

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7261801号
(P7261801)

(45)発行日 令和5年4月20日(2023.4.20)

(24)登録日 令和5年4月12日(2023.4.12)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K 31/437 (2006.01) A 6 1 K 31/437
 A 6 1 K 31/444 (2006.01) A 6 1 K 31/444
 A 6 1 K 31/497 (2006.01) A 6 1 K 31/497
 A 6 1 K 31/506 (2006.01) A 6 1 K 31/506
 A 6 1 K 45/00 (2006.01) A 6 1 K 45/00

請求項の数 16 (全245頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2020-531953(P2020-531953)
 (86)(22)出願日 平成30年12月12日(2018.12.12)
 (65)公表番号 特表2021-506775(P2021-506775
 A)
 (43)公表日 令和3年2月22日(2021.2.22)
 (86)国際出願番号 PCT/EP2018/084432
 (87)国際公開番号 WO2019/115566
 (87)国際公開日 令和1年6月20日(2019.6.20)
 審査請求日 令和3年12月10日(2021.12.10)
 (31)優先権主張番号 PA201700708
 (32)優先日 平成29年12月14日(2017.12.14)
 (33)優先権主張国・地域又は機関
 デンマーク(DK)

(73)特許権者 591143065
 ハー・ルンドベック・アクチエゼルスカ
 ベット
 デンマーク国, 2 5 0 0 バルビー, オ
 ッティリアベエイ, 9
 (74)代理人 100092783
 弁理士 小林 浩
 (74)代理人 100120134
 弁理士 大森 規雄
 (74)代理人 100156476
 弁理士 潮 太朗
 (74)代理人 100104282
 弁理士 鈴木 康仁
 (72)発明者 ケーラー, ジャン
 デンマーク国, 2 5 0 0 バルビー, オ
 最終頁に続く

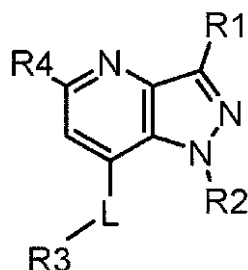
(54)【発明の名称】 1 H-ピラゾロ [4, 3 - B] ピリジンの投与を含む併用治療

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

1) 式 (I)

【化 1】



(I)

(式中、

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

R 2 は、メチル、フッ素、ヒドロキシ、シアノ及びメトキシからなる群から選択される

1つ又は複数の置換基で任意選択的に1回又は複数回置換され得る直鎖状又は分岐状C₁～C₈アルキル、飽和単環式C₃～C₈シクロアルキル、オキセタニル、テトラヒドロフランニル及びテトラヒドロピラニルからなる群から選択され；

R₃は、ハロゲン、シアノ、C₁～C₃アルキル、C₁～C₃フルオロアルキル、C₁～C₃フルオロアルコキシ及びC₁～C₃アルコキシからなる群から選択される1つ又は複数の置換基で任意選択的に1回又は複数回置換され得るフェニル、ピリドニル、ピリジニル、ピリミジニル又はピラジニルで置換されたメチルであるか；又は

R₃は、ハロゲン、シアノ、C₁～C₃アルキル、C₁～C₃フルオロアルキル、C₁～C₃フルオロアルコキシ及びC₁～C₃アルコキシから選択される1つ又は複数の置換基で任意選択的に置換される5員ヘテロアリールで置換されたメチルであるか；又は

R₃は、ハロゲン、シアノ、C₁～C₃アルキル、C₁～C₃フルオロアルキル、C₁～C₃フルオロアルコキシ及びC₁～C₃アルコキシからなる群から選択される1つ又は複数の置換基で任意選択的に1回又は複数回置換され得るフェニル、ピリドニル、ピリジニル、ピリミジニル又はピラジニルで置換されたエチルであるか；又は

R₃は、ハロゲン、シアノ、C₁～C₃アルキル、C₁～C₃フルオロアルキル、C₁～C₃フルオロアルコキシ及びC₁～C₃アルコキシから選択される1つ又は複数の置換基で任意選択的に置換される5員ヘテロアリールで置換されたエチルであるか；又は

Lは、CH₂であり、且つR₃は、ハロゲン、シアノ、C₁～C₃アルキル、C₁～C₃フルオロアルキル、C₁～C₃フルオロアルコキシ及びC₁～C₃アルコキシからなる群から選択される1つ又は複数の置換基で任意選択的に1回又は複数回置換され得るフェニル、ピリドニル、ピリジニル、ピリミジニル又はピラジニルで置換されるNHであるか；又は

Lは、CH₂であり、且つR₃は、ハロゲン、シアノ、C₁～C₃アルキル、C₁～C₃フルオロアルキル、C₁～C₃フルオロアルコキシ及びC₁～C₃アルコキシから選択される1つ又は複数の置換基で任意選択的に置換される5員ヘテロアリールで置換されるNHであり；

R₄は、ハロゲン、シアノ、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄フルオロアルキル、C₁～C₄ジウテリオアルキル、C₁～C₃フルオロアルコキシ、シクロプロピルオキシ、C₁～C₃アルコキシ、C₁～C₃ジウテリオアルコキシ及び-N-R₅R₆からなる群から選択される1つ又は複数の置換基で任意選択的に1回又は複数回置換され得るフェニル、ピリジニル又はピリドニルであり、R₅及びR₆は、それぞれ独立して、H、C₁～C₃アルキル及びC₁～C₃ジウテリオアルキルから選択されるか；又は

R₄は、ハロゲン、シアノ、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄フルオロアルキル、C₁～C₄ジウテリオアルキル、C₁～C₃フルオロアルコキシ、シクロプロピルオキシ、C₁～C₃アルコキシ、C₁～C₃ジウテリオアルコキシ及び-N-R₅R₆から選択される1つ又は複数の置換基で任意選択的に置換される5員ヘテロアリールであり、R₅及びR₆は、それぞれ独立して、H、C₁～C₃アルキル及びC₁～C₃ジウテリオアルキルから選択されるか；又は

R₄は、オキソ、C₁～C₄アルキル及びC₁～C₄フルオロアルキルから選択される1つ又は複数の置換基で任意選択的に置換され得る4、5又は6員飽和複素環である）による第1の化合物又は薬剤として許容されるその塩、及び

2) 精神疾患の治療において有用な第2の化合物を含む医薬組成物であって、精神疾患及び／又は認知障害の治療において使用される、医薬組成物。

【請求項2】

前記第1の化合物は、式(I b)

10

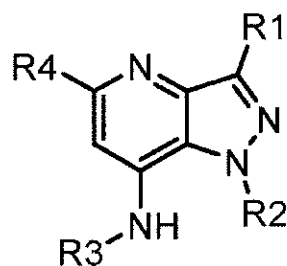
20

30

40

50

【化 2】



(Ib)

10

(式中、

R 1 は、水素、直鎖状又は分岐状 C₁～C₅ アルキル及び飽和単環式 C₃～C₅ シクロアルキルからなる群から選択され；

R 2 は、メチル、フッ素、ヒドロキシ、シアノ及びメトキシからなる群から選択される 1 つ又は複数の置換基で任意選択的に 1 回又は複数回置換され得る直鎖状又は分岐状 C₁～C₈ アルキル、飽和単環式 C₃～C₈ シクロアルキル、オキセタニル、テトラヒドロフラン及びテトラヒドロピラニルからなる群から選択され；

R 3 は、ハロゲン、C₁～C₃ アルキル及びメトキシからなる群から選択される 1 つ又は複数の置換基で任意選択的に 1 回又は複数回置換され得るフェニル、ピリドニル又はピリジニルで置換されたメチルであるか；又は

20

R 3 は、C₁～C₃ アルキル及び C₁～C₃ フルオロアルキルから選択される 1 つ又は複数の置換基で任意選択的に置換される 5 員ヘテロアリアルで置換されたメチルであるか；又は

R 3 は、ハロゲン、C₁～C₃ アルキル及びメトキシからなる群から選択される 1 つ又は複数の置換基で任意選択的に 1 回又は複数回置換され得るフェニル、ピリドニル又はピリジニルで置換されたエチルであるか；又は

R 3 は、C₁～C₃ アルキル及び C₁～C₃ フルオロアルキルから選択される 1 つ又は複数の置換基で任意選択的に置換される 5 員ヘテロアリアルで置換されたエチルであり；

30

R 4 は、ハロゲン、C₁～C₃ アルキル及び C₁～C₃ アルコキシからなる群から選択される 1 つ又は複数の置換基で任意選択的に 1 回又は複数回置換され得るフェニル、ピリジニル又はピリドニルであるか；又は

R 4 は、C₁～C₃ アルキル及び C₁～C₃ フルオロアルキルから選択される 1 つ又は複数の置換基で任意選択的に置換される 5 員ヘテロアリアルである)

による化合物又は薬剤として許容されるその塩である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

L は、NH である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

R 2 は、未置換である直鎖状又は分岐状 C₁～C₈ アルキル、飽和単環式 C₃～C₈ シクロアルキル、オキセタニル、テトラヒドロフラン及びテトラヒドロピラニルからなる群から選択される、請求項 1～3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

40

【請求項 5】

R 3 は、1 つ又は複数のメチルで任意選択的に置換され得るフェニル、ピリドニル、ピリジニル、ピリミジニル又はピラジニルで置換されたメチル又はエチルである、請求項 1 及び 3 若しくは 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

R 3 は、1 つ又は複数のメチルで任意選択的に置換される 5 員ヘテロアリアルで置換されたメチル又はエチルである、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

50

R 4 は、ハロゲン、C₁～C₃アルキル及びC₁～C₃アルコキシからなる群から選択される置換基で任意選択的に1回置換され得るフェニル、ピリジニル又はピリドニルである、請求項1～6のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項8】

R 4 は、C₁～C₃アルキル及びC₁～C₃フルオロアルキルから選択される1つ又は複数の置換基で任意選択的に置換される5員ヘテロアリアルである、請求項1～6のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項9】

前記5員ヘテロアリアルは、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、トリアゾリル、ピラゾリル、テトラゾリル、イミダゾリル、オキサジアゾリル及びチアジアゾリル並びにチオフェニルから選択される、請求項6又は8に記載の医薬組成物。

【請求項10】

R 4 は、オキソ、C₁～C₄アルキル及びC₁～C₄フルオロアルキルから選択される置換基で任意選択的に1回置換され得る4、5又は6員飽和複素環である、請求項1及び3～6のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項11】

前記第1の化合物は、

- 1：5－（2－エトキシ－3－ピリジル）－1－イソプロピル－3－メチル－N－〔（5－メチル－1，3，4－オキサジアゾール－2－イル）メチル〕ピラゾロ〔4，3－b〕ピリジン－7－アミン；
- 2：5－（2－エトキシ－3－ピリジル）－1－イソプロピル－3－メチル－N－〔（5－メチルチアゾール－2－イル）メチル〕ピラゾロ〔4，3－b〕ピリジン－7－アミン；
- 3：5－（2－エトキシ－3－ピリジル）－1－イソプロピル－3－メチル－N－〔（5－メチルイソキサゾール－3－イル）メチル〕ピラゾロ〔4，3－b〕ピリジン－7－アミン；
- 4：5－（2－エトキシ－3－ピリジル）－1－イソプロピル－3－メチル－N－〔（2－メチルオキサゾール－5－イル）メチル〕ピラゾロ〔4，3－b〕ピリジン－7－アミン；
- 5：5－（2－エトキシ－3－ピリジル）－1－イソプロピル－3－メチル－N－〔（2－メチルトリアゾール－4－イル）メチル〕ピラゾロ〔4，3－b〕ピリジン－7－アミン；
- 6：5－（2－エトキシ－3－ピリジル）－1－イソプロピル－3－メチル－N－〔（1－メチルトリアゾール－4－イル）メチル〕ピラゾロ〔4，3－b〕ピリジン－7－アミン；
- 7：5－（2－エトキシ－3－ピリジル）－1－イソプロピル－3－メチル－N－（1H－ピラゾール－4－イルメチル）ピラゾロ〔4，3－b〕ピリジン－7－アミン；
- 8：5－（2－エトキシ－3－ピリジル）－1－イソプロピル－3－メチル－N－〔（2－メチルテトラゾール－5－イル）メチル〕ピラゾロ〔4，3－b〕ピリジン－7－アミン；
- 9：5－（2－エトキシピリジン－3－イル）－1－イソプロピル－3－メチル－N－（（1－メチル－1H－ピラゾール－4－イル）メチル）－1H－ピラゾロ〔4，3－b〕ピリジン－7－アミン；
- 10：5－（2－エトキシ－3－ピリジル）－1－イソプロピル－3－メチル－N－〔（3－メチルイソキサゾール－5－イル）メチル〕ピラゾロ〔4，3－b〕ピリジン－7－アミン；
- 11：5－（2－エトキシ－3－ピリジル）－1－イソプロピル－3－メチル－N－〔（2－メチルチアゾール－4－イル）メチル〕ピラゾロ〔4，3－b〕ピリジン－7－アミン；
- 12：1－シクロプロピル－5－（2－エトキシ－3－ピリジル）－3－メチル－N－〔（1－メチルピラゾール－4－イル）メチル〕ピラゾロ〔4，3－b〕ピリジン－7－ア

10

20

30

40

50

ミン；

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

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

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

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

10

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

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

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

20

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

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

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

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

30

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

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

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

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

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

40

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

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

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

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

50

] ピリジン-7-アミン；

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

10

20

30

40

50

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

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

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

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

10

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

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

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

20

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

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

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

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

30

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

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

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

40

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

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

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

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

50

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

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

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

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

10

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

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

20

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

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

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

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

30

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

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

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

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

40

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

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

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

50

- 84: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(2-メチル-3-ピリジル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 85: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-N-[(2-フルオロ-3-ピリジル)メチル]-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 86: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-3-メチル-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 87: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(6-メチル-3-ピリジル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 88: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(2-メトキシフェニル)メチル]-3-メチル-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 89: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-N-[(2-フルオロフェニル)メチル]-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 90: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(2-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 91: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(3-メトキシピラジン-2-イル)メチル]-3-メチル-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 92: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(4-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-3-メチル-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 93: 1-イソプロピル-3-メチル-N-[(2-メチルテトラゾール-5-イル)メチル]-5-(2-プロポキシ-3-ピリジル)ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 94: 1-イソプロピル-3-メチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]-5-(2-プロポキシ-3-ピリジル)ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 95: 1-イソプロピル-5-(2-メトキシ-3-ピリジル)-N-[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-3-メチル-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 96: 1-イソプロピル-5-(2-メトキシ-3-ピリジル)-N-[(6-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-3-メチル-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 97: 5-(2-イソプロポキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 98: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イルメチル)ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 99: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-(2H-テトラゾール-5-イルメチル)ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 100: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-(2-ピリジルメチル)ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 101: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(6-メチル-2-ピリジル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 102: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(6-メトキシ-2-ピリジル)メチル]-3-メチル-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 103: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(2-メチル-4-ピリジル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 104: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(2-メトキシ-4-ピリジル)メチル]-3-メチル-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;

10

20

30

40

50

105: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(2-メチルピリミジン-4-イル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

10

20

30

40

50

b] ピリジン-7-アミン；

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

10

20

30

40

50

－b] ピリジン－7－アミン；

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

10

20

30

40

50

- 139: (R) - 5 - (2-エトキシ-3-ピリジル) - N - [(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)メチル] - 1 - [1-メチルプロピル] ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン又は (S) - 5 - (2-エトキシ-3-ピリジル) - N - [(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)メチル] - 1 - [1-メチルプロピル] ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;
- 140: (R) - 5 - (2-エトキシ-3-ピリジル) - 1 - [1-メチルプロピル] - N - [(1-メチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メチル] ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン又は (S) - 5 - (2-エトキシ-3-ピリジル) - 1 - [1-メチルプロピル] - N - [(1-メチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メチル] ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;
- 141: (R) - 5 - (2-エトキシ-3-ピリジル) - 1 - [1-メチルプロピル] - N - [(1-メチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メチル] ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン又は (S) - 5 - (2-エトキシ-3-ピリジル) - 1 - [1-メチルプロピル] - N - [(1-メチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メチル] ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;
- 142: 1-イソプロピル-3-メチル-N - [(1-メチルイミダゾール-4-イル)メチル] - 5 - (2-プロポキシ-3-ピリジル) ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;
- 143: 1-イソプロピル-3-メチル-5 - (2-プロポキシ-3-ピリジル) - N - (1H-ピラゾール-3-イルメチル) ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;
- 144a: (R) - 5 - (2-エトキシ-3-ピリジル) - 3-メチル-1 - [1-メチルプロピル] - N - (1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イルメチル) ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;
- 144b: (S) - 5 - (2-エトキシ-3-ピリジル) - 3-メチル-1 - [1-メチルプロピル] - N - (1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イルメチル) ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;
- 145: 1-イソプロピル-3-メチル-N - [(1-メチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メチル] - 5 - (2-プロポキシ-3-ピリジル) ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;
- 146: 1-イソプロピル-3-メチル-5 - (2-プロポキシ-3-ピリジル) - N - (1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イルメチル) ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;
- 147: 1-イソプロピル-3-メチル-N - [(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル] - 5-チアゾール-2-イル-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;
- 148: 1-イソプロピル-3-メチル-N - [(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル] - 5 - (5-メチルチアゾール-2-イル) ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;
- 149: 1-イソプロピル-3-メチル-N - [(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル] - 5 - (4-メチルチアゾール-2-イル) ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;
- 150: 3 - [1-イソプロピル-3-メチル-7 - [(1-メチルピラゾール-4-イル)メチルアミノ] ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-イル] - 5-メチル-オキサゾリジン-2-オン;
- 151: 3 - [1-イソプロピル-3-メチル-7 - [(1-メチルピラゾール-4-イル)メチルアミノ] ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-イル] オキサゾリジン-2-オン;
- 152: 1 - [1-イソプロピル-3-メチル-7 - [(1-メチルピラゾール-4-イル)メチルアミノ] ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-イル] アゼチジン-2-オン;
- 153: 1-tert-ブチル-3 - [1-イソプロピル-3-メチル-7 - [(1-メチルピラゾール-4-イル)メチルアミノ] ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-イル] イミ

10

20

30

40

50

ダゾリジン-2-オン；

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

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

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

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

10

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

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

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

20

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

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

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

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

30

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

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

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

40

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

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

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

171：3- [1-イソプロピル-7- [(2-メトキシ-3-ピリジル) メチルアミノ

50

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

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

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

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

10

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

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

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

20

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

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

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

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

30

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

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

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

40

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

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

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

188: 5 - [2 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - ピリジル] - 1 - イソプロピル - N -

50

〔(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル〕-3-メチル-ピラゾロ〔4, 3-b〕ピリジン-7-アミン;

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

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

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

10

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

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

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

20

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

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

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

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

30

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

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

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

40

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

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

からなる群から選択される、又は薬剤として許容されるその塩である、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項12】

前記第1の化合物は、

50

- 6 : 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - N - [(1 - メチルトリアゾール - 4 - イル) メチル] ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン ;
- 7 : 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - N - (1 H - ピラゾール - 4 - イルメチル) ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン ;
- 21 : 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - イソプロピル - N - [(1 - メチルイミダゾール - 4 - イル) メチル] ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン ;
- 29 : 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - N - [(4 - メチルチアゾール - 2 - イル) メチル] ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン ;
- 32 : 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - N - [(2 - メチルチアゾール - 5 - イル) メチル] ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン ;
- 39 : 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - N - (1 H - ピラゾール - 3 - イルメチル) ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン ;
- 47 : 5 - (2 - エトキシピリジン - 3 - イル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - N - ((5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン ;
- 50 : 5 - (2 - エトキシピリジン - 3 - イル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - N - ((4 - メチルオキサゾール - 2 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン ;
- 56 : 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - イソプロピル - N - [(1 - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル] ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン ;
- 57 : 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - イソプロピル - N - (1 H - ピラゾール - 3 - イルメチル) ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン ;
- 67 a : (R) - 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 3 - メチル - 1 - [1 - メチルプロピル] - N - [(1 - メチルピラゾール - 3 - イル) メチル] ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン ;
- 67 b : (S) - 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 3 - メチル - 1 - [1 - メチルプロピル] - N - [(1 - メチルピラゾール - 3 - イル) メチル] ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン ;
- 77 : 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - N - [[2 - (トリフルオロメチル) - 3 - ピリジル] メチル] ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン ;
- 82 : 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - イソプロピル - N - [(6 - メトキシピラジン - 2 - イル) メチル] - 3 - メチル - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン ;
- 85 : 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - N - [(2 - フルオロ - 3 - ピリジル) メチル] - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン ;
- 86 : 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - イソプロピル - N - [(2 - メトキシ - 3 - ピリジル) メチル] - 3 - メチル - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン ;
- 88 : 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - イソプロピル - N - [(2 - メトキシフェニル) メチル] - 3 - メチル - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン ;
- 89 : 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - N - [(2 - フルオロフェニル) メチル] - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン ;
- 90 : 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - N - [[2 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン ;
- 92 : 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - イソプロピル - N - [(4 - メトキシ

10

20

30

40

50

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

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

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

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

10

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

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

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

20

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

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

30

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

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

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

40

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

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

141 : (R) － 5－ (2－エトキシ－3－ピリジル) － 1－ [1－メチルプロピル] －

50

N-[(1-メチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン又は(S)-5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-[1-メチルプロピル]-N-[(1-メチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
180: 5-(2-(エトキシ-1, 1-d₂)ピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-N-((2-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
181: 5-(2-(エトキシ-d₅)ピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-N-((2-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
182: 5-(2-(エトキシ-2, 2, 2-d₃)ピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-N-((2-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
191: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-N-[(2-エトキシ-3-ピリジル)メチル]-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン
からなる群から選択される、又は薬剤として許容されるその塩である、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項13】

精神疾患の治療において有用な前記第2の化合物は、クロザピン、リスペリドン、パリペリドン、オランザピン、クエチアピン、アミスルプリド、ジブラシドン、アリピプラゾール、ブレクスピプラゾール、アセナピン、ハロペリドール、イロペリドン、ルラシドン、クロルプロマジン、プロナンセリン、ペルフェナジン、レボメプロマジン、スルピリド、フルフェナジン、ズクロペンチキソール、フルペンチキソール及びカリプラジンからなるリストから選択される、請求項1～12のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項14】

前記精神疾患及び／又は認知障害は、注意欠陥多動障害(ADHD)、鬱病、不安、ナルコレプシー、認知障害、精神分裂病、精神分裂病を伴う認知障害(CIAS)及び下肢静止不能症候群からなるリストから選択される、請求項1～12のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項15】

1) 治療有効量の前記第1の化合物と、2) 前記第2の化合物と、1種又は複数の薬剤として許容される担体、希釈剤及び賦形剤とを含む、請求項1～14のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項16】

前記第2の化合物は、クロザピン、リスペリドン、パリペリドン、オランザピン、クエチアピン、アミスルプリド、ジブラシドン、アリピプラゾール、ブレクスピプラゾール、アセナピン、ハロペリドール、イロペリドン、ルラシドン、クロルプロマジン、プロナンセリン、ペルフェナジン、レボメプロマジン、スルピリド、フルフェナジン、ズクロペンチキソール、フルペンチキソール及びカリプラジンからなるリストから選択される、請求項15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、精神疾患及び／又は認知障害を有する患者の治療のための、PDE1酵素阻害剤である第1の化合物及び精神疾患の治療において有用である第2の化合物の投与を含む併用治療を提供する。

【背景技術】

【0002】

第2のメッセンジャー環状ヌクレオチド(cN)、環状アデノシン-リン酸(cAMP)及び環状グアノシン-リン酸(cGMP)は、cN依存性プロテインキナーゼ(PKA

10

20

30

40

50

及びP K G)、E P A C (c A M Pにより活性化される交換タンパク質)、リンタンパク質ホスファターゼ及び／又はc Nゲート型カチオンチャネルを調節することにより、細胞内シグナル伝達カスケードにおいて主要な役割を果たす。神経細胞において、これは、c A M P及びc G M P依存性キナーゼの活性化を含み、シナプス伝達の急性的調節並びに分化及び生存に関与するタンパク質のその後のリン酸化を含む。c A M P及びc G M Pの細胞内濃度は、シクラーゼの生合成の速度及びホスホジエステラーゼによる分解の速度によって厳密に調節される(P D E、E C 3. 1. 4. 17)。P D Eは、3'-エステル結合の触媒加水分解によってc A M P／c G M Pを不活性化し、不活性5'-リン酸を形成するバイメタルヒドロラーゼである。P D Eは、細胞における環状ヌクレオチドc A M P及びc G M Pを分解する唯一の手段を提供することから、P D Eは、環状ヌクレオチドシグナル伝達において必須の役割を果たす。P D Eの触媒活性は、すべての細胞において一連のc N濃度にわたってc Nの分解を提供し、その多様な調節メカニズムは、無数のシグナル伝達経路無数のシグナル伝達経路との統合及びクロストークを与える。特定のP D Eは、細胞内の別々の区画に標的化され、c Nレベルをコントロールし、様々なc Nシグナルソームの微小環境を形作る(Sharron H. Francis, Mitsi A. Blount, and Jackie D. Corbin. *Physiol Rev* 2011, 91: 651-690)。

【0003】

基質特異性に基づいて、P D Eファミリーは、3つのグループ：1) P D E 4、P D E 7及びP D E 8を含むc A M P特異的P D Eと、2) c G M P選択的酵素P D E 5及びP D E 9と、3) 2重基質P D E、P D E 1、P D E 2、P D E 3並びにP D E 10及びP D E 11とに分けることができる。

【0004】

前に挙げられたカルモジュリン刺激P D E (C a M-P D E)、P D E 1は、4つのC a 2で錯体形成されたカルモジュリン(C a M、16 k D a C a 2+結合性タンパク質)を介してC a 2+依存的に調節されるという点で独特である(概説として、Sharron H. Francis, Mitsi A. Blount, and Jackie D. Corbin. *Physiol Rev* 2011, 91: 651-690)。このように、P D E 1は、環状ヌクレオチドと細胞内C a 2+との間の興味深い調節の関連性を示す。P D E 1ファミリーは、3種類の遺伝子：P D E 1 A (ヒト染色体位置、h c l: 12 q 13)、及びP D E 1 B (ヒト染色体位置、h c l: 12 q 13)、及びP D E 1 C (h c l: 7 p 14. 3)によってコードされる。それらは、選択的プロモータを有し、選択的スプライシングによって多くのタンパク質を生じさせ、そのタンパク質は、調節特性、基質親和性、特異的活性、C a Mに対する活性化定数、組織分布及び分子量が異なる。10を超えるヒトアイソフォームが同定されている。その分子量は、1単量体につき58~86 k D aだけ異なる。2つのC a 2+／C a M結合ドメイン及び2つのリン酸化部位を含有するN-末端調節ドメインは、対応するタンパク質を区別し、その生化学的機能を調節する。P D E 1は、二重基質P D Eであり、P D E 1 Cサブタイプは、c A M P及びc G M Pに対して等しい活性(Km 1~3 μM)を有するが、サブタイプP D E 1 A及びP D E 1 Bは、c G M Pに対して優先傾向を有する(c G M Pに対するKm 1~3 μM及びc A M Pに対するKm 10~30 μM)。

【0005】

P D E 1サブタイプは、脳に非常に豊富にあり、特に線条体(P D E 1 B)、海馬(P D E 1 A)及び皮質(P D E 1 A)に位置し、この局在は、種にわたって保存される(Amy Bernard et al. *Neuron* 2012, 73, 1083-1099)。皮質において、P D E 1 Aは、主に皮質深層5及び6(出力層)に存在しており、皮質深層に対する特異的マーカーとして使用される。P D E 1阻害剤は、二次メッセンジャーc Nのレベルを増強し、神経興奮を高める。

【0006】

したがって、P D E 1は、好ましくは、神経系における細胞内シグナル伝達経路の調節

10

20

30

40

50

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

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

本発明の併用使用及び医薬組成物は、精神疾患及び／又は認知障害のための現在市場に出ている治療法、すべての患者に効果があるわけではない治療法の代替法を提供し得る。したがって、かかる疾患を治療するための代替法が依然として必要とされている。

20

【課題を解決するための手段】

【0008】

PDE1酵素は、中枢神経系(CNS)において発現され、その酵素により、この遺伝子ファミリーは、精神疾患及び認知障害の治療の新たな標的の魅力的な源となる。

【0009】

本発明は、PDE1阻害剤であり、且つそれ自体が精神疾患及び／又は認知障害を治療するのに有用である化合物と、精神疾患及び／又は認知障害を有する患者を治療するための、精神疾患の治療において有用である第2の化合物との併用使用を提供する。

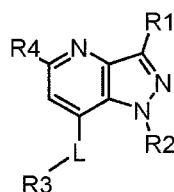
【0010】

30

したがって、本発明は、

1) 式(I)

【化1】



(I)

40

(式中、

Lは、NH、CH₂、S及びOからなる群から選択され；

R1は、水素、直鎖状又は分岐状C₁～C₅アルキル、C₁～C₅フルオロアルキル及び飽和単環式C₃～C₅シクロアルキルからなる群から選択され；

R2は、すべてメチル、フッ素、ヒドロキシ、シアノ及びメトキシからなる群から選択される1つ又は複数の置換基で任意選択的に1回又は複数回置換され得る直鎖状又は分岐状C₁～C₈アルキル、飽和単環式C₃～C₈シクロアルキル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル及びテトラヒドロピラニルからなる群から選択され；

R3は、すべてハロゲン、シアノ、C₁～C₃アルキル、C₁～C₃フルオロアルキル、

50

C₁～C₃フルオロアルコキシ及びC₁～C₃アルコキシからなる群から選択される1つ又は複数の置換基で任意選択的に1回又は複数回置換され得るフェニル、ピリドニル、ピリジニル、ピリミジニル又はピラジニルで置換されたメチルであるか；又は

R₃は、ハロゲン、シアノ、C₁～C₃アルキル、C₁～C₃フルオロアルキル、C₁～C₃フルオロアルコキシ及びC₁～C₃アルコキシから選択される1つ又は複数の置換基で任意選択的に置換される5員ヘテロアリールで置換されたメチルであるか；又は

R₃は、すべてハロゲン、シアノ、C₁～C₃アルキル、C₁～C₃フルオロアルキル、C₁～C₃フルオロアルコキシ及びC₁～C₃アルコキシからなる群から選択される1つ又は複数の置換基で任意選択的に1回又は複数回置換され得るフェニル、ピリドニル、ピリジニル、ピリミジニル又はピラジニルで置換されたエチルであるか；又は

10

R₃は、ハロゲン、シアノ、C₁～C₃アルキル、C₁～C₃フルオロアルキル、C₁～C₃フルオロアルコキシ及びC₁～C₃アルコキシから選択される1つ又は複数の置換基で任意選択的に置換される5員ヘテロアリールで置換されたエチルであるか；又は

Lは、CH₂であり、且つR₃は、すべてハロゲン、シアノ、C₁～C₃アルキル、C₁～C₃フルオロアルキル、C₁～C₃フルオロアルコキシ及びC₁～C₃アルコキシからなる群から選択される1つ又は複数の置換基で任意選択的に1回又は複数回置換され得るフェニル、ピリドニル、ピリジニル、ピリミジニル又はピラジニルで置換されるNHであるか；又は

Lは、CH₂であり、且つR₃は、ハロゲン、シアノ、C₁～C₃アルキル、C₁～C₃フルオロアルキル、C₁～C₃フルオロアルコキシ及びC₁～C₃アルコキシから選択される1つ又は複数の置換基で任意選択的に置換される5員ヘテロアリールで置換されるNHであり；

20

R₄は、すべてハロゲン、シアノ、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄フルオロアルキル、C₁～C₄ジウテリオアルキル、C₁～C₃フルオロアルコキシ、シクロプロピルオキシ、C₁～C₃アルコキシ、C₁～C₃ジウテリオアルコキシ及び-N-R₅R₆からなる群から選択される1つ又は複数の置換基で任意選択的に1回又は複数回置換され得るフェニル、ピリジニル又はピリドニルであり、R₅及びR₆は、それぞれ独立して、H、C₁～C₃アルキル及びC₁～C₃ジウテリオアルキルから選択されるか；又は

R₄は、ハロゲン、シアノ、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄フルオロアルキル、C₁～C₄ジウテリオアルキル、C₁～C₃フルオロアルコキシ、シクロプロピルオキシ、C₁～C₃アルコキシ、C₁～C₃ジウテリオアルコキシ及び-N-R₅R₆から選択される1つ又は複数の置換基で任意選択的に置換される5員ヘテロアリールであり、R₅及びR₆は、それぞれ独立して、H、C₁～C₃アルキル及びC₁～C₃ジウテリオアルキルから選択されるか；又は

30

R₄は、すべてオキシ、C₁～C₄アルキル及びC₁～C₄フルオロアルキルから選択される1つ又は複数の置換基で任意選択的に置換され得る4、5又は6員飽和複素環である）による化合物又は薬剤として許容されるその塩、及び

2) 精神疾患の治療において有用な第2の化合物であって、1) 及び2) は、精神疾患及び／又は認知障害の治療において併用使用される、化合物又は薬剤として許容されるその塩及び第2の化合物に関する。

40

【0011】

一実施形態において、本発明は、1) 式(I) による化合物又は薬剤として許容されるその塩と、2) 精神疾患の治療において有用な第2の化合物と、1種又は複数の薬剤として許容される担体又は賦形剤とを含む医薬組成物を提供する。

【0012】

一実施形態において、本発明は、精神疾患及び／又は認知障害を治療する方法であって、1) 治療有効量の、式(I) による化合物又は薬剤として許容されるその塩と、2) 治療有効量の、精神疾患の治療において有用な第2の化合物とを、それを必要とする患者に投与することを含む方法を提供する。

【0013】

50

一実施形態において、本発明は、精神疾患及び／又は認知障害を治療する薬物を製造するための、式（Ⅰ）による化合物又は薬剤として許容されるその塩の使用であって、前記薬物は、精神疾患の治療において有用である第２の化合物と併せて使用されることが意図される、使用を提供する。

【００１４】

一実施形態において、本発明は、精神疾患及び／又は認知障害を治療する薬物の製造における、１）式（Ⅰ）による化合物又は薬剤として許容されるその塩と、２）精神疾患の治療において有用な第２の化合物との使用を提供する。

【発明を実施するための形態】

【００１５】

PDE1 酵素：

PDE1 アイソザイムファミリーは、多くのスプライスバリエーションPDE1 アイソフォームを含む。それには３つのサブタイプ、PDE1 A、PDE1 B及びPDE1 Cがあり、種々のアイソフォームにさらに分けられる。本発明に関連して、PDE1 及びPDE1 酵素は、同義であり、別段の指定がない限り、PDE1 A、PDE1 B及びPDE1 C 酵素並びにそのアイソフォームを意味する。

【００１６】

PDE1 阻害剤：

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

【００１７】

一般に、式（Ⅰ）による化合物は、PDE1 B アイソフォームに対する選択性を示し、それは、前記化合物がPDE1 A 及び／又はPDE1 C 阻害剤としてよりもPDE1 B 阻害剤として強力であることを意味する。好ましい実施形態において、前記化合物は、PDE1 A 及び／又はPDE1 C 阻害剤と比べて、PDE1 B 阻害剤として少なくとも２倍、５倍又は１０倍強力である。さらに好ましい実施形態において、前記化合物は、PDE1 A 及び／又はPDE1 C 阻害剤と比べて、PDE1 B 阻害剤として少なくとも１５倍又は２０倍強力である。

【００１８】

好ましい実施形態において、PDE1 BのIC₅₀レベルに達するのに必要な式（Ⅰ）による化合物の量は、４００ nM以下、例えば３００ nM以下、２００ nM以下、１００ nM以下又はさらには８０ nM以下、例えば５０ nM以下、例えば２５ nM以下である。PDE1 B アイソフォームに対する選択性は、PDE1 A 及び／又はPDE1 C 阻害に伴う潜在的に望ましくない作用、例えば潜在的に望ましくない末梢効果を防ぎ得る。

【００１９】

置換基：

本発明に関連して、「任意選択的に置換される」とは、指示される部位が置換されていてもされていなくてもよく、置換される場合、一、二又は三置換されることを意味する。「任意選択的に置換される」部位に対して置換基が示されていない場合、その位置に水素原子が保持されていると理解される。

【００２０】

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

【００２１】

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

10

20

30

40

50

【0022】

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

【0023】

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

【0024】

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

【0025】

飽和単環式C₃～C₈シクロアルキルという用語は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル及びシクロオクチルを意味する。

【0026】

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

【0027】

「C₁～C₃アルコキシ」という用語は、式-OR'の部位を意味し、R'は、上記で定義されるC₁～C₃アルキルを示す。

【0028】

「C₁～C₃フルオロアルコキシ」という用語は、式-OR'の部位を意味し、R'は、上記で定義されるC₁～C₃フルオロアルキルを示す。

【0029】

「C₁～C₃ジウテリオアルコキシ」という用語は、C₁～C₃アルコキシを意味し、1つ又は複数の水素原子が重水素として指定される。例としては、限定されないが、トリジウテリオアメトキシ、1, 1-ジジウテリオアエトキシ、2, 2, 2-トリジウテリオアエトキシ及び1, 1, 2, 2, 2-ペンタジウテリオアエトキシが挙げられる。

【0030】

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

【0031】

異性型及び互変異性型：

式(I)による化合物が1つ又は複数のキラル中心を含有する場合、別段の指定がない限り、そのような化合物への言及は、鏡像異性体又はジアステレオマーとして純粋な化合物及びいずれかの割合の鏡像異性体又はジアステレオマーの混合物を包含する。例えば、化合物の実施例15は、ラセミ化合物として製造され、(R)-5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-メチル-N-(1-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル

10

20

30

40

50

) エチル) - 1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン及び(S)-5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-メチル-N-(1-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミンの両方並びにラセミ混合物など、いずれかの割合のこれらの2種類の鏡像異性体の混合物を包含する。化合物実施例15のR鏡像異性体は、「15a」と示されているのに対して、S鏡像異性は「15b」と示されている。

【0032】

式(I)による化合物が「鏡像異性体1」又は「鏡像異性体2」という接尾文字で示されている場合、前記鏡像異性体は、S鏡像異性体又はR鏡像異性体のいずれかであり得ると理解される。すなわち、「鏡像異性体1」は、S鏡像異性体又はR鏡像異性体のいずれかであり得、且つ「鏡像異性体2」は、S鏡像異性体又はR鏡像異性体のいずれかであり得る。鏡像異性体1と鏡像異性体2との両方がある化合物に対して例示されている場合、一方は、S鏡像異性体であり、もう一方は、R鏡像異性体である。例えば、化合物の実施例123は、5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-N-[(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)メチル]-1-[1-メチルプロピル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン、鏡像異性体1であり；且つ化合物実施例124は、5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-N-[(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)メチル]-1-[1-メチルプロピル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン、鏡像異性体2である。例えば、化合物実施例123がR鏡像異性体であると決定することができる場合、化合物実施例124は、S鏡像異性体であり、逆も同じである。

【0033】

式(I)による一部の化合物は、例えば、化合物実施例125：5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-N-[(5-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-3-メチル-1-[1-メチルプロピル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン、鏡像異性体2など、1種類のための鏡像異性体で例示されており、1-(s-ブチル)-5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン、鏡像異性体2から製造されている。このような場合、1-(s-ブチル)-5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン、鏡像異性体1から、対応する鏡像異性体(「鏡像異性体1」)を同様の方法によって製造することができることになる。したがって、対応する鏡像異性体(「鏡像異性体1」)は、本発明において個々に使用することができる式(I)による化合物でもある。化合物実施例125のR鏡像異性体は、「125a」と示され、S鏡像異性体は、「125b」と示されている。1種類のための鏡像異性体が製造されている例示される他の化合物にも同じ原理が当てはまる。

【0034】

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

【0035】

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

【0036】

重水素化(重水素化)化合物：

式(I)による化合物は、重水素化化合物も含む。「重水素化化合物」という用語は、重水素として指定される1つ又は複数の原子を含む化合物を意味する。

【0037】

元素は、大部分の合成化合物において天然の同位体存在度で存在し、重水素の固有の組み込みが生じることが認識されている。重水素などの水素同位元素の天然同位体存在度は、約0.015%である。このように、本明細書で使用される、ある位置での重水素としての原子の指定は、重水素の存在度が重水素の天然存在度よりも有意に高いことを意味す

10

20

30

40

50

る。当業者に理解されるように、特定の同位元素として指定されていない原子は、その原子の安定な同位元素を表すと意図される。重水素として指定されていない原子は、そのおよそ天然同位体存在度で存在する。

【0038】

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

10

【0039】

薬剤として許容される塩：

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

【0040】

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

20

【0041】

薬剤として許容される塩を形成するのに有用な酸及び塩基のその他の例は、例えば、Stahl and Wermuth (Eds), Handbook of Pharmaceutical salts. Properties, selection, and use, Wiley-VCH 2008に記載されている。

30

【0042】

治療有効量：

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

40

【0043】

本発明の方法は、化合物の組み合わせの投与を提供する。このような場合、「有効量」とは、個々のそれぞれの化合物の量が、前記化合物が併せて投与される場合、意図する薬理作用を生じさせるのに十分である量を意味する。他の化合物と併せて投与される場合の化合物の治療有効量は、単独で投与される場合の前記化合物の有効量よりも低い場合がある。

【0044】

治療及び処置：

50

本発明に関連して、「治療」又は「処置」は、疾患の臨床症状を緩和するか、阻止するか、部分的に阻止するか、取り除くか若しくはその進行を遅らせる目的のための患者の管理及びケアを示すことが意図される。治療されるべき患者は、好ましくは、哺乳動物、特にヒトである。

【0045】

投与経路

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

【0046】

その経路は、処置される対象の全身状態及び年齢、処置される状態の性質並びに活性成分に応じて異なると理解される。

【0047】

医薬製剤及び賦形剤：

以下において、「賦形剤」又は「薬剤として許容される賦形剤」という用語は、限定されないが、充填剤、付着防止剤、結合剤、コーティング、着色剤、崩壊剤、風味、流動促進剤（glidant）、滑沢剤、保存剤、吸着剤、甘味料、溶媒、賦形剤（vehicle）及び補助剤などの医薬品賦形剤を意味する。

【0048】

本発明は、1）本明細書における実験セクションに開示される化合物の1つなど、式（I）の化合物又は薬剤として許容されるその塩と；2）精神疾患の治療において有用な第2の化合物と；薬剤として許容される担体又は希釈剤とを含む医薬組成物も提供する。本発明による医薬組成物は、Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 22th edition (2012), Edited by Allen, Lloyd V., Jr. に開示される技術など、従来技術に従って、薬剤として許容される賦形剤を用いて製剤化され得る。

【0049】

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

【0050】

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

【0051】

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

【0052】

液体経口剤形は、例えば、エリキシル剤、シロップ剤、経口ドロップ剤又は液体充填力

10

20

30

40

50

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

【0053】

着色剤、風味及び保存剤等のさらなる賦形剤が固形及び液体経口製剤に使用され得る。

【0054】

非経口投与用の医薬組成物としては、注射又は注入用の滅菌水溶液及び非水溶液、分散液、懸濁液又はエマルジョン、注射又は注入用の濃縮物並びに使用前に注射又は注入用に滅菌溶液又は分散液に溶解される滅菌粉末が挙げられる。非経口製剤に適した賦形剤の例としては、限定されないが、水、ヤシ油、パーム油及びシクロデキストリンの溶液が挙げられる。水性製剤は、必要に応じて適切に緩衝化し、十分な生理食塩水又はグルコースで等張性を付与されるべきである。

【0055】

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

【0056】

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

【0057】

用量：

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

【0058】

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

【0059】

精神疾患の治療において有用である、本発明で使用される第2の化合物は、式(I)による化合物について上述のように投与され得る。代わりに、前記第2の化合物は、前記第2の化合物の臨床的使用について規制当局によって承認されたラベルに従って投与され得る。

【0060】

疾患の治療

上記のように、式(I)による化合物は、PDE1酵素阻害剤であり、それ自体が関連する精神疾患及び/又は認知障害の治療に有用である。かかるPDE1阻害剤を、精神疾患の治療に有用な他の治療パラダイムと組み合わせることは、有益であり得る。したがって、本発明は、式(I)の化合物が、精神疾患の治療に有用な第2の化合物と組み合わせられる併用治療に関する。前記精神疾患及び/又は認知障害は、例えば、注意欠陥多動障害(ADHD)、鬱病、不安、ナルコレプシー、精神分裂病、認知障害、精神分裂病を伴う認知障害(CIAS)及び下肢静止不能症候群からなる群から選択され得る。特定の実施形態において、前記精神疾患及び/又は認知障害は、精神分裂病を伴う認知障害(CIA

10

20

30

40

50

S)である。

【0061】

併用

本明細書で使用される「併用」、「～と併せて」及び「～の併用」等という用語は、精神疾患の治療において有用な第2の化合物と共に、同時又は逐次にいずれかの順序で式(I)による第1の化合物又は薬剤として許容されるその塩を投与することを意味することが意図される。

【0062】

2種類の化合物は、同時に又は2種類の化合物の投与間に時間を挟んで投与され得る。2種類の化合物は、同一医薬製剤若しくは組成物の一部として又は別々の医薬製剤若しくは組成物において投与され得る。2種類の化合物は、同日又は異なる日に投与され得る。それらは、同じ経路、例えば経口投与、デポー、筋肉内注射若しくは静脈内注射などにより；又は一方の化合物が例えばデポーによって投与されるか、若しくはもう一方の化合物が経口投与若しくは注入される異なる経路により投与され得る。2種類の化合物は、1日、1週若しくは1か月に1回若しくは2回などの同じ投与計画若しくは間隔により；又は例えば一方が1日に1回投与され、もう一方が1日、1週若しくは1か月に2回投与される異なる投与計画又は間隔により投与され得る。

【0063】

一部の場合、治療される患者は、式(I)の化合物での治療が開始される際、精神疾患の治療において有用な第2の化合物での治療を既に受けていることができる。他の場合、精神疾患の治療において有用な第2の化合物での治療が開始される際、患者は、式(I)の化合物での治療を既に受けていることができる。他の場合、式(I)の化合物での治療及び精神疾患の治療において有用な第2の化合物での治療が同時に開始される。

【0064】

併用治療のための化合物

抗精神病薬を使用して、例えば精神分裂病及び双極性障害の症状が治療される。現在の抗精神病薬は、主に精神分裂病のポジティブな症状を低減し、ネガティブ及び認知症状へのその作用がわずかである。現在の抗精神病薬は、一般に、治療上関連する用量でのドーパミンD2受容体のアンタゴニスト又は部分アゴニストのいずれかであり、その抗精神作用に関して、これは、中枢的であると考えられている(Seeman P; Can. J. Psychiatry; 2002; 47(1): 27-38)。

【0065】

ドーパミンD2受容体であることに加えて、大部分の抗精神病薬は、他のドーパミン受容体、セロトニン作動性受容体及びアドレナリン作動性受容体などの他の受容体に対して関連する親和性も有する。異なる抗精神病薬では、これらの受容体に対するその親和性が互いに異なり、受容体活性のこれらの違いにより、異なる抗精神病薬の中での有効性、安全性及び耐容性の違いが説明されると仮定される。抗精神病薬の例及びその作用メカニズムを以下に示す。

【0066】

リスペリドン、オランザピン、クエチアピン及びジブラスドンの抗精神作用は、主にドーパミンD2及びセロトニン(5-HT2A)受容体拮抗作用を介していると提唱されている。しかしながら、それぞれの薬物は、これらの受容体及び他の受容体に対する様々な作用を有する。辺縁領域におけるD2受容体の遮断作用が影響されないままでありながら、5-HT2A受容体の拮抗作用は、線条体におけるドーパミンD2受容体拮抗作用に伴う運動性の副作用を低減すると考えられている。大部分のいわゆる非定型抗精神病薬は、5-HT2Aの強力なアンタゴニストであり、従来の抗精神病薬と比較して錐体外路性副作用が少なく、且つ精神分裂病のネガティブな症状に対して優れた作用がこれによって部分的に説明され得る。

【0067】

他の抗精神病薬に反応しない一部の患者において作用を有するため、クロザピンは、傑

10

20

30

40

50

出している。それは、他の大部分の抗精神薬と比べて少ないドーパミンD2受容体占有率での抗精神作用も示す。これは、ドーパミンD2受容体に加えて、ドーパミンD1受容体に対するその有意な親和性と関連し得るが、臨床作用に寄与し得る多くの他の受容体とも相互作用する。

【0068】

アリピプラゾール及びブレクスピプラゾールの両方は、他の非定型抗精神病薬に対して且つ互いに対して固有の薬理学的特性を有する。これらの化合物の臨床作用に関連すると考えられる他の薬理学的特性に加えて、それらは、異なる内因活性を有するが、ドーパミンD2受容体の部分アゴニストである。したがって、それらは、高いレベルの内因性ドーパミンの存在下での機能性アンタゴニストであり、逆に言えば、最少のドーパミンが存在する場合にアゴニストとして作用する。

10

【0069】

本発明に関連して、「精神疾患の治療において有用な第2の化合物」とは、好ましくは、抗精神病薬である。前記化合物の作用の薬理学的メカニズムは、例えば、以下のメカニズム：標的ドーパミンD1受容体、ドーパミンD2受容体、ドーパミンD3受容体、ホスホジエステラーゼPDE10、セロトニン5-HT2A受容体、セロトニン5-HT6受容体及びグリシントランスポーターGlyT1の1つ若しくは複数のアンタゴニスト／逆アゴニスト／負のモジュレーター／部分アゴニスト／阻害剤；又は標的KCNQチャネル、NMDA受容体、AMPA受容体及びニコチン性 $\alpha-7$ 受容体の1つ若しくは複数のアゴニスト／正のモジュレーター／部分アゴニストの1種又は複数から選択され得る。一実施形態において、前記「精神疾患の治療において有用な第2の化合物」は、ドーパミンD2受容体のアンタゴニスト又は部分アゴニストである化合物である。一実施形態において、前記「精神疾患の治療において有用な第2の化合物」は、ドーパミンD2受容体のアンタゴニスト又は部分アゴニストである化合物であり、且つ以下のメカニズム：標的ドーパミンD1受容体、ドーパミンD2受容体、ドーパミンD3受容体、ホスホジエステラーゼPDE10、セロトニン5-HT2A受容体、セロトニン5-HT6受容体及びグリシントランスポーターGlyT1の1つ若しくは複数のアンタゴニスト／逆アゴニスト／負のモジュレーター／部分アゴニスト／阻害剤；又は標的KCNQチャネル、NMDA受容体、AMPA受容体及びニコチン性 $\alpha-7$ 受容体の1つ若しくは複数のアゴニスト／正のモジュレーター／部分アゴニストの1種又は複数から選択される活性も任意選択的に示す。

20

30

【0070】

「精神疾患の治療において有用な第2の化合物」の例としては、限定されないが、クロザピン、リスペリドン、パリペリドン、オランザピン、クエチアピン、アミスルプリド、ジブラシドン、アリピプラゾール、ブレクスピプラゾール、アセナピン、ハロペリドール、イロペリドン、ルラシドン、クロルプロマジン、ブロナンセリン、ペルフェナジン、レボメプロマジン、スルピリド、フルフェナジン、ズクロペンチキソール、フルペンチキソール及びカリブラジンが挙げられる。

【0071】

本発明の実施形態

以下に本発明の実施形態が開示される。第1の実施形態をE1で示し、第2の実施形態をE2などで示す。

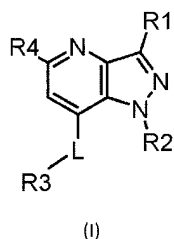
40

【0072】

E1．精神疾患及び／又は認知障害の治療において併用使用される、

1) 式(I)

【化 2】



(式中、

L は、NH、CH₂、S 及び O からなる群から選択され；

R₁ は、水素、直鎖状又は分岐状 C₁～C₅ アルキル、C₁～C₃ フルオロアルキル及び飽和単環式 C₃～C₅ シクロアルキルからなる群から選択され；

R₂ は、すべてメチル、フッ素、ヒドロキシ、シアノ及びメトキシからなる群から選択される 1 つ又は複数の置換基で任意選択的に 1 回又は複数回置換され得る直鎖状又は分岐状 C₁～C₈ アルキル、飽和単環式 C₃～C₈ シクロアルキル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル及びテトラヒドロピラニルからなる群から選択され；

R₃ は、すべてハロゲン、シアノ、C₁～C₃ アルキル、C₁～C₃ フルオロアルキル、C₁～C₃ フルオロアルコキシ及び C₁～C₃ アルコキシからなる群から選択される 1 つ又は複数の置換基で任意選択的に 1 回又は複数回置換され得るフェニル、ピリドニル、ピリジニル、ピリミジニル又はピラジニルで置換されたメチルであるか；又は

R₃ は、ハロゲン、シアノ、C₁～C₃ アルキル、C₁～C₃ フルオロアルキル、C₁～C₃ フルオロアルコキシ及び C₁～C₃ アルコキシから選択される 1 つ又は複数の置換基で任意選択的に置換される 5 員ヘテロアリールで置換されたメチルであるか；又は

R₃ は、すべてハロゲン、シアノ、C₁～C₃ アルキル、C₁～C₃ フルオロアルキル、C₁～C₃ フルオロアルコキシ及び C₁～C₃ アルコキシからなる群から選択される 1 つ又は複数の置換基で任意選択的に 1 回又は複数回置換され得るフェニル、ピリドニル、ピリジニル、ピリミジニル又はピラジニルで置換されたエチルであるか；又は

R₃ は、ハロゲン、シアノ、C₁～C₃ アルキル、C₁～C₃ フルオロアルキル、C₁～C₃ フルオロアルコキシ及び C₁～C₃ アルコキシから選択される 1 つ又は複数の置換基で任意選択的に置換される 5 員ヘテロアリールで置換されたエチルであるか；又は

L は、CH₂ であり、且つ R₃ は、すべてハロゲン、シアノ、C₁～C₃ アルキル、C₁～C₃ フルオロアルキル、C₁～C₃ フルオロアルコキシ及び C₁～C₃ アルコキシからなる群から選択される 1 つ又は複数の置換基で任意選択的に 1 回又は複数回置換され得るフェニル、ピリドニル、ピリジニル、ピリミジニル又はピラジニルで置換される NH であるか；又は

L は、CH₂ であり、且つ R₃ は、ハロゲン、シアノ、C₁～C₃ アルキル、C₁～C₃ フルオロアルキル、C₁～C₃ フルオロアルコキシ及び C₁～C₃ アルコキシから選択される 1 つ又は複数の置換基で任意選択的に置換される 5 員ヘテロアリールで置換される NH であり；

R₄ は、すべてハロゲン、シアノ、C₁～C₄ アルキル、C₁～C₄ フルオロアルキル、C₁～C₄ ジュウテリオアルキル、C₁～C₃ フルオロアルコキシ、シクロプロピルオキシ、C₁～C₃ アルコキシ、C₁～C₃ ジュウテリオアルコキシ及び -N-R₅R₆ からなる群から選択される 1 つ又は複数の置換基で任意選択的に 1 回又は複数回置換され得るフェニル、ピリジニル又はピリドニルであり、R₅ 及び R₆ は、それぞれ独立して、H、C₁～C₃ アルキル及び C₁～C₃ ジュウテリオアルキルから選択されるか；又は

R₄ は、ハロゲン、シアノ、C₁～C₄ アルキル、C₁～C₄ フルオロアルキル、C₁～C₄ ジュウテリオアルキル、C₁～C₃ フルオロアルコキシ、シクロプロピルオキシ、C₁～C₃ アルコキシ、C₁～C₃ ジュウテリオアルコキシ及び -N-R₅R₆ から選択される 1 つ又は複数の置換基で任意選択的に置換される 5 員ヘテロアリールであり、R₅ 及び R

10

20

30

40

50

6 は、それぞれ独立して、H、 $C_1 \sim C_3$ アルキル及び $C_1 \sim C_3$ ジュウテリオアルキルから選択されるか；又は

R 4 は、すべてオキソ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル及び $C_1 \sim C_4$ フルオロアルキルから選択される1つ又は複数の置換基で任意選択的に置換され得る4、5又は6員飽和複素環である）による化合物又は薬剤として許容されるその塩、及び

2) 精神疾患の治療において有用な第2の化合物。

【0073】

E 2. L は、NH、 CH_2 、S 及び O からなる群から選択され；

R 1 は、水素、直鎖状又は分岐状 $C_1 \sim C_5$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ フルオロアルキル及び飽和単環式 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルからなる群から選択され；

R 2 は、すべてメチル、フッ素、ヒドロキシ、シアノ及びメトキシからなる群から選択される1つ又は複数の置換基で任意選択的に1回又は複数回置換され得る直鎖状又は分岐状 $C_1 \sim C_8$ アルキル、飽和単環式 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル及びテトラヒドロピラニルからなる群から選択され；

R 3 は、すべてハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ フルオロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ フルオロアルコキシ及び $C_1 \sim C_3$ アルコキシからなる群から選択される1つ又は複数の置換基で任意選択的に1回又は複数回置換され得るフェニル、ピリドニル、ピリジニル、ピリミジニル又はピラジニルで置換されたメチルであるか；又は

R 3 は、ハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ フルオロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ フルオロアルコキシ及び $C_1 \sim C_3$ アルコキシから選択される1つ又は複数の置換基で任意選択的に置換される5員ヘテロアリールで置換されたメチルであるか；又は

R 3 は、すべてハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ フルオロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ フルオロアルコキシ及び $C_1 \sim C_3$ アルコキシからなる群から選択される1つ又は複数の置換基で任意選択的に1回又は複数回置換され得るフェニル、ピリドニル、ピリジニル、ピリミジニル又はピラジニルで置換されたエチルであるか；又は

R 3 は、ハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ フルオロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ フルオロアルコキシ及び $C_1 \sim C_3$ アルコキシから選択される1つ又は複数の置換基で任意選択的に置換される5員ヘテロアリールで置換されたエチルであり；

R 4 は、すべてハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ フルオロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ ジュウテリオアルキル、 $C_1 \sim C_3$ フルオロアルコキシ、シクロプロピルオキシ、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ ジュウテリオアルコキシ及び $-N-R_5-R_6$ からなる群から選択される1つ又は複数の置換基で任意選択的に1回又は複数回置換され得るフェニル、ピリジニル又はピリドニルであり、R 5 及び R 6 は、それぞれ独立して、H、 $C_1 \sim C_3$ アルキル及び $C_1 \sim C_3$ ジュウテリオアルキルから選択されるか；又は

R 4 は、ハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ フルオロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ ジュウテリオアルキル、 $C_1 \sim C_3$ フルオロアルコキシ、シクロプロピルオキシ、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ ジュウテリオアルコキシ及び $-N-R_5-R_6$ から選択される1つ又は複数の置換基で任意選択的に置換される5員ヘテロアリールであり、R 5 及び R 6 は、それぞれ独立して、H、 $C_1 \sim C_3$ アルキル及び $C_1 \sim C_3$ ジュウテリオアルキルから選択されるか；又は

R 4 は、すべてオキソ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル及び $C_1 \sim C_4$ フルオロアルキルから選択される1つ又は複数の置換基で任意選択的に置換され得る4、5又は6員飽和複素環である、実施形態1による化合物。

【0074】

E 3. L は、NHである、実施形態1又は2のいずれかによる化合物。

【0075】

E 4. L は、 CH_2 である、実施形態1又は2のいずれかによる化合物。

【0076】

E 5. L は、Sである、実施形態1又は2のいずれかによる化合物。

【0077】

E 6. Lは、Oである、実施形態1又は2のいずれかによる化合物。

【0078】

E 7. Lは、CH₂であり、且つR₃は、すべてハロゲン、シアノ、C₁～C₃アルキル、C₁～C₃フルオロアルキル、C₁～C₃フルオロアルコキシ及びC₁～C₃アルコキシからなる群から選択される1つ又は複数の置換基で任意選択的に1回又は複数回置換され得るフェニル、ピリドニル、ピリジニル、ピリミジニル又はピラジニルで置換されるNHであるか；又は

