

(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

C 0 7 D 471/04 (2006.01)	F I	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・レンドベック・アクチエゼルスカ
 ベット
 デンマーク国, 2500 バルビー, オ
 ッティアラベエイ, 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 2500 バルビー, オ
 最終頁に続く

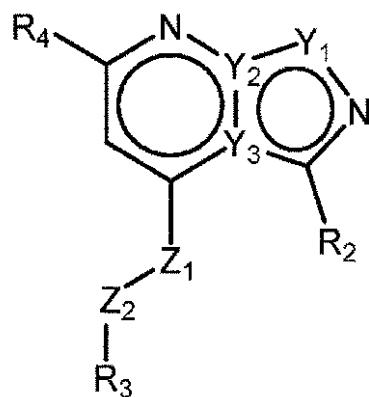
(54)【発明の名称】 PDE1阻害剤としてのピラゾロ[3,4-b]ピリジン及びイミダゾ[1,5-b]ピリダジン

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)の化合物

【化1】



(I)

(式中

Y₁ = N - R₁、 Y₂ = C、 且つ Y₃ = C、 或いは

Y₁ = C - R₁、 Y₂ = N、 且つ Y₃ = C であり；

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てよく；

R₂ は、 直鎖又は分岐鎖の C₁ ~ 6 アルキル、 饱和単環式 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てよく；

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、 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

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てよい 9 員二環式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、 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；

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 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、 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、 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

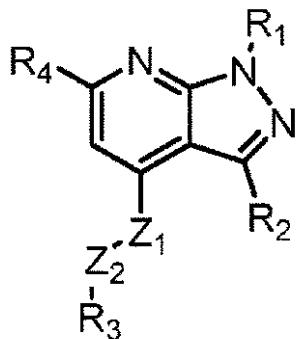
20

30

40

50

【化2】



10

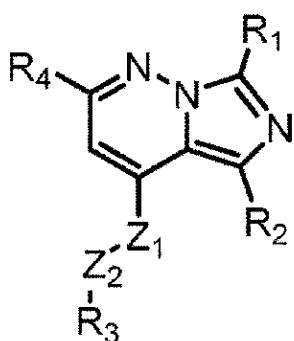
(Ia)

(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

(Ib)

30

(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 員ヘテロアリールであり、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 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 員ヘテロアリールであり；ここで、前記 6 員ヘテロアリールは、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ールである、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 員ヘテロアリールであり、ここで、前記 5 員ヘテロアリー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 C 1 ~ 4 アルコキシにより任意選択で置換されていてよい 6 員ヘテロアリールであり；ここで、前記 6 員ヘテロアリールは、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ー 20 ルである、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の化合物。

【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；

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；

10

20

30

40

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 ;

10

20

30

40

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 - (1H - 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 - プロポキシ - 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 - プロポキシ - 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 - [(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 ;

10

20

30

40

50

- 4 6 . 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 ;
- 4 7 . (-) - 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 ;
- 4 8 . (+) - 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 ;
- 4 9 . (-) - 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
- 5 0 . (+) - 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 1 . (+) - 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 ;
- 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 ; 20
- 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 ;
- 5 4 . (-) - 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 ;
- 5 5 . 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 ; 30
- 5 6 . 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 ;
- 5 7 . 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 ;
- 5 8 . 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 ;
- 5 9 . 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 ; 40
- 6 0 . 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 ;
- 6 1 . 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 ;
- 6 2 . 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 - 50

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 ;
 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 ;
 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 ;
 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 ;
 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 - [10
 20
 30
 40
 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（A D H D）、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（C I A S）である、請求項16に記載の化合物。

10

【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（A D H D）、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（C I A S）である、請求項18に記載の医薬組成物。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、P D E 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（c N）である環状アデノシンーリン酸（c A M P）及び環状グアノシンーリン酸（c G M P）は、c N依存性プロテインキナーゼ（P K A）及びP K G）、E P A C（c A M Pにより活性化される交換タンパク質）、リンタンパク質ホスファターゼ、及び／又はc N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、c A M P依存性及びc G M P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関与するタンパク質のリン酸化を含む。c A M P及びc G M Pの細胞内濃度は、シクラーゼによる生合成の速度及びホスホジエステラーゼ（P D E、E C 3 . 1 . 4 . 1 7）による分解の速度により、厳密に調節されている。P D E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、c A M P / c G M Pを不活性化させる二元金属ヒドロラーゼである。P D

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と、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。

【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、異なるスライスバリエントは、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 1~3 μM)、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 1~3 μM及びcAMPに対するKm 10~30 μM)。

【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。

【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し得る。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、Blockland 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

10

20

30

40

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的魅力的な源となる。

30

【課題を解決するための手段】

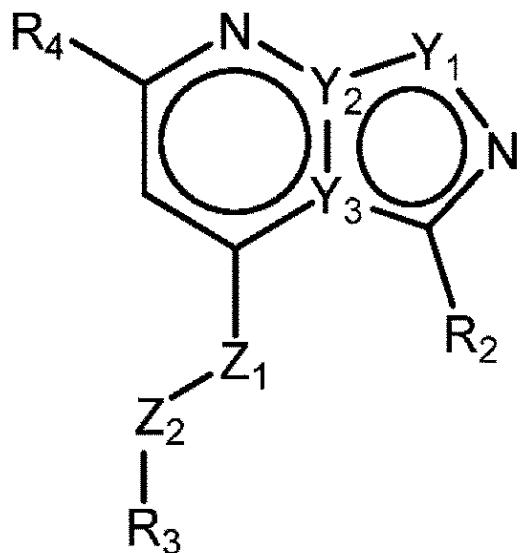
【0010】

したがって、本発明は、式(I)の化合物

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てよく；

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てよく；

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、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

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てよい9員二環式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、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；

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、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、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。

【 0 0 1 1 】

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。

【 0 0 1 2 】

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。

【 0 0 1 3 】

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(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。

【 0 0 1 4 】

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。

【 0 0 1 5 】

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(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。

【 0 0 1 6 】

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(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

【0017】

定義

PDE1酵素：

PDE1アイソザイムファミリーは、多くのスプライスバリエントPDE1アイソフォームを含む。それは、3つのサブタイプ、PDE1A、PDE1B、及びPDE1C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、PDE1とPDE1酵素は同義であり、特記されない限り、PDE1A、PDE1B、及びPDE1C酵素、並びにそれらのアイソフォームを指す。

【0018】

PDE1阻害剤：

本発明の文脈では、化合物は、3種のPDE1アイソフォームのいずれかのIC₅₀レベルに達するのに要する量が、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、PDE1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、IC₅₀レベルに達するのに要するPDE1阻害剤の要求される量は、1マイクロモラー以下、特に500nM以下など、2マイクロモラー以下である。

【0019】

本発明の好ましい化合物は、PDE1Bアイソフォームに対して選択性を示すが、前記化合物が、PDE1A及び/又はPDE1C阻害剤としてよりPDE1B阻害剤として強力であることを意味する。好ましい実施形態において、前記化合物は、PDE1A及び/又はPDE1C阻害剤としてよりPDE1B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、PDE1A及び/又はPDE1C阻害剤としてよりPDE1B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、PDE1BのIC₅₀レベルに達するのに要するPDE1阻害剤の要求される量は、300nM以下など、200nM以下など、100nM以下など、又は50nM以下など、例えば25nM以下など、400nM以下である。PDE1Bアイソフォームに対する選択性は、PDE1A及び/又はPDE1C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。

【0020】

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ます。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。

【0021】

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。

【0022】

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

【0023】

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。

【0024】

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

の部分を指す。

【 0 0 2 5 】

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。

【 0 0 2 6 】

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

【 0 0 2 7 】

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。

【 0 0 2 8 】

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(benzoxazol)、イミダゾ[1,5-a]ピリジン、及びイミダゾ[1,2-a]ピリジンが特に言及される。

20

【 0 0 2 9 】

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。

【 0 0 3 0 】

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

【 0 0 3 1 】

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。

【 0 0 3 2 】

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

【 0 0 3 3 】

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。

【 0 0 3 4 】

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的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充分な量を意味する。これを達成するのに充分な量が、「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-pGlut 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される用語「組み合わせた使用」、「と組み合わせて」、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、一緒の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、別々な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、又はデボにより、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ボにより配置され、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。

【 0 0 4 3 】

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

【 0 0 4 4 】

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Aペ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。

20

【 0 0 4 5 】

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 1 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。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、アミスルブリド、ジプラシドン、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、スルビリド、フルフェナジン、ズクロベンチキソール、フルベンチキソール、及びカリプラジンがある。

30

【 0 0 4 6 】

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。

40

【 0 0 4 7 】

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。

【 0 0 4 8 】

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（a n t i a d h e r e n t s）、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、ビヒクリ、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。

【 0 0 4 9 】

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, Loyd 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、コーンスターク、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ラ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。液体経口剤形に好適な賦形剤の例には、エタノール、プロピレンギリコール、グリセロール、ポリエチレンギリコール、ポロキサマー、ソルビトール、ポリソルベート、モノ及びジグリセリド、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することにより、又は有効成分を水中油型若しくは油中水型液体エマルシ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】

10

20

30

40

50

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。

【 0 0 5 8 】

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

【 0 0 5 9 】

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 】

【 0 0 6 0 】

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

【 0 0 6 1 】

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

【 0 0 6 2 】

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。

40

【 0 0 6 3 】

発明の実施形態

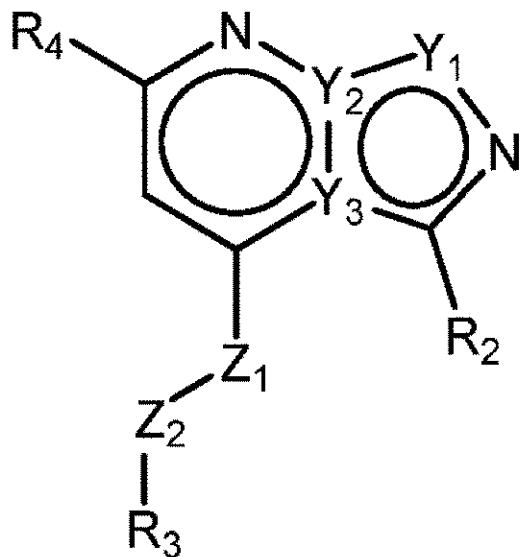
下記において、本発明の実施形態が開示される。第1の実施形態はE1と表示され、第2の実施形態はE2と表示され、他も同様である。

【 0 0 6 4 】

E1. 式(I)の化合物

50

【化2】



(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 、 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 $C_{1~4}$ アルキル、及び飽和単環式 $C_{3~4}$ 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 $C_{1~4}$ アルキル及び飽和単環式 $C_{3~4}$ 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 $C_{1~6}$ アルキル、飽和単環式 $C_{3~6}$ 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 $C_{1~4}$ アルキル、直鎖又は分岐鎖の $C_{1~4}$ 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 $C_{1~4}$ アルキル及び直鎖又は分岐鎖の $C_{1~4}$ 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 $C_{1~4}$ アルキル、直鎖又は分岐鎖の $C_{1~4}$ 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ールであり、ここで、前記直鎖又は分岐鎖の $C_{1~4}$ 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 $C_{1~4}$ アルキル、直鎖又は分岐鎖の $C_{1~4}$ 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

10

20

30

40

50

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 ~ C₄ アルキル及び直鎖又は分岐鎖の C₁ ~ C₄ 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 ~ C₄ アルキル、直鎖又は分岐鎖の C₁ ~ C₄ 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 ~ C₄ アルキル及び直鎖又は分岐鎖の C₁ ~ C₄ 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 ~ C₄ アルキル、直鎖又は分岐鎖の C₁ ~ C₄ 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 ~ C₄ アルキル及び直鎖又は分岐鎖の C₁ ~ C₄ 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 ~ C₄ アルキル、直鎖又は分岐鎖の C₁ ~ C₄ 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ールであり、ここで、前記直鎖又は分岐鎖の C₁ ~ C₄ アルキル及び直鎖又は分岐鎖の C₁ ~ C₄ 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。

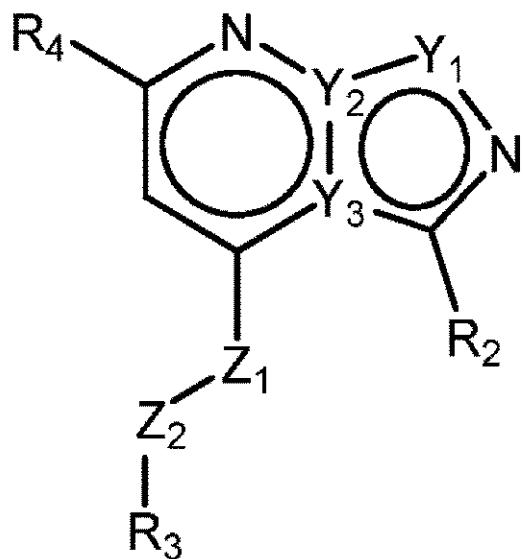
【0065】

E 2. 実施形態 1 に記載の式(I)の化合物

【化 3】

10

20



30

(I)

40

(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、及び飽和单環式 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 アルキル及び飽和单環式 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

50

れていてよく；

R₂は、直鎖又は分岐鎖のC₁～C₆アルキル、飽和单環式C₃～C₆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；

R₃は、直鎖又は分岐鎖のC₁～C₄アルキル、直鎖又は分岐鎖のC₁～C₄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C₁～C₄アルキル及び直鎖又は分岐鎖のC₁～C₄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；

R₄は、直鎖又は分岐鎖のC₁～C₄アルキル、直鎖又は分岐鎖のC₁～C₄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15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～C₄アルキル及び直鎖又は分岐鎖のC₁～C₄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

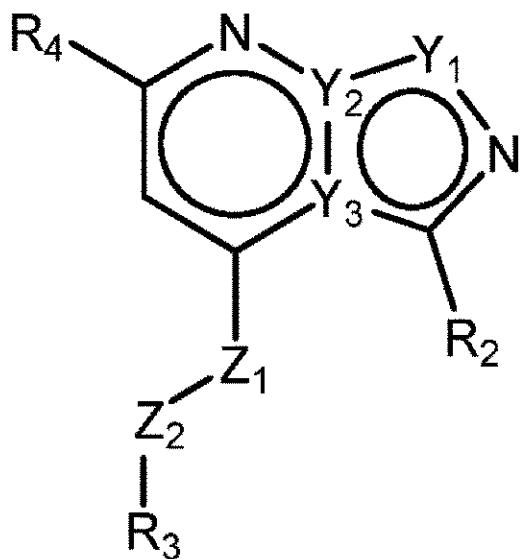
R₄は、直鎖又は分岐鎖のC₁～C₄アルキル、直鎖又は分岐鎖のC₁～C₄アルコキシ、及びハロゲンから選択される1個以上の置換基により任意選択で置換されていてよいフエニルであり、ここで、前記直鎖又は分岐鎖のC₁～C₄アルキル及び直鎖又は分岐鎖のC₁～C₄アルコキシは、1個以上のハロゲンにより任意選択で置換されていてよく、或いは

R₄は、直鎖又は分岐鎖のC₁～C₄アルキル、直鎖又は分岐鎖のC₁～C₄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～C₄アルキル及び直鎖又は分岐鎖のC₁～C₄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。

【0066】

E3. 実施形態1に記載の式(I)の化合物

【化4】



(I)

(式中

Y1 = N - R1、Y2 = C、且つY3 = C、或いは

10

20

30

40

50

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、 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てよく；

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、 それらの全では、 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；

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、 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；

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 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、 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い)；

又はその薬学的に許容できる塩。

【 0 0 6 7 】

E 4 . 実施形態 1 に記載の式 (I) の化合物

10

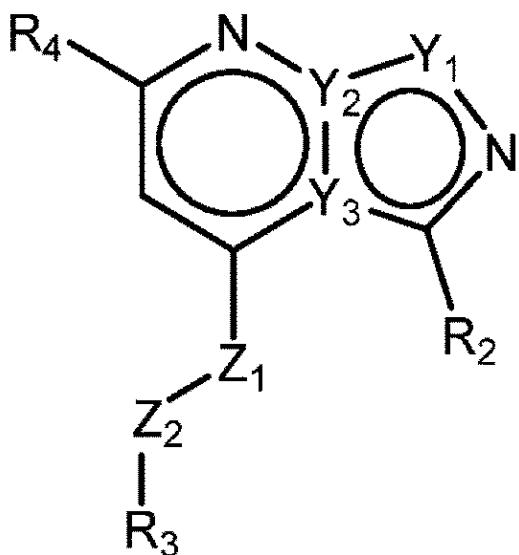
20

30

40

50

【化5】



(I)

10

20

(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、又は三置換されていてよく；

30

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、又は三置換されていてよく；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、又は三置換されていてよく；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、又は三置換されていてよく、或いは

40

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、又は三置換されていてよく、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

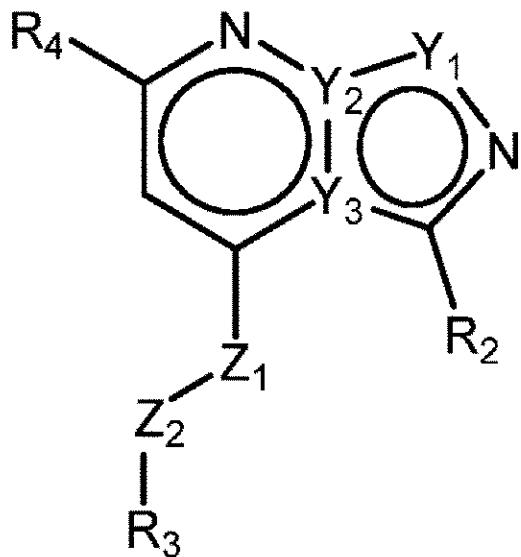
50

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。

【0068】

E5. 実施形態1に記載の式(I)の化合物

【化6】



10

20

30

40

(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;

R2は、直鎖又は分岐鎖のC1~6アルキルであり;

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;

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る);

又はその薬学的に許容できる塩。

【0069】

E6. Z1、Z2、R1、R2、R3、及びR4が実施形態1に定義の通りであるか、或いは

Z1、Z2、R1、R2、R3、及びR4が実施形態2に定義の通りであるか、或いは

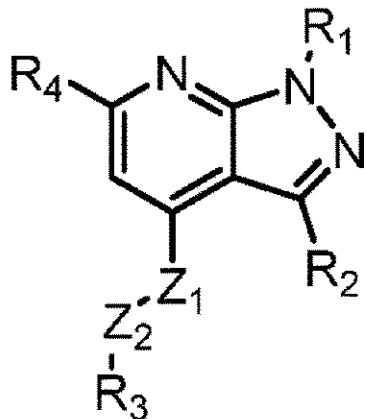
Z1、Z2、R1、R2、R3、及びR4が実施形態3に定義の通りであるか、或いは

Z1、Z2、R1、R2、R3、及びR4が実施形態4に定義の通りであるか、或いは

Z1、Z2、R1、R2、R3、及びR4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(Ia)の化合物

50

【化 7】



10

(Ia)

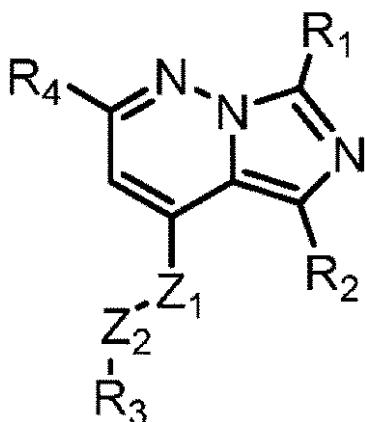
又はその薬学的に許容できる塩。

【0070】

20

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(Ib)の化合物

【化 8】



30

(Ib)

又はその薬学的に許容できる塩。

【0071】

40

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。

【0072】

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。

50

【0073】

E10 . Z2 が CH₂ である、実施形態 1 ~ 9 のいずれかに記載の化合物。

【0074】

E11 . Z1 が NH であり、Z2 が CH₂ である、実施形態 1 ~ 10 のいずれかに記載の化合物。

【0075】

E12 . R1 が直鎖又は分岐鎖の C₁ ~ 4 アルキルである、実施形態 1 ~ 11 のいずれかに記載の化合物。

【0076】

E13 . R1 がメチルである、実施形態 12 に記載の化合物。

10

【0077】

E14 . R2 が直鎖又は分岐鎖の C₁ ~ 6 アルキルである、実施形態 1 ~ 13 のいずれかに記載の化合物。

【0078】

E15 . R2 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 14 に記載の化合物。

【0079】

E16 . 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 員ヘテロアリールであり、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 ~ 15 のいずれかに記載の化合物。

20

【0080】

E17 . 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 員ヘテロアリールであり、前記 5 員ヘテロアリールがメチルにより置換されている、実施形態 16 に記載の化合物。

【0081】

E18 . R3 が、メチル、トリフルオロメチル、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 員ヘテロアリールである、実施形態 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の化合物。

30

【0082】

E19 . 前記 6 員ヘテロアリールが、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 18 に記載の化合物。

【0083】

E20 . R3 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 ~ 15 のいずれかに記載の化合物。

【0084】

E21 . 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ールである、実施形態 1 ~ 15 のいずれかに記載の化合物。

【0085】

E22 . 前記 9 員二環式ヘテロアリールが、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 21 に記載の化合物。

40

【0086】

E23 . 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 員ヘテロアリールであり、その全てが、任意選択でメチルにより選択されていてよい、実施形態 1 ~ 21 のいずれかに記載の化合物。

【0087】

E24 . 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

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員ヘテロアリールであり、前記5員ヘテロアリー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員ヘテロアリールである、実施形態1～22のいずれかに記載の化合物。

【0089】

E26.前記6員ヘテロアリールが、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。

10

【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。

20

【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ールである、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ールが、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員ヘテロアリールであり、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員ヘテロアリールであり；ここで、前記6員ヘテロアリールが、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ールである、実施形態1～15のいずれかによる化合物。

30

【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員ヘテロアリールであり、前記5員ヘテロアリー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選択されていてよい6員ヘテロアリールであり；前記6員ヘテロアリールが、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

40

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ールである、実施形態1～15のいずれかに記載の化合物。

50

【0098】

E 35. 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 ;
 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 ;
 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 ;
 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 ;
 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 ;

