

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4872068号
(P4872068)

(45) 発行日 平成24年2月8日 (2012.2.8)

(24) 登録日 平成23年12月2日 (2011.12.2)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 471/04 (2006.01)

C O 7 D 471/04 1 O 6 C

C O 7 D 519/00 (2006.01)

C O 7 D 471/04 C S P

A 6 1 K 31/437 (2006.01)

C O 7 D 519/00 3 1 1

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

C O 7 D 519/00 3 O 1

A 6 1 K 31/496 (2006.01)

A 6 1 K 31/437

請求項の数 63 (全 224 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2005-502565 (P2005-502565)
 (86) (22) 出願日 平成15年12月19日 (2003.12.19)
 (65) 公表番号 特表2006-513258 (P2006-513258A)
 (43) 公表日 平成18年4月20日 (2006.4.20)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2003/014867
 (87) 国際公開番号 W02004/056823
 (87) 国際公開日 平成16年7月8日 (2004.7.8)
 審査請求日 平成18年12月19日 (2006.12.19)
 (31) 優先権主張番号 0230045.7
 (32) 優先日 平成14年12月23日 (2002.12.23)
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)
 (31) 優先権主張番号 0230165.3
 (32) 優先日 平成14年12月24日 (2002.12.24)
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)

(73) 特許権者 397009934
 グラクソ グループ リミテッド
 GLAXO GROUP LIMITED
 イギリス ミドルセックス ユービー6
 Oエヌエヌ グリーンフォード パークレ
 ー アベニュー グラクソ ウェルカム
 ハウス (番地なし)
 Glaxo Wellcome Hous
 e, Berkeley Avenue G
 reenford, Middlesex
 UB6 ONN, Great Brita
 in
 (74) 代理人 100091096
 弁理士 平木 祐輔

最終頁に続く

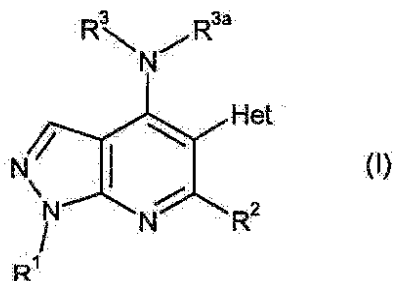
(54) 【発明の名称】 ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン化合物およびホスホジエステラーゼ阻害剤としてのその使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物あるいはその塩:

【化 1】



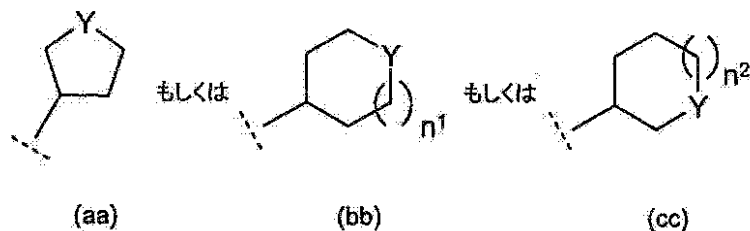
10

上式で、

R¹は、C₁ ~ ₃アルキル、C₁ ~ ₂フルオロアルキルまたは-(CH₂)₂OHであり;R²は、水素原子(H)、メチルまたはC₁フルオロアルキルであり;R³は、無置換の分枝鎖状C₃ ~ ₆アルキル、任意選択で置換されたC₃ ~ ₈シクロアルキル、または任意選択で置換された部分式(aa)、(bb)もしくは(cc)の複素環基であり;

20

【化2】



上式で、 n^1 および n^2 はそれぞれ独立して1または2であり；YはO、S、 SO_2 、または NR^4 であり
[式中、 R^4 は、水素原子(H)、 $\text{C}_1 \sim 2$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim 2$ フルオロアルキル、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{C}(\text{O})-\text{C}_1 \sim 2$ アルキル、もしくは $\text{C}(\text{O})-\text{C}_1$ フルオロアルキルである]；

R^3 において、前記無置換の分枝鎖状 $\text{C}_3 \sim 6$ アルキルは、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチルもしくは3-メチルブタン-2-イルであり；

R^3 において、前記 $\text{C}_3 \sim 8$ シクロアルキルは、それぞれが独立して、オキソ(=O)；OH； C_1 アルコキシ； C_1 フルオロアルコキシ； NHR^{21} [式中、 R^{21} は水素原子(H)である]； $\text{C}_1 \sim 2$ アルキル； C_1 フルオロアルキル； $-\text{CH}_2\text{OH}$ ； $-\text{CH}_2\text{NHR}^{22}$ [式中、 R^{22} はHである]； $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{23}$ [式中、 R^{23} はHである]； $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{24}$ [式中、 R^{24} はHである]； $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{25}$ [式中、 R^{25} はメチルである]；フルオロ；ヒドロキシイミノ(=N-OH)；または($\text{C}_1 \sim 2$ アルコキシ)イミノ(=N- OR^{26} [式中、 R^{26} は $\text{C}_1 \sim 2$ アルキルである])；である1つもしくは2つの置換基で任意選択で置換されており；OH、アルコキシ、フルオロアルコキシまたは NHR^{21} のいずれの置換基も、前記式(I)の-NH-基に結び付いた(結合した) R^3 環炭素の位置で置換されておらず；

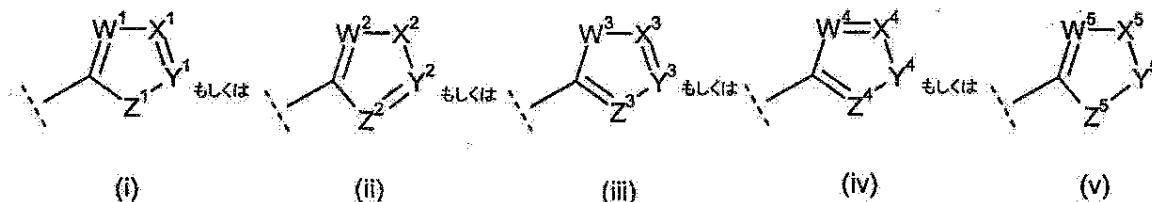
R^3 において、前記部分式(aa)、(bb)もしくは(cc)の複素環基は、オキソ(=O)である1つもしくは2つの置換基で任意選択で置換されており；

R^{3a} は、水素原子(H)またはメチルであり；

ただし、 R^{3a} がメチルである場合は、 R^3 はテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル、シクロヘキシル(すなわち非置換)、3-ヒドロキシ-シクロヘキシル、4-オキソ-シクロヘキシルもしくは4-(ヒドロキシイミノ)シクロヘキシルであり；

Hetは、部分式(i)、(ii)、(iii)、(iv)または(v)のものであり；

【化3】



上式で、

W^1 、 W^2 、 W^4 および W^5 はNであり； W^3 は NR^{W} であり；

X^1 、 X^3 および X^4 はNもしくは CR^{X} であり； X^2 はO、Sもしくは NR^{X} であり； X^5 は $\text{CR}^{\text{X}1}\text{R}^{\text{X}2}$ もしくは $\text{CR}^{\text{X}3}\text{R}^{\text{X}4}$ であり；

Y^1 、 Y^2 および Y^3 は CR^{Y} もしくはNであり； Y^4 はO、Sもしくは NR^{Y} であり； Y^5 は $\text{CR}^{\text{Y}1}\text{R}^{\text{Y}2}$ であり；

Z^1 および Z^5 はO、Sもしくは NR^{Z} であり； Z^2 、 Z^3 および Z^4 はNもしくは CR^{Z} であり；

上式で、

R^{W} は、水素原子(H)であり；

R^{X} 、 $\text{R}^{\text{X}2}$ 、 R^{Y} および $\text{R}^{\text{Y}2}$ は、それぞれ独立して以下のものであり；

水素原子(H)；

$\text{C}_1 \sim 8$ アルキル；

10

20

30

40

50

任意選択で1つもしくは2つの $C_1 \sim 2$ アルキル基および/または1つのオキソ(=O)基で置換された $C_3 \sim 6$ シクロアルキル;

$-(CH_2)_n^{2a}$ -部分もしくは $C_3 \sim 6$ シクロアルキル部分において、 $C_1 \sim 2$ アルキル基によって任意選択で置換され、または前記 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル部分において、 $-CH_2C(O)NHC_1 \sim 2$ アルキル基で任意選択で置換された $-(CH_2)_n^{2a}-C_3 \sim 6$ シクロアルキル[式中、 n^{2a} は1、2もしくは3である];

$-(CH_2)_n^3-S(O)_2-R^5$ 、 $-CH(C_1 \sim 2 \text{アルキル})-S(O)_2-R^5$ 、 $-CMe_2-S(O)_2-R^5$ 、または接続炭素原子の位置で $-S(O)_2-R^5$ によって置換された $C_3 \sim 5$ シクロアルキル[式中、 n^3 は1もしくは2である];

R^5 は、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $-NR^{15}R^{16}$ 、フェニル、炭素連結ピリジニルまたはベンジルであり(式中、前記フェニルおよびベンジルはそれぞれ独立して、芳香環上において、それぞれが独立してフルオロ、クロロ、 $C_1 \sim 2$ アルキル、 C_1 フルオロアルキル、 $C_1 \sim 2$ アルコキシ、 C_1 フルオロアルコキシもしくはOHである1つもしくは2つの置換基で任意選択で置換されており、前記ピリジニルは1つのメチル、メトキシもしくはOHで任意選択で置換されている(そのすべての互変異性体を含む));

式中、 R^{15} が、H、 $C_1 \sim 4$ アルキル、フェニル、ベンジル(式中、前記フェニルおよびベンジルはそれぞれ独立して、芳香環上において、それぞれが独立してフルオロ、クロロ、 $C_1 \sim 2$ アルキル、 C_1 フルオロアルキル、 $C_1 \sim 2$ アルコキシもしくは C_1 フルオロアルコキシである1つもしくは2つの置換基で任意選択で置換されている)、 $CH(Me)Ph$ 、または1つのメチル、メトキシもしくはOHで任意選択で置換された炭素連結ピリジニルであり(そのすべての互変異性体を含む);

R^{16} がHもしくは $C_1 \sim 2$ アルキルであるか;

あるいは R^{15} および R^{16} は一緒になって、 $-(CH_2)_n^{3a}-X^{3a}-(CH_2)_n^{3b}-$ であり[式中、 n^{3a} および n^{3b} はそれぞれ独立して2もしくは3であり、 X^{3a} は単結合、 $-CH_2-$ 、O、もしくは NR^8 であり、 R^8 はH、 $C_1 \sim 2$ アルキル、アセチル、 $-S(O)_2Me$ もしくはフェニルである]、 $NR^{15}R^{16}$ によって形成される環は、環炭素上において、それぞれが独立してメチルもしくはオキソ(=O)である1つもしくは2つの置換基によって任意選択で置換されており;

$-(CH_2)_n^4-NR^6R^7$ 、 $-CH(C_1 \sim 2 \text{アルキル})-NR^6R^7$ 、 $-CMe_2-NR^6R^7$ 、または接続炭素原子の位置で $-NR^6R^7$ によって置換された $C_3 \sim 5$ シクロアルキル[式中、 n^4 は0、1、2もしくは3である];

R^6 および R^7 はそれぞれ独立して、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-CH_2-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-C(O)R^{17}$ 、 $-S(O)_2R^{18}$ 、フェニル、ベンジル(式中、前記フェニルおよびベンジルはそれぞれ独立して、芳香環上において、それぞれが独立してフルオロ、クロロ、 $C_1 \sim 2$ アルキル、 C_1 フルオロアルキル、 $C_1 \sim 2$ アルコキシもしくは C_1 フルオロアルコキシである1つもしくは2つの置換基で任意選択で置換されている)、または1つのメチル、メトキシもしくはOHで任意選択で置換された炭素連結ピリジニルであり(そのすべての互変異性体を含む);

R^{17} および R^{18} はそれぞれ独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、フリル(フラニル)もしくは1,3-オキサゾリルもしくはイソオキサゾリルもしくはオキサジアゾリルもしくはチエニルもしくは1,3-チアゾリルもしくはイソチアゾリルもしくはピロリルもしくはイミダゾリルもしくはピラゾリル(すべてがそれぞれ独立して、1つのオキソおよび/または1つもしくは2つのメチルで任意選択で置換されている)である任意選択で置換された5員環ヘテロアリール、またはフェニルもしくはベンジル(式中、前記フェニルおよびベンジルはそれぞれ独立して、芳香環上において、それぞれが独立してフルオロ、クロロ、 $C_1 \sim 2$ アルキル、 C_1 フルオロアルキル、 $C_1 \sim 2$ アルコキシ、 C_1 フルオロアルコキシもしくはOHである1つもしくは2つの置換基で任意選択で置換されている)、または1つのメチル、メトキシもしくはOHで任意選択で置換された炭素連結ピリジニルであるか(そのすべての互変異性体を含む);

あるいは R^6 および R^7 は一緒になって、 $-(CH_2)_n^5-X^5-(CH_2)_n^6-$ であり[式中、 n^5 および n^6 はそれぞれ独立して2もしくは3であり、 X^5 は単結合、 $-CH_2-$ 、O、もしくは NR^8 であり

10

20

30

40

50

、 R^8 はH、 $C_1 \sim 2$ アルキル、アセチル、 $-S(O)_2Me$ もしくはフェニルである]、 NR^{6R^7} によって形成される環は、環炭素上において、それぞれが独立してメチルもしくはオキソ(=O)である1つもしくは2つの置換基によって任意選択で置換されており；

$-(CH_2)_{n^7}-O-R^9$ [式中、 n^7 は0、1、2または3であり、 R^9 はH、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-CH_2-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-C(O)R^{17}$ 、フェニル、もしくはベンジルであり(式中、前記フェニルおよびベンジルはそれぞれ独立して、芳香族環上においてフルオロ、クロロ、 $C_1 \sim 2$ アルキル、 C_1 フルオロアルキル、 $C_1 \sim 2$ アルコキシもしくは C_1 フルオロアルコキシのうち1つもしくは2つで任意選択で置換されている)； n^7 は、前記 $-(CH_2)_{n^7}-O-R^9$ がHet環中の炭素原子に結合している場合にのみ0であり；かつ n^7 は、Hetが部分式(v)のものである場合は0ではない(すなわち、 R^{X^2} および R^{Y^2} について、 n^7 は0ではない)]；

$-(CH_2)_{n^{11}}-C(O)-NR^{10R^{11}}$ 、 $-CH(C_1 \sim 2 \text{アルキル})-C(O)-NR^{10R^{11}}$ 、 $-CMe_2-C(O)-NR^{10R^{11}}$ 、または接続炭素原子の位置で $-C(O)-NR^{10R^{11}}$ によって置換された $C_3 \sim 5$ シクロアルキル [式中、 n^{11} は0、1もしくは2である]；

式中、 R^{10} および R^{11} はそれぞれ独立してH； $C_1 \sim 6$ アルキル； $C_1 \sim 4$ フルオロアルキル；接続点以外の位置で1つのOHもしくは $-OC_1 \sim 2$ アルキルで置換された $C_2 \sim 4$ アルキル；1つもしくは2つのメチル基で任意選択で置換された $C_3 \sim 6$ シクロアルキル；1つのメチル、 NH_2 もしくは $NHMe$ 基で任意選択で置換された $-CH_2-C_3 \sim 6$ シクロアルキル； $-(CH_2)_{n^{17}}-Het^2$ ；1つのメチル、メトキシもしくはOHで任意選択で置換された炭素連結ピリジニル(そのすべての互変異性体を含む)；フェニル；ベンジル；または $-CH(C_1 \sim 2 \text{アルキル})Ph$ であり [式中、前記フェニル、ベンジル、および $-CH(C_1 \sim 2 \text{アルキル})Ph$ はそれぞれ独立して、芳香環上において、それぞれが独立してフルオロ、クロロ、 $C_1 \sim 2$ アルキル、 C_1 フルオロアルキル、 $C_1 \sim 2$ アルコキシ、 C_1 フルオロアルコキシ、OH、 $-NR^{10a}R^{10b}$ (式中、 R^{10a} はHもしくは $C_1 \sim 2$ アルキルであり、 R^{10b} はH、 $C_1 \sim 2$ アルキル、 $-C(O)-C_1 \sim 2$ アルキルもしくは $-S(O)_2-C_1 \sim 2$ アルキルである)、 $-C(O)-NR^{10c}R^{10d}$ (式中、 R^{10c} および R^{10d} はそれぞれ独立してHもしくは $C_1 \sim 2$ アルキルである)、もしくは $-S(O)_2-R^{10e}$ (式中、 R^{10e} は $C_1 \sim 2$ アルキル、 NH_2 、 $NHMe$ もしくは NMe_2 である)である1つもしくは2つの置換基によって任意選択で置換されている]、

n^{17} は0、1もしくは2であり、 Het^2 は、1つのOもしくはS環上原子または1つの NR^{27} 環上基を含む4、5もしくは6員環の飽和複素環であり [式中、 R^{27} はH、 $C_1 \sim 2$ アルキル、 $-C(O)Me$ 、もしくは $-S(O)_2Me$ である]、前記 Het^2 環は、環炭素上において、それぞれが独立してメチルもしくはオキソ(=O)である1つもしくは2つの置換基によって任意選択で置換されており；

n^{17} が2である場合は、前記 Het^2 環は、前記 $-(CH_2)_{n^{17}}$ -部分に結合した前記 Het^2 環の位置で1つの追加の環N原子を任意選択で含むことができる [ただし、 Het^2 が1つのOもしくはSもしくは NR^{27} の環上原子/基および1つの追加の環N原子を含む場合は、前記O/S/ NR^{27} の環上原子/基および前記1つの追加の環N原子は互いに直接結合しておらず、かつ複数の炭素原子によって隔てられているか]；

あるいは R^{10} および R^{11} は一緒になって、 $-(CH_2)_{n^8}-X^6-(CH_2)_{n^9}-$ であり [式中、 n^8 および n^9 はそれぞれ独立して2もしくは3であり、 X^6 は単結合、 $-CH_2-$ 、O、もしくは NR^{12} であり、 R^{12} はH、 $C_1 \sim 2$ アルキル、アセチル、 $-S(O)_2Me$ もしくはフェニルである]、 $NR^{10R^{11}}$ によって形成される環は、環炭素上において、それぞれが独立してメチルもしくはオキソ(=O)である1つもしくは2つの置換基によって任意選択で置換されており；

$-(CH_2)_{n^{12}}-C(O)-OR^{13}$ [式中、 n^{12} は0、1または2であり； R^{13} はH、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-CH_2-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、フェニル、またはベンジルである(式中、前記フェニルおよびベンジルはそれぞれ独立して、芳香環上において、(それぞれが独立した)フルオロ、クロロ、 $C_1 \sim 2$ アルキル、 C_1 フルオロアルキル、 $C_1 \sim 2$ アルコキシもしくは C_1 フルオロアルコキシのうち1つもしくは2つによって任意選択で置換されている)]；

$-(CH_2)_{n^{13}}-C(O)-R^{13a}$ [式中、 n^{13} は0、1または2であり； R^{13a} は水素原子(H)、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 2$ フルオロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-CH_2-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、ベンジル、またはフェニルであり；式中、前記フェニルおよびベンジルはそれぞれ独立して、芳香環上において、(それぞれが独立した)フルオロ、クロロ、 $C_1 \sim 2$ アルキル、 C_1 フル

10

20

30

40

50

オロアルキル、 $C_1 \sim 2$ アルコキシもしくは C_1 フルオロアルコキシのうち1つもしくは2つによって任意選択で置換されている];

$-(CH_2)_n^{14}-Het^1$ 、 $-CH(C_1 \sim 2 \text{アルキル})-Het^1$ 、 $-CMe_2-Het^1$ 、または接続炭素原子の位置で Het^1 によって置換された $C_3 \sim 5$ シクロアルキル [n^{14} は0、1もしくは2であり、 Het^1 は4、5、6もしくは7員環の飽和複素環である];

式中、前記複素環 Het^1 が1つの0もしくはS環上原子および/または1つの NR^{14} 環上基を含み[式中、 R^{14} はH、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、ベンジル、フェニル、 $-C(O)R^{19}$ 、もしくは $-S(O)_2R^{19}$ である];

R^{19} は、他のすべての R^{19} とは独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、チエニル、フリル(フラニル)、またはフェニルもしくはベンジルであり; 式中、前記フェニルおよびベンジルはそれぞれ独立して、(それぞれが独立した)フルオロ、メチルもしくはメトキシのうち1つもしくは2つによって任意選択で置換されており;

前記複素環 Het^1 は、(任意の NR^{14} 位と異なる1つの位置もしくは複数の位置で)1つもしくは2つのオキソ(=O)および/または1つの $C_1 \sim 4$ アルキル置換基によって任意選択で置換されており;

ただし、前記複素環 Het^1 が1つの0もしくはS環上原子および1つの NR^{14} 環上基を含む場合は、(a)前記O/S環上原子および前記 NR^{14} 環上基は互いに直接結合しておらず、かつ(b) Het^1 が環の一部として $-NR^{14}-C(O)-O-$ もしくは $-NR^{14}-C(O)-S-$ 部分を含まない限りは、前記O/S環上原子および前記 NR^{14} 環上基は複数の炭素原子によって隔てられている;あるいは

$-(CH_2)_n^{10}-Ar$ 、 $-CH(C_1 \sim 2 \text{アルキル})-Ar$ 、 $-CMe_2-Ar$ 、または接続炭素原子の位置で Ar によって置換された $C_3 \sim 5$ シクロアルキル[式中、 n^{10} は0、1もしくは2であり、

(i) Ar は、それぞれが独立してフルオロ、クロロ、ブromo、 $C_1 \sim 2$ アルキル、 $C_1 \sim 2$ フルオロアルキル、 $C_1 \sim 2$ アルコキシ、 $C_1 \sim 2$ フルオロアルコキシ、OH、 $-NR^{11a}R^{11b}$ (式中、 R^{11a} はHもしくは $C_1 \sim 2$ アルキルであり、 R^{11b} はH、 $C_1 \sim 2$ アルキル、 $-C(O)-C_1 \sim 2$ アルキルもしくは $-S(O)_2-C_1 \sim 2$ アルキルである)、シアノ、 $-C(O)-NR^{11c}R^{11d}$ (式中、 R^{11c} および R^{11d} はそれぞれ独立してHもしくは $C_1 \sim 2$ アルキルである)、 $-C(O)-OR^{11e}$ (式中、 R^{11e} はHもしくは $C_1 \sim 2$ アルキルである)、または $-S(O)_2-R^{11f}$ (式中、 R^{11f} は $C_1 \sim 2$ アルキル、 NH_2 、 $NHMe$ もしくは NMe_2 である)である1つもしくは2つの置換基で任意選択で置換されたフェニルであるか; 前記フェニル Ar は、2つの隣接する Ar 環上原子の位置で1本の鎖、すなわち $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、もしくは $-CH=CH-CH=CH-$ の両端によって任意選択で置換されているか;あるいは

(ii) Ar は、O、NもしくはSから選択された1、2、3もしくは4個の異種原子を含む、任意選択で置換された5もしくは6員環の複素環式芳香環であり[式中、前記複素環式芳香環 Ar が2、3もしくは4個の異種原子を含む場合は、1つがO、NおよびSから選択され、残りの異種原子(複数を含む)はNであり; かつ前記複素環式芳香環 Ar は、それぞれが独立して $C_1 \sim 4$ アルキルもしくはOHである1つもしくは2つの基で任意選択で置換されているか(OHで置換された芳香環の任意のケト互変異性体を含む)、あるいは前記複素環式芳香環 Ar は、2つの隣接する Ar 環上原子の位置で1本の鎖、すなわち $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、もしくは $-CH=CH-CH=CH-$ の両端によって任意選択で置換されている];

R^{X1} および R^{Y1} はそれぞれ独立して、水素原子(H)、 $C_1 \sim 2$ アルキルまたは C_1 フルオロアルキルであり;

R^{X3} および R^{X4} は一緒になって、 $-(CH_2)_n^{15}-X^7-(CH_2)_n^{16}-$ [式中、 n^{15} および n^{16} はそれぞれ独立して1または2であり、 X^7 は単結合、 $-CH_2-$ 、O、または NR^{X5} であり、 R^{X5} はH、 $C_1 \sim 2$ アルキル、アセチルまたは $-S(O)_2Me$ である]であり;

R^2 は、水素原子(H)である

[ただし、 R^3 が前記部分式(bb)の複素環基であり、 n^1 が1であり、Yが NR^4 である場合は、 R^4 は $C_1 \sim 2$ アルキルまたは $C_1 \sim 2$ フルオロアルキルではなく;

R^3 が前記部分式(aa)の複素環基であり、Yが NR^4 である場合は、 R^4 は $C(O)NH_2$ 、 $C(O)-C_1 \sim 2$ アルキルまたは $C(O)-C_1$ フルオロアルキルではなく;

R^3 が前記部分式(cc)の複素環基である場合は、 NR^3R^{3a} が部分式(L)、(m)、(m1)、(m2)のも

10

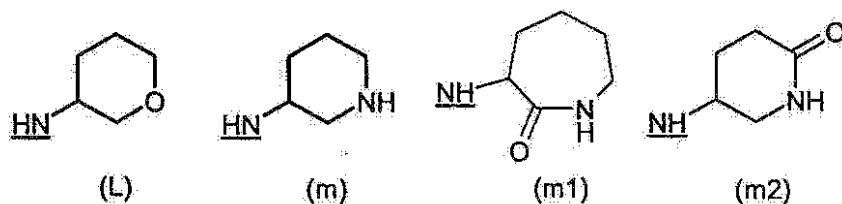
20

30

40

50

のであり[式中、式(1)のピラゾロピリジンの4位での NR^3R^{3a} の-NH-接続点に下線を引く]：
【化4】



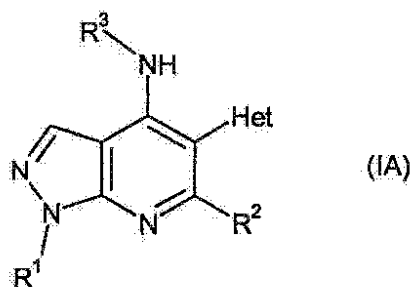
10

R^3 が任意選択で置換された C_{3-8} シクロアルキルである場合は、OH、アルコキシ、フルオロアルコキシ、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHR}^{22}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{23}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{24}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{25}$ もしくはフルオロのいずれの置換基もシクロアルキル環 R^3 の3、4または5位である(この結合において、シクロアルキル環 R^3 の1位を式(1)における-NH-との接続点とする)。

【請求項2】

請求項1に記載の式(1A)の化合物あるいはその塩：

【化5】



20

上式で、

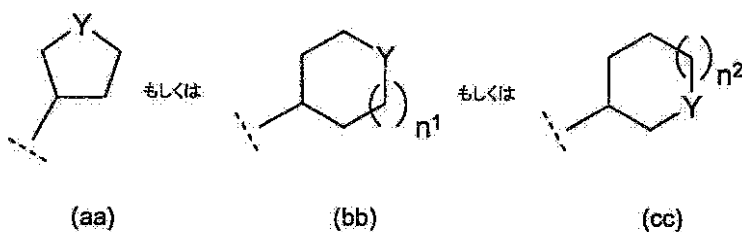
R^1 は、 C_1-3 アルキル、 C_1-2 フルオロアルキルまたは $-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ であり；

R^2 は、水素原子(H)、メチルまたは C_1 フルオロアルキルであり；

R^3 は、無置換の分枝鎖状 C_3-6 アルキル、任意選択で置換された C_3-8 シクロアルキル、または任意選択で置換された部分式(aa)、(bb)もしくは(cc)の複素環基であり；

30

【化6】



40

上式で、 n^1 および n^2 はそれぞれ独立して1または2であり；YはO、S、 SO_2 、または NR^4 であり[式中、 R^4 は、水素原子(H)、 C_1-2 アルキル、 C_1-2 フルオロアルキル、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{C}(\text{O})-\text{C}_1-2$ アルキル、もしくは $\text{C}(\text{O})-\text{C}_1$ フルオロアルキルである]；

R^3 において、無置換の分枝鎖状 C_3-6 アルキルはイソブチル、sec-ブチル、t-ブチルもしくは3-メチルブタン-2-イルであり；

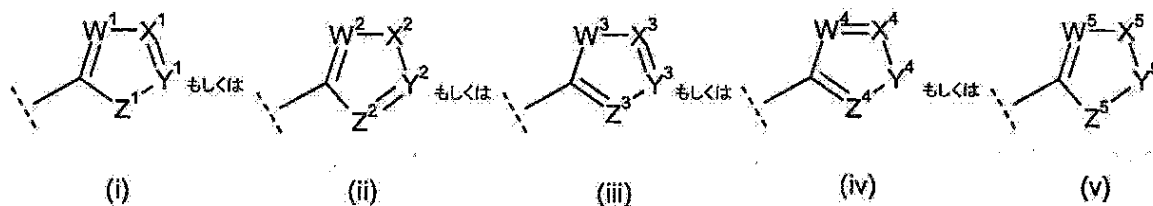
R^3 において、前記 C_3-8 シクロアルキルは、オキソ(=O)、OH、 C_1 アルコキシ、 C_1 フルオロアルコキシ、または C_1-2 アルキルである1つもしくは2つの置換基で任意選択で置換されており；OH、アルコキシ、フルオロアルコキシはいずれの基も、前記式(1A)の-NH-基に結び付いた(結合した) R^3 環炭素の位置で置換されておらず；

50

R³において、前記部分式(aa)、(bb)もしくは(cc)の複素環基はオキソ(=O)である1つもしくは2つの置換基で任意選択で置換されており;

Hetは、部分式(i)、(ii)、(iii)、(iv)または(v)のものであり:

【化7】



10

上式で、

W¹、W²、W⁴およびW⁵はNであり;W³はNR^Wであり;

X¹、X³およびX⁴はNもしくはCR^Xであり;X²はO、SもしくはNR^Xであり;X⁵はCR^{X1}R^{X2}であり;

;

Y¹、Y²およびY³はCR^YもしくはNであり;Y⁴はO、SもしくはNR^Yであり;Y⁵はCR^{Y1}R^{Y2}であり;

;

Z¹およびZ⁵はO、SもしくはNR^Zであり;Z²、Z³およびZ⁴はNもしくはCR^Zであり;

上式で、

R^Wは、水素原子(H)であり;

20

R^X、R^{X2}、R^YおよびR^{Y2}は、それぞれ独立して以下のものであり:

水素原子(H);

C₁ ~ 8 アルキル;

C₁ ~ 2 アルキル基で任意選択で置換されたC₃ ~ 6 シクロアルキル;

-(CH₂)_{n^{2a}}-部分もしくはC₃ ~ 6 シクロアルキル部分がC₁ ~ 2 アルキル基によって任意選択で置換された-(CH₂)_{n^{2a}}-C₃ ~ 6 シクロアルキル[式中、n^{2a}は1、2もしくは3である];

-(CH₂)_{n³}-SO₂-R⁵[式中、n³は1または2であり、R⁵はC₁ ~ 3 アルキルまたは-NH-C₁ ~ 2 アルキルもしくはフェニルである];

-(CH₂)_{n⁴}-NR⁶R⁷[式中、n⁴は0、1、2または3であり、R⁶およびR⁷はそれぞれ独立して、H、C₁ ~ 6 アルキル、C₃ ~ 6 シクロアルキル、-CH₂-C₃ ~ 6 シクロアルキル、-C(O)-C₁ ~ 2 アルキル、-SO₂-C₁ ~ 2 アルキル、フェニル、またはベンジルであるか(式中、前記フェニルもしくはベンジルはそれぞれ独立して、芳香環上において、フルオロ、クロロ、C₁ ~ 2 アルキル、C₁フルオロアルキル、C₁ ~ 2 アルコキシもしくはC₁フルオロアルコキシのうち1つで任意選択で置換されている);あるいはR⁶およびR⁷は一緒になって、-(CH₂)_{n⁵}-X⁵-(CH₂)_{n⁶}-であり、式中、n⁵およびn⁶はそれぞれ独立して2もしくは3であり、X⁵は単結合、-CH₂-、O、もしくはNR⁸であり、R⁸はHもしくはC₁ ~ 2 アルキルである];

30

-(CH₂)_{n⁷}-O-R⁹[式中、n⁷は0、1、2または3であり、R⁹はHまたはC₁ ~ 6 アルキルであり;n⁷は、前記-(CH₂)_{n⁷}-O-R⁹がHet環中の炭素原子に結合している場合にのみ0であり;かつn⁷は、Hetが部分式(v)のものである場合0ではない(すなわち、R^{X2}およびR^{Y2}について、n⁷は0ではない)];

40

-C(O)-NR¹⁰R¹¹[式中、R¹⁰およびR¹¹はそれぞれ独立して、H、C₁ ~ 6 アルキル、C₃ ~ 6 シクロアルキル、-CH₂-C₃ ~ 6 シクロアルキル、フェニル、またはベンジルであるか(式中、前記フェニルもしくはベンジルはそれぞれ独立して、芳香環上において、フルオロ、クロロ、C₁ ~ 2 アルキル、C₁フルオロアルキル、C₁ ~ 2 アルコキシもしくはC₁フルオロアルコキシのうち1つで任意選択で置換されている);あるいはR¹⁰およびR¹¹は一緒になって、-(CH₂)_{n⁸}-X⁶-(CH₂)_{n⁹}-であり、式中、n⁸およびn⁹はそれぞれ独立して2もしくは3であり、X⁶は単結合、-CH₂-、O、もしくはNR¹²であり、R¹²はHもしくはC₁ ~ 2 アルキルである];

-C(O)-OR¹³[式中、R¹³はH、C₁ ~ 6 アルキル、C₃ ~ 6 シクロアルキル、-CH₂-C₃ ~ 6 シクロアルキル、フェニル、またはベンジルである(式中、前記フェニルもしくはベンジルはそれぞれ独立して、芳香環上において、フルオロ、クロロ、C₁ ~ 2 アルキル、C₁フルオ

50

ロアルキル、 $C_1 \sim 2$ アルコキシもしくは C_1 フルオロアルコキシのうち1つで任意選択で置換されている)];

$-C(O)-R^{13a}$ [式中、 R^{13a} は水素原子(H)、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 2$ フルオロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-CH_2-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、ベンジル、またはフェニルであり、前記フェニルもしくはベンジルはそれぞれ独立して、芳香環上において、フルオロ、クロロ、 $C_1 \sim 2$ アルキル、 C_1 フルオロアルキル、 $C_1 \sim 2$ アルコキシもしくは C_1 フルオロアルコキシのうち1つで任意選択で置換されている];

1つのO環上原子または1つの NR^{14} 環上基を含む4、5、6または7員環の飽和複素環 [式中、 R^{14} はHもしくは $C_1 \sim 4$ アルキルであり、前記複素環は、(他のどの NR^{14} 位とも異なる1つの位置もしくは複数の位置で)1つのオキソ(=O)および/もしくは1つの $C_1 \sim 4$ アルキル置換基によって任意選択で置換されている];あるいは

$-(CH_2)_n^{10}-Ar$ [式中、 n^{10} は0、1または2であり、

(i)Arは、フルオロ、クロロ、 $C_1 \sim 2$ アルキル、 $C_1 \sim 2$ フルオロアルキル、 $C_1 \sim 2$ アルコキシ、 $C_1 \sim 2$ フルオロアルコキシまたはシアノである1つまたは2つの置換基によって任意選択で置換されたフェニルであるか;あるいは

(ii)Arは、O、NまたはSから選択された1、2または3個の異種原子を含む、任意選択で置換された5または6員環の複素環式芳香環である [式中、前記複素環式芳香環Arが2もしくは3個の異種原子を含む場合は、1つがO、NおよびSから選択され、残りの異種原子(複数を含む)はNであり;前記複素環式芳香環Arは、1つもしくは2つの $C_1 \sim 4$ アルキル基で任意選択で置換されており;

R^{X1} および R^{Y1} はそれぞれ独立して、水素原子(H)、 $C_1 \sim 2$ アルキルまたは C_1 フルオロアルキルであり;

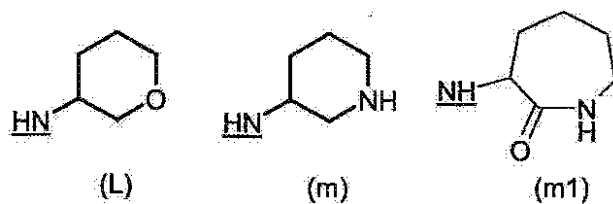
R^2 は水素原子であり;

ただし、 R^3 が前記部分式(bb)の複素環基であり、 n^1 が1であり、Yが NR^4 である場合は、 R^4 は $C_1 \sim 2$ アルキルまたは $C_1 \sim 2$ フルオロアルキルではなく;

R^3 が前記部分式(aa)の複素環基であり、Yが NR^4 である場合は、 R^4 は $C(O)NH_2$ 、 $C(O)-C_1 \sim 2$ アルキルもしくは $C(O)-C_1$ フルオロアルキルではなく;

R^3 が前記部分式(cc)の複素環基である場合は、 NHR^3 が部分式(L)、(m)または(m1)のものであり [式中、式(IA)のピラゾロピリジンの4位での NHR^3 の-NH-接続点に下線を引く];

【化 8】



そして、 R^3 が任意選択で置換された $C_3 \sim 8$ シクロアルキルである場合は、OH、アルコキシもしくはフルオロアルコキシのいずれの置換基もシクロアルキル環 R^3 の3、4または5位である (この結合において、シクロアルキル環 R^3 の1位を式(IA)における-NH-との接続点とする)。

【請求項 3】

R^{3a} が水素原子(H)である、請求項1に記載の化合物または塩。

【請求項 4】

R^2 が水素原子(H)もしくはメチルである、請求項1、2または3に記載の化合物または塩。

【請求項 5】

R^1 が $C_2 \sim 3$ アルキル、 C_2 フルオロアルキルもしくは $-(CH_2)_2OH$ である、請求項1、2、3または4に記載の化合物または塩。

【請求項 6】

R^1 がエチル、n-プロピル、 C_2 フルオロアルキルもしくは $-CH_2CH_2OH$ である、請求項1~5

10

20

30

40

50

のいずれかに記載の化合物または塩。

【請求項 7】

R^1 がエチルである、請求項1～6のいずれかに記載の化合物または塩。

【請求項 8】

R^3 において、置換基が1つか、または置換基が存在しない、請求項1～7のいずれかに記載の化合物または塩。

【請求項 9】

R^3 が無置換の分枝鎖状 $C_3 \sim 6$ アルキルである場合は、 R^3 は(R)-3-メチルブタン-2-イルまたは(S)-3-メチルブタン-2-イルである、請求項1～8のいずれかに記載の化合物または塩。

10

【請求項 10】

R^3 が任意選択で置換された $C_3 \sim 8$ シクロアルキルまたは任意選択で置換された部分式(aa)、(bb)もしくは(cc)の複素環基である、請求項1～9のいずれかに記載の化合物または塩。

【請求項 11】

R^3 が任意選択で置換された $C_3 \sim 8$ シクロアルキルである場合は、 R^3 は任意選択で置換された $C_6 \sim 8$ シクロアルキルである、請求項1～10のいずれかに記載の化合物または塩。

【請求項 12】

R^3 が任意選択で置換された $C_3 \sim 8$ シクロアルキルである場合は、 R^3 は任意選択で置換されたシクロヘキシルである、請求項11に記載の化合物または塩。

20

【請求項 13】

R^3 が任意選択で置換された $C_3 \sim 8$ シクロアルキルである場合は、前記1つもしくは2つの任意選択の置換基はそれぞれ独立して:オキソ(=O);OH;NHR²¹[式中、R²¹は水素原子(H)である];メチル;-CH₂F;-CHF₂;-C(O)OR²³[式中、R²³はHである];フルオロ;ヒドロキシイミノ(=N-OH);もしくは(C₁～2アルコキシ)イミノ(=N-OR²⁶の式中、R²⁶はC₁～2アルキルである)である、請求項1～12のいずれかに記載の化合物または塩。

【請求項 14】

R^3 が任意選択で置換された $C_3 \sim 8$ シクロアルキルである場合は、前記1つもしくは2つの任意選択の置換基はそれぞれ独立して、OH、オキソ(=O)もしくはヒドロキシイミノ(=N-OH)である、請求項1～13のいずれかに記載の化合物または塩。

30

【請求項 15】

R^3 が任意選択で置換された $C_3 \sim 8$ シクロアルキルである場合は、前記1つまたは2つの任意選択の置換基は、それが存在する場合は前記 R^3 シクロアルキル環の3、4または5位の位置(前記 R^3 シクロアルキル環の1位は式(I)もしくは(IA)中の-NH-との接続点であるとみなされる)における置換基(複数を含む)である、請求項1～14のいずれかに記載の化合物あるいは塩。

【請求項 16】

R^3 が任意選択で置換された C_6 シクロアルキルである場合は、 R^3 はシクロヘキシル(すなわち非置換)、3-ヒドロキシ-シクロヘキシル(すなわち3-ヒドロキシシクロヘキサン-1-イル)、4-オキソ-シクロヘキシル(すなわち4-オキソシクロヘキサン-1-イル)、4-(ヒドロキシイミノ)シクロヘキシル(すなわち4-(ヒドロキシイミノ)シクロヘキサン-1-イル)、4-(C₁～2アルコキシイミノ)シクロヘキシル、1-メチルシクロヘキシルもしくは3-メチルシクロヘキシルである、請求項1～15のいずれかに記載の化合物または塩。

40

【請求項 17】

R^4 が水素原子(H)、C₁～2アルキル、C(O)NH₂、C(O)-MeもしくはC(O)-CF₃である、請求項1～16のいずれかに記載の化合物または塩。

【請求項 18】

R^4 が水素原子(H)もしくはC(O)-Meである、請求項1～17のいずれかに記載の化合物または塩。

【請求項 19】

50

R^3 が前記部分式(aa)、(bb)もしくは(cc)の複素環基である場合は、YはOである、請求項1～18のいずれかに記載の化合物または塩。

【請求項20】

R^3 が前記部分式(aa)、(bb)もしくは(cc)の複素環基である場合は、 R^3 は前記部分式(bb)の複素環基であり、 n^1 は1である、請求項1～19のいずれかに記載の化合物または塩。

【請求項21】

R^3 において、前記部分式(aa)、(bb)もしくは(cc)の複素環基が置換されていない(式中、Yが NR^4 である場合は、 R^4 は置換基として分類されない)、請求項1～20のいずれかに記載の化合物または塩。

【請求項22】

R^3 が前記部分式(aa)の複素環基である場合は、Yは NR^4 ではなく、

R^3 が前記部分式(bb)の複素環基であり、Yが NR^4 である場合は、 R^4 は C_{1-2} アルキルまたは C_{1-2} フルオロアルキルではない

請求項1～21のいずれかに記載の化合物または塩。

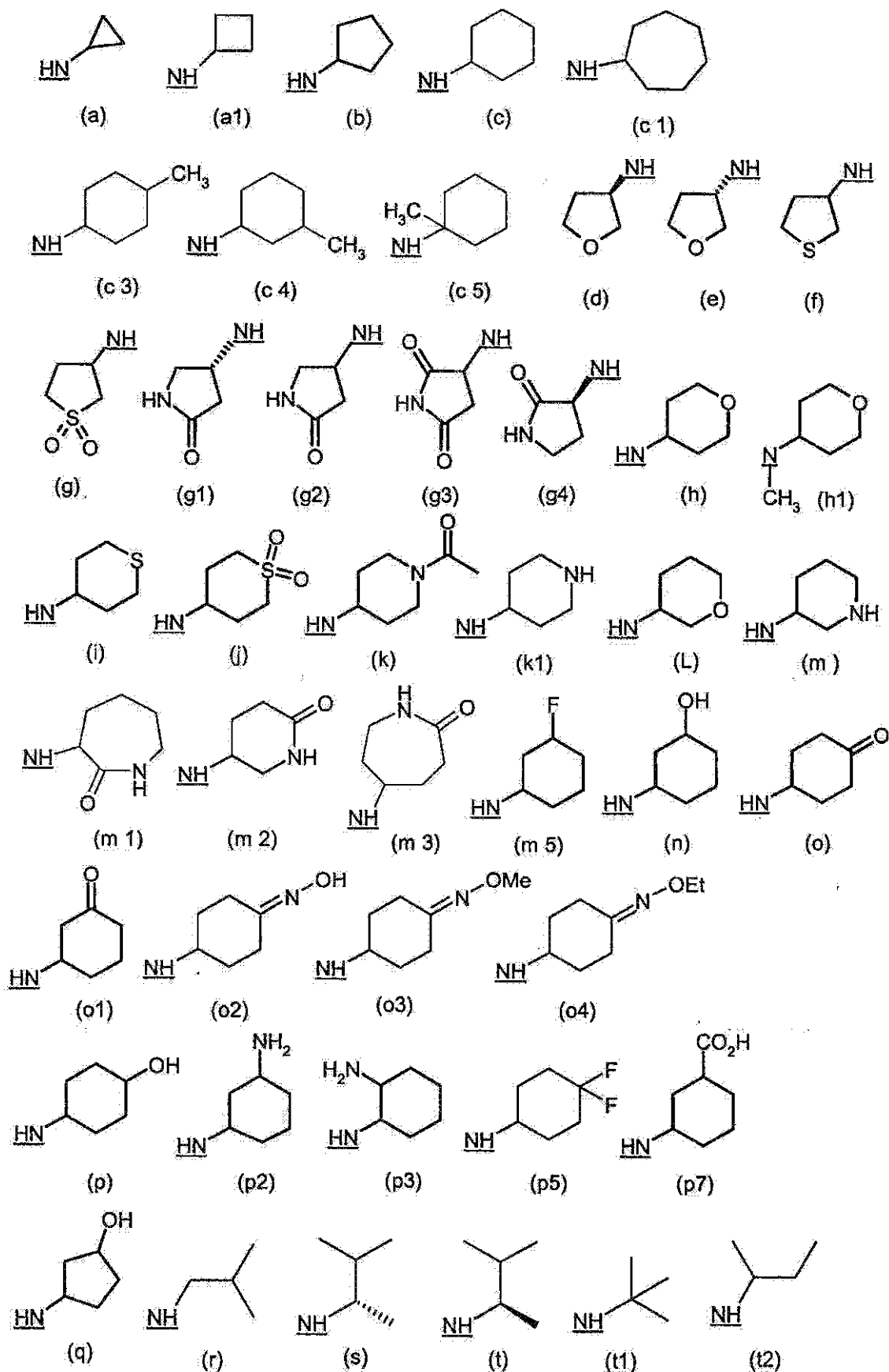
【請求項23】

NHR^3 もしくは NR^3R^{3a} が部分式(a)、(a1)、(b)、(c)、(c1)、(c3)、(c4)、(c5)、(d)、(e)、(f)、(g)、(g1)、

(g2)、(g3)、(g4)、(h)、(h1)、(i)、(j)、(k)、(k1)、(L)、(m)、(m1)、(m2)、(m3)、(m5)、(n)、(o)、(o1)、(o2)、(o3)、(o4)、(p)、(p2)、(p3)、(p5)、(p7)、(q)、(r)、(s)、(t)、(t1)もしくは(t2)のものである、請求項1～22のいずれかに記載の化合物または塩

。

【化 9】



【請求項 2 4】

NHR³もしくはNR³R^{3a}が部分式(c)、(c1)、(c4)、(c5)、(h)、(i)、(j)、(k)、(m1)、(m2)

10

20

30

40

50

)、(n)、(o)、(o2)、(o3)、(p2)、(p5)、(r)、(s)もしくは(t1)のものである、請求項23に記載の化合物または塩。

【請求項25】

NHR^3 もしくは NR^3R^{3a} が部分式(c)、(h)、(k)、(n)、(o)、(o2)もしくは(s)のものである、請求項23に記載の化合物または塩。

【請求項26】

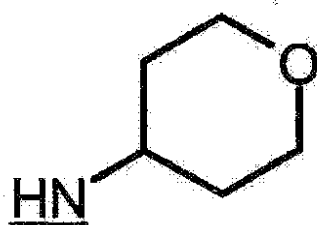
NHR^3 もしくは NR^3R^{3a} が部分式(c)、(h)、(k)、(n)、(o)もしくは(s)のものである、請求項23に記載の化合物または塩。

【請求項27】

NHR^3 もしくは NR^3R^{3a} が部分式(h)のものである、請求項23に記載の化合物または塩。

10

【化10】



(h)

20

【請求項28】

R^1 がエチルである、請求項27に記載の化合物または塩。

【請求項29】

Hetが部分式(i)(ii)もしくは(v)のものである、請求項1～28のいずれかに記載の化合物または塩。

【請求項30】

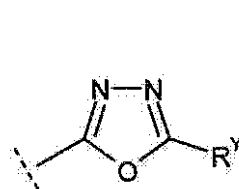
Z^1 および Z^5 が0である、請求項29に記載の化合物または塩。

【請求項31】

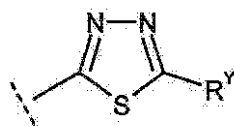
Hetが部分式(ia)、(ib)、(ic)、(id)、(ie)、(if)、(ig)、(va)、(vb)もしくは(iaa)のものである、請求項29または30に記載の化合物または塩。

30

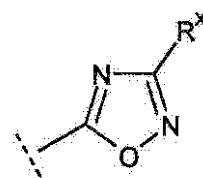
【化 1 1】



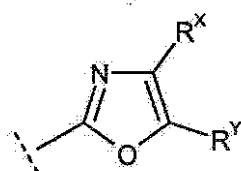
(ia)



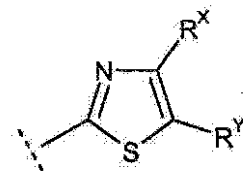
(ib)



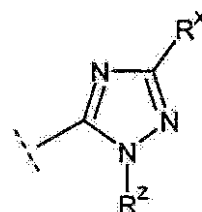
(ic)



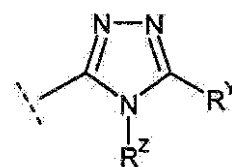
(id)



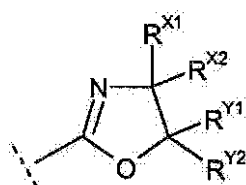
(ie)



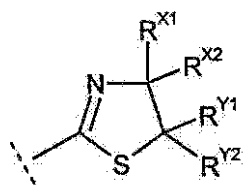
(if)



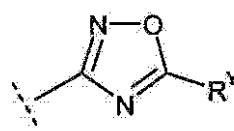
(ig)



(va)



(vb)



(iia)

【請求項 3 2】

Hetが部分式(ia)、(ib)、(ic)、(id)、(if)、(ig)、(va)もしくは(iia)のものである、請求項31に記載の化合物または塩。

【請求項 3 3】

Hetが部分式(ia)、(ic)もしくは(id)のものである、請求項31に記載の化合物または塩。

【請求項 3 4】

R^W および R^Z が水素原子(H)である、請求項1~33のいずれかに記載の化合物または塩。

【請求項 3 5】

前記Het基において、 R^X および R^Y (あるいは、 R^{X2} および R^{Y2})のうち一方が請求項1で定義した通りであり、 R^X および R^Y (あるいは、 R^{X2} および R^{Y2})のうち他方が水素原子(H)である、請求項1~34のいずれかに記載の化合物または塩。

【請求項 3 6】

R^X 、 R^{X2} 、 R^Y および R^{Y2} が、それぞれ独立して：

水素原子(H)；

$C_1 \sim 8$ アルキル；

任意選択で置換された $C_3 \sim 6$ シクロアルキル；

任意選択で置換された $-(CH_2)_n^{2a}-C_3 \sim 6$ シクロアルキル；

$-(CH_2)_n^3-S(O)_2-R^5$ 、 $-CH(Me)-S(O)_2-R^5$ 、もしくは接続炭素原子の位置で $-S(O)_2-R^5$ によって置換された C_3 シクロアルキル；

$-(CH_2)_n^4-NR^6R^7$ もしくは $-CH(Me)-NR^6R^7$ ；

$-(CH_2)_n^7-O-R^9$ ；

$-(CH_2)_n^{11}-C(O)-NR^{10}R^{11}$ もしくは $-CH(Me)-C(O)-NR^{10}R^{11}$ ；

$-(CH_2)_n^{12}-C(O)-OR^{13}$ ；

$-(CH_2)_n^{13}-C(O)-R^{13a}$ ；

10

20

30

40

50

$-(\text{CH}_2)_n^{14}-\text{Het}^1$ もしくは $-\text{CH}(\text{Me})-\text{Het}^1$;または
 $-(\text{CH}_2)_n^{10}-\text{Ar}$ もしくは $-\text{CH}(\text{Me})-\text{Ar}$

である、請求項1～35のいずれかに記載の化合物または塩。

【請求項37】

R^X および R^Y のうち一方、ならびに部分式(v)のHetに対する R^{X2} および R^{Y2} のうち一方が、
 $-(\text{CH}_2)_n^4-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{CH}(\text{Me})-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-(\text{CH}_2)_n^{11}-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n^{14}-\text{Het}^1$ 、もしくは
 $(\text{CH}_2)_n^{10}-\text{Ar}$ である、請求項1～36のいずれかに記載の化合物または塩。

【請求項38】

R^X 、 R^{X2} 、 R^Y および R^{Y2} が、それぞれ独立して:

$\text{C}_1 \sim 6$ アルキル;

任意選択で置換された $\text{C}_3 \sim 6$ シクロアルキル;

任意選択で $\text{C}_1 \sim 2$ アルキル基で置換された $-(\text{CH}_2)_n^{2a}-\text{C}_3 \sim 6$ シクロアルキル[式中、 n^{2a} は1である];

$-(\text{CH}_2)_n^3-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^5$ 、または連続炭素原子の位置で $-\text{S}(\text{O})_2-\text{Ph}$ によって置換された C_3 シクロアルキル[式中、 n^3 は1であり、 R^5 は $\text{C}_1 \sim 4$ アルキル、 $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、任意選択で置換されたフェニルもしくは任意選択で置換されたベンジルであり、 R^{16} がHもしくはメチルであり、 R^{15} がH、 $\text{C}_1 \sim 4$ アルキルもしくは任意選択で置換されたフェニルであるか、 R^{15} および R^{16} は一緒になって $-(\text{CH}_2)_n^{3a}-\text{X}^{3a}-(\text{CH}_2)_n^{3b}-$ であり(式中、 n^{3a} および n^{3b} は2であり、 X^{3a} は単結合、 $-\text{CH}_2-$ 、O、もしくは NR^8 であり、 R^8 は $\text{C}_1 \sim 2$ アルキルもしくはアセチルである)、 $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ によって形成される環は環炭素において置換されていないか、環炭素において1つのメチルもしくはオキソ(=O)置換基によって置換されている];

$-(\text{CH}_2)_n^4-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{CH}(\text{Me})-\text{NR}^6\text{R}^7$ または $-\text{CMe}_2-\text{NR}^6\text{R}^7$ [式中、 n^4 は0である(前記 $-(\text{CH}_2)_n^4-\text{NR}^6\text{R}^7$ がHet環中の炭素原子に結合している場合)か、または n^4 は1であり、 R^6 がHもしくは $\text{C}_1 \sim 4$ アルキルであり、 R^7 がH、 $\text{C}_1 \sim 4$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{17}$ もしくは $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{18}$ であるか、あるいは R^6 および R^7 は一緒になって $-(\text{CH}_2)_n^5-\text{X}^5-(\text{CH}_2)_n^6-$ であり(式中、 n^5 および n^6 は2であり、 X^5 は単結合、 $-\text{CH}_2-$ 、O、もしくは NR^8 である)、 NR^6R^7 によって形成される環は環炭素において置換されていないか、環炭素において1つのメチルもしくはオキソ(=O)置換基で置換されている];

$-(\text{CH}_2)_n^7-\text{O}-\text{R}^9$ [式中、 n^7 は1もしくは2であり、 R^9 はH、 $\text{C}_1 \sim 4$ アルキルもしくはフェニルである];

$-(\text{CH}_2)_n^{11}-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{CH}(\text{Me})-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ または $-\text{CMe}_2-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ である[式中、 n^{11} は0もしくは1であり、

