

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-506736

(P2004-506736A)

(43) 公表日 平成16年3月4日(2004.3.4)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
C07D 471/04	C07D 471/04 106A	4C065
A61K 31/444	A61K 31/444	4C086
A61K 31/506	A61K 31/506	
A61K 31/5377	A61K 31/5377	
A61K 31/55	A61K 31/55	
	審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 315 頁) 最終頁に続く	

(21) 出願番号	特願2002-521460 (P2002-521460)	(71) 出願人	397009934 グラクソ グループ リミテッド GLAXO GROUP LIMITED イギリス ミドルセックス ユービー6 Oエヌエヌ グリーンフォード パークレ ー アベニュー グラクソ ウェルカム ハウス (番地なし) Glaxo Wellcome Hous e, Berkeley Avenue G reenford, Middlesex UB6 ONN, Great Brita in
(86) (22) 出願日	平成13年8月22日 (2001.8.22)	(74) 代理人	100091096 弁理士 平木 祐輔
(85) 翻訳文提出日	平成15年2月19日 (2003.2.19)		
(86) 国際出願番号	PCT/GB2001/003783		
(87) 国際公開番号	W02002/016359		
(87) 国際公開日	平成14年2月28日 (2002.2.28)		
(31) 優先権主張番号	0020556.7		
(32) 優先日	平成12年8月22日 (2000.8.22)		
(33) 優先権主張国	イギリス (GB)		
(31) 優先権主張番号	0020576.5		
(32) 優先日	平成12年8月22日 (2000.8.22)		
(33) 優先権主張国	イギリス (GB)		

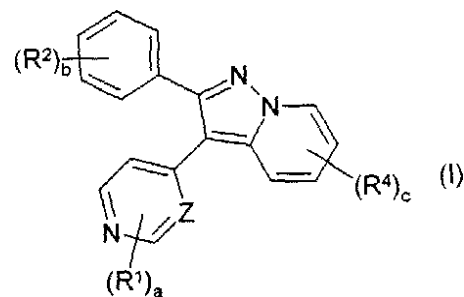
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 タンパク質キナーゼ阻害剤としての縮合ピラゾール誘導体

(57) 【要約】

式 (I) { 式中、Z は CH または N であって、R¹、R² および R⁴ は種々の置換基である }

の化合物、その塩もしくは溶媒和物、または生理学上機能的な誘導体はタンパク質キナーゼ阻害剤である。

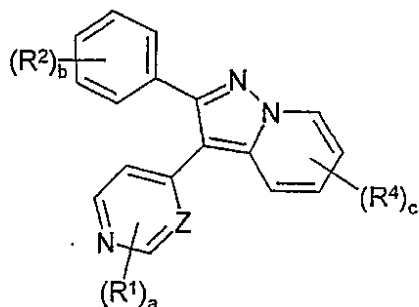


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



(I)

10

{ 式中、

Z は C H または N であり ;

a は 1 または 2 であり ;

b は 1、2 または 3 であり ;

c は 1、2 または 3 であり ;

R¹ は各々独立に、式- (X)_d - (C H₂)_e - R⁵

[式中、

d は 0 または 1 であり ;

e は 0 ~ 6 であり ;

X は O、N R⁶ または S (O)_f (ここで、f は 0、1 または 2 である) であり ;

R⁵ は水素、ハロゲン、C₁ - 6 アルキル、C₂ - 6 アルケニル、C₂ - 6 アルキニル、C₃ - 1₂ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、トリハロメチル、N R⁷ R⁸、C₆ H₄ N R⁷ R⁸、C₆ H₄ (C H₂) N R⁷ R⁸、C (O) R⁷、C (O) N R⁷ R⁸、O C (O) R⁷、O C (O) N R⁷ R⁸、C O₂ R⁷、O C O₂ R⁷、S O₂ R⁷、S O₂ N R⁷ R⁸、C (= N R⁷) N R⁷ R⁸、N R⁷ (C = N R⁷) N R⁷ R⁸、N H C (O) R⁷ または N (C₁ - 3 アルキル) C (O) R⁷ である]

20

30

で表される基から選択され ;

R² は各々独立に水素、シアノ、ハロゲン、トリハロメチル、O C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 アルキル、C₂ - 6 アルケニル、C₂ - 6 アルキニル、S (O)_g C₁ - 6 アルキル (ここで、g は 0、1 または 2 である)、N C₁ - 6 アルキル (C₁ - 6 アルキル)、ヒドロキシルまたはニトロから選択され ;

R⁴ は各々独立に式- (Y)_d - (C H₂)_e - R³

[式中、

d は 0 または 1 であり ;

e は 0 ~ 6 であり ;

Y は O または S (O)_f (ここで、f は 0、1 または 2 である) であり ;

R³ は水素、ハロゲン、C₁ - 6 アルキル、C₂ - 6 アルケニル、C₂ - 6 アルキニル、C₃ - 1₂ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、トリハロメチル、フタルアミド、C₆ H₄ N R⁷ R⁸、C₆ H₄ (C H₂) N R⁷ R⁸、C (O) R⁷、C (O) N R⁷ R⁸、O C (O) R⁷、O C (O) N R⁷ R⁸、C O₂ R⁷、O C O₂ R⁷、S O₂ R⁷、S O₂ N R⁷ R⁸ または C (= N R⁷) N R⁷ R⁸ である]

40

50

で表される基から選択され；

R^6 はH、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、アリール、ヘテロアリール、 C_{3-12} シクロアルキル、またはヘテロシクリルであり；

R^7 および R^8 は各々独立にH、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 $SO_2 C_{1-6}$ アルキル、 $(CH_2)_m - C_{3-12}$ シクロアルキル、 $(CH_2)_m -$ アリール、 $(CH_2)_m -$ ヘテロシクリルもしくは $(CH_2)_m -$ ヘテロアリール（ここで、 m は0、1または2）であるか、またはそれらが結合している窒素原子とともにヘテロシクリル基を形成していてもよく；かつ、

該アルキル基、アルケニル基およびアルキニル基はいずれも所望によりハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、シアノ、 $NR^7 R^8$ 、 C_{1-6} アルキル、 OC_{1-6} アルキル、 $S(O)C_{1-6}$ アルキル、 $S(O)_2 C_{1-6}$ アルキルおよび $SO_2 NR^7 R^8$ から選択される最大3個までの基により置換されていてもよく；かつ、

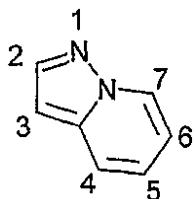
該シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、アリール基、およびヘテロアリール基のいずれかも所望により C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルスルフェニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、ヒドロキシ、オキソ、メルカプト、ニトロ、シアノ、ハロゲン、 C_{1-6} ペルフルオロアルキル、所望により C_{1-6} アルキルにより置換されていてもよいアミノ、所望により C_{1-6} アルキルにより置換されていてもよいカルバモイル、 $NR^7 R^8$ 、カルボキシおよび所望により C_{1-6} アルキルにより置換されていてもよいアミノスルホニルからなる群より選択される置換基で置換されていてもよく；

ただし、 $(R^2)_b$ 、 $(R^1)_a$ および $(R^4)_c$ は全てが水素置換基であることはなく；

また、 $(R^2)_b$ が水素またはメチル置換基のみを表すときには、 $(R^4)_c$ の全部が水素置換基であることはなく；

また、 R^4 は以下のナンバリング：

【化2】



のようなピラゾロピリジン環系の7位には位置し得ない}

で表される化合物、またはその塩もしくは溶媒和物、またはその生理学上機能的な誘導体。

【請求項2】

ZがNである、請求項1に記載の式(I)で表される化合物。

【請求項3】

aが1である、請求項1または2に記載の式(I)で表される化合物。

【請求項4】

R^1 がピリジル環またはピリミジニル環の2位にある、請求項1～3のいずれか1項に記載の式(I)で表される化合物。

【請求項5】

R^1 が $-NR^6 - (CH_2)_e - R^5$ である、請求項1～4のいずれか1項に記載の式(I)で表される化合物。

【請求項6】

bが1である、請求項1～5のいずれか1項に記載の式(I)で表される化合物。

【請求項7】

R^2 が水素、シアノ、ハロゲン、トリハロメチルおよび OC_{1-6} アルキルから選択される、請求項1～6のいずれか1項に記載の式(I)で表される化合物。

10

20

30

40

50

【請求項 8】

R² がフルオロである、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の式 (I) で表される化合物。

【請求項 9】

R² がフェニル環の 4 位にある、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の式 (I) で表される化合物。

【請求項 10】

c が 1 である、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の式 (I) で表される化合物。

【請求項 11】

R⁴ がピラゾロピリジン環の 6 位にある、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の式 (I) で表される化合物。 10

【請求項 12】

R⁴ が C₁ - 6 アルキル、ハロゲン、シアノおよびトリハロメチルから選択される、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の式 (I) で表される化合物。

【請求項 13】

実施例 1 ~ 129 のいずれかに記載の式 (I) で表される化合物。

【請求項 14】

3 - (4 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - トリフルオロメチルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル] - 2 - ピリミジニルアミノ) - 1 - プロパノールまたはその塩もしくは溶媒和物、またはその生理学上機能的な誘導体。 20

【請求項 15】

請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の式 (I) で表される化合物、またはその塩もしくは溶媒和物、またはその生理学上機能的な誘導体を、1 種以上の製薬上許容される担体、希釈剤または賦形剤と混合して含む、医薬組成物。

【請求項 16】

治療に用いられる、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の式 (I) で表される化合物、またはその塩もしくは溶媒和物、またはその生理学上機能的な誘導体。

【請求項 17】

p 38 キナーゼ活性によって媒介される、または p 38 キナーゼ活性によって産生されるサイトカインによって媒介される症状または病態の治療を目的とする薬剤の製造のための、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の式 (I) で表される化合物、またはその塩もしくは溶媒和物、またはその生理学上機能的な誘導体の使用。 30

【請求項 18】

JNK キナーゼ活性によって媒介される、または JNK キナーゼ活性によって産生されるサイトカインによって媒介される症状または病態の治療を目的とする薬剤の製造のための、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の式 (I) で表される化合物、またはその塩もしくは溶媒和物、またはその生理学上機能的な誘導体の使用。

【請求項 19】

p 38 および JNK キナーゼ活性によって独立に媒介される、または p 38 および JNK キナーゼ活性によって産生されるサイトカインによって独立に媒介される 2 以上の症状または病態の同時治療を目的とする薬剤の製造のための、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の式 (I) で表される化合物、またはその塩もしくは溶媒和物、またはその生理学上機能的な誘導体の使用。 40

【請求項 20】

被験体において p 38 キナーゼによって媒介される、またはその産生が p 38 キナーゼ活性によって媒介されるサイトカインによって媒介される症状または病態を治療する方法であって、治療上有効量の請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の式 (I) で表される化合物、またはその製薬上許容される塩もしくは溶媒和物、またはその生理学上機能的な誘導体を該被験体に投与することを含む方法。

【請求項 21】

被験体においてJNKキナーゼによって媒介される、またはその産生がJNKキナーゼ活性によって媒介されるサイトカインによって媒介される症状または病態を治療する方法であって、治療上有効量の請求項1～14のいずれか1項に記載の式(I)で表される化合物、またはその製薬上許容される塩もしくは溶媒和物、またはその生理学上機能的な誘導体を該被験体に投与することを含む方法。

【請求項22】

p38およびJNKキナーゼ活性によって独立に媒介される、またはp38およびJNKキナーゼ活性によって産生されるサイトカインによって独立に媒介される2以上の症状または病態を治療する方法であって、治療上有効量の請求項1～14のいずれか1項に記載の式(I)で表される化合物、またはその製薬上許容される塩もしくは溶媒和物、またはその生理学上機能的な誘導体を該被験体に投与することを含む方法。

10

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は新規なピラゾール誘導体、それらの製造方法、および特定の疾患または症状を治療するためのそれらの使用に関する。特に本発明は、新規なタンパク質キナーゼ阻害剤に関する。

【0002】

タンパク質キナーゼは細胞の増殖および分化の制御に重要な役割を果たし、増殖因子およびサイトカインの産生をもたらす細胞シグナルの鍵となるメディエーターである。例えば、SchlessingerおよびUllrich, Neuron 1992, 9, 383参照。限定されるものではないが、このようなキナーゼのリストの一部として、abl、ATK、bcr-abl、Blk、Brk、Btk、c-kit、c-met、c-src、CDK1、CDK2、CDK4、CDK6、cRaf1、CSF1R、CSK、EGFR、ErbB2、ErbB3、ErbB4、ERK、Fak、fes、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、FGFR5、Fgr、FLK-4、flt-1、Fps、Frk、Fyn、GSK、Hck、IGF-1R、INS-R、Jak、JNK、KDR、Lck、Lyn、MEK、p38、PDGFR、PIK、PKC、PYK2、tie1、tie2、TRK、UL97、VEGF-R1、VEGF-R2、YesおよびZap70が挙げられる。

20

【0003】

タンパク質キナーゼはアルツハイマー病などの中枢神経系障害(Mandelkow, E. M.らFEBS Lett. 1992, 314, 315; Sengupta, A.らMol. Cell. Biochem. 1997, 167, 99)、痛覚(Yashpal, K. J. Neurosci. 1995, 15, 3263-72)、関節炎などの炎症性疾患(Badger, J. Pharm. Exp. Ther. 1996, 279, 1453)、乾癬(Dvirら, J. Cell Biol. 1991, 113, 857)、骨粗鬆症などの骨の疾患(Tanakaら, Nature 1996, 383, 528)、癌(HunterおよびPines, Cell 1994, 79, 573)、アテローム性動脈硬化症(HajjarおよびPomerantz, FASEB J. 1992, 6, 2933)、血栓症(Salari, FEB S 1990, 263, 104)、糖尿病などの代謝障害(Borthwick, A. C.らBiochem. Biophys. Res. Commun. 1995, 210, 738)、脈管形成などの血管の増殖性疾患(StrawnらCancer Res. 1996, 56, 3540; JacksonらJ. Pharm. Exp. Ther. 1998, 284, 687)、再狭窄(BuchdungerらProc. Nat. Acad. Sci USA 1991, 92, 2258)、自己免疫疾患および移植拒絶(BolenおよびBrugge, Ann. Rev. Immunol. 1997, 15, 371)、真菌感染症などの感染性疾患(Lum, R. T. PCT 国際出願 国際公開第9805335号、同第980212号)、慢性心不全(Liu, I.およびZhao, S. P. Int. J. Cardiology 1999,

30

40

50

69, 77-82) および慢性閉塞性肺疾患 (Nguyen, L. T. *ら Clinical Nutr.* 1999, 18, 255-257; Solar, N. *ら Eur. Respir. J.* 1999, 14, 1015-1022) に標的として関与している。

【0004】

p38キナーゼは、例えばTNF、IL-1、IL-6、IL-8、Cox-2およびマトリックスメタロプロテイナーゼをはじめとするいくつかの炎症因子およびサイトカインの産生に関与している。p38キナーゼを阻害すると、炎症性刺激で処理された細胞によるこれら炎症メディエーターの産生が阻害される。例えば、Lee, *Nature* 1994, 372, 739, およびGallagher, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 1997, 5, 49参照。このことは、p38キナーゼを阻害することが特定のサイトカインによって媒介される疾患の治療方法となりうることを示唆している (Dinarelli, C. A. *J. Biol. Regul. Homeostatic Agents* 1997, 11, 91)。

10

【0005】

JNKキナーゼは3種のサブタイプ (JNK1、JNK2およびJNK3)、10種のイソ型で存在する。それらはサイトカイン (例えば、Fas、IL1およびTNF) などの細胞外刺激および炎症メディエーターに応答して、また、紫外線、カルシウムホメオスタシスおよび浸透圧の変化などの有害な刺激、ならびに栄養因子の禁断によって活性化される。これらが活性化されるとAP1転写因子複合体が活性化される。転写される遺伝子はその複合体のその他の成分、および活性化される特定のJNKによって異なる。一般に、JNKキナーゼはアポトーシスおよび炎症応答を媒介することが分かっている。JNK3はニューロン細胞のアポトーシスの重要なメディエーターであり、これは末梢におけるものでなく、脳のアポトーシスに選択的に関与しているものと思われる。JNK1および2はもっと広く分布しており、それらの通常の機能は厳密には分かっていないが、一般に炎症の媒介との関連が深い。このことは、JNKキナーゼを阻害することが特定のサイトカインによって媒介される疾患の治療方法ともなることを示唆している。

20

【0006】

本願の優先日の後に公開された国際公開第01/14375号は、細胞周期阻害活性を有する種々のイミダゾ [1, 2-A] ピリジン誘導体およびピラゾロ [2, 3-A] ピリジン誘導体を開示している。

30

【0007】

本発明はp38キナーゼによって媒介される疾患および症状を治療するための、また、p38キナーゼ活性によって産生されるサイトカインによって媒介される疾患および症状を治療するための新規な化合物、組成物および方法を提供する。よって、本発明は、例えば炎症性疾患および症状、ならびに自己免疫疾患および反応を治療するための新規な化合物、組成物および方法を提供する。

【0008】

本発明はまた、JNKキナーゼによって媒介される疾患および症状を治療するための、また、JNKキナーゼ活性によって産生されるサイトカインによって媒介される疾患および症状を治療するための新規な化合物、組成物および方法を提供する。よって、本発明は、例えば炎症性疾患および症状、ならびに自己免疫疾患および自己免疫反応を治療するための新規な化合物、組成物および方法を提供する。

40

【0009】

本明細書において「p38」または「p38キナーゼ」とは、
、
、
2、
、
およびイソ型をはじめとする、その全てのイソ型を含む。

【0010】

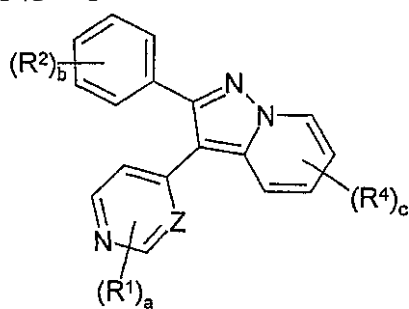
本明細書において「JNK」または「JNKキナーゼ」とは、3種のサブタイプJNK1、JNK2およびJNK3、ならびにその全てのイソ型を含む。

【0011】

50

ある態様では、本発明は、式 (I) :

【化 3】



(I)

10

{ 式中、

Z は C H または N であり ;

a は 1 または 2 であり ;

b は 1、2 または 3 であり ;

c は 1、2 または 3 であり ;

R^1 は 各々 独立に、式

- (X)_d - (C H₂)_e - R^5

[式中、

d は 0 または 1 であり ;

e は 0 ~ 6 であり ;

X は O、 $N R^6$ または $S (O)_f$ (ここで、f は 0、1 または 2 である) であり ;

R^5 は 水素、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-12} シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、トリハロメチル、 $N R^7 R^8$ 、 $C_6 H_4 N R^7 R^8$ 、 $C_6 H_4 (C H_2) N R^7 R^8$ 、 $C (O) R^7$ 、 $C (O) N R^7 R^8$ 、 $O C (O) R^7$ 、 $O C (O) N R^7 R^8$ 、 $C O_2 R^7$ 、 $O C O_2 R^7$ 、 $S O_2 R^7$ 、 $S O_2 N R^7 R^8$ 、 $C (= N R^7) N R^7 R^8$ 、 $N R^7 (C = N R^7) N R^7 R^8$ 、 $N H C (O) R^7$ または $N (C_{1-3} \text{ アルキル }) C (O) R^7$ である]

20

30

の群から選択され ;

R^2 は 各々 独立に 水素、シアノ、ハロゲン、トリハロメチル、 $O C_{1-6}$ アルキル、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 $S (O)_g C_{1-6}$ アルキル (ここで、g は 0、1 または 2 である)、 $N C_{1-6}$ アルキル (C_{1-6} アルキル)、ヒドロキシルまたはニトロで表される基から選択され ;

R^4 は 各々 独立に 式

- (Y)_d - (C H₂)_e - R^3

[式中、

d は 0 または 1 であり ;

e は 0 ~ 6 であり ;

Y は O または $S (O)_f$ (ここで、f は 0、1 または 2 である) であり ;

R^3 は 水素、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-12} シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、トリハロメチル、フタルアミド、 $C_6 H_4 N R^7 R^8$ 、 $C_6 H_4 (C H_2) N R^7 R^8$ 、 $C (O) R^7$ 、 $C (O) N R^7 R^8$ 、 $O C (O) R^7$ 、 $O C (O) N R^7 R^8$ 、 $C O_2 R^7$ 、 $O C O_2 R^7$ 、 $S O_2 R^7$ 、 $S O_2 N R^7 R^8$ または $C (= N R^7) N R^7 R^8$ である]

40

で表される基から選択され ;

R^6 は H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、アリール、ヘテロアリール、 C_{3-12} シクロアルキル、またはヘテロシクリルであり ;

50

R^7 および R^8 は各々独立に H、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 $SO_2 C_{1-6}$ アルキル、 $(CH_2)_m - C_{3-12}$ シクロアルキル、 $(CH_2)_m -$ アリール、 $(CH_2)_m -$ ヘテロシクリルもしくは $(CH_2)_m -$ ヘテロアリール (ここで、 m は 0、1 または 2) であるか、またはそれらが結合している窒素原子とともにヘテロシクリル基を形成していてもよく；かつ、

該アルキル基、アルケニル基およびアルキニル基はいずれも所望によりハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、シアノ、 $NR^7 R^8$ 、 C_{1-6} アルキル、 OC_{1-6} アルキル、 $S(O)C_{1-6}$ アルキル、 $S(O)_2 C_{1-6}$ アルキルおよび $SO_2 NR^7 R^8$ から選択される最大 3 個までの基により置換されていてもよく；かつ、

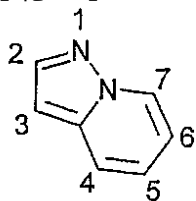
該シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、アリール基、およびヘテロアリール基はいずれも所望により C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルスルフェニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、ヒドロキシ、オキソ、メルカプト、ニトロ、シアノ、ハロゲン、 C_{1-6} ペルフルオロアルキル、所望により C_{1-6} アルキルにより置換されていてもよいアミノ、所望により C_{1-6} アルキルにより置換されていてもよいカルバモイル、 $NR^7 R^8$ 、カルボキシおよび所望により C_{1-6} アルキルにより置換されていてもよいアミノスルホニルからなる群より選択される置換基で置換されていてもよく；

ただし、 $(R^2)_b$ 、 $(R^1)_a$ および $(R^4)_c$ は全てが水素置換基であることはなく；

また、 $(R^2)_b$ が水素またはメチル置換基のみを表すときには、 $(R^4)_c$ の全部が水素置換基であることはなく；

また、 R^4 は以下のナンバリング：

【化 4】



のようなピラゾロピリジン環系の 7 位には位置し得ない}

で表される化合物、またはその塩もしくは溶媒和物、またはその生理学上機能的な誘導体を提供する。

【0012】

好ましい実施形態では、式 (I) で表される化合物の塩または溶媒和物は、その製薬上許容される塩または溶媒和物である。

【0013】

もう一つの態様では、本発明は、式 (I) で表される化合物、またはその塩もしくは溶媒和物、またはその生理学上機能的な誘導体を、1 以上の製薬上許容される担体、希釈剤または賦形剤と混合して含む医薬組成物を提供する。

【0014】

もう一つの態様では、本発明は、治療に用いる式 (I) で表される化合物、またはその塩もしくは溶媒和物、またはその生理学上機能的な誘導体を提供する。

【0015】

本発明は p38 キナーゼ活性を阻害もしくは低下させる化合物、または p38 キナーゼ活性によって生じるサイトカインの産生を阻害もしくは低下させる化合物を提供する。よって、もう一つの態様では、本発明は、p38 キナーゼ活性によって媒介される、または p38 キナーゼ活性によって産生されるサイトカインによって媒介される症状または病態の治療を目的とする薬剤の製造のための、式 (I) で表される化合物、またはその塩もしくは溶媒和物、またはその生理学上機能的な誘導体の使用を提供する。

【0016】

10

20

30

40

50

本発明は、JNKキナーゼ活性を阻害もしくは低下させる化合物、またはJNKキナーゼ活性によって生じるサイトカインの産生を阻害もしくは低下させる化合物を提供する。よって、もう1つの態様では、本発明は、JNKキナーゼ活性によって媒介される、またはJNKキナーゼ活性によって産生されるサイトカインによって媒介される症状または病態の治療を目的とする薬剤の製造のための、式(I)で表される化合物、またはその塩もしくは溶媒和物、またはその生理学上機能的な誘導体の使用を提供する。

【0017】

本発明はまた、p38およびJNKキナーゼ活性の双方を阻害もしくは低下させる化合物、またはp38およびJNKキナーゼ双方の活性によって生じるサイトカインの産生を阻害もしくは低下させる化合物を提供する。よって、もう1つの態様では、本発明は、p38およびJNKキナーゼ活性によって独立に媒介される、またはp38およびJNKキナーゼ活性によって産生されるサイトカインによって独立に媒介される2以上の症状または病態の同時治療を目的とする薬剤の製造のための、式(I)で表される化合物、またはその塩もしくは溶媒和物、またはその生理学上機能的な誘導体の使用を提供する。

10

【0018】

もう1つの態様では、本発明は、式(I)で表される化合物、またはその塩もしくは溶媒和物、またはその生理学上機能的な誘導体を用い、p38キナーゼ活性によって媒介される、またはp38キナーゼ活性によって産生されるサイトカインによって媒介される症状または疾患を治療する方法を提供する。

【0019】

もう1つの態様では、本発明は、式(I)で表される化合物、またはその塩もしくは溶媒和物、またはその生理学上機能的な誘導体を用い、JNKキナーゼ活性によって媒介される、またはJNKキナーゼ活性によって産生されるサイトカインによって媒介される症状または疾患を治療する方法を提供する。

20

【0020】

もう1つの態様では、本発明は、式(I)で表される化合物、またはその塩もしくは溶媒和物、またはその生理学上機能的な誘導体を用い、p38およびJNKキナーゼ活性によって独立に媒介される、またはp38およびJNKキナーゼ活性によって産生されるサイトカインによって独立に媒介される2以上の症状または疾患を治療する方法を提供する。

【0021】

本明細書において「生理学上機能的な誘導体」とは、本発明の化合物の製薬上許容される誘導体、例えばヒトなどの哺乳類へ投与した際に、かかる化合物またはその有効な代謝産物を(直接または間接的に)提供しうるエステルまたはアミドをさす。かかる誘導体は当業者には過度な検討をせずとも、参照により本明細書に組み入れるBurger's Medicinal Chemistry And Drug Discovery, 第5版, 第1巻: Principles And Practiceを参照すれば明らかである。

30

【0022】

本明細書において「アルキル」および「アルキレン」とは、示された数の炭素原子を含む直鎖または分枝炭化水素鎖をさす。例えばC₁₋₆アルキルは少なくとも1個、多くとも6個の炭素原子を含む直鎖または分枝アルキルを意味する。本明細書における「アルキル」の例としては、限定されるものではないが、メチル、エチル、n-プロピル、n-ブチル、n-ペンチル、イソブチル、およびイソプロピルが挙げられる。本明細書における「アルキレン」の例としては、限定されるものではないが、メチレン、エチレン、プロピレンおよびブチレンが挙げられる。かかるアルキル基は所望により、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、シアノ、NR⁷R⁸、C₁₋₆アルキル、OC₁₋₆アルキル、S(O)C₁₋₆アルキル、S(O)₂C₁₋₆アルキルおよびSO₂NR⁷R⁸から選択される最大3個までの基により置換されていてもよい。かかるアルキル基の好ましい置換基はC₁₋₄アルキルであり、より好ましくはn-ブチルである。よって、好ましい置換アルキル基はn-オクチルである。

40

50

【0023】

本明細書において「アルケニル」とは、示された数の炭素原子を含み、かつ、少なくとも1個の二重結合を含む直鎖または分枝炭化水素鎖をさす。例えば C_{2-6} アルケニルは少なくとも2個、多くとも6個の炭素原子を含み、かつ、少なくとも1個の二重結合を含む直鎖または分枝アルケニルを意味する。本明細書における「アルケニル」の例としては、限定されるものではないが、エテニルおよびプロペニルが挙げられる。かかるアルケニル基は所望により、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、シアノ、 NR^7R^8 、 C_{1-6} アルキル、 OC_{1-6} アルキル、 $S(O)C_{1-6}$ アルキル、 $S(O)_2C_{1-6}$ アルキルおよび $SO_2NR^7R^8$ から選択される最大3個までの基により置換されていてもよい。

【0024】

本明細書において「アルキニル」とは、示された数の炭素原子を含み、かつ、少なくとも1個の三重結合を含む直鎖または分枝炭化水素鎖をさす。例えば C_{2-6} アルキニルは少なくとも2個、多くとも6個の炭素原子を含み、かつ、少なくとも1個の三重結合を含む直鎖または分枝アルキニルを意味する。本明細書における「アルキニル」の例としては、限定されるものではないが、エチニルおよびプロピニルが挙げられる。かかるアルキニル基は所望により、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、シアノ、 NR^7R^8 、 C_{1-6} アルキル、 OC_{1-6} アルキル、 $S(O)C_{1-6}$ アルキル、 $S(O)_2C_{1-6}$ アルキルおよび $SO_2NR^7R^8$ から選択される最大3個までの基により置換されていてもよい。

【0025】

本明細書において「シクロアルキル」とは、3~12個の炭素原子を有する非芳香族系炭化水素環をさす。かかる環は所望により3個までの炭素-炭素二重結合を含んでもよい。「シクロアルキル」の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルおよびシクロオクチルが挙げられる。好ましいシクロアルキルは、シクロペンチルおよびシクロヘキシルである。かかる環は所望により、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルスルフェニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、ヒドロキシ、オキソ、メルカプト、ニトロ、シアノ、ハロゲン、 C_{1-6} ペルフルオロアルキル、所望により C_{1-6} アルキルにより置換されていてもよいアミノ、所望により C_{1-6} アルキルにより置換されていてもよいカルバモイル、 NR^7R^8 、カルボキシ、所望により C_{1-6} アルキルにより置換されていてもよいアミノスルホニルからなる群より選択される置換基で置換されていてもよい。かかるシクロアルキル基の好ましい置換基は C_{1-4} アルキル、より好ましくはメチルである。よって、好ましい置換シクロアルキルアルキル基はメチルシクロペンチル、より好ましくは3-メチルシクロペンチルである。

【0026】

本明細書において「複素環」、「ヘテロシクリル」および「複素環式」とは、単環式5~7員非芳香族系炭化水素環、またはこのような単環式5~7員非芳香族系炭化水素環2つからなる縮合二環式非芳香族系炭化水素環構造をさす。N-オキシド、一酸化硫黄および二酸化硫黄が許容されるヘテロ原子置換である場合には、これらの環はO、SまたはNから選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含有する。かかる環構造は所望により3個までの炭素-炭素、または炭素-窒素二重結合を含んでもよい。また、かかる環構造は所望により1以上のベンゼン環と縮合していてもよい。複素環の例としては、限定されるものではないが、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ピラン、オキセタン、チエタン、1,4-ジオキサソラン、1,3-ジオキサソラン、1,3-ジオキサラン、ホモピペリジン、ピペリジン、ベンゼン環縮合ピペリジン、ピペラジン、テトラヒドロピリミジン、ピロリジン、イミダゾリン、モルホリン、チオモルホリン、チオキサソラン、チアゾリジン、オキサゾリジン、テトラヒドロチオピラン、テトラヒドロチオフェンなどが挙げられる。好ましい複素環としては、モルホリン、ピロリジン、イミダゾリジン、ホモピペリジン、ピペリジン、ベンゼン環縮合ピペリジン、ピペラジン、テトラヒドロピランおよびテトラヒドロチオピランが挙げられる。かかる環構造は所望により C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルスルフェニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル

10

20

30

40

50

ル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、ヒドロキシ、オキソ、メルカプト、ニトロ、シアノ、ハロゲン、 C_{1-6} ペルフルオロアルキル、所望により C_{1-6} アルキルにより置換されていてもよいアミノ、所望により C_{1-6} アルキルにより置換されていてもよいカルバモイル、 NR^7R^8 、カルボキシ、または、所望により C_{1-6} アルキルにより置換されていてもよいアミノスルホニルで置換されていてもよい。かかるヘテロシクリル基の好ましい置換基はオキソおよび C_{1-4} アルキルであり、より好ましくはメチル、*n*-プロピルおよびイソプロピルである。よって、好ましい置換ヘテロシクリル基はイミダゾリジン-2,5-ジオン、2-メチルピペリジン、*N*-メチルピペラジン、*N*-プロピルピペラジンおよび*N*-イソプロピルピペラジンである。

【0027】

本明細書において「アリアル」とは、所望により置換されたフェニルまたはナフチル環である。かかる環は所望により C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルスルフェニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、ヒドロキシ、オキソ、メルカプト、ニトロ、シアノ、ハロゲン、 C_{1-6} ペルフルオロアルキル、アルキルにより置換されていてもよい C_{1-6} アミノ、 C_{1-6} アルキルにより置換されていてもよいカルバモイル、 NR^7R^8 、カルボキシ、 C_{1-6} アルキルにより置換されていてもよいアミノスルホニルからなる群より選択される置換基で置換されていてもよい。

10

【0028】

本明細書において「ヘテロアリアル」とは、単環式5~7員芳香環、またはこのような単環式5~7員芳香環2つからなる縮合二環式芳香環構造をさす。*N*-オキシド、一酸化硫黄および二酸化硫黄が許容されるヘテロ原子置換である場合には、これらのヘテロアリアル環は1以上の窒素、硫黄または酸素ヘテロ原子を含有する。本明細書における「ヘテロアリアル」の例としては、限定されるものではないが、フラン、チオフェン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、テトラゾール、チアゾール、オキサゾール、イソキサゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、イソチアゾール、ピリジン、ピリダジン、ピラジン、ピリミジン、キノリン、イソキノリン、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、インドール、およびインダゾールが挙げられる。好ましいヘテロアリアル基としては、フラン、ピロール、イミダゾール、ピリジン、ピリミジン、およびチオフェンがある。かかる環は所望により C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルスルフェニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、ヒドロキシ、オキソ、メルカプト、ニトロ、シアノ、ハロゲン、 C_{1-6} ペルフルオロアルキル、 C_{1-6} アルキルにより置換されていてもよいアミノ、 C_{1-6} アルキルにより置換されていてもよいカルバモイル、 NR^7R^8 、カルボキシ、 C_{1-6} アルキルにより置換されていてもよいアミノスルホニルからなる群より選択される置換基で置換されていてもよい。

20

30

【0029】

本明細書において「アルコキシ」とは、 R_aO -基（ここで、 R_a は上記に定義されるアルキルである）をさす。

【0030】

本明細書において「アルキルスルフェニル」とは、 R_aS -基（ここで、 R_a は上記に定義されるアルキルである）をさす。

40

【0031】

本明細書において「アルキルスルフィニル」とは、 $R_aS(O)$ -基（ここで、 R_a は上記に定義されるアルキルである）をさす。

【0032】

本明細書において「アルキルスルホニル」とは、 R_aSO_2 -基（ここで、 R_a は上記に定義されるアルキルである）をさす。

【0033】

本明細書において「ハロゲン」または「ハロ」とは、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素元素をさす。好ましいハロゲンはフッ素、塩素および臭素である。特に好ましいハロゲンは

50

フッ素である。

【0034】

本明細書において「所望により」とは、その後に記載される事柄がそうであってもなくてもよいことを意味し、そうである場合とそうでない場合の双方を含む。

【0035】

本明細書において「置換されている」とはその名称の置換基での置換をさし、特に断りのない限り複数の置換であってもよい。

【0036】

本発明において「含む」とは、上記のアルキル、アルケニル、アルキニルまたはシクロアルキル置換のいずれかの位置での、O、S、SO、SO₂、N、またはN-アルキルのいずれか1以上（例えば、-CH₂-O-CH₂-、-CH₂-SO₂-CH₂-、-CH₂-NH-CH₂-などを含む）による直線的置換をさすことがある。

10

【0037】

本明細書において「溶媒和物」とは、溶質（本発明では式（I）で表される化合物またはその塩）と溶媒によって形成される種々の化学量論的な複合体をさす。本発明の目的ではこれらの溶媒は溶質の生物活性を妨げないものがよい。好適な溶媒としては水、メタノール、エタノールおよび酢酸が挙げられる。使用する溶媒は好ましくは製薬上許容される溶媒である。好適な製薬上許容される溶媒の例としては、水、エタノールおよび酢酸が挙げられる。最も好ましくは溶媒は水である。

【0038】

式（I）で表されるある化合物は立体異性体の形態で存在しうる（例えば、1以上の不斉炭素原子を含んでもよいし、またはシス-トランス異性を示してもよい）。個々の立体異性体（鏡像異性体およびジアステレオマー）およびそれらの混合物も本発明の範囲内に含まれる。本発明はまた、1以上のキラル中心が反転したその異性体との混合物としての、式（I）で示される化合物の個々の異性体も包含する。同様に、式（I）で表される化合物はその式で表されるもの以外の互変体形態でも存在しうると思われ、これらも本発明の範囲内に含まれる。

20

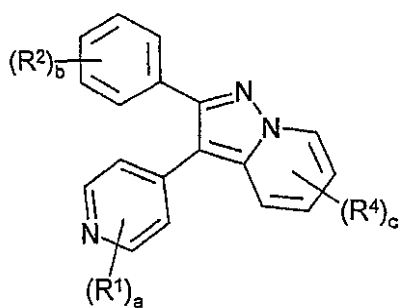
【0039】

ある実施形態では、ZはCHである。これは下式（II）の化合物である。

【0040】

30

【化5】



(II)

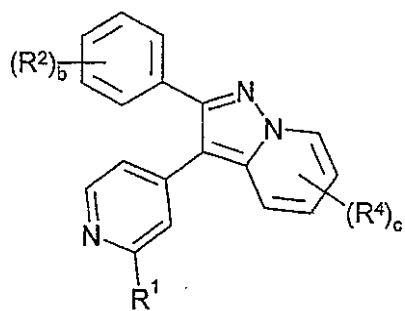
40

【0041】

式（II）で表される実施形態においてaが1であるとき、最も好ましいR¹基の位置はピリジル窒素に最も近い1つの炭素原子、すなわち2位である。これは下式（III）の化合物である。

【0042】

【化6】



(III)

10

【0043】

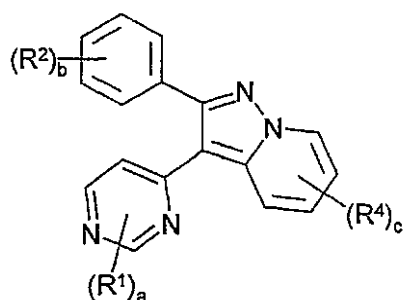
式(III)で示される実施形態においてaが2であるとき、最も好ましいR¹基の位置はピリジル窒素に最も近い2つの炭素原子、すなわち2位と6位である。

【0044】

もう1つの実施形態では、ZはNである。これは下式(IV)の化合物である。

【0045】

【化7】



(IV)

20

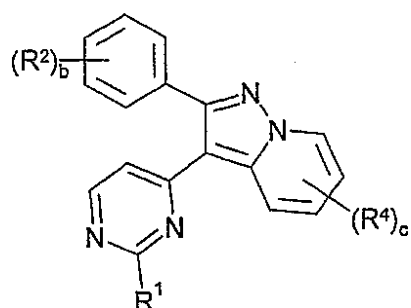
【0046】

式(IV)で示される実施形態においてaが1であるとき、好ましいR¹基の位置はピリジル窒素の間の炭素原子、すなわち2位である。これは下式(V)の化合物である。

30

【0047】

【化8】



(V)

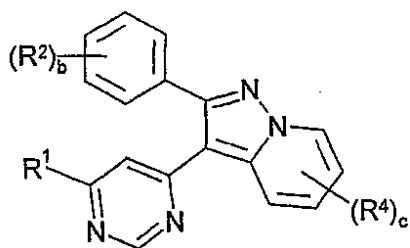
40

【0048】

式(IV)で示される実施形態においてaが1であるとき、もう1つの好ましいR¹基の位置は式(VI)の化合物によって示される。

【0049】

【化9】



(VI)

10

【0050】

好ましい実施形態において a が 2 であるとき、少なくとも 1 つの R^1 基が F である。

【0051】

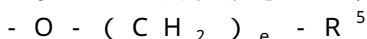
好ましくは a は 1 である。

【0052】

ある実施形態では、 R^1 は水素またはハロゲン、好ましくはフッ素から選択される。

【0053】

もう 1 つの実施形態では、 R^1 は式



{ 式中、

e は 0 ~ 6、好ましくは 0 または 1 であり、かつ、

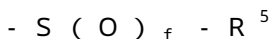
R^5 は C_{1-6} アルキル (好ましくはメチルまたは n-ブチル)、アリール (好ましくはフェニル)、またはトリハロメチル (好ましくはトリフルオロメチル) である }

で表される基から選択される。よって R^1 の好ましい実施形態としては、OMe、 O^nBu 、OPh および OCH_2CF_3 が挙げられる。

20

【0054】

もう 1 つの実施形態では、 R^1 は式



{ 式中、

f は 0、1 または 2 であり、かつ、

R^5 は C_{1-6} アルキル (好ましくはメチル) である }

で表される基から選択される。よって R^1 の好ましい実施形態としては、SMe、SOMe および $S(O)_2Me$ が挙げられる。

30

【0055】

もう 1 つの実施形態では、 R^1 は式



{ 式中、

e は 0 ~ 6 であり、

R^5 は水素、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-12} シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、トリハロメチル、 NR^7R^8 、 $C_6H_4NR^7R^8$ 、 $C_6H_4(CH_2)_eNR^7R^8$ 、 $C(O)R^7$ 、 $C(O)NR^7R^8$ 、 $OC(O)R^7$ 、 $OC(O)NR^7R^8$ 、 CO_2R^7 、 OCO_2R^7 、 SO_2R^7 、 $SO_2NR^7R^8$ 、 $C(=NR^7)NR^7R^8$ 、 $NR^7(C=NR^7)NR^7R^8$ 、 $NHC(O)R^7$ または $N(C_{1-3}アルキル)C(O)R^7$ であり、

40

R^6 は H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、アリール、ヘテロアリール、 C_{3-12} シクロアルキル、またはヘテロシクリルであり、

R^7 および R^8 各々独立に、H、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 SO_2C_{1-6} アルキル、 $(CH_2)_m-C_{3-12}$ シクロアルキル、 $(CH_2)_m$ -アリール、 $(CH_2)_m$ -ヘテロシクリル、もしくは $(CH_2)_m$ -ヘテロアリール (ここで、 $m=0$ 、

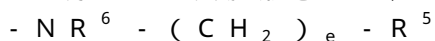
50

1または2)であるか、またはそれらが結合している窒素原子とともにヘテロシクリル基を形成していてもよい}

で表される基から選択される。

【0056】

ある好ましい実施形態では、 R^1 は式



{式中、

eは0~6であり；

R^5 は水素、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-12} シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、トリハロメチル、 NR^7R^8 、 $C_6H_4NR^7R^8$ 、 $C_6H_4(CH_2)NR^7R^8$ 、 $C(O)R^7$ 、 $C(O)NR^7R^8$ 、 $OC(O)R^7$ 、 $OC(O)NR^7R^8$ 、 CO_2R^7 、 OCO_2R^7 、 SO_2R^7 、 $SO_2NR^7R^8$ 、 $C(=NR^7)NR^7R^8$ 、 $NR^7(C=NR^7)NR^7R^8$ 、 $NHC(O)R^7$ または $N(C_{1-3}$ アルキル) $C(O)R^7$ であり；

10

R^6 はHまたは C_{1-6} アルキル(好ましくはメチル)であり；

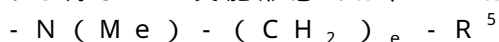
R^7 および R^8 は各々独立に、H、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 SO_2C_{1-6} アルキル、 $(CH_2)_m - C_{3-12}$ シクロアルキル、 $(CH_2)_m -$ アリール、 $(CH_2)_m -$ ヘテロシクリル、もしくは $(CH_2)_m -$ ヘテロアリール(ここで、 $m = 0$, 1または2)であるか、またはそれらが結合している窒素原子とともにヘテロシクリル基を形成していてもよい}

20

で表される基から選択される。

【0057】

ある好ましい実施形態では、 R^1 は式



{式中、

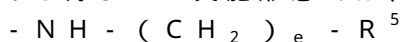
eは0~6(好ましくは0)であり；かつ、

R^5 は C_{1-6} アルキル(好ましくはメチル)である}

で表される基から選択される。すなわち R^1 の好ましい実施形態は $N(Me)_2$ である。

【0058】

ある好ましい実施形態では、 R^1 は式



{式中、

eは0~6であり；かつ、

R^5 は水素、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-12} シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、トリハロメチル、 NR^7R^8 、 $C_6H_4NR^7R^8$ 、 $C_6H_4(CH_2)NR^7R^8$ 、 $C(O)R^7$ 、 $C(O)NR^7R^8$ 、 $OC(O)R^7$ 、 $OC(O)NR^7R^8$ 、 CO_2R^7 、 OCO_2R^7 、 SO_2R^7 、 $SO_2NR^7R^8$ 、 $C(=NR^7)NR^7R^8$ 、 $NR^7(C=NR^7)NR^7R^8$ 、 $NHC(O)R^7$ または $N(C_{1-3}$ アルキル) $C(O)R^7$ であり；

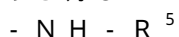
40

R^7 および R^8 各々独立に、H、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 SO_2C_{1-6} アルキル、 $(CH_2)_m - C_{3-12}$ シクロアルキル、 $(CH_2)_m -$ アリール、 $(CH_2)_m -$ ヘテロシクリル、もしくは $(CH_2)_m -$ ヘテロアリール(ここで、 $m = 0$, 1または2)であるか、またはそれらが結合している窒素原子とともにヘテロシクリル基を形成していてもよい}

で表される基から選択される。

【0059】

ある好ましい実施形態では、 R^1 は式



50

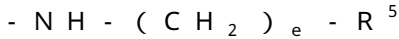
{ 式中、

R^5 は水素、 C_{1-6} アルキル (好ましくはプロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 n -ペンチルまたは n -ヘキシル)、 C_{2-6} アルケニル (好ましくはプロペニル)、 C_{3-12} シクロアルキル (好ましくはシクロプロピル、シクロペンチルまたはシクロヘキシル)、アリール (好ましくはフェニル) または置換アリール (好ましくは4-フルオロフェニル) である }

で表される基から選択される。

【0060】

ある好ましい実施形態では、 R^1 は式



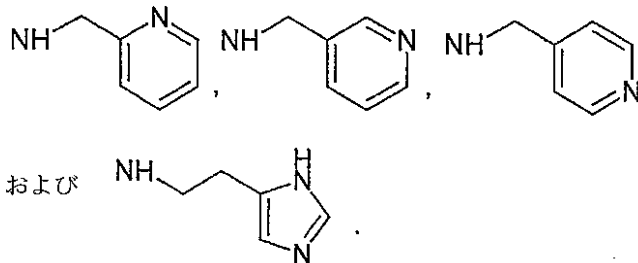
{ 式中、

e は1~6 (好ましくは1、2、3または4、より好ましくは1、2または3) であり ; かつ、

R^5 はヘテロシクリル (好ましくはピペリジン、ホモピペリジン、ピペラジン、モルホリン、ピロリジンまたはイミダゾリジン)、アリール (好ましくはフェニル)、置換アリール (好ましくは4-クロロフェニルまたは4-メトキシフェニル)、ヘテロアリール (好ましくはピリジンまたはイミダゾール)、ヒドロキシル、トリハロメチル (好ましくはトリフルオロメチル) である }

で表される基から選択される。すなわち R^1 の好ましい実施形態としては、 $NHCH_2Ph$ 、 $NHCH_2(4-クロロフェノール)$ 、 $NHCH_2(4-メトキシフェノール)$ 、 $NH(CH_2)_2OH$ 、 $NH(CH_2)_3OH$ 、

【化10】



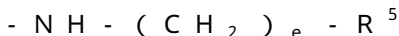
が挙げられる。

【0061】

R^1 の特に好ましい実施形態は $NH(CH_2)_3OH$ である。

【0062】

ある好ましい実施形態では、 R^1 は式



{ 式中、

e は1~6 (好ましくは1、2、3または4) であり ; かつ、

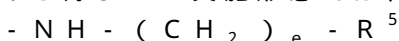
R^5 は NR^7R^8 、 $C_6H_4NR^7R^8$ 、 $C_6H_4(CH_2)NR^7R^8$ 、 $C(O)NR^7R^8$ 、 $OC(O)NR^7R^8$ 、 SO_2R^7 、 $SO_2NR^7R^8$ 、 $NHC(O)R^7$ または $N(C_{1-3}アルキル)C(O)R^7$ であり ;

R^7 および R^8 は各々独立に、 H 、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 SO_2C_{1-6} アルキル、 $(CH_2)_m-C_{3-12}$ シクロアルキル、 $(CH_2)_m$ -アリール、 $(CH_2)_m$ -ヘテロシクリル、もしくは $(CH_2)_m$ -ヘテロアリール (ここで、 $m=0, 1$ または 2) であるか、またはそれらが結合している窒素原子とともにヘテロシクリル基を形成していてもよい }

で表される基から選択される。

【0063】

ある好ましい実施形態では、 R^1 は式



10

20

30

40

50

{ 式中、

e は 2、3 または 4 であり、かつ、 R^5 は NR^7R^8 である (ここで、 R^7 および R^8 は各々独立に、H、 C_{1-4} アルキル、 $S(O)_2C_{1-4}$ アルキル、 $(CH_2)_m-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $(CH_2)_m$ -アリール、 $(CH_2)_m$ -ヘテロシクリル、および $(CH_2)_m$ -ヘテロアリール (ここで、 $m=0, 1$ または 2) から選択される) }
で表される基から選択される。

【0064】

さらなる好ましい実施形態では、 R^1 は式



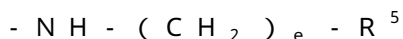
{ 式中、

e は 2、3 または 4、好ましくは 3 であり、かつ、 R^5 は NR^7R^8 である (ここで、 R^7 および R^8 は各々独立に H および C_{1-4} アルキルから選択される) }

で表される基から選択される。より好ましくは、 R^7 および R^8 は各々独立に H、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、およびブチルから選択される。最も好ましくは、 R^5 は以下のアミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、*n*-プロピルアミノ、ジ(*n*-プロピル)アミノ、イソプロピルアミノ、ジ(イソプロピル)アミノおよびブチルアミノのいずれかから選択される基を示す。さらなる実施形態では、かかる C_{1-4} アルキル基はいずれも所望により、オキソ、ヒドロキシ、シアノ、 $S(O)C_{1-4}$ アルキル、 $S(O)_2C_{1-4}$ アルキル、 OC_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルおよび NR^7R^8 (ここで、 R^7 および R^8 は各々独立に H および C_{1-4} アルキルから選択される) から選択される 1 または 2 個の基で置換されていてもよい。かかるアルキル基の好ましい置換基は C_{1-4} アルキルであり、より好ましくは *n*-ブチルである。すなわち R^5 は好ましくは *n*-オクチルアミノ基である。

【0065】

さらなる好ましい実施形態では、 R^1 は式



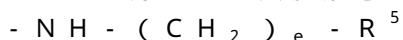
{ 式中、

e は 2、3 または 4、好ましくは 3 であり、かつ、 R^5 は NR^7R^8 である (ここで、 R^7 または R^8 のいずれかは $(CH_2)_m-C_{3-8}$ シクロアルキル基 (ここで、 m は 0、1 または 2 であり、好ましくは 0 または 1 であり、より好ましくは 0 である)) }

で表される基から選択される。より好ましくは、 R^7 または R^8 のいずれかはシクロペンチルまたはシクロヘキシルを示す。最も好ましくは、 R^5 は以下: NH -シクロペンチル、 $NH-CH_2$ -シクロペンチルおよび NH -シクロヘキシルのいずれかから選択される基で示される。さらなる好ましい実施形態では、かかる C_{3-8} シクロアルキル基はいずれも所望によりオキソ、ヒドロキシ、シアノ、 $S(O)C_{1-4}$ アルキル、 $S(O)_2C_{1-4}$ アルキル、 OC_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルおよび NR^7R^8 (ここで、 R^7 および R^8 は各々独立に H および C_{1-4} アルキルから選択される) から選択される 1 または 2 個の基で置換されていてもよい。かかるアルキル基の好ましい置換基は C_{1-4} アルキル、より好ましくはメチルである。すなわち R^5 は好ましくは NH -(3-メチル-シクロペンチル)基である。

【0066】

さらなる好ましい実施形態では、 R^1 は式



{ 式中、

e は 2、3 または 4、好ましくは 3 であり、かつ、 R^5 は NR^7R^8 である (ここで、 R^7 または R^8 は $(CH_2)_m$ -アリール基 (ここで、 m は 0、1 または 2、好ましくは 0 または 1 である) である) }

で表される基から選択される。より好ましくは、 R^7 または R^8 はフェニルまたはベンジルを示す。最も好ましくは、 R^5 は以下: $N(Me)$ -フェニルおよび $N(Me)$ -ベンジルのいずれかから選択される基である。さらなる実施形態では、かかるアリール基は

10

20

30

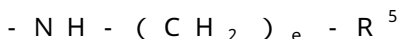
40

50

所望により、オキシ、ヒドロキシ、シアノ、 $S(O)C_{1-4}$ アルキル、 $S(O)_2C_{1-4}$ アルキル、 OC_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルおよび NR^7R^8 （ここで、 R^7 および R^8 は各々独立にHおよび C_{1-4} アルキルから選択される）から選択される1または2個の基で置換されていてもよい。

【0067】

さらなる好ましい実施形態では、 R^1 は式

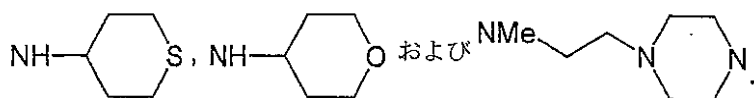


{式中、

e は2、3または4、好ましくは3であり、かつ、 R^5 は NR^7R^8 である（ここで、 R^7 または R^8 のいずれかは $(CH_2)_m$ -ヘテロシクリル基（ここで、 m は0、1または2、好ましくは0または2である）である）}

で表される基から選択される。より好ましくは R^7 または R^8 はピペリジン、ピペラジン、モルホリン、テトラヒドロピランまたはテトラヒドロチオピランである。最も好ましくは、 R^5 は以下：

【化11】



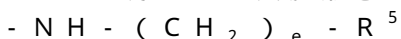
のいずれかから選択された基である。

【0068】

さらなる実施形態では、かかるヘテロシクリル基はいずれも所望により、オキシ、ヒドロキシ、シアノ、 $S(O)C_{1-4}$ アルキル、 $S(O)_2C_{1-4}$ アルキル、 OC_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルおよび NR^7R^8 （ここで、 R^7 および R^8 は各々独立にHおよび C_{1-4} アルキルから選択される）から選択される1または2個の基で置換されていてもよい。

【0069】

さらなる好ましい実施形態では、 R^1 は式

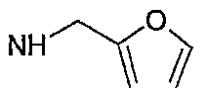


{式中、

e は2、3または4、好ましくは3であり、かつ、 R^5 は NR^7R^8 である（ここで、 R^7 または R^8 のいずれかは $(CH_2)_m$ -ヘテロアリール基（ここで、 m は0、1または2、好ましくは1である）である）}

で表される基から選択される。より好ましくは、 R^7 または R^8 はフラン、ピロール、イミダゾールまたはピリジンである。最も好ましくは、 R^5 は基：

【化12】



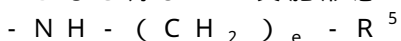
である。

【0070】

さらなる実施形態では、かかるヘテロアリール基はいずれも所望により、オキシ、ヒドロキシ、シアノ、 $S(O)C_{1-4}$ アルキル、 $S(O)_2C_{1-4}$ アルキル、 OC_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルおよび NR^7R^8 （ここで、 R^7 および R^8 は各々独立にHおよび C_{1-4} アルキルから選択される）から選択される1または2個の基で置換されていてもよい。

【0071】

さらなる好ましい実施形態では、 R^1 は式



{式中、

10

20

30

40

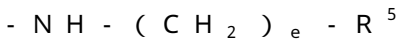
50

e は 2、3 または 4、好ましくは 3 であり、かつ、 R^5 は NR^7R^8 である（ここで、 R^7 または R^8 のいずれかは $S(O)_2C_{1-4}$ アルキル基である）}

で表される基から選択される。より好ましくは、 R^7 または R^8 は $S(O)_2Me$ である。さらなる実施形態では、かかる C_{1-4} アルキル基はいずれも所望により、オキソ、ヒドロキシ、シアノ、 $S(O)C_{1-4}$ アルキル、 $S(O)_2C_{1-4}$ アルキル、 OC_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルおよび NR^7R^8 （ここで、 R^7 および R^8 は各々独立に H および C_{1-4} アルキルから選択される）から選択される 1 または 2 個の基で置換されていてもよい。

【0072】

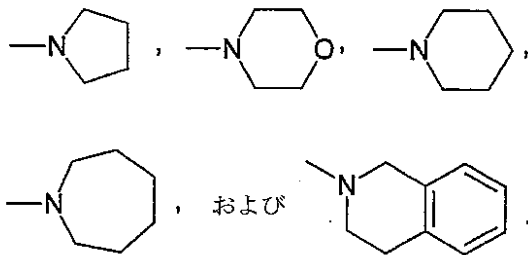
好ましい実施形態では、 R^1 は式



{式中、

e は 2、3 または 4、好ましくは 2 または 3、より好ましくは 3 であり、かつ、 R^5 は NR^7R^8 である（ここで、 R^7 および R^8 の両者はそれらが結合している N 原子とともに、所望によりベンゼン環と縮合していてもよいヘテロシクリル基を形成する）} で表される基から選択される。好ましくはかかるヘテロシクリル基はピペリジン、ホモピペリジン、ピペラジン、モルホリン、ピロリジンおよびイミダゾリジンから選択され、これらは各々所望によりベンゼン環と縮合していてもよい。最も好ましくは、 R^5 は以下：

【化13】

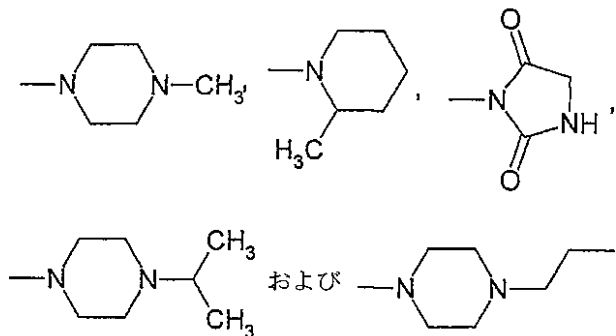


のいずれかから選択される基である。

【0073】

さらなる実施形態では、かかるヘテロシクリル基はいずれも所望により、オキソ、ヒドロキシ、シアノ、 $S(O)C_{1-4}$ アルキル、 $S(O)_2C_{1-4}$ アルキル、 OC_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルおよび NR^7R^8 （ここで、 R^7 および R^8 は各々独立に H および C_{1-4} アルキルから選択される）から選択される 1 または 2 個の基で置換されていてもよい。かかるアルキル基の好ましい置換基はオキソおよび C_{1-4} アルキル、より好ましくはメチル、エチル、プロピルまたはイソプロピルである。すなわち R^5 は好ましくは以下：

【化14】



のいずれかから選択される基である。

【0074】

好ましい実施形態では、b は 1 または 2 である。

10

20

30

40

50

【0075】

より好ましい実施形態では、 R^2 は各々独立に水素、シアノ、ハロゲン、トリハロメチルまたは OC_{1-6} アルキルから選択される。

【0076】

より好ましい実施形態では、 R^2 置換基はピラゾロピリジン環構造との結合に関してメタおよび/またはパラ位にある。好ましい実施形態では、 R^2 は各々クロロ、フルオロおよびトリフルオロメチル基から選択される。より好ましい実施形態では、 $(R^2)_b$ はFまたはClから選択される1または2個の置換基である。さらなる好ましい実施形態では、 $(R^2)_b$ は CF_3 置換基である。最も好ましい実施形態では、 $(R^2)_b$ およびかかる基が結合しているフェニル環は3-クロロ-4-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、4-フルオロフェニルおよび4-トリフルオロメチルフェニルから選択される。特に好ましい実施形態では、 $(R^2)_b$ およびかかる基が結合しているフェニル環は4-フルオロフェニルである。

10

【0077】

好ましい実施形態では、 c は1である。

【0078】

好ましい実施形態では、 R^4 は水素である。

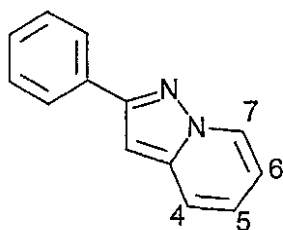
【0079】

好ましい実施形態では、 c が1であって、 R^4 が水素でないとき、 R^4 は以下に示されているような5位または6位と結合している。

20

【0080】

【化15】



【0081】

もう1つの好ましい実施形態では、 R^4 は4、5または6位に結合している C_{1-6} アルキル（好ましくはメチル）、4、5または6位（好ましくは6位）に結合しているハロゲン（好ましくはブromo、クロロまたはフルオロ、より好ましくはフルオロ）、6位に結合しているCN、または6位に結合しているトリハロメチル（好ましくはトリフルオロメチル）から選択される。

30

【0082】

もう1つの好ましい実施形態では、 R^4 は式



{式中、

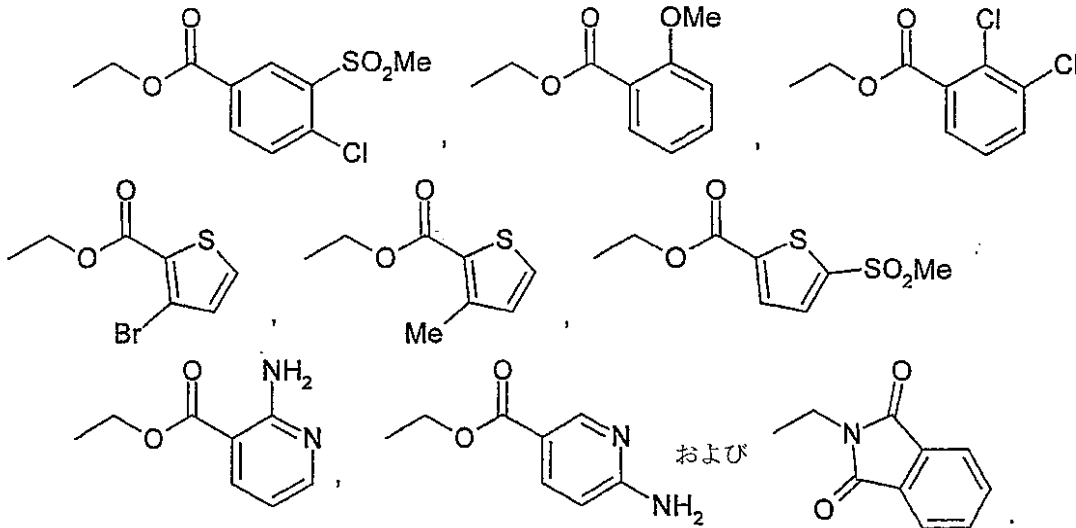
R^3 はOH、フタルアミドまたは $OC(O)R^7$ （ここで、 R^7 は所望によりハロゲン（好ましくは臭素または塩素）、アミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニル（好ましくはメチルスルホニル）、アミノスルホニル、 C_{1-6} アルキル（好ましくはメチル）もしくは OC_{1-6} アルキル（好ましくはメトキシ）で置換されていてもよいアリール（好ましくはフェニル）またはヘテロアリール（好ましくはピリジンまたはチオフェン））

40

で表される基から選択される。すなわち好ましい R^4 基としては以下のものが挙げられる。最も好ましくは、 R^4 は6位に結合したフッ素である。

【0083】

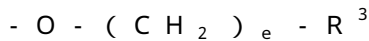
【化16】



10

【0084】

もう1つの好ましい実施形態では、 R^4 は式



{式中、

e は0または1であり、かつ、 R^3 は水素、 C_{1-6} アルキル (好ましくはメチルまたは n -ブチル)、アリール (好ましくはフェニル)、トリハロメチル (好ましくはトリフルオロメチル) または $C(O)R^7$ (ここで、 R^7 は $(CH_2)_m$ -ヘテロアリール (ここで、 m は0である) (好ましくはピリジル) または置換 $(CH_2)_m$ -アリール (ここで、 m は0である) (好ましくはメチルフェニル) から選択される) から選択される} で表される基から選択される。すなわち、好ましい R^4 基としては、OH、OMe、 O^n Bu、 OCH_2Ph 、 OCH_2CF_3 、 $OC(O)$ (2-メチルフェニル) および $OC(O)$ (4-ピリジル) が挙げられ、その各々は好ましくは5位または6位で置換されている。

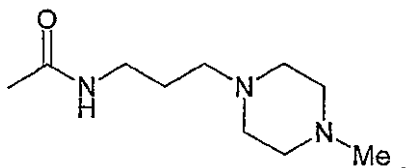
20

【0085】

もう1つの好ましい実施形態では、 R^4 は式 $C(O)NR^7R^8$ (ここで、 R^7 および R^8 は各々独立に H、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 SO_2C_{1-6} アルキル、 $(CH_2)_m$ - C_{3-12} シクロアルキル、 $(CH_2)_m$ -アリール、 $(CH_2)_m$ -ヘテロシクリル、 C_{1-6} アルキル (好ましくはメチル) 置換 $(CH_2)_m$ -ヘテロシクリル、もしくは $(CH_2)_m$ -ヘテロアリール (ここで、 $m=0, 1, 2$ または 3) であるか、またはそれらが結合している窒素原子とともにヘテロシクリル基を形成していてもよい) で表される基から選択される。すなわち好ましい R^4 基としては、 $CONH_2$ および

30

【化17】

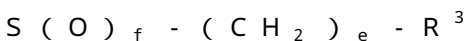


40

が挙げられる。

【0086】

もう1つの好ましい実施形態では、 R^4 は式



{式中、

e は0~6である；

R^3 は水素、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、

50

C_{3-12} シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、トリハロメチル、フタルアミド、 $C_6H_4NR^7R^8$ 、 $C_6H_4(CH_2)_mNR^7R^8$ 、 $C(O)R^7$ 、 $C(O)NR^7R^8$ 、 $OC(O)R^7$ 、 $OC(O)NR^7R^8$ 、 CO_2R^7 、 OCO_2R^7 、 SO_2R^7 、 $SO_2NR^7R^8$ または $C(=NR^7)NR^7R^8$ であり；

R^7 および R^8 は各々独立に H、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 SO_2C_{1-6} アルキル、 $(CH_2)_m-C_{3-12}$ シクロアルキル、 $(CH_2)_m$ -アリール、 $(CH_2)_m$ -ヘテロシクリル、もしくは $(CH_2)_m$ -ヘテロアリール (ここで、 $m=0, 1$ または 2) であるか、またはそれらが結合している窒素原子とともにヘテロシクリル基を形成していてもよい}

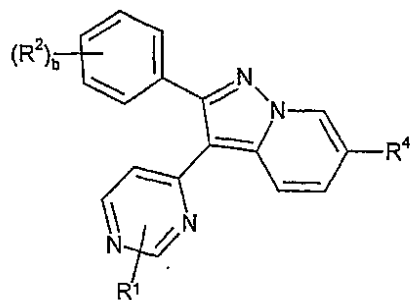
10

で表される基から選択される。

【0087】

本発明の化合物の具体的な基としては、式 (Ia)：

【化18】



(Ia)

20

のもの、またはその塩もしくは溶媒和物、またはその生理学上機能的な誘導体が挙げられる：

{ 式中、

R^1 は式 $-NH-(CH_2)_e-R^5$ で表される基であり、ここで、

(i) $e=2, 3$ または 4 、かつ、 R^5 は NR^7R^8 である (ここで、 R^7 および R^8 は各々独立に H、 C_{1-4} アルキル、 $S(O)_2C_{1-4}$ アルキル、 $(CH_2)_m-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $(CH_2)_m$ -アリール、 $(CH_2)_m$ -ヘテロシクリル、および $(CH_2)_m$ -ヘテロアリール (ここで、 $m=0, 1$ または 2) から選択される) か、

30

または

(ii) $e=2, 3$ または 4 、かつ、 R^5 は NR^7R^8 である (ここで、 R^7 および R^8 はそれらが結合している N 原子とともにヘテロシクリル基を形成している) か、または (iii) $e=1, 2$ または 3 、かつ、 R^5 は窒素以外の原子によって R^1 のアルキレン部分に結合している窒素含有ヘテロアリールまたはヘテロシクリル基であるかのいずれかであり；

かかるアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリール基はいずれも所望により、オキソ、ヒドロキシ、シアノ、 $S(O)C_{1-4}$ アルキル、 $S(O)_2C_{1-4}$ アルキル、 OC_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルおよび NR^9R^{10} (ここで、 R^9 および R^{10} は独立に H および C_{1-4} アルキルから選択される) から選択される 1 または 2 個の基でさらに置換されていてもよく；

40

R^2 はおのおの独立に水素、CN、 OC_{1-4} アルキル、ハロゲンまたはトリハロメチルから選択され；

a は 1 であり；

c は 1 であり；かつ

R^4 は CN、ハロゲンまたはトリハロメチルから選択される}。

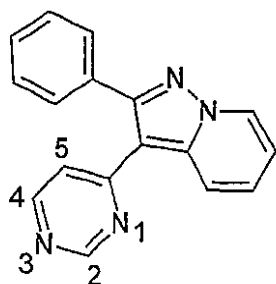
【0088】

式 (Ia) の好ましい実施形態では、 R^1 は以下に示されるようなピリミジン環の 2 位に結合している。

50

【0089】

【化19】



10

【0090】

式(Ia)のもう1つの好ましい実施形態では、 R^1 は上記に示されるようなピリミジン環の4位に結合している。

【0091】

式(Ia)の好ましい実施形態では、 R^1 は式 $-NH-(CH_2)_e-R^5$ {式中、 e は2、3または4であり、かつ、 R^5 は NR^7R^8 である(ここで、 R^7 および R^8 は各々独立にH、 C_{1-4} アルキル、 $S(O)_2C_{1-4}$ アルキル、 $(CH_2)_m-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $(CH_2)_m$ -アリール、 $(CH_2)_m$ -ヘテロシクリル、および $(CH_2)_m$ -ヘテロアリール(ここで、 m は0、1または2である)から選択される)}で表される基である。

20

【0092】

式(Ia)のさらなる好ましい実施形態では、 R^1 は式 $-NH-(CH_2)_e-R^5$ {式中、 e は2、3または4、好ましくは3であり、かつ、 R^5 は NR^7R^8 である(ここで、 R^7 および R^8 は各々独立にHおよび C_{1-4} アルキルから選択される)}で表される基である。より好ましくは、 R^7 および R^8 は各々独立にH、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、およびブチルから選択される。最も好ましくは、 R^5 は以下のアミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、 n -プロピルアミノ、ジ(n -プロピル)アミノ、イソプロピルアミノ、ジ(イソプロピル)アミノおよびブチルアミノのいずれかから選択される基で示される。さらなる実施形態では、かかる

30

【0093】

式(Ia)のさらなる好ましい実施形態では、 R^1 は式 $-NH-(CH_2)_e-R^5$ {式中、 e は2、3または4、好ましくは3であり、かつ、 R^5 は NR^7R^8 である(ここで、 R^7 または R^8 は $(CH_2)_m-C_{3-8}$ シクロアルキル基(ここで、 m は0、1または2、好ましくは0または1、より好ましくは0である)である)}で表される基である。より好ましくは、 R^7 または R^8 のいずれかがシクロペンチルまたはシクロヘキシルである。最も好ましくは、 R^5 は以下のNH-シクロペンチル、NH- CH_2 -シクロペンチルおよびNH-シクロヘキシルのいずれかから選択される基である。さらなる実施形態では、かかる C_{3-8} シクロアルキル基はいずれも所望により、オキソ、ヒドロキシ、シアノ、 $S(O)C_{1-4}$ アルキル、 $S(O)_2C_{1-4}$ アルキル、 OC_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルおよび NR^9R^{10} (ここで、 R^9 および R^{10} は各々独立にHおよび C_{1-4} アルキルから選択される)から選択される1または2個の基で置換されている。かかるアルキル基の好ましい置換基は C_{1-4} アルキルであり、より好ましくは n -ブチルである。すなわち R^5 は好ましくはNH-(3-メチル-シクロペンチル)基であ

40

50

る。

【0094】

式(Ia)のさらなる好ましい実施形態では、 R^1 は式 $-NH-(CH_2)_e-R^5$ {式中、 e は2、3または4、好ましくは3であり、かつ、 R^5 は NR^7R^8 である(ここで、 R^7 または R^8 は $(CH_2)_m$ -アリール基(ここで、 m は0、1または2、好ましくは0または1である)}で表される基である。より好ましくは、 R^7 または R^8 はフェニルまたはベンジルである。最も好ましくは、 R^5 は以下の $N(Me)$ -フェニルおよび $N(Me)$ -ベンジルのいずれかから選択される基である。さらなる実施形態では、かかるアリール基はいずれもオキソ、ヒドロキシ、シアノ、 $S(O)C_{1-4}$ アルキル、 $S(O)_2C_{1-4}$ アルキル、 OC_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルおよび NR^9R^{10} (ここで、 R^9 および R^{10} は各々独立にHおよび C_{1-4} アルキルから選択される)から選択される1または2個の基で置換されていてもよい。

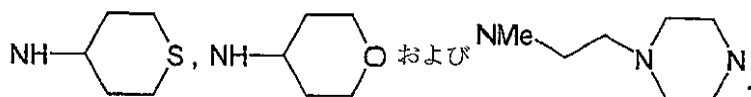
10

【0095】

式(Ia)のさらなる好ましい実施形態では、 R^1 は式 $-NH-(CH_2)_e-R^5$ {式中、 e は2、3または4、好ましくは3であり、かつ、 R^5 は NR^7R^8 である(ここで、 R^7 または R^8 のいずれかは $(CH_2)_m$ -ヘテロシクリル基(ここで、 m は0、1または2、好ましくは0または2である)}で表される基である。より好ましくは、 R^7 または R^8 はピペリジン、ピペラジン、モルホリン、テトラヒドロピランまたはテトラヒドロチオピランである。最も好ましくは、 R^5 は以下：

20

【化20】



のいずれかから選択される基である。

【0096】

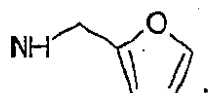
さらなる実施形態では、かかるヘテロシクリル基はいずれも所望により、オキソ、ヒドロキシ、シアノ、 $S(O)C_{1-4}$ アルキル、 $S(O)_2C_{1-4}$ アルキル、 OC_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルおよび NR^9R^{10} (ここで、 R^9 および R^{10} は各々独立にHおよび C_{1-4} アルキルから選択される)から選択される1または2個の基で置換されていてもよい。

30

【0097】

式(Ia)のさらなる好ましい実施形態では、 R^1 は式 $-NH-(CH_2)_e-R^5$ {式中、 e は2、3または4、好ましくは3であり、かつ、 R^5 は NR^7R^8 である(ここで、 R^7 または R^8 のいずれかは $(CH_2)_m$ -ヘテロアリール基(ここで、 m は0、1または2、好ましくは1である)}で表される基である。より好ましくは、 R^7 または R^8 はフラン、ピロール、イミダゾールまたはピリジンである。最も好ましくは、 R^5 は基：

【化21】



40

である。

【0098】

式(Ia)のさらなる実施形態では、かかるヘテロアリール基はいずれも所望により、オキソ、ヒドロキシ、シアノ、 $S(O)C_{1-4}$ アルキル、 $S(O)_2C_{1-4}$ アルキル、 OC_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルおよび NR^9R^{10} (ここで、 R^9 および R^{10} は各々独立にHおよび C_{1-4} アルキルから選択される)から選択される1または2個の基で置換されていてもよい。

【0099】

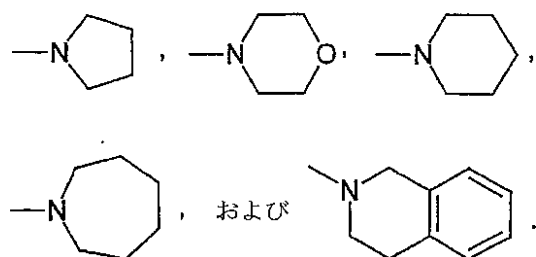
50

式 (I a) のさらなる好ましい実施形態では、 R^1 は式 $-NH-(CH_2)_e-R^5$ { 式中、 e は 2、3 または 4、好ましくは 3 であり、かつ、 R^5 は NR^7R^8 である (ここで、 R^7 または R^8 のいずれかは基 $S(O)_2C_{1-4}$ アルキルである) } で表される基である。より好ましくは、 R^7 または R^8 は $S(O)_2Me$ である。さらなる実施形態では、かかる C_{1-4} アルキル基はいずれも所望により、オキソ、ヒドロキシ、シアノ、 $S(O)C_{1-4}$ アルキル、 $S(O)_2C_{1-4}$ アルキル、 OC_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルおよび NR^9R^{10} (ここで、 R^9 および R^{10} は各々独立に H および C_{1-4} アルキルから選択される) から選択される 1 または 2 個の基で置換されていてもよい。

【0100】

式 (I a) の好ましい実施形態では、 R^1 は式 $-NH-(CH_2)_e-R^5$ { 式中、 e は 2、3 または 4、好ましくは 2 または 3、より好ましくは 3 であり、かつ、 R^5 は NR^7R^8 である (ここで、 R^7 および R^8 は両者ともそれらが結合している N 原子とともに、所望によりベンゼン環と縮合していてもよいヘテロシクリル基を形成している) } で表される基である。好ましくはかかるヘテロシクリル基はピペリジン、ホモピペリジン、ピペラジン、モルホリン、ピロリジンおよびイミダゾリジンから選択され、これらは各々所望によりベンゼン環と縮合していてもよい。最も好ましくは、 R^5 は以下：

【化 2 2】



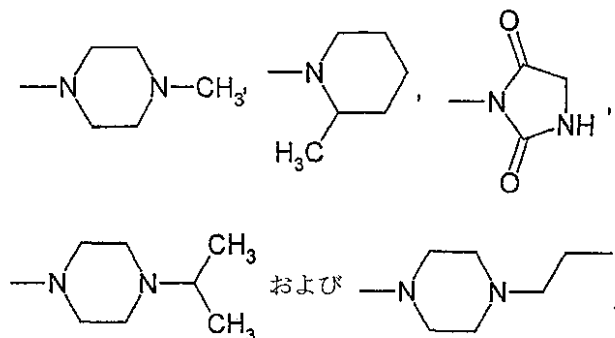
20

のいずれかから選択される基である。

【0101】

式 (I a) のさらなる実施形態では、かかるヘテロシクリル基はいずれも所望により、オキソ、ヒドロキシ、シアノ、 $S(O)C_{1-4}$ アルキル、 $S(O)_2C_{1-4}$ アルキル、 OC_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルおよび NR^9R^{10} (ここで、 R^9 および R^{10} は各々独立に H および C_{1-4} アルキルから選択される) から選択される 1 または 2 個の基で置換されていてもよい。かかるアルキル基の好ましい置換基はオキソおよび C_{1-4} アルキルであり、より好ましくはメチル、エチル、プロピルまたはイソプロピルである。よって R^5 は好ましくは以下：

【化 2 3】



40

のいずれかから選択される基である。

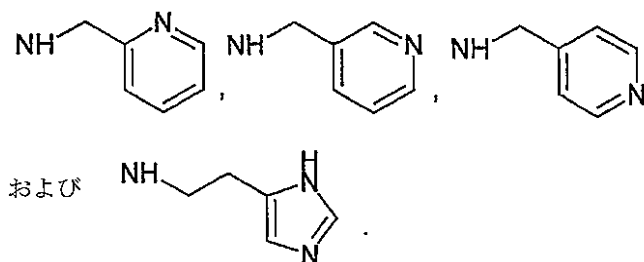
【0102】

式 (I a) の好ましい実施形態では、 R^1 は式 $-NH-(CH_2)_n-R^5$ { 式中、 n は 1、2 または 3、好ましくは 1 または 2 であり、かつ、 R^5 は窒素以外の原子によって R^1 のアルキレン部分に結合している窒素含有ヘテロアリールまたはヘテロシクリル基で

50

ある } で表される基である。好ましくは、 R^5 はピペリジン、ホモピペリジン、ピペラジン、モルホリン、ピロリジンおよびイミダゾリジンから選択されるヘテロシクリルであるが、または R^5 はピリジンおよびイミダゾールから選択されるヘテロアリアル基である。最も好ましくは、 R^1 は

【化 2 4】



10

から選択される基である。

【0103】

式 (I a) のさらなる実施形態では、かかるヘテロアリアルまたはヘテロシクリル基はいずれも所望により、オキソ、ヒドロキシ、シアノ、 $S(O)C_{1-4}$ アルキル、 $S(O)_2C_{1-4}$ アルキル、 OC_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルおよび NR^9R^{10} (ここで、 R^9 および R^{10} は各々独立に H および C_{1-4} アルキルから選択される) から選択される 1 または 2 個の基で置換されていてもよい。

20

【0104】

式 (I a) の好ましい実施形態では、 x は 1 または 2 である。より好ましい実施形態では、 R^2 置換基はピラゾロピリジン環構造との結合に関してメタおよび/またはパラ位にある。好ましい実施形態では、 R^2 は各々クロロ、フルオロおよびトリフルオロメチル基から選択される。より好ましい実施形態では、 $(R^2)_b$ は F または Cl から選択される 1 または 2 個の置換基である。さらなる好ましい実施形態では、 $(R^2)_b$ は CF_3 置換基である。最も好ましい実施形態では、 $(R^2)_b$ およびかかる基が結合しているフェニル環は 3-クロロ-4-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、4-フルオロフェニルおよび 4-トリフルオロメチルフェニルから選択される。特に好ましい実施形態では、 $(R^2)_b$ およびかかる基が結合しているフェニル環は 4-フルオロフェニルである。

30

【0105】

式 (I a) の好ましい実施形態では、 R^4 は CF_3 である。

【0106】

式 (I) で表される化合物の特定の群は、 Z が N であって、かつ、 R^1 がピリミジン環の 2 位にある場合はさらに、 R^1 は所望により置換されていることがある NH-フェニルではないという限定が加わったものである。

【0107】

本発明の化合物の塩もまた本発明の範囲内に含まれ、例えば、酸と式 (I) で表される化合物に存在する窒素原子との反応により生じた酸付加塩を含む。

【0108】

「製薬上許容される塩」に含まれる塩は、本発明の化合物の無毒な塩をさす。代表的な塩としては以下の塩：酢酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重炭酸塩、重硫酸塩、重酒石酸塩、ホウ酸塩、臭化物塩、エドト酸カルシウム、カンシル酸塩、炭酸塩、塩化物塩、クラブラン酸塩、クエン酸塩、二塩酸塩、エドト酸塩、エジシル酸塩、エストレート (estolate)、エシル酸塩、フマル酸塩、グルセプテート (gluceptate)、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコリルアルサニル酸塩、ヘキシルレゾルシン酸塩、ヒドラバミン (hydrabamine)、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシナフト酸、ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、ラクトピオン酸塩、ラウリル酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、臭化メチル、硝酸メチル、硫酸メチル、マレイン酸-カリウム、ムチン酸塩、ナプシレート (napsylate)、硝酸塩、

40

50

N - メチルグルカミン、シュウ酸塩、パモ酸塩（エンボン酸塩）、パルミチン酸塩、パントテン酸塩、リン酸塩/ニリン酸塩、ポリガラクトロン酸塩、カリウム塩、サリチル酸塩、ナトリウム塩、ステアリン酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩、トシル酸塩、トリエチオジド（triethiodide）、トリメチルアンモニウム塩および吉草酸塩が挙げられる。製薬上許容されるものではないその他の塩も本発明の化合物の製造に有用であり、これらは本発明のさらなる態様をなす。

【0109】

Z が CH である本発明の化合物の例としては以下のものが挙げられる（表1）。

【0110】

【表1】

実施例	化合物名
1	2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-ピリジニル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン
2	2-(4-フルオロフェニル)-6-メチル-3-(4-ピリジニル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン
3	2-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-3-(4-ピリジニル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン
4	2-(4-フルオロフェニル)-4-メチル-3-(4-ピリジニル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン
5	2-(4-フルオロフェニル)-5-メトキシ-3-(4-ピリジニル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン
6	2-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシメチル-3-(4-ピリジニル)ピラゾロ [1, 5-a] -ピリジン
7	2-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシメチル-3-(4-ピリジニル)ピラゾロ [1, 5-a] -ピリジン
8	6-フルオロ-2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-ピリジニル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン
9	4-フルオロ-2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-ピリジニル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン
10	[2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-ピリジニル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-イル]メチル 2-メチルベンゾエート
11	[2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-ピリジニル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-イル]メチルイソニコチネート
12	[2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-ピリジニル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-イル]メチルニコチネート
13	[2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-ピリジニル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-イル]メチル 3-プロモ-2-チオフェンカルボキシレート
14	[2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-ピリジニル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-イル]メチル 6-アミノニコチネート
15	[2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-ピリジニル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-イル]メチル 5-(メチルスルホニル)-2-チオフェンカルボキシレート
16	[2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-ピリジニル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-イル]メチル 2-アミノニコチネート
17	[2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-ピリジニル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-イル]メチル 3-(アミノスルホニル)-4-クロロベンゾエート

10

20

30

40

50

実施例	化合物名
18	[2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-ピリジニル)ピラゾロ [1,5-a]ピリジン-5-イル]メチル 3-メチル-2-チオフェンカルボキシレート
19	[2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-ピリジニル)ピラゾロ [1,5-a]ピリジン-5-イル]メチル 2-メトキシベンゾエート
20	[2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-ピリジニル)ピラゾロ [1,5-a]ピリジン-5-イル]メチル 2,3-ジクロロベンゾエート
21	2-[2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-ピリジニル)ピラゾロ [1,5-a]ピリジン-5-イル]-メチル-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン
22	[2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-ピリジニル)ピラゾロ [1,5-a]ピリジン-5-イル]-メタンアミン
23	2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-ピリジニル)-6-(トリフルオロメチル)ピラゾロ [1,5-a]-ピリジン
24	2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-ピリジニル)ピラゾロ [1,5-a]ピリジン-5-オール
25	5-(n-ブトキシ)-2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-ピリジニル)ピラゾロ [1,5-a]-ピリジン
26	5-(ベンジルオキシ)-2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-ピリジニル)ピラゾロ [1,5-a]ピリジン
27	2-(4-フルオロフェニル)-3-(2-フルオロ-4-ピリジニル)ピラゾロ [1,5-a]ピリジン
28	4-[2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ [1,5-a]ピリジン-3-イル]-N-[2-(1H-イミダゾール-5-イル)エチル]-2-ピリジンアミン
29	N-ブチル-4-[2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ [1,5-a]ピリジン-3-イル]-2-ピリジンアミン
30	3-(4-[2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ [1,5-a]ピリジン-3-イル]-2-ピリジニル-アミノ)-1-プロパノール
31	N-(4-クロロベンジル)-4-[2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ [1,5-a]ピリジン-3-イル]-2-ピリジンアミン
32	N ¹ -4-[2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ [1,5-a]ピリジン-3-イル]-2-ピリジニル-1,3-プロパンジアミン
33	3-(2-ブトキシ-4-ピリジニル)-2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ [1,5-a]ピリジン
34	4-[2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ [1,5-a]ピリジン-3-イル]-N-ヘキシル-2-ピリジンアミン
35	4-[2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ [1,5-a]ピリジン-3-イル]-N-(4-メトキシベンジル)-2-ピリジンアミン
36	4-[2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ [1,5-a]ピリジン-3-イル]-N-ペンチル-2-ピリジンアミン

10

20

30

40

実施例	化合物名
37	4-[2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-N-(3-ピリジニルメチル)-2-ピリジンアミン
38	4-[2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-N-プロピル-2-ピリジンアミン
39	4-[2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-N-フェニル-2-ピリジンアミン
40	N ¹ -4-[2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-2-ピリジニル-1,4-ブタンジアミン
41	2-(4-[2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-2-ピリジニルアミノ)-1-エタノール
42	N-ベンジル-4-[2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-2-ピリジンアミン
43	4-[2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-N,N-ジメチル-2-ピリジンアミン
44	3-(2,6-ジフルオロ-4-ピリジニル)-2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン
45	N-ベンジル-6-フルオロ-4-[2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-2-ピリジンアミン
46	2-(4-フルオロフェニル)-3-(2-フルオロ-4-ピリジニル)-6-トリフルオロメチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン
47	4-[2-(4-フルオロフェニル)-6-トリフルオロメチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-N-イソプロピル-2-ピリジンアミン
48	N-シクロプロピル-4-[2-(4-フルオロフェニル)-6-トリフルオロメチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-2-ピリジンアミン
49	3-(4-[2-(4-フルオロフェニル)-6-トリフルオロメチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-2-ピリジニルアミノ)-1-プロパノール
50	6-ブromo-2-(4-フルオロフェニル)-3-(2-フルオロ-4-ピリジニル)ピラゾロ[1,5-a]-ピリジン
51	N-(3-アミノプロピル)-4-[6-ブromo-2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-2-ピリジンアミン
52	6-シアノ-2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-ピリジニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン
53	2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-ピリジニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-カルボキサミド
54	6-シアノ-2-(4-フルオロフェニル)-3-(2-フルオロ-4-ピリジニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン
55	6-シアノ-4-[2-(4-フルオロフェニル)-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-N-シクロプロピル-2-ピリジンアミン

10

20

30

40

【0111】

ZがNである本発明の化合物としては、以下の化合物(表2)が挙げられる。

【0112】

【表2】

実施例	化合物名
56	2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-ピリミジニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン
57	2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(2-メチルチオ)ピリミジニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン
58	2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(2-メチルスルフィニル)ピリミジニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン
59	2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(2-メチルスルホニル)ピリミジニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン
60	N-ブチル-4-[2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル]-2-ピリミジンアミン
61	N-シクロプロピル-4-[2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル]-2-ピリミジンアミン
62	N-ベンジル-4-[2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル]-2-ピリミジンアミン
63	4-[2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル]-N-(2-プロピル)-2-ピリミジンアミン
64	4-[2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル]-2-ピリミジンアミン
65	4-[2-(4-フルオロフェニル)-6-トリフルオロメチルピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル]-2-ピリミジンアミン
66	N-ブチル-4-[2-(4-フルオロフェニル)-6-トリフルオロメチルピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル]-2-ピリミジンアミン
67	N-ベンジル-4-[2-(4-フルオロフェニル)-6-トリフルオロメチルピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル]-2-ピリミジンアミン
68	N-シクロプロピル-4-[2-(4-フルオロフェニル)-6-トリフルオロメチルピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル]-2-ピリミジンアミン
69	4-[2-(4-フルオロフェニル)-6-トリフルオロメチルピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル]-N-(2-プロピル)-2-ピリミジンアミン
70	4-[2-(4-フルオロフェニル)-6-トリフルオロメチルピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル]-N-(2-プロペニル)-2-ピリミジンアミン
71	4-[2-(4-フルオロフェニル)-6-トリフルオロメチルピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル]-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-2-ピリミジンアミン

10

20

30

40

実施例	化合物名
72	3-(4-[2-(4-フルオロフェニル)-6-トリフルオロメチルピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル]-2-ピリミジニルアミノ)-1-プロパノール
73	N-シクロプロピル-4-[6-シアノ-2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル]-2-ピリミジンアミン
74	N-シクロプロピル-4-[6-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル]-2-ピリミジンアミン
75	2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(2-シクロプロピルアミノ)ピリミジニル)-6-ピラゾロ [1, 5-a] ピリジニルカルボキサミド
76	2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(2-(3-ヒドロキシプロピル)アミノ)ピリミジニル)-6-ピラゾロ [1, 5-a] ピリジニルカルボキサミド
77	2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(2-メチルチオ)ピリミジニル)-6-トリフルオロメチルピラゾロ-[1, 5-a] ピリジン
78	2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(2-メチルスルホニル)ピリミジニル)-6-トリフルオロメチルピラゾロ-[1, 5-a] ピリジン
79	2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(2-(3-(4-メチルピペラジノ)プロピル)アミノ)ピリミジニル)-6-ピラゾロ-[1, 5-a] ピリジニルカルボキサミド
80	4-[2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル]-N-[2-(1H-イミダゾール-5-イル)エチル]-2-ピリミジンアミン
81	4-[2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル]-N-(3-ピリジニル-メチル)-2-ピリミジンアミン
82	4-[2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル]-N-(2-ピリジニルメチル)-2-ピリミジンアミン
83	4-[2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル]-N-(4-ピリジニル-メチル)-2-ピリミジンアミン
84	2-(4-フルオロフェニル)-3-(2-フェノキシピリミジン-4-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン
85	3-([4-[2-(4-フルオロフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル]ピリミジン-2-イル]オキシ)-N,N-ジメチルアニリン
86	3-[2-(2, 5-ジメチルフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-2-(4-フルオロフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン

10

20

30

40

【0113】

式 (I a) で表される化合物としては、以下の化合物 (表 3) およびその塩もしくは溶媒和物、特にその製薬上許容される塩もしくは溶媒和物、またはその生理学上機能的な誘導体が挙げられる。

【0114】

【表 3】

実施例	化合物名
87	N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-N-[4-{2-(4-フルオロフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル}ピリミジン-2-イル]アミン
88	N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-N-[4-{6-(トリフルオロメチル)-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル}ピリミジン-2-イル]アミン
89	N-[4-{2-[3-クロロ-4-フルオロフェニル]-6-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル}ピリミジン-2-イル]-N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]アミン
90	N-[4-{2-(3-クロロフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル}ピリミジン-2-イル]-N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]アミン
91	N-[4-{2-(4-フルオロフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル}ピリミジン-2-イル]-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミン
92	N-[4-(ジエチルアミノ)ブチル]-N-[4-{6-(トリフルオロメチル)-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル}ピリミジン-2-イル]アミン
93	N-[4-{2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル}ピリミジン-2-イル]-N-[4-(ジエチルアミノ)ブチル]アミン
94	N-[4-{2-(3-クロロフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル}ピリミジン-2-イル]-N-[4-(ジエチルアミノ)ブチル]アミン
95	N-[2-(ジエチルアミノ)エチル]-N-[4-{6-(トリフルオロメチル)-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル}ピリミジン-2-イル]アミン
96	N-[4-{2-(3-クロロフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル}ピリミジン-2-イル]-N-[2-(ジエチルアミノ)エチル]アミン
97	N-[2-(ジプロピルアミノ)エチル]-N-[4-{6-(トリフルオロメチル)-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル}ピリミジン-2-イル]アミン
98	N-[4-{2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル}ピリミジン-2-イル]-N-[2-(ジプロピルアミノ)エチル]アミン
99	N-[4-{2-(3-クロロフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル}ピリミジン-2-イル]-N-[2-(ジプロピルアミノ)エチル]アミン

