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫、ケロイド、乾癬；ならびに副腎：神経芽細胞腫を治療するのに使用されることができる。よって、本明細書において提供される場合、「癌細胞」という用語は、上記に特定された状態のいずれか1つまたは関連状態によって侵された細胞を含む。

【0049】

本化合物は、他の治療薬、特にその化合物の活性または体内動態の時間を向上しうる薬剤と混合または同時投与されることができる。本発明に記載の併用療法は、少なくとも1つの本発明の化合物の投与、および少なくとも1つの他の治療方法の使用を含んでなる。1つの実施形態では、本発明に記載の併用療法は、少なくとも1つの本発明の化合物の投与、および外科治療を含んでなる。1つの実施形態では、本発明に記載の併用療法は、少なくとも1つの本発明の化合物の投与、および放射線療法を含んでなる。1つの実施形態では、本発明に記載の併用療法は、少なくとも1つの本発明の化合物、および少なくとも1つの対症療法薬剤（例えば、少なくとも1つの鎮吐薬）の投与を含んでなる。1つの実施形態では、本発明に記載の併用療法は、少なくとも1つの本発明の化合物、および少な

10

20

30

40

50

くとも1つの他の化学療法剤の投与を含んでなる。1つ特定の実施形態では、本発明は、少なくとも1つの本発明の化合物、および少なくとも1つの抗腫瘍薬の投与を含んでなる。さらに別の実施形態では、本発明は、本開示のEZH2阻害剤がそれ自体で活性がないかまたは顕著には活性がないが、単独の治療法として活性があることもないこともある別の治療と併用されたとき、その併用が有用な治療結果を提供する治療計画を含んでなる。

【0050】

本明細書において使用される場合、「同時投与する」という用語およびその派生語によって、本明細書において記載されるEZH2を阻害する化合物、ならびに化学療法および放射線治療を含む、癌治療において有用であることが公知のさらなる活性成分または成分の同時投与、または任意の様式の個別連続投与のいずれかが意味される。本明細書において使用される場合、さらなる活性成分または成分という用語は、公知の、または癌の治療を必要とする患者に投与されたとき有益な性質を示す任意の化合物または治療薬を含む。投与が同時ではない場合、化合物は互いに時間的に接近して投与されることが好ましい。さらに、化合物が同じ剤形で投与されるかどうかは問われず、例えば1つの化合物が局所的に投与され、別の化合物が経口で投与されうる。

【0051】

典型的には、治療される感受性のある腫瘍に対して活性を有する任意の抗腫瘍薬が、本発明において特定された癌の治療において同時投与されうる。そのような薬剤の例は、Cancer Principles and Practice of Oncology by V.T. Devita and S. Hellman (editors), 6th edition (February 15, 2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishersに見出されることができる。当業者は、関連する薬および癌の具体的な性質に基づいて、どの薬剤の組み合わせが有用であるかを見定めることができることになる。本発明において有用な典型的な抗腫瘍薬としては、ジテルペノイドおよびビンカアルカロイドのような微小管阻害薬；プラチナ配位化合物；ナイトロジェンマスタード、オキサザホスホリン、アルキルスルホン酸塩、ニトロソ尿素、およびトリアゼンのようなアルキル化剤；アンソラサイクリン、アクチノマイシンおよびブレオマイシンのような抗生剤；エピポドフィロトキシンのようなトポイソメラーゼII阻害剤；プリンおよびピリミジン類似体および抗葉酸化合物のような代謝拮抗剤；カンプトセシンのようなトポイソメラーゼI阻害剤；ホルモンおよびホルモン類似体；アザシチジンおよびデシタピンのようなDNAメチルトランスフェラーゼ阻害剤；シグナル伝達経路阻害剤；非受容体型チロシンキナーゼ血管新生阻害剤；免疫療法剤；アポトーシス促進剤；ならびに細胞周期シグナルリング阻害剤が挙げられるが、これらに限定されない。

【0052】

典型的には、特定の薬剤が、臨床的に本発明の化合物を用いる治療に適合するならば、治療される感受性のある新生物に対して活性を有する任意の化学療法剤が、本発明の化合物と組み合わせて利用されうる。本発明において有用な典型的な抗腫瘍薬としては、アルキル化剤、代謝拮抗剤、抗腫瘍抗生物質、抗有糸分裂剤、ヌクレオシド類似体、トポイソメラーゼIおよびII阻害剤、ホルモンおよびホルモン類似体；レチノイド、ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤；細胞増殖または成長因子機能の阻害剤を含むシグナル伝達経路阻害剤、血管新生阻害剤、ならびにセリン／トレオニンまたは他のキナーゼ阻害剤；サイクリン依存性キナーゼ阻害剤；モノクローナル抗体を含むアンチセンス療法および免疫療法剤、ワクチンまたは他の生物学的薬剤が挙げられるが、これらに限定されない。

【0053】

ヌクレオシド類似体は、デオキシヌクレオチド三リン酸に変換され、シトシンの代わりに複製DNAに組み込まれる化合物である。DNAメチル基転移酵素は、改変された塩基に共有結合し、酵素の不活化およびDNAメチル化の減少をもたらす。ヌクレオシド類似体としては、例えば、骨髄異形成症候群の治療に使用されるアザシチジンおよびデシタピンが挙げられる。ヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）阻害剤としては、皮膚T細胞リンパ腫の治療のためのボリノスタットが挙げられる。HDACは、ヒストンの脱アセチル化を通してクロマチンを改変する。くわえて、それらは、多くの転写因子およびシグナル伝

達分子を含むさまざまな基質を有する。他のH D A C阻害剤が開発中である。

【0054】

シグナル伝達経路阻害剤は、細胞内の変化を喚起する化学的なプロセスを遮断または阻害する阻害剤である。本明細書において使用される場合、この変化は、細胞増殖または分化または生存である。本発明において有用なシグナル伝達経路阻害剤としては、受容体型キナーゼ、非受容体型キナーゼ、SH2 / SH3ドメイン遮断薬、セリン / スレオニンキナーゼ、ホスファチジルイノシトール - 3 - OHキナーゼ、ミオイノシトールシグナリング、およびR a s癌遺伝子の阻害剤が挙げられるが、これらに限定されない。シグナル伝達経路阻害剤は、上記の組成物および方法において本発明の化合物と組み合わせ用いられる。

10

【0055】

受容体型キナーゼ血管形成阻害剤もまた、本発明における使用を見出しうる。VEGFRおよびT I E - 2に関連する血管形成の阻害剤は、シグナル伝達阻害剤に関して上記に記載される（ともに受容体型キナーゼである）。他の阻害剤が、本発明の化合物と組み合わせて使用されうる。例えば、VEGFR（受容体型キナーゼ）を認識しないが、リガンドに結合する抗VEGFR抗体；血管形成を阻害するインテグリンの低分子阻害剤（アルファ_vベータ₃）；エンドスタチンおよびアンジオスタチン（非RTK）もまた、本発明の化合物と組み合わせて有用であることが分かりうる。VEGFR抗体の一例が、ベバシズマブ（アバスチン（商標））である。

【0056】

20

幾つかの成長因子受容体の阻害剤は開発中であり、リガンドアンタゴニスト、抗体、チロシンキナーゼ阻害剤、抗センスオリゴヌクレオチドおよびアプタマーを含む。これらの成長因子受容体阻害剤にいずれも、本明細書において記載される組成物および方法／使用にいずれかにおいて、本発明の化合物と組み合わせて用いられる。トラスツズマブ（ハーセプチン（商標））が、成長因子機能の抗e r b B 2抗体阻害剤の例である。成長因子機能の抗e r b B 1抗体阻害剤の一例が、セツキシマブ（アービタックス（商標）、C 2 2 5）である。ベバシズマブ（アバスチン（商標））は、VEGFRに対するモノクローナル抗体の例である。上皮成長因子受容体の低分子阻害剤としては、例えば、ラパチニブ（タイケルブ（商標））およびエルロチニブ（タルセバ（商標））が挙げられるが、これらに限定されない。イマチニブメシル酸塩（グリベック（商標））は、PDGFR阻害剤の1つの例である。VEGFR阻害剤としては、例えば、パゾパニブ、Z D 6 4 7 4、A Z D 2 1 7 1、P T K 7 8 7、スニチニブおよびソラフェニブが挙げられる。

30

【0057】

抗微小管または抗有糸分裂薬は、細胞周期のM期または分裂期中に腫瘍細胞の微小管にして作用する、細胞周期に特異的な薬剤である。抗微小管薬としては、例えば、ジテルペノイドおよびビンカアルカロイドが挙げられるが、これらに限定されない。

【0058】

天然のソースに由来するジテルペノイドは、細胞周期のG₂ / M期で作用する細胞周期に特異的な抗癌剤である。ジテルペノイドは、微小管のβ - チューブリンサブユニットに結合することによって、このタンパク質を安定化すると考えられている。次いで、そのタンパク質の分解が阻害され、有糸分裂が停止され、細胞死が続いて起こると思われる。ジテルペノイドとしては、例えば、パクリタキセル およびその類似体ドセタキセルが挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0059】

パクリタキセル、5 β, 20 - エポキシ - 1, 2 α, 4, 7 β, 10 β, 13 α - ヘキサ - ヒドロキシタキサ - 11 - エン - 9 - オン 4, 10 - ジアセテート 2 - 安息香酸塩 13 - エステルと（2 R, 3 S） - N - ベンゾイル - 3 - フェニルイソセリンは、セイヨウイチョウ木であるタイヘイヨウイチョイ (*Taxus brevifolia*) から単離された天然のジテルペン生成物であり、注射液タキソール（商標）として市販されている。それは、テルペンのタキサノファミリーのメンバーである。それは、1971年にW a n i らによって

50

最初に単離され (J. Am. Chem. Soc., 93:2325. 1971)、彼らは、その構造を化学的およびX線結晶学的方法によって明らかにした。その作用の1つの機序は、パクリタキセルのチューブリンに結合する性質に関連し、それによって癌細胞の増殖を阻害する。Schiff et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77:1561-1565 (1980); Schiff et al., Nature, 277:665-667 (1979); Kumar, J. Biol. Chem, 256: 10435-10441 (1981)。幾つかのパクリタキセル誘導体の合成および抗癌作用の概説に関しては: D. G. I. Kingston et al., Studies in Organic Chemistry vol. 26, entitled "New trends in Natural Products Chemistry 1986", Attaur-Rahman, P.W. Le Quesne, Eds. (Elsevier, Amsterdam, 1986) pp 219-235を参照されたい。

【0060】

パクリタキセルは、米国では難治性の卵巣癌の治療 (Markman et al., Yale Journal of Biology and Medicine, 64:583, 1991; McGuire et al., Ann. Intern. Med., 111:273, 1989)、および乳癌の治療 (Holmes et al., J. Nat. Cancer Inst., 83:1797, 1991.) に臨床での使用が認められている。それは、皮膚の新生物 (Einzig et. al., Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 20:46) および頭頸部癌 (Forastiere et. al., Sem. Oncol., 20:56, 1990) の治療の有力な候補である。また、その化合物は、多発性嚢胞腎 (Woo et. al., Nature, 368:750. 1994)、肺癌およびマラリアの治療についても可能性を示す。パクリタキセルでの患者の治療は、閾値濃度 (50 nM) を超える投薬期間に関連して (Kearns, C.M. et. al., Seminars in Oncology, 3(6) p.16-23, 1995)、骨髄抑制 (multiple cell lineages, Ignoff, R.J. et. al, Cancer Chemotherapy Pocket Guide, 1998) を引き起こす。

【0061】

ドセタキセル、(2R, 3S) - N - カルボキシ - 3 - フェニルイソセリン, N - tert - ブチルエステル、13 - エステルと5β - 20 - エポキシ - 1, 2α, 4, 7β, 10β, 13α - ヘキサヒドロキシタキサ - 11 - エン - 9 - オン 4 - アセテート 2 - 安息香酸塩、三水和物は、タキソテール (商標) として注射液で市販されている。ドセタキセルは、乳癌の治療に処方に適応される。ドセタキセルは、ヨーロッパイチョウの針葉から抽出される、天然の前駆体である10 - デアセチル - バッカチンIIIを使用して調製されるパクリタキセル (q. v.) の半合成誘導体である。ドセタキセルの用量制限毒性は、好中球減少症である。

【0062】

ビンカアルカロイドは、ツルニチニチソウ植物に由来する細胞周期に特異的な抗腫瘍薬である。ビンカアルカロイドは、チューブリンに特異的に結合することによって細胞周期のM期 (有糸分裂) で作用する。結果として、結合されたチューブリン分子は、微小管に重合することができない。有糸分裂は、中期で停止し、細胞死がそれに続くと考えられている。ビンカアルカロイドとしては、例えば、ビンブラスチン、ビンクリスチン、およびビンレピンが挙げられるが、これらに限定されない。

【0063】

ビンブラスチン、ビンカロイコブラスチン硫酸塩は、ベルバン (商標) として注射液で市販されている。さまざまな固形腫瘍の二次選択治療として適応される可能性もあるが、精巣癌ならびにホジキン病ならびにリンパ球性および組織球性リンパ腫を含むさまざまなリンパ腫の治療に主として適応される。骨髄抑制が、ビンブラスチンの用量制限副作用である。

【0064】

ビンクリスチン、ビンカロイコブラスチン、22 - オキソ - 、硫酸塩は、オンコビン (商標) として注射液で市販されている。ビンクリスチンは、急性白血病の治療に適応され、またホジキンおよび非ホジキン悪性リンパ腫の治療計画においても使用が見られる。脱毛症および神経学的な影響が、ビンクリスチンの最も頻度の高い副作用であり、より少ない頻度で骨髄抑制および胃腸粘膜炎症の影響が起こる。

【0065】

ビノレルビン酒石酸塩（ナベルビン（商標））の注射液として市販されるビノレルビン、3', 4'-ジデヒドロ-4'-デオキシ-C'-ノルビンカロイコブラスチン〔R-(R*, R*)-2, 3-ジヒドロキシブタンジオアート（1:2）（塩）〕は、半合成のピンカアルカロイドである。ビノレルビンは、単剤として、またはシスプラチンのような他の化学療法剤と組み合わせて、さまざまな固形腫瘍、特に非小細胞肺、進行性の乳癌、およびホルモン抵抗性前立腺癌の治療に適應される。骨髄抑制が、ビノレルビンの最も頻度の高い用量制限副作用である。

【0066】

プラチナ配位化合物は、DNAと相互に作用する細胞周期に非特異的な抗癌剤である。プラチナ錯体は、腫瘍細胞に入り、アクア化を経て、DNAとの鎖内および鎖間架橋を形成し、腫瘍に有害な生物学的効果を引き起こす。プラチナ配位化合物としては、例えば、シスプラチンおよびカルボプラチンが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0067】

シスプラチン、cis-ジアンミンジクロロ白金は、プラチノール（商標）として注射液で市販されている。シスプラチンは、転移精巣癌および卵巣癌ならびに進行性膀胱癌の治療に主に適應される。シスプラチンの主な用量制限副作用は、水和および利尿によって制御される腎臓毒性、ならびに聴器毒性である。

【0068】

カルボプラチン、白金、ジアンミン〔1, 1-シクロブタン-ジカルボキシレート（2-）-O, O'〕は、パラプラチン（商標）として注射液で市販されている。カルボプラチンは、進行性の卵巣癌の1次および2次選択治療に主に適應される。骨髄抑制が、カルボプラチンの用量制限毒性である。

20

【0069】

アルキル化剤は、細胞周期に非特異的な抗癌剤であり、強い求電子物質である。典型的には、アルキル化剤は、アルキル化によって、リン酸、アミノ、スルフヒドリル、ヒドロキシル、カルボキシル、およびイミダゾール基のようなDNA分子の求核部分を通してDNAとの共有結合を形成する。そのようなアルキル化は、核酸の機能を妨げ、細胞死に導く。アルキル化剤としては、例えば、シクロホスファミド、メルファラン、およびクロラムブシルのようなナイトロジェンマスタード；ブスルファンのようなアルキルスルホン酸塩；カルムスチンのようなニトロソウレア；ならびにダカルバジンのようなトリアゼンが挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0070】

シクロホスファミド、2-[ビス（2-クロロエチル）アミノ]テトラヒドロ-2H-1, 3, 2-オキサザホスホリン 2-オキシドー水和物は、シトキサン（商標）として注射液または錠剤で市販されている。シクロホスファミドは、単剤として、または他の化学療法剤と組み合わせて悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、および白血病の治療に適應される。脱毛症、吐き気、嘔吐および白血球減少が、シクロホスファミドの最も頻度の高い用量制限副作用である。

【0071】

メルファラン、4-[ビス（2-クロロエチル）アミノ]-L-フェニルアラニンは、アルケラン（商標）として注射液または錠剤で市販されている。メルファランは、多発性骨髄腫および卵巣の切除不能な上皮性腫瘍の緩和治療に適應される。骨髄抑制が、メルファランの最も頻度の高い用量制限副作用である。

40

【0072】

クロラムブシル、4-[ビス（2-クロロエチル）アミノ]ベンゼンブタン酸は、リュウケラン（商標）錠剤として市販されている。クロラムブシルは、慢性リンパ性白血病、ならびにリンパ肉腫、巨大濾胞性リンパ腫、およびホジキン病のような悪性リンパ腫の緩和治療に適應される。骨髄抑制が、クロラムブシルの最も頻度の高い用量制限副作用である。

【0073】

50

ブスルファン、1, 4 - ブタンジオールジメタンスルホン酸塩は、ミレラン（商標）錠剤として市販されている。ブスルファンは、慢性骨髄性白血病の緩和治療に適応される。骨髄抑制が、ブスルファンの最も頻度の高い用量制限副作用である。

【0074】

カルムスチン、1, 3 - [ビス(2 - クロロエチル) - 1 - ニトロソウレアは、BiCNU（商標）として凍結乾燥物質の単一バイアルで市販されている。カルムスチンは、単剤として、または他の薬剤と組み合わせて、脳腫瘍、多発性骨髄腫、ホジキン病、および非ホジキンリンパ腫の緩和治療に適応される。遅発性骨髄抑制が、カルムスチンの最も頻度の高い用量制限副作用である。

【0075】

ダカルバジン、5 - (3, 3 - ジメチル - 1 - トリアゼノ) - イミダゾール - 4 - カルボキサミドは、DTIC - Dome（商標）として物質の単一バイアルで市販されている。ダカルバジンは、転移悪性黒色腫の治療、および他の薬剤と組み合わせてホジキン病の二次選択治療に適応される。吐き気、嘔吐、および食欲不振が、ダカルバジンの最も頻度の高い用量制限副作用である。

【0076】

抗生物質抗新生物薬は、DNAに結合またはインターカレートする細胞周期に非特異的な薬剤である。典型的には、そのような作用により、安定したDNA複合体または鎖切断が生じ、核酸の通常の機能を妨げ、細胞死に導く。抗生物質抗腫瘍薬としては、例えば、ダクチノマイシンのようなアクチノマイシン、ダウノルビシンおよびドキソルビシンのようなアントラサイクリン(anthracycline)；ならびにブレオマイシンが挙げられるが、これらに限定されない。

【0077】

ダクチノマイシンは、アクチノマイシンDとしても知られ、コスメゲン（商標）として注射可能な形態で市販されている。ダクチノマイシンは、ウィルムス腫瘍および横紋筋肉腫の治療に適応される。吐き気、嘔吐、および食欲不振が、ダクチノマイシンの最も頻度の高い用量制限副作用である。

【0078】

ダウノルビシン、(8S - cis -) - 8 - アセチル - 10 - [(3 - アミノ - 2, 3, 6 - トリデオキシ - α - L - リキソ - ヘキソピラノシル) オキシ] - 7, 8, 9, 10 - テトラヒドロ - 6, 8, 11 - トリヒドロキシ - 1 - メトキシ - 5, 12ナフタセンジオン塩酸塩は、DAUNOXOME（商標）としてリポソームの注射可能な形態、またはCERUBIDINE（商標）として注射可能物質で市販されている。ダウノルビシンは、急性非リンパ性白血病および進行性HIV関連カポジ肉腫の治療における寛解導入に適応される。骨髄抑制が、ダウノルビシンの最も頻度の高い用量制限副作用である。

【0079】

ドキソルビシン、(8S, 10S) - 10 - [(3 - アミノ - 2, 3, 6 - トリデオキシ - α - L - リキソ - ヘキソピラノシル) オキシ] - 8 - グリコロイル、7, 8, 9, 10 - テトラヒドロ - 6, 8, 11 - トリヒドロキシ - 1 - メトキシ - 5, 12ナフタセンジオン塩酸塩は、RUBEX（商標）またはアドリアマイシンRDF（商標）として注射可能な形態で市販されている。ドキソルビシンは、急性リンパ芽球性白血病および急性骨髄芽球性白血病の治療に主に適応されるが、幾つかの固形腫瘍およびリンパ腫の治療にも有用な成分である。骨髄抑制が、ドキソルビシンの最も頻度の高い用量制限副作用である。

【0080】

ブレオマイシン、ストレプトマイセス・バーチシラス(*Streptomyces verticillus*)株から分離される細胞毒性の糖ペプチド抗生物質混合物は、ブレノキササン（商標）として市販されている。ブレオマイシンは、単剤として、または他の薬剤と組み合わせて、扁平上皮癌、リンパ腫、および精巣癌の緩和治療として適応される。肺毒性または皮膚毒性が、ブレオマイシンの最も頻度の高い用量制限副作用である。

10

20

30

40

50

【0081】

トポイソメラーゼ I I 阻害剤としては、エピポドフィロトキシシンが挙げられるが、これに限定されない。

【0082】

エピポドフィロトキシシンは、マンドレイク植物に由来する、細胞周期に特異的な抗腫瘍薬である。エピポドフィロトキシシンは、典型的には、トポイソメラーゼ I I よび DNA と三重複合体を形成することによって、細胞周期の S 期および G₂ 期にある細胞に作用し、DNA 鎖切断を引き起こす。その鎖切断が蓄積し、細胞死が続いて起こる。エピポドフィロトキシシンとしては、例えば、エトポシドおよびテニポシドが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0083】

エトポシド、4'-デメチル-エピポドフィロトキシシン 9 [4, 6-O-(R)-エチリデン-β-D-グルコピラノシド] は、V E P E S I D (商標) として注射液またはカプセル剤で市販されており、一般には、V P - 16 として知られている。エトポシドは、単剤または他の化学療法剤と組み合わせて、精巣癌および非小細胞肺癌の治療に適應される。骨髓抑制が、エトポシドの最も頻度の高い副作用である。白血球減少症の発生が、血小板減少症より深刻である傾向にある。

【0084】

テニポシド、4'-デメチル-エピポドフィロトキシシン 9 [4, 6-O-(R)-テニリデン-β-D-グルコピラノシド] は、V U M O N (商標) として注射液で市販されており、一般には V M - 26 として知られている。テニポシドは、単剤または他の化学療法剤と組み合わせて、小児の急性白血病の治療に適應される。骨髓抑制が、テニポシドの最も頻度の高い用量制限副作用である。テニポシドは、白血球減少症および血小板減少症の両方を誘発する。

20

【0085】

代謝拮抗腫瘍薬は、DNA 合成を阻害すること、またはプリンもしくはピリミジン塩基合成を阻害し、それにより DNA 合成を制限することによって、細胞周期の S 期 (DNA 合成) に作用する細胞周期に特異的な抗腫瘍薬である。結果として、S 期が進まず、細胞死が続いて起こる。代謝拮抗抗腫瘍薬としては、例えば、フルオロウラシル、メトトレキサート、シタラビン、メルカプトプリン (m e c a p t o p u r i n e)、チオグアニン、およびゲムシタビンが挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0086】

5-フルオロウラシル、5-フルオロ-2, 4-(1H, 3H)ピリミジンジオンは、フルオロウラシルとして市販されている。5-フルオロウラシルの投与は、チミジル酸合成の阻害につながり、また RNA および DNA の両方に取り込まれる。その結果は典型的には細胞死である。5-フルオロウラシルは、単剤または他の化学療法剤と組み合わせて、乳房、結腸、直腸、胃および脾臓の上皮性悪性腫瘍の治療に適應される。骨髓抑制および粘膜炎が、5-フルオロウラシルの用量制限副作用である。他のフルオロピリミジン類似体としては、5-フルオロデオキシウリジン (フロキシウリジン) および 5-フルオロデオキシウリジン-リン酸が挙げられる。

40

【0087】

シタラビン、4-アミノ-1-β-D-アラビノフラノシル-2(1H)-ピリミジンは、サイトサル-U (商標) として市販されており、一般には A r a - C として知られている。シタラビンは、伸長している DNA 鎖へシタラビンを末端で取り込むことによって DNA 鎖伸長を阻害することによって、細胞周期の S 期に特異性を示すと考えられている。シタラビンは、単剤または他の化学療法剤と組み合わせて、急性白血病の治療に適應される。他のシチジン類似体としては、5-アザシチジンおよび 2', 2'-ジフルオロデオキシシチジン (ゲムシタビン) が挙げられる。シタラビンは、白血球減少症、血小板減少症、および粘膜炎を誘発する。

【0088】

50

メルカプトプリン、1, 7 - ジヒドロ - 6 H - プリン - 6 - チオンー水和物は、P U R I N E T H O L (商標)として市販されている。メルカプトプリンは、まだ今のところ特定されていない機序によってDNA合成を阻害することによって、細胞周期のS期に特異性を示す。メルカプトプリンは、単剤または他の化学療法剤と組み合わせて、急性白血病の治療に適応される。骨髄抑制および胃腸粘膜炎が、メルカプトプリンの高い投与量での予期される副作用である。有用なメルカプトプリン類似体は、アザチオプリンである。

【0089】

チオグアニン、2 - アミノ - 1, 7 - ジヒドロ - 6 H - プリン - 6 - チオンは、T A B L O I D (商標)として市販されている。チオグアニンは、まだ今のところ特定されていない機序によってDNA合成を阻害することによって、細胞周期のS期に特異性を示す。チオグアニンは、単剤または他の化学療法剤と組み合わせて、急性白血病の治療に適応される。白血球減少症、血小板減少症、および貧血症を含む骨髄抑制が、チオグアニン投与の最も頻度の高い用量制限副作用である。しかし、胃腸の副作用が起こり、用量制限でありうる。他のプリン類似体としては、ペントスタチン、エリスロヒドロキシノニルアデニン、リン酸フルダラビン、およびクラドリビンが挙げられる。

10

【0090】

ゲムシタビン、2' - デオキシ - 2', 2' - ジフルオロシチジンー塩酸塩 (β - 異性体)は、G E M Z A R (商標)として市販されている。ゲムシタビンは、G1/S期境界を通して細胞の発達を阻止することによって、細胞周期のS期に特異性を示す。ゲムシタビンは、シスプラチンと組み合わせて局所進行性の非小細胞肺癌の治療に適応され、単独で局所進行性の膀胱癌の治療に適応される。白血球減少症、血小板減少症、および貧血症を含む骨髄抑制が、ゲムシタビン投与の最も頻度の高い用量制限副作用である。

20

【0091】

メトトレキサート、N - [4 [[(2, 4 - ジアミノ - 6 - プテリジニル) メチル] メチルアミノ] ベンゾイル] - L - グルタミン酸は、メトトレキサートナトリウムとして市販されている。メトトレキサートは、プリンヌクレオチドおよびチミジルの合成酸に必要とされるジヒドロ葉酸還元酵素 (d y h y d r o f o l i c a c i d r e d u c t a s e) の阻害を通してDNA合成、修復および/または複製を阻害することによって、細胞周期への作用をS期にて特異的に示す。メトトレキサートは、単剤または他の化学療法剤と組み合わせて、絨毛癌、髄膜白血病、非ホジキンリンパ腫、ならびに乳房、頭、首、卵巣および膀胱の上皮性悪性腫瘍の治療に適応される。骨髄抑制 (白血球減少症、血小板減少症、および貧血症) ならびに粘膜炎が、メトトレキサート投与の予期される副作用である。

30

【0092】

トポイソメラーゼI阻害剤として、カンプトセシンおよびカンプトセシン誘導体を含むカンプトセシンが使用可能または開発中である。カンプトセシン細胞毒性活性は、そのトポイソメラーゼI阻害活性に関連すると考えられている。カンプトセシンとしては、イリノテカン、トポテカン、および後述の7 - (4 - メチルピペラジノ - メチレン) - 10, 11 - エチレンジオキシ - 20 - カンプトセシンのさまざまな光学的形態が挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0093】

イリノテカンH C 1、(4 S) - 4, 11 - ジエチル - 4 - ヒドロキシ - 9 - [(4 - ピペリジノピペリジノ) カルボニルオキシ] - 1 H - ピラノ [3', 4', 6, 7] インドリジノ [1, 2 - b] キノリン - 3, 14 (4 H, 12 H) - ジオン塩酸塩は、C A M P T O S A R (商標)として注射液で市販されている。

【0094】

イリノテカンは、その活性代謝産物S N - 38とともにトポイソメラーゼI - DNA複合体に結合するカンプトセシンの誘導体である。細胞毒性は、トポイソメラーゼI : DNA : イリノテカンまたはS N - 38三重複合体の複製酵素との相互作用によって引き起こされる修復不可能な二重鎖切断の結果として起こると考えられている。イリノテカンは、

50

結腸または直腸の転移癌の治療に適應される。イリノテカンHClの用量制限副作用は、好中球減少症を含む骨髓抑制、および下痢を含むGI影響である。

【0095】

トポテカンHCl、(S)-10-[(ジメチルアミノ)メチル]-4-エチル-4,9-ジヒドロキシ-1H-ピラノ[3',4',6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-3,14-(4H,12H)-ジオン塩酸塩は、注射液HYCAMTIN(商標)として市販されている。トポテカンは、トポイソメラーゼI-DNA複合体トポイソメラーゼI-DNA複合体に結合し、DNA分子のねじれ歪みに応えてトポイソメラーゼIによって引き起こされる一本鎖切断の再連結を防ぐカンプトセシンの誘導体である。トポテカンは、卵巣癌および小細胞肺癌転移性の上皮性悪性腫瘍の二次選択治療に適應される。トポテカンHClの用量制限副作用は、骨髓抑制、主に好中球減少症である。

10

【0096】

医薬組成物は、単位投与量あたりの所定量の活性成分を含有する単位投与量形態で提示されうる。そのような単位は、治療される病態、投与経路、ならびに患者の年齢、体重、および状態に応じて、例えば0.5mg~1g、好ましくは1mg~700mg、より好ましくは5mg~100mgの式(I)の化合物を含有しうるか、または医薬組成物は、単位投与量あたりの所定量の活性成分を含む単位投与量形態で提示されうる。好ましい単位投与量組成物は、活性成分の本明細書で上記に記載された1日投与量もしくは副投与量(sub dose)、またはそれを適当に分けたものを含有するものである。さらに、そのような医薬組成物は、薬学分野に周知の方法のいずれによって調製されうる。

20

【0097】

医薬組成物は、任意の適切な投与経路、例えば、経口(口腔もしくは舌下を含む)、直腸、鼻内、局所(口腔、舌下、もしくは経皮を含む)、腔内、または非経口(皮下、筋肉内、静脈内、もしくは皮内)経路による投与に適用されうる。そのような組成物は、薬学分野において公知の任意の方法により、例えば式(I)の化合物を、担体または賦形剤と結合させて調製されうる。

【0098】

経口投与に適用される医薬組成物は、カプセル剤もしくは錠剤；粉末もしくは顆粒：水性もしくは非水性液体中の溶液もしくは懸濁液、食用のフォームもしくはホイップ；または水中油型液体エマルジョンもしくは油中水型液体エマルジョンのような個別の単位として提示されうる。

30

【0099】

カプセル剤は、上記に記載の粉末混合物を調整し、形成したゼラチン殻に充てんすることによって作られる。コロイド状シリカ、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、または固体のポリエチレングリコールなどの流動促進剤および滑沢剤が、充てん操作の前に粉末混合物に加えられることができる。寒天、炭酸カルシウムまたは炭酸ナトリウムのような崩壊剤または可溶化剤もまた加えられ、カプセルが摂取されたときの薬剤の利用可能性を向上することができる。

【0100】

さらに、望ましい場合または必要な場合、好適な結合剤、滑沢剤、崩壊剤、および着色剤もまた、混合物に組み込まれることができる。好適な結合剤としては、デンプン、ゼラチン、グルコース、またはベータラクトースなどの天然の糖、コーン甘味料、アカシア、トラガカント、またはアルギン酸ナトリウムなどの天然および合成ゴム、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、ワックスが挙げられる。これらの剤形に使用される滑沢剤としては、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウムが挙げられる。崩壊剤としては、デンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、キサンタンガムが挙げられるが、これらに限定されない。錠剤は、例えば、粉末混合物を調整し、粒状化またはスラッグイングし、滑沢剤および崩壊剤を加え、圧縮して錠剤にすることによって製剤される。粉末混合物は、好適に粉末状にした化合物を上記の希釈剤または基剤と混合し、カル

40

50

ボキシメチルセルロース、アルギナート、ゼラチン、もしくはポリビニルピロリドンのようなバインダー、パラフィンのような溶解遅延剤、第四級塩のような再吸収促進剤、および／またはベントナイト、カオリン、もしくはリン酸水素カルシウムのような吸収剤と混合して調製してもよい。粉末混合物は、ステアリン酸、ステアリン酸塩、タルク、または鉱油を添加することによって、錠剤成形型で粒状化されることができる。次に、なめらかになった混合物は、圧縮により錠剤にされる。本発明の化合物は、自由流動性（free flowing）不活性担体と混ぜ合わされ、粒状化またはスラッグイング工程を経ずに直接圧縮して錠剤にされることもできる。シェラックのコーティング材、糖またはポリマー材料のコーティング、およびワックスの光沢コーティングからなる透明または不透明な保護コーティングが与えられることができる。染料をこれらのコーティングに加え、異なる単位投与量を区別することができる。

10

【0101】

溶液、シロップ、およびエリキシルのような経口流体は、ある与えられた量が、式（I）の化合物の所定量を含有する投薬量単位形態で調製されることができる。シロップは、化合物を好適に風味付けされた水溶液に溶解することによって調製されることができ、一方でエリキシルは非毒性アルコール性媒体の使用を経て調製される。懸濁液は、化合物を非毒性媒体に分散することによって製剤されることができる。エトキシ化イソステアリルアルコールおよびポリオキシエチレンソルビトールエーテルのような可溶化剤および乳化剤、保存料、ペパーミントオイルのような風味添加物、または天然甘味料またはサッカリンもしくは他の人工甘味料などもまた、加えられることができる。

20

【0102】

適切な場合には、経口投与用の投与量単位医薬組成物は、マイクロカプセル化されることができる。また、製剤は、例えば、粒状材料をポリマー、ワックスなどで被覆するか、それらに埋め込んで、放出を延長または持続するように調整されることができる。

【0103】

直腸投与に適合された医薬組成物は、坐薬または浣腸剤として提供されうる。

【0104】

腔内投与に適合された医薬組成物は、腔坐薬、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、フォーム、またはスプレー製剤として提供されうる。

【0105】

非経口投与に適合された医薬製剤としては、酸化防止剤、緩衝剤、静菌剤、および意図される受容者の血液と組成物を等張にする溶質を含有する水性および非水性滅菌注射液、ならびに懸濁剤および増粘剤を含有する水性および非水性滅菌懸濁液が挙げられる。医薬組成物は、例えば、密閉したアンプルおよびバイアルなどの単位投与容器または複数回投与容器で提供され、使用直前に、例えば注射用水などの滅菌液体担体を添加するだけでよいフリーズドライ（凍結乾燥）状態で保存されうる。即席の注射液および懸濁液が、滅菌粉末、顆粒、および錠剤から製造されることができる。

30

【0106】

上記で具体的に言及した成分にくわえ、医薬組成物は、対象とする製剤の種類を考慮して当分野に従来から使用される他の薬剤を含むことがあり、例えば、経口投与に好適なものは着香料を含みうることを理解すべきである。

40

【0107】

本発明の化合物の治療上有効な量は、例えば意図される受容者の年齢および体重、治療を必要とする正確な病態およびその重症度、製剤の性質、ならびに投与経路を含む多くの因子に依存するであろうが、最終的には薬を処方する担当医の裁量によるであろう。しかし、貧血症の治療のための式（I）の化合物の有効な量は、一般には1日につき受容者の体重1 kgあたり0.001~100 mgの範囲、好適には1日につき体重1 kgあたり0.01~10 mgの範囲であろう。70 kgの成体哺乳類に対しては、1日あたりの実際の量は、好適には7~700 mgであることになり、この量は1日に単回で与えてもよく、総1日投与量が同じになるように1日に幾つか（2、3、4、5または6）の副投与量

50

で与えてもよい。塩または溶媒和物などの有効量は、式（I）の化合物自体の有効量の割合として決定されうる。類似した投与量が、上記で言及した他の病態の治療に適切であろうことが想定される。

【0108】

化学的背景

本発明の化合物は、標準的な化学を含むさまざまな方法によって作られうる。先に定義された変数はすべて、他に指示がない限り、引き続き先に定義された意味を持つであろう。例示的な一般的な合成方法を以下に述べ、次いで調製される本発明の具体的な化合物を実施例に示す。

【0109】

一般式（I）の化合物は、以下の合成スキームで部分的に示される有機合成の分野において公知の方法によって調製されうる。以下に記載のスキームのすべてにおいて、必要な場合、化学の一般原則にしたがって、感受性の高い基または反応性の基に対して保護基が用いられることが十分理解される。保護基は、有機合成の標準的な方法にしたがって操作される（T. W. Green and P. G. M. Wuts (1991) *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons）。これらの基は、当業者に容易に明らかな方法を使用して化合物合成の便利な段階で除去される。プロセスの選択、ならびに反応条件およびそれらの実施順序は、式（I）の化合物の調製に合致するものとする。当業者は、式（I）の化合物に立体中心が存在するか否かを認識するであろう。したがって、本発明は、可能性のある立体異性体の両方を含み、ラセミ化合物だけでなく個々の鏡像異性体も含む。化合物が単一の鏡像異性体であることが望ましい場合、立体特異性合成、または最終生成物もしくは任意の便利な中間体の分割によって得られうる。最終生成物、中間体、または出発材料の分割は、当該技術分野において公知の任意の好適な方法により実施されうる。例えば、*Stereochemistry of Organic Compounds* by E. L. Eliel, S. H. Wilen, and L. N. Mander (Wiley-Interscience, 1994)を参照されたい。

【実施例】

【0110】

一般的な実験方法

実験を通して、以下の略称が使用され、以下の意味を有する：

aq	水性・水溶液	30
BINAP	2, 2'-ビス（ジフェニルホスフィノ）-1, 1'-ビナフチル（binaphthyl）	
ca.	約	
CDCl ₃ -d	クロロホルム-d	
CD ₃ OD-d ₄	メタノール-d ₄	
CS ₂ CO ₃	炭酸セシウム	
CHCl ₃	クロロホルム	
ACN	アセトニトリル	
CH ₃ CN	アセトニトリル	
セライト（商標）	セライト・コーポレーションブランドの珪藻土の商標	40
DBU	1, 8-ジアザビシクロ（azabicyclo）[5. 4. 0]	
ウンデカ-7-エン		
DCE	ジクロロエタン	
DCM	塩化メチレン	
DME	1, 2ジメトキシエタン	
DMF	N, N-ジメチルホルムアミド	
DEA	ジイソプロピルエチルアミン	
DMSO-d ₆	ジメチルスルホキシド-d ₆	
EtOAc	酢酸エチル	
EDC	1-（3-ジメチルアミノプロピル）-3-エチルカルボジイ	50

ミド (carbodiimide) 塩酸塩

h	時間	
^1H NMR	プロトン核磁気共鳴	
HCl	塩酸	
HOAT	1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール	
HPLC	高速液体クロマトグラフィー	
IPA	2 - プロパノール	
K_2CO_3	炭酸カリウム	
KOH	水酸化カリウム	
LC/MS	液体クロマトグラフィー／質量分析	10
MgSO_4	硫酸マグネシウム	
MeOH	メタノール	
min	分	
MTBE	メチルtert - ブチルエーテル	
MS	質量分析	
NaOH	水酸化ナトリウム	
Na_2SO_4	硫酸ナトリウム	
NH_4OH	水酸化アンモニウム	
NMM	4 - メチルモルホリン	
NMP	N - メチル - 2 - ピロリドン	20
Pd/C	パラジウム (10 重量%) 炭素	
$\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$	1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン - 二塩化パラジウム (II) - ジクロロメタン錯体	
$\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$	テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0)	
SOCl_2	塩化チオニル	
SPhos	2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2', 6' - ジメトキシビフェニル	
TFA	トリフルオロ酢酸	
THF	テトラヒドロフラン	
TLC	薄層クロマトグラフィー	30

【0111】

以下のガイドラインが、本明細書において記載される実験手順のすべてに適用される。反応のすべては、他に指示がない限り、オープンで乾燥したガラス製品を使って陽圧の窒素の下で行われた。指定される温度は、外側 (すなわち浴温) の、おおよそその温度である。空気および水分の影響を受ける液体は、注射器によって移された。試薬は、そのまま使用された。利用された溶媒は、供給業者によって「無水」として記載されたものであった。溶液中の活性試薬に関するモル濃度は、おおよそであり、対応する標準に対する前滴定なしに使用された。反応のすべては、他に指示がない限り、攪拌子によってかき混ぜられた。加熱は、他に指示がない限り、シリコン油を含有する熱浴を使用して行われた。マイクロ波照射 (2.45 GHz で 0 ~ 400 W) によって行われた反応は、バイオタージ Initiator (商標) 2.0 計測器と、バイオタージマイクロ波 EXP バイアル (0.2 ~ 20 mL) ならびにセプタムおよび蓋を使用して行われた。溶媒およびイオン電荷に基づいて利用した照射レベル (すなわち高、標準、低) は、供給業者の仕様書に基づいた。-70℃より低い温度への冷却は、ドライアイス／アセトンまたはドライアイス／2 - プロパノールを使用して行われた。乾燥剤として使用した硫酸マグネシウムおよび硫酸ナトリウムは、無水のグレードであり、互いに代替可能的に使用された。「真空下で」または「減圧下で」除去されると記載された溶媒は、回転蒸発によってそのようにされた。

【0112】

分取順相シリカゲルクロマトグラフィーは、Redi Sep もしくは ISCO ゴールドシリカゲルカートリッジ (4 g ~ 330 g) を備えた Teledyne ISCO Co

10

20

30

40

50

mbiFlash Companion計測器、またはSF25シリカゲルカートリッジ（4g～300g）を備えたAnalox IF280計測器、またはHPシリカゲルカートリッジ（10g～100g）を備えたバイオタージSP1計測器のいずれかを使用して実施された。逆相HPLCによる精製は、特に断りのない限り、YMC-packカラム（ODS-A75×30mm）を固相として使用して行った。特に断りのない限り、25mL/分A（アセトニトリル-0.1%TFA）：B（水-0.1%TFA）、10～80%勾配 A（10分）の移動相と、214nmでのUV検出を利用した。

【0113】

PE Sciex API 150シングル四重極質量分析計（PE Sciex、Thornhill、オンタリオ州、カナダ）を、陽イオン検出モードにおけるエレクトロスプレーイオン化を使用して操作した。霧化ガスは、ゼロエアジェネレーター（Baltion Inc.、Haverhill、マサチューセッツ州、米国）から発生させ、65psiで送り、カーテンガスは、Dewar液体窒素容器から50psiで送られる高純度の窒素であった。エレクトロスプレー針に印加された電圧は、4.8kVであった。オリフィスは25Vに設定し、質量分析計は、0.2amuのステップマス（step mass）を使用してプロファイルデータを集めて0.5scan/秒の速度で走査した。

10

【0114】

方法A LCMS。Valco 10口注入バルブに注入を行うハミルトン10μL注射器を備えたCTC PALオートサンプラー（LEAP Technologies、Carrboro、ノースカロライナ州）を使用して、試料を質量分析計に導入した。HPLCポンプは、島津（Shimadzu）LC-10ADvp（Shimadzu Scientific Instruments、Columbia、メリーランド州）であり、0.3mL/分、3.2分で4.5%のAから90%のBへの直線勾配と0.4分の保持で操作した。移動相は、容器Aの100%（H₂O 0.02%TFA）および容器Bの100%（CH₃CN 0.018%TFA）から構成された。固定相は、Aquaasil（C18）であり、カラムの寸法は、1mm×40mmであった。検出は、214nmのUV、蒸発光散乱（ELSD）およびMSによるものであった。

20

【0115】

方法B LCMS。別法としては、LC/MSを備えたAgilent 1100分析HPLCシステムを使用し、1mL/分および2.2分で5%のAから100%のBへの直線勾配と0.4分の保持で操作した。移動相は、容器Aの100%（H₂O 0.02%TFA）および容器Bの100%（CH₃CN 0.018%TFA）から構成された。固定相は、粒径3.5μmをもつZobax（C8）であり、カラムの寸法は、2.1mm×50mmであった。検出は、214nmのUV、蒸発光散乱（ELSD）およびMSによるものであった。

30

【0116】

方法C LCMS。別法としては、キャピラリーカラム（50×4.6mm、5μm）を装備したMDSSCIEX API 2000を使用した。HPLCは、カラムZobax SB-C18（50×4.6mm、1.8μm）を装備したAgilent-1200シリーズUPLCシステムで、CH₃CN：酢酸アンモニウム緩衝液で溶離して行った。反応はマイクロ波中で（CEM、Discover）で行った。

40

【0117】

¹H-NMRスペクトルは、Bruker AVANCE 400MHz計測器を使用して400MHzで記録し、再処理用にACD Spect manager ver1.0を使用した。示される多重度は：s=シングレット、d=ダブレット、t=トリプレット、q=カルテット、quint=クインテット、sxt=セクステット、m=マルチプレット、dd=ダブレットのダブレット、dt=トリプレットのダブレットなどであり、brはブロードなシグナルを示す。

【0118】

50

分析HPLC：4.5×75mmのZorbax XDB-C18カラム（3.5μm）を備え、2mL／分およびH₂O（0.1%ギ酸）中の5%CH₃CN（0.1%ギ酸）から95%CH₃CN（0.1%ギ酸）への4分の勾配および1分の保持を用いるAgilent 1100分析クロマトグラフィーシステムで、生成物を分析した。

【0119】

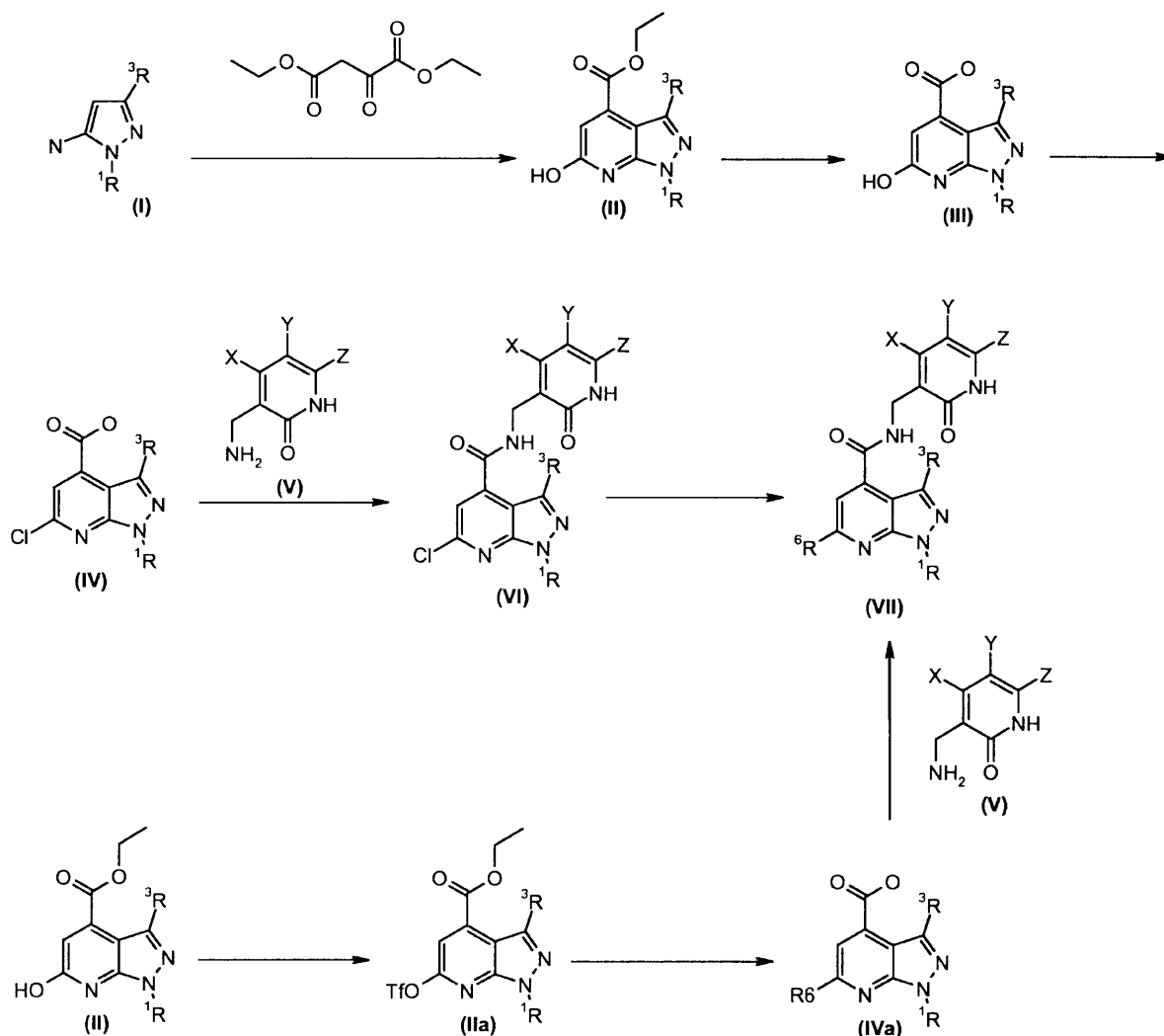
下記に詳しく記載した以下のスキーム1～4に従って、本発明の化合物を調製する。以下において、X、Y、Zおよび種々のR基のようなスキーム1～4に示される基および置換基は、それらが本明細書において上記で有するものと同じの定義を有する。言及される溶媒および条件は、例示的なものであり、限定することを意図していない。

【0120】

スキーム1

【0121】

【化20】



【0122】

スキーム1は、式(VII)の化合物を合成するための2つの方法を説明する。式(I)の置換アミノピラゾールを、ベンゼンまたはトルエン中でジエチルオキシソブタンジオンと62℃で一晩加熱する。酢酸での予想中間体の処理および典型的な還流での加熱により、式(II)のアザインダゾール化合物を得る。式(II)の化合物を、塩基触媒のエチルエステルの加水分解、次いで標準的な条件下における予想カルボン酸中間体のPOCl₃での塩素化によって、式(III)の化合物に変換し、式(IV)の化合物を得る。EDC、HOAT、N-メチルモルホリン、およびDMSOを使用して12時間以上攪拌し、典型的には室温で（幾つかの例では、40℃での加熱が必要であることがある）、式（

10

スキーム 2

【化 2 1】



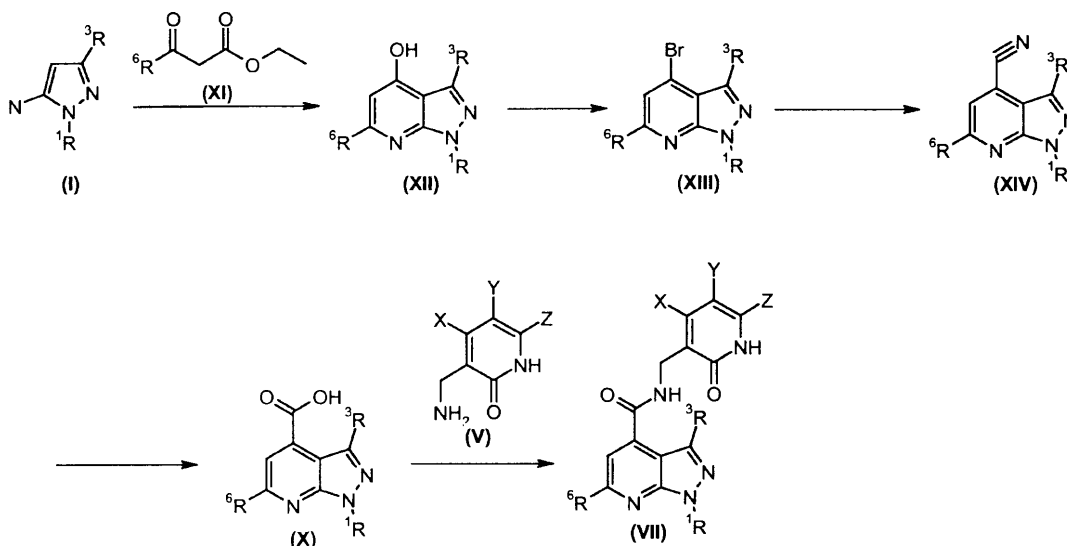
30

40

スキーム 3

【 0 1 2 7 】

【化 2 2】



【0128】

式 (VII) の化合物はまた、スキーム 3 で示したようにも調製される。この実施形態では、式 (I) の置換アミノピラゾールを式 (XI) のケトエステルと、触媒酢酸を含有するベンゼン中で 62°C で一晩加熱する。予想中間体を還流ダウサム A に一晩曝し、式 (XII) の化合物を得る。市販のされていない式 (XI) の化合物を、当業者に公知の標準的な方法を使用して調製し、本明細書において記載する。式 (XII) の化合物を、トルエン/DMF 中で 1 時間、還流 POBr_3 を用いた臭素化によって式 (XIII) の化合物に変換する。式 (XIII) の化合物を、ジシアノ亜鉛、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0)、および SPhos と、DMF および水中で 120°C にて 2 時間加熱して、式 (XIV) の化合物を得る。式 (XIV) の化合物を、標準的な塩基触媒の加水分解条件を使用して式 (X) の化合物に加水分解する。

【0129】

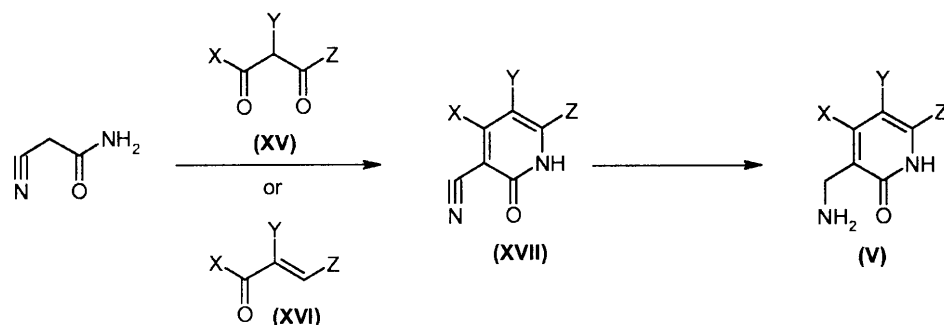
室温で、EDC、HOAT、N-メチルモルホリン、および DMSO を使用して、12 時間以上室温で攪拌し、式 (X) の化合物を式 (V) の置換アミノメチルピリドンで処理し、式 (VII) の化合物を得る。

【0130】

スキーム 4

【0131】

【化 2 3】



【0132】

スキーム 4 は、式 (V) の化合物を合成するための 2 つの方法を説明する。式 (XV) の化合物を、シアノアセトアミドと、エタノール中で触媒ピペリジンを含む還流で、典型的には 30 分間加熱して、式 (XVII) の化合物を得る。あるいは、式 (XVI) の化合物を、過剰のカリウム *tert*-ブトキシドを用いて、DMSO 中で室温にて酸素の雰囲気下において、シアノアセトアミドで約 90 分間処理しても、式 (XVII) の化

化合物が得られる。位置異性体の混合物は分割可能であり、個々の化合物の位置化学的帰属を、 $2D\text{ }^1H\text{ NMR}$ 技術によって確認し得る。市販のされていない式(XV)および(XVI)の化合物を、当業者に公知の標準的な方法を使用して調製し、本明細書において記載する。酢酸ナトリウム、パラジウム炭素、および酸化白金を使用する水素化、またはヨウ素もしくは $NiCl_2 \cdot 6H_2O$ のいずれかを用いる $NaBH_4$ を使用する還元条件のいずれかによって、式(XVII)の化合物を、式(V)の化合物に変換することができる。

【0133】

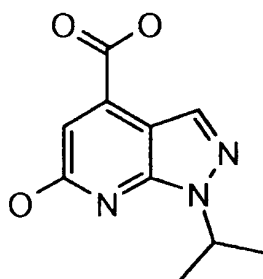
実施例

中間体1

6-ヒドロキシ-1-(1-メチルエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-カルボン酸

【0134】

【化24】



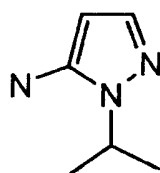
【0135】

工程1:

1-(1-メチルエチル)-1H-ピラゾール-5-アミン

【0136】

【化25】



【0137】

エタノール(250 mL)中のエチル(2Z)-2-シアノ-3-(エチルオキシ)-2-プロペノアート(114.2 g、0.67 mol)の溶液に、イソプロピルヒドラジン(55 g、0.74 mol)を滴下してゆっくり加えた。混合物を還流で4時間加熱し、次に室温に冷やした。混合物を真空下で濃縮した。粗製の5-アミノ-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルエステル(50 g)の約半分を、水酸化ナトリウム水溶液(4 M、130 mL)に懸濁し、還流で加熱しながら2時間攪拌した。次に、反応混合物を室温に冷やし、濃HClでpH=3.5に調整し、沈殿物形成が起こった。固体をろ過によって回収し、真空オーブンで一晩乾燥し、粗製の5-アミノ-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(30 g)を得た。固体をジフェニルエーテル(120 mL)に懸濁し、160~165℃で加熱しながら2時間攪拌した。次に、溶液を室温に冷やし、真空下で溶媒を除去した。粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー(溶離液:石油エーテル/EtOAc=1:1)によって精製し、生成物12 gを得た。 $^1H\text{ NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.24 (d, 6H, $J=6.4\text{ Hz}$), 4.32 (m, 1H), 5.06 (s, 2H), 5.21 (s, 1H), 7.00 (s, 1H).