10

20

30

40

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 - (1H - 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 - 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 ;
 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 - (1H - 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 - プロポキシ - 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 - プロポキシ - 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 - 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; 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 - 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; 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 - 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; 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 - プロボキシピリダジン - 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、500nM以下など、400nM以下など、300nM以下など、200nM以下など、100nM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

【0102】

E 39 . 医薬品として使用するための、実施形態 1 ~ 37 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。

【0103】

E 40 . 治療上有効な量の実施形態 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。

【0104】

E 41 . 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ための、実施形態 40 に記載の医薬組成物。

10

【0105】

E 42 . 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、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 の化合物をさらに含む、実施形態 40 に記載の医薬組成物。

20

【0106】

E 43 . 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ためのものである、実施形態 42 に記載の医薬組成物。

【0107】

E 44 . 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 40 に記載の医薬組成物。

【0108】

E 45 . 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 10 、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 44 に記載の医薬組成物。

30

【0109】

E 46 . 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、アミスルブリド、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、ブロナンセリン、ペルフェナジン、レボメプロマジン、スルピリド、フルフェナジン、ズクロベンチキソール、フルベンチキソール、及びカリプラジンを含むリストから選択される、実施形態 44 に記載の医薬組成物。

40

【0110】

E 47 . 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ためのものである、実施形態 44 ~ 46 のいずれかに記載の医薬組成物。

【0111】

E 48 . 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 (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、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 1 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 (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 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 1 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 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、ズクロベンチキソール、フルベンチキソール、及びカリプ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 (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、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 1 u 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 (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方法であつ

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 1 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、ズクロベンチキソール、フルベンチキソール、及びカリプ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。

20

【 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。

【 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 ペ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 1 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 1 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、ズクロベンチキソール、フルベンチキソール、及びカリプ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が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】

表1: 本発明の化合物

30

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-イソプロビル-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-イソプロビル-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-イソプロビル-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-イソプロビル-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-イソプロビル-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

【 0 1 3 3 】

40

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-ビリジル)-3-イソプロピル-1-メチル-N-[(5-メチル-1H-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-ビリジル)-3-イソプロピル-N-[(2-メトキシ-4-ビリジル)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-ビリジル)-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-ビリジル)-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-ビリジル)-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- <i>b</i>]ピリダジン-4-アミン	15	1.6	13
11	2-(2-エトキシ-3-ビリジル)-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-ビリジル)-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-ビリジル)-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- <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-ビリジル)-5-イソプロピル-N-[(5-メトキシ-3-ビリジル)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-ビリジル)-5-イソプロピル-N-[(2-メトキシ-4-ビリジル)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-ビリジル)-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-ビリジル)-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-ビリジル)-5-イソプロピル-7-メチル-N-(1H-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-ビリジル)-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】

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	3.4	0.42	5.2

【0135】

40

50

【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

【0136】

10

20

30

40

50

【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- <i>b</i>]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- <i>b</i>]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- <i>b</i>]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- <i>b</i>]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- <i>b</i>]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- <i>b</i>]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- <i>b</i>]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- <i>b</i>]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- <i>b</i>]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- <i>b</i>]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- <i>b</i>]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- <i>b</i>]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- <i>b</i>]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- <i>b</i>]ピリジン-4-アミン	32	4.6	46

【0137】

40

50

【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-プロポキシピリダジン-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-プロポキシ-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-プロポキシ-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

【0138】

10

20

30

40

50

【表7】

実施例	化合物	PDE1A, IC ₅₀ (nM)	PDE1B, IC ₅₀ (nM)	PDE1C, IC ₅₀ (nM)
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-イソプロビル-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-イソプロビル-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-a]ピリジン-5-イルメチル)-5-イソプロビル-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-a]ピリジン-5-イルメチル)-5-イソプロビル-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-イソプロビル-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-イソプロビル-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 Synthesis 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

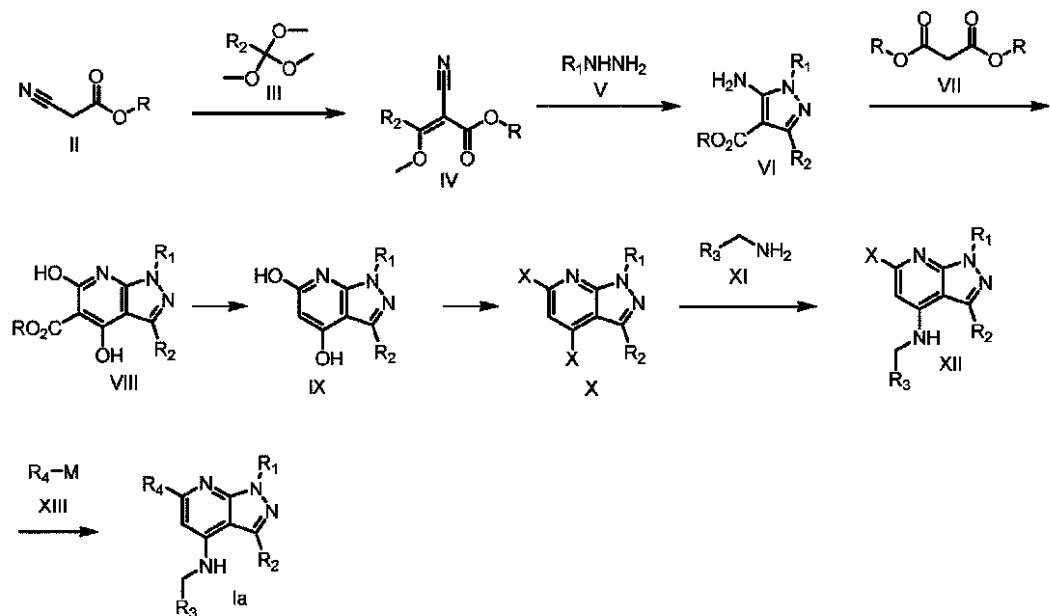
30

40

50

【化9】

スキーム1



10

20

30

(ここで、R₁、R₂、R₃、及びR₄は、式(I)に関して記載の通りであり；式Iaは、Y₁=N-R₁、Y₂=C、且つY₃=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ドなどの塩基の存在下での一般式VIの化合物とVIの化合物の反応と、それに続く閉環反応により、一般式VIIの化合物が与えられる。一般式VI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XI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(I)ジクロリド(PdCl₂(dppe))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XIの化合物とXIの化合物から調製できる。

【0144】

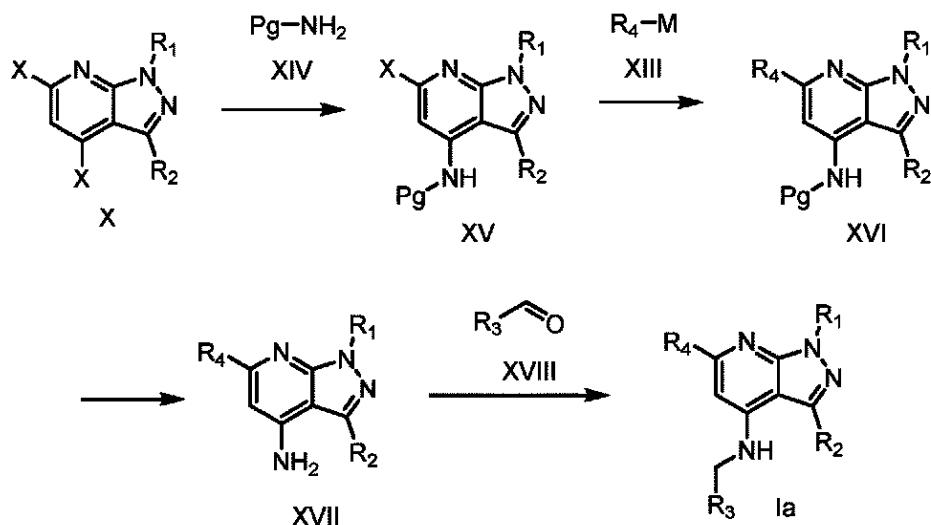
方法2：

40

50

【化10】

スキーム2



(式中、R₁、R₂、R₃、及びR₄は、式(I)に関して記載の通りであり、式Iaは、Y₁=N-R₁、Y₂=C、且つY₃=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)。

【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XI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。

【0146】

方法3：

20

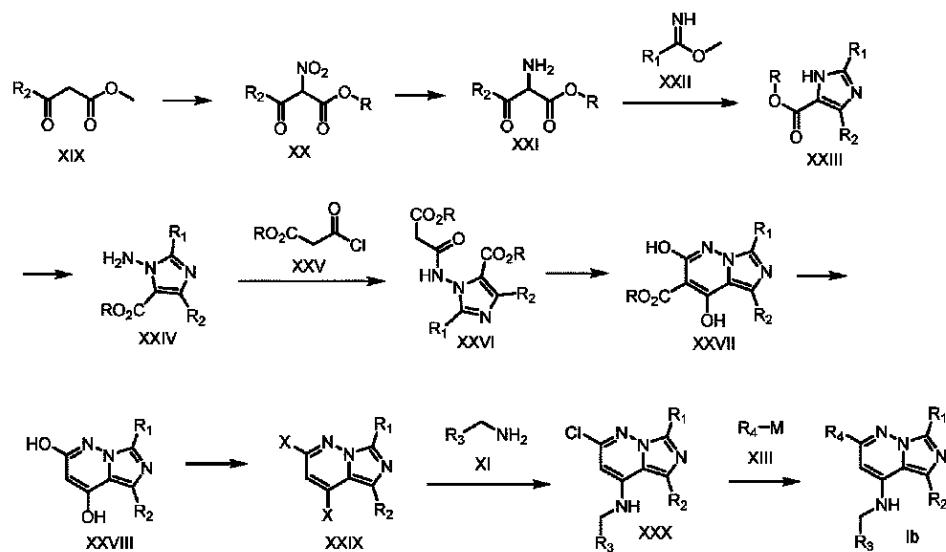
30

40

50

【化11】

スキーム3



(式中、R₁、R₂、R₃、及びR₄は、式(I)に関して記載の通りであり；式Ibは、Y₁=C-R₁、Y₂=N、且つY₃=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)。

【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XIX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XXVIIの化合物が与えられる。一般式XXVII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(I)ジクロリド(PdCl₂(dpdf))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XIの化合物から調製できる。

【0148】

方法4：

10

20

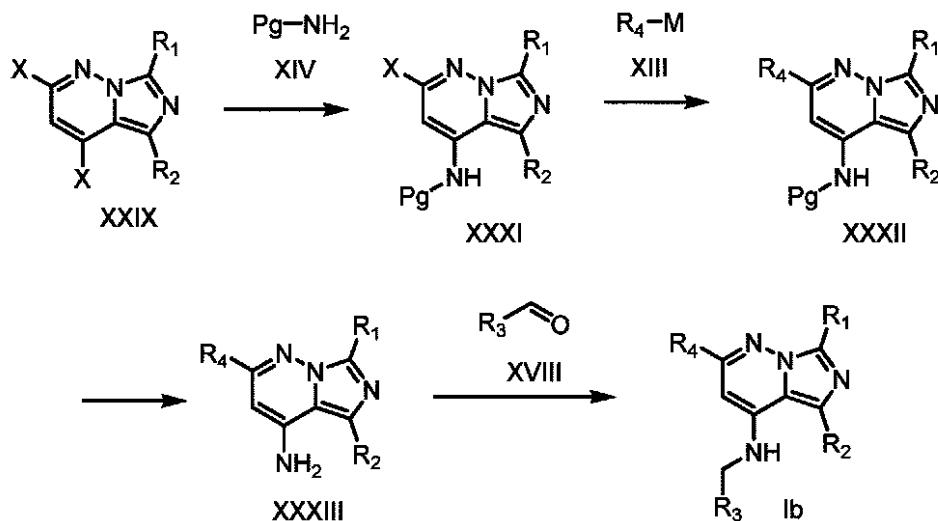
30

40

50

【化12】

スキーム4



(式中、R₁、R₂、R₃、及びR₄は、式(I)に関して記載の通りであり、式Ibは、Y₁=C-R₁、Y₂=N、且つY₃=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)。

【0149】

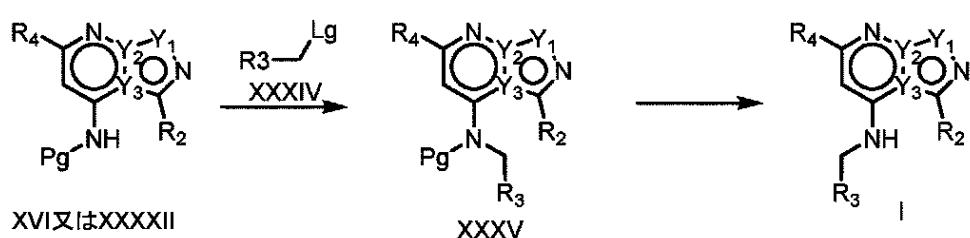
一般式XXXIの化合物(スキーム4)は、非限定的にフッ化セシウム又はN,N-ジイソブロピルエチルアミンなどの塩基の存在下で、一般式XIVの化合物による一般式XXIXの化合物の処理により調製できる。一般式XXXIIの化合物は、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリドなどのパラジウム触媒及び炭酸カリウムなどの塩基又は有機合成の分野の化学者に公知である他の鈴木・宮浦カップリング反応条件の存在下で、一般式XXXIの化合物とXIIの化合物から調製できる。一般式XXXIIの化合物は、一般式XXXIの化合物の脱保護により調製できる。保護基がパラ-メトキシベンジルである場合、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XVIの化合物などの適切なアルデヒドによる、一般式XXXIIの化合物の還元的アミノ化により調製できる。

【0150】

方法5:

【化13】

スキーム5:



(式中、Y₁、Y₂、Y₃、R₁、R₂、R₃、及びR₄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。

10

20

30

40

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、 $5\ \mu\text{m}$ 、 $50 \times 2.0\text{ mm}$ ；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0.8 mL / 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、 $2.1 \times 50\text{ mm}$ 、 $5\ \mu\text{m}$ ；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0.8 mL / 分の直線勾配溶離。

20

【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、 $5\ \mu\text{m}$ ； $2.0 \times 50\text{ mm}$ ；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0.8 mL / 分の直線勾配溶離。

【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、 $2.1 \times 50\text{ mm}$ 、 $5\ \mu\text{m}$ ；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0.8 mL / 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、 $50 \times 2\text{ mm}$ ；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0.8 mL / 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、 $50 \times 2\text{ mm}$ ；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0.8 mL / 分の直線勾配溶離。

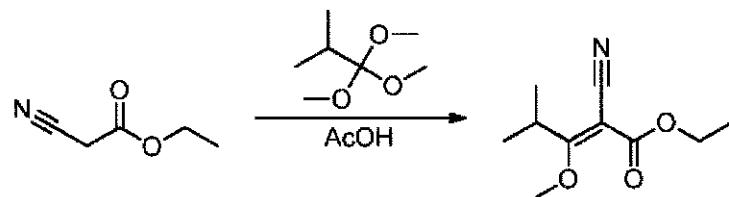
40

【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

50

【化14】



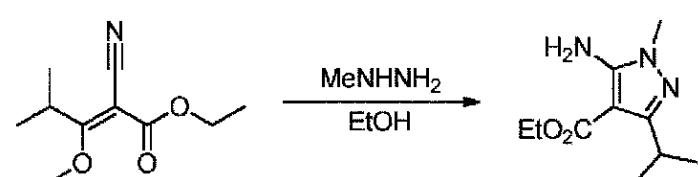
エチル 2 - シアノアセタート (12 . 8 g、113 mmol、12 . 1 mL)、1 , 1 , 1 - トリメトキシ - 2 - メチル - プロパン (25 . 2 g、170 mmol)、及び酢酸 (0 . 5 mL) を、120 で 4 日間窒素雰囲気下で攪拌した。混合物を濃縮した。粗製混合物を、石油エーテル : 酢酸エチル = 20 : 1 でフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、エチル 2 - シアノ - 3 - メトキシ - 4 - メチルペンタ - 2 - エノアート (17 . 7 g) を与えた。

10

【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 - カルボキシラート

【化15】



20

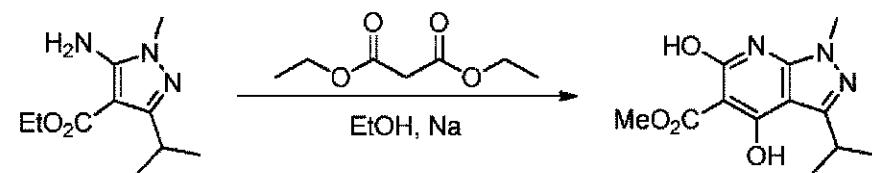
メチルヒドラジン (20 . 5 g、178 mmol、40 w%) を、エチル 2 - シアノ - 3 - メトキシ - 4 - メチル - ペンタ - 2 - エノアート (12 . 2 g、62 mmol) の 0 のエタノール (130 mL) 溶液に滴加した。反応物を 90 分間 0 で攪拌し、60 分かけて 70 に温め、70 で 12 時間激しく攪拌した。混合物を濃縮した。粗製混合物を、石油エーテル : 酢酸エチル = 2 : 1 でフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、エチル 5 - アミノ - 3 - イソプロピル - 1 - メチル - ピラゾール - 4 - カル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

30

【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 - カルボキシラート

【化16】



40

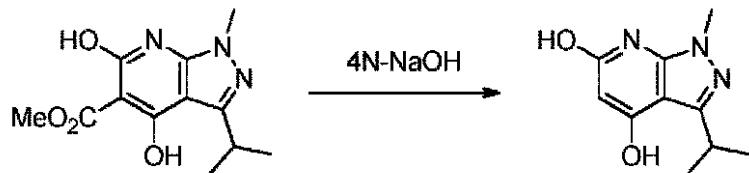
窒素雰囲気下で、ジエチルプロパンジオアート (5 . 3 g、33 mmol) を、室温でエタノール (8 mL) 中のナトリウム (827 mg、36 mmol) から直前に調製したナトリウムエトキシドの溶液に加え、混合物を室温で 0 . 5 時間攪拌した。エチル 5 - アミノ - 3 - イソプロピル - 1 - メチル - ピラゾール - 4 - カルボキシラート (2 g、9 mmol) を加え、混合物を 100 で 12 時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を水 (80 mL) で希釈し、ジクロロメタン (30 mL × 2) で抽出した。水層を、2 N HCl 水溶液で pH = 5 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 × 50

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(2.2g)を与えた。

【0161】

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

【化17】



10

4N NaOH水溶液(17mL)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(1.7g、6.1mmol)の混合物を、110°で6時間攪拌した。反応混合物を0°に冷却し、飽和KHSO₄水溶液を加えて、pH=1に調整した。生じた混合物をろ過し、残渣を水(20mL×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(1.3g)を与えた。

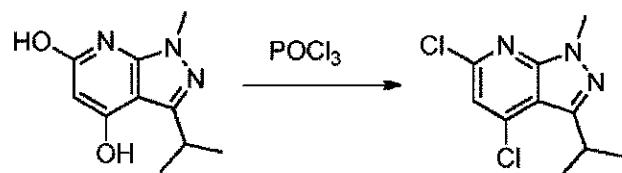
1H NMR(d₆-DMSO 400MHz) : 11.10(b r s, 2H), 5.43(s, 1H), 3.71(s, 3H), 3.25-3.18(m, 1H), 1.24(d, J=6.8Hz, 6H).

20

【0162】

中間体：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

【化18】



30

POCl₃(2mL)中の3-イソプロピル-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4,6-ジオール(200mg、1mmol)の混合物を、80°で18時間攪拌した。混合物を濃縮し、次いで水(10mL)をゆっくりと加え、それに続いて飽和NaHCO₃水溶液を加えてpH=7に調整した。水層をジクロロメタン(50mL×3)で抽出し、合わせた有機層をブライン(10mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗製の混合物を、石油エーテル：酢酸エチル=30:1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-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン(150mg)を与えた。

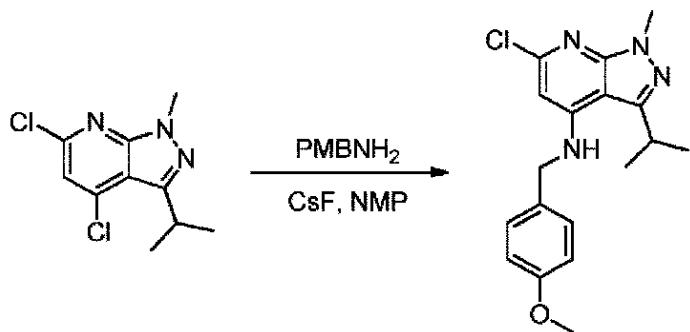
【0163】

40

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-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン

50

【化19】



10

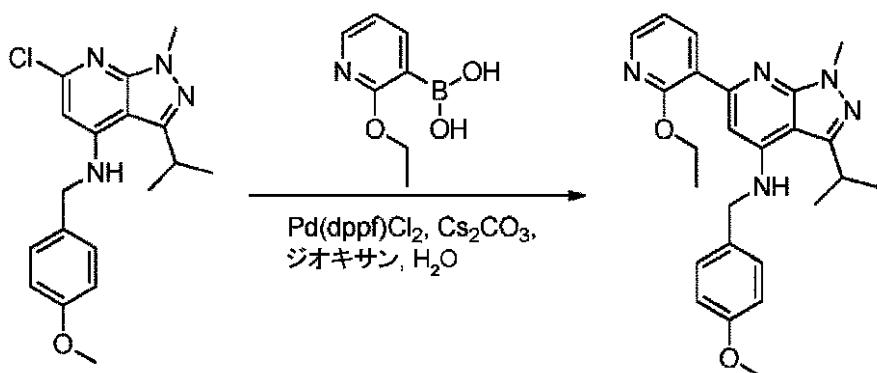
4,6-ジクロロ-3-イソプロピル-1-メチル-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン(300mg、1mmol)のNMP(1mL)溶液に、CsF(373mg、2mmol)及び(4-メトキシフェニル)メタンアミン(202mg、1mmol)を加えた。混合物を100℃で18時間攪拌した。反応混合物をろ過し、残渣を酢酸エチル(15mL×2)で洗浄し、合わせたろ液を濃縮した。6-クロロ-3-イソプロピル-N-(4-メトキシフェニル)メチル]-1-メチル-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン(424mg)の粗製の混合物を、さらに精製せずに次の工程に使用した。

【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時間攪拌した。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。

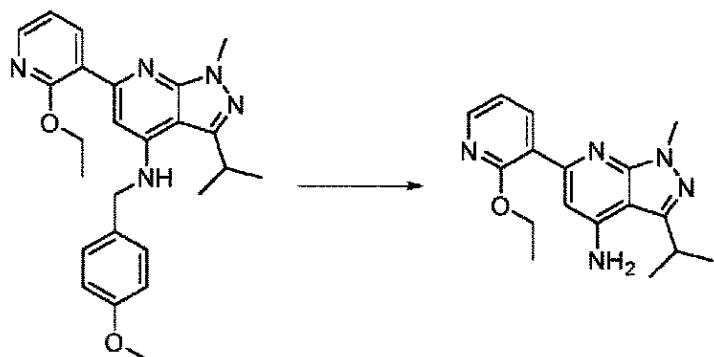
40

【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

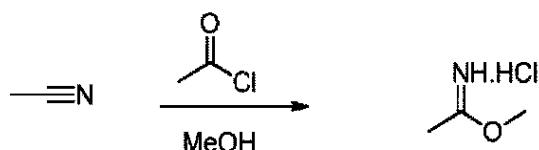
トリフルオロ酢酸(5 mL)中の6-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-イソプロピル-N-[(4-メトキシフェニル)メチル]-1-メチル-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン(500 mg、1 mmol)の混合物を、60で18時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を酢酸エチル(200 mL)に溶解させた。生じた混合物を、飽和NaHCO₃水溶液(70 mL)、ブライン(20 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗製の混合物を、石油エーテル：酢酸エチル=3:1~2:1でフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、6-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-イソプロピル-1-メチル-ピ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

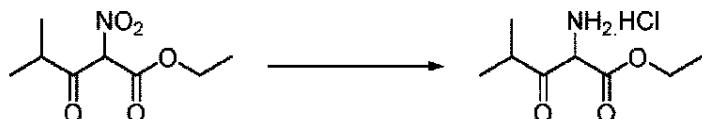
すると、エチル4-メチル-2-ニトロ-3-オキソペンタノアート(22.9 g)を与えた。

¹H NMR(CDCl₃ 400 MHz): 4.41-4.35(m, 3H), 3.45-3.36(m, 1H), 1.37-1.34(m, 3H), 1.16-1.14(m, 6H).