Lは、CH₂であり、且つR₃は、ハロゲン、シアノ、C₁～C₃アルキル、C₁～C₃フルオロアルキル、C₁～C₃フルオロアルコキシ及びC₁～C₃アルコキシから選択される1つ又は複数の置換基で任意選択的に置換される5員ヘテロアリアルで置換されるNHである、実施形態1による化合物。

10

【0079】

E 8. R₂は、すべて未置換である直鎖状又は分岐状C₁～C₈アルキル、飽和単環式C₃～C₈シクロアルキル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル及びテトラヒドロピラニルからなる群から選択される、実施形態1～7のいずれか1つによる化合物。

【0080】

E 9. R₂は、直鎖状又は分岐状C₁～C₄アルキル、シクロプロピル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル及びテトラヒドロピラニルからなる群から選択される、実施例8による化合物。

【0081】

20

E 10. R₃は、すべて1つ又は複数のメチルで任意選択的に置換され得るフェニル、ピリドニル、ピリジニル、ピリミジニル又はピラジニルで置換されたメチルである、実施例1～9のいずれか1つによる化合物。

【0082】

E 11. R₃は、すべて1つのメチルで置換され得るフェニル、ピリドニル、ピリジニル、ピリミジニル又はピラジニルで置換されたメチルである、実施形態10による化合物。

【0083】

E 12. R₃は、すべて未置換であるフェニル、ピリドニル、ピリジニル、ピリミジニル又はピラジニルで置換されたメチルである、実施形態10による化合物。

【0084】

30

E 13. R₃は、すべて1つ又は複数のメチルで任意選択的に置換され得るフェニル、ピリドニル、ピリジニル、ピリミジニル又はピラジニルで置換されたエチルである、実施例1～9のいずれか1つによる化合物。

【0085】

E 14. R₃は、すべて1つのメチルで置換され得るフェニル、ピリドニル、ピリジニル、ピリミジニル又はピラジニルで置換されたエチルである、実施例13による化合物。

【0086】

E 15. R₃は、すべて未置換であるフェニル、ピリドニル、ピリジニル、ピリミジニル又はピラジニルで置換されたエチルである、実施例13による化合物。

【0087】

40

E 16. R₃は、1つ又は複数のメチルで任意選択的に置換される5員ヘテロアリアルで置換されたメチルである、実施形態1～9のいずれか1つによる化合物。

【0088】

E 17. R₃は、1つ又は複数のメチルで任意選択的に置換される5員ヘテロアリアルで置換されたエチルである、実施形態1～9のいずれか1つによる化合物。

【0089】

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

【0090】

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

50

つによる化合物。

【0091】

E20. 前記5員ヘテロアリアルは、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、トリアゾリル、ピラゾリル、テトラゾリル、イミダゾリル、オキサジアゾリル及びチアジアゾリル並びにチオフェニルから選択される、実施形態16～19のいずれか1つによる化合物。

【0092】

E21. R4は、すべてハロゲン、C₁～C₃アルキル及びC₁～C₃アルコキシからなる群から選択される置換基で任意選択的に1回置換され得るフェニル、ピリジニル又はピリドニルである、実施形態1～20のいずれか1つによる化合物。

【0093】

E22. R4は、C₁～C₃アルキル及びC₁～C₃フルオロアルキルから選択される1つ又は複数の置換基で任意選択的に置換される5員ヘテロアリアルである、実施形態1～20のいずれか1つによる化合物。

【0094】

E23. R4は、1つ又は2つのメチルで任意選択的に置換される5員ヘテロアリアルである、実施形態22による化合物。

【0095】

E24. 前記5員ヘテロアリアルは、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、トリアゾリル、ピラゾリル、テトラゾリル、イミダゾリル、オキサジアゾリル及びチアジアゾリル並びにチオフェニルから選択される、実施形態22～23のいずれかによる化合物。

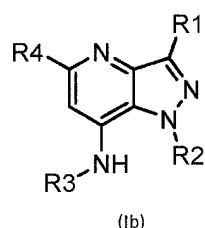
【0096】

E25. R4は、すべてオキソ、C₁～C₄アルキル及びC₁～C₄フルオロアルキルから選択される置換基で任意選択的に1回置換され得る4、5又は6員飽和複素環である、実施形態1～20のいずれかによる化合物。

【0097】

E26. 前記第1の化合物は、式(Ib)

【化3】



(式中、

R1は、水素、直鎖状又は分岐状C₁～C₅アルキル及び飽和単環式C₃～C₅シクロアルキルからなる群から選択され；

R2は、すべてメチル、フッ素、ヒドロキシ、シアノ及びメトキシからなる群から選択される1つ又は複数の置換基で任意選択的に1回又は複数回置換され得る直鎖状又は分岐状C₁～C₈アルキル、飽和単環式C₃～C₈シクロアルキル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル及びテトラヒドロピラニルからなる群から選択され；

R3は、すべてハロゲン、C₁～C₃アルキル及びメトキシからなる群から選択される1つ又は複数の置換基で任意選択的に1回又は複数回置換され得るフェニル、ピリドニル又はピリジニルで置換されたメチルであるか；又は

R3は、C₁～C₃アルキル及びC₁～C₃フルオロアルキルから選択される1つ又は複数の置換基で任意選択的に置換される5員ヘテロアリアルで置換されたメチルであるか；又は

R 3 は、すべてハロゲン、C₁～C₃アルキル及びメトキシからなる群から選択される1つ又は複数の置換基で任意選択的に1回又は複数回置換され得るフェニル、ピリドニル又はピリジニルで置換されたエチルであるか；又は

R 3 は、C₁～C₃アルキル及びC₁～C₃フルオロアルキルから選択される1つ又は複数の置換で任意選択的に置換される5員ヘテロアリアルで置換されたエチルであり；

R 4 は、すべてハロゲン、C₁～C₃アルキル及びC₁～C₃アルコキシからなる群から選択される1つ又は複数の置換基で任意選択的に1回又は複数回置換され得るフェニル、ピリジニル又はピリドニルであるか；又は

R 4 は、C₁～C₃アルキル及びC₁～C₃フルオロアルキルから選択される1つ又は複数の置換基で任意選択的に置換される5員ヘテロアリアルである）
 による化合物である、実施形態1～3及び8～25のいずれかによる化合物又は薬剤として許容されるその塩。

【0098】

E 27. 前記第1の化合物は、

- 1: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン；
- 2: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(5-メチルチアゾール-2-イル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン；
- 3: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン；
- 4: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(2-メチルオキサゾール-5-イル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン；
- 5: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(2-メチルトリアゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン；
- 6: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(1-メチルトリアゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン；
- 7: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-(1H-ピラゾール-4-イルメチル)ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン；
- 8: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(2-メチルテトラゾール-5-イル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン；
- 9: 5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン；
- 10: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(3-メチルイソキサゾール-5-イル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン；
- 11: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(2-メチルチアゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン；
- 12: 1-シクロプロピル-5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン；
- 13: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]-1-プロピル-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン；

10

20

30

40

50

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

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

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

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

10

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

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

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

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

20

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

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

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

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

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

30

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

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

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

30: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;

40

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

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

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

50

ピリジン-7-アミン；

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

10

20

30

40

50

- 53: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-(1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イルメチル)ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 54: N-[(1, 5-ジメチルピラゾール-3-イル)メチル]-5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 55: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(5-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 56: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(1-メチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 57: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-(1H-ピラゾール-3-イルメチル)ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 58: 5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-((1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン 2, 2, 2-トリフルオロアセテート;
- 59: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-(1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イルメチル)ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 60: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(1-メチルピラゾール-3-イル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 61: 5-(1, 3-ジメチルピラゾール-4-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 62: 1-イソプロピル-5-(2-メトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 63: 1-イソプロピル-5-(2-メトキシフェニル)-3-メチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 64: 1-イソプロピル-3-メチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]-5-フェニル-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 65: 1-イソプロピル-3-メチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]-5-(2-メチル-3-チエニル)ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 66: 5-(1, 5-ジメチルピラゾール-4-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 67: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-1-[1-メチルプロピル]-N-[(1-メチルピラゾール-3-イル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン、鏡像異性体 2;
- 68: 3-メチル-1-[1-メチルプロピル]-N-[(2-メチルテトラゾール-5-イル)メチル]-5-(2-プロポキシ-3-ピリジル)ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン、鏡像異性体 2;
- 69: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-[1-メチルプロピル]-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン、鏡像異性体 1;
- 70: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-[1-メチルプロピル]-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン、鏡像異性体 2;

10

20

30

40

50

- 71: 5 - (2-エトキシ-3-ピリジル) - 1-イソプロピル-N - [(4-メチルチアゾール-5-イル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 72: 5 - [[5 - (2-エトキシ-3-ピリジル) - 1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-イル]オキシメチル] - 2-メチル-オキサゾール;
- 73: 5 - (2-エトキシ-3-ピリジル) - 1-イソプロピル-3-メチル-N - (ピリミジン-4-イルメチル)ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 74: 5 - (2-エトキシ-3-ピリジル) - 1-イソプロピル-3-メチル-N - (ピリミジン-2-イルメチル)ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 75: 5 - (2-エトキシ-3-ピリジル) - 1-イソプロピル-3-メチル-N - [(4-メチルピリミジン-2-イル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 76: 5 - (2-エトキシ-3-ピリジル) - 1-イソプロピル-3-メチル-N - (ピラジン-2-イルメチル)ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 77: 5 - (2-エトキシ-3-ピリジル) - 1-イソプロピル-3-メチル-N - [[2 - (トリフルオロメチル) - 3-ピリジル]メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 78: 4 - [[[5 - (2-エトキシ-3-ピリジル) - 1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-イル]アミノ]メチル] - 1-メチル-ピリジン-2-オン;
- 79: 5 - (2 - (エチルアミノ)ピリジン-3-イル) - 1-イソプロピル-3-メチル-N - ((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル) - 1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 81: 5 - (2-エトキシ-3-ピリジル) - 1-イソプロピル-N - [(4-メトキシ-2-ピリジル)メチル] - 3-メチル-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 82: 5 - (2-エトキシ-3-ピリジル) - 1-イソプロピル-N - [(6-メトキシピラジン-2-イル)メチル] - 3-メチル-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 83: 5 - (2-エトキシ-3-ピリジル) - N - [(5-フルオロピリミジン-2-イル)メチル] - 1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 84: 5 - (2-エトキシ-3-ピリジル) - 1-イソプロピル-3-メチル-N - [(2-メチル-3-ピリジル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 85: 5 - (2-エトキシ-3-ピリジル) - N - [(2-フルオロ-3-ピリジル)メチル] - 1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 86: 5 - (2-エトキシ-3-ピリジル) - 1-イソプロピル-N - [(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル] - 3-メチル-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 87: 5 - (2-エトキシ-3-ピリジル) - 1-イソプロピル-3-メチル-N - [(6-メチル-3-ピリジル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 88: 5 - (2-エトキシ-3-ピリジル) - 1-イソプロピル-N - [(2-メトキシフェニル)メチル] - 3-メチル-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 89: 5 - (2-エトキシ-3-ピリジル) - N - [(2-フルオロフェニル)メチル] - 1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 90: 5 - (2-エトキシ-3-ピリジル) - 1-イソプロピル-3-メチル-N - [[2 - (トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 91: 5 - (2-エトキシ-3-ピリジル) - 1-イソプロピル-N - [(3-メトキシピラジン-2-イル)メチル] - 3-メチル-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 92: 5 - (2-エトキシ-3-ピリジル) - 1-イソプロピル-N - [(4-メトキシ

10

20

30

40

50

- 3 - ピリジル) メチル] - 3 - メチル - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン;
 93: 1 - イソプロピル - 3 - メチル - N - [(2 - メチルテトラゾール - 5 - イル) メチル] - 5 - (2 - プロポキシ - 3 - ピリジル) ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン;
 94: 1 - イソプロピル - 3 - メチル - N - [(1 - メチルピラゾール - 4 - イル) メチル] - 5 - (2 - プロポキシ - 3 - ピリジル) ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン;
 95: 1 - イソプロピル - 5 - (2 - メトキシ - 3 - ピリジル) - N - [(2 - メトキシ - 3 - ピリジル) メチル] - 3 - メチル - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン;
 96: 1 - イソプロピル - 5 - (2 - メトキシ - 3 - ピリジル) - N - [(6 - メトキシ - 3 - ピリジル) メチル] - 3 - メチル - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン;
 97: 5 - (2 - イソプロポキシ - 3 - ピリジル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - N - [(1 - メチルピラゾール - 4 - イル) メチル] ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン;
 98: 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - N - (1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イルメチル) ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン;
 99: 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - N - (2 H - テトラゾール - 5 - イルメチル) ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン;
 100: 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - N - (2 - ピリジルメチル) ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン;
 101: 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - N - [(6 - メチル - 2 - ピリジル) メチル] ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン;
 102: 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - イソプロピル - N - [(6 - メトキシ - 2 - ピリジル) メチル] - 3 - メチル - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン;
 103: 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - N - [(2 - メチル - 4 - ピリジル) メチル] ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン;
 104: 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - イソプロピル - N - [(2 - メトキシ - 4 - ピリジル) メチル] - 3 - メチル - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン;
 105: 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - N - [(2 - メチルピリミジン - 4 - イル) メチル] ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン;
 106: 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - イソプロピル - N - [(5 - メトキシ - 3 - ピリジル) メチル] - 3 - メチル - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン;
 107: 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - N - [(6 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル) メチル] ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン;
 108: 3 - [[[5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - イル] アミノ] メチル] - 1 - メチル - ピリジン - 2 - オン;
 109: 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - N - [(1 - エチルピラゾール - 4 - イル) メチル] - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン;
 110: 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - N - [(1 - プロピルピラゾール - 4 - イル) メチル] ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン;
 111: 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - イソプロピル - N - [(6 - メトキシ

10

20

30

40

50

シー 3 - ピリジル) メチル] - 3 - メチル - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン;

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

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

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

10

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

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

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

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

20

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

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

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

30

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

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

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

40

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

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

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

128: 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 3 - メチル - N - [(5 - メチル - 1,

50

- 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)メチル]-1-[1-メチルプロピル]ピラゾロ
[4, 3-b]ピリジン-7-アミン、鏡像異性体2;
- 129: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-N-[(2-メチルオキサ
ゾール-4-イル)メチル]-1-[1-メチルプロピル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリ
ジン-7-アミン、鏡像異性体2;
- 130: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-N-(1H-イミダゾール-4-イルメ
チル)-3-メチル-1-[1-メチルプロピル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7
-アミン、鏡像異性体2;
- 131: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-1-[1-メチルプロピル
]-N-[(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]
]ピリジン-7-アミン、鏡像異性体2;
- 132: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-N-[(1-メチルイミダ
ゾール-4-イル)メチル]-1-[1-メチルプロピル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリ
ジン-7-アミン、鏡像異性体2;
- 133: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-N-[(2-メチルオキサ
ゾール-5-イル)メチル]-1-[1-メチルプロピル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリ
ジン-7-アミン、鏡像異性体2;
- 134: 3-メチル-1-[1-メチルプロピル]-N-[(1-メチル-1, 2, 4-
トリアゾール-3-イル)メチル]-5-(2-プロポキシ-3-ピリジル)ピラゾロ[
4, 3-b]ピリジン-7-アミン、鏡像異性体2;
- 135: 3-メチル-1-[1-メチルプロピル]-5-(2-プロポキシ-3-ピリジ
ル)-N-(1H-ピラゾール-3-イルメチル)ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7
-アミン、鏡像異性体2;
- 136: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-[1-メチルプロピル]-N-(1
H-ピラゾール-3-イルメチル)ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン、鏡像
異性体1;
- 137: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-[1-メチルプロピル]-N-(1
H-ピラゾール-3-イルメチル)ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン、鏡像
異性体2;
- 138: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-N-[(5-メチル-1, 3, 4-オキ
サジアゾール-2-イル)メチル]-1-[1-メチルプロピル]ピラゾロ[4, 3-b]
]ピリジン-7-アミン、鏡像異性体1;
- 139: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-N-[(5-メチル-1, 3, 4-オキ
サジアゾール-2-イル)メチル]-1-[1-メチルプロピル]ピラゾロ[4, 3-b]
]ピリジン-7-アミン、鏡像異性体2;
- 140: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-[1-メチルプロピル]-N-[(
1-メチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピ
リジン-7-アミン、鏡像異性体1;
- 141: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-[1-メチルプロピル]-N-[(
1-メチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピ
リジン-7-アミン、鏡像異性体2;
- 142: 1-イソプロピル-3-メチル-N-[(1-メチルイミダゾール-4-イル)
メチル]-5-(2-プロポキシ-3-ピリジル)ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7
-アミン;
- 143: 1-イソプロピル-3-メチル-5-(2-プロポキシ-3-ピリジル)-N-
(1H-ピラゾール-3-イルメチル)ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 144: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-1-[1-メチルプロピル
]-N-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イルメチル)ピラゾロ[4, 3-b]
ピリジン-7-アミン、鏡像異性体2;
- 145: 1-イソプロピル-3-メチル-N-[(1-メチル-1, 2, 4-トリアゾー

10

20

30

40

50

ル-3-イル)メチル]-5-(2-プロポキシ-3-ピリジル)ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

163:5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-N-[(1-メチル-1,

10

20

30

40

50

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

180: 5 - (2 - (エトキシ-1, 1-d₂) ピリジン-3-イル) - 1-イソプロピル

10

20

30

40

50

ルーN-((2-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ
 [4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
 181: 5-(2-(エトキシ-d₅)ピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-N-
 ((2-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4, 3-
 b]ピリジン-7-アミン;
 182: 5-(2-(エトキシ-2, 2, 2-d₃)ピリジン-3-イル)-1-イソプロ
 プロピル-N-((2-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3-メチル-1H-ピラ
 ザロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
 183: 1-イソプロピル-N-((2-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3-
 メチル-5-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4
 , 3-b]ピリジン-7-アミン;
 184: 3-(ジフルオロメチル)-5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イ
 ソプロピル-N-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-ピラ
 ザロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
 185: 1-イソプロピル-3-メチル-N-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-
 イル)メチル)-5-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-1H-ピラゾロ
 [4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
 186: 3-[1-イソプロピル-3-メチル-7-[(1-メチル-1, 2, 4-トリ
 アゾール-3-イル)メチルアミノ]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-5-イル]-1
 H-ピリジン-2-オン;
 187: 3-[1-イソプロピル-3-メチル-7-(1H-ピラゾール-3-イルメチ
 ルアミノ)ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-5-イル]-1H-ピリジン-2-オン;
 188: 5-[2-(ジフルオロメトキシ)-3-ピリジル]-1-イソプロピル-N-
 [(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-3-メチル-ピラゾロ[4, 3-b]ピリ
 ジン-7-アミン;
 189: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(4-メトキ
 シピリミジン-2-イル)メチル]-3-メチル-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7
 -アミン;
 190: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(4-メトキ
 シピリミジン-5-イル)メチル]-3-メチル-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7
 -アミン;
 191: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-N-[(2-エトキシ-3-ピリジル)
 メチル]-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミ
 ン;
 192: 5-[2-(ジメチルアミノ)-3-ピリジル]-1-イソプロピル-N-[(4
 -メトキシフェニル)メチル]-3-メチル-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-
 アミン;
 193: 3-[1-イソプロピル-3-メチル-7-[[2-(トリフルオロメチル)-
 3-ピリジル]メチルアミノ]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-5-イル]-1H-ピ
 リジン-2-オン;
 194: 1-イソプロピル-3-メチル-5-(3-メチルイソキサゾール-4-イル)
 -N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン
 -7-アミン;
 195: 1-イソプロピル-3-メチル-5-(1-メチル-1H-1, 2, 4-トリア
 ザール-5-イル)-N-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1
 H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
 196: 1-イソプロピル-3-メチル-5-(2-プロボキシ-3-ピリジル)-N-
 (1H-ピラゾール-4-イルメチル)ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
 197: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-N-[(2-メトキシ-3-ピリジル)
 メチル]-3-メチル-1-(オキセタン-3-イル)ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン

10

20

30

40

50

－７－アミン；

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

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

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

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

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

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

からなる群から選択される、実施形態１による化合物又は薬剤として許容されるその塩。

【００９９】

Ｅ２８．前記第１の化合物は、

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

10

20

30

40

50

- 11: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(2-メチルチアゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 12: 1-シクロプロピル-5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 13: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]-1-プロピル-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 14: 5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-N-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 15: 5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-メチル-N-(1-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン(ラセミ);
- 15a: (R)-5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-メチル-N-(1-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 15b: (S)-5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-メチル-N-(1-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 16: 5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-メチル-N-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 17: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(1-メチルイミダゾール-2-イル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 18: 5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-N-((1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 19: 5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-N-((1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 20: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-(チアゾール-2-イルメチル)ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 21: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(1-メチルイミダゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 22: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-(4-ピリジルメチル)ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 23: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-(m-トリルメチル)ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 24: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-(p-トリルメチル)ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 25: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 26: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-エチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 27: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]-1-(オキセタン-3-イル)ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 28: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1, 3-ジメチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;

10

20

30

40

50

- 29: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(4-メチルチアゾール-2-イル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 30: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 31: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(1-メチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 32: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(2-メチルチアゾール-5-イル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 33: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 34: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(5-メチル-3-チエニル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 35: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(4-メチル-2-チエニル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 36: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(5-メチル-2-チエニル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 37: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(2-メチルオキサゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 38: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(5-メチルオキサゾール-2-イル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 39: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-(1H-ピラゾール-3-イルメチル)ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 40: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-N-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 41: N-ベンジル-5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 42: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(3-メチルイソキサゾール-5-イル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 43: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 44: N-[(1, 5-ジメチルピラゾール-3-イル)メチル]-5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 45: 3-(1-イソプロピル-3-メチル-7-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-5-イル)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン;
- 46: 5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-((2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 47: 5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-((5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン;
- 48: 5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-エチル-3-メチル-N-((1

10

20

30

40

50

- メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;
 49: 3-(1-イソプロピル-3-メチル-7-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン;
 50: 5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-((4-メチルオキサゾール-2-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;
 51: N-((1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル)-5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;
 52: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;
 53: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-(1,2,4-オキサジアゾール-3-イルメチル)ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;
 54: N-[(1,5-ジメチルピラゾール-3-イル)メチル]-5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;
 55: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(5-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;
 56: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(1-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;
 57: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-(1H-ピラゾール-3-イルメチル)ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;
 58: 5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-((1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン 2,2,2-トリフルオロアセテート;
 59: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イルメチル)ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;
 60: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(1-メチルピラゾール-3-イル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;
 61: 5-(1,3-ジメチルピラゾール-4-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;
 62: 1-イソプロピル-5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;
 63: 1-イソプロピル-5-(2-エトキシフェニル)-3-メチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;
 64: 1-イソプロピル-3-メチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]-5-フェニル-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;
 65: 1-イソプロピル-3-メチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]-5-(2-メチル-3-チエニル)ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;
 66: 5-(1,5-ジメチルピラゾール-4-イル)-1-イソプロピル-3-メチル

10

20

30

40

50

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

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

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

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

10

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

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

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

20

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

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

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

30

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

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

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

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

40

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

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

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

８２：５－（２－エトキシ－３－ピリジル）－１－イソプロピル－N－〔（６－メトキシ

50

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

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

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

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

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

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

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

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

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

91: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(3-メトキシピラジン-2-イル)メチル]-3-メチル-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;

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

93: 1-イソプロピル-3-メチル-N-[(2-メチルテトラゾール-5-イル)メチル]-5-(2-プロポキシ-3-ピリジル)ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;

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

95: 1-イソプロピル-5-(2-メトキシ-3-ピリジル)-N-[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-3-メチル-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;

96: 1-イソプロピル-5-(2-メトキシ-3-ピリジル)-N-[(6-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-3-メチル-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;

97: 5-(2-イソプロポキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;

98: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イルメチル)ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;

99: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-(2H-テトラゾール-5-イルメチル)ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;

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

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

102: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(6-メトキシ-2-ピリジル)メチル]-3-メチル-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン;

10

20

30

40

50

- 103: 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - N - [(2 - メチル - 4 - ピリジル) メチル] ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン ;
- 104: 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - イソプロピル - N - [(2 - メトキシ - 4 - ピリジル) メチル] - 3 - メチル - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン ;
- 105: 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - N - [(2 - メチルピリミジン - 4 - イル) メチル] ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン ;
- 106: 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - イソプロピル - N - [(5 - メトキシ - 3 - ピリジル) メチル] - 3 - メチル - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン ;
- 107: 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - N - [[6 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] メチル] ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン ;
- 108: 3 - [[[5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - イル] アミノ] メチル] - 1 - メチル - ピリジン - 2 - オン ;
- 109: 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - N - [(1 - エチルピラゾール - 4 - イル) メチル] - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン ;
- 110: 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - N - [(1 - プロピルピラゾール - 4 - イル) メチル] ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン ;
- 111: 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - イソプロピル - N - [(6 - メトキシ - 3 - ピリジル) メチル] - 3 - メチル - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン ;
- 112: 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - イソプロピル - N - [(5 - メトキシ - 2 - ピリジル) メチル] - 3 - メチル - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン ;
- 113: 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 3 - メチル - N - [(2 - メチルチアゾール - 4 - イル) メチル] - 1 - (オキセタン - 3 - イル) ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン ;
- 114: 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - イソプロピル - N - [(5 - メトキシピラジン - 2 - イル) メチル] - 3 - メチル - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン ;
- 115: 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - N - (3 - ピリジルメチル) ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン ;
- 116: 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - N - [(6 - フルオロ - 3 - ピリジル) メチル] - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン ;
- 117: N - [[6 - (ジフルオロメチル) - 3 - ピリジル] メチル] - 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン ;
- 118: 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - イソプロピル - N - [(3 - メトキシ - 2 - ピリジル) メチル] - 3 - メチル - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン ;
- 119: (R) - 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 3 - メチル - 1 - [1 - メチルプロピル] - N - (1H - ピラゾール - 3 - イルメチル) ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン又は (S) - 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 3 - メチル - 1 - [1 - メチルプロピル] - N - (1H - ピラゾール - 3 - イルメチル) ピラゾロ [4, 3 -

10

20

30

40

50

b] ピリジン-7-アミン；

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

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

10

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

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

20

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

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

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

30

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

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

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

40

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

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

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

50

- 129a: (R) - 5 - (2-エトキシ-3-ピリジル) - 3-メチル-N - [(2-メチルオキサゾール-4-イル)メチル] - 1 - [1-メチルプロピル] ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;
- 129b: (S) - 5 - (2-エトキシ-3-ピリジル) - 3-メチル-N - [(2-メチルオキサゾール-4-イル)メチル] - 1 - [1-メチルプロピル] ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;
- 130a: (R) - 5 - (2-エトキシ-3-ピリジル) - N - (1H-イミダゾール-4-イルメチル) - 3-メチル-1 - [1-メチルプロピル] ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;
- 130b: (S) - 5 - (2-エトキシ-3-ピリジル) - N - (1H-イミダゾール-4-イルメチル) - 3-メチル-1 - [1-メチルプロピル] ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;
- 131a: (R) - 5 - (2-エトキシ-3-ピリジル) - 3-メチル-1 - [1-メチルプロピル] - N - [(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル] ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;
- 131b: (S) - 5 - (2-エトキシ-3-ピリジル) - 3-メチル-1 - [1-メチルプロピル] - N - [(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル] ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;
- 132a: (R) - 5 - (2-エトキシ-3-ピリジル) - 3-メチル-N - [(1-メチルイミダゾール-4-イル)メチル] - 1 - [1-メチルプロピル] ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;
- 132b: (S) - 5 - (2-エトキシ-3-ピリジル) - 3-メチル-N - [(1-メチルイミダゾール-4-イル)メチル] - 1 - [1-メチルプロピル] ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;
- 133a: (R) - 5 - (2-エトキシ-3-ピリジル) - 3-メチル-N - [(2-メチルオキサゾール-5-イル)メチル] - 1 - [1-メチルプロピル] ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;
- 133b: (S) - 5 - (2-エトキシ-3-ピリジル) - 3-メチル-N - [(2-メチルオキサゾール-5-イル)メチル] - 1 - [1-メチルプロピル] ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;
- 134a: (R) - 3-メチル-1 - [1-メチルプロピル] - N - [(1-メチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メチル] - 5 - (2-プロポキシ-3-ピリジル) ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;
- 134b: (S) - 3-メチル-1 - [1-メチルプロピル] - N - [(1-メチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メチル] - 5 - (2-プロポキシ-3-ピリジル) ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;
- 135a: (R) - 3-メチル-1 - [1-メチルプロピル] - 5 - (2-プロポキシ-3-ピリジル) - N - (1H-ピラゾール-3-イルメチル) ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;
- 135b: (S) - 3-メチル-1 - [1-メチルプロピル] - 5 - (2-プロポキシ-3-ピリジル) - N - (1H-ピラゾール-3-イルメチル) ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;
- 136: (R) - 5 - (2-エトキシ-3-ピリジル) - 1 - [1-メチルプロピル] - N - (1H-ピラゾール-3-イルメチル) ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン又は (S) - 5 - (2-エトキシ-3-ピリジル) - 1 - [1-メチルプロピル] - N - (1H-ピラゾール-3-イルメチル) ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;
- 137: (R) - 5 - (2-エトキシ-3-ピリジル) - 1 - [1-メチルプロピル] - N - (1H-ピラゾール-3-イルメチル) ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン又は (S) - 5 - (2-エトキシ-3-ピリジル) - 1 - [1-メチルプロピル] - N - (1H-ピラゾール-3-イルメチル) ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;

10

20

30

40

50

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

10

20

30

40

50

オン；

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

10

20

30

40

50

7-アミン；

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

186：3-[1-イソプロピル-3-メチル-7-[(1-メチル-1,2,4-トリ

10

20

30

40

50

- アゾール-3-イル) メチルアミノ] ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-イル] -1 H-ピリジン-2-オン;
- 187: 3-[1-イソプロピル-3-メチル-7-(1H-ピラゾール-3-イルメチルアミノ) ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-イル] -1 H-ピリジン-2-オン;
- 188: 5-[2-(ジフルオロメトキシ)-3-ピリジル] -1-イソプロピル-N-[(2-メトキシ-3-ピリジル) メチル] -3-メチル-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;
- 189: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル) -1-イソプロピル-N-[(4-メトキシピリミジン-2-イル) メチル] -3-メチル-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;
- 190: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル) -1-イソプロピル-N-[(4-メトキシピリミジン-5-イル) メチル] -3-メチル-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;
- 191: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル) -N-[(2-エトキシ-3-ピリジル) メチル] -1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;
- 192: 5-[2-(ジメチルアミノ)-3-ピリジル] -1-イソプロピル-N-[(4-メトキシフェニル) メチル] -3-メチル-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;
- 193: 3-[1-イソプロピル-3-メチル-7-[2-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル] メチルアミノ] ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-イル] -1 H-ピリジン-2-オン;
- 194: 1-イソプロピル-3-メチル-5-(3-メチルイソキサゾール-4-イル)-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル) メチル] ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;
- 195: 1-イソプロピル-3-メチル-5-(1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)-N-[(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) メチル] -1 H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;
- 196: 1-イソプロピル-3-メチル-5-(2-プロポキシ-3-ピリジル) -N-(1H-ピラゾール-4-イルメチル) ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;
- 197: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル) -N-[(2-メトキシ-3-ピリジル) メチル] -3-メチル-1-(オキセタン-3-イル) ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;
- 198: 5-(2-(エチル(メチル)アミノ) ピリジン-3-イル) -1-イソプロピル-N-(4-メトキシベンジル) -3-メチル-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;
- 199: 5-(2-エトキシピリジン-3-イル) -3-(フルオロメチル) -1-イソプロピル-N-[(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) メチル] -1 H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;
- 200: 1-イソプロピル-3-メチル-N-[(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) メチル] -5-(4-メチルオキサゾール-5-イル) -1 H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;
- 201: 5-[2-(ジメチルアミノ)-3-ピリジル] -1-イソプロピル-3-メチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル) メチル] ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;
- 202: 1-イソプロピル-3-メチル-N-[(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) メチル] -5-(4-メチルオキサゾール-2-イル) -1 H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン;
- 203: 1-イソプロピル-3-メチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル) メチル] -5-(4-メチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピラゾロ [4, 3-

10

20

30

40

50

b] ピリジン-7-アミン

からなる群から選択される、実施形態 1 による化合物又は薬剤として許容されるその塩。

【0100】

E 29. 前記第 1 の化合物は、

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

10

20

30

40

50

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

10

20

30

40

50

ン又は (S) - 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - [1 - メチルプロピル] - N - (1 H - ピラゾール - 3 - イルメチル) ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン ;
 140 : (R) - 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - [1 - メチルプロピル] - N - [(1 - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル] ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン又は (S) - 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - [1 - メチルプロピル] - N - [(1 - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル] ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン ;
 141 : (R) - 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - [1 - メチルプロピル] - N - [(1 - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル] ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン又は (S) - 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - [1 - メチルプロピル] - N - [(1 - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル] ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン ;
 180 : 5 - (2 - (エトキシ - 1, 1 - d₂) ピリジン - 3 - イル) - 1 - イソプロピル - N - ((2 - メトキシピリジン - 3 - イル) メチル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン ;
 181 : 5 - (2 - (エトキシ - d₅) ピリジン - 3 - イル) - 1 - イソプロピル - N - ((2 - メトキシピリジン - 3 - イル) メチル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン ;
 182 : 5 - (2 - (エトキシ - 2, 2, 2 - d₃) ピリジン - 3 - イル) - 1 - イソプロピル - N - ((2 - メトキシピリジン - 3 - イル) メチル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン ;
 191 : 5 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - N - [(2 - エトキシ - 3 - ピリジル) メチル] - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン から選択される、実施形態 1 による化合物又は薬剤として許容されるその塩。

【0101】

E30. 前記第 1 の化合物は、「PDE1 阻害アッセイ」のセクションに記載のように決定された 10 マイクロモル以下、5 マイクロモル以下、例えば 4 マイクロモル以下、例えば 3 マイクロモル以下、例えば 2 マイクロモル以下、例えば 1 マイクロモル以下、例えば 500 nM 以下、例えば 400 nM 以下、例えば 300 nM 以下、例えば 200 nM 以下、例えば 100 nM 以下の PDE1A、PDE1B 又は PDE1C IC₅₀ 値を有する、実施形態 1 ~ 29 のいずれか 1 つによる化合物。

【0102】

E31. 治療に使用される、精神疾患の治療において有用な第 2 の化合物と共に、実施形態 1 ~ 29 のいずれか 1 つに記載の第 1 の化合物。

【0103】

E32. 薬物として使用される、精神疾患の治療において有用な第 2 の化合物と共に、実施形態 1 ~ 29 のいずれか 1 つに記載の第 1 の化合物。

【0104】

E33. 治療有効量の、
 1) 実施形態 1 ~ 29 のいずれか 1 つに記載の第 1 の化合物と、
 2) 精神疾患の治療において有用な第 2 の化合物と、1 種又は複数の薬剤として許容される担体、希釈剤及び賦形剤とを含む医薬組成物。

【0105】

E34. 注意欠陥多動障害 (ADHD)、鬱病、不安、ナルコレプシー、精神分裂病、認知障害、精神分裂病を伴う認知障害 (CIAS) などの精神疾患又は下肢静止不能症候群などの他の脳疾患の治療に使用される、実施形態 1 ~ 29 のいずれか 1 つに記載の第 1 の化合物及び精神疾患の治療において有用な第 2 の化合物。

【0106】

E35. 精神疾患及び／又は認知障害を治療する方法であって、1) 治療有効量の、実

10

20

30

40

50

施形態 1～29 のいずれか 1 つに記載の第 1 の化合物と、2) 治療有効量の、精神疾患の治療において有用な第 2 の化合物とを、それを必要とする患者に投与することを含む方法。

【0107】

E36. 精神疾患の治療において有用な前記第 2 の化合物は、クロザピン、リスペリドン、パリペリドン、オランザピン、クエチアピン、アミスルプリド、ジブラシドン、アリピプラゾール、ブレクスピプラゾール、アセナピン、ハロペリドール、イロペリドン、ルラシドン、クロルプロマジン、プロナンセリン、ペルフェナジン、レボメプロマジン、スルピリド、フルフェナジン、ズクロペンチキソール、フルペンチキソール及びカリプラジンからなるリストから選択される、実施形態 35 による方法。

【0108】

E37. 前記精神疾患及び／又は認知障害は、注意欠陥多動障害 (ADHD)、鬱病、不安、ナルコレプシー、認知障害、精神分裂病、精神分裂病を伴う認知障害 (CIAS) 及び下肢静止不能症候群から選択される、実施形態 35～36 のいずれかによる方法。

【0109】

E38. 精神疾患及び／又は認知障害の治療のための薬物の製造における、

1) 実施形態 1～29 のいずれかに記載の第 1 の化合物と、

2) 精神疾患の治療において有用な第 2 の化合物と

の使用。

【0110】

E39. 精神疾患の治療において有用な前記第 2 の化合物は、クロザピン、リスペリドン、パリペリドン、オランザピン、クエチアピン、アミスルプリド、ジブラシドン、アリピプラゾール、ブレクスピプラゾール、アセナピン、ハロペリドール、イロペリドン、ルラシドン、クロルプロマジン、プロナンセリン、ペルフェナジン、レボメプロマジン、スルピリド、フルフェナジン、ズクロペンチキソール、フルペンチキソール及びカリプラジンからなるリストから選択される、実施形態 38 による使用。

【0111】

E40. 前記精神疾患及び／又は認知障害は、注意欠陥多動障害 (ADHD)、鬱病、不安、ナルコレプシー、認知障害、精神分裂病、精神分裂病を伴う認知障害 (CIAS) 及び下肢静止不能症候群からなるリストから選択される、実施形態 38～39 のいずれかによる使用。

【0112】

E41. 1) 実施形態 1～29 のいずれか 1 つに記載の第 1 の化合物と、

2) 精神疾患の治療において有用な第 2 の化合物と

を備えるキット。

【0113】

E42. 精神疾患の治療において有用な前記第 2 の化合物は、クロザピン、リスペリドン、パリペリドン、オランザピン、クエチアピン、アミスルプリド、ジブラシドン、アリピプラゾール、ブレクスピプラゾール、アセナピン、ハロペリドール、イロペリドン、ルラシドン、クロルプロマジン、プロナンセリン、ペルフェナジン、レボメプロマジン、スルピリド、フルフェナジン、ズクロペンチキソール、フルペンチキソール及びカリプラジンからなるリストから選択される、実施形態 1～41 のいずれか 1 つ。

【0114】

E43. 精神疾患の治療において有用な前記第 2 の化合物は、以下のメカニズム：標的ドーパミン D1 受容体、ドーパミン D2 受容体、ドーパミン D3 受容体、ホスホジエステラーゼ PDE10、セロトニン 5-HT2A 受容体、セロトニン 5-HT6 受容体及びグリシントランスポーター GlyT1 の 1 つ若しくは複数のアンタゴニスト／逆アゴニスト／負のモジュレーター／部分アゴニスト／阻害剤；又は標的 KCNQ チャネル、NMDA 受容体、AMPA 受容体及びニコチン性 α -7 受容体の 1 つ若しくは複数のアゴニスト／正のモジュレーター／部分アゴニストの 1 種又は複数から選択される薬理活性を有する、実施形態 1～41 のいずれか 1 つ。

10

20

30

40

50

【0115】

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

【0116】

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

【0117】

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

10

【0118】

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

【0119】

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

【0120】

20

式（I）による化合物

【0121】

30

40

50

【表 1】

表 1:式(1)による化合物

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

【 0 1 2 2 】

10

20

30

40

50

【表 2】

実施例	化合物	PDE1A, IC ₅₀ (nM)	PDE1B, IC ₅₀ (nM)	PDE1C, IC ₅₀ (nM)
12	1-シクロプロピル-5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-メチル -N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ [4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	200	60	690
13	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-N-[(1-メチルピラゾール-4- イル)メチル]-1-プロピル-ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7- アミン	90	15	340
14	5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-N-((1-メチル-1 <i>H</i> -ピラ ゾール-4-イル)メチル)-1-(オキセタン-3-イル)-1 <i>H</i> -ピ ラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	450	38	300
15	5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-メチル-N-(1-(1-メチ ル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)エチル)-1 <i>H</i> -ピラゾロ [4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン (ラセミ)	820	200	10 μ M で の阻害 36%
16	5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-メチル-N-((1-メチル -1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)メチル)-1 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>b</i>] ピリジン-7-アミン	670	92	1800
17	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(1-メチ ルイミダゾール-2-イル)メチル]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジ ン-7-アミン	700	54	970
18	5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-N-((1- メチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-5-イル)メチル)-1 <i>H</i> -ピラゾロ [4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	450	73	640
19	5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-N-((1- メチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)メチル)-1 <i>H</i> -ピラゾロ [4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	66	4.6	150
20	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-(チアゾ ール-2-イルメチル)ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	520	37	600
21	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(1-メチ ルイミダゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジ ン-7-アミン	8.9	0.44	29
22	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-(4-ピリ ジルメチル)ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	250	50	430
23	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-(<i>m</i> -トリ ルメチル)ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	240	38	750
24	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-(<i>p</i> -トリル メチル)ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	380	160	1200
25	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(1-メチ ルピラゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン -7-アミン	56	4.6	150

【 0 1 2 3 】

10

20

30

40

50

【表 3】

実施例	化合物	PDE1A, IC ₅₀ (nM)	PDE1B, IC ₅₀ (nM)	PDE1C, IC ₅₀ (nM)
26	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-エチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	140	22	440
27	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]-1-(オキセタン-3-イル)ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	94	6.6	170
28	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1,3-ジメチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	550	85	1900
29	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(4-メチルチアゾール-2-イル)メチル]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	27	1.1	44
30	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	15	1.3	31
31	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(1-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	1.2	0.11	2.1
32	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(2-メチルチアゾール-5-イル)メチル]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	4.6	0.14	6.2
33	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メチル]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	1.6	0.41	7.9
34	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(5-メチル-3-チエニル)メチル]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	8.1	1.8	21
35	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(4-メチル-2-チエニル)メチル]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	7.3	1.7	32
36	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(5-メチル-2-チエニル)メチル]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	24	5.2	41
37	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(2-メチルオキサゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	5.9	0.43	18
38	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(5-メチルオキサゾール-2-イル)メチル]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	1.1	0.24	13

【 0 1 2 4 】

10

20

30

40

50

【表 4】

実施例	化合物	PDE1A, IC ₅₀ (nM)	PDE1B, IC ₅₀ (nM)	PDE1C, IC ₅₀ (nM)
39	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル -N-(1H-ピラゾール-3-イルメチル)ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリ ジン-7-アミン	8.1	0.43	13
40	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-N-(1H-イミダゾール-4-イ ルメチル)-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピ リジン-7-アミン	14	1	32
41	N-ベンジル-5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル -ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	500	45	500
42	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(3-メチ ルイソキサゾール-5-イル)メチル]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピ リジン-7-アミン	82	5.8	180
43	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(5-メチ ル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル]ピラゾロ [4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	30	2.4	80
44	N-[(1,5-ジメチルピラゾール-3-イル)メチル]-5-(2-エト キシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリ ジン-7-アミン	19	1.4	70
45	3-(1-イソプロピル-3-メチル-7-(((1-メチル-1H-ピラゾ ール-4-イル)メチル)アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジ ン-5-イル)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン	8	0.62	16
46	5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチ ル-N-((2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチ ル)-1H-ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	5	0.42	9.7
47	5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチ ル-N-((5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)-1H- ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	1.6	0.069	1.8
48	5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-エチル-3-メチル -N-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-ピ ラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	38	6.3	170
49	3-(1-イソプロピル-3-メチル-7-(((1-メチル-1H-ピラゾ ール-4-イル)メチル)アミノ)-1H-ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジ ン-5-イル)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン	170	20	420
50	5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチ ル-N-((4-メチルオキサゾール-2-イル)メチル)-1H-ピ ラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン 2,2,2-トリフルオロア セテート	9	0.5	16
51	N-((1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチ ル)-5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3- メチル-1H-ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン 2,2,2-ト リフルオロアセテート	53	9.1	88

【 0 1 2 5 】

【表 5】

実施例	化合物	PDE1A, IC ₅₀ (nM)	PDE1B, IC ₅₀ (nM)	PDE1C, IC ₅₀ (nM)
52	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル -N-[(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチ ル]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	1.9	0.17	4.4
53	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル -N-(1,2,4-オキサジアゾール-3-イルメチル)ピラゾロ [4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	9.3	0.89	17
54	N-[(1,5-ジメチルピラゾール-3-イル)メチル]-5-(2-エト キシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ [4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	0.39	0.18	4.6
55	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル -N-[(5-メチル-1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル] ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	3.4	0.51	5.5
56	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(1-メチ ル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>] ピリジン-7-アミン	16	1	45
57	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-(1 <i>H</i> -ピ ラゾール-3-イルメチル)ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-ア ミン	98	4.8	170
58	5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチ ル-N-[(1-メチル-1 <i>H</i> -イミダゾール-4-イル)メチ ル]-1 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン 2,2,2-トリ フルオロアセテート	1.1	0.17	2.1
59	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル -N-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イルメチル)ピラゾロ [4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	55	12	120
60	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル -N-[(1-メチルピラゾール-3-イル)メチル]ピラゾロ [4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	6.5	0.59	12
61	5-(1,3-ジメチルピラゾール-4-イル)-1-イソプロピル-3- メチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]ピラゾ ロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	550	120	680
62	1-イソプロピル-5-(2-エトキシ 3-ピリジル)-3-メチル -N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ [4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	16	2.4	21
63	1-イソプロピル-5-(2-エトキシフェニル)-3-メチル -N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ [4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	64	9.4	20
64	1-イソプロピル-3-メチル-N-[(1-メチルピラゾール-4- イル)メチル]-5-フェニル-ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7- アミン	52	12	47

【 0 1 2 6 】

【表 6】

実施例	化合物	PDE1A, IC ₅₀ (nM)	PDE1B, IC ₅₀ (nM)	PDE1C, IC ₅₀ (nM)
65	1-イソプロピル-3-メチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]-5-(2-メチル-3-チエニル)ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	7.9	1.2	16
66	5-(1,5-ジメチルピラゾール-4-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	210	59	220
67	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-1-[1-メチルプロピル]-N-[(1-メチルピラゾール-3-イル)メチル]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン、鏡像異性体 2	9.6	0.64	27
68	3-メチル-1-[1-メチルプロピル]-N-[(2-メチルテトラゾール-5-イル)メチル]-5-(2-プロポキシ-3-ピリジル)ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン、鏡像異性体 2	0.79	0.14	1.3
69	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-[1-メチルプロピル]-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン、鏡像異性体 1	14	1.2	40
70	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-[1-メチルプロピル]-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン、鏡像異性体 2	140	14	360
71	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(4-メチルチアゾール-5-イル)メチル]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	170	18	180
72	5-[[5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-イル]オキシメチル]-2-メチル-オキサゾール	14	2.4	39
73	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-(ピリミジン-4-イルメチル)ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	81	9.2	140
74	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-(ピリミジン-2-イルメチル)ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	2.1	0.34	8.1
75	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(4-メチルピリミジン-2-イル)メチル]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	9.9	0.81	33
76	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-(ピラジン-2-イルメチル)ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	23	2.9	32

【 0 1 2 7 】

10

20

30

40

50

【表 7】

実施例	化合物	PDE1A, IC50 (nM)	PDE1B, IC50 (nM)	PDE1C, IC50 (nM)
77	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[[2-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]メチル]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	21	0.22	64
78	4-[[[5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-イル]アミノ]メチル]-1-メチル-ピリジン-2-オン	27	3.2	44
79	5-(2-(エチルアミノ)ピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-((1-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)メチル)-1 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	230	31	260
81	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(4-メトキシ-2-ピリジル)メチル]-3-メチル-ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	1	0.26	4.7
82	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(6-メトキシピラジン-2-イル)メチル]-3-メチル-ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	16	1	35
83	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-N-[(5-フルオロピリミジン-2-イル)メチル]-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	17	1.2	38
84	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(2-メチル-3-ピリジル)メチル]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	19	1.8	23
85	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-N-[(2-フルオロ-3-ピリジル)メチル]-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	8.4	0.22	27
86	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-3-メチル-ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	20	0.36	68
87	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(6-メチル-3-ピリジル)メチル]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	6.3	0.95	13
88	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(2-メトキシフェニル)メチル]-3-メチル-ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	110	5.1	170
89	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-N-[(2-フルオロフェニル)メチル]-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	61	1.5	93
90	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	270	12	640

【 0 1 2 8 】

【表 8】

実施例	化合物	PDE1A, IC50 (nM)	PDE1B, IC50 (nM)	PDE1C, IC50 (nM)
91	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(3-メトキシピラジン-2-イル)メチル]-3-メチル-ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	27	2.3	70
92	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(4-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-3-メチル-ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	47	2.7	110
93	1-イソプロピル-3-メチル-N-[(2-メチルテトラゾール-5-イル)メチル]-5-(2-プロボキシ-3-ピリジル)ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	4.3	0.96	17
94	1-イソプロピル-3-メチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]-5-(2-プロボキシ-3-ピリジル)ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	1.4	0.065	4.9
95	1-イソプロピル-5-(2-メトキシ-3-ピリジル)-N-[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-3-メチル-ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	42	6.4	28
96	1-イソプロピル-5-(2-メトキシ-3-ピリジル)-N-[(6-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-3-メチル-ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	18	3.8	5.3
97	5-(2-イソプロボキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	1.4	0.6	9.1
98	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-3-イルメチル)ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	7.2	0.58	21
99	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-(2 <i>H</i> -テトラゾール-5-イルメチル)ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	0.73	0.31	3.8
100	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-(2-ピリジルメチル)ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	6.3	0.39	21
101	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(6-メチル-2-ピリジル)メチル]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	20	0.9	43
102	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(6-メトキシ-2-ピリジル)メチル]-3-メチル-ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	8	0.73	34
103	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(2-メチル-4-ピリジル)メチル]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	5.4	2.9	17

【 0 1 2 9 】

10

20

30

40

50

【表 9】

実施例	化合物	PDE1A, IC50 (nM)	PDE1B, IC50 (nM)	PDE1C, IC50 (nM)
104	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(2-メトキシ 4-ピリジル)メチル]-3-メチル-ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	2.2	0.16	6.3
105	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(2-メチルピリミジン-4-イル)メチル]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	54	12	150
106	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(5-メトキシ 3-ピリジル)メチル]-3-メチル-ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	2.1	0.45	3.9
107	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[[6-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]メチル]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	110	5.6	170
108	3-[[[5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-イル]アミノ]メチル]-1-メチル-ピリジン-2-オン	2.8	0.36	12
109	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-N-[(1-エチルピラゾール-4-イル)メチル]-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	4.9	0.66	11
110	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(1-プロピルピラゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	11	1.1	8.5
111	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(6-メトキシ 3-ピリジル)メチル]-3-メチル-ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	28	1.4	68
112	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(5-メトキシ 2-ピリジル)メチル]-3-メチル-ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	61	12	100
113	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-N-[(2-メチルチアゾール-4-イル)メチル]-1-(オキセタン-3-イル)ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	110	5.7	130
114	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(5-メトキシピラジン-2-イル)メチル]-3-メチル-ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	24	3	46
115	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-(3-ピリジルメチル)ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	15	2	31
116	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-N-[(6-フルオロ-3-ピリジル)メチル]-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	21	2.4	46

【 0 1 3 0 】

10

20

30

40

50

【表 10】

実施例	化合物	PDE1A, IC50 (nM)	PDE1B, IC50 (nM)	PDE1C, IC50 (nM)
117	N-[[6-(ジフルオロメチル)-3-ピリジル]メチル]-5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	18	2.3	26
118	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(3-メトキシ-2-ピリジル)メチル]-3-メチル-ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	13	0.42	88
119	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-1-[1-メチルプロピル]-N-(1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イルメチル)ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン、鏡像異性体 1	12	0.56	29
120	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-1-[1-メチルプロピル]-N-(1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イルメチル)ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン、鏡像異性体 2	4.6	0.27	7.6
121	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-1-[1-メチルプロピル]-N-[(1-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン、鏡像異性体 1	4	0.47	10
122	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-1-[1-メチルプロピル]-N-[(1-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン、鏡像異性体 2	2.2	0.15	3.5
123	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-N-[(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル]-1-[1-メチルプロピル]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン、鏡像異性体 1	54	7	130
124	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-N-[(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル]-1-[1-メチルプロピル]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン、鏡像異性体 2	9.7	1.1	21
125	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-N-[(5-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-3-メチル-1-[1-メチルプロピル]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン、鏡像異性体 2	1	0.32	4.3
126	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-N-[(2-メトキシ-4-ピリジル)メチル]-3-メチル-1-[1-メチルプロピル]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン、鏡像異性体 2	5.4	0.51	8.4

【0131】

10

20

30

40

50

【表 1 1】

実施例	化合物	PDE1A, IC50 (nM)	PDE1B, IC50 (nM)	PDE1C, IC50 (nM)
127	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-1-[1-メチルプロピル]-N-[(2-メチルテトラゾール-5-イル)メチル]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン、鏡像異性体 2	1.8	0.31	5.1
128	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-N-[(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル]-1-[1-メチルプロピル]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン、鏡像異性体 2	1.2	0.26	4.1
129	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-N-[(2-メチルオキサゾール-4-イル)メチル]-1-[1-メチルプロピル]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン、鏡像異性体 2	11	1.2	25
130	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-N-(1 <i>H</i> -イミダゾール-4-イルメチル)-3-メチル-1-[1-メチルプロピル]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン、鏡像異性体 2	11	0.86	25
131	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-1-[1-メチルプロピル]-N-[(5-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)メチル]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン、鏡像異性体 2	0.35	0.042	0.46
132	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-N-[(1-メチルイミダゾール-4-イル)メチル]-1-[1-メチルプロピル]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン、鏡像異性体 2	0.14	0.045	0.52
133	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-N-[(2-メチルオキサゾール-5-イル)メチル]-1-[1-メチルプロピル]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン、鏡像異性体 2	11	1.3	23
134	3-メチル-1-[1-メチルプロピル]-N-[(1-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル]-5-(2-プロポキシ-3-ピリジル)ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン、鏡像異性体 2	0.96	0.12	1.5
135	3-メチル-1-[1-メチルプロピル]-5-(2-プロポキシ-3-ピリジル)-N-(1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イルメチル)ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン、鏡像異性体 2	1.9	0.095	3.6
136	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-[1-メチルプロピル]-N-(1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イルメチル)ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン、鏡像異性体 1	62	3.2	100
137	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-[1-メチルプロピル]-N-(1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イルメチル)ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン、鏡像異性体 2	180	12	340

【 0 1 3 2 】

【表 1 2】

実施例	化合物	PDE1A, IC50 (nM)	PDE1B, IC50 (nM)	PDE1C, IC50 (nM)
138	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-N-[(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル]-1-[1-メチルプロピル]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン、鏡像異性体 1	93	6.8	180
139	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-N-[(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル]-1-[1-メチルプロピル]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン、鏡像異性体 2	330	35	530
140	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-[1-メチルプロピル]-N-[(1-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン、鏡像異性体 1	32	1.7	52
141	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-[1-メチルプロピル]-N-[(1-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン、鏡像異性体 2	44	2.2	76
142	1-イソプロピル-3-メチル-N-[(1-メチルイミダゾール-4-イル)メチル]-5-(2-プロボキシ-3-ピリジル)ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	0.26	0.1	0.8
143	1-イソプロピル-3-メチル-5-(2-プロボキシ-3-ピリジル)-N-(1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イルメチル)ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	3.8	0.26	9.2
144	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-1-[1-メチルプロピル]-N-(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-3-イルメチル)ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン、鏡像異性体 2	14	1.1	23
145	1-イソプロピル-3-メチル-N-[(1-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル]-5-(2-プロボキシ-3-ピリジル)ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	0.41	0.095	1.2
146	1-イソプロピル-3-メチル-5-(2-プロボキシ-3-ピリジル)-N-(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-3-イルメチル)ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	3.9	0.51	14
147	1-イソプロピル-3-メチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]-5-チアゾール-2-イル-ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	12	2.1	28
148	1-イソプロピル-3-メチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]-5-(5-メチルチアゾール-2-イル)ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	110	58	86
149	1-イソプロピル-3-メチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]-5-(4-メチルチアゾール-2-イル)ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	29	2.4	69

【 0 1 3 3 】

10

20

30

40

50

【表 13】

実施例	化合物	PDE1A, IC50 (nM)	PDE1B, IC50 (nM)	PDE1C, IC50 (nM)
150	3-[1-イソプロピル-3-メチル-7-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチルアミノ]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-5-イル]-5-メチル-オキサゾリジン-2-オン	44	33	13
151	3-[1-イソプロピル-3-メチル-7-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチルアミノ]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-5-イル]オキサゾリジン-2-オン	10	4.7	12
152	1-[1-イソプロピル-3-メチル-7-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチルアミノ]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-5-イル]アゼチジン-2-オン	48	32	61
153	1- <i>t</i> -ブチル-3-[1-イソプロピル-3-メチル-7-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチルアミノ]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-5-イル]イミダゾリジン-2-オン	130	76	270
154	1-[1-イソプロピル-3-メチル-7-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチルアミノ]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-5-イル]ピロリジン-2-オン	26	3.6	49
155	3-[1-イソプロピル-3-メチル-7-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチルアミノ]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-5-イル]-4-メチル-オキサゾリジン-2-オン	8.2	4.9	3.9
156	4-エチル-3-[1-イソプロピル-3-メチル-7-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチルアミノ]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-5-イル]オキサゾリジン-2-オン	31	31	5.1
157	<i>N</i> -[[5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-イル]メチル]-5-メトキシピリジン-3-アミン	34	14	77
158	<i>N</i> -[[5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-イル]メチル]-1-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-アミン	23	4.9	50
159	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-7-[2-(5-メトキシ 3-ピリジル)エチル]-3-メチル-ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン	270	70	1600
160	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-7-[2-(1-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)エチル]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン	23	3.9	56
161	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル- <i>N</i> -[(2-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	60	6.6	120
162	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル- <i>N</i> -[(4-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	100	13	180

【0134】

10

20

30

40

50

【表 1 4】

実施例	化合物	PDE1A, IC50 (nM)	PDE1B, IC50 (nM)	PDE1C, IC50 (nM)
163	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-N-[(1-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル]-1-(オキセタン-3-イル)ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	120	14	120
164	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-7-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチルスルファニル]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン	6.8	1.6	25
165	N-[[1-(ジフルオロメチル)ピラゾール-4-イル]メチル]-5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	73	5.9	110
166	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-N-[[5-(フルオロメチル)イソキサゾール-3-イル]メチル]-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	2.1	0.16	7.2
167	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-N-[[3-(フルオロメチル)イソキサゾール-5-イル]メチル]-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	11	1	33
168	1-イソプロピル-3-メチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]-5-オキサゾール-2-イル-ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	14	2.6	36
169	1-イソプロピル-3-メチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]-5-(3-メチルトリアゾール-4-イル)ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	610	85	170
170	1-イソプロピル-5-(2-メトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-N-[[2-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]メチル]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	42	5.3	46
171	3-[1-イソプロピル-7-[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチルアミノ]-3-メチル-ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-5-イル]-1 <i>H</i> -ピリジン-2-オン	290	47	420
172	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(3-メトキシ-4-ピリジル)メチル]-3-メチル-ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	40	5.5	46
173	1-イソプロピル-5-(2-メトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-N-[(2-メチルチアゾール-5-イル)メチル]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	49	6.3	26
174	5-(2-シクロプロポキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-N-[(2-メトキシピリジン-3-イル)メチル]-3-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	18	1.5	52
175	1-イソプロピル-N-[(2-メトキシピリジン-3-イル)メチル]-3-メチル-5-(1-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-5-イル)-1 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	83	17	130