【0138】

工程2:

トルエン (500 mL) 中のジエチル 2 - オキソブタンジオン (96 g) の溶液に、1 - (1 - メチルエチル) - 1H - ピラゾール - 5 - アミン (30 g、0.24 mol) を加え、混合物を 60℃ で一晩攪拌した。混合物を真空下で濃縮し、粗残渣を酢酸 (500 mL) に溶かし、次に還流で 2 時間加熱した。次に、混合物を室温に冷やし、真空下で濃縮し、残渣を得て、それを DCM から再結晶化し、生成物を回集して黄色の固体 40 g とした。この固体を、エタノール (700 mL) および THF (100 mL) に懸濁し、続いて 3 M の NaOH (150 mL) を加えた。反応混合物を、40℃ で 40 分間攪拌した。混合物を真空下で濃縮し、揮発性物質を除去し、次に水層を 1 M の HCl を使用して酸性化した。結果として生じた沈殿物を、ろ過によって回収し、高真空下で乾燥し、

10

標題化合物、6 - ヒドロキシ - 1 - (1 - メチルエチル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸を 27 g 得た。LCMS E - S (M + H) = 222.0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ ppm 1.48 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 4.89 - 4.96 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 8.13 (s, 1H).

【0139】

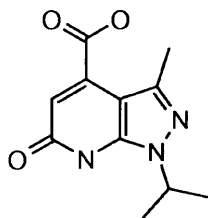
中間体2

3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - オキソ - 6, 7 - ジヒドロ - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸

20

【0140】

【化26】



【0141】

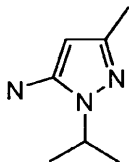
30

工程1:

3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 1H - ピラゾール - 5 - アミン

【0142】

【化27】



【0143】

40

3 - アミノ - 2 - ブテンニトリル (33.3 g、0.41 mol) およびエタノール (170 mL) を混ぜ合わせ、室温で 30 分間攪拌し、その後、イソプロピルヒドラジン (50 g、0.67 mol) を一度に加えた。室温で 5 分間攪拌した後、次に内容物を、還流で 10 時間加熱した。室温に冷やした後、混合物を真空下で濃縮し、所望の生成物 (85 g) を得て、そのまま次の工程で使用した。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ ppm 1.21 (d, 6H, J = 6.4 Hz), 1.94 (s, 3H), 4.21 (m, 1H), 4.93 (s, 2H), 5.02 (s, 1H).

【0144】

工程2:

トルエン (2 L) 中のジエチル 2 - オキソブタンジオン (176 g、0.94 mol)

50

の溶液に、3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - アミン (82.5 g、0.59 mol) を加え、混合物を、62℃で一晩攪拌した。室温に冷やした後、混合物を真空下で濃縮し、粗残渣を酢酸 (1.5 L) に溶かした。混合物を、還流で2時間加熱した。室温に冷やした後、混合物を真空下で濃縮し、固体残渣を得て、それをDCMから再結晶化し、所望の生成物を黄色の固体として得た。回収した固体を、エタノール (1510 mL) およびTHF (216 mL) に懸濁し、続いて3N NaOH (334 mL) を加え、反応混合物を40℃で40分間攪拌した。混合物を真空下で濃縮し、揮発性物質を除去し、水相を1N HClを使用して酸性化した。結果として生じた沈殿物を、ろ過によって回収し、高真空下で乾燥し、標題化合物、3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - オキソ - 6, 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸を51.38 g得た。LCMS E - S (M+H) = 236.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ ppm 1.35 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 2.41 (s, 3H), 4.84 - 4.91 (m, 1H), 6.64 (s, 1H)

10

カルボン酸陽子、観察されず。

【0145】

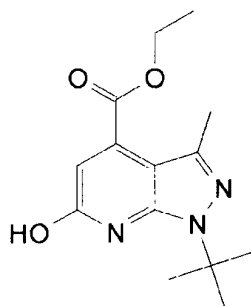
中間体3

エチル 1 - (1, 1 - ジメチルエチル) - 6 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキシラート

【0146】

20

【化28】



30

【0147】

1 - (1, 1 - ジメチルエチル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - アミン (5 g、32.6 mmol)、ジエチル 2 - オキソブタンジオン (6.14 g、32.6 mmol) およびトルエン (100 mL) を70℃で16時間加熱した。溶媒を真空下で除去し、粗残渣を酢酸 (100 mL) に溶かし、還流で4時間加熱した。溶媒を真空下で除去し、粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: 0~10% EtOAc/ヘキサンの勾配) によって精製した。生成物を、固体6.32 g (70%) として回収した。LCMS E - S (M+H) = 278.4. ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ ppm 11.39 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.36 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 2.45 (s, 3H), 1.69 (s, 9H), 1.32 (t, 3H, J = 7.2 Hz).

40

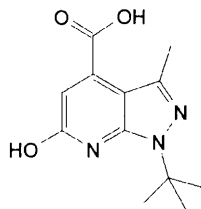
【0148】

中間体4

1 - (1, 1 - ジメチルエチル) - 6 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸

【0149】

【化 2 9】



【0150】

水酸化ナトリウム (52.6 mL、52.6 mmol) を、エチル 1 - (1, 1 - ジメチルエチル) - 3 - メチル - 6 - オキソ - 6, 7 - ジヒドロ - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキシレート (7.3 g、26.3 mmol) の EtOH 溶液 (100 mL) に加え、室温で 16 時間攪拌した。溶媒を、真空下で除去した。粗残渣を水に懸濁し、EtOAc で抽出した。混ぜ合わせた有機層を水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。得られた固体生成物を取り置いた。水相を真空下で濃縮し、粗生成物を逆相 HPLC (移動相: 20 ~ 50 % ACN / H₂O、0.1 % TFA) によって精製し、さらなる生成物を得た。混ぜ合わせた生成物を、固体 5.76 g (88 %) として回収した。LCMS E - S (M + H) = 250.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ ppm 13.5 - 13.9 (br s, 1H), 11.2 - 11.5 (br s, 1H), 6.78 (s, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.70 (s, 9H).

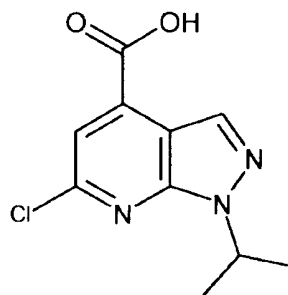
【0151】

中間体 5

6 - クロロ - 1 - (1 - メチルエチル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸

【0152】

【化 30】



【0153】

75 mL 圧力容器に、1 - (1 - メチルエチル) - 6 - オキソ - 6, 7 - ジヒドロ - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸 (4.12 g、18.62 mmol) を加え、続いて、オキシ塩化リン (26.0 mL、279 mmol) を加えた。フラスコを密閉し、攪拌混合物を約 105 °C で約 18 時間加熱した。室温に冷やした後、内容物を真空下で濃縮し、揮発性物質の大部分を除去した。残りの内容物を氷と 3 M NaOH (60 mL) の混合物に注ぎ、続いて 3 M NaOH を加え、pH が酸性のままであることを確実にした。混合物を 30 分間攪拌し、次に氷浴で冷やした。不均一な混合物を、6 M HCl でゆっくりと pH = 3 ~ 4 に酸性化した。結果として生じる懸濁液を、EtOAc (3 ×) で抽出した。混ぜ合わせた有機層を、MgSO₄ で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮し、黄色の固体を得て、それを高真空オーブンで一晩乾燥した。標題化合物を 4.11 g (90 %) 回収し、さらに精製することなく使用した。LCMS E - S (M + H) = 240.2 / 242.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ ppm 1.51 (d, J = 6.57 Hz, 6H) 5.17 (quin, J = 6.63 Hz

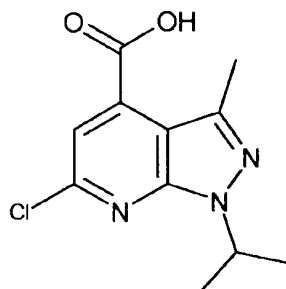
, 1H) 7.65 (s, 1H) 8.41 (s, 1H) 14.25 (br. s., 1H).
【0154】

中間体6

6-クロロ-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]
ピリジン-4-カルボン酸

【0155】

【化31】



10

【0156】

3-メチル-1-(1-メチルエチル)-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ピラ
ゾロ[3,4-b]ピリジン-4-カルボン酸(1.5g、6.38mmol)を、TH
F(15mL)の溶液に加え、続いてオキシ塩化リン(8.9mL、96mmol)を加
え、内容物を105℃で一晩加熱した。室温に冷やした後、内容物を真空下で濃縮し、揮
発性物質の大部分を除去した。残りの内容物を、氷水および1N NaOH(10mL)
の溶液にゆっくりと注ぎ、内容物を室温で24時間攪拌し、その間固体沈殿が起こった。
追加の1N NaOHを加え、その際固体は溶液に溶けていった。室温でさらに30分間
攪拌した後、内容物を氷浴で冷やし、6N HClをゆっくりと加えることによって混合
物をゆっくりとpH=3~4に酸性化し、不均一な混合物を得た。混合物をろ過し、白色
の固体を取り置いた。さらに、水層をEtOAcおよびDCMで抽出した。混ぜ合わせた
有機層を、MgSO₄で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。結果として得られた薄茶色
の固体を、EtOAc/EtOH(1:1)中でトリチュレーションし、ろ過し、白色の
固体生成物の初回分を得て、それを取り置いた。ろ液を再び真空下で濃縮した。残渣をE
tOAcで希釈し、超音波処理し、ヘキサンで処理し、ろ過した。その過程を繰り返した
。単離した固体生成物収穫物を、真空下で乾燥し(3時間)、1.33g(80%)回収
した。LCMS E-S(M+H):254.3. ¹H NMR(400MHz, DMS
O-d₆) δ ppm 1.46(d, 6H), 2.60(s, 3H), 5.10(qu
in, J=6.63Hz, 1H), 7.50(s, 1H), 14.17(br. s., 1
H).

20

30

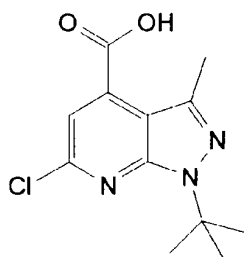
【0157】

中間体7

6-クロロ-1-(1,1-ジメチルエチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4
-b]ピリジン-4-カルボン酸

【0158】

【化32】



40

【0159】

50

1 - (1, 1 - ジメチルエチル) - 3 - メチル - 6 - オキソ - 6, 7 - ジヒドロ - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸 (5.07 g, 20.34 mmol) およびオキシ塩化リン (28.4 mL, 305 mmol) を、100℃で16時間加熱した。内容物を真空下で濃縮した。残渣を氷水に加え、続いて1N NaOHを塩基性になるまで (pH > 10) 加えた。15分間攪拌した後、混合物を、1N HClを加えることによってpH 3~4に調整した。内容物をEtOAcで抽出し、次に、水、ブラインで洗浄し、真空下で濃縮した。粗生成物を、逆相HPLC (40~70% ACN/H₂O、0.1% TFA) によって精製した。生成物を、固体0.50 g (9%) として回収した。LCMS E-S (M+H) = 268.3 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.73 (s, 9H), 2.56 (s, 3H), 7.48 (s, 1H), 14.17 (br. s., 1H).

10

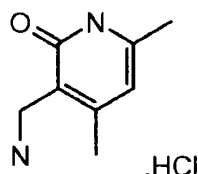
【0160】

中間体8

3 - (アミノメチル) - 4, 6 - ジメチル - 2 (1H) - ピリジノン塩酸塩

【0161】

【化33】



20

【0162】

酢酸ナトリウム (10.24 g, 124.8 mmol)、10%パラジウム炭素 (1.08 g) を、窒素雰囲気下で乾燥したパールボトル (Parr bottle) に入れ、少量の酢酸を加え、触媒を湿らせた。次に、酢酸中の4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボニトリル (10 g, 67.6 mmol) をパールボトルに添加し、さらに酢酸を添加した。ボトルに蓋をかぶせ、パール装置 (Parr apparatus) に置き、水素雰囲気 (45 psi) 下で12時間振とうした。反応混合物をろ過した。溶媒を除去し、残渣を得て乾燥させた。150 mLの濃HClの添加後に、形成した固体をろ過した。黄色のろ液を濃縮し、乾燥させ、次いで10 mLの濃HClおよび50 mLのEtOHを加えた。混合物を約0℃ (すなわち、冷凍庫) にて2時間保存した。形成した固体を、ろ過し、冷EtOH、エーテルで洗浄し、乾燥し、HCl塩 (39 g, 76%) として産物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.85 (br s, 1H) 8.13 (br s, 3H) 5.93 - 6.01 (m, 1H) 3.72 - 3.80 (m, 2H) 2.22 (s, 3H) 2.16 (s, 3H).

30

【0163】

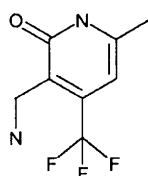
中間体9

3 - (アミノメチル) - 6 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル) - 2 (1H) - ピリジノン

40

【0164】

【化34】



【0165】

50

乾燥した、500 mLの窒素注入口付きパールボトル (Parr bottle) に、酢酸ナトリウム (1.502 g、18.30 mmol)、10%パラジウム炭素 (1.579 g、0.742 mmol)、酸化白金 (IV) (0.011 g、0.049 mmol) および少量の酢酸を置き、窒素気流下で触媒を湿らした。次に、2-ヒドロキシ-6-メチル-4-(トリフルオロメチル)-3-ピリジンカルボニトリル (2.0 g、9.89 mmol) を加え、続けて窒素雰囲気下で酢酸 (175 mL) を加えた。内容物を密閉し、パール振とう器 (Parr shaker) に置き、40 psi の H_2 で約6時間、 H_2 psi を20と40 psi の間に保ちながら反応させた (容器を2度補充した)。容器を窒素でパージし、反応混合物をセライトに通してろ過し、さらにフィルターパッドを、少量の酢酸で洗浄した。揮発性物質を真空下で除去し、残渣を得て、それを高真空下で45分間乾燥した。その固体を濃HCl (12 mL) に懸濁し、攪拌し、ろ過した (NaCl を除去した)。透明なろ液を真空下で濃縮し、残渣を高真空下で乾燥した。回収した固体を濃HCl (2 mL) に懸濁し、EtOH (13 mL) で希釈した。内容物をかき混ぜ (すなわちスパチュラ)、約0℃ (すなわち冷凍庫) で30分間保存し、白色の固体を得た。固体をろ過し、冷エタノール (5 mL) で洗浄した。固体をろ過し、真空オーブンで1時間乾燥した。最終の生成物を、0.95 g (40%) 回収した。LCMS E-S (M+H) = 206.9. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.31 (s, 3H), 3.87 (d, J = 5.05 Hz, 2H), 6.41 (s, 1H), 8.12–8.37 (m, 3H).

10

【0166】

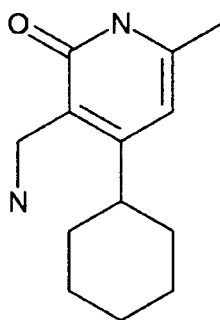
20

中間体10

3-(アミノメチル)-4-シクロヘキシル-6-メチル-2(1H)-ピリジノン

【0167】

【化35】



30

【0168】

工程1

攪拌した $CrCl_2$ の懸濁液 (58 g、THF中472.8 mmol、1500 mL) に、1,1-ジクロロ-2-プロパノン (10 g、78.8 mmol) およびシクロヘキサンカルボアルデヒド (8.84 g、78.8 mmol) のTHF溶液 (500 mL) を加えた。反応混合物を還流で2時間加熱し、次に1.0M HClを加えることによってクエンチした。反応混合物をセライトのパッドに通してろ過し、真空下で濃縮した。粗残渣 (10 g) を、t-BuOK (7.5 g、65.7 mmol)、シアノアセトアミド (6.1 g、72.3 mmol) を含有するDMSO (150 mL) の溶液に加え、室温で30分間攪拌した。追加のt-BuOK (22.5 g、197.1 mmol) を加え、反応混合物を、酸素の雰囲気下でさらに1時間攪拌した。内容物をアルゴンでパージし、4容積の H_2O で希釈し、次に5容積の4N HClをゆっくりと加えた。反応混合物をろ過し、水で洗浄し、乾燥し、4-シクロヘキシル-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボニトリルを4.5 g (32%) 得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 6.25 (s, 1H), 2.61–2.65 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.66–1.79 (m, 4H), 1.24–1.46 (m, 6H).

40

50

【0169】

工程 2

氷浴で冷やした、工程 1 からの生成物（2 g、9.26 mmol）の THF（100 mL）溶液に、 NaBH_4 （0.81 g、21.3 mmol）、および I_2 （2.3 g、9.26 mmol）を加え、混合物を 30 分間攪拌した。次に、反応混合物を還流で 3 時間加熱し、室温に冷やした。0℃に冷やした後、反応混合物を、3 N HCl （1 mL）をゆっくりと加えることによって酸性化した。反応混合物を真空下で濃縮し、粗生成物を逆相 HPLC によって精製し、標題化合物を固体（TFA 塩）、0.5 g（25%）として得た。LCMS E-S (M+H) = 221.1. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.8–11.9 (br s, 1H), 7.80–7.93 (br s, 3H), 6.07 (s, 1H), 3.69 (s, 2H), 2.67–2.75 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.58–1.72 (m, 5H), 1.19–1.41 (m, 5H).

10

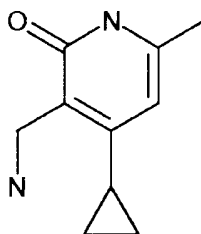
【0170】

中間体 11

3 - (アミノメチル) - 4 - シクロプロピル - 6 - メチル - 2 (1H) - ピリジノン塩酸塩

【0171】

【化 36】



20

【0172】

4 - シクロプロピル - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジンカルボニトリル（5 g、28.7 mmol）から、中間体 10（工程 2）に対して記載した方法と同様の方法で、標題化合物を調整した。生成物を、TFA 塩、0.50 g として回収した。LCMS E-S (M+H) = 179.1. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.76–11.78 (br s, 1H), 7.82–7.92 (br s, 3H), 5.61 (s, 1H), 3.94–3.99 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.98–2.05 (m, 1H), 0.95–1.01 (m, 2H), 0.74–0.79 (m, 2H).

30

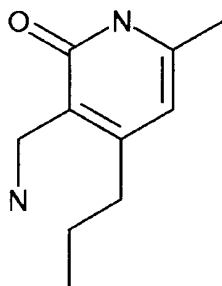
【0173】

中間体 12

3 - (アミノメチル) - 6 - メチル - 4 - プロピル - 2 (1H) - ピリジノン

【0174】

【化 37】



40

50

【0175】

工程 1

t - BuOK (20 g、178 mmol) およびシアノアセトアミド (16.5 g、196 mmol) を含有する DMSO (300 mL) の溶液に、(3E) - 3 - ヘプテン - 2 - オン (20 g、178 mmol) を加え、内容物を、室温で 30 分間攪拌した。追加の t - BuOK (60 g、534 mmol) を加え、反応混合物を、さらに 1 時間酸素の雰囲気下に置いた。反応混合物をアルゴンでパージし、4 容積の H₂O で希釈し、次に 5 容積の 4 N HCl をゆっくりと加えた。反応混合物をろ過し、水で洗浄し、乾燥し、生成物を 10 g (32%) 得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.25 - 12.40 (brs, 1H), 6.18 (s, 1H), 2.53 (t, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.57 - 1.64 (m, 2H), 0.84 (t, 3H).

10

【0176】

工程 2

工程 1 の生成物 (2 g、11.2 mmol) から、中間体 10 (工程 2) に対して記載した方法と同様の方法で、標題化合物を調整した。生成物を、1.2 g (60%) 回収した。LCMS E - S (M+H) = 181.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.85 - 7.95 (brs, 3H), 5.99 (s, 1H), 3.80 - 3.85 (m, 2H), 2.42 (t, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.43 - 1.49 (m, 2H), 0.86 (t, 3H).

20

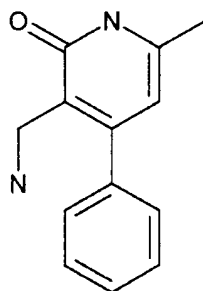
【0177】

中間体 13

3 - (アミノメチル) - 6 - メチル - 4 - フェニル - 2 (1H) - ピリジノン

【0178】

【化 38】



30

【0179】

(3E) - 4 - フェニル - 3 - ブテン - 2 - オン (20 g、137 mmol) から、中間体 12 (工程 1 および 2) にたいして記載した方法と同様の方法で、標題化合物を調整した。粗製ニトリル中間体を 10 g (35%) 得て、4 g のこの予想中間体を、標題化合物 1.2 g に TFA 塩として変換した。LCMS E - S (M+H) = 215.0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.2 - 12.3 (brs, 1H), 7.88 - 8.00 (brs, 3H), 7.43 - 7.51 (m, 3H), 7.29 - 7.38 (m, 2H), 6.08 (s, 1H), 3.67 - 3.70 (m, 2H), 2.23 (s, 3H).

40

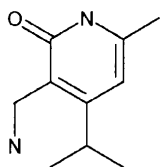
【0180】

中間体 14

3 - (アミノメチル) - 6 - メチル - 4 - (1 - メチルエチル) - 2 (1H) - ピリジノン

【0181】

【化 3 9】



【0182】

(3E)-5-メチル-3-ヘキセン-2-オン(20g、137mmol)から、中間体12(工程1および2)に対して記載した方法と同様の方法で、標題化合物を調整した。粗製ニトリル中間体を7g(22%)得て、3gのこの予想中間体を、標題化合物1.3gにTFA塩として変換した。LCMS E-S(M+H)=181.1. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.8-11.9(brs, 1H), 7.86-7.96(brs, 3H), 6.10(s, 1H), 3.82-3.86(m, 2H), 3.02-3.09(m, 1H), 2.17(s, 3H), 1.08(d, 6H).

10

【0183】

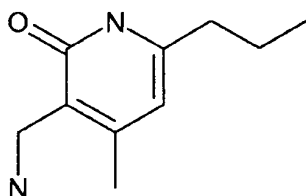
中間体15

3-(アミノメチル)-4-メチル-6-プロピル-2(1H)-ピリジノン

【0184】

20

【化 4 0】



【0185】

工程1

30

30℃で、無水エーテル(500mL)中のNaNH₂(32.5g、862mmol)の溶液に、酪酸エチルエステル(50g、431mmol)およびアセトン(37.5g、646.5mmol)の混合物を滴下した。添加後、反応混合物を4時間攪拌した。反応混合物を、攪拌しながら氷水に注いだ。追加のエーテルを加え、層を分離した。水層を、2N HClでpH5.0に酸性化し、次にNa₂CO₃でpH7.5にした。次に、水層をエーテルで抽出した。混ぜ合わせた有機層を、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。粗生成物(20g、156mmol)および2-シアノアセトアミド(13.12g、156mmol)を、EtOH(160mL)に75℃で懸濁し、続いてピペリジン(13.2g、156mmol)を加えた。内容物を攪拌し、還流で1時間加熱した。混合物を室温に冷やし、ろ過した。回収した固体を水に懸濁し、1時間攪拌した。混合物をろ過し、乾燥し、4-メチル-2-オキソ-6-プロピル-1,2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボニトリル(11g、40%)を得た。LCMS E-S(M+H)=181.1. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.3-12.4(brs, 1H), 6.25(s, 1H), 3.64(s, 3H), 2.50(t, 2H), 1.63(m, 2H), 0.94(t, 3H).

40

【0186】

工程2

酢酸ナトリウム(3.5g、42.6mmol)、パラジウム炭素(0.81g)および酸化白金(0.1g)を、窒素で流した、乾燥したパールボトル(Parr bottle)に置き、続いて少量の酢酸を(触媒を湿らすために)加えた。酢酸中の4-メチル

50

- 2 - オキソ - 6 - プロピル - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボニトリル (5 g、28 mmol) の溶液を、パールボトルに加え、続いて追加の酢酸 (200 mL) を加えた。容器に蓋をかぶせ、パール装置 (Parr apparatus) に置き、45 psi で 12 時間水素化した。H₂ の大気圧 (100 psi) 下で 2 日間振とうした。反応混合物をろ過し、ろ液を真空下で濃縮した。粗生成物を、分取クロマトグラフィーによって精製し、標題化合物 (TFA 塩) 4.1 g を得た。LCMS E-S (M+H) = 181.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.8-11.9 (br s, 1H), 7.83-7.88 (br s, 3H), 5.99 (s, 1H), 3.77-3.81 (m, 2H), 2.37 (t, 2H), 1.53 (m, 2H), 0.83 (t, 3H).

10

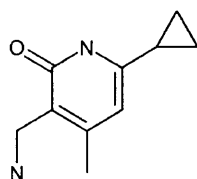
【0187】

中間体 16

3 - (アミノメチル) - 6 - シクロプロピル - 4 - メチル - 2 (1H) - ピリジノン

【0188】

【化 41】



20

【0189】

工程 1

1 - シクロプロピル - 1, 3 - ブタンジオン

攪拌した THF (100 mL) の溶液に、カリウム tert - ブトキシド (5.60 g、49.5 mmol) を懸濁し、続いてシクロプロピルメチルケトン (3.27 mL、33 mmol) および酢酸エチル (9.69 mL、99 mmol) の混合物を、滴下ロートによって 25 分間かけて 30 mL の THF に 35 °C で懸濁した。内容物を加熱し、60 °C で攪拌した。3 時間後、内容物を熱から外し、室温に冷やしながら攪拌した。反応混合物を、注意深く 30 mL の 2N HCl で希釈し、10 分間攪拌した。混合物をジエチルエーテル (3 × 50 mL) で抽出し、混ぜ合わせた有機層をブライン (1 × 50 mL) で洗浄した。有機層を MgSO₄ で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。粗製油を、シリカゲル上でクロマトグラフィー (溶離液: ヘキサン中 0 ~ 15 % EtOAc) にかき、良好に分離し、所望の生成物を淡い黄色の油 3.9 g、純度 ~ 75 % (残留溶媒)、全収率 70 % として得た。¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.89-0.96 (m, 2H), 1.09-1.15 (m, 2H), 1.59-1.69 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 5.63 (s, 1H), 15.5-16.0 (br s, 1H).

30

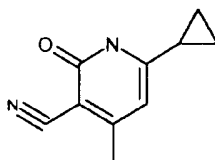
【0190】

工程 2

6 - シクロプロピル - 4 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジンカルボニトリル

【0191】

【化 42】



50

【0192】

攪拌したエタノール（5 mL）の溶液に、1 - シクロプロピル - 1, 3 - ブタンジオン（505 mg、3.00 mmol）およびシアノアセトアミド（252 mg、3.00 mmol）を懸濁し、不均一な内容物を均一になるまで加熱（約75℃）した。次に、ペペリジン（0.395 mL、4.00 mmol）を加え、混合物を還流で暖めながら30分間攪拌した。反応混合物を室温に冷やし、そこでは沈殿が起こった。固体沈殿物をろ過し、取り置いた。ろ液を真空下で濃縮し、油状の残渣を最少量のEtOAcで処理し、次に10 mLのヘキサンで処理し、2回目の分の固体を得た。固体生成物の収獲を混ぜ合わせ、水（7 mL）に懸濁し、激しく攪拌し、真空ろ過し、ほぼ白色の固体、380 mg（73%）を得た。LCMS E-S (M+H) = 175. 1. ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.01–1.09 (m, 2H), 1.28 (dd, J = 8.59, 2.27 Hz, 2H), 1.95–2.01 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 5.82 (s, 1H).

10

【0193】

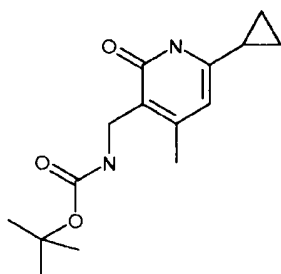
工程 3

1, 1 - ジメチルエチル [(6 - シクロプロピル - 4 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] カルバミン酸塩

【0194】

【化43】

20



【0195】

6 - シクロプロピル - 4 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジンカルボニトリル（0.35 g、2.01 mmol）を、メタノール（20 mL）に加え、攪拌した内容物を−10℃に冷やした。次に、ジ-tert-ブチルオキシカルボニル（0.933 mL、4.02 mmol）を加え、懸濁液を15分間攪拌した。次に、NiCl₂・6H₂O（0.055 g、0.201 mmol）を固体として加え、5分間攪拌した。次に、NaBH₄（0.532 g、14.06 mmol）を6回に分けて各回5分間隔で加えた。添加完了（約30分）後、氷浴を取り除き、内容物を室温に暖めながら一晩攪拌した。反応混合物を−10℃に戻し、続いてNaBH₄（0.532 g、14.06 mmol）をさらに3回に分けて加えた。氷浴を取り除き、混合物を室温で1時間攪拌した。内容物を、ジエチルエチレンアミン（0.218 mL、2.01 mmol）を加えることによってクエンチし、室温で45分間攪拌した。揮発性物質を真空下で除去し、残渣を、EtOAcおよび飽和NaHCO₃で懸濁した。有機層を、追加のNaHCO₃で洗浄した。層を分離し、有機層をMgSO₄で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：ジクロロメタン中10%メタノール）によって精製した。回収した生成物を、高真空下で1時間乾燥し、次にエーテルで処理し、ろ過した。真空オーブン中45℃で2時間乾燥した後、生成物を0.28 g（50%）回収した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.73–0.80 (m, 2H), 0.88–0.96 (m, 2H), 1.36 (s, 9H), 1.70–1.82 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 3.95 (d, J = 5.31 Hz, 2H), 5.66 (s, 1H), 6.51 (t, J = 4.80 Hz, 1H), 11.50 (br. s., 1H).

30

40

50

【0196】

工程 4

3 - (アミノメチル) - 6 - シクロプロピル - 4 - メチル - 2 (1H) - ピリジノン塩酸塩

1, 1 - ジメチルエチル [(6 - シクロプロピル - 4 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] カルバメート (0.28 g、1.006 mmol) を、EtOAc (9 mL) およびメタノール (1.0 mL) に加えた。懸濁液を、室温で5分間攪拌し、続いてジオキサン (5.03 mL、20.12 mmol) 中の4M HClを加え、内容物を室温で一晩攪拌した。次に、揮発性物質を真空下で除去し、固体を得た。その固体を、エーテルでトリチュレーションし、ろ過し、真空オーブンを45℃で4時間乾燥した。標題化合物を0.22 g回収した (収率100%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.78–0.86 (m, 2H), 0.95–1.03 (m, 2H), 1.83 (tt, J=8.46, 5.05 Hz, 1H), 2.16–2.22 (m, 3H), 3.75 (q, J=5.47 Hz, 2H), 5.79 (s, 1H), 8.02 (br. s., 3H), 11.92 (br. s., 1H).

10

【0197】

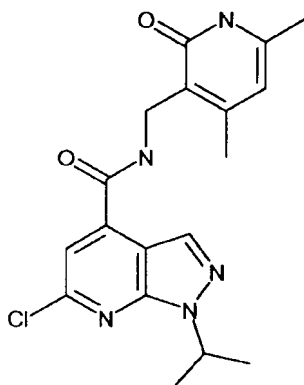
実施例 1

6 - クロロ - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド

20

【0198】

【化 4 4】



30

【0199】

6 - クロロ - 1 - (1 - メチルエチル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸 (0.12 g、0.501 mmol)、1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール (0.102 g、0.751 mmol)、EDC (0.144 g、0.751 mmol)、および3 - (アミノメチル) - 4, 6 - ジメチル - 2 (1H) - ピリジノン (0.123 g、0.651 mmol) をジメチルスルホキシド (3.0 mL) 溶かし、室温で攪拌した。次に、攪拌した内容物に、N - メチルモルホリン (0.220 mL、2.003 mmol) を注射器を用いて1度に加えた。室温で一晩攪拌した後、反応混合物を水 (75 mL) にゆっくりと加え、10分間攪拌した。10分間室温でおいた後、内容物をろ過し、黄褐色の固体を得て、それを水で洗浄し、次に冷50% EtOH水溶液で洗浄した。内容物をろ過し、10分間空気乾燥し、次に真空下で1時間乾燥した。次に、回収した固体を真空オーブンを45℃にて4時間さらに乾燥した。標題化合物を0.105 g (55%) 回収した。LCMS E-S (M+H) = 373.9. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.49 (d, J=6.82 Hz, 6H), 2.13 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 4.35 (d, J=4.80 Hz, 2H), 5.07–5.20 (m, 1H), 5.89 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.91 (t, J=4.80 Hz, 1H), 11.55 (s, 1

40

50

H) .

【0200】

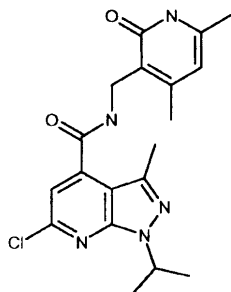
実施例 2

6 - クロロ - N - [(4 , 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b]

ピリジン - 4 - カルボキサミド

【0201】

【化 4 5】



10

【0202】

6 - クロロ - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b]
ピリジン - 4 - カルボン酸 (4 8 6 . 6 m g 、 1 . 9 2 m m o l) 、 3 - (アミノメチル)
- 4 , 6 - ジメチル - 2 (1 H) - ピリジノン . H C l (4 8 9 m g 、 2 . 5 9 m m o
l) および 1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール (3 9 2 m g 、 2 . 8 8 m m o
l) 、 N - メチルモルホリン (0 . 8 4 m L 、 7 . 6 7 m m o l) 、 E D C (5 5 2 m g
、 2 . 8 8 m m o l) を用いて実施例 1 7 に記載された方法で表題の化合物を調製した。
1 0 m L のさらなる D M S O を反応混合物に加え、攪拌を容易にし、次いで調査の間は、
1 0 % K₂ C O₃ を 5 0 % N a O H 水溶液の代わりに用いた。L C M S E - S (M +
H) = 3 8 8 . 1 . ¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d₆) δ p p m 1 . 4
4 (d , 6 H) , 2 . 1 2 (s , 3 H) , 2 . 2 2 (s , 3 H) , 2 . 4 0 (s , 3 H)
、 4 . 3 4 (d , J = 5 . 0 5 H z , 2 H) , 5 . 0 5 (q u i n , J = 6 . 6 3 H z ,
1 H) , 5 . 8 8 (s , 1 H) , 7 . 1 6 (s , 1 H) , 8 . 7 8 (t , J = 4 . 9 3 H
z , 1 H) , 1 1 . 5 3 (b r . s . , 1 H) .

20

30

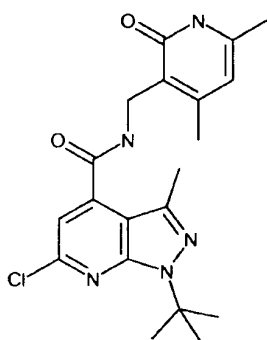
【0203】

実施例 3

6 - クロロ - 1 - (1 , 1 - ジメチルエチル) - N - [(4 , 6 - ジメチル - 2 - オキ
ソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 3 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 ,
4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド

【0204】

【化 4 6】



40

【0205】

D M S O (7 m L) 中の 6 - クロロ - 1 - (1 , 1 - ジメチルエチル) - 3 - メチル -

50

1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸 (320 mg、1.195 mmol) の溶液に、3 - (アミノメチル) - 4, 6 - ジメチル - 2 (1H) - ピリジノン (338 mg、1.793 mmol)、N - メチルモルホリン (0.526 mL、4.78 mmol)、1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール (325 mg、2.391 mmol) および EDC (458 mg、2.391 mmol) を加え、反応混合物を一晩攪拌した。反応混合物を水 (20 mL) でクエンチし、10 分間攪拌した。沈殿物をろ過によって回収し、さらに高真空下で乾燥し、生成物を固体 450 mg (94%) として得た。LCMS E - S (M+H) = 402. ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ ppm 1.71 (s, 9H), 2.12 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 4.33 (d, J = 4.80 Hz, 2H), 5.88 (s, 1H), 7.09 - 7.21 (m, 1H), 8.77 (t, J = 4.93 Hz, 1H), 11.53 (s, 1H).

10

【0206】

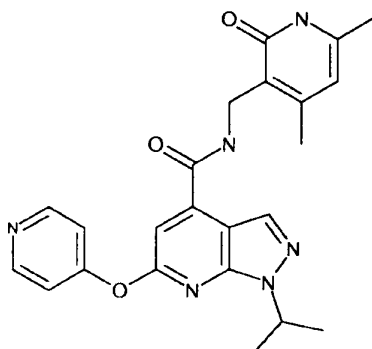
実施例 4

N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - (4 - ピリジニルオキシ) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド

【0207】

【化 47】

20



30

【0208】

6 - クロロ - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド (0.15 g、0.401 mmol)、4 - ピリジンol (0.057 g、0.602 mmol)、炭酸セシウム (0.261 g、0.802 mmol)、および 1 - (2 - ピリジニル) - 2 - プロパノン (10.85 mg、0.080 mmol) を、順次 DMSO (4.0 mL) に溶かした。次に、臭化銅 (I) (5.76 mg、0.040 mmol) を加え、懸濁液を、窒素下で (脱気して) 1 分間攪拌した。密閉した反応混合物を、110 °C で加熱 (加熱ブロック) して 20 時間攪拌し、次に室温に一晩冷やした。反応混合物を、EtOAc (25 mL) および水で希釈した。内容物を激しく攪拌し、次にセライトに通してろ過し、フィルターパッドを 20% THF / EtOAc で洗浄した。層を分離し、水層を EtOAc で抽出した。合わせた有機層を、MgSO₄ で乾燥し、ろ過し、真空下で暗色の残渣に濃縮し、それを高真空下で一晩乾燥した。粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: 5 ~ 95% の、2M アンモニア (メタノール中)) を含有するジクロロメタン / クロロホルムの勾配) によって精製した。回収した生成物を、MTBE で洗浄し、ろ過し、真空オーブン中で 45 °C にて 5 時間乾燥した。最終生成物を、0.075 g (42%) 回収した。LCMS E - S (M+H) = 433. ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ ppm 1.52 (d, J = 6.57 Hz, 6H), 2.13 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 4.41 (d, J = 5.05 Hz, 2H), 5.1

40

50

8-5.30 (m, 1H), 5.91 (s, 1H), 6.30-6.40 (m, 2H), 7.91 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.57-8.65 (m, 2H), 8.92 (t, J=4.93 Hz, 1H), 11.58 (s, 1H).

【0209】

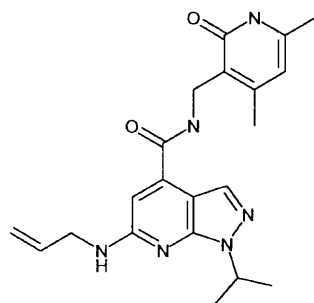
実施例 5

N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-1-(1-メチルエチル)-6-(2-プロペン-1-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-カルボキサミド

【0210】

【化48】

10



【0211】

20

6-クロロ-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-1-(1-メチルエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-カルボキサミド(0.25g、0.669mmol)を、エタノール(4mL)に懸濁し、続いてアリルアミン(0.753mL、10.03mmol)を加えた。密閉した内容物を、140℃で約60時間加熱(加熱ブロック)し、次に室温に冷やした。反応混合物を水(100mL)で希釈し、次にろ過した。回収した固体を追加の水で洗浄し、次に真空オーブン中で45℃にて18時間乾燥した。最終生成物を、オフホワイト色の固体、0.225g(83%)として単離した。LCMS E-S(M+H)=394.2. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.42(d, J=6.82 Hz, 6H), 2.12(s, 3H), 2.21(s, 3H), 4.00(t, J=5.43 Hz, 2H), 4.32(d, J=5.05 Hz, 2H), 4.94(quin, J=6.69 Hz, 1H), 5.09(dd, J=10.36, 1.77 Hz, 1H), 5.18-5.29(m, 1H), 5.85-6.01(m, 2H), 6.68(s, 1H), 7.37(t, J=5.56 Hz, 1H), 7.84(s, 1H), 8.45(t, J=5.05 Hz, 1H), 11.55(br. s., 1H).

30

【0212】

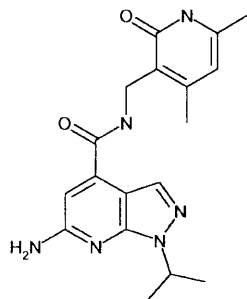
実施例 6

6-アミノ-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-1-(1-メチルエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-カルボキサミド

【0213】

40

【化 4 9】



10

【0214】

10% Pd/C (0.200 g、0.188 mmol) および N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - (2 - プロペン - 1 - イルアミノ) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド (0.200 g、0.507 mmol) の混合物を、エタノール (10 mL) に懸濁し、攪拌した。次に、メタンスルホン酸 (0.033 mL、0.507 mmol) を加え、攪拌した内容物を還流で2時間加熱した。室温に冷やした後、反応混合物をDCMで希釈し、セライト通してろ過した。フィルターパッドを10% MeOH/DCMで洗浄した。ろ液をシリカゲルに予め吸着させ、粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー (乾燥充てん (dry loaded)、溶離液: 10% 2M アンモニア (メタノール中) を含有するジクロロメタン/クロロホルムの5~80% 勾配) によって精製した。回収した生成物を、真空オーブン中で45℃にて一晩乾燥した。最終生成物を、0.065 g (36%) 回収した。LCMS E-S (M+H) = 355.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.40 (d, J=6.82 Hz, 6H), 2.12 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 4.31 (d, J=5.05 Hz, 2H), 4.85-5.00 (m, 1H), 5.89 (s, 1H), 6.49-6.68 (m, 3H), 7.85 (s, 1H), 8.46 (t, J=5.05 Hz, 1H), 11.54 (br. s., 1H).

20

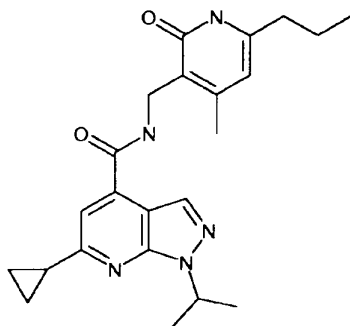
【0215】

実施例 7

6 - シクロプロピル - 1 - (1 - メチルエチル) - N - [(4 - メチル - 2 - オキソ - 6 - プロピル - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド

【0216】

【化 5 0】



40

【0217】

6 - シクロプロピル - 1 - (1 - メチルエチル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸 (167 mg、0.680 mmol)、3 - (アミノメチル) - 4 - メチル - 6 - プロピル - 2 (1H) - ピリジノトリフルオロアセテート (200 mg、0.680 mmol)、HOAT (139 mg、1.019 mmol)、EDC (19

50

5 mg、1.019 mmol)、およびN-メチルモルホリン(0.299 mL、2.72 mmol)を、DMF(6 mL)に溶かし、40℃で24時間攪拌した。反応混合物を、水(20 mL)に注ぎ、酢酸エチル(3×50 mL)で抽出した。合わせた有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥し、オレンジ色の油に濃縮した。残渣をDMSOに溶かし、逆相HPLC(移動相: H₂O中40~60% ACN、0.1% TFA)によって精製した。単離した生成物を、真空オーブンで一晩乾燥し、標題化合物のTFA塩を白色の固体として0.113 g(32%)得た。LCMS E-S(M+H)=408.1. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.80-0.98(m, 3H), 1.06(d, J=7.07 Hz, 4H), 1.46(d, J=6.82 Hz, 6H), 1.52-1.67(m, 2H), 2.17-2.31(m, 4H), 2.37(t, J=7.58 Hz, 2H), 4.36(d, J=4.80 Hz, 2H), 5.02-5.27(m, 1H), 5.91(s, 1H), 7.43(s, 1H), 8.21(s, 1H), 8.62-8.87(m, 1H), 11.54(br. s., 1H).

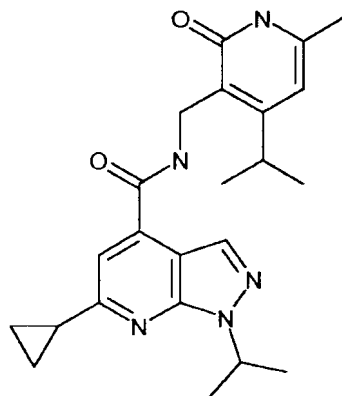
【0218】

実施例8

6-シクロプロピル-1-(1-メチルエチル)-N-{[6-メチル-4-(1-メチルエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル]メチル}-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-カルボキサミド

【0219】

【化51】



【0220】

6-シクロプロピル-1-(1-メチルエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-カルボン酸(250 mg、1.019 mmol)、3-(アミノメチル)-6-メチル-4-(1-メチルエチル)-2(1H)-ピリジノン・TFA(300 mg、1.019 mmol)、HOAT(208 mg、1.529 mmol)、EDC(293 mg、1.529 mmol)、N-メチルモルホリン(0.448 mL、4.08 mmol)、およびDMF(6 mL)から、標題化合物を、実施例7に記載した方法と同じ方法で調製し、そこでは反応時間は48時間であった。(残留出発物質を除去するために)塩基性抽出(basic extraction)した後、最終生成物を、白色の固体として30 mg(7%)回収した。LCMS E-S(M+H)=408.3. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.95-1.16(m, 10H), 1.38-1.54(m, 6H), 2.16(s, 3H), 2.19-2.30(m, 1H), 3.12-3.29(m, 1H), 4.29-4.48(m, 2H), 5.03-5.21(m, 1H), 6.03(s, 1H), 7.39(s, 1H), 8.21(s, 1H), 8.63-8.81(m, 1H), 11.56(s, 1H).

【0221】

実施例9

1-(1-メチルエチル)-N-[(4-メチル-2-オキソ-6-プロピル-1,2

10

20

30

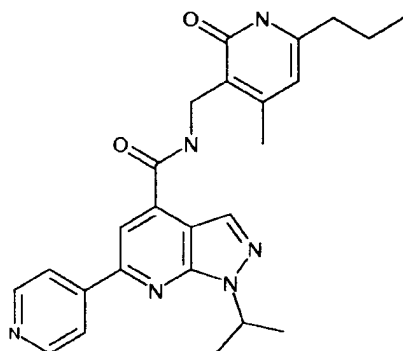
40

50

- ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 6 - (4 - ピリジニル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド

【0222】

【化52】



10

【0223】

1 - (1 - メチルエチル) - 6 - (4 - ピリジニル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸 (192 mg、0.680 mmol)、3 - (アミノメチル) - 4 - メチル - 6 - プロピル - 2 (1H) - ピリジノン・TFA (200 mg、0.680 mmol)、HOAT (139 mg、1.019 mmol)、EDC (195 mg、1.019 mmol)、および N - メチルモルホリン (0.299 mL、2.72 mmol) を、順次 DMF (6 mL) に加え、混合物を、40℃で一晩攪拌した。次に、反応混合物をろ過した。回収した固体をエタノールで洗浄し、乾燥し、最終生成物を白色の固体、0.160 g (53%) として得た。LCMS E-S (M+H) = 445.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.88 (t, 3H), 1.46 - 1.65 (m, 8H), 2.24 (s, 3H), 2.38 (t, J = 7.58 Hz, 2H), 4.43 (d, J = 4.80 Hz, 2H), 5.37 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 8.23 (d, J = 5.81 Hz, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.78 (d, J = 5.31 Hz, 2H), 9.00 (br. s., 1H), 11.56 (s, 1H).

20

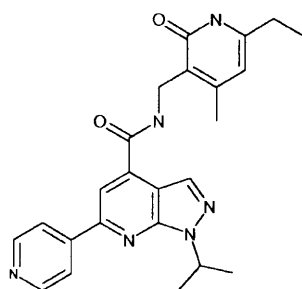
【0224】

実施例 10

N - [(6 - エチル - 4 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - (4 - ピリジニル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド

【0225】

【化53】



40

【0226】

1 - (1 - メチルエチル) - 6 - (4 - ピリジニル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸 (403 mg、1.427 mmol)、3 - (アミノメチル) - 6 - エチル - 4 - メチル - 2 (1H) - ピリジノン・TFA (400 mg、1.427 mmol)、HOAT (291 mg、2.141 mmol)、EDC (1094 mg、5

50

． 7 1 m m o l) 、 N - メチルモルホリン (0 . 6 2 8 m L 、 5 . 7 1 m m o l) 、 およ
び DMF (6 m L) から、 標 題 化 合 物 を 、 実 施 例 9 に 記 載 し た 方 法 と 同 じ 方 法 で 調 製 し た
。 最 終 の 生 成 物 を 、 白 色 の 固 体 、 2 3 2 m g (3 8 %) と し て 回 収 し た 。 L C M S E -
S (M + H) = 4 3 2 . 4 . ¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) δ p p m
1 . 1 4 (t , 3 H) , 1 . 5 6 (d , J = 6 . 5 7 H z , 6 H) , 2 . 2 5 (s , 3
H) , 2 . 4 2 (q , J = 7 . 4 1 H z , 2 H) , 4 . 4 3 (d , J = 4 . 5 5 H z , 2
H) , 5 . 2 9 - 5 . 4 5 (m , 1 H) , 5 . 9 3 (s , 1 H) , 8 . 2 2 (d , J = 6
． 0 6 H z , 2 H) , 8 . 3 0 (s , 1 H) , 8 . 4 5 (s , 1 H) , 8 . 7 8 (d , J
= 5 . 8 1 H z , 2 H) , 9 . 0 1 (t , J = 4 . 5 5 H z , 1 H) , 1 1 . 5 8 (s ,
1 H) .

10

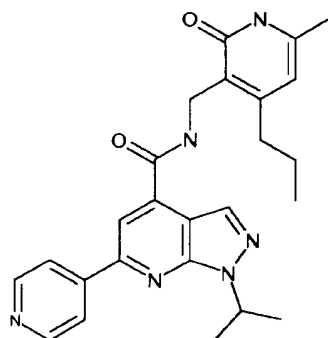
【 0 2 2 7 】

実施例 1 1

1 - (1 - メチルエチル) - N - [(6 - メチル - 2 - オキソ - 4 - プロピル - 1 , 2
- ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 6 - (4 - ピリジニル) - 1 H - ピラゾロ [3
 , 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド

【 0 2 2 8 】

【 化 5 4 】



20

【 0 2 2 9 】

1 - (1 - メチルエチル) - 6 - (4 - ピリジニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b]
ピリジン - 4 - カルボン酸 (1 5 0 m g 、 0 . 5 3 1 m m o l) 、 3 - (アミノメチル)
- 6 - メチル - 4 - プロピル - 2 (1 H) - ピリジノン (1 1 5 m g 、 0 . 5 3 1 m m o
l) 、 E D C (1 2 2 m g 、 0 . 6 3 8 m m o l) 、 H O A t (7 2 . 3 m g 、 0 . 5 3
1 m m o l) 、 および N - メチルモルホリン (0 . 2 3 3 m L 、 2 . 1 2 m m o l) を 、
DMF (5 m L) に 懸 濁 し 、 室 温 で 一 晩 攪 拌 し た 。 水 を 反 応 混 合 物 に 加 え 、 内 容 物 を ろ 過
し た 。 ろ 過 ケ ー ク を 追 加 の 水 (2 ×) で 洗 浄 し た 。 粗 固 形 物 を 、 逆 相 H P L C (移 動 相 :
H ₂ O 中 1 0 ~ 3 0 % A C N 、 0 . 1 % T F A) に よ っ て 精 製 し た 。 次 に 、 単 離 し た 固 体
を 飽 和 N a H C O ₃ で 中 和 し 、 E t O A c (5 × 1 5 m L) で 洗 浄 し た 。 合 わ せ た 有 機 層
を N a ₂ S O ₄ で 乾 燥 し 、 ろ 過 し 、 真 空 下 で 濃 縮 し 、 標 題 化 合 物 を オ フ ホ ワ イ ト 色 の 固 体
、 0 . 0 6 0 g (2 4 %) と し て 得 た 。 L C M S E - S (M + H) = 4 4 5 . 3 . ¹ H
N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) δ p p m 0 . 8 4 - 0 . 9 2 (m , 3 H
) , 1 . 4 7 - 1 . 5 4 (m , 2 H) , 1 . 5 7 (d , J = 6 . 8 2 H z , 6 H) , 2 .
1 4 (s , 3 H) , 2 . 4 8 - 2 . 5 2 (m , 2 H) , 4 . 4 2 - 4 . 4 9 (m , 2 H)
, 5 . 3 3 - 5 . 4 3 (m , 1 H) , 5 . 9 0 - 5 . 9 6 (m , 1 H) , 8 . 2 8 - 8 .
3 7 (m , 3 H) , 8 . 4 4 - 8 . 4 8 (m , 1 H) , 8 . 8 2 - 8 . 8 7 (m , 2 H)
, 8 . 9 9 - 9 . 0 4 (m , 1 H) , 1 1 . 5 8 (s , 1 H) .