【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。

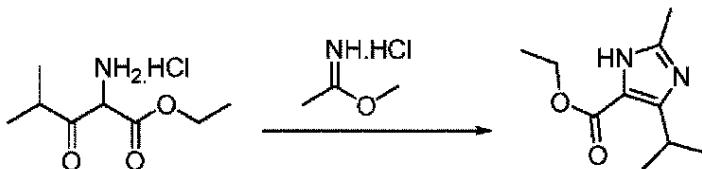
懸濁液を、数回、真空下で脱気してH₂で置換した。混合物を、H₂(50 psi)下で、室温で16時間攪拌した。混合物をセライトに通してろ過し、ろ液を濃縮すると、エチル2-アミノ-4-メチル-3-オキソペンタノアート塩酸塩(20 g)を与えた。

¹H NMR(d₆-DMSO 400 MHz): 8.93(br s, 3H), 5.46(s, 1H), 4.30-4.24(m, 2H), 3.17-3.10(m, 1H), 1.25(t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.13(d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.03(d, J = 6.4 Hz, 3H).

【0169】

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

【化25】



20

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 × 2)、ブライン(20 mL)で洗浄し、Na₂SO₄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-1H-イミダゾール-5-カルボキシラート(3.30 g)を与えた。

¹H NMR(CDCl₃ 400 MHz): 4.33(q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.63(br s, 1H), 2.42(s, 3H), 1.37(t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.27(d, J = 7.2 Hz, 6H).

【0170】

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

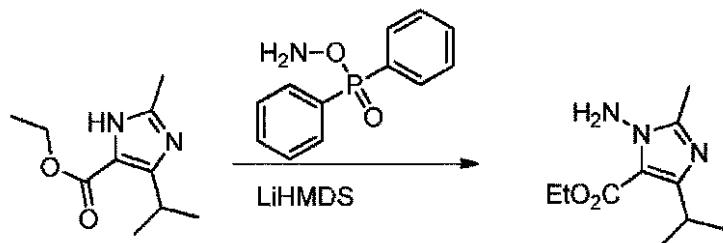
30

40

40

50

【化26】



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 - カルボキシラート (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 分間攪拌した。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 時間攪拌した。水 (50 mL) を加え、混合物を酢酸エチル (50 mL × 2) で抽出した。有機層を、水 (50 mL × 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 - カルボキシラート (3.07 g) を与えた。

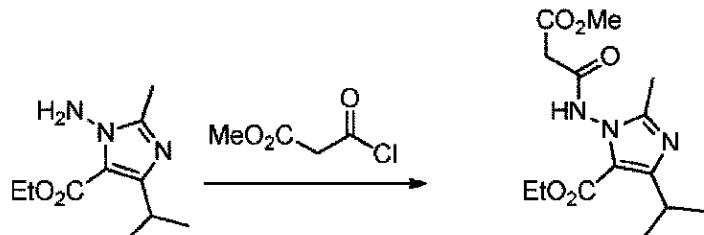
10

【0171】

20

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 - カルボキシラート

【化27】



30

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 - カルボキシラート (3.07 g、14.5 mmol) の冷却した (0) 溶液に、メチル 3 - クロロ - 3 - オキソプロパノート (2.18 g、16.0 mmol) を滴加した。混合物を 0 で 0.5 時間攪拌した。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 - カルボキシラート (3.6 g) を与えた。

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

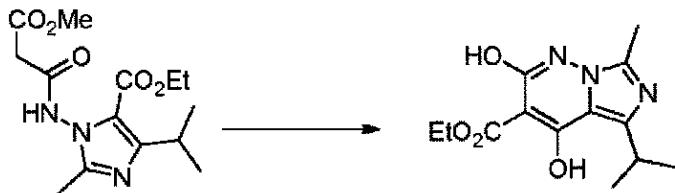
40

【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 - カルボキシラート

50

【化28】

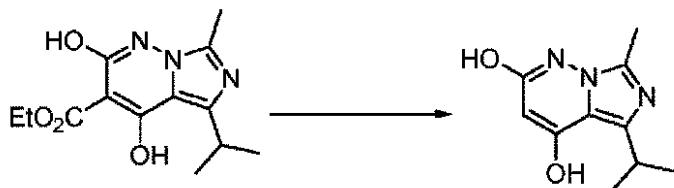


エチル 4 - イソプロピル - 1 - (3 - メトキシ - 3 - オキソプロパンアミド) - 2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボキシラート (2 . 91 g, 9 . 35 mmol) の T
10 HF (10 mL) 溶液に、 t - BuOK (3 . 15 g, 28 . 0 mmol) を加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌した。水 (20 mL) を加え、混合物を、 1 N HCl 水溶液により pH = 2 に酸性化した。混合物を酢酸エチル (50 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を、水 (50 mL) 、ブライン (50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_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 . 40 g) を与えた。

【0173】

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29】



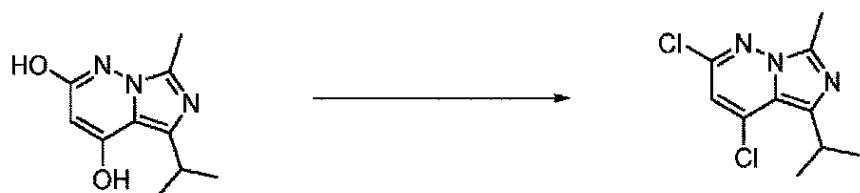
エチル 2 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - イソプロピル - 7 - メチルイミダゾ [1 , 5 - b] ピ
30 リダジン - 3 - カルボキシラート (1 . 90 g, 7 . 16 mmol) の NaOH 水溶液 (4 N, 20 mL) の溶液を 100 度で 3 時間加熱した。混合物を室温に冷却し、飽和 KHSO_4 水溶液により pH = 3 に酸性化した。混合物をろ過し、フィルターケーキを水 (100 mL) で洗浄し、真空下で乾燥させると、5 - イソプロピル - 7 - メチルイミダゾ [1 , 5 - b] ピリダジン - 2 , 4 - ジオール (800 mg) を与えた。

$^1\text{H NMR}$ (d_6 - DMSO 400 MHz) : 5 . 52 (s , 1 H) , 3 . 60 - 3 . 50 (m , 1 H) , 2 . 48 (s , 3 H) , 1 . 23 (d , J = 7 . 2 Hz , 6 H) .

【0174】

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30】



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 (500 mg, 2 . 41 mmol) の乾燥トルエン (5 mL) 溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (623 mg, 4 . 82 mmol) 及び POCl_3 (1 . 48 g, 9 . 64 mmol) を加えた。混合物を、密封したチューブ中で、 16 時間 120 度で加熱した。混合

10

20

30

40

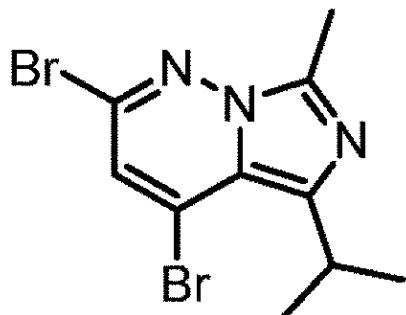
50

物を室温に冷却し、水(5 mL)を加えた。混合物を、飽和NaHCO₃水溶液の添加によりpH=7に調整し、酢酸エチル(20 mL)で抽出した。有機層を水(20 mL)、ブライン(20 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残渣を、シリカゲルのフラッショ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(400 mg)を与えた。

【0175】

中間体：2,4-ジブロモ-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】



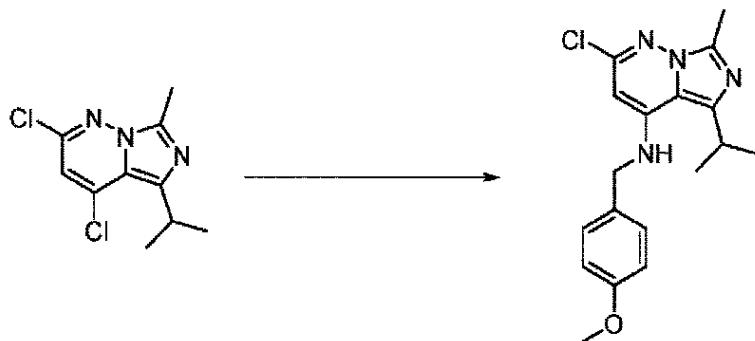
10

2,4-ジブロモ-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POBr₃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(250 mg、1.02 mmol)のNMP(5 mL)溶液に、p-メトキシベンジルアミン(168 mg、1.22 mmol)及びCsF(310 mg、2.04 mmol)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(5 mL)を加えた。混合物を酢酸エチル(20 mL×2)で抽出した。有機層を、水(20 mL×3)、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ョ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(250 mg)を与えた。

¹H NMR(CDCl₃ 400 MHz)：7.28(d, J = 8.4 Hz, 2 H), 6.94(d, J = 8.4 Hz, 2 H), 5.23(s, 1 H), 5.30-5.28(m, 1 H), 4.40(d, J = 4.2 Hz, 2 H), 3.84(s, 3 H), 3.

40

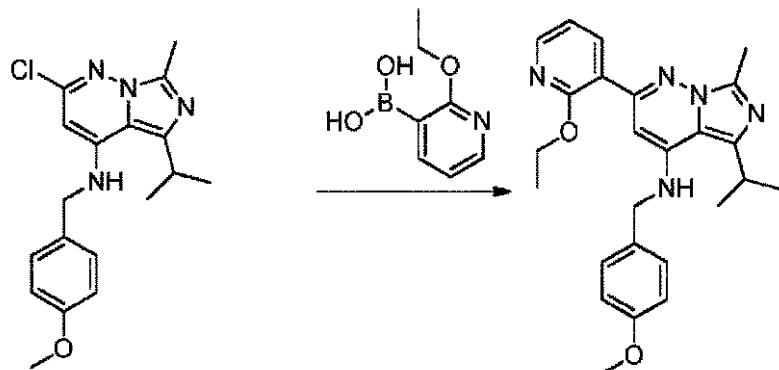
50

13 - 3 . 06 (m , 1 H) , 2 . 63 (s , 3 H) , 1 . 37 (d , J = 6 . 8 Hz , 6 H) .

【 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】

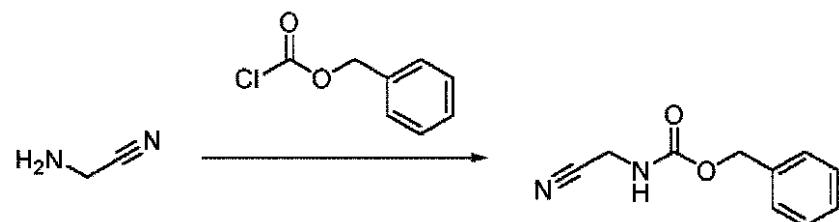


ジオキサン (4 mL) 及び水 (2 mL) 中の 2 - クロロ - 5 - イソプロピル - N - [(4 - メトキシフェニル) メチル] - 7 - メチル - イミダゾ [1 , 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン (250 mg , 0 . 72 mmol) の溶液に、(2 - エトキシピリジン - 3 - イル) ボロン酸 (182 mg , 1 . 09 mmol) 、 Cs₂CO₃ (472 mg , 1 . 45 mmol) 、及び Pd (dppf) Cl₂ (53 mg , 0 . 07 mmol) を加えた。混合物を窒素で脱気し、マイクロ波照射下で、100 °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。

【 0178】

中間体 : ベンジル (シアノメチル) カルバマート

【化34】



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) 。

【 0179】

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

10

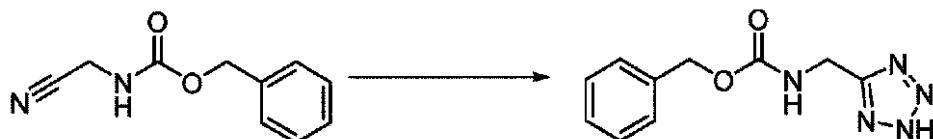
20

30

40

50

【化35】

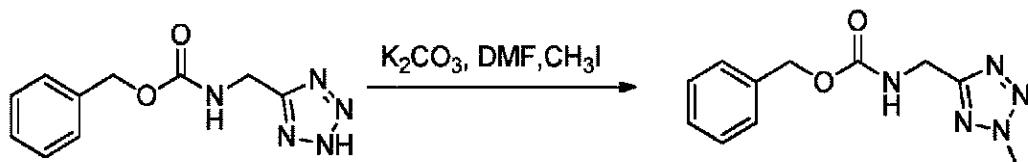


水(60mL)中のベンジル(シアノメチル)カルバマート(5.0g、26mmol)、NaN₃(3.4g、53mmol)、ZnBr₂(3.3g、15mmol)及びイソプロピルアルコール(30mL)の混合物を、100で12時間攪拌した。混合物を水(250mL)に注ぎ、KHSO₄水溶液をpH=2まで加えた。水相を酢酸エチル(100mL×3)で抽出した。合わせた有機相をブライン(80mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮すると、ベンジル((2H-テトラゾール-5-イル)メチル)カルバマート(6.0g)を与えた。

10

【0180】

中間体：ベンジル((2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)メチル)カルバマート
【化36】

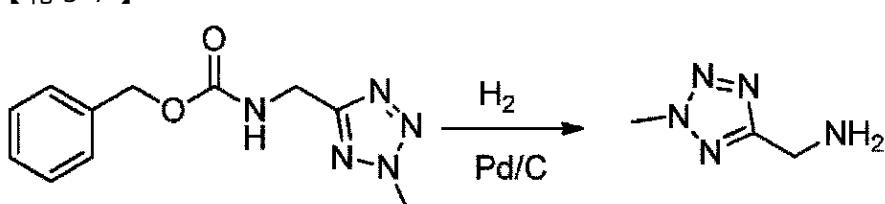


20

DMF(20mL)中のベンジル((2H-テトラゾール-5-イル)メチル)カルバマート(2.0g、8.6mmol)とK₂CO₃(2.4g、17mmol)の混合物に、ヨウ化メチル(1.8g、13mmol)を0で加え、それを30で12時間攪拌した。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-2H-テトラゾール-5-イル)メチル)カルバマート(560mg)を与えた。

【0181】

中間体：(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)メタンアミン
【化37】



30

ベンジル((2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)メチル)カルバマート(560mg、2.3mmol)のメタノール(10mL)溶液に、N₂下でPd/C(湿潤、5mg、10%Pd/C)を加えた。懸濁液を、数回、真空下で脱気してH₂で置換した。混合物をH₂(15psi)下で室温で12時間攪拌した。混合物をろ過し、ろ液を真空下で濃縮すると、(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)メタンアミン(200mg)を与えた。

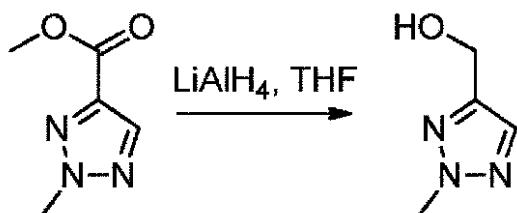
40

【0182】

中間体：(2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メタノール

50

【化38】



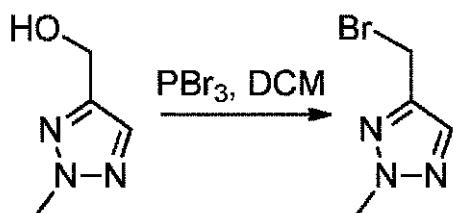
メチル 2 - メチル - 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - カルボキシラート (4 0 0 m g、2 . 8 3 mmol) の THF (4 mL) 溶液を、0 の THF (1 0 mL) 中の LiAlH_4 (3 2 3 mg、8 . 5 0 mmol) の混合物に加えた。生じた混合物を 0 で 2 時間攪拌した。溶液を 0 の NaOH (1 N 水溶液、3 mL) でクエンチした。混合物をろ過し、真空下で濃縮すると、(2 - メチル - 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) メタノールを与えた。

10

【0183】

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

【化39】



20

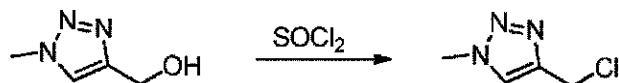
(2 - メチル - 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) メタノール (2 8 0 mg、2 . 4 8 mmol) のジクロロメタン (3 0 mL) 溶液に、0 で PBr_3 (1 . 3 g、4 . 9 5 mmol) を加えた。生じた混合物を 3 0 で 1 2 時間攪拌した。溶液を氷水 (1 0 mL) に注ぎ、水相を酢酸エチル (1 0 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相をブライン (1 0 mL × 1) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸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

30

【0184】

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40】



40

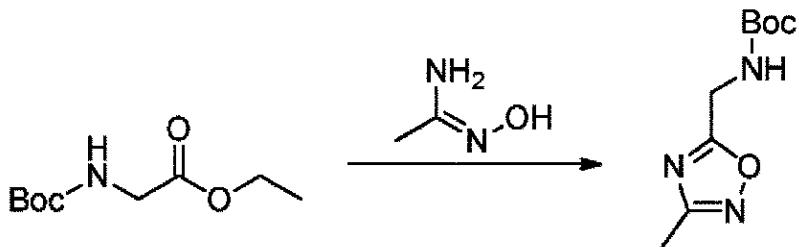
(1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) メタノール (0 . 1 g、0 . 8 8 mmol) の SOCl_2 (1 0 mL) 溶液を 8 0 で 1 時間攪拌した。溶液を真空下で濃縮した。残渣をジクロロメタン (1 0 mL) で希釈し、 NaHCO_3 (水溶液) で pH = 7 まで洗浄した。有機相をブライン (5 mL × 1) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮すると、4 - (クロロメチル) - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾールを与えた。

【0185】

中間体：tert - プチル ((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

50

【化41】

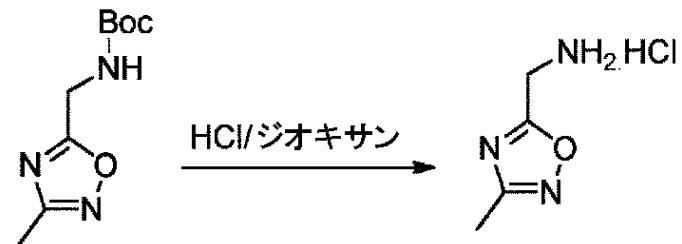


モレキュラーシープ4（500mg）を、N-ヒドロキシアセトアミジン（1.09g、14.76mmol）のTHF（20mL）溶液に加えた。混合物を20で30分間攪拌した。次いで、NaH（590mg、14.8mmol、鉱油中60%）を加え、混合物を50で30分間加熱した。次いで、混合物を20に冷却し、エチル2-((tert-ブトキカルボニル)アミノ)アセタート（1g、4.92mmol）を加えた。混合物を80で2時間加熱した。水（5mL）を加えた。混合物を酢酸エチル（20mL×2）で抽出した。合わせた有機相を、H₂O（20mL）、ブライン（20mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。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。

10

【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42】



20

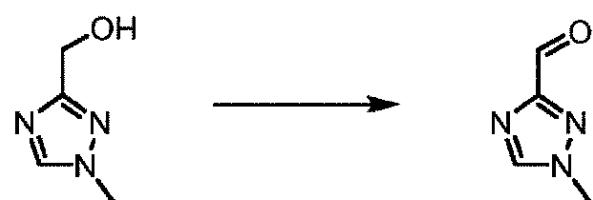
30

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（400mg、1.88mmol）のジクロロメタン（4mL）溶液に、HCl/ジオキサン（4M、4mL）を加えた。混合物を20で1時間攪拌した。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43】



