

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7074758号

(P7074758)

(45)発行日 令和4年5月24日(2022.5.24)

(24)登録日 令和4年5月16日(2022.5.16)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 471/04 (2006.01)

C 0 7 D 471/04 1 0 6 C

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 31/501(2006.01)

A 6 1 K 31/501

A 6 1 K 31/5025(2006.01)

A 6 1 K 31/5025

請求項の数 19 (全121頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2019-534197(P2019-534197)

(86)(22)出願日 平成29年12月20日(2017.12.20)

(65)公表番号 特表2020-502230(P2020-502230
A)

(43)公表日 令和2年1月23日(2020.1.23)

(86)国際出願番号 PCT/EP2017/083721

(87)国際公開番号 WO2018/115067

(87)国際公開日 平成30年6月28日(2018.6.28)

審査請求日 令和2年12月7日(2020.12.7)

(31)優先権主張番号 PA201600784

(32)優先日 平成28年12月22日(2016.12.22)

(33)優先権主張国・地域又は機関

デンマーク(DK)

(31)優先権主張番号 PA201700404

(32)優先日 平成29年7月6日(2017.7.6)

最終頁に続く

(73)特許権者 591143065

ハー・ルンドベック・アクチエゼルスカ
ベツトデンマーク国, 2 5 0 0 バルビー, オ
ッテイリアベエイ, 9

(74)代理人 100092783

弁理士 小林 浩

(74)代理人 100120134

弁理士 大森 規雄

(74)代理人 100156476

弁理士 潮 太朗

(74)代理人 100104282

弁理士 鈴木 康仁

(72)発明者 ケーラー, ヤン

デンマーク国 2 5 0 0 バルビー, オッ

最終頁に続く

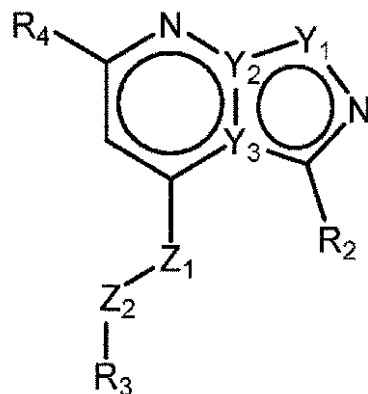
(54)【発明の名称】 P D E 1 阻害剤としてのピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン及びイミダゾ [1 , 5 - b] ピ
リダジン

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物

【化 1】



(I)

(式中

$Y_1 = N - R_1$ 、 $Y_2 = C$ 、且つ $Y_3 = C$ 、或いは

$Y_1 = C - R_1$ 、 $Y_2 = N$ 、且つ $Y_3 = C$ であり；

Z_1 は、 NH 、 CH_2 、 O 、及び S から選択され；

Z_2 は、 NH 、 CH_2 、 O 、及び S から選択され；

但し、 Z_1 と Z_2 の少なくとも一方が CH_2 であることを条件とし；

R_1 は、水素、直鎖又は分岐鎖の $C_1 \sim 4$ アルキル、及び飽和単環式 $C_3 \sim 4$ シクロアルキルからなる群から選択され、ここで、前記直鎖又は分岐鎖の $C_1 \sim 4$ アルキル及び飽和単環式 $C_3 \sim 4$ シクロアルキルは、1個以上のハロゲンにより任意選択で置換されていてよく；

R_2 は、直鎖又は分岐鎖の $C_1 \sim 6$ アルキル、飽和単環式 $C_3 \sim 6$ 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、それらの全ては、1個以上のハロゲンにより任意選択で置換されていてよく；

R_3 は、直鎖又は分岐鎖の $C_1 \sim 4$ アルキル、直鎖又は分岐鎖の $C_1 \sim 4$ アルコキシ、及びハロゲンから選択される1個以上の置換基により任意選択で置換されていてよい5員又は6員のヘテロアリアルであり、ここで、前記直鎖又は分岐鎖の $C_1 \sim 4$ アルキル及び直鎖又は分岐鎖の $C_1 \sim 4$ アルコキシは、1個以上のハロゲンにより任意選択で置換されていてよく、或いは

R_3 は、直鎖又は分岐鎖の $C_1 \sim 4$ アルキル、直鎖又は分岐鎖の $C_1 \sim 4$ アルコキシ、及びハロゲンから選択される1個以上の置換基により任意選択で置換されていてよい9員二環式ヘテロアリアルであり、ここで、前記直鎖又は分岐鎖の $C_1 \sim 4$ アルキル及び直鎖又は分岐鎖の $C_1 \sim 4$ アルコキシは、1個以上のハロゲンにより任意選択で置換されていてよく；

R_4 は、直鎖又は分岐鎖の $C_1 \sim 4$ アルキル、直鎖又は分岐鎖の $C_1 \sim 4$ アルコキシ、及びハロゲンから選択される1個以上の置換基により任意選択で置換されていてよい5員又は6員のヘテロアリアルであり、ここで、前記直鎖又は分岐鎖の $C_1 \sim 4$ アルキル及び直鎖又は分岐鎖の $C_1 \sim 4$ アルコキシは、1個以上のハロゲンにより任意選択で置換されていてよく、或いは

R_4 は、直鎖又は分岐鎖の $C_1 \sim 4$ アルキル、直鎖又は分岐鎖の $C_1 \sim 4$ アルコキシ、及びハロゲンから選択される1個以上の置換基により任意選択で置換されていてよいフェニルであり、ここで、前記直鎖又は分岐鎖の $C_1 \sim 4$ アルキル及び直鎖又は分岐鎖の $C_1 \sim 4$ アルコキシは、1個以上のハロゲンにより任意選択で置換されていてよく、或いは

R_4 は、直鎖又は分岐鎖の $C_1 \sim 4$ アルキル、直鎖又は分岐鎖の $C_1 \sim 4$ アルコキシ、及びハロゲンから選択される1個以上の置換基により任意選択で置換されていてよいピリジノンであり、ここで、前記直鎖又は分岐鎖の $C_1 \sim 4$ アルキル及び直鎖又は分岐鎖の $C_1 \sim 4$ アルコキシは、1個以上のハロゲンにより任意選択で置換されていてよく；或いは

R_4 は、直鎖又は分岐鎖の $C_1 \sim 4$ アルキル、直鎖又は分岐鎖の $C_1 \sim 4$ アルコキシ、及びハロゲンから選択される1個以上の置換基により任意選択で置換されていてよい9員二環式ヘテロアリアルであり、ここで、前記直鎖又は分岐鎖の $C_1 \sim 4$ アルキル及び直鎖又は分岐鎖の $C_1 \sim 4$ アルコキシは、1個以上のハロゲンにより任意選択で置換されていてよい)；

又はその薬学的に許容できる塩。

【請求項2】

請求項1に記載の式(I a)の化合物

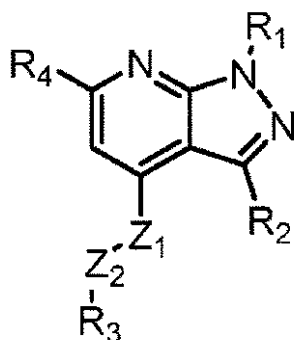
10

20

30

40

【化 2】



10

(Ia)

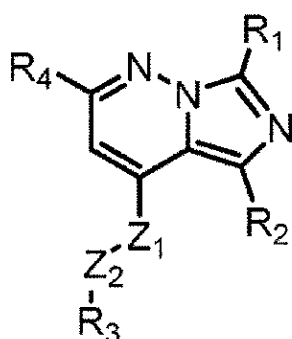
(式中、Z₁、Z₂、R₁、R₂、R₃、及びR₄は請求項1に定義された通りである)；
又はその薬学的に許容できる塩。

【請求項3】

請求項1に記載の式(Ib)の化合物

【化3】

20



30

(Ib)

(式中、Z₁、Z₂、R₁、R₂、R₃、及びR₄は請求項1に定義された通りである)；
又はその薬学的に許容できる塩。

【請求項4】

Z₁がNHである、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項5】

Z₂がCH₂である、請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項6】

Z₁がNHであり、Z₂がCH₂である、請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項7】

R₁が、直鎖又は分岐鎖のC₁～4アルキルである、請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項8】

R₁が、メチルである、請求項7に記載の化合物。

【請求項9】

R₂が、直鎖又は分岐鎖のC₁～6アルキルである、請求項1～7のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項10】

R₂が、イソプロピル又は1-メチル-プロピルである、請求項9に記載の化合物。

50

【請求項 1 1】

R 3 が、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、及びチオフェニルから選択される 5 員ヘテロアリアルであり、それらの全ては、任意選択でメチルにより置換されていてよく；或いは

R 3 が、メチル、トリフルオロメチル、又は直鎖若しくは分岐鎖の C₁ ~ 4 アルコキシから選択される置換基により任意選択で置換されていてよい 6 員ヘテロアリアルであり；ここで、前記 6 員ヘテロアリアルは、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、及びピリダジニルから選択され；或いは

R 3 が、1 個以上のメチルにより任意選択で置換されている 9 員二環式ヘテロアリアルである、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 1 2】

R 4 が、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、及びチオフェニルから選択される 5 員ヘテロアリアルであり、ここで、前記 5 員ヘテロアリアルはメチルにより任意選択で置換されていてよく；或いは

R 4 が、直鎖又は分岐鎖の C₁ ~ 4 アルコキシにより任意選択で置換されていてよい 6 員ヘテロアリアルであり；ここで、前記 6 員ヘテロアリアルは、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、及びピリダジニルから選択され；或いは

R 4 が、任意選択で 1 個以上のメチルにより置換されていてよいフェニルであり；或いは

R 4 が、任意選択で 1 個以上のメチルにより置換されていてよいピリジノンであり；或いは

R 4 が、任意選択で 1 個以上のメチルにより置換されていてよい 9 員二環式ヘテロアリアルである、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項 1 3】

下記からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物：

1 . 6 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 3 - イソプロピル - 1 - メチル - N - [(1 - メチルイミダゾール - 4 - イル) メチル] ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - アミン；

2 . 6 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 3 - イソプロピル - 1 - メチル - N - [(2 - メチルオキサゾール - 4 - イル) メチル] ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - アミン；

3 . 6 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 3 - イソプロピル - 1 - メチル - N - (1 H - ピラゾール - 3 - イルメチル) ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - アミン；

30

4 . 6 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 3 - イソプロピル - 1 - 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 [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - アミン；

5 . 6 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 3 - イソプロピル - 1 - 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 [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - アミン；

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

40

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

8 . 2 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 5 - イソプロピル - 7 - メチル - N - [(1 - メチルイミダゾール - 4 - イル) メチル] イミダゾ [1 , 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン；

9 . 2 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 5 - イソプロピル - 7 - メチル - N - [(2 - メチルオキサゾール - 4 - イル) メチル] イミダゾ [1 , 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン；

10 . 2 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 5 - イソプロピル - 7 - メチル - N - (1 H - ピラゾール - 3 - イルメチル) イミダゾ [1 , 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン；

50

11. 2 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 5 - イソプロピル - 7 - メチル - N - [(1 - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル] イミダゾ [1, 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン ;

12. 2 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 5 - イソプロピル - 7 - 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] イミダゾ [1, 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン ;

13. 2 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 5 - イソプロピル - 7 - メチル - N - [(5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) メチル] イミダゾ [1, 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン ;

14. 2 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 5 - イソプロピル - N - [(5 - メトキシ - 3 - ピリジル) メチル] - 7 - メチル - イミダゾ [1, 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン ;

10

15. 2 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 5 - イソプロピル - N - [(2 - メトキシ - 4 - ピリジル) メチル] - 7 - メチル - イミダゾ [1, 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン ;

16. 2 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 5 - イソプロピル - 7 - メチル - N - [(2 - メチルオキサゾール - 5 - イル) メチル] イミダゾ [1, 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン ;

17. 2 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 5 - イソプロピル - 7 - メチル - N - [(2 - メチルチアゾール - 5 - イル) メチル] イミダゾ [1, 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン ;

20

18. 2 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 5 - イソプロピル - 7 - メチル - N - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル] イミダゾ [1, 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン ;

19. 6 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 3 - イソプロピル - 1 - メチル - N - [(1 - メチルピラゾール - 4 - イル) メチル] ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - アミン ;

20. 6 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 3 - イソプロピル - 1 - メチル - N - [(2 - メチルテトラゾール - 5 - イル) メチル] ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - アミン ;

21. 6 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 3 - イソプロピル - 1 - メチル - N - [(1 - メチルピラゾール - 3 - イル) メチル] ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - アミン ;

30

22. 2 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 5 - イソプロピル - 7 - メチル - N - [(1 - メチルピラゾール - 4 - イル) メチル] イミダゾ [1, 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン ;

23. 2 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 5 - イソプロピル - 7 - メチル - N - [(2 - メチルテトラゾール - 5 - イル) メチル] イミダゾ [1, 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン ;

24. 2 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 5 - イソプロピル - 7 - メチル - N - [(1 - メチルピラゾール - 3 - イル) メチル] イミダゾ [1, 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン ;

40

25. 6 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 3 - イソプロピル - N - [(5 - メトキシ - 3 - ピリジル) メチル] - 1 - メチル - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - アミン ;

26. 6 - (2 - エトキシピリジン - 3 - イル) - 3 - イソプロピル - 1 - メチル - N - ((2 - メチル - 2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - アミン ;

27. 6 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 3 - イソプロピル - 1 - メチル - N - [(2 - メチルオキサゾール - 5 - イル) メチル] ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - アミン ;

50

28. 6 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 3 - イソプロピル - 1 - メチル - N - [(2 - メチルチアゾール - 5 - イル) メチル] ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - アミン ;
29. 6 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 3 - イソプロピル - 1 - メチル - N - [(1 - メチルトリアゾール - 4 - イル) メチル] ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - アミン ;
30. 6 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 3 - イソプロピル - 1 - メチル - N - (1 H - ピラゾール - 4 - イルメチル) ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - アミン ;
31. 6 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 3 - イソプロピル - 1 - 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 [3, 4 - b] ピリジン - 4 - アミン ; 10
32. 6 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 3 - イソプロピル - 1 - 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 [3, 4 - b] ピリジン - 4 - アミン ;
33. 3 - イソプロピル - 1 - メチル - N - [(1 - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル] - 6 - (2 - プロボキシ - 3 - ピリジル) ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - アミン ;
34. 3 - イソプロピル - 1 - メチル - N - [(1 - メチルイミダゾール - 4 - イル) メチル] - 6 - (2 - プロボキシ - 3 - ピリジル) ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - アミン ; 20
35. 6 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 3 - イソプロピル - 1 - メチル - N - [(4 - メチルピリミジン - 2 - イル) メチル] ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - アミン ;
36. 6 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 3 - イソプロピル - 1 - メチル - N - (ピリミジン - 2 - イルメチル) ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - アミン ;
37. 6 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 3 - イソプロピル - N - [(6 - メトキシ - 3 - ピリジル) メチル] - 1 - メチル - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - アミン ;
38. 6 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 3 - イソプロピル - 1 - 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 [3, 4 - b] ピリジン - 4 - アミン ; 30
39. 6 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 3 - イソプロピル - N - [(4 - メトキシ - 2 - ピリジル) メチル] - 1 - メチル - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - アミン ;
40. 6 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 3 - イソプロピル - 1 - メチル - N - (2 - ピリジルメチル) ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - アミン ;
41. 6 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 3 - イソプロピル - N - [(6 - メトキシ - 2 - ピリジル) メチル] - 1 - メチル - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - アミン ;
42. 6 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 3 - イソプロピル - 1 - メチル - N - [(6 - メチル - 2 - ピリジル) メチル] ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - アミン ; 40
43. 2 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 5 - イソプロピル - 7 - メチル - N - (1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イルメチル) イミダゾ [1, 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン ;
44. 2 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 5 - イソプロピル - 7 - メチル - N - [(2 - メチルトリアゾール - 4 - イル) メチル] イミダゾ [1, 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン ;
45. 2 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 5 - イソプロピル - 7 - 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] イミダゾ [1, 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン ; 50

46. 2 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 5 - イソプロピル - 7 - 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] イミダゾ [1, 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン;
47. (-) - 2 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 7 - メチル - N - [(1 - メチルピラゾール - 4 - イル) メチル] - 5 - [1 - メチルプロピル] イミダゾ [1, 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン;
48. (+) - 2 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 7 - メチル - N - [(1 - メチルピラゾール - 4 - イル) メチル] - 5 - [1 - メチルプロピル] イミダゾ [1, 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン;
49. (-) - 2 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 7 - メチル - N - [(1 - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル] - 5 - [1 - メチルプロピル] イミダゾ [1, 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン;
50. (+) - 2 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 7 - メチル - N - [(1 - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル] - 5 - [1 - メチルプロピル] イミダゾ [1, 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン;
51. (+) - 2 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 7 - メチル - N - (1H - ピラゾール - 3 - イルメチル) - 5 - [1 - メチルプロピル] イミダゾ [1, 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン;
52. (-) - 2 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 7 - メチル - N - (1H - ピラゾール - 3 - イルメチル) - 5 - [1 - メチルプロピル] イミダゾ [1, 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン;
53. (+) - 2 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - N - [(2 - メトキシ - 4 - ピリジル) メチル] - 7 - メチル - 5 - [1 - メチルプロピル] イミダゾ [1, 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン;
54. (-) - 2 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - N - [(2 - メトキシ - 4 - ピリジル) メチル] - 7 - メチル - 5 - [1 - メチルプロピル] イミダゾ [1, 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン;
55. 3 - イソプロピル - 6 - (2 - メトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - 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 [3, 4 - b] ピリジン - 4 - アミン;
56. 3 - (3 - イソプロピル - 1 - メチル - 4 - ((1 - メチル - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル) アミノ) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 6 - イル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1H) - オン;
57. 3 - イソプロピル - 6 - (3 - メトキシピラジン - 2 - イル) - 1 - 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 [3, 4 - b] ピリジン - 4 - アミン;
58. 3 - イソプロピル - 1 - メチル - 6 - (2 - メチル - 3 - チエニル) - N - [(1 - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル] ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - アミン;
59. 3 - イソプロピル - 1 - メチル - N - ((1 - メチル - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル) - 6 - (4 - メチルオキサゾール - 2 - イル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - アミン;
60. 3 - イソプロピル - 1 - メチル - 6 - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) - N - [(1 - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル] ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - アミン;
61. 3 - イソプロピル - 1 - メチル - N - ((1 - メチル - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル) - 6 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - アミン;
62. 3 - イソプロピル - 1 - メチル - 6 - (5 - メチルチアゾール - 2 - イル) - N - [(1 - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル] ピラゾロ [3, 4 -

- b] ピリジン - 4 - アミン ;
- 63 . 3 - イソプロピル - 1 - メチル - N - [(1 - メチル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル] - 6 - フェニル - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - アミン ;
- 64 . 3 - イソプロピル - 6 - (4 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 1 - 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 [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - アミン ;
- 65 . 3 - イソプロピル - 1 - メチル - N - [(1 - メチル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル] - 6 - (2 - チエニル) ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - アミン ;
- 66 . 6 - (3 - エトキシピリダジン - 4 - イル) - 3 - イソプロピル - 1 - 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 [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - アミン ; 10
- 67 . 3 - イソプロピル - 1 - メチル - N - [(1 - メチル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル] - 6 - (3 - プロポキシピリダジン - 4 - イル) ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - アミン ;
- 68 . 6 - (3 - エトキシ - 4 - ピリジル) - 3 - イソプロピル - 1 - 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 [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - アミン ;
- 69 . 2 - (3 - エトキシピリダジン - 4 - イル) - 5 - イソプロピル - 7 - メチル - N - [(1 - メチルピラゾール - 4 - イル) メチル] イミダゾ [1 , 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン ; 20
- 70 . 2 - (3 - エトキシ - 4 - ピリジル) - 5 - イソプロピル - 7 - メチル - N - [(1 - メチルピラゾール - 4 - イル) メチル] イミダゾ [1 , 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン ;
- 71 . 5 - イソプロピル - 7 - メチル - N - [(1 - メチルピラゾール - 4 - イル) メチル] - 2 - (2 - プロポキシ - 3 - ピリジル) イミダゾ [1 , 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン ;
- 72 . 5 - イソプロピル - 7 - メチル - N - [(1 - メチル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル] - 2 - (2 - プロポキシ - 3 - ピリジル) イミダゾ [1 , 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン ; 30
- 73 . 2 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - N - [(2 - フルオロ - 3 - ピリジル) メチル] - 5 - イソプロピル - 7 - メチル - イミダゾ [1 , 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン ;
- 74 . 2 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 5 - イソプロピル - 7 - メチル - N - (2 - ピリジルメチル) イミダゾ [1 , 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン ;
- 75 . 2 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 5 - イソプロピル - 7 - メチル - N - (ピリミジン - 2 - イルメチル) イミダゾ [1 , 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン ;
- 76 . 2 - (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] - 5 - イソプロピル - 7 - メチル - イミダゾ [1 , 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン ; 40
- 77 . 2 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 5 - イソプロピル - N - [(2 - メトキシ - 3 - ピリジル) メチル] - 7 - メチル - イミダゾ [1 , 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン ;
- 78 . 2 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - N - (イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イルメチル) - 5 - イソプロピル - 7 - メチル - イミダゾ [1 , 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン ;
- 79 . 2 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - N - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 5 - イルメチル) - 5 - イソプロピル - 7 - メチル - イミダゾ [1 , 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン ;
- 80 . 2 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 5 - イソプロピル - 7 - メチル - N - [50

[2 - (トリフルオロメチル) - 3 - ピリジル] メチル] イミダゾ [1 , 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン ;

81 . 2 - (1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 7 - イル) - 5 - イソプロピル - 7 - メチル - N - [(1 - メチル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル] イミダゾ [1 , 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン ;

又はこれらの化合物のいずれかの薬学的に許容できる塩。

【請求項 14】

治療で使用するための請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩。

【請求項 15】

治療上有効な量の請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩及び 1 種以上の薬学的に許容できる担体、希釈剤、及び / 又は賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 16】

アルツハイマー病、パーキンソン病、及びハンチントン病からなる群から選択される神経変性疾患の治療に使用するための、又は精神疾患、若しくはレストレスレッグ症候群の治療のための、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩。

【請求項 17】

前記精神疾患が、注意欠陥多動性障害 (ADHD)、うつ病、不安、ナルコレプシー、認知機能障害、又は統合失調症に伴う認知機能障害 (CIAS)である、請求項 16 に記載の化合物。

【請求項 18】

アルツハイマー病、パーキンソン病、及びハンチントン病からなる群から選択される神経変性疾患の治療；又は精神疾患、若しくはレストレスレッグ症候群の治療のための医薬組成物であって、治療上有効な量の請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩を含む医薬組成物。

【請求項 19】

前記精神疾患が、注意欠陥多動性障害 (ADHD)、うつ病、不安、ナルコレプシー、認知機能障害、又は統合失調症に伴う認知機能障害 (CIAS)である、請求項 18 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、PDE 1 酵素阻害剤である化合物並びに特に神経変性疾患及び精神疾患の治療のための医薬品としてのその用途を提供する。本発明は、本発明の化合物を含む医薬組成物及び本発明の化合物を使用して疾患を治療する方法も提供する。

【背景技術】

【0002】

二次メッセンジャー環状ヌクレオチド (cN) である環状アデノシンーリン酸 (cAMP) 及び環状グアノシンーリン酸 (cGMP) は、cN 依存性プロテインキナーゼ (PKA 及び PKG)、EPAC (cAMP により活性化される交換タンパク質)、リントキナーゼホスファターゼ、及び / 又は cN 感受性カチオンチャネルを制御することにより、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している。ニューロンにおいて、これは、cAMP 依存性及び cGMP 依存性キナーゼの活性化と、それに続く、シナプス伝達の急性調節並びに神経細胞の分化及び生存に關与するタンパク質のリン酸化を含む。cAMP 及び cGMP の細胞内濃度は、シクラーゼによる生合成の速度及びホスホジエステラーゼ (PDE、EC 3 . 1 . 4 . 17) による分解の速度により、厳密に調節されている。PDE は、3' - エステル結合を触媒的に加水分解し、不活性な 5' - リン酸を形成することにより、cAMP / cGMP を不活性化させる二元金属ヒドロラーゼである。PD

10

20

30

40

50

Eは、細胞中で環状ヌクレオチドcAMP及びcGMPを分解する唯一の手段を与えるので、PDEは、環状ヌクレオチドシグナル伝達において重要な役割を果たす。PDEの触媒活性により、全細胞で様々なcN濃度にわたってcNが分解され、その様々な調節機構により、無数のシグナル伝達経路との統合及びクロストークが生じる。特定のPDEは、それがcN濃度を制御し、種々のcNシグナルロソームのための微小環境を形づくる、細胞内の個別の区画を標的にする(Sharron H. Francis, Mitsi A. Blount, and Jackie D. Corbin. *Physiol Rev* 2011, 91: 651-690)。

【0003】

基質特異性に基づく、PDEファミリーは、3つの群：1) PDE4、PDE7、及びPDE8を含む、cAMPに特異的なPDE、2) cGMP選択的酵素であるPDE5及びPDE9、並びに3) 二重基質PDEであるPDE1、PDE2、PDE3、並びにPDE10及びPDE11に分類できる。

10

【0004】

以前に命名されたカルモジュリン刺激PDE(CaM-PDE)であるPDE1は、4つのCa²⁺と複合体化するカルモジュリン(CaM、16kDaのCa²⁺結合タンパク質)によりCa²⁺依存的に調節される点で独特である(概説には、Sharron H. Francis, Mitsi A. Blount, and Jackie D. Corbin. *Physiol Rev* 2011, 91: 651-690)。そのため、PDE1は、環状ヌクレオチドと細胞内Ca²⁺との間の興味深い制御的なリンクである。PDE1ファミリーは、3つの遺伝子：PDE1A(ヒト染色体2q32にマッピングされる)、PDE1B(ヒト染色体位置、hcl:12q13)、及びPDE1C(hcl:7p14.3)によりコードされている。それらは、選択的プロモーターを有し、調節特性、基質親和性、比活性、CaMの活性化定数、組織分布、及び分子量が異なる多数のタンパク質を選択的スプライシングにより生じさせる。10を超えるヒトアイソフォームが同定されている。それらの分子量は、モノマーあたり58~86kDaである。N末端調節ドメインは、2つのCa²⁺/CaM結合ドメイン及び2つのリン酸化部位を含み、異なるスプライスバリエーションは、N末端ドメインの異なるバリエーションを有し、それは、異なる生化学的機能を有する異なるアミノ酸配列を有するタンパク質を与えることができる。PDE1は二重基質PDEであり、PDE1CサブタイプはcAMPとcGMPに対して等しい活性を有するが(Km 1~3µM)、サブタイプPDE1A及びPDE1Bでは、cGMPに対する活性が高い(cGMPに対するKm 1~3µM及びcAMPに対するKm 10~30µM)。

20

30

【0005】

PDE1サブタイプは、脳に高濃度で存在し、特に、線条体(PDE1B)、海馬(PDE1A)、及び皮質(PDE1A)に局在化しており、この局在化は種を超えて保存されている(Amy Bernard et al. *Neuron* 2012, 73, 1083-1099)。皮質において、PDE1Aは、主に皮質深層5及び6(出力層)に存在し、皮質深層に対する特異的なマーカーとして使用される。PDE1阻害剤は、二次メッセンジャーcNの濃度を上昇させ、神経細胞の興奮性の増大をもたらす。

40

【0006】

したがって、PDE1は、好ましくは神経系における細胞内シグナル伝達経路の制御のための治療標的であり、PDE1阻害剤は、二次メッセンジャーcAMP/cGMPのレベルを上昇させて、神経突起の調節並びに神経可塑性関連遺伝子、神経栄養因子、及び神経保護分子の発現をもたらす。これらの神経可塑性増大特性とシナプス伝達の調節により、PDE1阻害剤は、多くの神経病態及び精神病態における治療剤の優れた候補となる。動物モデルにおけるPDE1阻害剤の評価(概説には、例えば、Blokland et al. *Expert Opinion on Therapeutic Patents* (2012), 22(4), 349-354; 及びMedina, A. E. *Frontiers in Neuropharmacology* (2011), 5(Feb), 21を参

50

照されたい)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のような神経疾患並びに、例えば、注意欠陥多動性障害(ADHD)、うつ病、不安、ナルコレプシー、認知機能障害、統合失調症に伴う認知機能障害(CIAS)、及びレストレスレッグ症候群のような精神疾患におけるPDE1阻害剤の治療用途の可能性を示唆した。PDE1阻害剤が、女性性機能不全などの、プロゲステロンによるシグナル伝達の増強により軽減され得る疾患に有用であると主張する特許出願もあった(例えば、国際公開第2008/070095号パンフレット)。

【0007】

PDE1阻害活性を有する種々の化学構造が特定されてきた。例えば、国際公開第2016/055618号パンフレットは、PDE1阻害剤としてのトリアゾロピラジノンを開示している；国際公開第2016/042775号パンフレット、米国特許出願公開第2016/0083391号明細書、及び米国特許出願公開第2016/0083400号明細書は、PDE1阻害剤としての三環式ラクタムを開示している；国際公開第2016/147659号パンフレット及び国際公開第2016/170064号パンフレットは、PDE1阻害剤としてのイミダゾトリアジノンを開示している；国際公開第2016/174188号パンフレットは、PDE1阻害剤としてのイミダゾピラジノンを開示している。

10

【0008】

神経変性疾患及び/又は精神疾患の現在の治療は、全ての患者に効能があるわけではない。そのため、そのような疾患の治療の代替方法が依然として必要とされており、このために、PDE1阻害剤は良好な代替物であり得る。本発明は、PDE1阻害剤活性及びPDE1阻害剤としての良好な物理化学的性質を有する新たなピラゾロ[3,4-b]ピリジン及びイミダゾ[1,5-b]ピリダジンを開示する。

20

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

PDE1酵素は中枢神経系(CNS)に発現されており、そのため、この遺伝子ファミリーは、精神疾患及び神経変性疾患の治療の新たな標的の魅力的な源となる。

【課題を解決するための手段】

【0010】

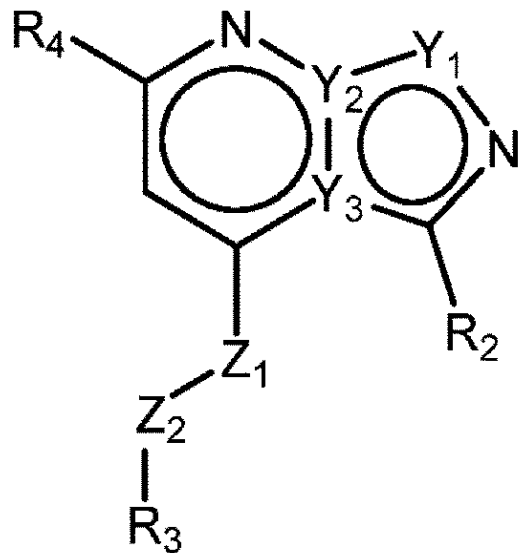
したがって、本発明は、式(I)の化合物

30

40

50

【化 1】



10

20

(I)

(式中

Z₁は、NH、CH₂、O、及びSから選択され；Z₂は、NH、CH₂、O、及びSから選択され；但し、Z₁とZ₂の少なくとも一方がCH₂であることを条件とし；

R₁は、水素、直鎖又は分岐鎖のC₁～4アルキル、及び飽和単環式C₃～4シクロアルキルからなる群から選択され、ここで、前記直鎖又は分岐鎖のC₁～4アルキル及び飽和単環式C₃～4シクロアルキルは、1個以上のハロゲンにより任意選択で置換されている；

30

R₂は、直鎖又は分岐鎖のC₁～6アルキル、飽和単環式C₃～6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、それらの全ては、1個以上のハロゲンにより任意選択で置換されている；

R₃は、直鎖又は分岐鎖のC₁～4アルキル、直鎖又は分岐鎖のC₁～4アルコキシ、及びハロゲンから選択される1個以上の置換基により任意選択で置換されているよい5員又は6員のヘテロアリアルであり、ここで、前記直鎖又は分岐鎖のC₁～4アルキル及び直鎖又は分岐鎖のC₁～4アルコキシは、1個以上のハロゲンにより任意選択で置換されている；或いは

40

R₃は、直鎖又は分岐鎖のC₁～4アルキル、直鎖又は分岐鎖のC₁～4アルコキシ、及びハロゲンから選択される1個以上の置換基により任意選択で置換されているよい9員二環式ヘテロアリアルであり、ここで、前記直鎖又は分岐鎖のC₁～4アルキル及び直鎖又は分岐鎖のC₁～4アルコキシは、1個以上のハロゲンにより任意選択で置換されている；

R₄は、直鎖又は分岐鎖のC₁～4アルキル、直鎖又は分岐鎖のC₁～4アルコキシ、及びハロゲンから選択される1個以上の置換基により任意選択で置換されているよい5員又は6員のヘテロアリアルであり、ここで、前記直鎖又は分岐鎖のC₁～4アルキル及び直鎖又は分岐鎖のC₁～4アルコキシは、1個以上のハロゲンにより任意選択で置換されて

50

いてよく、或いは

R 4 は、直鎖又は分岐鎖の C₁ ~ 4 アルキル、直鎖又は分岐鎖の C₁ ~ 4 アルコキシ、及びハロゲンから選択される 1 個以上の置換基により任意選択で置換されていてよいフェニルであり、ここで、前記直鎖又は分岐鎖の C₁ ~ 4 アルキル及び直鎖又は分岐鎖の C₁ ~ 4 アルコキシは、1 個以上のハロゲンにより任意選択で置換されていてよく、或いは

R 4 は、直鎖又は分岐鎖の C₁ ~ 4 アルキル、直鎖又は分岐鎖の C₁ ~ 4 アルコキシ、及びハロゲンから選択される 1 個以上の置換基により任意選択で置換されていてよいピリジノンであり、ここで、前記直鎖又は分岐鎖の C₁ ~ 4 アルキル及び直鎖又は分岐鎖の C₁ ~ 4 アルコキシは、1 個以上のハロゲンにより任意選択で置換されていてよく；或いは

R 4 は、直鎖又は分岐鎖の C₁ ~ 4 アルキル、直鎖又は分岐鎖の C₁ ~ 4 アルコキシ、及びハロゲンから選択される 1 個以上の置換基により任意選択で置換されていてよい 9 員二環式ヘテロアリアルであり、ここで、前記直鎖又は分岐鎖の C₁ ~ 4 アルキル及び直鎖又は分岐鎖の C₁ ~ 4 アルコキシは、1 個以上のハロゲンにより任意選択で置換されていてよい）；

又はその薬学的に許容できる塩に関する。

【0011】

本発明により包含される化合物への言及は、化合物の遊離塩基及び化合物の酸付加塩などの薬学的に許容できる塩、化合物のラセミ混合物、又は該当する場合の化合物の対応するエナンチオマー及び/若しくは光学異性体、並びに本発明の化合物及び前記化合物の薬学的に許容できる塩の多形体形態及び非晶質形態、並びに該当する場合の化合物互変異性形態を含む。さらに、本発明の化合物及びその薬学的に許容できる塩は、潜在的に、溶媒和されていない形態並びに水、エタノールなどの薬学的に許容できる溶媒と溶媒和された形態で存在し得る。化合物及びその薬学的に許容できる塩の溶媒和された形態と溶媒和されていない形態は両方とも本発明により包含される。

【0012】

一実施形態において、本発明は、療法に使用するための式 (I) による化合物又はその薬学的に許容できる塩に関する。

【0013】

一実施形態において、本発明は、アルツハイマー病、パーキンソン病、及びハンチントン病からなる群から選択される神経変性疾患の治療に使用するための、又は注意欠陥多動性障害 (ADHD)、うつ病、不安、ナルコレプシー、認知機能障害、及び統合失調症に伴う認知機能障害 (CIAS) などの精神疾患、若しくはレストレスレッグ症候群のような別な脳疾患の治療のための式 (I) による化合物又はその薬学的に許容できる塩に関する。

【0014】

一実施形態において、本発明は、式 (I) による化合物又はその薬学的に許容できる塩及び 1 種以上の薬学的に許容できる担体及び/又は賦形剤を含む医薬組成物に関する。

【0015】

一実施形態において、本発明は、アルツハイマー病、パーキンソン病、及びハンチントン病からなる群から選択される神経変性疾患の治療、又は注意欠陥多動性障害 (ADHD)、うつ病、不安、ナルコレプシー、認知機能障害、及び統合失調症に伴う認知機能障害 (CIAS) などの精神疾患、若しくはレストレスレッグ症候群のような別の脳疾患の治療の方法であって、治療上有効な量の式 (I) による化合物又はその薬学的に許容できる塩を、それを必要とする患者に投与することを含む方法に関する。

【0016】

一実施形態において、本発明は、アルツハイマー病、パーキンソン病、及びハンチントン病からなる群から選択される神経変性疾患の治療のための、又は注意欠陥多動性障害 (ADHD)、うつ病、不安、ナルコレプシー、認知機能障害、及び統合失調症に伴う認知機能障害 (CIAS) などの精神疾患、若しくはレストレスレッグ症候群のような別の脳疾患の治療のための医薬品の製造のための式 (I) による化合物又はその薬学的に許容できる塩の使用に関する。

10

20

30

40

50

【 0 0 1 7 】

定義

P D E 1 酵素：

P D E 1 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P D E 1 アイソフォームを含む。それは、3つのサブタイプ、P D E 1 A、P D E 1 B、及びP D E 1 Cを有し、それらはさらに種々のアイソフォームに分かれる。本発明の文脈では、P D E 1 とP D E 1 酵素は同義であり、特記されない限り、P D E 1 A、P D E 1 B、及びP D E 1 C 酵素、並びにそれらのアイソフォームを指す。

【 0 0 1 8 】

P D E 1 阻害剤：

本発明の文脈では、化合物は、3種のP D E 1 アイソフォームのいずれかのI C 5 0 レベルに達するのに要する量が、9マイクロモラー以下など、8マイクロモラー以下など、7マイクロモラー以下など、6マイクロモラー以下など、5マイクロモラー以下など、4マイクロモラー以下など、3マイクロモラー以下など、10マイクロモラー以下である場合、P D E 1 阻害剤であると考えられる。本発明の好ましい化合物では、I C 5 0 レベルに達するのに要するP D E 1 阻害剤の要求される量は、1マイクロモラー以下、特に500 n M以下など、2マイクロモラー以下である。

【 0 0 1 9 】

本発明の好ましい化合物は、P D E 1 B アイソフォームに対して選択性を示すが、前記化合物が、P D E 1 A 及び / 又はP D E 1 C 阻害剤としてよりP D E 1 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、P D E 1 A 及び / 又はP D E 1 C 阻害剤としてよりP D E 1 B 阻害剤として、少なくとも2倍強力、3倍強力、4倍強力、5倍強力、又は10倍強力である。より好ましい実施形態において、前記化合物は、P D E 1 A 及び / 又はP D E 1 C 阻害剤としてよりP D E 1 B 阻害剤として、少なくとも15倍強力又は20倍強力である。好ましい実施形態において、P D E 1 B のI C 5 0 レベルに達するのに要するP D E 1 阻害剤の要求される量は、300 n M以下など、200 n M以下など、100 n M以下など、又は50 n M以下など、例えば25 n M以下など、400 n M以下である。P D E 1 B アイソフォームに対する選択性は、P D E 1 A 及び / 又はP D E 1 C 阻害と関連する潜在的に望まれない作用を防ぐことができる。

【 0 0 2 0 】

置換基：

本文脈では、「任意選択で置換されている」は、示されている部分が置換されていることも又は置換されていないこともあり、置換されている場合、一置換、二置換、又は三置換であることを意味する。「任意選択で置換されている」部分に置換基が全く示されていない場合、その位置が水素原子により占められていることが理解される。

【 0 0 2 1 】

本発明の文脈で使用される場合、用語「ハロ」及び「ハロゲン」は互換的に使用され、フッ素、塩素、臭素、又はヨウ素を指す。好ましい実施形態において、「ハロゲン」はフッ素を指す。

【 0 0 2 2 】

所与の範囲は、互換的に、「 - 」(ダッシュ)又は「から」により示ことができ、例えば、用語「C₁ ~ 4 アルキル」は「C₁ からC₄ アルキル」に等しい。

【 0 0 2 3 】

用語「C₁ ~ 3 アルキル」、「C₁ ~ 4 アルキル」、「C₁ ~ 5 アルキル」、及び「C₁ ~ 6 アルキル」は、1、2、3、4、5、又は6個の炭素原子を有する直鎖(すなわち非分岐)又は分岐鎖の飽和炭化水素を指す。そのような基の例には、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-ヘキシルがあるが、これらに限定されない。

【 0 0 2 4 】

用語「C₁ ~ 4 アルコキシ」は、R' が先に定義されたC₁ ~ 4 アルキルを示す式 - O R'

10

20

30

40

50

の部分を目指す。

【0025】

用語飽和単環式C₃～6シクロアルキルは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、及びシクロヘキシルを指す。C₃～4シクロアルキルはシクロプロピル及びシクロブチルを指す。

【0026】

用語「5員ヘテロアリール」は、1～4個の炭素原子並びに酸素、窒素、及び硫黄から選択される1個以上のヘテロ原子を含む5員芳香族単環式環を指す。例には、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、チオフェニル、イソオキサゾリル、及びチアジアゾリルがあるが、これらに限定されない。

10

【0027】

用語「6員ヘテロアリール」は、1～5個の炭素原子及び1個以上の窒素原子を含む6員芳香族単環式環を指す。ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、及びピリダジニルが特に言及される。

【0028】

用語「9員二環式ヘテロアリール」は、縮合して9員二環式芳香族部分を与える6員芳香環及び5員芳香環からなる部分を指す。9員二環式ヘテロアリールは、炭素並びに酸素、窒素、及び硫黄から選択される1個以上のヘテロ原子からなる。ベンゾオキサゾール(benzoxazole)、イミダゾ[1,5-a]ピリジン、及びイミダゾ[1,2-a]

20

【0029】

異性体及び互変異性形態

本発明の化合物が1つ以上のキラル中心を含む場合、化合物のいずれかへの言及は、特記されない限り、エナンチオマー的又はジアステレオマー的に純粋な化合物並びにあらゆる比率のエナンチオマー又はジアステレオマーの混合物を網羅する。

【0030】

キラル中心を有する化合物が、接頭語(-)又は(+)により示される場合、前記化合物がS-エナンチオマーかR-エナンチオマーのいずれかであり得て、すなわち、接頭語(-)を有する化合物がS-エナンチオマーかR-エナンチオマーのいずれかであり得て、接頭語(+)を有する化合物がS-エナンチオマーかR-エナンチオマーのいずれかであり得ることが理解される。両エナンチオマーの(-)及び(+)化合物が、ある化合物に関して例示された場合、一方がS-エナンチオマーであり、他方がR-エナンチオマーであることになる。例えば化合物実施例47がR-エナンチオマーであると決定できる場合、化合物実施例48はS-エナンチオマーであることになり、逆も同様である。

30

【0031】

本発明の化合物の絶対立体化学は、X線結晶学又は振動円二色性により決定できる。

【0032】

さらに、本発明の化合物のいくつかは異なる互変異性形態で存在することがあり、化合物が形成することが可能なあらゆる互変異性形態が本発明の範囲内に含まれることが意図される。

40

【0033】

薬学的に許容できる塩：

本発明の化合物は、一般に、遊離の物質として、又はその薬学的に許容できる塩として使用される。式(I)の化合物が遊離塩基を含む場合、そのような塩は、式(I)の遊離塩基の溶液又は懸濁液をモル当量の薬学的に許容できる酸で処理することにより、従来の方法で調製される。好適な有機酸及び無機酸の代表例は以下に記載される。

【0034】

本文脈における薬学的に許容できる塩は、非毒性の、すなわち生理的に許容できる塩を示すものとする。薬学的に許容できる塩という用語は、塩酸塩酸、臭化水素酸、リン酸、亜

50

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、並びにメタンスルホン酸、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などのスルホン酸などの無機酸及び/又は有機酸により形成される塩を含む。先に列記された酸のいくつかは、リン酸、硫酸、フマル酸、及びマレイン酸などの二酸又は三酸、すなわち2又は3つの酸性水素を含む酸である。

【0035】

薬学的に許容できる塩を形成するのに有用な酸の追加の例は、例えば、Stahl and Wermuth (Eds) "Handbook of Pharmaceutical salts. Properties, selection, and use", Wiley-VCH, 2008に見いだすことができる。

10

【0036】

治療上有効な量：

本文脈において、用語化合物の治療上有効な量は、前記化合物の投与を含む治療介入において所与の疾病の臨床症状及びその合併症を治癒する、緩和する、停止させる、部分的に停止させる、取り除くまた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十分な量が、「治療上有効な量」と定義される。各目的に対する有効量は、疾病又は創傷の重症度、並びに対象の体重及び全般的な状態によるだろう。適切な用量の決定は、値のマトリックスを構築し、マトリックス中の異なる点を試験することにより、定型的な実験を利用して達成可能であるが、それは全て熟練した医師の通常の技量内であることが理解されるだろう。

20

【0037】

治療及び治療すること：

本文脈では、「治療」又は「治療すること」は、疾患の臨床徴候の進行を緩和し、停止させ、部分的に停止させ、取り除く若しくは遅らせるための患者の管理及び看護を示すものとする。治療すべき患者は、好ましくは哺乳動物、特にヒトである。

【0038】

組み合わせ

本発明の一実施形態において、式(I)の化合物は、唯一の活性化合物として単独治療(stand-alone treatment)として使用するためのものである。

30

【0039】

本発明の別の実施形態において、式(I)の化合物は、第2の化合物と組み合わせて使用することができ、ここで、前記第2の化合物は、下記から選択される：能動又は受動タウ免疫療法に有用な化合物、能動又は受動Aβペプチド免疫療法に有用な化合物、NMDA受容体アンタゴニスト、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、BACE阻害剤、5-HT₆受容体アンタゴニスト、抗てんかん薬、抗炎症薬、又は抗-N3-pGlu Aベータモノクローナル抗体。

