(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2004-509891
(P2004-509891A)
(43)公表日　平成16年4月2日(2004.4.2)

(51)Int.Cl.[7]	F I		テーマコード（参考）
C07D 471/04	C07D 471/04	106C	4C050
A61K 31/437	A61K 31/437		4C065
A61K 31/5025	A61K 31/5025		4C086
A61P 3/04	A61P 3/04		
A61P 3/10	A61P 3/10		

審査請求 未請求　予備審査請求 有　（全 124 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2002-529104(P2002-529104)
(86)(22)出願日　平成13年9月19日(2001.9.19)
(85)翻訳文提出日　平成15年3月20日(2003.3.20)
(86)国際出願番号　PCT/GB2001/004186
(87)国際公開番号　WO2002/024694
(87)国際公開日　平成14年3月28日(2002.3.28)
(31)優先権主張番号　0023358.5
(32)優先日　平成12年9月22日(2000.9.22)
(33)優先権主張国　イギリス(GB)
(31)優先権主張番号　0023361.9
(32)優先日　平成12年9月22日(2000.9.22)
(33)優先権主張国　イギリス(GB)
(31)優先権主張番号　0107391.5
(32)優先日　平成13年3月23日(2001.3.23)
(33)優先権主張国　イギリス(GB)

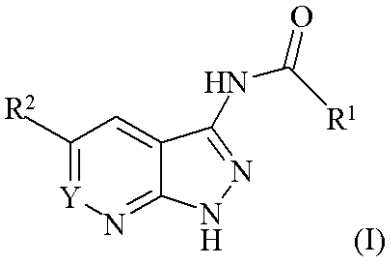
(71)出願人　595047190
スミスクライン　ビーチャム　パブリック　リミテッド　カンパニー
ＳｍｉｔｈＫｌｉｎｅ　Ｂｅｅｃｈａｍ　ｐ．ｌ．ｃ．
イギリス国　ティダブリュ８　９ジーエス，ミドルセックス，ブレントフォード，グレート　ウェスト　ロード　９８０
(74)代理人　100062144
弁理士　青山　葆
(74)代理人　100086405
弁理士　河宮　治
(74)代理人　100081422
弁理士　田中　光雄

最終頁に続く

(54)【発明の名称】抗糖尿病薬としてのピラゾロピリジンおよびピラゾロピリダジン

(57)【要約】
本発明は、ＹがＣＨまたはＮであり；R^1が置換または非置換のアルキル、置換または非置換のシクロアルキル、置換または非置換のアルケニル、置換または非置換のシクロアルケニル、置換または非置換のアリール、アラルキル（ここで、アリールおよびアルキル部は、各々、独立して、置換されていてもいなくてもよい）、アラルケニル（ここで、アリールおよびアルケニル部は、各々、独立して、置換されていてもいなくてもよい）、置換または非置換のヘテロサイクリル、またはヘテロサイクリルアルキル（ここで、ヘテロサイクリルおよびアルキル部は、各々、独立して、置換されていてもいなくてもよい）であり；およびR^2が置換または非置換のアリールあるいは置換または非置換のヘテロアリールである、式（Ｉ）の化合物またはその誘導体、かかる化合物の製法、かかる化合物を含有する医薬組成物および医薬におけるかかる化合物の使用を提供する。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）：
【化１】



(I)

［式中、
ＹはＣＨまたはＮであり；
Ｒ１は置換されていないか、またはされているアルキル、置換されていないか、またはされているシクロアルキル、置換されていないか、またはされているアルケニル、置換されていないか、またはされているシクロアルケニル、置換されていないか、またはされているアリール、アラルキル（ここで、アリールおよびアルキル部は、各々、独立して、置換されていてもいなくてもよい）、アラルケニル（ここで、アリールおよびアルケニル部は、各々、独立して、置換されていてもいなくてもよい）、置換されていないか、またはされているヘテロサイクリル、またはヘテロサイクリルアルキル（ここで、ヘテロサイクリルおよびアルキル部は、各々、独立して、置換されていてもいなくてもよい）であり；および
Ｒ２は置換されていないか、またはされているアリールであるか、または置換されていないか、またはされているヘテロアリールを意味する］
で示される化合物またはその誘導体。
【請求項２】
ＹがＣＨまたはＮであり；
Ｒ１が置換されていないか、またはされているアルキル、置換されていないか、またはされているシクロアルキル、置換されていないか、またはされているアルケニル、置換されていないか、またはされているアリール、アラルキル（ここで、アリールおよびアルキル部は、各々、独立して、置換されていてもいなくてもよい）、アラルケニル（ここで、アリールおよびアルケニル部は、各々、独立して、置換されていてもいなくてもよい）、置換されていないか、またはされているヘテロサイクリルおよびヘテロサイクリルアルキル（ここで、ヘテロサイクリルおよびアルキル部は、各々、独立して、置換されていてもいなくてもよい）であり；
Ｒ２が請求項１の記載と同意議である、
ところの請求項１記載の式（Ｉ）の化合物。
【請求項３】
ＹがＣＨまたはＮであり；
Ｒ１がトリフルオロメチル、２，２，２－トリフルオロエチル、メチル、エチル、ｎ－プロピル、ｎ－ブチル、２－ブチル、ｎ－ペンチル、３－ペンチル、ｎ－ヘキシル、メトキシメチル、２－カルボキシエチル、ｎ－プロペニル、イソ－ブテニル、スチリル、フェニル、２－フリル、２－チエニル、ベンジル、フェニルエチル、３－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）プロピル、ピリジン－４－イル、３－（ピペリジン－１－イル）プロピル、３－（４－エチルピペラジン－１－イル）プロピル、３－（モルホリン－１－イル）プロピル、１，３－ベンゾジオキソラン－５－イル、Ｎ－メチルピペリジン－４－イル、イソ－プロピル、ピリジン－３－イルメチル、α，α－ジメチルベンジル、３－（メソ－３，５－ジメチルモルホリン－４－イル）プロピル、４－（１－ピリジニウム）ブチル臭化水素酸塩、２－（３－ピリジニル）エチル、ｔｅｒｔ－ブチル、フェノキシメチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、４－ジメチルアミノベンジル、４

－（ジメチルアミノメチル）ベンジル、メトキシエトキシメチル、２，２，２－トリフルオロエトキシメチル、３－ジメチルアミノフェノキシメチル、（１－メチルピペリジン－４－イル）メチル、（１－エチルピペリジン－４－イル）メチル、（１－フェニルピペリジン－４－イル）メチル、（１－ベンジルピペリジン－４－イル）メチル、（１－（４－フルオロベンジル）ピペリジン－４－イル）メチル、（１－（フェノキシエチル）ピペリジン－４－イル）メチル、４－フルオロフェネチル、（６－メチルピリジン－３－イル）エチル、メトキシエチル、３－（Ｎ，Ｎ－ジエチルアミノ）プロピル、Ｎ－メトキシエチル（Ｎ－メチル）アミノプロピル、ジ－（Ｎ－メトキシエチル）アミノプロピル、３－（１，１－ジオキソ－１－チオモルホリン－４－イル）プロピル、３－（ピロリジン－１－イル）プロピル、３－（４－ベンジルピペラジン－１－イル）プロピル、３－（４－（４－クロロフェノキシ）ピペリジン－１－イル）プロピル、３－（４－メタンスルホニルピペラジン－１－イル）プロピル、４－（Ｎ，Ｎ－ジエチルアミノ）ブチル、４－（ピペリジン－１－イル）ブチル、ピペリジン－４－イル、１－エチルピペリジン－４－イル、１－ベンジルピペリジン－４－イル、１－（４－クロロベンジル）ピペリジン－４－イル、１－（４－フルオロベンジル）ピペリジン－４－イル、１－（メトキシエチル）ピペリジン－４－イル、１－（フェノキシエチル）ピペリジン－４－イル、１－（４－クロロフェノキシエチル）ピペリジン－４－イル、１－フェニルピペリジン－４－イル、１－ベンジルピロリジン－３－イル、トランス－フェネテニル、トランス－４－フルオロフェネテニル、４－フルオロフェニル、４－ジメチルアミノフェニル、２，４，６－トリメチルフェニル、４－（ジエチルアミノメチル）フェニル、４－（ピペリジン－１－イルメチル）フェニル、４－（ピロリジン－１－イルメチル）フェニル、４－（チオモルホリン－４－イルメチル）フェニル、２，３－ジヒドロベンゾフラン－５－イル、３－（４－（２－フェニルエチル）ピペラジン－１－イル）プロピル、３－（４－シクロヘキシルメチルピペラジン－１－イル）プロピル、３－（４－シクロペンチルピペラジン－１－イル）プロピル、３－（４－イソ－プロピルピペラジン－１－イル）プロピル、３－（４－フェニルピペラジン－１－イル）プロピル、４－（４－エチルピペラジン－１－イル）ブチル、３－（ピペリジン－１－イルメチル）フェニル、４－（ジエチルアミノメチル）フェニル、４－（４－エチルピペラジン－１－イルメチル）フェニル、ベンゾチエン－２－イル、４－メトキシベンジルまたはベンジルオキシメチルであり；
Ｒ２が請求項１の記載と同意義である、
ところの請求項１記載の式（Ｉ）の化合物。

【請求項４】
ＹがＣＨまたはＮであり；
Ｒ１が請求項１の記載と同意義であり；および
Ｒ２がフェニル、ピリジン－３－イル、ピリジン－４－イル、２－チエニル、２－ベンジルオキシフェニル、２－クロロフェニル、２－フルオロフェニル、２－メチルフェニル、２－メトキシピリド－３－イル、２－メトキシフェニル、３，４－メチレンジオキシフェニル、３，５－ジクロロフェニル、３－アセトアミドフェニル、３－トリフルオロメチルフェニル、３－クロロフェニル、３－フルオロフェニル、フラン－３－イル、３－メトキシフェニル、３－ニトロフェニル、３－チエニル、４－トリフルオロメチルフェニル、４－クロロフェニル、４－フルオロフェニル、４－メトキシフェニル、４－メチルフェニル、４－トリフルオロメトキシフェニル、インドール－５－イル、４－メトキシピリジン－３－イル、２－クロロ－３－フルオロフェニル、２，３－ジフルオロフェニル、２，３，６－トリフルオロフェニル、３－メチルフェニル、ピリジン－２－イル、キノリン－３－イル、２－ホルミルフェニル、３－ホルミルフェニル、３－メトキシカルボニルフェニル、３－カルボキシフェニル、３－シアノフェニル、２－［（モルホリン－４－イル）メチル］フェニル、３－［（モルホリン－４－イル）メチル］フェニル、４－［（モルホリン－４－イル）メチル］フェニル、２－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］フェニル、３－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］フェニル、４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］フェニル、３－ヒドロキシフェニル、４－ヒドロキシフェニル、３－メ

トキシフェニル、２－（ジメチルアミノエトキシ）フェニル、３－（ジメチルアミノエトキシ）フェニル、４－（ジメチルアミノエトキシ）フェニル、２－（３－ジメチルアミノプロポキシ）フェニル、３－（３－ジメチルアミノプロポキシ）フェニル、４－（３－ジメチルアミノプロポキシ）フェニル、２－［（モルホリン－４－イル）エトキシ］フェニル、３－［（モルホリン－４－イル）エトキシ］フェニル、４－［（モルホリン－４－イル）エトキシ］フェニル、２－［３－（モルホリン－４－イル）プロポキシ］フェニル、３－［３－（モルホリン－４－イル）プロポキシ］フェニル、４－［３－（モルホリン－４－イル）プロポキシ］フェニル、１，３－ベンゾジオキソラン－５－イル、２，５－ジフルオロフェニル、２，６－ジフルオロフェニル、３，４－ジフルオロフェニル、３，５－ジフルオロフェニル、２－フルオロ－４－クロロフェニル、３－フルオロ－４－クロロフェニル、２－クロロ－４－フルオロフェニル、３－クロロ－４－フルオロフェニル、２，５－ジクロロフェニル、２，４－ジクロロフェニル．、２，６－ジクロロフェニル、２，３，５－トリフルオロフェニル、２，３，４－トリフルオロフェニル、２，４，６－トリフルオロフェニル、２，４，５－トリフルオロフェニル、３，４，５－トリフルオロフェニル、３－ジメチルアミノフェニル、２－クロロピリジン－３－イル、６－クロロピリジン－３－イル、２－クロロ－５－メチルピリジン－３－イル、２－クロロ－４，５－ジメチルピリジン－３－イル、２，５－ジメチルピリジン－３－イル、２－（ｔ－ブトキシカルボニルアミノ）ピリジン－３－イル、２－（シアノメチル）ピリジン－３－イル、６－アミノピリジン－３－イル、６－（ピロール－１－イル）ピリジン－３－イル、６－ウレイドピリジン－３－イル、５－フェニルピリジン－３－イル、２－アミノ－５－メチルピリジン－３－イル、２－メチル－６－アミノピリジン－３－イル、５－メチル－６－アミノピリジン－３－イル、５－メチル－６－（３－ヒドロキシプロピルアミノ）ピリジン－３－イル、５－メチル－６－［３－（ホルミルアミノ）プロピルアミノ］ピリジン－３－イル、５－（ピペリジン－１－イル）ピリジン－３－イル、５－アミノカルボニルピリジン－３－イル、５－（メトキシカルボニルメチルカルボニル）ピリジン－３－イル、５－エトキシカルボニルピリジン－３－イル、５－メトキシピリジン－３－イル、４－メチルピリジン－３－イル、ピリミジン－５－イル、ピリミジン－２－イル、ピラジン－２－イル、ナフタレン－１－イル、フラン－２－イル、ビフェニル－４－イル、またはベンゾ［ｂ］チオフェン－３－イルである、
ところの請求項１記載の式（Ｉ）の化合物。

【請求項５】
ＹがＣＨであり；
Ｒ１がシクロプロピル、シクロペンチル、シクロブチル、シクロヘキシル、ピリジン－３－イルメチル、３－ペンチル、α，α－ジメチルベンジル、２－ブチル、３－（メソ－３，５－ジメチルモルホリン－４－イル）プロピル、４－（Ｎ，Ｎ－ジエチルアミノ）ブチル、４－（１－ピリジニウム）ブチル臭化水素酸塩、トランス－フェニルエテニル、４－ジメチルアミノフェニル、１，３－ベンゾジオキソラン－５－イル、２，４，６－トリメチルフェニル、２－チエニル、トリフルオロメチル、２，２，２－トリフルオロエチル、メチル、エチル、ｎ－プロピル、ｎ－ブチル、ｎ－ペンチル、ｎ－ヘキシル、メトキシメチル、２－カルボキシエチル、ｎ－プロペニル、イソ－ブテニル、スチリル、フェニル、２－フリル、ベンジル、フェニルエチル、３－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）プロピル、ピリジン－４－イル、３－（ピペリジン－１－イル）プロピル、３－（４－エチルピペラジン－１－イル）プロピル、３－（モルホリン－１－イル）プロピル、Ｎ－メチルピペリジン－４－イル、イソ－プロピル、２－（３－ピリジニル）エチル、ｔｅｒｔ－ブチルまたはフェノキシメチルであり；および
Ｒ２がフェニル、ピリジン－３－イル、２－チエニル、２－ベンジルオキシフェニル、２－クロロフェニル、２－フルオロフェニル、２－メチルフェニル、２－メトキシピリド－３－イル、２－メトキシフェニル、３，４－メチレンジオキシフェニル、３，５－ジクロロフェニル、３－アセトアミドフェニル、３－トリフルオロメチルフェニル、３－クロロフェニル、３－フルオロフェニル、フラン－３－イル、３－メトキシフェニル、３－ニト

ロフェニル、３－チエニル、４－トリフルオロメチルフェニル、４－クロロフェニル、４－フルオロフェニル、４－メトキシフェニル、４－メチルフェニル、４－トリフルオロメトキシフェニル、インドール－５－イル４－メトキシピリジン－３－イル、２－ホルミルフェニル、３－ホルミルフェニル、３－メトキシカルボニルフェニル、３－カルボキシフェニル、３－シアノフェニル、２－［（モルホリン－４－イル）メチル］フェニル、３－［（モルホリン－４－イル）メチル］フェニル、４－［（モルホリン－４－イル）メチル］フェニル、２－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］フェニル、３－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］フェニル、４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］フェニル、３－ヒドロキシフェニル、４－ヒドロキシフェニル、３－メトキシフェニル、２－（ジメチルアミノエトキシ）フェニル、３－（ジメチルアミノエトキシ）フェニル、４－（ジメチルアミノエトキシ）フェニル、２－（３－ジメチルアミノプロポキシ）フェニル、３－（３－ジメチルアミノプロポキシ）フェニル、４－（３－ジメチルアミノプロポキシ）フェニル、２－［（モルホリン－４－イル）エトキシ］フェニル、３－［（モルホリン－４－イル）エトキシ］フェニル、４－［（モルホリン－４－イル）エトキシ］フェニル、２－［３－（モルホリン－４－イル）プロポキシ］フェニル、３－［３－（モルホリン－４－イル）プロポキシ］フェニル、４－［３－（モルホリン－４－イル）プロポキシ］フェニル、１，３－ベンゾジオキソラン－５－イル、２，３－ジフルオロフェニル、２，５－ジフルオロフェニル、２，６－ジフルオロフェニル、３，４－ジフルオロフェニル、３，５－ジフルオロフェニル、２－フルオロ－４－クロロフェニル、３－フルオロ－４－クロロフェニル、２－クロロ－４－フルオロフェニル、３－クロロ－４－フルオロフェニル、２，５－ジクロロフェニル、２，４－ジクロロフェニル、２，６－ジクロロフェニル、２，３，６－トリフルオロフェニル、２，３，５－トリフルオロフェニル、２，３，４－トリフルオロフェニル、２，４，６－トリフルオロフェニル、２，４，５－トリフルオロフェニル、３，４，５－トリフルオロフェニル、３－ジメチルアミノフェニル、ピリジン－２－イル、ピリジン－４－イル、２－クロロピリジン－３－イル、６－クロロピリジン－３－イル、２－クロロ－５－メチルピリジン－３－イル、２－クロロ－４，５－ジメチルピリジン－３－イル、２，５－ジメチルピリジン－３－イル、２－（ｔ－ブトキシカルボニルアミノ）ピリジン－３－イル、２－（シアノメチル）ピリジン－３－イル、６－アミノピリジン－３－イル、６－（ピロール－１－イル）ピリジン－３－イル、６－ウレイドピリジン－３－イル、５－フェニルピリジン－３－イル、２－アミノ－５－メチルピリジン－３－イル、２－メチル－６－アミノピリジン－３－イル、５－メチル－６－アミノピリジン－３－イル、５－メチル－６－（３－ヒドロキシプロピルアミノ）ピリジン－３－イル、５－メチル－６－［３－（ホルミルアミノ）プロピルアミノ］ピリジン－３－イル、５－（ピペリジン－１－イル）ピリジン－３－イル、５－アミノカルボニルピリジン－３－イル、５－（メトキシカルボニルメチルカルボニル）ピリジン－３－イル、５－エトキシカルボニルピリジン－３－イル、５－メトキシピリジン－３－イル、４－メチルピリジン－３－イル、キノリン－３－イル、ピリミジン－５－イル、ピリミジン－２－イル、ピラジン－２－イル、ナフタレン－１－イル、フラン－２－イル、ビフェニル－４－イル、ベンゾ［ｂ］チオフェン－３－イルである、
ところの請求項１記載の式（Ｉ）の化合物。

【請求項６】
ＹがＮであり；
Ｒ１がメチル、ｎ－プロピル、イソ－プロピル、シクロプロピル、シクロペンチル、ベンジル、３－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）プロピル、３－（モルホリン－４－イル）プロピル、４－ジメチルアミノベンジル、４－（ジメチルアミノメチル）ベンジル、メトキシメチル、メトキシエトキシメチル、２，２，２－トリフルオロエトキシメチル、フェノキシメチル、３－ジメチルアミノフェノキシメチル、（１－メチルピペリジン－４－イル）メチル、（１－エチルピペリジン－４－イル）メチル、（１－フェニルピペリジン－４－イル）メチル、（１－ベンジルピペリジン－４－イル）メチル、（１－（４－フルオロベンジル）ピペリジン－４－イル）メチル、（１－（フェノキシエチル）ピペリジン－４－イ

ル）メチル、フェネチル、４－フルオロフェネチル、（６－メチルピリジン－３－イル）エチル、メトキシエチル、３－（Ｎ，Ｎ－ジエチルアミノ）プロピル、Ｎ－メトキシエチル（Ｎ－メチル）アミノプロピル、ジ－（Ｎ－メトキシエチル）アミノプロピル、３－（１，１－ジオキソ－１－チオモルホリン－４－イル）プロピル、３－（ピペリジン－１－イル）プロピル、３－（ピロリジン－１－イル）プロピル、３－（４－エチルピペラジン－１－イル）プロピル、３－（４－ベンジルピペラジン－１－イル）プロピル、３－（４－（４－クロロフェノキシ）ピペリジン－１－イル）プロピル、３－（４－メタンスルホニルピペラジン－１－イル）プロピル、４－（Ｎ，Ｎ－ジエチルアミノ）ブチル、４－（ピペリジン－１－イル）ブチル、ピペリジン－４－イル、１－メチルピペリジン－４－イル、１－エチルピペリジン－４－イル、１－ベンジルピペリジン－４－イル、１－（４－クロロベンジル）ピペリジン－４－イル、１－（４－フルオロベンジル）ピペリジン－４－イル、１－（メトキシエチル）ピペリジン－４－イル、１－（フェノキシエチル）ピペリジン－４－イル、１－（４－クロロフェノキシエチル）ピペリジン－４－イル、１－フェニルピペリジン－４－イル、１－ベンジルピロリジン－３－イル、トランス－フェネテニル、トランス－４－フルオロフェネテニル、フェニル、４－フルオロフェニル、４－ジメチルアミノフェニル、２，４，６－トリメチルフェニル、４－（ジエチルアミノメチル）フェニル、４－（ピペリジン－１－イルメチル）フェニル、４－（ピロリジン－１－イルメチル）フェニル、４－（チオモルホリン－４－イルメチル）フェニル、２，３－ジヒドロベンゾフラン－５－イル、３－（４－（２－フェニルエチル）ピペラジン－１－イル）プロピル、３－（４－シクロヘキシルメチルピペラジン－１－イル）プロピル、３－（４－シクロペンチルピペラジン－１－イル）プロピル、３－（４－イソ－プロピルピペラジン－１－イル）プロピル、３－（４－フェニルピペラジン－１－イル）プロピル、４－（４－エチルピペラジン－１－イル）ブチル、３－（ピペリジン－１－イルメチル）フェニル、４－（ジエチルアミノメチル）フェニル、４－（４－エチルピペラジン－１－イルメチル）フェニル、ベンゾチエン－２－イル、４－メトキシベンジルまたはベンジルオキシメチル；および

Ｒ２がフェニル、２－クロロフェニル、２－クロロ－３－フルオロフェニル、２，３－ジフルオロフェニル、２，３，６－トリフルオロフェニル、３－メチルフェニル、ピリジン－２－イル、ピリジン－３－イルまたはキノリン－３－イルである、

ところの請求項１記載の式（Ｉ）の化合物。

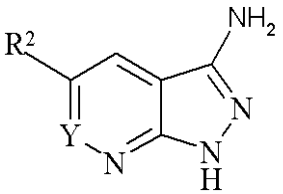
【請求項７】

請求項１に記載の式（Ｉ）の化合物またはその医薬上許容される誘導体、および医薬上許容される担体を含む、医薬組成物。

【請求項８】

請求項１に記載の式（Ｉ）の化合物またはその医薬上許容される誘導体の製法であって、式（ＩＩ）：

【化２】

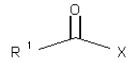


(II)

［式中、ＹおよびＲ２は式（Ｉ）の記載と同意義である］

で示される化合物を、式（ＩＩＩ）：

【化３】

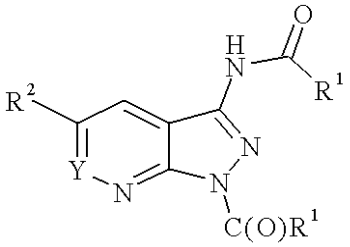


（ＩＩＩ）

［式中、Ｒ１は式（Ｉ）の記載と同意義であり、Ｘは脱離基を意味する］

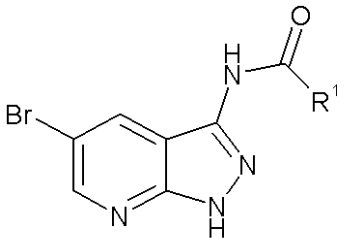
で示される化合物と反応させ、その後、要すれば、以下の任意の工程：

（ｉ）式（Ｉ）の化合物を式（Ｉ）のさらなる化合物に変換する工程；
（ｉｉ）いずれかの必須の保護基を除去する工程；
（ｉｉｉ）そうして形成された化合物の適当な誘導体を調製する工程
のうちの１つまたはそれ以上の工程を行うことを含む、方法。
【請求項９】
請求項１に記載の式（Ｉ）の化合物の製法であって、式（ＩＶ）：
【化４】



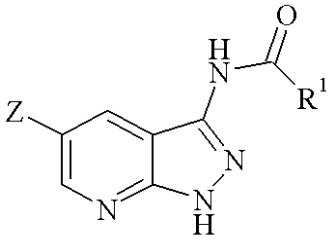
（ＩＶ）

で示される化合物を、求核試薬と反応させることを含む、方法。
【請求項１０】
ＹがＣＨである、請求項１に記載の式（Ｉ）の化合物の製法であって、式（Ｖ）：
【化５】



（Ｖ）

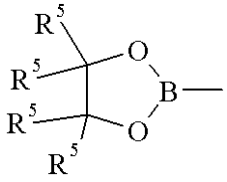
［式中、Ｒ１は式（Ｉ）の記載と同意義である］
で示される化合物を、式（ＶＩ）：
Ｒ２－Ｂ（ＯＲ３）２　　（ＶＩ）
［式中、Ｒ２は式（Ｉ）の記載と同意義であり、Ｒ３は水素またはＣ１－６アルキルを意味する］
で示される化合物と反応させ、その後、要すれば、以下の任意の工程：
（ｉ）式（Ｉ）の化合物を式（Ｉ）のさらなる化合物に変換する工程；
（ｉｉ）いずれかの必須の保護基を除去する工程；
（ｉｉｉ）そうして形成された化合物の適当な誘導体を調製する工程
のうちの１つまたはそれ以上の工程を行うことを含む、方法。
【請求項１１】
ＹがＣＨである、請求項１に記載の式（Ｉ）の化合物の製法であって、式（ＶＩＩ）：
【化６】



（ＶＩＩ）

［式中、Ｒ１は式（Ｉ）の記載と同意義であり、Ｚは（Ｒ４Ｏ）２Ｂ－で示される基（ここにＲ４は水素またはＣ１－６アルキルである）であるか、またはＺは式（ＶＩＩＩ）：

【化７】



（ＶＩＩＩ）

［式中、Ｒ５はＣ１－６アルキルを意味する］
で示される基を意味する］
で示される化合物を、式（ＩＸ）：
Ｒ２－Ｘ’　　（ＩＸ）
［式中、Ｒ２は式（Ｉ）の記載と同意義であり、Ｘ’は脱離基を意味する］
で示される化合物と反応させ、その後、要すれば、以下の任意の工程：
（ｉ）式（Ｉ）の化合物を式（Ｉ）のさらなる化合物に変換する工程；
（ｉｉ）いずれかの必須の保護基を除去する工程；
（ｉｉｉ）そうして形成された化合物の適当な誘導体を調製する工程
のうちの１つまたはそれ以上の工程を行うことを含む、方法。

【請求項１２】
療法にて用いるための請求項１ないし６に記載の化合物または請求項７に記載の処方。

【請求項１３】
ＧＳＫ－３の阻害の必要性と関連する症状の治療薬を製造するための請求項１ないし６のいずれか１項に記載の化合物の使用。

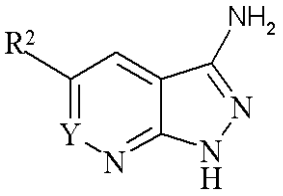
【請求項１４】
ＧＳＫ－３の阻害の必要性と関連する症状が、糖尿病、糖尿病に付随する症状、痴呆症、例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、進行性核上性麻痺、亜急性硬化性全汎脳炎パーキンソン症候群、脳炎後パーキンソン症候群、拳闘性脳炎、グアムパーキンソン症候群－痴呆症複合病、ピック病、大脳皮質基底核変性症、前頭側頭骨痴呆症、ハンティンドン病、ＡＩＤＳ関連痴呆症を含む慢性神経変性症状、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症および神経外傷疾患、例えば、急性脳梗塞、気分障害、例えば、統合失調症および双極性障害、脳梗塞後の機能回復の促進、脳出血（例えば、単発性脳アミロイド血管症による）、脱毛症、肥満症、アテローム硬化性心血管疾患、高血圧症、多嚢胞性卵巣症候群、症候群Ｘ、虚血症、外傷性脳損傷、癌、白血球減少症、ダウン症候群、レヴィー小体疾患、感染症および免疫不全からなる群より選択される、請求項１３記載の使用。

【請求項１５】
ＧＳＫ－３の阻害の必要性と関連する症状の治療方法であって、医薬上効果的な非毒性量の、請求項１ないし６のいずれかに記載の式（Ｉ）の化合物あるいはそのその医薬上許容される誘導体を投与することを含む方法。

【請求項１６】
ＧＳＫ－３の阻害の必要性と関連する症状が、糖尿病、糖尿病に付随する症状、痴呆症、例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、進行性核上性麻痺、亜急性硬化性全汎脳炎パーキンソン症候群、脳炎後パーキンソン症候群、拳闘性脳炎、グアムパーキンソン症候群－痴呆症複合病、ピック病、大脳皮質基底核変性症、前頭側頭骨痴呆症、ハンティンドン病、ＡＩＤＳ関連痴呆症を含む慢性神経変性症状、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症および神経外傷疾患、例えば、急性脳梗塞、気分障害、例えば、統合失調症および双極性障害、脳梗塞後の機能回復の促進、脳出血（例えば、単発性脳アミロイド血管症による）、脱毛症、肥満症、アテローム硬化性心血管疾患、高血圧症、多嚢胞性卵巣症候群、症候群Ｘ、虚血症、外傷性脳損傷、癌、白血球減少症、ダウン症候群、レヴィー小体疾患、感染症および免疫不全からなる群より選択される、請求項１５記載の方法。

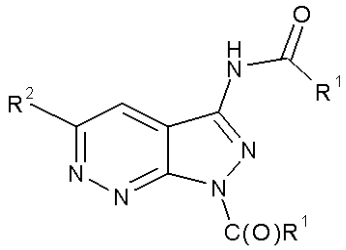
【請求項１７】
式（ＩＩ）：

【化８】



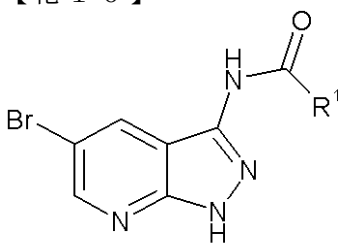
(II)

［式中、ＹおよびＲ２は式（Ｉ）の記載と同意義である］
で示される化合物。
【請求項１８】
式（ＩＶ）：
【化９】



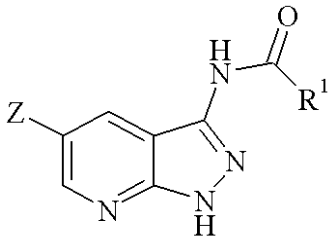
（ＩＶ）

［式中、Ｒ１およびＲ２は式（Ｉ）の記載と同意義である］
で示される化合物。
【請求項１９】
式（Ｖ）：
【化１０】



（Ｖ）

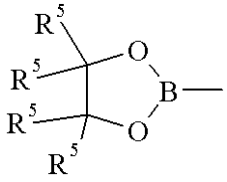
［式中、Ｒ１およびＲ２は式（Ｉ）の記載と同意義である］
で示される化合物。
【請求項２０】
式（ＶＩＩ）：
【化１１】



（ＶＩＩ）

［式中、Ｒ１は式（Ｉ）の記載と同意義であり、Ｚは（Ｒ４Ｏ）２Ｂ－基（ここに、Ｒ４は水素またはＣ１－６アルキルである）であるか、またはＺは式（ＶＩＩＩ）：

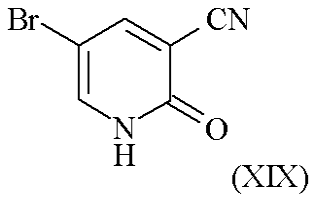
【化１２】



（ＶＩＩＩ）

［式中、Ｒ５はＣ１－６アルキルである］
で示される基を意味する］
で示される化合物。

【請求項２１】
式（ＸＩＸ）：
【化１３】



(XIX)

で示される化合物。

【発明の詳細な説明】
【０００１】
（技術分野）
本発明は、新規化合物、特に新規なピラゾロピリジンおよびピラゾロピリダジン誘導体に、かかる化合物の調製方法に、かかる化合物を含有する医薬組成物に、およびかかる化合物の医薬における使用に関する。
【０００２】
（従来技術）
ＧＳＫ－３は、別個の遺伝子によりコードされる２つのイソ型（αおよびβ）からなるセリン／スレオニン蛋白キナーゼである。ＧＳＫ－３は、グリコーゲンシンターゼ（ＧＳ）をリン酸化するいくつかの蛋白キナーゼのうちの１つである（Ｅｍｂｉら、Ｅｕｒ．Ｊ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．（１０７）５１９－５２７（１９８０））。αおよびβイソ型は単量体構造を有し、哺乳動物細胞にみられる。両方のイソ型は筋肉グリコーゲンシンターゼをリン酸化し（Ｃｒｏｓｓら、Ｂｉｏｃｈｅｍｉｃａｌ Ｊｏｕｒｎａｌ（３０３）２１－２６（１９９４））、これらの２つのイソ型は種の間で良好な相同性を示す（例えば、ヒトおよびウサギＧＳＫ－３αは９６％同一である）。
ＩＩ型糖尿病（または、インスリン非依存性真性糖尿病、ＮＩＤＤＭ）は、多因子性疾患である。高血糖症は肝臓、筋肉および他の組織におけるインスリン耐性が原因であり、膵島からのインスリンの分泌が不十分または欠損していることと結び付けられる。骨格筋は、インスリン刺激のグルコース摂取のための主要な部位であり、この組織において、循環から取り出されたグルコースが、解糖およびＡＴＣサイクルを介して代謝されるか、またはグリコーゲンとして貯蔵される。筋肉グリコーゲン堆積はグルコースホメオスタシスにおいてより重要な役割を果たし、ＩＩ型糖尿病患者は筋肉グリコーゲン貯蔵に欠陥がある。
【０００３】
骨格筋におけるインスリンによるグリコーゲン合成の刺激は、グリコーゲンシンターゼの脱リン酸化および活性化に由来する（Ｖｉｌｌａｒ－Ｐａｌａｓｉ Ｃ．およびＬａｒｎｅｒ Ｊ．、Ｂｉｏｃｈｉｍ．Ｂｉｏｐｈｙｓ．Ａｃｔａ（３９）１７１－１７３（１９６０）、Ｐａｒｋｅｒ Ｐ Ｊら、Ｅｕｒ．Ｊ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．（１３０）２２７－２３４（１９８３）およびＣｏｈｅｎ Ｐ．、Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．Ｔｒａｎｓ．

（２１）５５５－５６７（１９９３））。ＧＳのリン酸化および脱リン酸化は、特定のキナーゼおよびホスファターゼにより媒介される。ＧＳＫ－３はＧＳのリン酸化および非活性化に関与しており、その一方で、グリコーゲン結合蛋白ホスファターゼ１（ＰＰ１Ｇ）がＧＳを脱リン酸化して活性化する。インスリンは、ＧＳＫ－３を不活性化し、ＰＰ１Ｇを活性化する（Ｓｒｉｖａｓｔａｖａ Ａ Ｋおよび Ｐａｎｄｅｙ Ｓ Ｋ、Ｍｏｌ．ａｎｄ Ｃｅｌｌｕｌａｒ Ｂｉｏｃｈｅｍ．（１８２）１３５－１４１（１９９８））。Ｃｈｅｎらにより、Ｄｉａｂｅｔｅｓ（４３）１２３４－１２４１（１９９４）において、ＩＩ型糖尿病患者と対照患者との間でＰＰ１ＧのｍＲＮＡ存在量に差異がなかったことが立証され、このことは、ＧＳＫ－３活性の増大がＩＩ型糖尿病において重要であり得ることを示唆している。最近、ＧＳＫ－３がＩＩ型糖尿病の筋肉において過剰発現されること、骨格筋ＧＳＫ－３α活性とインスリン作用の間に逆の相関関係の存在することも証明された（Ｎｉｋｏｕｌｉｎａら、Ｄｉａｂｅｔｅｓ ２０００ ４９ ２６３－２７１）。ＨＥＫ－２９３細胞でのＧＳＫ－３βおよび構造的に活性なＧＳＫ－３β（Ｓ９Ａ、Ｓ９Ｅ）変異体の過剰発現はグリコーゲンシンターゼ活性の抑制をもたらし（Ｅｌｄａｒ－Ｆｉｎｋｅｌｍａｎら、ＰＮＡＳ（９３）１０２２８－１０２３３（１９９６））、インスリン受容体およびインスリン受容体基質１（ＩＲＳ－１）の両方を発現するＣＨＯ細胞でのＧＳＫ－３βの過剰発現はインスリン作用の低下をもたらした（Ｅｌｄａｒ－Ｆｉｎｋｅｌｍａｎおよび Ｋｒｅｂｓ、ＰＮＡＳ（９４）９６６０－９６６４（１９９７））。最近になって、脂肪組織におけるＧＳＫ－３の高活性とインスリン耐性およびＩＩ型糖尿病の発病の関与についての証拠が、糖尿病および肥満症の傾向のあるＣ５７ＢＬ／６Ｊマウスにおいて行なわれた研究から浮かび上がってきた（Ｅｌｄａｒ－Ｆｉｎｋｅｌｍａｎら、Ｄｉａｂｅｔｅｓ（４８）１６６２－１６６６（１９９９））。

【０００４】

ＧＳＫ－３は、セリン^{540}での真核生物の開始因子ｅＩＦ－２Ｂを包含する他の蛋白をインビトロでリン酸化することが明らかにされた（Ｗｅｌｓｈら、ＦＥＢＳ Ｌｅｔｔｓ（４２１）１２５－１３０（１９９８））。このリン酸化はｅＩＦ－２Ｂ活性の阻害をもたらし、この重要な翻訳調節工程の低下を引き起こす。糖尿病などの、ＧＳＫ－３が高活性である病態において、このリン酸化は、翻訳の減少をもたらし、潜在的に該疾患の病因の一因となりうる。

ＧＳＫ－３機能のいくつかの態様およびグリコーゲンシンターゼ活性の調節の他にその制御は、この酵素の阻害剤が中枢神経系の障害の治療に有効であることを示している。ＧＳＫ－３活性はＰＩ ３キナーゼ媒介またはＷｎｔ－１クラス媒介シグナルによる阻害性リン酸化を前提としており、リチウム、低ｍＭのＧＳＫ－３阻害剤で処理することにより模倣することができる（Ｓｔａｍｂｏｌｉｃ Ｖ．，Ｒｕｅｌ Ｌ．およびＷｏｏｄｇｅｔｔ Ｊ．Ｒ．、Ｃｕｒｒ．Ｂｉｏｌ．１９９６ ６（１２）：１６６４－８）。

【０００５】

ＧＳＫ－３阻害剤は、急性脳梗塞および他の神経外傷性損傷の治療における神経保護剤としての価値がある。神経細胞の生存を促進するためのＰＫＢ／ａｋｔを介してシグナル伝達するＰＩ ３－キナーゼの役割は十分に確立されており、ＧＳＫ－３は、この経路によるアポトーシスの阻害の一因となり得る、同定されるべき多くのＰＫＢ／ａｋｔ基質のうちの１つである（Ｐａｐ ＆ Ｃｏｏｐｅｒ（１９９８）Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２７３：１９９２９－１９９３２）。星状細胞グリコーゲンが代替エネルギー源を提供してグルコース遮断条件下で神経細胞の生存を促進することができることを示唆する証明がある（例えば、Ｒａｎｓｏｍ，Ｂ．Ｒ．およびＦｅｒｎ，Ｒ．（１９９７）Ｇｌｉａ ２１：１３４－１４１ならびにその中の引用文献を参照のこと）。リチウムは小脳顆粒ニューロンを細胞死から保護することが知られており（Ｄ’Ｍｅｌｌｏら（１９９４）Ｅｘｐ．Ｃｅｌｌ Ｒｅｓ．２１１：３３２－３３８およびＶｏｌｏｎｔｅら（１９９４）Ｎｅｕｒｏｓｃｉ．Ｌｅｔｔｓ．１７２：６－１０）、長期にわたるリチウム治療は齧歯類における脳梗塞の中大脳動脈閉塞モデルにおいて明白な効力を有する（Ｎｏｎａｋａおよび Ｃｈｕａｎｇ（１９９８）Ｎｅｕｒｏｒｅｐｏｒｔ ９（９）：２０８１－２０８４）

。神経細胞培養モデルにおけるＷｎｔ誘発の軸索伸展および分枝は、ＧＳＫ－３阻害と相互に関係することが明らかにされており（Ｌｕｃａｓ ＆ Ｓａｌｉｎａｓ（１９９７）Ｄｅｖ．Ｂｉｏｌ．１９２：３１－４４）、神経外傷性傷害後の神経細胞再生の促進において、ＧＳＫ－３阻害剤が付加的な価値のあることを示唆している。

【０００６】

ＧＳＫ－３阻害剤の、慢性神経変性症状の治療に関する、さらなる価値態様を考慮した場合、ＧＳＫ－３の２種類の公知インビボ基質であるタウおよびβ－カテニンが直接関連している。タウ過剰リン酸化は、アルツハイマー病（ＡＤ）などの神経変性症状の初期事象であり、微小管分解を促進すると仮定されている。リチウムは、タウのリン酸化を低下させ、タウの微小管への結合を亢進し、グリコーゲンシンターゼキナーゼ－３の直接的かつ可逆的阻害を介して微小管アセンブリーを促進することが報告されている（Ｈｏｎｇ Ｍ．、Ｃｈｅｎ Ｄ．Ｃ．、Ｋｌｅｉｎ Ｐ．Ｓ．およびＬｅｅ Ｖ．Ｍ．、Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．１９９７ ２７２（４０）２５３２６－３２）。β－カテニンはアキシン（ａｘｉｎ）とのトリパータイト複合体の一部としてＧＳＫ－３によりリン酸化され、分解の標的とされるβ－カテニンを生じる（Ｉｋｅｄａら（１９９８）ＥＭＢＯ Ｊ．１７：１３７１－１３８４）。ＧＳＫ－３活性の阻害は、それによりカテニンのサイトゾルレベルが安定化され、β－カテニン－ＬＥＦ－１／ＴＣＦ転写活性を促進する重要なメカニズムである（Ｅａｓｔｍａｎ，Ｇｒｏｓｓｃｈｅｄｌ（１９９９）Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎ．Ｃｅｌｌ Ｂｉｏｌ．１１：２３３）。プレセニリン－１（ＰＳ－１）において急激に起るＡＤ変異は、トランスジェニックマウスにおけるサイトゾルβ－カテニンプールの減少を示した。さらに、かかる利用可能なβカテニンの減少が神経保護遺伝子のβ－カテニン－ＬＥＦ－１／ＴＣＦ転写調節の阻害を介してアミロイド媒介の細胞死に対する神経細胞感受性を増加させることが証明されている（Ｚｈａｎｇら（１９９８）Ｎａｔｕｒｅ ３９５：６９８－７０２）。正常なＰＳ－１と比較して変異体ＰＳ－１蛋白がＧＳＫ－３の不活性化の低下を付与するという知見から同様のメカニズムが示唆される（Ｗｅｉｈｌ，Ｃ．Ｃ．、Ｇｈａｄｇｅ，Ｇ．Ｄ．、Ｋｅｎｎｅｄｙ，Ｓ．Ｇ．、Ｈａｙ，Ｎ．、Ｍｉｌｌｅｒ，Ｒ．Ｊ．およびＲｏｏｓ，Ｒ．Ｐ．（１９９９）Ｊ．Ｎｅｕｒｏｓｃｉ．１９：５３６０－５３６９）。

【０００７】

国際特許出願公開番号ＷＯ９７／４１８５４（ユニバーシティ・オブ・ペンシルベニア（Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ ｏｆ Ｐｅｎｎｓｙｌｖａｎｉａ））は、躁鬱病の治療に有効な薬物はリチウムであるが、この治療には重大な不利益を伴うことを開示している。双極性障害の治療用のこの薬物の正確な作用機序は十分に定義される必要があるが、現行モデルはＧＳＫ－３の阻害がこの化合物を用いて観察されるＡＰ－１ ＤＮＡ結合活性の調節の一因となる関連性のある標的であることを示唆している（Ｍａｎｊｉら、報文としての（１９９９）、Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｐｓｙｃｈｉａｔｒｙ ６０（補遺２）：２７－３９を参照のこと）。

ＧＳＫ－３阻害剤はまた、統合失調症の治療に有用である。統合失調症患者において低レベルのβカテニンが報告されており（Ｃｏｔｔｅｒ Ｄ、Ｋｅｒｗｉｎ Ｒ、ａｌ－Ｓａｒｒａｊｉ Ｓ、Ｂｒｉｏｎ ＪＰ、Ｃｈａｄｗｉｃｈ Ａ、Ｌｏｖｅｓｔｏｎｅ Ｓ、Ａｎｄｅｒｔｏｎ ＢおよびＥｖｅｒａｌｌ Ｉ．（１９９８）Ｎｅｕｒｏｒｅｐｏｒｔ ９：１３７９－１３８３）、統合失調症患者において応答を刺激するためのプレパルス阻害の欠如が観察された（Ｓｗｅｒｄｌｏｗら（１９９４）Ａｒｃｈ．Ｇｅｎ．Ｐｓｙｃｈｉａｔ．５１：１３９－１５４）。ＧＳＫ－３のＷｎｔ誘発の阻害の必要不可欠のメディエーターである、アダプター蛋白デシェベルド（ｄｉｓｈｅｖｅｌｌｅｄ）－１を欠くマウスは、行動障害、および応答を刺激するためのプレパルス阻害の欠如の両方を示す（Ｌｉｊａｍ Ｎ、Ｐａｙｌｏｒ Ｒ、ＭｃＤｏｎａｌｄ ＭＰ、Ｃｒａｗｌｅｙ ＪＮ、Ｄｅｎｇ ＣＸ、Ｈｅｒｒｕｐ Ｋ、Ｓｔｅｖｅｎｓ ＫＥ、Ｍａｃｃａｆｅｒｒｉ Ｇ、ＭｃＢａｉｎ ＣＪ、Ｓｕｓｓｍａｎ ＤＪ、Ｗｙｎｓｈａｗ－Ｂｏｒｉｓ Ａ．（１９９７）Ｃｅｌｌ ９０：８９５－９０５）。総合すれば、これらの知見は、統合失調症の一因としてＧ

ＳＫ－３活性の自由化を示唆する。かくして、ＧＳＫ－３触媒活性を有する小分子阻害剤は、この気分障害の治療に効果的である可能性がある。

【０００８】

一時的なβ－カテニン安定化が育毛において一の役割を果たすという知見（Ｇａｔら、Ｃｅｌｌ（９５）６０５－６１４（１９９８））は、ＧＳＫ－３阻害剤が禿頭症の治療に用いられ得ることを示唆する。

ＧＳＫ－３βノックアウトマウスから由来の繊維芽細胞を用いる研究（Ｈｏｅｆｌｉｃｈ ＫＰら、Ｎａｔｕｒｅ ２０００、４０６、８６－９０）は、このキナーゼがＮＦｋＢの活性を積極的に制御するとする一の役割を支持する。この転写因子は多数の炎症性刺激に対する細胞応答を媒介する。したがって、ＧＳＫ－３の薬理学的阻害は、ＮＦｋＢの活性の消極的に阻害することを介して炎症性障害の治療に有用であるかもしれない。

【０００９】

（発明の開示）

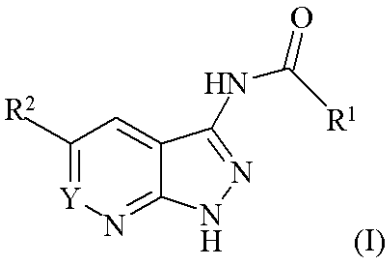
この度、本発明者らは、一連のピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジンおよびピラゾロ［３，４－ｃ］ピリダジンがＧＳＫ－３の特に強力かつ選択的な阻害剤であることを見出した。これらの化合物は、ＧＳＫ－３の阻害の必要性と関連する症状、例えば、糖尿病、糖尿病に付随する症状、痴呆症、例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、進行性核上性麻痺、亜急性硬化性全汎脳炎パーキンソン症候群、脳炎後パーキンソン症候群、拳闘性脳炎、グアムパーキンソン症候群－痴呆症複合病、ピック病、大脳皮質基底核変性症、前頭側頭骨痴呆症、ハンティンドン病、ＡＩＤＳ関連痴呆症を含む慢性神経変性症状、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症および神経外傷疾患、例えば、急性脳梗塞、気分障害、例えば、統合失調症および双極性障害、脳梗塞後の機能回復の促進、脳出血（例えば、単発性脳アミロイド血管症による）、脱毛症、肥満症、アテローム硬化性心血管疾患、高血圧症、多嚢胞性卵巣症候群、症候群Ｘ、虚血症、外傷性脳損傷、癌、白血球減少症、ダウン症候群、レヴィー小体疾患、感染症および免疫不全の治療および／または予防に有用であるとされている。