【0 1 3 5】

10

20

30

40

50

【表 15】

実施例	化合物	PDE1A, IC50 (nM)	PDE1B, IC50 (nM)	PDE1C, IC50 (nM)
176	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(5-メトキシピリミジン-2-イル)メチル]-3-メチル-ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	81	12	93
177	3-[1-イソプロピル-3-メチル-7-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチルアミノ]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-5-イル]-1 <i>H</i> -ピリジン-2-オン	130	20	180
178	<i>N</i> -[[2-(ジフルオロメチル)-3-ピリジル]メチル]-5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	31	3.2	63
179	5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(6-メトキシピリミジン-4-イル)メチル]-3-メチル-ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	2.8	0.51	7
180	5-(2-(エトキシ-1,1- <i>d</i> ₂)ピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-N-((2-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	27	0.77	78
181	5-(2-(エトキシ- <i>d</i> ₅)ピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-N-((2-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	31	1.6	84
182	5-(2-(エトキシ-2,2,2- <i>d</i> ₃)ピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-N-((2-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	24	1.1	61
183	1-イソプロピル-N-((2-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3-メチル-5-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	290	38	350
184	3-(ジフルオロメチル)-5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-N-((1-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)メチル)-1 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	13	2.4	45
185	1-イソプロピル-3-メチル-N-((1-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)メチル)-5-(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-イル)-1 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	100	24	92
186	3-[1-イソプロピル-3-メチル-7-[(1-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチルアミノ]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-5-イル]-1 <i>H</i> -ピリジン-2-オン	64	15	130
187	3-[1-イソプロピル-3-メチル-7-(1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)メチルアミノ]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-5-イル]-1 <i>H</i> -ピリジン-2-オン	140	18	250
188	5-[2-(ジフルオロメトキシ)-3-ピリジル]-1-イソプロピル-N-[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-3-メチル-ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-7-アミン	61	7.8	60

【0136】

10

20

30

40

50

【表 16】

実施例	化合物	PDE1A, IC50 (nM)	PDE1B, IC50 (nM)	PDE1C, IC50 (nM)
189	5-(2-エトキシ-3-ビリジル)-1-イソプロピル-N-[(4-メトキシピリミジン-2-イル)メチル]-3-メチル-ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ビリジン-7-アミン	3.9	0.49	19
190	5-(2-エトキシ-3-ビリジル)-1-イソプロピル-N-[(4-メトキシピリミジン-5-イル)メチル]-3-メチル-ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ビリジン-7-アミン	74	7.9	94
191	5-(2-エトキシ-3-ビリジル)-N-[(2-エトキシ-3-ビリジル)メチル]-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ビリジン-7-アミン	160	10	400
192	5-[2-(ジメチルアミノ)-3-ビリジル]-1-イソプロピル-N-[(4-メトキシフェニル)メチル]-3-メチル-ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ビリジン-7-アミン	630	71	490
193	3-[1-イソプロピル-3-メチル-7-[[2-(トリフルオロメチル)-3-ビリジル]メチルアミノ]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ビリジン-5-イル]-1 <i>H</i> -ビリジン-2-オン	320	54	880
194	1-イソプロピル-3-メチル-5-(3-メチルイソキサゾール-4-イル)-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ビリジン-7-アミン	95	23	21
195	1-イソプロピル-3-メチル-5-(1-メチル-1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-5-イル)-N-[(1-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)メチル]-1 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ビリジン-7-アミン	420	110	160
196	1-イソプロピル-3-メチル-5-(2-プロボキシ-3-ビリジル)-N-(1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ビリジン-7-アミン	18	1.7	27
197	5-(2-エトキシ-3-ビリジル)-N-[(2-メトキシ-3-ビリジル)メチル]-3-メチル-1-(オキセタン-3-イル)ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ビリジン-7-アミン	190	13	190
198	5-(2-(エチル(メチル)アミノ)ビリジン-3-イル)-1-イソプロピル-N-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ビリジン-7-アミン	1100	240	1000
199	5-(2-エトキシビリジン-3-イル)-3-(フルオロメチル)-1-イソプロピル-N-[(1-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)メチル]-1 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ビリジン-7-アミン	7.4	0.75	26
200	1-イソプロピル-3-メチル-N-[(1-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)メチル]-5-(4-メチルオキサゾール-5-イル)-1 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ビリジン-7-アミン	98	18	110
201	5-[2-(ジメチルアミノ)-3-ビリジル]-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ビリジン-7-アミン	2100	230	2100

10

20

30

【0137】

【表 17】

実施例	化合物	PDE1A, IC50 (nM)	PDE1B, IC50 (nM)	PDE1C, IC50 (nM)
202	1-イソプロピル-3-メチル-N-[(1-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)メチル]-5-(4-メチルオキサゾール-2-イル)-1 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ビリジン-7-アミン	92	14	170
203	1-イソプロピル-3-メチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]-5-(4-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ビリジン-7-アミン	410	180	420

40

【0138】

表 1 は、式 (I) による化合物によって PDE1 の阻害の IC₅₀ 値を示す。IC₅₀ 値は、指定の基質濃度で PDE1 酵素の阻害 50% に達するのに必要な化合物の濃度 (nM

50

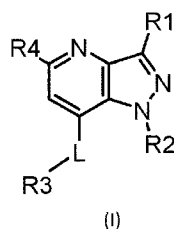
)を意味する。P D E 1 アッセイは、実験セクションに記述される。

【0139】

実験セクション

式(I)による化合物の製造 — 一般的な方法

【化4】



10

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

20

【0140】

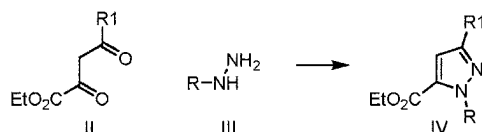
そのスキームは、本発明の化合物の合成に有用な方法を表す。それらは、本発明の範囲を決して限定するものではない。

【0141】

方法1:

【化5】

スキーム1



30

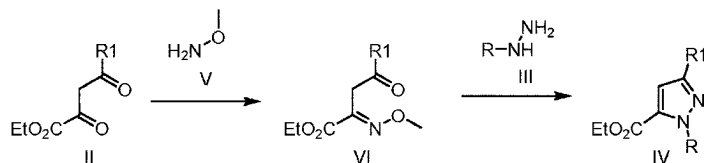
式中、R1は、式Iについて記載の通りであり、Rは、水素であるか、又はRは、式Iについて記載されるとおりである。一般式IVの化合物(スキーム1)は、一般式II及びIIIの化合物から製造することができる。

【0142】

方法2:

【化6】

スキーム2



40

式中、R1は、式Iについて記載の通りであり、Rは、式Iについて記載されるR2であるか、又はp-メトキシベンジルなどの保護基である。一般式IVの化合物(スキーム2)は、文献(例えば、国際公開第2013142307号パンフレット)に記載のように一般式II、III及びVの化合物から製造することができる。

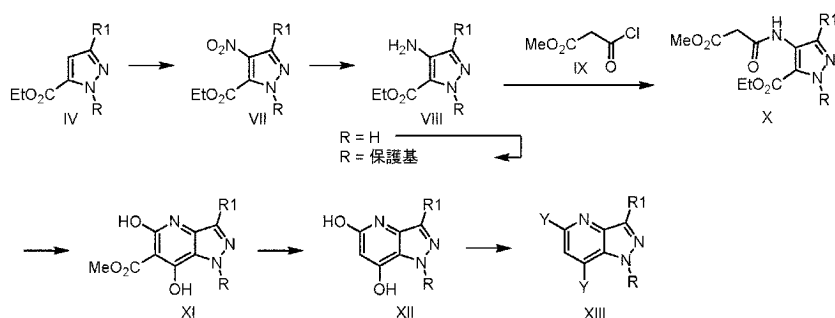
【0143】

50

方法 3 :

【化 7】

スキーム 3



10

式中、R₁は、式Iについて記載の通りであり、Rは、式Iについて記載されるR₂であるか、又はRは、p-メトキシベンジルなどの保護基であり、Yは、塩素又は臭素などのハロゲンである。一般式VIIの化合物（スキーム3）は、一般式IVの化合物をニトロ化し、続いて還元することによって製造することができる。一般式XIの化合物は、一般式VIIの化合物をメチル3-クロロ-3-オキソプロパノエートと反応させ、続いてナトリウムエトキシド若しくはナトリウムメトキシドなどの塩基の存在下で閉環することによって製造することができる。一般式XIの化合物を加水分解し、脱炭酸し、続いて三塩化ホスホリル又は三臭化ホスホリルで処理することにより、一般式XIIIの化合物が得られる。

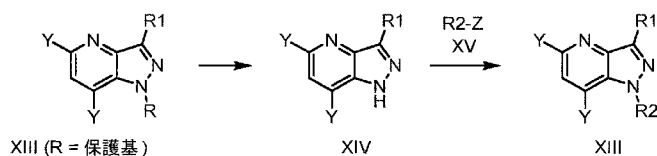
20

【0144】

方法 4 :

【化 8】

スキーム 4



30

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

40

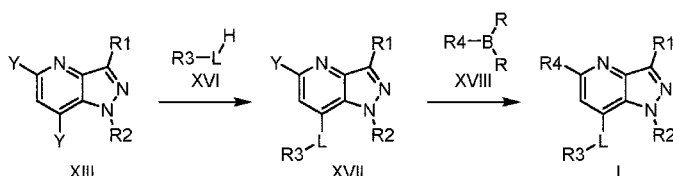
【0145】

方法 5 :

50

【化 9】

スキーム 5



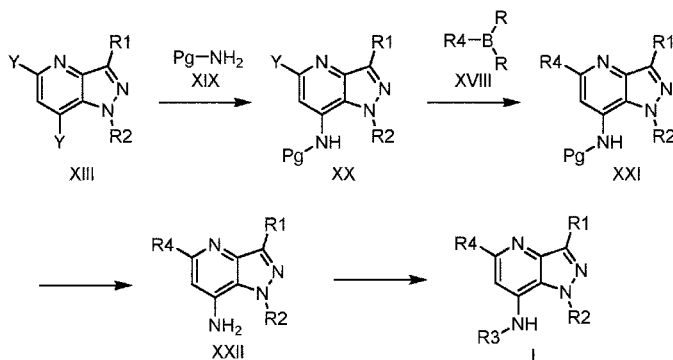
式中、R 1、R 2、R 3 及び R 4 は、式 I について記載の通りであり、L は、NH、O 又は S であり、R は、ヒドロキシ基であるか、又は R は、ホウ素原子と共に 4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン基を形成する。Y は、塩素又は臭素などのハロゲンである。一般式 XVII の化合物（スキーム 5）は、限定されないが、フッ化セシウム又は N, N-ジイソプロピルエチルアミンなどの塩基の存在下において一般式 XIII の化合物を一般式 XV の化合物で処理することによって製造することができる。[1, 1'-ビス（ジフェニルフォスフィノ）フェロセン] 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

【0146】

方法 6：

【化 10】

スキーム 6



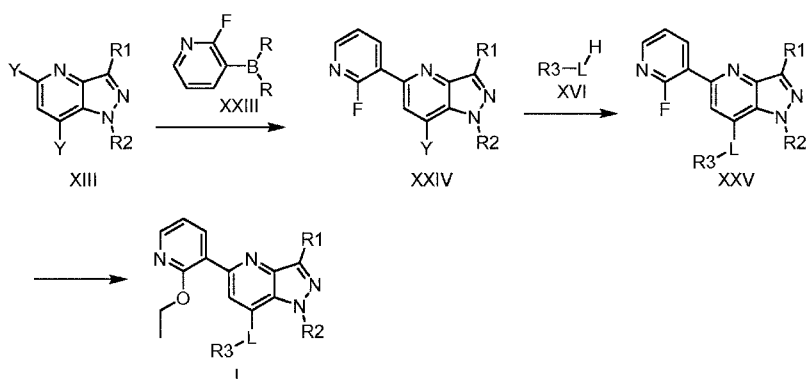
式中、R 1、R 2、R 3 及び R 4 は、式 I について記載のとおりであり、R は、ヒドロキシ基であるか、又は R は、ホウ素原子と共に 4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン基を形成し、Pg は、パラメトキシベンジなどの保護基である。Y は、塩素又は臭素などのハロゲンである。一般式 XX の化合物（スキーム 6）は、限定されないが、フッ化セシウム又は N, N-ジイソプロピルエチルアミンなどの塩基の存在下において、一般式 XIII の化合物を一般式 XIX の化合物で処理することによって製造することができる。[1, 1'-ビス（ジフェニルフォスフィノ）フ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

【0147】

方法 7：

【化 1 1】

スキーム 7:



10

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

20

【0148】

方法 8:

【化 1 2】

スキーム 8



30

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

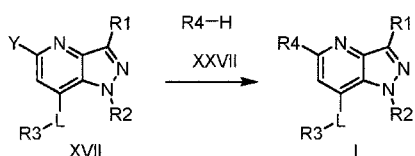
40

【0149】

方法 9:

【化 1 3】

スキーム 9:



式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 及び L は、式 I について記載のとおりであり、 M は、 $ZnCl$

50

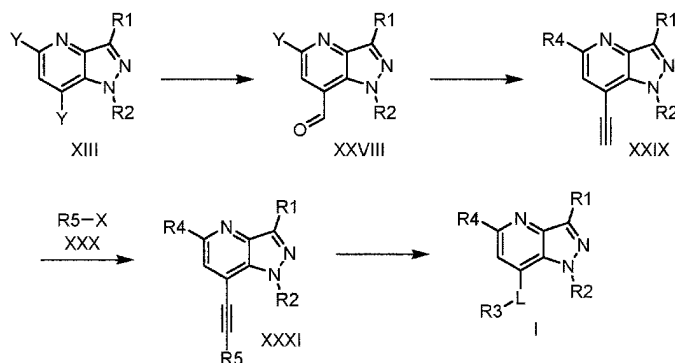
又は SnR_3 （ここで、R は、ブチル又はメチルなどのアルキル基である）である。Y は、塩素又は臭素などのハロゲンである。R 4 は、式 I に記載の通りであり、R 4 の結合ポイントは、窒素である。配位子と併せた CuI などの同触媒の存在下又はキサントホスと併せた $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ などのパラジウム触媒の存在下において、且つ Cs_2CO_3 などの塩基の存在下において、有機合成分野の化学者に公知の反応条件を用いて、一般式 XVI 及び XXVII の化合物から一般式 I の化合物（スキーム 9）を製造することができる。

【0150】

方法 10：

【化 14】

スキーム 10:



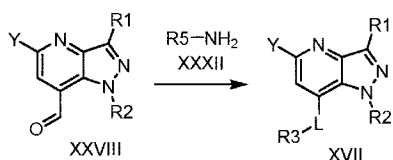
式中、R 1、R 2 及び R 4 は、式 I について記載の通りであり、L は、 CH_2 であり、R 3 は、すべてハロゲン、シアノ、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ フルオロアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ フルオロアルコキシ及び $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルコキシからなる群から選択される 1 つ又は複数の置換基で任意選択的に 1 回又は複数回置換され得るフェニル、ピリドニル、ピリジニル、ピリミジニル又はピラジニルで置換されたメチルであるか；又は R 3 は、ハロゲン、シアノ、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ フルオロアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ フルオロアルコキシ及び $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルコキシから選択される 1 つ又は複数の置換基で任意選択的に置換される 5 員ヘテロアリールで置換されたメチルである。R 5 は、すべてハロゲン、シアノ、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ フルオロアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ フルオロアルコキシ及び $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルコキシからなる群から選択される 1 つ又は複数の置換基で任意選択的に 1 回又は複数回置換され得るフェニル、ピリドニル、ピリジニル、ピリミジニル又はピラジニルであるか；又は R 5 は、ハロゲン、シアノ、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ フルオロアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ フルオロアルコキシ及び $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルコキシから選択される 1 つ又は複数の置換基で任意選択的に置換される 5 員ヘテロアリールである。Y は、塩素又は臭素などのハロゲンである。X は、ヨウ素又は臭素などのハロゲンである。一般式 XIII の化合物を $i\text{-PrMgCl-LiCl}$ などの試剤で処理し、続いて N, N-ジメチルホルムアミドで処理することにより、一般式 XXVII の化合物（スキーム 10）を製造することができる。一般式 XXVII の化合物を 1-ジアゾ-1-ジメトキシホスホリルプロパン-2-オンなどの試薬及び Cs_2CO_3 などの塩基で処理することにより、一般式 XXIX の化合物を製造することができる。[1, 1'-ビス（ジフェニルフォスフィノ）フェロセン] パラジウム（II）ジクロリドなどのパラジウム触媒、トリエチルアミンなどの塩基及び CuI などの銅触媒の存在下において、有機合成分野の化学者に公知の反応条件を用いて、一般式 XXIX 及び XXVII の化合物から一般式 XXIX の化合物を製造することができる。一般式 I の化合物は、水素雰囲気下において一般式 XXIX の化合物を炭素担持パラジウムで処理することによって製造することができる。

【0151】

方法 11：

【化 1 5】

スキーム 11:



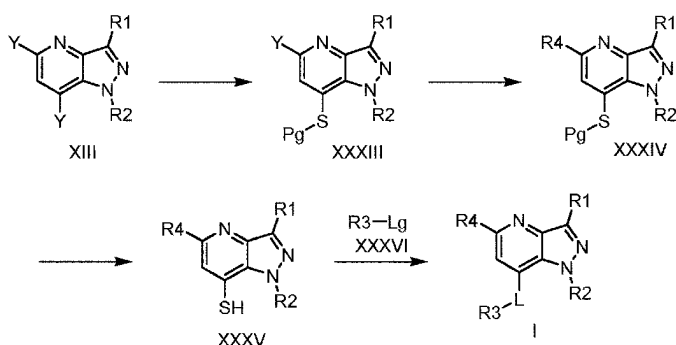
式中、R₁、R₂及びR₄は、式Iについて記載の通りであり、Lは、CH₂であり、R₃は、すべてハロゲン、シアノ、C₁～C₃アルキル、C₁～C₃フルオロアルキル、C₁～C₃フルオロアルコキシ及びC₁～C₃アルコキシからなる群から選択される1つ又は複数の置換基で任意選択的に1回又は複数回置換され得るフェニル、ピリドニル、ピリジニル、ピリミジニル又はピラジニルで置換されるNHであるか；又はLは、CH₂であり、且つR₃は、ハロゲン、シアノ、C₁～C₃アルキル、C₁～C₃フルオロアルキル、C₁～C₃フルオロアルコキシ及びC₁～C₃アルコキシから選択される1つ又は複数の置換基で任意選択的に置換される5員ヘテロアリアルで置換されるNHである。R₅は、すべてハロゲン、シアノ、C₁～C₃アルキル、C₁～C₃フルオロアルキル、C₁～C₃フルオロアルコキシ及びC₁～C₃アルコキシからなる群から選択される1つ又は複数の置換基で任意選択的に1回又は複数回置換され得るフェニル、ピリドニル、ピリジニル、ピリミジニル又はピラジニルであるか；又はR₅は、ハロゲン、シアノ、C₁～C₃アルキル、C₁～C₃フルオロアルキル、C₁～C₃フルオロアルコキシ及びC₁～C₃アルコキシから選択される1つ又は複数の置換基で任意選択的に置換される5員ヘテロアリアルである。Yは、塩素又は臭素などのハロゲンである。一般式XVIIの化合物（スキーム11）は、一般式XXVIIの化合物を一般式XXXIの化合物で還元的アミノ化することによって製造することができる。

【0152】

方法12:

【化 1 6】

スキーム 12:



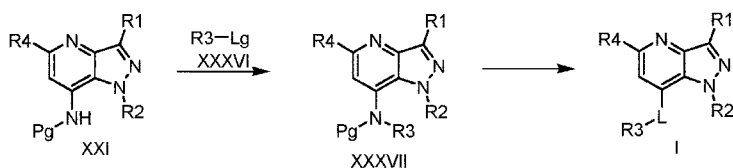
式中、R₁、R₂、R₃及びR₄は、式Iについて記載の通りであり、Lは、硫黄である。Yは、塩素又は臭素などのハロゲンである。Pgは、6-メチルヘプチルプロパノ-3-エートなどの保護基である。Lgは、塩素、臭素、ヨウ素、4-メチルベンゼンスルホネート又はメタンスルホネートなどの脱離基である。一般式XXXIの化合物（スキーム12）は、ジイソプロピルエチルアミンなどの塩基の存在下において、6-メチルヘプチル3-メルカプトプロパノエートなどの試薬で一般式XIIIの化合物を処理することによって製造することができる。一般式XXXIVの化合物は、方法5、8及び9に記載される方法と同じ方法によって製造することができる。カリウムセブトキッドなどの塩基を使用して一般式XXXIVの化合物を脱保護し、続いて一般式XXXVの化合物でアルキル化することにより、一般式Iの化合物を製造することができる。

【0153】

方法13:

【化17】

スキーム13:



式中、R1、R2、R3及びR4は、式Iについて記載の通りであり、Lは、NHである。Pgは、p-メトキシベンジルなどの保護基であり、Lgは、塩素、臭素、ヨウ素、4-メチルベンゼンスルホネート又はメタンスルホネートなどの脱離基である。一般式XXXVIIの化合物(スキーム13)は、水素化ナトリウムなどの塩基で一般式XXIの化合物を脱プロトン化し、続いて一般式XXXVIIの化合物でアルキル化することによって製造することができる。Pgがp-メトキシベンジルである場合、有機合成分野の化学者に公知の反応条件を用いて、例えばトリフルオロ酢酸で処理することにより、保護基(Pg)の除去によって一般式Iの化合物を製造することができる。

【0154】

LC-MS法

方法A: ELS検出器を備えたAgilent 1200LCMSシステムを使用した。Phenomenex Luna-C18、5 μ m; 2.0 $\times$ 50mm; カラム温度: 50 $^{\circ}$ C; 溶媒システム: A=水/トリフルオロ酢酸(99.9:0.1)及びB=アセトニトリル/トリフルオロ酢酸(99.95:0.05); 方法: 直線勾配溶出(4.0分でA:B=90:10 $\sim$ 0:100、流量0.8mL/分)。

【0155】

方法B: ELS検出器を備えたAgilent 1200LCMSシステムを使用した。カラム: Waters XBridge Shield RP18、2.1 $\times$ 50mm、5 μ m; カラム温度: 40 $^{\circ}$ C; 溶媒システム: A=水/アンモニア(99.95:0.05)及びB=アセトニトリル; 方法: 直線勾配溶出(4.0分でA:B=95:5 $\sim$ 0:100、流量0.8mL/分)。

【0156】

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

【0157】

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

【0158】

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

【0159】

方法F：E L S 検出器を備えた A g i l e n t 1200 L C M S システムを使用した。カラム：W a t e r s X B r i d g e S h i e l d R P 18、 2.1×50 mm、 $5 \mu\text{m}$ ；カラム温度： 40°C ；溶媒システム：A = 水／アンモニア（99.95：0.05）及びB = アセトニトリル；方法：直線勾配溶出（3.4分でA：B = 85：15～0：100、流量 $0.8 \text{ mL}/\text{分}$ ）。

【0160】

方法G：E L S 検出器を備えた A g i l e n t 1200 L C M S システムを使用した。カラム：A g i l e n t T C - C 18 $5 \mu\text{m}$ ； 2.1×50 mm；カラム温度： 50°C ；溶媒システム：A = 水／トリフルオロ酢酸（99.9：0.1）及びB = アセトニトリル／トリフルオロ酢酸（99.95：0.05）；方法：直線勾配溶出（4.0分でA：B = 99：1～0：100、流量 $0.8 \text{ mL}/\text{分}$ ）。

10

【0161】

方法H：E L S 検出器を備えた A g i l e n t 1200 L C M S システムを使用した。カラム：W a t e r s X B r i d g e S h i e l d R P 18、 2.1×50 mm、 $5 \mu\text{m}$ ；カラム温度： 40°C ；溶媒システム：A = 水／アンモニア（99.95：0.05）及びB = アセトニトリル；方法：直線勾配溶出（3.4分でA：B = 70：30～0：100、流量 $0.8 \text{ mL}/\text{分}$ ）。

【0162】

方法I：E L S 検出器を備えた A g i l e n t 1200 L C M S システムを使用した。P h e n o m e n e x L u n a - C 18、 $5 \mu\text{m}$ ； 2.0×50 mm；カラム温度： 50°C ；溶媒システム：A = 水／トリフルオロ酢酸（99.9：0.1）及びB = アセトニトリル／トリフルオロ酢酸（99.95：0.05）；方法：直線勾配溶出（3.4分でA：B = 75：25～0：100、流量 $0.8 \text{ mL}/\text{分}$ ）。

20

【0163】

方法J：W a t e r s A u t o p u r i f i c a t i o n を使用した。カラム：X S e l e c t C S H C 18 3.5ミクロン、 4.6×50 mm；カラム温度： 25°C ；溶媒システム：A = 水／ギ酸（99.9：0.1）及びB = アセトニトリル／トリフルオロ酢酸（99.9：0.1）；方法：直線勾配溶出（2.5分でA：B = 97：3～10：90及び流量 $2.5 \text{ mL}/\text{分}$ ）。

【0164】

30

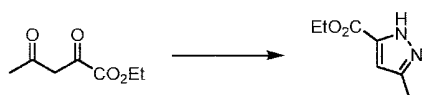
方法K：W a t e r s A u t o p u r i f i c a t i o n を使用した。カラム：X S e l e c t C S H C 18 3.5ミクロン、 4.6×50 mm；カラム温度： 25°C ；溶媒システム：A = 水／ギ酸（99.9：0.1）及びB = アセトニトリル／トリフルオロ酢酸（99.9：0.1）；方法：直線勾配溶出（2.5分でA：B = 97：3～10：90、次いで1分間、A：B = 10：90）。流量は $2.5 \text{ mL}/\text{分}$ であった。

【0165】

中間体：

エチル3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートの製造

【化18】



40

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

【0166】

エチル1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートの製造

50

【化 19】



DMF (200 mL) 中のエチル 3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート (19.5 g、126 mmol) の溶液に Me_2SO_4 (23.8 g、189 mmol、17.9 mL) を添加した。混合物を 80℃ で 18 時間攪拌した。0℃ に冷却した後、混合物を氷で希釈し、次いでアンモニア水 (25%) を添加して、pH を 8 に調整した。次いで、混合物を酢酸エチル (300 mL × 3) で抽出し、合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥させ、濃縮した。石油エーテル：酢酸エチル = 5 : 1 のフラッシュクロマトグラフィーによって粗混合物を精製し、エチル 1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート (15 g、89 mmol、収率 71%) を得た。

【0167】

エチル 2-(メトキシイミノ)-4-オキソペンタノエートの製造

【化 20】

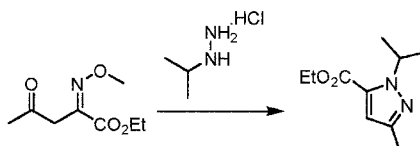


エタノール (150 mL) 中のエチル 2,4-ジオキソペンタノエート (27 g、171 mmol、24 mL) 及びメトキシシラミン (15 g、179 mmol、13.6 mL) の混合物を 25℃ で 18 時間、窒素雰囲気下で攪拌した。混合物を濃縮した。石油エーテル：酢酸エチル = 10 : 1 のフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーによって粗混合物を精製し、エチル 2-(メトキシイミノ)-4-オキソペンタノエート (19.9 g、103 mmol、収率 60%) を得た。 ^1H NMR (クロロホルム- d 400 MHz) : δ 4.34 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.35 (d, $J = 7.6$ Hz, 3H)。

【0168】

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

【化 21】

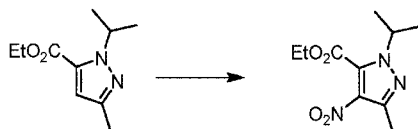


エタノール (200 mL) 中のエチル 2-(メトキシイミノ)-4-オキソペンタノエート (14.6 g、78.0 mmol) の溶液にイソプロピルヒドラジン塩酸塩 (17.25 g、156 mmol) を添加した。その混合物を 80℃ で 18 時間攪拌した。混合物を濃縮した。飽和 NaHCO_3 水溶液を残留物に添加し、pH を 7 に調整した。次いで、混合物を酢酸エチルジクロロメタン (100 mL × 3) で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。石油エーテル：酢酸エチル = 10 : 1 のフラッシュシリカゲルグラフィーによって粗混合物を精製し、エチル 1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート (12.3 g、62.7 mmol、収率 80%) を得た。 ^1H NMR (クロロホルム- d 400 MHz) : δ 6.59 (s, 1H), 5.41–5.44 (m, 1H), 4.35–4.29 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.48 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 1.39–1.35 (m, 3H)。

【0169】

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

【化22】



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

10

【0170】

エチル1-エチル-3-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートをエチルヒドラジンから同様に製造した。

20

【0171】

エチル1-シクロプロピル-3-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートをシクロプロピルヒドラジンから同様に製造した。

【0172】

(±)-エチル1-(sec-ブチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートを(±)-sec-ブチルヒドラジン塩酸塩から同様に製造した。

【0173】

エチル3-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートの製造

【化23】



0℃の発煙硝酸 (140 g、2.2 mol、100 mL) にエチル3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート (12 g、78 mmol) を分けて添加した。混合物を15℃で16時間攪拌した。混合物を氷 (200 g) に注ぎ、K₂CO₃飽和水溶液によってpH7に調整した。混合物を酢酸エチル (500 mL×2) で抽出した。有機層をH₂O (500 mL)、ブライン (500 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、エチル3-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート (13 g、65 mmol、収率84%) を得た。¹H NMR (クロロホルム-d 400 MHz) δ 11.41 (br s, 1H), 4.47-4.42 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.39 (t, J=7.2 Hz, 3H)。

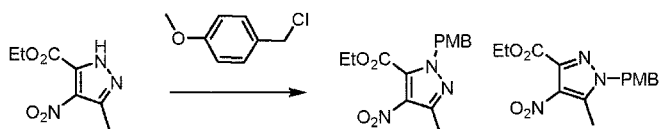
40

【0174】

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

50

【化 2 4】



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

【0175】

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

【化 2 5】



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

【0176】

エチル4-アミノ-1-（4-メトキシベンジル）-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートをエチル1-（4-メトキシベンジル）-3-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートから同様に製造した。

【0177】

エチル4-アミノ-1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートをエチル1-エチル-3-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートから同様に製造した。

【0178】

エチル4-アミノ-1-シクロプロピル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートをエチル1-シクロプロピル-3-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートから同様に製造した。

【0179】

エチル4-アミノ-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートをエチル1,3-ジメチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートから同様に製造した。

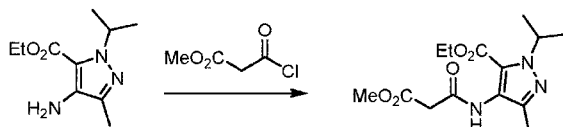
【0180】

(±)－エチル４－アミノ－１－(sec-ブチル)－３－メチル－１H-ピラゾール－５－カルボキシレートを(±)－エチル１－(sec-ブチル)－３－メチル－１H-ピラゾール－５－カルボキシレートから同様に製造した。

【0181】

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

【化26】



10

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

20

【0182】

エチル４－(３－メトキシ－３－オキソプロパンアミド)－１－(４－メトキシベンジル)－３－メチル－１H-ピラゾール－５－カルボキシレートをエチル４－アミノ－１－(４－メトキシベンジル)－３－メチル－１H-ピラゾール－５－カルボキシレートから同様に製造した。

【0183】

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

30

【0184】

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

【0185】

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

40

【0186】

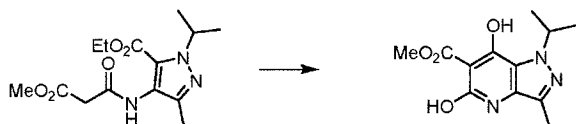
(±)－エチル１－(sec-ブチル)－４－(３－メトキシ－３－オキソプロパンアミド)－３－メチル－１H-ピラゾール－５－カルボキシレートを(±)－エチル４－アミノ－１－(sec-ブチル)－３－メチル－１H-ピラゾール－５－カルボキシレートから同様に製造した。

【0187】

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

50

【化 2 7】



エタノール（200 mL）中のエチル 1-イソプロピル-4-（3-メトキシ-3-オキソプロパンアミド）-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート（12.5 g、40 mmol）の溶液に NaOEt（5.45 g、80 mmol）を添加した。混合物を 20℃で 1 時間攪拌した。混合物を濃縮した。さらに濾過することなく、粗生成物（10.62 g）を次の工程で使用した。

【0188】

メチル 5, 7-ジヒドロキシ-1-（4-メトキシベンジル）-3-メチル-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-6-カルボキシレートをエチル 4-（3-メトキシ-3-オキソプロパンアミド）-1-（4-メトキシベンジル）-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートから同様に製造した。

【0189】

メチル 1-エチル-5, 7-ジヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-6-カルボキシレートをエチル 1-エチル-4-（3-メトキシ-3-オキソプロパンアミド）-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートから同様に製造した。

【0190】

メチル 1-シクロプロピル-5, 7-ジヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-6-カルボキシレートをエチル 1-シクロプロピル-4-（3-メトキシ-3-オキソプロパンアミド）-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートから同様に製造した。

【0191】

メチル 5, 7-ジヒドロキシ-1, 3-ジメチル-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-6-カルボキシレートをエチル 4-（3-メトキシ-3-オキソプロパンアミド）-1, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートから同様に製造した。

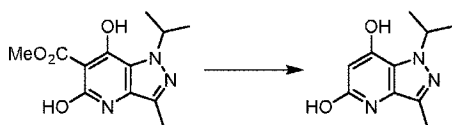
【0192】

（±）-メチル 1-（sec-ブチル）-5, 7-ジヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-6-カルボキシレート（±）-エチル 1-（sec-ブチル）-4-（3-メトキシ-3-オキソプロパンアミド）-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートから同様に製造した。

【0193】

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

【化 2 8】



NaOH（2 N、150 mL）水溶液中のメチル 5, 7-ジヒドロキシ-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-6-カルボキシレート（10.62 g、40.04 mmol）の混合物を 110℃で 6 時間攪拌した。混合物を 0℃に冷却し、次いで KHSO₄ 飽和水溶液を添加した、pH を約 2～3 に調整した。得られた混合物を濾過し、残留物を水（50 mL×3）で洗浄し、乾燥させて、1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-5, 7-ジオール（7 g、3

2.43 mmol、収率81%)を得た。¹H NMR (DMSO-d₆ 400 MHz) δ 11.02 (brs, 1H), 5.50 (s, 1H), 5.11–5.08 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.37 (d, J=6.8 Hz, 6H)。

【0194】

1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5,7-ジオールをメチル5,7-ジヒドロキシ-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-6-カルボキシレートから同様に製造した。

【0195】

1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5,7-ジオールをメチル1-エチル-5,7-ジヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-6-カルボキシレートから同様に製造した。

【0196】

1-シクロプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5,7-ジオールをメチル1-シクロプロピル-5,7-ジヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-6-カルボキシレートから同様に製造した。

【0197】

1,3-ジメチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5,7-ジオールを1-シクロプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5,7-ジオールから同様に製造した。

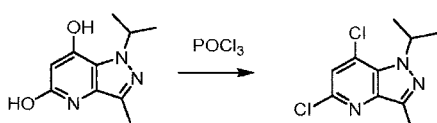
【0198】

(±)-1-(sec-ブチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5,7-ジオールを(±)-メチル1-(sec-ブチル)-5,7-ジヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-6-カルボキシレートから同様に製造した。

【0199】

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

【化29】



三塩化ホスホリル(30 mL)中の1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5,7-ジオール(3.50 g、16.9 mmol)の混合物を80℃で18時間攪拌した。混合物を85℃でさらに1時間攪拌した。混合物を濃縮し、次いで水(50 mL)をゆっくりと添加し、続いてNaHCO₃飽和水溶液を添加して、pHを7に調整した。水相を酢酸エチル(70 mL×3)で抽出し、合わせた有機層をブライン(50 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル：酢酸エチル=20：1)によって粗生成物を精製し、5,7-ジクロロ-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン(3.50 g、14.3 mmol、収率85%)を得た。¹H NMR (クロロホルム-d 400 MHz) δ 7.28 (s, 1H), 5.48–5.41 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 1.57 (d, J=4.8 Hz, 6H)。

【0200】

以下の化合物を同様の手法で製造した。

10

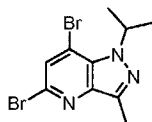
20

30

40

50

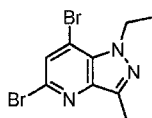
【化 3 0】



1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5,7-ジオール及びホスホリルトリブロミドからの5,7-ジブロモ-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン。¹H NMR (クロロホルム-d₄ 400 MHz) δ 7.60 (s, 1H), 5.61-5.55 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.57 (d, J=6.4 Hz, 6H).

10

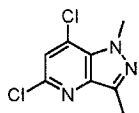
【化 3 1】



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

20

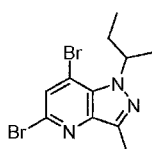
【化 3 2】



1,3-ジメチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5,7-ジオール及び三塩化ホスホリルからの5,7-ジクロロ-1,3-ジメチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン。¹H NMR (クロロホルム-d₄ 400 MHz) δ 7.29 (s, 1H), 4.29 (s, 3H), 2.60 (s, 3H).

30

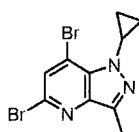
【化 3 3】



(±)-1-(sec-ブチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5,7-ジオール及びホスホリルトリブロミドからの(±)-5,7-ジブロモ-1-(sec-ブチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン。

40

【化 3 4】

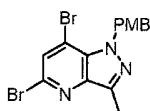


1-シクロプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5,7-ジオール及びホスホリルトリブロミドからの5,7-ジブロモ-1-シクロプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン。¹H NMR (クロロホルム-d₄ 400 MHz) δ 7.63 (s, 1H), 3.99-3.88 (m, 1H), 2.57 (s

50

, 3 H), 1.41–1.38 (m, 2 H), 1.22–1.19 (m, 2 H).

【化35】

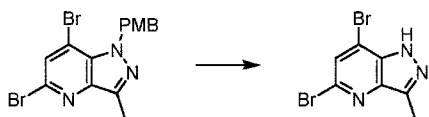


1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5,7-ジオール及びホスホリトリブロミドからの5,7-ジブロモ-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン。

【0201】

5,7-ジブロモ-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジンの製造

【化36】

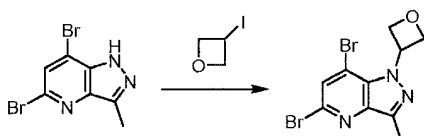


TFA (5 mL) 中の5,7-ジブロモ-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン (650 mg、1.58 mmol) の溶液を80℃で2時間加熱した。混合物を濃縮し、残留物をH₂O (5 mL) に溶解した。NaHCO₃ 飽和水溶液で混合物をpH 7に調整し、酢酸エチル (20 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層をH₂O (20 mL)、ブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、5,7-ジブロモ-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン (450 mg、1.55 mmol、収率98%) を得た。

【0202】

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

【化37】



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

【0203】

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

10

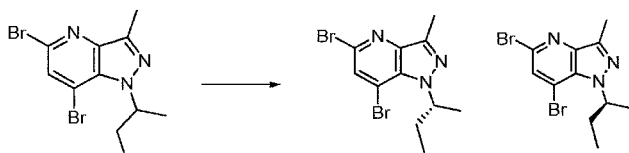
20

30

40

50

【化 3 8】



SFCによって2回にわたって(±)-5,7-ジブロモ-1-(sec-ブチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン(2.2g、6.34mmol)を精製し、(+)-5,7-ジブロモ-1-(sec-ブチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン(800mg)($R_t=6.25$ 分)及び(-)-5,7-ジブロモ-1-(sec-ブチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン(900mg)($R_t=6.28$ 分)を得た。

【0204】

(+)-5,7-ジブロモ-1-(sec-ブチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン ^1H NMR(クロロホルム-d, 400MHz): δ 7.60(s, 1H), 5.41-5.32(m, 1H), 2.63(s, 3H), 2.13-2.07(m, 1H), 1.87-1.83(m, 1H), 1.54(d, $J=6.4$ Hz, 3H), 0.79(t, $J=7.6$ Hz, 3H). SFC-MS: $t_R=6.25$ 分, $ee\%=100\%$; $[\alpha]_D^{20}=2.60$ ($c=1.0$, ジクロロメタン)。

【0205】

(-)-5,7-ジブロモ-1-(sec-ブチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン ^1H NMR(クロロホルム-d, 400MHz): δ 7.60(s, 1H), 5.41-5.32(m, 1H), 2.63(s, 3H), 2.13-2.07(m, 1H), 1.87-1.83(m, 1H), 1.55(d, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.79(t, $J=7.6$ Hz, 3H). SFC-MS: $t_R=6.5$ 分, $ee\%=97.87\%$; $[\alpha]_D^{20}=-2.90$ ($c=1.0$, ジクロロメタン)。

【0206】

SFC条件1:

装置: Thar SFC1; カラム: (s, s) WHELK-O1 (250mm×30mm、5 μ m); 移動相: A: 超臨界CO₂、B: イソプロピルアルコール(0.1% NH₃ H₂O)、60ml/分においてA:B=85:15; カラム温度: 38℃; ノズル圧力: 100バール; ノズル温度: 60℃; 蒸発器温度: 20℃; トリマー温度: 25℃; 波長: 220nm

【0207】

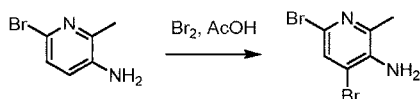
SFC条件2:

装置: Thar SFC-13; カラム: (s, s) WHELK-O1 (250mm×30mm、5 μ m); 移動相: A: 超臨界CO₂、B: イソプロピルアルコール(0.1% NH₃ H₂O)、60ml/分においてA:B=85:15; カラム温度: 38℃; ノズル圧力: 100バール; ノズル温度: 60℃; 蒸発器温度: 20℃; トリマー温度: 25℃; 波長: 220nm

【0208】

4,6-ジブロモ-2-メチルピリジン-3-アミンの製造

【化 3 9】



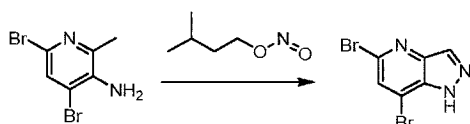
MeOH(200mL)中の6-ブロモ-2-メチルピリジン-3-アミン(24g、

128 mmol) 及び AcOH (14.7 mL 257 mmol) の溶液を 0℃ に冷却し、Br₂ (36.9 g、230.9 mmol、11.9 mL) を添加し、0℃ で 5 時間撹拌した。Na₂SO₃ 飽和水溶液 (500 mL) で混合物をクエンチし、酢酸エチル (300 mL × 3) で抽出した。有機層をブライン (200 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空内で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル：酢酸エチル = 2 : 1) によって残留物を精製し、4, 6-ジブromo-2-メチルピリジン-3-アミン (30 g、収率 87%) を得た。

【0209】

5, 7-ジブromo-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジンの製造

【化40】

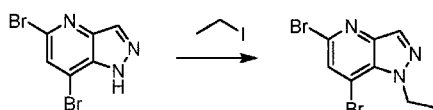


AcOH (30 mL) 及びトルエン (200 mL) 中の 4, 6-ジブromo-2-メチルピリジン-3-アミン (15.0 g、56.4 mmol) 及び AcOK (13.8 g、141 mmol) の溶液に亜硝酸イソペンチル (13.2 g、112.8 mmol) を添加した。混合物を 25℃ で 1 時間撹拌し、次いで 60℃ で 19 時間撹拌した。混合物を真空内で濃縮し、水 (300 mL) で希釈し、酢酸エチル (200 mL × 2) で抽出した。ブライン (100 mL) で有機層を洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空内で濃縮して、5, 7-ジブromo-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン (5.4 g、収率 30%) を得た。

【0210】

5, 7-ジブromo-1-エチル-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジンの製造

【化41】

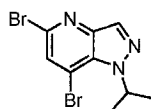


無水 DMF (10 mL) 中の 5, 7-ジブromo-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン (1 g、3.6 mmol) 及び Cs₂CO₃ (12.4 g、7.2 mmol) の混合物にヨードエタン (0.8 g、5.4 mmol) を添加した。混合物を 0℃ で 0.5 時間撹拌した。混合物を水 (20 mL) で希釈し、酢酸エチル (30 mL × 2) で抽出した。有機層を水 (20 mL)、ブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空内で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル：酢酸エチル = 10 : 1 ~ 5 : 1) によって残留物を精製し、5, 7-ジブromo-1-エチル-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン (0.56 g、収率 51%) を得た。¹H NMR (DMSO-d₆ 400 MHz) δ 8.37 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 4.72 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.42 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

【0211】

以下の化合物を同様の手法で製造した。

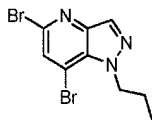
【化42】



5, 7-ジブromo-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン及び 2-ヨードプロパンから

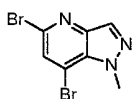
の5, 7-ジブromo-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン。¹H NMR (DMSO-d₆ 400MHz) δ 8.36 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 5.62-5.55 (m, 1H), 1.49 (d, J=6.0 Hz, 6H)。

【化43】



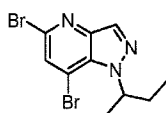
5, 7-ジブromo-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン及び1-ヨードプロパンからの5, 7-ジブromo-1-プロピル-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン。¹H NMR (クロロホルム-d 400MHz) δ 8.14 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 4.67 (t, J=7.2 Hz, 2H), 1.98-1.89 (m, 2H), 0.94 (t, J=7.6 Hz, 3H)

【化44】



5, 7-ジブromo-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン及びヨードメタンからの5, 7-ジブromo-1-メチル-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン。¹H NMR (クロロホルム-d 400MHz) δ 8.13 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 4.38 (s, 3H)。

【化45】

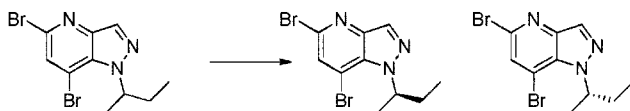


5, 7-ジブromo-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン及び(±)-2-ヨードブタンからの(±)-5, 7-ジブromo-1-(sec-ブチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン。

【0212】

(+)-5, 7-ジブromo-1-(sec-ブチル)-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン及び(-)-5, 7-ジブromo-1-(sec-ブチル)-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジンの製造

【化46】



【0213】

SFC (AD (250mm*50mm, 10 μm) ; 移動相: [イソプロピルアルコール中にNH₃H₂O 0.1%] ; B%: 20%~20%、分) によってカラムで(±)-5, 7-ジブromo-1-sec-ブチル-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン (5.2 g, 15.6 mmol) を分離した。

【0214】

(+)-5, 7-ジブromo-1-(sec-ブチル)-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン (2.5 g) (R_t=3.137分) ([α]_D²⁰=1.40) (c=1.0, エ

10

20

30

40

50

タノール)。

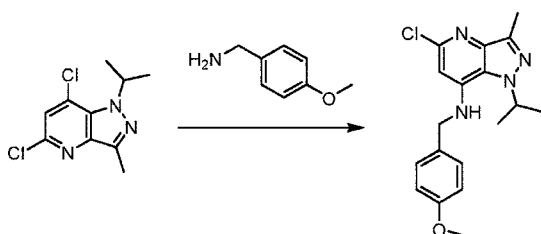
【0215】

(-) - 5, 7-ジブプロモ-1-(sec-ブチル)-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン (2.5 g) (Rt=2.808分) ($[\alpha]_D^{20} = -1.60$) (c=1.0, エタノール)。

【0216】

5-クロロ-1-イソプロピル-N-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミンの製造

【化47】

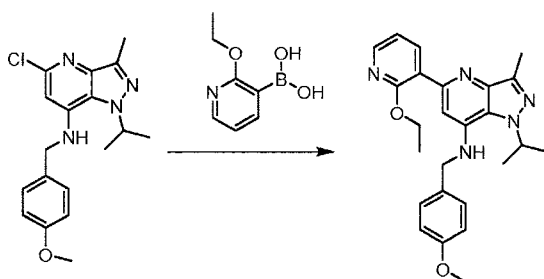


NMP (5 mL) 中の 5, 7-ジクロロ-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン (100 mg、410 μmol) 及び (4-メトキシフェニル)メタンアミン (67 mg、492 μmol 、64 μL) の溶液に CsF (124 mg、819 μmol 、30 μL) を添加した。混合物を 100 °C で 18 時間攪拌した。水 (20 mL) を添加し、混合物を濾過し、真空内で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル：酢酸エチル=3：1) によって粗混合物を精製し、5-クロロ-1-イソプロピル-N-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン (80 mg、215 μmol 、収率 53%) を得た。¹H NMR (クロロホルム-d 400 MHz) δ 7.32 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.95 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.39 (s, 1H), 4.79 (brs, 1H), 4.70-4.63 (m, 1H), 4.39 (d, J=4.4 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 1.57 (d, J=6.4 Hz, 6H)。

【0217】

5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-N-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミンの製造

【化48】



ジオキサン (2 mL) 及び H₂O (0.5 mL) 中の 5-クロロ-1-イソプロピル-N-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン (60 mg、174 μmol) の溶液に Pd (1, 1'-ビス(ジフェニルフォスフィノ)フェロセン) Cl₂ (25 mg、35 μmol) 及び Cs₂CO₃ (141.72 mg、435 μmol) 及び (2-エトキシピリジン-3-イル) ボロン酸 (52 mg、313 μmol) を添加した。マイクロ波照射下において 100 °C で 1 時間、混合物を攪拌した。水 (30 mL) を添加し、混合物を酢酸エチル (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。

フラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝１：１～０：１）によって粗混合物を精製し、５－（２－エトキシピリジン－３－イル）－１－イソプロピル－Ｎ－（４－メトキシベンジル）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｂ〕ピリジン－７－アミン（５０ｍｇ、収率６７％）を得た。¹H NMR（クロロホルム－*d* ４００MHz） δ ８．２７－８．２５（*m*，１H），８．１７－８．１６（*m*，１H），７．３２（*d*，*J*＝８．８Hz，２H），７．２２（*s*，１H），７．０３－７．００（*m*，１H），６．９５（*d*，*J*＝８．４Hz，２H），４．８１－４．７６（*m*，１H），４．６５（*br s*，１H），４．４７－４．４１（*m*，４H），３．８４（*s*，３H），２．６５（*s*，３H），１．６０（*d*，*J*＝６．４Hz，６H），１．３６（*t*，*J*＝７．２Hz，３H）。

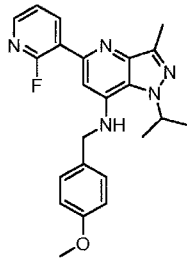
10

【０２１８】

以下の化合物を同様の手法で製造した。

５－ブロモ－１－イソプロピル－Ｎ－（４－メトキシベンジル）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｂ〕ピリジン－７－アミン及び（２－フルオロピリジン－３－イル）ボロン酸から製造された５－（２－フルオロピリジン－３－イル）－１－イソプロピル－Ｎ－（４－メトキシベンジル）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｂ〕ピリジン－７－アミン

【化４９】

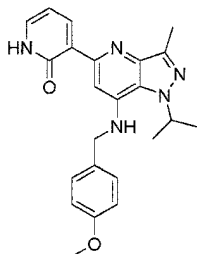


20

５－クロロ－１－イソプロピル－Ｎ－（４－メトキシベンジル）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｂ〕ピリジン－７－アミン及び（２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）ボロン酸から製造された３－（１－イソプロピル－７－（（４－メトキシベンジル）アミノ）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｂ〕ピリジン－５－イル）ピリジン－２（１Ｈ）－オン

30

【化５０】



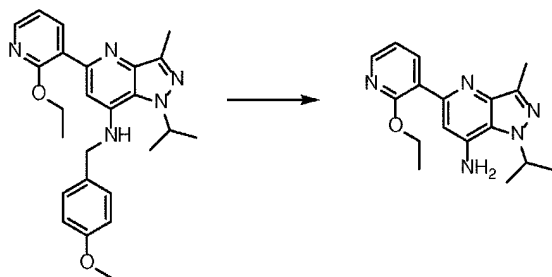
40

【０２１９】

５－（２－エトキシピリジン－３－イル）－１－イソプロピル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｂ〕ピリジン－７－アミンの製造

50

【化 5 1】

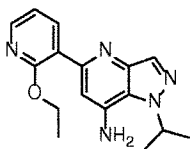


TFA (15 mL) 中の 5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-N-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン (1.25 g、2.90 mmol) の溶液を 60℃ で 18 時間攪拌した。混合物を濃縮し、酢酸エチル (200 mL) に残留物を溶解した。得られた混合物を NaHCO₃ (30 mL) 飽和水溶液、ブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル：酢酸エチル = 3 : 1 ~ 2 : 1) によって粗混合物を精製し、5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン (900 mg、収率 96%) を得た。

【0220】

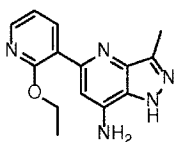
以下の化合物を同様の手法で製造した。

【化 5 2】



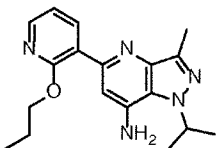
5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン

【化 5 3】



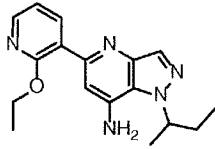
5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン

【化 5 4】



1-イソプロピル-3-メチル-5-(2-プロポキシピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン

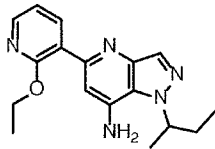
【化 5 5】



(+) - 5, 7 - ジブロモ - 1 - (sec - ブチル) - 1H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジンから製造された 1 - (sec - ブチル) - 5 - (2 - エトキシピリジン - 3 - イル) - 1H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン、鏡像異性体 1

10

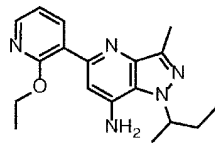
【化 5 6】



(-) - 5, 7 - ジブロモ - 1 - (sec - ブチル) - 1H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジンから製造された 1 - (sec - ブチル) - 5 - (2 - エトキシピリジン - 3 - イル) - 1H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン、鏡像異性体 2

20

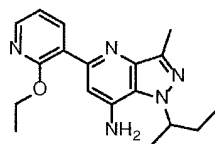
【化 5 7】



(+) - 5, 7 - ジブロモ - 1 - (sec - ブチル) - 3 - メチル - 1H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジンから製造された 1 - (sec - ブチル) - 5 - (2 - エトキシピリジン - 3 - イル) - 3 - メチル - 1H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン、鏡像異性体 1

30

【化 5 8】

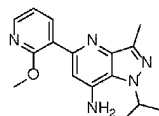


(-) - 5, 7 - ジブロモ - 1 - (sec - ブチル) - 3 - メチル - 1H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジンから製造された 1 - (sec - ブチル) - 5 - (2 - エトキシピリジン - 3 - イル) - 3 - メチル - 1H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン、鏡像異性体 2

40

1 - イソプロピル - N - (4 - メトキシベンジル) - 5 - (2 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 3 - メチル - 1H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミンから製造された 1 - イソプロピル - 5 - (2 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 3 - メチル - 1H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - アミン

【化 5 9】

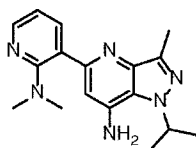


5 - (2 - (ジメチルアミノ)ピリジン - 3 - イル) - 1 - イソプロピル - N - (4 - メ

50

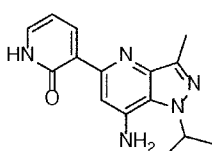
トキシベンジル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - b] ピリジン - 7 - アミンから製造された 5 - (2 - (ジメチルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - b] ピリジン - 7 - アミン

【化 6 0】



3 - (1 - イソプロピル - 7 - ((4 - メトキシベンジル) アミノ) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オンから製造された 3 - (7 - アミノ - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン

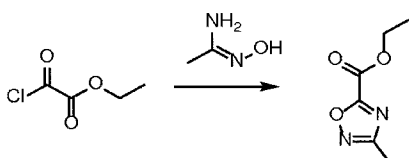
【化 6 1】



【 0 2 2 1 】

エチル 3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - カルボキシレートの製造

【化 6 2】

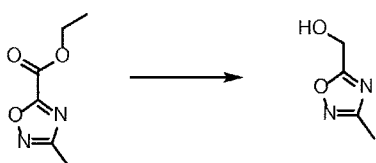


ジクロロメタン (4 0 m L) 中のエチル 2 - クロロ - 2 - オキサセテート (1 g 、 1 3 . 5 m m o l) 及びピリジン (4 . 2 7 g 、 5 4 m m o l 、 4 . 3 6 m L) の溶液に 1 5 ~ 2 0 ° C で N ' - ヒドロキシアセトイミドアミド (2 . 4 0 g 、 1 7 . 5 m m o l 、 1 . 9 6 m L) を添加した。その溶液を 5 0 ° C で 1 4 時間攪拌した。反応混合物を冷却し、飽和 N H ₄ C l 水溶液 (3 0 m L) でクエンチした。水相をジクロロメタン (2 × 5 0 m L) で抽出した。有機相を合わせ、飽和 N a H C O ₃ 水溶液 (5 0 m L) で洗浄し、M g S O ₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、エチル 3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - カルボキシレート (2 . 8 0 g 、 収率 4 4 %) を得た。

【 0 2 2 2 】

(3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) メタノールの製造

【化 6 3】



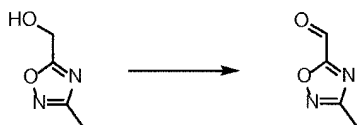
T H F (1 0 m L) 及びエタノール (1 0 m L) 中のエチル 3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - カルボキシレート (2 . 1 0 g 、 1 3 . 5 m m o l) の溶液に 0 ° C で N a B H ₄ (1 . 0 2 g 、 2 6 . 9 m m o l) を添加した。その混合物を 0 ° C で 1 時間攪拌した。混合物を飽和 N H ₄ C l 水溶液でクエンチし、真空内で濃縮した。残留物をジクロロメタン (5 0 m L) に溶解し、濾過した；濾液を N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、真空

内で濃縮し、(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)メタノール(800mg、収率52%)を得た。

【0223】

3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-カルバルデヒドの製造

【化64】

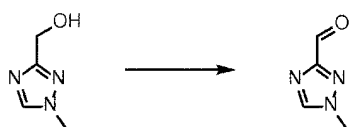


無水ジクロロメタン(5mL)中の塩化オキサリル(267mg、2.10mmol、184μL)の溶液を-78℃に冷却し、次いでDMSO(219mg、2.80mmol)を添加した混合物を-78℃で15分間攪拌した。ジクロロメタン(0.5mL)中の(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)メタノール(80mg、0.70mmol)の溶液を-78℃で添加した。混合物を-78℃で1時間攪拌した。次いで、トリエチルアミン(0.58mL、4.2mmol)を-78℃で添加した。混合物を20℃に温め、20℃で1時間攪拌した混合物を1N HCl水溶液(5mL)に注いだ。混合物をジクロロメタン(20mL×2)で抽出した。合わせた有機層をH₂O(20mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、楊淑して、3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-カルバルデヒド(80mg)を得た。¹H NMR(クロロホルム-d 400MHz) δ 9.97(s, 1H), 2.55(s, 3H)。