30

40

【 0 2 3 0 】

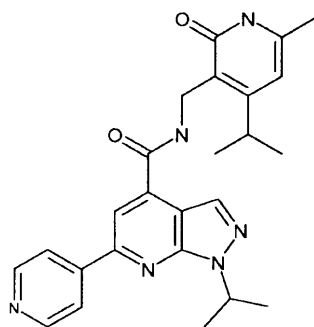
実施例 1 2

1 - (1 - メチルエチル) - N - { [6 - メチル - 4 - (1 - メチルエチル) - 2 - オ
キソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル] メチル } - 6 - (4 - ピリジニル) - 1 H -
ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド

50

【0231】

【化55】



10

【0232】

1 - (1 - メチルエチル) - 6 - (4 - ピリジニル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸 (288mg、1.019mmol)、3 - (アミノメチル) - 6 - メチル - 4 - (1 - メチルエチル) - 2 (1H) - ピリジノン・TFA (300mg、1.019mmol)、HOAT (208mg、1.529mmol)、EDC (782mg、4.08mmol)、およびN - メチルモルホリン (0.448mL、4.08mmol) のDMF溶液 (6mL) を、一晚40℃で攪拌した。室温に冷やした後、反応混合物を、H₂O (50mL) およびEtOAc (50mL) に注いだ。水層を、EtOAc (2×50mL) で抽出した。有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。残渣を、DMSOに溶かし、逆相 (H₂O中15～40%ACN、0.1%TFA) によって精製した。生成物画分を、重炭酸ナトリウムに注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮し、標題化合物を白色の固体として得た (123mg、収率27%)。LCMS E - S (M+H) = 445.4. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.10 (m, 6H), 1.56 (m, 6H), 2.17 (s, 3H), 3.17 - 3.28 (m, 1H), 4.45 - 4.56 (m, 2H), 5.29 - 5.43 (m, 1H), 5.99 - 6.12 (m, 1H), 8.16 - 8.23 (m, 2H), 8.24 - 8.29 (m, 1H), 8.40 - 8.46 (m, 1H), 8.71 - 8.82 (m, 2H), 8.96 - 9.04 (m, 1H), 11.53 - 11.63 (m, 1H).

20

30

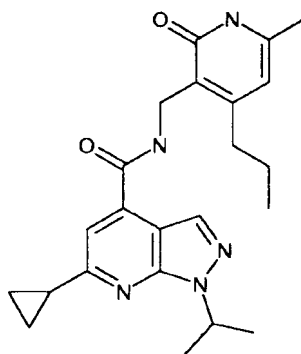
【0233】

実施例13

6 - シクロプロピル - 1 - (1 - メチルエチル) - N - [(6 - メチル - 2 - オキソ - 4 - プロピル - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド

【0234】

【化56】



40

【0235】

1 - (1 - メチルエチル) - 6 - (シクロプロピル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b]

50

ピリジン-4-カルボン酸 (150 mg、0.612 mmol) から、標題化合物を、実施例 11 に記載した方法と同じ方法で調製した。生成物を、白色の固体、0.043 g (16%) として回収した。LCMS E-S (M+H) = 408.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.89 (t, J=7.20 Hz, 3H), 1.06 (d, J=2.78 Hz, 3H), 1.08 (br. s., 1H), 1.47 (d, J=6.57 Hz, 8H), 1.49–1.57 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.19–2.30 (m, 1H), 4.38 (d, J=4.80 Hz, 2H), 5.03–5.18 (m, 1H), 5.92 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.69–8.76 (m, 1H), 11.55 (s, 1H).

【0236】

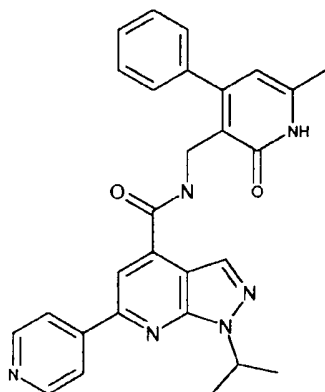
10

実施例 14

1-(1-メチルエチル)-N-[(6-メチル-2-オキソ-4-フェニル-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-6-(4-ピリジニル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-カルボキサミド

【0237】

【化57】



20

【0238】

1-(1-メチルエチル)-6-(4-ピリジニル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-カルボン酸 (150 mg、0.531 mmol) および 3-(アミノメチル)-6-メチル-4-フェニル-2(1H)-ピリジノン (133 mg、0.531 mmol) から、標題化合物を、実施例 11 に記載した方法と同じ方法で調製した。生成物を、白色の固体、0.041 g (15%) として回収した。LCMS E-S (M+H) = 479.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.57 (d, J=6.82 Hz, 6H) 2.23 (s, 3H) 4.23–4.27 (m, 2H) 5.33–5.42 (m, 1H) 6.02–6.04 (m, 1H) 7.35–7.42 (m, 1H) 7.43 (s, 4H) 8.23–8.26 (m, 1H) 8.34–8.39 (m, 2H) 8.41–8.42 (m, 1H) 8.84–8.88 (m, 2H) 8.91–8.96 (m, 1H) 11.91 (s, 1H).

30

【0239】

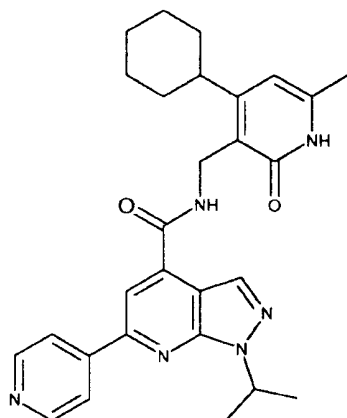
40

実施例 15

N-[(4-シクロヘキシル-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-1-(1-メチルエチル)-6-(4-ピリジニル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-カルボキサミド

【0240】

【化 5 8】



10

【0241】

DMF (3 mL) 中の 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - (4 - ピリジニル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸 (169 mg、0.6 mmol)、3 - (アミノメチル) - 4 - シクロヘキシル - 6 - メチル - 2 (1H) - ピリジノントリフルオロアセテート (221 mg、0.660 mmol)、EDC (150 mg、0.780 mmol)、HOAT (106 mg、0.780 mmol)、および N - メチルモルホリン (0.264 mL、2.400 mmol) の混合物を、室温で 6 日間攪拌した。水 (15 mL) をスラリーに加え、それを 1 時間攪拌した。次に、沈殿物を真空ろ過によって回収し、EtOH (4 mL) で洗い流し、固体を真空オーブンで一晩乾燥し、標題化合物をオフホワイト色の固形物 (137 mg、45%) として得た。LCMS E - S (M + H) = 485. 2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ ppm 1.09 - 1.44 (m, 5H), 1.56 (d, J = 6.57 Hz, 6H), 1.55 - 1.72 (m, 5H), 2.15 (s, 3H), 2.80 - 2.92 (m, 1H), 4.53 (d, J = 4.55 Hz, 2H), 5.36 (spt, J = 6.53 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 8.18 - 8.23 (m, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.75 - 8.82 (m, 2H), 9.01 (t, J = 4.55 Hz, 1H), 11.59 (s, 1H).

20

30

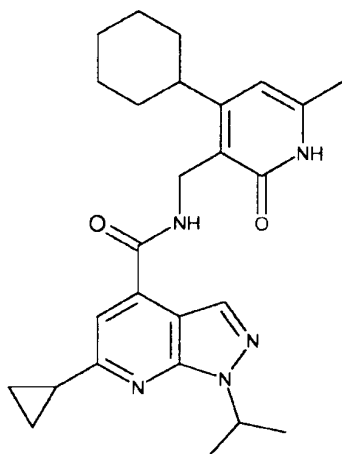
【0242】

実施例 16

N - [(4 - シクロヘキシル - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 6 - シクロプロピル - 1 - (1 - メチルエチル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド

【0243】

【化 5 9】



40

50

【0244】

6 - シクロプロピル - 1 - (1 - メチルエチル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸 (147 mg、0.60 mmol)、3 - (アミノメチル) - 4 - シクロヘキシル - 6 - メチル - 2 (1H) - ピリジノントリフルオロアセテート (221 mg、0.660 mmol)、EDC (150 mg、0.780 mmol)、HOAT (106 mg、0.780 mmol)、N - メチルモルホリン (0.264 mL、2.40 mmol) および DMF (3 mL) から、標題化合物を、実施例 15 に記載した方法と同じ方法で調製し、そこでは攪拌時間は 3 日、および最終生成物を EtOH で処理なかった。最終生成物を、193 mg (68%) 回収した。LCMS E - S (M+H) = 448.4. ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ ppm 1.01 - 1.11 (m, 4H), 1.15 - 1.43 (m, 5H), 1.47 (d, J = 6.57 Hz, 6H), 1.55 - 1.76 (m, 5H), 2.15 (s, 3H), 2.19 - 2.28 (m, 1H), 2.83 (t, J = 11.12 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 5.05 Hz, 2H), 5.12 (spt, J = 6.69 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.74 (t, J = 4.80 Hz, 1H), 11.56 (s, 1H).

10

【0245】

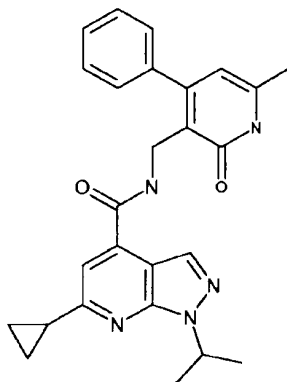
実施例 17

6 - シクロプロピル - 1 - (1 - メチルエチル) - N - [(6 - メチル - 2 - オキソ - 4 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド

20

【0246】

【化60】



30

【0247】

1 - (1 - メチルエチル) - 6 - (シクロプロピル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸 (150 mg、0.612 mmol) および 3 - (アミノメチル) - 6 - メチル - 4 - フェニル - 2 (1H) - ピリジノン (153 mg、0.612 mmol) から、標題化合物を、実施例 11 に記載した方法と同じ方法で調製した。生成物を、白色の固体、0.067 g (24%) として回収した。LCMS E - S (M+H) = 442.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ ppm 1.04 - 1.11 (m, 3H), 1.47 (d, J = 6.57 Hz, 5H), 2.22 (s, 3H), 2.24 - 2.29 (m, 1H), 3.17 (d, J = 5.31 Hz, 2H), 4.07 - 4.15 (m, 1H), 4.19 (d, J = 4.29 Hz, 2H), 5.06 - 5.18 (m, 1H), 6.01 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.38 - 7.49 (m, 5H), 8.18 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 11.88 (s, 1H).

40

【0248】

実施例 18

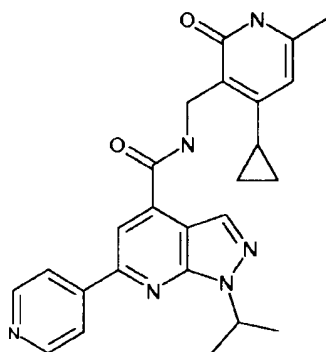
N - [(4 - シクロプロピル - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリ

50

ジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - (4 - ピリジニル) - 1H - ピラゾ
ロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド

【0249】

【化61】



10

【0250】

1 - (1 - メチルエチル) - 6 - (4 - ピリジニル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸 (100 mg、0.354 mmol)、3 - (アミノメチル) - 4 - シクロプロピル - 6 - メチル - 2 (1H) - ピリジノン (104 mg、0.354 mmol)、EDC (81 mg、0.425 mmol)、HOAt (48 mg、0.354 mmol)、および N - メチルモルホリン (0.156 mL、1.42 mmol) を、DMF (5 mL) に懸濁し、室温で一晩攪拌した。内容物をろ過し、エタノールで洗浄し、次に真空下で濃縮した。粗固体を、逆相 HPLC (移動相: H₂O 中 20 ~ 40%、ACN、0.1% TFA) によって精製した。単離固体を、次に飽和 NaHCO₃ を中和し、EtOAc (3×) で洗浄した。合わせた有機層を、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮し、標題化合物をオフホワイト色の固体、0.042 g (26%) として得た。LCMS E - S (M+H) = 443.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ ppm 0.71 - 0.78 (m, 2H), 0.94 (dd, J = 8.34, 2.27 Hz, 2H), 1.57 (d, J = 6.57 Hz, 6H), 2.12 (s, 3H), 2.13 - 2.18 (m, 1H), 4.62 (d, J = 4.80 Hz, 2H), 5.38 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.44 - 8.54 (m, 3H), 8.91 (d, J = 6.06 Hz, 2H), 9.04 (s, 1H), 11.51 (br. s., 1H).

20

30

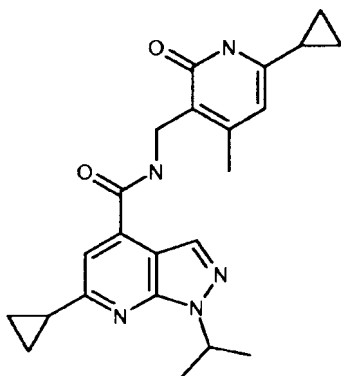
【0251】

実施例 19

6 - シクロプロピル - N - [(6 - シクロプロピル - 4 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド

【0252】

【化62】



40

50

【0253】

4 mL の DMSO の溶液に、6 - シクロプロピル - 1 - (1 - メチルエチル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸 (0.11 g、0.448 mmol)、3 - (アミノメチル) - 6 - シクロプロピル - 4 - メチル - 2 (1H) - ピリジノン塩酸塩 (0.106 g、0.493 mmol)、1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール (0.073 g、0.538 mmol)、EDC (0.103 g、0.538 mmol)、次いで N - メチルモルホリン (0.197 mL、1.79 mmol) を注射器を用いて順次加えた。一晩室温で攪拌した後、懸濁液を、50 mL の水で希釈し、15 分間攪拌した。室温で 15 分間おいた後、反応混合物をろ過し、回収した固体を、追加の水で洗浄した。次に、真空オーブン中で 45 °C にて 4 時間乾燥した。生成物を 0.165 g (89%) 得た。LCMS E - S (M + H) = 406.5. ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ ppm 0.76 - 0.82 (m, 2H), 0.91 - 0.98 (m, 2H), 1.03 - 1.12 (m, 4H), 1.46 (d, J = 6.82 Hz, 6H), 1.74 - 1.84 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.21 - 2.31 (m, 1H), 4.34 (d, J = 5.05 Hz, 2H), 5.05 - 5.18 (m, 1H), 5.73 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.72 (t, J = 4.93 Hz, 1H), 11.61 (br. s., 1H).

10

【0254】

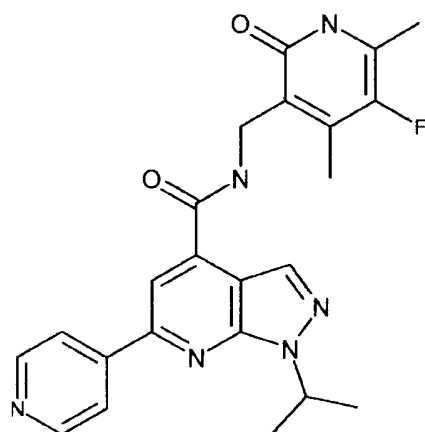
実施例 20

N - [(5 - フルオロ - 4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル)メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - (4 - ピリジニル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド

20

【0255】

【化 63】



30

【0256】

DMF (3 mL) 中の 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - (4 - ピリジニル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸 (169 mg、0.60 mmol)、3 - (アミノメチル) - 5 - フルオロ - 4, 6 - ジメチル - 2 (1H) - ピリジノン塩酸塩 (136 mg、0.660 mmol)、EDC (150 mg、0.780 mmol)、HOAT (106 mg、0.780 mmol)、および N - メチルモルホリン (0.264 mL、2.400 mmol) の混合物を、室温で 3 日間攪拌した。水 (15 mL) をスラリーに加え、それを 1 時間攪拌した。次に、沈殿物を真空ろ過によって回収し、EtOH (4 mL) で洗い流し、固体を真空オーブンで一晩乾燥し、標題化合物を 220 mg (76%) 得た。LCMS E - S (M + H) = 435.0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ ppm 1.56 (d, 7H), 2.18 (d, J = 2.78 Hz, 3H), 2.25 (d, J = 2.02 Hz, 3H), 4.45 (d, J = 4.80 Hz, 2H), 5.37 (spt, J = 6.65 Hz, 1H), 8.19 - 8.25 (m, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.74 - 8.81 (m, 2H)

40

50

, 9.07 (t, J=4.80 Hz, 1H), 11.66 (br. s., 1H).

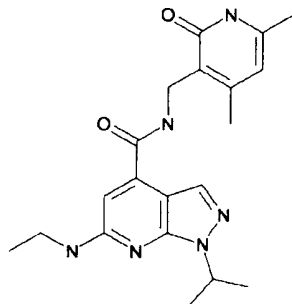
【0257】

実施例 21

N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-6-(エチルアミノ)-1-(1-メチルエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-カルボキサミド

【0258】

【化64】



10

【0259】

攪拌子、セプタム蓋および窒素注入口を備えた、10 mL マイクロ波バイアルに、6-クロロ-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-1-(1-メチルエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-カルボキサミド (23 mg, 0.062 mmol) およびエタノール (1 mL) を加えた。次に、攪拌した懸濁液にエチルアミン (0.100 mL, 1.230 mmol) を注射器を用いて1度に加えた。密閉した反応混合物を、110℃で40分間照射 (マイクロ波) し、続いて0.1 mL エチルアミンを加え、さらに7時間130℃で照射した。室温に冷やした後、揮発性物質の約50%を窒素の気流によって除去した。反応混合物を、水 (20 mL) で希釈し、10分間攪拌した。次に、混合物をろ過し、回収した固体を水で洗浄した。固体を、真空オーブン中で50℃にて18時間乾燥し、標題化合物を0.17 g (71%) 得た。LCMS E-S (M+H) = 383.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.17 (t, J=7.07 Hz, 3H), 1.43 (d, J=6.57 Hz, 6H), 2.12 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 3.35-3.39 (m, 2H), 4.31 (d, J=5.05 Hz, 2H), 4.89-5.01 (m, 1H), 5.89 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 7.18 (t, J=5.31 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.44 (t, J=5.05 Hz, 1H), 11.55 (br. s., 1H).

20

30

【0260】

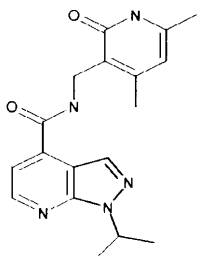
実施例 22

N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-1-(1-メチルエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-カルボキサミド

40

【0261】

【化65】



50

【0262】

三又注入口 (3-way inlet) をつけた 50 mL 丸底フラスコに、10% Pd/C (0.071 g、0.033 mmol) を置き、続いて N₂ で脱気し、次に 2 mL エタノールを加えた。次に、攪拌したスラリーに、6-クロロ-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-1-(1-メチルエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-カルボキサミド (25 g、0.669 mmol) を加えた。追加のエタノール (8 mL) および THF (10 mL) を少し暖めながら加え、溶けやすくした。攪拌した内容物を冷やし (15 分間)、次に H₂ のバルーンをつけ、室温で一晩攪拌した。次に、内容物を N₂ でパージした。次に、混合物を 10% MeOH/DCM (20 mL) で希釈し、10 分間攪拌し、セライトに通してろ過した。ろ液を、真空下で濃縮し、粗固体をエタノールでトリチュレーションした。ろ過し、回収した固体を追加の (冷) エタノールで洗浄した後、固体を 15 分間空気乾燥し、次に真空オーブンで 40 °C にて一晩乾燥した。最終生成物を、185 mg (80%) 回収した。LCMS E-S (M+H) = 340.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.50 (d, J=6.82 Hz, 6H), 2.13 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 4.37 (d, J=4.80 Hz, 2H), 5.18–5.31 (m, 1H), 5.89 (s, 1H), 7.54 (d, J=4.80 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.63 (d, J=4.55 Hz, 1H), 8.82 (t, J=4.93 Hz, 1H), 11.56 (s, 1H).

10

【0263】

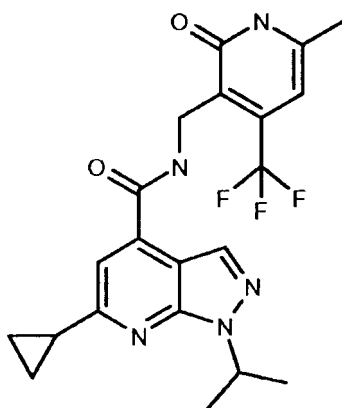
20

実施例 23

6-シクロプロピル-1-(1-メチルエチル)-N-{[6-メチル-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル]メチル}-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-カルボキサミド

【0264】

【化66】



30

【0265】

6-シクロプロピル-1-(1-メチルエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-カルボン酸 (0.12 g、0.489 mmol)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール (0.100 g、0.734 mmol)、3-(アミノメチル)-6-メチル-4-(トリフルオロメチル)-2(1H)-ピリジノン (0.154 g、0.636 mmol)、DMSO (3.0 mL)、N-メチルモルホリン (0.215 mL、1.957 mmol)、および EDC (0.141 g、0.734 mmol) から、標題化合物を、実施例 19 に記載した方法と同じ方法で調製した。粗固体を、シリカゲルクロマトグラフィー (溶離液：勾配 5~100% の 10% 2M NH₃ (MeOH/DCM 中) および DCM) によって精製し、回収した生成物を真空オーブンで 5 時間乾燥した。最終生成物を 0.112 g (50%) 回収した。LCMS E-S (M+H) = 434.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.03–1.12 (m,

40

50

4 H), 1.47 (d, $J = 6.82$ Hz, 6 H), 2.20–2.33 (m, 4 H), 4.34–4.54 (m, 2 H), 5.12 (quin, $J = 6.63$ Hz, 1 H), 6.33 (s, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 8.70 (t, $J = 4.04$ Hz, 1 H), 12.43 (s, 1 H).

【0266】

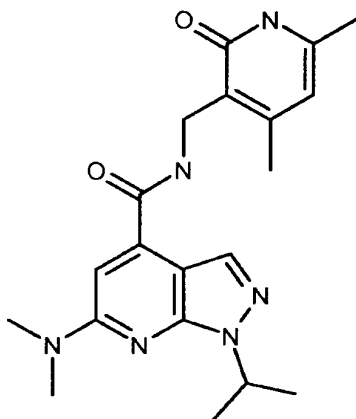
実施例 24

6 - (ジメチルアミノ) - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド

【0267】

10

【化67】



20

【0268】

6 - クロロ - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド (23 mg, 0.062 mmol)、エタノール (0.7 mL)、およびジメチルアミン (0.461 mL, 0.923 mmol) から、標題化合物を、実施例 21 に記載した方法と同じ方法で調製した。生成物を、真空オーブン中で 50 °C にて 5 時間乾燥し、0.016 g (67%) 回収した。LCMS E - S ($M + H$) = 383.3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.44 (d, $J = 6.57$ Hz, 6 H), 2.05–2.25 (m, 6 H), 3.14 (s, 6 H), 4.34 (d, $J = 4.80$ Hz, 2 H), 4.99 (dt, $J = 13.39, 6.69$ Hz, 1 H), 5.89 (s, 1 H), 6.94 (s, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 8.64 (t, $J = 4.93$ Hz, 1 H), 11.56 (br. s., 1 H).

30

【0269】

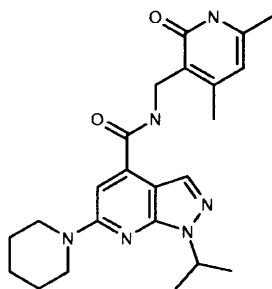
実施例 25

N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - (1 - ピペリジニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド

40

【0270】

【化 6 8】



10

【0 2 7 1】

攪拌子を入れた10 mL反応バイアルに、6-クロロ-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-1-(1-メチルエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-カルボキサミド(.060 g、0.160 mmol)、エタノール(1.5 mL)、次いでピペリジン(0.318 mL、3.21 mmol)を注射器を用いて一度に加えた。内容物に蓋をかぶせ、熱ブロックに置き、120℃で18時間加熱した。室温に冷やした後、反応混合物を水(40 mL)で希釈し、pH 6~7に調整し、15分間攪拌した。内容物をろ過し、水で洗浄した。生成物を、真空オーブン中で50℃にて5時間乾燥した。生成物を、57 mg (82%)得た。LCMS E-S (M+H) = 422.8. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ

20

ppm 1.43 (d, J=6.82 Hz, 6H), 1.53-1.67 (m, 6H), 2.12 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 3.61-3.73 (m, 4H), 4.34 (d, J=5.05 Hz, 2H), 4.91-5.04 (m, 1H), 5.89 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.65 (t, J=4.93 Hz, 1H), 11.51 (br. s., 1H).

【0 2 7 2】

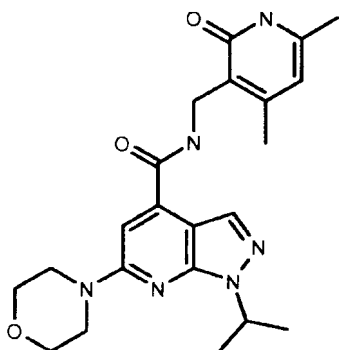
実施例 26

N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-1-(1-メチルエチル)-6-(4-モルホリニル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-カルボキサミド

30

【0 2 7 3】

【化 6 9】



40

【0 2 7 4】

かくはん子を入れた10 mL反応バイアルに、6-クロロ-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-1-(1-メチルエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-カルボキサミド(.060 g、0.160 mmol)、エタノール(1.5 mL)、次いでモルホリン(0.280 mL、3.21 mmol)を注射器を用いて一度に加えた。内容物に蓋をかぶせ、熱ブロックに置き、120℃で18時間加熱し、次に135℃2時間加熱した。室温に冷やした後、反応混

50

化合物を水（40 mL）で希釈し、pH 6～7に調整し、15分間攪拌した。内容物をろ過し、水で洗浄した。生成物を、真空オーブン中で50℃にて5時間乾燥した。生成物を、57 mg（79%）得た。LCMS E-S (M+H) = 425.0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.44 (d, J = 6.57 Hz, 6H), 2.12 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 3.56–3.66 (m, 4H), 3.69–3.78 (m, 4H), 4.35 (d, J = 4.80 Hz, 2H), 5.00 (quin, J = 6.63 Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.65 (t, J = 4.93 Hz, 1H), 11.56 (br. s., 1H).

【0275】

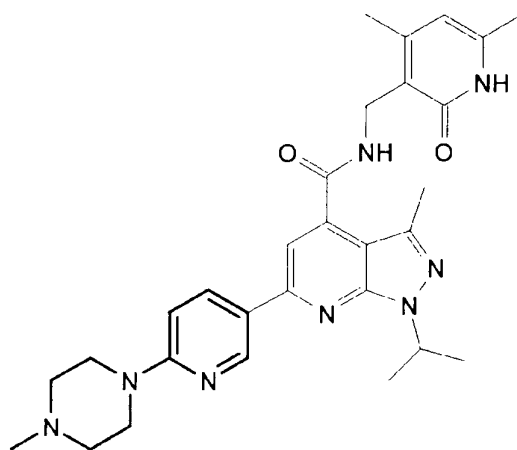
10

実施例 27

N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - [6 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) - 3 - ピリジニル] - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド

【0276】

【化70】



20

【0277】

30

10 mL マイクロ波バイアルに、6 - クロロ - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド (70 mg、0.180 mmol)、1 - メチル - 4 - [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) - 2 - ピリジニル] ピペラジン (71.1 mg、0.235 mmol)、DMSO (2.0 mL) および炭酸ナトリウム (0.271 mL、0.541 mmol) を加え、混合物を10分間窒素下で脱気した。ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド (10.13 mg、0.014 mmol) を加え、内容物を密閉した。混合物を、140℃で8時間照射 (マイクロ波) した。次に、反応混合物を水 (5 mL) でクエンチし、ろ過した。粗生成物を、水で洗浄し、乾燥し、次にシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: 0～15% (9:1 MeOH/NH₄OH) /DCMの勾配) によって精製した。結果として生じた生成物を、MeOHおよび1N HClで処理した。混合物を真空下で濃縮し、高真空下で乾燥し、HCl塩として42 mg (36%) 回収した。LCMS E-S (M+H) = 529.0 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.50 (d, 6H), 2.13 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.81 (d, J = 4.55 Hz, 3H), 3.03–3.21 (m, 2H), 3.41 (br. s., 2H), 3.52 (d, J = 11.37 Hz, 2H), 4.39 (d, J = 5.05 Hz, 2H), 4.56 (d, J = 14.40 Hz, 2H), 5.23 (quin, J = 6.63 Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 7.19 (d, J = 9.09 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 8.5

40

50

0 (dd, $J = 9.09, 2.27$ Hz, 1H), 8.73 (t, $J = 4.93$ Hz, 3H), 8.98 (d, $J = 2.02$ Hz, 3H), 10.97–11.21 (m, 2H)

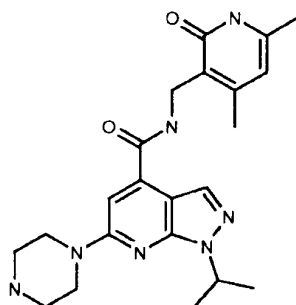
【0278】

実施例 28

N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - (1 - ピペラジニル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド

【0279】

【化 71】



10

【0280】

攪拌子を備えた 10 mL マイクロ波バイアルに、6 - クロロ - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド (0.060 g, 0.160 mmol)、エタノール (1.5 mL)、および 1, 1 - ジメチルエチル 1 - ピペラジニルカルボキシレート (0.299 g, 1.605 mmol) を加えた。攪拌した懸濁液を、熱ブロックに置き、120℃で18時間加熱し、次に160℃で2時間照射 (マイクロ波) した。内容物を室温に冷やし、水 (40 mL) に希釈し、次に pH 6~7 に調整し、15 分間攪拌した。内容物をろ過し、水で洗浄し、次に高真空オーブン中で50℃にて5時間乾燥した。回収した固体 (52 mg) を CH_2Cl_2 / TFA (3 mL, 2:1) に溶かし、室温で2時間攪拌した。揮発性物質を、真空下で除去し、残渣を得て、次にそれをクロロホルム中の CH_2Cl_2 および 10% 2M アンモニア (メタノール中) に溶かした。粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: 10% 2M アンモニア (メタノール/クロロホルム中) およびジクロロメタンの勾配) によって精製した。単離した固体を、真空オーブン中で45℃にて18時間乾燥し、最終の生成物を 38 mg (収率 55%) 得た。LCMS E-S (M+H) = 423.9. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.43 (d, $J = 6.82$ Hz, 6H), 2.08–2.24 (m, 6H), 2.75–2.89 (m, 4H), 3.53–3.64 (m, 4H), 4.34 (d, $J = 4.80$ Hz, 2H), 4.98 (quin, $J = 6.69$ Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.65 (t, $J = 4.93$ Hz, 1H), 11.55 (br. s., 1H).

20

30

【0281】

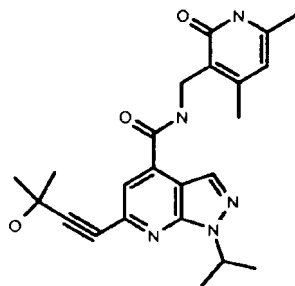
40

実施例 29

N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 6 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 1 - ブチン - 1 - イル) - 1 - (1 - メチルエチル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド

【0282】

【化 7 2】



10

【0283】

10 mL マイクロ波バイアルに、6-クロロ-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-1-(1-メチルエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-カルボキサミド(.15 g、0.401 mmol)、ヨウ化ナトリウム(0.012 g、0.080 mmol)、亜鉛(5.25 mg、0.080 mmol)、DMSO(2.5 mL)、トリエチルアミン(0.112 mL、0.802 mmol)、およびDBU(0.121 mL、0.802 mmol)を順次加えた。懸濁液を攪拌し、窒素で5分間脱気し、エマルションを形成させた。次に、2-メチル-3-ブチン-2-オール(0.194 mL、2.006 mmol)およびPd(Ph₃P)₄(0.046 g、0.040 mmol)を加えた。攪拌した内容物を、90℃で3時間加熱し、次に室温に冷やした。反応混合物を、水および20% THF/EtOAcの溶液に注ぎ、攪拌した。層を分離し、有機層をブラインで洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥し、次にセライトに通してろ過し、フィルターパッドを追加のEtOAcで洗浄した。ろ液を真空中で濃縮し、粗残渣を高真空ポンプで一晩乾燥した。粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー(溶離液: 5~80%の、10% 2M アンモニア(メタノール中))を含有するジクロロメタン/クロロホルムの勾配)によって精製した。回収した生成物を、真空オーブン中で45℃にて一晩乾燥し、最終の生成物を0.116 g(収率67%)得た。LCMS E-S(M+H)=421.9. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.44-1.55(m, 12H), 2.13(s, 3H), 2.20(s, 3H), 4.35(d, J=4.80 Hz, 2H), 5.15-5.26(m, 1H), 5.70(s, 1H), 5.89(s, 1H), 7.65(s, 1H), 8.38(s, 1H), 8.93(t, J=4.80 Hz, 1H), 11.55(s, 1H).

20

30

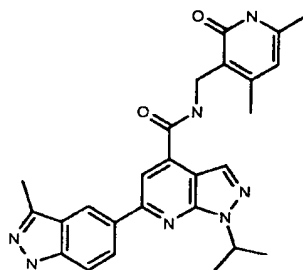
【0284】

実施例 30

N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-1-(1-メチルエチル)-6-(3-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-カルボキサミド

【0285】

【化 7 3】



【0286】

10 mL マイクロ波バイアルに、6-クロロ-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ

50

- 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド (0.12 g、0.321 mmol)、1, 1 - ジメチルエチル 3 - 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) - 1H - インダゾール - 1 - カルボキシラート (0.138 g、0.385 mmol)、リン酸カリウム (三塩基) (0.204 g、0.963 mmol)、1, 4 - ジオキサン (3 mL)、および水 (0.75 mL) を、順次加えた。攪拌した懸濁液を、窒素で10分間脱気し、そこでは、エマルションが形成した。次に、PdCl₂ (dppf) - CH₂Cl₂ 付加物 (0.039 g、0.048 mmol) を加え、内容物を熱ブロックに置き、105℃で一晩攪拌した。室温に冷やした後、反応混合物をEtOAcで希釈し、セライトに通してろ過した。フィルターパッドを、50% THF/EtOAcで洗浄した。シリカゲルを、合わせたろ液に加え、混合物を、真空下で濃縮して固体にした。内容物を、シリカゲルクロマトグラフィー (乾燥充てん (dry loaded)、溶離液: 10% 2M アンモニア (メタノール中) を含有するジクロロメタン/クロロホルムの5~80%勾配) によって精製した。単離した固体を、真空オーブン中で45℃にて一晩乾燥し、最終の生成物を0.126 g (81%) 得た。LCMS E-S (M+H) = 470.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.56 (d, J=6.57 Hz, 6H), 2.13 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 4.43 (d, J=5.05 Hz, 2H), 5.31-5.43 (m, 1H), 5.91 (s, 1H), 7.60 (d, J=8.84 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.29-8.37 (m, 2H), 8.60 (s, 1H), 8.97 (t, J=5.05 Hz, 1H), 11.58 (br. s., 1H), 12.84 (s, 1H).

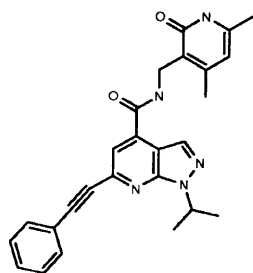
【0287】

実施例 31

N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - (フェニルエチニル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド

【0288】

【化74】



【0289】

10 mL マイクロ波バイアルに、6 - クロロ - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド (0.125 g、0.334 mmol)、ヨウ化ナトリウム (10.02 mg、0.067 mmol) および亜鉛 (4.37 mg、0.067 mmol)、DMSO (2.5 mL)、トリエチルアミン (0.093 mL、0.669 mmol) および DBU (0.101 mL、0.669 mmol) を、順次加えた。攪拌した懸濁液を、窒素で5分間脱気し、そこでは、エマルションが形成した。次に、フェニルアセチレン (0.110 mL、1.003 mmol) および Pd(PPh₃)₄ (0.039 g、0.033 mmol) を加えた。密閉した反応混合物を熱ブロックに置き、90℃で3時間攪拌し、次に室温に一晩冷やした。内容物を、水および20% THF/EtOAcに注ぎ、攪拌し、層を分離した。有機層を、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。フィルターパッドを、追加のEtOAc

cで洗浄した。合わせたろ液を、真空下で黄色／オレンジ色の残渣に濃縮し、それを高真空ポンプで乾燥した。次に、粗固形物をシリカゲルに予め吸着させ、シリカゲルクロマトグラフィー（乾燥充てん（dry loaded）、溶離液：10% 2M アンモニア（メタノール中）を含有するジクロロメタン／クロロホルムの5～80%勾配）によって精製した。単離した生成物を、黄色の固体として得て、次にそれを逆相HPLC（移動相：20～90% H₂O中ACN、0.1% TFA、勾配時間：8分）によってさらに精製した。単離した固体を10% MeOH／CH₂Cl₂に溶かし、0.6 gのSilicycléカーボネート樹脂で30分間処理した。内容物をセライトに通してろ過し、フィルターパッドを追加の10% MeOH／CH₂Cl₂で洗浄した。合わせたろ液を真空下で濃縮し、固体を得て、それを真空オーブンで18時間乾燥した。最終生成物を、0.045 g（30%）回収した。LCMS E-S（M+H）=440.2. ¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ ppm 1.51（d, J=6.82 Hz, 6H）, 2.13（s, 3H）, 2.21（s, 3H）, 4.37（d, J=4.80 Hz, 2H）, 5.18–5.33（m, 1H）, 5.90（s, 1H）, 7.45–7.56（m, 3H）, 7.64–7.73（m, 2H）, 7.86（s, 1H）, 8.42（s, 1H）, 8.92（t, J=4.80 Hz, 1H）, 11.55（br. s., 1H）.

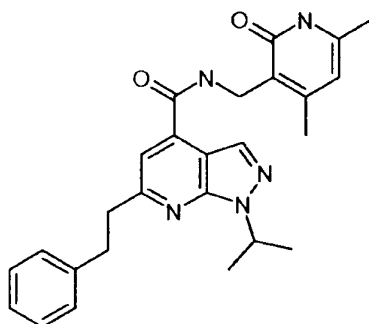
【0290】

実施例32

N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-1-(1-メチルエチル)-6-(2-フェニルエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-カルボキサミド

【0291】

【化75】



【0292】

エタノール（1 mL）中のパラジウム炭素（0.063 g、0.059 mmol）懸濁液に、窒素下で、N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-1-(1-メチルエチル)-6-(4-ピリジニルエチニル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-カルボキサミド（0.13 g、0.295 mmol）、次にエタノール（5 mL）およびテトラヒドロフラン（THF）（1.5 mL）を加えた。懸濁液を水素の雰囲気（約1気圧、バルーン）下で一晩攪拌した。次に、反応混合物を窒素で抜き、10% MeOH／DCMで希釈した。セライトを加え、内容物を15分間攪拌し、次にセライト（分析グレード）に通してろ過し、10% MeOH／DCMで洗浄した。ろ液を真空下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：5～95%の、10% 2M アンモニア（メタノール中）を含有するジクロロメタン／クロロホルムの勾配）によって精製した。回収した固体を、真空オーブン中で45℃にて18時間乾燥した。最終生成物を、0.112 g（84%）回収した。LCMS E-S（M+H）=445.3. ¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ ppm 1.46（d, J=6.57 Hz, 6H）, 2.13（s, 3H）, 2.21（s, 3H）, 3.08–3.18（m, 2H）, 3.22–3.29（m, 2H）, 4.36（d, J=5.05 Hz, 2H）, 5.18（quin, J=6.69 Hz, 1H）, 5.90（s, 1H）, 7.28（d, J=6.06 Hz, 2H）, 7.53（s, 1H）, 8.26（s

, 1H), 8.38–8.47 (m, 2H), 8.72 (t, J = 5.05 Hz, 1H), 11.56 (s, 1H).

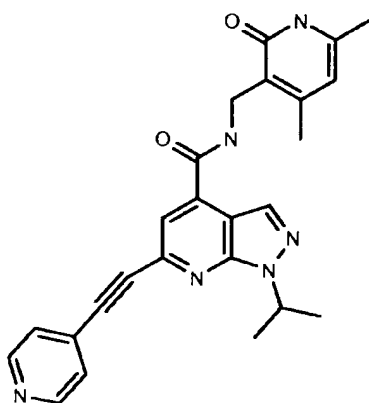
【0293】

実施例33

N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-1-(1-メチルエチル)-6-(4-ピリジニルエチニル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-カルボキサミド

【0294】

【化76】



【0295】

6-クロロ-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-1-(1-メチルエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-カルボキサミド(.15g、0.401mmol)、ヨウ化ナトリウム(0.012g、0.080mmol)、亜鉛(5.25mg、0.080mmol)、DMSO(4.0mL)、トリエチルアミン(0.168mL、1.204mmol)、DBU(0.121mL、0.802)、4-エチニルピリジン(0.112g、0.802mmol)、およびPd(Ph₃P)₄(0.046g、0.040mmol)から、標題化合物を、実施例31に記載した方法と同じ方法で調製した。粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー(溶離液:10%2Mアンモニア(メタノール中)を含有する、DCMおよびクロロホルムの5~100%の勾配)によって精製した。単離した生成物を、真空オーブンで18時間乾燥し、最終生成物、0.032g(18%)を得た。LCMS E-S (M+H)=441.1. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.51(d, J=6.57Hz, 6H), 2.13(s, 3H), 2.21(s, 3H), 4.37(d, J=4.80Hz, 2H), 5.20–5.32(m, 1H), 5.90(s, 1H), 7.62–7.69(m, 2H), 7.93(s, 1H), 8.45(s, 1H), 8.67–8.75(m, 2H), 8.93(t, J=4.80Hz, 1H), 11.55(s, 1H).

【0296】

実施例34

N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-1-(1-メチルエチル)-6-(フェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-カルボキサミド

【0297】

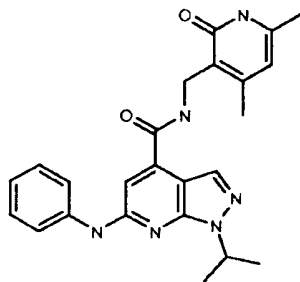
10

20

30

40

【化 77】



10

【0298】

10 mL マイクロ波バイアルに、6 - クロロ - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド (0.100 g、0.267 mmol)、炭酸セシウム (0.305 g、0.936 mmol)、1, 4 - ジオキサン (2.5 mL) およびアニリン (0.049 mL、0.535 mmol) を、順次加えた。攪拌した懸濁液を、窒素で10分間脱気した。次に、BINAP (0.033 g、0.053 mmol) および酢酸パラジウム (II) (6.01 mg、0.027 mmol) を加えた。密閉した混合物を、105℃で一晩攪拌した。室温に冷やした後、内容物をEtOAcに注ぎ、セライトに通してろ過した。フィルターパッドを、追加の50% THF/EtOAcで洗浄した。合わせたろ液を、シリカゲルで処理し、真空下で濃縮した。粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー (乾燥充てん (dry loaded)、溶離液: 10% 2M アンモニア (メタノール中) を含有する、DCM およびクロロホルムの5~80% 勾配) によって精製した。単離した固体を、真空オーブンで一晩乾燥し、最終生成物を、0.061 g (52%) 回収した。LCMS E-S (M+H) = 431.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.50 (d, J = 6.57 Hz, 6H), 2.13 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 4.35 (d, J = 5.05 Hz, 2H), 4.98–5.11 (m, 1H), 5.90 (s, 1H), 6.93–7.00 (m, 2H), 7.34 (t, J = 7.96 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 7.58 Hz, 2H), 7.97 (s, 1H), 8.59 (t, J = 5.05 Hz, 1H), 9.62 (s, 1H), 11.58 (br. s., 1H).

20

30

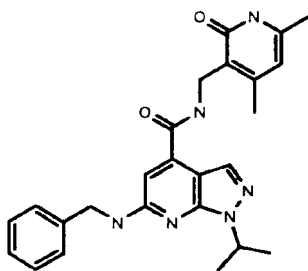
【0299】

実施例 35

N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - [(フェニルメチル) アミノ] - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド

【0300】

【化 78】



40

【0301】

10 mL マイクロ波バイアルに、6 - クロロ - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド (0.100 g、0.267 mmol)

50

1)、エタノール(2.0 mL)、次にベンジルアミン(0.350 mL、3.21 mmol)を注射器を用いて1度に順次加えた。密閉した内容物を、140℃で3時間照射した。内容物を、熱ブロックに移し、135℃で16時間加熱し、次に145℃でさらに12時間加熱した。室温に冷やした後、内容物をCH₂Cl₂で希釈し、シリカゲルに予め吸着させた。粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー(乾燥充てん(dry loaded)、溶離液:10%2Mアンモニア(メタノール中)を含有する、DCMおよびクロロホルムの5~80%勾配)によって精製した。単離した固体を、MTBEでトリチュレーションし、ろ過し、追加のMTBEで洗浄した。回収した固体を、真空オーブン中で45℃にて一晩乾燥し、最終生成物を0.067 g(55%)得た。LCMS E-S (M+H)=445.3. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.38(d, J=6.57 Hz, 6H), 2.12(s, 3H), 2.20(s, 3H), 4.31(d, J=5.05 Hz, 2H), 4.56(d, J=6.06 Hz, 2H), 4.92(quin, J=6.69 Hz, 1H), 5.88(s, 1H), 6.69(s, 1H), 7.18-7.25(m, 1H), 7.26-7.35(m, 2H), 7.35-7.43(m, 2H), 7.77(t, J=5.94 Hz, 1H), 7.83(s, 1H), 8.47(t, J=5.05 Hz, 1H), 11.55(br. s., 1H).

10

【0302】

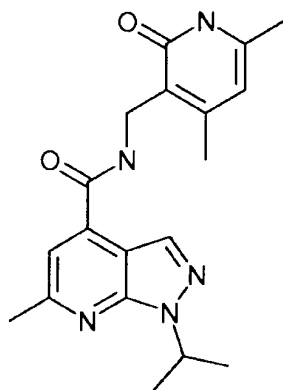
実施例36

N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-6-メチル-1-(1-メチルエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-カルボキサミド

20

【0303】

【化79】



30

【0304】

25 mL密閉可能なチューブ中で、6-メチル-1-(1-メチルエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-カルボン酸(60 mg、0.27 mmol)および3-(アミノメチル)-4,6-ジメチル-2(1H)-ピリジノン・HCl(62 mg、0.33 mmol)を窒素下で、DMSO(3 mL)に混ぜ合わせた。1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(56 mg、0.41 mmol)を加え、結果として生じた混合物を、窒素で10分間脱気した。N-メチルモルホリン(0.11 mL、0.96 mmol)およびEDC(79 mg、0.41 mmol)を加え、容器を密閉し、薄茶色の混合物を室温で2日間攪拌した。次に、2 mLの水を加え、混合物を10分間攪拌した。沈殿した固体を超音波処理し、室温に10分間置いた。内容物をろ過し、水で洗浄し、乾燥し、標題化合物(68 mg、68%)を薄いピンク色の固体として得た。LCMS E-S (M+H)=354.3. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.54(s, 1H), 8.69(t, J=4.80 Hz, 1H), 8.26(s, 1H), 7.46(s, 1H), 5.89(s, 1H), 5.20(quin, J=6.69 Hz, 1H), 4.36(d, J=5.05 Hz, 2H), 2.63(s, 3H)

40

50

), 2.21 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.48 (d, J = 6.57 Hz, 6H).

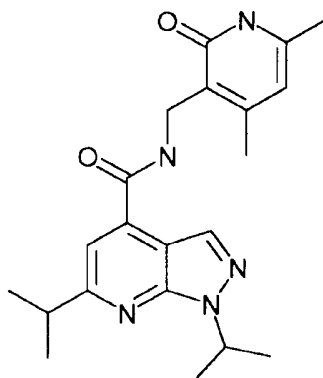
【0305】

実施例 37

N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - プリジニル) メチル] - 1, 6 - ビス (1 - メチルエチル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド

【0306】

【化 80】



【0307】

1, 6 - ビス (1 - メチルエチル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸 (70 mg, 0.28 mmol) を使用して、標題化合物を、実施例 52 に記載した方法と同じ方法で調製し、オフホワイト色の固形物 (95 mg, 86%) を得た。LCMS E-S (M+H) = 382.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.56 (br. s., 1H), 8.76 (t, J = 4.93 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.15 - 5.25 (m, 1H), 4.37 (d, J = 5.05 Hz, 2H), 3.13 - 3.23 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.50 (d, J = 6.57 Hz, 6H), 1.32 (d, J = 6.82 Hz, 6H).

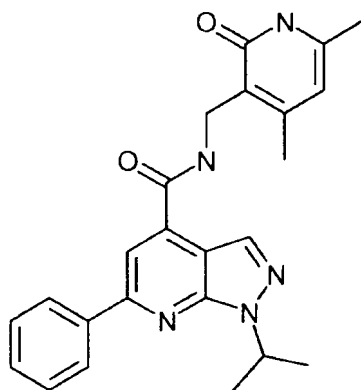
【0308】

実施例 38

N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - プリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - フェニル - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド

【0309】

【化 81】



【0310】

25 mL 密閉可能なチューブ中で、1 - (1 - メチルエチル) - 6 - フェニル - 1H -

10

20

30

40

50

ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸 (70 mg、0.25 mmol) およ
び 3 - (アミノメチル) - 4, 6 - ジメチル - 2 (1H) - ピリジノン・HCl (56.
3 mg、0.3 mmol) を窒素下で DMSO (3 mL) に混ぜ合わせた。1 - ヒドロキ
シ - 7 - アザベンゾトリアゾール (51 mg、0.37 mmol) を加え、結果として生
じた混合物を、窒素で 10 分間脱気した。N - メチルモルホリン (0.1 mL、0.87
mmol) および EDC (72 mg、0.37 mmol) を加え、容器を密閉し、明るい
黄色の混合物を室温で 2 日間攪拌した。次に、2 mL の水を加え、内容物を 10 分間攪拌
した。沈殿した固体を超音波処理し、室温に 10 分間置いた。反応内容物をろ過し、水で
洗浄した。固体を 2 mL の EtOH で処理し、超音波処理し、加熱し、次に室温に冷やし
た。内容物をろ過し、水で洗浄し、乾燥し、標題化合物 (74 mg、70%) を白色の固
体として得た。LCMS E - S (M + H) = 416.3. ¹H NMR (400 MHz
10, DMSO - d₆) δ ppm 11.58 (s, 1H), 8.98 (t, J = 4.80
Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.25 - 8.30 (m, 2H), 8.17 (s
, 1H), 7.49 - 7.59 (m, 3H), 5.91 (s, 1H), 5.30 - 5.3
8 (m, 1H), 4.42 (d, J = 4.80 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 2
.13 (s, 3H), 1.55 (d, J = 6.57 Hz, 6H).

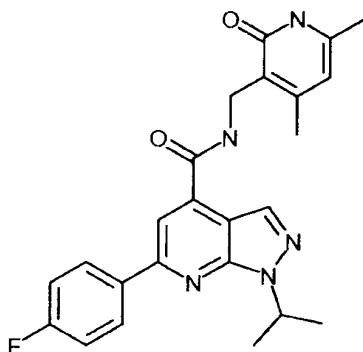
【0311】

実施例 39

N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル
] - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - (1 - メチルエチル) - 1H - ピラゾロ [3,
4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド

【0312】

【化 82】



【0313】

25 mL 密閉可能なチューブ中で、6 - クロロ - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキ
ソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 1H -
ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド (90 mg、0.24 mmol)
、(4 - フルオロフェニル) ボロン酸 (33.7 mg、0.24 mmol) を窒素下で 1
、4 - ジオキサン (3 mL) に混ぜ合わせた。PdCl₂ (dppf) - CH₂Cl₂ 付
加物 (19.7 mg、0.024 mmol) を加え、結果として生じた混合物を、窒素で
10 分間脱気した。炭酸ナトリウム (77 mg、0.72 mmol) を加え、容器を密閉
し、混合物を 85 °C で 2 時間加熱し、次に 100 °C で一晩加熱した。追加の 2 当量のボロ
ン酸および 0.2 当量の PdCl₂ (dppf) - CH₂Cl₂ 付加物を加えた。内容物
を 120 °C で 4 時間加熱し、次にまず初めに 160 °C で 90 分間照射 (マイクロ波) し、
次いで 190 °C で 2 時間照射した。室温に冷やした後、固体をろ過し、DMSO で洗浄し
、ろ液を蒸発させた。粗生成物を、まず逆相 HPLC (C18、0.1% TFA 含有水中
5% ~ 80% CH₃CN、18 分間の勾配) によって精製し、次いでシリカゲルクロマト
グラフィ (溶離液: 0 ~ 90 : 10 : 1 DCM/MeOH/NH₄OH の勾配) によ
って精製した。回収した固体を乾燥し、標題化合物 (13 mg、12%) を白色の固体と
して得た。LCMS E - S (M + H) = 434.2. ¹H NMR (400 MHz, D

10

20

30

40

50

MSO-d₆) δ ppm 11.58 (br. s., 1H), 8.96 (t, J=4.67 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.33 (dd, J=8.84, 5.56 Hz, 2H), 8.16 (s, 1H), 7.40 (t, J=8.84 Hz, 2H), 5.91 (s, 1H), 5.33 (dt, J=13.26, 6.76 Hz, 1H), 4.41 (d, J=4.55 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.55 (d, J=6.57 Hz, 6H).