【００１０】

（発明を実施するための最良の形態）

したがって、第一の態様において、本発明は、式（Ｉ）：

【化１４】



(I)

［式中、

ＹはＣＨまたはＮであり；

R^1は置換されていないか、またはされているアルキル、置換されていないか、またはされているシクロアルキル、置換されていないか、またはされているアルケニル、置換されていないか、またはされているシクロアルケニル、置換されていないか、またはされているアリール、アラルキル（ここで、アリールおよびアルキル部は、各々、独立して、置換されていてもいなくてもよい）、アラルケニル（ここで、アリールおよびアルケニル部は、各々、独立して、置換されていてもいなくてもよい）、置換されていないか、またはされているヘテロサイクリル、またはヘテロサイクリルアルキル（ここで、ヘテロサイクリルおよびアルキル部は、各々、独立して、置換されていてもいなくてもよい）であり；および

R^2は置換されていないか、またはされているアリールであるか、または置換されていないか、またはされているヘテロアリールを意味する］

で示される化合物またはその誘導体を提供する。

【００１１】

適当には、ＹはＣＨである。適当には、ＹはＮである。

好ましくは、R^1は置換されていないか、またはされているアルキル、置換されていないか、またはされているシクロアルキル、置換されていないか、またはされているアルケニル、置換されていないか、またはされているアリール、アラルキル（ここで、アリールおよびアルキル部は、各々、独立して、置換されていてもいなくてもよい）、アラルケニル（ここで、アリールおよびアルケニル部は、各々、独立して、置換されていてもいなくてもよい）、置換されていないか、またはされているヘテロサイクリルおよびヘテロサイクリルアルキル（ここで、ヘテロサイクリルおよびアルキル部は、各々、独立して、置換されていてもいなくてもよい）である。

【００１２】

R^1が置換されていないか、またはされているアルキルである場合、一例として、C_{1-6}アルキル、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソ－プロピル、ブチル、ペンチルおよびヘキシルが挙げられる。

R^1が置換されていないか、またはされているシクロアルキルである場合、一例として、シクロC_{3-8}アルキル、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルが挙げられる。

R^1が置換されていないか、またはされているアルケニルである場合、一例として、C_{2-6}アルケニル、例えば、プロペニルおよびブテニルが挙げられる。

R^1が置換されていないか、またはされているシクロアルケニルである場合、一例として、シクロC_{3-8}アルケニルが挙げられる。

R^1が置換されていないか、またはされているアリールである場合、一例として、フェニルおよびナフタレニルが挙げられる。

R^1が置換されていないか、またはされているアラルキルである場合、一例として、アリールC_{1-6}アルキル、例えば、ベンジルおよびフェネチルが挙げられる。

R^1が置換されていないか、またはされているアラルケニルである場合、一例として、アリールC_{2-6}アルケニル、例えば、フェネテニルが挙げられる。

【００１３】

R^1が置換されていないか、またはされているヘテロサイクリルである場合、一例として、C_{3-7}ヘテロサイクリル、例えば、フリル、ピリジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、ベンゾジオキサラニル、チエニルおよびジヒドロベンゾフラニルが挙げられる。

R^1が置換されていないか、またはされているヘテロサイクリルアルキルである場合、一例として、C_{3-7}ヘテロサイクリルC_{1-6}アルキル、例えば、ピペリジニルメチル、ピペリジニルプロピル、ピペラジニルプロピル、ピペラジニルブチル、モルホリニルプロピル、ピリジニルエチル、ピリジニルメチル、ピロリジニルプロピル、（１－ピリジニウム）ブチル臭化水素酸塩、チオモルホリニルプロピル、（１－オキソ－チオモルホリニル）プロピル、（１，１－ジオキソ－チオモルホリニル）プロピルおよびピペリジニルブチルが挙げられる。

R^1が置換アルキルである場合、適当な置換基は、ハロ、C_{1-6}アルコキシ、カルボキシ、ジ（C_{1-6}アルキル）アミノ、C_{1-6}アルコキシC_{2-6}アルコキシ、ハロC_{1-6}アルコキシ、フェノキシなどのアリールオキシ、C_{1-6}アルコキシC_{2-6}アルキル（C_{1-6}アルキル）アミノ、ジ（C_{1-6}アルコキシC_{2-6}アルキル）アミノを包含する。

R^1が置換シクロアルキルである場合、適当な置換基は、ヒドロキシ、C_{1-6}アルコキシ、ジ（C_{1-6}アルキル）アミノ、シアノ、C_{1-6}アルキル、カルボキシ、C_{1-6}アルコキシカルボニル、C_{1-6}アルキルアミノカルボニル、C_{1-6}アルキルカルボニルアミノ、アミノ、ハロおよびニトロからなる群より独立して選択される５個までの基を包含する。

R^1が置換アルケニルである場合、適当な置換基は、ハロ、C_{1-6}アルコキシ、カルボ

キシ、ジ（C_{1-6}アルキル）アミノ、、C_{1-6}アルコキシC_{2-6}アルコキシ、ハロC_{1-6}アルコキシ、フェノキシなどのアリールオキシ、C_{1-6}アルコキシC_{2-6}アルキル（C_{1-6}アルキル）アミノ、ジ（C_{1-6}アルコキシC_{2-6}アルキル）アミノを包含する。

【００１４】

R^1が置換シクロアルケニルである場合、適当な置換基は、ヒドロキシ、C_{1-6}アルコキシ、ジ（C_{1-6}アルキル）アミノ、シアノ、C_{1-6}アルキル、カルボキシ、C_{1-6}アルコキシカルボニル、C_{1-6}アルキルアミノカルボニル、C_{1-6}アルキルカルボニルアミノ、アミノ、ハロおよびニトロからなる群より独立して選択される５個までの基を包含する。

R^1が置換アリールである場合、適当な置換基は、ヒドロキシ、C_{1-6}アルコキシ、モノ－およびジ（C_{1-6}アルキル）アミノ、シアノ、C_{1-6}アルキル、カルボキシ、C_{1-6}アルコキシカルボニル、C_{1-6}アルキルアミノカルボニル、C_{1-6}アルキルカルボニルアミノ、アミノ、ハロおよびニトロからなる群より独立して選択される５個までの基を包含する。

R^1が置換ヘテロサイクリル、適当な置換基は、ヒドロキシ、C_{1-6}アルコキシ、モノ－およびジ（C_{1-6}アルキル）アミノ、シアノ、C_{1-6}アルキル、カルボキシ、C_{1-6}アルコキシカルボニル、C_{1-6}アルキルアミノカルボニル、C_{1-6}アルキルカルボニルアミノ、アミノ、ハロおよびニトロからなる群より独立して選択される５個までの基を包含する。

【００１５】

YがＣＨまたはＮである場合、適当には、R^1はトリフルオロメチル、２，２，２－トリフルオロエチル、メチル、エチル、ｎ－プロピル、ｎ－ブチル、２－ブチル、ｎ－ペンチル、３－ペンチル、ｎ－ヘキシル、メトキシメチル、２－カルボキシエチル、ｎ－プロペニル、イソ－ブテニル、スチリル、フェニル、２－フリル、２－チエニル、ベンジル、フェニルエチル、３－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）プロピル、ピリジン－４－イル、３－（ピペリジン－１－イル）プロピル、３－（４－エチルピペラジン－１－イル）プロピル、３－（モルホリン－４－イル）プロピル、１，３－ベンゾジオキソラン－５－イル、Ｎ－メチルピペリジン－４－イル、イソ－プロピル、ピリジン－３－イルメチル、α，α－ジメチルベンジル、３－（メソ－３，５－ジメチルモルホリン－４－イル）プロピル、４－（１－ピリジニウム）ブチル臭化水素酸塩、２－（３－ピリジニル）エチル、ｔｅｒｔ－ブチル、フェノキシメチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、４－ジメチルアミノベンジル、４－（ジメチルアミノメチル）ベンジル、メトキシエトキシメチル、２，２，２－トリフルオロエトキシメチル、３－ジメチルアミノフェノキシメチル、（１－メチルピペリジン－４－イル）メチル、（１－エチルピペリジン－４－イル）メチル、（１－フェニルピペリジン－４－イル）メチル、（１－ベンジルピペリジン－４－イル）メチル、（１－（４－フルオロベンジル）ピペリジン－４－イル）メチル、（１－（フェノキシエチル）ピペリジン－４－イル）メチル、４－フルオロフェネチル、（６－メチルピリジン－３－イル）エチル、メトキシエチル、３－（Ｎ，Ｎ－ジエチルアミノ）プロピル、Ｎ－メトキシエチル（Ｎ－メチル）アミノプロピル、ジ－（Ｎ－メトキシエチル）アミノプロピル、３－（１，１－ジオキソ－１－チオモルホリン－４－イル）プロピル、３－（ピロリジン－１－イル）プロピル、３－（４－ベンジルピペラジン－１－イル）プロピル、３－（４－（４－クロロフェノキシ）ピペリジン－１－イル）プロピル、３－（４－メタンスルホニルピペラジン－１－イル）プロピル、４－（Ｎ，Ｎ－ジエチルアミノ）ブチル、４－（ピペリジン－１－イル）ブチル、ピペリジン－４－イル、１－エチルピペリジン－４－イル、１－ベンジルピペリジン－４－イル、１－（４－クロロベンジル）ピペリジン－４－イル、１－（４－フルオロベンジル）ピペリジン－４－イル、１－（メトキシエチル）ピペリジン－４－イル、１－（フェノキシエチル）ピペリジン－４－イル、１－（４－クロロフェノキシエチル）ピペリジン－４－イル、１－フェニルピペリジン－４－イル、１－ベンジルピロリジン－３－イル、トランス－フェネテ

ニル、トランス－４－フルオロフェネテニル、４－フルオロフェニル、４－ジメチルアミノフェニル、２，４，６－トリメチルフェニル、４－（ジエチルアミノメチル）フェニル、４－（ピペリジン－１－イルメチル）フェニル、４－（ピロリジン－１－イルメチル）フェニル、４－（チオモルホリン－４－イルメチル）フェニル、２，３－ジヒドロベンゾフラン－５－イル、３－（４－（２－フェニルエチル）ピペラジン－１－イル）プロピル、３－（４－シクロヘキシルメチルピペラジン－１－イル）プロピル、３－（４－シクロペンチルピペラジン－１－イル）プロピル、３－（４－イソ－プロピルピペラジン－１－イル）プロピル、３－（４－フェニルピペラジン－１－イル）プロピル、４－（４－エチルピペラジン－１－イル）ブチル、３－（ピペリジン－１－イルメチル）フェニル、４－（ジエチルアミノメチル）フェニル、４－（４－エチルピペラジン－１－イルメチル）フェニル、ベンゾチエン－２－イル、４－メトキシベンジルまたはベンジルオキシメチルである。

【００１６】

ＹがＣＨである場合、好ましくは、R^1はシクロプロピル、シクロペンチル、シクロブチル、シクロヘキシル、ピリジン－３－イルメチル、３－ペンチル、α，α－ジメチルベンジル、２－ブチル、３－（メソ－３，５－ジメチルモルホリン－４－イル）プロピル、４－（Ｎ，Ｎ－ジエチルアミノ）ブチル、４－（１－ピリジニウム）ブチル臭化水素酸塩、トランス－フェネテニル、４－ジメチルアミノフェニル、１，３－ベンゾジオキソラン－５－イル、２，４，６－トリメチルフェニル、２－チエニル、トリフルオロメチル、２，２，２－トリフルオロエチル、メチル、エチル、ｎ－プロピル、ｎ－ブチル、ｎ－ペンチル、ｎ－ヘキシル、メトキシメチル、２－カルボキシエチル、ｎ－プロペニル、イソ－ブテニル、スチリル、フェニル、２－フリル、ベンジル、フェニルエチル、３－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）プロピル、ピリジン－４－イル、３－（ピペリジン－１－イル）プロピル、３－（４－エチルピペラジン－１－イル）プロピル、３－（モルホリン－４－イル）プロピル、Ｎ－メチルピペリジン－４－イル、イソ－プロピル、２－（３－ピリジニル）エチル、ｔｅｒｔ－ブチル、またはフェノキシメチルである。

【００１７】

ＹがＮである場合、好ましくは、R^1はメチル、ｎ－プロピル、イソ－プロピル、シクロプロピル、シクロペンチル、ベンジル、３－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）プロピル、３－（モルホリン－４－イル）プロピル、４－ジメチルアミノベンジル、４－（ジメチルアミノメチル）ベンジル、メトキシメチル、メトキシエトキシメチル、２，２，２－トリフルオロエトキシメチル、フェノキシメチル、３－ジメチルアミノフェノキシメチル、（１－メチルピペリジン－４－イル）メチル、（１－エチルピペリジン－４－イル）メチル、（１－フェニルピペリジン－４－イル）メチル、（１－ベンジルピペリジン－４－イル）メチル、（１－（４－フルオロベンジル）ピペリジン－４－イル）メチル、（１－（フェノキシエチル）ピペリジン－４－イル）メチル、フェネチル、４－フルオロフェネチル、（６－メチルピリジン－３－イル）エチル、メトキシエチル、３－（Ｎ，Ｎ－ジエチルアミノ）プロピル、Ｎ－メトキシエチル（Ｎ－メチル）アミノプロピル、ジ－（Ｎ－メトキシエチル）アミノプロピル、３－（１，１－ジオキソ－１－チオモルホリン－４－イル）プロピル、３－（ピペリジン－１－イル）プロピル、３－（ピロリジン－１－イル）プロピル、３－（４－エチルピペラジン－１－イル）プロピル、３－（４－ベンジルピペラジン－１－イル）プロピル、３－（４－（４－クロロフェノキシ）ピペリジン－１－イル）プロピル、３－（４－メタンスルホニルピペラジン－１－イル）プロピル、４－（Ｎ，Ｎ－ジエチルアミノ）ブチル、４－（ピペリジン－１－イル）ブチル、ピペリジン－４－イル、１－メチルピペリジン－４－イル、１－エチルピペリジン－４－イル、１－ベンジルピペリジン－４－イル、１－（４－クロロベンジル）ピペリジン－４－イル、１－（４－フルオロベンジル）ピペリジン－４－イル、１－（メトキシエチル）ピペリジン－４－イル、１－（フェノキシエチル）ピペリジン－４－イル、１－（４－クロロフェノキシエチル）ピペリジン－４－イル、１－フェニルピペリジン－４－イル、１－ベンジルピロリジン－３－イル、トランス－フェネテニル、トランス－４－フルオロフェネテニル、フェニル

、４－フルオロフェニル、４－ジメチルアミノフェニル、２，４，６－トリメチルフェニル、４－（ジエチルアミノメチル）フェニル、４－（ピペリジン－１－イルメチル）フェニル、４－（ピロリジン－１－イルメチル）フェニル、４－（チオモルホリン－４－イルメチル）フェニル、２，３－ジヒドロベンゾフラン－５－イル、３－（４－（２－フェニルエチル）ピペラジン－１－イル）プロピル、３－（４－シクロヘキシルメチルピペラジン－１－イル）プロピル、３－（４－シクロペンチルピペラジン－１－イル）プロピル、３－（４－イソ－プロピルピペラジン－１－イル）プロピル、３－（４－フェニルピペラジン－１－イル）プロピル、４－（４－エチルピペラジン－１－イル）ブチル、３－（ピペリジン－１－イルメチル）フェニル、４－（ジエチルアミノメチル）フェニル、４－（４－エチルピペラジン－１－イルメチル）フェニル、ベンゾチエン－２－イル、４－メトキシベンジルまたはベンジルオキシメチルである。

【００１８】

R^2が置換されていないか、またはされているアリールである場合、一例として、フェニル、ビフェニルおよびナフタレニルが挙げられる。

R^2が置換アリールである場合、適当な置換基は、ベンジルオキシ、ハロ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-3}アルキレンジオキシ、C_{1-6}アルキルカルボニルアミノ、ペルハロC_{1-6}アルキル、ニトロ、ペルハロC_{1-6}アルコキシ、ホルミル、C_{1-6}アルコキシカルボニル、カルボキシ、シアノ、モルホリニルアルキル、ヒドロキシ、ジ－（C_{1-6}アルキル）アミノアルコキシ、モルホリニルアルコキシおよびジ－（C_{1-6}アルキル）アミノからなる群より独立して選択される５個までの基を包含する。

R^2が置換されていないヘテロアリールである場合、一例として、チエニル、フラニル、インドリル、ピリジン－２－イル、ピリジン－３－イル、キノリン－３－イル、ベンゾジオキソラニル、ピリミジニル、ピラジニルおよびベンゾチオフェニルが挙げられる。

R^2が置換ヘテロアリールである場合、適当な置換基は、C_{1-6}アルコキシカルボニルアミノ、シアノC_{1-6}アルキル、アミノ、ピロリル、ウレイド、フェニル、ヒドロキシC_{1-6}アルキルアミノ、ホルミルアミノC_{1-6}アルキルアミノ、ピペリジニル、アミノカルボニル、C_{1-6}アルコキシカルボニルC_{1-6}アルキルカルボニル、C_{1-6}アルコキシカルボニル、C_{1-6}アルコキシ、ハロおよびC_{1-6}アルキルからなる群より独立して選択される５個までの基を包含する。

【００１９】

YがＣＨまたはＮである場合、適当には、R^2はフェニル、ピリジン－３－イル、ピリジン－４－イル、２－チエニル、２－ベンジルオキシフェニル、２－クロロフェニル、２－フルオロフェニル、２－メチルフェニル、２－メトキシピリド－３－イル、２－メトキシフェニル、３，４－メチレンジオキシフェニル、３，５－ジクロロフェニル、３－アセトアミドフェニル、３－トリフルオロメチルフェニル、３－クロロフェニル、３－フルオロフェニル、フラン－３－イル、３－メトキシフェニル、３－ニトロフェニル、３－チエニル、４－トリフルオロメチルフェニル、４－クロロフェニル、４－フルオロフェニル、４－メトキシフェニル、４－メチルフェニル、４－トリフルオロメトキシフェニル、インドール－５－イル、４－メトキシピリジン－３－イル、２－クロロ－３－フルオロフェニル、２，３－ジフルオロフェニル、２，３，６－トリフルオロフェニル、３－メチルフェニル、ピリジン－２－イル、キノリン－３－イル、２－ホルミルフェニル、３－ホルミルフェニル、３－メトキシカルボニルフェニル、３－カルボキシフェニル、３－シアノフェニル、２－［（モルホリン－４－イル）メチル］フェニル、３－［（モルホリン－４－イル）メチル］フェニル、４－［（モルホリン－４－イル）メチル］フェニル、２－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］フェニル、３－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］フェニル、４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］フェニル、３－ヒドロキシフェニル、４－ヒドロキシフェニル、３－メトキシフェニル、２－（ジメチルアミノエトキシ）フェニル、３－（ジメチルアミノエトキシ）フェニル、４－（ジメチルアミノエトキシ）フェニル、２－（３－ジメチルアミノプロポキシ）フェニル、３－（３－ジメチルアミノプロポキシ）フェニル、４－（３－ジメチルアミノプロポキシ）フェニル、２－［（

モルホリン－４－イル）エトキシ］フェニル、３－［（モルホリン－４－イル）エトキシ］フェニル、４－［（モルホリン－４－イル）エトキシ］フェニル、２－［３－（モルホリン－４－イル）プロポキシ］フェニル、３－［３－（モルホリン－４－イル）プロポキシ］フェニル、４－［３－（モルホリン－４－イル）プロポキシ］フェニル、１，３－ベンゾジオキソラン－５－イル、２，５－ジフルオロフェニル、２，６－ジフルオロフェニル、３，４－ジフルオロフェニル、３，５－ジフルオロフェニル、２－フルオロ－４－クロロフェニル、３－フルオロ－４－クロロフェニル、２－クロロ－４－フルオロフェニル、３－クロロ－４－フルオロフェニル、２，５－ジクロロフェニル、２，４－ジクロロフェニル．、２，６－ジクロロフェニル、２，３，５－トリフルオロフェニル、２，３，４－トリフルオロフェニル、２，４，６－トリフルオロフェニル、２，４，５－トリフルオロフェニル、３，４，５－トリフルオロフェニル、３－ジメチルアミノフェニル、２－クロロピリジン－３－イル、６－クロロピリジン－３－イル、２－クロロ－５－メチルピリジン－３－イル、２－クロロ－４，５－ジメチルピリジン－３－イル、２，５－ジメチルピリジン－３－イル、２－（ｔ－ブトキシカルボニルアミノ）ピリジン－３－イル、２－（シアノメチル）ピリジン－３－イル、６－アミノピリジン－３－イル、６－（ピロール－１－イル）ピリジン－３－イル、６－ウレイドピリジン－３－イル、５－フェニルピリジン－３－イル、２－アミノ－５－メチルピリジン－３－イル、２－メチル－６－アミノピリジン－３－イル、５－メチル－６－アミノピリジン－３－イル、５－メチル－６－（３－ヒドロキシプロピルアミノ）ピリジン－３－イル、５－メチル－６－［３－（ホルミルアミノ）プロピルアミノ］ピリジン－３－イル、５－（ピペリジン－１－イル）ピリジン－３－イル、５－アミノカルボニルピリジン－３－イル、５－（メトキシカルボニルメチルカルボニル）ピリジン－３－イル、５－エトキシカルボニルピリジン－３－イル、５－メトキシピリジン－３－イル、４－メチルピリジン－３－イル、ピリミジン－５－イル、ピリミジン－２－イル、ピラジン－２－イル、ナフタレン－１－イル、フラン－２－イル、ビフェニル－４－イル、またはベンゾ［ｂ］チオフェン－３－イルである。

【００２０】

ＹがＣＨである場合、好ましくは、R^2はフェニル、ピリジン－３－イル、２－チエニル、２－ベンジルオキシフェニル、２－クロロフェニル、２－フルオロフェニル、２－メチルフェニル、２－メトキシピリド－３－イル、２－メトキシフェニル、３，４－メチレンジオキシフェニル、３，５－ジクロロフェニル、３－アセトアミドフェニル、３－トリフルオロメチルフェニル、３－クロロフェニル、３－フルオロフェニル、フラン－３－イル、３－メトキシフェニル、３－ニトロフェニル、３－チエニル、４－トリフルオロメチルフェニル、４－クロロフェニル、４－フルオロフェニル、４－メトキシフェニル、４－メチルフェニル、４－トリフルオロメトキシフェニル、インドール－５－イル４－メトキシピリジン－３－イル、２－ホルミルフェニル、３－ホルミルフェニル、３－メトキシカルボニルフェニル、３－カルボキシフェニル、３－シアノフェニル、２－［（モルホリン－４－イル）メチル］フェニル、３－［（モルホリン－４－イル）メチル］フェニル、４－［（モルホリン－４－イル）メチル］フェニル、２－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］フェニル、３－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］フェニル、４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］フェニル、３－ヒドロキシフェニル、４－ヒドロキシフェニル、３－メトキシフェニル、２－（ジメチルアミノエトキシ）フェニル、３－（ジメチルアミノエトキシ）フェニル、４－（ジメチルアミノエトキシ）フェニル、２－（３－ジメチルアミノプロポキシ）フェニル、３－（３－ジメチルアミノプロポキシ）フェニル、４－（３－ジメチルアミノプロポキシ）フェニル、２－［（モルホリン－４－イル）エトキシ］フェニル、３－［（モルホリン－４－イル）エトキシ］フェニル、４－［（モルホリン－４－イル）エトキシ］フェニル、２－［３－（モルホリン－４－イル）プロポキシ］フェニル、３－［３－（モルホリン－４－イル）プロポキシ］フェニル、４－［３－（モルホリン－４－イル）プロポキシ］フェニル、１，３－ベンゾジオキソラン－５－イル、２，３－ジフルオロフェニル、２，５－ジフルオロフェニル、２，６－ジフルオロフェニル、３，４－ジフルオロフェニル、３，５－ジフルオロフェニル、２－フルオロ－４

－クロロフェニル、３－フルオロ－４－クロロフェニル、２－クロロ－４－フルオロフェニル、３－クロロ－４－フルオロフェニル、２，５－ジクロロフェニル、２，４－ジクロロフェニル、２，６－ジクロロフェニル、２，３，６－トリフルオロフェニル、２，３，５－トリフルオロフェニル、２，３，４－トリフルオロフェニル、２，４，６－トリフルオロフェニル、２，４，５－トリフルオロフェニル、３，４，５－トリフルオロフェニル、３－ジメチルアミノフェニル、ピリジン－２－イル、ピリジン－４－イル、２－クロロピリジン－３－イル、６－クロロピリジン－３－イル、２－クロロ－５－メチルピリジン－３－イル、２－クロロ－４，５－ジメチルピリジン－３－イル、２，５－ジメチルピリジン－３－イル、２－（ｔ－ブトキシカルボニルアミノ）ピリジン－３－イル、２－（シアノメチル）ピリジン－３－イル、６－アミノピリジン－３－イル、６－（ピロール－１－イル）ピリジン－３－イル、６－ウレイドピリジン－３－イル、５－フェニルピリジン－３－イル、２－アミノ－５－メチルピリジン－３－イル、２－メチル－６－アミノピリジン－３－イル、５－メチル－６－アミノピリジン－３－イル、５－メチル－６－（３－ヒドロキシプロピルアミノ）ピリジン－３－イル、５－メチル－６－［３－（ホルミルアミノ）プロピルアミノ］ピリジン－３－イル、５－（ピペリジン－１－イル）ピリジン－３－イル、５－アミノカルボニルピリジン－３－イル、５－（メトキシカルボニルメチルカルボニル）ピリジン－３－イル、５－エトキシカルボニルピリジン－３－イル、５－メトキシピリジン－３－イル、４－メチルピリジン－３－イル、キノリン－３－イル、ピリミジン－５－イル、ピリミジン－２－イル、ピラジン－２－イル、ナフタレン－１－イル、フラン－２－イル、ビフェニル－４－イル、ベンゾ［ｂ］チオフェン－３－イルである。

【００２１】

ＹがＮである場合、好ましくは、R^2はフェニル、２－クロロフェニル、２－クロロ－３－フルオロフェニル、２，３－ジフルオロフェニル、２，３，６－トリフルオロフェニル、３－メチルフェニル、ピリジン－２－イル、ピリジン－３－イルまたはキノリン－３－イルである。

【００２２】

さらに好ましい式（Ｉ）の化合物は：

R^1がメチル、エチル、ｎ－プロピル、イソ－プロピル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、ピリジン－３－イルメチル、３－（モルホリン－４－イル）プロピル、３－（メソ－３，５－ジメチルモルホリン－４－イル）プロピル、ベンジル、３－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）プロピル、３－（ピロリジン－１－イル）プロピル、ピペリジン－４－イル，１－メチルピペリジン－４－イル、３－（ピペリジン－１－イル）プロピル、３－（４－エチルピペラジン－１－イル）プロピル、４－（ジエチルアミノメチル）フェニル、３－（Ｎ，Ｎ－ジエチルアミノ）プロピル、３－（１，１－ジオキソ－１－チオモルホリン－４－イル）プロピル、１－（メトキシエチル）ピペリジン－４－イル、メトキシメチル、メトキシエチル、フェノキシメチル、ベンジルオキシメチル、１－エチルピペリジン－４－イル、メトキシエトキシメチル、１－ベンジルピペリジン－４－イル、３－（４－メタンスルホニルピペラジン－１－イル）プロピル、Ｎ－メトキシエチル（Ｎ－メチル）アミノプロピル、４－（ピペリジン－１－イル）ブチル、２，２，２－トリフルオロエトキシメチル、（１－（４－フルオロベンジル）ピペリジン－４－イル）メチル、１－ベンジルピロリジン－３－イル、（１－エチルピペリジン－４－イル）メチル、４－ジメチルアミノフェニル、４－フルオロフェネチル、４－（ピペリジン－１－イルメチル）フェニル、（１－メチルピペリジン－４－イル）メチル、４－（ジメチルアミノメチル）ベンジル、（６－メチルピリジン－３－イル）エチル、１－（４－フルオロベンジル）ピペリジン－４－イル、４－（４－エチルピペラジン－１－イル）ブチル、４－（４－エチルピペラジン－１－イルメチル）フェニル、３－（４－シクロペンチルピペラジン－１－イル）プロピル、３－（４－シクロヘキシルメチルピペラジン－１－イル）プロピルまたは４－メトキシベンジルであり；

R^2がピリジン－２－イル、ピリジン－３－イル、フェニル、３－フルオロフェニル、３

－チエニル、４－メトキシピリジン－３－イル、２，３－ジフルオロフェニル、２，５－ジフルオロフェニル、３，５－ジフルオロフェニル、２，６－ジフルオロフェニル、フラン－２－イル、２，３，４－トリフルオロフェニル、２，３，５－トリフルオロフェニル、２，３，６－トリフルオロフェニル、ピリミジン－２－イル、キノリン－３－イル、３－ヒドロキシフェニル、４－メチルピリジン－３－イル、２－クロロ－５－メチルピリジン－３－イル、６－アミノピリジン－３－イル、６－ウレイドピリジン－３－イル、２－クロロピリジン－３－イル、６－クロロピリジン－３－イル、５－（ピペリジン－１－イル）ピリジン－３－イル、５－メチル－６－アミノピリジン－３－イル、５－（メトキシカルボニルメチルカルボニル）ピリジン－３－イル、５－メトキシピリジン－３－イル、５－アミノカルボニルピリジン－３－イル、５－フェニルピリジン－３－イル、３－ホルミルフェニル、３－メチルフェニル、２－クロロフェニルまたは２－クロロ－３－フルオロフェニル

である化合物を包含する。

【００２３】

ＹがＣＨである場合の特に好ましい式（Ｉ）の化合物は：

R^1がエチル、ｎ－プロピル、イソ－プロピル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、ピリジン－３－イルメチル、３－（モルホリン－４－イル）プロピルおよび３－（メソ－３，５－ジメチルモルホリン－４－イル）プロピルであり；

R^2がピリジン－２－イル、ピリジン－３－イル、フェニル、３－フルオロフェニル、３－チエニル、４－メトキシピリジン－３－イル、２，３－ジフルオロフェニル、２，５－ジフルオロフェニル、３，５－ジフルオロフェニル、２，６－ジフルオロフェニル、フラン－２－イル、２，３，４－トリフルオロフェニル、２，３，５－トリフルオロフェニル、２，３，６－トリフルオロフェニル、ピリミジン－２－イル、キノリン－３－イル、３－ヒドロキシフェニル、４－メチルピリジン－３－イル、２－クロロ－５－メチルピリジン－３－イル、６－アミノピリジン－３－イル、６－ウレイドピリジン－３－イル、２－クロロピリジン－３－イル、６－クロロピリジン－３－イル、５－（ピペリジン－１－イル）ピリジン－３－イル、５－メチル－６－アミノピリジン－３－イル、５－（メトキシカルボニルメチルカルボニル）ピリジン－３－イル、５－メトキシピリジン－３－イル、５－アミノカルボニルピリジン－３－イル、５－フェニルピリジン－３－イルまたは３－ホルミルフェニル

である化合物を包含する。

【００２４】

ＹがＮである場合の特に好ましい式（Ｉ）の化合物は：

R^1がメチル、ｎ－プロピル、イソ－プロピル、シクロプロピル、シクロペンチル、ベンジル、３－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）プロピル、３－（モルホリン－４－イル）プロピル、３－（ピロリジン－１－イル）プロピル、ピペリジン－４－イル，１－メチルピペリジン－４－イル、３－（ピペリジン－１－イル）プロピル、３－（４－エチルピペラジン－１－イル）プロピル、４－（ジエチルアミノメチル）フェニル、３－（Ｎ，Ｎ－ジエチルアミノ）プロピル、３－（１，１－ジオキソ－１－チオモルホリン－４－イル）プロピル、１－（メトキシエチル）ピペリジン－４－イル、メトキシメチル、メトキシエチル、フェノキシメチル、ベンジルオキシメチル、１－エチルピペリジン－４－イル、メトキシエトキシメチル、１－ベンジルピペリジン－４－イル、３－（４－メタンスルホニルピペラジン－１－イル）プロピル、Ｎ－メトキシエチル（Ｎ－メチル）アミノプロピル、４－（ピペリジン－１－イル）ブチル、２，２，２－トリフルオロエトキシメチル、（１－（４－フルオロベンジル）ピペリジン－４－イル）メチル、１－ベンジルピロリジン－３－イル、（１－エチルピペリジン－４－イル）メチル、４－ジメチルアミノフェニル、４－フルオロフェネチル、４－（ピペリジン－１－イルメチル）フェニル、（１－メチルピペリジン－４－イル）メチル、４－（ジメチルアミノメチル）ベンジル、（６－メチルピリジン－３－イル）エチル、１－（４－フルオロベンジル）ピペリジン－４－イル、４－（４－エチルピペラジン－１－イル）ブチル、４－（４－エチルピペラジン－１－イルメチ

ル）フェニル、３－（４－シクロペンチルピペラジン－１－イル）プロピル、３－（４－シクロヘキシルメチルピペラジン－１－イル）プロピルおよび４－メトキシベンジル；
R^2がフェニル、３－メチルフェニル、２，３－ジフルオロフェニル、２－クロロフェニル、２－クロロ－３－フルオロフェニル、２，３，６－トリフルオロフェニル、ピリジン－３－イルまたはキノリン－３－イル
である化合物を包含する。

【００２５】

式（Ｉ）のある種の化合物はキラル原子および／または多重結合を含有していてもよく、かくして、１またはそれ以上の立体異性体の形態で存在することができる。本発明は、式（Ｉ）で示される化合物の全ての異性体の形態を、個々の異性体として、または幾何異性体およびラセミ修飾を包含する異性体の混合物として包含する。

【００２６】

本明細書中に言及するアルキル基（他の基の一部を形成するものを包含する）は、１２個まで、適当には６個までの炭素原子を含有する直鎖または分岐鎖アルキル基を包含する。これらのアルキル基は、所望により、アリール、ヘテロサイクリル、アルキルチオ、アルケニルチオ、アルアキニルチオ、アリールチオ、ヘテロサイクリルチオ、アルコキシ、アリールアルコキシ、アリールアルキルチオ、アミノ、モノ－もしくはジ－アルキルアミノ、シクロアルキル、シクロアルケニル、カルボキシおよびそのエステル類、ホスホン酸およびそのエステル類、モノ－もしくはジ－アルキルアミノスルホニル、アミノスルホニル、シアノ、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アリールアミノカルボニル、アリールアルキルアミノカルボニル、アリールアルキルカルボニルアミノ、チアゾリジンジオニル、ピペラジニルカルボニル（ここで、ピペラジンは置換されていてもいなくてもよい）、モルホリニルカルボニル、ピペリジニルカルボニル、ヒドロキシアルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アミノカルボニル、ジアルキルアミノアルキルアミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アルコキシアルキルカルボニルアミノ、アルキルカルボニルアミノアルキルカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルアルキルカルボニルアミノ、アルキルアミノカルボニル、アミノスルホニル、アリールスルホニルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、ヒドロキシ、モルホリニルアルキルアミノカルボニル、ヒドロキシアミノカルボニル、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルコキシ、ヘテロアリールチオ、ヘテロアリールアルキルチオおよびハロゲンからなる群より選択される、５個まで、適当には３個までの基で置換されていてもよい。

【００２７】

本明細書中に言及するアルケニルおよびアルキニル基は、２個から１２個まで、適当には２個から６個までの炭素原子を含有する直鎖または分岐鎖アルキル基を包含する。これらのアルケニルおよびアルキニル基は、所望により、アルキル基について上記した置換基を包含する５個まで、適当には、３個までの基で置換されていてもよい。
本明細書中に言及するシクロアルキルおよびシクロアルケニル基は、３個と８個の間の環炭素原子を有する基を包含する。これらのシクロアルキルおよびシクロアルケニル基は、アルキル基について上記した置換基を包含する５個まで、適当には、３個までの基で置換されていてもよい。

【００２８】

本明細書で用いる場合、「アリール」なる語は、フェニル、ナフテニルおよびビフェニル基、特にフェニルを包含する。いずれかのアリール基についての適当な任意の置換基は、ペルハロアルキル、アリールアミノカルボニル、アラルキルアミノカルボニル、ヒドロキシアルキルアミノカルボニル、アリールアミノ、アミノスルホニル、アルキルスルホニルアミノ、モノ－およびジ－アルキルアミノ、モノ－およびジ－アルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニルアルキル、アリールカルボニル、アラルコキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルコキシ、ヘテロアリールチオ、ヘテロアリールアルキルチオ、アリールカルボニルアミノ、アルコキシアルキルアミノカルボニル、アラルキルカ

ルボニルアミノ、アラルキルカルボニルアミノアルキル、アミノカルボニル、モルホリニルアルキルアミノカルボニルアルキル、アリールアミノスルホニル、アリールカルボニルアミノアルキル、アリールスルホニルアミノ、アミノカルボニルアルキル、ヒドロキシアミノカルボニルアルキル、アリール、アルキルカルボニルアミノ、アルキレンジオキシ、ペルハロアルコキシ、チアゾリジンジオニルアルキル、カルボキシアルコキシ、（メチルピペラジニル）カルボニルアルキル、モルホリニル、モルホリニルカルボニルアルキル、ピペリジニルカルボニルアルキル、ヒドロキシアルキルアミノカルボニルアルキル、モノ－およびジ－アルキルアミノカルボニルアルキル、アルコキシアルキルアミノスルホニル、アルコキシアミノ、ペルハロアルキルカルボニルアミノ、アルキルアミノスルホニルアルキル、モノ－およびジ－アルキルアミノアルキルアミノカルボニルアルキル、カルボキシアルコキシ、アルコキシカルボニルアミノアルキル、アミノカルボニルアルケニル、アルコキシアルキルカルボニルアミノ、アルキルカルボニルアミノアルキルカルボニルアミノ、アルキルカルボニルアミノアルキル、ヒドロキシアルキルカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルアルキルカルボニルアミノ、カルボキシアルキルカルボニルアミノ、アルコキシアルキルカルボニルアミノアルキル、アルキルカルボニルアミノアルキルカルボニルアミノアルキル、ヒドロキシアルキルカルボニルアミノアルキル、カルボキシアルケニル、アミノカルボニルアルキルカルボニルアミノ、アルキルアミノカルボニルアルコキシ、アルキルアミノスルホニルアルキル、アミノカルボニルアルキル、オキサゾリル、ピリジニルアルキルカルボニルアミノ、メチルオキサゾリル、アルキルチオ、アルキルアミノカルボニルアルキル、ハロ、アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アリールアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルキルオキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ニトロ、アミノ、シアノ、シアノアルキル 、モノ－およびジ－Ｎ－アルキルアミノ、アシル、アシルアミノ、Ｎ－アルキルアシルアミノ、アシルオキシ、カルボキシ、カルボキシアルキル、カルボキシアルキルカルボニル、カルボキシアルケニル、ケトアルキルエステル、カルバモイル、カルバモイルアルキル、モノ－およびジ－Ｎ－アルキルカルバモイル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アリールオキシ、アリールチオ、アラルキルオキシ、アリールオキシカルボニル、ウレイド、グアニジノ、モルホリノ、アダマンチル、オキサゾリル、アミノスルホニル、アルキルアミノスルホニル、アルキルチオ、ハロアルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、シクロアルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリルアルキル、アルコキシカルボニル、トリチル、置換トリチル、モノ－またはビス－アルキルホスホナートまたはモノ－またはビス－アルキルホスホナートC_{1-6}アルキルあるいはフェニル環上の２つの隣接する置換基であって、それらが結合する炭素原子と一緒になって炭素環式環または複素環式環を形成する基からなる群より選択される５個までの置換基を包含する。

【００２９】

本明細書中で用いる場合、「ヘテロサイクリル」および「ヘテロサイクリック」なる語は、適当には、限定されない限り、各環に適当には４個までの、その各々が酸素、窒素または硫黄より選択される、ヘテロ原子を含有する、芳香族または非芳香族の単または縮合環を包含する。各環は、適当には、４ないし７個、好ましくは５または６個の環原子を有する。これらのヘテロサイクリルまたはヘテロサイクリック環は置換されていなくてもよく、あるいは５個までの置換基で置換されていてもよい。縮合したヘテロサイクリック環系は炭素環式環を含んでいでもよく、１つの複素環式環を含む必要があるにすぎない。例えば、フリル、ピペラジニル、チエニル、ピペリジニル、ピリドａｚｉｎｙｌ、モルホリニル、ピリジニル、インドリニル、キノリニル、インドリル、ベンズオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアゾリノニル、ベンズオキサゾリノニルおよび四級化ピリジニルおよびその塩が挙げられる。いずれかのヘテロサイクリルまたはヘテロサイクリック基の適当な置換基はシアノ、カルボキシアルコキシ、モルホリニル、ヒドロキシアルキルアミノカルボニル、アルコキシアルキルアミノスルホニル、アルキルアミノスルホニル、アリールカルボニルアミノ、アラルキルカルボニルアミノ、アラルケニルカルボニルアミノ、ペルハロカルボニルアミノ、ペルハロアルキル、アミノカルボニル、ニトロ、アミノカルボ

ニルアルケニル、アルコキシアルキルカルボニルアミノ、アルキルカルボニルアミノアルキルカルボニルアミノ、ヒドロキシアルキルカルボニルアミノ、カルボキシアルケニル、アミノカルボニルアルキルカルボニルアミノ、アルキルアミノカルボニルアルコキシ、アリール、アリールカルボニル、アルキレンジオキシ、アリールオキシ、アラルキルオキシ、ペルハロアルキルチオ、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニルアルキルチオ、カルボキシアルキルチオ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シアノアルキル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニル、ハロゲン、アルキル、アリールアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、モノ－およびジ－Ｎ－アルキルアミノ、アシルアミノ、カルボキシならびにその塩およびエステル、カルバモイル、モノ－およびジ－Ｎ－アルキルアミノカルボニル、アリールオキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アリール、オキシ基、ウレイド、グアニジノ、スルホニルアミノ、アミノスルホニル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、、ヒドロキシ、アルキルカルボニルアミノ、ヘテロサイクリルおよびヘテロサイクリルアルキルから選択される。

【００３０】

本明細書で用いる場合、「ヘテロアリール」なる語は、適当には、限定されない限り、各環に適当には４個までの、その各々が酸素、窒素または硫黄より選択される、ヘテロ原子を含有する、芳香族の単または縮合環を包含する。各環は、適当には、４ないし７個、好ましくは５または６個の環原子を有する。これらのヘテロアリール環は置換されていなくてもよく、あるいは５個までの置換基で置換されていてもよい。縮合したヘテロアリール環系は炭素環式環を含んでいでもよく、１つの複素環式環を含む必要があるにすぎない。例えば、フリル、チエニル、ピリダジニル、ピリジル、キノリニル、インドリル、ベンズオキサゾリルおよびベンゾチアゾリルが挙げられる。いずれかのヘテロアリール基の適当な置換基は、シアノ、カルボキシアルコキシ、モルホリニル、ヒドロキシアルキルアミノカルボニル、アルコキシアルキルアミノスルホニル、アルキルアミノスルホニル、アリールカルボニルアミノ、アラルキルカルボニルアミノ、アラルケニルカルボニルアミノ、ペルハロカルボニルアミノ、ペルハロアルキル、アミノカルボニル、ニトロ、アミノカルボニルアルケニル、アルコキシアルキルカルボニルアミノ、アルキルカルボニルアミノアルキルカルボニルアミノ、ヒドロキシアルキルカルボニルアミノ、カルボキシアルケニル、アミノカルボニルアルキルカルボニルアミノ、アルキルアミノカルボニルアルコキシ、アリール、アリールカルボニル、アルキレンジオキシ、アリールオキシ、アラルキルオキシ、ペルハロアルキルチオ、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニルアルキルチオ、カルボキシアルキルチオ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シアノアルキル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニル、ハロゲン、アルキル、アリールアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、モノ－およびジ－Ｎ－アルキルアミノ、アシルアミノ、カルボキシならびにその塩およびエステル、カルバモイル、モノ－およびジ－Ｎ－アルキルアミノカルボニル、アリールオキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アリール、オキシ基、ウレイド、グアニジノ、スルホニルアミノ、アミノスルホニル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、ヒドロキシ、アルキルカルボニルアミノ、ヘテロサイクリルおよびヘテロサイクリルアルキルから選択される。

【００３１】

本明細書で用いる場合、「ハロゲン」または「ハロ」なる語は、ヨード、ブロモ、クロロまたはフルオロ、特にクロロまたはフルオロを包含する。

本発明の化合物の適当な誘導体は医薬上許容される誘導体である。

本発明の化合物の適当な誘導体としては、塩および溶媒和物が挙げられる。

適当な医薬上許容される誘導体としては、医薬上許容される塩および医薬上許容される溶媒和物が挙げられる。

適当な医薬上許容される塩としては、金属塩、例えば、アルミニウム塩、アルカリ金属塩、例えば、リチウム、ナトリウムまたはカリウム塩、アルカリ土類金属塩、例えば、カルシ

ウムまたはマグネシウム塩、およびアンモニウムもしくは置換アンモニウム塩、例えば、トリエチルアミンのような低級アルキルアミン、２－ヒドロキシエチルアミン、ビス－（２－ヒドロキシエチル）－アミンもしくはトリ－（２－ヒドロキシエチル）－アミンのようなヒドロキシアルキルアミン、ビシクロヘキシルアミンのようなシクロアルキルアミンとの塩、またはプロカイン、ジベンジルピペリジン、Ｎ－ベンジル－β－フェネチルアミン、デヒドロアビエチルアミン、Ｎ，Ｎ’－ビスデヒドロアビエチルアミン、グルカミン、Ｎ－メチルグルカミンとの塩、またはピリジン、コリジン、キニンもしくはキノリンなどのピリジン型の塩基との塩が挙げられる。

【００３２】

適当な医薬上許容される塩としては、また、医薬上許容される酸付加塩、例えば、医薬上許容される無機酸または有機酸により得られるものが挙げられる。

医薬上許容される無機酸により得られる適当な医薬上許容される酸付加塩としては、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、ホウ酸塩、塩酸塩および臭化水素酸塩およびヨウ化水素酸塩が挙げられる。

医薬上許容される有機酸により得られる適当な医薬上許容される酸付加塩としては、酢酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、マロン酸塩、クエン酸塩、コハク酸塩、乳酸塩、シュウ酸塩、安息香酸塩、アスコルビン酸塩、メタンスルホン酸塩、α－ケトグルタル酸塩およびα－グリセロリン酸塩が挙げられる。

適当な医薬上許容される溶媒和物としては、水和物が挙げられる。

【００３３】

疑義の発生を避けるために、本明細書で用いる場合、「糖尿病」なる語は、真性糖尿病、特に、ＩＩ型糖尿病、および真性糖尿病に付随する症状を包含する。

「糖尿病に付随する症状」なる語は、前糖尿病状態に付随する症状、真性糖尿病自体に付随する症状、および真性糖尿病に付随する合併症を包含する。

「前糖尿病状態に付随する症状」なる語は、インスリン耐性、グルコース耐性の低下、および高インスリン血症などの症状を包含する。

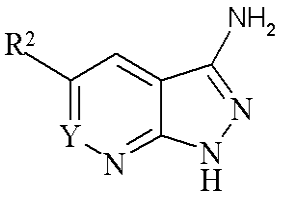
「真性糖尿病自体に付随する症状」なる語は、高血糖症、インスリン耐性および肥満を包含する。さらに、真性糖尿病自体に付随する症状は、高血圧症および心臓血管疾患、特に、アテローム性動脈硬化症およびインスリン耐性に付随する症状を包含する。インスリン耐性に付随する症状は、多嚢胞性卵巣症候群およびステロイド誘発性インスリン耐性を包含する。

「真性糖尿病に付随する合併症」なる語は、腎疾患、特に、ＩＩ型糖尿病に付随する腎疾患、ニューロパシーおよび網膜症を包含する。ＩＩ型糖尿病に付随する腎疾患は、ネフロパシー、糸球体腎炎、糸球体硬化症、ネフローゼ症候群、高血圧性腎硬化症および末期腎疾患を包含する。

【００３４】

本発明のさらなる態様は、式（Ｉ）の化合物またはその誘導体の製法であって、式（ＩＩ）：

【化１５】

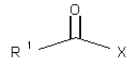


(II)

［式中、ＹおよびＲ^{2}は式（Ｉ）の記載と同意義である］

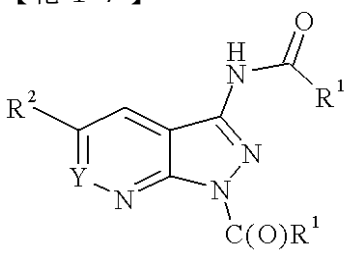
で示される化合物を、式（ＩＩＩ）：

【化１６】



（ＩＩＩ）

［式中、R^1は式（Ｉ）の記載と同意義であり、Ｘは脱離基を意味する］
で示される化合物と反応させ、その後、要すれば、以下の任意の工程：
（ｉ）式（Ｉ）の化合物を式（Ｉ）のさらなる化合物に変換する工程；
（ｉｉ）いずれかの必須の保護基を除去する工程；
（ｉｉｉ）そうして形成された化合物の適当な誘導体を調製する工程
のうちの１つまたはそれ以上の工程を行う、ことを含む、方法を提供する。
【００３５】
適当な脱離基Ｘの一例がクロロである。
式（ＩＩ）と（ＩＩＩ）の化合物の間の反応は、必要とされる生成物を適当な速度で形成する適当な温度で、一般に高温で、適当な反応時間にわたって、慣用的なアミド化条件下、適当な溶媒中で行われる。適当な溶媒はピリジンを包含する。適当な反応温度は、６０℃と２２０℃の範囲にある温度、適当ならば、溶媒の還流温度を包含する。適当な反応時間は１２－７２時間の範囲にある時間である。式（ＩＩ）の化合物が弱い求核物質である場合、その場合、例えば、この範囲の上限の温度を用いて、またはジメチルアミノピリジン（ＤＭＡＰ）などのヒンダード塩基を用いることにより当該反応を助成することもできる。ヒンダード塩基は競合性求核試薬として作用しない塩基である。反応生成物は慣用的技法を用いて単離される。別法として、式（ＩＩＩ）の化合物を過剰量にて用いることにより、該反応を助成することもできる。R^1および／またはR^2が塩基性基でない場合には、適当な単離方法は、反応混合物を冷却し、得られた残基を適当な酸を用いて酸性化し、生成物を濾過により単離することを含む。適当な酸は希釈無機酸、例えば、希塩酸である。加熱および冷却する慣用的方法は、例えば、各々、電気加熱マントルおよび氷／塩浴を利用する。反応生成物は、結晶化操作、クロマトグラフィーおよびトリチュレーションなどの慣用的方法により精製される。結晶生成物は標準的方法により得ることができる。
【００３６】
式（ＩＩ）の化合物と式（ＩＩＩ）の化合物の反応において、式（ＩＶ）：
【化１７】