【0224】

1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルバルデヒドの製造

【化65】

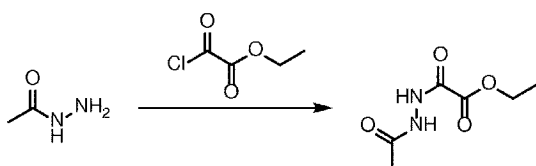


ジクロロメタン(10mL)中の(1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メタノール(400mg、3.54mmol)及びヨードベンゼンジアセテート(1.25g、3.89mmol)の混合物にTEMPO((2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-1-イル)オキシル)(56mg、354μmol)を添加した。その混合物を15~20℃で2時間攪拌した。混合物を真空内で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル：酢酸エチル=1：2)によって精製し、1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルバルデヒド(300mg、2.70mmol、収率76%)を得た。¹H NMR(クロロホルム-d 400MHz) δ 10.01(s, 1H), 8.19(s, 1H), 4.06(s, 3H)。

【0225】

エチル2-(2-アセチルヒドラジニル)-2-オキソアセテートの製造

【化66】



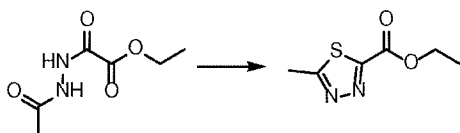
ジクロロメタン(150mL)中のアセトヒドラジド(5g、67mmol)の溶液にN-エトキシカルボニル-2-エトキシ-1, 2-ジヒドロキノリン(16.7g、67mmol)を添加した。混合物を15℃で10分間攪拌した。次いで、エチル2-クロロ

－２－オキソアセテート（９．２２ｇ、６７．５ｍｍｏｌ、７．５６ｍＬ）を混合物に一滴ずつ添加した。混合物を１５℃で１６時間攪拌した。混合物をＨ₂O（１００ｍＬ）で洗浄し、ジクロロメタン（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相をＮa₂ＳＯ₄で乾燥させ、真空下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ₂、石油エーテル：酢酸エチル＝１：０～０：１）によって精製し、エチル２－（２－アセチルヒドラジニル）－２－オキソアセテート（９．３０ｇ、収率７９％）を得た。

【０２２６】

エチル５－メチル－１，３，４－チアジアゾール－２－カルボキシレートの製造

【化６７】

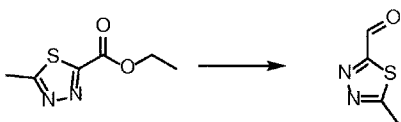


ＴＨＦ（１００ｍＬ）中のエチル２－（２－アセチルヒドラジニル）－２－オキソアセテート（３ｇ、１７ｍｍｏｌ）の溶液にローソン試薬（７．６６ｇ、１９ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を７５℃で３時間攪拌した。混合物を酢酸エチル（５００ｍＬ）で希釈し、脱色性（decourising）木炭約４０ｇを添加した。その混合物を１８℃で１６時間攪拌した。混合物を濾過した。濾液を真空下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ₂、石油エーテル：酢酸エチル＝３：７）によって精製し、エチル５－メチル－１，３，４－チアジアゾール－２－カルボキシレート（９２１ｍｇ、収率２８％）を得た。

【０２２７】

５－メチル－１，３，４－チアジアゾール－２－カルバルデヒドの製造

【化６８】

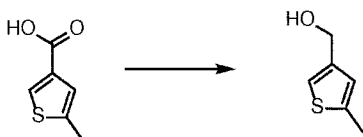


無水ＴＨＦ（５ｍＬ）中のエチル５－メチル－１，３，４－チアジアゾール－２－カルボキシレート（４００ｍｇ、２．３２ｍｍｏｌ）の溶液にＤＩＢＡＬ－Ｈ（ジイソブチルアルミニウムヒドリド）（トルエン中１Ｍ、６．９７ｍＬ）を添加した。混合物を－４０℃で１時間攪拌した。混合物を飽和ＮＨ₄Ｃｌ水溶液（５ｍＬ）で洗浄し、濾過した。溶液をジクロロメタン（１５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相をＮa₂ＳＯ₄で乾燥させ、真空下で濃縮した。残留物を分取ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝１：１）で精製し、５－メチル－１，３，４－チアジアゾール－２－カルバルデヒド（１２３ｍｇ、収率４１％）を得た。¹H NMR（クロロホルム－d ４００MHz）δ １０．１９（s，１H），２．９２（s，３H）。

【０２２８】

（５－メチルチオフェン－３－イル）メタノールの製造

【化６９】



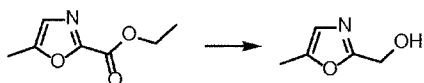
ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の５－メチルチオフェン－３－カルボン酸（３００ｍｇ、２．１１ｍｍｏｌ）の溶液に０℃でゆっくりとＬｉＡｌＨ₄（１２０ｍｇ、３．１７ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２－℃で２時間攪拌した。水（０．３ｍＬ）を０℃で添加し、反応

混合物をクエンチし、続いて15% NaOH水溶液(0.3 mL)を添加した。酢酸エチル(50 mL)を混合物に添加し、その混合物を濾過し、残留物を酢酸エチル(20 mL × 2)で洗浄した。合わせた濾液をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、(5-メチルチオフェン-3-イル)メタノール(270 mg)を得た。

【0229】

(5-メチルオキサゾール-2-イル)メタノールの製造

【化70】



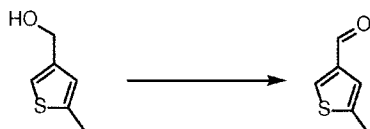
10

エタノール(10 mL)中のエチル5-メチルオキサゾール-2-カルボキシレート(500 mg、3.22 mmol)の反応混合物に攪拌しながら20℃でNaBH₄(609 mg、16.10 mmol)を添加した。次いで、得られた溶液を20℃で3時間攪拌した。反応を水(50 mL)によってクエンチし、次いで減圧下で濃縮して、エタノールを除去した。酢酸エチル(50 mL × 3)によって残留物を抽出した。合わせた有機層をブライン(10 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、(5-メチルオキサゾール-2-イル)メタノール(364 mg)を得た。

【0230】

5-メチルチオフェン-3-カルバルデヒドの製造

【化71】



20

ジクロロメタン(10 mL)中の(5-メチルチオフェン-3-イル)メタノール(270 mg、2.11 mmol)の溶液にデス・マーチン(Dess-Martin)試薬(1, 1, 1-トリアセトキシ-1, 1-ジヒドロ-1, 2-ベンズヨードキソール-3(1H)-オン)(1.07 g、2.53 mmol)を添加した。混合物を20℃で1時間攪拌した。混合物を濾過し、残留物をジクロロメタン(30 mL)で洗浄し、合わせた有機層を濃縮した。粗混合物をフラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル：酢酸エチル=5:1)によって精製し、5-メチルチオフェン-3-カルバルデヒド(180 mg、1.43 mmol、収率68%)を得た。¹H NMR(クロロホルム-d₄ 400 MHz) δ 9.81 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 2.51 (s, 3H)。

30

【0231】

同様の手法で以下の化合物を製造した。

(5-メチルオキサゾール-2-イル)メタノールからの5-メチルオキサゾール-2-カルバルデヒド

40

(3-メチルイソキサゾール-5-イル)メタノールからの3-メチルイソキサゾール-5-カルバルデヒド

(5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)メタノールからの5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-カルバルデヒド

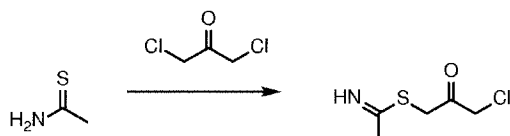
(1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)メタノールからの1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-カルバルデヒド

【0232】

1-((1-アミノエチル)チオ)-3-クロロプロパン-2-オンの製造

50

【化 7 2】



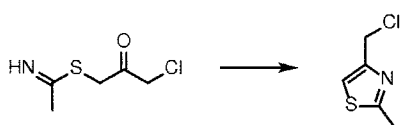
アセトン（7 mL）中のエタンチオアミド（1 g、13.3 mmol）の溶液をアセトン（5 mL）中の1,3-ジクロロプロパン-2-オン（1.69 g、13.3 mmol、1.66 mL）の溶液に20℃で一滴ずつ添加し、20℃で12時間攪拌した。混合物を濾過し、濾過ケーキをアセトン（10 mL×3）で洗浄し、1-（（1-アミノエチル）チオ）-3-クロロプロパン-2-オンを得た。

10

【0 2 3 3】

4-（クロロメチル）-2-メチルチアゾールの製造

【化 7 3】



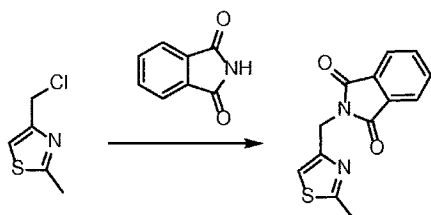
エタノール（30 mL）中の1-（（1-アミノエチル）チオ）-3-クロロプロパン-2-オン（3 g、17.9 mmol）の混合物を80℃で2時間攪拌した。混合物を真空内で濃縮し、4-（クロロメチル）-2-メチルチアゾール（2.9 g）を得た。

20

【0 2 3 4】

2-（（2-メチルチアゾール-4-イル）メチル）イソインドリン-1,3-ジオン

【化 7 4】



30

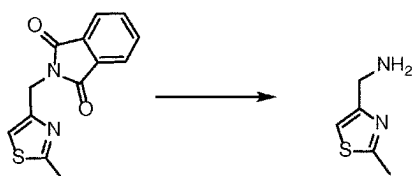
無水DMF（30 mL）中の4-（クロロメチル）-2-メチルチアゾール（2.80 g、19.0 mmol）及びイソインドリン-1,3-ジオンの混合物に K_2CO_3 （1.31 g、9.49 mmol）を添加した。混合物を100℃で0.5時間攪拌した。混合物を水（50 mL）で希釈し、酢酸エチル（50 mL×2）で抽出した。有機層を水（30 mL）、ブライン（30 mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空内で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝10：1～2：1）によって残留物を精製し、2-（（2-メチルチアゾール-4-イル）メチル）イソインドリン-1,3-ジオン（3.29 g）を得た。

40

【0 2 3 5】

（2-メチルチアゾール-4-イル）メタンアミンの製造

【化 7 5】



エタノール（10 mL）中の2-（（2-メチルチアゾール-4-イル）メチル）イソ

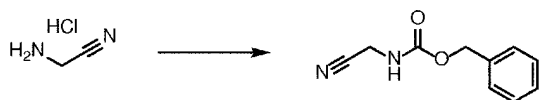
50

インドリン-1, 3-ジオン (1 g、3.87 mmol) 及びヒドラジン含水化合物 (291 mg、5.81 mmol、282 μ L) の混合物を20℃で0.5時間攪拌した。混合物を真空内で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン：メタノール=0：1～10：1) によって精製し、(2-メチルチアゾール-4-イル) メタンアミン (330 mg) を得た。

【0236】

ベンジル (シアノメチル) カルバメートの製造

【化76】



10

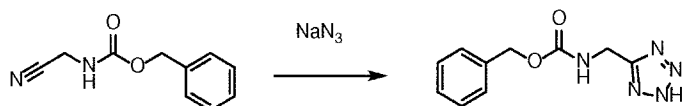
H₂O (100 mL) 中の2-アミノアセトニトリル塩酸塩 (5 g、54.0 mmol)、NaHCO₃ (18.16 g、216 mmol) 及びジオキサン (50 mL) の混合物を0℃で攪拌した。次いで、トルエン (10 mL) 中のベンジルカルボノクロリデート (11.06 g、64.8 mmol、9.22 mL) の溶液を0℃で添加し、20℃で12時間攪拌した。混合物を水 (100 mL) に注ぎ、水相を酢酸エチル (100 mL×3) で抽出した。合わせた有機相をブライン (100 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、ベンジル (シアノメチル) カルバメート (1.70 g) を得た。¹H NMR (クロロホルム-d 400 MHz)：7.40–7.31 (m, 5H), 5.35–5.13 (m, 3H), 4.16–4.12 (m, 2H)。

20

【0237】

ベンジル ((2H-テトラゾール-5-イル) メチル) カルバメートの製造

【化77】



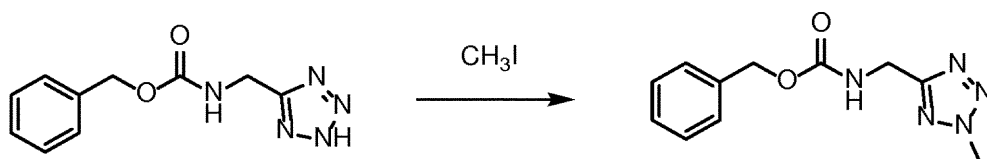
H₂O (4 mL) 中のベンジル (シアノメチル) カルバメート (200 mg、1.05 mmol)、アジ化ナトリウム (250 mg、3.85 mmol)、二臭化亜鉛 (118 mg、525 μ mol) 及びイソプロピルアルコール (2 mL) の混合物を100℃で24時間攪拌した。混合物を水 (50 mL) に注ぎ、pH=2になるまでKHSO₄ (水溶) を添加した。水相を酢酸エチル (20 mL×3) で抽出した。合わせた有機相をブライン (10 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル／酢酸エチル=10／1～3／1) によって精製し、ベンジル ((2H-テトラゾール-5-イル) メチル) カルバメート (200 mg) を得た。

30

【0238】

ベンジル ((2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) メチル) カルバメートの製造

【化78】



DMF (20 mL) 中のベンジル ((2H-テトラゾール-5-イル) メチル) カルバメート (1 g、4.29 mmol) 及びK₂CO₃ (1.19 g、8.58 mmol) の混合物にCH₃I (0.91 g、6.4 mmol) を0℃で添加し、反応混合物を30℃

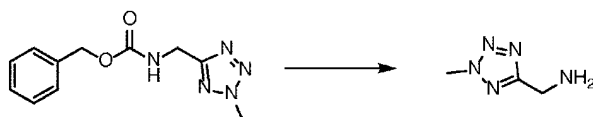
50

で12時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を真空内で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝10／1～3／1）によって精製し、ベンジル（（2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル）メチル）カルバメート（400mg）を得た。

【0239】

（2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル）メタンアミンの製造

【化79】



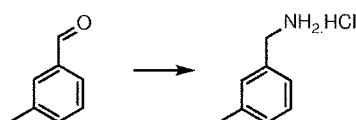
10

MeOH（10mL）中のベンジル（（2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル）メチル）カルバメート（250mg、1.0mmol）の溶液にN₂下でPd/C（10%、湿潤）（10mg）を添加した。懸濁液を真空内で脱気し、H₂で数回パージした。混合物をH₂（15psi）下において25℃で12時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を真空下で濃縮し、（2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル）メタンアミン（120mg、粗製）を得た。

【0240】

m-トリルメタンアミン塩酸塩の製造

【化80】

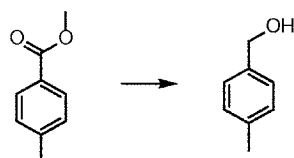


NH₃/MeOH（7M、1mL）中の3-メチルベンズアルデヒド（500mg、4.16mmol、490.20μL）の混合物を80℃で14時間攪拌した。次いで、NaBH₄（315mg、8.32mmol）を添加し、反応混合物を20℃で1時間攪拌した。混合物を水（20mL）で希釈し、酢酸エチル（20mL×2）で抽出した。有機層を水（10mL）、ブライン（10mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空内で濃縮した。残留物を分取HPLCによって精製し、m-トリルメタンアミン（370mg）をHCl塩として得た。

【0241】

p-トリルメタノールの製造

【化81】



40

無水THF（100mL）中のLiAlH₄（5.56g、147mmol）の懸濁液に無水THF（50mL）中のメチル4-メチルベンゾエート（11g、73.3mmol）の溶液を添加し、得られた混合物を0℃で1時間攪拌した。H₂O（5mL）、15%NaOH（5mL）水溶液、H₂O（8mL）を0℃で添加することによって反応混合物をクエンチし、無水Na₂SO₄8gを添加し、反応混合物を濾過した。濾過ケーキをさらなるTHF（80mL×3）で洗浄した。合わせた有機層を濃縮し、p-トリルメタノール（8.30g、収率93%）を得た。¹H NMR（クロロホルム-d 400MHz）δ 7.26（d, J=8.0Hz, 2H）, 7.18（d, J=7.6Hz, 2H

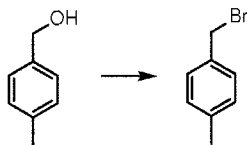
50

), 4.65 (d, $J=5.2$ Hz, 2H), 2.36 (s, 3H).

【0242】

1- (ブロモメチル) - 4-メチルベンゼンの製造

【化82】

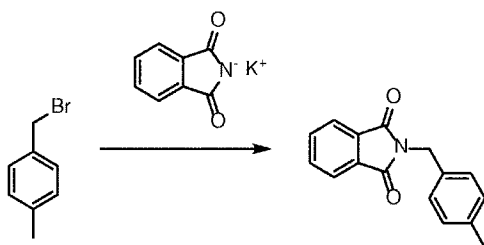


ジクロロメタン (200 mL) 中の p-トリルメタノール (8.30 g、68 mmol) の溶液にトリブロモホスファン (20.2 g、74.7 mmol) を添加した。混合物を 0℃ で 1 時間攪拌した。反応混合物を H₂O (10 mL) に注ぎ、ジクロロメタン (25 mL) でクエンチした。有機相を分離し、ブライン (10 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、1- (ブロモメチル) - 4-メチルベンゼン (12.5 g、収率 99%) を得た。¹H NMR (クロロホルム-d 400 MHz) δ 7.29 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 4.50 (s, 2H), 2.36 (s, 3H).

【0243】

2- (4-メチルベンジル) イソインドリン-1, 3-ジオンの製造

【化83】

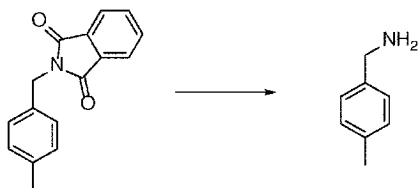


DMF (30 mL) 中の 1- (ブロモメチル) - 4-メチルベンゼン (5 g、27 mmol) の溶液にカリウム 1, 3-ジオキソイソインドリン-2-イデ (ide) (7.51 g、40.5 mmol) を添加した。混合物を 100℃ で 14 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、DMF を除去した。カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル = 0~20%) によって残留物を精製し、2- (4-メチルベンジル) イソインドリン-1, 3-ジオン (5.50 g、収率 81%) を得た。¹H NMR (クロロホルム-d 400 MHz) δ 7.85 (d, $J=3.2$ Hz, 2H), 7.84 (d, $J=3.2$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 4.82 (s, 2H), 2.32 (s, 3H).

【0244】

p-トリルメタンアミンの製造

【化84】



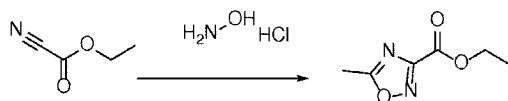
MeOH (10 mL) 中の 2- (4-メチルベンジル) イソインドリン-1, 3-ジオン (1 g、3.8 mmol) 及びヒドラジン含水化合物 (752 mg、15 mmol、730 μL) の混合物を 20℃ で 3 時間攪拌した。混合物を真空内で濃縮した。シリカゲル

クロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール（水中でアンモニア 5 %）＝ 0 : 1 ～ 5 : 1）によって残留物を精製し、p-トリルメタンアミン（160 mg）を得た。

【0245】

エチル 5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-カルボキシレート の製造

【化 8 5】

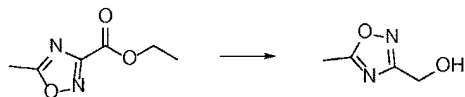


酢酸（10 mL）中のヒドロキシルアミン塩酸塩（1.71 g、24.6 mmol）の溶液にエチルエチルカルボノシアニデート（2.00 g、20.18 mmol、1.98 mL、1.00 eq）及び NaOAc（2.02 g、24.62 mmol、1.22 当量）を室温で添加し、反応混合物を 0.5 時間攪拌した。反応混合物に無水酢酸（3.25 mL、34.7 mmol）を室温で添加し、反応混合物を 0.5 時間攪拌した。次いで、それを 100℃で 12 時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、酢酸を真空下で除去した。酢酸エチル（25 mL）及び水（5 mL）を反応混合物に添加した。その溶液を K₂CO₃（水溶液）で pH 7 に中和した。水相を酢酸エチル（5 mL × 3）で抽出した。合わせた有機相をブライン（10 mL）で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮した。分取 HPLC によって残留物を精製し、エチル 5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-カルボキシレート（1.40 g）を得た。

【0246】

（5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル）メタノールの製造

【化 8 6】



THF（4 mL）及びエタノール（4 mL）中の 5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-カルボキシレート（400 mg、2.56 mmol）の溶液に NaBH₄（290 mg、7.68 mmol）を 0℃で添加した。反応混合物を 0℃で 1 時間攪拌した。反応を NH₄Cl でクエンチし、真空下で混合物を濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝1 / 0 ～ 1 / 1）によって残留物を精製して、（5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル）メタノール（250 mg）を得た。

【0247】

5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-カルバルデヒド の製造

【化 8 7】



ジクロロメタン（5 mL）中の（5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル）メタノール（250 mg、2.19 mmol）及びデス・マーチン・ペルヨージナン（1.39 g、3.29 mmol）の溶液を室温で 12 時間攪拌した。混合物を濾過し、真空下で濾液を濃縮し、5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-カルバルデヒド（300 mg）を得た。

【0248】

メチル（t-ブトキシカルボニル）グリシネート

10

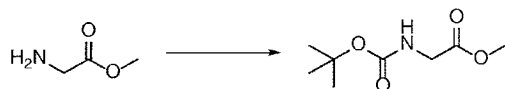
20

30

40

50

【化 8 8】

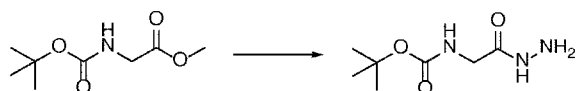


ジオキサン（120 mL）及び水（80 mL）中のメチルグリシネート（20 g、159.30 mmol）の溶液に Na_2CO_3 （33.77 g、318.60 mmol）を 0℃で添加し、 Boc_2O （43.9 mL、191 mmol）を室温で一滴ずつ添加した。混合物を室温で 18 時間攪拌した。混合物を濃縮し、水（200 mL）を添加し、混合物を酢酸エチル（100 mL×3）で抽出した。有機層を水（50 mL×2）及びブライン（50 mL×2）で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、メチル（ α -ブトキシカルボニル）グリシネート（30 g）を得て、それを次の工程で直接使用した。

【0249】

α -ブチル（2-ヒドラジニル-2-オキソエチル）カルバメートの製造

【化 8 9】



メタノール（60 mL）及び水（15 mL）中のメチル（ α -ブトキシカルボニル）グリシネート（10 g、52.9 mmol）及びヒドラジン含水化合物（4.37 mL、89.85 mmol）の混合物を室温で 48 時間攪拌した。混合物を濃縮し、 α -ブチル（2-ヒドラジニル-2-オキソエチル）カルバメート（10 g）を得た。

【0250】

α -ブチル（（1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）メチル）カルバメートの製造

【化 9 0】



トリメトキシメタン（50 mL）中の α -ブチル（2-ヒドラジニル-2-オキソエチル）カルバメート（5.00 g、26.4 mmol）の溶液に 4-メチルベンゼンスルホン酸（45.5 mg、0.26 mmol）を添加した。混合物を 80℃で 4 時間攪拌した。混合物を濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝3：1）によって粗混合物を精製し、 α -ブチル（（1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）メチル）カルバメート（850 mg）を得た。

【0251】

（1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）メタンアミン臭化水素酸塩の製造

【化 9 1】

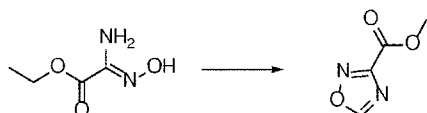


酢酸（5 mL）中の 35% 臭化水素酸に溶解された α -ブチル（（1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）メチル）カルバメート（450 mg、2.26 mmol、1.00 当量）の溶液を室温で 2 時間攪拌した。混合物を濃縮し、（1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）メタンアミン臭化水素酸塩：（406 mg）を得た。

【0252】

メチル 1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキシレートの製造

【化 9 2】



トリエトキシメタン（9.58 mL、57.5 mmol）中のエチル 2-アミノ-2-（ヒドロキシイミノ）アセテート（1.90 g、14.4 mmol）の溶液に $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ （0.089 mL、0.72 mmol）を添加した。混合物を 90℃ で 2 時間加熱した。混合物を濃縮し、残留物をジクロロメタン（30 mL）に溶解した。有機層を 2 N HCl （水溶液）（20 mL）、飽和 NaHCO_3 水溶液（20 mL）、水（20 mL）、ブライン（20 mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮し、メチル 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-カルボキシレート（1.60 g）を得た。

【0 2 5 3】

（1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル）メタノールの製造

【化 9 3】



エタノール（2 mL）及び THF（2 mL）中のメチル 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-カルボキシレート（300 mg、2.11 mmol）の冷却（0℃）溶液に NaBH_4 （239 mg、6.33 mmol）を添加した。混合物を 0℃ で 1 時間攪拌した。飽和 NH_4Cl 水溶液（5 mL）を添加し、混合物を濃縮し、ジクロロメタン（20 mL）中の 10% メタノールに残留物を溶解した。混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残留物をシリカゲル上でフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル中 10%～100% 酢酸エチル）によって精製し、（1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル）メタノール（40 mg）を得た。

【0 2 5 4】

1, 2, 4-オキサジアゾール-3-カルバルデヒドの製造

【化 9 4】

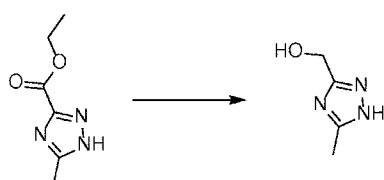


ジクロロメタン（5 mL）中の（1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル）メタノール（40 mg、0.40 mmol）の冷却（0℃）溶液にデス・マーチン・ペルヨージナン（254 mg、0.60 mmol）を添加した。混合物を室温で 1 時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮し、1, 2, 4-オキサジアゾール-3-カルバルデヒド（39 mg）を得た。

【0 2 5 5】

エチル（5-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル）メタノールの製造

【化 9 5】



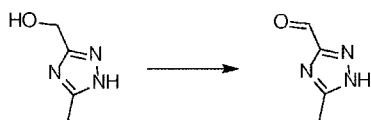
THF（5 mL）中のエチル 5-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カル

ボキシレート（200 mg、1.29 mmol）の混合物に LiAlH_4 （245 mg、6.45 mmol）を 0°C で N_2 下において添加した。混合物を 30°C で1時間攪拌した。混合物を濾過し、メタノールで洗浄し、真空内で濃縮して、（5-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル）メタノール（350 mg）を得た。

【0256】

5-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルバルデヒドの製造

【化96】



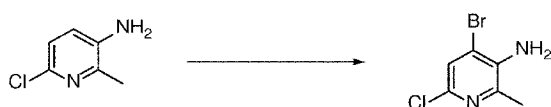
10

ジクロロメタン（10 mL）及びアセトニトリル（10 mL）中の（5-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル）メタノール（350 mg、3.09 mmol）の混合物にデス・マーチン・ペルヨージナン（2.62 g、6.19 mmol）を添加した。混合物を 30°C で14時間攪拌した。混合物を濾過し、石油エーテル及び酢酸エチルで洗浄し、真空内で濃縮して、5-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルバルデヒド（90 mg）を得た。

【0257】

4-ブロモ-6-クロロ-2-メチルピリジン-3-アミンの製造

【化97】



20

MeOH （198 g、250 mL）中の6-クロロ-2-メチルピリジン-3-アミン（12 g、84 mmol）及び AcOH （5.1 g、84 mmol）の氷冷溶液に臭素（13.5 g、84 mmol）を一滴ずつ添加した。得られた溶液を氷浴温度で一晩攪拌し、その後、真空下で濃縮した。得られた残留物を EtOAc に溶解し、飽和 NaHCO_3 水溶液、10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液、ブラインで逐次洗浄し、乾燥させた（ Na_2SO_4 ）。真空下で溶媒を除去し、得られた未精製物質をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、4-ブロモ-6-クロロ-2-メチルピリジン-3-アミン（12.6 g）を得た。 ^1H NMR（500 MHz、クロロホルム- d ） δ 7.30（s, 1H），4.04（br s, 2H），2.46（s, 3H）。

30

【0258】

7-ブロモ-5-クロロ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジンの製造

【化98】



40

トルエン（125 mL）中の4-ブロモ-6-クロロ-2-メチルピリジン-3-アミン（5 g、22.6 mmol）、 KOAc （4.43 g、45.2 mmol）及び AcOH （44.1 g、734 mmol）の氷冷懸濁液に不活性雰囲気下で亜硝酸イソペンチル（3.97 g、33.9 mmol）を一滴ずつ添加した。還流冷却器を挿入し、反応混合物を 30°C で4時間加熱し、その後、溶媒の大部分を真空下で除去した。得られた残留物を酢酸エチルに溶解し、確実に pH 8~9 が得られるように飽和 NaHCO_3 水溶液で注意深く洗浄した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ（ Na_2SO_4 ）、濃縮して、未

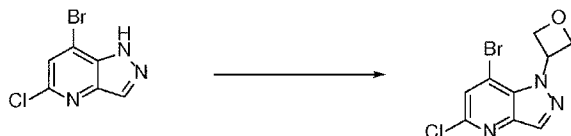
50

精製物質が得られ、それをフラッシュクロマトグラフィー (SiO_2) によって精製し、7-ブロモ-5-クロロ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン (2.3 g、収率 44%) が得られた。 ^1H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 10.61 (br s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.60 (s, 1H)

【0259】

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

【化99】



10

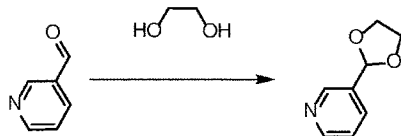
THF (10 mL) 中の7-ブロモ-5-クロロ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン (250 mg、1.08 mmol)、トリフェニルホスフィン (1.27 g、4.84 mmol) 及びオキセタン-3-オール (319 mg、4.30 mmol) の氷冷溶液にジイソプロピルアゾジカルボキシレート (979 mg、4.84 mmol) を不活性雰囲気下で一滴ずつ添加した。氷浴を室温まで温め、室温で攪拌を一晩続けた。溶媒の大部分が真空下で除去され、得られた未精製物質をフラッシュクロマトグラフィーで精製し、7-ブロモ-5-クロロ-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン (130 mg、収率 38%) が得られた。 ^1H NMR (クロロホルム-d, 500 MHz) δ 8.31 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.48 (p, $J=6.9$ Hz, 1H), 5.35 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 5.11 (t, $J=7.1$ Hz, 2H).

20

【0260】

3-(1,3-ジオキサラン-2-イル)ピリジンの製造

【化100】



30

トルエン (20 mL) 中のニコチンアルデヒド (1 g、9.34 mmol) の溶液にトルエン-4-スルホン酸 (1.93 g、11 mmol) を添加し、120°Cで0.5時間攪拌した。エタン-1,2-ジオール (637 mg、10 mmol) を添加し、得られた溶液を120°Cで15時間攪拌した。溶液を飽和 NaHCO_3 水溶液 (60 mL) でクエンチし、水相をDCM (30 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル：酢酸エチル = 10 : 1 ~ 1 : 1) によって精製し、3-(1,3-ジオキサラン-2-イル)ピリジン (1.30 g、収率 92%) を得た。 ^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) δ 8.70 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.61-8.60 (m, 1H), 7.79-7.77 (m, 1H), 7.32-7.29 (m, 1H), 5.84 (s, 1H), 4.12-4.01 (m, 4H).

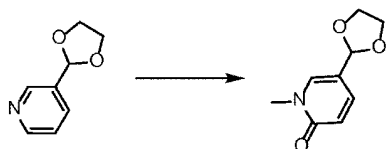
40

【0261】

5-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-1-メチルピリジン-2(1H)-オンの製造

50

【化101】

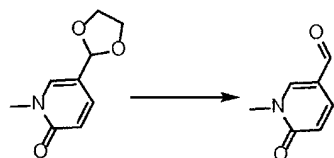


硫酸ジメチル（1 g、7.9 mmol）を一滴ずつゆっくりと3-（1,3-ジオキソラン-2-イル）ピリジン（1.20 g、7.94 mmol）に添加し、100℃で1時間攪拌した。得られた溶液をH₂O（4 mL）に溶解し、攪拌し、冷却しながら、H₂O（24 mL）中のK₃[Fe(CN)₆]（6.27 g）の水溶液を添加した。温度を5℃に維持しながら、KOH（3.56 g）をゆっくりと添加した。DCM（12 mL）を添加した後、溶液を20℃で0.5時間攪拌し、H₂O（11 mL）中のさらなる分量のK₃[Fe(CN)₆]（3.1 g）及びKOH（1.8 g）を20℃で添加し、20℃で12時間攪拌した。水相を酢酸エチル（30 mL×3）で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮した。残留物を分取HPLCによって精製して、5-（1,3-ジオキソラン-2-イル）-1-メチルピリジン-2（1H）-オン（250 mg）を得た。

【0262】

1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルバルデヒドの製造

【化102】

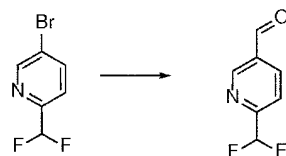


3% HCl水溶液（5 mL）中の5-（1,3-ジオキソラン-2-イル）-1-メチルピリジン-2（1H）-オン（250 mg、1.38 mmol）の溶液を100℃で3時間攪拌した。その溶液をDCM（10 mL×3）で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮して1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルバルデヒド（150 mg）を得た。

【0263】

6-（ジフルオロメチル）ニコチンアルデヒドの製造

【化103】

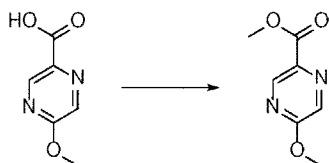


0℃のTHF（2 mL）中の5-ブロモ-2-（ジフルオロメチル）ピリジン（400 mg、1.92 mmol）の溶液にイソプロピルマグネシウムクロリド-塩化リチウム錯体（1.3 M、2.96 mL）を一滴ずつ添加した。反応を室温で2時間攪拌し、次いでDMF（703 mg、9.62 mmol）を0℃で添加し、反応を室温でさらに12時間攪拌した。2 M HCl（水溶液）で反応をクエンチし、pH=7まで1 M NaOH（水溶液）で塩基性化した。有機層を分離し、水層をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー（SiO₂、石油エーテル／酢酸エチル=1／0～10：1）によって精製して、6-（ジフルオロメチル）ニコチンアルデヒド（130 mg）を得た。

【0264】

メチル5-メトキシピラジン-2-カルボキシレートの製造

【化104】



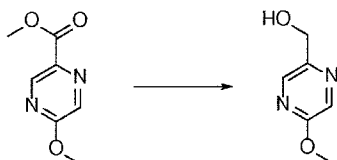
MeOH (20 mL) 中の5-メトキシピラジン-2-カルボン酸 (1 g、6.49 mmol) の溶液に15℃でSOCl₂ (927 mg、7.79 mmol) を添加した。混合物を60℃で2時間還流し、茶色の溶液が生成された。反応混合物を減圧下で濃縮し、残留物が得られた。残留物をジクロロメタン (20 mL) で希釈し、NaHCO₃ (水溶液、50 mL) によってpHを8に調整した。混合物をジクロロメタン (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、メチル5-メトキシピラジン-2-カルボキシレート (1.02 g) を得た。

10

【0265】

(5-メトキシピラジン-2-イル) メタノールの製造

【化105】



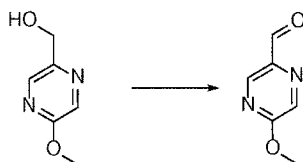
THF (0.1 mL) 及びMeOH (4 mL) 中のメチル5-メトキシピラジン-2-カルボキシレート (200 mg、1.19 mmol) の溶液にNaBH₄ (225 mg、5.95 mmol) を添加した。混合物を15℃で16時間攪拌した。混合物を水 (5 mL) でクエンチし、次いでさらなる水 (15 mL) で希釈し、酢酸エチル (2 × 25 mL) で抽出し、次いでジクロロメタン (25 mL) 中の20% 2-プロパノールで抽出した。合わせた有機抽出物を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、(5-メトキシピラジン-2-イル) メタノール (122 mg) を得た。

30

【0266】

5-メトキシピラジン-2-カルバルデヒドの製造

【化106】



40

ジクロロメタン (3 mL) 中の(5-メトキシピラジン-2-イル) メタノール (115 mg、0.82 mmol) の溶液に15℃でMnO₂ (714 mg、8.21 mmol) を添加した。反応混合物を50℃で18時間還流した。反応混合物を20℃に冷却し、セライトを通して濾過し、ジクロロメタン (100 mL) で洗浄した。濾液を濃縮して、5-メトキシピラジン-2-カルバルデヒド (45 mg) を得た。

【0267】

4-エチルオキサゾリジン-2-オンの製造

50

【化107】

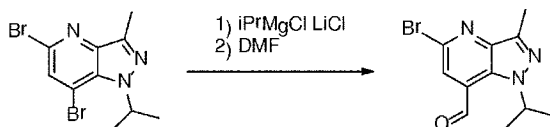


THF (3 mL) 中の 2-アミノブタン-1-オール (1 g、11.2 mmol)、カルボニルジイミダゾール (2.18 g、13.5 mmol) の溶液に Et_3N (1.14 g、11.2 mmol) をアルゴン雰囲気下で添加した。反応を室温で 12 時間攪拌した。混合物を濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、石油エーテル：酢酸エチル = 10 : 1 ~ 5 : 1) によって精製して、4-エチルオキサゾリジン-2-オン (800 mg) を得た。

【0268】

5-ブロモ-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-カルバルデヒドの製造

【化108】

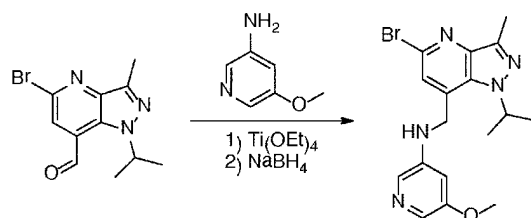


0℃のTHF (25 mL) 中の 5,7-ジブロモ-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン (1.3 g、3.9 mmol) の混合物にTHF中の $i\text{-PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (1.3 M、3.6 mL) の溶液を一滴ずつ添加した。混合物を室温で 30 分間攪拌した。次いで、混合物を 0℃に再冷却し、DMF (1.4 g、19.5 mmol、1.5 mL) を添加し、得られた混合物を室温でさらに 2.5 時間攪拌した。 NH_4Cl (水溶液 2 mL) を添加して反応をクエンチし、次いで水 (20 mL) を添加し、混合物を酢酸エチル (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。粗混合物をフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル：酢酸エチル = 30 : 1 ~ 20 : 1) によって精製して、5-ブロモ-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-カルバルデヒド (800 mg) を得た。

【0269】

N-((5-ブロモ-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-イル)メチル)-5-メトキシピリジン-3-アミンの製造

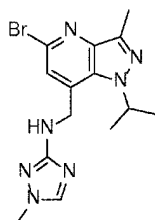
【化109】



ジオキサン (3 mL) 中の 5-ブロモ-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-カルバルデヒド (50 mg、0.18 mmol) の溶液に $\text{Ti}(i\text{-PrO})_4$ (101 mg、0.35 mmol) 及び 5-メトキシピリジン-3-アミン (44 mg、0.35 mmol) を添加した。混合物を 80℃で 14 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却した後、 EtOH (3 mL) を添加し、続いて NaBH_4 (35 mg、0.9 mmol) を添加した。混合物を室温で 15 分間攪拌した。水 (0.5 mL) を添加して反応を 0℃でクエンチした。得られた混合物を室温で 10 分間攪拌し、次

いで濾過し、残留物を酢酸エチル（30 mL × 3）で洗浄した。合わせた有機層を乾燥させ、濃縮した。さらに精製することなく、粗生成物 N-〔（5-ブロモ-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ〔4, 3-b〕ピリジン-7-イル）メチル〕-5-メトキシ-ピリジン-3-アミン（69 mg）を次の工程に使用した。

【化110】



10

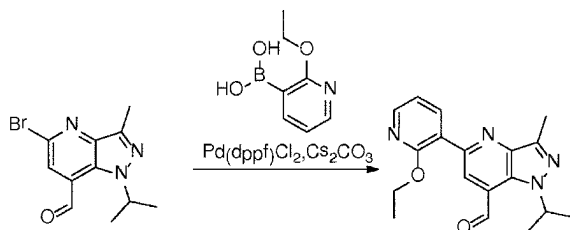
同様の手法で5-ブロモ-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ〔4, 3-b〕ピリジン-7-カルバルデヒド及び1-メチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-アミンからのN-〔（5-ブロモ-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ〔4, 3-b〕ピリジン-7-イル）メチル〕-1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-アミンを製造した。

【0270】

5-（2-エトキシピリジン-3-イル）-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ〔4, 3-b〕ピリジン-7-カルバルデヒドの製造

20

【化111】



ジオキサン（8 mL）、水（2 mL）中の5-ブロモ-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ〔4, 3-b〕ピリジン-7-カルバルデヒド（0.56 g、1.98 mmol）、（2-エトキシ-3-ピリジル）ボロン酸（497 mg、2.98 mmol）、Pd(dppf)Cl₂（145 mg、0.2 mmol）、Cs₂CO₃（1.94 g、5.95 mmol）の混合物を100℃で2時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残留物を酢酸エチル（30 mL × 2）で抽出した。合わせた有機層をブライン（20 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。カラムクロマトグラフィー（SiO₂、石油エーテル／酢酸エチル＝10：1～3：1）によって残留物を精製して、5-（2-エトキシピリジン-3-イル）-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ〔4, 3-b〕ピリジン-7-カルバルデヒド（0.55 g）を得た。

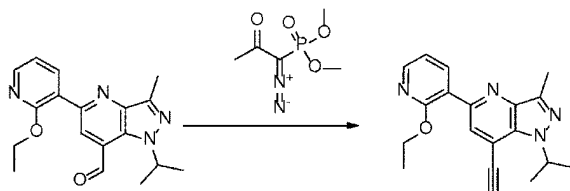
30

【0271】

5-（2-エトキシピリジン-3-イル）-7-エチニル-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ〔4, 3-b〕ピリジンの製造

40

【化112】



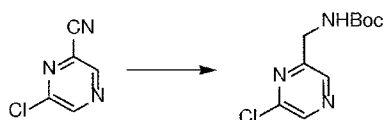
50

MeOH (7 mL) 中の 5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-カルバルデヒド (0.55 g、1.70 mmol)、1-ジアゾ-1-dimethoxyhosorilpropyl-2-on (423 mg、2.20 mmol) 及び Cs₂CO₃ (1.66 g、5.09 mmol) の混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、DCM (20 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製 5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-7-エチニル-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン (0.5 g) を得た。

【0272】

ターブチル ((6-クロロピラジン-2-イル)メチル)カルバメートの製造

【化113】

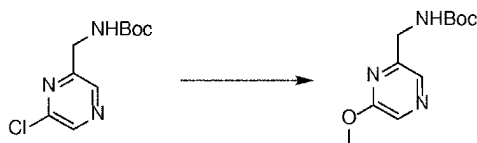


EtOH (20 mL) 中のラネーニッケル (307 mg、3.59 mmol) の懸濁液に 6-クロロピラジン-2-カルボニトリル (1.00 g、7.17 mmol) 及び tert-ブトキシカルボニルターブチルカーボネート (1.72 g、7.88 mmol) を添加し、次いで反応混合物を室温で H₂ (45 psi) 下において 16 時間攪拌した。セライトを通して、反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、残留物を得た。その残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (0~10% 酢酸エチル/石油エーテル勾配での溶出) によって精製して、ターブチル N-[(6-クロロピラジン-2-イル)メチル]カルバメート (1.05 g) を得た。

【0273】

ターブチル ((6-メトキシピラジン-2-イル)メチル)カルバメートの製造

【化114】



MeOH (10 mL) 中のターブチル N-[(6-クロロピラジン-2-イル)メチル]カルバメート (500 mg、2.05 mmol) の氷冷溶液にナトリウムメトキシド (443 mg、8.21 mmol) を添加し、次いで反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物を水 (100 mL) で希釈し、酢酸エチル (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を飽和 NH₄Cl 水溶液 (100 mL × 2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。その残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (0~10% 酢酸エチル/石油エーテルでの溶出) によって精製して、ターブチル N-[(6-メトキシピラジン-2-イル)メチル]カルバメート (300 mg) を得た。

【0274】

(6-メトキシピラジン-2-イル)メタンアミン塩酸塩の製造

10

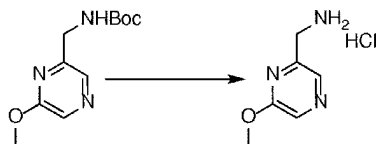
20

30

40

50

【化 1 1 5】



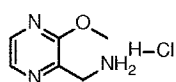
4 N H C l / ジオキサン (1 0 m L) 中の t - ブチル N - [(6 - メトキシピラジン - 2 - イル) メチル] カルバメート (3 5 0 m g 、 1 . 4 6 m m o l) の溶液を室温で 2 時間攪拌した。減圧下で反応混合物を濃縮して、(6 - メトキシピラジン - 2 - イル) メ

10

【 0 2 7 5】

同様の手法で以下の化合物を製造した。

【化 1 1 6】

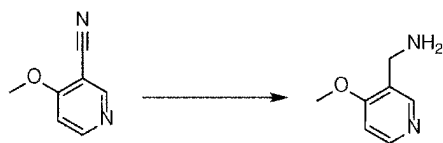


(3 - メトキシピラジン - 2 - イル) メタンアミン塩酸塩

【 0 2 7 6】

(4 - メトキシ - 3 - ピリジル) メタンアミンの製造

【化 1 1 7】



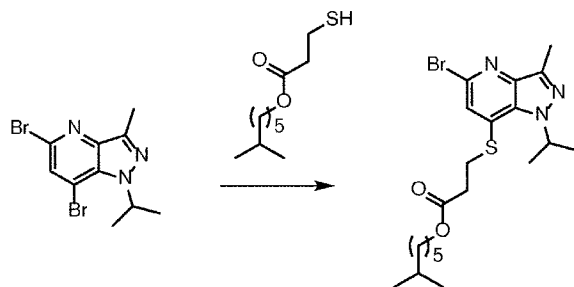
水 (0 . 2 3 m L) 及び M e O H (5 m L) 中の 4 - メトキシピリジン - 3 - カルボニトリル (2 0 0 m g 、 1 . 4 9 m m o l) 、 2 5 % アンモニアの溶液にラネーニッケル (3 0 m g 、 1 0 %) を添加し、H₂ (4 5 p s i) 雰囲気下で反応混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応混合物を濾過して、触媒を除去し、濾過ケーキを M e O H (1 0 m L × 3) で洗浄し、濾液を真空下で濃縮して、粗生成物 (4 - メトキシ - 3 - ピリジル) メタンアミン (1 5 0 m g) を得た。

30

【 0 2 7 7】

6 - メチルヘプチル 3 - ((5 - ブロモ - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル) チオ) プロパノエートの製造

【化 1 1 8】



40

N M P (2 m L) 中の 5 , 7 - ジブロモ - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - b] ピリジン (1 5 0 m g 、 0 . 4 5 m m o l) 、 6 - メチルヘプチル 3 - メルカプトプロパノエート (1 2 4 m g 、 0 . 5 7 m m o l) 、 D I P E A (1 1 6 m g 、 1 5 7 μ L 、 0 . 9 0 m m o l) の溶液を室温において不活性雰囲気下で 1 5 分にわ

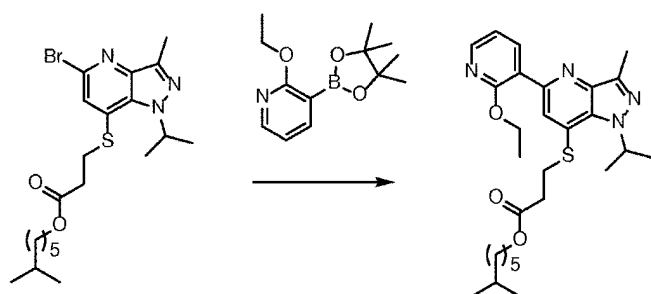
50

たって攪拌し、その後、50℃の油浴にそれを挿入し、一晚攪拌した。水(25 mL)とペンタン：酢酸エチル(1：1)の溶液(50 mL)とに分配した。新たなペンタン：酢酸エチル(1：1)(20 mL)で水層を抽出した。合わせた有機層を(Na_2SO_4)で乾燥させ、濃縮した。未精製物質をフラッシュクロマトグラフィー(ヘプタン：酢酸エチル1：0～0：1)によって精製して、6-メチルヘプチル3-((5-プロモ-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-イル)チオ)プロパノエート(194 mg)を得た。

【0278】

6-メチルヘプチル3-((5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-イル)チオ)プロパノエートの製造

【化119】



1,4-ジオキササン(5.5 mL)及び水(0.3 mL)中の6-メチルヘプチル3-((5-プロモ-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-イル)チオ)プロパノエート(194 mg、0.41 mmol)、2-エトキシ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン(123 mg、0.50 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (84 mg、0.10 mmol)、 K_2CO_3 (85 mg、0.62 mmol)の懸濁液を、窒素を通気することによって3分間にわたって脱気し、次いで105℃で4時間攪拌した。溶媒の大部分を真空中で除去した。得られた残留物を酢酸エチル(25 mL)に溶解し、セライトのショートパッドを通して濾過し、それを酢酸エチル(10 mL×2)ですすいだ。合わせた濾液をブライン(20 mL)で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(ヘプタン：酢酸エチル1：0～0：1)によって粗製物質を精製して、6-メチルヘプチル3-((5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-イル)チオ)プロパノエート(128 mg)を得た。

【0279】

エチル5-(ヒドロキシメチル)イソキサゾール-3-カルボキシレートの製造

【化120】



EtOH (15 mL)中のプロブ-2-イン-1-オール(500 mg、0.52 mL、8.92 mmol)及びエチル2-ニトロアセテート(2.26 g、1.88 mL、16.95 mmol)の溶液にDABCO(1.0 g、8.92 mmol)を添加した。マイクロ波照射下において混合物を80℃で72時間攪拌した。混合物を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(ヘプタン：酢酸エチル=1：0～0：1)によって直接精製して、エチル5-(ヒドロキシメチル)イソキサゾール-3-カルボキシレート(400 mg)を得た。

【0280】

10

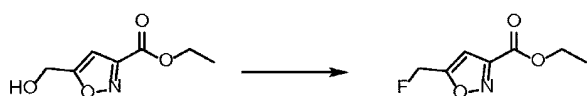
20

30

40

50

エチル 5-（フルオロメチル）イソキサゾール-3-カルボキシレート
【化 1 2 1】

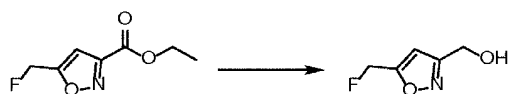


DCM（2 mL）中のエチル 5-（ヒドロキシメチル）イソキサゾール-3-カルボキシレート（50.0 mg、0.29 mmol）の溶液に三フッ化 N，N-ジエチルアミノ硫黄（70.6 mg、0.06 mL、0.44 mmol）を添加した。混合物を 40℃で 1 時間攪拌した。水（3 mL）を添加し、混合物を酢酸エチル（5 mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブライン（5 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗混合物をフラッシュクロマトグラフィー（ヘプタン：酢酸エチル＝1：0～0：1）によって精製して、エチル 5-（フルオロメチル）イソキサゾール-3-カルボキシレート（41.0 mg）を得た。

【0 2 8 1】

（5-（フルオロメチル）イソキサゾール-3-イル）メタノールの製造

【化 1 2 2】



0℃の THF（4 mL）中のエチル 5-（フルオロメチル）イソキサゾール-3-カルボキシレート（50.0 mg、0.29 mmol）の溶液に水素化アルミニウムリチウム（0.43 mL、0.43 mmol、THF 中で 1 M）を添加した。混合物を 0℃で 1 時間攪拌した。酒石酸ナトリウムカリウム（5 mL）の半飽和溶液を添加し、混合物を強く 30 分間攪拌した。次いで、混合物を酢酸エチル（10 mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブライン（10 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗混合物をフラッシュクロマトグラフィー（ヘプタン：酢酸エチル＝1：0～0：1）によって精製して、（5-（フルオロメチル）イソキサゾール-3-イル）メタノール（29.0 mg）を得た。

【0 2 8 2】

3-（ブロモメチル）-5-（フルオロメチル）イソキサゾールの製造

【化 1 2 3】

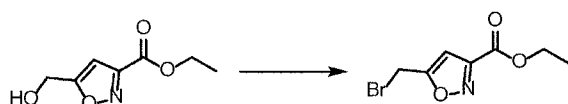


MeCN（2 mL）中の（5-（フルオロメチル）イソキサゾール-3-イル）メタノール（17.0 mg、0.13 mmol）の溶液にトリフェニルホスフィン（68 mg、0.26 mmol）、2，6-ルチジン（13.9 mg、0.015 mL、0.13 mmol）及び CBr₄（86 mg、0.26 mmol）を添加した。室温で反応混合物を 1 時間攪拌した。混合物を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（ヘプタン：酢酸エチル＝1：0～0：1）によって精製して、3-（ブロモメチル）-5-（フルオロメチル）イソキサゾール（12 mg）を得た。

【0 2 8 3】

エチル 5-（ブロモメチル）イソキサゾール-3-カルボキシレートの製造

【化 1 2 4】

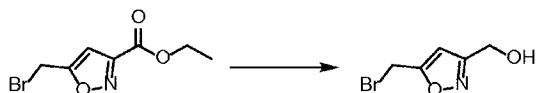


MeCN (2 mL) 中のエチル 5- (ヒドロキシメチル) イソキサゾール e-3-カルボキシレート (50 mg、0.29 mmol) の溶液にトリフェニルホスフィン (153 mg、0.58 mmol)、2,6-ルチジン (31.3 mg、0.034 mL、0.29 mmol) 及び CBr₄ (194 mg、0.58 mmol) を添加した。室温で反応混合物を 1.5 時間攪拌した。混合物を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン：酢酸エチル = 1 : 0 ~ 0 : 1) によって精製して、エチル 5- (ブロモメチル) イソキサゾール-3-カルボキシレート (68 mg) を得た。

【0284】

(5- (ブロモメチル) イソキサゾール-3-イル) メタノールの製造

【化125】

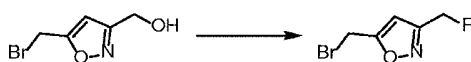


0℃のTHF (1 mL) 中のエチル 5- (ブロモメチル) イソキサゾール-3-カルボキシレート (26 mg、0.11 mmol) の溶液に水素化ジイソプロピルアルミニウム (0.12 mL、0.12 mmol、THF 中に 1 M) を添加した。混合物を 0℃で 2 時間攪拌した。水素化ジイソプロピルアルミニウム溶液をさらに 0.12 mmol 添加し、混合物をさらに 1 時間攪拌した。4 M HCl (水溶液) 3 滴を添加し、続いて酒石酸ナトリウムカリウムの半飽和溶液 (5 mL) を添加した。混合物を強く 30 分間攪拌した。次いで、混合物を酢酸エチル (10 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、(5- (ブロモメチル) イソキサゾール-3-イル) メタノール (21.3 mg、0.11 mmol) を得た。

【0285】

5- (ブロモメチル) -3- (フルオロメチル) イソキサゾールの製造

【化126】

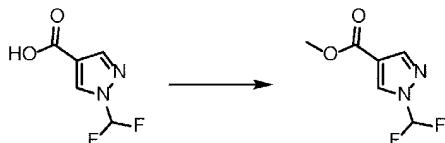


DCM (1 mL) 中の (5- (ブロモメチル) イソキサゾール-3-イル) メタノールの溶液に三フッ化ジエチルアミノ硫黄 (70.6 mg、0.06 mL、0.44 mmol) を添加した。混合物を 40℃で 1 時間攪拌した。水 (3 mL) を添加し、混合物を酢酸エチル (5 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (5 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン：酢酸エチル = 1 : 0 ~ 0 : 1) によって粗混合物を精製して、5- (ブロモメチル) -3- (フルオロメチル) イソキサゾール (7.0 mg、0.04 mmol) を得た。

【0286】

メチル 1- (ジフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキシレートの製造

【化127】



DCM (4 mL) 中の 1- (ジフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (100 mg、0.62 mmol) の溶液に (ジアゾメチル) トリメチルシラン (0.62 mL、1.23 mmol、ヘキサン中に 2 M) を添加した。混合物を室温で 2 時間攪拌した。酢酸 (0.2 mL) を添加し、混合物をトルエン (2 × 20 mL) で同時蒸発させ

10

20

30

40

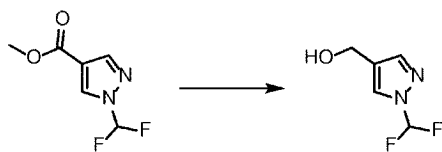
50

て、メチル 1-（ジフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート（99.0 mg、0.56 mmol）を得た。

【0287】

（1-（ジフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-イル）メタノールの製造

【化128】



0℃のTHF（4 mL）中のメチル 1-（ジフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート（120 mg、0.68 mmol）の溶液に水素化アルミニウムリチウム（1.0 mL、1.0 mmol、THF中に1 M）を添加した。混合物を0℃で1時間攪拌した。酒石酸ナトリウムカリウムの半飽和溶液（5 mL）を添加し、混合物を強く30分間攪拌した。次いで、混合物を酢酸エチル（10 mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブライン（10 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（ヘプタン：酢酸エチル＝1：0～0：1）によって粗混合物を精製して、（1-（ジフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-イル）メタノール（101 mg、0.68 mmol）を得た。

【0288】

4-（ブロモメチル）-1-（ジフルオロメチル）-1H-ピラゾールの製造

【化129】

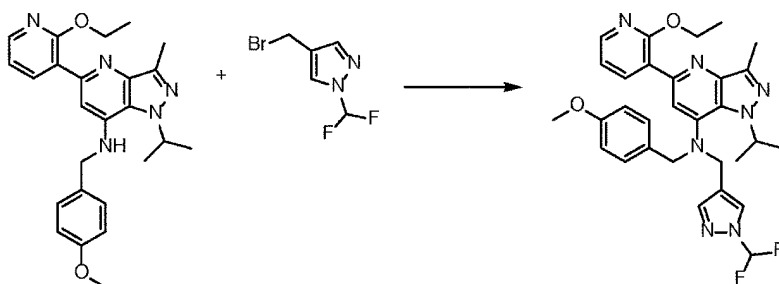


MeCN（1.5 mL）中の（1-（ジフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-イル）メタノール（30 mg、0.20 mmol）の溶液にトリフェニルホスフィン（106 mg、0.41 mmol）、2,6-ルチジン（21.7 mg、23.6 μL、0.20 mmol）及びCBr₄（134 mg、0.41 mmol）を添加した。混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（ヘプタン：酢酸エチル＝1：0～0：1）によって直接精製して、4-（ブロモメチル）-1-（ジフルオロメチル）-1H-ピラゾール（29 mg）を得た。

【0289】

N-（（1-（ジフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-イル）メチル）-5-（2-エトキシピリジン-3-イル）-1-イソプロピル-N-（4-メトキシベンジル）-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミンの製造

【化130】



0℃のTHF（1 mL）中のNaH（3.79 mg、0.095 mmol、60%（w/w））の懸濁液に5-（2-エトキシピリジン-3-イル）-1-イソプロピル-N-

(4-メトキシベンジル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン(20.5mg、0.05mmol)を添加した。THF(1mL)中の4-(ブROMOMETHYL)-1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール(10mg、0.05mmol)を添加する前に混合物を0℃で15分間攪拌した。反応混合物をゆっくりと室温にし、2時間攪拌した。水(5mL)を添加し、混合物を酢酸エチル(5mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(10mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(ヘプタン：酢酸エチル=1：0～0：1)によって粗混合物を精製して、N-(1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-N-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン(23mg、0.04mmol)を得た。