10

20

30

40

実施例	化合物名
100	N-[4-[2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]ピリミジン-2-イル]-N-[2-(ジイソプロピルアミノ)エチル]アミン
101	N-[4-[2-(3-クロロフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]ピリミジン-2-イル]-N-[2-(ジイソプロピルアミノ)エチル]アミン
102	N-[4-[2-(4-フルオロフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]ピリミジン-2-イル]-N-(2-ピロリジン-1-イルエチル)アミン
103	N-(2-ピロリジン-1-イルエチル)-N-(4-[6-(トリフルオロメチル)-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]ピリミジン-2-イル)アミン
104	N-[4-[2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]ピリミジン-2-イル]-N-(2-ピロリジン-1-イルエチル)アミン
105	N-[4-[2-(3-クロロフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]ピリミジン-2-イル]-N-(2-ピロリジン-1-イルエチル)アミン
106	N-[4-[2-(3-クロロフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]ピリミジン-2-イル]-N-(4-ピロリジン-1-イルブチル)アミン
107	N-[4-[2-(4-フルオロフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]ピリミジン-2-イル]-N-(2-ピペリジン-1-イルエチル)アミン
108	N-(2-ピペリジン-1-イルエチル)-N-(4-[6-(トリフルオロメチル)-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]ピリミジン-2-イル)アミン
109	N-[4-[2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]ピリミジン-2-イル]-N-(2-ピペリジン-1-イルエチル)アミン
110	N-[4-[2-(3-クロロフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]ピリミジン-2-イル]-N-(2-ピペリジン-1-イルエチル)アミン
111	N-[4-[2-(4-フルオロフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]ピリミジン-2-イル]-N-(2-ピペリジン-1-イルプロピル)アミン
112	N-(3-ピペリジン-1-イルプロピル)-N-(4-[6-(トリフルオロメチル)-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]ピリミジン-2-イル)アミン
113	N-[4-[2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]ピリミジン-2-イル]-N-(3-ピペリジン-1-イルプロピル)アミン

10

20

30

40

実施例	化合物名
114	N-[4-[2-(3-クロロフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]ピリミジン-2-イル]-N-(3-ピペリジン-1-イルプロピル)アミン
115	N-(2-アゼパン-1-イルエチル)-N-(4-[6-(トリフルオロメチル)-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]ピリミジン-2-イル)アミン
116	N-(2-アゼパン-1-イルエチル)-N-[4-[2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]ピリミジン-2-イル]アミン
117	N-(2-アゼパン-1-イルエチル)-N-[4-[2-(3-クロロフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]ピリミジン-2-イル]アミン
118	N-[4-[2-(4-フルオロフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]ピリミジン-2-イル]-N-(2-モルホリン-4-イルエチル)アミン
119	N-(2-モルホリン-4-イルエチル)-N-(4-[6-(トリフルオロメチル)-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]ピリミジン-2-イル)アミン
120	N-[4-[2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]ピリミジン-2-イル]-N-(2-モルホリン-4-イルエチル)アミン
121	N-(3-モルホリン-4-イルプロピル)-N-(4-[6-(トリフルオロメチル)-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]ピリミジン-2-イル)アミン
122	N-[4-[2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]ピリミジン-2-イル]-N-(3-モルホリン-4-イルプロピル)アミン
123	N-[4-[2-(3-クロロフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]ピリミジン-2-イル]-N-(3-モルホリン-4-イルプロピル)アミン
124	N-[4-[2-(4-フルオロフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]ピリミジン-2-イル]-N-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル]アミン
125	N-[4-[2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]-ピリジン-3-イル]ピリミジン-2-イル]-N-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル]アミン
126	N-[4-[2-(4-フルオロフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]ピリミジン-2-イル]-N-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]アミン
127	N-[2-(4-プロピルピペラジン-1-イル)エチル]-N-(4-[6-(トリフルオロメチル)-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]ピリミジン-2-イル)アミン

10

20

30

40

実施例	化合物名
128	N-[4-[2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]ピリミジン-2-イル]-N-[2-(4-プロピルピペラジン-1-イル)エチル]アミン
129	N-[4-[2-(3-クロロフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]ピリミジン-2-イル]-N-[2-(4-プロピルピペラジン-1-イル)エチル]アミン

【0115】

式(I a)で表される、好ましい化合物としては、以下の化合物(表4)及びその塩もしくは溶媒和物、特にその製薬上許容される塩もしくは溶媒和物、またはその生理学上機能的な誘導体が挙げられる。

【0116】

【表4】

実施例	化合物名
89	N-[4-{2-[3-クロロ-4-フルオロフェニル]-6-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル}ピリミジン-2-イル]-N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]アミン
90	N-[4-{2-[3-クロロフェニル]-6-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル}ピリミジン-2-イル]-N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]アミン
93	N-[4-{2-[3-クロロ-4-フルオロフェニル]-6-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル}ピリミジン-2-イル]-N-[4-(ジエチルアミノ)ブチル]アミン
94	N-[4-{2-[3-クロロフェニル]-6-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル}ピリミジン-2-イル]-N-[4-(ジエチルアミノ)ブチル]アミン
96	N-[4-{2-[3-クロロフェニル]-6-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル}ピリミジン-2-イル]-N-[2-(ジエチルアミノ)エチル]アミン
98	N-[4-{2-[3-クロロ-4-フルオロフェニル]-6-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル}ピリミジン-2-イル]-N-[2-(ジプロピルアミノ)エチル]アミン
100	N-[4-{2-[3-クロロ-4-フルオロフェニル]-6-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル}ピリミジン-2-イル]-N-[2-(ジイソプロピルアミノ)エチル]アミン
106	N-[4-{2-[3-クロロフェニル]-6-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル}ピリミジン-2-イル]-N-(4-ピロリジン-1-イルブチル)アミン
113	N-[4-{2-[3-クロロ-4-フルオロフェニル]-6-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル}ピリミジン-2-イル]-N-(3-ピペリジン-1-イルプロピル)アミン
117	N-(2-アゼパン-1-イルエチル)-N-[4-{2-[3-クロロフェニル]-6-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル}ピリミジン-2-イル]アミン
120	N-[4-{2-[3-クロロ-4-フルオロフェニル]-6-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル}ピリミジン-2-イル]-N-(2-モルホリン-4-イルエチル)アミン
122	N-[4-{2-[3-クロロ-4-フルオロフェニル]-6-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル}ピリミジン-2-イル]-N-(3-モルホリン-4-イルプロピル)アミン
123	N-[4-{2-[3-クロロフェニル]-6-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル}ピリミジン-2-イル]-N-(3-モルホリン-4-イルプロピル)アミン

10

20

30

40

124	N-[4-[2-(4-フルオロフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]ピリミジン-2-イル]-N-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル]アミン
125	N-[4-[2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]-ピリジン-3-イル]ピリミジン-2-イル]-N-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル]アミン
128	N-[4-[2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]ピリミジン-2-イル]-N-[2-(4-プロピルピペラジン-1-イル)エチル]アミン
129	N-[4-[2-(3-クロロフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]ピリミジン-2-イル]-N-[2-(4-プロピルピペラジン-1-イル)エチル]アミン

10

【0117】

式(I a)で表される、特に好ましい化合物としては、以下の化合物(表5)及びその塩もしくは溶媒和物、特にその製薬上許容される塩もしくは溶媒和物、またはその生理学上機能的な誘導体が挙げられる。

【0118】

【表5】

20

実施例	化合物名
93	N-[4-[2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]ピリミジン-2-イル]-N-[4-(ジエチルアミノ)ブチル]アミン
94	N-[4-[2-(3-クロロフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]ピリミジン-2-イル]-N-[4-(ジエチルアミノ)ブチル]アミン
106	N-[4-[2-(3-クロロフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]ピリミジン-2-イル]-N-(4-ピロリジン-1-イル)ブチル]アミン
123	N-[4-[2-(3-クロロフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]ピリミジン-2-イル]-N-(3-モルホリン-4-イル)プロピル]アミン
124	N-[4-[2-(4-フルオロフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]ピリミジン-2-イル]-N-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル]アミン
125	N-[4-[2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]-ピリジン-3-イル]ピリミジン-2-イル]-N-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル]アミン
128	N-[4-[2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]ピリミジン-2-イル]-N-[2-(4-プロピルピペラジン-1-イル)エチル]アミン
129	N-[4-[2-(3-クロロフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]ピリミジン-2-イル]-N-[2-(4-プロピルピペラジン-1-イル)エチル]アミン

30

40

【0119】

式(I a)で表される、特に好ましい化合物は、3-(4-[2-(4-フルオロフェニル)-6-トリフルオロメチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-2-ピリ

50

ミジニルアミノ) - 1 - プロパノールである。

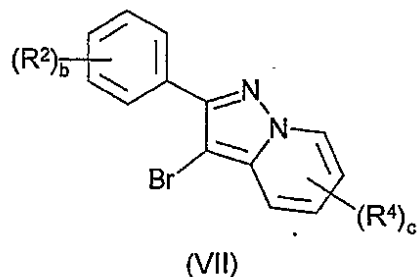
【0120】

本発明の化合物は標準的な化学反応を含む、種々の方法によって製造することができる。従前に定義した可変部分は特に断りのない限り従前に定義した意味を持つ。合成の一般法の例を以下に示した後に、次に本発明の具体的な化合物を実施例において調製する。

【0121】

例えば、式 (I) で表される化合物を製造する一般法 (A) は、式 (VII)

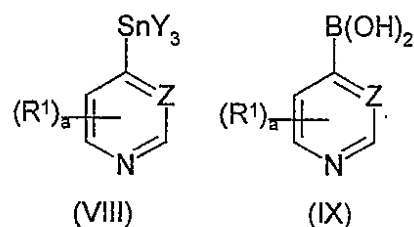
【化25】



10

で表される化合物と一般式 (VIII) または (IX)

【化26】



20

(式中、ZはCHまたはNであって、Yはメチルまたはブチルである)

で表される化合物とを反応させることを含む。

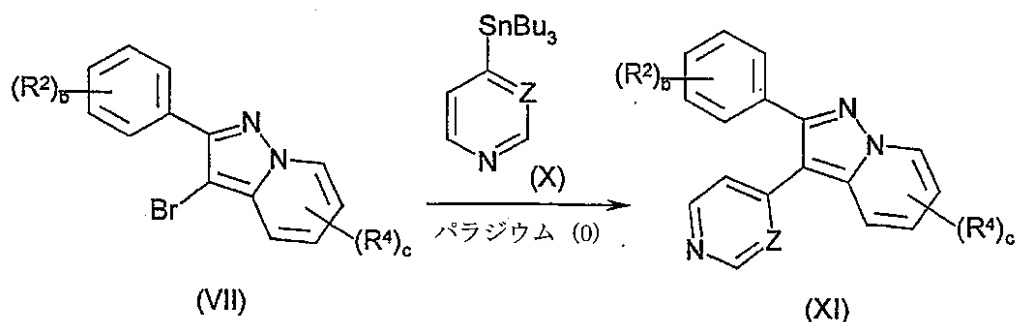
【0122】

この一般法 (A) は好都合には、パラジウム触媒の存在下、不活性溶媒中で2つの化合物を混合し、所望によりこの混合物を約100℃に加熱することで実施できる。好ましくはこの反応は (VII) および (VIII) のほぼ等モルの混合物、または (VII) および (IX) のほぼ等モルの混合物を用いて行う。パラジウム触媒は (VII) に対して1~5モル%の割合で存在するのが好ましい。使用できるパラジウム触媒としては、限定されるものではないが、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムジクロリドが挙げられる。反応相手の一方が一般式 (IX) の化合物であるとき、式 (IX) と同じまたはそれより高い割合で塩基を加えて反応を行うのがより好都合である。好ましくはこの塩基はトリアルキルアミンまたは炭酸水素ナトリウムである。

30

【0123】

【化27】



50

【0124】

本発明の化合物の製造のもう1つの一般法(B)としては、以下に要約するように式(VII)の化合物と式(X)の化合物とを反応させて、 R^1 が水素である式(I)で表される化合物を得ることである。

【0125】

一般法(B)で用いるタイプの反応は文献に十分記載されており、通常Stilleカップリング(Stille, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1986, 25, 508)と呼ばれている。この反応は触媒量のパラジウム種の存在下、不活性溶媒中でこの2つの反応物を混合し、その反応混合物を加熱することにより行う。好都合には溶媒は例えばトルエン、ジオキサン、テトラヒドロフランまたはジメチルホルムアミドであり、パラジウム触媒はパラジウム(0)種またはその好都合な前駆体、例えばテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)またはビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムジクロリドである。例えば、 R^4 が水素であるとき、この反応は最も好都合には、トルエン中にて2つの反応物をほぼ等モルの比で混合し、(VII)の約5モル%に相当する量のテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)を加え、この混合物を、(VII)か(X)のいずれかがなくなることで反応が完了したものと判断されるまで約100~120で加熱することにより行う。典型的にはこの反応は完了までに12~48時間を要する。生成物は好都合には、このStilleカップリング法に典型的な手順を用いて単離することができる。

10

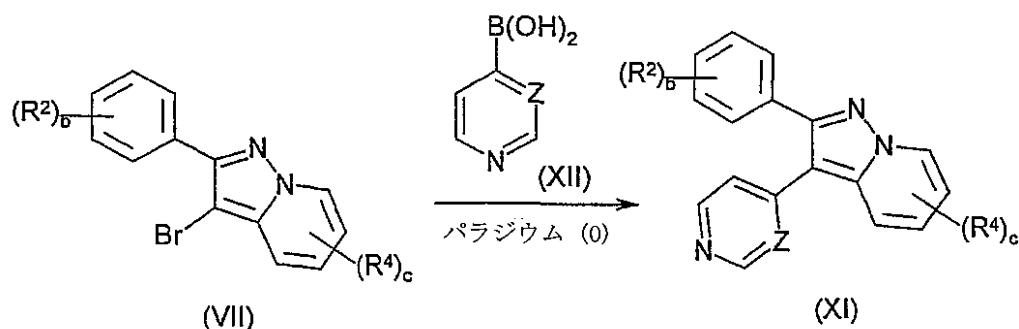
【0126】

当業者ならば下記の一般法(C)で示す類似の反応を用いて、(XII)などのホウ素含有反応物を使用して本発明の化合物を製造することができることが分かるであろう。

20

【0127】

【化28】



30

【0128】

このようなカップリング反応においてボロン酸またはエステルを用いる場合を、典型的には鈴木カップリング反応(Suzuki, Adv. Synth. Commun. 1981, 11, 513)と呼ぶ。かかる反応は好都合には、触媒量のパラジウム種と塩基の存在下、不活性溶媒中で2つの反応物を混合し、その反応混合物を加熱することにより行う。好都合には溶媒は例えばトルエン、ジオキサン、テトラヒドロフランまたはジメチルホルムアミドであり、パラジウム触媒はパラジウム(0)種、またはその好都合な前駆体、例えばテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)またはビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムジクロリドであり、塩基は重炭酸ナトリウムまたはトリアルキルアミン(トリエチルアミンなど)である。

40

【0129】

(XII)などのホウ素含有化合物および(X)などのスズ含有化合物は市販されているか、または当業者に公知な方法を用いて製造することができる(Stille, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1986, 25, 508; Snieckus, V. J. Org. Chem. 1995, 60, 292-6)。

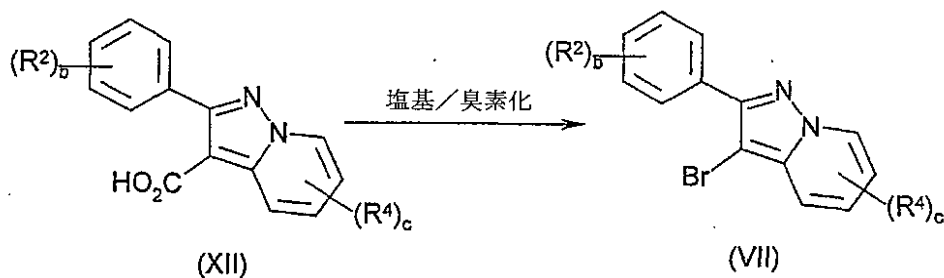
【0130】

50

一般式 (VII) の化合物は好都合には式 (XII) で表される化合物から以下に示すような脱カルボキシル化 / 臭素化法により製造することができる。

【0131】

【化29】



10

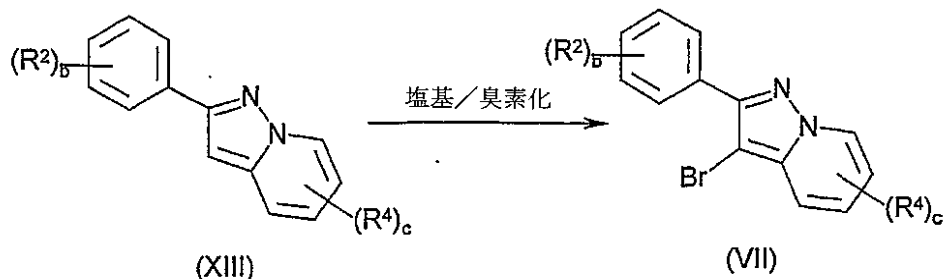
【0132】

この反応は、好適な溶媒に溶解した一般式 (XII) の化合物を塩基、次いで臭素化剤で処理し、混合物を 25 付近で、(XII) がなくなることで反応が完了したものと判断されるまで攪拌することにより行うことができる。好適な溶媒としては、限定されるものではないが、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジオキサンなどが挙げられる。好都合には塩基は炭酸水素ナトリウムであり、臭素化剤は例えば N - プロモスクシンイミドでありうる。あるいはまた、一般式 (VII) の化合物は、以下に要約するように一般式 (XIII) の化合物を臭素化剤で処理することにより好都合に製造することができる。

20

【0133】

【化30】



30

【0134】

この反応は、一般式 (XIII) の化合物を不活性溶媒に溶解し、この溶液に (VII) の反応を完了させるのに十分な量の臭素化剤を加えることにより容易に行うことができる。好ましくは溶媒はジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジオキサンなどであり、臭素化剤としては、限定されるものではないが、臭素、N - プロモスクシンイミド、N - プロモアセトアミドなどが挙げられる。

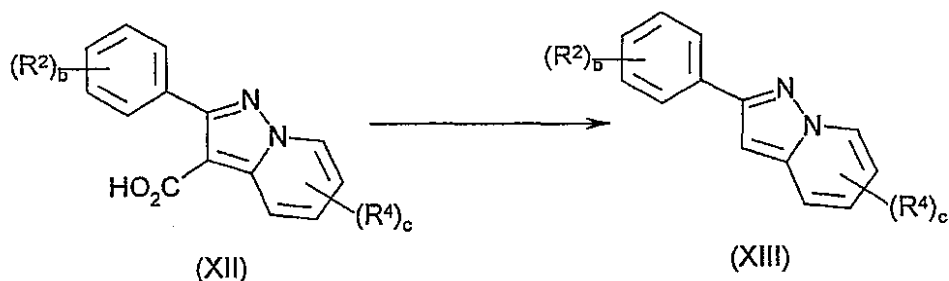
【0135】

一般式 (XIII) の化合物は好都合には、以下に要約するように一般式 (VII) の化合物の脱カルボキシル化によって製造することができる。

40

【0136】

【化31】



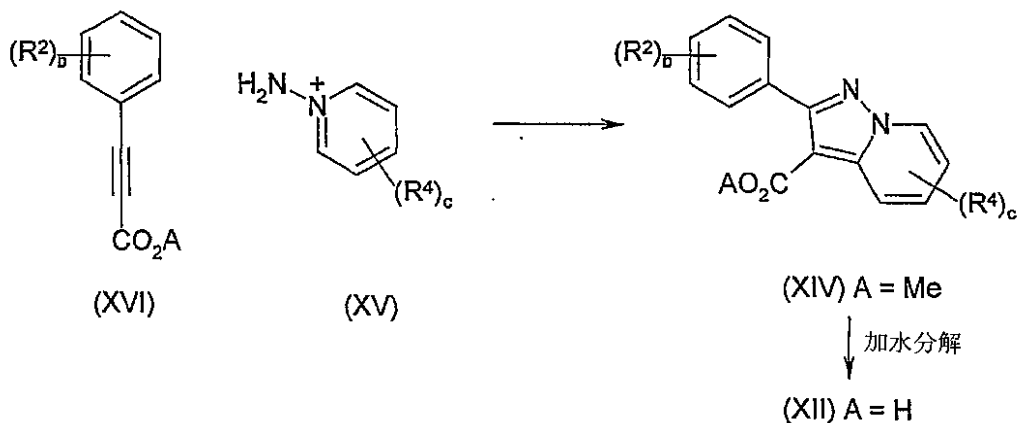
【0137】

かかる脱カルボキシル化は、類似の脱カルボキシル化に関して文献に記載されている種々の方法のいずれかによって行ってもよい。例えば、不活性溶媒中の一般式(XII)で表される化合物の溶液を加熱するか、または「Bartonエステル」に変換した後、ラジカル還元剤、例えば水素化トリブチルスズで処理する(Crich, D. Aldrichimica Acta, 1987, 20, 35)。

10

【0138】

【化32】



20

【0139】

一般式(XII)の化合物は一般式(XIV)の低級アルキルエステルの単純な加水分解によって製造することが最も容易である。(XIV)などのエステルは一般にピラゾロ[1,5-a]ピリジンと呼ばれ(Hardy, C. R. Adv. Het. Chem. 1984, 36, 343)、以下に要約するように、一般式(XV)の化合物と一般式(XVI)のアセチレンとの付加環化反応により製造することができる。

30

【0140】

このような付加環化反応は一般に[3+2]双極性付加環化反応として知られている。好都合にはこの反応は不活性溶媒中、反応物(XV)と(XVI)を等モル量で混合し、好適な塩基を加えることで行うことができる。次にこの混合物を、反応物の一方がなくなることで反応が完了したものと判断されるまで20~100で攪拌する。好ましい溶媒としては、限定されるものではないが、アセトニトリル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミドなどが挙げられる。好ましい塩基としては、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタンなどのような非求核性アミン類が挙げられる。

40

【0141】

式(XIV)などのエステルは好都合には、同様の加水分解反応を行うのに用いられる標準的な加水分解条件によってそれらの対応するカルボン酸へと加水分解することができる(Larock, Comprehensive Organic Transformations, 1989, 981)。例えば、低級アルコール、例えばメタノール中の一般式(XIV)の化合物の溶液を水酸化ナトリウムで処理した後、その混合物を適当な時

50

間混合することで一般式 (X I I) の化合物が得られる。

【 0 1 4 2 】

一般式 (X V) の化合物はアミノ化ピリジン誘導体であり、市販されているか、好適なピリジンを O - (メチルスルホニル) ヒドロキシルアミン、O - (ジフェニルホスフィニル) ヒドロキシルアミンなどのようなアミノ化試薬と反応させることにより好都合に製造することができる。

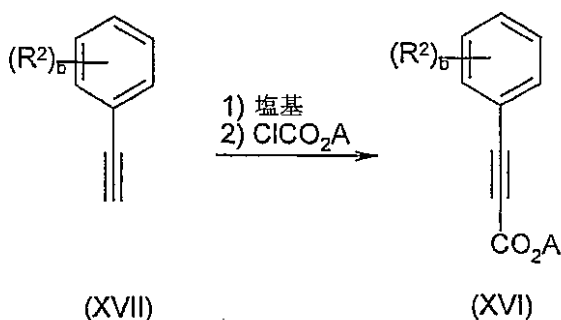
【 0 1 4 3 】

一般式 (X V I) などのアセチレンエステルは公知の化合物であるか、あるいは文献に記載の方法によって製造することができる。好ましい方法としては、以下に要約するように、一般式 (X V I I) などのアセチレンを好適な塩基と反応させてアセチレンアニオンを生成した後、そのアニオンをアルコキシカルボニル化剤と反応させるものがある。

10

【 0 1 4 4 】

【 化 3 3 】



20

【 0 1 4 5 】

好ましくはアセチレン (X V I I) はテトラヒドロフランなどの不活性溶媒に溶解し、この溶液を約 - 75 に冷却する。非求核塩基をアセチレン (X V I I) の脱プロトン化を行うのに十分な量で加える。好ましい塩基としては、限定されるものではないが、n - ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミドなどが挙げられる。次にこの反応混合物に、アニオンと反応してアルコキシカルボニル基を導入しうる試薬を加える。好ましい試薬としては、限定されるものではないが、クロロギ酸メチル、クロロギ酸エチル、クロロギ酸ベンジルなどが挙げられる。

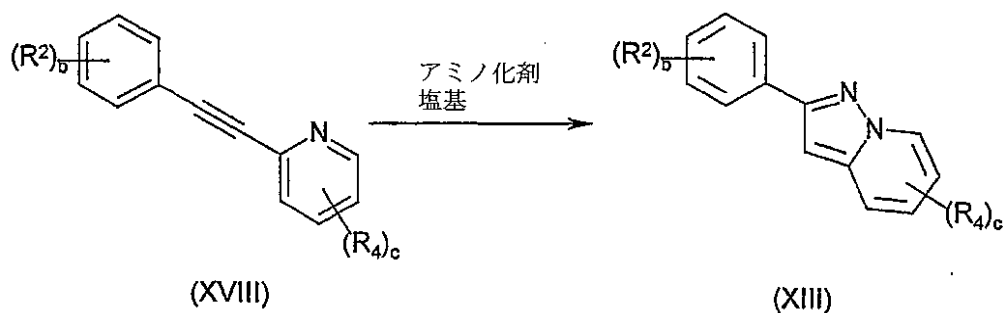
30

【 0 1 4 6 】

(X V I I) などのアリールアルキンは公知の化合物であるか、あるいは例えば Negishi, E. J. Org. Chem. 1997, 62, 8957 などの文献に記載の方法によって製造することができる。

【 0 1 4 7 】

【 化 3 4 】



40

【 0 1 4 8 】

一般式 (X I I I) の化合物はまた、好都合な他の多くの経路によって製造することもできる。式 (X V I I I) で示されるような二置換アセチレンを、所望により塩基の存在下、アミノ化剤で処理して一般式 (X I I I) の化合物を得ることができる。アミノ化剤は

50

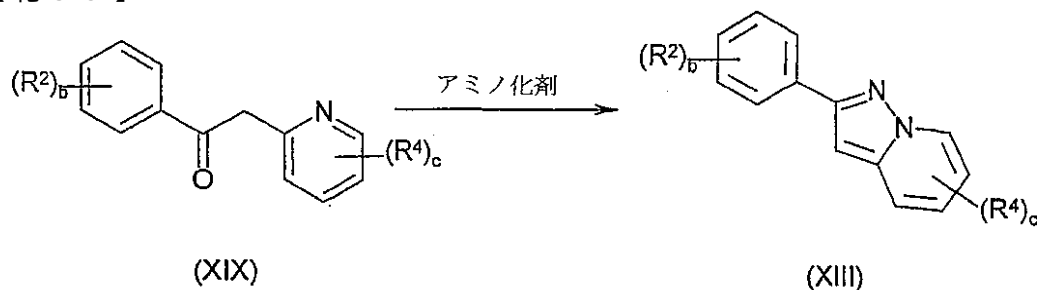
好ましくは *O* - (メチルスルホニル) ヒドロキシルアミンであり、塩基は炭酸カリウムである。

【0149】

(XVII) などの二置換アセチレンは、文献に記載の方法 (Yamanaka ら, Chem. Pharm. Bull. 1988, 1890) を用いた、パラジウムによって触媒される、アリールアセチレンと 2 - ハロピリジンのカップリング反応によって容易に製造される。

【0150】

【化35】



10

【0151】

一般式 (XII) の化合物の合成の別法としては、好適な溶媒中、一般式 (XI) のケトンを実験例 1 で処理し、所望により反応物を加熱することがある。アミノ化剤は好ましくは *O* - (メチルスルホニル) ヒドロキシルアミンであり、好ましい溶媒としてはクロロホルム、ジクロロメタンなどが挙げられる。

20

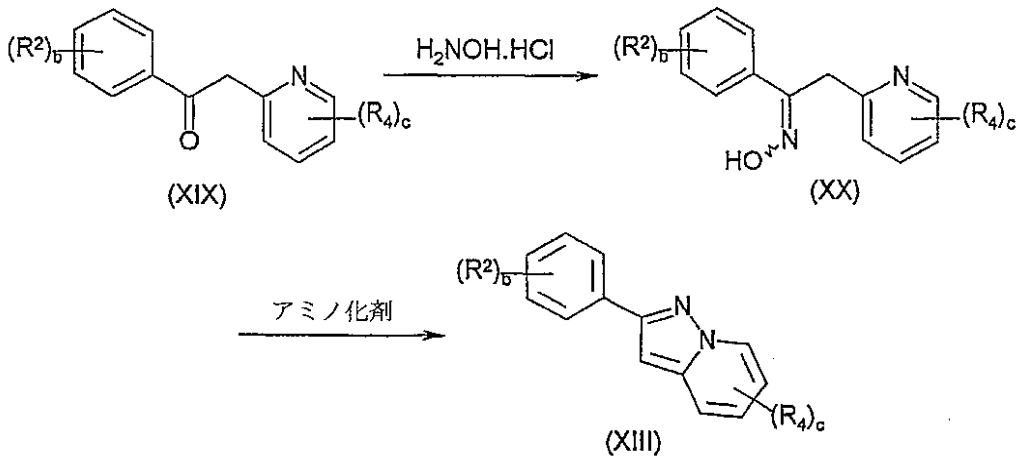
【0152】

一般式 (XI) などのケトンは文献に記載の方法 (Cassidy, R. P.; Taylor, L. T.; Wolfe, J. F. J. Org. Chem. 1978, 2286) によって容易に製造することができる。一般式 (XII) の化合物へのより好ましいアプローチとしては、一般式 (XI) のケトンを (X) などのオキシムへ変換した後、該オキシムを実験例 1 で処理することを含む。典型的には、一般式 (X) のオキシムは、適当な溶媒中、所望により塩基の存在下で一般式 (XI) のケトンをヒドロキシルアミン源で処理することにより容易に製造される。好ましくはこのヒドロキシルアミン源は塩酸ヒドロキシルアミンであり、塩基は炭酸ナトリウム、炭酸カリウムまたは水酸化ナトリウム水溶液である。好ましい溶媒としては、メタノールおよびエタノールなどの低級アルコール、またはアセトニトリルが挙げられる。アミノ化剤は好ましくは *O* - (メチルスルホニル) ヒドロキシルアミンであり、好ましい溶媒としてはクロロホルム、ジクロロメタンなどが挙げられる。

30

【0153】

【化36】



10

20

30

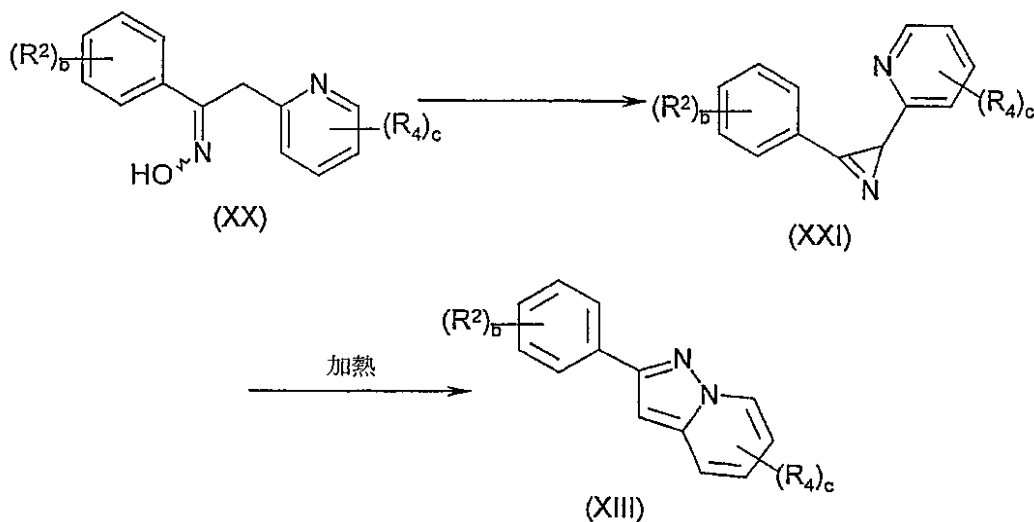
40

【 0 1 5 4 】

一般式 (X X) のオキシムから一般式 (X I I I) の化合物を製造するより好ましい方法としては、塩基の存在下で該オキシムをアシル化剤またはスルホニル化剤で処理して一般式 (X X I) のアジリンを生成することが挙げられる。(X X I) などのアジリンは、好適な溶媒中の該アニリンの溶液を約 1 0 0 ~ 1 8 0 の温度で加熱することにより、一般式 (X I I I) の化合物へと再構成することができる。より好ましくはこの再構成は FeCl_2 の存在下で行う。 FeCl_2 の存在下ではこの再構成はより低温で、かつ、より高収率で起こる。典型的には、アジリン (X X I) は一般式 (X X) のオキシムを不活性溶媒、例えばクロロホルム、ジクロロメタンまたはトルエン中、無水酢酸、無水トリフルオロ酢酸、塩化メタンスルホニル、塩化トルエンスルホニルなどで処理することにより製造することができる。好ましい塩基としては、限定されるものではないが、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンなどが挙げられる。

【 0 1 5 5 】

【 化 3 7 】

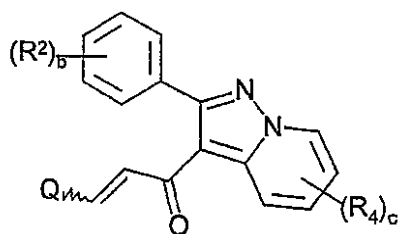


【 0 1 5 6 】

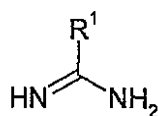
一般式 (V) の化合物の製造の一般法 (D) は、式 (X X I I) の化合物を一般式 (X X I I I) の化合物と反応させることを含む。

【 0 1 5 7 】

【 化 3 8 】



(XXII)



(XXIII)

【0158】

10

(式中、Qはアルキルオキシ、アルキルチオまたはジアルキルアミノである)

一般法(D)は、好適な溶媒中、所望により塩基の存在下で一般式(XXII)の化合物と一般式(XXIII)の化合物とを混合し、その反応混合物を約50~150℃に加熱することにより容易に行うことができる。典型的には溶媒はメタノール、エタノール、イソプロパノールなどの低級アルコールであり、塩基は例えばナトリウムアルコキシド、炭酸カリウムまたはアミン塩基(トリエチルアミンなど)であってよい。

【0159】

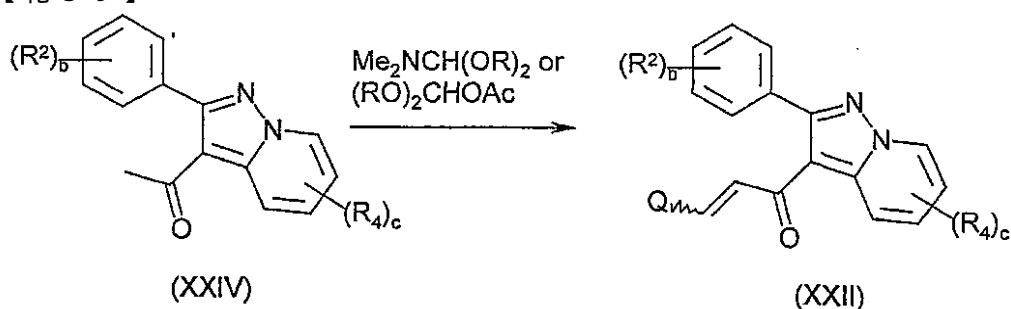
一般式(XXII)の化合物は好都合には、一般式(XXIV)の化合物をジメチルホルムアミドジアルキルアセタールと反応させてQがMe₂Nである式(XXII)の化合物を得るか、あるいはオルトギ酸トリアルキルまたは酢酸ジアルコキシメチルと反応させてQがアルコキシ基である式(XXII)の化合物を得ることにより製造することができる。好都合には、ジメチルホルムアミドジアルキルアセタールはジメチルホルムアミドジメチルアセタールまたはジメチルホルムアミドジ-tert-ブチルアセタールであり、この反応は一般式(XXIV)の化合物とジメチルホルムアミドジアルキルアセタールとを混合し、所望によりその反応物を加熱することにより行うことができる。好ましいオルトギ酸トリアルキルとしては、オルトギ酸トリメチルおよびオルトギ酸トリエチルが挙げられる。同様に、酢酸ジエトキシメチルを用いてQがEtO-である一般式(XXII)の化合物を製造することができる。

20

【0160】

【化39】

30



(XXIV)

(XXII)

Q = Me₂N- or RO-

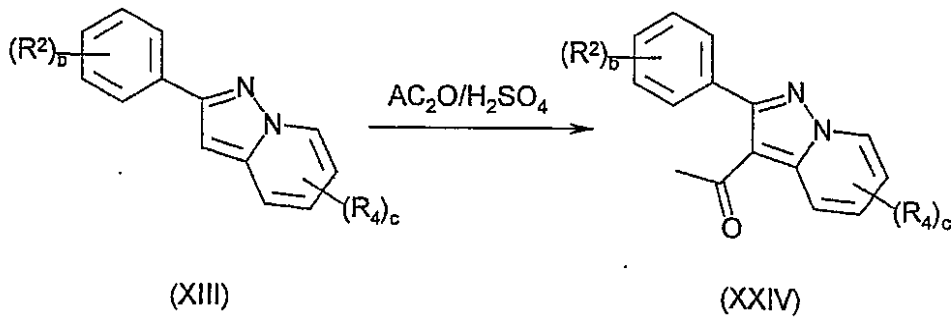
40

【0161】

一般式(XXIV)の化合物は、式(XXIII)の化合物からアシル化法によって製造することができる。典型的にはこのアシル化は好都合には、所望により酸触媒の存在下で、式(XXIII)の化合物をアシル化剤で処理することにより行う。好ましいアシル化剤は無水酢酸であり、好都合な酸は硫酸である。

【0162】

【化40】

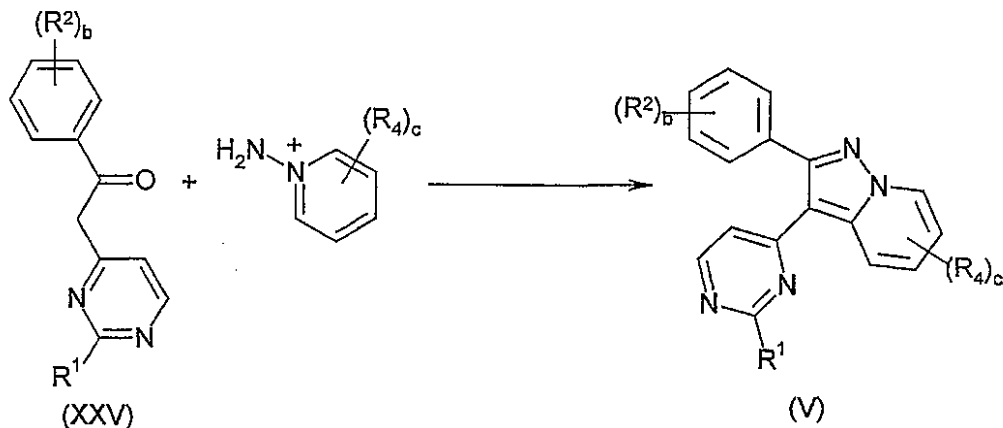


【 0 1 6 3 】

式 (X I I I) の化合物の合成方法は上記の通りである。

【 0 1 6 4 】

【 化 4 1 】



【 0 1 6 5 】

一般式 (V) の特定の化合物は好都合には、酸または塩基の存在下、一般式 (X X V) のケトンと N - アミノピリジン誘導体と反応させることを含む方法によって製造することができる。典型的にはこの酸は p - トルエンスルホン酸であり、塩基は炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸セシウム、水酸化リチウム、トリエチルアミン、カリウム t e r t -

【 0 1 6 6 】

一般式 (I) で表される化合物はまた、一般式 (I) で表される他の化合物へと変換することができる。

【 0 1 6 7 】

R¹ が脱離基、例えば塩素などのハロゲン、またはメタンスルホニルなどのスルホンである一般式 (I) で表される化合物は、このクロロまたはメタンスルホニル誘導体をアルコールまたはアミンで処理することにより、R¹ がエーテルまたはアミノ基である一般式 (I) で表される化合物へと変換することができる。例えば、R¹ が - NH - (C H₂)_e - R⁵ である一般式 (V) の化合物を合成する特に好ましい方法を以下に示す。一般式 (X X V I) の化合物を室温にて一般式 H₂ N - (C H₂)_e - R₅ で表される純粋な (n e a t) アミンと混合する。次にこの混合物を、均一な融解物が得られるまでエアガンで加熱する。これには通常約 2 分間を要する。水を加えて冷却時すると、一般式 (I) で表される化合物が沈殿し、これを濾別することができる。

【 0 1 6 8 】

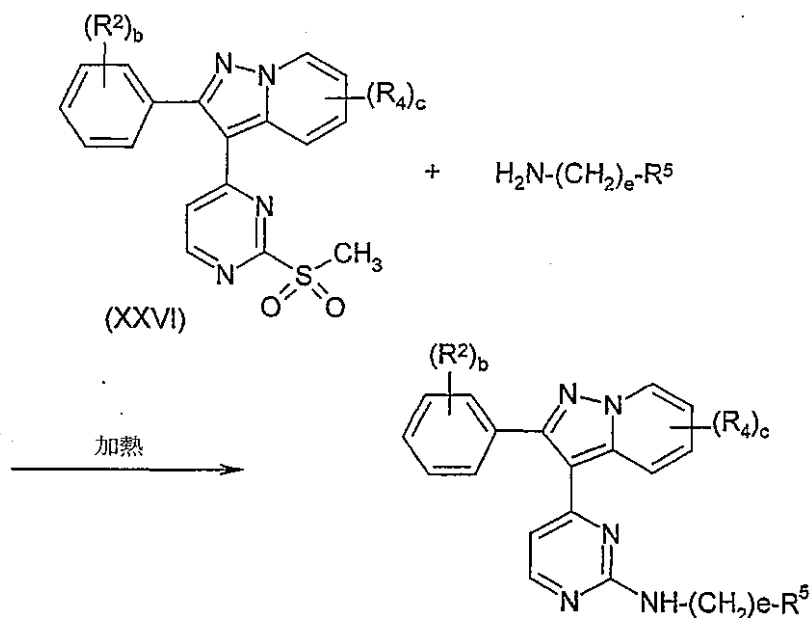
【 化 4 2 】

10

20

30

40



10

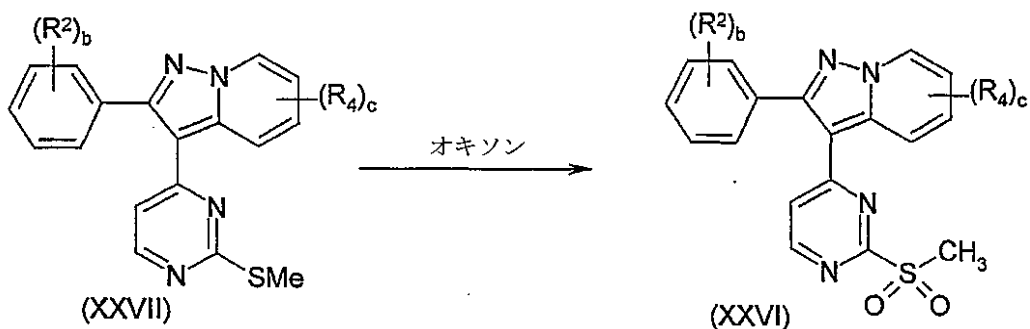
【0169】

一般式 (XXVI) の化合物は、以下に示すようにオキシソンを一般式 (XXVII) の化合物と反応させることにより製造することができる。

20

【0170】

【化43】



30

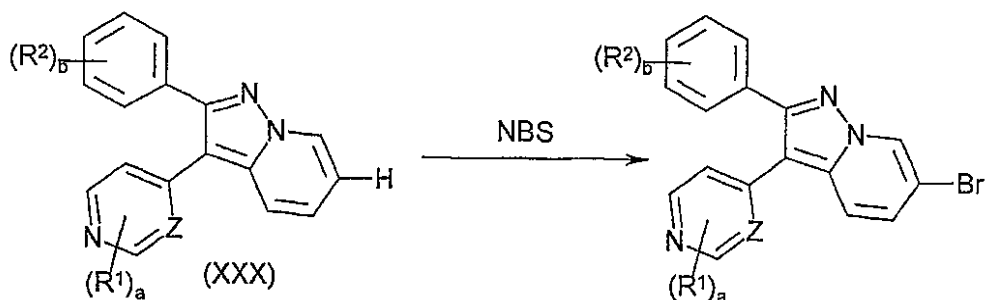
【0171】

一般式 (XXVII) の化合物は、式 (VII) の化合物を、Z が N であり、 R^1 が -SMe であり、かつ、Y がブチルである式 (VIII) の化合物と反応させることにより製造することができる。Z が N であり、 R^1 が -SMe であり、かつ、Y がブチルである式 (VIII) の化合物の合成は文献に記載されている (Sandosham, J. および Undheim, K. *Tetrahedron* 1994, 50, 275; Majeed, A. J. *Tetrahedron* 1989, 45, 993)。

40

【0172】

【化44】



50

【0173】

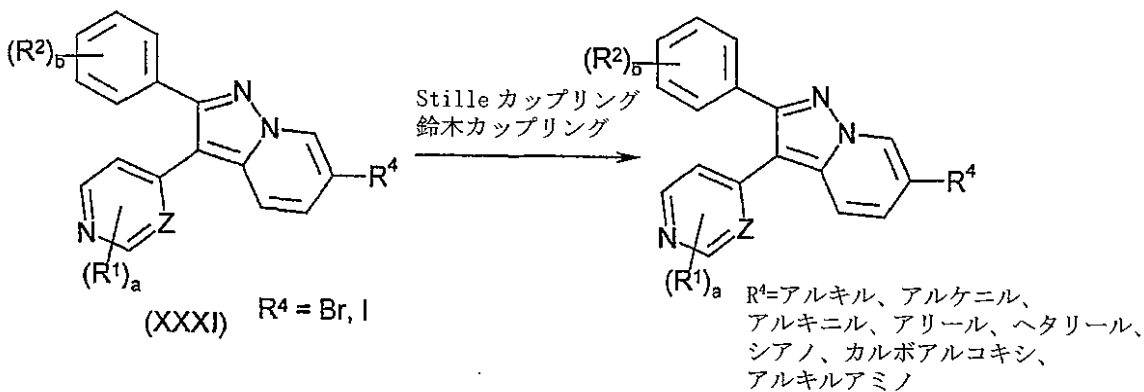
R⁴ が水素である一般式 (I) で表される化合物は、R⁴ が臭素またはヨウ素であって、6 位に結合している化合物へと変換することができる。かかる変換は好都合には、N - プロモスクシンイミドなどの臭素化剤、または N - ヨードスクシンイミドなどのヨウ素化剤を適当な溶媒中の一般式 (XXX) の化合物の溶液へ添加することにより行う。好ましい溶媒としては、ジメチルホルムアミド、ジクロロメタンなどが挙げられる。

【0174】

R⁴ が臭素またはヨウ素であって、6 位に結合している一般式 (I) で表される化合物は様々な方法によって、6 位に異なる置換基を有する化合物へと変換することができる。例えば、R⁴ が臭素またはヨウ素である一般式 (XXXI) の化合物を、Stille カップリング反応または鈴木カップリング反応のような当技術分野で周知の条件下で処理すると、R⁴ がアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シアノ、カルボアルコキシまたはアルキルアミノである化合物が得られる。

【0175】

【化45】



【0176】

R⁴ がトリフルオロメチル基 (CF₃) である一般式 (XXXI) の化合物は、R⁴ がカルボン酸誘導体である化合物へと変換することができる。好ましくはかかる変換は、一般式 (XXXII) の化合物をアルコール系溶媒中にて好適な塩基で処理し、所望によりその反応物を約 80 °C に加熱することにより行う。好ましくは塩基はナトリウムまたはカリウムアルコキシド (ナトリウムエトキシドなど) などであり、好ましい溶媒としては、限定されるものではないが、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノールなどが挙げられる。得られたトリアルキルオルトエステルは、好適な溶媒中のかかるオルトエステルを水の存在下、酸で処理することにより低級アルキルエステルへと変換することができる。好ましい酸としては、p - トルエンスルホン酸、塩酸および硫酸が挙げられ、好ましい溶媒としては低級アルコールおよびアセトンが挙げられる。一般式 (XXXIII) で示されるもののような低級アルキルエステルはさらに、当技術分野で周知の方法でエステル基を転移することにより異なる化合物へと変換することができる。

【0177】

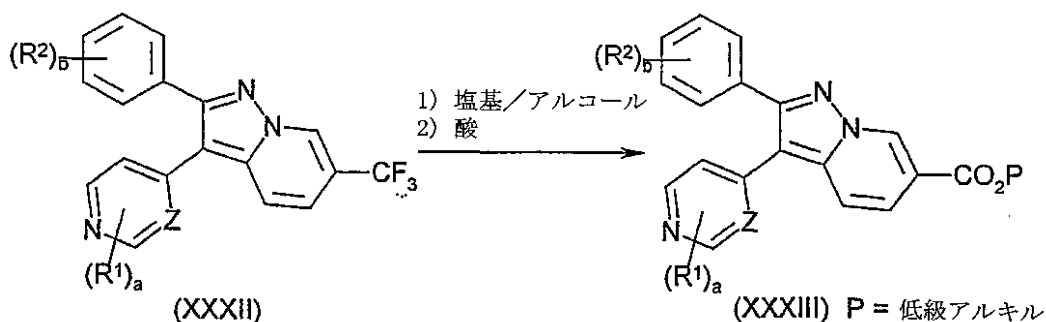
【化46】

10

20

30

40



10

【0178】

R¹、R² または R⁴ がヒドロキシル基を含む一般式 (I) で表される化合物を文献で周知の方法 (March J. Advanced Organic Chemistry) を用いて反応させて、該ヒドロキシル基がエステル、カーボネートまたはカルバメート基に変換された化合物を得ることができる。

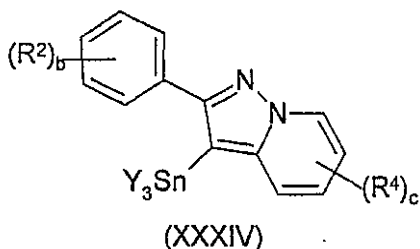
【0179】

同様に、R¹、R² または R⁴ がアミノ基を含む一般式 (I) で表される化合物を文献で周知の方法 (March J. Advanced Organic Chemistry) を用いて反応させて、該アミノ基がアミド、カルバメートまたは尿素基に変換された化合物を得ることができる。

20

【0180】

【化47】

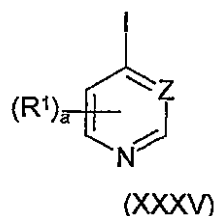


30

【0181】

少なくとも1つの R² 基がフェニル環のオルト位に置換している式 (I) で表される特定の化合物は、Y がメチルまたはブチルであり、かつ、少なくとも1つの R² 基がフェニル環のオルト位に置換している式 (XXXIV) の化合物を式 (XXXV) の化合物：

【化48】



40

【0182】

と反応させることにより製造することができる。

【0183】

この反応は本質的には式 (VII) と (IX) の化合物間における上記のカップリング反応の逆である。この反応条件は式 (VII) と (IX) の化合物間のカップリング反応に関して先に記載した条件と同様である。

【0184】

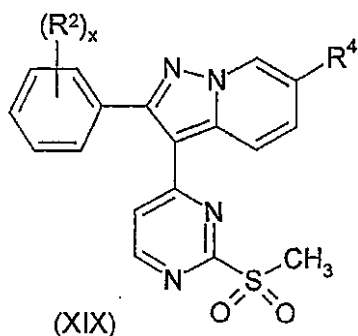
Y がブチルである化合物 (XXXIV) は、THF などの不活性溶媒中、低温 (例えば -78) で強塩基、ブチルリチウムおよび塩化トリ-n-ブチルスタニルを用い、式 (

50

V I I) の化合物から製造することができる。

【 0 1 8 5 】

本発明の範囲内には、本発明の化合物の製造方法を含み、その方法には一般式 (X I X)
【 化 4 9 】



10

【 0 1 8 6 】

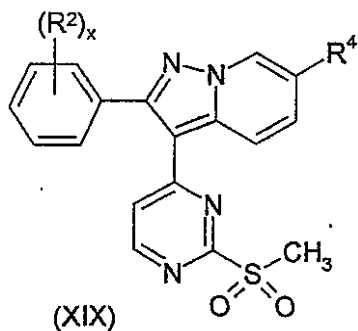
(式中、 x 、 R^2 および R^4 は上記式 (I) に関して定義した通りである)
で表される化合物と一般式 $H_2N - (CH_2)_n - R^5$ (式中、 R^5 は上記式 (I) に
に関して定義した通りである) で表されるアミンとを混合し、加熱して均一な融解物を得る
ステップが含まれる。

【 0 1 8 7 】

本発明の範囲内には、式 (I) で表される化合物、またはその塩もしくは溶媒和物、また
はその生理学上機能的な誘導体の合成における中間体として用いるための、一般式 (X I
X)

20

【 化 5 0 】



30

【 0 1 8 8 】

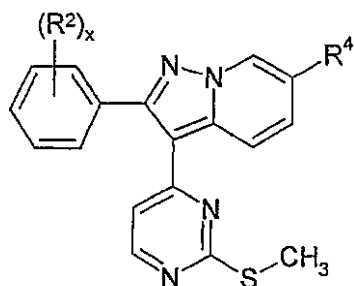
{ 式中、 x は 1、2 または 3 であって、 R^2 は各々独立に水素、CN、 OC_{1-4} アルキ
ル、ハロゲンまたはトリハロメチルから選択され；かつ、
 R^4 は CN、ハロゲンまたはトリハロメチルから選択される }
で表される化合物が含まれる。

【 0 1 8 9 】

本発明の範囲内には、式 (I) で表される化合物、またはその塩もしくは溶媒和物、また
はその生理学上機能的な誘導体の合成における中間体として用いるための、一般式 (X
X)

40

【 化 5 1 】



(XX)

【0190】

{ 式中、x は 1、2 または 3 であって、R² は各々独立に水素、CN、OC₁₋₄ アルキル、ハロゲンまたはトリハロメチルから選択され；かつ、R⁴ は CN、ハロゲンまたはトリハロメチルから選択される } で表される化合物が含まれる。

10

【0191】

式 (I) で表される化合物、またはその塩もしくは溶媒和物、またはその生理学上機能的な誘導体の製造のため有用な中間体として本発明の範囲内に含まれる一般式 (XIX) および (XX) の化合物の例としては以下のものが挙げられる：

4 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル] ピリミジン - 2 - イルメチルスルフィド；

20

メチル 4 - { 6 - (トリフルオロメチル) - 2 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル } ピリミジン - 2 - イルスルフィド；

4 - [2 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル] ピリミジン - 2 - イルメチルスルフィド；

メチル 4 - { 6 - (トリフルオロメチル) - 2 - [3 - クロロフェニル] ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル } ピリミジン - 2 - イルスルフィド；

4 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル] ピリミジン - 2 - イルメチルスルホン；

メチル 4 - { 6 - (トリフルオロメチル) - 2 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル } ピリミジン - 2 - イルスルホン；

30

メチル 4 - { 6 - (トリフルオロメチル) - 2 - [3 - クロロフェニル] ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル } ピリミジン - 2 - イルスルホン；および

メチル 4 - { 6 - (トリフルオロメチル) - 2 - [3 - クロロフェニル] ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル } ピリミジン - 2 - イルスルホン。

【0192】

本発明の化合物、塩、溶媒和物または生理学上機能的な誘導体は新規な化学物質として投与することもできるが、式 (I) で表される化合物およびそれらの製薬上許容される誘導体は医薬組成物の形態で投与するのが好都合である。よって本発明のもう 1 つの態様では、発明者らはヒトの医療または獣医学で用いるのに適した式 (I) で表される化合物およびその製薬上許容される誘導体を含む医薬組成物を提供する。かかる組成物は好都合には 1 以上の生理学上許容される担体または賦形剤と混合して通常の方法で使用するために提供することができる。

40

【0193】

式 (I) で表される化合物およびそれらの製薬上許容される誘導体は任意の好適な投与方法に合わせて調剤することができる。例えば、局所投与または吸入投与、あるいはより好ましくは経口、経皮または非経口投与向けに調剤することができる。この医薬組成物は式 (I) で表される化合物およびそれらの製薬上許容される誘導体の徐放性を達成しうるような形態にすることができる。特に好ましい投与方法および対応する剤形は経口投与である。

【0194】

50

経口投与のためには、本医薬組成物は、許容される賦形剤を用いて常法にて製造される例えば錠剤（舌下錠を含む）およびカプセル剤（各々徐放性製剤および持続放出製剤を含む）、丸剤、散剤、顆粒剤、エリキシル剤、チンキ剤、エマルション剤、水剤、シロップ剤または懸濁剤の形態であってよく、その形態で投与することができる。

【0195】

例えば錠剤またはカプセル剤の形態での経口投与としては、有効な薬剤成分をエタノール、グリセロール、水などの無毒で経口用の生理学上許容される不活性担体と組み合わせることができる。散剤は化合物を適宜微細な大きさに粉碎し、例えばデンプンまたはマンニトールのような可食炭水化物などの製薬用担体を同様に粉碎したものと混合することにより調製する。香料、保存剤、分散剤および着色剤を伴ってもよい。

10

【0196】

カプセル剤は上記の粉末混合物を調製し、成形したゼラチン剤皮に充填することにより製造することができる。充填操作前にこの粉末混合物にコロイド状シリカ、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウムまたは固形ポリエチレングリコールなどの潤滑剤および滑沢剤を加えてもよい。また、カプセル服用時に薬剤のアベラビリティを高めるために寒天、炭酸カルシウムまたは炭酸ナトリウムなどの崩壊剤または可溶化剤を加えることもできる。

【0197】

さらにまた、所望により、あるいは必要に応じ、好適な結合剤、滑沢剤、崩壊剤および着色剤を混合物に配合することもできる。好適な結合剤としては、デンプン、ゼラチン、天然糖類（グルコースまたは - ラクトースなど）、トウモロコシ甘味料、天然および合成ガム（アラビアガム、トラガカントガム、アルギン酸ナトリウムなど）、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、ワックス類などが挙げられる。これらの投与形で用いられる滑沢剤としては、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウムなどが挙げられる。崩壊剤としては、限定されるものではないが、デンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、キサントガムなどが挙げられる。錠剤は例えば粉末混合物を調製し、造粒または射出成形し、滑沢剤と崩壊剤を加え、打錠することにより調剤する。粉末混合物は適宜粉碎した化合物を上記のような希釈剤または基剤、および所望により結合剤（カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドンなど）、溶解抑制剤（パラフィンなど）、吸収促進剤（第四級塩など）および/または吸着剤（ベントナイト、カオリン、リン酸二カルシウムなど）と混合することにより調剤する。粉末混合物はシロップ、澱粉ペースト、アラビアガム（*acacia mucilage*）またはセルロース系素材もしくはポリマー系素材の溶液などの結合剤で湿らせ、スクリーンを通すことにより造粒することができる。造粒の代わりに粉末混合物を打錠機にかけ、不完全な射出成形品を砕いて顆粒とすることもできる。この顆粒は錠剤成形ダイへの付着を防ぐため、ステアリン酸、ステアリン酸塩、タルクまたは鉱油を加えることで滑沢化してもよい。次にこの滑沢混合物を打錠する。本発明の化合物はまた、流動状の不活性担体と合わせ、造粒または射出工程を経ることなく直接打錠することもできる。セラックのシールコート、糖またはポリマー系素材コーティング、およびワックスの光沢コーティングからなる透明または不透明の保護コーティングを施してもよい。これらのコーティング剤に染料を加えて異なるの投与形を識別できるようにすることもできる。

20

30

40

【0198】

水剤、シロップ剤およびエリキシル剤などの経口用液は、一定量に所定量の化合物を含有する投与単位として調製することができる。シロップ剤は適当な香味水溶液に化合物を溶解することで調製でき、エリキシル剤は無毒なアルコール系ビヒクルを用いて調製する。懸濁剤は無毒なビヒクルに化合物を分散させることで調剤することができる。また、エトキシ化イソステアリルアルコールおよびポリオキシエチレンソルビトールエーテルなどの可溶化剤および乳化剤、保存剤、ペパーミント油またはサッカリンなどの香味添加剤などを加えてもよい。

50

【0199】

適当であれば経口投与向けの単位用量製剤をマイクロカプセル化してもよい。この製剤はまた、例えばポリマーまたはワックスで粒状物質をコーティングするか、ポリマーまたはワックスに粒状物質を包埋するなどして放出を延長または持続するよう調製することもできる。

【0200】

本発明の化合物はまた、小型単層小胞、大型単層小胞および多層小胞などのリポソーム送達系の形態で投与することもできる。リポソームはコレステロール、ステアリルアミンまたはホスファチジルコリン類などの種々のリン脂質から形成することができる。

【0201】

本発明の化合物はまた、小型単層小胞、大型単層小胞および多層小胞などのリポソームエマルジョン送達系の形態で投与することもできる。リポソームはコレステロール、ステアリルアミンまたはホスファチジルコリン類などの種々のリン脂質から形成することができる。

10

【0202】

本発明の化合物はまた、化合物分子が結合したモノクローナル抗体を個々の担体として用いて送達することができる。本発明の化合物はまた、ターゲッティング可能な薬剤担体としての可溶性ポリマーと組み合わせてもよい。かかるポリマーとしては、ポリビニルピロリドン、ピラン共重合体、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミドフェノール、ポリヒドロキシエチルアスパルトアミドフェノール、またはパルミトイル残基置換ポリエチレンオキシドポリリジンが挙げられる。さらにまた本発明の化合物は薬剤の徐放性を達成するのに有用なある種の生分解性ポリマー、例えばポリ乳酸、ポリイブシロンカプロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル、ポリアセタール、ポリジヒドロピラン、ポリシアノアクリレート、および架橋ヒドロゲルまたはヒドロゲルの両親媒性ブロック共重合体と結合させてもよい。

20

【0203】

本発明は0.1~99.5%、さらに特には0.5~90%の式(I)で表される化合物を製薬上許容される担体と組み合わせて含む医薬組成物を包含する。

【0204】

同様に本組成物はまた、製薬分野の当業者に周知の形態を用いて、鼻用、眼用、耳用、直腸、局所、静脈内(ボラスおよび輸液)、腹腔内、関節内、皮下または筋肉内、吸入または通気形態として投与してもよい。

30

【0205】

経皮投与としては、本医薬組成物は経皮イオン導入パッチなどの経皮パッチの形態で提供すればよい。

【0206】

非経口投与としては、本医薬組成物は注射剤または点滴剤(例えば、静脈内、脈管内または皮下様の注射剤または点滴剤)として提供できる。本組成物は油性または水性ビヒクル中の懸濁液、溶液またはエマルジョンなどの形態をとってもよく、沈殿防止剤、安定剤および/または分散剤などの調剤材料を含んでもよい。注射による投与のために、これらは単位投与形または好ましくは保存剤の添加を伴った多回投与形の形態をとってもよい。あるいは非経口投与のために、本有効成分を、好適なビヒクルで再生するための粉末状としてもよい。

40

【0207】

本発明の化合物はまた、デポ製剤として調剤してもよい。かかる持続型製剤は埋植(例えば皮下または筋肉内への埋植)または筋肉内注射によって投与できる。よって例えば本発明の化合物は好適なポリマー素材または疎水性素材(例えば、許容されるオイル中のエマルジョンとして)、もしくはイオン交換樹脂を用いて調剤するか、または、難溶性誘導体として、例えば難溶性塩として調剤することができる。

【0208】

50

あるいは本組成物は局所適用向けに、例えば軟膏、クリーム剤、ローション剤、眼用軟膏、点眼剤、点耳剤、口中洗浄剤、含浸包帯および縫合糸、ならびにエアゾル剤の形態で調剤してもよく、例えば保存剤、薬剤の浸透を助ける溶剤、および軟膏やクリーム剤の皮膚軟化剤その他の適当な通常の展開剤を含んでもよい。かかる局所製剤はまた、適合する通常の担体、例えばクリーム基剤または軟膏基剤、およびローションならばエタノールまたはオレイルアルコールを含んでもよい。かかる担体は製剤の約1重量%～約98重量%を占めてよく、通常には製剤の約80重量%までを占める。

【0209】

吸入による投与のためには、本発明の化合物は好都合には好適な噴射剤、例えばジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、テトラフルオロエタン、ヘプタフルオロプロパン、二酸化炭素、またはその他の好適なガスの使用を伴った加圧パックまたはネブライザーからのエアゾルスプレー製剤の形態で送達する。加圧エアゾルの場合、投与単位は定用量を送達するバルブを設けることで定めることができる。吸入器または通気器で用いる例えばゼラチンのカプセルまたはカートリッジには、本発明の化合物とラクトースまたはデンプンなどの好適な粉末基剤の粉末混合物を含むように調剤することができる。

10

【0210】

これらの医薬組成物は通常、特定の症状の治療または予防に有効な量で投与する。ヒトにおける初回投与には選択された症状の徴候の臨床監視を伴う。一般には本組成物は少なくとも約100 μg / 体重 kg の有効剤量で投与する。多くの場合では、約20 mg / 体重 kg / 日を超えないような量で1回以上投与する。好ましくは多くの場合で、用量は一日約100 μg / kg 体重～5 mg / kg 体重である。特に哺乳類、特にヒトに投与する場合には、有効剤の一日投与レベルは0.1 mg / kg ～10 mg / kg 、典型的には約1 mg / kg であると考えられる。最適用量は適応症、その重篤度、投与形路、合併症などを考慮し、各治療様式および徴候に応じて標準的な方法により決定されるものと考えられる。いずれにしても個々の患者に最適な実際の用量は医師が決定するものであり、これは個々の患者の年齢、体重および応答によって異なる。選択した実際の用量の有効性は例えばその選択量を投与した後の臨床徴候または標準的な抗炎症徴候を測定することで容易に判断することができる。上記の用量は平均的な場合の例である。もちろんそれより多いまたは少ない用量範囲が有効である個々の場合もあり、それらも本発明の範囲内にある。本発明によって治療される症状または病態では、患者における一定の日間レベルを長期にわたって維持すること（例えば、治療計画管理）が特に有効であるといえる。

20

30

【0211】

本発明の化合物は一般にセリン/トレオニンキナーゼ p38 阻害剤であることから、p38 キナーゼによって媒介されるサイトカイン産生の阻害剤でもある。「セリン/トレオニンキナーゼ p38 阻害剤」が意味する範囲には下記のアッセイに従ってリン酸基を ATP からタンパク質基質へと転移させる p38 の能力を妨げる化合物も含まれる。

【0212】

本発明のある特定の化合物は一般に JNK キナーゼ阻害剤でもあることから、JNK キナーゼによって媒介されるサイトカイン産生の阻害剤でもある。

40

【0213】

p38 および / または JNK キナーゼ活性は上昇することがあり（局所的に、または全身で）、p38 および / または JNK キナーゼは誤って一時的に活性化したり発現したりすることがあり、p38 および / または JNK キナーゼは不適切な場所で発現したり活性化したりすることがあり、p38 および / または JNK キナーゼは構成的に発現することもあり、あるいは p38 および / または JNK キナーゼ発現に異常があることもあり、同様に p38 および / または JNK キナーゼ活性によって媒介されるサイトカイン産生が不適切な時に不適切な場所で起こったり、害を及ぼすような高いレベル起こったりすることがあるということが分かっている。

【0214】

50

従って本発明は、被験体における p 3 8 および / または J N K キナーゼ活性によって媒介される症状または病態の治療方法を提供し、該方法は該被験体に治療上有効量の式 (I) で表される化合物、またはその製薬上許容される塩もしくは溶媒和物、またはその生理学上機能的な誘導体を投与することを含む。該化合物は単一結晶型または多形結晶型、非晶質型、単一の鏡像異性体、ラセミ混合物、単一の立体異性体、立体異性体混合物、単一のジアステレオマーまたはジアステレオマー混合物として投与してもよい。

【 0 2 1 5 】

本発明はまた、被験体、例えばヒトにおける p 3 8 および / または J N K キナーゼ活性によって媒介されるサイトカイン産生を阻害する方法を提供し、該方法はサイトカイン産生の阻害を必要とする被験体に、またはサイトカインを阻害する量の本発明の化合物を投与することを含む。該化合物は単一結晶型または多形結晶型、非晶質型、単一の鏡像異性体、ラセミ混合物、単一の立体異性体、立体異性体混合物、単一のジアステレオマーまたはジアステレオマー混合物として投与してもよい。

10

【 0 2 1 6 】

本発明は治療上有効量の本発明の化合物を提供することでこれらの症状を治療する。「治療上有効量」とは、化合物の、徴候を緩和する量または徴候を軽減する量、サイトカインを低下させる量、サイトカインを阻害する量、キナーゼを調節する量および / またはキナーゼを阻害する量を意味する。このような量はサイトカインレベルの測定または臨床徴候の緩和の診察などの標準的な方法によって容易に決定することができる。例えば臨床医ならば抗炎症治療に関して認知されている測定値を監視することができる。

20

【 0 2 1 7 】

本発明の化合物は p 3 8 および / または J N K キナーゼの阻害または調節を必要とする、あるいは p 3 8 および / または J N K キナーゼによって媒介されるサイトカイン産生の阻害または調節を必要とするいずれの被験体にも投与することができる。特に本化合物は哺乳類に投与することができる。かかる哺乳類としては例えば、ウマ、ウシ、ヒツジ、ブタ、マウス、イヌ、ネコ、霊長類 (チンパンジー、ゴリラ、アカゲザルなど)、特にヒトが挙げられる。

【 0 2 1 8 】

このように本発明は、例えば慢性関節リウマチ、変形性関節炎、喘息、乾癬、湿疹、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、成人呼吸困難症候、慢性肺炎症、慢性閉塞性肺疾患、慢性心不全、珪肺症、内毒素血症、毒性ショック症候群、炎症性腸疾患、結核、アテローム性動脈硬化症、神経変性疾患、アルツハイマー病、パーキンソン病、癲癇、多発性硬化症、動脈瘤、卒中、刺激性腸症候群、筋肉退化、骨吸収疾患、骨粗鬆症、糖尿病、再灌流傷害、移植片対宿主反応、同種移植拒絶、敗血症、全身性悪液質、感染症または悪性腫瘍の続発性の悪液質、後天性免疫不全症候群 (A I D S) の続発性悪液質、マラリア、らい病、感染性関節炎、リーシュマニア症、ライム病、糸球体腎炎、痛風、乾癬性関節炎、ライター症候群、外傷性関節炎、風疹性関節炎、クローン病、潰瘍性大腸炎、急性滑膜炎、通風性関節炎、脊椎炎、および非関節性の炎症症状、例えば、椎間板ヘルニア症候群 (*herniated / ruptured / prolapsed intervertebral disk syndrome*)、滑液包炎、腱炎、結合組織炎症候群およびその他 40 靱帯捻挫や局所筋骨格捻挫に関する炎症症状、疼痛 (例えば、炎症および / または外傷に関するもの)、大理石骨病、再狭窄、血栓症、脈管形成、癌 (乳癌、結腸癌、肺癌または前立腺癌を含む) を患うヒトまたは動物被験体の症状を治療または軽減する方法を提供し、該方法はかかる被験体に治療上有効量の式 (I) で表される化合物、またはその製薬上許容される塩もしくは溶媒和物、またはその生理学上機能的な誘導体を投与することを含む。

30

40

【 0 2 1 9 】

本発明のさらなる態様は、慢性関節リウマチ、喘息、乾癬、慢性肺炎症、慢性閉塞性肺疾患、慢性心不全、全身性悪液質、糸球体腎炎、クローン病、神経変性疾患、アルツハイマー病、パーキンソン病、癲癇、および癌 (乳癌、結腸癌、肺癌および前立腺癌を含む) を

50

患うヒトまたは動物被験体の治療方法を提供し、該方法はかかる被験体に治療上有効量の式(I)で表される化合物、またはその製薬上許容される塩もしくは溶媒和物、またはその生理学上機能的な誘導体を投与することを含む。

【0220】

本発明のさらなる態様は、慢性関節リウマチ、喘息、乾癬、慢性肺炎症、慢性閉塞性肺疾患、慢性心不全、全身性悪液質、糸球体腎炎、クローン病、および癌(乳癌、結腸癌、肺癌および前立腺癌を含む)を患うヒトまたは動物被験体の治療方法を提供し、該方法はかかる被験体に治療上有効量の式(I)で表される化合物、またはその製薬上許容される塩もしくは溶媒和物、またはその生理学上機能的な誘導体を投与することを含む。

【0221】

本発明のさらなる態様は慢性関節リウマチ、神経変性疾患、アルツハイマー病、パーキンソン病、および癲癇を患うヒトまたは動物被験体の治療方法を提供し、該方法はかかる被験体に治療上有効量の式(I)で表される化合物、またはその製薬上許容される塩もしくは溶媒和物、またはその生理学上機能的な誘導体を投与することを含む。

10

【0222】

本発明のさらなる態様は治療に用いるための式(I)で表される化合物、またはその製薬上許容される塩もしくは溶媒和物、またはその生理学上機能的な誘導体を提供する。

【0223】

本発明のさらなる態様はp38および/またはJNKキナーゼ活性により媒介される、あるいはp38および/またはJNKキナーゼ活性によって産生されるサイトカインによって媒介される症状または病態の治療を目的とする薬剤の製造のための、式(I)で表される化合物、またはその製薬上許容される塩もしくは溶媒和物、またはその生理学上機能的な誘導体の使用を提供する。

20

【0224】

本発明のさらなる態様は、例えば慢性関節リウマチ、変形性関節炎、喘息、乾癬、湿疹、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、成人呼吸困難症候、慢性肺炎症、慢性閉塞性肺疾患、慢性心不全、珪肺症、内毒素血症、毒性ショック症候群、炎症性腸疾患、結核、アテローム性動脈硬化症、神経変性疾患、アルツハイマー病、パーキンソン病、癲癇、多発性硬化症、動脈瘤、卒中、刺激性腸症候群、筋肉退化、骨吸収疾患、骨粗鬆症、糖尿病、再灌流傷害、移植片対宿主反応、同種移植拒絶、敗血症、全身性悪液質、感染症または悪性腫瘍の続発性の悪液質、後天性免疫不全症候群(AIDS)の続発性悪液質、マラリア、らい病、感染性関節炎、リーシュマニア症、ライム病、糸球体腎炎、痛風、乾癬性関節炎、ライター症候群、外傷性関節炎、風疹性関節炎、クローン病、潰瘍性大腸炎、急性滑膜炎、通風性関節炎、脊椎炎、および非関節性の炎症症状、例えば、椎間板ヘルニア症候群(herniated/ruptured/prolapsed intervertebral disk syndrome)、滑液包炎、腱炎、結合組織炎症候群およびその他靭帯捻挫や局所筋骨格捻挫に関する炎症症状、疼痛(例えば、炎症および/または外傷に関するもの)、大理石骨病、再狭窄、血栓症、脈管形成、癌(乳癌、結腸癌、肺癌または前立腺癌を含む)を患うヒトまたは動物被験体の症状を治療または軽減する方法を提供し、該方法はかかる被験体に治療上有効量の式(I)で表される化合物、またはその製薬上許容される塩もしくは溶媒和物、またはその生理学上機能的な誘導体を投与することを含む。

30

40

【0225】

本発明のさらなる態様は、慢性関節リウマチ、喘息、乾癬、慢性肺炎症、慢性閉塞性肺疾患、慢性心不全、全身性悪液質、糸球体腎炎、クローン病、神経変性疾患、アルツハイマー病、パーキンソン病、癲癇、および癌(乳癌、結腸癌、肺癌および前立腺癌を含む)から選択される症状または病態の治療を目的とする薬剤の製造のための式(I)で表される化合物、またはその製薬上許容される塩もしくは溶媒和物、またはその生理学上機能的な誘導体の使用を提供する。

【0226】

50

本発明のさらなる態様は、慢性関節リウマチ、喘息、乾癬、慢性肺炎症、慢性閉塞性肺疾患、慢性心不全、全身性悪液質、糸球体腎炎、クローン病、および癌（乳癌、結腸癌、肺癌および前立腺癌を含む）から選択される症状または病態の治療を目的とする薬剤の製造のための式（I）で表される化合物、またはその製薬上許容される塩もしくは溶媒和物、またはその生理学上機能的な誘導体の使用を提供する。

【0227】

本発明のさらなる態様は慢性関節リウマチ、神経変性疾患、アルツハイマー病、パーキンソン病、および癩癩から選択される症状または病態の治療を目的とする薬剤の製造のための式（I）で表される化合物、またはその製薬上許容される塩もしくは溶媒和物、またはその生理学上機能的な誘導体の使用を提供する。

10

【0228】

式（I）で表される化合物、ならびにそれらの塩、溶媒和物および生理学上機能的な誘導体は単独で用いてもよいし、上述の症状の治療のための他の治療薬と併用してもよい。特に慢性関節リウマチの治療では、他の化学治療薬または抗体との組合せが考えられる。このように、本発明の組合せ療法は、少なくとも1つの式（I）で表される化合物、またはその製薬上許容される塩もしくは溶媒和物、またはその生理学上機能的な誘導体と少なくとも1つの他の製薬上有効な薬剤とを投与することを含む。式（I）で表される化合物、またはその製薬上許容される塩もしくは溶媒和物、またはその生理学上機能的な誘導体と他の製薬上活性な薬剤と一緒に投与しても別々に投与してもよく、別々に投与する場合にはいずれの順序で個別投与または逐次投与してもよい。式（I）で表される化合物、またはその製薬上許容される塩もしくは溶媒和物、またはその生理学上機能的な誘導体と他の製薬上活性な薬剤の量ならびに相互の投与タイミングは望ましい複合治療効果が達成できるよう選択する。慢性関節リウマチの治療のための式（I）で表される化合物、およびそれら塩、溶媒和物、および生理学上機能的な誘導体と併用できる他の製薬上有効な薬剤の例としては、アムトールメチングアシル、ミゾリピンおよびリメゾロンなどの免疫抑制剤；エタネルセプト、インフリキシマブ、ジアセレインなどの抗TNF 剤；レフルノミドなどのチロシンキナーゼ阻害剤；スプレウム（*s u b r e u m*）などのカリクレインアンタゴニスト；オブレルベキンなどのインターロイキン11アゴニスト；インターフェロン1アゴニスト；NRD-101（*A v e n t i s*）などのヒアルロン酸アゴニスト；アナキラなどのインターロイキン1受容体アンタゴニスト；塩酸アミプリロース（*a m i p r i l o s e h y d r o c h l o r i d e*）などのCD8アンタゴニスト；ロイマコンなどのアミロイド前駆体タンパク質アンタゴニスト；シペマスタットなどのマトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤；およびメトトレキサート、スルファサラジン、シクロスポリンA、ヒドロキシクロロキン、オーラノフィン、アウロチオグルコース、金チオリンゴ酸ナトリウムおよびペニシリアミンなどのその他の 疾病改善抗リウマチ薬（DMA RD）が挙げられる。

20

30

【0229】**【実施例】**

以下の実施例は本発明の実施形態を示すが、これらは本発明の範囲を何ら限定するものではない。試薬は市販されているか文献の手順に従って調製できる。実施例番号は上記の表に挙げた化合物をさす。¹H NMRスペクトルはVARIAN Unity Plus or Bruker DPX NMR分光光度計の300または400 MHzで得たものである。質量スペクトルはMicromass Ltd. Altrincham, UK製のMicromass Platform II 質量分析計にて、大気圧化学イオン化（APCI）またはエレクトロスプレーイオン化（ESI）のいずれかを用いて得たものである。分析薄層クロマトグラフィー（TLC）は単離できなかった、あるいは不安定で完全な同定ができないいくつかの中間体の純度を確認したり、反応の進行を追跡したりするために用いた。特に断りのない限り、これはシリカゲル（Merck Silica Gel 60 F254）を用いて行った。また、特に断りのない限り、いくつかの化合物の精製のためのカラムクロマトグラフィーにはMerck Silica gel 60（230

40

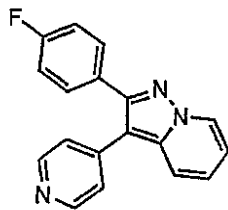
50

- 400メッシュ)、加圧下で記載の溶媒系を用いた。

【0230】

実施例1: 2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-ピリジル)-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン

【化52】



10

a) 1-(4-フルオロフェニル)-2-トリメチルシリルアセチレン

4-フルオロヨードベンゼン(112 mL, 0.97モル)およびトリエチルアミン(176 mL, 1.26モル)を乾燥THF(1.2 L)に溶かし、この溶液に約20分間窒素ガスを通じた。ヨウ化銅(I)ヨウ素(1.08 g, 5.7ミリモル)およびビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムジクロリド(2.15 g, 3ミリモル)を加えた後、トリメチルシリルアセチレン(178 mL, 1.3モル)を温度を約23に維持しながら約40分間にわたって滴下した。沈殿の形成が多ければ(おそらくEt₃NHCl)、機械攪拌の必要がある。トリメチルシリルアセチレンの添加が終了した後、混合物を室温で約18時間攪拌した。混合物を濾過し、固体をシクロヘキサンで洗浄した。合した濾液を減圧下で濃縮すると褐色のオイルが得られた。このオイルをシリカゲルパッドに適用し、シクロヘキサンで溶出したところ黄色の溶液が得られた。溶媒を除去して標題の化合物を黄色オイルとして得た; 182.8 g (95%)。

20

【0231】

b) 3-(4-フルオロフェニル)プロピオール酸メチル

乾燥ジエチルエーテル(400 mL)中、1-(4-フルオロフェニル)-2-トリメチルシリルアセチレン(64 g, 0.33モル)の溶液を窒素雰囲気下、0に冷却した。この溶液に、内部温度を2未満に維持しながら、滴下漏斗からテトラブチルアンモニウムフルオリド(THF中1 M, 330 mL, 0.33モル)溶液を45分間にわたって滴下した。混合物を約1時間にわたって室温まで温めた。この混合物にジエチルエーテル(300 mL)を加え、この有機溶液を水、飽和ブラインで洗浄した後、乾燥させ(MgSO₄)。

30

硫酸マグネシウムを濾去し、濾液を約-78の冷却した。温度を-66未満に維持しながら滴下漏斗からn-ブチルリチウム(ヘキサン中1.6 M, 450 mL, 0.72モル)を約1時間にわたって滴下した。添加が完了した後、混合物を-78で約1時間攪拌し、次いで乾燥ジエチルエーテル(200 mL)中のクロロギ酸メチル(110 mL, 1.4モル)の予冷溶液をできるだけ速く途切れないように注ぎ込む。混合物を-78に冷却した後、1.5時間にわたって室温まで温めた。この有機反応混合物を水および飽和ブラインで洗浄した後、乾燥させた(MgSO₄)。減圧下で溶媒を除去し、残渣を減圧下で乾燥させ、標題の化合物を褐色固体として得た36.5 g (61%)。¹H NMR (CDCl₃) 7.58 (dd, 2H, J = 9, 5.4 Hz), 7.07 (t, 2H, J = 8.5 Hz), 3.84 (s, 3H)。MS (+ve イオンエレクトロスプレー) 178 (30), (M⁺)。

40

【0232】

c) 2-(4-フルオロフェニル)-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸メチル

乾燥アセトニトリル(150 mL)中、3-(4-フルオロフェニル)プロピオール酸メチル(8.02 g, 45ミリモル)および1-アミノピリジニウムヨウジド(10 g, 45ミリモル)の攪拌溶液を約0に冷却した。乾燥アセトニトリル(50 mL)中、1

50

, 8 - ジアザピシクロウンデク - 7 - エン (13 . 7 g , 90 ミリモル) の溶液を 1 時間 にわたって滴下した。混合物を室温で約 18 時間攪拌した。この反応混合物を氷浴中で約 30 分間冷却し、沈殿を濾過によって回収し、冷アセトニトリル (10 mL) で洗浄した。この固体を減圧下で乾燥させ、標題の化合物を白色固体として得た 8 . 48 g (70 %)。¹ H NMR (CDCl₃) 8 . 50 (d , 1 H , J = 8 . 4 Hz) , 8 . 18 (d , 1 H , J = 8 . 8 Hz) , 7 . 78 (m , 2 H) , 7 . 42 (t , 1 H , J = 8 . 4 Hz) , 7 . 13 (t , 2 H , J = 8 . 8 Hz) , 6 . 97 (td , 1 H , J = 6 . 8 , 1 Hz)。)。 MS (+ ve イオンエレクトロスプレー) 271 (100) , (MH⁺)。

【 0233 】

10

d) 2 - (4 - フルオロフェニル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - カルボン酸

2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (50 mL) およびメタノール (30 mL) 中、2 - (4 - フルオロフェニル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - カルボン酸メチル (5 . 0 g , 18 . 5 ミリモル) の溶液を還流下で約 3 時間加熱した。混合物を濾過し、濾液をジエチルエーテル (20 mL) で洗浄した後、減圧下で濃縮してもとの量の約半分にした。濃塩酸を加えて約 pH 2 に調整し、得られた固体を濾過によって回収し、水で洗浄し、真空乾燥させ、標題の化合物を白色固体として得た 4 . 8 g (ほぼ 100 %)。¹ H NMR (d₆ - DMSO) 12 . 43 (br s , 1 H) , 8 . 84 (d , 1 H , J = 6 . 9 Hz) , 8 . 14 (d , 1 H , J = 9 Hz) , 7 . 82 (m , 2 H) , 7 . 57 (t , 1 H , J = 8 . 1 Hz) , 7 . 28 (t , 2 H , J = 9 Hz) , 7 . 15 (td , 1 H , J = 6 . 9 , 1 . 2 Hz)。 MS (+ ve イオンエレクトロスプレー) 257 (100) , (MH⁺)。

20

【 0234 】

e) 2 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - プロモピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン

乾燥 DMF (10 mL) 中の 2 - (4 - フルオロフェニル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - カルボン酸 (0 . 96 g , 3 . 75 ミリモル) の溶液に重炭酸ナトリウム (0 . 95 g , 11 . 3 ミリモル)、次いで N - プロモスクシンイミド (0 . 667 g , 3 . 75 ミリモル) を加え、混合物を室温、窒素雰囲気下で約 90 分間攪拌した。この混合物を水 (300 mL) に注ぎ、生じた固体を濾過によって回収し、水で洗浄した。この固体を 10 : 1 クロロホルム : メタノール (10 mL) に溶解し、シリカゲルパッド (0 . 5 cm) にて溶離剤として 10 : 1 クロロホルム : メタノールを用いて濾過した。濾液を蒸発させ、標題の化合物を黄褐色固体として得た 0 . 87 g (80 %)。¹ H NMR (d₆ - DMSO) 8 . 7 (d , 1 H , J = 6 . 9 Hz) , 8 . 02 (dd , 2 H , J = 8 . 7 , 5 . 7 Hz) , 7 . 61 (d , 1 H , J = 8 . 4 Hz) , 7 . 40 (t , 1 H , J = 6 Hz) , 7 . 38 (t , 2 H , J = 9 Hz) , 7 . 04 (t , 1 H , J = 6 . 9 Hz)。 MS (+ ve イオンエレクトロスプレー) 293 (100) , (MH⁺)。

30

【 0235 】

f) 2 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (4 - ピリジル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン

40

乾燥トルエン (10 mL) 中、2 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - プロモピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン (0 . 2 g , 0 . 68 ミリモル) および 4 - (トリブチルスタンニル) ピリジン (0 . 38 g , 1 ミリモル) の溶液にテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0 . 03 g , 0 . 03 ミリモル) を加え、混合物を窒素雰囲気下、還流温度で約 48 時間加熱した。この混合物を室温まで冷却し、ジエチルエーテル (40 mL) で希釈した。この混合物を 10 % フッ化カリウム水溶液 (20 mL) に注ぎ、混合物を 1 時間攪拌した。この二相混合物を珪藻土パッド (1 cm) で濾過し、有機相を分離した。水相をジエチルエーテル (10 mL) で抽出し、合した有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、減圧下で溶媒を除去した。残渣をシリカゲルク

50

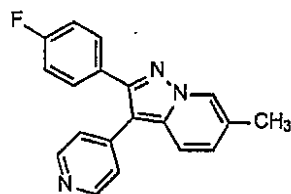
ロマトグラフィーにて溶離剤としてヘキサン中20% EtOAc、次いでヘキサン中50% EtOAcを用いて精製し、標題の化合物を灰白色固体として得た0.16g (80%)。¹H NMR (CDCl₃) 8.58 (brs, 2H), 8.50 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 7.63 (d, 1H, 9 Hz), 7.52 (m, 2H), 7.27 - 7.20 (m, 3H), 7.06 (t, 2H, 8.7 Hz), 6.86 dt, 1H, J = 7, 1 Hz)。MS (+ve イオンエレクトロスプレー) 290 (100), (MH⁺)。

【0236】

実施例2: 2-(4-フルオロフェニル)-6-メチル-3-(4-ピリジニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン

10

【化53】



a) 2,4,6-トリメチルベンジルスルホン酸1-アミノ-3-メチルピリジニウム冷却した(0)トリフルオロ酢酸にN-tert-ブトキシカルボニル-O-(メチルスルホニル)ヒドロキシルアミンを約15分にわたって少量ずつ加えた。この溶液を室温で15分間攪拌した。この溶液を氷水に注ぎ、生じた沈殿を濾過によって回収し、5分間風乾した。この固体をクロロホルムに溶かし、この溶液を乾燥させた(MgSO₄)。MgSO₄を濾去し、濾液をクロロホルム中3-メチルピリジンの溶液に加えた。混合物を45分間攪拌した後、濾過した。濾液にジエチルエーテルを加え、生成物を沈殿させた。固体を濾過によって回収し、ジエチルエーテルで洗浄して乾燥させ、標題の化合物を得た。

20

【0237】

b) 2-(4-フルオロフェニル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸メチル

30

乾燥アセトニトリル中、3-(4-フルオロフェニル)プロピオール酸メチル(実施例1b)および2,4,6-トリメチルベンゼンスルホン酸1-アミノ-3-メチルピリジニウムの攪拌溶液に乾燥アセトニトリル中1,8-ジアザビシクロウンデク-7-エンの溶液を10分間にわたって滴下した。この混合物を室温で約18時間攪拌した。減圧下で溶媒を蒸発させ、残渣を水と酢酸エチルとで分液し、有機相を分離した。水相を酢酸エチルで抽出し、合した有機抽出液を乾燥させ(MgSO₄)、真空下で溶媒を除去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて溶離剤として10:1ヘキサン:酢酸エチルを用いて精製し、標題の化合物、およびまた2-(4-フルオロフェニル)-4-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸メチルを得た。

【0238】

40

c) 2-(4-フルオロフェニル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸

実施例1dに記載の方法と同様にして、2-(4-フルオロフェニル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸メチルから2-(4-フルオロフェニル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸を白色固体として得た。¹H NMR (d₆-DMSO) 8.69 (s, 1H), 8.07 (d, 1H, J = 9.1 Hz), 7.84 (dd, 2H, J = 14.0 Hz), 7.44 (d, 1H, J = 9.1 Hz), 7.28 (t, 2H, J = 17.7 Hz), 2.51 (s, 3H)。MS (+ve エレクトロスプレー) 270 (100), (M⁺)。

50

【0239】

d) 2-(4-フルオロフェニル)-3-ブromo-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン

実施例 1 e に記載の方法に従い、2-(4-フルオロフェニル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸から 2-(4-フルオロフェニル)-3-ブromo-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピリジンを白色固体として得た。¹H NMR (CDCl₃) 8.27 (s, 1H), 8.05 (m, 2H), 7.47 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.21 (m, 2H), 7.12 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 2.40 (s, 3H)。MS (+ve エレクトロスプレー) 306 (60), (MH⁺)。 10

【0240】

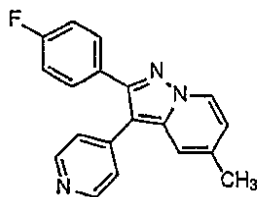
e) 2-(4-フルオロフェニル)-6-メチル-3-(4-ピリジニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン

実施例 1 f に記載の方法と同様にして、2-(4-フルオロフェニル)-3-ブromo-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン (0.1 g, 0.33 ミリモル) および 4-トリ-n-ブチルスタンニルピリジン (0.17 g, 0.46 ミリモル) から標題の化合物を白色固体として得た 0.015 g (14%)。この物質をジエチルエーテルに溶かし、ジエチルエーテル中の HCl で処理し、対応する塩酸塩を得た。¹H NMR (d₆-DMSO) 8.78 (s, 1H), 8.72 (d, 2H, J = 6.5 Hz), 7.94 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 7.78 (d, 2H, J = 6.6 Hz), 7.60 (m, 2H), 7.48 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 7.33 (t, 2H, J = 17.6 Hz), 2.40 (s, 3H)。MS (+ve エレクトロスプレー) 304 (100), (MH⁺)。 20

【0241】

実施例 3: 2-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-3-(4-ピリジニル)ピラゾロ[1,5-a]-ピリジン

【化54】



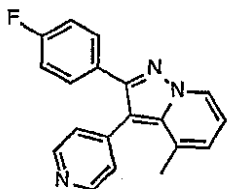
30

実施例 2 a、2 b、1 d、1 e および 1 f に記載の方法と同様にして、4-メチルピリジンから標題の化合物を白色固体として得た。この物質をジエチルエーテルに溶かし、ジエチルエーテル中の HCl で処理し、対応する塩酸塩を得た。¹H NMR (CDCl₃) 8.50 (d, 2H, J = 6.2 Hz), 8.44 (d, 1H, J = 6.9 Hz), 7.67 (d, 2H, J = 6.2 Hz), 7.57 (s, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.12 (t, 2H, J = 17.0 Hz), 6.87 (d, 1H, J = 7.1 Hz), 2.49 (s, 3H)。MS (+ve エレクトロ 40
スプレー) 340 (10), (MH⁺)。

【0242】

実施例 4: 2-(4-フルオロフェニル)-4-メチル-3-(4-ピリジニル)ピラゾロ[1,5-a]-ピリジン

【化55】



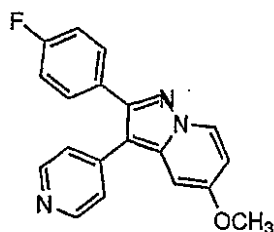
実施例 1 d、1 e および 1 f に記載の方法と同様にして、2 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - カルボン酸メチル (実施例 2 b の副生成物として生じたもの) から標題の化合物を白色固体として得た。この物質をジエチルエーテルに溶かし、ジエチルエーテル中の HCl で処理し、対応する塩酸塩を得た。10

$^1\text{H NMR}$ (d_6 - DMSO) 8.78 (d, 2H, $J = 6.0\text{ Hz}$), 7.70 (d, 1H, $J = 6.8\text{ Hz}$), 7.85 (d, 2H, $J = 6.0\text{ Hz}$), 7.37 (m, 2H), 7.18 (m, 3H), 7.00 (t, 1H, $J = 13.9\text{ Hz}$), 2.12 (s, 3H)。MS (+ve エレクトロスプレー) 340 (100), (MH^+)。

【0243】

実施例 5 : 2 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - メトキシ - 3 - (4 - ピリジニル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン

【化 5 6】

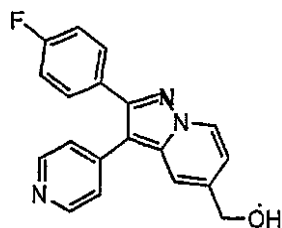


実施例 2 a、2 b、1 d、1 e および 1 f に記載の方法と同様にして、4 - メトキシピリジンから標題の化合物を得た。 $^1\text{H NMR}$ (d_6 - DMSO) 3.84 (s, 3H), 6.69 (dd, 1H, $J = 2.8\text{ Hz}$, 7.6 Hz), 6.95 (d, 1H, $J = 2.4\text{ Hz}$), 7.24 (m, 4H), 7.47 (dd, 2H, $J = 6.0\text{ Hz}$, 8.8 Hz), 8.51 (d, 2H, $J = 6.0\text{ Hz}$), 8.63 (d, 1H, $J = 6.0\text{ Hz}$)。30

【0244】

実施例 6 : 2 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - ヒドロキシメチル - 3 - (4 - ピリジニル) - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン

【化 5 7】



a) 4 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシメチル) ピリジン DMF (20 mL) 中、tert - ブチルジメチルシリルクロリド (16.6 g, 0.11 モル) およびイミダゾール (16.3 g, 0.24 モル) の攪拌溶液に 4 - ピリジンメタノール (10 g, 0.09 モル) を加え、混合物を約 1 時間攪拌した。この反応混合物をジエチルエーテル (200 mL) に注ぎ、得られた溶液を水 (100 mL) で洗浄した。水相をジエチルエーテルで抽出し、合した有機相を水、ブラインで洗浄し、乾 40

燥させた (MgSO_4)。減圧下で溶媒を蒸発させ、4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル)ピリジンを得た22.5g。 $^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) 8.49 (d, 2H), 7.27 (d, 2H), 4.62 (s, 2H), 0.9 (s, 9H), 0.09 (s, 6H)。

【0245】

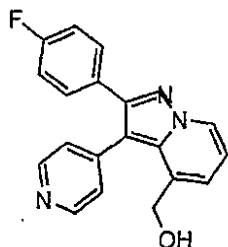
b) 2-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシメチル-3-(4-ピリジニル)-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン

次に、実施例2a、2b、1d、1eおよび1fに記載の方法と同様にして、4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル)ピリジンから標題の化合物を得た。 $^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) 4.55 (d, 2H, $J = 5.6\text{ Hz}$), 5.45 (t, 1H, $J = 5.6\text{ Hz}$), 6.94 (d, 1H, $J = 6.8\text{ Hz}$), 7.23 (t, 2H, $J = 8.8\text{ Hz}$), 7.27 (d, 2H, $J = 6.0\text{ Hz}$), 7.51 (dd, 2H, $J = 5.6\text{ Hz}, 8.4\text{ Hz}$), 8.60 (s, 1H), 8.55 (d, 2H, $J = 5.6\text{ Hz}$), 8.71 (d, 1H, $J = 7.2\text{ Hz}$)。MS (AP+) m/z 320 ($\text{M}^+ + \text{H}$)。

【0246】

実施例7: 2-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシメチル-3-(4-ピリジニル)-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン

【化58】



a) 3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル)ピリジン

実施例6aに記載の方法と同様にして、3-ピリジンメタノール(10g, 0.09モル)から3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル)ピリジンを得た22g。 $^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) 8.50 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.34 (dd, 1H), 4.71 (s, 1H), 0.87 (s, 9H), 0.06 (s, 6H)。

【0247】

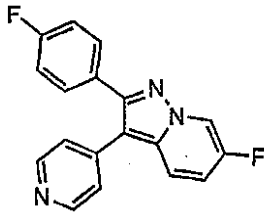
b) 2-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシメチル-3-(4-ピリジニル)-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン

実施例2a、2b、1d、1eおよび1fに記載の方法と同様にして、3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル)ピリジンから標題の化合物を得た。 $^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) 4.18 (dd, 2H, $J = 5.2\text{ Hz}$), 5.22 (t, 1H, $J = 5.2\text{ Hz}$), 6.97 (t, 1H, $J = 6.8\text{ Hz}$), 7.13 (t, 2H, $J = 8.8\text{ Hz}$), 7.30 (d, 2H, $J = 7.2\text{ Hz}$), 7.37 (m, 4H), 8.56 (d, 2H, $J = 5.6\text{ Hz}$), 8.64 (d, 1H, $J = 7.2\text{ Hz}$)。

【0248】

実施例8: 6-フルオロ-2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-ピリジニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン

【化59】

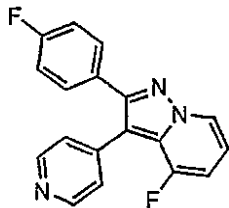


実施例 2 a、2 b、1 d、1 e および 1 f に記載の方法と同様にして、3 - フルオロピリジンから標題の化合物を白色固体として得、これを塩酸塩に変換した。¹H NMR (d₆ - DMSO) 9.24 (s, 1H), 8.71 (d, 2H, J = 5.3 Hz), 8.00 (m, 2H), 7.72 (d, 2H, J = 5.3 Hz), 7.70 (m, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.28 (t, 2H, J = 17.6 Hz)。MS (+ve エレクトロスプレー) 308 (40), (MH⁺)。 10

【0249】

実施例 9 : 4 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (4 - ピリジニル) ピラゾロ [1, 5 - a] - ピリジン

【化 60】

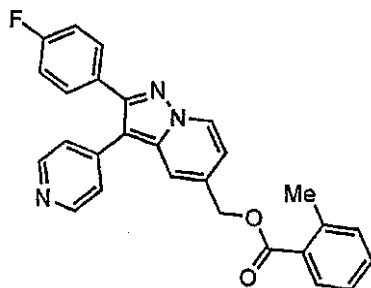


実施例 2 a、2 b、1 d、1 e および 1 f に記載の方法と同様にして、3 - フルオロピリジンから標題の化合物を得た。¹H NMR (d₆ - DMSO) 7.05 (m, 1H), 7.27 (m, 3H), 7.36 (m, 2H), 7.48 (m, 2H), 8.59 (d, 2H, J = 7.6 Hz), 8.74 (d, 1H, J = 9.2 Hz)。MS (ES⁺) m/z 308 (MH⁺)。 20

【0250】

実施例 10 : 2 - メチル安息香酸 [2 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (4 - ピリジニル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 5 - イル] メチル

【化 61】



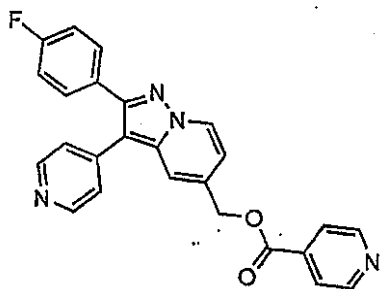
2 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - ヒドロキシメチル - 3 - (4 - ピリジニル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン (実施例 6, 50 mg, 0.157 ミリモル)、トリフェニルホスフィン (82 mg, 0.314 ミリモル) および 2 - メチル安息香酸 (0.314 ミリモル) を乾燥 THF (3 mL) に溶かす。この攪拌溶液にアゾジカルボン酸ジエチル (55 mg, 0.314 ミリモル) を滴下する。得られた溶液を室温で、TLC により反応が完了したと判断されるまで攪拌した後、ヘキサン / 酢酸エチル (1 : 1 混合物 30 mL) で希釈し、水で洗浄する (3 回)。次に有機相を希塩酸とともに振盪する。この段階で生成物の塩酸塩が沈殿した場合にはそれを濾別し、水さらにヘキサンで洗浄し、乾燥させる。沈殿が見られなければ酸性相を分離し、ヘキサン / 酢酸エチル (1 : 1 混合物 40

15 mL) で1回洗浄し、飽和重炭酸ナトリウム溶液で塩基性とする。次にこれをジクロロメタン(15 mL)で5回抽出し、そのジクロロメタン溶液を乾燥させ(MgSO₄)、濾過、濃縮すると標題の化合物が得られる。¹H NMR (d₆-DMSO): 2.50 (s, 3H), 5.41 (s, 2H), 7.25-7.33 (m, 5H), 7.48 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 5.6, 8.5 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 7.88 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.71 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 8.92 (d, J = 7.1 Hz, 1H)。APESI-MS m/z 438 (M+1)⁺。

【0251】

実施例11: イソニコチン酸[2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-ピリジニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル]メチル

【化62】



2-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシメチル-3-(4-ピリジニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン(実施例6, 30 mg, 0.094ミリモル)および4-ピリジンカルボン酸(0.12ミリモル)をジメチルホルムアミド(0.5 mL)およびシアノホスホン酸ジエチル(35 mg, 0.2ミリモル, 93%級)に溶かした後、トリエチルアミン(35 mg, 0.35ミリモル)を滴下する。得られた溶液を室温で、TLCにより反応が完了したと判断されるまで攪拌した後、ヘキサン/酢酸エチル(1:1混合物30 mL)で希釈し、水で洗浄する(3回)。次に有機相を希塩酸とともに振盪する。この段階で生成物の塩酸塩が沈殿した場合にはそれを濾別し、水さらにヘキサンで洗浄し、乾燥させる。沈殿が見られなければ酸性相を分離し、ヘキサン/酢酸エチル(1:1混合物15 mL)で1回洗浄し、飽和重炭酸ナトリウム溶液で塩基性とする。次にこれをジクロロメタン(15 mL)で5回抽出し、そのジクロロメタン溶液を乾燥させ(MgSO₄)、濾過、濃縮すると標題の化合物が得られる。¹H NMR (d₆-DMSO): 5.43 (s, 2H), 7.15 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 7.50-7.53 (m, 2H), 7.84-7.87 (m, 3H), 8.55 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 8.79 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 8.82 (d, J = 7.1 Hz, 1H); APESI-MS m/z 425 (M+1)⁺。

【0252】

実施例12: ニコチン酸[2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-ピリジニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル]メチル

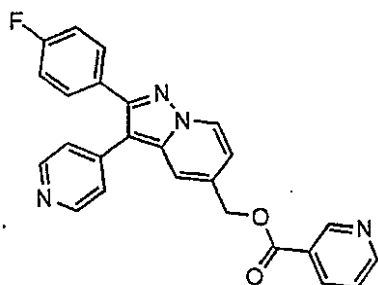
【化63】

10

20

30

40



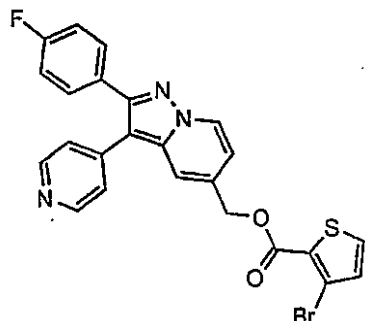
実施例 11 に記載の方法と同様にして、4 - ピリジンカルボン酸の代わりに 3 - ピリジン
カルボン酸を用いると標題の化合物が得られる。¹H NMR (d₆ - DMSO) :
5.43 (s, 2H), 7.16 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 7.50 - 7.57 (m, 3H), 7.86 (s, 1H), 8.31 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 8.80 - 8.82 (m, 2H), 9.11 (s, 1H); APESI - MS m/z 425 (M + 1)⁺。

【0253】

実施例 13 : 3 - ブロモ - 2 - チオフェンカルボン酸 [2 - (4 - フルオロフェニル)
- 3 - (4 - ピリジニル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル] メチル

20

【化 6 4】



30

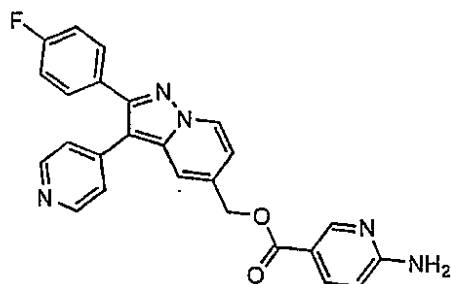
実施例 11 に記載の方法と同様にして、4 - ピリジンカルボン酸の代わりに 3 - ブロモチ
オフェン - 2 - カルボン酸を用いると標題の化合物が得られる。¹H NMR (d₆ - D
MSO) : 5.43 (s, 2H), 7.21 (d, J = 7.3 Hz, 1H)
, 7.26 - 7.31 (m, 3H), 7.56 (t, J = 7.1 Hz, 2H)
, 7.68 - 7.70 (m, 2H), 8.01 (d, J = 5.2 Hz, 1H)
, 8.04 (s, 1H), 8.70 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 8.90
(d, J = 7.1 Hz, 2H), APESI - MS m/z 508 / 510 (M
+ 1)⁺。

【0254】

実施例 14 : 6 - アミノニコチン酸 [2 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (4 - ピリ
ジニル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル] メチル

40

【化 6 5】

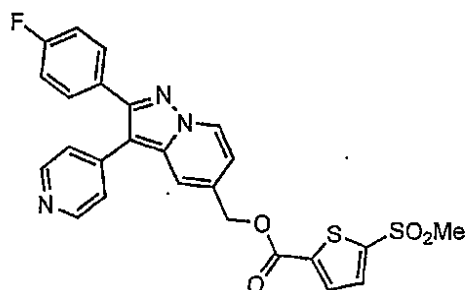


実施例 11 に記載の方法と同様にして、4 - ピリジンカルボン酸の代わりに 2 - アミノ - 5 - ピリジンカルボン酸を用いると標題の化合物が得られる。¹H NMR (d₆ - DMSO) : 5.31 (s, 2H), 6.43 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.87 (bs, 2H), 7.08 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 7.51 (dd, J = 5.6, 8.2 Hz, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.82 (dd, J = 2.2, 8.8 Hz, 1H), 8.54 (m, 3H), 8.79 (d, J = 7.1 Hz, 1H)。

【0255】

実施例 15 : [2 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (4 - ピリジニル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル] メチル 5 - (メチルスルホニル) - 2 - チオフェンカルボキシレート

【化66】



実施例 11 に記載の方法と同様にして、4 - ピリジンカルボン酸の代わりに 2 - メチルスルホニル - 5 - チオフェンカルボン酸を用いると標題の化合物が得られる。¹H NMR (d₆ - DMSO) : 3.47 (s, 3H), 5.48 (s, 2H), 7.16 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 7.58 (dd, J = 5.7, 8.9 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 7.92 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 8.88 (d, J = 7.1 Hz, 1H), APESI - MS m/z 508 (M + 1)⁺。

【0256】

実施例 16 : 2 - アミノニコチン酸 [2 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (4 - ピリジニル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル] メチル

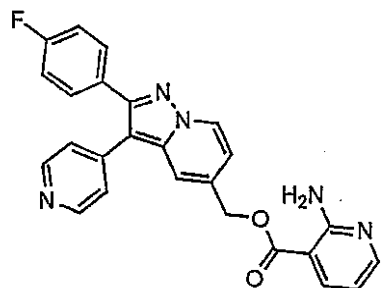
【化67】

10

20

30

40

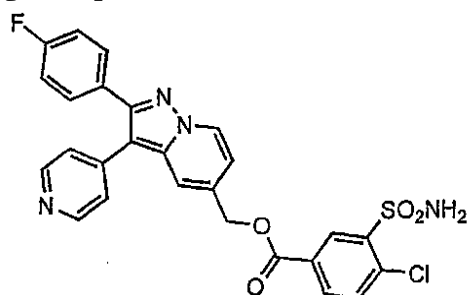


実施例 11 に記載の方法と同様にして、4 - ピリジンカルボン酸の代わりに 2 - アミノ - 3 - ピリジンカルボン酸を用いると標題の化合物が得られる。¹H NMR (d₆ - DMSO) : 5.35 (s, 2H), 6.60 (dd, J = 4.6, 7.8 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.16 (bs, 2H), 7.23 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.51 (dd, J = 5.7, 8.6, 2H), 7.82 (s, 1H), 8.08 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.20 (m, 1H), 8.54 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 8.80 (d, J = 7.1 Hz, 1H); APESI - MS m/z 440 (M + 1)⁺。

【0257】

実施例 17 : [2 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (4 - ピリジニル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル] メチル 3 - (アミノスルホニル) - 4 - クロロベンゾエート

【化 68】

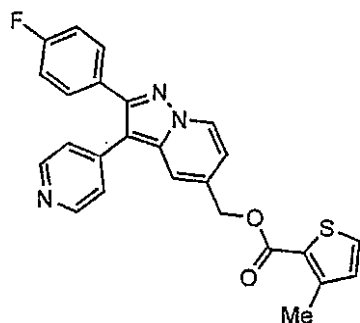


実施例 11 に記載の方法と同様にして、4 - ピリジンカルボン酸の代わりに 3 - アミノスルホニル - 4 - クロロ安息香酸を用いると標題の化合物が得られる。¹H NMR (d₆ - DMSO) : 5.46 (s, 2H), 7.11 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.52 (dd, J = 5.6, 8.5 Hz, 2H), 7.58 (s, 2H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.95 (dd, J = 2.1, 8.1 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 8.83 (d, J = 7.2 Hz, 1H); APESI - MS m/z 537 / 539 (M + 1)⁺。

【0258】

実施例 18 : [2 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (4 - ピリジニル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル] メチル 3 - メチル - 2 - チオフェンカルボキシレート

【化 69】

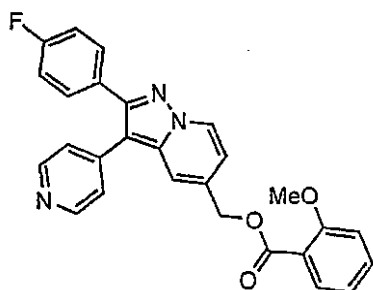


実施例 11 に記載の方法と同様にして、4 - ピリジンカルボン酸の代わりに 3 - メチル - 2 - チオフェンカルボン酸を用いると標題の化合物が得られる。¹H NMR (d₆ - DMSO) : 2.47 (s, 3H), 5.37 (s, 2H), 7.07 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 7.53 (dd, J = 5.6, 8.6 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 5 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.63 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 8.87 (d, J = 7.1 Hz, 1H), APESI - MS m/z 444 (M + 1)⁺。

【0259】

実施例 19: 2 - メトキシ安息香酸 [2 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (4 - ピリジニル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル] メチル

【化70】



実施例 11 に記載の方法と同様にして、4 - ピリジンカルボン酸の代わりに 2 - メトキシ安息香酸を用いると標題の化合物が得られる。¹H NMR (d₆ - DMSO) : 3.75 (s, 3H), 5.39 (s, 2H), 7.01 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 7.50 - 7.60 (m, 3H), 7.62 - 7.73 (m, 3H), 7.98 (s, 1H), 8.69 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 8.90 (d, J = 6.9 Hz, 1H); APESI - MS m/z 454 (M + 1)⁺。

【0260】

実施例 20: 2, 3 - ジクロロ安息香酸 [2 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (4 - ピリジニル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル] メチル

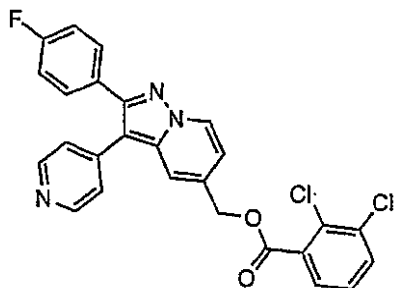
【化71】

10

20

30

40



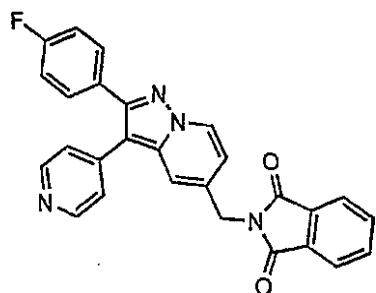
実施例 11 に記載の方法と同様にして、4 - ピリジンカルボン酸の代わりに 2, 3 - ジクロロ安息香酸を用いると標題の化合物が得られる。¹H NMR (d₆ - DMSO) :

5.43 (s, 2H), 7.11 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 7.47 - 7.53 (m, 3H), 7.78 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.83 - 7.87 (m, 2H), 8.55 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 8.81 (d, J = 7.1 Hz, 1H); APESI - MS m/z 492 / 494 / 496 (M + 1)⁺。

【0261】

実施例 21 : 2 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (4 - ピリジニル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 5 - イル] メチル - 1 H - イソインドール - 1, 3 (2 H) - ジオン

【化 7 2】



2 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - ヒドロキシメチル - 3 - (4 - ピリジニル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン (実施例 6, 68 mg, 0.213 ミリモル)、トリフェニルホスフィン (168 mg, 0.64 ミリモル) およびフタルイミド (63 mg, 0.43 ミリモル) を乾燥 THF (3 mL) に溶解する。この攪拌溶液を 0 に冷却し、アゾジカルボン酸ジエチル (85% 級 105 mg, 0.51 ミリモル) を滴下する。この溶液を 0 で 2 時間攪拌すると、その間に白色固体が沈殿し、次にこれを室温で 16 時間攪拌する。その後この溶液をエーテル (20 mL) で希釈し、沈殿した固体を濾別する。固体をエーテルで洗浄して乾燥させると第 1 バッチとしての生成物が得られる (20 mg)。次にこのエーテル溶液を水で洗浄した後、希塩酸で抽出する。生成物の一部が沈殿し、これを濾別し、エーテルで 2 回洗浄して乾燥させると生成物が塩酸塩として得られる (16 mg)。酸性相をエーテルで洗浄した後、重炭酸ナトリウム溶液でアルカリ溶液とする。酢酸エチル (50 mL x 3) で抽出した後、乾燥 (MgSO₄)、濃縮すると生成物が灰白色固体として得られる (32 mg)。¹H NMR (d₆ - DMSO) : 4.83 (s, 2H), 6.91 (dd, J = 1.8, 7.2 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 7.49 (dd, J = 5.6, 8.6 Hz, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.81 - 7.89 (m, 4H), 8.54 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 8.72 (d, J = 7.1 Hz, 1H); APESI - MS m/z 449 (M + 1)⁺。

【0262】

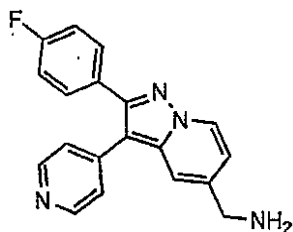
30

40

50

実施例 2 2 : [2 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (4 - ピリジニル) ピラゾロ [1 , 5 - a]
ピリジン - 5 - イル] メタンアミン

【化 7 3】



10

[2 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (4 - ピリジニル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル] メチル

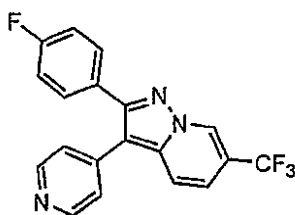
3 - (アミノスルホニル) - 4 - クロロベンゾエート (実施例 1 7 , 1 0 6 m g , 0 . 2 3 ミリモル) をエタノール (1 0 m L) に溶かし、ヒドラジン (6 4 m g , 2 ミリモル) を加える。この溶液を 6 時間還流させ、冷却する。フタルヒドラジドの沈殿を濾去し、母液を濃縮乾固する。この粗固体を希塩酸 (2 0 m L) にとり、酢酸エチル (1 5 m L) で 2 回洗浄した後、水酸化ナトリウム溶液で塩基性とする。この溶液ジクロロメタン (2 0 m L) で 5 回抽出し、乾燥 ($MgSO_4$)、濃縮すると固体が得られる (4 3 m g)。分取 T L C にて酢酸エチル + 2 % メタノールで溶出することで精製すると標題の化合物が得られる 2 3 m g。 1H N M R (d_6 - D M S O) : 3 . 7 5 (s , 2 H) , 6 . 9 7 (d , J = 7 . 3 H z , 1 H) , 7 . 2 2 (t , J = 8 . 9 H z , 2 H) , 7 . 2 8 (d , J = 5 . 9 H z , 2 H) , 7 . 5 0 (d d , J = 5 . 7 , 8 . 4 H z , 2 H) , 7 . 6 4 (s , 1 H) , 8 . 5 3 (d , J = 5 . 7 H z , 2 H) , 8 . 6 8 (d , J = 7 . 2 H z , 1 H) ; A P E S I - M S m / z 3 1 9 (M + 1) ⁺。

20

【 0 2 6 3】

実施例 2 3 : 2 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (4 - ピリジニル) - 6 - (トリフ
ルオロメチル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン

【化 7 4】



30

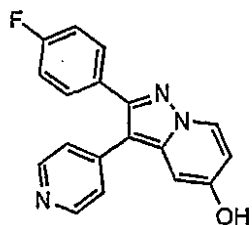
実施例 2 a、2 b、1 d、1 e および 1 f に記載の方法と同様にして、3 - トリフルオロメチルピリジンから標題の化合物を白色固体として得た。 1H N M R (d_6 - D M S O) 7 . 2 7 (t , 2 H , J = 8 . 8 H z) , 7 . 3 2 (d , 2 H , J = 6 . 0 H z) , 7 . 5 4 (m , 3 H) , 7 . 8 7 (d , 2 H , J = 9 . 6 H z) , 8 . 5 8 (d , 2 H , J = 5 . 6 H z) , 9 . 4 7 (s , 1 H)。M S (E S +) m / z 3 5 8 (M ⁺ + H)。

40

【 0 2 6 4】

実施例 2 4 : 2 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (4 - ピリジニル) ピラゾロ [1 ,
5 - a] ピリジン - 5 - オール

【化 7 5】



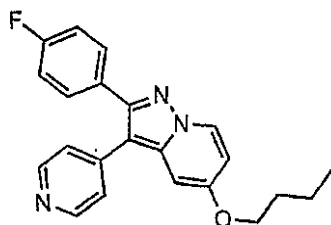
窒素下、乾燥 CH_2Cl_2 中の 2 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (4 - ピリジル) - 5 - メトキシピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン (実施例 5 , 0 . 0 5 g , 0 . 1 6 ミリモル) の溶液を - 7 8 に冷却した。トリ臭化ホウ素 (CH_2Cl_2 中 1 M 溶液 0 . 8 mL , 0 . 8 ミリモル) を滴下し、混合物を攪拌し、約 2 4 時間にわたって室温まで温めた。この反応混合物に氷を加え、得られたスラリーを約 1 5 分間攪拌した。 CH_2Cl_2 を真空蒸発させ、得られた水性スラリーを濃塩酸 (1 mL) で処理して攪拌した。この水溶液を飽和 NaHCO_3 溶液を加えて塩基性とし、生じた固体を濾過によって回収し、真空乾燥させて標題の化合物を得た。

10

【 0 2 6 5 】

実施例 2 5 : 5 - (n - ブトキシ) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (4 - ピリジニル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン

【 化 7 6 】



20

2 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (4 - ピリジニル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - オール (実施例 2 4 , 0 . 5 g , 1 . 6 3 ミリモル) をジメチルホルムアミド (1 0 mL) に溶かし、その攪拌溶液にカリウム tert - ブトキシド (THF 中 1 M 溶液 2 . 5 mL , 2 . 5 ミリモル) を滴下した。1 0 分後、ヨードブタン (2 リモル) を加えた後、反応物を室温で攪拌した。4 時間後に再度ヨードブタン (0 . 8 8 ミリモル) と 1 M カリウム tert - ブトキシド (2 . 5 mL , 1 ミリモル) を加え、TLC により反応の完了が確認されるまで反応物を攪拌した。水 (1 0 0 mL) を加え、得られた水溶液をジクロロメタン (4 x 1 0 0 mL) で抽出し、合した有機溶液を乾燥させ (MgSO_4)、濾過、濃縮すると粗生成物が得られた。これをシリカゲルクロマトグラフィにより精製して標題の化合物を得た (5 8 %)。 $^1\text{H NMR}$ (d_6 - DMSO) : 0 . 9 3 (t , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$, 3 H) , 1 . 4 3 (5 重項 , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$, 2 H) , 1 . 7 4 (5 重項 , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$, 2 H) , 4 . 1 3 (t , $J = 6 . 9 \text{ Hz}$, 2 H) , 6 . 8 4 (dd , $J = 2 . 4 , 7 . 5 \text{ Hz}$, 1 H) , 7 . 2 1 (d , $J = 2 . 4 \text{ Hz}$, 1 H) , 7 . 2 8 (t , $J = 8 . 8 \text{ Hz}$, 2 H) , 7 . 5 3 (dd , $J = 5 . 5 , 8 . 8 \text{ Hz}$, 2 H) , 7 . 7 3 (d , $J = 6 . 4 \text{ Hz}$, 2 H) , 8 . 6 5 (d , $J = 6 . 4 \text{ Hz}$, 2 H) , 8 . 7 4 (d , $J = 7 . 5 \text{ Hz}$, 1 H) ; APESI - MS m/z 3 6 2 ($M + 1$) $^+$ 。

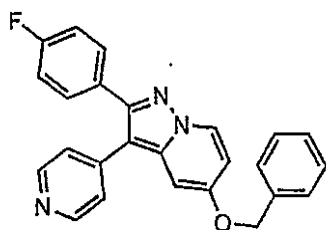
30

40

【 0 2 6 6 】

実施例 2 6 : 5 - (ベンジルオキシ) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (4 - ピリジニル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン

【 化 7 7 】



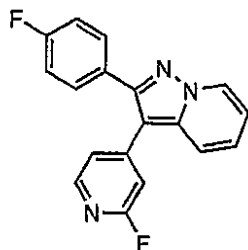
実施例 25 に記載の方法と同様にして、ヨードブタンの代わりに臭化ベンジルを用いて標
 題の化合物を得た (43%)。¹H NMR (d₆-DMSO) : 5.20 (s, 2H), 6.77 (dd, J = 2.5, 7.5 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.19 - 7.31 (m, 4H), 7.34 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.45 - 7.49 (m, 4H), 8.51 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 8.66 (d, J = 7.5 Hz, 1H); APESI-MS m/z 396 (M+)⁺

10

【0267】

実施例 27 : 2 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (2 - フルオロ - 4 - ピリジニル) ピラゾロ [1, 5 - a] - ピリジン

【化 78】



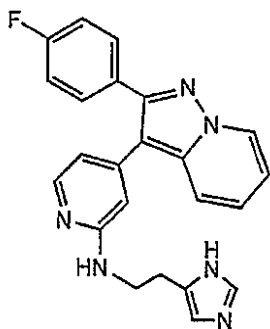
20

DMF (100 mL) 中、3 - ブロモ - 2 - (4 - フルオロフェニル) - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン (実施例 1 e, 1.30 g, 4.5 ミリモル)、2 - フルオロ - 4 - ピリジニルボロン酸 (実施例 46 a, 694 mg, 4.9 ミリモル) およびジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (316 mg, 0.45 ミリモル) の溶液を 110 に予熱した油浴に入れた。この反応物に 2 M 炭酸ナトリウム水溶液 (4.5 mL, 9.0 ミリモル) を滴下した。反応物を 2 時間攪拌した後、室温まで冷却し、セライトパッドで濾過した。このセライトパッドを酢酸エチルで洗浄し、濾液を真空下、50 で濃縮乾固した。残渣を酢酸エチルと水とで分液した。層を分離し、有機相を乾燥させた (MgSO₄)。乾燥剤を濾去し、濾液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して標題の化合物を得た (378 mg, 1.23 ミリモル, 27%)。¹H NMR (CDCl₃) : 8.57 (d, 1H, J = 6.9 Hz), 8.22 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 7.7 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.75 (m, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.14 (m, 3H), 6.95 (m, 2H)。MS (ES+ve) 308 (100, M⁺)。 40

【0268】

実施例 28 : 4 - [2 - (4 - フルオロフェニル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - イル] - N - [2 - (1H - イミダゾール - 5 - イル) エチル] - 2 - ピリジンアミン

【化 79】

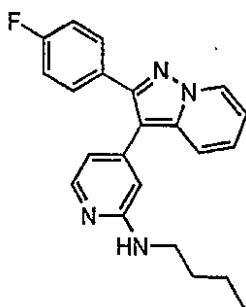


密閉試験管で2-(4-フルオロフェニル)-3-(2-フルオロ-4-ピリジニル)-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン(実施例27, 30mg, 0.10ミリモル)とヒスタミン(40mg, 0.36ミリモル)を合わせ、反応物を140℃に予熱した油浴に入れた。反応物を140℃で、TLC分析(ヘキサン中50%酢酸エチル)により出発物質がなくなったと判断されるまで攪拌した。この密閉試験管の内容物をフラスコに移し、強い真空下、50℃で濃縮乾固した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して標題の化合物を得た23mg(0.06ミリモル, 60%)。¹H NMR (d₆-DMSO): 11.8 (brs, 1H), 8.73 (d, 1H, J = 6.8 Hz), 7.94 (d, 1H, J = 5.3 Hz), 7.63 (d, 1H, J = 9.3 Hz), 7.57 (dd, 2H, J = 5.3, 8.6 Hz), 7.48 (s, 1H), 7.30 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.23 (t, 2H, J = 9.0 Hz), 6.97 (t, 1H, J = 6.8 Hz), 6.75 (brs, 1H), 6.57 (brt, 1H, J = 5.3 Hz), 6.44 (s, 1H), 6.33 (d, 1H, J = 5.3 Hz), 3.41 (q, 2H, J = 6.6 Hz), 2.7 (t, 2H, J = 6.6 Hz)。MS (ES+ve): 399.1 (50, M⁺), 305.3 (90), 169.4 (100)。

【0269】

実施例29: N-ブチル-4-[2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-2-ピリジンアミン

【化80】



実施例28に記載の方法と同様にして、ヒスタミンの代わりにブチルアミンを用いて標題の化合物を得た。¹H NMR (CD₂Cl₂): 8.49 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 8.01 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 7.62 (m, 3H), 7.21 (m, 1H), 7.07 (t, 2H, J = 8.8 Hz), 6.85 (m, 2H), 6.54 (dd, 1H, J = 4.8, 0.8 Hz), 6.32 (s, 1H), 3.16 (4重項, 2H, J = 6.4 Hz), 1.53 (5重項, 2H, J = 7.2 Hz), 1.37 (6重項, 2H, J = Hz), 0.92 (t, 3H, J = 7.2 Hz)。MS (ES+ve) 361 (100, M⁺)。

【0270】

実施例30: 3-(4-[2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-2-ピリジニルアミノ)-1-プロパノール

10

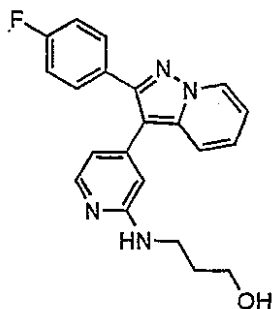
20

30

40

50

【化 8 1】



10

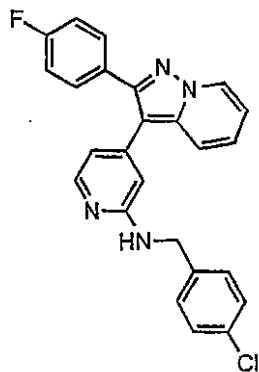
実施例 28 に記載の方法と同様にして、ヒスタミンの代わりに 3 - ヒドロキシプロピルアミンを用いて標題の化合物を得た。 $^1\text{H NMR}$ (CD_2Cl_2): 8.55 (d, 1H, $J = 6.9$ Hz), 8.04 (d, 1H, $J = 5.4$ Hz), 7.66 (m, 3H), 7.26 (m, 2H), 7.13 (t, 2H, $J = 8.7$ Hz), 6.90 (t, 1H, $J = 6.9$ Hz), 6.57 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz), 6.43 (s, 1H), 4.50 (t, 1H, $J = 5.7$ Hz), 3.66 (t, 2H, $J = 5.7$ Hz), 3.55 (4重項, 2H, $J = 6.0$ Hz), 1.76 (5重項, 2H, $J = 5.7$ Hz)。MS (ES+ve): 363 (100, M^+)。

【0271】

20

実施例 31: N - (4 - クロロベンジル) - 4 - [2 - (4 - フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5 - a]ピリジン - 3 - イル] - 2 - ピリジンアミン

【化 8 2】



30

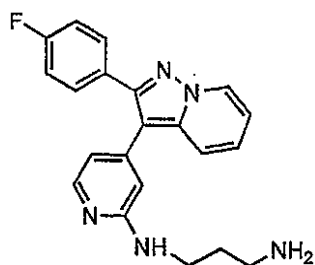
実施例 28 に記載の方法と同様にして、ヒスタミンの代わりに 4 - クロロベンジルアミンを用いて標題の化合物を得た。 $^1\text{H NMR}$ (CD_2Cl_2): 8.53 (d, 1H, $J = 6.9$ Hz), 8.04 (d, 1H, $J = 5.4$ Hz), 7.62 (dd, 2H, $J = 5.7, 8.7$ Hz), 7.35 (m, 3H), 7.23 (t, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.15 (t, 2H, $J = 8.7$ Hz), 6.91 (t, 2H, $J = 6.9$ Hz), 6.62 (d, 1H, $J = 5.7$ Hz), 6.41 (s, 1H), 4.51 (d, 2H, $J = 5.7$ Hz)。MS (ES+ve): 428 (40, M^+), 430 (30, $\text{M} + 3$), 125 (100)。

40

【0272】

実施例 32: N¹ - 4 - [2 - (4 - フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5 - a]ピリジン - 3 - イル] - 2 - ピリジニル - 1,3 - プロパンジアミン

【化 8 3】



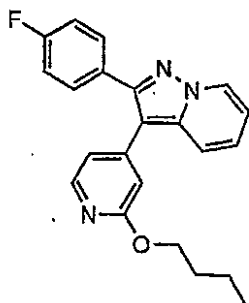
実施例 28 に記載の方法と同様にして、ヒスタミンの代わりに 1,3-ジアミノプロパンを用いて標題の化合物を得た。¹H NMR (CD₂Cl₂): 8.55 (d, 1 H, J = 5.4 Hz), 8.08 (d, 1 H, J = 3.9 Hz), 7.69 (m, 3 H), 7.25 (dd, 1 H, J = 5.7, 8.7), 7.12 (t, 2 H, J = 6.6 Hz), 6.9 (t, 1 H, J = 6.9 Hz), 6.59 (d, 1 H, J = 5.7 Hz), 6.4 (s, 1 H), 5.02 (m, 1 H), 3.33 (q, 2 H, J = 5.1 Hz), 2.82 (t, 2 H, J = 5.4 Hz), 1.72 (n, 2 H, J = 5.4 Hz)。MS (ES+ve): 362 (100, M⁺)。

【0273】

実施例 33: 3-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン

20

【化 84】



30

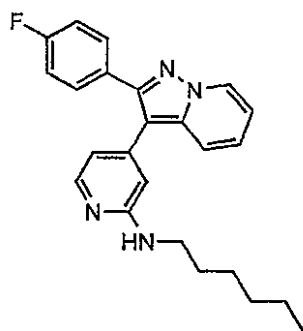
実施例 28 に記載の方法と同様にして、ヒスタミンの代わりに 1-ブタノールを用いて標題の化合物を得た。¹H NMR (アセトン-d₆): 8.70 (d, 1 H, J = 7.2 Hz), 8.16 (d, 1 H, J = 5.4 Hz), 7.76 (d, 1 H, J = 9.0 Hz), 7.68 (m, 2 H), 7.40 (dd, 1 H, J = 6.9, 8.7 Hz), 7.23 (m, 2 H), 7.06 (dt, 1 H, J = 6.9, 1.2 Hz), 6.80 (dd, 1 H, J = 5.4, 1.5 Hz), 6.77 (s, 1 H), 4.36 (t, 2 H, J = 6.6 Hz), 1.77 (5重項, 2 H, J = 3.9 Hz), 1.5 (6重項, 2 H, J = 7.5 Hz), 1.0 (t, 3 H, J = 7.5 Hz)。MS (ES+ve): 362 (40, M⁺), 306 (100)。

40

【0274】

実施例 34: 4-[2-(4-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン

【化 85】

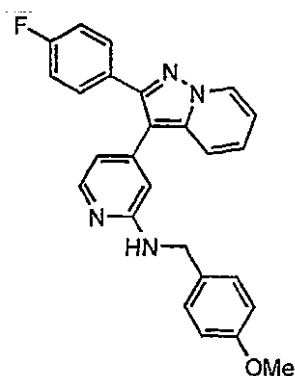


実施例 28 に記載の方法と同様にして、ヒスタミンの代わりにヘキシルアミンを用いて標
 題の化合物を得た。¹H NMR (アセトン-d₆) : 8.67 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 8.05 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 7.72 (m, 3H), 7.33 (dd, 1H, J = 7.2, 8.4 Hz), 7.21 (t, 2H, J = 9.0 Hz), 7.00 (td, 1H, J = 6.9, 0.9 Hz), 6.50 (s, 1H), 6.49 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 5.85 (t, 1H, J = 5.1 Hz), 3.34 (4重項, 2H, J = 6.0 Hz), 1.61 (5重項, 2H, J = 6.9 Hz), 1.36 (m, 6H), 0.92 (t, 3H, J = 2.4 Hz)。MS (ES+ve) : 389 (100, M⁺)。 10

【0275】 20

実施例 35 : 4 - [2 - (4 - フルオロフェニル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル] - N - (4 - メトキシベンジル) - 2 - ピリジンアミン

【化 86】



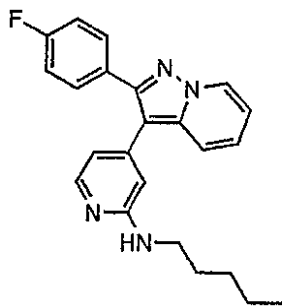
30

実施例 28 に記載の方法と同様にして、ヒスタミンの代わりに 4 - メトキシベンジルアミン
 を用いて標題の化合物を得た。¹H NMR (d₆ - DMSO) : 8.79 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 7.98 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 7.62 (dd, 2H, J = 5.4, 8.4 Hz), 7.53 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.29 (m, 5H), 7.04 (4重項, 2H, J = 5.7 Hz), 6.92 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 6.51 (s, 1H 40), 6.38 (d, 1H, J = 5.1 Hz)。

【0276】

実施例 36 : 4 - [2 - (4 - フルオロフェニル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル] - N - ペンチル - 2 - ピリジンアミン

【化 87】

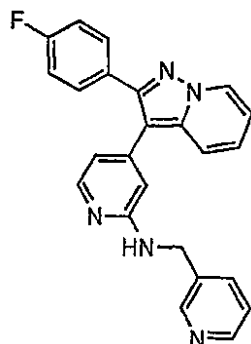


実施例 28 に記載の方法と同様にして、ヒスタミンの代わりにペンチルアミンを用いて標 10
 題の化合物を得た。¹H NMR (アセトン-d₆) : 8.66 (d, 1H, J = 6.9 Hz), 8.05 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 7.73 (m, 3H), 7.65 (t, 2H, J = 9.0 Hz), 7.22 (t, 2H, J = 2.1 Hz), 7.02 (td, 1H, J = 6.9, 1.2 Hz), 6.51 (s, 1H), 6.50 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 5.82 (m, 1H), 3.34 (4重項, 2H, J = 6.3 Hz), 1.63 (5重項, 2H, J = 6.9 Hz), 1.39 (m, 4H), 0.94 (t, 3H, J = 6.3 Hz)。

【0277】

実施例 37 : 4 - [2 - (4 - フルオロフェニル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル] - N - (3 - ピリジニルメチル) - 2 - ピリジンアミン 20

【化88】



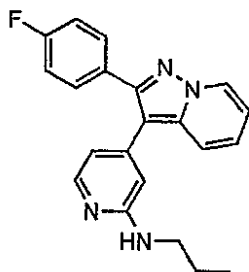
30

実施例 28 に記載の方法と同様にして、ヒスタミンの代わりに 3 - (アミノメチル) - ピ 40
 リジンを用いて標題の化合物を得た。¹H NMR (アセトン-d₆) : 8.50 (d, H, J = 6.8 Hz), 8.32 (d, H, J = 4.0 Hz), 7.90 (d, H, J = 5.2 Hz), 7.63 (d, H, J = 7.6 Hz), 7.52 (m, H), 7.46 (d, H, J = 9.2 Hz), 7.16 (m, H), 7.04 (t, H, J = 8.8 Hz), 6.85 (t, H, J = 6.4 Hz), 6.45 (s, H), 6.37 (d, H, J = 4.4 Hz)。 MS (ES+ve) : 396 (60, M⁺), 109 (100)。

【0278】

実施例 38 : 4 - [2 - (4 - フルオロフェニル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル] - N - プロピル - 2 - ピリジンアミン

【化89】

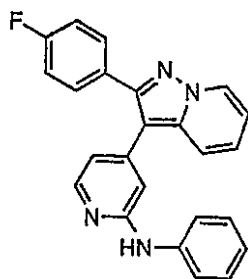


実施例 28 に記載の方法と同様にして、ヒスタミンの代わりにプロピルアミンを用いて標
題の化合物を得た。¹H NMR (アセトン-d₆) : 8.67 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 8.05 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 7.72 (m, 3H), 7.35 (dd, 1H, J = 6.9, 9.0 Hz), 7.22 (t, 2H, J = 9.0 Hz), 7.03 (t, 1H, J = 6.6 Hz), 6.51 (s, 1H), 6.50 (d, H, J = 7.2 Hz), 5.84 (m, 1H), 3.31 (4重項, 2H, J = 6.6 Hz), 1.63 (6重項, 2H, J = 7.2 Hz), 0.98 (t, 3H, J = Hz)。MS (ES+ve) : 347 (100, M⁺)。 10

【0279】

実施例 39 : 4 - [2 - (4 - フルオロフェニル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル] - N - フェニル - 2 - ピリジンアミン 20

【化90】



30

実施例 28 に記載の方法と同様にして、ヒスタミンの代わりにアニリンを用いて標題の化
合物を得た。¹H NMR (アセトン-d₆) : 8.70 (d, 1H, J = 6.9 Hz), 8.32 (s, 1H), 8.24 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 7.80 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.73 (m, 3H), 7.67 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.40 (dd, 1H, J = 6.9, 8.4 Hz), 7.26 (m, 4H), 7.06 (dt, 1H, J = 6.9, 1.2 Hz), 6.95 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 6.90 (s, 1H), 6.79 (dd, 1H, J = 5.4, 1.5 Hz)。MS (ES+ve) : 381 (100, M⁺)。 40

【0280】

実施例 40 : N¹ - 4 - [2 - (4 - フルオロフェニル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル] - 2 - ピリジニル - 1 , 4 - ブタンジアミン

【化91】



10

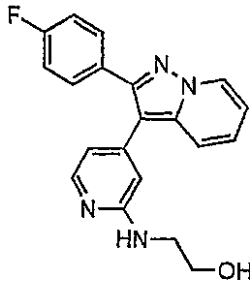
実施例 28 に記載の方法と同様にして、ヒスタミンの代わりに 1,4-ジアミノブタンを用いて標題の化合物を得た。¹H NMR (アセトン-d₆): 8.66 (d, 1H, J = 6.9 Hz), 8.04 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 7.72 (m, 3H), 7.34 (dd, 1H, J = 6.6, 9.0 Hz), 7.21 (t, 2H, J = 8.7 Hz), 7.01 (t, 1H, J = 6.9 Hz), 6.53 (s, 1H), 6.49 (d, 1H, J = 4.2 Hz), 6.01 (t, 1H, J = 5.1 Hz), 3.34 (m, 2H), 2.23 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.70 (m, 2H)。

【0281】

実施例 41: 2-(4-[2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-2-ピリジニルアミノ)-1-エタノール

20

【化92】



30

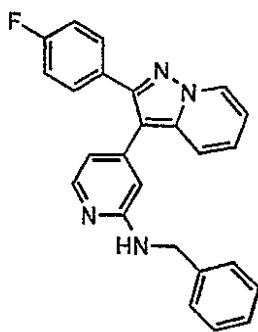
実施例 28 に記載の方法と同様にして、ヒスタミンの代わりに 2-ヒドロキシエチルアミンを用いて標題の化合物を得た。¹H NMR (d₆-DMSO): 8.79 (d, 1H, J = 6.9 Hz), 7.96 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 7.69 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.62 (m, 2H), 7.36 (dd, 1H, J = 8.7, 6.9 Hz), 7.29 (m, 2H), 7.03 (t, 1H, J = 6.6 Hz), 6.56 (m, 2H), 6.36 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 3.53 (t, 2H, J = 5.7 Hz), 3.34 (m, 2H)。 MS (ES+ve): 349 (100, M⁺)。 MS (ES+ve): 437 (100, M⁺)。

40

【0282】

実施例 42: N-ベンジル-4-[2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-2-ピリジンアミン

【化93】



10

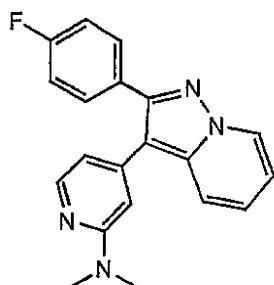
実施例 28 に記載の方法と同様にして、ヒスタミンの代わりにベンジルアミンを用いて標題の化合物を得た。¹H NMR (アセトン-d₆): 8.65 (d, 1H, J = 6.9 Hz), 8.06 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 7.70 (m, 2H), 7.54 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.31 (m, 7H), 7.01 (t, 1H, J = 6.9 Hz), 6.58 (s, 1H), 6.51 (dd, 1H, J = 1.5, 5.1 Hz), 6.38 (m, 1H), 4.62 (m, 2H)。MS (ES+ve): 395 (100, M⁺)。

【0283】

実施例 43: 4-[2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-N,N-ジメチル-2-ピリジンアミン

20

【化94】



30

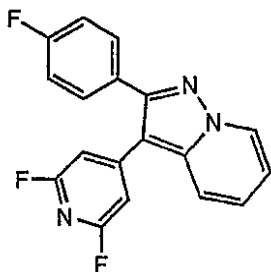
実施例 28 に記載の方法と同様にして、ヒスタミンの代わりに N,N-ジメチルアミンを用いて標題の化合物を得た。¹H NMR (CD₂Cl₂): 8.55 (d, 1H, J = 9.3 Hz), 8.17 (d, 1H, J = 6.5 Hz), 7.64 - 7.74 (m, 3H), 7.25 (dd, 1H, J = 8, 11.5 Hz), 7.12 (t, 2H, J = 11.5 Hz), 6.90 (t, 1H, J = 9.3 Hz), 6.57 (d, 1H, J = 6.5 Hz), 6.54 (s, 1H), 3.06 (s, 6H)。MS (ES+ve): 333.2 (100, M⁺)。

【0284】

実施例 44: 3-(2,6-ジフルオロ-4-ピリジニル)-2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン

40

【化95】



50

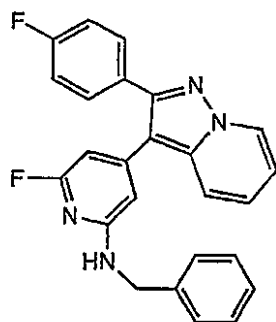
DMF (10.0 mL) 中、3-ブromo-2-(4-フルオロフェニル)-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン(実施例1e, 570 mg, 1.96ミリモル)、2,6-ジフルオロ-4-ピリジル-ボロン酸(340 mg, 2.15ミリモル)およびジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(137 mg, 0.196ミリモル)の溶液を110 に予熱した油浴に入れた。この反応物に2M炭酸ナトリウム溶液(2.00 mL, 4.00ミリモル)を滴下した。反応物を45分間攪拌した後、室温まで冷却し、セライト545パッドで濾過した。このセライトフィルターを酢酸エチルで洗浄し、濾液を真空下50 で濃縮乾固した。残渣を塩化メチレンに溶かし、乾燥させた(MgSO₄)。乾燥剤を濾去し、濾液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して標題の化合物を得た(160 mg, 0.492ミリモル, 25%)。¹H NMR (CDCl₃): 8.53 (d, 1H, J = 6.8 Hz), 7.67 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.53 (dd, 2H, J = 5.6, 8.0 Hz), 7.31 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.11 (t, 2H, J = 8.4 Hz), 6.93 (t, 1H, J = 6.8 Hz), 6.75 (s, 2H)。MS (ES+ve): 326 (90, M⁺)。

10

【0285】

実施例45: N-ベンジル-6-フルオロ-4-[2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-2-ピリジンアミン

【化96】



20

密閉試験管で3-(2,6-ジフルオロ-4-ピリジニル)-2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン(実施例44, 35 mg, 0.11ミリモル)とベンジルアミン(3.0 mL, 2.9 g, 27ミリモル)を合わせ、この反応物を130 に予熱した油浴に入れた。反応物を130 で、TLC分析(ヘキサン中50%酢酸エチル)により出発物質がなくなったと判断されるまで攪拌した。この密閉試験管の内容物をフラスコに移し、強い真空下、50 で濃縮乾固した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して標題の化合物を得た18 mg (0.04ミリモル, 36%)。¹H NMR (アセトン-d₆): 8.67 (d, 1H, J = 6.8 Hz), 7.71 (dd, 2H, J = 5.6, 8.8 Hz), 7.59 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.30-7.45 (m, 6H), 7.24 (t, 2H, J = 8.8 Hz), 7.05 (t, 1H, J = 6.8 Hz), 6.73 (br t, 1H, J = 6.0 Hz), 6.46 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.59 (d, 2H, J = 6.0 Hz)。MS (ES+ve): 413.1 (100, M⁺)。

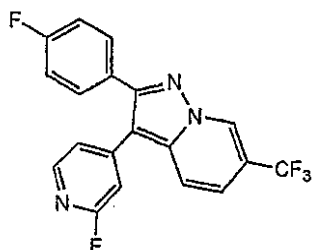
30

40

【0286】

実施例46: 2-(4-フルオロフェニル)-3-(2-フルオロ-4-ピリジニル)-6-トリフルオロメチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン

【化97】



a) 2-フルオロピリジン-4-イルボロン酸

- 78 にて、乾燥ジエチルエーテル (20 mL) 中、n-ブチルリチウム (3.2 mL, 2.5 M, 8.0 ミリモル) の攪拌溶液に、乾燥エーテル (10 mL) 中、2-フルオロ-4-ヨードピリジン (1.5 g, 6.7 ミリモル) の溶液を加え、この反応混合物を -78 で10分間攪拌した。ボロン酸トリブチル (2.4 mL, 2.01 g, 8.7 ミリモル) を加え、反応混合物を2時間にわたって攪拌して室温とした。水 (5 mL)、次いで2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (10 mL) を加えて固体を溶解した。有機相を分離した。水相を6 N HCl でpH 3まで酸性化し、生じた白色固体を濾過によって回収し、真空乾燥させて標題の化合物を得た0.74 g (78%)。¹H NMR (d₆-DMSO) 8.65 (br s, 2H), 8.21 (d, 1H, J = 4.8 Hz), 7.59 (t, 1H, J = 4.8 Hz), 7.37 (d, 1H, J = 1.8 Hz)。

【0287】

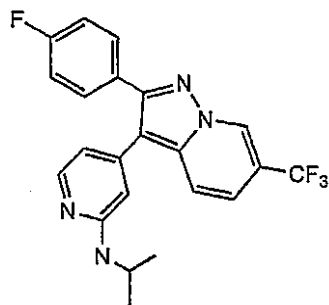
b) 2-(4-フルオロフェニル)-3-(2-フルオロ-4-ピリジニル)-6-トリフルオロメチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン

実施例27に記載の方法と同様にして、2-フルオロ-4-ピリジルボロン酸と3-ブromo-2-(4-フルオロフェニル)-6-トリフルオロメチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン (実施例23の中間体) から標題の化合物を得た。¹H NMR (CDCl₃): 8.85 (s, 1H), 8.22 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 7.70 (d, 1H, J = 9.6 Hz), 7.52 (dd, 2H, J = 5.2, 8.4 Hz), 7.38 (d, 1H, 9.6 Hz), 7.09 (t, 2H, J = 8.4 Hz), 6.90 (s, 1H)。MS (ES+ve): 376 (100, M⁺)。

【0288】

実施例47: 4-[2-(4-フルオロフェニル)-6-トリフルオロメチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-N-イソプロピル-2-ピリジンアミン

【化98】



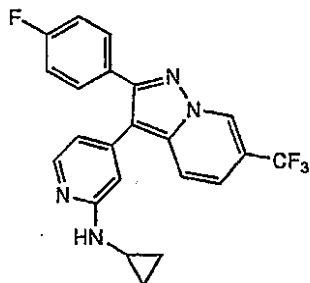
実施例28に記載の方法と同様にして、2-(4-フルオロフェニル)-3-(2-フルオロ-4-ピリジニル)-6-トリフルオロメチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン (実施例46) とジイソプロピルアミンを用いて標題の化合物を得た。¹H NMR (アセトン-d₆): 9.12 (s, 1H), 8.04 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 7.85 (d, 1H, J = 9.3 Hz), 7.70 (dd, 2H, J = 5.4, 8.7 Hz), 7.50 (d, 1H, J = 9.3 Hz), 7.21 (t, 2H

, $J = 8.7 \text{ Hz}$), $6.49 (s, 1H)$, $6.45 (d, 1H, J = 5.1 \text{ Hz})$, $5.63 (br d, 1H)$, $4.04 (m, 1H)$, $1.20 (d, 6H, J = 4.8 \text{ Hz})$. MS (ES+ve): $415 (100, M^+)$.

【0289】

実施例 48: N-シクロプロピル-4-[2-(4-フルオロフェニル)-6-トリフルオロメチル-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-2-ピリジンアミン

【化99】



10

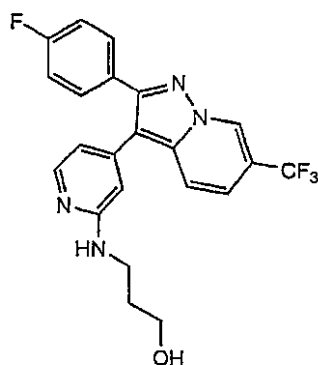
実施例 28 に記載の方法と同様にして、2-(4-フルオロフェニル)-3-(2-フルオロ-4-ピリジニル)-6-トリフルオロメチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン (実施例 46) とシクロプロピルアミンを用いて標題の化合物を得た。 $^1H \text{ NMR}$ (d_6 -DMSO): $9.13 (s, 1H)$, $7.72 (d, 1H, J = 5.1 \text{ Hz})$, $7.55 (d, 1H, J = 9.3 \text{ Hz})$, $7.27 (m, 3H)$, $6.99 (t, 2H, J = 9 \text{ Hz})$, $6.54 (s, 1H)$, $6.21 (d, 1H, J = 5.1 \text{ Hz})$, $6.21 (s, 1H)$, $2.05 (m, 1H)$, $0.23 (m, 2H)$, $0.02 (m, 2H)$. MS (ES+ve): $413 (75\%, M^+)$.

20

【0290】

実施例 49: 3-(4-[2-(4-フルオロフェニル)-6-トリフルオロメチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-2-ピリジニルアミノ)-1-プロパノール

【化100】



30

実施例 28 に記載の方法と同様にして、2-(4-フルオロフェニル)-3-(2-フルオロ-4-ピリジニル)-6-トリフルオロメチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン (実施例 46) と 3-ヒドロキシプロピルアミンを用いて標題の化合物を得た。 $^1H \text{ NMR}$ (d_6 -DMSO): $9.41 (s, 1H)$, $7.95 (d, 1H, J = 5.2 \text{ Hz})$, $7.78 (d, 1H, J = 9.2 \text{ Hz})$, $7.58 (dd, 2H, J = 5.6, 8.8 \text{ Hz})$, $7.50 (d, 1H, J = 9.6 \text{ Hz})$, $7.26 (t, 2H, J = 8.8 \text{ Hz})$, $6.544 (br t, 1H, J = 5.6 \text{ Hz})$, $6.42 (s, 1H)$, $6.33 (d, 1H, J = 5.6 \text{ Hz})$, $6.46 (m, 1H)$, $3.43 (m, 2H)$, $3.22 (br q, 2H, J = 6.8 \text{ Hz})$, $1.62 (5 \text{ 重項}, 2H, J = 6.4 \text{ Hz})$. MS (ES+ve): $431 (100$

40

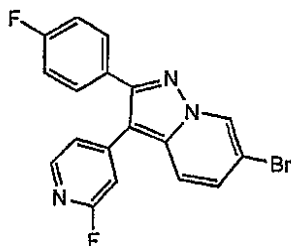
50

, M^+)。

【0291】

実施例50：6-ブロモ-2-(4-フルオロフェニル)-3-(2-フルオロ-4-ピリジニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン

【化101】



10

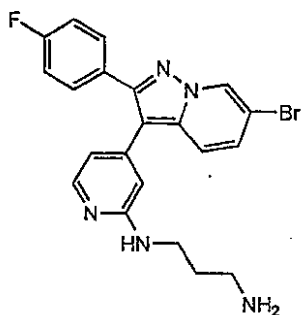
DMF (20 mL) 中、2-(4-フルオロフェニル)-3-(2-フルオロ-4-ピリジニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン(実施例27, 937 mg, 3.05ミリモル)の溶液にN-ブロモスクシンイミド(651 mg, 3.66ミリモル)を加えた。この反応混合物を60 で約5時間加熱した後、室温まで冷却した。飽和重炭酸ナトリウムを加え、混合物をジクロロメタンで抽出した。有機抽出物を乾燥させ(MgSO₄)、真空下で溶媒を除去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して標題の化合物を得た0.604 g (50%)。¹H NMR (CDCl₃): 8.68 (s, 1H), 8.20 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 7.53 (m, 3H), 7.35 (dd, 1H, J = 9.3, 1.2 Hz), 7.10 (m, 3H), 7.00 (s, 1H)。MS (ES+ve) 387 (50, M⁺, M+3)。

20

【0292】

実施例51：N-(3-アミノプロピル)-4-[6-ブロモ-2-(4-フルオロフェニル)-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-2-ピリジンアミン

【化102】



30

実施例28に記載の方法と同様にして、6-ブロモ-2-(4-フルオロフェニル)-3-(2-フルオロ-4-ピリジニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン(実施例50)と1,3-ジアミノプロパンを用いて標題の化合物を得た。¹H NMR (アセトン-d₆): 8.94 (s, 1H), 8.06 (d, 1H, J = 4.8 Hz), 7.72 (m, 3H), 7.44 (dd, 1H, J = 1.5, 9.6 Hz), 7.23 (m, 3H), 6.51 (s, 1H), 6.48 (dd, 1H, J = 1.2, 6.3 Hz), 6.08 (m, 1H), 3.44 (q, 2H, J = 5.7 Hz), 3.31 (t, 2H, J = 6.3 Hz), 1.90 (5重項, 2H, J = 6.8 Hz)。MS (ES+ve) 440 (100, M⁺, M+3)。

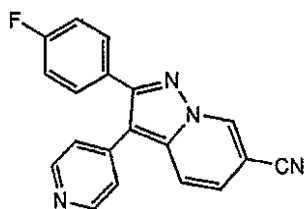
40

【0293】

実施例52：6-シアノ-2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-ピリジニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン

【化103】

50



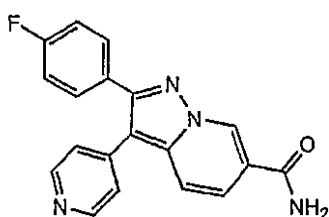
実施例 2 a、2 b、1 d、1 e および 1 f に記載の方法と同様にして、3 - シアノピリジンから標題の化合物を得た。¹H NMR (CDCl₃): 8.90 (s, 1H), 8.66 (d, 2H, J = 5.9 Hz), 7.66 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 7.55 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.09 (t, 2H, J = 8.6 Hz)。MS (ES + ve): 315 (5, M+2), 315 (100, M+1)。

10

【0294】

実施例 53: 2 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (4 - ピリジニル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 6 - カルボキシアミド

【化104】



20

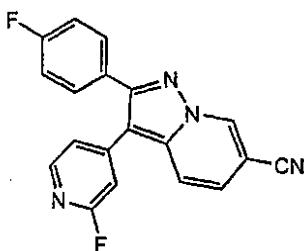
6 - シアノ - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (4 - ピリジニル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン (実施例 52, 100 mg, 0.318 ミリモル) と濃塩酸 (2 mL) の混合物を室温で一晩攪拌した。この混合物をエーテルで希釈し、5 N 水酸化ナトリウム溶液で塩基性とし、酢酸エチルで数回十分に抽出した。合した有機相を乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、蒸発乾固した。標題の化合物は 85% の収率で単離された (90 mg)。¹H NMR (d₆-DMSO): 9.36 (s, 1H), 8.60 (d, 2H, J = 5.2 Hz), 8.22 (bs, 1H), 7.81 (bs, 2H), 7.67 (bs, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.28 - 7.37 (m, 4H)。MS (ES + ve): 334 (25, M+2), 333 (100, M+1)。

30

【0295】

実施例 54: 6 - シアノ - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (2 - フルオロ - 4 - ピリジニル) - ピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン

【化105】



40

実施例 27 に記載の方法と同様にして、2 - フルオロ - 4 - ピリジルボロン酸と 3 - ブロモ - 6 - シアノ - 2 - (4 - フルオロフェニル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン (実施例 52 の中間体) から標題の化合物を得た。¹H NMR (CDCl₃): 8.89 (s, 1H), 8.24 (d, 1H, J = 5.3 Hz), 7.66 (d, 1H, J = 9.3 Hz), 7.52 (m, 2H), 7.33 (d, 1H, J =

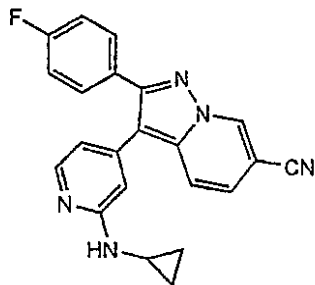
50

9.3 Hz), 7.10 (m, 3H), 6.89 (s, 1H)。MS (ES +ve): 334 (10, M+2), 333 (100, M+1)。

【0296】

実施例 55: 6-シアノ-4-[2-(4-フルオロフェニル)-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-N-シクロプロピル-2-ピリジンアミン

【化106】



10

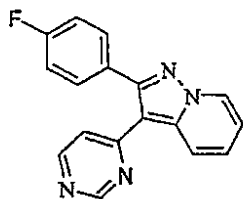
実施例 28 に記載の方法と同様にして、6-シアノ-2-(4-フルオロフェニル)-3-(2-フルオロ-4-ピリジニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン(実施例 54)とシクロプロピルアミンから標題の化合物を得た。¹H NMR (CDCl₃): 8.88 (s, 1H), 8.11 (m, 1H), 7.55-7.70 (m, 4H), 7.10 (m, 2H), 7.64 (m, 2H), 5.09 (s, 1H), 2.36 (m, 1H), 0.63 (m, 2H), 0.46 (m, 2H)。MS (ES -ve): 369 (15, M⁺), 368 (70, M-1), 228 (100)。

20

【0297】

実施例 56: 2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-ピリミジニル)-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン

【化107】



30

a) 1-(4-フルオロフェニル)-2-(4-ピリミジニル)-エタノン

窒素下 0 にて、乾燥 THF (100 mL) 中、4-メチルピリミジン (20.64 g, 0.22 モル) よび 4-フルオロ安息香酸エチル (36.9 g, 0.22 モル) の攪拌溶液にリチウムビス(トリメチルシリル)アミド (THF 中 1 M, 440 mL, 0.44 モル) を 2 時間にわたって加えた。添加中に白色沈殿が生じ、この懸濁液を室温で一晩攪拌した。この反応物を水 100 mL で希釈して濾過した。濾液を水で洗浄し (3 回)、乾燥させた。この溶液を酢酸エチル (100 mL) で希釈し、有機相を分離した。さらに水相を酢酸エチル (100 mL) で抽出した。有機相を乾燥させ (MgSO₄)、濃縮し、濾液と合わせたところ、合計収量 47 g (98%) の生成物が得られた。¹H NMR (CDCl₃) はエノールとケト互変異性体の 2:1 の混合物として存在する: エノール体: 5.95 (s, 1H), 6.92 (dd, J = 1.2, 5.7 Hz, 1H), 7.06-7.14 (m, 2H), 7.83 (dd, J = 5.4, 8.7 Hz, 2H), 8.40 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.8 (s, 1H); keto form: 4.42 (s, 2H), 7.12-7.18 (m, 2H), 7.34 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 5.3, 8.8 Hz, 2H), 8.67 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 9.1

40

50

6 (s, 1H); APESI-MS m/z 215 (M-1)⁻。

【0298】

b) 2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-ピリミジニル)-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン

水(300 mL)およびイソプロパノール(300 mL)の混合物中、1-(4-フルオロフェニル)-2-(4-ピリミジニル)-エタノン(21.6 g, 0.1モル)、ヨウ化1-アミノピリジニウム(22.2 g, 0.1モル)および炭酸カリウム(41.4 g, 0.3モル)の溶液を加熱し、100 で16時間攪拌した。真空下でイソプロパノールを除去し、得られた水相をジクロロメタンで抽出した(5 x 200 mL)。このジクロロメタン抽出液を合し、減圧下で溶媒を蒸発させると赤色固体が得られ、これをシリカゲルクロマトグラフィーにてヘキサン/EtOAcで溶出させて精製し、標題の化合物を黄色固体として得た9.16 g (32%)。¹H NMR (d₆-DMSO) : 7.07 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 7.53 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 5.7, 8.7 Hz, 2H), 8.40 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 9.16 (s, 1H), APESI+MS m/z 291 (M+1)。

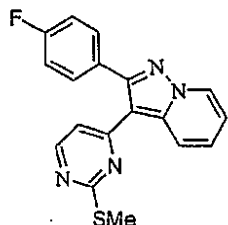
10

【0299】

実施例57: 2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(2-メチルチオ)ピリミジニル)-ピラゾロ[1,5-a]-ピリジン

20

【化108】



30

a) 1-(4-フルオロフェニル)-2-(4-(2-メチルチオ)ピリミジニル)エタノン

窒素下0 にて、乾燥THF(400 mL)中、2-メチルチオ-4-メチルピリミジン(66 g, 0.47モル)および4-フルオロ安息香酸エチル(79 g, 0.47モル)の攪拌溶液にリチウムビス(トリメチルシリル)アミド(THF中1N, 940 mL, 0.94モル)を時間にわたって加えた。この溶液を氷浴温度で18時間攪拌した。この溶液を氷冷した0.5N HCl 2Lに注いだ。沈殿が生じ、濾別して風乾した。第2、第3の固体生成物を沈殿として得、水で洗浄した。合した沈殿をアセトンおよび水で再結晶させ、生成物を黄色固体として得た: 117 g (95%)。¹H NMR (CDCl₃): (全てエノール体): 3.0 (s, 3H), 6.29 (s, 1H), 7.01 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 8.20 (dd, J = 5.4, 8.8 Hz, 2H), 8.68 (d, J = 5.7 Hz, 1H); APESI-MS m/z 261 (M-1)⁻。

40

【0300】

b) 2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(2-メチルチオ)ピリミジニル)-ピラゾロ[1,5-a]-ピリジン

イソプロパノール(300 mL)中、1-(4-フルオロフェニル)-2-(4-(2-メチルチオ)ピリミジニル)エタノン(13.0 g, 50ミリモル)の溶液を加熱還流した。水(300 mL)中のヨウ化1-アミノピリジニウム(14 g, 63ミリモル)

50

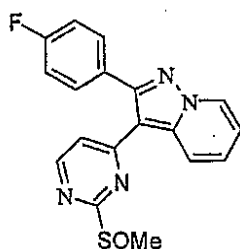
溶液を2 N NaOH (31.5 mL) で処理した。この溶液を、混合物を加熱還流しながら、2 時間にわたってケトンに加えた。添加から7 時間後、減圧下でイソプロパノールをある程度蒸発させ、得られた溶液をジクロロメタンで抽出した(2 x 300 mL)。このジクロロメタン抽出液を合して乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、減圧下で溶媒を蒸発させると赤色固体が得られ、これをシリカゲルクロマトグラフィーによりジクロロメタンを用いて精製し、標題の化合物を黄色固体として得た4.5 g (26%)。¹H NMR (d₆-DMSO): 2.5 (s, 3H), 6.80 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.59 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 5.7, 8.7 Hz, 2H), 8.38 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.88 (d, J = 7.0 Hz, 1H), APESI+MS m/z 337 (M+1)。

10

【0301】

実施例58: 2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(2-メチルスルフィニル)ピリミジニル)-ピラゾロ[1,5-a]-ピリジン

【化109】



20

ジクロロメタン(10 mL)中、2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(2-メチルチオ)ピリミジニル)-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン(実施例57, 0.285 g, 0.85ミリモル)の攪拌溶液にジクロロメタン(5 mL)中、57~86% m-クロロペルオキシ安息香酸(0.257 g, 0.85~1.23ミリモル)の溶液を滴下した。10分後、この溶液に炭酸カリウム水溶液(20 mL)を加えることでクエンチし、有機相を分離した。さらに水相をジクロロメタンで抽出し(2 x 20 mL)、このジクロロメタン相を乾燥させ(MgSO₄)、濃縮して粗白色固体を得た。シリカゲルクロマトグラフィーにてヘキサン/EtOAcグラジエント(0~100% EtOAc)で溶出し、標題の化合物を白色固体として得た0.213 g (60%): ¹H NMR (CDCl₃): 3.05 (s, 3H), 7.07-7.11 (m, 2H), 7.25 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.55 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 5.5, 6.9 Hz, 2H), 8.52 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.84 (d, J = 9.0 Hz, 1H); APESI+MS m/z 353 (M+1)。

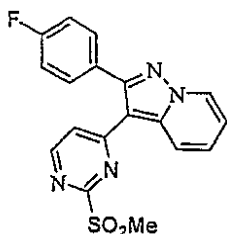
30

【0302】

実施例59: 2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(2-メチルスルホニル)ピリミジニル)-ピラゾロ[1,5-a]-ピリジン

【化110】

40



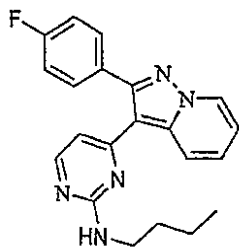
実施例 58 で副生成物として得られた。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 3.42 (s, 3H), 7.11 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 1H), 7.18 (d, $J = 5.5\text{ Hz}$, 1H), 7.26 (t, $J = 8.6\text{ Hz}$, 2H) CHCl_3 と重複, 7.58 (t, $J = 8.0\text{ Hz}$, 1H), 7.64 (dd, $J = 5.5, 8.5\text{ Hz}$, 2H), 8.53 (d, $J = 5.5\text{ Hz}$, 1H), 8.60 (d, $J = 6.8\text{ Hz}$, 1H), 8.78 (d, $J = 8.8\text{ Hz}$, 1H); APESI + MS m/z 369 ($M+1$)⁻。

10

【0303】

実施例 60: N-ブチル-4-[2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-2-ピリミジン-アミン

【化111】



20

n-ブチルアミン (0.5 mL) 中、2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(2-メチルスルフィニル)ピリミジニル)-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン (実施例 58, 0.03 g, 0.085 ミリモル) の溶液を 0.25 時間加熱還流した。冷却すると白色固体が生じ、これを濾過によって回収し、ヘキサンで洗浄し、真空乾燥させ、標題の化合物を白色固体として得た 0.029 g (94%)。 $^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO): 0.87 (t, $J = 7.4\text{ Hz}$, 3H), 1.31 (6重項, $J = 7.4\text{ Hz}$, 2H), 1.49 (5重項, $J = 7.2\text{ Hz}$, 2H), 3.25 (q, $J = 6.6\text{ Hz}$, 2H), 6.4 (bs, 1H), 7.06 (t, $J = 6.8\text{ Hz}$, 1H), 7.13 (bs, 1H), 7.29 (t, $J = 8.8\text{ Hz}$, 2H), 7.43 (t, $J = 7.8\text{ Hz}$, 1H), 7.59 (dd, $J = 5.7, 8.5\text{ Hz}$, 2H), 8.01 (d, $J = 5.3\text{ Hz}$, 1H), 8.40 (bs, 1H), 8.76 (d, $J = 6.9\text{ Hz}$, 1H); APESI + MS m/z 362 ($M+1$)⁻。

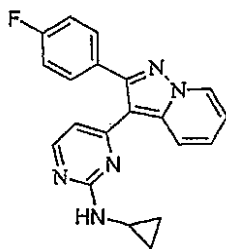
30

40

【0304】

実施例 61: N-シクロプロピル-4-[2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-2-ピリミジンアミン

【化112】



実施例 60 に記載の方法と同様にして、2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(2-メチルスルフィニル)ピリミジニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン (実施例 58, 0.05 g, 0.14 ミリモル) とシクロプロピルアミンから標題の化合物を白色固体として得た 0.018 g (60%)。¹H NMR (CDCl₃): 0.65 - 0.70 (m, 2H), 0.89 - 0.95 (m, 2H), 2.85 - 2.92 (m, 1H), 5.47 (bs, 1H), 6.42 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.96 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 7.36 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 5.4, 8.7 Hz, 2H), 8.12 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 9.0 Hz, 1H); APESI+MS m/z 346 (M+1)⁺。

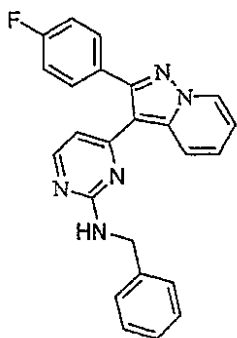
10

【0305】

20

実施例 62: N-ベンジル-4-[2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-2-ピリミジンアミン

【化113】



30

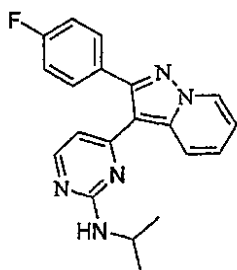
実施例 60 に記載の方法と同様にして、2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(2-メチルスルフィニル)ピリミジニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン (実施例 58, 0.03 g, 0.085 ミリモル) とベンジルアミンから標題の化合物を白色固体として得た 0.027 g (60%)。¹H NMR (d₆-DMSO): 4.52 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 6.17 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.00 (bs, 1H), 7.18 - 7.34 (m, 9H), 7.54 - 7.62 (m, 2H), 7.74 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 5.8 Hz, 1H); APESI+MS m/z 396 (M+1)⁺。

40

【0306】

実施例 63: 4-[2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-N-(2-プロピル)-2-ピリミジンアミン

【化114】



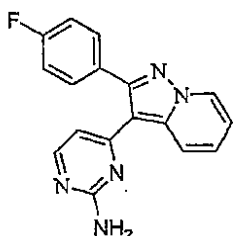
実施例 60 に記載の方法と同様にして、2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(2-
 -メチルスルフィニル)ピリミジニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン(実施例 58, 10
 0.063 g, 0.18 ミリモル)とイソプロピルアミンから標題の化合物を白色固体
 として得た 0.022 g (66%)。¹H NMR (CDCl₃): 1.28 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 4.21 (septet, J = 6.6 Hz, 1H), 5.02 (bs, 1H), 6.29 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.89 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 7.31 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 5.5, 8.6 Hz, 2H), 8.03 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 7.0 Hz, 1H); APESI+MS m/z 348 (M+1)⁺。

【0307】

20

実施例 64: 4-[2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-
 3-イル]-2-ピリミジンアミン

【化 115】



30

a) 2-(4-フルオロフェニル)-3-アセチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン
 無水酢酸(20 mL)および濃 H₂SO₄(2 滴)中の 2-(4-フルオロフェニル)ピ
 ラゾロ[1,5-a]ピリジン(2.00 g, 9.42 ミリモル)の混合物を攪拌し、
 還流下で 30 分間加熱した。この混合物を室温まで冷却し、氷水(300 mL)に注ぎ、
 1 N NaOH 水溶液で塩基性とした(pH = 10)。生じた橙色の沈殿を濾過によって
 回収し、水で洗浄し、風乾した後、強い真空下で乾燥させ、標題の化合物を橙色の固体と
 して得た 2.60 g (定量的収率)。¹H NMR (CDCl₃) 8.56 (d, 1H, J = 6.9 Hz), 8.45 (d, 1H, J = 9.3 Hz), 7.62 (m, 2H), 7.54 (m, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.08 (m, 1H), 2.20 (s, 3H)。MS (+ve イオンエレクトロスプレー) 25 40
 5 (100), (MH⁺)。

【0308】

b) 2-(4-フルオロフェニル)-3-(3-(ジメチルアミノ)-2-プロペノイル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン
 N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(10 mL)中、2-(4-フルオロ
 フェニル)-3-アセチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン(1.0 g, 3.93 ミリ
 モル)の混合物を還流下で 17 時間、攪拌加熱した。この混合物を室温まで冷却し、減圧
 下で揮発成分を蒸発させた。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(1% MeOH / C
 H₂Cl₂で溶出)により精製し、標題の化合物を橙色の固体として得た 0.830 g
 (68%)。¹H NMR (CDCl₃) 8.50 (d, 1H, J = 6.9 Hz 50

), 8.39 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.83 (d, 2H, J = 12.6 Hz), 7.73 (m, 2H), 7.39 (m, 1H), 7.20 (m, 2H), 6.93 (m, 1H), 5.13 (d, 1H, J = 12.5 Hz), 3.10 (s, 3H), 2.56 (s, 3H)。MS (+ve イオンエレクトロスプレー) 310 (90), (MH+)

【0309】

c) 4-[2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-2-ピリミジンアミン

N,N-ジメチルホルムアミド(3 mL)中、2-(4-フルオロフェニル)-3-(3-(ジメチルアミノ)-2-プロペノイル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン(60 mg, 0.19ミリモル)、塩酸グアニジニウム(36 mg, 0.38ミリモル)、および K₂CO₃(105 mg, 0.76ミリモル)の混合物を110 の油浴中で8時間攪拌した。さらなる塩酸グアニジニウム(36 mg, 0.38ミリモル)を加え、この混合物を110 の油浴中で16時間攪拌した。この混合物を室温まで冷却し、水(20 mL)を加えた。生じた黄褐色の沈殿を濾過によって回収し、水で洗浄し、風乾した後、強い真空下で乾燥させて標題の化合物を得た0.033 g (57%)。¹H NMR (CDCl₃) 8.57 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 8.51 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 7.98 (d, 2H, J = 5.7 Hz), 7.64 (m, 2H), 7.46 (m, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.04 (m, 1H), 6.47 (d, 1H, J = 5.8 Hz), 5.76 (s, 2H)。MS (+ve イオンエレクトロスプレー) 306 (100), (MH+)

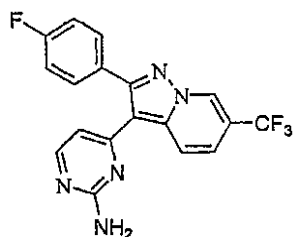
10

20

【0310】

実施例 65: 4-[2-(4-フルオロフェニル)-6-トリフルオロメチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-2-ピリミジンアミン

【化116】



30

a) 1-(4-フルオロフェニル)-2-(2-(5-トリフルオロメチル)ピリジル)エタノン テトラヒドロフラン(400 mL)中、4-フルオロアセトフェノン(13.8 g, 0.100モル)および2-クロロ-5-トリフルオロメチルピリジン(20.0 g, 0.110モル)の溶液に水素化ナトリウム(95%, 5.56 g, 0.220モル)を数回に分けて加えた。この反応物を室温で72時間攪拌した後、水(300 mL)およびジエチルエーテル(200 mL)を加えて注意深くクエンチした。有機層を分離し、6N HClで抽出した(2 x 300 mL)。水性抽出液を0 に冷却し、6N NaOHを用いて溶液をpH 12に調整した。次にこの混合物をジエチルエーテルで抽出し、合した有機抽出液を乾燥させた(MgSO₄)。乾燥剤を濾去し、濾液を蒸発乾固させ、標題の化合物を互変体混合物として得た20.9 g (73%)。¹H NMR (CDCl₃): 8.87 (s), 8.63 (s), 8.14 (dd, J = 5.1, 8.4 Hz), 8.00 - 7.83 (m), 7.51 (d, J = 8.4 Hz), 7.22 - 7.12 (m), 6.13 (s), 4.60 (s)。MS (ES+ve): 284 (100, M⁺ + 1)。

40

【0311】

b) 1-(4-フルオロフェニル)-2-(2-(5-トリフルオロメチル)ピリジル)エタノンオキシム

室温にて、メタノール(1 L)中の1-(4-フルオロフェニル)-2-(2-(5-ト

50

リフルオロメチル)ピリジル)エタノン(80.0g, 0.282モル)溶液に10%水酸化ナトリウム水溶液(436mL, 1.09モル)を加えた。得られた溶液を激しく攪拌し、固体の塩酸ヒドロキシルアミン(98.0g, 1.40モル)を加えた。この混合物を2時間加熱還流し、保温しながら脱色活性炭で処理した後、保温しながらセライトで濾過した。濾液をもとの量の半分まで濃縮した後、1時間攪拌しながら0℃に冷却した。生じた固体を濾過によって回収し、水で洗浄し、50℃にて一晩真空乾燥させ、標題の化合物を淡黄色粉末として得た73.9g(88%)。¹H NMR (d₆-DMSO): 11.60(s, 1H), 8.86(s, 1H), 8.14(dd, 1H, J = 2.1, 8.1 Hz), 7.78(dd, 2H, J = 5.7, 9.0 Hz), 7.53(d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.23(t, 2H, J = 9.0 Hz), 4.40(s, 2H)。MS (ES+ve): 299 (70, M⁺ + 1)。

【0312】

c) 3-(4-フルオロフェニル)-2-(2-(5-トリフルオロメチル)ピリジル)-2H-アジリン

塩化メチレン(400mL)中、1-(4-フルオロフェニル)-2-(2-(5-トリフルオロメチル)ピリジル)エタノンオキシム(25.0g, 0.084モル)の溶液にトリエチルアミン(46.7mL, 0.335モル)を加えた。この溶液を窒素雰囲気下0℃に冷却し、無水トリフルオロ酢酸(14.1mL, 0.100モル)を加えた。この反応物を0.5時間攪拌した後、水でクエンチした。有機層を分離し、乾燥させた(MgSO₄)。乾燥剤を濾去し、濾液をから溶媒を蒸発させるとオイルが得られた。この残渣をシリカゲルカラムに適用し、ヘキサン中15%の酢酸エチルで溶出すると標題の化合物が得られ、これは静置すると固化した19.4g(82%)。¹H NMR (CDCl₃): 8.76(s, 1H), 7.93(dd, 2H, J = 5.4, 8.7 Hz), 7.83(dd, 1H, J = 2.1, 8.4 Hz), 7.27(t, 2H, J = 8.7 Hz), 7.21(d, 1H, J = 8.1 Hz), 3.54(s, 1H)。MS (ES+ve): 281 (100, M⁺ + 1)。

【0313】

d) 2-(4-フルオロフェニル)-6-トリフルオロメチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン

3-(4-フルオロフェニル)-2-(2-(5-トリフルオロメチル)ピリジル)-2H-アジリン(40.0g, 0.143モル)を1,2,4-トリクロロベンゼン(400mL)に溶かし、混合物を200℃まで10時間加熱した。次にこの反応混合物を室温まで冷却し、シリカゲルカラム上に注いだ。カラムをヘキサンで溶出して1,2,4-トリクロロベンゼンを除き、次にヘキサン中20%のジエチルエーテルで生成物を溶出した。所望の画分を合し、減圧下で溶媒を蒸発させ標題の化合物を得た28.7g(71%)。¹H NMR (CDCl₃): 8.84(s, 1H), 7.98(dd, 2H, J = 5.4, 8.7 Hz), 7.65(d, 1H, J = 9.3 Hz), 7.28(d, 1H, J = 9.3 Hz), 7.20(t, 2H, J = 8.7 Hz), 6.88(s, 1H)。MS (ES+ve): 281 (100, M⁺ + 1)。

【0314】

e) 2-(4-フルオロフェニル)-3-アセチル-6-トリフルオロメチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン

2-(4-フルオロフェニル)-6-トリフルオロメチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン(10.30g, 36.76ミリモル)および無水酢酸(100mL)の混合物に濃硫酸(10滴)を加え、混合物を還流下で1時間、攪拌加熱した。この反応混合物を室温まで冷却し、氷水(300mL)に注いだ。2N水酸化ナトリウム水溶液を加えて溶液のpHを約10まで高め、生じた橙色の沈殿を濾過によって回収した。この固体水で洗浄し、風乾した後に真空乾燥させ、標題の化合物を橙色のオイルとして得た11.87g(定量的収率)。¹H NMR (d₆-DMSO) 9.58(s, 1H), 8.41

(d, 1H, J = 9.3 Hz), 7.89 (d, 1H, J = 9.5 Hz), 7.74 (m, 2H), 7.39 (m, 2H), 2.22 (s, 3H)。 MS (+ve イオンエレクトロスプレー) 323 (70), (MH+)

【0315】

f) 2-(4-フルオロフェニル)-3-(3-(ジメチルアミノ)-2-プロペノイル)-6-トリフルオロメチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン
2-(4-フルオロフェニル)-3-アセチル-6-トリフルオロメチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン(11.85g, 36.77ミリモル)およびN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(100mL)の混合物を還流下で17時間攪拌した。この混合物を室温まで、さらに0℃まで冷却した。生じた橙色の沈殿を濾過によって回収し、冷ヘキサンで洗浄し、真空乾燥させ、標題の化合物を橙色の固体として得た10.17g (73%)。 ¹H NMR (d₆-DMSO) 9.44 (s, 1H), 8.22 (d, 1H, J = 9.4 Hz), 7.75 (m, 2H), 7.65 (d, 1H, J = 9.5 Hz), 7.56 (d, 1H, J = 12.4 Hz), 7.35 (m, 2H), 5.05 (d, 1H, J = 12.3 Hz), 3.04 (s, 3H), 2.56 (s, 3H)。 MS (+ve イオンエレクトロスプレー) 377 (80), (M+)

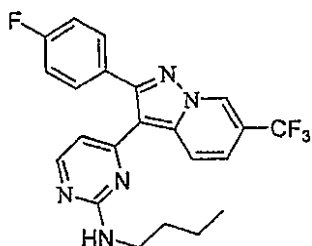
【0316】

g) 4-[2-(4-フルオロフェニル)-6-トリフルオロメチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-2-ピリミジンアミン
EtOH(4mL)中、2-(4-フルオロフェニル)-3-(3-(ジメチルアミノ)-2-プロペノイル)-6-トリフルオロメチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン(100mg, 0.27ミリモル)、水酸化グアニジニウム(52mg, 0.54ミリモル)、およびナトリウムエトキシド(73mg, 1.08ミリモル)の混合物を還流下で21時間攪拌した。この混合物に、TLCにより出発物質がなくなったと判断されるまでグアニジンを少量ずつ追加した。この反応混合物を0℃に冷却し、生じた沈殿を濾過によって回収し、冷EtOHで洗浄し、真空乾燥させ、標題の化合物を黄褐色固体として得た93mg (92%)。 ¹H NMR (アセトン-d₆) 9.19 (s, 1H), 8.73 (d, 1H, J = 9.4 Hz), 8.13 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 7.78 (m, 2H), 7.63 (d, 1H, J = 9.5 Hz), 7.34 (m, 2H), 6.41 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 6.17 (s, 1H)。 MS (+ve イオンエレクトロスプレー) 374 (100), (MH+)

【0317】

実施例66: N-ブチル-4-[2-(4-フルオロフェニル)-6-トリフルオロメチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-2-ピリミジンアミン

【化117】



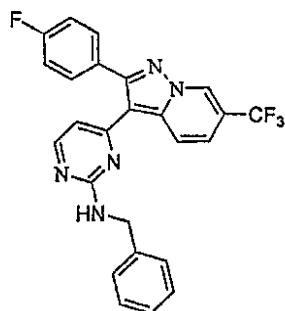
実施例65gに記載の方法と同様にして、水酸化グアニジニウムの代わりにN-ブチルグアニジンをを用い、標題の化合物を黄色固体として得た(37%)。 ¹H NMR (アセトン-d₆) 9.14 (s, 1H), 8.63 (d, 1H, J = 9.3 Hz), 8.09 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 7.72 (m, 2H), 7.59 (d, 1H, J = 9.3 Hz), 7.27 (m, 2H), 6.40 (s, 1H), 6.33 (d, 1H, J = 4.2 Hz), 3.44 (m, 2H), 1.62 (m

, 2 H), 1.42 (m, 2 H), 0.93 (m, 3 H)。 MS (+ve イオンエレクトロスプレー) 430 (95), (MH+)。

【0318】

実施例 67: N-ベンジル-4-[2-(4-フルオロフェニル)-6-トリフルオロメチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-2-ピリミジンアミン

【化118】



10

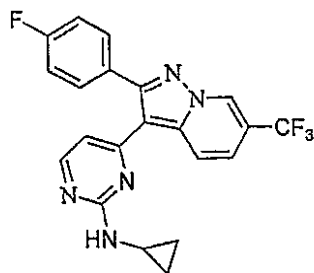
実施例 65 g に記載の方法と同様にして、水酸化グアニジニウムの代わりに N-ベンジルグアニジンを用い、標題の化合物を黄褐色固体として得た (定量的収率)。¹H NMR (アセトン-d₆) 9.09 (s, 1 H), 8.12 (d, 1 H, J = 5.1 Hz), 7.69 (m, 2 H), 7.24 - 7.42 (m, 7 H), 7.01 (m, 1 H), 6.34 (d, 1 H, J = 5.1 Hz), 4.70 (d, 2 H, J = 6.2 Hz)。 MS (+ve イオンエレクトロスプレー) 464 (95), (MH+)。

20

【0319】

実施例 68: N-シクロプロピル-4-[2-(4-フルオロフェニル)-6-トリフルオロメチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-2-ピリミジンアミン

【化119】



30

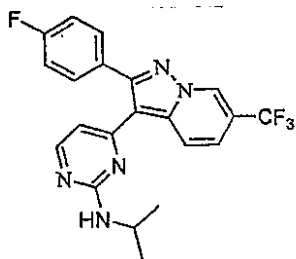
実施例 65 g に記載の方法と同様にして、水酸化グアニジニウムの代わりに N-シクロプロピルグアニジンを用い、標題の化合物を灰白色固体として得た (77%)。¹H NMR (アセトン-d₆) 9.14 (s, 1 H), 8.88 (s, 1 H), 8.11 (d, 1 H, J = 5.0 Hz), 7.73 (m, 2 H), 7.62 (d, 1 H, J = 9.4 Hz), 7.30 (m, 2 H), 6.62 (s, 1 H), 6.37 (s, 1 H, J = 5.1 Hz), 2.87 (m, 1 H), 0.80 (m, 2 H), 0.60 (m, 2 H)。 MS (+ve イオンエレクトロスプレー) 414 (100), (MH+)。

40

【0320】

実施例 69: 4-[2-(4-フルオロフェニル)-6-トリフルオロメチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-N-(2-プロピル)-2-ピリミジンアミン

【化120】

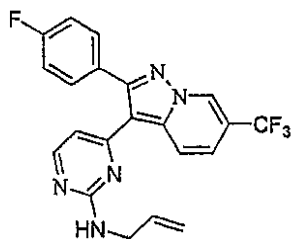


実施例 65 g に記載の方法と同様にして、水酸化グアニジニウムの代わりに N - イソプロピルグアニジンを用い、標題の化合物を白色固体として得た (40%)。¹H NMR (アセトン - d₆) 9.19 (s, 1H), 8.69 (d, 1H, J = 9.5 Hz), 8.15 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 7.76 (m, 2H), 7.65 (d, 1H, J = 9.5 Hz), 7.35 (m, 2H), 6.38 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 6.25 (s, 1H), 4.27 (m, 1H), 1.31 (d, 6H, J = 6.6 Hz)。MS (+ve イオンエレクトロスプレー) 416 (100), (MH⁺)。 10

【0321】

実施例 70: 4 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - トリフルオロメチルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル] - N - (2 - プロペニル) - 2 - ピリミジンアミン 20

【化 1 2 1】

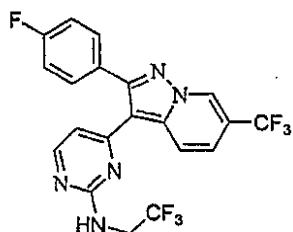


実施例 65 g に記載の方法と同様にして、水酸化グアニジニウムの代わりに N - (2 - プロペニル) グアニジンを用い、標題の化合物を白色固体として得た (49%)。¹H NMR (アセトン - d₆) 9.14 (s, 1H), 8.66 (d, 1H, J = 9.1 Hz), 8.11 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 7.72 (m, 2H), 7.59 (d, 1H, J = 9.3 Hz), 7.28 (m, 2H), 6.56 (s, 1H), 6.36 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 6.03 (m, 1H), 5.27 (dd, 1H, J = 18.9 Hz), 5.09 (d, 1H, J = 10.4 Hz), 4.09 (m, 1H)。MS (+ve イオンエレクトロスプレー) 414 (100), (MH⁺)。 30

【0322】

実施例 71: 4 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - トリフルオロメチルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル] - N - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 2 - ピリミジンアミン 40