R^{10} はHもしくは $\text{C}_1 \sim 6$ アルキルであり、

R^{11} はH; $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル; 1つもしくは2つのメチル基で任意選択で置換された $\text{C}_3 \sim 6$ シクロアルキル; $-\text{CH}_2-\text{C}_3 \sim 6$ シクロアルキル(非置換); $-(\text{CH}_2)_n^{17}-\text{Het}^2$; 任意選択で置換された炭素連結ピリジニル; 任意選択で置換されたフェニル、任意選択で置換されたベンジル; または任意選択で置換された $-\text{CH}(\text{C}_1 \sim 2\text{アルキル})\text{Ph}$ [前記フェニル、前記ベンジルおよび前記 $-\text{CH}(\text{C}_1 \sim 2\text{アルキル})\text{Ph}$ はそれぞれ独立して、芳香環上において、それぞれが独立してフルオロ、クロロ、 $\text{C}_1 \sim 2$ アルキル、 C_1 フルオロアルキル、 $\text{C}_1 \sim 2$ アルコキシ、 C_1 フルオロアルコキシ、 $-\text{NR}^{10a}\text{R}^{10b}$ (式中、 R^{10a} はHもしくはメチルであり、 R^{10b} はH、 $\text{C}_1 \sim 2$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{Me}$ もしくは $-\text{S}(\text{O})_2\text{Me}$ である)、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{10c}\text{R}^{10d}$ (式中、 R^{10c} および R^{10d} はそれぞれ独立してHもしくは $\text{C}_1 \sim 2$ アルキルである)、または $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{10e}$ (式中、 R^{10e} は $\text{C}_1 \sim 2$ アルキル、 NH_2 、 NHMe もしくは NMe_2 である)である1つもしくは2つの置換基によって任意選択で置換されている]であり、前記炭素連結ピリジニルは、好ましくは1つのOH(その任意のケト互変異性体を含む)で任意選択で置換されているか;

あるいは R^{10} および R^{11} は一緒になって、 $-(\text{CH}_2)_n^8-\text{X}^6-(\text{CH}_2)_n^9-$ であり[式中、 n^8 および n^9 は2であり、 X^6 は単結合、 $-\text{CH}_2-$ 、O、もしくは NR^{12} である]、 $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ によって形成される環は環炭素において置換されていないか、環炭素において1つのメチルもしくはオキソ(=O)置換基で置換されている];

$-(\text{CH}_2)_n^{12}-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{13}$ [式中、 n^{12} は0もしくは1であり、 R^{13} はHもしくは $\text{C}_1 \sim 4$ アルキル

10

20

30

40

50

である];

$-(CH_2)_n^{13}-C(O)-R^{13a}$ [n^{13} は0もしくは1であり、 R^{13a} は $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 2$ フルオロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-CH_2-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、ベンジル、もしくはフェニルである(式中、前記フェニルおよびベンジルはそれぞれ独立して、芳香環上において、フルオロ、クロロ、 $C_1 \sim 2$ アルキル、 C_1 フルオロアルキル、 $C_1 \sim 2$ アルコキシもしくは C_1 フルオロアルコキシのうち1つで任意選択で置換されている)];

$-(CH_2)_n^{14}-Het^1$ 、 $-CH(Me)-Het^1$ 、または $-CMe_2-Het^1$ [式中、 n^{14} は0もしくは1であり、 Het^1 は4-、5もしくは6員環の複素環であり、 R^{14} は $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C(O)R^{19}$ もしくは $S(O)_2R^{19}$ である(式中、 R^{19} は $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、2-チエニル、フラン-2-イル、フェニル(非置換)もしくはベンジル(非置換)である)];

10

あるいは

$-(CH_2)_n^{10}-Ar$ [式中、 n^{10} は0もしくは1である]

である、請求項1~37のいずれかに記載の化合物または塩。

【請求項39】

Het基において、 R^X および R^Y の1つが：

$C_1 \sim 8$ アルキル；

任意選択で置換された $C_3 \sim 6$ シクロアルキル；

$-(CH_2)_n^3-S(O)_2-R^5$ 、 $-CH(C_1 \sim 2 \text{アルキル})-S(O)_2-R^5$ 、 $-CMe_2-S(O)_2-R^5$ 、もしくは接続炭素原子の位置で $-S(O)_2-R^5$ によって置換された $C_3 \sim 5$ シクロアルキル；

$-(CH_2)_n^4-NR^6R^7$ 、 $-CH(C_1 \sim 2 \text{アルキル})-NR^6R^7$ 、 $-CMe_2-NR^6R^7$ 、もしくは接続炭素原子の位置で $-NR^6R^7$ によって置換された $C_3 \sim 5$ シクロアルキル；

20

$-(CH_2)_n^{11}-C(O)-NR^{10}R^{11}$ 、 $-CH(C_1 \sim 2 \text{アルキル})-C(O)-NR^{10}R^{11}$ 、 $-CMe_2-C(O)-NR^{10}R^{11}$ 、もしくは接続炭素原子の位置で $-C(O)-NR^{10}R^{11}$ によって置換された $C_3 \sim 5$ シクロアルキル；

$-(CH_2)_n^{14}-Het^1$ 、 $-CH(C_1 \sim 2 \text{アルキル})-Het^1$ 、 $-CMe_2-Het^1$ もしくは接続炭素原子の位置で Het^1 によって置換された $C_3 \sim 5$ シクロアルキル；

$-(CH_2)_n^{10}-Ar$ 、 $-CH(C_1 \sim 2 \text{アルキル})-Ar$ 、 $-CMe_2-Ar$ もしくは接続炭素原子の位置で Ar によって置換された $C_3 \sim 5$ シクロアルキル；

(i) Ar は任意選択で置換されたフェニル、もしくは

(ii) Ar は任意選択で置換された5または6員環の複素環式芳香環；であり

R^X および R^Y のもう一方が水素原子(H)である、請求項33または請求項33を引用する請求項34もしくは38のいずれかに記載の化合物または塩。

30

【請求項40】

Het基において、 R^X および R^Y の1つが：

$-(CH_2)_n^4-NR^6R^7$ 、 $-CH(C_1 \sim 2 \text{アルキル})-NR^6R^7$ 、 $-CMe_2-NR^6R^7$ 、もしくは接続炭素原子の位置で $-NR^6R^7$ によって置換された $C_3 \sim 5$ シクロアルキル；

$-(CH_2)_n^{11}-C(O)-NR^{10}R^{11}$ 、 $-CH(C_1 \sim 2 \text{アルキル})-C(O)-NR^{10}R^{11}$ 、 $-CMe_2-C(O)-NR^{10}R^{11}$ 、もしくは接続炭素原子の位置で $-C(O)-NR^{10}R^{11}$ によって置換された $C_3 \sim 5$ シクロアルキル；

$-(CH_2)_n^{14}-Het^1$ 、 $-CH(C_1 \sim 2 \text{アルキル})-Het^1$ 、 $-CMe_2-Het^1$ もしくは接続炭素原子の位置で Het^1 によって置換された $C_3 \sim 5$ シクロアルキル；

$-(CH_2)_n^{10}-Ar$ 、 $-CH(C_1 \sim 2 \text{アルキル})-Ar$ 、 $-CMe_2-Ar$ もしくは接続炭素原子の位置で Ar によって置換された $C_3 \sim 5$ シクロアルキル；

40

(ii) Ar が任意選択で置換された5または6員環の複素環式芳香環；であり

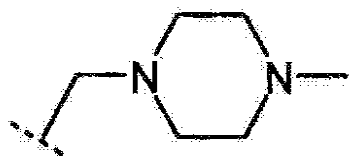
R^X および R^Y のもう一方が水素原子(H)である、請求項39に記載の化合物または塩。

【請求項41】

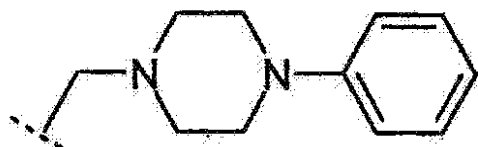
$-(CH_2)_n^4-NR^6R^7$ 、 $-CH(C_1 \sim 2 \text{アルキル})-NR^6R^7$ もしくは $-CMe_2-NR^6R^7$ が：

$-CH_2-NHC(O)R^{17}$ 、 $-CH_2-NMeC(O)R^{17}$ 、 $-CH(Me)-NHC(O)R^{17}$ 、 $-CH_2-NHS(O)_2R^{18}$ 、 $-CH_2-NMeS(O)_2R^{18}$ 、 $-CH(Me)-NHS(O)_2R^{18}$ 、 $NMe_2(n^4=0; R^6=R^7=Me)$ もしくは $-CH_2NMe_2(n^4=1; R^6=R^7=Me)$ もしくは

【化 1 2】

 $(n^4=1; R^6 \text{ と } R^7 \text{ は共に } -(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{Me})-(\text{CH}_2)_2-)$ もしくは

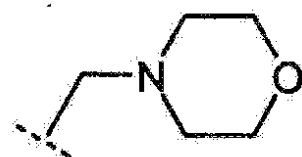
【化 1 3】



10

もしくは

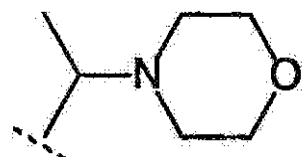
【化 1 4】



20

 $(n^4=1; R^6 \text{ と } R^7 \text{ は共に } -(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-)$ もしくは

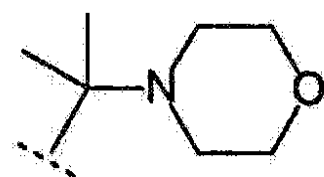
【化 1 5】



30

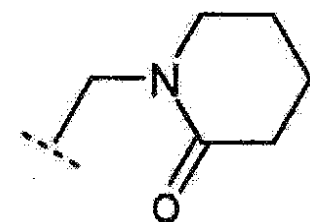
もしくは

【化 1 6】



もしくは

【化 1 7】



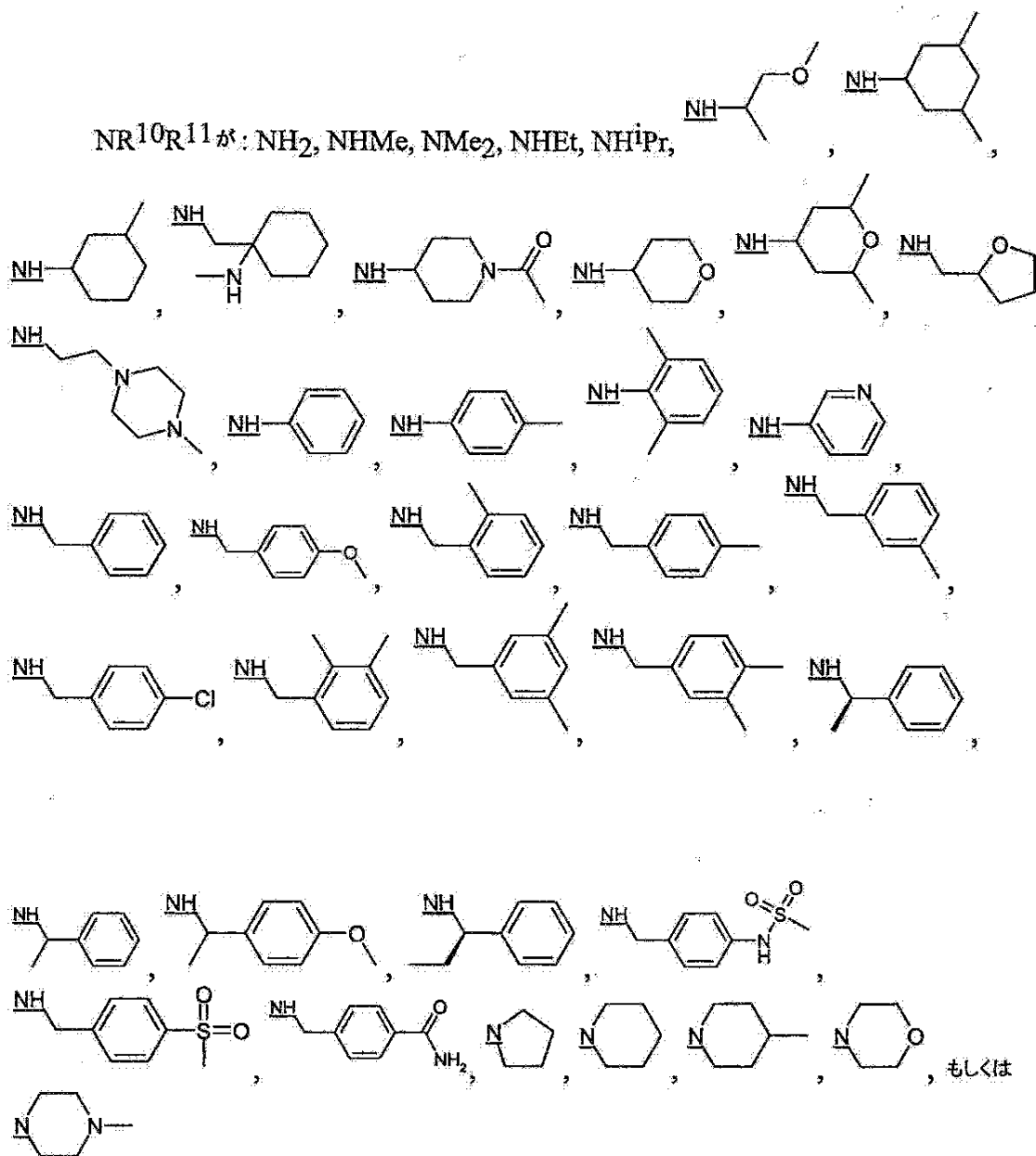
40

もしくは

CN1CCCC1=O

【化 1 9】

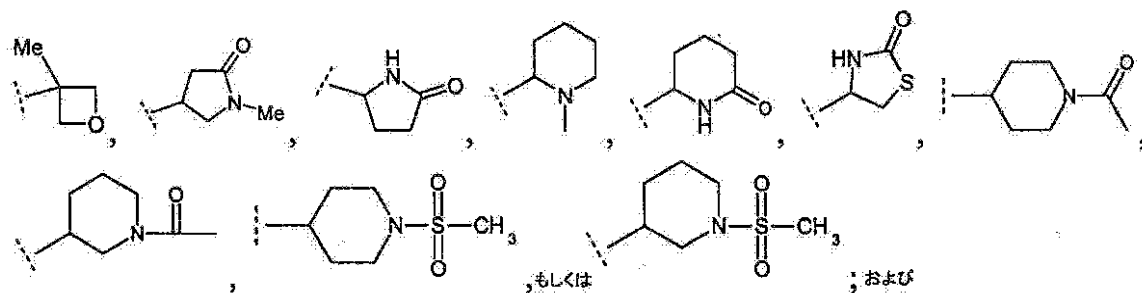
NR¹⁰R¹¹が: NH₂, NHMe, NMe₂, NHEt, NHⁱPr,



R^X または R^Y が $-(CH_2)_n-^{14}-Het^1$ 、 $-CH(C_{1-2}アルキル)-Het^1$ もしくは $-CMe_2-Het^1$ の場合は、任意選択で置換された4、5、6もしくは7員環の飽和複素環 Het^1 が：

テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル、テトラヒドロフラン-2-イル、テトラヒドロフラン-3-イル、

【化 2 0】



10

Arが任意選択で置換された：フリル、チエニル、ピロリル、1,3-オキサゾリル、1,3-チアゾリル、イミダゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニル、ピリダジル、ピリミジニル、ピラゾリル、イソチアゾリル(1,2-チアゾリル)もしくはイソオキサゾリル(1,2-オキサゾリル)；

[Ar環はそれぞれ独立した1つまたは2つの $C_1 \sim 2$ アルキル基により、もしくは1つのOH基(任意のそのケト互変異性体を含む)により任意選択で置換される]

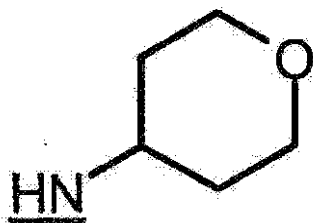
である任意選択で置換された5または6員環の複素環式芳香環である、請求項1に記載の化合物または塩。

【請求項 4 2】

R^1 がエチルであり、 NHR^3 もしくは NR^3R^{3a} が部分式(h)のものである、請求項40または41に記載の化合物または塩。

20

【化 2 1】



(h)

30

【請求項 4 3】

N-シクロペンチル-1-エチル-5-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

N-シクロペンチル-1-エチル-5-{5-[(メチルスルホニル)メチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

N-シクロペンチル-1-エチル-5-(5-イソプロピル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

N-シクロペンチル-1-エチル-5-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

40

N-シクロペンチル-1-エチル-5-{5-[(メチルスルホニル)メチル]-1,3,4-チアジアゾール-2-イル}-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

N-シクロペンチル-1-エチル-5-(5-イソプロピル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

1-エチル-5-(5-イソプロピル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-N-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

N-シクロヘキシル-1-エチル-5-(5-イソプロピル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

1-エチル-N-イソブチル-5-(5-イソプロピル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1H-ピラ

50

ゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

1-エチル-N-イソブチル-5-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

N-シクロヘキシル-1-エチル-5-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

1-エチル-5-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-N-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

N-[(1R)-1,2-ジメチルプロピル]-1-エチル-5-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

N-[(1S)-1,2-ジメチルプロピル]-1-エチル-5-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

5-(5-tert-ブチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1-エチル-N-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

5-(5-tert-ブチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-N-シクロヘキシル-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

5-(5-tert-ブチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-N-シクロペンチル-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

5-(5-tert-ブチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1-エチル-N-イソブチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

5-(5-tert-ブチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-N-[(1S)-1,2-ジメチルプロピル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

5-(5-tert-ブチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-N-[(1R)-1,2-ジメチルプロピル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

1-エチル-5-{5-[(メチルスルホニル)メチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}-N-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

N-シクロヘキシル-1-エチル-5-{5-[(メチルスルホニル)メチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

1-エチル-N-イソブチル-5-{5-[(メチルスルホニル)メチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

N-[(1S)-1,2-ジメチルプロピル]-1-エチル-5-{5-[(メチルスルホニル)メチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

N-[(1R)-1,2-ジメチルプロピル]-1-エチル-5-{5-[(メチルスルホニル)メチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

1-エチル-5-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-N-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

1-エチル-5-[3-(メトキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-N-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

5-[3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-1-エチル-N-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

1-エチル-5-[3-(モルホリン-4-イルメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-N-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

5-(5-シクロプロピル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1-エチル-N-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

N-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-1-エチル-5-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

1-エチル-5-[5-(3-メチルオキセタン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-N-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

1-エチル-5-{5-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}-N-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

10

20

30

40

50

-5-イル]-N-イソプロピル-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキシアミド、
 4-{5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}-1-メチルピロリジン-2-オン、
 1-エチル-N-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-5-(5-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、
 1-エチル-5-[5-(モルホリン-4-イルメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-N-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、
 5-[5-(tert-ブトキシメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-1-エチル-N-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、もしくは
 2-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,3-オキサゾール-4-カルボン酸メチル

10

またはその塩である、請求項1~42のいずれかに記載の化合物または塩。

【請求項 4 4】

2-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-4-カルボン酸メチル、
 1-エチル-5-(4-メチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、
 1-(n-プロピル)-5-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、
 1-エチル-5-[5-(テトラヒドロフラン-2-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、
 1-エチル-5-[5-(ジメチルアミノ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、
 1-エチル-5-(5-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、
 N-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-1-エチル-5-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、もしくは
 N-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-1-エチル-5-[3-(モルホリン-4-イルメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン

20

またはその塩である、請求項1から42のいずれかに記載の化合物または塩。

30

【請求項 4 5】

1-エチル-5-[(4R)-4-フェニル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、
 1-エチル-5-[(4S)-4-フェニル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、
 1-エチル-5-[(4S)-4-(フェニルメチル)-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、
 1-エチル-5-[(4R)-4-(フェニルメチル)-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、
 1-エチル-5-[(4S,5R)-5-メチル-4-フェニル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、
 1-エチル-5-[(5R)-5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、
 1-エチル-5-[(5S)-5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、
 5-(4,4-ジメチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル)-1-エチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、
 2-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,3-オキサゾール-4-カルボン酸、
 2-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

40

50

- 5-イル]-N-(1-メチルエチル)-1,3-オキサゾール-4-カルボキシアミド、
 1-エチル-5-[4-(4-ホルホルニルカルボニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、
 1-エチル-N-メチル-5-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、
 trans-4-{[1-エチル-5-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル]アミノ}シクロヘキサノール、
 1-エチル-5-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、
 4-{[1-エチル-5-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル]アミノ}シクロヘキサノン、
 5-[5-(1,1-ジメチルエチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-1-エチル-6-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、
 1-エチル-6-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-5-[5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、
 5-(5-シクロブチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1-エチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、
 5-{5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}-2-ピロリジノン、
 N-({5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}メチル)アセトアミド、
 1-エチル-5-[5-(1-メチル-2-ピペリジニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、
 1-エチル-5-{5-[(4-メチル-1,2,5-オキサジアゾール-3-イル)メチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、
 3-{5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}シクロペンタノン、
 1-エチル-5-[5-(テトラヒドロ-3-フラニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、
 (4S)-4-{5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}-1,3-チアゾリジン-2-オン、
 5-[5-(2,2-ジメチルシクロプロピル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-1-エチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、
 N-({5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}メチル)-N-メチルアセトアミド、
 1-エチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-5-[5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、
 1-エチル-5-[5-(1-メチルシクロブチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、
 1-エチル-5-[5-(3-メチル-5-イソオキサゾリル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、
 1-エチル-5-[5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、
 5-[5-(1-アセチル-4-ピペリジニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-1-エチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、
 1-エチル-5-{3-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、
 1-エチル-5-[3-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、もしくは

1-エチル-5-{3-[2-オキソ-2-(1-ピロリジニル)エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン

またはその塩である、請求項1から42のいずれかに記載の化合物または塩。

【請求項 4 6】

2-{5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}-N-フェニルアセトアミド、

2-{5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}-N-(1-フェニルエチル)アセトアミド、

1-エチル-5-{3-[2-オキソ-2-(1-ピペリジニル)エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

2-{5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}-N-(フェニルメチル)アセトアミド、

2-{5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}-N,N-ジメチルアセトアミド、

N-エチル-2-{5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}アセトアミド、

1-エチル-5-{3-[1-(4-モルホリニル)エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

5-[3-(シクロヘキシルメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-1-エチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

1-エチル-5-{3-[2-オキソ-2-(1-ピペリジニル)エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

1-エチル-5-{3-[2-(4-メチル-1-ピペラジニル)-2-オキソエチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

1-エチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-5-[5-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イルメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

5-{5-[(2,4-ジメチル-1,3-チアゾール-5-イル)メチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}-1-エチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

1-エチル-5-[5-(2-フラニルメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

1-エチル-5-[5-(3-イソオキサゾリルメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

1-エチル-5-(5-{[4-(メチルオキシ)フェニル]メチル}-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

1-エチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-5-[5-(1H-テトラゾール-1-イルメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

1-エチル-5-[5-(5-イソチアゾリルメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

1-エチル-5-{5-[(3-メチル-5-イソオキサゾリル)メチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

5-(5-{[4-(ジメチルアミノ)フェニル]メチル}-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1-エチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン(1:1)

1-エチル-5-{5-[(2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル)メチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

2-[1-({5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}メチル)シクロペンチル]-N-メチルアセトアミド、

N-((5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル)シクロプロパンカルボキシアミド、

1-エチル-5-{5-[(5-メチル-3-イソオキサゾリル)メチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、
 1-エチル-5-{5-[(5-メチル-3-イソオキサゾリル)メチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、
 1-エチル-5-{5-[2-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)エチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

10

5-{5-[(3,5-ジメチル-4-イソオキサゾリル)メチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}-1-エチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、
 N-(1-{5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}エチル)アセトアミド、

5-{5-[(1-アセチル-4-ピペリジニル)メチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}-1-エチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

1-エチル-5-{5-[(4-メチルフェニル)メチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

1-エチル-5-[5-(4-メチルフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

20

5-[5-(3,4-ジメチルフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-1-エチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

5-[5-(2,4-ジメチルフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-1-エチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

5-{5-[(4-ブロモフェニル)メチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}-1-エチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

2-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-N-(フェニルメチル)-1,3-オキサゾール-4-カルボキシアミド、

2-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-N-{[4-(メチルオキシ)フェニル]メチル}-1,3-オキサゾール-4-カルボキシアミド、

30

2-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-N-[(2-メチルフェニル)メチル]-1,3-オキサゾール-4-カルボキシアミド、

2-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-N-[(4-メチルフェニル)メチル]-1,3-オキサゾール-4-カルボキシアミド、

2-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-N-[(3-メチルフェニル)メチル]-1,3-オキサゾール-4-カルボキシアミド、

N-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,3-オキサゾール-4-カルボキシアミド、

40

N-[(2,3-ジメチルフェニル)メチル]-2-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,3-オキサゾール-4-カルボキシアミド、

N-[(3,5-ジメチルフェニル)メチル]-2-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,3-オキサゾール-4-カルボキシアミド、

N-[(3,4-ジメチルフェニル)メチル]-2-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,3-オキサゾール-4-カルボキシアミド、

2-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-N-(1-フェニルエチル)-1,3-オキサゾール-4-カルボキシアミド、

2-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-N-[(1R)-1-[4-(メチルオキシ)フェニル]エチル]-1,3-オキサゾール-4-カルボキ

50

シアミド、

2-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-N-[(1R)-1-フェニルプロピル]-1,3-オキサゾール-4-カルボキシアミド、

2-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-N-(4-メチルフェニル)-1,3-オキサゾール-4-カルボキシアミド、

2-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-N-({4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}メチル)-1,3-オキサゾール-4-カルボキシアミド、

2-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-N-{[4-(メチルスルホニル)フェニル]メチル}-1,3-オキサゾール-4-カルボキシアミド、

10

N-(1-アセチル-4-ピペリジニル)-2-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,3-オキサゾール-4-カルボキシアミド、

2-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,3-オキサゾール-4-カルボキシアミド、

2-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-N-(テトラヒドロ-2-フラニルメチル)-1,3-オキサゾール-4-カルボキシアミド、

2-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-N-[2-(4-メチル-1-ピペラジニル)エチル]-1,3-オキサゾール-4-カルボキシアミド、

20

N-[1-(アミノメチル)シクロヘキシル]-2-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-N-メチル-1,3-オキサゾール-4-カルボキシアミド、

N-(2,6-ジメチルフェニル)-2-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,3-オキサゾール-4-カルボキシアミド、

N-{[4-(アミノカルボニル)フェニル]メチル}-2-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,3-オキサゾール-4-カルボキシアミド、

2-{5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセトアミド、

30

5-{3-[2-(2,6-ジメチル-4-モルホリニル)-2-オキソエチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-1-エチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

1-エチル-5-{3-[2-(4-メチル-1-ピペリジニル)-2-オキソエチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

2-{5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}-N-[1-メチル-2-(メチルオキシ)エチル]アセトアミド、

40

5-{3-[2-(3,5-ジメチル-1-ピペリジニル)-2-オキソエチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-1-エチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

1-エチル-5-{3-[2-(3-メチル-1-ピペリジニル)-2-オキソエチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

2-{5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}-N-3-ピリジニルアセトアミド、

6-{5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}-2-ピペリジノン、

50

1-エチル-5-{5-[(3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)メチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

N-({5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}メチル)アセトアミド、

N-({5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}メチル)ベンズアミド、

N-({5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}メチル)-2-フェニルアセトアミド、

N-({5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}メチル)-2-メチルプロパンアミド、

N-({5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}メチル)-3-メチルブタンアミド、

N-({5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}メチル)シクロヘキサンカルボキシアミド、

N-({5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}メチル)-2-フランカルボキシアミド、

N-({5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}メチル)メタンスルホンアミド、

N-({5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}メチル)ベンゼンスルホンアミド、

N-({5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}メチル)-1-フェニルメタンスルホンアミド、

N-({5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}メチル)-2-プロパンスルホンアミド、

N-({5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}メチル)-1-プロパンスルホンアミド、

N-({5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}メチル)シクロプロパンスルホンアミド、

N-({5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}メチル)-2-チオフেনスルホンアミド、

1-({5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}メチル)-2-ピロリジノン、

1-({5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}メチル)-2-ピペリジノン、

5-{3-[(1-アセチル-4-ピペリジニル)メチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-1-エチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

1-エチル-5-(3-{[1-(3-メチルブタノイル)-4-ピペリジニル]メチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

1-エチル-5-(3-{[1-(メチルスルホニル)-4-ピペリジニル]メチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

1-エチル-5-{3-[1-(フェニルスルホニル)シクロプロピル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

1-エチル-5-[3-(フェニルメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

1-エチル-5-[3-(1-フェニルエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-N-(テトラヒド

10

20

30

40

50

ロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

1-エチル-5-(3-{[4-(メチルオキシ)フェニル]メチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

5-(3-{[4-(ジメチルアミノ)フェニル]メチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1-エチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

5-(3-{[3-(ジメチルアミノ)フェニル]メチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1-エチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

5-(3-{[4-(ジメチルアミノ)フェニル]メチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1-エチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

1-エチル-5-{3-[(フェニルオキシ)メチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

1-エチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-5-[3-(5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イルメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

1-エチル-5-{3-[(4-フェニル-1-ピペラジニル)メチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

1-エチル-5-(5-エチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

5-(5-{[4-(ジメチルアミノ)フェニル]メチル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-エチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

1-エチル-5-(5-{[4-(メチルオキシ)フェニル]メチル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、もしくは

5-(3,8-ジオキサ-1-アザスピロ[4.5]デカ-1-エン-2-イル)-1-エチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン

またはその塩である、請求項1から42のいずれかに記載の化合物または塩。

【請求項 47】

1-エチル-5-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

5-(5-tert-ブチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1-エチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

1-エチル-5-{5-[(メチルスルホニル)メチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

1-エチル-5-[5-(3-メチルオキサタン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

1-エチル-5-{5-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

1-エチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-5-[5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

別名1-エチル-5-[5-(モルホリン-4-イルメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

1-エチル-5-[5-(テトラヒドロフラン-2-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

1-エチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-5-[5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、もしくは

1-エチル-5-{3-[2-オキソ-2-(1-ピロリジニル)エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

またはその塩である、請求項1から42のいずれかに記載の化合物または塩。

【請求項 48】

10

20

30

40

50

塩が製薬上許容されるその塩である、請求項1～47のいずれかに記載の塩。

【請求項49】

粒子サイズの小さい形態であって、サイズの小さい粒子の粒子径(D50値)が0.5から10ミクロンである、請求項1～48のいずれかに記載の化合物または塩。

【請求項50】

ヒトなどの哺乳動物における活性治療物質として使用するための、請求項1～49のいずれかに記載の化合物または塩。

【請求項51】

請求項1から49のいずれかに記載の式(I)もしくは(IA)の化合物または製薬上許容されるその塩、ならびに1つもしくは複数の製薬上許容される担体および/もしくは賦形剤を含む薬剤組成物。

10

【請求項52】

吸入投与に適したかつ/または適合させた請求項51に記載の薬剤組成物。

【請求項53】

経口投与に適したかつ/または適合させた請求項51に記載の薬剤組成物。

【請求項54】

ヒトなどの哺乳動物において炎症性および/もしくはアレルギー性疾患または神経障害における認知障害を治療および/または予防するための、請求項51、52または53に記載の薬剤組成物。

【請求項55】

20

ヒトなどの哺乳動物において炎症性および/もしくはアレルギー性疾患または神経障害における認知障害を治療および/または予防するための医薬品の製造における、請求項1から49のいずれかに記載の式(I)もしくは(IA)の化合物または製薬上許容されるその塩の使用。

【請求項56】

前記組成物または医薬品が、ヒトなどの哺乳動物において慢性閉塞性肺疾患(COPD)、喘息、関節リウマチまたはアレルギー性鼻炎を治療および/または予防するためのものである、請求項54に記載の組成物。

【請求項57】

前記組成物または医薬品が、ヒトなどの哺乳動物において慢性閉塞性肺疾患(COPD)、喘息、関節リウマチまたはアレルギー性鼻炎を治療および/または予防するためのものである、請求項55に記載の使用。

30

【請求項58】

前記組成物または医薬品がヒトなどの哺乳動物において慢性閉塞性肺疾患(COPD)を治療および/または予防するためのものである、請求項56に記載の組成物。

【請求項59】

前記組成物または医薬品がヒトなどの哺乳動物において慢性閉塞性肺疾患(COPD)を治療および/または予防するためのものである、請求項57に記載の使用。

【請求項60】

前記組成物もしくは医薬品が経口投与用であり、かつ請求項53に記載の薬剤組成物である、請求項54、56および58のいずれかに記載の組成物。

40

【請求項61】

前記組成物もしくは医薬品が経口投与用であり、かつ請求項53に記載の薬剤組成物である、請求項55、57および59のいずれかに記載の使用。

【請求項62】

ヒトなどの哺乳動物において：喘息、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、アトピー性皮膚炎、じんましん、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、春季カタル、好酸球性肉芽腫、乾癬、間接リウマチ、敗血性ショック、潰瘍性大腸炎、クローン病、心筋および脳の再かん流傷害、慢性糸球体腎炎、内毒素性ショック、成人呼吸窮迫症候群、多発性硬化症、神経障害における認知障害、うつ病または疼痛；を治療および/または予防するための医薬品の

50

製造における、請求項1から49のいずれかに記載の式(1)の化合物または製薬上許容されるその塩の使用。

【請求項63】

ヒトなどの哺乳動物において：喘息、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、アトピー性皮膚炎、じんましん、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、春季カタル、好酸球性肉芽腫、乾癬、間接リウマチ、敗血性ショック、潰瘍性大腸炎、クローン病、心筋および脳の再かん流傷害、慢性糸球体腎炎、内毒素性ショック、成人呼吸窮迫症候群、多発性硬化症、神経障害における認知障害、うつ病または疼痛；の治療および/または予防に使用するための、請求項51、52または53に記載の薬剤組成物。

【発明の詳細な説明】

10

【技術分野】

【0001】

本発明は、ピラゾロピリジン化合物、それらの調製方法、これらの方法で使用できる中間体、およびこれらの化合物を含む薬剤組成物に関する。本発明はまた、治療におけるピラゾロピリジン化合物の使用、例えばホスホジエステラーゼの阻害剤(PDE)として、ならびに/あるいは慢性閉塞性肺疾患(COPD)、喘息、関節リウマチ、アレルギー性鼻炎などの炎症性および/もしくはアレルギー性疾患を治療および/または予防するための使用にも関する。

【背景技術】

【0002】

20

米国特許US3,979,399号、米国特許US3,840,546号、および米国特許US3,966,746号(E.R. Squibb & Sons)は、ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシアミドの4-アミノ誘導体を開示している[式中、4-アミノ基 NR_3R_4 が非環状アミノ基であることができ(式中、 R_3 および R_4 はそれぞれ水素、低級アルキル(例えばブチル)、フェニルなどであり得る)、あるいは、 NR_3R_4 はピロリジノ、ピペリジノおよびピペラジノなどの3~6員環の複素環基であることができる]。これらの化合物は、神経安定剤、鎮痛剤および血圧降下剤として有用な中枢神経系抑制剤として開示されている。

【0003】

米国特許US3,925,388号、米国特許US3,856,799号、米国特許US3,833,594号および米国特許US3,755,340号(E.R. Squibb & Sons)は、ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸およびエステルの4-アミノ誘導体を開示している。4-アミノ基 NR_3R_4 は非環状アミノ基であることができ[式中、 R_3 および R_4 はそれぞれ水素、低級アルキル(例えばブチル)、フェニルなどであり得る]、あるいは、 NR_3R_4 はピロリジノ、ピペリジノ、ピラゾリル、ピリミジニル、ピリダジニルまたはピペラジニルなどの追加の窒素が存在する5~6員環の複素環基であることができる。これらの化合物は、抗炎症性および鎮痛性の性質を有する、神経安定剤またはトランキライザーとして有用な中枢神経系抑制剤であるとして記載されている。これらの化合物は、アデノシン-3',5'-環状一リン酸の細胞内濃度を上昇させる、かつ喘息の症状を緩和するとして記載されている。

30

【0004】

H. Hoehn他、J. Heterocycl. Chem., 1972, 9(2)、235-253は、4-ヒドロキシ、4-クロロ、4-アルコキシ、4-ヒドラジノ、および4-アミノの置換基を有する一連の1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸誘導体を開示している。

40

【0005】

カナダ特許CA1,003,419号、スイス特許CH553,799号およびT. Denzel、Archiv der Pharmazie、1974、307(3)、177-186は、1位が置換されていない4,5-二置換1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジンを開示している。

【0006】

米国特許US3,833,598号および英国特許GB1,417,489号(E.R. Squibb & Sons)は、ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-カルボン酸およびエステルの4-アミノ誘導体を開示している。4-アミノ基 NR_3R_4 は非環状アミノ基であることができ(式中、 R_3 および R_4 はそれぞれ水素、低級

50

アルキル、 R_6 、 R_7 -フェニルなどであり得る)、または、 NR_3R_4 は追加の窒素が存在する5~6員環の複素環基、すなわち任意選択で置換されたピロリジノ、ピペリジノ、ピラゾリル、ジヒドロピリダジニルもしくはピペラジニルであることができる。ピラゾロ[3,4-b]ピリジンの5位には R_5 基が存在し、これは水素、低級アルキル、フェニル、フェニル-低級-アルキルまたはハロゲンである。 R_5 は好ましくは水素、メチルまたは塩素である。これらの化合物は、不安状態および緊張状態を緩和するためのトランクライザーまたは神経安定剤として有用な中枢神経系抑制剤であるとして記載されている。また、これらの化合物はアデノシン-3',5'-環状リン酸の細胞内濃度を上昇させる、かつ喘息の症状を緩和するとして記載されている。また、これらの化合物は抗炎症性の性質を有し、かつ、例えば、浮腫性の性質のものまたはラットや犬などの様々な哺乳動物種における結合組織の増殖により生じるもの等の局所的炎症状態を軽減させる抗炎症剤として有用であるとして記載されている。

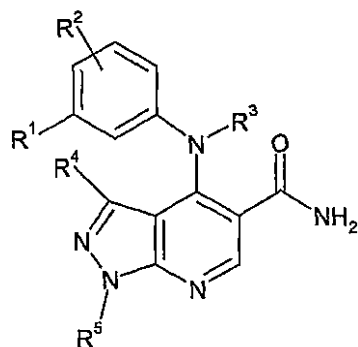
【0007】

米国特許US4,115,394号および英国特許GB1,511,006号(E.R.Squibb & Sons)は、6-フェニル-ピラゾロ[3,4-b]ピリジンの4-アミノ誘導体を開示している。4-アミノ基 NR_3R_4 は非環状アミノ基であり、式中、 R_3 および R_4 はそれぞれ水素、低級アルキル、フェニル、フェニル-低級-アルキルまたは置換フェニルであり得る。ピラゾロ[3,4-b]ピリジンの5位には R_5 基が存在し、これは水素、低級アルキル、フェニルまたはフェニル-低級-アルキルである。 R_5 は好ましくは水素である。これらの化合物は抗炎症性の性質を有し、かつ、例えば、浮腫性の性質のものまたはラットや犬などの様々な哺乳動物種における結合組織の増殖により生じるもの等の局所的炎症状態を軽減させる抗炎症剤として有用であるとして記載されている。また、これらの化合物は(a)利尿活性を有し、(b)アデノシン-3',5'-環状リン酸の細胞内濃度を上昇させ、かつ喘息の症状を緩和するとして記載されている。

【0008】

2002年1月23日公開の特開JP-2002-20386-A公報(Ono Yakuhin Kogyo KK)は、以下の式のピラゾロピリジン化合物を開示している:

【化1】



JP-2002-20386-A
(Ono)

【0009】

[式中、 R^1 は、1)- OR^6 基、2)- SR^7 基、3) $C_2 \sim 8$ アルキニル基、4)ニトロ基、5)シアノ基、6)ヒドロキシ基もしくは $C_1 \sim 8$ アルコキシ基で置換された $C_1 \sim 8$ アルキル基、7)フェニル基、8)- $C(O)R^8$ 基、9)- $SO_2NR^9R^{10}$ 基、10)- $NR^{11}SO_2R^{12}$ 基、11)- $NR^{13}C(O)R^{14}$ 基、または12)- $CH=N R^{15}$ 基を表す。 R^6 および R^7 は、i)水素原子、ii) $C_1 \sim 8$ アルキル基、iii) $C_1 \sim 8$ アルコキシ基で置換された $C_1 \sim 8$ アルキル基、iv)トリハロメチル基、v) $C_3 \sim 7$ シクロアルキル基、vi)フェニル基で置換された $C_1 \sim 8$ アルキル基、あるいはvii)1~4個の窒素原子、1~3個の酸素原子および/もしくは1~3個の硫黄原子を含む3~15員環の単環、二環、または三環式の複素環を表す。 R^2 は、1)水素原子または2) $C_1 \sim 8$ アルコキシ基を表す。 R^3 は、1)水素原子または2) $C_1 \sim 8$ アルキル基を表す。 R^4 は、1)水素原子、2) $C_1 \sim 8$ アルキル基、3) $C_3 \sim 7$ シクロアルキル基、4) $C_3 \sim 7$ シクロアルキル基で置換された $C_1 \sim 8$ アルキル基、5)1~3個のハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基、あるいは6)1~4個の窒素原子、1~3個の酸素原子および/もしくは1~3個の硫黄原子を含む3~15員環の単環、二環、または三環式の複

素環を表す。R⁵は、1)水素原子、2)C1~8アルキル基、3)C3~7シクロアルキル基、4)C3~7シクロアルキル基で置換されたC1~8アルキル基、または5)1~3個の置換基で置換されていてもよいフェニル基を表す。R³基には水素原子が好ましい。R⁴基にはメチル、エチル、シクロプロピル、シクロブチルまたはシクロペンチルが好ましい。特開JP-2002-20386-A公報の化合物は、PDE4阻害活性を有し、かつ炎症性疾患および数多くの他の疾患の予防ならびに/または治療に有用であると述べられている。

【0010】

欧州特許EP0,076,035A1(ICI Americas)は、ピラゾロ[3,4-b]ピリジン誘導体を不安状態および緊張状態を緩和するためのトランクライザーまたは神経安定剤として有用な中枢神経系抑制剤として開示している。

10

【0011】

化合物カルタゾレート(cartazolate)、すなわち1-エチル-4-n-ブチルアミノ-1H-ピラゾロ[3,4-b]-ピリジン-5-カルボン酸エチルが知られている。J.W.Daly他、Med.Chem.Res.、1994、4、293-306およびD.Shi他、Drug Development Research、1997、42、41-56は、4-シクロペンチルアミノ-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸エチルを含めた一連の4-(アミノ)置換の1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸誘導体、ならびにA₁-およびA_{2A}-アデノシン受容体におけるその親和性および拮抗活性を開示しており、後者の論文はGABA_A-受容体チャンネルの様々な結合部位におけるその親和性を開示している。S.Schenone他、Bioorg.Med.Chem.Lett.、2001、11、2529-2531、およびF.Bondavalli他、J.Med.Chem.、2002、第45巻(第22号、2002年10月24日、09/24/2002にウェブ上に公開されたと申し立てられている)、4875-4887ページは、一連の4-アミノ-1-(2-クロロ-2-フェニルエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステルをA1-アデノシン受容体リガンドとして開示している。

20

【0012】

国際公開公報W002/060,900A2号は、アレルギー性、炎症性または自己免疫性の障害または疾患を治療するためのMCP-1拮抗剤として、5-置換基として-C(O)-NR⁴-C(O)-NR⁵R⁶基を有し、かつ任意選択で1、3、4、および/または6位で置換されたイソオキサゾロ[5,4-b]ピリジンならびに1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン(ピラゾロ[5,4-b]ピリジンと呼ばれる)を含めた、-C(O)-NR⁴-C(O)-NR⁵R⁶置換基を有する一連の二環式複素環式化合物を開示していると考えられる。-C(O)-NR⁴-C(O)-NR⁵R⁶置換基の代わりに-C(O)NH₂置換基を有する二環式複素環式化合物は、-C(O)-NR⁴-C(O)-NR⁵R⁶置換の化合物の合成における中間体として国際公開公報W002/060,900号に開示されていると申し立てられている。

30

【0013】

S.S.Chakravorty他、Indian J.Chem.、1978、16B(2)、161-3は、4-ヒドロキシ-1,3-ジフェニル-5-(3',4'-ジヒドロイソキノール-1'-イル)-ピラゾロ[3,4-b]ピリジンおよび1,3-ジフェニル-4-ヒドロキシ-5-(3'-メチル-3',4'-ジヒドロイソキノール-1'-イル)-ピラゾロ[3,4-b]ピリジンの化合物を開示している。これら2つの化合物は抗フィラリア活性について試験されたが、有意な殺ミクロフィラリア活性を有さないことが判明している。

【0014】

G.Sabitha他、Synthetic Commun.、1999、29(4)、655-665は、5-置換-6-アミノ-1-フェニル-3-(メチルまたはフェニル)-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン(式中、ピラゾロ[3,4-b]ピリジンの5-置換基はベンズイミダゾール-2-イル、5-クロロ-ベンズオキサゾール-2-イル、もしくはベンゾチアゾール-2-イルである)の合成経路を開示している。「生物学的に興味深い分子」とであると言明されているが、これらの化合物薬理学的試験において試験したという開示は存在せず、これらの化合物の一般的または特異的な生物活性についての開示も存在しない。

40

【発明の開示】

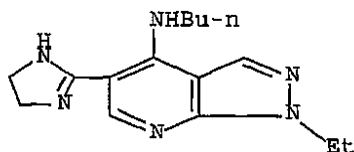
【発明が解決しようとする課題】

【0015】

2003年4月8日に、Chemical Abstracts(CAS)はそのデータベースに、検索コードNSC2357

50

55を有し、化学名が「1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、N-ブチル-5-(4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)-1-エチル-」でCAS登録番号502143-17-1の化合物を登録した。2003年11月5日までに、CASの登録項目にはこの化合物の関連参考文献が存在せず、したがって、2003年11月5日の時点においてこの化合物の化学合成方法もその使用も開示されていないと考えられる。CASデータベースからのこの化合物の構造式は以下の通りである：【化2】



10

【0016】

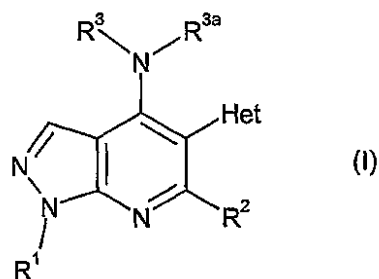
IV型ホスホジエステラーゼ(PDE4)に結合し、かつ好ましくは阻害する新しい化合物を発見することが望ましい。

【課題を解決するための手段】

【0017】

本発明は、式(I)の化合物あるいはその塩(具体的には、製薬上許容されるその塩)を提供する：

【化3】



20

【0018】

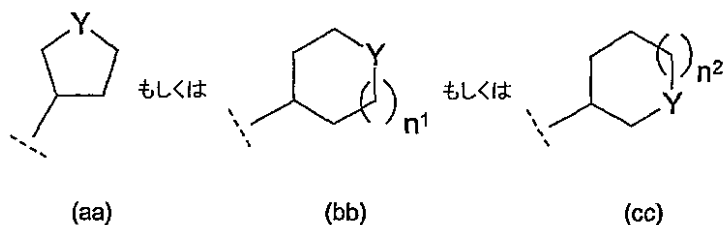
上式で、

R¹は、C₁~₄アルキル、C₁~₃フルオロアルキルまたは-(CH₂)₂OHであり；

R²は、水素原子(H)、メチルまたはC₁フルオロアルキルであり；

R³は、任意選択で置換された分枝鎖状C₃~₆アルキル、任意選択で置換されたC₃~₈シクロアルキル、任意選択で置換されたモノ不飽和C₅~₇シクロアルケニル、任意選択で置換されたフェニル、または任意選択で置換された部分式(aa)、(bb)もしくは(cc)の複素環基であり：

【化4】



40

【0019】

上式で、n¹およびn²はそれぞれ独立して1または2であり；YはO、S、SO₂、またはNR⁴であり[式中、R⁴は、水素原子(H)、C₁~₂アルキル、C₁~₂フルオロアルキル、CH₂C(O)NH₂、C(O)NH₂、C(O)-C₁~₂アルキル、もしくはC(O)-C₁フルオロアルキルである]；

R³において、任意選択で置換された分枝鎖状C₃~₆アルキルは、任意選択でオキソ(=O)、OH、C₁~₂アルコキシ、もしくはC₁~₂フルオロアルコキシである1つもしくは2つの置換基で置換されており；そのような置換基はいずれも、式(I)の-NH-基に結び付いた(結合

50

した) R^3 炭素原子の位置で置換されておらず;

R^3 において、フェニルは、任意選択でフルオロ、クロロ、 $C_1 \sim 2$ アルキル、 $C_1 \sim 2$ フルオロアルキル、 $C_1 \sim 2$ アルコキシ、 $C_1 \sim 2$ フルオロアルコキシもしくはシアノである1つの置換基、または2つもしくは3つのフルオロ置換基で置換されており;

R^3 において、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキルまたは部分式(aa)、(bb)もしくは(cc)の複素環基は、任意選択でそれぞれが独立して(あるいは、例えば単に)、オキソ(=O);OH; $C_1 \sim 2$ アルコキシ; $C_1 \sim 2$ フルオロアルコキシ; NHR^{21} [式中、 R^{21} は水素原子(H)もしくは $C_1 \sim 4$ 直鎖アルキルである]; $C_1 \sim 2$ アルキル; $C_1 \sim 2$ フルオロアルキル(例えば- CH_2F や- CHF_2 などの C_1 フルオロアルキル);- CH_2OH ;- CH_2CH_2OH ;- CH_2NHR^{22} [式中、 R^{22} はHもしくは $C_1 \sim 2$ アルキルである];- $C(O)OR^{23}$ [式中、 R^{23} はHもしくは $C_1 \sim 2$ アルキルである];- $C(O)NHR^{24}$ [式中、 R^{24} はHもしくは $C_1 \sim 2$ アルキルである];- $C(O)R^{25}$ [式中、 R^{25} は $C_1 \sim 2$ アルキルである];フルオロ;ヒドロキシイミノ(=N-OH);または($C_1 \sim 4$ アルコキシ)イミノ(=N- OR^{26} [式中、 R^{26} は $C_1 \sim 4$ アルキルである])である1つもしくは2つの置換基で置換されており;OH、アルコキシ、フルオロアルコキシまたは NHR^{21} 置換基はすべて、式(I)の-NH-基に結び付いた(結合した) R^3 環炭素の位置で置換されておらず、かつ複素環基(aa)、(bb)もしくは(cc)のY基に結合したどちらの R^3 環炭素の位置でも置換されておらず;

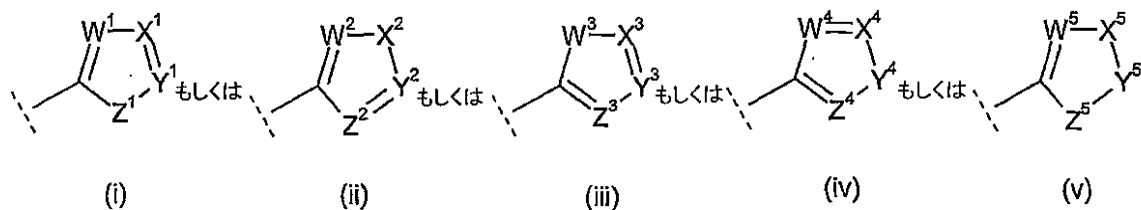
R^3 が任意選択で置換されたモノ不飽和 $C_5 \sim 7$ シクロアルケニルである場合は、シクロアルケニルは任意選択で、それぞれが独立してフルオロまたは $C_1 \sim 2$ アルキルである1つもしくは2つの置換基で置換され[ただし、2つの置換基が存在する場合は、これらはどちらも C_2 アルキルであることはない]、かつ式(I)の-NH-基に結合した R^3 環炭素はシクロアルケニル二重結合に参加しない;

R^{3a} は、水素原子(H)または直鎖 $C_1 \sim 3$ アルキルであり;

ただし、 R^{3a} が $C_1 \sim 3$ アルキルである場合は、 R^3 はテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル、シクロヘキシル(すなわち非置換)、3-ヒドロキシ-シクロヘキシル、4-オキソ-シクロヘキシルもしくは4-(ヒドロキシイミノ)シクロヘキシルであり;

Hetは、部分式(i)、(ii)、(iii)、(iv)または(v)であり;

【化5】



【0020】

上式で、

W^1 、 W^2 、 W^4 および W^5 はNであり; W^3 は NR^W であり;

X^1 、 X^3 および X^4 はNもしくは CR^X であり; X^2 はO、Sもしくは NR^X であり; X^5 は $CR^{X1}R^{X2}$ もしくは $CR^{X3}R^{X4}$ であり;

Y^1 、 Y^2 および Y^3 は CR^Y もしくはNであり; Y^4 はO、Sもしくは NR^Y であり; Y^5 は $CR^{Y1}R^{Y2}$ であり;

Z^1 および Z^5 はO、Sもしくは NR^Z であり; Z^2 、 Z^3 および Z^4 はNもしくは CR^Z であり;

上式で、

R^W は、水素原子(H)もしくは $C_1 \sim 2$ アルキルであり;

R^X 、 R^{X2} 、 R^Y および R^{Y2} は、それぞれ独立して以下のものであり:

水素原子(H);

$C_1 \sim 8$ アルキル;

任意選択で1つもしくは2つの $C_1 \sim 2$ アルキル基および/または1つのオキソ(=O)基で置換された $C_3 \sim 6$ シクロアルキル;

任意選択で-(CH_2) $_n$ -部分もしくは $C_3 \sim 6$ シクロアルキル部分が $C_1 \sim 2$ アルキル基

によって置換された、または任意選択で $C_3 \sim 6$ シクロアルキル部分が $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHC}_1 \sim 2$ アルキル基で置換された $-(\text{CH}_2)_n^{2a}-C_3 \sim 6$ シクロアルキル[式中、 n^{2a} は1、2もしくは3である];

接続炭素原子の位置で $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^5$ によって置換された $-(\text{CH}_2)_n^3-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^5$ 、 $-\text{CH}(\text{C}_1 \sim 2 \text{アルキル})-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^5$ 、 $-\text{CMe}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^5$ 、または $C_3 \sim 5$ シクロアルキル[式中、 n^3 は1もしくは2である];

R^5 は、 $C_1 \sim 4$ アルキル(例えば $C_1 \sim 3$ アルキル)、 $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、フェニル、炭素連結ピリジニルまたはベンジルであり(式中、フェニルおよびベンジルはそれぞれ独立して、任意選択で芳香環上において、それぞれが独立してフルオロ、クロロ、 $C_1 \sim 2$ アルキル、 C_1 フルオロアルキル、 $C_1 \sim 2$ アルコキシ、 C_1 フルオロアルコキシもしくはOHである1つもしくは2つの置換基で置換されており、ピリジニルは1つのメチル、メトキシもしくはOHで任意選択で置換されている(そのすべての互変異性体を含む));

式中、 R^{15} が、H、 $C_1 \sim 4$ アルキル(例えば $C_1 \sim 2$ アルキル)、フェニル、ベンジル(式中、フェニルおよびベンジルはそれぞれ独立して、芳香環上において、それぞれが独立してフルオロ、クロロ、 $C_1 \sim 2$ アルキル、 C_1 フルオロアルキル、 $C_1 \sim 2$ アルコキシもしくは C_1 フルオロアルコキシである1つもしくは2つの置換基で任意選択で置換されている)、 $\text{CH}(\text{Me})\text{Ph}$ 、または1つのメチル、メトキシもしくはOHで任意選択で置換された炭素連結ピリジニルであり(そのすべての互変異性体を含む);