【0314】

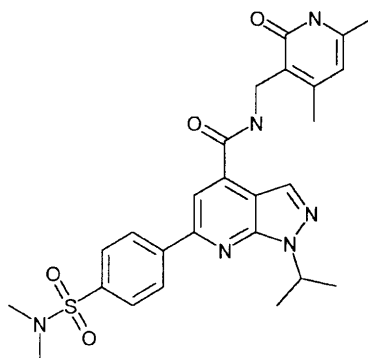
実施例40

6 - {4 - [(ジメチルアミノ)スルホニル]フェニル} - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル)メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド

10

【0315】

【化83】



20

【0316】

25 mL 密閉可能なチューブ中で、6 - クロロ - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル)メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド (85 mg、0.23 mmol) および {4 - [(ジメチルアミノ)スルホニル]フェニル} ボロン酸 (104 mg、0.46 mmol) を窒素下で DME/水 (3 mL : 1 mL) に混ぜ合わせた。PdCl₂ (dppf) - CH₂Cl₂ 付加物 (9.3 mg、0.011 mmol) を加え、結果として生じた混合物を、窒素で 10 分間脱気した。重炭酸ナトリウム (57.3 mg、0.68 mmol) を加え、不溶性の薄茶色混合物を油浴中で 110 °C にて 3 時間加熱した。冷却後、2 mL の水を加え、黒色の混合物および沈殿した固体をろ過した。DMF を数滴の水とともに加え、固体をろ過した。DCM/MeOH (1 : 1) を灰色の固体に加え、それらをろ過し、乾燥し、標題化合物 (69 mg、57%) を灰色がかった固体として得た。LCMS E - S (M+H) = 523.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.59 (br. s., 1H), 9.01 (br. s., 1H), 8.51 (m, J=8.34 Hz, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.93 (m, J=8.34 Hz, 2H), 5.91 (s, 1H), 5.36 (dt, J=13.14, 6.57 Hz, 1H), 4.43 (d, J=4.55 Hz, 2H), 2.66 (s, 6H), 2.23 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.56 (d, J=6.57 Hz, 6H).

30

40

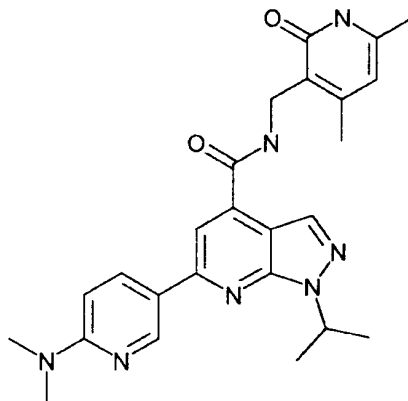
【0317】

実施例41

6 - [6 - (ジメチルアミノ) - 3 - ピリジニル] - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル)メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド

【0318】

【化 8 4】



10

【0319】

25 mL 密閉可能なチューブ中で、6 - クロロ - N - [(4 , 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド (80 mg、0.21 mmol) および [6 - (ジメチルアミノ) - 3 - ピリジニル] ボロン酸 (53.3 mg、0.32 mmol) を、窒素下で DME / 水 (3 mL : 1 mL) に混ぜ合わせた。PdCl₂ (dppf) - CH₂Cl₂ 付加物 (8.7 mg、0.011 mmol) を加え、結果として生じた混合物を、窒素で 10 分間脱気した。重炭酸ナトリウム (53.9 mg、0.64 mmol) を加え、容器を密閉し、不溶性の緑色の混合物を 150 °C で 20 分間照射 (マイクロ波) した。冷却後、2 mL の水を加え、深緑色の混合物および沈殿した固体をろ過した。EtOAc を加え、混合物を加熱し、若干のヘキサンを加えた。固形物をろ過し、DCM / MeOH (1 : 1) に溶かし、シリカゲルのパッド通してろ過し、ろ液を蒸発させた。残渣を DCM に溶かし、SiO₂ クロマトグラフィー (溶離液 : 0 ~ 90 : 10 DCM / MeOH の勾配) によって精製し、残留油を得て、それを EtOH / EtOAc (1 : 1) でトリチュレーションした。結果として得られた固体をろ過し、乾燥し、標題化合物 (46 mg、45 %) を黄色の固体として得た。LCMS E - S (M + H) = 460.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ ppm 11.58 (s, 1 H) , 9.02 (d, J = 2.27 Hz, 1 H) , 8.87 (t, J = 4.67 Hz, 1 H) , 8.36 (dd, J = 8.84, 2.53 Hz, 1 H) , 8.31 (s, 1 H) , 8.08 (s, 1 H) , 6.79 (d, J = 8.84 Hz, 1 H) , 5.91 (s, 1 H) , 5.25 - 5.34 (m, 1 H) , 4.40 (d, J = 4.80 Hz, 2 H) , 3.12 (s, 6 H) , 2.23 (s, 3 H) , 2.13 (s, 3 H) , 1.53 (d, J = 6.57 Hz, 6 H) .

20

30

【0320】

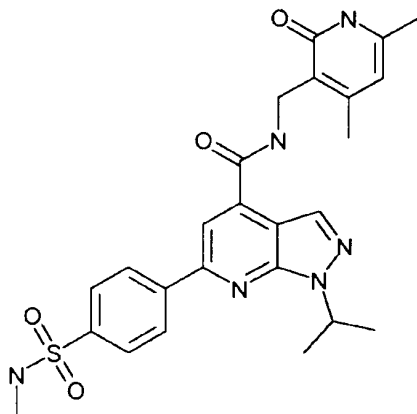
実施例 42

N - [(4 , 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 6 - { 4 - [(メチルアミノ) スルホニル] フェニル } - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド

40

【0321】

【化 8 5】



10

【0322】

25 mL 密閉可能なチューブ中で、6 - クロロ - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド (75 mg、0.2 mmol)、{4 - [(メチルアミノ) スルホニル] フェニル} ボロン酸 (69 mg、0.32 mmol) を、窒素下で DME / 水 (3 mL : 1 mL) に混ぜ合わせた。PdCl₂ (dppf) - CH₂Cl₂ 付加物 (8.2 mg、0.01 mmol) を加え、結果として生じた混合物を窒素で 10 分間脱気した。重炭酸ナトリウム (50.6 mg、0.6 mmol) を加え、容器を密閉し、不溶性の混合物をマイクロ波中で 150 °C にて 30 分間加熱した。冷却後、2 mL の水を加え、混合物および沈殿した固体をろ過した。DCM / MeOH (1 : 1) を加え、溶液をシリカゲルのパッドに通してろ過し、ろ液を蒸発させた。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液 : 0 ~ 90 : 10 DCM / MeOH の勾配) によって精製し、単離した固体を EtOAc 中でトリチュレーションした。固体をろ過し、乾燥し、標題化合物 (29 mg、28%) をオフホワイト色の固形物として得た。LCMS E-S (M+H) = 509.0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.58 (br. s., 1H), 8.99 (t, J = 4.93 Hz, 1H), 8.47 (m, J = 8.59 Hz, 2H), 8.43 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.95 (m, J = 8.59 Hz, 2H), 7.60 (br. s., 1H), 5.91 (s, 1H), 5.36 (quin, J = 6.69 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 4.80 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.56 (d, J = 6.82 Hz, 6H).

20

30

【0323】

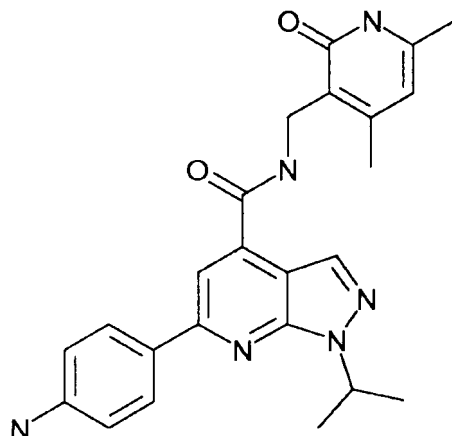
実施例 43

6 - (4 - アミノフェニル) - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド

40

【0324】

【化 8 6】



10

【0325】

25 mL 密閉可能なチューブ中で、6 - クロロ - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド (80 mg、0.21 mmol) および (4 - アミノフェニル) ボロン酸 (44 mg、0.32 mmol) を、窒素下で DME / 水 (3 mL : 1 mL) に混ぜ合わせた。PdCl₂ (dppf) - CH₂Cl₂ 付加物 (8.74 mg、0.011 mmol) を加え、結果として生じた混合物を窒素で 10 分間脱気した。重炭酸ナトリウム (53.9 mg、0.64 mmol) を加え、容器を密閉し、不溶性の薄いピンク色の混合物を、150 °C で 30 分間照射 (マイクロ波) した。冷却後、DCM / MeOH (1 : 1) を加え、それえおシリカゲルに予め吸着させ、シリカゲルクロマトグラフィー (溶離液 : 0 ~ 90 : 10 : 1 DCM / MeOH / NH₄ OH の勾配) によって精製した。単離した固体を、MeOH で処理した。沈殿した固体をろ過し、乾燥し、標題化合物 (63 mg、66%) を黄色の固体として得た。LCMS E - S (M + H) = 431.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ ppm 11.56 (s, 1H), 8.88 (t, J = 4.93 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.99 (d, J = 2.02 Hz, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.61 (s, 2H), 5.24 - 5.32 (m, 1H), 4.40 (d, J = 4.80 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.51 (s, 3H)

20

30

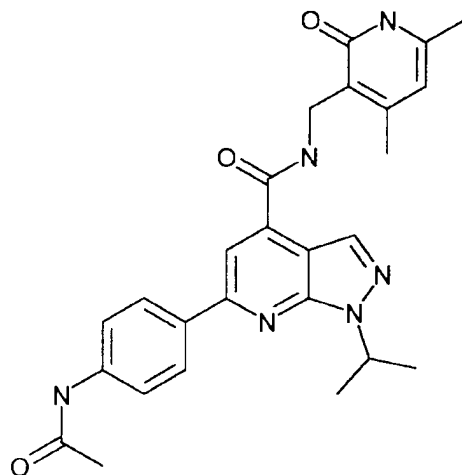
【0326】

実施例 44

6 - [4 - (アセチルアミノ) フェニル] - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド

【0327】

【化 8 7】



10

【0328】

25 mL 密閉可能なチューブ中で、6 - クロロ - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド (80 mg、0.21 mmol) および [4 - (アセチルアミノ) フェニル] ボロン酸 (57.5 mg、0.32 mmol) を、窒素下で DME / 水 (3 mL : 1 mL) に混ぜ合わせた。PdCl₂ (dppf) - CH₂Cl₂ 付加物 (8.7 mg、0.010 mmol) を加え、結果として生じた混合物を窒素で 10 分間脱気した。重炭酸ナトリウム (53.9 mg、0.64 mmol) を加え、容器を密閉し、薄茶色の混合物を、110℃で 2.5 時間加熱した。冷却後、2 mL の水を加え、濃い灰色の混合物および沈殿した固体をろ過した。EtOAc を加え、混合物を加熱し、若干のヘキサンを加えた。固体をろ過し、DCM / MeOH (1 : 1) および 1 mL の DMF に溶かした。内容物をシリカゲルに予め吸着させ、シリカゲルクロマトグラフィー (溶離液 : 0 ~ 90 : 10 : 1 DCM / MeOH / NH₄OH の勾配) によって精製した。単離した生成物を MeOH で処理し、沈殿した固体をろ過し、ヘキサンで洗浄し、乾燥し、標題化合物 (55 mg、52%) を白色の固体として得た。LCMS E - S (M + H) = 473.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ ppm 11.57 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 8.93 (t, J = 4.93 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.22 (m, J = 8.84 Hz, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.76 (m, J = 8.84 Hz, 2H), 5.91 (s, 1H), 5.28 - 5.37 (m, 1H), 4.41 (d, J = 4.80 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.54 (d, J = 6.82 Hz, 6H).

20

30

【0329】

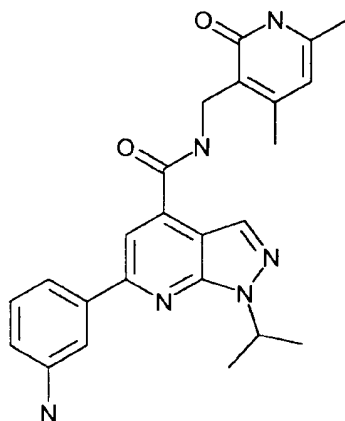
実施例 45

6 - (3 - アミノフェニル) - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド

40

【0330】

【化 8 8】



10

【0331】

25 mL 密閉可能なチューブ中で、6 - クロロ - N - [(4 , 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド (80 mg、0.21 mmol) および (3 - アミノフェニル) ボロン酸 (46.9 mg、0.34 mmol) を、窒素下で DME / 水 (3 mL : 1 mL) に混ぜ合わせた。PdCl₂ (dppf) - CH₂Cl₂ 付加物 (8.74 mg、0.01 mmol) を加え、結果として生じた混合物を窒素で 10 分間脱気した。重炭酸ナトリウム (53.9 mg、0.64 mmol) を加え、容器を密閉し、反応混合物を 150 °C で 25 分間照射 (マイクロ波) した。冷却後、2 mL の水を加え、黒色の混合物および沈殿した固体をろ過した。DCM / MeOH (1 : 1) を加え、混合物をシリカゲルに予め吸着させ、シリカゲルクロマトグラフィー (溶離液 : 0 ~ 90 : 10 : 1 DCM / MeOH / NH₄OH の勾配) によって精製した。単離した生成物を、EtOH / EtOAc / ヘキサン (1 : 1 : 1) で処理した。沈殿した固体をろ過し、乾燥し、標題化合物 (40 mg、42%) を薄い灰色の固体として得た。LCMS E-S (M+H) = 431.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.56 (br. s., 1H), 8.96 (t, J = 4.93 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.46 (t, J = 1.89 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 7.58 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 7.71 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 7.83, 1.52 Hz, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.25 - 5.37 (m, 3H), 4.40 (d, J = 4.80 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.54 (s, 3H).

20

30

【0332】

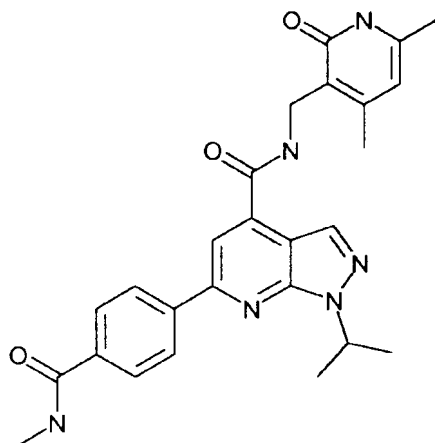
実施例 46

N - [(4 , 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 6 - { 4 - [(メチルアミノ) カルボニル] フェニル } - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド

40

【0333】

【化 8 9】



10

【0334】

{4 - [(メチルアミノ)カルボニル]フェニル} ボロン酸 (57.5 mg、0.32 mmol) を使用して、標題化合物を、実施例 61 に記載した方法と同じ方法で調製し、薄い灰色の固体 (70 mg、68%) を得た。LCMS E-S (M+H) = 473.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.58 (s, 1H), 9.00 (t, J = 4.80 Hz, 1H), 8.59 (q, J = 4.38 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.35 (m, J = 8.59 Hz, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.01 (m, J = 8.59 Hz, 2H), 5.91 (s, 1H), 5.33-5.41 (m, 1H), 4.42 (d, J = 4.80 Hz, 2H), 2.83 (d, J = 4.55 Hz, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.55 (s, 3H).

20

【0335】

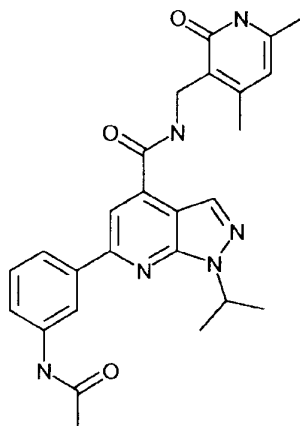
実施例 47

6 - [3 - (アセチルアミノ)フェニル] - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル)メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド

30

【0336】

【化 9 0】



40

【0337】

25 mL 密閉可能なチューブ中で、6 - クロロ - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル)メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド (80 mg、0.21 mmol) および [3 - (アセチルアミノ)フェニル] ボロン酸 (57.5 mg、0.32 mmol) を、窒素下で DME/水 (3 mL : 1 mL) に混ぜ合わせた。PdCl₂ (dppf)

50

- CH_2Cl_2 付加物 (8.7 mg、0.010 mmol) を加え、結果として生じた混合物を、窒素で10分間脱気した。重炭酸ナトリウム (53.9 mg、0.64 mmol) を加え、容器を密閉し、反応混合物を150℃で30分間照射 (マイクロ波) した。冷却後、2 mL の水を加え、沈殿した固体をろ過した。DCM/MeOH (1:1) を加え、混合物をシリカゲルに予め吸着させ、シリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: 0~90:10:1 DCM/MeOH/ NH_4OH の勾配) によって精製した。単離した生成物を、EtOH および DCM で処理し、ろ過し、乾燥し、標題化合物 (65 mg、63%) を白色の固体として得た。LCMS E-S (M+H) = 473.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.58 (s, 1H), 9.02 (t, $J=4.80\text{ Hz}$, 1H), 8.61–8.68 (m, 2H), 8.37–8.43 (m, 2H), 8.21 (s, 1H), 7.94 (d, $J=7.83\text{ Hz}$, 1H), 7.65 (t, $J=7.83\text{ Hz}$, 1H), 5.91 (s, 1H), 5.37 (quin, $J=6.63\text{ Hz}$, 1H), 4.42 (d, $J=4.80\text{ Hz}$, 2H), 2.84 (d, $J=4.29\text{ Hz}$, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.55 (s, 3H).

10

【0338】

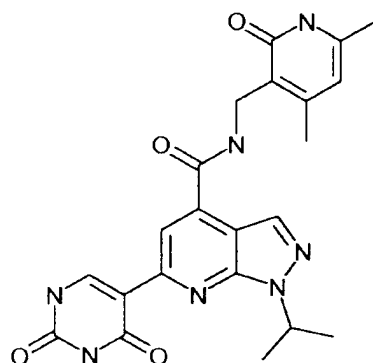
実施例 48

N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 6 - (2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 5 - プリミジニル) - 1 - (1 - メチルエチル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド

20

【0339】

【化91】



30

【0340】

25 mL 密閉可能なチューブ中で、6 - クロロ - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド (80 mg、0.21 mmol) および (2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 5 - プリミジニル) ボロン酸 (50 mg、0.32 mmol) を、窒素下で DME/水 (3 mL:1 mL) に混ぜ合わせた。PdCl₂ (dppf) - CH_2Cl_2 付加物 (8.74 mg、0.011 mmol) を加え、結果として生じた混合物を窒素で10分間脱気した。重炭酸ナトリウム (53.9 mg、0.64 mmol) を加え、容器を密閉し、反応混合物をマイクロ波中で150℃にて30分間加熱した。冷却後、2 mL の水を加え、黒色の混合物および沈殿した固体をろ過した。DCM/MeOH (1:1) を加え、混合物をシリカゲルに予め吸着させ、シリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: 0~90:10:1 DCM/MeOH/ NH_4OH の勾配) によって精製した。単離した生成物を EtOH/EtOAc (1:1) で処理し、超音波処理した。沈殿した固体をろ過し、EtOH および DCM で洗浄し、乾燥し、標題化合物 (41 mg、42%) を薄い灰色の固体として得た。LCMS E-S (M+H) = 449.9. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.58 (s, 1H), 11.52 (br. s., 1H), 11.47 (s, 1H), 8.75 (t, $J=5.05\text{ Hz}$, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.31 (s,

40

50

1 H), 8.23 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.27 (quin, J=6.69 Hz, 1H), 4.37 (d, J=5.05 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.50 (s, 3H).

【0341】

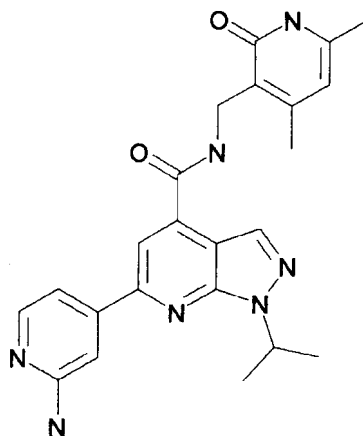
実施例 49

6 - (2 - アミノ - 4 - ピリジニル) - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド

【0342】

【化92】

10



20

【0343】

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) - 2 - ピリジンアミン (65.9 mg, 0.3 mmol) を使用して、標題化合物を、実施例 48 に記載した方法と同じ方法で調製し、オフホワイト色の固形物 (60 mg, 73%) を得た。LCMS E-S (M+H) = 432.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.57 (s, 1H), 8.99 (t, J=4.80 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.05-8.13 (m, 2H), 7.24-7.32 (m, 2H), 6.14 (s, 2H), 5.91 (s, 1H), 5.33 (quin, J=6.69 Hz, 1H), 4.41 (d, J=4.80 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.55 (d, J=6.57 Hz, 6H).

30

【0344】

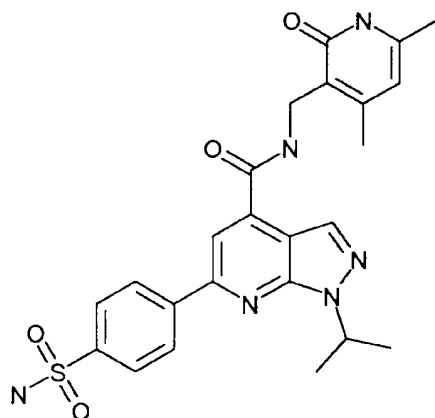
実施例 50

6 - [4 - (アミノスルホニル) フェニル] - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド

【0345】

40

【化 9 3】



10

【0346】

[4 - (アミノスルホニル) フェニル] ボロン酸 (64.5 mg、0.32 mmol) を使用して、標題化合物を、実施例 48 に記載した方法と同じ方法で調製し、薄い灰色の固体 (76 mg、74%) を得た。LCMS E-S (M+H) = 495.0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.58 (br. s., 1H), 8.99 (t, J = 4.80 Hz, 1H), 8.41–8.48 (m, 3H), 8.25 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.59 Hz, 2H), 7.50 (s, 2H), 5.91 (s, 1H), 5.37 (quin, J = 6.69 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 4.80 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.56 (d, J = 6.57 Hz, 6H).

20

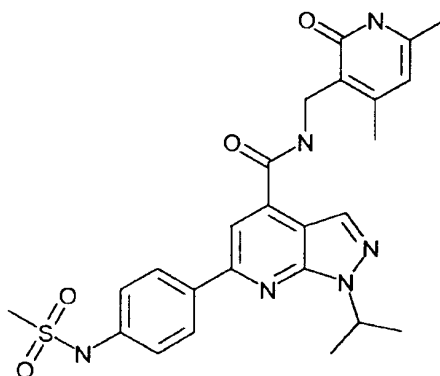
【0347】

実施例 51

N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド

【0348】

【化 9 4】



40

【0349】

25 mL 密閉可能なチューブ中で、6 - クロロ - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド (75 mg、0.2 mmol) および {4 - [(メチルスルホニル) アミノ] フェニル} ボロン酸 (43.1 mg、0.2 mmol) を、窒素下で DME / 水 (3 mL : 1 mL) に混ぜ合わせた。PdCl₂ (dppf) - CH₂Cl₂ 付加物 (8.2 mg、0.01 mmol) を加え、結果として生じた混合物を窒素で 10 分間脱気した。重炭酸ナトリウム (50.6 mg、0.6 mmol) を加え、容器を密閉し、反応混合物を、150 °C で 25 分間照射 (マイクロ波) した

50

。冷却後、2 mLの水を加え、黒色の混合物および沈殿した固体をろ過した。DCM/MeOH (1:1)を加え、混合物をシリカゲルに予め吸着させ、シリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: 0~90:10:1 DCM/MeOH/NH₄OHの勾配) によって精製した。単離した生成物を、EtOAcに懸濁し、加熱し、超音波処理した。若干のヘキサンを加え、内容物を室温に冷やした。沈殿した固体をろ過した。次に、固体をEtOH懸濁し、加熱し、超音波処理した。室温に冷やした後、固体をろ過し、乾燥し、標題化合物 (38 mg、36%) をベージュ色の固体として得た。LCMS E-S (M+H) = 509.0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.57 (s, 1H), 10.05 (br. s., 1H), 8.93 (t, J=4.93 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.24 (m, J=8.59 Hz, 2H), 8.11 (s, 1H), 7.37 (m, J=8.84 Hz, 2H), 5.91 (s, 1H), 5.32 (quin, J=6.69 Hz, 1H), 4.41 (d, J=4.80 Hz, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.54 (s, 3H).

10

【0350】

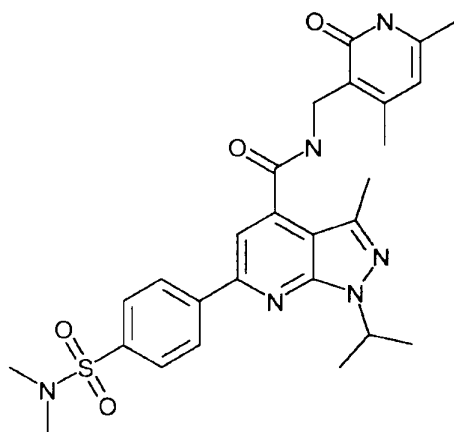
実施例52

6 - {4 - [(ジメチルアミノ)スルホニル]フェニル} - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - プリジニル)メチル] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド

【0351】

20

【化95】



30

【0352】

25 mL密閉可能なチューブ中で、6 - クロロ - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - プリジニル)メチル] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド (75 mg、0.19 mmol) およびN, N - 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) ベンゼンスルホンアミド (90 mg、0.29 mmol) を、窒素下でDME/水 (3 mL: 1 mL) に混ぜ合わせた。PdCl₂ (dppf) - CH₂Cl₂ 付加物 (7.9 mg、0.009 mmol) を加え、結果として生じた混合物を窒素で10分間脱気した。重炭酸ナトリウム (48.7 mg、0.58 mmol) を加え、容器を密閉し、反応混合物を150℃で30分間照射 (マイクロ波) した。冷却後、2 mLの水を加え、沈殿した固体をろ過した。DCM/MeOH (1:1)を加え、混合物をシリカゲルに予め吸着させ、シリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: 0~90:10:1 DCM/MeOH/NH₄OHの勾配) によって精製した。単離した生成物を、EtOH/EtOAc (1:1) で処理し、固体をろ過し、EtOAcおよびDCMで洗浄し、次に乾燥し、標題化合物 (83 mg、78%) を白色の固体として得た。LCMS E-S (M+H) = 537.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.54 (s, 1H) 8.79 (t, J=4.93 Hz, 1H) 8.4

40

50

7 (m, $J = 8.59 \text{ Hz}$, 2H) 7.90 (m, $J = 8.59 \text{ Hz}$, 2H) 7.80 (s, 1H) 5.89 (s, 1H) 5.28 (quin, $J = 6.69 \text{ Hz}$, 1H) 4.40 (d, $J = 5.05 \text{ Hz}$, 2H) 2.66 (s, 6H) 2.47 (s, 3H) 2.25 (s, 3H) 2.12 (s, 3H) 1.53 (s, 3H) 1.51 (s, 3H).

【0353】

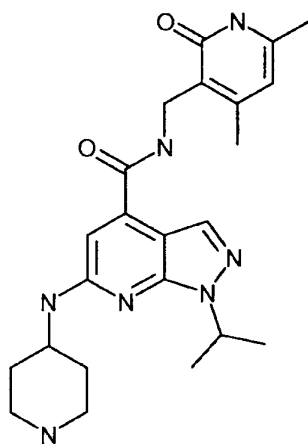
実施例 53

N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - (4 - ピペリジニルアミノ) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド

【0354】

10

【化96】



20

【0355】

25 mL 密閉可能なチューブ中で、6 - クロロ - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド (60 mg、0.16 mmol) および 4 - ピペリジンアミン (2 mL) を、窒素下で EtOH (3 mL) に混ぜ合わせた。容器を密閉し、反応混合物を 125 °C で 5 時間照射 (マイクロ波) し、次に 160 °C で 90 分間照射した。混合物を真空下で蒸発させ、結果として生じた残渣を EtOAc と水とに分離した。有機物を水 (2 ×) およびブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、ろ過し、蒸発させた。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: 0 ~ 90 : 10 : 1

30

DCM/MeOH/NH₄OH の勾配) によって精製した。単離した生成物を EtOAc/エーテル (1 : 1) で処理し、室温にて一晩置いた。沈殿した固体をトリチュレーションし、ろ過し、乾燥し、標題化合物を黄白色の固体 25 mg (35%) として得た。LCMS E-S (M+H) = 438.0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.66 (t, $J = 4.67 \text{ Hz}$, 1H) 7.98 (s, 1H) 7.12 (s, 1H) 5.89 (s, 1H) 4.98 (dt, $J = 13.33, 6.60 \text{ Hz}$, 1H) 4.30 - 4.41 (m, 4H) 3.01 (t, $J = 11.62 \text{ Hz}$, 2H) 2.85 (br. s., 1H) 2.20 (s, 3H) 2.12 (s, 3H) 1.80 (d, $J = 10.36 \text{ Hz}$, 2H) 1.44 (s, 3H) 1.43 (s, 3H) 1.18 - 1.30 (m, 3H) 0.79 - 0.91 (m, 1H)

40

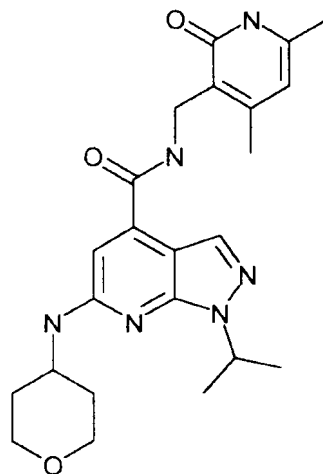
【0356】

実施例 54

N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルアミノ) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド

【0357】

【化 9 7】



10

【0358】

25 mL 密閉可能なチューブ中で、6-クロロ-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-1-(1-メチルエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-カルボキサミド(60 mg、0.16 mmol)およびテトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン(2 mL、19 mmol)を、窒素下で EtOH (3 mL) に混ぜ合わせた。容器を密閉し、反応混合物を125℃で2時間照射(マイクロ波)し、次に170℃で1時間照射した。混合物を約20%の容積に濃縮し、NMP (2 mL) を反応混合物に加えた。内容物をまず180℃で2.5時間再度照射(マイクロ波)し、次いで190℃で75分間照射した。混合物を真空下で蒸発させ、結果として生じた残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー(溶離液:0~90:10:1 DCM/MeOH/NH₄OHの勾配)によって精製した。単離した生成物をEtOAc/ヘキサン(1:1)で処理し、超音波処理し、加熱した。冷却後、沈殿した固体をろ過し、乾燥し、標題化合物(46 mg、64%)をオフホワイト色の固形物として得た。LCMS E-S (M+H)=439.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.55 (s, 1H) 8.44 (t, J=5.05 Hz, 1H) 7.83 (s, 1H) 7.20 (d, J=7.33 Hz, 1H) 6.63 (s, 1H) 5.89 (s, 1H) 4.93 (quin, J=6.69 Hz, 1H) 4.32 (d, J=5.05 Hz, 2H) 3.99-4.06 (m, 1H) 3.88 (dt, J=11.49, 3.47 Hz, 2H) 3.45 (td, J=11.37, 2.02 Hz, 2H) 2.21 (s, 3H) 2.13 (s, 3H) 1.95 (d, J=10.61 Hz, 2H) 1.41-1.51 (m, 8H).

20

30

【0359】

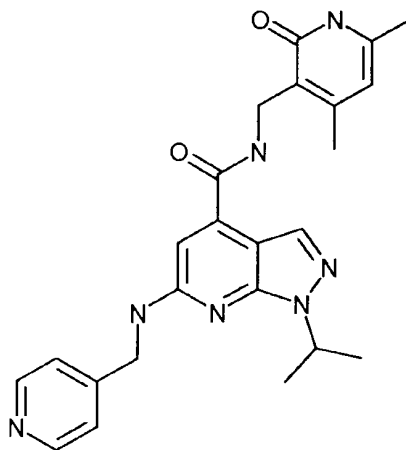
実施例55

N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-1-(1-メチルエチル)-6-[(4-ピリジニルメチル)アミノ]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-カルボキサミド

40

【0360】

【化 9 8】



10

【0361】

25 mL 密閉可能なチューブ中で、6 - クロロ - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド (60 mg、0.16 mmol) および (4 - ピリジニルメチル) アミン (0.065 mL、0.64 mmol) を、窒素下で EtOH (2 mL) に混ぜ合わせた。容器を密閉し、反応混合物を 90 °C で一晩加熱した。追加の 1 mL の (4 - ピリジニルメチル) アミンを加え、混合物をマイクロ波中で 160 °C にて 90 分間加熱した。EtOH 溶媒を減圧下で除去し、2 mL の NMP を加え、次に混合物を 180 °C で 90 分間照射 (マイクロ波) した。混合物を真空下で蒸発させ、結果として生じた残渣を EtOAc と水に分離した。粗残渣を EtOAc、DCM および DCM / イソプロパノール (70 : 30) で抽出した。合わせた有機物を水 (2 ×) およびブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、ろ過し、蒸発させた。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: 0 ~ 90 : 10 : 1 DCM / MeOH / NH₄OH の勾配) によって精製した。単離した黄色の油を EtOAc で処理し、超音波処理した。ろ過した固体をヘキサンで洗浄し、乾燥し、標題化合物 (26 mg、36%) を白色の固体として得た。LCMS E - S (M + H) = 446. 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ ppm 11.56 (s, 1H) 8.50 (t, J = 5.18 Hz, 1H) 8.43 - 8.48 (m, 2H) 7.89 (t, J = 5.94 Hz, 1H) 7.84 (s, 1H) 7.34 (d, J = 6.06 Hz, 2H) 6.73 (s, 1H) 5.89 (s, 1H) 4.83 (quin, J = 6.69 Hz, 1H) 4.58 (d, J = 5.81 Hz, 2H) 4.32 (d, J = 5.05 Hz, 2H) 2.21 (s, 3H) 2.13 (s, 3H) 1.32 (d, J = 6.82 Hz, 6H).

20

30

【0362】

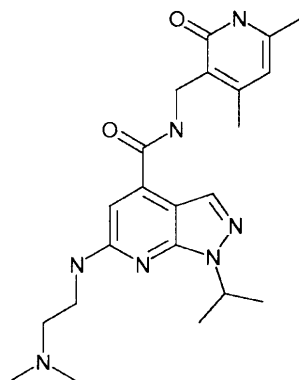
実施例 56

6 - { [2 - (ジメチルアミノ) エチル] アミノ} - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド

40

【0363】

【化 9 9】



10

【0364】

25 mL 密閉可能なチューブ中で、6-クロロ-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-1-(1-メチルエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-カルボキサミド(80 mg、0.21 mmol)および(2-アミノエチル)ジメチルアミン(37.7 mg、0.43 mmol)を、窒素下でNMP(2 mL)中で混ぜ合わせた。容器を密閉し、反応混合物を150℃で1時間照射(マイクロ波)した。混合物を真空下で蒸発させ、結果として生じた残渣をEtOAcと水に分離した。内容物をEtOAc、DCMおよびDCM/イソプロパノール(70:30)で抽出した。合わせた有機物を水(2×)およびブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥し、ろ過し、蒸発させた。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー(溶離液:0~90:10:1 DCM/MeOH/NH₄OHの勾配)によって精製した。単離した黄色の油をEtOAcで処理し、超音波処理した。沈殿した固体をろ過し、ヘキサンで洗浄し、乾燥し、標題化合物(60 mg、65%)を白色の固体として得た。LCMS E-S(M+H)=425.9. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.55(br. s., 1H) 8.43(t, J=5.05 Hz, 1H) 7.84(s, 1H) 7.08(t, J=5.05 Hz, 1H) 6.67(s, 1H) 5.89(s, 1H) 4.94(quin, J=6.63 Hz, 1H) 4.32(d, J=5.05 Hz, 2H) 3.44(q, J=6.48 Hz, 2H) 2.44(t, J=6.69 Hz, 2H) 2.17-2.22(m, 9H) 2.12(s, 3H) 1.43(d, J=6.57 Hz, 6H).

20

30

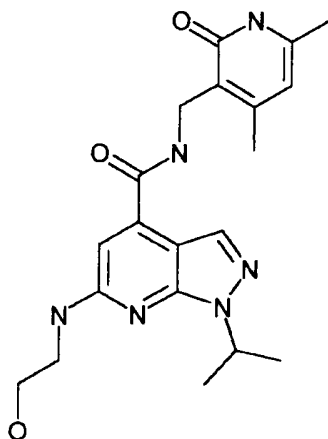
【0365】

実施例 57

N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-6-[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-1-(1-メチルエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-カルボキサミド

【0366】

【化100】



10

【0367】

25 mL 密閉可能なチューブ中で、6-クロロ-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-1-(1-メチルエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-カルボキサミド(80 mg、0.21 mmol)および2-アミノエタノール(1 mL)を、窒素下でNMP(2 mL)に混ぜ合わせた。容器を密閉し、反応混合物を130℃で1時間照射(マイクロ波)し、次いで140℃で90分間照射した。混合物を真空下で蒸発させ、残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー(溶離液:0~90:10:1 DCM/MeOH/NH₄OHの勾配によって精製した。単離した黄色の油をEtOAcで処理し、超音波処理し、ヘキサンで処理した。、固体をろ過し、DMF(1 mL)に溶かし、数滴の水を加えた。溶液を室温に一晩置き、次に超音波処理した。ろ過した固体をヘキサンs/EtOAc(1:1)で洗浄し、次に乾燥し、標題化合物(55 mg、63%)を淡い黄色の固体として得た。LCMS E-S(M+H)=399.0. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.56(br. s., 1H) 8.44(br. s., 1H) 7.84(s, 1H) 7.20(br. s., 1H) 6.68(s, 1H) 5.89(s, 1H) 4.95(dt, J=13.01, 6.38 Hz, 1H) 4.72(t, J=4.93 Hz, 1H) 4.32(d, J=4.80 Hz, 2H) 3.58(d, J=5.56 Hz, 2H) 3.38-3.46(m, 2H) 2.21(s, 3H) 2.12(s, 3H) 1.43(d, J=6.57 Hz, 6H)

20

30

【0368】

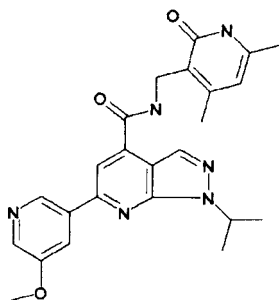
実施例58

N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-1-(1-メチルエチル)-6-[5-(メチルオキシ)-3-ピリジニル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-カルボキサミド

【0369】

【化101】

40



【0370】

50

20 mL マイクロ波バイアルに、6 - クロロ - N - [(4 , 6 - ジメチル - 2 - オキシ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド (100 mg、0.267 mmol、3 - (メチルオキシ) - 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) ピリジン (69.2 mg、0.294 mmol)、PdCl₂ (dppf) - CH₂Cl₂ 付加物 (21.84 mg、0.027 mmol)、(DME) (5 mL)、および水 (2 mL) を、順次加えた。反応混合物を、窒素で 5 分間脱気した。重炭酸ナトリウム (67.4 mg、0.802 mmol) を加え、内容物を密閉し、140 °C で照射 (マイクロ波) した。反応混合物を室温に冷やし、シリカカラムに (Na₂SO₄ を通して) 注ぎ、シリカゲルクロマトグラフィー (溶離液 : 5 % MeOH / CH₂Cl₂) によって精製し、EtOAc / MeOH から沈殿させた後、所望の生成物をオフホワイト色の固形物として得た。最終生成物を、0.090 g (76 %) 回収した。LCMS E - S (M + H) 447.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ ppm 11.57 (s , 1 H) , 9.06 (d , J = 1.52 Hz , 1 H) , 8.92 - 9.00 (m , 1 H) , 8.39 - 8.48 (m , 2 H) , 8.24 (s , 1 H) , 8.14 (d , J = 1.77 Hz , 1 H) , 5.91 (s , 1 H) , 5.30 - 5.45 (m , 1 H) , 4.42 (d , J = 4.80 Hz , 2 H) , 3.97 (s , 3 H) , 2.24 (s , 3 H) , 2.13 (s , 3 H) , 1.55 (d , J = 6.82 Hz , 6 H) .

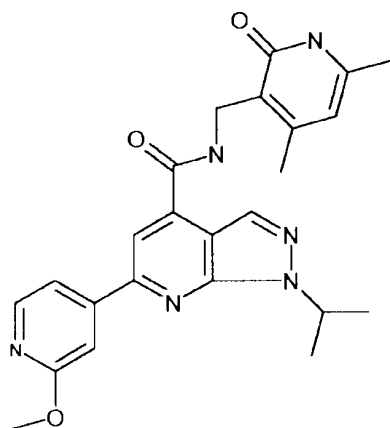
【0371】

実施例 59

N - [(4 , 6 - ジメチル - 2 - オキシ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - [2 - (メチルオキシ) - 4 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド

【0372】

【化102】



【0373】

2 - メトキシピリジン - 4 - ボロン酸ピナコールエステル (69.2 mg、0.294 mmol) を使用して、標題化合物を、実施例 58 に記載した方法と同じ方法で調製し、EtOAc / MeOH から蒸発、沈殿した後、所望の生成物を灰色の固体として得た。最終生成物を 0.051 g (41 %) 回収した。LCMS E - S (M + H) 447.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ ppm 11.57 (br. s , 1 H) 9.00 (t , J = 4.80 Hz , 1 H) 8.44 (s , 1 H) 8.36 (s , 1 H) 8.26 (s , 1 H) 7.84 (dd , J = 5.31 , 1.52 Hz , 1 H) 7.67 (s , 1 H) 5.91 (s , 1 H) 5.32 - 5.40 (m , 1 H) 4.42 (d , J = 4.80 Hz , 2 H) 3.94 (s , 3 H) 2.23 (s , 3 H) 2.13 (s , 3 H) 1.55 (d , 6 H) .

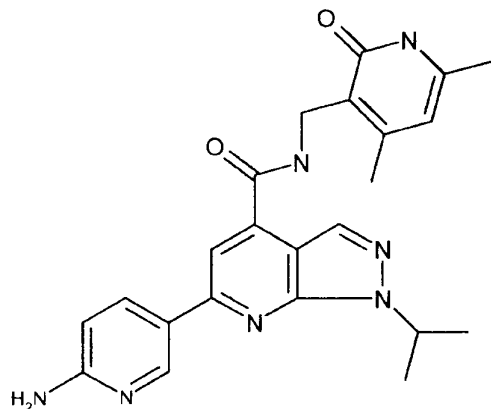
【0374】

実施例 60

6 - (6 - アミノ - 3 - ピリジニル) - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド

【0375】

【化103】



10

【0376】

6 - アミノピリジン - 3 - ボロン酸ピナコールエステル (64.8 mg、0.294 mmol) を使用して、標題化合物を、実施例 58 に記載した方法と同じ方法で調製し、EtOAc/MeOH から蒸発、沈殿した後、所望の生成物を灰色の固体として得た。最終生成物を 0.060 g (49%) 回収した。LCMS E-S (M+H) = 432.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.57 (br. s., 1H) 8.85–8.92 (m, 2H) 8.31 (s, 1H) 8.26 (dd, J = 8.59, 2.53 Hz, 1H) 8.04 (s, 1H) 6.57 (d, J = 8.59 Hz, 1H) 6.46 (s, 2H) 5.90 (s, 1H) 5.25–5.33 (m, 1H) 4.40 (d, J = 4.80 Hz, 2H) 2.22 (s, 3H) 2.13 (s, 3H) 1.53 (d, 6H).

20

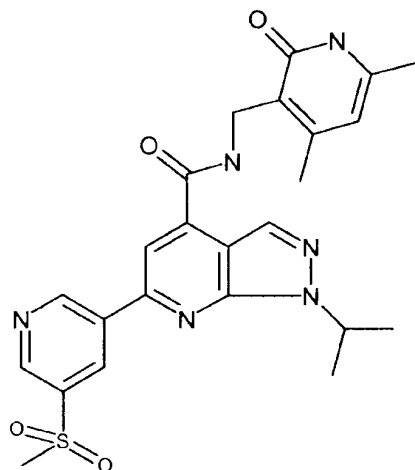
【0377】

実施例 61

N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - [5 - (メチルスルホニル) - 3 - ピリジニル] - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド

【0378】

【化104】



40

【0379】

50

[5 - (メチルスルホニル) - 3 - ピリジニル] ボロン酸 (59.1 mg、0.294 mmol) を使用して、標題化合物を、実施例 58 に記載した方法と同じ方法で調製し、EtOAc/MeOH から蒸発、沈殿した後、所望の生成物をオフホワイト色の固体として得た。最終生成物を 0.079 g (59%) 回収した。LCMS E-S (M+H) = 495.0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.59 (br. s., 1H), 9.76 (d, J=2.27 Hz, 1H), 9.21 (d, J=2.02 Hz, 1H), 9.00-9.06 (m, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 5.36-5.44 (m, 1H), 4.43 (d, J=4.80 Hz, 2H), 3.45 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.56 (d, 6H).

10

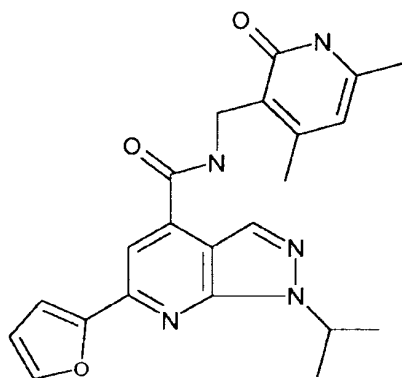
【0380】

実施例 62

N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 6 - (2 - フラニル) - 1 - (1 - メチルエチル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド

【0381】

【化105】



20

【0382】

2 - (2 - フラニル) - 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン (57.1 mg、0.294 mmol) を使用して、標題化合物を、実施例 74 に記載する方法と同じ方法で調製し、EtOAc/MeOH から蒸発、沈殿した後、所望の生成物を白色の固体として得た。最終生成物を 0.049 g (44%) 回収した。LCMS E-S (M+H) 406.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.57 (s, 1H) 8.93 (t, J=4.93 Hz, 1H) 8.33 (s, 1H) 7.97 (s, 1H) 7.94 (d, J=1.01 Hz, 1H) 7.34 (d, J=2.78 Hz, 1H) 6.73 (dd, J=3.54, 1.77 Hz, 1H) 5.90 (s, 1H) 5.19-5.32 (m, 1H) 4.39 (d, J=4.80 Hz, 2H) 2.23 (s, 3H) 2.13 (s, 3H) 1.52 (d, 6H).

30

【0383】

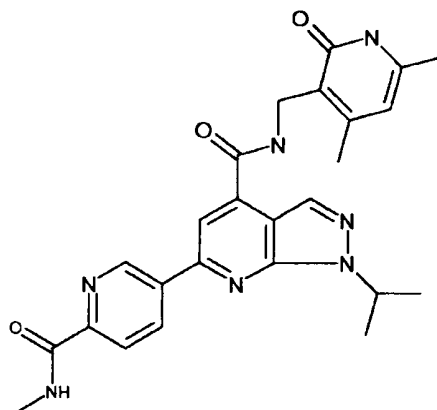
実施例 63

N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 6 - {6 - [(メチルアミノ) カルボニル] - 3 - ピリジニル} - 1 - (1 - メチルエチル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド

40

【0384】

【化 1 0 6】



10

【0 3 8 5】

2 - (N - メチルアミドカルボキシ) - 5 - ピリジンボロン酸ピナコールエステル (70.1 mg、0.267 mmol) を使用して、標題化合物を、実施例 58 に記載した方法と同じ方法で調製し、EtOAc/MeOH から蒸発、沈殿した後、所望の生成物をオフホワイト色の固体として得た。最終生成物を、0.080 g (60%) 回収した。LCMS E-S (M+H) = 474.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.59 (br. s., 1H), 9.46 (d, J = 1.52 Hz, 1H), 8.98 (t, J = 4.55 Hz, 1H), 8.85 (d, J = 5.05 Hz, 1H), 8.78 (dd, J = 8.21, 2.15 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.20 (d, J = 8.08 Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 5.30–5.42 (m, 1H), 4.42 (d, J = 4.55 Hz, 2H), 2.87 (d, J = 4.80 Hz, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.56 (d, 6H).

20

【0 3 8 6】

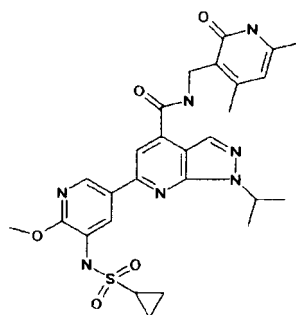
実施例 64

6 - [5 - [(シクロプロピルスルホニル)アミノ] - 6 - (メチルオキシ) - 3 - ピリジニル] - N - [(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル] - 1 - (1-メチルエチル) - 1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-カルボキサミド

30

【0 3 8 7】

【化 1 0 7】



40

【0 3 8 8】

N - [2 - (メチルオキシ) - 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) - 3 - ピリジニル] シクロプロパンスルホンアミド (95 mg、0.267 mmol) を使用して、標題化合物を、実施例 58 に記載した方法と同じ方法で調製し、EtOAc/MeOH から蒸発、沈殿した後、所望の生成物をオフホイ

50

ト色の固体として得た。最終生成物を0.100g(66%)回収した。LCMS E-S (M+H) 566.4. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ・ppm 11.57 (s, 1H) 9.47 (s, 1H) 8.94 (t, J=4.93Hz, 1H) 8.89 (d, J=2.27Hz, 1H) 8.49 (d, J=2.27Hz, 1H) 8.37 (s, 1H) 8.15 (s, 1H) 5.91 (s, 1H) 5.29 (m, 1H) 4.41 (d, J=4.80Hz, 2H) 4.01 (s, 3H) 2.70-2.78 (m, 1H) 2.23 (s, 3H) 2.13 (s, 3H) 1.56 (d, J=6.57Hz, 6H) 0.91-1.00 (m, 4H).

【0389】

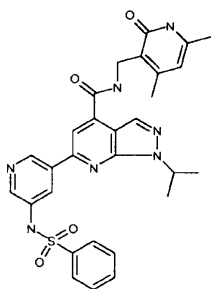
実施例65

10

N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-1-(1-メチルエチル)-6-{5-[(フェニルスルホニル)アミノ]-3-ピリジニル}-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-カルボキサミド

【0390】

【化108】



20

【0391】

N-[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)-3-ピリジニル]ベンゼンスルホンアミド(96mg, 0.267mmol)を使用して、標題化合物を、実施例58に記載した方法と同じ方法で調製し、EtOAc/MeOHから蒸発、沈殿した後、所望の生成物をオフホワイト色の固体として得た。最終生成物を0.050g(33%)回収した。LCMS E-S (M+H)=572.2. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ・ppm 11.57 (s, 1H), 10.83 (s, 1H), 9.10 (d, J=1.77Hz, 1H), 8.95 (t, J=5.05Hz, 1H), 8.37-8.45 (m, 2H), 8.32 (t, J=2.15Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.82-7.91 (m, 2H), 7.55-7.69 (m, 3H), 5.90 (s, 1H), 5.18-5.30 (m, 1H), 4.41 (d, J=5.05Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.58 (d, J=6.82Hz, 6H).

30

【0392】

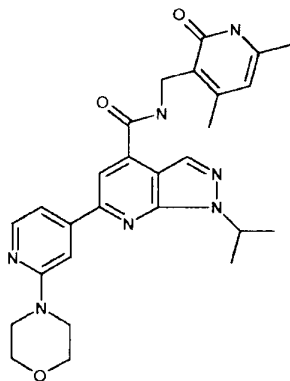
実施例66

N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-1-(1-メチルエチル)-6-[2-(4-モルホリニル)-4-ピリジニル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-カルボキサミド

40

【0393】

【化 1 0 9】



10

【0 3 9 4】

4 - [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) - 2 - ピリジニル] モルホリン (78 mg、0.267 mmol) を使用して、標題化合物を、実施例 58 に記載した方法と同じ方法で調製し、EtOAc/MeOH から蒸発、沈殿した後、所望の生成物をオフホワイト色の固体として得た。最終生成物を 0.110 g (58%) 回収した。LCMS E-S (M+H) 502.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.57 (s, 1H), 8.95 (t, J = 5.05 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.31 (d, J = 5.30 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.51 (dd, J = 5.31, 1.26 Hz, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.39–5.30 (m, 1H), 4.42 (d, J = 4.80 Hz, 2H), 3.72–3.80 (m, 4H), 3.54–3.62 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.55 (d, J = 6.57 Hz, 6H).

20

【0 3 9 5】

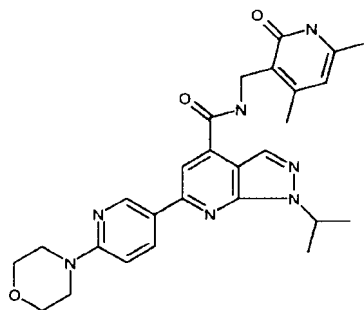
実施例 67

N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - [6 - (4 - モルホリニル) - 3 - ピリジニル] - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド

30

【0 3 9 6】

【化 1 1 0】



40

【0 3 9 7】

6 - モルホリノピリジン - 3 - ボロン酸 (55.6 mg、0.267 mmol) を使用して、標題化合物を、実施例 58 に記載した方法と同じ方法で調製し、EtOAc/MeOH から蒸発、沈殿した後、所望の生成物をオフホワイト色の固体として得た。最終生成物を 0.110 g (82%) 回収した。LCMS E-S (M+H) 502.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.57 (s, 1H), 9.06 (d, J = 2.27 Hz, 1H), 8.88 (t, J = 4.93 Hz, 1H), 8.41 (dd, J = 8.97, 2.40 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.00 (d, J = 9.09 Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 5.34–

50

5.28 (m, 1H), 4.40 (d, $J=4.80$ Hz, 2H), 3.71–3.78 (m, 4H), 3.55–3.62 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.54 (d, $J=6.82$ Hz, 6H).

【0398】

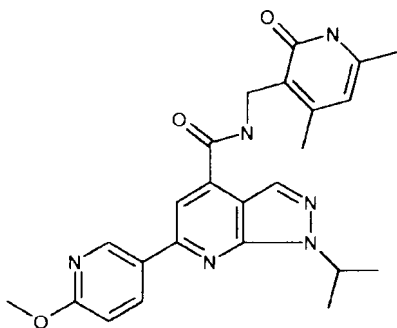
実施例68

N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-1-(1-メチルエチル)-6-[6-(メチルオキシ)-3-ピリジニル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-カルボキサミド

【0399】

【化111】

10



20

【0400】

[6-(メチルオキシ)-3-ピリジニル] ボロン酸 (40.9 mg、0.267 mmol) を使用して、標題化合物を、実施例58に記載した方法と同じ方法で調製し、EtOAc/MeOHから蒸発、沈殿した後、所望の生成物をオフホワイト色の固体として得た。最終生成物を0.060 g (50%) 回収した。LCMS E-S (M+H) 447.2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.58 (s, 1H), 9.07 (d, $J=2.02$ Hz, 1H), 8.90 (t, $J=4.93$ Hz, 1H), 8.55 (dd, $J=8.59, 2.53$ Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.01 (d, $J=8.84$ Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 5.36–5.28 (m, 1H), 4.41 (d, $J=5.05$ Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.55 (d, $J=6.57$ Hz, 6H).