【化 1 2 2】

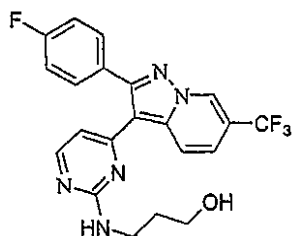


実施例 6 5 g に記載の方法と同様にして、水酸化グアニジニウムの代わりに N - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) グアニジンを用い、標題の化合物として白色固体を得た (2 4 %) 。 $^1\text{H NMR}$ (アセトン - d_6) 9 . 1 6 (s , 1 H) , 8 . 6 2 (s , 1 H) , 8 . 1 9 (d , 1 H , J = 5 . 0 \text{ Hz }) , 7 . 7 1 (m , 2 H) , 7 . 6 1 (d , 1 H , J = 9 . 3 \text{ Hz }) , 7 . 2 8 (m , 2 H) , 7 . 0 3 (s , 1 H) , 6 . 5 1 (d , 1 H , J = 4 . 0 \text{ Hz }) , 4 . 2 8 (m , 2 H) 。 MS (+ v e イオンエレクトロスプレー) 4 5 6 (1 0 0) , (M H +) 。

【 0 3 2 3 】

実施例 7 2 : 3 - (4 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - トリフルオロメチルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル] - 2 - ピリミジニルアミノ) - 1 - プロパノール

【 化 1 2 3 】



a) 4 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - トリフルオロメチルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル] - N - (3 - (4 - メトキシベンジルオキシ) プロピル) - 2 - ピリミジンアミン 30
2 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (3 - (ジメチルアミノ) - 2 - プロペノイル) - 6 - トリフルオロメチル - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン (実施例 6 5 f , 2 . 0 g , 5 . 3 ミリモル) 、 N - (3 - (4 - メトキシベンジルオキシ) プロピル) - グアニジン (2 . 7 g , 7 . 9 5 ミリモル) 、 および炭酸カリウム (2 . 2 g , 1 5 . 9 ミリモル) の混合物を 1 0 0 の油浴中の N , N - ジメチルホルムアミド (2 0 m L) 中で 1 8 時間攪拌した。この混合物を室温まで冷却し、水 (2 0 0 m L) を加え、この混合物をクロロホルムで抽出した。このクロロホルム抽出液を無水 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、溶媒を蒸発させた。粗物質をシリカゲルクロマトグラフィーにて溶離剤として 3 0 % Et O A c / ヘキサンを用いて精製し、標題の化合物を白色固体として得た 2 . 1 g (7 2 %) 。 $^1\text{H NMR}$ (アセトン - d_6) 9 . 1 8 (s , 1 H) , 8 . 6 7 (d , 1 H , J = 9 . 4 \text{ Hz }) , 8 . 1 5 (d , 1 H , J = 5 . 1 \text{ Hz }) , 7 . 7 7 (m , 2 H) , 7 . 5 6 (d , 1 H , J = 9 . 2 \text{ Hz }) , 7 . 3 4 (m , 4 H) , 6 . 9 0 (d , 2 H , J = 8 . 6 \text{ Hz }) , 6 . 5 0 (s , 1 H) , 6 . 3 8 (d , 1 H , J = 5 . 1 \text{ Hz }) , 4 . 4 9 (s , 2 H) , 3 . 8 0 (s , 3 H) , 3 . 6 3 (m , 4 H) , 1 . 9 8 (m , 2 H) 。 MS (+ v e イオンエレクトロスプレー) 5 5 1 (3 0) , (M +) 。

【 0 3 2 4 】

b) 3 - (4 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - トリフルオロメチルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル] - 2 - ピリミジニルアミノ) - 1 - プロパノール 50

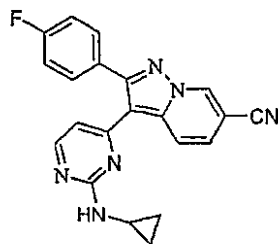
4 N H C l / ジオキサン (5 m L) 中、 4 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - トリフルオロメチルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル] - N - (3 - (4 - メトキシベンジルオキシ) プロピル) - 2 - ピリミジンアミン (2 . 1 g , 3 . 8 ミリモル) の溶液を室温で 4 . 5 時間攪拌した後、 1 時間加熱還流した。この混合物を室温まで冷却し、飽和 N a H C O ₃ 水溶液で中和し、 E t O A c で抽出した。この E t O A c 抽出液を乾燥させ (M g S O ₄)、濾過し、溶媒を蒸発させた。残渣を 2 % E t O A c / ヘキサンでトリチュレートして固体を得、これを濾過によって回収して乾燥させ、標題の化合物を白色固体として得た 1 . 3 1 g (収率 8 0 %)。 ¹ H N M R (アセトン - d ₆) 9 . 2 0 (s , 1 H) , 8 . 7 3 (d , 1 H , J = 9 . 3 H z) , 8 . 1 5 (d , 1 H , J = 5 . 1 H z) , 7 . 7 7 (m , 2 H) , 7 . 6 4 (d , 1 H , J = 9 . 9 H z) , 7 . 3 4 (m , 2 H) , 6 . 5 0 (s , 1 H) , 6 . 4 0 (d , 1 H , J = 5 . 1 H z) , 3 . 6 0 - 3 . 7 0 (m , 4 H) , 1 . 8 8 (m , 2 H) 。 M S (+ v e イオンエレクトロスプレー) 4 3 2 (9 5) , (M H +) 。

10

【 0 3 2 5 】

実施例 7 3 : N - シクロプロピル - 4 - [6 - シアノ - 2 - (4 - フルオロフェニル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル] - 2 - ピリミジンアミン

【 化 1 2 4 】



20

a) 2 - (2 - (5 - シアノピリジル)) - 1 - (4 - フルオロフェニル) エタノン 窒素下、無水テトラヒドロフラン (5 0 m L) 中、 6 - メチルニコチノニトリル (5 . 0 g , 4 2 ミリモル) および 4 - フルオロ安息香酸エチル (6 . 2 m L , 4 2 ミリモル) の冷却溶液 (0) にリチウムビス (トリメチルシリル) アミド (テトラヒドロフラン 中 1 . 0 M , 8 4 m L , 8 4 ミリモル) を加えた。この反応混合物を室温まで温め、室温で 1 8 時間攪拌した。減圧下で溶媒を蒸発させ、残渣をエーテルおよび水でトリチュレートした。得られた固体を濾過によって回収し、真空乾燥させ、標題の化合物として黄色固体を得た 1 0 . 2 g (定量的収率)。 ¹ H N M R (d ₆ - D M S O) は互変体混合物であることを示した。

30

【 0 3 2 6 】

b) 2 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - シアノピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン 0 にてトリフルオロ酢酸に N - B o c - O - メチルスルホニルヒドロキシルアミン (2 6 . 7 g , 8 4 . 5 ミリモル) を少量ずつ加えた。この混合物を 0 で 3 0 分間攪拌した後、氷水に注いだ。生じた白色沈殿を濾過によって回収し、冷水で洗浄し、ジクロロメタン (3 0 0 m L) に溶かした。この有機溶液を乾燥させた (M g S O ₄)。乾燥剤を濾去し、濾液をフラスコに移した。この溶液に 2 - (2 - (5 - シアノピリジル)) - 1 - (4 - フルオロフェニル) エタノン (6 . 7 7 g , 2 8 . 2 ミリモル) を加え、反応混合物を室温で約 2 4 時間攪拌した。反応混合物を水で洗浄し、 M g S O ₄ で乾燥させ、シリカゲルのショートパッドで濾過し、減圧下で溶媒を蒸発させた。残渣をクロマトグラフィーにより精製し、標題の化合物を褐色固体として得た 2 . 6 g (3 9 %)。 ¹ H N M R (C D C l ₃) 6 . 9 0 (s , 1 H) , 7 . 1 5 , (m , 3 H) , 7 . 5 7 (d , 1 H , J = 8 . 0 H z) , 7 . 9 3 (d d , 2 H , J = 5 . 2 , 8 . 4 H z) , 8 . 8 2 (s , 1 H) 。

40

【 0 3 2 7 】

50

c) 2 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - アセチル - 6 - シアノピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン

無水酢酸 (25 mL) 中、2 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - シアノピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン (6 . 7 g , 11 ミリモル) および濃硫酸 (2 滴) の溶液を加熱し、窒素下 120 で 5 時間攪拌した。この溶液を室温まで冷却し、氷水で希釈し、2 N 水酸化ナトリウム水溶液で pH 11 の塩基性とした。この溶液をクロロホルムで抽出し (3 回) 、合した有機抽出液を乾燥させ、溶媒を真空蒸発させた。メタノールでトリチュレートして淡褐色の固体を得、これを回収、乾燥させて標題の化合物を得た 1 . 6 g (84 %) 。¹ H NMR (d₆ - DMSO) 2 . 19 (s , 3 H) , 7 . 35 (t , 2 H , J = 8 . 0 Hz) , 7 . 69 (dd , 2 H , J = 4 . 0 , 8 . 0 Hz) , 7 . 86 (dd , 1 H , J = 4 . 0 , 16 Hz) , 8 . 30 (d , 1 H , J = 12 Hz) , 9 . 75 (s , 1 H) 。 MS (ES +) m / z 280 (M⁺ + H) 。

【 0328 】

d) 2 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (3 - (ジメチルアミノ) - 2 - プロペノイル) - 6 - シアノピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン

窒素下で一晩 130 にて、2 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - アセチル - 6 - シアノピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン (1 . 6 g , 5 . 6 ミリモル) およびジメチルホルムアミド - ジメチルアセタール (15 mL) の混合物を攪拌および加熱した。この溶液を冷却し、生じた固体を濾過によって回収し、アセトンですすいだ。濾液を蒸発させ、得られた固体をクロマトグラフィーで精製した。生成固体を合わせ、標題の化合物を褐色固体として得た 1 . 3 g (68 %) 。¹ H NMR (d₆ - DMSO) は異性体混合物であることを示した。MS (ES +) m / z 335 (M⁺ + H) , 264 (M⁺ - 70) 。

【 0329 】

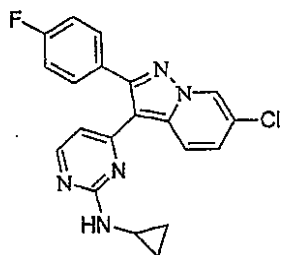
e) N - シクロプロピル - 4 - [6 - シアノ - 2 - (4 - フルオロフェニル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル] - 2 - ピリミジンアミン

窒素下、ジメチルホルムアミド (20 mL) 中の 2 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (3 - (ジメチルアミノ) - 2 - プロペノイル) - 6 - シアノピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン (1 . 3 g , 3 . 9 ミリモル) 溶液に N - シクロプロピルグアニジン (0 . 78 g , 7 . 8 ミリモル) および炭酸カリウム (1 . 1 g , 7 . 8 ミリモル) を加えた。この混合物を 100 で 17 時間攪拌および加熱した後、N - シクロプロピル - グアニジン (0 . 39 g , 3 . 9 ミリモル) および炭酸カリウム (0 . 55 g , 3 . 9 ミリモル) を追加した。この混合物を 100 でさらに 4 時間加熱した後、反応混合物を冷却し、水を加えた。生じた固体を濾過によって回収した。この固体をジエチルエーテルに溶かし、クロマトグラフィーにて精製し、標題の化合物を黄色固体として得た 0 . 39 g (28 %) 。¹ H NMR (d₆ - DMSO) 0 . 50 (m , 2 H) , 0 . 69 (d , 2 H , J = 4 . 0 Hz) , 2 . 69 (m , 1 H) , 6 . 29 (d , 1 H , J = 8 . 0 Hz) , 7 . 34 (t , 2 H , J = 8 . 0 Hz) , 7 . 47 (d , 1 H , J = 4 . 0 Hz) , 7 . 69 (m , 3 H) , 8 . 11 (d , 1 H , J = 4 . 0 Hz) , 8 . 56 (brs , 1 H) MS (ES +) m / z 370 (M⁺ + H) 。

【 0330 】

実施例 74 : N - シクロプロピル - 4 - [6 - クロロ - 2 - (4 - フルオロフェニル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル] - 2 - ピリミジンアミン

【 化 125 】



a) 2 - (2 - (5 - クロロピリジル)) - 1 - (4 - フルオロフェニル) エタノン
 実施例 6 5 a に記載の方法と同様にして、4 - フルオロアセトフェノンおよび 2 , 5 - ジ
 クロロピリジンから標題の化合物を得た、¹ H NMR (d₆ - DMSO) は互変体混合
 物であることを示した。MS (ES +) m / z 250 (M⁺ + H) , 216 (M
⁺ - 33) 。

【 0 3 3 1 】

b) 2 - (2 - (5 - クロロピリジル)) - 1 - (4 - フルオロフェニル) エタノンオ
 キシム
 実施例 6 5 b に記載の方法と同様にして、2 - (2 - (5 - クロロピリジル)) - 1 - (4 -
 フルオロフェニル) エタノンおよび塩酸ヒドロキシルアミンから標題の化合物を得た
 。¹ H NMR (d₆ - DMSO) 4 . 2 8 (s , 2 H) , 7 . 2 1 (t , 2
 H , J = 9 . 0 Hz) , 7 . 3 3 (d , 1 H , 8 . 4 Hz) , 7 . 7 6 (d
 d , 2 H , J = 5 . 7 , 9 . 0 Hz) , 7 . 8 4 (d d , 1 H , J = 2 . 7
 , 8 . 4 Hz) , 8 . 5 0 (d , 1 H , J = 2 . 4 Hz) , 1 1 . 5 5 (s
 , 1 H) 。 MS (ES +) m / z 265 (M⁺ + H) , 247 (M⁺ - 1
 7) 。

【 0 3 3 2 】

c) 3 - (2 - (5 - クロロピリジル)) - 2 - (4 - フルオロフェニル) アジリン
 実施例 6 5 c に記載の方法と同様にして、2 - (2 - (5 - クロロピリジル)) - 1 - (4 -
 フルオロフェニル) エタノンオキシムから標題の化合物を得た。¹ H NMR (d₆
 - DMSO) 3 . 4 9 (s , 1 H) , 7 . 3 6 , (d , 1 H , J = 8 . 4
 Hz) , 7 . 4 7 (t , 2 H , J = 8 . 8 Hz) , 7 . 8 3 (d d , 1 H ,
 J = 2 . 4 , 8 . 4 Hz) , 7 . 9 6 (d d , 2 H , J = 5 . 6 , 8 . 8 H
 z) , 8 . 4 3 (d , 1 H , J = 2 . 4 Hz) 。

【 0 3 3 3 】

d) 2 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - クロロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン
 実施例 6 5 d に記載の方法と同様にして、3 - (2 - (5 - クロロピリジル)) - 2 - (4 -
 フルオロフェニル) アジリンから標題の化合物を得た。¹ H NMR (CDCl₃
) 6 . 8 0 (s , 1 H) , 7 . 1 5 , (m , 3 H) , 7 . 5 0 (d , 1 H ,
 J = 9 . 3 Hz) , 7 . 9 5 (d d , 2 H , J = 5 . 4 , 8 . 7 Hz) ,
 8 . 5 4 (s , 1 H) 。 MS (ES +) m / z 247 (M⁺ + H) , 248
 (M⁺ + 2) 。

【 0 3 3 4 】

e) N - シクロプロピル - 4 - [6 - クロロ - 2 - (4 - フルオロフェニル) ピラゾロ
 [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル] - 2 - ピリミジンアミン
 実施例 6 5 e と f および 7 3 e に記載の方法と同様にして、2 - (4 - フルオロフェニル)
) - 6 - クロロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジンから標題の化合物を得た。

【 0 3 3 5 】

実施例 7 5 : 2 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (4 - (2 - シクロプロピルアミノ)
) ピリミジニル) - 6 - ピラゾロ - [1 , 5 - a] ピリジニルカルボキシアミド

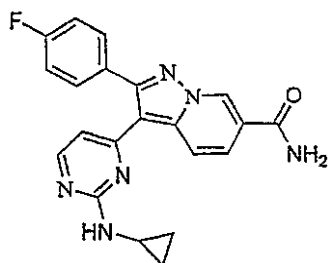
【 化 1 2 6 】

10

20

30

40

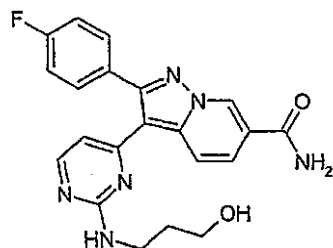


メタノール (100 mL) 中、ナトリウムメトキシド (11.7 g, 0.217 モル) の溶液に N - シクロプロピル - 4 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - トリフルオロメチルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル] - 2 - ピリミジンアミン (実施例 68, 3.0 g, 7.26 ミリモル) を加え、混合物を加熱還流し、24 時間攪拌した。この反応物を室温まで冷却し、NH₄Cl 飽和水溶液を加えた。生じた橙色の固体を濾過によって回収し、風乾し、オルトギ酸トリメチル生成物を得た 3.25 g (99%)。このオルトギ酸塩をアセトン (100 mL) と水 (10 mL) の混合物に加え、p - トルエンスルホン酸を加えた。この混合物を約 40 まで 2 時間加熱した。この溶液を室温まで冷却し、減圧下で溶媒を蒸発させ、残渣を水 (150 mL) と酢酸エチル (150 mL) とで分液した。有機相を分離して乾燥させた (MgSO₄)。乾燥剤を除去し、溶媒を蒸発させると、エステルが橙色の粉末として得られた 2.5 g (86%)。メタノール (40 mL) 中アンモニア飽和溶液中、このエステル (1.3 g, 3.23 ミリモル) の懸濁液を密閉試験管に入れ、この試験管を約 100 まで 24 時間加熱した。この反応混合物を室温まで冷却し、生じた沈殿を濾過によって回収し、乾燥させ、標題の化合物を灰白色固体として得た 1.17 g (95%)。¹H NMR (d₆ - DMSO) 9.33 (s, 1H), 8.63 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 8.22 (s, 1H), 8.12 (d, 1H, J = 4.8 Hz), 7.90 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 7.69 (m, 3H), 7.4 (m, 3H), 6.27 (d, 1H, J = 4.9 Hz), 2.76 (m, 1H), 0.73 (d, 2H, J = 4.4 Hz), 0.54 (d, 2H, J = 3.3 Hz)。MS (ES + ve): 389 (95%, MH⁺)。 10 20

【0336】 30

実施例 76: 2 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (4 - (2 - (3 - ヒドロキシプロピル) アミノ) ピリミジニル) - 6 - ピラゾロ - [1 , 5 - a] ピリジニルカルボキシアミド

【化 127】



エタノール (40 mL) 中ナトリウムエトキシド (20 ミリモル) の溶液に、エタノール (15 mL) 中 N - (3 - ヒドロキシプロピル) グアニジン (5.4 ミリモル) (O - メチルイソ尿素 - ヒドロクロリド (0.597 g, 5.4 ミリモル) とプロパノールアミン (0.405 g, 5.4 ミリモル) から製造) の溶液を加えた。この混合物に実施例 65 f に記載のエナミン (1.88 g, 5.0 ミリモル) を加え、反応混合物を 24 時間加熱還流した。減圧下で溶媒を蒸発させ、残渣を飽和塩化アンモニウム水溶液と 2 : 1 酢酸エチル : ジエチルエーテルとで分液した。有機相を乾燥させ (MgSO₄)、濾過して乾燥剤を除き、溶媒を蒸発させた。得られたオイルをシリカゲルクロマトグラフィーにて、溶離剤としてヘキサン中 90% の酢酸エチルを用いて精製し、ピリミジンオルト 40 50

エステル化合物を得た 1.70 g (3.3 ミリモル)。上記のオルトエステル (1.73 g, 3.40 ミリモル) を水を (5 mL) 含むアセトン (200 mL) に溶かした。この溶液に p-TSA-水和物 (0.645 g, 3.40 ミリモル) を加え、反応物を室温で 30 分間攪拌した。減圧下でアセトン除去し、残渣をテトラヒドロフラン:エチルエーテル (3:1) 混合物に溶かした。有機相を飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。この有機層を乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、濃縮乾固した。残渣をジエチルエーテルでトリチュレートし、固体を濾過によって回収し、エチルエステルを白色固体として得た 0.965 g (2.20 ミリモル)。上記のエステル混合物 (1.46 g, 2.98 ミリモル)、シアン化ナトリウム (15 mg, 0.30 ミリモル) およびメタノール中アンモニア (30 mL, 7 M 溶液) を室温で 5 日間攪拌した。水 (20 mL) を加え、混合物を氷水浴で 30 分間攪拌した。生じた固体を濾過によって回収し、真空乾燥させた。次にこの体をテトラヒドロフランで 50 °C にて 10 分間トリチュレートし、濾過によって回収し、真空乾燥させ、標題の化合物を白色粉末として得た 0.935 g (2.30 ミリモル, 収率 77%)。¹H NMR (d₆-DMSO, 80 °C): 9.30 (s, 1H), 8.44 (d, 1H, J = 9.3 Hz), 8.11 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 7.87 (d, 1H, J = 9.3 Hz), 7.6 - 7.75 (m, 3H), 7.32 (t, 2H, J = 9 Hz), 6.85 (br t, 1H), 6.30 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 4.25 (br t, 1H), 3.56 (br q, 2H), 3.43 (q, 2H, J = 6.3 Hz), 1.77 (pent, 2H, J = 6.3 Hz)。MS (ES+) = 407 (100%)。

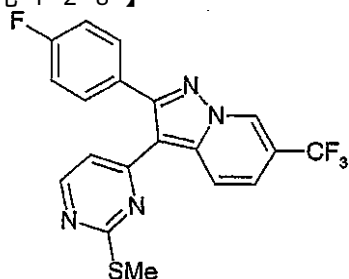
10

20

【0337】

実施例 77: 2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(2-メチルチオ)ピリミジニル)-6-トリフルオロメチルピラゾロ-[1,5-a]ピリジン

【化 128】



30

乾燥ジオキサン (5 mL) 中、2-(4-フルオロフェニル)-3-ブromo-6-トリフルオロメチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン (0.5 g, 1.4 ミリモル) の溶液を 2-メチルチオ-4-トリ(n-ブチル)スタンニルピリミジン (0.58 g, 1.54 ミリモル eq)、酸化銀 (II) (0.3 g, 1.54 ミリモル) およびパラジウムビスアセトニトリルジクロリド (0.098 mg, 0.14 ミリモル) で処理した。この混合物を 100 °C で 18 時間加熱した後、室温まで冷却し、セライトで濾過した。減圧下で溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて、ヘキサン中 4% の酢酸エチルを用いて精製し、2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(2-メチルチオ)ピリミジニル)-6-トリフルオロメチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン (0.23 g, 0.57 ミリモル) を得た。¹H NMR (CDCl₃): 8.85 (bd, 1H), 8.55 (d, 1H, J = 9.5 Hz), 8.30 (d, 1H, J = 5.5 Hz), 7.60 (dd, 2H, J = 9, 5.3 Hz), 7.50 (dd, 1H, J = 10, 1.5 Hz), 7.18 (dd, 2H, J = 9, 9 Hz), 6.72 (d, 1H, J = 5.3 Hz), 2.75 (s, 3H)。MS (+ve エレクトロスプレー) 405 (100%), (MH⁺)。

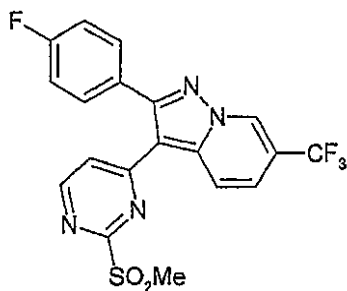
40

【0338】

実施例 78: 2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(2-メチルスルホニル)ピリミジニル)-6-トリフルオロメチルピラゾロ-[1,5-a]ピリジン

50

【化129】

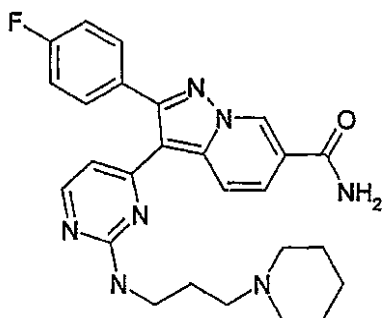


2 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (4 - (2 - メチルチオ) - ピリミジニル) - 6 - 10
 トリフルオロメチルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン (実施例 77 . 0 . 23 g , 0 .
 57 ミリモル) をメタノール (80 mL) に溶かした。水 (40 mL) 中オキソソ (2 .
 53 g) を加えた。得られた混合物を室温で 2 時間攪拌した。水 (400 mL) を加え、
 得られた微細な懸濁液を濾過し、標題の化合物を白色固体として得た (0 . 246 g ,
 0 . 56 ミリモル) 。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 8 . 88 (bd , 1 H) , 8
 . 85 (d , 1 H , $J = 9 . 5 \text{ Hz}$) , 8 . 55 (d , 1 H , $J = 5 . 5 \text{ Hz}$)
 , 7 . 65 (dd , 1 H , $J = 9 , 1 . 5 \text{ Hz}$) , 7 . 58 (dd , 2 H , $J =$
 5 , 9 Hz) , 7 . 24 (dd , 2 H , $J = 9 , 9 \text{ Hz}$) , 7 . 19 (d , 1
 H , $J = 5 . 3 \text{ Hz}$) , 3 . 40 (s , 3 H) 。

【0339】

実施例 79 : 2 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (4 - (2 - (3 - (4 - メチルピ
 ペラジノ) プロピル) アミノ) ピリミジニル) - 6 - ピラゾロ - [1 , 5 - a] ピリジ
 ニルカルボキサミド

【化130】



a) N - (3 - (4 - メチルピペラジノ) プロピル) - 4 - [2 - (4 - フルオロフェ
 ニル) - 6 - トリフルオロメチルピラゾロ [1 , 5 a] ピリジン - 3 - イル] - 2 - ピリ
 ミジンアミン

窒素下、無水 DMF (50 mL) 中、実施例 65 f に記載のエナミン (5 . 45 g , 1
 4 . 45 ミリモル) および硫酸水素 N - (3 - (4 - メチルピペラジノ) プロピル) グア
 ニジン (12 . 88 g , 3 . 0 当量 , 43 . 4 ミリモル) の混合物に粉末 K_2CO_3 (2 . 75 g , 5 . 0 当量 , 20 . 0 ミリモル) を加えた。混合物を 130 で 37 時間 40
 攪拌および加熱した後、加温しながら焼結ガラス漏斗で濾過した。減圧下で溶媒を蒸発さ
 せ、残渣を EtOAc / ヘキサン (1 : 10) でトリチュレートして固体を得、これを濾
 過によって回収し、真空乾燥させ、所望の生成物を灰白色固体として得た 5 . 0 g (6
 7 %) 。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 1 . 85 (m , 2 H) , 2 . 30 (s ,
 3 H) , 2 . 53 (m , 10 H) , 3 . 54 (m , 2 H) , 6 . 00 (br s ,
 1 H) , 6 . 30 (d , 1 H) , 7 . 14 (m , 2 H) , 7 . 40 (d , 1 H)
) , 7 . 60 (m , 2 H) , 8 . 08 (d , 1 H) , 8 . 49 (d , 1 H) ,
 8 . 81 (s , 1 H) 。 MS (ESI^+) m/z 514 . 19 ($\text{M}^+ + \text{H}$) 。

【0340】

b) 2 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (4 - (2 - (3 - (4 - メチルピペラジノ) 50

プロピル)アミノ)ピリミジニル)-6-ピラゾロ-[1,5-a]ピリジニルカルボキシアミド

無水メタノール(80 mL)にナトリウム金属(2.69 g, 20当量, 117ミリモル)を溶かして調製された、メタノール中、ナトリウムメトキシドの溶液にN-(3-(4-メチルピペラジノ)プロピル)-4-[2-(4-フルオロフェニル)-6-トリフルオロメチルピラゾロ[1,5a]ピリジン-3-イル]-2-ピリミジンアミン(3.08 g, 1.0当量, 5.85ミリモル)を加えた。混合物を還流下で8時間、攪拌加熱した後、この反応物を室温まで冷却した。混合物を真空濃縮して約半分の量にし、その後、水(50 mL)およびEtOAc(100 mL)を加えた。有機相を分離し、溶媒を蒸発させ、オルトエステルを得た。このオルトエステルを水(5 mL)を含むアセトン(40 mL)に溶かした。p-トルエンスルホン酸一水和物(1.64 g, 1.5当量, 8.64ミリモル)を加え、混合物を80 で約18時間攪拌した。この反応物を室温まで冷却し、EtOAc(300 mL)で希釈した。得られた溶液をブライン(100 mL)、さらに飽和重炭酸ナトリウム(2×100 mL)で洗浄した後、乾燥させた(MgSO₄)。乾燥剤を除去し、溶媒を蒸発させるとオイルが得られた。これをEtOAc/ヘキサン(1:10)でトリチュレートし、メチルエステルを褐色固体として得た3.0 g(99%)。メチルエステル(2.0 g, 1.0当量, 4.0ミリモル)をメタノール性アンモニア(10 mL, 2.0 M)に懸濁した。溶液が飽和状態になるまでアンモニアガスを懸濁液にバブリングした。フラスコを密閉した後、105 で17時間加熱した(圧力に注意する)。試験管の開放は冷却後に行った。溶媒を蒸発させ、固体をジエチルエーテルでトリチュレートし、標題の化合物を灰白色固体として得た1.2 g(60%)。¹H NMR(CD₃OD) 1.87(m, 2H), 2.37(s, 3H), 3.35(m, 8H), 3.50(m, 4H), 6.38(d, 1H), 7.29(m, 2H), 7.67(m, 2H), 7.88(d, 1H), 8.08(d, 1H), 8.47(d, 1H), 9.22(s, 1H)。MS(ESI⁺) m/z 489.23(M⁺ + H)。

10

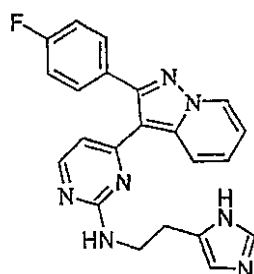
20

【0341】

実施例80: 4-[2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-N-[2-(1H-イミダゾール-5-イル)エチル]-2-ピリミジンアミン

30

【化131】



キシレン(3 mL)中、2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(2-メチルスルフィニル)ピリミジニル)-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン(実施例58. 0.105 g, 0.31ミリモル)およびヒスタミン(0.037 g, 0.33ミリモル)の溶液を135 で3時間加熱した。溶媒を蒸発させ、残渣をシリカにて溶離剤としてメタノール/酢酸エチルを用いて精製し、標題の化合物を白色固体として得た0.044 g(33%)。2. ¹H NMR(d₆-DMSO): 2.76(t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.49(d, J = 6.9 Hz, 2H), 6.17(d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.8(bs, 1H), 7.06(t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.17(bs, 1H), 7.29(t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.41(t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.51(s, 1H), 7.60(dd, J = 5.6, 8.6 Hz, 2H), 8.03(d, J = 5.1 H

40

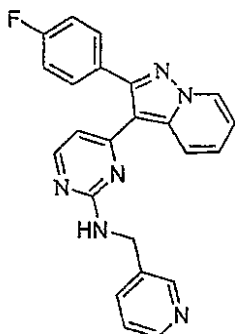
50

z, 1H), 8.45 (bs, 1H), 8.76 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 11.8 (bs, 1H); APESI+MS m/z 400 (M+1)⁺。

【0342】

実施例 81: 4-[2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-N-(3-ピリジニル-メチル)-2-ピリミジンアミン

【化132】



10

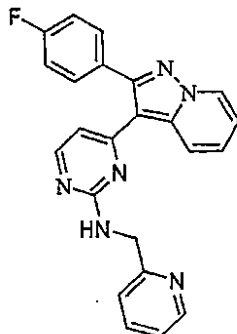
実施例 60に記載の方法と同様にして、2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(2-メチルスルフィニル)ピリミジニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン(実施例 58, 0.083g, 0.25ミリモル)と3-アミノメチルピリジンから標題の化合物を白色固体として得た0.071g(72%)。¹H NMR (CDCl₃): 4.72 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 5.59 (bs, 1H), 6.38 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.86 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 7.18 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 4.9, 7.7 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 5.5, 8.4 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.02 (bs, 1H), 8.06 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H); APESI+MS m/z 397 (M+1)⁺。

20

【0343】

実施例 82: 4-[2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-N-(2-ピリジニルメチル)-2-ピリミジンアミン

【化133】



40

実施例 60に記載の方法と同様にして、2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(2-メチルスルフィニル)ピリミジニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン(実施例 58, 0.085g, 0.25ミリモル)と2-アミノメチルピリジンから標題の化合物を白色固体として得た0.047g(47%)。¹H NMR (CDCl₃): 4.82 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 6.13 (bs, 1H), 6.35 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.87 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 7.18 - 7.23 (m, 2H), 7.

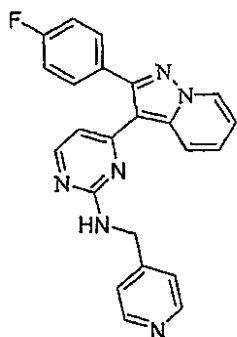
50

3.6 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 5.5, 8.6 Hz, 2H), 7.65 (dt, J = 1.6, 7.7 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.18 (bs, 1H), 8.46 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 4.9 Hz, 1H); APESI + MS m/z 397 (M+1)⁻.

【0344】

実施例 83: 4 - [2 - (4 - フルオロフェニル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル] - N - (4 - ピリジニル - メチル) - 2 - ピリミジンアミン

【化 134】



10

実施例 60 に記載の方法と同様にして、2 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (4 - (2 - メチルスルフィニル) ピリミジニル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン (実施例 58) と 4 - アミノメチルピリジンから標題の化合物を白色固体として得た (80%)。¹H NMR (CDCl₃) : 4.71 (d , J = 6.2 Hz , 2H) , 5.69 (bs , 1H) , 6.38 (d , J = 5.3 Hz , 1H) , 6.85 (t , J = 6.8 Hz , 1H) , 7.11 (t , J = 8.6 Hz , 3H) , 7.33 (d , J = 5.5 Hz , 2H) , 7.58 (dd , J = 5.5 , 8.6 Hz , 2H) , 7.8 (bs , 1H) , 8.06 (d , J = 5.3 Hz , 1H) , 8.45 (d , J = 6.9 Hz , 1H) , 8.58 (d , J = 5.9 Hz , 2H) ; APESI + MS m/z 397 (M + 1)⁻。

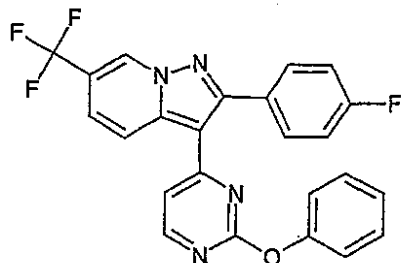
20

【0345】

実施例 84: 2 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (2 - フェノキシピリミジン - 4 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン

30

【化 135】



40

DMF (1 ml) 中、2 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (4 - (2 - メチルスルホニル) ピリミジニル) - 6 - トリフルオロメチルピラゾロ - [1 , 5 - a] ピリジン (実施例 78 , 0.10 g , 0.23 ミリモル)、フェノール (0.10 g , 1.06 ミリモル) および炭酸ナトリウム (0.10 g , 0.94 ミリモル) の混合物を 100 で 4 時間攪拌した。水を加え、得られた沈殿を濾過によって回収し、その後、真空乾燥させ、標題の化合物を白色固体として得た (0.09 g)。¹H NMR (d₆ - DMSO) 6.78 (d , 1H) , 7.29 (m , 2H) , 7.35 - 7.42 (m , 3H) , 7.48 - 7.57 (m , 3H) , 7.67 (m , 2H) , 7.96

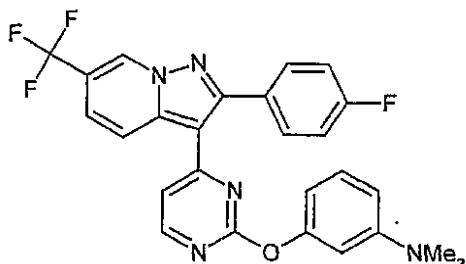
50

(d, 1H), 8.48 (d, 1H), 9.50 (brs, 1H), MS (+ve エレクトロスプレー) 519 (MH+).

【0346】

実施例 85: 3 - ({ 4 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル] ピリミジン - 2 - イル } オキシ) - N , N - ジメチルアニリン

【化136】



10

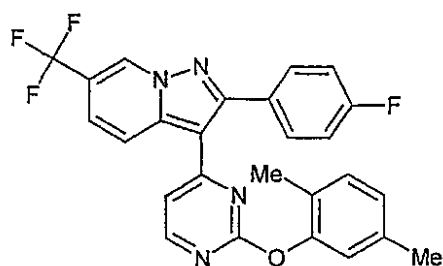
実施例 84 に記載の方法と同様にして、3 - (ジメチルアミノ)フェノールを用い、標題の化合物を薄紫色固体として得た。¹H NMR (d₆-DMSO) 2.93 (s, 6H), 6.54 (dd, 1H), 6.61 (t, 1H), 6.71 (dd, 1H), 6.74 (d, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.35 - 7.45 (m, 3H), 7.67 (m, 2H), 8.09 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 9.50 (brs, 1H)。MS (+ve エレクトロスプレー) 494 (MH+).

20

【0347】

実施例 86: 3 - [2 - (2 , 5 - ジメチルフェノキシ) ピリミジン - 4 - イル] - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン

【化137】



30

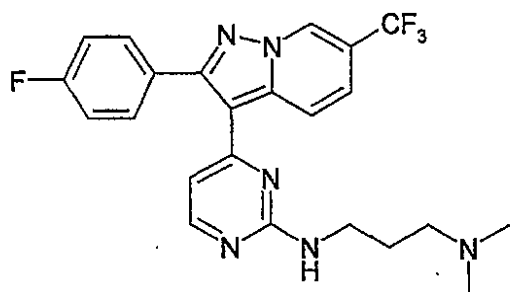
実施例 84 に記載の方法と同様にして、2,5 - ジメチルフェノールを用い、標題の化合物を灰白色の固体として得た。¹H NMR (d₆-DMSO) 2.08 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 6.75 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.35 - 7.48 (m, 3H), 7.66 (m, 2H), 7.86 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 9.50 (brs, 1H)。MS (+ve エレクトロスプレー) 479 (MH+).

40

【0348】

実施例 87: N - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - N - [4 - { 2 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル } ピリミジン - 2 - イル] アミン

【化138】



a) 1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (2 - (5 - トリフルオロメチル) ピリジル)
エタノン

10

テトラヒドロフラン (400 mL) 中、4 - フルオロアセトフェノン (13.8 g , 0.100 モル) および 2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチルピリジン (20.0 g , 0.110 モル) の溶液に水素化ナトリウム (95% , 5.56 g , 0.220 モル) を数回に分けて加えた。この反応物を室温で 72 時間攪拌した後、水 (300 mL) およびジエチルエーテル (200 mL) を加えて注意深くクエンチした。有機層を分離し、6 N HCl で抽出した (2 x 300 mL) 。水性抽出液を 0 に冷却し、6 N NaOH を用いて溶液を pH 12 に調整した。次にこの混合物をジエチルエーテルで抽出し、合した有機抽出液を乾燥させた (MgSO₄) 。乾燥剤を濾去し、濾液を蒸発乾固させ、標題の化合物を互変体混合物として得た 20.9 g (73%) 。 ¹H NMR (CDCl₃) : 8.87 (s) , 8.63 (s) , 8.14 (dd , J = 5.1 , 8.4 Hz) , 8.00 - 7.83 (m) , 7.51 (d , J = 8.4 Hz) , 7.22 - 7.12 (m) , 6.13 (s) , 4.60 (s) 。 MS (ES + ve) : 284 (100 , M⁺ + 1) 。

20

【 0349 】

b) 1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (2 - (5 - トリフルオロメチル) ピリジル)
エタノン オキシム

室温にて、メタノール (1 L) 中の 1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (2 - (5 - トリフルオロメチル) ピリジル) エタノン (80.0 g , 0.282 モル) 溶液に 10% 水酸化ナトリウム水溶液 (436 mL , 1.09 モル) を加えた。得られた溶液を激しく攪拌し、固体の塩酸ヒドロキシルアミン (98.0 g , 1.40 モル) を加えた。この混合物を 2 時間加熱還流し、保温しながら脱色活性炭で処理した後、保温しながらセライトで濾過した。濾液をもとの量の半分まで濃縮した後、1 時間攪拌しながら 0 に冷却した。生じた固体を濾過によって回収し、水で洗浄し、50 にて一晩真空乾燥させ、標題の化合物を淡黄色粉末として得た 73.9 g (88%) 。 ¹H NMR (d₆ - DMSO) : 11.60 (s , 1H) , 8.86 (s , 1H) , 8.14 (dd , 1H , J = 2.1 , 8.1 Hz) , 7.78 (dd , 2H , J = 5.7 , 9.0 Hz) , 7.53 (d , 1H , J = 8.4 Hz) , 7.23 (t , 2H , J = 9.0 Hz) , 4.40 (s , 2H) 。 MS (ES + ve) : 299 (70 , M⁺ + 1) 。

30

【 0350 】

c) 3 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (2 - (5 - トリフルオロメチル) ピリジル)
- 2H - アジリン

40

塩化メチレン (400 mL) 中、1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (2 - (5 - トリフルオロメチル) ピリジル) エタノンオキシム (25.0 g , 0.084 モル) の溶液にトリエチルアミン (46.7 mL , 0.335 モル) を加えた。この溶液を窒素雰囲気下 0 に冷却し、無水トリフルオロ酢酸 (14.1 mL , 0.100 モル) を滴加した。この反応物を 0.5 時間攪拌した後、水でクエンチした。有機層を分離し、乾燥させた (MgSO₄) 。乾燥剤を濾去し、濾液から溶媒を蒸発させるとオイルが得られた。この残渣をシリカゲルカラムに適用し、ヘキサン中 15% の酢酸エチルで溶出すると標題の化合物がオイルとして得られ、これは静置すると固化した 19.4 g (82%) 。 ¹H

50

NMR (CDCl₃): 8.76 (s, 1H), 7.93 (dd, 2H, J = 5.4, 8.7 Hz), 7.83 (dd, 1H, J = 2.1, 8.4 Hz), 7.27 (t, 2H, J = 8.7 Hz), 7.21 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 3.54 (s, 1H)。 MS (ES + ve): 281 (100, M⁺ + 1)。

【0351】

d) 2-(4-フルオロフェニル)-6-トリフルオロメチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン

3-(4-フルオロフェニル)-2-(2-(5-トリフルオロメチル)ピリジル)-2H-アジリン(40.0g, 0.143モル)を1,2,4-トリクロロベンゼン(400mL)に溶かし、混合物を200℃まで10時間加熱した。次にこの反応混合物を室温まで冷却し、シリカゲルカラム上に注いだ。カラムをヘキサンで溶出して1,2,4-トリクロロベンゼンを除き、次にヘキサン中20%のジエチルエーテルで生成物を溶出した。所望の画分を合し、減圧下で溶媒を蒸発させ、標題の化合物を得た28.7g(71%)。 ¹H NMR (CDCl₃): 8.84 (s, 1H), 7.98 (dd, 2H, J = 5.4, 8.7 Hz), 7.65 (d, 1H, J = 9.3 Hz), 7.28 (d, 1H, J = 9.3 Hz), 7.20 (t, 2H, J = 8.7 Hz), 6.88 (s, 1H)。 MS (ES + ve): 281 (100, M⁺ + 1)。

【0352】

e) 2-(4-フルオロフェニル)-3-アセチル-6-トリフルオロメチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン

2-(4-フルオロフェニル)-6-トリフルオロメチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン(10.30g, 36.76ミリモル)および無水酢酸(100mL)の混合物に濃硫酸(10滴)を加え、混合物を還流下で1時間、攪拌加熱した。この反応混合物を室温まで冷却し、氷水(300mL)に注いだ。2N水酸化ナトリウム水溶液を加えて溶液のpHを約10まで高め、生じた橙色の沈殿を濾過によって回収した。この固体を水で洗浄し、風乾した後に真空乾燥させ、標題の化合物を橙色の固体として得た11.87g(定量的収率)。 ¹H NMR (d₆-DMSO) 9.58 (s, 1H), 8.41 (d, 1H, J = 9.3 Hz), 7.89 (d, 1H, J = 9.5 Hz), 7.74 (m, 2H), 7.39 (m, 2H), 2.22 (s, 3H)。 MS (+ve イオンエレクトロスプレー) 323 (70), (MH⁺)。

【0353】

f) 2-(4-フルオロフェニル)-3-(3-(ジメチルアミノ)-2-プロペノイル)-6-トリフルオロメチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン

2-(4-フルオロフェニル)-3-アセチル-6-トリフルオロメチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン(11.85g, 36.77ミリモル)およびN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(100mL)の混合物を還流下で17時間攪拌した。この混合物を室温まで、さらに0℃まで冷却した。生じた橙色の沈殿を濾過によって回収し、冷ヘキサンで洗浄し、真空乾燥させ、標題の化合物を橙色の固体として得た10.17g(73%)。 ¹H NMR (d₆-DMSO) 9.44 (s, 1H), 8.22 (d, 1H, J = 9.4 Hz), 7.75 (m, 2H), 7.65 (d, 1H, J = 9.5 Hz), 7.56 (d, 1H, J = 12.4 Hz), 7.35 (m, 2H), 5.05 (d, 1H, J = 12.3 Hz), 3.04 (s, 3H), 2.56 (s, 3H)。 MS (+ve イオンエレクトロスプレー) 377 (80), (M⁺)。

【0354】

g) N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-N-[4-{2-(4-フルオロフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル}ピリミジン-2-イル]アミン

窒素下、無水テトラヒドロフラン(50mL)中、2-(4-フルオロフェニル)-3-

(3 - (ジメチルアミノ) - 2 - プロペノイル) - 6 - トリフルオロメチルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン (2 . 5 2 g , 6 . 6 8 ミリモル) および N - (3 - ジメチルアミノプロピル) グアニジン (3 . 2 3 g , 2 . 0 当量 , 1 3 . 4 ミリモル) の混合物に t - ブタノール (2 6 . 7 m L , 4 . 0 当量 , 2 6 . 7 ミリモル) 中、カリウム t - ブトキシドの溶液を加えた。この混合物を還流下で約 1 7 時間、攪拌加熱した後、この混合物を室温まで冷却した。水 (5 0 m L) およびジエチルエーテル (1 0 0 m L) を加え、有機相を分離した。水相を 2 5 % テトラヒドロフラン / エーテルで抽出した。合した有機相を無水硫酸ナトリウムおよび活性炭で乾燥させた。乾燥剤を濾去し、濾液を蒸発させ、標題の化合物を淡黄色の固体として得た 2 . 9 g (9 5 %) 。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 1 . 8 9 (m , 2 \text{H}) , 2 . 3 7 (s , 6 \text{H}) , 2 . 5 8 (br , 2 \text{H}) , 3 . 5 5 (dd , 2 \text{H} , J = 6 . 4 , 1 2 . 4 \text{ Hz}) , 5 . 8 7 (br , 1 \text{H}) , 6 . 3 0 (d , 1 \text{H} , J = 5 . 2 \text{ Hz}) , 7 . 1 2 (t , 2 \text{H} , J = 8 . 4 \text{ Hz}) , 7 . 4 0 (d , 1 \text{H} , J = 9 . 2 \text{ Hz}) , 7 . 5 8 (dd , 2 \text{H} , J = 5 . 6 , 8 . 8 \text{ Hz}) , 8 . 0 6 (d , 1 \text{H} , J = 5 . 2 \text{ Hz}) , 8 . 4 6 (d , 1 \text{H} , J = 9 . 6 \text{ Hz}) , 8 . 7 9 (s , 1 \text{H}) 。 MS (ES +) m / z 4 5 9 . 5 0 ($\text{M}^+ + \text{H}$) , 4 1 4 . 5 0 ($\text{M}^+ - 4 4$)

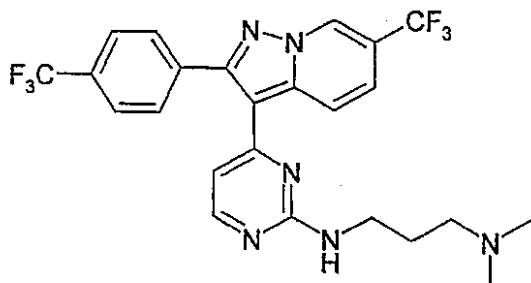
10

【 0 3 5 5 】

実施例 8 8 : N - [3 - (ジメチルアミノ)プロピル] - N - [4 - [6 - (トリフルオロメチル) - 2 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル]ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル]ピリミジン - 2 - イル]アミン

20

【 化 1 3 9 】



30

a) 3 - ブロモ - 6 - (トリフルオロメチル) - 2 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル]ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン

実施例 9 1 (a) に記載の方法と同様にして、2 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジンを標題の化合物に変換した。 $^1\text{H NMR}$ (d_6 - DMSO) 9 . 4 7 (1 \text{H} , s) , 8 . 2 1 (2 \text{H} , d) , 7 . 9 4 (2 \text{H} , d) , 7 . 8 3 (1 \text{H} , d) , 7 . 6 2 (1 \text{H} , d) 。

【 0 3 5 6 】

b) メチル 4 - { 6 - (トリフルオロメチル) - 2 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル]ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル } ピリミジン - 2 - イルスフィド 1 , 4 - ジオキサン (1 0 m L) 中、3 - ブロモ - 6 - (トリフルオロメチル) - 2 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル]ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン (0 . 8 2 g) 、 2 - (メチルチオ) - 4 - (トリブチルスタンニル)ピリミジン (0 . 8 3 g) 、 ジクロロピス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0 . 1 4 g) および酸化銀 (I) (0 . 4 3 g) の混合物を 1 8 時間加熱還流した。この混合物を冷却し、濾過し、濾液を濃縮乾固した。この残渣をシクロヘキサン : シクロヘキサン - ジエチルエーテル (9 4 : 6) からの漸増勾配を用いて溶出するクロマトグラフィーにより精製し、適当な画分を濃縮乾固し、標題の化合物をクリーム色の固体として得た (0 . 4 6 g) 。 $^1\text{H NMR}$ (d_6 - DMSO) 9 . 5 8 (1 \text{H} , s) , 8 . 5 0 (1 \text{H} , d) , 8 . 4 6 (1 \text{H} , d) , 7 . 9 0 (2 \text{H} , d) , 7 . 8 4 (2 \text{H} , d) , 7 . 8 2 (1 \text{H} , dd) ,

40

50

6.94 (1H, d), 2.43 (3H, s); m/z 455 (M+1)⁺.

【0357】

c) メチル 4 - { 6 - (トリフルオロメチル) - 2 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - イル } ピリミジン - 2 - イルスルホン
水 (115 mL) 中オキソン (6.93 g) をメタノール (230 mL) 中メチル 4 - { 6 - (トリフルオロメチル) - 2 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - イル } ピリミジン - 2 - イルスルフィド (0.66 g) と混合し、2 時間攪拌した。これを水 (1 L) で希釈し、得られた懸濁液を濾去し、減圧下で乾燥させ、標題の化合物をベージュ色固体として得た (0.63 g)。¹H NMR (CDCl₃) 8.90 (1H, s), 8.86 (1H, d), 8.59 (1H, d), 7.82 (2H, d), 7.76 (2H, d), 7.67 (1H, dd), 7.16 (1H, d), 3.39 (3H, s); m/z 487 (M+1)⁺。 10

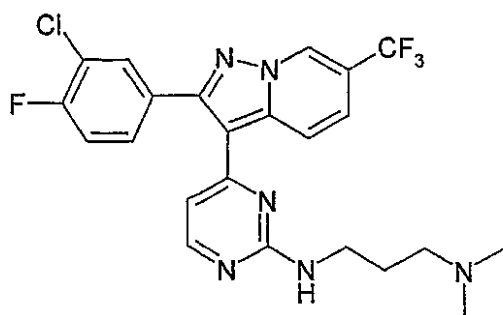
【0358】

d) N - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - N - [4 - [6 - (トリフルオロメチル) - 2 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - イル] ピリミジン - 2 - イル] アミン
3 - (ジメチルアミノ) プロピルアミン (0.04 mL) とメチル 4 - { 6 - (トリフルオロメチル) - 2 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - イル } ピリミジン - 2 - イルスルホン (0.02 g) とを室温で混合し、エアガンを用いて加熱して均一な融解物を得た (2 分)。冷却時に水を加えた。沈殿した固体を濾別して乾燥させ、標題の化合物を白色固体として得た (0.012 g)。¹H NMR (d₆ - DMSO) 9.52 (1H, s), 8.50 (1H, bs), 8.16 (1H, d), 7.87 (4H, dd), 7.69 (1H, d), 7.26 (1H, bs), 6.34 (1H, bs), 3.25 (2H, bs), 2.24 (2H, bs), 2.11 (6H, s), 1.63 (2H, bs); m/z 509 (M+1)⁺。 20

【0359】

実施例 89 : N - [4 - [2 - [3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル] - 6 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ - [1, 5 - a] ピリジン - 3 - イル] ピリミジン - 2 - イル] - N - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] アミン 30

【化 140】



40

a) 3 - ブロモ - 2 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン

実施例 91 (a) に記載の方法と同様にして、2 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジンを標題の化合物に変換した。¹H NMR (CDCl₃) 8.77 (1H, s), 8.14 (1H, dd), 7.97 (1H, m), 7.65 (1H, d), 7.37 (1H, dd), 7.27 (1H, dd)。

【0360】

b) 4 - [2 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 6 - (トリフルオロメチル) 50

ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]ピリミジン-2-イルメチルスルフィド
 1,4-ジオキサン(10 mL)中、3-ブromo-6-(トリフルオロメチル)-2-(
 3-クロロ-4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン(0.79 g)、
 2-(メチルチオ)-4-(トリブチルスタンニル)ピリミジン(0.83 g)、ジクロ
 ロピス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0.14 g)および酸化銀(I)(0.
 43 g)の混合物を18時間加熱還流した。この混合物を冷却し、濾過し、濾液を濃縮乾
 固した。この残渣をシクロヘキサン:シクロヘキサン-ジエチルエーテル(94:6)か
 らの漸増勾配を用いて溶出するクロマトグラフィーにより精製し、適当な画分を濃縮乾固
 し、標題の化合物をクリーム色の固体として得た(0.54 g)。¹H NMR (CDCl₃) 8.84 (1H, s), 8.52 (1H, d), 8.34 (1H, d), 7.72 (1H, dd), 7.51 (1H, dd), 7.47 (1H, m), 7.25 (1H, dd), 6.74 (1H, d), 2.61 (3H, s)。

10

【0361】

c) 4-[2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-(トリフルオロメチル)
 ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]ピリミジン-2-イルメチルスルホン
 水(100 mL)中オキソン(5.90 g)をメタノール(200 mL)中4-[2-(
 3-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-
 a]ピリジン-3-イル]ピリミジン-2-イルメチルスルフィド(0.54 g)と混合
 し、2時間攪拌した。メタノールを減圧下で除去し、混合物を水(100 mL)で希釈し
 た。得られた懸濁液を濾去し、減圧下で乾燥させ、標題の化合物を黄色固体として得た(
 0.52 g)。¹H NMR (CDCl₃) 8.87 (1H, s), 8.83 (1
 H, d), 8.61 (1H, d), 7.71 (1H, dd), 7.66 (1H, dd), 7.48 (1H, m), 7.32 (1H, dd), 7.21 (1H, d), 3.40 (3H, s)。

20

【0362】

d) N-[4-[2-[3-クロロ-4-フルオロフェニル]-6-(トリフルオロメ
 チル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]ピリミジン-2-イル]-N-[3-
 (ジメチルアミノ)プロピル]アミン
 実施例88dに記載の方法と同様にして、4-[2-(3-クロロ-4-フルオロフェニ
 ル)-6-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]ピリミ
 ジン-2-イルメチルスルホン(0.02 g)と3-(ジメチルアミノ)プロピルアミン
 (0.04 mL)から標題の化合物を得た。¹H NMR (d₆-DMSO) 9.5
 0 (1H, s), 8.53 (1H, bs), 8.18 (1H, d), 7.84 (1H
 , dd), 7.70 (1H, d), 7.63 (1H, m), 7.57 (1H, dd)
 , 7.28 (1H, bs), 6.40 (1H, bs), 3.29 (2H, bs), 2.
 25 (2H, bm), 1.65 (6H, bs); m/z 493 (M+1)⁺。

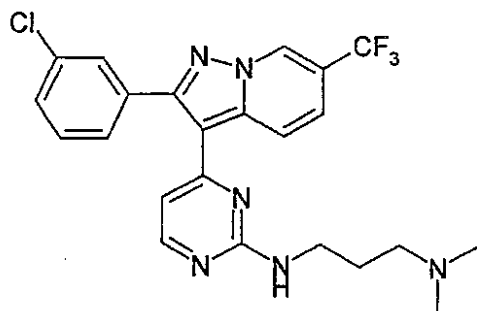
30

【0363】

実施例90: N-{4-[2-(3-クロロフェニル)-6-(トリフルオロメチル)]
 ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]ピリミジン-2-イル}-N-[3-(ジ
 メチルアミノ)プロピル]アミン

40

【化141】



10

a) 3-ブromo-2-(3-クロロフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピラゾロ
[1,5-a]ピリジン

実施例 91 (a) に記載の方法と同様にして、2-(3-クロロフェニル)-6-(トリ
フルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジンを標題の化合物に変換した。¹H N
MR (CDCl₃) 8.79 (1H, s), 8.06 (1H, s), 7.97 (1H, m), 7.66 (1H, d), 7.45 (2H, d), 7.36 (1H, d)

【0364】

b) メチル4-{6-(トリフルオロメチル)-2-[3-クロロフェニル]ピラゾロ
[1,5-a]ピリジン-3-イル}ピリミジン-2-イルスルフィド

20

1,4-ジオキサン(20 mL)中、3-ブromo-6-(トリフルオロメチル)-2-[
3-クロロフェニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリジン(2.0 g)、2-(メチルチオ
)-4-(トリブチルスタンニル)ピリミジン(2.32 g)、ジクロロビス(トリフェ
ニルホスフィン)パラジウム(0.37 g)および酸化銀(I)(1.23 g)の混合物
を20時間加熱還流した。この混合物を冷却し、濾過し、濾液を濃縮乾固した。この残渣
をシクロヘキサン-酢酸エチル(90:10)を用いて溶出するクロマトグラフィーによ
り精製し、適当な画分を濃縮乾固し、標題の化合物をクリーム色の固体として得た(0.
95 g)。¹H NMR (d₆-DMSO) 9.58 (1H, s), 8.53-8.
47 (2H, m), 7.84 (1H, d), 7.70 (1H, s), 7.63 (1H
, m), 7.57 (2H, m), 6.94 (1H, d) 2.43 (3H, s); m/z
421 (M+1)⁺。

30

【0365】

c) メチル4-{6-(トリフルオロメチル)-2-[3-クロロフェニル]ピラゾロ
[1,5-a]ピリジン-3-イル}ピリミジン-2-イルスルホン

水(75 mL)中オキソン(9.5 g)をメタノール(200 mL)中メチル4-{6-
(トリフルオロメチル)-2-[3-クロロフェニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリジン
-3-イル}ピリミジン-2-イルスルフィド(0.95 g)と混合し、2時間攪拌した
。メタノールを減圧下で除去した後、水(200 mL)を加えた。得られた懸濁液を濾去
し、減圧下で乾燥させ、標題の化合物をピンク色固体として得た(0.80 g)。¹H
NMR (d₆-DMSO) 9.67 (1H, s), 8.90 (1H, d), 8.
64 (1H, d), 7.98 (1H, dd), 7.77 (1H, s), 7.71-7.
.56 (3H, m), 7.44 (1H, d), 3.42 (3H, s); m/z
453 (M+1)⁺。

40

【0366】

d) N-{4-[2-(3-クロロフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピラゾロ
[1,5-a]ピリジン-3-イル]ピリミジン-2-イル}-N-[3-(ジメチルア
ミノ)プロピル]アミン

実施例 88 (d) に記載の方法と同様にして、4-[2-(3-クロロフェニル)-6-
(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]ピリミジン-2-
イルメチルスルホン(0.02 g)と3-(ジメチルアミノ)プロピルアミン(0.04

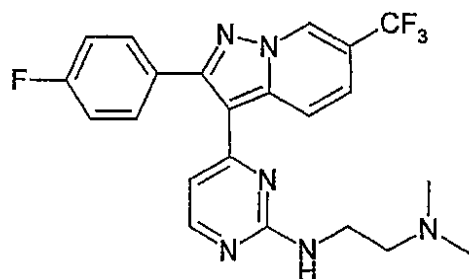
50

mL) から標題の化合物を得た。 $^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) 9.51 (1H, s), 8.49 (1H, bs), 8.16 (1H, d), 7.72 - 7.65 (2H, m), 7.61 - 7.51 (3H, m), 7.28 (1H, bs), 6.32 (1H, bs), 3.30 (2H, bs), 2.25 (2H, t), 2.12 (6H, s), 1.66 (2H, m); m/z 475 ($M+1$)⁺。

【0367】

実施例 91: N - { 4 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル] ピリミジン - 2 - イル } - N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] アミン

【化142】



10

a) 3 - ブロモ - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン

20

テトラヒドロフラン (50 mL) 中 2 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン (5 g , 実施例 1 (d)) を N - ブロモスクシンイミド (3.5 g) で処理した。1 時間後、混合物を真空濃縮し、ジクロロメタンと 2 N NaOH とで分液した。有機抽出液を乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカでのクロマトグラフィーにより精製し、標題の化合物を得た (5.2 g)。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 8.78 (1H, s), 8.05 (2H, dd), 7.65 (1H, d), 7.35 (1H, dd), 7.20 (2H, dd); m/z 359 ($M+1$)⁺。

【0368】

b) 4 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル] ピリミジン - 2 - イルメチルスルフィド

30

1,4 - ジオキサン (5 mL) 中、3 - ブロモ - 6 - (トリフルオロメチル) - 2 - (4 - フルオロフェニル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン (0.50 g)、2 - (メチルチオ) - 4 - (トリブチルスタニル) ピリミジン (0.58 g)、ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0.098 g) および酸化銀 (I) (0.30 g) の混合物を 18 時間加熱還流した。この混合物を冷却し、濾過し、濾液を濃縮乾固した。この残渣をシクロヘキサン - 酢酸エチル (96 : 4) を用いて溶出するクロマトグラフィーにより精製し、適当な画分を濃縮乾固し、標題の化合物をクリーム色の固体として得た (0.23 g)。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 8.85 (1H, bd), 8.55 (1H, d), 8.30 (1H, d), 7.60 (2H, dd), 7.50 (1H, dd), 7.18 (2H, dd), 6.72 (1H, d), 2.75 (3H, s); m/z 405 ($M+1$)⁺。

40

【0369】

c) 4 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル] ピリミジン - 2 - イルメチルスルホン

水 (40 mL) 中オキソン (2.53 g) をメタノール (80 mL) 中 4 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル] ピリミジン - 2 - イルメチルスルフィド (0.23 g) と混合し、2 時間攪拌した。メタノールを減圧下で除去し、混合物を水 (400 mL) で希釈した。得られた懸濁液を濾去し、減圧下で乾燥させ、標題の化合物を黄色固体として得た (0.25 g)。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 8.88 (1H, s), 8.85 (1H, d), 8.5

50

5 (1H, d), 7.65 (1H, dd), 7.58 (2H, dd), 7.24 (2H, dd), 7.19 (1H, d), 3.40 (3H, s)。

【0370】

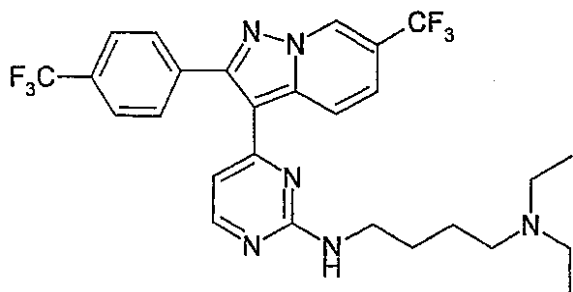
d) N - { 4 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル] ピリミジン - 2 - イル } - N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] アミン

実施例 88 (d) に記載の方法と同様にして、4 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル] ピリミジン - 2 - イルメチルスルホン (0 . 0 2 g) と 2 - (ジメチルアミノ) エチルアミン (0 . 0 4 mL) から標題の化合物を得た。¹H NMR (CDCl₃) 8 . 8 3 (1 H , s) , 8 . 5 1 (1 H , d) , 8 . 1 1 (1 H , d) , 7 . 6 3 (2 H , d d) , 7 . 4 3 (1 H , d d) , 7 . 1 5 (2 H , d d) , 6 . 3 3 (1 H , d) , 5 . 7 5 (1 H , b s) , 3 . 6 0 (2 H , d t) , 2 . 6 5 (2 H , b t) , 2 . 3 5 (6 H , s) ; m / z 4 4 5 (M + 1) ⁺。

【0371】

実施例 92 : N - [4 - (ジエチルアミノ) ブチル] - N - (4 - { 6 - (トリフルオロメチル) - 2 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル } ピリミジン - 2 - イル) アミン

【化143】



実施例 88 (d) に記載の方法と同様にして、メチル 4 - { 6 - (トリフルオロメチル) - 2 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル } ピリミジン - 2 - イルスルホン (0 . 0 2 g) と 4 - (ジエチルアミノ) ブチルアミン (0 . 0 4 mL) から標題の化合物を得た。¹H NMR (d₆ - DMSO) 9 . 4 8 (1 H , s) , 8 . 4 4 (1 H , b s) , 8 . 1 4 (1 H , d) , 7 . 8 3 (4 H , d d) , 7 . 6 5 (1 H , d) , 6 . 9 6 (1 H , b s) , 6 . 3 6 (1 H , b s) , 2 . 3 6 (2 H , b s) , 2 . 2 8 (4 H , b s) , 1 . 4 4 (4 H , b t) , 1 . 3 3 (2 H , b d) ; m / z 4 5 0 , 5 3 5 。

【0372】

実施例 93 : N - { 4 - [2 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ - [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル] ピリミジン - 2 - イル } - N - [4 - (ジエチルアミノ) ブチル] アミン

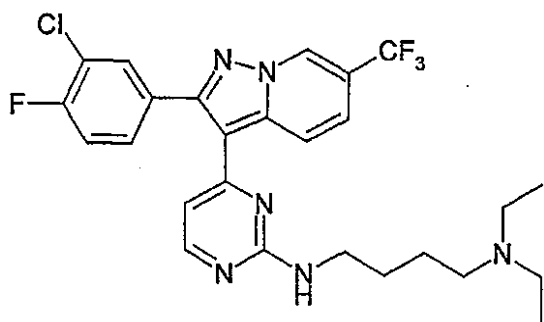
【化144】

10

20

30

40



10

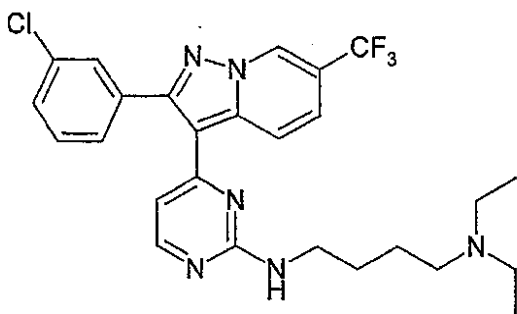
実施例 88 (d) に記載の方法と同様にして、4 - [2 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル] ピリミジン - 2 - イルメチルスルホン (0 . 0 2 g) と 4 - (ジエチルアミノ) プチルアミン (0 . 0 4 mL) から標題の化合物を得た。¹ H NMR (d₆ - DMSO) 9 . 5 1 (1 H , s) , 8 . 4 9 (1 H , b s) , 8 . 1 9 (1 H , d) , 7 . 8 5 (1 H , d d) , 7 . 7 1 (1 H , d) , 7 . 6 4 (1 H , m) , 7 . 5 8 (1 H , d d) , 7 . 3 1 (1 H , b s) , 6 . 4 0 (1 H , b s) , 3 . 2 6 (2 H , b s) , 2 . 4 3 (4 H , q) , 2 . 3 6 (2 H , b m) , 1 . 5 3 (2 H , b s) , 1 . 4 3 (2 H , b s) , 0 . 9 3 (6 H , t) ; m / z 5 3 5 (M + 1)⁺。

20

【 0 3 7 3 】

実施例 94 : N - { 4 - [2 - (3 - クロロフェニル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル] ピリミジン - 2 - イル } - N - [4 - (ジエチルアミノ) プチル] アミン

【 化 1 4 5 】



30

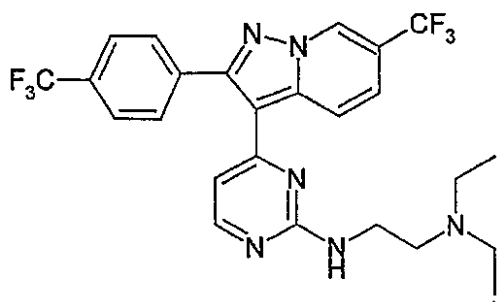
実施例 88 (d) に記載の方法と同様にして、4 - [2 - (3 - クロロフェニル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル] ピリミジン - 2 - イルメチルスルホン (0 . 0 2 g) と 4 - (ジエチルアミノ) プチルアミン (0 . 0 4 mL) から標題の化合物を得た。¹ H NMR (d₆ - DMSO) 9 . 5 1 (1 H , s) , 8 . 4 7 (1 H , b s) , 8 . 1 4 (1 H , d) , 7 . 7 3 - 7 . 6 6 (2 H , m) , 7 . 6 1 - 7 . 5 1 (3 H , m) , 7 . 3 1 (1 H , b s) , 6 . 3 2 (1 H , b s) , 3 . 2 7 (2 H , b s) , 2 . 4 1 (4 H , q) , 2 . 3 5 (2 H , t) , 1 . 5 3 (2 H , m) , 1 . 4 3 (2 H , m) , 0 . 9 1 (6 H , t) ; m / z 5 1 7 (M + 1)⁺。

40

【 0 3 7 4 】

実施例 95 : N - [2 - (ジエチルアミノ) エチル] - N - (4 - { 6 - (トリフルオロメチル) - 2 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル } ピリミジン - 2 - イル) アミン

【 化 1 4 6 】

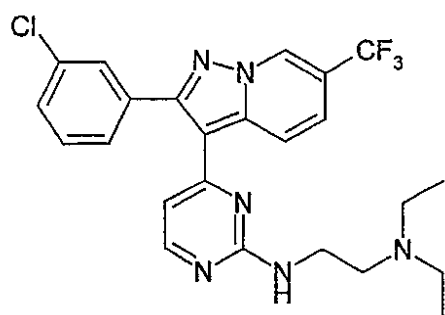


実施例 88 (d) に記載の方法と同様にして、メチル 4 - { 6 - (トリフルオロメチル) - 2 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル } ピリミジン - 2 - イルスルホン (0 . 0 2 g) と 2 - (ジエチルアミノ) エチルアミン (0 . 0 4 mL) から標題の化合物を得た。¹ H NMR (d₆ - DMSO) 9 . 5 3 (1 H , s) , 8 . 4 8 (1 H , b s) , 8 . 1 9 (1 H , d) , 7 . 8 7 (4 H , d d) , 7 . 7 0 (1 H , d) , 6 . 9 9 (1 H , b s) , 6 . 3 8 (1 H , b s) , 0 . 9 3 (6 H , b t) ; m / z 4 5 0 , 5 2 3 (M + 1)⁺。

【 0 3 7 5 】

実施例 96 : N - { 4 - [2 - (3 - クロロフェニル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル] ピリミジン - 2 - イル } - N - [2 - (ジエチルアミノ) エチル] アミン

【 化 1 4 7 】



実施例 88 (d) に記載の方法と同様にして、4 - [2 - (3 - クロロフェニル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル] ピリミジン - 2 - イルメチルスルホン (0 . 0 2 g) と 2 - (ジエチルアミノ) エチルアミン (0 . 0 4 mL) から標題の化合物を得た。¹ H NMR (d₆ - DMSO) 9 . 5 1 (1 H , s) , 8 . 4 7 (1 H , b s) , 8 . 1 6 (1 H , d) , 7 . 7 2 - 7 . 6 5 (2 H , m) , 7 . 6 1 - 7 . 5 1 (3 H , m) , 7 . 0 0 (1 H , b s) , 6 . 3 4 (1 H , b s) , 0 . 9 3 (6 H , b s) ; m / z 4 8 9 (M + 1)⁺。

【 0 3 7 6 】

実施例 97 : N - [2 - (ジプロピルアミノ) エチル] - N - (4 - { 6 - (トリフルオロメチル) - 2 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル } ピリミジン - 2 - イル) アミン

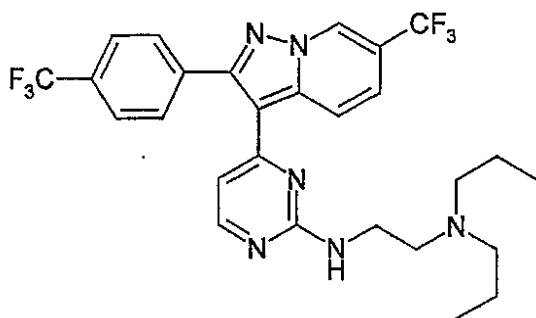
【 化 1 4 8 】

10

20

30

40

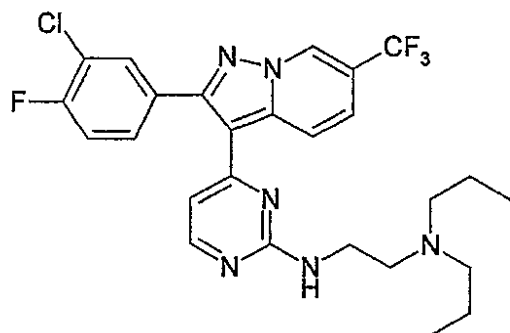


実施例 88 (d) に記載の方法と同様にして、メチル 4 - { 6 - (トリフルオロメチル) - 2 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル } ピリミジン - 2 - イルスルホン (0 . 0 2 g) と 2 - (ジプロピルアミノ) エチルアミン (0 . 0 4 mL) から標題の化合物を得た。¹ H NMR (d₆ - DMSO) 9 . 5 2 (1 H , s) , 8 . 4 6 (1 H , b s) , 8 . 1 8 (1 H , d) , 7 . 8 7 (4 H , d d) , 7 . 6 8 (1 H , d) , 6 . 9 6 (1 H , b s) , 6 . 3 7 (1 H , b s) , 2 . 3 3 (4 H , b s) , 1 . 3 7 (4 H , b s) , 1 . 4 8 (4 H , b s) , 0 . 7 9 (6 H , b s) ; m / z 4 5 0 , 5 5 1 (M + 1)⁺。

【 0 3 7 7 】

実施例 98 : N - { 4 - [2 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ - [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル] ピリミジン - 2 - イル } - N - [2 - (ジプロピルアミノ) エチル] アミン

【 化 1 4 9 】



30

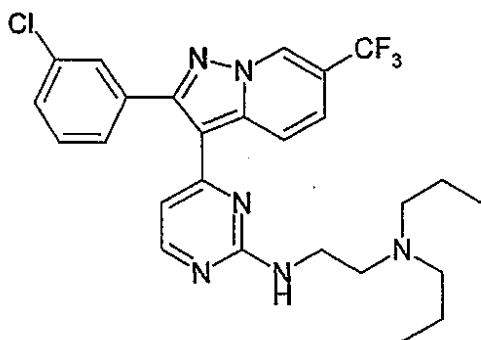
実施例 88 (d) に記載の方法と同様にして、4 - [2 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル] ピリミジン - 2 - イルメチルスルホン (0 . 0 2 g) と 2 - (ジプロピルアミノ) エチルアミン (0 . 0 4 mL) から標題の化合物を得た。¹ H NMR (d₆ - DMSO) 9 . 5 0 (1 H , s) , 8 . 4 5 (1 H , b s) , 8 . 1 9 (1 H , d) , 7 . 8 4 (1 H , d d) , 7 . 6 8 (1 H , d) , 7 . 6 3 (1 H , m) , 7 . 5 6 (1 H , d d) , 6 . 9 7 (1 H , b s) , 6 . 4 1 (1 H , b s) , 2 . 3 4 (4 H , b s) , 1 . 3 7 (4 H , b s) , 0 . 8 0 (6 H , b s) ; m / z 5 3 5 (M + 1)⁺。

40

【 0 3 7 8 】

実施例 99 : N - { 4 - [2 - (3 - クロロフェニル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル] ピリミジン - 2 - イル } - N - [2 - (ジプロピルアミノ) エチル] アミン

【 化 1 5 0 】



10

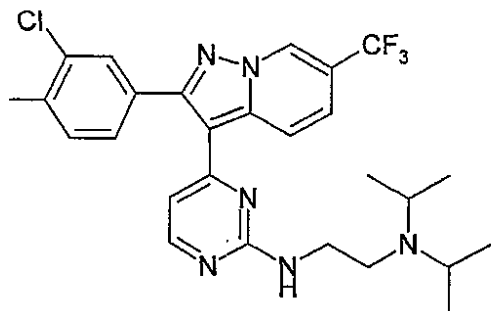
実施例 88 (d) に記載の方法と同様にして、4 - [2 - (3 - クロロフェニル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル] ピリミジン - 2 - イルメチルスルホン (0 . 0 2 g) と 2 - (ジプロピルアミノ) エチルアミン (0 . 0 4 mL) から標題の化合物を得た。¹ H NMR (d₆ - DMSO) 9 . 5 1 (1 H , s) , 8 . 4 7 (1 H , b s) , 8 . 1 6 (1 H , d) , 7 . 6 6 (2 H , m) , 7 . 6 1 - 7 . 5 1 (3 H , m) , 6 . 9 7 (1 H , b s) , 6 . 3 4 (1 H , b s) , 2 . 3 5 (4 H , b s) , 1 . 3 7 (4 H , m) , 0 . 8 0 (6 H , s) ; m / z 5 1 7 (M + 1)⁺。

【 0 3 7 9 】

実施例 1 0 0 : N - { 4 - [2 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ - [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル] ピリミジン - 2 - イル } - N - [2 - (ジイソプロピルアミノ) エチル] アミン

20

【 化 1 5 1 】



30

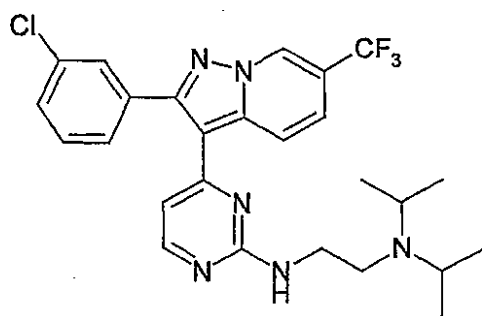
実施例 88 (d) に記載の方法と同様にして、4 - [2 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル] ピリミジン - 2 - イルメチルスルホン (0 . 0 2 g) と 2 - (ジイソプロピルアミノ) エチルアミン (0 . 0 4 mL) から標題の化合物を得た。¹ H NMR (d₆ - DMSO) 9 . 5 1 (1 H , s) , 8 . 4 0 (1 H , b s) , 8 . 2 1 (1 H , d) , 7 . 8 4 (1 H , d d) , 7 . 6 8 (1 H , d) , 7 . 6 4 (1 H , m) , 7 . 5 7 (1 H , d d) , 7 . 0 3 (1 H , b s) , 6 . 4 7 (1 H , b s) , 3 . 2 3 (2 H , b s) , 2 . 9 4 (2 H , b s) , 0 . 9 5 (1 2 H , b s) ; m / z 5 3 5 (M + 1)⁺。

40

【 0 3 8 0 】

実施例 1 0 1 : N - { 4 - [2 - (3 - クロロフェニル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル] ピリミジン - 2 - イル } - N - [2 - (ジイソプロピルアミノ) エチル] アミン

【 化 1 5 2 】



10

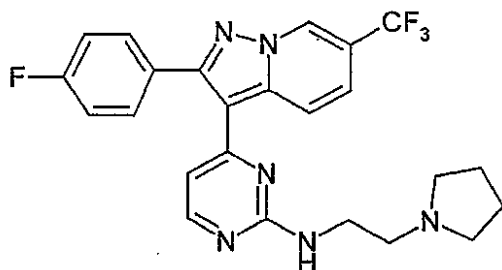
実施例 88 (d) に記載の方法と同様にして、4 - [2 - (3 - クロロフェニル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル] ピリミジン - 2 - イルメチルスルホン (0 . 0 2 g) と 2 - (ジイソプロピルアミノ) エチルアミン (0 . 0 4 m L) から標題の化合物を得た。¹ H NMR (d₆ - DMSO) DMSO 9 . 5 0 (1 H , s) , 8 . 4 0 (1 H , b s) , 8 . 1 6 (1 H , d) , 7 . 7 1 - 7 . 6 3 (2 H , m) , 7 . 6 1 - 7 . 5 1 (3 H , m) , 7 . 0 0 (1 H , b s) , 6 . 3 4 (1 H , b s) , 3 . 2 4 (2 H , b s) , 2 . 9 3 (2 H , m) , 0 . 9 5 (1 2 H , d) ; m / z 5 1 7 (M + 1)⁺。

【 0 3 8 1 】

実施例 1 0 2 : N - { 4 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル] ピリミジン - 2 - イル } - N - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) アミン

20

【 化 1 5 3 】



30

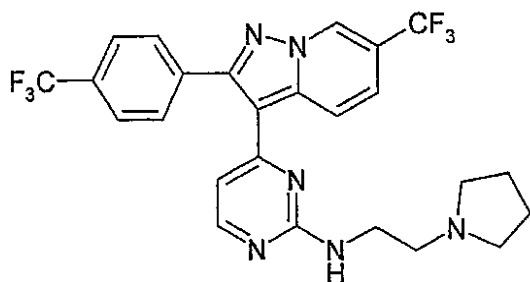
2 - ピロリジン - 1 - イルエチルアミン (0 . 0 4 m L) と 4 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル] ピリミジン - 2 - イルメチルスルホン (0 . 0 2 g) とを室温で混合し、エアガンを用いて加熱して均一な融解物を得た (2 分) 。冷却時に水を加えた。沈殿した固体を濾別して乾燥させ、標題の化合物をベージュ色固体として得た (0 . 0 1 2 g) 。¹ H NMR (C D C l₃) 8 . 8 3 (1 H , s) , 8 . 5 1 (1 H , d) , 8 . 1 1 (1 H , d) , 7 . 6 3 (2 H , d d) , 7 . 4 3 (1 H , d d) , 7 . 1 5 (2 H , d d) , 6 . 3 3 (1 H , d) , 5 . 7 5 (1 H , b s) , 3 . 5 8 (2 H , d t) , 2 . 7 6 (2 H , t) , 2 . 5 8 (2 H , b t) , 1 . 8 1 (2 H , b m) ; m / z 4 7 1 (M + 1)⁺。

40

【 0 3 8 2 】

実施例 1 0 3 : N - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) - N - (4 - { 6 - (トリフルオロメチル) - 2 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル } ピリミジン - 2 - イル) アミン

【 化 1 5 4 】



実施例 102 に記載の方法と同様にして、メチル 4 - { 6 - (トリフルオロメチル) - 2 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル]ピラゾロ [1 , 5 - a]ピリジン - 3 - イル }ピリミジン - 2 - イルスルホン (0 . 0 2 g) と 2 - ピロリジン - 1 - イルエチルアミン (0 . 0 4 mL) から 標題の化合物を得た。¹H NMR (d₆ - DMSO) 9 . 5 3 (1 H , s) , 8 . 5 0 (1 H , b s) , 8 . 1 9 (1 H , d) , 7 . 8 8 (4 H , d d) , 7 . 7 0 (1 H , d) , 7 . 1 0 (1 H , b s) , 6 . 3 9 (1 H , b s) , 2 . 4 4 (4 H , b s) , 1 . 6 8 (4 H , b s) ; m / z 5 2 1 (M + 1)⁺。

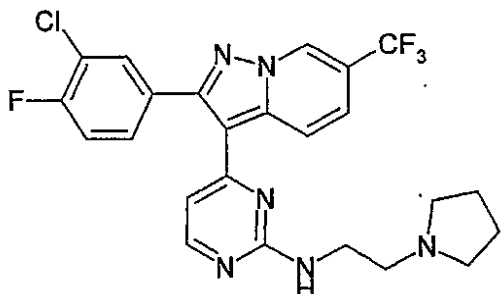
10

【 0 3 8 3 】

実施例 104 : N - { 4 - [2 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ - [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル] ピリミジン - 2 - イル } - N - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) アミン

20

【 化 1 5 5 】



30

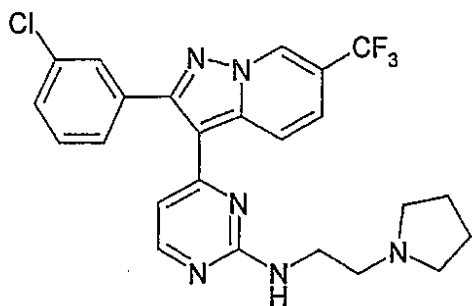
2 - ピロリジン - 1 - イルエチルアミン (0 . 0 4 mL) と 4 - [2 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル] ピリミジン - 2 - イルメチルスルホン (0 . 0 2 g) とを室温で混合し、エアガンを用いて加熱して均一な融解物を得た (2 分) 。冷却時に水を加えた。沈殿した固体を濾別して乾燥させ、標題の化合物をベージュ色固体として得た (0 . 0 1 2 g) 。¹H NMR (d₆ - DMSO) 9 . 5 0 (1 H , s) , 8 . 4 8 (1 H , b s) , 8 . 1 8 (1 H , d) , 7 . 8 3 (1 H , d) , 7 . 6 8 (1 H , d d) , 7 . 6 2 (1 H , m) , 7 . 5 6 (1 H , d d) , 7 . 1 2 (1 H , b s) , 6 . 4 2 (1 H , b s) , 2 . 4 4 (2 H , b s) , 1 . 6 7 (4 H , b s) ; m / z 5 0 5 (M + 1)⁺。

40

【 0 3 8 4 】

実施例 105 : N - { 4 - [2 - (3 - クロロフェニル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル] ピリミジン - 2 - イル } - N - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) アミン

【 化 1 5 6 】



10

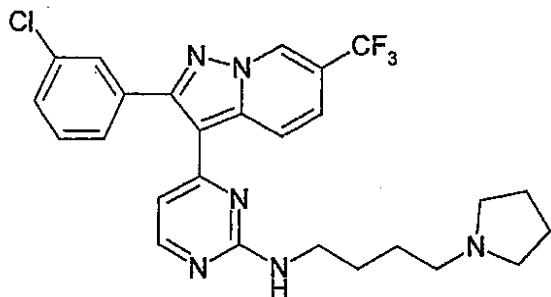
実施例 104 に記載の方法と同様にして、4 - [2 - (3 - クロロフェニル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル] ピリミジン - 2 - イルメチルスルホン (0 . 0 2 g) と 2 - ピロリジン - 1 - イルエチルアミン (0 . 0 4 m L) から標題の化合物を得た。¹ H NMR (d₆ - DMSO) 9 . 5 1 (1 H , s) , 8 . 4 9 (1 H , b s) , 8 . 1 7 (1 H , d) , 7 . 7 2 - 7 . 6 5 (2 H , m) , 7 . 6 1 - 7 . 5 1 (3 H , m) , 7 . 1 3 (1 H , b s) , 6 . 3 7 (1 H , b s) , 2 . 5 7 (2 H , b s) , 2 . 4 5 (4 H , b s) , 1 . 6 8 (4 H , s) ; m / z 4 8 7 (M + 1)⁺。

【 0 3 8 5 】

実施例 106 : N - { 4 - [2 - (3 - クロロフェニル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル] ピリミジン - 2 - イル } - N - (4 - ピロリジン - 1 - イルブチル) アミン

20

【 化 1 5 7 】



30

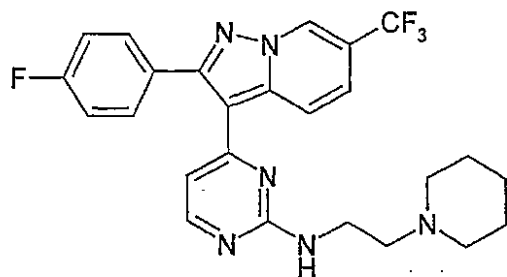
実施例 104 に記載の方法と同様にして、4 - [2 - (3 - クロロフェニル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル] ピリミジン - 2 - イルメチルスルホン (0 . 0 2 g) と 4 - ピロリジン - 1 - イルブチルアミン (0 . 0 4 m L) から標題の化合物を得た。¹ H NMR (d₆ - DMSO) DMSO 9 . 5 1 (1 H , s) , 8 . 4 7 (1 H , b s) , 8 . 1 6 (1 H , d) , 7 . 7 2 - 7 . 6 5 (2 H , m) , 7 . 6 1 - 7 . 5 1 (3 H , m) , 7 . 3 1 (1 H , b s) , 6 . 3 2 (1 H , b s) , 3 . 2 7 (2 H , b s) , 2 . 3 7 (6 H , b s) , 1 . 6 4 (4 H , b s) , 1 . 5 5 (2 H , m) , 1 . 4 8 (2 H , m) ; m / z 5 1 5 (M + 1)⁺。

40

【 0 3 8 6 】

実施例 107 : N - { 4 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル] ピリミジン - 2 - イル } - N - (2 - ピペリジン - 1 - イルエチル) アミン

【 化 1 5 8 】

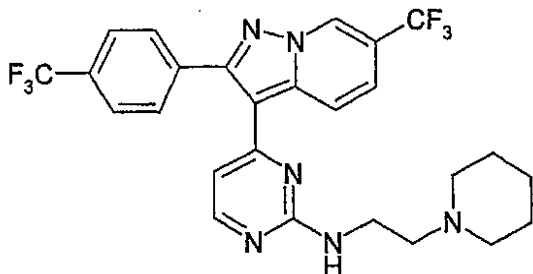


実施例 104 に記載の方法と同様にして、4 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル] ピリミジン - 2 - イルメチルスルホン (0 . 0 2 g) と 2 - ピペリジン - 1 - イルエチルアミン (0 . 0 4 m L) から標題の化合物を得た。¹ H NMR (C D C l ₃) 8 . 8 3 (1 H , s) , 8 . 5 1 (1 H , d) , 8 . 1 1 (1 H , d) , 7 . 6 3 (2 H , d d) , 7 . 4 3 (1 H , d d) , 7 . 1 5 (2 H , d d) , 6 . 3 3 (1 H , d) , 5 . 7 5 (1 H , b s) , 3 . 6 0 (2 H , d t) , 2 . 5 5 (2 H , t) , 2 . 5 0 (4 H , b m) , 1 . 6 0 - 1 . 5 0 (6 H , m) ; m / z 4 8 5 (M + 1) ⁺。

【 0 3 8 7 】

実施例 108 : N - (2 - ピペリジン - 1 - イルエチル) - N - (4 - { 6 - (トリフルオロメチル) - 2 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル } ピリミジン - 2 - イル) アミン

【 化 1 5 9 】

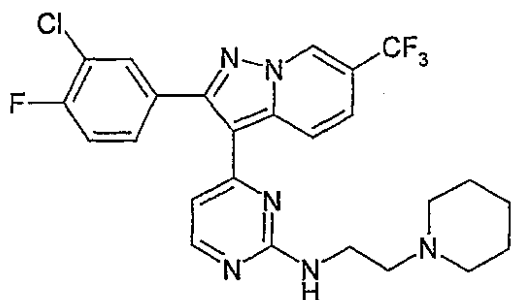


実施例 104 に記載の方法と同様にして、メチル 4 - { 6 - (トリフルオロメチル) - 2 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル } ピリミジン - 2 - イルスルホン (0 . 0 2 g) と 2 - ピペリジン - 1 - イルエチルアミン (0 . 0 4 m L) から標題の化合物を得た。¹ H NMR (d ₆ - DMSO) 9 . 5 2 (1 H , s) , 8 . 4 7 (1 H , b s) , 8 . 1 9 (1 H , d) , 7 . 8 7 (4 H , d d) , 7 . 6 9 (1 H , d) , 7 . 0 2 (1 H , b s) , 6 . 4 1 (1 H , b s) , 2 . 4 6 - 2 . 2 4 (4 H , b m) , 1 . 4 8 (4 H , b t) , 1 . 3 7 (2 H , b s) ; m / z 4 5 0 , 5 3 5 (M + 1) ⁺。

【 0 3 8 8 】

実施例 109 : N - { 4 - [2 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 6 - (トリフルオロメチル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル] ピリミジン - 2 - イル } - N - (2 - ピペリジン - 1 - イルエチル) アミン

【 化 1 6 0 】

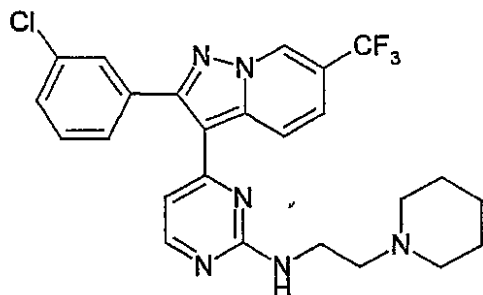


実施例 104 に記載の方法と同様にして、4 - [2 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル] ピリミジン - 2 - イルメチルスルホン (0 . 0 2 g) と 2 - ピペリジン - 1 - イルエチルアミン (0 . 0 4 m L) から標題の化合物を得た。¹ H NMR (d₆ - DMSO) 9 . 5 2 (1 H , s) , 8 . 4 7 (1 H , b s) , 8 . 2 0 (1 H , d) , 7 . 8 4 (1 H , d d) , 7 . 6 9 (1 H , d) , 7 . 6 3 (1 H , m) , 7 . 5 7 (1 H , d d) , 7 . 0 4 (1 H , b s) , 6 . 4 5 (1 H , b s) , 2 . 4 1 (2 H , b s) , 2 . 3 3 (4 H , b m) , 1 . 4 9 (4 H , b m) , 1 . 3 8 (2 H , b m) ; m / z 5 1 9 (M + 1)⁺。

【 0 3 8 9 】

実施例 110 : N - { 4 - [2 - (3 - クロロフェニル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル] ピリミジン - 2 - イル } - N - (2 - ピペリジン - 1 - イルエチル) アミン

【 化 1 6 1 】

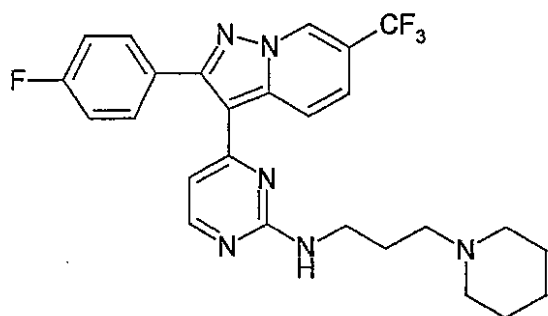


実施例 104 に記載の方法と同様にして、4 - [2 - (3 - クロロフェニル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル] ピリミジン - 2 - イルメチルスルホン (0 . 0 2 g) と 2 - ピペリジン - 1 - イルエチルアミン (0 . 0 4 m L) から標題の化合物を得た。¹ H NMR (d₆ - DMSO) 9 . 5 1 (1 H , s) , 8 . 4 9 (1 H , b s) , 8 . 1 6 (1 H , d) , 7 . 7 0 - 7 . 6 5 (2 H , m) , 7 . 6 1 - 7 . 5 1 (3 H , m) , 7 . 0 3 (1 H , b s) , 6 . 3 7 (1 H , b s) , 2 . 4 2 (2 H , m) , 2 . 3 3 (4 H , m) , 1 . 4 9 (4 H , m) , 1 . 3 8 (2 H , m) ; m / z 5 0 1 (M + 1)⁺。

【 0 3 9 0 】

実施例 111 : N - { 4 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル] ピリミジン - 2 - イル } - N - (2 - ピペリジン - 1 - イルプロピル) アミン

【 化 1 6 2 】



10

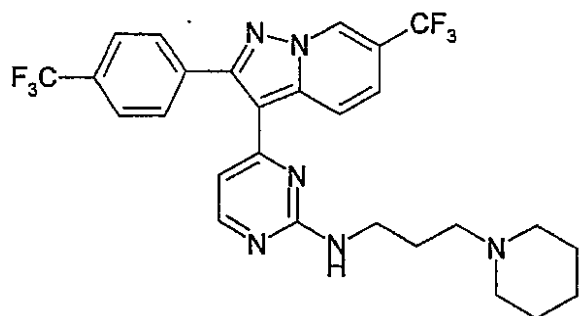
実施例 104 に記載の方法と同様にして、4 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル] ピリミジン - 2 - イルメチルスルホン (0 . 0 2 g) と 2 - ピペリジン - 1 - イルプロピルアミン (0 . 0 4 mL) から標題の化合物を得た。¹ H NMR (C D C l ₃) 8 . 8 3 (1 H , s) , 8 . 5 1 (1 H , d) , 8 . 1 1 (1 H , d) , 7 . 6 3 (2 H , d d) , 7 . 4 3 (1 H , d d) , 7 . 1 5 (2 H , d d) , 6 . 3 3 (1 H , d) , 5 . 7 5 (1 H , b s) , 3 . 5 5 (2 H , d t) , 2 . 5 0 (2 H , t) , 2 . 4 5 (4 H , m) , 1 . 8 5 (2 H , m) , 1 . 5 7 (4 H , m) , 1 . 5 0 (2 H , m) ; m / z 4 9 9 (M + 1) ⁺。

20

【 0 3 9 1 】

実施例 112 : N - (3 - ピペリジン - 1 - イルプロピル) - N - (4 - { 6 - (トリフルオロメチル) - 2 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル } ピリミジン - 2 - イル) アミン

【 化 1 6 3 】



30

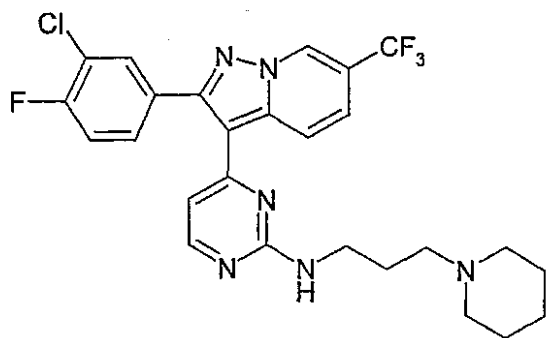
実施例 104 に記載の方法と同様にして、4 - { 6 - (トリフルオロメチル) - 2 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル } ピリミジン - 2 - イルスルホン酸メチル (0 . 0 2 g) と 3 - ピペリジン - 1 - イルプロピルアミン (0 . 0 4 mL) から標題の化合物を得た。¹ H NMR (d ₆ - DMSO) 9 . 5 3 (1 H , s) , 8 . 4 9 (1 H , b s) , 8 . 1 8 (1 H , d) , 7 . 8 8 (4 H , d d) , 7 . 7 0 (1 H , d) , 7 . 3 2 (1 H , b s) , 6 . 3 5 (1 H , b s) , 2 . 3 0 (6 H , b s) , 1 . 6 6 (2 H , b s) , 1 . 4 8 (4 H , b s) , 1 . 3 7 (2 H , b s) ; m / z 5 4 9 (M + 1) ⁺。

40

【 0 3 9 2 】

実施例 113 : N - { 4 - [2 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 6 - (トリフルオロメチル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル] ピリミジン - 2 - イル } - N - (3 - ピペリジン - 1 - イルプロピル) アミン

【 化 1 6 4 】



10

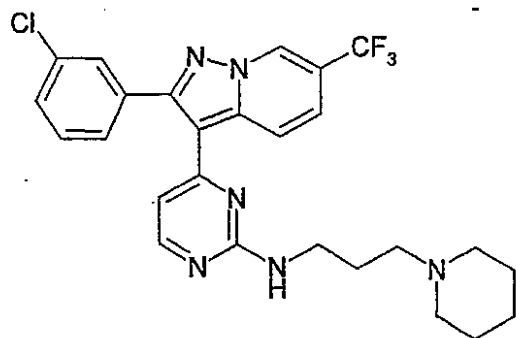
実施例 104 に記載の方法と同様にして、4 - [2 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル] ピリミジン - 2 - イルメチルスルホン (0 . 0 2 g) と 3 - ピペリジン - 1 - イルプロピルアミン (0 . 0 4 m L) から標題の化合物を得た。¹ H NMR (d₆ - DMSO) 9 . 5 1 (1 H , s) , 8 . 4 9 (1 H , b s) , 8 . 2 0 (1 H , d) , 7 . 8 6 (1 H , d d) , 7 . 7 1 (1 H , d) , 7 . 6 5 (1 H , m) , 7 . 5 8 (1 H , d d) , 7 . 3 4 (1 H , b s) , 6 . 4 1 (1 H , b s) , 3 . 2 9 (2 H , b m) , 2 . 3 1 (4 H , b s) , 1 . 6 9 (2 H , b s) , 1 . 4 9 (4 H , b m) , 1 . 3 9 (2 H , b m) ; m / z 5 3 3 (M + 1)⁺ .