R^{16} がHもしくは $C_1 \sim 2$ アルキルであるか;

R^{15} および R^{16} は一緒になって、 $-(\text{CH}_2)_n^{3a}-\text{X}^{3a}-(\text{CH}_2)_n^{3b}-$ であり[式中、 n^{3a} および n^{3b} はそれぞれ独立して2もしくは3であり、 X^{3a} は単結合、 $-\text{CH}_2-$ 、O、もしくは NR^{8a} であり、 R^{8a} はH、 $C_1 \sim 2$ アルキル、アセチル、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{Me}$ もしくはフェニルである]、 $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ によって形成される環は、炭素環上において、それぞれが独立してメチルもしくはオキソ(=O)である1つもしくは2つの置換基によって任意選択で置換されており;

接続炭素原子の位置で $-\text{NR}^6\text{R}^7$ によって置換された $-(\text{CH}_2)_n^4-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{CH}(\text{C}_1 \sim 2 \text{アルキル})-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{CMe}_2-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、または $C_3 \sim 5$ シクロアルキル[式中、 n^4 は0、1、2もしくは3である];

R^6 および R^7 はそれぞれ独立して、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル(例えば $C_1 \sim 4$ アルキル)、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-\text{CH}_2-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{17}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{18}$ 、フェニル、ベンジル(式中、フェニルおよびベンジルはそれぞれ独立して、芳香環上において、それぞれが独立してフルオロ、クロロ、 $C_1 \sim 2$ アルキル、 C_1 フルオロアルキル、 $C_1 \sim 2$ アルコキシもしくは C_1 フルオロアルコキシである1つもしくは2つの置換基で任意選択で置換されている)、または1つのメチル、メトキシもしくはOHで任意選択で置換された炭素連結ピリジニルであり(そのすべての互変異性体を含む);

R^{17} および R^{18} はそれぞれ独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル(例えば $C_1 \sim 4$ アルキルもしくは $C_1 \sim 2$ アルキルもしくはイソプロピルもしくはn-プロピル)、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、フリル(フラニル、例えば2-フリル)もしくは1,3-オキサゾリルもしくはイソオキサゾリルもしくはオキサジアゾリルもしくはチエニル(例えば2-もしくは3-チエニル)もしくは1,3-チアゾリルもしくはイソチアゾリルもしくはピロリルもしくはイミダゾリルもしくはピラゾリル(すべてがそれぞれ独立して、任意選択で1つのオキソおよび/または1つもしくは2つのメチルで置換されている)である任意選択で置換された5員環ヘテロアリール、またはフェニルもしくはベンジル(式中、フェニルおよびベンジルはそれぞれ独立して、任意選択で芳香環上において、それぞれが独立してフルオロ、クロロ、 $C_1 \sim 2$ アルキル、 C_1 フルオロアルキル、 $C_1 \sim 2$ アルコキシ、 C_1 フルオロアルコキシもしくはOHである1つもしくは2つの置換基で置換されている)、または1つのメチル、メトキシもしくはOHで任意選択で置換された炭素連結ピリジニルであるか(そのすべての互変異性体を含む);

R^6 および R^7 は一緒になって、 $-(\text{CH}_2)_n^5-\text{X}^5-(\text{CH}_2)_n^6-$ であり[式中、 n^5 および n^6 はそれぞれ独立して2もしくは3であり、 X^5 は単結合、 $-\text{CH}_2-$ 、O、もしくは NR^8 であり、 R^8 はH、 $C_1 \sim 2$ アルキル、アセチル、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{Me}$ もしくはフェニルである]、 NR^6R^7 によって形成される環は、炭素環上において、それぞれが独立してメチルもしくはオキソ(=O)である1つもしくは2つの置換基によって任意選択で置換されており;

10

20

30

40

50

$-(\text{CH}_2)_n{}^7\text{-O-R}^9$ [式中、 n^7 は0、1、2または3であり、 R^9 はH、 $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $\text{C}_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-\text{CH}_2\text{-C}_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{17}$ 、フェニル、もしくはベンジルであり(式中、フェニルおよびベンジルはそれぞれ独立して、任意選択で芳香族環上にフルオロ、クロロ、 $\text{C}_1 \sim 2$ アルキル、 C_1 フルオロアルキル、 $\text{C}_1 \sim 2$ アルコキシもしくは C_1 フルオロアルコキシのうち1つもしくは2つで置換されている); n^7 は、 $-(\text{CH}_2)_n{}^7\text{-O-R}^9$ がHet環中の炭素原子に結合している場合にのみ0であり; かつ n^7 は、Hetが部分式(v)のものである場合は0ではない(すなわち、 $\text{R}^{\text{X}2}$ および $\text{R}^{\text{Y}2}$ について、 n^7 は0ではない)];

接続炭素原子の位置で $-\text{C}(\text{O})\text{-NR}^{10}\text{R}^{11}$ によって置換された $-(\text{CH}_2)_n{}^{11}\text{-C}(\text{O})\text{-NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{CH}(\text{C}_1 \sim 2\text{アルキル})\text{-C}(\text{O})\text{-NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{CMe}_2\text{-C}(\text{O})\text{-NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、または $\text{C}_3 \sim 5$ シクロアルキル[式中、 n^{11} は0、1もしくは2である];

10

式中、 R^{10} および R^{11} はそれぞれ独立して:H; $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル; $\text{C}_1 \sim 4$ フルオロアルキル;接続点以外の位置で1つのOHもしくは $-\text{OC}_1 \sim 2$ アルキルで置換された $\text{C}_2 \sim 4$ アルキル;任意選択で1つもしくは2つのメチル基で置換された $\text{C}_3 \sim 6$ シクロアルキル;任意選択で1つのメチル、 NH_2 もしくはNHMe基で置換された $-\text{CH}_2\text{-C}_3 \sim 6$ シクロアルキル; $-(\text{CH}_2)_n{}^{17}\text{-Het}^2$;1つのメチル、メトキシもしくはOHで任意選択で置換された炭素連結ピリジニル(そのすべての互変異性体を含む);フェニル;ベンジル;または $-\text{CH}(\text{C}_1 \sim 2\text{アルキル})\text{Ph}$ であり[式中、フェニル、ベンジル、および $-\text{CH}(\text{C}_1 \sim 2\text{アルキル})\text{Ph}$ はそれぞれ独立して、任意選択で芳香環上において、それぞれが独立してフルオロ、クロロ、 $\text{C}_1 \sim 2$ アルキル、 C_1 フルオロアルキル、 $\text{C}_1 \sim 2$ アルコキシ、 C_1 フルオロアルコキシ、OH、 $-\text{NR}^{10a}\text{R}^{10b}$ (式中、 R^{10a} はHもしくは $\text{C}_1 \sim 2$ アルキルであり、 R^{10b} はH、 $\text{C}_1 \sim 2$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{-C}_1 \sim 2$ アルキルもしくは $-\text{S}(\text{O})_2\text{-C}_1 \sim 2$ アルキルである)、 $-\text{C}(\text{O})\text{-NR}^{10c}\text{R}^{10d}$ (式中、 R^{10c} および R^{10d} はそれぞれ独立してHもしくは $\text{C}_1 \sim 2$ アルキルである)、もしくは $-\text{S}(\text{O})_2\text{-R}^{10e}$ (式中、 R^{10e} は $\text{C}_1 \sim 2$ アルキル、 NH_2 、NHMeもしくはNMe₂である)である1つもしくは2つの置換基によって置換されている];

20

n^{17} は0、1もしくは2であり、 Het^2 は、1つのOもしくはS環上原子または1つのNR²⁷環上基を含む4、5もしくは6員環の飽和複素環であり[式中、 R^{27} はH、 $\text{C}_1 \sim 2$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{Me}$ 、もしくは $-\text{S}(\text{O})_2\text{Me}$ である]、 Het^2 環は、任意選択で炭素環上において、それぞれが独立してメチルもしくはオキソ(=O)である1つもしくは2つの置換基によって置換されており;

n^{17} が2である場合は、 Het^2 環は任意選択で、 $-(\text{CH}_2)_n{}^{17}$ -部分に結合した Het^2 環の位置で1つの追加の環N原子を含むことができる[ただし、 Het^2 が1つのOもしくはSまたはNR²⁷の環上原子/基および1つの追加の環N原子を含む場合は、O/S/NR²⁷の環上原子/基および1つの追加の環N原子は互いに直接結合しておらず、かつ複数の炭素原子によって隔られている];

30

R^{10} および R^{11} は一緒になって、 $-(\text{CH}_2)_n{}^8\text{-X}^6\text{-(CH}_2)_n{}^9\text{-}$ であり[式中、 n^8 および n^9 はそれぞれ独立して2もしくは3であり、 X^6 は単結合、 $-\text{CH}_2\text{-}$ 、O、もしくはNR¹²であり、 R^{12} はH、 $\text{C}_1 \sim 2$ アルキル、アセチル、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{Me}$ もしくはフェニルである]、NR¹⁰R¹¹によって形成される環は、炭素環上において、それぞれが独立してメチルもしくはオキソ(=O)である1つもしくは2つの置換基によって任意選択で置換されており;

$-(\text{CH}_2)_n{}^{12}\text{-C}(\text{O})\text{-OR}^{13}$ [式中、 n^{12} は0、1または2であり; R^{13} はH、 $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $\text{C}_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-\text{CH}_2\text{-C}_3 \sim 6$ シクロアルキル、フェニル、またはベンジルである(式中、フェニルおよびベンジルはそれぞれ独立して、任意選択で芳香環上において、(それぞれが独立した)フルオロ、クロロ、 $\text{C}_1 \sim 2$ アルキル、 C_1 フルオロアルキル、 $\text{C}_1 \sim 2$ アルコキシもしくは C_1 フルオロアルコキシのうち1つもしくは2つによって置換されている)];

40

$-(\text{CH}_2)_n{}^{13}\text{-C}(\text{O})\text{-R}^{13a}$ [式中、 n^{13} は0、1または2であり; R^{13a} は水素原子(H)、 $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim 2$ フルオロアルキル、 $\text{C}_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-\text{CH}_2\text{-C}_3 \sim 6$ シクロアルキル、ベンジル、またはフェニルであり;式中、フェニルおよびベンジルはそれぞれ独立して、任意選択で芳香環上において、(それぞれが独立した)フルオロ、クロロ、 $\text{C}_1 \sim 2$ アルキル、 C_1 フルオロアルキル、 $\text{C}_1 \sim 2$ アルコキシもしくは C_1 フルオロアルコキシのうち1つもしくは2つによって置換されている];

接続炭素原子の位置で Het^1 によって置換された $-(\text{CH}_2)_n{}^{14}\text{-Het}^1$ 、 $-\text{CH}(\text{C}_1 \sim 2\text{アル$

50

キル)-Het¹、-CMe₂-Het¹、またはC₃~₅シクロアルキル[式中、n¹⁴は0、1もしくは2であり、Het¹は4、5、6もしくは7員環の飽和複素環である];

式中、前記複素環Het¹が1つの0もしくはS環上原子および/または1つのNR¹⁴環上基を含む[式中、R¹⁴はH、C₁~₄アルキル、C₃~₆シクロアルキル、ベンジル、フェニル、-C(O)R¹⁹、もしくは-S(O)₂R¹⁹である];

R¹⁹は、他のすべてのR¹⁹とは独立して、C₁~₆アルキル(例えばC₁~₄アルキルもしくはC₁~₃アルキル)、C₃~₆シクロアルキル、チエニル(例えば2-チエニル)、フリル(フラニル、例えばフラン-2-イル)、またはフェニルもしくはベンジルであり;式中、フェニルおよびベンジルはそれぞれ独立して、任意選択で(それぞれが独立した)フルオロ、メチルもしくはメトキシのうち1つもしくは2つによって置換されている;

前記複素環Het¹は、任意選択で(他のどのNR¹⁴位とも異なる位置もしくは複数の位置で)1つもしくは2つのオキソ(=O)および/または1つのC₁~₄アルキル置換基によって置換されており;

ただし、複素環Het¹が1つの0もしくはS環上原子および1つのNR¹⁴環上基を含む場合は、(a)0/S環上原子およびNR¹⁴環上基は互いに直接結合しておらず、かつ(b)Het¹が環の一部として-NR¹⁴-C(O)-O-もしくは-NR¹⁴-C(O)-S-部分を含まない限りは、0/S環上原子およびNR¹⁴環上基は複数の炭素原子によって隔てられている;あるいは

接続炭素原子の位置でArによって置換された-(CH₂)_n¹⁰-Ar、-CH(C₁~₂アルキル)-Ar、-CMe₂-Ar、またはC₃~₅シクロアルキル[式中、n¹⁰は0、1もしくは2であり、

(i)Arは任意選択で、それぞれが独立してフルオロ、クロロ、ブロモ、C₁~₂アルキル、C₁~₂フルオロアルキル、C₁~₂アルコキシ、C₁~₂フルオロアルコキシ、OH、-NR^{11a}R^{11b}(式中、R^{11a}はHもしくはC₁~₂アルキルであり、R^{11b}はH、C₁~₂アルキル、-C(O)-C₁~₂アルキルもしくは-S(O)₂-C₁~₂アルキルである)、シアノ、-C(O)-NR^{11c}R^{11d}(式中、R^{11c}およびR^{11d}はそれぞれ独立してHもしくはC₁~₂アルキルである)、-C(O)-OR^{11e}(式中、R^{11e}はHもしくはC₁~₂アルキルである)、または-S(O)₂-R^{11f}(式中、R^{11f}はC₁~₂アルキル、NH₂、NHMeもしくはNMe₂である)である1つもしくは2つの置換基で置換されたフェニルであるか;フェニルArは任意選択で、2つの隣接するAr環上原子の位置で1本の鎖、すなわち-(CH₂)₄-, -(CH₂)₃-, もしくは-CH=CH-CH=CH-の両端によって置換されているか;

(ii)Arは、任意選択で置換された、0、NもしくはSから選択された1、2、3もしくは4個の異種原子(例えば1、2もしくは3個の異種原子)を含む5もしくは6員環の複素環式芳香環である[式中、複素環式芳香環Arが2、3もしくは4個の異種原子(例えば2もしくは3個の異種原子)を含む場合は、1つが0、NおよびSから選択され、残りの異種原子(複数を含む)はNであり;かつ複素環式芳香環Arは、任意選択で、それぞれが独立してC₁~₄アルキル(例えばC₁~₂アルキル)もしくはOHである1つもしくは2つの基で置換されているか(OHで置換された芳香環の任意のケト互変異性体を含む)、複素環式芳香環Arは、任意選択で、2つの隣接するAr環上原子の位置で1本の鎖の両端、すなわち-(CH₂)₄-, -(CH₂)₃-, もしくは-CH=CH-CH=CH-によって置換されている];

R^{X1}およびR^{Y1}はそれぞれ独立して、水素原子(H)、C₁~₂アルキルまたはC₁フルオロアルキルであり;

R^{X3}およびR^{X4}は一緒になって、-(CH₂)_n¹⁵-X⁷-(CH₂)_n¹⁶-であり[式中、n¹⁵およびn¹⁶はそれぞれ独立して1または2であり、X⁷は単結合、-CH₂-, 0、またはNR^{X5}であり、R^{X5}はH、C₁~₂アルキル、アセチルまたは-S(O)₂Meである];

R^Zは、水素原子(H)またはC₁~₂アルキルである

[ただし、

R³が部分式(bb)の複素環基であり、n¹が1であり、YがNR⁴である場合は、R⁴はC₁~₂アルキル、C₁~₂フルオロアルキルまたはCH₂C(O)NH₂ではない]。

【0021】

好ましくは、R^{3a}は水素原子(H)またはメチルである。

【0022】

R^{3a}は水素原子(H)であることが特に好ましい。

10

20

30

40

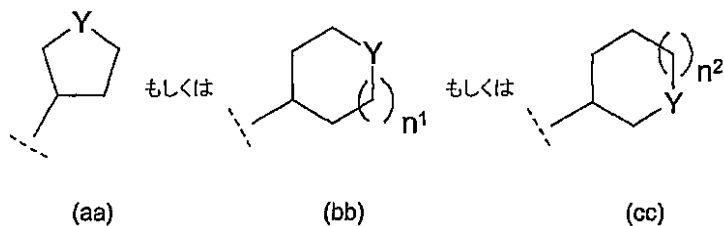
50

【発明を実施するための最良の形態】

【0023】

本発明の1つの任意選択の実施形態では、 R^3 は、任意選択で置換された分枝鎖状 $C_3 \sim 6$ アルキル、任意選択で置換された $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、任意選択で置換されたフェニル、または任意選択で置換された部分式(aa)、(bb)もしくは(cc)の複素環基である：

【化6】



10

【0024】

[式中、 n^1 および n^2 は1または2であり；YはO、S、 SO_2 、または NR^4 であり；上式で、 R^4 は水素原子、 $C_1 \sim 2$ アルキル、 $C_1 \sim 2$ フルオロアルキル、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)-C_1 \sim 2$ アルキル、または $C(O)-C_1$ フルオロアルキルである(ただし、複素環基が部分式(aa)のものである場合は、Yは NR^4 ではない)。

【0025】

あるいは、またはそれに加えて、本発明の1つの任意選択の実施形態では、 R^3 において、分枝鎖状 $C_3 \sim 6$ アルキルは任意選択で、オキソ(=O)、OH、 $C_1 \sim 2$ アルコキシ、もしくは $C_1 \sim 2$ フルオロアルコキシである1つもしくは2つの置換基で置換されており；そのような置換基はいずれも、式(I)の-NH-基に結び付いた R^3 炭素原子の位置で置換されていない。

20

【0026】

あるいは、またはそれに加えて、本発明の1つの任意選択の実施形態では、 R^3 において、フェニルは任意選択で、フルオロ、クロロ、 $C_1 \sim 2$ アルキル、 $C_1 \sim 2$ フルオロアルキル、 $C_1 \sim 2$ アルコキシ、 $C_1 \sim 2$ フルオロアルコキシもしくはシアノである1つの置換基で置換されている。

【0027】

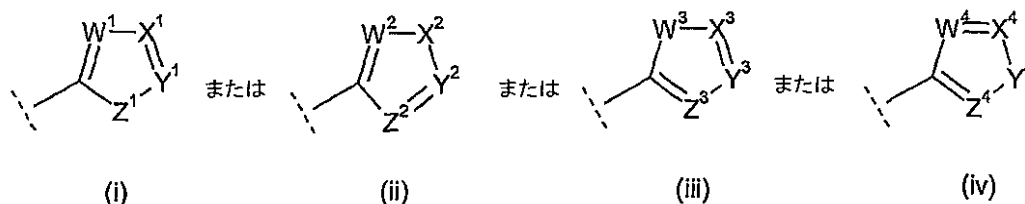
あるいは、またはそれに加えて、本発明の1つの任意選択の実施形態では、 R^3 において、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキルまたは部分式(aa)、(bb)もしくは(cc)の複素環基は任意選択で、オキソ(=O)、OH、 $C_1 \sim 2$ アルコキシ、 $C_1 \sim 2$ フルオロアルコキシ、もしくは $C_1 \sim 2$ アルキルである1つもしくは2つの置換基で置換されており；OH、アルコキシもしくはフルオロアルコキシ置換基はすべて、式(I)の-NH-基に結び付いた R^3 環炭素の位置で置換されておらず、かつ複素環基(aa)、(bb)もしくは(cc)のY基に結合したどちらの R^3 環炭素でも置換されていない。

30

【0028】

あるいは、またはそれに加えて、本発明の1つの任意選択の実施形態では、Hetは部分式(i)、(ii)、(iii)または(iv)のものである：

【化7】



40

【0029】

上式で、

W^1 、 W^2 および W^4 はNであり； W^3 は NR^W であり；

50

X^1 、 X^3 および X^4 はNまたは CR^X であり; X^2 はO、Sまたは NR^X であり;
 Y^1 、 Y^2 および Y^3 は CR^Y またはNであり; Y^4 はO、Sまたは NR^Y であり;
 Z^1 はO、Sまたは NR^Z であり; Z^2 、 Z^3 および Z^4 はNもしくは CR^Z であり;

[上式で、

R^W は、水素原子(H)もしくは C_{1-2} アルキルであり;

R^Z は、水素原子(H)または C_{1-2} アルキルである]。

【0030】

あるいは、またはそれに加えて、本発明の1つの任意選択の実施形態では、 R^X および R^Y は、それぞれ独立して以下のものである:

水素原子(H);

C_{1-8} アルキル;

C_{3-6} シクロアルキル;

$-(CH_2)_{n^3}-SO_2-R^5$ [式中、 n^3 は1または2であり、 R^5 は C_{1-3} アルキルまたは $-NH-C_{1-2}$ アルキルである];

$-(CH_2)_{n^4}-NR^6R^7$ [式中、 n^4 は0、1または2であり、 R^6 および R^7 はそれぞれ独立して、H、 C_{1-6} アルキル、例えば C_{1-4} アルキル、 $-C(O)-C_{1-2}$ アルキルまたは $-SO_2-C_{1-2}$ アルキルであるか; R^6 および R^7 は一緒になって、 $-(CH_2)_{n^5}-X^5-(CH_2)_{n^6}-$ である(式中、 n^5 および n^6 はそれぞれ独立して2もしくは3であり、 X^5 は単結合、 $-CH_2-$ 、O、もしくは NR^8 であり、 R^8 はHもしくは C_{1-2} アルキルである)];

$-(CH_2)_{n^7}-O-R^9$ [式中、 n^7 は1または2であり、 R^9 はHまたは C_{1-6} アルキルである];

$-C(O)-NR^{10}R^{11}$ [式中、 R^{10} および R^{11} はそれぞれ独立してHまたは C_{1-6} アルキルであるか; R^{10} および R^{11} は一緒になって、 $-(CH_2)_{n^8}-X^6-(CH_2)_{n^9}-$ である(式中、 n^8 および n^9 はそれぞれ独立して2もしくは3であり、 X^6 は単結合、 $-CH_2-$ 、O、もしくは NR^{12} であり、 R^{12} はHもしくは C_{1-2} アルキルである)];

$-C(O)-OR^{13}$ [式中、 R^{13} はHまたは C_{1-6} アルキルである];

1つのO環上原子または1つの NR^{14} 環上基を含む4、5、6または7員環の飽和複素環[式中、 R^{14} はHもしくは C_{1-4} アルキルであり、前記複素環は、任意選択で(他のどの NR^{14} 位とも異なる位置もしくは複数の位置で)1つのオキソ(=O)および/もしくは1つの C_{1-4} アルキル置換基によって置換されている];あるいは

$-(CH_2)_{n^{10}}-Ar$ [式中、 n^{10} は0、1または2であり、

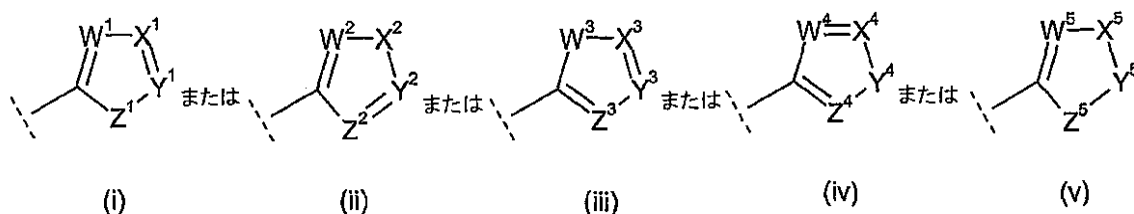
(i)Arは任意選択で、フルオロ、クロロ、 C_{1-2} アルキル、 C_{1-2} フルオロアルキル、 C_{1-2} アルコキシ、 C_{1-2} フルオロアルコキシまたはシアノである1つまたは2つの置換基によって置換されたフェニルであるか;

(ii)Arは、任意選択で置換された、O、NまたはSから選択された1、2または3個の異種原子を含む5または6員環の複素環式芳香環である[式中、複素環式芳香環Arが2もしくは3個の異種原子を含む場合は、1つがO、NおよびSから選択され、残りの異種原子(複数を含む)はNであり;複素環式芳香環Arは、任意選択で1つもしくは2つの C_{1-4} アルキル基で置換されている]。

【0031】

あるいは、またはそれに加えて、本発明の1つの任意選択の実施形態では、Hetは、部分式(i)、(ii)、(iii)、(iv)または(v)である:

【化8】



【0032】

10

20

30

40

50

上式で、

W^1 、 W^2 、 W^4 および W^5 はNであり; W^3 は NR^W であり;

X^1 、 X^3 および X^4 はNまたは CR^X であり; X^2 はO、Sまたは NR^X であり; X^5 は $CR^{X^1}R^{X^2}$ であり;

Y^1 、 Y^2 および Y^3 は CR^Y またはNであり; Y^4 はO、Sまたは NR^Y であり; Y^5 は $CR^{Y^1}R^{Y^2}$ であり;

Z^1 および Z^5 はO、Sまたは NR^Z であり; Z^2 、 Z^3 および Z^4 はNまたは CR^Z であり;

[上式で、

R^W は、水素原子(H)もしくは $C_1 \sim 2$ アルキルであり;

R^Z は水素原子(H)もしくは $C_1 \sim 2$ アルキルである]。

【 0 0 3 3 】

本発明の1つの任意選択の実施形態では、 R^X 、 R^{X^2} 、 R^Y および R^{Y^2} はそれぞれ独立して、
あるいは R^X および R^Y はそれぞれ独立して、以下のものであり:

水素原子(H);

$C_1 \sim 8$ アルキル;

任意選択で $C_1 \sim 2$ アルキル基で置換された $C_3 \sim 6$ シクロアルキル;

任意選択で $-(CH_2)_{n^{2a}}-C_3 \sim 6$ シクロアルキル部分が $C_1 \sim 2$ アルキル基によって置換された $-(CH_2)_{n^{2a}}-C_3 \sim 6$ シクロアルキル[式中、 n^{2a} は1、2もしくは3である];

$-(CH_2)_{n^3}-SO_2-R^5$ [式中、 n^3 は1または2であり、 R^5 は $C_1 \sim 3$ アルキルまたは $-NH-C_1 \sim 2$ アルキルもしくはフェニルである];

$-(CH_2)_{n^4}-NR^6R^7$ [式中、 n^4 は0、1、2または3であり、 R^6 および R^7 はそれぞれ独立して、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、例えば $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-CH_2-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-C(O)-C_1 \sim 2$ アルキル、 $-SO_2-C_1 \sim 2$ アルキル、フェニル、またはベンジルであるか(式中、フェニルもしくはベンジルはそれぞれ独立して、任意選択で芳香環上において、フルオロ、クロロ、 $C_1 \sim 2$ アルキル、 C_1 フルオロアルキル、 $C_1 \sim 2$ アルコキシもしくは C_1 フルオロアルコキシのうち1つで置換されている); R^6 および R^7 は一緒になって、 $-(CH_2)_{n^5}-X^5-(CH_2)_{n^6}-$ である(式中、 n^5 および n^6 はそれぞれ独立して2もしくは3であり、 X^5 は単結合、 $-CH_2-$ 、O、もしくは NR^8 であり、 R^8 はHもしくは $C_1 \sim 2$ アルキルである)];

$-(CH_2)_{n^7}-O-R^9$ [式中、 n^7 は0、1、2または3であり、 R^9 はHまたは $C_1 \sim 6$ アルキルであり; n^7 は、 $-(CH_2)_{n^7}-O-R^9$ がHet環中の炭素原子に結合している場合にのみ0であり;かつ n^7 は、Hetが部分式(v)のものである場合は0ではない(すなわち、 R^{X^2} および R^{Y^2} について、 n^7 は0ではない)];

$-C(O)-NR^{10}R^{11}$ [式中、 R^{10} および R^{11} はそれぞれ独立して、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-CH_2-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、フェニル、またはベンジルであるか(式中、フェニルもしくはベンジルはそれぞれ独立して、任意選択で芳香環上において、フルオロ、クロロ、 $C_1 \sim 2$ アルキル、 C_1 フルオロアルキル、 $C_1 \sim 2$ アルコキシもしくは C_1 フルオロアルコキシのうち1つで置換されている); R^{10} および R^{11} は一緒になって、 $-(CH_2)_{n^8}-X^6-(CH_2)_{n^9}-$ である(式中、 n^8 および n^9 はそれぞれ独立して2もしくは3であり、 X^6 は単結合、 $-CH_2-$ 、O、もしくは NR^{12} であり、 R^{12} はHもしくは $C_1 \sim 2$ アルキルである)];

$-C(O)-OR^{13}$ [式中、 R^{13} はH、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-CH_2-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、フェニル、またはベンジルである(式中、フェニルもしくはベンジルはそれぞれ独立して、任意選択で芳香環上において、フルオロ、クロロ、 $C_1 \sim 2$ アルキル、 C_1 フルオロアルキル、 $C_1 \sim 2$ アルコキシもしくは C_1 フルオロアルコキシのうち1つで置換されている)];

$-C(O)-R^{13a}$ [式中、 R^{13a} は水素原子(H)であり、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 2$ フルオロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-CH_2-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、ベンジル、またはフェニルであり;式中、フェニルもしくはベンジルはそれぞれ独立して、任意選択で芳香環上において、フルオロ、クロロ、 $C_1 \sim 2$ アルキル、 C_1 フルオロアルキル、 $C_1 \sim 2$ アルコキシもしくは C_1 フルオロアルコキシのうち1つで置換されている];

1つの0環上原子または1つの NR^{14} 環上基を含む4、5、6または7員環の飽和複素環[式中、 R^{14} はHもしくは $C_1 \sim 4$ アルキルであり、前記複素環は、任意選択で(他のどの NR^{14} 位とも異なる位置もしくは複数の位置で)1つのオキシ(=O)および/もしくは1つの $C_1 \sim 4$ アルキル置

10

20

30

40

50

換基によって置換されている];あるいは

$-(\text{CH}_2)_n^{10}-\text{Ar}$ [式中、 n^{10} は0、1または2であり、

(i)Arは任意選択で、フルオロ、クロロ、 $\text{C}_1\sim 2$ アルキル、 $\text{C}_1\sim 2$ フルオロアルキル、 $\text{C}_1\sim 2$ アルコキシ、 $\text{C}_1\sim 2$ フルオロアルコキシまたはシアノである1つまたは2つの置換基によって置換されたフェニルであるか;

(ii)Arは、任意選択で置換された、O、NまたはSから選択された1、2または3個の異種原子を含む5または6員環の複素環式芳香環である[式中、複素環式芳香環Arが2もしくは3個の異種原子を含む場合は、1つがO、NおよびSから選択され、残りの異種原子(複数を含む)はNであり;複素環式芳香環Arは、任意選択で1つもしくは2つの $\text{C}_1\sim 4$ アルキル基で置換されている];かつ

$\text{R}^{\text{X}1}$ および $\text{R}^{\text{Y}1}$ はそれぞれ独立して、水素原子(H)、 $\text{C}_1\sim 2$ アルキルまたは C_1 フルオロアルキルである。

【0034】

化合物、例えば式(1)の化合物において、「アルキル」基または部分は、直鎖状または分枝鎖状であり得る。使用し得るアルキル基、例えば $\text{C}_1\sim 8$ アルキルまたは $\text{C}_1\sim 6$ アルキルまたは $\text{C}_1\sim 4$ アルキルまたは $\text{C}_1\sim 3$ アルキルまたは $\text{C}_1\sim 2$ アルキルには、メチル、エチル、*n*-プロピル、*n*-ブチル、*n*-ペンチル、*n*-ヘキシルなどの $\text{C}_1\sim 6$ アルキルもしくは $\text{C}_1\sim 4$ アルキルもしくは $\text{C}_1\sim 3$ アルキルもしくは $\text{C}_1\sim 2$ アルキル、またはイソプロピル、*t*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、3-メチルブタン-2-イル、2-エチルブタン-1-イルなどのその任意の分枝鎖状異性体が含まれる。

【0035】

「アルコキシ」、「アルキレン」、およびアルキルから派生する同様の用語には対応する意味が意図される。例えば、 $\text{C}_1\sim 6$ アルコキシまたは $\text{C}_1\sim 4$ アルコキシまたは $\text{C}_1\sim 2$ アルコキシなどの「アルコキシ」には、メトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、および上記アルキルのオキシ誘導体が含まれる。 $\text{C}_1\sim 4$ アルキルスルホニルなどの「アルキルスルホニル」には、メチルスルホニル(メタンスルホニル)、エチルスルホニル、および上記アルキル由来の他のものが含まれる。 $\text{C}_1\sim 4$ アルキルスルホニルオキシなどの「アルキルスルホニルオキシ」には、メタンスルホニルオキシ(メチルスルホニルオキシ)、エタンスルホニルオキシなどが含まれる。

【0036】

「シクロアルキル」、例えば $\text{C}_3\sim 8$ シクロアルキルには、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルなどが含まれる。好ましくは、 $\text{C}_3\sim 8$ シクロアルキル基は $\text{C}_3\sim 6$ シクロアルキルまたは $\text{C}_5\sim 6$ シクロアルキルである、すなわち、シクロアルキル基がそれぞれ3~6員環または5~6員環の環状炭素を含む。

【0037】

「フルオロアルキル」には、1、2、3、4、5つまたはそれ以上のフッ素置換基を有するアルキル基、例えばモノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル(CF_3CH_2-)、2,2-ジフルオロエチル($\text{CHF}_2-\text{CH}_2-$)、もしくは2-フルオロエチル($\text{CH}_2\text{F}-\text{CH}_2-$)などの $\text{C}_1\sim 4$ フルオロアルキルまたは $\text{C}_1\sim 3$ フルオロアルキルまたは $\text{C}_1\sim 2$ フルオロアルキルが含まれる。「フルオロアルコキシ」には、トリフルオロメトキシ、ペンタフルオロエトキシ、モノフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシなどの $\text{C}_1\sim 4$ フルオロアルコキシもしくは $\text{C}_1\sim 2$ フルオロアルコキシが含まれる。 $\text{C}_1\sim 4$ フルオロアルキルスルホニルなどの「フルオロアルキルスルホニル」にはトリフルオロメタンスルホニル、ペンタフルオロエチルスルホニルなどが含まれる。

【0038】

化合物、例えば式(1)の化合物中に存在するハロゲン原子(「ハロ」)は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素原子(「フルオロ」、「クロロ」、「ブromo」または「ヨード」)であることができる。

【0039】

10

20

30

40

50

明細書中で原子または部分Aが原子または部分Bに「結合した」もしくは「結び付いた」と述べている場合は、1つまたは複数の共有結合によって原子/部分Aが原子/部分Bに直接結合していることを意味し、1つまたは複数の中間原子/部分によってAがBに間接的に結び付いている場合は除かれる(例えばA-C-Bは除く)。ただし、文脈から別の意味が意図されることが明らかな場合はこの限りではない。

【0040】

「炭素連結ピリジニル」とは、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、またはピリジン-4-イルを意味する。

【0041】

好ましくは、 R^1 は、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ フルオロアルキルまたは $-(CH_2)_2OH$ であり、より好ましくは、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 2$ フルオロアルキルまたは $-(CH_2)_2OH$ であり、さらに好ましくは、 $C_2 \sim 3$ アルキル、 C_2 フルオロアルキルまたは $-(CH_2)_2OH$ であり、さらに好ましくは、 C_2 アルキルまたは C_2 フルオロアルキルである。 R^1 が $C_1 \sim 4$ アルキルまたは $C_1 \sim 3$ フルオロアルキルである場合は、これは直鎖状または分枝鎖状であることができる。 R^1 は、例えばメチル、トリフルオロメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、 C_2 フルオロアルキルまたは $-(CH_2)_2OH$ 、より好ましくは、 R^1 はエチル、*n*-プロピル、 C_2 フルオロアルキル(例えば CF_3-CH_2- などの C_1 フルオロアルキル- CH_2-)または $-(CH_2)_2OH$ であることができる。最も好ましくは、 R^1 はエチルである。

【0042】

好ましくは、 R^2 は水素原子(H)またはメチル、より好ましくは水素原子(H)である。

【0043】

R^3 が任意選択で置換されたフェニルである場合は、フェニルは、好ましくは任意選択でフルオロ、クロロ、 $C_1 \sim 2$ アルキル、 $C_1 \sim 2$ フルオロアルキル、 $C_1 \sim 2$ アルコキシ、 $C_1 \sim 2$ フルオロアルコキシもしくはシアノである1つの置換基で置換されている。 R^3 が任意選択で置換されたフェニルである場合は、任意選択の置換基はフェニル環の2、3、または4位の位置、例えば4位の位置にあることができる。例えば、 R^3 はフェニルまたはフルオロフェニル、具体的には4-フルオロフェニルであることができる。

【0044】

R^3 は、好ましくは、任意選択で置換された分枝鎖状 $C_3 \sim 6$ アルキル、任意選択で置換された $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、または任意選択で置換された部分式(aa)、(bb)もしくは(cc)の複素環基である。 R^3 は、より好ましくは、任意選択で置換された $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、または任意選択で置換された部分式(aa)、(bb)もしくは(cc)の複素環基である。

【0045】

好ましくは、 R^3 中には置換基が1つしか存在しないか、置換基が存在しない。

【0046】

R^3 が任意選択で置換された分枝鎖状 $C_3 \sim 6$ アルキルである場合は、 R^3 は、好ましくはイソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル、3-メチルブタン-2-イル、もしくは2-エチルブタン-1-イルなどの任意選択で置換された分枝鎖状 $C_4 \sim 5$ アルキルおよび/または置換されていない $C_3 \sim 6$ アルキルである。 R^3 が任意選択で置換された分枝鎖状 $C_3 \sim 6$ アルキルである場合は、これはイソブチル、sec-ブチル、t-ブチルまたは3-メチルブタン-2-イル(例えば(R)-3-メチルブタン-2-イルもしくは(S)-3-メチルブタン-2-イル)であることが最も好ましい。

【0047】

1つの任意選択の実施形態では、 R^3 が任意選択で置換された $C_3 \sim 8$ シクロアルキルである場合は、これは任意選択で置換された C_5 シクロアルキルではない、すなわち任意選択で置換されたシクロペンチルではない。この場合、より好ましくは、 R^3 は任意選択で置換された $C_6 \sim 8$ シクロアルキルまたは任意選択で置換された $C_6 \sim 7$ シクロアルキルである。

【0048】

R^3 が任意選択で置換された $C_3 \sim 8$ シクロアルキルである場合は、これは、より好ましくは、任意選択で置換された C_6 シクロアルキル(すなわち任意選択で置換されたシクロヘキ

10

20

30

40

50

シル)であり、例えば任意選択で、それぞれ独立して(あるいは、例えば単に)オキソ(=O)、OH、 $C_1 \sim 2$ アルコキシ、 $C_1 \sim 2$ フルオロアルコキシ(例えばトリフルオロメトキシ)、または $C_1 \sim 2$ アルキルである1つまたは2つの置換基で置換された C_6 シクロアルキルである[式中、OH、アルコキシまたはフルオロアルコキシ置換基はすべて、式(1)の-NH-基に結び付いた(結合した) R^3 環炭素の位置で置換されていない]。

【0049】

R^3 が任意選択で置換された $C_3 \sim 8$ シクロアルキルである場合は、1つまたは2つの任意選択の置換基は、好ましくはオキソ(=O);OH; C_1 アルコキシ; C_1 フルオロアルコキシ(例えばトリフルオロメトキシ); NHR^{21} [式中、 R^{21} は水素原子(H)もしくは $C_1 \sim 2$ 直鎖アルキルである];メチルなどの $C_1 \sim 2$ アルキル; $-CH_2F$ や $-CHF_2$ などの C_1 フルオロアルキル; $-CH_2OH$; $-CH_2NHR^{22}$ [式中、 R^{22} はHである]; $-C(O)OR^{23}$ [式中、 R^{23} はHもしくはメチルである]; $-C(O)NHR^{24}$ [式中、 R^{24} はHもしくはメチルである]; $-C(O)R^{25}$ [式中、 R^{25} はメチルである];フルオロ;ヒドロキシイミノ(=N-OH);または($C_1 \sim 2$ アルコキシ)イミノ(=N- OR^{26} の式中、 R^{26} は $C_1 \sim 2$ アルキルである)を含み(あるいは、例えば、その中の1つまたは独立に複数(あるいは、その中の1つまたは複数));OH、アルコキシ、フルオロアルコキシまたは NHR^{21} 置換基はすべて、式(1)の-NH-基に結び付いた(結合した) R^3 環炭素の位置で置換されておらず、かつ複素環基(a)、(bb)もしくは(cc)のY基に結合したどちらの R^3 環炭素でも置換されていない。

【0050】

より好ましくは、 R^3 が任意選択で置換された $C_3 \sim 8$ シクロアルキルである場合は、1つまたは2つの任意選択の置換基は、オキソ(=O);OH; NHR^{21} [式中、 R^{21} は水素原子(H)である];メチルなどの $C_1 \sim 2$ アルキル; $-CH_2F$ や $-CHF_2$ などの C_1 フルオロアルキル; $-C(O)OR^{23}$ [式中、 R^{23} はHもしくはメチルである]; $-C(O)NHR^{24}$ [式中、 R^{24} はHもしくはメチルである];フルオロ;ヒドロキシイミノ(=N-OH);または($C_1 \sim 2$ アルコキシ)イミノ(=N- OR^{26} の式中、 R^{26} は $C_1 \sim 2$ アルキルである)を含む(あるいは、例えば、その中の1つまたは独立に複数(あるいは、その中の1つまたは複数))。

【0051】

さらに好ましくは、 R^3 が任意選択で置換された $C_3 \sim 8$ シクロアルキルである場合は、1つまたは2つの任意選択の置換基は、オキソ(=O);OH; NHR^{21} [式中、 R^{21} は水素原子(H)である];メチル; $-CH_2F$; $-CHF_2$; $-C(O)OR^{23}$ [式中、 R^{23} はHである];フルオロ;ヒドロキシイミノ(=N-OH);または($C_1 \sim 2$ アルコキシ)イミノ(=N- OR^{26} の式中、 R^{26} は $C_1 \sim 2$ アルキルである)を含む(あるいは、例えば、その中の1つまたは独立に複数(あるいは、その中の1つまたは複数))。さらに好ましくは、 R^3 が任意選択で置換された $C_3 \sim 8$ シクロアルキルである場合は、1つまたは2つの任意選択の置換基は、オキソ(=O);OH;メチル;フルオロ;ヒドロキシイミノ(=N-OH);または($C_1 \sim 2$ アルコキシ)イミノ(=N- OR^{26} の式中、 R^{26} は $C_1 \sim 2$ アルキルである)を含む(あるいは、例えば、その中の1つまたは独立に複数(あるいは、その中の1つまたは複数))。

【0052】

最も好ましくは、 R^3 が任意選択で置換された $C_3 \sim 8$ シクロアルキルである場合は、1つまたは2つの任意選択の置換基は、OH、オキソ(=O)またはヒドロキシイミノ(=N-OH)を含む(あるいは、例えば、その中の1つまたは独立に複数(あるいは、その中の1つまたは複数))。例えば、 R^3 が任意選択で置換された $C_3 \sim 8$ シクロアルキルである場合は、1つまたは2つの任意選択の置換基は、好ましくはOHおよび/またはオキソ(=O)を含む(あるいは、その中の1つまたは複数)。

【0053】

場合によっては、 R^3 において、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキルは置換されていない。

【0054】

R^3 が任意選択で置換された $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、例えば任意選択で置換された C_6 シクロアルキル(任意選択で置換されたシクロヘキシル)などの任意選択で置換された $C_5 \sim 8$ シクロアルキルである場合は、1つまたは2つの任意選択の置換基は、それが存在する場合は、好ましくは R^3 シクロアルキル環の3、4または5位の位置で置換基を含む(例えば1つまた

10

20

30

40

50

は複数の置換基)。(この結合では、 R^3 シクロアルキル環の1位が式(1)中の-NH-との接続点であるとみなされる)。

【0055】

R^3 が任意選択で置換された $C_3 \sim 8$ シクロアルキルである場合は、すべてのOH、アルコキシ、フルオロアルコキシ、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2NHR^{22}$ 、 $-C(O)OR^{23}$ 、 $-C(O)NHR^{24}$ 、 $-C(O)R^{25}$ またはフルオロ置換基(特にすべてのOH置換基)は、より好ましくは、 R^3 シクロアルキル(例えば $C_6 \sim 8$ シクロアルキル)環の3、4または5位、例えば3または5位の位置にある。例えば、すべてのOH、アルコキシ、フルオロアルコキシ、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2NHR^{22}$ 、 $-C(O)OR^{23}$ 、 $-C(O)NHR^{24}$ 、 $-C(O)R^{25}$ またはフルオロ置換基(特にすべてのOH置換基)は、 R^3C_5 シクロアルキル(シクロペンチル)環の3位の位置または R^3C_6 シクロアルキル(シクロヘキシル)環の3、4もしくは5位、例えば3もしくは5位の位置にあることができる。(この結合、および下記においては、 R^3 シクロアルキル環の1位が式(1)中の-NH-との接続点であるとみなされる)。

10

【0056】

R^3 が任意選択で置換された $C_3 \sim 8$ シクロアルキルである場合は、すべての NHR^{21} 置換基は、好ましくは R^3 シクロアルキル(例えば $C_6 \sim 8$ シクロアルキル、例えばシクロヘキシル)環の2、3、4または5位、好ましくは2もしくは3位、またはより好ましくは3位の位置にある。

【0057】

R^3 が任意選択で置換された $C_3 \sim 8$ シクロアルキルである場合は、すべてのアルキルまたはフルオロアルキル置換基は、好ましくは R^3 シクロアルキル(例えば $C_6 \sim 8$ シクロアルキル、例えばシクロヘキシル)環の1、2、3、4または5位、より好ましくは1、2、3または5位、さらにより好ましくは、1または3位の位置にある。

20

【0058】

R^3 が任意選択で置換された $C_3 \sim 8$ シクロアルキルである場合は、すべてのオキソ(=O)、ヒドロキシイミノ(=N-OH)、または($C_1 \sim 4$ アルコキシ)イミノ(=N-OR²⁶)置換基は、好ましくは R^3 シクロアルキル(例えば $C_6 \sim 8$ シクロアルキル、例えばシクロヘキシル)環の3または4位、好ましくは4位の位置にある。

【0059】

R^3 が任意選択で置換された $C_3 \sim 8$ シクロアルキルである場合は、 R^3 は、好ましくはシクロヘキシル(すなわち非置換)または1つのオキソ(=O)、OH、 NHR^{21} 、 $C_1 \sim 2$ アルキル、 $C_1 \sim 2$ フルオロアルキル、 $-CH_2OH$ 、 $-C(O)OR^{23}$ 、 $-C(O)NHR^{24}$ 、 $-C(O)R^{25}$ 、フルオロ、ヒドロキシイミノ(=N-OH)もしくは($C_1 \sim 4$ アルコキシ)イミノ(=N-OR²⁶)置換基で置換されたシクロヘキシル、または2つのフルオロ置換基で置換されたシクロヘキシルである。より好ましくは、 R^3 は、シクロヘキシル(すなわち非置換)、または1つのオキソ(=O)、OH、 NHR^{21} 、 $C_1 \sim 2$ アルキル、 $C_1 \sim 2$ フルオロアルキル、 $-C(O)OR^{23}$ 、フルオロ、ヒドロキシイミノ(=N-OH)もしくは($C_1 \sim 4$ アルコキシ)イミノ(=N-OR²⁶)置換基で置換されたシクロヘキシル、または2つのフルオロ置換基で置換されたシクロヘキシルである。さらにより好ましくは、 R^3 は、シクロヘキシル(すなわち非置換)または1つのオキソ(=O)、ヒドロキシイミノ(=N-OH)、 $C_1 \sim 2$ アルキルもしくはOH置換基で置換されたシクロヘキシルであり、 R^3 は、例えばシクロヘキシル(すなわち非置換)または1つのオキソ(=O)もしくはOH置換基で置換されたシクロヘキシルであることができる。任意選択の置換基は、 R^3 シクロヘキシル環の3もしくは4位、例えば3位の位置にあることができ、より好ましくは、すべてのOH置換基は、好ましくは R^3 シクロヘキシル環の3位の位置にあり、かつ/またはすべてのオキソ(=O)、ヒドロキシイミノ(=N-OH)もしくは($C_1 \sim 4$ アルコキシ)イミノ(=N-OR²⁶)置換基は、好ましくは R^3 シクロヘキシル環の4位の位置にある。

30

40

【0060】

R^3 が任意選択で置換された C_6 シクロアルキルである場合は、 R^3 は、例えば4-ヒドロキシ-シクロヘキシル(すなわち4-ヒドロキシシクロヘキサ-1-イル)または3-オキソ-シクロヘキシルであることができるが、 R^3 は、より好ましくは、シクロヘキシル(すなわち非置

50

換)、3-ヒドロキシ-シクロヘキシル(すなわち3-ヒドロキシシクロヘキサン-1-イル)、4-オキソ-シクロヘキシル(すなわち4-オキソシクロヘキサン-1-イル)、4-(ヒドロキシイミノ)シクロヘキシル(すなわち4-(ヒドロキシイミノ)シクロヘキサン-1-イル)、4-(C_{1-2} アルコキシイミノ)シクロヘキシル、1-メチルシクロヘキシルまたは3-メチルシクロヘキシルである。一実施形態では、 R^3 は任意選択でシクロヘキシル(すなわち非置換)または3-ヒドロキシ-シクロヘキシルまたは4-オキソ-シクロヘキシルであることができる。 R^3 が任意選択で置換された C_6 シクロアルキルである場合は、 R^3 は、最も好ましくはシクロヘキシル(すなわち非置換)、4-オキソ-シクロヘキシル(すなわち4-オキソシクロヘキサン-1-イル)または4-(ヒドロキシイミノ)シクロヘキシル(すなわち4-(ヒドロキシイミノ)シクロヘキサン-1-イル)である。

10

【0061】

R^3 が任意選択で置換された C_5 シクロアルキル(任意選択で置換されたシクロペンチル)である場合は、 R^3 は、例えばシクロペンチル(すなわち非置換)または3-ヒドロキシ-シクロペンチルであることができる。

【0062】

R^3 が任意選択で置換されたモノ不飽和 C_5-7 シクロアルケニルである場合は、これは、好ましくは任意選択で置換されたモノ不飽和 C_5-6 シクロアルケニル、より好ましくは任意選択で置換されたモノ不飽和 C_6 シクロアルケニル(すなわち任意選択で置換されたモノ不飽和シクロヘキセニル=任意選択で置換されたシクロヘキセニル)である。さらにより好ましくは、 R^3 シクロヘキセニルは任意選択で置換されたシクロヘキサ-3-エン-1-イルである。

20

【0063】

R^3 が任意選択で置換されたモノ不飽和 C_5-7 シクロアルケニルである場合は、好ましくは、 R^3 シクロアルケニルは任意選択で、それぞれが独立してフルオロまたはメチルである1つまたは2つの置換基で置換されており、好ましくは、2つの置換基が存在する場合は両者がメチルであることはない。好ましくは、 R^3 シクロアルケニルは任意選択で、フルオロまたは C_{1-2} アルキル(例えばメチル)である1つの置換基で置換されており、より好ましくは、 R^3 シクロアルケニルは1つのフルオロ置換基で置換されているか置換されていない。 R^3 シクロアルケニルについては、任意選択の置換基(または複数の置換基)はシクロアルケニル環の1、2、3、4または5位の位置にあることができる。

30

【0064】

R^3 が部分式(aa)、(bb)または(cc)の複素環基である場合は、Yは、好ましくはO、S、 SO_2 、NHまたはN-C(O)-Me(例えばO、S、 SO_2 またはN-C(O)-Me)、より好ましくはO、NHまたはN-C(O)-Me、さらにより好ましくはOまたはN-C(O)-Me、最も好ましくはOである。(YがNHまたはN-C(O)-Meである場合は、 R^4 はHまたは-C(O)-Meである)。

【0065】

好ましくは、 R^4 は水素原子(H)、 C_{1-2} アルキル、C(O)NH₂、C(O)-MeまたはC(O)-CF₃である。場合によっては、 R^4 は水素原子(H)、 C_{1-2} アルキル、C(O)-MeまたはC(O)-CF₃、より好ましくはH、C(O)-MeまたはC(O)-CF₃、さらにより好ましくはHまたはC(O)-Meであることができる。

40

【0066】

好ましくは、複素環基が部分式(aa)のものである場合は、YはN-C(O)-Meではない。

【0067】

R^3 が部分式(aa)、(bb)または(cc)の複素環基である場合は、 R^3 は部分式(aa)または(bb)の複素環基であることが好ましい。より好ましくは、 R^3 において、複素環基は部分式(bb)のものである。

【0068】

部分式(bb)において、 n^1 は好ましくは1である。部分式(cc)において、 n^2 は好ましくは1である。すなわち、 R^3 複素環基において六員環が好ましい。

【0069】

50

好ましくは、 R^3 において、部分式(aa)、(bb)または(cc)の複素環基は置換されていない。(この結合では、Yが NR^4 である場合は、 R^4 は置換基として分類されない)。

【0070】

部分式(aa)、(bb)または(cc)の R^3 複素環基において、1つまたは2つの任意選択の置換基は、好ましくはOH; オキシ(=O); $C_1 \sim 2$ アルキル(例えばメチル)または $C_1 \sim 2$ フルオロアルキル(例えば-CH₂Fや-CHF₂などの C_1 フルオロアルキル)を含む(あるいは、例えば、その中の1つまたは独立に複数(あるいは、その中の1つまたは複数))。より好ましくは、部分式(aa)、(bb)または(cc)の R^3 複素環基において、1つまたは2つの任意選択の置換基は、OHおよび/またはオキシを含み(あるいは、例えば、その中の1つまたは独立に複数(あるいは、その中の1つまたは複数))、最も好ましくは、1つまたは2つの任意選択の置換基はオキシ(=O)を含む(あるいは、例えばオキシである)。部分式(aa)、(bb)または(cc)の R^3 複素環基において、すべてのオキシ(=O)置換基は、好ましくはXに結合した(隣接する)炭素原子上にあり、かつ/または R^3 複素環の2、3、4もしくは5位の位置にあることができる。(この結合では、 R^3 複素環の1位が式(1)中の-NH-との接続点であるとみなされる)。好ましくは、 $C_1 \sim 2$ アルキル、 $C_1 \sim 2$ フルオロアルキル、フルオロもしくはオキシ(=O)置換のみが R^3 複素環の2および6位のそれぞれの位置で可能である、または置換が可能でない。

10

【0071】

R^3 が部分式(aa)の複素環基であり、Yが NR^4 である場合は、好ましくは R^4 はC(O)-Meではない。より好ましくは、 R^3 が部分式(aa)の複素環基であり、Yが NR^4 である場合は、 R^4 は好ましくはC(O)Rではない、すなわち、または例えば、 R^4 は好ましくはC(O)NH₂、C(O)- $C_1 \sim 2$ アルキルもしくはC(O)- C_1 フルオロアルキルではない。一実施形態では、 R^3 が部分式(aa)の複素環基である場合は、YはO、S、SO₂またはNHである。