（ＩＶ）

［式中、R^1およびR^2は前記と同意義である］
で示される化合物を形成することができる。
【００３７】
式（ＩＶ）の化合物は、ピペリジンなどの適当な求核物質との反応により、系内にて、または別の工程にて、式（Ｉ）の化合物に変換することができる。
式（ＩＶ）の化合物は新規であると考えられており、したがって本発明のさらなる態様を形成する。
好ましい態様において、式（ＩＩＩ）の化合物を式（ＩＩ）の化合物のピリジン中溶液に加える。反応混合物を還流温度で１６時間攪拌して放置して冷却する。その混合物を５Ｎ　ＨＣｌでｐＨ１に酸性化し、固体を濾過により単離する。ＹがＣＨである場合、その粗製生成物は、慣用的方法により、例えば、クロマトグラフィー、トリチュレーションまたはＤＭＦ／メタノールなどの１またはそれ以上の適当な溶媒からの結晶化操作により精製される。ＹがＮである場合、以下の工程の１つを利用する：
ａ）混合物を５Ｎ　ＨＣｌでｐＨ１に酸性化し、固体を濾過により単離する；または
ｂ）混合物を真空下で濃縮する；または
ｃ）混合物を真空下で濃縮し、残渣を水と、ついでエタノールと共沸させる；または
ｄ）混合物を真空下で濃縮し、残渣をエタノールと共沸させ、ついでメタノールに溶かし

、適当な酸性イオン交換樹脂を予め充填したカラムに吸収させる。そのカラムをメタノールで洗浄し、その後、生成物をメタノール中０．５Ｎアンモニア溶液で溶出させる。

【００３８】

そして、その得られた粗生成物をクロマトグラフィーにより、例えば、シリカゲルクロマトグラフィーまたは逆相分取用ＨＰＬＣにより精製する。式（Ｉ）の化合物の精製はクロマトグラフィー工程を１回以上必要とし、その後、さらに適当な酸性イオン交換樹脂を用いて精製することを必要とするかもしれない。適当な酸性イオン交換樹脂は市販品、例えば、ＳＣＸ樹脂を包含する。

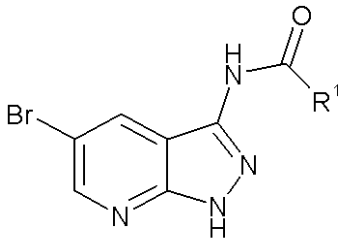
さらに好ましい態様において、式（ＩＩＩ）の化合物を、式（ＩＩ）の化合物のピリジン中溶液に添加する。その反応混合物を還流温度で７２時間攪拌し、放置して冷却し、ついで真空下で蒸発させる。ピペリジンを加え、混合物を外界温度でさらに１６時間攪拌する。真空下で溶媒を除去し、残渣をエタノールと共沸させる。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製する。

式（ＩＩ）の化合物は新規であると考えられ、従って、本発明のさらなる態様を形成する。

【００３９】

本発明のもう一つのさらなる態様は、ＹがＣＨである、式（Ｉ）の化合物またはその誘導体の製法であって、式（Ｖ）：

【化１８】



（Ｖ）

［式中、R^1は式（Ｉ）の記載と同意義である］

で示される化合物を、式（ＶＩ）：

$R^2-B(OR^3)_2$　　（ＶＩ）

［式中、R^2は式（Ｉ）の記載と同意義であり、R^3は水素またはC_{1-6}アルキルを意味する］

で示される化合物と反応させ、その後、要すれば、以下の任意の工程：

（ｉ）式（Ｉ）の化合物を式（Ｉ）のさらなる化合物に変換する工程；

（ｉｉ）いずれかの必須の保護基を除去する工程；

（ｉｉｉ）そうして形成された化合物の適当な誘導体を調製する工程

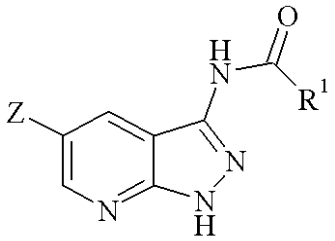
のうちの１つまたはそれ以上の工程を行う、ことを含む、方法を提供する。

【００４０】

式（Ｖ）と（ＶＩ）の化合物の間の反応は、必要とされる生成物を適当な速度で形成する適当な温度で、一般に高温で、適当な反応時間にわたって、適当な触媒および適当な塩基の存在下、適当な脱気溶媒中で行われる。適当な溶媒はＤＭＦ／エタノールを包含する。適当な触媒はテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）を包含する。適当な塩基は水性炭酸水素ナトリウムを包含する。適当な反応温度は、６０℃と２２０℃の範囲にある温度、適当ならば、溶媒の還流温度を包含する。適当な反応時間は８‐２４時間の範囲にある時間である。反応生成物は慣用的技法を用いて単離される。典型的には、反応混合物を冷却し、水を加え、生成物を濾過により単離する。加熱および冷却する慣用的方法は、例えば、各々、電気加熱マントルおよび氷／塩浴を利用する。反応生成物は、結晶化操作、クロマトグラフィーおよびトリチュレーションなどの慣用的方法により精製される。結晶生成物は標準的方法により得ることができる。

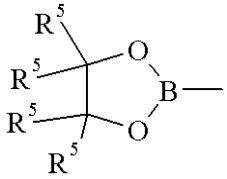
好ましい態様において、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）を式（Ｖ）の化合物、式（ＶＩ）の化合物および水性炭酸水素ナトリウムのＤＭＦ／エタノール

中脱気溶液に加える。その反応混合物を還流温度で１２時間攪拌し、冷却し、水を添加する。粗生成物を濾過により単離し、カラムクロマトグラフィーにより精製する。
式（Ｖ）の化合物は新規であると考えられ、従って、本発明のさらなる態様を形成する。
【００４１】
本発明のもう一つのさらなる態様は、式（Ｉ）の化合物またはその誘導体の製法であって、式（ＶＩＩ）：
【化１９】



（ＶＩＩ）

［式中、R^1は式（Ｉ）の記載と同意義であり、Ｚは（$R^4O)_2B$－で示される基（ここにR^4は水素またはC_{1-6}アルキルである）であるか、またはＺは式（ＶＩＩＩ）：
【化２０】



（ＶＩＩＩ）

［式中、R^5はC_{1-6}アルキルを意味する］
で示される基を意味する］
で示される化合物を、式（ＩＸ）：
R^2－Ｘ’　　（ＩＸ）
［式中、R^2は式（Ｉ）の記載と同意義であり、Ｘ’は脱離基、例えば、ハロゲンを意味する］
で示される化合物と反応させ、その後、要すれば、以下の任意の工程：
（ｉ）式（Ｉ）の化合物を式（Ｉ）のさらなる化合物に変換する工程；
（ｉｉ）いずれかの必須の保護基を除去する工程；
（ｉｉｉ）そうして形成された化合物の適当な誘導体を調製する工程
のうちの１つまたはそれ以上の工程を行う、ことを含む、方法を提供する。
【００４２】
適当には、Ｘ’はブロモである。
適当には、Ｚは式（ＶＩＩＩ）で示される基である。
適当には、R^5はメチルである。
式（ＶＩＩ）と（ＩＸ）の化合物の間の反応は、必要とされる生成物を適当な速度で形成する適当な温度で、一般に高温で、適当な反応時間にわたって、適当な触媒および適当な塩基の存在下、適当な脱気溶媒中で行われる。適当な溶媒はＤＭＦ／エタノール／水の混合液を包含する。適当な触媒はテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）を包含する。適当な塩基は酢酸カリウムを包含する。適当な反応温度は、６０℃と２２０℃の範囲にある温度、適当ならば、溶媒の還流温度を包含する。適当な反応時間は８－２４時間の範囲にある時間である。典型的には、反応混合物を冷却し、生成物を常套手段により単離する。加熱および冷却する慣用的方法は、例えば、各々、電気加熱マントルおよび氷／塩浴を利用する。反応生成物は、結晶化操作、クロマトグラフィーおよびトリチュレーションなどの慣用的方法により精製される。結晶生成物は標準的方法により得ることができる。
【００４３】

好ましい態様において、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）を式（ＶＩＩ）の化合物、式（ＩＸ）の化合物および水性酢酸カリウムのＤＭＦ／エタノール／水中の攪拌および脱気溶液に加える。その反応混合物を還流温度で１８時間攪拌し、冷却し、酢酸エチルを添加し、混合物を水性炭酸水素ナトリウムおよびブラインで洗浄する。有機層を単離し、硫酸マグネシウムを用いて乾燥させ、蒸発させる。粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製する。
式（ＶＩＩ）の化合物は新規であると考えられ、従って、本発明のさらなる態様を形成する。

【００４４】

式（Ｉ）の化合物の式（Ｉ）の別の化合物への上記した変換は、慣用的操作を用いて行うことができるいずれの変換も包含するが、特にその変換は、
（ｉ）一のR^1基を別のR^1基に変換すること；
（ｉｉ）一のR^2基を別のR^2基に変換すること
のいずれかの組み合わせを包含する。
上記した変換（ｉ）および（ｉｉ）は選択した特定の基で限定される条件下で適当な方法を用いて行うことができる。
上記した変換（ｉ）および（ｉｉ）は、適宜、本明細書に記載のいずれかの中間化合物で行うことができる。
例えば、R^1が１－ベンジルピペリジン－４－イルである式（Ｉ）の化合物は、式（Ｉ）の化合物（R^1は１－ベンジルピペリジン－４－イルである）を、１０％Ｐｄ／Ｃの存在下で還流エタノール中、ギ酸アンモニウムで処理することにより、R^1がピペリジン－４－イルである式（Ｉ）の化合物に変換することができる。

【００４５】

変換（ｉ）に示されるような、一のR^1基の別のR^1基への適当な変換は、４－ブロモブチル基であるR^1基が、（１－ピリジニウム）ブチル臭化水素酸塩であるR^1基に変換されることを包含し、かかる変換はR^1が４－ブロモブチルである式（ＩＩＩ）の化合物をピリジンの存在下で式（ＩＩ）の化合物と反応させることにより系内にて行うことができる。
上記した変換は、適宜、本明細書に記載のいずれかの中間化合物を用いて行うことができる。
上記したいずれかの反応での適当な保護基は、当該分野にて慣用的に使用されるものである。かかる保護基を形成および除去する方法は、保護されている分子に適する慣用的な方法である。かくして、例えば、ベンジルオキシ基は、適当な化合物を臭化ベンジルなどのベンジルハライドと反応させ、その後、要すれば、ベンジル基を接触水素添加あるいはトリメチルシリルヨーダイドまたは三臭化ホウ素などの温和なエーテル切断試薬を用いて除去することが都合がよい。

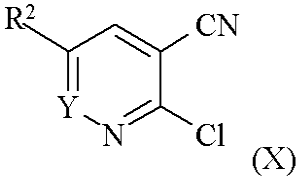
【００４６】

式（Ｉ）で示される化合物の個々の異性体の形態は、適宜、慣用手段を用いて個々の異性体として調製できる。
化合物の絶対的立体化学は、Ｘ線結晶学などの慣用的な方法を用いて決定できる。
塩および／または溶媒和物を包含する式（Ｉ）で示される化合物の誘導体は、慣用手段に従って調製および単離できる。

【００４７】

式（ＩＩ）の化合物は、式（Ｘ）：

【化２１】



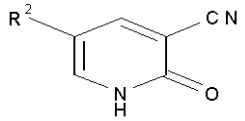
(X)

［式中、ＹおよびＲ^{2}は式（Ｉ）の記載と同意義である］
で示される化合物を、ヒドラジンまたはその一水和物と反応させることにより調製できる。

【００４８】
式（Ｘ）の化合物とヒドラジンまたはその水和物の間の反応は、必要とされる生成物を適当な速度で形成する適当な温度で、一般に高温で、適当な反応時間にわたって、適当な溶媒中で行われる。適当な溶媒はピリジンおよびエタノールを包含する。適当な反応温度は、６０℃と２２０℃の範囲にある温度、適当ならば、溶媒の還流温度を包含する。適当な反応時間は１－４８時間の範囲にある時間である。反応生成物は慣用的方法を用いて単離される。典型的には、反応混合物を冷却し、生成物を濾過により単離し、乾燥させる。加熱および冷却する慣用的方法は、例えば、各々、電気加熱マントルおよび氷／塩浴を利用する。反応生成物は、所望により、結晶化操作、クロマトグラフィーおよびトリチュレーションなどの慣用的方法により精製してもよい。
好ましい態様において、ヒドラジン水和物を式（Ｘ）の化合物のピリジン中攪拌溶液に加える。その反応混合物を還流温度で６時間攪拌し、冷却する。粗生成物を濾過により単離し、乾燥させる。粗生成物を精製することなく使用してもよい。

【００４９】
ＹがＣＨである、式（Ｘ）の化合物は、式（ＸＩ）：

【化２２】



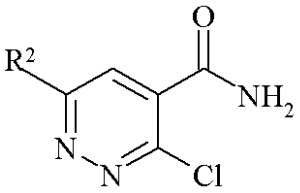
（ＸＩ）

［式中、Ｒ^{2}は式（Ｉ）の記載と同意義である］
で示される化合物をオキシ塩化リンおよび五塩化リンの混合物と反応させることにより調製することができる。

【００５０】
式（ＸＩ）の化合物とオキシ塩化リンおよび五塩化リンの混合物の間の反応は、必要とされる生成物を適当な速度で形成する適当な温度で、一般に高温で、適当な反応時間にわたって行われる。適当な反応温度は混合物の還流温度を包含する。適当な反応時間は１－４８時間の範囲にある時間である。反応生成物は慣用的方法を用いて単離される。典型的には、反応混合物を冷却し、氷水に注意して加える。ついで、該溶液を炭酸ナトリウムなどの適当な塩基で塩基性にし、生成物を濾過により単離する。ついで、生成物を洗浄して乾燥させる。加熱および冷却する慣用的方法は、例えば、各々、電気加熱マントルおよび氷／塩浴を利用する。反応生成物は、所望により、結晶化操作、クロマトグラフィーおよびトリチュレーションなどの慣用的方法により精製してもよい。
好ましい態様において、式（ＸＩ）の化合物をオキシ塩化リンおよび五塩化リンの懸濁液に添加する。その懸濁液を還流温度で１時間攪拌し、冷却し、氷水中に注意して添加する。該溶液を炭酸ナトリウムでｐＨ１１に調整し、生成物を濾過により単離し、水で洗浄して乾燥させる。粗生成物を精製することなく使用してもよい。

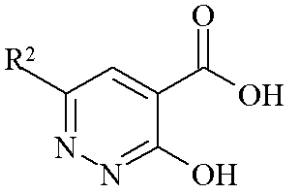
【００５１】
式（ＸＩ）の化合物は、市販されているか、あるいは既知の慣用的文献操作、例えばＲｅｃｌ．Ｔｒａｖ．Ｃｈｉｍ．Ｐａｙｓ－Ｂａｓ、１９７４、９３、２３３に、またはＪ．Ｍａｒｃｈ、Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ、第３版（１９８５）、Ｗｉｌｅｙ Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅなどの標準的な合成テキストに開示されている操作と同様の方法で調製される。
ＹがＮである式（Ｘ）の化合物は、市販されているか、あるいは既知の慣用的文献操作、例えばＪ．Ｍｅｄ Ｃｈｅｍ １９８９、３２、５２８に、またはＪ．Ｍａｒｃｈ、Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ、第３版（１９８５）、Ｗｉｌｅｙ Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅなどの標準的な合成テキストに開示されている操作と同様の方

法で調製される。
【００５２】
ＹがＮである式（Ｘ）の化合物はまた、式（ＸＩＩ）：
【化２３】



(XII)

［式中、R^2は式（Ｉ）の記載と同意義である］
で示される化合物を塩化ホスホリルと反応させることにより調製することもできる。
【００５３】
式（ＸＩＩ）の化合物と塩化ホスホリルの間の反応は、所望により、必要とされる生成物を適当な速度で形成する適当な温度で、一般に高温で、適当な反応時間にわたって適当な溶媒中で行ってもよい。適当な反応温度は６０℃ないし２２０℃の範囲にある温度、適当ならば、溶媒の還流温度を包含する。適当な反応時間は１－４８時間の範囲にある時間である。反応生成物は慣用的方法を用いて単離される。典型的には、反応混合物を冷却して蒸発させ、残渣を適当な溶媒に溶かし、適当な水性塩基で洗浄する。ついで、該有機溶液を適当な乾燥剤を用いて乾燥させ、蒸発させる。加熱および冷却する慣用的方法は、例えば、各々、電気加熱マントルおよび氷／塩浴を利用する。反応生成物は、所望により、結晶化操作、クロマトグラフィーおよびトリチュレーションなどの慣用的方法により精製してもよい。
好ましい態様において、式（ＸＩＩ）の化合物を塩化ホスホリルに溶かし、還流温度で３時間加熱し、ついで冷却して蒸発させ、残渣をジクロロメタンに溶かし、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄する。ついで、有機溶液を硫酸マグネシウムを用いて乾燥させ、蒸発させる。その粗生成物を精製することなく使用してもよい。
【００５４】
式（ＸＩＩ）の化合物は、式（ＸＩＩＩ）：
【化２４】



(XIII)

［式中、R^2は式（Ｉ）の記載と同意義である］
で示される化合物を、
１）塩化ホスホリルと；つづいて
２）水性アンモニアと
反応させることで調製することができる。
【００５５】
（上記した工程１の）式（ＸＩＩ）の化合物と塩化ホスホリルの間の反応は、所望により、必要とされる生成物を適当な速度で形成する適当な温度で、一般に高温で、適当な反応時間にわたって、所望により適当な触媒の存在下で、適当な溶媒中で行ってもよい。適当な反応温度は６０℃ないし２２０℃の範囲にある温度、適当ならば、溶媒の還流温度を包含する。適当な反応時間は１－４８時間の範囲にある時間である。反応生成物は慣用的方法を用いて単離される。典型的には、反応混合物を冷却して蒸発させる。加熱および冷却する慣用的方法は、例えば、各々、電気加熱マントルおよび氷／塩浴を利用する。
【００５６】

（上記した工程２の）工程（１）の生成物と水性アンモニアの間の反応は、所望により、必要とされる生成物を適当な速度で形成する適当な温度で、一般に高温で、適当な反応時間にわたって適当な溶媒中で行ってもよい。適当な反応温度は２０℃ないし１００℃の範囲にある温度、適当ならば、溶媒の還流温度を包含する。適当な反応時間は１－４８時間の範囲にある時間である。反応生成物は慣用的方法を用いて単離される。典型的には、反応混合物を水で希釈し、適当な溶媒で抽出する。適当な乾燥剤を用いて乾燥させ、つづいて蒸発させることにより該生成物を有機溶液から単離する。加熱および冷却する慣用的方法は、例えば、各々、電気加熱マントルおよび氷／塩浴を利用する。反応生成物は、所望により、結晶化操作、クロマトグラフィーおよびトリチュレーションなどの慣用的方法により精製してもよい。

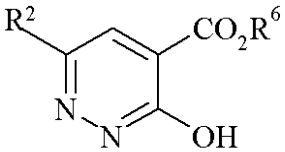
【００５７】

好ましい態様において、式（ＸＩＩＩ）の化合物を３滴の乾燥Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミドを含有する塩化ホスホリルに溶かし、８０℃で４時間加熱し、ついで冷却して蒸発させる。残渣を乾燥ＴＨＦに溶かし、激しく攪拌しながら濃アンモニア水溶液に添加する。１時間後、該混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、有機溶液をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムを用いて乾燥させ、蒸発させる。その粗生成物を精製することなく使用してもよい。

【００５８】

式（ＸＩＩＩ）の化合物は、式（ＸＩＶ）：

【化２５】



(XIV)

［式中、R^2は式（Ｉ）の記載と同意義であり、R^6は直鎖または分岐鎖のC_{1-6}アルキル基を意味する］

で示される化合物を、水酸化ナトリウムと反応させることにより調製することができる。

【００５９】

式（ＸＩＶ）の化合物と水酸化ナトリウムの間の反応は、所望により、必要とされる生成物を適当な速度で形成する適当な温度で、一般に高温で、適当な反応時間にわたって適当な溶媒中で行ってもよい。適当な反応温度は２０℃ないし１００℃の範囲にある温度、適当ならば、溶媒の還流温度を包含する。適当な反応時間は１－４８時間の範囲にある時間である。反応生成物は慣用的方法を用いて単離される。典型的には、反応混合物を冷却して蒸発させ、残渣を水で希釈して濾過する。濾液を酸性化して沈殿物を得、それを濾過して水で洗浄して乾燥させる。加熱および冷却する慣用的方法は、例えば、各々、電気加熱マントルおよび氷／塩浴を利用する。反応生成物は、所望により、結晶化操作、クロマトグラフィーおよびトリチュレーションなどの慣用的方法により精製してもよい。

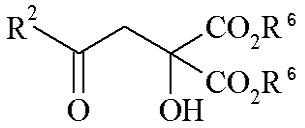
【００６０】

好ましい態様において、式（ＸＩＶ）の化合物をエタノールおよび水酸化ナトリウム水溶液に溶かし、還流温度で２時間加熱し、ついで冷却して蒸発させる。残渣を水で希釈し、濾過し、濾液を２Ｍ　ＨＣｌで酸性化して沈殿物を得、それを濾過し、水で洗浄して真空下で乾燥させる。その粗生成物を精製することなく使用してもよい。

【００６１】

式（ＸＩＶ）の化合物は、式（ＸＶ）：

【化２６】



(XV)

［式中、R^2は式（Ｉ）の記載と同意義であり、R^6は直鎖または分岐鎖のC_{1-6}アルキル基を意味する］
で示される化合物を、ヒドラジンあるいはその一水和物または塩酸塩と反応させることにより調製することができる。

【００６２】

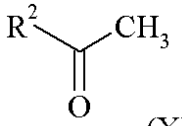
式（ＸＶ）の化合物とヒドラジンまたはその水和物もしくは塩酸塩の間の反応は、所望により、必要とされる生成物を適当な速度で形成する適当な温度で、一般に高温で、適当な反応時間にわたって適当な溶媒中で行ってもよい。適当な反応温度は２０℃ないし１００℃の範囲にある温度、適当ならば、溶媒の還流温度を包含する。適当な反応時間は２４－１２０時間の範囲にある時間である。反応生成物は慣用的方法を用いて単離される。典型的には、反応混合物を冷却して蒸発乾固させる。加熱および冷却する慣用的方法は、例えば、各々、電気加熱マントルおよび氷／塩浴を利用する。反応生成物は、所望により、結晶化操作、クロマトグラフィーおよびトリチュレーションなどの慣用的方法により精製してもよい。

好ましい態様において、式（ＸＶ）の化合物をヒドラジン一塩酸塩を含有するエタノールに溶かし、還流温度で９６時間加熱し、ついで冷却して蒸発乾固させる。その粗生成物を精製することなく使用してもよい。

【００６３】

式（ＸＶ）の化合物は、式（ＸＶＩ）：

【化２７】



(XVI)

［式中、R^2は式（Ｉ）の記載と同意義である］
で示される化合物を、ケトマロン酸ジC_{1-6}アルキルと反応させることにより調製することができる。

【００６４】

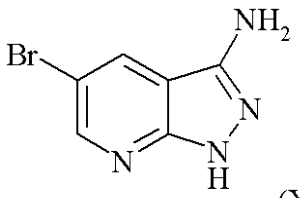
式（ＸＶＩ）の化合物とケトマロン酸ジC_{1-6}アルキルの間の反応は、所望により、必要とされる生成物を適当な速度で形成する適当な温度で、一般に高温で、適当な反応時間にわたって適当な溶媒中で行ってもよい。適当な反応温度は６０℃ないし２００℃の範囲にある温度、適当ならば、溶媒の還流温度を包含する。適当な反応時間は２４－９６時間の範囲にある時間である。反応生成物は慣用的方法を用いて単離される。典型的には、反応混合物を適当な溶媒で希釈し、クロマトグラフィーで、例えば、シリカゲルクロマトグラフィーで精製する。加熱および冷却する慣用的方法は、例えば、各々、電気加熱マントルおよび氷／塩浴を利用する。

好ましい態様において、式（ＸＶＩ）の化合物およびケトマロン酸ジエチルを１４０℃で４８時間加熱し、ついで冷却する。反応混合物をトルエンで希釈し、ヘキサン中２０％ｖ／ｖ酢酸エチルを用いるシリカゲル上のクロマトグラフィーに付す。

【００６５】

式（Ｖ）の化合物は、式（ＸＶＩＩ）：

【化２８】



(XVII)

の化合物を、式（ＩＩＩ）の化合物と反応させることで調製することができる。

【００６６】

式（ＸＶＩＩ）と（ＩＩＩ）の化合物の間の反応は、必要とされる生成物を適当な速度で形成する適当な温度で、一般に高温で、適当な反応時間にわたって適当な溶媒中で行ってもよい。適当な溶媒はピリジンである。適当な反応温度は混合物の還流温度を包含する。適当な反応時間は８－２４時間の範囲にある時間である。反応生成物は慣用的方法を用いて単離される。典型的には、反応混合物を真空下で濃縮し、水を加える。生成物を濾過で単離し、洗浄して乾燥させる。加熱および冷却する慣用的方法は、例えば、各々、電気加熱マントルおよび氷／塩浴を利用する。反応生成物は、所望により、結晶化操作、クロマトグラフィーおよびトリチュレーションなどの慣用的方法により精製してもよい。

【００６７】

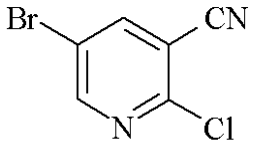
好ましい態様において、式（ＩＩＩ）の化合物を式（ＸＶＩＩ）の化合物のピリジン中溶液に添加する。その混合物を還流温度で１６時間攪拌し、ついで真空下で濃縮する。水を加え、生成物を濾過により単離し、乾燥させる。粗生成物を精製することなく使用してもよい。

式（ＸＶＩＩ）の化合物は新規であると考えられ、従って本発明のさらなる態様を形成する。

【００６８】

式（ＸＶＩＩ）の化合物は、式（ＸＶＩＩＩ）：

【化２９】



(XVIII)

の化合物を、ヒドラジンまたはその一水和物と反応させることにより調製することができる。

【００６９】

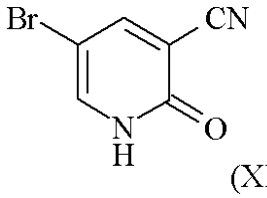
式（ＸＶＩＩ）の化合物とヒドラジンまたはその一水和物の間の反応は、必要とされる生成物を適当な速度で形成する適当な温度で、一般に高温で、適当な反応時間にわたって適当な溶媒中で行われる。適当な溶媒はエタノールである。適当な反応温度は混合物の還流温度を包含する。適当な反応時間は１－４８時間の範囲にある時間である。反応生成物は慣用的方法を用いて単離される。典型的には、反応混合物を真空下で濃縮し、水を加える。生成物を濾過で単離し、洗浄して乾燥させる。加熱および冷却する慣用的方法は、例えば、各々、電気加熱マントルおよび氷／塩浴を利用する。反応生成物は、所望により、結晶化操作、クロマトグラフィーおよびトリチュレーションなどの慣用的方法により精製してもよい。

好ましい態様において、ヒドラジン水和物を式（ＸＶＩＩＩ）の化合物のエタノール中攪拌溶液に添加する。その混合物を還流温度で４時間攪拌し、ついで真空下で濃縮する。水を加え、生成物を濾過により単離し、乾燥させる。粗生成物を精製することなく使用してもよい。

【００７０】

式（ＸＶＩＩＩ）の化合物は、式（ＸＩＸ）：

【化３０】



(XIX)

の化合物を、オキシ塩化リンおよび五塩化リンの混合物と反応させることにより調製することができる。

【００７１】

式（ＸＩＸ）の化合物とオキシ塩化リンおよび五塩化リンの混合物の間の反応は、必要とされる生成物を適当な速度で形成する適当な温度で、一般に高温で、適当な反応時間にわたって行われる。適当な反応温度は混合物の還流温度を包含する。適当な反応時間は１－４８時間の範囲にある時間である。反応生成物は慣用的方法を用いて単離される。典型的には、反応混合物を冷却し、氷水に注意して添加する。生成物を濾過で単離し、洗浄して真空下で乾燥させる。加熱および冷却する慣用的方法は、例えば、各々、電気加熱マントルおよび氷／塩浴を利用する。反応生成物は、所望により、結晶化操作、クロマトグラフィーおよびトリチュレーションなどの慣用的方法により精製してもよい。

【００７２】

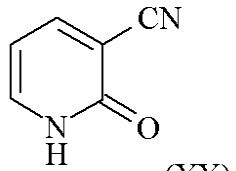
好ましい態様において、式（ＸＩＸ）の化合物をオキシ塩化リンおよび五塩化リンの懸濁液に加える。その懸濁液を還流温度で３時間攪拌し、冷却し、氷水中に注意して添加する。生成物を濾過により単離し、水で洗浄し、真空下で乾燥させる。粗生成物を精製することなく使用してもよい。

式（ＸＩＸ）の化合物は新規であると考えられ、従って、本発明のさらなる態様を形成する。

【００７３】

式（ＸＩＸ）の化合物は、式（ＸＸ）：

【化３１】



(XX)

の化合物を臭素と反応させることにより調製することができる。

【００７４】

式（ＸＸ）の化合物と臭素の間の反応は、必要とされる生成物を適当な速度で形成する適当な温度で、一般に外界温度で、適当な反応時間にわたって適当な溶媒中で行われる。適当な溶媒は酢酸である。適当な反応時間は１２－２４時間の範囲にある時間である。反応生成物は慣用的方法を用いて単離される。典型的には、反応混合物を真空下で濃縮し、得られた油状物を適当な溶媒でトリチュレートする。トリチュレーション用の適当な溶媒はエタノールである。反応生成物は、所望により、結晶化操作、クロマトグラフィーおよびトリチュレーションなどの慣用的方法により精製してもよい。

好ましい態様において、臭素を式（ＸＸ）の化合物の酢酸中溶液に添加する。懸濁液を１４時間攪拌し、真空下で濃縮し、得られた油状物をエタノールでトリチュレートする。粗生成物を精製することなく使用してもよい。

式（ＸＸ）の化合物は、Ｊ．Ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌ．Ｃｈｅｍ．、１９８５、２２、７７１に開示の操作により調製される。

【００７５】

式（ＶＩＩ）の化合物は、そのボロン酸またはエステルを調製する慣用的方法、例えば、

Ｊ．Ｍａｒｃｈ、Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ、第３版（１９８５）、Ｗｉｌｅｙ Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅなどの標準的な合成方法テキストに開示されている方法により、式（Ｖ）の化合物から調製することができる。

式（ＶＩＩ）の化合物を調製する一例が、式（Ｉ）の化合物と、ビス（ピノコラート）ジボロンとの、適当な触媒および適当な塩基の存在下で、必要とされる生成物を適当な速度で形成する適当な温度で、一般に高温で、適当な反応時間にわたって適当な脱気溶媒中で反応させることである。適当な溶媒はＤＭＳＯを包含する。適当な触媒は［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）クロリドを包含する。適当な塩基は酢酸カリウムを包含する。適当な反応温度は６０℃ないし２２０℃の範囲にある温度を、適当ならば、溶媒の還流温度を包含する。適当な反応時間は８‐２４時間の範囲にある時間である。反応生成物は慣用的方法を用いて単離される。典型的には、反応混合物を冷却し、珪藻土を介して濾過し、酢酸エチルで希釈し、ブラインで洗浄する。有機層を単離し、乾燥させ、蒸発させる。加熱および冷却する慣用的方法は、例えば、各々、電気加熱マントルおよび氷／塩浴を利用する。反応生成物を、結晶化操作、クロマトグラフィーおよびトリチュレーションなどの慣用的方法により精製する。結晶性生成物を標準的方法により得ることができる。

【００７６】

式（Ｉ）、（ＩＩ）、（Ｖ）、（ＶＩＩ）、（ＸＩ）、（ＸＩＩＩ）、（ＸＩＶ）、（ＸＶＩＩ）、（ＸＩＸ）および（ＸＸ）の化合物は互変異性体として存在してもよい。本発明は式（Ｉ）、（ＩＩ）、（Ｖ）、（ＶＩＩ）、（ＸＩ）、（ＸＩＩＩ）、（ＸＩＶ）、（ＸＶＩＩ）、（ＸＩＸ）および（ＸＸ）の化合物のすべての互変異性体の形態を包含する。

式（ＩＩＩ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩＩ）－（ＸＶＩＩＩ）および（ＸＸ）の化合物は、市販されているか、あるいは既知の慣用的文献操作、例えばＪ．Ｍｅｄ Ｃｈｅｍ １９８９、３２、５２８、Ｊ Ｍｅｄ Ｃｈｅｍ １９９９、４２、７３０に、またはＪ．Ｍａｒｃｈ、Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ、第３版（１９８５）、Ｗｉｌｅｙ Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅなどの標準的な合成テキストに開示されている操作と同様の方法で調製される。

【００７７】

上記のとおり、式（Ｉ）で示される化合物またはその医薬上許容される誘導体は、グリコーゲンシンターゼキナーゼ－３の阻害剤として有用であることが示されている。

したがって、本発明はＧＳＫ－３の阻害剤として用いるための、式（Ｉ）の化合物、またはその医薬上許容される誘導体を提供する。

したがって、本発明はまた、糖尿病、糖尿病に付随する症状、痴呆症、例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、進行性核上性麻痺、亜急性硬化性全汎脳炎パーキンソン症候群、脳炎後パーキンソン症候群、拳闘性脳炎、グアムパーキンソン症候群－痴呆症複合病、ピック病、大脳皮質基底核変性症、前頭側頭骨痴呆症、ハンティンドン病、ＡＩＤＳ関連痴呆症を含む慢性神経変性症状、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症および神経外傷疾患、例えば、急性脳梗塞、気分障害、例えば、統合失調症および双極性障害、脳梗塞後の機能回復の促進、脳出血（例えば、単発性脳アミロイド血管症による）、脱毛症、肥満症、アテローム硬化性心血管疾患、高血圧症、多嚢胞性卵巣症候群、症候群Ｘ、虚血症、外傷性脳損傷、癌、白血球減少症、ダウン症候群、レヴィー小体疾患、感染症および免疫不全などのＧＳＫ－３の阻害の必要性と関連する症状を治療するための方法であって、医薬上有効な非毒性量の式（Ｉ）の化合物またはその医薬上許容される誘導体を投与することを含む方法を提供する。

【００７８】

本発明は、さらには、グリコーゲンシンターゼキナーゼ－３の阻害剤として用いるための、特に糖尿病、糖尿病に付随する症状、痴呆症、例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、進行性核上性麻痺、亜急性硬化性全汎脳炎パーキンソン症候群、脳炎後パーキンソン症候群、拳闘性脳炎、グアムパーキンソン症候群－痴呆症複合病、ピック病、大脳皮質

基底核変性症、前頭側頭骨痴呆症、ハンティンドン病、ＡＩＤＳ関連痴呆症を含む慢性神経変性症状、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症および神経外傷疾患、例えば、急性脳梗塞、気分障害、例えば、統合失調症および双極性障害、脳梗塞後の機能回復の促進、脳出血（例えば、単発性脳アミロイド血管症による）、脱毛症、肥満症、アテローム硬化性心血管疾患、高血圧症、多嚢胞性卵巣症候群、症候群Ｘ、虚血症、外傷性脳損傷、癌、白血球減少症、ダウン症候群、レヴィー小体疾患、感染症および免疫不全などのＧＳＫ－３の阻害の必要性と関連する症状の治療にて用いるための、式（Ｉ）の化合物またはその医薬上許容される誘導体を提供する。

【００７９】

本発明はまた、糖尿病、糖尿病に付随する症状、痴呆症、例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、進行性核上性麻痺、亜急性硬化性全汎脳炎パーキンソン症候群、脳炎後パーキンソン症候群、拳闘性脳炎、グアムパーキンソン症候群－痴呆症複合病、ピック病、大脳皮質基底核変性症、前頭側頭骨痴呆症、ハンティンドン病、ＡＩＤＳ関連痴呆症を含む慢性神経変性症状、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症および神経外傷疾患、例えば、急性脳梗塞、気分障害、例えば、統合失調症および双極性障害、脳梗塞後の機能回復の促進、脳出血（例えば、単発性脳アミロイド血管症による）、脱毛症、肥満症、アテローム硬化性心血管疾患、高血圧症、多嚢胞性卵巣症候群、症候群Ｘ、虚血症、外傷性脳損傷、癌、白血球減少症、ダウン症候群、レヴィー小体疾患、感染症および免疫不全などのＧＳＫ－３の阻害の必要性と関連する症状の治療用の医薬を製造するための、式（Ｉ）の化合物またはその医薬上許容される誘導体の使用を提供する。

【００８０】

本発明のさらなる態様において、活性治療用物質として用いられる、式（Ｉ）の化合物またはその医薬上許容される誘導体が提供される。

好ましくは、式（Ｉ）の化合物またはその医薬上許容される誘導体は医薬上許容される組成物として投与される。

したがって、本発明はまた、式（Ｉ）の化合物またはその医薬上許容される誘導体および医薬上許容される担体を含む医薬組成物を提供する。

神経外傷性疾患は、手術によりもたらされるような開放性または穿通の頭部外傷、または頭部領域への損傷、特に、脳領域への急性脳梗塞、冠状動脈バイパス後の一過性虚血発作および他の一過性虚血症状後の認知力低下を包含する虚血発作により生じるような非開放性頭部損傷の両方を包含する。

【００８１】

活性な化合物は、通常、単独の薬剤として投与されるが、それらは、治療される疾患の重篤度および型により決定される他の薬剤と併用して投与してもよい。例えば、糖尿病、特に、２型糖尿病の治療においては、式（Ｉ）の化合物またはその医薬上許容される誘導体は、他の薬剤、特に、抗糖尿病薬、例えば、インスリン分泌促進薬、特に、スルホニル尿素、インスリン感作薬、特に、グリタゾンインスリン感作薬（例えば、チアゾリジンジオン）、またはビグアニドもしくはアルファグルコシダーゼ阻害剤と併用してもよいし、あるいは式（Ｉ）の化合物もしくはその医薬上許容される誘導体はインスリンと併用して投与してもよい。

この併用は、式（Ｉ）の化合物またはその医薬上許容される誘導体と付加的薬剤の同時投与、または式（Ｉ）の化合物またはその医薬上許容される誘導体と付加的薬剤の連続的投与を含む。

同時投与は、式（Ｉ）の化合物またはその医薬上許容される誘導体と付加的薬剤の両方を含有する医薬組成物の投与、または式（Ｉ）の化合物またはその医薬上許容される誘導体と付加的薬剤の別個の医薬組成物の本質的な同時投与を包含する。

【００８２】

本発明の組成物は、好ましくは、経口投与に適している。しかしながら、それらは、他の投与形態にも適している。組成物は、錠剤、カプセル、散剤、顆粒、ロゼンジ、坐剤、復元用散剤、または液体製剤、例えば、経口用もしくは滅菌非経口用の溶液または懸濁液の

形態であってもよい。投与のコンシステンシーを得るために、本発明の組成物は、単位投与形態であるのが好ましい。好ましくは、組成物は単位投与形である。単位用量は、一般に、活性化合物を０．１ないし１０００ｍｇ含有するであろう。
一般に、本発明の化合物の有効投与量は、選択される化合物の相対的な効能、治療される障害の重篤度、および患者の体重に依存するであろう。しかしながら、活性化合物は、典型的には、１日１回またはそれ以上、例えば、１日に２、３、または４回投与して、０．１ないし８００ｍｇ／ｋｇ／日の範囲にある典型的な合計日用量となるようにする。
【００８３】
経口投与に適した剤形は錠剤およびカプセル剤であり、慣用的な賦形剤、例えば、結合剤、例えば、シロップ、アラビアガム、ゼラチン、ソルビトール、トラガカントガムまたはポリビニルピロリドン；充填剤、例えば、ラクトース、糖、トウモロコシ澱粉、リン酸カルシウム、ソルビトールまたはグリシン；錠剤化滑沢剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム；崩壊剤、例えば、澱粉、ポリビニルピロリドン、澱粉グリコール酸ナトリウムまたは微結晶セルロース；または医薬上許容される湿潤剤、例えば、ラウリル硫酸ナトリウムを含有することができる。
固体経口組成物は、慣用的な混合操作、充填操作または錠剤化操作により調製することができる。繰返し混合操作を用い、多量の充填剤を利用する組成物全体に有効成分を分布させることができる。かかる操作は、もちろん、当該分野において慣用的である。錠剤は、通常の製薬プラクティスにおいてよく知られている方法に従って、特に、腸溶コーティングを用いて被覆できる。
【００８４】
経口用液体製剤は、例えば、エマルジョン、シロップまたはエリキシルの形態であってもよいし、または使用前に水または他の適当なビヒクルで復元するための乾燥製品として提供することもできる。かかる液体製剤は、慣用的な添加剤、例えば、懸濁化剤、例えば、ソルビトール、シロップ、メチルセルロース、ゼラチン、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ステアリン酸アルミニウムゲル、水素添加食用脂；乳化剤、例えば、レシチン、モノオレイン酸ソルビタンまたはアラビアガム；非水性ビヒクル（食用油を包含することもできる）、例えば、扁桃油、分別ヤシ油、油性エステル、例えば、グリセリンのエステル、プロピレングリコールまたはエチルアルコール；保存剤、例えば、ｐ－ヒドロキシ安息香酸メチルもしくはプロピル、またはソルビン酸；および、必要に応じて、慣用のフレーバーまたは着色剤を含有することができる。
【００８５】
非経口投与の場合、流体単位投与形が化合物および滅菌ビヒクルを利用して調製され、また、使用濃度に応じて、ビヒクルに懸濁させるかまたは溶かすことができる。溶液の調製において、化合物を注射用水に溶かし、濾過滅菌した後、適当なバイアルまたはアンプルに充填し、密封することができる。有利には、局所麻酔薬、保存剤および緩衝化剤などのアジュバントをビヒクルに溶かすことができる。安定性を強化するために、組成物をバイアルに充填した後に冷凍し、真空下で水分を除去することができる。非経口用懸濁液は、化合物をビヒクルに溶解させる代わりに懸濁させることおよび滅菌を濾過により行なうことができないこと以外は、実質的に同様の方法で調製される。化合物は、酸化エチレンに曝露することにより滅菌した後、滅菌ビヒクルに懸濁させることができる。界面活性剤または湿潤剤を組成物に配合し、化合物の均一な分布を容易にするのが有利である。
【００８６】
本明細書に記載の処方は、標準的な方法、例えば、英国薬局方および米国薬局方、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ（Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏ．）、Ｍａｒｔｉｎｄａｌｅ Ｔｈｅ Ｅｘｔｒａ Ｐｈａｒｍａｃｏｐｏｅｉａ（Ｌｏｎｄｏｎ、Ｔｈｅ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｐｒｅｓｓ）または上記刊行物などのテキストに記載または引用されている方法を用いて行なわれる。
付加的な薬剤、例えば、本明細書に記載した抗糖尿病薬の適当な調製方法および適当な単位投与量は、上記テキストに記載または引用されている方法および投与量を包含する。

【００８７】
ＧＳＫ－３アッセイ
本発明の化合物を試験するのに用いられるＧＳＫ－３アッセイは、該キナーゼの、ビオチニル化された２６量体のペプチド、Ｂｉｏｔ－ＫＹＲＲＡＡＶＰＰＳＰＳＬＳＲＨＳＳＰＨＱ（Ｓ）ＥＤＥＥＥをリン酸化する能力をベースとする以下のプロトコルを包含する。この配列はグリコーゲンシンターゼのリン酸化部位に由来するものであり、（Ｓ）はインビボでのグリコーゲンシンターゼにあるようなプレリン酸化セリンであり、ＧＳＫ－３特異的リン酸化についての３つのコンセンサス部位に下線を付す。ついで、リン酸化ビオチニル化ペプチドをストレプタビジン（Ｓｔｒｅｐｔａｖｉｄｉｎ）被覆ＳＰＡビーズ（Ａｍｅｒｓｈａｍ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ）上に捕獲し、そこでビーズに含まれるシンチラントを介して^{33}Ｐからのシグナルを増幅させる。
【００８８】
マイクロタイタープレートを用い、５％グリセロール、０．０１％ツィーン－２０、７．５ｍＭ２－メルカプトエタノール、１０ｍＭ酢酸マグネシウム、８μＭの上記したペプチドおよび１０μＭ［^{33}Ｐ］－ＡＴＰを含有する５０ｍＭ ＭＯＰＳバッファー（ｐＨ７．０）にてＧＳＫ－３をアッセイした。室温でインキュベーションした後、最終的に０．２ｍｇが得られるまでストレプタビジン被覆ＳＰＡビーズを含有する５０ｍＭ ＥＤＴＡ溶液を添加することで反応を停止させた。遠心分離に付した後、そのマイクロタイタープレートをトリラックス１４５０マイクロベーター液体シンチレーションカウンター（Ｗａｌｌａｃ）にて計数する。４母数モデルに適合させることで各化合物のＩＣ$_{50}$値を得る。
【００８９】
本発明の強力な化合物は１ないし５００ｎＭの範囲にあるＩＣ$_{50}$値を示す。
本発明の記載に従って投与した場合、本発明の化合物について、毒物学的に不利な作用があるとは考えられない。
以下の記載および実施例を用いて本発明を説明するが、それらは何ら本発明を限定するものではない。実施例１－１５１はピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン誘導体であり、実施例１５２－３０７はピラゾロ［３，４－ｃ］ピリダジン誘導体である。
【００９０】
合成方法Ａ
実施例１
Ｎ－（５－フェニル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－イル）ブチルアミド
塩化ｎ－ブチリル（４０μｌ、０．３６ミリモル）を５－フェニル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－イルアミン（記載例２；１００ｍｇ、０．４７ミリモル）のピリジン（０．５ｍｌ）中溶液に加えた。反応混合物を還流温度で１６時間攪拌し、ついで放置して冷却した。該溶液を５Ｎ ＨＣｌでｐＨ１に酸性化し、得られた固体を濾過して乾燥させた。ＤＭＦ／ＭｅＯＨから結晶化させ、標記化合物を固体として得た。
ＭＳ（$C_{16}H_{16}N_4O+H$）$^+$としての計算値：２８１；測定値：２８１。^{1}Ｈ ＮＭＲ δ（d_6 ＤＭＳＯ）１３．３（ｓ，１Ｈ）、１０．７（ｓ，１Ｈ）、８．８（１Ｈ，ｓ）、８．６（ｓ，１Ｈ）、７．７（ｄ，２Ｈ）、７．５（ａｐｐｔ，２Ｈ）、７．４（ｄ，１Ｈ）、２．４（ｔ，２Ｈ）、１．６（ｔｄ，２Ｈ）、０．９（ｔ，３Ｈ）。
【００９１】
実施例１の出発物質は以下の記載例１および記載例２に従って調製することができる。
記載例１
２－クロロ－５－フェニルニコチノニトリル
２－オキソ－５－フェニル－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボニトリル（２．５０ｇ、１２．７ミリモル）を$POCl_3$（１．５ｍｌ）およびPCl_5（７．３５ｇ）の懸濁液を室温で添加した。ついで、懸濁液を還流温度で１時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、氷水に注意して添加した。ついで、該溶液を炭酸ナトリウムを用いてｐＨ１１に調整し、得られた白色固体を濾過し、水で洗浄し、ついで真空下で乾燥させ標記化合物