【 0 3 9 3 】

20

実施例 114 : N - { 4 - [2 - (3 - クロロフェニル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル] ピリミジン - 2 - イル } - N - (3 - ピペリジン - 1 - イルプロピル) アミン

【 化 1 6 5 】



30

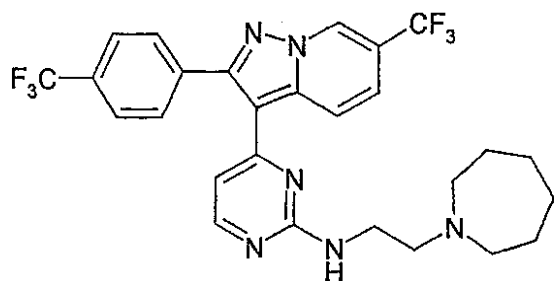
実施例 104 に記載の方法と同様にして、4 - [2 - (3 - クロロフェニル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル] ピリミジン - 2 - イルメチルスルホン (0 . 0 2 g) と 3 - ピペリジン - 1 - イルプロピルアミン (0 . 0 4 m L) から標題の化合物を得た。¹ H NMR (d₆ - DMSO) 9 . 5 1 (1 H , s) , 8 . 4 9 (1 H , b s) , 8 . 1 6 (1 H , d) , 7 . 7 2 - 7 . 6 5 (2 H , m) , 7 . 6 1 - 7 . 5 1 (3 H , m) , 7 . 3 3 (1 H , b s) , 6 . 3 1 (1 H , b s) , 3 . 2 9 (2 H , b s) , 2 . 3 (6 H , b s) , 1 . 6 9 (2 H , m) , 1 . 4 7 (4 H , b s) , 1 . 3 6 (2 H , m) ; m / z 5 1 5 (M + 1)⁺ .

40

【 0 3 9 4 】

実施例 115 : N - (2 - アゼパン - 1 - イルエチル) - N - (4 - { 6 - (トリフルオロメチル) - 2 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル } ピリミジン - 2 - イル) アミン

【 化 1 6 6 】

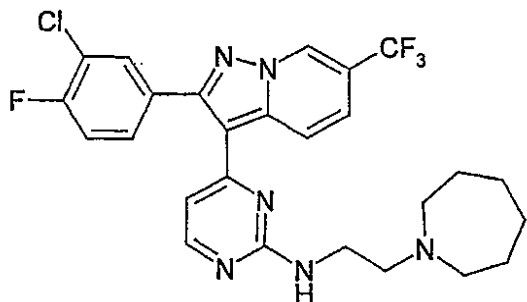


実施例 104 に記載の方法と同様にして、メチル 4 - { 6 - (トリフルオロメチル) - 2 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル } ピリミジン - 2 - イルスルホン (0 . 0 2 g) と 2 - アゼパン - 1 - イルエチルアミン (0 . 0 4 mL) から標題の化合物を得た。¹H NMR (d₆ - DMSO) 9 . 5 4 (1 H , s) , 8 . 4 9 (1 H , b s) , 8 . 2 0 (1 H , d) , 7 . 8 9 (4 H , d d) , 7 . 7 0 (1 H , d) , 6 . 9 9 (1 H , b s) , 6 . 4 0 (1 H , b s) , 2 . 6 0 (4 H , b s) , 1 . 5 4 (8 H , b s) ; m / z 4 5 0 , 5 4 9 (M + 1)⁺。

【 0 3 9 5 】

実施例 116 : N - (2 - アゼパン - 1 - イルエチル) - N - { 4 - [2 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル] ピリミジン - 2 - イル } アミン

【 化 1 6 7 】

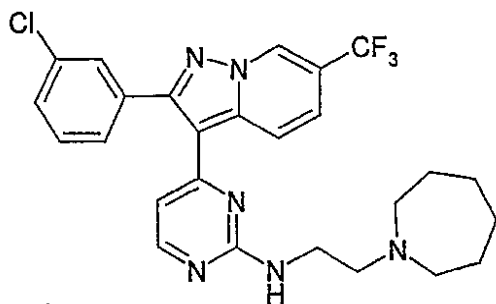


実施例 104 に記載の方法と同様にして、4 - [2 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル] ピリミジン - 2 - イルメチルスルホン (0 . 0 2 g) と 2 - アゼパン - 1 - イルエチルアミン (0 . 0 4 mL) から標題の化合物を得た。¹H NMR (d₆ - DMSO) 9 . 5 0 (1 H , s) , 8 . 4 6 (1 H , b s) , 8 . 2 0 (1 H , d) , 7 . 8 4 (1 H , d d) , 7 . 6 8 (1 H , d d) , 7 . 6 2 (1 H , m) , 7 . 5 6 (1 H , d d) , 7 . 0 0 (1 H , b s) , 6 . 4 4 (1 H , b s) , 2 . 5 8 (4 H , b s) , 1 . 5 4 (8 H , b s) ; m / z 5 3 3 (M + 1)⁺。

【 0 3 9 6 】

実施例 117 : N - (2 - アゼパン - 1 - イルエチル) - N - { 4 - [2 - (3 - クロロフェニル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル] ピリミジン - 2 - イル } アミン

【 化 1 6 8 】

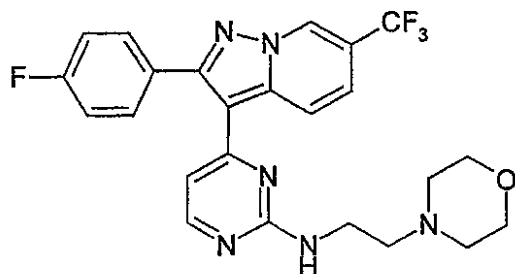


2 - アゼパン - 1 - イルエチルアミン (0 . 0 4 m L) と 4 - [2 - (3 - クロロフェニル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル] ピリミジン - 2 - イルメチルスルホン (0 . 0 2 g) とを室温で混合し、エアガンを用いて加熱して均一な融解物を得た (2 分) 。冷却時に水を加えた。沈殿した固体を濾別して乾燥させ、標題の化合物をベージュ色固体として得た (0 . 0 1 4 g) 。¹ H N M R (d₆ - D M S O) 9 . 5 1 (1 H , s) , 8 . 4 9 (1 H , b s) , 8 . 1 6 (1 H , d) , 7 . 7 0 - 7 . 6 5 (2 H , m) , 7 . 6 0 - 7 . 5 0 (3 H , m) , 7 . 0 0 (1 H , b s) , 6 . 3 6 (1 H , b s) , 2 . 6 (6 H , b s) , 1 . 6 (8 H , b s) ; m / z 5 1 5 (M + 1)⁺。

【 0 3 9 7 】

実施例 1 1 8 : N - { 4 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル] ピリミジン - 2 - イル } - N - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル) アミン

【 化 1 6 9 】



30

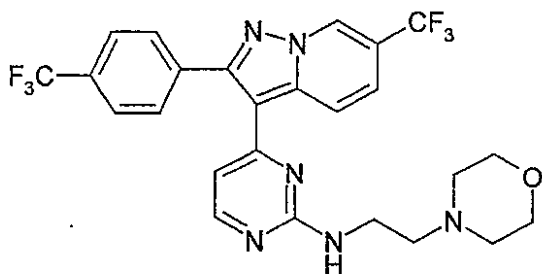
実施例 1 1 7 に記載の方法と同様にして、4 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル] ピリミジン - 2 - イルメチルスルホン (0 . 0 2 g) と 2 - モルホリン - 4 - イルエチルアミン (0 . 0 4 m L) から標題の化合物を得た。¹ H N M R (C D C l₃) 8 . 8 3 (1 H , s) , 8 . 5 0 (1 H , d) , 8 . 1 4 (1 H , d) , 7 . 6 1 (2 H , d d) , 7 . 4 3 (1 H , d d) , 7 . 1 6 (2 H , d d) , 6 . 3 7 (1 H , d) , 5 . 7 2 (1 H , b s) , 3 . 7 6 (4 H , t) , 3 . 5 8 (2 H , d d d) , 2 . 6 7 (2 H , t) , 2 . 5 3 (4 H , m) ; m / z 4 8 7 (M + 1)⁺。

40

【 0 3 9 8 】

実施例 1 1 9 : N - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル) - N - (4 - { 6 - (トリフルオロメチル) - 2 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル } ピリミジン - 2 - イル) アミン

【 化 1 7 0 】

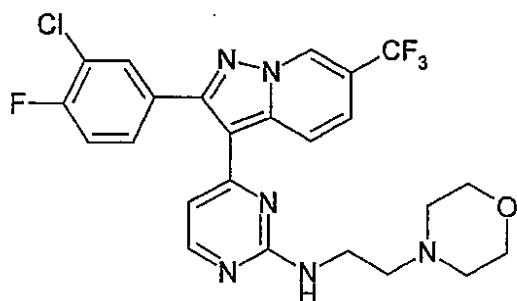


実施例 117 に記載の方法と同様にして、メチル 4 - { 6 - (トリフルオロメチル) - 2 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル]ピラゾロ [1 , 5 - a]ピリジン - 3 - イル }ピリミジン - 2 - イルスルホン (0 . 0 2 g) と 2 - モルホリン - 4 - イルエチルアミン (0 . 0 4 mL) から標題の化合物を得た。¹H NMR (d₆ - DMSO) 9 . 5 2 (1 H , s) , 8 . 4 8 (1 H , b s) , 8 . 1 9 (1 H , d) , 7 . 8 6 (4 H , d d) , 7 . 7 0 (1 H , d) , 7 . 0 7 (1 H , b s) , 6 . 3 9 (1 H , b s) , 3 . 5 6 (4 H , b t) , 2 . 4 4 (2 H , b s) , 2 . 3 6 (4 H , b s) ; m / z 5 3 7 (M + 1)⁺。

【 0 3 9 9 】

実施例 120 : N - { 4 - [2 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 6 - (トリフルオロメチル) - ピラゾロ [1 , 5 - a]ピリジン - 3 - イル]ピリミジン - 2 - イル } - N - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル)アミン

【 化 1 7 1 】

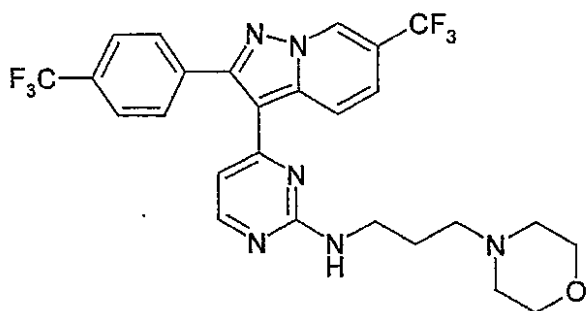


実施例 117 に記載の方法と同様にして、4 - [2 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピラゾロ [1 , 5 - a]ピリジン - 3 - イル]ピリミジン - 2 - イルメチルスルホン (0 . 0 2 g) と 2 - モルホリン - 4 - イルエチルアミン (0 . 0 4 mL) から標題の化合物を得た。¹H NMR (d₆ - DMSO) 9 . 5 0 (1 H , s) , 8 . 4 7 (1 H , b s) , 8 . 1 8 (1 H , d) , 7 . 8 3 (1 H , d d) , 7 . 6 9 (1 H , d) , 7 . 6 2 (1 H , m) , 7 . 5 7 (1 H , d d) , 7 . 0 9 (1 H , b s) , 6 . 4 2 (1 H , b s) , 3 . 5 7 (4 H , b t) , 2 . 4 5 (2 H , b s) , 2 . 3 7 (4 H , b s) ; m / z 5 2 1 (M + 1)⁺。

【 0 4 0 0 】

実施例 121 : N - (3 - モルホリン - 4 - イルプロピル) - N - (4 - { 6 - (トリフルオロメチル) - 2 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル]ピラゾロ [1 , 5 - a]ピリジン - 3 - イル }ピリミジン - 2 - イル)アミン

【 化 1 7 2 】

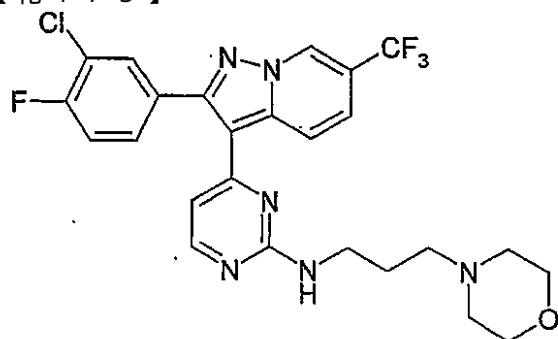


実施例 117 に記載の方法と同様にして、メチル 4 - { 6 - (トリフルオロメチル) - 2 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル]ピラゾロ [1 , 5 - a]ピリジン - 3 - イル }ピリミジン - 2 - イルスルホン (0 . 0 2 g) と 3 - モルホリン - 4 - イルプロピルアミン (0 . 0 4 mL) から 標題の化合物を得た。¹H NMR (d₆ - DMSO) 9 . 5 4 (1 H , s) , 8 . 4 9 (1 H , b s) , 8 . 1 9 (1 H , d) , 7 . 8 7 (4 H , d d) , 7 . 7 2 (1 H , d) , 7 . 2 9 (1 H , b s) , 6 . 3 8 (1 H , b s) , 3 . 5 6 (4 H , b s) , 2 . 3 4 (6 H , b s) , 1 . 6 8 (2 H , b s) ; m / z 5 5 1 (M + 1)⁺。

【 0 4 0 1 】

実施例 122 : N - { 4 - [2 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 6 - (トリフルオロメチル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル] ピリミジン - 2 - イル } - N - (3 - モルホリン - 4 - イルプロピル) アミン

【 化 1 7 3 】



実施例 117 に記載の方法と同様にして、4 - [2 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル] ピリミジン - 2 - イルメチルスルホン (0 . 0 2 g) と 3 - モルホリン - 4 - イルプロピルアミン (0 . 0 4 mL) から 標題の化合物を得た。¹H NMR (d₆ - DMSO) 9 . 5 1 (1 H , s) , 8 . 4 7 (1 H , b s) , 8 . 1 9 (1 H , d) , 7 . 8 5 (1 H , d d) , 7 . 7 1 (1 H , d) , 7 . 6 4 (1 H , m) , 7 . 5 8 (1 H , d d) , 7 . 3 0 (1 H , b s) , 6 . 4 1 (1 H , b s) , 3 . 5 7 (4 H , b s) , 2 . 3 5 (6 H , b s) , 1 . 6 9 (2 H , b s) ; m / z 5 3 5 (M + 1)⁺。

【 0 4 0 2 】

実施例 123 : N - { 4 - [2 - (3 - クロロフェニル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル] ピリミジン - 2 - イル } - N - (3 - モルホリン - 4 - イルプロピル) アミン

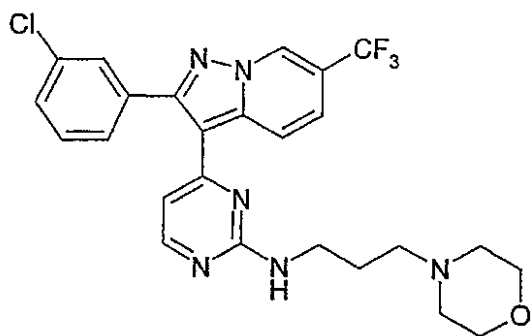
【 化 1 7 4 】

10

20

30

40



10

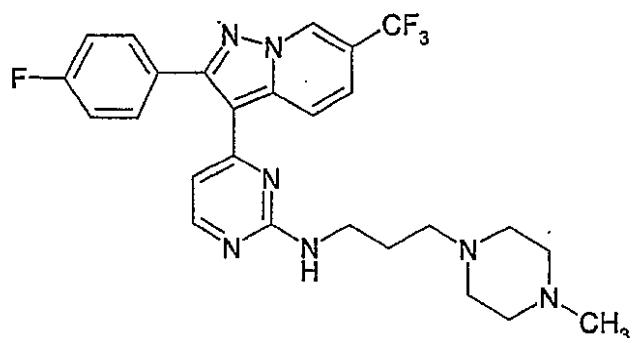
実施例 1 1 7 に記載の方法と同様にして、4 - [2 - (3 - クロロフェニル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル] ピリミジン - 2 - イルメチルスルホン (0 . 0 2 g) と 3 - モルホリン - 4 - イルプロピルアミン (0 . 0 4 m L) から標題の化合物を得た。¹ H NMR (d₆ - DMSO) 9 . 5 1 (1 H , s) , 8 . 4 9 (1 H , b s) , 8 . 1 6 (1 H , d) , 7 . 7 2 - 7 . 6 5 (2 H , m) , 7 . 6 1 - 7 . 5 1 (3 H , m) , 7 . 3 0 (1 H , b s) , 6 . 3 5 (1 H , b s) , 3 . 5 5 (4 H , b s) , 2 . 3 3 (6 H , b s) , 1 . 6 9 (2 H , m) ; m / z 5 1 7 (M + 1)⁺。

【 0 4 0 3 】

実施例 1 2 4 : N - { 4 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル] ピリミジン - 2 - イル } - N - [3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロピル] アミン

20

【 化 1 7 5 】



30

窒素下、無水 DMF (5 0 m L) 中、実施例 8 7 f に記載のエナミン (5 . 4 5 g , 1 4 . 4 5 ミリモル) および硫酸水素 N - (3 - (4 - メチルピペラジノ) プロピル) グアニジン (1 2 . 8 8 g , 3 . 0 当量 , 4 3 . 4 ミリモル) の混合物に粉末 K₂CO₃ (2 . 7 5 g , 5 . 0 当量 , 2 0 . 0 ミリモル) を加えた。混合物を 1 3 0 °C で 3 7 時間、攪拌加熱した後、加温しながら焼結ガラス漏斗で濾過した。減圧下で溶媒を蒸発させ、残渣を EtOAc / ヘキサン (1 : 1 0) でトリチュレートして固体を得、これを濾過によって回収し、真空乾燥させ、所望の生成物を灰白色固体として得た 5 . 0 g (6 7 %)。¹ H NMR (CDCl₃) 1 . 8 5 (m , 2 H) , 2 . 3 0 (s , 3 H) , 2 . 5 3 (m , 1 0 H) , 3 . 5 4 (m , 2 H) , 6 . 0 0 (b r s , 1 H) , 6 . 3 0 (d , 1 H) , 7 . 1 4 (m , 2 H) , 7 . 4 0 (d , 1 H) , 7 . 6 0 (m , 2 H) , 8 . 0 8 (d , 1 H) , 8 . 4 9 (d , 1 H) , 8 . 8 1 (s , 1 H) 。 MS (ESI⁺) m / z 5 1 4 . 1 9 (M⁺ + H)。

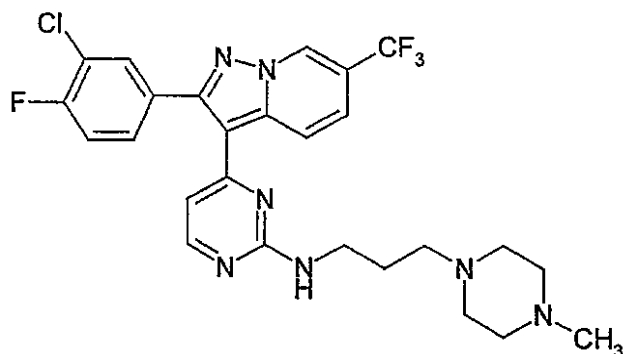
40

【 0 4 0 4 】

実施例 1 2 5 : N - { 4 - [2 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ - [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル] ピリミジン - 2 - イル } - N - [3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロピル] アミン

【 化 1 7 6 】

50



10

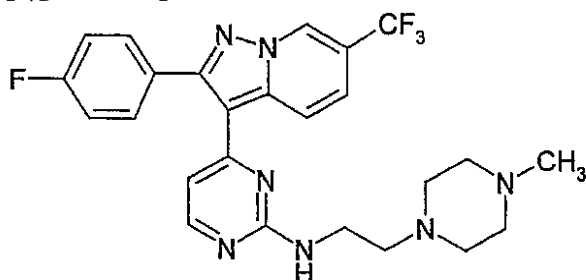
実施例 117 に記載の方法と同様にして、4-[2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]ピリミジン-2-イルメチルスルホン(0.02g)と3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピルアミン(0.04mL)から標題の化合物を得た。¹H NMR (d₆-DM SO) 9.52(1H, s), 8.48(1H, bs), 8.19(1H, d), 7.86(1H, dd), 7.71(1H, d), 7.64(1H, m), 7.58(1H, dd), 7.30(1H, bs), 6.40(1H, bs), 3.31(2H, bs), 2.33(8H, bm), 2.14(3H, bs), 1.68(2H, bs); m/z 548 (M+1)⁺。

20

【0405】

実施例 126: N-{4-[2-(4-フルオロフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]ピリミジン-2-イル}-N-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]アミン

【化177】



30

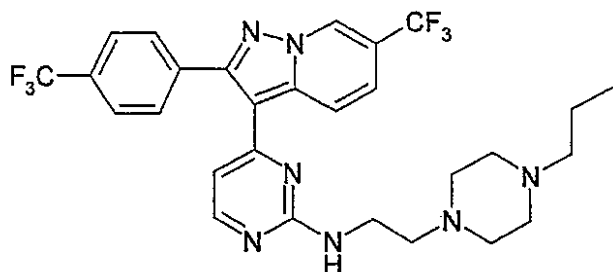
塩酸 2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]アミン(0.058g)とジメチルホルムアミド(0.5mL)中の4-[2-(4-フルオロフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]ピリミジン-2-イルメチルスルホン(0.02g)を炭酸カリウム(0.064g)で処理して50 で16時間加熱した。冷却時に水を加えた。沈殿した固体を濾別して乾燥させ、標題の化合物を白色固体として得た(0.01g)。¹H NMR (CDCl₃) 8.82(1H, s), 8.50(1H, d), 8.12(1H, d), 7.65(2H, m), 7.45(1H, d), 7.15(2H, m), 6.36(1H, d), 5.70(1H, bs), 3.58(2H, ddd), 2.66(2H, t), 2.55(8H, m), 2.30(3H, s); m/z 500 (M+1)⁺。

40

【0406】

実施例 127: N-[2-(4-プロピルピペラジン-1-イル)エチル]-N-(4-{6-(トリフルオロメチル)-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル}ピリミジン-2-イル)アミン

【化178】



実施例 117 に記載の方法と同様にして、メチル 4 - { 6 - (トリフルオロメチル) - 2 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル]ピラゾロ [1 , 5 - a]ピリジン - 3 - イル }ピリミジン - 2 - イルスルホン (0 . 0 2 g) と 2 - (4 - プロピルピペラジン - 1 - イル)エチルアミン (0 . 0 4 mL) から 標題の化合物を得た。 $^1\text{H NMR}$ (d_6 - DMSO) 9 . 5 3 (1 H , s) , 8 . 4 6 (1 H , b s) , 8 . 1 8 (1 H , d) , 7 . 8 7 (4 H , d d) , 7 . 6 9 (1 H , d) , 7 . 0 3 (1 H , b s) , 6 . 3 9 (1 H , b s) , 2 . 4 6 - 2 . 2 7 (8 H , b m) , 2 . 2 0 (2 H , t) , 1 . 4 2 (2 H , m) , 0 . 8 3 (3 H , t) ; m/z 4 5 0 , 5 7 8 ($M + 1$) $^+$ 。

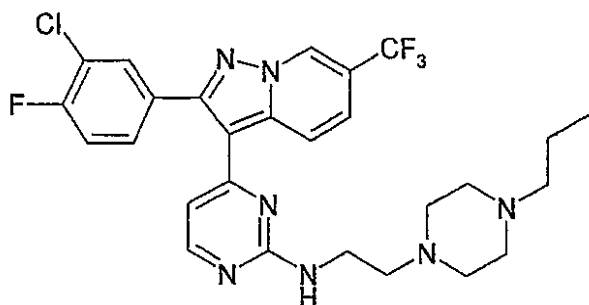
10

【 0 4 0 7 】

実施例 128 : N - { 4 - [2 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ - [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル] ピリミジン - 2 - イル } - N - [2 - (4 - プロピルピペラジン - 1 - イル) エチル] アミン

20

【 化 1 7 9 】



30

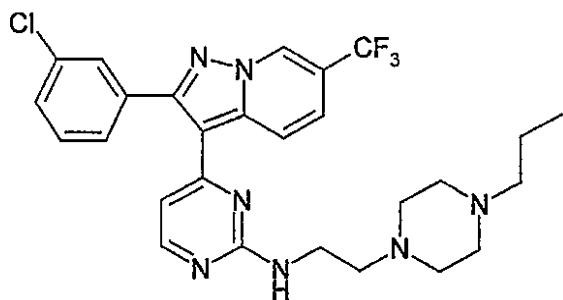
実施例 117 に記載の方法と同様にして、4 - [2 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル] ピリミジン - 2 - イルメチルスルホン (0 . 0 2 g) と 2 - (4 - プロピルピペラジン - 1 - イル)エチルアミン (0 . 0 4 mL) から 標題の化合物を得た。 $^1\text{H NMR}$ (d_6 - DMSO) 9 . 5 1 (1 H , s) , 8 . 5 0 (1 H , b s) , 8 . 2 0 (1 H , d) , 7 . 8 4 (1 H , d) , 7 . 7 2 (1 H , d) , 7 . 6 3 (1 H , m) , 7 . 5 7 (1 H , d d) , 7 . 0 4 (1 H , b s) , 6 . 4 3 (1 H , b s) , 2 . 5 2 - 2 . 2 5 (8 H , b m) , 2 . 2 0 (2 H , t) , 1 . 4 2 (2 H , m) , 0 . 8 5 (3 H , t) ; m/z 5 6 2 ($M + 1$) $^+$ 。

40

【 0 4 0 8 】

実施例 129 : N - { 4 - [2 - (3 - クロロフェニル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル] ピリミジン - 2 - イル } - N - [2 - (4 - プロピルピペラジン - 1 - イル) エチル] アミン

【 化 1 8 0 】



実施例 117に記載の方法と同様にして、4-[2-(3-クロロフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]ピリミジン-2-イルメチルスルホン(0.02g)と2-(4-プロピルピペラジン-1-イル)エチルアミン(0.04mL)から標題の化合物を得た。¹H NMR (d₆-DMSO) 9.51(1H, s), 8.51(1H, bs), 8.16(1H, d), 7.72-7.64(2H, m), 7.62-7.50(3H, m), 7.04(1H, bs), 6.36(1H, bs), 2.35(8H, m), 2.19(2H, t), 1.4(2H, q), 0.83(3H, t); m/z 544(M+1)⁺.

【0409】

p38キナーゼアッセイ

p38アッセイに用いたペプチド基質はビオチン-IPTSPITTTYFFFFRRR-アミドであった。p38およびMEK6タンパク質を大腸菌(E. coli)発現系から均一に精製した。融合タンパク質をグルタチオン-S-トランスフェラーゼ(GST)でN末端にタグ付けした。100mM HEPES, pH 7.5中、1.5μM ペプチドおよび10mM Mg(CH₃CO₂)₂の存在下での30nM MEK6タンパク質と120nM p38タンパク質との反応混合物20μLを、6%DMSO中に阻害剤15μLを含むまたは含まず、0.08μCi [γ-³²P]ATPを含有する1.5μM ATP混合物15μLに加えてインキュベートすることで、最大の活性化がなし遂げられた。このときの対照は50mM EDTAの存在(負の対照)または不在(正の対照)下での反応であった。反応を室温で60分間進行させ、50μLの250mM EDTAの添加によりクエンチして150μLのストレプトアビジンSPAビーズ(Amersham)を0.5mg/反応で混合した。Dynatech マイクロフルオロ白色U底プレートを密閉し、ビーズを一晩放置した。このプレートをPackard TopCountで60秒間計数した。生データを%I = 100 * (1 - (I - C2) / (C1 - C2)) (式中、IはバックグラウンドのCPMであり、C1は正の対照であり、かつC2は負の対照である)に当てはめてIC₅₀値を得た。

【0410】

JNK3キナーゼアッセイ

Jnk-3-2(末端切断型構築物として、残基39~224)をGST融合タンパク質として大腸菌で発現させた。精製後、トロンピン切断によりGST部分を除去した。この酵素を-80℃で保存した。基質c-Junをシグナルペプチド(ビオチン化部位)を含むGST融合タンパク質として大腸菌で発現させた。精製後、基質をビオチンリガーゼを用いてシグナルペプチドのある特定のリジンでビオチン化した。アッセイ前にJnk-3をMgATPとのインキュベーションにより予備活性化した。酵素(10nM)を40mM HEPES(pH 7.4)、150mM NaCl、20mMグリセロホスフェート、1mM DTT、0.2mMパナデート、200nMビオチン-c-Jun、5mM MgCl₂および10μM ATP中、スクリーニングした。阻害剤をDMSO(fc 3%)中0~10μMの濃度範囲で添加した。25mM EDTAの添加により反応を停止させた。Eu標識抗ホスホセリン(セリン 73)およびストレプトアビジンAPCを用いる均一時間分解蛍光測定(HTRF)によりホスホ-c-Junを検出した。

【0411】

10

20

30

40

50

PBMNCにおけるサイトカイン産生についての細胞に基づくアッセイ

ボランティアドナーのヘパリン添加血からLSM (Organon Teknika) によりヒト末梢血単核細胞を単離した。次いで、精製したヒト末梢血単核細胞を10%熱失活FBSおよび1%抗生物質を補給したRPMI 1640培地に 2×10^6 細胞/mlの濃度で懸濁した。100 μ lアリコート (2×10^5 細胞) を96ウェルマイクロリットルプレートに加えた。次いで、0.1nM~10mM容量範囲の試験化合物 (培養基中の最終DMSO濃度は0.1%であった) を細胞に10~15分間加えた後、リポ多糖 (1ng/ml) を添加した。37 $^{\circ}$ Cで18~20時間、5%CO₂インキュベーターでインキュベートした後、800gでの遠心分離により細胞を含まない上清を回収した。この後、この上清をR&D Systems (Minneapolis, MN) 開発のQuantikine イムノアッセイキットを用いてTNF およびIL-1 量についてアッセイした。

10

【0412】ネズミLPS刺激による血清TNF阻害プロトコール

本発明の化合物のリポ多糖 (LPS) で処置したマウスの血清TNF 上昇に関する阻害剤としての能力を次のように決定した; a) 皮下 (s.c.) 投与では、試験化合物をDMSOに溶かして0.9%塩化ナトリウム溶液および30% Trappsol HPB-20 (Cyclodextrin Technology Development Inc., Gainesville, Florida USA) の混合物に最終DMSO濃度1%で加えた。投与液を短時間音波処理し、LPS注射10分前に0.2mLを皮下注射した; b) 経口 (p.o.) 投与では、試験化合物を0.2mLのPBSおよび0.1%Tween 80に配合し、LPS投与10分前に胃管栄養法による経口投与を行った。

20

【0413】

C3/hen雌マウスにPBS中200 μ g/kg LPS (Escherichia coli, Serotype 0111:B4, Sigma Chemical Co, St. Louis, MO) を腹膜注射し、90分後CO₂吸入による安楽死法により犠牲にした。直ちに後大静脈から採血し、血漿を調製して-80 $^{\circ}$ Cで冷凍した。TNF血漿濃度をELISA法 (Genzyme Co., Cambridge MA) により測定した。

30

【0414】細胞に基づく効験 (MTTアッセイ)

本発明の化合物の細胞増殖および細胞生存を阻害するその能力について試験した。臭化3-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2,5-ジフェニルテトラゾリウム (MTT, Sigma #M2128) の還元型への代謝変換が一般的に用いられる細胞生存能力の測定法である。その手順は以下のとおりである。

【0415】

使用直前まで細胞を75cm²組織培養フラスコで維持した。細胞を増殖させ、10%ウシ胎児血清を含有するダルベッコの改変イーグル培地でアッセイ用に培養した。例えば、次の細胞系を用いることができる: a) ヒト包皮線維芽細胞 (HFF)、b) HT29 (ヒト結腸癌細胞系)、c) MDA-MB-468 (ヒト乳癌細胞系)、d) RKO (ヒト結腸腺癌細胞系)、e) SW620 (ヒト結腸癌細胞系)、f) A549 (ヒト肺癌細胞系)、およびg) MIA PACA (ヒト膵臓癌細胞系)。細胞を10%CO₂、90%湿潤空气中、37 $^{\circ}$ Cで維持する。細胞を以下に記載する密度 (表6) で96ウェル組織培養プレートで培養する。100 μ Lの細胞上清を、細胞を含まない、分光光度計の参照となる最上列のプレートを除いた96ウェルプレートの各ウェルに加えた。

40

【0416】【表6】

細胞系	密度
HFF	2500 細胞/ウェル
HT29 細胞系	2500 細胞/ウェル
MDA-MB-468 細胞系	5000 細胞/ウェル
SW620	4000 細胞/ウェル
MIA PACA	3000 細胞/ウェル
PC-3	4500 細胞/ウェル

10

【0417】

投与に先立ち、細胞を10%ウシ胎児血清を含有するダルベッコの改変イーグル培地で10%CO₂、90%湿潤空气中、37℃で一晩インキュベートする。細胞を化合物の溶解度に応じて、30μMからの10種類の連続3倍希釈物で投与する。溶解度が30μM未満の化合物は最大溶解濃度で投与する。化合物の原液は100%ジメチルスルホキシド(DMSO)で作製する。原液を100μg/mLゲンタマイシンおよび0.3~0.6% DMSOを含有するダルベッコの改変イーグル培地で細胞に向けられる最大濃度の2倍に希釈する。化合物をDMSOに溶かす場合には細胞に対するDMSOの最終濃度を0.3%未満に保った。各化合物に対して3倍連続希釈を行い、投与には10種類の化合物濃度を準備する。100μLの希釈化合物をディッシュに入った100μLの培地に加えた。化合物の各濃度に対し、2~4レプリケートウェルを準備する。

20

【0418】

細胞をインキュベーターに戻し、MTTの添加前に化合物の存在下で72時間増殖させる。MTTはリン酸緩衝溶液(Irvine Scientific #9240)で2mg/mLの濃度に調製した。ウェル当たり50μLのMTT溶液を200μLの培地に加えて最終濃度0.4mg/mLとし、プレートを4時間インキュベーターに戻す。4時間のインキュベーション後、培地、化合物およびMTT混合物をプレートから吸引し、100μLの100%DMSOを25μLのSorenson'sバッファー(0.1Mグリシン、0.1M NaCl、pH 10.5)とともに各ウェルに加えた。Molecular Devices UVmaxマイクロプレートリーダーにより570nm波長での光学濃度を読み取り、各プレートにおけるMTT代謝還元の定量を行った。増殖阻害曲線および50%阻害濃度はMicrosoft エクセルを使用して決定する。

30

【0419】

本発明の化合物(式中、ZはCHである)の典型データを表7に示す。表7の各列は、実施例番号、p38キナーゼ阻害(IC₅₀)、LPS刺激後のヒト末梢血単核細胞(PBMNC)からのTNF放出の阻害(IC₅₀)、LPS抗原投与後のマウスにおけるネズミTNF産生の%阻害およびHFF細胞系に対する細胞傷害性(IC₅₀)により化合物を示す。

【0420】

【表7】

40

実施例#	P38 キナーゼ	TNF/PBMNC	%阻害 (投与量)	HFF
1	+	+	65 (30 mpk)	++++
5	++	++	11 (30 mpk)	NT
6	+	NT	NT	NT
16	+	+	NT	++++
23	+	+	NT	NT
30	+	+	45 (30 mpk)	++++
31	+	+	42 (30 mpk)	NT
37	+	+	NT	+++

10

【0421】

本発明の化合物（式中、ZはNである）の典型データを表8に示す。表8の各列は、実施例番号、p38キナーゼ阻害（IC₅₀）、JNK3キナーゼ阻害（IC₅₀）、LPS刺激後のヒト末梢血単核細胞（PBMNC）からのTNF放出の阻害（IC₅₀）、LPS抗原投与後のマウスにおけるネズミTNF産生の%阻害およびHFF細胞系に対する細胞傷害性（IC₅₀）により化合物を示す。

【0422】

【表8】

20

実施例#	p38 キナーゼ	JNK3 キナーゼ	TNF/PBMNC	%阻害 (投与量)	HFF
56	++	NT	++	67% (30mpk)	++++
57	+	NT	+	56% (30mpk)	NT
60	+	NT	+	88% (30mpk)	NT
61	+	+	NT	NT	NT
64	+	NT	+	62% (30mpk)	NT
65	+	NT	NT	NT	NT
68	+	+	+	24% (30mpk)	NT
69	+	NT	+	45% (30mpk)	NT
72	+	NT	NT	NT	NT
73	+	+	+	52% (30mpk)	NT
75	+	+	+	90% (30mpk)	NT
76	+	NT	NT	NT	NT
79	+	NT	NT	NT	NT
80	+	NT	+	NT	NT
82	+	NT	+	87% (30mpk)	NT
84	+	+	NT	NT	NT
86	+	+	NT	NT	NT

30

40

【0423】

凡例（表7および8）

凡例	範囲
+	$<0.5\mu\text{M}$
++	$0.5\sim 5\mu\text{M}$
+++	$5\sim 50\mu\text{M}$
++++	$>50\mu\text{M}$
NT	試験せず

【0424】

さらなる実施例に関する p 3 8 アッセイ (上記アッセイ I I を用いる) および J N K 3 アッセイの結果を以下の表 9 に示す： 10

【表 9】

実施例 #	JNK3 IC50	p38 IC50
87	+	++
88	+	+
89	+	+++
90	+	+++
93	++	+++
94	++	+++
95		+
96		++
97		+
98	+	++
99	+	++
100	+	++
103		+
104	+	++
105	+	++
106	++	+++
108		+
109	+	++
110	+	++
112	+	+
113	++	++
116	+	++
117	+	++
119		+
120	++	+++
121		+
122	++	++
123	++	+++
124	++	+++
125	++	+++
127	+	+
128	++	+++
129	++	+++

10

20

30

凡例： + = 10 μ M ~ 1 μ M
 ++ = 1 μ M ~ 0.1 μ M
 +++ = 0.1 μ M ~ 0.01 μ M

40

【0425】

本明細書および請求項からなる本願は、後続出願に対して優先権の基礎となるものである。かかる後続出願の請求項は本明細書において記載するいずれの態様または態様の組み合わせにも向けられ、それらは生成物、組成物、方法または使用に関する請求項の形をとる。さらに限定するものではなく、例示として、以下の請求項の1以上を包含する。

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
28 February 2002 (28.02.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/16359 A1(51) International Patent Classification⁷: C07D 471/04,
A61K 31/437, A61P 35/00 // (C07D 471/04, 231.00,
221.00)

(21) International Application Number: PCT/GB01/03783

(22) International Filing Date: 22 August 2001 (22.08.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0620556.7 22 August 2000 (22.08.2000) GB
0620576.5 22 August 2000 (22.08.2000) GB(71) Applicant (for all designated States except US): GLAXO
GROUP LIMITED [GB/GB]; Glaxo Wellcome House,
Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN (GB).

(72) Inventors; and

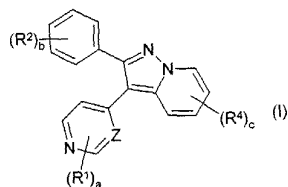
(75) Inventors/Applicants (for US only): ALBERTI,
Michael, John [US/US]; GlaxoSmithKline, Five Moore
Drive, Research Triangle Park, North Carolina, NC 27709
(US). BALDWIN, Ian, Robert [GB/GB]; GlaxoSmithK-
line, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1
2NY (GB). CHEUNG, Mui [GB/US]; GlaxoSmithKline,
Five Moore Drive, Research Triangle Park, North Car-
olina, NC 27709 (US). COCKERILL, Stuart [GB/GB];
GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hert-
fordshire SG1 2NY (GB). FLACK, Stephen [GB/GB];
GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage,
Hertfordshire SG1 2NY (GB). HARRIS, Philip, An-
thony [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road,
Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB). JUNG, David,
Kendall [US/US]; GlaxoSmithKline, Five Moore Drive,
Research Triangle Park, North Carolina, NC 27709 (US).
PECKHAM, Gregory [US/US]; GlaxoSmithKline, Five
Moore Drive, Research Triangle Park, North Carolina, NC27709 (US). PEEL, Michael, Robert [GB/US]; Glaxo-
SmithKline, Five Moore Drive, Research Triangle Park,
North Carolina, NC 27709 (US). STANFORD, Jennifer,
Bodiang [US/US]; GlaxoSmithKline, Five Moore Drive,
Research Triangle Park, North Carolina, NC 27709 (US).
STEVENS, Kirk [US/US]; GlaxoSmithKline, Five Moore
Drive, Research Triangle Park, North Carolina, NC 27709
(US). VEAL, James, Marvin [US/US]; GlaxoSmithK-
line, Five Moore Drive, Research Triangle Park, North
Carolina, NC 27709 (US).(74) Agent: BLAKEY, Alison, Jane; SmithKline Beecham,
Corporate Intellectual Property (CN9.25.1), 980 Great
West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS (GB).(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MY, NZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,
SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU,
ZA, ZW.(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian
patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European
patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,
IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BI, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD,
TG).

Published:

— with international search report
— *entirely in electronic form (except for this front page) and
available upon request from the International Bureau*For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: FUSED PYRAZOLE DERIVATIVES BEING PROTEIN KINASE INHIBITORS

WO 02/16359 A1

(57) Abstract: Compounds of Formula (I): salts or solvates or physio-
logically functional derivatives thereof, wherein Z is CH or N, and R¹,
R², and R⁴ are various substituent groups, are protein kinase inhibitors.

FUSED PYRAZOLE DERIVATIVES BEING PROTEIN KINASE INHIBITORS

The present invention relates to novel pyrazole derivatives, methods for their preparation, and their use to treat certain diseases or conditions. In particular, the present invention relates to novel protein kinase inhibitors.

Protein kinases play a critical role in the control of cell growth and differentiation, and are key mediators of cellular signals leading to the production of growth factors and cytokines. See, for example, Schlessinger and Ullrich, *Neuron* **1992**, 9, 383. A partial, non-limiting list of such kinases includes abl, ATK, bcr-abl, Blk, Brk, Btk, c-kit, c-met, c-src, CDK1, CDK2, CDK4, CDK6, cRaf1, CSF1R, CSK, EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4, ERK, Fak, fes, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGFR5, Fgr, FLK-4, fit-1, Fps, Frk, Fyn, GSK, Hck, IGF-1R, INS-R, Jak, JNK, KDR, Lck, Lyn, MEK, p38, PDGFR, PIK, PKC, PYK2, tie1, tie2, TRK, UL97, VEGF-R 1, VEGF-R 2, Yes and Zap70.

Protein kinases have been implicated as targets in central nervous system disorders such as Alzheimer's (Mandelkew, E. M. et al. *FEBS Lett.* **1992**, 314, 315; Sengupta, A. et al. *Mol. Cell. Biochem.* **1997**, 167, 99), pain sensation (Yashpal, K. *J. Neurosci.* **1995**, 15, 3263-72), inflammatory disorders such as arthritis (Badger, *J. Pharm. Exp. Ther.* **1996**, 279, 1453), psoriasis (Dvir, et al, *J. Cell Biol.* **1991**, 113, 857), bone diseases such as osteoporosis (Tanaka et al, *Nature* **1996**, 383, 528), cancer (Hunter and Pines, *Cell* **1994**, 79, 573), atherosclerosis (Hajjar and Pomerantz, *FASEB J.* **1992**, 6, 2933), thrombosis (Salari, *FEBS* **1990**, 263, 104), metabolic disorders such as diabetes (Borthwick, A.C. et al. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1995**, 210, 738), blood vessel proliferative disorders such as angiogenesis (Strawn et al. *Cancer Res.* **1996**, 56, 3540; Jackson et al. *J. Pharm. Exp. Ther.* **1998**, 284, 687), restenosis (Buchdunger et al. *Proc. Nat. Acad. Sci USA* **1991**, 92, 2258), autoimmune diseases and transplant rejection (Bolen and Brugge, *Ann. Rev. Immunol.* **1997**, 15, 371), infectious diseases such as fungal infections (Lum, R. T. PCT Int. Appl., WO 9805335 A1 980212), chronic heart failure (Liu, I and Zhao, S.P. *Int. J. Cardiology* **1999**, 69, 77-82) and chronic obstructive pulmonary disease (Nguyen, L.T. et al. *Clinical Nutr.* **1999**, 18, 255-257; Solar, N. et al. *Eur. Respir. J.* **1999**, 14, 1015-1022).

The p38 kinase is involved in the production of several inflammatory factors and cytokines, including, for example, TNF α , IL-1, IL-6, IL-8, Cox-2 and

matrix metalloproteinases. Inhibition of p38 kinase results in the inhibition of production of these inflammatory mediators by cells treated with inflammatory stimuli. See, for example, Lee, *Nature* **1994**, 372, 739, and Gallagher, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **1997**, 5, 49. This suggests that inhibition of p38 kinase should offer a method for the treatment of certain cytokine mediated diseases (Dinareello, C. A. *J. Biol. Regul. Homeostatic Agents* **1997**, 11, 91).

The JNK kinases exist in three subtypes (JNK1, JNK2 and JNK3) and ten isoforms. They are activated in response to extracellular stimuli such as cytokines (e.g. Fas, IL1 and TNF) and inflammatory mediators, and by noxious stimuli such as UV, changes in calcium homeostasis and osmotic pressure, and by withdrawal of trophic factor. Their activation results in the activation of the AP1 transcription factor complex; the genes transcribed depend on the other components of the complex, and on the specific JNK activated. In general, the JNK kinases are known to mediate apoptotic and inflammatory responses. JNK3 is a key mediator in the apoptotic cell-death of neuronal cells and it appears to be involved selectively in apoptosis in the brain rather than peripherally. JNKs 1 and 2 are more widely distributed and although their normal function is not precisely known, they are generally more closely linked to mediation of inflammation. This suggests that inhibition of JNK kinases should also offer a method for the treatment of certain cytokine mediated diseases.

WO 01/14375 published after the priority date of the present application discloses various imidazo[1,2-A]pyridine and pyrazolo[2,3-A]pyridine derivatives which possess cell-cycle inhibitory activity.

The present invention provides novel compounds, compositions and methods for treating diseases and conditions mediated by p38 kinase and for treating diseases and conditions mediated by cytokines which are produced by the activity of p38 kinase. Thus the present invention provides novel compounds, compositions and methods for treating, for example, inflammatory diseases and conditions, and autoimmune diseases and reactions.

The present invention also provides novel compounds, compositions and methods for treating diseases and conditions mediated by JNK kinases and for treating diseases and conditions mediated by cytokines which are produced by the activity of JNK kinases. Thus the present invention provides novel compounds, compositions and methods for treating, for example, inflammatory diseases and conditions, and autoimmune diseases and reactions.

WO 02/16359

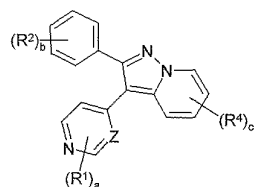
PCT/GB01/03783

3

As used herein the terms "p38" or "p38 kinase" include all isoforms thereof, including the alpha, beta, beta2, gamma and delta isoforms.

As used herein the terms "JNK" or "JNK kinase" include the three subtypes JNK1, JNK2 and JNK3 and all isoforms thereof.

5 In one aspect, the present invention provides a compound of Formula (I):



(I)

or a salt or solvate thereof or a physiologically functional derivative thereof.

wherein

10 Z is CH or N;

a is 1 or 2;

b is 1, 2 or 3;

c is 1, 2 or 3;

each R^1 is independently selected from groups of the formula

15 $-(X)_d-(CH_2)_e-R^5$

wherein

d is 0 or 1;

e is 0 to 6;

X is O, NR^8 or $S(O)_f$ where f is 0, 1 or 2;

20 R^5 is hydrogen, halogen, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, heterocyclyl, aryl, heteroaryl, hydroxyl, cyano, nitro, trihalomethyl, NR^7R^8 , $C_6H_4NR^7R^8$, $C_6H_4(CH_2)NR^7R^8$, $C(O)R^7$, $C(O)NR^7R^8$, $OC(O)R^7$, $OC(O)NR^7R^8$, CO_2R^7 , OCO_2R^7 , SO_2R^7 , $SO_2NR^7R^8$, $C(=NR^7)NR^7R^8$, $NR^7(C=NR^7)NR^7R^8$, $NHC(O)R^7$ or $N(C_{1-3}alkyl)C(O)R^7$;

WO 02/16359

PCT/GB01/03783

4

each R² is independently selected from hydrogen, cyano, halogen, trihalomethyl, OC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, S(O)_gC₁₋₆alkyl where g is 0, 1 or 2, NC₁₋₆alkyl(C₁₋₆alkyl), hydroxyl or nitro;

each R⁴ is independently selected from groups of the formula



wherein

d is 0 or 1;

e is 0 to 6;

Y is O or S(O)_f where f is 0, 1 or 2;

R³ is hydrogen, halogen, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₃₋₁₂cycloalkyl, heterocyclyl, aryl, heteroaryl, hydroxyl, cyano, nitro, trihalomethyl, phthalamido, C₆H₄NR⁷R⁸, C₆H₄(CH₂)NR⁷R⁸, C(O)R⁷, C(O)NR⁷R⁸, OC(O)R⁷, OC(O)NR⁷R⁸, CO₂R⁷, OCO₂R⁷, SO₂R⁷, SO₂NR⁷R⁸ or C(=NR⁷)NR⁷R⁸;

R⁸ is H, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, aryl, heteroaryl, C₃₋₁₂cycloalkyl, or heterocyclyl;

R⁷ and R⁸ are each independently H, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, SO₂C₁₋₆alkyl, (CH₂)_m-C₃₋₁₂cycloalkyl, (CH₂)_m-aryl, (CH₂)_m-heterocyclyl, (CH₂)_m-heteroaryl, wherein m is 0, 1 or 2, or may, together with the nitrogen atom to which they are bound, form a heterocyclyl group; and

wherein any of said alkyl, alkenyl and alkynyl groups may be optionally substituted with up to three members selected from halogen, hydroxyl, oxo, cyano, NR⁷R⁸, C₁₋₆alkyl, OC₁₋₆alkyl, S(O)C₁₋₆alkyl, S(O)₂C₁₋₆alkyl and SO₂NR⁷R⁸; and

wherein any of said cycloalkyl, heterocyclyl, aryl, and heteroaryl groups may be optionally substituted with substituents selected from a group consisting of C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆alkylsulfenyl, C₁₋₆alkylsulfinyl, C₁₋₆alkylsulfonyl, hydroxy, oxo, mercapto, nitro, cyano, halogen, C₁₋₆perfluoroalkyl, amino optionally substituted by C₁₋₆alkyl, carbamoyl optionally substituted by C₁₋₆alkyl, NR⁷R⁸, carboxy and aminosulfonyl optionally substituted by C₁₋₆alkyl;

with the proviso that (R³)_b, (R¹)_a and (R⁴)_c cannot all represent solely hydrogen substitution;

and with the proviso that when (R³)_b represents solely hydrogen or methyl substitution, (R⁴)_c cannot represent solely hydrogen substitution;

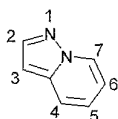
and with the proviso that R⁴ may not be located on the 7-position of the pyrazolopyridine ring system as numbered below:

35

WO 02/16359

PCT/GB01/03783

5



In a preferred embodiment, a salt or solvate of a compound of formula (I) will be a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

5 In another aspect, the present invention provides a pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I) or a salt or solvate thereof, or a physiologically functional derivative thereof, in admixture with one or more pharmaceutically acceptable carriers, diluents or excipients.

10 In another aspect, the present invention provides a compound of formula (I) or a salt or solvate thereof, or a physiologically functional derivative thereof, for use in therapy.

The present invention provides compounds which inhibit or reduce p38 kinase activity or which inhibit or reduce cytokine production resulting from the activity of p38 kinase. Thus, in another aspect, the present invention provides
15 for the use of a compound of formula (I) or a salt or solvate thereof, or a physiologically functional derivative thereof, for the preparation of a medicament for the treatment of a condition or disease state mediated by p38 kinase activity or mediated by cytokines produced by the activity of p38 kinase.

The present invention provides compounds which inhibit or reduce JNK
20 kinase activity or which inhibit or reduce cytokine production resulting from the activity of JNK kinases. Thus, in another aspect, the present invention provides for the use of a compound of formula (I) or a salt or solvate thereof, or a physiologically functional derivative thereof, for the preparation of a medicament for the treatment of a condition or disease state mediated by JNK kinase activity
25 or mediated by cytokines produced by the activity of JNK kinase.

The present invention also provides compounds which inhibit or reduce both p38 and JNK kinase activity or which inhibit or reduce cytokine production resulting from the activity of both p38 and JNK kinase. Thus, in another aspect,
30 the present invention provides for the use of a compound of formula (I) or a salt or solvate thereof, or a physiologically functional derivative thereof, for the preparation of a medicament for the simultaneous treatment of two or more

WO 02/16359

PCT/GB01/03783

6

conditions or disease states independently mediated by p38 and JNK kinase activity or independently mediated by cytokines produced by the activity of p38 and JNK kinase.

5 In another aspect, the present invention provides a method for treating a condition or disease mediated by p38 kinase activity or mediated by cytokines produced by the activity of p38 kinase using a compound of formula (I) or a salt or solvate thereof, or a physiologically functional derivative thereof.

10 In another aspect, the present invention provides a method for treating a condition or disease mediated by JNK kinase activity or mediated by cytokines produced by the activity of JNK kinase using a compound of formula (I) or a salt or solvate thereof, or a physiologically functional derivative thereof.

15 In another aspect, the present invention provides a method for treating two or more conditions or diseases independently mediated by p38 and JNK kinase activity or independently mediated by cytokines produced by the activity of p38 and JNK kinase using a compound of formula (I) or a salt or solvate thereof, or a physiologically functional derivative thereof.

20 As used herein, the term "physiologically functional derivative" refers to any pharmaceutically acceptable derivative of a compound of the present invention, for example, an ester or an amide, which upon administration to a mammal, such as a human, is capable of providing (directly or indirectly) such a compound or an active metabolite thereof. Such derivatives are clear to those skilled in the art, without undue experimentation, and with reference to the teaching of Burger's Medicinal Chemistry And Drug Discovery, 5th Edition, Vol 1: Principles And Practice, which is incorporated herein by reference.

25 As used herein, the terms "alkyl" and "alkylene" refer to straight or branched hydrocarbon chains containing the specified number of carbon atoms. For example, C₁₋₆alkyl means a straight or branched alkyl containing at least 1, and at most 6, carbon atoms. Examples of "alkyl" as used herein include, but are not limited to, methyl, ethyl, n-propyl, n-butyl, n-pentyl, isobutyl, and isopropyl. Examples of "alkylene" as used herein include, but are not limited to, methylene, ethylene, propylene and butylene. The said alkyl groups may be optionally substituted with up to three members selected from halogen, hydroxyl, oxo, cyano, NR⁷R⁸, C₁₋₆alkyl, OC₁₋₆alkyl, S(O)C₁₋₆alkyl, S(O)₂C₁₋₆alkyl and SO₂NR⁷R⁸. A preferred substituent for said alkyl groups is C₁₋₄alkyl, more preferably n-butyl. Thus a preferred substituted alkyl group is n-octyl.

30

35

As used herein, the term "alkenyl" refers to straight or branched hydrocarbon chains containing the specified number of carbon atoms and containing at least one double bond. For example, C₂₋₆alkenyl means a straight or branched alkenyl containing at least 2, and at most 6, carbon atoms and containing at least one double bond. Examples of "alkenyl" as used herein include, but are not limited to ethenyl and propenyl. The said alkenyl groups may be optionally substituted with up to three members selected from halogen, hydroxyl, oxo, cyano, NR⁷R⁸, C₁₋₆alkyl, OC₁₋₆alkyl, S(O)C₁₋₆alkyl, S(O)₂C₁₋₆alkyl and SO₂NR⁷R⁸.

As used herein, the term "alkynyl" refers to straight or branched hydrocarbon chains containing the specified number of carbon atoms and containing at least one triple bond. For example, C₂₋₆alkynyl means a straight or branched alkynyl containing at least 2, and at most 6, carbon atoms and containing at least one triple bond. Examples of "alkynyl" as used herein include, but are not limited to, ethynyl and propynyl. The said alkynyl groups may be optionally substituted with up to three members selected from halogen, hydroxyl, oxo, cyano, NR⁷R⁸, C₁₋₆alkyl, OC₁₋₆alkyl, S(O)C₁₋₆alkyl, S(O)₂C₁₋₆alkyl and SO₂NR⁷R⁸.

As used herein, the term "cycloalkyl" refers to a non-aromatic hydrocarbon ring having from three to twelve carbon atoms. The said ring may optionally contain up to three carbon-carbon double bonds. "Cycloalkyl" includes by way of example cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl and cyclooctyl. Preferred cycloalkyls are cyclopentyl and cyclohexyl. The said ring may be optionally substituted with substituents selected from a group consisting of C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆alkylsulfenyl, C₁₋₆alkylsulfinyl, C₁₋₆alkylsulfonyl, hydroxy, oxo, mercapto, nitro, cyano, halogen, C₁₋₆perfluoroalkyl, amino optionally substituted by C₁₋₆alkyl, carbamoyl optionally substituted by C₁₋₆alkyl, NR⁷R⁸, carboxy, aminosulfonyl optionally substituted by C₁₋₆alkyl. A preferred substituent for said cycloalkyl groups is C₁₋₄alkyl, more preferably methyl. Thus a preferred substituted cycloalkylalkyl group is methylcyclopentyl, more preferably 3-methylcyclopentyl.

As used herein, the terms "heterocycle", "heterocyclyl" and "heterocyclic" refer to a monocyclic five to seven membered non-aromatic hydrocarbon ring or to a fused bicyclic non-aromatic hydrocarbon ring system comprising two of such

WO 02/16359

PCT/GB01/03783

8

monocyclic five to seven membered non-aromatic hydrocarbon rings. The ring or rings containing at least one heteroatom selected from O, S, or N where N-oxides, sulfur oxides and sulfur dioxides are permissible heteroatom substitutions. The said ring system may optionally contain up to three carbon-carbon, or carbon-nitrogen, double bonds. The said ring system may optionally be fused to one or more benzene rings. Examples of heterocycles include, but are not limited to, tetrahydrofuran, dihydropyran, tetrahydropyran, pyran, oxetane, thietane, 1,4-dioxane, 1,3-dioxane, 1,3-dioxalane, homopiperidine, piperidine, piperidine fused to a benzene ring, piperazine, tetrahydropyrimidine, pyrrolidine, imidazoline, morpholine, thiomorpholine, thioxane, thiazolidine, oxazolidine, tetrahydrothiopyran, tetrahydrothiophene, and the like. Preferred heterocycles include morpholine, pyrrolidine, imidazolidine, homopiperidine, piperidine, piperidine fused to a benzene ring, piperazine, tetrahydropyran and tetrahydrothiopyran. The said ring system may be optionally substituted with substituents selected from a group consisting of C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆alkylsulfenyl, C₁₋₆alkylsulfinyl, C₁₋₆alkylsulfonyl, hydroxy, oxo, mercapto, nitro, cyano, halogen, C₁₋₆perfluoroalkyl, amino optionally substituted by C₁₋₆alkyl, carbamoyl optionally substituted by C₁₋₆alkyl, NR⁷R⁸, carboxy, aminosulfonyl optionally substituted by C₁₋₆alkyl. Preferred substituents for said heterocyclyl groups are oxo and C₁₋₄alkyl, more preferably methyl, n-propyl and isopropyl. Thus preferred substituted heterocyclyl groups are imidazolidine-2,5-dione, 2-methylpiperidine, N-methylpiperazine, N-propylpiperazine and N-isopropylpiperazine.

As used herein, the term "aryl" refers to an optionally substituted phenyl or naphthyl ring. Said rings may be optionally substituted with substituents selected from a group consisting of C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆alkylsulfenyl, C₁₋₆alkylsulfinyl, C₁₋₆alkylsulfonyl, hydroxy, oxo, mercapto, nitro, cyano, halogen, C₁₋₆perfluoroalkyl, amino optionally substituted by C₁₋₆alkyl, carbamoyl optionally substituted by C₁₋₆alkyl, NR⁷R⁸, carboxy, aminosulfonyl optionally substituted by C₁₋₆alkyl.

As used herein, the term "heteroaryl" refers to a monocyclic five to seven membered aromatic ring, or to a fused bicyclic aromatic ring system comprising two of such monocyclic five to seven membered aromatic rings. These heteroaryl rings contain one or more nitrogen, sulfur, or oxygen heteroatoms, where N-oxides and sulfur oxides and dioxides are permissible heteroatom

WO 02/16359

PCT/GB01/03783

9

substitutions. Examples of "heteroaryl" used herein include furan, thiophene, pyrrole, imidazole, pyrazole, triazole, tetrazole, thiazole, oxazole, isoxazole, oxadiazole, thiadiazole, isothiazole, pyridine, pyridazine, pyrazine, pyrimidine, quinoline, isoquinoline, benzofuran, benzothiophene, indole, and indazole.

5 Preferred heteroaryl groups include furan, pyrrole, imidazole, pyridine, pyrimidine, and thiophene. The rings are optionally substituted with substituents selected from a group consisting of C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆alkylsulfenyl, C₁₋₆alkylsulfinyl, C₁₋₆alkylsulfonyl, hydroxy, oxo, mercapto, nitro, cyano, halogen, C₁₋₆perfluoroalkyl, amino optionally substituted by C₁₋₆alkyl, carbamoyl optionally substituted by C₁₋₆alkyl, NR⁷R⁸, carboxy, aminosulfonyl optionally substituted by C₁₋₆alkyl.

As used herein, the term "alkoxy" refers to the group R_aO-, where R_a is alkyl as defined above.

15 As used herein, the term "alkylsulfenyl" refers to the group R_aS-, where R_a is alkyl as defined above.

As used herein, the term "alkylsulfinyl" refers to the group R_aS(O)-, where R_a is alkyl as defined above.

As used herein, the term "alkylsulfonyl" refers to the group R_aSO₂-, where R_a is alkyl as defined above.

20 As used herein, the terms "halogen" or "halo" refer to the elements fluorine, chlorine, bromine and iodine. Preferred halogens are fluorine, chlorine and bromine. A particularly preferred halogen is fluorine.

25 As used herein, the term "optionally" means that the subsequently described event(s) may or may not occur, and includes both event(s) which occur and events that do not occur.

As used herein, the term "substituted" refers to substitution with the named substituent or substituents, multiple degrees of substitution being allowed unless otherwise stated.

30 As used herein, the terms "contain" or "containing" can refer to in-line substitutions at any position along the above-defined alkyl, alkenyl, alkynyl or cycloalkyl substituents with one or more of any of O, S, SO, SO₂, N, or N-alkyl, including, for example, -CH₂-O-CH₂-, -CH₂-SO₂-CH₂-, -CH₂-NH-CH₂- and so forth.

35 As used herein, the term "solvate" refers to a complex of variable stoichiometry formed by a solute (in this invention, a compound of formula (I) or

WO 02/16359

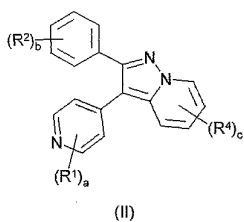
PCT/GB01/03783

10

a salt thereof) and a solvent. Such solvents for the purpose of the invention may not interfere with the biological activity of the solute. Examples of suitable solvents include water, methanol, ethanol and acetic acid. Preferably the solvent used is a pharmaceutically acceptable solvent. Examples of suitable
5 pharmaceutically acceptable solvents include water, ethanol and acetic acid. Most preferably the solvent used is water.

Certain compounds of formula (I) may exist in stereoisomeric forms (e.g. they may contain one or more asymmetric carbon atoms or may exhibit *cis-trans* isomerism). The individual stereoisomers (enantiomers and diastereomers) and mixtures of these are included within the scope of the present invention. The
10 present invention also covers the individual isomers of the compounds represented by formula (I) as mixtures with isomers thereof in which one or more chiral centres are inverted. Likewise, it is understood that compounds of formula (I) may exist in tautomeric forms other than that shown in the formula and these
15 are also included within the scope of the present invention.

In one embodiment, Z is CH. This provides compounds of formula (II) below:



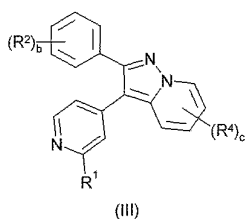
20

In the embodiments represented by formula (II) when a is 1, the most preferred location for R¹ is on one of the carbon atoms closest to the pyridyl nitrogen, i.e. in the 2-position. This provides compounds of formula (III) below:

WO 02/16359

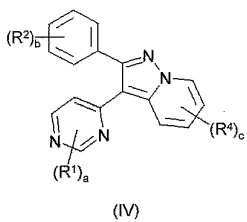
PCT/GB01/03783

11



5 In the embodiments represented by formula (II) when a is 2, the most preferred locations for the R¹ groups are on the two carbon atoms closest to the pyridyl nitrogen, i.e. in the 2- and 6-positions.

In another embodiment, Z is N. This provides compounds of formula (IV) below:



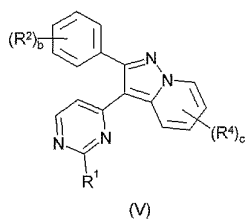
10

15 In the embodiments represented by formula (IV) when a is 1, a preferred location for R¹ is on the carbon atom between the pyridyl nitrogens, i.e. in the 2-position. This provides compounds of formula (V) below:

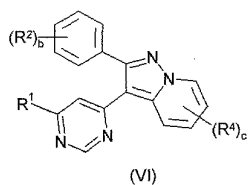
WO 02/16359

PCT/GB01/03783

12



5 In the embodiments represented by formula (IV) when a is 1, another preferred location for R¹ is illustrated by compounds of formula (VI) below:



10

In a preferred embodiment, when a is 2, at least one of the R¹ groups is F. Preferably a is 1.

In an embodiment, R¹ is selected from hydrogen or a halogen, preferably fluorine.

15 In another embodiment, R¹ is selected from groups of the formula -O-(CH₂)_e-R⁵

wherein

e is 0 to 6, preferably 0 or 1; and

20 R⁵ is C₁₋₆alkyl (preferably methyl or n-butyl), aryl (preferably phenyl), or trihalomethyl (preferably trifluoromethyl). Thus preferred embodiments of R¹ include OMe, OⁿBu, OPh and OCH₂CF₃.

In another embodiment, R¹ is selected from groups of the formula -S(O)_r-R⁵ wherein

WO 02/16359

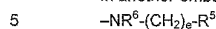
PCT/GB01/03783

13

f is 0, 1 or 2; and

R⁵ is C₁₋₆alkyl (preferably methyl). Thus preferred embodiments of R¹ include SMe, S(OMe) and S(O)₂Me.

In another embodiment, R¹ is selected from groups of the formula



wherein

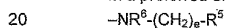
e is 0 to 6; and

R⁵ is hydrogen, halogen, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₃₋₁₂cycloalkyl, heterocyclyl, aryl, heteroaryl, hydroxyl, cyano, nitro, trihalomethyl, NR⁷R⁸, C₆H₄NR⁷R⁸, C₆H₄(CH₂)NR⁷R⁸, C(O)R⁷, C(O)NR⁷R⁸, OC(O)R⁷, OC(O)NR⁷R⁸, CO₂R⁷, OCO₂R⁷, SO₂R⁷, SO₂NR⁷R⁸, C(=NR⁷)NR⁷R⁸, NR⁷(C=NR⁷)NR⁷R⁸, NHC(O)R⁷ or N(C₁₋₃alkyl)C(O)R⁷;

R⁶ is H, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, aryl, heteroaryl, C₃₋₁₂cycloalkyl, or heterocyclyl,

15 R⁷ and R⁸ are each independently H, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, SO₂C₁₋₆alkyl, (CH₂)_m-C₃₋₁₂cycloalkyl, (CH₂)_m-aryl, (CH₂)_m-heterocyclyl, (CH₂)_m-heteroaryl, wherein m = 0, 1 or 2, or may, together with the nitrogen atom to which they are bound, form a heterocyclyl group.

In a preferred embodiment, R¹ is selected from groups of the formula



wherein

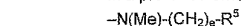
e is 0 to 6; and

R⁵ is hydrogen, halogen, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₃₋₁₂cycloalkyl, heterocyclyl, aryl, heteroaryl, hydroxyl, cyano, nitro, trihalomethyl, NR⁷R⁸, C₆H₄NR⁷R⁸, C₆H₄(CH₂)NR⁷R⁸, C(O)R⁷, C(O)NR⁷R⁸, OC(O)R⁷, OC(O)NR⁷R⁸, CO₂R⁷, OCO₂R⁷, SO₂R⁷, SO₂NR⁷R⁸, C(=NR⁷)NR⁷R⁸, NR⁷(C=NR⁷)NR⁷R⁸, NHC(O)R⁷ or N(C₁₋₃alkyl)C(O)R⁷;

R⁶ is H or C₁₋₆alkyl (preferably methyl);

30 R⁷ and R⁸ are each independently H, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, SO₂C₁₋₆alkyl, (CH₂)_m-C₃₋₁₂cycloalkyl, (CH₂)_m-aryl, (CH₂)_m-heterocyclyl, (CH₂)_m-heteroaryl, wherein m = 0, 1 or 2, or may, together with the nitrogen atom to which they are bound, form a heterocyclyl group.

In a preferred embodiment, R¹ is selected from groups of the formula



wherein

WO 02/16359

PCT/GB01/03783

14

e is 0 to 6 (preferably 0); and

R^5 is C_{1-6} alkyl (preferably methyl). Thus a preferred embodiment of R^1 is $N(Me)_2$.

In a preferred embodiment, R^1 is selected from groups of the formula

5 $-NH-(CH_2)_e-R^5$

wherein

e is 0 to 6; and

10 R^5 is hydrogen, halogen, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, heterocyclyl, aryl, heteroaryl, hydroxyl, cyano, nitro, trihalomethyl, NR^7R^8 , $C_6H_4NR^7R^8$, $C_6H_4(CH_2)NR^7R^8$, $C(O)R^7$, $C(O)NR^7R^8$, $OC(O)R^7$, $OC(O)NR^7R^8$, CO_2R^7 , OCO_2R^7 , SO_2R^7 , $SO_2NR^7R^8$, $C(=NR^7)NR^7R^8$, $NR^7(C=NR^7)NR^7R^8$, $NHC(O)R^7$ or $N(C_{1-3}alkyl)C(O)R^7$;

15 R^7 and R^8 are each independently H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, SO_2C_{1-6} alkyl, $(CH_2)_m-C_{3-12}$ cycloalkyl, $(CH_2)_m$ -aryl, $(CH_2)_m$ -heterocyclyl, $(CH_2)_m$ -heteroaryl, wherein m = 0, 1 or 2, or may, together with the nitrogen atom to which they are bound, form a heterocyclyl group.

In a preferred embodiment, R^1 is selected from groups of the formula $-NH-R^5$

wherein

20 R^5 is hydrogen, C_{1-6} alkyl (preferably propyl, iso-propyl, n-butyl, n-pentyl or n-hexyl), C_{2-6} alkenyl (preferably propenyl), C_{3-12} cycloalkyl (preferably cyclopropyl, cyclopentyl or cyclohexyl), aryl (preferably phenyl) or substituted aryl (preferably 4-fluorophenyl).

In a preferred embodiment, R^1 is selected from groups of the formula

25 $-NH-(CH_2)_e-R^5$

wherein

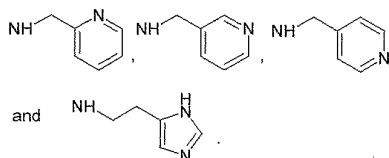
e is 1 to 6 (preferably 1, 2, 3 or 4, more preferably 1, 2 or 3); and

30 R^5 is heterocyclyl (preferably piperidine, homopiperidine, piperazine, morpholine, pyrrolidine or imidazolidine), aryl (preferably phenyl), substituted aryl (preferably 4-chlorophenyl or 4-methoxyphenyl), heteroaryl (preferably pyridine or imidazole), hydroxyl, trihalomethyl (preferably trifluoromethyl). Thus preferred embodiments of R^1 include $NHCH_2Ph$, $NHCH_2(4-chlorophenol)$, $NHCH_2(4-methoxyphenol)$, $NH(CH_2)_2OH$, $NH(CH_2)_3OH$,

WO 02/16359

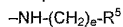
PCT/GB01/03783

15



A particularly preferred embodiment of R¹ is NH(CH₂)₃OH.

In a preferred embodiment, R¹ is selected from groups of the formula



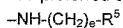
wherein

e is 1 to 6 (preferably 1, 2, 3 or 4); and

R⁵ is NR⁷R⁸, C₆H₄NR⁷R⁸, C₆H₄(CH₂)NR⁷R⁸, C(O)NR⁷R⁸, OC(O)NR⁷R⁸, SO₂R⁷, SO₂NR⁷R⁸, NHC(O)R⁷ or N(C₁₋₃alkyl)C(O)R⁷;

R⁷ and R⁸ are each independently H, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, SO₂C₁₋₆alkyl, (CH₂)_m-C₃₋₁₂cycloalkyl, (CH₂)_m-aryl, (CH₂)_m-heterocyclyl, (CH₂)_m-heteroaryl, wherein m = 0, 1 or 2, or may, together with the nitrogen atom to which they are bound, form a heterocyclyl group.

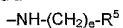
In a preferred embodiment, R¹ is selected from groups of the formula



wherein

e is 2, 3 or 4 and R⁵ is NR⁷R⁸ and wherein R⁷ and R⁸ are each independently selected from H, C₁₋₄alkyl, S(O)₂C₁₋₄alkyl, (CH₂)_m-C₃₋₈cycloalkyl, (CH₂)_m-aryl, (CH₂)_m-heterocyclyl, and (CH₂)_m-heteroaryl, wherein m = 0, 1 or 2.

In a further preferred embodiment, R¹ is selected from groups of the formula



wherein

e is 2, 3 or 4, preferably 3, and R⁵ is NR⁷R⁸ wherein R⁷ and R⁸ are each independently selected from H and C₁₋₄alkyl. More preferably R⁷ and R⁸ are each independently selected from H, methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, and butyl. Most preferably R⁵ is represented by a group selected from any one of the following: amino, methylamino, dimethylamino, ethylamino, diethylamino, n-propylamino, di(n-propyl)amino, iso-propylamino, di(iso-propyl)amino and butylamino. In a further embodiment, any of said C₁₋₄alkyl groups may be

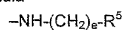
WO 02/16359

PCT/GB01/03783

16

optionally substituted by one or two groups selected from, oxo, hydroxy, cyano, S(O)C₁₋₄alkyl, S(O)₂C₁₋₄alkyl, OC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkyl and NR⁷R⁸ wherein R⁷ and R⁸ are each independently selected from H and C₁₋₄alkyl. A preferred substituent for said alkyl groups is C₁₋₄alkyl, more preferably n-butyl. Thus R⁵ is preferably represented by the group n-octylamino.

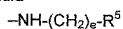
In a further preferred embodiment, R¹ is selected from groups of the formula



wherein

e is 2, 3 or 4, preferably 3, and R⁵ is NR⁷R⁸ wherein either R⁷ or R⁸ is represented by the group (CH₂)_m-C₃₋₈cycloalkyl wherein m is 0, 1 or 2, preferably 0 or 1, more preferably 0. More preferably, either R⁷ or R⁸ represent cyclopentyl or cyclohexyl. Most preferably R⁵ is represented by a group selected from any one of the following: NH-cyclopentyl, NH-CH₂-cyclopentyl and NH-cyclohexyl. In a further embodiment, any of said C₃₋₈cycloalkyl groups may be optionally substituted by one or two groups selected from, oxo, hydroxy, cyano, S(O)C₁₋₄alkyl, S(O)₂C₁₋₄alkyl, OC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkyl and NR⁷R⁸ wherein R⁷ and R⁸ are each independently selected from H and C₁₋₄alkyl. A preferred substituent for said alkyl groups is C₁₋₄alkyl, more preferably methyl. Thus R⁵ is preferably represented by the group NH-(3-methyl-cyclopentyl).

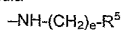
In a further preferred embodiment, R¹ is selected from groups of the formula



wherein

e is 2, 3 or 4, preferably 3, and R⁵ is NR⁷R⁸ wherein either R⁷ or R⁸ is represented by the group (CH₂)_m-aryl wherein m is 0, 1 or 2, preferably 0 or 1. More preferably, R⁷ or R⁸ represent phenyl or benzyl. Most preferably R⁵ is represented by a group selected from any one of the following: N(Me)-phenyl and N(Me)-benzyl. In a further embodiment, any of said aryl groups may be optionally substituted by one or two groups selected from, oxo, hydroxy, cyano, S(O)C₁₋₄alkyl, S(O)₂C₁₋₄alkyl, OC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkyl and NR⁷R⁸ wherein R⁷ and R⁸ are each independently selected from H and C₁₋₄alkyl.

In a further preferred embodiment, R¹ is selected from groups of the formula

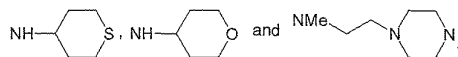


WO 02/16359

PCT/GB01/03783

17

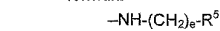
wherein



5 e is 2, 3 or 4, preferably 3, and R^5 is NR^7R^8 wherein either R^7 or R^8 is represented by the group $(CH_2)_m$ -heterocyclyl wherein m is 0, 1 or 2, preferably 0 or 2. More preferably R^7 or R^8 represent piperidine, piperazine, morpholine, tetrahydropyran or tetrahydrothiopyran. Most preferably R^5 is represented by a group selected from any one of the following:

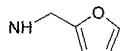
10 In a further embodiment, any of said heterocyclyl groups may be optionally substituted by one or two groups selected from, oxo, hydroxy, cyano, $S(O)C_{1-4}$ alkyl, $S(O)_2C_{1-4}$ alkyl, OC_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkyl and NR^7R^8 wherein R^7 and R^8 are each independently selected from H and C_{1-4} alkyl.

In a further preferred embodiment, R^1 is selected from groups of the formula



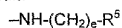
wherein

e is 2, 3 or 4, preferably 3, and R^5 is NR^7R^8 wherein either R^7 or R^8 are represented by the group $(CH_2)_m$ -heteroaryl wherein m is 0, 1 or 2, preferably 1. More preferably R^7 or R^8 represent furan, pyrrole, imidazole or pyridine. Most preferably R^5 is represented by the group:



20 In a further embodiment, any of said heteroaryl groups may be optionally substituted by one or two groups selected from, oxo, hydroxy, cyano, $S(O)C_{1-4}$ alkyl, $S(O)_2C_{1-4}$ alkyl, OC_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkyl and NR^7R^8 wherein R^7 and R^8 are each independently selected from H and C_{1-4} alkyl.

25 In a further preferred embodiment, R^1 is selected from groups of the formula



wherein

30 e is 2, 3 or 4, preferably 3, and R^5 is NR^7R^8 wherein either R^7 or R^8 are represented by the group $S(O)_2C_{1-4}$ alkyl. More preferably R^7 or R^8 represent $S(O)_2$ Me. In a further embodiment, any of said C_{1-4} alkyl groups may be

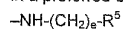
WO 02/16359

PCT/GB01/03783

18

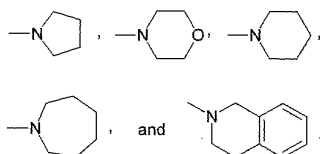
optionally substituted by one or two groups selected from, oxo, hydroxy, cyano, $S(O)C_{1-4}alkyl$, $S(O)_2C_{1-4}alkyl$, $OC_{1-4}alkyl$, $C_{1-4}alkyl$ and NR^7R^8 wherein R^7 and R^8 are each independently selected from H and $C_{1-4}alkyl$.

5 In a preferred embodiment, R^1 is selected from groups of the formula



wherein

10 e is 2, 3 or 4, preferably 2 or 3, more preferably 3, and R^5 is NR^7R^8 wherein both R^7 and R^8 are taken together with the N atom to which they are bonded to form a heterocyclyl group optionally fused to a benzene ring. Preferably, said heterocyclyl group is selected from piperidine, homopiperidine, piperazine, morpholine, pyrrolidine and imidazolidine each of which may be optionally fused to a benzene ring. Most preferably R^5 is represented by a group selected from any one of the following:



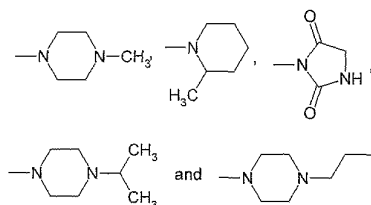
15

20 In a further embodiment, any of said heterocyclyl groups may be optionally substituted by one or two groups selected from, oxo, hydroxy, cyano, $S(O)C_{1-4}alkyl$, $S(O)_2C_{1-4}alkyl$, $OC_{1-4}alkyl$, $C_{1-4}alkyl$ and NR^7R^8 wherein R^7 and R^8 are each independently selected from H and $C_{1-4}alkyl$. Preferred substituents for said alkyl groups are oxo and $C_{1-4}alkyl$, more preferably methyl, ethyl, propyl or iso-propyl. Thus R^5 is preferably represented by a group selected from any one of the following:

WO 02/16359

PCT/GB01/03783

19



In a preferred embodiment b is 1 or 2.

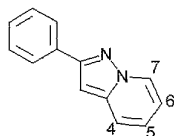
In a more preferred embodiment each R^2 is independently selected from hydrogen, cyano, halogen, trihalomethyl or OC_{1-6} alkyl.

5 In a more preferred embodiment the R^2 substituent(s) are in the meta- and/or para- position(s) relative to the bond to the pyrazolopyridine ring system. In a preferred embodiment, each R^2 is selected from chloro, fluoro and trifluoromethyl groups. In a more preferred embodiment, (R^2)_b is represented by one or two substituents selected from F or Cl. In a further preferred embodiment, 10 (R^2)_b is represented by a CF_3 substituent. In a most preferred embodiment, (R^2)_b and the phenyl ring to which such group(s) is/are bonded is selected from 3-chloro-4-fluorophenyl, 3-chlorophenyl, 4-fluorophenyl and 4-trifluoromethylphenyl. In an especially preferred embodiment, (R^2)_b and the phenyl ring to which such group(s) is/are bonded is 4-fluorophenyl.

15 In a preferred embodiment c is 1.

In a preferred embodiment R^4 is hydrogen.

In a preferred embodiment where c is 1 and R^4 is not hydrogen, R^4 is bonded to the 5-position or the 6-position as those positions are shown below.



20

In another preferred embodiment, R^4 is selected from C_{1-6} alkyl (preferably methyl) bonded to the 4-, 5- or 6-positions, halogen (preferably bromo, chloro or

WO 02/16359

PCT/GB01/03783

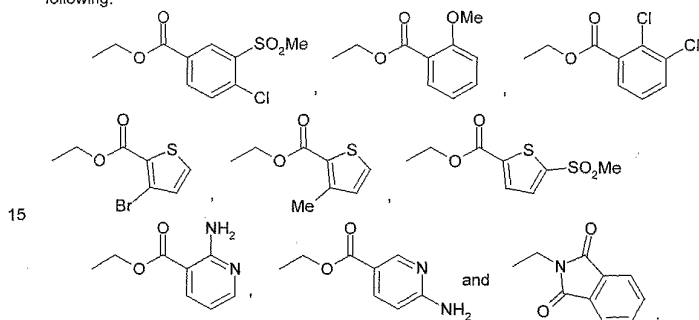
20

fluoro, more preferably fluoro) bonded to the 4-, 5- or 6-positions (preferably the 6-position), CN bonded to the 6-position, or trihalomethyl (preferably trifluoromethyl) bonded to the 6-position. Most preferably R⁴ is fluoro bonded to the 6-position.

- 5 In another preferred embodiment R⁴ is selected from groups of the formula -CH₂-R³

wherein

- R³ is selected from OH, phthalamido or OC(O)R⁷ wherein R⁷ is aryl (preferably phenyl) or heteroaryl (preferably pyridine or thiophene) optionally substituted with halogen (preferably bromine or chlorine), amino, C₁₋₆alkylsulfonyl (preferably methylsulfonyl), aminosulfonyl, C₁₋₆alkyl (preferably methyl) or OC₁₋₆alkyl (preferably methoxy). Thus preferred R⁴ groups include the following:



In another preferred embodiment, R⁴ is selected from groups of the formula

-O-(CH₂)_e-R³

wherein

- 20 e is 0 or 1, and R³ is selected from hydrogen, C₁₋₆alkyl (preferably methyl or n-butyl), aryl (preferably phenyl), trihalomethyl (preferably trifluoromethyl) or C(O)R⁷ wherein R⁷ is selected from (CH₂)_m-heteroaryl wherein m is 0 (preferably pyridyl) or substituted (CH₂)_m-aryl wherein m is 0 (preferably methylphenyl). Thus preferred R⁴ groups include OH, OMe, O^tBu, OCH₂Ph, OCH₂CF₃,

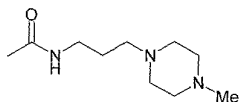
WO 02/16359

PCT/GB01/03783

21

OC(O)(2-methylphenyl) and OC(O)(4-pyridyl); each of which is preferably substituted in the 5-position or the 6-position.

In another preferred embodiment, R^4 is selected from groups of the formula $C(O)NR^7R^8$ wherein R^7 and R^8 are each independently H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, SO_2C_{1-6} alkyl, $(CH_2)_m-C_{3-12}$ cycloalkyl, $(CH_2)_m$ -aryl, $(CH_2)_m$ -heterocyclyl, $(CH_2)_m$ -heterocyclyl substituted by C_{1-6} alkyl (preferably methyl), $(CH_2)_m$ -heteroaryl, wherein $m = 0, 1, 2$ or 3 , or may, together with the nitrogen atom to which they are bound, form a heterocyclyl group. Thus preferred R^4 groups include $CONH_2$ and

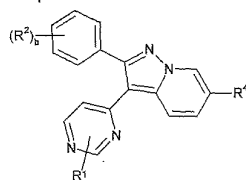


In another preferred embodiment, R^4 is selected from groups of the formula $S(O)_r(CH_2)_e-R^3$ wherein e is 0 to 6;

R^3 is hydrogen, halogen, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, heterocyclyl, aryl, heteroaryl, hydroxyl, cyano, nitro, trihalomethyl, phthalamido, $C_6H_4NR^7R^8$, $C_6H_4(CH_2)NR^7R^8$, $C(O)R^7$, $C(O)NR^7R^8$, $OC(O)R^7$, $OC(O)NR^7R^8$, CO_2R^7 , OCO_2R^7 , SO_2R^7 , $SO_2NR^7R^8$ or $C(=NR^7)NR^7R^8$;

R^7 and R^8 are each independently H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, SO_2C_{1-6} alkyl, $(CH_2)_m-C_{3-12}$ cycloalkyl, $(CH_2)_m$ -aryl, $(CH_2)_m$ -heterocyclyl, $(CH_2)_m$ -heteroaryl, wherein $m = 0, 1$ or 2 , or may, together with the nitrogen atom to which they are bound, form a heterocyclyl group.

A specific group of compounds of the invention are those of formula (1a):



(1a)

or a salt or solvate thereof or a physiologically functional derivative thereof.

WO 02/16359

PCT/GB01/03783

22

wherein

R¹ is a group of formula -NH-(CH₂)_e-R⁵ wherein either:

5 (i) e = 2, 3 or 4; and R⁵ is NR⁷R⁸ wherein R⁷ and R⁸ are each independently selected from H, C₁₋₄alkyl, S(O)₂C₁₋₄alkyl, (CH₂)_m-C₃₋₈cycloalkyl, (CH₂)_m-aryl, (CH₂)_m-heterocyclyl, and (CH₂)_m-heteroaryl, wherein m = 0, 1 or 2; or

(ii) e = 2, 3 or 4; and R⁵ is NR⁷R⁸ wherein both R⁷ and R⁸ are taken together with the N atom to which they are bonded to form a heterocyclyl group; or

10 (iii) e = 1, 2 or 3; and R⁵ is a nitrogen-containing heteroaryl or heterocyclyl group which is bonded to the alkylene portion of R¹ by an atom other than nitrogen;

wherein any of said alkyl, cycloalkyl, aryl, heterocyclyl and heteroaryl groups may be optionally further substituted by one or two groups selected from oxo, hydroxy, cyano, S(O)C₁₋₄alkyl, S(O)₂C₁₋₄alkyl, OC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkyl and NR⁹R¹⁰ wherein R⁹ and R¹⁰ are independently selected from H and C₁₋₄alkyl;

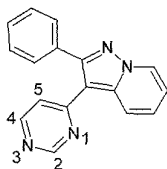
15 each R² is independently selected from hydrogen, CN, OC₁₋₄alkyl, halogen or trihalomethyl;

a is 1;

20 c is 1; and

R⁴ is selected from CN, halogen or trihalomethyl.

In a preferred embodiment of formula (1a) R¹ is bonded to the 2-position of the pyrimidine ring as those positions are shown below:



25

In another preferred embodiment of formula (1a) R¹ is bonded to the 4-position of the pyrimidine ring as those positions are shown above.

5 In a preferred embodiment of formula (Ia), R^1 is a group of formula $\text{-NH-(CH}_2\text{)}_e\text{-R}^5$ wherein e is 2, 3 or 4 and R^5 is NR^7R^8 and wherein R^7 and R^8 are each independently selected from H, C_{1-4} alkyl, $\text{S(O)}_2\text{C}_{1-4}$ alkyl, $\text{(CH}_2\text{)}_m\text{-C}_{3-8}$ cycloalkyl, $\text{(CH}_2\text{)}_m\text{-aryl}$, $\text{(CH}_2\text{)}_m\text{-heterocycl}$, and $\text{(CH}_2\text{)}_m\text{-heteroaryl}$, wherein m is 0, 1 or 2.

10 In a further preferred embodiment of formula (Ia), R^1 is a group of formula $\text{-NH-(CH}_2\text{)}_e\text{-R}^5$ wherein e is 2, 3 or 4, preferably 3, and R^5 is NR^7R^8 wherein R^7 and R^8 are each independently selected from H and C_{1-4} alkyl. More preferably R^7 and R^8 are each independently selected from H, methyl, ethyl, n -propyl, isopropyl, and butyl. Most preferably R^5 is represented by a group selected from any one of the following: amino, methylamino, dimethylamino, ethylamino, diethylamino, n -propylamino, di(n -propyl)amino, iso-propylamino, di(iso-propyl)amino and butylamino. In a further embodiment, any of said C_{1-4} alkyl groups may be optionally substituted by one or two groups selected from, oxo, hydroxy, cyano, S(O)C_{1-4} alkyl, $\text{S(O)}_2\text{C}_{1-4}$ alkyl, OC_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkyl and NR^9R^{10} wherein R^9 and R^{10} are each independently selected from H and C_{1-4} alkyl. A preferred substituent for said alkyl groups is C_{1-4} alkyl, more preferably n -butyl. Thus R^5 is preferably represented by the group n -octylamino.