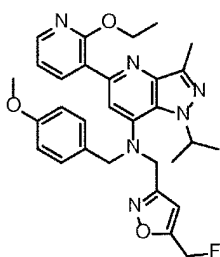
10

【0290】

以下の実施例を同様の手法で製造した。

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

【化131】



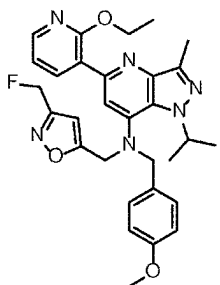
20

5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-N-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン及び3-(ブROMOMETHYL)-5-(フルオロメチル)イソキサゾールから製造された。

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

30

【化132】



40

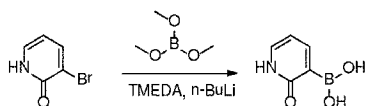
5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-N-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン及び5-(ブROMOMETHYL)-3-(フルオロメチル)イソキサゾールから製造された。

【0291】

(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)ボロン酸の製造

50

【化 1 3 3】

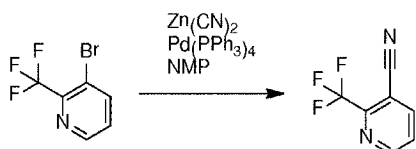


−78℃に冷却された、THF（200mL）中の3-ブロモピリジン-2（1H）-オン（3.3g、19mmol）の溶液にTMEDA（テトラメチルエチレンジアミン）（6.6g、57mmol）を15分間にわたって一滴ずつ添加し、続いてn-BuLi（ヘキサン中2.5M、23mL）を添加した。得られた混合物を−78℃で15分間攪拌し、次いで室温に温めた。反応混合物を0℃に冷却し、ホウ酸トリメチル（3.9g、38mmol）を30分間にわたって一滴ずつ添加した。添加が終了した後、反応混合物を室温に温め、15時間攪拌した。次いで、混合物を0℃に冷却し、少量の氷を加え、続いてHCl（水溶液100mL、2M）を添加した。減圧下でTHFを除去し、水溶液をジクロロメタン（50mL×2）で2回洗浄した。pH=5が達成されるまで、濃NaOH水溶液をゆっくりと添加し、沈殿物が形成した。混合物を0℃に冷却し、10分間攪拌した。固形物を濾過によって回収し、冷水で洗浄し、真空下で乾燥させて、（2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル）ボロン酸を得た。

【0292】

2-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-カルボニトリルの製造

【化 1 3 4】

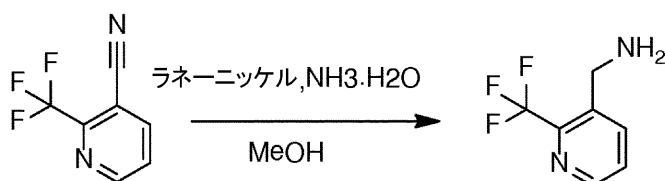


NMP（10mL）中の3-ブロモ-2-（トリフルオロメチル）ピリジン（1g、4.42mmol）にZn(CN)₂（572mg、4.87mmol）及びPd(PPh₃)₄（1g、0.885mmol）を添加し、次いでマイクロ波加熱によって反応混合物を140℃で1時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、セライトを通して濾過し、酢酸エチル（100mL）で洗浄した。反応混合物を酢酸エチル（100mL×2）で抽出し、有機層を水（100×3mL）、ブライン（100mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、残留物を得た。シリカゲル上でフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル）によって残留物を精製し、2-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-カルボニトリルを得た。

【0293】

（2-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）メタンアミンの製造

【化 1 3 5】



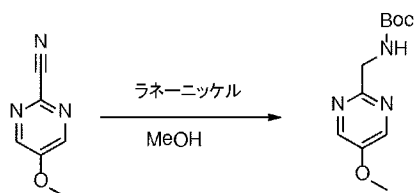
MeOH（20mL）中のラネーニッケル（50mg、0.581mmol）の溶液に2-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-カルボニトリル（500mg、2.91mmol）及びNH₃水（6M、5mL）を添加し、反応混合物を30℃で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残留物を得た。その残留物にHCl（2M、2mL）及び水（10mL）を添加した。得られた溶液凍結乾燥させた。さらに精製することなく、次

の工程に粗生成物を使用した。

【0294】

t-ブチル((5-メトキシピリミジン-2-イル)メチル)カルバメートの製造

【化136】

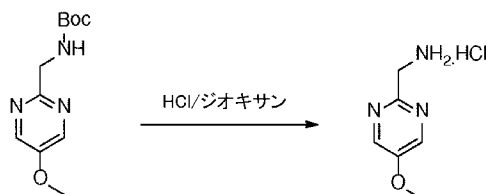


MeOH (5 mL) 中の5-メトキシピリミジン-2-カルボニトリル (100 mg、0.74 mmol) 及び Boc₂O (194 mg、0.89 mmol) の混合物をラネーニッケル (30 mg、10%) に添加し、H₂ 雰囲気 (45 psi) 下において反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を濾過して、触媒を除去し、濾過ケーキを MeOH (10 mL × 3) で洗浄し、濾液を真空下で濃縮した。シリカゲル上でフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル中酢酸エチル 0~10%) によって粗生成物を精製して、t-ブチル((5-メトキシピリミジン-2-イル)メチル)カルバメートを得た。

【0295】

(5-メトキシピリミジン-2-イル)メタンアミン塩酸塩の製造

【化137】

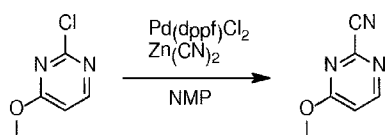


t-ブチル((5-メトキシピリミジン-2-イル)メチル)カルバメート (100 mg、0.42 mmol)、ジクロロメタン (5 mL) 及び HCl/ジオキサン (4 M、2 mL) の混合物を室温で0.5時間攪拌した。水 (10 mL) を反応混合物に添加し、その溶液を真空下で濃縮して有機相を除去し、水相を凍結乾燥させて、粗生成物を得た。粗生成物 (5-メトキシピリミジン-2-イル)メタンアミンが得られた。

【0296】

4-メトキシピリミジン-2-カルボニトリル。

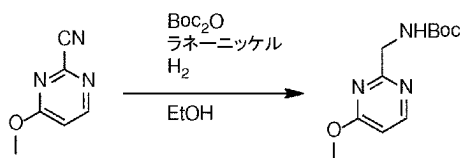
【化138】



2-クロロ-4-メトキシピリミジン (600 mg、4.15 mmol) と、Zn(CN)₂ (292 mg、2.49 mmol) と、Pd(dppf)Cl₂ (607 mg、0.83 mmol) とをマイクロ波チューブ内の NMP (3 mL) に溶解した。マイクロ波照射下において、密閉されたチューブを 140 °C で1時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、セライトを通して濾過し、酢酸エチル (20 mL) で洗浄した。反応混合物を酢酸エチル (20 mL × 3) で抽出し、有機層を水 (20 × 3 mL)、ブライン (20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。シリカゲル上でフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル) によって残留物を精製して、4-メトキシピリミジン-2-カルボニトリルを得た。

【0297】

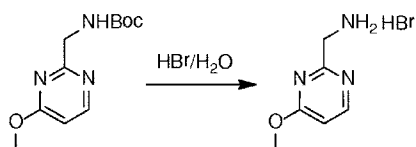
ｵｰﾌﾞﾁﾙN-〔(4-ﾒﾄｷｼﾋﾟﾘﾐｼﾞﾝ-2-ｲﾙ)ﾒﾁﾙ〕ｶﾙﾊﾞﾒｰﾄの製造
【化139】



EtOH (5 mL) 中のラネーニッケル (25 mg、0.296 mmol) の溶液にN₂下で4-メトキシピリミジン-2-カルボニトリル (200 mg、1.48 mmol) 及びBoc₂O (355 mg、1.63 mmol、0.374 mL) を添加し、次いで反応混合物を室温でH₂ (45 psi) 下において2時間攪拌した。セライトを通して、反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。シリカゲル上でフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル／酢酸エチル) によって残留物を精製して、ｵｰﾌﾞﾁﾙN-〔(4-メトキシピリミジン-2-イル)メチル〕カルバメートを得た。

【0298】

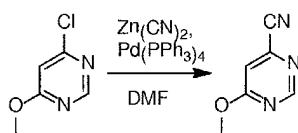
(4-メトキシピリミジン-2-イル)メタンアミン臭化水素酸塩の製造
【化140】



HBr／水 (3 mL) 中のｵｰﾌﾞﾁﾙN-〔(4-メトキシピリミジン-2-イル)メチル〕カルバメート (100 mg、0.418 mmol) の溶液を室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残留物を得た。さらに精製することなく、次の工程で粗生成物を使用した。

【0299】

6-メトキシピリミジン-4-カルボニトリルの製造
【化141】



DMF (10 mL) 中の4-クロロ-6-メトキシピリミジン (1 g、6.92 mmol) の溶液にPd(PPh₃)₄ (2 g、1.38 mmol) 及びZn(CN)₂ (487 mg、4.15 mmol) を添加した。反応混合物を80℃で16時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、セライトを通して濾過し、ジクロロメタン (100 mL) で洗浄した。反応混合物をジクロロメタン (100 mL × 3) で抽出し、有機層を水 (100 × 3 mL) 及びブライン (50 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。シリカゲル上でフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル／酢酸エチル) によって残留物を精製して、6-メトキシピリミジン-4-カルボニトリルを得た。

【0300】

ｵｰﾌﾞﾁﾙN-(6-メトキシピリミジン-4-イル)メチルカルバメートの製造

10

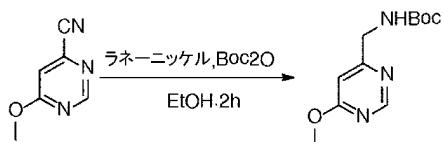
20

30

40

50

【化 1 4 2】



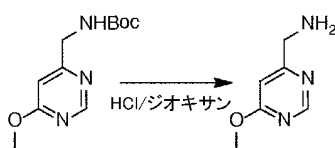
EtOH (5 mL) 中のラネーニッケル (25 mg、0.296 mmol) の溶液に 6-メトキシピリミジン-4-カルボニトリル (200 mg、1.48 mmol) 及び Boc₂O (355 mg、1.63 mmol、0.374 mL) を添加し、次いで室温で H₂ (45 psi) 下において反応混合物を 2 時間攪拌した。反応混合物セライトを通して濾過し、EtOH (20 mL × 2) で洗浄し、濾液を減圧下で濃縮して、残留物を得た。シリカゲル上でフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル／酢酸エチル) によって残留物を精製して、*N*-[(6-メトキシピリミジン-4-イル)メチル]カルバメートを得た。

10

【0301】

(6-メトキシピリミジン-4-イル)メタンアミンの製造

【化 1 4 3】



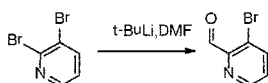
20

HCl／ジオキサン (10 mL) 中の *N*-[(6-メトキシピリミジン-4-イル)メチル]カルバメート (240 mg、1.00 mmol) の溶液を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残留物を得た。さらに精製することなく、次の工程で残留物を使用した。

【0302】

3-ブロモピコリンアルデヒド

【化 1 4 4】



30

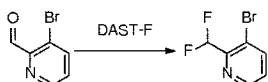
トルエン (50 mL) 中の 2,3-ジブロモピリジン (5 g、21.11 mmol) の溶液に *t*-BuLi (1.3 M、19.50 mL) を -78 °C で N₂ 下において一滴ずつ添加した。得られた混合物を -78 °C で 2 時間攪拌した。DMF (1.9 g、25.33 mmol) を -78 °C で一滴ずつ添加した。混合物を -78 °C でさらに 2 時間攪拌した。-78 °C の NH₄Cl (水溶液、1 mL) で溶液をクエンチし、混合物を真空下で濃縮した。シリカゲル上でカラムクロマトグラフィー (石油エーテル／酢酸エチル = 10／1 ～ 1／1) によって残留物を精製して、3-ブロモピコリンアルデヒドを得た。

40

【0303】

3-ブromo-2-(ジフルオロメチル)ピリジンの製造

【化 1 4 5】



ジクロロメタン (30 mL) 中の 3-ブロモピコリンアルデヒド (1.3 g、6.99 mmol) の溶液に三フッ化ジエチルアミノ硫黄 (2.25 g、13.98 mmol) を

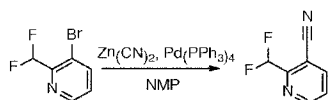
50

0℃で添加した。反応混合物をN₂下において0℃で2時間攪拌した。0℃のNaHCO₃（水溶液、15mL）で溶液をクエンチした。水相をジクロロメタン（10mL×3）で抽出した。合わせた有機相をブライン（15mL×1）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝1／0、10／1）によって残留物を精製して、3-ブロモ-2-（ジフルオロメチル）ピリジンを得た。

【0304】

2-（ジフルオロメチル）ニコチノニトリル

【化146】



10

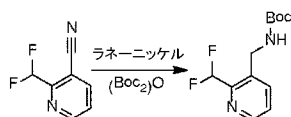
NMP（10mL）中の3-ブロモ-2-（ジフルオロメチル）ピリジン（600mg、2.88mmol）及びZn（CN）₂（373mg、3.17mmol）の混合物にPd（PPh₃）₄（333mg、0.29mmol）を添加した。140℃でのマイクロ波照射によって反応混合物を1時間加熱した。反応混合物を酢酸エチル（50mL）に注いだ。混合物を水（20mL×3）及びブライン（15mL×1）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝1／0、2／1）によって残留物を精製して、2-（ジフルオロメチル）ニコチノニトリルを得た。

20

【0305】

ターブチル（（2-（ジフルオロメチル）ピリジン-3-イル）メチル）カルバメートの製造

【化147】



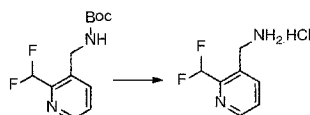
MeOH（20mL）中の2-（ジフルオロメチル）ニコチノニトリル（0.4g、2.60mmol）、（Boc）₂O（680mg、3.11mmol）及びラネーニッケル（22mg、0.26mmol）の混合物をH₂（40psi）下において30℃で2時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を真空下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝1／0、3／1）によって残留物を精製して、ターブチル（（2-（ジフルオロメチル）ピリジン-3-イル）メチル）カルバメートを得た。

30

【0306】

（2-（ジフルオロメチル）ピリジン-3-イル）メタンアミン塩酸塩の製造

【化148】



40

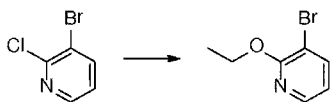
ジクロロメタン（5mL）中のターブチル（（2-（ジフルオロメチル）ピリジン-3-イル）メチル）カルバメート（0.6g、2.32mmol）の溶液にHCl／ジオキサン（4M、1mL）を0℃で添加した。反応混合物を室温で12時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮して、（2-（ジフルオロメチル）ピリジン-3-イル）メタンアミン塩酸塩を得た。

【0307】

3-ブロモ-2-エトキシピリジンの製造

50

【化 1 4 9】



EtOH (5 mL) 中の 3-ブromo-2-クロロピリジン (200 mg、1 mmol) の混合物に *t*-BuOK (233 mg、2 mmol) を添加した。混合物を 80℃ で 12 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を真空内で濃縮して、粗生成物を得た。シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル中に酢酸エチル 0～40%) によって残留物を精製して、3-ブromo-2-エトキシピリジンが得られた。

10

【0308】

2-エトキシニコチノニトリルの製造

【化 1 5 0】



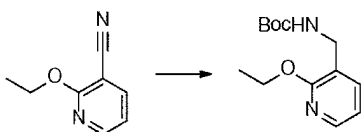
NMP (2 mL) 中の 3-ブromo-2-エトキシピリジン (350 mg、1.7 mmol) の溶液に Zn(CN)₂ (244 mg、2.1 mmol) 及び Pd(dppf)Cl₂ (127 mg、0.17 mmol) を添加した。混合物を N₂ で脱気して、マイクロ波照射下において 140℃ で 1 時間加熱した。混合物を室温に冷却し、セライトを通して濾過した。濾過ケーキを酢酸エチル (30 mL) で洗浄した。濾液を水 (20 mL × 2) 及びブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル中に酢酸エチル 0～20%) によって残留物を精製して、2-エトキシニコチノニトリルが得られた。

20

【0309】

t-ブチル ((2-エトキシピリジン-3-イル)メチル)カルバメートの製造

【化 1 5 1】



30

EtOH (5 mL) 中のラネーニッケル (24 mg、0.28 mmol) の溶液に 2-エトキシニコチノニトリル (210 mg、1.4 mmol) 及び Boc₂O (371 mg、1.7 mmol) を添加した。反応混合物を室温で H₂ (45 psi) 下において 2 時間攪拌した。セライトを通して反応混合物を濾過し、EtOH (20 mL × 2) で洗浄し、減圧下で濾液を濃縮して、残留物を得た。残留物を分取 HPLC によって精製して、*t*-ブチル ((2-エトキシピリジン-3-イル)メチル)カルバメートを得た。

40

【0310】

(2-エトキシピリジン-3-イル)メタンアミンの製造

【化 1 5 2】



HCl/ジオキサン (4 M、2 mL) 中の *t*-ブチル ((2-エトキシピリジン-3-イル)メチル)カルバメート (85 mg、0.34 mmol) の溶液を室温で 12 時間攪

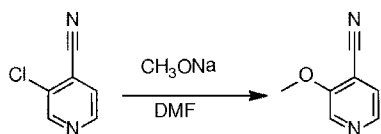
50

拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、2-エトキシピリジン-3-イル)メタンアミンを得た。

【0311】

3-メトキシピリジン-4-カルボニトリルの製造

【化153】

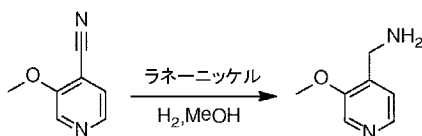


DMF (5 mL) に3-クロロピリジン-4-カルボニトリル (250 mg、1.80 mmol) を溶解し、氷浴温度に冷却した。CH₃ONa (194.95 mg、3.61 mmol) をゆっくりと添加し、反応混合物を室温でN₂雰囲気下において2時間攪拌した。水 (20 mL) 及び酢酸エチル (20 mL) を反応混合物に添加した。水相を酢酸エチル (20 mL × 2) で抽出した。有機相を合わせ、無水Na₂SO₄ (5 g) で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、生成物3-メトキシピリジン-4-カルボニトリルを得た。

【0312】

(3-メトキシ-4-ピリジル)メタンアミン

【化154】

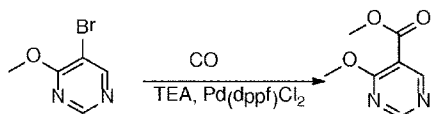


3-メトキシピリジン-4-カルボニトリル (200 mg、1.49 mmol)、NH₃水溶液 (314 mg、2.24 mmol、25%) 及びMeOH (5 mL) 中のラネーニッケル (30 mg) の混合物を室温でN₂ (45 psi) 雰囲気下において3時間攪拌した。反応混合物を濾過して触媒を除去し、濾過ケーキをMeOH (10 mL × 3) で洗浄した。濾液を真空下で濃縮した。残留物を1 M HCl (30 mL) に溶解し、溶液を凍結乾燥させて、(3-メトキシ-4-ピリジル)メタンアミン塩酸塩 (296 mg) を得た。MeCN (5 mL) 中の(3-メトキシ-4-ピリジル)メタンアミン塩酸塩 (100 mg、0.57 mmol)、Ambersep 900 (OH) 及びイオン交換樹脂 (150 mg) の混合物を室温で0.5時間攪拌した。Universal試験紙により、溶液のpHが9~10であることが示された。反応混合物を濾過して、樹脂を除去し、濾液を無水Na₂SO₄で乾燥させて、濾過し、真空下で濃縮して、(3-メトキシ-4-ピリジル)メタンアミンが得られた。

【0313】

メチル4-メトキシピリミジン-5-カルボキシレートの製造

【化155】



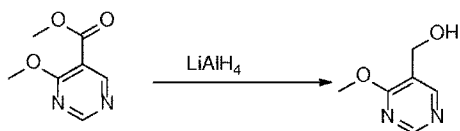
MeOH (20 mL) 中の5-ブロモ-4-メトキシピリミジン (1 g、5.29 mmol) の溶液にトリエチルアミン (1.07 g、10.58 mmol) 及びPd(dppf)Cl₂ (774 mg、1.06 mmol) を添加した。懸濁液を脱気し、COで数回パージした。CO (50 psi) 下において混合物を80℃で16時間加熱した。セライトを通して、混合物を濾過し、濾液を濃縮した。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル) によって残留物を精製して、メチル4-メトキシピ

リミジン-5-カルボキシレートを得た。

【0314】

(4-メトキシピリミジン-5-イル)メタノールの製造

【化156】

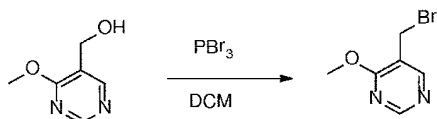


THF (5 mL) 中のメチル 4-メトキシピリミジン-5-カルボキシレート (250 mg、1.49 mmol) の溶液に LiAlH₄ (169 mg、4.46 mmol) を -40℃ で添加した。混合物を -40℃ で 0.5 時間攪拌し、15% NaOH (0.5 mL) を添加した。混合物を酢酸エチル (20 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を水 (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル) によって残留物を精製して、(4-メトキシピリミジン-5-イル)メタノールを得た。

【0315】

5-(プロモメチル)-4-メトキシピリミジンの製造

【化157】

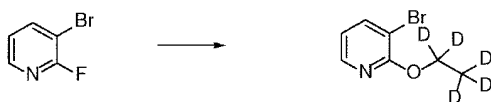


無水ジクロロメタン (2 mL) 中の (4-メトキシピリミジン-5-イル)メタノール (50 mg、0.36 mmol) の溶液に PBr₃ (144 mg、0.53 mmol) を 0℃ で添加した。混合物を 0℃ で 0.5 時間攪拌した。混合物を濃縮し、氷水 (5 g) を加えた。水層を酢酸エチル (20 mL × 2) で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、5-(プロモメチル)-4-メトキシピリミジン (70 mg、未精製) を得た。

【0316】

3-ブロモ-2-(エトキシ-d₅)ピリジンの製造

【化158】

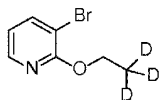


THF (13 mL) に NaH (オイル中の 60% 分散液) (227 mg、5.68 mmol) を懸濁し、氷浴温度に冷却した。THF (1.2 mL) 中のエタノール-d₆ (296 mg、5.68 mmol) の溶液を一滴ずつ添加した。得られた懸濁液を 10 分間にわたって氷浴温度で攪拌し、その後、冷却浴を取り除き、0.5 時間攪拌を続けた。得られた混合物を氷浴温度に再び冷却し、THF (1.2 mL) 中の 3-ブロモ-2-フルオロピリジン (500 mg、2.84 mmol) の溶液を一滴ずつ添加した。氷浴温度で 15 分間攪拌した後、冷却を取り除き、室温でさらに 45 分間攪拌を続け、その後、還流冷却器を挿入し、混合物を 65℃ に 10 時間加熱した。混合物を氷浴温度に再冷却し、数滴の水でクエンチした。溶媒の大部分を真空下で除去した。得られた残留物は、酢酸エチル (25 mL) とブライン (10 mL) との間で分配された。有機層を乾燥させて (Na₂SO₄)、濃縮した。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン/酢酸エチル) によって残留物を精製して、3-ブロモ-2-(エトキシ-d₅)ピリジンを得た。

【0317】

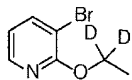
以下の化合物を同様の手法で製造した。

【化 1 5 9】



3-ブロモ-2-フルオロピリジン及びエタノール-2, 2, 2-d₃から製造された3-ブロモ-2-(エトキシ-2, 2, 2-d₃)ピリジン。

【化 1 6 0】



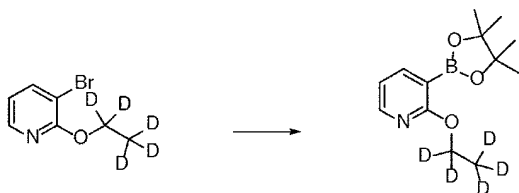
10

3-ブロモ-2-フルオロピリジン及びエタノール(1, 1-d₂)から製造された3-ブロモ-2-(エトキシ-1, 1-d₂)ピリジン。

【0 3 1 8】

2-(エトキシ-d₅)-3-(4, 4, 5, 5, -テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2イル)ピリジンの製造

【化 1 6 1】



20

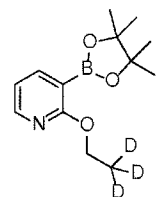
1, 4-ジオキササン(2.5 ml)中の3-ブロモ-2-(エトキシ-d₅)ピリジン(152 mg、0.73 mmol)、4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-オクタメチル-2, 2'-ビ(1, 3, 2-ジオキサボロラン)(242 mg、0.95 mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂(120 mg、0.15 mmol)及びKOAc(216 mg、2.20 mmol)の懸濁液を、懸濁液に約3分間N₂を通気することによって脱気し、その後、110℃に4.5時間加熱した。得られた懸濁液を酢酸エチル(10 ml)で希釈し、セライトのショートパッドを通して濾過し、それを酢酸エチル(2×10 ml)ですすいだ。溶媒の大部分を真空下で除去した。得られた残留物を酢酸エチル(50 ml)に溶解し、ブライン(30 ml)で洗浄した。有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー(ヘプタンから酢酸エチルへの溶離)による精製により、2-(エトキシ-d₅)-3-(4, 4, 5, 5, -テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2イル)ピリジンが得られた。

30

【0 3 1 9】

以下の化合物を同様の手法で製造した。

【化 1 6 2】

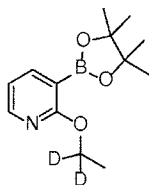


40

3-ブロモ-2-(エトキシ-2, 2, 2-d₃)ピリジンから製造された2-(エトキシ-2, 2, 2-d₃)-3-(4, 4, 5, 5, -テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2イル)ピリジン。

50

【化 1 6 3】

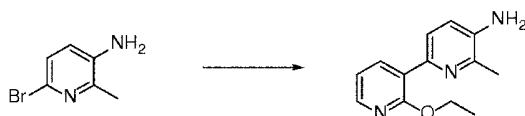


3-ブromo-2-(エトキシ-1,1-d₂)ピリジンから製造された2-(エトキシ-1,1-d₂)-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン。

【0320】

2'-エトキシ-6-メチル-[2,3'-ビピリジン]-5-アミンの製造

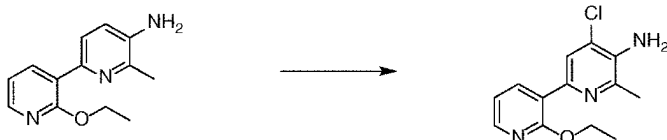
【化 1 6 4】



1,4-ジオキサン(126ml)及び水(12ml)中の6-ブromo-2-メチルピリジン-3-アミン(2.5g、13.4mmol)、2-エトキシ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン(5.0g、20.1mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂(2.18g、2.67mmol)及び炭酸カリウム(3.69g、26.7mmol)の混合物にN₂を10分間通気した。還流冷却器を挿入し、不活性雰囲気下において反応混合物を105℃で2.5時間攪拌し、その後、溶媒の大部分を真空下で除去した。得られた残留物を酢酸エチル(150ml)に溶解し、セライトのショートパッドを通して濾過し、それを酢酸エチル(2×50ml)ですすいだ。シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー(ヘプタン〜ヘプタン/ジクロロメタン(1:1)〜ヘプタン/ジクロロメタン/酢酸エチル(1:1:1.5)での溶離)による濃縮及び精製により、2'-エトキシ-6-メチル-[2,3'-ビピリジン]-5-アミンが得られた。

【0321】

4-クロロ-2'-エトキシ-6-メチル-[2,3'-ビピリジン]-5-アミンの製造
【化 1 6 5】

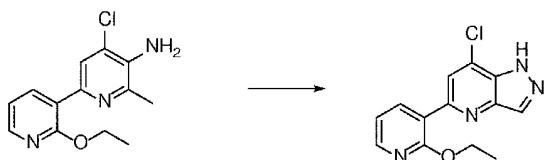


不活性雰囲気下において、NMP(104ml)中の2'-エトキシ-6-メチル-[2,3'-ビピリジン]-5-アミン(7.40g、22.6mmol)及びN-クロロスクシンイミド(3.77g、28.2mmol)を室温で15分間攪拌した。還流冷却器を挿入し、その溶液を80℃に3.5時間加熱し、その後、それを室温にして、酢酸エチル(300ml)と飽和NaHCO₃水溶液(3×200ml)との間で分配した。合わせた水層を酢酸エチル(50ml)で抽出した。合わせた有機層をさらにブライン(2×100ml)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濃縮した。シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル)によって残留物を精製して、4-クロロ-2'-エトキシ-6-メチル-[2,3'-ビピリジン]-5-アミンを得た。

【0322】

7-クロロ-5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジンの製造

【化 1 6 6】

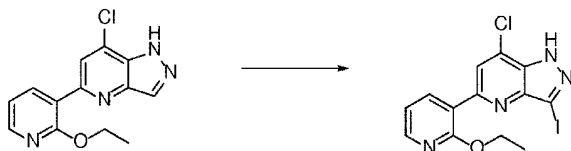


不活性雰囲気下において、トルエン（84 mL）及び酢酸（28 mL）中の4-クロロ-2'-エトキシ-6-メチル-[2,3'-ビピリジン]-5-アミン（4.01 g、12.2 mmol）及び酢酸カリウム（2.98 g、30.4 mmol）の懸濁液を氷浴温度で5分間攪拌した。亜硝酸イソペンチル（2.71 g、23.11 mmol）を5分間一滴ずつ添加した。10分にわたって氷浴温度で攪拌した後、還流冷却器を挿入し、混合物を35℃に2.5時間加熱した。溶媒の大部分を真空下で除去した。得られた残留物を酢酸エチル（350 mL）に懸濁し、飽和NaHCO₃水溶液（2×250 mL）、ブライン（200 mL）で洗浄し、乾燥させ（Na₂SO₄）、濃縮した。シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー（ヘプタン／酢酸エチル）によって残留物を精製して、7-クロロ-5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジンを得た。

【0323】

7-クロロ-5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-3-ヨード-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジンの製造

【化 1 6 7】

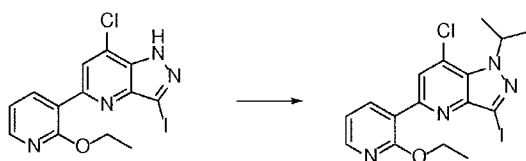


不活性雰囲気下において、DMF（50.0 mL）中の7-クロロ-5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン（1.0 g、3.64 mmol）及びN-ヨードスクシンイミド（1.11 g、4.91 mmol）の溶液を室温で15分間攪拌し、その後、還流冷却器を挿入し、攪拌を35℃で11時間続けた。その溶液を酢酸エチル（350 mL）で希釈し、10% Na₂S₂O₃水溶液（100 mL）、飽和NaHCO₃水溶液（2×150 mL）及びブライン（50 mL）で洗浄した。有機層を乾燥させ（Na₂SO₄）、濃縮して、7-クロロ-5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-3-ヨード-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジンが得られ、それをさらに精製することなく使用した。

【0324】

7-クロロ-5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-3-ヨード-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジンの製造

【化 1 6 8】



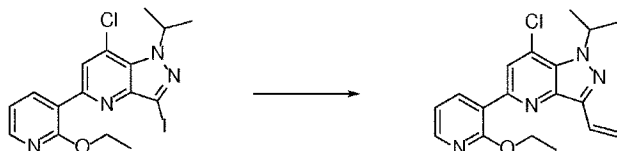
THF（25 mL）中の7-クロロ-5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-3-ヨード-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン（1.0 g、2.25 mmol）、イソプロパノール（0.60 mL、7.86 mmol）及びトリフェニルホスフィン（2.0

6 g、7.86 mmol) の氷冷溶液に THF (3.0 ml) 中のジイソプロピルアゾジカルボキシレート (1.59 g、7.86 mmol) の溶液を不活性雰囲気下で一滴ずつ添加した。氷浴温度で 0.5 時間攪拌した後、溶液を室温にし、攪拌を 4.5 時間続けた。溶媒の大部分を真空下で除去し、得られた残留物を酢酸エチル (150 ml) に溶解し、飽和 NaHCO_3 (150 ml)、ブライン (100 ml) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濃縮した。シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー (ヘプタンから酢酸エチルへの溶離勾配) による精製により、7-クロロ-5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-3-ヨード-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジンが得られた。

【0325】

7-クロロ-5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-ビニル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジンの製造

【化169】

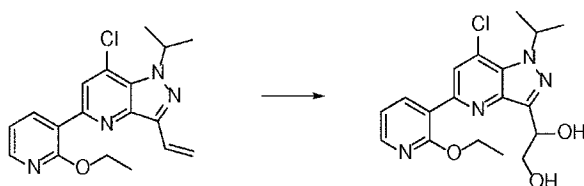


1,4-ジオキサン (0.30 ml) 中の 7-クロロ-5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-3-ヨード-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン (10 mg、0.023 mmol)、トリブチル(ビニル)スタナン (9.9 μl 、0.034 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (4 mg、5.7 μmol) の懸濁液に 2 分間にわたって N_2 を通気した。混合物を 105 $^{\circ}\text{C}$ で 6.5 時間攪拌し、その後、さらにトリブチル(ビニル)スタナン (5.0 μl 、0.017 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (1.6 mg、2.3 μmol) 及び 1,4-ジオキサン (0.15 ml) を添加した。 N_2 を 2 分間にわたって通気することによって混合物を脱気し、5 時間 105 $^{\circ}\text{C}$ に再加熱した。溶媒の大部分を真空下で除去した。得られた残留物を酢酸エチル (20 ml) に溶解し、ブライン (100 ml) で洗浄し、乾燥させた (Na_2SO_4)。真空下で濃縮して残留物が得られ、それをシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー (ヘプタンから酢酸エチルへの溶離勾配) によって精製して、7-クロロ-5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-ビニル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジンが得られた。

【0326】

1-(7-クロロ-5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)エタン-1,2-ジオールの製造

【化170】



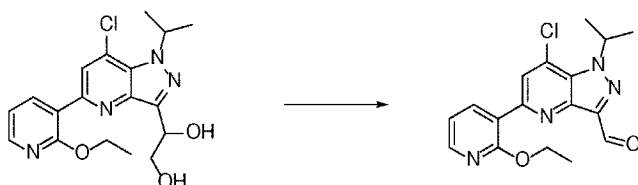
THF (0.29 ml) 及び水 (0.10 ml) 中の 7-クロロ-5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-ビニル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン (10 mg、0.03 mmol)、オスミウムテトラオキシド(2-メチル-2-プロパノール中 2.5 重量%) (37 μl 、2.9 μmol)、N-メチルモルホリン (50% 水溶液として) (14 mg、0.06 mmol) の混合物を室温で 24 時間攪拌した。反応を室温において 10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液 (0.2 ml) でクエンチし、得ら

れた混合物を5分間攪拌し、ブライン(0.3 ml)で希釈し、酢酸エチル(2×5 ml)で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ(Na_2SO_4)、濃縮して、粗製1-(7-クロロ-5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)エタン-1,2-ジオールが得られ、それをさらに精製することなく使用した。

【0327】

7-クロロ-5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-カルバルデヒドの製造

【化171】

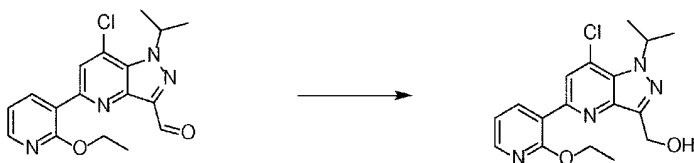


THF(0.25 ml)及び水(55 μl)中の1-(7-クロロ-5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)エタン-1,2-ジオール(9.0 mg、0.024 mmol)及び過ヨウ素酸ナトリウム(7.7 mg、0.04 mmol)の混合物を室温で40分間攪拌し、その後、過ヨウ素酸ナトリウム(10.0 mg、0.05 mmol)と水3滴を添加した。さらに15分間攪拌した後、得られた懸濁液を酢酸エチル(5 ml)で希釈して、3分間攪拌した。セライトのショートパッドを通して、混合物を濾過し、それを酢酸エチル(2×5 ml)ですすいだ。合わせた濾液をブライン(5 ml)で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、濃縮して、7-クロロ-5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-カルバルデヒドが得られ、それをさらに精製することなく使用した。

【0328】

(7-クロロ-5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)メタノールの製造

【化172】



不活性雰囲気下において、メタノール(0.1 ml)中の7-クロロ-5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-カルバルデヒド(4.0 mg、0.01 mmol)の氷冷溶液に NaBH_4 (2.0 mg、0.05 mmol)を添加した。氷浴温度で5分間攪拌した後、得られた溶液を室温にし、攪拌を1時間続けた。氷浴温度に再び冷却し、水数滴でクエンチした。溶媒の大部分を真空下で除去した。得られた残留物を酢酸エチル(15 ml)とブライン(10 ml)との間で分配した。水層を酢酸エチル(5 ml)で抽出し戻した。合わせた有機層を乾燥させ(Na_2SO_4)、濃縮した。シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル)によって残留物を精製して、(7-クロロ-5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)メタノールを得た。

【0329】

7-クロロ-5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-3-(フルオロメチル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジンの製造

10

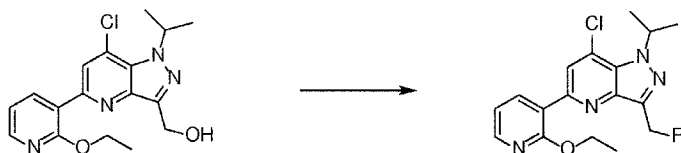
20

30

40

50

【化 1 7 3】

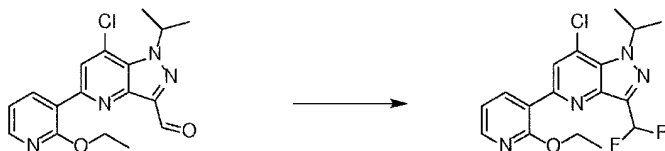


CHCl₃ (0.2 ml) 中の (7-クロロ-5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル) メタノール (4.0 mg、0.01 mmol) の氷冷溶液に三フッ化ジエチルアミノ硫黄 (5 μl、0.04 mmol) を添加した。反応バイアルにキャップし、溶液を 0℃ で 5 分間攪拌し、その後、冷却浴を取り除き、攪拌を室温で 12 時間続けた。溶液を酢酸エチル (5 ml) で希釈して、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (2 × 15 ml)、ブライン (10 ml) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮した。シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン/酢酸エチル) によって残留物を精製して、7-クロロ-5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-3-(フルオロメチル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジンを得た。

【0330】

7-クロロ-3-(ジフルオロメチル)-5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジンの製造

【化 1 7 4】



不活性雰囲気下において、ジクロロメタン (0.15 ml) 中の 7-クロロ-5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-カルバルデヒド (5.0 mg、0.01 mmol) 及び三フッ化ジエチルアミノ硫黄 (10 μl、0.08 mmol) の溶液を室温で 4.5 時間攪拌した。混合物を酢酸エチル (20 ml) で希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (10 ml) 及びブライン (10 ml) で洗浄した。有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮した。シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン/酢酸エチル) によって残留物を精製して、7-クロロ-3-(ジフルオロメチル)-5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジンを得た。

【実施例】

【0331】

本発明の化合物

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

10

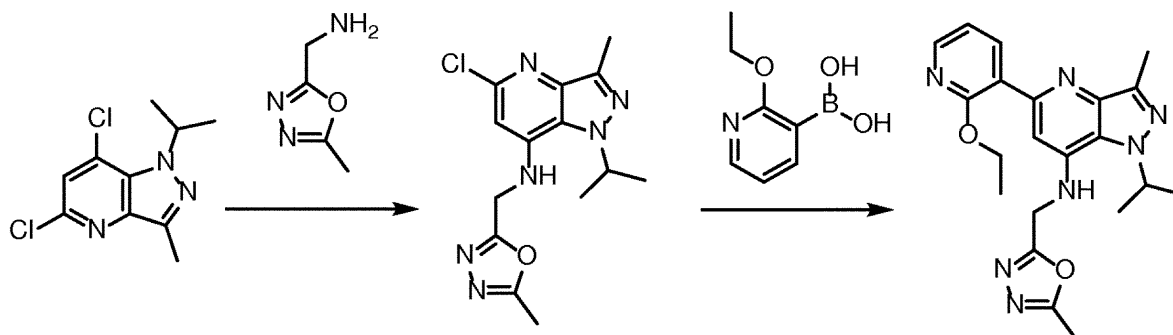
20

30

40

50

【化 175】



10

NMP (2 mL) 中の 5,7-ジクロロ-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン (100 mg、0.41 mmol) の溶液に CsF (187 mg、1.23 mmol、45 μ L) 及び (5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メタンアミン塩酸塩 (74 mg、0.49 mmol) を添加した。混合物を 100°C で 18 時間攪拌した。水 (30 mL) を添加し、混合物を酢酸エチル (30 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。分取 HPLC によって粗混合物を精製して、5-クロロ-1-イソプロピル-3-メチル-N-((5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン (50 mg) を得た。

20

【0332】

ジオキサン (2 mL) 及び H₂O (0.7 mL) 中の 5-クロロ-1-イソプロピル-3-メチル-N-((5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン (50 mg、70 μ mol) 及び (2-エトキシピリジン-3-イル)ボロン酸 (21 mg、0.13 mmol) の溶液に Cs₂CO₃ (57 mg、175 μ mol) 及び Pd (1,1'-ビス(ジフェニルフォスフィノ)フェロセン)Cl₂ (10 mg、14 μ mol) を添加した。混合物を窒素で 3 分間パージし、次いでマイクロ波照射下において 100°C で 30 分間攪拌した。水 (30 mL) を添加し、混合物を酢酸エチル (30 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。分取 TLC (ジクロロメタン：メタノール = 20 : 1) によって粗混合物を 2 回精製し、次いで HPLC によってさらに粗生成物を精製して、5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-((5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン (6.1 mg) を得た。¹H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) δ 8.28-8.26 (m, 1H), 8.19-8.18 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.05-7.02 (m, 1H), 5.27 (brs, 1H), 4.96-4.90 (m, 1H), 4.71 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 4.53-4.48 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 1.66 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.43 (t, J = 6.8 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 408.2 (MH⁺); t_R = 2.08 分 (方法 B)。

30

40

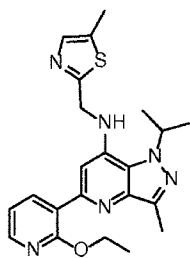
【0333】

以下の実施例を同様の手法で製造した。

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

50

【化 1 7 6】



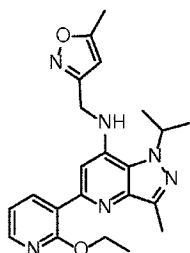
(5-メチルチアゾール-2-イル)メタンアミンジヒドロクロリド及び5,7-ジクロロ-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジンから製造された。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 8.21–8.14 (m, 2H), 7.42 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 7.21 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.11–7.05 (m, 2H), 5.23 (hept, $J=6.4$ Hz, 1H), 4.75 (d, $J=5.5$ Hz, 2H), 4.31 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.50 (d, $J=6.4$ Hz, 6H), 1.24 (t, $J=7.1$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 423 (MH^+); $t_R=0.61$ 分 (方法D)。

【0334】

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

【化 1 7 7】



(5-メチルイソキサゾール-3-イル)メタンアミン及び5,7-ジクロロ-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジンから製造された。

^1H NMR (クロロホルム- d , 500 MHz) δ 8.28 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 8.29–8.17 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.19 (brs, 1H), 4.90 (hept, $J=6.4$ Hz, 1H), 4.59 (d, $J=5.2$ Hz, 2H), 4.50 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.66 (d, $J=6.1$, 6H), 1.43 (q, $J=7.1$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 407.3 (MH^+); $t_R=0.54$ 分 (方法E)。

【0335】

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

10

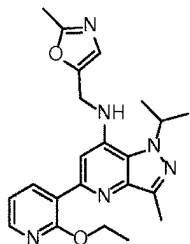
20

30

40

50

【化 1 7 8】



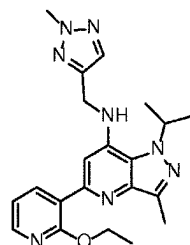
(2-メチルオキサゾール-5-イル)メタンアミン及び5,7-ジクロロ-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジンから製造された。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 600 MHz) δ 8.21–8.15 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.09 (dd, $J=7.3, 4.8$ Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.82 (t, $J=5.7$ Hz, 1H), 5.16 (hept, $J=6.4$ Hz, 1H), 4.55 (d, $J=5.5$ Hz, 2H), 4.39 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.45 (d, $J=6.4$ Hz, 6H), 1.26 (t, $J=7.0$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 407.1 (MH^+); $t_R=0.53$ 分 (方法 D)。

【0336】

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

【化 1 7 9】



(2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メタンアミン及び5,7-ジクロロ-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジンから製造された。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 600 MHz) δ 8.21–8.15 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.10–7.08 (m, 2H), 6.88 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 5.19 (hept, $J=6.3$ Hz, 1H), 4.59 (d, $J=5.1$ Hz, 2H), 4.34 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 4.11 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.48 (d, $J=5.7$ Hz, 6H), 1.28–1.20 (t, $J=7.0$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 407.1 (MH^+); $t_R=0.55$ 分 (方法 D)。

【0337】

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

10

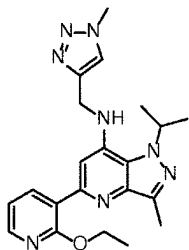
20

30

40

50

【化 180】

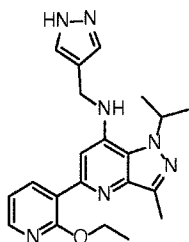


(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メタンアミン及び5,7-ジクロロ-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジンから製造された。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 600 MHz) δ 8.21–8.14 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.08 (dd, $J=7.3, 4.9$ Hz, 1H), 6.88 (t, $J=5.7$ Hz, 1H), 5.18 (hept, $J=6.4$ Hz, 1H), 4.59 (d, $J=5.6$ Hz, 2H), 4.34 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.47 (d, $J=6.3$ Hz, 6H), 1.25 (t, $J=7.0$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 407.3 (MH^+); $t_R=0.45$ 分 (方法 E)。

【0338】

実施例 7: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-(1H-ピラゾール-4-イルメチル)ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン
【化 181】



(1H-ピラゾール-4-イル)メタンアミン塩酸塩及び5,7-ジクロロ-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジンから製造された。

^1H NMR (クロロホルム- d , 600 MHz) δ 8.27 (dd, $J=7.3, 2.0$ Hz, 1H), 8.18 (dd, $J=4.8, 1.9$ Hz, 1H), 7.69 (s, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.03 (dd, $J=7.3, 4.9$ Hz, 1H), 4.76 (hept, $J=6.4$ Hz, 1H), 4.55 (brds, 1H), 4.46 (m, 4H), 2.63 (s, 3H), 1.59 (d, $J=6.5$ Hz, 6H), 1.39 (t, $J=7.0$ Hz, 3H)。

LC-MS (m/z) 392.1 (MH^+); $t_R=0.50$ 分 (方法 D)。

【0339】

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

10

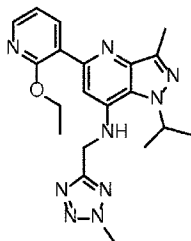
20

30

40

50

【化 182】

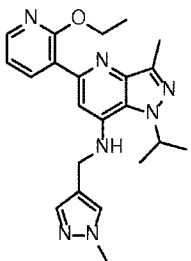


(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)メタンアミン及び5,7-ジブromo-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジンから製造された。
 ^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) δ 8.27 (dd, $J=7.2, 2.0$ Hz, 1H), 8.18 (dd, $J=5.2, 2.0$ Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.04-7.01 (m, 1H), 5.33-5.31 (m, 1H), 4.96-4.93 (m, 1H), 4.80 (d, $J=5.2$ Hz, 2H), 4.50 (q, $J=6.8$ Hz, 2H), 4.39 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 1.67 (d, $J=6.4$ Hz, 6H), 1.44 (t, $J=6.8$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 408.1 (MH^+); $t_R=1.96$ 分 (方法C).

【0340】

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

【化 183】



(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタンアミン及び5,7-ジブromo-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジンから製造された。
 ^1H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.18-8.16 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.10-7.06 (m, 2H), 6.68-6.65 (m, 1H), 5.19-5.12 (m, 1H), 4.39-4.34 (m, 4H), 3.77 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.15 (d, $J=6.4$ Hz, 6H), 1.25 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 406.1 (MH^+); $t_R=2.50$ 分 (方法B).

【0341】

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

10

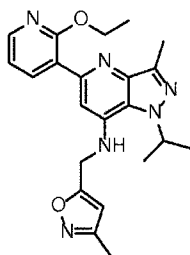
20

30

40

50

【化 184】



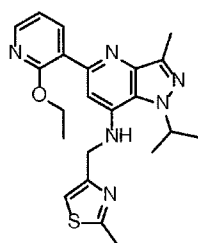
(3-メチルイソキサゾール-5-イル)メタンアミン及び5,7-ジクロロ-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジンから製造された。

^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) δ 8.28–8.26 (m, 1H), 8.15–8.18 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.04–7.00 (m, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.87 (brs, 2H), 4.66–4.65 (m, 2H), 4.45 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.63 (d, $J=6.8$ Hz, 6H), 1.36 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 407.1 (MH^+); $t_R=2.05$ 分 (方法C).

【0342】

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

【化 185】



(2-メチルチアゾール-4-イル)メタンアミン及び5,7-ジブromo-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジンから製造された。

^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) δ 8.26 (dd, $J_{JJ}=7.6$, 2.0 Hz, 1H), 8.17 (dd, $J=4.8$, 2.0 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.05–7.01 (m, 2H), 5.40–5.27 (m, 1H), 4.96–4.90 (m, 1H), 4.59 (d, $J=5.2$ Hz, 2H), 4.46 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 1.65 (d, $J=6.4$ Hz, 6H), 1.38 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 423 (MH^+); $t_R=1.90$ 分 (方法A)

【0343】

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

10

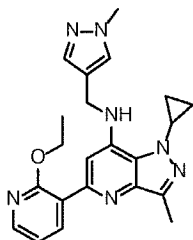
20

30

40

50

【化 186】

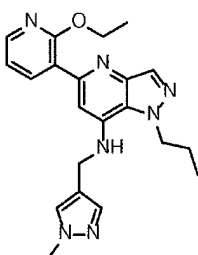


(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタンアミン及び5,7-ジブromo-1-シクロプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジンから製造された。
 ^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) : δ 8.26-8.23 (m, 1H), 8.19-8.17 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.04-7.01 (m, 1H), 5.64 (brs, 1H), 4.50-4.45 (m, 2H), 4.39 (d, $J=4.4$ Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.72-3.70 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 1.46-1.38 (m, 5H), 1.16-1.11 (m, 2H). LC-MS (m/z) 404.1 (MH^+); $t_R=1.88$ 分 (方法C).

【0344】

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

【化 187】



(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタンアミンジヒドロクロリド及び5,7-ジブromo-1-プロピル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジンから製造された。
 ^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) δ 8.16-8.11 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.97-6.94 (m, 1H), 4.42-4.32 (m, 7H), 3.86 (s, 3H), 1.85 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.33 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.86 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 392.2 (MH^+); $t_R=1.87$ 分 (方法C).

【0345】

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

10

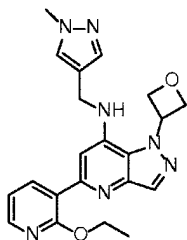
20

30

40

50

【化 1 8 8】



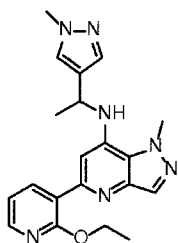
(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタンアミン及び7-ブロモ-5-クロロ-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジンから製造された。

^1H NMR (メタノール- d_4 , 600 MHz) δ 8.18–8.14 (m, 2H), 7.95 (dd, $J=7.3, 2.0$ Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.08–7.04 (m, 2H), 6.24–6.17 (m, 1H), 5.24–5.18 (m, 2H), 5.15–5.08 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.38 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 1.26 (t, $J=7.0$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 406.2 (MH^+); $t_R=0.41$ 分 (方法D)。

【0346】

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

【化 1 8 9】



1-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)エタン-1-アミン及び7-ブロモ-5-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジンから製造された。

^1H NMR (クロロホルム- d , 500 MHz) δ 8.24–8.17 (m, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.03 (dd, $J=7.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.84 (m, 1H), 4.73 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 4.54–4.37 (m, 2H), 4.35 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 1.72 (d, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.36 (t, $J=6.5$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 378.2 (MH^+); $t_R=0.44$ 分 (方法D)。

【0347】

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

10

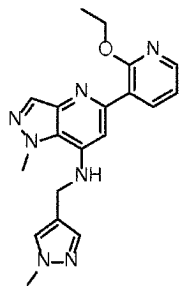
20

30

40

50

【化 190】



10

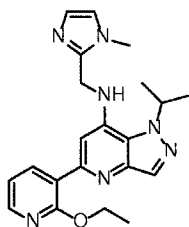
(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタンアミン及び5,7-ジブromo-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジンから製造された。

^1H NMR (メタノール- d_4 , 400 MHz) δ 8.15–8.14 (m, 1H), 7.93–7.92 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.038 (dd, $J=4.8\text{ Hz}$, $J=6.8\text{ Hz}$, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.40–4.34 (m, 6H), 3.83 (s, 3H), 1.25 (t, $J=6.8\text{ Hz}$, 3H). LC-MS (m/z) 364.1 (MH^+); $t_R=1.71$ 分 (方法C)。

【0348】

実施例 17: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(1-メチルイミダゾール-2-イル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン
【化 191】

20



30

(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メタンアミン及び5,7-ジブromo-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジンから製造された。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 600 MHz) δ 8.19 (dd, $J=4.9$, 2.0 Hz , 1H), 8.09–8.12 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.13–7.05 (m, 2H), 6.83–6.76 (m, 2H), 5.25 (hept, $J=6.5\text{ Hz}$, 1H), 4.56 (d, $J=4.9\text{ Hz}$, 2H), 4.42 (q, $J=7.0\text{ Hz}$, 2H), 3.71 (s, 3H), 1.51 (d, $J=6.4\text{ Hz}$, 6H), 1.38 (t, $J=7.0\text{ Hz}$, 3H). LC-MS (m/z) 392.1 (MH^+); $t_R=0.35$ 分 (方法D)。

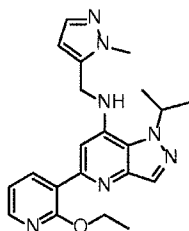
【0349】

40

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

50

【化 192】



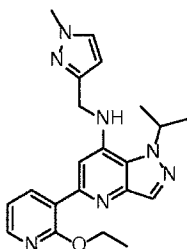
(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メタンアミンジヒドロクロリド及び5, 7-ジブromo-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジンから製造された。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 600 MHz) δ 8.20–8.12 (m, 3H), 7.33 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.08 (dd, $J=7.4, 4.8$ Hz, 1H), 6.89 (t, $J=5.4$ Hz, 1H), 6.19 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 5.29 (hept, $J=6.5$ Hz, 1H), 4.59 (d, $J=5.3$ Hz, 2H), 4.36 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 1.50 (d, $J=6.3$ Hz, 6H), 1.24 (t, $J=7.0$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 392.1 (MH^+); $t_R=0.49$ 分 (方法D)。

【0350】

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

【化 193】



(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メタンアミン及び5, 7-ジブromo-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジンから製造された。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 600 MHz) δ 8.19–8.13 (m, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.59 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.07 (dd, $J=7.4, 4.8$ Hz, 1H), 6.85 (t, $J=5.7$ Hz, 1H), 6.17 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 5.27 (hept, $J=6.4$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J=5.6$ Hz, 2H), 4.36 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 1.50 (d, $J=6.3$ Hz, 6H), 1.29 (t, $J=7.0$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 392.1 (MH^+); $t_R=0.54$ 分 (方法D)。

【0351】

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

10

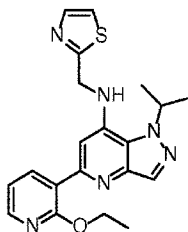
20

30

40

50

【化 1 9 4】

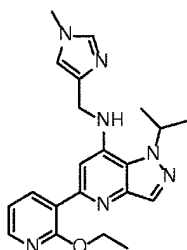


チアゾール-2-イルメタンアミン塩酸塩及び5,7-ジブromo-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジンから製造された。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 600 MHz) . δ 8.18–8.13 (m, 3H), 7.78 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 7.32 (t, $J=5.7$ Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.06 (dd, $J=6.9, 5.4$ Hz, 1H), 5.32 (hept, $J=6.5$ Hz, 1H), 4.86 (d, $J=5.6$ Hz, 2H), 4.29 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 1.54 (d, $J=6.4$ Hz, 6H), 1.21 (t, $J=7.0$ Hz, 3H) . LC-MS (m/z) 395 (MH^+) ; $t_R=0.54$ 分 (方法D)

【0352】

実施例21：5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(1-メチルイミダゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン
【化 1 9 5】



(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メタンアミン及び5,7-ジブromo-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジンから製造された。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 600 MHz) δ 8.19–8.13 (m, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.07 (dd, $J=7.3, 4.9$ Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.76 (t, $J=5.5$ Hz, 1H), 5.25 (hept, $J=6.5$ Hz, 1H), 4.40 (d, $J=5.4$ Hz, 2H), 4.35 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 1.50 (d, $J=6.3$ Hz, 6H), 1.27 (t, $J=7.0$ Hz, 3H) . LC-MS (m/z) 392.1 (MH^+) ; $t_R=0.39$ 分 (方法D)

【0353】

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

10

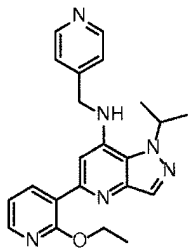
20

30

40

50

【化 196】



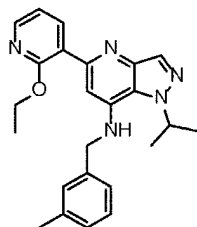
ピリジン-4-イルメタンアミン及び5,7-ジブromo-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジンから製造された。

^1H NMR (メタノール- d_4 , 600 MHz) δ 8.52–8.48 (m, 2H), 8.11 (dd, $J=5.0, 1.9$ Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.90 (dd, $J=7.4, 2.0$ Hz, 1H), 7.51–7.47 (m, 2H), 7.01 (dd, $J=7.4, 4.9$ Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.28 (hept, $J=6.5$ Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.19 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 1.64 (d, $J=6.4$ Hz, 6H), 1.07 (t, $J=7.0$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 389.1 (MH^+); $t_R=0.38$ 分 (方法D)。

【0354】

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

【化 197】



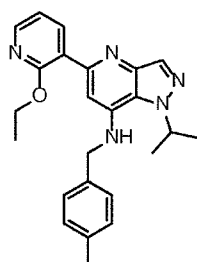
m-トリルメタンアミン塩酸塩及び5,7-ジブromo-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジンから製造された。

^1H NMR (クロロホルム- d , 400 MHz) δ 8.22–8.17 (m, 3H), 7.33–7.19 (m, 5H), 7.03–7.00 (m, 1H), 4.89–4.86 (m, 2H), 4.53 (d, $J=5.2$ Hz, 2H), 4.42 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.65 (d, $J=6.4$ Hz, 6H), 1.33 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 402.1 (MH^+); $t_R=2.57$ 分 (方法F)。

【0355】

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

【化 198】



10

20

30

40

50

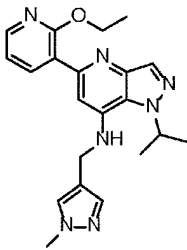
p-トリルメタンアミン及び5,7-ジブromo-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジンから製造された。

^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) δ 8.23–8.17 (m, 3H), 7.34–7.32 (m, 2H), 7.24–7.22 (m, 3H), 7.03–7.00 (m, 1H), 4.89–4.74 (m, 2H), 4.52 (d, $J=4.8\text{ Hz}$, 2H), 4.42 (q, $J=6.8\text{ Hz}$, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.65 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 6H), 1.35 (t, $J=6.8\text{ Hz}$, 3H). LC-MS (m/z) 402.1 (MH^+); $t_R=2.17$ 分 (方法A)。

【0356】

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

【化199】



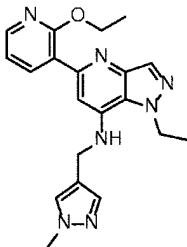
(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタンアミンジヒドロクロリド及び5,7-ジブromo-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジンから製造された。

^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) δ 8.22–8.16 (m, 3H), 7.57 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.03–7.00 (m, 1H), 4.82–4.77 (m, 1H), 4.60 (brs, 1H), 4.46 (q, $J=7.2\text{ Hz}$, 2H), 4.39 (d, $J=4.8\text{ Hz}$, 2H), 3.93 (s, 3H), 1.62 (d, $J=6.4\text{ Hz}$, 6H), 1.39 (t, $J=7.2\text{ Hz}$, 3H). LC-MS (m/z) 392.2 (MH^+); $t_R=1.86$ 分 (方法C)。

【0357】

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

【化200】



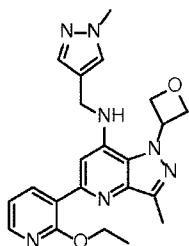
(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタンアミン及び5,7-ジブromo-1-エチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジンから製造された。

^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) δ 8.22–8.11 (m, 3H), 7.56 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.03–7.00 (m, 1H), 4.56–4.39 (m, 7H), 3.92 (s, 3H), 1.51 (t, $J=7.2\text{ Hz}$, 3H), 1.38 (t, $J=7.2\text{ Hz}$, 3H). LC-MS (m/z) 378.2 (MH^+); $t_R=1.79$ 分 (方法G)。

【0358】

実施例27: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-N-[(1-メチルピ

ラゾール-4-イル)メチル]-1-(オキセタン-3-イル)ピラゾロ[4,3-b]
 ピリジン-7-アミン
 【化201】



10

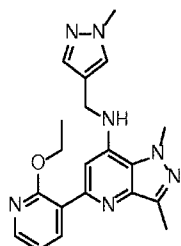
(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタンアミン及び5,7-ジブromo-3-メチル-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジンから製造された。

^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) δ 8.30–8.28 (m, 1H), 8.20–8.18 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.05–7.02 (m, 1H), 5.85–5.75 (m, 1H), 5.55 (brs, 1H), 5.18–5.11 (m, 4H), 4.51–4.45 (m, 2H), 4.41 (d, $J=4.8$ Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 1.40 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 420.1 (MH^+); $t_R=1.99$ 分 (方法B).