を固体として得た。
^{1}Ｈ ＮＭＲ δ（d_6 ＤＭＳＯ）８．８（ｄ，１Ｈ）、８．２（ｄ，１Ｈ）、７．６－７．５（ｍ，５Ｈ）。
【００９２】
記載例２
５－フェニル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－イルアミン
ヒドラジン水和物（１．４２ｇ、２８ミリモル）を２－クロロ－５－フェニルニコチノニトリル（２．４５ｇ、１１．４ミリモル）のピリジン（２５ｍｌ）中攪拌溶液に添加した。反応混合物を還流温度で６時間攪拌し、冷却し、得られた固体を濾過し、真空下で乾燥させ、標記化合物を固体として得た。
^{1}Ｈ ＮＭＲ δ（d_6 ＤＭＳＯ）１２．０（ｂｒ，１Ｈ）、８．７（ｄ，１Ｈ）、８．４（ｄ，１Ｈ）、７．７（ｄ，２Ｈ）、７．５（ａｐｐｔ，２Ｈ）、７．４（ｄ，１Ｈ）、５．６（ｓ，２Ｈ）。
【００９３】
合成方法Ｂ
実施例２
Ｎ－（５－ピリジン－３－イル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－イル）ブチルアミド
Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（３０ｍｇ）をＮ－（５－ブロモ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－イル－ブチルアミド（記載例６；１５０ｍｇ、０．５ミリモル）、３－ピリジルボロン酸（９５ｍｇ、０．８ミリモル）、水性Na_2CO_3（０．７５ｍｌ、２Ｍ）のエタノール（０．７５ｍｌ）およびＤＭＦ（１．５ｍｌ）中脱気溶液に添加した。混合物を還流温度で１２時間攪拌し、冷却し、ついで水を添加した。得られた固体を濾過し、カラムクトマトグラフィー（５％ＭｅＯＨ／$CHCl_3$）で精製し、標記化合物を粉末として得た。
ＬＣ／ＭＳ １００％、ＭＳ（$C_{15}H_{15}N_5O$＋Ｈ）$^+$としての計算値：２８２；測定値：２８２。
^{1}Ｈ ＮＭＲ δ（d_6 ＤＭＳＯ）１３．３（ｓ，１Ｈ）、１０．８（ｓ，１Ｈ）、８．９（１Ｈ，ｓ）、８．８（ｓ，１Ｈ）、８．６（ｓ，１Ｈ）、８．６（ｄ，１Ｈ）、８．１（ｄ，１Ｈ）、７．５（ｄｄ，１Ｈ）、２．４（ｔ，２Ｈ）、１．６（ｔｄ，２Ｈ）、０．９（ｔ，３Ｈ）。
【００９４】
実施例２の出発物質は以下の記載例３－６の記載に従って調製することができる。
記載例３
５－ブロモ－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－カルボニトリル
臭素（２９ｍｌ、５６０ミリモル）を２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－カルボニトリル（３４ｇ、２８０ミリモル）の酢酸（１８０ｍｌ）中攪拌溶液に室温にて添加した。１４時間後、反応混合物を真空下で濃縮し、得られた油状物をエタノールでトリチュレートし、標記化合物を固体として得た。
^{1}Ｈ ＮＭＲ δ（d_6 ＤＭＳＯ）１２．８（ｂｒｓ，１Ｈ）、８．４（ｄ，１Ｈ）、８．１（ｄ，１Ｈ）。
【００９５】
記載例４
５－ブロモ－２－クロロ－ニコチノニトリル
５－ブロモ－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－カルボニトリル（３３ｇ、１６６ミリモル）をPCl_5（９６．６ｇ、４６４ミリモル）の$POCl_3$（２０ｍｌ、２１６ミリモル）中懸濁液に加えた。混合物を還流温度で３時間攪拌し、室温に冷却し、ついで氷／水中にゆっくりと注いだ。得られた固体を濾過し、水で洗浄し、真空下で乾燥させて標記化合物を得た。
^{1}Ｈ ＮＭＲ δ（d_6 ＤＭＳＯ）８．７（ｄ，１Ｈ）、８．１（ｄ，１Ｈ）。

【００９６】
記載例５
５－ブロモ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－イルアミン
ヒドラジン水和物（１９ｍｌ、３９１ミリモル）を５－ブロモ－２－クロロニコチノニトリル（３４ｇ、１５６ミリモル）のエタノール（３００ｍｌ）中攪拌溶液に加えた。反応混合物を還流温度で４時間攪拌し、ついで溶媒を真空下で除去した。水を加え、得られた固体を濾過し、水で洗浄して真空下で乾燥させ、標記化合物を固体として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ　δ（d_6　ＤＭＳＯ）１２．２（ｓ，１Ｈ）、８．４（ａｐｐｄ，２Ｈ）、５．７（ｓ，２Ｈ）。
【００９７】
記載例６
Ｎ－（５－ブロモ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－イル－ブチルアミド
塩化ブチリル（２．１ｍｌ、２０．７ミリモル）を５－ブロモ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－イルアミン（４．０ｇ、１８．８ミリモル）のピリジン（５０ｍｌ）中攪拌溶液に添加した。溶液を還流温度で１２時間加熱し、ついで真空下で濃縮した。水を添加して固体を得、それを濾過し、乾燥させて標記化合物を得た。
ＬＣ／ＭＳ　１００％、ＭＳ（$C_{10}H_{11}BrN_4O$＋Ｈ）$^{+}$としての計算値：２８４；測定値：２８４。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ　δ（d_6　ＤＭＳＯ）１３．４（ｓ，１Ｈ）、１０．８（ｓ，１Ｈ）、８．６（１Ｈ，ｓ）、８．５（ｓ，１Ｈ）、２．４（ｔ，２Ｈ）、１．６（ｔｄ，２Ｈ）、０．９（ｔ，３Ｈ）。
【００９８】
合成方法Ｃ
実施例５６
臭化１－［４－（５－フェニル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－イルカルバモイル）ブチル］ピリジニウム
塩化オキサリル（０．１ｍＬ、１．２ミリモル）を５－ブロモ吉草酸（８６ｍｇ、０．４８ミリモル）のジクロロメタン（１０ｍＬ）中溶液に添加した。Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１滴）を加え、混合物を外界温度で１６時間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、残渣をトルエン（３ｘ３０ｍＫ）と共沸させ、蒸発乾固させた。この粗製酸塩化物に、５－フェニル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－イルアミン（記載例２；１００ｍｇ、０．４８ミリモル）、ピリジン（２０ｍＬ）および４－ジメチルアミノピリジン（触媒量）を添加した。溶液を１２０℃で１６時間還流し、ついで蒸発させた。残りの物質を分取性ＨＰＬＣ（Ｃ１８カラム）で、１０－９０％ｖ／ｖのアセトニトリル（０．０１％ｖ／ｖトリフルオロ酢酸を含有する）および水（０．１％ｖ／ｖトリフルオロ酢酸を含有する）の勾配溶出を用いて精製して標記化合物を得た。
【００９９】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ　δ（ＣＤ３ＯＤ）：１．８４（２Ｈ，ｍ）、２．１８（２Ｈ，ｍ）、２．６５（２Ｈ，ｔ）、４．７３（２Ｈ，ｔ）、７．４２（１Ｈ，ｍ）、７．５１（２Ｈ，ｔ）、７．６８（２Ｈ，ｄ）、８．１２（２Ｈ，ｔ）、８．６０（１Ｈ，ｓ）、８．６０（１Ｈ，ｔ）、８．７６（１Ｈ，ｄ）、９．０５（２Ｈ，ｄ）。ＮＨプロトンは溶媒と交換されていると仮定する。
ＭＳ（ＡＰＣＩ＋ｖｅ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／Ｚ　３７２（$C_{22}H_{22}N_5O$としての計算値［Ｍ］$^{+}$　ｍ／Ｚ　３７２）。
【０１００】
合成方法Ｄ
実施例６５
シクロペンタンカルボン酸（５－ピリジン－３－イル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－イル）アミド塩酸塩
テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（２０ｍｇ、０．０２ミリモル

）をシクロプロパンカルボン酸［５－（４，４，５，５，－テトラメチル－［１，３，２］ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－イル］アミド（記載例７；２００ｍｇ、０．６１ミリモル）、３－ブロモピリジン（１９３ｍｇ、１．２２ミリモル）および酢酸カリウム（１７９ｍｇ、１．８３ミリモル）のＤＭＦ（２ｍＬ）、ＥｔＯＨ（１ｍＬ）およびH_2O（１ｍＬ）中攪拌した脱気溶液に添加し、反応混合物を１００℃で１８時間攪拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）に溶かし、飽和水性炭酸水素ナトリウム溶液（１００ｍＬ）およびブライン（１００ｍＬ）で洗浄した。有機抽出液を乾燥（硫酸マグネシウム）させて濃縮した。粗製残渣をジクロロメタンでトリチュレートし、白色固体を得た。固体をジエチルエーテル中塩化水素（気体）で処理し、粉末として対応する塩を得た。

ＭＳ（$C_{15}H_{13}N_5O+H)^+$としての計算値：２８０；測定値：２８０。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ　δ（D_2O）８．９４（１Ｈ，ｓ）、８．６９－８．７０（２Ｈ，ｍ）、８．６２（１Ｈ，ｓ）、８．３９（１Ｈ，ｓ）、８．０４－８．０７（１Ｈ，ｄｄ）、１．７５（１Ｈ，ｍ）、０．８８－０．９１（４Ｈ，ｍ）。ＮＨシグナルは溶媒と交換されていると仮定した。

【０１０１】

実施例６５の出発物質は以下の記載例７の記載にしたがって調製することができる。

記載例７

シクロペンタンカルボン酸［５－（４，４，５，５，－テトラメチル－［１，３，２］ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－イル］アミド

［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］塩化パラジウム（ＩＩ）（$PdCl_2(dppf)_2$；０．４６ｇ、０．５ミリモル）をシクロプロパンカルボン酸（５－ブロモ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－イル）アミド（記載例６と同様にして調製；５ｇ、１７．８ミリモル）、ビス（ピナコラト）－ジボロン（５ｇ、１９．６ミリモル）および酢酸カリウム（５．２ｇ、５３．４ミリモル）の乾燥ＤＭＳＯ（５０ｍＬ）中攪拌した脱気溶液に添加した。溶液を１００℃に一夜加熱し、ついで反応混合物を放置して冷却した。反応混合物をセライトを介して濾過し、ＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）に溶かし、ブライン（３ｘ２００ｍＬ）で洗浄した。有機抽出液を乾燥（硫酸マグネシウム）し、濃縮して褐色固体を得た。この固体をＥｔＯＡｃにてトリチュレートし、濾過して標記化合物を粉末として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ　δ（ＤＭＳＯ－d_6）１３．２８（１Ｈ，ｓ）、１１．０２（１Ｈ，ｓ）、８．７９（１Ｈ，ｄ）、８．６３－８．６４（１Ｈ，ｄ）、１．９６－１．９９（１Ｈ，ｍ）、１．３３（１２Ｈ，ｓ）、０．８４－０．８７（４Ｈ，ｍ）。

【０１０２】

合成方法Ｅ

実施例１２８

５－ジエチルアミノペンタン酸　［５－（２－フルオロフェニル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］－ピリジン－３－イル］アミドトリフルオロ酢酸塩

塩化オキサリル（０．３９ｍＬ、４．５ミリモル）を５－ジエチルアミノ－吉草酸（３８０ｍｇ、１．８１ミリモル）のジクロロメタン（１５ｍＬ）中溶液に添加した。Ｎ，Ｎ－ジメチル－ホルムアミド（１滴）を加え、混合物を外界温度で１６時間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、トルエン（３ｘ３０ｍＬ）と共沸させて蒸発乾固させた。この酸塩化物に５－（２－フルオロフェニル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－イルアミン（記載例２と同様にして調製；０．０５ｇ、０．２２ミリモル）およびピリジン（２ｍＬ）を加えた。溶液を１６時間還流させた。混合物を冷却し、ピペリジン（４０ｍＬ）を加え、混合物をさらに２４時間外界温度で攪拌した。真空下で溶媒を除去し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）を加え、混合物を酢酸エチル（３ｘ５０ｍＬ）で抽出した。酢酸エチル溶液を蒸発させ、残渣を１０－９０％ｖ／ｖのアセトニトリル（０．０１％ｖ／ｖトリフルオロ酢酸含有）および水（０．１％ｖ／ｖトリフルオロ酢酸含有）の

勾配溶出を用い、Ｃ１８カラムの分取性ＨＰＬＣにより精製し、標記化合物をトリフルオロ酢酸として得た。

【０１０３】

ＭＳ（ＡＰＣＩ＋ｖｅ）：［Ｍ＋Ｈ］＋ ｍ／Ｚ ３８４（$C_{21}H_{26}N_5OF$として、計算値 ［Ｍ＋Ｈ］＋ ｍ／Ｚ ３８４）。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）：１．２０（６Ｈ，ｔ）、１．７０（４Ｈ，ｍ）、２．５１（２Ｈ，ｂｒｓ）、３．１２（２Ｈ，ｍ）、３．１３（４Ｈ，ｍ）、７．３６（１Ｈ，ｔ）、７．３８（１Ｈ，ｍ）、７．４８（１Ｈ，ｍ）、７．５９（１Ｈ，ｄｔ）、８．５７（１Ｈ，ｔ）、８．６６（１Ｈ，ｔ）、８．９３（１Ｈ，ｂｒｓ）、１０．６９（１Ｈ，ｂｒｓ）、１３．３０（１Ｈ，ｂｒｓ）。

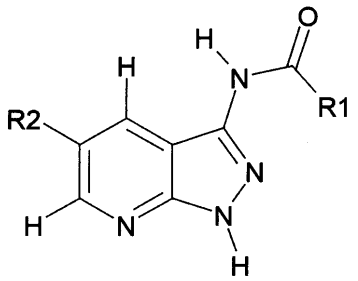
【０１０４】

本発明のピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジンのさらなる実施例を表１にて示す。このさらなる実施例の化合物は上記した合成方法ＡおよびＥと同様にして調製した。

【０１０５】

【表１】

表１



実施例番号	合成方法	R1	R2	分子量の計算値(M)	LC/MS [M+H]$^+$の測定値 (さもなければ、[M]+、[M]-または[M-H]-で示す)
1	A	n-Pr	Ph	280.329	281
2	B	n-Pr	ﾋﾟﾘｼﾞﾝ-3-ｲﾙ	281.318	282
3	A	CF3	Ph	306.246	307
4	A	CH2CF3	Ph	320.273	321
5	A	Me	Ph	252.276	253
6	A	Et	Ph	266.303	267
7	A	n-Bu	Ph	294.356	295
8	A	n-ﾍﾟﾝﾁﾙ	Ph	308.383	309
9	A	n-ﾍｷｼﾙ	Ph	322.41	323
10	A	CH2OMe	Ph	282.302	283
11	A	CH2CH2COOH	Ph	310.312	311
12	A	(E)-CH=CHCH3	Ph	278.314	279
13	A	CH=CMe2	Ph	292.34	293
14	A	(E)-CH=CHPh	Ph	340.384	341
15	A	Ph	Ph	314.347	315
16	A	2-Furyl	Ph	304.308	305
17	A	CH2Ph	Ph	328.373	329
18	A	CH2CH2Ph	Ph	342.4	343
19	A	CH2CH2CH2NMe2	Ph	323.398	324
20	A	ﾋﾟﾘｼﾞﾝ-4-ｲﾙ	Ph	315.335	316
21	A	(CH2)3-(ﾋﾟﾍﾟﾘｼﾞﾝ-1-ｲﾙ)	Ph	363.462	364

22	A	(CH2)3(4-Et-ピペラジン-1-イル)	Ph	392.504	393
23	A	(CH2)3-(モルホリン-4-イル)	Ph	365.435	366
24	A	N-Me-ピペリジン-4-イル	Ph	335.409	336
25	A	i-Pr	Ph	280.329	281
26	A	CH2-(ピリジン-3-イル)	Ph	329.362	330
27	A	2-チエニル	Ph	320.375	321
28	A	t-Bu	Ph	294.356	295
29	A	CH2OPh	Ph	344.372	345
30	B	n-Pr	(2-OCH2Ph)-Ph	386.453	387
31	B	n-Pr	2-Cl-Ph	314.775	315/317
32	B	n-Pr	2-F-Ph	298.319	299
33	B	n-Pr	2-Me-Ph	294.356	295
34	B	n-Pr	2-OMe-ピリジン-3-イル	311.343	312
35	B	n-Pr	2-OMe-Ph	310.355	311
36	B	n-Pr	3,4-[OCH2O]-Ph	324.338	325
37	B	n-Pr	3,5-ジ-Cl-Ph	349.22	349/351/353
38	B	n-Pr	3-NHCOMe-Ph	337.381	338
39	B	n-Pr	3-CF3-Ph	348.326	349
40	B	n-Pr	3-Cl-Ph	314.775	315/317
41	B	n-Pr	3-F-Ph	298.319	299
42	B	n-Pr	フラン-3-イル	270.291	271
43	B	n-Pr	3-OMe-Ph	310.355	311
44	B	n-Pr	3-NO2-Ph	325.327	326
45	B	n-Pr	3-チエニル	286.358	287
46	B	n-Pr	4-CF3-Ph	348.326	349
47	B	n-Pr	4-Cl-Ph	314.775	315/317
48	B	n-Pr	4-F-Ph	298.319	299
49	B	n-Pr	4-OMe-Ph	310.355	311
50	B	n-Pr	4-Me-Ph	294.356	295
51	B	n-Pr	4-OCF3-Ph	364.325	365
52	B	n-Pr	インドール-5-イル	319.366	320
53	B	n-Pr	4-OMe-ピリジン-3-イル	311.343	312
54	A	n-Pr	2,3-ジ-F-Ph	316.31	317
55	A	(CH2)3-(モルホリン-4-イル)	2,3-ジ-F-Ph	401.415	402
56	C	(CH2)4-(1-ピリジニウム)ブロミド	Ph	372.45	372 [M]+
57	A	Et	2,3-ジ-F-Ph	302.283	303

58	A	i-Pr	2,3-ジ-F-Ph	316.31	317
59	B	n-Pr	2-(CHO)-Ph	308.339	309
60	B	n-Pr	ピリジン-4-イル	281.318	282
61	B	n-Pr	フラン-2-イル	270.291	271
62	B	n-Pr	ビフェニル-4-イル	356.427	357
63	B	n-Pr	ナフタレン-1-イル	330.389	331
64	B	n-Pr	3-(CHO)-Ph	308.339	309
65	D	シクロ-Pr	ピリジン-3-イル	279.302	280
66	D	n-Pr	2,3,4-トリ-F-Ph	334.300	335
67	D	n-Pr	2,4,5-トリ-F-Ph	334.300	335
68	D	n-Pr	3,4,5-トリ-F-Ph	334.300	335
69	D	n-Pr	2,3,5-トリ-F-Ph	334.300	335
70	D	n-Pr	2,4,6-トリ-F-Ph	334.300	335
71	D	n-Pr	2,6-ジ-Cl-Ph	349.220	347/349/351 [M-H]-
72	D	n-Pr	ピリミジン-2-イル	282.306	281 [M-H]-
73	D	n-Pr	ピリミジン-5-イル	282.306	281 [M-H]-
74	D	n-Pr	キノリン-3-イル	331.377	332
75	A	シクロ-Pr	2,3-ジ-F-Ph	314.294	315
76	A	シクロ-Bu	2,3-ジ-F-Ph	328.321	329
77	A	(CH2)3-(メソ-3,5-ジ-Me-モルホリン-4-イル)	2,3-ジ-F-Ph	429.469	430
78	D	n-Pr	2,5-ジ-F-Ph	316.31	317
79	D	n-Pr	3,5-ジ-F-Ph	316.31	317
80	A	シクロ-ペンチル	Ph	306.367	307
81	A	シクロ-Pr	Ph	278.314	279
82	A	シクロ-Bu	Ph	292.34	293
83	A	CHEt2	Ph	308.383	309
84	A	シクロ-ヘキシル	Ph	320.394	321
85	D	n-Pr	3,4-ジ-F-Ph	316.310	317
86	D	n-Pr	2,6-ジ-F-Ph	316.310	317
87	D	n-Pr	2,3,6-トリ-F-Ph	334.300	335
88	A	2-ブチル	Ph	294.356	295
89	D	n-Pr	ピラジン-2-イル	282.306	282 [M]-
90	D	n-Pr	2,4-ジ-Cl-Ph	349.22	347/349/351 [M-H]-
91	D	n-Pr	2-Cl-4-F-Ph	332.765	331/333 [M-H]-
92	D	n-Pr	3-CN-Ph	305.34	306
93	D	n-Pr	3-CO2H-Ph	324.338	325
94	D	n-Pr	3-CO2Me-Ph	338.365	339
95	D	n-Pr	3-Cl-4-F-Ph	332.765	333/335

96	D	n-Pr	3-F-4-Cl-Ph	332.765	333/335
97	D	n-Pr	2,5-ジ-Cl-Ph	349.220	349/351/353
98	D	n-Pr	ナフタレン-1-イル	330.389	331
99	A	C(Me2)Ph	Ph	356.427	357
100	D	n-Pr	3-OH-Ph	296.328	297
101	D	n-Pr	4-OH-Ph	296.328	297
102	D	n-Pr	ピリジン-2-イル	281.318	282
103	D	n-Pr	2-F-4-Cl-Ph	332.765	333/335
104	D	n-Pr	4-(OCH2CH2NMe2)-Ph	367.451	368
105	D	n-Pr	2-(OCH2CH2NMe2)-Ph	367.451	368
106	D	n-Pr	2-[O(CH2)3NMe2]-Ph	381.477	382
107	D	n-Pr	4-[O(CH2)3NMe2]-Ph	381.477	382
108	D	n-Pr	3-(OCH2CH2NMe2)-Ph	367.451	368
109	D	n-Pr	3-[O(CH2)3NMe2]-Ph	381.477	382
110	D	n-Pr	2-[OCH2CH2-(モルホリン-4-イル)]-Ph	409.487	410
111	D	n-Pr	4-[OCH2CH2-(モルホリン-4-イル)]-Ph	409.487	410
112	A	4-NMe2-Ph	2-F-Ph	375.405	376
113	D	n-Pr	2-[OCH2CH2CH2-(モルホリン-4-イル)]-Ph	423.514	424
114	D	n-Pr	4-[OCH2CH2CH2-(モルホリン-4-イル)]-Ph	423.514	424
115	D	n-Pr	3-[OCH2CH2-(モルホリン-4-イル)]-Ph	409.487	410
116	D	n-Pr	3-[OCH2CH2CH2-(モルホリン-4-イル)]-Ph	423.514	424
117	A	3,4-[OCH2O]-Ph	2-F-Ph	376.346	377
118	A	2,4,6-トリ-Me-Ph	2-F-Ph	374.417	375
119	D	n-Pr	2-[CH2-(モルホリン-4-イル)]-Ph	379.461	380
120	D	n-Pr	3-[CH2-(モルホリン-4-イル)]-Ph	379.461	380
121	D	n-Pr	4-[CH2-(モルホリン-4-イル)]-Ph	379.461	380
122	D	n-Pr	2-[CH2CH2-(モルホリン-4-イル)]-Ph	393.488	394
123	D	n-Pr	3-[CH2CH2-(モルホリン-4-イル)]-Ph	393.488	394
124	D	n-Pr	4-[CH2CH2-(モルホリン-4-イル)]-Ph	393.488	394
125	D	n-Pr	3-NMe2-Ph	323.398	324
126	D	n-Pr	ベンゾ[b]チオフェン-3-イル	336.417	337
127	D	Me	ピラジン-2-イル	254.252	255
128	E	(CH2)4NEt2	2-F-Ph	383.468	384
129	D	シクロ-Pr	2,5-ジ-Me-ピリジン-3-イル	307.355	308
130	D	シクロ-Pr	4-Me-ピリジン-3-イル	293.328	294
131	D	シクロ-Pr	2-Cl-5-Me-ピリジン-3-イル	327.774	328/330
132	D	シクロ-Pr	2-Cl-4,5-ジ-Me-ピリジン-3-イル	341.8	342/344
133	D	シクロ-Pr	6-NH2-ピリジン-3-イル	294.317	295
134	D	シクロ-Pr	2-Me-6-NH2-ピリジン-3-イル	308.343	309
135	D	シクロ-Pr	6-(NHCONH2)-ピリジン-3-イル	337.341	295フラグメントイオン[(C15H14N6O)+H]+

136	D	ｼｸﾛ-Pr	2-NH2-5-Me-ﾋﾟﾘｼﾞﾝ-3-ｲﾙ	308.343	309
137	D	ｼｸﾛ-Pr	2-Cl-ﾋﾟﾘｼﾞﾝ-3-ｲﾙ	313.747	314/316
138	D	ｼｸﾛ-Pr	5-(ﾋﾟﾍﾟﾘｼﾞﾝ-1-ｲﾙ)-ﾋﾟﾘｼﾞﾝ-3-ｲﾙ	362.435	363
139	D	ｼｸﾛ-Pr	2-(CH2CN)-ﾋﾟﾘｼﾞﾝ-3-ｲﾙ	318.339	319
140	D	ｼｸﾛ-Pr	5-Me-6-[NH(CH2)3NHCHO]-ﾋﾟﾘｼﾞﾝ-3-ｲﾙ	393.449	394
141	D	ｼｸﾛ-Pr	5-Me-6-NH2-ﾋﾟﾘｼﾞﾝ-3-ｲﾙ	308.343	309
142	D	ｼｸﾛ-Pr	6-Cl-ﾋﾟﾘｼﾞﾝ-3-ｲﾙ	313.747	314/316
143	D	ｼｸﾛ-Pr	5-(COCH2CO2Me)-ﾋﾟﾘｼﾞﾝ-3-ｲﾙ	379.374	322 ﾌﾗｸﾞﾒﾝﾄｲｵﾝ [(C17H15N5O2)+H]+
144	D	ｼｸﾛ-Pr	2-(NHCOt-Bu)-ﾋﾟﾘｼﾞﾝ-3-ｲﾙ	378.434	379
145	D	i-Pr	5-Me-6-[NH(CH2)3OH]-ﾋﾟﾘｼﾞﾝ-3-ｲﾙ	368.439	369
146	D	i-Pr	5-OMe-ﾋﾟﾘｼﾞﾝ-3-ｲﾙ	311.343	312
147	D	i-Pr	5-(CO2Et)-ﾋﾟﾘｼﾞﾝ-3-ｲﾙ	353.38	354
148	D	i-Pr	5-(CONH2)-ﾋﾟﾘｼﾞﾝ-3-ｲﾙ	324.342	325
149	D	i-Pr	6-(ﾋﾟﾛｰﾙ-1-ｲﾙ)-ﾋﾟﾘｼﾞﾝ-3-ｲﾙ	346.392	347
150	D	i-Pr	ﾋﾟﾘｼﾞﾝ-3-ｲﾙ	281.318	282
151	D	i-Pr	5-Ph-ﾋﾟﾘｼﾞﾝ-3-ｲﾙ	357.415	358

【０１０６】

合成方法Ｆ

実施例１５３

Ｎ－（５－フェニル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリダジン－３－イル）ブチルアミド

塩化ｎ－ブチリル（１２０μｌ、０．７３ミリモル）を５－フェニル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリダジン－３－イルアミン（記載例８；１００ｍｇ、０．４７ミリモル）のピリジン（０．５ｍＬ）中溶液に加えた。反応混合物を還流温度で１６時間攪拌し、ついで放置して冷却した。溶液を５Ｎ ＨＣｌでｐＨ１に酸性化し、得られた固体を濾過して乾燥させた。カラムクトマトグラフィー（５％ＭｅＯＨ／$CHCl_3$）で精製し、標記化合物を固体として得た。

ＭＳ（ＡＰＣＩ＋ｖｅ）：$[M+H]^+$ ｍ／Ｚ ２８２（$C_{15}H_{15}N_5O$としての計算値$[M+H]^+$ ２８２）。

^{1}Ｈ ＮＭＲ δ（ＤＭＳＯ－d_6）１４．０（１Ｈ，ｓ）、１１．０（１Ｈ，ｓ）、８．７（１Ｈ，ｓ）、８．０（２Ｈ，ｄ）、７．６－７．４（３Ｈ，ｍ）、２．４（２Ｈ，ｔ）、１．７（ａｐｐｑ、２Ｈ）および１．０（３Ｈ，ｔ）。

【０１０７】

実施例１５３の出発物質は以下の記載例８の記載にしたがって調製することができる。

記載例８

５－フェニル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリダジン－３－イルアミン

ヒドラジン水和物（０．７ｍｌ、１４．３ミリモル）を３－クロロ－６－フェニル－ピリダジン－４－カルボニトリル（Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．、１９９９、４２、７３０を参照のこと；１．０２４ｇ、４．７ミリモル）のピリジン（１０ｍｌ）中攪拌溶液に添加した。反応混合物を還流温度で６時間還流し、冷却し、得られた固体を濾過し、真空下で乾燥させ、標記化合物を固体として得た。

ＭＳ（ＡＰＣＩ＋ｖｅ）：$[M+H]^+$ ｍ／Ｚ ２１２（Ｃ１１Ｈ９Ｎ５としての計算値$[M+H]^+$ ｍ／Ｚ ２１２）。

^{1}Ｈ ＮＭＲ δ（ＤＭＳＯ－d_6）１２．７（１Ｈ，ｓ）、８．５（１Ｈ，ｓ）、８．１（２Ｈ，ｄ）、７．６－７．４（３Ｈ，ｍ）および６．０（２Ｈ，ｓ）。

【０１０８】
合成方法Ｇ
実施例１５４
４－ジメチルアミノ－Ｎ－（５－フェニル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリダジン－３－イル）ブチルアミド塩酸塩
４－ジメチルアミノブチリルクロリドＨＣｌ（６．０ｇ、３２．３ミリモル）を５－フェニル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリダジン－３－イルアミン（記載例８；４．０ｇ、１８．９ミリモル）のピリジン（２００ｍｌ）中溶液に加えた。反応混合物を還流温度で１６時間攪拌し、ついで放置して冷却し、真空下で濃縮した。カラムクトマトグラフィー（５％２Ｍ ＭｅＯＨ－NH_3／$CHCl_3$）に付して精製して灰白色固体を得た。該固体をCH_2Cl_2（５０ｍｌ）に懸濁させ、１Ｍエタノール性ＨＣｌ（２００ｍｌ）で処理し、標記化合物を固体として得た。ＭＳ（$C_{17}H_{20}N_6O+H)^+$としての計算値：３２５；測定値：３２５。^{1}Ｈ ＮＭＲ δ（d_6 ＤＭＳＯ）１４．０（１Ｈ，ｓ）、１１．２（１Ｈ，ｓ）、１０．７（１Ｈ，ｓ）、８．７（１Ｈ，ｓ）、８．１（２Ｈ，ｄ）、７．６－７．４（３Ｈ，ｍ）、３．２（２Ｈ，ｍ）、２．６（２Ｈ，ｔ）、２．５（６Ｈ，ｓ）、２．１－２．０（２Ｈ，ｍ）。
【０１０９】
合成方法Ｈ
実施例１７４
Ｎ－［５－（２，３－ジフルオロフェニル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリダジン－３－イル］－２，４，６－トリメチルベンゾアミド
２，４，６－トリメチルベンゾイルクロリド（０．５９４ｇ、３．２４ミリモル）を５－（２，３－ジフルオロフェニル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリダジン－３－イルアミン（記載例１４；０．４００ｇ、１．６２ミリモル）のピリジン（２ｍＬ）中溶液に加えた。溶液を還流温度で７２時間加熱し、ついで溶媒を真空下で蒸発させた。ピペリジン（５０ ｍＬ）を加え、溶液を室温で１６時間攪拌した。混合物を蒸発させて残渣をエタノールと共沸させた。粗生成物をまずジクロロメタン中５－２０％ｖ／ｖメタノールでの勾配溶出を用いるシリカゲル上のクロマトグラフィーで精製し、つづいて溶出液としてジエチルエーテルを用いるシリカゲル上のさらなるクロマトグラフィーに付して精製し、標記化合物を固体として得た。
ＭＳ（ＡＰＣＩ＋ｖｅ）：$[M+H]^+$ ｍ／Ｚ ３９４（$C_{21}H_{17}ON_5F_2$としての計算値$[M+H]^+$ ３９４）。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6） δ２．２８（３Ｈ，ｓ）、２．３０（６Ｈ，ｓ）、６．９５（２Ｈ，ｓ）、７．４２（１Ｈ，ｑ）、７．５８（１Ｈ，ｍ）、７．８５（１Ｈ，ｔ）、８．７２（１Ｈ，ｓ）、１１．４３（１Ｈ，ｓ）、１４．３３（１Ｈ，ｓ）。
【０１１０】
実施例１７４の出発物質を以下の記載例９－１４の記載にしたがって調製することができる。
記載例９
２－［２－（２，３－ジフルオロフェニル）－２－オキソエチル］－２－ヒドロキシマロン酸ジエチル
２’，３’－ジフルオロアセトフェノン（１０．２３ｇ、６５．６ミリモル）およびケトマロン酸ジエチル（１５ ｍＬ、９８．４ミリモル）を１４０℃で４８時間攪拌した。粗製混合物をトルエンで希釈し、ヘキサン中２０％ｖ／ｖ酢酸エチルで溶出するシリカゲルのクロマトグラフィーに付して精製し、標記化合物を油状物として得た。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（$CDCl_3$） δ１．３０（６Ｈ，ｔ）、３．８４（２Ｈ，ｄ）、４．１８（１Ｈ，ｓ）、４．３１（４Ｈ，ｑ）、７．１８（１Ｈ，ｍ）、７．３９（１Ｈ，ｑ）および７．６２（１Ｈ，ｔ）。
【０１１１】
記載例１０

６－（２，３－ジフルオロフェニル）－３－ヒドロキシピリダジン－４－カルボン酸エチル
２－［２－（２，３－ジフルオロフェニル）－２－オキソエチル］－２－ヒドロキシマロン酸ジエチル（１８．５０ｇ、５６．１ミリモル）およびヒドラジンモノ塩酸塩（４．０３ｇ、５８．８ミリモル）をエタノール（３００ｍＬ）中還流温度で９６時間攪拌し、ついで蒸発乾固させ、標記化合物を固体として得た。
ＭＳ（ＡＰＣＩ＋ｖｅ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／Ｚ ２８１（$C_{13}H_{10}F_2N_2O_3$としての計算値［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ２８１）。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ１．１４（３Ｈ，ｔ）、４．４５（２Ｈ，ｑ）、７．２５（２Ｈ，ｍ）、７．５１（１Ｈ，ｔ）、８．２８（１Ｈ，ｓ）および１１．８７（１Ｈ，ｓ）。

【０１１２】
記載例１１
６－（２，３－ジフルオロフェニル）－３－ヒドロキシピリダジン－４－カルボン酸
６－（２，３－ジフルオロフェニル）－３－ヒドロキシピリダジン－４－カルボン酸エチル（８．００ｇ、２８．６ミリモル）をエタノール（２７５ｍＬ）中で攪拌し、水酸化ナトリウム（４．６ｇ、１１５ミリモル）の水（１７５ｍＬ）中溶液で処理した。混合物を還流温度で２時間攪拌し、冷却し、真空下で濃縮し、水で総容量約３５０ｍＬに希釈して濾過した。２Ｍ塩酸で酸性にして沈殿物を得、それを濾過し、水で洗浄し、真空下、６０℃で十分に乾燥させ、標記化合物を固体として得た。
ＭＳ（ＡＰＣＩ－ｖｅ）：［Ｍ－Ｈ］$^{-}$ ｍ／Ｚ ２５１（$C_{11}H_6F_2N_2O_3$としての計算値［Ｍ－Ｈ］$^{-}$ ２５１）。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（$DMSO-d_6$）δ７．３７（１Ｈ，ｍ）、７．５７（２Ｈ，ｍ）、８．２８（１Ｈ，ｄ）および１４．３（２Ｈ，ブロード）。

【０１１３】
記載例１２
３－クロロ－６－（２，３－ジフルオロフェニル）ピリダジン－４－カルボキシアミド
６－（２，３－ジフルオロフェニル）－３－ヒドロキシピリダジン－４－カルボン酸（３．００ｇ、１１．９ミリモル）を塩化ホスホリル（１５ｍＬ）および３滴の乾燥ＤＭＦと反応させた。混合物を８０℃で４時間攪拌し、冷却して蒸発乾固させた。残渣を乾燥ＴＨＦ（５０ｍＬ）に溶かし、激しく攪拌しながら、８８０アンモニア（２００ｍＬ）に加えた。１時間後、混合物を水（２００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液をブラインで洗浄し、乾燥（$MgSO_4$）させ、蒸発させて標記化合物を固体として得た。
ＭＳ（ＡＰＣＩ＋ｖｅ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／Ｚ ２７０／２７２（$C_{11}H_6ClF_2N_3O$としての計算値［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ２７０／２７２）。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（$DMSO-d_6$）δ７．４４（１Ｈ，ｑ）、７．６８（１Ｈ，ｑ）、７．７５（１Ｈ，ｔ）、８．１５（１Ｈ，ｓ）、８．２１（１Ｈ，ｓ）および８．３０（１Ｈ，ｓ）。

【０１１４】
記載例１３
３－クロロ－６－（２，３－ジフルオロフェニル）ピリダジン－４－カルボニトリル
３－クロロ－６－（２，３－ジフルオロフェニル）ピリダジン－４－カルボキシアミド（３．０３ｇ、１１．２ミリモル）を、塩化ホスホリル（３０ｍＬ）中、還流温度で３時間攪拌し、冷却して蒸発乾固させた。残渣をジクロロメタンに溶かし、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、乾燥（ＭｇＳＯ４）させ、蒸発させて標記化合物を固体として得た。
ＭＳ（ＡＰＣＩ＋ｖｅ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／Ｚ ２５２／２５４（$C_{11}H_4ClF_2N_3$としての計算値［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ２５２／２５４）。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ７．３３（１Ｈ，ｍ）、７．４１（１Ｈ，ｍ）、７．９７（１Ｈ，ｔ）および８．２３（１Ｈ，ｓ）。

【０１１５】
記載例１４
５－（２，３－ジフルオロフェニル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリダジン－３－イルアミン
３－クロロ－６－（２，３－ジフルオロフェニル）ピリダジン－４－カルボニトリル（２．８２ｇ、１１．２ミリモル）およびヒドラジン水和物（１．２５ｍＬ、２５．８ミリモル）を、エタノール（５０ｍＬ）中、還流温度で１時間攪拌した。混合物を冷却して蒸発乾固させた。残渣を水でトリチュレートし、固体を濾過して乾燥させ、標記化合物を固体として得た。
ＭＳ（ＡＰＣＩ＋ｖｅ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／Ｚ ２４８（$C_{11}H_7F_2N_5$としての計算値［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ２４８）。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ６．１０（２Ｈ，ｓ）、７．３９（１Ｈ，ｑ）、７．５４（１Ｈ，ｑ）、７．８２（１Ｈ，ｔ）、８．４６（１Ｈ，ｓ）および１２．８８（１Ｈ，ｓ）。
【０１１６】
合成方法Ｉ
実施例１８６
４－ジエチルアミノメチル－Ｎ－［５－（２，３－ジフルオロフェニル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリダジン－３－イル］ベンズアミド
４－ジエチルアミノメチルベンゾイルクロリド（０．５０３ｇ、２．４３ミリモル）を３－アミノ－５－（２，３－ジフルオロフェニル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン（記載例１４；０．２００ｇ、０．８１ミリモル）のピリジン（５ｍＬ）中溶液に添加した。混合物を還流温度で１６時間加熱し、ついで溶媒を減圧下で除去した。残渣をまず水と共沸させ、ついでエタノールと共沸させた。得られた固体をジメチルホルムアミドに溶かし、まず１０－９０％アセトニトリル（０．０１％トリフルオロ酢酸含有）および水（０．１％トリフルオロ酢酸含有）での勾配溶出を用いるＣ１８カラム上の分取性ＨＰＬＣで精製した。その後、まず溶出液としてジクロロメタン中５％ｖ／ｖメタノールを、つづいて溶出液としてジクロロメタン中５％ｖ／ｖ１Ｎメタノール性アンモニアを用いるシリカゲルクロマトグラフィーに付して精製し、標記化合物を固体として得た。
ＭＳ（ＡＰＣＩ＋ｖｅ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／Ｚ ４３７（$C_{23}H_{22}ON_6F_2$としての計算値［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ４３７）。
【０１１７】
^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ１．０１（６Ｈ，ｂｒｓ）、２．５０（４Ｈ，ｍ）、３．６５（２Ｈ，ｂｒｓ）、７．４１（１Ｈ，ｄｄ）、７．５１（２Ｈ，ｄ）、７．５９（１Ｈ，ｍ）、７．８２（１Ｈ，ｔ）、８．０６（２Ｈ，ｄ）、８．６７（１Ｈ，ｓ）、１１．４７（１Ｈ，ｓ）および１４．３７（１Ｈ，ｓ）。
【０１１８】
合成方法Ｊ
実施例１９１
Ｎ－［５－（２，３－ジフルオロフェニル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリダジン－３－イル］－４－（１，１－ジオキソ－１－チオモルホリン－４－イル）ブチルアミド
４－（１，１－ジオキソ－１－チオモルホリン－４－イル）ブチリルクロリドの塩酸塩（１．３３８ｇ、４．８４８ミリモル）を、３－アミノ－５－（２，３－ジフルオロフェニル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン（０．２ｇ、０．８０８ミリモル）の、４－ジメチルアミノピリジン（０．０５ｇ）を含む乾燥ピリジン（１０ ｍＬ）中溶液に添加し、混合物をアルゴン下の還流温度で４８時間加熱した。放置して冷却した後、溶媒の大部分を真空下で蒸発させ、残渣をエタノール（４ｘ１０ｍＬ）と共沸させた。混合物をメタノールに溶かし、ＳＣＸカラムに通し、さらにメタノールで洗浄し、着色物をある程度除去した。ついで、生成物を含有する基材をエタノール中０．５Ｎアンモニア溶液を用いてカラムから溶出させ、真空下で蒸発乾固させた。さらに、ジクロロメタン中２－８％

ｖ／ｖメタノールでの勾配溶出を用いるシリカゲルのカラムクロマトグラフィーに付して、つづいて１０－９０％ｖ／ｖのアセトニトリル（０．０１％トリフルオロ酢酸含有）および水（０．１％トリフルオロ酢酸含有）での勾配溶出を用いるＣ１８カラム上の分取性ＨＰＬＣに付して精製し、生成物をトリフルオロ酢酸塩として得た。この塩のメタノール中溶液をＳＣＸカラムに通し、さらにメタノール（２０ｍＬ）で洗浄し、ついでメタノール中０．５Ｎアンモニアで溶出した。揮発性物質を真空下で蒸発させた後、生成物を固体として得た。

【０１１９】

ＭＳ（ＡＰＣＩ＋ｖｅ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／Ｚ ４５１（$C_{19}H_{20}N_6O_3S$としての計算値［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／Ｚ ４５１）。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）：δ１．８０（２Ｈ，ｍ）、２．４０－２．６０（４Ｈ，ＤＭＳＯ溶媒シグナルで部分的に覆い隠されたｍ）、２．８８（４Ｈ，ｍ）、３．０３（４Ｈ，ｍ）、７．３５－７．５０（１Ｈ，ｍ）、７．５０－７．６５（１Ｈ，ｍ）、７．８１（１Ｈ，ｔ）、８．７１（１Ｈ，ｄ）、１１．１０（１Ｈ，ｓ）および１４．２１（１Ｈ，ｓ）。

【０１２０】

合成方法Ｋ

実施例２１９

ピペリジン－４－カルボン酸［５－（２，３－ジフルオロフェニル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリダジン－３－イル］－アミド

１－ベンジル－ピペリジン－４－カルボン酸［５－（２，３－ジフルオロフェニル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリダジン－３－イル］－アミド（実施例２０９；３４０ｍｇ、０．７６ミリモル）、ギ酸アンモニウム（１９１ｍｇ、３．０３ミリモル）およびエタノール（１０ｍＬ）中１０％Ｐｄ／Ｃ（５０ｍｇ）の混合物を還流温度で７２時間攪拌した。反応混合物を冷却し、セライトを介して濾過して濃縮した。残渣を、まずジクロロメタン中１０％ｖ／ｖメタノールを用い、ジクロロメタン中１０％ｖ／ｖ２Ｎメタノール性アンモニアまで上げる、シリカゲル上のクロマトグラフィーを用いて精製し、標記化合物を粉末として得た。

【０１２１】

ＭＳ（ＡＰＣＩ＋ｖｅ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／Ｚ ３５９（$C_{17}H_{16}F_2N_6O$としての計算値［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ３５９。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ１１．１１（１Ｈ，ｓ）、８．６９（１Ｈ，ｓ）、７．７９－７．８２（１Ｈ，ｄｄ）、７．５４－７．６０（１Ｈ，ｄｄ）、７．３８－７．４４（１Ｈ，ｄｄ）；３．１５－３．１８（２Ｈ，ｔ）、２．７０－２．７５（２Ｈ，ｔ）、２．４６－２．５０（１Ｈ，ｍ）、１．８２－１．８７（２Ｈ，ｍ）；１．６７－１．７２（２Ｈ，ｍ）。残りのＮＨシグナルは溶媒と交換されていると仮定した。

【０１２２】

合成方法Ｌ

実施例２５１

Ｎ－（５－フェニル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリダジン－３－イル）－３－（６－メチルピリジン－３－イル）プロピオンアミド塩酸塩

３－アミノ－５－フェニル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリダジン（記載例８；０．１５ｇ、０．７０９ミリモル）を、３－（６－メチルピリジン－３－イル）プロピオニルクロリドの塩酸塩（０．６２４ｇ、２．８４ミリモル）の乾燥ピリジン（１０ｍＬ）中混合液に加え、その混合物を還流温度で一夜加熱した。減圧下で蒸発乾固させ、さらに高真空下で乾燥させた後、残渣をまずジクロロメタン中０－１０％ｖ／ｖメタノールでの勾配溶出で、ついでジクロロメタン中５－１０％ｖ／ｖ１Ｎアンモニア－メタノールの勾配でのシリカゲル上のクロマトグラフィーに付した。生成物を含有するフラクションをさらに１０－９０％ｖ／ｖのアセトニトリル（０．０１％トリフルオロ酢酸含有）および水（０．１％トリフルオロ酢酸含有）での勾配溶出を用いるＣ１８カラム上の分取性ＨＰＬＣに

付して精製し、生成物をトリフルオロ酢酸塩として得た。この塩のメタノール中溶液をＳＣＸカラムに通し、メタノール（２０ｍＬ）で洗浄した。メタノール中６６％ｖ／ｖ２Ｎメタノール性アンモニアで溶出し、蒸発乾固させた後に、標記化合物の遊離塩基を得た。該遊離塩基のジクロロメタン（１０ｍＬ）中溶液をわずかに過剰量のジエチルエーテル中１Ｎ塩酸で処理し、溶媒を蒸発させた後に、生成物を固体として得た。

【０１２３】

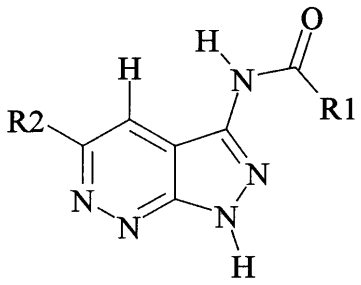
ＭＳ（ＡＰＣＩ＋ｖｅ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／Ｚ ３５９（$C_{20}H_{18}N_6O$としての計算値［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／Ｚ ３５９）

^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）：δ２．６９（３Ｈ，ｓ）、２．９１（２Ｈ，ｔ）、３．１６（２Ｈ，ｔ）、７．４５－７．６５（３Ｈ，ｍ）、７．８６（１Ｈ，ｄ）、８．０７（２Ｈ，ｄ）、８．４３（１Ｈ，ｄｄ）、８．６３（１Ｈ，ｓ）、８．７５（１Ｈ，ｄ）、１１．１６（１Ｈ，ｓ）および１４．１０（１Ｈ，ｂｒｓ）。化学シフトはピリジニウム塩と一致したが、塩酸塩のプロトンは認められず、溶媒と交換されたと仮定された。本発明のピラゾロ［３，４－ｃ］ピリダジンのさらなる実施例を表２に示す。ここに記載のさらなる実施例の化合物は上記した合成方法Ｆ－Ｌと同様に調製される。

【０１２４】

【表２】

表２



（Ｉ）

実施例番号	合成方法	R^1	R^2	分子量の計算値(M)	LC/MS $[M+H]^+$の測定値(さもなければ、[M]-または[M-H]-で示す)
152	F	Me	Ph	253.264	254
153	F	n-Pr	Ph	281.318	282
154	G	(CH2)3NMe2	Ph	324.386	325
155	G	(CH2)3(ﾓﾙﾎﾘﾝ-4-ｲﾙ)	Ph	366.423	367
156	F	i-Pr	Ph	281.318	282
157	F	i-Pr	2,3-ｼﾞ-F-Ph	317.298	318
158	F	Me	2,3-ｼﾞ-F-Ph	289.244	290
159	F	Me	2-Cl-Ph	287.709	288/290
160	F	i-Pr	2-Cl-Ph	315.763	316/318
161	G	(CH2)3(ﾓﾙﾎﾘﾝ-4-ｲﾙ)	2,3-ｼﾞ-F-Ph	402.403	403
162	G	Me	ﾋﾟﾘｼﾞﾝ-3-ｲﾙ	254.252	255
163	F	ｼｸﾛｰﾍﾟﾝﾁﾙ	2-Cl-Ph	341.8	342/344
164	G	(CH2)3NMe2	2-Cl-Ph	358.831	359/361
165	G	(CH2)3NMe2	ﾋﾟﾘｼﾞﾝ-3-ｲﾙ	325.374	326
166	G	(CH2)3NMe2	2,3-ｼﾞ-F-Ph	360.366	361
167	F	ｼｸﾛｰﾍﾟﾝﾁﾙ	Ph	307.355	308
168	G	(CH2)3(ﾋﾟﾍﾟﾘｼﾞﾝ-1-ｲﾙ)	2-Cl-Ph	398.896	399/401
169	F	ｼｸﾛ-Pr	Ph	279.302	280
170	G	(CH2)3NEt2	2-Cl-Ph	386.885	387/389
171	F	ｼｸﾛ-Pr	2-Cl-Ph	313.747	314/316
172	F	ｼｸﾛ-Pr	2,3-ｼﾞ-F-Ph	315.282	316
173	F	ｼｸﾛ-Pr	ﾋﾟﾘｼﾞﾝ-3-ｲﾙ	280.29	281
174	H	2,4,6-ﾄﾘ-Me-Ph	2,3-ｼﾞ-F-Ph	393.395	394
175	G	i-Pr	ﾋﾟﾘｼﾞﾝ-2-ｲﾙ	282.306	283