20 In a further preferred embodiment of formula (Ia), R^1 is a group of formula $\text{-NH-(CH}_2\text{)}_e\text{-R}^5$ wherein e is 2, 3 or 4, preferably 3, and R^5 is NR^7R^8 wherein either R^7 or R^8 is represented by the group $\text{(CH}_2\text{)}_m\text{-C}_{3-8}$ cycloalkyl wherein m is 0, 1 or 2, preferably 0 or 1, more preferably 0. More preferably, either R^7 or R^8 represent cyclopentyl or cyclohexyl. Most preferably R^5 is represented by a group selected from any one of the following: NH-cyclopentyl , $\text{NH-CH}_2\text{-cyclopentyl}$ and NH-cyclohexyl . In a further embodiment, any of said C_{3-8} cycloalkyl groups may be optionally substituted by one or two groups selected from, oxo, hydroxy, cyano, S(O)C_{1-4} alkyl, $\text{S(O)}_2\text{C}_{1-4}$ alkyl, OC_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkyl and NR^9R^{10} wherein R^9 and R^{10} are each independently selected from H and C_{1-4} alkyl. A preferred substituent for said alkyl groups is C_{1-4} alkyl, more preferably methyl. Thus R^5 is preferably represented by the group $\text{NH-(3-methyl-cyclopentyl)}$.

35 In a further preferred embodiment of formula (Ia), R^1 is a group of formula $\text{-NH-(CH}_2\text{)}_e\text{-R}^5$ wherein e is 2, 3 or 4, preferably 3, and R^5 is NR^7R^8 wherein either R^7 or R^8 is represented by the group $\text{(CH}_2\text{)}_m\text{-aryl}$ wherein m is 0, 1 or 2, preferably 0 or 1. More preferably, R^7 or R^8 represent phenyl or benzyl. Most

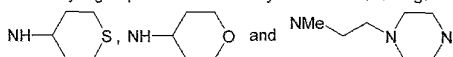
WO 02/16359

PCT/GB01/03783

24

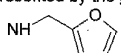
preferably R^5 is represented by a group selected from any one of the following: N(Me)-phenyl and N(Me)-benzyl. In a further embodiment, any of said aryl groups may be optionally substituted by one or two groups selected from, oxo, hydroxy, cyano, $S(O)C_{1-4}alkyl$, $S(O)_2C_{1-4}alkyl$, $OC_{1-4}alkyl$, $C_{1-4}alkyl$ and NR^9R^{10} wherein R^9 and R^{10} are each independently selected from H and $C_{1-4}alkyl$.

In a further preferred embodiment of formula (Ia), R^1 is a group of formula - $NH-(CH_2)_e-R^5$ wherein e is 2, 3 or 4, preferably 3, and R^5 is NR^7R^8 wherein either R^7 or R^8 is represented by the group $(CH_2)_m$ -heterocyclyl wherein m is 0, 1 or 2, preferably 0 or 2. More preferably R^7 or R^8 represent piperidine, piperazine, morpholine, tetrahydropyran or tetrahydrothiopyran. Most preferably R^5 is represented by a group selected from any one of the following:



In a further embodiment, any of said heterocyclyl groups may be optionally substituted by one or two groups selected from, oxo, hydroxy, cyano, $S(O)C_{1-4}alkyl$, $S(O)_2C_{1-4}alkyl$, $OC_{1-4}alkyl$, $C_{1-4}alkyl$ and NR^9R^{10} wherein R^9 and R^{10} are each independently selected from H and $C_{1-4}alkyl$.

In a further preferred embodiment of formula (Ia), R^1 is a group of formula - $NH-(CH_2)_e-R^5$ wherein e is 2, 3 or 4, preferably 3, and R^5 is NR^7R^8 wherein either R^7 or R^8 are represented by the group $(CH_2)_m$ -heteroaryl wherein m is 0, 1 or 2, preferably 1. More preferably R^7 or R^8 represent furan, pyrrole, imidazole or pyridine. Most preferably R^5 is represented by the group:



In a further embodiment of formula (Ia), any of said heteroaryl groups may be optionally substituted by one or two groups selected from, oxo, hydroxy, cyano, $S(O)C_{1-4}alkyl$, $S(O)_2C_{1-4}alkyl$, $OC_{1-4}alkyl$, $C_{1-4}alkyl$ and NR^9R^{10} wherein R^9 and R^{10} are each independently selected from H and $C_{1-4}alkyl$.

In a further preferred embodiment of formula (Ia), R^1 is a group of formula - $NH-(CH_2)_e-R^5$ wherein e is 2, 3 or 4, preferably 3, and R^5 is NR^7R^8 wherein either R^7 or R^8 are represented by the group $S(O)_2C_{1-4}alkyl$. More preferably R^7 or R^8 represent $S(O)_2Me$. In a further embodiment, any of said $C_{1-4}alkyl$ groups may be optionally substituted by one or two groups selected from, oxo, hydroxy,

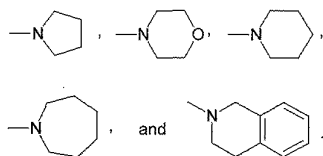
WO 02/16359

PCT/GB01/03783

25

cyano, S(O)C₁₋₄alkyl, S(O)₂C₁₋₄alkyl, OC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkyl and NR⁹R¹⁰ wherein R⁹ and R¹⁰ are each independently selected from H and C₁₋₄alkyl.

- 5 In a preferred embodiment of formula (Ia), R¹ is a group of formula -NH-(CH₂)_e-R⁵ wherein e is 2, 3 or 4, preferably 2 or 3, more preferably 3, and R⁵ is NR⁷R⁸ wherein both R⁷ and R⁸ are taken together with the N atom to which they are bonded to form a heterocyclyl group optionally fused to a benzene ring. Preferably, said heterocyclyl group is selected from piperidine, homopiperidine, piperazine, morpholine, pyrrolidine and imidazolidine each of which may be optionally fused to a benzene ring. Most preferably R⁵ is represented by a group selected from any one of the following:
- 10

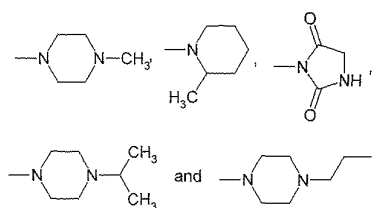


- 15 In a further embodiment of formula (Ia), any of said heterocyclyl groups may be optionally substituted by one or two groups selected from, oxo, hydroxy, cyano, S(O)C₁₋₄alkyl, S(O)₂C₁₋₄alkyl, OC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkyl and NR⁹R¹⁰ wherein R⁹ and R¹⁰ are each independently selected from H and C₁₋₄alkyl. Preferred substituents for said alkyl groups are oxo and C₁₋₄alkyl, more preferably methyl, ethyl, propyl or iso-propyl. Thus R⁵ is preferably represented by a group selected from any one of the following:
- 20

WO 02/16359

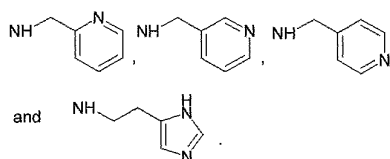
PCT/GB01/03783

26



In a preferred embodiment of formula (Ia), R^1 is a group of formula $-NH-(CH_2)_n-R^5$ wherein n is 1, 2 or 3, preferably 1 or 2, and R^5 is a nitrogen-containing heteroaryl or heterocyclyl group which is bonded to the alkylene portion of R^1 by an atom other than nitrogen. Preferably R^5 is a heterocyclyl group selected from piperidine, homopiperidine, piperazine, morpholine, pyrrolidine and imidazolidine or R^5 is a heteroaryl group selected from pyridine and imidazole. Most preferably R^1 is represented by a group selected from:

10



In a further embodiment of formula (Ia), any of said heteroaryl or heterocyclyl groups may be optionally substituted by one or two groups selected from, oxo, hydroxy, cyano, $S(O)C_{1-4}alkyl$, $S(O)_2C_{1-4}alkyl$, $OC_{1-4}alkyl$, $C_{1-4}alkyl$ and NR^9R^{10} wherein R^9 and R^{10} are each independently selected from H and $C_{1-4}alkyl$.

15

In a preferred embodiment of formula (Ia) x is 1 or 2. In a more preferred embodiment the R^2 substituent(s) are in the meta- and/or para- position(s) relative to the bond to the pyrazolopyridine ring system. In a preferred embodiment, each R^2 is selected from chloro, fluoro and trifluoromethyl groups. In a more preferred embodiment, $(R^2)_b$ is represented by one or two substituents selected from F or Cl. In a further preferred embodiment, $(R^2)_b$ is represented by

20

WO 02/16359

PCT/GB01/03783

27

a CF₃ substituent. In a most preferred embodiment, (R²)_n and the phenyl ring to which such group(s) is/are bonded is selected from 3-chloro-4-fluorophenyl, 3-chlorophenyl, 4-fluorophenyl and 4-trifluoromethylphenyl. In an especially preferred embodiment, (R²)_n and the phenyl ring to which such group(s) is/are bonded is 4-fluorophenyl.

In a preferred embodiment of formula (Ia), R⁴ is CF₃.

A specific group of compounds of formula (I) are those with the additional proviso that when Z is N and R¹ is in the 2-position of the pyrimidine ring it is not optionally substituted NH-phenyl.

Salts of the compounds of the present invention are also encompassed within the scope of the invention and may, for example, comprise acid addition salts resulting from reaction of an acid with a nitrogen atom present in a compound of formula (I).

Salts encompassed within the term "pharmaceutically acceptable salts" refer to non-toxic salts of the compounds of this invention. Representative salts include the following salts: Acetate, Benzenesulfonate, Benzoate, Bicarbonate, Bisulfate, Bitartrate, Borate, Bromide, Calcium Edetate, Camsylate, Carbonate, Chloride, Clavulanate, Citrate, Dihydrochloride, Edetate, Edisylate, Estolate, Esylate, Fumarate, Gluceptate, Gluconate, Glutamate, Glycyllysarilate, Hexylresorcinate, Hydrabamine, Hydrobromide, Hydrochloride, Hydroxynaphthoate, Iodide, Isethionate, Lactate, Lactobionate, Laurate, Malate, Maleate, Mandelate, Mesylate, Methylbromide, Methylnitrate, Methylsulfate, Monopotassium Maleate, Mucate, Napsylate, Nitrate, N-methylglucamine, Oxalate, Pamoate (Embonate), Palmitate, Pantothenate, Phosphate/diphosphate, Polygalacturonate, Potassium, Salicylate, Sodium, Stearate, Subacetate, Succinate, Tannate, Tartrate, Teoclate, Tosylate, Triethiodide, Trimethylammonium and Valerate. Other salts which are not pharmaceutically acceptable may be useful in the preparation of compounds of this invention and these form a further aspect of the invention.

Examples of compounds of the invention wherein Z is CH include the following (Table 1):

Table 1

Example #	Compound name

Example #	Compound name
1	2-(4-Fluorophenyl)-3-(4-pyridinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine
2	2-(4-Fluorophenyl)-6-methyl-3-(4-pyridinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine
3	2-(4-Fluorophenyl)-5-methyl-3-(4-pyridinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine
4	2-(4-Fluorophenyl)-4-methyl-3-(4-pyridinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine
5	2-(4-Fluorophenyl)-5-methoxy-3-(4-pyridinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine
6	2-(4-Fluorophenyl)-5-hydroxymethyl-3-(4-pyridinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine
7	2-(4-Fluorophenyl)-4-hydroxymethyl-3-(4-pyridinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine
8	6-Fluoro-2-(4-fluorophenyl)-3-(4-pyridinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine
9	4-Fluoro-2-(4-fluorophenyl)-3-(4-pyridinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine
10	[2-(4-Fluorophenyl)-3-(4-pyridinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-5-yl]methyl 2-methylbenzoate
11	[2-(4-Fluorophenyl)-3-(4-pyridinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-5-yl]methyl isonicotinate
12	[2-(4-Fluorophenyl)-3-(4-pyridinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-5-yl]methyl nicotinate
13	[2-(4-Fluorophenyl)-3-(4-pyridinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-5-yl]methyl 3-bromo-2-thiophenecarboxylate
14	[2-(4-Fluorophenyl)-3-(4-pyridinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-5-yl]methyl 6-aminonicotinate
15	[2-(4-Fluorophenyl)-3-(4-pyridinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-5-yl]methyl 5-(methylsulfonyl)-2-thiophenecarboxylate
16	[2-(4-Fluorophenyl)-3-(4-pyridinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-5-yl]methyl 2-aminonicotinate
17	[2-(4-Fluorophenyl)-3-(4-pyridinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-5-yl]methyl 3-(aminosulfonyl)-4-chlorobenzoate
18	[2-(4-Fluorophenyl)-3-(4-pyridinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-5-yl]methyl 3-methyl-2-thiophenecarboxylate
19	[2-(4-Fluorophenyl)-3-(4-pyridinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-5-yl]methyl 2-methoxybenzoate

Example #	Compound name
20	[2-(4-Fluorophenyl)-3-(4-pyridinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-5-yl]methyl 2,3-dichlorobenzoate
21	2-[2-(4-Fluorophenyl)-3-(4-pyridinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-5-yl]-methyl-1 <i>H</i> -isindole-1,3(2 <i>H</i>)-dione
22	[2-(4-Fluorophenyl)-3-(4-pyridinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-5-yl]-methanamine
23	2-(4-Fluorophenyl)-3-(4-pyridinyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]-pyridine
24	2-(4-Fluorophenyl)-3-(4-pyridinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-5-ol
25	5-(<i>n</i> -Butoxy)-2-(4-fluorophenyl)-3-(4-pyridinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine
26	5-(Benzyloxy)-2-(4-fluorophenyl)-3-(4-pyridinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine
27	2-(4-Fluorophenyl)-3-(2-fluoro-4-pyridinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine
28	4-[2-(4-Fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]- <i>N</i> -[2-(1 <i>H</i> -imidazol-5-yl)ethyl]-2-pyridinamine
29	<i>N</i> -Butyl-4-[2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-pyridinamine
30	3-(4-[2-(4-Fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-pyridinyl-amino)-1-propanol
31	<i>N</i> -(4-chlorobenzyl)-4-[2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-pyridinamine
32	<i>N</i> ¹ -4-[2-(4-Fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-pyridinyl-1,3-propanediamine
33	3-(2-Butoxy-4-pyridinyl)-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine
34	4-[2-(4-Fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]- <i>N</i> -hexyl-2-pyridinamine
35	4-[2-(4-Fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]- <i>N</i> -(4-methoxybenzyl)-2-pyridinamine
36	4-[2-(4-Fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]- <i>N</i> -pentyl-2-pyridinamine
37	4-[2-(4-Fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]- <i>N</i> -(3-pyridinylmethyl)-2-pyridinamine

Example #	Compound name
38	4-[2-(4-Fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-propyl-2-pyridinamine
39	4-[2-(4-Fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-phenyl-2-pyridinamine
40	N ¹ -4-[2-(4-Fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-pyridinyl-1,4-butanediamine
41	2-[4-[2-(4-Fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-pyridinylamino]-1-ethanol
42	N-Benzyl-4-[2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-pyridinamine
43	4-[2-(4-Fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N,N-dimethyl-2-pyridinamine
44	3-(2,6-Difluoro-4-pyridinyl)-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine
45	N-Benzyl-6-fluoro-4-[2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-pyridinamine
46	2-(4-Fluorophenyl)-3-(2-fluoro-4-pyridinyl)-6-trifluoromethylpyrazolo[1,5-a]pyridine
47	4-[2-(4-Fluorophenyl)-6-trifluoromethylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-isopropyl-2-pyridinamine
48	N-Cyclopropyl-4-[2-(4-fluorophenyl)-6-trifluoromethylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-pyridinamine
49	3-(4-[2-(4-Fluorophenyl)-6-trifluoromethylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-pyridinylamino)-1-propanol
50	6-Bromo-2-(4-fluorophenyl)-3-(2-fluoro-4-pyridinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine
51	N-(3-Aminopropyl)-4-[6-bromo-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-pyridinamine
52	6-Cyano-2-(4-fluorophenyl)-3-(4-pyridinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine
53	2-(4-Fluorophenyl)-3-(4-pyridinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-6-carboxamide
54	6-Cyano-2-(4-fluorophenyl)-3-(2-fluoro-4-pyridinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine

Example #	Compound name
55	6-Cyano-4-[2-(4-fluorophenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-cyclopropyl-2-pyridinamine

Examples of compounds of the invention wherein Z is N include the following (Table 2):

5

Table 2

Example #	Compound name
56	2-(4-Fluorophenyl)-3-(4-pyrimidinyl)-pyrazolo[1,5-a]pyridine
57	2-(4-Fluorophenyl)-3-(4-(2-methylthio)pyrimidinyl)-pyrazolo[1,5-a]pyridine
58	2-(4-Fluorophenyl)-3-(4-(2-methylsulfinyl)pyrimidinyl)-pyrazolo[1,5-a]pyridine
59	2-(4-Fluorophenyl)-3-(4-(2-methylsulfonyl)pyrimidinyl)-pyrazolo[1,5-a]pyridine
60	N-Butyl-4-[2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamine
61	N-Cyclopropyl-4-[2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamine
62	N-Benzyl-4-[2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamine
63	4-[2-(4-Fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-(2-propyl)-2-pyrimidinamine
64	4-[2-(4-Fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamine
65	4-[2-(4-Fluorophenyl)-6-trifluoromethylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamine
66	N-Butyl-4-[2-(4-fluorophenyl)-6-trifluoromethylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamine
67	N-Benzyl-4-[2-(4-fluorophenyl)-6-trifluoromethylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamine

Example #	Compound name
68	<i>N</i> -Cyclopropyl-4-[2-(4-fluorophenyl)-6-trifluoromethylpyrazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamine
69	4-[2-(4-Fluorophenyl)-6-trifluoromethylpyrazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-3-yl]- <i>N</i> -(2-propyl)-2-pyrimidinamine
70	4-[2-(4-Fluorophenyl)-6-trifluoromethylpyrazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-3-yl]- <i>N</i> -(2-propenyl)-2-pyrimidinamine
71	4-[2-(4-Fluorophenyl)-6-trifluoromethylpyrazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-3-yl]- <i>N</i> -(2,2,2-trifluoroethyl)-2-pyrimidinamine
72	3-(4-[2-(4-Fluorophenyl)-6-trifluoromethylpyrazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinylamino)-1-propanol
73	<i>N</i> -Cyclopropyl-4-[6-cyano-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamine
74	<i>N</i> -Cyclopropyl-4-[6-chloro-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamine
75	2-(4-Fluorophenyl)-3-(4-(2-cyclopropylamino)pyrimidinyl)-6-pyrazolo[1,5- <i>a</i>]pyridinylcarboxamide
76	2-(4-Fluorophenyl)-3-(4-(2-(3-hydroxypropyl)amino)pyrimidinyl)-6-pyrazolo[1,5- <i>a</i>]pyridinylcarboxamide
77	2-(4-Fluorophenyl)-3-(4-(2-methylthio)pyrimidinyl)-6-trifluoromethylpyrazolo-[1,5- <i>a</i>]pyridine
78	2-(4-Fluorophenyl)-3-(4-(2-methylsulfonyl)pyrimidinyl)-6-trifluoromethylpyrazolo-[1,5- <i>a</i>]pyridine
79	2-(4-Fluorophenyl)-3-(4-(2-(3-(4-methylpiperazino)propyl)amino)pyrimidinyl)-6-pyrazolo-[1,5- <i>a</i>]pyridinylcarboxamide
80	4-[2-(4-Fluorophenyl)pyrazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-3-yl]- <i>N</i> -[2-(1 <i>H</i> -imidazol-5-yl)ethyl]-2-pyrimidinamine
81	4-[2-(4-Fluorophenyl)pyrazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-3-yl]- <i>N</i> -(3-pyridinylmethyl)-2-pyrimidinamine
82	4-[2-(4-Fluorophenyl)pyrazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-3-yl]- <i>N</i> -(2-pyridinylmethyl)-2-pyrimidinamine
83	4-[2-(4-Fluorophenyl)pyrazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-3-yl]- <i>N</i> -(4-pyridinylmethyl)-2-pyrimidinamine

WO 02/16359

PCT/GB01/03783

33

Example #	Compound name
84	2-(4-Fluorophenyl)-3-(2-phenoxyimidin-4-yl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine
85	3-({4-[2-(4-Fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]imidin-2-yl}oxy)-N,N-dimethylaniline
86	3-[2-(2,5-Dimethylphenoxy)imidin-4-yl]-2-(4-fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine

Examples of compounds of formula (1a) include the following (Table 3) as well as salts or solvates thereof, particularly pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof, or physiologically functional derivatives thereof:

5

Table 3

Example #	Compound name
87	N-[3-(dimethylamino)propyl]-N-[4-{2-(4-fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl}imidin-2-yl]amine
88	N-[3-(dimethylamino)propyl]-N-[4-{6-(trifluoromethyl)-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl}imidin-2-yl]amine
89	N-[4-{2-[3-chloro-4-fluorophenyl]-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl}imidin-2-yl]-N-[3-(dimethylamino)propyl]amine
90	N-[4-[2-(3-chlorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]imidin-2-yl]-N-[3-(dimethylamino)propyl]amine
91	N-[4-[2-(4-fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]imidin-2-yl]-N-[2-(dimethylamino)ethyl]amine
92	N-[4-(diethylamino)butyl]-N-[4-{6-(trifluoromethyl)-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl}imidin-2-yl]amine
93	N-[4-[2-(3-chloro-4-fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]imidin-2-yl]-N-[4-(diethylamino)butyl]amine
94	N-[4-[2-(3-chlorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]imidin-2-yl]-N-[4-(diethylamino)butyl]amine

Example #	Compound name
95	N-[2-(diethylamino)ethyl]-N-(4-{6-(trifluoromethyl)-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl}pyrimidin-2-yl)amine
96	N-{4-[2-(3-chlorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl}-N-[2-(diethylamino)ethyl]amine
97	N-[2-(dipropylamino)ethyl]-N-(4-{6-(trifluoromethyl)-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl}pyrimidin-2-yl)amine
98	N-{4-[2-(3-chloro-4-fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl}-N-[2-(dipropylamino)ethyl]amine
99	N-{4-[2-(3-chlorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl}-N-[2-(dipropylamino)ethyl]amine
100	N-{4-[2-(3-chloro-4-fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl}-N-[2-(diisopropylamino)ethyl]amine
101	N-{4-[2-(3-chlorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl}-N-[2-(diisopropylamino)ethyl]amine
102	N-{4-[2-(4-fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl}-N-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)amine
103	N-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)-N-(4-{6-(trifluoromethyl)-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl}pyrimidin-2-yl)amine
104	N-{4-[2-(3-chloro-4-fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl}-N-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)amine
105	N-{4-[2-(3-chlorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl}-N-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)amine
106	N-{4-[2-(3-chlorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl}-N-(4-pyrrolidin-1-ylbutyl)amine
107	N-{4-[2-(4-fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl}-N-(2-piperidin-1-ylethyl)amine
108	N-(2-piperidin-1-ylethyl)-N-(4-{6-(trifluoromethyl)-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl}pyrimidin-2-yl)amine
109	N-{4-[2-(3-chloro-4-fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl}-N-(2-piperidin-1-ylethyl)amine
110	N-{4-[2-(3-chlorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl}-N-(2-piperidin-1-ylethyl)amin

Example #	Compound name
111	N-{4-[2-(4-fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl}-N-(2-piperidin-1-ylpropyl)amine
112	N-(3-piperidin-1-ylpropyl)-N-(4-{6-(trifluoromethyl)-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl}pyrimidin-2-yl)amine
113	N-{4-[2-(3-chloro-4-fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl}-N-(3-piperidin-1-ylpropyl)amine
114	N-{4-[2-(3-chlorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl}-N-(3-piperidin-1-ylpropyl)amine
115	N-(2-azepan-1-ylethyl)-N-(4-{6-(trifluoromethyl)-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl}pyrimidin-2-yl)amine
116	N-(2-azepan-1-ylethyl)-N-{4-[2-(3-chloro-4-fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl}amine
117	N-(2-azepan-1-ylethyl)-N-{4-[2-(3-chlorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl}amine
118	N-{4-[2-(4-fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl}-N-(2-morpholin-4-ylethyl)amine
119	N-(2-morpholin-4-ylethyl)-N-(4-{6-(trifluoromethyl)-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl}pyrimidin-2-yl)amine
120	N-{4-[2-(3-chloro-4-fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl}-N-(2-morpholin-4-ylethyl)amine
121	N-(3-morpholin-4-ylpropyl)-N-(4-{6-(trifluoromethyl)-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl}pyrimidin-2-yl)amine
122	N-{4-[2-(3-chloro-4-fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl}-N-(3-morpholin-4-ylpropyl)amine
123	N-{4-[2-(3-chlorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl}-N-(3-morpholin-4-ylpropyl)amine
124	N-{4-[2-(4-fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl}-N-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propyl]amine
125	N-{4-[2-(3-chloro-4-fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl}-N-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propyl]amine
126	N-{4-[2-(4-fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl}-N-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]amine

Example #	Compound name
127	N-[2-(4-propylpiperazin-1-yl)ethyl]-N-(4-{6-(trifluoromethyl)-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl}pyrimidin-2-yl)amine
128	N-[4-[2-(3-chloro-4-fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl]-N-[2-(4-propylpiperazin-1-yl)ethyl]amine
129	N-[4-[2-(3-chlorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl]-N-[2-(4-propylpiperazin-1-yl)ethyl]amine

5 Examples of preferred compounds of formula (Ia) include the following (Table 4) as well as salts or solvates thereof, particularly pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof, or physiologically functional derivatives thereof:

Table 4

Example #	Compound name
89	N-[4-[2-[3-chloro-4-fluorophenyl]-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl]-N-[3-(dimethylamino)propyl]amine
90	N-[4-[2-(3-chlorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl]-N-[3-(dimethylamino)propyl]amine
93	N-[4-[2-(3-chloro-4-fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl]-N-[4-(diethylamino)butyl]amine
94	N-[4-[2-(3-chlorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl]-N-[4-(diethylamino)butyl]amine
96	N-[4-[2-(3-chlorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl]-N-[2-(diethylamino)ethyl]amine
98	N-[4-[2-(3-chloro-4-fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl]-N-[2-(dipropylamino)ethyl]amine
100	N-[4-[2-(3-chloro-4-fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl]-N-[2-(diisopropylamino)ethyl]amine
106	N-[4-[2-(3-chlorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl]-N-(4-pyrrolidin-1-ylbutyl)amine

113	N-{4-[2-(3-chloro-4-fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl}-N-(3-piperidin-1-ylpropyl)amine
117	N-(2-azepan-1-ylethyl)-N-{4-[2-(3-chlorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl}amine
120	N-{4-[2-(3-chloro-4-fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl}-N-(2-morpholin-4-ylethyl)amine
122	N-{4-[2-(3-chloro-4-fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl}-N-(3-morpholin-4-ylpropyl)amine
123	N-{4-[2-(3-chlorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl}-N-(3-morpholin-4-ylpropyl)amine
124	N-{4-[2-(4-fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl}-N-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propyl]amine
125	N-{4-[2-(3-chloro-4-fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl}-N-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propyl]amine
128	N-{4-[2-(3-chloro-4-fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl}-N-[2-(4-propylpiperazin-1-yl)ethyl]amine
129	N-{4-[2-(3-chlorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl}-N-[2-(4-propylpiperazin-1-yl)ethyl]amine

Examples of particularly preferred compounds of formula (Ia) include the following (Table 5) as well as salts or solvates thereof, particularly pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof, or physiologically functional derivatives thereof.

5

Table 5

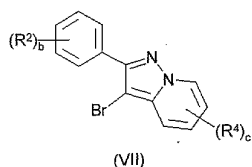
Example #	Compound name
93	N-{4-[2-(3-chloro-4-fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl}-N-[4-(diethylamino)butyl]amine
94	N-{4-[2-(3-chlorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl}-N-[4-(diethylamino)butyl]amine
106	N-{4-[2-(3-chlorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl}-N-(4-pyrrolidin-1-ylbutyl)amine

Example #	Compound name
123	N-{4-[2-(3-chlorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl}-N-(3-morpholin-4-ylpropyl)amine
124	N-{4-[2-(4-fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl}-N-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propyl]amine
125	N-{4-[2-(3-chloro-4-fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl}-N-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propyl]amine
128	N-{4-[2-(3-chloro-4-fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl}-N-[2-(4-propylpiperazin-1-yl)ethyl]amine
129	N-{4-[2-(3-chlorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl}-N-[2-(4-propylpiperazin-1-yl)ethyl]amine

A particularly preferred compound of formula (I) is 3-(4-[2-(4-fluorophenyl)-6-trifluoromethylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinylamino)-1-propanol.

- 5 The compounds of this invention may be made by a variety of methods, including standard chemistry. Any previously defined variable will continue to have the previously defined meaning unless otherwise indicated. Illustrative general synthetic methods are set out below and then specific compounds of the invention are prepared in the working Examples.

- 10 For example, a general method (A) for preparing the compounds of Formula (I) comprises the reaction of a compound of Formula (VII)

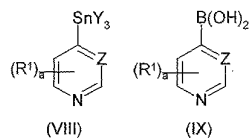


WO 02/16359

PCT/GB01/03783

39

with a compound of general Formula (VIII) or (IX)



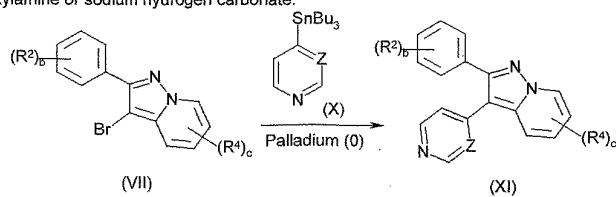
5

wherein Z is CH or N and Y is methyl or butyl.

This general method (A) can be conveniently performed by mixing the two compounds in an inert solvent, in the presence of a palladium catalyst, and optionally heating the mixture to about 100°C. Preferably the reaction is performed using an approximately equimolar mixture of (VII) and (VIII), or an approximately equimolar mixture of (VII) and (IX). The palladium catalyst is preferably present in the proportion of 1-5 mol % compared to (VII). Palladium catalysts which may be used include, but are not limited to, tetrakis(triphenylphosphine) palladium(0), bis(triphenylphosphine)palladium dichloride. When one of the reactant partners is a compound of general formula (IX), the reaction is more conveniently carried out by adding a base in a proportion equivalent to, or greater than, that of (IX). Preferably the base is a trialkylamine or sodium hydrogen carbonate.

10

15



20

Another general method (B) for the preparation of the compounds of this invention is the reaction of a compound of Formula (VII) with a compound of Formula (X) as summarized below to give compounds of Formula (I) where R¹ is hydrogen.

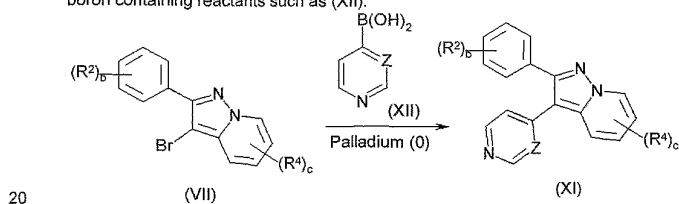
WO 02/16359

PCT/GB01/03783

40

The type of reaction utilized in general method (B) is well documented in the literature and is routinely referred to as a 'Stille' coupling (Stille, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 508). This reaction is brought about by mixing the two reactants in an inert solvent in the presence of a catalytic quantity of a palladium species and heating the reaction mixture. Conveniently the solvent is, for example, toluene, dioxane, tetrahydrofuran or dimethylformamide and the palladium catalyst is a palladium(0) species, or a convenient precursor thereof, for example, tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) or bis(triphenylphosphine) palladium dichloride. For example, when R^d is hydrogen, the reaction is most conveniently performed by mixing the two reactants, in an approximate equimolar ratio, in toluene, adding an amount of tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) equal to about 5 mol% of that of (VII), and heating the mixture at about 100-120°C until the reaction is judged complete by the disappearance of either (VII) or (X). Typically this reaction requires between 12 and 48h to proceed to completion. The product can be conveniently isolated using procedures typical for this Stille coupling procedure.

One skilled in the art will recognize that a similar reaction, illustrated below in general method (C) can be used to prepare compounds of the invention using boron containing reactants such as (XII).



25 The use of boronic acids, or esters, in such a coupling reaction is typically referred to as a 'Suzuki' coupling reaction (Suzuki, A. et al. *Synth. Commun.* **1981**, 11, 513). Said reaction is conveniently brought about by mixing the two reactants, in an inert solvent, in the presence of a catalytic quantity of a palladium species and a base, and heating the reaction mixture. Conveniently the solvent is, for example, toluene, dioxane, tetrahydrofuran or dimethylformamide and the palladium catalyst is a palladium(0) species, or a

WO 02/16359

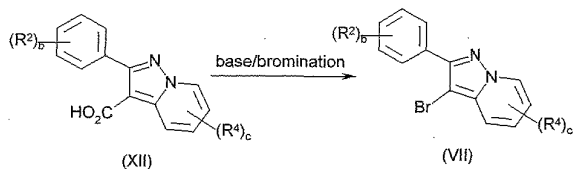
PCT/GB01/03783

41

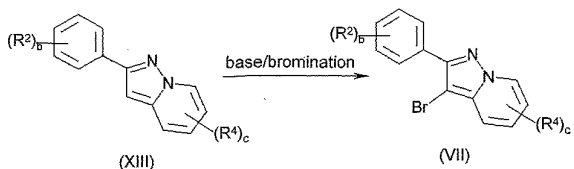
convenient precursor thereof, for example, tetrakis(triphenylphosphine) palladium(0) or bis(triphenylphosphine)palladium dichloride, and the base is sodium bicarbonate or a trialkyl amine such as triethyl amine.

5 Boron containing compounds such as (XII) and tin containing compounds such as (X) are either commercially available or can be prepared using methods known to one skilled in the art (Stille, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 508; Snieckus, V. et al. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 292-6).

10 Compounds of general formula (VII) may be conveniently prepared from compounds of Formula (XII) by a decarboxylation/bromination sequence as shown below.



15 This reaction can be achieved by treatment of a compound of general formula (XII), dissolved in a suitable solvent, with a base followed by a brominating agent and stirring the mixture at, or about, 25 °C until the reaction is judged complete by the disappearance of (XII). Suitable solvents include, but are not limited to, dimethylformamide, dimethylacetamide, dioxane and the like. Conveniently the base is sodium hydrogen carbonate and the brominating agent can be, for example, N-bromosuccinimide. Alternatively, compounds of general
20 formula (VII) can be conveniently prepared by treatment of a compound of general formula (XIII) with a brominating agent as summarized below.



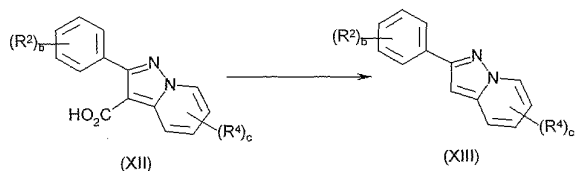
WO 02/16359

PCT/GB01/03783

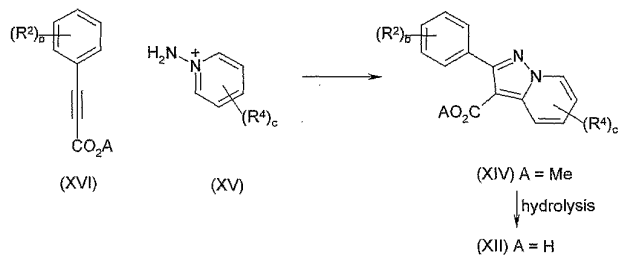
42

This reaction can be easily carried out by dissolving the compound of general formula (XIII) in an inert solvent and adding to the solution a brominating agent in sufficient quantity to effect complete reaction of (XIII). Preferably the solvent is dimethylformamide, dimethylacetamide, dioxane and the like and brominating agents include, but are not limited to, bromine, N-bromosuccinimide, N-bromoacetamide and the like.

Compounds of general formula (XIII) may be conveniently prepared by the decarboxylation of a compound of general formula (XII) as summarized below.



Said decarboxylation may be carried out by any one of a variety of methods described in the literature for similar decarboxylations. For example: heating a solution of a compound of general formula (XII) in an inert solvent, or conversion to a 'Barton ester' followed by treatment with a radical reductant, for example tributyltin hydride (Crich, D. *Aldrichimica Acta*, 1987, 20, 35).



Compounds of general formula (XII) can be prepared most readily by simple hydrolysis of lower alkyl esters of general formula (XIV). Esters such as (XIV) are commonly referred to as pyrazolo[1,5-a]pyridines (Hardy, C. R. *Adv. Het. Chem.* **1984**, 36, 343) and may be prepared by a cycloaddition reaction between compounds of general formula (XV) and acetylenes of general formula (XVI), as summarized below.

Cycloaddition reactions such as these are commonly known as [3+2] dipolar cycloaddition reactions. Conveniently the reaction may be carried out by mixing the reactants (XV) and (XVI), in equimolar amounts, in an inert solvent and adding a suitable base. The mixture is then stirred at between 20-100°C until the reaction is judged complete by the disappearance of one of the reactants. Preferred solvents include but are not limited to acetonitrile, dioxane, tetrahydrofuran, dimethylformamide and the like. Preferred bases include non-nucleophilic amines such as 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane and the like.

Esters such as those of Formula (XIV) can be conveniently hydrolyzed to their corresponding carboxylic acids by standard hydrolysis conditions employed to effect similar hydrolysis reactions (Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, **1989**, 981). For example, treatment of a solution of a compound of general formula (XIV) in a lower alcohol, for example methanol, with sodium hydroxide followed by heating the mixture for an appropriate time gives the compound of general formula (XII).

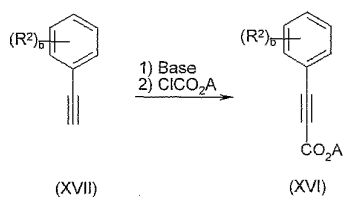
Compounds of general formula (XV) are aminated pyridine derivatives and are either commercially available or can be conveniently prepared by reacting a suitable pyridine with an aminating reagent such as O-(mesitylsulfonyl)hydroxylamine, O-(diphenylphosphinyl)hydroxylamine and the like.

Acetylenic esters such as those of general formula (XVI) are either known compounds or can be prepared by methods described in the literature. Preferred methods include the reaction of acetylenes such as those of general formula (XVII) with a suitable base to generate an acetylenic anion and subsequent reaction of the anion with an alkoxy-carbonylating agent, as summarized below.

WO 02/16359

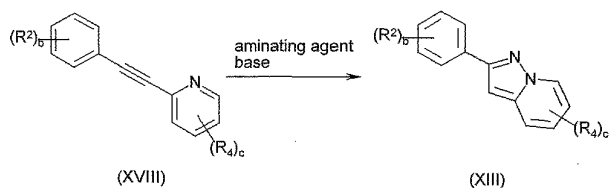
PCT/GB01/03783

44



5 Preferably the acetylene (XVII) is dissolved in an inert solvent, such as tetrahydrofuran, and the solution is cooled to about -75 °C. A non-nucleophilic base is added in sufficient quantity to effect deprotonation of the acetylene (XVII). The preferred bases include, but are not limited to, n-butyllithium, lithium diisopropylamide, sodium bis(trimethylsilyl)amide and the like. To the reaction mixture is then added a reagent capable of reacting with an anion to introduce an alkoxy carbonyl group. Preferred reagents include, but are not limited to, methyl chloroformate, ethyl chloroformate, benzyl chloroformate and the like.

10 Arylalkynes such as (XVII) are either known compounds or can be prepared by literature methods such as those described in, for example, Negishi, *E. J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8957.



15 Compounds of general formula (XIII) can also be prepared via a number of other convenient routes. Disubstituted acetylenes as represented by formula (XVIII) can be treated with an aminating agent, optionally in the presence of a base, to give compounds of general formula (XIII). The aminating agent is, preferably, O-(mesitylsulfonyl)hydroxylamine and the base is potassium carbonate.

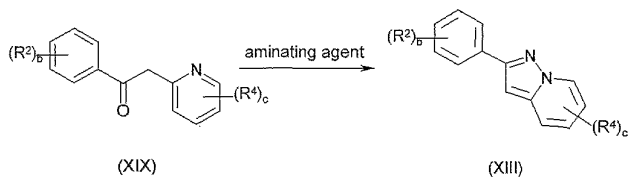
20

WO 02/16359

PCT/GB01/03783

45

Disubstituted acetylenes such as (XVIII) are readily prepared by a palladium catalyzed coupling reaction between aryl acetylenes and 2-halopyridines using methods described in the literature (Yamanake *et. al*, *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, 1890).



5

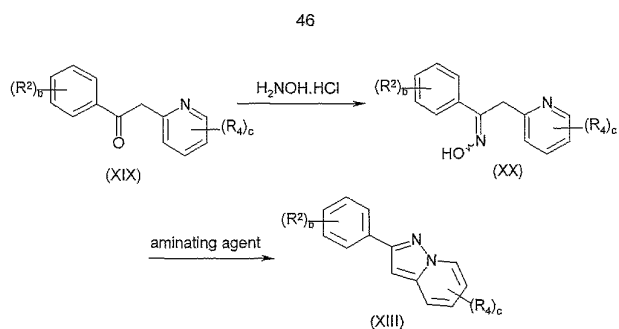
An alternative synthesis of compounds of general formula (XIII) involves treating a ketone of general formula (XIX) with an aminating agent in a suitable solvent and optionally heating the reaction. The aminating agent is, preferably, O-(mesitylsulfonyl)hydroxylamine and preferred solvents include chloroform, dichloromethane and the like.

Ketones such as those of general formula (XIX) can be readily prepared using procedures described in the literature (Cassidy, R.P.; Taylor, L.T.; Wolfe, J.F. *J.Org. Chem.* **1978**, 2286). A more preferred approach to compounds of general formula (XIII) involves the conversion of ketones of general formula (XIX) to oximes such as (XX) followed by treatment of said oximes with an aminating agent. Typically, oximes of general formula (XX) are readily prepared by treating ketones of general formula (XIX) with a source of hydroxylamine, in an appropriate solvent, and optionally in the presence of a base. Preferably the source of hydroxylamine is hydroxylamine hydrochloride and the base is sodium carbonate, potassium carbonate, or an aqueous solution of sodium hydroxide. Preferred solvents include lower alcohols, such as methanol and ethanol, or acetonitrile. The aminating agent is, preferably, O-(mesitylsulfonyl)hydroxylamine and preferred solvents include chloroform, dichloromethane and the like.

25

WO 02/16359

PCT/GB01/03783



5 A still more preferred method for the preparation of compounds of general formula (XIII) from oximes of general formula (XX) involves the treatment of the said oximes with an acylating or sulfonylating agent in the presence of a base to generate azirines of general formula (XXI). Azirines such as (XXI) can be rearranged to compounds of general formula (XIII) by heating a solution of said azirine in a suitable solvent at temperatures of about 100-180 °C. More preferably the rearrangement is carried out in the presence of FeCl₂. In the presence of FeCl₂ the rearrangement occurs at lower temperatures and in a higher yield. Typically the azirines (XXI) can be prepared by treatment of oximes of general formula (XX) with acetic anhydride, trifluoroacetic anhydride, methanesulfonyl chloride, toluenesulfonyl chloride and the like in an inert solvent, for example, chloroform, dichloromethane or toluene. Preferred bases include, but are not limited to, triethylamine, diisopropylethylamine, pyridine and the like.

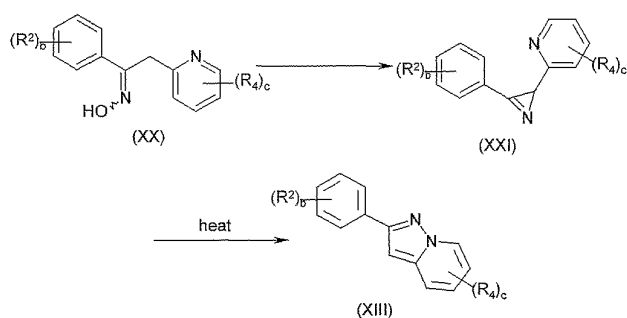
10

15

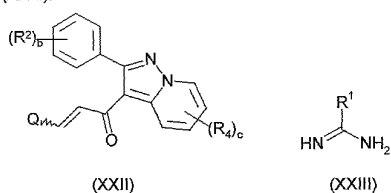
WO 02/16359

PCT/GB01/03783

47



5 A general method (D) for the preparation of compounds of general formula (V) comprises the reaction of a compound of formula (XXII) with a compound of general formula (XXIII).



wherein Q is alkyloxy, alkylthio or dialkylamino.

10 The general method (D) can be readily carried out by mixing a compound of general formula (XXII) with a compound of general formula (XXIII) in a suitable solvent, optionally in the presence of a base, and heating the reaction mixture to about 50-150°C. Typically the solvent is a lower alcohol such as methanol, ethanol, isopropanol and the like, and the base can be, for example, a sodium alkoxide, potassium carbonate or an amine base such as triethylamine.

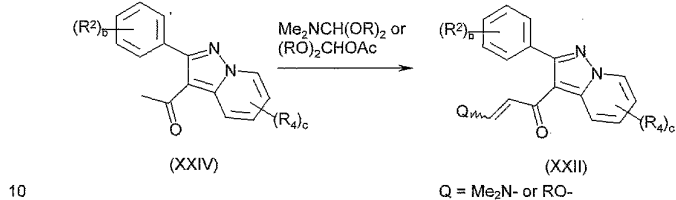
15 Compounds of general formula (XXII) may be conveniently prepared by reacting a compound of general formula (XXIV) with a dimethylformamide dialkylacetal, to give compounds of formula (XXII) wherein Q is Me₂N, or with a

WO 02/16359

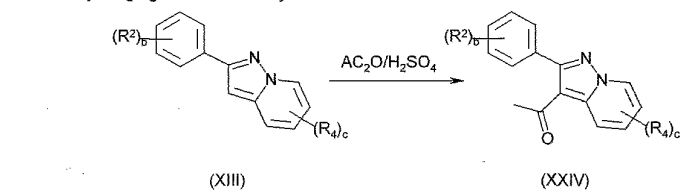
PCT/GB01/03783

48

trialkyl orthoformate or a dialkoxymethyl acetate, to give compounds of formula (XXII) wherein Q is an alkoxy group. Conveniently, a dimethylformamide dialkylacetal is dimethylformamide dimethyl acetal or dimethylformamide di-tert-butyl acetal and the reaction carried out by mixing the compound of general formula (XXIV) with the dimethylformamide dialkylacetal and optionally heating the reaction. Preferred trialkyl orthoformates include trimethyl orthoformate and triethyl orthoformate. In a similar manner, diethoxymethyl acetate can be employed to prepare compounds of general formula (XXII) wherein Q is EtO-



Compounds of general formula (XXIV) can be prepared from compounds of formula (XIII) by an acylation procedure. Typically the acylation is conveniently carried out by treating the compounds of formula (XIII) with an acylating agent optionally in the presence of an acid catalyst. The preferred acylating agent is acetic anhydride and a convenient acid is sulfuric acid.

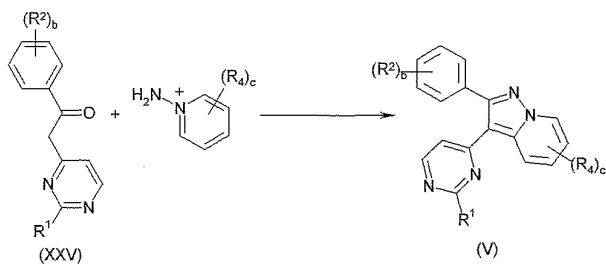


Methods for the synthesis of compounds of formula (XIII) are described above.

WO 02/16359

PCT/GB01/03783

49



5 Certain compounds of general formula (V) may be conveniently prepared by a process which involves reacting a ketone of general formula (XXV) with an N-aminopyridine derivative in the presence of an acid or a base. Typically the acid is p-toluenesulfonic acid and the base can be potassium carbonate, sodium hydroxide, caesium carbonate, lithium hydroxide, triethylamine, potassium *tert*-butoxide.

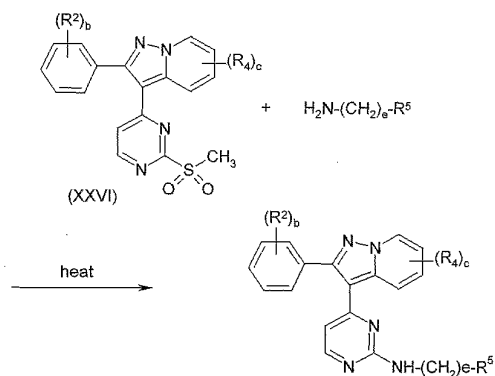
10 Compounds of general formula (I) can also be converted to alternate compounds of general formula (I).

15 Compounds of general formula (I) wherein R^1 is a leaving group, for example a halogen such as chloride, or a sulfone such as methanesulfonyl can be converted into compounds of general formula (I) wherein R^1 is an ether or an amino group by treatment of said chloro, or methanesulfonyl derivative with alcohols or amines. Thus, a particularly preferred method for synthesising
 20 compounds of general formula (V) wherein R^1 is $-NH-(CH_2)_e-R^5$ is shown below. A compound of general formula (XXVI) is mixed at room temperature with a neat amine of general formula $H_2N-(CH_2)_e-R^5$. The mixture is then heated with an airgun until a homogeneous melt is obtained. This usually takes about 2 minutes. Upon cooling, water is added and the compound of general formula (I) precipitates out and may be separated by filtration.

WO 02/16359

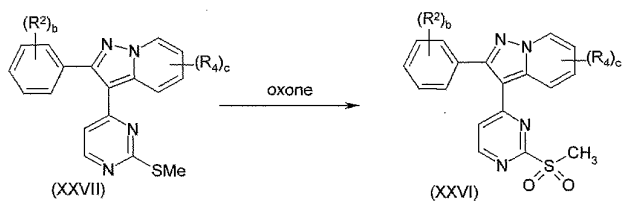
PCT/GB01/03783

50



Compounds of general formula (XXVI) may be produced by the reaction of oxone with compounds of general formula (XXVII) as shown below.

5



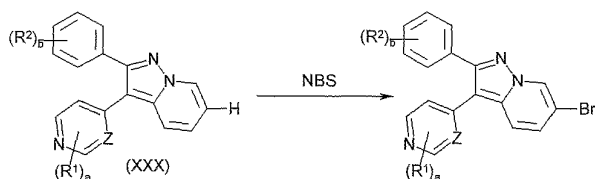
Compounds of general formula (XXVII) may be produced by reaction of a compound of formula (VII) with a compound of formula (VIII) wherein Z is N, R¹ is -SMe and Y is butyl. The synthesis of a compound of formula (VIII) wherein Z is N, R¹ is -SMe and Y is butyl is described in the literature (Sandosham, J. and Undheim, K. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 275; Majeed, A.J. et al *Tetrahedron* **1989**, *45*, 993).

10

WO 02/16359

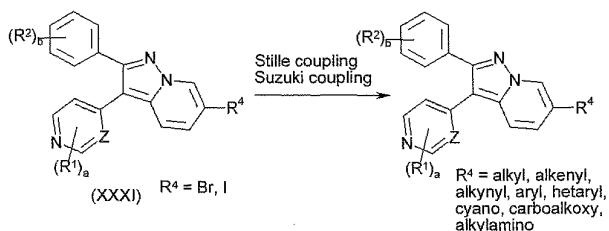
PCT/GB01/03783

51



Compounds of general formula (I), wherein R^4 is hydrogen can be converted into compounds wherein R^4 is bromide or iodide and is attached to position 6. Said conversion is conveniently carried out by addition of a brominating agent such as N-bromosuccinimide, or an iodinating agent such as N-iodosuccinimide, to a solution of a compound of general formula (XXX) in an appropriate solvent. Preferred solvents include dimethylformamide, dichloromethane and the like.

Compounds of general formula (I), wherein R^4 is a bromide or iodide and is attached to position 6 can be converted to compounds with different substitutions at position 6 by a variety of methods. For example, treatment of a compound of general formula (XXXI), wherein R^4 is bromide or iodide, under conditions well known in the art as Stille coupling reactions or Suzuki coupling reactions leads to compounds wherein R^4 is alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, cyano, carboalkoxy, or alkylamino.

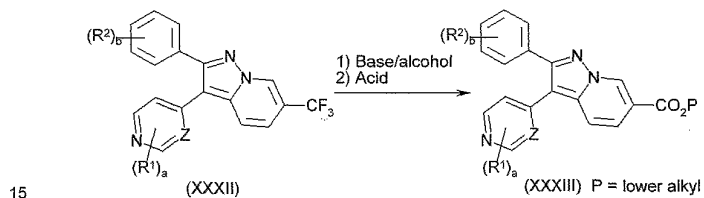


WO 02/16359

PCT/GB01/03783

52

Compounds of general formula (XXXI) wherein R^4 is a trifluoromethyl group (CF_3) can be converted into compounds wherein R^4 is a carboxylic acid derivative. Preferably said transformation is carried out by treatment of a compound of general formula (XXXII) with a suitable base in an alcoholic solvent and optionally heating the reaction to about $80^\circ C$. Preferably the base is a sodium or potassium alkoxide such as sodium ethoxide and the like and the preferred solvents include, but are not limited to, methanol, ethanol, propanol, isopropanol and the like. The resulting trialkylorthoesters can be converted to lower alkyl esters by treatment of said orthoesters in a suitable solvent with an acid in the presence of water. Preferred acids include p-toluenesulfonic acid, hydrochloric acid and sulfuric acid and the preferred solvents include lower alcohols and acetone. Lower alkyl esters such as those represented by general formula (XXXIII) can be further converted into different compounds by transformation of the ester group in a manner well known in the art.



Compounds of general formula (I), wherein R^1 , R^2 or R^4 contains a hydroxyl group can be reacted to give compounds wherein the hydroxyl group is converted to an ester, carbonate or carbamate group using procedures well known in the literature (March J. Advanced Organic Chemistry).

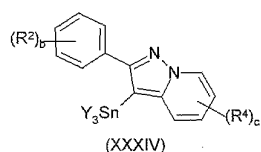
Similarly, compounds of general formula (I), wherein R^1 , R^2 or R^4 contains an amino group can be reacted to give compounds wherein the amino group is converted to an amide, carbamate or urea group using procedures known in the literature (March J. Advanced Organic Chemistry).

25

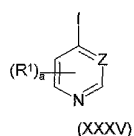
WO 02/16359

PCT/GB01/03783

53



5 Certain compounds of formula (I) wherein at least one R² group is substituted on an ortho position of the phenyl ring may be prepared by the reaction of a compound of formula (XXXIV) wherein Y is methyl or butyl and wherein at least one R² group is substituted on an ortho position of the phenyl ring:



10

with a compound of formula (XXXV):

This reaction is essentially the reverse of the coupling reaction described above between compounds of formula (VIII) and (IX). The reaction conditions are analogous to those previously described for the coupling reaction between compounds of formula (VIII) and (IX).

15

Compound (XXXIV) wherein Y is butyl may be prepared from a compound of formula (VI) using a strong base, butyl lithium and tri-n-butyl stannyl chloride at low temperature (e.g. -78°C) in an inert solvent such as THF.

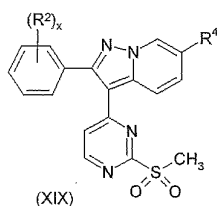
20

The present invention includes within its scope a process for the preparation of a compound of the invention which process comprises the step of mixing a compound of general formula (XIX)

WO 02/16359

PCT/GB01/03783

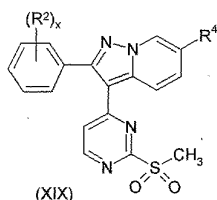
54



(XIX)

wherein x , R^2 and R^4 are as defined for formula (I) above, with an amine of general formula $H_2N-(CH_2)_n-R^5$ wherein R^5 is as defined for formula (I) above, and heating to form a homogeneous melt.

5 The present invention also includes within its scope a compound of general formula (XIX)



(XIX)

10 wherein x is 1, 2 or 3; and each R^2 is independently selected from hydrogen, CN, OC_{1-4} alkyl, halogen or trihalomethyl; and

R^4 is selected from CN, halogen or trihalomethyl,

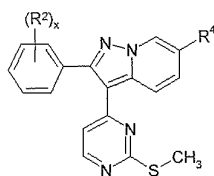
for use as an intermediate in the synthesis of a compound of formula (I) or a salt or solvate thereof or a physiologically functional derivative thereof.

15 The present invention also includes within its scope a compound of general formula (XX)

WO 02/16359

PCT/GB01/03783

55



(XX)

wherein x is 1, 2 or 3; and each R² is independently selected from hydrogen, CN, OC₁₋₄alkyl, halogen or trihalomethyl; and

R⁴ is selected from CN, halogen or trihalomethyl,

5 for use as an intermediate in the synthesis of a compound of formula (I) or a salt or solvate thereof or a physiologically functional derivative thereof.

Examples of compounds of general formula (XIX) and (XX) which are included within the scope of the present invention as useful intermediates for the preparation of a compound of formula (I) or a salt or solvate thereof or a physiologically functional derivative thereof include the following:

10 4-[2-(4-Fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl methyl sulfide;

Methyl 4-{6-(trifluoromethyl)-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl}pyrimidin-2-yl sulfide;

15 4-[2-(3-Chloro-4-fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl methyl sulfide;

Methyl 4-{6-(trifluoromethyl)-2-[3-chlorophenyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl}pyrimidin-2-yl sulfide;

20 4-[2-(4-Fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl methyl sulfone;

Methyl 4-{6-(trifluoromethyl)-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl}pyrimidin-2-yl sulfone;

Methyl 4-{6-(trifluoromethyl)-2-[3-chlorophenyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl}pyrimidin-2-yl sulfone; and

25 Methyl 4-{6-(trifluoromethyl)-2-[3-chlorophenyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl}pyrimidin-2-yl sulfone.

Whilst it is possible for the compounds, salts, solvates or physiologically functional derivatives of the present invention to be administered as the new

chemical, the compounds of Formula (I) and their pharmaceutically acceptable derivatives are conveniently administered in the form of pharmaceutical compositions. Thus, in another aspect of the invention, we provide a pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof adapted for use in human or veterinary medicine. Such compositions may conveniently be presented for use in conventional manner in admixture with one or more physiologically acceptable carriers or excipients.

The compounds of Formula (I) and their pharmaceutically acceptable derivatives may be formulated for administration in any suitable manner. They may, for example, be formulated for topical administration or administration by inhalation or, more preferably, for oral, transdermal or parenteral administration. The pharmaceutical composition may be in a form such that it can effect controlled release of the compounds of Formula (I) and their pharmaceutically acceptable derivatives. A particularly preferred method of administration, and corresponding formulation, is oral administration.

For oral administration, the pharmaceutical composition may take the form of, and be administered as, for example, tablets (including sub-lingual tablets) and capsules (each including timed release and sustained release formulations), pills, powders, granules, elixirs, tinctures, emulsions, solutions, syrups or suspensions prepared by conventional means with acceptable excipients.

For instance, for oral administration in the form of a tablet or capsule, the active drug component can be combined with an oral, non-toxic pharmaceutically acceptable inert carrier such as ethanol, glycerol, water and the like. Powders are prepared by comminuting the compound to a suitable fine size and mixing with a similarly comminuted pharmaceutical carrier such as an edible carbohydrate, as, for example, starch or mannitol. Flavoring, preservative, dispersing and coloring agent can also be present.

Capsules can be made by preparing a powder mixture as described above, and filling formed gelatin sheaths. Glidants and lubricants such as colloidal silica, talc, magnesium stearate, calcium stearate or solid polyethylene glycol can be added to the powder mixture before the filling operation. A disintegrating or solubilizing agent such as agar-agar, calcium carbonate or sodium carbonate can also be added to improve the availability of the medicament when the capsule is ingested.

Moreover, when desired or necessary, suitable binders, lubricants, disintegrating agents and coloring agents can also be incorporated into the mixture. Suitable binders include starch, gelatin, natural sugars such as glucose or beta-lactose, corn sweeteners, natural and synthetic gums such as acacia, tragacanth or sodium alginate, carboxymethylcellulose, polyethylene glycol, waxes and the like. Lubricants used in these dosage forms include sodium oleate, sodium stearate, magnesium stearate, sodium benzoate, sodium acetate, sodium chloride and the like. Disintegrators include, without limitation, starch, methyl cellulose, agar, bentonite, xanthan gum and the like. Tablets are formulated, for example, by preparing a powder mixture, granulating or slugging, adding a lubricant and disintegrant and pressing into tablets. A powder mixture is prepared by mixing the compound, suitably comminuted, with a diluent or base as described above, and optionally, with a binder such as carboxymethylcellulose, an aliginite, gelatin, or polyvinyl pyrrolidone, a solution retardant such as paraffin, a resorption accelerator such as a quaternary salt and/or an absorption agent such as bentonite, kaolin or dicalcium phosphate. The powder mixture can be granulated by wetting with a binder such as syrup, starch paste, acacia mucilage or solutions of cellulosic or polymeric materials and forcing through a screen. As an alternative to granulating, the powder mixture can be run through the tablet machine and the result is imperfectly formed slugs broken into granules. The granules can be lubricated to prevent sticking to the tablet forming dies by means of the addition of stearic acid, a stearate salt, talc or mineral oil. The lubricated mixture is then compressed into tablets. The compounds of the present invention can also be combined with free flowing inert carrier and compressed into tablets directly without going through the granulating or slugging steps. A clear or opaque protective coating consisting of a sealing coat of shellac, a coating of sugar or polymeric material and a polish coating of wax can be provided. Dyestuffs can be added to these coatings to distinguish different unit dosages.

Oral fluids such as solution, syrups and elixirs can be prepared in dosage unit form so that a given quantity contains a predetermined amount of the compound. Syrups can be prepared by dissolving the compound in a suitably flavored aqueous solution, while elixirs are prepared through the use of a non-toxic alcoholic vehicle. Suspensions can be formulated by dispersing the compound in a non-toxic vehicle. Solubilizers and emulsifiers such as

ethoxylated isostearyl alcohols and polyoxy ethylene sorbitol ethers, preservatives, flavor additives such as peppermint oil or saccharin, and the like can also be added.

5 Where appropriate, dosage unit formulations for oral administration can be microencapsulated. The formulation can also be prepared to prolong or sustain the release as for example by coating or embedding particulate material in polymers, wax or the like.

10 The compounds of the present invention can also be administered in the form of liposome delivery systems, such as small unilamellar vesicles, large unilamellar vesicles and multilamellar vesicles. Liposomes can be formed from a variety of phospholipids, such as cholesterol, stearylamine or phosphatidylcholines.

15 The compounds of the present invention can also be administered in the form of liposome emulsion delivery systems, such as small unilamellar vesicles, large unilamellar vesicles and multilamellar vesicles. Liposomes can be formed from a variety of phospholipids, such as cholesterol, stearylamine or phosphatidylcholines.

20 Compounds of the present invention may also be delivered by the use of monoclonal antibodies as individual carriers to which the compound molecules are coupled. The compounds of the present invention may also be coupled with soluble polymers as targetable drug carriers. Such polymers can include polyvinylpyrrolidone, pyran copolymer, polyhydroxypropylmethacrylamide-phenol, polyhydroxyethylaspartamidephenol, or polyethyleneoxidepolylysine substituted with palmitoyl residues. Furthermore, the compounds of the present invention may be coupled to a class of biodegradable polymers useful in achieving controlled release of a drug, for example, polylactic acid, polyepsilon caprolactone, polyhydroxy butyric acid, polyorthoesters, polyacetals, polydihydropyrans, polycyanoacrylates and cross-linked or amphipathic block copolymers of hydrogels.

30 The present invention includes pharmaceutical compositions containing 0.1 to 99.5%, more particularly, 0.5 to 90% of a compound of the formula (I) in combination with a pharmaceutically acceptable carrier.

35 Likewise, the composition may also be administered in nasal, ophthalmic, otic, rectal, topical, intravenous (both bolus and infusion), intraperitoneal, intraarticular, subcutaneous or intramuscular, inhalation or insufflation form, all

using forms well known to those of ordinary skill in the pharmaceutical arts.

For transdermal administration, the pharmaceutical composition may be given in the form of a transdermal patch, such as a transdermal iontophoretic patch.

5 For parenteral administration, the pharmaceutical composition may be given as an injection or a continuous infusion (e.g. intravenously, intravascularly or subcutaneously). The compositions may take such forms as suspensions, solutions or emulsions in oily or aqueous vehicles and may contain formulatory agents such as suspending, stabilizing and/or dispersing agents. For
10 administration by injection these may take the form of a unit dose presentation or as a multidose presentation preferably with an added preservative. Alternatively for parenteral administration the active ingredient may be in powder form for reconstitution with a suitable vehicle.

15 The compounds of the invention may also be formulated as a depot preparation. Such long acting formulations may be administered by implantation (for example subcutaneously or intramuscularly) or by intramuscular injection. Thus, for example, the compounds of the invention may be formulated with suitable polymeric or hydrophobic materials (for example as an emulsion in an acceptable oil) or ion exchange resins, or as sparingly soluble derivatives, for
20 example, as a sparingly-soluble salt.

Alternatively the composition may be formulated for topical application, for example in the form of ointments, creams, lotions, eye ointments, eye drops, ear drops, mouthwash, impregnated dressings and sutures and aerosols, and may contain appropriate conventional additives, including, for example,
25 preservatives, solvents to assist drug penetration, and emollients in ointments and creams. Such topical formulations may also contain compatible conventional carriers, for example cream or ointment bases, and ethanol or oleyl alcohol for lotions. Such carriers may constitute from about 1% to about 98% by weight of the formulation; more usually they will constitute up to about 80% by
30 weight of the formulation.

For administration by inhalation the compounds according to the invention are conveniently delivered in the form of an aerosol spray presentation from pressurized packs or a nebulizer, with the use of a suitable propellant, e.g. dichlorodifluoromethane, trichlorofluoromethane, dichlorotetrafluoroethane, tetrafluoroethane, heptafluoropropane, carbon dioxide or other suitable gas. In
35

the case of a pressurized aerosol the dosage unit may be determined by providing a valve to deliver a metered amount. Capsules and cartridges of e.g. gelatin for use in an inhaler or insufflator may be formulated containing a powder mix of a compound of the invention and a suitable powder base such as lactose or starch.

The pharmaceutical compositions generally are administered in an amount effective for treatment or prophylaxis of a specific condition or conditions. Initial dosing in human is accompanied by clinical monitoring of symptoms, such symptoms for the selected condition. In general, the compositions are administered in an amount of active agent of at least about 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ body weight. In most cases they will be administered in one or more doses in an amount not in excess of about 20 mg/kg body weight per day. Preferably, in most cases, dose is from about 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ to about 5 mg/kg body weight, daily. For administration particularly to mammals, and particularly humans, it is expected that the daily dosage level of the active agent will be from 0.1 mg/kg to 10 mg/kg and typically around 1 mg/kg. It will be appreciated that optimum dosage will be determined by standard methods for each treatment modality and indication, taking into account the indication, its severity, route of administration, complicating conditions and the like. The physician in any event will determine the actual dosage which will be most suitable for an individual and will vary with the age, weight and response of the particular individual. The effectiveness of a selected actual dose can readily be determined, for example, by measuring clinical symptoms or standard anti-inflammatory indicia after administration of the selected dose. The above dosages are exemplary of the average case. There can, of course, be individual instances where higher or lower dosage ranges are merited, and such are within the scope of this invention. For conditions or disease states as are treated by the present invention, maintaining consistent daily levels in a subject over an extended period of time, e.g., in a maintenance regime, can be particularly beneficial.

The compounds of the present invention are generally inhibitors of the serine/threonine kinase p38 and are therefore also inhibitors of cytokine production which is mediated by p38 kinase. Within the meaning of the term "inhibitors of the serine/threonine kinase p38" are included those compounds that interfere with the ability of p38 to transfer a phosphate group from ATP to a protein substrate according to the assay described below.

Certain compounds of the present invention are also generally inhibitors of JNK kinase and are therefore also inhibitors of cytokine production which is mediated by JNK kinase.

5 It is known that p38 and/or JNK kinase activity can be elevated (locally or throughout the body), p38 and/or JNK kinase can be incorrectly temporally active or expressed, p38 and/or JNK kinase can be expressed or active in an inappropriate location, p38 and/or JNK kinase can be constitutively expressed, or p38 and/or JNK kinase expression can be erratic; similarly, cytokine production mediated by p38 and/or JNK kinase activity can be occurring at
10 inappropriate times, inappropriate locations, or it can occur at detrimentally high levels.

Accordingly, the present invention provides a method for the treatment of a condition or disease state mediated by p38 and/or JNK kinase activity in a
15 subject which comprises administering to said subject a therapeutically effective amount of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof or a physiologically functional derivative thereof. The compound may be administered as a single or polymorphic crystalline form or forms, an amorphous form, a single enantiomer, a racemic mixture, a single stereoisomer, a mixture of stereoisomers, a single diastereoisomer or a mixture of
20 diastereoisomers.

The present invention also provides a method of inhibiting cytokine production which is mediated by p38 and/or JNK kinase activity in a subject, e.g. a human, which comprises administering to said subject in need of cytokine production inhibition a therapeutic, or cytokine-inhibiting, amount of a compound
25 of the present invention. The compound may be administered as a single or polymorphic crystalline form or forms, an amorphous form, a single enantiomer, a racemic mixture, a single stereoisomer, a mixture of stereoisomers, a single diastereoisomer or a mixture of diastereoisomers.

The present invention treats these conditions by providing a therapeutically
30 effective amount of a compound of this invention. By "therapeutically effective amount" is meant a symptom-alleviating or symptom-reducing amount, a cytokine-reducing amount, a cytokine-inhibiting amount, a kinase-regulating amount and/or a kinase-inhibiting amount of a compound. Such amounts can be readily determined by standard methods, such as by measuring cytokine

levels or observing alleviation of clinical symptoms. For example, the clinician can monitor accepted measurement scores for anti-inflammatory treatments.

5 The compounds of the present invention can be administered to any subject in need of inhibition or regulation of p38 and/or JNK kinase or in need of inhibition or regulation of p38 and/or JNK mediated cytokine production. In particular, the compounds may be administered to mammals. Such mammals can include, for example, horses, cows, sheep, pigs, mice, dogs, cats, primates such as chimpanzees, gorillas, rhesus monkeys, and, most preferably, humans.

10 Thus, the present invention provides methods of treating or reducing symptoms in a human or animal subject suffering from, for example, rheumatoid arthritis, osteoarthritis, asthma, psoriasis, eczema, allergic rhinitis, allergic conjunctivitis, adult respiratory distress syndrome, chronic pulmonary inflammation, chronic obstructive pulmonary disease, chronic heart failure, silicosis, endotoxemia, toxic shock syndrome, inflammatory bowel disease, tuberculosis, atherosclerosis, neurodegenerative disease, Alzheimer's disease, 15 Parkinson's disease, epilepsy, multiple sclerosis, aneurism, stroke, irritable bowel syndrome, muscle degeneration, bone resorption diseases, osteoporosis, diabetes, reperfusion injury, graft vs. host reaction, allograft rejections, sepsis, systemic cachexia, cachexia secondary to infection or malignancy, cachexia secondary to acquired immune deficiency syndrome (AIDS), malaria, leprosy, 20 infectious arthritis, leishmaniasis, Lyme disease, glomerulonephritis, gout, psoriatic arthritis, Reiter's syndrome, traumatic arthritis, rubella arthritis, Crohn's disease, ulcerative colitis, acute synovitis, gouty arthritis, spondylitis, and non articular inflammatory conditions, for example, herniated/ruptured/prolapsed 25 intervertebral disk syndrome, bursitis, tendonitis, tenosynovitis, fibromyalgic syndrome and other inflammatory conditions associated with ligamentous sprain and regional musculoskeletal strain, pain, for example that associated with inflammation and/or trauma, osteopetrosis, restenosis, thrombosis, angiogenesis, cancer including breast cancer, colon cancer, lung cancer or 30 prostatic cancer, which comprises administering to said subject a therapeutically effective amount of a compound of formula(I) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof or a physiologically functional derivative thereof.

A further aspect of the invention provides a method of treatment of a human or animal subject suffering from rheumatoid arthritis, asthma, psoriasis, 35 chronic pulmonary inflammation, chronic obstructive pulmonary disease, chronic

heart failure, systemic cachexia, glomerulonephritis, Crohn's disease, neurodegenerative disease, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, epilepsy and cancer including breast cancer, colon cancer, lung cancer and prostatic cancer, which comprises administering to said subject a therapeutically effective amount of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof or a physiologically functional derivative thereof.

A further aspect of the invention provides a method of treatment of a human or animal subject suffering from rheumatoid arthritis, asthma, psoriasis, chronic pulmonary inflammation, chronic obstructive pulmonary disease, chronic heart failure, systemic cachexia, glomerulonephritis, Crohn's disease and cancer including breast cancer, colon cancer, lung cancer and prostatic cancer, which comprises administering to said subject a therapeutically effective amount of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof or a physiologically functional derivative thereof.

A further aspect of the invention provides a method of treatment of a human or animal subject suffering from rheumatoid arthritis, neurodegenerative disease, Alzheimer's disease, Parkinson's disease and epilepsy which comprises administering to said subject a therapeutically effective amount of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof or a physiologically functional derivative thereof.

A further aspect of the invention provides a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof or a physiologically functional derivative thereof, for use in therapy.

A further aspect of the invention provides the use of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof or a physiologically functional derivative thereof, for the preparation of a medicament for the treatment of a condition or disease state mediated by p38 and/or JNK kinase activity or mediated by cytokines produced by p38 and/or JNK kinase activity.

A further aspect of the invention provides the use of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof or a physiologically functional derivative thereof, for the preparation of a medicament for the treatment of a condition or disease state selected from rheumatoid arthritis, osteoarthritis, asthma, psoriasis, eczema, allergic rhinitis, allergic conjunctivitis, adult respiratory distress syndrome, chronic pulmonary

inflammation, chronic obstructive pulmonary disease, chronic heart failure, silicosis, endotoxemia, toxic shock syndrome, inflammatory bowel disease, tuberculosis, atherosclerosis, neurodegenerative disease, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, epilepsy, multiple sclerosis, aneurism, stroke, irritable
5 bowel syndrome, muscle degeneration, bone resorption diseases, osteoporosis, diabetes, reperfusion injury, graft vs. host reaction, allograft rejections, sepsis, systemic cachexia, cachexia secondary to infection or malignancy, cachexia secondary to aquired immune deficiency syndrome (AIDS), malaria, leprosy, infectious arthritis, leishmaniasis, Lyme disease, glomerulonephritis, gout,
10 psoriatic arthritis, Reiter's syndrome, traumatic arthritis, rubella arthritis, Crohn's disease, ulcerative colitis, acute synovitis, gouty arthritis, spondylitis, and non articular inflammatory conditions, for example, herniated/ruptured/prolapsed intervertebral disk syndrome, bursitis, tendonitis, tenosynovitis, fibromyalgic syndrome and other inflammatory conditions associated with ligamentous sprain
15 and regional musculoskeletal strain, pain, for example that associated with inflammation and/or trauma, osteopetrosis, restenosis, thrombosis, angiogenesis, and cancer including breast cancer, colon cancer, lung cancer or prostatic cancer.

A further aspect of the invention provides the use of a compound of
20 formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof or a physiologically functional derivative thereof, for the preparation of a medicament for the treatment of a condition or disease state selected from rheumatoid arthritis, asthma, psoriasis, chronic pulmonary inflammation, chronic obstructive
25 pulmonary disease, chronic heart failure, systemic cachexia, glomerulonephritis, Crohn's disease, neurodegenerative disease, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, epilepsy, and cancer including breast cancer, colon cancer, lung cancer and prostatic cancer.

A further aspect of the invention provides the use of a compound of
30 formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof or a physiologically functional derivative thereof, for the preparation of a medicament for the treatment of a condition or disease state selected from rheumatoid arthritis, asthma, psoriasis, chronic pulmonary inflammation, chronic obstructive
35 pulmonary disease, chronic heart failure, systemic cachexia, glomerulonephritis, Crohn's disease and cancer including breast cancer, colon cancer, lung cancer and prostatic cancer.

A further aspect of the invention provides the use of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof or a physiologically functional derivative thereof, for the preparation of a medicament for the treatment of a condition or disease state selected from rheumatoid arthritis, neurodegenerative disease, Alzheimer's disease, Parkinson's disease and epilepsy.

The compounds of formula (I) and their salts, solvates and physiologically functional derivatives may be employed alone or in combination with other therapeutic agents for the treatment of the above-mentioned conditions. In particular, in rheumatoid arthritis therapy, combination with other chemotherapeutic or antibody agents is envisaged. Combination therapies according to the present invention thus comprise the administration of at least one compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof or a physiologically functional derivative thereof and at least one other pharmaceutically active agent. The compound(s) of formula (I) or pharmaceutically acceptable salt(s) or solvate(s) thereof or physiologically functional derivative(s) thereof and the other pharmaceutically active agent(s) may be administered together or separately and, when administered separately, this may occur separately or sequentially in any order. The amounts of the compound(s) of formula (I) or pharmaceutically acceptable salt(s) or solvate(s) thereof or physiologically functional derivative(s) thereof and the other pharmaceutically active agent(s) and the relative timings of administration will be selected in order to achieve the desired combined therapeutic effect. Examples of other pharmaceutically active agents which may be employed in combination with compounds of formula (I) and their salts, solvates and physiologically functional derivatives for rheumatoid arthritis therapy include: immunosuppressants such as amolmetin guacil, mizoribine and rimexolone; anti-TNF α agents such as etanercept, infliximab, diacerein; tyrosine kinase inhibitors such as leflunomide; kallikrein antagonists such as subreum; interleukin 11 agonists such as oprelvekin; interferon beta 1 agonists; hyaluronic acid agonists such as NRD-101 (Aventis); interleukin 1 receptor antagonists such as anakinra; CD8 antagonists such as amiprilose hydrochloride; beta amyloid precursor protein antagonists such as reumacon; matrix metalloprotease inhibitors such as cipemastat and other disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) such

WO 02/16359

PCT/GB01/03783

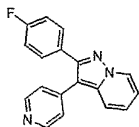
66

as methotrexate, sulphasalazine, cyclosporin A, hydroxychloroquine, auranofin, aurothioglucose, gold sodium thiomalate and penicillamine.

Examples

5 The following examples are illustrative embodiments of the invention, not limiting the scope of the invention in any way. Reagents are commercially available or are prepared according to procedures in the literature. Example numbers refer to those compounds listed in the tables above. ¹H NMR spectra were obtained on VARIAN Unity Plus or Bruker DPX NMR spectrophotometers at 300 or 400 MHz. Mass spectra were obtained on Micromass Platform II mass spectrometers from Micromass Ltd. Altrincham, UK, using either Atmospheric Chemical Ionization (APCI) or Electrospray Ionization (ESI). Analytical thin layer chromatography (TLC) was used to verify the purity of some intermediates which could not be isolated or which were too unstable for full characterization, and to follow the progress of reactions. Unless otherwise stated, this was done using silica gel (Merck Silica Gel 60 F254). Unless otherwise stated, column chromatography for the purification of some compounds, used Merck Silica gel 60 (230-400 mesh), and the stated solvent system under pressure.

20 Example 1: 2-(4-Fluorophenyl)-3-(4-pyridyl)-pyrazolo[1,5-a]pyridine



a) 1-(4-Fluorophenyl)-2-trimethylsilylacetylene

25 4-Fluoriodobenzene (112 mL, 0.97 mol) and triethylamine (176 mL, 1.26 mol) are dissolved in dry THF (1.2L) and nitrogen gas was bubbled through the solution for about 20 min. Copper (I) iodide (1.08g, 5.7 mmol) and bis(triphenylphosphine)palladium dichloride (2.15g, 3 mmol) are added and then trimethylsilylacetylene (178 mL, 1.3 mol) was added dropwise over about 40 min with the temperature being maintained at about 23°C. A large amount of precipitate forms (presumably Et₃NHCl) which necessitates mechanical stirring.

30

Following complete addition of the trimethylsilylacetylene the mixture was allowed to stir at room temperature for about 18h. The mixture was filtered and the solid washed with cyclohexane. The combined filtrates are concentrated under reduce pressure to give a brown oil. Application of this oil to a pad of silica gel followed by elution with cyclohexane gave a yellow solution. Removal of the solvent gave the title compound as a yellow oil; 182.8g (95%).

b) Methyl 3-(4-fluorophenyl)propiolate

A solution of 1-(4-fluorophenyl)-2-trimethylsilylacetylene (64g, 0.33 mol) in dry diethyl ether (400 mL) was cooled to 0°C under a nitrogen atmosphere. To this solution was added, dropwise over 45min, a solution of tetrabutylammonium fluoride (1M in THF, 330 mL, 0.33 mol) via a dropping funnel maintaining the internal temperature below 2°C. The mixture was allowed to warm to room temperature over about 1h. Diethyl ether (300 mL) was added to the mixture and the organic solution was washed with water, saturated brine and then dried (MgSO₄). The magnesium sulfate was removed by filtration and the filtrate was cooled to about -78°C. n-Butyl lithium (1.6M in hexanes, 450 mL, 0.72 mol) was added dropwise via a dropping funnel over about 1h while the temperature was maintained below -66°C. After complete addition the mixture was stirred at -78°C for about 1h and then a precooled solution of methyl chloroformate (110 mL, 1.4 mol) in dry diethyl ether (200 mL) was added in a continuous stream as fast as possible. The mixture was allowed to cool to -78°C and then allowed to warm to room temperature over 1.5h. The organic reaction mixture was washed with water and saturated brine and then dried (MgSO₄). The solvents are remove under reduced pressure and the residue dried under reduced pressure to give the title compound as a brown solid, 36.5g (61%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.58 (dd, 2H, J=9, 5.4Hz), 7.07 (t, 2H, J=8.5Hz), 3.84 (s, 3H). MS (+ve ion electrospray) 178 (30), (M⁺).

c) Methyl 2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylate

A stirred solution of methyl 3-(4-fluorophenyl)propiolate (8.02g, 45 mmol) and 1-aminopyridinium iodide (10g, 45 mmol) in dry acetonitrile (150 mL) was cooled to about 0°C. A solution of 1,8-diazabicycloundec-7-ene (13.7g, 90 mmol) in dry acetonitrile (50 mL) was added dropwise over 1h. The mixture was allowed to stir at room temperature for about 18h. The reaction mixture was cooled in an ice bath for about 30 min and the precipitate was collected by filtration and washed with cold acetonitrile (10 mL). The solid was dried under

reduced pressure to give the title compound as a white solid, 8.48g (70%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.50 (d, 1H, J=8.4Hz), 8.18 (d, 1H, J=8.8 Hz), 7.78 (m, 2H), 7.42 (t, 1H, J=8.4Hz), 7.13 (t, 2H, J=8.8Hz), 6.97 (td, 1H, J=6.8, 1Hz). MS (+ve ion electrospray) 271 (100), (MH⁺).

5 **d) 2-(4-Fluorophenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylic acid**

A solution of methyl 2-(4-fluorophenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylate (5.0g, 18.5 mmol) in 2N aqueous sodium hydroxide (50 ml) and methanol (30 mL) was heated at reflux for about 3h. The mixture was filtered and the filtrate was washed with diethyl ether (20 mL) and then concentrated under reduced pressure to about half the original volume. Concentrated hydrochloric acid was added to adjust the pH to about 2 and the resulting solid was collected by filtration and washed with water and dried under vacuum to give the title compound as a white solid, 4.8g (ca. 100%). ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 12.43 (brs, 1H), 8.84 (d, 1H, J=6.9Hz), 8.14 (d, 1H, J=9Hz), 7.82 (m, 2H), 7.57 (t, 1H, J=8.1Hz), 7.28 (t, 2H, J=9Hz), 7.15 (td, 1H, J=6.9, 1.2Hz). MS (+ve ion electrospray) 257 (100), (MH⁺).

15 **e) 2-(4-Fluorophenyl)-3-bromopyrazolo[1,5-a]pyridine**

To a solution of 2-(4-fluorophenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylic acid (0.96g, 3.75 mmol) in dry DMF (10 mL) was added sodium bicarbonate (0.95g, 11.3 mmol) followed by N-bromosuccinimide (0.667g, 3.75 mmol) and the mixture was stirred at room temperature under a nitrogen atmosphere for about 90 min. The mixture was poured into water (300 mL) and the resulting solid was collected by filtration and washed with water. The solid was dissolved in 10:1 chloroform:methanol (10 mL) and filtered through a pad (0.5 cm) of silica gel using 10:1 chloroform:methanol as eluent. The filtrate was evaporated to leave the title compound as a tan solid, 0.87g (80%). ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 8.7 (d, 1H, J=6.9Hz), 8.02 (dd, 2H, J=8.7, 5.7Hz), 7.61 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.40 (t, 1H, J=6Hz), 7.38 (t, 2H, J=9Hz), 7.04 (t, 1H, J=6.9Hz). MS (+ve ion electrospray) 293 (100), (MH⁺).

20 **f) 2-(4-Fluorophenyl)-3-(4-pyridyl)-pyrazolo[1,5-a]pyridine**

To a solution of 2-(4-fluorophenyl)-3-bromopyrazolo[1,5-a]pyridine (0.2g, 0.68 mmol) and 4-(tributylstannyl)pyridine (0.38g, 1 mmol) in dry toluene (10 mL) was added tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0) (0.03g, 0.03 mmol) and the mixture was heated at reflux temperature under a nitrogen atmosphere for about 35 48h. The mixture was cooled to room temperature and diluted with diethyl ether

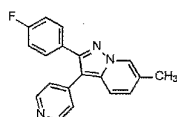
WO 02/16359

PCT/GB01/03783

69

(40 mL). The mixture was poured into a 10% aqueous solution of potassium fluoride (20 mL) and the mixture was stirred for 1h. The biphasic mixture was filtered through a pad (1cm) of diatomaceous earth and the organic phase was separated. The aqueous phase was extracted with diethyl ether (10 mL) and the combined organic phases are washed with brine, dried (MgSO₄), filtered and the solvent evaporated under reduced pressure. The residue was purified using silica gel chromatography with 20% EtOAc in hexanes, followed by 50% EtOAc in hexanes, as eluent to give the title compound as an off white solid, 0.16g (80%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.58 (brs, 2H), 8.50 (d, 1H, J=7.2Hz), 7.63 (d, 1H, 9Hz), 7.52 (m, 2H), 7.27-7.20 (m, 3H), 7.06 (t, 2H, J=8.7Hz), 6.86 dt, 1H, J=7, 1Hz). MS (+ve ion electrospray) 290 (100), (MH⁺).

Example 2: 2-(4-Fluorophenyl)-6-methyl-3-(4-pyridinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine



a) 1-amino-3-methylpyridinium 2,4,6-trimethylbenzylsulfonate

To cold (0°C) trifluoroacetic acid was added N-tert-butoxycarbonyl-O-(mesitylsulfonyl)hydroxylamine in portions over about 15 min. The solution was stirred for about 15 min at room temperature. The solution was poured into ice water and the resulting precipitate was collected by filtration and air-dried for 5 min. The solid was dissolved in chloroform and this solution was dried (MgSO₄). The MgSO₄ was removed by filtration and the filtrate was added to a solution of 3-methylpyridine in chloroform. The mixture was stirred for 45 min and then filtered. To the filtrate was added diethyl ether and the product allowed to predipitate. The solid was collected by filtration, washed with diethyl ether and dried to give the title compound.

b) Methyl 2-(4-fluorophenyl)-6-methyl-pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylate

To a stirred solution of methyl 3-(4-fluorophenyl)propionate (Example 1b) and 1-amino-3-methylpyridinium 2,4,6-trimethylbenzenesulfonate in dry acetonitrile was added, dropwise over 10 min, a solution of 1,8-diazabicycloundec-7-ene in dry acetonitrile. The mixture was allowed to stir at room temperature for about 18h. The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was partitioned between water and ethyl acetate and the organic phase separated. The aqueous was extracted with ethyl acetate and the combined organic extracts are dried ($MgSO_4$), and the solvent removed under vacuum. The residue was purified by chromatography on silica gel using 10:1 hexanes:ethyl acetate as eluent to give the title compound and also methyl 2-(4-fluorophenyl)-4-methyl-pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylate.

c) 2-(4-fluorophenyl)-6-methyl-pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylic acid

In a similar manner as described in Example 1d, from methyl 2-(4-fluorophenyl)-6-methyl-pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylate was obtained 2-(4-fluorophenyl)-6-methyl-pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylic acid as a white solid. 1H NMR (d_6 -DMSO) δ 8.69 (s, 1H), 8.07 (d, 1H, $J=9.1Hz$), 7.84 (dd, 2H, $J=14.0Hz$), 7.44 (d, 1H, $J=9.1Hz$), 7.28 (t, 2H, $J=17.7Hz$), 2.51 (s, 3H). MS (+ve electrospray) 270 (100), (M+).

d) 2-(4-fluorophenyl)-3-bromo-6-methyl-pyrazolo[1,5-a]pyridine

Following the procedure given in Example 1e, from 2-(4-fluorophenyl)-6-methyl-pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylic acid was obtained 2-(4-fluorophenyl)-3-bromo-6-methyl-pyrazolo[1,5-a]pyridine as a white solid. 1H NMR ($CDCl_3$) δ 8.27 (s, 1H), 8.05 (m, 2H), 7.47 (d, 1H, $J=9.0Hz$), 7.21 (m, 2H), 7.12 (d, 1H, $J=9.0Hz$), 2.40 (s, 3H). MS (+ve electrospray) 306 (60), (MH+).

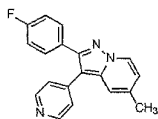
e) 2-(4-Fluorophenyl)-6-methyl-3-(4-pyridinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine

In a similar manner as described in Example 1f, from 2-(4-fluorophenyl)-3-bromo-6-methyl-pyrazolo[1,5-a]pyridine (0.1g, 0.33 mmol), and 4-tri-n-butylstannylpyridine (0.17g, 0.46 mmol) was obtained the title compound as a white solid 0.015g (14%). This material was dissolved in diethyl ether and treated with HCl in diethyl ether to afford the corresponding hydrochloride salt. 1H NMR (d_6 -DMSO) δ 8.78 (s, 1H), 8.72 (d, 2H, $J=6.5Hz$), 7.94 (d, 1H, $J=9.2Hz$), 7.78 (d, 2H, $J=6.6Hz$), 7.60 (m, 2H), 7.48 (d, 1H, $J=9.2Hz$), 7.33 (t, 2H, $J=17.6Hz$), 2.40 (s, 3H). MS (+ve electrospray) 304 (100), (MH+).

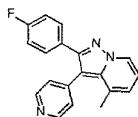
WO 02/16359

PCT/GB01/03783

71

Example 3: 2-(4-Fluorophenyl)-5-methyl-3-(4-pyridinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine

5 In a similar manner as described in Example 2a, 2b, 1d, 1e and 1f, from 4-methylpyridine was obtained the title compound as a white solid. This material was dissolved in diethyl ether and treated with HCl in diethyl ether to afford the corresponding hydrochloride salt. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.50 (d, 2H, J=6.2Hz), 8.44 (d, 1H, J=6.9Hz), 7.67 (d, 2H, J=6.2Hz), 7.57 (s, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.12 (t, 2H, J=17.0Hz), 6.87 (d, 1H, J=7.1Hz), 2.49 (s, 3H). MS (+ve electrospray) 340 (10), (MH⁺).

Example 4: 2-(4-Fluorophenyl)-4-methyl-3-(4-pyridinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine

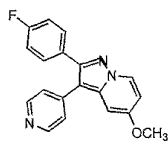
15 In a similar manner as described in Example 1d, 1e and 1f from methyl 2-(4-fluorophenyl)-4-methyl-pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylate (prepared as a side-product in Example 2b) was obtained the title compound as a white solid. This material was dissolved in diethyl ether and treated with HCl in diethyl ether to afford the corresponding hydrochloride salt. ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 8.78 (d, 2H, J=6.0Hz), 7.70 (d, 1H, J=6.8Hz), 7.85 (d, 2H, J=6.0Hz), 7.37 (m, 2H), 7.18 (m, 3H), 7.00 (t, 1H, J=13.9Hz), 2.12 (s, 3H). MS (+ve electrospray) 340 (100), (MH⁺).

Example 5: 2-(4-Fluorophenyl)-5-methoxy-3-(4-pyridinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine

WO 02/16359

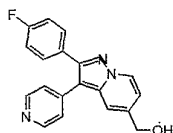
PCT/GB01/03783

72



In a similar manner as described in Examples 2a, 2b, 1d, 1e and 1f, from 4-methoxypyridine was obtained the title compound. $^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ 3.84 (s, 3H), 6.69 (dd, 1H, $J=2.8, 7.6\text{Hz}$), 6.95 (d, 1H, $J=2.4\text{Hz}$), 7.24 (m, 4H), 7.47 (dd, 2H, $J=6.0, 8.8\text{Hz}$), 8.51 (d, 2H, $J=6.0\text{Hz}$), 8.63 (d, 1H, $J=6.0\text{Hz}$).

Example 6: 2-(4-Fluorophenyl)-5-hydroxymethyl-3-(4-pyridinyl)-pyrazolo[1,5-a]pyridine



a) 4-(tert-butylidimethylsilyloxymethyl)pyridine

To a stirred solution of tert-butylidimethylsilyl chloride (16.6g, 0.11 mol) and imidazole (16.3g, 0.24 mol) in DMF (20 mL) was added 4-pyridinemethanol (10g, 0.09 mol) and the mixture was stirred for about 1h. The reaction mixture was poured into diethyl ether (200 mL) and the resulting solution was washed with water (100 mL). The aqueous phase was extracted with diethyl ether and the combined organic phases are washed with water, brine and dried (MgSO_4). The solvent was evaporated under reduced pressure to leave 4-(tert-butylidimethylsilyloxymethyl)pyridine, 22.5g. $^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ 8.49 (d, 2H), 7.27 (d, 2H), 4.62 (s, 2H), 0.9 (s, 9H), 0.09 (s, 6H).

b) 2-(4-Fluorophenyl)-5-hydroxymethyl-3-(4-pyridinyl)-pyrazolo[1,5-a]pyridine

Then, in a similar manner as described in Examples 2a, 2b, 1d, 1e and 1f, from 4-(tert-butylidimethylsilyloxymethyl)pyridine was obtained the title compound, $^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ 4.55 (d, 2H, $J=5.6\text{Hz}$), 5.45 (t, 1H, $J=5.6\text{Hz}$),

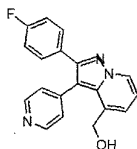
WO 02/16359

PCT/GB01/03783

73

6.94 (d, 1H, J=6.8Hz), 7.23 (t, 2H, J=8.8Hz), 7.27 (d, 2H, J=6.0Hz), 7.51 (dd, 2H, J=5.6, 8.4Hz), 8.60 (s, 1H), 8.55 (d, 2H, J=5.6Hz), 8.71 (d, 1H, J=7.2Hz).
MS (AP+) m/z 320 (M⁺ + H).

5 **Example 7: 2-(4-Fluorophenyl)-4-hydroxymethyl-3-(4-pyridinyl)-pyrazolo[1,5-a]pyridine**



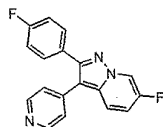
10 **a) 3-(tert-butyldimethylsilyloxymethyl)pyridine**

In a similar manner as described in Example 6a, 3-(tert-butyldimethylsilyloxymethyl)pyridine was obtained from 3-pyridinemethanol, (10g, 0.09 mol), 22g. ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 8.50 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.34 (dd, 1h), 4.71 (s, 1H), 0.87 (s, 9H), 0.06 (s, 6H).

15 **b) 2-(4-Fluorophenyl)-4-hydroxymethyl-3-(4-pyridinyl)-pyrazolo[1,5-a]pyridine**

In a similar manner as described in Examples 2a, 2b, 1d, 1e and 1f, from 3-(tert-butyldimethylsilyloxymethyl)pyridine was obtained the title compound, ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 4.18 (dd, 2H, J=5.2Hz), 5.22 (t, 1H, J=5.2Hz), 6.97 (t, 1H, J=6.8Hz), 7.13 (t, 2H, J=8.8Hz), 7.30 (d, 2H, J=7.2Hz), 7.37 (m, 4H), 8.56 (d, 2H, J=5.6Hz), 8.64 (d, 1H, J=7.2Hz).