20

【0359】

実施例28: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1,3-ジメチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン
 【化202】



30

(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタンアミン及び5,7-ジクロロ-1,3-ジメチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジンから製造された。

^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) δ 8.28–8.26 (m, 1H), 8.19–8.18 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.04–7.01 (m, 1H), 4.63 (brs, 1H), 4.47 (q, $J=6.8$ Hz, 2H), 4.38 (d, $J=4.8$ Hz, 2H), 4.23 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 1.39 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 378.2 (MH^+); $t_R=1.93$ 分 (方法B).

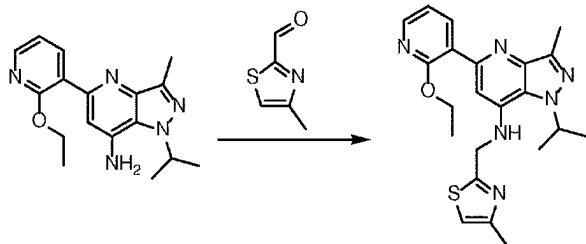
40

【0360】

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

50

【化203】



THF (3 mL) 中の 5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン (50 mg、0.16 mmol) の溶液に $\text{Ti}(\text{i-PrO})_4$ (91 mg、0.32 mmol、95 μL) 及び 4-メチルチアゾール-2-カルバルデヒド (41 mg、0.32 mmol、35 μL) を添加した。混合物を 50°C で 18 時間攪拌した。反応混合物を 0°C に冷却し、次いで NaBH_4 (30 mg、0.80 mmol) を混合物にゆっくりと添加し、反応を 0°C で 10 分間攪拌した。水 (2 mL) を添加して、反応をクエンチし、得られた混合物を濾過し、残留物を酢酸エチル (20 mL $\times$ 2) で洗浄した。合わせた濾液をブライン (10 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。カラムクロマトグラフィー (SiO_2 、石油エーテル：酢酸エチル = 2 : 1 ~ 1 : 1) によって残留物を精製して、続いて分取 HPLC によって精製し、5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-((4-メチルチアゾール-2-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン (14 mg) が得られた。

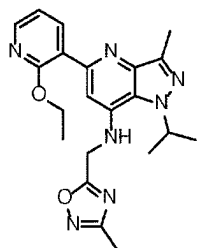
^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) δ 8.26–8.24 (m, 1H), 8.18–8.17 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.03–7.00 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 5.01–4.95 (m, 1H), 4.82 (d, $J=4.8$ Hz, 2H), 4.47–4.42 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.68 (d, $J=6.4$ Hz, 6H), 1.37 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 423.0 (MH^+); $t_R=1.9$ 2 分 (方法 C)。

【0361】

以下の実施例を同様の手法で製造した。

実施例 30：5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン

【化204】



3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-カルバルデヒド及び 5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミンから製造された。

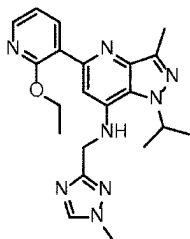
^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) δ 8.27 (dd, $J=7.2, 2.0$ Hz, 1H), 8.19–8.18 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.05–7.02 (m, 1H), 4.95 (brs, 1H), 4.76 (d, $J=4.8$ Hz, 2H), 4.49 (q, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.44 (s,

3 H), 1.67 (d, J=6.4 Hz, 6 H), 1.42 (t, J=6.8 Hz, 3 H). LC-MS (m/z) 408.2 (MH⁺); t_R=2.31分 (方法B).

【0362】

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

【化205】



10

1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルバルデヒド及び5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミンから製造された。

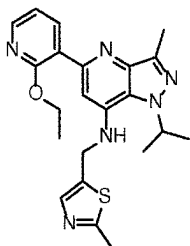
¹H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) δ 8.27 (dd, J=1.6, 7.2 Hz, 1H), 8.18 (dd, J=1.6, 4.8 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.04-7.01 (m, 1H), 5.50 (brs, 1H), 5.01-4.96 (m, 1H), 4.58 (d, J=4.8 Hz, 2H), 4.50 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 1.66 (d, J=6.0 Hz, 6H), 1.45 (t, J=7.2 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 407.1 (MH⁺); t_R=1.87分 (方法C).

20

【0363】

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

【化206】



30

2-メチルチアゾール-5-カルバルデヒド及び5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミンから製造された。

¹H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) δ 8.17-8.25 (m, 1H), 8.19-8.18 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.05-7.02 (m, 1H), 4.83-4.80 (m, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.48 (q, J=7.2 Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 1.62 (d, J=6.4 Hz, 6H), 1.40 (t, J=7.2 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 423 (MH⁺); t_R=1.80分 (方法A).

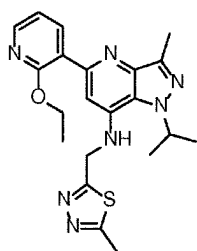
40

【0364】

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

50

－b］ピリジン－7－アミン
【化207】

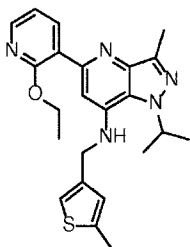


5－メチル－1,3,4－チアジアゾール－2－カルバルデヒド及び5－（2－エトキシピリジン－3－イル）－1－イソプロピル－3－メチル－1H－ピラゾロ〔4,3－b〕ピリジン－7－アミンから製造された。

^1H NMR（クロロホルム－d，400MHz） δ 8.32－8.29（m，1H），8.22－8.20（m，1H），7.30（s，1H），7.07－7.04（m，1H），5.51（brs，1H），4.97（d， $J=5.2\text{Hz}$ ，2H），4.57－4.48（m，2H），2.82（s，3H），2.69（s，3H），1.69（d， $J=6.4\text{Hz}$ ，6H），1.42（t， $J=7.2\text{Hz}$ ，3H）。LC－MS（ m/z ）424（ MH^+ ）； $t_R=2.14$ 分（方法B）。

【0365】

実施例34：5－（2－エトキシ－3－ピリジル）－1－イソプロピル－3－メチル－N－〔（5－メチル－3－チエニル）メチル〕ピラゾロ〔4,3－b〕ピリジン－7－アミン
【化208】



5－メチルチオフェン－3－カルバルデヒド及び5－（2－エトキシピリジン－3－イル）－1－イソプロピル－3－メチル－1H－ピラゾロ〔4,3－b〕ピリジン－7－アミンから製造された。

^1H NMR（クロロホルム－d，400MHz） δ 8.28－8.26（m，1H），8.18－8.17（m，1H），7.22（s，1H），7.04－7.01（m，2H），6.80（s，1H），4.84－4.77（m，1H），4.66（brs，1H），4.48－4.43（m，4H），2.65（s，3H），2.51（s，3H），1.62（d， $J=6.8\text{Hz}$ ，6H），1.38（t， $J=7.2\text{Hz}$ ，3H）。LC－MS（ m/z ）422（ MH^+ ）； $t_R=2.21$ 分（方法H）。

【0366】

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

10

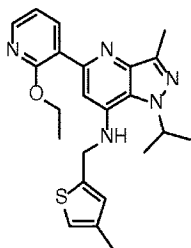
20

30

40

50

【化 2 0 9】

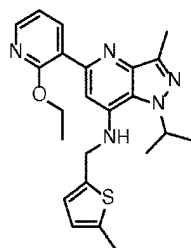


4-メチルチオフェン-2-カルバルデヒド及び5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミンから製造された。

^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) δ 8.27 (dd, $J=7.6, 1.6$ Hz, 1H), 8.18 (dd, $J=4.8, 2.0$ Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.04-7.01 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.86-4.81 (m, 1H), 4.72 (brs, 1H), 4.66-4.65 (m, 2H), 4.47 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.62 (d, $J=6.4$ Hz, 6H), 1.39 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 422.1 (MH^+); $t_R=1.78$ 分 (方法 I)。

【0367】

実施例 36: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(5-メチル-2-チエニル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン
【化 2 1 0】



5-メチルチオフェン-2-カルバルデヒド及び5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミンから製造された。

^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) δ 8.28-8.25 (m, 1H), 8.18-8.17 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.04-7.01 (m, 1H), 6.90-6.89 (m, 1H), 6.67-6.66 (s, 1H), 4.86-4.81 (m, 1H), 4.72 (brs, 1H), 4.63-4.62 (m, 2H), 4.48 (q, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 1.62 (d, $J=6.4$ Hz, 6H), 1.39 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 422 (MH^+); $t_R=1.78$ 分 (方法 I)。

【0368】

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

10

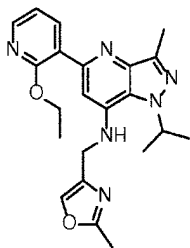
20

30

40

50

【化 2 1 1】



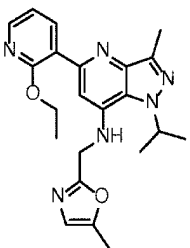
2-メチルオキサゾール-4-カルバルデヒド及び5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミンから製造された。

^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) δ 8.26-8.24 (m, 1H), 8.17-8.16 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.03-7.00 (m, 1H), 5.01 (brs, 1H), 4.88-4.83 (m, 1H), 4.49-4.44 (m, 2H), 4.39 (d, $J=5.2$ Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.62 (d, $J=6.8$ Hz, 6H), 1.38 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 407.1 (MH^+); $t_R = 2.03$ 分 (方法 C)。

【0369】

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

【化 2 1 2】



5-メチルオキサゾール-2-カルバルデヒド及び5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミンから製造された。

^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) δ 8.27-8.25 (m, 1H), 8.19-8.17 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.04-7.01 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.41 (brs, 1H), 4.99-4.95 (m, 1H), 4.55 (d, $J=4.8$ Hz, 2H), 4.49 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.67 (d, $J=6.4$ Hz, 6H), 1.44 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 407.1 (MH^+); $t_R = 2.06$ 分 (方法 C)。

【0370】

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

10

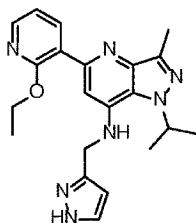
20

30

40

50

【化 2 1 3】



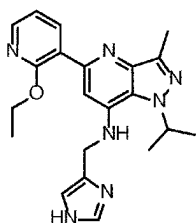
1H-ピラゾール-3-カルバルデヒド及び5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミンから製造された。

^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) δ 8.25-8.23 (m, 1H), 8.18-8.16 (m, 1H), 7.58 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.03-7.00 (m, 1H), 6.35 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 5.31 (brs, 1H), 4.93-4.87 (m, 1H), 4.57 (d, $J=4.8$ Hz, 2H), 4.50-4.45 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.63 (d, $J=6.4$ Hz, 6H), 1.41 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 392.1 (MH^+); $t_R=1.92$ 分 (方法C)。

【0371】

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

【化 2 1 4】



1H-イミダゾール-4-カルバルデヒド及び5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミンから製造された。

^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) δ 8.24-8.22 (m, 1H), 8.17-8.15 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.03-7.00 (m, 2H), 5.27 (brs, 1H), 4.92-4.86 (m, 1H), 4.49-4.44 (m, 4H), 2.64 (s, 3H), 1.61 (d, $J=6.4$ Hz, 6H), 1.40 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 392.1 (MH^+); $t_R=1.52$ 分 (方法C)。

【0372】

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

10

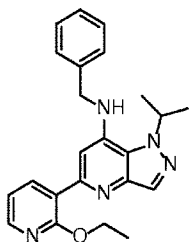
20

30

40

50

【化 2 1 5】

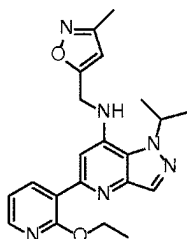


ベンズアルデヒド及び5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミンから製造された。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 600 MHz) δ 8.16–8.07 (m, 3H), 7.43–7.38 (m, 2H), 7.35 (dd, $J=8.4$, 7.0 Hz, 2H), 7.27–7.21 (m, 1H), 7.04 (dd, $J=7.4$, 4.9 Hz, 2H), 6.96 (s, 1H), 5.34 (hept, $J=6.4$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J=5.6$ Hz, 2H), 4.23 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 1.56–1.45 (d, $J=6.4$ Hz, 6H), 1.13 (t, $J=7.0$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 388 (MH^+); $t_R=0.66$ 分 (方法D)。

【0373】

実施例42：5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(3-メチルイソキサゾール-5-イル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン
【化 2 1 6】



3-メチルイソキサゾール-5-カルバルデヒド及び5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミンから製造された。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 600 MHz) δ 8.25–8.17 (m, 3H), 7.16–7.11 (m, 2H), 7.08 (t, $J=5.8$ Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.31 (hept, $J=6.5$ Hz, 1H), 4.71 (d, $J=5.7$ Hz, 2H), 4.40 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.56 (d, $J=6.5$ Hz, 6H), 1.29 (t, $J=7.0$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 393.1 (MH^+); $t_R=0.55$ 分 (方法D)。

【0374】

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

10

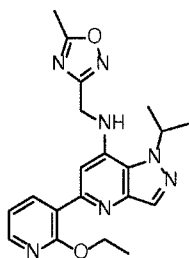
20

30

40

50

【化 2 1 7】



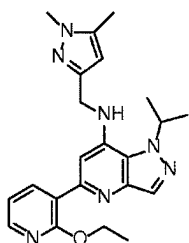
5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルバルデヒド及び5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミンから製造された。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 600 MHz) δ 8.20–8.10 (m, 3H), 7.13 (s, 1H), 7.08 (dd, $J=7.4, 4.9$ Hz, 1H), 7.00 (t, $J=5.9$ Hz, 1H), 5.26 (hept, $J=6.4$ Hz, 1H), 4.66 (d, $J=5.8$ Hz, 2H), 4.36 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.50 (d, $J=6.4$ Hz, 6H), 1.28 (t, $J=7.0$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 394 (MH^+); $t_R=0.54$ 分 (方法D)。

【0375】

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

【化 2 1 8】



1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-カルバルデヒド及び5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミンから製造された。

^1H NMR (メタノール- d_4 , 600 MHz) δ 8.17 (dd, $J=5.0, 2.0$ Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.94 (dd, $J=7.3, 1.9$ Hz, 1H), 7.07 (dd, $J=7.3, 4.9$ Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.22 (hept, $J=6.4$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J=1.5$ Hz, 2H), 4.39 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.63 (d, $J=6.5$ Hz, 6H), 1.30 (t, $J=7.1$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 406.1 (MH^+); $t_R=0.60$ 分 (方法D)。

【0376】

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

10

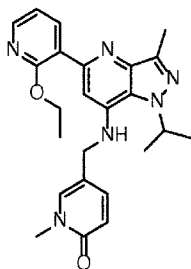
20

30

40

50

【化 2 1 9】



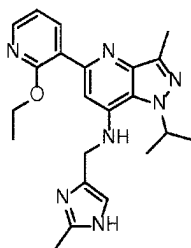
1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルバルデヒド及び5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミンから製造された。

^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) 8.28-8.26 (m, 1H), 8.19-8.18 (m, 1H), 7.44-7.42 (m, 1H), 7.35 (d, $J=2.0\text{ Hz}$, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.05-7.02 (m, 1H), 6.66 (d, $J=9.6\text{ Hz}$, 1H), 4.82-4.76 (m, 1H), 4.56 (br s, 1H), 4.47-4.42 (m, 2H), 4.29 (d, $J=5.2\text{ Hz}$, 2H), 3.56 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 1.62 (d, $J=6.4\text{ Hz}$, 6H), 1.35 (t, $J=7.2\text{ Hz}$, 3H). LC-MS (m/z) 433.1 (MH^+); $t_R=1.86$ 分 (方法C)。

【0377】

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

【化 2 2 0】



2-メチル-1H-イミダゾール-4-カルバルデヒド及び5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミンから製造された。

^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) 8.25-8.23 (m, 1H), 8.17-8.15 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.02-6.99 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.19 (br s, 1H), 4.90-4.85 (m, 1H), 4.49-4.41 (m, 4H), 2.63 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.61 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 6H), 1.40 (t, $J=7.2\text{ Hz}$, 3H). LC-MS (m/z) 406.1 (MH^+); $t_R=1.60$ 分 (方法C)。

【0378】

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

10

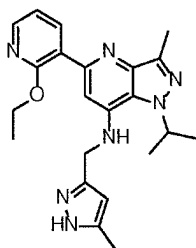
20

30

40

50

【化 2 2 1】



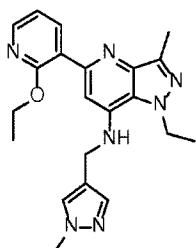
5-メチル-1H-ピラゾール-3-カルバルデヒド及び5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミンから製造された。

^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) δ 8.27-8.25 (m, 1H), 8.19-8.17 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.04-7.01 (m, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.29 (brs, 1H), 4.94-4.87 (m, 1H), 4.51-4.46 (m, 4H), 2.65 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.63 (d, $J=6.8$ Hz, 6H), 1.42 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 406.1 (MH^+); $t_R=1.90$ 分 (方法 B).

【0379】

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

【化 2 2 2】



実施例 1 に記載の手順と同じ手順を用いて、(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタンアミン及び5,7-ジブromo-1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジンから製造された。

^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) δ 8.28-8.26 (m, 1H), 8.19-8.17 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.04-7.01 (m, 1H), 4.53 (brs, 1H), 4.50-4.45 (m, 4H), 4.40 (d, $J=4.8$ Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 1.47 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.39 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). LC-MS: LC-MS (m/z) 392.1 (MH^+); $t_R=1.72$ 分 (方法 F).

【0380】

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

10

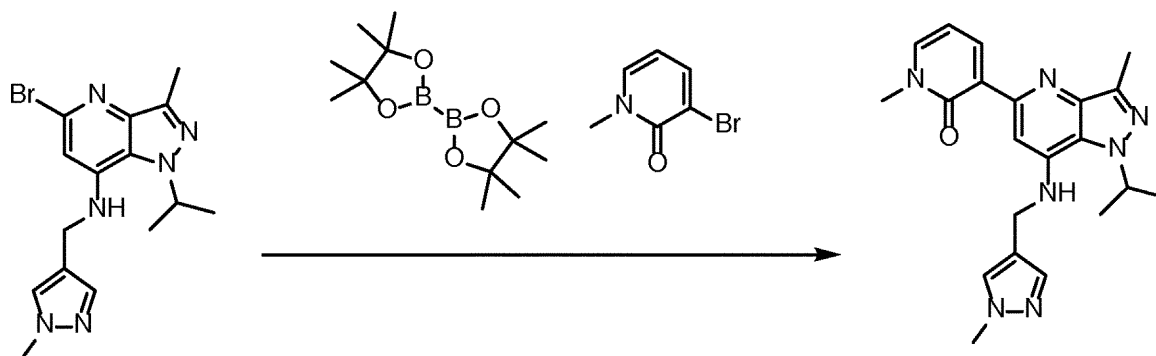
20

30

40

50

【化 2 2 3】



10

ジオキサン（3 mL）中の5-ブromo-1-イソプロピル-3-メチル-N-（（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）メチル）-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン（60 mg、0.17 mmol）、3-ブromo-1-メチルピリジン-2（1H）-オン（62 mg、0.33 mmol）、[1,1'-ビス（ジフェニルフォスフィノ）フェロセン]パラジウム（II）ジクロリド（24 mg、33 mmol）、Cs₂CO₃（108 mg、0.33 mmol）及び4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ（1,3,2-ジオキサボロラン）（84 mg、0.33 mmol）の混合物をN₂で3回にわたって脱気且つパージし、次いでマイクロ波照射下において混合物を100℃で1時間攪拌した。次いで、水（30 mL）を添加し、混合物を酢酸エチル（30 mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブライン（20 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。分取HPLCによって粗生成物を精製して、3-（1-イソプロピル-3-メチル-7-（（（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）メチル）アミノ）-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル）-1-メチルピリジン-2（1H）-オンを得た。

20

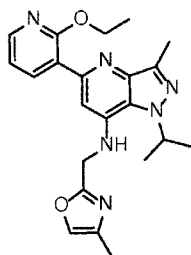
¹H NMR（クロロホルム-d，400 MHz）δ 8.45-8.42（m，1H），7.82-7.80（m，1H），7.56-7.54（m，2H），7.44-7.43（m，1H），6.43-6.41（m，1H），4.84-4.82（m，1H），4.48（s，2H），3.92（s，3H），3.68（s，3H），2.63（s，3H）1.57（d，J=6.8 Hz，6H）。LC-MS（m/z）392.1（MH⁺）；t_R=1.76分（方法B）。

30

【0381】

実施例50：5-（2-エトキシピリジン-3-イル）-1-イソプロピル-3-メチル-N-（（4-メチルオキサゾール-2-イル）メチル）-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン2,2,2-トリフルオロアセテート

【化 2 2 4】



40

実施例29に記載の同じ手順を用いて、5-（2-エトキシピリジン-3-イル）-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン及び4-メチルオキサゾール-2-カルバルデヒドから製造された。

¹H NMR（DMSO-d₆，600 MHz）δ 8.37（dd，J=4.9，1.9 Hz，1H），8.03（dd，J=7.5，1.9 Hz，1H），7.81（s，1H

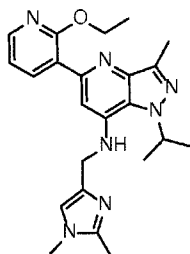
50

), 7.22 (dd, $J=7.5, 4.9$ Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.64 (bds, 1H), 5.29 (p, $J=6.3$ Hz, 1H), 4.91 (d, $J=5.6$ Hz, 2H), 4.37 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.50 (d, $J=6.3$ Hz, 6H), 1.26 (t, $J=7.0$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 407.4 (MH^+); $t_R=0.52$ 分 (方法 E).

【0382】

実施例 51: N-((1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル)-5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン 2,2,2-トリフルオロアセテート

【化225】



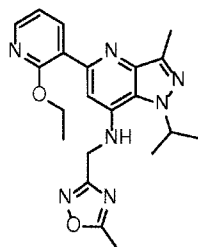
実施例 29 に記載の同じ手順を用いて、5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン及び 1,2-ジメチルイミダゾール-4-カルバルデヒドから製造された。

1H NMR (DMSO- d_6 , 600 MHz) δ 8.35 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.23-7.17 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.66 (bds, 1H), 5.30 (m, 1H), 4.85 (m, 2H), 4.36 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 1.50 (d, $J=6.3$ Hz, 6H), 1.19 (t, $J=7.0$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 420.4 (MH^+); $t_R=0.33$ 分 (方法 E).

【0383】

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

【化226】



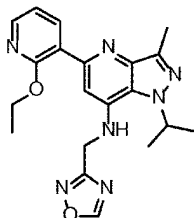
実施例 29 に記載の同じ手順を用いて、5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン及び 5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルバルデヒドから製造された。

1H NMR (クロロホルム- d , 400 MHz) δ 8.27-8.25 (m, 1H), 8.19-8.18 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.04-7.01 (m, 1H), 5.23 (brs, 1H), 4.94-4.91 (m, 1H), 4.63 (d, $J=5.2$ Hz, 2H), 4.52-4.47 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 1.66 (d, $J=6.4$ Hz, 6H), 1.44 (t, $J=6.8$

H z, 3 H). LC-MS (m/z) 408.4 (MH^+); t_R = 0.49 分 (方法 E)
【0384】

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

【化227】



10

実施例 29 に記載の同じ手順を用いて、5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-
イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン及び
1, 2, 4-オキサジアゾール-3-カルバルデヒドから製造された。

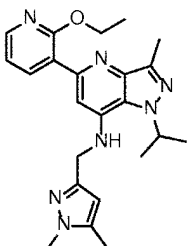
1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) δ 8.78 (s, 1H), 8.27-
8.25 (m, 1H), 8.19-8.17 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.
04-7.01 (m, 1H), 5.25 (brs, 1H), 4.96-4.90 (m, 1
H), 4.74 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 4.52-4.47 (m, 2H), 2.
65 (s, 3H), 1.66 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.43 (t, J = 7.2
Hz, 3H). LC-MS (m/z) 394.4 (MH^+); t_R = 0.47 分 (方法 E
) .

20

【0385】

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

【化228】



30

実施例 29 に記載の同じ手順を用いて、5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-
イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン及び
1, 5-ジメチルピラゾール-3-カルバルデヒドから製造された。

1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) δ 8.26 (dd, J = 2.0, 7.
6 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 7.18 (s, 1
H), 7.03 (dd, J = 5.2, 7.6 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.
29 (brs, 1H), 4.95-4.88 (m, 1H), 4.51-4.44 (m, 4
H), 3.79 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.64
(d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.42 (t, J = 7.6 Hz, 3H). LC-MS (
 m/z) 420.4 (MH^+); t_R = 0.53 分 (方法 E) .

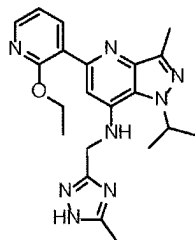
40

【0386】

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

50

【化 2 2 9】



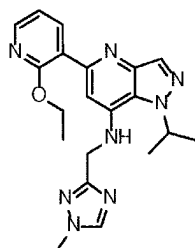
実施例 29 に記載の同じ手順を用いて、5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン及び 5-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルバルデヒドから製造された。

^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) δ 8.23 (dd, $J=2.0, 7.6$ Hz, 1H), 8.17 (dd, $J=2.0, 5.2$ Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.01 (dd, $J=5.2, 7.6$ Hz, 1H), 5.70 (brs, 1H), 5.00 (brs, 1H), 4.61 (brs, 2H), 4.48 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.65 (d, $J=6.4$ Hz, 6H), 1.43 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 407.1 (MH^+); $t_R=1.86$ 分 (方法 C)。

【0387】

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

【化 230】



実施例 29 に記載の同じ手順を用いて、5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン及び 1-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-カルバルデヒドから製造された。

^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) δ 8.24-8.17 (m, 3H), 8.06 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.04-7.01 (m, 1H), 5.61 (brs, 1H), 5.08-5.01 (m, 1H), 4.60 (d, $J=4.4$ Hz, 2H), 4.50 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 1.70 (d, $J=6.4$ Hz, 6H), 1.46 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 393.4 (MH^+); $t_R=0.41$ 分 (方法 E)。

【0388】

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

10

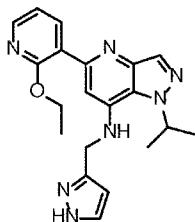
20

30

40

50

【化 2 3 1】



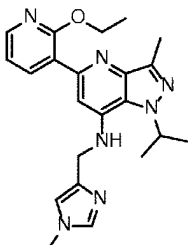
実施例 29 に記載の同じ手順を用いて、5-（2-エトキシピリジン-3-イル）-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン及び1H-ピラゾール-3-カルバルデヒドから製造された。

^1H NMR (クロロホルム- d , 400 MHz) δ 8.23-8.17 (m, 3H), 7.61 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.04-7.01 (m, 1H), 6.38 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 5.46 (brs, 1H), 5.02-4.95 (m, 1H), 4.59 (d, $J=4.4$ Hz, 2H), 4.49 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.67 (d, $J=6.8$ Hz, 6H), 1.43 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 378.3 (MH^+); $t_R=0.43$ 分 (方法 E)。

【0389】

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

【化 2 3 2】



実施例 1 に記載の同じ手順を用いて、5,7-ジクロロ-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン及び（1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル）メタンアミンから製造された。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 600 MHz) δ 8.99 (s, 1H), 8.55 (bds, 1H), 8.39 (dd, $J=5.0, 1.9$ Hz, 1H), 8.02 (dd, $J=7.4, 1.9$ Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.23 (dd, $J=7.4, 5.0$ Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.29 (p, $J=6.4$ Hz, 1H), 4.91 (d, $J=5.8$ Hz, 2H), 4.36 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.51 (d, $J=6.4$ Hz, 6H), 1.21 (t, $J=7.0$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 406.4 (MH^+); $t_R=0.34$ 分 (方法 E)。

【0390】

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

10

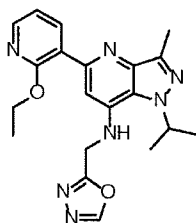
20

30

40

50

【化 2 3 3】



実施例 1 に記載の同じ手順を用いて、5，7-ジクロロ-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ [4，3-b] ピリジン及び (1，3，4-オキサジアゾール-2-イル) メタンアミン臭化水素酸塩から製造された。

10

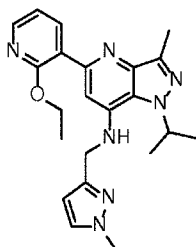
^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) δ 8.42-8.37 (m, 2H), 8.24-8.22 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.10-7.08 (m, 2H), 4.86-4.79 (m, 1H), 4.52 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.33 (s, 2H), 2.71 (s, 3H), 1.55 (d, $J=6.8$ Hz, 6H), 1.45 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 394.3 (MH^+); $t_R=0.61$ 分 (方法 E)。

【0391】

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

20

【化 2 3 4】



実施例 1 に記載の同じ手順を用いて、5，7-ジクロロ-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ [4，3-b] ピリジン及び (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) メタンアミンから製造された。

30

^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) δ 8.27-8.25 (m, 1H), 8.18-8.17 (m, 1H), 7.37 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.04-7.01 (m, 1H), 6.26 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 5.25 (brs, 1H), 4.95-4.88 (m, 1H), 4.51-4.46 (m, 4H), 3.93 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 1.64 (d, $J=6.4$ Hz, 6H), 1.42 (t, $J=6.8$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 406.4 (MH^+); $t_R=0.50$ 分 (方法 E)。

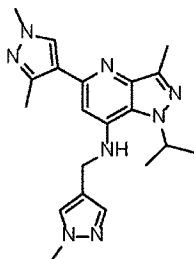
40

【0392】

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

50

【化 2 3 5】



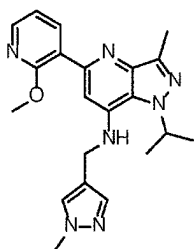
実施例 1 に記載の同じ手順を用いて、5-クロロ-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン及び 1,3-ジメチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾールから製造された。

^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) : δ 7.75 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.74-4.67 (m, 1H), 4.54 (brs, 1H), 4.37 (d, $J=4.8$ Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 1.56 (d, $J=6.4$ Hz, 6H). LC-MS (m/z) 379.4 (MH^+); $t_R=0.38$ 分 (方法 E)。

【0393】

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

【化 2 3 6】



実施例 1 に記載の同じ手順を用いて、5-クロロ-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン及び (2-メトキシ-3-ピリジル) ボロン酸から製造された。

^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) δ 8.21-8.17 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.08-7.04 (m, 2H), 4.79-4.73 (m, 1H), 4.57 (brs, 1H), 4.39 (d, $J=4.8$ Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 1.59 (d, $J=6.4$ Hz, 6H). LC-MS (m/z) 392.4 (MH^+); $t_R=0.43$ 分 (方法 E)。

【0394】

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

10

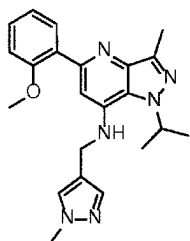
20

30

40

50

【化 2 3 7】



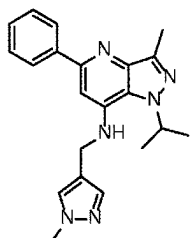
実施例 1 に記載の同じ手順を用いて、5-クロロ-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン及び(2-メトキシフェニル)ボロン酸から製造された。

^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) δ 7.74 (dd, $J=1.8, 7.4$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.40-7.31 (m, 1H), 7.13-7.05 (m, 1H), 7.00 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.82-4.72 (m, 1H), 4.53 (brs, 1H), 4.36 (d, $J=4.8$ Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 1.59 (d, $J=6.8$ Hz, 6H). LC-MS (m/z) 391.1 (MH^+); $t_R=0.47$ 分 (方法 E)。

【0395】

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

【化 2 3 8】



実施例 1 に記載の同じ手順を用いて、5-クロロ-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン及びフェニルボロン酸から製造された。

^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) δ 8.00-7.99 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.49-7.43 (m, 3H), 7.41-7.37 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.79-4.69 (m, 1H), 4.56 (brs, 1H), 4.43 (d, $J=4.8$ Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 1.59 (d, $J=6.4$ Hz, 6H). LC-MS (m/z) 361.3 (MH^+); $t_R=0.45$ 分 (方法 E)。

【0396】

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

10

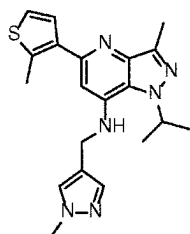
20

30

40

50

【化 2 3 9】



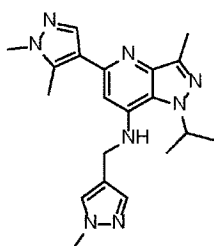
実施例 1 に記載の同じ手順を用いて、5-クロロ-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン及び4,4,5,5-テトラメチル-2-(2-メチル-3-チエニル)-1,3,2-ジオキサボロランから製造された。

^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) δ 7.55 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.26 (d, JJJ=4.8 Hz, 1H), 7.08 (d, JJJ=5.2 Hz, 1H), 6.60 (brs, 1H), 4.77-4.72 (m, 1H), 4.57 (brs, 1H), 4.36 (d, J=4.4 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 1.58 (d, J=6.4 Hz, 6H). LC-MS (m/z) 381.0 (MH⁺); t_R=2.06 分 (方法 F)。

【0397】

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

【化 2 4 0】



実施例 1 に記載の同じ手順を用いて、5-クロロ-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン及び1,5-ジメチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾールから製造された。

^1H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7.74 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.57 (brs, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.13-5.07 (m, 1H), 4.38 (d, J=5.2 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.42 (d, J=6.4 Hz, 6H). LC-MS (m/z) 379.4 (MH⁺); t_R=0.38 分 (方法 E)。

【0398】

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

10

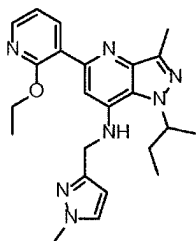
20

30

40

50

【化 2 4 1】



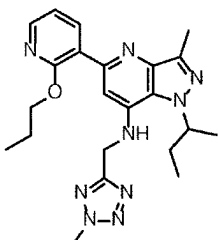
実施例 1 に記載の同じ手順を用いて、1-(sec-ブチル)-5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン、鏡像異性体 2、(2-エトキシ-3-ピリジル)ボロン酸及び(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メタンアミンから製造された。

^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) δ 8.27 (dd, $J=1.6, 7.2$ Hz, 1H), 8.17 (dd, $J=1.6, 4.8$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.02 (dd, $J=4.8, 7.6$ Hz, 1H), 6.25 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 5.24 (br s, 1H), 4.65-4.60 (m, 1H), 4.51-4.46 (m, 4H), 3.92 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.22-2.15 (m, 1H), 1.92-1.85 (m, 1H), 1.62 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 1.43 (t, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.92 (t, $J=7.6$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 420.1 (MH^+); $t_R=1.87$ (方法 A).

【0399】

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

【化 2 4 2】



実施例 1 に記載の同じ手順を用いて、1-(sec-ブチル)-5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン、鏡像異性体 2 及び(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)メタンアミンから製造された。

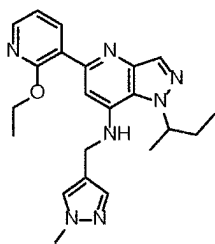
^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) δ 8.27 (dd, $J=7.50, 1.98$ Hz, 1H) 8.19 (dd, $J=5.07, 1.98$ Hz, 1H) 7.25 (s, 1H) 7.03 (dd, $J=7.39, 4.96$ Hz, 1H) 5.29 (s, 1H) 4.78 (d, $J=5.07$ Hz, 2H) 4.61-4.68 (m, 1H) 4.37-4.41 (m, 5H) 2.66 (s, 3H) 2.18 (s, 1H) 1.80-1.96 (m, 3H) 1.65 (d, $J=6.62$ Hz, 3H) 1.06 (t, $J=7.39$ Hz, 3H) 0.92 (t, $J=7.39$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 436.1 (MH^+); $t_R=1.97$ (方法 A).

【0400】

実施例 69: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-[1-メチルプロピル]-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-

アミン、鏡像異性体 1

【化 2 4 3】



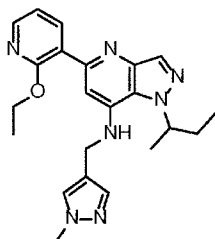
実施例 1 に記載の同じ手順を用いて、1-（sec-ブチル）-5-（2-エトキシピリジン-3-イル）-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン、鏡像異性体 1、（2-エトキシ-3-ピリジル）ボロン酸及び（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）メタンアミンから製造された。

^1H NMR（クロロホルム-d, 400 MHz） δ 8.18–8.14 (m, 2H), 8.11 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.11–7.07 (m, 2H), 6.73–6.72 (m, 1H), 5.01–4.96 (m, 1H), 4.39–4.33 (m, 4H), 3.77 (s, 3H), 2.00–1.97 (m, 1H), 1.81–1.79 (m, 1H), 1.49 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 3H), 1.25 (t, $J=6.8\text{ Hz}$, 3H), 0.73 (t, $J=7.2\text{ Hz}$, 3H). SFC-MS: $t_R=4.72$ 分, ee%=97.51. LC-MS (m/z) 406.1 (M H^+); $t_R=2.09$ (方法 A).

【0401】

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

【化 2 4 4】



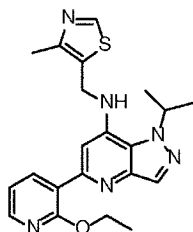
実施例 1 に記載の同じ手順を用いて、1-（sec-ブチル）-5-（2-エトキシピリジン-3-イル）-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン、鏡像異性体 2、（2-エトキシ-3-ピリジル）ボロン酸及び（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）メタンアミンから製造された。

^1H NMR（クロロホルム-d, 400 MHz） δ 8.17–8.14 (m, 2H), 8.11 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.11–7.06 (m, 2H), 6.74–6.71 (m, 1H), 5.01–4.97 (m, 1H), 4.39–4.33 (m, 4H), 3.77 (s, 3H), 2.00–1.95 (m, 1H), 1.82–1.77 (m, 1H), 1.49 (d, $J=6.4\text{ Hz}$, 3H), 1.25 (t, $J=6.8\text{ Hz}$, 3H), 0.73 (t, $J=7.2\text{ Hz}$, 3H). SFC-MS: $t_R=4.48$ 分, ee%=95.47. LC-MS (m/z) 406.1 (M H^+); $t_R=2.01$ (方法 A).

【0402】

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

【化 2 4 5】



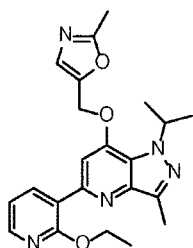
実施例 1 に記載の同じ手順を用いて、5, 7-ジブromo-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン、2-エトキシ-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン及び(4-メチルチアゾール-5-イル)メタンアミンジヒドロクロリドから製造された。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 600 MHz) δ 8.84 (s, 1H), 8.17 (dd, $J=4.9, 1.9$ Hz, 1H), 8.14–8.08 (m, 2H), 7.07 (dd, $J=7.3, 4.7$ Hz, 2H), 7.02 (s, 1H), 5.26 (hept, $J=6.4$ Hz, 1H), 4.67 (d, $J=5.3$ Hz, 2H), 4.34 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.50 (d, $J=6.3$ Hz, 6H), 1.21 (t, $J=7.0$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 409.5 (MH^+); $t_R=0.51$ (方法 D)。

【0403】

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

【化 2 4 6】



実施例 1 に記載の同じ手順を用いて、5, 7-ジブromo-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン、2-エトキシ-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン及び(2-メチルオキサゾール-5-イル)メタノールから製造された。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 600 MHz) δ 8.24 (dd, $J=4.9, 2.0$ Hz, 1H), 8.18 (dd, $J=7.3, 2.0$ Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.14 (dd, $J=7.4, 4.9$ Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 5.11 (hept, $J=6.7$ Hz, 1H), 4.45 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.44 (d, $J=6.6$ Hz, 6H), 1.36 (t, $J=7.0$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 408.6 (MH^+); $t_R=0.64$ (方法 D)。

【0404】

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

10

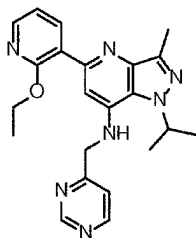
20

30

40

50

【化 2 4 7】



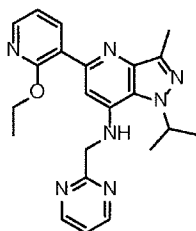
実施例 1 に記載の同じ手順を用いて、5, 7-ジクロロ-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン、(2-エトキシ-3-ピリジル) ボロン酸及びピリミジン-4-イルメタンアミンから製造された。

^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d,) δ 9.28 (s, 1H), 8.76 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 8.27 (brd, $J=7.5$ Hz, 1H), 8.19 (brd, $J=3.3$ Hz, 1H), 7.45 (brs, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.04 (dd, $J=5.0, 6.9$ Hz, 1H), 6.30 (weak brs, 1H), 5.11 (m, 1H), 4.68 (m, 2H), 4.46 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 1.72 (d, $J=6.6$ Hz, 6H), 1.39 (t, $J=7.1$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 404.1 (MH^+); $t_R=1.89$ (方法 C).

【0405】

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

【化 2 4 8】



実施例 1 に記載の同じ手順を用いて、5, 7-ジクロロ-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン、(2-エトキシ-3-ピリジル) ボロン酸及びピリミジン-2-イルメタンアミンから製造された。

^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) δ 8.83 (d, $J=4.8$ Hz, 2H), 8.28 (dd, $J=2.0, 7.2$ Hz, 1H), 8.19 (dd, $J=2.0, 4.8$ Hz, 1H), 7.34-7.31 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.03 (dd, $J=5.2, 7.6$ Hz, 1H), 6.45 (brs, 1H), 5.17-5.10 (m, 1H), 4.74 (d, $J=4.0$ Hz, 2H), 4.50 (q, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.67 (s, 3H), 1.72 (d, $J=6.4$ Hz, 6H), 1.46 (t, $J=6.8$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 404 (MH^+); $t_R=2.20$ (方法 B).

【0406】

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

10

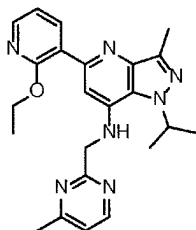
20

30

40

50

【化 2 4 9】



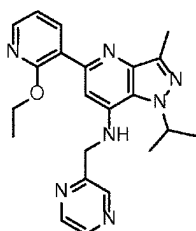
実施例 1 に記載の同じ手順を用いて、5, 7-ジクロロ-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン、(2-エトキシ-3-ピリジル) ボロン酸及び (4-メチルピリミジン-2-イル) メタンアミンから製造された。

^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) δ 8.65 (d, $J=5.2$ Hz, 1 H), 8.25 (dd, $J=2.0, 7.2$ Hz, 1 H), 8.18 (dd, $J=2.0, 5.2$ Hz, 1 H), 7.18–7.15 (m, 2 H), 7.03 (dd, $J=5.2, 7.2$ Hz, 1 H), 6.57 (brs, 1 H), 5.21–5.15 (m, 1 H), 4.68 (d, $J=4.0$ Hz, 2 H), 4.50 (q, $J=7.2$ Hz, 2 H), 2.67 (s, 3 H), 2.61 (s, 3 H), 1.73 (d, $J=6.4$ Hz, 6 H), 1.46 (t, $J=7.2$ Hz, 3 H). LC-MS (m/z) 418.1 (MH^+); $t_R = 2.2$ (方法 C).

【0407】

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

【化 2 5 0】



実施例 1 に記載の同じ手順を用いて、5, 7-ジクロロ-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン、(2-エトキシ-3-ピリジル) ボロン酸及びピラジン-2-イルメタンアミンから製造された。

^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) δ 8.73 (d, $J=1.6$ Hz, 1 H), 8.63 (dd, $J=2.4, 1.6$ Hz, 1 H), 8.59 (d, $J=2.4$ Hz, 1 H), 8.26 (dd, $J=2, 7.6$ Hz, 1 H), 8.18 (dd, $J=2, 4.8$ Hz, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 7.05–7.02 (m, 1 H), 6.10 (brs, 1 H), 5.06–5.03 (m, 1 H), 4.7 (d, $J=4.0$ Hz, 2 H), 4.48 (q, $J=7.2$ Hz, 2 H), 2.67 (s, 3 H), 1.69 (d, $J=6.4$ Hz, 6 H), 1.42 (t, $J=7.2$ Hz, 3 H). LC-MS (m/z) 404.1 (MH^+); $t_R = 2.19$ (方法 B).

【0408】

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

10

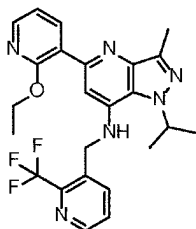
20

30

40

50

【化 2 5 1】



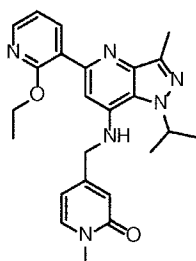
実施例 1 に記載の同じ手順を用いて、5, 7-ジクロロ-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン、(2-エトキシ-3-ピリジル) ボロン酸及び (2-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) メタンアミンから製造された。

^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) δ 8.67-8.66 (m, 1H), 8.26-8.23 (m, 1H), 8.16-8.13 (m, 1H), 7.99-7.98 (m, 1H), 7.52-7.49 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.02-6.99 (m, 1H), 4.94-4.87 (m, 4H), 4.34-4.29 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.66 (d, $J=6.4$ Hz, 6H), 1.17 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 471 (MH^+); $t_R=2.1$ (方法 A)。

【0409】

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

【化 2 5 2】



実施例 1 に記載の同じ手順を用いて、5, 7-ジクロロ-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン、(2-エトキシ-3-ピリジル) ボロン酸及び 4-(アミノメチル)-1-メチルピリジン-2(1H)-オンから製造された。

^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) δ 8.23 (dd, $J=1.6, 5.6$ Hz, 1H), 8.16 (dd, $J=2.0, 5.2$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.04-7.01 (m, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.21 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 4.89 (m, 1H), 4.44-4.39 (m, 4H), 3.54 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 1.66 (d, $J=6.4$ Hz, 6H), 1.33 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 433.1 (MH^+); $t_R=1.88$ (方法 B)。

【0410】

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

10

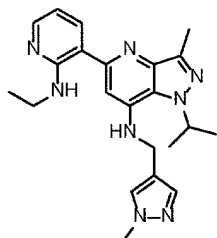
20

30

40

50

【化 2 5 3】



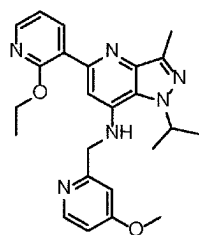
実施例 1 に記載の同じ手順を用いて、5-ブロモ-1-イソプロピル-3-メチル-N-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン及びN-エチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-アミンから製造された。

^1H NMR (クロロホルム-d, 600 MHz) δ 9.34-9.27 (m, 1H), 8.16 (dd, $J=4.9, 1.8$ Hz, 1H), 7.77 (dd, $J=7.6, 1.8$ Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.58 (dd, $J=7.5, 4.9$ Hz, 1H), 4.72 (hept, $J=6.6$ Hz, 1H), 4.57 (t, $J=5.0$ Hz, 1H), 4.41 (d, $J=4.7$ Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.57 (qd, $J=7.2, 4.6$ Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.59 (d, $J=6.5$ Hz, 6H), 1.37 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 405.6 (MH^+); $t_R=0.45$ 分 (方法 D)

【0411】

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

【化 2 5 4】



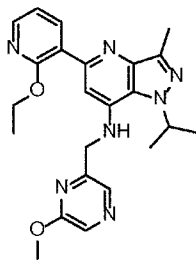
実施例 1 に記載の同じ手順を用いて、5,7-ジクロロ-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン、(2-エトキシ-3-ピリジル)ボロン酸及び(4-メトキシピリジン-2-イル)メタンアミンから製造された。

^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) δ 8.45 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.03 (dd, $J=5.2, 6.8$ Hz, 1H), 6.87-6.81 (m, 2H), 6.54-6.49 (m, 1H), 5.13-5.06 (m, 1H), 4.57-4.55 (m, 2H), 4.50-4.45 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 1.69 (d, $J=6.4$ Hz, 6H), 1.42 (t, $J=1.6$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 433.1 (MH^+); $t_R=2.32$ (方法 B)。

【0412】

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

【化 2 5 5】



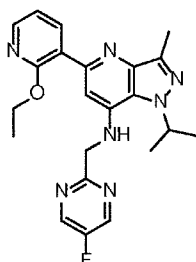
実施例 1 に記載の同じ手順を用いて、5，7－ジクロロ－1－イソプロピル－3－メチル－ピラゾロ〔4，3－b〕ピリジン、（2－エトキシ－3－ピリジル）ボロン酸及び（6－メトキシピラジン－2－イル）メタンアミン塩酸塩から製造された。

^1H NMR（クロロホルム-*d*，400 MHz） δ 8.25－8.27（m，2H），8.23（s，1H），8.18－8.19（m，1H），7.21（s，1H），7.03（dd，*J*＝5.2，7.6 Hz 1H），5.72－5.74（m，1H），4.99－5.06（s，1H），4.60（d，*J*＝4.4 Hz 2H），4.45－4.51（m，2H），4.03（s，3H），2.66（s，3H），1.67（d，*J*＝6.4 Hz，6H），1.42（t，*J*＝7.0 Hz，3H）。LC－MS（*m/z*）434.1（ MH^+ ）；*t*_R＝1.86（方法A）。

【0413】

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

【化 2 5 6】



実施例 1 に記載の同じ手順を用いて、5，7－ジクロロ－1－イソプロピル－3－メチル－ピラゾロ〔4，3－b〕ピリジン、（2－エトキシ－3－ピリジル）ボロン酸及び（5－フルオロピリミジン－2－イル）メタンアミンから製造された。

^1H NMR（クロロホルム-*d*，400 MHz） δ 8.70（s，2H），8.27（dd，*J*＝2.0，6.0 Hz，1H），8.20（d，*J*＝2.8 Hz，1H），7.18（s，1H），7.04（dd，*J*＝4.8，7.2 Hz，1H），6.25（br s，1H），5.13－5.06（m，1H），4.75（d，*J*＝4.4 Hz，2H），4.50（q *J*＝7.2 Hz，2H），3.69（s，3H），1.71（d，*J*＝6.8 Hz，6H），1.46（t，*J*＝7.2 Hz，3H）。LC－MS（*m/z*）422.1（ MH^+ ）；*t*_R＝2.2（方法C）。

【0414】

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

10

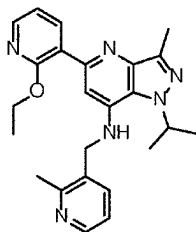
20

30

40

50

【化 2 5 7】



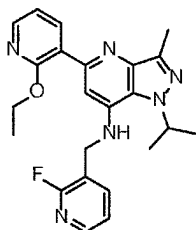
実施例 1 に記載の同じ手順を用いて、5, 7-ジクロロ-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン、(2-エトキシ-3-ピリジル) ボロン酸及び (2-メチルピリジン-3-イル) メタンアミンから製造された。

^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) : δ = 8.50 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19-7.16 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.03-7.00 (m, 1H), 4.83-4.78 (m, 1H), 4.68 (brs, 1H), 4.54 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.36 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.66 (s, 6H), 1.62 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.25 (t, J = 6.8 Hz, 3H) LC-MS (m/z) 417.1 (MH^+) ; t_R = 1.33 (方法 A) .

【0415】

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

【化 2 5 8】



実施例 1 に記載の同じ手順を用いて、5, 7-ジクロロ-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン、(2-エトキシ-3-ピリジル) ボロン酸及び (2-フルオロピリジン-3-イル) メタンアミンから製造された。

^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) : δ 8.26-8.14 (m, 1H), 8.19-8.15 (m, 2H), 7.90-7.80 (m, 1H), 7.22-7.19 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.03-7.00 (m, 1H), 5.00-4.80 (m, 2H), 4.67-4.66 (m, 2H), 4.37 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.65 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.33 (t, J = 7.2 Hz, 3H) LC-MS (m/z) 421.1 (MH^+) ; t_R = 1.8 (方法 A) .

【0416】

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

10

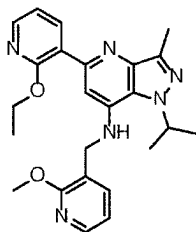
20

30

40

50

【化 2 5 9】

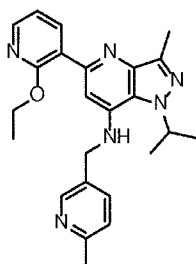


実施例 1 に記載の同じ手順を用いて、5, 7-ジクロロ-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン、(2-エトキシ-3-ピリジル) ボロン酸及び (2-メトキシピリジン-3-イル) メタンアミンから製造された。

^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) : δ 8.26–8.23 (m, 1H), 8.16–8.13 (m, 2H), 7.62–7.61 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.03–7.00 (m, 1H), 6.92–6.89 (m, 1H), 5.13–5.11 (m, 1H), 4.93–4.90 (m, 1H), 4.53–4.52 (m, 2H), 4.41 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 1.65 (d, $J=6.8$ Hz, 6H), 1.33 (t, $J=7.2$ Hz, 3H) クロロホルム-d, 400 MHz). LC-MS (m/z) 433 (MH^+); $t_R=2.04$ (方法 A) .

【0417】

実施例 87 : 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(6-メチル-3-ピリジル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン
【化 2 6 0】



実施例 1 に記載の同じ手順を用いて、5, 7-ジクロロ-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン、(2-エトキシ-3-ピリジル) ボロン酸及び (6-メチルピリジン-3-イル) メタンアミンから製造された。 ^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) : $\delta=8.60$ (s, 1H), 8.25 (brd, $J=7.7$ Hz, 1H), 8.17 (brd, $J=4.6$ Hz, 1H), 7.66 (brd, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.20–7.17 (m, 1H), 7.20 (brd, $J=11.5$ Hz, 1H), 7.06–6.99 (m, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.55 (br s, 2H), 4.42 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.62 (d, $J=6.4$ Hz, 6H), 1.33 (t, $J=7.1$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 417.1 (MH^+); $t_R=1.36$ (方法 A) .

【0418】

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

10

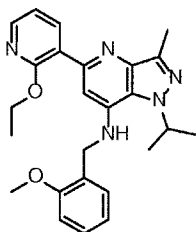
20

30

40

50

【化 2 6 1】

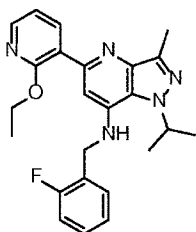


実施例 1 に記載の同じ手順を用いて、5, 7-ジクロロ-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン、(2-エトキシ-3-ピリジル) ボロン酸及び (2-メトキシフェニル) メタンアミンから製造された。

^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d,) δ = 8.24 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.18–8.13 (m, 1H), 7.37–7.30 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.03–6.94 (m, 3H), 5.08 (br s, 1H), 4.89–4.81 (m, 1H), 4.53 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 4.45 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 1.62 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.38 (t, J = 7.1 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 432.1 (MH^+); t_R = 2.19 (方法 A).