40

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

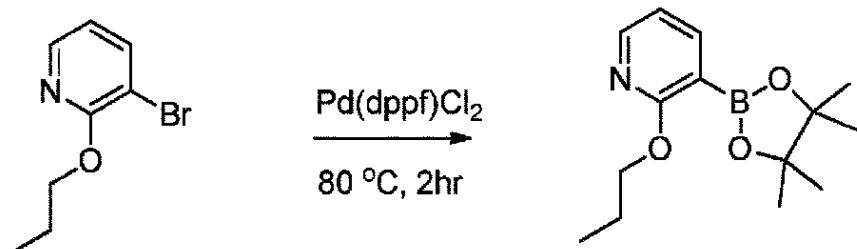
50

15 ~ 20 で 2 時間攪拌した。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

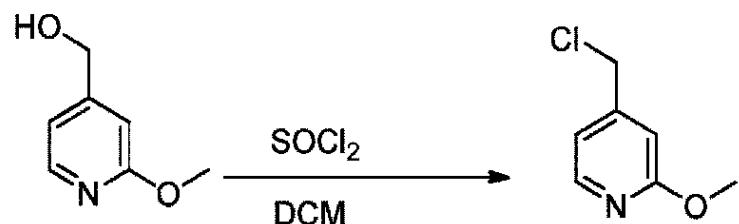
ジオキサン（3 mL）中の3 - ブロモ - 2 - プロポキシ - ピリジン（200 mg、0 . 093 mmol）と、4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 2 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン（282 mg、1 . 11 mmol）と、KOAc（182 mg、1 . 85 mmol）と、Pd (dppf) Cl₂（135 mg、0 . 18 mmol）の混合物を、3回、脱気してN₂で置換し、次いで、混合物を、80 で2時間、N₂雰囲気下で攪拌した。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

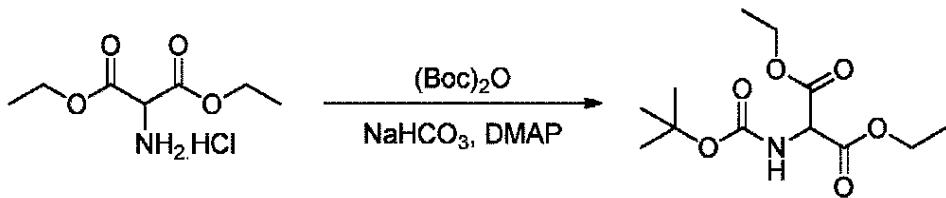
(2 - メトキシピリジン - 4 - イル) メタノール（200 mg、1 . 44 mmol）のジクロロメタン（5 mL）溶液に、SOC1₂（513 mg、4 . 31 mmol）を0 で加えた。混合物を20 で2時間攪拌した。混合物を濃縮した。残渣を、酢酸エチル（20 mL）及びH₂O（20 mL）に溶解させた。有機層を、飽和NaHCO₃水溶液（20 mL）、H₂O（20 mL）、ブライン（20 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、濃縮すると、4 - (クロロメチル) - 2 - メトキシピリジンを与えた。

40

【0190】

中間体：ジエチル2 - ((tert - プトキカルボニル)アミノ)マロナート

【化46】



50

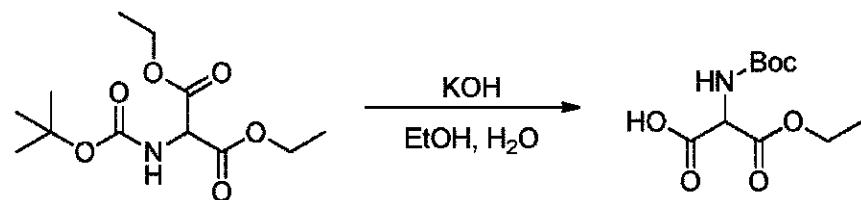
ジエチル 2 - アミノマロナート塩酸塩 (50 g、236 mmol) の H₂O (300 mL) 及びジオキサン (440 mL) 中の溶液に、NaHCO₃ (21 g、248 mmol) を 20 度ゆっくりと加えた。溶液が透明になると、DMAP (289 mg、2 mmol) を加え、それに続いて、Boc₂O (54 g、248 mmol) のジオキサン (160 mL) 溶液を滴加した。混合物を 20 度で 12 時間攪拌した。混合物を濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解させた。有機相を、5% KHSO₄ 溶液 (水溶液)、飽和 NaHCO₃ 水溶液、水、及びブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄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

【0191】

10

中間体：2 - ((tert - プトキシカルボニル)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 - プトキシカルボニル)アミノ)マロナート (30 g、109 mmol) の EtOH / H₂O (675 mL / 75 mL) 溶液に、20 度攪拌しながら、KOH (7 g、120 mmol) の H₂O (45 mL) 溶液を滴加した。反応混合物を 20 度で 12 時間攪拌した。エタノールを真空中で除去し、残渣を、2N 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 - プトキシカルボニル)アミノ) - 3 - エトキシ - 3 - オキソプロパン酸を与えた。

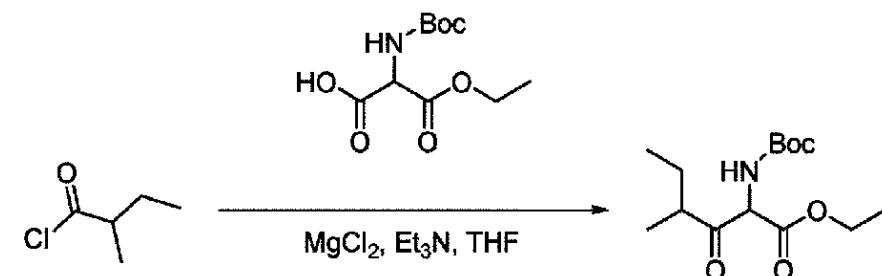
20

【0192】

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

【化48】

30



MeCN (320 mL) 中の 2 - ((tert - プトキシカルボニル)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 度で 2.5 時間攪拌した。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 度加えた。混合物を 20 度で 12 時間攪拌した。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、フラッショナリーカラム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 - プトキシカルボニル)アミノ) - 4 - メチル - 3 - オキソヘキサノアートを与えた。

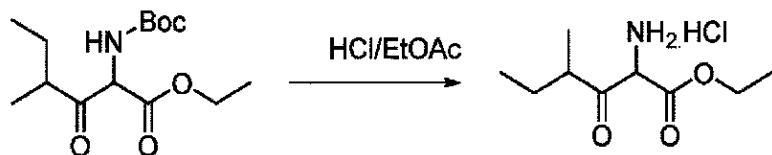
40

50

【0193】

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49】



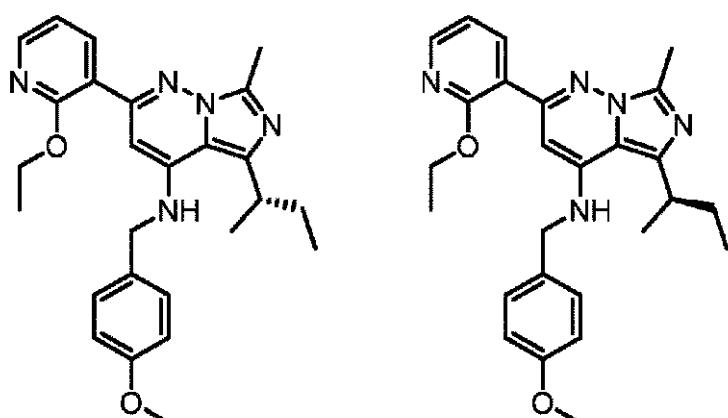
エチル2-((tert-ブトキカルボニル)アミノ)-4-メチル-3-オキソヘキサノアート(16g、56mmol)のHCl/酢酸エチル(4M、160mL)溶液を20で12時間攪拌した。溶液を濃縮すると、エチル2-アミノ-4-メチル-3-オキソヘキサノアート塩酸塩を与えた。

10

【0194】

中間体：(+)-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(-)-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

【化50】



20

30

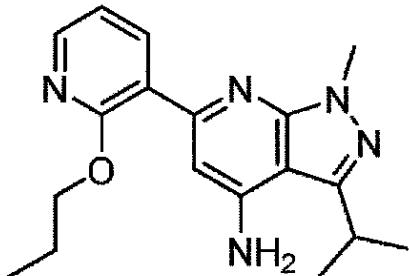
(±)-5-(sec-ブチル)-2-(2-エトキシピリジン-3-イル)-N-(4-メトキシベンジル)-7-メチルイミダゾ[1,5-b]ピリダジン-4-アミンは、2-(2-エトキシピリジン-3-イル)-5-イソプロピル-N-(4-メトキシベンジル)-7-メチルイミダゾ[1,5-b]ピリダジン-4-アミンに類似な方法で、(±)-エチル2-アミノ-4-メチル-3-オキソヘキサノアート塩酸塩から調製した。
(+)-5-(sec-ブチル)-2-(2-エトキシピリジン-3-イル)-N-(4-メトキシベンジル)-7-メチルイミダゾ[1,5-b]ピリダジン-4-アミン(SFC: t_R = 3.850分、ee% = 99.2% ; []_D²⁰ +2.67 (c = 0.2、MeOH))及び(-)-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(SFC: t_R = 4.177分、ee% = 98.3% ; []_D²⁰ -1.0 (c = 0.2、MeOH))は、キラルSFC分離(SFC条件：装置：Waters wpc2；カラム：Chiralpak AD-3 150 × 4.6 mm I.D.、3 um；移動相：A:CO₂ B:イソプロパノール(0.05% DEA)；勾配：5分で5%から40%のB及び2.5分間40%で保持、次いで2.5分間5%のB；流量：2.5 mL/分；カラム温度：35；ノズル圧力：100バール；ノズル温度：60；蒸発器温度：20；トリマー温度：25；波長：220 nm)の後で得られた。

40

【0195】

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

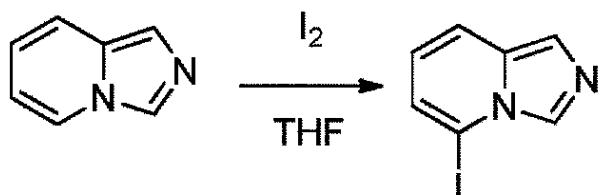
3 - イソプロピル - N - (4 - メトキシベンジル) - 1 - メチル - 6 - (2 - プロポキシピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - アミンは、2 - (2 - エトキシピリジン - 3 - イル) - 5 - イソプロピル - N - (4 - メトキシベンジル) - 7 - メチルイミダゾ [1 , 5 - b] ピリダジン - 4 - アミンに類似な方法で、4 , 6 - ジクロロ - 3 - イソプロピル - 1 - メチル - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン及び2 - プロポキシ - 3 -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

【0196】

20

中間体：5 - ヨードイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン

【化 5 2】



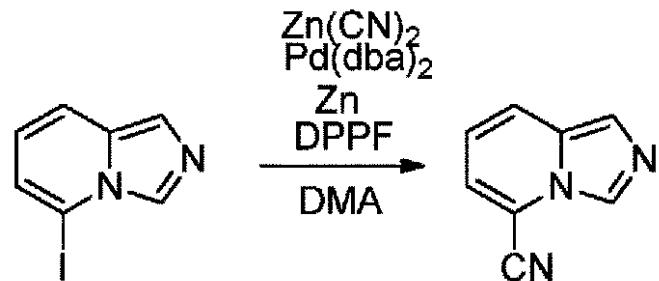
T H F (1 5 0 m L) 中のイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン (2 g 、 1 7 m m o l) の混合物を - 7 8 に冷却し、 n - ブチルリチウム (2 . 5 M 、 1 4 m L) を滴加した。反応混合物を - 7 8 で 3 0 分間攪拌し、次いで、溶液を 2 0 に温め、 3 0 分間攪拌した。溶液を 0 に冷却し、 T H F (5 m L) 中の I 2 (4 . 5 g 、 1 8 m m o l) でクエンチし、 2 時間攪拌した。生じた混合物を水で希釈し、ジクロロメタン (3 × 5 0 m L) で抽出した。有機層を N a 2 S O 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

【0197】

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

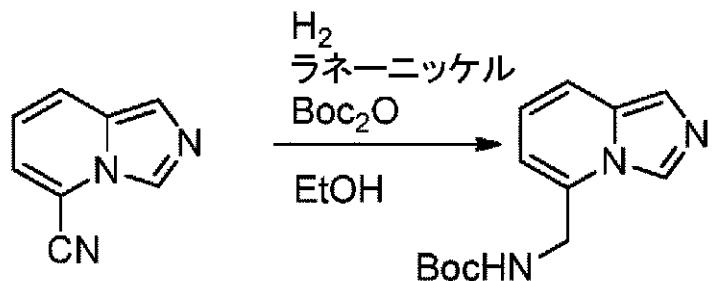
50

50 mg、3.1 mmol) のアルゴン雰囲気下にある搅拌されている溶液に、Zn(CN)₂(235 mg、2.0 mmol)、Pd(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で搅拌した(マイクロ波による加热)。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)で洗净し、Na₂SO₄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

【化54】



10

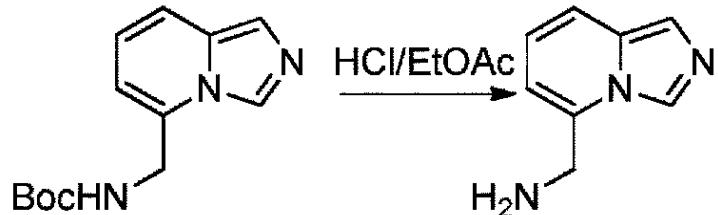
20

Raney Nickel(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Boc₂O(839 mg、3.8 mmol)を加え、次いで、混合物を25でH₂(45 Psi)下で4時間搅拌した。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

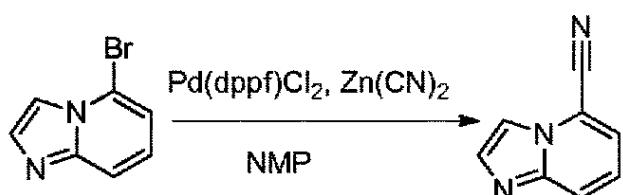
HCl/酢酸エチル(2 mL)中のtert-ブチル(イミダゾ[1,5-a]ピリジン-5-イルメチル)カルバマート(94 mg、0.38 mmol)の混合物を20で0.5時間搅拌した。反応混合物を濃縮すると、イミダゾ[1,5-a]ピリジン-5-イルメタンアミンを与えた。

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】



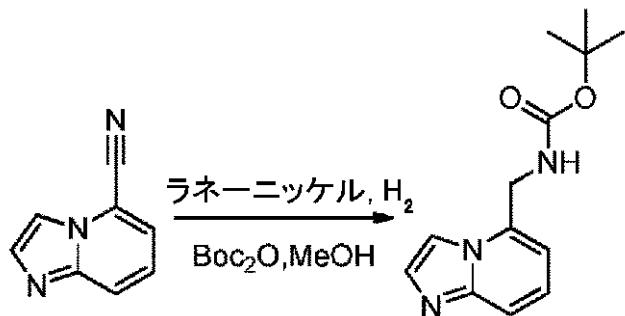
50

NMP (30 mL) 中の 5 - プロモイミダゾ [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 °C で 2 時間、N₂ 下で攪拌した。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 : t e r t - 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

【化57】



10

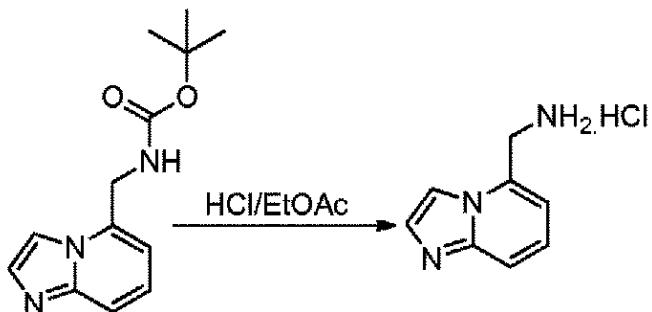
20

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、ラネニッケル (22 mg) を 30 °C で加えた。混合物を、30 °C で 12 時間 H₂ (45 PSi) 下で攪拌した。混合物をろ過し、ろ液を濃縮すると、t e r t - 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 t e r t - 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 °C で 1 時間攪拌した。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る、それをさらに精製せずに次の工程に使用した。

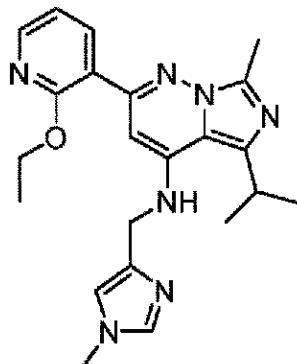
【0203】

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

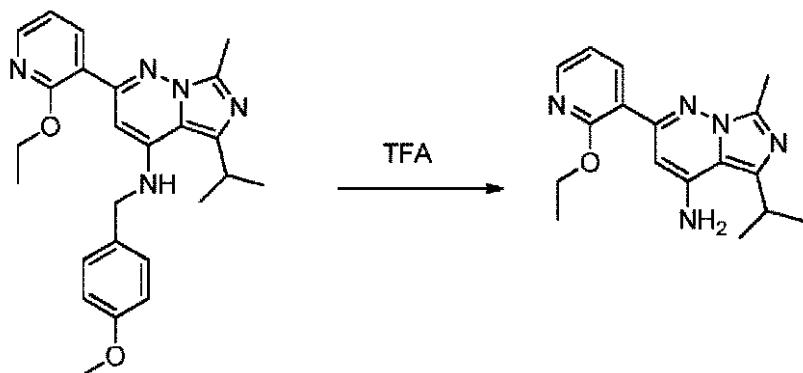
【化 5 9】



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 °C 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。

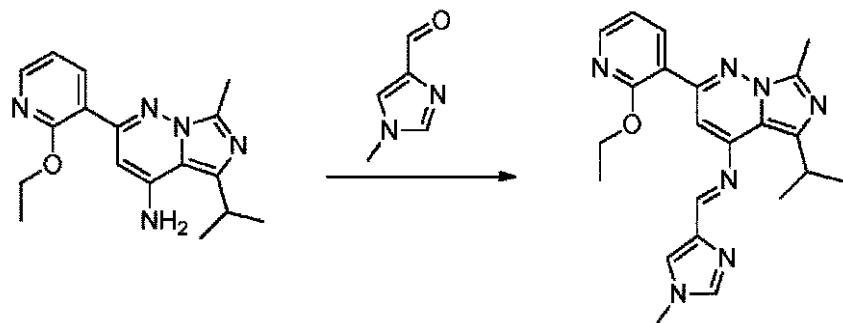
30

【0204】

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】



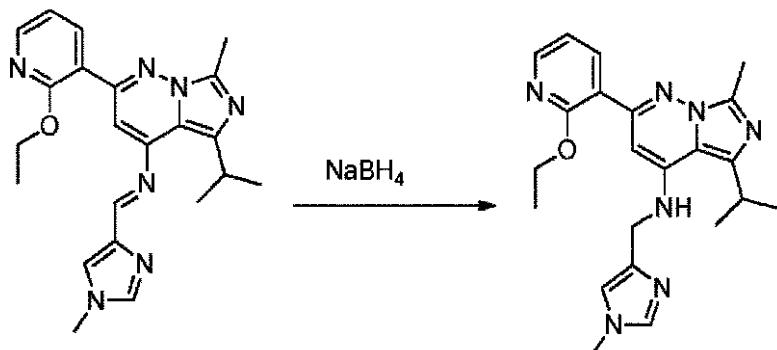
50

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 - 1H - 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 °C 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 - 1H - 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 - 1H - 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 - アミンの調製

【 化 62 】



10

20

30

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 - 1H - 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 °C 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 °C で 1 時間攪拌した。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 - 1H - 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 (15 mg) を与えた。

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

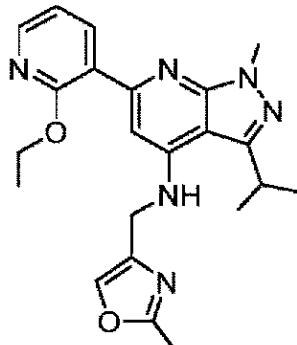
40

【 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63】



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。

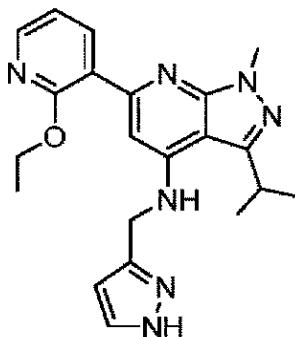
¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz) : 8.29 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 8.19 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 7.04 - 7.01 (m, 1 H), 6.95 (s, 1 H), 5.34 (br s, 1 H), 4.49 - 4.44 (m, 4 H), 4.04 (s, 3 H), 3.34 - 3.31 (m, 1 H), 2.48 (s, 3 H) 1.48 - 1.36 (m, 9 H). LC-MS: t_R = 2.114分(方法C), m/z = 407.0 [M + H]⁺.

20

【0207】

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-(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64】



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 (dd, J = 1.6, 7.2 Hz, 1 H), 8.20 (dd, J = 2.0, 4.8 Hz, 1 H), 7.60 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.05 - 7.01 (m, 2 H), 6.36 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 5.58 - 5.57 (m, 1 H), 4.62 (d, J = 4.8 Hz, 2 H), 4.49 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 4.05 (s, 3 H), 3.37 - 3.33 (m, 1 H), 1.47 (d, J = 6.8 Hz, 6 H), 1.42 (t, J = 6.8 Hz, 3 H). LC-MS: t_R = 2.196分(方法C), m/z = 392.1 [M + H]⁺.

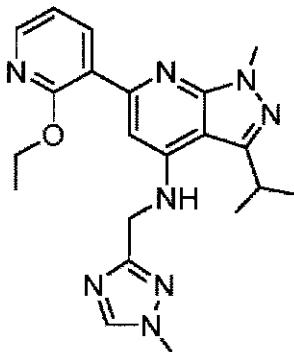
40

【0208】

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65】



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。

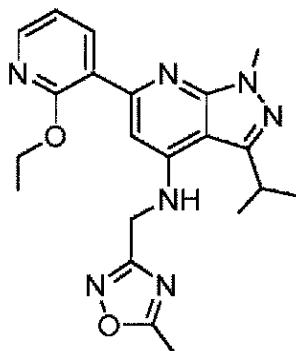
¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz) : 8.31 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 8.20 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.04 - 7.01 (m, 2 H), 5.82 (s, 1 H), 4.62 (d, J = 4.4 Hz, 2 H), 4.50 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 4.05 (s, 3 H), 3.95 (s, 3 H), 3.44 - 3.41 (m, 1 H), 1.50 (d, J = 6.8 Hz, 6 H), 1.46 (t, J = 7.2 Hz, 3 H). LC-MS: t_R = 2.115分(方法B), m/z = 407.1 [M + H]⁺.