Example 8: 6-Fluoro-2-(4-fluorophenyl)-3-(4-pyridinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine



25

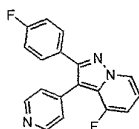
WO 02/16359

PCT/GB01/03783

74

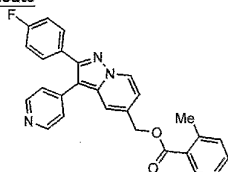
In a similar manner as described in Examples 2a, 2b, 1d, 1e and 1f, from 3-fluoropyridine was obtained the title compound as a white solid which was converted to a hydrochloride salt. $^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ 9.24 (s, 1H), 8.71 (d, 2H, $J=5.3\text{Hz}$), 8.00 (m, 2H), 7.72 (d, 2H, $J=5.3\text{Hz}$), 7.70 (m, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.28 (t, 2H, $J=17.6\text{Hz}$). MS (+ve electrospray) 308 (40), (MH^+).

Example 9: 4-Fluoro-2-(4-fluorophenyl)-3-(4-pyridinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine



In a similar manner as described in Examples 2a, 2b, 1d, 1e and 1f, from 3-fluoropyridine was obtained the title compound. $^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ 7.05 (m, 1H), 7.27 (m, 3H), 7.36 (m, 2H), 7.48 (m, 2H), 8.59 (d, 2H, $J=7.6\text{Hz}$), 8.74 (d, 1H, $J=9.2\text{Hz}$). MS (ES+) m/z 308 (MH^+).

Example 10: [2-(4-Fluorophenyl)-3-(4-pyridinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-5-yl]methyl 2-methylbenzoate



2-(4-Fluorophenyl)-5-hydroxymethyl-3-(4-pyridinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine (Example 6, 50mg, 0.157 mmol), triphenyl phosphine (82 mg, 0.314 mmol) and 2-methylbenzoic acid (0.314 mmol) are dissolved in dry THF (3mL). To the stirred solution is added diethyl azodicarboxylate (55mg, 0.314 mmol) dropwise. The resulting solution is stirred at room temperature until reaction is complete as determined by TLC and then diluted with hexane/ethyl acetate (30 mL of a 1:1 mixture) and washed with water (x3). The organic phase is then shaken with dilute hydrochloric acid. In cases were the hydrochloride salt of the product

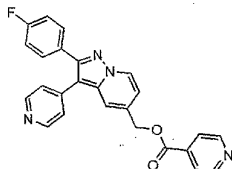
WO 02/16359

PCT/GB01/03783

75

deposits at this stage it is filtered off, washed with water and then hexane and dried. If no deposit is observed, the acidic phase is separated, washed once with hexane/ethyl acetate (15 mL of a 1:1 mixture) and basified with saturated sodium bicarbonate solution. This is then extracted with dichloromethane (15 mL) five times and the dichloromethane solution dried (MgSO₄), filtered and concentrated to give the title compound. ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 2.50 (s, 3H), 5.41 (s, 2H), 7.25-7.33 (m, 5 H), 7.48 (t, J=7.4Hz, 1H), 7.56 (dd, J=5.6, 8.5Hz, 2H), 7.73 (d, J=5.8Hz, 2H), 7.88 (d, J=7.9Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.71 (d, J=6.2Hz, 2H), 8.92 (d, J=7.1Hz, 1H). APESI-MS *m/z* 438 (M+1)⁺.

Example 11: [2-(4-Fluorophenyl)-3-(4-pyridinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-5-yl]methyl isonicotinate



2-(4-Fluorophenyl)-5-hydroxymethyl-3-(4-pyridinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine (Example 6, 30mg, 0.094 mmol) and 4-pyridinecarboxylic acid (0.12 mmol) are dissolved in dimethylformamide (0.5 mL) and diethyl cyanophosphonate (35mg, 0.2 mmol, 93% grade), followed by triethylamine (35 mg, 0.35 mmol) are added dropwise. The resulting solution is stirred at room temperature until the reaction is complete as determined by TLC and then diluted with hexane/ethyl acetate (30 mL of a 1:1 mixture) and washed with water (3x). The organic phase is then shaken with dilute hydrochloric acid. In cases where the hydrochloride salt of the product deposits at this stage it is filtered off, washed with water and then hexane and dried. If no deposit is observed, the acidic phase is separated, washed once with hexane/ethyl acetate (15 mL of a 1:1 mixture) and basified with saturated sodium bicarbonate solution. This is then extracted with dichloromethane (15 mL) five times and the dichloromethane solution dried (MgSO₄), filtered and concentrated to give the title compound. ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 5.43 (s, 2H), 7.15 (d, J=6.9Hz, 1H), 7.25 (t, J=8.8Hz, 2H), 7.30 (d,

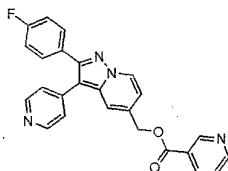
WO 02/16359

PCT/GB01/03783

76

J=5.9Hz, 2H), 7.50-7.53 (m, 2H), 7.84-7.87 (m, 3H), 8.55 (d, J=5.7Hz, 2H), 8.79 (d, J=5.9Hz, 2H), 8.82 (d, J=7.1Hz, 1H); APESI-MS m/z 425 (M+1)⁺.

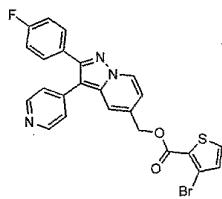
5 **Example 12: [2-(4-Fluorophenyl)-3-(4-pyridinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-5-yl]methyl nicotinate**



10 In a similar manner as described for Example 11, using 3-pyridinecarboxylic acid in place of 4-pyridinecarboxylic acid, is obtained the title compound. ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 5.43 (s, 2H), 7.16 (d, J=7.1Hz, 1H), 7.24 (t, J=8.8Hz, 2H), 7.30 (d, J=5.7Hz, 2H), 7.50-7.57 (m, 3H), 7.86 (s, 1H), 8.31 (d, J=7.8Hz, 1H), 8.54 (d, J=5.7Hz, 2H), 8.80-8.82 (m, 2H), 9.11 (s, 1H); APESI-MS m/z 425 (M+1)⁺.

15

Example 13: [2-(4-Fluorophenyl)-3-(4-pyridinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-5-yl]methyl 3-bromo-2-thiophenecarboxylate



20 In a similar manner as described for Example 11, using 3-bromothiophene-2-carboxylic acid in place of 4-pyridinecarboxylic acid, is obtained the title compound. ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 5.43 (s, 2H), 7.21 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.26-7.31

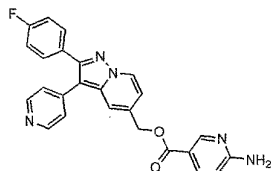
WO 02/16359

PCT/GB01/03783

77

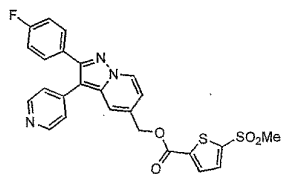
(m, 3H), 7.56 (t, J=7.1Hz, 2H), 7.68-7.70 (m, 2H), 8.01 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.70 (d, J=5.9Hz, 2H), 8.90 (d, J=7.1Hz, 2H), APESI-MS m/z 508/510 (M+1)⁺.

5 **Example 14: [2-(4-Fluorophenyl)-3-(4-pyridinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-5-yl]methyl 6-aminonicotinate**



10 In a similar manner as described for Example 11, using 2-amino-5-pyridinecarboxylic acid in place of 4-pyridinecarboxylic acid, is obtained the title compound. ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 5.31 (s, 2H), 6.43 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.87 (bs, 2H), 7.08 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.26 (t, J=8.8Hz, 2H), 7.29 (d, J=5.8Hz, 2H), 7.51 (dd, J=5.6, 8.2Hz, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.82 (dd, J=2.2, 8.8Hz, 1H), 8.54 (m, 3H),
15 8.79 (d, J=7.1Hz, 1H).

Example 15: [2-(4-Fluorophenyl)-3-(4-pyridinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-5-yl]methyl 5-(methylsulfonyl)-2-thiophenecarboxylate



20 In a similar manner as described for Example 11, using 2-methylsulfonyl-5-thiophenecarboxylic acid in place of 4-pyridinecarboxylic acid, is obtained the title compound. ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 3.47 (s, 3H), 5.48 (s, 2H), 7.16 (d,

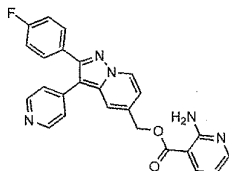
WO 02/16359

PCT/GB01/03783

78

J=7.1Hz, 1H), 7.30 (t, J=8.8Hz, 2H), 7.36 (d, J=5.7Hz, 2H), 7.58 (dd, J=5.7, 8.9Hz, 2H), 7.91 (d, J=3.6Hz, 2H), 7.92 (d, J=4.0Hz, 1H), 8.61 (d, J=5.9Hz, 2H), 8.88 (d, J=7.1Hz, 1H), APESI-MS m/z 508 (M+1)⁺.

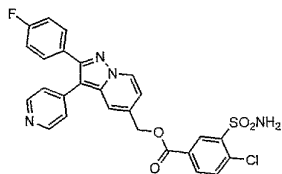
5 **Example 16: [2-(4-Fluorophenyl)-3-(4-pyridinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-5-yl]methyl 2-aminonicotinate**



10 In a similar manner as described for Example 11, using 2-amino-3-pyridinecarboxylic acid in place of 4-pyridinecarboxylic acid, is obtained the title compound. ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 5.35 (s, 2H), 6.60 (dd, J=4.6, 7.8Hz, 1H), 7.10 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.16 (bs, 2H), 7.23 (t, J=8.8Hz, 2H), 7.29 (d, J=6.0Hz, 2H), 7.51 (dd, J=5.7, 8.6Hz, 2H), 7.82 (s, 1H), 8.08 (d, J=7.9Hz, 1H), 8.20 (m, 1H), 8.54 (d, J=6.0Hz, 2H), 8.80 (d, J=7.1Hz, 1H); APESI-MS m/z 440 (M+1)⁺.

15

Example 17: [2-(4-Fluorophenyl)-3-(4-pyridinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-5-yl]methyl 3-(aminosulfonyl)-4-chlorobenzoate



20

In a similar manner as described for Example 11, using 3-aminosulfonyl-4-chlorobenzoic acid in place of 4-pyridinecarboxylic acid, is obtained the title compound. ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 5.46 (s, 2H), 7.11 (d, J=7.4Hz, 1H), 7.24 (t,

WO 02/16359

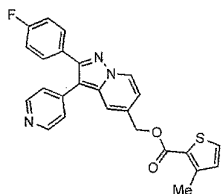
PCT/GB01/03783

79

J=8.9Hz, 2H), 7.30 (d, J=6.0Hz, 2H), 7.52 (dd, J=5.6, 8.5Hz, 2 H), 7.58 (s, 2H), 7.81 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.95 (dd, J=2.1, 8.1Hz, 1H), 8.25 (d, J=2Hz, 1H), 8.55 (d, J=5.8Hz, 2H), 8.83 (d, J=7.2Hz, 1H); APESI-MS m/z 537/539 (M+1)⁺.

5

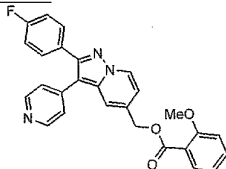
Example 18: [2-(4-Fluorophenyl)-3-(4-pyridinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-5-yl]methyl 3-methyl-2-thiophenecarboxylate



10 In a similar manner as described for Example 11, using 3-methyl-2-thiophenecarboxylic acid in place of 4-pyridinecarboxylic acid, is obtained the title compound. ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 2.47 (s, 3H), 5.37 (s, 2H), 7.07 (d, J=4.9Hz, 1H), 7.12 (d, J=7.1Hz, 1H), 7.27 (t, J=8.9Hz, 2H), 7.49 (d, J=5.1Hz, 2H), 7.53 (dd, J=5.6, 8.6Hz, 2H), 7.80 (d, J=5Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.63 (d, J=5.9Hz, 2H), 8.87 (d, J=7.1Hz, 1H), APESI-MS m/z 444 (M+1)⁺.

15

Example 19: [2-(4-Fluorophenyl)-3-(4-pyridinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-5-yl]methyl 2-methoxybenzoate



20 In a similar manner as described for Example 11, using 2-methoxybenzoic acid in place of 4-pyridinecarboxylic acid, is obtained the title compound. ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 3.75 (s, 3H), 5.39 (s, 2H), 7.01 (t, J=7.4Hz, 1H), 7.15 (d,

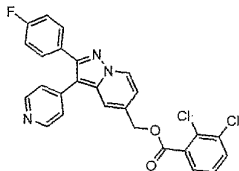
WO 02/16359

PCT/GB01/03783

80

J=8.6Hz, 1H), 7.20 (d, J=7.0Hz, 1H), 7.28 (t, J=8.7Hz, 2H), 7.50-7.60 (m, 3H), 7.62-7.73 (m, 3H), 7.98 (s, 1H), 8.69 (d, J=6.1Hz, 2H), 8.90 (d, J=6.9Hz, 1H); APESI-MS m/z 454 (M+1)⁺.

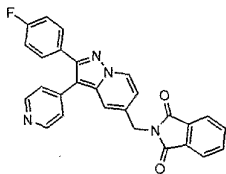
5 **Example 20: [2-(4-Fluorophenyl)-3-(4-pyridinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-5-yl]methyl 2,3-dichlorobenzoate**



10 In a similar manner as described for Example 11, using 2,3-dichlorobenzoic acid in place of 4-pyridinecarboxylic acid, is obtained the title compound. ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 5.43 (s, 2H), 7.11 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.24 (t, J=8.8Hz, 2H), 7.30 (d, J=5. Hz, 2H), 7.47-7.53 (m, 3H), 7.78 (d, J=5.4Hz, 1H), 7.83-7.87 (m, 2H), 8.55 (d, J=5.9Hz, 2H), 8.81 (d, J=7.1Hz, 1H); APESI-MS m/z 492/494/496 (M+1)⁺.

15

Example 21: 2-[2-(4-Fluorophenyl)-3-(4-pyridinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-5-yl]methyl-1H-isoindole-1,3(2H)-dione



20 2-(4-Fluorophenyl)-5-hydroxymethyl-3-(4-pyridinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine (Example 6. 68mg, 0.213 mmol), triphenyl phosphine (168mg, 0.64 mmol) and phthalimide (63mg, 0.43 mmol) are dissolved in dry THF (3mL). The stirred

WO 02/16359

PCT/GB01/03783

81

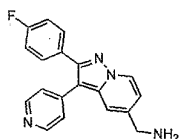
solution is cooled to 0°C and diethyl azodicarboxylate (105mg of 85% grade, 0.51 mmol) is added dropwise. The solution is stirred at 0°C for 2h during which time a white solid deposits and then stirred for 16h at room temperature. The solution is then diluted with ether (20mL) and the deposited solid filtered off.

5 The solid is washed with ether and dried to give the first batch of product (20mg). The ether solution is then washed with water and then extracted with dilute hydrochloric acid. A portion of the product deposits and is filtered off, washed twice with ether and dried to give the product as the hydrochloride salt (16mg). The acidic phase is washed with ether and then made alkaline with

10 sodium bicarbonate solution. Extraction with ethyl acetate (50mL x 3) followed by drying (MgSO₄) and concentration gives the product as an off-white solid (32mg). ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 4.83 (s, 2H), 6.91 (dd, J=1.8, 7.2Hz, 1H), 7.22 (t, J=8.9Hz, 2H), 7.26 (d, J=5.9Hz, 2H), 7.49 (dd, J=5.6, 8.6Hz, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.81-7.89 (m, 4H), 8.54 (d, J=4.7Hz, 2H), 8.72 (d, J=7.1Hz, 1H); APESI-MS *m/z* 449 (M+1)⁺

15

Example 22: [2-(4-Fluorophenyl)-3-(4-pyridinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-5-yl]methanamine



20 [2-(4-Fluorophenyl)-3-(4-pyridinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-5-yl]methyl 3-(aminosulfonyl)-4-chlorobenzoate (Example 17 106mg, 0.23 mmol) is dissolved in ethanol (10mL) and hydrazine (64mg, 2mmol) added. The solution is refluxed for 6h and allowed to cool. A precipitate of phthalhydrazide is filtered off and the mother liquor concentrated to dryness. The crude solid is taken up in

25 dilute hydrochloric acid (20mL), and washed twice with ethyl acetate (15mL) followed by basification with sodium hydroxide solution. The solution is extracted five times with dichloromethane (20mL), dried (MgSO₄) and concentrated to give a solid (43mg). Purified by preparative TLC, eluting with ethyl acetate plus 2% methanol, to give the title compound, 23mg. ¹H NMR (d₆-

30 DMSO) δ 3.75 (s, 2H), 6.97 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.22 (t, J=8.9Hz, 2H), 7.28 (d,

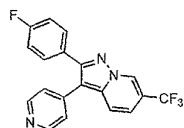
WO 02/16359

PCT/GB01/03783

82

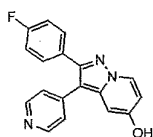
J=5.9Hz, 2H), 7.50 (dd, J=5.7, 8.4Hz, 2H), 7.64 (s, 1H), 8.53 (d, J=5.7Hz, 2H), 8.68 (d, J=7.2Hz, 1H); APESI-MS m/z 319 ($M+1$)⁺.

Example 23: 2-(4-Fluorophenyl)-3-(4-pyridinyl)-6-(trifluoromethyl)-pyrazolo[1,5-a]pyridine



In a similar manner as described in Examples 2a, 2b, 1d, 1e and 1f, from 3-trifluoromethylpyridine was obtained the title compound as a white solid. ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 7.27 (t, 2H, J=8.8Hz), 7.32 (d, 2H, J=6.0Hz), 7.54 (m, 3H), 7.87 (d, 2H, J=9.6Hz), 8.58 (d, 2H, J=5.6Hz), 9.47 (s, 1H). MS (ES+) m/z 358 ($M^+ + H$).

Example 24: 2-(4-Fluorophenyl)-3-(4-pyridinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-5-ol



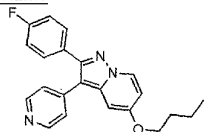
A solution of 2-(4-fluorophenyl)-3-(4-pyridinyl)-5-methoxy-pyrazolo[1,5-a]pyridine (Example 5, 0.05g, 0.16 mmol) in dry CH₂Cl₂ was cooled to about -78 °C under nitrogen. Boron tribromide (0.8 mL of a 1M solution in CH₂Cl₂, 0.8 mmol) was added dropwise and the mixture was stirred and warmed to room temperature over about 24h. Ice was added to the reaction mixture and the resulting slurry was stirred for about 15 min. The CH₂Cl₂ was evaporated under vacuum and the resulting aqueous slurry was treated with conc. hydrochloric acid (1 mL) and stirred. The aqueous solution was basified by the addition of a saturated solution of NaHCO₃, and the resulting solid was collected by filtration and was dried under vacuum to give the title compound.

WO 02/16359

PCT/GB01/03783

83

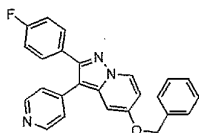
Example 25: 5-(*n*-Butoxy)-2-(4-fluorophenyl)-3-(4-pyridinyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridine



5 2-(4-Fluorophenyl)-3-(4-pyridinyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-5-ol (Example 24.
0.5 g, 1.63 mmol) was dissolved in dimethylformamide (10 mL) and potassium
tert butoxide (2.5 mL of a 1 M solution in THF, 2.5 mmol) was added dropwise to
the stirred solution. After 10 minutes iodobutane (2 mmol) was added and the
reaction stirred at room temperature. Second additions of iodobutane (0.88
10 mmol) and 1M potassium *tert* butoxide (2.5 mL, 1 mmol) were made after 4h and
reaction stirred further until complete by TLC. Water (100mL) was added and
the resulting aqueous solution was extracted with dichloromethane (4 X 100
mL), the combined organic solution was dried (MgSO₄), filtered and
concentrated to give the crude product. This was purified either by silica gel
15 chromatography to give the title compound (58%). ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 0.93
(t, J=7.3Hz, 3H), 1.43 (quintet, J=7.3Hz, 2H), 1.74 (quintet, J=7.3Hz, 2H), 4.13
(t, J=6.9Hz, 2H), 6.84 (dd, J=2.4, 7.5Hz, 1H), 7.21 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.28 (t,
J=8.8Hz, 2H), 7.53 (dd, J= .5, 8.8Hz, 2H), 7.73 (d, J=6.4Hz, 2H), 8.65 (d,
J=6.4Hz, 2H), 8.74 (d, J 7.5Hz, 1H); APESI-MS *m/z* 362 (M+1)⁺.

20

Example 26: 5-(Benzyloxy)-2-(4-fluorophenyl)-3-(4-pyridinyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridine



25 In a similar manner as described in Example 25, using benzyl bromide in
place of iodobutane, was obtained the title compound (43%). ¹H NMR (d₆-

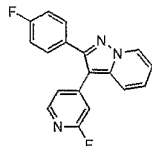
WO 02/16359

PCT/GB01/03783

84

DMSO) δ 5.20 (s, 2H), 6.77 (dd, J=2.5, 7.5Hz, 1H), 7.08 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.19-7.31 (m, 4H), 7.34 (d, J=7.1Hz, 1H), 7.40 (t, J=7.4Hz, 2H), 7.45-7.49 (m, 4H), 8.51 (d, J=5.6Hz, 2H), 8.66 (d, J=7.5Hz, 1H); APESI-MS m/z 396 (M+1)⁺

5 **Example 27: 2-(4-Fluorophenyl)-3-(2-fluoro-4-pyridinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine**



10 A solution of 3-bromo-2-(4-fluorophenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyridine (Example 1e, 1.30 g, 4.5 mmol), 2-fluoro-4-pyridinylboronic acid (Example 46a, 694 mg, 4.9 mmol) and dichlorobis(triphenylphosphine)palladium (316 mg, 0.45 mmol) in DMF (100 mL) was placed in a pre-heated oil bath at 110°C. To the reaction was added, in a dropwise manner, 2M aqueous sodium carbonate (4.5 mL, 9.0 mmol). The reaction was allowed to stir for 2h and then cooled to room temperature and filtered through a pad of Celite. The Celite pad was washed with ethyl acetate and the filtrate was concentrated to dryness at 50°C under vacuum. The residue was partitioned between ethyl acetate and water. The layers were separated and the organic phase was dried (MgSO₄). The drying agent was removed by filtration and the filtrate was concentrated and purified by silica gel chromatography to yield the title compound (378 mg, 1.23 mmol, 27%).

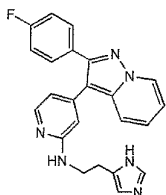
20 ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.57 (d, 1H, J=6.9Hz), 8.22(d, 1H, J=5.4Hz), 7.7(d, 1H, J=9.0Hz), 7.75(m, 2H), 7.33(m, 1H), 7.14(m, 3H), 6.95(m, 2H). MS (ES+ve) 308 (100, M⁺).

25 **Example 28: 4-[2-(4-Fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-[2-(1H-imidazol-5-yl)ethyl]-2-pyridinamine**

WO 02/16359

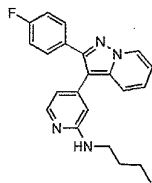
PCT/GB01/03783

85



In a sealed-tube was combined 2-(4-fluorophenyl)-3-(2-fluoro-4-pyridinyl)-pyrazolo[1,5-a]pyridine (Example 27, 30mg, 0.10 mmol) and histamine (40 mg, 0.36 mmol), and the reaction was placed in a pre-heated oil bath at 140°C. The reaction was stirred at 140°C until consumption of starting material was indicated by TLC analysis (50% ethyl acetate in hexanes). The contents of the sealed-tube were transferred to a flask and concentrated to dryness at 50°C under high vacuum. The residue was purified by silica gel chromatography to yield the title compound, 23 mg (0.06 mmol, 60%). ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 11.8 (brs, 1H), 8.73 (d, 1H, J=6.8Hz), 7.94 (d, 1H, J=5.3Hz), 7.63 (d, 1H, J=9.3Hz), 7.57 (dd, 2H, J=5.3, 8.6Hz), 7.48 (s, 1H), 7.30 (t, 1H, J=7.6Hz), 7.23 (t, 2H, J=9.0Hz), 6.97 (t, 1H, J=6.8Hz), 6.75 (brs, 1H), 6.57 (br t, 1H, J=5.3Hz), 6.44 (s, 1H), 6.33 (d, 1H, J=5.3Hz), 3.41 (q, 2H, J=6.6Hz), 2.7 (t, 2H, J=6.6Hz). MS (ES+ve): 399.1 (50, M+), 305.3 (90), 169.4 (100).

Example 29: *N*-Butyl-4-[2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-pyridinamine



In a similar manner as described in Example 28, using butylamine in place of histamine, was obtained the title compound. ¹H NMR (CD₂Cl₂) δ 8.49 (d, 1H, J=7.2Hz), 8.01 (d, 1H, J=5.2Hz), 7.62 (m, 3H), 7.21(m, 1H), 7.07(t, 2H,

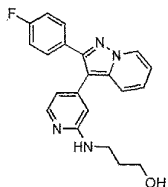
WO 02/16359

PCT/GB01/03783

86

J=8.8Hz), 6.85 (m, 2H), 6.54 (dd, 1H, J=4.8, 0.8Hz), 6.32 (s, 1H), 3.16 (quart, 2H, J=6.4Hz), 1.53 (quint, 2H, J=7.2Hz), 1.37 (sext, 2H, J=Hz), 0.92 (t, 3H, J=7.2 Hz). MS (ES+ve) 361 (100, M⁺).

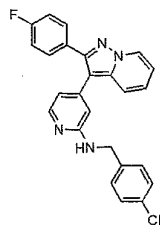
5 **Example 30: 3-(4-[2-(4-Fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-pyridinylamino)-1-propanol**



10 In a similar manner as described in Example 28, using 3-hydroxypropylamine in place of histamine, was obtained the title compound. ¹H NMR (CD₂Cl₂) δ 8.55 (d, 1H, J = 6.9 Hz), 8.04 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 7.66 (m, 3H), 7.26 (m, 2H), 7.13 (t, 2H, J = 8.7 Hz), 6.90 (t, 1H, J = 6.9 Hz), 6.57 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 6.43 (s, 1H), 4.50 (t, 1H, J = 5.7 Hz), 3.66 (t, 2H, J = 5.7 Hz), 3.55 (quart, 2H, J = 6.0 Hz), 1.76 (quint, 2H, J = 5.7 Hz). MS (ES+ve): 363 (100, M⁺).

15

15 **Example 31: N-(4-Chlorobenzyl)-4-[2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-pyridinamine**



20

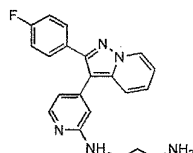
WO 02/16359

PCT/GB01/03783

87

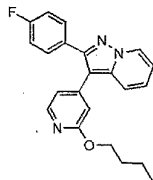
In a similar manner as described in Example 28, using 4-chlorobenzylamine in place of histamine, was obtained the title compound. ¹H NMR (CD₂Cl₂) δ 8.53 (d, 1H, J = 6.9 Hz), 8.04 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 7.62 (dd, 2H, J = 5.7, 8.7 Hz), 7.35 (m, 3H), 7.23 (t, 2H, J = 8.7 Hz), 7.15 (t, 2H, J = 8.7 Hz), 6.91 (t, 2H, J = 6.9 Hz), 6.62 (d, 1H, J = 5.7 Hz), 6.41 (s, 1H), 4.51 (d, 2H, J = 5.7 Hz). MS (ES+ve): 428 (40, M⁺), 430 (30, M+3), 125 (100).

Example 32: N¹-4-[2-(4-Fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-pyridinyl-1,3-propanediamine



In a similar manner as described in Example 28, using 1,3-diaminopropane in place of histamine, was obtained the title compound. ¹H NMR (CD₂Cl₂) δ 8.55(d, 1H, J = 5.4 Hz), 8.08(d, 1H, J = 3.9 Hz), 7.69(m, 3H), 7.25 (dd, 1H, J = 5.7, 8.7), 7.12(t, 2H, J = 6.6 Hz), 6.9(t, 1H, J = 6.9 Hz), 6.59(d, 1H, J = 5.7 Hz), 6.4(s, 1H), 5.02(m, 1H), 3.33(q, 2H, J = 5.1 Hz), 2.82(t, 2H, J = 5.4 Hz), 1.72(n, 2H, J = 5.4 Hz). MS (ES+ve): 362 (100, M⁺).

Example 33: 3-(2-Butoxy-4-pyridinyl)-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine



In a similar manner as described in Example 28, using 1-butanol in place of histamine, was obtained the title compound. ¹H NMR (acetone-d₆) δ 8.70 (d, 1H,

WO 02/16359

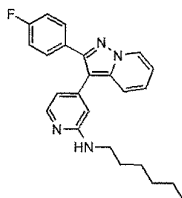
PCT/GB01/03783

88

$J = 7.2$ Hz), 8.16 (d, 1H, $J = 5.4$ Hz), 7.76 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 7.68 (m, 2H), 7.40 (dd, 1H, $J = 6.9, 8.7$ Hz), 7.23 (m, 2H), 7.06 (dt, 1H, $J = 6.9, 1.2$ Hz), 6.80 (dd, 1H, $J = 5.4, 1.5$ Hz), 6.77 (s, 1H), 4.36 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz), 1.77 (quint, 2H, $J = 3.9$ Hz), 1.5 (sext, 2H, $J = 7.5$ Hz), 1.0 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz). MS (ES+ve): 362 (40, M⁺), 306 (100).

5

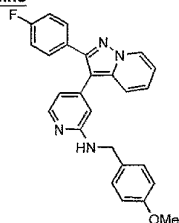
Example 34: 4-[2-(4-Fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-hexyl-2-pyridinamine



In a similar manner as described in Example 28, using hexylamine in place of histamine, was obtained the title compound. ¹H NMR (acetone-d₆) δ 8.67 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz), 8.05 (d, 1H, $J = 5.4$ Hz), 7.72 (m, 3H), 7.33 (dd, 1H, $J = 7.2, 8.4$ Hz), 7.21 (t, 2H, $J = 9.0$ Hz), 7.00 (td, 1H, $J = 6.9, 0.9$ Hz), 6.50 (s, 1H), 6.49 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz), 5.85 (t, 1H, $J = 5.1$ Hz), 3.34 (quart, 2H, $J = 6.0$ Hz), 1.61 (quint, 2H, $J = 6.9$ Hz), 1.36 (m, 6H), 0.92 (t, 3H, $J = 2.4$ Hz). MS (ES+ve): 389 (100, M⁺).

15

Example 35: 4-[2-(4-Fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-(4-methoxybenzyl)-2-pyridinamine



20

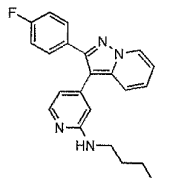
WO 02/16359

PCT/GB01/03783

89

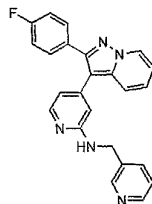
In a similar manner as described in Example 28, using 4-methoxybenzylamine in place of histamine, was obtained the title compound. ^1H NMR (d_6 DMSO) δ 8.79 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz), 7.98 (d, 1H, $J = 5.4$ Hz), 7.62 (dd, 2H, $J = 5.4, 8.4$ Hz), 7.53 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 7.29 (m, 5H), 7.04 (quart, 2H, $J = 5.7$ Hz), 6.92 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 6.51 (s, 1H), 6.38 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz).

Example 36: 4-[2-(4-Fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-pentyl-2-pyridinamine



In a similar manner as described in Example 28, using pentylamine in place of histamine, was obtained the title compound. ^1H NMR ($\text{acetone-}d_6$) δ 8.66 (d, 1H, $J = 6.9$ Hz), 8.05 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz), 7.73 (m, 3H), 7.65 (t, 2H, $J = 9.0$ Hz), 7.22 (t, 2H, $J = 2.1$ Hz), 7.02 (td, 1H, $J = 6.9, 1.2$ Hz), 6.51 (s, 1H), 6.50 (d, 1H, $J = 5.4$ Hz), 5.82 (m, 1H), 3.34 (quart, 2H, $J = 6.3$ Hz), 1.63 (quint, 2H, $J = 6.9$ Hz), 1.39 (m, 4H), 0.94 (t, 3H, $J = 6.3$ Hz).

Example 37: 4-[2-(4-Fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-(3-pyridinylmethyl)-2-pyridinamine



20

WO 02/16359

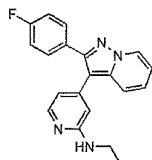
PCT/GB01/03783

90

In a similar manner as described in Example 28, using 3-(aminomethyl)pyridine in place of histamine, was obtained the title compound. ^1H NMR (acetone- d_6) δ 8.50 (d, H, $J = 6.8$ Hz), 8.32 (d, H, $J = 4.0$ Hz), 7.90 (d, H, $J = 5.2$ Hz), 7.63 (d, H, $J = 7.6$ Hz), 7.52 (m, H), 7.46 (d, H, $J = 9.2$ Hz), 7.16 (m, H), 7.04 (t, H, $J = 8.8$ Hz), 6.85 (t, H, $J = 6.4$ Hz), 6.45 (s, H), 6.37 (d, H, $J = 4.4$ Hz). MS (ES+ve): 396 (60, M^+), 109 (100).

Example 38: 4-[2-(4-Fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-propyl-2-pyridinamine

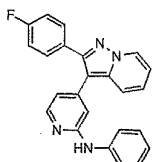
10



In a similar manner as described in Example 28, using propylamine in place of histamine, was obtained the title compound. ^1H NMR (acetone- d_6) δ 8.67 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz), 8.05 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz), 7.72 (m, 3H), 7.35 (dd, 1H, $J = 6.9, 9.0$ Hz), 7.22 (t, 2H, $J = 9.0$ Hz), 7.03 (t, 1H, $J = 6.6$ Hz), 6.51 (s, 1H), 6.50 (d, H, $J = 7.2$ Hz), 5.84 (m, 1H), 3.31 (quart, 2H, $J = 6.6$ Hz), 1.63 (sext, 2H, $J = 7.2$ Hz), 0.98 (t, 3H, $J = \text{Hz}$). MS (ES+ve): 347 (100, M^+).

Example 39: 4-[2-(4-Fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-phenyl-2-pyridinamine

20



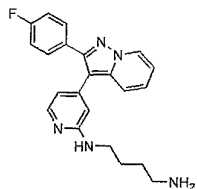
WO 02/16359

PCT/GB01/03783

91

In a similar manner as described in Example 28, using aniline in place of histamine, was obtained the title compound. ^1H NMR (acetone- d_6) δ 8.70 (d, 1H, $J = 6.9$ Hz), 8.32 (s, 1H), 8.24 (d, 1H, $J = 5.4$ Hz), 7.80 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 7.73 (m, 3H), 7.67 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.40 (dd, 1H, $J = 6.9, 8.4$ Hz), 7.26 (m, 4H), 7.06 (dt, 1H, $J = 6.9, 1.2$ Hz), 6.95 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz), 6.90 (s, 1H), 6.79 (dd, 1H, $J = 5.4, 1.5$ Hz). MS(ES+ve): 381 (100, M^+).

Example 40: *N*¹-4-[2-(4-Fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-pyridinyl-1,4-butanediamine



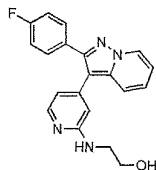
In a similar manner as described in Example 28, using 1,4-diaminobutane in place of histamine, was obtained the title compound. ^1H NMR (acetone- d_6) δ 8.66 (d, 1H, $J = 6.9$ Hz), 8.04 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz), 7.72 (m, 3H), 7.34 (dd, 1H, $J = 6.6, 9.0$ Hz), 7.21 (t, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.01 (t, 1H, $J = 6.9$ Hz), 6.53 (s, 1H), 6.49 (d, 1H, $J = 4.2$ Hz), 6.01 (t, 1H, $J = 5.1$ Hz), 3.34 (m, 2H), 2.23 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.70 (m, 2H).

Example 41: 2-(4-[2-(4-Fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-pyridinylamino)-1-ethanol

WO 02/16359

PCT/GB01/03783

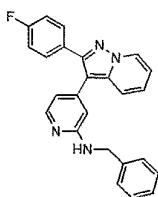
92



In a similar manner as described in Example 28, using 2-hydroxyethylamine in place of histamine, was obtained the title compound.

5 ¹H NMR (d₆ DMSO) δ 8.79 (d, 1H, J = 6.9 Hz), 7.96 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 7.69 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.62 (m, 2H), 7.36 (dd, 1H, J = 8.7, 6.9 Hz), 7.29 (m, 2H), 7.03 (t, 1H, J = 6.6 Hz), 6.56 (m, 2H), 6.36 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 3.53 (t, 2H, J = 5.7 Hz), 3.34 (m, 2H). MS (ES+ve): 349 (100, M⁺). MS (ES+ve): 437 (100, M⁺).

10 **Example 42: N-Benzyl-4-[2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-pyridinamine**



15 In a similar manner as described in Example 28, using benzylamine in place of histamine, was obtained the title compound. ¹H NMR (acetone-d₆) δ 8.65 (d, 1H, J = 6.9 Hz), 8.06 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 7.70 (m, 2H), 7.54 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.31 (m, 7H), 7.01 (t, 1H, J = 6.9 Hz), 6.58 (s, 1H), 6.51 (dd, 1H, J = 1.5, 5.1 Hz), 6.38 (m, 1H), 4.62 (m, 2H). MS (ES+ve): 395 (100, M⁺).

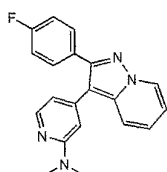
20

Example 43: 4-[2-(4-Fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N,N-dimethyl-2-pyridinamine

WO 02/16359

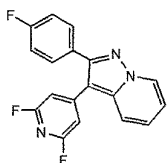
PCT/GB01/03783

93



5 In a similar manner as described in Example 28, using N,N-dimethylamine in place of histamine, was obtained the title compound. ^1H NMR (CD_2Cl_2) δ 8.55(d, 1H, J=9.3 Hz), 8.17(d, 1H, J=6.5 Hz), 7.64-7.74(m, 3H), 7.25(dd, 1H, J=8, 11.5 Hz), 7.12(t, 2H, J=11.5 Hz), 6.90(t, 1H, J=9.3 Hz), 6.57(d, 1H, J=6.5 Hz), 6.54(s, 1H), 3.06(s, 6H). MS (ES+ve): 333.2 (100, M⁺).

10 **Example 44: 3-(2,6-Difluoro-4-pyridinyl)-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine**



15 A solution of 3-bromo-2-(4-fluorophenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyridine (from Example 1e, 570 mg, 1.96 mmol), 2,6-difluoro-4-pyridyl-boronic acid (340 mg, 2.15 mmol) and dichlorobis(triphenylphosphine)palladium (137 mg, 0.196 mmol) in DMF (10.0 mL) was placed in a pre-heated oil bath at 110°C. To the reaction was added, in a dropwise manner, 2M sodium carbonate (2.00 mL, 4.00 mmol).
 20 The reaction was allowed to stir for 45min before cooling to room temperature and filtering through a Celite 545 pad. The Celite filter was washed with ethyl acetate and the filtrate was concentrated to dryness at 50°C under vacuum. The residue was dissolved in methylene chloride and dried (MgSO_4). The drying

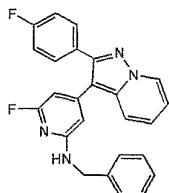
WO 02/16359

PCT/GB01/03783

94

agent was removed by filtration and the filtrate was concentrated and purified by silica gel chromatography to yield the title compound (160 mg, 0.492 mmol, 25%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.53(d, 1H, J=6.8 Hz), 7.67(d, 1H, J=8.8 Hz), 7.53(dd, 2H, J=5.6, 8.0 Hz), 7.31(t, 1H, J=7.6 Hz), 7.11(t, 2H, J=8.4 Hz), 6.93(t, 1H, J=6.8 Hz), 6.75(s, 2H). MS (ES+ve): 326 (90, M⁺).

Example 45: *N*-Benzyl-6-fluoro-4-[2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-pyridinamine



10

In a sealed-tube was combined 3-(2,6-difluoro-4-pyridinyl)-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridine (Example 44, 35mg, 0.11 mmol) and benzylamine (3.0 mL, 2.9 g, 27 mmol), and the reaction was placed in a pre-heated oil bath at 130°C. The reaction was stirred at 130°C until consumption of starting material was indicated by TLC analysis (50% ethyl acetate in hexanes). The contents of the sealed-tube was transferred to a flask and concentrated to dryness at 50°C under high vacuum. The residue was purified by silica gel chromatography to yield the title compound, 18 mg (0.04 mmol, 36%). ¹H NMR (d₆-acetone) δ 8.67(d, 1H, J=6.8 Hz), 7.71(dd, 2H, J=5.6, 8.8 Hz), 7.59(d, 1H, J=8.8 Hz), 7.30-7.45(m, 6H), 7.24(t, 2H, J=8.8 Hz), 7.05(t, 1H, J=6.8 Hz), 6.73(br t, 1H, J=6.0 Hz), 6.46(s, 1H), 6.09(s, 1H), 4.59(d, 2H, J=6.0 Hz). MS (ES+ve): 413.1 (100, M⁺).

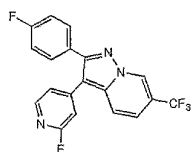
Example 46: 2-(4-Fluorophenyl)-3-(2-fluoro-4-pyridinyl)-6-trifluoromethylpyrazolo[1,5-*a*]pyridine

25

WO 02/16359

PCT/GB01/03783

95



a) 2-Fluoropyridin-4-ylboronic acid

To a stirred solution of n-butyl lithium (3.2 mL, 2.5M, 8.0 mmol) in dry diethyl ether (20 mL) at -78°C was added a solution of 2-fluoro-4-iodopyridine (1.5 g, 6.7 mmol) in dry ether (10 mL) and the reaction mixture was stirred at -78°C for 10 min. Tributyl borate (2.4 mL, 2.01 g, 8.7 mmol) was added and the reaction mixture was allowed to stir to room temperature over 2h. Water (5 mL) was added followed by 2N aqueous sodium hydroxide solution (10 mL) to dissolve the solids. The organic phase was separated. The aqueous phase was acidified to pH3 using 6N HCl and the resulting white solid was collected by filtration and dried under vacuum to give the title compound, 0.74 g (78%). $^1\text{H NMR}$ (d_6 DMSO) δ 8.65 (br s, 2H), 8.21 (d, 1H, J = 4.8 Hz), 7.59 (t, 1H, J = 4.8 Hz), 7.37 (d, 1H, J = 1.8 Hz).

b) 2-(4-Fluorophenyl)-3-(2-fluoro-4-pyridinyl)-6-trifluoromethylpyrazolo[1,5-a]pyridine

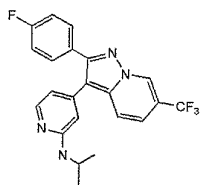
In a similar manner as described in Example 27, from 2-fluoro-4-pyridylboronic acid and 3-bromo-2-(4-fluorophenyl)-6-trifluoromethylpyrazolo[1,5-a]pyridine (intermediate from Example 23) was obtained the title compound. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.85(s, 1H), 8.22(d, 1H, J=5.2 Hz), 7.70 (d, 1H, J=9.6 Hz), 7.52(dd, 2H, J=5.2, 8.4 Hz), 7.38(d, 1H, 9.6 Hz), 7.09(t, 2H, J=8.4 Hz), 6.90(s, 1H). MS (ES+ve): 376 (100, M^+).

Example 47: 4-[2-(4-Fluorophenyl)-6-trifluoromethylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-isopropyl-2-pyridinamine

WO 02/16359

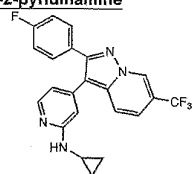
PCT/GB01/03783

96



In a similar manner as described in Example 28 using 2-(4-fluorophenyl)-3-(2-fluoro-4-pyridinyl)-6-trifluoromethylpyrazolo[1,5-a]pyridine (Example 46) and isopropylamine was obtained the title compound. $^1\text{H NMR}$ (d_6 -acetone) δ 9.12(s, 1H), 8.04(d, 1H, $J=5.1$ Hz), 7.85(d, 1H, $J=9.3$ Hz), 7.70 (dd, 2H, $J=5.4, 8.7$ Hz), 7.50(d, 1H, $J=9.3$ Hz), 7.21(t, 2H, $J=8.7$ Hz), 6.49(s, 1H), 6.45(d, 1H, $J=5.1$ Hz), 5.63(br d, 1H), 4.04(m, 1H), 1.20 (d, 6H, $J=4.8$ Hz). MS (ES+ve): 415 (100, M^+).

10 **Example 48: *N*-Cyclopropyl-4-[2-(4-fluorophenyl)-6-trifluoromethylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-pyridinamine**



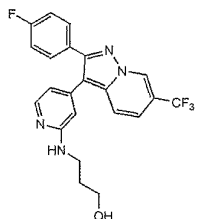
In a similar manner as described in Example 28 using 2-(4-fluorophenyl)-3-(2-fluoro-4-pyridinyl)-6-trifluoromethylpyrazolo[1,5-a]pyridine (Example 46) and cyclopropylamine was obtained the title compound. $^1\text{H NMR}$ (d_6 DMSO) δ 9.13 (s, 1H), 7.72(d, 1H, $J=5.1$ Hz), 7.55(d, 1H, $J=9.3$ Hz), 7.27(m, 3H), 6.99(t, 2H, $J=9$ Hz), 6.54(s, 1H), 6.21(d, 1H, $J=5.1$ Hz), 6.21(s, 1H), 2.05(m, 1H), 0.23(m, 2H), 0.02(m, 2H). MS (ES+ve): 413 (75%, M^+).

20 **Example 49: 3-(4-[2-(4-Fluorophenyl)-6-trifluoromethylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-pyridinylamino)-1-propanol**

WO 02/16359

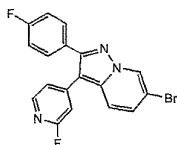
PCT/GB01/03783

97



In a similar manner as described in Example 28 using 2-(4-fluorophenyl)-3-(2-fluoro-4-pyridinyl)-6-trifluoromethylpyrazolo[1,5-a]pyridine (Example 46) and 3-hydroxypropylamine was obtained the title compound. ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 9.41(s, 1H), 7.95(d, 1H, J=5.2 Hz), 7.78(d, 1H, 9.2 Hz), 7.58(dd, 2H, J=5.6, 8.8 Hz), 7.50(d, 1H, J=9.6 Hz), 7.26(t, 2H, J=8.8 Hz), 6.544(br t, 1H, J=5.6 Hz), 6.42(s, 1H), 6.33(d, 1H, J=5.6 Hz), 6.46(m, 1H), 3.43(m, 2H), 3.22(br q, 2H, J=6.8 Hz), 1.62(quint, 2H, J=6.4 Hz). MS (ES+ve): 431(100, M⁺).

Example 50: 6-Bromo-2-(4-fluorophenyl)-3-(2-fluoro-4-pyridinyl)-pyrazolo[1,5-a]pyridine



To a solution of 2-(4-fluorophenyl)-3-(2-fluoro-4-pyridinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine (Example 27, 937 mg, 3.05 mmol) in DMF (20 mL) was added N-bromosuccinimide (651 mg, 3.66 mmol). The reaction mixture was heated at 60°C for about 5h and then allowed to cool to room temperature. Saturated sodium bicarbonate was added and the mixture was extracted with dichloromethane. The organic extracts were dried (MgSO₄) and the solvents removed under vacuum. The residue was purified by silica gel chromatography to give the title compound, 0.604g (50%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.68 (s, 1H), 8.20

WO 02/16359

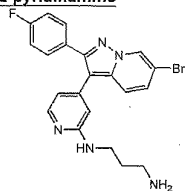
PCT/GB01/03783

98

(d, 1H, $J = 5.4$ Hz), 7.53 (m, 3H), 7.35 (dd, 1H, $J = 9.3, 1.2$ Hz), 7.10 (m, 3H), 7.00 (s, 1H). MS (ES+ve) 387 (50, M^+ , $M+3$).

Example 51: *N*-(3-Aminopropyl)-4-[6-bromo-2-(4-fluorophenyl)-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-pyridinamine

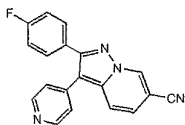
5



In a similar manner as described in Example 28, using 6-bromo-2-(4-fluorophenyl)-3-(2-fluoro-4-pyridinyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridine (Example 50) and 1,3-diaminopropane was obtained the title compound. ^1H NMR (d_6 -acetone) δ 8.94 (s, 1H), 8.06 (d, 1H, $J = 4.8$ Hz), 7.72 (m, 3H), 7.44 (dd, 1H, $J = 1.5, 9.6$ Hz), 7.23 (m, 3H), 6.51 (s, 1H), 6.48 (dd, 1H, $J = 1.2, 6.3$ Hz), 6.08 (m, 1H), 3.44 (q, 2H, $J = 5.7$ Hz), 3.31 (t, 2H, $J = 6.3$ Hz), 1.90 (quint, 2H, $J = 6.8$ Hz). MS (ES+ve) 440 (100, M^+ , $M+3$).

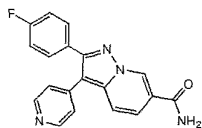
Example 52: 6-Cyano-2-(4-fluorophenyl)-3-(4-pyridinyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridine

15

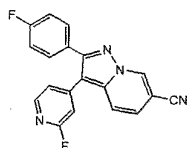


In a similar manner as described in Examples 2a, 2b, 1d, 1e, and 1f, from 3-cyanopyridine was obtained the title compound. ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.90 (s, 1H), 8.66 (d, 2H, $J = 5.9$ Hz), 7.66 (d, 1H, $J = 9.2$ Hz), 7.55 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.09 (t, 2H, $J = 8.6$ Hz). MS (ES +ve): 315 (5, $M+2$), 315 (100, $M+1$).

20

Example 53: 2-(4-Fluorophenyl)-3-(4-pyridinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-6-carboxamide

A mixture of 6-cyano-2-(4-fluorophenyl)-3-(4-pyridinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine (Example 52, 100 mg, 0.318 mmol) and concentrated hydrochloric acid (2 mL) were stirred at room temperature overnight. The mixture was diluted with ether, basified with 5N sodium hydroxide solution and extracted thoroughly with ethyl acetate several times. The combined organic layers were dried (MgSO₄), filtered and evaporated to dryness. The title compound was isolated in 85% yield (90 mg). ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 9.36 (s, 1H), 8.60 (d, 2H, J = 5.2 Hz), 8.22 (bs, 1H), 7.81 (bs, 2H), 7.67 (bs, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.28-7.37 (m, 4H). MS (ES +ve): 334 (25, M+2), 333 (100, M+1).

Example 54: 6-Cyano-2-(4-fluorophenyl)-3-(2-fluoro-4-pyridinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine

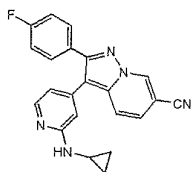
In a similar manner as described in Example 27, from 2-fluoro-4-pyridylboronic acid and 3-bromo-6-cyano-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine (intermediate from Example 52) was obtained the title compound. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.89 (s, 1H), 8.24 (d, 1H, J = 5.3 Hz), 7.66 (d, 1H, J = 9.3 Hz), 7.52 (m, 2H), 7.33 (d, 1H, J = 9.3 Hz), 7.10 (m, 3H), 6.89 (s, 1H). MS (ES +ve): 334 (10, M+2), 333 (100, M+1).

Example 55: 6-Cyano-4-[2-(4-fluorophenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-cyclopropyl-2-pyridinamine

WO 02/16359

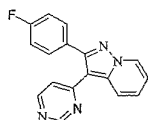
PCT/GB01/03783

100



In a similar manner as described in Example 28, from 6-cyano-2-(4-fluorophenyl)-3-(2-fluoro-4-pyridinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine (Example 54) and cyclopropylamine was obtained the title compound. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.88 (s, 1H), 8.11 (m, 1H), 7.55-7.70 (m, 4H), 7.10 (m, 2H), 7.64 (m, 2H), 5.09 (s, 1H), 2.36 (m, 1H), 0.63 (m, 2H), 0.46 (m, 2H). MS (ES^{-ve}): 369 (15, M⁻), 368 (70, M-1), 228 (100).

10 **Example 56: 2-(4-Fluorophenyl)-3-(4-pyrimidinyl)-pyrazolo[1,5-a]pyridine**



15 **a) 1-(4-fluorophenyl)-2-(4-pyrimidinyl)-ethanone**

To a stirred solution of 4-methylpyrimidine (20.64g, 0.22 mol) and ethyl 4-fluorobenzoate (36.9g, 0.22 mol) in dry THF (100mL) at 0°C under nitrogen was added lithium bis(trimethylsilyl)amide (1M in THF, 440mL, 0.44 mol) over a 2h period. A white precipitate deposited during the addition and this suspension was stirred at room temperature overnight. The reaction was diluted with 100mL of water and filtered. The filtrate was washed with water (3x) and dried. The solution was diluted with ethyl acetate (100mL) and the organic phase separated. The aqueous phase was further extracted with ethyl acetate (100mL). Organic phases were dried (MgSO_4) and concentrated and combined with the filtrate to give a combined yield of 47g (98%) of product. $^1\text{H NMR}$

25

WO 02/16359

PCT/GB01/03783

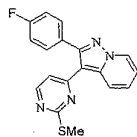
101

(CDCl₃) exists as a 2:1 mixture of enol:keto tautomers: δ enol form: 5.95 (s, 1H), 6.92 (dd, J= 1.2, 5.7 Hz, 1H), 7.06-7.14 (m, 2H), 7.83 (dd, J= 5.4, 8.7 Hz, 2H), 8.40 (d, J= 5.7 Hz, 1H), 8.8 (s, 1H); keto form: 4.42 (s, 2H), 7.12-7.18 (m, 2H), 7.34 (d, J= 4.2 Hz, 1H), 8.06 (dd, J= 5.3, 8.8 Hz, 2H), 8.67 (d, J= 5.1 Hz, 1H), 9.16 (s, 1H); APESI-MS *m/z* 215 (M-1).

b) 2-(4-Fluorophenyl)-3-(4-pyrimidinyl)-pyrazolo[1,5-a]pyridine

A solution of 1-(4-fluorophenyl)-2-(4-pyrimidinyl)-ethanone (21.6g, 0.1 mol), 1-aminopyridinium iodide (22.2g, 0.1 mol) and potassium carbonate (41.4g, 0.3 mol) in a mixture of water (300 mL) and isopropanol (300mL) was heated and stirred at 100°C for 16h. The isopropanol was removed under vacuum and the resulting aqueous phase extracted with dichloromethane (5 x 200mL). The dichloromethane extracts were combined and the solvent evaporated under reduced pressure to leave a red solid which was purified by silica gel chromatography eluting with a hexane/EtOAc to give the title compound as a yellow solid, 9.16g (32%). ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 7.07 (d, J= 5.4 Hz, 1H), 7.14 (t, J= 6.8 Hz, 1H), 7.32 (t, J= 8.7 Hz, 2H), 7.53 (t, J= 7.8 Hz, 1H), 7.60 (dd, J= 5.7, 8.7 Hz, 2H), 8.40 (d, J= 8.9 Hz, 1H), 8.54 (d, J= 5.3 Hz, 1H), 8.83 (d, J= 7.1 Hz, 1H), 9.16 (s, 1H), APESI+MS *m/z* 291 (M+1).

Example 57: 2-(4-Fluorophenyl)-3-(4-(2-methylthio)pyrimidinyl)-pyrazolo[1,5-a]pyridine



a) 1-(4-Fluorophenyl)-2-(4-(2-methylthio)pyrimidinyl)ethanone

To a stirred solution of 2-methylthio-4-methylpyrimidine (66 g, 0.47 mol) and ethyl 4-fluorobenzoate (79 g, 0.47 mol) in dry THF (400mL) at 0°C under nitrogen was added lithium bis(trimethylsilyl)amide (1N in THF, 940 mL, 0.94 mol) over a 2h period. The solution was stirred at ice bath temperature for 18h. The solution was poured into 2L of ice cold 0.5 N HCl. A precipitate formed

WO 02/16359

PCT/GB01/03783

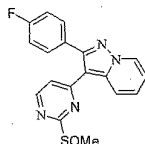
102

which was filtered off and air dried. Second and third crops of solids were obtained as the precipitate was washed with water. The combined precipitates were recrystallized from acetone and water to give product as a yellow solid: 117g (95%). ¹H NMR (CDCl₃) δ (all in enol form): 3.0 (s, 3H), 6.29 (s, 1H), 7.01 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 8.20 (dd, J = 5.4, 8.8 Hz, 2H), 8.68 (d, J = 5.7 Hz, 1H); APESI-MS *m/z* 261 (M-1).

b) 2-(4-Fluorophenyl)-3-(4-(2-methylthio)pyrimidinyl)-pyrazolo[1,5-a]-pyridine

A solution of 1-(4-fluorophenyl)-2-(4-(2-methylthio)pyrimidinyl)ethanone (13.0 g, 50 mmol) in isopropanol (300 mL) was warmed to reflux. A solution of 1-aminopyridinium iodide (14 g, 63 mmol) in water (300 mL) was treated with 2N NaOH (31.5 mL). This solution was added to the ketone over a period of 2h while the mixture was heated at reflux. After an additional 7h, the isopropanol was partially evaporated under reduced pressure and the resulting solution was extracted with dichloromethane (2 x 300 mL). The dichloromethane extracts were combined, dried (MgSO₄), filtered and the solvent evaporated under reduced pressure to leave a red solid which was purified by silica gel chromatography with dichloromethane to give the title compound as a yellow solid, 4.5g (26%). ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 2.5 (s, 3H), 6.80 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.59 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 5.7, 8.7 Hz, 2H), 8.38 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.88 (d, J = 7.0 Hz, 1H), APESI+MS *m/z* 337 (M+1).

Example 58: 2-(4-Fluorophenyl)-3-(4-(2-methylsulfinyl)pyrimidinyl)-pyrazolo[1,5-a]pyridine



To a stirred solution of 2-(4-fluorophenyl)-3-(4-(2-methylthio)pyrimidinyl)-pyrazolo[1,5-a]pyridine (Example 57, 0.285g, 0.85 mmol) in dichloromethane (10mL) was added, dropwise, a solution of (0.257g, 0.85-1.23mmol) of 57-86%

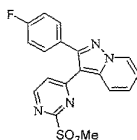
WO 02/16359

PCT/GB01/03783

103

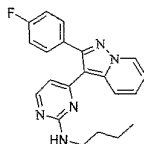
m-chloroperoxybenzoic acid in dichloromethane (5mL). After 10 min., the solution was quenched by the addition of aqueous potassium carbonate (20mL), and the organic phase was separated. The aqueous phase was further extracted with dichloromethane (2 x 20mL) and the dichloromethane phases dried (MgSO₄) and concentrated to give a crude white solid. Chromatography on silica gel eluting with a hexane/EtOAc gradient (0-100% EtOAc) gave the title compound as a white solid, 0.213g (60: ¹H NMR (CDCl₃) δ 3.05 (s, 3H), 7.07-7.11 (m, 2H), 7.25 (d, J= 8.5 Hz, 2H), 7.55 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.64 (dd, J= 5.5, 6.9 Hz, 2H), 8.52 (d, J= 5.1 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.84 (d, J= 9.0 Hz, 1H); APESI+MS *m/z* 353 (M+1).

Example 59: 2-(4-Fluorophenyl)-3-(4-(2-methylsulfonyl)pyrimidin-5-yl)-pyrazolo[1,5-a]pyridine



Obtained as a minor product in Example 58. ¹H NMR (CDCl₃) δ 3.42 (s, 3H), 7.11 (t, J = 7 Hz, 1H), 7.18 (d, J= 5.5 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 8.6 Hz, 2H) overlapping with CHCl₃, 7.58 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (dd, J= 5.5, 8.5 Hz, 2H), 8.53 (d, J= 5.5 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.78 (d, J= 8.8 Hz, 1H); APESI+MS *m/z* 369 (M+1).

Example 60: N-Butyl-4-[2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-pyrimidin-amine



25

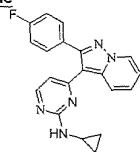
WO 02/16359

PCT/GB01/03783

104

A solution of 2-(4-fluorophenyl)-3-(4-(2-methylsulfinyl)pyrimidinyl)-pyrazolo[1,5-a]pyridine (Example 58, 0.03g, 0.085 mmol) in n-butylamine (0.5 mL) was heated to reflux for 0.25h. On cooling a white solid deposits which was collected by filtration, washed with hexane and dried under vacuum to give the title compound as a white solid, 0.029g (94%). ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 0.87 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.31 (sextet, J = 7.4 Hz, 2H), 1.49 (quintet, J = 7.2 Hz, 2H), 3.25 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 6.4 (bs, 1H), 7.06 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.13 (bs, 1H), 7.29 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.43 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 5.7, 8.5 Hz, 2H), 8.01 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.40 (bs, 1H), 8.76 (d, J = 6.9 Hz, 1H); APESI+MS m/z 362 (M+1).

Example 61: N-Cyclopropyl-4-[2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamine



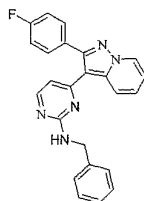
In a similar manner as described for Example 60, from 2-(4-fluorophenyl)-3-(4-(2-methylsulfinyl)pyrimidinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine (Example 58, 0.05g, 0.14 mmol) and cyclopropylamine was obtained the title compound as a white solid, 0.018g. (60%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.65-0.70 (m, 2H), δ 0.89-0.95 (m, 2H), δ 2.85-2.92 (m, 1H), 5.47 (bs, 1H), 6.42 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.96 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 7.36 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 5.4, 8.7 Hz, 2H), 8.12 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 9.0 Hz, 1H); APESI+MS m/z 346 (M+1).

Example 62: N-Benzyl-4-[2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamine

WO 02/16359

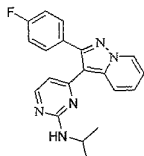
PCT/GB01/03783

105

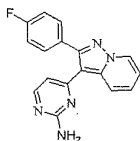


In a similar manner as described for Example 60, from 2-(4-fluorophenyl)-3-(4-(2-methylsulfinyl)pyrimidinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine (Example 58. 0.03g, 0.085 mmol) and benzylamine was obtained the title compound as a white solid, 0.027g. (60%). ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 4.52 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 6.17 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.00 (bs, 1H), 7.18-7.34 (m, 9H), 7.54-7.62 (m, 2H), 7.74 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 5.8 Hz, 1H); APESI+MS *m/z* 396 (M+1)

10 **Example 63: 4-[2-(4-Fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-(2-propyl)-2-pyrimidinamine**



In a similar manner as described for Example 60, from 2-(4-fluorophenyl)-3-(4-(2-methylsulfinyl)pyrimidinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine (Example 58. 0.063g, 0.18 mmol) and isopropylamine was obtained the title compound as a white solid, 0.022g (66%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.28 (d, J = 6.6 Hz, 6H), δ 4.21 (septet, J = 6.6 Hz, 1H), δ 5.02 (bs, 1H), 6.29 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.89 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 7.31 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 5.5, 8.6 Hz, 2H), 8.03 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 7.0 Hz, 1H); APESI+MS *m/z* 348 (M+1).

Example 64: 4-[2-(4-Fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamine**5 a) 2-(4-Fluorophenyl)-3-acetylpyrazolo[1,5-a]pyridine**

A mixture of 2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine (2.00g, 9.42mmol) in acetic anhydride (20mL) and conc. H₂SO₄ (2 drops) was stirred and heated at reflux for 30min. The mixture was cooled to room temperature, poured into ice water (300mL), and basified (pH=10) using 1N NaOH(aq). The resulting orange precipitate was collected by filtration, washed with water, air-dried, then dried under high-vacuum to afford the title compound as an orange solid, 2.60g (quant.). ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.56 (d, 1H, J=6.9Hz), 8.45 (d, 1H, J=9.3Hz), 7.62 (m, 2H), 7.54 (m, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.08 (m, 1H), 2.20 (s, 3H). MS (+ve ion electrospray) 255 (100), (MH⁺).

15 b) 2-(4-Fluorophenyl)-3-(3-(dimethylamino)-2-propenoyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine

A mixture of 2-(4-fluorophenyl)-3-acetylpyrazolo[1,5-a]pyridine (1.0g, 3.93mmol) in N,N-dimethylformamide dimethyl acetal (10mL) was stirred and heated at reflux for 17h. The mixture was cooled to room temperature and the volatiles evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography (eluted with 1% MeOH/CH₂Cl₂) to afford the title compound as an orange solid, 0.830g (68%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.50 (d, 1H, J=6.9Hz), 8.39 (d, 1H, J=9.0Hz), 7.83 (d, 2H, J=12.6Hz), 7.73 (m, 2H), 7.39 (m, 1H), 7.20 (m, 2H), 6.93 (m, 1H), 5.13 (d, 1H, J=12.5Hz), 3.10 (s, 3H), 2.56 (s, 3H). MS (+ve ion electrospray) 310 (90), (MH⁺).

25 c) 4-[2-(4-Fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamine

A mixture of 2-(4-fluorophenyl)-3-(3-(dimethylamino)-2-propenoyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine (60mg, 0.19mmol), guanidinium hydrochloride (36mg, 0.38mmol), and K₂CO₃ (105mg, 0.76mmol) in N,N-dimethylformamide (3mL) was stirred in a 110°C oil bath for 8h. Additional guanidinium

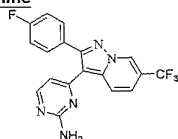
WO 02/16359

PCT/GB01/03783

107

hydrochloride (36mg, 0.38mmol) was added, and the mixture stirred in a 110°C oil bath for 16h. The mixture was cooled to room temperature, and water (20mL) added. The resulting tan precipitate was collected by filtration, washed with water, air-dried, then dried under high-vacuum to afford the title compound, 0.033g (57%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.57 (d, 1H, J=6.0Hz), 8.51 (d, 1H, J=8.9Hz), 7.98 (d, 2H, J=5.7Hz), 7.64 (m, 2H), 7.46 (m, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.04 (m, 1H), 6.47 (d, 1H, J=5.8Hz), 5.76 (s, 2H). MS (+ve ion electrospray) 306 (100), (MH⁺).

10 **Example 65: 4-[2-(4-Fluorophenyl)-6-trifluoromethylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamine**



a) **1-(4-Fluorophenyl)-2-(2-(5-trifluoromethyl)pyridyl)ethanone**

15 To a solution of 4-fluoroacetophenone (13.8g, 0.100mol) and 2-chloro-5-trifluoromethylpyridine (20.0g, 0.110mol) in tetrahydrofuran (400mL) was added sodium hydride (95%, 5.56g, 0.220mol) in several portions. The reaction was stirred at room temperature for 72h then carefully quenched by the addition of water (300mL) and diethyl ether (200mL). The organic layer was separated and extracted with 6N HCl (2 x 300mL). The aqueous extracts were cooled to 0°C and 6N NaOH was used to adjust the solution to pH12. The mixture was then extracted with diethyl ether and the combined organic extracts were dried (MgSO₄). The drying agent was removed by filtration and the filtrate was evaporated to dryness to afford the title compound as a tautomeric mixture, 20.9g (73%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.87(s), 8.63(s), 8.14(dd, J=5.1, 8.4 Hz), 8.00-7.83(m), 7.51(d, J=8.4 Hz), 7.22-7.12(m), 6.13(s), 4.60(s). MS (ES+ve): 284 (100, M⁺+1).

b) **1-(4-Fluorophenyl)-2-(2-(5-trifluoromethyl)pyridyl)ethanone oxime**

20 To a solution of 1-(4-fluorophenyl)-2-(2-(5-trifluoromethyl)pyridyl)ethanone (80.0g, 0.282mol) in methanol (1 L) at room temperature was added 10% aqueous sodium hydroxide (436 mL, 1.09mol). The resulting solution was

stirred vigorously as solid hydroxylamine hydrochloride (98.0g, 1.40mol) was added. The mixture was heated to reflux for 2h, treated with decolorizing charcoal while hot, then filtered through Celite while hot. The filtrate was concentrated to one-half its original volume and then cooled to 0°C with stirring for 1h. The resulting solids were collected by filtration, washed with water, and dried under vacuum at 50°C overnight to provide the title compound as a light yellow powder, 73.9g (88%). ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 11.60(s, 1H), 8.86(s, 1H), 8.14(dd, 1H, J=2.1, 8.1 Hz), 7.78(dd, 2H, J=5.7, 9.0 Hz), 7.53(d, 1H, J=8.4 Hz), 7.23(t, 2H, J=9.0 Hz), 4.40(s, 2H). MS (ES+ve): 299 (70, M⁺+1).

10 **c) 3-(4-Fluorophenyl)-2-(2-(5-trifluoromethyl)pyridyl)-2H-azirine**

To a solution of 1-(4-fluorophenyl)-2-(2-(5-trifluoromethyl)pyridyl)ethanone oxime (25.0g, 0.084mol) in methylene chloride (400mL) was added triethylamine (46.7mL, 0.335mol). The solution was cooled to 0°C under a nitrogen atmosphere, and trifluoroacetic anhydride (14.1mL, 0.100mol) was added dropwise. The reaction was stirred for 0.5h then quenched with water. The organic layer was separated and dried (MgSO₄). The drying agent was removed by filtration and the solvent was evaporated from the filtrate to leave an oil. The residue was loaded onto a silica gel column and eluted with 15% ethyl acetate in hexanes to give the title compound as an oil which solidified on standing, 19.4g (82%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.76(s, 1H), 7.93(dd, 2H, J=5.4, 8.7 Hz), 7.83(dd, 1H, J=2.1, 8.4 Hz), 7.27(t, 2H, J=8.7Hz), 7.21(d, 1H, J=8.1 Hz), 3.54 (s, 1H). MS (ES+ve): 281 (100, M⁺+1).

15 **d) 2-(4-Fluorophenyl)-6-trifluoromethylpyrazolo[1,5-a]pyridine**

3-(4-Fluorophenyl)-2-(2-(5-trifluoromethyl)pyridyl)-2H-azirine (40.0g, 0.143mol) was dissolved in 1,2,4-trichlorobenzene (400mL) and the mixture was heated to 200°C for 10h. The reaction mixture was then cooled to room temperature and poured onto a silica gel column. The column was eluted with hexanes to remove the 1,2,4-trichlorobenzene, and then with 20% diethyl ether in hexanes to elute the product. The desired fractions were combined and the solvent was evaporated under reduced pressure to leave the title compound, 28.7g (71%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.84(s, 1H), 7.98(dd, 2H, J=5.4, 8.7 Hz), 7.65(d, 1H, J=9.3 Hz), 7.28(d, 1H, J=9.3Hz), 7.20(t, 2H, J=8.7 Hz), 6.88(s, 1H). MS (ES+ve): 281 (100, M⁺+1).

20 **e) 2-(4-Fluorophenyl)-3-acetyl-6-trifluoromethylpyrazolo[1,5-a]pyridine**

WO 02/16359

PCT/GB01/03783

109

To a mixture of 2-(4-fluorophenyl)-6-trifluoromethylpyrazolo[1,5-a]pyridine (10.30g, 36.76mmol) and acetic anhydride (100mL) was added conc. sulfuric acid (10 drops) and the mixture was stirred and heated at reflux for 1h. The reaction mixture was cooled to room temperature and poured into ice water (300mL). 2N Aqueous sodium hydroxide solution was added to raise the pH of the solution to about 10 and the resulting orange precipitate was collected by filtration. The solid was washed with water, air-dried, and then dried under vacuum to afford the title compound as an orange solid, 11.87g (quant). ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 9.58 (s, 1H), 8.41 (d, 1H, J=9.3Hz), 7.89 (d, 1H, J=9.5Hz), 7.74 (m, 2H), 7.39 (m, 2H), 2.22 (s, 3H). MS (+ve ion electrospray) 323 (70), (MH+).

f) 2-(4-fluorophenyl)-3-(3-(dimethylamino)-2-propenoyl)-6-trifluoromethylpyrazolo[1,5-a]pyridine

A mixture of 2-(4-fluorophenyl)-3-acetyl-6-trifluoromethylpyrazolo[1,5-a]pyridine (11.85g, 36.77 mmol) and N,N-dimethylformamide dimethyl acetal (100mL) was stirred at reflux for 17h. The mixture was cooled to room temperature and then to 0°C. The resulting orange precipitate was collected by filtration, washed with cold hexanes, and dried under vacuum to afford the title compound as an orange solid, 10.17g (73%). ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 9.44 (s, 1H), 8.22 (d, 1H, J=9.4Hz), 7.75 (m, 2H), 7.65 (d, 1H, J=9.5Hz), 7.56 (d, 1H, J=12.4Hz), 7.35 (m, 2H), 5.05 (d, 1H, J=12.3Hz), 3.04 (s, 3H), 2.56 (s, 3H). MS (+ve ion electrospray) 377 (80), (M+).

g) 4-[2-(4-Fluorophenyl)-6-trifluoromethylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamine

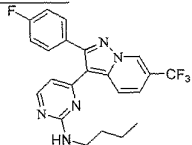
A mixture of 2-(4-fluorophenyl)-3-(3-(dimethylamino)-2-propenoyl)-6-trifluoromethylpyrazolo[1,5-a]pyridine (100mg, 0.27mmol), guanidinium hydrochloride (52mg, 0.54mmol), and sodium ethoxide (73mg, 1.08mmol) in EtOH (4mL) was stirred at reflux for 21h. Additional guanidine was added in portions to the mixture until starting material was consumed as evidenced by TLC. The reaction mixture was cooled to 0°C and the resulting precipitate was collected by filtration, washed with cold EtOH and dried under vacuum to afford the title compound as a tan solid, 93mg (92%). ¹H NMR (acetone-d₆) δ 9.19 (s, 1H), 8.73 (d, 1H, J=9.4Hz), 8.13 (d, 1H, J=5.2Hz), 7.78 (m, 2H), 7.63 (d, 1H, J=9.5Hz), 7.34 (m, 2H), 6.41 (d, 1H, J=5.2Hz), 6.17 (s, 1H). MS (+ve ion electrospray) 374 (100), (MH+).

WO 02/16359

PCT/GB01/03783

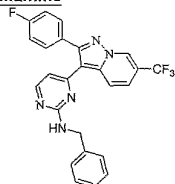
110

**Example 66: N-Butyl-4-[2-(4-fluorophenyl)-6-trifluoromethylpyrazolo
[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamine**



- 5 In a similar manner as described for Example 65g, using N-butylguanidine in place of guanidinium hydrochloride was obtained the title compound as a yellow solid, (37%). ¹H NMR (acetone-d₆) δ 9.14 (s, 1H), 8.63 (d, 1H, J=9.3Hz), 8.09 (d, 1H, J=5.1Hz), 7.72 (m, 2H), 7.59 (d, 1H, J=9.3Hz), 7.27 (m, 2H), 6.40 (s, 1H), 6.33 (d, 1H, J=4.2Hz), 3.44 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.42 (m, 2H), 0.93 (m, 3H). MS (+ve ion electrospray) 430 (95), (MH⁺).
- 10

**Example 67: N-Benzyl-4-[2-(4-fluorophenyl)-6-trifluoromethylpyrazolo
[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamine**



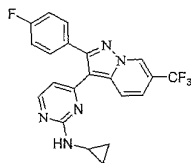
- 15 In a similar manner as described for Example 65g, using N-benzylguanidine in place of guanidinium hydrochloride was obtained the title compound as a tan solid, (quant.). ¹H NMR (acetone-d₆) δ 9.09 (s, 1H), 8.12 (d, 1H, J=5.1Hz), 7.69 (m, 2H), 7.24-7.42 (m, 7H), 7.01 (m, 1H), 6.34 (d, 1H, J=5.1Hz), 4.70 (d, 2H, J=6.2Hz). MS (+ve ion electrospray) 464 (95), (MH⁺).
- 20

Example 68: N-Cyclopropyl-4-[2-(4-fluorophenyl)-6-trifluoromethylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamine

WO 02/16359

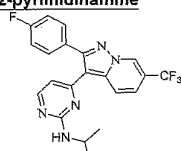
PCT/GB01/03783

111



In a similar manner as described for Example 65g, using N-cyclopropylguanidine in place of guanidinium hydrochloride was obtained the title compound as an off-white solid, (77%). ¹H NMR (acetone-d₆) δ 9.14 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.11 (d, 1H, J=5.0Hz), 7.73 (m, 2H), 7.62 (d, 1H, J=9.4Hz), 7.30 (m, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.37 (s, 1H, J=5.1Hz), 2.87 (m, 1H), 0.80 (m, 2H), 0.60 (m, 2H). MS (+ve ion electrospray) 414 (100), (MH⁺).

Example 69: 4-[2-(4-Fluorophenyl)-6-trifluoromethylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-(2-propyl)pyrimidinamine



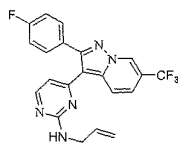
In a similar manner as described for Example 65g, using N-isopropylguanidine in place of guanidinium hydrochloride was obtained the title compound as a white solid, (40%). ¹H NMR (acetone-d₆) δ 9.19 (s, 1H), 8.69 (d, 1H, J=9.5Hz), 8.15 (d, 1H, J=5.2Hz), 7.76 (m, 2H), 7.65 (d, 1H, J=9.5Hz), 7.35 (m, 2H), 6.38 (d, 1H, J=5.2Hz), 6.25 (s, 1H), 4.27 (m, 1H), 1.31 (d, 6H, J=6.6Hz). MS (+ve ion electrospray) 416 (100), (MH⁺).

Example 70: 4-[2-(4-Fluorophenyl)-6-trifluoromethylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-(2-propenyl)pyrimidinamine

WO 02/16359

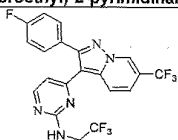
PCT/GB01/03783

112



In a similar manner as described for Example 65g, using N-(2-propenyl)guanidine in place of guanidinium hydrochloride was obtained the title compound as a white solid, (49%). ^1H NMR (acetone- d_6) δ 9.14 (s, 1H), 8.66 (d, 1H, J=9.1Hz), 8.11 (d, 1H, J=5.2Hz), 7.72 (m, 2H), 7.59 (d, 1H, J=9.3Hz), 7.28 (m, 2H), 6.58 (s, 1H), 6.36 (d, 1H, J=5.1Hz), 6.03 (m, 1H), 5.27 (dd, 1H, J=18.9Hz), 5.09 (d, 1H, J=10.4Hz), 4.09 (m, 1H). MS (+ve ion electrospray) 414 (100), (MH+).

10 **Example 71: 4-[2-(4-Fluorophenyl)-6-trifluoromethylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-(2,2,2-trifluoroethyl)-2-pyrimidinamine**



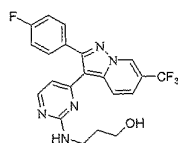
In a similar manner as described for Example 65g, using N-(2,2,2-trifluoroethyl)guanidine in place of guanidinium hydrochloride was obtained the title compound as a white solid, (24%). ^1H NMR (acetone- d_6) δ 9.16 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.19 (d, 1H, J=5.0Hz), 7.71 (m, 2H), 7.61 (d, 1H, J=9.3Hz), 7.28 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.51 (d, 1H, J=4.0Hz), 4.28 (m, 2H). MS (+ve ion electrospray) 456 (100), (MH+).

20 **Example 72: 3-(4-[2-(4-Fluorophenyl)-6-trifluoromethylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinylamino)-1-propanol**

WO 02/16359

PCT/GB01/03783

113



a) 4-[2-(4-Fluorophenyl)-6-trifluoromethylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-(3-(4-methoxybenzyloxy)propyl)-2-pyrimidinamine

5 A mixture of 2-(4-fluorophenyl)-3-(3-(dimethylamino)-2-propenoyl)-6-trifluoromethyl-pyrazolo[1,5-a]pyridine (Example 65f, 2.0g, 5.3mmol), N-(3-(4-methoxybenzyloxy)propyl)-guanidine (2.7g, 7.95mmol), and potassium carbonate (2.2g, 15.9mmol) was stirred in N,N-dimethylformamide (20mL) in a 100°C oil bath for 18h. The mixture was cooled to room temperature, water (200mL) was added the mixture was extracted with chloroform. The chloroform extracts were dried over anhydrous MgSO₄, filtered, and the solvent was evaporated. The crude material was purified by chromatography on silica gel using 30% EtOAc/hexanes as eluent to afford the title compound as a white solid, 2.1g (72%). ¹H NMR (acetone-d₆) δ 9.18 (s, 1H), 8.67 (d, 1H, J=9.4Hz), 8.15 (d, 1H, J=5.1Hz), 7.77 (m, 2H), 7.56 (d, 1H, J=9.2Hz), 7.34 (m, 4H), 6.90 (d, 2H, J=8.6Hz), 6.50 (s, 1H), 6.38 (d, 1H, J=5.1Hz), 4.49 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.63 (m, 4H), 1.98 (m, 2H). MS (+ve ion electrospray) 551 (30), (M⁺).

b) 3-(4-[2-(4-Fluorophenyl)-6-trifluoromethylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinylamino)-1-propanol

20 A solution of 4-[2-(4-fluorophenyl)-6-trifluoromethylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-(3-(4-methoxybenzyloxy)propyl)-2-pyrimidinamine (2.1g, 3.8mmol) in 4N HCl/dioxane (5mL) was stirred at room temperature for 4.5h, then heated to reflux for 1h. The mixture was cooled to room temperature, neutralized with saturated aqueous NaHCO₃, and extracted with EtOAc. The EtOAc extracts were dried (MgSO₄), filtered, and the solvent was evaporated. The residue was triturated with 2% EtOAc/hexanes to afford a solid which was collected by filtration and dried to give the title compound as a white solid, 1.31g (80% yield). ¹H NMR (acetone-d₆) δ 9.20 (s, 1H), 8.73 (d, 1H, J=9.3Hz), 8.15 (d, 1H, J=5.1Hz), 7.77 (m, 2H), 7.64 (d, 1H, J=9.9Hz), 7.34 (m, 2H), 6.50 (s, 1H), 6.40

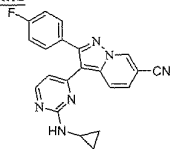
WO 02/16359

PCT/GB01/03783

114

(d, 1H, J=5.1Hz), 3.60-3.70 (m, 4H), 1.88 (m, 2H). MS (+ve ion electrospray) 432 (95), (MH⁺).

Example 73: N-Cyclopropyl-4-[6-cyano-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamine



a) 2-(2-(5-Cyanopyridyl))-1-(4-fluorophenyl)ethanone

To a cooled solution (0 °C) of 6-methylnicotinonitrile (5.0 g, 42 mmol) and ethyl 4-fluorobenzoate (6.2 mL, 42 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (50 mL) under N₂ was added lithium bis(trimethylsilyl)amide (1.0M solution in tetrahydrofuran, 84 mL, 84 mmol). The reaction mixture was warmed to room temperature and was allowed to stir at room temperature for 18h. The solvents were evaporated under reduced pressure and the residue was triturated with ether and water. The resulting solid was collected by filtration and dried *in vacuo* to give the title compound as a yellow solid, 10.2 g (quant.). ¹H NMR (d₆-DMSO) showed a mixture of tautomers.

b) 2-(4-Fluorophenyl)-6-cyanopyrazolo[1,5-a]pyridine

N-Boc-O-mesitylsulfonylhydroxylamine (26.7 g, 84.5 mmol) was added in portions to trifluoroacetic acid at 0°C. The mixture was stirred at 0°C for 30 min and then poured into ice water. The resulting white precipitate was collected by filtration, washed with cold water, and dissolved in dichloromethane (300 mL). The organic solution was dried (MgSO₄). The drying agent was removed by filtration and the filtrate was transferred to a flask. To this solution was added 2-(2-(5-cyanopyridyl))-1-(4-fluorophenyl)ethanone (6.77 g, 28.2 mmol) and the reaction mixture was stirred at room temperature for about 24h. The reaction mixture was washed with water, dried (MgSO₄), filtered through a short pad of silica gel and the solvent evaporated under reduce pressure. The residue was purified using chromatography to give the title compound as a brown solid, 2.6 g

(39%). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 6.90 (s, 1H), 7.15, (m, 3H), 7.57 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.93 (dd, 2H, $J = 5.2, 8.4$ Hz), 8.82 (s, 1H).

c) 2-(4-Fluorophenyl)-3-acetyl-6-cyanopyrazolo[1,5-a]pyridine

5 A solution of 2-(4-fluorophenyl)-6-cyanopyrazolo[1,5-a]pyridine (6.7 g, 11 mmol) and concentrated sulfuric acid (2 drops) in acetic anhydride (25 mL) was heated, and stirred, at 120°C under N_2 for 5h. The solution was cooled to room temperature, diluted with ice water and basified to pH 11 using 2 N aqueous sodium hydroxide. The solution was extracted with chloroform (3x), and the combined organic extracts were dried and the solvent was evaporated *in vacuo*.
10 Trituration with methanol afforded a light brown solid which was collected and dried to give the title compound, 1.6g (84%). $^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ 2.19 (s, 3H), 7.35 (t, 2H, $J = 8.0$ Hz), 7.69 (dd, 2H, $J = 4.0, 8.0$ Hz), 7.86 (dd, 1H, $J = 4.0, 16$ Hz), 8.30 (d, 1 H, $J = 12$ Hz), 9.75 (s, 1H). MS (ES+) m/z 280 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

d) 2-(4-Fluorophenyl)-3-(3-(dimethylamino)-2-propenoyl)-6-cyanopyrazolo[1,5-a] pyridine

15 A mixture of 2-(4-fluorophenyl)-3-acetyl-6-cyanopyrazolo[1,5-a]pyridine (1.6 g, 5.6 mmol) and dimethylformamide-dimethylacetal (15 mL) was stirred and heated at 130°C , under N_2 , overnight. The solution was cooled and the resulting solid was collected by filtration and rinsed with acetone. The filtrate
20 was evaporated and the resulting solid was purified using chromatography. The product solids were combined to afford the title compound as a brown solid, 1.3 g (68%). $^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) showed a mixture of isomers. MS (ES+) m/z 335 ($\text{M}^+ + \text{H}$), 264 ($\text{M}^+ - 70$).

e) N-Cyclopropyl-4-[6-cyano-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamine

25 To a solution of 2-(4-fluorophenyl)-3-(3-(dimethylamino)-2-propenoyl)-6-cyanopyrazolo[1,5-a]pyridine (1.3 g, 3.9 mmol) in dimethylformamide (20 mL), under N_2 , was added N-cyclopropylguanidine (0.78g, 7.8 mmol) and potassium carbonate (1.1 g, 7.8 mmol). The mixture was stirred and heated at 100°C for
30 17h and then additional N-cyclopropyl-guanidine (0.39 g, 3.9 mmol) and potassium carbonate (0.55 g, 3.9 mmol) were added. The mixture was heated at 100°C for an additional 4h and then the reaction mixture was cooled and water added. The resulting solid was collected by filtration. This solid was dissolved in diethyl ether and purified using chromatography to give the title
35 compound as a yellow solid, 0.39g (28%). $^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ 0.50 (m, 2H),

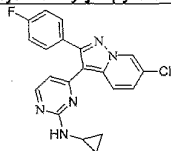
WO 02/16359

PCT/GB01/03783

116

0.69 (d, 2H, $J = 4.0$ Hz), 2.69 (m, 1H), 6.29 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.34 (t, 2H, $J = 8.0$ Hz), 7.47 (d, 1H, $J = 4.0$ Hz), 7.69 (m, 3H), 8.11 (d, 1H, $J = 4.0$ Hz), 8.56 (br s, 1H) MS (ES+) m/z 370 ($M^+ + H$).

5 **Example 74: *N*-Cyclopropyl-4-[6-chloro-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamine**



a) **2-(2-(5-chloropyridyl))-1-(4-fluorophenyl)ethanone**

10 In a similar manner as described in Example 65a. From 4-fluoroacetophenone and 2,5-dichloropyridine was obtained the title compound. ^1H NMR (d_6 -DMSO) showed a mixture of tautomers. MS (ES+) m/z 250 ($M^+ + H$), 216 ($M^+ - 33$).

b) **2-(2-(5-Chloropyridyl))-1-(4-fluorophenyl)ethanone oxime**

15 In a similar manner as described in Example 65b. From 2-(2-(5-chloropyridyl))-1-(4-fluorophenyl)ethanone and hydroxylamine hydrochloride was obtained the title compound. ^1H NMR (d_6 -DMSO) δ 4.28 (s, 2H), 7.21 (t, 2H, $J = 9.0$ Hz), 7.33 (d, 1H, 8.4 Hz), 7.76 (dd, 2H, $J = 5.7, 9.0$ Hz), 7.84 (dd, 1H, $J = 2.7, 8.4$ Hz), 8.50 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 11.55 (s, 1H). MS (ES+) m/z 265 ($M^+ + H$), 247 ($M^+ - 17$).

20 c) **3-(2-(5-Chloropyridyl))-2-(4-fluorophenyl)azirine**

In a similar manner as described in Example 65c. From 2-(2-(5-chloropyridyl))-1-(4-fluorophenyl)ethanone oxime was obtained the title compound. ^1H NMR (d_6 -DMSO) δ 3.49 (s, 1H), 7.36 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.47 (t, 2H, $J = 8.8$ Hz), 7.83 (dd, 1H, $J = 2.4, 8.4$ Hz), 7.96 (dd, 2H, $J = 5.6, 8.8$ Hz), 8.43 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz).

d) **2-(4-Fluorophenyl)-6-chloropyrazolo[1,5-*a*]pyridine**

30 In a similar manner as described in Example 65d. From 3-(2-(5-chloropyridyl))-2-(4-fluorophenyl)azirine was obtained the title compound. ^1H NMR (CDCl_3) δ 6.80 (s, 1H), 7.15 (m, 3H), 7.50 (d, 1H, $J = 9.3$ Hz), 7.95 (dd, 2H, $J = 5.4, 8.7$ Hz), 8.54 (s, 1H). MS (ES+) m/z 247 ($M^+ + H$), 248 ($M^+ + 2$).

WO 02/16359

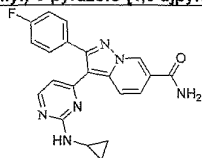
PCT/GB01/03783

117

e) *N*-Cyclopropyl-4-[6-chloro-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamine

In a similar manner as described in Example 65e and f and 73e. From 2-(4-fluorophenyl)-6-chloropyrazolo[1,5-*a*]pyridine was obtained the title compound.

Example 75: 2-(4-Fluorophenyl)-3-(4-(2-cyclopropylamino)pyrimidinyl)-6-pyrazolo-[1,5-*a*]pyridinylcarboxamide



10 To a solution of sodium methoxide (11.7g, 0.217 mol) in methanol (100 mL) was added *N*-cyclopropyl-4-[2-(4-fluorophenyl)-6-trifluoromethylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamine (Example 68. 3.0g, 7.26 mmol) and the mixture was heated to reflux and stirred for 24h. The reaction was cooled to room temperature and sat. aq. NH₄Cl sol was added.

15 The resulting orange solid was collected by filtration and dried in air to give a trimethylorthoformate product, 3.25 g (99%). This orthoformate was added to a mixture of acetone (100 mL) and water (10 mL) and *p*-toluenesulfonic acid was added. This mixture was heated to about 40°C for 2h. The solution was cooled to room temperature and the solvent was evaporated under reduced pressure

20 and the residue was partitioned between water (150 mL) and ethyl acetate (150 mL). The organic phase was separated and dried (MgSO₄). The drying agent was removed and the solvent was evaporated to leave an ester as an orange powder, 2.5g (86%). A suspension of this ester (1.3g, 3.23 mmol) in a saturated solution of ammonia in methanol (40 mL) was placed in a sealed tube and the tube was heated at about 100°C for 24h. The reaction mixture was cooled to room temperature and the resulting precipitate was collected by filtration and dried to give the title compound as an off white solid, 1.17g (95%). ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 9.33 (s, 1H), 8.63 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 8.22 (s, 1H), 8.12 (d, 1H, J = 4.8 Hz), 7.90 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 7.69 (m, 3H), 7.4 (m, 3H), 6.27 (d, 1H, J = 4.9 Hz),

25

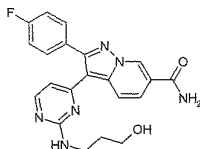
WO 02/16359

PCT/GB01/03783

118

2.76 (m, 1H), 0.73 (d, 2H, J = 4.4 Hz), 0.54 (d, 2H, J = 3.3 Hz). MS (ES+ve): 389 (95%, MH⁺).

Example 76: 2-(4-Fluorophenyl)-3-(4-(2-(3-hydroxypropyl)amino)pyrimidinyl)-6-pyrazolo-[1,5-a]pyridinylcarboxamide



A solution of N-(3-hydroxypropyl)guanidine (5.4 mmol) (prepared from O-methylisourea-hydrochloride (0.597g, 5.4mmol) and propanolamine (0.405g, 5.4mmol)) in ethanol (15 mL) was added to a solution of sodium ethoxide (20 mmol) in ethanol (40 mL). To this mixture was added the enamine described in Example 65f (1.88g, 5.0 mmol) and the reaction mixture was heated at reflux for 24h. The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was partitioned between saturated ammonium chloride solution and 2:1 ethyl acetate:diethyl ether. The organic phase was dried (MgSO₄), filtered to remove the drying agent and the solvents were evaporated. The resulting oil was purified by silica gel chromatography using 90% ethyl acetate in hexanes as eluent to give a pyrimidine orthoester compound 1.70g (3.3mmol). The orthoester described above (1.73g, 3.40mmol) was dissolved in acetone (200mL) containing water (5mL). To this solution was added p-TSA monohydrate (0.645g, 3.40mmol) and the reaction was stirred at room temperature for 30min. The acetone was removed under reduced pressure and the residue was dissolved in a tetrahydrofuran:ethyl ether mixture (3:1). The organic phase was washed with saturated sodium bicarbonate solution. The organic layer was dried (MgSO₄), filtered and concentrated to dryness. The residue was triturated with diethyl ether and the solids were collected by filtration to afford an ethyl ester, 0.965g (2.20mmol) as a white solid. A mixture of the ester described above (1.46g, 2.98mmol), sodium cyanide (15mg, 0.30mmol) and ammonia in methanol (30 mL, 7M solution) was stirred at room temperature for 5 days. Water (20 mL) was added and the mixture was stirred in an ice-water bath for 30

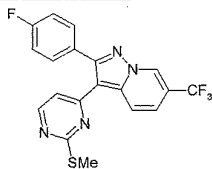
WO 02/16359

PCT/GB01/03783

119

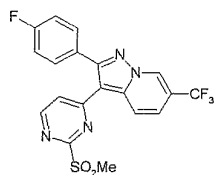
min. The resulting solid was collected by filtration and dried under vacuum. The solids were then triturated with tetrahydrofuran at 50°C for 10 min, collected by filtration and dried under vacuum to afford the title compound, 0.935g (2.30mmol, 77% yield) as a white powder. ¹H NMR (d₆-DMSO, 80°C): δ 9.30 (s, 1H), 8.44 (d, 1H, J=9.3Hz), 8.11 (d, 1H, J=5.1Hz), 7.87 (d, 1H, J=9.3Hz), 7.6-7.75 (m, 3H), 7.32 (t, 2H, J=9Hz), 6.85 (br t, 1H), 6.30 (d, 1H, J=5.1Hz), 4.25 (br t, 1H), 3.56 (br q, 2H), 3.43 (q, 2H, J=6.3Hz), 1.77 (pent, 2H, J=6.3Hz). Mass (ES+) = 407 (100%).