20

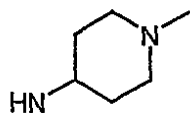
【0072】

R^3 が部分式(aa)の複素環基である場合は、好ましくはYは NR^4 ではない。

【0073】

場合によっては、本発明の一実施形態によれば、 NHR^3 または NR^3R^{3a} は

【化9】



30

【0074】

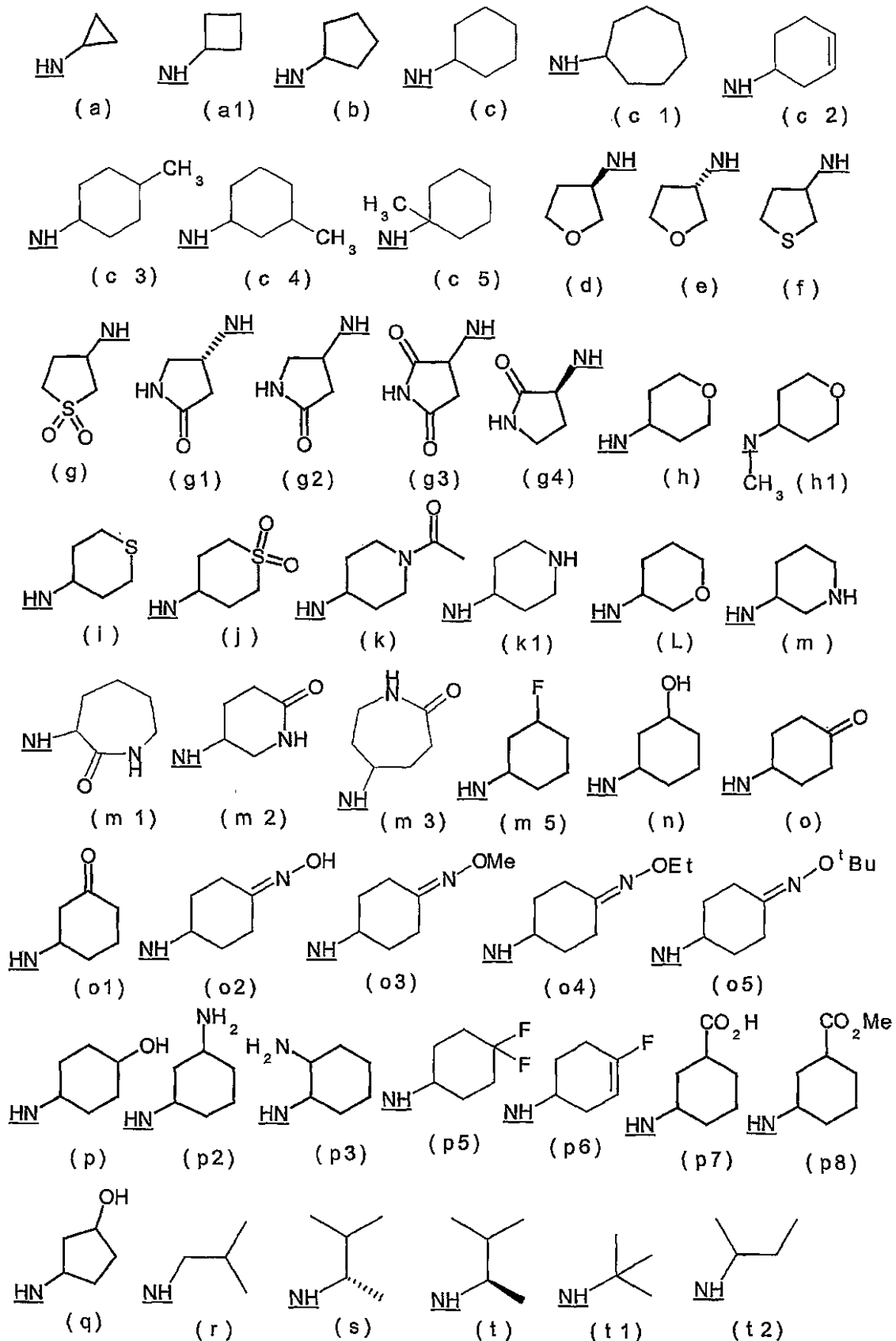
ではない。より好ましくは、 R^3 が部分式(bb)の複素環基であり、Yが NR^4 であり、任意選択で n^1 が1である場合は、好ましくは R^4 はメチルではない。より好ましくは、 R^3 が部分式(bb)の複素環基であり、Yが NR^4 であり、任意選択で n^1 が1である場合は、 R^4 は好ましくはアルキルもしくは置換アルキルではない、すなわち、または例えば、 R^4 は好ましくは $C_1 \sim 2$ アルキル、 $C_1 \sim 2$ フルオロアルキルもしくはCH₂C(O)NH₂ではない。一実施形態では、 R^3 が部分式(bb)の複素環基である場合は、Yは好ましくはO、S、SO₂または NR^4 であるか[式中、 R^4 はH、C(O)NH₂、C(O)- $C_1 \sim 2$ アルキルもしくはC(O)- C_1 フルオロアルキル]、より好ましくは、YはHまたはC(O)-Meである。より好ましくは、部分式(bb)について、YはOまたは NR^4 である。

40

【0075】

好ましくは、 NHR^3 または NR^3R^{3a} は、(a)、(a1)、(b)、(c)、(c1)、(c2)、(c3)、(c4)、(c5)、(d)、(e)、(f)、(g)、(g1)、(g2)、(g3)、(g4)、(h)、(h1)、(i)、(j)、(k)、(k1)、(L)、(m)、(m1)、(m2)、(m3)、(m5)、(n)、(o)、(o1)、(o2)、(o3)、(o4)、(o5)、(p)、(p2)、(p3)、(p5)、(p6)、(p7)、(p8)、(q)、(r)、(s)、(t)、(t1)または(t2)の部分式である。

【化10】



【0076】

上記の部分式(a)～(t2)などでは、式(1)のピラゾロピリジンの4位への NHR^3 または NR^3R^3 ^a基の-NH-接続点を下線で示した。一般に、本明細書中では、ある基または遊離基について、NHまたはNを下線で示した場合は、接続点を表す。

10

20

30

40

50

【 0 0 7 7 】

好ましくは、 NHR^3 または NR^3R^{3a} は、部分式(c)、(c1)、(c2)、(c3)、(c4)、(c5)、(d)、(e)、(f)、(g1)、(g4)、(h)、(h1)、(i)、(j)、(k)、(k1)、(L)、(m)、(m1)、(m2)、(m3)、(m5)、(n)、(o)、(o1)、(o2)、(o3)、(o4)、(o5)、(p)、(p2)、(p3)、(p5)、(p6)、(p7)、(q)、(r)、(s)、(t)、(t1)または(t2)のものである。より好ましくは、 NHR^3 または NR^3R^{3a} は、部分式(c)、(c1)、(c4)、(c5)、(h)、(i)、(j)、(k)、(m1)、(m2)、(n)、(o)、(o2)、(o3)、(p2)、(p5)、(p6)、(r)、(s)または(t1)のものである。さらにより好ましくは、 NHR^3 または NR^3R^{3a} は、部分式(c)、(h)、(k)、(n)、(o)、(o2)または(s)、例えば(c)、(h)、(o)、(o2)または(s)のものである。最も好ましくは、 R^3 はテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルである。すなわち、 NHR^3 または NR^3R^{3a} は、最も好ましくは上に示した部分式(h)のものである。

10

【 0 0 7 8 】

本発明の一実施形態では、 NHR^3 または NR^3R^{3a} は、部分式(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、(h)、(i)、(j)、(k)、(L)、(m)、(n)、(o)、(p)、(q)、(r)、(s)または(t)のものである。本実施形態では、 NHR^3 または NR^3R^{3a} は、好ましくは部分式(c)、(h)、(k)、(n)、(o)、(r)、(s)または(t)、さらにより好ましくは(c)、(h)、(k)、(n)、(o)または(s)のものである。

【 0 0 7 9 】

本発明の別の実施形態では、 NHR^3 または NR^3R^{3a} は、部分式(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、(g1)、(g2)、(g3)、(h)、(i)、(j)、(k)、(L)、(m)、(m1)、(n)、(o)、(o1)、(p)、(q)、(r)、(s)、(t)、(t1)または(t2)のものである。本実施形態では、好ましくは、 NHR^3 または NR^3R^{3a} は部分式(c)、(d)、(e)、(f)、(h)、(g1)、(i)、(j)、(k)、(m)、(m1)、(n)、(o)、(o1)、(p)、(q)、(r)、(s)、(t)、(t1)または(t2)のものである。より好ましくは、 NHR^3 または NR^3R^{3a} は部分式(c)、(h)、(k)、(n)、(o)、(r)、(s)、(t)または(t1)、さらにより好ましくは(c)、(h)、(k)、(n)、(o)、(s)または(t1)のものである。最も好ましくは、 R^3 はテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルである。すなわち、 NHR^3 または NR^3R^{3a} は、最も好ましくは上に示した部分式(h)のものである。

20

【 0 0 8 0 】

NHR^3 または NR^3R^{3a} が部分式(n)のものである場合は、これは、好ましくは、例えば任意の鏡像異性体または異性体の混合物であるが、ラセミ体であることもできるcis-(3-ヒドロキシシクロヘキサ-1-イル)アミノ基である。

30

【 0 0 8 1 】

好ましくは、Hetは部分式(i)、(ii)、(iii)または(v)のものであり、より好ましくは、Hetは部分式(i)、(ii)、または(v)のものであり、さらにより好ましくは、Hetは部分式(i)のものである。

【 0 0 8 2 】

X^1 、 X^3 および/または X^4 は、それぞれ独立して、しばしばN(窒素原子)である。

【 0 0 8 3 】

Y^1 、 Y^2 および/または Y^3 は、それぞれ独立して、しばしば CR^Y である。

【 0 0 8 4 】

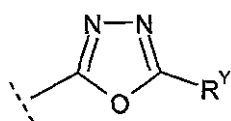
適切には、 Z^1 および/または Z^5 は、それぞれ独立してOまたはSである。好ましくは、 Z^1 および/または Z^5 はOである。

40

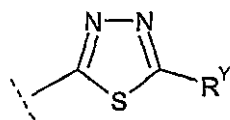
【 0 0 8 5 】

好ましくは、Hetは部分式(ia)、(ib)、(ic)、(id)、(ie)、(if)または(ig)のものであり、より好ましくは部分式(ia)、(ib)、(ic)、(id)、(if)もしくは(ig)のものまたは部分式(ia)、(ib)、(ic)、(id)、もしくは(ie)のものであり、さらにより好ましくは部分式(ia)、(ib)、(ic)、または(id)のものであり、さらにより好ましくは、部分式(ia)、(ic)、または(id)のものであることが好ましい。

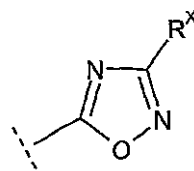
【化 1 1】



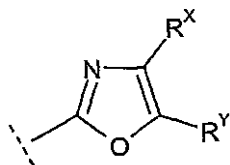
(ia)



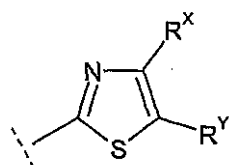
(ib)



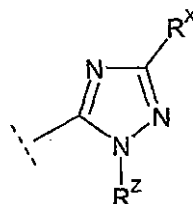
(ic)



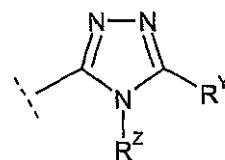
(id)



(ie)



(if)

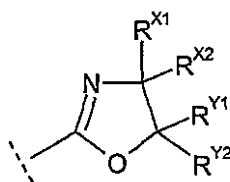


(ig)

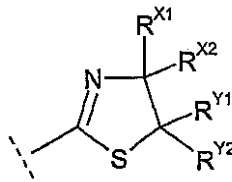
【 0 0 8 6 】

あるいは、Hetが部分式(v)のものである場合は、Hetは、例えば部分式(va)または(vb)のもの、より好ましくは、部分式(va)のものであることができる。

【化 1 2】



(va)

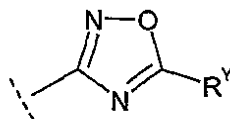


(vb)

【 0 0 8 7 】

あるいは、Hetが部分式(ii)のものである場合は、Hetは、例えば部分式(ia)のものであることができる。

【化 1 3】



(ia)

【 0 0 8 8 】

好ましくは、Hetは部分式(ia)、(ib)、(ic)、(id)、(if)、(ig)、(va)または(ia)のものである。より好ましくは、Hetは部分式(ia)、(ic)、(id)または(va)のものである。

【 0 0 8 9 】

Het基について一般に、R^Wおよび/またはR^Zは、それぞれ独立して水素原子(H)であることが適切である。

【 0 0 9 0 】

Het基について一般に、好ましくは、R^XおよびR^Y(またはR^{X2}およびR^{Y2})のうち一方が本明細書中で定義した通りであり、R^XおよびR^Y(またはR^{X2}およびR^{Y2})のうち他方が水素原子(H)またはC₁ - 2アルキルである。より好ましくは、R^XおよびR^Y(またはR^{X2}およびR^{Y2})のうち一方が本明細書中で定義した通りであり、R^XおよびR^Y(またはR^{X2}およびR^{Y2})のうち他方

10

20

30

40

50

が水素原子(H)である。

【 0 0 9 1 】

全体的に、Het基について一般に、 R^X および R^Y のうち一方、および部分式(v)のHetについて、 R^{X2} および R^{Y2} のうち一方が以下のものあることが好ましい:

$C_1 \sim 8$ アルキル;

任意選択で置換された $C_3 \sim 6$ シクロアルキル;

接続炭素原子の位置で $-S(O)_2-R^5$ によって置換された $-(CH_2)_n^3-S(O)_2-R^5$ 、 $-CH(C_1 \sim 2$ アルキル) $-S(O)_2-R^5$ 、 $-CMe_2-S(O)_2-R^5$ 、または $C_3 \sim 5$ シクロアルキル;好ましくは $-(CH_2)_n^3-S(O)_2-R^5$;

接続炭素原子の位置で $-NR^6R^7$ によって置換された $-(CH_2)_n^4-NR^6R^7$ 、 $-CH(C_1 \sim 2$ アルキル) $-NR^6R^7$ 、 $-CMe_2-NR^6R^7$ 、または $C_3 \sim 5$ シクロアルキル;好ましくは $-(CH_2)_n^4-NR^6R^7$ または $-CH(Me)-NR^6R^7$;

接続炭素原子の位置で $-C(O)-NR^{10}R^{11}$ によって置換された $-(CH_2)_n^{11}-C(O)-NR^{10}R^{11}$ 、 $-CH(C_1 \sim 2$ アルキル) $-C(O)-NR^{10}R^{11}$ 、 $-CMe_2-C(O)-NR^{10}R^{11}$ 、または $C_3 \sim 5$ シクロアルキル;好ましくは $-(CH_2)_n^{11}-C(O)-NR^{10}R^{11}$;

接続炭素原子の位置でHet¹によって置換された $-(CH_2)_n^{14}-Het^1$ 、 $-CH(C_1 \sim 2$ アルキル) $-Het^1$ 、 $-CMe_2-Het^1$ 、または $C_3 \sim 5$ シクロアルキル;好ましくは $-(CH_2)_n^{14}-Het^1$;

接続炭素原子の位置でArによって置換された $-(CH_2)_n^{10}-Ar$ 、 $-CH(C_1 \sim 2$ アルキル) $-Ar$ 、 $-CMe_2-Ar$ 、または $C_3 \sim 5$ シクロアルキル;好ましくは $-(CH_2)_n^{10}-Ar$;

[(i)式中、Arは任意選択で置換されたフェニルであるか、より好ましくは、(ii)式中、Arは任意選択で置換された5もしくは6員環の複素環式芳香環である]。

【 0 0 9 2 】

全体的に、Het基について一般に、 R^X および R^Y のうち一方、および部分式(v)のHetについて、 R^{X2} および R^{Y2} のうち一方が以下のものあることがより好ましい:

接続炭素原子の位置で $-NR^6R^7$ によって置換された $-(CH_2)_n^4-NR^6R^7$ 、 $-CH(C_1 \sim 2$ アルキル) $-NR^6R^7$ 、 $-CMe_2-NR^6R^7$ 、または $C_3 \sim 5$ シクロアルキル;好ましくは $-(CH_2)_n^4-NR^6R^7$ または $-CH(Me)-NR^6R^7$;

接続炭素原子の位置で $-C(O)-NR^{10}R^{11}$ によって置換された $-(CH_2)_n^{11}-C(O)-NR^{10}R^{11}$ 、 $-CH(C_1 \sim 2$ アルキル) $-C(O)-NR^{10}R^{11}$ 、 $-CMe_2-C(O)-NR^{10}R^{11}$ 、または $C_3 \sim 5$ シクロアルキル;好ましくは $-(CH_2)_n^{11}-C(O)-NR^{10}R^{11}$;

接続炭素原子の位置でHet¹によって置換された $-(CH_2)_n^{14}-Het^1$ 、 $-CH(C_1 \sim 2$ アルキル) $-Het^1$ 、 $-CMe_2-Het^1$ 、または $C_3 \sim 5$ シクロアルキル;好ましくは $-(CH_2)_n^{14}-Het^1$;または

接続炭素原子の位置でArによって置換された $-(CH_2)_n^{10}-Ar$ 、 $-CH(C_1 \sim 2$ アルキル) $-Ar$ 、 $-CMe_2-Ar$ 、または $C_3 \sim 5$ シクロアルキル;好ましくは $-(CH_2)_n^{10}-Ar$;

[(i)式中、Arは任意選択で置換されたフェニルであるか、より好ましくは、(ii)式中、Arは任意選択で置換された5もしくは6員環の複素環式芳香環である]。

【 0 0 9 3 】

場合によっては、 R^X および R^Y のうち一方が、 $C_1 \sim 8$ アルキル; $C_3 \sim 6$ シクロアルキル; $-(CH_2)_n^3-SO_2-R^5$; $-(CH_2)_n^4-NR^6R^7$; $-(CH_2)_n^7-O-R^9$; $-C(O)-NR^{10}R^{11}$; $-C(O)-OR^{13}$;または4、5、6もしくは7員環の任意選択で置換された飽和複素環Het¹であることができる。より好ましくは、 R^X および R^Y のうち一方が、 $C_1 \sim 8$ アルキル; $-(CH_2)_n^3-SO_2-R^5$;または4、5、6もしくは7員環の任意選択で置換された飽和複素環Het¹である。上述のような場合、 R^X および R^Y のうち他方が水素原子(H)または $C_1 \sim 2$ アルキルであることが好ましい。

【 0 0 9 4 】

R^X 、 R^{X2} 、 R^Y および/または R^{Y2} が $C_1 \sim 8$ アルキルである場合は、好ましくは、これはそれぞれ独立して $C_1 \sim 6$ アルキル、例えばメチル、イソプロピル、イソブチルもしくはt-ブチルなどの $C_3 \sim 6$ アルキルおよび/または $C_1 \sim 4$ アルキルである。

【 0 0 9 5 】

R^X 、 R^{X2} 、 R^Y および/または R^{Y2} が任意選択で置換された $C_3 \sim 6$ シクロアルキルである場合は、これはそれぞれ独立して、任意選択で $C_1 \sim 2$ アルキル基で置換された $C_3 \sim 6$ シクロアル

10

20

30

40

50

キルであってもよい。

【0096】

R^X 、 R^{X2} 、 R^Y および/または R^{Y2} が任意選択で置換された $C_3 \sim 6$ シクロアルキルである場合は、好ましくは、これはそれぞれ独立して $C_3 \sim 6$ シクロアルキル(すなわち非置換)、例えばシクロプロピルまたはシクロブチルである。

【0097】

R^X 、 R^{X2} 、 R^Y および/または R^{Y2} が任意選択で置換された $-(CH_2)_n^{2a}-C_3 \sim 6$ シクロアルキルである場合は、好ましくは、これはそれぞれ独立して、任意選択で $-(CH_2)_n^{2a}$ -部分または $C_3 \sim 6$ シクロアルキル部分が $C_1 \sim 2$ アルキル基によって置換された $-(CH_2)_n^{2a}-C_3 \sim 6$ シクロアルキルである[式中、 n^{2a} は1、2もしくは3である]。

10

【0098】

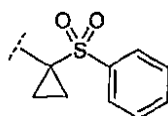
R^X 、 R^{X2} 、 R^Y および/または R^{Y2} が任意選択で置換された $-(CH_2)_n^{2a}-C_3 \sim 6$ シクロアルキルである場合は、 n^{2a} は好ましくは1もしくは2であるか、より好ましくは1であり、かつ/または、好ましくは R^X 、 R^{X2} 、 R^Y および/または R^{Y2} は、それぞれ独立して、任意選択で置換された $-(CH_2)_n^{2a}-C_5 \sim 6$ シクロアルキルもしくは任意選択で置換された $-(CH_2)_n^{2a}-C_6$ シクロアルキルである。 R^X 、 R^{X2} 、 R^Y および/または R^{Y2} が任意選択で置換された $-(CH_2)_n^{2a}-C_3 \sim 6$ シクロアルキルである場合は、好ましくは、これはそれぞれ独立して $-(CH_2)_n^{2a}-C_3 \sim 6$ シクロアルキル(すなわち非置換)である。より好ましくは、 R^X 、 R^{X2} 、 R^Y および/または R^{Y2} は、それぞれ独立して(シクロヘキシル)メチル-、すなわち $-CH_2$ -シクロヘキシルである。 R^X 、 R^{X2} 、 R^Y および/または R^{Y2} が、接続炭素原子の位置で $-S(O)_2-R^5$ によって置換された $-(CH_2)_n^3-S(O)_2-R^5$ 、 $-CH(C_1 \sim 2 \text{ アルキル})-S(O)_2-R^5$ (例えば $-CH(Me)-S(O)_2-R^5$)、 $-CMe_2-S(O)_2-R^5$ 、または $C_3 \sim 5$ シクロアルキルである場合は、好ましくは、これはそれぞれ独立して $-(CH_2)_n^3-S(O)_2-R^5$ である。

20

【0099】

R^X 、 R^{X2} 、 R^Y および/または R^{Y2} が接続炭素原子の位置で $-S(O)_2-R^5$ によって置換された $C_3 \sim 5$ シクロアルキルである場合は、好ましくは、これはそれぞれ独立して接続炭素原子の位置で $-S(O)_2-R^5$ によって置換された C_3 シクロアルキル(シクロプロピル)、例えば

【化14】



30

【0100】

である(例えば実施例178参照)。

【0101】

R^X 、 R^{X2} 、 R^Y および/または R^{Y2} が $-(CH_2)_n^3-S(O)_2-R^5$ である場合は、好ましくは n^3 は1である。

【0102】

好ましくは、 R^5 は $C_1 \sim 4$ アルキル(例えば $C_1 \sim 3$ アルキル)、 $-NR^{15}R^{16}$ 、または任意選択で置換されたフェニルである。 R^5 は、より好ましくは、 $C_1 \sim 3$ アルキルまたは $-NH-C_1 \sim 2$ アルキルまたはフェニルであり、さらにより好ましくは、 R^5 は $C_1 \sim 3$ アルキルまたはメチルなどの $C_1 \sim 2$ アルキルである。最も好ましくは、 $-(CH_2)_n^3-S(O)_2-R^5$ は $-CH_2SO_2Me$ である。

40

【0103】

好ましくは、 R^{15} は、H、 $C_1 \sim 4$ アルキル(例えば $C_1 \sim 2$ アルキル)、任意選択で置換されたフェニルもしくは任意選択で置換されたベンジルであり、かつ/または、好ましくは R^{16} はHもしくはメチル、例えばHである。

【0104】

R^{15} および R^{16} が一緒になって $-(CH_2)_n^{3a}-X^{3a}-(CH_2)_n^{3b}-$ である場合は、好ましくは、 n^{3a} および/もしくは n^{3b} はそれぞれ独立して2であり、かつ/または、好ましくは X^{3a} は単結合、 $-CH_2-$ 、O、もしくは NR^{8a} であり[式中、 R^{8a} は $C_1 \sim 2$ アルキルもしくはアセチルである]、

50

かつ/または、好ましくは $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ によって形成される環が環炭素において置換されていないか、1つのメチルもしくはオキソ(=O)置換基によって環炭素において置換されている。

【0105】

R^X 、 R^{X2} 、 R^Y および/または R^{Y2} が、接続炭素原子の位置で $\text{-NR}^6\text{R}^7$ によって置換された $\text{-(CH}_2)_n^4\text{-NR}^6\text{R}^7$ 、 $\text{-CH(C}_{1-2}\text{アルキル)-NR}^6\text{R}^7$ (例えば $\text{-CH(Me)-NR}^6\text{R}^7$)、 $\text{-CMe}_2\text{-NR}^6\text{R}^7$ 、または C_{3-5} シクロアルキル (例えば C_3 シクロアルキル)である場合は、好ましくは、これはそれぞれ独立して $\text{-(CH}_2)_n^4\text{-NR}^6\text{R}^7$ 、 $\text{-CH(C}_{1-2}\text{アルキル)-NR}^6\text{R}^7$ (例えば $\text{-CH(Me)-NR}^6\text{R}^7$)、または $\text{-CMe}_2\text{-NR}^6\text{R}^7$ であり、より好ましくは、これはそれぞれ独立して $\text{-CH(Me)-NR}^6\text{R}^7$ であり、さらにより好ましくは、 $\text{-(CH}_2)_n^4\text{-NR}^6\text{R}^7$ である。

【0106】

R^X 、 R^{X2} 、 R^Y および/または R^{Y2} が $\text{-(CH}_2)_n^4\text{-NR}^6\text{R}^7$ である場合は、好ましくは、 $\text{-(CH}_2)_n^4\text{-NR}^6\text{R}^7$ がHet環中の炭素原子に結合している場合にのみ n^4 は0である。

【0107】

R^X 、 R^{X2} 、 R^Y および/または R^{Y2} が $\text{-(CH}_2)_n^4\text{-NR}^6\text{R}^7$ である場合は、好ましくは n^4 は0、1または2であり、より好ましくは n^4 は0または1であり、さらにより好ましくは n^4 は1である。

【0108】

本発明の1つの任意選択の実施形態では、 R^6 および R^7 はそれぞれ独立して、H、 C_{1-6} アルキル、例えば C_{1-4} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 $\text{-CH}_2\text{-C}_{3-6}$ シクロアルキル、 -C(O)-C_{1-2} アルキル、 $\text{-SO}_2\text{-C}_{1-2}$ アルキル、フェニル、またはベンジルであるか(式中、フェニルおよびベンジルはそれぞれ独立して、任意選択で芳香環上において、フルオロ、クロロ、 C_{1-2} アルキル、 C_1 フルオロアルキル、 C_{1-2} アルコキシもしくは C_1 フルオロアルコキシのうち1つで置換されている); R^6 および R^7 は一緒になって、 $\text{-(CH}_2)_n^5\text{-X}^5\text{-(CH}_2)_n^6\text{-}$ である[式中、 n^5 および n^6 はそれぞれ独立して2もしくは3であり、 X^5 は単結合、 $\text{-CH}_2\text{-}$ 、O、もしくは NR^8 であり、 R^8 はHもしくは C_{1-2} アルキルであり、 NR^6R^7 によって形成される環は環炭素において置換されていない]。

【0109】

本発明の1つの任意選択の実施形態では、 R^6 および R^7 はそれぞれ独立して、H、 C_{1-6} アルキル、例えば C_{1-4} アルキル、 -C(O)-C_{1-2} アルキルまたは $\text{-SO}_2\text{-C}_{1-2}$ アルキルであるか; R^6 および R^7 は一緒になって、 $\text{-(CH}_2)_n^5\text{-X}^5\text{-(CH}_2)_n^6\text{-}$ である[式中、 n^5 および n^6 はそれぞれ独立して2もしくは3であり、 X^5 は単結合、 $\text{-CH}_2\text{-}$ 、O、もしくは NR^8 であり、 R^8 はHもしくは C_{1-2} アルキルであり、 NR^6R^7 によって形成される環は環炭素において置換されていない]。

【0110】

R^6 は、好ましくはHまたは C_{1-6} アルキルである。 R^7 は、好ましくは C_{1-6} アルキル、 -C(O)R^{17} または $\text{-S(O)}_2\text{R}^{18}$ 、例えば C_{1-6} アルキルである。 R^6 および/または R^7 が C_{1-6} アルキルである場合は、これは、それぞれ独立して好ましくは C_{1-4} アルキル、例えばメチルである。

【0111】

好ましくは、 R^{17} および R^{18} はそれぞれ独立して、 C_{1-6} アルキル (例えば C_{1-4} アルキルもしくは C_{1-2} アルキルもしくはイソプロピルもしくはn-プロピル)、 C_{3-6} シクロアルキル、フリル (フラニル、例えば2-フリル) もしくはチエニル (例えば2-もしくは3-チエニル) である任意選択で置換された5員環ヘテロアリール (フリルもしくはチエニルは、それぞれ独立して、任意選択で1つのオキソおよび/または1つもしくは2つのメチルで置換されている)、またはフェニルもしくはベンジルである (式中、フェニルおよびベンジルはそれぞれ独立して、芳香環上において、それぞれが独立してフルオロ、クロロ、 C_{1-2} アルキル、 C_1 フルオロアルキル、 C_{1-2} アルコキシもしくは C_1 フルオロアルコキシである1つもしくは2つの置換基で任意選択で置換されている)。

【0112】

代替の好ましい実施形態では、 R^6 および R^7 は一緒になって $\text{-(CH}_2)_n^5\text{-X}^5\text{-(CH}_2)_n^6\text{-}$ であり、この場合、 n^5 が2であり、かつ/または n^6 が2であることが好ましい。好ましくは、 R^6 お

10

20

30

40

50

よび R^7 が一緒になって $-(CH_2)_n^5-X^5-(CH_2)_n^6-$ であり、 NR^6R^7 によって形成される環がオキソ(=O)である1つまたは2つの置換基によって環炭素において置換されている場合は、1つまたは2つのオキソ置換基は、 NR^6R^7 の結合窒素Nに隣接している(結合している)環炭素原子において置換されている。 R^6 および R^7 が一緒になって $-(CH_2)_n^5-X^5-(CH_2)_n^6-$ である場合は、好ましくは、 NR^6R^7 によって形成される環は任意選択で、炭素環上において、 X^5 が単結合または $-CH_2-$ である場合にのみ、それぞれが独立してメチルもしくはオキソ(=O)である1つもしくは2つの置換基によって置換されている。

【0113】

R^6 および R^7 が一緒になって $-(CH_2)_n^5-X^5-(CH_2)_n^6-$ である場合は、 NR^6R^7 によって形成される環が、環炭素において置換されていない、または環炭素において1つのメチルもしくはオキソ(=O)置換基によって置換されていることが好ましい。

10

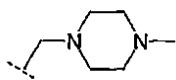
【0114】

好ましくは、 R^8 は $C_1 \sim 2$ アルキルまたはフェニルである。

【0115】

例えば、 $-(CH_2)_n^4-NR^6R^7$ 、 $-CH(C_1 \sim 2 \text{ アルキル})-NR^6R^7$ または $-CMe_2-NR^6R^7$ は、以下のものであることができる： $-CH_2-NHC(O)R^{17}$ 、 $-CH_2-NMeC(O)R^{17}$ 、 $-CH(Me)-NHC(O)R^{17}$ 、 $-CH_2-NHS(O)_2R^{18}$ 、 $-CH_2-NMeS(O)_2R^{18}$ 、 $-CH(Me)-NHS(O)_2R^{18}$ 、 NMe_2 ($n^4=0$; $R^6=R^7=Me$)、または $-CH_2NMe_2$ ($n^4=1$; $R^6=R^7=Me$)、または

【化15】

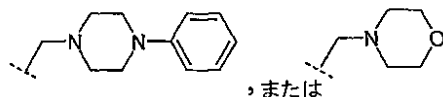


20

【0116】

($n^4=1$; R^6 および R^7 は一緒になって $-(CH_2)_2-N(Me)-(CH_2)_2-$ である)、または

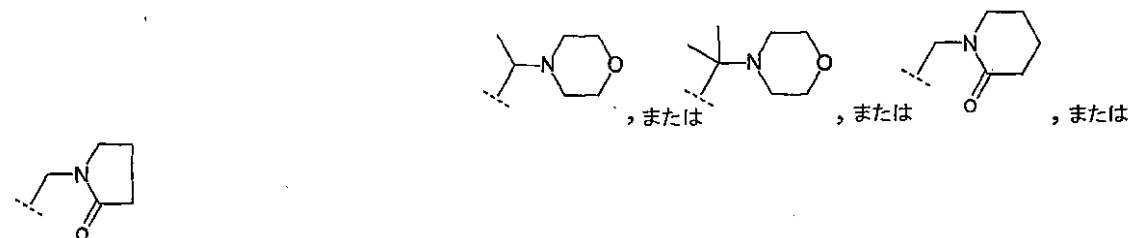
【化16】



【0117】

($n^4=1$; R^6 および R^7 は一緒になって $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$ である)、または

【化17】



30

【0118】

40

【0119】

R^X 、 R^{X2} 、 R^Y および/または R^{Y2} が $-(CH_2)_n^7-O-R^9$ である場合は、一実施形態では、 n^7 は1、2もしくは3であり、かつ/または R^9 はH、 $C_1 \sim 6$ アルキルもしくはフェニルであり、より好ましくは、 R^9 はHもしくは $C_1 \sim 6$ アルキルである。 n^7 は、好ましくは1または2、より好ましくは1である。 R^9 は、好ましくはメチルまたはt-ブチルなどの $C_1 \sim 4$ アルキルである。例えば、 $-(CH_2)_n^7-O-R^9$ は、 $-CH_2-O-tBu$ または $-CH_2-O-Me$ であることができる。

【0120】

R^X 、 R^{X2} 、 R^Y および/または R^{Y2} が、接続炭素原子の位置で $-C(O)-NR^{10}R^{11}$ によって置換された $-(CH_2)_n^{11}-C(O)-NR^{10}R^{11}$ 、 $-CH(C_1 \sim 2 \text{ アルキル})-C(O)-NR^{10}R^{11}$ (例えば $-CH(Me)-C(O)-N$

50

$R^{10}R^{11}$ 、 $-CMe_2-C(O)-NR^{10}R^{11}$ 、または $C_3 \sim 5$ シクロアルキル(例えば C_3 シクロアルキル)である場合は、好ましくは、これらはそれぞれ独立して、 $-(CH_2)_n^{11}-C(O)-NR^{10}R^{11}$ 、 $-CH(C_1 \sim 2 \text{ アルキル})-C(O)-NR^{10}R^{11}$ (例えば $-CH(Me)-C(O)-NR^{10}R^{11}$)、または $-CMe_2-C(O)-NR^{10}R^{11}$ 、より好ましくは $-(CH_2)_n^{11}-C(O)-NR^{10}R^{11}$ 、さらにより好ましくは $-CH_2-C(O)-NR^{10}R^{11}$ または $-C(O)-NR^{10}R^{11}$ である。

【0121】

R^X 、 R^{X2} 、 R^Y および/または R^{Y2} が $-(CH_2)_n^{11}-C(O)-NR^{10}R^{11}$ である場合は、 n^{11} は好ましくは0または1、より好ましくは1である。

【0122】

好ましくは、 R^{10} はHまたは $C_1 \sim 6$ アルキル(例えば $C_1 \sim 4$ アルキルまたは $C_1 \sim 2$ アルキルまたはメチル)であるか、 R^{10} および R^{11} は一緒になって、 $-(CH_2)_n^8-X^6-(CH_2)_n^9-$ である。

10

【0123】

好ましくは R^{10} および R^{11} はそれぞれ独立して、より好ましくは R^{11} は、H; $C_1 \sim 6$ アルキル; $C_1 \sim 2$ フルオロアルキル; 接続点以外の位置で1つのOHもしくは $-OC_1 \sim 2$ アルキルで置換された $C_2 \sim 3$ アルキル; 任意選択で1つもしくは2つのメチル基で置換された $C_3 \sim 6$ シクロアルキル; 任意選択で1つのNHMe基で置換された $-CH_2-C_3 \sim 6$ シクロアルキル(好ましくは非置換); $-(CH_2)_n^{17}-Het^2$; 任意選択で置換された炭素連結ピリジニル、任意選択で置換されたフェニル; 任意選択で置換されたベンジル; または任意選択で置換された $-CH(C_1 \sim 2 \text{ アルキル})Ph$ である。

【0124】

20

さらに好ましくは R^{10} および R^{11} はそれぞれ独立して、さらにより好ましくは R^{11} は、H; $C_1 \sim 6$ アルキル; 任意選択で1つもしくは2つのメチル基で置換された $C_3 \sim 6$ シクロアルキル; $-CH_2-C_3 \sim 6$ シクロアルキル(非置換); $-(CH_2)_n^{17}-Het^2$; 任意選択で置換された炭素連結ピリジニル; 任意選択で置換されたフェニル、任意選択で置換されたベンジル; または任意選択で置換された $-CH(C_1 \sim 2 \text{ アルキル})Ph$ (例えば任意選択で置換された $-CH(Me)Ph$)である。

【0125】

好ましくは、 R^{10} および/または R^{11} において、フェニル、ベンジルおよび $-CH(C_1 \sim 2 \text{ アルキル})Ph$ (例えば $-CH(Me)Ph$)は、それぞれ独立して、任意選択で芳香環上において、それぞれが独立してフルオロ、クロロ、 $C_1 \sim 2$ アルキル(例えばメチル)、 C_1 フルオロアルキル(例えば CF_3)、 $C_1 \sim 2$ アルコキシ(例えばメトキシ)、 C_1 フルオロアルコキシ(例えば CF_3O- もしくは CHF_2O-)、 $-NR^{10a}R^{10b}$ (式中、 R^{10a} はHもしくはメチルであり、 R^{10b} はH、 $C_1 \sim 2$ アルキル(例えばメチル)、 $-C(O)Me$ もしくは $-S(O)_2Me$ である)、 $-C(O)-NR^{10c}R^{10d}$ (式中、 R^{10c} および R^{10d} はそれぞれ独立してHもしくは $C_1 \sim 2$ アルキル、例えばHもしくはMeである)、または $-S(O)_2-R^{10e}$ (式中、 R^{10e} は $C_1 \sim 2$ アルキル(例えばメチル)、 NH_2 、NHMeもしくは NMe_2 である)である1つまたは2つの置換基によって置換されている。置換基は1つであることが好ましい。

30

【0126】

R^{10} および/または R^{11} において、かつ/または R^5 において(それぞれ独立して)、かつ/または R^{15} において(それぞれ独立して)、かつ/または R^6 および/または R^7 において(それぞれ独立して)、かつ/または R^{17} において(それぞれ独立して)、かつ/または R^{18} において(それぞれ独立して)、炭素連結ピリジニルは、好ましくは任意選択で1つのOHで置換されており(その任意のケト互変異性体を含む)、より好ましくは置換されていない。

40

【0127】

R^{10} および/または R^{11} において、 $-(CH_2)_n^{17}-Het^2$ について、好ましくは n^{17} は0または1であり、かつ/あるいは、好ましくは Het^2 は5または6員環の飽和した、1つのOもしくはS(好ましくはO)環上原子または1つの NR^{27} 環上基を含む任意選択で置換された複素環である。好ましくは、 R^{27} は $C_1 \sim 2$ アルキルまたは $-C(O)Me$ である。好ましくは、 Het^2 環は、環炭素においてメチルである1つまたは2つの置換基で置換されているか、環炭素において置換されていない。

【0128】

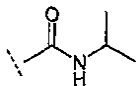
50

一実施形態では、 R^X 、 R^{X^2} 、 R^Y および/または R^{Y^2} が $-(CH_2)_{n^{11}}-C(O)-NR^{10}R^{11}$ 、 $-CH(C_{1-2}\text{アルキル})-C(O)-NR^{10}R^{11}$ または $-CMe_2-C(O)-NR^{10}R^{11}$ である場合は、任意選択で、 R^{10} および R^{11} はそれぞれ独立してHまたは C_{1-6} アルキルであるか; R^{10} および R^{11} は一緒になって、 $-(CH_2)_{n^8}-X^6-(CH_2)_{n^9}-$ である[式中、 n^8 および n^9 はそれぞれ独立して2もしくは3であり、 X^6 は単結合、 $-CH_2-$ 、O、もしくは NR^{12} であり、 R^{12} はHもしくは C_{1-2} アルキルであり、 $NR^{10}R^{11}$ によって形成される環は環炭素において置換されていない]。

【0129】

好ましくは R^{10} はHであり、かつ/または場合によっては R^{11} は C_{1-6} アルキル、例えばイソプロピルなどの C_{1-4} アルキルである。例えば、 $-C(O)-NR^{10}R^{11}$ などの $-(CH_2)_{n^{11}}-C(O)-NR^{10}R^{11}$ は

【化18】



【0130】

であることができる。

【0131】

代替の好ましい実施形態では、 R^{10} および R^{11} が一緒になって $-(CH_2)_{n^8}-X^6-(CH_2)_{n^9}-$ である場合は、好ましくは n^8 は2であり、かつ/または n^9 は2である。 R^{10} および R^{11} が一緒になって、本発明の好ましい特徴である $-(CH_2)_{n^8}-X^6-(CH_2)_{n^9}-$ である場合は、好ましくは X^6 は単結合、 $-CH_2-$ 、O、または NR^{12} である[式中、 R^{12} はHもしくは C_{1-2} アルキルであり、 $NR^{10}R^{11}$ によって形成される環は環炭素において置換されていない]。

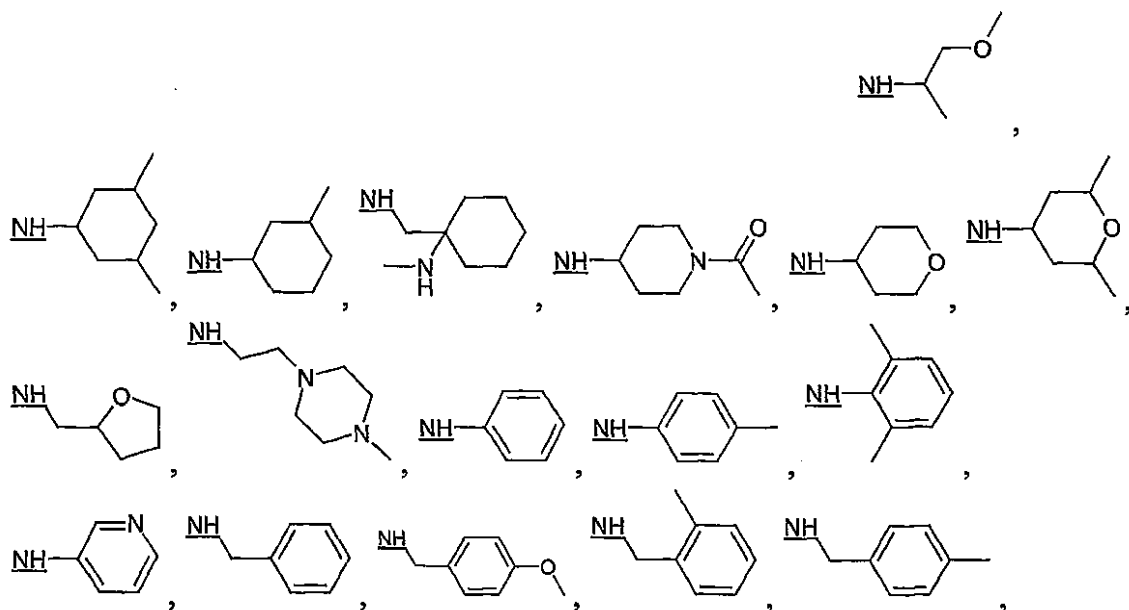
【0132】

R^{10} および R^{11} が一緒になって $-(CH_2)_{n^8}-X^6-(CH_2)_{n^9}-$ である場合は、 $NR^{10}R^{11}$ によって形成される環は環炭素において置換されていないか、または環炭素において1つのメチルもしくはオキソ(=O)置換基で置換されていることが好ましい。

【0133】

最も好ましくは、 $NR^{10}R^{11}$ は、 NH_2 、 $NHMe$ 、 NMe_2 、 $NHEt$ 、 NH^iPr 、

【化19】





である。(上に例示した最も好ましい基、および本明細書中で一般に、基または遊離基について、NHまたはNを下線で示した場合は、接続点を表す。)

20

- $(\text{CH}_2)_n^{11}$ -C(O)-NR 10 R 11 基は、好ましくは実施例36、58、84、85~90、95~96、126~147または148~155のいずれかに定義した通りである。これらの実施例は、上に例示した好ましいNR 10 R 11 基の一部を例示しており、これらの実施例の一部は、- $(\text{CH}_2)_n^{11}$ -C(O)-NR 10 R 11 基をR X 、R X2 、R Y および/またはR Y2 として含む式(1)の化合物を調製するために使用し得るアミンであるR 10 R 11 NHの参考文献および/または市販の供給源を提供している。

R^X 、 R^{X2} 、 R^Y および/または R^{Y2} が $-(CH_2)_n^{12}-C(O)-OR^{13}$ である場合は、 n^{12} は好ましくは0または1、より好ましくは1である。 R^X 、 R^{X2} 、 R^Y および/または R^{Y2} が $-(CH_2)_n^{12}-C(O)-OR^{13}$ である1つの好ましい実施形態では、 R^{13} はHまたは C_{1-6} アルキルである。 R^{13} が C_{1-6} アルキルである場合は、 R^{13} は、好ましくはメチル(例えば、 R^X 、 R^Y および/もしくは R^{X2} は $-CO_2Me$ であることができる)またはエチルなどの C_{1-4} アルキルまたは C_{1-3} アルキルである。

R^X 、 R^{X^2} 、 R^Y および/または R^{Y^2} が $-(CH_2)_n^{13}C(O)-R^{13a}$ である場合は、 n^{13} は好ましくは0または1、より好ましくは1である。 R^X 、 R^{X^2} 、 R^Y および/または R^{Y^2} が $-(CH_2)_n^{13}C(O)-R^{13a}$ である場合は、適切には、 R^{13a} は $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 2$ フルオロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-CH_2-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、ベンジル、またはフェニルである(式中、フェニルおよびベンジルはそれぞれ独立して、任意選択で芳香環上において、(それぞれが独立した)フルオロ、クロロ、 $C_1 \sim 2$ アルキル、 C_1 フルオロアルキル、 $C_1 \sim 2$ アルコキシもしくは C_1 フルオロアルコキシのうち1つもしくは2つ(例えば1つ)によって置換されている)。より好ましくは、 R^{13a} は $C_1 \sim 6$ アルキルまたは $C_1 \sim 4$ アルキルまたは $C_1 \sim 2$ アルキルである。

R^X 、 R^{X2} 、 R^Y および/または R^{Y2} が、接続炭素原子の位置で Het^1 によって置換された $-(CH_2)_{n^{14}}-Het^1$ 、 $-CH(C_{1\sim 2}アルキル)-Het^1$ (例えば $-CH(Me)-Het^1$)、 $-CMe_2-Het^1$ 、または $C_{3\sim 5}$ シクロアルキル(例えば C_3 シクロアルキル)[式中、 n^{14} は0、1もしくは2である]である場合は、(a) n^{14} は好ましくは0もしくは1である、かつ/または(b)- $(CH_2)_{n^{14}}-Het^1$ が、接続炭素原子の位置でArによって置換された $-CH(Me)-Het^1$ もしくは $-CMe_2-Het^1$ 、もしくは $C_{3\sim 5}$ シクロアルキルよりも好ましい。

【 0 1 3 9 】

R^X 、 R^{X2} 、 R^Y および/または R^{Y2} が、接続炭素原子の位置で Het^1 によって置換された $-(CH_2)_{n^{14}}-Het^1$ 、 $-CH(C_{1-2}アルキル)-Het^1$ (例えば $-CH(Me)-Het^1$)、 $-CMe_2-Het^1$ 、あるいは C_3-5 シクロアルキル(例えば C_3 シクロアルキル)[式中、 n^{14} は0、1もしくは2であり、 Het^1 は、4、5、6もしくは7員環の、1つの0もしくはS環上原子および/または1つの NR^{14} 環上基を含む任意選択で置換された飽和複素環である]である場合は、任意選択で置換された飽和複素環 Het^1 は、好ましくは4、5または6員環、より好ましくは5または6員環であることが好ましい。 Het^1 が6員環である場合は、すべての0もしくはS環上原子および/またはすべての NR^{14} 環上基は、それぞれ独立して、 Het^1 中の結合環上原子に対して2、3もしくは4位の環位置、好ましくは4位の環位置で存在することができる。任意選択で置換された飽和複素環 Het^1 が4員環である場合は、複素環 Het^1 は任意選択でオキソ(=O)で置換されていないことが好ましい。

10

【 0 1 4 0 】

R^{14} および/または任意選択の環置換基が C_{1-4} アルキルである場合は、これはメチルなどの C_{1-2} アルキルであることが適切である。好ましくは、 R^{14} は、 C_{1-4} アルキル(例えば C_{1-2} アルキル)、 $C(O)R^{19}$ または $S(O)_2R^{19}$ である。好ましくは、 R^{19} は、 C_{1-4} アルキル(例えばメチルもしくはイソブチル)、シクロプロピルもしくはシクロヘキシルなどの C_3-6 シクロアルキル、2-チエニル、フラン-2-イル、フェニル(非置換)、またはベンジル(非置換)であり、より好ましくは、 R^{19} は C_{1-4} アルキル(例えばメチルもしくはイソブチル)である。

20

【 0 1 4 1 】

R^X 、 R^{X2} 、 R^Y および/または R^{Y2} が $-(CH_2)_{n^{14}}-Het^1$ であり、 n^{14} が0であり、飽和複素環 Het^1 が任意選択で(すべての NR^{14} の位置とは異なる位置で) C_{1-4} アルキルによって置換されている場合は、好ましくは、任意選択の C_{1-4} アルキルは、 Het の部分式(i)、(ii)、(iii)、(iv)または(v)中の5員環の環に直接結び付いた炭素原子の位置で置換されている。

【 0 1 4 2 】

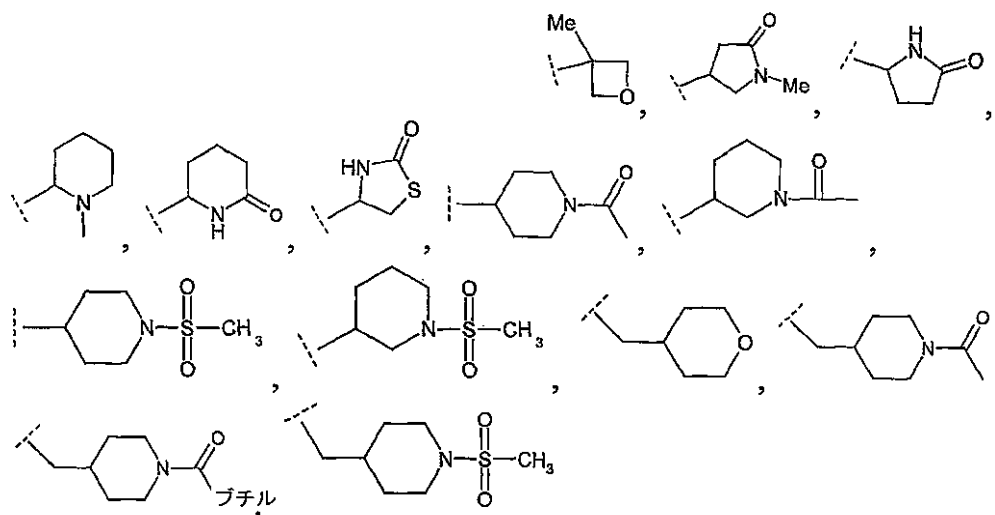
複素環 Het^1 は、好ましくは任意選択で(他のどの NR^{14} 位とも異なる位置もしくは複数の位置で)1つのオキソ(=O)および/または1つの C_{1-4} アルキル置換基によって、好ましくは1つのオキソ(=O)置換基によって置換されている。すべてのオキソ(=O)置換基は、好ましくは、存在する任意の NR^{14} 環上基に隣接している(結合している)環炭素において置換されている。好ましくは、 Het^1 において、 NR^{14} 環上基が存在する場合にのみ1つもしくは2つのオキソ(=O)置換基が存在する。

30

【 0 1 4 3 】

例えば、 R^X 、 R^{X2} 、 R^Y および/または R^{Y2} が $-(CH_2)_{n^{14}}-Het^1$ 、 $-CH(C_{1-2}アルキル)-Het^1$ 、または $-CMe_2-Het^1$ である場合は、4、5、6または7員環の任意選択で置換された飽和複素環 Het^1 は、好ましくは、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル、テトラヒドロフラン-2-イル、テトラヒドロフラン-3-イル、

【化20】



10

【0144】

、または接続点 $[-(\text{CH}_2)_n^{14}-$ 、 $-\text{CH}(\text{C}_{1-2}\text{アルキル})-$ もしくは $-\text{CHMe}_2-$ に結合するか、 $-\text{C}_{3-5}$ シクロアルキル部分を結合するか、Hetの部分式(i)、(ii)、(iii)、(iv)もしくは(v)の5員環の環に結合する]がHet¹の異なる環炭素原子位置にある前述のいずれかの位置異性体などのテトラヒドロ-2H-ピラニルである。

20

【0145】

R^X 、 R^{X2} 、 R^Y および/または R^{Y2} が、接続炭素原子の位置でArによって置換された $-(\text{CH}_2)_n^{10}-\text{Ar}$ 、 $-\text{CH}(\text{C}_{1-2}\text{アルキル})-\text{Ar}$ (例えば $-\text{CH}(\text{Me})-\text{Ar}$)、 $-\text{CMe}_2-\text{Ar}$ 、または C_{3-5} シクロアルキル(例えば C_3 シクロアルキル)である場合は、好ましくは、これはそれぞれ独立して $-(\text{CH}_2)_n^{10}-\text{Ar}$ または $-\text{CH}(\text{Me})-\text{Ar}$ 、好ましくは $-\text{CH}_2-\text{Ar}$ などの $-(\text{CH}_2)_n^{10}-\text{Ar}$ である。

【0146】

R^X 、 R^{X2} 、 R^Y および/または R^{Y2} が $-(\text{CH}_2)_n^{10}-\text{Ar}$ である場合は、好ましくは n^{10} は0または1であり、より好ましくは n^{10} は1である。

【0147】

Arが任意選択で置換されたフェニルである場合は、好ましくは、フェニルは任意選択で、それぞれが独立してフルオロ、クロロ、ブロモ、 C_{1-2} アルキル、 C_1 フルオロアルキル、 C_{1-2} アルコキシ、 C_1 フルオロアルコキシ、 $-\text{NR}^{11a}\text{R}^{11b}$ (式中、 R^{11a} はHもしくはメチルであり、 R^{11b} はH、 C_{1-2} アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{Me}$ もしくは $-\text{S}(\text{O})_2\text{Me}$ である)、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{11c}\text{R}^{11d}$ (R^{11c} および R^{11d} は、それぞれ独立してHもしくはメチルである)、 $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{11e}$ (式中、 R^{11e} はHである)、または $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{11f}$ (式中、 R^{11f} はメチル、 NH_2 、 NHMe もしくは NMe_2 である)である1つもしくは2つの置換基(好ましくは1つ)によって置換されている。Arが任意選択で置換されたフェニルである場合は、より好ましくは、 $-(\text{CH}_2)_n^{10}-\text{Ar}$ は、実施例49~55、83、103、107、120~125、179、181~184、189または190のいずれかに定義した R^X 、 R^{X2} 、 R^Y および/または R^{Y2} の通りであることができる。

30

40

【0148】

Arが任意選択で、2つの隣接するAr環上原子の位置で1本の鎖の両端、すなわち $-(\text{CH}_2)_4-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3-$ 、もしくは $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ によって置換されたフェニルである場合は、これは例えばナフチル、例えば1-ナフチルまたは2-ナフチルであることができる。

【0149】

Arが任意選択で、O、NまたはSから選択された1、2、3または4個の異種原子(例えば1、2もしくは3個の異種原子)を含む5または6員環の複素環式芳香環置換されている場合は、Arは任意選択で置換されたフリル、チエニル、ピロリル、1,3-オキサゾリル、1,3-チアゾリル、イミダゾリル、オキサジアゾリル(例えば1,3,4-もしくは1,2,4-もしくは1,2,5-オキサジアゾリル)、チアジアゾリル(例えば1,3,4-もしくは1,2,4-)、ピリジル、トリアゾリル

50

ル(例えば1,2,3-もしくは1,2,4-トリアゾリル)、テトラゾリル、トリアジニル、ピリダジル、ピリミジニル、ピラゾリル、イソチアゾリル(1,2-チアゾリル)、またはイソオキサゾリル(1,2-オキサゾリル)であることができる。Arが任意選択で置換された5または6員環の複素環式芳香環である場合は、環は、好ましくは任意選択で1つもしくは2つのそれぞれ独立した $C_1 \sim 2$ アルキル基、または1つのOH基で置換されており(その任意のケト互変異性体を含む)、より好ましくは、環は、任意選択で1つまたは2つのそれぞれ独立した $C_1 \sim 2$ アルキル(例えばメチル)基で置換されており、さらにより好ましくは、置換基が1つしか存在しないか置換基が存在しない。Arが任意選択で置換された5または6員環の複素環式芳香環である場合は、これは好ましくは5員環である。