【0040】

本発明のさらに別の実施形態において、式(I)の化合物は、第2の化合物と組み合わせて使用することができ、ここで、前記第2の化合物は、精神疾患の治療に有用である化合物である。

40

【0041】

治療上有効な量の式(I)の化合物と別の薬学的に活性な化合物の組み合わせた投与を含む本発明の方法の文脈において本明細書で使用する用語「組み合わせた使用」、「と組み合わせる」、「及び」の組み合わせなどは、式(I)の化合物と前記第2の化合物の、同時又は連続的、任意の順序の、一緒に投与を意味するものとする。

【0042】

2種の化合物は、同時にでも、2種の化合物の投与の間に時間間隔をおいても投与できる。2種の化合物は、同じ医薬製剤又は組成物の一部としても、別々の医薬製剤又は組成物中でも投与できる。2種の化合物は、同じ日にも、異なる日にも投与できる。それらは、

50

経口投与により、又はデポにより、又は筋肉内注射若しくは静脈内注射によるなど同じ経路によっても；一方の化合物が例えば経口投与されるか若しくはデポにより配置され、他方の化合物が例えば注射される異なる経路によっても投与できる。2種の化合物は、1日1回若しくは2回、週に1回、又は月に1回など、同じ投与方法（*d o s a g e r e g i m e*）又は間隔によっても；例えば、一方が1日1回投与され、他方が、1日2回、週に1回、又は月に1回投与される異なる投与方法によっても投与できる。

【0043】

いくつかの場合に、治療される患者は、式（I）の化合物による治療が開始されるとき、1種以上の前記第2の化合物による治療を既に受けていることがある。他の場合に、患者は、1種以上の前記第2の化合物による治療が開始されるとき、式（I）の化合物による治療を既に受けていることがある。他の場合に、式（I）の化合物による治療と1種以上の前記第2の化合物による治療は同時に開始される。

10

【0044】

併用療法のための化合物

本発明の文脈では、神経変性疾患の治療において式（I）の化合物と組み合わせて使用される化合物は、例えば、能動又は受動タウ免疫療法に有用な化合物、能動又は受動Aβペプチド免疫療法に有用な化合物、NMDA受容体アンタゴニスト、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、BACE阻害剤、5-HT6受容体アンタゴニスト、抗てんかん薬、抗炎症薬、又は抗-N3-pGlu Aベータモノクローナル抗体から選択される。

【0045】

本発明の文脈では、精神疾患及び/又は認知障害の治療において式（I）の化合物と組み合わせて使用される化合物は、以下の機構の1つ以上から選択される薬理活性を有する化合物である：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つ以上のアンタゴニスト/インバースアゴニスト/負の調節因子/パーシャルアゴニスト/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7受容体の1つ以上のアゴニスト/正の調節因子/パーシャルアゴニスト。そのような化合物の例には、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、及びカリプラジンがある。

20

30

【0046】

投与経路

本発明の化合物を、唯一の活性化合物として、又は先に定義された第2の化合物との組み合わせで含む医薬組成物は、特に、経口、直腸、鼻腔内、頬側、舌下、経皮及び非経口（例えば、皮下、筋肉内、及び静脈内）経路などの任意の好適な経路による投与のために製剤され得る；経口経路が好ましい。

【0047】

経路が、治療すべき対象の全身状態及び年齢、治療すべき病態の性質、並びに有効成分に依存することが認識されるだろう。

40

【0048】

医薬製剤及び賦形剤

下記において、用語、「賦形剤」又は「薬学的に許容できる賦形剤」は、充填剤、粘着防止剤（*antiadherents*）、結合剤、コーティング、色素、崩壊剤、香料、滑剤、滑沢剤、保存剤、吸収剤、甘味剤、溶媒、ビヒクル、及び補助剤を含むがこれらに限定されない医薬賦形剤を指す。

【0049】

本発明は、本明細書の実験の項に開示された化合物実施例の1つなどの式（I）の化合物

50

を含む医薬組成物も提供する。本発明は、式(I)の化合物を含む医薬組成物を製造するプロセスも提供する。本発明による医薬組成物は、Allen, Lloyd V., Jr 編、Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 22th edition (2012)に開示されるものなどの従来の技法に従って薬学的に許容できる賦形剤と共に製剤できる。

【0050】

経口投与用の医薬組成物には、錠剤、カプセル剤、散剤、及び顆粒剤などの固体経口剤形；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せるための散剤及び顆粒剤がある。

【0051】

固体経口剤形は、所定量の有効成分及び、好ましくは、1種以上の好適な賦形剤をそれぞれ含む別個の単位（例えば、錠剤又はハード若しくはソフトカプセル）として呈されることがある。適切な場合、固体剤形は、腸溶性コーティングなどのコーティングと共に調製されることがあり、或いは、それらは、当技術分野に周知である方法に従って遅延又は延長放出などの有効成分の調節された放出を与えるように製剤されることもある。適切な場合、固体剤形は、例えば口腔内崩壊錠（orodispersible tablet）など、唾液中で崩壊する剤形であり得る。

【0052】

固体経口製剤に好適な賦形剤の例には、微結晶性セルロース、コーンスターチ、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、スクロース、シクロデキストリン、滑石、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あるが、これらに限定されない。同様に、固体製剤は、グリセリルモノステアレート又はヒプロメロースなど、当技術分野に公知である遅延又は延長放出製剤のための賦形剤を含み得る。経口投与のために固体物質が使用される場合、製剤は、例えば、有効成分を固体賦形剤と混合し、その後に混合物を従来の打錠機中で圧縮することにより調製され得る；或いは、製剤は、例えば、ハードカプセル中に、例えば、粉末、ペレット、又はミニタブレット形態で配置され得る。固体賦形剤の量は広く変わるだろうが、典型的には、用量単位あたり約25mg～約1gの範囲だろう。

【0053】

液体経口剤形は、例えば、エリキシル剤、シロップ剤、オーラルドロップ、又は液体充填カプセルとして呈されることがある。液体経口剤形は、水性又は非水性の液体中の液剤又は懸濁剤のための粉末としても呈されることがある。液体経口製剤に好適な賦形剤の例には、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、モノ及びジグリセリド、シクロデキストリン、ヤシ油、パーム油、並びに水があるが、これらに限定されない。液体経口剤形は、例えば、有効成分を水性若しくは非水性の液体に溶解若しくは懸濁させることにより、又は有効成分を水中油型若しくは油中水型液体エマルジョンに組み込むことにより調製され得る。

【0054】

着色剤、香料、及び保存剤などのさらなる賦形剤を固体及び液体経口製剤に使用できる。

【0055】

非経口投与用の医薬組成物には、注射又は注入用の滅菌された水性及び非水性の液剤、分散剤、懸濁剤、又は乳液、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の滅菌された溶液又は分散液中に再構成される滅菌された散剤がある。非経口製剤に好適な賦形剤の例には、水、ヤシ油、パーム油、及びシクロデキストリンの溶液があるが、これらに限定されない。水性製剤は、必要な場合好適に緩衝化されて、十分な塩類又はグルコースにより等張にされなくてはならない。

【0056】

他の種類の医薬組成物には、坐剤、吸入剤、クリーム剤、ゲル剤、皮膚パッチ、インプラント、及び頬側又は舌下投与用の製剤がある。

【0057】

あらゆる医薬製剤に使用される賦形剤が意図される投与経路に適合し、有効成分と適合性があることが必要である。

【0058】

投与量：

一実施形態において、本発明の化合物は、1日あたり約0.001mg/kg体重～約100mg/kg体重の量で投与される。とりわけ、1日用量は、1日あたり0.01mg/kg体重～約50mg/kg体重の範囲であり得る。正確な用量は、投与の頻度及び様式、治療すべき対象の性別、年齢、体重、及び全身状態、治療すべき病態の性質及び重症度、あらゆる治療すべき併存疾患、治療の所望の効果、並びに当業者に公知である他の因子に依存する。

10

【0059】

成人の典型的な経口用量は、1～100mg/日又は1～50mg/日などの1～500mg/日などの0.1～1000mg/日の範囲の本発明の化合物だろう。簡便には、本発明の化合物は、10mg、50mg、100mg、150mg、200mg又は250mgの本発明の化合物など、約0.1～500mgの量の前記化合物を含む単位剤形で投与される。

【発明を実施するための形態】

【0060】

発明者らは、PDE1阻害剤であり、したがって神経変性疾患及び精神疾患を治療するのに有用である化合物を特定した。そのため、本発明は、哺乳動物、好ましくはヒトの治療における医薬品として使用するための、PDE1を阻害するのに効果的である式(I)の化合物を提供する。

20

【0061】

本発明は、神経変性疾患又は精神疾患であり得る脳疾患の治療に使用するための式(I)の化合物又はその薬学的に許容できる塩、並びにそのような化合物を含む医薬組成物を提供する。好ましい実施形態において、神経変性疾患は、アルツハイマー病、パーキンソン病、及びハンチントン病からなる群から選択される。別の好ましい実施形態において、精神疾患は、注意欠陥多動性障害(ADHD)、うつ病、不安、ナルコレプシー、認知機能障害、及び統合失調症に伴う認知機能障害(CIAS)からなる群から選択される。他の脳疾患は、例えば、レストレスレッグ症候群であり得る。

30

【0062】

本発明は、神経変性疾患又は精神疾患であり得る脳疾患を治療する方法であって、前記哺乳動物に、薬学的に有効である量の式(I)の化合物又はその薬学的に許容できる塩を投与することを含む方法をさらに提供する。本発明に従って治療できる神経変性疾患の例には、アルツハイマー病、パーキンソン病、及びハンチントン病があり、その方法は、対象に治療上有効な量の式(I)の化合物を投与することを含む。本発明に従って治療可能な精神疾患の例には、注意欠陥多動性障害(ADHD)、うつ病、ナルコレプシー、認知機能障害、及び統合失調症に伴う認知機能障害(CIAS)がある。治療される他の脳疾患は、例えば、レストレスレッグ症候群であり得る。

【0063】

発明の実施形態

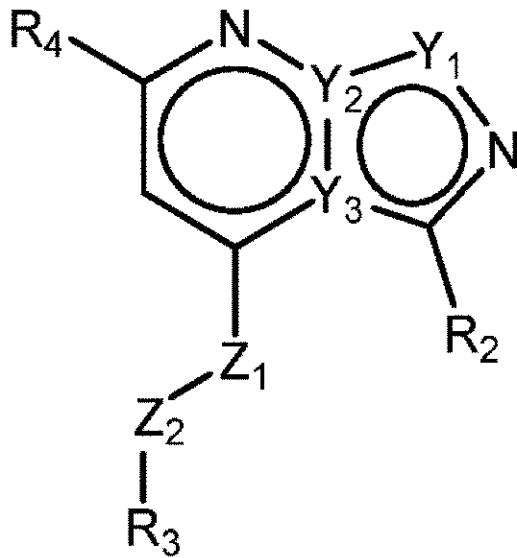
下記において、本発明の実施形態が開示される。第1の実施形態はE1と表示され、第2の実施形態はE2と表示され、他も同様である。

【0064】

E1. 式(I)の化合物

40

【化 2】



10

20

(I)

(式中

Y₁ = N - R₁、Y₂ = C、且つ Y₃ = C、或いはY₁ = C - R₁、Y₂ = N、且つ Y₃ = C；Z₁ は、NH、CH₂、O、及び S から選択され；Z₂ は、NH、CH₂、O、及び S から選択され；

30

但し、Z₁ と Z₂ の少なくとも一方が CH₂ であることを条件とし；

R₁ は、水素、直鎖又は分岐鎖の C₁ ~ 4 アルキル、及び飽和単環式 C₃ ~ 4 シクロアルキルからなる群から選択され、ここで、前記直鎖又は分岐鎖の C₁ ~ 4 アルキル及び飽和単環式 C₃ ~ 4 シクロアルキルは、1 個以上のハロゲンにより任意選択で置換されている；

R₂ は、直鎖又は分岐鎖の C₁ ~ 6 アルキル、飽和単環式 C₃ ~ 6 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、それらの全ては、1 個以上のハロゲンにより任意選択で置換されている；

R₃ は、直鎖又は分岐鎖の C₁ ~ 4 アルキル、直鎖又は分岐鎖の C₁ ~ 4 アルコキシ、及びハロゲンから選択される 1 個以上の置換基により任意選択で置換されているよい 5 員又は 6 員のヘテロアリアルであり、ここで、前記直鎖又は分岐鎖の C₁ ~ 4 アルキル及び直鎖又は分岐鎖の C₁ ~ 4 アルコキシは、1 個以上のハロゲンにより任意選択で置換されている；或いは

40

R₃ は、直鎖又は分岐鎖の C₁ ~ 4 アルキル、直鎖又は分岐鎖の C₁ ~ 4 アルコキシ、及びハロゲンから選択される 1 個以上の置換基により任意選択で置換されているよい 9 員二環式ヘテロアリアルであり、ここで、前記直鎖又は分岐鎖の C₁ ~ 4 アルキル及び直鎖又は分岐鎖の C₁ ~ 4 アルコキシは、1 個以上のハロゲンにより任意選択で置換されている；

R₄ は、直鎖又は分岐鎖の C₁ ~ 4 アルキル、直鎖又は分岐鎖の C₁ ~ 4 アルコキシ、及びハロゲンから選択される 1 個以上の置換基により任意選択で置換されているよい 5 員又

50

は 6 員のヘテロアリアルであり、ここで、前記直鎖又は分岐鎖の C₁ ~ 4 アルキル及び直鎖又は分岐鎖の C₁ ~ 4 アルコキシは、1 個以上のハロゲンにより任意選択で置換されていてよく、或いは

R₄ は、直鎖又は分岐鎖の C₁ ~ 4 アルキル、直鎖又は分岐鎖の C₁ ~ 4 アルコキシ、及びハロゲンから選択される 1 個以上の置換基により任意選択で置換されていてよいフェニルであり、ここで、前記直鎖又は分岐鎖の C₁ ~ 4 アルキル及び直鎖又は分岐鎖の C₁ ~ 4 アルコキシは、1 個以上のハロゲンにより任意選択で置換されていてよく、或いは

R₄ は、直鎖又は分岐鎖の C₁ ~ 4 アルキル、直鎖又は分岐鎖の C₁ ~ 4 アルコキシ、及びハロゲンから選択される 1 個以上の置換基により任意選択で置換されていてよいピリジノンであり、ここで、前記直鎖又は分岐鎖の C₁ ~ 4 アルキル及び直鎖又は分岐鎖の C₁ ~ 4 アルコキシは、1 個以上のハロゲンにより任意選択で置換されていてよく；或いは

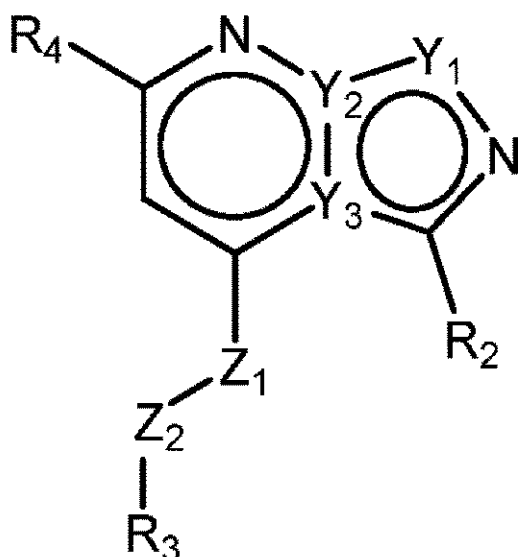
R₄ は、直鎖又は分岐鎖の C₁ ~ 4 アルキル、直鎖又は分岐鎖の C₁ ~ 4 アルコキシ、及びハロゲンから選択される 1 個以上の置換基により任意選択で置換されていてよい 9 員二環式ヘテロアリアルであり、ここで、前記直鎖又は分岐鎖の C₁ ~ 4 アルキル及び直鎖又は分岐鎖の C₁ ~ 4 アルコキシは、1 個以上のハロゲンにより任意選択で置換されていてよい)；

又はその薬学的に許容できる塩。

【0065】

E 2 . 実施形態 1 に記載の式 (I) の化合物

【化 3】



(II)

(式中

Y₁ = N - R₁、Y₂ = C、且つ Y₃ = C、或いは

Y₁ = C - R₁、Y₂ = N、且つ Y₃ = C；

Z₁ は、NH、CH₂、O、及び S から選択され；

Z₂ は、NH、CH₂、O、及び S から選択され；

但し、Z₁ と Z₂ の少なくとも一方が CH₂ であることを条件とし；

R₁ は、水素、直鎖又は分岐鎖の C₁ ~ C₄ アルキル、及び飽和単環式 C₃ ~ C₄ シクロアルキルからなる群から選択され、ここで、前記直鎖又は分岐鎖の C₁ ~ C₄ アルキル及び飽和単環式 C₃ ~ C₄ シクロアルキルは、1 個以上のハロゲンにより任意選択で置換さ

れていてよく；

R 2 は、直鎖又は分岐鎖の C 1 ~ C 6 アルキル、飽和単環式 C 3 ~ C 6 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、それらの全ては、1 個以上のハロゲンにより任意選択で置換されていてよく；

R 3 は、直鎖又は分岐鎖の C 1 ~ C 4 アルキル、直鎖又は分岐鎖の C 1 ~ C 4 アルコキシ、及びハロゲンから選択される 1 個以上の置換基により任意選択で置換されていてよい 5 員又は 6 員のヘテロアリアルであり、ここで、前記直鎖又は分岐鎖の C 1 ~ C 4 アルキル及び直鎖又は分岐鎖の C 1 ~ C 4 アルコキシは、1 個以上のハロゲンにより任意選択で置換されていてよく；

R 4 は、直鎖又は分岐鎖の C 1 ~ C 4 アルキル、直鎖又は分岐鎖の C 1 ~ C 4 アルコキシ、及びハロゲンから選択される 1 個以上の置換基により任意選択で置換されていてよい 5 員又は 6 員のヘテロアリアルであり、ここで、前記直鎖又は分岐鎖の C 1 ~ C 4 アルキル及び直鎖又は分岐鎖の C 1 ~ C 4 アルコキシは、1 個以上のハロゲンにより任意選択で置換されていてよく、或いは

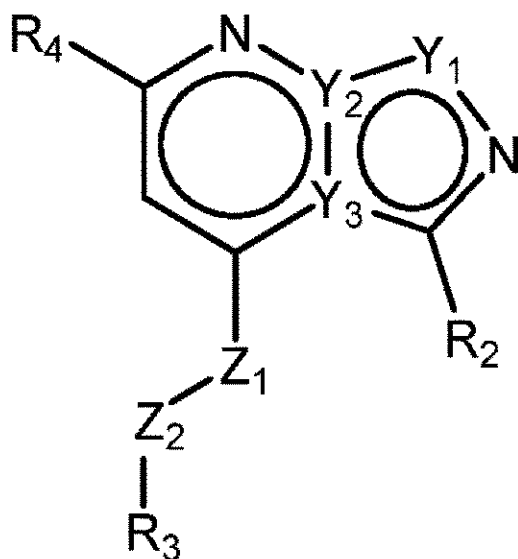
R 4 は、直鎖又は分岐鎖の C 1 ~ C 4 アルキル、直鎖又は分岐鎖の C 1 ~ C 4 アルコキシ、及びハロゲンから選択される 1 個以上の置換基により任意選択で置換されていてよいフェニルであり、ここで、前記直鎖又は分岐鎖の C 1 ~ C 4 アルキル及び直鎖又は分岐鎖の C 1 ~ C 4 アルコキシは、1 個以上のハロゲンにより任意選択で置換されていてよく、或いは

R 4 は、直鎖又は分岐鎖の C 1 ~ C 4 アルキル、直鎖又は分岐鎖の C 1 ~ C 4 アルコキシ、及びハロゲンから選択される 1 個以上の置換基により任意選択で置換されていてよいピリジノンであり、ここで、前記直鎖又は分岐鎖の C 1 ~ C 4 アルキル及び直鎖又は分岐鎖の C 1 ~ C 4 アルコキシは、1 個以上のハロゲンにより任意選択で置換されていてよい）；又はその薬学的に許容できる塩。

【 0 0 6 6 】

E 3 . 実施形態 1 に記載の式 (I) の化合物

【 化 4 】



(I)

(式中

Y 1 = N - R 1、Y 2 = C、且つ Y 3 = C、或いは

$Y_1 = C - R_1$ 、 $Y_2 = N$ 、且つ $Y_3 = C$;

Z_1 は、 NH 及び CH_2 から選択され ;

Z_2 は、 NH 及び CH_2 から選択され ;

但し、 Z_1 と Z_2 の少なくとも一方が CH_2 であることを条件とし ;

R_1 は、水素、直鎖又は分岐鎖の $C_1 \sim 4$ アルキル、及び飽和単環式 $C_3 \sim 4$ シクロアルキルからなる群から選択され、ここで、前記直鎖又は分岐鎖の $C_1 \sim 4$ アルキル及び飽和単環式 $C_3 \sim 4$ シクロアルキルは、1 個以上のハロゲンにより任意選択で置換されていてよく ;

R_2 は、直鎖又は分岐鎖の $C_1 \sim 6$ アルキル、飽和単環式 $C_3 \sim 6$ 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、それらの全ては、1 個以上のハロゲンにより任意選択で置換されていてよく ;

10

R_3 は、直鎖又は分岐鎖の $C_1 \sim 4$ アルキル、直鎖又は分岐鎖の $C_1 \sim 4$ アルコキシ、及びハロゲンから選択される 1 個以上の置換基により任意選択で置換されていてよい 5 員又は 6 員のヘテロアリールであり、ここで、前記直鎖又は分岐鎖の $C_1 \sim 4$ アルキル及び直鎖又は分岐鎖の $C_1 \sim 4$ アルコキシは、1 個以上のハロゲンにより任意選択で置換されていてよく ;

R_4 は、直鎖又は分岐鎖の $C_1 \sim 4$ アルキル、直鎖又は分岐鎖の $C_1 \sim 4$ アルコキシ、及びハロゲンから選択される 1 個以上の置換基により任意選択で置換されていてよい 5 員又は 6 員のヘテロアリールであり、ここで、前記直鎖又は分岐鎖の $C_1 \sim 4$ アルキル及び直鎖又は分岐鎖の $C_1 \sim 4$ アルコキシは、1 個以上のハロゲンにより任意選択で置換されていてよく、或いは

20

R_4 は、直鎖又は分岐鎖の $C_1 \sim 4$ アルキル、直鎖又は分岐鎖の $C_1 \sim 4$ アルコキシ、及びハロゲンから選択される 1 個以上の置換基により任意選択で置換されていてよいフェニルであり、ここで、前記直鎖又は分岐鎖の $C_1 \sim 4$ アルキル及び直鎖又は分岐鎖の $C_1 \sim 4$ アルコキシは、1 個以上のハロゲンにより任意選択で置換されていてよく、或いは

R_4 は、直鎖又は分岐鎖の $C_1 \sim 4$ アルキル、直鎖又は分岐鎖の $C_1 \sim 4$ アルコキシ、及びハロゲンから選択される 1 個以上の置換基により任意選択で置換されていてよいピリジノンであり、ここで、前記直鎖又は分岐鎖の $C_1 \sim 4$ アルキル及び直鎖又は分岐鎖の $C_1 \sim 4$ アルコキシは、1 個以上のハロゲンにより任意選択で置換されていてよい ;

又はその薬学的に許容できる塩。

30

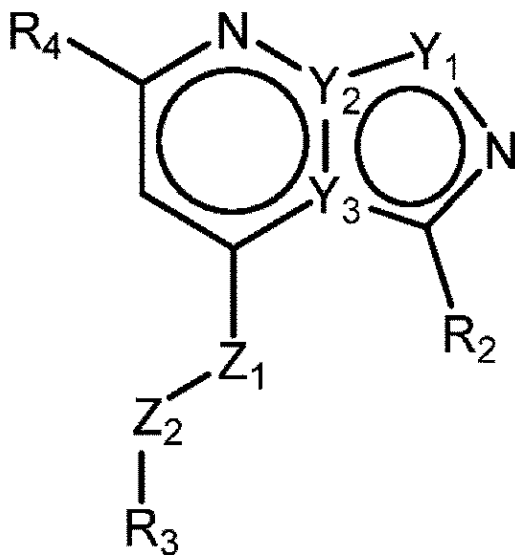
【0067】

E 4 . 実施形態 1 に記載の式 (I) の化合物

40

50

【化 5】



(I)

(式中

Y₁ = N - R₁、Y₂ = C、且つ Y₃ = C、或いはY₁ = C - R₁、Y₂ = N、且つ Y₃ = C；Z₁ は、NH 及び CH₂ から選択され；Z₂ は、NH 及び CH₂ から選択され；但し、Z₁ と Z₂ の少なくとも一方が CH₂ であることを条件とし；

R₁ は、水素又は直鎖若しくは分岐鎖の C₁ ~ 4 アルキルであり、ここで、前記直鎖又は分岐鎖の C₁ ~ 4 アルキルは、任意選択でフッ素により一置換、二置換、又は三置換されてよく；

R₂ は、直鎖又は分岐鎖の C₁ ~ 4 アルキルであり、ここで、前記直鎖又は分岐鎖の C₁ ~ 4 アルキルは、任意選択でフッ素により一置換、二置換、又は三置換されてよく；

R₃ は、直鎖又は分岐鎖の C₁ ~ 4 アルキル及び直鎖又は分岐鎖の C₁ ~ 4 アルコキシから選択される 1 個以上の置換基により任意選択で置換されていてよい 5 員又は 6 員のヘテロアリールであり；ここで、前記直鎖又は分岐鎖の C₁ ~ 4 アルキル及び直鎖又は分岐鎖の C₁ ~ 4 アルコキシは、任意選択でフッ素により一置換、二置換、又は三置換されてよく；

R₄ は、直鎖又は分岐鎖の C₁ ~ 4 アルキル及び直鎖又は分岐鎖の C₁ ~ 4 アルコキシから選択される 1 個以上の置換基により任意選択で置換されていてよい 5 員又は 6 員のヘテロアリールであり、ここで、前記直鎖又は分岐鎖の C₁ ~ 4 アルキル及び直鎖又は分岐鎖の C₁ ~ 4 アルコキシは、任意選択でフッ素により一置換、二置換、又は三置換されてよく、或いは

R₄ は、直鎖又は分岐鎖の C₁ ~ 4 アルキル及び直鎖又は分岐鎖の C₁ ~ 4 アルコキシから選択される 1 個以上の置換基により任意選択で置換されていてよいフェニルであり、ここで、前記直鎖又は分岐鎖の C₁ ~ 4 アルキル及び直鎖又は分岐鎖の C₁ ~ 4 アルコキシは、任意選択でフッ素により一置換、二置換、又は三置換されてよく、或いは

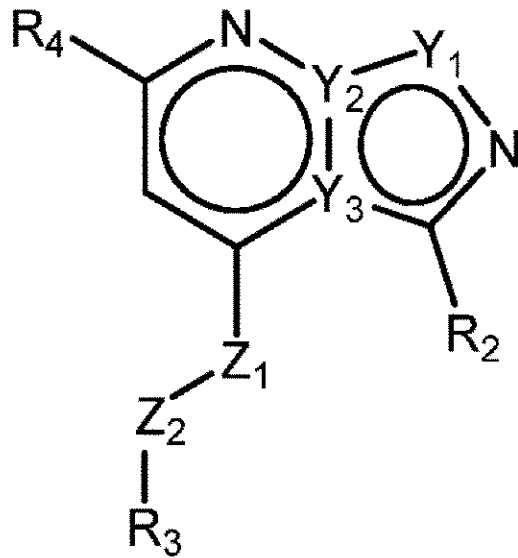
R₄ は、直鎖又は分岐鎖の C₁ ~ 4 アルキル及び直鎖又は分岐鎖の C₁ ~ 4 アルコキシから選択される 1 個以上の置換基により任意選択で置換されていてよいピリジノンであり、ここで、前記直鎖又は分岐鎖の C₁ ~ 4 アルキル及び直鎖又は分岐鎖の C₁ ~ 4 アルコキシ

シは、任意選択でフッ素により一置換、二置換、又は三置換されていてよい) ;
又はその薬学的に許容できる塩。

【 0 0 6 8 】

E 5 . 実施形態 1 に記載の式 (I) の化合物

【 化 6 】



(I)

(式中

Y 1 = N - R 1、Y 2 = C、且つ Y 3 = C、或いは

Y 1 = C - R 1、Y 2 = N、且つ Y 3 = C ;

Z 1 は、NH 及び C H 2 から選択され ;

Z 2 は、NH 及び C H 2 から選択され ;

但し、Z 1 と Z 2 の少なくとも一方が C H 2 であることを条件とし ;

R 1 は、水素又は直鎖若しくは分岐鎖の C 1 ~ 4 アルキルであり ;

R 2 は、直鎖又は分岐鎖の C 1 ~ 6 アルキルであり ;

R 3 は、直鎖又は分岐鎖の C 1 ~ 4 アルキル及び直鎖又は分岐鎖の C 1 ~ 4 アルコキシから選択される 1 個以上の置換基により任意選択で置換されていてよい 5 員又は 6 員のヘテロアリールであり ;

R 4 は、直鎖又は分岐鎖の C 1 ~ 4 アルキル及び直鎖又は分岐鎖の C 1 ~ 4 アルコキシから選択される 1 個以上の置換基により任意選択で置換されていてよい 5 員又は 6 員のヘテロアリールである) ;

又はその薬学的に許容できる塩。

【 0 0 6 9 】

E 6 . Z 1、Z 2、R 1、R 2、R 3、及び R 4 が実施形態 1 に定義の通りであるか、或いは

Z 1、Z 2、R 1、R 2、R 3、及び R 4 が実施形態 2 に定義の通りであるか、或いは

Z 1、Z 2、R 1、R 2、R 3、及び R 4 が実施形態 3 に定義の通りであるか、或いは

Z 1、Z 2、R 1、R 2、R 3、及び R 4 が実施形態 4 に定義の通りであるか、或いは

Z 1、Z 2、R 1、R 2、R 3、及び R 4 が実施形態 5 に定義の通りである、実施形態 1、2、3、又は 4 のいずれかに記載の式 (I a) の化合物

10

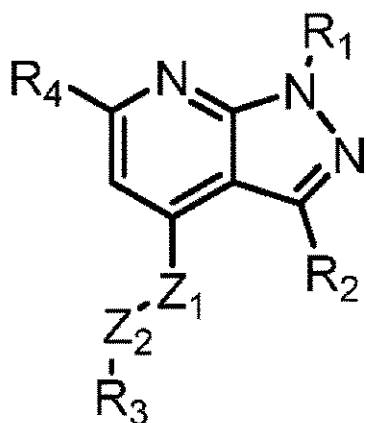
20

30

40

50

【化 7】



(Ia)

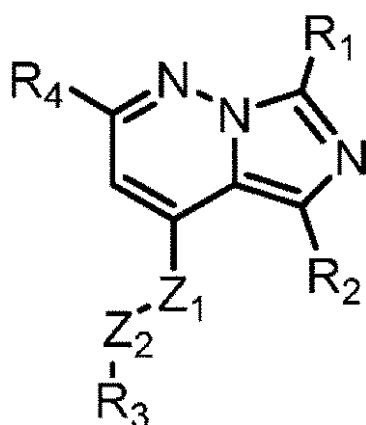
又はその薬学的に許容できる塩。

【 0 0 7 0 】

E 7 . Z 1、Z 2、R 1、R 2、R 3、及び R 4 が実施形態 1 に定義の通りであるか、或いは

Z 1、Z 2、R 1、R 2、R 3、及び R 4 が実施形態 2 に定義の通りであるか、或いは
 Z 1、Z 2、R 1、R 2、R 3、及び R 4 が実施形態 3 に定義の通りであるか、或いは
 Z 1、Z 2、R 1、R 2、R 3、及び R 4 が実施形態 4 に定義の通りであるか、或いは
 Z 1、Z 2、R 1、R 2、R 3、及び R 4 が実施形態 5 に定義の通りである、実施形態 1、2、3、又は 4 のいずれかに記載の式 (I b) の化合物

【化 8】



(Ib)

又はその薬学的に許容できる塩。

【 0 0 7 1 】

E 8 . 用語「ハロゲン」がフッ素を示す、実施形態 1 ~ 7 のいずれかに記載の化合物。

【 0 0 7 2 】

E 9 . Z 1 が NH である、実施形態 1 ~ 8 のいずれかに記載の化合物。

【 0 0 7 3 】

E 1 0 . Z 2 が C H ₂ である、実施形態 1 ~ 9 のいずれかに記載の化合物。

【 0 0 7 4 】

E 1 1 . Z 1 が N H であり、Z 2 が C H ₂ である、実施形態 1 ~ 1 0 のいずれかに記載の化合物。

【 0 0 7 5 】

E 1 2 . R 1 が直鎖又は分岐鎖の C ₁ ~ 4 アルキルである、実施形態 1 ~ 1 1 のいずれかに記載の化合物。

【 0 0 7 6 】

E 1 3 . R 1 がメチルである、実施形態 1 2 に記載の化合物。

【 0 0 7 7 】

E 1 4 . R 2 が直鎖又は分岐鎖の C ₁ ~ 6 アルキルである、実施形態 1 ~ 1 3 のいずれかに記載の化合物。

【 0 0 7 8 】

E 1 5 . R 2 が、イソプロピル及び 1 - メチル - プロピルから選択される、実施形態 1 4 に記載の化合物。

【 0 0 7 9 】

E 1 6 . R 3 が、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、及びチオフェニルから選択される 5 員ヘテロアリアルであり、その全てが、任意選択でメチルにより置換されていてよい、実施形態 1 ~ 1 5 のいずれかに記載の化合物。

【 0 0 8 0 】

E 1 7 . R 3 が、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、及びチオフェニルから選択される 5 員ヘテロアリアルであり、前記 5 員ヘテロアリアルがメチルにより置換されている、実施形態 1 6 に記載の化合物。

【 0 0 8 1 】

E 1 8 . R 3 が、メチル、トリフルオロメチル、及び直鎖又は分岐鎖の C ₁ ~ 4 アルコキシから選択される置換基により任意選択で置換されていてよい 6 員ヘテロアリアルである、実施形態 1 ~ 1 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【 0 0 8 2 】

E 1 9 . 前記 6 員ヘテロアリアルが、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、及びピリダジニルから選択される、実施形態 1 8 に記載の化合物。

【 0 0 8 3 】

E 2 0 . R 3 が、直鎖又は分岐鎖の C ₁ ~ 4 アルコキシにより置換されているピリジルである、実施形態 1 ~ 1 5 のいずれかに記載の化合物。

【 0 0 8 4 】

E 2 1 . R 3 が、1 個以上のメチルにより任意選択で置換されている 9 員二環式ヘテロアリアルである、実施形態 1 ~ 1 5 のいずれかに記載の化合物。

【 0 0 8 5 】

E 2 2 . 前記 9 員二環式ヘテロアリアルが、ベンゾオキサゾール、イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン、及びイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジンから選択される、実施形態 2 1 に記載の化合物。

【 0 0 8 6 】

E 2 3 . R 4 が、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、及びチオフェニルから選択される 5 員ヘテロアリアルであり、その全てが、任意選択でメチルにより置換されていてよい、実施形態 1 ~ 2 1 のいずれかに記載の化合物。

【 0 0 8 7 】

E 2 4 . R 4 が、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、トリア

10

20

30

40

50

ゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、及びチオフェニルから選択される5員ヘテロアリアルであり、前記5員ヘテロアリアルがメチルにより置換されている、実施形態23に記載の化合物。

【0088】

E25. R4が、任意選択で直鎖又は分岐鎖のC₁~4アルコキシにより置換されていてよい6員ヘテロアリアルである、実施形態1~22のいずれかに記載の化合物。

【0089】

E26. 前記6員ヘテロアリアルが、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、及びピリダジニルから選択される、実施形態25に記載の化合物。

【0090】

E27. R4が、直鎖又は分岐鎖のC₁~4アルコキシにより置換されているピリジルである、実施形態1~23のいずれかに記載の化合物。

【0091】

E28. R4が2-エトキシ-3-ピリジルである、実施形態1~23のいずれかに記載の化合物。

【0092】

E29. R4が、任意選択で1個以上のメチルにより置換されていてよいフェニルである、実施形態1~23のいずれかに記載の化合物。

【0093】

E30. R4が、任意選択で1個以上のメチルにより置換されていてよいピリジノンである、実施形態1~23のいずれかに記載の化合物。

【0094】

E31. R4が、任意選択で1個以上のメチルにより置換されていてよい9員二環式ヘテロアリアルである、実施形態1~23のいずれかに記載の化合物。

【0095】

E32. 前記9員二環式ヘテロアリアルが、ベンゾオキサゾール、イミダゾ[1,5-a]ピリジン、及びイミダゾ[1,2-a]ピリジンから選択される、実施形態31に記載の化合物。

【0096】

E33. R3が、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、及びチオフェニルから選択される5員ヘテロアリアルであり、その全てが、任意選択でメチルにより置換されていてよく；或いはR3が、メチル、トリフルオロメチル、又は直鎖若しくは分岐鎖のC₁~4アルコキシから選択される置換基により任意選択で置換されていてよい6員ヘテロアリアルであり；ここで、前記6員ヘテロアリアルが、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、及びチオフェニルから選択され；或いは

R3が、1個以上のメチルにより任意選択で置換されている9員二環式ヘテロアリアルである、実施形態1~15のいずれかによる化合物。

【0097】

E34. R4が、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、及びチオフェニルから選択される5員ヘテロアリアルであり、前記5員ヘテロアリアルがメチルにより任意選択で置換されていてよく；或いはR4が、直鎖又は分岐鎖のC₁~4アルコキシにより任意選択で置換されていてよい6員ヘテロアリアルであり；前記6員ヘテロアリアルが、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、及びピリダジニルから選択され；或いは

R4が、任意選択で1個以上のメチルにより置換されていてよいフェニルであり；或いは

R4が、任意選択で1個以上のメチルにより置換されていてよいピリジノンであり；或いは

R4が、任意選択で1個以上のメチルにより置換されていてよい9員二環式ヘテロアリアルである、実施形態1~15のいずれかに記載の化合物。

10

20

30

40

50

【 0 0 9 8 】

E 3 5 . 下記からなる群から選択される、実施形態 1 に記載の化合物：

- 1 . 6 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 3 - イソプロピル - 1 - メチル - N - [(1 - メチルイミダゾール - 4 - イル) メチル] ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - アミン；
- 2 . 6 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 3 - イソプロピル - 1 - メチル - N - [(2 - メチルオキサゾール - 4 - イル) メチル] ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - アミン；
- 3 . 6 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 3 - イソプロピル - 1 - メチル - N - (1 H - ピラゾール - 3 - イルメチル) ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - アミン； 10
- 4 . 6 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 3 - イソプロピル - 1 - 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 [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - アミン；
- 5 . 6 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 3 - イソプロピル - 1 - 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 [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - アミン；
- 6 . 6 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 3 - イソプロピル - 1 - メチル - N - [(5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) メチル] ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - アミン；
- 7 . 6 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 3 - イソプロピル - N - [(2 - メトキシ - 4 - ピリジル) メチル] - 1 - メチル - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - アミン； 20
- 8 . 2 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 5 - イソプロピル - 7 - メチル - N - [(1 - メチルイミダゾール - 4 - イル) メチル] イミダゾ [1 , 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン；
- 9 . 2 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 5 - イソプロピル - 7 - メチル - N - [(2 - メチルオキサゾール - 4 - イル) メチル] イミダゾ [1 , 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン；
- 10 . 2 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 5 - イソプロピル - 7 - メチル - N - (1 H - ピラゾール - 3 - イルメチル) イミダゾ [1 , 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン；
- 11 . 2 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 5 - イソプロピル - 7 - メチル - N - [(1 - メチル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル] イミダゾ [1 , 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン； 30
- 12 . 2 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 5 - イソプロピル - 7 - 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] イミダゾ [1 , 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン；
- 13 . 2 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 5 - イソプロピル - 7 - メチル - N - [(5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) メチル] イミダゾ [1 , 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン；
- 14 . 2 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 5 - イソプロピル - N - [(5 - メトキシ - 3 - ピリジル) メチル] - 7 - メチル - イミダゾ [1 , 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン； 40
- 15 . 2 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 5 - イソプロピル - N - [(2 - メトキシ - 4 - ピリジル) メチル] - 7 - メチル - イミダゾ [1 , 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン；
- 16 . 2 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 5 - イソプロピル - 7 - メチル - N - [(2 - メチルオキサゾール - 5 - イル) メチル] イミダゾ [1 , 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン；
- 17 . 2 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 5 - イソプロピル - 7 - メチル - N - [(2 - メチルチアゾール - 5 - イル) メチル] イミダゾ [1 , 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン； 50

18. 2 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 5 - イソプロピル - 7 - メチル - N - (1 H - ピラゾール - 4 - イルメチル) イミダゾ [1, 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン ;
19. 6 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 3 - イソプロピル - 1 - メチル - N - [(1 - メチルピラゾール - 4 - イル) メチル] ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - アミン ;
20. 6 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 3 - イソプロピル - 1 - メチル - N - [(2 - メチルテトラゾール - 5 - イル) メチル] ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - アミン ;
21. 6 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 3 - イソプロピル - 1 - メチル - N - [(1 - メチルピラゾール - 3 - イル) メチル] ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - アミン ;
22. 2 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 5 - イソプロピル - 7 - メチル - N - [(1 - メチルピラゾール - 4 - イル) メチル] イミダゾ [1, 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン ;
23. 2 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 5 - イソプロピル - 7 - メチル - N - [(2 - メチルテトラゾール - 5 - イル) メチル] イミダゾ [1, 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン ;
24. 2 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 5 - イソプロピル - 7 - メチル - N - [(1 - メチルピラゾール - 3 - イル) メチル] イミダゾ [1, 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン ;
25. 6 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 3 - イソプロピル - N - [(5 - メトキシ - 3 - ピリジル) メチル] - 1 - メチル - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - アミン ;
26. 6 - (2 - エトキシピリジン - 3 - イル) - 3 - イソプロピル - 1 - メチル - N - ((2 - メチル - 2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - アミン ;
27. 6 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 3 - イソプロピル - 1 - メチル - N - [(2 - メチルオキサゾール - 5 - イル) メチル] ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - アミン ;
28. 6 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 3 - イソプロピル - 1 - メチル - N - [(2 - メチルチアゾール - 5 - イル) メチル] ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - アミン ;
29. 6 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 3 - イソプロピル - 1 - メチル - N - [(1 - メチルトリアゾール - 4 - イル) メチル] ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - アミン ;
30. 6 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 3 - イソプロピル - 1 - メチル - N - (1 H - ピラゾール - 4 - イルメチル) ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - アミン ;
31. 6 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 3 - イソプロピル - 1 - 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 [3, 4 - b] ピリジン - 4 - アミン ;
32. 6 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 3 - イソプロピル - 1 - 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 [3, 4 - b] ピリジン - 4 - アミン ;
33. 3 - イソプロピル - 1 - メチル - N - [(1 - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル] - 6 - (2 - プロボキシ - 3 - ピリジル) ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - アミン ;
34. 3 - イソプロピル - 1 - メチル - N - [(1 - メチルイミダゾール - 4 - イル) メチル] - 6 - (2 - プロボキシ - 3 - ピリジル) ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - アミン ;
35. 6 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 3 - イソプロピル - 1 - メチル - N - [

10

20

30

40

50

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

36 . 6 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 3 - イソプロピル - 1 - メチル - N - (ピリミジン - 2 - イルメチル) ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - アミン ;

37 . 6 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 3 - イソプロピル - N - [(6 - メトキシ - 3 - ピリジル) メチル] - 1 - メチル - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - アミン ;

38 . 6 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 3 - イソプロピル - 1 - 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 [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - アミン ;

39 . 6 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 3 - イソプロピル - N - [(4 - メトキシ - 2 - ピリジル) メチル] - 1 - メチル - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - アミン ;

40 . 6 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 3 - イソプロピル - 1 - メチル - N - (2 - ピリジルメチル) ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - アミン ;

41 . 6 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 3 - イソプロピル - N - [(6 - メトキシ - 2 - ピリジル) メチル] - 1 - メチル - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - アミン ;

42 . 6 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 3 - イソプロピル - 1 - メチル - N - [(6 - メチル - 2 - ピリジル) メチル] ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - アミン ;

43 . 2 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 5 - イソプロピル - 7 - メチル - N - (1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イルメチル) イミダゾ [1 , 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン ;

44 . 2 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 5 - イソプロピル - 7 - メチル - N - [(2 - メチルトリアゾール - 4 - イル) メチル] イミダゾ [1 , 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン ;

45 . 2 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 5 - イソプロピル - 7 - 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] イミダゾ [1 , 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン ;

46 . 2 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 5 - イソプロピル - 7 - 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] イミダゾ [1 , 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン ;

47 . (-) - 2 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 7 - メチル - N - [(1 - メチルピラゾール - 4 - イル) メチル] - 5 - [1 - メチルプロピル] イミダゾ [1 , 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン ;

48 . (+) - 2 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 7 - メチル - N - [(1 - メチルピラゾール - 4 - イル) メチル] - 5 - [1 - メチルプロピル] イミダゾ [1 , 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン ;

49 . (-) - 2 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 7 - メチル - N - [(1 - メチル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル] - 5 - [1 - メチルプロピル] イミダゾ [1 , 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン ;

50 . (+) - 2 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 7 - メチル - N - [(1 - メチル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル] - 5 - [1 - メチルプロピル] イミダゾ [1 , 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン ;

51 . (+) - 2 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 7 - メチル - N - (1 H - ピラゾール - 3 - イルメチル) - 5 - [1 - メチルプロピル] イミダゾ [1 , 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン ;

52 . (-) - 2 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 7 - メチル - N - (1 H - ピラゾール - 3 - イルメチル) - 5 - [1 - メチルプロピル] イミダゾ [1 , 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン ;