20

【0209】

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66】



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。

¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz) : 8.30 (dd, J = 2.0, 7.2 Hz, 1 H), 8.20 (dd, J = 2.0, 4.8 Hz, 1 H), 7.04 - 7.01 (m, 2 H), 5.54 (br s, 1 H), 4.66 (d, J = 6.4 Hz, 2 H), 4.50 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 4.05 (s, 3 H), 3.42 - 3.35 (m, 1 H), 2.63 (s, 3 H), 1.50 (d, J = 6.8 Hz, 6 H), 1.45 (t, J = 7.2 Hz, 3 H). LC-MS: t_R = 2.113分(方法C), m/z = 408.0 [M + H]⁺.

40

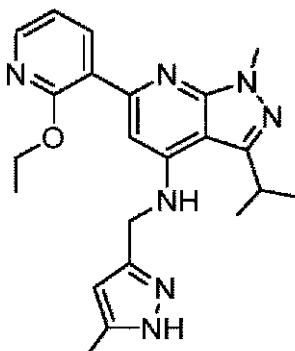
【0210】

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 - 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 7】



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5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボアルデヒドから調製した。

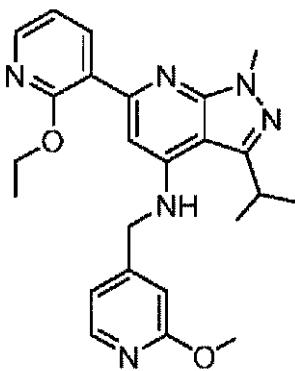
1 H NMR (CDCl₃ 400 MHz) 8 . 30 (d , J = 6 . 8 Hz , 1 H) , 8 . 19 (br s , 1 H) , 7 . 02 - 6 . 99 (m , 2 H) , 6 . 07 (s , 1 H) , 5 . 53 (br s , 1 H) , 4 . 53 - 4 . 47 (m , 4 H) , 4 . 04 (s , 3 H) , 3 . 44 - 3 . 34 (m , 1 H) , 2 . 33 (s , 3 H) , 1 . 47 (d , J = 6 . 4 Hz , 6 H) , 1 . 43 - 1 . 40 (m , 3 H) . 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 6 8】



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2 - メトキシピリジン - 4 - カルボアルデヒドから調製した。

1 H NMR (CDCl₃ 400 MHz) : 8 . 28 (dd , J = 2 . 0 , 7 . 6 Hz , 1 H) , 8 . 18 - 8 . 14 (m , 2 H) , 7 . 00 (dd , J = 4 . 8 , 7 . 6 Hz , 1 H) , 6 . 90 (d , J = 6 . 0 Hz , 1 H) , 6 . 83 (s , 1 H) , 6 . 76 (s , 1 H) , 5 . 31 - 5 . 25 (m , 1 H) , 4 . 59 (d , J = 6 . 0 Hz , 2 H) , 4 . 35 (q , J = 7 . 2 Hz , 2 H) , 4 . 06 (s , 3 H) , 3 . 93 (s , 3 H) , 3 . 37 - 3 . 29 (m , 1 H) , 1 . 50 (d , J = 6 . 8 Hz , 6 H) , 1 . 23 (t , J = 7 . 2 Hz , 3 H) . LC - MS : t_R = 1 . 990 分 (方法 A) , m / z = 433 . 0 [M + H]⁺.

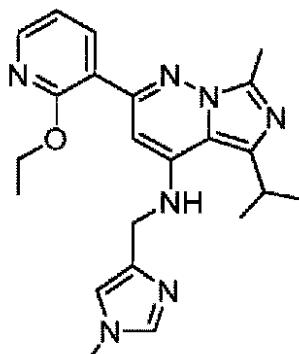
40

50

【0212】

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69】



10

実施例1に類似な方法で、2-(2-エトキスピリジン-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 (CDCl₃ 400 MHz) : 8.20 (dd, J = 2.0, 4.8 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 2.0, 7.6 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.99 (dd, J = 4.8, 7.2 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.59 (br s, 1H), 4.48 - 4.41 (m, 4H), 3.68 (s, 3H), 3.33 - 3.26 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 1.42 (d, J = 7.2 Hz, 6H), 1.38 (t, J = 6.8 Hz, 3H). LC-MS: tR = 2.202分(方法B), m/z = 406.1 [M+H]⁺.

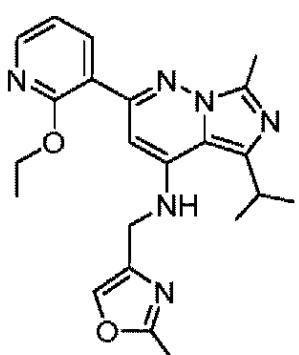
20

【0213】

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

30

【化70】



40

実施例1に類似な方法で、2-(2-エトキスピリジン-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。

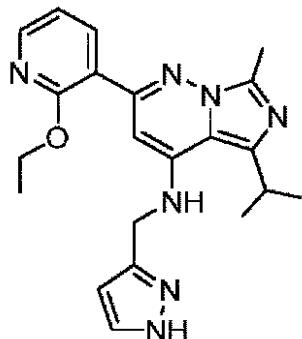
¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz) : 8.22 (dd, J = 2.0, 5.2 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 2.0, 7.2 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.99 (dd, J = 5.2, 7.2 Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.51 - 5.34 (m, 1H), 4.45 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.39 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.35 - 3.13 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.4

50

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

【 0 2 1 4 】

実施例 1 0 : 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
【 化 7 1 】



10

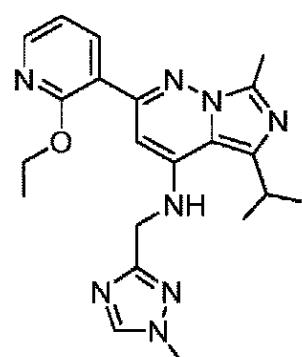
実施例 1 に類似な方法で、2 - (2 - エトキシピリジン - 3 - イル) - 5 - イソプロピル - 7 - メチルイミダゾ [1 , 5 - b] ピリダジン - 4 - アミン及び 1 H - ピラゾール - 3 - カルボアルデヒドから調製した。

²⁰
1 H N M R (C D C l 3 4 0 0 M H z) : 8 . 2 2 (d d , J = 2 . 0 , 4 . 2 H z , 1 H) , 8 . 0 4 (d d , J = 2 . 0 , 7 . 2 H z , 1 H) , 7 . 6 1 (d , J = 2 . 0 H z , 1 H) , 7 . 0 0 (d d , J = 4 . 2 , 7 . 6 H z , 1 H) , 6 . 3 6 (d , J = 2 . 0 H z , 1 H) , 6 . 1 3 (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 . 3 7 - 3 . 3 0 (m , 1 H) , 2 . 7 1 (s , 3 H) , 1 . 4 6 (d , J = 6 . 8 H z , 6 H) , 1 . 4 0 (t , J = 7 . 2 H z , 3 H) . L C - M S : t R = 2 . 0 1 6 分 (方法 C) , m / z = 3 9 2 . 1 [M + H] + .

【 0 2 1 5 】

実施例 1 1 : 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 】

20



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。

³⁰
1 H N M R (C D C l 3 4 0 0 M H z) : 8 . 2 4 (b r . s , 1 H) , 8 . 0 6 (b r . s , 2 H) , 7 . 0 0 (t , J = 4 . 8 H z , 1 H) , 6 . 1 3 (s , 1 H) , 5 . 9 2 (b r . s , 1 H) , 4 . 5 6 (d , J = 3 . 6 H z , 2 H) , 4 . 4 8 (q ,

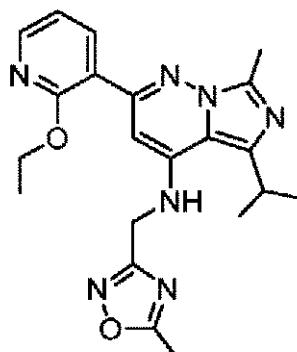
50

$J = 6.8\text{ Hz}$, 2H), 3.95(s, 3H), 3.43 - 3.39(m, 1H), 2.70(s, 3H), 1.48(d, $J = 6.4\text{ Hz}$, 6H), 1.43(t, $J = 6.8\text{ Hz}$, 3H). LC-MS: $t_R = 1.95$ 分(方法C), $m/z = 407.1$ [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-[$(5\text{-メチル}-1,2,4\text{-オキサジアゾール}-3\text{-イル})\text{メチル}$]イミダゾ[1,5-b]ピリダジン-4-アミン

【化73】



10

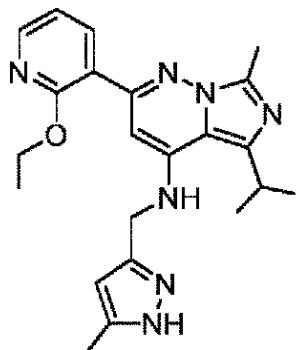
実施例1に類似な方法で、2-(2-エトキシピリジン-3-イル)-5-イソプロピル-7-メチルイミダゾ[1,5-b]ピリダジン-4-アミン及び5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボアルデヒドから調製した。

¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): 8.22(d, $J = 3.6\text{ Hz}$, 1H), 8.04(d, $J = 7.6\text{ Hz}$, 1H), 7.00(t, $J = 4.2\text{ Hz}$, 1H), 6.15(s, 1H), 5.62(br s, 1H), 4.60(d, $J = 5.6\text{ Hz}$, 2H), 4.48(q, $J = 7.2\text{ Hz}$, 2H), 3.33 - 3.31(m, 1H), 2.70(s, 3H), 2.64(s, 3H), 1.47(d, $J = 6.8\text{ Hz}$, 6H), 1.42(t, $J = 7.2\text{ Hz}$, 3H). LC-MS: $t_R = 2.01$ 分(方法C), $m/z = 392.1$ [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-[$(5\text{-メチル}-1\text{-ピラゾール}-3\text{-イル})\text{メチル}$]イミダゾ[1,5-b]ピリダジン-4-アミン

【化74】



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): 8.22(dd, $J = 2.0, 4.8$,

40

50

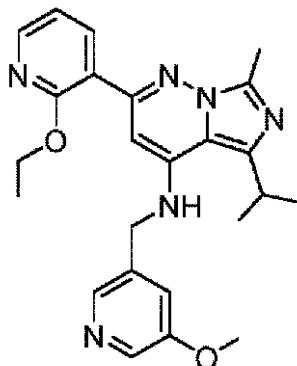
1 H) , 8.04 (dd, J = 2.0, 7.2 Hz, 1 H), 7.00 (dd, J = 4.2, 7.6 Hz, 1 H), 6.12 (s, 1 H), 6.07 (s, 1 H), 5.69 (br, s, 1 H), 4.49 - 4.44 (m, 4 H), 3.37 - 3.30 (m, 1 H), 2.71 (s, 3 H), 2.35 (s, 3 H), 1.46 (d, J = 6.8 Hz, 6 H), 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3 H). LC-MS: t_R = 2.078 分(方法C), m/z = 406.1 [M + H]⁺.

【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

10

【化75】



20

実施例 1 に類似な方法で、2-(2-エトキスピリジン-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-メトキスピリジン-3-カルボアルデヒドから調製した。

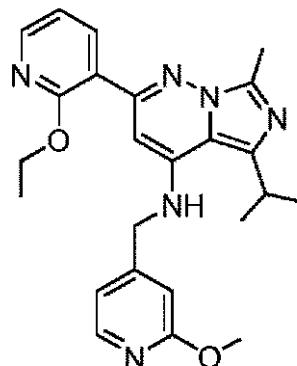
¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): 8.30 - 8.28 (m, 2 H), 8.21 (dd, J = 1.6, 4.8 Hz, 1 H), 8.03 (dd, J = 2.0, 7.6 Hz, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 6.99 (dd, J = 5.0, 7.3 Hz, 1 H), 6.08 (s, 1 H), 5.31 - 5.25 (m, 1 H), 4.57 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 4.39 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 3.30 - 3.21 (m, 1 H), 2.71 (s, 3 H), 1.46 (d, J = 7.2 Hz, 6 H), 1.29 - 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3 H). LC-MS: t_R = 2.14 分(方法D), m/z = 433.1 [M + H]⁺.

30

【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】



40

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

50

- 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。

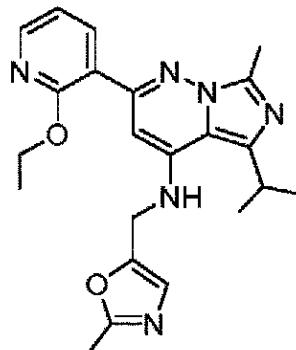
¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz) : 8.23 - 8.13 (m, 2H), 8.01 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.03 - 6.93 (m, 1H), 6.88 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 5.38 (br s, 1H), 4.54 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.33 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.31 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 1.52 - 1.46 (m, 6H), 1.20 (t, J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

【 0 2 2 0 】

10

実施例 1 6 : 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 7 7】



20

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 (br s, 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]⁺.

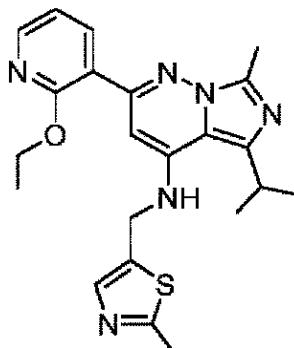
30

〔 0 2 2 1 〕

実施例 1 7 : 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

40

【化78】



10

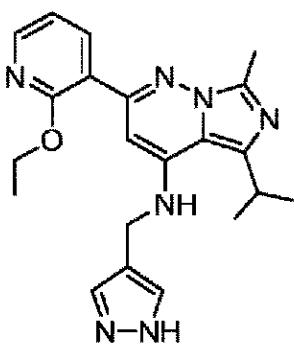
実施例1に類似な方法で、2-(2-エトキシピリジン-3-イル)-5-イソプロピル-7-メチルイミダゾ[1,5-b]ピリダジン-4-アミン及び2-メチルチアゾール-5-カルボアルデヒドから調製した。

¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz) : 8.23 (dd, J = 5.2, 2.0 Hz, 1 H), 8.04 (dd, J = 7.6, 2.0 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 Hz, 2 H), 4.46 (q, J = 5.2 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 Hz, 6 H), 1.39 (t, J = 6.8 Hz, 3 H). LC-MS: t_R = 1.822分(方法A), m/z = 423.0 [M + H]⁺.

20

【0222】

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-(1H-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79】



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1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒドから調製した。

¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz) : 8.22 (dd, J = 2.0, 4.8 Hz, 1 H), 8.04 (dd, J = 2.0, 7.6 Hz, 1 H), 7.68 (s, 2 H), 7.00 (dd, J = 4.2, 7.6 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 Hz, 6 H), 1.37 (t, J = 7.2 Hz, 3 H). LC-MS: t_R = 1.951分(方法C), m/z = 407.1 [M + H]⁺.

40

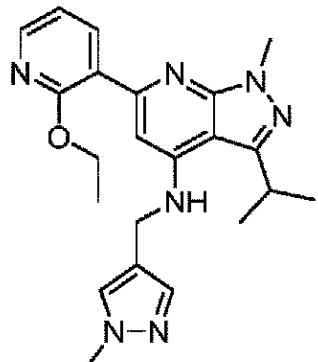
【0223】

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

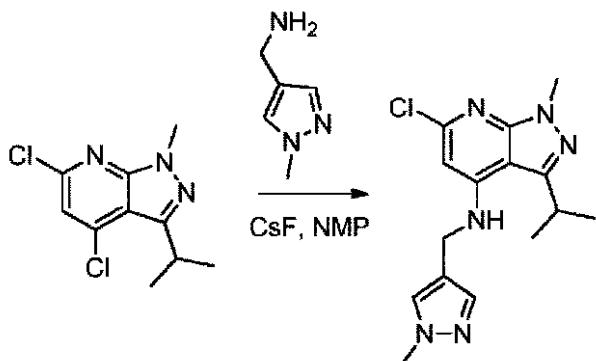
【化 8 0】



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

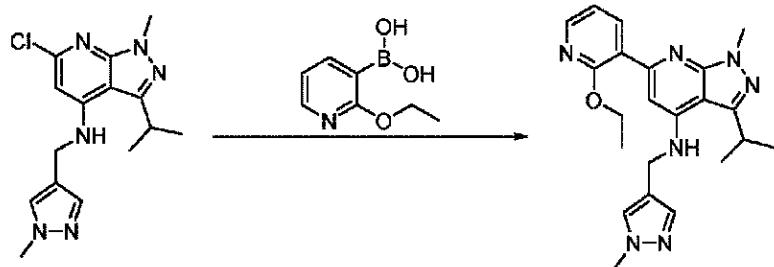
4 , 6 - ジクロロ - 3 - イソプロピル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン (50 mg 、 0 . 2 mmol) の NMP (1 mL) 溶液に、 CsF (156 mg 、 1 mmol) 及び (1 - メチルピラゾール - 4 - イル) メタンアミン塩酸塩 (54 mg 、 0 . 2 mmol) を加えた。混合物を 100 度で 36 時間攪拌した。反応混合物をろ過し、残渣を酢酸エチル (5 mL × 2) で洗浄した。合わせたろ液を濃縮した。粗生成物 6 - クロロ - 3 - イソプロピル - 1 - メチル - N - ((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 (65 mg) をさらに精製せずに次の工程に使用した。

30

【0224】

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 mL) 及び水 (1 mL) 中の 6 - クロロ - 3 - イソプロピル - 1 - メチル

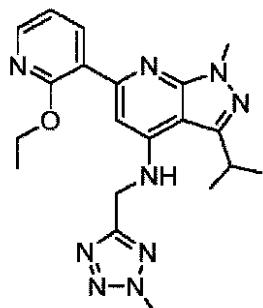
50

- 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 mg, 0.20 mmol) と、 (2 - エトキシ - 3 - ピリジル) ボロン酸 (6.8 mg, 0.41 mol) と、 Pd (dppf) Cl₂ (3.8 mg, 0.05 mmol) と、 Cs₂CO₃ (16.7 mg, 0.5 mmol) 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、 100 °C で 1 時間攪拌した。水 (30 mL) を加え、混合物を酢酸エチル (4.5 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。粗製の混合物を分取 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 - ((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 mg) を与えた。
¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz) : δ = 8.32 (dd , J = 2.0 , 7.6 Hz , 1 H) , 8.20 (dd , J = 2.0 , 4.8 Hz , 1 H) , 7.55 (s , 1 H) , 7.42 (s , 1 H) , 7.05 - 7.01 (m , 2 H) , 4.96 (brs , 1 H) , 4.48 (q , J = 7.2 Hz , 2 H) , 4.43 (d , J = 4.8 Hz , 2 H) , 4.06 (s , 3 H) , 3.89 (s , 3 H) , 3.26 - 3.19 (m , 1 H) , 1.43 (d , J = 6.8 Hz , 6 H) , 1.41 - 1.38 (m , 3 H) . LC - MS : t_R = 1.971 分 (方法 C) , m/z = 406.1 [M + H]⁺.

【 0225 】

実施例 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
²⁰

【 化 83 】



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、 (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 (CDCl₃ 400 MHz) : δ = 8.31 (dd , J = 7.6 , 2.0 Hz , 1 H) , 8.20 (dd , J = 4.8 , 2.0 Hz , 1 H) , 7.05 - 7.03 (m , 2 H) , 5.67 - 5.64 (m , 1 H) , 4.83 (d , J = 5.2 Hz , 2 H) , 4.50 (q , J = 7.2 Hz , 2 H) , 4.38 (s , 3 H) , 4.05 (s , 3 H) , 3.43 - 3.34 (m , 1 H) , 1.50 (d , J = 6.8 Hz , 6 H) , 1.45 (t , J = 7.2 Hz , 3 H) . LC - MS : t_R = 2.081 分 (方法 C) , m/z = 408.0 [M + H]⁺
⁴⁰

【 0226 】

実施例 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

10

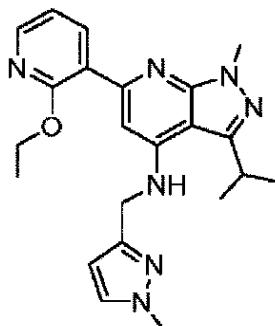
20

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 -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(1 -メチルピラゾール -3 -イル)メタンアミンから調製した。

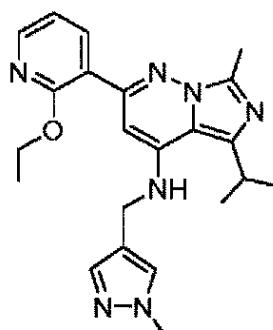
¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz) : 8.31 (dd, J = 2.0, 7.6 Hz, 1 H), 8.20 (dd, J = 2.0, 5.2 Hz, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.06 - 7.01 (m, 2 H), 5.12 - 5.09 (m, 1 H), 4.72 (d, J = 5.2 Hz, 2 H), 4.48 (q, J = 6.8 Hz, 2 H), 4.05 (s, 3 H), 3.29 - 3.22 (m, 1 H), 2.70 (s, 3 H), 1.46 (d, J = 6.8 Hz, 6 H), 1.39 (t, J = 6.8 Hz, 3 H). LC - MS : t_R = 1.98 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 -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(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, 1 H), 8.03 (dd, J = 2.0, 7.2 Hz, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.41 (s, 1 H), 6.99 (dd, J = 4.8, 7.6 Hz, 1 H), 6.12 (s, 1 H), 5.01 (br s, 1 H), 4.45 (q, J = 6.8 Hz, 2 H), 4.36 (d, J = 4.8 Hz, 2 H), 3.91 (s, 3 H), 3.20 - 3.13 (m, 1 H), 2.68 (s, 3 H), 1.41 - 1.35 (m, 9 H). LC - MS : t_R = 2.004 分 (方法 C), m/z = 406.1 [M + H]⁺.