実施例番号	合成方法	R^1	R^2	分子量の計算値(M)	LC/MS $[M+H]^+$の測定値(さもなければ、[M]-または[M-H]-で示す)
176	G	(CH2)3(ﾋﾟﾛﾘｼﾞﾝ-1-ｲﾙ)	2,3-ｼﾞ-F-Ph	386.404	387
177	G	ｼｸﾛ-Pr	ﾋﾟﾘｼﾞﾝ-2-ｲﾙ	280.29	281
178	G	i-Pr	ﾋﾟﾘｼﾞﾝ-3-ｲﾙ	282.306	283
179	G	N-Me-ﾋﾟﾍﾟﾘｼﾞﾝ-4-ｲﾙ	Ph	336.397	337
180	G	N-Me-ﾋﾟﾍﾟﾘｼﾞﾝ-4-ｲﾙ	2,3-ｼﾞ-F-Ph	372.377	373
181	G	Ph	2,3-ｼﾞ-F-Ph	351.315	352
182	G	(CH2)3(ﾋﾟﾍﾟﾘｼﾞﾝ-1-ｲﾙ)	2,3-ｼﾞ-F-Ph	400.431	401
183	G	(CH2)3(4-Et-ﾋﾟﾍﾟﾗｼﾞﾝ-1-ｲﾙ)	2,3-ｼﾞ-F-Ph	429.473	430
184	G	(CH2)3(ﾋﾟﾛﾘｼﾞﾝ-1-ｲﾙ)	Ph	350.424	351
185	G	(CH2)3(ﾋﾟﾍﾟﾘｼﾞﾝ-1-ｲﾙ)	Ph	364.451	365
186	I	4-(CH2NEt2)-Ph	2,3-ｼﾞ-F-Ph	436.464	437
187	I	4-NMe2-Ph	2-Cl-Ph	392.848	393/395
188	G	(CH2)3(4-Et-ﾋﾟﾍﾟﾗｼﾞﾝ-1-ｲﾙ)	Ph	393.492	394
189	G	ｼｸﾛﾍﾟﾝﾁﾙ	2,3-ｼﾞ-F-Ph	343.336	344
190	G	(CH2)3NEt2	2,3-ｼﾞ-F-Ph	388.42	389
191	J	(CH2)3(1,1-ｼﾞｵｷｿｰ1-ﾁｵﾓﾙﾎﾘﾝ-4-ｲﾙ)	2,3-ｼﾞ-F-Ph	450.468	449 [M-H]-
192	I	4-NMe2-Ph	2,3-ｼﾞ-F-Ph	394.383	395
193	I	4-NMe2-Ph	Ph	358.403	359
194	G	(CH2)4NEt2	2,3-ｼﾞ-F-Ph	402.447	403
195	G	(CH2)4NEt2	Ph	366.466	367
196	G	[1-(CH2CH2OMe)-ﾋﾟﾍﾟﾘｼﾞﾝ-4-ｲﾙ]	Ph	380.45	381
197	G	[1-(CH2CH2OMe)-ﾋﾟﾍﾟﾘｼﾞﾝ-4-ｲﾙ]	2,3-ｼﾞ-F-Ph	416.43	417
198	I	2,3-ｼﾞﾋﾄﾞﾛﾍﾞﾝｿﾞﾌﾗﾝ-5-ｲﾙ	2,3-ｼﾞ-F-Ph	393.352	394
199	F	CH2OMe	2,3-ｼﾞ-F-Ph	319.27	320
200	F	CH2OMe	Ph	283.29	284
201	G	(CH2)3NEt2	Ph	352.44	353
202	I	[4-[CH2(ﾋﾟﾛﾘｼﾞﾝ-1-ｲﾙ)]-Ph]	2,3-ｼﾞ-F-Ph	434.448	435
203	G	(N-Et-ﾋﾟﾍﾟﾘｼﾞﾝ-4-ｲﾙ)	Ph	350.424	351
204	G	(N-Et-ﾋﾟﾍﾟﾘｼﾞﾝ-4-ｲﾙ)	2,3-ｼﾞ-F-Ph	386.404	387
205	F	CH2CH2OMe	2,3-ｼﾞ-F-Ph	333.297	334
206	G	iPr	3-Me-Ph	295.344	296

実施例番号	合成方法	R^1	R^2	分子量の計算値(M)	LC/MS [M+H]$^+$の測定値(さもなければ、[M]-または[M-H]-で示す)
207	F	ｼｸﾛ-Pr	3-Me-Ph	293.328	294
208	F	CH2O(CH2)2OMe	2,3-ｼﾞF-Ph	363.323	364
209	G	(1-CH2Ph-ﾋﾟﾍﾟﾘｼﾞﾝ-4-ｲﾙ)	2,3-ｼﾞF-Ph	448.475	449
210	F	CH2OPh	Ph	345.361	346
211	F	CH2O(CH2)2OMe	Ph	327.342	328
212	G	(CH2)4(ﾋﾟﾍﾟﾘｼﾞﾝ-1-ｲﾙ)	Ph	378.477	379
213	F	CH2CH2OMe	Ph	297.316	298
214	G	(CH2)3N[(CH2)2OMe]2	Ph	412.491	413
215	G	[1-[(CH2)2OPh]-ﾋﾟﾍﾟﾘｼﾞﾝ-4-ｲﾙ]	Ph	442.52	443
216	G	[1-[(CH2)2OPh]-ﾋﾟﾍﾟﾘｼﾞﾝ-4-ｲﾙ]	2,3-ｼﾞF-Ph	478.501	479
217	F	CH2OPh	2,3-ｼﾞF-Ph	381.341	380 [M-H]-
218	I	4-F-Ph	2,3-ｼﾞF-Ph	369.305	370
219	K	ﾋﾟﾍﾟﾘｼﾞﾝ-4-ｲﾙ	2,3-ｼﾞF-Ph	358.35	359
220	G	CH2O-(3-NMe2-Ph)	2,3-ｼﾞF-Ph	424.409	425
221	G	(CH2)3[4-SO2Me-ﾋﾟﾍﾟﾗｼﾞﾝ-1-ｲﾙ]	Ph	443.53	444
222	G	(CH2)3N[(CH2)2OMe]2	2,3-ｼﾞF-Ph	448.471	449
223	G	(CH2)3[4-SO2Me-ﾋﾟﾍﾟﾗｼﾞﾝ-1-ｲﾙ]	2,3-ｼﾞF-Ph	479.51	480
224	G	(CH2)3(ﾋﾟﾛﾘｼﾞﾝ-1-ｲﾙ)	2,3-ｼﾞF-Ph	386.404	387
225	G	[1-[(CH2)2O(4-Cl-Ph)]-ﾋﾟﾍﾟﾘｼﾞﾝ-4-ｲﾙ]	Ph	476.965	477
226	G	[1-[(CH2)2O(4-Cl-Ph)]-ﾋﾟﾍﾟﾘｼﾞﾝ-4-ｲﾙ]	2,3-ｼﾞF-Ph	512.946	513
227	F	i-Pr	ｷﾉﾘﾝ-3-ｲﾙ	332.365	333
228	G	CH2O-(3-NMe2-Ph)	Ph	388.429	389
229	F	ｼｸﾛﾍﾟﾝﾁﾙ	ｷﾉﾘﾝ-3-ｲﾙ	358.403	359
230	G	(CH2)3[4-(CH2Ph)-ﾋﾟﾍﾟﾗｼﾞﾝ-1-ｲﾙ]	Ph	455.563	456
231	F	ｼｸﾛ-Pr	2-Cl-3-F-Ph	331.737	332/334
232	F	CH2OMe	2,3-ｼﾞF-Ph	333.297	334
233	F	i-Pr	2-Cl-3-F-Ph	333.753	334/336
234	G	(CH2)3N(Me)(CH2)2OMe	2,3-ｼﾞF-Ph	404.419	405
235	G	[1-[CH2-(4-Cl-Ph)]-ﾋﾟﾍﾟﾘｼﾞﾝ-4-ｲﾙ]	Ph	446.94	447

実施例番号	合成方法	R^1	R^2	分子量の計算値(M)	LC/MS [M+H]$^+$の測定値(さもなければ、[M]-または[M-H]-で示す)
236	G	[1-[CH2-(4-Cl-Ph)]-ﾋﾟﾍﾟﾘｼﾞﾝ-4-ｲﾙ]	2,3-ｼﾞ-F-Ph	482.92	483
237	G	(CH2)4(ﾋﾟﾍﾟﾘｼﾞﾝ-1-ｲﾙ)	2,3-ｼﾞ-F-Ph	414.458	415
238	G	(CH2)3[4-(CH2Ph)-ﾋﾟﾍﾟﾗｼﾞﾝ-1-ｲﾙ]	2,3-ｼﾞ-F-Ph	491.543	492
239	G	N-Me-ﾋﾟﾍﾟﾘｼﾞﾝ-4-ｲﾙ	2-Cl-3-F-Ph	388.832	389/391
240	I	4-F-Ph	Ph	333.325	334
241	G	CH2Ph	Ph	329.362	330
242	F	CH2OCH2CF3	2,3-ｼﾞ-F-Ph	387.267	388
243	I	2,3-ｼﾞﾋﾄﾞﾛﾍﾞﾝｿﾞﾌﾗﾝ-5-ｲﾙ	Ph	357.371	358
244	G	[1-[CH2-(4-F-Ph)]-ﾋﾟﾍﾟﾘｼﾞﾝ-4-ｲﾙ]	Ph	430.485	431
245	G	[1-[CH2-(4-F-Ph)]-ﾋﾟﾍﾟﾘｼﾞﾝ-4-ｲﾙ]	2,3-ｼﾞ-F-Ph	466.465	467
246	G	(CH2)3N(Me)(CH2)2OMe	Ph	368.439	369
247	G	CH2Ph	2,3-ｼﾞ-F-Ph	365.342	366
248	G	CH2-[1-[CH2-(4-F-Ph)]-ﾋﾟﾍﾟﾘｼﾞﾝ-4-ｲﾙ]	2,3-ｼﾞ-F-Ph	462.502	463
249	G	CH2-[1-[(CH2)2OPh]-ﾋﾟﾍﾟﾘｼﾞﾝ-4-ｲﾙ]	2,3-ｼﾞ-F-Ph	492.527	493
250	G	rac-[1-(CH2Ph)-ﾋﾟﾛﾘｼﾞﾝ-3-ｲﾙ]	2,3-ｼﾞ-F-Ph	434.448	435
251	L	(CH2)2-(6-Me-ﾋﾟﾘｼﾞﾝ-3-ｲﾙ)	Ph	358.403	359
252	L	4-[CH2(ﾋﾟﾛﾘｼﾞﾝ-1-ｲﾙ)]-Ph	Ph	398.468	399
253	G	CH2-[1-[(CH2)2OPh]-ﾋﾟﾍﾟﾘｼﾞﾝ-4-ｲﾙ]	Ph	456.547	457
254	G	CH2-[1-(CH2Ph)-ﾋﾟﾍﾟﾘｼﾞﾝ-4-ｲﾙ]	Ph	426.521	427
255	G	(CH2)3NMe2	2-Cl-3-F-Ph	376.821	377/379
256	G	CH2-[1-Et-ﾋﾟﾍﾟﾘｼﾞﾝ-4-ｲﾙ]	Ph	364.451	365
257	G	CH2-[1-Et-ﾋﾟﾍﾟﾘｼﾞﾝ-4-ｲﾙ]	2,3-ｼﾞ-F-Ph	400.431	401
258	I	4-NMe2-Ph	ﾋﾟﾘｼﾞﾝ-3-ｲﾙ	359.391	360
259	F	(CH2)2Ph	2,3-ｼﾞ-F-Ph	379.368	380
260	G	1-Ph-ﾋﾟﾍﾟﾘｼﾞﾝ-4-ｲﾙ	Ph	398.468	399
261	G	1-Ph-ﾋﾟﾍﾟﾘｼﾞﾝ-4-ｲﾙ	2,3-ｼﾞ-F-Ph	434.448	435

実施例番号	合成方法	R^1	R^2	分子量の計算値(M)	LC/MS $[M+H]^+$の測定値(さもなければ、[M]-または[M-H]-で示す)
262	F	trans-CH=CH-(4-F-Ph)	2,3-ジ-F-Ph	395.343	396
263	F	(CH2)2(4-F-Ph)	2,3-ジ-F-Ph	397.359	398
264	F	trans-CH=CHPh	2,3-ジ-F-Ph	377.353	378
265	L	4-[CH2(ピペリジン-1-イル)]-Ph	2,3-ジ-F-Ph	448.475	449
266	G	(CH2)3(ピロリジン-1-イル)	2-Cl-3-F-Ph	402.859	403
267	I	CH2-(4-NMe2-Ph)	2,3-ジ-F-Ph	408.41	409
268	I	(CH2)3[4-[O-(4-Cl-Ph)]-ピペリジン-1-イル]	Ph	490.992	491/493
269	G	CH2(1-Ph-ピペリジン-4-イル)	Ph	412.495	413
270	G	CH2(1-Me-ピペリジン-4-イル)	Ph	350.424	351
271	G	CH2(1-Me-ピペリジン-4-イル)	2,3-ジ-F-Ph	386.404	387
272	F	i-Pr	2,3,6-トリ-F-Ph	335.288	336
273	F	シクロペンチル	2,3,6-トリ-F-Ph	361.326	362
274	L	(CH2)3(4-Et-ピペラジン-1-イル)	2-Cl-3-F-Ph	445.927	446/448
275	L	CH2-[4-(CH2NMe2)-Ph]	2,3-ジ-F-Ph	408.41	409
276	F	シクロ-Pr	2,3,6-トリ-F-Ph	333.272	334
277	L	(CH2)3(ピペリジン-1-イル)	2-Cl-3-F-Ph	416.886	417/419
278	L	(CH2)2(6-Me-ピリジン-3-イル)	2,3-ジ-F-Ph	394.383	395
279	L	rac-[(1-CH2Ph)-ピロリジン-3-イル]	Ph	398.468	399
280	L	[4-(CH2-チオモルホリン-4-イル)-Ph]	2,3-ジ-F-Ph	466.514	467
281	L	[4-(CH2-チオモルホリン-4-イル)-Ph]	Ph	430.534	431
282	G	[1-[CH2-(4-F-Ph)]-ピペリジン-4-イル]	2,3,6-トリ-F-Ph	484.455	485
283	L	[4-[CH2(ピペリジン-1-イル)]-Ph]	Ph	412.495	413
284	L	[4-[CH2NEt2]-Ph]	Ph	400.484	401
285	L	(CH2)4(4-Et-ピペラジン-1-イル)	2,3-ジ-F-Ph	443.499	444
286	H	シクロペンチル	ピリジン-3-イル	308.343	309
287	L	[3-[CH2(ピペリジン-1-イル)]-Ph]	2,3-ジ-F-Ph	448.475	449
288	L	(CH2)3(4-Ph-ピペラジン-1-イル)	Ph	441.536	442

実施例番号	合成方法	R^1	R^2	分子量の計算値(M)	LC/MS $[M+H]^+$の測定値(さもなければ、[M]-または[M-H]-で示す)
289	L	(CH2)3(4-[(CH2)2Ph]-ﾋﾟﾍﾟﾗｼﾞﾝ-1-ｲﾙ)	Ph	469.59	470
290	L	(CH2)3(4-(CH2ｼｸﾛｰﾍｷｼﾙ)-ﾋﾟﾍﾟﾗｼﾞﾝ-1-ｲﾙ)	Ph	461.61	462
291	L	(CH2)4(4-Et-ﾋﾟﾍﾟﾗｼﾞﾝ-1-ｲﾙ)	Ph	407.519	408
292	G	(CH2)3(4-Et-ﾋﾟﾍﾟﾗｼﾞﾝ-1-ｲﾙ)	2,3,6-ﾄﾘ-F-Ph	447.463	448
293	L	[3-[CH2(ﾋﾟﾍﾟﾘｼﾞﾝ-1-ｲﾙ)]-Ph]	2,3-ｼﾞ-F-Ph	434.448	435
294	L	(CH2)3(4-(ｼｸﾛｰﾍﾟﾝﾁﾙ)-ﾋﾟﾍﾟﾗｼﾞﾝ-1-ｲﾙ)	Ph	433.557	434
295	L	(CH2)3(4-iso-Pr-ﾋﾟﾍﾟﾗｼﾞﾝ-1-ｲﾙ)	Ph	407.519	408
296	I	(CH2)3NMe2	3-Me-Ph	338.413	339
297	I	(CH2)3(4-Et-ﾋﾟﾍﾟﾗｼﾞﾝ-1-ｲﾙ)	3-Me-Ph	407.519	408
298	F	CH2OCH2Ph	2,3-ｼﾞ-F-Ph	395.367	396
299	L	ﾍﾞﾝｿﾞﾁｴﾝ-2-ｲﾙ	2,3-ｼﾞ-F-Ph	407.403	408
300	F	CH2OMe	3-Me-Ph	297.316	298
301	F	CH2Ph	3-Me-Ph	343.388	344
302	F	CH2OCH2Ph	3-Me-Ph	373.414	374
303	F	CH2OPh	3-Me-Ph	359.387	360
304	L	4-[CH2(4-Et-ﾋﾟﾍﾟﾗｼﾞﾝ-1-ｲﾙ)]-Ph	2,3-ｼﾞ-F-Ph	477.517	478
305	L	(CH2)3(4-(ｼｸﾛｰﾍﾟﾝﾁﾙ)-ﾋﾟﾍﾟﾗｼﾞﾝ-1-ｲﾙ)	2,3-ｼﾞ-F-Ph	469.537	470
306	L	(CH2)3(4-(CH2ｼｸﾛｰﾍｷｼﾙ)-ﾋﾟﾍﾟﾗｼﾞﾝ-1-ｲﾙ)	2,3-ｼﾞ-F-Ph	497.591	498
307	F	CH2-(4-MeO-Ph)	3-Me-Ph	373.414	374

【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 March 2002 (28.03.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/24694 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 471/04, 487/04, A61K 31/415, 31/44, 31/50, A61P 3/10, C07D 213/85 // (C07D 471/04, 231:00, 221:00) (C07D 487/04, 237:00, 231:00)

(21) International Application Number: PCT/GB01/04186

(22) International Filing Date:
19 September 2001 (19.09.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

0023358.5	22 September 2000 (22.09.2000)	GB
0023361.9	22 September 2000 (22.09.2000)	GB
0107391.5	23 March 2001 (23.03.2001)	GB
0110671.5	1 May 2001 (01.05.2001)	GB
0112799.2	25 May 2001 (25.05.2001)	GB

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **SMITHKLINE BEECHAM, P.L.C.** [GB/GB]; New Horizons Court, Brentford, Middlesex TW8 9EP (GB).

(71) Applicant and
(72) Inventor *(for all designated States except US)*: **GARLAND, Stephen** [GB/GB]; GlaxoSmithKline Pharmaceuticals, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow, Essex CM19 5AW (GB).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **HAIGH, David** [GB/GB]; GlaxoSmithKline, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow, Essex CM19 5AW (GB). **HICKEY, Deirde, Mary, Bernadette** [IE/GB]; GlaxoSmithKline, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow, Essex CM19 5AW (GB). **LIDDLE, John** [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB). **SMITH, David, Glynn** [GB/GB]; GlaxoSmithKline, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow, Essex CM19 5AW (GB). **WITHERINGTON, Jason** [GB/GB]; GlaxoSmithKline, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow, Essex CM19 5AW (GB). **WARD, Robert, William** [GB/GB]; GlaxoSmithKline, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow, Essex CM19 5AW (GB).

(74) Agent: **RUTTER, Keith**; GlaxoSmithKline, 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, MZ, 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, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— *with international search report*

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/24694 A1

(54) Title: PYRAZOLOPYRIDINES AND PYRAZOLOPYRIDAZINES AS ANTIDIABETICS

(57) Abstract: A compound of formula (I), or a derivative thereof, wherein Y is CH or N; R^1 is unsubstituted or substituted alkyl, unsubstituted or substituted cycloalkyl, unsubstituted or substituted alkenyl, unsubstituted or substituted cycloalkenyl, unsubstituted or substituted aryl, aralkyl wherein the aryl and the alkyl moieties may each independently be unsubstituted or substituted, aralkenyl wherein the aryl, and alkenyl moieties may each independently be unsubstituted or substituted, unsubstituted or substituted heterocyclyl, or heterocyclylalkyl wherein the heterocyclcyl and the alkyl moieties may each inedependly be unsubstituted or substitnted; and R^2 is unsubstituted aryl or unsubstituted or substituted or substituted heteroaryl, a process for preparing such a compound, a pharmaceutical composition containing such a compound and the use of such a compound in medicine.

PYRAZOLOPYRIDINES AND PYRAZOLOPYRIDAZINES AS ANTIDIABETICS

This invention relates to novel compounds, in particular to novel pyrazolopyridine and pyrazolopyridazine derivatives, to processes for the preparation of such compounds, to pharmaceutical compositions containing such compounds and to the use of such compounds in medicine.

GSK-3 is a serine/threonine protein kinase composed of two isoforms (α and β) which are encoded by distinct genes. GSK-3 is one of several protein kinases which phosphorylates glycogen synthase (GS) (Embi *et al* Eur. J. Biochem. **(107)** 519-527 (1980)). The α and β isoforms have a monomeric structure and are both found in mammalian cells. Both isoforms phosphorylate muscle glycogen synthase (Cross *et al* Biochemical Journal **(303)** 21-26 (1994)) and these two isoforms show good homology between species (e.g. human and rabbit GSK-3α are 96% identical).

Type II diabetes (or Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus, NIDDM) is a multifactorial disease. Hyperglycaemia is due to insulin resistance in the liver, muscle and other tissues coupled with inadequate or defective secretion of insulin from pancreatic islets. Skeletal muscle is the major site for insulin-stimulated glucose uptake and in this tissue, glucose removed from the circulation is either metabolised through glycolysis and the TCA cycle, or stored as glycogen. Muscle glycogen deposition plays the more important role in glucose homeostasis and Type II diabetic subjects have defective muscle glycogen storage.

The stimulation of glycogen synthesis by insulin in skeletal muscle results from the dephosphorylation and activation of glycogen synthase (Villar-Palasi C. and Larner J. Biochim. Biophys. Acta **(39)** 171-173 (1960), Parker P J *et al.*, Eur. J. Biochem. **(130)** 227-234 (1983), and Cohen P. Biochem. Soc. Trans. **(21)** 555-567 (1993)). The phosphorylation and dephosphorylation of GS are mediated by specific kinases and phosphatases. GSK-3 is responsible for phosphorylation and deactivation of GS, while glycogen bound protein phosphatase 1 (PP1G) dephosphorylates and activates GS. Insulin both inactivates GSK-3 and activates PP1G (Srivastava A K and Pandey S K Mol. and Cellular Biochem. **(182)** 135-141 (1998)).

Chen *et al* Diabetes **(43)** 1234-1241 (1994) found that there was no difference in the mRNA abundance of PP1G between patients with Type II diabetes and control patients, suggesting that an increase in GSK-3 activity might be important in Type II diabetes. It has also recently been demonstrated that GSK-3 is overexpressed in Type II diabetic muscle and that an inverse correlation exists between skeletal muscle GSK-3α activity and insulin action (Nikoulina *et al* Diabetes 2000, 49 263-271). Overexpression of GSK-3β and constitutively active GSK-3β (S9A, S9E) mutants in HEK-293 cells resulted in suppression of glycogen synthase activity (Eldar-Finkelman *et al.*, PNAS **(93)** 10228-10233 (1996)) and overexpression of GSK-3β in CHO cells, expressing both insulin receptor and insulin receptor substrate 1 (IRS-1), resulted in an impairment of insulin action (Eldar-Finkelman and Krebs PNAS **(94)** 9660-9664 (1997)). Recent evidence for the involvement of elevated GSK-3 activity and the development of insulin resistance and type II diabetes in adipose tissue has emerged from studies undertaken in

diabetes and obesity prone C57BL/6J mice (Eldar-Finkelman *et al.*, Diabetes **(48)** 1662-1666 (1999)).

GSK-3 has been shown to phosphorylate other proteins *in vitro* including the eukaryotic initiation factor eIF-2B at Serine^{540} (Welsh *et al.*, FEBS Letts **(421)** 125-130 (1998)). This phosphorylation results in an inhibition of eIF-2B activity and leads to a reduction in this key regulatory step of translation. In disease states, such as diabetes, where there is elevated GSK-3 activity this could result in a reduction of translation and potentially contribute to the pathology of the disease.

Several aspects of GSK-3 functions and regulation in addition to modulation of glycogen synthase activity indicate that inhibitors of this enzyme may be effective in treatment of disorders of the central nervous system. GSK-3 activity is subject to inhibitory phosphorylation by PI 3 kinase-mediated or Wnt-1 class-mediated signals that can be mimicked by treatment with lithium, a low mM inhibitor of GSK-3 (Stambolic V., Ruel L. and Woodgett J.R. Curr. Biol. 1996 6(12): 1664-8).

GSK-3 inhibitors may be of value as neuroprotectants in treatment of acute stroke and other neurotraumatic injuries. Roles for PI 3-kinase signalling through PKB/akt to promote neuronal cell survival are well established, and GSK-3 is one of a number of PKB/akt substrates to be identified that can contribute to the inhibition of apoptosis via this pathway (Pap & Cooper, (1998) J. Biol. Chem. **273:** 19929-19932). Evidence suggests that astrocytic glycogen can provide an alternative energy source to facilitate neuronal survival under conditions of glucose deprivation (for example see Ransom, B.R. and Fern, R. (1997) Glia **21:** 134-141 and references therein). Lithium is known to protect cerebellar granule neurons from death (D'Mello *et al.*, (1994) Exp. Cell Res. **211:** 332-338 and Volonte *et al* (1994) Neurosci. Letts. **172:** 6-10) and chronic lithium treatment has demonstrable efficacy in the middle cerebral artery occlusion model of stroke in rodents (Nonaka and Chuang, (1998) Neuroreport **9**(9): 2081-2084). Wnt-induced axonal spreading and branching in neuronal culture models has been shown to correlate with GSK-3 inhibition (Lucas & Salinas, (1997) Dev. Biol. **192:** 31-44) suggesting additional value of GSK-3 inhibitors in promoting neuronal regeneration following neurotraumatic insult.

Tau and β-catenin, two known *in vivo* substrates of GSK-3, are of direct relevance in consideration of further aspects of the value of GSK-3 inhibitors in relation to treatment of chronic neurodegenerative conditions. Tau hyperphosphorylation is an early event in neurodegenerative conditions such as Alzheimer's disease (AD), and is postulated to promote microtubule disassembly. Lithium has been reported to reduce the phosphorylation of tau, enhance the binding of tau to microtubules, and promote microtubule assembly through direct and reversible inhibition of glycogen synthase kinase-3 (Hong M., Chen D.C., Klein P.S. and Lee V.M. J.Biol. Chem. 1997 272(40) 25326-32). β-catenin is phosphorylated by GSK-3 as part of a tripartite complex with axin, resulting in β-catenin being targetted for degradation (Ikeda *et al.*, (1998) EMBO J. **17:** 1371-1384). Inhibition of GSK-3 activity is a key mechanism by which cytosolic levels of catenin are stabilised and hence promote β–catenin-LEF-1/TCF transcriptional activity (Eastman, Grosschedl (1999) Curr. Opin. Cell Biol. **11:** 233). Rapid onset AD

mutations in presenilin-1 (PS-1) have been shown to decrease the cytosolic β-catenin pool in transgenic mice. Further evidence suggests that such a reduction in available β-catenin may increase neuronal sensitivity to amyloid mediated death through inhibition of β-catenin-LEF-1/TCF transcriptional regulation of neuroprotective genes (Zhang *et al.*, (1998) Nature **395:** 698-702). A likely mechanism is suggested by the finding that mutant PS-1 protein confers decreased inactivation of GSK-3 compared with normal PS-1 (Weihl, C.C., Ghadge, G.D., Kennedy, S.G., Hay, N., Miller, R.J. and Roos, R.P.(1999) J. Neurosci. **19:** 5360-5369).

International Patent Application Publication Number WO 97/41854 (University of Pennsylvania) discloses that an effective drug for the treatment of manic depression is lithium, but that there are serious drawbacks associated with this treatment. Whilst the precise mechanism of action of this drug for treatment of bipolar disorder remains to be fully defined, current models suggest that inhibition of GSK-3 is a relevant target that contributes to the modulation of AP-1 DNA binding activity observed with this compound (see Manji *et al.*, (1999) J. Clin. Psychiatry **60** (suppl 2): 27-39 for review).

GSK-3 inhibitors may also be of value in treatment of schizophrenia. Reduced levels of β-catenin have been reported in schizophrenic patients (Cotter D, Kerwin R, al-Sarraji S, Brion JP, Chadwich A, Lovestone S, Anderton B, and Everall I. 1998 Neuroreport **9:**1379-1383) and defects in pre-pulse inhibition to startle response have been observed in schizophrenic patients (Swerdlow *et al* (1994) Arch. Gen. Psychiat. **51:** 139-154). Mice lacking the adaptor protein dishevelled-1, an essential mediator of Wnt-induced inhibition of GSK-3, exhibit both a behavioural disorder and defects in pre-pulse inhibition to startle response (Lijam N, Paylor R, McDonald MP, Crawley JN, Deng CX, Herrup K, Stevens KE, Maccaferri G, McBain CJ, Sussman DJ, and Wynshaw-Boris A. (1997) Cell **90:** 895-905). Together, these findings implicate deregulation of GSK-3 activity as contributing to schizophrenia. Hence, small molecule inhibitors of GSK-3 catalytic activity may be effective in treatment of this mood disorder.

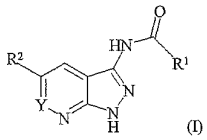
The finding that transient β-catenin stabilisation may play a role in hair development (Gat *et al* Cell **(95)** 605-614(1998)) suggests that GSK-3 inhibitors could be used in the treatment of baldness.

Studies on fibroblasts from the GSK-3β knockout mouse (Hoeflich KP *et al.*, Nature 2000, **406**, 86-90) support a role for this kinase in positively regulating the activity of NFkB. This transcription factor mediates cellular responses to a number of inflammatory stimuli. Therefore, pharmacologic inhibition of GSK-3 may be of use in treating inflammatory disorders through the negative regulation of NFkB activity.

We have now discovered that a series of pyrazolo[3,4-b]pyridines and pyrazolo[3,4-c]pyridazines are particularly potent and selective inhibitors of GSK-3. These compounds are indicated to be useful for the treatment and/or prophylaxis of conditions associated with a need for inhibition of GSK-3, such as diabetes, conditions associated with diabetes, chronic neurodegenerative conditions including dementias such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, progressive supranuclear palsy, subacute sclerosing panencephalitic parkinsonism, postencephalitic parkinsonism, pugilistic encephalitis, guam parkinsonism-dementia complex, Pick's disease, corticobasal

degeneration, frontotemporal dementia, Huntingdon's disease, AIDS associated dementia, amyotrophic lateral sclerosis, multiple sclerosis and neurotraumatic diseases such as acute stroke, mood disorders such as schizophrenia and bipolar disorders, promotion of functional recovery post stroke, cerebral bleeding (for example, due to solitary cerebral amyloid angiopathy), hair loss, obesity, atherosclerotic cardiovascular disease, hypertension, polycystic ovary syndrome, syndrome X, ischaemia, traumatic brain injury, cancer, leukopenia, Down's syndrome, Lewy body disease, inflammation, and immunodeficiency.

Accordingly, in a first aspect, the present invention provides a compound of formula (I),



(I)

or a derivative thereof,

wherein;

Y is CH or N;

R^1 is unsubstituted or substituted alkyl, unsubstituted or substituted cycloalkyl, unsubstituted or substituted alkenyl, unsubstituted or substituted cycloalkenyl, unsubstituted or substituted aryl, aralkyl wherein the aryl and the alkyl moieties may each independently be unsubstituted or substituted, aralkenyl wherein the aryl and alkenyl moieties may each independently be unsubstituted or substituted, unsubstituted or substituted heterocyclyl, or heterocyclylalkyl wherein the heterocyclyl and the alkyl moieties may each independently be unsubstituted or substituted;

R^2 is unsubstituted or substituted aryl or unsubstituted or substituted heteroaryl.

Suitably, Y is CH. Suitably, Y is N.

Preferably, R^1 is unsubstituted or substituted alkyl, unsubstituted or substituted cycloalkyl, unsubstituted or substituted alkenyl, unsubstituted or substituted aryl, aralkyl wherein the aryl and the alkyl moieties may each independently be unsubstituted or substituted, aralkenyl wherein the aryl and alkenyl moieties may each independently be unsubstituted or substituted, unsubstituted or substituted heterocyclyl, and heterocyclylalkyl wherein the heterocyclyl and the alkyl moieties may each independently be unsubstituted or substituted.

When R^1 is unsubstituted or substituted alkyl, examples include C_{1-6}alkyl, for example methyl, ethyl, propyl, *iso*-propyl, butyl, pentyl and hexyl.

When R^1 is unsubstituted or substituted cycloalkyl, examples include cycloC_{3-8}alkyl, for example cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl and cyclohexyl.

When R^1 is unsubstituted or substituted alkenyl, examples include C_{2-6}alkenyl, for example propenyl and butenyl.

When R^1 is unsubstituted or substituted cycloalkenyl, examples include cycloC_{3-} galkenyl.

When R^1 is unsubstituted or substituted aryl, examples include phenyl and naphthalenyl.

When R^1 is unsubstituted or substituted aralkyl, examples include arylC_{1-6} alkyl, for example benzyl and phenethyl.

When R^1 is unsubstituted or substituted aralkenyl, examples include arylC_{2-} $_6$alkenyl, for example phenethenyl.

When R^1 is unsubstituted or substituted heterocyclyl, examples include C_{3-} $_7$heterocyclyl, for example furyl, pyridinyl, piperidinyl, pyrrolidinyl, benzodioxalanyl, thienyl and dihydrobenzofuranyl. When R^1 is unsubstituted or substituted heterocyclylalkyl, examples include C_{3-7}heterocyclylC_{1-6}alkyl, for example piperindinylmethyl, piperidinylpropyl, piperazinylpropyl, piperazinylbutyl, morpholinylpropyl, pyridinylethyl, pyridinylmethyl, pyrrolidinylpropyl, (1-pyridinium)butyl bromide salt, thiomorpholinylpropyl, (1-oxo-thiomorpholinyl)propyl, (1,1-dioxo-thiomorpholinyl)propyl and piperidinylbutyl.

When R^1 is substituted alkyl, suitable substituents include halo, C_{1-6}alkoxy, carboxy, di(C_{1-6}alkyl)amino, C_{1-6}alkoxyC_{2-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkoxy, aryloxy such as phenoxy, C_{1-6}alkoxyC_{2-6}alkyl(C_{1-6}alkyl)amino, di(C_{1-6}alkoxyC_{2-6}alkyl)amino.

When R^1 is substituted cycloalkyl, suitable substituents include up to five groups independently selected from the list consisting of hydroxy, C_{1-6}alkoxy, di(C_{1-} $_6$alkyl)amino, cyano, C_{1-6}alkyl, carboxy, C_{1-6}alkoxycarbonyl, C_{1-6}alkylaminocarbonyl, C_{1-6}alkylcarbonylamino, amino, halo and nitro.

When R^1 is substituted alkenyl, suitable substituents include halo, C_{1-6}alkoxy, carboxy, di(C_{1-6}alkyl)amino, , C_{1-6}alkoxyC_{2-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkoxy, aryloxy such as phenoxy, C_{1-6}alkoxyC_{2-6}alkyl(C_{1-6}alkyl)amino, di(C_{1-6}alkoxyC_{2-6}alkyl)amino.

When R^1 is substituted cycloalkenyl, suitable substituents include up to five groups independently selected from the list consisting of hydroxy, C_{1-6}alkoxy, di(C_{1-} $_6$alkyl)amino, cyano, C_{1-6}alkyl, carboxy, C_{1-6}alkoxycarbonyl, C_{1-6}alkylaminocarbonyl, C_{1-6}alkylcarbonylamino, amino, halo and nitro.

When R^1 is substituted aryl, suitable substituents include up to five groups independently selected from the list consisting of hydroxy, C_{1-6}alkoxy, mono- and di(C_{1-6}alkyl)amino, cyano, C_{1-6}alkyl, carboxy, C_{1-6}alkoxycarbonyl, C_{1-} $_6$alkylaminocarbonyl, C_{1-6}alkylcarbonylamino, amino, halo and nitro.

When R^1 is substituted heterocyclyl, suitable substituents include up to five groups independently selected from the list consisting of hydroxy, C_{1-6}alkoxy, mono- and di(C_{1-6}alkyl)amino, cyano, C_{1-6}alkyl, carboxy, C_{1-6}alkoxycarbonyl, C_{1-} $_6$alkylaminocarbonyl, C_{1-6}alkylcarbonylamino, amino, halo and nitro.

When Y is CH or N, suitably R^1 is trifluoromethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, methyl, ethyl, n-propyl, n-butyl, 2-butyl, n-pentyl, 3-pentyl, n-hexyl, methoxymethyl, 2-

carboxyethyl, n-propenyl, iso-butenyl, styryl, phenyl, 2-furyl, 2-thienyl, benzyl, phenylethyl, 3-(N,N-dimethylamino)propyl, pyridin-4-yl, 3-(piperidin-1-yl)propyl, 3-(4-ethylpiperazin-1-yl)propyl, 3-(morpholin-4-yl)propyl, 1,3-benzodioxolan-5-yl, N-methylpiperidin-4-yl, iso-propyl, pyridin-3-ylmethyl, α,α-dimethylbenzyl, 3-(*meso*-3,5-dimethylmorpholin-4-yl)propyl, 4-(1-pyridinium)butyl bromide salt, 2-(3-pyridinyl)ethyl, *tert*-butyl, phenoxymethyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, 4-dimethylaminobenzyl, 4-(dimethylaminomethyl)benzyl, methoxyethoxymethyl, 2,2,2-trifluoroethoxymethyl, 3-dimethylaminophenoxymethyl, (1-methylpiperidin-4-yl)methyl, (1-ethylpiperidin-4-yl)methyl, (1-phenylpiperidin-4-yl)methyl, (1-benzylpiperidin-4-yl)methyl, (1-(4-fluorobenzyl)piperidin-4-yl)methyl, (1-(phenoxyethyl)piperidin-4-yl)methyl, 4-fluorophenethyl, (6-methylpyridn-3-yl)ethyl, methoxyethyl, 3-(N,N-diethylamino)propyl, N-methoxyethyl(N-methyl)aminopropyl, di-(N-methoxyethyl)aminopropyl, 3-(1,1-dioxo-1-thiomorpholin-4-yl)propyl, 3-(pyrrolidin-1-yl)propyl, 3-(4-benzylpiperazin-1-yl)propyl, 3-(4-(4-chlorophenoxy)piperidin-1-yl)propyl, 3-(4-methanesulfonylpiperazin-1-yl)propyl, 4-(N,N-diethylamino)butyl, 4-(piperidin-1-yl)butyl, piperidin-4-yl, 1-ethylpiperidin-4-yl, 1-benzylpiperidin-4-yl, 1-(4-chlorobenzyl)piperidin-4-yl, 1-(4-fluorobenzyl)piperidin-4-yl, 1-(methoxyethyl)piperidin-4-yl, 1-(phenoxyethyl)piperidin-4-yl, 1-(4-chlorophenoxyethyl)piperidin-4-yl, 1-phenylpiperidin-4-yl, 1-benzylpyrrolidin-3-yl, *trans*-phenethenyl, *trans*-4-fluorophenethenyl, 4-fluorophenyl, 4-dimethylaminophenyl, 2,4,6-trimethylphenyl, 4-(diethylaminomethyl)phenyl, 4-(piperidin-1-ylmethyl)phenyl, 4-(pyrolidin-1-ylmethyl)phenyl, 4-(thiomorpholin-4-ylmethyl)phenyl, 2,3-dihydrobenzofuran-5-yl, 3-(4-(2-phenylethyl)piperazin-1-yl)propyl, 3-(4-cyclohexylmethylpiperazin-1-yl)propyl, 3-(4-cyclopentylpiperazin-1-yl)propyl, 3-(4-iso-propylpiperazin-1-yl)propyl, 3-(4-phenylpiperazin-1-yl)propyl, 4-(4-ethylpiperazin-1-yl)butyl, 3-(piperidin-1-ylmethyl)phenyl, 4-(diethylaminomethyl)phenyl, 4-(4-ethylpiperazin-1-ylmethyl)phenyl, benzothien-2-yl, 4-methoxybenzyl or benzyloxymethyl.

When Y is CH, preferably R^1 is cyclopropyl, cyclopentyl, cyclobutyl, cyclohexyl, pyridin-3-ylmethyl, 3-pentyl, α,α-dimethylbenzyl, 2-butyl, 3-(*meso*-3,5-dimethylmorpholin-4-yl)propyl, 4-(N,N-diethylamino)butyl, 4-(1-pyridinium)butyl bromide salt, *trans*-phenethenyl, 4-dimethylaminophenyl, 1,3-benzodioxolan-5-yl, 2,4,6-trimethylphenyl, 2-thienyl, trifluoromethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, methyl, ethyl, n-propyl, n-butyl, n-pentyl, n-hexyl, methoxymethyl, 2-carboxyethyl, n-propenyl, iso-butenyl, styryl, phenyl, 2-furyl, benzyl, phenylethyl, 3-(N,N-dimethylamino)propyl, pyridin-4-yl, 3-(piperidin-1-yl)propyl, 3-(4-ethylpiperazin-1-yl)propyl, 3-(morpholin-4-yl)propyl, N-methylpiperidin-4-yl, iso-propyl, 2-(3-pyridinyl)ethyl, *tert*-butyl, or phenoxymethyl.

When Y is N, preferably R^1 is methyl, n-propyl, *iso*-propyl, cyclopropyl, cyclopentyl, benzyl, 3-(N,N-dimethylamino)propyl, 3-(morpholin-4-yl)propyl, 4-dimethylaminobenzyl, 4-(dimethylaminomethyl)benzyl, methoxymethyl, methoxyethoxymethyl, 2,2,2-trifluoroethoxymethyl, phenoxymethyl, 3-dimethylaminophenoxymethyl, (1-methylpiperidin-4-yl)methyl, (1-ethylpiperidin-4-yl)methyl, (1-phenylpiperidin-4-yl)methyl, (1-benzylpiperidin-4-yl)methyl, (1-(4-fluorobenzyl)piperidin-4-yl)methyl, (1-(phenoxyethyl)piperidin-4-yl)methyl, phenethyl, 4-fluorophenethyl, (6-methylpyridin-3-yl)ethyl, methoxyethyl, 3-(N,N-

diethylamino)propyl, N-methoxyethyl(N-methyl)aminopropyl, di-(N-methoxyethyl)aminopropyl, 3-(1,1-dioxo-1-thiomorpholin-4-yl)propyl, 3-(piperidin-1-yl)propyl, 3-(pyrrolidin-1-yl)propyl, 3-(4-ethylpiperazin-1-yl)propyl, 3-(4-benzylpiperazin-1-yl)propyl, 3-(4-(4-chlorophenoxy)piperidin-1-yl)propyl, 3-(4-methanesulfonylpiperazin-1-yl)propyl, 4-(N,N-diethylamino)butyl, 4-(piperidin-1-yl)butyl, piperidin-4-yl, 1-methylpiperidin-4-yl, 1-ethylpiperidin-4-yl, 1-benzylpiperidin-4-yl, 1-(4-chlorobenzyl)piperidin-4-yl, 1-(4-fluorobenzyl)piperidin-4-yl, 1-(methoxyethyl)piperidin-4-yl, 1-(phenoxyethyl)piperidin-4-yl, 1-(4-chlorophenoxyethyl)piperidin-4-yl, 1-phenylpiperidin-4-yl, 1-benzylpyrrolidin-3-yl, *trans*-phenethenyl, *trans*-4-fluorophenethenyl, phenyl, 4-fluorophenyl, 4-dimethylaminophenyl, 2,4,6-trimethylphenyl, 4-(diethylaminomethyl)phenyl, 4-(piperidin-1-ylmethyl)phenyl, 4-(pyrolidin-1-ylmethyl)phenyl, 4-(thiomorpholin-4-ylmethyl)phenyl, 2,3-dihydrobenzofuran-5-yl, 3-(4-(2-phenylethyl)piperazin-1-yl)propyl, 3-(4-cyclohexylmethylpiperazin-1-yl)propyl, 3-(4-cyclopentylpiperazin-1-yl)propyl, 3-(4-iso-propylpiperazin-1-yl)propyl, 3-(4-phenylpiperazin-1-yl)propyl, 4-(4-ethylpiperazin-1-yl)butyl, 3-(piperidin-1-ylmethyl)phenyl, 4-(diethylaminomethyl)phenyl, 4-(4-ethylpiperazin-1-ylmethyl)phenyl, benzothien-2-yl, 4-methoxybenzyl or benzyloxymethyl.

When R^2 is unsubstituted or substituted aryl, examples include phenyl, biphenyl and naphthalenyl.

When R^2 is substituted aryl, suitable substituents include up to five groups independently selected from the list consisting of benzyloxy, halo, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, C_{1-3}alkylenedioxy, C_{1-6}alkylcarbonylamino, perhaloC_{1-6}alkyl, nitro, perhaloC_{1-6}alkoxy, formyl, C_{1-6}alkoxycarbonyl, carboxy, cyano, morpholinylalkyl, hydroxy, di-(C_{1-6}alkyl)aminoalkoxy, morpholinylalkoxy, or di-(C_{1-6}alkyl)amino.

When R^2 is unsubstituted heteroaryl , examples include thienyl, furanyl, indolyl, pyridin-2-yl, pyridin-3-yl, quinolin-3-yl, benzodioxolanyl, pyrimidinyl, pyrazinyl and benzthiophenyl.

When R^2 is substituted heteroaryl, suitable substituents include up to five groups independently selected from the list consisting of C_{1-6}alkoxycarbonylamino, cyanoC_{1-6}alkyl, amino, pyrrolyl, ureido, phenyl, hydroxyC_{1-6}alkylamino, formylaminoC_{1-6}alkylamino, piperidinyl, aminocarbonyl, C_{1-6}alkoxycarbonylC_{1-6}alkylcarbonyl, C_{1-6}alkoxycarbonyl, C_{1-6}alkoxy, halo, and C_{1-6}alkyl.

When Y is CH or N, suitably R^2 is phenyl, pyridin-3-yl, pyridin-4-yl, 2-thienyl, 2-benzyloxyphenyl, 2-chlorophenyl, 2-fluorophenyl, 2-methylphenyl, 2-methoxypyrid-3-yl, 2-methoxyphenyl, 3,4-methylenedioxyphenyl, 3,5-dichlorophenyl, 3-acetamidophenyl, 3-trifluoromethylphenyl, 3-chlorophenyl, 3-fluorophenyl, furan-3-yl, 3-methoxyphenyl, 3-nitrophenyl, 3-thienyl, 4-trifluoromethylphenyl, 4-chlorophenyl, 4-fluorophenyl, 4-methoxyphenyl, 4-methylphenyl, 4-trifluoromethoxyphenyl, indol-5-yl, 4-methoxypyridin-3-yl, 2-chloro-3-fluorophenyl, 2,3-difluorophenyl, 2,3,6-trifluorophenyl, 3-methylphenyl, pyridin-2-yl, quinolin-3-yl, 2-formylphenyl, 3-formylphenyl, 3-methoxycarbonylphenyl, 3-carboxyphenyl, 3-cyanophenyl, 2-[(morpholin-4-yl)methyl]phenyl, 3-[(morpholin-4-yl)methyl]phenyl, 4-[(morpholin-4-yl)methyl]phenyl, 2-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]phenyl, 3-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]phenyl, 4-[2-(morpholin-

4-yl)ethyl]phenyl, 3-hydoxyphenyl, 4-hydroxyphenyl, 3-methoxyphenyl, 2-(dimethylaminoethoxy)phenyl, 3-(dimethylaminoethoxy)phenyl, 4-(dimethylaminoethoxy)phenyl, 2-(3-dimethylaminopropoxy)phenyl, 3-(3-dimethylaminopropoxy)phenyl, 4-(3-dimethylaminopropoxy)phenyl, 2-[(morpholin-4-yl)ethoxy]phenyl, 3-[(morpholin-4-yl)ethoxy]phenyl, 4-[(morpholin-4-yl)ethoxy]phenyl, 2-[3-(morpholin-4-yl)propoxy]phenyl, 3-[3-(morpholin-4-yl)propoxy]phenyl, 4-[3-(morpholin-4-yl)propoxy]phenyl, 1,3-benzodioxolan-5-yl, 2,5-difluorophenyl, 2,6-difluorophenyl, 3,4-difluorophenyl, 3,5-difluorophenyl, 2-fluoro-4-chlorophenyl, 3-fluoro-4-chlorophenyl, 2-chloro-4-fluorophenyl, 3-chloro-4-fluorophenyl, 2,5-dichlorophenyl, 2,4-dichlorophenyl., 2,6-dichlorophenyl, 2,3,5-trifluorophenyl, 2,3,4-trifluorophenyl, 2,4,6-trifluorophenyl, 2,4,5-trifluorophenyl, 3,4,5-trifluorophenyl, 3-dimethylaminophenyl, 2-chloropyridin-3-yl, 6-chloropyridin-3-yl, 2-chloro-5-methylpyridin-3-yl, 2-chloro-4,5-dimethylpyridin-3-yl, 2,5-dimethylpyridin-3-yl, 2-(t-butoxycarbonylamino)pyridin-3-yl, 2-(cyanomethyl)pyridin-3-yl, 6-aminopyridin-3-yl, 6-(pyrrol-1-yl)pyridin-3-yl, 6-ureidopyridin-3-yl, 5-phenylpyridin-3-yl, 2-amino-5-methylpyridin-3-yl, 2-methyl-6-aminopyridin-3-yl, 5-methyl-6-aminopyridin-3-yl, 5-methyl-6-(3-hydroxypropylamino)pyridin-3-yl, 5-methyl-6-[3-(formylamino)propylamino]pyridin-3-yl, 5-(piperidin-1-yl)pyridin-3-yl, 5-aminocarbonylpyridin-3-yl, 5-(methoxycarbonylmethylcarbonyl)pyridin-3-yl, 5-ethoxycarbonylpyridin-3-yl, 5-methoxypyridin-3-yl, 4-methylpyridin-3-yl, pyrimidin-5-yl, pyrimidin-2-yl, pyrazin-2-yl, naphthalen-1-yl, furan-2-yl, biphenyl-4-yl, or benzo[b]thiophen-3-yl.