10

20

30

40

50

53. (+) - 2 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - N - [(2 - メトキシ - 4 - ピリジル) メチル] - 7 - メチル - 5 - [1 - メチルプロピル] イミダゾ [1, 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン ;

54. (-) - 2 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - N - [(2 - メトキシ - 4 - ピリジル) メチル] - 7 - メチル - 5 - [1 - メチルプロピル] イミダゾ [1, 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン ;

55. 3 - イソプロピル - 6 - (2 - メトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - 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 [3, 4 - b] ピリジン - 4 - アミン ;

56. 3 - (3 - イソプロピル - 1 - メチル - 4 - ((1 - メチル - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル) アミノ) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 6 - イル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オン ;

10

57. 3 - イソプロピル - 6 - (3 - メトキシピラジン - 2 - イル) - 1 - メチル - N - ((1 - メチル - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - アミン ;

58. 3 - イソプロピル - 1 - メチル - 6 - (2 - メチル - 3 - チエニル) - N - [(1 - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル] ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - アミン ;

59. 3 - イソプロピル - 1 - メチル - N - ((1 - メチル - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル) - 6 - (4 - メチルオキサゾール - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - アミン ;

20

60. 3 - イソプロピル - 1 - メチル - 6 - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) - N - [(1 - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル] ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - アミン ;

61. 3 - イソプロピル - 1 - メチル - N - ((1 - メチル - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル) - 6 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - アミン ;

62. 3 - イソプロピル - 1 - メチル - 6 - (5 - メチルチアゾール - 2 - イル) - N - [(1 - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル] ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - アミン ;

30

63. 3 - イソプロピル - 1 - メチル - N - [(1 - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル] - 6 - フェニル - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - アミン ;

64. 3 - イソプロピル - 6 - (4 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 1 - 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 [3, 4 - b] ピリジン - 4 - アミン ;

65. 3 - イソプロピル - 1 - メチル - N - [(1 - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル] - 6 - (2 - チエニル) ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - アミン ;

66. 6 - (3 - エトキシピリダジン - 4 - イル) - 3 - イソプロピル - 1 - 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 [3, 4 - b] ピリジン - 4 - アミン ;

40

67. 3 - イソプロピル - 1 - メチル - N - [(1 - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル] - 6 - (3 - プロポキシピリダジン - 4 - イル) ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - アミン ;

68. 6 - (3 - エトキシ - 4 - ピリジル) - 3 - イソプロピル - 1 - 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 [3, 4 - b] ピリジン - 4 - アミン ;

69. 2 - (3 - エトキシピリダジン - 4 - イル) - 5 - イソプロピル - 7 - メチル - N - [(1 - メチルピラゾール - 4 - イル) メチル] イミダゾ [1, 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン ;

50

70. 2 - (3 - エトキシ - 4 - ピリジル) - 5 - イソプロピル - 7 - メチル - N - [(1 - メチルピラゾール - 4 - イル) メチル] イミダゾ [1 , 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン ;

71. 5 - イソプロピル - 7 - メチル - N - [(1 - メチルピラゾール - 4 - イル) メチル] - 2 - (2 - プロポキシ - 3 - ピリジル) イミダゾ [1 , 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン ;

72. 5 - イソプロピル - 7 - メチル - N - [(1 - メチル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル] - 2 - (2 - プロポキシ - 3 - ピリジル) イミダゾ [1 , 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン ;

73. 2 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - N - [(2 - フルオロ - 3 - ピリジル) メチル] - 5 - イソプロピル - 7 - メチル - イミダゾ [1 , 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン ;

10

74. 2 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 5 - イソプロピル - 7 - メチル - N - (2 - ピリジルメチル) イミダゾ [1 , 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン ;

75. 2 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 5 - イソプロピル - 7 - メチル - N - (ピリミジン - 2 - イルメチル) イミダゾ [1 , 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン ;

76. 2 - (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] - 5 - イソプロピル - 7 - メチル - イミダゾ [1 , 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン ;

77. 2 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 5 - イソプロピル - N - [(2 - メトキシ - 3 - ピリジル) メチル] - 7 - メチル - イミダゾ [1 , 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン ;

20

78. 2 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - N - (イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イルメチル) - 5 - イソプロピル - 7 - メチル - イミダゾ [1 , 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン ;

79. 2 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - N - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 5 - イルメチル) - 5 - イソプロピル - 7 - メチル - イミダゾ [1 , 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン ;

80. 2 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 5 - イソプロピル - 7 - メチル - N - [[2 - (トリフルオロメチル) - 3 - ピリジル] メチル] イミダゾ [1 , 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン ;

30

81. 2 - (1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 7 - イル) - 5 - イソプロピル - 7 - メチル - N - [(1 - メチル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル] イミダゾ [1 , 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン ;

又はこれらの化合物のいずれかの薬学的に許容できる塩。

【0099】

E36. 前記化合物が、5マイクロモラー以下など、4マイクロモラー以下など、3マイクロモラー以下など、2マイクロモラー以下など、1マイクロモラー以下など、500 nM以下など、400 nM以下など、300 nM以下など、200 nM以下など、100 nM以下など、10マイクロモラー以下の、「PDE1阻害アッセイ」のセクションに記載される通り測定されたPDE1A、PDE1B、又はPDE1C IC₅₀値を有する、実施形態1～35のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容できる塩。

40

【0100】

E37. 前記化合物が、PDE1A IC₅₀値及び/又はPDE1C IC₅₀値の少なくとも2分の1のPDE1B IC₅₀値、3分の1のPDE1B IC₅₀値、4分の1又は5分の1のPDE1B IC₅₀値を有する、実施形態1～35のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容できる塩。

【0101】

E38. 療法に使用するための、実施形態1～37のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容できる塩。

50

【 0 1 0 2 】

E 3 9 . 医薬品として使用するための、実施形態 1 ~ 3 7 のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩。

【 0 1 0 3 】

E 4 0 . 治療上有効な量の実施形態 1 ~ 3 7 のいずれか 1 つの化合物又はその薬学的に許容できる塩並びに 1 種以上の薬学的に許容できる担体、希釈剤、及び / 又は賦形剤を含む医薬組成物。

【 0 1 0 4 】

E 4 1 . アルツハイマー病、パーキンソン病、及びハンチントン病からなる群から選択される神経変性疾患の治療又は注意欠陥多動性障害 (A D H D)、うつ病、不安、ナルコレプシー、認知機能障害、及び統合失調症に伴う認知機能障害 (C I A S) などの精神疾患、又はレストレスレッグ症候群のような別の脳疾患の治療に使用するのための、実施形態 4 0 に記載の医薬組成物。

10

【 0 1 0 5 】

E 4 2 . 前記医薬組成物が、能動又は受動タウ免疫療法に有用な化合物、能動又は受動 A ペプチド免疫療法に有用な化合物、NMDA 受容体アンタゴニスト、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、BACE 阻害剤、5 - H T 6 受容体アンタゴニスト、抗てんかん薬、抗炎症薬、又は抗 - N 3 - p G l u A ベータモノクローナル抗体から選択される第 2 の化合物をさらに含む、実施形態 4 0 に記載の医薬組成物。

【 0 1 0 6 】

E 4 3 . 前記組成物が、アルツハイマー病、パーキンソン病、及びハンチントン病からなる群から選択される神経変性疾患の治療に使用するのためのものである、実施形態 4 2 に記載の医薬組成物。

20

【 0 1 0 7 】

E 4 4 . 精神疾患の治療に有用である第 2 の化合物をさらに含む、実施形態 4 0 に記載の医薬組成物。

【 0 1 0 8 】

E 4 5 . 前記第 2 の化合物が、以下の機構：標的、ドーパミン D 1 受容体、ドーパミン D 2 受容体、ドーパミン D 3 受容体、ホスホジエステラーゼ P D E 1 0、セロトニン 5 - H T 2 A 受容体、セロトニン 5 - H T 6 受容体、及びグリシントランスポーター G l y T 1 の 1 つ以上のアンタゴニスト / インバースアゴニスト / 負の調節因子 / パーシャルアゴニスト / 阻害剤；又は標的、K C N Q チャネル、NMDA 受容体、A M P A 受容体、及びニコチン性 7 受容体の 1 つ以上のアゴニスト / 正の調節因子 / パーシャルアゴニストの 1 つ以上から選択される薬理活性を有する、実施形態 4 4 に記載の医薬組成物。

30

【 0 1 0 9 】

E 4 6 . 前記第 2 の化合物が、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、ジプラシドン、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、及びカリブラジンを含むリストから選択される、実施形態 4 4 に記載の医薬組成物。

40

【 0 1 1 0 】

E 4 7 . 前記組成物が、注意欠陥多動性障害 (A D H D)、うつ病、不安、ナルコレプシー、認知機能障害、及び統合失調症に伴う認知機能障害 (C I A S) などの精神疾患の治療に使用するのためのものである、実施形態 4 4 ~ 4 6 のいずれかに記載の医薬組成物。

【 0 1 1 1 】

E 4 8 . アルツハイマー病、パーキンソン病、及びハンチントン病からなる群から選択される神経変性疾患の治療に使用するのための、又は注意欠陥多動性障害 (A D H D)、うつ病、不安、ナルコレプシー、認知機能障害、及び統合失調症に伴う認知機能障害 (C I A S) などの精神疾患、若しくはレストレスレッグ症候群のような別の脳疾患の治療のため

50

の、実施形態 1 ~ 3 7 のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩。

【 0 1 1 2 】

E 4 9 . 前記化合物が、能動又は受動タウ免疫療法に有用な化合物、能動又は受動 A ペプチド免疫療法に有用な化合物、NMDA 受容体アンタゴニスト、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、BACE 阻害剤、5-HT6 受容体アンタゴニスト、抗てんかん薬、抗炎症薬、又は抗-N3-pGlu A ベータモノクローナル抗体から選択される第 2 の化合物と組み合わせて使用される、アルツハイマー病、パーキンソン病、及びハンチントン病からなる群から選択される神経変性疾患の治療に使用するための、実施形態 1 ~ 3 7 のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩。

【 0 1 1 3 】

E 5 0 . 前記化合物が、精神疾患の治療に有用である第 2 の化合物と組み合わせて使用される、注意欠陥多動性障害 (ADHD)、うつ病、不安、ナルコレプシー、認知機能障害、及び統合失調症に伴う認知機能障害 (CIAS) などの精神疾患の治療に使用するための、実施形態 1 ~ 3 7 のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩。

【 0 1 1 4 】

E 5 1 . 精神疾患の治療に有用である前記第 2 の化合物が、以下の機構：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 つ以上のアンタゴニスト / インバースアゴニスト / 負の調節因子 / パーシャルアゴニスト / 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 7 受容体の 1 つ以上のアゴニスト / 正の調節因子 / パーシャルアゴニストの 1 つ以上から選択される薬理活性を有する、実施形態 5 0 による使用のための化合物又はその薬学的に許容できる塩。

【 0 1 1 5 】

E 5 2 . 精神疾患の治療に有用である前記第 2 の化合物が、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、ジプラシドン、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、及びカリブラジンを含むリストから選択される、実施形態 5 0 による使用のための化合物又はその薬学的に許容できる塩。

【 0 1 1 6 】

E 5 3 . アルツハイマー病、パーキンソン病、及びハンチントン病からなる群から選択される神経変性疾患の治療、又は注意欠陥多動性障害 (ADHD)、うつ病、不安、ナルコレプシー、認知機能障害、及び統合失調症に伴う認知機能障害 (CIAS) などの精神疾患、若しくはレストレスレッグ症候群のような別の脳疾患の治療の方法であって、治療上有効な量の実施形態 1 ~ 3 7 のいずれかの化合物又はその薬学的に許容できる塩の、それを必要とする患者への投与を含む方法。

【 0 1 1 7 】

E 5 4 . アルツハイマー病、パーキンソン病、及びハンチントン病からなる群から選択される神経変性疾患の治療の方法であって、治療上有効な量の実施形態 1 ~ 3 7 のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩を、能動又は受動タウ免疫療法に有用な化合物、能動又は受動 A ペプチド免疫療法に有用な化合物、NMDA 受容体アンタゴニスト、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、BACE 阻害剤、5-HT6 受容体アンタゴニスト、抗てんかん薬、抗炎症薬、又は抗-N3-pGlu A ベータモノクローナル抗体から選択される治療上有効な量の第 2 の化合物と組み合わせて、それを必要とする患者に投与することを含む方法。

【 0 1 1 8 】

E 5 5 . 注意欠陥多動性障害 (ADHD)、うつ病、不安、ナルコレプシー、認知機能障害、及び統合失調症に伴う認知機能障害 (CIAS) などの精神疾患の治療の方法であっ

10

20

30

40

50

て、治療上有効な量の実施形態 1 ~ 3 7 のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩を、治療上有効な量の精神疾患の治療に有用である第 2 の化合物と組み合わせて、それを必要とする患者に投与することを含む方法。

【 0 1 1 9 】

E 5 6 . 精神疾患の治療に有用である前記第 2 の化合物が、以下の機構：標的、ドーパミン D 1 受容体、ドーパミン D 2 受容体、ドーパミン D 3 受容体、ホスホジエステラーゼ P D E 1 0、セロトニン 5 - H T 2 A 受容体、セロトニン 5 - H T 6 受容体、及びグリシントランスポーター G l y T 1 の 1 つ以上のアンタゴニスト / インバースアゴニスト / 負の調節因子 / パーシャルアゴニスト / 阻害剤；又は標的、K C N Q チャネル、N M D A 受容体、A M P A 受容体、及びニコチン性 7 受容体の 1 つ以上のアゴニスト / 正の調節因子 / パーシャルアゴニストの 1 つ以上から選択される薬理活性を有する、実施形態 5 5 に記載の方法。

10

【 0 1 2 0 】

E 5 7 . 精神疾患の治療に有用である前記第 2 の化合物が、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、プ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、スクロペンチキソール、フルペンチキソール、及びカリブラジンを含むリストから選択される、実施形態 5 5 に記載の方法。

【 0 1 2 1 】

E 5 8 . アルツハイマー病、パーキンソン病、及びハンチントン病からなる群から選択される神経変性疾患の治療、又は注意欠陥多動性障害 (A D H D)、うつ病、不安、ナルコレプシー、認知機能障害、及び統合失調症に伴う認知機能障害 (C I A S) などの精神疾患、若しくはレストレスレッグ症候群のような別の脳疾患の治療のための医薬品の製造のための、実施形態 1 ~ 3 7 のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩の使用。

20

【 0 1 2 2 】

E 5 9 . アルツハイマー病、パーキンソン病、及びハンチントン病からなる群から選択される神経変性疾患の治療のための医薬品であって、能動又は受動タウ免疫療法に有用な化合物、能動又は受動 A ベプチド免疫療法に有用な化合物、N M D A 受容体アンタゴニスト、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、B A C E 阻害剤、5 - H T 6 受容体アンタゴニスト、抗てんかん薬、抗炎症薬、又は抗 - N 3 - p G l u A ベータモノクローナル抗体から選択される第 2 の化合物と組み合わせて使用するための医薬品の製造における、実施形態 1 ~ 3 7 のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩の使用。

30

【 0 1 2 3 】

E 6 0 . 注意欠陥多動性障害 (A D H D)、うつ病、不安、ナルコレプシー、認知機能障害、及び統合失調症に伴う認知機能障害 (C I A S) などの精神疾患の治療のための医薬品であって、精神疾患の治療に有用である第 2 の化合物と組み合わせて使用するための医薬品の製造における、実施形態 1 ~ 3 7 のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩の使用。

40

【 0 1 2 4 】

E 6 1 . 精神疾患の治療に有用である前記第 2 の化合物が、以下の機構：標的、ドーパミン D 1 受容体、ドーパミン D 2 受容体、ドーパミン D 3 受容体、ホスホジエステラーゼ P D E 1 0、セロトニン 5 - H T 2 A 受容体、セロトニン 5 - H T 6 受容体、及びグリシントランスポーター G l y T 1 の 1 つ以上のアンタゴニスト / インバースアゴニスト / 負の調節因子 / パーシャルアゴニスト / 阻害剤；又は標的、K C N Q チャネル、N M D A 受容体、A M P A 受容体、及びニコチン性 7 受容体の 1 つ以上のアゴニスト / 正の調節因子 / パーシャルアゴニストの 1 つ以上から選択される薬理活性を有する、実施形態 6 0 に記載の使用。

【 0 1 2 5 】

50

E 6 2 . 精神疾患の治療に有用である前記第 2 の化合物が、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、ジプラシドン、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、及びカリブラジンを含むリストから選択される、実施形態 6 1 に記載の使用。

【 0 1 2 6 】

本明細書に引用される刊行物、特許出願、及び特許を含む全参考文献は、参照によりそれらの全体として、且つ各参考文献が、参照により組み込まれると個別且つ具体的に示され、その全体として述べられるかのような同じ程度に（法により許される最大程度に）組み込まれる。

10

【 0 1 2 7 】

見出し及び小見出しは本明細書において簡便のためにのみ使用され、本発明をなんら限定すると解釈されるべきでない。

【 0 1 2 8 】

本明細書におけるありとあらゆる例又は典型的な言葉（「例えば（for instance）」、「例えば（for example）」、「例えば（e.g.）」、及び「したがって」を含む）の使用は、単に本発明をよりよく説明することが意図され、特記されない限り本発明の範囲に限界を与えない。

20

【 0 1 2 9 】

本明細書での特許文書の引用及び組込みは、簡便のためのみに実施され、そのような特許文書の妥当性、特許性、及び／又は実行可能性の見方を反映しない。

【 0 1 3 0 】

本発明は、該当する法により認められる通り、本明細書に添付される特許請求の範囲に列挙される内容の変形形態及び等価物を全て含む。

【 0 1 3 1 】

本発明の化合物

【 0 1 3 2 】

【 表 1 】

30

表 1: 本発明の化合物

実施例	化合物	PDE1A, IC ₅₀ (nM)	PDE1B, IC ₅₀ (nM)	PDE1C, IC ₅₀ (nM)
1	6-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-イソプロピル-1-メチル-N-[(1-メチルイミダゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[3,4- <i>b</i>]ピリジン-4-アミン	7.2	0.71	12
2	6-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-イソプロピル-1-メチル-N-[(2-メチルオキサゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[3,4- <i>b</i>]ピリジン-4-アミン	81	15	99
3	6-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-イソプロピル-1-メチル-N-(1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イルメチル)ピラゾロ[3,4- <i>b</i>]ピリジン-4-アミン	56	4.3	58
4	6-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-イソプロピル-1-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[3,4- <i>b</i>]ピリジン-4-アミン	11	0.34	13
5	6-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-イソプロピル-1-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[3,4- <i>b</i>]ピリジン-4-アミン	8.9	1.1	19

40

【 0 1 3 3 】

50

【表 2】

実施例	化合物	PDE1A, IC ₅₀ (nM)	PDE1B, IC ₅₀ (nM)	PDE1C, IC ₅₀ (nM)
6	6-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-イソプロピル-1-メチル-N-[(5-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)メチル]ピラゾロ[3,4- <i>b</i>]ピリジン-4-アミン	14	1.2	20
7	6-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-イソプロピル-N-[(2-メトキシ-4-ピリジル)メチル]-1-メチル-ピラゾロ[3,4- <i>b</i>]ピリジン-4-アミン	14	2.6	18
8	2-(2-エトキシ-3-ピリジル)-5-イソプロピル-7-メチル-N-[(1-メチルイミダゾール-4-イル)メチル]イミダゾ[1,5- <i>b</i>]ピリダジン-4-アミン	2.4	0.22	2.6
9	2-(2-エトキシ-3-ピリジル)-5-イソプロピル-7-メチル-N-[(2-メチルオキサゾール-4-イル)メチル]イミダゾ[1,5- <i>b</i>]ピリダジン-4-アミン	30	4.3	29
10	2-(2-エトキシ-3-ピリジル)-5-イソプロピル-7-メチル-N-(1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イルメチル)イミダゾ[1,5- <i>b</i>]ピリダジン-4-アミン	15	1.6	13
11	2-(2-エトキシ-3-ピリジル)-5-イソプロピル-7-メチル-N-[(1-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル]イミダゾ[1,5- <i>b</i>]ピリダジン-4-アミン	2	0.28	2.6
12	2-(2-エトキシ-3-ピリジル)-5-イソプロピル-7-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]イミダゾ[1,5- <i>b</i>]ピリダジン-4-アミン	3.6	0.35	4
13	2-(2-エトキシ-3-ピリジル)-5-イソプロピル-7-メチル-N-[(5-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)メチル]イミダゾ[1,5- <i>b</i>]ピリダジン-4-アミン	4.1	0.31	2.7
14	2-(2-エトキシ-3-ピリジル)-5-イソプロピル-N-[(5-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-7-メチル-イミダゾ[1,5- <i>b</i>]ピリダジン-4-アミン	6.2	1.5	5.1
15	2-(2-エトキシ-3-ピリジル)-5-イソプロピル-N-[(2-メトキシ-4-ピリジル)メチル]-7-メチル-イミダゾ[1,5- <i>b</i>]ピリダジン-4-アミン	7.3	1.7	9
16	2-(2-エトキシ-3-ピリジル)-5-イソプロピル-7-メチル-N-[(2-メチルオキサゾール-5-イル)メチル]イミダゾ[1,5- <i>b</i>]ピリダジン-4-アミン	19	2.8	16
17	2-(2-エトキシ-3-ピリジル)-5-イソプロピル-7-メチル-N-[(2-メチルチアゾール-5-イル)メチル]イミダゾ[1,5- <i>b</i>]ピリダジン-4-アミン	6.1	1.5	5.7
18	2-(2-エトキシ-3-ピリジル)-5-イソプロピル-7-メチル-N-(1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イルメチル)イミダゾ[1,5- <i>b</i>]ピリダジン-4-アミン	33	5.7	16
19	6-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-イソプロピル-1-メチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[3,4- <i>b</i>]ピリジン-4-アミン	44	5.8	56

【 0 1 3 4 】

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)
20	6-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-イソプロピル-1-メチル-N-[(2-メチルテトラゾール-5-イル)メチル]ピラゾロ[3,4- <i>b</i>]ピリジン-4-アミン	16	2.8	30
21	6-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-イソプロピル-1-メチル-N-[(1-メチルピラゾール-3-イル)メチル]ピラゾロ[3,4- <i>b</i>]ピリジン-4-アミン	30	5.3	36
22	2-(2-エトキシ-3-ピリジル)-5-イソプロピル-7-メチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]イミダゾ[1,5- <i>b</i>]ピリダジン-4-アミン	17	1.8	16
23	2-(2-エトキシ-3-ピリジル)-5-イソプロピル-7-メチル-N-[(2-メチルテトラゾール-5-イル)メチル]イミダゾ[1,5- <i>b</i>]ピリダジン-4-アミン	5.4	0.77	4.7
24	2-(2-エトキシ-3-ピリジル)-5-イソプロピル-7-メチル-N-[(1-メチルピラゾール-3-イル)メチル]イミダゾ[1,5- <i>b</i>]ピリダジン-4-アミン	14	1.8	13
25	6-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-イソプロピル-N-[(5-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-1-メチル-ピラゾロ[3,4- <i>b</i>]ピリジン-4-アミン	16	6.3	18
26	6-(2-エトキシ-3-ピリジン-3-イル)-3-イソプロピル-1-メチル-N-[(2-メチル-2 <i>H</i> -1,2,3-トリアゾール-4-イル)メチル]-1 <i>H</i> -ピラゾロ[3,4- <i>b</i>]ピリジン-4-アミン	110	18	75
27	6-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-イソプロピル-1-メチル-N-[(2-メチルオキサゾール-5-イル)メチル]ピラゾロ[3,4- <i>b</i>]ピリジン-4-アミン	53	10	60
28	6-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-イソプロピル-1-メチル-N-[(2-メチルチアゾール-5-イル)メチル]ピラゾロ[3,4- <i>b</i>]ピリジン-4-アミン	14	4.4	13
29	6-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-イソプロピル-1-メチル-N-[(1-メチルトリアゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[3,4- <i>b</i>]ピリジン-4-アミン	18	1.6	33
30	6-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-イソプロピル-1-メチル-N-(1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)メチル]ピラゾロ[3,4- <i>b</i>]ピリジン-4-アミン	85	16	76
31	6-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-イソプロピル-1-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[3,4- <i>b</i>]ピリジン-4-アミン	110	16	110
32	6-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-イソプロピル-1-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[3,4- <i>b</i>]ピリジン-4-アミン	82	7.8	63
33	3-イソプロピル-1-メチル-N-[(1-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル]-6-(2-プロボキシ-3-ピリジル)ピラゾロ[3,4- <i>b</i>]ピリジン-4-アミン	3.4	0.42	5.2

【 0 1 3 5 】

【表 4】

実施例	化合物	PDE1A, IC ₅₀ (nM)	PDE1B, IC ₅₀ (nM)	PDE1C, IC ₅₀ (nM)
34	3-イソプロピル-1-メチル-N-[(1-メチルイミダゾール-4-イル)メチル]-6-(2-プロポキシ-3-ピリジル)ピラゾロ[3,4- <i>b</i>]ピリジン-4-アミン	2.7	0.29	3.8
35	6-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-イソプロピル-1-メチル-N-[(4-メチルピリミジン-2-イル)メチル]ピラゾロ[3,4- <i>b</i>]ピリジン-4-アミン	200	25	180
36	6-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-イソプロピル-1-メチル-N-(ピリミジン-2-イルメチル)ピラゾロ[3,4- <i>b</i>]ピリジン-4-アミン	50	4	77
37	6-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-イソプロピル-N-[(6-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-1-メチル-ピラゾロ[3,4- <i>b</i>]ピリジン-4-アミン	120	27	46
38	6-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-イソプロピル-1-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[3,4- <i>b</i>]ピリジン-4-アミン	180	33	180
39	6-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-イソプロピル-N-[(4-メトキシ-2-ピリジル)メチル]-1-メチル-ピラゾロ[3,4- <i>b</i>]ピリジン-4-アミン	27	3.4	25
40	6-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-イソプロピル-1-メチル-N-(2-ピリジルメチル)ピラゾロ[3,4- <i>b</i>]ピリジン-4-アミン	68	8.9	82
41	6-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-イソプロピル-N-[(6-メトキシ-2-ピリジル)メチル]-1-メチル-ピラゾロ[3,4- <i>b</i>]ピリジン-4-アミン	440	110	560
42	6-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-イソプロピル-1-メチル-N-[(6-メチル-2-ピリジル)メチル]ピラゾロ[3,4- <i>b</i>]ピリジン-4-アミン	180	20	200
43	2-(2-エトキシ-3-ピリジル)-5-イソプロピル-7-メチル-N-(1,2,4-オキサジアゾール-3-イルメチル)イミダゾ[1,5- <i>b</i>]ピリダジン-4-アミン	40	5.8	34
44	2-(2-エトキシ-3-ピリジル)-5-イソプロピル-7-メチル-N-[(2-メチルトリアゾール-4-イル)メチル]イミダゾ[1,5- <i>b</i>]ピリダジン-4-アミン	38	5.1	24
45	2-(2-エトキシ-3-ピリジル)-5-イソプロピル-7-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]イミダゾ[1,5- <i>b</i>]ピリダジン-4-アミン	42	7.8	37
46	2-(2-エトキシ-3-ピリジル)-5-イソプロピル-7-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]イミダゾ[1,5- <i>b</i>]ピリダジン-4-アミン	21	4.1	14
47	(-)-2-(2-エトキシ-3-ピリジル)-7-メチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]-5-[1-メチルプロピル]イミダゾ[1,5- <i>b</i>]ピリダジン-4-アミン	44	7.5	32

【 0 1 3 6 】

【表 5】

実施例	化合物	PDE1A, IC ₅₀ (nM)	PDE1B, IC ₅₀ (nM)	PDE1C, IC ₅₀ (nM)
48	(+)-2-(2-エトキシ-3-ピリジル)-7-メチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]-5-[1-メチルプロピル]イミダゾ[1,5-b]ピリダジン-4-アミン	5.8	0.64	4.9
49	(-)-2-(2-エトキシ-3-ピリジル)-7-メチル-N-[(1-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル]-5-[1-メチルプロピル]イミダゾ[1,5-b]ピリダジン-4-アミン	14	1.4	7.6
50	(+)-2-(2-エトキシ-3-ピリジル)-7-メチル-N-[(1-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル]-5-[1-メチルプロピル]イミダゾ[1,5-b]ピリダジン-4-アミン	5.6	0.53	2.4
51	(+)-2-(2-エトキシ-3-ピリジル)-7-メチル-N-(1H-ピラゾール-3-イルメチル)-5-[1-メチルプロピル]イミダゾ[1,5-b]ピリダジン-4-アミン	57	4.3	31
52	(-)-2-(2-エトキシ-3-ピリジル)-7-メチル-N-(1H-ピラゾール-3-イルメチル)-5-[1-メチルプロピル]イミダゾ[1,5-b]ピリダジン-4-アミン	12	0.65	6.1
53	(+)-2-(2-エトキシ-3-ピリジル)-N-[(2-メトキシ-4-ピリジル)メチル]-7-メチル-5-[1-メチルプロピル]イミダゾ[1,5-b]ピリダジン-4-アミン	62	12	11
54	(-)-2-(2-エトキシ-3-ピリジル)-N-[(2-メトキシ-4-ピリジル)メチル]-7-メチル-5-[1-メチルプロピル]イミダゾ[1,5-b]ピリダジン-4-アミン	9.6	1.8	4.4
55	3-イソプロピル-6-(2-メトキシ-3-ピリジル)-1-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[3,4-b]ピリジン-4-アミン	130	30	45
56	3-(3-イソプロピル-1-メチル-4-(((1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン	290	52	480
57	3-イソプロピル-6-(3-メトキシピラジン-2-イル)-1-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[3,4-b]ピリジン-4-アミン	91	22	6.5
58	3-イソプロピル-1-メチル-6-(2-メチル-3-チエニル)-N-[(1-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル]ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン	29	4.6	31
59	3-イソプロピル-1-メチル-N-((1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル)-6-(4-メチルオキサゾール-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン	99	14	67
60	3-イソプロピル-1-メチル-6-(4-メチルチアゾール-2-イル)-N-[(1-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル]ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン	48	8.8	74
61	3-イソプロピル-1-メチル-N-((1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル)-6-(4-メチルチアゾール-5-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン	32	4.6	46

【 0 1 3 7 】

【表 6】

実施例	化合物	PDE1A, IC ₅₀ (nM)	PDE1B, IC ₅₀ (nM)	PDE1C, IC ₅₀ (nM)
62	3-イソプロピル-1-メチル-6-(5-メチルチアゾール-2-イル)-N-[(1-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル]ピラゾロ[3,4- <i>b</i>]ピリジン-4-アミン	280	170	150
63	3-イソプロピル-1-メチル-N-[(1-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル]-6-フェニル-ピラゾロ[3,4- <i>b</i>]ピリジン-4-アミン	83	21	36
64	3-イソプロピル-6-(4-メトキシピリミジン-5-イル)-1-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[3,4- <i>b</i>]ピリジン-4-アミン	66	13	2.9
65	3-イソプロピル-1-メチル-N-[(1-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル]-6-(2-チエニル)ピラゾロ[3,4- <i>b</i>]ピリジン-4-アミン	31	5.1	46
66	6-(3-エトキシピリダジン-4-イル)-3-イソプロピル-1-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[3,4- <i>b</i>]ピリジン-4-アミン	27	3.7	39
67	3-イソプロピル-1-メチル-N-[(1-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル]-6-(3-プロボキシピリダジン-4-イル)ピラゾロ[3,4- <i>b</i>]ピリジン-4-アミン	7.8	2.7	19
68	6-(3-エトキシ-4-ピリジル)-3-イソプロピル-1-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[3,4- <i>b</i>]ピリジン-4-アミン	58	5.5	59
69	2-(3-エトキシピリダジン-4-イル)-5-イソプロピル-7-メチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]イミダゾ[1,5- <i>b</i>]ピリダジン-4-アミン	24	5.2	25
70	2-(3-エトキシ-4-ピリジル)-5-イソプロピル-7-メチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]イミダゾ[1,5- <i>b</i>]ピリダジン-4-アミン	21	6.3	28
71	5-イソプロピル-7-メチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]-2-(2-プロボキシ-3-ピリジル)イミダゾ[1,5- <i>b</i>]ピリダジン-4-アミン	3.3	1	7
72	5-イソプロピル-7-メチル-N-[(1-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル]-2-(2-プロボキシ-3-ピリジル)イミダゾ[1,5- <i>b</i>]ピリダジン-4-アミン	1.4	0.27	1.1
73	2-(2-エトキシ-3-ピリジル)-N-[(2-フルオロ-3-ピリジル)メチル]-5-イソプロピル-7-メチル-イミダゾ[1,5- <i>b</i>]ピリダジン-4-アミン	33	3.6	29
74	2-(2-エトキシ-3-ピリジル)-5-イソプロピル-7-メチル-N-(2-ピリジルメチル)イミダゾ[1,5- <i>b</i>]ピリダジン-4-アミン	180	27	190
75	2-(2-エトキシ-3-ピリジル)-5-イソプロピル-7-メチル-N-(ピリミジン-2-イルメチル)イミダゾ[1,5- <i>b</i>]ピリダジン-4-アミン	11	0.13	24

【 0 1 3 8 】

【表 7】

実施例	化合物	PDE1A, IC ₅₀ (nM)	PDE1B, IC ₅₀ (nM)	PDE1C, IC ₅₀ (nM)
76	2-(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]-5-イソプロピル-7-メチル-イミダゾ[1,5- <i>b</i>]ピリダジン-4-アミン	89	17	110
77	2-(2-エトキシ-3-ピリジル)-5-イソプロピル-N-[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-7-メチル-イミダゾ[1,5- <i>b</i>]ピリダジン-4-アミン	48	9	48
78	2-(2-エトキシ-3-ピリジル)-N-(イミダゾ[1,5- <i>a</i>]ピリジン-5-イルメチル)-5-イソプロピル-7-メチル-イミダゾ[1,5- <i>b</i>]ピリダジン-4-アミン	61	5.5	39
79	2-(2-エトキシ-3-ピリジル)-N-(イミダゾ[1,2- <i>a</i>]ピリジン-5-イルメチル)-5-イソプロピル-7-メチル-イミダゾ[1,5- <i>b</i>]ピリダジン-4-アミン	35	28	19
80	2-(2-エトキシ-3-ピリジル)-5-イソプロピル-7-メチル-N-[[2-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]メチル]イミダゾ[1,5- <i>b</i>]ピリダジン-4-アミン	74	15	72
81	2-(1,3-ベンゾオキサゾール-7-イル)-5-イソプロピル-7-メチル-N-[(1-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル]イミダゾ[1,5- <i>b</i>]ピリダジン-4-アミン	3.8	0.29	2.5

【0139】

表1は、本発明の化合物によるPDE1の阻害のIC₅₀値を列記する。IC₅₀値は、明示された基質濃度でPDE1酵素の50%阻害に達するのに要する化合物の濃度(nM)を指す。PDE1アッセイは実験セクションに記載されている。

【実施例】

【0140】

実験セクション

本発明の化合物の調製 - 一般的方法

式(I)の化合物は、有機化学の分野に公知である合成方法又は当業者によく知られている改変と共に、以下に記載される方法により調製できる。本明細書で使用される出発物質は、市販されているか、或いは、Compendium of Organic Synthetic Methods, Vol. I - XIII (Wiley - Interscience)により出版、ISSN: 1934 - 4783)などの標準的な参考図書に記載されている方法など当技術分野に公知である定形的な方法により調製できる。好ましい方法には、以下に記載されるものがあるが、これらに限定されない。

【0141】

スキームは、本発明の化合物を合成するのに有用な方法を表す。それらは、決して本発明の範囲を制限するものではない。

【0142】

方法1:

10

20

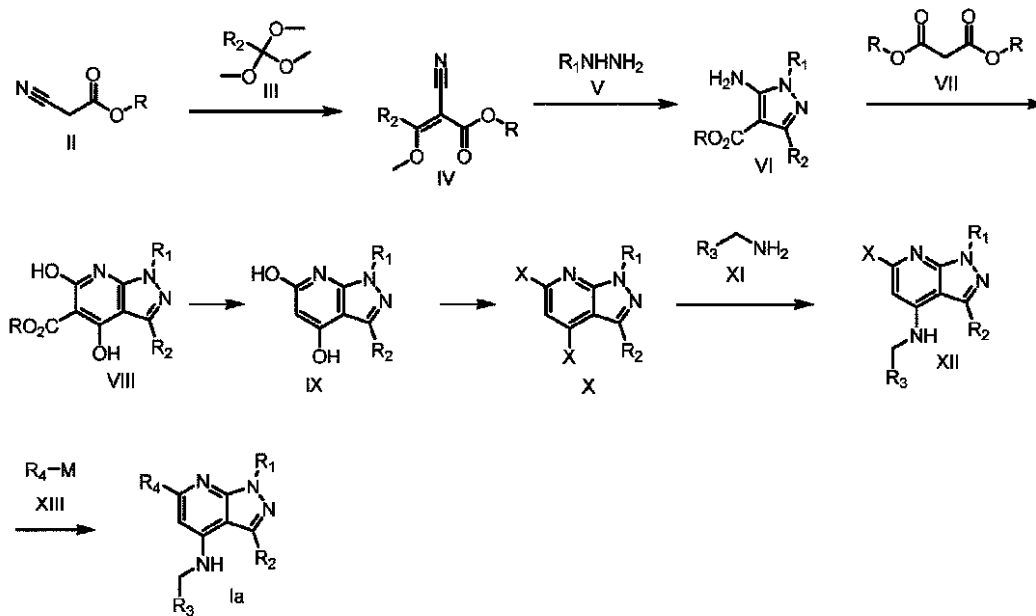
30

40

50

【化 9】

スキーム1



10

20

(ここで、 R_1 、 R_2 、 R_3 、及び R_4 は、式(I)に関して記載の通りであり；式Iaは、 $Y_1 = N - R_1$ 、 $Y_2 = C$ 、且つ $Y_3 = C$ である式(I)であり； R は、メチル又はエチルなどのアルキル基であり、 M は、金属、ボロン酸部分、又はボロン酸エステル部分であり、 X は、塩素又は臭素などのハロゲンである)。

【0143】

一般式IVの化合物(スキーム1)は、酢酸などの酸の存在下での、一般式IIの化合物とIIIの化合物の反応により調製できる。一般式IVの化合物と一般式Vのヒドラジンの反応により、一般式VIの化合物が与えられる。ナトリウムエトキシなどの塩基の存在下での一般式VIの化合物とVIIの化合物の反応と、それに続く閉環反応により、一般式VIIIの化合物が与えられる。一般式VIIIの化合物の加水分解及び脱炭酸により、一般式IXの化合物が与えられる。一般式IXの化合物を、塩化ホスホリル又は臭化ホスホリルなどの試薬により処理すると、一般式Xの化合物が与えられる。一般式Xの化合物とXIの化合物の置換反応において、一般式XIIの化合物が形成される。一般式Iaの化合物は、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド($PdCl_2(dppf)$)などのパラジウム触媒及び炭酸セシウムなどの塩基又は有機合成の分野の化学者に公知である他の鈴木・宮浦カップリング反応条件の存在下で、一般式XIIの化合物とXIIIの化合物から調製できる。

30

【0144】

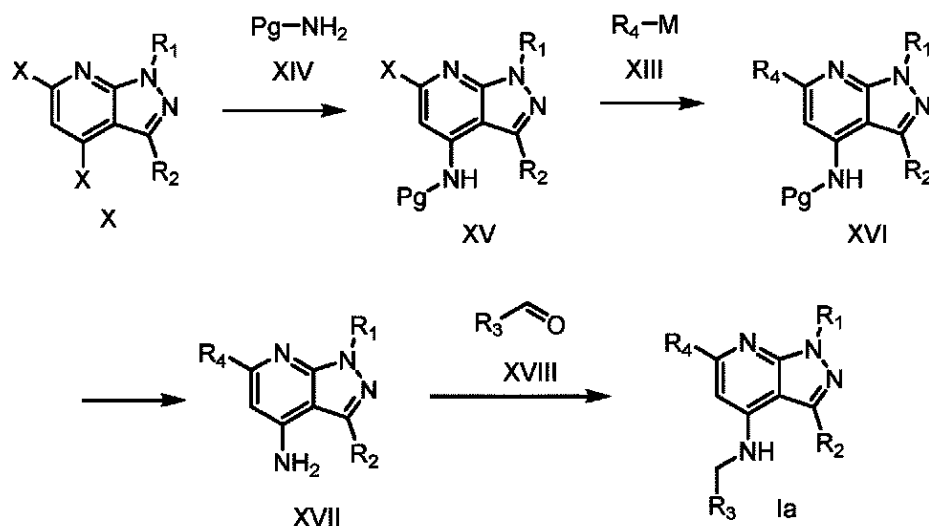
方法2：

40

50

【化 1 0】

スキーム2



10

(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、及び R_4 は、式(I)に関して記載の通りであり、式Iaは、 $Y_1 = N - R_1$ 、 $Y_2 = C$ 、且つ $Y_3 = C$ である式(I)であり、Mは、金属、ボロン酸部分、又はボロン酸エステル部分であり、Pgは、パラ-メトキシベンジルなどの保護基である)。

20

【0145】

一般式XVの化合物(スキーム2)は、非限定的に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塩基の存在下で、一般式Xの化合物を、一般式XIVの化合物による処理により調製できる。一般式XVIの化合物は、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)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及び炭酸カリウムなどの塩基又は有機合成の分野の化学者に公知である他の鈴木・宮浦カップリング反応条件の存在下で、一般式XVの化合物とXIIIの化合物から調製できる。一般式XVIIの化合物は、一般式XVIの化合物の脱保護により調製できる。保護基がパラ-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による処理により実施できる。一般式Iaの化合物は、一般式XVIIの化合物などの適切なアルデヒドによる、一般式XVIIの化合物の還元的アミノ化により調製できる。

30

【0146】

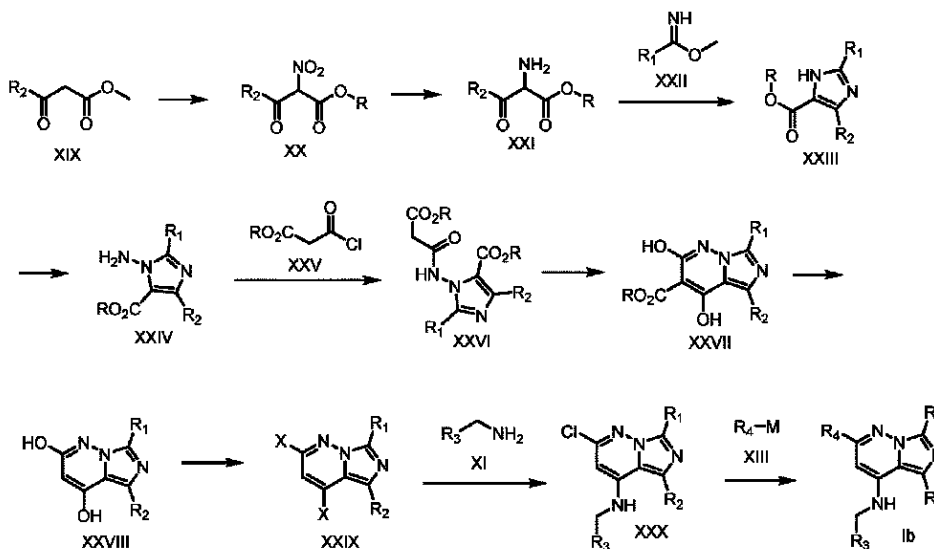
方法3:

40

50

【化 1 1】

スキーム3



10

(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、及び R_4 は、式(I)に関して記載の通りであり；式Ibは、 $Y_1 = C - R_1$ 、 $Y_2 = N$ 、且つ $Y_3 = C$ である式(I)であり； R は、メチル又はエチルなどのアルキル基であり、 M は、金属、ボロン酸部分、又はボロン酸エステル部分であり、 X は、塩素又は臭素などのハロゲンである)。

20

【0147】

一般式XXの化合物は、亜硝酸ナトリウムなどの試薬の使用による、一般式XXIの化合物のニトロ化により調製できる。水素及びパラジウムなどの条件を利用する一般式XXの化合物の還元により、一般式XXIの化合物が与えられる。一般式XXIIの化合物は、トリエチルアミンなどの塩基の存在下で、一般式XXIの化合物とXXIIの化合物から調製できる。LiHMDS(リチウムビス(トリメチルシリル)アミド)などの塩基及び(アミノオキシ)ジフェニルホスフィンオキシドなどのアミノ化試薬を使用する一般式XXIIの化合物のN-アミノ化により、一般式XXIVの化合物が与えられる。一般式XXVの化合物による一般式XXIVの化合物のアシル化により、一般式XXVIの化合物が与えられる。一般式XXVIの化合物を、ナトリウムtert-ブトキシドなどの塩基により処理すると、一般式XXVIIの化合物が与えられる。水酸化ナトリウムなどの水性塩基を使用する一般式XXVIIの化合物の加水分解と、それに続く脱炭酸により、一般式XXVIIIの化合物が与えられる。一般式XXVIIIの化合物を、塩化ホスホリル又は臭化ホスホリルなどの試薬により処理すると、一般式XXIXの化合物が与えられる。一般式XXIXの化合物とXIの化合物の置換反応において、一般式XXXの化合物が形成される。一般式Ibの化合物は、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド($PdCl_2(dppf)$)などのパラジウム触媒及び炭酸セシウムなどの塩基又は有機合成の分野の化学者に公知である他の鈴木・宮浦カップリング反応条件の存在下で、一般式XXXの化合物とXXIIの化合物から調製できる。