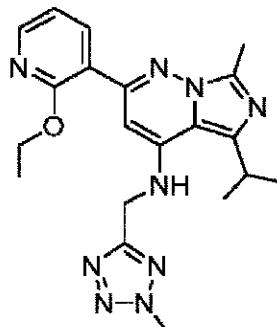
40

【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 - 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。

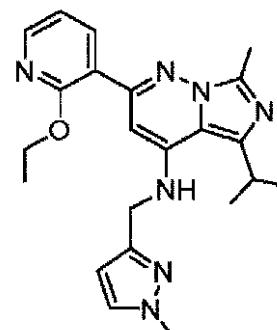
¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz) : 8.23 (dd, J = 4.8, 2.0 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 7.02 - 6.99 (m, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.75 - 5.72 (m, 1H), 4.78 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.48 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.38 (s, 3H), 3.41 - 3.31 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 1.48 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.42 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LC - 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 - 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 (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) : 8.22 (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

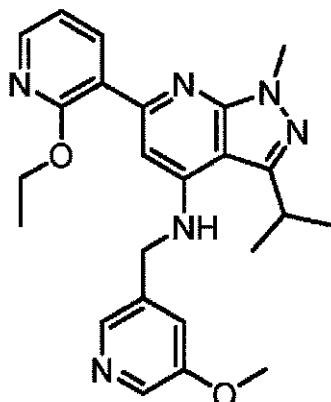
【0230】

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】



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5 - メトキシピリジン - 3 - カルボアルデヒドから調製した。

1 H NMR (CDCl₃ 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]⁺.

20

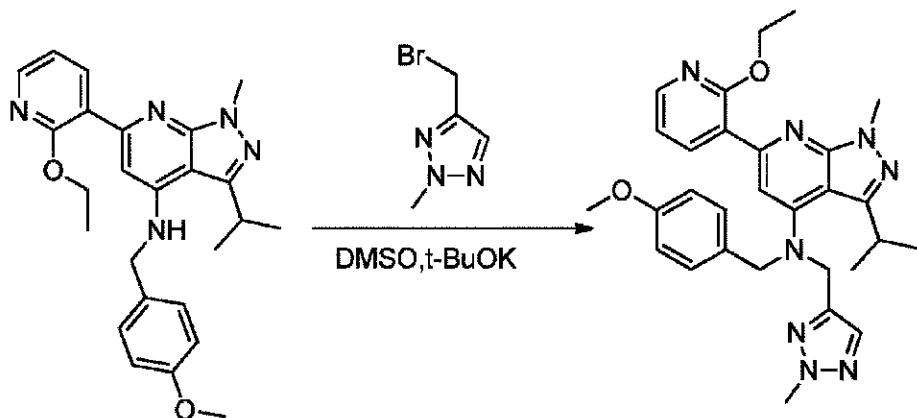
【0231】

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

30

【化 8 9】



40

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 (5.2 mg , 0.46 mmol) の DMSO (5 mL) 溶液に、4 - (プロモメチル) - 2 - メチル - 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール (6.1 mg , 0.35 mmol) を加えた。反応混合物を 100 度で 12 時間攪拌した。溶液を氷水 (40 mL) に注ぎ、酢酸エチル (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相を

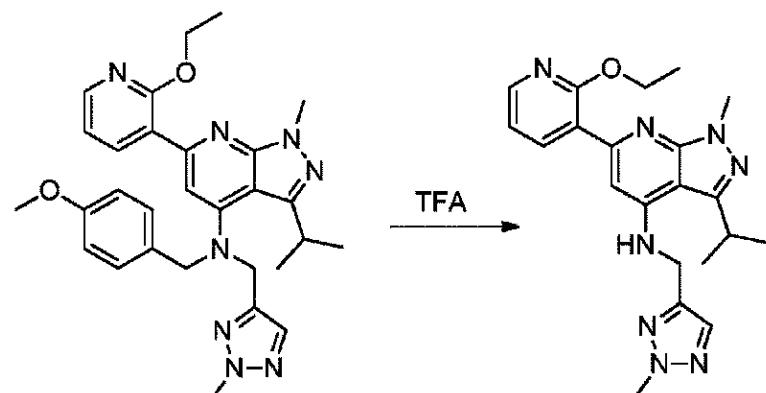
50

ブライン（20mL×1）で洗浄し、無水Na₂SO₄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】



10

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(0.14g、0.27mmol)のTFA(5mL)溶液を60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(20mL)で希釈し、pH=8までNaHCO₃(水溶液)で洗浄した。有機相をブライン(8mL)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(CDCl₃ 400MHz): δ 8.30(dd, J=7.2, 2.0Hz, 1H), 8.19(dd, J=5.2, 2.0Hz, 1H), 7.58(s, 1H), 7.03(dd, J=7.6, 4.8Hz, 1H), 7.00(s, 1H), 5.39-5.36(m, 1H), 4.63(d, J=5.2Hz, 2H), 4.48(q, J=7.2Hz, 2H), 4.21(s, 3H), 4.05(s, 3H), 3.37-3.27(m, 1H), 1.47(d, J=6.8Hz, 6H), 1.40(t, J=7.2Hz, 3H)。LC-MS: t_R=2.05分(方法C), m/z=407.1[M+H]⁺.

【0233】

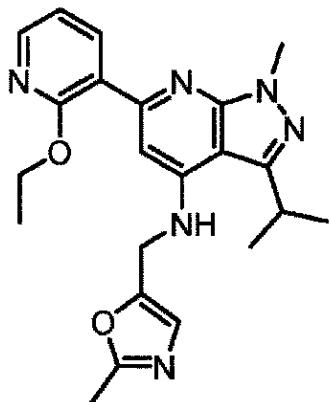
実施例27: 6-(2-エトキシ-3-ピリジル)-3-イソプロピル-1-メチル-N-[(2-メチルオキサゾール-5-イル)メチル]ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン

30

40

50

【化91】



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。

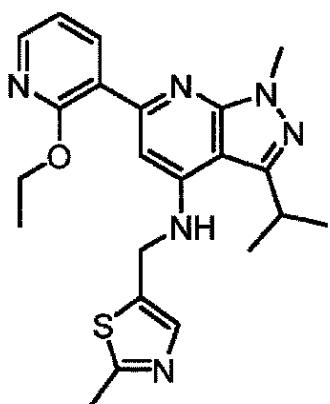
¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz) : 8.30 (dd, J = 2.0, 7.6 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 2.0, 4.8 Hz, 1H), 7.05 - 7.00 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 5.10 (brs, 1H), 4.58 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.50 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.32 - 3.26 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.47 (d, J = 7.2 Hz, 6H), 1.41 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LC-MS: t_R = 2.45分(方法B), m/z = 407.1 [M + H]⁺.

20

【0234】

実施例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

【化92】



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 (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 = 1.99分(方法A), m/z = 423 [M + H]⁺.

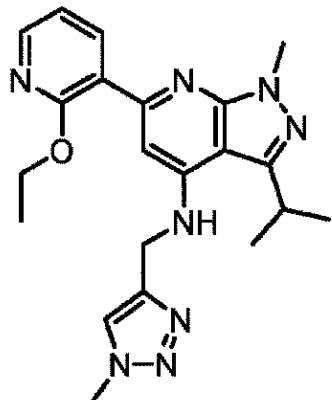
40

50

【0235】

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93】



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

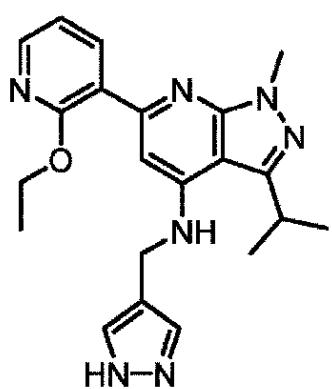
¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz) : 8.33 (dd, J = 7.6, 2.0 Hz), 8.20 (dd, J = 4.8, 2.0 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.05 - 7.03 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.53 (brs, 1H), 4.69 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.47 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.10 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 3.37 - 3.30 (m, 1H), 1.46 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.38 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LC-MS : t_R = 1.7分(方法C), m/z = 407.1 [M + H]⁺.

【0236】

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

30

【化94】



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 (CDCl₃ 400 MHz) : 8.32 (dd, J = 2.0, 7.6 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 2.0, 4.8 Hz, 1H), 7.68 (s, 2H), 7.05 - 7.01 (m, 2H), 4.98 - 4.96 (m, 1H), 4.51 - 4.

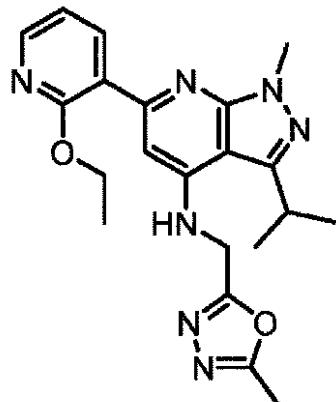
50

4.5 (m, 4 H), 4.05 (s, 3 H), 3.25 - 3.21 (m, 1 H), 1.43 (d, J = 6.8 Hz, 6 H), 1.41 - 1.40 (m, 3 H). 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。

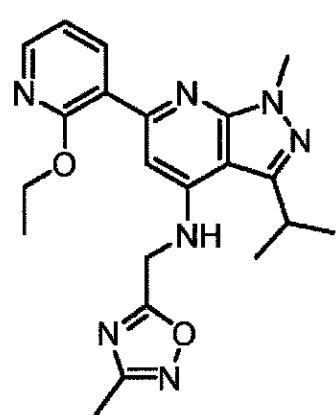
¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): 8.30 (dd, J = 7.2, 2.0 Hz, 1 H), 8.20 (dd, J = 4.8, 2.0 Hz, 1 H), 7.05 - 7.02 (m, 2 H), 5.54 - 5.51 (m, 1 H), 4.75 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 4.51 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 4.06 (s, 3 H), 3.41 - 3.35 (m, 1 H), 2.56 (s, 3 H), 1.50 (d, J = 6.8 Hz, 6 H), 1.44 (t, J = 7.2 Hz, 3 H). LC-MS: t_R = 1.98 分(方法C), m/z = 408.1 [M + H]⁺.

20

30

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、(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-

50

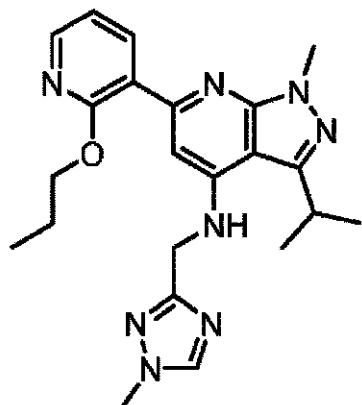
イル)メタンアミン塩酸塩、及び(2-エトキシピリジン-3-イル)ボロン酸から調製した。

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: tR = 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: tR = 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

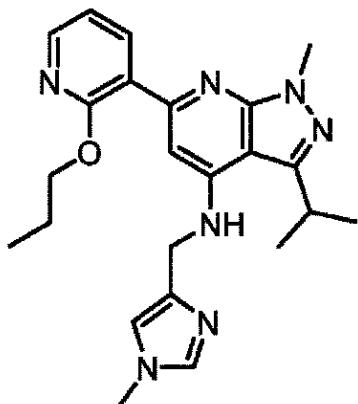
20

30

40

50

【化98】



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)-1H-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。

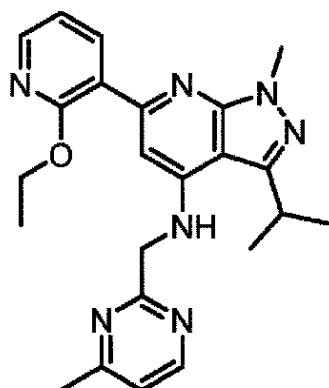
¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz) : δ = 8.29 (dd, J = 1.9, 7.4 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 1.9, 4.9 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.02 (dd, J = 4.9, 7.4 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.51 (br s, 1H), 4.47 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 4.37 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.34 (quin, J = 6.8 Hz, 1H), 1.82 (sxt, 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

【0241】

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99】



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、(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 (CDCl₃ 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 (br s, 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,

40

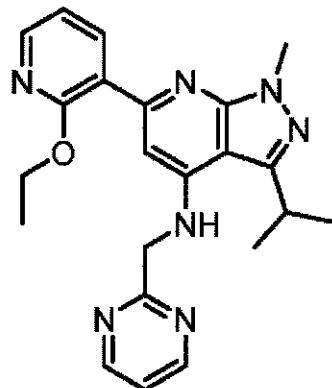
50

$J = 7.2\text{ Hz}, 3\text{ H}$)。LC-MS: $t_R = 2.19\text{ 分}$ (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

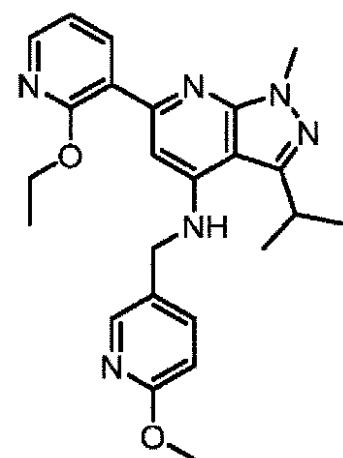
¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): 8.82 (d, $J = 4.8\text{ Hz}$, 2H), 8.31 (dd, $J = 2.0, 7.6\text{ Hz}$, 1H), 8.20 (dd, $J = 2.0, 7.6\text{ Hz}$, 1H), 7.31 (t, $J = 4.8\text{ Hz}$, 1H), 7.05 (dd, $J = 4.2, 7.6\text{ Hz}$, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.71 (brs, 1H), 4.78 (d, $J = 4.0\text{ Hz}$, 2H), 4.51 (q, $J = 7.2\text{ Hz}$, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.60-3.53 (m, 1H), 1.55 (d, $J = 6.8\text{ Hz}$, 6H), 1.48 (t, $J = 6.8\text{ Hz}$, 3H)。LC-MS: $t_R = 2.16\text{ 分}$ (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、(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

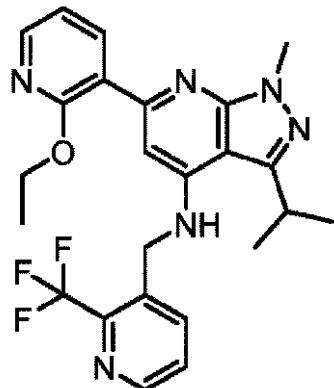
¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz) : 8.30 (dd, J = 2.0, 7.6 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 2.0, 4.8 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 5.2, 7.4 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.06 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.44 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 4.05 (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】

10

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】



20

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]⁺.

30

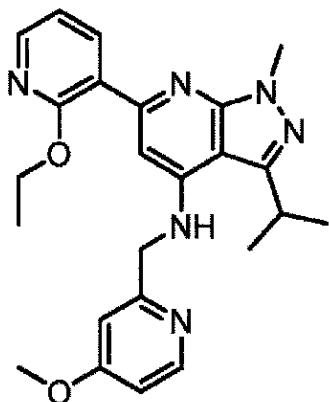
【0245】

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

40

50

【化103】



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。

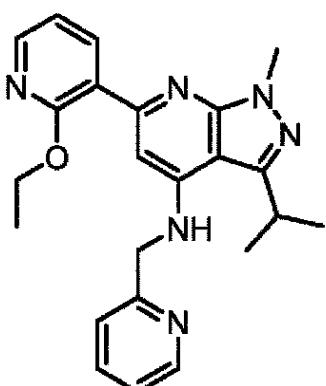
¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz) : 8.46 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 2.0, 7.6 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 2.0, 4.8 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 4.8, 7.2 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.85 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.53 (brs, 1H), 4.60 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 4.46 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.86 (s, 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104】



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 (CDCl₃ 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

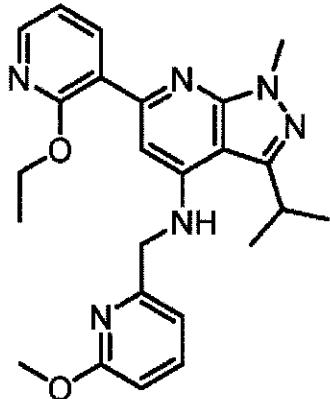
50

) , 1 . 4 0 (t , J = 7 . 2 H z , 3 H) . L C - M S : t R = 1 . 8 4 分 (方法 A) , m / z = 4 0 3 . 1 [M + H] ⁺ .

【0247】

実施例 4 1 : 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 - メトキシビコリンアルデヒドから調製した。

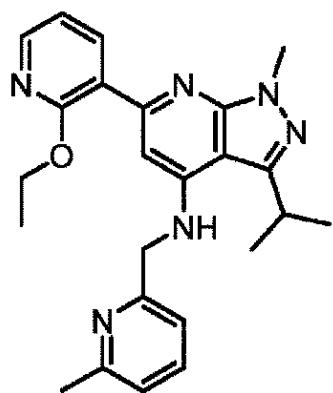
20

¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz) : 8 . 3 2 - 8 . 3 1 (m , 1 H) , 8 . 2 0 - 8 . 1 9 (m , 1 H) , 7 . 6 2 - 7 . 5 8 (m , 1 H) , 7 . 0 5 - 7 . 0 2 (m , 1 H) , 6 . 9 7 (s , 1 H) , 6 . 9 3 - 6 . 9 1 (m , 1 H) , 6 . 7 2 - 6 . 7 0 (m , 1 H) , 6 . 3 3 (br . s , 1 H) , 4 . 6 0 - 4 . 5 8 (m , 2 H) , 4 . 4 8 (q , J = 6 . 8 Hz , 2 H) , 4 . 0 6 (s , 3 H) , 4 . 0 6 (s , 3 H) , 3 . 5 3 - 3 . 4 9 (m , 1 H) , 1 . 5 1 (d , J = 6 . 8 Hz , 6 H) , 1 . 4 3 (t , J = 7 . 2 Hz , 3 H) . L C - M S : t R = 2 . 2 分 (方法 A) , m / z = 4 3 3 . 1 [M + H] ⁺ .

30

【0248】

実施例 4 2 : 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 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、(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 . 3 2 - 8 . 3 0 (m , 1 H) , 8 .

50

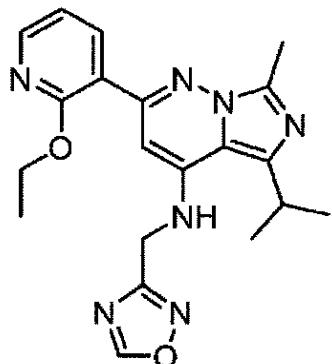
2.0 - 8.19 (m, 1H), 7.62 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.15 - 7.12 (m, 2H), 7.05 - 7.02 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.90 (br. s, 1H), 4.62 - 4.61 (m, 2H), 4.48 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.61 - 3.58 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.56 (d, J = 7.2 Hz, 6H), 1.43 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LC-MS: t_R = 1.8 分(方法A), m/z = 417.1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

10

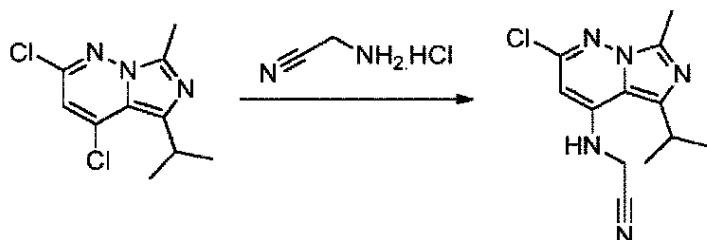
【化107】



20

2-(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】



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(430mg、1.76mmol)のNMP(5mL)溶液に、2-アミノアセトニトリル塩酸塩(326mg、3.52mmol)及びトリエチルアミン(535mg、5.28mmol)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(20mL)を加えた。有機層を、H₂O(20mL×2)、ブライン(20mL)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。

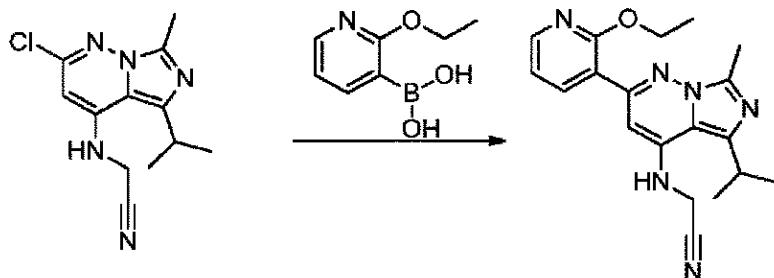
40

【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

50

【化109】



10

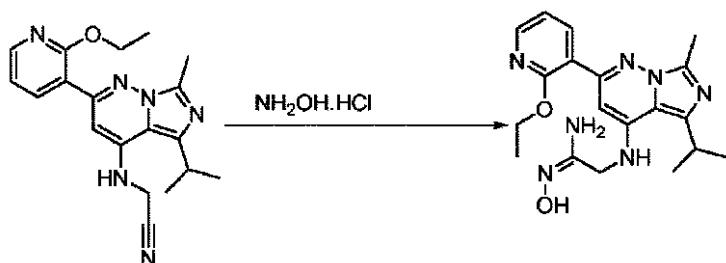
2 - ((2 - クロロ - 5 - イソプロピル - 7 - メチルイミダゾ [1 , 5 - b] ピリダジン - 4 - イル) アミノ) アセトニトリル (50 mg, 0 . 19 mmol) のジオキサン (2 mL) 溶液に、(2 - エトキシピリジン - 3 - イル) ボロン酸 (47 mg, 0 . 28 mmol) 、 $C_5H_8CO_3$ (124 mg, 0 . 38 mmol) 、及び [1 , 1 ' - ビス (ジ - t e r t - ブチルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) (12 mg, 0 . 02 mol) を加えた。混合物を N_2 により脱気し、80 で 2 時間加熱した。混合物を 20 に冷却し、酢酸エチル (20 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相を、 H_2O (20 mL) 、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、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 - (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

【0251】

2 - ((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110】



30

2 - ((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 (40 mg, 0 . 11 mmol) の EtOH (2 mL) 溶液に、 $NH_2OH \cdot HCl$ (16 mg, 0 . 23 mmol) 及びジイソプロピルエチルアミン (30 mg, 0 . 23 mmol) を加えた。混合物を 90 で 16 時間加熱した。混合物を濃縮し、残渣をジクロロメタン (20 mL) 及び $NaHCO_3$ (10 mL) に溶解させた。水層をジクロロメタン (20 mL) 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 10 % ~ 100 % 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。

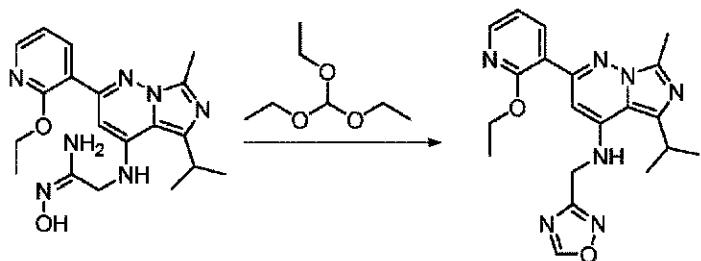
40

【0252】

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111】



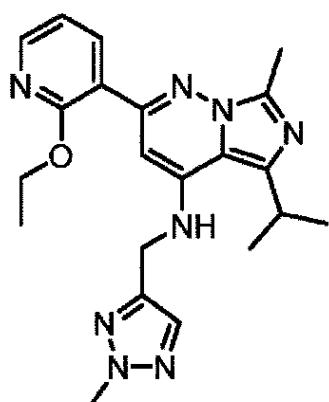
2 - ((2 - (2 - エトキシピリジン - 3 - イル) - 5 - イソプロピル - 7 - メチルイミダゾ [1 , 5 - b] ピリダジン - 4 - イル) アミノ) - N - ヒドロキシアセトイミドアミド (50 mg、0 . 13 mmol)、トリエトキシメタン (2 mL、12 . 01 mmol) 及び BF₃ · Et₂O (0 . 1 mL、0 . 8 mmol) の溶液を、90 °C で 2 時間加熱した。混合物を濃縮し、残渣を酢酸エチル (20 mL) に溶解させた。有機層を、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (10 mL)、H₂O (10 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。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 (CDCl₃ 400 MHz) : 8 . 78 (s, 1 H), 8 . 23 (dd, J = 2 . 0, 4 . 2 Hz, 1 H), 7 . 95 (dd, J = 1 . 6, 7 . 6 Hz, 1 H), 7 . 00 (dd, J = 4 . 2, 7 . 6 Hz, 1 H), 6 . 17 (s, 1 H), 5 . 65 (br. s, 1 H), 4 . 71 (d, J = 4 . 2 Hz, 2 H), 4 . 48 (q, J = 7 . 2 Hz, 2 H), 3 . 38 - 3 . 32 (m, 1 H), 2 . 70 (s, 3 H), 1 . 48 (d, J = 6 . 8 Hz, 6 H), 1 . 42 (t, J = 6 . 8 Hz, 3 H). LC - MS : tR = 2 . 09 分 (方法 C) , m / z = 394 [M + H]⁺.