When Y is CH preferably R^2 is phenyl, pyridin-3-yl, 2-thienyl, 2-benzyloxyphenyl, 2-chlorophenyl, 2-fluorophenyl, 2-methylphenyl, 2-methoxypyrid-3-yl, 2-methoxyphenyl, 3,4-methylenedioxyphenyl, 3,5-dichlorophenyl, 3-acetamidophenyl, 3-trifluoromethylphenyl, 3-chlorophenyl, 3-fluorophenyl, furan-3-yl, 3-methoxyphenyl, 3-nitrophenyl, 3-thienyl, 4-trifluoromethylphenyl, 4-chlorophenyl, 4-fluorophenyl, 4-methoxyphenyl, 4-methylphenyl, 4-trifluoromethoxyphenyl, indol-5-yl 4-methoxypyridin-3-yl, 2-formylphenyl, 3-formylphenyl, 3-methoxycarbonylphenyl, 3-carboxyphenyl, 3-cyanophenyl, 2-[(morpholin-4-yl)methyl]phenyl, 3-[(morpholin-4-yl)methyl]phenyl, 4-[(morpholin-4-yl)methyl]phenyl, 2-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]phenyl, 3-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]phenyl, 4-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]phenyl, 3-hydoxyphenyl, 4-hydroxyphenyl, 3-methoxyphenyl, 2-(dimethylaminoethoxy)phenyl, 3-(dimethylaminoethoxy)phenyl, 4-(dimethylaminoethoxy)phenyl, 2-(3-dimethylaminopropoxy)phenyl, 3-(3-dimethylaminopropoxy)phenyl, 4-(3-dimethylaminopropoxy)phenyl, 2-[(morpholin-4-yl)ethoxy]phenyl, 3-[(morpholin-4-yl)ethoxy]phenyl, 4-[(morpholin-4-yl)ethoxy]phenyl, 2-[3-(morpholin-4-yl)propoxy]phenyl, 3-[3-(morpholin-4-yl)propoxy]phenyl, 4-[3-(morpholin-4-yl)propoxy]phenyl, 1,3-benzodioxolan-5-yl, 2,3-difluorophenyl, 2,5-difluorophenyl, 2,6-difluorophenyl, 3,4-difluorophenyl, 3,5-difluorophenyl, 2-fluoro-4-chlorophenyl, 3-fluoro-4-chlorophenyl, 2-chloro-4-fluorophenyl, 3-chloro-4-fluorophenyl, 2,5-dichlorophenyl, 2,4-dichlorophenyl, 2,6-dichlorophenyl, 2,3,6-trifluorophenyl, 2,3,5-trifluorophenyl, 2,3,4-trifluorophenyl, 2,4,6-trifluorophenyl, 2,4,5-trifluorophenyl, 3,4,5-

trifluorophenyl, 3-dimethylaminophenyl, pyridin-2-yl, pyridin-4-yl, 2-chloropyridin-3-yl, 6-chloropyridin-3-yl, 2-chloro-5-methylpyridin-3-yl, 2-chloro-4,5-dimethylpyridin-3-yl, 2,5-dimethylpyridin-3-yl, 2-(t-butoxycarbonylamino)pyridin-3-yl, 2-(cyanomethyl)pyridin-3-yl, 6-aminopyridin-3-yl, 6-(pyrrol-1-yl)pyridin-3-yl, 6-ureidopyridin-3-yl, 5-phenylpyridin-3-yl, 2-amino-5-methylpyridin-3-yl, 2-methyl-6-aminopyridin-3-yl, 5-methyl-6-aminopyridin-3-yl, 5-methyl-6-(3-hydroxypropylamino)pyridin-3-yl, 5-methyl-6-[3-(formylamino)propylamino]pyridin-3-yl, 5-(piperidin-1-yl)pyridin-3-yl, 5-aminocarbonylpyridin-3-yl, 5-(methoxycarbonylmethylcarbonyl)pyridin-3-yl, 5-ethoxycarbonylpyridin-3-yl, 5-methoxypyridin-3-yl, 4-methylpyridin-3-yl, quinolin-3-yl, pyrimidin-5-yl, pyrimidin-2-yl, pyrazin-2-yl, naphthalen-1-yl, furan-2-yl, biphenyl-4-yl, benzo[b]thiophen-3-yl,

When Y is N, preferably R^2 is phenyl, 2-chlorophenyl, 2-chloro-3-fluorophenyl, 2,3-difluorophenyl, 2,3,6-trifluorophenyl, 3-methylphenyl, pyridin-2-yl, pyridin-3-yl or quinolin-3-yl.

Further preferred compounds of formula (I) include those wherein,

R^1 is methyl, ethyl, n-propyl, *iso*-propyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, pyridin-3-ylmethyl, 3-(morpholin-4-yl)propyl, 3-(*meso*-3,5-dimethylmorpholin-4-yl)propyl, benzyl, 3-(N,N-dimethylamino)propyl, 3-(pyrrolidin-1-yl)propyl, piperidin-4-yl,1-methylpiperidin-4-yl, 3-(piperidin-1-yl)propyl, 3-(4-ethylpiperazin-1-yl)propyl, 4-(diethylaminomethyl)phenyl, 3-(N,N-diethylamino)propyl, 3-(1,1-dioxo-1-thiomorpholin-4-yl)propyl, 1-(methoxyethyl)piperidin-4-yl, methoxymethyl, methoxyethyl, phenoxymethyl, benzyloxymethyl, 1-ethylpiperidin-4-yl, methoxyethoxymethyl, 1-benzylpiperidin-4-yl, 3-(4-methanesulfonylpiperazin-1-yl)propyl, N-methoxyethyl(N-methyl)aminopropyl, 4-(piperidin-1-yl)butyl, 2,2,2-trifluoroethoxymethyl, (1-(4-fluorobenzyl)piperidin-4-yl)methyl, 1-benzylpyrrolidin-3-yl, (1-ethylpiperidin-4-yl)methyl, 4-dimethylaminophenyl, 4-fluorophenethyl, 4-(piperidin-1-ylmethyl)phenyl, (1-methylpiperidin-4-yl)methyl, 4-(dimethylaminomethyl)benzyl, (6-methylpyridin-3-yl)ethyl, 1-(4-fluorobenzyl)piperidin-4-yl, 4-(4-ethylpiperazin-1-yl)butyl, 4-(4-ethylpiperazin-1-ylmethyl)phenyl, 3-(4-cyclopentylpiperazin-1-yl)propyl, 3-(4-cyclohexylmethylpiperazin-1-yl)propyl and 4-methoxybenzyl; and

R^2 is pyridin-2-yl, pyridin-3-yl, phenyl, 3-fluorophenyl, 3-thienyl, 4-methoxypyridin-3-yl, 2,3-difluorophenyl, 2,5-difluorophenyl, 3,5-difluorophenyl, 2,6-difluorophenyl, furan-2-yl, 2,3,4-trifluorophenyl, 2,3,5-trifluorophenyl, 2,3,6-trifluorophenyl, pyrimidin-2-yl, quinolin-3-yl, 3-hydroxyphenyl, 4-methylpyridin-3-yl, 2-chloro-5-methylpyridin-3-yl, 6-aminopyridin-3-yl, 6-ureidopyridin-3-yl, 2-chloropyridin-3-yl, 6-chloropyridin-3-yl, 5-(piperidin-1-yl)pyridin-3-yl, 5-methyl-6-aminopyridin-3-yl, 5-(methoxycarbonylmethylcarbonyl)pyridin-3-yl, 5-methoxypyridin-3-yl, 5-aminocarbonylpyridin-3-yl, 5-phenylpyridin-3-yl, 3-formylphenyl, 3-methylphenyl, 2-chlorophenyl and 2-chloro-3-fluorophenyl.

Particularly preferred compounds of formula (I) where Y is CH include those wherein,

R^1 is ethyl, n-propyl, *iso*-propyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, pyridin-3-ylmethyl, 3-(morpholin-4-yl)propyl and 3-(*meso*-3,5-dimethylmorpholin-4-yl)propyl; and R^2 is pyridin-2-yl, pyridin-3-yl, phenyl, 3-fluorophenyl, 3-thienyl, 4-methoxypyridin-3-yl, 2,3-difluorophenyl, 2,5-difluorophenyl, 3,5-difluorophenyl, 2,6-difluorophenyl, furan-2-yl, 2,3,4-trifluorophenyl, 2,3,5-trifluorophenyl, 2,3,6-trifluorophenyl, pyrimidin-2-yl, quinolin-3-yl, 3-hydroxyphenyl, 4-methylpyridin-3-yl, 2-chloro-5-methylpyridin-3-yl, 6-aminopyridin-3-yl, 6-ureidopyridin-3-yl, 2-chloropyridin-3-yl, 6-chloropyridin-3-yl, 5-(piperidin-1-yl)pyridin-3-yl, 5-methyl-6-aminopyridin-3-yl, 5-(methoxycarbonylmethylcarbonyl)pyridin-3-yl, 5-methoxypyridin-3-yl, 5-aminocarbonylpyridin-3-yl, 5-phenylpyridin-3-yl and 3-formylphenyl.

Particularly preferred compounds of formula (I) where Y is N include those wherein,

R^1 is methyl, n-propyl, *iso*-propyl, cyclopropyl, cyclopentyl, benzyl, 3-(N,N-dimethylamino)propyl, 3-(morpholin-4-yl)propyl, 3-(pyrrolidin-1-yl)propyl, piperidin-4-yl,1-methylpiperidin-4-yl, 3-(piperidin-1-yl)propyl, 3-(4-ethylpiperazin-1-yl)propyl, 4-(diethylaminomethyl)phenyl, 3-(N,N-diethylamino)propyl, 3-(1,1-dioxo-1-thiomorpholin-4-yl)propyl, 1-(methoxyethyl)piperidin-4-yl, methoxymethyl, methoxyethyl, phenoxymethyl, benzyloxymethyl, 1-ethylpiperidin-4-yl, methoxyethoxymethyl, 1-benzylpiperidin-4-yl, 3-(4-methanesulfonylpiperazin-1-yl)propyl, N-methoxyethyl(N-methyl)aminopropyl, 4-(piperidin-1-yl)butyl, 2,2,2-trifluoroethoxymethyl, (1-(4-fluorobenzyl)piperidin-4-yl)methyl, 1-benzylpyrrolidin-3-yl, (1-ethylpiperidin-4-yl)methyl, 4-dimethylaminophenyl, 4-fluorophenethyl, 4-(piperidin-1-ylmethyl)phenyl, (1-methylpiperidin-4-yl)methyl, 4-(dimethylaminomethyl)benzyl, (6-methylpyridin-3-yl)ethyl, 1-(4-fluorobenzyl)piperidin-4-yl, 4-(4-ethylpiperazin-1-yl)butyl, 4-(4-ethylpiperazin-1-ylmethyl)phenyl, 3-(4-cyclopentylpiperazin-1-yl)propyl, 3-(4-cyclohexylmethylpiperazin-1-yl)propyl and 4-methoxybenzyl; and

R^2 is phenyl, 3-methylphenyl, 2,3-difluorophenyl, 2-chlorophenyl, 2-chloro-3-fluorophenyl, 2,3,6-trifluorophenyl, pyridin-3-yl and quinolin-3-yl.

Certain of the compounds of formula (I) may contain chiral atoms and/or multiple bonds, and hence may exist in one or more stereoisomeric forms. The present invention encompasses all of the isomeric forms of the compounds of formula (I) whether as individual isomers or as mixtures of isomers, including geometric isomers and racemic modifications.

Alkyl groups referred to herein, including those forming part of other groups, include straight or branched chain alkyl groups containing up to twelve, suitably up to six carbon atoms. These alkyl groups may be optionally substituted with up to five, suitably up to three, groups selected from the list consisting of aryl, heterocyclyl, alkylthio, alkenylthio, alkynylthio, arylthio, heterocyclylthio, alkoxy, arylalkoxy, arylalkylthio, amino, mono- or di-alkylamino, cycloalkyl, cycloalkenyl, carboxy and esters thereof, phosphonic acid and esters thereof, mono- or dialkylaminosulphonyl, aminosulphonyl, cyano, alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, arylaminocarbonyl, arylalkylaminocarbonyl, arylalkylcarbonylamino, thiazolidinedionyl, piperazinylcarbonyl wherein the piperazine may be unsubstituted or substituted, morpholinylcarbonyl,

piperidinylcarbonyl, hydroxyalkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, aminocarbonyl, dialkylaminoalkylaminocarbonyl, alkoxycarbonylamino, alkoxyalkylcarbonylamino, alkylcarbonylaminoalkylcarbonylamino, alkoxycarbonylalkylcarbonylamino, alkylaminocarbonyl, aminosulphonyl, arylsulphonylamino, alkylsulphonylamino, hydroxy, morpholinylalkylaminocarbonyl, hydroxyaminocarbonyl, aryloxy, heteroaryloxy, heteroarylalkoxy, heteroarylthio, heteroarylalkylthio and halogen.

Alkenyl and alkynyl groups referred to herein include straight and branched chain groups containing from two to twelve, suitably from two to six, carbon atoms. These alkenyl and alkynyl groups may be optionally substituted with up to five, suitably up to three, groups including those substituents described hereinbefore for the alkyl groups.

Cycloalkyl and cycloalkenyl groups referred to herein include groups having between three and eight ring carbon atoms. These cycloalkyl and cycloalkenyl groups may be optionally substituted with up to five, suitably up to three, groups including those substituents hereinbefore described for the alkyl groups.

As used herein, the term "aryl" includes phenyl, naphthenyl, and biphenyl groups, especially phenyl. Suitable optional substituents for any aryl group include up to five substituents selected from the list consisting of perhaloalkyl, arylaminocarbonyl, aralkyaminocarbonyl, hydroxyalkylaminocarbonyl, arylamino, aminosulphonyl, alkylsulphonylamino, mono- and di-alkylamino, mono- and di-alkylaminocarbonyl, arylaminocarbonylalkyl, arylcarbonyl, aralkoxy, heteroaryloxy, heteroarylalkoxy, heteroarylthio, heteroarylalkylthio, arylcarbonylamino, alkoxyalkylaminocarbonyl, aralkylcarbonylamino, aralkylcarbonylaminoalkyl, aminocarbonyl, morpholinylalkylaminocarbonylalkyl, arylaminosulphonyl, arylcarbonylaminoalkyl, arylsulphonylamino, aminocarbonylalkyl, hydroxyaminocarbonylalkyl, aryl, alkylcarbonylamino, alkylenedioxy, perhaloalkoxy, thiazolidinedionylalkyl, carboxyalkoxy, (methylpiperazinyl)carbonylalkyl, morpholinyl, morpholinylcarbonylalkyl, piperidinylcarbonylalkyl, hydroxyalkylaminocarbonylalkyl, mono- and di-alkylaminocarbonylalkyl, alkoxyalkylaminosulphonyl, alkoxyamino, perhaloalkylcarbonylamino, alkylaminosulphonylalkyl, mono- and di-alkylaminoalkylaminocarbonylalkyl, carboxyalkoxy, alkoxycarbonylaminoalkyl, aminocarbonylalkenyl, alkoxyalkylcarbonylamino, alkylcarbonylaminoalkylcarbonylamino, alkylcarbonylaminoalkyl, hydroxyalkylcarbonylamino, alkoxycarbonylalkylcarbonylamino, carboxyalkylcarbonylamino, alkoxyalkylcarbonylaminoalkyl, alkylcarbonylaminoalkylcarbonylaminoalkyl, hydroxyalkylcarbonylaminoalkyl, carboxyalkenyl, aminocarbonylalkylcarbonylamino, alkylaminocarbonylalkoxy, alkylaminosulphonylalkyl, aminocarbonylalkyl, oxazolyl, pyridinylalkylcarbonylamino, methyloxazolyl, alkylthio, alkylaminocarbonylalkyl, halo, alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, arylalkyl, alkoxy, alkoxyalkyl, haloalkyl, haloalkyloxy, hydroxy, hydroxyalkyl, nitro, amino, cyano, cyanoalkyl , mono- and di-N-alkylamino, acyl, acylamino, N-alkylacylamino, acyloxy, carboxy, carboxyalkyl, carboxyalkylcarbonyl, carboxyalkenyl, ketoalkylester, carbamoyl, carbamoylalkyl, mono- and di-N-alkylcarbamoyl, alkoxycarbonyl, alkoxycarbonylalkyl, aryloxy, arylthio, aralkyloxy, aryloxycarbonyl,

ureido, guanidino, morpholino, adamantyl, oxazolyl, aminosulphonyl, alkylaminosulphonyl, alkylthio, haloalkylthio, alkylsulphinyl, alkylsulphonyl, cycloalkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, alkoxycarbonyl, trityl, substituted trityl, mono- or bis-alkylphosphonate or mono- or bis-alkylphosphonateC_{1-6}alkyl or any two adjacent substituents on the phenyl ring together with the carbon atoms to which they are attached form a carbocyclic ring or a heterocyclic ring.

As used herein the terms "heterocyclyl" and "heterocyclic" suitably include, unless otherwise defined, aromatic and non-aromatic, single and fused, rings suitably containing up to four heteroatoms in each ring, each of which is selected from oxygen, nitrogen and sulphur. Each ring suitably has from 4 to 7, preferably 5 or 6, ring atoms. These heterocyclyl and heterocyclic rings may be unsubstituted or substituted by up to five substituents. A fused heterocyclic ring system may include carbocyclic rings and need include only one heterocyclic ring. Examples include furyl, piperazinyl, thienyl, piperidinyl, pyridazinyl, morpholinyl, pyridinyl, indolinyl, quinolinyl, indolyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, benzothiazolinonyl, benzoxazolinonyl, and quarternised pyridinyl and salts thereof. Suitable substituents for any heterocyclyl or heterocyclic group are selected from cyano, carboxyalkoxy, morpholinyl, hydroxyalkylaminocarbonyl, alkoxyalkylaminosulphonyl, alkylaminosulphonyl, arylcarbonylamino, aralkylcarbonylamino, aralkenylcarbonylamino, perhalocarbonylamino, perhaloalkyl, aminocarbonyl, nitro, aminocarbonylalkenyl, alkoxyalkylcarbonylamino, alkylcarbonylaminoalkylcarbonylamino, hydroxyalkylcarbonylamino, carboxyalkenyl, aminocarbonylalkylcarbonylamino, alkylaminocarbonylalkoxy, aryl, arylcarbonyl, alkylenedioxy, aryloxy, aralkyloxy, perhaloalkylthio, alkylcarbonyl, alkoxycarbonylalkylthio, carboxyalkylthio, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, cyanoalkyl, carboxyalkyl, alkoxycarbonyl, halogen, alkyl, arylalkyl, alkoxy, alkoxyalkyl, haloalkyl, hydroxy, amino, mono- and di-N-alkylamino, acylamino, carboxy and salts and esters thereof, carbamoyl, mono- and di-N-alkylaminocarbonyl, aryloxycarbonyl, alkoxycarbonylalkyl, aryl, oxy groups, ureido, guanidino, sulphonylamino, aminosulphonyl, alkylthio, alkylsulphinyl, alkylsulphonyl, , hydroxy, alkylcarbonylamino, heterocyclyl and heterocyclylalkyl.

As used herein the term "heteroaryl" suitably includes, unless otherwise defined, aromatic single and fused rings suitably containing up to four heteroatoms in each ring, each of which is selected from oxygen, nitrogen and sulphur. Each ring suitably has from 4 to 7, preferably 5 or 6, ring atoms. These heteroaryl rings may be unsubstituted or substituted by up to five substituents. A fused heteroaryl ring system may include carbocyclic rings and need include only one heteroaryl ring. Examples include furyl, thienyl, pyridazinyl, pyridyl, quinolinyl, indolyl, benzoxazolyl and benzothiazolyl. Suitable substituents for any heteroaryl group are selected from cyano, carboxyalkoxy, morpholinyl, hydroxyalkylaminocarbonyl, alkoxyalkylaminosulphonyl, alkylaminosulphonyl, arylcarbonylamino, aralkylcarbonylamino, aralkenylcarbonylamino, perhalocarbonylamino, perhaloalkyl, aminocarbonyl, nitro, aminocarbonylalkenyl, alkoxyalkylcarbonylamino, alkylcarbonylaminoalkylcarbonylamino, hydroxyalkylcarbonylamino, carboxyalkenyl,

aminocarbonylalkylcarbonylamino, alkylaminocarbonylalkoxy, aryl, arylcarbonyl, alkylenedioxy, aryloxy, aralkyloxy, perhaloalkylthio, alkylcarbonyl, alkoxycarbonylalkylthio, carboxyalkylthio, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, cyanoalkyl, carboxyalkyl, alkoxycarbonyl, halogen, alkyl, arylalkyl, alkoxy, alkoxyalkyl, haloalkyl, hydroxy, amino, mono- and di-N-alkylamino, acylamino, carboxy and salts and esters thereof, carbamoyl, mono- and di-N-alkylaminocarbonyl, aryloxycarbonyl, alkoxycarbonylalkyl, aryl, oxy groups, ureido, guanidino, sulphonylamino, aminosulphonyl, alkylthio, alkylsulphinyl, alkylsulphonyl, hydroxy, alkylcarbonylamino, heterocyclyl and heterocyclylalkyl.

As used herein the terms "halogen" or "halo" include iodo, bromo, chloro or fluoro, especially chloro or fluoro.

Suitable derivatives of the compounds of the invention are pharmaceutically acceptable derivatives.

Suitable derivatives of the compounds of the invention include salts and solvates.

Suitable pharmaceutically acceptable derivatives include pharmaceutically acceptable salts and pharmaceutically acceptable solvates.

Suitable pharmaceutically acceptable salts include metal salts, such as for example aluminium, alkali metal salts such as lithium, sodium or potassium, alkaline earth metal salts such as calcium or magnesium and ammonium or substituted ammonium salts, for example those with lower alkylamines such as triethylamine, hydroxy alkylamines such as 2-hydroxyethylamine, bis-(2-hydroxyethyl)amine or tri-(2-hydroxyethyl)amine, cycloalkylamines such as bicyclohexylamine, or with procaine, dibenzylpiperidine, N-benzyl-β-phenethylamine, dehydroabietylamine, N,N'-bisdehydroabietylamine, glucamine, N-methylglucamine or bases of the pyridine type such as pyridine, collidine, quinine or quinoline.

Suitable pharmaceutically acceptable salts also includes pharmaceutically acceptable acid addition salts, such as those provided by pharmaceutically acceptable inorganic acids or organic acids.

Suitable pharmaceutically acceptable acid addition salts provided by pharmaceutically acceptable inorganic acids includes the sulphate, nitrate, phosphate, borate, hydrochloride and hydrobromide and hydroiodide.

Suitable pharmaceutically acceptable acid addition salts provided by pharmaceutically acceptable organic acids includes the acetate, tartrate, maleate, fumarate, malonate, citrate, succinate, lactate, oxalate, benzoate, ascorbate, methanesulphonate, α-keto glutarate and α-glycerophosphate.

Suitable pharmaceutically acceptable solvates include hydrates.

For the avoidance of doubt when used herein the term "diabetes" includes diabetes mellitus, especially Type 2 diabetes, and conditions associated with diabetes mellitus.

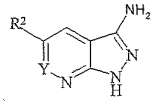
The term "conditions associated with diabetes" includes those conditions associated with the pre-diabetic state, conditions associated with diabetes mellitus itself and complications associated with diabetes mellitus.

The term "conditions associated with the pre-diabetic state" includes conditions such as insulin resistance, impaired glucose tolerance and hyperinsulinaemia.

The term "conditions associated with diabetes mellitus itself" include hyperglycaemia, insulin resistance and obesity. Further conditions associated with diabetes mellitus itself include hypertension and cardiovascular disease, especially atherosclerosis and conditions associated with insulin resistance. Conditions associated with insulin resistance include polycystic ovarian syndrome and steroid induced insulin resistance.

The term "complications associated with diabetes mellitus" includes renal disease, especially renal disease associated with Type II diabetes, neuropathy and retinopathy. Renal diseases associated with Type II diabetes include nephropathy, glomerulonephritis, glomerular sclerosis, nephrotic syndrome, hypertensive nephrosclerosis and end stage renal disease.

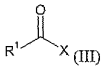
A further aspect of the invention provides a process for the preparation of a compound of formula (I), or a derivative thereof, which process comprises reaction of a compound of formula (II),



(II)

wherein;

Y and R^2 are as defined in formula (I), with a compound of formula (III)



(III)

wherein;

R^1 is as defined in formula (I) and X is a leaving group, and thereafter, if required, carrying out one or more of the following optional steps:

(i) converting a compound of formula (I) to a further compound of formula (I);

(ii) removing any necessary protecting group;

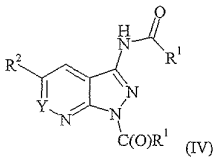
(iii) preparing an appropriate derivative of the compound so formed.

An example of a suitable leaving group, X, is chloro.

The reaction between the compounds of formulae (II) and (III) is carried out in a suitable solvent under conventional amidation conditions at a suitable temperature providing a suitable rate of formation of the required product, generally at an elevated temperature, over a suitable reaction time. Suitable solvents include pyridine. Suitable reaction temperatures include those in the range of 60°C to 220°C and, as appropriate, the reflux temperature of the solvent. Suitable reaction times are those in the range 12-72 hours. If the compound of formula (II) is a weak nucleophile, then the reaction may be assisted by, for example, using temperatures at the upper end of this range, or by using a hindered base catalyst such as dimethylaminopyridine (DMAP). A hindered base is a

base which does not act as a competing nucleophile. The reaction products are isolated using conventional methods. Alternatively, the reaction may be assisted by the use of an excess of the compound of formula (III). It will be appreciated that where R^1 and/or R^2 are non-basic, a suitable method of isolation involves cooling the reaction mixture, acidifying the resulting residue using a suitable acid and isolating the product by filtration. A suitable acid is a dilute mineral acid, for example dilute hydrochloric acid. Conventional methods of heating and cooling may be employed, for example electric heating mantles and ice/salt baths respectively. The reaction products are purified by conventional methods, such as crystallisation, chromatography and trituration. Crystalline product may be obtained by standard methods.

In the reaction of a compound of formula (II) with a compound of formula (III), a compound of formula (IV) may be formed



(IV)

wherein;

R^1 and R^2 are as hereinbefore defined.

A compound of formula (IV) may be converted into a compound of formula (I) either *in situ* or in a separate step, by reaction with a suitable nucleophile, such as piperidine.

Compounds of formula (IV) are considered to be novel and accordingly form a further aspect of the invention.

In a preferred aspect, the compound of formula (III) is added to a solution of the compound of formula (II) in pyridine. The reaction mixture is stirred at reflux for 16 hours and allowed to cool. The mixture is acidified to pH 1 with 5N HCl and the solid isolated by filtration. Where Y is CH, the crude product is purified by conventional methods, for example chromatography, trituration or crystallisation from one or more suitable solvents such as DMF/methanol. Where Y is N one of the following steps is employed:

a) The mixture is acidified to pH 1 with 5N HCl and the solid isolated by filtration; or
b) The mixture is concentrated in *vacuo*; or
c) The mixture is concentrated in *vacuo* and the residue azeotroped with water and then with ethanol; or
d) The mixture is concentrated in *vacuo* and the residue azeotroped with ethanol and then dissolved in methanol and absorbed onto a column pre-packed with a

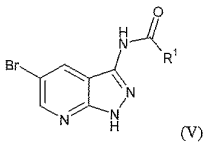
suitable acidic ion-exchange resin. The column is washed with methanol and the product subsequently eluted with 0.5N ammonia in methanol solution; and

The resulting crude product is purified by chromatography, for example, silica gel chromatography or reverse-phased preparative HPLC. It will be appreciated that the purification of a compound of formula (I) may require more than one chromatography step, and may additionally require subsequent purification with a suitable acidic ion-exchange resin. It will be appreciated that suitable acidic ion-exchange resins include those commercially available, for example, SCX resin.

In a further preferred aspect, the compound of formula (III) is added to a solution of a compound of formula (II) in pyridine. The reaction mixture is stirred at reflux for 72 hours and allowed to cool, then evaporated in *vacuo*. Piperidine is added and the mixture stirred for a further 16 hours at ambient temperature. The solvents are removed under vacuum, and the residue azeotroped with ethanol. The crude product is purified by silica gel chromatography.

Compounds of formula (II) are believed to be novel and accordingly form a further aspect of the invention.

A still further aspect of the invention provides a process for the preparation of a compound of formula (I) where Y is CH, or a derivative thereof, which process comprises reaction of a compound of formula (V),



(V)

wherein;

R^1 is as defined in formula (I), with a compound of formula (VI)

$$R^2—B(OR^3)_2 \quad (VI)$$

wherein;

R^2 is as defined in formula (I) and R^3 is hydrogen or C_{1-6}alkyl and thereafter, if required, carrying out one or more of the following optional steps:

(i) converting a compound of formula (I) to a further compound of formula (I);

(ii) removing any necessary protecting group;

(iii) preparing an appropriate derivative of the compound so formed.

Suitably, R^3 is hydrogen.

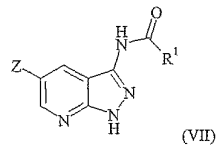
The reaction between the compounds of formulae (V) and (VI) is carried out in a suitable degassed solvent in the presence of a suitable catalyst and a suitable base at a suitable temperature providing a suitable rate of formation of the required product,

generally an elevated temperature, over a suitable reaction time. Suitable solvents include DMF/ethanol. Suitable catalysts include tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0). Suitable bases include aqueous sodium bicarbonate. Suitable reaction temperatures include those in the range of 60°C to 220°C and, as appropriate, the reflux temperature of the solvent. Suitable reaction times are those in the range 8-24 hours. The reaction products are isolated using conventional methods. Typically, the reaction mixture is cooled, water added, and the products isolated by filtration. Conventional methods of heating and cooling may be employed, for example electric heating mantles and ice/salt baths respectively. The reaction products are purified by conventional methods, such as crystallisation, chromatography and trituration. Crystalline product may be obtained by standard methods.

In a preferred aspect, tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) is added to a degassed solution of the compound of formula (V), the compound of formula (VI), and aqueous sodium bicarbonate in DMF/ethanol. The reaction mixture is stirred at reflux for 12 hours, cooled, and water added. The crude product is isolated by filtration and purified by column chromatography.

Compounds of formula (V) are believed to be novel and accordingly form a further aspect of the invention.

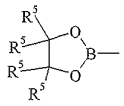
A still further aspect of the invention provides a process for the preparation of a compound of formula (I), or a derivative thereof, which process comprises reaction of a compound of formula (VII),



(VII)

wherein;

R^1 is as defined in formula (I) and Z is the moiety $(R^4O)_2B$-, wherein R^4 is hydrogen or C_{1-6}alkyl, or Z is the moiety (VIII),



(VIII)

wherein;

R^5 is C_{1-6}alkyl

with a compound of formula (IX),

R^2—X' (IX)

wherein;

R^2 is as defined in formula (I) and X' is a leaving group, for example halogen, and thereafter, if required, carrying out one or more of the following optional steps:

(i) converting a compound of formula (I) to a further compound of formula (I);

(ii) removing any necessary protecting group;

(iii) preparing an appropriate derivative of the compound so formed.

Suitably, X' is bromo.

Suitably, Z is a moiety of formula (VIII).

Suitably, R^5 is methyl.

The reaction between the compounds of formulae (VII) and (IX) is carried out in a suitable degassed solvent in the presence of a suitable catalyst and a suitable base at a suitable temperature providing a suitable rate of formation of the required product, generally an elevated temperature, over a suitable reaction time. Suitable solvents include a mixture of DMF/ethanol/water. Suitable catalysts include tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0). Suitable bases include potassium acetate. Suitable reaction temperatures include those in the range of 60°C to 220°C and, as appropriate, the reflux temperature of the solvent. Suitable reaction times are those in the range 8-24 hours. Typically, the reaction mixture is cooled, and the product isolated by conventional means. Conventional methods of heating and cooling may be employed, for example electric heating mantles and ice/salt baths respectively. The reaction products are purified by conventional methods, such as crystallisation, chromatography and trituration. Crystalline product may be obtained by standard methods.

In a preferred aspect, tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) is added to a stirred and degassed solution of the compound of formula (VII), the compound of formula (IX), and aqueous potassium acetate in DMF/ethanol/water. The reaction mixture is stirred at reflux for 18 hours, cooled, ethyl acetate added, and the mixture washed with aqueous sodium bicarbonate and brine. The organic layer is isolated, dried with magnesium sulphate, and evaporated. The crude product is purified by column chromatography.

Compounds of formula (VII) are believed to be novel and accordingly form a further aspect of the invention.

The above-mentioned conversions of a compound of formula (I) into another compound of formula (I) includes any conversion which may be effected using conventional procedures, but in particular the said conversions include any combination of:

(i) converting one group R^1 into another group R^1;

(ii) converting one group R^2 into another group R^2.

The above-mentioned conversions (i) and (ii) may be carried out using any appropriate method under conditions determined by the particular groups chosen.

The above mentioned conversions (i) and (ii) may as appropriate be carried out on any of the intermediate compounds mentioned herein.

For example, a compound of formula (I) wherein R^1 represents 1-benzylpiperidin-4-yl may be converted into a compound of formula (I) wherein R^1 represents piperidin-4-yl, by treatment of the compound of formula (I) wherein R^1 represents 1-benzylpiperidin-4-yl with ammonium formate in refluxing ethanol in the presence of 10% Pd/C.

Suitable conversions of one group R^1 into another group R^1, as in conversion (i), include converting a group R^1 which represents a 4-bromobutyl group into a group R^1 which represents (1-pyridinium)butyl bromide salt, such conversion may be carried out *in situ* by reacting a compound of formula (III), wherein R^1 is 4-bromobutyl, with a compound of formula (II) in the presence of pyridine.

The above-mentioned conversions may as appropriate be carried out on any of the intermediate compounds mentioned herein.

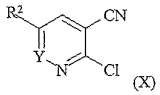
Suitable protecting groups in any of the above-mentioned reactions are those used conventionally in the art. The methods of formation and removal of such protecting groups are those conventional methods appropriate to the molecule being protected. Thus for example a benzyloxy group may be prepared by treatment of the appropriate compound with a benzyl halide, such as benzyl bromide, and thereafter, if required, the benzyl group may be conveniently removed using catalytic hydrogenation or a mild ether cleavage reagent such as trimethylsilyl iodide or boron tribromide.

Where appropriate individual isomeric forms of the compounds of formula (I) may be prepared as individual isomers using conventional procedures.

The absolute stereochemistry of compounds may be determined using conventional methods, such as X-ray crystallography.

The derivatives of the compounds of formula (I), including salts and/or solvates, may be prepared and isolated according to conventional procedures.

Compounds of formula (II) may be prepared by reaction of a compound of formula (X),



(X)

wherein;

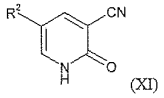
Y and R^2 are as defined in formula (I), with hydrazine, or a hydrate thereof.

The reaction between the compound of formula (X) and hydrazine, or a hydrate thereof, is carried out in a suitable solvent at a suitable temperature providing a suitable rate of formation of the required product, generally at an elevated temperature, over a suitable reaction time. Suitable solvents include pyridine and ethanol. Suitable reaction temperatures include those in the range of 60°C to 220°C and, as appropriate, the reflux temperature of the solvent. Suitable reaction times are those in the range 1-48 hours. The reaction products are isolated using conventional methods. Typically, the reaction

mixture is cooled, the product isolated by filtration, and dried. Conventional methods of heating and cooling may be employed, for example electric heating mantles and ice/salt baths respectively. The reaction products may, if desired, be purified by conventional methods, such as crystallisation, chromatography and trituration.

In a preferred aspect, hydrazine hydrate is added to a stirred solution of the compound of formula (X) in pyridine. The reaction mixture is stirred at reflux for 6 hours and cooled. The crude product is isolated by filtration and dried. The crude product may be used without purification.

Compounds of formula (X) where Y is CH may be prepared by reaction of a compound of formula (XI),



(XI)

wherein;

R^2 is as defined in formula (I), with a mixture of phosphorus oxychloride and phosphorus pentachloride.

The reaction between the compound of formula (XI) and a mixture of phosphorus oxychloride and phosphorus pentachloride is carried out at a suitable temperature providing a suitable rate of formation of the required product, generally an elevated temperature, over a suitable reaction time. Suitable reaction temperatures include the reflux temperature of the mixture. Suitable reaction times are those in the range 1-48 hours. The reaction products are isolated using conventional methods. Typically, the reaction mixture is cooled, and added cautiously to iced water. The solution is then basified with a suitable base such as sodium carbonate and the product isolated by filtration. The product is then washed and dried. Conventional methods of heating and cooling may be employed, for example electric heating mantles and ice/salt baths respectively. The reaction product may, if desired, be purified by conventional methods, such as crystallisation, chromatography and trituration.

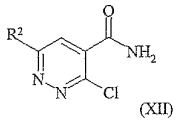
In a preferred aspect, the compound of formula (XI) is added to a suspension of phosphorus oxychloride and phosphorus pentachloride. The suspension is stirred at reflux for 1 hour, cooled, and cautiously added to iced water. The solution is adjusted to pH 11 with sodium carbonate and the product isolated by filtration, washed with water, and dried. The crude product may be used without purification.

Compounds of formula (XI) are either commercially available or are prepared by analogy with known conventional literature procedures, for example those disclosed in *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas, 1974, 93, 233*, or in standard reference texts of synthetic methodology such as *J. March, Advanced Organic Chemistry, 3rd Edition (1985), Wiley Interscience*.

Compounds of formula (X) where Y is N are either commercially available or are prepared by analogy with known conventional literature procedures, for example those

disclosed in *J. Med Chem 1989, 32, 528*, or in standard reference texts of synthetic methodology such as *J. March, Advanced Organic Chemistry, 3rd Edition (1985), Wiley Interscience*.

Compounds of formula (X) where Y is N may also be prepared by the reaction of a compound of formula (XII),



(XII)

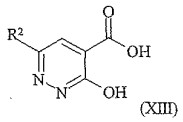
wherein;

R^2 is as defined in formula (I), with phosphoryl chloride.

The reaction between the compound of formula (XII) and phosphoryl chloride, is carried out optionally in a suitable solvent at a suitable temperature providing a suitable rate of formation of the required product, generally an elevated temperature, over a suitable reaction time. Suitable reaction temperatures include those in the range of 60°C to 220°C and, as appropriate, the reflux temperature of the solvent. Suitable reaction times are those in the range 1-48 hours. The reaction products are isolated using conventional methods. Typically, the reaction mixture is cooled and evaporated, and the residue dissolved in a suitable solvent and washed with a suitable aqueous base. The organic solution is then dried with a suitable drying agent and evaporated. Conventional methods of heating and cooling may be employed, for example electric heating mantles and ice/salt baths respectively. The reaction products may, if desired, be purified by conventional methods, such as crystallisation, chromatography and trituration.

In a preferred aspect, the compound of formula (XII) is dissolved in phosphoryl chloride and heated at reflux for 3 hours, then cooled and evaporated and the residue dissolved in dichloromethane and washed with saturated sodium bicarbonate solution. The organic solution is then dried with magnesium sulphate and evaporated. The crude product may be used without purification.

Compounds of formula (XII) may be prepared by reaction of a compound of formula (XIII),



(XIII)

wherein;

R^2 is as defined in formula (I), with,

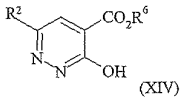
1) phosphoryl chloride; followed by,
2) aqueous ammonia.

The reaction between the compound of formula (XIII) and phosphoryl chloride (according to step 1 above), is carried out optionally in a suitable solvent at a suitable temperature providing a suitable rate of formation of the required product, generally an elevated temperature, over a suitable reaction time, optionally in the presence of a suitable catalyst. Suitable reaction temperatures include those in the range of 60°C to 220°C and, as appropriate, the reflux temperature of the solvent. Suitable reaction times are those in the range 1-48 hours. The reaction products are isolated using conventional methods. Typically, the reaction mixture is cooled and evaporated. Conventional methods of heating and cooling may be employed, for example electric heating mantles and ice/salt baths respectively.

The reaction between the product of step (1) above and aqueous ammonia (according to step 2 above), is carried out optionally in a suitable solvent at a suitable temperature providing a suitable rate of formation of the required product, generally an elevated temperature, over a suitable reaction time. Suitable reaction temperatures include those in the range of 20°C to 100°C and, as appropriate, the reflux temperature of the solvent. Suitable reaction times are those in the range 1-48 hours. The reaction products are isolated using conventional methods. Typically, the reaction mixture is diluted with water and extracted with a suitable solvent. The product is isolated from the organic solution by drying with a suitable drying agent followed by evaporation. Conventional methods of heating and cooling may be employed, for example electric heating mantles and ice/salt baths respectively. The reaction products may, if desired, be purified by conventional methods, such as crystallisation, chromatography and trituration.

In a preferred aspect, the compound of formula (XIII) is dissolved in phosphoryl chloride containing 3 drops of dry N,N-dimethylformamide and heated at 80°C for 4 hours, then cooled and evaporated. The residue is dissolved in dry THF and added with vigorous stirring to concentrated aqueous ammonia solution. After 1 hour the mixture is diluted with water, extracted with ethyl acetate and the organic solution washed with brine, dried over magnesium sulphate and evaporated. The crude product may be used without purification.

Compounds of formula (XIII) may be prepared by reaction of a compound of formula (XIV),



(XIV)

wherein;

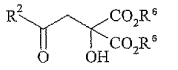
R^2 is as defined in formula (I), and R^6 represents a straight or branched chain C_{1-6}alkyl moiety, with sodium hydroxide.

The reaction between the compound of formula (XIV) and sodium hydroxide, is carried out optionally in a suitable solvent at a suitable temperature providing a suitable rate of formation of the required product, generally an elevated temperature, over a suitable

reaction time. Suitable reaction temperatures include those in the range of 20°C to 100°C and, as appropriate, the reflux temperature of the solvent. Suitable reaction times are those in the range 1-48 hours. The reaction products are isolated using conventional methods. Typically, the reaction mixture is cooled and evaporated, and the residue diluted with water and filtered. Acidification of the filtrate affords a precipitate which is filtered, washed with water and dried. Conventional methods of heating and cooling may be employed, for example electric heating mantles and ice/salt baths respectively. The reaction products may, if desired, be purified by conventional methods, such as crystallisation, chromatography and trituration.

In a preferred aspect, the compound of formula (XIV) is dissolved in ethanol and aqueous sodium hydroxide solution and heated at reflux for 2 hours, then cooled and evaporated. The residue is diluted with water, filtered, and the filtrate acidified with 2M HCl to afford a precipitate which is filtered, washed with water and dried in vacuo. The crude product may be used without purification.

Compounds of formula (XIV) may be prepared by reaction of a compound of formula (XV),



(XV)

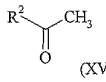
wherein;

R^2 is as defined in formula (I), and R^6 represents a straight or branched chain C_{1-6}alkyl moiety, with hydrazine, or a hydrate, or the hydrochloride thereof.

The reaction between the compound of formula (XV) and hydrazine, or a hydrate, or the hydrochloride thereof, is carried out optionally in a suitable solvent at a suitable temperature providing a suitable rate of formation of the required product, generally an elevated temperature, over a suitable reaction time. Suitable reaction temperatures include those in the range of 20°C to 100°C and, as appropriate, the reflux temperature of the solvent. Suitable reaction times are those in the range 24-120 hours. The reaction products are isolated using conventional methods. Typically, the reaction mixture is cooled and evaporated to dryness. Conventional methods of heating and cooling may be employed, for example electric heating mantles and ice/salt baths respectively. The reaction products may, if desired, be purified by conventional methods, such as crystallisation, chromatography and trituration.

In a preferred aspect, the compound of formula (XV) is dissolved in ethanol containing hydrazine monohydrochloride and heated at reflux for 96 hours, then cooled and evaporated to dryness. The crude product may be used without purification.

Compounds of formula (XV) may be prepared by reaction of a compound of formula (XVI),



(XVI)

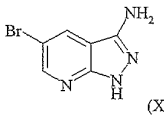
wherein;

R^2 is as defined in formula (I), with a diC_{1-6}alkyl ketomalonate.

The reaction between the compound of formula (XVI) and diC_{1-6}alkyl ketomalonate is carried out optionally in a suitable solvent, at a suitable temperature providing a suitable rate of formation of the required product, generally an elevated temperature, over a suitable reaction time. Suitable reaction temperatures include those in the range of 60°C to 200°C and, as appropriate, the reflux temperature of the solvent. Suitable reaction times are those in the range 24-96 hours. The reaction products are isolated using conventional methods. Typically, the reaction mixture is diluted with a suitable solvent and purified by chromatography, for example, silica gel chromatography. Conventional methods of heating and cooling may be employed, for example electric heating mantles and ice/salt baths respectively.

In a preferred aspect, the compound of formula (XVI) and diethyl ketomalonate are heated at 140°C for 48 hours, then cooled. The reaction mixture is diluted with toluene and chromatographed on silica gel using 20% v/v ethyl acetate in hexane.

Compounds of formula (V) may be prepared by reaction of the compound of formula (XVII),



(XVII)

with a compound of formula (III).

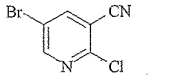
The reaction between the compounds of formulae (XVII) and (III) is carried out in a suitable solvent at a suitable temperature providing a suitable rate of formation of the required product, generally at an elevated temperature, over a suitable reaction time. A suitable solvent is pyridine. Suitable reaction temperatures include the reflux temperature of the mixture. Suitable reaction times are those in the range 8-24 hours. The reaction products are isolated using conventional methods. Typically, the reaction mixture is concentrated *in vacuo* and water added. The product isolated by filtration, washed, and dried. Conventional methods of heating and cooling may be employed, for example electric heating mantles and ice/salt baths respectively. The reaction product may, if desired, be purified by conventional methods, such as crystallisation, chromatography and trituration.

In a preferred aspect, the compound of formula (III) is added to a solution of the compound of formula (XVII) in pyridine. The mixture is stirred at reflux for 16 hours

then concentrated *in vacuo*. Water is added and the product isolated by filtration and dried. The crude product may be used without purification.

The compound of formula (XVII) is believed to be novel and accordingly forms a further aspect of the invention.

The compound of formula (XVII) may be prepared by reaction of the compound of formula (XVIII),



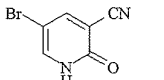
(XVIII)

with hydrazine, or a hydrate thereof.

The reaction between the compound of formula (XVIII) and hydrazine, or a hydrate thereof, is carried out in a suitable solvent at a suitable temperature providing a suitable rate of formation of the required product, generally an elevated temperature, over a suitable reaction time. A suitable solvent is ethanol. Suitable reaction temperatures include the reflux temperature of the mixture. Suitable reaction times are those in the range 1-48 hours. The reaction products are isolated using conventional methods. Typically, the reaction mixture is concentrated *in vacuo* and water added. The product isolated by filtration, washed, and dried. Conventional methods of heating and cooling may be employed, for example electric heating mantles and ice/salt baths respectively. The reaction product may, if desired, be purified by conventional methods, such as crystallisation, chromatography and trituration.

In a preferred aspect, hydrazine hydrate is added to a stirred solution of the compound of formula (XVIII) in ethanol. The mixture is stirred at reflux for 4 hours then concentrated *in vacuo*. Water is added and the product isolated by filtration and dried. The crude product may be used without purification.

The compound of formula (XVIII) may be prepared from the compound of formula (XIX),



(XIX)

by reaction with a mixture of phosphorus oxychloride and phosphorus pentachloride.

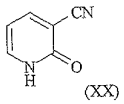
The reaction between the compound of formula (XIX) and a mixture of phosphorus oxychloride and phosphorus pentachloride is carried out at a suitable temperature providing a suitable rate of formation of the required product, generally an elevated temperature, over a suitable reaction time. Suitable reaction temperatures include the reflux temperature of the mixture. Suitable reaction times are those in the

range 1-48 hours. The reaction products are isolated using conventional methods. Typically, the reaction mixture is cooled and added cautiously to iced water. The product isolated by filtration, washed, and dried *in vacuo*. Conventional methods of heating and cooling may be employed, for example electric heating mantles and ice/salt baths respectively. The reaction product may, if desired, be purified by conventional methods, such as crystallisation, chromatography and trituration.

In a preferred aspect, the compound of formula (XIX) is added to a suspension of phosphorus oxychloride and phosphorus pentachloride. The suspension is stirred at reflux for 3 hours, cooled, and cautiously added to iced water. The product isolated by filtration, washed with water, and dried *in vacuo*. The crude product may be used without purification.

The compound of formula (XIX) is believed to be novel and accordingly forms a further aspect of the invention.

The compound of formula (XIX) may be prepared from the compound of formula (XX),



(XX)

by reaction with bromine.