30

40

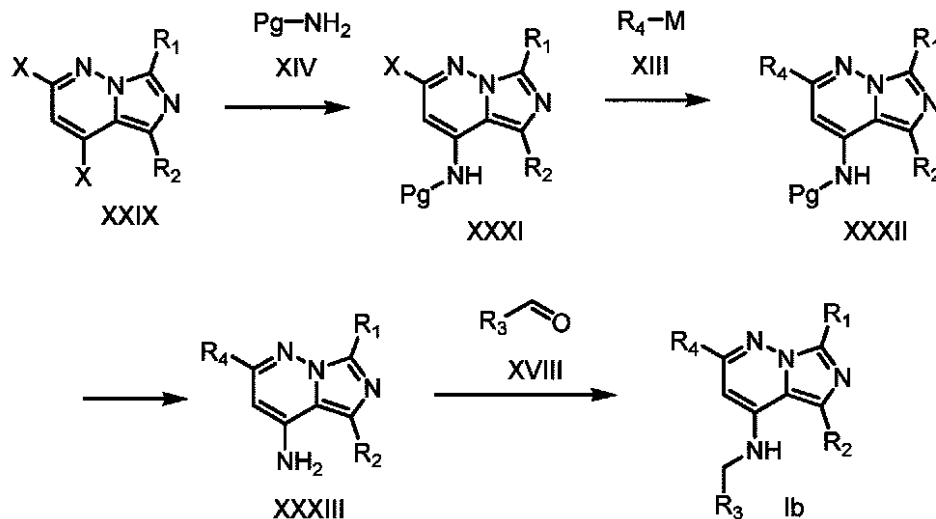
【0148】

方法4：

50

【化 1 2】

スキーム4



10

(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、及び R_4 は、式(I)に関して記載の通りであり、式Ibは、 $Y_1 = C - R_1$ 、 $Y_2 = N$ 、且つ $Y_3 = C$ である式(I)であり、Mは、金属、ボロン酸部分、又はボロン酸エステル部分であり、Pgはパラ-メトキシベンジルなどの保護基であり、Xは、塩素又は臭素などのハロゲンである)。

20

【0149】

一般式XXXIの化合物(スキーム4)は、非限定的に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で、一般式XIVの化合物による一般式XXIXの化合物の処理により調製できる。一般式XXXIの化合物は、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)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及び炭酸カリウムなどの塩基又は有機合成の分野の化学者に公知である他の鈴木・宮浦カップリング反応条件の存在下で、一般式XXXIの化合物とXIIIの化合物から調製できる。一般式XXXIの化合物は、一般式XXXIの化合物の脱保護により調製できる。保護基がパラ-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による処理により実施できる。一般式Ibの化合物は、一般式XXXIIIの化合物などの適切なアルデヒドによる、一般式XXXIの化合物の還元的アミノ化により調製できる。

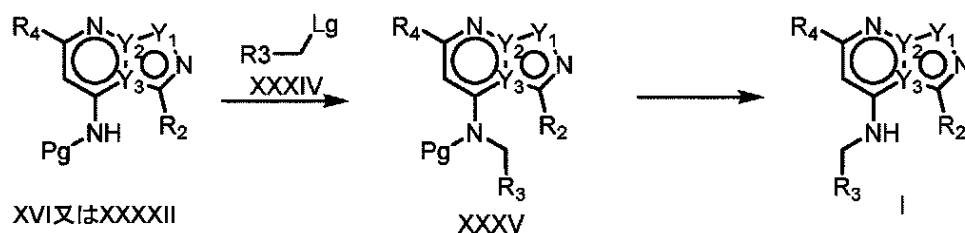
30

【0150】

方法5:

【化 1 3】

スキーム5:



40

(式中、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、及び R_4 は、式(I)に関して記載の通りである)。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ナート、又はメタンスルホナートなどの脱離基である。

50

【0151】

一般式XXXVの化合物（スキーム5）は、水素化ナトリウムなどの塩基による、一般式XVI又はXXXXIIの化合物の脱プロトンと、それに続く一般式XXXIVの化合物によるアルキル化により調製できる。一般式Iの化合物は、有機合成の分野の化学者に公知である反応条件を利用する、例えば、保護基（Pg）がp-メトキシベンジルである場合、トリフルオロ酢酸による処理によるPgの除去により調製できる。

【0152】

LC-MS法

方法A：ELS検出器を有するAgilent 1200 LCMSシステムを使用した。Phenomenex Luna-C18、5 μ m、50 \times 2.0mm；カラム温度：50；溶媒系：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：4.0分でA：B = 90：10～0：100及び流量0.8mL/分の直線勾配溶離。

10

【0153】

方法B：ELS検出器を有するAgilent 1200 LCMSシステムを使用した。カラム：Waters XBridge ShieldRP18、2.1 \times 50mm、5 μ m；カラム温度：40；溶媒系：A = 水/アンモニア（99.95：0.05）及びB = アセトニトリル；方法：4.0分でA：B = 95：5～0：100及び流量0.8mL/分の直線勾配溶離。

【0154】

方法C：ELS検出器を有するAgilent 1200 LCMS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；溶媒系：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：4.0分でA：B = 99：1～0：100及び流量0.8mL/分の直線勾配溶離。

20

【0155】

方法D：ELS検出器を有するAgilent 1200 LCMSシステムを使用した。カラム：Waters XBridge ShieldRP18、2.1 \times 50mm、5 μ m；カラム温度：40；溶媒系：A = 水/アンモニア（99.95：0.05）及びB = アセトニトリル；方法：3.4分でA：B = 85：15～0：100及び流量0.8mL/分の直線勾配溶離。

30

【0156】

方法E：ELS検出器を有するAgilent 1200 LCMSシステムを使用した。Waters Xbridge-C18、50 \times 2mm；カラム温度：50；溶媒系：A = 水/トリフルオロ酢酸（99.96：0.04）及びB = アセトニトリル/トリフルオロ酢酸（99.98：0.02）；方法：3.4分でA：B = 90：10～0：100及び流量0.8mL/分の直線勾配溶離。

【0157】

方法F：ELS検出器を有するAgilent 1200 LCMSシステムを使用した。Waters Xbridge-C18、50 \times 2mm；カラム温度：50；溶媒系：A = 水/トリフルオロ酢酸（99.96：0.04）及びB = アセトニトリル/トリフルオロ酢酸（99.98：0.02）；方法：3.4分でA：B = 99：1～0：100及び流量0.8mL/分の直線勾配溶離。

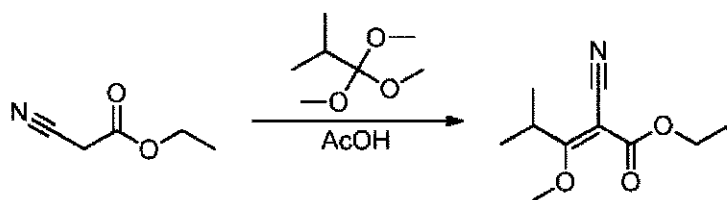
40

【0158】

中間体の調製

中間体：エチル2-シアノ-3-メトキシ-4-メチルペンタ-2-エノアート

【化 1 4】

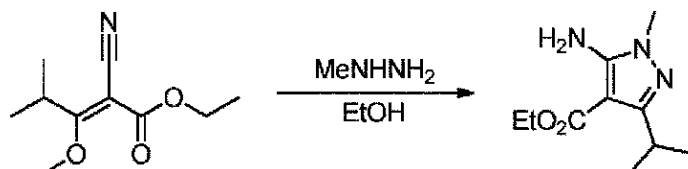


エチル 2 - シアノアセタート (12 . 8 g、113 mmol、12 . 1 mL)、1, 1, 1 - トリメトキシ - 2 - メチル - プロパン (25 . 2 g、170 mmol)、及び酢酸 (0 . 5 mL) を、120 で 4 日間窒素雰囲気下で撹拌した。混合物を濃縮した。粗製混合物を、石油エーテル：酢酸エチル = 20 : 1 でフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、エチル 2 - シアノ - 3 - メトキシ - 4 - メチルペンタ - 2 - エノアート (17 . 7 g) を与えた。

【0159】

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

【化 1 5】

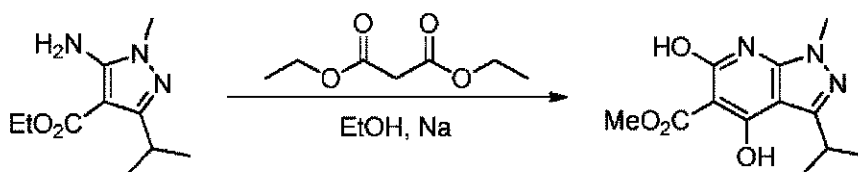


メチルヒドラジン (20 . 5 g、178 mmol、40 w%) を、エチル 2 - シアノ - 3 - メトキシ - 4 - メチル - ペンタ - 2 - エノアート (12 . 2 g、62 mmol) の 0 のエタノール (130 mL) 溶液に滴加した。反応物を 90 分間 0 で撹拌し、60 分かけて 70 に温め、70 で 12 時間激しく撹拌した。混合物を濃縮した。粗製混合物を、石油エーテル：酢酸エチル = 2 : 1 でフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、エチル 5 - アミノ - 3 - イソプロピル - 1 - メチル - ピラゾール - 4 - カルボキシレート (8 . 5 g) を与えた。

【0160】

中間体：エチル 4, 6 - ジヒドロキシ - 3 - イソプロピル - 1 - メチル - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 5 - カルボキシレート

【化 1 6】



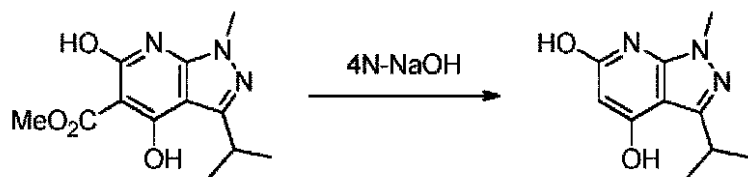
窒素雰囲気下で、ジエチルプロパンジオアート (5 . 3 g、33 mmol) を、室温でエタノール (8 mL) 中のナトリウム (827 mg、36 mmol) から直前に調製したナトリウムエトキシドの溶液に加え、混合物を室温で 0 . 5 時間撹拌した。エチル 5 - アミノ - 3 - イソプロピル - 1 - メチル - ピラゾール - 4 - カルボキシレート (2 g、9 mmol) をに加え、混合物を 100 で 12 時間撹拌した。混合物を濃縮し、残渣を水 (80 mL) で希釈し、ジクロロメタン (30 mL x 2) で抽出した。水層を、2 N HCl 水溶液で pH = 5 に調整した。生じた混合物をろ過し、フィルターケーキを水 (15 mL x

2) で洗浄し、乾燥させると、エチル 4, 6 - ジヒドロキシ - 3 - イソプロピル - 1 - メチル - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボキシラート (2 . 2 g) を与えた。

【 0 1 6 1 】

中間体： 3 - イソプロピル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 , 6 - ジオール

【 化 1 7 】



10

4 N N a O H 水溶液 (1 7 m L) 中のエチル 4 , 6 - ジヒドロキシ - 3 - イソプロピル - 1 - メチル - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボキシラート (1 . 7 g 、 6 . 1 m m o l) の混合物を、 1 1 0 で 6 時間撹拌した。反応混合物を 0 に冷却し、飽和 K H S O ₄ 水溶液を加えて、p H = 1 に調整した。生じた混合物をろ過し、残渣を水 (2 0 m L × 2) で洗浄した。残渣を真空下で乾燥させ、3 - イソプロピル - 1 - メチル - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 , 6 - ジオール (1 . 3 g) を与えた。

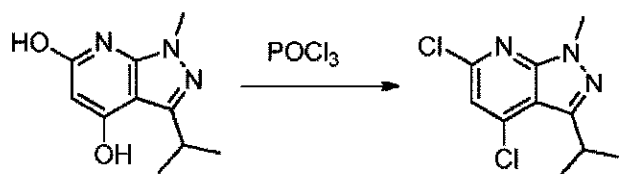
¹ H N M R (d ₆ - D M S O 4 0 0 M H z) : 1 1 . 1 0 (b r s , 2 H) , 5 . 4 3 (s , 1 H) , 3 . 7 1 (s , 3 H) , 3 . 2 5 - 3 . 1 8 (m , 1 H) , 1 . 2 4 (d , J = 6 . 8 H z , 6 H) .

20

【 0 1 6 2 】

中間体： 4 , 6 - ジクロロ - 3 - イソプロピル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン

【 化 1 8 】



30

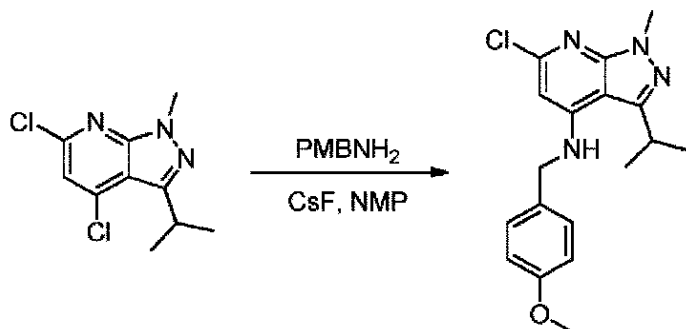
P O C l ₃ (2 m L) 中の 3 - イソプロピル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 , 6 - ジオール (2 0 0 m g 、 1 m m o l) の混合物を、 8 0 で 1 8 時間撹拌した。混合物を濃縮し、次いで水 (1 0 m L) をゆっくりと加え、それに続いて飽和 N a H C O ₃ 水溶液を加えて p H = 7 に調整した。水層をジクロロメタン (5 0 m L × 3) で抽出し、合わせた有機層をブライン (1 0 m L) で洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濃縮した。粗製の混合物を、石油エーテル：酢酸エチル = 3 0 : 1 でフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、4 , 6 - ジクロロ - 3 - イソプロピル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン (1 5 0 m g) を与えた。

【 0 1 6 3 】

中間体： 6 - クロロ - 3 - イソプロピル - N - (4 - メトキシベンジル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - アミン

40

【化 19】



10

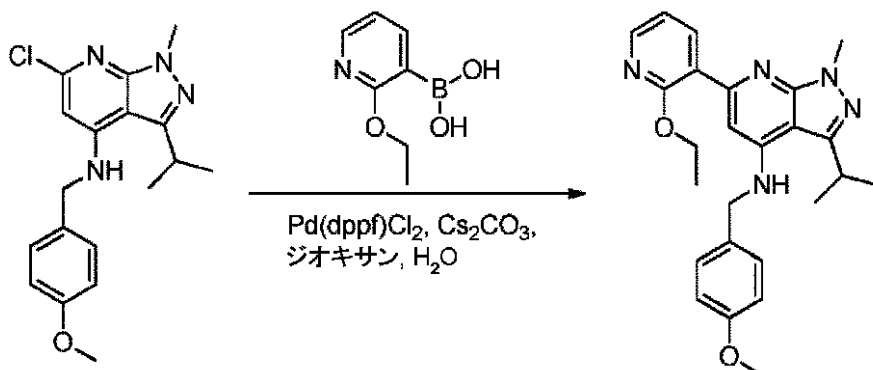
4,6-ジクロロ-3-イソプロピル-1-メチル-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン(300mg、1mmol)のNMP(1mL)溶液に、CsF(373mg、2mmol)及び(4-メトキシフェニル)メタンアミン(202mg、1mmol)を加えた。混合物を100℃で18時間撹拌した。反応混合物をろ過し、残渣を酢酸エチル(15mL×2)で洗浄し、合わせたろ液を濃縮した。6-クロロ-3-イソプロピル-N-[(4-メトキシフェニル)メチル]-1-メチル-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン(424mg)の粗製の混合物を、さらに精製せずに次の工程に使用した。

【0164】

中間体：6-(2-エトキシピリジン-3-イル)-3-イソプロピル-N-[(4-メトキシベンジル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン

20

【化 20】



30

ジオキサン(3mL)及び水(1mL)中の6-クロロ-3-イソプロピル-N-[(4-メトキシフェニル)メチル]-1-メチル-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン(424mg、1mmol)、(2-エトキシ-3-ピリジル)ボロン酸(410mg、2mmol)、Pd(dppf)Cl₂(225mg、0.3mmol)、Cs₂CO₃(1g、3mmol)の混合物を、3回脱気と窒素置換し、次いで、混合物を、マイクロ波照射下で、100℃で1時間撹拌した。水(50mL)を加え、混合物を酢酸エチル(60mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(20mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗製の混合物を、石油エーテル：酢酸エチル=3：1～2：1でフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、6-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-イソプロピル-N-[(4-メトキシフェニル)メチル]-1-メチル-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン(500mg)を与えた。

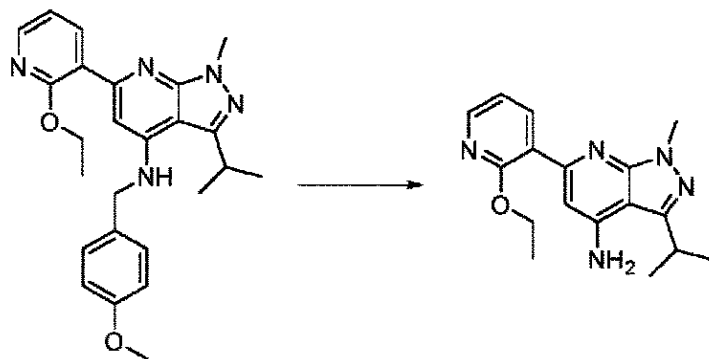
40

【0165】

中間体：6-(2-エトキシピリジン-3-イル)-3-イソプロピル-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン

50

【化 2 1】



10

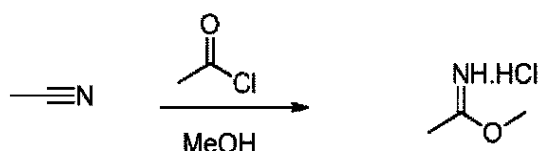
トリフルオロ酢酸（5 mL）中の6 - （2 - エトキシ - 3 - ピリジル） - 3 - イソプロピル - N - [（4 - メトキシフェニル）メチル] - 1 - メチル - ピラゾロ[3, 4 - b]ピリジン - 4 - アミン（500 mg、1 mmol）の混合物を、60 で18時間撹拌した。混合物を濃縮し、残渣を酢酸エチル（200 mL）に溶解させた。生じた混合物を、飽和NaHCO₃水溶液（70 mL）、ブライン（20 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗製の混合物を、石油エーテル：酢酸エチル = 3：1～2：1でフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、6 - （2 - エトキシ - 3 - ピリジル） - 3 - イソプロピル - 1 - メチル - ピラゾロ[3, 4 - b]ピリジン - 4 - アミン（360 mg）を与えた。

20

【0166】

中間体：エチルアセトイミダート塩酸塩

【化 2 2】



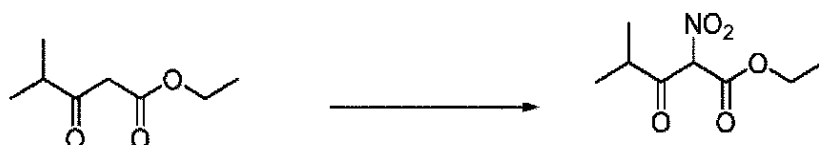
30

乾燥メタノール（15 mL）中のアセトニトリル（10 g、244 mmol）の冷却した（0）溶液に、アセチルクロリド（23.0 g、292 mmol）を滴加した。混合物を0 で3時間撹拌した。混合物を濃縮し、メチルtert - ブチルエーテル（50 mL）を加えた。混合物を室温で30分間撹拌した。混合物をろ過し、フィルターケーキをメチルtert - ブチルエーテル（50 mL）で洗浄し、真空下で乾燥させると、エチルアセトイミダート塩酸塩（13 g）を与えた。

【0167】

中間体：エチル4 - メチル - 2 - ニトロ - 3 - オキソペンタノアート

【化 2 3】



40

エチル4 - メチル - 3 - オキソペンタノアート（20 g、126.4 mmol）の酢酸（30 mL）溶液に、NaNO₂（12.2 g、177 mmol）の水（30 mL）溶液を滴加した。次いで、水（70 mL）を加えた。混合物を室温で16時間撹拌した。酢酸エチル（300 mL）を加え、有機層を、飽和NaHCO₃水溶液（500 mL）、水（200 mL）、ブライン（200 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、濃縮

50

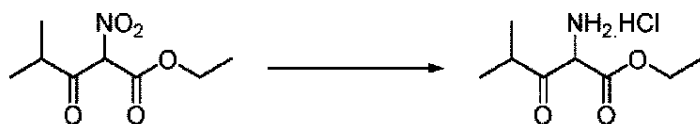
すると、エチル 4 - メチル - 2 - ニトロ - 3 - オキソペンタノアート (22.9 g) を与えた。

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz) : 4.41 - 4.35 (m , 3 H) , 3.45 - 3.36 (m , 1 H) , 1.37 - 1.34 (m , 3 H) , 1.16 - 1.14 (m , 6 H) .

【 0168 】

中間体：エチル 2 - アミノ - 4 - メチル - 3 - オキソペンタノアート塩酸塩

【 化 24 】



10

乾燥メタノール (150 mL) 中のエチル 4 - メチル - 2 - ニトロ - 3 - オキソペンタノアート (22.9 g 、 113 mmol) の冷却した (0) 溶液に、アセチルクロリド (17.7 g 、 226 mmol) を滴加した。混合物を 0 で 1 時間攪拌した。次いで、Pd / C (4 g 、 5.9 mmol) (50 % の水を含む 10 % Pd) を窒素下で加えた。懸濁液を、数回、真空下で脱気して H_2 で置換した。混合物を、 H_2 (50 psi) 下で、室温で 16 時間攪拌した。混合物をセライトに通してろ過し、ろ液を濃縮すると、エチル 2 - アミノ - 4 - メチル - 3 - オキソペンタノアート塩酸塩 (20 g) を与えた。

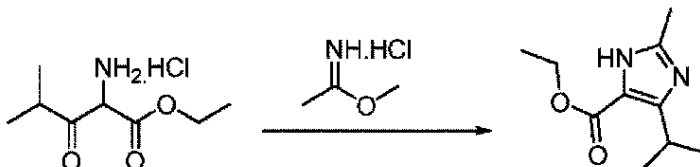
20

^1H NMR (d_6 -DMSO 400 MHz) : 8.93 (br s , 3 H) , 5.46 (s , 1 H) , 4.30 - 4.24 (m , 2 H) , 3.17 - 3.10 (m , 1 H) , 1.25 (t , $J = 7.2$ Hz , 3 H) , 1.13 (d , $J = 7.2$ Hz , 3 H) , 1.03 (d , $J = 6.4$ Hz , 3 H) .

【 0169 】

中間体：エチル 4 - イソプロピル - 2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボキシラート

【 化 25 】



30

エタノール (50 mL) 中のエチルアセトイミダート塩酸塩 (11.29 g 、 103.0 mmol) の冷却した (0) 溶液に、トリエチルアミン (13.03 g 、 128.8 mmol) を滴加した。次いで、エチル 2 - アミノ - 4 - メチル - 3 - オキソペンタノアート塩酸塩 (5.40 g 、 25.8 mmol) のエタノール (50 mL) 溶液を 0 で加え、混合物を室温で 16 時間攪拌した。混合物を濃縮した。残渣を酢酸エチル (20 mL) に溶解させ、水 (20 mL \times 2) 、ブライン (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、濃縮すると、エチル 4 - イソプロピル - 2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボキシラート (3.30 g) を与えた。

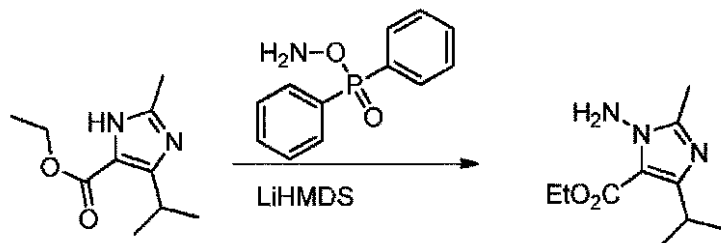
40

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz) : 4.33 (q , $J = 6.8$ Hz , 2 H) , 3.63 (br s , 1 H) , 2.42 (s , 3 H) , 1.37 (t , $J = 7.2$ Hz , 3 H) , 1.27 (d , $J = 7.2$ Hz , 6 H) .

【 0170 】

中間体：エチル 1 - アミノ - 4 - イソプロピル - 2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボキシラート

【化 2 6】

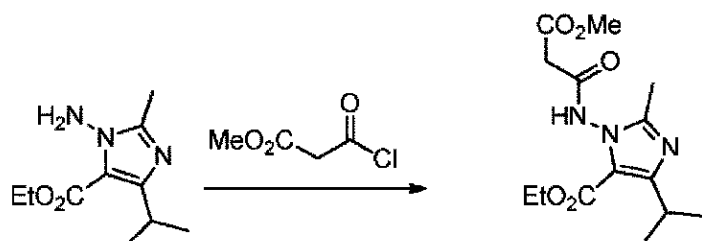


DMF (30 mL) 中のエチル 4 - イソプロピル - 2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボキシレート (3.72 g、19.0 mmol) の冷却した (-10) 溶液に、LiHMDS (リチウムヘキサメチルジシラジド) の溶液 (THF 中 1 M、20.86 mL) を加えた。混合物を -10 で 30 分間撹拌した。次いで、(アミノオキシ) ジフェニルホスフィンオキシド (5.31 g、22.8 mmol) の DMF (20 mL) 溶液を滴加した。混合物を -10 で 1 時間撹拌した。水 (50 mL) を加え、混合物を酢酸エチル (50 mL x 2) で抽出した。有機層を、水 (50 mL x 3)、ブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、濃縮すると、エチル 1 - アミノ - 4 - イソプロピル - 2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボキシレート (3.07 g) を与えた。

【0171】

中間体：エチル 4 - イソプロピル - 1 - (3 - メトキシ - 3 - オキソプロパンアミド) - 2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボキシレート

【化 2 7】



ジクロロメタン (30 mL) 中のエチル 1 - アミノ - 4 - イソプロピル - 2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボキシレート (3.07 g、14.5 mmol) の冷却した (0) 溶液に、メチル 3 - クロロ - 3 - オキソプロパノアート (2.18 g、16.0 mmol) を滴加した。混合物を 0 で 0.5 時間撹拌した。水 (5 mL) を加えた。混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルの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) により精製すると、エチル 4 - イソプロピル - 1 - (3 - メトキシ - 3 - オキソプロパンアミド) - 2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボキシレート (3.6 g) を与えた。

¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz) : 11.95 (br s, 1H), 4.36 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.76 - 3.70 (m, 3H), 2.70 (s, 3H), 1.42 - 1.36 (m, 9H) .

【0172】

中間体：エチル 2, 4 - ジヒドロキシ - 5 - イソプロピル - 7 - メチルイミダゾ [1, 5 - b] ピリダジン - 3 - カルボキシレート

10

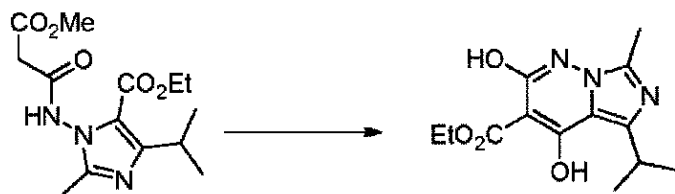
20

30

40

50

【化 2 8】

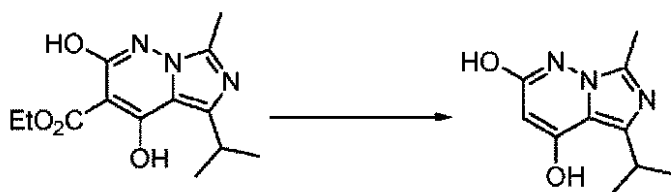


エチル 4 - イソプロピル - 1 - (3 - メトキシ - 3 - オキソプロパンアミド) - 2 - メチ
ル - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボキシラート (2 . 9 1 g 、 9 . 3 5 m m o l) の T
H F (1 0 m L) 溶液に、 t - B u O K (3 . 1 5 g 、 2 8 . 0 m m o l) を加えた。混
合物を室温で 1 時間攪拌した。水 (2 0 m L) を加え、混合物を、 1 N H C l 水溶液に
より p H = 2 に酸性化した。混合物を酢酸エチル (5 0 m L × 2) で抽出した。合わせた
有機層を、水 (5 0 m L) 、ブライン (5 0 m L) で洗浄し、 N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、
ろ過し、濃縮すると、エチル 2 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - イソプロピル - 7 - メチルイミ
ダゾ [1 , 5 - b] ピリダジン - 3 - カルボキシラート (2 . 4 0 g) を与えた。

【 0 1 7 3】

中間体： 5 - イソプロピル - 7 - メチルイミダゾ [1 , 5 - b] ピリダジン - 2 , 4 - ジ
オール

【化 2 9】



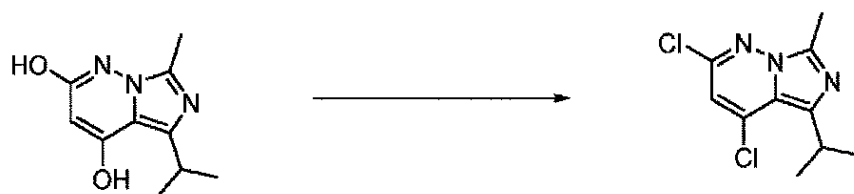
エチル 2 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - イソプロピル - 7 - メチルイミダゾ [1 , 5 - b] ピ
リダジン - 3 - カルボキシラート (1 . 9 0 g 、 7 . 1 6 m m o l) の N a O H 水溶液 (
4 N 、 2 0 m L) の溶液を 1 0 0 ℃ で 3 時間加熱した。混合物を室温に冷却し、飽和 K H
S O ₄ 水溶液により p H = 3 に酸性化した。混合物をろ過し、フィルターケーキを水 (1
0 0 m L) で洗浄し、真空下で乾燥させると、 5 - イソプロピル - 7 - メチルイミダゾ [
1 , 5 - b] ピリダジン - 2 , 4 - ジオール (8 0 0 m g) を与えた。

¹ H N M R (d ₆ - D M S O - d ₆ 4 0 0 M H z) : 5 . 5 2 (s , 1 H) , 3 . 6 0 -
3 . 5 0 (m , 1 H) , 2 . 4 8 (s , 3 H) , 1 . 2 3 (d , J = 7 . 2 H z , 6 H) .

【 0 1 7 4】

中間体： 2 , 4 - ジクロロ - 5 - イソプロピル - 7 - メチルイミダゾ [1 , 5 - b] ピリ
ダジン

【化 3 0】



5 - イソプロピル - 7 - メチルイミダゾ [1 , 5 - b] ピリダジン - 2 , 4 - ジオール (
5 0 0 m g 、 2 . 4 1 m m o l) の乾燥トルエン (5 m L) 溶液に、ジイソプロピルエチ
ルアミン (6 2 3 m g 、 4 . 8 2 m m o l) 及び P O C l ₃ (1 . 4 8 g 、 9 . 6 4 m m
o l) を加えた。混合物を、密封したチューブ中で、 1 6 時間 1 2 0 ℃ で加熱した。混合

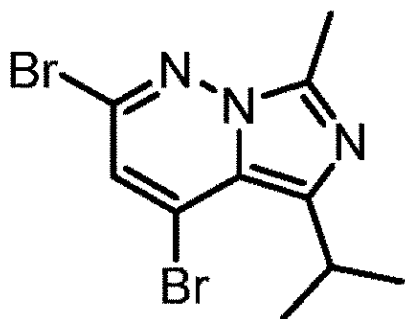
物を室温に冷却し、水（５ｍＬ）を加えた。混合物を、飽和 NaHCO_3 水溶液の添加により $\text{pH} = 7$ に調整し、酢酸エチル（２０ｍＬ）で抽出した。有機層を水（２０ｍＬ）、ブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残渣を、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル中１０％～２０％酢酸エチル）により精製すると、２，４－ジクロロ－５－イソプロピル－７－メチルイミダゾ〔１，５－ｂ〕ピリダジン（４００ｍｇ）を与えた。

【０１７５】

中間体：２，４－ジブromo－５－イソプロピル－７－メチルイミダゾ〔１，５－ｂ〕ピリダジン

【化３１】

10



20

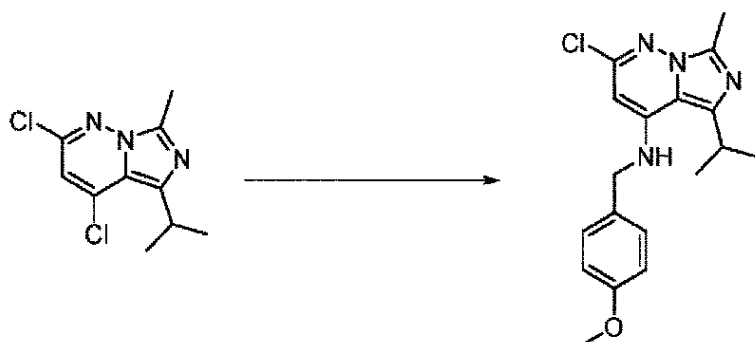
２，４－ジブromo－５－イソプロピル－７－メチルイミダゾ〔１，５－ｂ〕ピリダジンは、５－イソプロピル－７－メチルイミダゾ〔１，５－ｂ〕ピリダジン－２，４－ジオール及び POBr_3 から類似の方法で調製した。

【０１７６】

中間体：２－クロロ－５－イソプロピル－ N －（４－メトキシベンジル）－７－メチルイミダゾ〔１，５－ｂ〕ピリダジン－４－アミン

【化３２】

30



２，４－ジクロロ－５－イソプロピル－７－メチルイミダゾ〔１，５－ｂ〕ピリダジン（２５０ｍｇ、１．０２ｍｍol）の NMP （５ｍＬ）溶液に、 p －メトキシベンジルアミン（１６８ｍｇ、１．２２ｍｍol）及び CsF （３１０ｍｇ、２．０４ｍｍol）を加えた。混合物を１００℃で１６時間加熱した。混合物を室温に冷却し、水（５ｍＬ）を加えた。混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ×２）で抽出した。有機層を、水（２０ｍＬ×３）、ブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残渣を、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル中１０％～５０％酢酸エチル）により精製すると、２－クロロ－５－イソプロピル－ N －（４－メトキシベンジル）－７－メチルイミダゾ〔１，５－ｂ〕ピリダジン－４－アミン（２５０ｍｇ）を与えた。

40

$^1\text{H NMR}$ （ CDCl_3 ４００MHz）： ７．２８（ d ， $J = 8.4\text{ Hz}$ ，２H），６．９４（ d ， $J = 8.4\text{ Hz}$ ，２H），５．２３（ s ，１H），５．３０－５．２８（ m ，１H），４．４０（ d ， $J = 4.2\text{ Hz}$ ，２H），３．８４（ s ，３H），３．

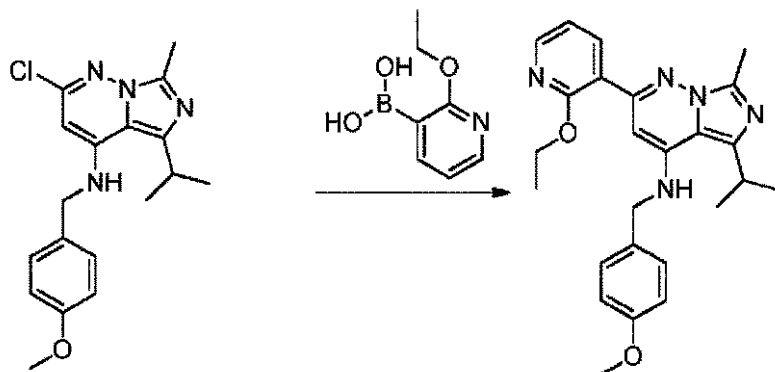
50

1.3 - 3.06 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.37 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

【0177】

中間体：2 - (2 - エトキシピリジン - 3 - イル) - 5 - イソプロピル - N - (4 - メトキシベンジル) - 7 - メチルイミダゾ[1,5-b]ピリダジン - 4 - アミン

【化33】



10

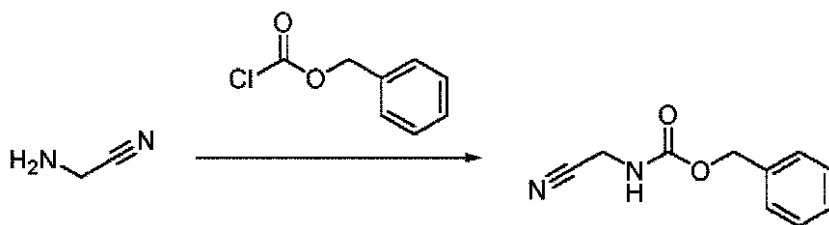
ジオキサン (4 mL) 及び水 (2 mL) 中の 2 - クロロ - 5 - イソプロピル - N - [(4 - メトキシフェニル)メチル] - 7 - メチル - イミダゾ[1,5-b]ピリダジン - 4 - アミン (250 mg, 0.72 mmol) の溶液に、(2 - エトキシピリジン - 3 - イル) ボロン酸 (182 mg, 1.09 mmol)、Cs₂CO₃ (472 mg, 1.45 mmol)、及び Pd(dppf)Cl₂ (53 mg, 0.07 mmol) を加えた。混合物を窒素で脱気し、マイクロ波照射下で、100 °C で 1 時間加熱した。混合物を室温に冷却し、酢酸エチル (20 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を、水 (20 mL)、ブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、濃縮すると、粗生成物を与えた。残渣を、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル中 10% ~ 50% 酢酸エチル) により精製すると、2 - (2 - エトキシピリジン - 3 - イル) - 5 - イソプロピル - N - (4 - メトキシベンジル) - 7 - メチルイミダゾ[1,5-b]ピリダジン - 4 - アミン (290 mg) を与えた。

20

【0178】

中間体：ベンジル (シアノメチル) カルバマート

【化34】



30

NaOH (11 g, 0.26 mol) の水 (170 mL) 溶液に、2 - アミノアセトニトリル塩酸塩 (24 g, 0.26 mol) を少量ずつ 30 分かけて加えた。混合物を 30 分間攪拌し、そのときにジオキサン (20 mL) を加えて、混合物を 0 °C に冷却した。ベンジルカルボノクロリダート (23 g, 132 mmol) を、追加の漏斗により 1 時間かけて滴加した。冷却浴を外し、混合物を 12 時間室温で攪拌した。混合物に、HCl 水溶液 (6 N) を pH = 3 まで加え、水層をジクロロメタン (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、ろ過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル / 石油エーテル) により精製すると、与えた (19 g)。

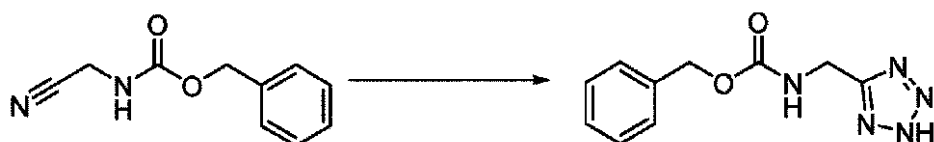
40

【0179】

中間体：ベンジル ((2H - テトラゾール - 5 - イル)メチル)カルバマート

50

【化 3 5】



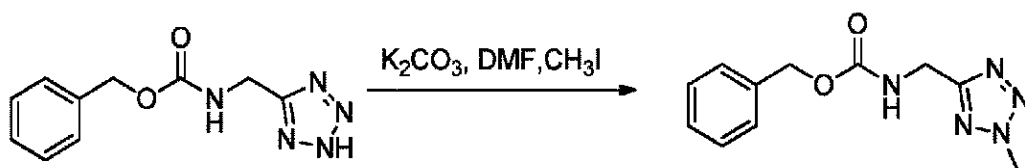
水 (60 mL) 中のベンジル (シアノメチル) カルバマート (5.0 g、26 mmol)、 NaN_3 (3.4 g、53 mmol)、 ZnBr_2 (3.3 g、15 mmol)、及びイソプロピルアルコール (30 mL) の混合物を、100 で12時間撹拌した。混合物を水 (250 mL) に注ぎ、 KHSO_4 水溶液を pH = 2 まで加えた。水相を酢酸エチル (100 mL \times 3) で抽出した。合わせた有機相をブライン (80 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮すると、ベンジル (2 H - テトラゾール - 5 - イル) メチル) カルバマート (6.0 g) を与えた。

10

【0180】

中間体：ベンジル (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) メチル) カルバマート

【化 3 6】



20

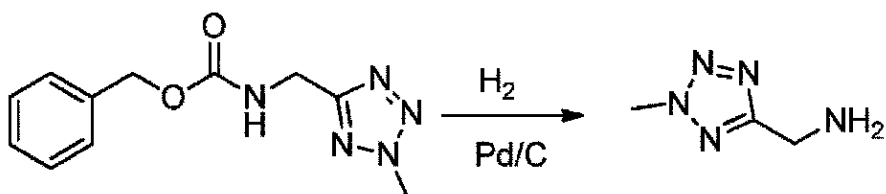
DMF (20 mL) 中のベンジル (2 H - テトラゾール - 5 - イル) メチル) カルバマート (2.0 g、8.6 mmol) と K_2CO_3 (2.4 g、17 mmol) の混合物に、ヨウ化メチル (1.8 g、13 mmol) を0 で加え、それを30 で12時間撹拌した。混合物をろ過し、ろ液を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 10 / 1 ~ 1 / 1) により精製すると、ベンジル (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) メチル) カルバマート (560 mg) を与えた。

【0181】

中間体：(2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) メタンアミン

30

【化 3 7】



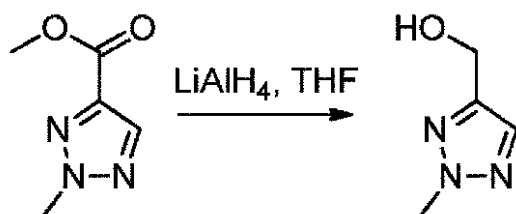
ベンジル (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) メチル) カルバマート (560 mg、2.3 mmol) のメタノール (10 mL) 溶液に、 N_2 下で Pd / C (湿潤、5 mg、10 % Pd / C) を加えた。懸濁液を、数回、真空下で脱気して H_2 で置換した。混合物を H_2 (15 psi) 下で室温で12時間撹拌した。混合物をろ過し、ろ液を真空下で濃縮すると、(2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) メタンアミン (200 mg) を与えた。

40

【0182】

中間体：(2 - メチル - 2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) メタノール

【化 3 8】

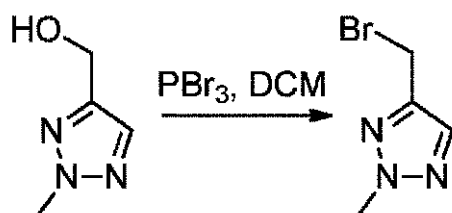


メチル 2 - メチル - 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - カルボキシレート (4 0 0 m g 、 2 . 8 3 m m o l) の T H F (4 m L) 溶液を、 0 の T H F (1 0 m L) 中の L i A l H ₄ (3 2 3 m g 、 8 . 5 0 m m o l) の混合物に加えた。生じた混合物を 0 で 2 時間撹拌した。溶液を 0 の N a O H (1 N 水溶液、 3 m L) でクエンチした。混合物をろ過し、真空下で濃縮すると、 (2 - メチル - 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) メタノールを与えた。

【 0 1 8 3】

中間体： 4 - (プロモメチル) - 2 - メチル - 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール

【化 3 9】

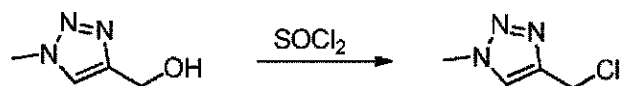


(2 - メチル - 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) メタノール (2 8 0 m g 、 2 . 4 8 m m o l) のジクロロメタン (3 0 m L) 溶液に、 0 で PBr_3 (1 . 3 g 、 4 . 9 5 m m o l) を加えた。生じた混合物を 3 0 で 1 2 時間撹拌した。溶液を氷水 (1 0 m L) に注ぎ、水相を酢酸エチル (1 0 m L × 3) で抽出した。合わせた有機相をブライン (1 0 m L × 1) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 1 / 0 、 2 / 1) により精製すると、 4 - (プロモメチル) - 2 - メチル - 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾールを与えた。

【 0 1 8 4】

中間体： 4 - (クロロメチル) - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール

【化 4 0】



(1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) メタノール (0 . 1 g 、 0 . 8 8 m m o l) の SOCl_2 (1 0 m L) 溶液を 8 0 で 1 時間撹拌した。溶液を真空下で濃縮した。残渣をジクロロメタン (1 0 m L) で希釈し、 NaHCO_3 (水溶液) で $\text{pH} = 7$ まで洗浄した。有機相をブライン (5 m L × 1) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮すると、 4 - (クロロメチル) - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾールを与えた。

【 0 1 8 5】

中間体： tert - ブチル ((3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) メチル) カルバマート

10

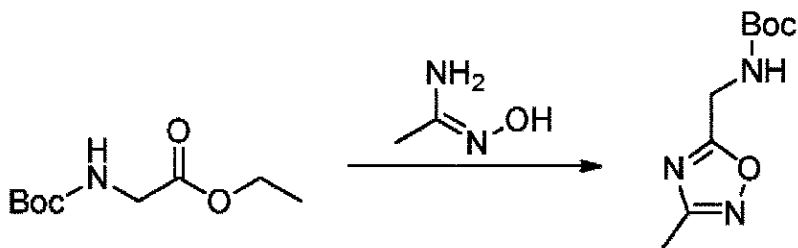
20

30

40

50

【化 4 1】

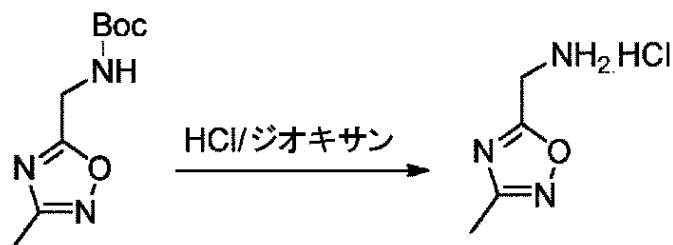


モレキュラーシーブ 4 (500 mg) を、N - ヒドロキシアセトアミジン (1.09 g、14.76 mmol) の THF (20 mL) 溶液に加えた。混合物を 20 で 30 分間撹拌した。次いで、NaH (590 mg、14.8 mmol、鉱油中 60%) を加え、混合物を 50 で 30 分間加熱した。次いで、混合物を 20 に冷却し、エチル 2 - (tert - ブトキシカルボニル) アミノ) アセタート (1 g、4.92 mmol) を加えた。混合物を 80 で 2 時間加熱した。水 (5 mL) を加えた。混合物を酢酸エチル (20 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相を、H₂O (20 mL)、ブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル中 0% ~ 50% 酢酸エチル) により精製すると、tert - ブチル ((3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) メチル) カルバマートを与えた。