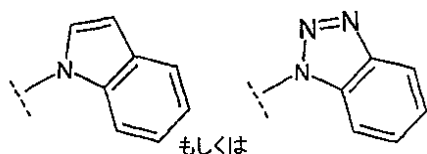
【0150】

Arが5または6員環の複素環式芳香環である場合は、より好ましくは、 $-(CH_2)_n^{10}-Ar$ は、実施例71、79、80、97～100、104～106、108、112～114、117、158または186のいずれかに定義した R^X 、 R^{X2} 、 R^Y および/または R^{Y2} の通りであることができる。

【0151】

複素環式芳香環Arが2つの隣接するAr環上原子の位置で、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、または $-CH=CH-CH=CH-$ である1本の鎖の両端によって置換されている場合は、例えばArは

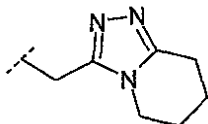
【化21】



【0152】

であることができ、または $-(CH_2)_n^{10}-Ar$ は

【化22】



【0153】

であることができる(例えば実施例186参照)。好ましくは、このような場合、 $-(CH_2)_n^{10}-Ar$ は $-CH_2-Ar$ である。

【0154】

R^5 、 R^{15} 、 R^6 、 R^7 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^9 、 R^{13} 、 R^{13a} 、および/または R^{19} において、それぞれ互いに独立して、フェニルおよび/またはベンジルは、好ましくは、それぞれ独立して、任意選択で1つの置換基で置換されているか、より好ましくは、フェニルおよび/またはベンジルは置換されていない。 R^{10} および/または R^{11} において、それぞれ互いに独立して、フェニル、ベンジルおよび/または $-CH(C_1 \sim 2 \text{ アルキル})Ph$ は、好ましくは、それぞれ独立して、任意選択で1つの置換基で置換されているか、より好ましくは、フェニル、ベンジルおよび/または $-CH(C_1 \sim 2 \text{ アルキル})Ph$ は置換されていない。Arにおいて、フェニルおよび/または複素環式芳香環は、好ましくは、それぞれ独立して、任意選択で1つの置換基で置換されているか、より好ましくは、フェニルおよび/または複素環式芳香環は置換されていない。Het¹および/またはHet²において、それぞれ互いに独立して、飽和複素環は、好ましくは、それぞれ独立して、任意選択で環炭素において1つの置換基で置換されているか、より好ましくは、飽和複素環は環炭素において置換されていない。

【0155】

Hetが部分式(v)のものである場合は、 R^{X2} および/または R^{Y2} は、それぞれ独立して水素原子(H)、 $C_1 \sim 6$ アルキル(例えばメチルなどの $C_1 \sim 4$ アルキル)、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-C(O)-NR^{10}R^{11}$ 、 $-C(O)-OR^{13}$ 、または $-(CH_2)_n^{10}-Ar$ 、より好ましくはH、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C(O)-NR^{10}R^{11}$ 、 $-C(O)-OR^{13}$ 、または $-(CH_2)_n^{10}-Ar$ 、さらにより好ましくはH、 $C_1 \sim 6$ アルキル

10

20

30

40

50

(例えばメチルなどの $C_1 \sim 4$ アルキル)、 $-C(O)-NR^{10}R^{11}$ 、または $-(CH_2)_n^{10}-Ar$ であることが適切である。この場合、すなわちHetが部分式(v)のものである場合は、Arは、好ましくは任意選択で置換されたフェニルであり、かつ/または n^{10} は好ましくは0もしくは1である。

【0156】

好ましくは、 R^{X1} および/または R^{Y1} は、それぞれ独立して水素原子(H)または $C_1 \sim 2$ アルキル、より好ましくはHまたはメチル、さらにより好ましくはHである。

【0157】

適切には、 Y^5 は CH_2 または CMe_2 であることができる。より好ましくは、 Y^5 は CH_2 、すなわち $R^{Y1}=R^{Y2}$ =水素原子(H)である $CR^{Y1}R^{Y2}$ である。

【0158】

X^5 は、適切には CHR^{X2} または CMe_2 、例えばCHMe、CH-CO₂Meもしくは CMe_2 であることができる。

【0159】

式(I)の化合物またはその塩が、

N-シクロペンチル-1-エチル-5-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

N-シクロペンチル-1-エチル-5-{5-[(メチルスルホニル)メチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

N-シクロペンチル-1-エチル-5-(5-イソプロピル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

N-シクロペンチル-1-エチル-5-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

N-シクロペンチル-1-エチル-5-{5-[(メチルスルホニル)メチル]-1,3,4-チアジアゾール-2-イル}-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

N-シクロペンチル-1-エチル-5-(5-イソプロピル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

1-エチル-N-(4-フルオロフェニル)-5-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

N-シクロペンチル-5-(1,3-ジメチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

1-エチル-5-(5-イソプロピル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-N-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

N-シクロヘキシル-1-エチル-5-(5-イソプロピル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

1-エチル-N-イソブチル-5-(5-イソプロピル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

1-エチル-N-イソブチル-5-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

N-シクロヘキシル-1-エチル-5-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

1-エチル-5-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-N-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

N-[(1R)-1,2-ジメチルプロピル]-1-エチル-5-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

N-[(1S)-1,2-ジメチルプロピル]-1-エチル-5-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

5-(5-tert-ブチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1-エチル-N-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

5-(5-tert-ブチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-N-シクロヘキシル-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

10

20

30

40

50

5-(5-tert-ブチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-N-シクロペンチル-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

5-(5-tert-ブチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1-エチル-N-イソブチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

5-(5-tert-ブチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-N-[(1S)-1,2-ジメチルプロピル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

5-(5-tert-ブチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-N-[(1R)-1,2-ジメチルプロピル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

1-エチル-5-{5-[(メチルスルホニル)メチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}-N-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

N-シクロヘキシル-1-エチル-5-{5-[(メチルスルホニル)メチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

1-エチル-N-イソブチル-5-{5-[(メチルスルホニル)メチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

N-[(1S)-1,2-ジメチルプロピル]-1-エチル-5-{5-[(メチルスルホニル)メチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

N-[(1R)-1,2-ジメチルプロピル]-1-エチル-5-{5-[(メチルスルホニル)メチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

1-エチル-5-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-N-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

1-エチル-5-[3-(メトキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-N-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

5-{3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-1-エチル-N-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

1-エチル-5-[3-(モルホリン-4-イルメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-N-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

5-(5-シクロプロピル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1-エチル-N-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

N-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-1-エチル-5-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

1-エチル-5-[5-(3-メチルオキセタン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-N-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

1-エチル-5-{5-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}-N-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-N-イソプロピル-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキシアミド、

4-{5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}-1-メチルピロリジン-2-オン、

1-エチル-N-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-5-(5-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

1-エチル-5-[5-(モルホリン-4-イルメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-N-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

5-[5-(tert-ブトキシメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-1-エチル-N-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、もしくは

2-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,3-オキサゾール-4-カルボン酸メチル

またはその塩、例えば製薬上許容されるその塩であることが特に好ましい。

【 0 1 6 0 】

あるいは、式(I)の化合物またはその塩は、好ましくは、

2-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

10

20

30

40

50

-5-イル]-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-4-カルボン酸メチル、

1-エチル-5-(4-メチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

1-(n-プロピル)-5-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

1-エチル-5-[5-(テトラヒドロフラン-2-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

1-エチル-5-[5-(ジメチルアミノ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

1-エチル-5-(5-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

N-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-1-エチル-5-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、もしくは

N-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-1-エチル-5-[3-(モルホリン-4-イルメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン

またはその塩、例えば製薬上許容されるその塩であることができる。

【0161】

あるいは、式(I)の化合物またはその塩は、好ましくは、

1-エチル-5-[(4R)-4-フェニル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

1-エチル-5-[(4S)-4-フェニル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

1-エチル-5-[(4S)-4-(フェニルメチル)-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

1-エチル-5-[(4R)-4-(フェニルメチル)-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

1-エチル-5-[(4S,5R)-5-メチル-4-フェニル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

1-エチル-5-[(5R)-5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

1-エチル-5-[(5S)-5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

5-(4,4-ジメチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル)-1-エチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

2-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,3-オキサゾール-4-カルボン酸、

2-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-N-(1-メチルエチル)-1,3-オキサゾール-4-カルボキシアミド、

1-エチル-5-[4-(4-モルホリニルカルボニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

1-エチル-N-メチル-5-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

trans-4-{[1-エチル-5-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル]アミノ}シクロヘキサノール、

1-エチル-5-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

4-{[1-エチル-5-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル]アミノ}シクロヘキサノン、

1-エチル-5-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-N-n-プロピル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

10

20

30

40

50

5-[5-(1,1-ジメチルエチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-1-エチル-6-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

1-エチル-6-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-5-[5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

5-(5-シクロブチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1-エチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

5-{5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}-2-ピロリジノン、

N-({5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}メチル)アセトアミド、

1-エチル-5-[5-(1-メチル-2-ピペリジニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

1-エチル-5-{5-[(4-メチル-1,2,5-オキサジアゾール-3-イル)メチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

3-{5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}シクロペンタノン、

1-エチル-5-[5-(テトラヒドロ-3-フラニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

(4S)-4-{5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}-1,3-チアゾリジン-2-オン、

5-[5-(2,2-ジメチルシクロプロピル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-1-エチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

N-({5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}メチル)-N-メチルアセトアミド、

1-エチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-5-[5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

1-エチル-5-[5-(1-メチルシクロブチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

1-エチル-5-[5-(3-メチル-5-イソオキサゾリル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

1-エチル-5-[5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

5-[5-(1-アセチル-4-ピペリジニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-1-エチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

1-エチル-5-{3-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

1-エチル-5-[3-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、もしくは

1-エチル-5-{3-[2-オキソ-2-(1-ピロリジニル)エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン

またはその塩、例えば製薬上許容されるその塩であることができる。これらの化合物/塩については、化合物としてのそれぞれの構造式を本明細書中で下記の実施例49～84で開示する。

【0162】

あるいは、式(I)の化合物またはその塩は、好ましくは、

2-{5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}-N-フェニルアセトアミド、

2-{5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}-N-(1-フェニルエチル)アセトアミド、

- 1-エチル-5-{3-[2-オキソ-2-(1-ピペリジニル)エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、
- 2-{5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}-N-(フェニルメチル)アセトアミド、
- 2-{5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}-N,N-ジメチルアセトアミド、
- N-エチル-2-{5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}アセトアミド、
- 1-エチル-5-{3-[1-(4-モルホリニル)エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、
- 5-[3-(シクロヘキシルメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-1-エチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、
- 1-エチル-5-{3-[2-オキソ-2-(1-ピペリジニル)エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、
- 1-エチル-5-{3-[2-(4-メチル-1-ピペラジニル)-2-オキソエチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、
- 1-エチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-5-[5-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イルメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、
- 5-{5-[(2,4-ジメチル-1,3-チアゾール-5-イル)メチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}-1-エチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、
- 1-エチル-5-[5-(2-フラニルメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、
- 1-エチル-5-[5-(3-イソオキサゾリルメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、
- 1-エチル-5-{5-[4-(メチルオキシ)フェニル]メチル}-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、
- 1-エチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-5-[5-(1H-テトラゾール-1-イルメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、
- 1-エチル-5-[5-(5-イソチアゾリルメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、
- 1-エチル-5-{5-[(3-メチル-5-イソオキサゾリル)メチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、
- 5-{5-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]メチル}-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1-エチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン(1:1)、
- 1-エチル-5-{5-[(2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル)メチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、
- 2-[1-({5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}メチル)シクロペンチル]-N-メチルアセトアミド、
- N-({5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}メチル)シクロプロパンカルボキシアミド、
- 1-エチル-5-{5-[(5-メチル-3-イソオキサゾリル)メチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、
- 1-エチル-5-{5-[(5-メチル-3-イソオキサゾリル)メチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、
- 1-エチル-5-{5-[2-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)エチル]-1,3,4-オキサジアゾール-

10

20

30

40

50

ル-2-イル}-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、
 、
 5-{5-[(3,5-ジメチル-4-イソオキサゾール)メチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}-1-エチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、
 N-(1-{5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}エチル)アセトアミド、
 5-{5-[(1-アセチル-4-ピペリジニル)メチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}-1-エチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、
 1-エチル-5-{5-[(4-メチルフェニル)メチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、
 1-エチル-5-[5-(4-メチルフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、
 5-[5-(3,4-ジメチルフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-1-エチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、
 5-[5-(2,4-ジメチルフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-1-エチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、
 5-{5-[(4-ブromoフェニル)メチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}-1-エチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、
 2-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-N-(フェニルメチル)-1,3-オキサゾール-4-カルボキシアミド、
 2-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-N-{[4-(メチルオキシ)フェニル]メチル}-1,3-オキサゾール-4-カルボキシアミド、
 2-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-N-[(2-メチルフェニル)メチル]-1,3-オキサゾール-4-カルボキシアミド、
 2-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-N-[(4-メチルフェニル)メチル]-1,3-オキサゾール-4-カルボキシアミド、
 2-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-N-[(3-メチルフェニル)メチル]-1,3-オキサゾール-4-カルボキシアミド、
 N-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,3-オキサゾール-4-カルボキシアミド、
 N-[(2,3-ジメチルフェニル)メチル]-2-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,3-オキサゾール-4-カルボキシアミド、
 N-[(3,5-ジメチルフェニル)メチル]-2-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,3-オキサゾール-4-カルボキシアミド、
 N-[(3,4-ジメチルフェニル)メチル]-2-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,3-オキサゾール-4-カルボキシアミド、
 2-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-N-(1-フェニルエチル)-1,3-オキサゾール-4-カルボキシアミド、
 2-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-N-{(1R)-1-[4-(メチルオキシ)フェニル]エチル}-1,3-オキサゾール-4-カルボキシアミド、
 2-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-N-[(1R)-1-フェニルプロピル]-1,3-オキサゾール-4-カルボキシアミド、
 2-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-N-(4-メチルフェニル)-1,3-オキサゾール-4-カルボキシアミド、
 2-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-N-({4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}メチル)-1,3-オキサゾール-4-カルボキシアミド、
 2-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

10

20

30

40

50

-5-イル]-N-{[4-(メチルスルホニル)フェニル]メチル}-1,3-オキサゾール-4-カルボキシアミド、

N-(1-アセチル-4-ピペリジニル)-2-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,3-オキサゾール-4-カルボキシアミド、

2-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,3-オキサゾール-4-カルボキシアミド、

2-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-N-(テトラヒドロ-2-フラニルメチル)-1,3-オキサゾール-4-カルボキシアミド、

2-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-N-[2-(4-メチル-1-ピペラジニル)エチル]-1,3-オキサゾール-4-カルボキシアミド、

N-[1-(アミノメチル)シクロヘキシル]-2-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-N-メチル-1,3-オキサゾール-4-カルボキシアミド、

N-(2,6-ジメチルフェニル)-2-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,3-オキサゾール-4-カルボキシアミド、

N-{[4-(アミノカルボニル)フェニル]メチル}-2-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,3-オキサゾール-4-カルボキシアミド、

2-[5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセトアミド、

5-{3-[2-(2,6-ジメチル-4-ホルホルニル)-2-オキソエチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-1-エチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

1-エチル-5-{3-[2-(4-メチル-1-ピペリジニル)-2-オキソエチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

2-[5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-N-[1-メチル-2-(メチルオキシ)エチル]アセトアミド、

5-{3-[2-(3,5-ジメチル-1-ピペリジニル)-2-オキソエチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-1-エチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

1-エチル-5-{3-[2-(3-メチル-1-ピペリジニル)-2-オキソエチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

2-[5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-N-3-ピリジニルアセトアミド、

6-[5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-2-ピペリジノン、

1-エチル-5-{5-[3-(3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)メチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

N-([5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]メチル)アセトアミド、

N-([5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]メチル)ベンズアミド、

N-([5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]メチル)-2-フェニルアセトアミド、

N-([5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]メチル)-2-フェニルアセトアミド、

N-([5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]メチル)-2-フェニルアセトアミド、

N-([5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]メチル)-2-フェニルアセトアミド、

N-([5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]メチル)-2-フェニルアセトアミド、

N-([5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]メチル)-2-フェニルアセトアミド、

10

20

30

40

50

N-({5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル)-2-メチルプロパンアミド、

N-({5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル)-3-メチルブタンアミド、

N-({5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル)シクロヘキサンカルボキシアミド、

N-({5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル)-2-フランカルボキシアミド、

N-({5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル)メタンスルホンアミド、

N-({5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド、

N-({5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル)-1-フェニルメタンスルホンアミド、

N-({5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル)-2-プロパンスルホンアミド、

N-({5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル)-1-プロパンスルホンアミド、

N-({5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル)シクロプロパンスルホンアミド、

N-({5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル)-2-チオフেনスルホンアミド、

1-({5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル)-2-ピロリジノン、

1-({5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル)-2-ピペリジノン、

5-{3-[(1-アセチル-4-ピペリジニル)メチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-1-エチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

1-エチル-5-{3-[(1-(3-メチルブタノイル)-4-ピペリジニル)メチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

1-エチル-5-{3-[(1-(メチルスルホニル)-4-ピペリジニル)メチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

1-エチル-5-{3-[1-(フェニルスルホニル)シクロプロピル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

1-エチル-5-[3-(フェニルメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

1-エチル-5-[3-(1-フェニルエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

1-エチル-5-{3-[4-(メチルオキシ)フェニル]メチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

5-{3-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]メチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1-エチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

5-{3-[3-(ジメチルアミノ)フェニル]メチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1-エチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

5-{3-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]メチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1-エチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

10

20

30

40

50

1-エチル-5-{3-[(フェニルオキシ)メチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

1-エチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-5-[3-(5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イルメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

1-エチル-5-{3-[(4-フェニル-1-ピペラジニル)メチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

1-エチル-5-(5-エチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

5-(5-{[4-(ジメチルアミノ)フェニル]メチル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-エチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、

1-エチル-5-(5-{[4-(メチルオキシ)フェニル]メチル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン、もしくは

5-(3,8-ジオキサ-1-アザスピロ[4.5]デカ-1-エン-2-イル)-1-エチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン

またはその塩、例えば製薬上許容されるその塩であることができる。上記化合物のそれぞれの構造式を本明細書中で下記の実施例85～191に開示する。

【0163】

好ましくは、式(I)の化合物またはその塩は、

1-エチル-5-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン(実施例14の化合物)、

5-(5-tert-ブチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1-エチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン(実施例17の化合物)、

1-エチル-5-{5-[(メチルスルホニル)メチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン(実施例23の化合物)、

1-エチル-5-[5-(3-メチルオキサタン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン(実施例34の化合物)、

1-エチル-5-{5-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン(実施例35の化合物)、

1-エチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-5-[5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン(実施例38の化合物)、

別名1-エチル-5-[5-(モルホリン-4-イルメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン(実施例39の化合物)、

1-エチル-5-[5-(テトラヒドロフラン-2-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン(実施例44の化合物)、

1-エチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-5-[5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン(実施例77の化合物)、もしくは

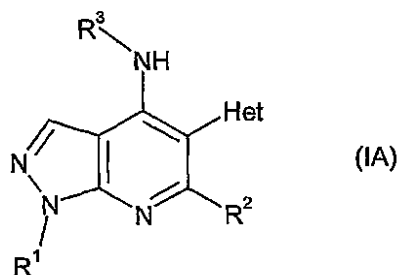
1-エチル-5-{3-[2-オキソ-2-(1-ピロリジニル)エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン(実施例84の化合物)

またはその塩である。

【0164】

本発明の第2の態様は、式(IA)の化合物またはその塩(具体的には、製薬上許容されるその塩)を提供する:

【化23】



10

【0165】

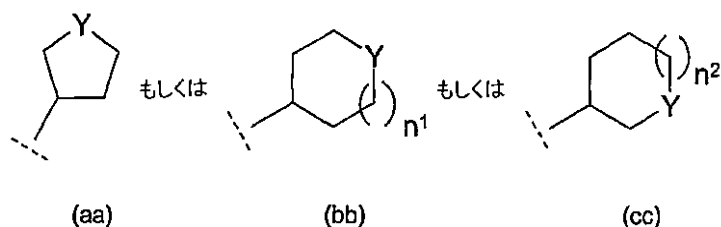
上式で、

R^1 は、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ フルオロアルキルまたは $-(CH_2)_2OH$ であり;

R^2 は、水素原子(H)、メチルまたは C_1 フルオロアルキルであり;

R^3 は、任意選択で置換された分枝鎖状 $C_3 \sim 6$ アルキル、任意選択で置換された $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、任意選択で置換されたフェニル、または任意選択で置換された部分式(aa)、(bb)もしくは(cc)の複素環基であり:

【化24】



20

【0166】

上式で、 n^1 および n^2 はそれぞれ独立して1または2であり;YはO、S、 SO_2 、または NR^4 であり[式中、 R^4 は、水素原子(H)、 $C_1 \sim 2$ アルキル、 $C_1 \sim 2$ フルオロアルキル、 $CH_2C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)-C_1 \sim 2$ アルキル、もしくは $C(O)-C_1$ フルオロアルキルである];

30

R^3 において、任意選択で置換された分枝鎖状 $C_3 \sim 6$ アルキルは、任意選択でオキソ(=O)、OH、 $C_1 \sim 2$ アルコキシ、もしくは $C_1 \sim 2$ フルオロアルコキシである1つもしくは2つの置換基で置換されており;そのような置換基はいずれも、式(IA)の-NH-基に結び付いた(結合した) R^3 炭素原子の位置で置換されておらず;

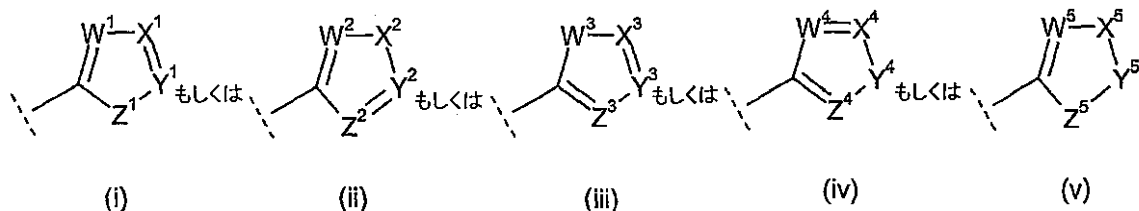
R^3 において、フェニルは、任意選択でフルオロ、クロロ、 $C_1 \sim 2$ アルキル、 $C_1 \sim 2$ フルオロアルキル、 $C_1 \sim 2$ アルコキシ、 $C_1 \sim 2$ フルオロアルコキシもしくはシアノである1つの置換基で置換されており;

R^3 において、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキルまたは部分式(aa)、(bb)もしくは(cc)の複素環基は、任意選択で、オキソ(=O)、OH、 $C_1 \sim 2$ アルコキシ、 $C_1 \sim 2$ フルオロアルコキシ、もしくは $C_1 \sim 2$ アルキルである1つもしくは2つの置換基で置換されており;OH、アルコキシ、もしくはフルオロアルコキシ置換基はいずれも、式(IA)の-NH-基に結び付いた(結合した) R^3 環炭素の位置で置換されておらず、かつ複素環基(aa)、(bb)もしくは(cc)のY基に結合したどちらの R^3 環炭素の位置でも置換されておらず;

40

Hetは、部分式(i)、(ii)、(iii)、(iv)または(v)のものであり:

【化 25】



【0167】

上式で、

W^1 、 W^2 、 W^4 および W^5 はNであり； W^3 は NR^W であり；

X^1 、 X^3 および X^4 はNもしくは CR^X であり； X^2 はO、Sもしくは NR^X であり； X^5 は $CR^{X1}R^{X2}$ であり；

Y^1 、 Y^2 および Y^3 は CR^Y もしくはNであり； Y^4 はO、Sもしくは NR^Y であり； Y^5 は $CR^{Y1}R^{Y2}$ であり；

Z^1 および Z^5 はO、Sもしくは NR^Z であり； Z^2 、 Z^3 および Z^4 はNもしくは CR^Z であり；

上式で、

R^W は、水素原子(H)もしくは $C_1 \sim 2$ アルキルであり；

R^X 、 R^{X2} 、 R^Y および R^{Y2} は、それぞれ独立して以下のものであり：

水素原子(H)；

$C_1 \sim 8$ アルキル；

任意選択で $C_1 \sim 2$ アルキル基で置換された $C_3 \sim 6$ シクロアルキル；

任意選択で $-(CH_2)_n^{2a}$ -部分もしくは $C_3 \sim 6$ シクロアルキル部分が $C_1 \sim 2$ アルキル基によって置換された $-(CH_2)_n^{2a}-C_3 \sim 6$ シクロアルキル[式中、 n^{2a} は1、2もしくは3である]；

$-(CH_2)_n^3-SO_2-R^5$ [式中、 n^3 は1または2であり、 R^5 は $C_1 \sim 3$ アルキルまたは $-NH-C_1 \sim 2$ アルキルもしくはフェニルである]；

$-(CH_2)_n^4-NR^6R^7$ [式中、 n^4 は0、1、2または3であり、 R^6 および R^7 はそれぞれ独立して、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、例えば $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-CH_2-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-C(O)-C_1 \sim 2$ アルキル、 $-SO_2-C_1 \sim 2$ アルキル、フェニル、またはベンジルであるか(式中、フェニルもしくはベンジルはそれぞれ独立して、任意選択で芳香環上において、フルオロ、クロロ、 $C_1 \sim 2$ アルキル、 C_1 フルオロアルキル、 $C_1 \sim 2$ アルコキシもしくは C_1 フルオロアルコキシのうち1つで置換されている)； R^6 および R^7 は一緒になって、 $-(CH_2)_n^5-X^5-(CH_2)_n^6-$ である[式中、 n^5 および n^6 はそれぞれ独立して2もしくは3であり、 X^5 は単結合、 $-CH_2-$ 、O、もしくは NR^8 であり、 R^8 はHもしくは $C_1 \sim 2$ アルキルである]]；

$-(CH_2)_n^7-O-R^9$ [式中、 n^7 は0、1、2または3であり、 R^9 はHまたは $C_1 \sim 6$ アルキルであり； n^7 は、 $-(CH_2)_n^7-O-R^9$ がHet環中の炭素原子に結合している場合にのみ0であり；かつ n^7 は、Hetが部分式(v)のものである場合は0ではない(すなわち、 R^{X2} および R^{Y2} について、 n^7 は0ではない)]；

$-C(O)-NR^{10}R^{11}$ [式中、 R^{10} および R^{11} はそれぞれ独立して、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-CH_2-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、フェニル、またはベンジルであるか(式中、フェニルもしくはベンジルはそれぞれ独立して、任意選択で芳香環上において、フルオロ、クロロ、 $C_1 \sim 2$ アルキル、 C_1 フルオロアルキル、 $C_1 \sim 2$ アルコキシもしくは C_1 フルオロアルコキシのうち1つで置換されている)； R^{10} および R^{11} は一緒になって、 $-(CH_2)_n^8-X^6-(CH_2)_n^9-$ である[式中、 n^8 および n^9 はそれぞれ独立して2もしくは3であり、 X^6 は単結合、 $-CH_2-$ 、O、もしくは NR^{12} であり、 R^{12} はHもしくは $C_1 \sim 2$ アルキルである]]；

$-C(O)-OR^{13}$ [式中、 R^{13} はH、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-CH_2-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、フェニル、またはベンジルである(式中、フェニルもしくはベンジルはそれぞれ独立して、任意選択で芳香環上において、フルオロ、クロロ、 $C_1 \sim 2$ アルキル、 C_1 フルオロアルキル、 $C_1 \sim 2$ アルコキシもしくは C_1 フルオロアルコキシのうち1つで置換されている)]；

10

20

30

40

50

$-C(O)-R^{13a}$ [式中、 R^{13a} は水素原子(H)、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 2$ フルオロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-CH_2-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、ベンジル、またはフェニルであり、フェニルもしくはベンジルはそれぞれ独立して、任意選択で芳香環上において、フルオロ、クロロ、 $C_1 \sim 2$ アルキル、 C_1 フルオロアルキル、 $C_1 \sim 2$ アルコキシもしくは C_1 フルオロアルコキシのうち1つで置換されている];

1つのO環上原子または1つの NR^{14} 環上基を含む4、5、6または7員環の飽和複素環 [式中、 R^{14} はHもしくは $C_1 \sim 4$ アルキルであり、前記複素環は、任意選択で(他のどの NR^{14} 位とも異なる位置もしくは複数の位置で)1つのオキシ(=O)および/もしくは1つの $C_1 \sim 4$ アルキル置換基によって置換されている];あるいは

$-(CH_2)_n^{10}-Ar$ [式中、 n^{10} は0、1または2であり、

(i)Arは任意選択で、フルオロ、クロロ、 $C_1 \sim 2$ アルキル、 $C_1 \sim 2$ フルオロアルキル、 $C_1 \sim 2$ アルコキシ、 $C_1 \sim 2$ フルオロアルコキシまたはシアノである1つまたは2つの置換基によって置換されたフェニルであるか;

(ii)Arは、任意選択で置換された、O、NまたはSから選択された1、2または3個の異種原子を含む5または6員環の複素環式芳香環である [式中、複素環式芳香環Arが2もしくは3個の異種原子を含む場合は、1つがO、NおよびSから選択され、残りの異種原子(複数を含む)はNであり;複素環式芳香環Arは、任意選択で1つもしくは2つの $C_1 \sim 4$ アルキル基で置換されている];

R^{X1} および R^{Y1} はそれぞれ独立して、水素原子(H)、 $C_1 \sim 2$ アルキルまたは C_1 フルオロアルキルであり;

R^Z は水素原子(H)もしくは $C_1 \sim 2$ アルキルである。

【0168】

好ましくは、式(IA)において、 R^3 が部分式(bb)の複素環基であり、 n^1 が1であり、Yが NR^4 である場合は、 R^4 は $C_1 \sim 2$ アルキル、 $C_1 \sim 2$ フルオロアルキルまたは $CH_2C(O)NH_2$ ではない。

【0169】

実施例1~48は、本発明の第2の態様の化合物または塩の例である(式(IA))。

【0170】

式(IA)の化合物もしくはその塩の好ましいもしくは最適な特徴は、すべての必要な変更(例えば式、R基および/または置換基への変更)を行って式(I)の化合物もしくは塩の好ましいもしくは最適な特徴と同一であるまたはそれに類似している。一般に、本明細書中で式(I)を記載する際には、代替実施形態では、式(I)について述べた記述は、すべての必要な変更を行って式(IA)にも適用される。

【0171】

塩、溶媒和物、異性体、互変異性体、分子量など。

【0172】

医薬品におけるその潜在的な使用により、式(I)の化合物の塩は製薬上許容されることが好ましい。適切な製薬上許容される塩には酸または塩基付加塩を含めることができる。

【0173】

製薬上許容される酸付加塩は、場合によっては有機溶媒などの適切な溶媒中で式(I)の化合物と適切な無機または有機酸(臭化水素酸、塩酸、硫酸、硝酸、リン酸、コハク酸、マレイン酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、フマル酸、クエン酸、酒石酸、乳酸、安息香酸、サリチル酸、グルタミン酸、アスパラギン酸、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸などのナフタレンスルホン酸、もしくはヘキサ酸など)との反応によって形成することができ、得られた塩は通常、例えば結晶化または濾過によって単離する。式(I)の化合物の製薬上許容される酸付加塩は、例えば臭化水素酸塩、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、ギ酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、乳酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ナフタ

10

20

30

40

50

レンスルホン酸塩(例えば2-ナフタレンスルホン酸塩)またはヘキサ酸塩であることができる。一実施形態では、製薬上許容される酸付加塩は、臭化水素酸塩、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、スクシン酸塩、マレイン酸塩、酢酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、安息香酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩またはナフタレンスルホン酸塩であることができる。

【0174】

製薬上許容される塩基付加塩は、場合によっては有機溶媒などの適切な溶媒中で式(1)の化合物と適切な無機または有機塩基(例えばトリエチルアミン、エタノールアミン、トリエタノールアミン、コリン、アルギニン、リシンもしくはヒスチジン)との反応によって形成することができ、得られた塩基付加塩は通常、例えば結晶化および濾過によって単離する。

10

【0175】

他の適切な製薬上許容される塩には、製薬上許容される金属塩、例えば製薬上許容されるナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩もしくはマグネシウム塩などのアルカリ金属またはアルカリ土類金属の塩、特に、式(1)の化合物中に存在し得る1つまたは複数のカルボン酸部分の製薬上許容される金属塩が含まれる。

【0176】

他の製薬上許容されない塩、例えばシュウ酸塩も、例えば本発明の化合物の単離において使用し得、本発明の範囲内に含まれる。

【0177】

本発明は、その範囲内に、式(1)の化合物の塩の可能なすべての定比または不定比の形態を含む。

20

【0178】

また、本発明の化合物および塩のすべての溶媒和物、水和物および複合体も、本発明の範囲内に含まれる。

【0179】

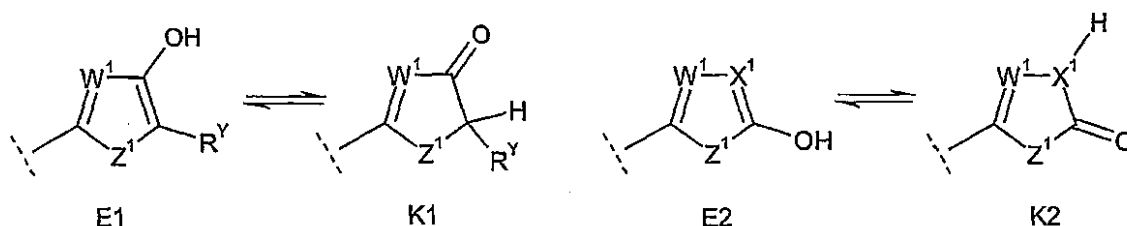
本発明に含まれる特定の基、置換基、化合物または塩は、異性体として存在し得る。本発明はその範囲内に、ラセミ体、鏡像異性体およびそれらの混合物を含めたこのような異性体をすべて含む。

【0180】

式(1)の化合物またはその塩に含まれる特定の基、例えば芳香族複素環系は、1つまたは複数の互変異性体の形態で存在し得る。本発明はその範囲内に、混合物を含めたこのような互変異性体をすべて含む。例えば、Hetが部分式(i)のものであり、 Y^1 が CR^Y であり、 X^1 が、 R^X がOHである CR^X である場合は、式(1)の化合物またはその塩には、別段に指定しない限りは、以下に示すようにケト型(K1)、エノール型(E1)、およびそれらの混合物が含まれ、Hetが部分式(i)のものであり、 Y^1 が、 R^Y がOHである CR^Y である場合は、式(1)の化合物またはその塩には、別段に指定しない限りは、以下に示すようにケト型(K2)、エノール型すなわちヒドロキシイミン型(E2)、およびそれらの混合物が含まれる。

30

【化26】



40

【0181】

特に、経口医薬品としての使用が意図される場合は、式(1)の化合物は、場合によっては1000以下、例えば800以下、具体的には650以下または600以下の分子量を有する。ここでは、分子量とは、溶媒和していない「遊離塩基」化合物の分子量をいい、すなわち、付

50

加塩、溶媒(例えば水)分子などが寄与するすべての分子量を除外したものをいう。

【0182】

合成工程の経路

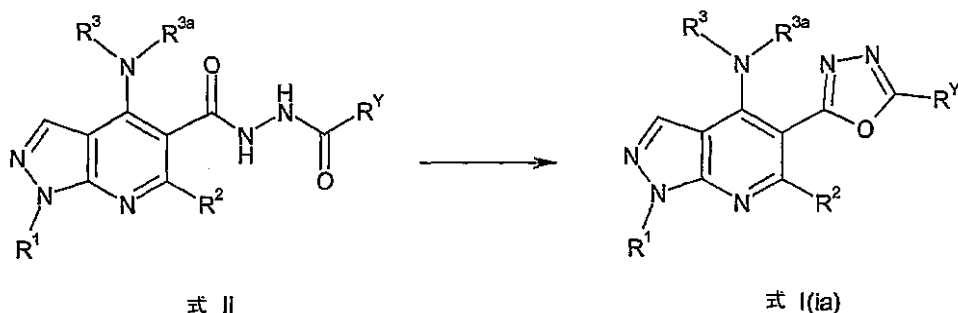
以下の工程を使用して式(I)の化合物を作製することができる。これらの方法は、一部の場合、 R^2 がHまたはMeである場合について例示している。しかし、これらの工程の一部またはすべてが、例えば出発物質および試薬の適切な改変を行って、 R^2 が C_1 フルオロアルキルである式(I)の化合物の作製に使用可能であると考えられている。

【0183】

工程A

式I(ia)の化合物である式(I)の化合物(すなわち、Hetが部分式(ia)のものである式(I)の化合物)は、例えばオキシ塩化リン($POCl_3$)やバージェス(Burgess)試薬[水酸化(メトキシカルボニルスルファモイル)トリエチルアンモニウム]などの脱水剤の存在下で、かつ/または好ましくはアセトニトリル(例えば $POCl_3$ 用)やTHFおよび/もしくはDMF(例えばバージェス試薬用)などの適切な溶媒(例えば有機溶媒、好ましくは無水)中で、式IIの化合物の環化反応を行うことによって調製することができる。この反応は、加熱、例えば約70～約150 までの加熱、または約70～約120 までの加熱、または約70～約90 までの加熱を要する場合がある。

【化27】



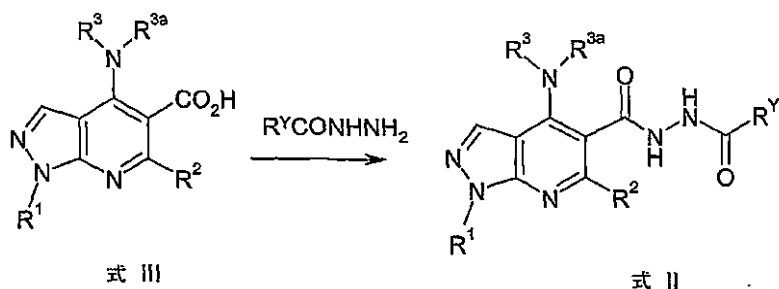
【0184】

式IIから式I(ia)への環化反応には、条件は、例えば(a)実施例1～3もしくは43($POCl_3$ およびアセトニトリル)、または(b)実施例32、34～37、35(代替合成方法)、38～40、44、66もしくは97-125(バージェス試薬、THFおよび/またはDMFを用いる)に記載の通りであることができる。

【0185】

式IIIの化合物と式 $R^YCONHNH_2$ の適切に置換されたヒドラジン誘導体とを、標準のカップリング条件下で反応させることによって、式IIの化合物自体を調製し得る。例えば1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(EDC)などのカップリング試薬を、例えばヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)の存在下で、例えばDMFなどの適切な溶媒中で使用し得る。

【化28】

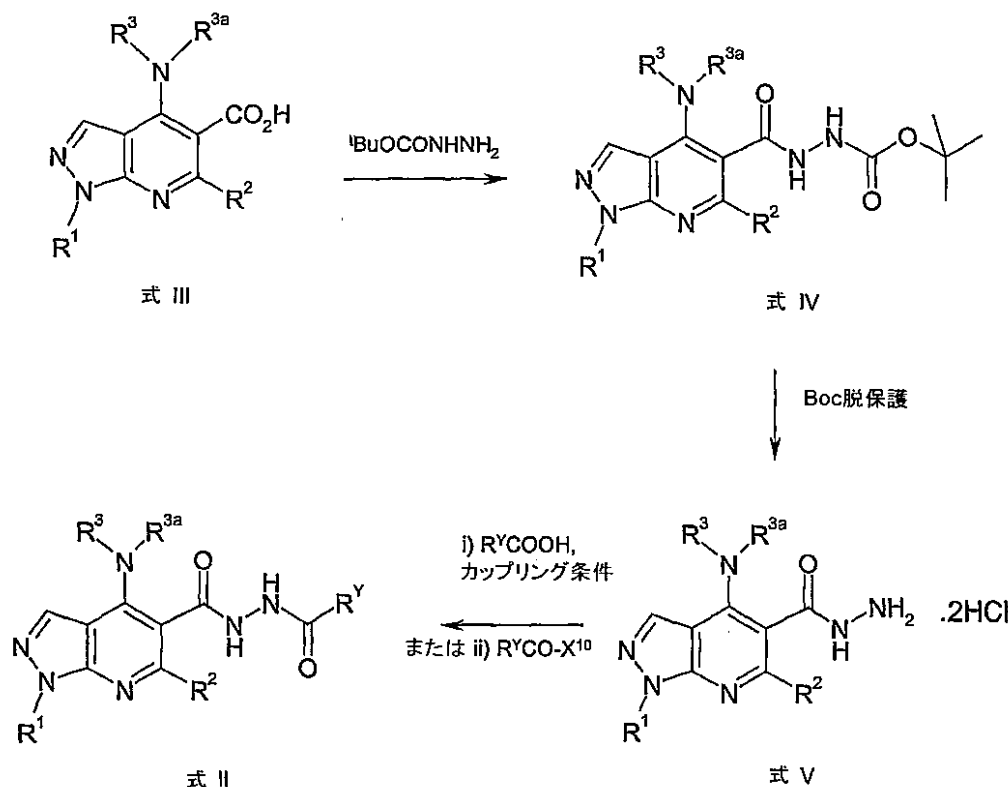


【0186】

必要なヒドラジン誘導体 $R^YCONHNH_2$ が容易に入手可能でない場合は、代替として式IIの

化合物を、まず式IIIの化合物をカルバジン酸t-ブチル^tBuOCONHNH₂などのカルバザートROCONHNH₂と、カップリング条件下で反応させて式IVの化合物を形成することによって調製し得る。例えばEDCなどのカップリング試薬を、例えばヒドロキシベンゾトリアゾールの存在下で、例えばDMFなどの適切な溶媒中使用し得る。

【化29】



【0187】

生じた酸ヒドラジド誘導体(式IVの化合物)を次いでBoc脱保護することにより、式Vのヒドラジド誘導体が得られ、これは、ジオキサンなどの有機溶媒で2M塩酸などの希酸を使用することによって行うことができる。

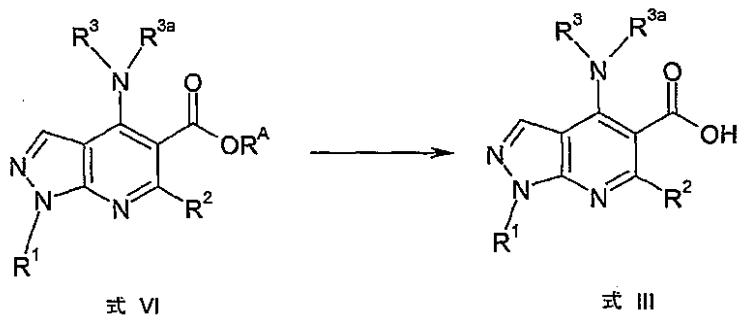
【0188】

式Vの化合物を式IIの化合物(所望のヒドラジド誘導体)へと変換することができる。これは、カップリング条件下における式Vの化合物と式R^YCO₂Hの酸との反応によって行うことができる。例えばEDCなどのカップリング剤を、例えばヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)の存在下で、例えばDMFなどの適切な溶媒中使用し得る。あるいは、式R^YCO-X¹⁰の活性酸誘導体[式中、Xは、クロロ(酸塩化物)または-O-CO-R³⁰または-O-SO₂-R³⁰(式中、R³⁰は、例えばメチル、t-ブチルやp-メチルフェニルなどのR^Yまたはアルキルまたはアリールであることができる)などの脱離基である]を使用して、式Vのヒドラジド誘導体との反応によって、式IIのヒドラジドの形成を行い得る。

【0189】

式IIIの化合物は、例えばYu他、J. Med. Chem., 2001, 44, 1025-1027に記載の方法に従って、式VIのエステル(例えば、R^AはEtなどのC₁-₆アルキルであることができる)の加水分解によって調製することができる。この加水分解手順は通常、エタノールやジオキサンなどの溶媒中の水酸化ナトリウムや水酸化カリウムなどの塩基(例えばEtOH中のNaOH)との反応を含み、一方または両方の溶媒が好ましくはある程度の水を含む。

【化30】

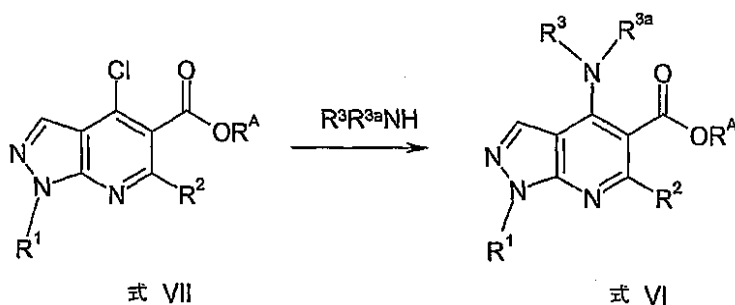


10

【0190】

式VIの化合物は、例えばYu他、J. Med. Chem., 2001, 44, 1025-1027に記載の方法に従って、式VIIの化合物と式 $R^3R^{3a}NH$ のアミンとの反応によって調製することができる。この反応は、エタノールやジオキサンなどの溶媒中のトリエチルアミンやジイソプロピルエチルアミンなどの塩基(例えばEtOH中の NEt_3)の存在下で実施することが最良であり、加熱を要する場合がある。

【化31】



20

【0191】

式 $R^3R^{3a}NH$ のアミンの多く、例えば $R^3R^{3a}N$ が部分式(a)~(t2)のものであるアミンは、市販されているか、その合成方法が公開されているかつ/または本明細書中に記載されているか、市販のもしくは合成可能な化合物、例えば他の式 $R^3R^{3a}NH$ のアミンもしくはその誘導体から調製することができる。調製方法および/または具体的な市販の供給源が本明細書中に記載されている $R^3R^{3a}NH$ アミンには、例えば中間体21、21A、25、50、54~57、および140~163を参照されたい。

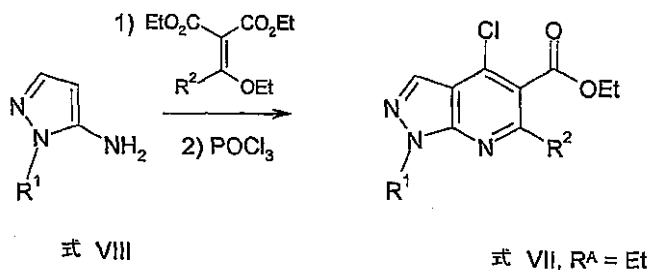
30

【0192】

式VIIの化合物も上記参考文献中に記載されており、まず、式VIIIの化合物と、例えばマロン酸ジエチル(エトキシメチレン)($R^2=H$ とし、 $R^A=Et$ を得る)またはマロン酸ジエチル2-(1-エトキシエチリデン)($R^2=Me$ とし、 $R^A=Et$ を得る)とを、例えば加熱しながら反応させ、次いで、ここでも好ましくは加熱しながらオキシ塩化リンと反応させることによって調製することができる。例えば、下記の間mediate 1の合成およびG. Yu他、J. Med. Chem., 2001, 44, 1025-1027、[式中、 $R^2=H$ および $R^1=エチル$];ならびに下記の間mediate 58の合成[式中、 $R^2=Me$ および $R^1=エチル$]を参照されたい。

40

【化32】

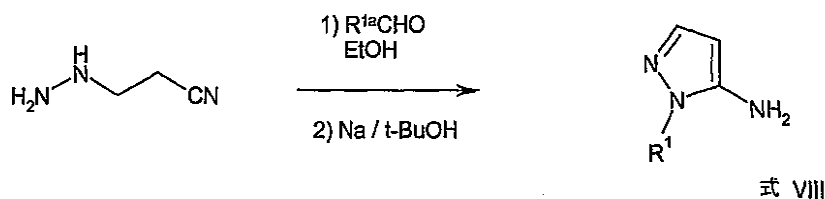


50

【0193】

例えば、所望の式VIIIのアミノピラゾールが市販されていない場合は、例えば、シアノエチルヒドラジンと適切なアルデヒド $R^{1a}CHO$ とをエタノールなどの溶媒中で加熱しながら反応させること、次いで還元すること、例えば t -ブタノールなどの溶媒中のナトリウムを用いて還元することを含む、Dorgan他、J.Chem.Soc., Perkin Trans., 1980, 1(4), 938-42に記載の方法を用いて、式VIIIのピラゾールを調製することができる。 R^{1a} は、 R^1 よりも1つ少ない炭素原子を含むように選択されるべきであり、例えば R^{1a} =メチルにより R^1 =エチルが得られる。

【化33】



10

【0194】

あるいは、例えば所望の式VIIIのアミノピラゾールが市販されていない場合は、実施例43に記載の反応スキームの一般化した形、特に中間体1から中間体38への変換に関する部分を用いて、式VIIの化合物(例えば R^1 =エチルである中間体1)から式VIの化合物の調製を行うことができる。この方法は以下の通りである:式VIIの4-クロロピラゾロピリジン(例えば中間体1)を任意選択で4-アルコキシ(例えばエトキシなどの $C_1 \sim 4$ アルコキシ)ピラゾロピリジン(例えば中間体35)へと変換し; R^1 基を除去し(例えば R^1 がアルキルではなくHである中間体36にする)、 $R^3R^{3a}NH$ と反応させることによって4-クロロまたは4-アルコキシ基を置き換えることで4-アミノ $R^3R^{3a}N$ 基を挿入し(例えば中間体37にする);所望の R^1 基を再度挿入するための R^1-X^{40} [式中、 X^{40} はピラゾロピリジンのN-1窒素による置き換えが可能な基である]と反応させることによってピラゾロピリジンをN-1の位置でアルキル化させる(例えば中間体38の合成)。 X^{40} は、例えばハロゲン、例えばCl、BrもしくはIであることができ、または、 X^{40} は、 $-O-SO_2-R^{40}$ であることができる[式中、 R^{40} は、任意選択で $C_1 \sim 2$ アルキルで置換された $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 2$ フルオロアルキル、もしくはフェニルである]。

20

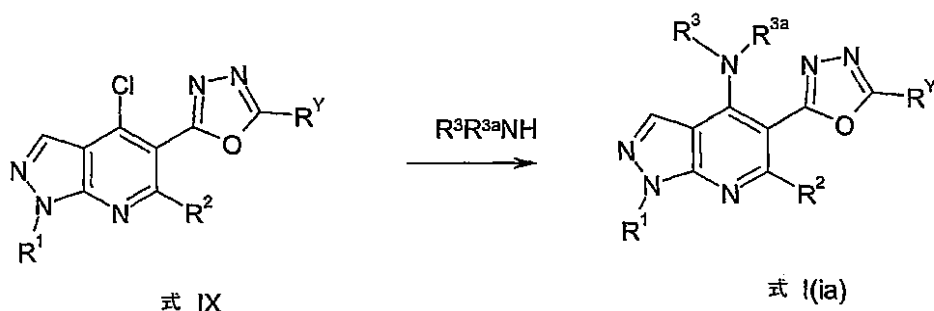
30

【0195】

工程B

あるいは、式I(ia)の化合物である式(I)の化合物(すなわち、Hetが部分式(ia)のものである式(I)の化合物)は、式IXの化合物と式 $R^3R^{3a}NH$ のアミンとを、好ましくはエタノールやアセトニトリルなどの溶媒(例えば有機溶媒)中で、かつ/または好ましくはDIPEAなどの塩基の存在下で反応させることによって調製することができる。変換を行うために加熱を要する場合がある。

【化34】



40

【0196】

式I(ia)の化合物を調製するための式IXの化合物と式 $R^3R^{3a}NH$ のアミンとの反応では、反応条件、例えば溶媒、モル比、温度および/または反応時間は、実施例9、10~11および/

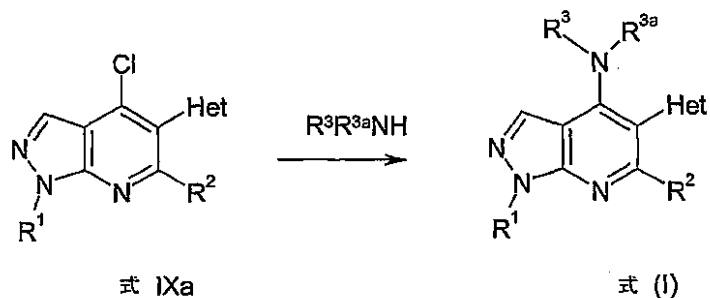
50

または12～27に記載のものとしてもよい。

【0197】

式I(ia)を得るための式IXと $R^3R^{3a}NH$ との反応は、式IXaの化合物から出発して、本明細書中で定義した任意のHet基を含む任意の式(I)の化合物について一般化することができる。

【化35】



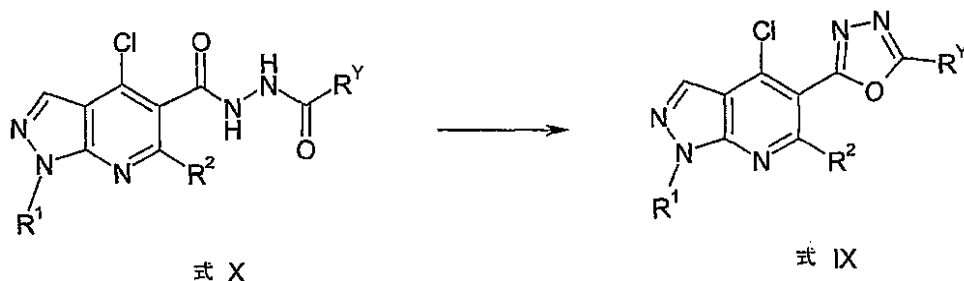
10

【0198】

式IXの化合物自体を、好ましくはオキシ塩化リンやパージェス試薬[水酸化(メトキシカルボニル)スルファモイル]トリエチルアンモニウムなどの脱水剤の存在下で、アセトニトリル(例えば $POCl_3$ 用)やTHFおよび/またはDMF(例えばパージェス試薬用)などの適切な溶媒(例えば有機溶媒、好ましくは無水)中で、式Xの化合物を還元することによって調製することができる。この反応は、加熱、例えば約70～約150 までの加熱、または約70～約120 までの加熱、または約70～約90 までの加熱を要する場合がある。

20

【化36】

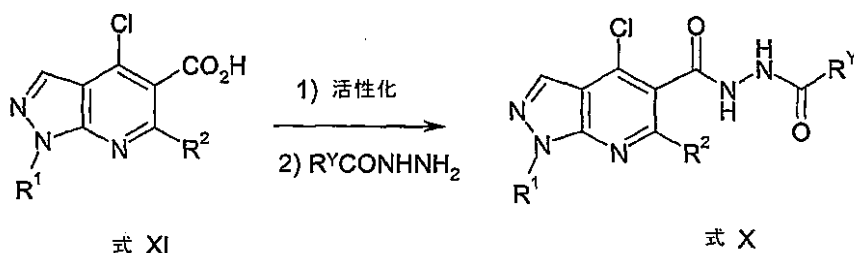


30

【0199】

式Xの化合物は、まず、例えばEDCなどのアミドカップリング試薬/HOBTまたは塩化チオニルを用いて式XIの酸を活性化し、次いで、このようにして形成した活性中間体と式 R^YCO $NHNH_2$ の酸ヒドラジドとを反応させることによって調製することができる。