【0419】

実施例 89: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-N-[(2-フルオロフェニル)メチル]-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン
【化 2 6 2】



実施例 1 に記載の同じ手順を用いて、5, 7-ジクロロ-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン、(2-エトキシ-3-ピリジル) ボロン酸及び (2-フルオロフェニル) メタンアミンから製造された。

^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz): δ = 8.26–8.24 (m, 1H), 8.18–8.17 (m, 1H), 7.44 (br s, J = 7.7 Hz, 1H), 7.34–7.32 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.18–7.14 (m, 2H), 7.03–7.02 (m, 1H), 4.89–4.85 (m, 2H), 4.65–4.64 (m, 2H), 4.42 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.64 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.33 (t, J = 6.8 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 420 (MH^+); t_R = 2.14 (方法 A)

【0420】

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

10

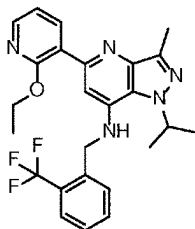
20

30

40

50

【化 2 6 3】



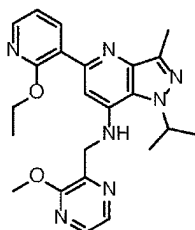
実施例 1 に記載の同じ手順を用いて、5,7-ジクロロ-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン、(2-エトキシ-3-ピリジル)ボロン酸及び(2-(トリフルオロメチル)フェニル)メタンアミンから製造された。

^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz): δ 8.34–8.22 (m, 1H), 8.17–8.15 (m, 1H), 7.75 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.55 (t, $J=6.4$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.03–6.99 (m, 1H), 4.91–4.86 (m, 1H), 4.82 (br s, 2H), 4.35 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.62 (d, $J=6.4$ Hz, 6H), 1.23 (t, $J=6.8$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 470 (MH^+); $t_R=1.87$ (方法 I)。

【0 4 2 1】

実施例 91: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(3-メトキシピラジン-2-イル)メチル]-3-メチル-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン

【化 2 6 4】



実施例 1 に記載の同じ手順を用いて、5,7-ジクロロ-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン、(2-エトキシ-3-ピリジル)ボロン酸及び(3-メトキシピラジン-2-イル)メタンアミン塩酸塩から製造された。

^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz): δ 8.34–8.32 (m, 1H), 8.20–8.12 (m, 3H), 7.30 (s, 1H), 7.04 (dd, $J=7.6, 4.8$ Hz, 1H), 6.53 (br s, 1H), 5.14–5.08 (m, 1H), 4.58 (d, $J=4.0$ Hz, 2H), 4.52 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.08 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 1.71 (d, $J=6.8$ Hz, 6H), 1.51 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 434.1 (MH^+); $t_R=2.01$ (方法 A)。

【0 4 2 2】

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

10

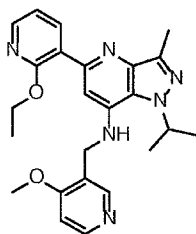
20

30

40

50

【化 2 6 5】



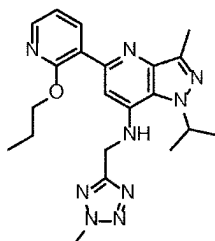
実施例 1 に記載の同じ手順を用いて、5, 7-ジクロロ-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン、(2-エトキシ-3-ピリジル) ボロン酸及び (4-メトキシ-3-ピリジル) メタンアミンから製造された。

^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) δ = 8.53–8.50 (m, 2H), 8.24 (dd, J = 1.6, 7.2 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 2.8, 4.8 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.05–7.00 (m, 1H), 6.89 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.95 (brs, 1H), 4.87–4.81 (m, 1H), 4.54 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.47 (q, J = 7.8 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 1.62 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.39 (t, J = 7.8 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 433.1 (MH^+); t_R = 1.39 (方法 A).

【0 4 2 3】

実施例 93: 1-イソプロピル-3-メチル-N-[(2-メチルテトラゾール-5-イル)メチル]-5-(2-プロポキシ-3-ピリジル)ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン

【化 2 6 6】



実施例 1 に記載の同じ手順を用いて、5, 7-ジクロロ-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン、(2-プロポキシ-3-ピリジル) ボロン酸及び (2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) メタンアミンから製造された。

^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz): δ = 8.26–8.19 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.06–7.03 (m, 1H), 5.48 (brs, 1H), 4.99–4.91 (m, 1H), 4.81 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 4.41–4.38 (m, 5H), 2.65 (s, 3H), 1.88–1.82 (m, 2H), 1.67 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.06 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 422.1 (MH^+); t_R = 2.04 (方法 C).

【0 4 2 4】

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

10

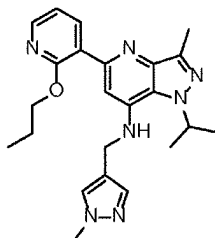
20

30

40

50

【化 2 6 7】



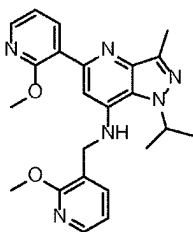
実施例 1 に記載の同じ手順を用いて、5, 7-ジクロロ-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン、2-プロポキシ-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ピリジン及び (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) メタンアミンから製造された。

^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) : δ 8.26 (dd, $J=2.0, 7.6$ Hz, 1H), 8.18 (dd, $J=.0, 5.2$ Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.03 (dd, $J=4.8, 7.2$ Hz, 1H), 4.84-4.67 (m, 1H), 4.48 (brs, 1H), 4.40-4.33 (m, 4H), 3.94 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 1.89-1.74 (m, 2H), 1.59 (d, $J=6.8$ Hz, 6H), 1.03 (t, $J=7.6$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 420.4 (MH^+); $t_R=0.59$ (方法 D).

【0425】

実施例 95 : 1-イソプロピル-5-(2-メトキシ-3-ピリジル)-N-[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-3-メチル-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン

【化 2 6 8】



実施例 1 に記載の同じ手順を用いて、5, 7-ジブロモ-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン、(2-メトキシピリジン-3-イル) ボロン酸及び (2-メトキシピリジン-3-イル) メタンアミンから製造された。

^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) : δ 8.20-8.18 (m, 1H), 8.16-8.14 (m, 2H), 7.64-7.62 (m, 1H), 7.04-7.03 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.93-6.92 (m, 1H), 5.24-5.21 (m, 1H), 4.93-4.87 (m, 1H), 4.51 (d, $J=5.6$ Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 1.65 (d, $J=6.4$ Hz, 6H). LC-MS (m/z) 419.1 (MH^+); $t_R=1.82$ (方法 A).

【0426】

実施例 96 : 1-イソプロピル-5-(2-メトキシ-3-ピリジル)-N-[(6-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-3-メチル-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン

10

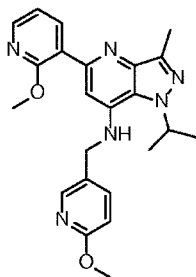
20

30

40

50

【化 2 6 9】



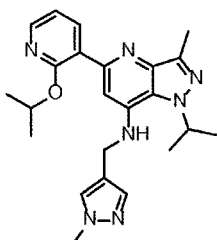
実施例 1 に記載の同じ手順を用いて、5, 7-ジブロモ-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン、(2-メトキシピリジン-3-イル) ボロン酸及び(6-メトキシ-3-ピリジル) メタンアミンから製造された。

^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) : δ 8.26 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 8.16–8.21 (m, 2H), 7.67 (dd, $J=2.4, 8.4$ Hz, 1H), 7.02–7.07 (m, 2H), 6.80 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.76–4.82 (m, 1H), 4.69 (brs, 1H), 4.47 (d, $J=5.2$ Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 1.61 (d, $J=6.4$ Hz, 6H). LC-MS (m/z) 419 (MH^+); $t_R=1.83$ (方法 A).

【0 4 2 7】

実施例 97 : 5-(2-イソプロポキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン

【化 2 7 0】



実施例 29 に記載の同じ手順を用いて、5-(2-イソプロポキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン及び1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドから製造された。

^1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 8.21–8.09 (m, 2H), 7.58 (d, $J=9.7$ Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.06 (dd, $J=7.3, 4.9$ Hz, 1H), 6.67 (t, $J=5.5$ Hz, 1H), 5.44–5.33 (m, 1H), 5.16 (dt, $J=12.7, 6.4$ Hz, 1H), 4.36 (d, $J=5.5$ Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.45 (d, $J=6.4$ Hz, 6H), 1.23 (d, $J=6.2$ Hz, 6H). LC-MS (m/z) 420.4 (MH^+); $t_R=0.52$ (方法 E).

【0 4 2 8】

実施例 98 : 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イルメチル)ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン

10

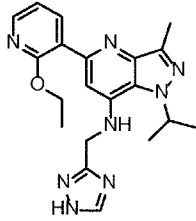
20

30

40

50

【化 2 7 1】



実施例 29 に記載の同じ手順を用いて、5-（2-エトキシピリジン-3-イル）-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン及び

10

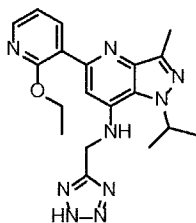
1H-NMR（クロロホルム-d，400MHz）： δ 8.21-8.17（m，2H），8.12（s，1H），7.15（s，1H），7.02-6.99（m，1H），5.60（brs，1H），4.99-4.93（m，1H），4.65（s，2H），4.46（q，J=7.2Hz，2H），2.65（s，3H），1.65（d，J=6.4Hz，6H），1.39（t，J=7.2Hz，3H）。LC-MS（m/z）393.1（MH⁺）；t_R=2.3（方法C）。

【0429】

実施例 99：5-（2-エトキシ-3-ピリジル）-1-イソプロピル-3-メチル-N-（2H-テトラゾール-5-イルメチル）ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン

20

【化 2 7 2】



実施例 29 に記載の同じ手順を用いて、5-（2-エトキシピリジン-3-イル）-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン及び

30

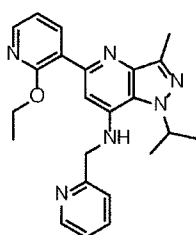
2H-テトラゾール-5-カルバルデヒドから製造された。1H-NMR（DMSO-d₆ 400MHz）： δ 8.17-8.13（m，2H），7.09-7.05（m，1H），6.99（s，1H），6.91（brs，1H），5.20-5.14（m，1H），4.79（d，J=5.2Hz，2H），4.30（q，J=6.8Hz，2H），2.47（s，3H），1.49（d，J=6.4Hz，6H），1.22（t，J=6.8Hz，3H）。LC-MS（m/z）394（MH⁺）；t_R=1.77（方法C）。

【0430】

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

40

【化 2 7 3】



実施例 29 に記載の同じ手順を用いて、5-（2-エトキシピリジン-3-イル）-1-

50

ーイソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン及びピコリンアルデヒドから製造された。

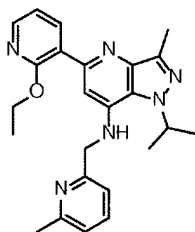
^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) : δ 8.66–8.64 (m, 1H), 8.26 (dd, $J=2.0, 7.2$ Hz, 1H), 8.18 (dd, $J=2.0, 4.8$ Hz, 1H), 7.77–7.72 (m, 1H), 7.38–7.36 (m, 1H), 7.30–7.28 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.03 (dd, $J=4.8, 7.2$ Hz, 1H), 6.53 (brs, 1H), 5.15–5.08 (m, 1H), 4.62 (d, $J=4.0$ Hz, 2H), 4.48 (q, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.67 (s, 3H), 1.70 (d, $J=6.8$ Hz, 6H), 1.42 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 403.1 (MH^+); $t_R=2.15$ (方法A)。

10

【0431】

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

【化274】



20

実施例29に記載の同じ手順を用いて、5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン及び6-メチルピコリンアルデヒドから製造された。

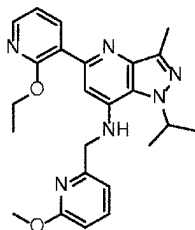
^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) : δ 8.27–8.26 (m, 1H), 8.19–8.18 (m, 1H), 7.66–7.62 (m, 1H), 7.18–7.14 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.04 (dd, $J=4.8, 7.2$ Hz, 1H), 6.84 (brs, 1H), 5.22–5.19 (m, 1H), 4.57 (d, $J=3.6$ Hz, 2H), 4.49 (q, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 1.73 (d, $J=6.4$ Hz, 6H), 1.43 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 417.1 (MH^+); $t_R=2.04$ (方法A)。

30

【0432】

実施例102: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(6-メトキシ-2-ピリジル)メチル]-3-メチル-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン

【化275】



40

実施例29に記載の同じ手順を用いて、5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン及び

50

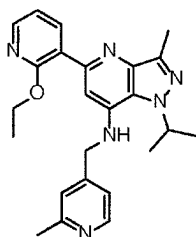
6-メトキシピコリンアルデヒドから製造された。

^1H NMR (クロロホルム- d , 400 MHz) : δ 8.28–8.26 (m, 1H), 8.19–8.18 (m, 1H), 7.65–7.61 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.05–7.02 (m, 1H), 6.96–6.94 (m, 1H), 6.75–6.72 (m, 1H), 6.17 (brs, 1H), 5.11–5.08 (m, 1H), 4.55–4.46 (m, 4H), 4.01 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 1.66 (d, $J=6.0$ Hz, 6H), 1.43 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 433.1 (MH^+); $t_R=2.47$ (方法A).

【0433】

実施例103: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(2-メチル-4-ピリジル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン

【化276】



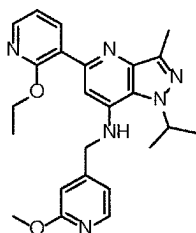
実施例29に記載の同じ手順を用いて、5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン及び2-メチルイソニコチンアルデヒドから製造された。

^1H NMR (クロロホルム- d , 400 MHz) : δ 8.50 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 8.22 (dd, $J=2.0, 7.2$ Hz, 1H), 8.15 (dd, $J=2.0, 4.2$ Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.15 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.00 (dd, $J=5.2, 7.6$ Hz, 1H), 4.91–4.86 (m, 2H), 4.57 (d, $J=5.2$ Hz, 2H), 4.32 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 1.67 (d, $J=6.4$ Hz, 6H), 1.21 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 417.1 (MH^+); $t_R=1.53$ (方法A).

【0434】

実施例104: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-N-[(2-メトキシ-4-ピリジル)メチル]-3-メチル-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン

【化277】



実施例29に記載の同じ手順を用いて、5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン及び2-メトキシイソニコチンアルデヒドから製造された。

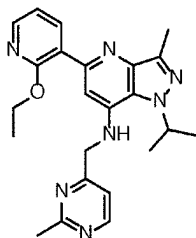
^1H NMR (クロロホルム- d , 400 MHz) : δ 8.22 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.18–8.14 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 7 (dd, $J=5.$

2, 7.6 Hz 1H), 6.92 (d, J=5.2 Hz 1H), 6.79 (s, 1H), 4.89–4.86 (m, 2H), 4.56 (d, J=5.2 Hz, 2H), 4.34 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 1.66 (d, J=6.8 Hz, 6H), 1.24 (t, J=7.2 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 433.1 (MH⁺); t_R=1.94 (方法A).

【0435】

実施例105: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(2-メチルピリミジン-4-イル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン

【化278】



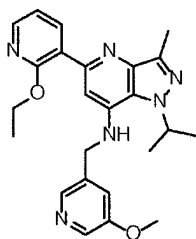
実施例29に記載の同じ手順を用いて、5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン及び2-メチルピリミジン-4-カルバルデヒドから製造された。

¹H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz): δ 8.65 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.26 (dd, J=2.0, 7.6 Hz, 1H), 8.18 (dd, J=2.0, 7.6 Hz, 1H), 7.20 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.05–7.02 (m, 1H), 6.45 (brs, 1H), 5.16–5.13 (m, 1H), 4.59 (d, J=4.0 Hz, 2H), 4.46 (q, J=7.2 Hz, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 1.73 (d, J=6.4 Hz, 6H), 1.40 (t, J=7.2 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 418.1 (MH⁺); t_R=1.96 (方法C)

【0436】

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

【化279】



実施例29に記載の同じ手順を用いて、5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン及び5-メトキシニコチンアルデヒドから製造された。

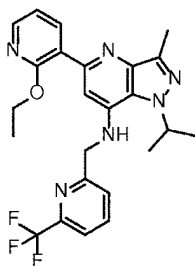
¹H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz): δ 8.24 (s, 1H), 8.19–8.18 (m, 1H), 8.14–8.12 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.10–7.03 (m, 1H), 7.02–6.97 (m, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.27–5.21 (m, 1H), 4.58 (d, J=4.8 Hz, 2H), 4.24 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.

4.8 (d, $J=6.0$ Hz, 6H), 1.10 (t, $J=6.8$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 433.1 (MH^+); $t_R=1.63$ (方法A).

【0437】

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

【化280】



10

実施例29に記載の同じ手順を用いて、5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン及び6-(トリフルオロメチル)ピコリンアルデヒドから製造された。

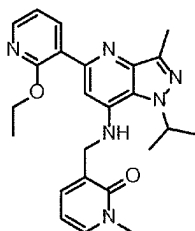
1H NMR (クロロホルム- d , 400 MHz): δ 8.27 (dd, $J=2.0, 7.2$ Hz, 1H), 8.18 (dd, $J=4.8, 2.0$ Hz, 1H), 8.00-7.95 (m, 1H), 7.71 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.04 (dd, $J=7.2, 4.8$ Hz, 1H), 6.68 (brs, 1H), 5.19-5.16 (m, 1H), 4.70 (d, $J=3.6$ Hz, 2H), 4.49 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.67 (s, 3H), 1.71 (d, $J=6.4$ Hz, 6H), 1.44 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 471 (MH^+); $t_R=2.34$ (方法A).

20

【0438】

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

【化281】



40

実施例29に記載の同じ手順を用いて、5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン及び1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルバルデヒドから製造された。

1H NMR (クロロホルム- d , 400 MHz): δ 8.31-8.24 (m, 1H), 8.19-8.17 (m, 1H), 7.50-7.42 (m, 1H), 7.30-7.28 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.05-7.02 (m, 1H), 6.21-6.17 (m, 1H), 5.06-4.95 (m, 1H), 4.51-4.45 (m, 4H), 3.59 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 1.64 (d, $J=6.8$ Hz, 6H), 1.40 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 433 (MH^+); $t_R=1.63$ (方法A).

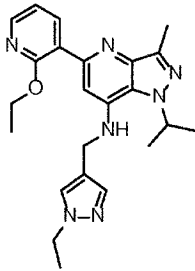
50

⁺) ; t_R = 1.93 (方法C) .

【0439】

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

【化282】



10

実施例29に記載の同じ手順を用いて、5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン及び1-エチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドから製造された。

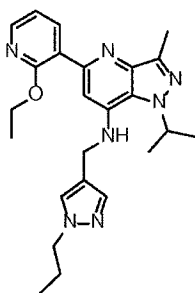
¹H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) : δ 8.28 (dd, J = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.03 (dd, J = 7.6, 5.2 Hz, 1H), 4.77-4.50 (m, 1H), 4.52-4.45 (m, 3H), 4.39 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.2 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.59 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.52 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.40 (t, J = 6.8 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 420.1 (MH⁺) ; t_R = 2.13 (方法F) .

20

【0440】

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

【化283】



30

実施例29に記載の同じ手順を用いて、5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン及び1-プロピル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドから製造された。

¹H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) : δ 8.27 (dd, J = 2.0, 7.2 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 2.0, 5.2 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.03 (dd, J = 4.8, 7.2 Hz, 1H), 4.77-4.74 (m, 1H), 4.48 (q, J = 7.2 Hz, 3H), 4.39 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 4.09 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.94-1.88 (m, 2H), 1.59 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.4 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 0.93 (t, J = 7.2 Hz

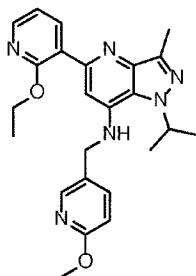
40

50

z, 3 H). LC-MS (m/z) 434.1 (MH⁺); t_R=1.89 (方法A).
【0441】

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

【化284】



10

実施例29に記載の同じ手順を用いて、5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン及び6-メトキシニコチンアルデヒドから製造された。

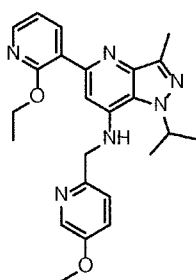
¹H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz): δ 8.30-8.24 (m, 2H), 8.20-8.15 (m, 1H), 7.67 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.04-7.01 (m, 1H), 6.80 (d, J=8.0 Hz, 1H), 4.80 (dd, J=4.8, 6.4 Hz, 1H), 4.65 (br s, 1H), 4.49-4.42 (m, 4H), 3.96 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 1.59 (d, J=4.8 Hz, 6H), 1.40-1.34 (m, 3H). LC-MS (m/z) 433.1 (MH⁺); t_R=2.33 (方法F).

20

【0442】

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

【化285】



30

実施例29に記載の同じ手順を用いて、5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン及び5-メトキシピコリンアルデヒドから製造された。

¹H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz): δ 8.33 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.26 (dd, J=2.0, 7.6 Hz, 1H), 8.18 (dd, J=2.0, 4.8 Hz, 1H), 7.31-7.28 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.03 (dd, J=7.2, 7.6 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.11-5.05 (m, 1H), 4.56 (d, J=4.4 Hz, 2H), 4.48 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 1.69 (d, J=7.2 Hz, 6H), 1.42 (t, J=7.2 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 433.1 (MH⁺); t_R=2.14 (方法A).

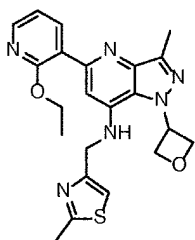
40

50

【0443】

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

【化286】



10

実施例1に記載の同じ手順を用いて、5,7-ジブromo-3-メチル-1-(オキセタン-3-イル)ピラゾロ[4,3-b]ピリジン、(2-エトキシ-3-ピリジル)ボロン酸及び(2-メチルチアゾール-4-イル)メタンアミンから製造された。

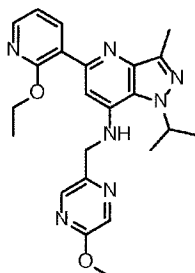
^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) δ 8.26 (dd, $J=1.6, 7.2$ Hz, 1H), 8.18 (dd, $J=2.0, 4.8$ Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.05-7.02 (m, 2H), 5.94-5.85 (m, 2H), 5.28-5.25 (m, 2H), 5.20-5.16 (m, 2H), 4.57 (d, $J=5.2$ Hz, 2H), 4.46 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 1.39 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 437.4 (MH^+); $t_R=0.46$ 分 (方法E)。

20

【0444】

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

【化287】



30

実施例29に記載の同じ手順を用いて、5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン及び5-メトキシピラジン-2-カルバルデヒドから製造された。

40

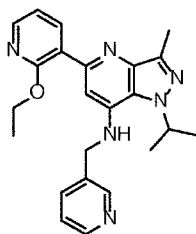
^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d,) : δ 8.24-8.28 (m, 2H), 8.16-8.23 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.04 (brt, $J=5.84$ Hz, 1H), 5.80 (brs, 1H), 4.93-5.06 (m, 1H), 4.60 (brd, $J=3.75$ Hz, 2H), 4.48 (q, $J=6.69$ Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 1.66 (brd, $J=6.39$ Hz, 6H), 1.41 (t, $J=6.95$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 434.1 (MH^+); $t_R=1.99$ (方法A)。

【0445】

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

50

【化 2 8 8】



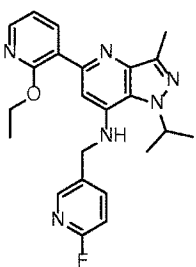
実施例 29 に記載の同じ手順を用いて、5-（2-エトキシピリジン-3-イル）-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン及びニコチンアルデヒドから製造された。

^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) : δ = 8.73 (s, 1H), 8.61 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.16 (dd, J = 1.6, 4.4 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.36-7.33 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.01 (dd, J = 4.8, 7.6 Hz, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.60 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.40 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.62 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 403.1 (MH^+) ; t_R = 1.41 (方法 A) .

【0446】

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

【化 2 8 9】



実施例 29 に記載の同じ手順を用いて、5-（2-エトキシピリジン-3-イル）-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン及び6-フルオロニコチンアルデヒドから製造された。

^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) : δ 8.33 (s, 1H), 8.26-8.24 (m, 1H), 8.18-8.17 (m, 1H), 7.88-7.86 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.04-6.98 (m, 2H), 4.83-4.82 (m, 1H), 4.74-4.72 (m, 1H), 4.59-4.58 (m, 2H), 4.41 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.63 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.31 (t, J = 6.8 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 421 (MH^+) ; t_R = 1.89 (方法 A) .

【0447】

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

10

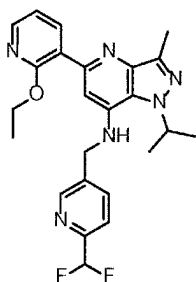
20

30

40

50

【化 290】



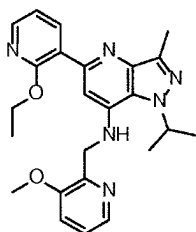
実施例 29 に記載の同じ手順を用いて、5-（2-エトキシピリジン-3-イル）-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン及び6-（ジフルオロメチル）ニコチンアルデヒドから製造された。

^1H NMR（クロロホルム-d, 400 MHz）: δ 8.76 (s, 1H), 8.24 (dd, $J=7.2, 2.0$ Hz, 1H), 8.16 (dd, $J=5.2, 2.0$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J=8.0$, 1H), 7.68 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.01 (dd, $J=7.2, 4.8$ Hz, 1H), 6.67 (t, $J=55.2$ Hz, 1H), 4.87-4.83 (m, 2H), 4.68 (d, $J=5.2$ Hz, 2H), 4.35 (q, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.65 (d, $J=6.8$ Hz, 6H), 1.24 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 453.1 (MH^+); $t_R=1.92$ (方法 A).

【0448】

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

【化 291】



実施例 29 に記載の同じ手順を用いて、5-（2-エトキシピリジン-3-イル）-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン及び3-メトキシピコリンアルデヒドから製造された。

^1H NMR（クロロホルム-d, 400 MHz）: δ 8.33 (dd, $J=2.0, 7.2$ Hz, 1H), 8.23 (dd, $J=1.2, 4.8$ Hz, 1H), 8.19 (dd, $J=2.0, 5.2$ Hz, 1H), 7.28-7.30 (m, 2H), 7.22-7.24 (m, 1H), 7.04 (dd, $J=4.8, 7.2$ Hz, 1H), 6.96 (br s, 1H), 5.12-5.21 (m, 1H), 4.57 (d, $J=4.0$ Hz, 2H), 4.52 (q, $J=6.8$ Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 1.72 (d, $J=6.4$ Hz, 6H), 1.51 (t, $J=7.0$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 433.1 (MH^+); $t_R=2.08$ (方法 A).

【0449】

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

10

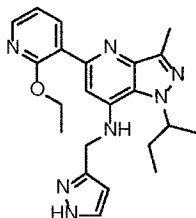
20

30

40

50

【化 2 9 2】



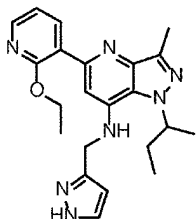
実施例 29 に記載の同じ手順を用いて、1-（sec-ブチル）-5-（2-エトキシ
ピリジン-3-イル）-3-メチル-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミ
ン、鏡像異性体 1 及び 1H-ピラゾール-3-カルバルデヒドから製造された。

^1H NMR（クロロホルム-d, 400 MHz）: δ 8.26 (dd, $J=2.0$, 7.6 Hz, 1H), 8.18 (dd, $J=2.0$, 4.2 Hz, 1H), 7.60 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.03 (dd, $J=4.8$, 7.2 Hz, 1H), 6.36 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 5.29 (br. s, 1H), 4.64-4.60 (m, 1H), 4.57 (d, $J=4.8$ Hz, 2H), 4.48 (q, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.22-2.14 (m, 1H), 1.90-1.85 (m, 1H), 1.61 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 1.43 (t, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.89 (t, $J=7.6$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 406.1 (MH^+); $t_R=2.25$ (方法 A).

【0450】

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

【化 2 9 3】



実施例 29 に記載の同じ手順を用いて、1-（sec-ブチル）-5-（2-エトキシ
ピリジン-3-イル）-3-メチル-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミ
ン、鏡像異性体 2 及び 1H-ピラゾール-3-カルバルデヒドから製造された。

^1H NMR（クロロホルム-d, 400 MHz）: δ 8.26 (dd, $J=2.0$, 7.2 Hz, 1H), 8.18 (dd, $J=2.0$, 4.2 Hz, 1H), 7.60 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.03 (dd, $J=4.8$, 7.2 Hz, 1H), 6.36 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 5.28 (br. s, 1H), 4.64-4.60 (m, 1H), 4.57 (d, $J=4.8$ Hz, 2H), 4.48 (q, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.22-2.14 (m, 1H), 1.92-1.86 (m, 1H), 1.62 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.43 (t, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.89 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 406.1 (MH^+); $t_R=2.22$ (方法 A).

【0451】

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

10

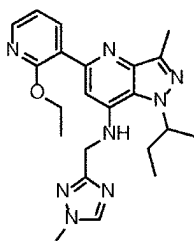
20

30

40

50

【化 2 9 4】



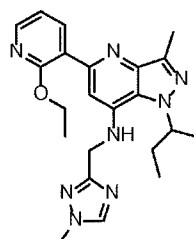
実施例 29 に記載の同じ手順を用いて、1-（sec-ブチル）-5-（2-エトキシピリジン-3-イル）-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン、鏡像異性体 1 及び 1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルバルデヒドから製造された。

^1H NMR（クロロホルム-d, 400 MHz）: δ 8.27 (dd, $J=2.0, 7.2$ Hz, 1H), 8.18 (dd, $J=2.0, 5.2$ Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.03 (dd, $J=4.8, 7.2$ Hz, 1H), 5.49 (br. s, 1H), 4.69-4.65 (m, 1H), 4.57 (d, $J=4.8$ Hz, 2H), 4.49 (q, $J=6.8$ Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.21-2.16 (m, 1H), 1.94-1.91 (m, 1H), 1.64 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 1.45 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.93 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 421.1 (MH^+); $t_R = 2.26$ (方法 C)。

【0 4 5 2】

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

【化 2 9 5】



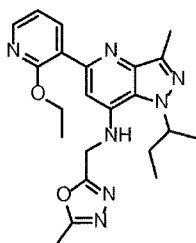
実施例 29 に記載の同じ手順を用いて、1-（sec-ブチル）-5-（2-エトキシピリジン-3-イル）-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン、鏡像異性体 2 及び 1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルバルデヒドから製造された。

^1H NMR（クロロホルム-d, 400 MHz）: δ 8.26 (dd, $J=2.0, 7.2$ Hz, 1H), 8.18 (dd, $J=2.0, 5.2$ Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.03 (dd, $J=4.8, 7.2$ Hz, 1H), 5.49 (br. s, 1H), 4.68-4.65 (m, 1H), 4.57 (d, $J=4.8$ Hz, 2H), 4.49 (q, $J=6.8$ Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.21-2.16 (m, 1H), 1.94-1.89 (m, 1H), 1.64 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.45 (t, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.93 (t, $J=7.6$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 421.1 (MH^+); $t_R = 2.29$ (方法 C)。

【0 4 5 3】

実施例 123: 5-（2-エトキシ-3-ピリジル）-3-メチル-N-〔（5-メチル

ー１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）メチル］－１－〔１－メチルプロピル〕ピラゾロ〔４，３－ｂ〕ピリジン－７－アミン、鏡像異性体１
【化２９６】



10

実施例２９に記載の同じ手順を用いて、１－（ｓｅｃ－ブチル）－５－（２－エトキシピリジン－３－イル）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｂ〕ピリジン－７－アミン、鏡像異性体１及び５－メチル－１，３，４－オキサジアゾール－２－カルバルデヒドから製造された。

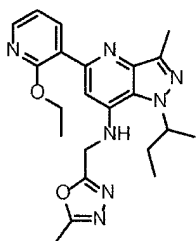
^1H NMR（クロロホルム－*d*，４００MHz）： δ ８．３０－８．２８（*m*，１H），８．２１－８．２０（*m*，１H），７．２５（*s*，１H），７．０６－７．０１（*m*，１H），５．２８－５．２０（*m*，１H），４．７６－４．６４（*m*，３H），４．５１（*q*，*J*＝７．２Hz，２H），２．６６（*s*，３H），２．５８（*s*，３H），２．２３－２．１８（*m*，１H），１．９４－１．９１（*m*，１H），１．６５（*d*，*J*＝６．４Hz，３H），１．４５（*t*，*J*＝６．８Hz，３H），０．９１（*t*，*J*＝７．２Hz，３H）。LC－MS（*m/z*）４２２．１（ MH^+ ）；*t*_R＝２．２２（方法Ｃ）。

20

【０４５４】

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

【化２９７】



30

実施例２９に記載の同じ手順を用いて、１－（ｓｅｃ－ブチル）－５－（２－エトキシピリジン－３－イル）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｂ〕ピリジン－７－アミン、鏡像異性体２及び５－メチル－１，３，４－オキサジアゾール－２－カルバルデヒドから製造された。

^1H NMR（クロロホルム－*d*，４００MHz）： δ ８．３０－８．２８（*m*，１H），８．２０－８．１９（*m*，１H），７．２５（*s*，１H），７．０６－７．０２（*m*，１H），５．２０－５．１８（*m*，１H），４．７３－４．７１（*m*，２H），４．６３－４．６１（*m*，１H），４．５１（*q*，*J*＝７．２Hz，２H），２．６６（*s*，３H），２．５８（*s*，３H），２．２３－２．１６（*m*，１H），１．９４－１．９０（*m*，１H），１．６５（*d*，*J*＝６．４Hz，３H），１．４４（*t*，*J*＝６．８Hz，３H），０．９１（*t*，*J*＝７．２Hz，３H）。LC－MS（*m/z*）４２２．１（ MH^+ ）；*t*_R＝２．１７（方法Ｃ）。

40

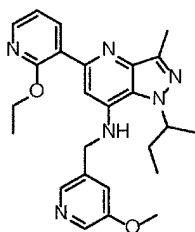
【０４５５】

実施例１２５：５－（２－エトキシ－３－ピリジル）－*N*－〔（５－メトキシ－３－ピリジル）メチル］－３－メチル－１－〔１－メチルプロピル〕ピラゾロ〔４，３－ｂ〕ピリ

50

ジン-7-アミン、鏡像異性体2

【化298】



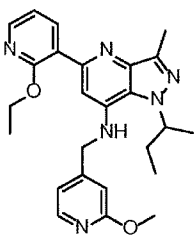
実施例29に記載の同じ手順を用いて、1-(sec-ブチル)-5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン、鏡像異性体2及び5-メトキシニコチンアルデヒドから製造された。

^1H NMR (DMSO- d_6 400 MHz) : δ = 8.21 (s, 1H), 8.16 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.12-8.09 (m, 1H), 7.33-7.32 (m, 1H), 7.05-7.02 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.96-4.93 (m, 1H), 4.57-4.56 (m, 2H), 4.25-4.20 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.98-1.74 (m, 2H), 1.48 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.08 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.73 (t, J = 7.6 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 447.1 (MH^+); t_R = 1.62 (方法A).

【0456】

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

【化299】



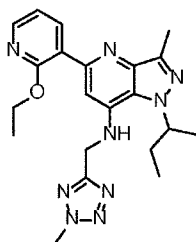
実施例29に記載の同じ手順を用いて、1-(sec-ブチル)-5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン、鏡像異性体2及び5-メトキシニコチンアルデヒドから製造された。

^1H NMR (クロロホルム- d , 400 MHz) : δ = 8.24 (dd, J = 2.0, 7.6 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.15 (dd, J = 1.6, 4.8 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.00 (dd, J = 5.2, 7.6 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.80 (brs, 1H), 4.55 (d, J = 5.6 Hz, 3H), 4.35 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.26-2.15 (m, 1H), 1.95-1.85 (m, 1H), 1.64 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.25 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 0.90 (t, J = 7.6 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 447.1 (MH^+); t_R = 1.96 (方法A).

【0457】

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

【化 3 0 0】



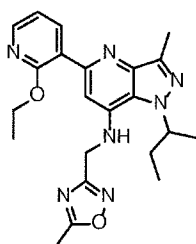
実施例 29 に記載の同じ手順を用いて、1-(sec-ブチル)-5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン、鏡像異性体 2 及び 2-メチル-2H-テトラゾール-5-カルバルデヒドから製造された。

^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) : δ 8.28 (dd, $J=7.6, 2.0$ Hz, 1H), 8.18 (dd, $J=5.2, 2.0$ Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.05-7.02 (m, 1H), 5.31-5.28 (m, 1H), 4.79 (d, $J=5.2$ Hz, 2H), 4.67-4.62 (m, 1H), 4.50 (q, $J=6.8$ Hz, 2H), 4.39 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.24-2.17 (m, 1H), 1.95-1.88 (m, 1H), 1.65 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.45 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.92 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 422.1 (MH^+); $t_R=2.03$ (方法 C).

【0458】

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

【化 3 0 1】



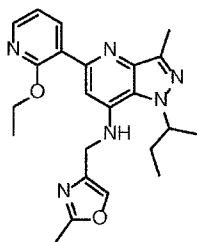
実施例 29 に記載の同じ手順を用いて、1-(sec-ブチル)-5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン、鏡像異性体 2 及び 5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルバルデヒドから製造された。

^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) : δ 8.26 (dd, $J=2.0, 7.2$ Hz, 1H), 8.18 (dd, $J=2.0, 4.2$ Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.03 (dd, $J=4.4, 7.2$ Hz, 1H), 5.17 (br. s, 1H), 4.65-4.60 (m, 3H), 4.50 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.23-2.16 (m, 1H), 1.93-1.90 (m, 1H), 1.64 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 1.44 (t, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.92 (t, $J=7.6$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 422.1 (MH^+); $t_R=2.05$ (方法 C).

【0459】

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

【化 3 0 2】



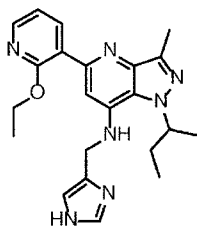
実施例 29 に記載の同じ手順を用いて、1-（sec-ブチル）-5-（2-エトキシ
ピリジン-3-イル）-3-メチル-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミ
ン、鏡像異性体 2 及び 2-メチルオキサゾール-4-カルバルデヒドから製造された。

^1H NMR（クロロホルム-d, 400 MHz）: δ = 8.27 (dd, J = 2.0, 7.2 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 2.0, 5.2 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.03 (dd, J = 4.8, 7.2 Hz, 1H), 5.11-4.91 (m, 1H), 4.61-4.55 (m, 1H), 4.48 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.40 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.21-2.14 (m, 1H), 1.92-1.85 (m, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.89 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 421.1 (MH^+); t_R = 1.9 (方法 A).

【0460】

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

【化 3 0 3】



実施例 29 に記載の同じ手順を用いて、1-（sec-ブチル）-5-（2-エトキシ
ピリジン-3-イル）-3-メチル-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミ
ン、鏡像異性体 2 及び 1H-イミダゾール-4-カルバルデヒドから製造された。

^1H NMR（クロロホルム-d, 400 MHz）: δ = 8.25 (dd, J = 2.0, 7.2 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 2.0, 4.8 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.02-7.00 (m, 1H), 5.57-5.08 (m, 1H), 4.63-4.60 (m, 1H), 4.50-4.51 (m, 4H), 2.64 (s, 3H), 2.18-2.12 (m, 1H), 1.90-1.85 (m, 1H), 1.61 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.41 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.87 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 406.1 (MH^+); t_R = 1.35 (方法 A).

【0461】

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

10

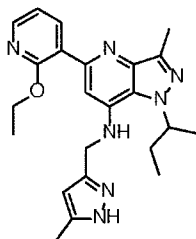
20

30

40

50

【化 3 0 4】



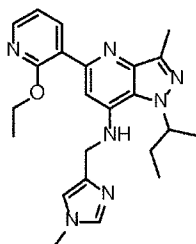
実施例 29 に記載の同じ手順を用いて、1-（sec-ブチル）-5-（2-エトキシピリジン-3-イル）-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン、鏡像異性体 2 及び 5-メチル-1H-ピラゾール-3-カルバルデヒドから製造された。

^1H NMR（クロロホルム-d, 400 MHz）: δ = 8.27 (dd, J = 2.0, 7.2 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 2.0, 4.8 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.04-7.01 (m, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.28 (brs, 1H), 4.61-4.58 (m, 1H), 4.51-4.46 (m, 4H), 2.65 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.21-2.14 (m, 1H), 1.91-1.85 (m, 1H), 1.62 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.43 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 0.89 (t, J = 7.6 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 420.1 (MH^+); t_R = 1.85 (方法 A).

【0462】

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

【化 3 0 5】



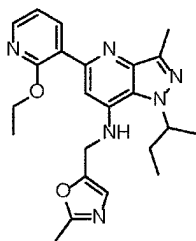
実施例 29 に記載の同じ手順を用いて、1-（sec-ブチル）-5-（2-エトキシピリジン-3-イル）-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン、鏡像異性体 2 及び 1-メチル-1H-イミダゾール-4-カルバルデヒドから製造された。

^1H NMR（クロロホルム-d, 400 MHz）: δ = 8.28 (dd, J = 2.0, 7.6 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 2.0, 4.8 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.04-7.01 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.25 (brs, 1H), 4.61-4.58 (m, 1H), 4.48 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 4.42 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.18-2.13 (m, 1H), 1.89-1.85 (m, 1H), 1.60 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.42 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 0.88 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 420.1 (MH^+); t_R = 1.38 (方法 A).

【0463】

実施例 133: 5-（2-エトキシ-3-ピリジル）-3-メチル-N-〔（2-メチルオキサゾール-5-イル）メチル〕-1-〔1-メチルプロピル〕ピラゾロ[4,3-b]

〕ピリジン-7-アミン、鏡像異性体2
【化306】



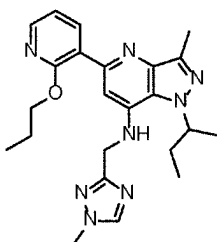
実施例29に記載の同じ手順を用いて、1-(sec-ブチル)-5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン、鏡像異性体2及び2-メチルオキサゾール-5-カルバルデヒドから製造された。

^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) : δ = 8.27 (dd, J = 2.0, 7.6 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 2.0, 4.8 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.03 (dd, J = 4.8, 7.6 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.62 (brd, J = 4.8 Hz, 1H), 4.55-4.46 (m, 5H), 2.65 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.21-2.13 (m, 1H), 1.91-1.84 (m, 1H), 1.62 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.41 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 0.87 (t, J = 7.6 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 421.1 (MH^+); t_R = 1.81 (方法A).

【0464】

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

【化307】



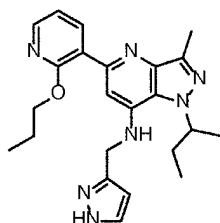
実施例29に記載の同じ手順を用いて、1-(sec-ブチル)-5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン、鏡像異性体2及び1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルバルデヒドから製造された。

^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) : δ 8.27-8.25 (m, 1H), 8.19-8.17 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.04-7.01 (m, 1H), 5.50-5.48 (m, 1H), 4.71-4.66 (m, 1H), 4.56 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 4.39 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.24-2.18 (m, 1H), 1.91-1.83 (m, 3H), 1.65 (d, J = 3.2 Hz, 3H), 1.06 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.94 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 435.1 (MH^+); t_R = 2.05 (方法C).

【0465】

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

【化 3 0 8】



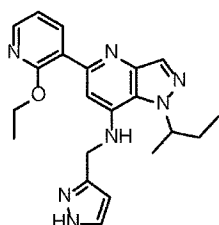
実施例 29 に記載の同じ手順を用いて、1-（sec-ブチル）-5-（2-エトキシ
ピリジン-3-イル）-3-メチル-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン、鏡像異性体 2 及び 1H-ピラゾール-3-カルバルデヒドから製造された。

^1H NMR（クロロホルム-d, 400 MHz）: δ 12.66 (s, 1H), 8.16-8.11 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.10-7.06 (m, 2H), 6.71 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 6.15-6.14 (m, 1H), 4.93-4.91 (m, 1H), 4.50 (d, $J=5.6$ Hz, 2H), 4.26 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.00-1.92 (m, 1H), 1.76-1.67 (m, 3H), 1.47 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 0.94 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 420.1 (MH^+); $t_R=2.1$ (方法 C).

【0466】

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

【化 3 0 9】



実施例 29 に記載の同じ手順を用いて、1-（sec-ブチル）-5-（2-エトキシ
ピリジン-3-イル）-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン、鏡像異性
体 1 及び 1H-ピラゾール-3-カルバルデヒドから製造された。

^1H NMR（クロロホルム-d, 400 MHz）: δ 8.24-8.19 (m, 3H), 7.62 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.04-7.01 (m, 1H), 6.37 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 5.45 (s, 1H), 4.71-4.67 (m, 1H), 4.59 (d, $J=4.8$ Hz, 2H), 4.49 (q, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.25-2.18 (m, 1H), 1.94-1.90 (m, 1H), 1.66 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 1.44 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.9 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). SFC: $t_R=4.729$ 分, $ee\%=97.49\%$. LC-MS (m/z) 392 (MH^+); $t_R=2.23$ (方法 A).

【0467】

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

10

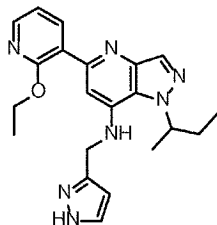
20

30

40

50

【化 3 1 0】



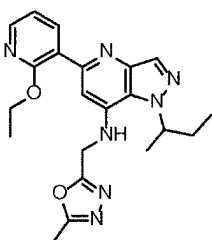
実施例 29 に記載の同じ手順を用いて、1-(sec-ブチル)-5-(2-エトキシ
ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン、鏡像異性
体 2 及び 1H-ピラゾール-3-カルバルデヒドから製造された。

^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) : δ 8.24-8.18 (m, 3H),
7.61 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.04-7.01
(m, 1H), 6.37 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 5.44 (s, 1H), 4.7
1-4.67 (m, 1H), 4.59 (d, $J=4.8$ Hz, 2H), 4.49 (q, J
=6.8 Hz, 2H), 2.25-2.18 (m, 1H), 1.96-1.90 (m, 1
H), 1.66 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.43 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)
, 0.9 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). SFC : $t_R=4.453$ 分, ee%=94.
84%. LC-MS (m/z) 392.1 (MH^+) ; $t_R=2.23$ (方法 A) .

【0468】

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

【化 3 1 1】



実施例 29 に記載の同じ手順を用いて、1-(sec-ブチル)-5-(2-エトキシ
ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン、鏡像異性
体 1 及び 5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルバルデヒドから製造され
た。

^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) : δ 8.24-8.20 (m, 3H),
7.25 (s, 1H), 7.03 (dd, $J=4.8, 7.2$ Hz, 1H), 5.37
(brs, 1H), 4.73-4.69 (m, 3H), 4.51 (q, $J=7.2$ Hz,
2H), 2.58 (s, 3H), 2.27-2.19 (m, 1H), 1.97-1.93
(m, 1H), 1.68 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 1.44 (t, $J=7.2$ Hz,
3H), 0.92 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). SFC-MS : $t_R=4.24$ 分,
ee%=98.70%. LC-MS (m/z) 408 (MH^+) ; $t_R=2.4$ (方法 C)
).

【0469】

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

10

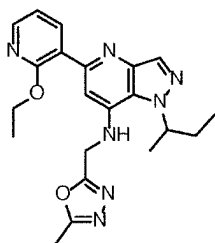
20

30

40

50

【化 3 1 2】



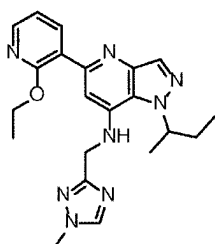
実施例 29 に記載の同じ手順を用いて、1-(sec-ブチル)-5-(2-エトキシ
ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン、鏡像異性
体 2 及び 5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルバルデヒドから製造され
た。

^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) : δ 8.25-8.20 (m, 3H)
 , 7.25 (s, 1H) , 7.03 (dd, $J=4.8, 7.2$ Hz, 1H) , 5.31
 (brs, 1H) , 4.73-4.68 (m, 3H) , 4.51 (q, $J=7.2$ Hz,
 2H) , 2.59 (s, 3H) , 2.27-2.20 (m, 1H) , 1.97-1.94
 (m, 1H) , 1.68 (d, $J=6.4$ Hz, 3H) , 1.45 (t, $J=7.2$ Hz
 , 3H) , 0.92 (t, $J=7.2$ Hz, 3H) . SFC-MS : $t_R=3.997$ 分
 , ee% = 97.68% . LC-MS (m/z) 408.1 (MH^+) ; $t_R=2.4$ (20
 方法 C) .

【0470】

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

【化 3 1 3】



実施例 29 に記載の同じ手順を用いて、1-(sec-ブチル)-5-(2-エトキシ
ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン、鏡像異性
体 1 及び 1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルバルデヒドから製造さ
れた。

^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) : δ 8.25-8.19 (m, 3H)
 , 8.07 (s, 1H) , 7.23 (s, 1H) , 7.03 (dd, $J=4.8, 7.2$
 Hz, 1H) , 5.61 (brs, 1H) , 4.79-4.74 (m, 1H) , 4.59
 (d, $J=4.8$ Hz, 2H) , 4.50 (q, $J=7.2$ Hz, 2H) , 3.96 (s
 , 3H) , 2.27-2.22 (m, 1H) , 1.98-1.93 (m, 1H) , 1.6
 8 (d, $J=6.8$ Hz, 3H) , 1.46 (t, $J=7.2$ Hz, 3H) , 0.95 (40
 t, $J=7.2$ Hz, 3H) . SFC-MS : $t_R=4.97$ 分, ee% = 98.60%
 . LC-MS (m/z) 407 (MH^+) ; $t_R=2.44$ (方法 C) .

【0471】

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

10

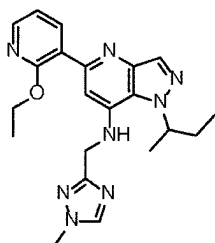
20

30

40

50

【化 3 1 4】



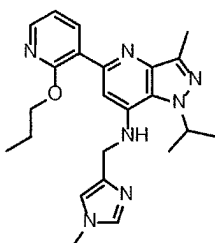
実施例 29 に記載の同じ手順を用いて、1-(sec-ブチル)-5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン、鏡像異性体 2 及び 1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルバルデヒドから製造された。

^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) : δ 8.24-8.19 (m, 3H), 8.07 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.03 (dd, $J=4.8, 7.2$ Hz, 1H), 5.60 (brs, 1H), 4.78-4.73 (m, 1H), 4.59 (d, $J=4.8$ Hz, 2H), 4.50 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.27-2.22 (m, 1H), 1.98-1.93 (m, 1H), 1.68 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.46 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.95 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). SFC-MS : $t_R=4.66$ 分, ee%=96.90%. LC-MS (m/z) 407.1 (MH^+) ; $t_R=2.44$ (方法 C)。

【0472】

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

【化 3 1 5】



実施例 29 に記載の同じ手順を用いて、1-イソプロピル-3-メチル-5-(2-プロポキシピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン及び 1-メチル-1H-イミダゾール-4-カルバルデヒドから製造された。

^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) : δ 8.28-8.26 (m, 1H), 8.20-8.18 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.05-7.02 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.43 (brs, 1H), 4.94-4.90 (m, 1H), 4.45-4.44 (m, 2H), 4.38 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 1.87-1.78 (m, 2H), 1.62 (d, $J=6.8$ Hz, 6H), 1.05 (t, $J=7.6$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 420.1 (MH^+) ; $t_R=1.75$ (方法 C)。

【0473】

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

10

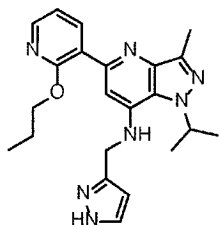
20

30

40

50

【化 3 1 6】



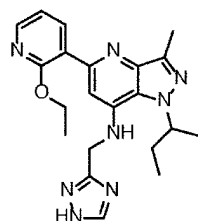
実施例 29 に記載の同じ手順を用いて、1-イソプロピル-3-メチル-5-(2-プロポキシピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン及び1H-ピラゾール-3-カルバルデヒドから製造された。

^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz): δ 8.25-8.23 (m, 1H), 8.19-8.17 (m, 1H), 7.61 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.05-7.01 (m, 1H), 6.36 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 5.40 (brs, 1H), 4.96-4.90 (m, 1H), 4.58 (d, $J=2.4$ Hz, 2H), 4.38 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.86-1.82 (m, 2H), 1.64 (d, $J=3.2$ Hz, 6H), 1.05 (t, $J=7.6$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 406.1 (MH^+); $t_R=1.83$ (方法 A).

【0474】

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

【化 3 1 7】



実施例 29 に記載の同じ手順を用いて、続いて TFA で脱保護して、1-(sec-ブチル)-5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン、鏡像異性体 2 及び 1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルバルデヒドから製造された。

^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz): δ 11.58 (brs, 1H), 8.25 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.23-8.17 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.01 (dd, $J=4.8, 7.2$ Hz, 1H), 5.51 (brs, 1H), 4.69-4.66 (m, 3H), 4.48 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.22-2.16 (m, 1H), 1.93-1.89 (m, 1H), 1.64 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.42 (t, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.91 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 407.1 (MH^+); $t_R=1.91$ (方法 C) $[\alpha]_D^{20} -3.40$ ($c=1.0$, DCM).

【0475】

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

10

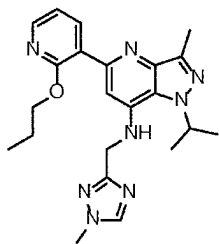
20

30

40

50

【化 3 1 8】



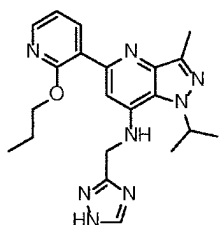
実施例 29 に記載の同じ手順を用いて、1-イソプロピル-3-メチル-5-(2-プロポキシピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン及び1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルバルデヒドから製造された。

^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) : δ = 8.26–8.23 (m, 1H), 8.19–8.17 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.04–7.01 (m, 1H), 5.52–5.51 (m, 1H), 5.01–4.95 (m, 1H), 4.57 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.38 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 1.90–1.81 (m, 2H), 1.66 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.05 (t, J = 7.6 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 421.1 (MH^+); t_R = 2.1 (方法 B).

【0476】

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

【化 3 1 9】



実施例 29 に記載の同じ手順を用いて、続いて TFA で脱保護して、1-イソプロピル-3-メチル-5-(2-プロポキシピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン及び1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルバルデヒドから製造された。

^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) : δ 8.20–8.17 (m, 2H), 8.14 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.03 (dd, J = 4.2, 7.6 Hz, 1H), 5.59 (brs, 1H), 5.00–4.94 (m, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.36 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.85–1.76 (m, 2H), 1.65 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.01 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 407.1 (MH^+); t_R = 1.91 (方法 C).

【0477】

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

10

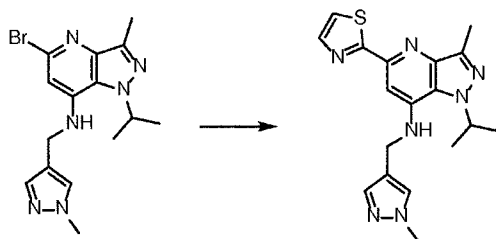
20

30

40

50

【化 3 2 0】



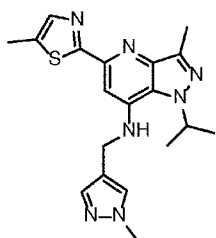
DMF (2 mL) 中の 5-ブロモ-1-イソプロピル-3-メチル-N-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン (50 mg、0.14 mmol) の溶液に 2-(トリブチルスタンニル)チアゾール (103 mg、0.28 mmol) 及び Pd(PPh₃)₄ (16 mg、0.013 mmol) を添加した。その混合物を N₂ で通気し、80℃で2時間加熱した。混合物を室温に冷却した。酢酸エチル (20 mL) 及び水 (10 mL) を添加した。有機層を水 (10 mL×2)、ブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を分取 TLC (SiO₂、酢酸エチル) によって精製し、1-イソプロピル-3-メチル-N-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-5-(チアゾール-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン (10 mg) を得た。

¹H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) : δ 7.88 (d, J=3.2 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.46 (s, 2H), 7.40 (d, J=3.2 Hz, 1H), 4.75-4.68 (m, 1H), 4.54 (brs, 1H), 4.46 (d, J=4.8 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 1.58 (d, J=6.8 Hz, 6H). LC-MS (m/z) 368 (MH⁺); t_R=1.91 (方法 C)。

【0478】

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

【化 3 2 1】



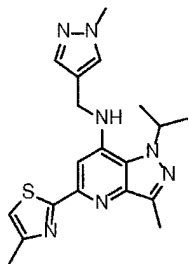
実施例 147 に記載の同じ手順を用いて、5-ブロモ-1-イソプロピル-3-メチル-N-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン及び 5-メチル-2-(トリブチルスタンニル)チアゾールから製造された。

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 7.62 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.86 (t, J=5.6 Hz, 1H), 5.16 (m, 1H), 4.41 (d, J=5.5 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.44 (d, J=6.3 Hz, 6H). LC-MS (m/z) 382.3 (MH⁺); t_R=0.51 (方法 D)。

【0479】

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

【化322】



10

実施例 147に記載の同じ手順を用いて、5-ブロモ-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン及び4-メチル-2-(トリブチルスタンニル)チアゾールから製造された。

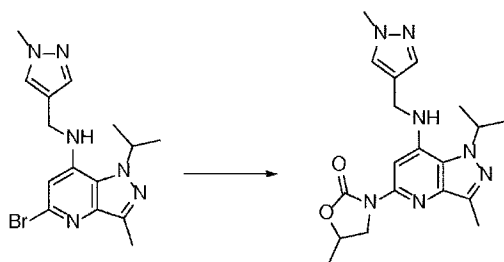
^1H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 7.60 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.73 (m, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.59 (d, $J=6.4$ Hz, 6H). LC-MS (m/z) 382.4 (MH^+); $t_R=0.51$ (方法D).

20

【0480】

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

【化323】



30

ジオキサン (2 mL) 中の 5-ブロモ-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン (20 mg、0.06 mmol)、5-メチルオキサゾリジン-2-オン (7 mg、0.07 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (5 mg、0.006 mmol)、キサントホス (10 mg、0.02 mmol)、 Cs_2CO_3 (25 mg、0.08 mmol) の混合物を 85°C で 12 時間攪拌した。混合物を濃縮して、残留物を得た。残留物を分取 HPLC によって精製して、3-[1-イソプロピル-3-メチル-7-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチルアミノ]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル]-5-メチル-オキサゾリジン-2-オン (15 mg) を得た。

40

^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz): $\delta=7.59$ (s, 1H), 7.55 (s, 2H), 4.80 (br d, $J=6.8$ Hz, 1H), 4.74-4.64 (m, 1H), 4.63-4.56 (m, 1H), 4.47 (dd, $J=8.4, 10.4$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J=5.0$ Hz, 2H), 3.98-3.93 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.55 (d, $J=6.3$ Hz, 6H). LC-MS (m/z) 384.1 (MH^+); $t_R=1.9$

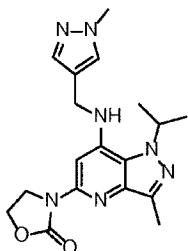
50

(方法C) .

【0481】

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

【化324】



10

実施例150に記載の同じ手順を用いて、5-ブロモ-1-イソプロピル-3-メチル-N-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン及びオキサゾリジン-2-オンから製造された。

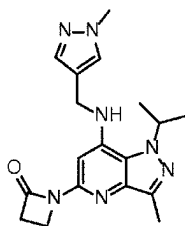
^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 7.65 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.78 (t, $J=5.7$ Hz, 1H), 5.09 (m, 1H), 4.41 (m, 2H), 4.28 (d, $J=5.6$ Hz, 2H), 4.19 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.40 (d, $J=6.3$ Hz, 6H). LC-MS (m/z) 370.2 (MH^+); $t_R=1.51$ (方法J).

20

【0482】

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

【化325】



30

実施例150に記載の同じ手順を用いて、5-ブロモ-1-イソプロピル-3-メチル-N-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン及びアゼチジン-2-オンから製造された。

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 7.64 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.81 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 5.07 (m, 1H), 4.27 (d, $J=5.5$ Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 3.04 (t, $J=4.5$ Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.40 (d, $J=6.3$ Hz, 6H). LC-MS (m/z) 354.2 (MH^+); $t_R=1.46$ (方法K).

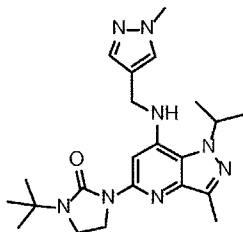
40

【0483】

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

50

【化 3 2 6】



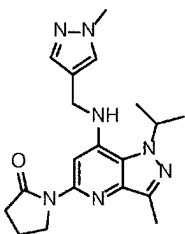
実施例 150 に記載の同じ手順を用いて、5-ブロモ-1-イソプロピル-3-メチル-N-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン及び1-(t-ブチル)イミダゾリジン-2-オンから製造された。

^1H NMR (500 MHz, (クロロホルム-d)) δ 7.71 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.52 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 5.10-4.94 (m, 1H), 4.25 (d, $J=5.6$ Hz, 2H), 3.91-3.82 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.44 (t, $J=7.9$ Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.48-1.23 (m, 15H). LC-MS (m/z) 425.2 (MH^+); $t_R=1.64$ (方法K).