【0253】

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112】



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 - 2H - 1 , 2 , 3 - トリアゾールから調製した。

¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz) : 8 . 23 (dd, J = 4 . 8, 2 . 0 Hz, 1 H), 8 . 04 (dd, J = 7 . 6, 2 . 0 Hz, 1 H), 7 . 58 (s, 1 H)

10

20

30

40

50

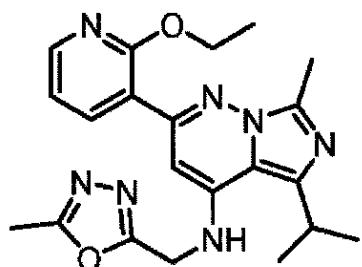
, 7.01 (dd, $J = 7.2, 4.8\text{ Hz}$, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.49 - 5.47 (m, 1H), 4.58 (d, $J = 5.6\text{ Hz}$, 2H), 4.46 (q, $J = 7.2\text{ Hz}$, 2H), 4.22 (s, 3H), 3.33 - 3.26 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 1.46 (d, $J = 7.2\text{ Hz}$, 6H), 1.38 (t, $J = 7.2\text{ Hz}$, 3H). LC-MS: $t_R = 2.05\text{ 分}$ (方法C),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

【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

10

【化113】



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、(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。

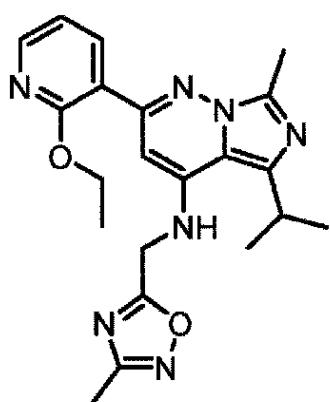
¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): 8.23 (dd, $J = 4.8, 2.0\text{ Hz}$, 1H), 8.03 (dd, $J = 7.2, 2.0\text{ Hz}$, 1H), 7.02 - 6.99 (m, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.61 - 5.58 (m, 1H), 4.71 (d, $J = 5.6\text{ Hz}$, 2H), 4.48 (q, $J = 7.2\text{ Hz}$, 2H), 3.37 - 3.30 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 1.47 (d, $J = 6.8\text{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

30

【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】



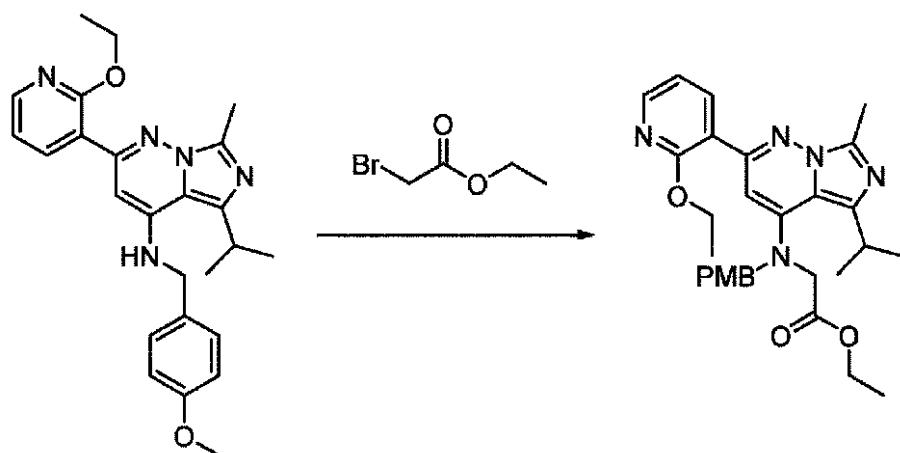
40

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

50

セタートの調製

【化115】



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 (50 mg 、 0 . 1 2 mmol) の DMSO (2 mL) 溶液に、エチル 2 - プロモアセタート (39 mg 、 0 . 23 mmol) 、 NaI (35 mg 、 0 . 23 mmol) 及び t - BuOK (39 mg 、 0 . 35 mmol) を加えた。混合物を 100 °C で 16 時間加熱した。混合物を 20 °C に冷却した。酢酸エチル (20 mL) 及び H₂O (10 mL) を加えた。有機層を、H₂O (10 mL × 2) 、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 = 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。

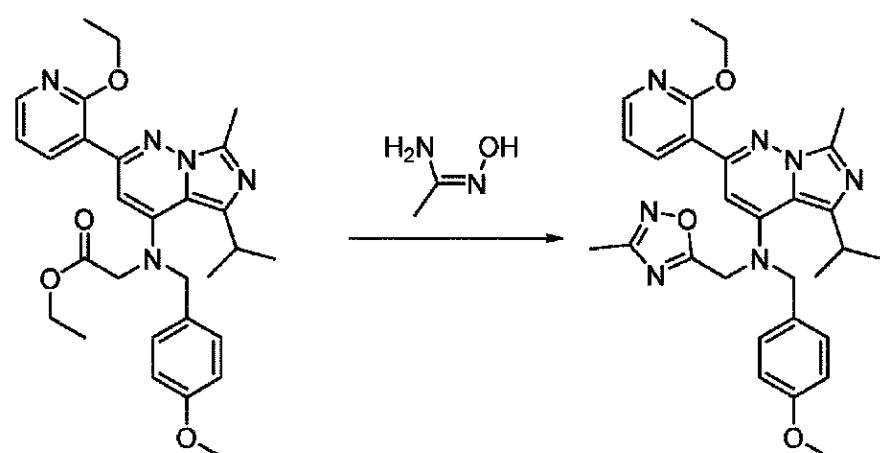
20

【0256】

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116】



40

モレキュラーシープ 4 (100 mg) を、(Z) - N - ヒドロキシアセトイミド (17 mg 、 0 . 23 mmol) の THF (3 mL) 溶液に加えた。混合物を 20 °C で 30 分間攪拌した。次いで、NaH (9 mg 、 0 . 23 mmol) (鉛油中 60 %) を加え、混合物を 50 °C で 30 分間加熱した。次いで、混合物を 20 °C 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

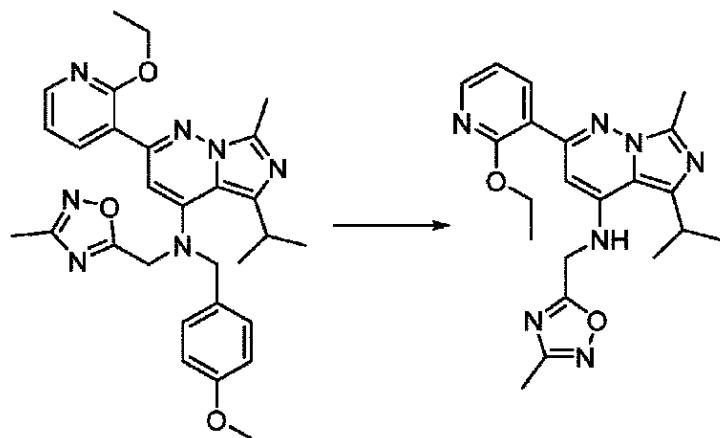
50

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

【化117】



10

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

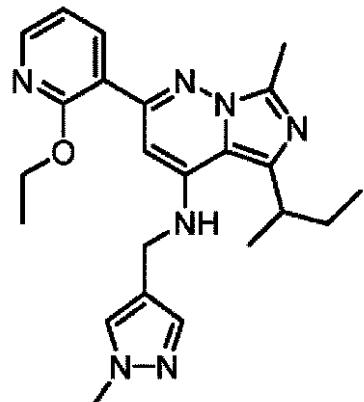
40

【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118】



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。

1 H NMR (CDCl₃ 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]⁺ . []D₂₀ = 20 - 5.6 (c = 0.4 , MeOH)

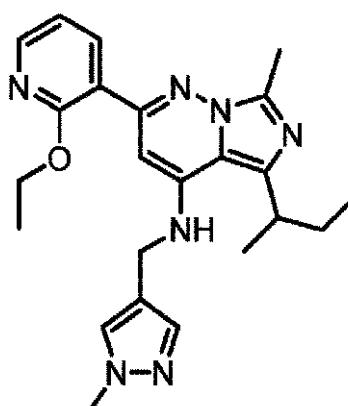
20

【0259】

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119】



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。

1 H NMR (CDCl₃ 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

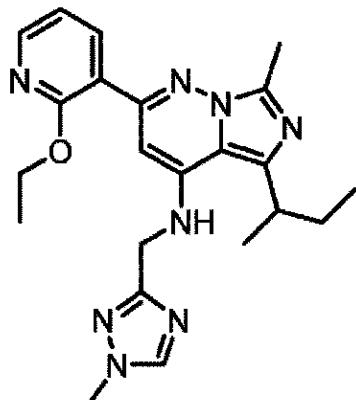
50

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

【 0 2 6 0 】

実施例 4 9 : (-) - 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

【 化 1 2 0 】



10

20

実施例 2 6 に類似な方法で、(-) - 5 - (sec - プチル) - 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 - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾールから調製した。

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

30

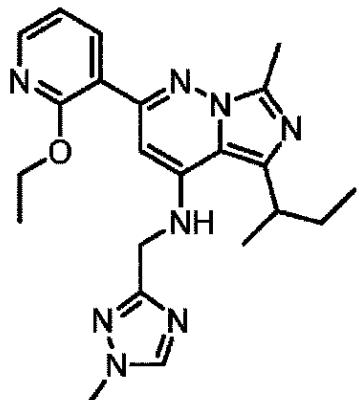
【 0 2 6 1 】

実施例 5 0 : (+) - 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121】



10

実施例26に類似な方法で、(+) - 5 - (sec - プチル) - 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), 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]⁺. []D 20+4.6 (c = 0.5, CHCl₃)

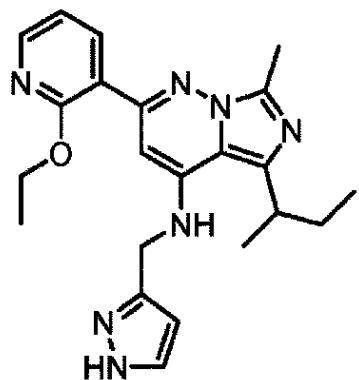
20

【0262】

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122】

30



40

実施例1に類似な方法で、(+) - 5 - (sec - プチル) - 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 = 4.8 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

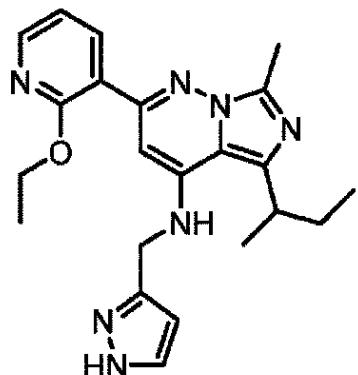
50

7 - 1 . 72 (m, 1 H), 1 . 44 (d, J = 6 . 8 Hz, 3 H), 1 . 41 (t, J = 7 . 2 Hz, 3 H), 0 . 92 (t, J = 7 . 2 Hz, 3 H). LC - MS : t_R = 1 . 71 分(方法A), m/z = 406 . 1 [M + H]⁺. []D 20 + 3 . 3 (c = 0 . 4, MeOH)

【0263】

実施例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

【化123】



10

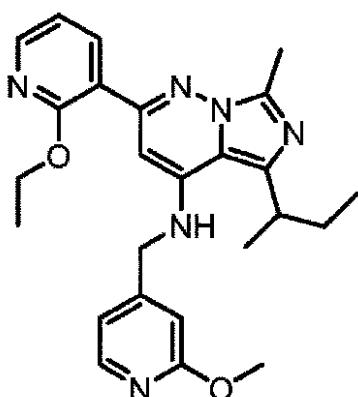
実施例1に類似な方法で、(-) - 5 - (sec - ブチル) - 2 - (2 - エトキシピリジン - 3 - イル) - N - (4 - メトキシベンジル) - 7 - メチルイミダゾ[1,5-b]ピリダジン - 4 - アミン及び1H - ピラゾール - 3 - カルボアルデヒドから調製した。

¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz) : 8 . 23 (dd, J = 2 . 0, 4 . 8 Hz, 1 H), 8 . 05 (dd, J = 2 . 0, 7 . 6 Hz, 1 H), 7 . 61 (d, J = 2 . 4 Hz, 1 H), 7 . 00 (dd, J = 4 . 8, 7 . 2 Hz, 1 H), 6 . 35 (d, J = 2 . 4 Hz, 1 H), 6 . 14 (s, 1 H), 5 . 72 (brs, 1 H), 4 . 56 (d, J = 4 . 8 Hz, 2 H), 4 . 47 (q, J = 7 . 2 Hz, 2 H), 3 . 04 - 2 . 97 (m, 1 H), 2 . 71 (s, 3 H), 1 . 95 - 1 . 93 (m, 1 H), 1 . 77 - 1 . 72 (m, 1 H), 1 . 44 (d, J = 6 . 8 Hz, 3 H), 1 . 41 (t, J = 7 . 2 Hz, 3 H), 0 . 92 (t, J = 7 . 2 Hz, 3 H). LC - MS : t_R = 1 . 71 分(方法A), m/z = 406 . 1 [M + H]⁺. []D 20 - 3 . 4 (c = 0 . 4, MeOH)

【0264】

実施例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

【化124】



30

40

50

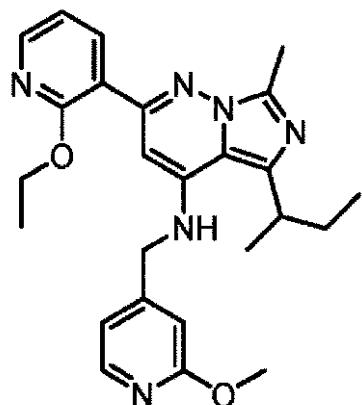
実施例 26 に類似な方法で、(+) - 5 - (sec-ブチル) - 2 - (2 - エトキシピリジン - 3 - イル) - N - (4 - メトキシベンジル) - 7 - メチルイミダゾ[1,5-b]ピリダジン - 4 - アミン及び4 - (クロロメチル) - 2 - メトキシ - ピリジンから調製した。

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: tR = 1.88 分 (方法A), m/z = 447.1 [M + H]⁺. []D 20 + 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】



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: tR = 1.88 分 (方法A), m/z = 447.1 [M + H]⁺. []D 20 - 4.3 (c = 0.6, CHCl₃)

【0266】

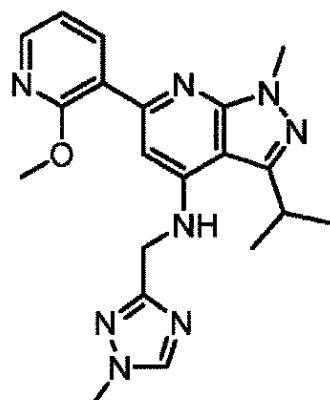
実施例 55：3 - イソプロピル - 6 - (2 - メトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - メチル - N - [(1 - メチル - 1,2,4 - トリアゾール - 3 - イル)メチル]ピラゾロ[3,4-

30

50

b] ピリジン - 4 - アミン

【化 1 2 6】



10

実施例 1 9 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 (2 - メトキシピリジン - 3 - イル) ボロン酸から調製した。

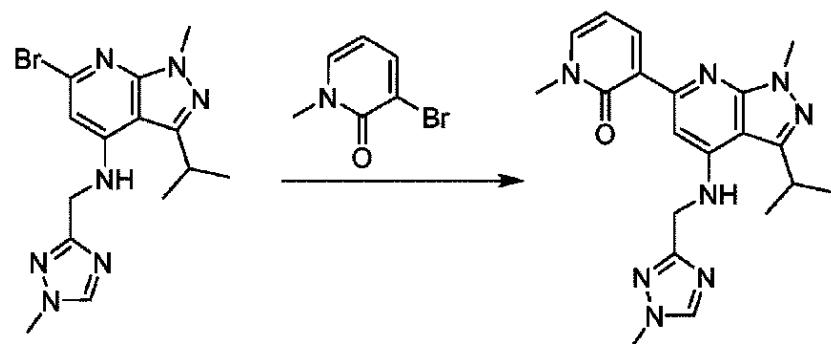
1 H NMR (CDCl₃ 400 MHz) : 8.23 - 8.21 (m , 2 H) , 8.05 (s , 1 H) , 7.06 - 7.03 (m , 1 H) , 6.87 (s , 1 H) , 5.83 (br s , 1 H) , 4.63 (d , J = 4.8 Hz , 2 H) , 4.04 (s , 3 H) , 4.04 (s , 3 H) , 3.95 (s , 3 H) , 3.46 - 3.39 (m , 1 H) . 1.50 (d , J = 6.8 Hz , 6 H) . LC - MS : t_R = 1.82 分 (方法 B) , m / z = 393.1 [M + H]⁺.

20

【0267】

実施例 5 6 : 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】



30

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 1 9 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 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) (5.0 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 (7.0 mg 、 0.28 mmol) 、 3 - ブロモ - 1 - メチル - ピリジン - 2 - オン (5.2 mg 、 0.28 mmol) 、 Cs₂CO₃ (11.2 mg 、 0.34 mmol) 及び Pd (dppf) Cl₂ (2.5 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

40

50

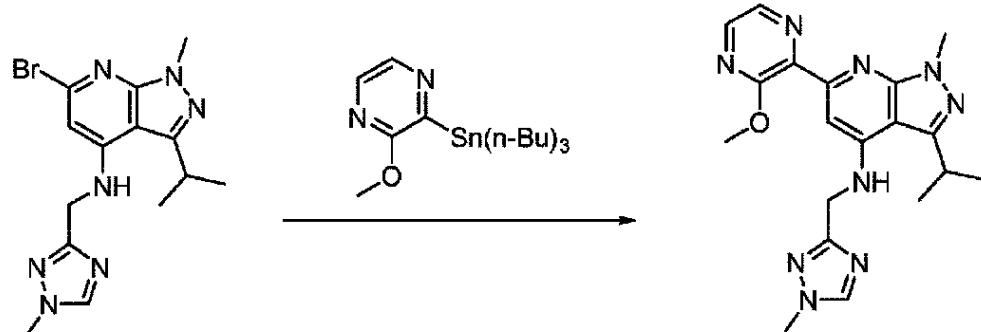
せた。密封したチューブを 100 °C で 1 時間マイクロ波下で加熱した。反応混合物を、酢酸エチル (20 mL) と H₂O (20 mL) の間で分配させた。有機相を分離し、H₂O (10 mL × 2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮すると、残渣を与えた。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (SiO₂、ジクロロメタン : メタノール = 1 / 0 ~ 10 : 1) により精製し、凍結乾燥させると、3-[3-イソプロピル-1-メチル-4-[(1-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチルアミノ]ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル]-1-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

1H NMR (CDCl₃ 400 MHz) : 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 (100 mg, 0.27 mmol) のジオキサン (2 mL) 溶液に、2-メトキシ-3-(トリブチルスタンニル)ピラジン (164 mg, 0.41 mmol)、CsF (83 mg, 0.55 mmol)、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)) (11 mg, 0.01 mmol)、及び 4 モレキュラーシープ (50 mg) を加えた。混合物を N₂ により脱気し、100 °C 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 (20 mL) 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 400 MHz) : 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]⁺.