10 **Example 77: 2-(4-Fluorophenyl)-3-(4-(2-methylthio)pyrimidinyl)-6-trifluoromethylpyrazolo[1,5-a]pyridine**



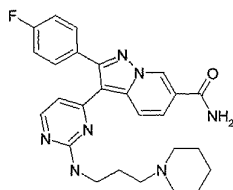
A solution of 2-(4-fluorophenyl)-3-bromo-6-trifluoromethylpyrazolo[1,5-a]pyridine (0.5g, 1.4mmoles) in dry dioxane (5mL) was treated with 2-methylthio-4-tri(n-butyl)stannyipyrimidine (0.58g, 1.54mmoles), silver (II) oxide (0.3g, 1.54mmoles) and palladium bis acetonitrile dichloride (0.098mg, 0.14mmoles). The mixture was heated at 100°C for 18h before being allowed to cool to room temperature and filtered through celite. Solvent was evaporated under reduced pressure and the residue purified using silica gel chromatography with 4% ethyl acetate in hexanes to give 2-(4-fluorophenyl)-3-(4-(2-methylthio)-pyrimidinyl)-6-trifluoromethylpyrazolo[1,5-a]pyridine (0.23g, 0.57mmoles). ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.85 (bd, 1H), 8.55 (d, 1H, J=9.5Hz), 8.30 (d, 1H, J=5.5Hz), 7.60 (dd, 2H, J=9,5.3Hz), 7.50(dd, 1H, J=10,1.5Hz), 7.18 (dd, 2H, J=9,9Hz), 6.72 (d, 1H, J=5.3Hz), 2.75 (s, 3H). MS (+ve electrospray) 405 (100), (MH⁺).

Example 78: 2-(4-Fluorophenyl)-3-(4-(2-methylsulfonyl)pyrimidinyl)-6-trifluoromethylpyrazolo-[1,5-a]pyridine



2-(4-Fluorophenyl)-3-(4-(2-methylthio)-pyrimidinyl)-6-trifluoromethylpyrazolo[1,5-a]pyridine (Example 77. 0.23g, 0.57mmoles) was dissolved in methanol (80mL). Oxone (2.53g) in water (40mL) was added. The resulting mixture was stirred at room temperature for 2h. Water (400mL) was added and the resulting fine suspension filtered and washed with water to afford the title compound as a white solid (0.246g, 0.56mmoles). ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.88 (bd, 1H), 8.85 (d, 1H, J=9.5Hz), 8.55 (d, 1H, J=5.5Hz), 7.65 (dd, 1H, J=9,1.5Hz), 7.58(dd, 2H, J=5, 9Hz), 7.24 (dd, 2H, J=9, 9Hz), 7.19 (d, 1H, J=5.3Hz), 3.40 (s, 3H).

Example 79: 2-(4-Fluorophenyl)-3-(4-(2-(3-(4-methylpiperazino)propyl)amino)pyrimidinyl)-6-pyrazolo-[1,5-a]pyridinylcarboxamide



a) *N*-(3-(4-Methylpiperazino)propyl)-4-[2-(4-fluorophenyl)-6-trifluoromethylpyrazolo[1,5a]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamine
To a mixture of the enamine described in Example 65f (5.45 g, 14.45 mmol) and *N*-(3-(4-methylpiperazino)propyl)guanidine hydrogen sulfate (12.88 g,

WO 02/16359

PCT/GB01/03783

121

3.0 equiv, 43.4 mmol) in anhydrous DMF (50 mL) under nitrogen was added powdered K_2CO_3 (2.75 g, 5.0 equiv, 20.0 mmol). The mixture was stirred and heated at 130°C for 37h and then filtered through a glass fritted funnel while warm. The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was

5 trituated with EtOAc/Hexanes (1:10) to afford a solid that was collected by filtration and dried under vacuum to give the desired product as an off-white solid, 5.0 g (67%). 1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.85 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.53 (m, 10H), 3.54 (m, 2H), 6.00 (br s, 1H), 6.30 (d, 1H), 7.14 (m, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.60 (m, 2H), 8.08 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.81 (s, 1H). MS (ESI⁺) m/z 514.19 ($M^+ + H$).

10 **b) 2-(4-Fluorophenyl)-3-(4-(2-(3-(4-methylpiperazino)propyl) amino)pyrimidinyl)-6-pyrazolo-[1,5-a]pyridinylcarboxamide**

N-(3-(4-Methylpiperazino)propyl)-4-[2-(4-fluorophenyl)-6-trifluoromethylpyrazolo[1,5a]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamine (3.08 g, 1.0 equiv, 5.85 mmol) was added to a solution of sodium methoxide in methanol, prepared by dissolving sodium metal (2.69 g, 20 equiv, 117 mmol) in anhydrous methanol

15 (80 mL). The mixture was stirred and heated at reflux for 8h and then the reaction was allowed to cool to room temperature. The mixture was concentrated *in vacuo* to half-volume and then water (50 mL) and EtOAc (100 mL) were added. The organic phase was separated and the solvent was

20 evaporated to give an orthoester. This orthoester was dissolved in acetone (40 mL) and water (5 mL). *p*-Toluenesulfonic acid monohydrate (1.64 g, 1.5 equiv, 8.64 mmol) was added and the mixture was stirred at 80°C for about 18h. The reaction was allowed to cool to room temperature and diluted with EtOAc (300 mL). The resulting solution was washed with brine (100 mL) and saturated

25 sodium bicarbonate (2 x 100 mL) and then dried over ($MgSO_4$). The drying agent was removed and the solvent was evaporated to leave an oil that was trituated with EtOAc/Hexanes (1:10) to give a methyl ester, 3.0 g (99%) as a brown solid. The methyl ester (2.0 g, 1.0 equiv, 4.0 mmol) was suspended in methanolic ammonia (10 mL, 2.0 M). Ammonia gas was bubbled through the

30 suspension until the solution was saturated. The flask was sealed and then heated at 105°C for 17h (Caution, pressure). The tube was cooled before being opened. The solvents were evaporated and the solids were trituated with diethyl ether to give the title compound as an off-white solid, 1.2 g (60%). 1H NMR (CD_3OD) δ 1.87 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 3.35 (m, 8H), 3.50 (m, 4H), 6.38 (d, 1H),

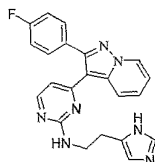
WO 02/16359

PCT/GB01/03783

122

7.29 (m, 2H), 7.67 (m, 2H), 7.88 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.47 (d, 1H), 9.22 (s, 1H).
MS (ESI⁺) *m/z* 489.23 (M⁺ + H).

5 **Example 80: 4-[2-(4-Fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-[2-(1H-imidazol-5-yl)ethyl]-2-pyrimidinamine**



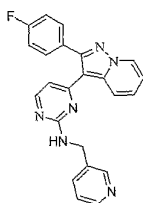
10 A solution of 2-(4-fluorophenyl)-3-(4-(2-methylsulfinyl)pyrimidinyl)-pyrazolo[1,5-a]pyridine (Example 58, 0.105g, 0.31mmol) and histamine(0.037g, 0.33 mmol) in xylene (3 mL) was heated at 135°C for 3h. The solvent was evaporated and the residue was purified on silica using methanol/ethyl acetate as eluent to give the title compound as a white solid, 0.044g (33%).² ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 2.76 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.49 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 6.17 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.8 (bs, 1H), 7.06 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.17 (bs, 1H), 7.29 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.41 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.60 (dd, J = 5.6, 8.6 Hz, 2H), 8.03 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.45 (bs, 1H), 8.76 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 11.8 (bs, 1H); APESI+MS *m/z* 400 (M+1).

20 **Example 81: 4-[2-(4-Fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-(3-pyridinyl-methyl)-2-pyrimidinamine**

WO 02/16359

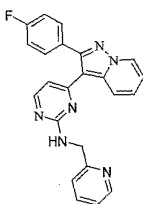
PCT/GB01/03783

123



In a similar manner as described for Example 60, from 2-(4-fluorophenyl)-3-(4-(2-methylsulfinyl)pyrimidinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine (Example 58, 0.083g, 0.25 mmol) and 3-aminomethylpyridine was obtained the title compound as a white solid, 0.071g (72%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 4.72 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 5.59 (bs, 1H), 6.38 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.86 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 7.18 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 4.9, 7.7 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 5.5, 8.4 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.02 (bs, 1H), 8.06 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H); APESI+MS *m/z* 397 (M+1).

Example 82: 4-[2-(4-Fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-(2-pyridinylmethyl)-2-pyrimidinamine



In a similar manner as described for Example 60, from 2-(4-fluorophenyl)-3-(4-(2-methylsulfinyl)pyrimidinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine (Example 58, 0.085g, 0.25 mmol) and 2-aminomethylpyridine was obtained the title compound as a white solid, 0.047g (47%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 4.82 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 6.13 (bs, 1H), 6.35 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.87 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 8.6 Hz, 2H),

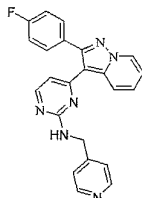
WO 02/16359

PCT/GB01/03783

124

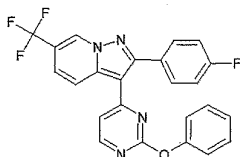
7.18-7.23 (m, 2H), 7.36 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 5.5, 8.6 Hz, 2H), 7.65 (dt, J = 1.6, 7.7 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.18 (bs, 1H), 8.46 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 4.9 Hz, 1H); APESI+MS m/z 397 (M+1).

5 **Example 83: 4-[2-(4-Fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-(4-pyridinyl-methyl)-2-pyrimidinamine**



10 In a similar manner as described for Example 60, from 2-(4-fluorophenyl)-3-(4-(2-methylsulfinyl)pyrimidinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine (Example 58) and 4-aminomethylpyridine was obtained the title compound as a white solid, (80%).
¹H NMR (CDCl₃) δ 4.71 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 5.69 (bs, 1H), 6.38 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.85 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 8.6 Hz, 3H), 7.33 (d, J = 5.5 Hz, 2H),
 15 7.58 (dd, J = 5.5, 8.6 Hz, 2H), 7.8 (bs, 1H), 8.06 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 5.9 Hz, 2H); APESI+MS m/z 397 (M+1).

20 **Example 84: 2-(4-Fluorophenyl)-3-(2-phenoxy pyrimidin-4-yl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine**



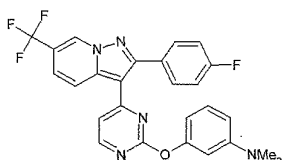
WO 02/16359

PCT/GB01/03783

125

A mixture of 2-(4-fluorophenyl)-3-(4-(2-methylsulfonyl)pyrimidinyl)-6-trifluoromethylpyrazolo-[1,5-a]pyridine (Example 78, 0.10g, 0.23mmol) phenol (0.10g, 1.06 mmol) and sodium carbonate (0.10g, 0.94mmol) in DMF (1ml) was stirred at 100°C for 4h. Water was added and the resultant precipitate was collected by filtration then dried under vacuum to give the title compound as a white solid (0.09g). ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 6.78 (d, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.35-7.42 (m, 3H), 7.48-7.57 (m, 3H), 7.67 (m, 2H), 7.96 (d, 1H), 8.48 (d, 1H), 9.50 (brs, 1H), MS (+ve electrospray) 519 (MH⁺).

Example 85: 3-((4-[2-(4-Fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl)oxy)-N,N-dimethylaniline



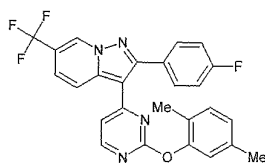
In a similar manner as described for Example 84 using 3-(dimethylamino)phenol, the title compound was obtained as a pale purple solid. ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 2.93 (s, 6H), 6.54 (dd, 1H), 6.61 (t, 1H), 6.71 (dd, 1H), 6.74 (d, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.35-7.45 (m, 3H), 7.67 (m, 2H), 8.09 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 9.50 (brs, 1H). MS (+ve electrospray) 494 (MH⁺).

Example 86: 3-[2-(2,5-Dimethylphenoxy)pyrimidin-4-yl]-2-(4-fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine

WO 02/16359

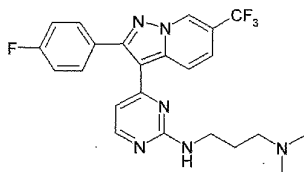
PCT/GB01/03783

126



In a similar manner as described for Example 84 using 2,5-dimethylphenol, the title compound was obtained as an off-white solid. ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 2.08 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 6.75 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.35-7.48 (m, 3H), 7.66 (m, 2H), 7.86 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 9.50 (brs, 1H). MS (+ve electrospray) 479 (MH⁺).

10 **Example 87: N-[3-(dimethylamino)propyl]-N-[4-(2-(4-fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl]amine**



a) **1-(4-Fluorophenyl)-2-(2-(5-trifluoromethyl)pyridyl)ethanone.**

To a solution of 4-fluoroacetophenone (13.8g, 0.100mol) and 2-chloro-5-trifluoromethylpyridine (20.0g, 0.110mol) in tetrahydrofuran (400mL) was added sodium hydride (95%, 5.56g, 0.220mol) in several portions. The reaction was stirred at room temperature for 72h then carefully quenched by the addition of water (300mL) and diethyl ether (200mL). The organic layer was separated and extracted with 6N HCl (2 x 300mL). The aqueous extracts were cooled to 0°C and 6N NaOH was used to adjust the solution to pH12. The mixture was then extracted with diethyl ether and the combined organic extracts were dried (MgSO₄). The drying agent was removed by filtration and the filtrate was

WO 02/16359

PCT/GB01/03783

127

evaporated to dryness to afford the title compound as a tautomeric mixture, 20.9g (73%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.87(s), 8.63(s), 8.14(dd, J=5.1, 8.4 Hz), 8.00-7.83(m), 7.51(d, J=8.4 Hz), 7.22-7.12(m), 6.13(s), 4.60(s). MS (ES+ve): 284 (100, M⁺+1).

5 **b) 1-(4-Fluorophenyl)-2-(2-(5-trifluoromethyl)pyridyl)ethanone oxime.**

To a solution of 1-(4-fluorophenyl)-2-(2-(5-trifluoromethyl)pyridyl)ethanone (80.0g, 0.282mol) in methanol (1 L) at room temperature was added 10% aqueous sodium hydroxide (436 mL, 1.09mol). The resulting solution was stirred vigorously as solid hydroxylamine hydrochloride (98.0g, 1.40mol) was added. The mixture was heated to reflux for 2h, treated with decolorizing charcoal while hot, then filtered through Celite while hot. The filtrate was concentrated to one-half its original volume and then cooled to 0°C with stirring for one hour. The resulting solids were collected by filtration, washed with water, and dried under vacuum at 50°C overnight to provide the title compound as a light yellow powder, 73.9g (88%). ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 11.60(s, 1H), 8.86(s, 1H), 8.14(dd, 1H, J=2.1, 8.1 Hz), 7.78(dd, 2H, J=5.7, 9.0 Hz), 7.53(d, 1H, J=8.4 Hz), 7.23(t, 2H, J=9.0 Hz), 4.40(s, 2H). MS (ES+ve): 299 (70, M⁺+1).

15 **c) 3-(4-Fluorophenyl)-2-(2-(5-trifluoromethyl)pyridyl)-2H-azirine.**

To a solution of 1-(4-fluorophenyl)-2-(2-(5-trifluoromethyl)pyridyl)ethanone oxime (25.0g, 0.084mol) in methylene chloride (400mL) was added triethylamine (46.7mL, 0.335mol). The solution was cooled to 0°C under a nitrogen atmosphere, and trifluoroacetic anhydride (14.1mL, 0.100mol) was added dropwise. The reaction was stirred for 0.5h then quenched with water. The organic layer was separated and dried (MgSO₄). The drying agent was removed by filtration and the solvent was evaporated from the filtrate to leave an oil. The residue was loaded onto a silica gel column and eluted with 15% ethyl acetate in hexanes to give the title compound as an oil which solidified on standing, 19.4g (82%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.76(s, 1H), 7.93(dd, 2H, J=5.4, 8.7 Hz), 7.83(dd, 1H, J=2.1, 8.4 Hz), 7.27(t, 2H, J=8.7Hz), 7.21(d, 1H, J=8.1 Hz), 3.54 (s, 1H). MS (ES+ve): 281 (100, M⁺+1).

20 **d) 2-(4-Fluorophenyl)-6-trifluoromethylpyrazolo[1,5-a]pyridine.**

3-(4-Fluorophenyl)-2-(2-(5-trifluoromethyl)pyridyl)-2H-azirine (40.0g, 0.143mol) was dissolved in 1,2,4-trichlorobenzene (400mL) and the mixture was heated to 200°C for 10h. The reaction mixture was then cooled to room temperature and poured onto a silica gel column. The column was eluted with

25
30
35

WO 02/16359

PCT/GB01/03783

128

hexanes to remove the 1,2,4-trichlorobenzene, and then with 20% diethyl ether in hexanes to elute the product. The desired fractions were combined and the solvent was evaporated under reduced pressure to leave the title compound, 28.7g (71%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.84(s, 1H), 7.98(dd, 2H, J=5.4, 8.7 Hz), 7.65(d, 1H, J=9.3 Hz), 7.28(d, 1H, J=9.3Hz), 7.20(t, 2H, J=8.7 Hz), 6.88(s, 1H). MS (ES+ve): 281 (100, M⁺+1).

e) **2-(4-Fluorophenyl)-3-acetyl-6-trifluoromethylpyrazolo[1,5-a]pyridine.**

To a mixture of 2-(4-fluorophenyl)-6-trifluoromethylpyrazolo[1,5-a]pyridine (10.30g, 36.76mmol) and acetic anhydride (100mL) was added conc. sulfuric acid (10 drops) and the mixture was stirred and heated at reflux for 1h. The reaction mixture was cooled to room temperature and poured into ice water (300mL). 2N Aqueous sodium hydroxide solution was added to raise the pH of the solution to about 10 and the resulting orange precipitate was collected by filtration. The solid was washed with water, air-dried, and then dried under vacuum to afford the title compound as an orange solid, 11.87g (quant.). ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 9.58 (s, 1H), 8.41 (d, 1H, J=9.3Hz), 7.89 (d, 1H, J=9.5Hz), 7.74 (m, 2H), 7.39 (m, 2H), 2.22 (s, 3H). MS (+ve ion electrospray) 323 (70), (MH⁺).

f) **2-(4-fluorophenyl)-3-(3-(dimethylamino)-2-propenoyl)-6-trifluoromethylpyrazolo[1,5-a]pyridine.**

A mixture of 2-(4-fluorophenyl)-3-acetyl-6-trifluoromethylpyrazolo[1,5-a]pyridine (11.85g), 36.77mmol and N,N-dimethylformamide dimethyl acetal (100mL) was stirred at reflux for 17h. The mixture was cooled to room temperature and then to 0°C. The resulting orange precipitate was collected by filtration, washed with cold hexanes, and dried under vacuum to afford the title compound as an orange solid, 10.17g (73%). ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 9.44 (s, 1H), 8.22 (d, 1H, J=9.4Hz), 7.75 (m, 2H), 7.65 (d, 1H, J=9.5Hz), 7.56 (d, 1H, J=12.4Hz), 7.35 (m, 2H), 5.05 (d, 1H, J=12.3Hz), 3.04 (s, 3H), 2.56 (s, 3H). MS (+ve ion electrospray) 377 (80), (M⁺).

g) **N-[3-(dimethylamino)propyl]-N-[4-{2-(4-fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl}pyrimidin-2-yl]amine.**

To a mixture of 2-(4-fluorophenyl)-3-(3-(dimethylamino)-2-propenoyl)-6-trifluoromethylpyrazolo[1,5-a]pyridine (2.52 g, 6.68 mmol) and N-(3-dimethylaminopropyl)guanidine (3.23 g, 2.0 equiv, 13.4 mmol) in anhydrous

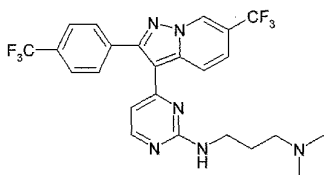
WO 02/16359

PCT/GB01/03783

129

tetrahydrofuran (50 mL) under nitrogen was added a solution of potassium *t*-butoxide in *t*-butanol (26.7 mL, 4.0 equiv, 26.7 mmol). The mixture was stirred and heated at reflux for about 17h and then was allowed to cool to room temperature. Water (50 mL) and diethyl ether (100 mL) were added and the organic phase was separated. The aqueous phase was extracted with 25% tetrahydrofuran/ether. The combined organic phases were dried over anhydrous sodium sulfate and activated carbon. The drying agents were removed by filtration and the filtrate was concentrated to give the title compound as a light yellow solid 2.9 g, (95%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.89 (m, 2H), 2.37, (s, 6H), 2.58 (br, 2H), 3.55 (dd, 2H, *J* = 6.4, 12.4 Hz), 5.87 (br, 1H), 6.30 (d, 1H, *J* = 5.2 Hz), 7.12 (t, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.40 (d, 1H, *J* = 9.2 Hz), 7.58 (dd, 2H, *J* = 5.6, 8.8 Hz), 8.06 (d, 1H, *J* = 5.2 Hz), 8.46 (d, 1H, *J* = 9.6 Hz), 8.79 (s, 1H). MS (ES+) *m/z* 459.50 (M⁺ + H), 414.50 (M⁺ - 44).

Example 88: N-[3-(dimethylamino)propyl]-N-[4-{6-(trifluoromethyl)-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl}pyrimidin-2-yl]amine



a) 3-Bromo-6-(trifluoromethyl)-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrazolo[1,5-a]pyridine.
 In an analogous procedure to Example 91(a), 2-(4-trifluoromethylphenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine was converted to the title compound;
¹H NMR (d₆-DMSO) δ 9.47(1H,s), 8.21(2H,d), 7.94(2H,d), 7.83(1H,d), 7.62(1H,d).

b) Methyl 4-{6-(trifluoromethyl)-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl}pyrimidin-2-yl sulfide
 A mixture of 3-bromo-6-(trifluoromethyl)-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrazolo[1,5-a]pyridine (0.82g), 2-(methylthio)-4-

(tributylstannyl)pyrimidine (0.83g), dichlorobis(triphenylphosphine)palladium (0.14g) and silver (I) oxide (0.43g) in 1,4-dioxane (10mL) was heated to reflux for 18h. The mixture was cooled, filtered and the filtrate concentrated to dryness. The residue was purified by chromatography eluting with an increasing gradient from cyclohexane to cyclohexane-diethylether (94:6) to give, after concentration to dryness of the appropriate fractions, the title compound as a cream solid (0.46g); ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 9.58(1H,s), 8.50(1H,d), 8.46(1H,d), 7.90(2H,d), 7.84 (2H,d), 7.82(1H,dd), 6.94(1H,d), 2.43(3H,s); m/z 455 (M+1)⁺.

5 **c) Methyl 4-{6-(trifluoromethyl)-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]}**

10 **pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl sulfone.**

Oxone (6.93g) in water (115mL) was mixed with methyl 4-{6-(trifluoromethyl)-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl sulfide (0.66g) in methanol (230mL) and stirred for 2h. It was diluted with water (1L) and the resultant suspension removed by filtration and dried at reduced pressure to give the title compound as a beige solid (0.63g); ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.90(1H,s), 8.86(1H,d), 8.59(1H,d), 7.82(2H,d), 7.76(2H,d), 7.67(1H,dd), 7.16(1H,d), 3.39(3H,s); m/z 487 (M+1)⁺.

15 **d) N-[3-(dimethylamino)propyl]-N-[4-{6-(trifluoromethyl)-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl]amine.**

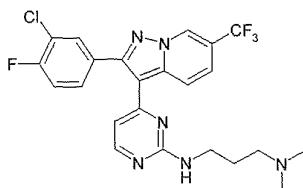
20 3-(Dimethylamino)propylamine (0.04mL) and methyl 4-{6-(trifluoromethyl)-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl sulfone (0.02g) were mixed at room temperature and heated with an airgun until a homogenous melt was obtained (2min). Upon cooling, water was added. The precipitated solid was filtered and dried to give the title compound as a white solid (0.012g); ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 9.52(1H,s), 8.50(1H,bs), 8.16(1H,d), 7.87(4H,dd), 7.69(1H,d), 7.26(1H,bs), 6.34(1H,bs), 3.25(2H,bs), 2.24(2H,bs), 2.11(6H,s), 1.63(2H, bs); m/z 509 (M+1)⁺.

25 **Example 89: N-[4-{2-[3-chloro-4-fluorophenyl]-6-(trifluoromethyl)pyrazolo-[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl]-N-[3-(dimethylamino)propyl]amine**

WO 02/16359

PCT/GB01/03783

131



a) 3-Bromo-2-(3-chloro-4-fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine.

In an analogous procedure to Example 91(a), 2-(3-chloro-4-fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine was converted to the title compound;
¹H NMR (CDCl₃) δ 8.77(1H,s), 8.14(1H,dd), 7.97(1H,m), 7.65(1H,d), 7.37(1H,dd), 7.27(1H,dd).

b) 4-[2-(3-Chloro-4-fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl methyl sulfide.

A mixture of 3-bromo-6-(trifluoromethyl)-2-(3-chloro-4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine (0.79g), 2-(methylthio)-4-(tributylstannyl)pyrimidine (0.83g), dichlorobis(triphenylphosphine)palladium (0.14g) and silver (I) oxide (0.43g) in 1,4-dioxane (10mL) was heated to reflux for 18h. The mixture was cooled, filtered and the filtrate concentrated to dryness. The residue was purified by chromatography eluting with an increasing gradient from cyclohexane to cyclohexane-diethylether (94:6) to give, after concentration to dryness of the appropriate fractions, the title compound as a cream solid (0.54g); ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.84(1H,s), 8.52(1H,d), 8.34(1H,d), 7.72(1H,dd), 7.51(1H,dd), 7.47(1H,m), 7.25(1H,dd), 6.74(1H,d), 2.61(3H,s).

c) 4-[2-(3-Chloro-4-fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl methyl sulfone.

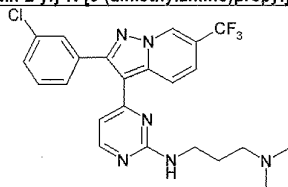
Oxone (5.90g) in water (100mL) was mixed with 4-[2-(3-chloro-4-fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl methyl sulfide (0.54g) in methanol (200mL) and stirred for 2h. The methanol was removed at reduced pressure and the mixture diluted with water (100mL). The resultant suspension was removed by filtration and dried at reduced pressure to give the title compound as a yellow solid (0.52g); ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.87(1H,s),

8.83(1H,d), 8.61(1H,d), 7.71(1H,dd), 7.66 (1H,dd), 7.48(1H,m), 7.32(1H,dd), 7.21(1H,d), 3.40(3H,s).

d) N-[4-[2-[3-chloro-4-fluorophenyl]-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl]-N-[3-(dimethylamino)propyl]amine.

In an analogous procedure to Example 88d), 4-[2-(3-chloro-4-fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl methyl sulfone (0.02g) and 3-(dimethylamino)propylamine (0.04mL) gave the title compound; ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 9.50(1H,s), 8.53(1H,bs), 8.18(1H,d), 7.84(1H,dd), 7.70 (1H,d), 7.63(1H,m), 7.57(1H,dd), 7.28(1H,bs), 6.40(1H,bs), 3.29(2H,bs), 2.25(2H,bm), 1.65(6H,bs); m/z 493 (M+1)⁺.

Example 90: N-[4-[2-(3-chlorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl]-N-[3-(dimethylamino)propyl]amine



a) 3-Bromo-2-(3-chlorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine.

In an analogous procedure to Example 91(a), 2-(3-chlorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine was converted to the title compound;

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.79(1H,s), 8.06(1H,s), 7.97(1H,m), 7.66(1H,d), 7.45(2H,d), 7.36(1H,d).

b) Methyl 4-[6-(trifluoromethyl)-2-[3-chlorophenyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl sulfide.

A mixture of 3-bromo-6-(trifluoromethyl)-2-[3-chlorophenyl]pyrazolo[1,5-a]pyridine (2.0g), 2-(methylthio)-4-(tributylstannyl)pyrimidine (2.32g), dichlorobis(triphenylphosphine)palladium (0.37g) and silver (I) oxide (1.23g) in 1,4-dioxane (20mL) was heated to reflux for 20h. The mixture was cooled, filtered and the filtrate concentrated to dryness. The residue was purified by chromatography eluting with cyclohexane-ethylacetate (90:10) to give, after

concentration to dryness of the appropriate fractions, the title compound as a cream solid (0.95g); ^1H NMR (d_6 -DMSO) δ 9.58(1H,s), 8.53-8.47(2H,m), 7.84(1H,d), 7.70(1H,s), 7.63(1H,m), 7.57(2H,m), 6.94(1H,d) 2.43(3H,s); m/z 421($M+1$) $^+$.

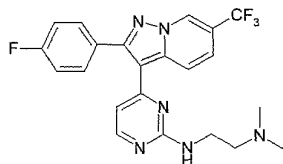
5 **c) Methyl 4-{6-(trifluoromethyl)-2-[3-chlorophenyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl}pyrimidin-2-yl sulfone.**

Oxone (9.5g) in water (75mL) was mixed with methyl 4-{6-(trifluoromethyl)-2-[3-chlorophenyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl}pyrimidin-2-yl sulfide (0.95g) in methanol (200mL) and stirred for 2h. The methanol was removed under reduced pressure and then water added (200ml). The resultant suspension was removed by filtration and dried at reduced pressure to give the title compound as a pink solid (0.80g); ^1H NMR (d_6 -DMSO) δ 9.67(1H,s), 8.90(1H,d), 8.64(1H,d), 7.98(1H,dd), 7.77(1H,s), 7.71-7.56(3H,m), 7.44(1H,d), 3.42(3H,s); m/z 453($M+1$) $^+$.

15 **d) N-[4-[2-(3-chlorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl]-N-[3-(dimethylamino)propyl]amine.**

In an analogous procedure to Example 88(d), 4-[2-(3-chlorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl methyl sulfone (0.02g) and 3-(dimethylamino)propylamine (0.04mL) gave the title compound; ^1H NMR (d_6 -DMSO) δ 9.51(1H,s), 8.49(1H,bs), 8.16(1H,d), 7.72-7.65(2H,m), 7.61-7.51(3H,m), 7.28(1H,bs), 6.32(1H,bs), 3.30(2H,bs), 2.25(2H,t), 2.12(6H,s), 1.66(2H,m); m/z 475($M+1$) $^+$.

25 **Example 91: N-[4-[2-(4-fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl]-N-[2-(dimethylamino)ethyl]amine**



a) 3-Bromo-2-(4-fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine.

2-(4-Fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine (5g, Example 1(d)) in tetrahydrofuran (50mL) was treated with N-bromosuccinimide (3.5g). After 1h, the mixture was concentrated in vacuo and partitioned between dichloromethane and 2N NaOH. The organic extract was dried and concentrated. The residue was purified by chromatography on silica to give the title compound (5.2g); ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.78(1H,s), 8.05(2H,dd), 7.65(1H,d), 7.35(1H,dd), 7.20 (2H,dd); m/z 359(M+1)⁺.

b) 4-[2-(4-Fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl methyl sulfide.

A mixture of 3-bromo-6-(trifluoromethyl)-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine (0.50g), 2-(methylthio)-4-(tributylstanny)pyrimidine (0.58g), dichlorobis(triphenylphosphine)palladium (0.098g) and silver (I) oxide (0.30g) in 1,4-dioxane (5mL) was heated to reflux for 18h. The mixture was cooled, filtered and the filtrate concentrated to dryness. The residue was purified by chromatography eluting with cyclohexane-ethylacetate (96:4) to give, after concentration to dryness of the appropriate fractions, the title compound as a cream solid (0.23g); ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.85(1H,bd), 8.55(1H,d), 8.30(1H,d), 7.60(2H,dd), 7.50(1H,dd), 7.18(2H,dd), 6.72(1H,d), 2.75(3H,s); m/z 405 (M+1)⁺.

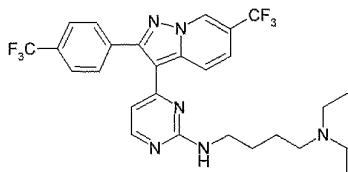
c) 4-[2-(4-Fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl methyl sulfone.

Oxone (2.53g) in water (40mL) was mixed with 4-[2-(4-fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl methyl sulfide (0.23g) in methanol (80mL) and stirred for 2h. The methanol was removed at reduced pressure and the mixture diluted with water (400mL). The resultant suspension was removed by filtration and dried at reduced pressure to give the title compound as a yellow solid (0.25g); ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.88(1H,s), 8.85(1H,d), 8.55(1H,d), 7.65(1H,dd), 7.58(2H,dd), 7.24(2H,dd), 7.19(1H,d), 3.40(3H,s).

d) N-[4-[2-(4-fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl]-N-[2-(dimethylamino)ethyl]amine.

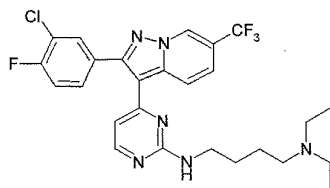
In an analogous procedure to Example 88(d), 4-[2-(4-fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl methyl sulfone (0.02g) and 2-(dimethylamino)ethylamine(0.04mL) gave the title compound; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.83(1H,s), 8.51(1H,d), 8.11(1H,d), 7.63(2H,dd), 7.43 (1H,dd), 7.15(2H,dd), 6.33(1H,d), 5.75(1H,bs), 3.60(2H, dt), 2.65(2H, bt), 2.35(6H,s); m/z 445 (M+1)⁺.

Example 92: N-[4-(diethylamino)butyl]-N-(4-[6-(trifluoromethyl)-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl)amine



5 In an analogous procedure to Example 88(d), methyl 4-[6-(trifluoromethyl)-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl sulfone (0.02g) and 4-(diethylamino)butylamine (0.04mL) gave the title compound; ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 9.48(1H,s), 8.44(1H,bs), 8.14(1H,d), 7.83(4H,dd), 7.65(1H,d),
10 6.96(1H,bs), 6.36(1H,bs), 2.36(2H,bs), 2.28(4H,bs), 1.44(4H,bt), 1.33(2H,bd); m/z 450, 535.

Example 93: N-[4-[2-(3-chloro-4-fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl]-N-[4-(diethylamino)butyl]amine



15 In an analogous procedure to Example 88(d), 4-[2-(3-chloro-4-fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl methyl sulfone (0.02g) and 4-(diethylamino)butylamine (0.04mL) gave the title compound; ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 9.51(1H,s), 8.49(1H,bs), 8.19(1H,d), 7.85(1H,dd), 7.71 (1H,d), 7.64(1H,m), 7.58(1H,dd), 7.31(1H,bs), 6.40(1H,bs),

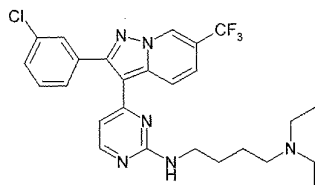
WO 02/16359

PCT/GB01/03783

136

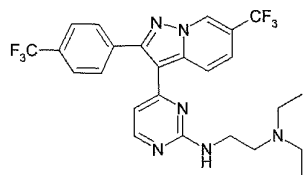
3.26(2H,bs), 2.43(4H,q), 2.36(2H,bm), 1.53(2H,bs), 1.43(2H,bs), 0.93(6H,t); m/z 535 (M+1)⁺.

5 **Example 94: N-[4-[2-(3-chlorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl]-N-[4-(diethylamino)butyl]amine**



10 In an analogous procedure to Example 88(d), 4-[2-(3-chlorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl methyl sulfone (0.02g) and 4-(diethylamino)butylamine (0.04mL) gave the title compound; ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 9.51(1H,s), 8.47(1H,bs), 8.14(1H,d), 7.73-7.66(2H,m), 7.61-7.51(3H,m), 7.31(1H,bs), 6.32(1H,bs), 3.27(2H,bs), 2.41(4H,q), 2.35(2H,t), 1.53(2H,m), 1.43(2H,m), 0.91(6H,t); m/z 517(M+1)⁺.

15 **Example 95: N-[2-(diethylamino)ethyl]-N-[4-{6-(trifluoromethyl)-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl}pyrimidin-2-yl]amine**



20 In an analogous procedure to Example 88(d), methyl 4-{6-(trifluoromethyl)-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl}pyrimidin-2-yl sulfone (0.02g) and 2-(diethylamino)ethylamine (0.04mL) gave the title compound; ¹H

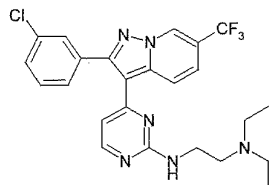
WO 02/16359

PCT/GB01/03783

137

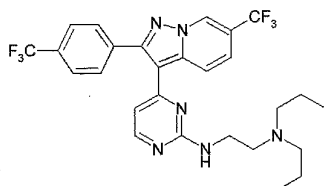
NMR (d_6 -DMSO) δ 9.53(1H,s), 8.48(1H,bs), 8.19(1H,d), 7.87(4H,dd), 7.70(1H,d), 6.99(1H,bs), 6.38(1H,bs), 0.93(6H,bt); m/z 450, 523 ($M+1$)⁺.

5 **Example 96: N-(4-[2-(3-chlorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl)-N-[2-(diethylamino)ethyl]amine**



10 In an analogous procedure to Example 88(d), 4-[2-(3-chlorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl methyl sulfone (0.02g) and 2-(diethylamino)ethylamine (0.04mL) gave the title compound; ¹H NMR (d_6 -DMSO) δ 9.51(1H,s), 8.47(1H,bs), 8.16(1H,d), 7.72-7.65(2H,m), 7.61-7.51(3H,m), 7.00(1H,bs), 6.34(1H,bs), 0.93(6H,bs); m/z 489($M+1$)⁺.

15 **Example 97: N-[2-(dipropylamino)ethyl]-N-(4-{6-(trifluoromethyl)-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl}pyrimidin-2-yl)amine**



20 In an analogous procedure to Example 88(d), methyl 4-{6-(trifluoromethyl)-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl}pyrimidin-2-yl sulfone (0.02g) and 2-(dipropylamino)ethylamine (0.04mL) gave the title compound; ¹H NMR (d_6 -DMSO) δ 9.52(1H,s), 8.46(1H,bs), 8.18(1H,d), 7.87(4H,dd), 7.68(1H,d),

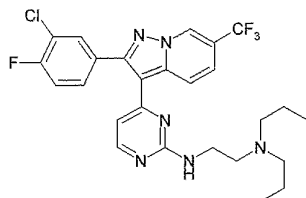
WO 02/16359

PCT/GB01/03783

138

6.96(1H,bs), 6.37(1H,bs), 2.33(4H,bs), 1.37(4H,bs), 1.48(4H,bs), 0.79(6H,bs);
m/z 450, 551 (M+1)⁺.

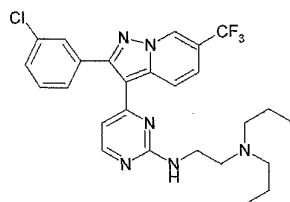
5 **Example 98: N-[4-[2-(3-chloro-4-fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo-[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl]-N-[2-(dipropylamino)ethyl]amine**



10 In an analogous procedure to Example 88(d), 4-[2-(3-chloro-4-fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl methyl sulfone (0.02g) and 2-(dipropylamino)ethylamine (0.04mL) gave the title compound; ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 9.50(1H,s), 8.45(1H,bs), 8.19(1H,d), 7.84(1H,dd), 7.68(1H,d), 7.63(1H,m), 7.56(1H,dd), 6.97(1H,bs), 6.41(1H,bs), 2.34(4H,bs), 1.37(4H,bs), 0.80(6H,bs); m/z 535 (M+1)⁺.

15

Example 99: N-[4-[2-(3-chlorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl]-N-[2-(dipropylamino)ethyl]amine



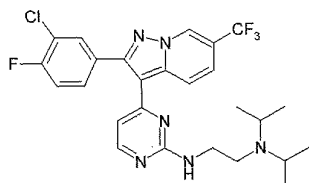
WO 02/16359

PCT/GB01/03783

139

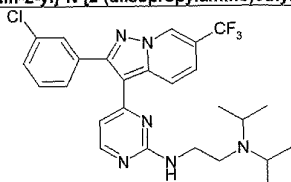
In an analogous procedure to Example 88(d), 4-[2-(3-chlorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl methyl sulfone (0.02g) and 2-(diisopropylamino)ethylamine (0.04mL) gave the title compound; ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 9.51(1H,s), 8.47(1H,bs), 8.16(1H,d), 7.66(2H,m), 7.61-7.51(3H,m), 6.97(1H,bs), 6.34(1H,bs), 2.35(4H,bs), 1.37(4H,m), 0.80(6H,s); m/z 517(M+1)⁺.

Example 100: N-[4-[2-(3-chloro-4-fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo-[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl]-N-[2-(diisopropylamino)ethyl]amine



In an analogous procedure to Example 88(d), 4-[2-(3-chloro-4-fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl methyl sulfone (0.02g) and 2-(diisopropylamino)ethylamine (0.04mL) gave the title compound; ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 9.51(1H,s), 8.40(1H,bs), 8.21(1H,d), 7.84(1H,dd), 7.68(1H,d), 7.64(1H,m), 7.57(1H,dd), 7.03(1H,bs), 6.47(1H,bs), 3.23(2H,bs), 2.94(2H,bs), 0.95(12H,bs); m/z 535 (M+1)⁺.

Example 101: N-[4-[2-(3-chlorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl]-N-[2-(diisopropylamino)ethyl]amine



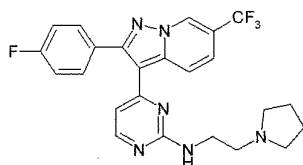
WO 02/16359

PCT/GB01/03783

140

In an analogous procedure to Example 88(d), 4-[2-(3-chlorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl methyl sulfone (0.02g) and 2-(diisopropylamino)ethylamine (0.04mL) gave the title compound; ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 9.50(1H,s), 8.40(1H,bs), 8.16(1H,d), 7.71-7.63(2H,m), 7.61-7.51(3H,m), 7.00(1H,bs), 6.34(1H,bs), 3.24(2H,bs), 2.93(2H,m), 0.95(12H,d); m/z 517(M+1)⁺.

Example 102: N-(4-[2-(4-fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl)-N-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)amine



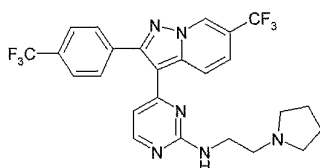
2-Pyrrolidin-1-ylethylamine (0.04mL) and 4-[2-(4-fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl methyl sulfone (0.02g) were mixed at room temperature and heated with an airgun until a homogenous melt was obtained (2 min). Upon cooling, water was added. The precipitated solid was filtered and dried to give the title compound as a beige solid (0.012g); ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.83(1H,s), 8.51(1H,d), 8.11(1H,d), 7.63(2H,dd), 7.43(1H,dd), 7.15(2H,dd), 6.33(1H,d), 5.75(1H,bs), 3.58(2H, dt), 2.76(2H, t), 2.58(2H,bt), 1.81(2H,bm); m/z 471 (M+1)⁺.

Example 103: N-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)-N-(4-[6-(trifluoromethyl)-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl)amine

WO 02/16359

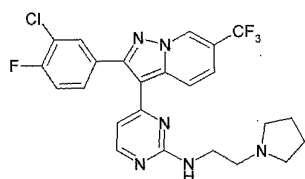
PCT/GB01/03783

141



In an analogous procedure to Example 102, methyl 4-(6-(trifluoromethyl)-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl sulfone (0.02g), 2-pyrrolidin-1-ylethylamine (0.04mL) gave the title compound; $^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ 9.53(1H,s), 8.50(1H,bs), 8.19(1H,d), 7.88(4H,dd), 7.70(1H,d), 7.10(1H,bs), 6.39(1H,bs), 2.44(4H,bs), 1.68(4H,bs); m/z 521 ($M+1$) $^+$.

Example 104: N-[4-[2-(3-chloro-4-fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl]-N-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)amine



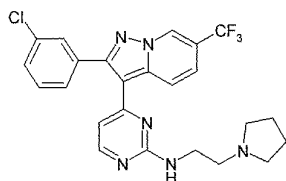
2-Pyrrolidin-1-ylethylamine (0.04mL) and 4-[2-(3-chloro-4-fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl methyl sulfone (0.02g) were mixed at room temperature and heated with an airgun until a homogenous melt was obtained (2 min). Upon cooling, water was added. The precipitated solid was filtered and dried to give the title compound as a beige solid (0.012g); $^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ 9.50(1H,s), 8.48(1H,bs), 8.18(1H,d), 7.83(1H,d), 7.68(1H,dd), 7.62(1H,m), 7.56(1H,dd), 7.12(1H,bs), 6.42(1H,bs), 2.44(2H,bs), 1.67(4H,bs); m/z 505 ($M+1$) $^+$.

Example 105: N-[4-[2-(3-chlorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl]-N-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)amine

WO 02/16359

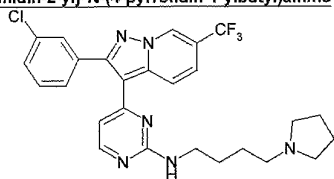
PCT/GB01/03783

142



In an analogous procedure to Example 104, 4-[2-(3-chlorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl methyl sulfone (0.02g) and 2-pyrrolidin-1-ylethylamine (0.04mL) gave the title compound; $^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ 9.51(1H,s), 8.49(1H,bs), 8.17(1H,d), 7.72-7.65(2H,m), 7.61-7.51(3H,m), 7.13(1H,bs), 6.37(1H,bs), 2.57(2H,bs), 2.45(4H,bs), 1.68(4H,s); m/z 487($M+1$) $^+$.

Example 106: N-[4-[2-(3-chlorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl]-N-(4-pyrrolidin-1-ylbutyl)amine



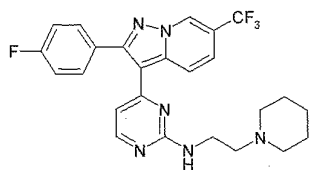
In an analogous procedure to Example 104, 4-[2-(3-chlorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl methyl sulfone (0.02g) and 4-pyrrolidin-1-ylbutylamine (0.04mL) gave the title compound; $^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ 9.51(1H,s), 8.47(1H,bs), 8.16(1H,d), 7.72-7.65(2H,m), 7.61-7.51(3H,m), 7.31(1H,bs), 6.32(1H,bs), 3.27(2H,bs), 2.37(6H,bs), 1.64(4H,bs), 1.55(2H,m), 1.48(2H,m); m/z 515($M+1$) $^+$.

Example 107: N-[4-[2-(4-fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl]-N-(2-piperidin-1-ylethyl)amine

WO 02/16359

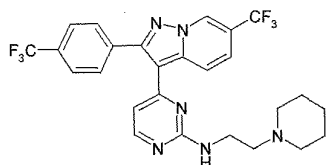
PCT/GB01/03783

143



In an analogous procedure to Example 104, 4-[2-(4-fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl methyl sulfone (0.02g), 2-piperidin-1-ylethylamine (0.04mL) gave the title compound; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.83(1H,s), 8.51(1H,d), 8.11(1H,d), 7.63(2H,dd), 7.43 (1H,dd), 7.15(2H,dd), 6.33(1H,d), 5.75(1H,bs), 3.60(2H, dt), 2.55(2H, t), 2.50(4H,bm), 1.60-1.50 (6H, m); m/z 485 ($M+1$) $^+$.

Example 108: N-(2-piperidin-1-ylethyl)-N-(4-[6-(trifluoromethyl)-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl)amine



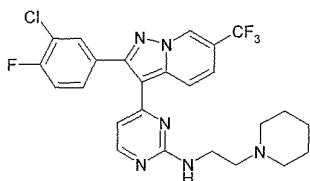
In an analogous procedure to Example 104, methyl 4-[6-(trifluoromethyl)-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl sulfone (0.02g), 2-piperidin-1-ylethylamine (0.04mL) gave the title compound; $^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ 9.52(1H,s), 8.47(1H,bs), 8.19(1H,d), 7.87(4H,dd), 7.69(1H,d), 7.02(1H,bs), 6.41(1H,bs), 2.46-2.24(4H,bm), 1.48(4H,bt), 1.37(2H,bs); m/z 450, 535 ($M+1$) $^+$.

Example 109: N-[4-[2-(3-chloro-4-fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl]-N-(2-piperidin-1-ylethyl)amine

WO 02/16359

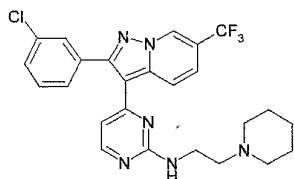
PCT/GB01/03783

144



In an analogous procedure to Example 104, 4-[2-(3-chloro-4-fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl methyl sulfone (0.02g), 2-piperidin-1-ylethylamine (0.04mL) gave the title compound; $^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ 9.52(1H,s), 8.47(1H,bs), 8.20(1H,d), 7.84(1H,dd), 7.69(1H,d), 7.63(1H,m), 7.57(1H,dd), 7.04(1H,bs), 6.45(1H,bs), 2.41(2H,bs), 2.33(4H,bm), 1.49(4H,bm), 1.38(2H,bm); m/z 519 ($M+1$) $^+$.

Example 110: N-[4-[2-(3-chlorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl]-N-(2-piperidin-1-ylethyl)amine



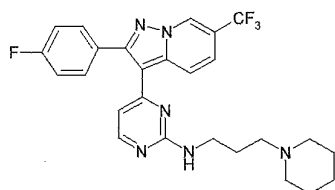
In an analogous procedure to Example 104, 4-[2-(3-chlorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl methyl sulfone (0.02g) and 2-piperidin-1-ylethylamine (0.04mL) gave the title compound; $^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ 9.51(1H,s), 8.49(1H,bs), 8.18(1H,d), 7.70-7.65(2H,m), 7.61-7.51(3H,m), 7.03(1H,bs), 6.37(1H,bs), 2.42(2H,m), 2.33(4H,m), 1.49(4H,m), 1.38(2H,m); m/z 501 ($M+1$) $^+$.

Example 111: N-[4-[2-(4-fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl]-N-(2-piperidin-1-ylpropyl)amine

WO 02/16359

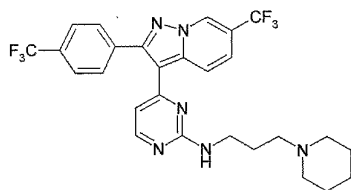
PCT/GB01/03783

145



In an analogous procedure to Example 104, 4-[2-(4-fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl methyl sulfone (0.02g), 2-piperidin-1-ylpropylamine (0.04mL) gave the title compound; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.83(1H,s), 8.51(1H,d), 8.11(1H,d), 7.63(2H,dd), 7.43 (1H,dd), 7.15(2H,dd), 6.33(1H,d), 5.75(1H,bs), 3.55(2H, dt), 2.50(2H, t), 2.45(4H,m), 1.85(2H,m), 1.57(4H,m), 1.50(2H,m); m/z 499 (M+1)⁺.

Example 112: N-(3-piperidin-1-ylpropyl)-N-(4-(6-(trifluoromethyl)-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl)amine



In an analogous procedure to Example 104, methyl 4-(6-(trifluoromethyl)-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl sulfone (0.02g), 3-piperidin-1-ylpropylamine (0.04mL) gave the title compound; ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 9.53(1H,s), 8.49(1H,bs), 8.18(1H,d), 7.88(4H,dd), 7.70(1H,d), 7.32(1H,bs), 6.35(1H,bs), 2.30(6H,bs), 1.66(2H,bs), 1.48(4H, bs), 1.37 (2H,bs); m/z 549 (M+1)⁺.

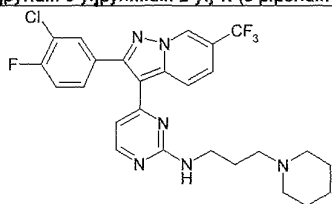
20

WO 02/16359

PCT/GB01/03783

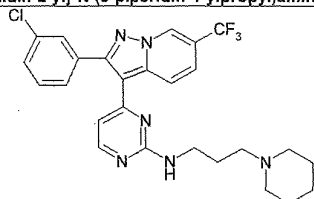
146

Example 113: N-[4-[2-(3-chloro-4-fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl]-N-(3-piperidin-1-ylpropyl)amine



In an analogous procedure to Example 104, 4-[2-(3-chloro-4-fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl methyl sulfone (0.02g), 3-piperidin-1-ylpropylamine (0.04mL) gave the title compound; ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 9.51(1H,s), 8.49(1H,bs), 8.20(1H,d), 7.86(1H,dd), 7.71(1H,d), 7.65(1H,m), 7.58(1H,dd), 7.34(1H,bs), 6.41(1H,bs), 3.29(2H,bm), 2.31(4H,bs), 1.69(2H,bs), 1.49(4H, bm), 1.39(2H,bm); m/z 533 (M+1)⁺.

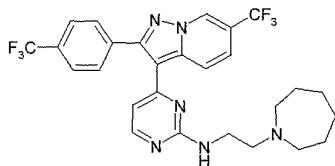
Example 114: N-[4-[2-(3-chlorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl]-N-(3-piperidin-1-ylpropyl)amine



In an analogous procedure to Example 104, 4-[2-(3-chlorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl methyl sulfone (0.02g) and 3-piperidin-1-ylpropylamine (0.04mL) gave the title compound; ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 9.51(1H,s), 8.49(1H,bs), 8.16(1H,d), 7.72-7.65(2H,m), 7.61-7.51(3H,m), 7.33(1H,bs), 6.31(1H,bs), 3.29(2H,bs), 2.3(6H,bs), 1.69(2H,m), 1.47(4H,bs), 1.36(2H,m); m/z 515(M+1)⁺.

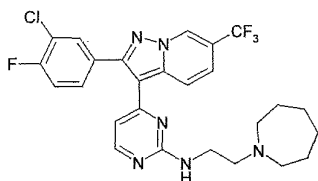
147

Example 115: N-(2-azepan-1-ylethyl)-N-(4-(6-(trifluoromethyl)-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl)amine



In an analogous procedure to Example 104, methyl 4-(6-(trifluoromethyl)-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl sulfone (0.02g) and 2-azepan-1-ylethylamine (0.04mL) gave the title compound. ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 9.54(1H,s), 8.49(1H,bs), 8.20(1H,d), 7.89(4H,dd), 7.70(1H,d), 6.99(1H,bs), 6.40(1H,bs), 2.60(4H,bs), 1.54(8H, bs); m/z 450, 549 (M+1)⁺.

Example 116: N-(2-azepan-1-ylethyl)-N-(4-[2-(3-chloro-4-fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl)amine



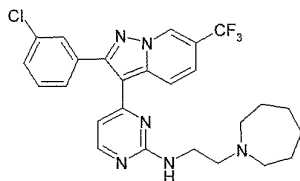
In an analogous procedure to Example 104, 4-[2-(3-chloro-4-fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl methyl sulfone (0.02g) and 2-azepan-1-ylethylamine (0.04mL) gave the title compound; ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 9.50(1H,s), 8.46(1H,bs), 8.20(1H,d), 7.84(1H,dd), 7.68(1H,dd), 7.62(1H,m), 7.56(1H,dd), 7.00(1H,bs), 6.44(1H,bs), 2.58(4H,bs), 1.54(8H,bs); m/z 533 (M+1)⁺.

WO 02/16359

PCT/GB01/03783

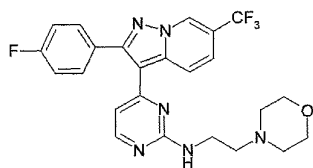
148

Example 117: N-(2-azepan-1-ylethyl)-N-(4-[2-(3-chlorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl)amine



2-Azepan-1-ylethylamine (0.04mL) and 4-[2-(3-chlorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl methyl sulfone (0.02g) were mixed at room temperature and heated with an airgun until a homogenous melt was obtained (2 min). Upon cooling, water was added. The precipitated solid was filtered and dried to give the title compound as a beige solid (0.014g); ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 9.51(1H,s), 8.49(1H,bs), 8.16(1H,d), 7.70-7.65(2H,m), 7.60-7.50(3H,m), 7.00(1H,bs), 6.36(1H,bs), 2.6(6H,bs), 1.6(8H,bs); m/z 515(M+1)⁺.

Example 118: N-(4-[2-(4-fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl)-N-(2-morpholin-4-ylethyl)amine



In an analogous procedure to Example 117, 4-[2-(4-fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl methyl sulfone (0.02g) and 2-morpholin-4-ylethylamine (0.04mL) gave the title compound; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.83(1H,s), 8.50(1H,d), 8.14(1H,d), 7.61(2H,dd), 7.43 (1H,dd),

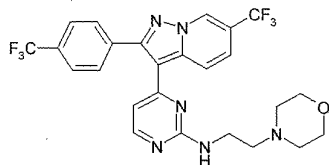
WO 02/16359

PCT/GB01/03783

149

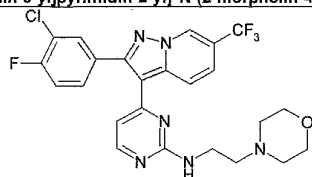
7.16(2H,dd), 6.37(1H,d), 5.72(1H,bs), 3.76(4H, t), 3.58(2H,ddd), 2.67(2H, t), 2.53(4H,m); m/z 487 (M+1)⁺.

5 **Example 119: N-(2-morpholin-4-ylethyl)-N-(4-{6-(trifluoromethyl)-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl}pyrimidin-2-yl)amine**



10 In an analogous procedure to Example 117, methyl 4-{6-(trifluoromethyl)-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl}pyrimidin-2-yl sulfone (0.02g) and 2-morpholin-4-ylethylamine (0.04mL) gave the title compound; ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 9.52(1H,s), 8.48(1H,bs), 8.19(1H,d), 7.86(4H,dd), 7.70(1H,d), 7.07(1H,bs), 6.39(1H,bs), 3.56(4H,bt), 2.44(2H,bs), 2.36(4H,bs); m/z 537 (M+1)⁺.

15 **Example 120: N-(4-[2-(3-chloro-4-fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)-pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl)-N-(2-morpholin-4-ylethyl)amine**



20 In an analogous procedure to Example 117, 4-[2-(3-chloro-4-fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl methyl sulfone (0.02g) and 2-morpholin-4-ylethylamine (0.04mL) gave the title compound; ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 9.50(1H,s), 8.47(1H,bs), 8.18(1H,d), 7.83(1H,dd), 7.69

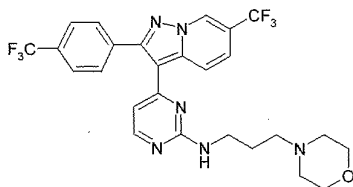
WO 02/16359

PCT/GB01/03783

150

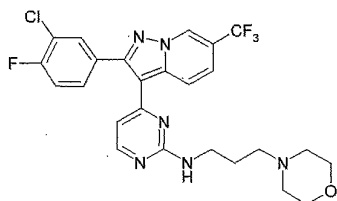
(1H,d), 7.62(1H,m), 7.57(1H,dd), 7.09(1H,bs), 6.42(1H,bs), 3.57(4H,bt), 2.45(2H,bs), 2.37(4H,bs); m/z 521 (M+1)⁺.

5 **Example 121: N-(3-morpholin-4-ylpropyl)-N-(4-(6-(trifluoromethyl)-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl)amine**



In an analogous procedure to Example 117, methyl 4-(6-(trifluoromethyl)-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl sulfone (0.02g) and 3-morpholin-4-ylpropylamine (0.04mL) gave the title compound; ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 9.54(1H,s), 8.49(1H,bs), 8.19(1H,d), 7.87(4H,dd), 7.72(1H,d), 7.29(1H,bs), 6.38(1H,bs), 3.56(4H,bs), 2.34(6H,bs), 1.68(2H,bs); m/z 551 (M+1)⁺.

15 **Example 122: N-(4-[2-(3-chloro-4-fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl)-N-(3-morpholin-4-ylpropyl)amine**



In an analogous procedure to Example 117, 4-[2-(3-chloro-4-fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl methyl sulfone (0.02g) and 3-morpholin-4-ylpropylamine (0.04mL) gave the title compound; ¹H

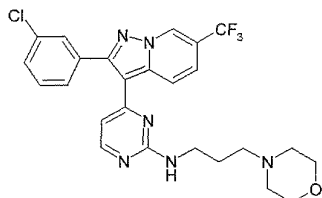
WO 02/16359

PCT/GB01/03783

151

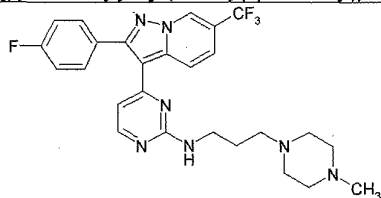
NMR (d_6 -DMSO) δ 9.51(1H,s), 8.47(1H,bs), 8.19(1H,d), 7.85(1H,dd), 7.71(1H,d), 7.64(1H,m), 7.58(1H,dd), 7.30(1H,bs), 6.41(1H,bs), 3.57(4H,bs), 2.35(6H,bs), 1.69(2H,bs); m/z 535 ($M+1$)⁺.

5 **Example 123: N-[4-[2-(3-chlorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl]-N-(3-morpholin-4-ylpropyl)amine**



10 In an analogous procedure to Example 117, 4-[2-(3-chlorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl methyl sulfone (0.02g) and 3-morpholin-4-ylpropylamine (0.04mL) gave the title compound; ¹H NMR (d_6 -DMSO) δ 9.51(1H,s), 8.49(1H,bs), 8.16(1H,d), 7.72-7.65(2H,m), 7.61-7.51(3H,m), 7.30(1H,bs), 6.35(1H,bs), 3.55(4H,bs), 2.33(6H,bs), 1.69(2H,m); m/z 517($M+1$)⁺.

15 **Example 124: N-[4-[2-(4-fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl]-N-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propyl]amine**



To a mixture of the enamine described in Example 87f) (5.45 g, 14.45 mmol) and N-(3-(4-methylpiperazino)propyl)guanidine hydrogen sulfate (12.88 g, 3.0 equiv, 43.4 mmol) in anhydrous DMF (50 mL) under nitrogen was added

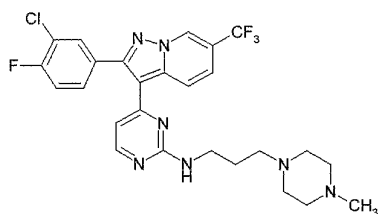
WO 02/16359

PCT/GB01/03783

152

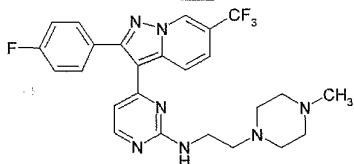
powdered K_2CO_3 (2.75 g, 5.0 equiv, 20.0 mmol). The mixture was stirred and heated at $130^\circ C$ for 37h and then filtered through a glass fritted funnel while warm. The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was triturated with EtOAc/Hexanes (1:10) to afford a solid that was collected by filtration and dried under vacuum to give the desired product as an off-white solid, 5.0 g (67%). 1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.85 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.53 (m, 10H), 3.54 (m, 2H), 6.00 (br s, 1H), 6.30 (d, 1H), 7.14 (m, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.60 (m, 2H), 8.08 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.81 (s, 1H). MS (ESI+) m/z 514.19 ($M^+ + H$).

Example 125: N-[4-[2-(3-chloro-4-fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl]-N-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propyl]amine



In an analogous procedure to Example 117, 4-[2-(3-chloro-4-fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl methyl sulfone (0.02g) and 3-(4-methylpiperazin-1-yl)propylamine (0.04mL) gave the title compound; 1H NMR (d_6 -DMSO) δ 9.52(1H,s), 8.48(1H,bs), 8.19(1H,d), 7.86(1H,dd), 7.71(1H,d), 7.64(1H,m), 7.58(1H,dd), 7.30(1H,bs), 6.40(1H,bs), 3.31(2H,bs), 2.33(8H,bm), 2.14(3H,bs), 1.68(2H,bs); m/z 548 ($M+1$)⁺.

Example 126: N-[4-[2-(4-fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl]-N-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]amine



WO 02/16359

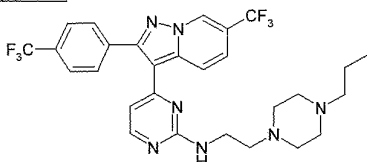
PCT/GB01/03783

153

2-(4-Methylpiperazin-1-yl)ethyl]amine hydrochloride (0.058g) and 4-[2-(4-fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl methyl sulfone (0.02g) in dimethylformamide (0.5mL) were treated with potassium carbonate (0.064g) and heated at 50°C for 16h. Upon cooling, water was added.

- 5 The precipitated solid was filtered and dried to give the title compound as a white solid (0.01g); ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.82(1H,s), 8.50(1H,d), 8.12(1H,d), 7.65(2H,m), 7.45(1H,d), 7.15(2H,m), 6.36(1H,d), 5.70(1H,bs), 3.58(2H,ddd), 2.66(2H, t), 2.55(8H,m), 2.30(3H,s); m/z 500 (M+1)⁺.

- 10 **Example 127: N-[2-(4-propylpiperazin-1-yl)ethyl]-N-(4-{6-(trifluoromethyl)-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl}pyrimidin-2-yl)amine**



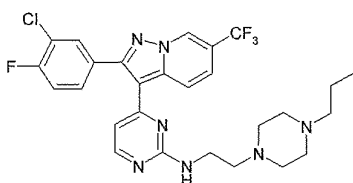
In an analogous procedure to Example 117, methyl 4-{6-(trifluoromethyl)-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl}pyrimidin-2-yl sulfone (0.02g) and 2-(4-propylpiperazin-1-yl)ethylamine (0.04mL) gave the title compound; ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 9.53(1H,s), 8.46(1H,bs), 8.18(1H,d), 7.87(4H,dd), 7.69(1H,d), 7.03(1H,bs), 6.39(1H,bs), 2.46-2.27(8H,bm), 2.20(2H,t), 1.42(2H, m), 0.83 (3H,t); m/z 450, 578 (M+1)⁺.

- 20 **Example 128: N-[4-[2-(3-chloro-4-fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo-[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl]-N-[2-(4-propylpiperazin-1-yl)ethyl]amine**

WO 02/16359

PCT/GB01/03783

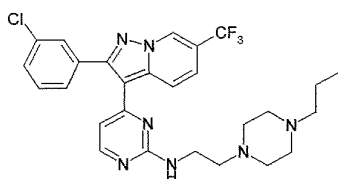
154



In an analogous procedure to Example 117, 4-[2-(3-chloro-4-fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl methyl sulfone (0.02g) and 2-(4-propylpiperazin-1-yl)ethylamine (0.04mL) gave the title compound; ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 9.51(1H,s), 8.50(1H,bs), 8.20(1H,d), 7.84(1H,d), 7.72(1H,d), 7.63(1H,m), 7.57(1H,dd), 7.04(1H,bs), 6.43(1H,bs), 2.52-2.25(8H,bm), 2.20(2H,t), 1.42(2H,m), 0.85(3H,t); m/z 562 (M+1)⁺.

Example 129: N-[4-[2-(3-chlorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl]-N-[2-(4-propylpiperazin-1-yl)ethyl]amine

10



In an analogous procedure to Example 117, 4-[2-(3-chlorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl methyl sulfone (0.02g) and 2-(4-propylpiperazin-1-yl)ethylamine (0.04mL) gave the title compound; ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 9.51(1H,s), 8.51(1H,bs), 8.16(1H,d), 7.72-7.64(2H,m), 7.62-7.50(3H,m), 7.04(1H,bs), 6.36(1H,bs), 2.35(8H,m), 2.19(2H,t), 1.4(2H,q), 0.83(3H,t); m/z 544(M+1)⁺.

p38 Kinase Assay

The peptide substrate used in the p38 assay was biotin-IPTSPITTTYFFRRR-amide. The p38 and MEK6 proteins were purified to

20

homogeneity from E.coli expression systems. The fusion proteins were tagged at the N-terminus with Glutathione-S-Transferase (GST). The maximum activation was achieved by incubating 20uL of a reaction mixture of 30nM MEK6 protein and 120nM p38 protein in the presence of 1.5uM peptide and 10mM Mg(CH₃CO₂)₂ in 100mM HEPES, pH 7.5, added to 15uL of a mixture of 1.5uM ATP with 0.08uCi [γ-³²P]ATP, with or without 15uL of inhibitor in 6%DMSO. The controls were reactions in the presence (negative controls) or absence (positive controls) of 50 mM EDTA. Reactions were allowed to proceed for 60 min at room temperature and quenched with addition of 50uL of 250mM EDTA and mixed with 150uL of Streptavidin SPA beads (Amersham) to 0.5mg/reaction. The Dynatech Microfluor white U-bottom plates were sealed and the beads were allowed to settle overnight. The plates were counted in a Packard TopCount for 60 seconds. IC₅₀ values were obtained by fitting raw data to %I = 100*(1-(I-C2)/(C1-C2)), where I was CPM of background, C1 was positive control, and C2 was negative control.

JNK3 Kinase Assay

Jnk-3alpha-2 (as a truncated construct, residues 39 to 224) was expressed in E.coli as a GST fusion protein. Following purification the GST portion was removed by thrombin cleavage. The enzyme was stored at -80°C. Substrate c-Jun was expressed as a GST fusion protein including a signal peptide (biotinylation site) in E. coli. Following purification the substrate was biotinylated on a specific lysine in the signal peptide using biotin ligase. Prior to assay Jnk-3 was pre-activated by incubation with MgATP. The enzyme (10nM) was screened in 40 mM HEPES (pH 7.4), 150 mM NaCl, 20 mM glycerophosphate, 1 mM DTT, 0.2 mM vanadate, 200 nM biotin-c-Jun, 5 mM MgCl₂ and 10 uM ATP. Inhibitors were added over a conc range of from 0 to 10 uM in DMSO (fc 3%). The reaction was stopped by the addition of 25 mM EDTA. Phospho-c-Jun was detected using homogeneous time resolved fluorescence (HTRF) with a Eu-labelled antiphosphoserine (Serine 73) and streptavidin APC.

Cell based Assay for Cytokines Production in PBMNC

Human peripheral blood mononuclear cells were isolated from heparinized blood by LSM (Organon Teknika) from volunteer donors. Purified human

WO 02/16359

PCT/GB01/03783

156

peripheral blood mononuclear cells were then suspended at a concentration of 2×10^6 cells/ml in RPMI 1640 medium supplemented with 10% heat-inactivated FBS and 1% antibiotics. Aliquots of 100 μ l (2×10^5 cells) were added to 96-well microtiter plates. Test compounds at 0.1nM - 10mM dose ranges (final DMSO concentration in culture medium was 0.1%) were then added to the cells for 10-15 minutes before the addition of lipopolysaccharide (1ng/ml). After incubation at 37°C in a 5% CO₂ incubator for 18-20h, cell free supernatants were collected by centrifugation at 800 g. The supernatant was then assayed for the amount of TNF α and IL-1 β by using Quantikine immunoassay kits developed by R&D Systems (Minneapolis, MN).

Murine LPS - Stimulated Serum TNF Inhibition Protocol

The potency of compounds of the invention as inhibitors of serum TNF α elevation in mice treated with lipopolysaccharide (LPS) was determined as follows; a) for subcutaneous (s.c.) administration, test compound was dissolved in DMSO and added to a mixture of 0.9% sodium chloride solution and 30% Trappsol HPB-20 (Cyclodextrin Technology Development Inc., Gainesville, Florida USA) for a final DMSO concentration of 1%. The dosing solution was sonicated briefly and 0.2 mL was injected subcutaneously 10 min prior to LPS injection; b) for per oral (p.o.) administration, test compounds were formulated in 0.2 mL of PBS and 0.1% Tween 80 and given orally via gavage 10 min prior to LPS administration.

C3/hen female mice were injected intraperitoneally with 200 μ g/kg LPS (Escherichia coil, Serotype 0111:B4, Sigma Chemical Co, St. Louis, MO) in PBS and sacrificed 90 min later by CO₂ asphyxiation. Blood was immediately taken from the caudal vena cava and plasma prepared and frozen at -80°C. Plasma concentrations of TNF were measured by ELISA (Genzyme Co., Cambridge MA).

Cell Based Efficacy (MTT Assay)

The potency of compounds of the invention are tested for their ability to inhibit cell proliferation and cell viability. The metabolic conversion of 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT, Sigma #M2128) to a reduced form was a commonly used measure of cellular viability. Following was the procedure:

Cells are maintained in 75cm² tissue culture flasks until ready for use. The cells are grown and plated for the assay in Dulbecco's modified Eagle's media containing 10% fetal bovine serum. For example, the following cell lines can be used: a) human foreskin fibroblasts (HFF), b) HT29 (human colon carcinoma cell line), c) MDA-MB-468 (human breast carcinoma cell line), d) RKO (human colon adenocarcinoma cell line), e) SW620 (human colon carcinoma cell line), f) A549 (human lung carcinoma cell line), and g) MIA PACA (human pancreatic carcinoma cell line). Cells are maintained at 37°C in 10% CO₂, 90% humidified air. Cells are plated in 96-well tissue culture plates at the densities listed below (Table 6). 100µL of cell suspension was added to each well of the 96-well plate except the top row of the plate which contains no cells and serves as a reference for the spectrophotometer.

Table 6

Cell line	Density
HFF	2500cells/well
HT29 cell lines	2500 cells/well
MDA-MB-468 cell line	5000 cells/well
SW620	4000 cells/well
MIA PACA	3000 cells/well
PC-3	4500 cells/well

Cells are incubated overnight in Dulbecco's modified Eagle's media containing 10% fetal bovine serum at 37°C in 10% CO₂, 90% humidified air prior to dosing. Cells are dosed in 10 sequential 3-fold dilutions starting at 30µM depending upon the solubility of the compound. Compounds with solubilities of less than 30µM are dosed at the highest soluble concentration. Stock solutions of compounds are made in 100% dimethyl sulfoxide (DMSO). Stock solutions are diluted in Dulbecco's modified Eagle's media containing 100ug/mL gentamicin and 0.3 to 0.6% DMSO at the twice the highest concentration to be placed on the cells. If compounds have been dissolved in DMSO the final concentration of DMSO on the cells was kept below 0.3%. 3-fold serial dilutions are performed on each compound to prepare 10 concentrations of the compound for dosing. 100µL of diluted compound was added to the 100µL of

WO 02/16359

PCT/GB01/03783

158

media currently on the dish. For each concentration of compound, 2-4 replicate wells are prepared.

5 Cells are returned to incubator and allowed to proliferate in the presence of compound for 72h before addition of MTT. MTT was prepared in phosphate buffered saline (Irvine Scientific #9240) at a concentration of 2mg/mL. 50 μ L per well of MTT solution was added to the 200 μ L of media to yield a final concentration of 0.4mg/mL and plates are returned to the incubator for 4h. After 4h incubation the media, compound and MTT mixture was aspirated from the plates and 100 μ L of 100% DMSO was added to each well in addition to 25 μ L of Sorenson's Buffer (0.1M glycine, 0.1M NaCl, pH 10.5). Quantitation of metabolic reduction of MTT in each plate was performed by reading optical density at 570nm wavelength on a Molecular Devices UVmax microplate reader. Growth inhibition curves and 50% inhibitory concentrations are determined using Microsoft Excel.

15 Representative data for compounds of the current invention wherein Z is CH are given in Table 7. The columns in Table 7 refer to the compound by Example #, inhibition of p38 kinase (IC₅₀), inhibition of TNF release from human peripheral blood mononuclear cells (PBMNC) following stimulation with LPS (IC₅₀), % inhibition of murine TNF production in mice following an LPS challenge and cytotoxicity toward the HFF cell line (IC₅₀).

Table 7

Example #	P38 kinase	TNF/PBMNC	% inh.(dose)	HFF
1	+	+	65 (30 mpk)	++++
5	++	++	11 (30 mpk)	NT
6	+	NT	NT	NT
16	+	+	NT	++++
23	+	+	NT	NT
30	+	+	45 (30 mpk)	++++
31	+	+	42 (30 mpk)	NT
37	+	+	NT	+++

25 Representative data for compounds of the current invention wherein Z is N are given in Table 8. The columns in Table 8 refer to the compound by Example

WO 02/16359

PCT/GB01/03783

159

#, inhibition of p38 kinase (IC₅₀), inhibition of JNK3 kinase (IC₅₀), inhibition of TNF release from human peripheral blood mononuclear cells (PBMC) following stimulation with LPS (IC₅₀), % inhibition of murine TNF production in mice following an LPS challenge and cytotoxicity toward the HFF cell line (IC₅₀).

5

Table 8

Example #	p38 kinase	JNK3 kinase	TNF/PBMC	% inh.(dose)	HFF
56	++	NT	++	67% (30mpk)	++++
57	+	NT	+	56% (30mpk)	NT
60	+	NT	+	88% (30mpk)	NT
61	+	+	NT	NT	NT
64	+	NT	+	62% (30mpk)	NT
65	+	NT	NT	NT	NT
68	+	+	+	24% (30mpk)	NT
69	+	NT	+	45% (30mpk)	NT
72	+	NT	NT	NT	NT
73	+	+	+	52% (30mpk)	NT
75	+	+	+	90% (30mpk)	NT
76	+	NT	NT	NT	NT
79	+	NT	NT	NT	NT
80	+	NT	+	NT	NT
82	+	NT	+	87% (30mpk)	NT
84	+	+	NT	NT	NT
86	+	+	NT	NT	NT

Key (Tables 7 and 8)

Symbol	Range
+	<0.5 μ M
++	0.5-5 μ M
+++	5-50 μ M
++++	>50 μ M
NT	Not Tested

WO 02/16359

PCT/GB01/03783

160

Results for p38 assays (using Assay II above) and JNK 3 assays are given for further examples in Table 9 below:

Table 9

Example #	JNK3 IC50	p38 IC50
87	+	++
88	+	+
89	+	+++
90	+	+++
93	++	+++
94	++	+++
95		+
96		++
97		+
98	+	++
99	+	++
100	+	++
103		+
104	+	++
105	+	++
106	++	+++
108		+
109	+	++
110	+	++
112	+	+
113	++	++
116	+	++
117	+	++
119		+
120	++	+++
121		+
122	++	++
123	++	+++
124	++	+++

WO 02/16359

PCT/GB01/03783

161

Example #	JNK3 IC50	p38 IC50
125	++	+++
127	+	+
128	++	+++
129	++	+++

Key: + = 10 μ M - 1 μ M
++ = 1 μ M - 0.1 μ M
+++ = 0.1 μ M - 0.01 μ M

WO 02/16359

PCT/GB01/03783

162

The application of which this description and claims forms part may be used as a basis for priority in respect of any subsequent application. The claims of such subsequent application may be directed to any feature or combination of features described herein. They may take the form of product, composition, process or use claims and may include, by way of example and without limitation, one or more of the following claims:

5

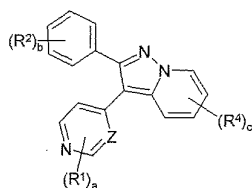
WO 02/16359

PCT/GB01/03783

163

Claims:

1. A compound of Formula (I):



(I)

5

or a salt or solvate thereof or a physiologically functional derivative thereof.
wherein

Z is CH or N;

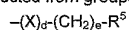
a is 1 or 2;

10

b is 1, 2 or 3;

c is 1, 2 or 3;

each R¹ is independently selected from groups of the formula



wherein

15

d is 0 or 1;

e is 0 to 6;

X is O, NR⁶ or S(O)_f where f is 0, 1 or 2;

R⁵ is hydrogen, halogen, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₃₋₁₂cycloalkyl, heterocyclyl, aryl, heteroaryl, hydroxyl, cyano, nitro, trihalomethyl, NR⁷R⁸, C₆H₄NR⁷R⁸, C₆H₄(CH₂)NR⁷R⁸, C(O)R⁷, C(O)NR⁷R⁸, OC(O)R⁷, OC(O)NR⁷R⁸, CO₂R⁷, OCO₂R⁷, SO₂R⁷, SO₂NR⁷R⁸, C(=NR⁷)NR⁷R⁸, NR⁷(C=NR⁷)NR⁷R⁸, NHC(O)R⁷ or N(C₁₋₃alkyl)C(O)R⁷;

20

each R² is independently selected from hydrogen, cyano, halogen, trihalomethyl, OC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, S(O)_gC₁₋₆alkyl where g is 0, 1 or 2, NC₁₋₆alkyl(C₁₋₆alkyl), hydroxyl or nitro;

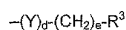
25

each R⁴ is independently selected from groups of the formula

WO 02/16359

PCT/GB01/03783

164



wherein

d is 0 or 1;

e is 0 to 6;

5 Y is O or S(O)_f where f is 0, 1 or 2;

R³ is hydrogen, halogen, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₃₋₁₂cycloalkyl, heterocyclyl, aryl, heteroaryl, hydroxyl, cyano, nitro, trihalomethyl, phthalamido, C₆H₄NR⁷R⁸, C₆H₄(CH₂)NR⁷R⁸, C(O)R⁷, C(O)NR⁷R⁸, OC(O)R⁷, OC(O)NR⁷R⁸, CO₂R⁷, OCO₂R⁷, SO₂R⁷, SO₂NR⁷R⁸ or C(=NR⁷)NR⁷R⁸;

10 R⁶ is H, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, aryl, heteroaryl, C₃₋₁₂cycloalkyl, or heterocyclyl;

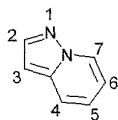
R⁷ and R⁸ are each independently H, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, SO₂C₁₋₆alkyl, (CH₂)_m-C₃₋₁₂cycloalkyl, (CH₂)_m-aryl, (CH₂)_m-heterocyclyl, (CH₂)_m-heteroaryl, wherein m = 0, 1 or 2, or may, together with the nitrogen atom to which they are bound, form a heterocyclyl group; and

15 wherein any of said alkyl, alkenyl and alkynyl groups may be optionally substituted with up to three members selected from halogen, hydroxyl, oxo, cyano, NR⁷R⁸, C₁₋₆alkyl, OC₁₋₆alkyl, S(O)C₁₋₆alkyl, S(O)₂C₁₋₆alkyl and SO₂NR⁷R⁸, and20 wherein any of said cycloalkyl, heterocyclyl, aryl, and heteroaryl groups may be optionally substituted with substituents selected from a group consisting of C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆alkylsulfenyl, C₁₋₆alkylsulfinyl, C₁₋₆alkylsulfonyl, hydroxy, oxo, mercapto, nitro, cyano, halogen, C₁₋₆perfluoroalkyl, amino optionally substituted by C₁₋₆alkyl, carbamoyl optionally substituted by C₁₋₆alkyl, NR⁷R⁸, carboxy and aminosulfonyl optionally substituted by C₁₋₆alkyl;25 with the proviso that (R²)_b, (R¹)_a and (R⁴)_c cannot all represent solely hydrogen substitution;and with the proviso that when (R²)_b represents solely hydrogen or methyl substitution, (R⁴)_c cannot represent solely hydrogen substitution;30 and with the proviso that R⁴ may not be located on the 7-position of the pyrazolopyridine ring system as numbered below:

WO 02/16359

PCT/GB01/03783

165



2. A compound of formula (I) according to claim 1 wherein Z is N.
3. A compound of formula (I) according to claim 1 or 2 wherein a is
- 5 1.
4. A compound of formula (I) according to any one of the preceding claims wherein R¹ is in the 2-position of the pyridyl or pyrimidinyl ring.
- 10 5. A compound of formula (I) according to any one of the preceding claims wherein R¹ is -NR⁶-(CH₂)_a-R⁵.
6. A compound of formula (I) according to any one of the preceding claims wherein b is 1.
- 15 7. A compound of formula (I) according to any one of the preceding claims wherein R² is selected from hydrogen, cyano, halogen, trihalomethyl and OC₁₋₆alkyl.
- 20 8. A compound of formula (I) according to any one of the preceding claims wherein R² is fluoro.
9. A compound of formula (I) according to any one of the preceding claims wherein R² is in the 4-position of the phenyl ring.
- 25 10. A compound of formula (I) according to any one of the preceding claims wherein c is 1.
- 30 11. A compound of formula (I) according to any one of the preceding claims wherein R⁴ is in the 6-position of the pyrazolopyridine ring.

WO 02/16359

PCT/GB01/03783

166

12. A compound of formula (I) according to any one of the preceding claims wherein R⁴ is selected from C₁₋₆alkyl, halogen, cyano and trihalomethyl.
13. A compound of formula (I) as described in any one of Examples 1 to 129.
14. 3-(4-[2-(4-Fluorophenyl)-6-trifluoromethylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinylamino)-1-propanol or a salt or solvate thereof, or a physiologically functional derivative thereof.
15. A pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I) or a salt or solvate thereof, or a physiologically functional derivative thereof, according to any one of claims 1 to 14, in admixture with one or more pharmaceutically acceptable carriers, diluents or excipients.
16. A compound of formula (I) or a salt or solvate thereof, or a physiologically functional derivative thereof, according to any one of claims 1 to 14, for use in therapy.
17. Use of a compound of formula (I) or a salt or solvate thereof, or a physiologically functional derivative thereof, according to any one of claims 1 to 14, for the preparation of a medicament for the treatment of a condition or disease state mediated by p38 kinase activity or mediated by cytokines produced by the activity of p38 kinase.
18. Use of a compound of formula (I) or a salt or solvate thereof, or a physiologically functional derivative thereof, according to any one of claims 1 to 14 for the preparation of a medicament for the treatment of a condition or disease state mediated by JNK kinase activity or mediated by cytokines produced by the activity of JNK kinase.
19. Use of a compound of formula (I) or a salt or solvate thereof, or a physiologically functional derivative thereof, according to any one of claims 1 to 14, for the preparation of a medicament for the simultaneous treatment of two or more conditions or disease states independently mediated by p38 and JNK

WO 02/16359

PCT/GB01/03783

167

kinase activity or independently mediated by cytokines produced by the activity of p38 and JNK kinase.

5 20. A method of treating a condition or disease state mediated by p38 kinase or mediated by cytokines whose production is mediated by p38 kinase activity in a subject, which comprises administering to said subject a therapeutically effective amount of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof or a physiologically functional derivative thereof according to any one of claims 1 to 14.

10 21. A method of treating a condition or disease state mediated by JNK kinase or mediated by cytokines whose production is mediated by JNK kinase activity in a subject, which comprises administering to said subject a therapeutically effective amount of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof or a physiologically functional derivative thereof according to any one of claims 1 to 14.

15 22. A method of treating two or more conditions or diseases independently mediated by p38 and JNK kinase activity or independently mediated by cytokines produced by the activity of p38 and JNK kinase which comprises administering to said subject a therapeutically effective amount of a compound of formula (I) or a salt or solvate thereof, or a physiologically functional derivative thereof according to any one of claims 1 to 14.

20

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. Pct./GB 01/03783
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D471/04 A61K31/437 A61P35/00 //(C07D471/04,231:00, 221:00)		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, PAJ, CHEM ABS Data, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 00 26216 A (CAMPBELL IAN BAXTER ;NAYLOR ALAN (GB); GLAXO GROUP LTD (GB)) 11 May 2000 (2000-05-11) * bioisosterism, see formula (I) and claims 1-16 * the whole document	1-19
Y	WO 99 12930 A (NAYLOR ALAN ;BESWICK PAUL (GB); CAMPBELL IAN (GB); GLAXO GROUP LTD) 18 March 1999 (1999-03-18) * see formula (I) and claims 1-14 * the whole document	1-19
Y	WO 96 31509 A (GLAXO GROUP LTD ;BESWICK PAUL JOHN (GB); CAMPBELL IAN BAXTER (GB);) 10 October 1996 (1996-10-10) * see formula (I) and claims 1-19 * the whole document	1-19
----- -/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
* Special categories of cited documents :		
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance		*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
E earlier document but published on or after the international filing date		*X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)		*Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		*Z* document member of the same patent family
P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
26 November 2001	04/12/2001	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2940, Tx: 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Steilmach, J	

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No.
 Fv11/GB 01/03783

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	HANSON & J: "inhibitors of p38 kinase" EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, ASHLEY PUBLICATIONS, GB, vol. 7, no. 7, 1997, pages 729-733, XP002086152 ISSN: 1354-3776 * see p.729, par. bridging left/right col. * the whole document	1-19
Y	BOEHM ET AL: "1-Substituted 4-Aryl-5-pyridinylimidazoles: A New Class of Cytokine Suppressive Drugs with Low 5-Lipoxygenase and Cyclooxygenase Inhibitory Potency" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 39, no. 20, 27 September 1996 (1996-09-27), pages 3929-3937, XP002103149 ISSN: 0022-2623 * see p.3929, left col., 2nd par., p.3933, exs. 53,54 * the whole document	1-19
Y	WO 96 06840 A (MERCK FROSST CANADA INC ; PRASIT PETPIBOON (CA); GUAY DANIEL (CA);) 7 March 1996 (1996-03-07) * see p.25/26, exs. 4/5, p.31, last 2 exs., p.1, lines 31-33, p.2, line 2 * the whole document	1-19
Y	WO 99 58523 A (CRICH JOYCE Z ; SEARLE & CO (US); COLLINS PAUL W (US); WEIER RICHA R) 18 November 1999 (1999-11-18) * see formula (I) and claim 1-62 * the whole document	1-19
Y	WO 98 56377 A (GALLAGHER TIMOTHY ; OSIFO IRENNEGBE KELLY (US); SMITHKLINE BEECHAM) 17 December 1998 (1998-12-17) * see p. 1-5, formula (I) and claims 1-22 * the whole document	1-19
P,X	WO 00 52008 A (CAMPBELL IAN BAXTER ; PEGG NEIL ANTHONY (GB); NAYLOR ALAN (GB); GLA) 8 September 2000 (2000-09-08) * see formula (I) and claims 1-15 * the whole document	1-19
	--- -/--	

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1999)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
P... GB 01/03783

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, A	WO 01 14375 A (BEATTIE JOHN FRANKLIN ;BREAULT GLORIA ANNE (GB); JEWSBURY PHILLIP) 1 March 2001 (2001-03-01) cited in the application the whole document	1-19

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.
PCT/GB 01/03783

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0026216	A	11-05-2000	AU 1266700 A 22-05-2000
			BR 9915011 A 07-08-2001
			WO 0026216 A1 11-05-2000
			EP 1127058 A1 29-08-2001
			NO 20012156 A 02-07-2001
WO 9912930	A	18-03-1999	AU 9439598 A 29-03-1999
			BG 104279 A 29-12-2000
			BR 9812046 A 26-09-2000
			CN 1278263 T 27-12-2000
			EE 200000113 A 15-12-2000
			WO 9912930 A1 18-03-1999
			EP 1032575 A1 06-09-2000
			HR 20000122 A1 28-02-2001
			HU 0003644 A2 28-09-2001
			JP 3167700 B2 21-05-2001
			JP 2001515901 T 25-09-2001
			NO 20001102 A 03-05-2000
			PL 339059 A1 04-12-2000
			SK 2942000 A3 12-03-2001
			TR 200000595 T2 21-12-2000
			WO 9631509
BG 101934 A 30-04-1999			
BR 9604870 A 26-05-1998			
CA 2216809 A1 10-10-1996			
CN 1186492 A 01-07-1998			
CZ 9703133 A3 18-03-1998			
WO 9631509 A1 10-10-1996			
EP 0819127 A1 21-01-1998			
HU 9801602 A2 30-11-1998			
JP 11501049 T 26-01-1999			
NO 974595 A 03-12-1997			
NZ 304886 A 25-11-1998			
PL 322623 A1 02-02-1998			
SK 133297 A3 08-07-1998			
TR 9701105 T1 21-02-1998			
WO 9606840	A	07-03-1996	
			AT 189218 T 15-02-2000
			AU 689302 B2 26-03-1998
			AU 3249295 A 22-03-1996
			CA 2197895 A1 07-03-1996
			WO 9606840 A1 07-03-1996
			DE 69514813 D1 02-03-2000
			DE 69514813 T2 17-08-2000
			DK 778834 T3 17-04-2000
			EP 0778834 A1 18-06-1997
			ES 2144623 T3 16-06-2000
			GR 3033127 T3 31-08-2000
			JP 10504829 T 12-05-1998
			PT 778834 T 30-06-2000
WO 9958523	A	18-11-1999	AU 3859999 A 29-11-1999
			EP 1077971 A1 28-02-2001
			WO 9958523 A1 18-11-1999
WO 9856377	A	17-12-1998	AU 7966198 A 30-12-1998

Form PCT/ISA210 (patent family members) (July 1999)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
information on patent family members

International Application No
PCT/GB 01/03783

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9856377	A	EP 1023066 A1 WO 9856377 A1	02-08-2000 17-12-1998
WO 0052008	A	AU 2661400 A WO 0052008 A1	21-09-2000 08-09-2000
WO 0114375	A	AU 6583300 A WO 0114375 A1	19-03-2001 01-03-2001

フロントページの続き

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 1/04	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 3/10	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 7/00	A 6 1 P 7/00	
A 6 1 P 7/02	A 6 1 P 7/02	
A 6 1 P 9/04	A 6 1 P 9/04	
A 6 1 P 9/10	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 11/00	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 11/06	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 13/12	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 17/04	A 6 1 P 17/04	
A 6 1 P 17/06	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 19/02	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 19/10	A 6 1 P 19/10	
A 6 1 P 25/00	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/08	A 6 1 P 25/08	
A 6 1 P 25/16	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/28	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 29/00	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 31/04	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 31/08	A 6 1 P 31/08	
A 6 1 P 31/18	A 6 1 P 31/18	
A 6 1 P 33/06	A 6 1 P 33/06	
A 6 1 P 35/00	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 37/06	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 39/02	A 6 1 P 39/02	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 1 1

(81) 指定国 AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, R O, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW

(74) 代理人 100118773

弁理士 藤田 節

(74) 代理人 100096183

弁理士 石井 貞次

(72) 発明者 アルベルティ, マイケル, ジョン

アメリカ合衆国 27709 ノースカロライナ州, ノース カロライナ, リサーチ トライアング
ル パーク, ファイブ ムーア ドライブ, グラクソスミスクライン

(72) 発明者 ボールドウィン, イアン, ロバート

イギリス国, ハートフォードシャイア エスジー 1 2 エヌワイ, スティーブネージ, ガンネルズ
ウッド ロード, グラクソスミスクライン

(72) 発明者 チュン, ムイ

アメリカ合衆国 27709 ノースカロライナ州, ノース カロライナ, リサーチ トライアング
ル パーク, ファイブ ムーア ドライブ, グラクソスミスクライン

(72) 発明者 コックリル, ステュアート

- イギリス国, ハートフォードシャー エスジー 1 2 エヌワイ, スティーブネージ, ガンネルズ
ウッド ロード, グラクソスミスクライン
- (72)発明者 フラック, スティーブン
イギリス国, ハートフォードシャー エスジー 1 2 エヌワイ, スティーブネージ, ガンネルズ
ウッド ロード, グラクソスミスクライン
- (72)発明者 ハリス, フィリップ, アンソニー
イギリス国, ハートフォードシャー エスジー 1 2 エヌワイ, スティーブネージ, ガンネルズ
ウッド ロード, グラクソスミスクライン
- (72)発明者 ジュン, デーヴィッド, ケンドール
アメリカ合衆国 27709 ノースカロライナ州, ノース カロライナ, リサーチ トライアン
グル パーク, ファイブ ムーア ドライブ, グラクソスミスクライン
- (72)発明者 ベッカム, グレゴリー
アメリカ合衆国 27709 ノースカロライナ州, ノース カロライナ, リサーチ トライアン
グル パーク, ファイブ ムーア ドライブ, グラクソスミスクライン
- (72)発明者 ピール, マイケル, ロバート
アメリカ合衆国 27709 ノースカロライナ州, ノース カロライナ, リサーチ トライアン
グル パーク, ファイブ ムーア ドライブ, グラクソスミスクライン
- (72)発明者 スタンフォード, ジェニファー, バディアング
アメリカ合衆国 27709 ノースカロライナ州, ノース カロライナ, リサーチ トライアン
グル パーク, ファイブ ムーア ドライブ, グラクソスミスクライン
- (72)発明者 スティーヴンス, カーク
アメリカ合衆国 27709 ノースカロライナ州, ノース カロライナ, リサーチ トライアン
グル パーク, ファイブ ムーア ドライブ, グラクソスミスクライン
- (72)発明者 ヴィール, ジェームズ, マーヴィン
アメリカ合衆国 27709 ノースカロライナ州, ノース カロライナ, リサーチ トライアン
グル パーク, ファイブ ムーア ドライブ, グラクソスミスクライン
- F ターム(参考) 4C065 AA03 BB05 CC01 DD02 EE02 HH04 KK05 PP03 PP12
4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 MA01 MA04 NA14 ZA01 ZA06 ZA08
ZA15 ZA16 ZA36 ZA45 ZA59 ZA96 ZA97 ZB08 ZB11 ZB13
ZB15 ZB26 ZB35 ZB37 ZC35