【0484】

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

【化 3 2 7】



実施例 150 に記載の同じ手順を用いて、5-ブロモ-1-イソプロピル-3-メチル-N-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン及びピロリジン-2-オンから製造された。

^1H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 7.68 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.70 (t, $J=5.7$ Hz, 1H), 5.08 (m, 1H), 4.26 (d, $J=5.6$ Hz, 2H), 4.06-3.96 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.56 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.06-1.94 (m, 2H), 1.39 (d, $J=6.3$ Hz, 6H). LC-MS (m/z) 368.2 (MH^+); $t_R=1.39$ (方法K).

【0485】

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

10

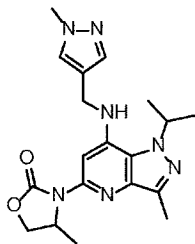
20

30

40

50

【化 3 2 8】

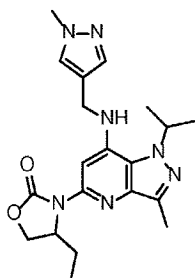


実施例 150 に記載の同じ手順を用いて、5-ブロモ-1-イソプロピル-3-メチル-N-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン及び4-メチルオキサゾリジン-2-オンから製造された。¹H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) : δ = 7.55 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 5.14-5.03 (m, 1H), 4.73-4.64 (m, 1H), 4.62-4.51 (m, 2H), 4.38 (dd, J = 5.0, 9.6 Hz, 2H), 4.07 (dd, J = 4.5, 8.3 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 1.56 (dd, J = 1.7, 6.5 Hz, 6H), 1.52 (d, J = 6.2 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 384.1 (MH^+); t_R = 2 (方法 B).

【0486】

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

【化 3 2 9】



実施例 150 に記載の同じ手順を用いて、5-ブロモ-1-イソプロピル-3-メチル-N-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン及び4-エチルオキサゾリジン-2-オンから製造された。¹H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) : δ 7.55 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 5.1-4.98 (m, 1H), 4.70-4.66 (m, 1H), 4.57-4.55 (m, 1H), 4.51 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.40-4.36 (m, 2H), 4.21-4.18 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.02-1.79 (m, 2H), 1.55 (d, J = 4.8 Hz, 6H), 0.93 (t, J = 7.6 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 398.1 (MH^+); t_R = 1.99 (方法 C).

【0487】

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

10

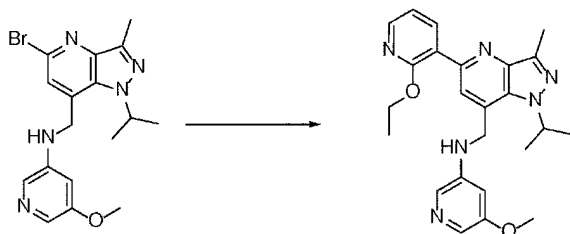
20

30

40

50

【化 3 3 0】



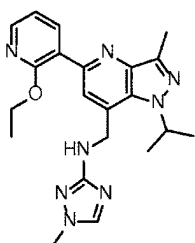
ジオキサン（3 mL）及び水（1 mL）中の N-〔（5-ブロモ-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ〔4, 3-b〕ピリジン-7-イル）メチル〕-5-メトキシ-ピリジン-3-アミン（69 mg、0.18 mmol）、（2-エトキシ-3-ピリジル）ボロン酸（59 mg、0.35 mmol）、Pd（dppf）Cl₂（26 mg、0.03 mmol）、Cs₂CO₃（115 mg、0.35 mmol）の混合物を脱気し、N₂で3回パージし、次いで N₂ 雰囲気下において 100℃で混合物を2時間攪拌した。水（20 mL）を添加し、混合物を酢酸エチル（30 mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブライン（20 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗混合物を分取 HPLC によって精製して、N-〔〔5-（2-エトキシ-3-ピリジル）-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ〔4, 3-b〕ピリジン-7-イル〕メチル〕-5-メトキシ-ピリジン-3-アミン（48.16 mg）を得た。

¹H NMR（クロロホルム-d, 400 MHz）：δ 8.27（dd, J=2.0, 7.6 Hz, 1H）, 8.18（dd, J=2.0, 4.8 Hz, 1H）, 8.00（s, 1H）, 7.81-7.80（m, 2H）, 7.05-7.02（m, 1H）, 6.49-6.48（m, 1H）, 4.90-4.87（m, 1H）, 4.74（d, J=5.6 Hz, 2H）, 4.40（q, J=7.2 Hz, 2H）, 4.18-4.16（m, 1H）, 3.83（s, 3H）, 2.72（s, 3H）, 1.58（d, J=7.2 Hz, 6H）, 1.27（t, J=7.2 Hz, 3H）。LC-MS（m/z）433.1（MH⁺）；t_R=1.88（方法 A）。

【0488】

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

【化 3 3 1】



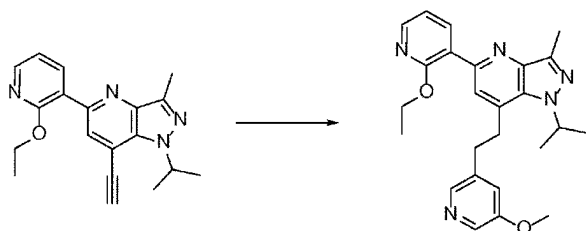
実施例 157 に記載の同じ手順を用いて、N-〔（5-ブロモ-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ〔4, 3-b〕ピリジン-7-イル）メチル〕-1-メチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-アミン及び（2-エトキシ-3-ピリジル）ボロン酸から製造された。

¹H NMR（クロロホルム-d, 400 MHz）：δ 8.24（dd, J=2.0, 7.6 Hz, 1H）, 8.18（dd, J=2.0, 5.2 Hz, 1H）, 7.99（s, 1H）, 7.67（s, 1H）, 7.03（dd, J=4.8, 7.2 Hz, 1H）, 5.01-4.98（m, 1H）, 4.91（d, J=6.0 Hz, 2H）, 4.56（t, J=6.0 Hz, 1H）, 4.45（q, J=7.2 Hz, 2H）, 3.77（s, 3

H), 2.70 (s, 3H), 1.58 (d, J=6.4 Hz, 6H), 1.34 (t, J=7.2 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 407.1 (MH⁺); t_R=2.17 (方法C).

【0489】

実施例159: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-7-[2-(5-メトキシ-3-ピリジル)エチル]-3-メチル-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン【化332】



ジオキサン(3 mL)中の5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-7-エチニル-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン(0.05 g、0.16 mmol)、3-ヨード-5-メトキシピリジン(37 mg、0.16 mmol)、CuI(3 mg、0.016 mmol)、Pd(dppf)Cl₂(11 mg、0.016 mmol)及びEt₃N(79 mg、0.78 mmol)の混合物をN₂雰囲気下において100℃で4時間攪拌した。混合物を他の4つのバッチでワークアップした(それぞれ同じ手順且つ同量の出発原料による)。混合物を濃縮し、酢酸エチル(20 mL×2)で抽出し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して残留物を得た。粗混合物をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=10/1~1/1)によって精製して、5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-7-((5-メトキシピリジン-3-イル)エチニル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン(0.025 g)を得た。酢酸エチル(2 mL)中の5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-7-((5-メトキシピリジン-3-イル)エチニル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン(0.02 g、0.047 mmol)、Pd/C(0.005 g、0.047 mmol、10%)、H₂(15 psi)の混合物を0.25時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮して残留物を得た。残留物を分取HPLCによって精製して、5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-7-(2-(5-メトキシピリジン-3-イル)エチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン(7 mg)を得た。

¹H NMR(クロロホルム-d, 400 MHz): δ=8.27-8.24(m, 1H), 8.24-8.14(m, 3H), 7.79(s, 1H), 7.05(dd, J=4.8, 7.2 Hz, 1H), 6.96(t, J=2.0 Hz, 1H), 4.98-4.79(m, 1H), 4.48(q, J=7.2 Hz, 2H), 3.81(s, 3H), 3.43-3.29(m, 2H), 3.18-3.01(m, 2H), 2.70(s, 3H), 1.59(d, J=6.8 Hz, 6H), 1.41(t, J=6.8 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 432.1 (MH⁺); t_R=1.97 (方法A).

【0490】

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

10

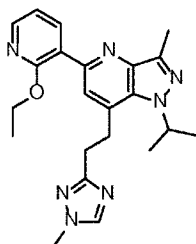
20

30

40

50

【化 3 3 3】



実施例 159 に記載の同じ手順を用いて、5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-7-エチニル-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン及び3-ブromo-1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾールから製造された。

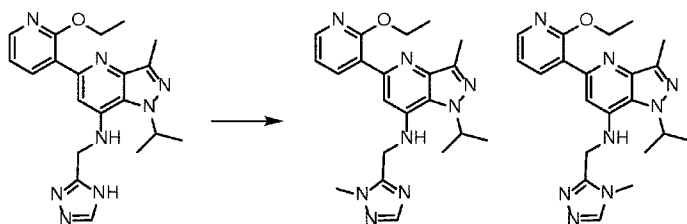
^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz): δ 8.23 (dd, $J=2.0, 7.6$ Hz, 1H), 8.19 (dd, $J=1.6, 4.4$ Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.04 (dd, $J=4.2, 7.6$ Hz, 1H), 5.11-5.04 (m, 1H), 4.48 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.55-3.51 (m, 2H), 3.23-3.18 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 1.61 (d, $J=6.8$ Hz, 6H), 1.43 (t, $J=6.8$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 406.1 (MH^+); $t_R=2.3$ (方法 C).

【0491】

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

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

【化 3 3 4】



THF (1.3 mL) 中の N-[(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル]-5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン (20 mg, 0.051 mmol) に Cs_2CO_3 (16.6 mg, 0.051 mmol) 及びヨードメタン (510 μL , 0.051 mmol, 100 mM, THF) を添加した。密閉バイアル中で反応混合物を 80 °C において 50 分間攪拌した。反応混合物を真空内で濃縮した。水を添加した。酢酸エチルで混合物を抽出した。有機相をブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮した。SFC によって残留物を精製して、5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)メチル]-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン (2 mg) 及び 5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル]-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン (1 mg) を得た。

【0492】

実施例 161: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-

N-[(2-メチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン: ^1H NMR (600 MHz, クロロホルム-d) δ 8.28 (dt, $J=7.3, 1.4$ Hz, 1H), 8.19 (dd, $J=4.9, 1.9$ Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.05 (dd, $J=7.3, 4.9$ Hz, 1H), 5.72 (s, 1H), 4.98 (hept, $J=6.6$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J=4.1$ Hz, 2H), 4.49 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 1.66 (d, $J=6.5$ Hz, 6H), 1.44 (t, $J=7.0$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 407.4 (MH^+); $t_R=0.51$ (方法D)

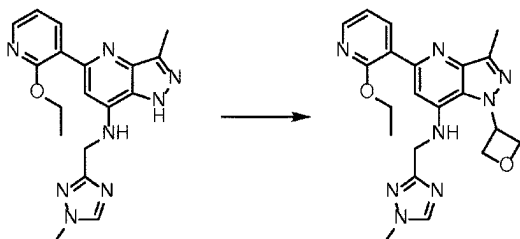
【0493】

実施例162: 5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(4-メチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メチル]ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン: ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8.43 (s, 1H), 8.19 (dd, $J=4.9, 1.9$ Hz, 1H), 8.12 (dd, $J=7.3, 2.0$ Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.09 (dd, $J=7.4, 4.8$ Hz, 1H), 6.80 (t, $J=5.2$ Hz, 1H), 5.17 (hept, $J=6.8$ Hz, 1H), 4.67 (d, $J=5.0$ Hz, 2H), 4.42 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.45 (d, $J=6.3$ Hz, 6H), 1.36 (t, $J=7.0$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 407.4 (MH^+); $t_R=0.49$ (方法D).

【0494】

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

【化335】



DMF (2 mL) 中の5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-3-メチル-N-[(1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メチル]-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン (80 mg、0.22 mmol) (実施例29に記載の同じ手順を用いて、5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン及び1-メチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルバルデヒドから製造された)、3-エトキシオキセタン (81 mg、0.44 mmol) 及び $t\text{-BuOK}$ (215 mg、1.91 mmol) の懸濁液を120°Cで34時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、真空内で濃縮した。残留物を分取HPLCによって精製して、5-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-N-[(1-メチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メチル]-1-(オキセタン-3-イル)ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン (8 mg) を得た。

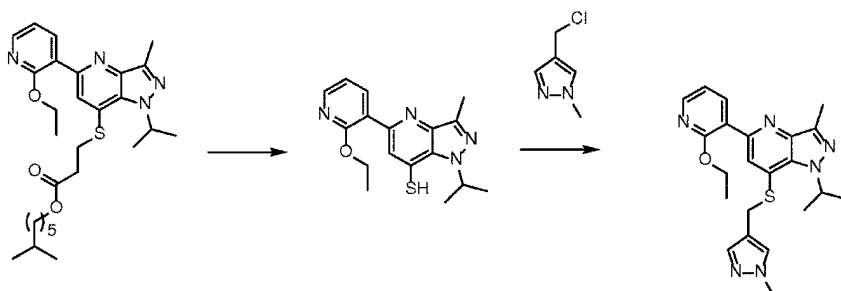
^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) δ 8.28 (dd, $J=2.2, 7.4$ Hz, 1H), 8.19 (dd, $J=2.0, 4.8$ Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.03 (dd, $J=4.8, 7.4$ Hz, 1H), 5.97-5.93 (m, 1H), 5.34 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 5.19 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.57 (d, $J=5.2$ Hz, 2H), 4.49 (q, $J=6.8$ Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 1.44 (t, J

= 7.2 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 421.1 (MH^+); t_R = 2.04 (方法B).

【0495】

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

【化336】



10

室温のDMF (0.59 mL) 中の6-メチルヘプチル3-(5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-イル)チオ)プロパノエート (21 mg, 0.04 mmol) の溶液に $KOtBu$ (6.9 mg, 0.06 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で50分間

にわたって攪拌し、その後、4-(クロロメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール (13.4 mg, 0.06 mmol) を一度に添加した。室温で6時間にわたって攪拌した後、混合物を氷浴温度に冷却し、数滴の水でクエンチし、冷却浴なしで5分間攪拌した。酢酸エチル (40 mL) と水 (2×15 mL) との間で分配された。有機層をさらにブライン (10 mL) で洗浄した。合わせた有機層を乾燥させ (Na_2SO_4)、濃縮した。粗製物質をフラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン: 酢酸エチル 1:0~0:1) によって精製して、5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-7-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)チオ)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン (8 mg) を得た。

20

1H NMR ($DMSO-d_6$, 600 MHz): δ 8.28–8.22 (m, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.16 (dd, J = 7.3, 4.9 Hz, 1H), 5.33 (hept, J = 6.5 Hz, 1H), 4.44 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 1.47 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 1.34 (t, J = 7.0 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 423.6 (MH^+); t_R = 0.76 (方法D).

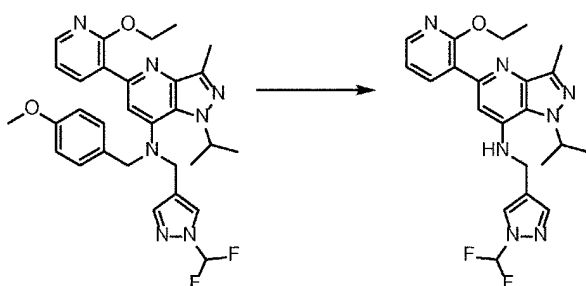
30

【0496】

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

40

【化337】



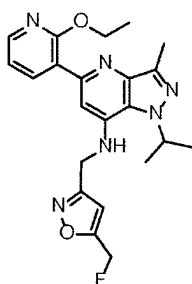
50

DCM (0.5 mL) 中の N-((1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-N-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン (15 mg, 0.027 mmol) の溶液にトリフルオロ酢酸 (0.5 mL) を添加した。混合物を室温で1時間攪拌した。水 (3 mL) を添加し、NaHCO₃ の飽和水溶液中に混合物を注いだ。混合物を酢酸エチル (5 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (5 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。粗混合物をフラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン: 酢酸エチル 1: 0 ~ 0: 1) によって精製して、N-((1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン (11 mg, 0.025 mmol, 収率 93%) を得た。¹H NMR (600 MHz, クロロホルム-d) δ 8.26 (dd, J=7.4, 2.0 Hz, 1H), 8.17 (dd, J=4.9, 2.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.17 (t, J=60.7 Hz, 1H), 7.02 (dd, J=7.3, 4.9 Hz, 1H), 6.49 (d, J=2.7 Hz, 1H), 5.24 (s, 1H), 4.91 (hept, J=6.6 Hz, 1H), 4.57 (d, J=4.8 Hz, 2H), 4.47 (q, J=7.0 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.65 (d, J=6.5 Hz, 6H), 1.40 (t, J=7.0 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 442.5 (MH⁺); t_R=0.60 分 (方法 D).

【0497】

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

【化 338】



実施例 165 に記載の同じ手順を用いて、5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-N-((5-(フルオロメチル)イソキサゾール-3-イル)メチル)-1-イソプロピル-N-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミンから製造された。

¹H NMR (600 MHz, クロロホルム-d) δ 8.27 (dd, J=7.4, 2.0 Hz, 1H), 8.18 (dd, J=4.9, 2.0 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.02 (dd, J=7.4, 4.9 Hz, 1H), 6.47 (d, J=2.6 Hz, 1H), 5.43 (d, J=47.3 Hz, 2H), 5.22 (s, 1H), 4.89 (hept, J=6.6 Hz, 1H), 4.65 (d, J=5.2 Hz, 2H), 4.47 (q, J=7.0 Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.64 (d, J=6.5 Hz, 6H), 1.39 (t, J=7.0 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 425.6 (MH⁺); t_R=0.57 分 (方法 D).

【0498】

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

10

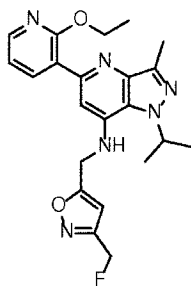
20

30

40

50

【化 3 3 9】



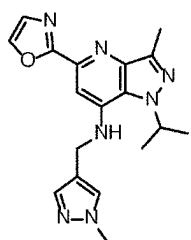
実施例 165 に記載の同じ手順を用いて、5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-N-((3-(フルオロメチル)イソキサゾール-5-イル)メチル)-1-イソプロピル-N-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミンから製造された。

^1H NMR (600 MHz, クロロホルム-d) δ 8.28 (dd, $J=7.4, 2.0$ Hz, 1H), 8.17 (dd, $J=4.9, 2.0$ Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.02 (dd, $J=7.4, 4.9$ Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.44 (d, $J=46.9$ Hz, 2H), 4.90 (t, $J=5.9$ Hz, 1H), 4.84 (hept, $J=6.6$ Hz, 1H), 4.73 (d, $J=5.8$ Hz, 2H), 4.45 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.64 (d, $J=6.5$ Hz, 6H), 1.35 (t, $J=7.0$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 425.6 (MH^+); $t_R=0.55$ 分 (方法 D)。

【0499】

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

【化 3 4 0】



実施例 147 に記載の同じ手順を用いて、5-ブロモ-1-イソプロピル-3-メチル-N-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン及びトリブチル(オキサゾール-2-イル)スタナンから製造された。

^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz): δ 7.83 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 4.76-4.70 (m, 1H), 4.58 (brs, 1H), 4.44 (d, $J=4.2$ Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 1.59 (d, $J=6.4$ Hz, 6H). LC-MS (m/z) 352 (MH^+); $t_R=1.75$ 分 (方法 C)。

【0500】

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

10

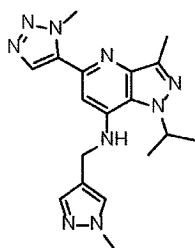
20

30

40

50

【化 3 4 1】



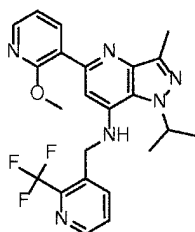
実施例 1 4 7 に記載の同じ手順を用いて、5-ブロモ-1-イソプロピル-3-メチル-N-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン及び1-メチル-5-(トリブチルスタンニル)-1H-1,2,3-トリアゾールから製造された。

^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) : δ 7.93 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.76-4.69 (m, 1H), 4.65 (brs, 1H), 4.48 (s, 3H), 4.39 (d, $J=4.4$ Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 1.60 (d, $J=6.4$ Hz, 6H). LC-MS (m/z) 366 (MH^+); $t_R=1.69$ 分 (方法 C) .

【0501】

実施例 1 7 0 : 1-イソプロピル-5-(2-メトキシ-3-ピリジル)-3-メチル-N-[[2-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]メチル]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン

【化 3 4 2】



実施例 1 に記載の同じ手順を用いて、[2-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]メタンアミン、(2-メトキシピリジン-3-イル)ボロン酸及び5,7-ジクロロ-1-イソプロピル-3-メチル-ピラゾロ[4,3-b]ピリジンから製造された。

^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) : δ 8.67 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 8.20 (dd, $J=1.2, 7.2$ Hz, 1H), 8.15 (dd, $J=2.0, 4.8$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J=4.8, 8.0$ Hz, 1H), 7.01 (dd, $J=5.2, 7.6$ Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.07 (brs, 1H), 4.86-4.89 (m, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 1.66 (d, $J=6.8$ Hz, 6H). LC-MS (m/z) 457 (MH^+); $t_R=1.89$ 分 (方法 A) .

【0502】

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

10

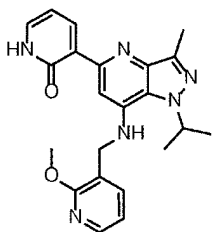
20

30

40

50

【化 3 4 3】



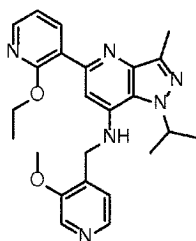
実施例 1 に記載の同じ手順を用いて、5，7-ジクロロ-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4，3-b]ピリジン、(2-メトキシピリジン-3-イル)メタンアミン及び(2-オキソ-1，2-ジヒドロピリジン-3-イル)ボロン酸から製造された。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) : δ 11.73 (brs, 1H), 8.27 (dd, $J=2.0, 7.2$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 7.45-7.35 (m, 1H), 6.88 (dd, $J=4.2, 7.2$ Hz, 1H), 6.75-6.67 (m, 1H), 6.35-6.25 (m, 1H), 5.20-5.14 (m, 1H), 4.45-4.40 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.43 (d, $J=6.4$ Hz, 6H). LC-MS (m/z) 405 (MH^+); $t_R=1.95$ 分 (方法 C)。

【0503】

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

【化 3 4 4】



実施例 1 に記載の同じ手順を用いて、5，7-ジクロロ-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4，3-b]ピリジン、(3-メトキシ-4-ピリジル)メタンアミン及び(2-エトキシ-3-ピリジル)ボロン酸から製造された。

^1H NMR (クロロホルム- d , 400 MHz) : δ 8.32 (s, 1H), 8.26 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J=4.2$ Hz, 1H), 7.30-7.25 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.01 (dd, $J=4.8, 7.2$ Hz, 1H), 5.02 (brs, 1H), 4.91-4.88 (m, 1H), 4.58 (d, $J=5.6$ Hz, 2H), 4.35 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 1.66 (d, $J=7.2$ Hz, 6H), 1.26 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 433.1 (MH^+); $t_R=1.47$ 分 (方法 A)。

【0504】

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

10

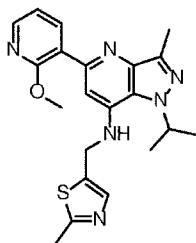
20

30

40

50

【化 3 4 5】



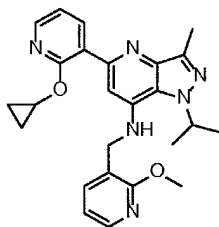
実施例 29 に記載の同じ手順を用いて、1-イソプロピル-5-(2-メトキシピリジン-3-イル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン及び2-メチルチアゾール-5-カルバルデヒドから製造された。

^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) : δ 8.20-8.18 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.07-7.04 (m, 1H), 4.88-4.77 (m, 2H), 4.77-4.68 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 1.62 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 6H). LC-MS (m/z) 409 (MH^+); $t_R=1.66$ 分 (方法 A).

【0505】

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

【化 3 4 6】



実施例 1 に記載の同じ手順を用いて、5,7-ジブromo-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン、(2-メトキシピリジン-3-イル)メタンアミン及び2-シクロプロポキシ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジンから製造された。

^1H NMR (クロロホルム-d, 600 MHz) δ 8.23 (dd, $J=4.9, 2.0\text{ Hz}$, 1H), 8.21 (dd, $J=7.4, 2.0\text{ Hz}$, 1H), 8.14 (dd, $J=5.0, 1.9\text{ Hz}$, 1H), 7.59 (dd, $J=7.2, 1.8\text{ Hz}$, 1H), 7.05 (dd, $J=7.4, 4.9\text{ Hz}$, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.90 (dd, $J=7.2, 5.0\text{ Hz}$, 1H), 5.11 (t, $J=5.8\text{ Hz}$, 1H), 4.86 (hept, $J=6.5\text{ Hz}$, 1H), 4.48 (d, $J=5.8\text{ Hz}$, 2H), 4.39-4.34 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 1.63 (d, $J=6.6\text{ Hz}$, 6H), 0.79-0.76 (m, 2H), 0.63-0.60 (m, 2H). LC-MS (m/z) 445.5 (MH^+); $t_R=0.6$ 分 (方法 D).

【0506】

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

10

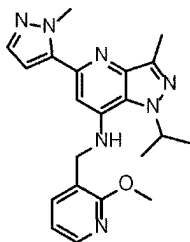
20

30

40

50

【化 3 4 7】



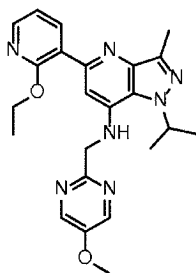
実施例 1 に記載の同じ手順を用いて、5,7-ジブロモ-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン、(2-メトキシピリジン-3-イル)メタンアミン及び1-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールから製造された。

^1H NMR (クロロホルム-d, 600 MHz) δ 8.15 (dd, $J=5.1, 1.9$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J=7.2, 1.8$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 6.91 (dd, $J=7.2, 5.0$ Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.44 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 5.22 (t, $J=5.9$ Hz, 1H), 4.84 (hept, $J=6.6$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J=5.8$ Hz, 2H), 4.22 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 1.63 (d, $J=6.5$ Hz, 6H). LC-MS (m/z) 392.5 (MH^+); $t_R=0.49$ 分 (方法 D)。

【0507】

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

【化 3 4 8】



実施例 1 に記載の同じ手順を用いて、5,7-ジクロロ-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン、5-メトキシピリミジン-2-イル)メタンアミン及び(2-エトキシ-3-ピリジル)ボロン酸から製造された。

^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz): δ 8.48 (s, 2H), 8.27 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.04 (dd, $J=4.8, 6.8$ Hz, 1H), 5.15-5.08 (m, 1H), 4.68 (d, $J=4.4$ Hz, 2H), 4.50 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 1.71 (d, $J=6.4$ Hz, 6H), 1.45 (t, $J=6.8$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 434.1 (MH^+); $t_R=2.15$ 分 (方法 C)。

【0508】

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

10

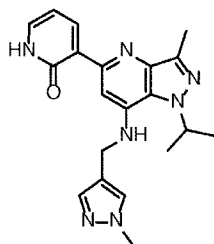
20

30

40

50

【化 3 4 9】



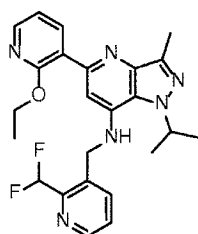
実施例 1 に記載の同じ手順を用いて、5, 7-ジクロロ-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン、(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタンアミン及び(2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)ボロン酸から製造された。

^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) : δ 8.22 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.90–7.75 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.26–7.20 (m, 1H), 6.65–6.63 (m, 1H), 5.47 (brs, 1H), 4.96–4.90 (m, 1H), 4.52 (d, $J=4.4$ Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 1.59 (d, $J=6.4$ Hz, 6H). LC-MS (m/z) 378 (MH^+); $t_R=1.71$ 分 (方法 C)。

【0509】

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

【化 3 5 0】



実施例 1 に記載の同じ手順を用いて、5, 7-ジブromo-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン、(2-(ジフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メタンアミン及び(2-エトキシ-3-ピリジル)ボロン酸から製造された。

^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) : δ 8.58 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 8.24 (dd, $J=7.6, 2.0$ Hz, 1H), 8.14 (dd, $J=4.8, 2.0$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J=8.0, 5.2$ Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.00 (dd, $J=7.2, 4.8$ Hz, 1H), 6.80 (t, $J=54.8$ Hz, 1H), 4.97–4.82 (m, 4H), 4.33 (q, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.64 (d, $J=6.4$ Hz, 6H), 1.21 (t, $J=6.8$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 453.1 (MH^+); $t_R=1.98$ 分 (方法 A)。

【0510】

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

10

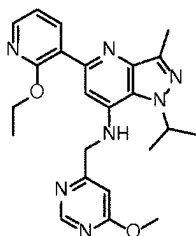
20

30

40

50

【化 3 5 1】



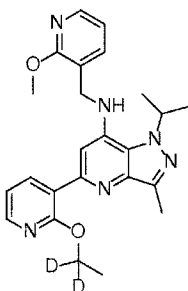
実施例 1 に記載の同じ手順を用いて、5, 7-ジクロロ-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン、(6-メトキシピリミジン-4-イル) メタンアミン及び (2-エトキシ-3-ピリジル) ボロン酸から製造された。

^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) : δ 8.82 (s, 1H), 8.25 (dd, $J=5.2, 7.2$ Hz, 1H), 8.17 (dd, $J=2.0, 5.2$ Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.02 (dd, $J=4.8, 7.2$ Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.01 (brs, 1H), 5.06-5.00 (m, 1H), 4.54 (d, $J=4.4$ Hz, 2H), 4.43 (q, $J=6.8$ Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 1.69 (d, $J=6.8$ Hz, 6H), 1.36 (t, $J=6.8$ Hz, 3H) LC-MS (m/z) 434.1 (MH^+) ; $t_R=1.9$ 分 (方法 A) .

【0 5 1 1】

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

【化 3 5 2】



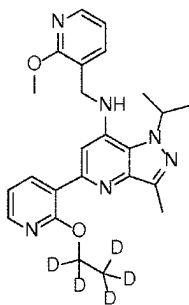
実施例 1 に記載の同じ手順を用いて、5-ブロモ-1-イソプロピル-N-((2-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン及び 2-(エトキシ-1, 1-d₂)-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジンから製造された。

^1H NMR (クロロホルム-d, 600 MHz) δ 8.24 (dd, $J=7.3, 2.0$ Hz, 1H), 8.12-8.15 (m, 2H), 7.59 (ddt, $J=7.2, 1.8, 0.8$ Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.99 (dd, $J=7.4, 4.9$ Hz, 1H), 6.89 (dd, $J=7.2, 5.0$ Hz, 1H), 5.10 (t, $J=5.8$ Hz, 1H), 4.87 (hept, $J=6.6$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J=5.7$ Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 1.63 (d, $J=6.5$ Hz, 6H), 1.29 (s, 3H) . LC-MS (m/z) 435.6 (MH^+) ; $t_R=0.61$ 分 (方法 D) .

【0 5 1 2】

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

【化 3 5 3】



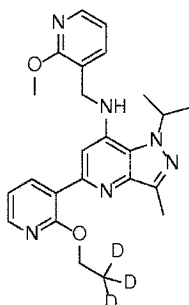
実施例 1 に記載の同じ手順を用いて、5-ブロモ-1-イソプロピル-N-((2-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン及び2-(エトキシ-d₅)-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジンから製造された。

¹H NMR (クロロホルム-d, 600 MHz) δ 8.24 (ddd, J=7.4, 2.0, 0.7 Hz, 1H), 8.12-8.15 (m, 2H), 7.61-7.56 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.02-6.96 (m, 1H), 6.89 (dd, J=7.2, 5.0 Hz, 1H), 5.10 (t, J=5.8 Hz, 1H), 4.87 (hept, J=6.6 Hz, 1H), 4.50 (d, J=5.7 Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 1.63 (d, J=6.5 Hz, 6H). LC-MS (m/z) 438.6 (MH⁺); t_R=0.6 分 (方法 D)。

【0513】

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

【化 3 5 4】



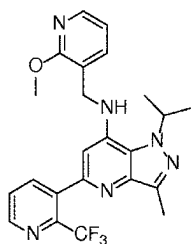
実施例 1 に記載の同じ手順を用いて、5-ブロモ-1-イソプロピル-N-((2-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン及び2-(エトキシ-2,2,2-d₃)-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジンから製造された。

¹H NMR (クロロホルム-d, 600 MHz) δ 8.24 (dd, J=7.4, 2.0 Hz, 1H), 8.12-8.16 (m, 2H), 7.59 (ddd, J=7.3, 1.9, 0.9 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.99 (dd, J=7.4, 4.9 Hz, 1H), 6.89 (dd, J=7.2, 5.0 Hz, 1H), 5.10 (t, J=5.8 Hz, 1H), 4.87 (hept, J=6.6 Hz, 1H), 4.50 (d, J=5.7 Hz, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 1.63 (d, J=6.5 Hz, 6H). LC-MS (m/z) 436.6 (MH⁺); t_R=0.6 分 (方法 D)。

【0514】

実施例 183: 1-イソプロピル-N-((2-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3-メチル-5-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾ

ロ [4 , 3 - b] ピリジン - 7 - アミン
【化 3 5 5】



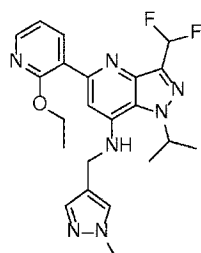
実施例 1 に記載の同じ手順を用いて、5-ブロモ-1-イソプロピル-N-((2-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン及び(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ボロン酸から製造された。

^1H NMR (クロロホルム-d, 600 MHz) δ 8.73 (dd, $J=4.7, 1.6$ Hz, 1H), 8.13 (dd, $J=5.1, 1.9$ Hz, 1H), 7.94 (dd, $J=7.9, 1.6$ Hz, 1H), 7.57-7.52 (m, 2H), 6.89 (dd, $J=7.2, 5.1$ Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.29 (t, $J=5.8$ Hz, 1H), 4.87 (hept, $J=6.6$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J=5.8$ Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 1.66 (d, $J=6.5$ Hz, 6H). LC-MS (m/z) 457.5 (MH^+); $t_R=0.56$ 分 (方法 D)。

【0515】

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

【化 3 5 6】



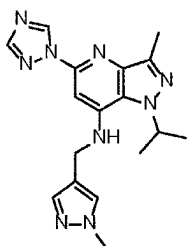
密閉バイアル内の NMP (0.22 mL) 中の 7-クロロ-3-(ジフルオロメチル)-5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン (3.0 mg、6.5 μmol)、(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタンアミン (29.0 mg、0.26 mmol) の溶液を 155°C の油浴に挿入し、16 時間攪拌した。混合物を酢酸エチル (20 mL) と水 (2 $\times$ 15 mL) との間で分配した。有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濃縮した。シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー (ヘプタンから酢酸エチルへの溶離勾配) により、3-(ジフルオロメチル)-5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-N-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル) ^1H NMR (クロロホルム-d, 600 MHz) δ 8.33 (dd, $J=7.4, 2.0$ Hz, 1H), 8.18 (dd, $J=4.9, 2.0$ Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.16 (t, $J=54.1$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J=7.4, 4.9$ Hz, 1H), 4.82 (hept, $J=6.5$ Hz, 1H), 4.57 (t, $J=5.0$ Hz, 1H), 4.47 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 4.40 (d, $J=4.8$ Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 1.

6.4 (d, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 6H), 1.39 (t, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 3H). LC-MS (m/z) 442.6 (MH^+); $t_R = 0.55$ 分 (方法 D).

【0516】

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

【化357】



10

ジメチルアセトアミド (2 mL) 中の 5-ブromo-1-イソプロピル-3-メチル-N-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン (50 mg, 0.14 mmol)、1H-1, 2, 4-トリアゾール (19 mg, 0.28 mmol)、 Cs_2CO_3 (135 mg, 0.41 mmol)、N1, N2-ジメチルエタン-1, 2-ジアミン (2 mg, 0.028 mmol)、ヨード銅; テトラブチルアンモニウム; ニヨウ化塩 (30 mg, 0.027 mmol) の混合物をグローブボックス内で 110°C において 16 時間攪拌した。濾過した後、濾液を濃縮し、分取 HPLC によって精製して、1-イソプロピル-3-メチル-N-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-5-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミンを得た。

20

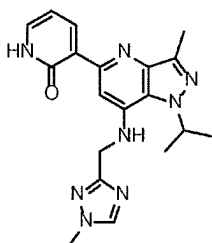
^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz): δ 9.24 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.76-4.73 (m, 1H), 4.73-4.64 (m, 1H), 4.45 (d, $J = 4.8 \text{ Hz}$, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.59 (d, $J = 6.4 \text{ Hz}$, 6H). LC-MS: $t_R = 1.88$ 分 (方法 B), $m/z = 352.1$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

30

【0517】

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

【化358】



40

実施例 29 に記載の同じ手順を用いて、3-(7-アミノ-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-5-イル)ピリジン-2(1H)-オン及び 1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルバルデヒドから製造された。 ^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz): δ 8.24-8.22 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.02-7.98 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.79-6.74 (m, 1H), 6.00-5.94 (m, 1H), 5.03-4.97

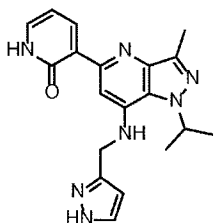
50

(m, 1H), 4.70 (d, J=4.4 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 1.65 (d, J=6.8 Hz, 6H). LC-MS (m/z) 379.1 (MH⁺); t_R=1.56分(方法B).

【0518】

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

【化359】



10

実施例29に記載の同じ手順を用いて、3-(7-アミノ-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル)ピリジン-2(1H)-オン及び1H-ピラゾール-3-カルバルデヒドから製造された。

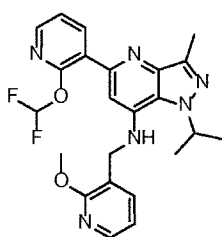
¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12.63 (brs, 1H), 11.73 (brs, 1H), 8.30-8.28 (m, 1H), 7.82-7.47 (m, 3H), 6.62-6.51 (m, 1H), 6.32-6.21 (m, 2H), 5.16-5.13 (m, 1H), 4.57-4.39 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.43 (d, J=6.4 Hz, 6H). LC-MS (m/z) 364 (MH⁺); t_R=1.79分(方法C).

20

【0519】

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

【化360】



30

実施例1に記載の同じ手順を用いて、5,7-ジブromo-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン、(2-メトキシピリジン-3-イル)メタンアミン及び(2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル)ボロン酸から製造された。

40

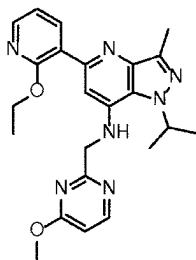
¹H NMR (クロロホルム-d, 600 MHz) δ 8.38 (dd, J=7.5, 2.0 Hz, 1H), 8.19 (dd, J=4.8, 2.0 Hz, 1H), 8.12 (dd, J=5.1, 1.9 Hz, 1H), 7.64 (dd, J=7.2, 1.7 Hz, 1H), 7.60 (t, J=7.3 Hz, 1H), 7.24 (dd, J=7.5, 4.8 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.90 (dd, J=7.2, 5.0 Hz, 1H), 5.27 (t, J=6.0 Hz, 1H), 4.87 (hept, J=6.5 Hz, 1H), 4.51 (d, J=5.9 Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 1.64 (d, J=6.6 Hz, 6H). LC-MS (m/z) 455.6 (MH⁺); t_R=0.57分(方法D).

50

【0520】

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

【化361】



10

実施例1に記載の同じ手順を用いて、5,7-ジクロロ-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ〔4,3-b〕ピリジン、（4-メトキシピリミジン-2-イル）メタンアミン及び（2-エトキシ-3-ピリジル）ボロン酸から製造された。

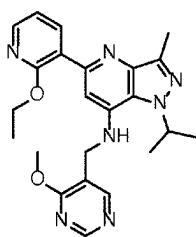
^1H NMR（クロロホルム-d, 400 MHz）： δ 8.47（d, $J=5.6$ Hz, 1H）, 8.26（dd, $J=2.0, 7.6$ Hz, 1H）, 8.19（dd, $J=2.0, 4.8$ Hz, 1H）, 7.17（s, 1H）, 7.03（dd, $J=4.8, 7.2$ Hz, 1H）, 6.71（d, $J=6.0$ Hz, 1H）, 6.35（br s, 1H）, 5.16-5.10（m, 1H）, 4.62（d, $J=4.4$ Hz, 2H）, 4.50（q, $J=6.8$ Hz, 2H）, 4.04（s, 3H）, 2.67（s, 3H）, 1.69（d, $J=6.4$ Hz, 6H）, 1.46（t, $J=6.8$ Hz, 3H） LC-MS（ m/z ）434.2（ MH^+ ）； $t_R=1.75$ 分（方法A）。

20

【0521】

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

【化362】



30

実施例165に記載の同じ手順を用いて、5-（2-エトキシピリジン-3-イル）-1-イソプロピル-N-（4-メトキシベンジル）-3-メチル-1H-ピラゾロ〔4,3-b〕ピリジン-7-アミン及び5-（ブロモメチル）-4-メトキシピリミジンから製造された。

40

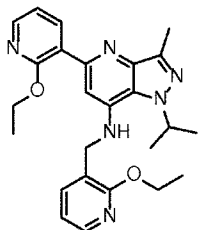
^1H NMR（クロロホルム-d, 400 MHz）： δ 8.77（s, 1H）, 8.49（s, 1H）, 8.24（dd, $J=2.0, 7.2$ Hz, 1H）, 8.17（dd, $J=2.0, 4.8$ Hz, 1H）, 7.16（s, 1H）, 7.02（dd, $J=4.8, 7.2$ Hz, 1H）, 4.97-4.94（m, 1H）, 4.88-4.84（m, 1H）, 4.52（d, $J=5.6$ Hz, 2H）, 4.44（q, $J=7.2$ Hz, 2H）, 4.09（s, 3H）, 2.65（s, 3H）, 1.64（d, $J=6.8$ Hz, 6H）, 1.34（t, $J=6.8$ Hz, 3H）. LC-MS（ m/z ）434.1（ MH^+ ）； $t_R=1.57$ 分（方法A）。

【0522】

50

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

【化 363】



10

実施例 1 に記載の同じ手順を用いて、5,7-ジクロロ-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン、(2-エトキシピリジン-3-イル)メタンアミン及び(2-エトキシ-3-ピリジル)ボロン酸から製造された。

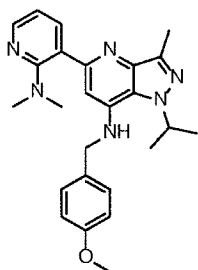
^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz): δ 8.26–8.24 (m, 1H), 8.17–8.16 (m, 1H), 8.12–8.11 (m, 1H), 7.60–7.59 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.03–7.00 (m, 1H), 6.88–6.87 (m, 1H), 5.08 (brs, 1H), 4.89–4.86 (m, 1H), 4.53–4.45 (m, 4H), 4.41 (q, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.64 (d, $J=6.4$ Hz, 6H), 1.43 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.32 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). LC-MS (m/z) 447.2 (MH^+); $t_R=1.9$ 分 (方法 A)。

20

【0523】

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

【化 364】



30

THF (4 mL) 中の NaH (183 mg、4.59 mmol、60% (w/w)) の溶液に 5-(2-フルオロピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-N-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン (310 mg、0.77 mmol) を 0℃ で添加した。ジメチルアミン塩酸塩 (156 mg、1.91 mmol) を添加し、得られた混合物を 70℃ で 16 時間攪拌した。水 (3 mL) を添加し、NaHCO₃ の飽和水溶液に混合物を注いだ。混合物を酢酸エチル (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン: 酢酸エチル = 1:0~0:1) によって粗混合物を精製して、5-(2-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-N-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミンを得た。

40

^1H NMR (クロロホルム-d, 600 MHz) δ 8.19 (dd, $J=4.8, 1.9$ Hz, 1H), 7.82 (dd, $J=7.4, 1.9$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 6.93 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 6.82 (dd, $J=$

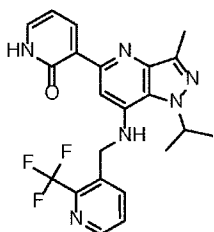
50

7.4, 4.8 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.87–4.83 (m, 1H), 4.83–4.79 (m, 1H), 4.42 (d, J=5.1 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.61 (s, 6H), 1.64 (d, J=6.6 Hz, 6H). LC-MS (m/z) 431.2 (MH⁺); t_R=0.42分 (方法D).

【0524】

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

【化365】



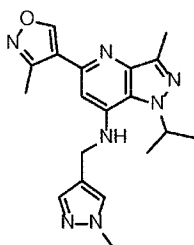
実施例1に記載の同じ手順を用いて、5,7-ジクロロ-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン、(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メタンアミン及び(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)ボロン酸から製造された。

¹H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz): δ 8.64 (d, J=4.4 Hz, 1H), 8.08 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.69 (m, 1H), 7.50–7.47 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.59–6.56 (m, 1H), 6.06 (brs, 1H), 5.08 (m, 1H), 4.91 (s, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.63 (d, J=6.4 Hz, 6H). LC-MS (m/z) 443 (MH⁺); t_R=1.87分 (方法C).

【0525】

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

【化366】



実施例1に記載の同じ手順を用いて、5-ブロモ-1-イソプロピル-3-メチル-N-[(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン及び3-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)イソキサゾールから製造された。

¹H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz): δ=8.67 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.79–4.66 (m, 1H), 4.60 (brs, 1H), 4.38 (d, J=4.8 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.61 (s, 6H), 1.59 (d, J=6.4 Hz, 6H). LC-MS (m/z) 366.1 (MH⁺); t_R=1.61分 (方法C).

【0526】

10

20

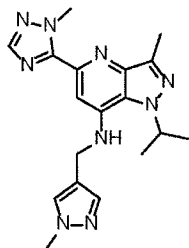
30

40

50

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

【化 367】



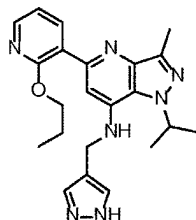
キシレン (15 mL) 中の 5-ブロモ-1-イソプロピル-3-メチル-N-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン (0.15 g、0.41 mmol)、1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール (103 mg、1.24 mmol)、Pd(OAc)₂ (5 mg、0.021 mmol)、Ru-Phos (2-ジシクロヘキシルフォスフィノ-2',6'-ジイソプロポキシビフェニル) (19 mg、0.041 mmol)、K₂CO₃ (171 mg、1.24 mmol) 及び 2,2-ジメチルプロパン酸 (21 mg、0.21 mmol) の混合物を N₂ 下において 140 °C で 12 時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮した。分取 TLC (SiO₂、酢酸エチル/MeOH=10:1) 及び分取 HPLC によって残留物を精製して、1-イソプロピル-3-メチル-5-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-N-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミンを得た。

¹H NMR (クロロホルム-d, ; 400 MHz) : δ 7.92 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 4.76-4.70 (m, 1H), 4.59-4.56 (m, 1H), 4.47 (s, 3H), 4.44 (d, J=4.4 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 1.59 (d, J=6.4 Hz, 6H). LC-MS (m/z) 366.1 (MH⁺); t_R=1.72 分 (方法 C)。

【0527】

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

【化 368】



実施例 29 に記載の同じ手順を用いて、1-イソプロピル-3-メチル-5-(2-プロポキシピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン及び 1-トリチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドから製造された。

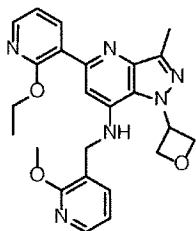
¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) : δ 8.27 (dd, J=7.2, 2.0 Hz, 1H), 8.18 (dd, J=4.8, 2.0 Hz, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.03 (dd, J=7.6, 5.2 Hz, 1H), 4.82-4.72 (m, 1H), 4.52 (brs, 1H), 4.45 (d, J=4.8 Hz, 2H), 4.37 (t, J=6.4 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.86

−1.77 (m, 2H), 1.6 (d, J=6.4 Hz, 6H), 1.04 (t, J=7.6 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 406.1 (MH⁺); t_R=1.66分 (方法A).

【0528】

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

【化369】



10

実施例1に記載の同じ手順を用いて、5,7-ジブromo-3-メチル-1-(オキセタン-3-イル)ピラゾロ[4,3-b]ピリジン、(2-メトキシ-3-ピリジル)メタンアミン及び(2-エトキシ-3-ピリジル)ボロン酸から製造された。

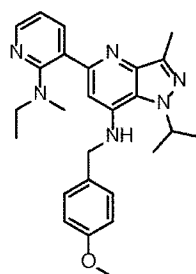
¹H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz): δ 8.27 (dd, J=2.0, 7.6 Hz, 1H), 8.19-8.16 (m, 1H), 8.15-8.12 (m, 1H), 7.59 (d, J=6.4 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.04-7.01 (m, 1H), 6.91-6.88 (m, 1H), 6.15 (brs, 1H), 5.90-5.86 (m, 1H), 5.26-5.22 (m, 2H), 5.18-5.15 (m, 2H), 4.53 (d, J=5.6 Hz, 2H), 4.42 (q, J=6.8 Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 1.32 (t, J=6.8 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 447 (MH⁺); t_R=1.89分 (方法C).

20

【0529】

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

【化370】



30

実施例192に記載の同じ手順を用いて、5-(2-フルオロピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-N-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン及びメチルエタンアミンから製造された。

¹H NMR (クロロホルム-d, 600 MHz) δ 8.20 (dd, J=4.8, 1.9 Hz, 1H), 7.80 (dd, J=7.4, 1.9 Hz, 1H), 7.32 (d, J=8.7 Hz, 2H), 6.93 (d, J=8.6 Hz, 2H), 6.84-6.80 (m, 2H), 4.79 (hept, J=6.6 Hz, 1H), 4.72 (t, J=5.2 Hz, 1H), 4.40 (d, J=5.1 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.08 (q, J=7.0 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 1.62 (d, J=6.5 Hz, 6H), 0.93 (t, J=7.0 Hz, 3H). LC-M

40

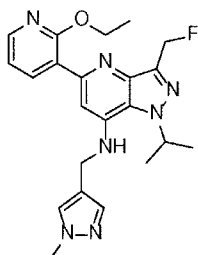
50

S (m/z) 445.6 (MH⁺) ; t_R = 0.53分 (方法D) .

【0530】

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

【化371】



10

密閉バイアル内のNMP (0.2 ml) 中の7-クロロ-5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-3-(フルオロメチル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン (2.0 mg、5.7 μmol)、(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタンアミン (30.0 mg、0.27 mmol) の溶液を155℃の油浴に挿入した。20時間後、(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタンアミン (30.0 mg、0.27 mmol) を添加し、溶液を155℃で15時間加熱した。混合物を酢酸エチル (25 ml) と水 (3×20 ml) との間で分配した。有機層をブライン (25 ml) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮した。シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン/酢酸エチル) によって残留物を精製して、5-(2-エトキシピリジン-3-イル)-3-(フルオロメチル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミンを得た。

20

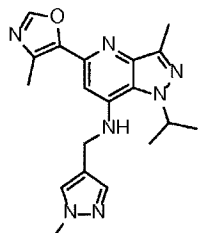
¹H NMR (DMSO-d₆, 600 MHz) δ 8.21–8.15 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.10 (dd, J=7.4, 4.9 Hz, 1H), 6.84 (t, J=5.6 Hz, 1H), 5.67 (d, J=49.2 Hz, 2H), 5.28 (hept, J=6.4 Hz, 1H), 4.41–4.33 (m, 4H), 3.77 (s, 3H), 1.51 (d, J=6.5 Hz, 6H), 1.24 (t, J=6.9 Hz, 3H). LC-MS (m/z) 424.6 (MH⁺) ; t_R = 0.5分 (方法D) .

30

【0531】

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

【化372】



40

トルエン (15 mL) 中の5-ブロモ-1-イソプロピル-3-メチル-N-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-アミン (0.15 g、0.41 mmol)、4-メチルオキサゾール (103 mg、1.2 mmol)、Pd(OAc)₂ (5 mg、0.021 mmol)、Ru-Ph

50

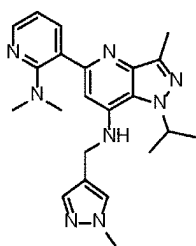
os (19 mg、0.041 mmol)、 K_2CO_3 (171 mg、1.2 mmol) 及び 2, 2-ジメチルプロパン酸 (17 mg、0.17 mmol) の混合物を 110℃ で 12 時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮した。分取 TLC (SiO_2 、石油エーテル／酢酸エチル = 0 : 1) 及び分取 HPLC によって残留物を精製して、1-イソプロピル-3-メチル-N-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-5-(4-メチルオキサゾール-5-イル)-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミンを得た。

1H NMR (クロロホルム-d, ; 400 MHz) : δ 7.85 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.78-4.72 (m, 2H), 4.43 (d, $J=4.4$ Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 1.58 (d, $J=6.4$ Hz, 6H). LC-MS (m/z) 366 (MH^+); $t_R=1.6$ 分 (方法 C).

【0532】

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

【化 373】



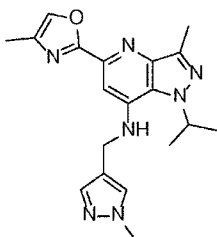
実施例 29 に記載の同じ手順を用いて、5-(2-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-アミン及び 1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドから製造された。 1H NMR (クロロホルム-d, 600 MHz) δ 8.22 (dd, $J=4.8, 1.9$ Hz, 1H), 7.83 (dd, $J=7.3, 1.9$ Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.87-6.82 (m, 2H), 4.77 (hept, $J=6.6$ Hz, 1H), 4.58 (t, $J=4.7$ Hz, 1H), 4.33 (d, $J=5.0$ Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.73 (s, 6H), 2.64 (s, 3H), 1.61 (d, $J=6.6$ Hz, 6H).

LC-MS (m/z) 405.6 (MH^+); $t_R=0.34$ 分 (方法 D).

【0533】

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

【化 374】



ジメチルアセトアミド (5 mL) 中の 5-ブromo-1-イソプロピル-3-メチル-N-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[4, 3-

b] ピリジン-7-アミン (100 mg、0.28 mmol)、4-メチルオキサゾール (46 mg、0.55 mmol)、XPHOS-Pd-G3 ((2-ジシクロヘキシルフォスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル) [2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)] パラジウム (II) メタンスルホネート) (12 mg、0.014 mmol)、t-BuOK (93 mg、0.83 mmol) の混合物をN₂下において100℃で12時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮した。分取TLC (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=0:1) 及び分取HPLCによって残留物を精製して、1-イソプロピル-3-メチル-N-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-5-(4-メチルオキサゾール-2-イル)-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミンを得た。

10

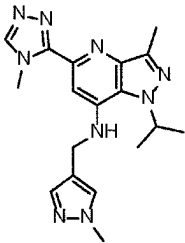
¹H NMR (クロロホルム-d, ; 400 MHz) : δ 7.58 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 4.77-4.67 (m, 1H), 4.58 (brs, 1H), 4.44 (d, J=4.8 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.58 (d, J=6.8 Hz, 6H). LC-MS (m/z) 366.1 (MH⁺) ; t_R=1.74分 (方法C)。

【0534】

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

20

【化375】



実施例195に記載の同じ手順を用いて、5-ブromo-1-イソプロピル-3-メチル-N-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-アミン及び4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾールから製造された。

30

¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz) : δ 8.18 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 4.78-4.71 (m, 1H), 4.60 (brs, 1H), 4.44 (d, J=4.4 Hz, 2H), 4.23 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 1.59 (d, J=6.4 Hz, 6H). LC-MS (m/z) 366.1 (MH⁺) ; t_R=1.65分 (方法B)。

【0535】

生体外試験

40

PDE1阻害アッセイ

PDE1A、PDE1B及びPDE1Cアッセイを以下の通りに実施した。固定量のPDE1酵素 (環状ヌクレオチド基質の20~25%の転化に十分な)、バッファー (50 mM HEPES、pH7.6 ; 10mM MgCl₂ ; 0.02% Tween20)、0.1mg/ml BSA、15nMトリチウム標識化cAMP及び可変量の阻害剤を含む試料60μLでアッセイを行った。環状ヌクレオチド基質を添加することによって反応を開始し、ケイ酸イットリウムSPAビーズ (Perkin Elmer) 20μL (0.2mg) と混合することによって反応が停止される前に室温で1時間反応を進行させた。Wallac 1450 Microbeta計数器においてプレートがカウントされる前にビーズを暗所で1時間沈降させた。阻害されていないコントロール (100%)

50

に対して、測定シグナルを活性度に変換し、X l F i t（モデル 2 0 5、I D B S）を使用して I C ₅₀ を計算した。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P	25/18	(2006.01)	A 6 1 P	25/18	
A 6 1 P	25/22	(2006.01)	A 6 1 P	25/22	
A 6 1 P	25/24	(2006.01)	A 6 1 P	25/24	
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1

ッテイリアベエイ 9, ハー・ルンドベック・アクチエゼルスカベット内

(72)発明者 ジュール, カーステン

デンマーク国, 2 5 0 0 バルビー, オッテイリアベエイ 9, ハー・ルンドベック・アクチエゼルスカベット内

(72)発明者 マリゴ, マウロ

デンマーク国, 2 5 0 0 バルビー, オッテイリアベエイ 9, ハー・ルンドベック・アクチエゼルスカベット内

(72)発明者 ヴァイタル, パウロ, ジョージ, ヴィエイラ

デンマーク国, 2 5 0 0 バルビー, オッテイリアベエイ 9, ハー・ルンドベック・アクチエゼルスカベット内

(72)発明者 ジェシング, ミッケル

デンマーク国, 2 5 0 0 バルビー, オッテイリアベエイ 9, ハー・ルンドベック・アクチエゼルスカベット内

(72)発明者 ラングガード, モーテン

デンマーク国, 2 5 0 0 バルビー, オッテイリアベエイ 9, ハー・ルンドベック・アクチエゼルスカベット内

(72)発明者 ラスムッセン, ラーズ, キューン

デンマーク国, 2 5 0 0 バルビー, オッテイリアベエイ 9, ハー・ルンドベック・アクチエゼルスカベット内

(72)発明者 クレメントソン, カール, マーティン, セバスチャン

デンマーク国, 2 5 0 0 バルビー, オッテイリアベエイ 9, ハー・ルンドベック・アクチエゼルスカベット内

審査官 竈島 福太郎

(56)参考文献

国際公開第 2 0 0 6 / 0 4 4 8 2 1 (WO, A 1)

国際公開第 2 0 0 8 / 1 1 1 0 1 0 (WO, A 1)

国際公開第 2 0 0 4 / 0 5 6 8 2 3 (WO, A 1)

国際公開第 2 0 0 1 / 0 1 8 0 0 4 (WO, A 1)

特表 2 0 1 9 - 5 2 4 6 8 9 (JP, A)

YAMAMOTO, S et al., The effects of a novel phosphodiesterase 7A and -4 dual inhibitor, Y M-393059, on T-cell-related cytokine production in vitro and in vivo, European Journal of Pharmacology, 2006年, Vol. 541, pp. 106-114

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 3 1 / 5 0 6

A 6 1 K 3 1 / 4 3 7

A 6 1 K 3 1 / 4 4 4

A 6 1 K 3 1 / 4 9 7

A 6 1 K 4 5 / 0 0

A 6 1 P 2 5 / 1 8

A 6 1 P 2 5 / 2 2

A 6 1 P 2 5 / 2 4

A 6 1 P 2 5 / 2 8

A 6 1 P 4 3 / 0 0

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T
N)