The reaction between the compound of formula (XX) and bromine is carried out in a suitable solvent at a suitable temperature providing a suitable rate of formation of the required product, generally ambient temperature, over a suitable reaction time. A suitable solvent is acetic acid. Suitable reaction times are those in the range 12-24 hours. The reaction products are isolated using conventional methods. Typically, the reaction mixture is concentrated *in vacuo* and the resulting oil triturated with a suitable solvent. A suitable solvent for trituration is ethanol. The reaction product may, if desired, be purified by conventional methods, such as crystallisation, chromatography and trituration.

In a preferred aspect, bromine is added to a solution of the compound of formula (XX) in acetic acid. The suspension is stirred for 14 hours, concentrated *in vacuo*, and the resulting oil triturated with ethanol. The crude product may be used without purification.

The compound of formula (XX) is prepared by procedures disclosed in *J. Heterocycl. Chem., 1985, 22, 771.*

Compounds of formula (VII) may be prepared from compounds of formula (V) by conventional methods of preparing boronic acids or esters thereof, for example those discloed in standard reference texts of synthetic methodology such as *J. March, Advanced Organic Chemistry, 3rd Edition (1985), Wiley Interscience.*

An example of the preparation of a compound of formula (VII) involves the reaction of a compound of formula (I) with bis(pinacolato)diboron in a suitable degassed solvent in the presence of a suitable catalyst and a suitable base at a suitable temperature

providing a suitable rate of formation of the required product, generally an elevated temperature, over a suitable reaction time. Suitable solvents include DMSO. Suitable catalysts include [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]palladium(II) chloride. Suitable bases include potassium acetate. Suitable reaction temperatures include those in the range of 60°C to 220°C and, as appropriate, the reflux temperature of the solvent. Suitable reaction times are those in the range 8-24 hours. The reaction products are isolated using conventional methods. Typically, the reaction mixture is cooled, filtered through diatomaceous earth, and diluted with ethyl acetate, and washed with brine. The organic layer is isolated, dried and evaporated. Conventional methods of heating and cooling may be employed, for example electric heating mantles and ice/salt baths respectively. The reaction products are purified by conventional methods, such as crystallisation, chromatography and trituration. Crystalline product may be obtained by standard methods.

Compounds of formulae (I), (II), (V), (VII), (XI), (XIII), (XIV), (XVII) (XIX) and (XX) may exist as tautomers. The present invention encompasses all tautomeric forms of the compounds of formulae (I), (II), (V), (VII), (XI), (XIII), (XIV), (XVII) (XIX) and (XX).

Compounds of formulae (III), (VI), (VIII)-(XVIII) and (XX) are either commercially available or are prepared by analogy with known conventional literature procedures, for example those disclosed in *J. Med Chem 1989, 32, 528*, *J Med Chem 1999, 42, 730* or in standard reference texts of synthetic methodology such as *J. March, Advanced Organic Chemistry, 3rd Edition (1985), Wiley Interscience.*

As stated above, the compounds of formula (I), or pharmaceutically acceptable derivatives thereof, are indicated to be useful as inhibitors of glycogen synthase kinase-3.

The invention therefore provides a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, for use as an inhibitor of GSK-3.

Accordingly, the present invention also provides a method for the treatment of conditions associated with a need for inhibition of GSK-3 such as diabetes, conditions associated with diabetes, chronic neurodegenerative conditions including dementias such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, progressive supranuclear palsy, subacute sclerosing panencephalitic parkinsonism, postencephalitic parkinsonism, pugilistic encephalitis, guam parkinsonism-dementia complex, Pick's disease, corticobasal degeneration, frontotemporal dementia, Huntingdon's disease, AIDS associated dementia, amyotrophic lateral sclerosis, multiple sclerosis and neurotraumatic diseases such as acute stroke, mood disorders such as schizophrenia and bipolar disorders, promotion of functional recovery post stroke, cerebral bleeding (for example, due to solitary cerebral amyloid angiopathy), hair loss, obesity, atherosclerotic cardiovascular disease, hypertension, polycystic ovary syndrome, syndrome X, ischaemia, traumatic brain injury, cancer, leukopenia, Down's syndrome, Lewy body disease, inflammation, and immunodeficiency, which method comprises the administration of a pharmaceutically effective, non-toxic amount of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof,

The present invention further provides a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, for use as an inhibitor of glycogen synthase kinase-3, and especially for use in the treatment of conditions associated with a need for the inhibition of GSK-3, such as diabetes, conditions associated with diabetes, chronic neurodegenerative conditions including dementias such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, progressive supranuclear palsy, subacute sclerosing panencephalitic parkinsonism, postencephalitic parkinsonism, pugilistic encephalitis, guam parkinsonism-dementia complex, Pick's disease, corticobasal degeneration, frontotemporal dementia, Huntingdon's disease, AIDS associated dementia, amyotrophic lateral sclerosis, multiple sclerosis and neurotraumatic diseases such as acute stroke, mood disorders such as schizophrenia and bipolar disorders, promotion of functional recovery post stroke, cerebral bleeding (for example, due to solitary cerebral amyloid angiopathy), hair loss, obesity, atherosclerotic cardiovascular disease, hypertension, polycystic ovary syndrome, syndrome X, ischaemia, traumatic brain injury, cancer, leukopenia, Down's syndrome, Lewy body disease, inflammation, and immunodeficiency.

The present invention also provides the use of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, for the manufacture of a medicament for the treatment of conditions associated with a need for the inhibition of GSK-3, such as diabetes, conditions associated with diabetes, chronic neurodegenerative conditions including dementias such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, progressive supranuclear palsy, subacute sclerosing panencephalitic parkinsonism, postencephalitic parkinsonism, pugilistic encephalitis, guam parkinsonism-dementia complex, Pick's disease, corticobasal degeneration, frontotemporal dementia, Huntingdon's disease, AIDS associated dementia, amyotrophic lateral sclerosis, multiple sclerosis and neurotraumatic diseases such as acute stroke, mood disorders such as schizophrenia and bipolar disorders, promotion of functional recovery post stroke, cerebral bleeding (for example, due to solitary cerebral amyloid angiopathy), hair loss, obesity, atherosclerotic cardiovascular disease, hypertension, polycystic ovary syndrome, syndrome X, ischaemia, traumatic brain injury, cancer, leukopenia, Down's syndrome, Lewy body disease, inflammation, and immunodeficiency.

In a further aspect of this invention, there is provided a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, for use as an active therapeutic substance.

Preferably, the compounds of formula (I), or pharmaceutically acceptable derivatives thereof, are administered as pharmaceutically acceptable compositions.

Accordingly, the invention also provides a pharmaceutical composition which comprises a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

Neurotraumatic diseases include both open or penetrating head trauma, such as caused by surgery, or a closed head trauma injury, such as caused by an injury to the head region, ischaemic stroke including acute stroke, particularly to the brain area, transient ischaemic attacks following coronary by-pass and cognitive decline following other transient ischaemic conditions.

The active compounds are usually administered as the sole medicament agent but they may be administered in combination with other medicament agents as dictated by the severity and type of disease being treated. For example in the treatment of diabetes, especially Type 2 diabetes, a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, may be used in combination with other medicament agents, especially antidiabetic agents such as insulin secretagogues, especially sulphonylureas, insulin sensitisers, especially glitazone insulin sensitisers (for example thiazolidinediones), or with biguanides or alpha glucosidase inhibitors or the compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, may be administered in combination with insulin.

The said combination comprises co-administration of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, and an additional medicament agent or the sequential administration of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, and the additional medicament agent.

Co-administration includes administration of a pharmaceutical composition which contains both a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, and the additional medicament agent or the essentially simultaneous administration of separate pharmaceutical compositions of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, and the additional medicament agent.

The compositions of the invention are preferably adapted for oral administration. However, they may be adapted for other modes of administration. The compositions may be in the form of tablets, capsules, powders, granules, lozenges, suppositories, reconstitutable powders, or liquid preparations, such as oral or sterile parenteral solutions or suspensions. In order to obtain consistency of administration it is preferred that a composition of the invention is in the form of a unit dose. Preferably the composition are in unit dosage form. A unit dose will generally contain from 0.1 to 1000 mg of the active compound.

Generally an effective administered amount of a compound of the invention will depend on the relative efficacy of the compound chosen, the severity of the disorder being treated and the weight of the sufferer. However, active compounds will typically be administered once or more times a day for example 2, 3 or 4 times daily, with typical total daily doses in the range of from 0.1 to 800 mg/kg/day.

Suitable dose forms for oral administration may be tablets and capsules and may contain conventional excipients such as binding agents, for example syrup, acacia, gelatin, sorbitol, tragacanth, or polyvinylpyrrolidone; fillers, for example lactose, sugar, maize starch, calcium phosphate, sorbitol or glycine; tabletting lubricants, for example magnesium stearate; disintegrants, for example starch, polyvinylpyrrolidone, sodium starch glycollate or microcrystalline cellulose; or pharmaceutically acceptable wetting agents such as sodium lauryl sulphate.

The solid oral compositions may be prepared by conventional methods of blending, filling or tabletting. Repeated blending operations may be used to distribute the active agent throughout those compositions employing large quantities of fillers. Such operations are of course conventional in the art. The tablets may be coated according to

methods well known in normal pharmaceutical practice, in particular with an enteric coating.

Oral liquid preparations may be in the form of, for example, emulsions, syrups, or elixirs, or may be presented as a dry product for reconstitution with water or other suitable vehicle before use. Such liquid preparations may contain conventional additives such as suspending agents, for example sorbitol, syrup, methyl cellulose, gelatin, hydroxyethylcellulose, carboxymethylcellulose, aluminium stearate gel, hydrogenated edible fats; emulsifying agents, for example lecithin, sorbitan monooleate, or acacia; non-aqueous vehicles (which may include edible oils), for example almond oil, fractionated coconut oil, oily esters such as esters of glycerine, propylene glycol, or ethyl alcohol; preservatives, for example methyl or propyl p-hydroxybenzoate or sorbic acid; and if desired conventional flavouring or colouring agents.

For parenteral administration, fluid unit dosage forms are prepared utilizing the compound and a sterile vehicle, and, depending on the concentration used, can be either suspended or dissolved in the vehicle. In preparing solutions the compound can be dissolved in water for injection and filter sterilized before filling into a suitable vial or ampoule and sealing. Advantageously, adjuvants such as a local anaesthetic, a preservative and buffering agents can be dissolved in the vehicle. To enhance the stability, the composition can be frozen after filling into the vial and the water removed under vacuum. Parenteral suspensions are prepared in substantially the same manner, except that the compound is suspended in the vehicle instead of being dissolved, and sterilization cannot be accomplished by filtration. The compound can be sterilized by exposure to ethylene oxide before suspending in the sterile vehicle. Advantageously, a surfactant or wetting agent is included in the composition to facilitate uniform distribution of the compound.

The formulations mentioned herein are carried out using standard methods such as those described or referred to in reference texts such as the British and US Pharmacopoeias, Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co.), Martindale The Extra Pharmacopoeia (London, The Pharmaceutical Press) or the above-mentioned publications.

Suitable methods for preparing and suitable unit dosages for the additional medicament agent, such as the antidiabetic agent mentioned herein include those methods and dosages described or referred to in the above-mentioned reference texts.

GSK-3 Assay

GSK-3 assays used to test the compounds of the invention include the following protocol which is based on the ability of the kinase to phosphorylate a biotinylated 26 mer peptide, Biot- KYRRAAVPPSPSLSRHSSPHQ(S)EDEEE, the sequence of which is derived from the phosphorylation site of glycogen synthase, where (S) is a pre-phosphorylated serine as in glycogen synthase *in vivo* and the three consensus sites for GSK-3 specific phosphorylation are underlined. The phosphorylated biotinylated peptide is then captured onto Streptavidin coated SPA beads (Amersham Technology), where the signal from the ^{33}P is amplified via the scintillant contained in the beads.

Using microtitre plates, GSK-3 was assayed in 50 mM MOPS buffer, pH 7.0, containing 5% glycerol, 0.01% Tween-20, 7.5 mM 2-mercaptoethanol, 10 mM magnesium acetate, 8 uM of the above peptide, and 10 uM [^{33}P]-ATP. After incubation at room temperature, the reaction was stopped by addition of 50 mM EDTA solution containing the Streptavidin coated SPA beads to give a final 0.2 mgs. Following centrifugation, the microtitre plates are counted in a Trilux 1450 microbeta liquid scintillation counter (Wallac). IC_{50} values are generated for each compound by fitting to a four parameter model.

The most potent compounds of the present invention show IC_{50} values in the range of 1 to 500 nM.

No adverse toxicological effects are expected for the compounds of the invention, when administered in accordance with the invention.

The following Descriptions and Examples illustrate the invention, but do not limit it in any way. Examples 1-151 are pyrazolo[3,4-b]pyridine derivatives and Examples 152-307 are pyrazolo[3,4-c]pyridazine derivatives.

Synthetic Method A

Example 1

***N*-(5-Phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)butyramide**

n-Butyryl chloride (40 µl, 0.36 mmol) was added to a solution of 5-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-ylamine (Description 2; 100 mg, 0.47 mmol) in pyridine (0.5 ml). The reaction mixture was stirred at reflux for 16 hours, then allowed to cool. The solution was acidified to pH 1 with 5N HCl, and the resulting solids were filtered and dried. Crystallization from DMF/MeOH afforded the title compound as a solid.

MS calculated for $(C_{16}H_{16}N_4O + H)^+$: 281. Found: 281.

^{1}H NMR δ (d6 DMSO) 13.3 (s, 1H), 10.7 (s, 1H), 8.8 (1H, s), 8.6 (s, 1H), 7.7 (d, 2H), 7.5 (appt, 2H), 7.4 (d, 1H), 2.4 (t, 2H), 1.6 (td, 2H), 0.9 (t, 3H).

The starting material for Example 1 may be prepared according to Description 1 and Description 2 below.

Description 1

2-Chloro-5-phenylnicotinonitrile

2-Oxo-5-phenyl-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile (2.50 g, 12.7 mmol) was added to a suspension of $POCl_3$ (1.5 ml) and PCl_5 (7.35 g) at room temperature. The suspension was then stirred at reflux for 1 hour. The reaction mixture was cooled to room temperature and added cautiously to iced water. The solution was then adjusted to pH 11 with sodium carbonate and the resulting white solid was filtered, washed with water, then dried *in vacuo* to afford the title compound as a solid.

^{1}H NMR δ (d6 DMSO) 8.8 (d, 1H), 8.2 (d, 1H), 7.6-7.5 (m, 5H).

Description 2

5-Phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-ylamine

Hydrazine hydrate (1.42 g, 28 mmol) was added to a stirred solution of 2-chloro-5-phenylnicotinonitrile (2.45 g, 11.4 mmol) in pyridine (25 ml). The reaction mixture was stirred at reflux for 6 hours, cooled and the resulting solid was filtered and dried *in vacuo*, affording the title compound as a solid.

^{1}H NMR δ (d6 DMSO) 12.0 (br, 1H), 8.7 (d, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.7 (d, 2H), 7.5 (appt, 2H), 7.4 (d, 1H), 5.6 (s, 2H).

Synthetic Method B

Example 2

N-(5-Pyridin-3-yl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)butyramide

$Pd(PPh_3)_4$ (30 mg) was added to a degassed solution of N-(5-bromo-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl-butyramide (Description 6; 150 mg, 0.5 mmol), 3-pyridyl boronic acid (95 mg, 0.8 mmol), aq. Na_2CO_3 (0.75 ml , 2M) in ethanol (0.75 ml) and DMF (1.5 ml). The mixture was stirred at reflux for 12 hours, cooled and then water was added. The resulting solids were filtered and purified by column chromatography (5% MeOH/$CHCl_3$) affording the title compound as a powder.

LC/MS 100%, MS calcd for $(C_{15}H_{15}N_5O + H)^+$: 282. Found: 282.

^{1}H NMR δ (d6 DMSO) 13.3 (s, 1H), 10.8 (s, 1H), 8.9 (1H, s), 8.8 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.6 (d, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.5 (dd, 1H), 2.4 (t, 2H), 1.6 (td, 2H), 0.9 (t, 3H).

The starting material for Example 2 may be prepared according to Descriptions 3-6 below.

Description 3

5-Bromo-2-oxo-1,2-dihydro-pyridine-3-carbonitrile

Bromine (29 ml, 560 mmol) was added to a stirred solution of 2-oxo-1,2-dihydro-pyridine-3-carbonitrile (34 g, 280 mmol) in acetic acid (180 ml) at room temperature. After 14 hours the reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the resulting oil was trituated with ethanol to afford the title compound as a solid.

^{1}H NMR δ (d6 DMSO) 12.8 (brs, 1H), 8.4 (d, 1H), 8.1 (d, 1H).

Description 4

5-Bromo-2-chloro-nicotinonitrile

5-Bromo-2-oxo-1,2-dihydro-pyridine-3-carbonitrile (33 g, 166 mmol) was added to a suspension of PCl_5 (96.6 g, 464 mmol) in $POCl_3$ (20 ml, 216 mmol). The mixture was stirred at reflux for 3 hours, cooled to room temperature and then poured slowly into ice/water. The resulting solid was fitered, washed with water, and dried *in vacuo* to afford the title compound.

^{1}H NMR δ (d6 DMSO) 8.7 (d, 1H), 8.1 (d, 1H).

Description 5
5-Bromo-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-ylamine
Hydrazine hydrate (19 ml, 391 mmol) was added to a stirred solution of 5-bromo-2-chloronicotinonitrile (34 g, 156 mmol) in ethanol (300 ml). The reaction mixture was stirred at reflux for 4 hours then the solvent was removed *in vacuo*. Water was added and the resulting solids were filtered, washed with water, and dried *in vacuo* to afford the title compound as a solid.
^{1}H NMR δ (d6 DMSO) 12.2 (s, 1H), 8.4 (appd, 2H), 5.7 (s, 2H).

Description 6
N-(5-Bromo-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl-butyramide
Butyryl chloride (2.1 ml, 20.7 mmol) was added to a stirred solution of 5-bromo-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-ylamine (4.0 g, 18.8 mmol) in pyridine (50 ml). The solution was heated at reflux for 12 hours then concentrated *in vacuo*. Addition of water afforded a solid which was filtered and dried to afford the title compound.
LC/MS 100%, MS calcd for $(C_{10}H_{11}BrN_4O + H)^+$: 284. Found: 284.
^{1}H NMR δ (d6 DMSO) 13.4 (s, 1H), 10.8 (s, 1H), 8.6 (1H, s), 8.5 (s, 1H), 2.4 (t, 2H), 1.6 (td, 2H), 0.9 (t, 3H).

Synthetic Method C
Example 56
1-[4-(5-Phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-ylcarbamoyl)butyl]pyridinium bromide

Oxalyl chloride (0.1mL, 1.2mmol) was added to a solution of 5-bromovaleric acid (86mg, 0.48mmol) in dichloromethane (10 mL). N,N-Dimethylformamide (1 drop) was added and the mixture was stirred at ambient temperature for 16 hours. The solvent was removed under vacuum, the residue was azeotroped with toluene (3x30mL) and evaporated to dryness. To this crude acid chloride was added 5-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-ylamine (Description 2; 100mg, 0.48mmol), pyridine (20mL). and 4-dimethylaminopyridine (cat). The solution was refluxed at 120°C for 16 hours then evaporated. The residual material was purified by preparative HPLC on a C18 column, using a gradient elution with 10-90% v/v of acetonitrile (containing 0.01% v/v trifluoroacetic acid) and water (containing 0.1% v/v trifluoroacetic acid) to afford the title compound.

^{1}H NMR δ (CD_3OD): 1.84 (2H, m), 2.18 (2H, m), 2.65 (2H, t), 4.73 (2H, t), 7.42 (1H, m), 7.51 (2H, t), 7.68 (2H, d), 8.12 (2H, t), 8.60 (1H, s), 8.60 (1H, t), 8.76 (1H, d), 9.05 (2H, d). NH protons are assumed to have exchanged with the solvent.
MS (APCI +ve): $[M]^+$ at m/z 372 ($C_{22}H_{22}N_5O$ requires $[M]^+$ at m/z 372).

Synthetic Method D

Example 65

Cyclopropanecarboxylic acid (5-pyridin-3-yl-1*H*-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)amide Hydrochloride Salt

Tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (20 mg, 0.02 mmol) was added to a stirred and degassed solution of cyclopropanecarboxylic acid [5-(4,4,5,5,-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]amide (Description 7; 200 mg, 0.61 mmol), 3-bromopyridine (193 mg, 1.22 mmol) and potassium acetate (179 mg, 1.83 mmol) in DMF (2 mL), EtOH (1 mL) and H_2O (1 mL) and the reaction mixture was stirred at 100°C for 18 h. The reaction mixture was dissolved in EtOAc (100 mL) and washed with saturated aqueous sodium bicarbonate solution (100 mL) and brine (100 mL). The organic extracts were dried (magnesium sulfate) and concentrated. The crude residue was triturated with dichloromethane and a white solid was obtained. This solid was treated with hydrogen chloride (g) in diethyl ether to afford the corresponding salt as a powder.

MS calcd for $(C_{15}H_{13}N_5O + H)^+$: 280. Found: 280.
^{1}H NMR δ (D_2O) 8.94 (1H, s), 8.69-8.70 (2H, m), 8.62 (1H, s), 8.39 (1H, s), 8.04-8.07 (1H, dd), 1.75 (1H, m), 0.88-0.91 (4H, m). NH signals assumed exchanged with solvent.

The starting material for Example 65 may be prepared according to Description 7, below.

Description 7

Cyclopropanecarboxylic acid [5-(4,4,5,5,-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]amide

[1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene]palladium(II) chloride ($PdCl_2(dppf)_2$; 0.46 g, 0.5 mmol) was added to a stirred and degassed solution of cyclopropanecarboxylic acid (5-bromo-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)amide (prepared by analogy with Description 6; 5 g, 17.8 mmol), bis(pinacolato)-diboron (5 g, 19.6 mmol) and potassium acetate (5.2 g, 53.4 mmol) in dry DMSO (50 mL). The solution was heated at 100°C overnight then reaction mixture was allowed to cool. The reaction mixture was filtered through celite, taken up in EtOAc (200 mL) and washed with brine (3 x 200 mL). The organic extract was dried (magnesium sulfate) and concentrated to afford a brown solid. This solid was triturated in EtOAc and filtered to afford the title compounds as a powder.

^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 13.28 (1H, s), 11.02 (1H, s), 8.79 (1H, d), 8.63-8.64 (1H, d), 1.96-1.99 (1H, m), 1.33 (12H, s), 0.84-0.87 (4H, m).

Synthetic Method E

Example 128

5-Diethylaminopentanoic acid [5-(2-fluorophenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-b]-pyridin-3-yl]amide Trifluoroacetate Salt

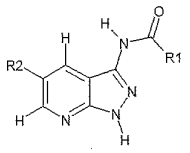
Oxalyl chloride (0.39mL, 4.5mmol) was added to a solution of 5-diethylamino-valeric acid (380mg, 1.81mmol) in dichloromethane (15 mL). N,N-Dimethyl-formamide (1

drop) was added and the mixture was stirred at ambient temperature for 16 hours. The solvent was removed under vacuum, azeotroped with toluene (3x30mL) and evaporated to dryness. To this acid chloride was added 5-(2-fluorophenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-ylamine (prepared by analogy with Description 2; 0.05 g, 0.22 mmol) and pyridine (2 mL). The solution was refluxed for 16 hours. The mixture was cooled, piperidine (40 mL) was added and the mixture stirred for a further 24 hours at ambient temperature. The solvents were removed under vacuum, saturated aqueous sodium bicarbonate solution (20mL) was added and the mixture extracted with ethyl acetate (3x50mL). The ethyl acetate solution was evaporated and the residue purified by preparative HPLC on a C18 column, using a gradient elution with 10-90% v/v of acetonitrile (containing 0.01% v/v trifluoroacetic acid) and water (containing 0.1% v/v trifluoroacetic acid) to afford the title compound at the trifluoroacetate salt.

MS (APCI +ve): $[M+H]^+$ at m/z 384 ($C_{21}H_{26}N_5OF$ requires $[M+H]^+$ at m/z 384).
^1H NMR (DMSO-d_6): 1.20 (6H, t), 1.70 (4H, m), 2.51 (2H, br s), 3.12 (2H, m), 3.13 (4H, m), 7.36 (1H, t), 7.38 (1H, m), 7.48 (1H, m), 7.59 (1H, dt), 8.57 (1H, t), 8.66 (1H, t), 8.93 (1H, br s), 10.69 (1H, br s), 13.30 (1H, br s).

Further Examples of pyrazolo[3,4-b]pyridines according to the invention are illustrated in Table 1. The further examples described herein were prepared by analogy with Synthetic Methods A and E disclosed.

Table 1



Ex #	Synth	R1	R2	Calculated Molecular Weight (M)	LC/MS $[M+H]^+$ Observed (Unless $[M]^+$, [M]- or [M-H]- are indicated)
1	A	n-Pr	Ph	280.329	281
2	B	n-Pr	Pyridin-3-yl	281.318	282
3	A	CF3	Ph	306.246	307
4	A	CH2CF3	Ph	320.273	321
5	A	Me	Ph	252.276	253
6	A	Et	Ph	266.303	267
7	A	n-Bu	Ph	294.356	295
8	A	n-Pentyl	Ph	308.383	309
9	A	n-Hexyl	Ph	322.41	323
10	A	CH2OMe	Ph	282.302	283
11	A	CH2CH2COOH	Ph	310.312	311
12	A	(E)-CH=CHCH3	Ph	278.314	279
13	A	CH=CMe2	Ph	292.34	293
14	A	(E)-CH=CHPh	Ph	340.384	341
15	A	Ph	Ph	314.347	315
16	A	2-Furyl	Ph	304.308	305
17	A	CH2Ph	Ph	328.373	329
18	A	CH2CH2Ph	Ph	342.4	343
19	A	CH2CH2CH2NMe2	Ph	323.398	324
20	A	Pyridin-4-yl	Ph	315.335	316
21	A	(CH2)3-(Piperidin-1-yl)	Ph	363.462	364

22	A	(CH2)3(4-Et-Piperazin-1-yl)	Ph	392.504	393
23	A	(CH2)3-(Morpholin-4-yl)	Ph	365.435	366
24	A	N-Me-Piperidin-4-yl	Ph	335.409	336
25	A	i-Pr	Ph	280.329	281
26	A	CH2-(Pyridin-3-yl)	Ph	329.362	330
27	A	2-Thienyl	Ph	320.375	321
28	A	t-Bu	Ph	294.356	295
29	A	CH2OPh	Ph	344.372	345
30	B	n-Pr	(2-OCH2Ph)-Ph	386.453	387
31	B	n-Pr	2-Cl-Ph	314.775	315/317
32	B	n-Pr	2-F-Ph	298.319	299
33	B	n-Pr	2-Me-Ph	294.356	295
34	B	n-Pr	2-OMe-Pyridin-3-yl	311.343	312
35	B	n-Pr	2-OMe-Ph	310.355	311
36	B	n-Pr	3,4-[OCH2O]-Ph	324.338	325
37	B	n-Pr	3,5-di-Cl-Ph	349.22	349/351/353
38	B	n-Pr	3-NHCOMe-Ph	337.381	338
39	B	n-Pr	3-CF3-Ph	348.326	349
40	B	n-Pr	3-Cl-Ph	314.775	315/317
41	B	n-Pr	3-F-Ph	298.319	299
42	B	n-Pr	Furan-3-yl	270.291	271
43	B	n-Pr	3-OMe-Ph	310.355	311
44	B	n-Pr	3-NO2-Ph	325.327	326
45	B	n-Pr	3-Thienyl	286.358	287
46	B	n-Pr	4-CF3-Ph	348.326	349
47	B	n-Pr	4-Cl-Ph	314.775	315/317
48	B	n-Pr	4-F-Ph	298.319	299
49	B	n-Pr	4-OMe-Ph	310.355	311
50	B	n-Pr	4-Me-Ph	294.356	295
51	B	n-Pr	4-OCF3-Ph	364.325	365
52	B	n-Pr	Indol-5-yl	319.366	320
53	B	n-Pr	4-OMe-Pyridin-3-yl	311.343	312
54	A	n-Pr	2,3-di-F-Ph	316.31	317
55	A	(CH2)3-(Morpholin-4-yl)	2,3-di-F-Ph	401.415	402
56	C	(CH2)4-(1-Pyridinium) bromide	Ph	372.45	372 $[M]^+$
57	A	Et	2,3-di-F-Ph	302.283	303

58	A	i-Pr	2,3-di-F-Ph	316.31	317
59	B	n-Pr	2-(CHO)-Ph	308.339	309
60	B	n-Pr	Pyridin-4-yl	281.318	282
61	B	n-Pr	Furan-2-yl	270.291	271
62	B	n-Pr	Biphenyl-4-yl	356.427	357
63	B	n-Pr	Naphthalen-1-yl	330.389	331
64	B	n-Pr	3-(CHO)-Ph	308.339	309
65	D	cyclo-Pr	Pyridin-3-yl	279.302	280
66	D	n-Pr	2,3,4-tri-F-Ph	334.300	335
67	D	n-Pr	2,4,5-tri-F-Ph	334.300	335
68	D	n-Pr	3,4,5-tri-F-Ph	334.300	335
69	D	n-Pr	2,3,5-tri-F-Ph	334.300	335
70	D	n-Pr	2,4,6-tri-F-Ph	334.300	335
71	D	n-Pr	2,6-di-Cl-Ph	349.220	347/349/351 [M-H]-
72	D	n-Pr	Pyrimidin-2-yl	282.306	281 [M-H]-
73	D	n-Pr	Pyrimidin-5-yl	282.306	281 [M-H]-
74	D	n-Pr	Quinolin-3-yl	331.377	332
75	A	cyclo-Pr	2,3-di-F-Ph	314.294	315
76	A	cyclo-Bu	2,3-di-F-Ph	328.321	329
77	A	(CH2)3-(meso-3,5-di-Me-Morpholin-4-yl)	2,3-di-F-Ph	429.469	430
78	D	n-Pr	2,5-di-F-Ph	316.31	317
79	D	n-Pr	3,5-di-F-Ph	316.31	317
80	A	cyclo-Pentyl	Ph	306.367	307
81	A	cyclo-Pr	Ph	278.314	279
82	A	cyclo-Bu	Ph	292.34	293
83	A	CHEt2	Ph	308.383	309
84	A	cyclo-Hexyl	Ph	320.394	321
85	D	n-Pr	3,4-di-F-Ph	316.310	317
86	D	n-Pr	2,6-di-F-Ph	316.310	317
87	D	n-Pr	2,3,6-tri-F-Ph	334.300	335
88	A	2-Butyl	Ph	294.356	295
89	D	n-Pr	Pyrazin-2-yl	282.306	282 [M]-
90	D	n-Pr	2,4-di-Cl-Ph	349.22	347/349/351 [M-H]-
91	D	n-Pr	2-Cl-4-F-Ph	332.765	331/333 [M-H]-
92	D	n-Pr	3-CN-Ph	305.34	306
93	D	n-Pr	3-CO2H-Ph	324.338	325
94	D	n-Pr	3-CO2Me-Ph	338.365	339
95	D	n-Pr	3-Cl-4-F-Ph	332.765	333/335

96	D	n-Pr	3-F-4-Cl-Ph	332.765	333/335
97	D	n-Pr	2,5-di-Cl-Ph	349.220	349/351/353
98	D	n-Pr	Naphthalen-1-yl	330.389	331
99	A	C(Me2)Ph	Ph	356.427	357
100	D	n-Pr	3-OH-Ph	296.328	297
101	D	n-Pr	4-OH-Ph	296.328	297
102	D	n-Pr	Pyridin-2-yl	281.318	282
103	D	n-Pr	2-F-4-Cl-Ph	332.765	333/335
104	D	n-Pr	4-(OCH2CH2NMe2)-Ph	367.451	368
105	D	n-Pr	2-(OCH2CH2NMe2)-Ph	367.451	368
106	D	n-Pr	2-[O(CH2)3NMe2]-Ph	381.477	382
107	D	n-Pr	4-[O(CH2)3NMe2]-Ph	381.477	382
108	D	n-Pr	3-(OCH2CH2NMe2)-Ph	367.451	368
109	D	n-Pr	3-[O(CH2)3NMe2]-Ph	381.477	382
110	D	n-Pr	2-[OCH2CH2-(Morpholin-4-yl)]-Ph	409.487	410
111	D	n-Pr	4-[OCH2CH2-(Morpholin-4-yl)]-Ph	409.487	410
112	A	4-NMe2-Ph	2-F-Ph	375.405	376
113	D	n-Pr	2-[OCH2CH2CH2-(Morpholin-4-yl)]-Ph	423.514	424
114	D	n-Pr	4-[OCH2CH2CH2-(Morpholin-4-yl)]-Ph	423.514	424
115	D	n-Pr	3-[OCH2CH2-(Morpholin-4-yl)]-Ph	409.487	410
116	D	n-Pr	3-[OCH2CH2CH2-(Morpholin-4-yl)]-Ph	423.514	424
117	A	3,4-[OCH2O]-Ph	2-F-Ph	376.346	377
118	A	2,4,6-tri-Me-Ph	2-F-Ph	374.417	375
119	D	n-Pr	2-[CH2-(Morpholin-4-yl)]-Ph	379.461	380
120	D	n-Pr	3-[CH2-(Morpholin-4-yl)]-Ph	379.461	380
121	D	n-Pr	4-[CH2-(Morpholin-4-yl)]-Ph	379.461	380
122	D	n-Pr	2-[CH2CH2-(Morpholin-4-yl)]-Ph	393.488	394
123	D	n-Pr	3-[CH2CH2-(Morpholin-4-yl)]-Ph	393.488	394
124	D	n-Pr	4-[CH2CH2-(Morpholin-4-yl)]-Ph	393.488	394
125	D	n-Pr	3-NMe2-Ph	323.398	324
126	D	n-Pr	Benzo[b]thiophen-3-yl	336.417	337
127	D	Me	Pyrazin-2-yl	254.252	255
128	E	(CH2)4NEt2	2-F-Ph	383.468	384
129	D	cyclo-Pr	2,5-di-Me-Pyridin-3-yl	307.355	308
130	D	cyclo-Pr	4-Me-Pyridin-3-yl	293.328	294
131	D	cyclo-Pr	2-Cl-5-Me-Pyridin-3-yl	327.774	328/330
132	D	cyclo-Pr	2-Cl-4,5-di-Me-Pyridin-3-yl	341.8	342/344
133	D	cyclo-Pr	6-NH2-Pyridin-3-yl	294.317	295
134	D	cyclo-Pr	2-Me-6-NH2-Pyridin-3-yl	308.343	309
135	D	cyclo-Pr	6-(NHCONH2)-Pyridin-3-yl	337.341	295 Fragment ion [(C15H14N67O)+H]+

136	D	cyclo-Pr	2-NH2-5-Me-Pyridin-3-yl	308.343	309
137	D	cyclo-Pr	2-Cl-Pyridin-3-yl	313.747	314/316
138	D	cyclo-Pr	5-(Piperidin-1-yl)-Pyridin-3-yl	362.435	363
139	D	cyclo-Pr	2-(CH2CN)-Pyridin-3-yl	318.339	319
140	D	cyclo-Pr	5-Me-6-[NH(CH2)3NHCHO]-Pyridin-3-yl	393.449	394
141	D	cyclo-Pr	5-Me-6-NH2-Pyridin-3-yl	308.343	309
142	D	cyclo-Pr	6-Cl-Pyridin-3-yl	313.747	314/316
143	D	cyclo-Pr	5-(COCH2CO2Me)-Pyridin-3-yl	379.374	322 Fragment ion [(C17H15N5O2)+H]+
144	D	cyclo-Pr	2-(NHCOt-Bu)-Pyridin-3-yl	378.434	379
145	D	i-Pr	5-Me-6-[NH(CH2)3OH]-Pyridin-3-yl	368.439	369
146	D	i-Pr	5-OMe-Pyridin-3-yl	311.343	312
147	D	i-Pr	5-(CO2Et)-Pyridin-3-yl	353.38	354
148	D	i-Pr	5-(CONH2)-Pyridin-3-yl	324.342	325
149	D	i-Pr	6-(Pyrrol-1-yl)-Pyridin-3-yl	346.392	347
150	D	i-Pr	Pyridin-3-yl	281.318	282
151	D	i-Pr	5-Ph-Pyridin-3-yl	357.415	358

Synthetic Method F

Example 153

***N*-(5-Phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-c]pyridazin-3-yl)butyramide**

n-Butyryl chloride (120 µl, 0.73 mmol) was added to a solution of 5-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-c]pyridazin-3-ylamine (Description 8; 100 mg, 0.47 mmol) in pyridine (0.5 mL). The reaction mixture was stirred at reflux for 16 hours, then allowed to cool. The solution was acidified to pH 1 with 5N HCl, and the resulting solids were filtered and dried. Purification by column chromatography (5% MeOH/$CHCl_3$) afforded the title compound as a solid.

MS (APCI +ve): $[M+H]^+$ at m/z 282 ($C_{15}H_{15}N_5O$ requires $[M+H]^+$ 282).

^1H NMR δ (DMSO-d_6) 14.0 (1H, s), 11.0 (1H, s), 8.7 (1H, s), 8.0 (2H, d), 7.6-7.4 (3H, m), 2.4 (2H, t), 1.7 (appq, 2H) and 1.0 (3H, t).

The starting material for Example 153 may be prepared according to Description 8 below.

Description 8

5-Phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-c]pyridazin-3-ylamine

Hydrazine hydrate (0.7 ml, 14.3 mmol) was added to a stirred solution of 3-chloro-6-phenyl-pyridazine-4-carbonitrile (cf *J. Med. Chem.*, **1999**, *42*, 730; 1.024 g, 4.7 mmol) in pyridine (10 ml). The reaction mixture was stirred at reflux for 6 hours, cooled and the resulting solid was filtered and dried *in vacuo*, affording the title compound as a solid.

MS (APCI +ve): $[M+H]^+$ at m/z 212 ($C_{11}H_9N_5$ requires $[M+H]^+$ at m/z 212).

^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 12.7 (1H, s), 8.5 (1H, s), 8.1 (2H, d), 7.6-7.4 (3H, m) and 6.0 (2H, s).

Synthetic Method G

Example 154

4-Dimethylamino-N-(5-Phenyl-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridazin-3-yl)butyramide Hydrochloride Salt

4-Dimethylaminobutyryl chloride.HCl (6.0 g, 32.3 mmol) was added to a solution of 5-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-c]pyridazin-3-ylamine (Description 8; 4.0 g, 18.9 mmol) in pyridine (200 ml). The reaction mixture was stirred at reflux for 16 hours, then allowed to cool and then concentrated in vacuo. Purification by column chromatography (5% 2M MeOH-NH_3/$CHCl_3$) afforded an off white solid. Suspension of the solid in CH_2Cl_2 (50 ml) and treatment with 1M ethereal HCl (200 ml) afforded the title compound as a solid. MS calcd for $(C_{17}H_{20}N_6O + H)^+$: 325. Found: 325.
^{1}H NMR δ (d6 DMSO) 14.0 (1H, s), 11.2 (1H, s), 10.7 (1H, s), 8.7 (1H, s), 8.1 (2H, d), 7.6-7.4 (3H, m), 3.2 (2H, m), 2.6 (2H, t), 2.5 (6H, s), 2.1-2.0 (2H, m).

Synthetic Method H

Example 174

***N*-[5-(2,3-Difluorophenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-c]pyridazin-3-yl]-2,4,6-trimethylbenzamide**

2,4,6-Trimethylbenzoyl chloride (0.594 g, 3.24 mmol) was added to a solution of 5-(2,3-Difluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridazin-3-ylamine (Description 14; 0.400 g, 1.62 mmol) in pyridine (2 mL). The solution was heated at reflux for 72 hours, and the solvent then evaporated *in vacuo*. Piperidine (50 mL) was added and the solution stirred at room temperature for 16 hours. The mixture was evaporated and the residue azeotroped with ethanol. The crude product was purified firstly by chromatography on silica gel using a gradient elution with 5-20% v/v methanol in dichloromethane, and subsequently by further chromatography on silica gel using diethyl ether as eluent to afford the title compound, a solid.
MS (APCI +ve): $[M+H]^+$ at m/z 394 ($C_{21}H_{17}ON_5F_2$ requires $[M+H]^+$ 394).
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ2.28 (3H, s), 2.30 (6H, s), 6.95 (2H, s), 7.42 (1H, q), 7.58 (1H,m), 7.85 (1H, t), 8.72 (1H, s), 11.43 (1H, s), 14.33 (1H, s).

The starting material for Example 174 may be prepared according to Descriptions 9-14 below.

Description 9

Diethyl 2-[2-(2,3-difluorophenyl)-2-oxoethyl]-2-hydroxymalonate

2',3'-Difluoroacetophenone (10.23 g, 65.6 mmol) and diethyl ketomalonate (15 mL, 98.4 mmol) were stirred at 140°C for 48 hours. The crude mixture was diluted with toluene and purified by chromatography on silica gel, eluting with 20% v/v ethyl acetate in hexane to afford the title compound as an oil.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.30 (6H, t), 3.84 (2H, d), 4.18 (1H, s), 4.31 (4H, q), 7.18 (1H, m), 7.39 (1H, q) and 7.62 (1H, t).

Description 10

Ethyl 6-(2,3-difluorophenyl)-3-hydroxypyridazine-4-carboxylate

Diethyl 2-[2-(2,3-difluorophenyl)-2-oxoethyl]-2-hydroxymalonate (18.50 g, 56.1 mmol) and hydrazine monohydrochloride (4.03 g, 58.8 mmol) were stirred at reflux in ethanol (300 mL) for 96 h, and then evaporated to dryness to afford the title compound as a solid.
MS (APCI +ve): $[M+H]^+$ at m/z 281 ($C_{13}H_{10}F_2N_2O_3$ requires $[M+H]^+$ 281).
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.14 (3H, t), 4.45 (2H, q), 7.25 (2H, m), 7.51 (1H, t), 8.28 (1H, s) and 11.87 (1H, s).

Description 11

6-(2,3-Difluorophenyl)-3-hydroxypyridazine-4-carboxylic acid

Ethyl 6-(2,3-difluorophenyl)-3-hydroxypyridazine-4-carboxylate (8.00 g, 28.6 mmol) was stirred in ethanol (275 mL) and treated with a solution of sodium hydroxide (4.6 g, 115 mmol) in water (175 mL). The mixture was stirred at reflux for 2 hours, cooled, concentrated *in vacuo*, diluted with water to ca. 350 mL total volume and filtered. Acidification with 2M hydrochloric acid gave a precipitate which was filtered off, washed with water, and thoroughly dried *in vacuo* at 60°C to afford the title compound as a solid.
MS (APCI -ve): $[M-H]^-$ at m/z 251 ($C_{11}H_6F_2N_2O_3$ requires $[M-H]^-$ 251).
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ7.37 (1H, m), 7.57 (2H, m), 8.28 (1H, d) and 14.3 (2H, broad).

Description 12

3-Chloro-6-(2,3-difluorophenyl)pyridazine-4-carboxamide

6-(2,3-Difluorophenyl)-3-hydroxypyridazine-4-carboxylic acid (3.00 g, 11.9 mmol) was treated with phosphoryl chloride (15 mL) and 3 drops of dry DMF. The mixture was stirred at 80°C for 4 hours, cooled, and evaporated to dryness. The residue was dissolved in dry THF (50 mL) and added, with vigorous stirring, to 880 ammonia (200 mL). After 1 hour, the mixture was diluted with water (200 mL) and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried ($MgSO_4$) and evaporated to give the title compound as a solid.
MS (APCI +ve): $[M+H]^+$ at m/z 270/272 ($C_{11}H_6ClF_2N_3O$ requires $[M+H]^+$ 270/272).
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ7.44 (1H, q), 7.68 (1H, q), 7.75 (1H, t), 8.15 (1H, s), 8.21 (1H, s) and 8.30 (1H, s).

Description 13

3-Chloro-6-(2,3-difluorophenyl)pyridazine-4-carbonitrile

3-Chloro-6-(2,3-difluorophenyl)pyridazine-4-carboxamide (3.03 g, 11.2 mmol) was stirred in phosphoryl chloride (30 mL) at reflux for 3 hours, cooled, and evaporated to dryness. The residue was dissolved in dichloromethane, washed with saturated sodium

hydrogen carbonate solution, dried ($MgSO_4$) and evaporated to give the title compound as a solid.
MS (APCI +ve): $[M+H]^+$ at m/z 252/254 ($C_{11}H_4ClF_2N_3$ requires $[M+H]^+$ 252/254).
^1H NMR ($CDCl_3$) δ7.33 (1H, m), 7.41 (1H, m), 7.97 (1H, t) and 8.23 (1H, s).

Description 14
5-(2,3-Difluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridazin-3-ylamine
3-Chloro-6-(2,3-difluorophenyl)pyridazine-4-carbonitrile (2.82 g, 11.2 mmol) and hydrazine hydrate (1.25 mL, 25.8 mmol) were stirred at reflux in ethanol (50 mL) for 1 hour. The mixture was cooled and evaporated to dryness. The residue was triturated with water, and the solid was filtered off and dried, giving the title compound as a solid.
MS (APCI +ve): $[M+H]^+$ at m/z 248 ($C_{11}H_7F_2N_5$ requires $[M+H]^+$ 248).
^1H NMR (DMSO-d_6) δ6.10 (2H, s), 7.39 (1H, q), 7.54 (1H, q), 7.82 (1H, t), 8.46 (1H, s) and 12.88 (1H, s).

Synthetic Method I
Example 186
4-Diethylaminomethyl-*N*-[5-(2,3-difluorophenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-c]pyridazin-3-yl]benzamide
4-Diethylaminomethylbenzoyl chloride (0.503 g, 2.43 mmol) was added to a solution of 3-amino-5-(2,3-difluorophenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-c]pyridine (Description 14; 0.200 g, 0.81 mmol) in pyridine (5 mL). The mixture was heated at reflux for 16 hours then the solvent was removed under reduced pressure. The residue was azeotroped, firstly with water and then with ethanol. The resulting solid was dissolved in dimethylformamide and purified initially by preparative HPLC on a C18 column, using a gradient elution with 10-90% v/v of acetonitrile (containing 0.01% trifluoroacetic acid) and water (containing 0.1% trifluoroacetic acid). Subsequent purification by silica gel chromatography using initially 5% v/v methanol in dichloromethane as eluent, followed by 5% v/v 1N methanolic ammonia in dichloromethane as eluent afforded the title compound, a solid.
MS (APCI +ve): $[M+H]^+$ at m/z 437 ($C_{23}H_{22}ON_6F_2$ requires $[M+H]^+$ 437).
^1H NMR (DMSO-d_6) δ1.01 (6H, br s), 2.50 (4H, m), 3.65 (2H, br s), 7.41 (1H, dd), 7.51 (2H, d), 7.59 (1H, m), 7.82 (1H, t), 8.06 (2H, d), 8.67 (1H, s), 11.47 (1H, s) and 14.37 (1H, s).

Synthetic Method J
Example 191
***N*-[5-(2,3-Difluorophenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-c]pyridazin-3-yl]-4-(1,1-dioxo-1-thiomorpholin-4-yl)butyramide**
The hydrochloride salt of 4-(1,1-dioxo-1-thiomorpholin-4-yl)butyryl chloride (1.338 g, 4.848 mmol) was added to a solution of 3-amino-5-(2,3-difluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine (0.2 g, 0.808 mmol) in dry pyridine (10 mL) with 4-dimethylaminopyridine (0.05 g) and the mixture heated at reflux under argon for 48

hours. After allowing to cool most of the solvent was evaporated in vacuo and the residue azeotroped with ethanol (4x10 mL). The mixture was dissolved in methanol and passed through an SCX column, washing with further methanol to remove some colouration. Basic material containing the product was then eluted from the column with 0.5N ammonia in methanol solution and evaporated to dryness in vacuo. Further purification by column chromatography on silica gel using a gradient elution of 2-8% v/v methanol in dichloromethane, followed by preparative HPLC on a C18 column, using a gradient elution with 10-90% v/v of acetonitrile (containing 0.01% trifluoroacetic) and water (containing 0.1% trifluoracetic acid) gave the product as the trifluoracetate salt. A solution of this salt in methanol was passed through an SCX column and further washed with methanol (20 mL) and then eluted with 0.5N ammonia in methanol. After evaporation of volatile material in vacuo the product was obtained as a solid.
MS (APCI +ve): $[M+H]^+$ at m/z 451 ($C_{19}H_{20}N_6O_3S$ requires $[M+H]^+$ at m/z 451)
^1H NMR (DMSO-d_6): δ1.80 (2H, m), 2.40-2.60(4H, m partly obscured by DMSO solvent signal), 2.88 (4H, m), 3.03 (4H, m), 7.35-7.50 (1H, m), 7.50-7.65 (1H, m), 7.81 (1H, t), 8.71 (1H, d), 11.10 (1H, s) and 14.21 (1H, s).