30

【0401】

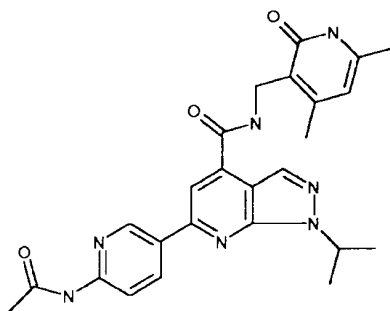
実施例69

6-[6-(アセチルアミノ)-3-ピリジニル]-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-1-(1-メチルエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-カルボキサミド

【0402】

【化112】

40



【0403】

2-アセトアミドピリジン-5-ボロン酸ピナコールエステル (77 mg、0.294

50

mmol) を使用して、標題化合物を、実施例 58 に記載した方法と同じ方法で調製し、EtOAc/MeOH から蒸発、沈殿した後、所望の生成物をオフホワイト色の固体として得た。最終生成物を 0.065 g (51%) 回収した。LCMS E-S (M+H) = 474.0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.57 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 9.19 (d, J=1.77 Hz, 1H), 8.93 (t, J=4.80 Hz, 1H), 8.61 (dd, J=8.84, 2.27 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.25 (d, J=8.84 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 5.30–5.40 (m, 1H), 4.42 (d, J=5.05 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.54 (d, J=6.82 Hz, 6H).

10

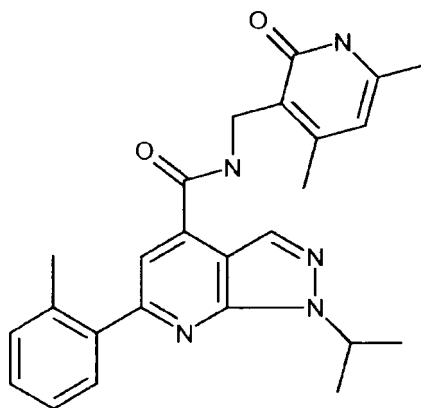
【0404】

実施例 70

N - [(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル] - 1 - (1-メチルエチル) - 6 - (2-メチルフェニル) - 1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-カルボキサミド

【0405】

【化113】



20

【0406】

2-メチルフェニルボロン酸 (40.0 mg, 0.294 mmol) を使用して、標題化合物を、実施例 58 に記載した方法と同じ方法で調製し、MeOH から蒸発、沈殿した後、所望の生成物をオフホワイト色の固体として得た。最終生成物を 0.065 g (51%) 回収した。LCMS E-S (M+H) = 430.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.54 (s, 1H) 8.89 (t, J=4.93 Hz, 1H) 8.39 (s, 1H) 7.74 (s, 1H) 7.56 (d, J=7.07 Hz, 1H) 7.31–7.41 (m, 3H) 5.89 (s, 1H) 5.20–5.27 (m, 1H) 4.38 (d, J=4.80 Hz, 2H) 2.40 (s, 3H) 2.21 (s, 3H) 2.12 (s, 3H) 1.53 (d, 6H).

30

【0407】

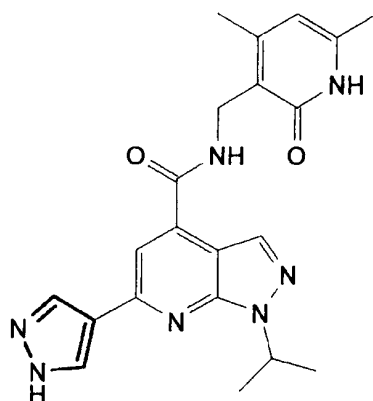
実施例 71

N - [(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル] - 1 - (1-メチルエチル) - 6 - (1H-ピラゾール-4-イル) - 1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-カルボキサミド

【0408】

40

【化 1 1 4】



10

【0409】

5 mL マイクロ波バイアルに、6 - クロロ - N - [(4 , 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド (70 mg 、 0 . 187 mmol) 、 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール (47 . 2 mg 、 0 . 243 mmol) 、 DMSO (1 . 5 mL) および炭酸ナトリウム (0 . 281 mL 、 0 . 562 mmol) を加え、混合物を窒素で5分間脱気した。次に、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロリド (10 . 51 mg 、 0 . 015 mmol) を加え、バイアルを密閉した。混合物を、140℃で12時間照射 (マイクロ波) した。反応混合物をろ過し、残渣をDMSOで洗浄した。粗生成物のDMSO溶液を、逆相HPLCを使用して精製した。得られた生成物のTFA塩を、飽和NaHCO₃で中和し、水で洗浄し、高真空中で乾燥し、12 mg (16%) の生成物を得た。LCMS : (M + H) ⁺ = 406 . 2 ¹H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) δ ppm 1 . 45 - 1 . 60 (m , J = 6 . 4 Hz , 6 H) , 2 . 13 (s , 3 H) , 2 . 23 (s , 3 H) , 4 . 39 (d , J = 4 . 6 Hz , 2 H) , 5 . 27 (q u i n , J = 6 . 7 Hz , 1 H) , 5 . 90 (s , 1 H) , 7 . 91 (s , 1 H) , 8 . 22 - 8 . 31 (m , 1 H) , 8 . 33 (m , 2 H) , 8 . 77 (t , J = 4 . 7 Hz , 1 H) .

20

30

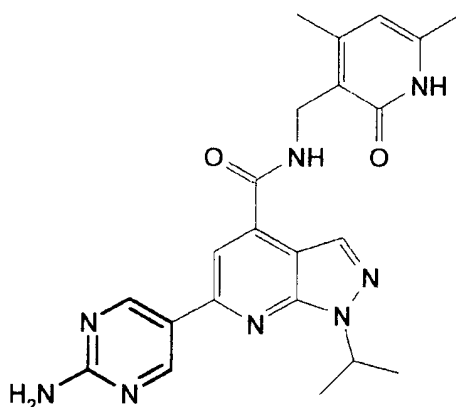
【0410】

実施例 72

6 - (2 - アミノ - 5 - ピリミジニル) - N - [(4 , 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド

【0411】

【化 1 1 5】



40

50

【0412】

5 mL マイクロ波バイアルに DMSO (2 mL) を加え、それを窒素で 5 分間脱気した。次に、6 - クロロ - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド (70 mg、0.187 mmol)、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) - 2 - ピリミジンアミン (49.7 mg、0.225 mmol)、炭酸ナトリウム (59.5 mg、0.562 mmol) およびビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロリド (9.20 mg、0.013 mmol) を加えた。混合物をさらに 5 分間脱気し、密閉し、135℃で 15 時間照射 (マイクロ波) した。混合物をろ過し、残渣を DMSO で洗浄した。粗生成物の DMSO 溶液を、逆相 HPLC を使用して精製した。生成物の TFA 塩を、飽和 NaHCO₃ 溶液で中和し、ろ過し、水で洗浄し、高真空下で乾燥し、14 mg (17%) の生成物を得た。LCMS E-S (M+H) = 433.2¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.52 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 2.13 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 4.40 (d, J = 4.6 Hz, 2H) 5.22 - 5.41 (m, 1H), 5.90 (s, 1H), 7.18 (m, 2H), 8.08 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.86 (m, 1H), 9.11 (s, 2H), 11.58 (br. s., 1H).

10

【0413】

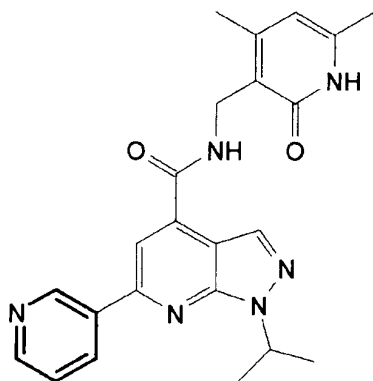
実施例 73

20

N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - (3 - ピリジニル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド

【0414】

【化116】



30

【0415】

5 mL マイクロ波バイアルに、6 - クロロ - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド (70 mg、0.187 mmol)、3 - ピリジニルボロン酸 (29.9 mg、0.243 mmol)、DMSO (1.5 mL) および炭酸ナトリウム (0.281 mL、0.562 mmol) を加え、混合物を窒素で 10 分間脱気した。次に、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロリド (10.51 mg、0.015 mmol) を加え、バイアルを密閉した。反応混合物を、140℃で一晩照射 (マイクロ波) した。反応混合物をろ過し、残渣を DMSO で洗浄した。DMSO 中の粗生成物を、逆相 HPLC を使用して精製した。生成物の TFA 塩を、飽和 NaHCO₃ 溶液で中和し、ろ過し、水で洗浄し、高真空下で乾燥し、33 mg (42%) の生成物を得た。LCMS E-S (M+H) = 417.2¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.56 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 2.13 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 4.42 (d, J = 4.29 Hz, 2H),

40

50

5.26–5.43 (m, 1H), 5.91 (s, 1H), 7.62 (dd, $J=7.3$, 5.0 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.64 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.70–8.79 (m, 1H), 8.96 (br. s., 1H), 9.46 (br. s., 1H), 11.59 (br. s., 1H).

【0416】

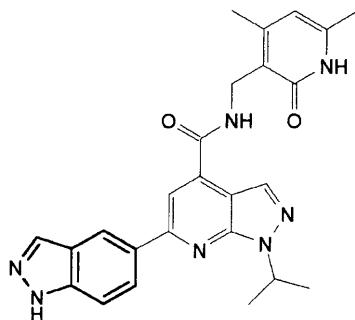
実施例 74

N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-6-(1H-インダゾール-5-イル)-1-(1-メチルエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-カルボキサミド

【0417】

【化117】

10



20

【0418】

5 mL マイクロ波バイアルに、6-クロロ-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-1-(1-メチルエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-カルボキサミド (70 mg、0.187 mmol)、5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インダゾール (59.4 mg、0.243 mmol)、DMSO (1.5 mL) および炭酸ナトリウム (0.281 mL、0.562 mmol) を加え、混合物を窒素で 10 分間脱気した。次に、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド (10.51 mg、0.015 mmol) を加えた。内容物を密閉し、140 °C で一晩照射 (マイクロ波) した。反応混合物をろ過し、残渣を DMSO で洗浄した。DMSO 中の粗生成物を、逆相 HPLC を使用して精製した。生成物の TFA 塩を、飽和 NaHCO₃ 溶液で中和し、ろ過し、水で洗浄し、高真空下で乾燥し、41 mg (48%) の生成物を得た。LCMS E-S (M+H) = 456.0¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.56 (d, $J=6.8$ Hz, 6H), 2.14 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 4.38–4.53 (m, 2H), 5.27–5.49 (m, 1H), 5.91 (s, 1H), 7.59–7.75 (m, 1H), 8.24 (s, 2H), 8.37 (s, 2H), 8.69 (s, 1H), 8.95–9.09 (m, 1H), 11.49–11.67 (m, 1H), 13.21–13.35 (m, 1H).

30

【0419】

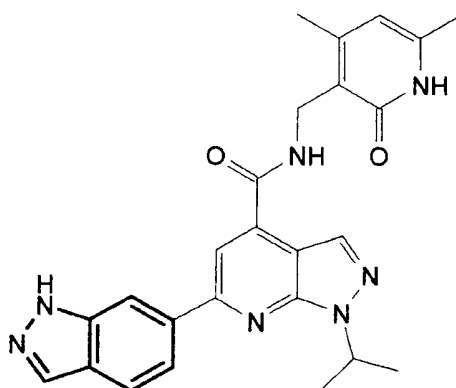
実施例 75

N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-6-(1H-インダゾール-6-イル)-1-(1-メチルエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-カルボキサミド

【0420】

40

【化 1 1 8】



10

【0 4 2 1】

6 - クロロ - N - [(4 , 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド (70 mg 、 0 . 187 mmol) 、 6 - (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 - インダゾール (59 . 4 mg 、 0 . 243 mmol) 、 DMSO (1 . 5 mL) 、 炭酸ナトリウム (0 . 281 mL 、 0 . 562 mmol) 、 およびビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロリド (10 . 51 mg 、 0 . 015 mmol) から、標題化合物を、実施例 7 4 に記載した方法と同じ方法で調製した。最終生成物を 55 mg (65 %) 回収した。LCMS E - S (M + H) = 456 . 0 ¹H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) δ ppm 1 . 49 - 1 . 65 (m , J = 6 . 4 Hz , 6 H) , 2 . 14 (s , 3 H) , 2 . 23 (s , 3 H) , 4 . 43 (d , J = 4 . 6 Hz , 2 H) , 5 . 36 (q u i n , J = 6 . 7 Hz , 1 H) , 5 . 87 - 5 . 97 (m , 1 H) , 7 . 52 - 7 . 72 (m , 2 H) 7 . 92 (d , J = 8 . 6 Hz , 1 H) , 8 . 08 (d , J = 8 . 6 Hz , 1 H) , 8 . 16 (s , 1 H) , 8 . 26 (s , 1 H) , 8 . 37 - 8 . 49 (m , 2 H) , 8 . 96 - 9 . 14 (m , 1 H) , 11 . 59 (b r . s . , 1 H) .

20

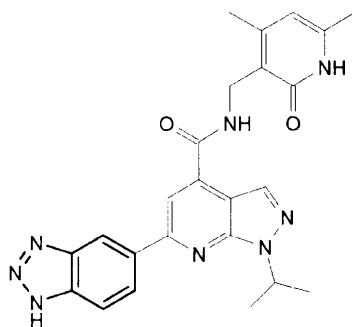
【0 4 2 2】

実施例 7 6

6 - (1 H - 1 , 2 , 3 - ベンゾトリアゾール - 5 - イル) - N - [(4 , 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド

【0 4 2 3】

【化 1 1 9】



40

【0 4 2 4】

6 - クロロ - N - [(4 , 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド (70 mg 、 0 . 187 mmol) 、 1 H - 1 , 2 , 3 - ベンゾトリアゾール - 5 - イルボロン酸 (39 . 7 mg 、 0 . 243 mmol) 、 DMSO (2 mL

50

)、炭酸ナトリウム(0.281mL、0.562mmol)およびビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(10.51mg、0.015mmol)を使用して、標題化合物を、実施例74に記載した方法と同じ方法で調製した。最終生成物を22mg(26%)回収した。LCMS E-S(M+H)=457.1¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.57(d, 6J=6.4Hz, H), 2.14(s, 3H), 2.24(s, 3H), 4.43(d, J=4.3Hz, 2H), 5.31-5.46(m, 1H), 5.91(s, 1H), 8.07(br. s., 1H), 8.34(s, 1H), 8.41(m, 2H), 8.85(br. s., 1H), 9.02(br. s., 1H), 11.59(br. s., 1H).

【0425】

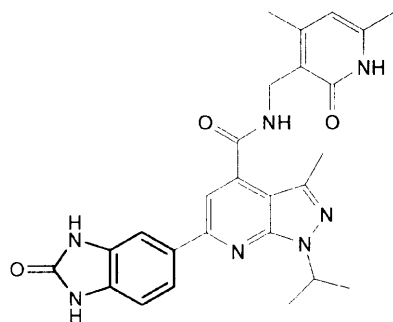
10

実施例77

N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-6-(2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-カルボキサミド

【0426】

【化120】



20

【0427】

6-クロロ-N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-1-(1-メチルエチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-カルボキサミド(70mg、0.187mmol)、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, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン(61.0mg、0.235mmol)、DMSO(1.5mL)炭酸ナトリウム(0.281mL、0.562mmol)、およびビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(10.13mg、0.014mmol)を使用して、標題化合物を、実施例74に記載した方法と同じ方法で調製した。最終生成物を19mg(21%)回収した。LCMS E-S(M+H)=486.3¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.50(d, J=6.8Hz, 6H), 2.12(s, 3H), 2.24(s, 3H), 2.43(s, 3H), 4.39(d, J=4.6Hz, 2H), 5.15-5.35(m, 1H), 5.89(s, 1H), 7.05(d, J=8.1Hz, 1H), 7.61(s, 1H), 7.77-7.93(m, 2H), 8.70-8.85(m, 1H), 10.79(br. s., 1H), 10.87(br. s., 1H), 11.54(br. s., 1H).

30

40

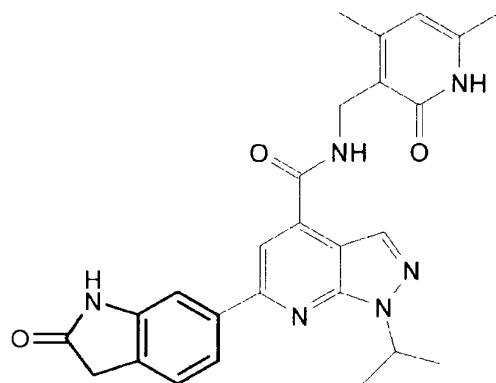
【0428】

実施例78

N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-1-(1-メチルエチル)-6-(2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-カルボキサミド

【0429】

【化 1 2 1】



10

【0 4 3 0】

6 - クロロ - N - [(4 , 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド (7 0 m g 、 0 . 1 8 7 m m o l) 、 6 - (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 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン (6 3 . 1 m g 、 0 . 2 4 3 m m o l) 、 DMSO (1 . 5 m L) 、 炭酸ナトリウム (0 . 2 8 1 m L 、 0 . 5 6 2 m m o l) 、 およびビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロリド (1 0 . 5 1 m g 、 0 . 0 1 5 m m o l) を使用して、

、標題化合物を、実施例 7 4 に記載した方法と同じ方法で調製した。最終生成物を 1 0 m g (1 1 %) 回収した。LCMS E - S (M + H) = 4 7 1 . 1 ¹ H NMR (4 0 0 MHz , DMSO - d₆) δ ppm 1 . 5 5 (d , J = 6 . 8 Hz , 6 H) , 2 . 1 3 (s , 3 H) , 2 . 2 2 (s , 3 H) , 3 . 5 8 (s , 2 H) , 4 . 4 1 (d , J = 4 . 8 Hz , 2 H) , 5 . 3 1 (q u i n , J = 6 . 6 Hz , 1 H) , 5 . 9 1 (s , 1 H) , 7 . 3 8 (d , J = 7 . 6 Hz , 1 H) , 7 . 7 3 (d , J = 1 . 0 Hz , 1 H) , 7 . 8 7 (d d , J = 7 . 8 , 1 . 5 Hz , 1 H) , 8 . 1 2 (s , 1 H) , 8 . 3 7 (s , 1 H) , 9 . 0 0 (t , J = 4 . 8 Hz , 1 H) , 1 0 . 5 5 (s , 1 H) , 1 1 . 5 8 (s , 1 H) .

20

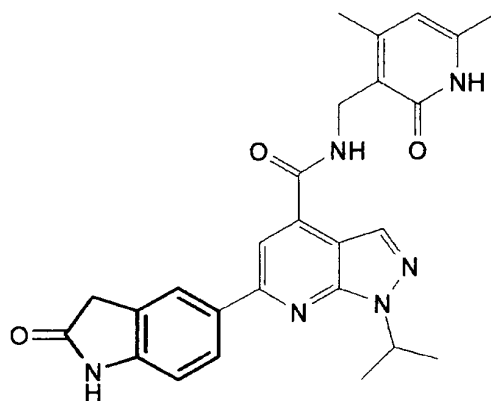
【0 4 3 1】

実施例 7 9

N - [(4 , 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - (2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 5 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド

【0 4 3 2】

【化 1 2 2】



40

【0 4 3 3】

6 - クロロ - N - [(4 , 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジ

50

ニル)メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド (70 mg、0.187 mmol)、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, 3 - ジヒドロ - 2H - インドール - 2 - オン (63.1 mg、0.243 mmol)、DMSO (1.5 mL)、炭酸ナトリウム (0.281 mL、0.562 mmol)、およびビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロリド (10.51 mg、0.015 mmol) を使用して、標題化合物を、実施例 74 に記載した方法と同じ方法で調製した。最終生成物を 30 mg (34%) 回収した。LCMS E - S (M + H) = 471.3¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ ppm 1.54 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 2.13 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 3.40 (br. s., 2H), 4.41 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 5.25 - 5.41 (m, 1H), 5.91 (s, 1H), 6.97 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.08 - 8.21 (m, 3H), 8.34 (s, 1H), 8.96 (br. s., 1H), 10.64 (s, 1H), 11.58 (br. s., 1H).

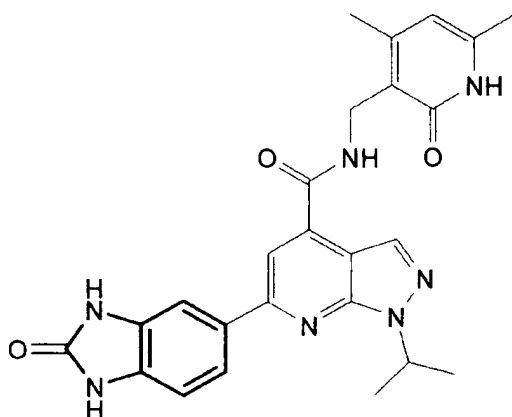
【0434】

実施例 80

N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル)メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - (2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド

【0435】

【化123】



【0436】

6 - クロロ - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル)メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド (70 mg、0.187 mmol)、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, 3 - ジヒドロ - 2H - ベンズイミダゾール - 2 - オン (63.3 mg、0.243 mmol)、DMSO (2 mL)、炭酸ナトリウム (0.281 mL、0.562 mmol)、およびビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロリド (10.51 mg、0.015 mmol) を使用して、標題化合物を、実施例 74 に記載した方法と同じ方法で調製した。最終生成物を 35 mg (40%) 回収した。LCMS E - S (M + H) = 472.4¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ ppm 1.55 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 2.13 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 4.41 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 5.30 (quin, J = 6.6 Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 7.07 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.92 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.30 - 8.41 (m, 1H), 8.98 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 10.82 (s, 1H), 10.89 (s, 1H), 11.58 (s, 1H).

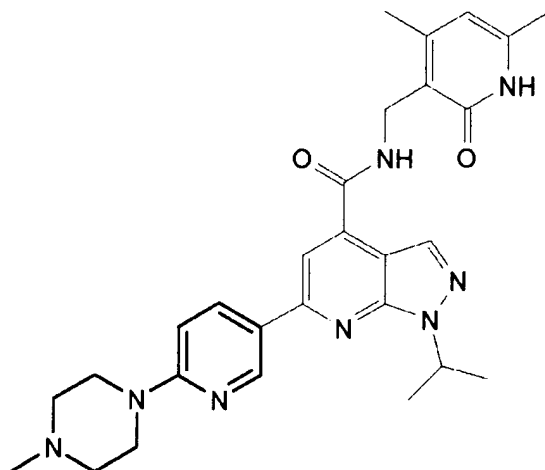
【0437】

実施例 8 1

N - [(4 , 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - [6 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) - 3 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド

【0438】

【化124】



10

20

【0439】

6 - クロロ - N - [(4 , 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド (70 mg、0.187 mmol)、1 - メチル - 4 - [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) - 2 - ピリジニル] ピペラジン (73.8 mg、0.243 mmol)、DMSO (2 mL)、炭酸ナトリウム (0.281 mL、0.562 mmol)、およびビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロリド (10.51 mg、0.015 mmol) を使用して、標題化合物を、実施例 7 4 に記載した方法と同じ方法で調製した。最終生成物を 12 mg (13 %) 回収した。LCMS E - S (M + H) = 515.1¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ ppm 1.53 (d, J = 6.4 Hz, 6 H), 2.13 (s, 3 H), 2.23 (m, 6 H), 2.37 - 2.46 (m, 4 H), 3.56 - 3.69 (m, 4 H), 4.40 (d, J = 4.6 Hz, 2 H), 5.30 (quin, J = 6.7 Hz, 1 H), 5.91 (s, 1 H), 6.99 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 8.38 (dd, J = 9.1, 2.5 Hz, 1 H), 8.91 (br. s., 1 H), 9.03 (d, J = 2.3 Hz, 1 H).

30

【0440】

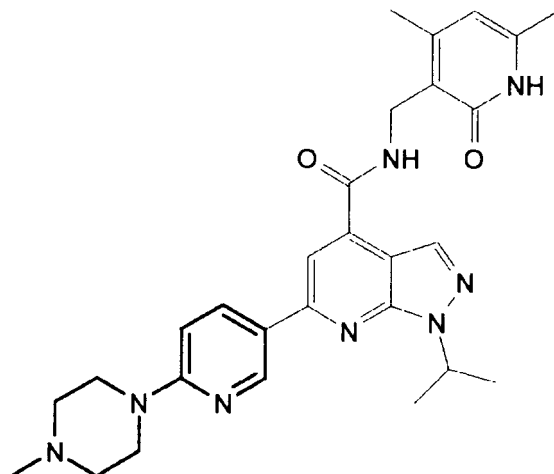
実施例 8 2

N - [(4 , 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - [6 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) - 3 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド

40

【0441】

【化 1 2 5】



10

【0 4 4 2】

6 - クロロ - N - [(4 , 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド (7 0 m g , 0 . 1 8 7 m m o l) 、 1 - メチル - 4 - [4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル] ピペラジン (7 3 . 6 m g , 0 . 2 4 3 m m o l) 、 1 , 2 - ジメトキシエタン (D M E) (3 m L) 、 水 (1 m L) 炭酸ナトリウム (0 . 2 8 1 m L , 0 . 5 6 2 m m o l) 、 およびビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (I I) クロリド (1 2 . 2 3 m g , 0 . 0 1 5 m m o l) を使用して、標題化合物を、実施例 7 4 に記載した方法と同じ方法で調製し、そこでは、反応時間が 3 0 分であった。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (溶離液 : 0 ~ 1 5 % (9 : 1 M e O H / N H ₄ O H) / D C M の勾配) によって精製した。生成物を高真空下で乾燥し、5 8 m g (5 9 %) 回収した。LCMS E - S (M + H) = 5 1 4 . 3 ¹ H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) δ p p m 1 . 5 1 - 1 . 5 8 (m , 6 H) , 2 . 1 3 (s , 3 H) , 2 . 2 3 (s , 6 H) , 2 . 2 4 (s , 3 H) , 2 . 4 7 (m , 4 H) , 3 . 2 4 - 3 . 3 0 (m , 4 H) , 4 . 4 1 (d , J = 5 . 0 5 H z , 2 H) , 5 . 3 0 (q u i n , J = 6 . 6 3 H z , 1 H) , 5 . 9 0 (s , 1 H) , 7 . 0 7 (d , J = 9 . 0 9 H z , 2 H) , 8 . 0 6 (s , 1 H) , 8 . 1 5 (d , J = 8 . 8 4 H z , 2 H) , 8 . 3 0 (s , 1 H) , 8 . 9 2 (t , J = 4 . 8 0 H z , 1 H) , 1 1 . 5 5 (s , 1 H) .

20

30

【0 4 4 3】

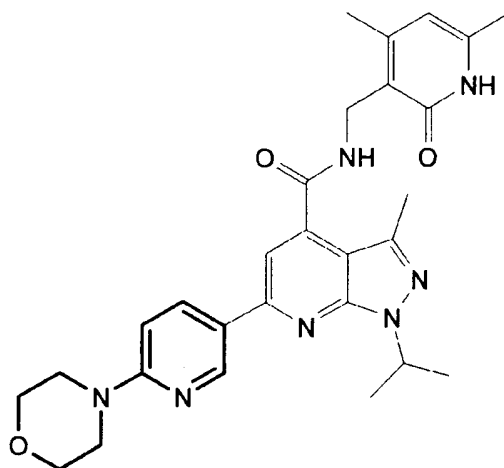
実施例 8 3

N - [(4 , 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - [6 - (4 - モルホリニル) - 3 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド

【0 4 4 4】

40

【化 1 2 6】



10

【0 4 4 5】

6 - クロロ - N - [(4 , 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b]

ピリジン - 4 - カルボキサミド (7 0 m g 、 0 . 1 8 0 m m o l) 、 [6 - (4 - モル

ホリニル) - 3 - ピリジニル] ボロン酸 (4 8 . 8 m g 、 0 . 2 3 5 m m o l) 、 DMS

O (2 . 0 m L) 、 炭酸ナトリウム (0 . 2 7 1 m L 、 0 . 5 4 1 m m o l) 、 およびピ

ス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (I I) クロリド (1 0 . 1 3 m g 、 0 . 0 1

4 m m o l) を使用して、標題化合物を、実施例 7 4 に記載した方法と同じ方法で調製し、

そこでは、反応時間は 8 時間であった。混合物をろ過し、残渣を DMSO で洗浄した。

DMSO 中の粗生成物を、逆相 HPLC (移動相 : 2 5 ~ 6 0 % H₂O 中 CAN 、 0 . 1

% TFA) によって精製した。得られた TFA 生成物塩を、飽和 NaHCO₃ 溶液で中和

し、ろ過し、水で洗浄し、高真空下で乾燥し、2 4 m g (2 5 %) の生成物を得た。LC

MS E - S (M + H) = 5 1 6 . 2 ¹H NMR (4 0 0 M H z , DMSO - d₆) δ

p p m 1 . 5 0 (d , J = 6 . 5 7 H z , 6 H) , 2 . 1 2 (s , 3 H) , 2 . 2 5

(s , 3 H) , 2 . 4 2 (s , 3 H) , 3 . 5 4 - 3 . 6 3 (m , 4 H) , 3 . 7 3 (m

, 4 H) , 4 . 3 9 (d , J = 4 . 8 0 H z , 2 H) , 5 . 1 4 - 5 . 2 9 (m , 1 H)

, 5 . 8 9 (s , 1 H) , 6 . 9 7 (d , J = 8 . 8 4 H z , 1 H) , 7 . 6 3 (s , 1

H) , 8 . 3 7 (d d , J = 9 . 0 9 , 2 . 5 3 H z , 1 H) , 8 . 6 8 (t , J = 4 .

9 3 H z , 1 H) , 8 . 9 8 (d , J = 2 . 2 7 H z , 1 H) , 1 1 . 5 1 (s , 1 H)

.

20

30

【0 4 4 6】

実施例 8 4

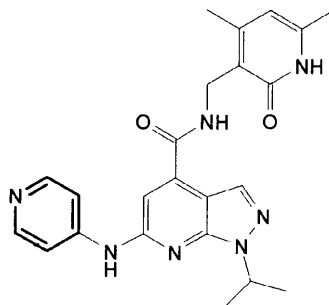
N - [(4 , 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - (4 - ピリジニルアミノ) - 1 H - ピラゾロ [3 ,

4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド

40

【0 4 4 7】

【化 1 2 7】



10

【0 4 4 8】

6 - クロロ - N - [(4 , 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド (5 0 m g 、 0 . 1 3 4 m m o l) 、 4 - ピリジンアミン (1 2 . 5 9 m g 、 0 . 1 3 4 m m o l) 、 炭酸セシウム (1 3 1 m g 、 0 . 4 0 1 m m o l) 、 1 , 4 - ジオキサン (2 m L) 、 酢酸パラジウム (I I) (1 . 5 0 1 m g 、 6 . 6 9 μ m o l) および B I N A P (8 . 3 3 m g 、 0 . 0 1 3 m m o l) を使用して、標題化合物を、実施例 7 4 に記載した方法と同じ方法で調製し、そこでは、反応時間は 2 時間であった。最終生成物を 2 9 m g (5 0 %) 回収した。LCMS E - S (M + H) = 4 3 2 . 3 ¹H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) δ p p m 1 . 4 5 - 1 . 5 9 (d , J = 6 . 8 H z , 6 H) , 2 . 1 4 (s , 3 H) , 2 . 2 3 (s , 3 H) , 4 . 3 6 (d , J = 5 . 0 H z , 2 H) , 5 . 1 6 (m , 1 H) , 5 . 9 1 (s , 1 H) , 7 . 0 9 (s , 1 H) , 7 . 9 9 (d , J = 6 . 1 H z , 2 H) , 8 . 1 2 (s , 1 H) 8 . 4 9 (d , J = 6 . 6 H z , 2 H) , 8 . 7 4 (t , J = 5 . 1 H z , 1 H) , 1 0 . 5 8 (s , 1 H) , 1 1 . 5 8 (s , 1 H) .

20

【0 4 4 9】

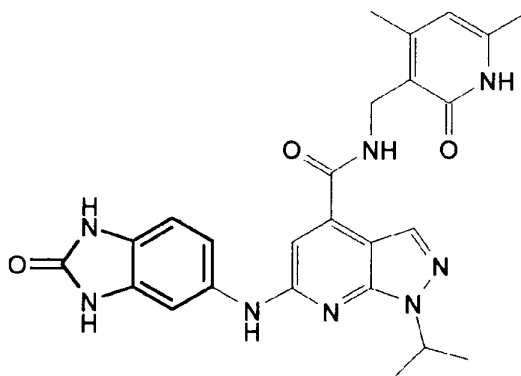
実施例 8 5

N - [(4 , 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - [(2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) アミノ] - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド

30

【0 4 5 0】

【化 1 2 8】



40

【0 4 5 1】

6 - クロロ - N - [(4 , 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド (7 0 m g 、 0 . 1 8 7 m m o l) 、 5 - アミノ - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール - 2 - オン (3 3 . 5 m g 、 0 . 2 2 5 m m o l) 、 炭酸セシウム (9 2 m g 、 0 . 2 8 1 m m o l) 、 N , N - ジメチルアセトアミド (D M A) (

50

2 mL)、酢酸パラジウム (I I) (2.52 mg、0.011 mmol) およびキサントホス (10.83 mg、0.019 mmol) を使用して、標題化合物を、実施例 74 に記載した方法と同じ方法で調製し、そこでは、反応温度は 150 °C で、反応時間は 8 時間であった。最終生成物を 25 mg (27%) 回収した。LCMS E-S (M+H) = 487.2 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.50–1.61 (m, 6H), 2.13 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 4.38 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 5.20 (quin, J = 6.6 Hz, 1H), 5.90 (s, 1H), 6.79–6.91 (m, 2H), 8.04 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.26–8.33 (m, 2H), 8.84 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 11.50 (s, 1H).

10

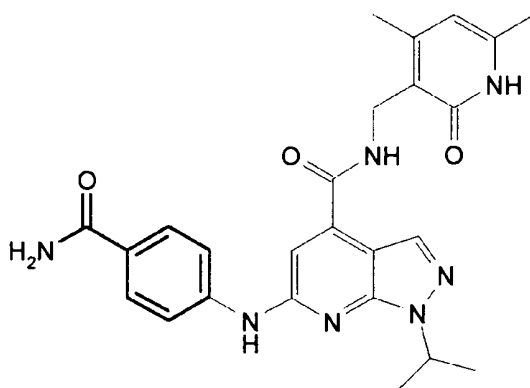
【0452】

実施例 86

6- { [4- (アミノカルボニル) フェニル] アミノ} -N- [(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] -1- (1-メチルエチル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-4-カルボキサミド

【0453】

【化129】



20

【0454】

6-クロロ-N- [(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] -3-メチル-1- (1-メチルエチル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-4-カルボキサミド (70 mg、0.180 mmol)、4-アミノベンズアミド (29.5 mg、0.217 mmol)、炭酸セシウム (88 mg、0.271 mmol)、N, N-ジメチルアセトアミド (DMA) (1.5 mL)、酢酸パラジウム (I I) (2.431 mg、10.83 μmol) およびキサントホス (10.44 mg、0.018 mmol) を使用して、標題化合物を、実施例 74 に記載した方法と同じ方法で調製し、そこでは、反応温度は 150 °C で、反応時間は 1 時間であった。最終生成物を 12 mg (14%) 回収した。LCMS E-S (M+H) = 488.2 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.48 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 2.13 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 4.35 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.99 (quin, J = 6.8 Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 7.15 (br. s., 1H), 7.75–7.82 (m, 1H), 7.84–7.96 (m, 4H), 8.56 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 9.77 (s, 1H).

30

40

【0455】

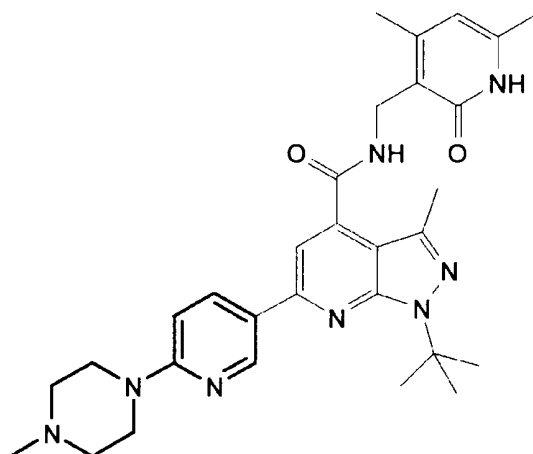
実施例 87

1- (1, 1-ジメチルエチル)-N- [(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) メチル] -3-メチル-6- [6- (4-メチル-1-ピペラジニル) -3-ピリジニル] -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-4-カルボキサミド

50

【0456】

【化130】



10

【0457】

6-クロロ-1-(1,1-ジメチルエチル)-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-カルボキサミド(70mg、0.174mmol)、1-メチル-4-[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)-2-ピリジニル]ピペラジン(68.7mg、0.226mmol)、DME(3mL)、水(1.00mL)、炭酸ナトリウム(0.261mL、0.523mmol)およびPdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂付加物(11.38mg、0.014mmol)を使用して、標題化合物を、実施例74に記載した方法と同じ方法で調製し、ここでは、反応時間は40分であった。粗生成物を、カラムクロマトグラフィー(溶離液:0~15%(9:1 MeOH/NH₄OH)/DCMの勾配)によって精製した。最終生成物を固体41mg(43%)として回収した。LCMS E-S(M+H)=543.2¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.78(s, 9H), 2.12(s, 3H), 2.24(m, 7H), 2.38(s, 3H), 2.39-2.49(m, 4H), 3.34(s, 3H), 4.38(m, 2H), 5.88(s, 1H), 6.98(d, J=9.09Hz, 1H), 7.59(s, 1H), 8.93-8.97(m, 1H), 11.49-11.57(m, 1H), 11.53(s, 1H), 11.53(s, 1H).

20

30

【0458】

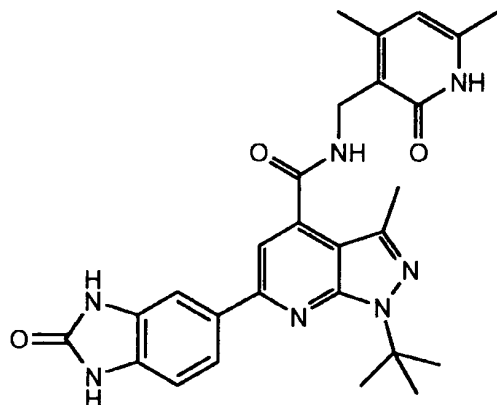
実施例88

1-(1,1-ジメチルエチル)-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-6-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-カルボキサミド

【0459】

40

【化 1 3 1】



10

【0 4 6 0】

6 - クロロ - 1 - (1, 1 - ジメチルエチル) - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 3 - メチル - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド (70 mg, 0. 174 mmol)、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, 3 - ジヒドロ - 2H - ベンズイミダゾール - 2 - オン (58. 9 mg, 0. 226 mmol)、DME (3 mL)、水 (1. 00 mL)、炭酸ナトリウム (0. 261 mL, 0. 523 mmol) および PdCl₂ (dppf) - CH₂Cl₂ 付加物 (11. 38 mg, 0. 014 mmol) を使用して、標題化合物を、実施例 74 に記載した方法と同じ方法で調製し、そこでは、反応時間は 40 分であった。粗生成物を、カラムクロマトグラフィー (溶離液: 0 ~ 15% (9:1 MeOH/NH₄OH) / DCM の勾配) によって精製した。最終生成物を固体 24 mg (27%) として回収した。LCMS E - S (M+H) = 500. 2¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ ppm 1. 77 (m, 9H), 2. 12 (s, 3H), 2. 24 (s, 3H), 2. 40 (s, 3H), 4. 38 (d, J = 4. 55 Hz, 2H), 5. 89 (s, 1H), 7. 06 (d, J = 8. 08 Hz, 1H), 7. 59 (s, 1H), 7. 72 - 7. 86 (m, 2H), 8. 73 (br. s., 2H), 10. 74 - 10. 92 (m, 1H), 11. 53 (br. s., 1H).

20

30

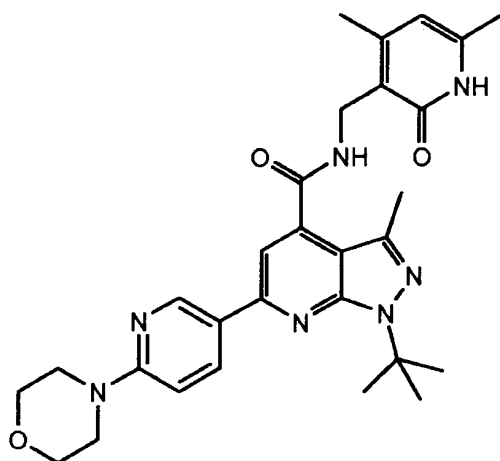
【0 4 6 1】

実施例 89

1 - (1, 1 - ジメチルエチル) - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 3 - メチル - 6 - [6 - (4 - モルホリニル) - 3 - ピリジニル] - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド

【0 4 6 2】

【化 1 3 2】



10

【0 4 6 3】

6 - クロロ - 1 - (1, 1 - ジメチルエチル) - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 3 - メチル - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド (70 mg, 0.174 mmol)、[6 - (4 - モルホリニル) - 3 - ピリジニル] ボロン酸 (47.1 mg, 0.226 mmol)、DME (3 mL)、水 (1.00 mL)、炭酸ナトリウム (0.261 mL, 0.523 mmol) および PdCl₂(dppf) · CH₂Cl₂ 付加物 (11.38 mg, 0.014 mmol) を使用して、標題化合物を、実施例 74 に記載した方法と同じ方法で調製し、そこでは、反応時間は 40 分であった。粗生成物を、カラムクロマトグラフィー (溶離液: 0 ~ 15% (9:1 MeOH/NH₄OH) / DCM の勾配) によって精製した。最終生成物を固体 61 mg (65%) として回収した。LCMS E - S (M+H) = 530.0¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ ppm 1.78 (s, 9H), 2.12 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 3.52 - 3.64 (m, 4H), 3.68 - 3.80 (m, 4H), 4.38 (d, J = 5.05 Hz, 2H), 5.88 (s, 1H), 6.99 (d, J = 9.09 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 8.34 (dd, J = 8.84, 2.53 Hz, 1H), 8.68 (t, J = 5.05 Hz, 1H), 8.97 (d, J = 2.27 Hz, 1H), 11.53 (s, 1H).

20

30

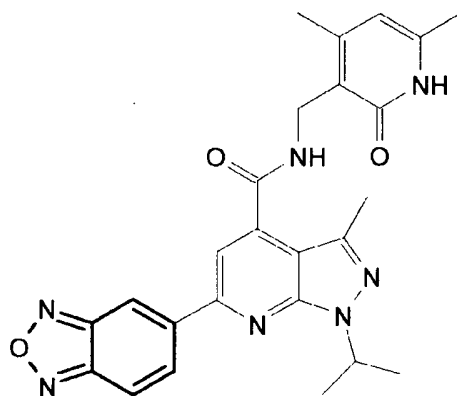
【0 4 6 4】

実施例 90

6 - (2, 1, 3 - ベンゾオキサジアゾール - 5 - イル) - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド

【0 4 6 5】

【化 1 3 3】



10

【0 4 6 6】

6 - クロロ - N - [(4 , 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド (7 0 m g 、 0 . 1 8 0 m m o l) 、 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) - 2 , 1 , 3 - ベンゾオキサジアゾール (5 7 . 7 m g 、 0 . 2 3 5 m m o l) 、 DMSO (2 m L) 、 炭酸ナトリウム (0 . 2 7 1 m L 、 0 . 5 4 1 m m o l) 、 およびビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロリド (1 2 . 6 7 m g 、 0 . 0 1 8 m m o l) を使用して、
 20
 標題化合物を、実施例 7 4 に記載した方法と同じ方法で調製し、そこでは、反応時間は 8 時間であった。最終生成物を 1 7 m g (2 0 %) 回収した。LCMS LCMS E - S (M + H) = 4 7 2 . 4 ¹H NMR (4 0 0 M H z , DMSO - d ₆) δ ppm 1 . 5 3 (d , J = 6 . 8 H z , 6 H) , 2 . 1 2 (s , 3 H) , 2 . 2 7 (s , 3 H) 4 . 4 2 (d , J = 4 . 8 H z , 2 H) 5 . 3 2 (q u i n , J = 6 . 6 H z , 1 H) , 5 . 9 0 (s , 1 H) , 8 . 0 0 (s , 1 H) , 8 . 2 3 (d , J = 9 . 4 H z , 1 H) , 8 . 5 4 - 8 . 6 4 (m , 1 H) , 8 . 7 9 (t , J = 4 . 7 H z , 1 H) , 8 . 9 1 (s , 1 H) , 1 1 . 5 4 (b r . s . , 1 H) .

【0 4 6 7】

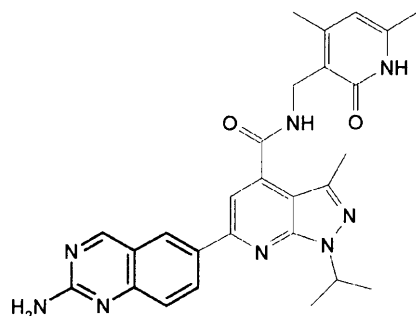
実施例 9 1

30

6 - (2 - アミノ - 6 - キナゾリニル) - N - [(4 , 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド

【0 4 6 8】

【化 1 3 4】



40

【0 4 6 9】

6 - クロロ - N - [(4 , 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド (7 0 m g 、 0 . 1 8 0 m m o l) 、 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) - 2 , 1 , 3 - ベンゾオキサジアゾール (5 7 . 7 m g 、 0 . 2 3 5 m m o l) 、 DMSO (2 m L) 、 炭酸ナ
 50

トリウム (0.271 mL、0.541 mmol)、およびビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロリド (12.67 mg、0.018 mmol) を使用して、標題化合物を、実施例 74 に記載した方法と同じ方法で調製し、ここでは、反応時間は 8 時間であった。最終生成物を 28 mg (31%) 回収した。LCMS E-S (M+H) = 497.3¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.52 (d, J=6.8 Hz, 6H), 2.12 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 4.41 (d, J=5.0 Hz, 2H) 5.30 (quin, J=6.6 Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 7.16 (br. s., 2H), 7.56 (d, J=9.1 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H) 8.60 (dd, J=8.8, 2.0 Hz, 1H), 8.69 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.76 (t, J=4.9 Hz, 1H), 9.28 (s, 1H), 11.53 (s, 1H).

10

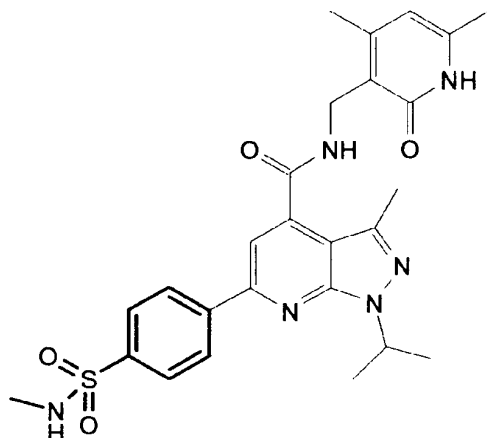
【0470】

実施例 92

N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-6-{4-[(メチルアミノ)スルホニル]フェニル}-1-(1-メチルエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-カルボキサミド

【0471】

【化135】



20

30

【0472】

6-クロロ-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-カルボキサミド (80 mg、0.21 mmol)、{4-[(メチルアミノ)スルホニル]フェニル} ボロン酸 (66.5 mg、0.31 mmol) およびビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロリド (8.4 mg、0.01 mmol) を、DME/水 (4 mL、3:1) に懸濁し、10 分間窒素下で室温で攪拌した。重炭酸ナトリウム (52 mg、0.62 mmol) を加え、不均一な混合物を、150℃で 30 分間照射 (マイクロ波) した。室温に冷やした後、水を黒色の混合物に加え、内容物を真空ろ過した。粗生成物を DCM/MeOH (1:1) に溶かし、シリカゲルに予め吸着させた。生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: DCM/MeOH/NH₄OH、0~90:10:1 の勾配) によって精製した。回収した薄いベージュ色の固体を、EtOH に懸濁し、超音波処理し、ろ過した。次に、固体を 15 分間空気乾燥し、次に真空オーブンで一晩乾燥した。最終の生成物を 77 mg (70%) 回収した。LCMS E-S (M+H) = 523.2¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.54 (br. s., 1H) 8.78 (t, J=5.05 Hz, 1H) 8.43 (m, J=8.59 Hz, 2H) 7.93 (m, J=8.59 Hz, 2H) 7.78 (s, 1H) 7.58 (br. s., 1H) 5.89 (s, 1H) 5.29 (quin, J=6.63 Hz, 1H) 4.40 (d, J=4.80 Hz, 2H) 2.46 (d, J=1

40

50

. 26 Hz, 6H) 2.25 (s, 3H) 2.12 (s, 3H) 1.52 (s, 3H) 1.51 (s, 3H).

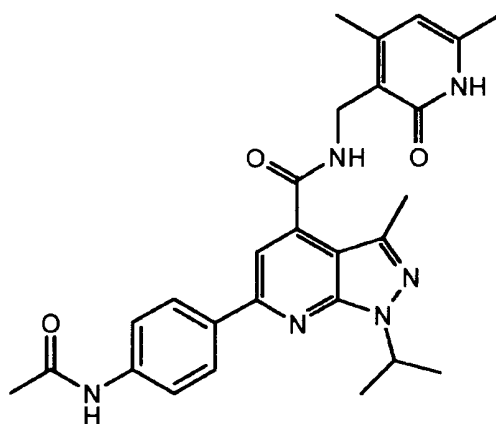
【0473】

実施例93

6-[4-(アセチルアミノ)フェニル]-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-カルボキサミド

【0474】

【化136】



【0475】

6-クロロ-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-カルボキサミド(80mg、0.21mmol)、[4-(アセチルアミノ)フェニル]ボロン酸(55.4mg、0.31mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(8.4mg、0.01mmol)、DME/水(4mL、3:1)および重炭酸ナトリウム(52mg、0.62mmol)を使用して、標題化合物を、実施例93に記載した方法と同じ方法で調製した。粗生成物をDCM/MeOH(1:1)に溶かし、シリカゲルに予め吸着させた。生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー(溶離液:DCM/MeOH/NH₄OH、0~80:20:2の勾配)によって精製した。回収した固体を、EtOH/EtOAc(1:1)に懸濁し、超音波処理し、ろ過した。さらにヘキサンで洗浄した後、次に固体を15分間空気乾燥し、次に真空オーブンで一晩乾燥した。最終の生成物を70mg(69%)回収した。LCMS E-S(M+H)=487.3¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.53(br. s., 1H) 10.16(s, 1H) 8.73(t, J=5.05Hz, 1H) 8.17(m, J=8.84Hz, 2H) 7.74(m, J=8.84Hz, 2H) 7.64(s, 1H) 5.89(s, 1H) 5.25(quin, J=6.69Hz, 1H) 4.39(d, J=4.80Hz, 2H) 2.43(s, 3H) 2.25(s, 3H) 2.12(s, 3H) 2.09(s, 3H) 1.51(s, 3H) 1.49(s, 3H).

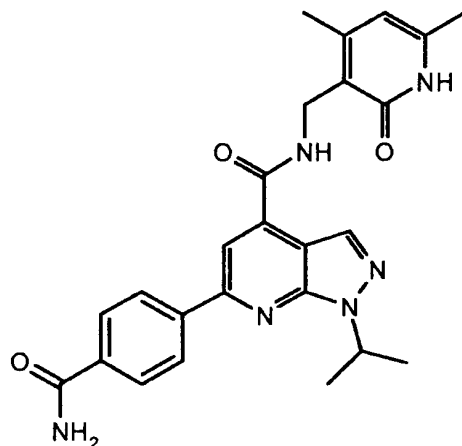
【0476】

実施例94

6-[4-(アミノカルボニル)フェニル]-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-1-(1-メチルエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-カルボキサミド

【0477】

【化 1 3 7】



10

【0 4 7 8】

6 - クロロ - N - [(4 , 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド (8 0 m g , 0 . 2 1 m m o l) 、 [4 - (アミノカルボニル) フェニル] ボロン酸 (5 2 . 9 m g , 0 . 3 1 m m o l) 、 ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (I I) クロリド (8 . 7 m g , 0 . 0 1 m m o l) 、 D M E / 水 (4 m L 、 3 : 1) および重炭酸ナトリウム (5 4 m g , 0 . 6 2 m m o l) を使用して、標題化合物を、実施例 9 3 に記載した方法と同じ方法で調製した。粗生成物を D C M / M e O H (1 : 1) に溶かし、シリカゲルに予め吸着させた。生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー (溶離液 : D C M / M e O H / N H ₄ O H (勾配 0 ~ 9 0 : 1 0 : 1)) によって精製した。回収した固体を、E t O H に懸濁し、超音波処理し、ろ過した。さらに E t O H / D C M で洗浄した後、次に固体を 1 5 分間空気乾燥し、次に真空オーブンで一晩乾燥した。最終の生成物を 7 0 m g (6 9 %) 回収した。L C M S E - S (M + H) = 4 5 9 . 3 ¹H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) δ p p m 1 1 . 5 8 (s , 1 H) 9 . 0 0 (t , J = 4 . 9 3 H z , 1 H) 8 . 4 1 (s , 1 H) 8 . 3 6 (s , 1 H) 8 . 3 4 (s , 1 H) 8 . 2 4 (s , 1 H) 8 . 1 3 (s , 1 H) 8 . 0 6 (s , 1 H) 8 . 0 4 (s , 1 H) 7 . 5 1 (s , 1 H) 5 . 9 1 (s , 1 H) 5 . 3 7 (q u i n , J = 6 . 6 9 H z , 1 H) 4 . 4 2 (d , J = 4 . 8 0 H z , 2 H) 2 . 2 3 (s , 3 H) 2 . 1 3 (s , 3 H) 1 . 5 6 (s , 3 H) 1 . 5 5 (s , 3 H) .