【0186】

中間体：(3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) メタンアミン塩酸塩

【化 4 2】

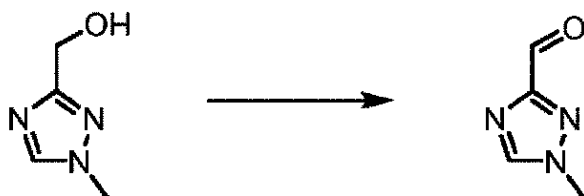


tert - ブチル ((3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) メチル) カルバマート (400 mg、1.88 mmol) のジクロロメタン (4 mL) 溶液に、HCl / ジオキサン (4 M、4 mL) を加えた。混合物を 20 で 1 時間撹拌した。混合物を濃縮すると、(3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) メタンアミン塩酸塩を与えた。

【0187】

中間体：1 - メチル - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - カルボアルデヒド

【化 4 3】



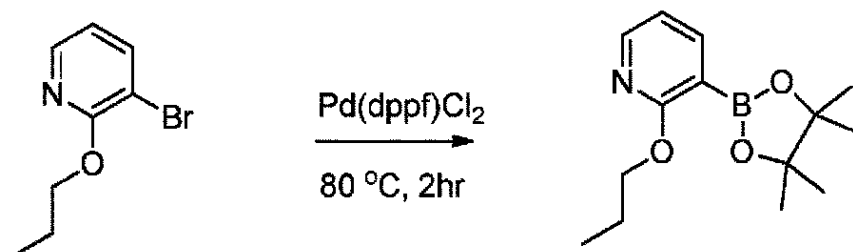
ジクロロメタン (10 mL) 中の (1 - メチル - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) メタノール (400 mg、3.54 mmol) とヨードベンゼンジアセタート (1.25 g、3.89 mmol) の混合物に、TEMPO ((2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 1 - イル) オキシル) (56 mg、354 μmol) を加えた。混合物を

15 ~ 20 で2時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮した。残渣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）により精製すると、1 - メチル - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - カルボアルデヒドを与えた。

【0188】

中間体：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

【化44】



10

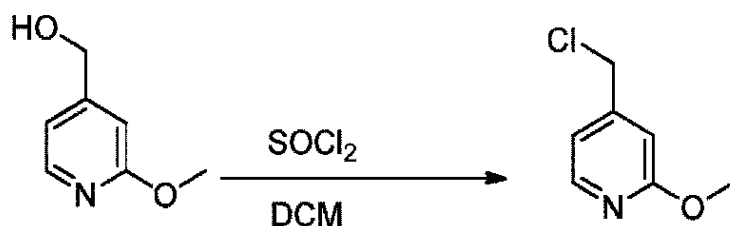
ジオキサン（3 mL）中の3 - ブロモ - 2 - プロポキシ - ピリジン（200 mg、0.93 mmol）と、4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 2 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン（282 mg、1.11 mmol）と、KOAc（182 mg、1.85 mmol）と、Pd(dppf)Cl₂（135 mg、0.18 mmol）の混合物を、3回、脱気してN₂で置換し、次いで、混合物を、80 で2時間、N₂雰囲気下で撹拌した。混合物をろ過し、残渣をジオキサン（5 mL × 2）で洗浄し、合わせたろ液を濃縮した。粗生成物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) ピリジンをさらに精製せずに次の工程に使用した。

20

【0189】

中間体：4 - (クロロメチル) - 2 - メトキシピリジン

【化45】



30

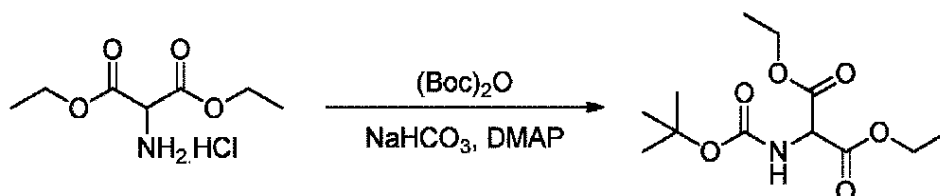
(2 - メトキシピリジン - 4 - イル) メタノール（200 mg、1.44 mmol）のジクロロメタン（5 mL）溶液に、SOCl₂（513 mg、4.31 mmol）を0 で加えた。混合物を20 で2時間撹拌した。混合物を濃縮した。残渣を、酢酸エチル（20 mL）及びH₂O（20 mL）に溶解させた。有機層を、飽和NaHCO₃水溶液（20 mL）、H₂O（20 mL）、ブライン（20 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、濃縮すると、4 - (クロロメチル) - 2 - メトキシピリジンを与えた。

40

【0190】

中間体：ジエチル2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) マロネート

【化46】



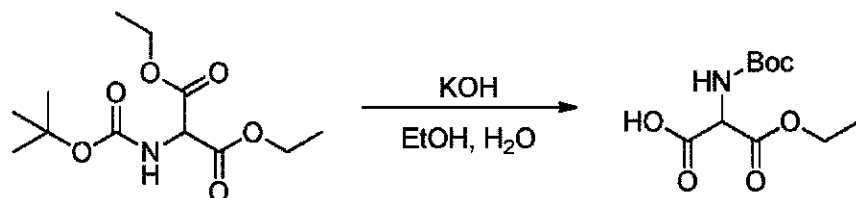
50

ジエチル 2 - アミノマロナート塩酸塩 (50 g、236 mmol) の H₂O (300 mL) 及びジオキサン (440 mL) 中の溶液に、NaHCO₃ (21 g、248 mmol) を 20 でゆっくりと加えた。溶液が透明になると、DMA P (289 mg、2 mmol) を加え、それに続いて、Boc₂O (54 g、248 mmol) のジオキサン (160 mL) 溶液を滴加した。混合物を 20 で 12 時間撹拌した。混合物を濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解させた。有機相を、5 % KHSO₄ 溶液 (水溶液)、飽和 NaHCO₃ 水溶液、水、及びブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、次いで、ろ過し、濃縮すると、ジエチル 2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) マロナートを与えた。

【 0191 】

中間体：2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - エトキシ - 3 - オキソプロパン酸

【 化 47 】

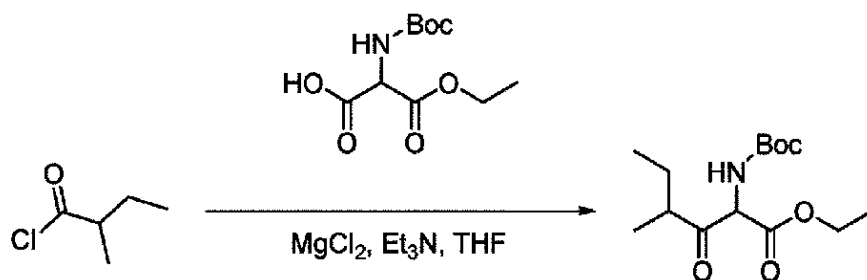


ジエチル 2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) マロナート (30 g、109 mmol) の EtOH / H₂O (675 mL / 75 mL) 溶液に、20 で撹拌しながら、KOH (7 g、120 mmol) の H₂O (45 mL) 溶液を滴加した。反応混合物を 20 で 12 時間撹拌した。エタノールを真空中で除去し、残渣を、2 N HCl (水溶液) により pH = 2 に酸性化し、ジクロロメタンで洗浄した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、濃縮すると、2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - エトキシ - 3 - オキソプロパン酸を与えた。

【 0192 】

中間体：エチル 2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 4 - メチル - 3 - オキソヘキサノアート

【 化 48 】

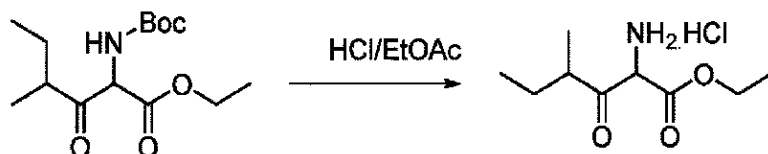


MeCN (320 mL) 中の 2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - エトキシ - 3 - オキソプロパン酸 (41 g、166 mmol) と、トリエチルアミン (34 g、340 mmol) と、MgCl₂ (17 g、174 mmol) の混合物を 0 で 2 . 5 時間撹拌した。次いで、(±) - 2 - メチルブタノイルクロリド (10 g、83 mmol) の MeCN (80 mL) 溶液を、生じた混合物に 0 で加えた。混合物を 20 で 12 時間撹拌した。反応混合物を、0 のクエン酸 (飽和水溶液) (50 mL) の添加によりクエンチし、酢酸エチル (10 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を、クエン酸 (飽和水溶液 50 mL)、NaHCO₃ (飽和水溶液 50 mL × 2)、ブライン (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル中 0 % ~ 10 % 酢酸エチル) により精製すると、エチル 2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 4 - メチル - 3 - オキソヘキサノアートを与えた。

【 0 1 9 3 】

中間体：エチル 2 - アミノ - 4 - メチル - 3 - オキソヘキサノアート塩酸塩

【 化 4 9 】



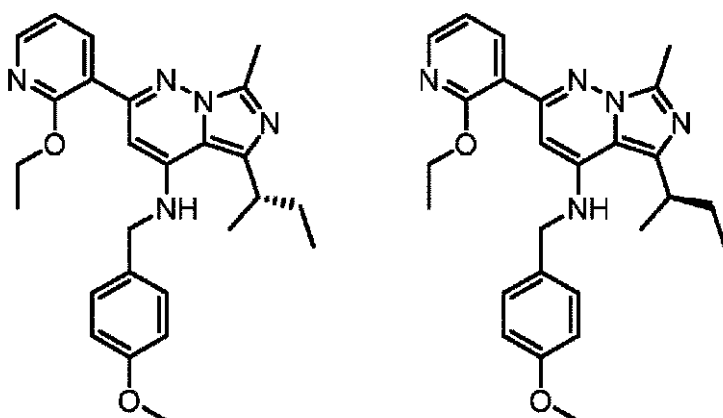
エチル 2 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) - 4 - メチル - 3 - オキソヘキサノアート (1 6 g 、 5 6 m m o l) の H C l / 酢酸エチル (4 M 、 1 6 0 m L) 溶液を 2 0 で 1 2 時間攪拌した。溶液を濃縮すると、エチル 2 - アミノ - 4 - メチル - 3 - オキソヘキサノアート塩酸塩を与えた。

10

【 0 1 9 4 】

中間体：(+) - 5 - (s e c - ブチル) - 2 - (2 - エトキシピリジン - 3 - イル) - N - (4 - メトキシベンジル) - 7 - メチルイミダゾ [1 , 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン及び (-) - 5 - (s e c - ブチル) - 2 - (2 - エトキシピリジン - 3 - イル) - N - (4 - メトキシベンジル) - 7 - メチルイミダゾ [1 , 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン

【 化 5 0 】



20

30

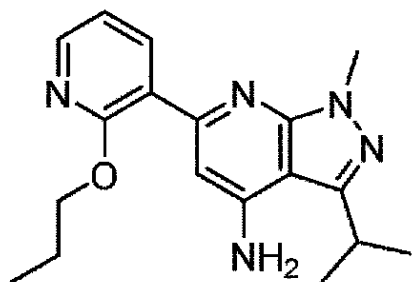
(±) - 5 - (s e c - ブチル) - 2 - (2 - エトキシピリジン - 3 - イル) - N - (4 - メトキシベンジル) - 7 - メチルイミダゾ [1 , 5 - b] ピリダジン - 4 - アミンは、2 - (2 - エトキシピリジン - 3 - イル) - 5 - イソプロピル - N - (4 - メトキシベンジル) - 7 - メチルイミダゾ [1 , 5 - b] ピリダジン - 4 - アミンに類似な方法で、(±) - エチル 2 - アミノ - 4 - メチル - 3 - オキソヘキサノアート塩酸塩から調製した。(+) - 5 - (s e c - ブチル) - 2 - (2 - エトキシピリジン - 3 - イル) - N - (4 - メトキシベンジル) - 7 - メチルイミダゾ [1 , 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン (S F C : t_R = 3 . 8 5 0 分、e e % = 9 9 . 2 % ; []_D²⁰ + 2 . 6 7 (c = 0 . 2 、 M e O H)) 及び (-) - 5 - (s e c - ブチル) - 2 - (2 - エトキシピリジン - 3 - イル) - N - (4 - メトキシベンジル) - 7 - メチルイミダゾ [1 , 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン (S F C : t_R = 4 . 1 7 7 分、e e % = 9 8 . 3 % ; []_D²⁰ - 1 1 . 0 (c = 0 . 2 、 M e O H)) は、キラル S F C 分離 (S F C 条件：装置：W a t e r s w p c 2 ; カラム：C h i r a l p a k A D - 3 1 5 0 × 4 . 6 m m I . D . 、 3 μ m ; 移動相：A : C O₂ B : イソプロパノール (0 . 0 5 % D E A) ; 勾配：5 分で 5 % から 4 0 % の B 及び 2 . 5 分間 4 0 % で保持、次いで 2 . 5 分間 5 % の B ; 流量：2 . 5 m L / 分 ; カラム温度：3 5 ; ノズル圧力：1 0 0 バール ; ノズル温度：6 0 ; 蒸発器温度：2 0 ; トリマー温度：2 5 ; 波長：2 2 0 n m) の後で得られた。

40

【 0 1 9 5 】

50

中間体：3 - イソプロピル - N - (4 - メトキシベンジル) - 1 - メチル - 6 - (2 - プロポキシピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - アミン
【化 5 1】



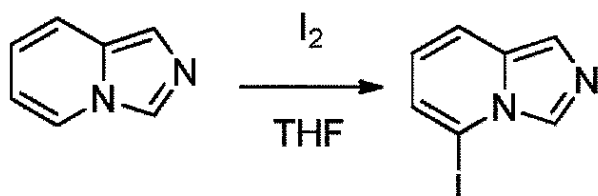
10

3 - イソプロピル - N - (4 - メトキシベンジル) - 1 - メチル - 6 - (2 - プロポキシピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - アミンは、2 - (2 - エトキシピリジン - 3 - イル) - 5 - イソプロピル - N - (4 - メトキシベンジル) - 7 - メチルイミダゾ [1 , 5 - b] ピリダジン - 4 - アミンに類似な方法で、4 , 6 - ジクロロ - 3 - イソプロピル - 1 - メチル - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン及び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) ピリジンから調製した。

【 0 1 9 6 】

20

中間体：5 - ヨードイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン
【化 5 2】



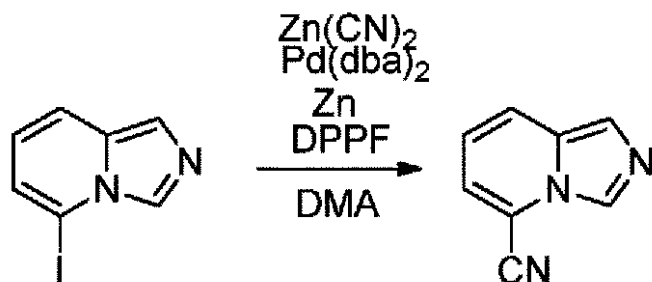
THF (1 5 0 m L) 中のイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン (2 g 、 1 7 m m o l) の混合物を - 7 8 に冷却し、n - ブチルリチウム (2 . 5 M 、 1 4 m L) を滴加した。反応混合物を - 7 8 で 3 0 分間攪拌し、次いで、溶液を 2 0 に温め、3 0 分間攪拌した。溶液を 0 に冷却し、THF (5 m L) 中の I 2 (4 . 5 g 、 1 8 m m o l) でクエンチし、2 時間攪拌した。生じた混合物を水で希釈し、ジクロロメタン (3 × 5 0 m L) で抽出した。有機層を N a 2 S O 4 で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル中 0 % ~ 1 0 0 % 酢酸エチル) により精製すると、5 - ヨードイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジンを与えた。

30

【 0 1 9 7 】

中間体：イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - カルボニトリル
【化 5 3】

40



ジメチルアセトアミド (1 5 m L) 中の 5 - ヨードイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン (7

50

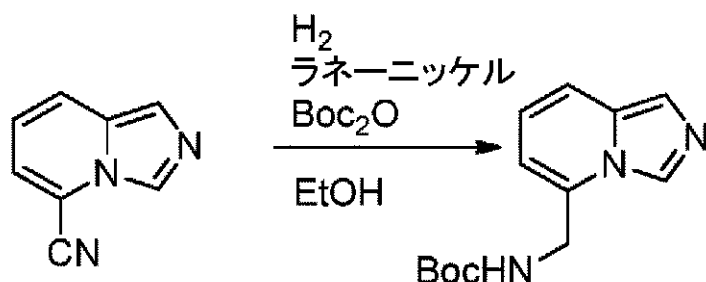
50 mg、3.1 mmol) のアルゴン雰囲気下にある攪拌されている溶液に、 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (235 mg、2.0 mmol)、 $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (71 mg、0.12 mmol)、DPPF (136 mg、0.25 mmol) を 25 で加えた。反応混合物を 30 分間 100 で攪拌した (マイクロ波による加熱)。反応混合物を水 (30 mL) で希釈し、酢酸エチル (2 × 45 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を水 (40 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル中 0% ~ 50% 酢酸エチル) により精製すると、イミダゾ [1, 5-a] ピリジン - 5 - カルボニトリルを与えた。

【0198】

中間体: tert - ブチル (イミダゾ [1, 5-a] ピリジン - 5 - イルメチル) カルバマート

10

【化54】



20

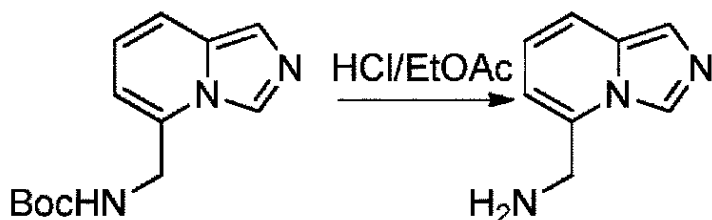
ラネーニッケル (1.5 g、17 mmol) の EtOH (10 mL) 溶液に、イミダゾ [1, 5-a] ピリジン - 5 - カルボニトリル (0.5 g、3.5 mmol) 及び Boc_2O (839 mg、3.8 mmol) を加え、次いで、混合物を 25 で H_2 (45 Psi) 下で 4 時間攪拌した。混合物をろ過し、濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル中 0% ~ 100% 酢酸エチル) により精製すると、tert - ブチル (イミダゾ [1, 5-a] ピリジン - 5 - イルメチル) カルバマートを与えた。

【0199】

中間体: イミダゾ [1, 5-a] ピリジン - 5 - イルメタンアミン

【化55】

30



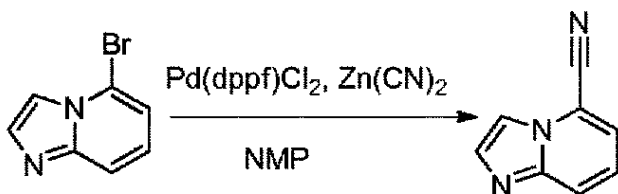
HCl / 酢酸エチル (2 mL) 中の tert - ブチル (イミダゾ [1, 5-a] ピリジン - 5 - イルメチル) カルバマート (94 mg、0.38 mmol) の混合物を 20 で 0.5 時間攪拌した。反応混合物を濃縮すると、イミダゾ [1, 5-a] ピリジン - 5 - イルメタンアミンを与えた。

40

【0200】

中間体: イミダゾ [1, 2-a] ピリジン - 5 - カルボニトリル

【化56】



50

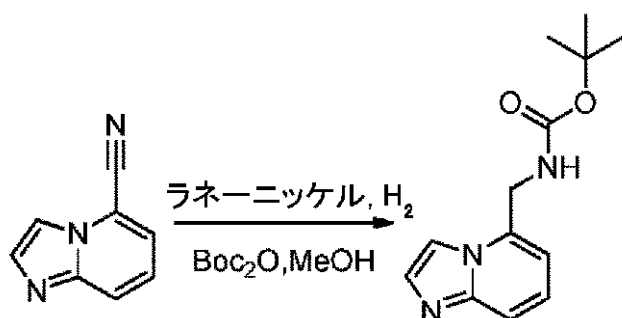
NMP (30 mL) 中の 5 - ブロモイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン (500 mg、2 . 54 mmol) と、Zn (CN)₂ (328 mg、2 . 79 mmol) と、Pd (dppf) Cl₂ (186 mg、0 . 254 mmol) の混合物を、140 で 2 時間、N₂ 下で撹拌した。混合物を NaHCO₃ (水溶液 100 mL) に注ぎ、酢酸エチル (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相をブライン (50 mL × 3) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、石油エーテル / 酢酸エチル = 1 / 0 ~ 1 : 1) により精製すると、イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 5 - カルボニトリルを与えた。

【 0201 】

中間体：tert - ブチル (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 5 - イルメチル) カルバマート

10

【 化 57 】



20

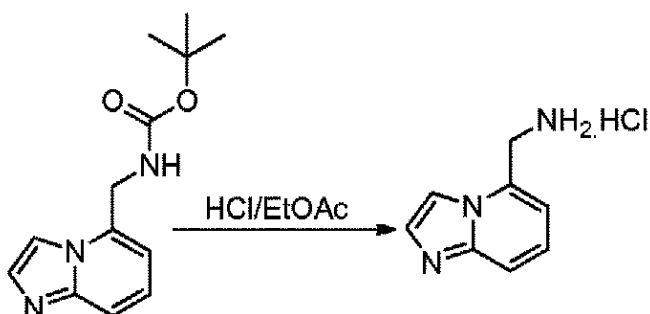
イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 5 - カルボニトリル (200 mg、1 . 40 mmol) 及び Boc₂O (366 mg、1 . 68 mmol) の MeOH (30 mL) 溶液に、ラネーニッケル (22 mg) を 30 で加えた。混合物を、30 で 12 時間 H₂ (45 Psi) 下で撹拌した。混合物をろ過し、ろ液を濃縮すると、tert - ブチル (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 5 - イルメチル) カルバマートを与えた。

【 0202 】

中間体：イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 5 - イルメタンアミン塩酸塩

【 化 58 】

30



40

HCl / 酢酸エチル (4 M、20 mL) 中の tert - ブチル (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 5 - イルメチル) カルバマート (350 mg) の混合物を 10 で 1 時間撹拌した。混合物を濃縮すると、イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 5 - イルメタンアミン塩酸塩を与え、それをさらに精製せずに次の工程に使用した。

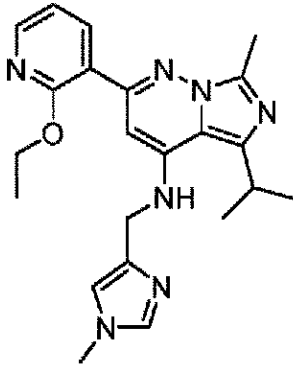
【 0203 】

本発明の化合物の調製

実施例 1 : 6 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 3 - イソプロピル - 1 - メチル - N - [(1 - メチルイミダゾール - 4 - イル) メチル] ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - アミン

50

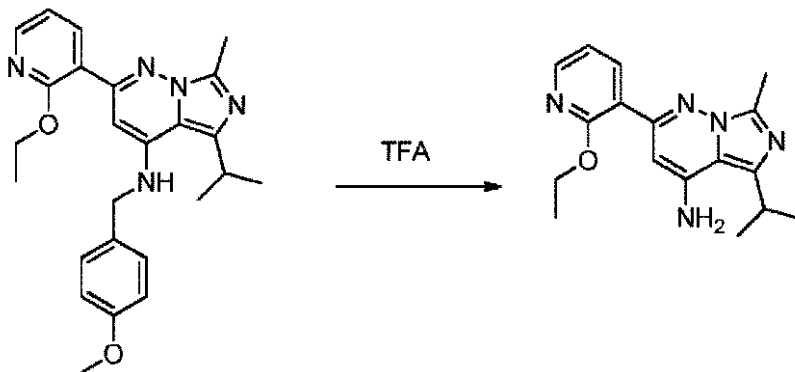
【化 5 9】



10

2 - (2 - エトキシピリジン - 3 - イル) - 5 - イソプロピル - 7 - メチルイミダゾ [1 , 5 - b] ピリダジン - 4 - アミンの調製

【化 6 0】



20

2 - (2 - エトキシピリジン - 3 - イル) - 5 - イソプロピル - N - (4 - メトキシベンジル) - 7 - メチルイミダゾ [1 , 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン (290 mg、0 . 67 mmol) のトリフルオロ酢酸 (5 mL) 溶液を、60 で 16 時間加熱した。混合物を濃縮した。水 (10 mL) を残渣に加えた。混合物の pH を、飽和 NaHCO₃ 水溶液の添加により pH = 7 に調整した。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 (20 mL) 及びブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル中 10 % ~ 50 % 酢酸エチル) により精製すると、2 - (2 - エトキシピリジン - 3 - イル) - 5 - イソプロピル - 7 - メチルイミダゾ [1 , 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン (150 mg) を与えた。

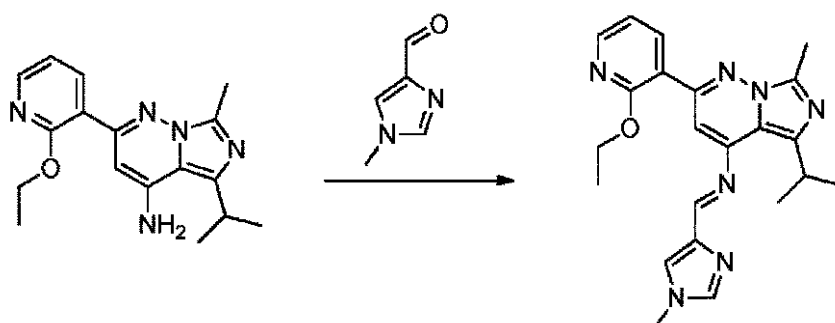
30

【 0 2 0 4】

2 - (2 - エトキシピリジン - 3 - イル) - 5 - イソプロピル - 7 - メチル - N - ((1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) メチレン) イミダゾ [1 , 5 - b] ピリダジン - 4 - アミンの調製

40

【化 6 1】



50

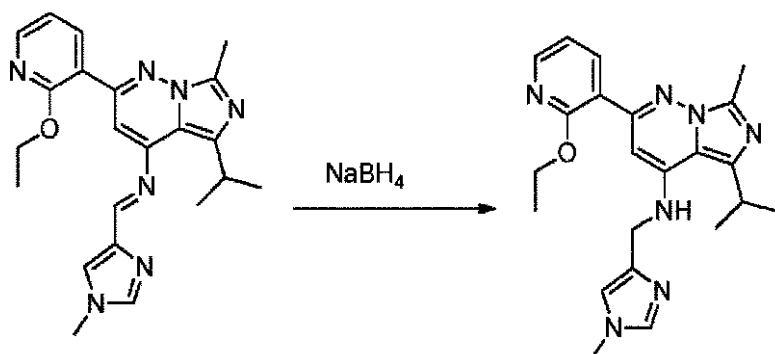
2 - (2 - エトキシピリジン - 3 - イル) - 5 - イソプロピル - 7 - メチルイミダゾ [1 , 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン (50 mg、0 . 16 mmol) の乾燥 THF (2 mL) 溶液に、1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボアルデヒド (35 mg、0 . 32 mmol) 及び Ti (i - PrO)₄ (91 mg、0 . 32 mmol) を加えた。混合物を 80 で 32 時間加熱した。2 - (2 - エトキシピリジン - 3 - イル) - 5 - イソプロピル - 7 - メチル - N - ((1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) メチレン) イミダゾ [1 , 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン (65 mg) の THF (2 mL) 溶液を次の工程に直接使用した。

【 0205 】

2 - (2 - エトキシピリジン - 3 - イル) - 5 - イソプロピル - 7 - メチル - N - ((1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) メチレン) イミダゾ [1 , 5 - b] ピリダジン - 4 - アミンの調製

10

【 化 62 】



20

エタノール (2 mL) 及び THF (5 mL) 中の 2 - (2 - エトキシピリジン - 3 - イル) - 5 - イソプロピル - 7 - メチル - N - ((1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) メチレン) イミダゾ [1 , 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン (65 mg、0 . 16 mmol) を含む前の工程からの反応混合物を 0 に冷却し、次いで NaBH₄ (30 mg、0 . 80 mmol) を少量ずつ加えた。混合物を 0 で 1 時間撹拌した。水 (5 mL) を加え、混合物をセライトに通してろ過し、ろ液を濃縮した。残渣を分取 HPLC により精製すると、2 - (2 - エトキシピリジン - 3 - イル) - 5 - イソプロピル - 7 - メチル - N - ((1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) メチレン) イミダゾ [1 , 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン (15 mg) を与えた。

30

¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz) : 8 . 20 (dd , J = 2 . 0 , 4 . 8 Hz , 1 H) , 8 . 03 (dd , J = 2 . 0 , 7 . 6 Hz , 1 H) , 7 . 43 (s , 1 H) , 6 . 99 (dd , J = 4 . 8 , 7 . 2 Hz , 1 H) , 6 . 86 (s , 1 H) , 6 . 09 (s , 1 H) , 5 . 59 (brs , 1 H) , 4 . 48 - 4 . 41 (m , 4 H) , 3 . 68 (s , 3 H) , 3 . 33 - 3 . 26 (m , 1 H) , 2 . 68 (s , 3 H) , 1 . 42 (d , J = 7 . 2 Hz , 6 H) , 1 . 38 (t , J = 6 . 8 Hz , 3 H) . LC - MS : t_R = 2 . 202 分 (方法 B) , m / z = 406 . 1 [M + H]⁺ .

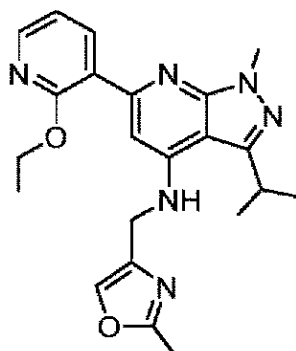
40

【 0206 】

実施例 2 : 6 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 3 - イソプロピル - 1 - メチル - N - [(2 - メチルオキサゾール - 4 - イル) メチル] ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - アミン

50

【化 6 3】



10

実施例 1 に類似な方法で、6 - (2 - エトキシピリジン - 3 - イル) - 3 - イソプロピル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - アミン及び 2 - メチルオキサゾール - 4 - カルボアルデヒドから調製した。

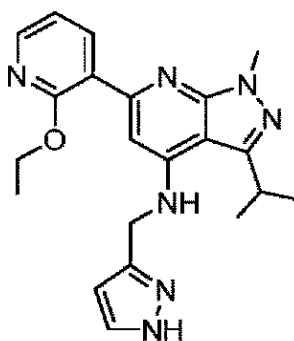
^1H NMR (CDCl_3 400 MHz) : 8 . 2 9 (d , J = 6 . 8 Hz , 1 H) , 8 . 1 9 (d , J = 7 . 2 Hz , 1 H) , 7 . 5 1 (s , 1 H) , 7 . 0 4 - 7 . 0 1 (m , 1 H) , 6 . 9 5 (s , 1 H) , 5 . 3 4 (b r s , 1 H) , 4 . 4 9 - 4 . 4 4 (m , 4 H) , 4 . 0 4 (s , 3 H) , 3 . 3 4 - 3 . 3 1 (m , 1 H) , 2 . 4 8 (s , 3 H) 1 . 4 8 - 1 . 3 6 (m , 9 H) . LC - MS : t_R = 2 . 1 1 4 分 (方法 C) , m/z = 407 . 0 [$M+H$] $^+$.

20

【 0 2 0 7 】

実施例 3 : 6 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 3 - イソプロピル - 1 - メチル - N - (1 H - ピラゾール - 3 - イルメチル) ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - アミン

【化 6 4】



30

実施例 1 に類似な方法で、6 - (2 - エトキシピリジン - 3 - イル) - 3 - イソプロピル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - アミン及び 1 H - ピラゾール - 3 - カルボアルデヒドから調製した。

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz) : 8 . 3 0 (d d , J = 1 . 6 , 7 . 2 Hz , 1 H) , 8 . 2 0 (d d , J = 2 . 0 , 4 . 8 Hz , 1 H) , 7 . 6 0 (d , J = 2 . 0 Hz , 1 H) , 7 . 0 5 - 7 . 0 1 (m , 2 H) , 6 . 3 6 (d , J = 2 . 0 Hz , 1 H) , 5 . 5 8 - 5 . 5 7 (m , 1 H) , 4 . 6 2 (d , J = 4 . 8 Hz , 2 H) , 4 . 4 9 (q , J = 7 . 2 Hz , 2 H) , 4 . 0 5 (s , 3 H) , 3 . 3 7 - 3 . 3 3 (m , 1 H) , 1 . 4 7 (d , J = 6 . 8 Hz , 6 H) , 1 . 4 2 (t , J = 6 . 8 Hz , 3 H) . LC - MS : t_R = 2 . 1 9 6 分 (方法 C) , m/z = 392 . 1 [$M+H$] $^+$.

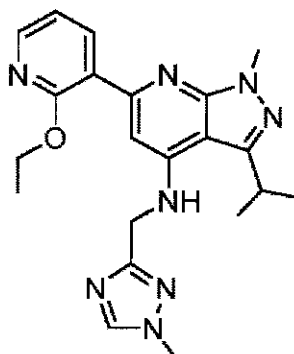
40

【 0 2 0 8 】

実施例 4 : 6 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 3 - イソプロピル - 1 - 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 [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - アミン

50

【化 6 5】



10

実施例 1 に類似な方法で、6 - (2 - エトキシピリジン - 3 - イル) - 3 - イソプロピル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - アミン及び 1 - メチル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - カルボアルデヒドから調製した。

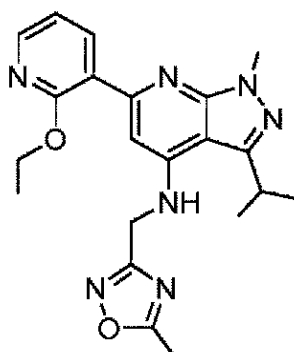
^1H NMR (CDCl_3 400 MHz) : 8 . 3 1 (d , J = 7 . 2 Hz , 1 H) , 8 . 2 0 (d , J = 5 . 2 Hz , 1 H) , 8 . 0 5 (s , 1 H) , 7 . 0 4 - 7 . 0 1 (m , 2 H) , 5 . 8 2 (s , 1 H) , 4 . 6 2 (d , J = 4 . 4 Hz , 2 H) , 4 . 5 0 (q , J = 7 . 2 Hz , 2 H) , 4 . 0 5 (s , 3 H) , 3 . 9 5 (s , 3 H) , 3 . 4 4 - 3 . 4 1 (m , 1 H) , 1 . 5 0 (d , J = 6 . 8 Hz , 6 H) , 1 . 4 6 (t , J = 7 . 2 Hz , 3 H) LC - MS : t_R = 2 . 1 1 5 分 (方法 B) , m/z = 4 0 7 . 1 [$M+H$] $^+$.

20

【 0 2 0 9 】

実施例 5 : 6 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 3 - イソプロピル - 1 - 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 [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - アミン

【化 6 6】



30

実施例 1 に類似な方法で、6 - (2 - エトキシピリジン - 3 - イル) - 3 - イソプロピル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - アミン及び 5 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - カルボアルデヒドから調製した。

40

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz) : 8 . 3 0 (dd , J = 2 . 0 , 7 . 2 Hz , 1 H) , 8 . 2 0 (dd , J = 2 . 0 , 4 . 8 Hz , 1 H) , 7 . 0 4 - 7 . 0 1 (m , 2 H) , 5 . 5 4 (b r s , 1 H) , 4 . 6 6 (d , J = 6 . 4 Hz , 2 H) , 4 . 5 0 (q , J = 7 . 2 Hz , 2 H) , 4 . 0 5 (s , 3 H) , 3 . 4 2 - 3 . 3 5 (m , 1 H) , 2 . 6 3 (s , 3 H) , 1 . 5 0 (d , J = 6 . 8 Hz , 6 H) , 1 . 4 5 (t , J = 7 . 2 Hz , 3 H) . LC - MS : t_R = 2 . 1 1 3 分 (方法 C) , m/z = 4 0 8 . 0 [$M+H$] $^+$.

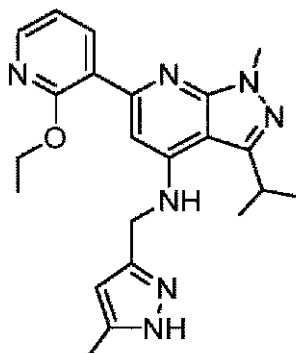
【 0 2 1 0 】

実施例 6 : 6 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 3 - イソプロピル - 1 - メチル - N -

50

〔（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）メチル〕ピラゾロ〔３，４－ｂ〕ピリジン－４－アミン

【化６７】



10

実施例１に類似な方法で、６－（２－エトキシピリジン－３－イル）－３－イソプロピル－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ〔３，４－ｂ〕ピリジン－４－アミン及び５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボアルデヒドから調製した。

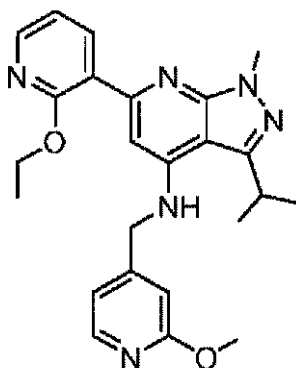
^1H NMR (CDCl₃ 400 MHz) : 8.30 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.19 (brs, 1H), 7.02 - 6.99 (m, 2H), 6.07 (s, 1H), 5.53 (brs, 1H), 4.53 - 4.47 (m, 4H), 4.04 (s, 3H), 3.44 - 3.34 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.47 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.43 - 1.40 (m, 3H). LC-MS: t_R = 2.340分 (方法B), m/z = 406.1 [M+H]⁺.

20

【０２１１】

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

【化６８】



30

実施例１に類似な方法で、６－（２－エトキシピリジン－３－イル）－３－イソプロピル－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ〔３，４－ｂ〕ピリジン－４－アミン及び２－メトキシピリジン－４－カルボアルデヒドから調製した。

^1H NMR (CDCl₃ 400 MHz) : 8.28 (dd, J = 2.0, 7.6 Hz, 1H), 8.18 - 8.14 (m, 2H), 7.00 (dd, J = 4.8, 7.6 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.31 - 5.25 (m, 1H), 4.59 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.35 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.37 - 3.29 (m, 1H), 1.50 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LC-MS: t_R = 1.990分 (方法A), m/z = 433.0 [M+H]⁺.

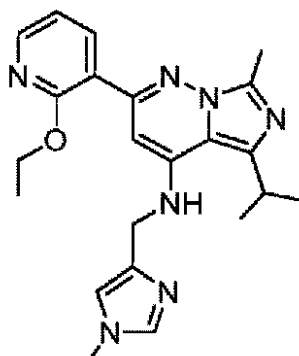
40

50

【 0 2 1 2 】

実施例 8：2 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 5 - イソプロピル - 7 - メチル - N -
[(1 - メチルイミダゾール - 4 - イル) メチル] イミダゾ [1 , 5 - b] ピリダジン -
4 - アミン

【 化 6 9 】



10

実施例 1 に類似な方法で、2 - (2 - エトキシピリジン - 3 - イル) - 5 - イソプロピル
- 7 - メチルイミダゾ [1 , 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン及び 1 - メチルイミダゾール
- 4 - カルボアルデヒドから調製した。

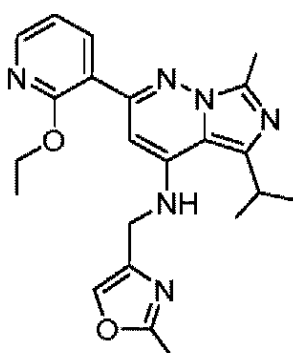
^1H NMR (CDCl_3 400 MHz) : 8 . 2 0 (d d , $J = 2 . 0 , 4 . 8 \text{ Hz}$, 1 H) , 8 . 0 3 (d d , $J = 2 . 0 , 7 . 6 \text{ Hz}$, 1 H) , 7 . 4 3 (s , 1 H) , 6 . 9 9 (d d , $J = 4 . 8 , 7 . 2 \text{ Hz}$, 1 H) , 6 . 8 6 (s , 1 H) , 6 . 0 9 (s , 1 H) , 5 . 5 9 (b r s , 1 H) , 4 . 4 8 - 4 . 4 1 (m , 4 H) , 3 . 6 8 (s , 3 H) , 3 . 3 3 - 3 . 2 6 (m , 1 H) , 2 . 6 8 (s , 3 H) , 1 . 4 2 (d , $J = 7 . 2 \text{ Hz}$, 6 H) , 1 . 3 8 (t , $J = 6 . 8 \text{ Hz}$, 3 H) . LC - MS : $t_R = 2 . 2 0 2$ 分 (方法 B) , $m/z = 406 . 1 [M + H]^+$.

20

【 0 2 1 3 】

実施例 9：2 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 5 - イソプロピル - 7 - メチル - N -
[(2 - メチルオキサゾール - 4 - イル) メチル] イミダゾ [1 , 5 - b] ピリダジン -
4 - アミン

【 化 7 0 】



30

40

実施例 1 に類似な方法で、2 - (2 - エトキシピリジン - 3 - イル) - 5 - イソプロピル
- 7 - メチルイミダゾ [1 , 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン及び 2 - メチルオキサゾール
- 4 - カルボアルデヒドから調製した。

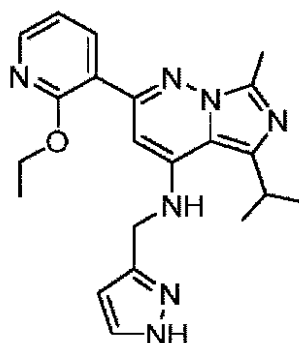
^1H NMR (CDCl_3 400 MHz) : 8 . 2 2 (d d , $J = 2 . 0 , 5 . 2 \text{ Hz}$, 1 H) , 8 . 0 3 (d d , $J = 2 . 0 , 7 . 2 \text{ Hz}$, 1 H) , 7 . 5 2 (s , 1 H) , 6 . 9 9 (d d , $J = 5 . 2 , 7 . 2 \text{ Hz}$, 1 H) , 6 . 0 7 (s , 1 H) , 5 . 5 1 - 5 . 3 4 (m , 1 H) , 4 . 4 5 (q , $J = 7 . 2 \text{ Hz}$, 2 H) , 4 . 3 9 (d , $J = 5 . 2 \text{ Hz}$, 2 H) , 3 . 3 5 - 3 . 1 3 (m , 1 H) , 2 . 6 9 (s , 3 H) , 2 . 4

50

8 (s, 3H), 1.44 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.36 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LC-MS: t_R = 2.219 分 (方法 C), m/z = 407.0 [M + H]⁺.

【0214】

実施例 10: 2 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 5 - イソプロピル - 7 - メチル - N - (1H - ピラゾール - 3 - イルメチル) イミダゾ [1, 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン
【化 7 1】



10

実施例 1 に類似な方法で、2 - (2 - エトキシピリジン - 3 - イル) - 5 - イソプロピル - 7 - メチルイミダゾ [1, 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン及び 1H - ピラゾール - 3 - カルボアルデヒドから調製した。

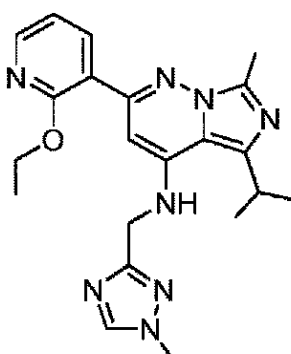
20

¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): 8.22 (dd, J = 2.0, 4.2 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 2.0, 7.2 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 4.2, 7.6 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.72 (brs, 1H), 4.56 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.47 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.37 - 3.30 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 1.46 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LC-MS: t_R = 2.016 分 (方法 C), m/z = 392.1 [M + H]⁺.

【0215】

実施例 11: 2 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 5 - イソプロピル - 7 - メチル - N - [(1 - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル)メチル]イミダゾ [1, 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン
【化 7 2】

30



40

実施例 1 に類似な方法で、2 - (2 - エトキシピリジン - 3 - イル) - 5 - イソプロピル - 7 - メチルイミダゾ [1, 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン及び 1 - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - カルボアルデヒドから調製した。

¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): 8.24 (br. s, 1H), 8.06 (br. s, 2H), 7.00 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.92 (br. s, 1H), 4.56 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 4.48 (q,

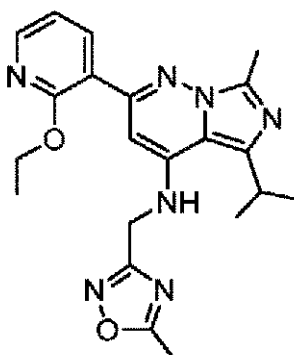
50

$J = 6.8 \text{ Hz}$, 2 H), $3.95 \text{ (s, } 3 \text{ H)}$, $3.43 - 3.39 \text{ (m, } 1 \text{ H)}$, $2.70 \text{ (s, } 3 \text{ H)}$, $1.48 \text{ (d, } J = 6.4 \text{ Hz, } 6 \text{ H)}$, $1.43 \text{ (t, } J = 6.8 \text{ Hz, } 3 \text{ H)}$. LC-MS: $t_R = 1.951 \text{ 分}$ (方法 C), $m/z = 407.1 \text{ [M + H]}^+$.