Synthetic Method K

Example 219

Piperidine-4-carboxylic acid [5-(2,3-difluorophenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-c]pyridazin-3-yl]-amide

A mixture of 1-benzyl-piperidine-4-carboxylic acid [5-(2,3-difluorophenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-c]pyridazin-3-yl]-amide (Example 209; 340 mg, 0.76 mmol), ammonium formate (191 mg, 3.03 mmol) and 10% Pd/C (50 mg) in ethanol (10 mL) was stirred at reflux for 72 h. The reaction mixture was cooled, filtered through celite and concentrated. The residue was purified by chromatography on silica gel using initially 10% v/v methanol in dichloromethane and rising to 10% v/v 2N methanolic ammonia in dichloromethane to afford the title compound, a powder.
MS (APCI +ve): $[M+H]^+$ at m/z 359 ($C_{17}H_{16}F_2N_6O$ requires $[M+H]^+$ 359.
^1H NMR (DMSO-d_6) δ11.11 (1H, s), 8.69 (1H, s), 7.79-7.82 (1H, dd), 7.54-7.60 (1H, dd), 7.38-7.44 (1H, dd); 3.15-3.18 (2H, t), 2.70-2.75 (2H, t), 2.46-2.50 (1H, m), 1.82-1.87 (2H, m); 1.67-1.72 (2H, m). Remaining NH signals presumed exchanged with solvent

Synthetic Method L

Example 251

***N*-(5-Phenyl-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridazin-3-yl)-3-(6-methylpyridin-3-yl)propionamide hydrochloride salt**

3-Amino-5-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridazine (Description 8; 0.15 g, 0.709 mmol was added to the hydrochloride salt of 3-(6-methylpyridin-3-yl)propionyl chloride (0.624 g, 2.84 mmol) in dry pyridine (10 mL) and the mixture heated at reflux overnight. After evaporation to dryness under reduced pressure and further drying under high vacuum the residue was chromatographed on silica gel initially with a gradient elution of 0-10% v/v methanol in dichloromethane, then with a gradient of 5-10% v/v 1N ammonia-methanol

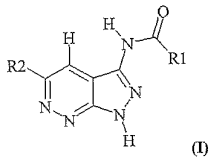
in dichloromethane. Fractions containing product were further purified by preparative HPLC on a C18 column, using a gradient elution with 10-90% v/v acetonitrile (containing 0.01% v/v trifluoroacetic acid) and water (containing 0.1% v/v trifluoracetic acid) to give product as the trifluoroacetate salt. A solution of this salt in methanol was passed through an SCX column and washed with methanol (20 mL). The free base of the title compound was obtained after elution with 66% v/v 2N methanolic ammonia in methanol and evaporation to dryness. A solution of the free base in dichloromethane (10 mL) was then treated with a slight excess of 1N hydrochloric acid in diethyl ether to give the product as a solid after evaporation of solvents.

MS (APCI +ve): $[M+H]^+$ at m/z 359 ($C_{20}H_{18}N_6O$ requires $[M+H]^+$ at m/z 359)

^1H NMR (DMSO-d_6): δ2.69 (3H, s), 2.91 (2H, t), 3.16 (2H, t), 7.45-7.65 (3H, m), 7.86 (1H, d), 8.07 (2H, d), 8.43 (1H, dd), 8.63 (1H, s), 8.75 (1H, d), 11.16 (1H, s) and 14.10 (1H, br s). Chemical shifts consistent with pyridinium salt, but HCl salt proton not seen - presumed exchanged with solvent.

Further Examples of pyrazolo[3,4-c]pyridazines according to the invention are illustrated in Table 2. The further examples described herein were prepared by analogy with Synthetic Methods F-L disclosed above.

Table 2



(I)

Example No.	Synthetic Method	R^1	R^2	Calculated Molecular Weight (M)	LC/MS $[M+H]^+$ Observed (Unless [M]- or [M-H]- are indicated)
152	F	Me	Ph	253.264	254
153	F	n-Pr	Ph	281.318	282
154	G	(CH2)3NMe2	Ph	324.386	325
155	G	(CH2)3(Morpholin-4-yl)	Ph	366.423	367
156	F	i-Pr	Ph	281.318	282
157	F	i-Pr	2,3-di-F-Ph	317.298	318
158	F	Me	2,3-di-F-Ph	289.244	290
159	F	Me	2-Cl-Ph	287.709	288/290
160	F	i-Pr	2-Cl-Ph	315.763	316/318
161	G	(CH2)3(Morpholin-4-yl)	2,3-di-F-Ph	402.403	403
162	G	Me	Pyridin-3-yl	254.252	255
163	F	cyclo-Pentyl	2-Cl-Ph	341.8	342/344
164	G	(CH2)3NMe2	2-Cl-Ph	358.831	359/361
165	G	(CH2)3NMe2	Pyridin-3-yl	325.374	326
166	G	(CH2)3NMe2	2,3-di-F-Ph	360.366	361
167	F	cyclo-Pentyl	Ph	307.355	308
168	G	(CH2)3(Piperidin-1-yl)	2-Cl-Ph	398.896	399/401
169	F	cyclo-Pr	Ph	279.302	280
170	G	(CH2)3NEt2	2-Cl-Ph	386.885	387/389
171	F	cyclo-Pr	2-Cl-Ph	313.747	314/316
172	F	cyclo-Pr	2,3-di-F-Ph	315.282	316
173	F	cyclo-Pr	Pyridin-3-yl	280.29	281
174	H	2,4,6-tri-Me-Ph	2,3-di-F-Ph	393.395	394
175	G	i-Pr	Pyridin-2-yl	282.306	283

Example No.	Synthetic Method	R^1	R^2	Calculated Molecular Weight (M)	LC/MS $[M+H]^+$ Observed (Unless [M]- or [M-H]- are indicated)
176	G	(CH2)3(Pyrrolidin-1-yl)	2,3-di-F-Ph	386.404	387
177	G	cyclo-Pr	Pyridin-2-yl	280.29	281
178	G	i-Pr	Pyridin-3-yl	282.306	283
179	G	N-Me-Piperidin-4-yl	Ph	336.397	337
180	G	N-Me-Piperidin-4-yl	2,3-di-F-Ph	372.377	373
181	G	Ph	2,3-di-F-Ph	351.315	352
182	G	(CH2)3(Piperidin-1-yl)	2,3-di-F-Ph	400.431	401
183	G	(CH2)3(4-Et-Piperazin-1-yl)	2,3-di-F-Ph	429.473	430
184	G	(CH2)3(Pyrrolidin-1-yl)	Ph	350.424	351
185	G	(CH2)3(Piperidin-1-yl)	Ph	364.451	365
186	I	4-(CH2NEt2)-Ph	2,3-di-F-Ph	436.464	437
187	I	4-NMe2-Ph	2-Cl-Ph	392.848	393/395
188	G	(CH2)3(4-Et-Piperazin-1-yl)	Ph	393.492	394
189	G	cyclo-Pentyl	2,3-di-F-Ph	343.336	344
190	G	(CH2)3NEt2	2,3-di-F-Ph	388.42	389
191	J	(CH2)3(1,1-dioxo-1-thiomorpholin-4-yl)	2,3-di-F-Ph	450.468	449 [M-H]-
192	I	4-NMe2-Ph	2,3-di-F-Ph	394.383	395
193	I	4-NMe2-Ph	Ph	358.403	359
194	G	(CH2)4NEt2	2,3-di-F-Ph	402.447	403
195	G	(CH2)4NEt2	Ph	366.466	367
196	G	[1-(CH2CH2OMe)-Piperidin-4-yl]	Ph	380.45	381
197	G	[1-(CH2CH2OMe)-Piperidin-4-yl]	2,3-di-F-Ph	416.43	417
198	I	2,3-Dihydrobenzofuran-5-yl	2,3-di-F-Ph	393.352	394
199	F	CH2OMe	2,3-di-F-Ph	319.27	320
200	F	CH2OMe	Ph	283.29	284
201	G	(CH2)3NEt2	Ph	352.44	353
202	I	[4-[CH2(Pyrrolidin-1-yl)]-Ph]	2,3-di-F-Ph	434.448	435
203	G	(N-Et-Piperidin-4-yl)	Ph	350.424	351
204	G	(N-Et-Piperidin-4-yl)	2,3-di-F-Ph	386.404	387
205	F	CH2CH2OMe	2,3-di-F-Ph	333.297	334
206	G	iPr	3-Me-Ph	295.344	296

Example No.	Synthetic Method	R^1	R^2	Calculated Molecular Weight (M)	LC/MS $[M+H]^+$ Observed (Unless [M]- or [M-H]- are indicated)
207	F	cyclo-Pr	3-Me-Ph	293.328	294
208	F	CH2O(CH2)2OMe	2,3-di-F-Ph	363.323	364
209	G	(1-CH2Ph-Piperidin-4-yl)	2,3-di-F-Ph	448.475	449
210	F	CH2OPh	Ph	345.361	346
211	F	CH2O(CH2)2OMe	Ph	327.342	328
212	G	(CH2)4(Piperidin-1-yl)	Ph	378.477	379
213	F	CH2CH2OMe	Ph	297.316	298
214	G	(CH2)3N[(CH2)2OMe]2	Ph	412.491	413
215	G	[1-[(CH2)2OPh]-Piperidin-4-yl]	Ph	442.52	443
216	G	[1-[(CH2)2OPh]-Piperidin-4-yl]	2,3-di-F-Ph	478.501	479
217	F	CH2OPh	2,3-di-F-Ph	381.341	380 [M-H]-
218	J	4-F-Ph	2,3-di-F-Ph	369.305	370
219	K	Piperidin-4-yl	2,3-di-F-Ph	358.35	359
220	G	CH2O-(3-NMe2-Ph)	2,3-di-F-Ph	424.409	425
221	G	(CH2)3[4-SO2Me-Piperazin-1-yl]	Ph	443.53	444
222	G	(CH2)3N[(CH2)2OMe]2	2,3-di-F-Ph	448.471	449
223	G	(CH2)3[4-SO2Me-Piperazin-1-yl]	2,3-di-F-Ph	479.51	480
224	G	(CH2)3(Pyrrolidin-1-yl)	2,3-di-F-Ph	386.404	387
225	G	[1-[(CH2)2O(4-Cl-Ph)]-Piperidin-4-yl]	Ph	476.965	477
226	G	[1-[(CH2)2O(4-Cl-Ph)]-Piperidin-4-yl]	2,3-di-F-Ph	512.946	513
227	F	i-Pr	Quinolin-3-yl	332.365	333
228	G	CH2O-(3-NMe2-Ph)	Ph	388.429	389
229	F	cyclo-Pentyl	Quinolin-3-yl	358.403	359
230	G	(CH2)3[4-(CH2Ph)-Piperazin-1-yl]	Ph	455.563	456
231	F	cyclo-Pr	2-Cl-3-F-Ph	331.737	332/334
232	F	CH2OMe	2,3-di-F-Ph	333.297	334
233	F	i-Pr	2-Cl-3-F-Ph	333.753	334/336
234	G	(CH2)3N(Me)(CH2)2OMe	2,3-di-F-Ph	404.419	405
235	G	[1-[CH2-(4-Cl-Ph)]-Piperidin-4-yl]	Ph	446.94	447

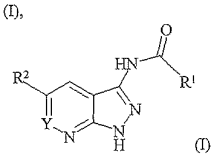
Example No.	Synthetic Method	R^1	R^2	Calculated Molecular Weight (M)	LC/MS $[M+H]^+$ Observed (Unless [M]- or [M-H]- are indicated)
236	G	[1-[CH2-(4-Cl-Ph)]-Piperidin-4-yl]	2,3-di-F-Ph	482.92	483
237	G	(CH2)4(Piperidin-1-yl)	2,3-di-F-Ph	414.458	415
238	G	(CH2)3[4-(CH2Ph)-Piperazin-1-yl]	2,3-di-F-Ph	491.543	492
239	G	N-Me-Piperidin-4-yl	2-Cl-3-F-Ph	388.832	389/391
240	I	4-F-Ph	Ph	333.325	334
241	G	CH2Ph	Ph	329.362	330
242	F	CH2OCH2CF3	2,3-di-F-Ph	387.267	388
243	I	2,3-Dihydrobenzofuran-5-yl	Ph	357.371	358
244	G	[1-[CH2-(4-F-Ph)]-Piperidin-4-yl]	Ph	430.485	431
245	G	[1-[CH2-(4-F-Ph)]-Piperidin-4-yl]	2,3-di-F-Ph	466.465	467
246	G	(CH2)3N(Me)(CH2)2OMe	Ph	368.439	369
247	G	CH2Ph	2,3-di-F-Ph	365.342	366
248	G	CH2-[1-[CH2-(4-F-Ph)]-Piperidin-4-yl]	2,3-di-F-Ph	462.502	463
249	G	CH2-[1-[(CH2)2OPh]-Piperidin-4-yl]	2,3-di-F-Ph	492.527	493
250	G	rac-[1-(CH2Ph)-Pyrrolidin-3-yl]	2,3-di-F-Ph	434.448	435
251	L	(CH2)2-(6-Me-pyridin-3-yl)	Ph	358.403	359
252	L	4-[CH2(Pyrrolidin-1-yl)]-Ph	Ph	398.468	399
253	G	CH2-[1-[(CH2)2OPh]-Piperidin-4-yl]	Ph	456.547	457
254	G	CH2-[1-(CH2Ph)-Piperidin-4-yl]	Ph	426.521	427
255	G	(CH2)3NMe2	2-Cl-3-F-Ph	376.821	377/379
256	G	CH2-[1-Et-Piperidin-4-yl]	Ph	364.451	365
257	G	CH2-[1-Et-Piperidin-4-yl]	2,3-di-F-Ph	400.431	401
258	I	4-NMe2-Ph	Pyridin-3-yl	359.391	360
259	F	(CH2)2Ph	2,3-di-F-Ph	379.368	380
260	G	1-Ph-Piperidin-4-yl	Ph	398.468	399
261	G	1-Ph-Piperidin-4-yl	2,3-di-F-Ph	434.448	435

Example No.	Synthetic Method	R^1	R^2	Calculated Molecular Weight (M)	LC/MS $[M+H]^+$ Observed (Unless [M]- or [M-H]- are indicated)
262	F	*trans*-CH=CH-(4-F-Ph)	2,3-di-F-Ph	395.343	396
263	F	(CH2)2(4-F-Ph)	2,3-di-F-Ph	397.359	398
264	F	*trans*-CH=CHPh	2,3-di-F-Ph	377.353	378
265	L	4-[CH2(Piperidin-1-yl)]-Ph	2,3-di-F-Ph	448.475	449
266	G	(CH2)3(Pyrrolidin-1-yl)	2-Cl-3-F-Ph	402.859	403
267	I	CH2-(4-NMe2-Ph)	2,3-di-F-Ph	408.41	409
268	I	(CH2)3[4-[O-(4-Cl-Ph)]-piperidin-1-yl]	Ph	490.992	491/493
269	G	CH2(1-Ph-Piperidin-4-yl)	Ph	412.495	413
270	G	CH2(1-Me-Piperidin-4-yl)	Ph	350.424	351
271	G	CH2(1-Me-Piperidin-4-yl)	2,3-di-F-Ph	386.404	387
272	F	i-Pr	2,3,6-tri-F-Ph	335.288	336
273	F	cyclo-Pentyl	2,3,6-tri-F-Ph	361.326	362
274	L	(CH2)3(4-Et-Piperazin-1-yl)	2-Cl-3-F-Ph	445.927	446/448
275	L	CH2-[4-(CH2NMe2)-Ph]	2,3-di-F-Ph	408.41	409
276	F	cyclo-Pr	2,3,6-tri-F-Ph	333.272	334
277	L	(CH2)3(Piperidin-1-yl)	2-Cl-3-F-Ph	416.886	417/419
278	L	(CH2)2(6-Me-pyridin-3-yl)	2,3-di-F-Ph	394.383	395
279	L	rac-[(1-CH2Ph)-Pyrrolidin-3-yl]	Ph	398.468	399
280	L	[4-(CH2-thiomorpholin-4-yl)-Ph]	2,3-di-F-Ph	466.514	467
281	L	[4-(CH2-thiomorpholin-4-yl)-Ph]	Ph	430.534	431
282	G	[1-[CH2-(4-F-Ph)]-Piperidin-4-yl]	2,3,6-tri-F-Ph	484.455	485
283	L	[4-[CH2(Piperidin-1-yl)]-Ph]	Ph	412.495	413
284	L	[4-[CH2NEt2]-Ph]	Ph	400.484	401
285	L	(CH2)4(4-Et-Piperazin-1-yl)	2,3-di-F-Ph	443.499	444
286	H	cyclo-Pentyl	Pyridin-3-yl	308.343	309
287	L	[3-[CH2(Piperidin-1-yl)]-Ph]	2,3-di-F-Ph	448.475	449
288	L	(CH2)3(4-Ph-Piperazin-1-yl)	Ph	441.536	442

Example No.	Synthetic Method	R^1	R^2	Calculated Molecular Weight (M)	LC/MS $[M+H]^+$ Observed (Unless [M]- or [M-H]- are indicated)
289	L	(CH2)3(4-[(CH2)2Ph]-Piperazin-1-yl)	Ph	469.59	470
290	L	(CH2)3(4-(CH2cyclo-hexyl)-Piperazin-1-yl)	Ph	461.61	462
291	L	(CH2)4(4-Et-Piperazin-1-yl)	Ph	407.519	408
292	G	(CH2)3(4-Et-Piperazin-1-yl)	2,3,6-tri-F-Ph	447.463	448
293	L	[3-[CH2(Piperidin-1-yl)]-Ph]	2,3-di-F-Ph	434.448	435
294	L	(CH2)3(4-(cyclo-pentyl)-Piperazin-1-yl)	Ph	433.557	434
295	L	(CH2)3(4-iso-Pr-Piperazin-1-yl)	Ph	407.519	408
296	I	(CH2)3NMe2	3-Me-Ph	338.413	339
297	I	(CH2)3(4-Et-Piperazin-1-yl)	3-Me-Ph	407.519	408
298	F	CH2OCH2Ph	2,3-di-F-Ph	395.367	396
299	L	Benzothien-2-yl	2,3-di-F-Ph	407.403	408
300	F	CH2OMe	3-Me-Ph	297.316	298
301	F	CH2Ph	3-Me-Ph	343.388	344
302	F	CH2OCH2Ph	3-Me-Ph	373.414	374
303	F	CH2OPh	3-Me-Ph	359.387	360
304	L	4-[CH2(4-Et-Piperazin-1-yl)]-Ph	2,3-di-F-Ph	477.517	478
305	L	(CH2)3(4-(cyclo-pentyl)-Piperazin-1-yl)	2,3-di-F-Ph	469.537	470
306	L	(CH2)3(4-(CH2cyclo-hexyl)-Piperazin-1-yl)	2,3-di-F-Ph	497.591	498
307	F	CH2-(4-MeO-Ph)	3-Me-Ph	373.414	374

Claims

1. A compound of formula (I),



(I)

or a derivative thereof,
wherein;
Y is CH or N;
R^1 is unsubstituted or substituted alkyl, unsubstituted or substituted cycloalkyl, unsubstituted or substituted alkenyl, unsubstituted or substituted cycloalkenyl, unsubstituted or substituted aryl, aralkyl wherein the aryl and the alkyl moieties may each independently be unsubstituted or substituted, aralkenyl wherein the aryl and alkenyl moieties may each independently be unsubstituted or substituted, unsubstituted or substituted heterocyclyl, or heterocyclylalkyl wherein the heterocyclyl and the alkyl moieties may each independently be unsubstituted or substituted; and
R^2 is unsubstituted or substituted aryl or unsubstituted or substituted heteroaryl.

2. A compound of formula (I) as claimed in claim 1, wherein:
Y is CH or N;
R^1 is unsubstituted or substituted alkyl, unsubstituted or substituted cycloalkyl, unsubstituted or substituted alkenyl, unsubstituted or substituted aryl, aralkyl wherein the aryl and the alkyl moieties may each independently be unsubstituted or substituted, aralkenyl wherein the aryl and alkenyl moieties may each independently be unsubstituted or substituted, unsubstituted or substituted heterocyclyl and heterocyclylalkyl wherein the heterocyclyl and the alkyl moieties may each independently be unsubstituted or substituted; and
R^2 is as defined in claim 1.

3. A compound of formula (I) as claimed in claim 1, wherein:
Y is CH or N;
R^1 is trifluoromethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, methyl, ethyl, n-propyl, n-butyl, 2-butyl, n-pentyl, 3-pentyl, n-hexyl, methoxymethyl, 2-carboxyethyl, n-propenyl, iso-butenyl, styryl, phenyl, 2-furyl, 2-thienyl, benzyl, phenylethyl, 3-(N,N-dimethylamino)propyl, pyridin-4-yl, 3-(piperidin-1-yl)propyl, 3-(4-ethylpiperazin-1-yl)propyl, 3-(morpholin-1-yl)propyl, 1,3-benzodioxolan-5-yl, N-methylpiperidin-4-yl, iso-propyl, pyridin-3-ylmethyl, α,α-dimethylbenzyl, 3-(*meso*-3,5-dimethylmorpholin-4-yl)propyl, 4-(1-

pyridinium)butyl bromide salt, 2-(3-pyridinyl)ethyl, *tert*-butyl, phenoxymethyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, 4-dimethylaminobenzyl, 4-(dimethylaminomethyl)benzyl, methoxyethoxymethyl, 2,2,2-trifluoroethoxymethyl, 3-dimethylaminophenoxymethyl, (1-methylpiperidin-4-yl)methyl, (1-ethylpiperidin-4-yl)methyl, (1-phenylpiperidin-4-yl)methyl, (1-benzylpiperidin-4-yl)methyl, (1-(4-fluorobenzyl)piperidin-4-yl)methyl, (1-(phenoxyethyl)piperidin-4-yl)methyl, 4-fluorophenethyl, (6-methylpyridn-3-yl)ethyl, methoxyethyl, 3-(N,N-diethylamino)propyl, N-methoxyethyl(N-methyl)aminopropyl, di-(N-methoxyethyl)aminopropyl, 3-(1,1-dioxo-1-thiomorpholin-4-yl)propyl, 3-(pyrrolidin-1-yl)propyl, 3-(4-benzylpiperazin-1-yl)propyl, 3-(4-(4-chlorophenoxy)piperidin-1-yl)propyl, 3-(4-methanesulfonylpiperazin-1-yl)propyl, 4-(N,N-diethylamino)butyl, 4-(piperidin-1-yl)butyl, piperidin-4-yl, 1-ethylpiperidin-4-yl, 1-benzylpiperidin-4-yl, 1-(4-chlorobenzyl)piperidin-4-yl, 1-(4-fluorobenzyl)piperidin-4-yl, 1-(methoxyethyl)piperidin-4-yl, 1-(phenoxyethyl)piperidin-4-yl, 1-(4-chlorophenoxyethyl)piperidin-4-yl, 1-phenylpiperidin-4-yl, 1-benzylpyrrolidin-3-yl, *trans*-phenethenyl, *trans*-4-fluorophenethenyl, 4-fluorophenyl, 4-dimethylaminophenyl, 2,4,6-trimethylphenyl, 4-(diethylaminomethyl)phenyl, 4-(piperidin-1-ylmethyl)phenyl, 4-(pyrolidin-1-ylmethyl)phenyl, 4-(thiomorpholin-4-ylmethyl)phenyl, 2,3-dihydrobenzofuran-5-yl, 3-(4-(2-phenylethyl)piperazin-1-yl)propyl, 3-(4-cyclohexylmethylpiperazin-1-yl)propyl, 3-(4-cyclopentylpiperazin-1-yl)propyl, 3-(4-iso-propylpiperazin-1-yl)propyl, 3-(4-phenylpiperazin-1-yl)propyl, 4-(4-ethylpiperazin-1-yl)butyl, 3-(piperidin-1-ylmethyl)phenyl, 4-(diethylaminomethyl)phenyl, 4-(4-ethylpiperazin-1-ylmethyl)phenyl, benzothien-2-yl, 4-methoxybenzyl or benzyloxymethyl.

R^2 is as defined in claim 1.

4. A compound of formula (I) as defined in claim 1, wherein:

Y is CH or N;

R^1 is as defined in claim 1; and

R^2 is phenyl, pyridin-3-yl, pyridin-4-yl, 2-thienyl, 2-benzyloxyphenyl, 2-chlorophenyl, 2-fluorophenyl, 2-methylphenyl, 2-methoxypyrid-3-yl, 2-methoxyphenyl, 3,4-methylenedioxyphenyl, 3,5-dichlorophenyl, 3-acetamidophenyl, 3-trifluoromethylphenyl, 3-chlorophenyl, 3-fluorophenyl, furan-3-yl, 3-methoxyphenyl, 3-nitrophenyl, 3-thienyl, 4-trifluoromethylphenyl, 4-chlorophenyl, 4-fluorophenyl, 4-methoxyphenyl, 4-methylphenyl, 4-trifluoromethoxyphenyl, indol-5-yl, 4-methoxypyridin-3-yl, 2-chloro-3-fluorophenyl, 2,3-difluorophenyl, 2,3,6-trifluorophenyl, 3-methylphenyl, pyridin-2-yl, quinolin-3-yl, 2-formylphenyl, 3-formylphenyl, 3-methoxycarbonylphenyl, 3-carboxyphenyl, 3-cyanophenyl, 2-[(morpholin-4-yl)methyl]phenyl, 3-[(morpholin-4-yl)methyl]phenyl, 4-[(morpholin-4-yl)methyl]phenyl, 2-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]phenyl, 3-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]phenyl, 4-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]phenyl, 3-hydoxyphenyl, 4-hydroxyphenyl, 3-methoxyphenyl, 2-(dimethylaminoethoxy)phenyl, 3-(dimethylaminoethoxy)phenyl, 4-(dimethylaminoethoxy)phenyl, 2-(3-dimethylaminopropoxy)phenyl, 3-(3-dimethylaminopropoxy)phenyl, 4-(3-dimethylaminopropoxy)phenyl, 2-[(morpholin-4-yl)ethoxy]phenyl, 3-[(morpholin-4-

yl)ethoxy]phenyl, 4-[(morpholin-4-yl)ethoxy]phenyl, 2-[3-(morpholin-4-yl)propoxy]phenyl, 3-[3-(morpholin-4-yl)propoxy]phenyl, 4-[3-(morpholin-4-yl)propoxy]phenyl, 1,3-benzodioxolan-5-yl, 2,5-difluorophenyl, 2,6-difluorophenyl, 3,4-difluorophenyl, 3,5-difluorophenyl, 2-fluoro-4-chlorophenyl, 3-fluoro-4-chlorophenyl, 2-chloro-4-fluorophenyl, 3-chloro-4-fluorophenyl, 2,5-dichlorophenyl, 2,4-dichlorophenyl., 2,6-dichlorophenyl, 2,3,5-trifluorophenyl, 2,3,4-trifluorophenyl, 2,4,6-trifluorophenyl, 2,4,5-trifluorophenyl, 3,4,5-trifluorophenyl, 3-dimethylaminophenyl, 2-chloropyridin-3-yl, 6-chloropyridin-3-yl, 2-chloro-5-methylpyridin-3-yl, 2-chloro-4,5-dimethylpyridin-3-yl, 2,5-dimethylpyridin-3-yl, 2-(t-butoxycarbonylamino)pyridin-3-yl, 2-(cyanomethyl)pyridin-3-yl, 6-aminopyridin-3-yl, 6-(pyrrol-1-yl)pyridin-3-yl, 6-ureidopyridin-3-yl, 5-phenylpyridin-3-yl, 2-amino-5-methylpyridin-3-yl, 2-methyl-6-aminopyridin-3-yl, 5-methyl-6-aminopyridin-3-yl, 5-methyl-6-(3-hydroxypropylamino)pyridin-3-yl, 5-methyl-6-[3-(formylamino)propylamino]pyridin-3-yl, 5-(piperidin-1-yl)pyridin-3-yl, 5-aminocarbonylpyridin-3-yl, 5-(methoxycarbonylmethylcarbonyl)pyridin-3-yl, 5-ethoxycarbonylpyridin-3-yl, 5-methoxypyridin-3-yl, 4-methylpyridin-3-yl, pyrimidin-5-yl, pyrimidin-2-yl, pyrazin-2-yl, naphthalen-1-yl, furan-2-yl, biphenyl-4-yl, or benzo[b]thiophen-3-yl.

5. A compound of formula (I) as claimed in claim 1, wherein:
Y is CH;
R^1 is cyclopropyl, cyclopentyl, cyclobutyl, cyclohexyl, pyridin-3-ylmethyl, 3-pentyl, α,α-dimethylbenzyl, 2-butyl, 3-(*meso*-3,5-dimethylmorpholin-4-yl)propyl, 4-(N,N-diethylamino)butyl, 4-(1-pyridinium)butyl bromide salt, *trans*-phenylethenyl, 4-dimethylaminophenyl, 1,3-benzodioxolan-5-yl, 2,4,6-trimethylphenyl, 2-thienyl, trifluoromethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, methyl, ethyl, n-propyl, n-butyl, n-pentyl, n-hexyl, methoxymethyl, 2-carboxyethyl, n-propenyl, iso-butenyl, styryl, phenyl, 2-furyl, benzyl, phenylethyl, 3-(N,N-dimethylamino)propyl, pyridin-4-yl, 3-(piperidin-1-yl)propyl, 3-(4-ethylpiperazin-1-yl)propyl, 3-(morpholin-1-yl)propyl, N-methylpiperidin-4-yl, iso-propyl, 2-(3-pyridinyl)ethyl, *tert*-butyl, or phenoxymethyl; and
R^2 is phenyl, pyridin-3-yl, 2-thienyl, 2-benzyloxyphenyl, 2-chlorophenyl, 2-fluorophenyl, 2-methylphenyl, 2-methoxypyrid-3-yl, 2-methoxyphenyl, 3,4-methylenedioxyphenyl, 3,5-dichlorophenyl, 3-acetamidophenyl, 3-trifluoromethylphenyl, 3-chlorophenyl, 3-fluorophenyl, furan-3-yl, 3-methoxyphenyl, 3-nitrophenyl, 3-thienyl, 4-trifluoromethylphenyl, 4-chlorophenyl, 4-fluorophenyl, 4-methoxyphenyl, 4-methylphenyl, 4-trifluoromethoxyphenyl, indol-5-yl 4-methoxypyridin-3-yl, 2-formylphenyl, 3-formylphenyl, 3-methoxycarbonylphenyl, 3-carboxyphenyl, 3-cyanophenyl, 2-[(morpholin-4-yl)methyl]phenyl, 3-[(morpholin-4-yl)methyl]phenyl, 4-[(morpholin-4-yl)methyl]phenyl, 2-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]phenyl, 3-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]phenyl, 4-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]phenyl, 3-hydoxyphenyl, 4-hydroxyphenyl, 3-methoxyphenyl, 2-(dimethylaminoethoxy)phenyl, 3-(dimethylaminoethoxy)phenyl, 4-(dimethylaminoethoxy)phenyl, 2-(3-dimethylaminopropoxy)phenyl, 3-(3-dimethylaminopropoxy)phenyl, 4-(3-dimethylaminopropoxy)phenyl, 2-[(morpholin-4-yl)ethoxy]phenyl, 3-[(morpholin-4-yl)ethoxy]phenyl, 4-[(morpholin-4-yl)ethoxy]phenyl,

2-[3-(morpholin-4-yl)propoxy]phenyl, 3-[3-(morpholin-4-yl)propoxy]phenyl, 4-[3-(morpholin-4-yl)propoxy]phenyl, 1,3-benzodioxolan-5-yl, 2,3-difluorophenyl, 2,5-difluorophenyl, 2,6-difluorophenyl, 3,4-difluorophenyl, 3,5-difluorophenyl, 2-fluoro-4-chlorophenyl, 3-fluoro-4-chlorophenyl, 2-chloro-4-fluorophenyl, 3-chloro-4-fluorophenyl, 2,5-dichlorophenyl, 2,4-dichlorophenyl, 2,6-dichlorophenyl, 2,3,6-trifluorophenyl, 2,3,5-trifluorophenyl, 2,3,4-trifluorophenyl, 2,4,6-trifluorophenyl, 2,4,5-trifluorophenyl, 3,4,5-trifluorophenyl, 3-dimethylaminophenyl, pyridin-2-yl, pyridin-4-yl, 2-chloropyridin-3-yl, 6-chloropyridin-3-yl, 2-chloro-5-methylpyridin-3-yl, 2-chloro-4,5-dimethylpyridin-3-yl, 2,5-dimethylpyridin-3-yl, 2-(t-butoxycarbonylamino)pyridin-3-yl, 2-(cyanomethyl)pyridin-3-yl, 6-aminopyridin-3-yl, 6-(pyrrol-1-yl)pyridin-3-yl, 6-ureidopyridin-3-yl, 5-phenylpyridin-3-yl, 2-amino-5-methylpyridin-3-yl, 2-methyl-6-aminopyridin-3-yl, 5-methyl-6-aminopyridin-3-yl, 5-methyl-6-(3-hydroxypropylamino)pyridin-3-yl, 5-methyl-6-[3-(formylamino)propylamino]pyridin-3-yl, 5-(piperidin-1-yl)pyridin-3-yl, 5-aminocarbonylpyridin-3-yl, 5-(methoxycarbonylmethylcarbonyl)pyridin-3-yl, 5-ethoxycarbonylpyridin-3-yl, 5-methoxypyridin-3-yl, 4-methylpyridin-3-yl, quinolin-3-yl, pyrimidin-5-yl, pyrimidin-2-yl, pyrazin-2-yl, naphthalen-1-yl, furan-2-yl, biphenyl-4-yl, benzo[b]thiophen-3-yl,

6. A compound of formula (I) as claimed in claim 1, wherein:

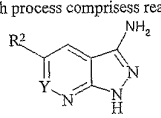
Y is N;

R^1 is methyl, n-propyl, *iso*-propyl, cyclopropyl, cyclopentyl, benzyl, 3-(N,N-dimethylamino)propyl, 3-(morpholin-4-yl)propyl, 4-dimethylaminobenzyl, 4-(dimethylaminomethyl)benzyl, methoxymethyl, methoxyethoxymethyl, 2,2,2-trifluoroethoxymethyl, phenoxymethyl, 3-dimethylaminophenoxymethyl, (1-methylpiperidin-4-yl)methyl, (1-ethylpiperidin-4-yl)methyl, (1-phenylpiperidin-4-yl)methyl, (1-benzylpiperidin-4-yl)methyl, (1-(4-fluorobenzyl)piperidin-4-yl)methyl, (1-(phenoxyethyl)piperidin-4-yl)methyl, phenethyl, 4-flurophenethyl, (6-methylpyridn-3-yl)ethyl, methoxyethyl, 3-(N,N-diethylamino)propyl, N-methoxyethyl(N-methyl)aminopropyl, di-(N-methoxyethyl)aminopropyl, 3-(1,1-dioxo-1-thiomorpholin-4-yl)propyl, 3-(piperidin-1-yl)propyl, 3-(pyrolidin-1-yl)propyl, 3-(4-ethylpiperazin-1-yl)propyl, 3-(4-benzylpiperazin-1-yl)propyl, 3-(4-(4-chlorophenoxy)piperidin-1-yl)propyl, 3-(4-methanesulfonylpiperazin-1-yl)propyl, 4-(N,N-diethylamino)butyl, 4-(piperidin-1-yl)butyl, piperidin-4-yl, 1-methylpiperidin-4-yl, 1-ethylpiperidin-4-yl, 1-benzylpiperidin-4-yl, 1-(4-chlorobenzyl)piperidin-4-yl, 1-(4-fluorobenzyl)piperidin-4-yl, 1-(methoxyethyl)piperidin-4-yl, 1-(phenoxyethyl)piperidin-4-yl, 1-(4-chlorophenoxyethyl)piperidin-4-yl, 1-phenylpiperidin-4-yl, 1-benzylpyrolidin-3-yl, *trans*-phenethenyl, *trans*-4-fluorophenethenyl, phenyl, 4-flurophenyl, 4-dimethylaminopneyl, 2,4,6-trimethylphenyl, 4-(diethylaminomethyl)phenyl, 4-(piperidin-1-ylmethyl)phenyl, 4-(pyrolidin-1-ylmethyl)phenyl, 4-(thiomorpholin-4-ylmethyl)phenyl, 2,3-dihydrobenzofuran-5-yl, 3-(4-(2-phenylethyl)piperazin-1-yl)propyl, 3-(4-cyclohexylmethylpiperazin-1-yl)propyl, 3-(4-cyclopentylpiperazin-1-yl)propyl, 3-(4-iso-propylpiperazin-1-yl)propyl, 3-(4-phenylpiperazin-1-yl)propyl, 4-(4-ethylpiperazin-1-yl)butyl, 3-(piperidin-1-ylmethyl)phenyl, 4-(diethylaminomethyl)phenyl, 4-(4-ethylpiperazin-1-ylmethyl)phenyl, benzothien-2-yl, 4-methoxybenzyl or benzyloxymethyl; and

R^2 is phenyl, 2-chlorophenyl, 2-chloro-3-fluorophenyl, 2,3-difluorophenyl, 2,3,6-trifluorophenyl, 3-methylphenyl, pyridin-2-yl, pyridin-3-yl or quinolin-3-yl.

7. A pharmaceutical composition which comprises a compound of formula (I) as claimed in claim 1 or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

8. A process for the preparation of a compound of formula (I) as claimed in claim 1 or a derivative thereof, which process comprisess reaction of a compound of formula (II),

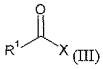


(II)

(II)

wherein;

Y and R^2 are as defined in formula (I), with a compound of formula (III)



(III)

wherein;

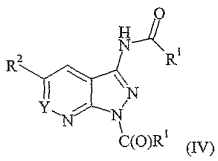
R^1 is as defined in formula (I) and X is a leaving group, and thereafter, if required, carrying out one or more of the following optional steps:

(i) converting a compound of formula (I) to a further compound of formula (I);

(ii) removing any necessary protecting group;

(iii) preparing an appropriate derivative of the compound so formed.

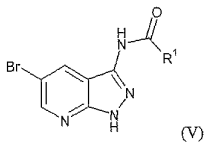
9. A process for the preparation of a compound of formula (I) as claimed in claim 1, which process comprises reacting a compound a compound of formula (IV),



(IV)

with a nucleophile.

10. A process for the preparation of a compound of formula (I) as claimed in claim 1 where Y is CH, which process comprises reaction of a compund of formula (V),



(V)

wherein;

R^1 is as defined in formula (I), with a compound of formula (VI)

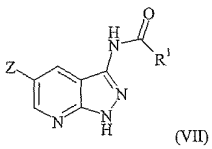
$$R^2—B(OR^3)_2 \quad (VI)$$

wherein;

R^2 is as defined in formula (I) and R^3 is hydrogen or C_{1-6}alkyl and thereafter, if required, carrying out one or more of the following optional steps:

(i) converting a compound of formula (I) to a further compound of formula (I);
(ii) removing any necessary protecting group;
(iii) preparing an appropriate derivative of the compound so formed.

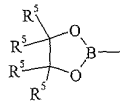
11. A process for the preparation of a compound of formula (I), as claimed in claim 1 where Y is CH, which process comprises reaction of a compound of formula (VII),



(VII)

wherein;

R^1 is as defined in formula (I) and Z is the moiety $(R^4O)_2B$-, wherein R^4 is hydrogen or C_{1-6}alkyl, or Z is the moiety (VIII),



(VIII)

wherein;

R^5 is C_{1-6}alkyl

with a compound of formula (IX),



(IX)

wherein;

R^2 is as defined in formula (I) and X' is a leaving group, and thereafter, if required, carrying out one or more of the following optional steps:

(i) converting a compound of formula (I) to a further compound of formula (I);

(ii) removing any necessary protecting group;

(iii) preparing an appropriate derivative of the compound so formed.

12. A compound according to any of claims 1 to 6 or a formulation according to claim 7 for use in therapy.

13. Use of a compound according to any of claims 1 to 6 for the manufacture of a medicament for the treatment of conditions associated with a need for the inhibition of GSK-3.

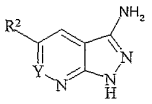
14. Use according to claim 13 wherein the condition associated with a need for the inhibition of GSK-3 is selected from the group consisting of diabetes, conditions associated with diabetes, chronic neurodegenerative conditions including dementias such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, progressive supranuclear palsy, subacute sclerosing panencephalitic parkinsonism, postencephalitic parkinsonism, pugilistic encephalitis, guam parkinsonism-dementia complex, Pick's disease, corticobasal degeneration, frontotemporal dementia, Huntingdon's disease, AIDS associated dementia, amyotrophic lateral sclerosis, multiple sclerosis and neurotraumatic diseases such as acute stroke, mood disorders such as schizophrenia and bipolar disorders, promotion of functional recovery post stroke, cerebral bleeding (for example, due to solitary cerebral amyloid angiopathy), hair loss, obesity, atherosclerotic cardiovascular disease, hypertension, polycystic ovary syndrome, syndrome X, ischaemia, traumatic brain injury, cancer, leukopenia, Down's syndrome, Lewy body disease, inflammation, and immunodeficiency.

15. A method for the treatment of conditions associated with a need for inhibition of GSK-3 which method comprises the administration of a pharmaceutically effective, non-

toxic amount of a compound of formula (I) as claimed in any of claims 1 to 6 or a pharmaceutically acceptable derivative thereof.

16. A method according to claim 15 wherein the condition associated with a need for the inhibition of GSK-3 is selected from the group consisting of diabetes, conditions associated with diabetes, chronic neurodegenerative conditions including dementias such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, progressive supranuclear palsy, subacute sclerosing panencephalitic parkinsonism, postencephalitic parkinsonism, pugilistic encephalitis, guam parkinsonism-dementia complex, Pick's disease, corticobasal degeneration, frontotemporal dementia, Huntingdon's disease, AIDS associated dementia, amyotrophic lateral sclerosis, multiple sclerosis and neurotraumatic diseases such as acute stroke, mood disorders such as schizophrenia and bipolar disorders, promotion of functional recovery post stroke, cerebral bleeding (for example, due to solitary cerebral amyloid angiopathy), hair loss, obesity, atherosclerotic cardiovascular disease, hypertension, polycystic ovary syndrome, syndrome X, ischaemia, traumatic brain injury, cancer, leukopenia, Down's syndrome, Lewy body disease, inflammation, and immunodeficiency.

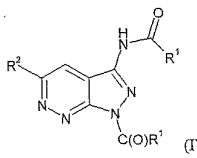
17. A compound of formula (II),



(II)

wherein;
Y and R^2 are as defined in formula (I).

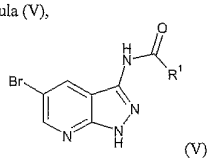
18. A compound of formula (IV),



(IV)

wherein; R^1 and R^2 are as defined in formula (I).

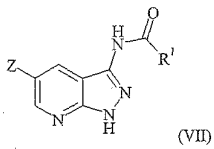
19. A compound of formula (V),



(V)

wherein R^1 and R^2 are as defined in formula (I).

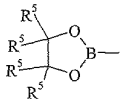
20. A compound of formula (VII),



(VII)

wherein;

R^1 is as defined in formula (I) and Z is the moiety $(R^4O)_2B$-, wherein R^4 is hydrogen or C_{1-6}alkyl, or Z is the moiety (VIII),

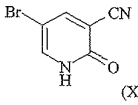


(VIII)

wherein;

R^5 is C_{1-6}alkyl

21. A compound of formula (XIX),



(XIX)

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter Application No
PCT/GB 01/04186

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D471/04 C07D487/04 A61K31/415 A61K31/44 A61K31/50
A61P3/10 C07D213/85 //(C07D471/04,231:00,221:00),
(C07D487/04,237:00,231:00)

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 A61K

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)
CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	WO 01 81345 A (WELFIDE CORPORATION) 1 November 2001 (2001-11-01) claims 1-17	1-16
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 111, no. 13, 1989 Columbus, Ohio, US; abstract no. 112186g, M. SAEDA ETAL.: "Synthesis and biological activities of some new pyridazine derivatives" page 381; XP002184255 abstract & J. CHIN. CHEM. SOC. (TAIPEI), vol. 36, no. 3, 25 September 1989 (1989-09-25), pages 241-249,	1-20

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of box C. [X] 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
'E' earlier document but published on or after the international filing date
'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)
'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
'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
'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
'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.
'&' document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
28 November 2001	13/12/2001

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31–70) 340–2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31–70) 340–3016	Herz, C

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No
PCT/GB 01/04186

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication,where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 115, no. 15, 14 October 1991 (1991-10-14) Columbus, Ohio, US; abstract no. 159078w, A. DEEB ET AL.: "Pyridazine derivatives and related compounds. Part 5. Pyrazolo'3,4-c!pyridazine: synthesis and some reactions" page 933; XP002184256 abstract & HETEROCYCLES, vol. 32, no. 5, 1991, pages 895-900,	1-20
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 117, no. 7, 17 August 1992 (1992-08-17) Columbus, Ohio, US; abstract no. 69829d, M. M. FAWZY ET AL.: "Synthesis of some new 3,4/4,6-disubstituted-1,2,4-triazine-5-one s bearing a pyrazolo-pyridazine moiety" page 798; XP002184257 abstract & ASIAN J. CHEM., vol. 4, no. 3, 1992, pages 500-507,	1-20
P,A	WO 01 57022 A (VERTEX PHARMACEUTICALS INC.) 9 August 2001 (2001-08-09) claims 1-24	1-20
A	DE 22 38 400 A (FARBWERKE HOECHST AG, VORMALS MEISTER LUCIUS & BRÜNING) 14 February 1974 (1974-02-14) * Compounds of formula V *	17,19
A	EP 0 063 754 A (STERLING DRUG INC.) 3 November 1982 (1982-11-03) claims 1-6	1-16

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Inte Application No
PCT/GB 01/04186

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 0181345	A	01-11-2001	WO 0181345	A1	01-11-2001
WO 0157022	A	09-08-2001	WO 0156993	A2	09-08-2001
			WO 0157022	A2	09-08-2001
DE 2238400	A	14-02-1974	DE 2238400	A1	14-02-1974
			FR 2190884	A1	01-02-1974
			GB 1420681	A	07-01-1976
			IT 990809	B	10-07-1975
			JP 49052827	A	22-05-1974
EP 63754	A	03-11-1982	US 4361568	A	30-11-1982
			AU 8283782	A	04-11-1982
			CA 1175429	A1	02-10-1984
			DK 178382	A	29-10-1982
			EP 0063754	A1	03-11-1982
			FI 821332	A	29-10-1982
			GR 76131	A1	03-08-1984
			IL 65555	A	28-02-1985
			JP 57181088	A	08-11-1982
			NO 821314	A	29-10-1982
			PT 74783	A ,B	01-05-1982
			ZA 8202458	A	30-03-1983

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.[7]	FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ 7/00	Ａ６１Ｐ 7/00		
Ａ６１Ｐ 9/10	Ａ６１Ｐ 9/10		
Ａ６１Ｐ 9/12	Ａ６１Ｐ 9/10	１０１	
Ａ６１Ｐ 15/08	Ａ６１Ｐ 9/12		
Ａ６１Ｐ 17/14	Ａ６１Ｐ 15/08		
Ａ６１Ｐ 21/04	Ａ６１Ｐ 17/14		
Ａ６１Ｐ 25/16	Ａ６１Ｐ 21/04		
Ａ６１Ｐ 25/24	Ａ６１Ｐ 25/16		
Ａ６１Ｐ 25/28	Ａ６１Ｐ 25/24		
Ａ６１Ｐ 31/04	Ａ６１Ｐ 25/28		
Ａ６１Ｐ 31/18	Ａ６１Ｐ 31/04		
Ａ６１Ｐ 35/00	Ａ６１Ｐ 31/18		
Ａ６１Ｐ 37/00	Ａ６１Ｐ 35/00		
Ａ６１Ｐ 43/00	Ａ６１Ｐ 37/00		
Ｃ０７Ｄ 487/04	Ａ６１Ｐ 43/00	１１１	
	Ｃ０７Ｄ 487/04	１４１	

(31)優先権主張番号 0110671.5
(32)優先日 平成13年5月1日(2001.5.1)
(33)優先権主張国 イギリス(GB)
(31)優先権主張番号 0112799.2
(32)優先日 平成13年5月25日(2001.5.25)
(33)優先権主張国 イギリス(GB)

(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,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZW

(72)発明者 スティーブン・ガーランド
イギリス、シーエム１９・５エイダブリュー、エセックス、ハーロウ、サード・アベニュー、ニュー・フロンティアーズ・サイエンス・パーク・サウス、グラクソスミスクライン
(72)発明者 デイビッド・ハイ
イギリス、シーエム１９・５エイダブリュー、エセックス、ハーロウ、サード・アベニュー、ニュー・フロンティアーズ・サイエンス・パーク・サウス、グラクソスミスクライン
(72)発明者 ディアード・メアリー・バーナデット・ヒッキー
イギリス、シーエム１９・５エイダブリュー、エセックス、ハーロウ、サード・アベニュー、ニュー・フロンティアーズ・サイエンス・パーク・サウス、グラクソスミスクライン
(72)発明者 ジョン・リドル
イギリス、エスジー１・２エヌワイ、ハートフォードシャー、スティーブンエイジ、ガネルズ・ウッド・ロード、グラクソスミスクライン
(72)発明者 デイビッド・グリン・スミス
イギリス、シーエム１９・５エイダブリュー、エセックス、ハーロウ、サード・アベニュー、ニュー・フロンティアーズ・サイエンス・パーク・サウス、グラクソスミスクライン
(72)発明者 ジェイソン・ウィザーリントン
イギリス、シーエム１９・５エイダブリュー、エセックス、ハーロウ、サード・アベニュー、ニュ

ー・フロンティアーズ・サイエンス・パーク・サウス、グラクソスミスクライン
(72)発明者 ロバート・ウィリアム・ウォード
イギリス、シーエム１９・５エイダブリュー、エセックス、ハーロウ、サード・アベニュー、ニュー・フロンティアーズ・サイエンス・パーク・サウス、グラクソスミスクライン

Ｆターム(参考) 4C050 AA01 BB05 CC08 DD10 EE04 FF05 FF10 GG04 HH04
4C065 AA04 BB05 CC01 DD03 EE02 HH02 HH05 JJ01 KK01 LL06
PP03 PP10 PP12 PP13 PP15 PP16 PP19
4C086 AA01 AA03 CB05 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA15 ZA16 ZA36
ZA39 ZA42 ZA45 ZA51 ZA70 ZA92 ZA94 ZB07 ZB26 ZB35
ZC20 ZC35