20

30

【0 4 7 9】

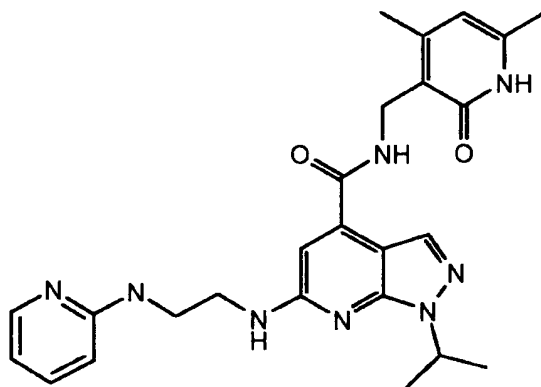
実施例 9 5

N - [(4 , 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - { [2 - (2 - ピリジニルアミノ) エチル] アミノ } - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド

【0 4 8 0】

40

【化 1 3 8】



10

【0 4 8 1】

6 - クロロ - N - [(4 , 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド (8 0 m g , 0 . 2 1 m m o l) および (2 - アミノエチル) 2 - ピリジニルアミン (8 8 m g , 0 . 6 4 m m o l) を、2 m L の N M P に懸濁し、次のように照射 (マイクロ波) した : 1 8 0 ° C で 3 0 分間、2 0 0 ° C で 3 0 分間、2 2 0 ° C で 3 0 分間、2 3 0 ° C で 3 0 分間、次いで 2 4 0 ° C で 1 時間。室温に冷やした後、幾らかの溶媒を真空下で除去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液 : D C M / M e O H / N H ₄ O H 、勾配 0 ~ 9 0 : 1 0 : 1) によって精製した。回収した固体を、水と E t O A c / トルエン (1 : 1) に分離し、次に D C M / イソプロパノールで 2 回抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、M g S O ₄ で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮し、暗褐色の油を得た。真空下で一晩乾燥した後、再び残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液 : D C M / M e O H / N H ₄ O H 、 (勾配 0 ~ 9 0 : 1 0 : 1)) によって精製した。回収した固体を、E t O H に懸濁し、超音波処理し、ろ過した。さらに E t O H / D C M で洗浄した後、ろ過し、真空オーブンで 2 日間乾燥した。最終の生成物を 4 7 m g (4 5 %) 回収した。L C M S E - S (M + H) = 4 7 5 . 0 ¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) δ p p m 1 1 . 5 6 (b r . s . , 1 H) 8 . 4 7 (t , J = 5 . 0 5 H z , 1 H) 7 . 9 7 (d d , J = 4 . 9 3 , 1 . 1 4 H z , 1 H) 7 . 8 5 (s , 1 H) 7 . 3 2 - 7 . 3 9 (m , 2 H) 6 . 6 5 (s , 1 H) 6 . 6 1 (t , J = 5 . 4 3 H z , 1 H) 6 . 4 6 - 6 . 5 1 (m , 2 H) 5 . 8 9 (s , 1 H) 4 . 9 7 (q u i n , J = 6 . 6 9 H z , 1 H) 4 . 3 2 (d , J = 5 . 0 5 H z , 2 H) 3 . 4 9 (d t , J = 1 5 . 2 8 , 5 . 6 2 H z , 4 H) 2 . 2 1 (s , 3 H) 2 . 1 3 (s , 3 H) 1 . 4 4 (s , 3 H) 1 . 4 3 (s , 3 H) .

20

30

【0 4 8 2】

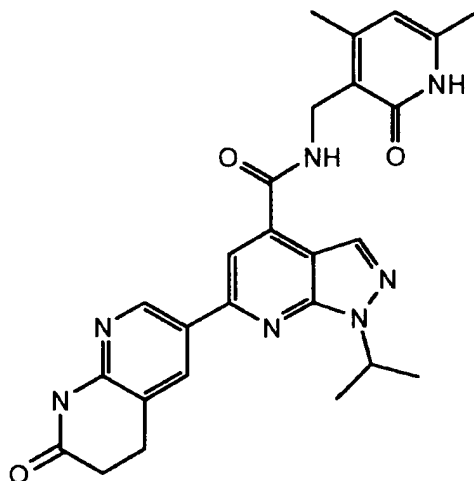
実施例 9 6

N - [(4 , 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - (7 - オキソ - 1 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド

40

【0 4 8 3】

【化 1 3 9】



10

【0 4 8 4】

6 - ブロモ - 3, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 (1H) - オン (200 mg、0.881 mmol) (J. Med. Chem. 2003; 46; 9; 1627 - 1635)、ビス (ピナコラト) ジボロン (268 mg、1.057 mmol)、Pd (dppf) (35.7 mg、0.044 mmol) および酢酸カリウム (259 mg、2.64 mmol) を、1, 4 - ジオキサン (8 mL) に懸濁し、加熱しながら 100℃ で 1 時間攪拌した。室温に冷やした後、6 - クロロ - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド (329 mg、0.881 mmol)、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロリド (71.9 mg、0.088 mmol) および重炭酸ナトリウム (222 mg、2.64 mmol) を加え、続いて DME (5 mL) および水 (3 mL) を加えた。反応混合物を、120℃ で 2 時間照射 (マイクロ波) した。反応混合物を室温に冷やし、Na₂SO₄ に通してろ過した。内容物を、シリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: 5% MeOH/CH₂Cl₂) によって直接精製し、所望の生成物を、温かい EtOAc/MeOH (1:9) から蒸発、沈殿した後、灰色の固体として得た。生成物を 55 mg (13%) 回収した。LCMS E - S (M+H) = 486.3¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ ppm 11.57 (br. s., 1H), 10.74 (s, 1H), 8.99 (d, J = 2.27 Hz, 1H), 8.93 (t, J = 4.93 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 1.77 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 5.29 - 5.40 (m, 1H), 4.42 (d, J = 5.05 Hz, 2H), 3.04 (t, J = 7.58 Hz, 2H), 2.53 - 2.62 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.54 (d, 6H).

20

30

【0 4 8 5】

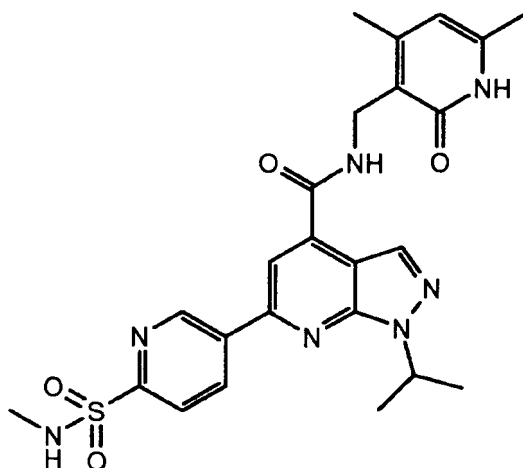
実施例 97

N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 6 - {6 - [(メチルアミノ) スルホニル] - 3 - ピリジニル} - 1 - (1 - メチルエチル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド

40

【0 4 8 6】

【化 1 4 0】



10

【0 4 8 7】

5 - ブロモ - N - メチル - 2 - ピリジンスルホンアミド (225 mg、0.896 mmol)、ビス (ピナコラト) ジボロン (296 mg、1.165 mmol)、Pd (dppf) (35.7 mg、0.044 mmol) および酢酸カリウム (264 mg、2.69 mmol) を、1, 4 - ジオキサン (8 mL) に懸濁し、加熱しながら 100℃ で 1 時間攪拌した。室温に冷やした後、6 - クロロ - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド (368 mg、0.986 mmol)、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロリド (73.2 mg、0.090 mmol) および重炭酸ナトリウム (226 mg、2.69 mmol) を加え、続いて DME (5 mL) および水 (3 mL) を加えた。反応混合物を、120℃ で 2 時間照射 (マイクロ波) した。反応混合物を室温に冷やし、Na₂SO₄ に通してろ過した。内容物を、シリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: 15% MeOH/CH₂Cl₂) によって直接精製し、所望の生成物を、温かい EtOAc/MeOH (1:9) から蒸発、沈殿した後、灰色の固体として得た。生成物を、再びシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: 5% MeOH/CH₂Cl₂) によって精製し、最終生成物を白色の固体、83 mg (18%) として得た。LCMS E-S (M+H) = 510.0¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.59 (br. s., 1H), 9.56 (d, J = 1.52 Hz, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.86 (dd, J = 8.34, 2.27 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.34 Hz, 1H), 7.85 (br. s., 1H), 5.91 (s, 1H), 5.27 - 5.46 (m, 1H), 4.43 (d, J = 4.80 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.56 (d, 6H).

20

30

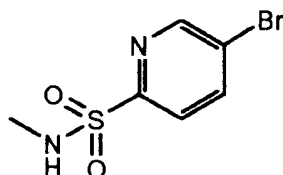
【0 4 8 8】

中間体 17

5 - ブロモ - N - メチル - 2 - ピリジンスルホンアミド

【0 4 8 9】

【化 1 4 1】



40

【0 4 9 0】

50

5 - ブロモ - 2 - ピリジンスルホニルクロリド (500 mg、1.949 mmol) を、ピリジン (0.315 mL、3.90 mmol)、メチルアミン (0.975 mL、1.949 mmol、THF 中 2 M) および CH_2Cl_2 (2 mL) の 0℃ の溶液に加えた。反応混合物を、室温で 1 時間攪拌し、次にブラインでクエンチした。内容物を DCM で抽出し、乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: 50%、EtOAc/ CH_2Cl_2) によって精製した。生成物を、透明な油、225 mg (75%) として回収した。LCMS E-S (M+H) = 251.1. ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 8.77 (s, 1H), 8.07 (dd, J = 8.34, 2.27 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.34 Hz, 1H), 5.45 (d, J = 5.05 Hz, 1H), 2.76 (d, 3H).

10

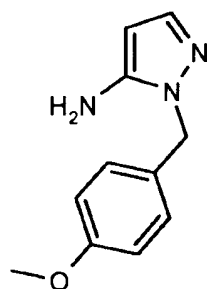
【0491】

中間体 18

1 - { [4 - (メチルオキシ) フェニル] メチル } - 1H - ピラゾール - 5 - アミン

【0492】

【化142】



20

【0493】

ヒドラジン水和物 (12.82 g 400 mmol) を、2 - プロペンニトリル (21.76 g 410 mmol) およびエタノール (200 mL) の冷やした (<20℃) 溶液に滴下して加えた。16 時間攪拌した後、反応混合物を氷水浴で冷やし、4 - (メチルオキシ) ベンズアルデヒド (53.8 g 395 mmol) を滴下した。混合物を、室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を、濃縮して乾燥した。残渣を n - ブタノール (200 mL) に溶かし、水酸化ナトリウム (1 g 25.00 mmol) を加え混合物を 120℃ で 6 時間加熱した。反応混合物を、減圧下で 50% の容積に濃縮し、300 mL の水に注ぎ、次に Et_2O (2 × 200 mL) で抽出した。合わせたエーテル相を 1 N HCl (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた HCl 抽出物を混ぜ合わせ、氷/水浴で冷やした。次に、6 N NaOH を塩基性 (pH > 12) まで加えた。内容物を Et_2O (4 × 100 mL) で抽出し、水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: 0~50% EtOAc:Hex) によって精製した。最終生成物を 8.94 g (11%) 回収した。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 3.79 (s, 3H), 5.14 (s, 2H), 5.55 (d, J = 1.77 Hz, 1H), 6.81 - 6.94 (m, 2H), 7.12 (d, J = 8.84 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 2.02 Hz, 1H).

30

40

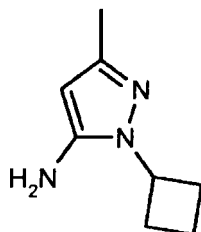
【0494】

中間体 19

1 - シクロブチル - 3 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - アミン

【0495】

【化 1 4 3】



【0 4 9 6】

10

(2Z) - 3 - アミノ - 2 - ブテンニトリル (1.339 g、16.31 mmol) およびシクロブチルヒドラジン HCl (2 g、16.31 mmol) を、エタノール (20 mL) に加え、75℃で16時間加熱した。室温に冷やした後、溶媒を減圧下で除去した。粗残渣を飽和 NaHCO₃ (30 mL) および EtOAc (50 mL) に懸濁し、10分間攪拌した。相を分離し、水相を EtOAc (3×50 mL) で抽出した。合わせた EtOAc 抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。粗残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: 0~5% EtOAc : DCM、次に 100% EtOAc への勾配) によって精製した。最終生成物を 0.4 g (16%) 回収した。LCMS E-S (M+H) = 152.0. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.67-2.00 (m, 2H) 2.21 (s, 3H) 2.32-2.43 (m, 2H) 2.69 (ddd, J=10.55, 9.41, 2.53 Hz, 2H) 3.26-3.55 (brs, 2H) 4.48-4.59 (m, 1H) 5.36 (s, 1H)

20

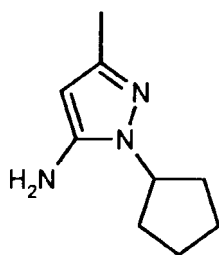
【0 4 9 7】

中間体 20

1 - シクロペンチル - 3 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - アミン

【0 4 9 8】

【化 1 4 4】



30

【0 4 9 9】

シクロペンチルヒドラジンヒドロクロリド (2 g、14.64 mmol)、(2Z) - 3 - アミノ - 2 - ブテンニトリル (1.202 g、14.64 mmol) およびエタノール (20 mL) を使用して、標題化合物を、中間体 19 に対して記載した方法と同じ方法で調製した。最終生成物を 0.57 g (24%) 回収した。LCMS E-S (M+H) = 166.0. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.60-1.69 (m, 2H), 1.86-1.95 (m, 2H), 1.99-2.09 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 3.46 (br. s., 2H), 4.38 (quin, J=7.89 Hz, 1H), 5.36 (s, 1H).

40

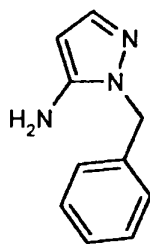
【0 5 0 0】

中間体 21

1 - (フェニルメチル) - 1H - ピラゾール - 5 - アミン

【0 5 0 1】

【化 1 4 5】



【0 5 0 2】

10

ヒドラジン水和物（14.55 mL、300 mmol）およびエタノール（75 mL）の溶液を、氷水浴で冷やし、次に2-プロペンニトリル（15.3 g、288 mmol）を滴下した。室温で2時間攪拌した後、ベンズアルデヒド（31.8 g、300 mmol）を滴下し、反応混合物を室温で2日間攪拌した。溶媒を、減圧下で除去した。粗製の油を氷／水浴で冷やし、続いてn-BuONa溶液（n-ブタノール（300 mL）中Na 6.9 g、（300 mmol））を滴下して加えた。反応混合物を、還流で1時間加熱し、次に室温に冷やした。内容物を、300 mLの水に注ぎ、次にEt₂O（2×200 mL）で抽出した。エーテル相を、1N HCl（3×100 mL）で抽出した。合わせたHCl抽出物を、混ぜ合わせ、氷／水浴で冷やし、続いて6N NaOHを塩基性（pH > 12）まで加えた。混合物をEt₂O（4×100 mL）で抽出し、水で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：0～50% EtOAc：Hex）によって精製した。最終生成物を6.96 g（14%）回収した。LCMS E-S（M+H）= 174.0. ¹H NMR（400 MHz, クロロホルム-d）δ ppm 3.39（br. s., 2H）, 5.23（s, 2H）, 5.59（d, J=1.77 Hz, 1H）, 7.17（d, J=6.82 Hz, 2H）, 7.28–7.37（m, 4H）

20

【0 5 0 3】

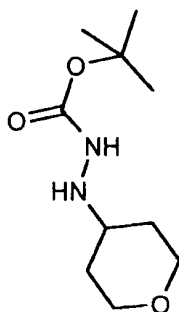
中間体 2 2

1, 1 - ジメチルエチル 2 - （テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル）ヒドラジンカルボキシレート

30

【0 5 0 4】

【化 1 4 6】



40

【0 5 0 5】

テトラヒドロ - 4 H - ピラン - 4 - オン（9.69 g、97 mmol）を、メタノール（100 mL）中の1, 1 - ジメチルエチルヒドラジンカルボキシレート（14.07 g、106 mmol）の溶液に加え、室温で3時間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、粗残渣を酢酸（140 mL）に懸濁した。次に、ナトリウムシアノホウ化水素（6.69 g、106 mmol）を小分けして3分かけて加えた。内容物を室温で60時間攪拌した。溶媒を、真空下で除去し、粗残渣をDCM（100 mL）に懸濁した。反応混合物を、6N NaOHでpH 7に調整した。層を分離し、水層をDCMで抽出した。合わせた有機層を、飽和NaHCO₃およびブラインで洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥し、ろ過し

50

、真空下で濃縮し、生成物を、固体18.4g(88%)として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.22(m, 2H), 1.39(s, 9H), 1.43-1.48(m, 1H), 1.59-1.69(m, 2H), 2.82-2.98(m, 1H), 3.20-3.32(m, 2H), 3.80(d, J=11.62 Hz, 2H), 4.36(br. s., 1H), 8.07-8.34(m, 1H).

【0506】

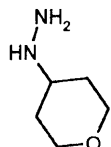
中間体23

テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルヒドラジン

【0507】

【化147】

10



【0508】

1, 1-ジメチルエチル2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ヒドラジンカルボキシラートを、1, 4-ジオキサン(10mL)に加え、続いて塩酸(1, 4-ジオキサン中4M、10mL、329mmol)を加えた。反応混合物を、室温で60時間攪拌した。反応混合物をろ過し、生成物を、固体1.02g(72%)として得た。¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.45(qd, J=11.79, 4.29 Hz, 2H), 1.81-2.01(m, 2H), 3.00-3.19(m, 1H), 3.20-3.35(m, 2H), 3.78-3.97(m, 2H), 6.5-9.5(br m, 3H).

20

【0509】

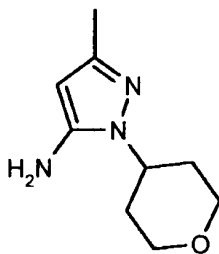
中間体24

3-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-5-アミン

【0510】

【化148】

30



【0511】

(2Z)-3-アミノ-2-ブテンニトリル(0.538g、6.55mmol)、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルヒドラジン(1g、6.55mmol)およびトリエチルアミン(0.913mL、6.55mmol)を、エタノール(300mL)に加え、反応混合物を75℃で16時間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、粗材料をEtOAcに懸濁した。有機相を水で洗浄し、次にブラインで洗浄した。次に、有機層をMgSO₄で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。粗材料の半分を、逆相HPLC(移動相: 0~30% ACN/H₂O, 0.1% TFA)によって精製し、380mgの所望の生成物を得た。粗材料の残りの半分を、シリカゲルクロマトグラフィー(溶離液: 0%~100% EtOAc: Hex, 次に0%~20% MeOH: DCM)によって精製した。さらなる300mgの所望の生成物を得た(全収率: 57%)。LCMS E-S(M+H)=1

40

50

82.0. ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.78 (d, 2H), 1.94 (qd, $J=12.13$, 4.55 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 3.30–3.46 (m, 2H), 3.99 (dd, $J=11.49$, 4.17 Hz, 2H), 4.49 (m, $J=11.65$, 11.65, 4.11, 3.92 Hz, 1H), 5.53 (s, 1H).

【0512】

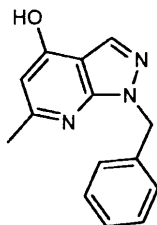
中間体 25

6-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-オル

【0513】

10

【化149】



【0514】

1-(フェニルメチル)-1H-ピラゾール-4-アミン (6.25 g, 36.1 mmol)、エチル 3-オキソブタノアート (4.70 g, 36.1 mmol)、酢酸 (2 mL, 3.49 mmol) およびベンゼン (50 mL) の混合物を 16 時間還流した (ディーン・スターク・トラップを使用)。溶媒を減圧下で除去し、粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液; 0~60% EtOAc:Hex) によって精製した。次に、回収した生成物 (7.35 g, 25.8 mmol) を、10 mL のダウサム (Dowtherm) A に溶かし、この溶液を 10 mL の還流ダウサム (Dowtherm) A に滴下して加えた。さらに 20 分間還流した後、反応混合物を室温に冷やし、20 mL の石油エーテルを加えた。室温で 16 時間攪拌した後、固体生成物をろ過し、高真空で乾燥した。最終生成物を 6.23 g (72%) 回収した。LCMS E-S (M+H) = 240.0. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 4.89 (s, 3H), 5.59 (s, 2H), 6.17 (br. s., 1H), 7.17 (d, $J=6.82$ Hz, 2H), 7.25–7.37 (m, 3H), 8.05 (s, 1H).

20

30

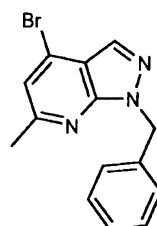
【0515】

中間体 26

4-ブロモ-6-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

【0516】

【化150】



40

【0517】

オキシ臭化リン (5.31 g, 18.54 mmol) を、6-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-オル (3.08 g, 12.87 mmol) およびトルエン (25 mL) の懸濁液に加えた。内容物を、加熱して 1 時間還流し、このプロセス中 10 mL の DMF を加えた。溶媒を減圧下で除去した。粗残渣を、

50

氷入りの30 mL水に懸濁した。内容物を、飽和NaHCO₃を加えることによってpH = 10に調整した。固体生成物をろ過し、高真空下で乾燥した。最終生成物を3.55 g (91%)回収した。LCMS E-S (M+H) = 302.1/304.0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.61 (s, 3H), 5.65 (s, 2H), 7.16–7.35 (m, 5H), 7.48 (s, 1H), 8.12 s, 1H).

【0518】

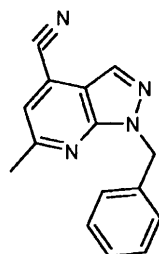
中間体27

6-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-カルボニトリル

10

【0519】

【化151】



20

【0520】

4-ブromo-6-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン (3.45 g, 11.42 mmol)、ジシアノ亜鉛 (1.542 g, 13.13 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (0.523 g, 0.571 mmol)、SPhos (0.562 g, 1.370 mmol)、DMF (49 mL)、および水 (0.5 mL)の混合物を、窒素で10分間脱気した。反応混合物を、120℃で2時間加熱し、次に室温に冷やした。内容物を50%の容積に濃縮し、次に50 mLの1N NaOHおよび50 mLのEtOAcを加えた。固体をろ取した。相を分離し、水相をEtOAc (3×50 mL)で抽出した。合わせたEtOAc抽出物を、水 (3×50 mL)、ブライン (50 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。SPhos試薬 (~30~40%)を含有する粗生成物を、3.69 g回収し、さらに精製することなく使用した。LCMS E-S (M+H) = 249.1. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 2.77 (s, 3H), 5.73 (s, 2H), 7.08–7.44 (m, 6H), 8.16 (s, 1H)

30

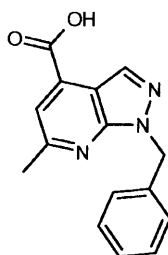
【0521】

中間体28

6-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-カルボン酸

【0522】

【化152】



40

【0523】

6-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-

50

カルボニトリル (1 g)、水酸化ナトリウム (0.805 g、20.14 mmol)、エタノール (25 mL) および水 (10 mL) を、還流で2時間加熱した。室温に冷やした後、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物を水 (50 mL) に懸濁し、6 N HCl を滴下して加えることによって酸性化した。固体生成物をろ取り、100 mL の EtOAc に溶かした。溶液を $MgSO_4$ で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。最終生成物を 0.730 g 得た。LCMS E-S (M+H) = 267.9. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 2.71 (s, 3H), 5.70 (s, 2H), 7.15–7.37 (m, 5H), 7.63 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 13.86 (s, 1H).

【0524】

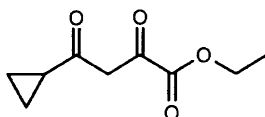
10

中間体 29

エチル 4 - シクロプロピル - 2, 4 - ジオキソブタノアート

【0525】

【化153】



【0526】

20

ナトリウム金属 (2.411 g、105 mmol) を、エタノール (50 mL) に溶かした。溶液を還流で加熱し、続いて 1 - シクロプロピルエタノン (8.4 g、100 mmol) およびシュウ酸ジエチル (14.59 g、100 mmol) の混合物を、30 分かけて滴下して加えた。反応混合物を還流でさらに2時間加熱し、次に2日間かけて室温に冷やした。内容物を、水 (200 mL) で希釈し、6 N HCl を滴下して加えることによって酸性化した。内容物を EtOAc (3×75 mL) で抽出し、水、ブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。最終生成物を、14.3 g (74%) 回収した。LCMS E-S (M+H) = 184.8 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.03 (d, $J=7.83$ Hz, 2H) 1.13–1.19 (m, 2H) 1.31 (t, $J=7.07$ Hz, 3H) 1.81–1.90 (m, 1H) 4.29 (q, $J=7.16$ Hz, 2H) 6.43 (s, 1H).

30

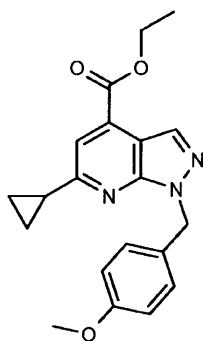
【0527】

中間体 30

エチル 6 - シクロプロピル - 1 - { [4 - (メチルオキシ) フェニル] メチル } - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキシラート

【0528】

【化154】



40

【0529】

1 - { [4 - (メチルオキシ) フェニル] メチル } - 1 H - ピラゾール - 5 - アミン (3 g、14.76 mmol)、エチル 4 - シクロプロピル - 2, 4 - ジオキソブタノアール

50

ト (2.72 g、14.76 mmol) およびベンゼン (50 mL) の混合物を、63℃で16時間加熱した。溶媒を減圧下で除去した。粗残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: 0~25% EtOAc:Hex) によって精製し、2.56 g の所望の環化生成物および1.71 g の非環化付加物を得た。非環化付加物を25 mL のAcOHに溶かし、加熱して16時間還流した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: 0~25% EtOAc:Hex) によって精製し、さらなる1.15 g の所望の環化生成物を得た (合わせた収率=71%)。LCMS E-S (M+H) = 352.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.07-1.13 (m, 4H) 1.38 (t, J=7.07 Hz, 3H) 2.39 (s, 1H) 3.67 (s, 3H) 4.41 (q, J=7.07 Hz, 2H) 5.51 (s, 2H) 6.84 (d, J=8.84 Hz, 2H) 7.21 (d, J=8.59 Hz, 2H) 7.64 (s, 1H) 8.23 (s, 1H).

10

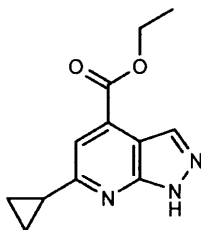
【0530】

中間体31

エチル 6 - シクロプロピル - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキシレート

【0531】

【化155】



20

【0532】

20 mL マイクロ波バイアルに、エチル 6 - シクロプロピル - 1 - { [4 - (メチルオキシ) フェニル] メチル } - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキシレート (2.05 g、5.83 mmol)、トリフルオロ酢酸 (6.74 mL、88 mmol) およびアニソール (1.912 mL、17.50 mmol) を混ぜ合わせた。反応容器を密閉し、100℃で5分間照射 (マイクロ波) した。室温に冷やした後、反応混合物を真空下で濃縮した。残渣を水 (20 mL) で希釈し、次に飽和NaHCO₃で塩基性まで希釈した。内容物をDCM (4×20 mL) で抽出した。合わせた有機層を、水、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: 0~20% EtOAc:Hex) によって精製した。最終生成物を1.06 g (79%) 得た。LCMS E-S (M+H) = 232.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.95-1.21 (m, 4H) 1.41 (t, J=7.07 Hz, 3H) 2.33-2.46 (m, 1H) 4.44 (q, J=7.07 Hz, 2H) 7.67 (s, 1H) 8.26 (d, J=1.26 Hz, 1H) 13.75 (s, 1H).

30

40

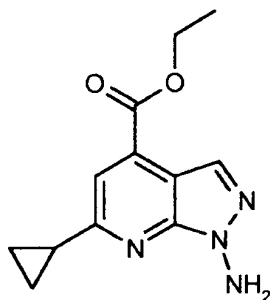
【0533】

中間体32

エチル 1 - アミノ - 6 - シクロプロピル - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキシレート

【0534】

【化 1 5 6】



10

【0 5 3 5】

エチル 6 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキシラート (200 mg、0.865 mmol) を、N - メチル - 2 - ピロリドン (NMP) (8 mL) に溶かし、続いてカリウム tert - ブトキシド (116 mg、1.038 mmol) を加えた。20 分間攪拌した後、O - { [4 - (メチルオキシ) フェニル] カルボニル } ヒドロキシルアミン 1 - [(アミノオキシ) カルボニル] - 4 - (メチルオキシ) ベンゼン (289 mg、1.730 mmol) を加え、混合物を室温で 16 時間攪拌した。内容物を EtOAc で希釈し、次にブラインおよび飽和 NaHCO₃ で洗浄した。有機相を、MgSO₄ で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: 0 ~ 50 % EtOAc) によって精製した。最終生成物を 106 mg (50 %) 回収した。LCMS E - S (M+H) = 274.4. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.00 - 1.14 (m, 4H), 1.41 (t, J = 7.07 Hz, 3H), 2.34 - 2.47 (m, 1H), 4.44 (q, J = 7.07 Hz, 2H), 6.39 (s, 2H), 7.64 (s, 1H), 8.09 (s, 1H).

20

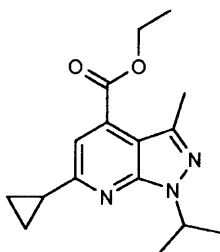
【0 5 3 6】

中間体 3 3

エチル 6 - シクロプロピル - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキシラート

【0 5 3 7】

【化 1 5 7】



30

【0 5 3 8】

エチル 4 - シクロプロピル - 2, 4 - ジオキソブタノアート (700 mg、3.76 mmol)、3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - アミン (523 mg、3.76 mmol) およびベンゼン (20 mL) の溶液を、65 °C で 6 時間加熱し、次に 2 日間室温に冷やした。溶媒を減圧下で除去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: 0 ~ 25 % EtOAc : Hex) によって精製した。最終生成物を 0.77 g (71 %) 回収した。LCMS E - S (M+H) = 288.0. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.04 - 1.11 (m, 2H), 1.13 - 1.20 (m, 4H), 1.47 (t, J = 7.20 Hz, 6H), 1.55 (d, J = 6.82 Hz, 12H), 2.16 - 2.25 (m, 2H), 2.68 (s, 6H), 4.49 (q, J = 7.07 Hz, 4H), 5.20 (spt, J = 6.78 Hz, 2H).

40

50

z, 2H), 7.41 (s, 1H).

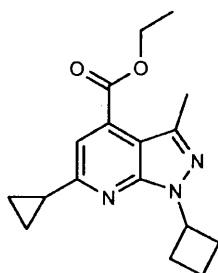
【0539】

中間体34

エチル1-シクロブチル-6-シクロプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-カルボキシレート

【0540】

【化158】



10

【0541】

1-シクロブチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-アミン(400mg、2.65mmol)、エチル4-シクロプロピル-2,4-ジオキソブタノアート(487mg、2.65mmol)およびベンゼン(50mL)を使用して、標題化合物を、中間体33に対して記載した方法と同じ方法で調製し、ここでは、反応時間は4時間であった。最終生成物を0.556g(70%)回収した。LCMS E-S(M+H)=300.6¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.02-1.22(m, 4H) 1.47(t, J=7.07Hz, 3H) 1.80-2.01(m, 2H) 2.15-2.28(m, 1H) 2.38-2.51(m, 2H) 2.70(s, 3H) 2.82(td, J=9.85, 2.53Hz, 2H) 4.49(q, J=7.07Hz, 2H) 5.32-5.57(m, 1H) 7.41(s, 1H).

20

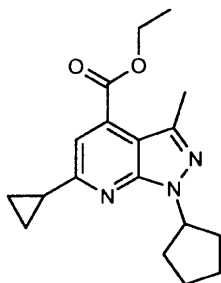
【0542】

中間体35

エチル1-シクロペンチル-6-シクロプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-カルボキシレート

【0543】

【化159】



40

【0544】

1-シクロペンチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-アミン(570mg、3.45mmol)、エチル4-シクロプロピル-2,4-ジオキソブタノアート(635mg、3.45mmol)、およびベンゼン(50mL)を使用して、標題化合物を、中間体33に対して記載した方法と同じ方法で調製し、ここでは、反応時間は4時間であった。粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー(溶離液: 0~10% EtOAc:Hex)によって精製した。最終生成物を0.740g(68%)回収した。LCMS E-S(M+H)=314.3¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.04-1.21(m, 4H) 1.47(t, J=7.20Hz, 3H) 1.73(b

50

r. s. , 2H) 2. 00 (d, $J=2.78$ Hz, 2H) 2. 08–2. 16 (m, 4H) 2. 21 (s, 1H) 2. 67 (s, 3H) 4. 49 (q, $J=7.16$ Hz, 2H) 5. 32 (t, $J=7.83$ Hz, 1H) 7. 40 (s, 1H).

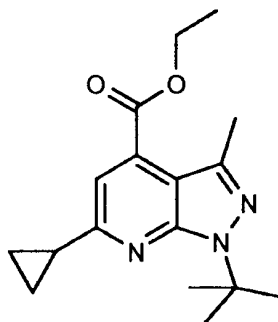
【0545】

中間体36

エチル6-シクロプロピル-1-(1,1-ジメチルエチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-カルボキシラート

【0546】

【化160】



10

【0547】

エチル4-シクロプロピル-2,4-ジオキソブタノアート(481mg、2.61mmol)、1-(1,1-ジメチルエチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-アミン(400mg、2.61mmol)、およびトルエン(20mL)を使用して、標題化合物を、中間体33に対して記載した方法と同じ方法で調製し、ここでは、反応時間は3時間であった。粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー(溶離液:0~10% EtOAc:Hex)によって精製した。最終生成物を0.24g(30%)回収した。LCMS E-S ($M+H$) = 302.5. ^1H NMR (400MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.02–1.23 (m, 4H) 1.47 (t, $J=7.20$ Hz, 3H) 1.79 (s, 9H) 2.19 (s, 1H) 2.66 (s, 3H) 4.49 (q, $J=7.07$ Hz, 2H) 7.44 (s, 1H).

30

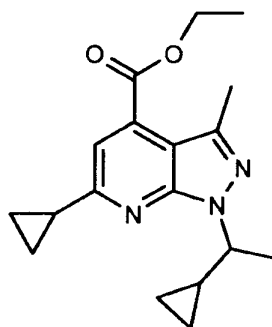
【0548】

中間体37

エチル6-シクロプロピル-1-(1-シクロプロピルエチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-カルボキシラート

【0549】

【化161】



40

【0550】

1-(1-シクロプロピルエチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-アミン(500mg、3.03mmol)およびエチル4-シクロプロピル-2,4-ジオキソブタノアート(557mg、3.03mmol)を、トルエン(10mL)に懸濁し、70℃

50

で16時間加熱した。溶媒を真空下で除去し、粗残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：0～10% EtOAc : Hex の勾配）によって精製した。最終生成物を、固体0.722 g（76%）として回収した。LCMS E-S (M+H) = 314.3¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.17–0.32 (m, 2H), 0.39 (m, J=9.69, 4.82, 4.82, 4.67 Hz, 1H), 0.51–0.62 (m, 1H), 0.94–1.11 (m, 4H), 1.28–1.41 (m, 4H), 1.58 (d, J=6.82 Hz, 3H), 2.30–2.38 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 4.19 (dq, J=9.44, 6.87 Hz, 1H), 4.43 (q, J=7.07 Hz, 2H), 7.48 (s, 1H)

【0551】

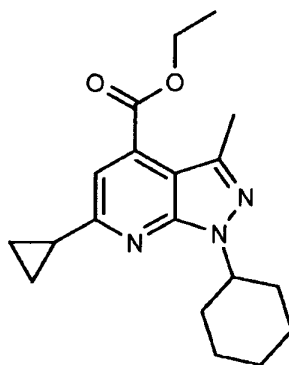
10

中間体38

エチル1-シクロヘキシル-6-シクロプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-カルボキシレート

【0552】

【化162】



20

【0553】

1-(1-シクロヘキシル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-アミン（500 mg、2.79 mmol）およびエチル4-シクロプロピル-2,4-ジオキソブタノアト（514 mg、2.79 mmol）を使用して、標題化合物を、中間体37に対して記載した方法と同じ方法で調製した。最終生成物を、固体0.827 g（91%）として回収した。LCMS E-S (M+H) = 328.3¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.01–1.10 (m, 3H), 1.20–1.30 (m, 1H), 1.37 (t, J=7.07 Hz, 3H), 1.41–1.52 (m, 2H), 1.70 (d, 1H), 1.79–1.98 (m, 6H), 2.30–2.38 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 4.42 (q, J=7.07 Hz, 2H), 4.60–4.74 (m, 1H), 7.44 (s, 1H).

30

【0554】

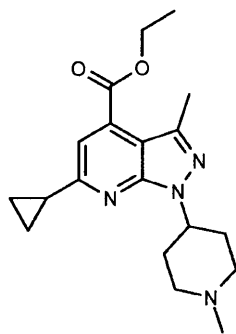
中間体39

エチル6-シクロプロピル-3-メチル-1-(1-メチル-4-ピペリジニル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-カルボキシレート

40

【0555】

【化 1 6 3】



10

【0 5 5 6】

3 - メチル - 1 - (1 - メチル - 4 - ピペリジニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - アミン (5 0 0 m g 、 2 . 5 7 m m o l) およびエチル 4 - シクロプロピル - 2 , 4 - ジオキソブタノアート (4 7 4 m g 、 2 . 5 7 m m o l) を、トルエン (1 0 m L) に懸濁し、7 0 ° C で 5 時間加熱した。溶媒を真空下で除去し、粗残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー (溶離液 : 0 ~ 1 0 % M e O H : D C M の勾配) によって精製した。最終生成物を、固体 0 . 7 2 2 g (7 6 %) として回収した。L C M S E - S (M + H) = 3 4 3 . 1 ¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) δ p p m 1 . 0 3 - 1 . 1 1 (m , 4 H) , 1 . 3 8 (t , J = 7 . 0 7 H z , 3 H) , 1 . 8 3 (d , J = 6 . 0 6 H z , 2 H) , 2 . 1 2 - 2 . 2 2 (m , 4 H) , 2 . 2 7 (s , 3 H) , 2 . 3 5 (m , J = 7 . 8 3 , 7 . 8 3 , 5 . 0 5 , 4 . 8 0 H z , 1 H) , 2 . 5 4 (s , 3 H) , 2 . 9 4 (d , J = 6 . 5 7 H z , 2 H) , 4 . 4 2 (q , J = 7 . 1 6 H z , 2 H) , 4 . 5 7 - 4 . 7 3 (m , 1 H) , 7 . 4 6 (s , 1 H) .

20

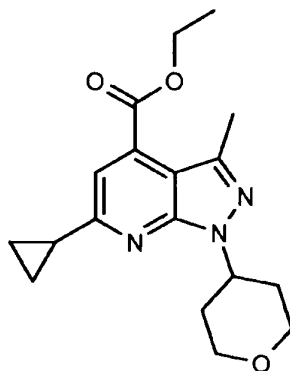
【0 5 5 7】

中間体 4 0

エチル 6 - シクロプロピル - 3 - メチル - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキシラート

【0 5 5 8】

【化 1 6 4】



30

40

【0 5 5 9】

3 - メチル - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - アミン (3 8 0 m g 、 2 . 0 9 7 m m o l) 、 エチル (3 Z) - 4 - シクロプロピル - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 3 - ブテノアート (3 8 6 m g 、 2 . 0 9 7 m m o l) および酢酸 (5 0 m L) の混合物を、1 1 7 ° C で 2 時間加熱した。溶媒を、真空下で除去し、粗残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー (溶離液 : 0 ~ 2 5 % E t O A c : H e x) によって精製した。所望の生成物を、3 0 0 m g (4 3 %) 固体として回収した。L C M S E - S (M + H) = 3 3 0 . 3 ¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) δ p p m 1 . 0 0 - 1 . 1 2 (m , 4 H) , 1 . 3 7 (t , J = 7 . 2 0 H z , 3 H) ,

50

1. 82 (dd, $J = 12.51$, 2.40 Hz, 2H), 2. 16 (qd, $J = 12.21$, 4.55 Hz, 2H), 2. 29–2. 42 (m, 1H), 2. 54 (s, 3H), 3. 47–3. 60 (m, 2H), 3. 99 (dd, $J = 11.37$, 3.79 Hz, 2H), 4. 42 (q, $J = 7.24$ Hz, 2H), 4. 92 (tt, $J = 11.59$, 4.20 Hz, 1H), 7. 46 (s, 1H).

【0560】

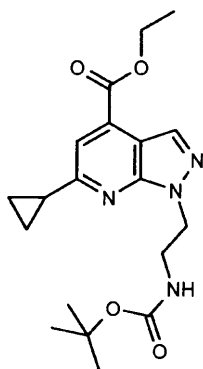
中間体 41

エチル 6 - シクロプロピル - 1 - [2 - ({ [(1, 1 - ジメチルエチル) オキシ] カルボニル } アミノ) エチル] - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキシレート

10

【0561】

【化165】



20

【0562】

エチル 6 - シクロプロピル - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキシレート (125 mg, 0.541 mmol) を、DMF (10 mL) に溶かし、続いてカリウム tert - ブトキシド (79 mg, 0.703 mmol) を加えた。15 分間攪拌した後、1, 1 - ジメチルエチル (2 - ブロモエチル) カルバミン酸塩 (121 mg, 0.541 mmol) を加え、混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を、濃縮して乾燥した。粗残渣を水 (50 mL) で希釈し、酢酸で酸性化した。内容物を、DCM (4 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を、水、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。粗残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: 0 ~ 50% EtOAc : Hex) によって精製した。最終生成物を、0.114 g (56%) 得た。LCMS E - S (M+H) = 375. 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1. 04–1. 14 (m, 4H), 1. 15–1. 20 (m, 2H), 1. 27 (s, 7H), 1. 41 (t, $J = 7.07$ Hz, 3H), 2. 36–2. 45 (m, 1H), 3. 31–3. 41 (m, 3H), 4. 36–4. 50 (m, 5H), 6. 84 (t, $J = 5.81$ Hz, 1H), 7. 65 (s, 1H), 8. 24 (s, 3H).

30

【0563】

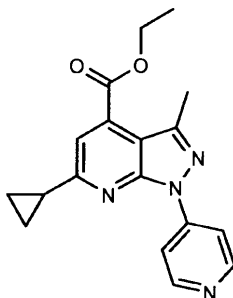
中間体 42

エチル 6 - シクロプロピル - 3 - メチル - 1 - (4 - ピリジニル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキシレート

40

【0564】

【化 1 6 6】



10

【0 5 6 5】

3 - メチル - 1 - (4 - ピリジニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - アミン (3 1 0 m g 、 1 . 7 8 0 m m o l) 、 エチル 4 - シクロプロピル - 2 , 4 - ジオキソブタノアート (3 2 8 m g 、 1 . 7 8 0 m m o l) 、 ベンゼン (5 0 m L) 、 および酢酸 (2 5 m L) を使用して、標題化合物を、中間体 3 0 に対して記載した方法と同じ方法で調製した。最終生成物を、3 . 7 1 (全体で 7 1 %) 回収した。LCMS E - S (M + H) = 3 2 3 . 5 ¹ H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) δ p p m 1 . 1 5 - 1 . 2 2 (m , 4 H) , 1 . 4 1 (t , J = 7 . 0 7 H z , 3 H) , 2 . 6 4 - 2 . 6 9 (m , 4 H) , 4 . 4 7 (q , J = 7 . 0 7 H z , 2 H) , 7 . 7 4 (s , 1 H) , 8 . 2 7 - 8 . 3 6 (m , 2 H) , 8 . 6 6 - 8 . 7 1 (m , 2 H) .

20

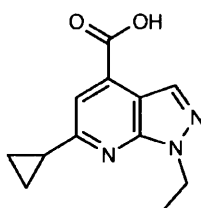
【0 5 6 6】

中間体 4 3

6 - シクロプロピル - 1 - エチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸

【0 5 6 7】

【化 1 6 7】



30

【0 5 6 8】

D M F (1 0 m L) 中のエチル 6 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキシレート (2 0 0 m g 、 0 . 8 6 5 m m o l) の溶液に、水素化ナトリウム (2 9 . 1 m g 、 1 . 2 1 1 m m o l) を注意深く加えた。1 5 分攪拌した後、ヨードエタン (0 . 0 7 7 m L 、 0 . 9 5 1 m m o l) を加え、混合物を室温で 2 時間攪拌した。水酸化ナトリウム (1 m L 、 1 . 0 0 0 m m o l) を加え、混合物を室温で 1 時間攪拌した。内容物を、真空下で濃縮した。粗残渣を水 (5 0 m L) で希釈し、酢酸で酸性化した。次に、内容物を D C M (4 × 5 0 m L) で抽出した。合わせた有機層を、水、ブラインで洗浄し、M g S O ₄ で乾燥した、ろ過し、真空下で濃縮した。粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー (溶離液 : ヘキサンから 1 0 0 % E t O A c 、次に D C M から 2 0 % M e O H : D C M) によって精製した。最終生成物を、9 0 m g (4 5 %) 回収した。LCMS E - S (M + H) = 2 3 2 . 1 ¹ H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) δ p p m 1 . 0 6 - 1 . 1 7 (m , 4 H) 1 . 4 1 (t , J = 7 . 3 3 H z , 3 H) 2 . 3 5 - 2 . 4 5 (m , 1 H) 4 . 3 4 - 4 . 5 7 (m , 2 H) 7 . 6 2 (s , 1 H) 8 . 2 4 (s , 1 H) 1 3 . 8 3 (b r . s . , 1 H) .

40

2 D H NMR によってサポートされた位置化学的帰属。

【0 5 6 9】

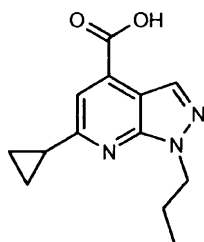
50

中間体 4 4

6 - シクロプロピル - 1 - プロピル - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸

【0570】

【化168】



10

【0571】

エチル 6 - シクロプロピル - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキシレート (200 mg、0.865 mmol)、水素化ナトリウム (29.1 mg、1.211 mmol)、DMF (10 mL)、1 - ヨードプロパン (162 mg、0.951 mmol)、および NaOH (1 mL) を使用して、標題化合物を、中間体 43 に対して記載した方法と同じ方法で調製した。粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: 0~10% MeOH: DCM) によって精製し、最終生成物を固体 90 mg (42%) として得た。2D ¹H NMR によってサポートされた位置化学的帰属。LCMS E-S (M+H) = 246.0 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13.83 (br s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 4.26 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 2.37-2.40 (m, 2H), 1.83-1.89 (m, 2H), 1.07-1.11 (m, 4H), 0.77 (t, 3H, J = 7.2 Hz).

20

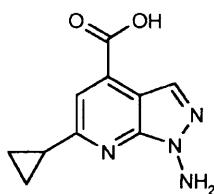
【0572】

中間体 4 5

1 - アミノ - 6 - シクロプロピル - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸

【0573】

【化169】



30

【0574】

エタノール (10 mL) 中のエチル 1 - アミノ - 6 - シクロプロピル - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキシレート (100 mg、0.406 mmol) の溶液に、水酸化ナトリウム (1 mL、0.406 mmol) を加え、混合物を室温で2時間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、残渣を EtOAc (30 mL) および水 (20 mL) で希釈した。反応混合物を、クエン酸で pH 3 に酸性化した。相を分離し、水相を EtOAc (4 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層を、水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。最終生成物を、0.075 g (84%) 回収した。LCMS E-S (M+H) = 219.5. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.00-1.13 (m, 4H), 2.27-2.45 (m, 1H), 6.36 (s, 2H), 7.60 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 13.81 (br s, 1H).

40

50

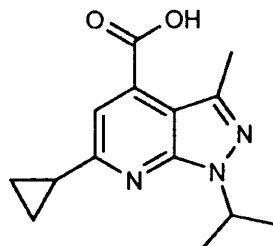
【0575】

中間体46

6-シクロプロピル-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-カルボン酸

【0576】

【化170】



10

【0577】

エタノール(5 mL)中のエチル6-シクロプロピル-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-カルボキシラート(200 mg、0.696 mmol)の溶液に、水酸化ナトリウム(2.088 mL、2.088 mmol)を加え、混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物を、真空下で濃縮した。残渣を水(30 mL)で希釈し、次に酢酸で酸性化した。内容物を、DCM(3×30 mL)で抽出した。合わせた有機層を、水、ブラインで洗浄した、MgSO₄で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。最終生成物を、0.17 g(94%)得た。LCMS E-S(M+H)=260.0. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.97-1.12(m, 4H) 1.44(d, J=6.57 Hz, 6H) 2.27-2.38(m, 1H) 2.55(s, 3H) 5.07(q, J=6.69 Hz, 1H) 7.43(s, 1H) 13.30-14.08(m, 1H).

20

【0578】

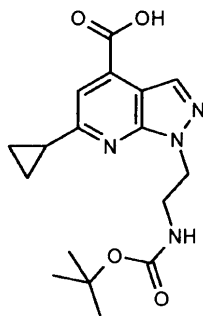
中間体47

6-シクロプロピル-1-[2-({[(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル}アミノ)エチル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-カルボン酸

30

【0579】

【化171】



40

【0580】

エチル6-シクロプロピル-1-[2-({[(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル}アミノ)エチル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-カルボキシラート(110 mg、0.294 mmol)、水酸化ナトリウム(1 mL、0.294 mmol)、およびエタノール(10 mL)を使用して、標題化合物を、中間体46に対して記載した方法と同じ方法で調製し、そこでは、攪拌時間は16時間であった。最終生成物を、0.060 g(59%)回収した。LCMS E-S(M+H)=347.1 ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.06-1.13(m, 4H) 1.27(s, 9H) 2.33-2.43(m, 1H) 3.37(q, J=5.81 Hz, 1H)

50

z, 2H) 4.44 (t, J = 5.94 Hz, 2H) 6.84 (t, J = 5.81 Hz, 1H) 7.62 (s, 5H) 8.24 (s, 1H).

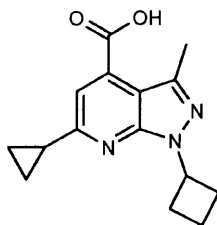
【0581】

中間体48

1-シクロブチル-6-シクロプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-カルボン酸

【0582】

【化172】



10

【0583】

エチル1-シクロブチル-6-シクロプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-カルボキシレート(550mg、1.837mmol)、水酸化ナトリウム(3mL、3.00mmol)、およびエタノール(30mL)を使用して、標題化合物を、中間体46に対して記載した方法と同じ方法で調製し、そこでは、攪拌時間は1時間であった。最終生成物を、0.490g(98%)回収した。LCMS E-S (M+H) = 272.5¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.03-1.10(m, 4H), 1.80-1.91(m, 2H), 2.26-2.43(m, 3H), 2.58(s, 3H), 2.59-2.71(m, 2H), 5.35(dq, J = 8.59, 8.42 Hz, 1H), 7.44(s, 1H), 13.73(br. s., 1H).

20

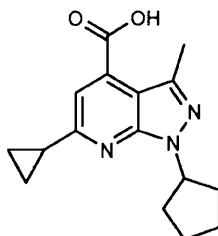
【0584】

中間体49

1-シクロペンチル-6-シクロプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-カルボン酸

【0585】

【化173】



40

【0586】

エチル1-シクロペンチル-6-シクロプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-カルボキシレート(740mg、2.361mmol)、水酸化ナトリウム(4mL、4.00mmol)、およびエタノール(30mL)を使用して、標題化合物を、中間体46に対して記載した方法と同じ方法で調製し、そこでは、攪拌時間は1時間であった。最終生成物を、0.530g(79%)回収した。LCMS E-S (M+H) = 286.3¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.96-1.12(m, 4H) 1.52-1.74(m, 2H) 1.82-2.13(m, 6H) 2.26-2.37(m, 1H) 2.55(s, 3H) 5.17-5.30(m, 1H) 7.43(s, 1H) 13.70(br. s., 1H).

50

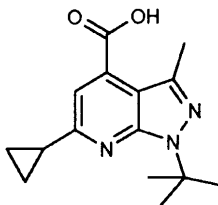
【0587】

中間体50

6 - シクロプロピル - 1 - (1, 1 - ジメチルエチル) - 3 - メチル - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸

【0588】

【化174】



10

【0589】

エチル 6 - シクロプロピル - 1 - (1, 1 - ジメチルエチル) - 3 - メチル - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキシレート (240 mg, 0.796 mmol)、水酸化ナトリウム (4 mL, 4.00 mmol)、およびエタノール (30 mL) を使用して、標題化合物を、中間体46に対して記載した方法と同じ方法で調製し、ここでは、攪拌時間は1時間であった。最終生成物を、0.210 g (96%) 回収した。LCMS E-S (M+H) = 274.4. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.05 (m, 4H) 1.70 (s, 9H) 2.33 (m, 1H) 2.51 (s, 3H) 7.46 (s, 1H) 13.70 (br. s., 1H).

20

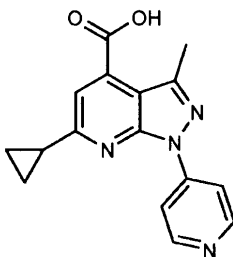
【0590】

中間体51

6 - シクロプロピル - 3 - メチル - 1 - (4 - ピリジニル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸

【0591】

【化175】



30

【0592】

エチル 6 - シクロプロピル - 1 - (4 - ピリジニル) - 3 - メチル - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキシレート (240 mg, 0.796 mmol)、水酸化ナトリウム (4 mL, 4.00 mmol)、およびエタノール (30 mL) を使用して、標題化合物を、中間体46に対して記載した方法と同じ方法で調製し、ここでは、攪拌時間は1時間であった。最終生成物を、0.210 g (89%) 回収した。LCMS E-S (M+H) = 295.3.

40

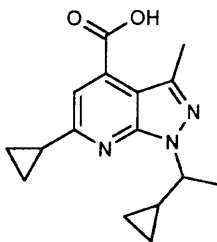
【0593】

中間体52

6 - シクロプロピル - 1 - (1 - シクロプロピルエチル) - 3 - メチル - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸

【0594】

【化 1 7 6】



【0 5 9 5】

エチル 6 - シクロプロピル - 1 - (1 - シクロプロピルエチル) - 3 - メチル - 1 H -
 ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキシレート (7 2 0 m g 、 2 . 2 9 7 m m
 o l) の E t O H (1 0 m L) 溶液に、水酸化ナトリウム (6 . 8 9 m L 、 6 . 8 9 m m
 o l) を加え、混合物を 7 0 ° C で 1 時間加熱した。溶媒を真空下で除去し、残渣を 2 0 m
 L の水に溶かした。内容物を酢酸で酸性化し、E t O A c (4 × 3 0 m L) で抽出した。
 合わせた有機抽出物を、水、ブラインで洗浄し、M g S O ₄ で乾燥し、ろ過し、真空下で
 濃縮した。最終生成物を、固体 0 . 5 6 0 g (8 5 %) として回収した。L C M S E -
 S (M + H) = 2 8 6 . 3 ¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) δ p p m
 0 . 1 5 - 0 . 3 3 (m , 2 H) , 0 . 3 8 (d q , J = 9 . 5 7 , 4 . 8 9 H z , 1 H) ,
 0 . 5 0 - 0 . 6 5 (m , 1 H) , 0 . 9 0 - 1 . 1 0 (m , 4 H) , 1 . 2 7 - 1
 . 4 2 (m , 1 H) , 1 . 5 7 (d , J = 6 . 8 2 H z , 3 H) , 2 . 2 3 - 2 . 3 6 (20
 m , 1 H) , 2 . 5 7 (s , 3 H) , 4 . 1 8 (d q , J = 9 . 3 2 , 6 . 8 3 H z , 1
 H) , 7 . 4 4 (s , 1 H) , 1 2 . 7 9 (b r . s . , 1 H) .