【化37】



40

【0200】

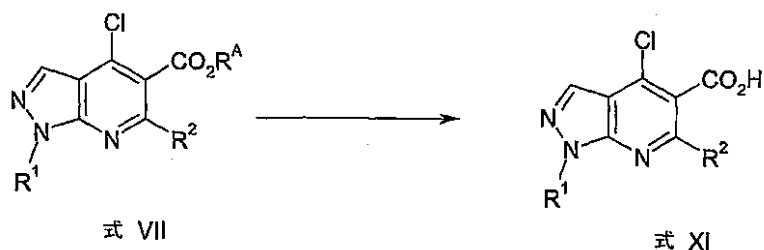
式XI～式Xの化合物および式X～式IXの化合物の反応の例を、中間体12～15に示す。

【0201】

式XIの酸自体を、ジオキサン水溶液(ジオキサン/水)などの溶媒中の水酸化カリウムなどの塩基を用いた式VIIのエステルの加水分解によって(例えば工程Aに記載のように)調製することができる。

50

【化38】



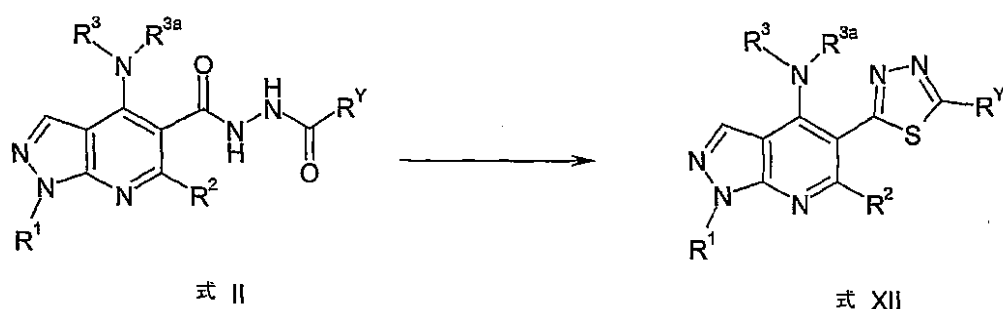
【0202】

10

工程C

式XIIの化合物(すなわち、Hetが部分式(ib)のものである式(I)の化合物)は、式IIの化合物と、Lawesson試薬などの硫黄を挿入することができる試薬とを、通常はアセトニトリなどの適切な溶媒中で反応させることによって調製することができる。この反応は加熱を要する場合がある。

【化39】



20

【0203】

反応条件、例えば溶媒、モル比、温度および/または反応時間は、実施例4、5または6に記載のものとしてもよい。

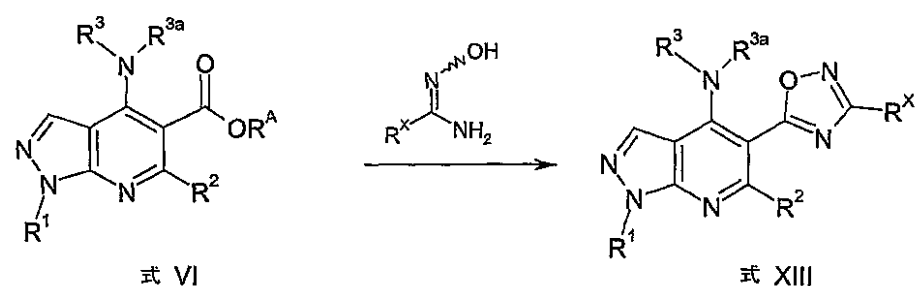
【0204】

工程D

30

式XIIIの化合物[Hetが部分式(ic)のものである式(I)の化合物]は、式VIの化合物(R^A はEtなどの $C_1 \sim 6$ アルキルであることができる)と式 $R^X C(=NOH)NH_2$ のアミドキシムとを、好ましくはナトリウムエトキシドなどの塩基の存在下で、かつ/あるいは好ましくはエタノールなどの適切な溶媒(例えば無水および/または有機溶媒)中で、かつ好ましくはモレキュラーシーブ(例えば4オングストロームおよび/もしくは粉末モレキュラーシーブ)の存在下で、または水を除去するために有効な他の条件下で、反応させることによって調製することができる。反応混合物は、任意選択で例えば加熱還流させてもよい。

【化40】



40

【0205】

反応条件、例えば溶媒、モル比、温度および/または反応時間は、任意で実施例7、28~29、30、31、48、82-84、92、93および/または178~187に記載されているかもしれない。

【0206】

50

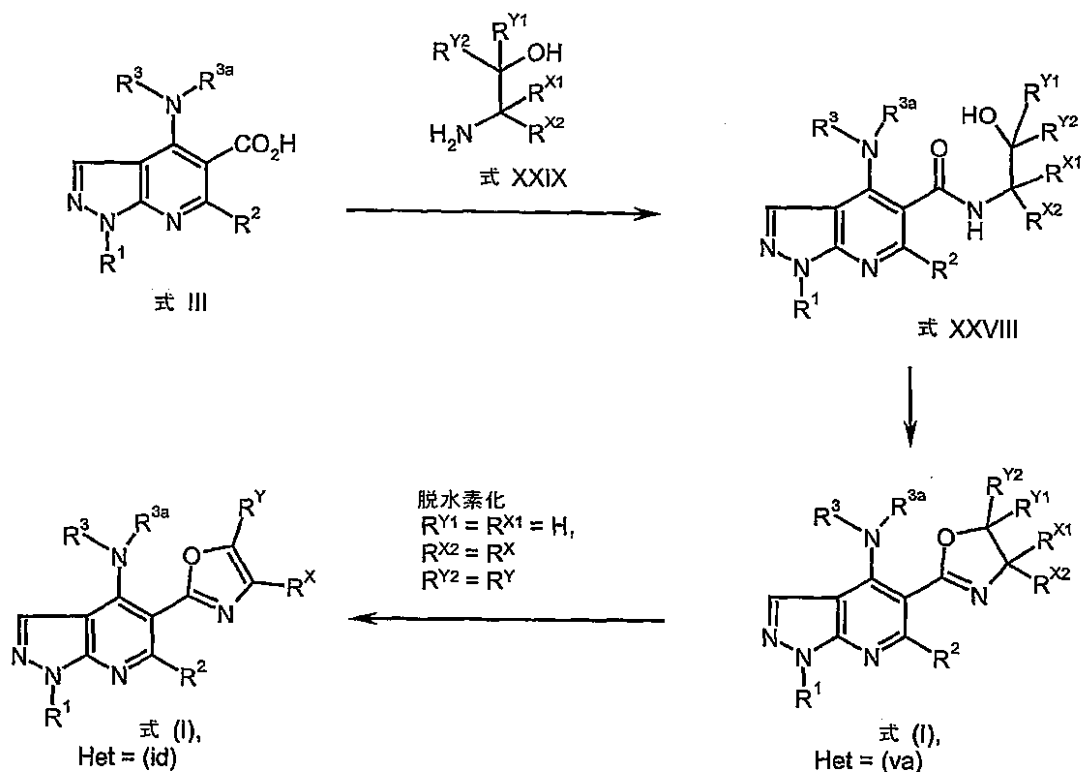
式(1)の4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル化合物(式中、Hetは部分式(va)のものであり、 R^{X1} および R^{Y1} はHであり、 R^{X1} は R^X であり、 R^{Y1} は R^Y である)の、Hetが部分式(id)のものである対応する式(1)の1,3-オキサゾール-2-イル化合物への脱水素化(酸化)は、当業者に知られている試薬および条件を用いて実施することができる(例えば以下の総説を

参照:T.G.Gant他、Tetrahedron、1994、50(8)、2297-2360;M.Reuman他、Tetrahedron、1985、41(5)、837-860;および本明細書中で引用した参考文献)。この脱水素化反応では、好ましくは過酸化ニッケル、二酸化マンガ(MnO_2)、または2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノ(DDQ)などの酸化剤を使用する。

【0211】

Hetが部分式(va)のものである式(I)の化合物は、例えばバージェス試薬の存在下で、かつ/または好ましくはTHFなどの適切な溶媒(例えば有機溶媒、好ましくは無水)中で、式XXVIIIの化合物を環化することによって調製することができる。

【化43】



【0212】

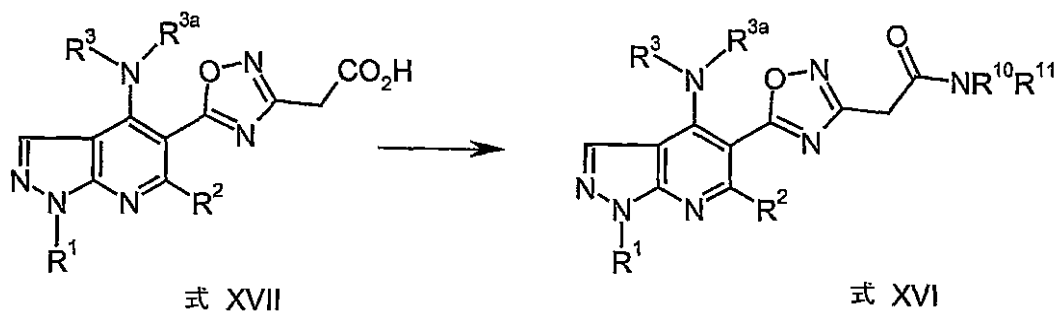
式XXVIIIの化合物は、式IIIの化合物から、カップリング条件下で(例えばEDC(HOBTを用いてまたは用いないで))、任意選択で Et_3N などの塩基の存在下で、かつ好ましくはDMFなどの適切な溶媒中で、式XXIXの化合物と反応させることによって調製することができる。

【0213】

工程G

Hetが部分式(ic)のものであり、 R^{X} が $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ である式(I)の化合物である式XVIの本発明の化合物(1,2,4-オキサジアゾール)は、式XVIIの化合物と式 $\text{R}^{10}\text{R}^{11}\text{NH}$ のアミンとを、カップリング条件下で反応させることによって調製することができる。当業者に知られている標準のカップリング条件を用いることができる。例えば、TBTUなどのカップリング剤を、好ましくはヒドロキシベンゾトリアゾールの存在下で使用し得る。しかし、カップリング剤は、反応において式XVIIの化合物のカルボン酸から対応する酸塩化物を形成する塩化オキサリルであることがより好ましい。本実施形態では、酸塩化物が単離されていない、すなわちそれを形成した際の溶媒をあまり除去しないことが好ましい。好ましくは、カップリング剤/カップリング条件がどのようなものであれ、反応をジイソプロピルエチルアミンなどの塩基の存在下で、かつ/またはDMFおよび/もしくはジクロロメタンなどの適切な溶媒(例えば有機溶媒、好ましくは無水)中で実施する。

【化 4 4】



10

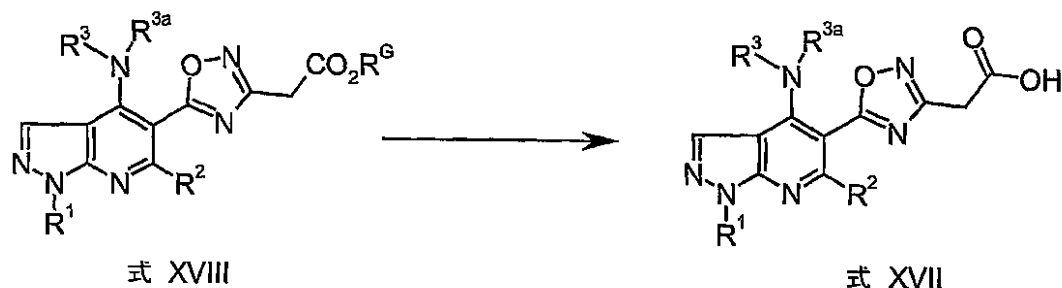
【 0 2 1 4】

式XVII～式XVIの反応の反応条件、例えば溶媒、モル比、温度および/または反応時間は、実施例85～90、95～96および/または148～155に記載のものとしてもよい。

【 0 2 1 5】

式XVIIの化合物自体を、式XVIIIの化合物(R^G は好ましくは t Buである)と加水分解剤(例えばトリフルオロ酢酸などの酸)とを、ジクロロメタンなどの溶媒中で反応させることによって調製し得る。

【化 4 5】



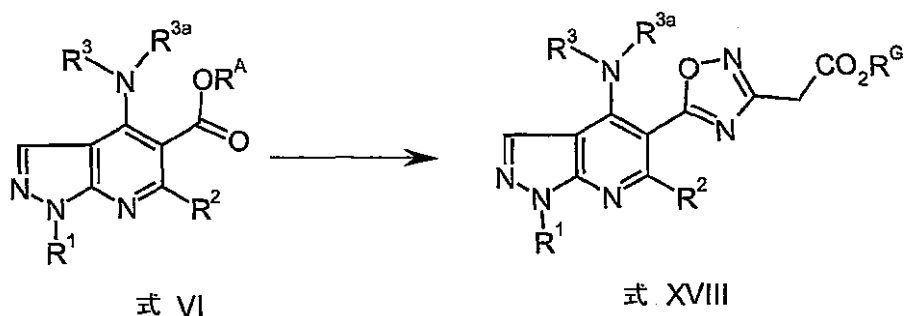
20

【 0 2 1 6】

式XVIIIの化合物は、式VIの化合物($R^A=H$)と式 $R^GOC(=O)CH_2C(=NOH)NH_2$ のアミドキシムとカップリング剤、例えばTBTUとを、好ましくはヒドロキシベンゾトリアゾールの存在下で、好ましくはジイソプロピルエチルアミンなどの塩基の存在下で、かつ/またはDMFなどの適切な溶媒中で反応させ、次いで1,1'-カルボニルジイミダゾールと反応させることによって調製することができる。

30

【化 4 6】



40

【 0 2 1 7】

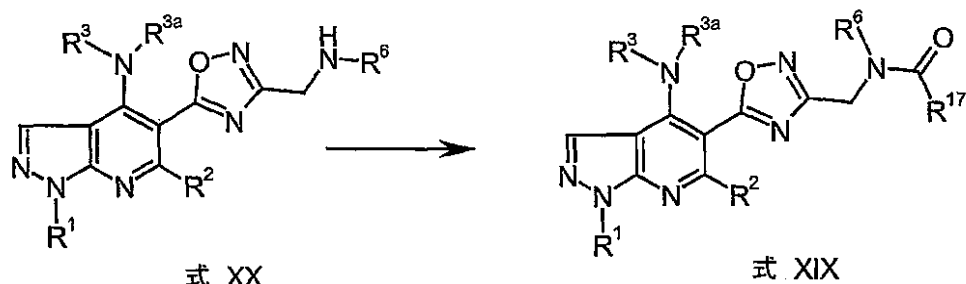
工程H

Hetが部分式(ic)のものであり、 R^X が $-CH_2-NR^6R^7$ であり、 R^7 が $C(O)R^{17}$ である式(I)の化合物である式XIXの化合物を、式XXの化合物から調製し得る。例えば、これは式XXの化合物とカルボン酸 $R^{17}COOH$ とを、カップリング剤、例えばTBTUの存在下で、好ましくはヒドロキシベンゾトリアゾールと共に、かつ好ましくはジイソプロピルエチルアミンなどの塩基の存在下で、DMFなどの適切な溶媒中で反応させることによって行うことができる。あ

50

るいは、またはそれに加えて、式XXの化合物を、 $R^{17}COOH$ のカルボン酸部分の活性誘導体と(例えば酸塩化物 $R^{17}C(O)Cl$ との反応によって)、好ましくはジイソプロピルエチルアミンなどの塩基の存在下で、かつ/またはジクロロメタンおよび/もしくはクロロホルムなどの適切な溶媒(例えば有機)中で、反応させることができる。

【化47】



10

【0218】

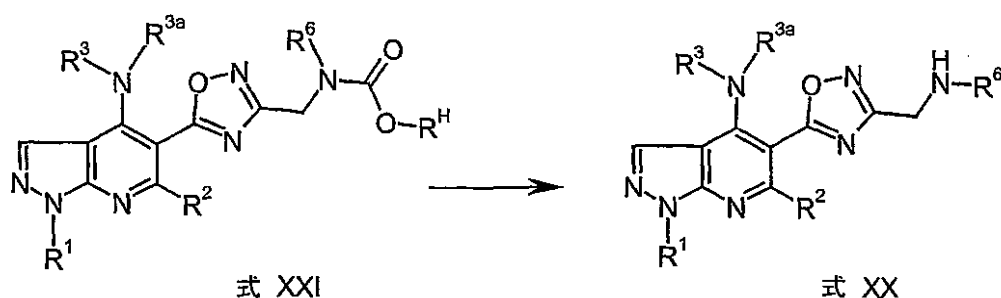
式XX~式XIXの反応の反応条件、例えば溶媒、モル比、温度および/または反応時間は、実施例159~165のいずれかに記載のものとしてもよい。

【0219】

Hetが部分式(ic)のものであり、 R^X が $-CH_2-NR^6R^7$ であり、 R^7 がHである式(I)の化合物である式XXの化合物は、例えばトリフルオロ酢酸などの酸との反応(例えば R^H が tBu などの C_{1-6} アルキルである)、または水素化(例えば R^H がベンジルである)による、好ましくはジクロロメタンなどの適切な溶媒中における、式XXIの化合物[式中、 R^H はベンジルまたは tBu などの C_{1-6} アルキルである]の脱保護によって調製し得る。

20

【化48】

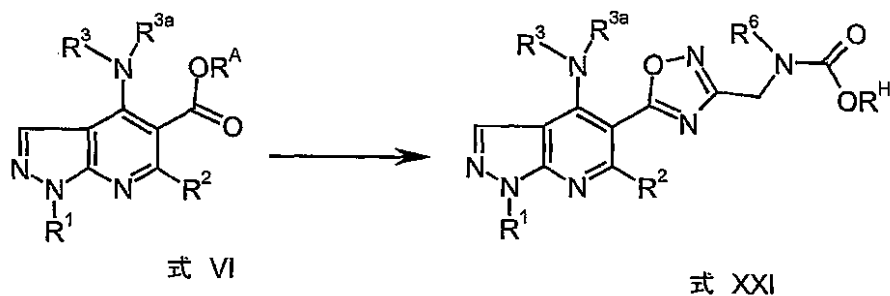


30

【0220】

式XXIの化合物は、式VIの化合物(ただし R^A はOHである)と式 $R^HOC(=O)N(R^6)CH_2C(=NOH)$ のアミドキシム NH_2 とカップリング剤、例えばTBTUとを、好ましくはヒドロキシベンゾトリアゾールの存在下で、かつ好ましくはジイソプロピルエチルアミンなどの塩基の存在下で、かつ/または好ましくはDMFなどの適切な溶媒中で反応させ、次いで1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセンなどの塩基と反応させることによって調製することができる。

【化49】



40

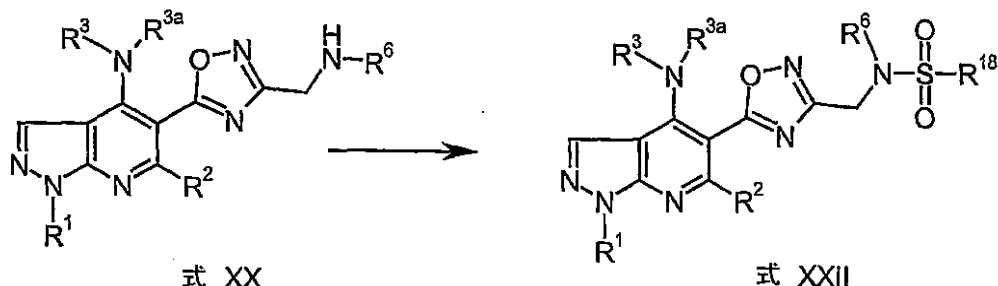
【0221】

工程I

50

Hetが部分式(ic)のものであり、 R^X が $-\text{CH}_2-\text{NR}^6\text{R}^7$ であり、 R^7 が $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{18}$ である式(I)の化合物である式XXIIの化合物は、式XXの化合物と塩化スルホニル $\text{R}^{18}\text{S}(\text{O})_2\text{Cl}$ とを、好ましくはトリエチルアミンおよび/もしくはピリジンなどの塩基の存在下で、かつ/または好ましくはジクロロメタンおよび/もしくはクロロホルムなどの適切な溶媒(例えば有機)中で反応させることによって調製し得る。

【化50】



10

【0222】

反応条件、例えば溶媒、モル比、温度および/または反応時間は、実施例166~172のいずれかに記載のものとしてもよい。

【0223】

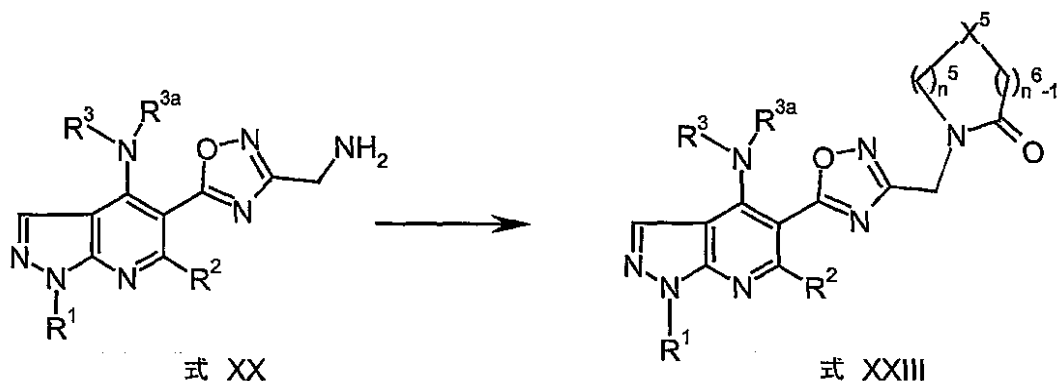
工程J

式XXIIIの化合物は、Hetが部分式(ic)のものであり、 R^X が $-\text{CH}_2-\text{NR}^6\text{R}^7$ であり、 R^6 および R^7 が一緒になって $-(\text{CH}_2)_{n^5}-\text{X}^J-(\text{CH}_2)_{n^6}-$ であり[式中、 n^5 および n^6 はそれぞれ独立して2または3である]、 NR^6R^7 によって形成される環が、 $(\text{CH}_2)_{n^6}$ 内における窒素に結合している炭素原子の位置で1つのオキソ(=O)置換基によって置換されている、式(I)の化合物である。

【0224】

式XXIIIの化合物は、式XX型の化合物[式中、 $\text{R}^6=\text{H}$]と $\text{X}^J-(\text{CH}_2)_{n^5}-\text{X}^5-(\text{CH}_2)_{(n^6-1)}-\text{COC}(\text{I})$ 型の酸塩化物[式中、 X^J は脱離基である]とを、好ましくはトリエチルアミンなどの塩基の存在下で、かつ/または好ましくは適切な溶媒、例えばジクロロメタンやテトラヒドロフラン中で反応させ、好ましくは次いでDMFなどの適切な溶媒中の水素化ナトリウムなどの塩基で処理することによって調製することができる。脱離基 X^J は、例えばCl、BrもしくはIなどのハロゲン原子であることができ、または、 X^J は、例えば $-\text{O}-\text{SO}_2-\text{R}^J$ [式中、 R^J は、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-2} フルオロアルキル、もしくは任意選択で C_{1-2} アルキルで置換されたフェニル、例えば4-メチルフェニル]であることができる。

【化51】



40

【0225】

式XX~式XXIIIの反応の反応条件の例には、例えば中間体119および/もしくは120ならびに/またはそれに続く実施例173および/もしくは174を参照されたい。

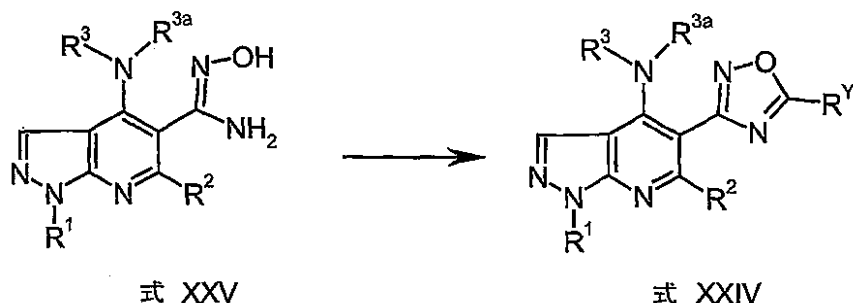
【0226】

工程K

50

Hetが部分式(iia)のものである式(I)の化合物である式XXIV型の化合物は、式XXV型の化合物と X^K が脱離基である $R^Y C(O)X^K$ とを、好ましくは酢酸、ピリジン、ジグリムおよび/またはジクロロメタンなどの溶媒中で反応させることによって調製することができる。 X^K は、例えばクロロであることができ、または、 $R^Y C(O)X^K$ は、 $[R^Y(C=O)]_2O$ などの酸無水物であることができ、または、 $R^Y C(O)X^K$ は、 $R^Y C(O)OH$ とEDCやTBTUなどのカップリング試薬とを、HOBTを存在させてもしくは存在させずに反応させることによって調製する活性カルボン酸誘導体であることができる。

【化52】



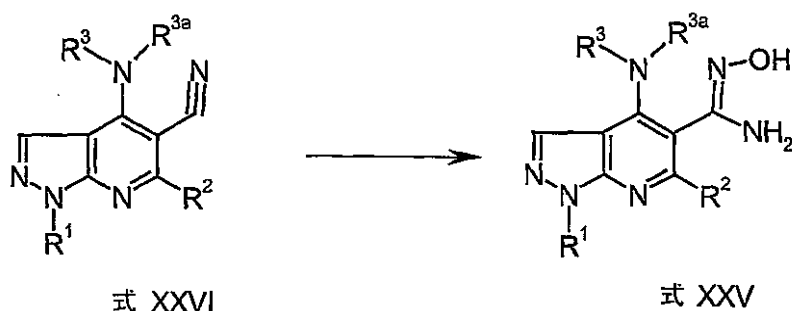
【0227】

式XXV～式XXIVの反応には、反応条件は、例えば実施例188、189および/または190に記載のようなものであることができる。

【0228】

式XXV型の化合物は、式XXVI型の化合物とヒドロキシルアミンまたはヒドロキシルアミン塩とを、好ましくは炭酸カリウム、ナトリウムアルコキシド、第三級アミンなどの塩基の存在下で、かつ/または好ましくはエタノールやメタノールなどの適切な溶媒中で反応させることによって調製することができる。

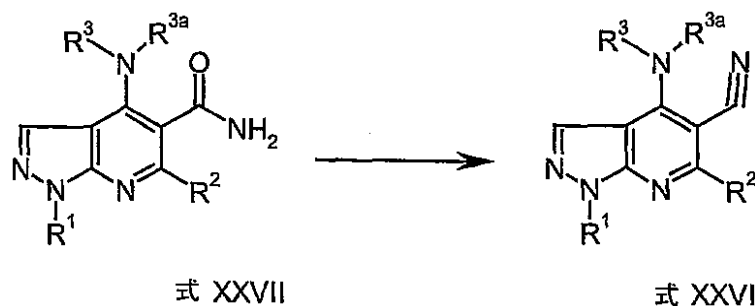
【化53】



【0229】

式XXVI型の化合物自体を、式XXVIIの化合物と、バージェス試薬などの脱水剤とを、好ましくは溶媒、例えばテトラヒドロフラン中で反応させることによって調製し得る。

【化54】



【0230】

式XXVII型の化合物は、式IIIのカルボン酸化合物から、例えば塩化チオニルと反応させ

10

20

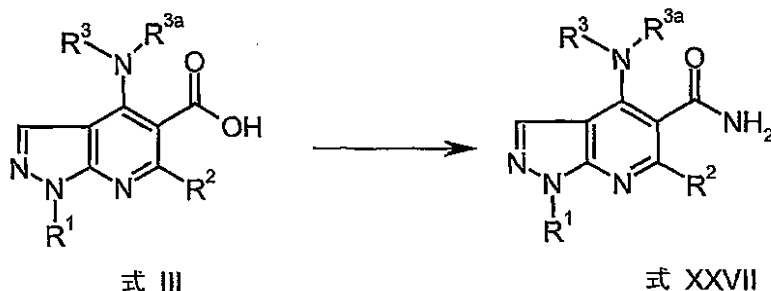
30

40

50

、次いでジオキサンなどの適切な溶媒中のアンモニアと反応させることによって調製することができる。

【化 5 5】



10

【 0 2 3 1】

工程L-式(I)の化合物またはその塩の、異なる式(I)の化合物またはその塩への変換
1つの式(I)の化合物またはその塩を別の式(I)の化合物またはその塩へと変換すること
ができる。この変換は、好ましくは以下の工程L1～L10のうち1つもしくは複数を含む、ま
たはそれ自体である。

【 0 2 3 2】

L1. 酸化工程。例えば、酸化工程は、アルコールからケトンへの酸化(例えばジョーンズ
(Jones)試薬を用いる)またはアルコールもしくはケトンからカルボン酸への酸化を含む、
あるいはそれ自体であることができる。

20

【 0 2 3 3】

L2. 還元工程、例えばケトンまたはカルボン酸からアルコールへの還元。

【 0 2 3 4】

L3. アシル化、例えばアミンまたはヒドロキシ基のアシル化。

【 0 2 3 5】

L4. アルキル化、例えばアミンまたはヒドロキシ基のアルキル化。

【 0 2 3 6】

L5. 加水分解、例えばエステル、対応するカルボン酸またはその塩への加水分解[例
えば塩基(例えばアルカリ金属水酸化物、好ましくは水も存在させる)の存在下、または酸(
例えばHCl水溶液、もしくはジオキサンなどの無水有機溶媒中のHCl)の存在下で]。

30

【 0 2 3 7】

加水分解は、エステル化合物[式中、 R^X 、 R^{X2} 、 R^Y または R^{Y2} が $-(CH_2)_n^{12}-C(O)-OR^{13}$ であ
り、 R^{13} が水素原子(H)ではない]の、対応するカルボン酸[式中、 R^{13} は水素原子(H)である
]への加水分解であることができる。例えば実施例57および中間体83を参照されたい。

【 0 2 3 8】

加水分解は、エステル化合物[式中、 R^3 が $-C(O)OR^{23}$ で置換されており、 R^{23} が $C_1 \sim 2$ アル
キルである(例えば NHR^3 もしくは NR^3R^{3a} が部分式(p8)のものである)]の、対応するカルボ
ン酸またはその塩[式中、 R^{23} はHである(例えば NHR^3 もしくは NR^3R^{3a} が部分式(p7)のもので
ある)]への加水分解であることができる。

40

【 0 2 3 9】

L6. 脱保護、例えばアミン基の脱保護(例えば脱アシル化またはt-ブチルオキシカルボニ
ル(BOC)の除去またはベンジルオキシカルボニルの除去)。

【 0 2 4 0】

L7. 例えば対応するカルボン酸および/またはカルボン酸の活性誘導体(例えばカップリ
ング剤によって活性化させた酸塩化物もしくは酸無水物もしくはカルボン酸)からの、エ
ステルまたはアミドの形成。

【 0 2 4 1】

アミドの形成は、対応するカルボン酸および/またはカルボン酸の活性誘導体からの、
アミド化合物[式中、 R^X 、 R^{X2} 、 R^Y および R^{Y2} のうち1つまたは複数が $-(CH_2)_n^{11}-C(O)-NR^{10}R$

50

¹¹、 $-\text{CH}(\text{C}_1 \sim 2 \text{ アルキル})-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{CMe}_2-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ または $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ で置換されたシクロアルキルである]の形成であることができる。このアミドの形成の例には、Het=部分式(id)については実施例58～59および/もしくは126～147、ならびに/またはHet=部分式(ic)については本項の工程G(例えば実施例85～90、95～96および/もしくは148～155)を参照されたい。

【0242】

あるいは、アミドの形成は、対応するカルボン酸および/またはカルボン酸の活性誘導体からのアミド化合物[式中、 R^X 、 R^{X2} 、 R^Y および R^{Y2} のうち1つまたは複数が $-(\text{CH}_2)_n^4-\text{NR}^6$ 、 $-\text{CH}(\text{C}_1 \sim 2 \text{ アルキル})-\text{NR}^6$ 、 $-\text{CMe}_2-\text{NR}^6$ または $-\text{NR}^6$ で置換されたシクロアルキルであり、 R^6 が $\text{C}(\text{O})\text{R}^{17}$ である]の形成であることができる。Hetが部分式(ic)のものである一例として、工程Hおよび/または実施例159～165を参照されたい。

10

【0243】

L8. 対応するオキシムまたはオキシムエーテルへのケトンの変換。これは、例えば、 R^3 、例えば NHR^3 または NR^3R^{3a} の部分式(o)内のオキシ(=O)置換基の、 R^3 内、例えば NHR^3 または NR^3R^{3a} の部分式(o2)、(o3)、(o4)もしくは(o5)内のヒドロキシイミノ(=N-OH)もしくは($\text{C}_1 \sim 4$ アルコキシ)イミノ(=N-OR²⁶)置換基への変換であることができる。この変換は、オキシム(ヒドロキシイミノ、=N-OH)の場合はヒドロキシルアミンもしくはその塩(例えば塩酸ヒドロキシルアミン)とケトンとを反応させることによって、またはオキシムエーテル($\text{C}_1 \sim 4$ アルコキシ)イミノ、=N-OR²⁶)の場合は $\text{C}_1 \sim 4$ アルコキシルアミンもしくはその塩(例えば塩酸塩)とケトンとを反応させることによって、実施することができる。この反応は、好ましくは無水炭酸カリウムやジイソプロピルエチルアミンなどの塩基の存在下で、かつ/またはアセトニトリルなどの適切な溶媒中で実施する。混合物を例えば加熱還流させることができる。

20

【0244】

L9. スルホニル化、例えばアミンを、ハロゲン化スルホニル、例えば塩化スルホニルと反応させることによるスルホンアミドの形成(例えば工程Iも参照)。

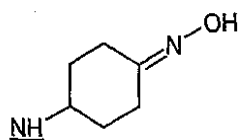
【0245】

ならびに/あるいは

L10. 1つの式(I)の化合物から別の式(I)の化合物へのベックマン転位。好ましくは、これには塩化シアヌル(2,4,6-トリクロロ-1,3,5-トリアジン)を、DMFなどのホルムアミドと共に、例えば室温で使用する(L.D.Luca, J.Org.Chem., 2002, 67, 6272-6274参照)。ベックマン転位は、例えば、式(I)の(ヒドロキシイミノ)シクロアルキル化合物[例えば NHR^3 または NR^3R^{3a} が部分式(o2)]

30

【化56】

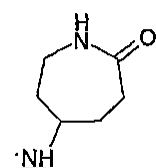


【0246】

)のものである]の、単一原子により環が拡大した式(I)のラクタム化合物[例えば NHR^3 または NR^3R^{3a} が部分式(m3)]

40

【化57】



【0247】

)のものである]への変換を含むことができる。

【0248】

50

したがって、本発明は、以下を含む式(I)の化合物またはその塩を調製する方法、および任意選択で式(I)の化合物を塩、例えば製薬上許容される塩へと変換する方法も提供する:

(a) 式IIの化合物の、例えばオキシ塩化リンやバージェス試薬などの脱水剤の存在下における、Hetが部分式(ia)のものである式(I)の化合物(すなわち式I(ia)の化合物、すなわち、ピラゾロピリジン環系の5位の位置で任意選択で置換された1,3,4-オキサジアゾール-2-イル誘導体)への環化、あるいは

(b) 式(I)の化合物を形成するための、式IXaの化合物と式 $R^3R^{3a}NH$ のアミンとの、好ましくは溶媒(例えば有機溶媒)中で、かつ/または好ましくは塩基の存在下での反応、あるいは

(c) 式IIの化合物の、例えばLawesson試薬など硫黄を挿入することができる試薬の存在下における、Hetが部分式(ib)のものである式(I)の化合物(すなわち式XIIの化合物、すなわち、ピラゾロピリジン環系の5位の位置で任意選択で置換された1,3,4-チアジアゾール-2-イル誘導体)への環化、あるいは

(d) R^A がEtなどの $C_1 - 6$ アルキルである式VIの化合物と、式 $R^XC(=NOH)NH_2$ のアミドキシムもしくはその塩との、好ましくはナトリウムエトキシドなどの塩基の存在下で、かつ/または好ましくはエタノールなどの適切な溶媒(例えば無水および/または有機溶媒)中での反応;あるいは

(e) Hetが部分式(if)のものである式(I)の化合物(すなわち式XIVの化合物、すなわち、ピラゾロピリジン環系の5位の位置で任意選択で置換された1,2,4-トリアゾール-3-イルまたは5-イル誘導体)を調製するための、式XVの化合物と R^E が $C_1 - 6$ アルキルであるアセトイミデート $R^X-C(=NH)OR^E$ との、好ましくは塩基(トリエチルアミンやナトリウムエトキシドなど)の存在下で、かつ/またはエタノールなどの適切な溶媒(例えば無水および/もしくは有機溶媒)中での反応;あるいは

(f)(i) 式IIIの化合物をHetが部分式(id)のものである式(I)の化合物へと直接もしくは間接的に変換すること;ならびに/あるいは(f)(ii) Hetが部分式(va)のものであり、 R^{X1} および R^{Y1} がHであり、 R^{X1} が R^X であり、 R^{Y1} が R^Y である式(I)の化合物を、Hetが部分式(id)のものである式(I)の化合物へと脱水素化すること;あるいは

(f)(iii) Hetが部分式(va)のものである式(I)の化合物を調製するための、式XXVIIIの化合物の、例えばバージェス試薬の存在下、かつ/または好ましくは適切な溶媒中での環化;あるいは

(g) Hetが部分式(ic)のものであり、 R^X が $-CH_2C(O)NR^{10}R^{11}$ である式(I)の化合物(すなわち式XVIの化合物)を調製するための、式XVIIの化合物と式 $R^{10}R^{11}NH$ のアミンとのカップリング条件下における反応であり、反応は、好ましくはジイソプロピルエチルアミンなどの塩基の存在下で、かつ/または好ましくはDMFおよび/もしくはジクロロメタンなどの適切な溶媒(例えば有機溶媒、好ましくは無水)中で、かつ/または好ましくは塩化オキサリルの存在下で実施する;あるいは

(h) 好ましくは式XXの化合物とカルボン酸 $R^{17}COOH$ とのカップリング剤の存在下における反応による、ならびに/または式XXの化合物と $R^{17}COOH$ のカルボン酸部分の活性誘導体(例えば $R^{17}C(O)Cl$)との、好ましくは塩基および/もしくは適切な溶媒の存在下における反応による、式XXの化合物の、Hetが部分式(ic)のものであり、 R^X が $-CH_2-NR^6R^7$ であり、 R^7 が $C(O)R^{17}$ である式(I)の化合物(すなわち式XIXの化合物)への変換;あるいは

(i) Hetが部分式(ic)のものであり、 R^X が $-CH_2-NR^6R^7$ であり、 R^7 が $-S(O)_2R^{18}$ である式(I)の化合物(すなわち式XXIIの化合物)を調製するための、式XXの化合物と塩化スルホニル $R^{18}S(O)_2Cl$ との、好ましくはトリエチルアミンおよび/もしくはピリジンなどの塩基の存在下で、かつ/または好ましくはジクロロメタンおよび/もしくはクロロホルムなどの適切な溶媒中での反応;あるいは

(j) Hetが部分式(ic)のものであり、 R^X が $-CH_2-NR^6R^7$ であり、 R^6 および R^7 が一緒になって $-(CH_2)_n^5-X^5-(CH_2)_n^6-$ であり[式中、 n^5 および n^6 はそれぞれ独立して2もしくは3である]、 NR^6R^7 によって形成される環が、 $(CH_2)_n^6$ 内における窒素に結合している炭素原子の位置で

10

20

30

40

50

1つのオキソ(=O)置換基によって置換されている式(I)の化合物(すなわち式XXIIIの化合物)を調製するための、 $R^6=H$ である式XXの化合物と、 X^J が脱離基である(X^J は好ましくはハロゲン原子もしくは $-O-SO_2-R^J$ であり、 R^J は任意選択で $C_1 \sim 2$ アルキルで置換された $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 2$ フルオロアルキル、もしくはフェニルである)式 $X^J-(CH_2)_n^5-X^5-(CH_2)_{(n^6-1)}-COCl$ の酸塩化物との反応であり、反応は、好ましくは塩基の存在下で、かつ/または適切な溶媒中で、かつ/または好ましくは次いで塩基を用いた処理を行う;あるいは

(k)Hetが部分式(ia)のものである式(I)の化合物(すなわち式XXIVの化合物)を調製するための、式XXVの化合物と X^K が脱離基である $R^Y C(O)X^K$ との反応;あるいは

(L)式(I)の化合物またはその塩の、異なる式(I)の化合物またはその塩への変換。

【0249】

10

塩の形成工程は、本明細書中の他の箇所に記載したものととしてもよい。

【0250】

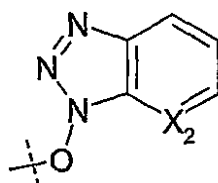
方法(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)(i)、(f)(ii)、(f)(iii)、(g)、(h)、(i)、(j)、(k)、および(L)の好ましい特徴は、互いに独立して、すべての必要な変更を行って好ましくは工程A、B、C、D、E、F、G、H、I、J、K、およびLについて上に記載した通りである。例えば、変換工程(L)は、好ましくは本明細書中に記載した、例えば本明細書中に上述した工程L1~L10のうち1つもしくは複数を含む、またはそれ自体である。

【0251】

アミドを形成するためにカルボン酸および/または活性カルボン酸誘導体とアミンとを反応させることを含むすべての方法において、活性カルボン酸誘導体は、好ましくはCOOHの代わりに $-C(O)X^{11}$ 基を含む[式中、 X^{11} はアミンで置換可能な脱離基である]。例えば、 X^{11} はCl(式中、活性誘導体=酸塩化物)または $-OC(O)R$ (式中、活性誘導体=酸無水物)であることができる。あるいは、活性カルボン酸誘導体は、脱離基 X^{11} が

20

【化58】



$X_2 = CH$ または N

30

【0252】

である活性エステルであることができる。

【0253】

後者の活性カルボン酸誘導体は、カルボン酸($X^{11}=OH$)から、

(a)カルボン酸と、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドであるか、さらに1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド、またはその塩、例えば塩酸塩であるEDCなどのカルボジイミドとを反応させ、次いで、好ましくは生じた生成物と1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)とを反応させ、反応(a)は通常、ジメチルホルムアミド(DMF)やアセトニトリルなどの溶媒(好ましくは無水)の存在下、かつ/または好ましくは無水条件下、かつ/または通常は室温(例えば約20~約25)で実施する;

40

あるいは

(b)テトラフルオロホウ酸2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウム塩(TBTU)またはヘキサフルオロリン酸O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム(HATU)と、好ましくはジイソプロピルエチルアミン($iPr_2NEt=DIPEA$)などの塩基の存在下で、かつ通常はジメチルホルムアミド(DMF)やアセトニトリルなどの溶媒の存在下で、かつ/または好ましくは無水条件下で、かつ/または通常は室温(例えば約20~約25)で反応させること。

【0254】

によって形成することができる。

【0255】

50

本発明はまた、(m)式(1)の化合物またはその塩を所望のその製薬上許容される塩へと変換することを含む、式(1)の化合物の製薬上許容される塩を調製する方法を提供する。

【0256】

本発明はまた、本明細書中で定義した方法によって調製した式(1)の化合物またはその塩を提供する。

【0257】

医薬での使用

本発明はまた、ヒトなどの哺乳動物での活性治療薬として使用される式(1)の化合物またはその製薬上許容される塩を提供する。その化合物または塩は、本明細書に記載の疾患/状態の治療および/または予防での使用(例えば、哺乳動物での炎症性および/またはアレルギー性疾患の治療および/または予防での使用)および/またはホスホジエステラーゼ阻害薬としての使用、例えばホスホジエステラーゼ4(PDE4)阻害薬としての使用のためのものであることができる。「療法」は、治療および/または予防を含むことができる。

【0258】

ヒトなどの哺乳動物における本明細書に記載の疾患/状態の治療および/または予防の、例えばヒトなどの哺乳動物における炎症性および/またはアレルギー性疾患の治療および/または予防のための医薬(例：医薬組成物)の製造における式(1)の化合物またはその製薬上許容される塩の使用も提供される。

【0259】

処置を必要とする哺乳動物(例：ヒト)での本明細書に記載の疾患/状態の治療および/または予防方法、例えば処置を必要とする哺乳動物(例：ヒト)での炎症性および/またはアレルギー性疾患の治療および/または予防方法において、前記哺乳動物(例：ヒト)に対して、本明細書に定義の治療上有効量の式(1)の化合物またはその製薬上許容される塩を投与する段階を有する方法も提供される。

【0260】

ホスホジエステラーゼ4阻害薬は、ヒトなどの哺乳動物での各種疾患/状態、特に炎症性および/またはアレルギー性疾患、例えば：喘息、慢性閉塞性肺疾患(COPD)(例：慢性気管支炎および/または肺気腫)、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、春季結膜炎、好酸性肉芽腫、乾癬、関節リウマチ、敗血症ショック、潰瘍性大腸炎、クローン病、心筋および脳の再灌流損傷、慢性糸球体腎炎、内毒素ショック、成人呼吸窮迫症候群、多発性硬化症、認識機能障害(例：アルツハイマー病などの神経障害でのもの)、抑鬱または疼痛での治療および/または予防において有用であると考えられる。潰瘍性大腸炎および/またはクローン病は、炎症性腸疾患と総称される場合が多い。

【0261】

その治療および/または予防において、炎症性および/またはアレルギー性疾患は好ましくは、哺乳動物(例：ヒト)での慢性閉塞性肺疾患(COPD)、喘息、関節リウマチまたはアレルギー性鼻炎である。より好ましくは、前記治療および/または予防は、哺乳動物(例：ヒト)でのCOPDまたは喘息のものである。

【0262】

PDE4阻害薬は、喘息の治療において有効であると考えられている(例えば、M.A.Giembycz, *Drugs*, Feb. 2000, 59(2), 193-212; Z. Huang et al., *Current Opinion in Chemical Biology*, 2001, 5: 432-438; H.J.Dyke et al., *Expert Opinion on Investigational Drugs*, January 2002, 11(1), 1-13; C.Burnouf et al., *Current Pharmaceutical Design*, 2002, 8(14), 1255-1296; A.M.Doherty, *Current Opinion Chem. Biol.*, 1999, 3(4), 466-473; およびこれらに引用されている文献参照)。

【0263】

PDE4阻害薬は、COPDの治療において有効であると考えられている(例えば、S.L. Wolda, *Emerging Drugs*, 2000, 5(3), 309-319; Z. Huang et al., *Current Opinion in Chemi*

10

20

30

40

50

cal Biology, 2001, 5: 432-438; H.J.Dyke et al., Expert Opinion on Investigational Drugs, January 2002, 11(1), 1-13; C.Burnouf et al., Current Pharmaceutical Design, 2002, 8(14), 1255-1296; A.M.Doherty, Current Opinion Chem. Biol., 1999, 3(4), 466-473; およびこれらに引用されている文献参照)。COPDは多くの場合、慢性気管支炎および/または肺気腫による気道閉塞の存在を特徴とする(S.L. Wolda, Emerging Drugs, 2000, 5(3), 309-319)。

【 0 2 6 4 】

PDE4阻害薬は、アレルギー性鼻炎の治療において有効であると考えられている(例えば、B.M. Schmidt et al., J. Allergy & Clinical Immunology, 108(4), 2001, 530-536参照)。

10

【 0 2 6 5 】

PDE4阻害薬は、関節リウマチおよび多発性硬化症の治療において有効であると考えられている(例えば、H.J.Dyke et al., Expert Opinion on Investigational Drugs, January 2002, 11(1), 1-13; C.Burnouf et al., Current Pharmaceutical Design, 2002, 8(14), 1255-1296; and A.M.Doherty, Current Opinion Chem. Biol., 1999, 3(4), 466-473; およびこれらに引用されている文献参照)。アトピー性皮膚炎については、例えばA.M.Doherty, Current Opinion Chem. Biol., 1999, 3(4), 466-473およびそれに引用の文献を参照する。

【 0 2 6 6 】

PDE4阻害薬は、鎮痛性を有することが示唆されていることから、疼痛の治療において有効であると示唆されている(A.Kumar et al., Indian J. Exp. Biol., 2000, 38(1), 26-30)。

20

【 0 2 6 7 】

本発明において、治療および/または予防は、認識障害、例えばアルツハイマー病などの神経障害での認識障害のものであることができる。例えば前記治療および/または予防は、例えば神経障害での認識促進を含むことができる。例えば、ツァンらの報告(H.T.Zhang et al. in: Psychopharmacology, June 2000, 150(3), 311-316 and Neuropsychopharmacology, 2000, 23(2), 198-204)およびエガワらの報告(T. Egawa et al., Japanese J. Pharmacol., 1997, 75(3), 275-81)を参照する。

【 0 2 6 8 】

ロリプラムなどのPDE4阻害薬が、抗鬱性を有することが示唆されている(例えば、J. Zhu et al., CNS Drug Reviews, 2001, 7(4), 387-398; O'Donnell, Expert Opinion on Investigational Drugs, 2000, 9(3), 621-625; およびH.T. Zhang et al., Neuropsychopharmacology, October 2002, 27(4), 587-595参照)。

30

【 0 2 6 9 】

医薬組成物および投与

医薬での使用の場合、本発明の化合物は通常、医薬組成物として投与される。

【 0 2 7 0 】

従って本発明は、さらに別の態様において、式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩および1以上の製薬上許容される担体および/または賦形剤を含む医薬組成物を提供する。

40

【 0 2 7 1 】

その医薬組成物は、本明細書に記載の状態の治療および/または予防用のものであることができる。

【 0 2 7 2 】

本発明はまた、本明細書で定義の式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩、ならびに1以上の製薬上許容される担体および/または賦形剤を含む医薬組成物の製造方法において、

前記化合物または塩と前記1以上の製薬上許容される担体および/または賦形剤とを混合する段階を有する方法を提供する。

50

【0273】

本発明はまた、前記方法によって製造される医薬組成物を提供する。

【0274】

式(1)の化合物および/または医薬組成物は、例えば経口、非経口(例えば、静脈、皮下または筋肉)、吸入または経鼻投与によって投与することができる。従って前記医薬組成物は好ましくは、経口、非経口(例：静脈、皮下または筋肉)、吸入または経鼻投与に好適である。より好ましくは前記医薬組成物は、例えばヒトなどの哺乳動物への吸入または経口投与に好適である。吸入投与では、例えばエアロゾルまたは乾燥粉末組成物による肺への局所投与を行う。ヒトへの経口投与が最も好ましい。

【0275】

経口投与に好適な医薬組成物は、液体または固体であることができる。例えばそれは、シロップ、懸濁液または乳濁液、錠剤、カプセルまたは口ゼンジ剤であることができる。

【0276】

液体製剤は通常、好適な製薬上許容される液体担体、例えば水、エタノールまたはグリセリンなどの水系溶媒、あるいはポリエチレングリコールまたはオイルなどの非水系溶媒中の前記化合物または製薬上許容される塩の懸濁液または溶液からなる。その製剤は、懸濁剤、保存剤、香味剤および/または着色剤を含むこともできる。

【0277】

1つの好ましい実施形態では、医薬組成物は経口投与(例えばヒトへの経口投与)のための錠剤またはカプセルのような、単位容量剤形である。

【0278】

錠剤である経口投与に好適な医薬組成物は、錠剤製剤を製造するのに好適な1以上の製薬上許容される担体および/または賦形剤を含むことができる。そのような担体の例には、ラクトース、セルロース(例えば微結晶セルロース)、またはマンニトールなどがある。前記錠剤は、さらにあるいは代わりに、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロースまたはポビドン(ポリビニルピロリドン)などの結合剤、ステアリン酸のアルカリ土類金属塩(例えばステアリン酸マグネシウム)などの潤滑剤、および/または、デンプングリコール酸ナトリウム、クロスカルメロースナトリウムまたはクロスポビドン(架橋ポリビニルピロリドン)などの錠剤崩壊剤などの1以上の製薬上許容される賦形剤を含むことができる。錠剤である前記医薬組成物は以下の工程を含む方法により製造することができる：(i) 式(1)の化合物(先に定義記した通り)またはその製薬上許容される塩と、1種以上の製薬上許容される担体および/または賦形剤とを混合する工程；(ii) 得られた混合物(通常は粉末の形態)を圧縮して錠剤とする工程；(iii) 任意選択的に、前記錠剤を錠剤にフィルムコーティングするための材料を用いてコーティングする工程。

【0279】

カプセルである経口投与に好適な医薬組成物は、カプセル化手順を用いて製造することができる。例えば、有効成分を含むペレットまたは粉末を好適な製薬上許容される担体を用いて製造することができ、次にそれを硬ゼラチンカプセルに充填することができる。あるいは、例えば水系ガムまたはオイルなどの好適な製薬上許容される担体を用いて分散液または懸濁液を調製し、その分散液または懸濁液を軟ゼラチンカプセルに充填することができる。

【0280】

非経口組成物は、無菌の水系担体または非経口的に許容されるオイル中の前記化合物または製薬上許容される塩の溶液または懸濁液を含むことができる。あるいは、その溶液を凍結乾燥することができる。凍結乾燥された非経口医薬組成物は、投与直前に好適な溶媒で再生することができる。

【0281】

経鼻投与または吸入投与用の組成物は、エアロゾル、滴剤、ゲルまたは乾燥粉末として簡便に製剤することができる。

【0282】

例えば吸入投与用のエアロゾル製剤は、製薬上許容される水系または非水系溶媒中の活性物質の溶液または微細懸濁液を含むことができる。エアロゾル製剤は、霧化装置または吸入装置で用いるためのカートリッジまたは詰め替え物の形態を取ることができる密閉容器中で無菌にて単回投与量または複数投与量存在することができる。あるいはその密閉容器は、容器内容物が消費されてなくなったら廃棄される計量バルブを取り付けた単回投与経鼻吸入装置またはエアロゾルディスペンサー(計量式吸入装置)などの単位投薬装置であることができる。

【0283】

製剤がエアロゾルディスペンサーを含む場合、それは好ましくは、圧縮空気、二酸化炭素などの加圧下の好適な推進剤あるいはクロロフルオロカーボン(CFC)またはヒドロフルオロカーボン(HFC)などの有機推進剤を含む。好適なCFC推進剤には、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタンおよびジクロロテトラフルオロエタンなどがある。好適なHFC推進剤には、1,1,1,2,3,3,3-ヘプタフルオロプロパンおよび1,1,1,2-テトラフルオロエタンなどがある。エアロゾル製剤は、ポンプ-アトマイザーの形態を取ること

10

【0284】

式(1)の化合物またはその塩の微粒径化

吸入投与に好適なないしはそれに適合させた医薬組成物では、式(1)の化合物または塩は粒径を小さくしたものであることが好ましく、より好ましくはその小粒径剤は、微粉化によって得られるか得ることが可能である。微粉化では通常、多くの場合サイクロン成分を含む高速流動の円形または渦巻き状/渦流形状の空気流中での衝突力および研磨力を前記化合物/塩に加える。粒径低下(例：微粉化)化合物または塩の好ましい粒径(例：D50値)は、約0.5～約10ミクロン、例えば約1～約5ミクロン(例えば、レーザ回折を用いて測定したもの)である。例えば、式(1)の化合物または塩が、例えばレーザ回折を用いた測定で約0.3～約3ミクロン(例：約1ミクロン)のD10および/または約1～約5ミクロン(例：約2～5または約2～3ミクロン)のD50および/または約2～約20ミクロンまたは約3～約10ミクロン(例：約5～8または約5～6ミクロン)のD90によって定義される粒径を有することが好ましい。レーザ回折測定は、乾式法(空気流中の化合物/塩の懸濁液がレーザ光を横切る)または湿式法[イソオクタンまたは(例えば、イソオクタンに可溶の化合物である場合)0.1% Tween80水溶液などの液体分散媒体中の化合物/塩の懸濁液がレーザ光を横切る]を用いることができる。レーザ回折では、粒径は好ましくは、フラウンホッフアー(Fraunhofer)計算を用いて計算し、ないしは好ましくはマルバーン・マスターサイザー(Malvern Mastersizer)またはシンパテック(Sympatec)装置を測定に用いる。