【0216】

実施例 12: 2-(2-エトキシ-3-ピリジル)-5-イソプロピル-7-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]イミダゾ[1,5-b]ピリダジン-4-アミン

【化73】



10

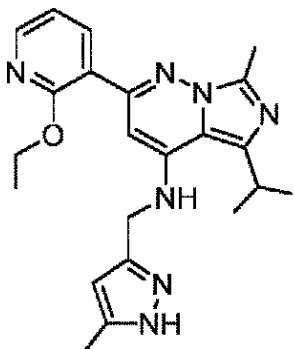
実施例 1 に類似な方法で、2-(2-エトキシピリジン-3-イル)-5-イソプロピル-7-メチルイミダゾ[1,5-b]ピリダジン-4-アミン及び5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボアルデヒドから調製した。

$^1\text{H NMR (CDCl}_3 \text{ } 400 \text{ MHz)}$: $8.22 \text{ (d, } J = 3.6 \text{ Hz, } 1 \text{ H)}$, $8.04 \text{ (d, } J = 7.6 \text{ Hz, } 1 \text{ H)}$, $7.00 \text{ (t, } J = 4.2 \text{ Hz, } 1 \text{ H)}$, $6.15 \text{ (s, } 1 \text{ H)}$, $5.62 \text{ (br s, } 1 \text{ H)}$, $4.60 \text{ (d, } J = 5.6 \text{ Hz, } 2 \text{ H)}$, $4.48 \text{ (q, } J = 7.2 \text{ Hz, } 2 \text{ H)}$, $3.33 - 3.31 \text{ (m, } 1 \text{ H)}$, $2.70 \text{ (s, } 3 \text{ H)}$, $2.64 \text{ (s, } 3 \text{ H)}$, $1.47 \text{ (d, } J = 6.8 \text{ Hz, } 6 \text{ H)}$, $1.42 \text{ (t, } J = 7.2 \text{ Hz, } 3 \text{ H)}$. LC-MS: $t_R = 2.016 \text{ 分}$ (方法 C), $m/z = 392.1 \text{ [M + H]}^+$.

【0217】

実施例 13: 2-(2-エトキシ-3-ピリジル)-5-イソプロピル-7-メチル-N-[(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル]イミダゾ[1,5-b]ピリダジン-4-アミン

【化74】



40

実施例 1 に類似な方法で、2-(2-エトキシピリジン-3-イル)-5-イソプロピル-7-メチルイミダゾ[1,5-b]ピリダジン-4-アミン及び5-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボアルデヒドから調製した。

$^1\text{H NMR (CDCl}_3 \text{ } 400 \text{ MHz)}$: $8.22 \text{ (dd, } J = 2.0, 4.8,$

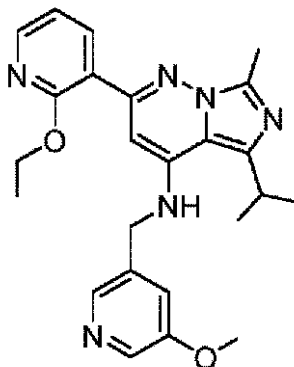
50

1 H), 8.04 (dd, J = 2.0, 7.2 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 4.2, 7.6 Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.69 (br. s, 1H), 4.49 - 4.44 (m, 4H), 3.37 - 3.30 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.46 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LC-MS: t_R = 2.078 分 (方法 C), m/z = 406.1 [M + H]⁺.

【0218】

実施例 14: 2 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 5 - イソプロピル - N - [(5 - メトキシ - 3 - ピリジル)メチル] - 7 - メチル - イミダゾ[1, 5 - b]ピリダジン - 4 - アミン

【化 75】



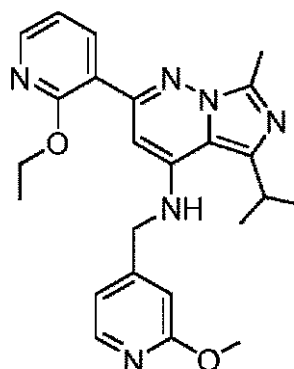
実施例 1 に類似な方法で、2 - (2 - エトキシピリジン - 3 - イル) - 5 - イソプロピル - 7 - メチルイミダゾ[1, 5 - b]ピリダジン - 4 - アミン及び 5 - メトキシピリジン - 3 - カルボアルデヒドから調製した。

¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): 8.30 - 8.28 (m, 2H), 8.21 (dd, J = 1.6, 4.8 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 2.0, 7.6 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.99 (dd, J = 5.0, 7.3 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.31 - 5.25 (m, 1H), 4.57 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.39 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.30 - 3.21 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 1.46 (d, J = 7.2 Hz, 6H), 1.29 - 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LC-MS: t_R = 2.149 分 (方法 D), m/z = 433.1 [M + H]⁺.

【0219】

実施例 15: 2 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 5 - イソプロピル - N - [(2 - メトキシ - 4 - ピリジル)メチル] - 7 - メチル - イミダゾ[1, 5 - b]ピリダジン - 4 - アミン

【化 76】



実施例 1 に類似な方法で、2 - (2 - エトキシピリジン - 3 - イル) - 5 - イソプロピル

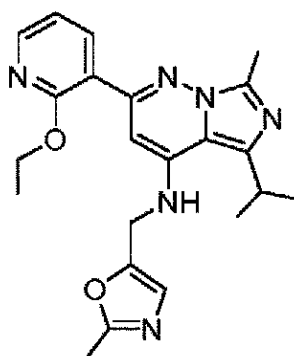
- 7 - メチルイミダゾ[1, 5 - b]ピリダジン - 4 - アミン及び 2 - メトキシピリジン
- 4 - カルボアルデヒドから調製した。

^1H NMR (CDCl₃ 400 MHz) : 8.23 - 8.13 (m, 2H), 8.01 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.03 - 6.93 (m, 1H), 6.88 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 5.38 (brs, 1H), 4.54 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.33 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.31 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 1.52 - 1.46 (m, 6H), 1.20 (t, J = 6.8 Hz, 3H). LC-MS : t_R = 2.381 分 (方法 D), m/z = 433.1 [M + H]⁺.

【0220】

実施例 16 : 2 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 5 - イソプロピル - 7 - メチル - N - [(2 - メチルオキサゾール - 5 - イル)メチル]イミダゾ[1, 5 - b]ピリダジン - 4 - アミン

【化 77】



実施例 1 に類似な方法で、2 - (2 - エトキシピリジン - 3 - イル) - 5 - イソプロピル - 7 - メチルイミダゾ[1, 5 - b]ピリダジン - 4 - アミン及び 2 - メチルオキサゾール - 5 - カルボアルデヒドから調製した。

^1H NMR (CDCl₃ 400 MHz) : 8.23 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.02 - 6.99 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.18 (brs, 1H), 4.53 - 4.45 (m, 4H), 3.26 - 3.22 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.45 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LC-MS : t_R = 2.329 分 (方法 B), m/z = 407.0 [M + H]⁺.

【0221】

実施例 17 : 2 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 5 - イソプロピル - 7 - メチル - N - [(2 - メチルチアゾール - 5 - イル)メチル]イミダゾ[1, 5 - b]ピリダジン - 4 - アミン

10

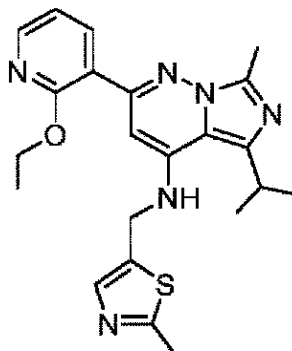
20

30

40

50

【化 7 8】



10

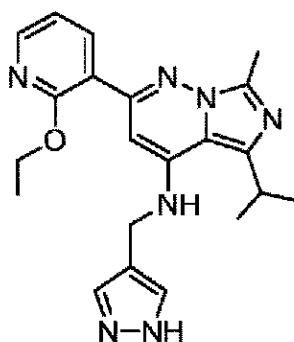
実施例 1 に類似な方法で、2 - (2 - エトキシピリジン - 3 - イル) - 5 - イソプロピル - 7 - メチルイミダゾ [1 , 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン及び 2 - メチルチアゾール - 5 - カルボアルデヒドから調製した。

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz) : 8 . 23 (dd , $J = 5 . 2 , 2 . 0 \text{ Hz}$, 1 H) , 8 . 04 (dd , $J = 7 . 6 , 2 . 0 \text{ Hz}$, 1 H) , 7 . 59 (s , 1 H) , 7 . 02 - 6 . 99 (m , 1 H) , 6 . 15 (s , 1 H) , 5 . 21 - 5 . 18 (m , 1 H) , 4 . 67 (d , $J = 6 . 8 \text{ Hz}$, 2 H) , 4 . 46 (q , $J = 5 . 2 \text{ Hz}$, 2 H) 3 . 23 - 3 . 19 (m , 1 H) , 2 . 71 (s , 3 H) , 2 . 70 (s , 3 H) , 1 . 44 (d , $J = 6 . 8 \text{ Hz}$, 6 H) , 1 . 39 (t , $J = 6 . 8 \text{ Hz}$, 3 H) . LC - MS : $t_R = 1 . 822$ 分 (方法 A) , $m/z = 423 . 0$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

20

【 0 2 2 2 】

実施例 18 : 2 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 5 - イソプロピル - 7 - メチル - N - (1 H - ピラゾール - 4 - イルメチル) イミダゾ [1 , 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン
【化 7 9】



30

実施例 1 に類似な方法で、2 - (2 - エトキシピリジン - 3 - イル) - 5 - イソプロピル - 7 - メチルイミダゾ [1 , 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン及び 1 H - ピラゾール - 4 - カルボアルデヒドから調製した。

40

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz) : 8 . 22 (dd , $J = 2 . 0 , 4 . 8 \text{ Hz}$, 1 H) , 8 . 04 (dd , $J = 2 . 0 , 7 . 6 \text{ Hz}$, 1 H) , 7 . 68 (s , 2 H) , 7 . 00 (dd , $J = 4 . 2 , 7 . 6 \text{ Hz}$, 1 H) , 6 . 14 (s , 1 H) , 5 . 06 (brs , 1 H) , 4 . 49 - 4 . 44 (m , 4 H) , 3 . 22 - 3 . 17 (m , 1 H) , 2 . 70 (s , 3 H) , 1 . 41 (d , $J = 6 . 8 \text{ Hz}$, 6 H) , 1 . 37 (t , $J = 7 . 2 \text{ Hz}$, 3 H) . LC - MS : $t_R = 1 . 951$ 分 (方法 C) , $m/z = 407 . 1$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

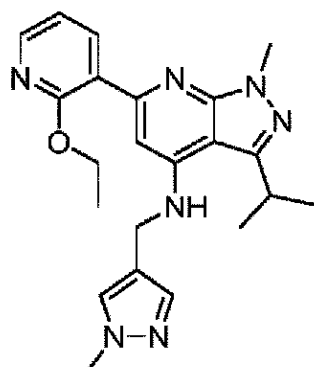
【 0 2 2 3 】

実施例 19 : 6 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 3 - イソプロピル - 1 - メチル - N - [(1 - メチルピラゾール - 4 - イル) メチル] ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4

50

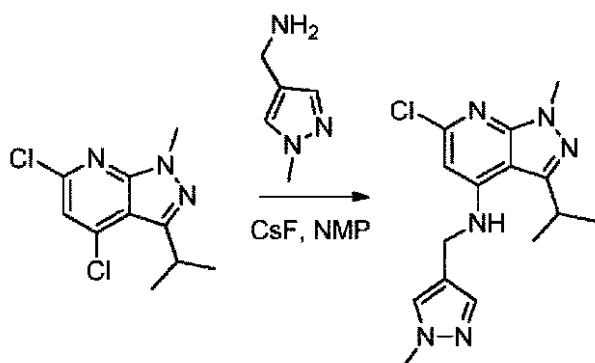
- アミン

【化 8 0】



10

6 - クロロ - 3 - イソプロピル - 1 - メチル - N - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - アミンの調製
【化 8 1】



20

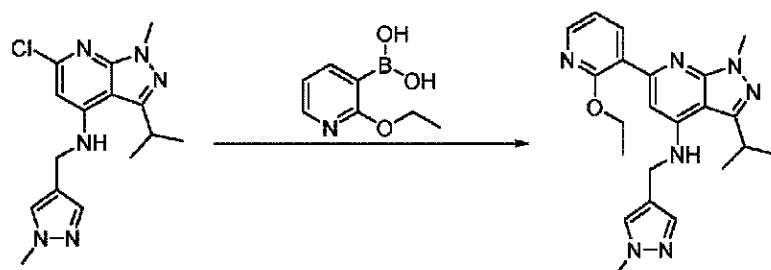
4 , 6 - ジクロロ - 3 - イソプロピル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン (5 0 m g , 0 . 2 m m o l) の N M P (1 m L) 溶液に、C s F (1 5 6 m g , 1 m m o l) 及び (1 - メチルピラゾール - 4 - イル) メタンアミン塩酸塩 (5 4 m g , 0 . 2 m m o l) を加えた。混合物を 1 0 0 で 3 6 時間攪拌した。反応混合物をろ過し、残渣を酢酸エチル (5 m L × 2) で洗浄した。合わせたる液を濃縮した。粗生成物 6 - クロロ - 3 - イソプロピル - 1 - メチル - N - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - アミン (6 5 m g) をさらに精製せずに次の工程に使用した。

30

【 0 2 2 4】

6 - (2 - エトキシピリジン - 3 - イル) - 3 - イソプロピル - 1 - メチル - N - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - アミンの調製

【化 8 2】



40

ジオキサン (3 m L) 及び水 (1 m L) 中の 6 - クロロ - 3 - イソプロピル - 1 - メチル

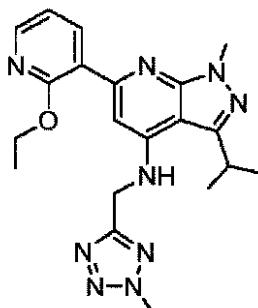
50

- N - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - アミン (6 5 m g 、 0 . 2 0 m m o l) と、 (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) ボロン酸 (6 8 m g 、 0 . 4 1 m o l) と、 P d (d p p f) C l ₂ (3 8 m g 、 0 . 0 5 m m o l) と、 C s ₂ C O ₃ (1 6 7 m g 、 0 . 5 m m o l) の混合物を、 3 回、脱気して窒素置換し、次いで、混合物を、マイクロ波照射下で、 1 0 0 ° で 1 時間撹拌した。水 (3 0 m L) を加え、混合物を酢酸エチル (4 5 m L × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2 0 m L) で洗浄し、 N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濃縮した。粗製の混合物を分取 H P L C により精製すると、 6 - (2 - エトキシピリジン - 3 - イル) - 3 - イソプロピル - 1 - メチル - N - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - アミン (4 1 m g) を与えた。 ¹ H N M R (C D C l ₃ 4 0 0 M H z) : 8 . 3 2 (d d , J = 2 . 0 , 7 . 6 H z , 1 H) , 8 . 2 0 (d d , J = 2 . 0 , 4 . 8 H z , 1 H) , 7 . 5 5 (s , 1 H) , 7 . 4 2 (s , 1 H) , 7 . 0 5 - 7 . 0 1 (m , 2 H) , 4 . 9 6 (b r s , 1 H) , 4 . 4 8 (q , J = 7 . 2 H z , 2 H) , 4 . 4 3 (d , J = 4 . 8 H z , 2 H) , 4 . 0 6 (s , 3 H) , 3 . 8 9 (s , 3 H) , 3 . 2 6 - 3 . 1 9 (m , 1 H) , 1 . 4 3 (d , J = 6 . 8 H z , 6 H) , 1 . 4 1 - 1 . 3 8 (m , 3 H) . L C - M S : t _R = 1 . 9 7 1 分 (方法 C) , m / z = 4 0 6 . 1 [M + H] ⁺ .

【 0 2 2 5 】

実施例 2 0 : 6 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 3 - イソプロピル - 1 - メチル - N - [(2 - メチルテトラゾール - 5 - イル) メチル] ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - アミン

【 化 8 3 】



実施例 1 9 に類似な方法で、 4 , 6 - ジクロロ - 3 - イソプロピル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン、 (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) ボロン酸、 及び (2 - メチルテトラゾール - 5 - イル) メタンアミンから調製した。 ¹ H N M R (C D C l ₃ 4 0 0 M H z) : 8 . 3 1 (d d , J = 7 . 6 , 2 . 0 H z , 1 H) , 8 . 2 0 (d d , J = 4 . 8 , 2 . 0 H z , 1 H) , 7 . 0 5 - 7 . 0 3 (m , 2 H) , 5 . 6 7 - 5 . 6 4 (m , 1 H) , 4 . 8 3 (d , J = 5 . 2 H z , 2 H) , 4 . 5 0 (q , J = 7 . 2 H z , 2 H) , 4 . 3 8 (s , 3 H) , 4 . 0 5 (s , 3 H) , 3 . 4 3 - 3 . 3 4 (m , 1 H) , 1 . 5 0 (d , J = 6 . 8 H z , 6 H) , 1 . 4 5 (t , J = 7 . 2 H z , 3 H) . L C - M S : t _R = 2 . 0 8 1 分 (方法 C) , m / z = 4 0 8 . 0 [M + H] ⁺ .

【 0 2 2 6 】

実施例 2 1 : 6 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 3 - イソプロピル - 1 - メチル - N - [(1 - メチルピラゾール - 3 - イル) メチル] ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - アミン

10

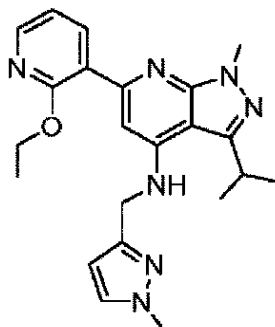
20

30

40

50

【化 8 4】



10

実施例 19 に類似な方法で、4,6-ジクロロ-3-イソプロピル-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン、(2-エトキシ-3-ピリジル)ボロン酸、及び(1-メチルピラゾール-3-イル)メタンアミンから調製した。

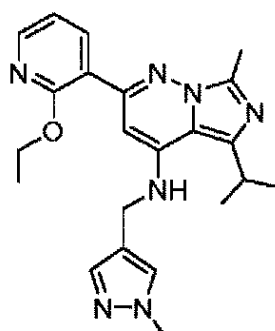
^1H NMR (CDCl₃ 400 MHz): 8.31 (dd, $J = 2.0, 7.6$ Hz, 1H), 8.20 (dd, $J = 2.0, 5.2$ Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.06 - 7.01 (m, 2H), 5.12 - 5.09 (m, 1H), 4.72 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 4.48 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.29 - 3.22 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 1.46 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 1.39 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H). LC-MS: $t_R = 1.989$ 分 (方法 A), $m/z = 423.0$ [M+H]⁺.

20

【0227】

実施例 22: 2-(2-エトキシ-3-ピリジル)-5-イソプロピル-7-メチル-N-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]イミダゾ[1,5-b]ピリダジン-4-アミン

【化 8 5】



30

実施例 19 に類似な方法で、4,6-ジクロロ-3-イソプロピル-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン、(2-エトキシ-3-ピリジル)ボロン酸、及び(1-メチルピラゾール-4-イル)メタンアミンから調製した。

^1H NMR (CDCl₃ 400 MHz): 8.21 (dd, $J = 1.6, 4.8$ Hz, 1H), 8.03 (dd, $J = 2.0, 7.2$ Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.99 (dd, $J = 4.8, 7.6$ Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.01 (brs, 1H), 4.45 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 4.36 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.20 - 3.13 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 1.41 - 1.35 (m, 9H). LC-MS: $t_R = 2.004$ 分 (方法 C), $m/z = 406.1$ [M+H]⁺.

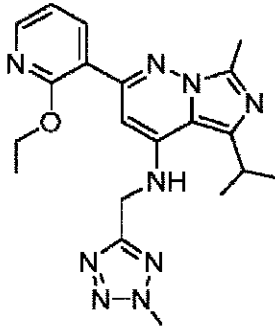
40

【0228】

実施例 23: 2-(2-エトキシ-3-ピリジル)-5-イソプロピル-7-メチル-N-[(2-メチルテトラゾール-5-イル)メチル]イミダゾ[1,5-b]ピリダジン-4-アミン

50

【化 8 6】



10

実施例 19 に類似な方法で、4,6-ジクロロ-3-イソプロピル-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン、(2-エトキシ-3-ピリジル)ボロン酸、及び(2-メチルテトラゾール-5-イル)メタンアミンから調製した。

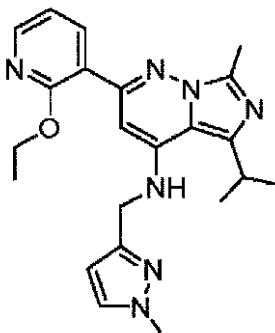
^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): 8.23 (dd, $J = 4.8, 2.0$ Hz, 1H), 8.04 (dd, $J = 7.2, 2.0$ Hz, 1H), 7.02 - 6.99 (m, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.75 - 5.72 (m, 1H), 4.78 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 4.48 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.38 (s, 3H), 3.41 - 3.31 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 1.48 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 1.42 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). LC-MS: $t_R = 2.05$ 2分(方法C), $m/z = 408.1$ [$M+H$] $^+$.

20

【0229】

実施例 24: 2-(2-エトキシ-3-ピリジル)-5-イソプロピル-7-メチル-N-[(1-メチルピラゾール-3-イル)メチル]イミダゾ[1,5-b]ピリダジン-4-アミン

【化 8 7】



30

実施例 19 に類似な方法で、4,6-ジクロロ-3-イソプロピル-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン、(2-エトキシ-3-ピリジル)ボロン酸、及び(1-メチルピラゾール-3-イル)メタンアミンから調製した。

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): 8.22 (dd, $J = 4.8, 2.0$ Hz, 1H), 8.04 (dd, $J = 7.2, 2.0$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 7.4, 4.8$ Hz, 1H), 6.25 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.66 (brs, 1H), 4.44 - 4.51 (m, 4H), 3.92 (s, 3H), 3.37 - 3.30 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 1.46 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 1.40 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). LC-MS: $t_R = 2.069$ 分(方法C), $m/z = 406.1$ [$M+H$] $^+$.

40

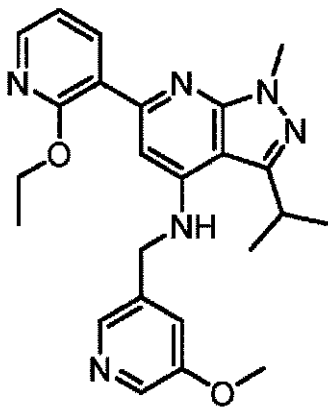
【0230】

実施例 25: 6-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-イソプロピル-N-[(5-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-1-メチル-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-

50

アミン

【化 8 8】



実施例 1 に類似な方法で、6 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 3 - イソプロピル - 1 - メチル - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - アミン及び 5 - メトキシピリジン - 3 - カルボアルデヒドから調製した。

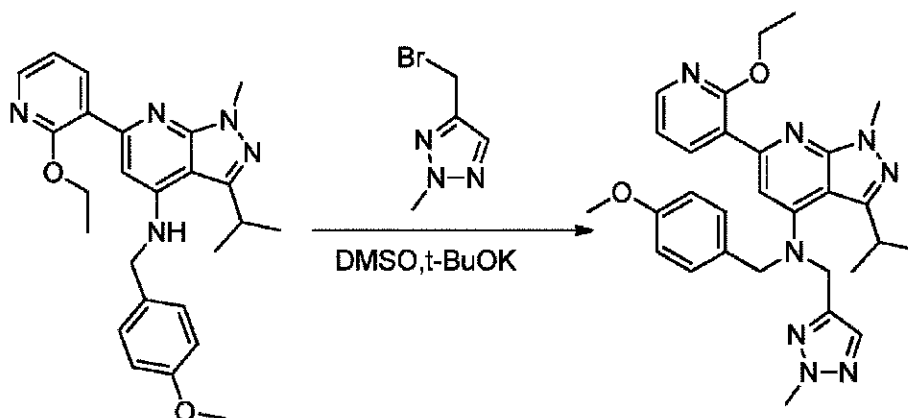
^1H NMR (CDCl_3 400 MHz) : 8.31 - 8.29 (m , 3 H) , 8.18 (dd , $J = 2.0, 5.2$ Hz , 1 H) , 7.24 (s , 1 H) , 7.02 (dd , $J = 4.8, 7.2$ Hz , 1 H) , 6.95 (s , 1 H) , 5.20 - 5.17 (m , 1 H) , 4.62 (d , $J = 7.0$ Hz , 2 H) , 4.40 (q , $J = 7.2$ Hz , 2 H) , 4.06 (s , 3 H) , 3.85 (s , 3 H) , 3.33 - 3.26 (m , 1 H) , 1.47 (d , $J = 6.8$ Hz , 6 H) , 1.30 (t , $J = 7.2$ Hz , 3 H) LC - MS : $t_R = 1.6$ 分 (方法 A) , $m/z = 433.1$ [$M + H$] $^+$.

【 0 2 3 1】

実施例 26 : 6 - (2 - エトキシピリジン - 3 - イル) - 3 - イソプロピル - 1 - メチル - N - ((2 - メチル - 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - アミン

6 - (2 - エトキシピリジン - 3 - イル) - 3 - イソプロピル - N - (4 - メトキシベンジル) - 1 - メチル - N - ((2 - メチル - 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - アミンの調製

【化 8 9】



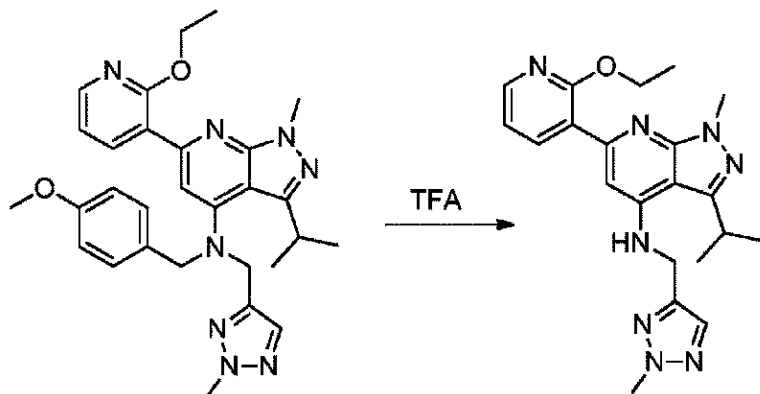
6 - (2 - エトキシピリジン - 3 - イル) - 3 - イソプロピル - N - (4 - メトキシベンジル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - アミン (0.1 g , 0.23 mmol) 及び t - BuOK (52 mg , 0.46 mmol) の DMSO (5 mL) 溶液に、4 - (ブロモメチル) - 2 - メチル - 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール (61 mg , 0.35 mmol) を加えた。反応混合物を 100 で 12 時間攪拌した。溶液を氷水 (40 mL) に注ぎ、酢酸エチル (20 mL \times 3) で抽出した。合わせた有機相を

ブライン (20 mL × 1) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮すると、6 - (2 - エトキシピリジン - 3 - イル) - 3 - イソプロピル - N - (4 - メトキシベンジル) - 1 - メチル - N - ((2 - メチル - 2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル)メチル) - 1H - ピラゾロ[3, 4 - b]ピリジン - 4 - アミンを与えた。

【0232】

6 - (2 - エトキシピリジン - 3 - イル) - 3 - イソプロピル - 1 - メチル - N - ((2 - メチル - 2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル)メチル) - 1H - ピラゾロ[3, 4 - b]ピリジン - 4 - アミンの調製

【化90】



6 - (2 - エトキシピリジン - 3 - イル) - 3 - イソプロピル - N - (4 - メトキシベンジル) - 1 - メチル - N - ((2 - メチル - 2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル)メチル) - 1H - ピラゾロ[3, 4 - b]ピリジン - 4 - アミン (0.14 g, 0.27 mmol) の TFA (5 mL) 溶液を 60 °C で 12 時間攪拌した。溶液を真空中で濃縮し、残渣をジクロロメタン (20 mL) で希釈し、pH = 8 まで NaHCO_3 (水溶液) で洗浄した。有機相をブライン (8 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。残渣を分取 HPLC により精製すると、6 - (2 - エトキシピリジン - 3 - イル) - 3 - イソプロピル - 1 - メチル - N - ((2 - メチル - 2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル)メチル) - 1H - ピラゾロ[3, 4 - b]ピリジン - 4 - アミンを与えた。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 8.30 (dd, $J = 7.2, 2.0$ Hz, 1H), 8.19 (dd, $J = 5.2, 2.0$ Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.03 (dd, $J = 7.6, 4.8$ Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.39 - 5.36 (m, 1H), 4.63 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 4.48 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.21 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 3.37 - 3.27 (m, 1H), 1.47 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 1.40 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). LC-MS: $t_R = 2.05$ 分 (方法 C), $m/z = 407.1$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

【0233】

実施例 27: 6 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 3 - イソプロピル - 1 - メチル - N - [(2 - メチルオキサゾール - 5 - イル)メチル]ピラゾロ[3, 4 - b]ピリジン - 4 - アミン

10

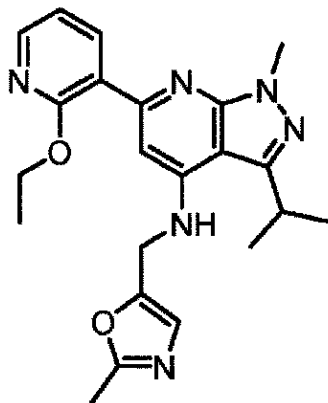
20

30

40

50

【化 9 1】



10

実施例 1 に類似な方法で、6 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 3 - イソプロピル - 1 - メチル - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - アミン、2 - メチルオキサゾール - 5 - カルボアルデヒドから調製した。

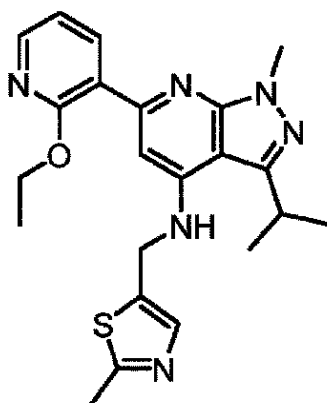
^1H NMR (CDCl_3 400 MHz) : 8 . 3 0 (d d , $J = 2 . 0 , 7 . 6 \text{ Hz}$, 1 H) , 8 . 2 0 (d d , $J = 2 . 0 , 4 . 8 \text{ Hz}$, 1 H) , 7 . 0 5 - 7 . 0 0 (m , 2 H) , 6 . 9 2 (s , 1 H) , 5 . 1 0 (b r s , 1 H) , 4 . 5 8 (d , $J = 5 . 6 \text{ Hz}$, 2 H) , 4 . 5 0 (q , $J = 7 . 2 \text{ Hz}$, 2 H) , 4 . 0 5 (s , 3 H) , 3 . 3 2 - 3 . 2 6 (m , 1 H) , 2 . 4 6 (s , 3 H) , 1 . 4 7 (d , $J = 7 . 2 \text{ Hz}$, 6 H) , 1 . 4 1 (t , $J = 7 . 2 \text{ Hz}$, 3 H) . LC - MS : $t_R = 2 . 4 5$ 分 (方法 B) , $m/z = 407 . 1$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

20

【 0 2 3 4 】

実施例 2 8 : 6 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 3 - イソプロピル - 1 - メチル - N - [(2 - メチルチアゾール - 5 - イル) メチル] ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - アミン

【化 9 2】



30

実施例 1 に類似な方法で、6 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 3 - イソプロピル - 1 - メチル - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - アミン及び 2 - メチルチアゾール - 5 - カルボアルデヒドから調製した。

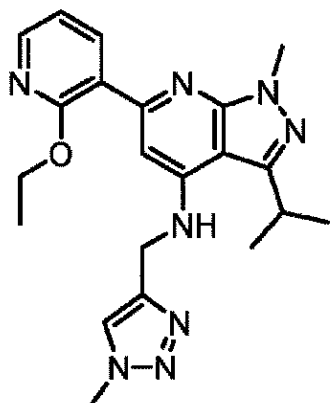
^1H NMR (CDCl_3 400 MHz) : 8 . 3 1 (d d , $J = 2 . 0 , 7 . 6 \text{ Hz}$, 1 H) , 8 . 2 0 (d d , $J = 2 . 0 , 5 . 2 \text{ Hz}$, 1 H) , 7 . 6 0 (s , 1 H) , 7 . 0 6 - 7 . 0 1 (m , 2 H) , 5 . 1 2 - 5 . 0 9 (m , 1 H) , 4 . 7 2 (d , $J = 5 . 2 \text{ Hz}$, 2 H) , 4 . 4 8 (q , $J = 6 . 8 \text{ Hz}$, 2 H) , 4 . 0 5 (s , 3 H) , 3 . 2 9 - 3 . 2 2 (m , 1 H) , 2 . 7 0 (s , 3 H) , 1 . 4 6 (d , $J = 6 . 8 \text{ Hz}$, 6 H) , 1 . 3 9 (t , $J = 6 . 8 \text{ Hz}$, 3 H) . LC - MS : $t_R = 1 . 9 9$ 分 (方法 A) , $m/z = 423$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

40

50

【 0 2 3 5 】

実施例 29：6 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 3 - イソプロピル - 1 - メチル - N -
 - [(1 - メチルトリアゾール - 4 - イル) メチル] ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン -
 4 - アミン
 【 化 9 3 】



10

実施例 26 に類似な方法で、6 - (2 - エトキシピリジン - 3 - イル) - 3 - イソプロピル - N - (4 - メトキシベンジル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - アミン及び 4 - (クロロメチル) - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾールから調製した。

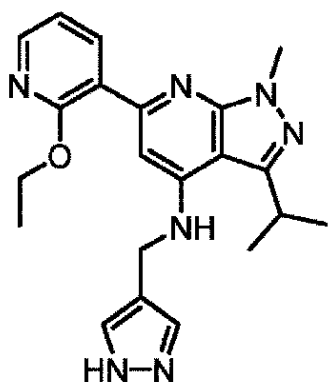
20

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz) : 8.33 (dd , $J = 7.6, 2.0$ Hz , 1 H) , 8.20 (dd , $J = 4.8, 2.0$ Hz , 1 H) , 7.52 (s , 1 H) , 7.05 - 7.03 (m , 1 H) , 7.02 (s , 1 H) , 5.53 (br s , 1 H) , 4.69 (d , $J = 5.2$ Hz , 2 H) , 4.47 (q , $J = 7.2$ Hz , 2 H) , 4.10 (s , 3 H) , 4.05 (s , 3 H) , 3.37 - 3.30 (m , 1 H) , 1.46 (d , $J = 6.8$ Hz , 6 H) , 1.38 (t , $J = 7.2$ Hz , 3 H) . LC - MS : $t_R = 1.7$ 分 (方法 C) , $m/z = 407.1$ [$M + H$] $^+$.

【 0 2 3 6 】

実施例 30：6 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 3 - イソプロピル - 1 - メチル - N -
 - (1 H - ピラゾール - 4 - イルメチル) ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - アミン
 【 化 9 4 】

30



40

実施例 1 に類似な方法で、6 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 3 - イソプロピル - 1 - メチル - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - アミン及び 1 H - ピラゾール - 4 - カルボアルデヒドから調製した。

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz) : 8.32 (dd , $J = 2.0, 7.6$ Hz , 1 H) , 8.19 (dd , $J = 2.0, 4.8$ Hz , 1 H) , 7.68 (s , 2 H) , 7.05 - 7.01 (m , 2 H) , 4.98 - 4.96 (m , 1 H) , 4.51 - 4.

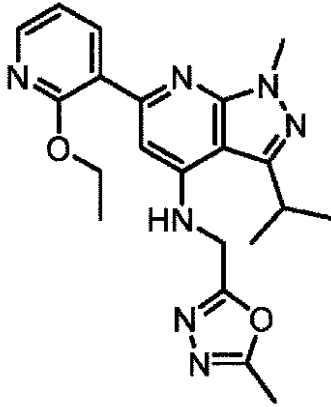
50

4.5 (m, 4H), 4.05 (s, 3H), 3.25 - 3.21 (m, 1H), 1.43 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 6H), 1.41 - 1.40 (m, 3H). LC-MS: $t_R = 2.24$ 分 (方法 B), $m/z = 392 [M+H]^+$.

【0237】

実施例 31: 6-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-イソプロピル-1-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[3,4-b]ピリジン-4-アミン

【化95】



10

実施例 19 に類似な方法で、4,6-ジクロロ-3-イソプロピル-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン、(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メタンアミンシュウ酸塩、及び(2-エトキシピリジン-3-イル)ボロン酸から調製した。

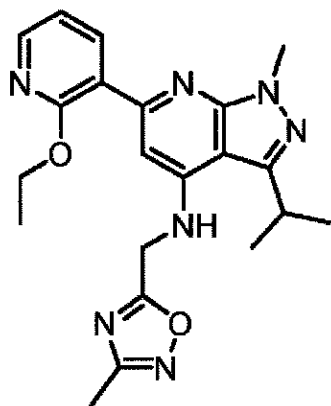
^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): 8.30 (dd, $J = 7.2, 2.0 \text{ Hz}$, 1H), 8.20 (dd, $J = 4.8, 2.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.05 - 7.02 (m, 2H), 5.54 - 5.51 (m, 1H), 4.75 (d, $J = 5.6 \text{ Hz}$, 2H), 4.51 (q, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.41 - 3.35 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.50 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 6H), 1.44 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 3H). LC-MS: $t_R = 1.98$ 分 (方法 C), $m/z = 408.1 [M+H]^+$.

30

【0238】

実施例 32: 6-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-イソプロピル-1-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[3,4-b]ピリジン-4-アミン

【化96】



40

実施例 19 に類似な方法で、4,6-ジブromo-3-イソプロピル-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン、(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-

50

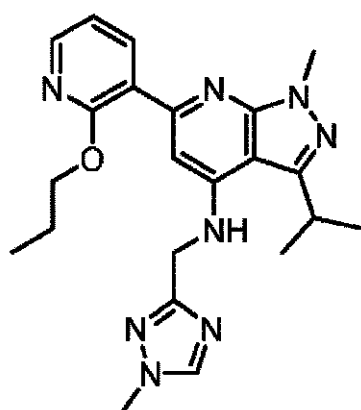
イル)メタンアミン塩酸塩、及び(2-エトキシピリジン-3-イル)ボロン酸から調製した。

^1H NMR (CDCl₃ 400 MHz): 8.31 (dd, $J = 2.0, 7.6$ Hz, 1H), 8.20 (dd, $J = 2.0, 4.8$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J = 4.8, 7.6$ Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.56 (brs, 1H), 4.78 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.49 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.43 - 3.36 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.51 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 1.43 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H). LC-MS: $t_R = 2.22$ 分 (方法C), $m/z = 408.1$ [M+H]⁺.

【0239】

実施例33: 3-イソプロピル-1-メチル-N-[(1-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル]-6-(2-プロポキシ-3-ピリジル)ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン

【化97】



実施例1に類似な方法で、3-イソプロピル-N-(4-メトキシベンジル)-1-メチル-6-(2-プロポキシピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン及び1-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-カルボアルデヒドから調製した。

^1H NMR (CDCl₃ 400 MHz): 8.29 (dd, $J = 1.9, 7.4$ Hz, 1H), 8.20 (dd, $J = 1.9, 4.9$ Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.02 (dd, $J = 5.0, 7.3$ Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.83 (brs, 1H), 4.61 (d, $J = 4.5$ Hz, 2H), 4.39 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.48 - 3.37 (m, 1H), 1.86 (sxt, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.50 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H), 1.06 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). LC-MS: $t_R = 1.98$ 分 (方法C), $m/z = 421.1$ [M+H]⁺.

【0240】

実施例34: 3-イソプロピル-1-メチル-N-[(1-メチルイミダゾール-4-イル)メチル]-6-(2-プロポキシ-3-ピリジル)ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン

10

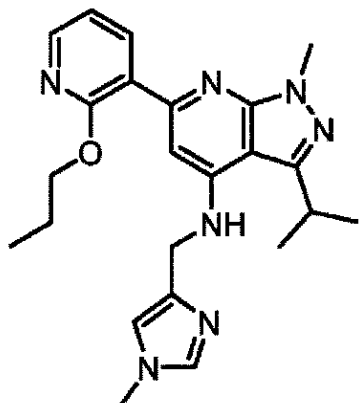
20

30

40

50

【化 9 8】



10

実施例 1 に類似な方法で、3 - イソプロピル - N - (4 - メトキシベンジル) - 1 - メチル - 6 - (2 - プロポキシピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - アミン及び 1 - メチルイミダゾール - 4 - カルボアルデヒドから調製した。

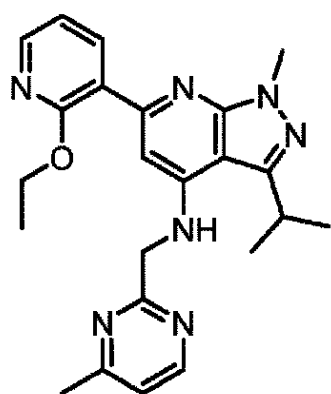
^1H NMR (CDCl_3 400 MHz) : δ = 8.29 (dd , J = 1.9 , 7.4 Hz , 1H) , 8.19 (dd , J = 1.9 , 4.9 Hz , 1H) , 7.45 (s , 1H) , 7.02 (dd , J = 4.9 , 7.4 Hz , 1H) , 6.96 (s , 1H) , 6.85 (s , 1H) , 5.51 (brs , 1H) , 4.47 (d , J = 5.0 Hz , 2H) , 4.37 (t , J = 6.8 Hz , 2H) , 4.04 (s , 3H) , 3.69 (s , 3H) , 3.34 (quin , J = 6.8 Hz , 1H) , 1.82 (sext , J = 7.2 Hz , 2H) , 1.46 (d , J = 6.8 Hz , 6H) , 1.05 (t , J = 7.4 Hz , 3H) . LC - MS : t_R = 1.7 分 (方法 C) , m/z = 420.1 [$M+H$]⁺ .

20

【 0 2 4 1】

実施例 35 : 6 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 3 - イソプロピル - 1 - メチル - N - [(4 - メチルピリミジン - 2 - イル) メチル] ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - アミン

【化 9 9】



30

40

実施例 19 に類似な方法で、4 , 6 - ジクロロ - 3 - イソプロピル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン、(4 - メチルピリミジン - 2 - イル) メタンアミン塩酸塩、及び (2 - エトキシピリジン - 3 - イル) ボロン酸から調製した。

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz) : δ = 8.65 (d , J = 4.2 Hz , 1H) , 8.30 (d , J = 7.6 Hz , 1H) , 8.20 (d , J = 4.2 Hz , 1H) , 7.16 (d , J = 5.6 Hz , 1H) , 7.05 - 7.01 (m , 1H) , 6.97 (s , 1H) , 6.85 (brs , 1H) , 4.71 (d , J = 4.0 Hz , 2H) , 4.51 (q , J = 7.2 Hz , 2H) , 4.06 (s , 3H) , 3.62 - 3.58 (m , 1H) , 2.62 (s , 3H) , 1.57 (d , J = 6.0 Hz , 6H) , 1.47 (t ,

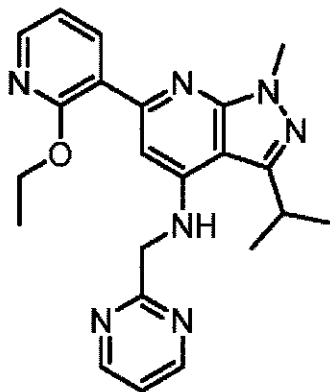
50

$J = 7.2 \text{ Hz}$, 3 H). LC-MS: $t_R = 2.19$ 分 (方法 C), $m/z = 418.1 [M+H]^+$.

【0242】

実施例 36: 6-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-イソプロピル-1-メチル-N-(ピリミジン-2-イルメチル)ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン

【化100】



10

実施例 19 に類似な方法で、4,6-ジクロロ-3-イソプロピル-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン、ピリミジン-2-イルメタンアミン塩酸塩、及び(2-エトキシピリジン-3-イル)ボロン酸から調製した。

20

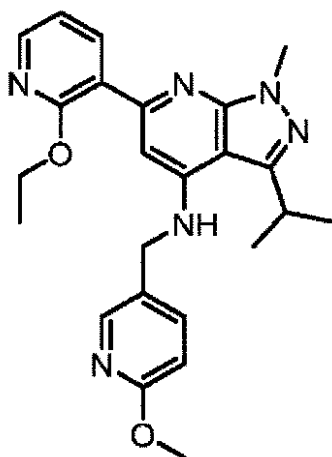
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 8.82 (d, $J = 4.8 \text{ Hz}$, 2 H), 8.31 (dd, $J = 2.0, 7.6 \text{ Hz}$, 1 H), 8.20 (dd, $J = 2.0, 7.6 \text{ Hz}$, 1 H), 7.31 (t, $J = 4.8 \text{ Hz}$, 1 H), 7.05 (dd, $J = 4.2, 7.6 \text{ Hz}$, 1 H), 7.00 (s, 1 H), 6.71 (brs, 1 H), 4.78 (d, $J = 4.0 \text{ Hz}$, 2 H), 4.51 (q, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 2 H), 4.06 (s, 3 H), $3.60 - 3.53$ (m, 1 H), 1.55 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 6 H), 1.48 (t, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 3 H). LC-MS: $t_R = 2.16$ 分 (方法 C), $m/z = 404.1 [M+H]^+$.

【0243】

30

実施例 37: 6-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-イソプロピル-N-[(6-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-1-メチル-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン

【化101】



40

実施例 19 に類似な方法で、4,6-ジブromo-3-イソプロピル-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン、(6-メトキシピリジン-3-イル)メタンアミン、及び(2-エトキシピリジン-3-イル)ボロン酸から調製した。

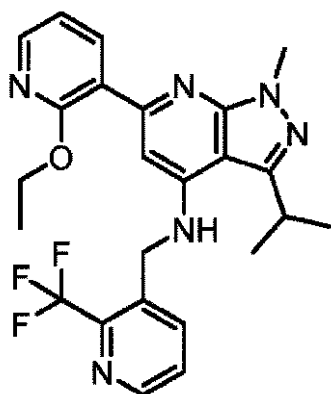
50

^1H NMR (CDCl₃ 400 MHz): 8.30 (dd, $J = 2.0, 7.6$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.18 (dd, $J = 2.0, 4.8$ Hz, 1H), 7.63 (dd, $J = 2.4, 8.8$ Hz, 1H), 7.02 (dd, $J = 5.2, 7.4$ Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.79 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.06 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 4.44 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.28 - 3.21 (m, 1H), 1.44 (d, $J = 7.2$ Hz, 6H), 1.35 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H). LC-MS: $t_R = 2.03$ 分 (方法 A), $m/z = 433.1$ [M+H]⁺.