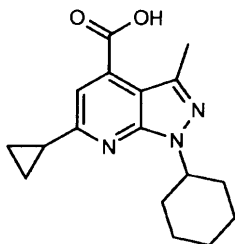
【0 5 9 6】

中間体 5 3

1 - シクロヘキシル - 6 - シクロプロピル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b]
 ピリジン - 4 - カルボン酸

【0 5 9 7】

【化 1 7 7】



【0 5 9 8】

エチル 6 - シクロプロピル - 1 - (1 - シクロヘキシル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾ
 ロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキシレート (8 2 0 m g 、 2 . 5 m m o l) およ
 び水酸化ナトリウム (7 . 5 1 m L 、 7 . 5 1 m m o l) を使用して、標題化合物を、中
 間体 5 2 に対して記載した方法と同じ方法で調製した。最終生成物を、固体 0 . 6 6 0 g
 (8 8 %) として回収した。L C M S E - S (M + H) = 3 0 0 . 4 ¹ H N M R (4
 0 0 M H z , D M S O - d ₆) δ p p m 1 . 0 1 - 1 . 1 1 (m , 4 H) , 1 . 1 6
 - 1 . 3 1 (m , 1 H) , 1 . 3 6 - 1 . 5 5 (m , 2 H) , 1 . 7 0 (d , J = 1 2 .
 3 8 H z , 1 H) , 1 . 8 0 - 1 . 9 8 (m , 6 H) , 2 . 3 2 (m , J = 7 . 8 0 , 7
 . 8 0 , 5 . 0 5 , 4 . 8 6 H z , 1 H) , 2 . 5 5 (s , 3 H) , 4 . 6 0 - 4 . 7 3
 (m , 1 H) , 7 . 4 0 (s , 1 H) , 1 3 . 7 1 (b r . s . , 1 H) . 40

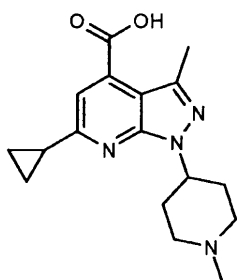
【0 5 9 9】

中間体 5 4

6 - シクロプロピル - 3 - メチル - 1 - (1 - メチル - 4 - ピペリジニル) - 1 H - ピ
 ラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸 50

【0600】

【化178】



10

【0601】

エチル6-シクロプロピル-3-メチル-1-(1-メチル-4-ピペリジニル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-カルボキシレート(620mg、1.811mmol)のEtOH溶液(10mL)に、水酸化ナトリウム(5.43mL、5.43mmol)を加え、混合物を、70℃で1時間加熱した。溶媒を真空下で除去し、残渣を20mLの水に溶かした。内容物を酢酸で酸性化し、EtOAc(4×30mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を、水、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥した、ろ過した、および真空下で濃縮し、少量の生成物を得た。水相を真空下で濃縮し、粗残渣を、逆相HPLC(溶離液:0%ACN/H₂O、0.1%TFAから45%ACN/H₂O、0.1%TFA)精製によって精製した。単離した固体生成物を、トルエンから濃縮し、最終生成物を510mg(90%)得た。LCMS E-S(M+H)=315.2. ¹H

20

NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.08(d, J=6.57Hz, 4H), 2.10(d, J=13.14Hz, 2H), 2.30-2.42(m, 3H), 2.55(s, 3H), 2.77-2.92(m, 3H), 3.30(br. s., 2H), 3.57(d, J=12.13Hz, 2H), 4.98(m, J=11.78, 11.78, 3.85, 3.66Hz, 1H), 7.46(s, 1H), 9.87(br. s., 1H).

【0602】

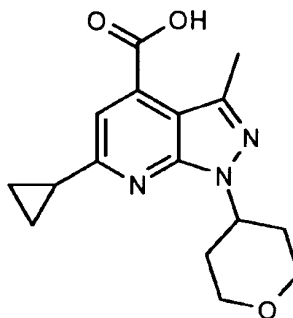
中間体55

30

6-シクロプロピル-3-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-カルボン酸

【0603】

【化179】



40

【0604】

エチル6-シクロプロピル-3-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-カルボキシレート(300mg、0.911mmol)のEtOH溶液(30mL)に、水酸化ナトリウム(1.82mL、1.82mmol)を加え、混合物を室温で16時間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、残渣を20mLの水に溶かした。内容物を酢酸で酸性化し、EtOAc(4×30mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を、水、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥し、ろ過

50

し、および真空下で濃縮し、最終生成物を265mg(97%)得た。LCMS E-S
(M+H)=302.4¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.02-1.09(m, 4H), 1.81(dd, J=12.38, 2.27Hz, 2H), 2.15(qd, J=12.25, 4.42Hz, 2H), 2.28-2.37(m, 1H), 2.54(s, 3H), 3.46-3.60(m, 2H), 3.89-4.02(m, 2H), 4.91(m, J=11.56, 11.56, 4.17, 4.04Hz, 1H), 7.42(s, 1H), 13.73(br. s., 1H).

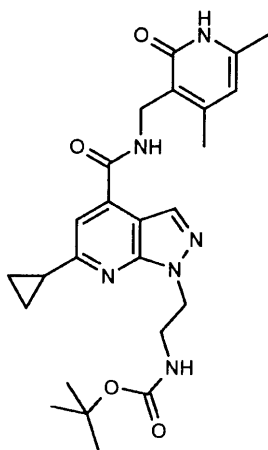
【0605】

中間体56

(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル6-シクロプロピル-1-[2-({(1, 1-ジメチルエチル)オキシ}カルボニル)アミノ)エチル]-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-カルボキシラート

【0606】

【化180】



【0607】

DMSO(10mL)の溶液に、6-シクロプロピル-1-[2-({(1, 1-ジメチルエチル)オキシ}カルボニル)アミノ)エチル]-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-カルボン酸(270mg、0.779mmol)、3-(アミノメチル)-4, 6-ジメチル-2(1H)-ピリジノン(178mg、1.169mmol)、および1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(212mg、1.559mmol)を順次加え、混合物を室温で10分間攪拌した。次に、EDC(299mg、1.559mmol)およびN-メチルモルホリン(0.343mL、3.12mmol)を加え、反応混合物を室温で16時間攪拌した。内容物水(25mL)で希釈し、10分間攪拌した。固体生成物をろ過し、乾燥し、0.290g(98%)回収した。LCMS E-S
(M+H)=381.2¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.00-1.15(m, 4H), 1.30(s, 9H), 2.13(s, 3H), 2.18-2.32(m, 4H), 4.36(d, J=4.80Hz, 2H), 4.42(t, J=5.81Hz, 2H), 5.90(s, 1H), 6.85(t, J=5.56Hz, 1H), 7.44(s, 1H), 8.22(s, 2H), 8.73(t, J=4.67Hz, 1H), 11.57(br. s., 1H).

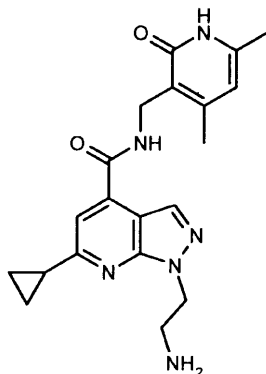
【0608】

実施例98

1-(2-アミノエチル)-6-シクロプロピル-N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-カルボキサミド

【0609】

【化 1 8 1】



10

【0 6 1 0】

DCM (15 mL) 中の 1, 1 - ジメチルエチル { 2 - [6 - シクロプロピル - 4 - ({ [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] アミノ } カルボニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 1 - イル] エチル } カルバミン酸塩 (260 mg, 0.541 mmol) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (3 mL, 38.9 mmol) を加え、混合物を室温で 2 時間攪拌した。内容物を真空下で濃縮し、粗残渣を、逆相 HPLC (移動相 : 10 ~ 70 % H₂O 中 ACN、0.1 % NH₄OH) によって精製した。最終生成物を、0.170 g (89 %) 回収した。LCMS E - S (M + H) = 353.3¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ ppm 1.07 (d, J = 6.32 Hz, 4H), 2.13 (s, 3H), 2.21 (s, 4H), 3.00 (t, J = 6.19 Hz, 2H), 4.29 - 4.47 (m, 4H), 5.90 (s, 1H,) 7.43 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.75 (t, 1H) .

20

【0 6 1 1】

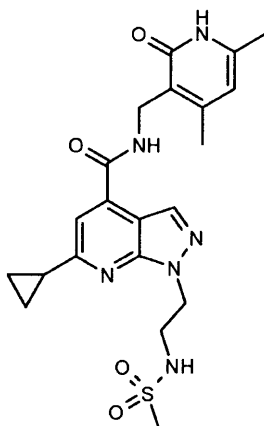
実施例 99

6 - シクロプロピル - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - { 2 - [(メチルスルホニル) アミノ] エチル } - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド

30

【0 6 1 2】

【化 1 8 2】



40

【0 6 1 3】

ピリジン (2 mL) 中の 1 - (2 - アミノエチル) - 6 - シクロプロピル - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド (120 mg, 0.315 mmol) の溶液に、メタンスルホニルクロリド (0.025 mL, 0.315 mmol) を加え、反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を、真空下で濃縮し、水で希釈し、

50

EtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。粗生成物を、逆相HPLCによって精製し、固体(25mg)を得た。この固体をMeOH(1mL)に懸濁し、4N HCl(1mL)で処理した。溶媒を減圧下で除去し、最終生成物を固体として得て、15mg(9%)回収した。LCMS E-S (M+H) = 459. 2. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.02-1.15 (m, 4H), 2.13 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.23-2.31 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 3.45 (q, 2H), 4.36 (d, J=5.05Hz, 2H), 4.49 (t, J=6.44Hz, 2H), 5.90 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.76 (t, J=4.93Hz, 1H), 11.56 (s, 1H). 10

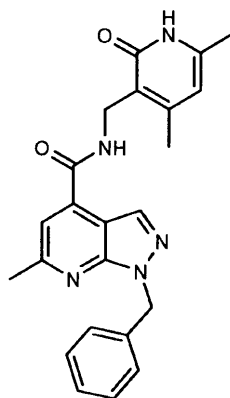
【0614】

実施例100

N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-6-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-カルボキサミド

【0615】

【化183】



20

【0616】

6-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-カルボン酸(200mg、0.748mmol)、3-(アミノメチル)-4,6-ジメチル-2(1H)-ピリジノン(142mg、0.935mmol)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(204mg、1.497mmol)、DMSO(10mL)、EDC(287mg、1.497mmol)、およびN-メチルモルホリン(0.329mL、2.99mmol)を使用して、標題化合物を、中間体56に対して記載した方法と同じ方法で調製した。最終生成物を、0.25g(83%)回収した。LCMS E-S (M+H) = 402. 2. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.93-1.12 (m, 4H), 1.42 (d, J=6.82Hz, 6H), 2.12 (s, 3H), 2.22 (s, 4H), 2.36 (s, 3H), 4.34 (d, J=4.80Hz, 2H), 4.90-5.11 (m, 1H), 5.87 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 11.51 (s, 1H). 30

【0617】

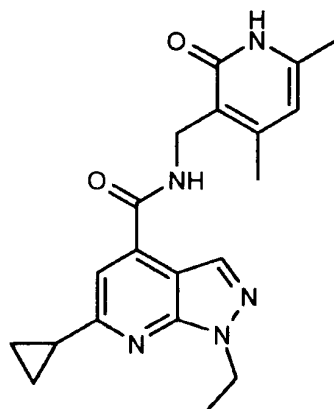
実施例101

6-シクロプロピル-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-カルボキサミド

【0618】

40

【化 1 8 4】



10

【0 6 1 9】

6 - シクロプロピル - 1 - エチル - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸 (91 mg、0.394 mmol)、3 - (アミノメチル) - 4, 6 - ジメチル - 2 (1H) - ピリジノン (75 mg、0.493 mmol)、1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール (107 mg、0.788 mmol)、DMSO (10 mL)、EDC (151 mg、0.788 mmol)、および N - メチルモルホリン (0.173 mL、1.577 mmol) を使用して、標題化合物を、中間体 56 に対して記載した方法と
20
同じ方法で調製した。最終生成物を、0.090 g (63%) 回収した。LCMS E - S (M+H) = 366.3¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.07 (d, J = 6.32 Hz, 4H), 1.39 (t, J = 7.20 Hz, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.19 - 2.32 (m, 4H), 4.36 (d, J = 4.80 Hz, 2H), 4.42 (q, J = 7.07 Hz, 2H), 5.90 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.75 (t, J = 4.67 Hz, 1H), 11.57 (br. s., 1H).

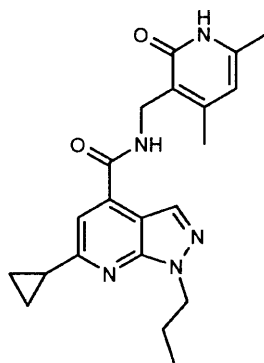
【0 6 2 0】

実施例 102

6 - シクロプロピル - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - プロピル - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド
30

【0 6 2 1】

【化 1 8 5】



40

【0 6 2 2】

6 - シクロプロピル - 1 - プロピル - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸 (90 mg、0.368 mmol)、3 - (アミノメチル) - 4, 6 - ジメチル - 2 (1H) - ピリジノン (70 mg、0.460 mmol)、1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール (100 mg、0.736 mmol)、DMSO (10 mL)、EDC (141 mg、0.736 mmol)、および N - メチルモルホリン (0.162 m
50

L、1.472 mmol) を使用して、標題化合物を、中間体 56 に対して記載した方法と同じ方法で調製した。最終生成物を、0.118 g (84%) 回収した。LCMS E-S (M+H) = 380.3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.78 (t, 3H), 0.99–1.16 (m, 4H), 1.85 (d, J = 7.33 Hz, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.22 (s, 4H), 4.25–4.43 (m, 4H), 5.90 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 11.57 (s, 1H).

【0623】

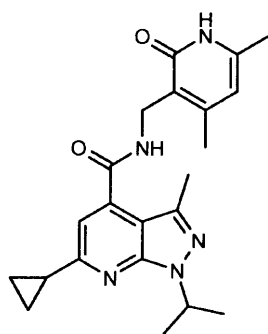
実施例 103

6-シクロプロピル-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-(1-メチルエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-カルボキサミド

10

【0624】

【化186】



20

【0625】

6-シクロプロピル-1-(2-メチルプロピル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-カルボン酸 (80 mg, 0.309 mmol)、3-(アミノメチル)-4,6-ジメチル-2(1H)-ピリジノン (70.4 mg, 0.463 mmol)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール (84 mg, 0.617 mmol)、DMSO (10 mL)、EDC (118 mg, 0.617 mmol)、および N-メチルモルホリン (0.136 mL, 1.234 mmol) を使用して、標題化合物を、中間体 56 に対して記載した方法と同じ方法で調製した。最終生成物を、0.123 g (100%) 回収した。LCMS E-S (M+H) = 394.2 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.93–1.12 (m, 4H), 1.42 (d, J = 6.82 Hz, 6H), 2.12 (s, 3H), 2.22 (s, 4H), 2.36 (s, 3H), 4.34 (d, J = 4.80 Hz, 2H), 4.90–5.11 (m, 1H), 5.87 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 11.51 (s, 1H).

30

【0626】

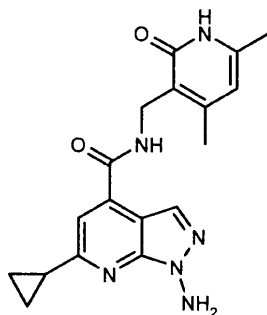
実施例 104

1-アミノ-6-シクロプロピル-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-カルボキサミド

40

【0627】

【化 1 8 7】



10

【0 6 2 8】

1 - アミノ - 6 - シクロプロピル - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸 (73 mg、0.335 mmol)、3 - (アミノメチル) - 4, 6 - ジメチル - 2 (1H) - ピリジノン (76 mg、0.502 mmol)、1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール (91 mg、0.669 mmol)、DMSO (10 mL)、EDC (128 mg、0.669 mmol)、および N - メチルモルホリン (0.147 mL、1.338 mmol) を使用して、標題化合物を、中間体 56 に対して記載した方法と同じ方法で調製した。水相を、EtOAc (5 × 30 mL) で抽出した。合わせた EtOAc 抽出物を MgSO₄ で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。最終生成物を、0.068 g (58%) 回収した。LCMS E - S (M+H) = 353.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.99 - 1.14 (m, 4H), 2.13 (s, 3H), 2.22 (s, 4H), 4.35 (d, J = 4.80 Hz, 2H), 5.90 (s, 1H), 6.31 (s, 2H), 7.41 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 11.58 (br. s., 1H).

20

【0 6 2 9】

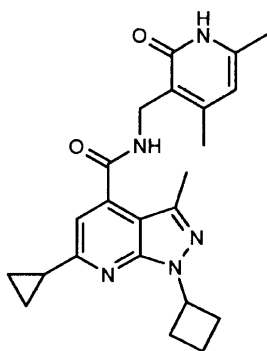
実施例 105

1 - シクロブチル - 6 - シクロプロピル - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 3 - メチル - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド

【0 6 3 0】

30

【化 1 8 8】



40

【0 6 3 1】

1 - シクロブチル - 6 - シクロプロピル - 3 - メチル - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸 (164 mg、0.604 mmol)、3 - (アミノメチル) - 4, 6 - ジメチル - 2 (1H) - ピリジノン (129 mg、0.846 mmol)、1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール (165 mg、1.209 mmol)、EDC (232 mg、1.209 mmol)、N - メチルモルホリン (0.266 mL、2.418 mmol)、および DMSO (10 mL) を使用して、標題化合物を、中間体 56 に対して記載した方法と同じ方法で調製した。最終生成物を、0.240 g (98%) 回収した。LCMS E - S (M+H) = 406.3. ¹H NMR (400 MHz, DM

50

SO-d₆) δ ppm 1.03 (d, J=6.06 Hz, 4H), 1.85 (dd, J=9.35, 5.05 Hz, 3H), 2.12 (s, 4H), 2.16–2.28 (m, 6H), 2.30–2.44 (m, 7H), 2.63 (d, J=19.96 Hz, 3H), 4.34 (d, J=4.29 Hz, 2H), 5.31 (t, J=8.34 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 8.59 (br. s., 1H), 11.52 (br. s., 1H).

【0632】

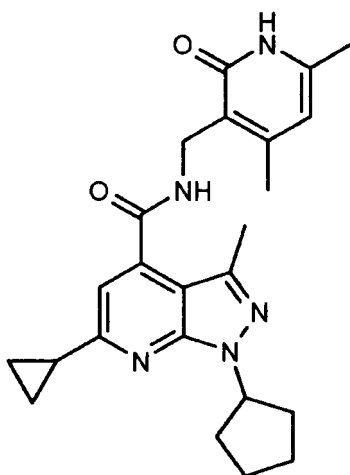
実施例106

1-シクロペンチル-6-シクロプロピル-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-カルボキサミド

10

【0633】

【化189】



20

【0634】

1-シクロペンチル-6-シクロプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-カルボン酸(160mg、0.561mmol)、3-(アミノメチル)-4,6-ジメチル-2(1H)-ピリジノン(119mg、0.785mmol)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(153mg、1.121mmol)、EDC(215mg、1.121mmol)、N-メチルモルホリン(0.247mL、2.243mmol)およびDMSO(10mL)を使用して、標題化合物を、中間体56に対して記載した方法と同じ方法で調製した。最終生成物を、0.205g(87%)回収した。LCMS E-S(M+H)=420.0. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.03 (d, J=6.06 Hz, 4H), 1.85 (dd, J=9.35, 5.05 Hz, 3H), 2.12 (s, 4H), 2.16–2.28 (m, 6H), 2.30–2.44 (m, 7H), 2.63 (d, J=19.96 Hz, 3H), 4.34 (d, J=4.29 Hz, 2H), 5.31 (t, J=8.34 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 8.59 (br. s., 1H), 11.52 (br. s., 1H).

30

40

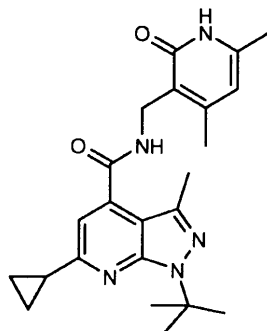
【0635】

実施例107

6-シクロプロピル-1-(1,1-ジメチルエチル)-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-カルボキサミド

【0636】

【化 190】



10

【0637】

6 - シクロプロピル - 1 - (1, 1 - ジメチルエチル) - 3 - メチル - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸 (210 mg、0.768 mmol)、3 - (アミノメチル) - 4, 6 - ジメチル - 2 (1H) - ピリジノン (158 mg、1.037 mmol)、1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール (209 mg、1.537 mmol)、EDC (295 mg、1.537 mmol)、N - メチルモルホリン (0.338 mL、3.07 mmol)、および DMSO (10 mL) を使用して、標題化合物を、中間体 56 に対して記載した方法と同じ方法で調製した。最終生成物を、0.280 g (89%) 回収した。LCMS E - S (M + H) = 408.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ ppm 1.02 (dddd, 4H), 1.69 (m, 9H), 2.12 (s, 3H), 2.22 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 4.34 (d, J = 4.80 Hz, 2H), 5.87 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 8.55 (m, 1H), 11.51 (s, 1H).

20

【0638】

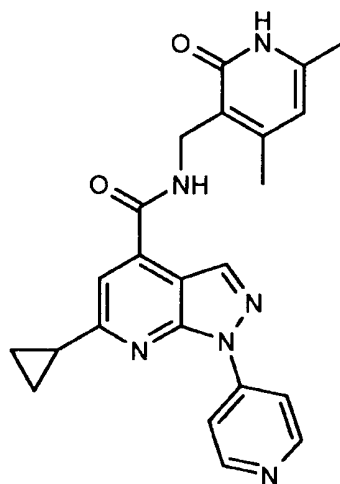
実施例 108

6 - シクロプロピル - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル)メチル] - 1 - (4 - ピリジニル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド

【0639】

30

【化 191】



40

【0640】

6 - シクロプロピル - 3 - メチル - 1 - (4 - ピリジニル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸 (89 mg、0.302 mmol)、3 - (アミノメチル) - 4, 6 - ジメチル - 2 (1H) - ピリジノン (69.0 mg、0.454 mmol)、1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール (82 mg、0.605 mmol)、DMSO (20 mL)、EDC (116 mg、0.605 mmol)、および N - メチル

50

モルホリン (0.133 mL、1.210 mmol) を使用して、標題化合物を、中間体 56 に対して記載した方法と同じ方法で調製した。最終生成物を、0.110 g (80%) 回収した。LCMS E-S (M+H) = 429.1 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.15 (br. s., 4H), 2.13 (br. s., 3H), 2.25 (br. s., 4H), 3.34 (br. s., 3H), 4.37 (br. s., 2H), 5.89 (br. s., 1H), 7.30 (br. s., 1H), 8.33 (br. s., 2H), 8.67 (br. s., 3H), 11.54 (br. s., 1H).

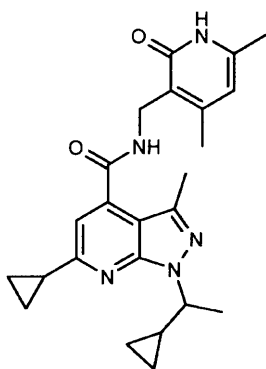
【0641】

実施例 109

6-シクロプロピル-1-(1-シクロプロピルエチル)-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-カルボキサミド

【0642】

【化192】



【0643】

6-シクロプロピル-1-(1-シクロプロピルエチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-カルボン酸 (186 mg、0.652 mmol)、3-(アミノメチル)-4,6-ジメチル-2(1H)-ピリジノン (160 mg、0.847 mmol)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール (177 mg、1.304 mmol)、EDC (250 mg、1.304 mmol) および N-メチルモルホリン (0.287 mL、2.61 mmol) を、DMSO (10 mL) に溶かし、室温で3日間攪拌した。反応混合物を水 (25 mL) で希釈し、攪拌し、ろ過した。生成物を乾燥し、固体 0.200 g (73%) として回収した。LCMS E-S (M+H) = 420.0 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.14-0.30 (m, 2H), 0.32-0.43 (m, 1H), 0.48-0.64 (m, 1H), 0.89-1.11 (m, 4H), 1.22-1.43 (m, 1H), 1.55 (d, J=6.82 Hz, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.18-2.28 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 4.05-4.21 (m, 1H), 4.34 (d, J=4.80 Hz, 2H), 5.87 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 8.59 (t, J=4.67 Hz, 1H), 11.51 (br. s., 1H).

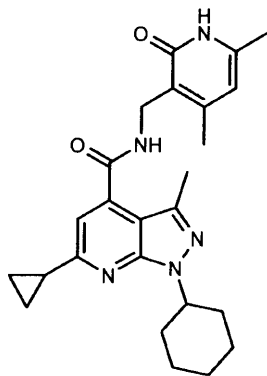
【0644】

実施例 110

1-シクロヘキシル-6-シクロプロピル-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-カルボキサミド

【0645】

【化 1 9 3】



10

【0 6 4 6】

6 - シクロプロピル - 1 - (1 - シクロヘキシル) - 3 - メチル - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸 (150 mg、0. 501 mmol)、および 3 - (アミノメチル) - 4, 6 - ジメチル - 2 (1H) - ピリジノン (123 mg、0. 651 mmol) を使用して、標題化合物を、実施例 109 に記載した方法と同じ方法で調製した。生成物を、固体 0. 190 g (87%) として回収した。LCMS E - S (M + H) = 434. 2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ ppm 0. 95 - 1. 07 (m, 4H), 1. 15 - 1. 31 (m, 1H), 1. 36 - 1. 52 (m, 2H), 1. 68 (br. s., 1H), 1. 77 - 1. 99 (m, 6H), 2. 11 (s, 3H), 2. 18 - 2. 29 (m, 4H), 2. 35 (s, 3H), 4. 33 (d, J = 4. 80 Hz, 2H), 4. 53 - 4. 73 (m, 1H), 5. 87 (s, 1H), 6. 96 (s, 1H), 8. 58 (t, J = 4. 93 Hz, 1H), 11. 51 (s, 1H).

20

【0 6 4 7】

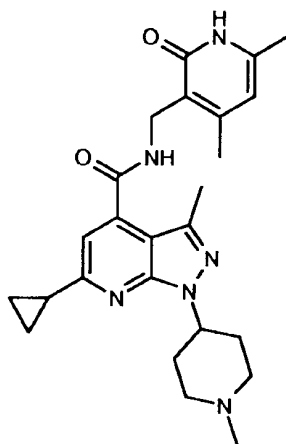
実施例 111

6 - シクロプロピル - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチル - 4 - ピペリジニル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド

30

【0 6 4 8】

【化 1 9 4】



40

【0 6 4 9】

6 - シクロプロピル - 3 - メチル - 1 - (1 - メチル - 4 - ピペリジニル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸 (150 mg、0. 477 mmol)、3 - (アミノメチル) - 4, 6 - ジメチル - 2 (1H) - ピリジノン (117 mg、0. 620 mmol)、1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール (130 mg、0. 954 mmol)、EDC (183 mg、0. 954 mmol) および N - メチルモルホリ

50

ン (0.210 mL、1.909 mmol) を、DMSO (10 mL) に懸濁し、室温で 16 時間攪拌した。次に、25 mL の水を加え、10 分間攪拌し、次に EtOAc (5 ×) で抽出した。有機層を真空下で濃縮し、20 mg の生成物を得た。水相を真空下で濃縮し、粗残渣を、逆相 HPLC (移動相: 10~60% H₂O 中 ACN、0.1% NH₄OH) によって精製し、さらなる生成物を得た。最終生成物を、固体 0.100 g (47%) として回収した。LCMS E-S (M+H) = 449.0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.97-1.05 (m, 4H), 1.79 (d, J=9.60 Hz, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.15 (d, J=8.34 Hz, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.23-2.27 (m, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.91 (d, J=8.08 Hz, 2H), 4.33 (d, J=4.80 Hz, 2H), 4.49-4.72 (m, 1H), 5.86 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.92-7.07 (m, 1H), 8.58 (t, J=4.93 Hz, 1H), 11.50 (s, 1H).

10

【0650】

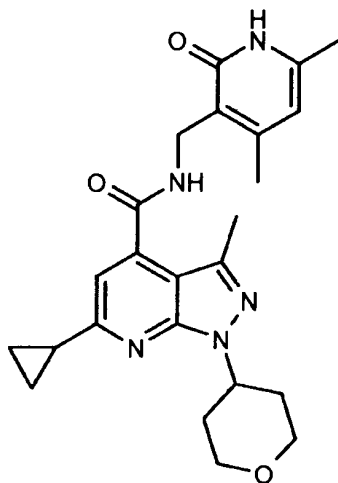
実施例 112

6-シクロプロピル-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-カルボキサミド

【0651】

【化195】

20



30

【0652】

6-シクロプロピル-3-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-カルボン酸 (150 mg、0.498 mmol), および 3-(アミノメチル)-4,6-ジメチル-2(1H)-ピリジノン (98 mg、0.647 mmol) を使用して、標題化合物を、実施例 109 に記載した方法と同じ方法で調製した。生成物を、固体 0.170 g (78%) として回収した。LCMS E-S (M+H) = 436.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.95-1.14 (m, 4H), 1.79 (dd, J=12.63, 2.27 Hz, 2H), 2.05-2.18 (m, 5H), 2.19-2.27 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 3.53 (t, J=11.12 Hz, 2H), 3.98 (dd, J=11.49, 3.41 Hz, 2H), 4.33 (d, J=4.80 Hz, 2H), 4.87 (m, J=11.53, 11.53, 4.11, 3.92 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 8.59 (t, J=4.93 Hz, 1H), 11.51 (s, 1H).

40

【0653】

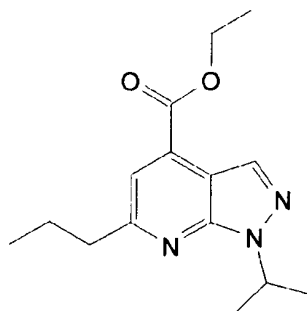
中間体 57

50

エチル 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - プロピル - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキシレート

【0654】

【化196】



10

【0655】

ベンゼン (5 mL) 中のエチル 2, 4 - ジオキソヘプタン酸塩 (446 mg、2.397 mmol) の溶液に、1 - (1 - メチルエチル) - 1H - ピラゾール - 5 - アミン (300 mg、2.397 mmol) を加え、混合物を 62 °C で 18 時間攪拌した。反応混合物を、真空下で濃縮し、残渣を、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、0 ~ 100 % EtOAc / ヘキサンの勾配) によって精製し、370 mg (56 %) の生成物を得た。

20

LCMS E-S (M+H) = 276.1. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 0.99-1.12 (m, 3H), 1.46-1.54 (m, 3H), 1.58-1.70 (m, 6H), 1.82-1.96 (m, 2H), 2.91-3.02 (m, 2H), 4.51 (q, J=7.2 Hz, 2H), 5.28-5.44 (m, 1H), 7.58-7.68 (s, 1H), 8.27-8.40 (s, 1H)

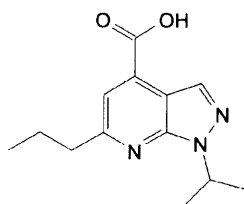
【0656】

中間体 58

1 - (1 - メチルエチル) - 6 - プロピル - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸

【0657】

【化197】



30

【0658】

エタノール (5 mL) および THF (1 mL) 中のエチル 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - プロピル - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキシレート (180 mg、0.654 mmol) の溶液に、水酸化ナトリウム (1.090 mL、3.27 mmol) を加え、混合物を 40 °C で 1 時間攪拌した。揮発性物質を、減圧下で除去した。水相を、1 N HCl 水溶液で pH 3 に酸性化した。形成した固体沈殿物を、ろ過によって回収し、高真空下で乾燥し、144 mg (89 %) の生成物を得て、それを、さらに精製することなく次の反応に使用した。LCMS E-S (M+H) = 248.1 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.82-1.12 (m, 3H), 1.50 (d, J=6.6 Hz, 6H), 1.78 (m, 2H), 2.80-3.11 (m, 2H), 5.09-5.38 (m, 1H), 7.47-7.72 (s, 1H), 8.18-8.46 (s, 1H), 13.82 (s, 1H).

40

50

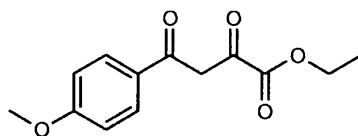
【0659】

中間体60

エチル4-[4-(メチルオキシ)フェニル]-2,4-ジオキソブタノアート

【0660】

【化198】



10

【0661】

ナトリウム金属 (0.168 g、7.32 mmol)、1-[4-(メチルオキシ)フェニル]エタノン (1 g、6.66 mmol)、およびジエチルエタンジオエイト (0.903 mL、6.66 mmol) を使用して、標題化合物を、中間体29と同じ方法で調製した。粗生成物を、カラムクロマトグラフィー (0~100% EtOAc/ヘキサン) を使用して精製し、0.95 gの生成物 (57%) を得た。LCMS E-S (M+H) = 250.9. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.43 (m, 3H), 3.91 (s, 3H), 4.41 (q, J=6.65 Hz, 2H), 6.94-7.12 (m, 3H), 8.01 (d, J=8.59 Hz, 2H).

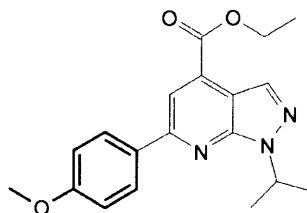
【0662】

中間体61

エチル1-(1-メチルエチル)-6-[4-(メチルオキシ)フェニル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-カルボキシレート

【0663】

【化199】



30

【0664】

ベンゼン (5 mL) 中のエチル4-[4-(メチルオキシ)フェニル]-2,4-ジオキソブタノアート (600 mg、2.397 mmol) の溶液に、1-(1-メチルエチル)-1H-ピラゾール-5-アミン (300 mg、2.397 mmol) を加え、反応混合物を62℃で一晩攪拌した。混合物を真空下で濃縮し、残渣を酢酸 (3 mL) に溶かした。溶液を還流で1時間攪拌し、真空下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、0~100% EtOAc/ヘキサン) を使用して精製し、530 mg (65%) の生成物を得た。LCMS E-S (M+H) = 340.1 ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.47-1.57 (m, 3H), 1.61-1.71 (m, 6H), 3.88-3.96 (s, 3H), 4.55 (q, J=7.2 Hz, 2H), 5.46 (m, 1H), 7.03-7.12 (m, 2H), 8.13-8.25 (m, 3H), 8.36-8.43 (m, 1H).

【0665】

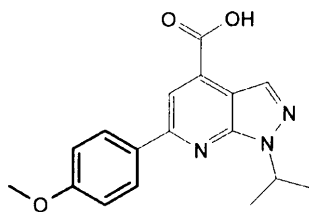
中間体62

1-(1-メチルエチル)-6-[4-(メチルオキシ)フェニル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-カルボン酸

【0666】

40

【化 200】



【0667】

エチル 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - [4 - (メチルオキシ) フェニル] - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキシレート (200mg、0.589mmol)、エタノール (4mL) および THF (1mL)、および水酸化ナトリウム (0.982mL、2.95mmol) を使用して、標題化合物を、中間体 58 に対して記載した方法と同じ方法で調製した。最終生成物を 181mg (98%) 回収した。LCMS E - S (M+H) = 312.3. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.51-1.63 (m, 6H), 3.85 (s, 3H), 5.35 (m, 1H), 7.11 (d, J=9.1Hz, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.18-8.25 (m, 2H), 8.33 (s, 1H), 13.95 (br. s., 1H).

10

【0668】

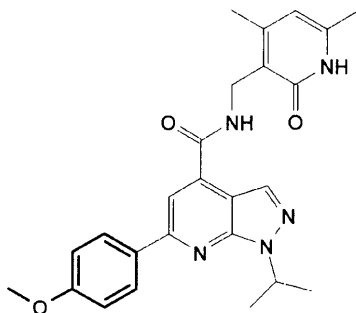
実施例 113

N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - [4 - (メチルオキシ) フェニル] - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド

20

【0669】

【化 201】



30

【0670】

1 - (1 - メチルエチル) - 6 - [4 - (メチルオキシ) フェニル] - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸 (70mg、0.225mmol)、DMSO (3mL)、3 - (アミノメチル) - 4, 6 - ジメチル - 2 (1H) - ピリジノン (63.6mg、0.337mmol) HCl 塩、N - メチルモルホリン (0.099mL、0.899mmol)、1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール (61.2mg、0.450mmol)、および EDC (86mg、0.450mmol) を使用して、標題化合物を、実施例 109 に記載した方法と同じ方法で調製した。最終生成物を、89mg (89%) 回収した。LCMS E - S (M+H) = 446.5. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.54 (d, J=6.8Hz, 6H), 2.13 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.41 (d, J=4.8Hz, 2H), 5.20-5.48 (m, 1H), 5.91 (s, 1H), 7.11 (d, J=8.8Hz, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.24 (d, J=8.8Hz, 2H), 8.34 (s, 1H), 8.95 (m, 1H), 11.58 (s, 1H).

40

【0671】

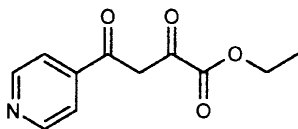
中間体 63

50

エチル 2, 4-ジオキソ-4-(4-ピリジニル)ブタノアート

【0672】

【化202】



【0673】

ナトリウム金属 (0.466 g、20.26 mmol)、1-(4-ピリジニル)エタノン (1 g、6.66 mmol)、およびジエチルエタンジオエイト (2.388 mL、17.62 mmol) を使用して、標題化合物を、中間体 29 と同じ方法で調製した。粗生成物を、カラムクロマトグラフィー (0~100% EtOAc/ヘキサン) を使用して精製し、0.95 g の生成物 (24%) を得た。LCMS E-S (M+H) = 222.0. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.37-1.55 (m, 3H), 4.43 (q, J=7.07 Hz, 2H), 7.06-7.16 (m, 1H), 7.72-7.92 (m, 2H), 8.82-8.94 (m, 2H).

10

【0674】

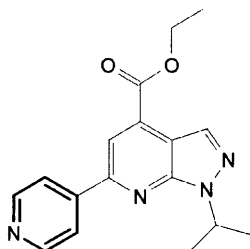
中間体 64

エチル 1-(1-メチルエチル)-6-(4-ピリジニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-カルボキシラート

20

【0675】

【化203】



30

【0676】

ベンゼン (5 mL) 中のエチル 2, 4-ジオキソ-4-(4-ピリジニル)ブタノアート (442 mg、1.997 mmol) の懸濁液に、1-(1-メチルエチル)-1H-ピラゾール-5-アミン (250 mg、1.997 mmol) を加え、反応混合物を 62 °C で一晩攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、残渣を、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、0~100% EtOAc/ヘキサン) を使用して精製し、270 mg (43%) の生成物を得た。LCMS E-S (M+H) = 311.3 ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.54 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.68 (d, J=6.6 Hz, 6H), 4.58 (q, J=7.1 Hz, 2H), 5.41-5.60 (m, 1H), 8.04-8.19 (m, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.44-8.55 (m, 2H), 8.76-8.91 (m, 1H).

40

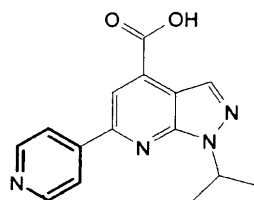
【0677】

中間体 65

1-(1-メチルエチル)-6-(4-ピリジニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-カルボン酸

【0678】

【化 2 0 4】



【0 6 7 9】

エチル 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - (4 - ピリジニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキシラート (1 0 0 m g , 0 . 3 2 2 m m o l) 、エタノール (4 m L) 、 T H F (0 . 8 m L) 、 および水酸化ナトリウム (0 . 5 3 7 m L , 1 . 6 1 1 m m o l) を使用して、標題化合物を、中間体 5 8 に対して記載した方法と同じ方法で調製した。最終生成物を、 8 8 m g (9 7 %) 回収した。LCMS E - S (M + H) = 2 8 3 . 2 . ¹ H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) δ p p m 1 . 5 8 (d , J = 6 . 4 H z , 6 H) , 5 . 4 0 (m , 1 H) , 8 . 2 5 (d , J = 5 . 6 H z , 2 H) , 8 . 3 2 (s , 1 H) , 8 . 4 4 (s , 1 H) , 8 . 7 9 (d , J = 5 . 6 H z , 2 H) , 1 4 . 1 2 (b r . s . , 1 H) .

10

【0 6 8 0】

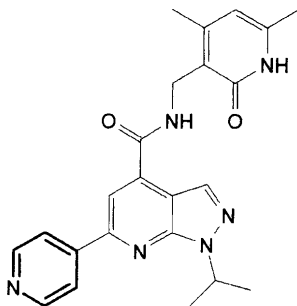
実施例 11 4

20

N - [(4 , 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - (4 - ピリジニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド

【0 6 8 1】

【化 2 0 5】



30

【0 6 8 2】

1 - (1 - メチルエチル) - 6 - (4 - ピリジニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸 (6 0 m g , 0 . 2 1 3 m m o l) 、 D M S O (2 m L) 、 3 - (アミノメチル) - 4 , 6 - ジメチル - 2 (1 H) - ピリジノン (6 0 . 1 m g , 0 . 3 1 9 m m o l) H C l 塩、 N - メチルモルホリン (0 . 0 9 3 m L , 0 . 8 5 0 m m o l) 、 1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール (5 7 . 9 m g , 0 . 4 2 5 m m o l) 、 および E D C (8 1 m g , 0 . 4 2 5 m m o l) を使用して、標題化合物を、実施例 1 0 9 に記載した方法と同じ方法で調製した。最終生成物を、 6 6 m g (7 4 %) 回収した。LCMS E - S (M + H) = 4 4 6 . 5 . ¹ H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) δ p p m 1 . 5 6 (d , J = 6 . 0 H z , 6 H) , 2 . 1 3 (b r . s . , 3 H) , 2 . 2 3 (b r . s . , 3 H) , 4 . 4 3 (m , 2 H) , 5 . 3 7 (m , 1 H) , 5 . 9 1 (b r . s . , 1 H) , 8 . 1 5 - 8 . 3 4 (m , 3 H) , 8 . 4 4 (s , 1 H) , 8 . 7 8 (b r . s . , 2 H) , 9 . 0 0 (b r . s . , 1 H) , 1 1 . 5 8 (b r . s . , 1 H) .

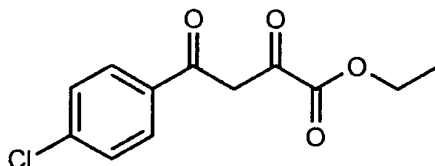
40

【0 6 8 3】

中間体 6 6

50

エチル 4 - (4 - クロロフェニル) - 2, 4 - ジオキソブタノアート
 【0684】
 【化206】



【0685】

ナトリウム金属 (0.143 g、6.21 mmol) をエタノール (3 mL) に溶かし、結果として生じた溶液を氷浴で冷やした。1 - (4 - クロロフェニル) エタノン (0.756 mL、5.65 mmol) およびジエチルエタンジオエイト (0.766 mL、5.65 mmol) の混合物を、滴下し、反応混合物を16時間攪拌した。反応混合物を氷水 (5 mL) でクエンチし、1 N HCl で ~ pH 3 に酸性化した。沈殿物をろ過によって回収し、高真空下で乾燥し、1.39 g (97%) の生成物を得た。LCMS E-S (M+H) = 255.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.29 (m, 3H), 4.27 (d, J = 6.57 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 7.58 Hz, 2H), 8.02 (d, J = 6.57 Hz, 2H).

10

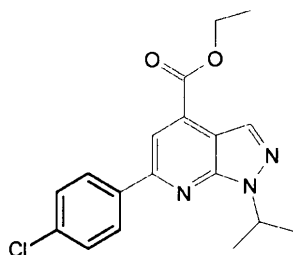
【0686】

中間体 67

エチル 6 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (1 - メチルエチル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキシレート

【0687】

【化207】



20

30

【0688】

エチル 4 - (4 - クロロフェニル) - 2, 4 - ジオキソブタノアート (610 mg、2.397 mmol)、ベンゼン (5 mL)、1 - (1 - メチルエチル) - 1H - ピラゾール - 5 - アミン (300 mg、2.397 mmol)、および酢酸 (4 mL) を使用して、標題化合物を、中間体 61 に対して記載した方法と同じ方法で調製した。粗生成物を、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離液: 0 ~ 100% EtOAc / ヘキサン) によって精製し、621 mg (75%) の生成物を得た。LCMS E-S (M+H) = 344.1. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.48 - 1.57 (m, 3H), 1.64 - 1.74 (m, 6H), 4.56 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 5.46 (m, 1H), 7.49 - 7.55 (m, 2H), 8.15 - 8.18 (m, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.42 (s, 1H).

40

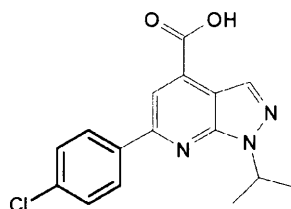
【0689】

中間体 68

6 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (1 - メチルエチル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸

【0690】

【化 2 0 8】



【0 6 9 1】

エチル 6 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキシレート (4 0 0 m g 、 1 . 1 6 3 m m o l) 、 エタノール (6 m L) 、 T H F (1 m L) を使用して、標題化合物を、中間体 5 8 に対して記載した方法と同じ方法で調製し、水酸化ナトリウム (1 . 9 3 9 m L 、 5 . 8 2 m m o l) を加え、そこでは、反応時間は 2 時間であった。最終生成物を、3 3 0 m g (9 0 %) 回収した。LCMS E - S (M + H) = 3 1 5 . 8 . ¹ H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) δ p p m 1 . 5 6 (d , J = 6 . 8 H z , 6 H) , 5 . 2 6 - 5 . 4 7 (m , 1 H) , 7 . 6 2 (d , J = 8 . 6 H z , 2 H) , 8 . 2 0 (s , 1 H) , 8 . 2 8 (d , J = 8 . 6 H z , 2 H) , 8 . 3 8 (s , 1 H) , 1 4 . 0 3 (s , 1 H) .

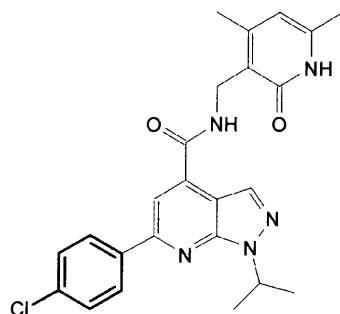
【0 6 9 2】

実施例 11 5

6 - (4 - クロロフェニル) - N - [(4 , 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド

【0 6 9 3】

【化 2 0 9】



【0 6 9 4】

6 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸 (7 0 m g 、 0 . 2 2 2 m m o l) 、 D M S O (2 m L) 、 3 - (アミノメチル) - 4 , 6 - ジメチル - 2 (1 H) - ピリジノン H C l 塩 (6 2 . 7 m g 、 0 . 3 3 3 m m o l) 、 N - メチルモルホリン (0 . 0 9 7 m L 、 0 . 8 8 7 m m o l) 、 1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール (6 0 . 3 m g 、 0 . 4 4 3 m m o l) および E D C (8 5 m g 、 0 . 4 4 3 m m o l) を使用して、標題化合物を、実施例 1 0 9 に記載した方法と同じ方法で調製した。最終生成物を、7 7 m g (7 8 %) 回収した。LCMS E - S (M + H) = 4 5 0 . 3 . ¹ H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) δ p p m 1 . 5 5 (d , J = 6 . 6 H z , 6 H) , 2 . 1 3 (s , 3 H) , 2 . 2 2 (s , 3 H) , 4 . 4 1 (d , J = 4 . 6 H z , 2 H) , 5 . 3 4 (q u i n , J = 6 . 7 H z , 1 H) , 5 . 9 1 (s , 1 H) , 7 . 6 4 (d , J = 8 . 6 H z , 2 H) , 8 . 1 9 (s , 1 H) , 8 . 3 1 (d , J = 8 . 6 H z , 2 H) , 8 . 3 9 (s , 1 H) , 8 . 9 7 (t , J = 4 . 7 H z , 1 H) , 1 1 . 5 8 (s , 1 H) .

【0 6 9 5】

中間体 6 9

10

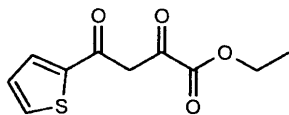
20

30

40

50

エチル 2, 4 - ジオキソ - 4 - (2 - チエニル) ブタノアート
 【0696】
 【化210】



【0697】

ナトリウム金属 (0.180 g、7.85 mmol)、1 - (3 - チエニル) エタノン (0.9 g、7.13 mmol) およびジエチルエタンジオエイト (0.967 mL、7.13 mmol) を使用して、標題化合物を、中間体 66 に対してと同じ方法で調製した。生成物を 1.41 g (87%) 回収した。LCMS E-S (M+H) = 226.9. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.30 (m, 3H), 4.29 (q, J = 6.82 Hz, 2H), 6.96 (br. s., 1H), 7.60 - 7.81 (m, 2H), 8.74 (br. s., 1H).

10

【0698】

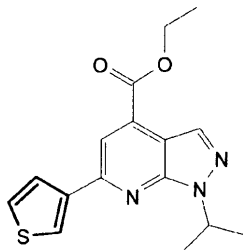
中間体 70

エチル 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - (3 - チエニル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキシラート

20

【0699】

【化211】



30

【0700】

エチル 2, 4 - ジオキソ - 4 - (3 - チエニル) ブタノアート (542 mg、2.397 mmol)、ベンゼン (5 mL)、1 - (1 - メチルエチル) - 1H - ピラゾール - 5 - アミン (300 mg、2.397 mmol)、および酢酸 (5 mL) を使用して、標題化合物を、中間体 61 に対して記載した方法と同じ方法で調製した。粗生成物を、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離液: 0 ~ 100% EtOAc / ヘキサン) を使用して精製し、生成物を 590 mg (78%) 得た。LCMS E-S (M+H) = 315.8. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.53 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.66 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 4.56 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 5.43 (spt, J = 6.7 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 5.1, 3.0 Hz, 1H), 7.84 - 7.95 (m, 1H), 8.08 - 8.18 (m, 2H), 8.32 - 8.43 (m, 1H).

40

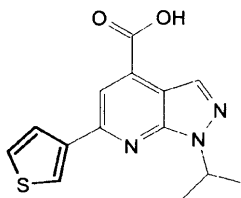
【0701】

中間体 71

1 - (1 - メチルエチル) - 6 - (3 - チエニル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸

【0702】

【化 2 1 2】



【0703】

エチル 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - (3 - チエニル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキシラート (400mg、1.268mmol)、エタノール (5mL)、THF (1mL)、および水酸化ナトリウム (2.114mL、6.34mmol) を使用して、標題化合物を、中間体 58 に対して記載した方法と同じ方法で調製した。最終生成物を、370mg (100%) 回収した。LCMS E - S (M+H) = 287.9. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.55 (d, J=6.8Hz, 6H), 5.34 (quin, J=6.6Hz, 1H), 7.72 (dd, J=5.0, 3.0Hz, 1H), 7.93 (dd, J=5.0, 1.3Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.49 (dd, J=3.0, 1.3Hz, 1H), 13.97 (s, 1H).

10

【0704】

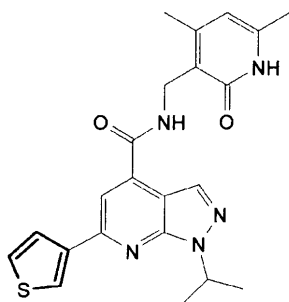
実施例 116

N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - (3 - チエニル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド

20

【0705】

【化 2 1 3】



30

【0706】

1 - (1 - メチルエチル) - 6 - (3 - チエニル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸 (70mg、0.244mmol)、DMSO (2mL)、3 - (アミノメチル) - 4, 6 - ジメチル - 2 (1H) - ピリジノン (68.9mg、0.365mmol) HCl 塩、N - メチルモルホリン (0.107mL、0.974mmol)、1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール (33.2mg、0.244mmol) および EDC (93mg、0.487mmol) を使用して、標題化合物を、実施例 109 に記載した方法と同じ方法で調製した。最終生成物を、75mg (73%) 回収した。LCMS E - S (M+H) = 422.2. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.53 (d, J=6.8Hz, 6H), 2.13 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 4.41 (d, J=4.8Hz, 2H), 5.30 (quin, J=6.6Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 7.71 (dd, J=5.0, 3.0Hz, 1H), 7.92 (d, J=5.0Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.37 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.79 - 8.95 (m, 1H), 11.58 (s, 1H).

40

【0707】

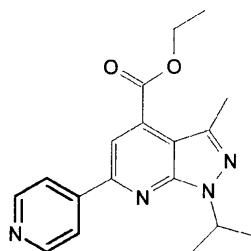
50

中間体 7 2

エチル 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - (4 - ピリジニル) - 1 H - ピラ
ゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキシラート

【 0 7 0 8 】

【 化 2 1 4 】



10

【 0 7 0 9 】

エチル 2 , 4 - ジオキソ - 4 - (4 - ピリジニル) ブタノアート (7 6 6 m g 、 2 . 8
7 m m o l) 、 ベンゼン (6 m L) 、 および 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 1
H - ピラゾール - 5 - アミン (4 0 0 m g 、 2 . 8 7 m m o l) を使用して、標題化合物
を、中間体 6 4 に対して記載した方法と同じ方法で調製した。粗生成物を、カラムクロマ
トグラフィー (シリカゲル、溶離液 : 0 ~ 3 0 % M e O H / D C M) を使用して精製し、
9 5 m g (1 0 %) の生成物を得た。L C M S E - S (M + H) = 3 2 5 . 3 . ¹ H
N M R (4 0 0 M H z , クロロホルム - d) δ p p m 1 . 4 8 - 1 . 5 6 (m , 3 H) , 1 . 6 1 - 1 . 7 3 (m , 6 H) , 2 . 7 7 (s , 3 H) , 4 . 5 6 (q , J = 7 .
2 H z , 2 H) , 5 . 3 7 - 5 . 5 0 (m , 1 H) , 8 . 0 2 - 8 . 1 6 (m , 3 H) ,
8 . 7 6 - 8 . 8 3 (m , 2 H) .

20

【 0 7 1 0 】

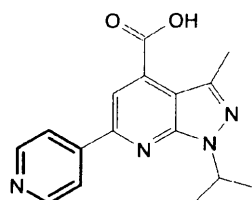
中間体 7 3

3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - (4 - ピリジニル) - 1 H - ピラゾロ [
3 , 4 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸

【 0 7 1 1 】

【 化 2 1 5 】

30



【 0 7 1 2 】

エチル 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - (4 - ピリジニル) - 1 H - ピラ
ゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキシラート (3 6 m g 、 0 . 1 1 1 m m o l)
、 エタノール (2 m L) および水酸化ナトリウム (0 . 1 8 5 m L 、 0 . 5 5 5 m m o l)
を使用して、標題化合物を、中間体 5 8 に対して記載した方法と同じ方法で調製した。
最終生成物を、2 6 m g (7 9 %) 回収した。L C M S E - S (M + H) = 2 9 7 . 2
.¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) δ p p m 1 . 5 4 (d , J = 6 .
4 H z , 6 H) , 2 . 6 5 (s , 3 H) , 5 . 3 5 (m , 1 H) , 8 . 1 7 (s , 1 H)
8 . 2 4 (m , 2 H) , 8 . 7 8 (m , 2 H) .