20

30

【0285】

以下、少量微粉化法の例を挙げるが、これに限定されるものではない。

【0286】

微粉化例

・目的：ジェットファーマ(Jetpharma)MC1マイクロナイザーを用いて式(1)の化合物またはその塩、具体的には後述する本発明の実施例に示す化合物(通常は約600～1000mgの量)を微粉化すること。

40

【0287】

・親(未微粉化)および微粉化材料について、レーザ回折およびPXRDによる結晶性によって粒径を分析する。

【0288】

装置および材料

【表 1】

装置/材料	説明および仕様
Jetpharma MC1 マイクロナイザー	窒素供給：275psi 速度配管を有する空気タンク
分析用天秤	Sartorius Analytical
トップローダー天秤	Mettler PM400
デジタルカリパス	VWR Electronic カリパス
振動スパーテル	Auto-spat Dispenser
微粉化する材料	未実施

10

【0289】

ジェットファーマMC1マイクロナイザーは、気流中の未微粉化の式(1)の化合物または塩の懸濁液を導入するための管状化合物投入口(例えば、水平に対して約30°傾いている)、ガスを導入するための別のガス投入口、ガスを排出するためのガス排気口ならびに微粉化材料を回収するための回収容器を有する水平の円板状粉碎筐体を有する。この粉碎筐体には、加圧ガス(例：空気または窒素)を受け入れるためのガス投入口と気体連通している外側環状チャンバ、投入された化合物/塩を微粉化するための外側チャンバ内部にあってそれと同軸の円板形状内側粉碎チャンバという2つのチャンバを有し、それら2つのチャンバは環状壁によって分離されている。環状壁(リングR)は、内側および外側チャンバにつながり、環状壁周囲で円周方向に隔たった複数の小径孔を有する。孔は、ある角度方向に(放射方向と接線方向の間にいくらか向いている)内側チャンバ内に開いており、使用時には外側チャンバから内側チャンバおよび内側チャンバ周囲の内側渦巻き路(渦流)(サイクロン)に高速で加圧ガスを吹き込むノズルとして働く。化合物投入口は、環状壁内およびその付近で内側チャンバに対して接線方向のノズルを介して内側チャンバと気体連通している。内側粉碎チャンバの中心軸における上側および下側の広径出口排気口が、(a)(下側出口)空気排出口を持たない回収容器、および(b)(上側出口)回収バッグ、フィルターおよびガス排出口に至るガス排気口につながっている。管状化合物投入口内部で、長手方向に移動可能に、ガス導入用のベンチュリ投入口(V)が配置されている。化合物投入口は、材料

20

30

【0290】

使用時には、ベンチュリ投入口(V)の狭いヘッドが、好ましくは材料投入口部の下かつ若干前に配置されていることで、ベンチュリが加圧ガス(例：空気または窒素)を送り込むと、供給材料が化合物投入口から気流中に吸い込まれ、それが亜音速で接線方向にて内側粉碎チャンバ中へと加速される。粉碎チャンバ中では材料は、粉碎チャンバのリング(R)(環状壁)周囲の孔/ノズルシステムによって亜音速までさらに加速される。ノズルは若干傾斜していることで、材料の加速パターンは内側方向の渦流またはサイクロンの形となる。粉碎チャンバ内の材料は急速に循環し、そのプロセス中に粒子の衝突が起こることで、比較的大きい粒子が砕けてより小さい粒子となる。渦流での「遠心」加速によって、相対的に大きい粒子は内側チャンバ周囲に留まるが、相対的に小さい粒子が、低圧・低速で、通常は下側出口から、粉碎チャンバを出るまで、徐々に中心に近い方に移動するようになる。粉碎チャンバを出た粒子は空気より重く、下側出口から回収容器中に沈降するが、排気ガスは上昇し(少量成分としての微粉化材料の小粒子とともに)、低圧・低速で大気中に逃げる。

40

【0291】

手順

マイクロナイザーを組み立てる。投入口部からのベンチュリの飛び出し距離を、それぞれ1.0cmに調節し(例えば、ベンチュリ投入口の狭いヘッドが材料投入口部の下および若干前方に配置されるようにするため)、マイクロカリパスをで測定して、それが正しく挿入

50

されていることを確認する。マイクロナイザー上の圧力ゲージ上のバルブを調節することで、実験計画(下記の実験の部を参照する)に記載の値に従って、リング(R)圧およびベンチュリ(V)圧を調節する。圧力ゲージの読みに変動があるか否かを観察することで、装置の漏れを調べる。

【0292】

留意すべき点として、ベンチュリ(V)圧をリング(R)圧より少なくとも2バール高く維持することで、例えば材料投入口部からの外方向への材料の逆流を防止する。

【0293】

較正分銅を用いて、天秤性能を調べる。指定量の親材料(実験操作に関するセクションを参照)をプラスチック製秤ボートに秤量して入れる。次にその材料を、指定の供給速度で振動スパーテル(例：断面がV型)を用いてマイクロナイザー中に供給する。微粉化プロセス中、材料供給時間および装置圧をモニタリングする。

【0294】

微粉化操作が完了したら、窒素供給を止め、回収バッグを叩いて、マイクロナイザー底部で粒子をリカバリー/回収容器中に沈降させる。回収バッグを外し、周囲に置く。リカバリー容器(回収容器)およびサイクロン(リカバリー容器の上方)中の微粉化粉末を、異なる秤量+ラベル表示済み回収バイアルに別個に回収する。微粉化材料の重量を記録する。マイクロナイザーを分解し、マイクロナイザー内部表面に残ったPDE4化合物を70/30イソプロピルアルコール/水で洗い、フラスコに回収する。次に、好適な溶媒での洗浄および拭き取りによって、マイクロナイザーを十分に清浄化し、乾燥させてから、次に運転を行う。

【0295】

好ましい実験パラメータ

用いる天秤：ザルトリウス(Sartorius)分析用天秤

ベンチュリ出口挿入深さ：10.0mm。

【表2】

手順番号	材料投入量(g)	ベンチュリ(V)/リング(R)圧(バール)	所期の供給速度	材料を供給するのに要する時間(分+秒)	実際の供給速度(g/分)
1	0.8795g	V=10バール R=6バール	200mg/分	4分51秒	0.181g/分
2	0.9075g	V=8バール R=5.5バール	200mg/分	4分43秒	192mg/分

【0296】

上記の好ましいまたは任意のパラメータは、当業者の知識に基づいて変えることができる。

【0297】

収率の計算

収率(%) = [(容器からの材料 + サイクロンからの材料) / 材料投入量] × 100。通常、この方法を用いて、ほぼ収率50～75%を得ることができる。

【0298】

乾燥粉末吸入組成物

吸入投与に好適なものである、および/または吸入投与用に作られた医薬組成物の場合、医薬組成物は乾燥粉末吸入組成物であることが好ましい。そのような組成物は、乳糖ま

たはデンプンなどの粉末基剤、式(1)の化合物またはその塩(好ましくは小粒径のもの、例えば微粉化したもの)、ならびに適宜にL-ロイシン、マニトール、トレハロースおよび/またはステアリン酸マグネシウムなどの性能改変剤を含むことができる。好ましくは乾燥粉末吸入組成物は、乳糖と式(1)の化合物またはその塩の乾燥粉末混合物を含む。乳糖は好ましくは、乳糖水和物、例えば乳糖・1水和物であり、ないしは好ましくは吸入用および/または微細乳糖である。好ましくは乳糖の粒径は、乳糖粒子の90%以上(重量基準または体積基準)が直径1000ミクロン(ミクロメートル)未満(例えば10~1000ミクロン、例えば30~1000ミクロン)であり、ないしは乳糖粒子の50%以上が直径500ミクロン未満(例えば10~500ミクロン)であるものと定義される。より好ましくは乳糖の粒径は、乳糖粒子の90%以上が直径300ミクロン未満(例えば10~300ミクロン、例えば50~300ミクロン)であり、ないしは乳糖粒子の50%以上が直径100ミクロン未満であるものと定義される。場合により、乳糖の粒径は、乳糖粒子の90%以上が直径100~200ミクロンであり、ないしは乳糖粒子の50%以上が直径40~70ミクロン未満であるものと定義される。最も重要な点として、粒子の約3~約30%(例:約10%)(重量基準または体積基準)が直径50ミクロン未満または20ミクロン未満であることが好ましい。例えば、好適な吸入用乳糖はE9334乳糖(10%微粉)(Borculo Domo Ingredients, Hanzeplein 25, 8017 JD Zwolle, Netherlands)であるが、これに限定されるものではない。

10

【0299】

乾燥粉末吸入組成物では、好ましくは、式(1)の化合物またはその塩は、組成物の約0.1重量%~約70重量%(例えば約1重量%~約50重量%、例えば約5重量%~約40重量%、例えば約20~約30重量%)存在する。

20

【0300】

乾燥粉末吸入組成物の例としては、下記のものがあるが、これらに限定されるものではない。

【0301】

乾燥粉末製剤例-乾燥粉末乳糖混合物調製

小粒径、例えば微粉化型の式(1)の化合物またはその塩(例えば、上記の微粉化例で製造したもの)を用い、必要量の前記化合物/塩(例:10mg、1重量%)と10%微粉を含む吸入用乳糖(例:990mg、99重量%)とを、マイクロディスマンプレート(Mikro-dismembrator)ボールミル(ただし、ボールベアリングなし)でのテフロン(Teflon; 商標名)(ポリテトラフルオロエテン)ポット中、各混合濃度で約4時間にわたり3/4速度(約2000~2500rpm)にて混合することで乾燥粉末混合物を製造する。マイクロディスマンプレート(B. Braun Biotech International, Schwarzenberger Weg 73-79, D-34212 Melsungen, Germany; www.bbraunbiotech.comから入手可能)は、Teflon(商標名)ポットに取り付けられた上方向に突出し、側面方向に振動可能なアームを有する底部を有する。アームの振動によって混合が行われる。

30

【0302】

他の混合物:10重量%化合物/塩(50mg)+90重量%乳糖(450mg、10%微粉含有吸入用乳糖)。

【0303】

1重量%混合物の連続希釈を行うことができる。例えば、0.1%および0.3重量%混合物。

40

【0304】

乾燥粉末吸入用装置

場合により、特に乾燥粉末吸入組成物の場合、吸入投与用医薬組成物を、好適な吸入装置内部の帯片またはリボンに長手方向に取り付けられた複数の密閉用量容器(例:乾燥粉末組成物含有)に組み込むことができる。その容器は、用時に破壊することができるか剥ぎ取って開けることができ、例えば乾燥粉末組成物の用量を、グラクソスミスクライン(GlaxoSmithKline)が販売しているDISKUS(商標名)装置などの装置による吸入によって投与することができる。DISKUS(商標名)吸入装置は、通常はほぼGB2,242,134Aに記載のもの

50

である。そのような装置では、粉末での医薬組成物用の少なくとも1個の容器(その少なくとも1個の容器は好ましくは、帯片またはリボンに長手方向に取り付けられた複数の密閉用量容器である)は、互いに剥離可能に固定された2つの部材間で画定される。その装置は、前記少なくとも1個の容器用の開口ステーションを画定する手段；それらの部材を前記開口ステーションで剥離除去して容器を開ける手段；およびユーザーが開けられた容器から粉末で医薬組成物を吸入することができる、開放容器に連通する出口を有する。

【0305】

単位用量剤形および投与レジメン

好ましくは、前記組成物は経口投与(例えばヒトへの経口投与)のための錠剤またはカプセルなどの単位用量剤形である。

10

【0306】

医薬組成物において、経口または非経口投与用の1用量単位または各用量単位は好ましくは、式(1)の化合物またはその製薬上許容される塩を遊離塩基換算で0.01~3000mg、より好ましくは0.5~1000mg含む。経鼻または吸入投与用の1用量単位または各用量単位は好ましくは、式(1)の化合物またはその製薬上許容される塩を遊離塩基換算で0.001~50mg、より好ましくは0.01~5mg含む。

【0307】

本発明の製薬上許容される化合物または塩は好ましくは、遊離塩基換算での式(1)の化合物またはその製薬上許容される塩を0.001mg~50mg/kg/日(mg/kg/日)、例えば0.01~20mg/kg/日または0.03~10mg/kg/日または0.1~2mg/kg/日の1日経口または非経口用量で哺乳動物(例：ヒト)に投与される。

20

【0308】

本発明の製薬上許容される化合物または塩は好ましくは、遊離塩基換算での式(1)の化合物またはその製薬上許容される塩を0.0001~5mg/kg/日または0.0001~1mg/kg/日、例えば0.001~1mg/kg/日または0.001~0.3mg/kg/日または0.001~0.1mg/kg/日または0.005~0.3mg/kg/日の1日経鼻または吸入用量で哺乳動物(例：ヒト)に投与される。

【0309】

本発明の製薬上許容される化合物または塩は好ましくは、例えば遊離塩基換算で0.01mg~3000mg/日または0.5~1000mg/日(例：2~500mg/日)の経口または非経口用量、あるいは0.001~300mg/日または0.001~50mg/日または0.01~30mg/日または0.01~5mg/日または0.02~2mg/日の経鼻または吸入用量の式(1)の化合物またはその製薬上許容される塩の1日用量(成人患者の場合)で投与される。

30

【0310】

併用

本発明による化合物、塩および/または医薬組成物は、例えば β_2 -アドレナリン受容体作働薬、抗ヒスタミン剤、抗アレルギー剤または抗炎症剤などの別の治療活性剤と併用することもできる。

【0311】

そこで本発明はさらに別の態様で、例えば β_2 -アドレナリン受容体作働薬、抗ヒスタミン剤、抗アレルギー剤、抗炎症剤または抗感染剤などの別の治療活性剤とともに式(1)の化合物またはその製薬上許容される塩を含む組合せ剤を提供する。

40

【0312】

好ましくは前記 β_2 -アドレナリン受容体作働薬は、サルメテロール(例えば、ラセミ体として、あるいはR-エナンチオマーなどの単一のエナンチオマーとして)、サルブタモール、ホルモテロール、サルメファロール(salmefamol)、フェノテロールもしくはテルブタリンまたはそれらの塩(例：その製薬上許容される塩)、例えば、サルメテロールのキシナホ酸塩、サルブタモールの硫酸塩もしくは遊離塩基あるいはホルモテロールのフマル酸塩)である。長期作用性 β_2 -アドレナリン受容体作働薬が好ましく、特にサルメテロールおよびホルモテロールなどの12~24時間にわたって治療効果を有するものである。

50

好ましくは、 β_2 -アドレナリン受容体作働薬は、例えば1日1回の吸入投与および/または同時吸入投与用のものである。ないしはより好ましくは、 β_2 -アドレナリン受容体作働薬は、例えば本明細書で定義のような小粒径形態である。好ましくは β_2 -アドレナリン受容体作働薬組合せ剤は、COPDまたは喘息の治療および/または予防用である。サルメテロールまたはその製薬上許容される塩、例えばサルメテロールのキシナホ酸塩は好ましくは、1日2回で吸入用量25~50 μ g(遊離塩基として測定)でヒトに投与される。 β_2 -アドレナリン受容体作働薬との併用については、W000/12078に記載されている。

【0313】

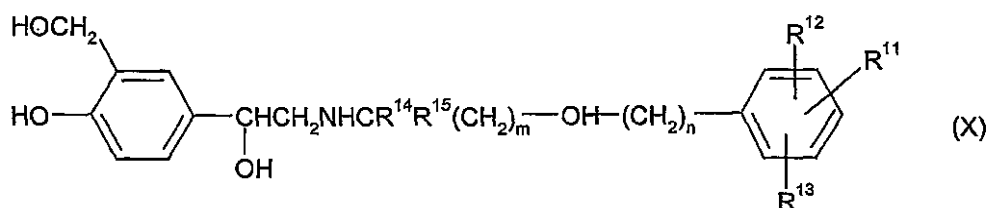
好ましい長期作用性 β_2 -アドレナリン受容体作働薬には、W002/066422a、W003/024439、W002/070490およびW002/076933に記載のものなどがある。

10

【0314】

特に好ましい長期作用性 β_2 -アドレナリン受容体作働薬には、下記式(X)の化合物またはその塩もしくは溶媒和物(W002/066422に記載)(本化合物中のR基は式(I)の対応するR基について独立に定義されている)などがある。

【化59】



20

【0315】

式(X)中、

mは2~8の整数であり；

nは3~11の整数であり；

ただし、m+nは5~19であり；

R¹¹は、-XSO₂NR¹⁶R¹⁷であり；Xは-(CH₂)_p-またはC₂₋₆アルケニレンであり；

R¹⁶およびR¹⁷は独立に、水素、C₁₋₆アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、C(O)NR¹⁸R¹⁹、フェニルおよびフェニル(C₁₋₄アルキル)-から選択され；

30

あるいはR¹⁶とR¹⁷がそれらが結合している窒素と一体となって、5員、6員もしくは7員の含窒素環を形成しており、R¹⁶とR¹⁷はそれぞれ、ハロ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆アルコキシ、ヒドロキシ置換C₁₋₆アルコキシ、-CO₂R¹⁸、-SO₂NR¹⁸R¹⁹、-CONR¹⁸R¹⁹、-NR¹⁸C(O)R¹⁹または5員、6員もしくは7員の複素環から選択される1個もしくは2個の基で置換されていても良く；

R¹⁸およびR¹⁹は独立に、水素、C₁₋₆アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、フェニルおよびフェニル(C₁₋₄アルキル)-から選択され；

pは0~6、好ましくは0~4の整数であり；

R¹²およびR¹³は独立に、水素、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、ハロ、フェニルおよびC₁₋₆ハロアルキルから選択され；

40

R¹⁴およびR¹⁵は独立に水素およびC₁₋₄アルキルから選択され；ただし、R¹⁴およびR¹⁵における炭素原子の総数は4以下である。

W002/066422に開示の好ましい β_2 -アドレナリン受容体作働薬には、3-(4-{[6-({(2R)-2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)-フェニル]エチル}アミノ)ヘキシル]オキシ}ブチル)ベンゼンスルホンアミドおよび

3-(3-{[7-({(2R)-2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-ヒドロキシメチル]フェニル]エチル}-アミノ)ヘプチル]オキシ}プロピル)ベンゼンスルホンアミドなどがある。

【0316】

W003/024439に開示の好ましい β_2 -アドレナリン受容体作働薬は、

4-({(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-ジクロロベンジル)オキシ]エトキシ}ヘキシル)アミノ]-1-ヒ

50

ドロキシエチル}-2-(ヒドロキシメチル)フェノールである。

【0317】

抗ヒスタミン剤と式(I)の化合物または塩との組合せは、経口投与に好ましく(例えば、組合せ錠剤などの組合せ組成物として)、アレルギー性鼻炎の治療および/または予防にも用いることができる。抗ヒスタミン剤の例には、メタピリレン、あるいはセチリジン(cetirizine)、ロラタジン(例：クラリチン(Clarityn；商標名))、デスロラタジン(例：クラリネックス(Clarinex；商標名))またはフェキソフェナジン(fexofenadine)(例：アレグラ(Allegra；商標名))などのH1拮抗薬などがある。

【0318】

本発明はさらに、別の態様において、式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩と抗コリン薬化合物、例えばムスカリン(M)受容体拮抗薬、特にM₁、M₂、M₁/M₂またはM₃受容体拮抗薬、より好ましくはM₃受容体拮抗薬、さらに好ましくはM₁および/またはM₂受容体よりM₃受容体を選択的に拮抗する(例えば、10倍以上強力に拮抗する)M₃受容体拮抗薬との組合せを提供する。抗コリン化合物/ムスカリン(M)受容体拮抗薬とPDE4阻害薬との併用については、例えばWO03/011274A2およびWO02/069945A2/US2002/0193393A1およびUS2002/052312A1を参照し、それらの刊行物の一部または全てが式(I)の化合物または塩および/または好適な医薬組成物と用いることができる抗コリン化合物/ムスカリン(M)受容体拮抗薬の例を挙げている。例えば、ムスカリン受容体拮抗薬は、イプラトロピウム塩(例：臭化イプラトロピウム)、オキシトロピウム塩(例：臭化オキシトロピウム)、またはより好ましくはチオトロピウム塩(例：臭化チオトロピウム)を含むことができるか、それであることができる。例えば、チオトロピウムについてはEP418716A1を参照する。

【0319】

抗コリン化合物またはムスカリン受容体拮抗薬、例えばM₃受容体拮抗薬は、好ましくは吸入投与用、より好ましくは例えば本明細書で定義の小粒径でのものである。より好ましくは、ムスカリン(M)受容体拮抗薬と式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩の両方が吸入投与用である。好ましくは、抗コリン化合物またはムスカリン受容体拮抗薬と式(I)の化合物または塩は同時投与用である。ムスカリン受容体拮抗薬の併用は、好ましくはCOPDの治療および/または予防用である。

他の好適な組合せには、例えば式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩を抗炎症性コルチコステロイド；またはロイコトリエン拮抗薬(例：モンテルカスト)、iNOS阻害薬、トリプターゼ阻害薬、エラスターゼ阻害薬、-2インテグリン拮抗薬、アデノシン2a作働薬、CCR3拮抗薬、または5-リポオキシゲナーゼ阻害薬)などの非ステロイド系抗炎症剤(NSAID)などの別の抗炎症剤；あるいは抗感染剤(例：抗生物質または抗ウィルス剤)とともに含む組合せなどがある。iNOS阻害薬は好ましくは、経口投与用である。好適なiNOS阻害薬(誘導性一酸化窒素合成酵素阻害薬)には、WO93/13055、WO98/30537、WO02/50021、WO95/34534およびWO99/62875に開示のものなどがある。好適なCCR3阻害薬には、WO02/26722に開示のものなどがある。

【0320】

式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩を抗炎症性コルチコステロイド(好ましくは喘息、COPDまたはアレルギー性鼻炎の治療および/または予防用である)とともに含む組合せ剤では、好ましくはその抗炎症コルチコステロイドは、フルチカゾン、プロピオン酸フルチカゾン(例えば、米国特許第4,335,121号参照)、ベクロメタゾン、ベクロメタゾン17-プロピオン酸エステル、ベクロメタゾン17,21-ジプロピオン酸エステル、デキサメタゾンまたはそのエステル、モメタゾンまたはそのエステル、シクレソニド、ブデソニド、フルニソリドまたはWO02/12266A1に記載の化合物(例えば、その請求項1~22で特許請求されているもの)、あるいは上記いずれかの製薬上許容される塩である。抗炎症コルチコステロイドがWO02/12266A1に記載の化合物である場合、好ましくはそれはそこにある実施例1のものである{それは、6,9-ジフルオロ-17-[(2-フラニルカルボニル)オキシ]-11-ヒドロキシ-16-メチル-3-オキソ-アンドロスタ-1,4-ジエン-17-カルボチオ酸S-フルオロメチルエステル}または実施例41のもの{それは6,9-ジフルオロ

-11 -ヒドロキシ-16 -メチル-17 -[(4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボニル)オキシ]-3-オキソ-アンドロスタ-1,4-ジエン-17 -カルボチオ酸S-フルオロメチルエステル}、あるいはその製薬上許容される塩である。抗炎症コルチコステロイドは好ましくは、経鼻投与または吸入投与用である。プロピオン酸フルチカゾンが好ましく、好ましくは(a) 1日1回250 µgの用量または(b) 1日2回50~250 µgの用量でのヒトへの吸入投与用である。

【0321】

例えばW003 / 030939A1に記載のような式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩を₂-アドレナリン受容体作働薬および抗炎症コルチコステロイドとともに含む組合せ剤も提供される。好ましくはこの組合せは、喘息、COPDまたはアレルギー性鼻炎の治療および/または予防用である。₂-アドレナリン受容体作働薬および/または抗炎症コルチコステロイドは、上記のものであることができるか、ないしはW003 / 030939A1に記載のものであることができる。最も好ましくは、この「3剤」組合せでは、₂-アドレナリン受容体作働薬はサルメテロールまたはその製薬上許容される塩(例：キシナホ酸サルメテロール)であり、抗炎症コルチコステロイドはプロピオン酸フルチカゾンである。

【0322】

上記で言及した組合せ剤は簡便には、医薬組成物の形態で使用に供することができることから、1以上の製薬上許容される担体および/または賦形剤とともに上記で定義の組合せ剤を含む医薬組成物は、本発明の別の態様を代表するものである。

【0323】

そのような組合せの個々の化合物は、別個または組み合わせた医薬組成物で、順次または同時に投与することができる。

【0324】

1実施形態では、本明細書で定義の組合せ剤は同時吸入投与用であることができ、組合せ剤吸入装置に入れる。そのような組合せ剤吸入装置は、本発明の別の態様である。そのような組合せ吸入装置は、同時吸入投与用の組合せ医薬組成物(例：乾燥粉末組成物)を含むことができ、その組成物は組合せ剤の個々の化合物を全て含み、組成物は吸入装置内部の帯片またはリボンに長手方向に取り付けられた複数の密閉用量容器に組み込まれており、その容器は用時に破ることができるか剥ぎ取って開けることができる。例えばそのような吸入装置は、実質的にGB2,242,134A(DISKUS (商標名))に記載のものであるか、ないしは上記で記載のものであることができる。あるいは、組合せ剤吸入装置は、組合せ剤の個々の化合物が同時に投与可能であるが、例えば、2003年1月22日出願のPCT / EP03 / 00598(例えば、その請求項(例：請求項1)に記載のもの)に記載のものなどの別個の医薬組成物で、別個に保存される(あるいは3剤組合せ剤の場合には完全または部分的に別個に保存)ようなものであることができる。

【0325】

本発明はまた、本明細書で定義の組合せ剤の製造方法であって、

(a)順次または同時に前記組合せ剤の個々の化合物を投与するための別個の医薬組成物を製造する段階、または

(b)前記組合せ剤の個々の化合物を同時に投与するための組合せ医薬組成物を製造する段階を有し；

前記医薬組成物が1以上の製薬上許容される担体および/または賦形剤とともに前記組合せ剤を含む方法を提供する。

【0326】

本発明はまた、本明細書で定義の方法によって製造される本明細書で定義の組合せを提供する。

【0327】

生物試験方法

PDE3、PDE4B、PDE4D、PDE5、PDE6一次アッセイ法

化合物の活性を、下記に示すアッセイ法で測定することができる。本発明の好ましい化

10

20

30

40

50

合物は選択的PDE4阻害薬である。すなわちそれは、PDE3を阻害するより強力にないしはPDE5を阻害するより強力におよび / またはPDE6を阻害するより強力にPDE4(例えばPDE4Bおよび / またはPDE4D、好ましくはPDE4B)を阻害する。

【 0 3 2 8 】

PDE酵素の入手源および参考文献

ヒト組換えPDE4B、特にその2Bスプライス変異株(HSPDE4B2B)はWO 94 / 20079に開示されており、マクローリンらの報告(M.M. McLaughlin et al., A low Km, rolipram-sensitive, cAMP-specific phosphodiesterase from human brain: cloning and expression of cDNA, biochemical characterisation of recombinant protein, and tissue distribution of mRNA, J. Biol. Chem., 1993, 268, 6470-6476)にも開示されている。ヒト組換えPDE4BをPDE欠乏酵母サッカロミセス・セレビス工株GL62中で発現させた。酵母細胞溶解物の100,000 × g 上清画分をPDE4B酵素回収アッセイと阻害剤の研究のために用いた。

【 0 3 2 9 】

ヒト組換えPDE4D(HSPDE4D3A)が、ベーカーらの報告(P. A. Baecker et al., Isolation of a cDNA encoding a human rolipram-sensitive cyclic AMP phosphodiesterase (PDE IV_D), Gene, 1994, 138, 253-256)に開示されている。

【 0 3 3 0 】

ヒト組換えPDE5が、ローニーらの報告(K. Loughney et al., Isolation and characterisation of cDNAs encoding PDE5A, a human cGMP-binding, cGMP-specific 3',5'-cyclic nucleotide phosphodiesterase, Gene, 1998, 216, 139-147)に開示されている。

【 0 3 3 1 】

PDE3が、コステらの報告(H. Coste and P. Grondin, Characterisation of a novel potent and specific inhibitor of type V phosphodiesterase, Biochem. Pharmacol., 1995, 50, 1577-1585)に記載の方法に従って、ウシ大動脈から精製されている。

【 0 3 3 2 】

PDE6が、文献(P. Catty and P. Deterre, Activation and solubilization of the retinal cGMP-specific phosphodiesterase by limited proteolysis, Eur. J. Biochem., 1991, 199, 263-269; A. Tar et al. Purification of bovine retinal cGMP phosphodiesterase, Methods in Enzymology, 1994, 238, 3-12; および / またはD. Srivastava et al. Effects of magnesium on cyclic GMP hydrolysis by the bovine retina I rod cyclic GMP phosphodiesterase, Biochem. J., 1995, 308, 653-658)に記載の方法に従って、ウシ網膜から精製されている。

【 0 3 3 3 】

PDE3、PDE4B、PDE4D、PDE5またはPDE6活性の阻害：放射能シンチレーション近接アッセイ(SPA)

化合物がPDE4Bまたは4D(ヒト組換え)、PDE3(ウシ大動脈から)、PDE5(ヒト組換え)またはPDE6(ウシ網膜から)での触媒活性を阻害する能力を、96ウェル方式にてシンチレーション近接アッセイ(SPA)によって測定した。PDE酵素とともにワラック・アイソプレート(Wallac Isoplates)(コード番号1450-514)にて、50mM Tris-HClバッファーpH 7.5、8.3mM MgCl₂、1.7mM EGTA、0.05% (重量 / 体積)ウシ血清アルブミン中、10 ~ 30分間(通常は30分間)にわたって、被験化合物(好ましくはDMSO溶液として、例えば容量約2 μLのDMSO溶液)を環境温度(室温、例えば19 ~ 23 °C)で前インキュベートした。酵素濃度を調節して、インキュベーション時に生じる下記で定義の基質の加水分解が、化合物を含まない対照で20%以下となるようにした。PDE3、PDE4BおよびPDE4Dアッセイの場合、[5',8-³H]アデノシン3',5'-サイクリックリン酸(Amersham Pharmacia Biotech、コードTRK.559; またはAmersham Biosciences UK Ltd, Pollards Wood, Chalfont St Giles, Buckinghamshire HP8 4SP, UK)を加えて、0.05 μCi / ウェルおよび約10nMの最終濃度を得た。PDE5およびPDE6アッセイの場合、[8-³H]グアノシン3',5'-サイクリックリン酸(Amersham Pharmacia Biotech、コードTRK.392)を加えて、0.05 μCi / ウェルおよび約36nMの最終濃度を得た。好

ましくは容量約100 μ Lのアッセイ混合物の入ったプレートを、軌道式振盪器上で5分間混合し、室温で1時間インキュベートした。ホスホジエステラーゼSPAビーズ(Amersham Pharmacia Biotech、コードRPNQ0150)を加えて(ウェル当たり約1mg)、アッセイを停止した。プレートを密閉し、振盪し、室温で35分~1時間(好ましくは35分間)静置してビーズを沈降させた。結合放射能生成物を、ワラック・トリラックス(WALLAC TRILUX)1450マイクロベータ(Microbeta)シンチレーションカウンタを用いて測定した。阻害曲線を得るため、10種類の濃度(1.5nM~30 μ M)の各化合物のアッセイを行った。曲線をアクティビティベース(ActivityBase)およびエクセルフィット(XLfit)(ID Business Solutions Limited, 2 Ocean Court, Surrey Research Park, Guildford, Surrey GU2 7QB, United Kindgom)を用いて解析した。結果を pIC_{50} 値として表した。

10

【0334】

上記放射能SPAアッセイに代わるものとして、PDE4BまたはPDE4D阻害を下記の蛍光偏光(FP)アッセイで測定することができる。

【0335】

PDE4BまたはPDE4D活性の阻害：蛍光偏光(FP)アッセイ

化合物がPDE4B(ヒト組換え)またはPDE4D(ヒト組換え)での触媒活性を阻害する能力を、384ウェル方式での蛍光偏光(FP)アッセイによって求めた(IMAPエクスプローラ(Explorer)キット、モレキュラー・デバイシーズ社(Molecular Devices Corporation, Sunnydale, CA, USA)から入手可能；モレキュラー・デバイシーズ社コード：R8062)。IMAPFPアッセイは、均質な非放射能アッセイ方式でPDE活性を測定することができる。FPアッセイは、ナノ粒子(微小ビーズ)上にコーティングされた固定化3価金属カチオンが、フルオレセイン標識(FI)サイクリックアートのシン・1リン酸(FI-cAMP)の非環状FI-AMP型への加水分解時に産生されるFI-AMPのリン酸基に結合する能力を用いるものである。FI-AMP産生物のビーズ(固定化3価カチオンでコーティングされたもの)への結合によって、結合したFI-AMPの回転が遅くなり、平行光/垂直光の蛍光偏光比が上昇する。PDEの阻害によって、このシグナル増加が低減/阻害される。

20

【0336】

被験化合物(小容量、例えばDMSO溶液約0.5~1 μ L、好ましくは約0.5 μ L)を、黒色384ウェル微量定量プレート(供給者：NUNC、コード262260)中にて、10mM Tris-HClバッファ pH7.2、10mM $MgCl_2$ 、0.1%(重量/体積)ウシ血清アルブミンおよび0.05% NaN_3 中のPDE酵素とともに10~30分間にわたり、周囲温度(室温、例えば19~23)で前インキュベートした。実験によって酵素レベルを設定して、インキュベーションを通じて反応が直線的となるようにした。フルオレセインアデノシン3',5'-サイクリックリン酸(モレキュラー・デバイシーズ社から、モレキュラー・デバイシーズ社コードR7091)を加えて、最終濃度を約40nMとした(最終容量は通常、約20~40 μ L、好ましくは約20 μ L)。プレートを軌道振盪器上で10秒間混合し、室温で40分間インキュベートした。IMAP結合試薬(前述のもの、モレキュラー・デバイシーズ社から、モレキュラー・デバイシーズ社コードR7207)を加えて(キットストック液の結合バッファでの1:400希釈液60 μ L)、アッセイを停止した。プレートを室温で1時間静置した。平行光/垂直光の蛍光偏光(FP)比を、Analyst(商標名)プレート読取装置(モレキュラー・デバイシーズ社から)を用いて測定した。阻害曲線を得るため、10種類の濃度(1.5nM~30 μ M)の各化合物のアッセイを行った。曲線をアクティビティベースおよびエクセルフィット(ID Business Solutions Limited, 2 Ocean Court, Surrey Research Park, Guildford, Surrey GU2 7QB, United Kindgom)を用いて解析した。結果を pIC_{50} 値として表した。

30

40

【0337】

FPアッセイでは、試薬はいずれも、Multidrop(商標名)(Thermo Labsystems Oy, Ratatie 2, PO Box 100, Vantaa 01620, Finlandから入手可能)を用いて分配した。

【0338】

特定のPDE4阻害薬では、SPAアッセイとFPアッセイを用いて測定したPDE4B(またはPDE4D)阻害値が若干異なることがあり得る。しかしながら、100個の被験化合物の回帰分析では

50

、SPAおよびFPアッセイを用いて測定されるpIC₅₀阻害値は、PDE4BおよびPDE4Dにおいて0.5対数単位内で一致することが認められている(線形回帰係数はPDE4Bで0.966、PDE4Dで0.971である; David R. Mobbs et al., Comparison of the IMAP Fluorescence Polarisation Assay with the Scintillation Proximity Assay for Phosphodiesterase Activity, 2003 Molecular Devices UK & Europe User Meeting, 2nd October 2003, Down Hall, Harlow, Essex, United Kingdomで発表予定のポスター)。

【0339】

実施例化合物の一部について得られた生物データ(PDE4B阻害薬活性、一つの読取値として、あるいは約2~6の読取値の平均として)を、現在の測定のみに基づいて下記に示す。SPAアッセイとFPアッセイのそれぞれにおいて、測定を絶対的に正確なものとするこ

10

とは不可能であり、示した読取値は、実施して平均を取った読取値の数に応じて、約±0.5の対数単位までの正確さでしかない。

【表3】

実施例番号	PDE4B pIC ₅₀ (±約0.5)
6	8.1
10	8.2
12	7.9
14	7.6
23	8.1
24	8.2
35	7.5
42	8.3
7, 43, 48, 60, 61 および64	6.6~7.2
2, 17, 26, 34, 38, 39, 44, 50, 59, 62, 63, 66, 71, 76, 77 および84	7.5~9.1

20

30

【0340】

実施例の化合物の全部ではないが多くについてPDE4B阻害について試験した。PDE4B阻害について試験した実施例のうち、幾つかでは放射性SPAアッセイにより試験を行ない、幾つかではFPアッセイにより試験を行なった。

【0341】

実施例1-45、47-55、57-81、83および84のうち大部分または実質的に全部がpIC₅₀=約6(±約0.5)~約9.1(±0.5)の範囲のPDE4B阻害活性を有する。

【0342】

R³=シクロヘキシル(NHR³またはNR³R^{3a}=部分式(c))、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル(NHR³またはNR³R^{3a}=基(h))もしくは特定の他の種類の置換されたシクロヘキシルまたは特定の複素環である実施例の化合物、或いはNHR³またはNR³R^{3a}=部分式(s)である実施例の化合物は、通常または多くの場合(R¹=エチルである場合のデータに基づく)、対比可能なR³=シクロプロピル(NHR³またはNR³R^{3a}=部分式(b))である実施例の化合物の選択性と比較して、上記阻害アッセイにより測定した場合に、PDE5よりもPDE4Bに対する選択性のレベルがより高い。

40

【0343】

嘔吐：一部の公知のPDE4阻害薬は、相対的に強かったり弱かったりするが嘔吐および/または吐き気を生じさせる場合がある(例えば、Z. Huang et al., Current Opinion in Chemical Biology, 2001, 5: 432-438、特に433-434頁およびそこに引用の参考文献参照)

50

。従って、本発明の特定のPDE4阻害薬化合物もしくは塩が生じる嘔吐性の副作用がごく限られたものであるか管理できる程度のものであれば、それが好ましいと考えられるが、それは必須ではない。嘔吐性副作用は例えば、フェレットに投与した場合のその化合物または塩の嘔吐誘発力によって測定することができる。例えば、前記化合物または塩の経口または非経口投与互におけるフェレットでの嘔吐、吐き気および/または身もだえの発症時期、程度、頻度および/または期間を測定することができる。例えば、フェレットでの抗炎症効果、嘔吐性副作用および治療指数(TI)の測定方法については、下記のin vivoアッセイ4を参照する。例えば、ロビチャウドらの報告(A. Robichaud et al., Emesis induced by inhibitors of [PDE IV] in the ferret, Neuropharmacology, 1999, 38, 289-297, erratum Neuropharmacology, 2001, 40, 465-465)も参照する。しかしながら場合より、本発明の化合物または塩を投与した後におけるラットの異食行動をモニタリングすることで、ラットでの嘔吐性副作用および治療指数(TI)を簡便に測定することができる(下記のin vivoアッセイ2を参照する)。

10

【0344】

他の副作用：一部の公知のPDE4阻害薬は、頭痛および他の中枢神経系(CNS-)介在副作用および/または消化管(GI)障害などの他の副作用を引き起こす場合がある。従って、本発明の特定のPDE4阻害薬化合物または塩がこれらの副作用の範疇の1以上でごく限られたまたは管理可能な副作用を生じるのであれば、それが好ましいと考えられるが、それが必須ではない。

【0345】

20

in vivo生物アッセイ

上記のin vitro酵素PDE4B阻害アッセイは、生理活性の一次試験と見なすべきである。しかしながら、適宜であって効力または副作用の必須の尺度ではない別のin vivo生物試験について、以下で説明する。

【0346】

in vivoアッセイ1：ラットでのLPS誘発肺好中球増加症：経口投与PDE4阻害薬の効果

肺好中球流入は、慢性気管支炎および/または肺気腫が関与し得る慢性閉塞性肺疾患(COPD)などの肺疾患群に対する重要な要素であることが明らかになっている(G.F. Filley, Chest. 2000; 117(5); 251s-260s)。この好中球増加症モデルの目的は、COPDの好中球炎症成分をモデル化する、エアロゾル化リポ多糖類(LPS)の吸入によって誘発される好中球増加症に対する経口投与PDE4阻害薬のin vivoでの抗炎症効果を調べることにある。科学的背景については、下記の文献の項を参照する。

30

【0347】

体重約300~400gの雄ルイスラット(Charles River, Raleigh, NC, USA)を、(a)0.5%メチルセルロース(Sigma-Aldrich, St Louis, MO, USAから入手可能)に懸濁させた被験化合物の水溶液または(b)媒体のみを投与容量10mL/kgで経口投与することで前投与する。10.0、2.0、0.4、0.08および0.016mg/kgというPDE4阻害薬用量を用いて、用量-応答曲線を得る。前投与から30分後、100 µg/mLのLPS溶液を入れたネブライザーから出されるエアロゾル化LPS (Sigma-Aldrich, St Louis, MO, USAから入手可能な、トリクロロ酢酸抽出によって得られる血清型大腸菌026:B6)に、ラットを曝露する。ラットは、流量4リットル/分で20分間にわたり、LPSエアロゾルに曝露する。LPS曝露は、長さ45cm×幅24cm×高さ20cmの内寸を有する密閉チャンバ中で行う。ネブライザーおよび曝露チャンバは、検定済み換気フードに入れる。LPS曝露から4時間目に、腹腔内投与で90mg/kgでのペントバルビタールの過剰投与によってラットを屠殺する。露出した気管への14ゲージ鈍針によって、気管支肺胞洗浄(BAL)を行う。5mlで5回の洗浄を行って、計25mLのBAL液を回収する。総細胞カウントおよび白血球分別をBAL液について行って、肺への好中球の流入を計算する。各用量での好中球阻害パーセント(媒体との比較)を計算し、通常はプリズム・グラフ・パッド(Prism Graph-Pad)を用いて、勾配変化のあるS字型用量-応答曲線を得る。その用量-応答曲線を用いて、LPS誘発好中球増加症のPDE4阻害薬による阻害についてのED50値(体重1kg当たりのmg数)を計算する。

40

50

【 0 3 4 8 】

結果：現在の測定値に基づくと、上記の手順で経口投与した実施例14、17、23、35および38の化合物が、試験の不正確性を前提として、約0.03mg/kg～約1mg/kgの範囲の好中球増加症阻害ED50値を示した。

【 0 3 4 9 】

別法および結果：前記手順の別の実施形態では、単一経口用量10mg/kgまたは1mg/kgのPDE4阻害薬(または媒体)をラットに投与し、その具体的な用量について好中球阻害パーセントを計算および報告する。この実施形態では、現在の測定値に基づくと、単一用量10mg/kgでこの代替手順にて経口投与した実施例2、14、23および38の化合物が、試験の不正確性を前提として、約74%～約86%の範囲の好中球増加症阻害パーセントを示した。

10

【 0 3 5 0 】

文献：

Filley G.F. Comparison of the structural and inflammatory features of COPD and asthma. Chest. 2000; 117(5) 251s-260s.

Howell RE, Jenkins LP, Fielding LE, and Grimes D. Inhibition of antigen-induced pulmonary eosinophilia and neutrophilia by selective inhibitors of phosphodiesterase types 3 and 4 in brown Norway rats. Pulmonary Pharmacology. 1995; 8: 83-89.

Spond J, Chapman R, Fine J, Jones H, Kreutner W, Kung TT, Minnicozzi M. Comparison of PDE 4 inhibitors, Rolipram and SB 207499 (Ariflo™), in a rat model of pulmonary neutrophilia. Pulmonary Pharmacology and Therapeutics. 2001; 14: 157-164.

20

Underwood DC, Osborn RR, Bochnowicz S, Webb EF, Rieman DJ, Lee JC, Romanic AM, Adams JL, Hay DWP, and Griswold DE. SB 239063, a p38 MAPK inhibitor, reduces neutrophilia, inflammatory cytokines, MMP-9, and fibrosis in lung. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2000; 279: L895-L902.

in vivoアッセイ2：嘔吐のラット異食モデル

背景：選択的PDE4阻害薬が、多くの免疫細胞(例：リンパ球、単核球)のcAMPの細胞内レベルを高めることで、各種in vitroおよびin vivoモデルで炎症を阻害することが明らかになっている。しかしながら、多くの動物での一部のPDE4阻害薬の副作用は嘔吐である。炎症の多くのラットモデルが十分に特性決定されていることから、それらを各種手順で用いて(例えば、上記のin vivoアッセイ1参照)、PDE4阻害薬の有益な抗炎症効果が明らかにされている。しかしながら、ラットには嘔吐応答は生じないことから(ラットには嘔吐反射がない)、PDE4阻害薬の有益な抗炎症効果と嘔吐との間の関係をラットで直接調べることは困難である。

30

【 0 3 5 1 】

しかしながら1991年に、タケダ(Takeda)ら(下記の文献の項を参照)が、ラットにおいて異食応答が嘔吐と同様であることを示した。異食は、ラットでの病気に対する行動的応答であり、ラットは、毒物の吸収を助ける可能性がある土または特には粘度(例えば、カオリン)などの非栄養物を食べる。異食は、運動および化学物質(特に、ヒトにおいて催吐性である化学物質)によって誘発することができ、ヒトにおいて嘔吐を阻害する薬剤によって薬理的に阻害することができる。in vivoアッセイ2でのラット異食モデルは、(別の集合の)ラットでのin vivo抗炎症アッセイ(例えば、上記のin vivoアッセイ1)に対応する薬理的に関連のある用量で、PDE4阻害に対するラットの異食応答のレベルを求めることができる。同じ動物で抗炎症アッセイおよび異食アッセイを一緒に行うことで、本発明の化合物/塩のラットでの「治療指数」(TI)に関するデータを得ることができる。ラットTIは例えば、a)アッセイ2からの催吐性である可能性がある異食応答のED50用量のb)ラット抗炎症ED50用量(例えば、in vivoアッセイ1などでラット好中球増加症阻害によって測定)に対する比として計算することができ、TI比が相対的に大きいということは多くの抗炎症用量での催吐性が低いことを示している。それによって、抗炎症効果を有する本発明の化合物

40

50

または塩の非催吐性または低催吐性医薬用量の選択が可能となると考えられる。しかしながら、低催吐性PDE4阻害薬化合物を得ることが本発明に必須の内容ではないことは認識されている。

【0352】

手順：実験の初日に、床敷きや「強化」なしでケージで個別に飼育する。ラットは、ワイヤースクリーンによってケージ床から離れた状態とする。標準ラット飼料およびクレーペレットの入った予め秤量した飼料カップをケージに入れる。クレーペレット(Languna Clay Co, City of Industry, CA, USAから入手可能)は、飼料ペレットと同じ大きさおよび形状のものである。ラットをクレーに72時間馴致させ、その間にカップならびにケージからの飼料およびクレーの残屑を、最高精度0.1gまで測定可能な電子天秤で1日1回秤量する。72時間の馴致期間終了までに、ラットはクレーペレットには興味を示さない。

10

【0353】

72時間終了後、ラットを清浄なケージに入れ、飼料カップを秤量する。まだ定期的にクレーを摂取しているラットは試験から除外する。暗サイクル(動物が活動的で摂食しなければならない時期)の直前に、動物を投与群に分け、1用量の本発明の化合物/塩(異なる投与群には異なる用量)または媒体のみを、2mL/kgの投与容量で経口投与する。この経口投与では、化合物/塩は0.5%メチルセルロース懸濁液(Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USAから入手可能)の水溶液の形態である。飼料カップおよびクレーカップならびにケージ残屑を翌日に秤量し、各個別の動物が夜間に消費したクレーおよび飼料の総量を計算する。

20

【0354】

最初にデータを、異食応答について動物が陽性であるか陰性である量子的応答に変換することで、用量-応答を計算する。ラットが平均よりクレー消費量が0.3g以上である場合には「異食陽性」であり、通常はスタティスティカ(Statistica)ソフトウェア統計パッケージによって行われるロジスティック回帰を用いて計算する。次に、mg/kg(体重)での異食応答ED50値を計算することができる。

【0355】

異食応答ED50値は、ラットに経口投与された同じ化合物の好中球増加症阻害ED50値(上記のin vivoアッセイ1により測定)と比較することができ、そして、ラットにおける治療指数(TI)を次のとおり算出することができる。

30

【0356】

ラット治療指数(TI)(50/50) = (異食応答ED50値)/(ラット好中球増加症阻害ED50値)

一般的に、このようにして計算される治療指数(TI)は、フェレットで計算されるTI(D20/D50)と大きく異なる(多くの場合、フェレットで計算されるTI(D20/D50)よりも相当高い)(下記のin vivoアッセイ4を参照)。

【0357】

結果：上記の手順を用い、現在の測定値によると、実施例14、17、23、35および38の化合物が、試験の不正確性を前提として、約2mg/kg～約50mg/kg超の範囲の異食応答ED50を示した。これらの化合物についての異食応答ED50値と、実施例14、17、23、35および38の化合物についてのin vivoアッセイ1により測定された具体的なラット好中球増加症阻害ED50値とから、経口投与された実施例14、17、23、35および38の化合物のラット治療指数(TI)を上記等式を用いて算出したところ、現在の測定によりれば、試験の不正確性を前提として、約12～約470の範囲であった。

40

【0358】

文献

Beavo JA, Contini, M., Heaslip, R.J. Multiple cyclic nucleotide phosphodiesterases. Mol Pharmacol. 1994; 46:399-405.

Spond J, Chapman R, Fine J, Jones H, Kreutner W, Kung TT, Minnicozzi M. Comparison of PDE 4 inhibitors, Rolipram and SB 207499 (Ariflo™), in a rat model of pulmonary neutrophilia. Pulmonary Pharmacology and Therapeutics. 2001; 14:157

50

-164.

Takeda N, Hasegawa S, Morita M, and Matsunaga T. Pica in rats is analogous to emesis: an animal model in emesis research. Pharmacology, Biochemistry and Behavior. 1991; 45:817-821.

Takeda N, Hasegawa S, Morita M, Horii A, Uno A, Yamatodani A and Matsunaga T. Neuropharmacological mechanisms of emesis. I. Effects of antiemetic drugs on motion- and apomorphine-induced pica in rats. Meth Find Exp Clin Pharmacol. 1995; 17(9) 589-596.