10

20

30

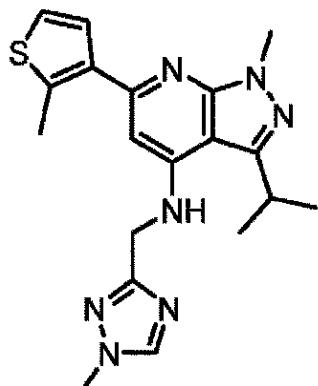
40

50

【0269】

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] ピリジン - 4 - アミン

【化129】



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 - メチルチオフェン - 3 - イル) - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロランから調製した。

20

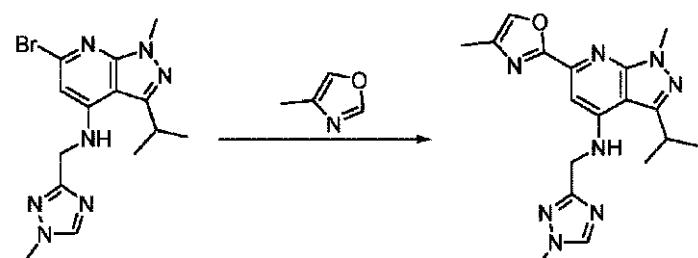
¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz) : 8.04 (s , 1 H) , 7.35 (d , J = 5.2 Hz , 1 H) , 7.11 (d , J = 5.2 Hz , 1 H) , 6.42 (s , 1 H) , 5.78 (brs , 1 H) , 4.61 (d , J = 5.2 Hz , 2 H) , 4.03 (s , 3 H) , 3.94 (s , 3 H) , 3.44 - 3.37 (m , 1 H) , 2.74 (s , 3 H) , 1.50 (d , J = 6.8 Hz , 6 H) . LC - MS : t_R = 2.14 分 (方法 B) , m/z = 382 [M + H]⁺ .

【0270】

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130】



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 , 0.27 mmol) と、4 - メチルオキサゾール (46 mg , 0.55 mmol) と、XPHOS - Pd - G3 ((2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2' , 4' , 6' - トライソプロピル - 1 , 1' - ビフェニル) [2 - (2' - アミノ - 1 , 1' - ビフェニル)] パラジウム (II) メタンスルホナート) (12 mg , 0.013 mmol) と、t - BuOK (92 mg , 0.82 mmol) の混合物を、100 度 12 時間、N₂ 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

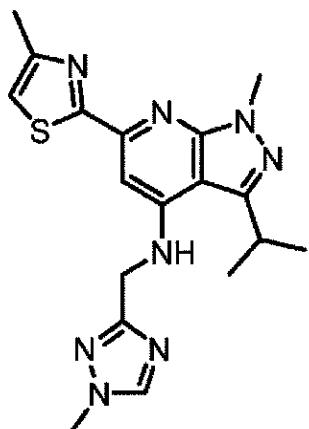
プロピル - 1 - メチル - N - ((1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル) - 6 - (4 - メチルオキサゾール - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - アミンを与えた。

¹H NMR (CDCl₃; 400 MHz): 8.05 (s, 1H), 7.54 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 5.95 (brs, 1H), 4.68 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.44 - 3.37 (m, 1H), 2.31 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 1.49 (d, J = 6.8 Hz, 6H). LC-MS: t_R = 1.73 分 (方法B), m/z = 367.1 [M + 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2 - ブロモ - 4 - メチルチアゾールから調製した。

¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): 8.05 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.99 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 5.90 (brt, J = 4 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.42 - 3.39 (m, 1H), 2.56 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 1.49 (d, J = 7.2 Hz, 6H). LC-MS: t_R = 2.34 分 (方法C), m/z = 383 [M + 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

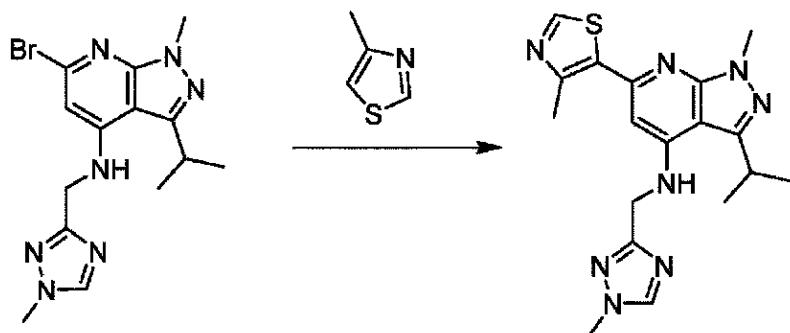
20

30

40

50

【化132】



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、ジシクロヘキシリル - [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、K₂CO₃ (57 mg、0 . 41 mmol) と、Pd(OAc)₂ (1 . 5 mg、0 . 007 mmol) の混合物をN₂により脱気し、110 °C で12時間攪拌した。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 (SiO₂、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。

¹H NMR (CDCl₃ 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]⁺.

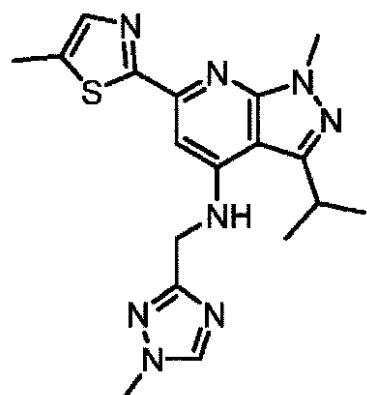
20

30

【0273】

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133】



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。

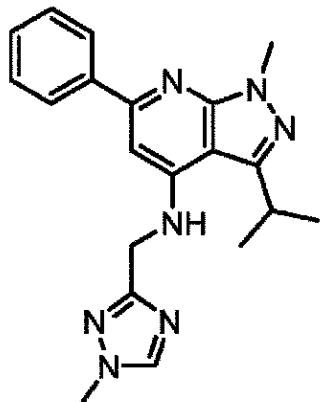
¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz) : 8.04 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.88 - 5.87 (m, 1H), 4.68 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.43 - 3.36 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.48 (d, J = 6.8 Hz, 6H). LC-MS: t_R = 2.35 分(方法C), m/z = 383 [M + H]⁺.

【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

10

【化134】



20

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 - 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。

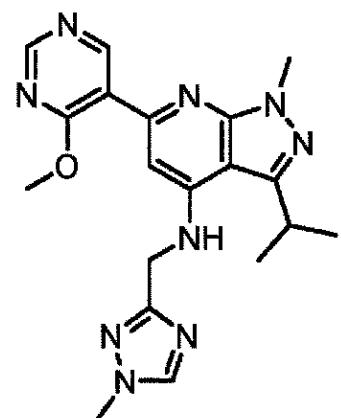
¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz) : 8.08 - 8.04 (m, 3H), 7.51 - 7.40 (m, 3H), 6.69 (s, 1H), 5.82 - 5.79 (m, 1H), 4.66 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.45 - 3.38 (m, 1H), 1.50 (d, J = 6.8 Hz, 6H). LC-MS: t_R = 1.77 分(方法C), m/z = 362.1 [M + H]⁺.

30

【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】



40

実施例 56 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

50

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

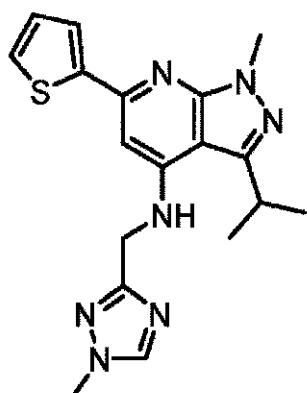
¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz) : 9.08 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.88 - 5.87 (m, 1H), 4.62 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.11 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.45 - 3.38 (m, 1H), 1.50 (d, J = 7.2 Hz, 6H). LC-MS : t_R = 1.65 分(方法B), m/z = 394 [M + H]⁺.

【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。

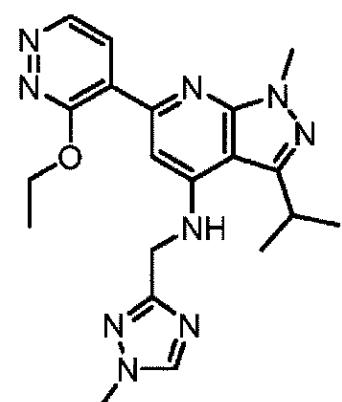
¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz) : 8.04 (s, 1H), 7.67 - 7.66 (m, 1H), 7.39 - 7.37 (m, 1H), 7.13 - 7.11 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.79 - 5.77 (m, 1H), 4.64 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.41 - 3.35 (m, 1H), 1.48 (d, J = 6.8 Hz, 6H). LC-MS : t_R = 2.05 分(方法C), m/z = 368 [M + H]⁺.

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

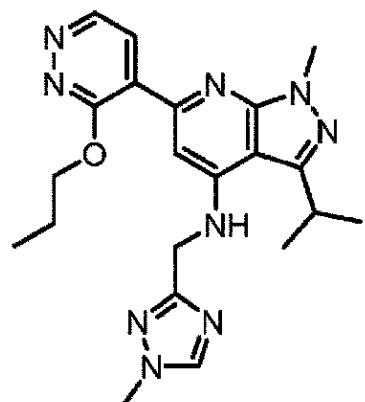
実施例 5 7 に類似な方法で、4 , 6 - ジブロモ - 3 - イソプロピル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン、(1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) メタンアミン、及び 3 - エトキシ - 4 - (トリブチルスタンニル) ピリダジンから調製した。

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

【 0278 】

実施例 6 7 : 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 - ブ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 】



20

実施例 5 7 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 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。

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

【 0279 】

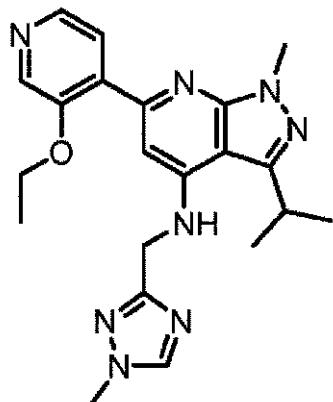
実施例 6 8 : 6 - (3 - エトキシ - 4 - ピリジル) - 3 - イソプロピル - 1 - メチル - N - [(1 - メチル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル] ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - アミン

30

40

50

【化139】



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-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-(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。

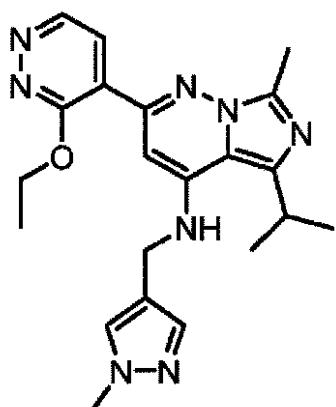
1H NMR (CDCl₃ 400 MHz) : 8.42 - 8.35 (m, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.91 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.87 (br t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.24 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.45 - 3.39 (m, 1H), 1.52 - 1.46 (m, 9H) LC-MS : tR = 1.64分(方法E), m/z = 407.1 [M + H]⁺.

20

【0280】

実施例69：2-(3-エトキスピリダジン-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140】



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-1H-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 (CDCl₃ 400 MHz) : 8.97 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.14 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.73 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 4.40 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.21 - 3.14 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 1.47 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.44 (d, J = 6.4 Hz, 6H) LC-MS : tR = 1.64分(方法E), m/z = 407.1 [M + H]⁺.

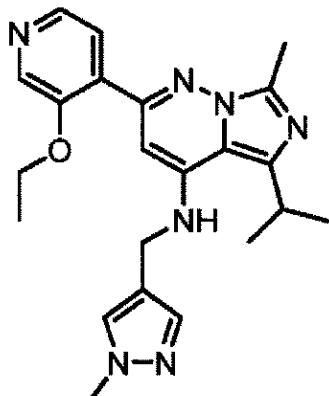
40

50

【0281】

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141】



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 - 1H - 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

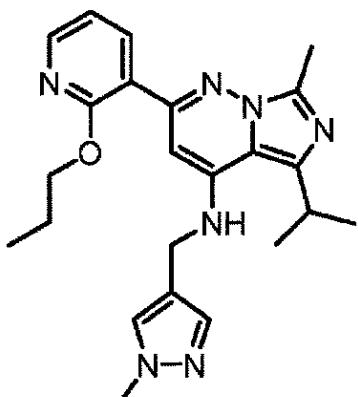
¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz) : 8.41 (s, 1H), 8.36 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.07 (br s, 1H), 4.37 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.21 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.21 - 3.14 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 1.42 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.41 (t, J = 6.8 Hz, 3H) LC - MS : t_R = 1.49 分 (方法 E), m/z = 406.1 [M + H]⁺.

【0282】

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142】



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 - 1H - 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 (CDCl₃ 400 MHz) : 8.23 (dd, J = 2.0, 5.2 Hz

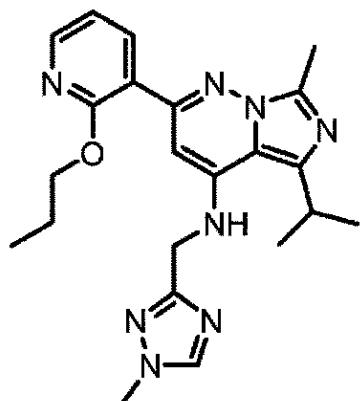
50

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-プロポキシ-3-ピリジル)イミダゾ[1,5-b]ピリダジン-4-アミン

【化143】



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、(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 (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

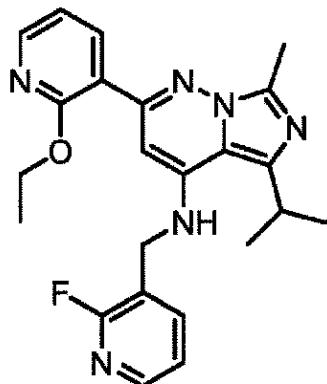
【0284】

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

50

【化144】



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-フルオロニコチニアルデヒドから調製した。

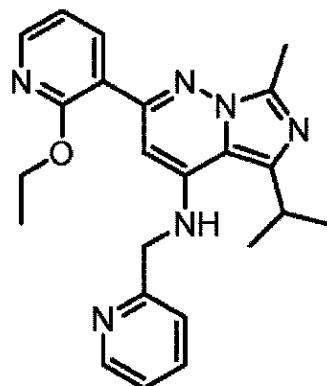
¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz) : 8.21 - 8.17 (m, 2 H), 8.01 - 7.99 (m, 1 H), 7.99 - 7.78 (m, 1 H), 7.21 - 7.19 (m, 1 H), 6.99 - 6.95 (m, 1 H), 6.10 (s, 1 H), 5.46 (br, s, 1 H), 4.63 (d, J = 6.0 Hz, 2 H), 4.34 (q, J = 6.8 Hz, 2 H), 3.36 - 3.30 (m, 1 H), 2.74 (s, 3 H), 1.48 (d, J = 6.8 Hz, 6 H), 1.21 (t, J = 6.8 Hz, 3 H). LC-MS: t_R = 1.88 分(方法F), m/z = 421 [M + H]⁺.

20

【0285】

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145】



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-アミン及びニコチニアルデヒドから調製した。

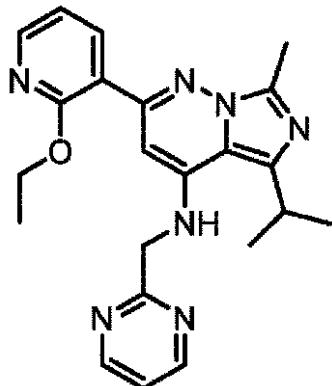
40

¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz) : 8.65 (d, J = 4.8 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 Hz, 2 H), 4.48 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 3.68 - 3.61 (m, 1 H), 2.84 (s, 3 H), 1.58 (d, J = 6.8 Hz, 6 H), 1.41 (t, J = 7.2 Hz, 3 H). LC-MS: t_R = 2.29 分(方法D), m/z = 403 [M + H]⁺.

50

【0286】

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 146】



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。

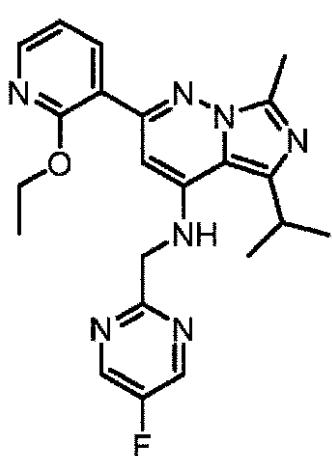
¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz) : 8.83 (d , J = 5.2 Hz , 2 H) , 8.24 (dd , J = 2.0 , 5.2 Hz , 1 H) , 8.07 (dd , J = 2.0 , 7.2 Hz , 1 H) , 7.34 (t , J = 5.2 Hz , 1 H) , 7.03 (dd , J = 5.2 , 7.2 Hz , 1 H) , 6.84 (brs , 1 H) , 6.12 (s , 1 H) , 4.73 (d , J = 4.0 Hz , 2 H) , 4.52 (q , J = 7.2 Hz , 2 H) , 3.62 - 3.55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

20

【0287】

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 147】

30



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 , 2 H) , 8.24 (dd , J = 2.0 , 5.2 Hz , 1 H) , 8.07 (dd , J = 2.0 , 7.6 Hz , 1 H) , 7.03 (dd , J = 5.2 , 7.6 Hz , 1 H) , 6.62 (brs , 1 H) , 6.

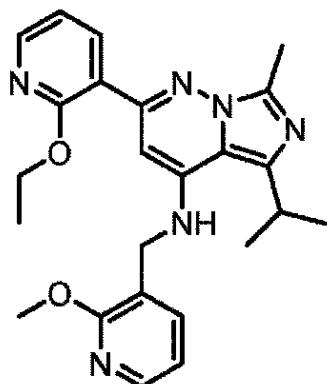
50

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

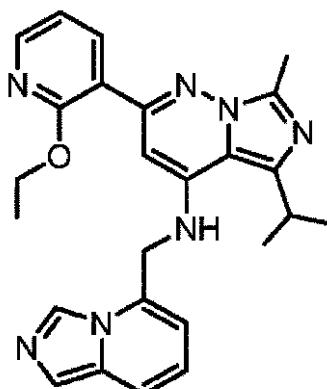
実施例19に類似な方法で、2,4-ジクロロ-5-イソプロピル-7-メチルイミダゾ[1,5-b]ピリダジン、(2-メトキシピリジン-3-イル)メタンアミン、及び(2-エトキシピリジン-3-イル)ボロン酸から調製した。

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]⁺.

【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】



30

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

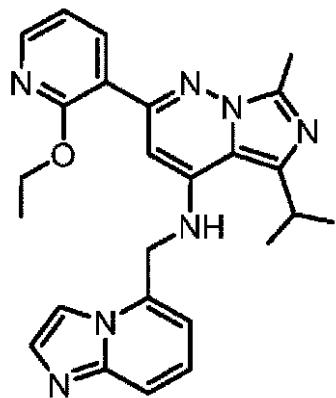
[1, 5 - b] ピリダジン、イミダゾ[1, 5 - a]ピリジン - 5 - イルメタンアミン、及び(2 - エトキシピリジン - 3 - イル)ボロン酸から調製した。

¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz) : 8.19 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 8.06 (dd, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.52 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 6.99 - 6.96 (m, 1 H), 6.80 - 6.78 (m, 1 H), 6.70 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 6.13 (s, 1 H), 5.38 (br. s, 1 H), 4.79 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 4.28 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 3.29 - 3.26 (m, 1 H), 2.76 (s, 3 H), 1.47 (d, J = 6.8 Hz, 6 H), 1.08 (t, J = 6.8 Hz, 3 H). LC-MS : t_R = 1.35 分(方法F), m/z = 442.1 [M + 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 (CDCl₃ 400 MHz) : 8.19 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1 H), 8.06 (dd, J = 7.6, 2.0 Hz, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.71 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.29 - 7.25 (m, 1 H), 6.98 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1 H), 6.94 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 6.14 (s, 1 H), 5.41 (br. s, 1 H), 4.80 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 4.27 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 3.31 - 3.24 (m, 1 H), 2.75 (s, 3 H), 1.47 (d, J = 6.8 Hz, 6 H), 1.06 (t, J = 7.2 Hz, 3 H). LC-MS : t_R = 1.27 分(方法F), m/z = 442.1 [M + H]⁺. 40

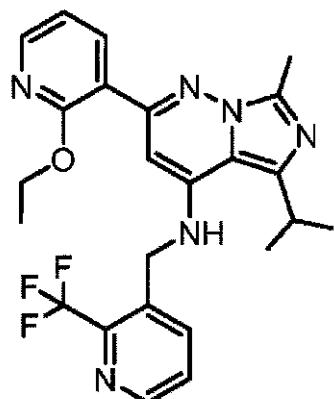
【0291】

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

40

50

【化151】



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 (CDCl₃ 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]⁺.

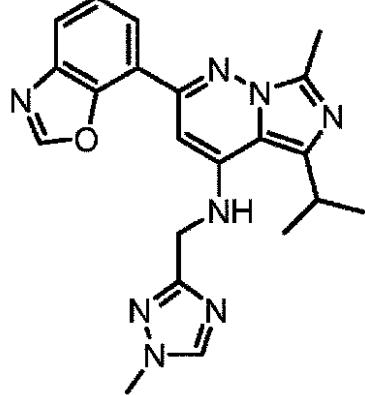
20

【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-1H-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

【化152】



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-ブロモベンゾ[d]オキサゾールから調製した。

¹H NMR (CDCl₃ 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

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

【0293】

インピトロ試験

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（50 mM HEPES（4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ペラジンエタンスルホン酸）pH 7.6；10 mM MgCl₂；0.02%ツイン20）、0.1 mg/ml BSA（ウシ血清アルブミン）、15 nMトリチウム標識cAMP、及び様々な量の阻害剤を含む60 μL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 L（0.2 mg）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、プレートを 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、XlFit（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)

ティリアベエイ 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 2500 バルビー , オッティリアベエイ 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 2500 バルビー , オッティリアベエイ 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 イエッシング , ミッケル

デンマーク国 2500 バルビー , オッティリアベエイ 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 ピタル , パウロ , ホルヘ , ピエイラ

デンマーク国 2500 バルビー , オッティリアベエイ 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 2500 バルビー , オッティリアベエイ 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 2500 バルビー , オッティリアベエイ 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2016/170064 (WO , A 1)

特表2012-510996 (JP , A)

特表2016-516791 (JP , A)

特表2002-524512 (JP , A)

特表2008-505056 (JP , A)

(58)調査した分野 (Int.Cl. , DB名)

C 0 7 D 471/04 - 519/00

A 6 1 K 31/437 - 31/506

A 6 1 P 25/00 - 25/28

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