40

【 0 7 1 3 】

実施例 1 1 7

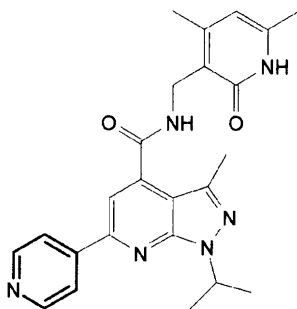
N - [(4 , 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル
] - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - (4 - ピリジニル) - 1 H - ピラゾロ

50

[3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド

【0714】

【化216】



10

【0715】

3 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - (4 - ピリジニル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸 (20 mg、0.067 mmol)、DMSO (1 mL)、3 - (アミノメチル) - 4, 6 - ジメチル - 2 (1H) - ピリジノン (19.10 mg、0.101 mmol)、N - メチルモルホリン (0.030 mL、0.270 mmol)、1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール (18.37 mg、0.135 mmol) および EDC (25.9 mg、0.135 mmol) を使用して、標題化合物を、実施例 109 に記載した方法と同じ方法で調製した。最終生成物を、29 mg (100%) 回収した。LCMS E - S (M + H) = 431. 2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ ppm 1.52 (d, J = 6.57 Hz, 6H), 2.12 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 4.40 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 5.29 (quin, J = 6.7 Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.19 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 8.64 - 8.89 (m, 3H), 11.55 (br. s., 1H).

20

【0716】

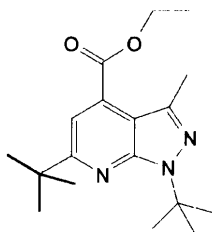
中間体 74

エチル 1, 6 - ビス (1, 1 - ジメチルエチル) - 3 - メチル - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキシラート

30

【0717】

【化217】



40

【0718】

エチル 5, 5 - ジメチル - 2, 4 - ジオキソヘキサン酸 (392 mg、1.958 mmol)、ベンゼン (10 mL)、1 - (1, 1 - ジメチルエチル) - 3 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - アミン (300 mg、1.958 mmol)、および酢酸 (2 mL) を使用して、標題化合物を、中間体 61 に対して記載した方法と同じ方法で調製した。粗生成物を、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離液: 0 ~ 100% EtOAc / ヘキサン) によって精製し、530 mg (85%) の生成物を得た。LCMS E - S (M + H) = 318. 3. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) δ ppm 1.43 - 1.52 (m, 12H), 1.84 (s, 9H), 2.67 (s, 3H), 4.50 (q, J = 7.07 Hz, 2H), 7.59 (s, 1H).

50

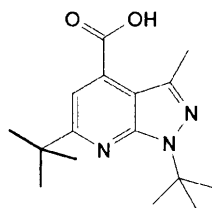
【0719】

中間体75

1, 6 - ビス (1, 1 - ジメチルエチル) - 3 - メチル - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸

【0720】

【化218】



10

【0721】

エチル 1, 6 - ビス (1, 1 - ジメチルエチル) - 3 - メチル - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキシラート (528 mg、1.663 mmol) の EtOH 溶液 (8 mL) に、水酸化ナトリウム (2.77 mL、8.32 mmol) を加え、混合物を室温で2時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、水相を、1H HCl を使用して ~pH 3 に酸性化した。沈殿物をろ過し、水で洗浄し、高真空下で乾燥し、生成物を 445 mg (92%) 得た。LCMS E-S (M+H) = 289.4. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.49 (s, 9H), 1.76 (s, 9H), 2.51 (s, 3H), 7.51 (s, 1H).

20

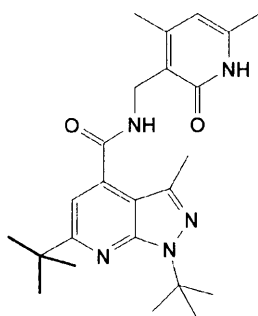
【0722】

実施例118

1, 6 - ビス (1, 1 - ジメチルエチル) - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 3 - メチル - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド

【0723】

【化219】



30

【0724】

1, 6 - ビス (1, 1 - ジメチルエチル) - 3 - メチル - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸 (70 mg、0.242 mmol)、DMSO (2 mL)、3 - (アミノメチル) - 4, 6 - ジメチル - 2 (1H) - ピリジノン (68.5 mg、0.363 mmol)、N - メチルモルホリン (0.106 mL、0.968 mmol)、1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール (65.9 mg、0.484 mmol) および EDC (93 mg、0.484 mmol) を使用して、標題化合物を、実施例109に記載した方法と同じ方法で調製した。最終生成物を、91 mg (87%) 回収した。LCMS E-S (M+H) = 424.0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.38 (s, 9H), 1.74 (s, 9H), 2.12 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2

40

50

. 35 (s, 3H), 4.35 (d, $J=4.80$ Hz, 2H), 5.88 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 8.61 (t, $J=4.93$ Hz, 1H), 11.52 (s, 1H).

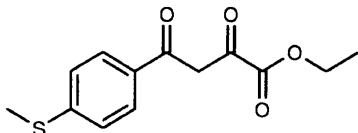
【0725】

中間体76

エチル 4 - [4 - (メチルチオ) フェニル] - 2, 4 - ジオキソブタノアート

【0726】

【化220】



10

【0727】

ナトリウム金属 (0.160 g、6.95 mmol)、1 - [4 - (メチルチオ) フェニル] エタノン (1.05 g、6.32 mmol) およびジエチルエタンジオエイト (0.856 mL、6.32 mmol) を使用して、標題化合物を、中間体66に対してと同じ方法で調製した。生成物を1.58 g (59%) 回収した。LCMS E-S ($M+H$) = 266.9. ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.29-1.50 (m, 3H), 2.41-2.62 (m, 3H), 4.23-4.49 (m, 2H), 7.15-7.38 (m, 2H), 7.89 (dd, $J=8.72$, 2.15 Hz, 2H).

20

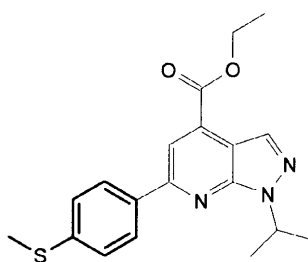
【0728】

中間体77

エチル 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - [4 - (メチルチオ) フェニル] - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキシレート

【0729】

【化221】



30

【0730】

エチル 4 - [4 - (メチルチオ) フェニル] - 2, 4 - ジオキソブタノアート (851 mg、3.20 mmol)、ベンゼン (6 mL)、1 - (1 - メチルエチル) - 1H - ピラゾール - 5 - アミン (400 mg、3.20 mmol)、および酢酸 (3 mL) を使用して、標題化合物を、中間体61に対して記載した方法と同じ方法で調製した。粗生成物を、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離液; 0~100% EtOAc/ヘキサン) によって精製し、870 mg (63%) の生成物を得た。LCMS E-S ($M+H$) = 433.2. ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.47-1.57 (m, 3H), 1.66 (d, $J=6.8$ Hz, 6H), 2.58 (s, 3H), 4.56 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 5.38-5.55 (m, 1H), 7.36-7.46 (m, 2H), 8.12-8.19 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.40 (s, 1H).

40

【0731】

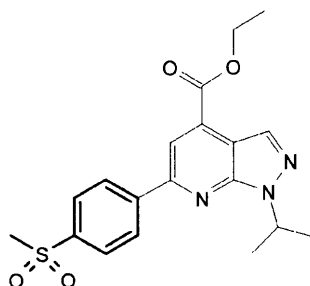
中間体78

50

エチル 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 1 H
- ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキシラート

【0732】

【化222】



10

【0733】

オキソン (1712 mg、2.79 mmol) を、アセトン (6 mL) および水 (2 mL) 中のエチル 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - [4 - (メチルチオ) フェニル] - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキシラート (330 mg、0.928 mmol) の溶液に加え、反応混合物を 6 時間攪拌した。反応混合物を、水 (10 mL) でクエンチし、次に a H C O₃ 溶液で中和した。混合物を E t O A c (3×) で抽出し、合わせた抽出物を N a₂ S O₄ で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。残渣を、カラムクロ

20

マトグラフィー (シリカゲル、0~100% E t O A c / ヘキサン) を使用して精製し、295 mg (82%) の生成物を得た。LCMS E - S (M+H) = 388.1. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.54 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.67-1.69 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 3.14 (s, 3H), 4.58 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 5.48 (spt, J = 6.7 Hz, 1H), 8.06-8.18 (m, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.39-8.44 (m, 2H), 8.47 (s, 1H).

【0734】

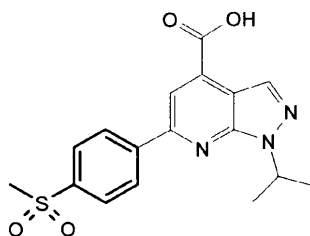
中間体 79

1 - (1 - メチルエチル) - 6 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 1 H - ピラ
ゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸

30

【0735】

【化223】



40

【0736】

エチル 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキシラート (260 mg、0.671 mmol)、エタノール (4 mL)、THF (1 mL) および水酸化ナトリウム (2 N、1.118 mL、3.36 mmol) を使用して、標題化合物を、中間体 58 に対して記載した方法と同じ方法で調製した。最終生成物を、231 mg (96%) 回収した。LCMS E - S (M+H) = 360.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.58 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 3.30 (s, 3H), 5.34-5.49 (m, 1H), 8.11 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.51 (d, J = 8.6 Hz, 2H).

50

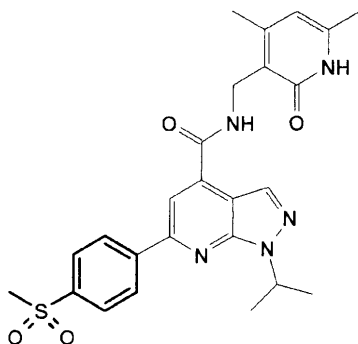
【0737】

実施例119

N - [(4 , 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド

【0738】

【化224】



10

【0739】

1 - (1 - メチルエチル) - 6 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸 (90 mg、0.250 mmol)、DM 20
SO (2 mL)、3 - (アミノメチル) - 4 , 6 - ジメチル - 2 (1 H) - ピリジノン (70.9 mg、0.376 mmol)、N - メチルモルホリン (0.110 mL、1.002 mmol)、1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール (68.2 mg、0.501 mmol) および EDC (96 mg、0.501 mmol) を使用して、標題化合物を、実施例109に記載した方法と同じ方法で調製した。最終生成物を、106 mg (85 %) 回収した。LCMS E - S (M + H) = 494.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ ppm 1.56 (d, J = 5.6 Hz, 6H), 2.13 (br. s., 3H), 2.23 (br. s., 3H), 4.42 (m, 2H), 5.36 (br. s., 1H), 5.91 (br. s., 1H), 8.11 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 8.27 (br. s., 1H), 8.39 - 8.64 (m, 3H), 9.01 30
(br. s., 1H), 11.58 (br. s., 1H).

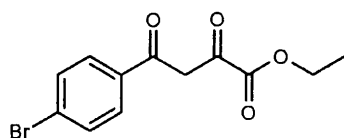
【0740】

中間体80

エチル 4 - (4 - ブロモフェニル) - 2 , 4 - ジオキソブタノアート

【0741】

【化225】



40

【0742】

ナトリウム金属 (0.404 g、17.58 mmol)、1 - (4 - ブロモフェニル) エタノン (3.5 g、17.58 mmol)、およびジエチルエタンジオエイト (2.384 mL、17.58 mmol) を使用して、標題化合物を、中間体66に対してと同じ方法で調製した。生成物を5.1 g (97 %) 回収した。LCMS E - S (M + H) = 299.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ ppm 1.22 - 1.37 (m, 3H), 4.25 (d, J = 6.57 Hz, 2H), 7.72 (m, 2H), 7.92 (m, 2H).

【0743】

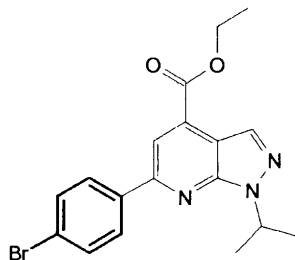
中間体81

50

エチル 6 - (4 - ブロモフェニル) - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキシラート

【0744】

【化226】



10

【0745】

エチル 4 - (4 - ブロモフェニル) - 2, 4 - ジオキソブタノアート (956 mg、3.20 mmol)、ベンゼン (10 mL)、1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - アミン (400 mg、3.20 mmol)、および酢酸 (4 mL) を使用して、標題化合物を、中間体 61 に対して記載した方法と同じ方法で調製した。粗生成物を、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離液: 0 ~ 100 % EtOAc / ヘキサン) を使用して精製し、1.1 g (89 %) の生成物を得た。LCMS E-S (M+H) = 388.1. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.49-1.57 (t, J=6.7.2 Hz, 3H), 1.63-1.74 (d, J=6.8 Hz 6H), 4.56 (q, J=7.2 Hz, 2H), 5.46 (spt, J=6.7 Hz, 1H), 7.65-7.71 (m, 2H), 8.04-8.15 (m, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.42 (s, 1H).

20

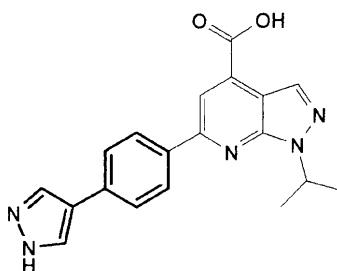
【0746】

中間体 82

1 - (1 - メチルエチル) - 6 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル] - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸

【0747】

【化227】



30

【0748】

5 mL マイクロ波バイアルに、エチル 6 - (4 - ブロモフェニル) - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキシラート (80 mg、0.206 mmol)、4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール (56.0 mg、0.288 mmol)、1, 4 - ジオキサン (2 mL) および炭酸ナトリウム (0.206 mL、0.412 mmol) を加え、混合物を窒素で 10 分間脱気した。次に、PdP (Ph₃)₄ (19.05 mg、0.016 mmol) を加え、バイアルを密閉した。反応混合物を、120 °C で一晩照射 (マイクロ波) した。反応混合物をろ過し、真空中で濃縮した。残渣を、逆相 HPLC を使用して精製し、25 mg (35 %) の生成物を得た。LCMS E-S (M+H) = 348.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.58 (d, J=6.8 Hz, 6H), 5.38 (quin, J=6.6 Hz, 1H), 7.81 (

40

50

d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 2H), 8.14–8.30 (m, 4H), 8.36 (s, 1H)

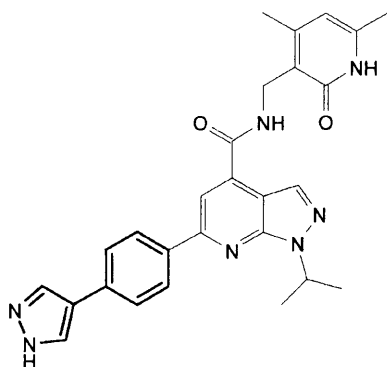
【0749】

実施例120

N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]
-1-(1-メチルエチル)-6-[4-(1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]
-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-カルボキサミド

【0750】

【化228】



10

【0751】

1-(1-メチルエチル)-6-[4-(1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]-
1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-カルボン酸 (20 mg、0.058 mmol)、
DMSO (1 mL)、3-(アミノメチル)-4,6-ジメチル-2(1H)-ピ
リジノン (16.29 mg、0.086 mmol)、N-メチルモルホリン (0.025
mL、0.230 mmol)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール (15.6
7 mg、0.115 mmol) および EDC (22.07 mg、0.115 mmol) を
使用して、標題化合物を、実施例109に記載した方法と同じ方法で調製した。最終生成
物を、12 mg (43%) 回収した。LCMS E-S ($M+H$) = 482.0. ^1H
NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.56 (d, $J = 6.4 \text{ Hz}$,
6H), 2.14 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 4.42 (d, $J = 4.8 \text{ Hz}$,
2H) 5.27–5.47 (m, 1H), 5.91 (s, 1H), 7.79 (d, $J =$
8.3 Hz, 2H), 8.04 (br. s., 1H), 8.15–8.21 (m, 1H)
, 8.27 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 2H), 8.35–8.42 (m, 1H), 8.99
(t, $J = 4.8 \text{ Hz}$, 1H), 11.58 (br. s., 3H).

20

30

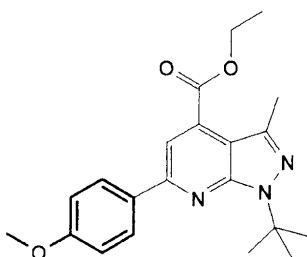
【0752】

中間体83

エチル 1-(1,1-ジメチルエチル)-3-メチル-6-[4-(メチルオキシ)フェ
ニル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-カルボキシレート

【0753】

【化229】



40

【0754】

エチル 4-[4-(メチルオキシ)フェニル]-2,4-ジオキソブタノアート (32

50

7 mg、1.305 mmol)、ベンゼン (8 mL)、1-(1,1-ジメチルエチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-アミン (200 mg、1.305 mmol)、および酢酸 (2 mL) を使用して、標題化合物を、中間体 61 に対して記載した方法と同じ方法で調製した。粗生成物を、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離液: 0~100% EtOAc/ヘキサン) を使用して精製し、0.41 g (85%) の生成物を得た。LCMS E-S (M+H) = 368.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.81 (s, 9H), 2.55 (s, 3H), 7.11 (d, J = 8.84 Hz, 2H), 7.89 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.84 Hz, 2H)。

【0755】

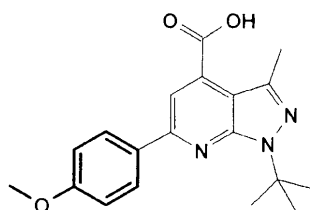
10

中間体 84

1-(1,1-ジメチルエチル)-3-メチル-6-[4-(メチルオキシ)フェニル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-カルボン酸

【0756】

【化230】



20

【0757】

エチル 1-(1,1-ジメチルエチル)-3-メチル-6-[4-(メチルオキシ)フェニル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-カルボキシレート (400 mg、1.089 mmol)、3N 水酸化ナトリウム (1.814 mL、5.44 mmol)、および EtOH (6 mL) を使用して、標題化合物を、中間体 75 に対して記載した方法と同じ方法で調製した。生成物を 347 mg (94%) 回収した。LCMS E-S (M+H) = 340.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.81 (s, 9H), 2.55 (s, 3H), 7.11 (d, J = 8.84 Hz, 2H), 7.89 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.84 Hz, 2H)。

30

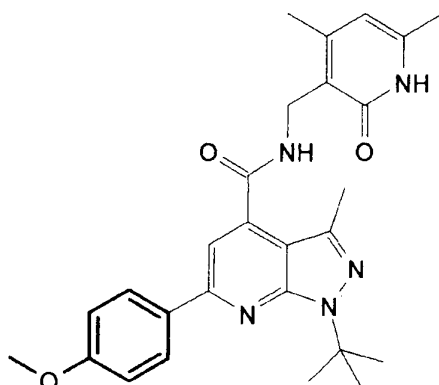
【0758】

実施例 121

1-(1,1-ジメチルエチル)-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-3-メチル-6-[4-(メチルオキシ)フェニル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-カルボキサミド

【0759】

【化231】



40

【0760】

50

DMSO (1 mL) 中の 1 - (1, 1 - ジメチルエチル) - 3 - メチル - 6 - [4 - (メチルオキシ) フェニル] - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸 (70 mg, 0.206 mmol) の溶液に、3 - (アミノメチル) - 4, 6 - ジメチル - 2 (1H) - ピリジノン (19.10 mg, 0.101 mmol)、N - メチルモルホリン (0.030 mL, 0.270 mmol)、1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール (18.37 mg, 0.135 mmol) および EDC (25.9 mg, 0.135 mmol) を加え、混合物を一晩室温で攪拌した。反応混合物を、水 (10 mL) でクエンチし、10 分間攪拌し、ろ過した。内容物を、高真空下で乾燥し、71 mg (71%) 回収した。LCMS E - S (M+H) = 474. 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.79 (s, 9H), 2.12 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 3.33 (s, 1H), 4.38 (d, J = 4.80 Hz, 2H), 5.88 (s, 1H), 7.10 (d, J = 8.84 Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.84 Hz, 2H), 8.70 (s, 1H), 11.53 (s, 1H).

10

【0761】

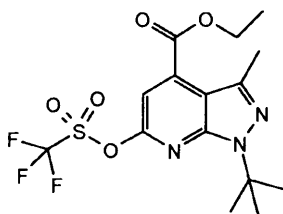
中間体 85

エチル 1 - (1, 1 - ジメチルエチル) - 3 - メチル - 6 - { [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ} - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキシラート

【0762】

20

【化232】



【0763】

トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (0.457 mL, 2.70 mmol) を、ピリジン (10 mL) 中のエチル 1 - (1, 1 - ジメチルエチル) - 3 - メチル - 6 - オキシ - 6, 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキシラート (500 mg, 1.803 mmol) の溶液に滴下して加え、反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。内容物を EtOAc で希釈し、飽和 NaHCO₃ で洗浄し、次にブラインで洗浄した。有機層を MgSO₄ で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。粗残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー (0% ~ 100% DCM:Hex) によって精製し、最終生成物を固体 670 mg (91%) として得た。LCMS E - S (M+H) = 410. 0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.38 (t, J = 7.07 Hz, 3H), 1.71 (s, 9H), 2.58 (s, 3H), 4.46 (q, J = 7.07 Hz, 2H), 7.63 (s, 1H).

30

40

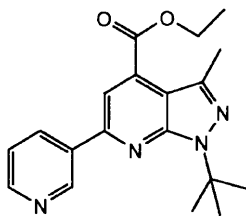
【0764】

中間体 86

エチル 1 - (1, 1 - ジメチルエチル) - 3 - メチル - 6 - (3 - ピリジニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキシラート

【0765】

【化 2 3 3】



【0766】

エチル 1 - (1, 1 - ジメチルエチル) - 3 - メチル - 6 - { [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ} - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキシラート (100 mg、0.244 mmol)、3 - ピリジニルボロン酸 (39.0 mg、0.318 mmol)、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (1 mL) および 1, 4 - ジオキサン (3 mL) を、窒素で脱気し (10 分)、続いて PdCl₂ (dppf) - CH₂Cl₂ 付加物 (9.97 mg、0.012 mmol) を加えた。密閉した混合物を、120℃で40分間照射 (マイクロ波) した。反応混合物を EtOAc で希釈し、ろ過した。ろ液を真空中で濃縮し、粗残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー (0~100% EtOAc/ヘキサン) によって精製した。最終生成物を、固体 72 mg (87%) として回収した。LCMS E-S (M+H) = 339.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.46-1.57 (m, 3H), 1.90 (s, 9H), 2.72 (s, 3H), 4.45-4.64 (m, 2H), 7.47 (dd, J=8.08, 4.80 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.46 (dt, J=8.08, 2.02 Hz, 1H), 8.72 (dd, J=4.80, 1.52 Hz, 1H), 9.43 (d, J=1.52 Hz, 1H).

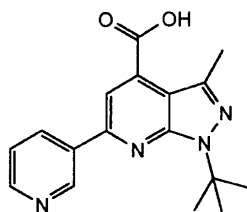
【0767】

中間体 87

1 - (1, 1 - ジメチルエチル) - 3 - メチル - 6 - (3 - ピリジニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸

【0768】

【化 2 3 4】



【0769】

エチル 1 - (1, 1 - ジメチルエチル) - 3 - メチル - 6 - (3 - ピリジニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキシラート (68 mg、0.201 mmol) を、エタノール (2 mL) 中に懸濁し、続いて水酸化ナトリウム (0.335 mL、1.005 mmol) を加えた。混合物を室温で2.5時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を、水 (1 mL) で希釈し、1 N HCl を使用して pH 3 に酸性化した。沈殿物をろ過によって回収し、さらに高真空下で乾燥し、生成物を HCl 塩 60 mg (86%) として得た。LCMS E-S (M+H) = 311.5. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.82 (s, 9H), 2.60 (s, 3H), 7.60 (dd, J=7.96, 4.67 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.57 (dt, J=8.34, 1.89 Hz, 1H), 8.70 (dd, J=4.80, 1.52 Hz, 1H), 9.39 (d, J=1.52 Hz, 1H), 14.03 (br. s., 1H).

10

20

30

40

50

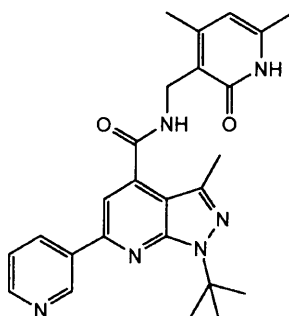
【0770】

実施例122

1 - (1, 1 - ジメチルエチル) - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 3 - メチル - 6 - (3 - ピリジニル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド.

【0771】

【化235】



10

【0772】

1 - (1, 1 - ジメチルエチル) - 3 - メチル - 6 - [3 - ピリジニル] - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸 (58 mg, 0.167 mmol)、3 - (アミノメチル) - 4, 6 - ジメチル - 2 (1H) - ピリジノン (47 mg, 0.251 mmol)、N - メチルモルホリン (0.092 mL, 0.836 mmol)、1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール (46 mg, 0.334 mmol)、EDC (64 mg, 0.334 mmol)、および DMSO (1 mL) を使用して、標題化合物を、実施例121に記載した方法と同じ方法で調製した。生成物を73 mg (96%) 回収した。LCMS E-S (M+H) = 445. 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.81 (s, 9H), 2.12 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 4.39 (d, J = 5.05 Hz, 2H), 5.89 (s, 1H), 7.59 (dd, J = 8.08, 4.80 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.55 (dt, J = 8.15, 1.86 Hz, 1H), 8.68 (dd, J = 4.80, 1.52 Hz, 1H), 8.74 (t, J = 5.05 Hz, 1H) 9.38 (d, J = 1.77 Hz, 1H), 11.54 (s, 1H).

20

30

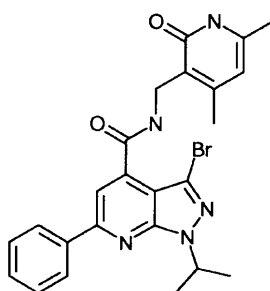
【0773】

実施例123

3 - ブロモ - N - [(4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - フェニル - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド

【0774】

【化236】



40

【0775】

3 - ブロモ - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - フェニル - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸 (93 mg, 0.258 mmol)、3 - (アミノメチル)

50

- 4, 6 - ジメチル - 2 (1H) - ピリジノン塩酸塩 (64 mg、0.336 mmol)、HOBT (60 mg、0.387 mmol) および EDC (74 mg、0.387 mmol) を、DMSO (14 mL) に懸濁し、室温で 10 分間攪拌し、その後 DIEA (0.9 mL、5.16 mmol) を加えた。2 時間攪拌した後、4 - メチルモルホリン (1 mL、9.04 mmol) を加えた。反応混合物を、まず室温で 21 時間攪拌し、次に 80 °C (アルミニウム加熱ブロック) で 31 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷やし、次に水 (100 mL) および 1N Na₂CO₃ (8 mL) の冷たい、弱塩基性の溶液 (pH ~ 8 ~ 10) を滴下して加えた。20 分間攪拌した後、内容物を EtOAc (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、濃縮して残渣にした。粗残渣を 10% MeOH / DCM に溶かし、シリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: 10 ~ 95% 勾配 EtOAc / ヘキサン、次いで 10% (5% NH₄OH / MeOH) / DCM および EtOAc、10 ~ 90% 勾配) によって精製した。生成物を、オフホワイト色の固体 (35 mg、27%) として回収した。LCMS E-S (M+H) = 494.1 / 496.0. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 11.58 (br. s., 1H), 8.11 (dd, J = 1.89, 7.71 Hz, 2H), 7.68 (br. s., 1H), 7.60 (br. s., 1H), 7.44 - 7.53 (m, 3H), 5.92 (s, 1H), 5.42 (quin, J = 6.69 Hz, 1H), 4.63 (br. s., 1H), 2.41 (br. s., 3H), 2.11 (br. s., 3H), 1.62 (d, J = 6.57 Hz, 6H).

10

【0776】

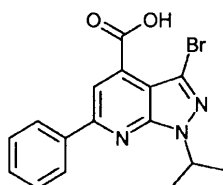
20

中間体 88

3 - ブロモ - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - フェニル - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸

【0777】

【化237】



30

【0778】

エチル 3 - ブロモ - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - フェニル - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキシレート (112 mg、0.288 mmol) を、THF (0.5 mL) およびエタノール (1.5 mL) に懸濁し、続いて 3N NaOH (150 μL、0.433 mmol) を加えた。反応混合物を、55 °C で 3 時間攪拌し、次に室温に冷やした。反応混合物を水 (1.5 mL) で希釈し、氷浴で冷やし、1N HCl を滴下して酸性化した。混合物を、EtOAc で抽出した。有機層を分離し、真空下で濃縮し、高真空で 3 時間乾燥した固体を得た。生成物を、黄白色の固体 (93.6 mg、90%) として得た。LCMS E-S (M+H) = 360.0 / 362.2. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.22 (dd, J = 1.52, 8.08 Hz, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.48 - 7.59 (m, 3H), 5.47 (quin, J = 6.76 Hz, 1H), 1.63 (d, J = 6.82 Hz, 6H)

40

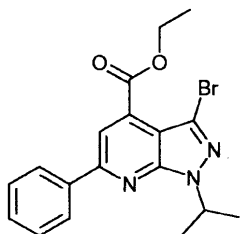
【0779】

中間体 89

エチル 3 - ブロモ - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - フェニル - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキシレート

【0780】

【化 2 3 8】



【0781】

エチル 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - フェニル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキシラート (120 mg、0.388 mmol) を、酢酸 (2 mL) に懸濁し、続いて臭素 (26 μ L、0.504 mmol) を加えた。反応混合物を 80 $^{\circ}$ C で加熱しながら攪拌した。1 時間後、臭素 (26 μ L、0.504 mmol) を再び加え、反応混合物を、80 $^{\circ}$ C でさらに 2 時間加熱した。室温に冷やした後、溶液を、重炭酸ナトリウム (6 mL) の飽和水溶液に加え、ジクロロメタン (2 $\times$ 10 mL) で抽出した。合わせた有機層を、真空下で濃縮した。粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー (溶離液 : EtOAc / ヘキサン、0 ~ 50 % 勾配) によって精製した。生成物を、白色の粉末 (112 mg、74 %) として回収した。LCMS E - S (M + H) = 388.0 / 390.2. ^{1} H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) δ 8.18 (dd, J = 1.52, 8.08 Hz, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.48 - 7.58 (m, 3H), 5.47 (quin, J = 6.76 Hz, 1H), 4.58 (q, J = 7.16 Hz, 2H), 1.65 (d, J = 6.82 Hz, 6H), 1.52 (t, J = 7.20 Hz, 3H).

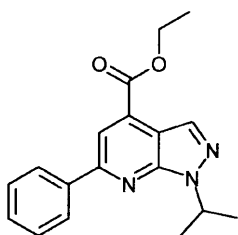
【0782】

中間体 90

エチル 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - フェニル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキシラート

【0783】

【化 2 3 9】



【0784】

エチル 2, 4 - ジオキソ - 4 - フェニルブタノアート (5 g、22.7 mmol)、1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - アミン (2.84 g、22.7 mmol)、ベンゼン (70 mL)、および酢酸 (44 mL) を使用して、標題化合物を、中間体 61 に対して記載した方法と同じ方法で調製した。粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー (溶離液 : 0 ~ 100 % EtOAc / ヘキサン) によって精製し、黄白色の固体として 6.72 g (95 %) 得た。LCMS E - S (M + H) = 310.5. ^{1} H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ 8.39 (s, 1H), 8.17 - 8.28 (m, 3H), 7.49 - 7.64 (m, 3H), 5.38 (quin, J = 6.69 Hz, 1H), 4.49 (q, J = 7.07 Hz, 2H), 1.57 (d, J = 6.57 Hz, 6H), 1.44 (t, 3H).

【0785】

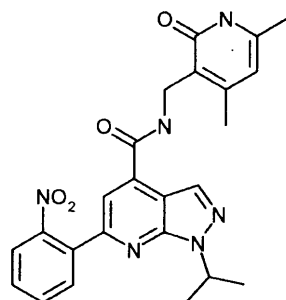
実施例 124

N - [(4 , 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル) メチル

] - 1 - (1 - メチルエチル) - 6 - (2 - ニトロフェニル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミド

【0786】

【化240】



10

【0787】

1 - (1 - メチルエチル) - 3 - ニトロ - 6 - フェニル - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸 (24 mg、0.074 mmol)、3 - (アミノメチル) - 4, 6 - ジメチル - 2 (1H) - ピリジノン塩酸塩 (18 mg、0.096 mmol)、HOAT (17 mg、0.110 mmol) および EDC (21 mg、0.110 mmol) を、DMSO (800 μ L) に懸濁し、反応混合物を室温で攪拌した。次に、4 - メチルモルホリン (41 μ L、0.368 mmol) を加え、反応を室温で16時間攪拌した。反応混合物を、水 (3 mL) および 1N Na_2CO_3 (0.5 mL) の冷たい、弱塩基性の溶液 (pH $\sim$ 8 $\sim$ 10) を滴下して加えた。20分間攪拌した後、沈殿した固体を、真空ろ過によって回収し、水で洗浄した。固体を、高真空で (72時間) 乾燥した。生成物を、オフホワイト色粉末 (28 mg、82%) として回収した。LCMS E^+ (M+H) = 461. 1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.01 (br. s., 1H), 8.42 (s, 1H), 8.02 (ddd, J=1.14, 4.99, 7.77 Hz, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.86 (td, J=1.26, 7.58 Hz, 1H), 7.72-7.77 (m, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.04 (quin, J=6.69 Hz, 1H), 4.41 (d, J=4.55 Hz, 1H), 3.34 (s, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.49 (d, J=6.57 Hz, 6H).

20

30

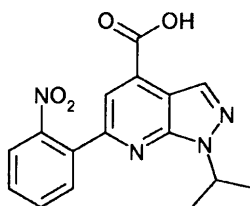
【0788】

中間体91

1 - (1 - メチルエチル) - 6 - (2 - ニトロフェニル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸

【0789】

【化241】



40

【0790】

エチル 1 - (1 - メチルエチル) - 3 - ニトロ - 6 - フェニル - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキシラートを、THF (0.5 mL) およびエタノール (1 mL) に懸濁し、続いて 3N NaOH 水溶液 (50 μ L) を加えた。反応混合物を 55 $^{\circ}\text{C}$ で1時間加熱し、次に室温に冷やした。揮発性物質を真空下で除去し、残渣を水 (1.5 mL) に溶かした。反応混合物を氷浴で冷やし、1N HCl を滴下して加えること

50

によって酸性化した。20分間攪拌した後、沈殿した固体を、真空ろ過によって回収し、一晩16時間高真空下で乾燥した。生成物を、白色の固体(24.5mg、76%)として回収した。LCMS E-S (M+H) = 327.2. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 14.14 (br. s., 1H), 8.43 (s, 1H), 8.04 (dd, J = 1.14, 7.96 Hz, 1H), 7.98–8.02 (m, J = 1.26 Hz, 2H), 7.86 (td, J = 1.26, 7.58 Hz, 1H), 7.72–7.80 (m, 1H), 5.09 (qd, J = 6.57, 6.74 Hz, 1H), 1.51 (d, J = 6.57 Hz, 6H).

【0791】

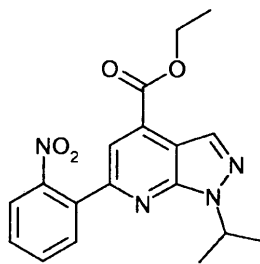
中間体92

10

エチル1-(1-メチルエチル)-6-(2-ニトロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-カルボキシレート

【0792】

【化242】



20

【0793】

エチル1-(1-メチルエチル)-6-フェニル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-カルボキシレート(120mg、0.388mmol)を濃硝酸(1.7mL)に溶かし、続いて濃硫酸(0.200mL)を加え、反応混合物を室温で攪拌した。40分後、反応混合物を氷浴で冷やし、攪拌しながら水(3mL)で希釈し、次にゆっくりと飽和 Na_2CO_3 (1mL)で希釈した。反応混合物を、EtOAc(2×6mL)で抽出した。合わせた有機層を真空下で濃縮し、粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー(溶離液: EtOAc/ヘキサン、0~70%勾配)によって精製した。生成物を、白色の固体(35mg、26%)として回収した。LCMS E-S (M+H) = 355.2. ^1H NMR (400MHz, クロロホルム- d) δ 8.46 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.94 (dd, J = 1.14, 7.96 Hz, 1H), 7.76–7.81 (m, 1H), 7.73 (td, J = 1.26, 7.58 Hz, 1H), 7.59–7.66 (m, 1H), 5.25 (ddd, J = 6.57, 6.69, 13.52 Hz, 1H), 4.51–4.59 (m, 2H), 1.61 (d, J = 6.82 Hz, 6H), 1.52 (t, J = 7.07 Hz, 3H).

30

【0794】

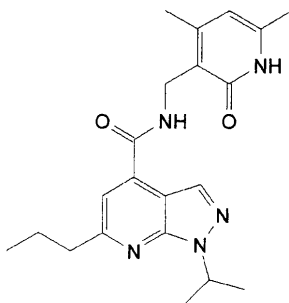
実施例125

N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)メチル]-1-(1-メチルエチル)-6-プロピル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-カルボキサミド

40

【0795】

【化 2 4 3】



10

【0 7 9 6】

1 - (1 - メチルエチル) - 6 - プロピル - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸 (70 mg、0.283 mmol)、DMSO (3 mL)、3 - (アミノメチル) - 4, 6 - ジメチル - 2 (1H) - ピリジノン (80 mg、0.425 mmol)、N - メチルモルホリン (0.124 mL、1.132 mmol)、1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール (77 mg、0.566 mmol)、および EDC (109 mg、0.566 mmol) を使用して、標題化合物を、実施例 109 に記載した方法と同じ方法で調製した。回収した固体を、水およびメタノールで洗浄し、高真空下で乾燥し、73 mg (68%) の生成物を得た。LCMS E - S (M+H) = 382.3¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.82 - 1.10 (m, 3H), 1.48 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.77 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.85 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.36 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 5.20 (m, 1H), 5.90 (s, 1H), 7.38 - 7.58 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.73 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 11.57 (br. s., 1H).

20

【0 7 9 7】

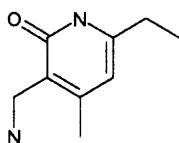
中間体 93

3 - (アミノメチル) - 6 - エチル - 4 - メチル - 2 (1H) - ピリジノン

【0 7 9 8】

30

【化 2 4 4】



【0 7 9 9】

工程 1

2, 4 - ヘキサノン (2.283 g、20 mmol) およびシアノアセトアミド (1.682 g、20.00 mmol) を、エタノール (20 mL) に加えた。内容物は、初めは不均一であったが、約 70 °C に近づくにつれ徐々に溶けた。次に、ピペリジン (1.976 mL、20.00 mmol) を加え、暖めて還流しながら攪拌した。30 分後、不均一な内容物を熱から外し、室温に冷やしながら攪拌した。内容物を真空下でろ過し、淡い黄色がかった色の固体および黄色のろ液を得た。回収した固体ろ過ケーキを、多量に水で洗浄し、黄色を除いた。最終生成物を、細かい白色の結晶性固体 (乾燥後 1.66 g) を回収した。LCMS E - S (M+H) = 163.2¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.34 (t, J = 7.58 Hz, 3H) 2.47 (s, 3H) 2.71 (q, J = 7.58 Hz, 2H), 6.12 (s, 1H).

40

【0 8 0 0】

工程 2

50

メタノール（50 mL）中の6-エチル-4-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボニトリル（1.462 g、9.01 mmol）の、0℃に冷やした攪拌した溶液に、ジ-tertブトキシカルボニル無水物（4.19 mL、18.03 mmol）および塩化ニッケル（II）・六水和物（0.214 g、0.901 mmol）を加えた。水素化ホウ素ナトリウム（2.387 g、63.1 mmol）を、小分けにして30分かけて加え、次に混合物を室温に暖め、一晩攪拌した。追加の水素化ホウ素ナトリウム（2.387 g、63.1 mmol）を加え、反応を再び一晩攪拌した。ジエチレントリアミン（0.979 mL、9.01 mmol）を加え、反応混合物を、30分間室温で攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を酢酸エチル（20 mL）に溶かし、重炭酸ナトリウム（2×10 mL）で抽出した。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をクロロホルム（25 mL）に溶かし、TFA（3.47 mL、45.1 mmol）を加えた。反応を50℃に3時間加熱し、次に室温に冷やし、濃縮した。反応混合物を、真空下で濃縮し、粗生成物を、逆相HPLC（溶離液；0～30%勾配 H₂O中ACN、0.1% TFA）によって精製し、標題化合物（TFA塩、1.37 g、収率54.1%）を白色の固体として得た。LC-MS（ES）m/z = 167 [M+H]⁺. ¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ ppm 1.12（t, J = 7.58 Hz, 3H）, 2.20（s, 3H）, 2.44（q, J = 7.58 Hz, 2H）, 3.78–3.83（m, 2H）, 6.01（s, 1H）, 7.75–7.9（br s, 3H）, 11.86（s, 1H）.

10

【0801】

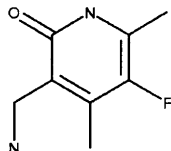
20

中間体94

3-（アミノメチル）-5-フルオロ-4,6-ジメチル-2（1H）-ピリジノン

【0802】

【化245】



30

【0803】

工程1

2,4-ペンタンジオン（12 g、120 mmol）を、重水素化MeCN（39 mL）に懸濁し、そこにセレクトフルオール（Selectfluor）（44.7 g、120 mmol）を一度に加えた。次に、結果として得たペーストを、次に油浴で50℃に加熱した。5分後、発熱がみられ、混合物を油浴から取り出した。次に、混合物を50℃で1時間加熱した。次に、混合物を、室温で16時間寝かせ、次いで真空下で蒸留した。所望の生成物を、40～60℃で10～15トル（torr）にて蒸留し、淡い黄色がかった液体（1.8 mL、1.95 g）として回収した。純度の低い画分（約80%）を、25～35℃で15～20トル（torr）にて蒸留し、淡い黄色がかった液体（3.33 g）として回収した。¹H NMR（400 MHz, アセトニトリル-d₃）δ ppm 2.24（s, 3H）, 2.26（s, 3H）, 5.46（d, J = 48.0 Hz, 1H）.

40

【0804】

工程2

3 mLのEtOH中の3-フルオロ-2,4-ペンタンジオン（247 mg、2.10 mmol）、シアノアセトアミド（176 mg、2.1 mmol、1当量）およびピペリジン（0.21 mL、2.1 mmol、1当量）の混合物を、85℃で16時間加熱し、その結果、透き通っているが暗褐色の溶液を得た。混合物を、真空下で濃縮した。残渣を、2 mLの1N HClに吸収させ、懸濁液を得て、それをろ過した。回収した黄褐色の

50

固体を、真空下で乾燥し、所望の生成物を80mg得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 2.33 (s, 3H), 2.42 (s, 3H).

【0805】

工程3

5-フルオロ-4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボニトリル(1.0g、6.02mmol)を、50mLのHOAcに室温で懸濁し、暗い褐色がかった溶液を得た。NaOAc(1.0g、12.3mmol、2当量)、PtO₂(20mg)および5%Pd/C(1.3g)を、500mLパールボトル(Parr bottle)に詰め、続いて窒素下で若干の酢酸で湿らせた。次に、基質溶液を加え、別の50mLの酢酸で洗い流した。混合物を、40psiの圧力で水素化した。水素圧力の初期降下がり、容器を補充した。混合物を、6時間水素化した。混合物をセライトに通してろ過し、真空下で濃縮し、固体残渣を得て、それを6mLの濃HClに懸濁し、ペーストを得た。ペーストをろ過し、ケーキ(cake)を1mLの濃HClで洗浄した(繰り返し)。ろ液を、真空下で濃縮した。固体残渣を、0.4mLの濃HClおよび6mLのEtOHに懸濁液としてに溶かし、それを冷凍庫に2時間保存し、続いてろ過した。ケーキを、2mLの冷EtOHで洗浄した(繰り返し)。固体を、真空下で室温にて18時間乾燥し、標題化合物をクリーム色の固体(1.03g)として得た。LC-MS (ES)m/z=171 [M+H]⁺、および主要ピーク、154。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm, 2.20 (d, J=3.0 Hz, 3H), 2.22 (d, J=2.0 Hz, 3H), 3.83 (q, J=5.2 Hz, 2H), 7.99 (br. s., 3H), 11.99 (br. s., 1H).

【0806】

アッセイプロトコール

【0807】

パートA 化合物調製

1. 化合物の10mM ストックを、固体から100%DMSO中に調製する。
2. 384ウェルグレイナープレート(Cat# 781280)において、第1列および第13列に化合物をまく。
3. 11段階連続希釈(1:3希釈、第6列および第18列はDMSO対照)をマルチプローブ装置にセットアップする。
4. Hummingbirdを用いて100nLの化合物を希釈プレートから反応プレート(コーニング、384-ウェル、Cat# 3706)へ分注する。

【0808】

パートB 試薬調製

以下の溶液を調製する:

1. 最終濃度で50mM Tris pH8、5mM MgCl₂、4mM DTT、0.00185% Tween-20、および7μg/mL Helaヌクレオソーム(GRITS36431)の2×アッセイバッファーミックスを調整する。
2. アッセイバッファー中、最終酵素濃度が10nMである2×EZH2(GRITS37108)酵素ミックスを調製する。
3. ddH₂O中、最終濃度で0.24μM 非ラベルSAM(シグマ)および0.02μCi/μL ³H-SAM(パーキンエルマー)のラベルおよび非ラベルSAMの2×ミックスを調製する。
4. 5~10滴の濃HClを添加したddH₂O中の500μM SAHクエンチ溶液を調製する。
5. 0.2M クエン酸(pH2.2)中に懸濁した6mg/mL RNA結合SPAビーズ(パーキンエルマー)を調製する。

【0809】

【表 1】

ミックス 1. アッセイバッファーミックス			
試薬	保存液	2x [最終]	[最終]
Tris pH 8	1000 mM	100 mM	50 mM
MgCl ₂	1000 mM	10 mM	5 mM
DTT	1000 mM	8 mM	4 mM
Tween-20	1%	0.0037%	0.00185%
Hela ヌクレオソーム	492 µg/ml	14 µg/ml	7 µg/ml
ddH ₂ O 中			

10

20

【表 2】

ミックス 2. 酵素ミックス			
試薬	保存液	2x [最終]	[最終]
EZH2 GRITS37108	1351 nM	20 nM	10 nM
ミックス 1 バッファー中			

30

40

【表 3】

ミックス 3. SAM 基質ミックス, 500 nM 全 SAM			
試薬	保存液	2x [最終]	[最終]
非ラベル SAM	100 μ M	0.48 μ M	0.24 μ M
^3H -SAM 78 Ci/mmol	0.55 $\mu\text{Ci}/\mu\text{L}$	0.04 $\mu\text{Ci}/\mu\text{L}$	0.02 $\mu\text{Ci}/\mu\text{L}$
DMSO	100%	2%	1%
ddH ₂ O 中			

※アッセイは、SAMおよびヌクレオソームの見かけの基質K_mで実施した。

【0810】

パートC 384 - ウェルコーニングプレートでのアッセイ反応

100 nLの化合物を分注した反応プレートにて

1. 5 μ Lの酵素を含まない対照（アッセイバッファーマックス）をプレートの第18列に分注する。

2. 5 μ Lの酵素ミックスをプレートの残りのウェルに分注する。混合するためにプレートを遠心し、室温で30分間インキュベーションする。

3. 5 μ Lの基質ミックスをすべてのウェルに分注し、反応を開始させる。混合するためにプレートを遠心し、室温で2時間インキュベーションする。

4. 10 μ Lの500 μ M SAH溶液（最終濃度250 μ M）で反応を停止させる。

5. 0.2 Mクエン酸（pH 2.2）中に調製した6 mg/mL RNA結合SPAビーズ10 μ Lをエボリュション装置を用いて分注する。プレートに添加する間は、ビーズを絶え間なく攪拌し、ビーズが沈殿するのを防ぐ。

6. パーキンエルマートップシールでプレートをシールして、室温で少なくとも30分間プレート中でビーズを平衡化させる。

7. プレートを>2000 rpm（657 rcf）で1分間遠心する。少なくとも5時間のインキュベーションの後にプレートをマイクロベータ（Microbeta）で読み取る。プレートは即座に読み取られ、シグナルは経時的に増大する。

試薬の添加は、手作業または自動液体取り扱い装置を用いて行うことができる。

※このアッセイの最終DMSO濃度は1%である。

※陽性対照が第6列；陰性対照が第18列である。

※化合物の最終開始濃度は100 μ Mである。

【0811】

パートD データ分析

結果は、GraFitデータ分析プログラム（Erithacus Software Ltd, P.O. Bos 274, Horley, Surrey UK; www.erithacus.com）の2パラメータIC₅₀を用いて分析した。

【0812】

上記のいくつかの実施例の化合物は以下のIC₅₀データを与えた：実施例1、475；実施例2、806；実施例4、116；実施例5、705；実施例6、695；実施例

7、1296；実施例8、167；実施例9、1309；実施例10、569；実施例11、18；実施例12、55；実施例13、55；実施例14、735；実施例15、179；実施例16、105；実施例17、2591；実施例18、40；実施例19、3372；実施例20、4647；実施例21、1040；実施例22、1362；実施例23、1428；実施例24、873；実施例25、685；実施例26、673；実施例27、24；実施例28、348；実施例29、234；実施例30、154；実施例31、232；実施例32、856；実施例33、70；実施例35、673；実施例36、924；実施例37、1095；実施例38、392；実施例41、86；実施例42、56；実施例43、204；実施例44、74；実施例45、248；実施例46、128；実施例47、88；実施例48、198；実施例49、115；実施例50、81；実施例51、161；実施例53、436；実施例54、514；実施例55、260；実施例56、2111；実施例57、784；実施例58、78；実施例59、155；実施例60、198；実施例61、112；実施例62、581；実施例63、96；実施例64、79；実施例65、55；実施例66、81；実施例67、58；実施例68、76；実施例69、25；実施例70、1893；実施例71、402；実施例72、171；実施例73、533；実施例74、151；実施例75、131；実施例76、82；実施例77、52；実施例78、43；実施例79、140；実施例80、71；実施例81、30；実施例82、108；実施例83、43；実施例84、99；実施例85、31；実施例86、142；実施例87、18；実施例88、52；実施例89、67；実施例90、173；実施例92、76；実施例93、83；実施例94、103；実施例95、489；実施例96、57；実施例97、55；実施例99、25044；実施例100、5747；実施例103、373；実施例105、315；実施例106、119；実施例107、75；実施例109、207；実施例110、231；実施例111、367；実施例112、693；実施例113、248；実施例114、199；実施例117、190；実施例118、273；実施例119、333；実施例120、270；実施例121、407；実施例122、153；実施例123、218；実施例124、1052；実施例125、2164。

【0813】

この表の値は、ある一時点（single-point-in-time）での値であり、アッセイを繰り返すと、いかなるテストランおよび化合物に対しても多少異なる値を示した。

【0814】

本発明の化合物は、上記の通りに用いられ、適切に通常の科学的医学的プラクティスに沿って用いられるならば、許容できない不都合な効果を有するとは考えられない。

【0815】

前述の例は、本発明を例示して説明するために提供されたものであり、決して本発明を限定することを意図していない。発明者に留保されることは、請求項を参照することによって見出すことができる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K	31/5377	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1
C 0 7 D	471/04	(2006.01)	C 0 7 D 471/04 1 0 6 C
C 0 7 D	519/00	(2006.01)	C 0 7 D 471/04 C S P
			C 0 7 D 519/00 3 1 1

- (74)代理人 100111730
弁理士 伊藤 武泰
- (74)代理人 100173185
弁理士 森田 裕
- (72)発明者 ジョエル、ロレーヌ、バーゲス
アメリカ合衆国ペンシルバニア州、カレッジビル、サウス、カレッジビル、ロード、1 2 5 0
- (72)発明者 ニール、ジョンソン
アメリカ合衆国ペンシルバニア州、カレッジビル、サウス、カレッジビル、ロード、1 2 5 0
- (72)発明者 スティーブン、ディー、ナイト
アメリカ合衆国ペンシルバニア州、カレッジビル、サウス、カレッジビル、ロード、1 2 5 0
- (72)発明者 ルイス、ラフランクス
アメリカ合衆国ペンシルバニア州、カレッジビル、サウス、カレッジビル、ロード、1 2 5 0
- (72)発明者 ウィリアム、エイチ、ミラー
アメリカ合衆国ペンシルバニア州、カレッジビル、サウス、カレッジビル、ロード、1 2 5 0
- (72)発明者 ケネス、ニューランダー
アメリカ合衆国ペンシルバニア州、カレッジビル、サウス、カレッジビル、ロード、1 2 5 0
- (72)発明者 スチューアート、ロメルル
アメリカ合衆国ペンシルバニア州、カレッジビル、サウス、カレッジビル、ロード、1 2 5 0
- (72)発明者 ミーガン、ビー、ラウス
アメリカ合衆国ペンシルバニア州、カレッジビル、サウス、カレッジビル、ロード、1 2 5 0
- (72)発明者 シンロン、ティアン
アメリカ合衆国ペンシルバニア州、カレッジビル、サウス、カレッジビル、ロード、1 2 5 0
- (72)発明者 シャラド、クマール、ベルマ
アメリカ合衆国ペンシルバニア州、カレッジビル、サウス、カレッジビル、ロード、1 2 5 0
- (72)発明者 ドミニク、スアレズ
アメリカ合衆国ペンシルバニア州、カレッジビル、サウス、カレッジビル、ロード、1 2 5 0

審査官 山本 昌広

- (56)参考文献 米国特許出願公開第2010/0113415 (US, A1)
特表2009-503037 (JP, A)
特表2009-535393 (JP, A)
国際公開第2009/134666 (WO, A1)
REGISTRY(STN)[online], 2007年 6月25日, CAS登録番号 938921-19-8
REGISTRY(STN)[online], 2007年 6月25日, CAS登録番号 938791-00-5
REGISTRY(STN)[online], 2007年 6月24日, CAS登録番号 938763-52-1
REGISTRY(STN)[online], 2007年 6月22日, CAS登録番号 938431-72-2
REGISTRY(STN)[online], 2007年 4月13日, CAS登録番号 930030-63-0
REGISTRY(STN)[online], 2007年 3月 1日, CAS登録番号 923894-97-7

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 3 1 / 8 0

A 6 1 P 3 5 / 0 0 - 3 5 / 0 4

A 6 1 P 4 3 / 0 0

C 0 7 D 4 7 1 / 0 0 - 4 7 1 / 2 2

C 0 7 D 5 1 9 / 0 0 - 5 1 9 / 0 6

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)