【0244】

実施例 38: 6 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 3 - イソプロピル - 1 - 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[3, 4 - b]ピリジン - 4 - アミン

【化102】



実施例 19 に類似な方法で、4, 6 - ジクロロ - 3 - イソプロピル - 1 - メチル - 1H - ピラゾロ[3, 4 - 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 - エトキシピリジン - 3 - イル)ボロン酸から調製した。

^1H NMR (CDCl₃ 400 MHz): 8.65 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.29 (dd, $J = 1.6, 7.6$ Hz, 1H), 8.16 (dd, $J = 2.0, 4.8$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J = 4.4, 8.0$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 5.2, 7.6$ Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.34 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.90 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.30 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.40 - 3.28 (m, 1H), 1.51 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H), 1.13 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). LC-MS: $t_R = 2.29$ 分 (方法 A), $m/z = 471$ [M+H]⁺.

【0245】

実施例 39: 6 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 3 - イソプロピル - N - [(4 - メトキシ - 2 - ピリジル)メチル] - 1 - メチル - ピラゾロ[3, 4 - b]ピリジン - 4 - アミン

10

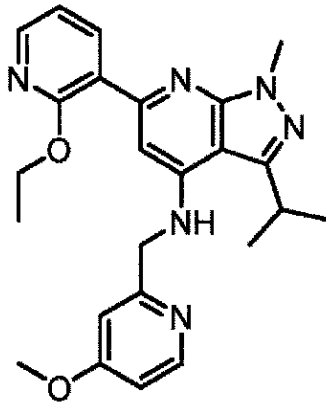
20

30

40

50

【化 1 0 3】



10

実施例 19 に類似な方法で、4,6-ジクロロ-3-イソプロピル-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン、(4-メトキシピリジン-2-イル)メタンアミン、及び(2-エトキシピリジン-3-イル)ボロン酸から調製した。

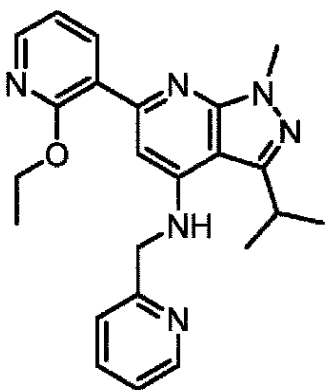
^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): 8.46 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.30 (dd, $J = 2.0, 7.6$ Hz, 1H), 8.18 (dd, $J = 2.0, 4.8$ Hz, 1H), 7.02 (dd, $J = 4.8, 7.2$ Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.85 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.53 (brs, 1H), 4.60 (d, $J = 4.4$ Hz, 2H), 4.46 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.54 - 3.47 (s, 1H), 1.52 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 1.40 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). LC-MS: $t_R = 1.58$ 分 (方法 A), $m/z = 433.1$ [$M + H$] $^+$.

20

【0246】

実施例 40: 6-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-イソプロピル-1-メチル-N-(2-ピリジルメチル)ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン

【化 1 0 4】



30

実施例 1 に類似な方法で、6-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-イソプロピル-1-メチル-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン及びピコリンアルデヒドから調製した。

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): 8.66 - 8.65 (m, 1H), 8.32 - 8.30 (m, 1H), 8.20 - 8.18 (m, 1H), 7.74 - 7.70 (m, 1H), 7.36 - 7.34 (m, 1H), 7.29 - 7.25 (m, 1H), 7.04 - 7.01 (m, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.62 (brs, 1H), 4.67 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 4.46 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.56 - 3.49 (m, 1H), 1.54 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H).

40

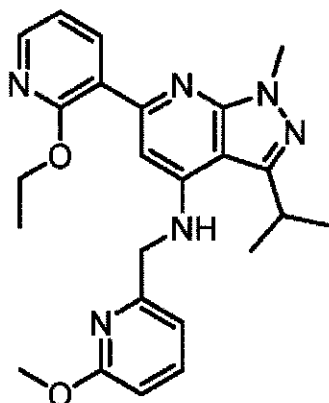
50

), 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LC-MS: t_R = 1.84 分 (方法 A), m/z = 403.1 [M+H]⁺.

【0247】

実施例 41: 6-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-イソプロピル-N-[(6-メトキシ-2-ピリジル)メチル]-1-メチル-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン

【化105】



10

実施例 1 に類似な方法で、6-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-イソプロピル-1-メチル-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン及び6-メトキシピコリンアルデヒドから調製した。

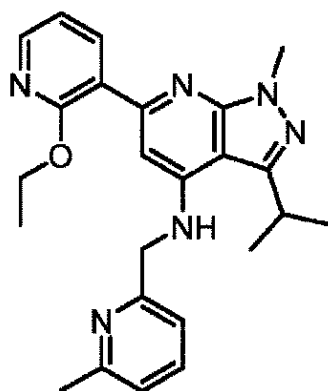
20

¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): 8.32 - 8.31 (m, 1H), 8.20 - 8.19 (m, 1H), 7.62 - 7.58 (m, 1H), 7.05 - 7.02 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.93 - 6.91 (m, 1H), 6.72 - 6.70 (m, 1H), 6.33 (br. s, 1H), 4.60 - 4.58 (m, 2H), 4.48 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 3.53 - 3.49 (m, 1H), 1.51 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.43 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LC-MS: t_R = 2.2 分 (方法 A), m/z = 433.1 [M+H]⁺.

30

【0248】

実施例 42: 6-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-イソプロピル-1-メチル-N-[(6-メチル-2-ピリジル)メチル]ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン
【化106】



40

実施例 19 に類似な方法で、4,6-ジクロロ-3-イソプロピル-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン、(6-メチルピリジン-2-イル)メタンアミン、及び(2-エトキシピリジン-3-イル)ボロン酸から調製した。

¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): 8.32 - 8.30 (m, 1H), 8.

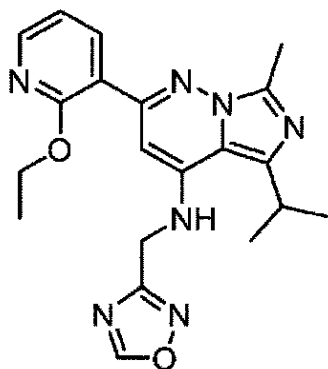
50

2.0 - 8.19 (m, 1H), 7.62 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.15 - 7.12 (m, 2H), 7.05 - 7.02 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.90 (br. s, 1H), 4.62 - 4.61 (m, 2H), 4.48 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.61 - 3.58 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.56 (d, J = 7.2 Hz, 6H), 1.43 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LC-MS: t_R = 1.8 分 (方法 A), m/z = 417.1 [M + H]⁺.

【0249】

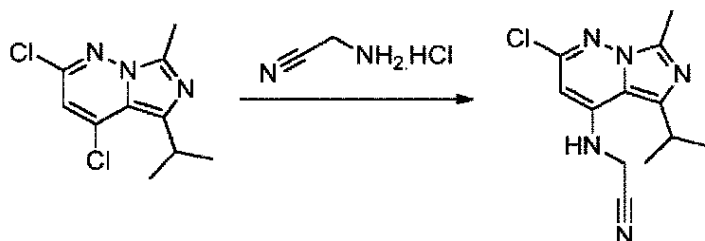
実施例 43: 2 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 5 - イソプロピル - 7 - メチル - N - (1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イルメチル) イミダゾ [1, 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン

【化 107】



2 - ((2 - クロロ - 5 - イソプロピル - 7 - メチルイミダゾ [1, 5 - b] ピリダジン - 4 - イル) アミノ) アセトニトリルの調製

【化 108】



2, 4 - ジクロロ - 5 - イソプロピル - 7 - メチルイミダゾ [1, 5 - b] ピリダジン (430 mg、1.76 mmol) の NMP (5 mL) 溶液に、2 - アミノアセトニトリル塩酸塩 (326 mg、3.52 mmol) 及びトリエチルアミン (535 mg、5.28 mmol) を加えた。混合物を 120 ° で 16 時間加熱した。混合物を 20 ° に冷却し、酢酸エチル (20 mL) を加えた。有機層を、H₂O (20 mL × 2)、ブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル中 0 % ~ 30 % 酢酸エチル) により精製すると、2 - ((2 - クロロ - 5 - イソプロピル - 7 - メチルイミダゾ [1, 5 - b] ピリダジン - 4 - イル) アミノ) アセトニトリルを与えた。

【0250】

2 - ((2 - (2 - エトキシピリジン - 3 - イル) - 5 - イソプロピル - 7 - メチルイミダゾ [1, 5 - b] ピリダジン - 4 - イル) アミノ) アセトニトリルの調製

10

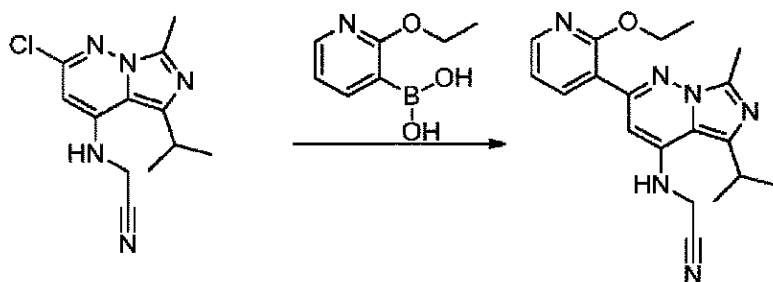
20

30

40

50

【化 1 0 9】



10

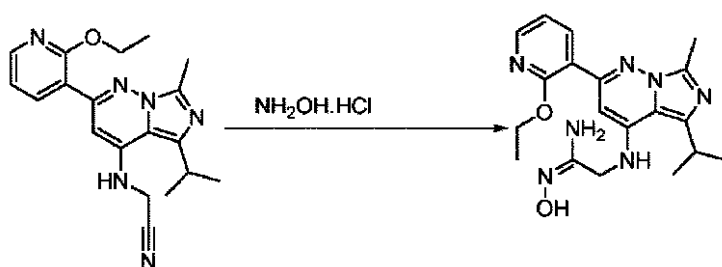
2 - ((2 - クロロ - 5 - イソプロピル - 7 - メチルイミダゾ [1 , 5 - b] ピリダジン - 4 - イル) アミノ) アセトニトリル (5 0 m g 、 0 . 1 9 m m o l) のジオキサン (2 m L) 溶液に、(2 - エトキシピリジン - 3 - イル) ボロン酸 (4 7 m g 、 0 . 2 8 m m o l) 、 Cs_2CO_3 (1 2 4 m g 、 0 . 3 8 m m o l) 、及び [1 , 1 ' - ビス (ジ - t e r t - ブチルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (I I) (1 2 m g 、 0 . 0 2 m o l) を加えた。混合物を N_2 により脱気し、8 0 ° で 2 時間加熱した。混合物を 2 0 ° に冷却し、酢酸エチル (2 0 m L × 2) で抽出した。合わせた有機相を、 H_2O (2 0 m L) 、ブライン (2 0 m L) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、濃縮すると、粗生成物を与えた。残渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル中 1 0 % ~ 5 0 % 酢酸エチル) により精製すると、2 - ((2 - (2 - エトキシピリジン - 3 - イル) - 5 - イソプロピル - 7 - メチルイミダゾ [1 , 5 - b] ピリダジン - 4 - イル) アミノ) アセトニトリルを与えた。

20

【 0 2 5 1】

2 - ((2 - (2 - エトキシピリジン - 3 - イル) - 5 - イソプロピル - 7 - メチルイミダゾ [1 , 5 - b] ピリダジン - 4 - イル) アミノ) - N' - ヒドロキシアセトイミドアミドの調製

【化 1 1 0】



30

2 - ((2 - (2 - エトキシピリジン - 3 - イル) - 5 - イソプロピル - 7 - メチルイミダゾ [1 , 5 - b] ピリダジン - 4 - イル) アミノ) アセトニトリル (4 0 m g 、 0 . 1 1 m m o l) の EtOH (2 m L) 溶液に、 $NH_2OH \cdot HCl$ (1 6 m g 、 0 . 2 3 m m o l) 及びジイソプロピルエチルアミン (3 0 m g 、 0 . 2 3 m m o l) を加えた。混合物を 9 0 ° で 1 6 時間加熱した。混合物を濃縮し、残渣をジクロロメタン (2 0 m L) 及び $NaHCO_3$ (1 0 m L) に溶解させた。水層をジクロロメタン (2 0 m L) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル中 1 0 % ~ 1 0 0 % 酢酸エチル) により精製すると、2 - ((2 - (2 - エトキシピリジン - 3 - イル) - 5 - イソプロピル - 7 - メチルイミダゾ [1 , 5 - b] ピリダジン - 4 - イル) アミノ) - N - ヒドロキシアセトイミドアミドを与えた。

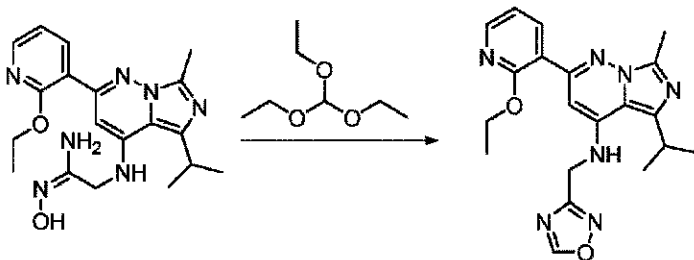
40

【 0 2 5 2】

N - ((1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) メチル) - 2 - (2 - エトキシピリジン - 3 - イル) - 5 - イソプロピル - 7 - メチルイミダゾ [1 , 5 - b] ピリダジン - 4 - アミンの調製

50

【化 1 1 1】



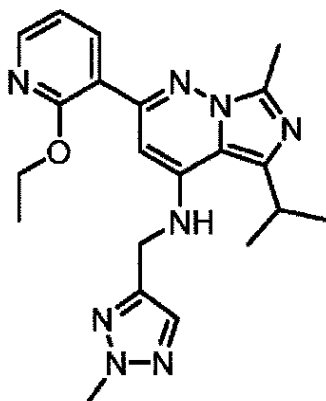
2 - ((2 - (2 - エトキシピリジン - 3 - イル) - 5 - イソプロピル - 7 - メチルイミダゾ [1 , 5 - b] ピリダジン - 4 - イル) アミノ) - N - ヒドロキシアセトイミドアミド (50 mg、0 . 13 mmol)、トリエトキシメタン (2 mL、12 . 01 mmol)、及び $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0 . 1 mL、0 . 8 mmol) の溶液を、90 で 2 時間加熱した。混合物を濃縮し、残渣を酢酸エチル (20 mL) に溶解させた。有機層を、飽和 NaHCO_3 水溶液 (10 mL)、 H_2O (10 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残渣をシリカゲルの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) により精製した。次いで、残渣を SFC により精製すると、N - ((1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) メチル) - 2 - (2 - エトキシピリジン - 3 - イル) - 5 - イソプロピル - 7 - メチルイミダゾ [1 , 5 - b] ピリダジン - 4 - アミンを与えた。

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz) : 8 . 78 (s , 1 H) , 8 . 23 (dd , $J = 2 . 0 , 4 . 2 \text{ Hz}$, 1 H) , 7 . 95 (dd , $J = 1 . 6 , 7 . 6 \text{ Hz}$, 1 H) , 7 . 00 (dd , $J = 4 . 2 , 7 . 6 \text{ Hz}$, 1 H) , 6 . 17 (s , 1 H) , 5 . 65 (br . s , 1 H) , 4 . 71 (d , $J = 4 . 2 \text{ Hz}$, 2 H) , 4 . 48 (q , $J = 7 . 2 \text{ Hz}$, 2 H) , 3 . 38 - 3 . 32 (m , 1 H) , 2 . 70 (s , 3 H) , 1 . 48 (d , $J = 6 . 8 \text{ Hz}$, 6 H) , 1 . 42 (t , $J = 6 . 8 \text{ Hz}$, 3 H) . LC - MS : $t_R = 2 . 09$ 分 (方法 C) , $m/z = 394$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

【 0 2 5 3 】

実施例 44 : 2 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 5 - イソプロピル - 7 - メチル - N - [(2 - メチルトリアゾール - 4 - イル) メチル] イミダゾ [1 , 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン

【化 1 1 2】



実施例 26 に類似な方法で、2 - (2 - エトキシピリジン - 3 - イル) - 5 - イソプロピル - N - (4 - メトキシベンジル) - 7 - メチルイミダゾ [1 , 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン及び 4 - (プロモメチル) - 2 - メチル - 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾールから調製した。

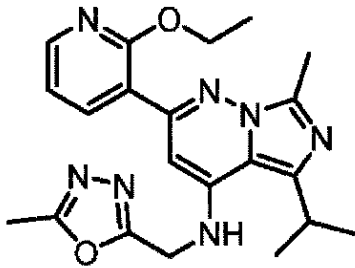
^1H NMR (CDCl_3 400 MHz) : 8 . 23 (dd , $J = 4 . 8 , 2 . 0 \text{ Hz}$, 1 H) , 8 . 04 (dd , $J = 7 . 6 , 2 . 0 \text{ Hz}$, 1 H) , 7 . 58 (s , 1 H)

, 7.01 (dd, $J = 7.2, 4.8$ Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.49 - 5.47 (m, 1H), 4.58 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.46 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.22 (s, 3H), 3.33 - 3.26 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 1.46 (d, $J = 7.2$ Hz, 6H), 1.38 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). LC-MS: $t_R = 2.05$ 分 (方法 C), $m/z = 407.1$ [M + H]⁺.

【0254】

実施例 45: 2 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 5 - イソプロピル - 7 - 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]イミダゾ[1, 5 - b]ピリダジン - 4 - アミン

【化 113】



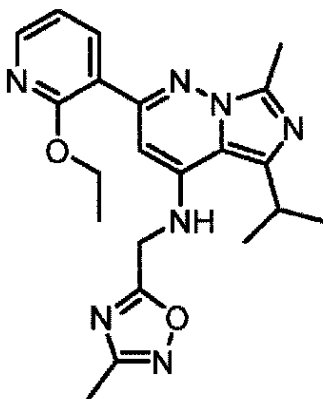
実施例 19 に類似な方法で、2, 4 - ジクロロ - 5 - イソプロピル - 7 - メチルイミダゾ[1, 5 - b]ピリダジン、(5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル)メタンアミンシュウ酸塩、及び(2 - エトキシピリジン - 3 - イル)ボロン酸から調製した。

¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): 8.23 (dd, $J = 4.8, 2.0$ Hz, 1H), 8.03 (dd, $J = 7.2, 2.0$ Hz, 1H), 7.02 - 6.99 (m, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.61 - 5.58 (m, 1H), 4.71 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.48 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.37 - 3.30 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 1.47 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 1.41 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). LC-MS: $t_R = 2.05$ 分 (方法 C), $m/z = 408$ [M + H]⁺.

【0255】

実施例 46: 2 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 5 - イソプロピル - 7 - 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]イミダゾ[1, 5 - b]ピリダジン - 4 - アミン

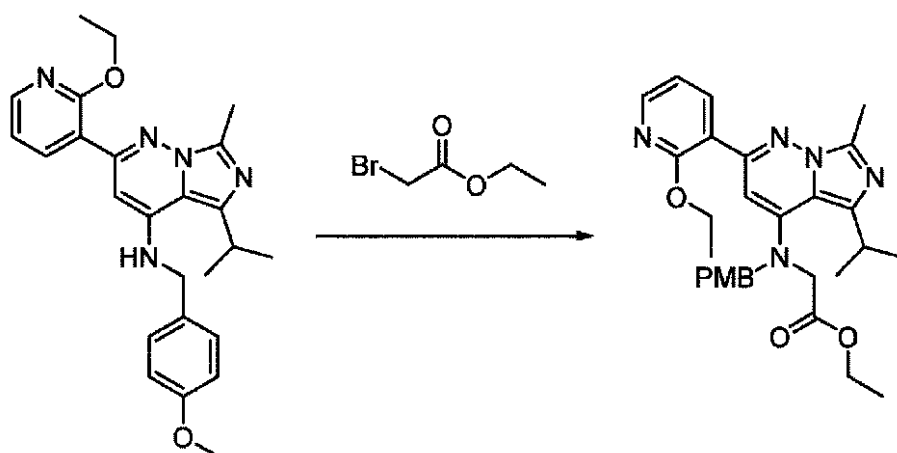
【化 114】



エチル 2 - ((2 - (2 - エトキシピリジン - 3 - イル) - 5 - イソプロピル - 7 - メチルイミダゾ[1, 5 - b]ピリダジン - 4 - イル)(4 - メトキシベンジル)アミノ)ア

セタートの調製

【化 1 1 5】



10

2 - (2 - エトキシピリジン - 3 - イル) - 5 - イソプロピル - N - (4 - メトキシベンジル) - 7 - メチルイミダゾ [1 , 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン (5 0 m g , 0 . 1 2 m m o l) の D M S O (2 m L) 溶液に、エチル 2 - プロモアセタート (3 9 m g , 0 . 2 3 m m o l) 、 N a I (3 5 m g , 0 . 2 3 m m o l) 、 及び t - B u O K (3 9 m g , 0 . 3 5 m m o l) を加えた。混合物を 1 0 0 で 1 6 時間加熱した。混合物を 2 0 に冷却した。酢酸エチル (2 0 m L) 及び H ₂ O (1 0 m L) を加えた。有機層を、H ₂ O (1 0 m l × 2) 、ブライン (1 0 m L) で洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。粗製物を分取 T L C (S i O ₂ 、石油エーテル / 酢酸エチル = 2 / 1) により精製すると、エチル 2 - ((2 - (2 - エトキシピリジン - 3 - イル) - 5 - イソプロピル - 7 - メチルイミダゾ [1 , 5 - b] ピリダジン - 4 - イル) (4 - メトキシベンジル) アミノ) アセタートを与えた。

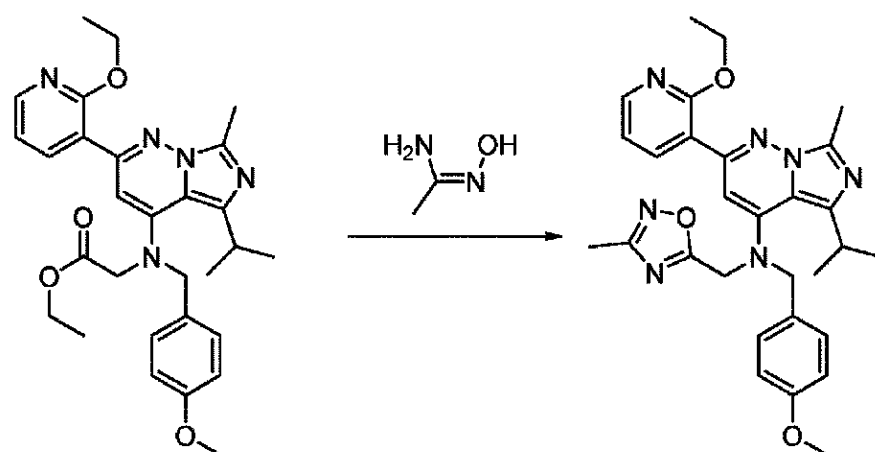
20

【 0 2 5 6】

エチル 2 - (2 - エトキシピリジン - 3 - イル) - 5 - イソプロピル - N - (4 - メトキシベンジル) - 7 - 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) イミダゾ [1 , 5 - b] ピリダジン - 4 - アミンの調製

30

【化 1 1 6】



40

モレキュラーシーブ 4 (1 0 0 m g) を、(Z) - N - ヒドロキシアセトイミドアミド (1 7 m g , 0 . 2 3 m m o l) の T H F (3 m L) 溶液に加えた。混合物を 2 0 で 3 0 分間攪拌した。次いで、N a H (9 m g , 0 . 2 3 m m o l) (鉱油中 6 0 %) を加え、混合物を 5 0 で 3 0 分間加熱した。次いで、混合物を 2 0 に冷却し、エチル 2 - ((2 - (2 - エトキシピリジン - 3 - イル) - 5 - イソプロピル - 7 - メチルイミダゾ [1 , 5 - b] ピリダジン - 4 - イル) (4 - メトキシベンジル) アミノ) アセタート (4

50

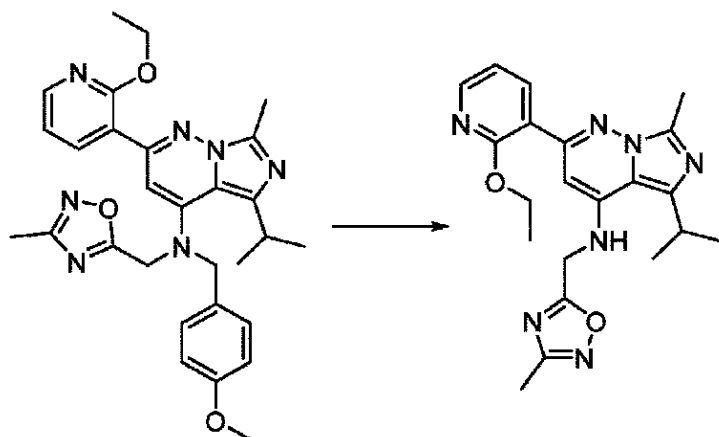
0 mg、0.08 mmol) の THF (2 mL) 溶液を加えた。混合物を 80 で 2 時間加熱した。水 (1 mL) を加えた。混合物を酢酸エチル (20 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相を、H₂O (50 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残渣を分取 TLC (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 2/1) により精製すると、2 - (2 - エトキシピリジン - 3 - イル) - 5 - イソプロピル - N - (4 - メトキシベンジル) - 7 - メチル - N - ((3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) メチル) イミダゾ [1, 5 - b] ピリダジン - 4 - アミンを与えた。

【0257】

エチル 2 - (2 - エトキシピリジン - 3 - イル) - 5 - イソプロピル - 7 - 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) イミダゾ [1, 5 - b] ピリダジン - 4 - アミンの調製

10

【化117】



20

2 - (2 - エトキシピリジン - 3 - イル) - 5 - イソプロピル - N - (4 - メトキシベンジル) - 7 - 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) イミダゾ [1, 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン (40 mg、0.07 mmol) の TFA (5 mL) 溶液を 60 で 16 時間加熱した。混合物を濃縮した。H₂O (2 mL) を残渣に加えた。混合物を、飽和 NaHCO₃ 水溶液により pH = 7 に調整し、酢酸エチル (10 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相を、H₂O (10 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。粗製物を分取 TLC (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 1/1) により精製すると、2 - (2 - エトキシピリジン - 3 - イル) - 5 - イソプロピル - 7 - 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) イミダゾ [1, 5 - b] ピリダジン - 4 - アミンを与えた。

30

¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): 8.24 (dd, J = 2.0, 4.8 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 2.4, 1H), 7.00 (dd, J = 4.2, 7.6 Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.66 - 5.63 (m, 1H), 4.72 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.47 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.40 - 3.33 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.50 (d, J = 7.2 Hz, 6H), 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LC-MS: t_R = 1.97 分 (方法 C), m/z = 408.1 [M+H]⁺.

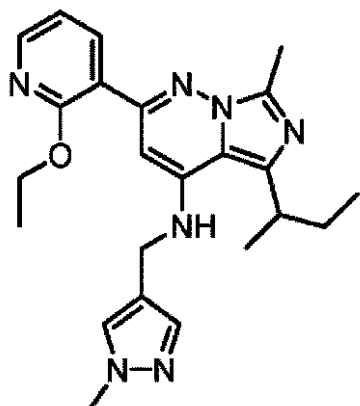
40

【0258】

実施例 47: (-) - 2 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 7 - メチル - N - [(1 - メチルピラゾール - 4 - イル) メチル] - 5 - [1 - メチルプロピル] イミダゾ [1, 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン

50

【化 1 1 8】



10

実施例 1 に類似な方法で、(-) - 5 - (sec - ブチル) - 2 - (2 - エトキシピリジン - 3 - イル) - N - (4 - メトキシベンジル) - 7 - メチルイミダゾ [1 , 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン及び 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボアルデヒドから調製した。

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz) : 8.23 (dd , $J = 2.0, 5.2$ Hz , 1 H) , 8.06 (dd , $J = 2.0, 7.2$ Hz , 1 H) , 7.54 (s , 1 H) , 7.42 (s , 1 H) , 7.00 (dd , $J = 5.6, 7.6$ Hz , 1 H) , 6.13 (s , 1 H) , 5.02 - 5.00 (m , 1 H) , 4.46 (q , $J = 7.2$ Hz , 2 H) , 4.37 (d , $J = 4.8$ Hz , 2 H) , 3.93 (s , 3 H) , 2.86 - 2.80 (m , 1 H) , 2.70 (s , 3 H) , 1.92 - 1.87 (m , 1 H) , 1.73 - 1.71 (m , 1 H) , 1.41 - 1.37 (m , 6 H) , 0.87 (t , $J = 7.2$ Hz , 3 H) . LC - MS : $t_R = 1.76$ 分 (方法 A) , $m/z = 420.1$ [$M + H$] $^+$. [] D 20 - 5.6 ($c = 0.4$, MeOH)

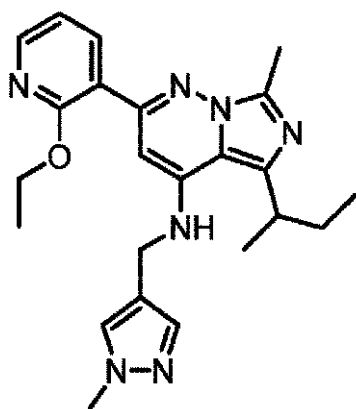
20

【 0 2 5 9】

実施例 48 : (+) - 2 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 7 - メチル - N - [(1 - メチルピラゾール - 4 - イル) メチル] - 5 - [1 - メチルプロピル] イミダゾ [1 , 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン

30

【化 1 1 9】



40

実施例 1 に類似な方法で、(+) - 5 - (sec - ブチル) - 2 - (2 - エトキシピリジン - 3 - イル) - N - (4 - メトキシベンジル) - 7 - メチルイミダゾ [1 , 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン及び 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボアルデヒドから調製した。

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz) : 8.23 (dd , $J = 2.0, 5.2$ Hz , 1 H) , 8.06 (dd , $J = 2.0, 7.2$ Hz , 1 H) , 7.54 (s , 1 H) , 7.42 (s , 1 H) , 7.00 (dd , $J = 4.8, 7.6$ Hz , 1 H) , 6.13

50

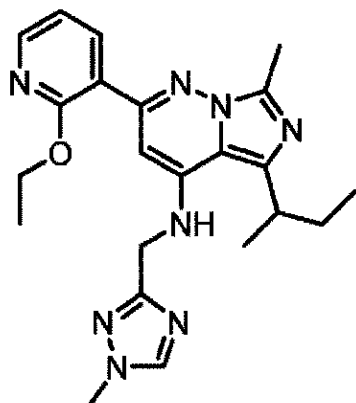
(s, 1H), 5.02 - 5.00 (m, 1H), 4.46 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.37 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.86 - 2.80 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 1.92 - 1.89 (m, 1H), 1.73 - 1.69 (m, 1H), 1.41 - 1.37 (m, 6H), 0.87 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LC-MS: t_R = 1.76 分 (方法 A), m/z = 420.1 [M+H]⁺. [] D²⁰ + 6.0 (c = 0.4, MeOH)

【0260】

実施例 49: (-) - 2 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 7 - メチル - N - [(1 - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル] - 5 - [1 - メチルプロピル] イミダゾ [1, 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン

10

【化 120】



20

実施例 26 に類似な方法で、(-) - 5 - (sec - ブチル) - 2 - (2 - エトキシピリジン - 3 - イル) - N - (4 - メトキシベンジル) - 7 - メチルイミダゾ [1, 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン及び 3 - (クロロメチル) - 1 - メチル - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾールから調製した。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 8.23 (dd, J = 2.0, 5.2 Hz, 1H), 8.07 - 8.05 (m, 2H), 7.00 (dd, J = 4.8, 7.2 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.95 (br s, 1H), 4.56 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 4.47 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.13 - 3.07 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 1.98 - 1.93 (m, 1H), 1.79 - 1.75 (m, 1H), 1.48 - 1.42 (m, 6H), 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LC-MS: t_R = 1.89 分 (方法 C), m/z = 421.1 [M+H]⁺. [] D²⁰ - 2.2 (c = 0.5, CHCl₃)

30

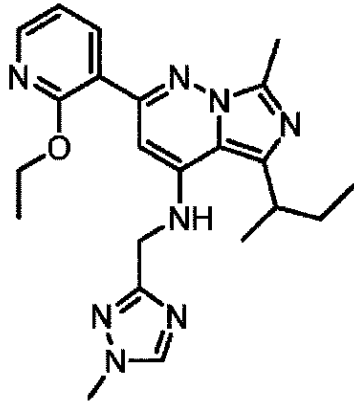
【0261】

実施例 50: (+) - 2 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 7 - メチル - N - [(1 - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル] - 5 - [1 - メチルプロピル] イミダゾ [1, 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン

40

50

【化 1 2 1】



10

実施例 26 に類似な方法で、(+)-5-(sec-ブチル)-2-(2-エトキシピリジン-3-イル)-N-(4-メトキシベンジル)-7-メチルイミダゾ[1,5-b]ピリダジン-4-アミン及び3-(クロロメチル)-1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾールから調製した。

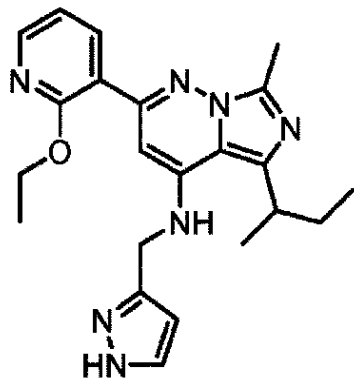
^1H NMR (CDCl₃ 400 MHz): 8.23 (dd, $J = 2.0, 5.2$ Hz, 1H), 8.08 - 8.05 (m, 2H), 7.01 (dd, $J = 4.8, 7.2$ Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.95 (brs, 1H), 4.56 (d, $J = 4.4$ Hz, 2H), 4.47 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.13 - 3.07 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 1.98 - 1.95 (m, 1H), 1.79 - 1.75 (m, 1H), 1.48 - 1.42 (m, 6H), 0.97 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). LC-MS: $t_R = 1.89$ 分 (方法 C), $m/z = 421.1$ [M+H]⁺. [] D₂₀ + 4.6 (c = 0.5, CHCl₃)

20

【0 2 6 2】

実施例 51: (+)-2-(2-エトキシ-3-ピリジル)-7-メチル-N-(1H-ピラゾール-3-イルメチル)-5-[1-メチルプロピル]イミダゾ[1,5-b]ピリダジン-4-アミン

【化 1 2 2】



30

40

実施例 1 に類似な方法で、(+)-5-(sec-ブチル)-2-(2-エトキシピリジン-3-イル)-N-(4-メトキシベンジル)-7-メチルイミダゾ[1,5-b]ピリダジン-4-アミン及び1H-ピラゾール-3-カルボアルデヒドから調製した。

^1H NMR (CDCl₃ 400 MHz): 8.23 (dd, $J = 2.0, 4.8$ Hz, 1H), 8.05 (dd, $J = 2.0, 7.6$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 4.8, 7.2$ Hz, 1H), 6.35 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.72 (brs, 1H), 4.56 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 4.47 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.04 - 2.99 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 1.95 - 1.93 (m, 1H), 1.7

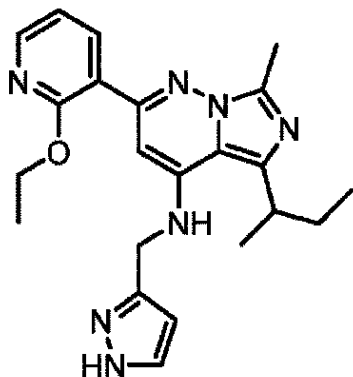
50

7 - 1 . 7 2 (m , 1 H) , 1 . 4 4 (d , J = 6 . 8 H z , 3 H) , 1 . 4 1 (t , J = 7 . 2 H z , 3 H) , 0 . 9 2 (t , J = 7 . 2 H z , 3 H) . L C - M S : t_R = 1 . 7 1 分 (方法 A) , m / z = 4 0 6 . 1 [M + H]⁺ . [] D²⁰ + 3 . 3 (c = 0 . 4 , M e O H)

【 0 2 6 3 】

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

【 化 1 2 3 】



10

20

実施例 1 に類似な方法で、(-) - 5 - (s e c - ブチル) - 2 - (2 - エトキシピリジン - 3 - イル) - N - (4 - メトキシベンジル) - 7 - メチルイミダゾ [1 , 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン及び 1 H - ピラゾール - 3 - カルボアルデヒドから調製した。

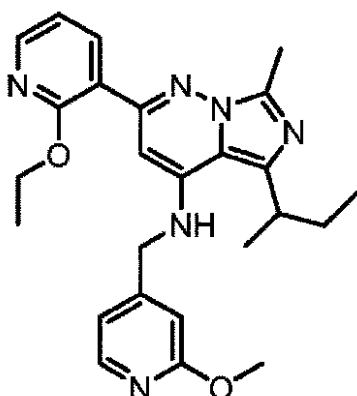
¹ H N M R (C D C l₃ 4 0 0 M H z) : 8 . 2 3 (d d , J = 2 . 0 , 4 . 8 H z , 1 H) , 8 . 0 5 (d d , J = 2 . 0 , 7 . 6 H z , 1 H) , 7 . 6 1 (d , J = 2 . 4 H z , 1 H) , 7 . 0 0 (d d , J = 4 . 8 , 7 . 2 H z , 1 H) , 6 . 3 5 (d , J = 2 . 4 H z , 1 H) , 6 . 1 4 (s , 1 H) , 5 . 7 2 (b r s , 1 H) , 4 . 5 6 (d , J = 4 . 8 H z , 2 H) , 4 . 4 7 (q , J = 7 . 2 H z , 2 H) , 3 . 0 4 - 2 . 9 7 (m , 1 H) , 2 . 7 1 (s , 3 H) , 1 . 9 5 - 1 . 9 3 (m , 1 H) , 1 . 7 7 - 1 . 7 2 (m , 1 H) , 1 . 4 4 (d , J = 6 . 8 H z , 3 H) , 1 . 4 1 (t , J = 7 . 2 H z , 3 H) , 0 . 9 2 (t , J = 7 . 2 H z , 3 H) . L C - M S : t_R = 1 . 7 1 分 (方法 A) , m / z = 4 0 6 . 1 [M + H]⁺ . [] D²⁰ - 3 . 4 (c = 0 . 4 , M e O H)

30

【 0 2 6 4 】

実施例 5 3 : (+) - 2 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - N - [(2 - メトキシ - 4 - ピリジル) メチル] - 7 - メチル - 5 - [1 - メチルプロピル] イミダゾ [1 , 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン

【 化 1 2 4 】



40

50

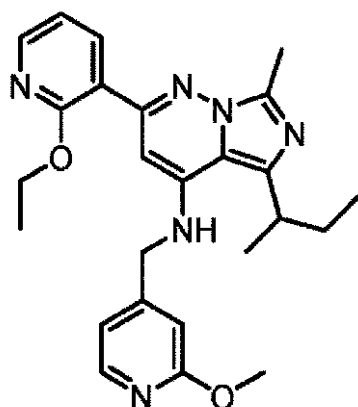
実施例 26 に類似な方法で、(+) - 5 - (sec - ブチル) - 2 - (2 - エトキシピリジン - 3 - イル) - N - (4 - メトキシベンジル) - 7 - メチルイミダゾ[1,5-b]ピリダジン - 4 - アミン及び 4 - (クロロメチル) - 2 - メトキシ - ピリジンから調製した。

^1H NMR (CDCl₃ 400 MHz) : 8.20 (dd, $J = 2.0, 5.2$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.02 (dd, $J = 2.0, 7.6$ Hz, 1H), 6.97 (dd, $J = 5.2, 7.6$ Hz, 1H), 6.87 (dd, $J = 1.6, 5.2$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 5.96 (s, 1H), 5.35 (brt, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.33 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.98 - 2.93 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 1.99 - 1.94 (m, 1H), 1.80 - 1.76 (m, 1H), 1.46 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.21 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.94 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). LC-MS: $t_R = 1.88$ 分 (方法 A), $m/z = 447.1$ [M+H]⁺. [] D₂O + 4.0 (c = 0.6, CHCl₃)

【0265】

実施例 54 : (-) - 2 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - N - [(2 - メトキシ - 4 - ピリジル)メチル] - 7 - メチル - 5 - [1 - メチルプロピル]イミダゾ[1,5-b]ピリダジン - 4 - アミン

【化125】



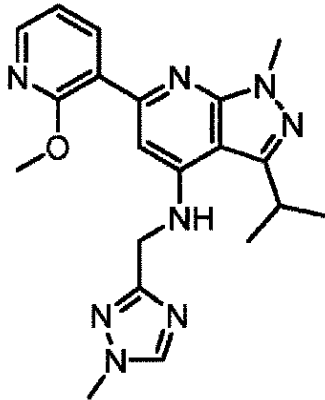
実施例 26 に類似な方法で、(-) - 5 - (sec - ブチル) - 2 - (2 - エトキシピリジン - 3 - イル) - N - (4 - メトキシベンジル) - 7 - メチルイミダゾ[1,5-b]ピリダジン - 4 - アミン及び 4 - (クロロメチル) - 2 - メトキシ - ピリジンから調製した。

^1H NMR (CDCl₃ 400 MHz) : 8.20 (dd, $J = 2.0, 5.2$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.02 (dd, $J = 2.0, 7.6$ Hz, 1H), 6.97 (dd, $J = 5.2, 7.6$ Hz, 1H), 6.87 (dd, $J = 1.6, 5.2$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 5.96 (s, 1H), 5.35 (brt, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.33 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.00 - 2.91 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.01 - 1.94 (m, 1H), 1.80 - 1.78 (m, 1H), 1.46 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.21 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.94 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). LC-MS: $t_R = 1.88$ 分 (方法 A), $m/z = 447.1$ [M+H]⁺. [] D₂O - 4.3 (c = 0.6, CHCl₃)

【0266】

実施例 55 : 3 - イソプロピル - 6 - (2 - メトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - 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[3,4-

b] ピリジン - 4 - アミン
【化 1 2 6】

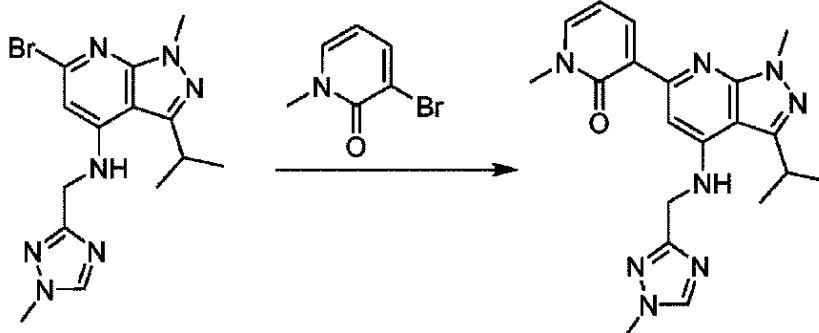


実施例 19 に類似な方法で、4, 6 - ジブromo - 3 - イソプロピル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン、(1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) メタンアミン、及び (2 - メトキシピリジン - 3 - イル) ボロン酸から調製した。
¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz) : 8 . 23 - 8 . 21 (m , 2 H) , 8 . 05 (s , 1 H) , 7 . 06 - 7 . 03 (m , 1 H) , 6 . 87 (s , 1 H) , 5 . 83 (br s , 1 H) , 4 . 63 (d , J = 4 . 8 Hz , 2 H) , 4 . 04 (s , 3 H) , 4 . 04 (s , 3 H) , 3 . 95 (s , 3 H) , 3 . 46 - 3 . 39 (m , 1 H) . 1 . 50 (d , J = 6 . 8 Hz , 6 H) . LC - MS : t_R = 1 . 82 分 (方法 B) , m / z = 393 . 1 [M + H]⁺ .

【 0 2 6 7】

実施例 56 : 3 - (3 - イソプロピル - 1 - メチル - 4 - ((1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル) アミノ) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 6 - イル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オン

【化 1 2 7】



6 - ブロモ - 3 - イソプロピル - 1 - 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 [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - アミン (実施例 19 における 6 - クロロ - 3 - イソプロピル - 1 - メチル - N - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - アミンに類似な方法で、4, 6 - ジブromo - 3 - イソプロピル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン及び (1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) メタンアミンから調製) (50 mg、0 . 14 mmol)、4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 2 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1, 3, - 2 - ジオキサボロラン (70 mg、0 . 28 mmol)、3 - ブロモ - 1 - メチル - ピリジン - 2 - オン (52 mg、0 . 28 mmol)、Cs₂CO₃ (112 mg、0 . 34 mmol)、及び Pd (dppf) Cl₂ (25 mg、0 . 034 mmol) を、マイクロ波チューブ中で、ジオキサン (1 mL) 及び H₂O (0 . 25 mL) に吸収さ

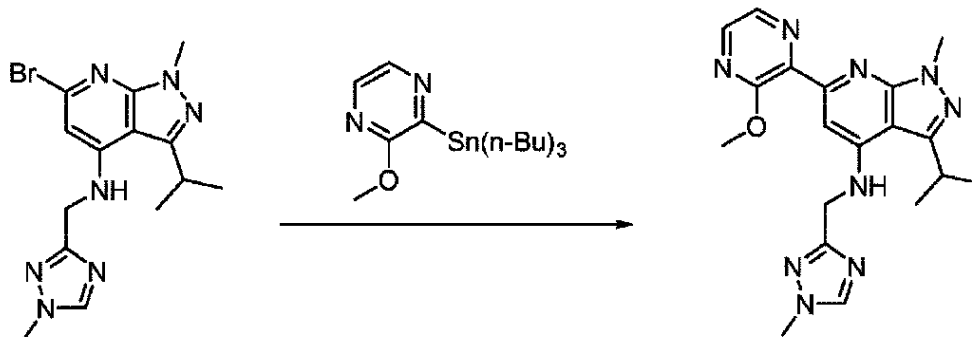
せた。密封したチューブを100℃で1時間マイクロ波下で加熱した。反応混合物を、酢酸エチル(20mL)とH₂O(20mL)の間で分配させた。有機相を分離し、H₂O(10mL×2)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮すると、残渣を与えた。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(SiO₂、ジクロロメタン：メタノール=1/0~10/1)により精製し、凍結乾燥させると、3-[3-イソプロピル-1-メチル-4-[(1-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチルアミノ]ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル]-1-メチル-ピリジン-2-オンを与えた。

¹H NMR(CDCl₃ 400MHz): 8.45(dd, J=2.0, 6.8 Hz, 1H), 8.03(s, 1H), 7.59(s, 1H), 7.41(dd, J=2.0, 6.8 Hz, 1H), 6.36(d, J=6.8, 6.8 Hz, 1H), 5.80(br s, 1H), 4.68(d, J=4.8 Hz, 2H), 4.03(s, 3H), 3.93(s, 3H), 3.67(s, 3H), 3.44-3.36(m, 1H), 1.48(d, J=6.8 Hz, 6H). LC-MS: t_R=1.57分(方法B), m/z=393.1[M+H]⁺.

【0268】

実施例57: 3-イソプロピル-6-(3-メトキシピラジン-2-イル)-1-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[3,4-b]ピリジン-4-アミン

【化128】



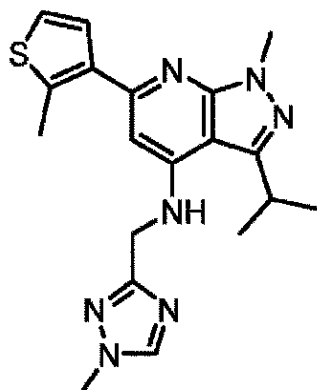
6-ブロモ-3-イソプロピル-1-メチル-N-((1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン(100mg、0.27mmol)のジオキサン(2mL)溶液に、2-メトキシ-3-(トリブチルスタニル)ピラジン(164mg、0.41mmol)、CsF(83mg、0.55mmol)、Pd-PEPPSIプレ触媒(ジクロロ[1,3-ビス(2,6-ジ-3-ペンチルフェニル)イミダゾール-2-イリデン](3-クロロピリジル)パラジウム(II))(11mg、0.01mmol)、及び4-モレキュラーシーブ(50mg)を加えた。混合物をN₂により脱気し、100℃で16時間加熱した。混合物をろ過し、フィルターケーキを、ジクロロメタン中10%MeOH(20mL)で洗浄した。ろ液を濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(SiO₂、0~10%MeOH/ジクロロメタン)により精製すると、粗生成物を与えた。粗生成物を分取HPLCにより精製すると、3-イソプロピル-6-(3-メトキシピラジン-2-イル)-1-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[3,4-b]ピリジン-4-アミンを与えた。

¹H NMR(CDCl₃ 400MHz): 8.32(d, J=2.4 Hz, 1H), 8.17(d, J=2.8 Hz, 1H), 8.04(s, 1H), 6.78(s, 1H), 5.92-5.90(m, 1H), 4.62(d, J=4.8 Hz, 2H), 4.07(s, 3H), 4.04(s, 3H), 3.94(s, 3H), 3.46-3.40(m, 1H), 1.50(d, J=6.8 Hz, 6H). LC-MS: t_R=1.59分(方法B), m/z=394.1[M+H]⁺.

【 0 2 6 9 】

実施例 58：3 - イソプロピル - 1 - メチル - 6 - (2 - メチル - 3 - チエニル) - N -
[(1 - メチル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル] ピラゾロ [3 , 4 - b]

【 化 1 2 9 】



10

実施例 19 に類似な方法で、4 , 6 - ジブロモ - 3 - イソプロピル - 1 - メチル - 1 H -
ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン、(1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3
- イル) メタンアミン、及び 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 2 - (2 - メチルチオフェ

20

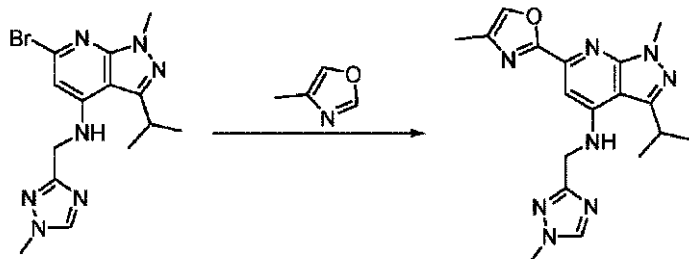
^1H NMR (CDCl_3 400 MHz) : 8 . 0 4 (s , 1 H) , 7 . 3 5 (d ,
 $J = 5 . 2 \text{ Hz}$, 1 H) , 7 . 1 1 (d , $J = 5 . 2 \text{ Hz}$, 1 H) , 6 . 4 2 (s , 1 H) ,
5 . 7 8 (b r s , 1 H) , 4 . 6 1 (d , $J = 5 . 2 \text{ Hz}$, 2 H) , 4 . 0 3 (s ,
3 H) , 3 . 9 4 (s , 3 H) , 3 . 4 4 - 3 . 3 7 (m , 1 H) , 2 . 7 4 (s , 3
H) , 1 . 5 0 (d , $J = 6 . 8 \text{ Hz}$, 6 H) . LC - MS : $t_R = 2 . 1 4$ 分 (方法 B) ,
 $m/z = 382$ [$M + H$] $^+$.

【 0 2 7 0 】

実施例 59：3 - イソプロピル - 1 - メチル - N - ((1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 -
トリアゾール - 3 - イル) メチル) - 6 - (4 - メチルオキサゾール - 2 - イル) - 1 H
- ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - アミン

30

【 化 1 3 0 】



40

DMA (4 mL) 中の 6 - ブロモ - 3 - イソプロピル - 1 - メチル - N - ((1 - メチル
- 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b]
ピリジン - 4 - アミン (0 . 1 g 、 0 . 2 7 mmol) と、4 - メチルオキサゾール (46 mg 、
0 . 5 5 mmol) と、XPHOS - Pd - G3 ((2 - ジシクロヘキシルホ
スフィノ - 2 ' , 4 ' , 6 ' - トリイソプロピル - 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) メタンサルホナート) (12 mg 、 0 .
0 1 3 mmol) と、 $t\text{-BuOK}$ (92 mg 、 0 . 8 2 mmol) の混合物を、100
で 12 時間、 N_2 下で攪拌した。混合物を真空下で濃縮し、残渣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 / 0 、 0 / 1) により精製すると、3 - イソ

50

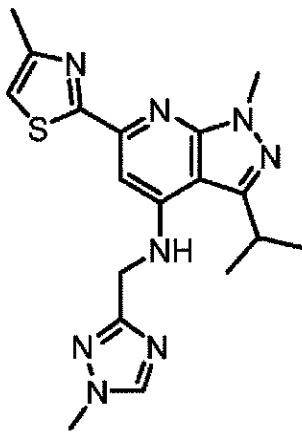
プロピル - 1 - メチル - N - ((1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル) - 6 - (4 - メチルオキサゾール - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - アミンを与えた。

^1H NMR (CDCl_3 ; 400 MHz) : 8 . 05 (s , 1 H) , 7 . 54 (d , $J = 0 . 8 \text{ Hz}$, 1 H) , 7 . 08 (s , 1 H) , 5 . 95 (br s , 1 H) , 4 . 68 (d , $J = 4 . 8 \text{ Hz}$, 2 H) , 4 . 09 (s , 3 H) , 3 . 95 (s , 3 H) , 3 . 44 - 3 . 37 (m , 1 H) , 2 . 31 (d , $J = 0 . 8 \text{ Hz}$, 3 H) , 1 . 49 (d , $J = 6 . 8 \text{ Hz}$, 6 H) . LC - MS : $t_R = 1 . 73$ 分 (方法 B) , $m/z = 367 . 1$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

【 0271 】

実施例 60 : 3 - イソプロピル - 1 - メチル - 6 - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) - N - [(1 - メチル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル] ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - アミン

【 化 131 】



実施例 56 に類似な方法で、4 , 6 - ジブromo - 3 - イソプロピル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン、(1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) メタンアミン、及び 2 - ブromo - 4 - メチルチアゾールから調製した。

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz) : 8 . 05 (s , 1 H) , 7 . 17 (s , 1 H) , 6 . 99 (d , $J = 0 . 8 \text{ Hz}$, 1 H) , 5 . 90 (br t , $J = 4 \text{ Hz}$, 1 H) , 4 . 71 (d , $J = 4 . 4 \text{ Hz}$, 2 H) , 4 . 05 (s , 3 H) , 3 . 95 (s , 3 H) , 3 . 42 - 3 . 39 (m , 1 H) , 2 . 56 (d , $J = 0 . 8 \text{ Hz}$, 3 H) , 1 . 49 (d , $J = 7 . 2 \text{ Hz}$, 6 H) . LC - MS : $t_R = 2 . 34$ 分 (方法 C) , $m/z = 383$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

【 0272 】

実施例 61 : 3 - イソプロピル - 1 - メチル - N - ((1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル) - 6 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - アミン

10

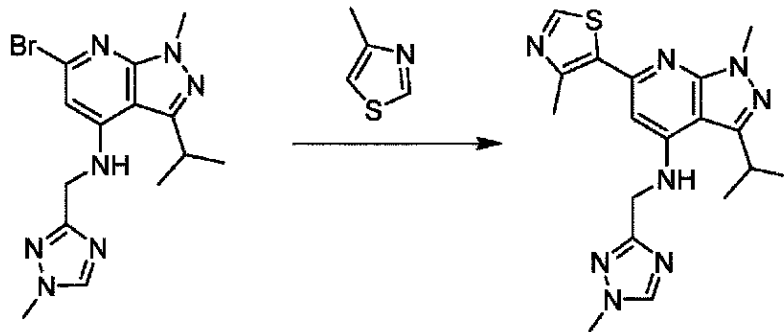
20

30

40

50

【化 1 3 2】



10

トルエン (3 mL) 中の 6 - ブロモ - 3 - イソプロピル - 1 - メチル - N - ((1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - アミン (50 mg、0 . 14 mmol) と、4 - メチルチアゾール (41 mg、0 . 41 mmol) と、ジシクロヘキシル - [2 - (2 , 6 - ジイソプロポキシフェニル) フェニル] ホスファン (6 . 4 mg、0 . 014 mmol) と、2 , 2 - ジメチルプロパン酸 (5 . 6 mg、0 . 055 mmol) と、 K_2CO_3 (57 mg、0 . 41 mmol) と、 $Pd(OAc)_2$ (1 . 5 mg、0 . 007 mmol) の混合物を N_2 により脱気し、110 で 12 時間撹拌した。溶液を真空下で濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (SiO_2 、0 ~ 10 % MeOH / ジクロロメタン) により精製した。次いで、残渣を分取 HPLC によりさらに精製すると、3 - イソプロピル - 1 - メチル - N - ((1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル) - 6 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - アミンを与えた。

20

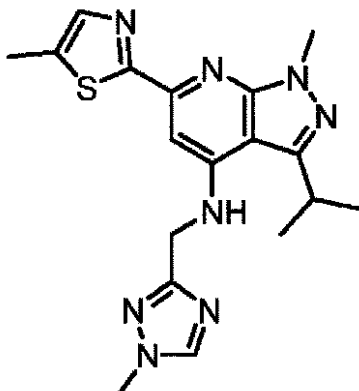
1H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz) : 8 . 71 (s , 1 H) , 8 . 04 (s , 1 H) , 6 . 51 (s , 1 H) , 5 . 87 - 5 . 84 (br t , $J = 5 . 2$ Hz , 1 H) , 4 . 63 (d , $J = 4 . 8$ Hz , 2 H) , 4 . 02 (s , 3 H) , 3 . 94 (s , 3 H) , 3 . 43 - 3 . 36 (m , 1 H) , 2 . 79 (s , 3 H) , 1 . 49 (d , $J = 6 . 8$ Hz , 6 H) . LC - MS : $t_R = 1 . 88$ 分 (方法 C) , $m/z = 383$ [$M + H$] + .

30

【 0 2 7 3 】

実施例 62 : 3 - イソプロピル - 1 - メチル - 6 - (5 - メチルチアゾール - 2 - イル) - N - [(1 - メチル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル] ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - アミン

【化 1 3 3】



40

実施例 57 に類似な方法で、4 , 6 - ジブロモ - 3 - イソプロピル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン、(1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) メタンアミン、及び 5 - メチル - 2 - (トリブチルスタンニル) チアゾールから

50

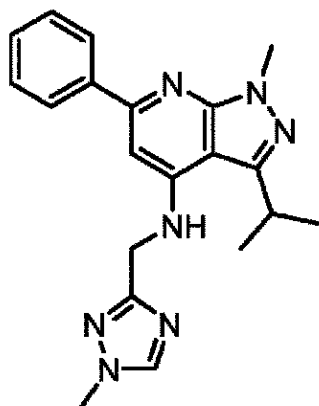
調製した。

^1H NMR (CDCl₃ 400 MHz) : 8.04 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.88 - 5.87 (m, 1H), 4.68 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.43 - 3.36 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.48 (d, J = 6.8 Hz, 6H). LC-MS: t_R = 2.35 分 (方法 C), m/z = 383 [M + H]⁺.

【0274】

実施例 63 : 3 - イソプロピル - 1 - メチル - N - [(1 - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル] - 6 - フェニル - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - アミン

【化 134】



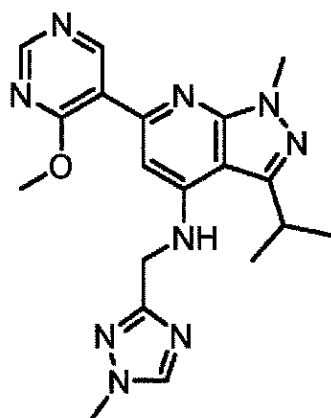
実施例 19 に類似な方法で、4, 6 - ジブromo - 3 - イソプロピル - 1 - メチル - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン、(1 - メチル - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) メタンアミン、及びフェニルボロン酸から調製した。

^1H NMR (CDCl₃ 400 MHz) : 8.08 - 8.04 (m, 3H), 7.51 - 7.40 (m, 3H), 6.69 (s, 1H), 5.82 - 5.79 (m, 1H), 4.66 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.45 - 3.38 (m, 1H), 1.50 (d, J = 6.8 Hz, 6H). LC-MS: t_R = 1.77 分 (方法 C), m/z = 362.1 [M + H]⁺.

【0275】

実施例 64 : 3 - イソプロピル - 6 - (4 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 1 - 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 [3, 4 - b] ピリジン - 4 - アミン

【化 135】



実施例 56 に類似な方法で、4, 6 - ジブromo - 3 - イソプロピル - 1 - メチル - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン、(1 - メチル - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3

-イル)メタンアミン、及び5-ブromo-4-メトキシピリミジンから調製した。

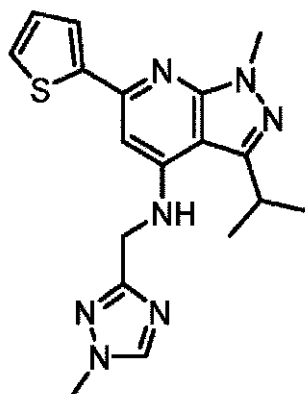
^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): 9.08 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.88 - 5.87 (m, 1H), 4.62 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 4.11 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.45 - 3.38 (m, 1H), 1.50 (d, $J = 7.2$ Hz, 6H). LC-MS: $t_R = 1.65$ 分 (方法B), $m/z = 394$ [$M + H$] $^+$.

【0276】

実施例65: 3-イソプロピル-1-メチル-N-[(1-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル]-6-(2-チエニル)ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン

10

【化136】



20

実施例57に類似な方法で、4,6-ジブromo-3-イソプロピル-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン、(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メタンアミン、及びトリブチル(チオフェン-2-イル)スタンナンから調製した。

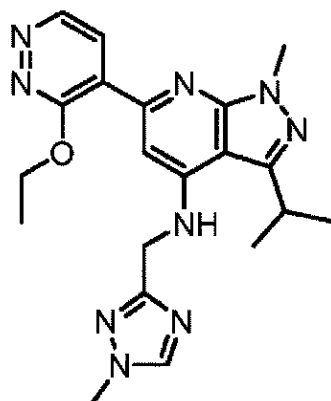
^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): 8.04 (s, 1H), 7.67 - 7.66 (m, 1H), 7.39 - 7.37 (m, 1H), 7.13 - 7.11 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.79 - 5.77 (m, 1H), 4.64 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.41 - 3.35 (m, 1H), 1.48 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H). LC-MS: $t_R = 2.05$ 分 (方法C), $m/z = 368$ [$M + H$] $^+$.

30

【0277】

実施例66: 6-(3-エトキシピリダジン-4-イル)-3-イソプロピル-1-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[3,4-b]ピリジン-4-アミン

【化137】



40

50

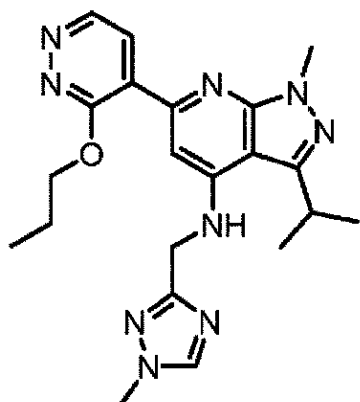
実施例 57 に類似な方法で、4,6-ジブロモ-3-イソプロピル-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン、(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メタンアミン、及び3-エトキシ-4-(トリブチルスタンニル)ピリダジンから調製した。

^1H NMR (CDCl₃ 400 MHz): 8.96 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.92 - 5.90 (m, 1H), 4.75 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 4.63 (d, $J = 4.4$ Hz, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.44 - 3.40 (m, 1H), 1.55 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.50 (d, $J = 7.2$ Hz, 6H) LC-MS: $t_R = 1.74$ 分 (方法 B), $m/z = 408.1$ [M+H]⁺.

【0278】

実施例 67: 3-イソプロピル-1-メチル-N-[(1-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル]-6-(3-プロポキシピリダジン-4-イル)ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン

【化138】



実施例 57 に類似な方法で、4,6-ジブロモ-3-イソプロピル-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン、(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メタンアミン、及び3-エトキシ-4-(トリブチルスタンニル)ピリダジンから調製した。

^1H NMR (CDCl₃ 400 MHz): 8.96 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.91 (br t, $J = 4.4$ Hz, 1H), 4.65 - 4.61 (m, 4H), 4.04 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.45 - 3.38 (m, 1H), 1.99 - 1.90 (m, 2H), 1.49 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 1.10 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H) LC-MS: $t_R = 1.88$ 分 (方法 E), $m/z = 422.1$ [M+H]⁺.

【0279】

実施例 68: 6-(3-エトキシ-4-ピリジル)-3-イソプロピル-1-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[3,4-b]ピリジン-4-アミン

10

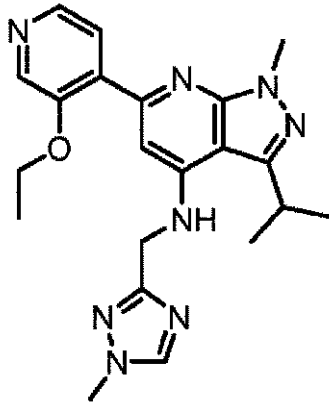
20

30

40

50

【化 1 3 9】



10

実施例 19 に類似な方法で、4, 6 - ジブプロモ - 3 - イソプロピル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン、(1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) メタンアミン、及び 3 - エトキシ - 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) ピリジンから調製した。

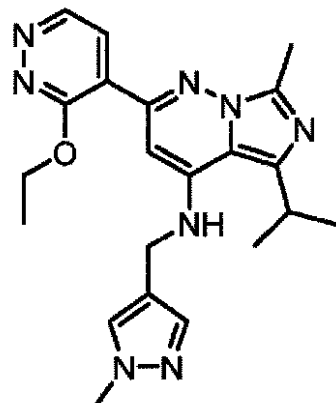
^1H NMR (CDCl_3 400 MHz) : 8 . 42 - 8 . 35 (m , 2 H) , 8 . 05 (s , 1 H) , 7 . 91 (d , $J = 4 . 0 \text{ Hz}$, 1 H) , 6 . 97 (s , 1 H) , 5 . 87 (br t , $J = 4 . 8 \text{ Hz}$, 1 H) , 4 . 61 (d , $J = 4 . 8 \text{ Hz}$, 2 H) , 4 . 24 (q , $J = 6 . 8 \text{ Hz}$, 2 H) , 4 . 06 (s , 3 H) , 3 . 95 (s , 3 H) , 3 . 45 - 3 . 39 (m , 1 H) , 1 . 52 - 1 . 46 (m , 9 H) LC - MS : $t_R = 1 . 64$ 分 (方法 E) , $m/z = 407 . 1$ [$M + H$] $^+$.

20

【 0 2 8 0】

実施例 69 : 2 - (3 - エトキシピリダジン - 4 - イル) - 5 - イソプロピル - 7 - メチル - N - [(1 - メチルピラゾール - 4 - イル) メチル] イミダゾ [1 , 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン

【化 1 4 0】



30

実施例 57 に類似な方法で、2, 4 - ジクロロ - 5 - イソプロピル - 7 - メチルイミダゾ [1 , 5 - b] ピリダジン、(1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メタンアミン、及び 3 - エトキシ - 4 - (トリブチルスタンニル) ピリダジンから調製した。

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz) : 8 . 97 (d , $J = 4 . 8 \text{ Hz}$, 1 H) , 7 . 87 (d , $J = 4 . 8 \text{ Hz}$, 1 H) , 7 . 55 (s , 1 H) , 7 . 43 (s , 1 H) , 6 . 18 (s , 1 H) , 5 . 14 (t , $J = 4 . 8 \text{ Hz}$, 1 H) , 4 . 73 (q , $J = 6 . 8 \text{ Hz}$, 2 H) , 4 . 40 (d , $J = 4 . 8 \text{ Hz}$, 2 H) , 3 . 94 (s , 3 H) , 3 . 21 - 3 . 14 (m , 1 H) , 2 . 71 (s , 3 H) , 1 . 47 (t , $J = 6 . 8 \text{ Hz}$, 3 H) , 1 . 44 (d , $J = 6 . 4 \text{ Hz}$, 6 H) LC - MS : $t_R = 1 . 64$ 分 (方法 E) , $m/z = 407 . 1$ [$M + H$] $^+$.

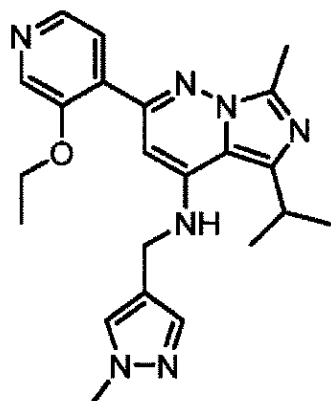
40

50

【 0 2 8 1 】

実施例 70 : 2 - (3 - エトキシ - 4 - ピリジル) - 5 - イソプロピル - 7 - メチル - N - [(1 - メチルピラゾール - 4 - イル) メチル] イミダゾ [1 , 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン

【 化 1 4 1 】



10

実施例 19 に類似な方法で、2, 4 - ジクロロ - 5 - イソプロピル - 7 - メチルイミダゾ [1 , 5 - b] ピリダジン、(1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メタンアミン、及び 3 - エトキシ - 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) ピリジンから調製した。

20

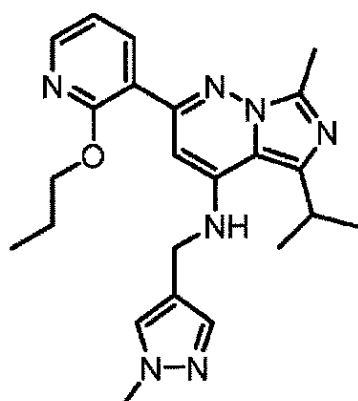
^1H NMR (CDCl_3 400 MHz) : 8.41 (s , 1 H) , 8.36 (d , $J = 4.8$ Hz , 1 H) , 7.64 (d , $J = 4.8$ Hz , 1 H) , 7.54 (s , 1 H) , 7.42 (s , 1 H) , 6.07 (s , 1 H) , 5.07 (br s , 1 H) , 4.37 (d , $J = 5.2$ Hz , 2 H) , 4.21 (q , $J = 6.8$ Hz , 2 H) , 3.93 (s , 3 H) , 3.21 - 3.14 (m , 1 H) , 2.71 (s , 3 H) , 1.42 (d , $J = 6.8$ Hz , 6 H) , 1.41 (t , $J = 6.8$ Hz , 3 H) LC - MS : $t_R = 1.49$ 分 (方法 E) , $m/z = 406.1$ [$M + H$] $^+$.

【 0 2 8 2 】

実施例 71 : 5 - イソプロピル - 7 - メチル - N - [(1 - メチルピラゾール - 4 - イル) メチル] - 2 - (2 - プロポキシ - 3 - ピリジル) イミダゾ [1 , 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン

30

【 化 1 4 2 】



40

実施例 19 に類似な方法で、2, 4 - ジクロロ - 5 - イソプロピル - 7 - メチルイミダゾ [1 , 5 - b] ピリダジン、(1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メタンアミン、及び 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) ピリジンから調製した。

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz) : 8.23 (dd , $J = 2.0$, 5.2 Hz

50

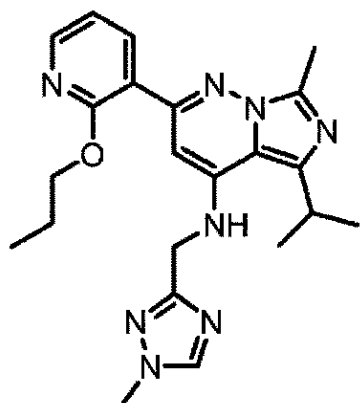
z , 1 H), 8.05 (dd, $J = 2.0, 7.2$ Hz, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 7.28 (dd, $J = 4.8, 7.2$ Hz, 1 H), 6.12 (s, 1 H), 4.99 (brs, 1 H), 4.37 (d, $J = 6.4$ Hz, 2 H), 4.36 (t, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 3.20 - 3.14 (m, 1 H), 2.70 (s, 3 H), 1.84 - 1.75 (m, 2 H), 1.42 (d, $J = 6.8$ Hz, 6 H), 1.04 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H) LC-MS: $t_R = 1.83$ 分 (方法 F), $m/z = 420.1$ [M+H]⁺.

【0283】

実施例 72: 5 - イソプロピル - 7 - メチル - N - [(1 - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル)メチル] - 2 - (2 - プロボキシ - 3 - ピリジル)イミダゾ[1, 5 - b]ピリダジン - 4 - アミン

10

【化143】



20

実施例 19 に類似な方法で、2, 4 - ジクロロ - 5 - イソプロピル - 7 - メチルイミダゾ[1, 5 - b]ピリダジン、(1 - メチル - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル)メタンアミン、及び 2 - プロボキシ - 3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)ピリジンから調製した。

¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): 8.24 (dd, $J = 2.0, 4.8$ Hz, 1 H), 8.06 - 8.03 (m, 2 H), 7.02 (dd, $J = 4.8, 8.0$ Hz, 1 H), 6.11 (s, 1 H), 5.94 (brs, 1 H), 4.56 (d, $J = 4.8$ Hz, 2 H), 4.39 (q, $J = 6.8$ Hz, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 3.45 - 3.38 (m, 1 H), 2.72 (s, 3 H), 1.88 - 1.79 (m, 2 H), 1.50 (d, $J = 6.8$ Hz, 6 H), 1.07 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H) LC-MS: $t_R = 1.71$ 分 (方法 E), $m/z = 421.2$ [M+H]⁺.

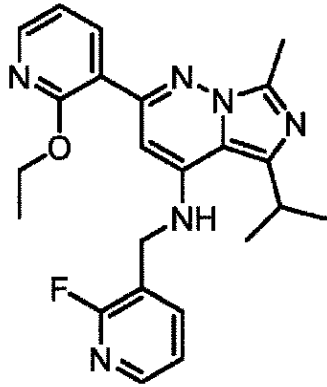
30

【0284】

実施例 73: 2 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - N - [(2 - フルオロ - 3 - ピリジル)メチル] - 5 - イソプロピル - 7 - メチル - イミダゾ[1, 5 - b]ピリダジン - 4 - アミン

40

【化 1 4 4】



10

実施例 1 に類似な方法で、2 - (2 - エトキシピリジン - 3 - イル) - 5 - イソプロピル - 7 - メチルイミダゾ [1 , 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン、及び 2 - フルオロニコチンアルデヒドから調製した。

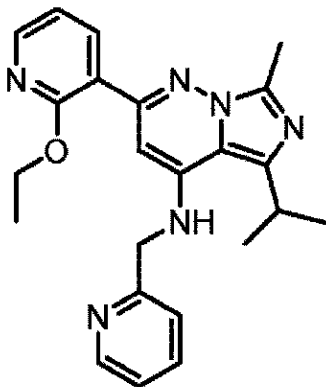
^1H NMR (CDCl_3 400 MHz) : 8 . 21 - 8 . 17 (m , 2 H) , 8 . 01 - 7 . 99 (m , 1 H) , 7 . 99 - 7 . 78 (m , 1 H) , 7 . 21 - 7 . 19 (m , 1 H) , 6 . 99 - 6 . 95 (m , 1 H) , 6 . 10 (s , 1 H) , 5 . 46 (br . s , 1 H) , 4 . 63 (d , $J = 6 . 0 \text{ Hz}$, 2 H) , 4 . 34 (q , $J = 6 . 8 \text{ Hz}$, 2 H) , 3 . 36 - 3 . 30 (m , 1 H) , 2 . 74 (s , 3 H) , 1 . 48 (d , $J = 6 . 8 \text{ Hz}$, 6 H) , 1 . 21 (t , $J = 6 . 8 \text{ Hz}$, 3 H) . LC - MS : $t_R = 1 . 88$ 分 (方法 F) , $m/z = 421$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

20

【 0 2 8 5】

実施例 74 : 2 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 5 - イソプロピル - 7 - メチル - N - (2 - ピリジルメチル) イミダゾ [1 , 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン

【化 1 4 5】



30

実施例 1 に類似な方法で、2 - (2 - エトキシピリジン - 3 - イル) - 5 - イソプロピル - 7 - メチルイミダゾ [1 , 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン及びニコチンアルデヒドから調製した。

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz) : 8 . 65 (d , $J = 4 . 8 \text{ Hz}$, 1 H) , 8 . 27 - 8 . 25 (m , 1 H) , 8 . 06 - 8 . 04 (m , 1 H) , 7 . 77 - 7 . 76 (m , 1 H) , 7 . 36 - 7 . 34 (m , 2 H) , 7 . 17 (br . s , 1 H) , 7 . 04 - 7 . 01 (m , 1 H) , 6 . 23 (s , 1 H) , 4 . 61 (d , $J = 4 . 0 \text{ Hz}$, 2 H) , 4 . 48 (q , $J = 7 . 2 \text{ Hz}$, 2 H) , 3 . 68 - 3 . 61 (m , 1 H) , 2 . 84 (s , 3 H) , 1 . 58 (d , $J = 6 . 8 \text{ Hz}$, 6 H) , 1 . 41 (t , $J = 7 . 2 \text{ Hz}$, 3 H) . LC - MS : $t_R = 2 . 29$ 分 (方法 D) , $m/z = 403$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

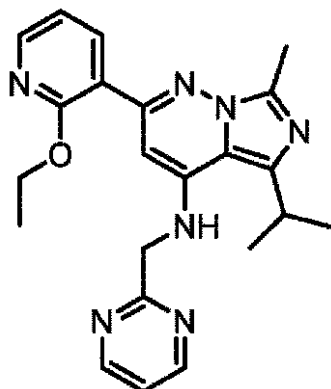
40

50

【 0 2 8 6 】

実施例 75：2 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 5 - イソプロピル - 7 - メチル - N - (ピリミジン - 2 - イルメチル) イミダゾ [1 , 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン

【 化 1 4 6 】



10

実施例 19 に類似な方法で、2, 4 - ジクロロ - 5 - イソプロピル - 7 - メチルイミダゾ [1 , 5 - b] ピリダジン、ピリミジン - 5 - イルメタンアミン塩酸塩、及び (2 - エトキシピリジン - 3 - イル) ボロン酸から調製した。

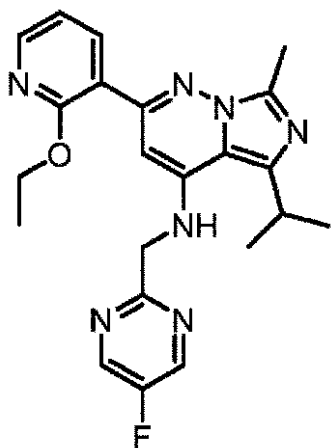
^1H NMR (CDCl₃ 400 MHz) : 8.83 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 8.24 (dd, $J = 2.0, 5.2$ Hz, 1H), 8.07 (dd, $J = 2.0, 7.2$ Hz, 1H), 7.34 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J = 5.2, 7.2$ Hz, 1H), 6.84 (brs, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.73 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 4.52 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.62 - 3.55 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 1.54 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 1.46 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). LC-MS: $t_R = 1.98$ 分 (方法 E), $m/z = 404.1$ [M + H]⁺.

20

【 0 2 8 7 】

実施例 76：2 - (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] - 5 - イソプロピル - 7 - メチル - イミダゾ [1 , 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン

【 化 1 4 7 】



40

実施例 19 に類似な方法で、2, 4 - ジクロロ - 5 - イソプロピル - 7 - メチルイミダゾ [1 , 5 - b] ピリダジン、(2 - フルオロピリミジン - 5 - イル) メタンアミン塩酸塩、及び (2 - エトキシピリジン - 3 - イル) ボロン酸から調製した。

^1H NMR (CDCl₃ 400 MHz) : 8.70 (s, 2H), 8.24 (dd, $J = 2.0, 5.2$ Hz, 1H), 8.07 (dd, $J = 2.0, 7.6$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J = 5.2, 7.6$ Hz, 1H), 6.62 (brs, 1H), 6.

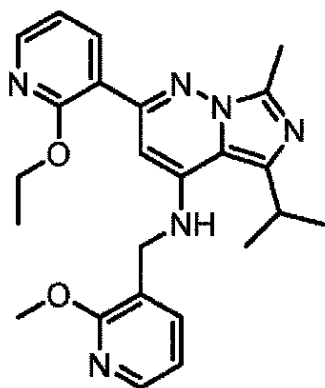
50

1.1 (s, 1H), 4.73 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 4.51 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.57 - 3.50 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 1.53 (d, J = 7.2 Hz, 6H), 1.45 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LC-MS: t_R = 2.12 分 (方法 E), m/z = 422 [M + H]⁺.

【0288】

実施例 77: 2 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 5 - イソプロピル - N - [(2 - メトキシ - 3 - ピリジル)メチル] - 7 - メチル - イミダゾ[1, 5 - b]ピリダジン - 4 - アミン

【化 148】



10

20

実施例 19 に類似な方法で、2, 4 - ジクロロ - 5 - イソプロピル - 7 - メチルイミダゾ[1, 5 - b]ピリダジン、(2 - メトキシピリジン - 3 - イル)メタンアミン、及び(2 - エトキシピリジン - 3 - イル)ボロン酸から調製した。

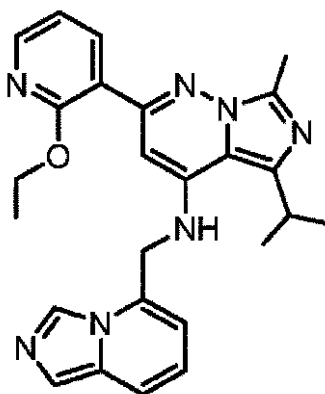
¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): 8.21 (dd, J = 2.0, 2.0 Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 1.6, 1.6 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 2.0, 2.0 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 1.6, 1.6 Hz, 1H), 7.00 - 6.97 (m, 1H), 6.91 - 6.89 (m, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.55 (br. s, 1H), 4.50 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.39 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.34 - 3.27 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 1.47 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LC-MS: t_R = 1.96 分 (方法 F), m/z = 433.1 [M + H]⁺.

30

【0289】

実施例 78: 2 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - N - (イミダゾ[1, 5 - a]ピリジン - 5 - イルメチル) - 5 - イソプロピル - 7 - メチル - イミダゾ[1, 5 - b]ピリダジン - 4 - アミン

【化 149】



40

実施例 19 に類似な方法で、2, 4 - ジクロロ - 5 - イソプロピル - 7 - メチルイミダゾ

50

[1 , 5 - b] ピリダジン、イミダゾ[1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イルメタンアミン、及び (2 - エトキシピリジン - 3 - イル) ボロン酸から調製した。

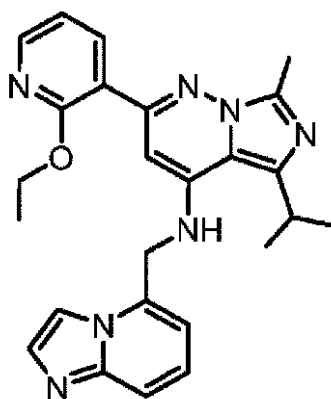
^1H NMR (CDCl_3 400 MHz) : 8 . 19 (d , $J = 2 . 0 \text{ Hz}$, $J = 2 . 0 \text{ Hz}$ 1H) , 8 . 15 (s , 1H) , 8 . 06 (dd , $J = 1 . 6 \text{ Hz}$, $J = 2 . 0 \text{ Hz}$, 1H) , 7 . 61 (s , 1H) , 7 . 52 (d , $J = 9 . 2 \text{ Hz}$, 1H) , 6 . 99 - 6 . 96 (m , 1H) , 6 . 80 - 6 . 78 (m , 1H) , 6 . 70 (d , $J = 6 . 4 \text{ Hz}$, 1H) , 6 . 13 (s , 1H) , 5 . 38 (br . s , 1H) , 4 . 79 (d , $J = 5 . 6 \text{ Hz}$, 2H) , 4 . 28 (q , $J = 7 . 2 \text{ Hz}$, 2H) , 3 . 29 - 3 . 26 (m , 1H) , 2 . 76 (s , 3H) , 1 . 47 (d , $J = 6 . 8 \text{ Hz}$, 6H) , 1 . 08 (t , $J = 6 . 8 \text{ Hz}$, 3H) . LC - MS : $t_R = 1 . 35$ 分 (方法 F) , $m/z = 442 . 1$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

10

【 0290 】

実施例 79 : 2 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - N - (イミダゾ[1 , 2 - a] ピリジン - 5 - イルメチル) - 5 - イソプロピル - 7 - メチル - イミダゾ[1 , 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン

【 化 150 】



20

実施例 19 に類似な方法で、2 , 4 - ジクロロ - 5 - イソプロピル - 7 - メチルイミダゾ[1 , 5 - b] ピリダジン、イミダゾ[1 , 2 - a] ピリジン - 5 - イルメタンアミン、及び (2 - エトキシピリジン - 3 - イル) ボロン酸から調製した。

30

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz) : 8 . 19 (dd , $J = 4 . 8$, $1 . 6 \text{ Hz}$, 1H) , 8 . 06 (dd , $J = 7 . 6$, $2 . 0 \text{ Hz}$, 1H) , 7 . 80 (s , 1H) , 7 . 71 (d , $J = 9 . 2 \text{ Hz}$, 1H) , 7 . 61 (s , 1H) , 7 . 29 - 7 . 25 (m , 1H) , 6 . 98 (dd , $J = 7 . 6$, $4 . 8 \text{ Hz}$, 1H) , 6 . 94 (d , $J = 6 . 8 \text{ Hz}$, 1H) , 6 . 14 (s , 1H) , 5 . 41 (br . s , 1H) , 4 . 80 (d , $J = 5 . 6 \text{ Hz}$, 2H) , 4 . 27 (q , $J = 7 . 2 \text{ Hz}$, 2H) , 3 . 31 - 3 . 24 (m , 1H) , 2 . 75 (s , 3H) , 1 . 47 (d , $J = 6 . 8 \text{ Hz}$, 6H) , 1 . 06 (t , $J = 7 . 2 \text{ Hz}$, 3H) . LC - MS : $t_R = 1 . 27$ 分 (方法 F) , $m/z = 442 . 1$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

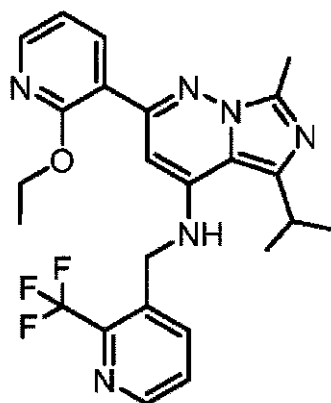
40

【 0291 】

実施例 80 : 2 - (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 5 - イソプロピル - 7 - メチル - N - [[2 - (トリフルオロメチル) - 3 - ピリジル] メチル] イミダゾ[1 , 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン

50

【化 1 5 1】



10

実施例 19 に類似な方法で、2,4-ジクロロ-5-イソプロピル-7-メチルイミダゾ[1,5-b]ピリダジン、(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-エトキシピリジン-3-イル)ボロン酸から調製した。

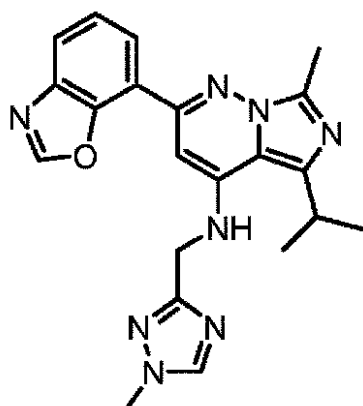
^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): 8.65 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.19 (dd, $J = 1.6, 4.8$ Hz, 1H), 8.02 (dd, $J = 1.6, 7.2$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 4.4, 7.6$ Hz, 1H), 6.97 (dd, $J = 4.8, 7.2$ Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.45 (br t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.86 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.29 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.36 - 3.26 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 1.49 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 1.13 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). LC-MS: $t_R = 1.8$ 分 (方法 F), $m/z = 471.1$ [$M + H$] $^+$.

20

【0292】

実施例 81: 2-(1,3-ベンゾオキサゾール-7-イル)-5-イソプロピル-7-メチル-N-[(1-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル]イミダゾ[1,5-b]ピリダジン-4-アミン

【化 1 5 2】



30

40

実施例 56 に類似な方法で、2,4-ジクロロ-5-イソプロピル-7-メチルイミダゾ[1,5-b]ピリダジン、(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メタンアミン、及び7-プロモベンゾ[d]オキサゾールから調製した。

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): 8.23 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.53 - 7.49 (m, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.05 (br s, 1H), 4.68 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.48 - 3.36 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 1.50 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H). LC

50

- MS : $t_R = 1.68$ 分 (方法 E) , $m/z = 403.1 [M+H]^+$.

【0293】

インビトロ試験

PDE1 阻害アッセイ

PDE1A、PDE1B、及びPDE1Cアッセイを以下の通り実施した：アッセイを、固定量のPDE1酵素（環状ヌクレオチド基質の20～25%を転化するのに充分な）、緩衝液（50mM HEPES（4-（2-ヒドロキシエチル）-1-ピペラジニエタンスルホン酸）pH7.6；10mM $MgCl_2$ ；0.02%ツイン20）、0.1mg/ml BSA（ウシ血清アルブミン）、15nMトリチウム標識cAMP、及び様々な量の阻害剤を含む60 μ L試料で実施した。環状ヌクレオチド基質の添加により反応を開始し、反応を1時間室温で進行させ、20 μ L（0.2mg）のケイ酸イットリウムSPAビーズ（PerkinElmer）との混合により停止した。ビーズを1時間暗所で沈殿させてから、プレートでWallac 1450 Microbetaカウンターで計測した。測定されたシグナルを、阻害されていない対照（100%）に対する活性に変換し、X1Fit（モデル205、IDBS）を利用してIC50値を計算した。

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 K	31/506 (2006.01)	A 6 1 K	31/506	
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	25/14 (2006.01)	A 6 1 P	25/14	
A 6 1 P	25/16 (2006.01)	A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	25/18 (2006.01)	A 6 1 P	25/18	
A 6 1 P	25/24 (2006.01)	A 6 1 P	25/24	
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	25/28	
C 0 7 D	487/04 (2006.01)	C 0 7 D	487/04	C S P
C 0 7 D	519/00 (2006.01)	C 0 7 D	487/04	1 4 4
		C 0 7 D	519/00	3 1 1

(33)優先権主張国・地域又は機関

デンマーク(DK)

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 ラスムセン, ラース, クーン

デンマーク国 2 5 0 0 パルビー, 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 ランガード, モーテン

デンマーク国 2 5 0 0 パルビー, 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 イェッシング, ミッケル

デンマーク国 2 5 0 0 パルビー, 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 ビタル, パウロ, ホルヘ, ビエイラ

デンマーク国 2 5 0 0 パルビー, 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 ユール, カーステン

デンマーク国 2 5 0 0 パルビー, 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 パルビー, 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 二星 陽帥

(56)参考文献 国際公開第 2 0 1 6 / 1 7 0 0 6 4 (W O , A 1)

特表 2 0 1 2 - 5 1 0 9 9 6 (J P , A)

特表 2 0 1 6 - 5 1 6 7 9 1 (J P , A)

特表 2 0 0 2 - 5 2 4 5 1 2 (J P , A)

特表 2 0 0 8 - 5 0 5 0 5 6 (J P , A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)

C 0 7 D 4 7 1 / 0 4 - 5 1 9 / 0 0

A 6 1 K 3 1 / 4 3 7 - 3 1 / 5 0 6

A 6 1 P 2 5 / 0 0 - 2 5 / 2 8

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)