Takeda N, Hasegawa S, Morita M, Horii A, Uno A, Yamatodani A and Matsunaga T. Neuropharmacological mechanisms of emesis. II. Effects of antiemetic drugs on cisplatin-induced pica in rats. Meth Find Exp Clin Pharmacol. 1995; 17(9) 647-652.

in vivoアッセイ3：ラットでのLPS誘発肺好中球増加症：気管内投与PDE4阻害薬の効果

このアッセイは、肺での炎症（具体的にはリポ多糖類(LPS)誘発の好中球増加症）の動物モデルであり、それによって気管内(i.t.)投与PDE4阻害薬による好中球増加症(抗炎症効果)などの推定される阻害の試験ができる。PDE4阻害薬は好ましくは、乾燥粉末または湿懸濁液の形態である。i.t.投与は、肺への局所投与を可能とする吸入投与の一つのモデルである。

【0359】

動物：雄CD(スプレーグ・ドーリーラット由来)ラット(Charles River, Raleigh, NC, USAが供給)を、ケージ当たりラット5匹で飼育し、床敷き/巣造り材料を定期的に交換しながら入荷から少なくとも7日間馴致させ、SDS飼料R1ペレット化食を自由に与え、低温殺菌した動物用飲料水を毎日交換して摂取させる。

【0360】

乾燥粉末投与用の装置：投与針と注射器の間の使い捨て3方タップ。3方無菌タップ(Vycon Ref 876.00)を秤量し、薬剤混合物または吸入用乳糖(媒体対照)をタップに加え、タップを閉じて薬剤の損失を防ぎ、タップを再度秤量してタップ中の薬剤の重量を求める。投与後、タップを再度秤量して、タップから放出された薬剤の重量を求める。針、すなわちルアーハブ付きの19ゲージ152mm(6インチ)長のシグマ(Sigma)Z21934-7注射針を加工によって切断して約132mm(5.2インチ)とし、先端を丸めて、それによるラットの気管への損傷を防止し、薬剤投与の前後に針を秤量することで、投与後に針に薬剤が保持されていないことを確認する。

【0361】

湿懸濁液投与用の装置：これは上記と同様であるが、先端が針軸に対して若干傾斜している平滑投与針を用い、針の中に可撓性プラスチック製ポルテックス(portex)カニュレを挿入する。

【0362】

薬剤および材料：リポ多糖類(LPS)(血清型：0127:B8)(L3129ロット番号61K4075)をリン酸緩衝生理食塩水(PBS)に溶かした。PDE4阻害薬を、例えば上記の微粉化例に従って粒径を小さくして(例：微粉化)用いた。薬剤の乾燥粉末投与の場合、薬剤および吸入用乳糖を含む上記の乾燥粉末製剤例を用いることができる。通常使用される吸入用乳糖(ロット番号E98L4675、パッチ番号845120)は、10%の微粉度を有する(マルバーン(Malvern)粒径による測定で15 μm以下の材料が10%)。

【0363】

薬剤の湿懸濁液は、必要量の媒体を薬剤に加えることで調製することができる。使用される媒体は生理食塩水/tween(0.2% tween 80)の混合物である。その湿懸濁液を10分間超音波処理してから使用に供する。

【0364】

準備およびPDE4阻害薬の投与：動物を密閉パースペックスチャンバに入れ、イソフルラン(4.5%)、一酸化二窒素(3リットル/分)および酸素(1リットル/分)の気体混合物に曝

10

20

30

40

50

露することで、ラットに麻酔を施す。麻酔を施したら、動物をステンレス製のi.t.投与支持台上に載せる。動物を背中で約35°の角度に位置決めする。光を喉の外側に対して傾けることで、気管がはっきり見えるようにする。口を開け、上部気道の開きを肉眼で観察する。PDE4阻害薬の湿懸濁液および乾燥粉末の投与については、下記のように手順を変える。

【0365】

湿懸濁液での投与：ポルテックスカニューレを、ラット気管に注意深く挿入しておいた平滑金属投与針によって導入する。動物に、投与針によって媒体またはPDE4阻害薬を気管内投与し、異なる薬剤群ごとに新しい内部カニューレを用いる。製剤は、投与針に取り付けた注射器を用いて、気管にゆっくり(10秒)投与する。

10

【0366】

乾燥粉末での投与：一次分岐から約1cm上に来るように決められた所定の箇所まで、ラットの気管に3方タップ装置および針を挿入する。別のオペレータが、指定位置で針を保持しながら、タップから薬剤を全量排出するために、注射器を押すことで(理想的には動物の覚醒と同時にできるようにする)、3方タップから空気4mLを2回送る。投与後、針およびタップを気道から外し、タップを閉じて、残っている薬剤がタップから出るのを防ぐ。

【0367】

湿懸濁液または乾燥粉末を投与した後、動物を台から降ろし、麻酔の効果から回復するまで観察する。動物を保持ケージに戻し、飼料および飲料水を自由に摂取させる。動物を観察し、異常行動変化を全て記録する。

20

【0368】

LPSへの曝露：媒体対照またはPDE4阻害薬のi.t.投与から約2時間後、ラットを密閉パースペックス容器に入れ、LPSのエアロゾル(ネブライザー濃度150 µg/ml)に15分間曝露する。LPSのエアロゾルはネブライザー(DeVilbiss, USA)によって発生させ、それをパースペックス曝露チャンバ中に導入する。15分間のLPS曝露期間後、動物を保持ケージに戻し、飼料および飲料水を自由に摂取させる。

【0369】

[別の実施形態では、i.t.投与から2時間未満でラットをLPSに曝露することができる。さらに別の実施形態では、媒体またはPDE4阻害薬によるi.t.投与から2時間を超えて(例えば、約4時間後または約6時間後)、ラットをLPSに曝露して、PDE4阻害薬が長い作用期間を有するか否かを調べることができる(必須ではない)。]

30

気管支肺胞洗浄：LPS曝露から4時間後、ナトリウムペントバルビトン(腹腔内)の過剰投与によって動物を屠殺する。ポリプロピレン管によって気管支にカニューレ挿管し、肺をヘパリン処理した(25単位/ml)リン酸緩衝生理食塩水(PBS)5mLで3回、肺を洗浄する(洗い流した)。

【0370】

好中球カウント：気管支肺胞洗浄(BAL)サンプルを1300rpmで7分間遠心する。上清を除去し、得られた細胞ペレットをPBS 1mLに再懸濁する。再懸濁BAL液100 µlを細胞スピンホルダーに入れることで再懸濁液の細胞スライドガラスサンプルを製造し、5000rpmで5分間遠心する。スライドガラスを風乾し、リーシュマン染色で染色して(20分間)、分別細胞カウティングができるようにする。再懸濁液から、総細胞数もカウントする。これら2種類のカウントから、BAL中の好中球の総数を求める。PDE4阻害薬誘発の好中球増加症阻害の尺度とするため、媒体投与ラットとPDE4阻害薬投与ラットでの好中球カウントの比較を行う。

40

【0371】

投与段階で用いるPDE4阻害薬の用量を変えることで(例えば、PDE4阻害薬0.2または0.1mg/kgを、例えば0.01mg/kgに下げる)、用量-応答曲線を得ることができる。

【0372】

in vivoアッセイ4：非麻酔フェレットでの、経口投与されたPDE4阻害薬の治療指数の評価

50

1.1: 材料

この試験では、以下の材料を用いる。

【0373】

一定容量の(1ml)アセトンに溶かし、最終容量の20%までクレモホル(cremophor)を加えることで、PDE4阻害薬を経口(p.o.)投与用に調製する。溶液上に窒素ガス流を導入することで、アセトンを留去する。アセトンを除去したら、蒸留水を足して溶液を最終容量とする。

【0374】

LPSをリン酸緩衝生理食塩水に溶かす。

【0375】

1.2: 動物

雄フェレット (Mustela Putorius Furo、体重1~2kg)を輸送し、7日間以上馴致させる。飼料はSDS飼料Cペレット化飼料を含み、それを自由に摂取させ、ウインスカーズ(Whiskers; 商標名)キャットフードを週に3回与える。動物には、低温殺菌した動物用飲料水を与え、毎日取り換える。

【0376】

1.3: 実験プロトコール

1.3.1: PDE4阻害薬での投与

PDE4阻害薬は、投与容量1mL/kgを用いて経口(p.o.)投与する。フェレットを終夜絶食させる。ただし飲料水は自由に摂取させる。動物には、喉の奥に食道まで送り込んだ15cmの投与針を用いて媒体またはPDE4阻害薬を経口投与する。投与後、パースペックスドアを取り付けた保持ケージに戻して観察できるようにし、飲料水を自由に摂取させる。動物を定期的に観察し、嘔吐事象(吐き気および嘔吐)または行動変化を記録する。動物には、経口投与から60~90分間、飼料を摂取させる。

【0377】

1.3.2: LPSへの曝露

化合物または媒体対照を経口投与してから30分後、フェレットを密閉パースペックス容器に入れ、LPSのエアロゾル(30 µg/ml)に10分間曝露する。LPSのエアロゾルは、ネブライザー(DeVilbiss, USA)によって発生させ、それをパースペックス曝露チャンバに導入する。10分間の曝露期間後、動物を保持カー字に戻し、飲料水および後の段階で飼料を自由に摂取させる。動物の全般的観察を、経口投与から少なくとも2.5時間続ける。全ての嘔吐事象および行動変化を記録する。

【0378】

1.3.3: 気管支肺胞洗浄および細胞カウント

LPS曝露から6時間後、ナトリウムペントバルビトン腹腔内に過剰投与することで動物を屠殺する。次に、気管にポリプロピレン管をカニューレ挿管し、肺をヘパリン処理(10単位/ml)リン酸緩衝生理食塩水(PBS)20mLで2回洗浄する。気管支肺胞洗浄(BAL)サンプルを、1300rpmで7分間遠心する。上清を除去し、得られた細胞ペレットをPBS 1mLに再懸濁させる。再懸濁液の細胞スメアを準備し、リーシュマン染色で染色して、分別細胞カウントができるようにする。残りの再懸濁サンプルを用いて、総細胞カウントを行う。それから、BALサンプル中の好中球総数を求める。

【0379】

1.3.4: 薬力学的読み出し

以下のパラメータを記録する。

【0380】

a) LPS誘発肺好中球増加症の阻害%によって、50%阻害を与えるPDE4阻害薬の用量(D50)を求める。

【0381】

b) 嘔吐事象 - 嘔吐および吐き気の数のカウントして、嘔吐の20%発生率を与えるPDE4阻害薬の用量(D20)を求める。

10

20

30

40

50

【 0 3 8 2 】

c)このアッセイを用いて、下記式を用いて各PDE4阻害薬について治療指数(TI)を計算する。

【 0 3 8 3 】

フェレット治療指数(TI)(D20/D50) = (フェレットにおける嘔吐のD20発生率) / (フェレットにおける好中球増加症のD50阻害)

留意すべき点として、このin vivoアッセイ4を用いて計算されるフェレット治療指数(TI)(D20/D50)は多くの場合、ラット経口炎症アッセイおよび異食アッセイ1+2を用いて計算されたラットTI(50/50)値と大きく異なり、多くの場合それより低い。

【 0 3 8 4 】

このアッセイ4での既知のPDE4阻害薬ロフルミラストを用いたTIの計算は下記の通りである。

【 0 3 8 5 】

嘔吐のD20 = 0.46mg / kg(経口)、フェレット好中球増加症のD50 = 0.42mg / kg(経口)、フェレットTI = 1.1。

【 0 3 8 6 】

本明細書で引用の特許および特許出願など(これらに限定されるものではない)刊行物はいずれも、各個々の刊行物が具体的かつ個別に示されているかのように参照によって本明細書に組み込まれることで、あたかも全文が記載されているかのように参照によって本明細書に組み込まれる。

【 0 3 8 7 】

実施例

本発明の各種態様について、以下の実施例を参照しながら説明する。これらの実施例は単に例示的なものであり、本発明の範囲を限定するものとして解釈すべきではない。このセクションでは、「中間体」は「実施例」の合成で用いられる中間体化合物の合成を表す。

【 0 3 8 8 】

本明細書で使用される略称

BEMP : 2-t-ブチルイミノ-2-ジエチルアミノ-1,3-ジメチルパーヒドロ-1,3,2-ジアザホスファジン

CDI : 1,1'-カルボニルジイミダゾール

DBU : 1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン

DCM : 塩化メチレン

DMF : ジメチルホルムアミド

DMSO : ジメチルスルホキシド

EtOAc : 酢酸エチル

Et₂O : ジエチルエーテル

EDC : 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩

h : 時間

HOBT : ヒドロキシベンゾトリアゾール = 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール

HATU : O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート

HBTU : O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート

HPLC : 高速液体クロマトグラフィー

LCMS : 液体クロマトグラフィー / 質量分析

MeCN : アセトニトリル

MeOH : メタノール

NMR : 核磁気共鳴(s = 1重線、d = 2重線、t = 3重線、q = 4重線、dd = 二重線の二重線、m = 多重線、nHはnがプロトンの数であることを示す)

10

20

30

40

50

DIPEA : ジイソプロピルエチルアミン (iPr₂NEt)

SPE : 固相抽出

TBTU : O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート

THF : テトラヒドロフラン

T_{RET} : 保持時間 (LCMS から)

TLC : 薄層クロマトグラフィー

ローソン試薬 : 2,4-ビス(4-メトキシフェニル)-1,3-ジチア-2,4-ジホスフェタン-2,4-ジスルフィド

バーゲス試薬 (Burgess Reagent) : (メトキシカルボニルスルファモイル) トリエチルアンモニウムヒドロキシド 10

室温 : = 周囲温度。これは通常は約15 ~ 約25 または約20 ~ 約25 の範囲である。

【 0 3 8 9 】

本明細書で使用される機器法

LCMS (液体クロマトグラフィー / 質量分析)

陽イオンエレクトロスプレーモードで動作し、質量範囲100 ~ 1000amuのウォータース(Waters) ZQ質量分析装置

UV波長 : 215 ~ 330nm

カラム : 3.3cm x 4.6mm (内径)、3 μm ABZ+PLUS 20

流量 : 3ml / 分

注入量 : 5 μL

溶媒A : 95% アセトニトリル + 0.05% ギ酸

溶媒B : 0.1% ギ酸 + 10mM 酢酸アンモニウム

勾配 : 0%A / 0.7分、0から100%A / 3.5分、100%A / 1.1分、100から0%A / 0.2分

質量指向自動分取HPLC

使用した分取カラムは、スぺルコジルABZプラス (Supelcosil ABZplus) (10cm x 2.12cm) であった (通常は10cm x 2.12cm x 5 μm)。

【 0 3 9 0 】

UV波長 : 200 ~ 320nm 30

流量 : 20ml / 分

注入量 : 1ml ; またはより好ましくは 0.5ml

溶媒A : 0.1% ギ酸 (または0.1% トリフルオロ酢酸)

溶媒B : 95% アセトニトリル + 5% のギ酸 (またはトリフルオロ酢酸) ; またはより普通には99.95% アセトニトリル + 0.05% のギ酸 (またはトリフルオロ酢酸)

勾配 : 100%A / 1分、100から80%A / 9分、80から1%A / 3.5分、1%A / 1.4分、1から100%A / 0.1分。

【 0 3 9 1 】

マイクロ波

The CEM Discover Focused Microwave Synthesis システムを用いた。 40

【 0 3 9 2 】

中間体および実施例

下記の本文に詳細に記載されていない試薬はいずれも、シグマ - アルドリッチ (Sigma-Aldrich) などの定評のある供給者から市販されているものである。下記の間体および実施例ならびに上記のアッセイで言及されている原料の一部についての供給者の住所は以下の通りである。

【 0 3 9 3 】

-ABCR GmbH & CO. KG, P.O. Box 21 01 35, 76151 Karlsruhe, Germany

-Aceto Color intermediates (カタログ名), Aceto Corporation, One Hollow Lane, Lake Success, NY, 11042-1215, USA 50

-Acros Organics, A Division of Fisher Scientific Company, 500 American Road, Morris Plains, NJ 07950, USA

-Apin Chemicals Ltd., 82 C Milton Park, Abingdon, Oxon OX14 4RY, United Kingdom

-Apollo Scientific Ltd., Unit 1A, Bingswood Industrial Estate, Whaley Bridge, Derbyshire SK23 7LY, United Kingdom

-Aldrich (カタログ名), Sigma-Aldrich Company Ltd., Dorset, United Kingdom, telephone: +44 1202 733114; Fax: +44 1202 715460; ; or

-Aldrich (カタログ名), Sigma-Aldrich Corp., P.O. Box 14508, St. Louis, MO 63178-9916, USA; telephone: 314-771-5765; fax: 314-771-5757; ; or

-Aldrich (カタログ名), Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Munich, Germany; telephone: +49 89 6513 0; Fax: +49 89 6513 1169; .

-Alfa Aesar, A Johnson Matthey Company, 30 Bond Street, Ward Hill, MA 01835-8099, USA

-Amersham Biosciences UK Ltd, Pollards Wood, Chalfont St Giles, Buckinghamshire HP8 4SP, United Kingdom

-Array Biopharma Inc., 1885 33rd Street, Boulder, CO 80301, USA

-AstaTech, Inc., 8301 Torresdale Ave., 19C, Philadelphia, PA 19136, USA

-Austin Chemical Company, Inc., 1565 Barclay Blvd., Buffalo Grove, IL 60089, USA

-Avocado Research, Shore Road, Port of Heysham Industrial Park, Heysham Lancashire LA3 2XY, United Kingdom

-Bayer AG, Business Group Basic and Fine Chemicals, D-51368 Leverkusen, Germany

-Berk Univar plc, Berk House, P.O.Box 56, Basing View, Basingstoke, Hants RG21 2E6, United Kingdom

-Butt Park Ltd., Braysdown Works, Peasedown St. John, Bath BA2 8LL, United Kingdom

-Chemical Building Blocks (カタログ名), Ambinter, 46 quai Louis Bleriot, Paris, F-75016, France

-ChemBridge Europe, 4 Clark's Hill Rise, Hampton Wood, Evesham, Worcestershire WR11 6FW, United Kingdom

-ChemService Inc., P.O.Box 3108, West Chester, PA 19381, USA

-Combi-Blocks Inc., 7949 Silverton Avenue, Suite 915, San Diego, CA 92126, USA

-Dynamit Nobel GmbH, Germany; Saviile Whittle Ltd (Dynamit Nobelの英国代理店), Vickers Street, Manchester M40 8EF, United Kingdomからの入手可能

-E. Merck, Germany; or E. Merck (Merck Ltd), Hunter Boulevard, Magna Park, Lutterworth, Leicestershire LE17 4XN, United Kingdom

-Esprit Chemical Company, Esprit Plaza, 7680 Matoaka Road, Sarasota, FL 34243, USA

-Exploratory Library (カタログ名), Ambinter, 46 quai Louis Bleriot, Paris, F-75016, France

-Fluka Chemie AG, Industriestrasse 25, P.O. Box 260, CH-9471 Buchs, Switzerland

-Fluorochem Ltd., Wesley Street, Old Glossop, Derbyshire SK13 7RY, United Kingdom

-ICN Biomedicals, Inc., 3300 Hyland Avenue, Costa Mesa, CA 92626, USA

-Interchim intermediates (カタログ名), Interchim, 213 Avenue Kennedy, BP 1140, Montlucon, Cedex, 03103, France

-Key Organics Ltd., 3, Highfield Industrial Estate, Camelford, Cornwall PL32 9Q

10

20

30

40

50

Z, United Kingdom

-Lancaster Synthesis Ltd., Newgate, White Lund, Morecambe, Lancashire LA3 3DY, United Kingdom

-Manchester Organics Ltd., Unit 2, Ashville Industrial Estate, Sutton Weaver, Runcorn, Cheshire WA7 3PF, United Kingdom

-Matrix Scientific, P.O. Box 25067, Columbia, SC 29224-5067, USA

-Maybridge Chemical Company Ltd., Trevillet, Tintagel, Cornwall PL34 0HW, United Kingdom

-Maybridge Reactive intermediates (カタログ名), Maybridge Chemical Company Ltd., Trevillet, Tintagel, Cornwall PL34 0HW, United Kingdom

10

-MicroChemistry Building Blocks (カタログ名), MicroChemistry-RadaPharma, Shosse Entusiastov 56, Moscow, 111123, Russia

-Miteni S.p.A., Via Mecenate 90, Milano, 20138, Italy

-Molecular Devices Corporation, Sunnydale, CA, USA

-N.D. Zelinsky Institute, Organic Chemistry, Leninsky prospect 47, 117913 Moscow B-334, Russia

-Optimer Building Block (カタログ名), Array BioPharma, 3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301, USA

-Peakdale Molecular Ltd., Peakdale Science Park, Sheffield Road, Chapel-en-le-Frith, High Peak SK23 0PG, United Kingdom

20

-Pfaltz & Bauer, Inc., 172 East Aurora Street, Waterbury, CT 06708, USA

-Rare Chemicals (カタログ名), Rare Chemicals GmbH, Schulstrasse 6, 24214 Gettorf, Germany

-SALOR (カタログ名) (Sigma Aldrich Library of Rare Chemicals), Aldrich Chemical Company Inc, 1001 West Saint Paul Avenue, Milwaukee, WI 53233, USA

-Sigma (カタログ名), Sigma-Aldrich Corp., P.O. Box 14508, St. Louis, MO 63178-9916, USA;他の米国以外の住所および他の詳細な連絡先については上記の「Aldrich」を参照する

-SIGMA-RBI, One Strathmore Road, Natick, MA 01760-1312, USA

30

-Synchem OHG Heinrich-Plett-Strasse 40, Kassel, D-34132, Germany

-Syngene International Pvt Ltd, Hebbagodi, Hosur Road, Bangalore, India.

-TCI America, 9211 North Harborage Street, Portland, OR 97203, USA

-TimTec Building Blocks A, TimTec, Inc., P O Box 8941, Newark, DE 19714-8941, USA

-Trans World Chemicals, Inc., 14674 Southlawn Lane, Rockville, MD 20850, USA

-Ubichem PLC, Mayflower Close, Chandlers Ford Industrial Estate, Eastleigh, Hampshire SO53 4AR, United Kingdom

-Ultrafine (UFC Ltd.), Synergy House, Guildhall Close, Manchester Science Park, Manchester M15 6SY, United Kingdom.

40

【 0 3 9 4 】

中間体の表

【表 4】

中間体番号	名称
1	4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸エチル
2	4-(シクロペンチルアミノ)-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸エチル
3	4-(シクロペンチルアミノ)-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸
4	N'-アセチル-4-(シクロペンチルアミノ)-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボヒドラジド
5	4-(シクロペンチルアミノ)-1-エチル-N'-[(メチルスルホニル)アセチル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボヒドラジド
6	4-(4-フルオロフェニルアミノ)-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸エチル
7	4-(シクロペンチルアミノ)-1-エチル-N-[メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボヒドラジド
8	メタンスルホニル酢酸ヒドラジド
9	アセトアミドキシム
10	4-(シクロペンチルアミノ)-1-エチル-N'-イソブチリル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボヒドラジド
11	4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸
12	4-クロロ-1-エチル-5-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン
13	4-クロロ-1-エチル-5-(5-イソプロピル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン
14	5-(5-tert-ブチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン
15	4-クロロ-1-エチル-5-{5-[(メチルスルホニル)メチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン
16	1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸エチル
17	1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸
18	2-[[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]カルボニル]ヒドラジンカルボン酸 tert-ブチル
19	二塩酸 1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボヒドラジド
20	N'-(シクロプロピルカルボニル)-1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボヒドラジド
21	テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン=4-アミノテトラヒドロピラン
21A	塩酸テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン=塩酸 4-アミノテトラヒドロピラ

10

20

30

40

	ン	
22	N'-ヒドロキシ-2-メトキシエタンイミドアミド	
23	2-(ジメチルアミノ)-N'-ヒドロキシエタンイミドアミド	
24	N'-ヒドロキシ-2-モルホリン-4-イルエタンイミドアミド	
25	塩酸 1-アセチル-4-アミノピペリジン	
26	3-メチルオキセタン-3-カルボン酸	
27	(4-メチルピペラジン-1-イル)酢酸	
28	(イソプロピルアミノ)(オキソ)酢酸	10
29	1-メチル-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸	
30	テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸	
31	モルホリン-4-イル酢酸	
32	tert-ブトキシ酢酸	
33	(2S)-2-([1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]カルボニル)アミノ)-3-ヒドロキシプロパン酸メチル	
34	1-エチル-N-(2-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシアミド	20
35	4-エトキシ-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸エチル	
36	4-エトキシ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸エチル	
37	4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸エチル	
38	1-n-プロピル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸エチル	
39	1-n-プロピル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸	
40	N'-アセチル 1-n-プロピル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボヒドラジド	30
41	4-[(1-アセチル-4-ピペリジニル)アミノ]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸エチル	
42	1-エチル-N-[(1R)-2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル]-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシアミド	
43	1-エチル-N-[(1S)-2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル]-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシアミド	
44	1-エチル-N-[(1S)-2-ヒドロキシ-1-(フェニルメチル)エチル]-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシアミド	40
45	1-エチル-N-[(1R)-2-ヒドロキシ-1-(フェニルメチル)エチル]-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシアミド	
46	1-エチル-N-[(1S,2R)-2-ヒドロキシ-1-フェニルプロピル]-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシアミド	
47	1-エチル-N-[(2R)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル]-4-(テトラヒドロ-2H-	

	ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシアミド	
48	1-エチル-N-[(2S)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル]-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシアミド	
49	1-エチル-N-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシアミド	
50	N-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン	
51	1-エチル-4-[メチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸エチル	10
52	1-エチル-4-[メチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸	
53	N'-アセチル-1-エチル-4-[メチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボヒドラジド	
54	trans-4-アミノシクロヘキサノール	
55	塩酸テトラヒドロ-2H-ピラン-3-アミン	
56	塩酸 4-アミノシクロヘキサノン	
57	N-プロピルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン	
58	4-クロロ-1-エチル-6-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸エチル	20
59	1-エチル-6-メチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸エチル	
60	1-エチル-6-メチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸	
61	N'-(2,2-ジメチルプロパノイル)-1-エチル-6-メチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボヒドラジド	
62	2-[[1-エチル-6-メチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]カルボニル]ヒドラジンカルボン酸 1,1-ジメチルエチル	30
63	塩酸 1-エチル-6-メチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボヒドラジド	
64	1-エチル-6-メチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-N'-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルカルボニル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボヒドラジド	
65	N'-(シクロブチルカルボニル)-1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボヒドラジド	
66	1-エチル-N'-[(5-オキソ-2-ピロリジニル)カルボニル]-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボヒドラジド(好ましくない名称)	40
67	N-[2-(2-[[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]カルボニル]ヒドラジノ)-2-オキソエチル]アセトアミド(好ましくない名称)	
68	1-エチル-N'-[(1-メチル-2-ピペリジニル)カルボニル]-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボヒドラジド	

69	1-エチル-N'-[(4-メチル-1,2,5-オキサジアゾール-3-イル)アセチル]-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボヒドラジド	
70	1-エチル-N'-[(3-オキソシクロペンチル)カルボニル]-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボヒドラジド	
71	1-エチル-N'-[(テトラヒドロ-3-フラニルカルボニル)-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボヒドラジド	10
72	1-エチル-N'-[(2-オキソ-1,3-チアゾリジン-4-イル)カルボニル]-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボヒドラジド	
73	N'-[(2,2-ジメチルシクロプロピル)カルボニル]-1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボヒドラジド	
74	N-[2-(2-{[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]カルボニル}ヒドラジノ)-2-オキソエチル]-N-メチルアセトアミド(好ましくない名称)	20
75	1-エチル-N'-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアセチル)-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボヒドラジド	
76	1-エチル-N'-[(1-メチルシクロブチル)カルボニル]-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボヒドラジド	
77	1-エチル-N'-[(3-メチル-5-イソオキサゾリル)カルボニル]-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボヒドラジド	
78	1-エチル-N'-[(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルボニル]-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボヒドラジド	30
79	N'-[(1-アセチル-4-ピペリジニル)カルボニル]-1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボヒドラジド	
80	(1E/Z)-N-ヒドロキシ-2-(4-メチル-1-ピペラジニル)エタンイミドアミド	
81	4-フルオロ-N-ヒドロキシベンゼンカルボキシイミドアミド	
82	(1E/Z)-N-ヒドロキシ-3-オキソ-3-(1-ピロリジニル)プロパンイミドアミド	
83	{5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}酢酸	40
84	{5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}酢酸 1,1-ジメチルエチル	
85	(3E/Z)-3-(ヒドロキシアミノ)-3-イミノプロパン酸 1,1-ジメチルエチル	
86	N''-{[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]カルボニル}-N,N',N'-テトラメチルカルボノヒ	

	ドラゾン酸ジアミド(tetramethylcarbonohydrazonic diamide)
87	(2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル)酢酸エチル
88	2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル酢酸
89	1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-N'-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イルアセチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボヒドラジド
90	N'-[(2,4-ジメチル-1,3-チアゾール-5-イル)アセチル]-1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボヒドラジド
91	1-エチル-N'-(2-フラニルアセチル)-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボヒドラジド
92	1-エチル-N'-(3-イソオキサゾリルアセチル)-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボヒドラジド
93	1-エチル-N'-[4-(メチルオキシ)フェニル]アセチル]-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボヒドラジド
94	1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-N'-(1H-テトラゾール-1-イルアセチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボヒドラジド
95	1-エチル-N'-(5-イソチアゾリルアセチル)-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボヒドラジド
96	1-エチル-N'-[(3-メチル-5-イソオキサゾリル)アセチル]-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボヒドラジド
97	N'-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]アセチル]-1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボヒドラジド
98	1-エチル-N'-[(2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル)アセチル]-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボヒドラジド
99	2-{1-[2-(2-{[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]カルボニル}ヒドラジノ)-2-オキソエチル]シクロペンチル}-N-メチルアセトアミド
100	N-[2-(2-{[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]カルボニル}ヒドラジノ)-2-オキソエチル]シクロプロパンカルボキシアミド(好ましくない名称)
101	1-エチル-N'-[(5-メチル-3-イソオキサゾリル)カルボニル]-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボヒドラジド
102	1-エチル-N'-[(5-メチル-3-イソオキサゾリル)アセチル]-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボヒドラジド
103	1-エチル-N'-[3-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)プロパノイル]-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カル

10

20

30

40

	ボヒドラジド	
104	1-エチル-N'-[(6-オキソ-2-ピペリジニル)カルボニル]-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボヒドラジド	
105	1-エチル-N'-[(3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)アセチル]-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボヒドラジド	
106	N'-[(3,5-ジメチル-4-イソオキサゾリル)アセチル]-1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボヒドラジド	10
107	N-[2-(2-[[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]カルボニル]ヒドラジノ)-1-メチル-2-オキソエチル]アセトアミド(好ましくない名称)	
108	N'-[(1-アセチル-4-ピペリジニル)アセチル]-1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボヒドラジド	
109	1-エチル-N'-[(4-メチルフェニル)アセチル]-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボヒドラジド	20
110	1-エチル-N'-[(4-メチルフェニル)カルボニル]-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボヒドラジド	
111	N'-[(3,4-ジメチルフェニル)カルボニル]-1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボヒドラジド	
112	N'-[(2,4-ジメチルフェニル)カルボニル]-1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボヒドラジド	
113	N'-[(2,4-ジメチルフェニル)アセチル]-1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボヒドラジド	
114	N'-[(4-ブromoフェニル)アセチル]-1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボヒドラジド	30
115	4-フルオロ-N-ヒドロキシベンゼンカルボキシイミドアミド	
116	[(2Z)-2-(ヒドロキシアミノ)-2-イミノエチル]カルバミン酸 1,1-ジメチルエチル	
117	([5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]メチル)カルバミン酸 1,1-ジメチルエチル	
118	5-[3-(アミノメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-1-エチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン	
119	4-クロロ-N-([5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]メチル)ブタンアミド	40
120	5-クロロ-N-([5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]メチル)ペンタンアミド	
121	(1E/Z)-N-ヒドロキシ-2-(4-ホルホルニル)プロパンイミドアミド	

122	(1E/Z)-2-シクロヘキシル-N-ヒドロキシエタンイミドアミド
123	4-[(2Z)-2-(ヒドロキシアミノ)-2-イミノエチル]-1-ピペリジンカルボン酸 1,1-ジメチルエチル
124	4-([5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}メチル)-1-ピペリジンカルボン酸 1,1-ジメチルエチル
125	塩酸 1-エチル-5-[3-(4-ピペリジニルメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン
126	N-ヒドロキシ-1-(フェニルスルホニル)シクロプロパンカルボキシイミドアミド
127	(1E/Z)-N-ヒドロキシ-2-フェニルエタンイミドアミド
128	(1E/Z)-N-ヒドロキシ-2-フェニルプロパンイミドアミド
129	(1E/Z)-N-ヒドロキシ-2-[4-(メチルオキシ)フェニル]エタンイミドアミド
130	(1E/Z)-N-ヒドロキシ-2-[3-(メチルオキシ)フェニル]エタンイミドアミド
131	(1E/Z)-2-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-N-ヒドロキシエタンイミドアミド
132	(1E/Z)-2-[3-(ジメチルアミノ)フェニル]-N-ヒドロキシエタンイミドアミド
133	(1E/Z)-N-ヒドロキシ-2-(フェニルオキシ)エタンイミドアミド
134	(1E/Z)-N-ヒドロキシ-2-(5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル)エタンイミドアミド
135	(1E/Z)-N-ヒドロキシ-2-(4-フェニル-1-ピペラジニル)エタンイミドアミド
136	1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシアミド
137	1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボニトリル
138	1-エチル-N-ヒドロキシ-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシイミドアミド
139	1-エチル-N-[4-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシアミド

10

20

30

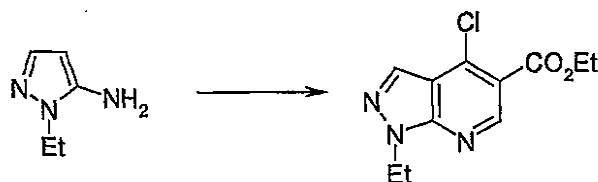
【 0 3 9 5 】

中間体1: 4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸エチル

G. Yu他、J. Med. Chem.、2001、44、1025-1027に記載のように、市販の5-アミノ-1-エチルピラゾールから調製した。

40

【 化 6 0 】



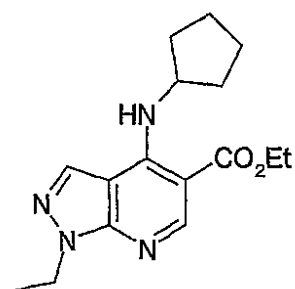
【 0 3 9 6 】

中間体2: 4-(シクロペンチルアミノ)-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボ

50

ン酸エチル

【化 6 1】



10

【 0 3 9 7】

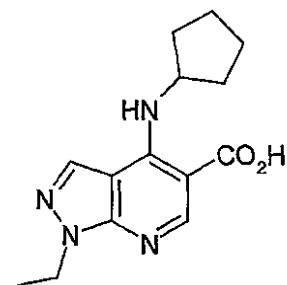
中間体1(0.051g)およびシクロペンチルアミン(0.019g)をエタノール(2ml)に懸濁させ、トリエチルアミン(0.14ml)を加えた。混合物を窒素下で攪拌し、80℃で16時間加熱した。室温まで冷却したあと、エタノールを窒素流の下で蒸発によって除去し、残渣をDCMおよび水で分配した。有機層をSPEカートリッジ(シリカ、5g)上に直接装填し、次いで(i)DCM、(ii)DCM:Et₂O(2:1)、(iii)DCM:Et₂O(1:1)、(iv)Et₂O、(v)EtOAcおよび(vi)MeOHで順次溶出させた。所望の物質を含む画分を合わせ、真空下で濃縮して中間体2(0.074g)を得た。LCMSによってMH⁺=303;T_{RET}=3.45分が示された。

【 0 3 9 8】

20

中間体3:4-(シクロペンチルアミノ)-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸

【化 6 2】



30

【 0 3 9 9】

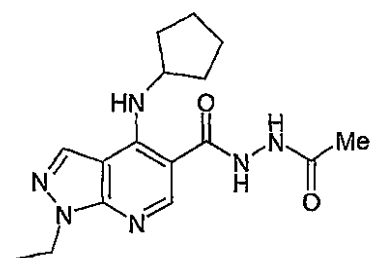
エタノール:水(95:5、16.85ml)中の中間体2(2.2g)溶液を水酸化ナトリウム(1.2g)で処理し、50℃で16時間加熱した。混合物を真空下で濃縮し、残渣を水(0.85ml)に再度溶かした。酢酸を用いて溶液をpH4まで酸性化し、生じた白色の沈殿物を濾過によって収集し、真空下で乾燥させて中間体3(1.9g)を得た。LCMSによってMH⁺=275;T_{RET}=2.65分が示された。

【 0 4 0 0】

中間体4:N'-アセチル-4-(シクロペンチルアミノ)-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボヒドラジド

40

【化 6 3】



【 0 4 0 1】

50

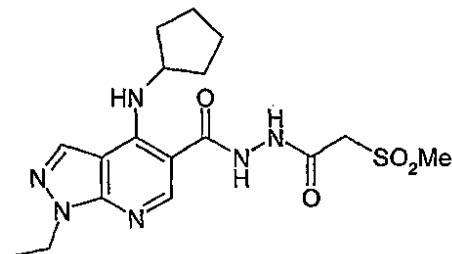
中間体3(0.066g)、EDC(0.06g)およびHOBT(0.035g)をDMF(2ml)に懸濁させ、混合物を15分間攪拌した。その後、酢酸ヒドラジド(0.02g)を加え、混合物を窒素下で18時間攪拌した。真空下での濃縮によって溶媒を除去し、残渣をDCMおよび水で分配した。層を分離し、有機相を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、その後濃縮し、SPEカートリッジ(アミノプロピル、1g)に装填し、これをメタノールで溶出させた。真空下での濃縮により中間体4(0.043g)を得た。LCMSによって $MH^+=331$; $T_{RET}=2.38$ 分が示された。

【0402】

中間体5: 4-(シクロペンチルアミノ)-1-エチル-N'-[(メチルスルホニル)アセチル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボヒドラジド

【化64】

10



【0403】

中間体3(0.12g)、EDC(0.12g)およびHOBT(0.072g)をDMF(2ml)に懸濁させ、15分間攪拌した。その後、中間体8(0.082g)を加え、混合物を窒素下で18時間攪拌した。反応が不完全であったので、さらに一定量の中間体8を加え(0.040g)、攪拌をさらに66時間続けた。溶媒を真空下で除去し、残渣をDCMおよび水で分配した。水相をさらにDCMで抽出し、合わせた有機層をSPEカートリッジ(シリカ、5g)に装填し、これを $Et_2O:MeOH(1:0, 9:1, 8:2, 7:3)$ および $6:4$ の勾配を用いて順次溶出させた。所望の物質を含む画分を合わせ、真空下で濃縮して中間体5(0.154g)を得た。LCMSによって $MH^+=409$; $T_{RET}=2.42$ 分が示された。

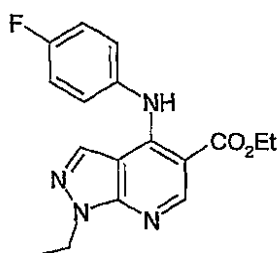
20

【0404】

中間体6: 4-(4-フルオロフェニルアミノ)-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸エチル

【化65】

30



【0405】

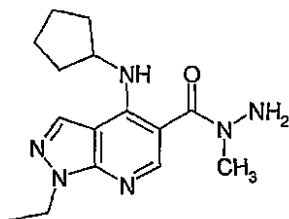
中間体1(0.051g)および4-フルオロアニリン(0.024g)をエタノール(2ml)に懸濁させ、トリエチルアミン(0.14ml)を加えた。混合物を窒素下で攪拌し、80℃で16時間加熱した。室温まで冷却したあと、エタノールを窒素流の下で蒸発によって除去し、残渣をDCMおよび水で分配した。有機層をSPEカートリッジ(シリカ、5g)上に直接装填し、(i)DCM、(ii)DCM: $Et_2O(2:1)$ 、(iii)DCM: $Et_2O(1:1)$ 、(iv) Et_2O 、(v) $EtOAc$ 、(vi)MeOHで順次溶出させた。所望の物質を含む画分を合わせ、真空下で濃縮して中間体6(0.077g)を得た。LCMSによって $MH^+=328$; $T_{RET}=3.36$ 分が示された。

40

【0406】

中間体7: 4-(シクロペンチルアミノ)-1-エチル-N-[メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボヒドラジド

【化 6 6】



【 0 4 0 7】

中間体3(0.10g)をDMF(2ml)に溶かし、HBTU(0.136g)およびDIPEA(0.116g)で処理した。別の一量の中間体3(0.10g)をDMF(2ml)に溶かし、EDC(0.096g)およびHOBt(0.058g)で処理した。生じた懸濁液をどちらも窒素下で15分間攪拌し、その後、それぞれにメチルヒドラジン(0.017g)を加え、窒素下で18時間攪拌を続けた。混合物をそれぞれ個別に真空下で濃縮し、残渣をDCMおよび水で分配した。有機層を濃縮し、それぞれをSPEカートリッジ(アミノプロピル、2g)に装填し、これをメタノール、次いでメタノール中の10%アンモニアで溶出させた。これにより得られた2つの一定量の中間体7を合わせた(0.16g)。LCMSによって $MH^+=303$; $T_{RET}=2.22$ 分が示された。

10

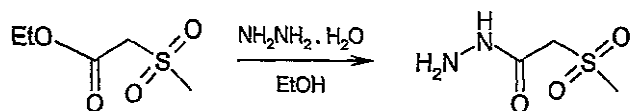
【 0 4 0 8】

中間体8: メタンスルホニル酢酸ヒドラジド

D.E.Bays他、欧州特許EP50,407号に記載のように、市販のエチルメチルスルホニル酢酸塩から調製した。

20

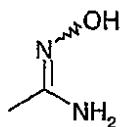
【化 6 7】



【 0 4 0 9】

中間体9: アセトアミドキシム

【化 6 8】



【 0 4 1 0】

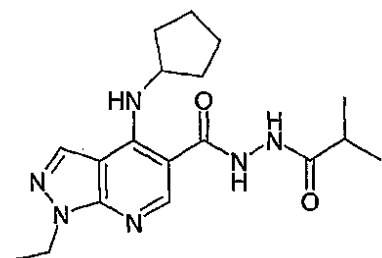
J.J.Sahbari他、国際公開公報W000/032,565号に記載のように、ヒドロキシルアミン水溶液およびアセトニトリルから調製することができる。

【 0 4 1 1】

中間体10: 4-(シクロペンチルアミノ)-1-エチル-N'-イソブチリル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボヒドラジド

40

【化 6 9】



【 0 4 1 2】

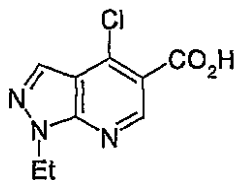
50

中間体3(0.060g)、EDC(0.06g)およびHOBT(0.035g)をDMF(2ml)に懸濁させ、窒素下で15分間攪拌した。その後、イソ酪酸ヒドラジド(0.027g)を加え、混合物を窒素下で18時間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、残渣をDCMおよび水で分配した。有機相を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、次いで真空下で濃縮し、SPEカートリッジ(アミノプロピル、1g)に装填し、これをメタノールで溶出させた。真空下での濃縮により中間体10を得た。LCMSによって $MH^+=359$; $T_{RET}=2.70$ 分が示された。

【0413】

中間体11:4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸

【化70】



10

【0414】

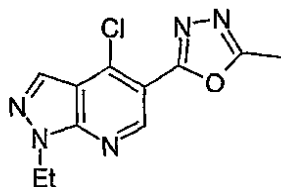
ジオキサン(28ml)中の中間体1(3.5g)の溶液を水(20ml)溶液としての水酸化カリウム(6.3g)で処理した。混合物を2時間攪拌し、次いで真空下で濃縮し、2Mの塩酸水溶液を用いてpH3まで酸性化し、酢酸エチルで抽出した。層を分離し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで真空下で濃縮して中間体11を白色の固体(2.4g)として得た。LCMSによって $MH^+=226$; $T_{RET}=2.62$ 分が示された。

20

【0415】

中間体12:4-クロロ-1-エチル-5-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

【化71】



30

【0416】

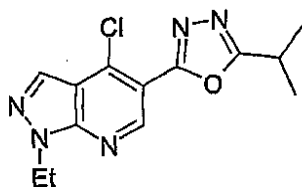
中間体11(0.4g)を塩化チオニル(3ml)に溶かし、混合物を攪拌しながら1時間加熱還流した(95℃)。室温まで冷却したあと、過剰の塩化チオニルを減圧下で蒸発によって除去し、生じた固体を無水アセトニトリル(2ml)に溶かした。この溶液を無水アセトニトリル(2ml)中の酢酸ヒドラジド(0.145g)およびジイソプロピルエチルアミン(0.465ml)の溶液に加え、混合物をさらに2時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮し、残渣をオキシ塩化リン(4ml)で直接処理した。生じた溶液を攪拌し、0.5時間加熱還流した(120℃)、次いで冷却し、シクロヘキサン:EtOAc(1:1)で溶出させるBiotage(シリカ、40g)によって精製して中間体12(0.32g)を得た。LCMSによって $MH^+=264$; $T_{RET}=2.55$ 分が示された。

40

【0417】

中間体13:4-クロロ-1-エチル-5-(5-イソプロピル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

【化72】



50

【 0 4 1 8 】

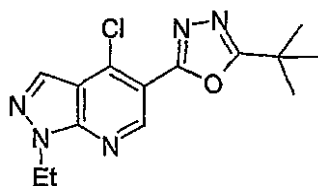
中間体11(0.05g)を塩化チオニル(1ml)に溶かし、混合物を攪拌しながら1時間加熱還流した(95)。室温まで冷却したあと、過剰の塩化チオニルを減圧下で蒸発によって除去し、生じた固体を無水アセトニトリル(0.5ml)に溶かした。この溶液を無水アセトニトリル(1ml)中のイソ酪酸ヒドラジド(0.025g)およびジイソプロピルエチルアミン(0.058ml)の溶液に加え、混合物をさらに1.5時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮し、残渣をオキシ塩化リン(2ml)で直接処理した。生じた溶液を攪拌し、2時間加熱還流し(120)、次いで冷却し、真空下で濃縮した。残渣をSPEカートリッジ(シリカ、5g)に装填し、これをEtOAc:シクロヘキサン(i)1:16、(ii)1:8、(iii)1:4、(iv)1:2、(v)1:1および(vi)1:0の勾配を用いて順次溶出させた。所望の物質を含む画分を合わせ、真空下で濃縮して中間体13(0.049 g)を得た。LCMSによって $MH^+=292$; $T_{RET}=2.96$ 分が示された。

10

【 0 4 1 9 】

中間体14:5-(5-tert-ブチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

【 化 7 3 】



20

【 0 4 2 0 】

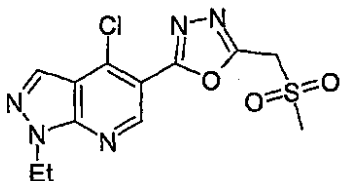
中間体11(0.40g)を塩化チオニル(3ml)に溶かし、混合物を攪拌しながら1時間加熱還流した(95)。室温まで冷却したあと、過剰の塩化チオニルを減圧下で蒸発によって除去し、生じた固体を無水アセトニトリル(2ml)に溶かした。この溶液を無水アセトニトリル(2ml)中のピバル酸ヒドラジド(0.228g)およびジイソプロピルエチルアミン(0.465ml)の溶液に加え、混合物をさらに1.5時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮し、残渣をオキシ塩化リン(5ml)で直接処理した。生じた溶液を攪拌し、1.5時間加熱還流し(120)、次いで冷却し、真空下で濃縮し、石油エーテル(40/60):EtOAc(1:1)で溶出させるBiotage(シリカ、40g)によって精製して中間体14(0.388g)を得た。LCMSによって $MH^+=306$; $T_{RET}=3.14$ 分が示された。

30

【 0 4 2 1 】

中間体15:4-クロロ-1-エチル-5-{5-[(メチルスルホニル)メチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

【 化 7 4 】



40

【 0 4 2 2 】

中間体11(0.68g)を塩化チオニル(4ml)に溶かし、混合物を攪拌しながら1時間加熱還流した(95)。室温まで冷却したあと、過剰の塩化チオニルを減圧下で蒸発によって除去し、生じた固体を無水アセトニトリル(3ml)に溶かした。この溶液を5分間かけて1滴ずつ無水アセトニトリル(12ml)中の中間体8(0.504g)およびジイソプロピルエチルアミン(0.787ml)の溶液に加え、混合物をその後、さらに1時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮し、残渣をオキシ塩化リン(8ml)で直接処理した。生じた溶液を攪拌し、2.5時間加熱還流し(120)、次いで冷却し、真空下で濃縮し、まず石油エーテル(40/60):EtOAc(2:1)で、次いで石油エーテル(40/60):EtOAc(1:1)で溶出させるBiotage(シリカ、40g)によって精製した。

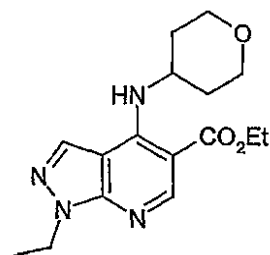
50

所望の物質を含む画分を合わせ、真空下で濃縮し、残渣をさらにジエチルエーテル中で粉碎することによって精製して中間体15(0.41g)を得た。LCMSによって $MH^+=342$; $T_{RET}=2.46$ 分が示された。

【0423】

中間体16:1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸エチル

【化75】



10

【0424】

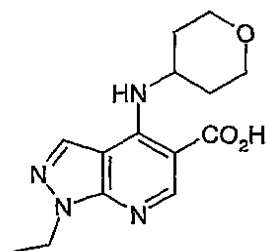
中間体1(0.20g)およびトリエチルアミン(0.55ml)をエタノール(8ml)に懸濁させ、4-アミノテトラヒドロピラン(中間体21、0.088g)を加えた。混合物を窒素下で攪拌し、80℃で16時間加熱し、次いで真空下で濃縮した。残渣をDCMおよび水で分配した。層を分離し、有機層をSPEカートリッジ(シリカ、5g)上に直接装填し、これを(i)DCM、(ii)DCM:Et₂O(2:1)、(iii)DCM:Et₂O(1:1)、(iv)Et₂Oおよび(v)EtOAcで順次溶出させた。所望の物質を含む画分を合わせ、真空下で濃縮して中間体16(0.21g)を得た。LCMSによって $MH^+=319$; $T_{RET}=2.93$ 分が示された。

20

【0425】

中間体17:1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸

【化76】



30

【0426】

エタノール:水(95:5、10ml)中の中間体16(0.21g)の溶液を水酸化ナトリウム(0.12g)で処理した。混合物を50℃で8時間加熱し、次いで真空下で濃縮し、水に溶かし、酢酸を用いてpH4まで酸性化した。生じた白色の固体を濾過によって除去し、真空下で乾燥させて中間体17をオフホワイトの固体(0.16g)として得た。LCMSによって $MH^+=291$; $T_{RET}=2.11$ 分が示された。

40

【0427】

中間体17の代替調製方法は以下の通りである。

【0428】

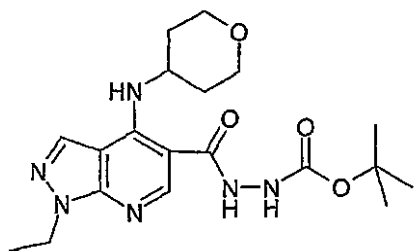
エタノール:水(4:1、375ml)中の中間体16(37.8g)の溶液を水酸化ナトリウム(18.9g)で処理した。混合物を50℃で5時間加熱し、次いで真空下で濃縮し、水に溶かし、塩酸水溶液(2M)を用いてpH2まで酸性化した。生じた白色の固体を濾過によって除去し、真空下で乾燥させて中間体17をオフホワイトの固体(29.65g)として得た。LCMSによって $MH^+=291$; $T_{RET}=2.17$ 分が示された。

【0429】

50

中間体18:2-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]カルボニル}ヒドラジンカルボン酸tert-ブチル

【化77】



10

【0430】

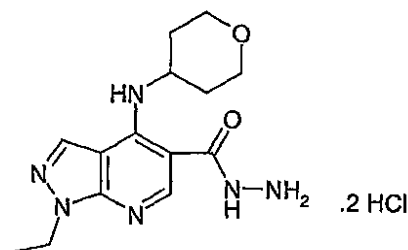
DMF(20ml)中の中間体17(1.48g)、EDC(1.34g)およびHOBT(0.83g)の懸濁液を室温で30分間攪拌した。その後、カルバジン酸t-ブチル(0.68g)を加え、窒素下でさらに66時間攪拌を続けた。混合物を真空下で濃縮し、残渣を精製のために2分割した。それぞれの分割した部分をSPEカートリッジ(アミノプロピル、10g)に装填し、これをメタノールで溶出させ、合わせた溶出液を真空下で濃縮した。シクロヘキサン:酢酸エチル(1:4)で溶出させるBi otag(シリカ、40g)によってさらなる精製を実施した。所望の物質を含む画分を合わせ、真空下で濃縮して中間体18(1.39g)を得た。LCMSによって $MH^+=405$; $T_{RET}=2.64$ 分が示された。

20

【0431】

中間体19:二塩酸1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボヒドラジド

【化78】



30

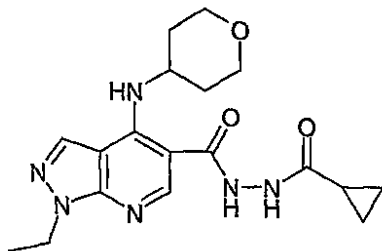
【0432】

中間体18(1.39g)を4Mのジオキサン(8ml)中の塩酸の溶液で処理し、混合物を窒素下で1時間攪拌した。真空下での濃縮により中間体19が白色の固体(1.17g)として得られた。LCMSによって $MH^+=305$; $T_{RET}=2.04$ 分が示された。

【0433】

中間体20:N'-(シクロプロピルカルボニル)-1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボヒドラジド

【化79】



40

【0434】

THF(2ml)中の中間体19(0.045g)の溶液をDIPEA(0.045ml)、次いで塩化シクロプロピルカ

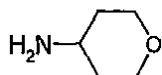
50

ルボニル(0.013g)で処理し、室温で16時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮し、残渣をジクロロメタンおよび水で分配した。層を分離し、有機層を真空下で濃縮し、その後、SPEカートリッジ(アミノプロピル、1g)に装填した。カラムをメタノールで溶出させて中間体20を白色の固体(0.02g)として得た。LCMSによって $MH^+=373$; $T_{RET}=2.15$ 分が示された。

【0435】

中間体21:4-アミノテトラヒドロピラン

【化80】



10

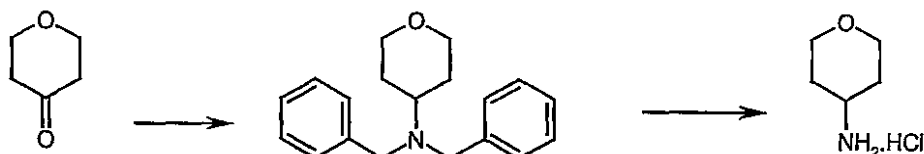
【0436】

Combi-Blocks Inc., 7949 Silverton Avenue, Suite 915, San Diego, CA 92126から市販されている。CAS(Cheical Abstracts)登録番号38041-19-9。

【0437】

中間体21A:塩酸テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン=塩酸4-アミノテトラヒドロピラン

【化81】



20

【0438】

ステップ1:N,N-ジベンジルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン

ジベンジルアミン(34.5g)および酢酸(6.7ml)を、ジクロロメタン(260ml)中のテトラヒドロ-4H-ピラン-4-オン(16.4g、例えばAldrichから販売されている)の攪拌溶液に、0 ~ 5 で加えた。0 ~ 5 で2.5時間後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(38.9g)を一定量ずつ加え、混合物を室温まで暖めた。室温で終夜攪拌したあと、反応混合物を2M-水酸化ナトリウム(200mlおよび50ml)、水(2×50ml)およびブライン(50ml)で連続的に洗浄し、その後、乾燥および蒸発させて黄色の油(45g)を得た。この油を4 で30分間メタノール(50ml)と共に攪拌して白色の固体(21.5g)としての生成物を得た。LCMSによって $MH^+=282$; $T_{RET}=1.98$ 分が示された。

30

【0439】

ステップ2:塩酸テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン

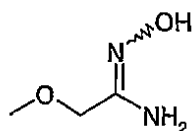
N,N-ジベンジルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン(20.5g)をエタノール(210ml)に溶かし、10%炭素担持パラジウム触媒(4g)を用いて100psiで72時間、室温で水素化した。反応混合物を濾過し、ジエチルエーテル中の2M-塩化水素を用いて濾液をpH1に調節した。溶媒の蒸発により固体が得られ、これをジエチルエーテル中で粉砕して白色の固体(9.23g)として生成物を得た。 1H NMR(400MHz, d_6 -DMSO, ppm)8.24(br.s, 3H)、3.86(dd, 12, 4Hz、2H)、3.31(dt, 2, 12Hz, 2H)、3.20(m, 1H)、1.84(m, 2H)、1.55(dq, 4, 12Hz, 2H)。

40

【0440】

中間体22:N'-ヒドロキシ-2-メトキシエタンイミドアミド

【化82】



【0441】

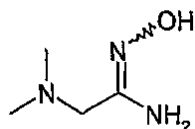
50

エタノール(220ml)中のメトキシアセトニトリル(12.26g)の溶液を、塩酸ヒドロキシルアミン(11.95g)、次いで炭酸カリウム(22.9g)で処理し、2日間加熱還流した。混合物を真空下で濃縮し、その後、酢酸エチルおよび水で分配した。有機層を真空下で濃縮して中間体22を無色の液体(7.6g)として得た。¹HNMR(CDCI₃)7.16(3H, s)、7.67(s, 2H)、9.32(brs、2H)、13.08(1H, s)。

【0442】

中間体23:2-(ジメチルアミノ)-N'-ヒドロキシエタンイミドアミド

【化83】



10

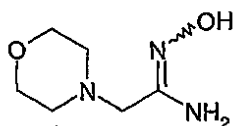
【0443】

ジメチルアミノアセトニトリルから出発して、中間体9と同様の方法で調製することができる。

【0444】

中間体24:N'-ヒドロキシ-2-モルホリン-4-イルエタンイミドアミド

【化84】



20

【0445】

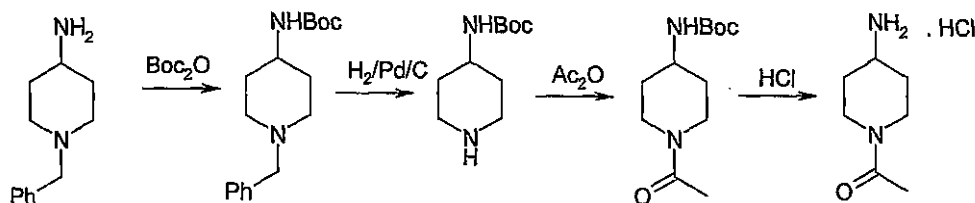
モルホリノアセトニトリルから出発して、中間体9と同様の方法で調製することができる(それ自体はTCI America、9211 North Harborgate Street、Portland、OR 97203、USAから販売されている)。

【0446】

中間体25:塩酸1-アセチル-4-アミノピペリジン

Yamada他、国際公開公報W000/42,011号に記載のように、市販のN1-ベンジル-4-アミノピペリジンから調製した。

【化85】

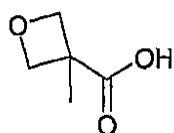


40

【0447】

中間体26:3-メチルオキセタン-3-カルボン酸

【化86】



【0448】

H.Fiege他、ドイツ特許DE3,618,142号に記載の手順に従って、3-メチル-3-オキセタン

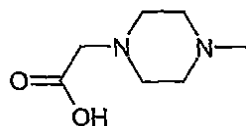
50

メタノール(例えばFlukaから販売されており、CAS(Chemical Abstracts)登録番号3143-02-0)の酸化によって調製することができる。

【 0 4 4 9 】

中間体27:(4-メチルピペラジン-1-イル)酢酸

【化 8 7 】



10

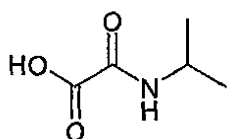
【 0 4 5 0 】

ChemPacific USA Sales Marketing and Research Center、6200 Freeport Centre、Baltimore、MD 21224、USAから販売(CAS登録番号54699-92-2)。

【 0 4 5 1 】

中間体28:(イソプロピルアミノ)(オキシ)酢酸

【化 8 8 】



20

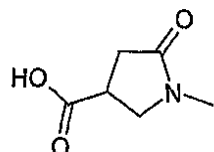
【 0 4 5 2 】

Austin Chemical Company, Inc.、1565 Barclay Blvd.、Buffalo Grove、IL 60089、USAから販売されている。CAS(Chemical Abstracts)登録番号3338-22-5。

【 0 4 5 3 】

中間体29:1-メチル-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸

【化 8 9 】



30

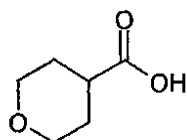
【 0 4 5 4 】

MicroChemistry-RadaPharma、Shosse Entusiastov 56、Moscow、111123、ロシアから販売されている。CAS(Chemical Abstracts)登録番号42346-68-9。

【 0 4 5 5 】

中間体30:テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸

【化 9 0 】



40

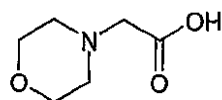
【 0 4 5 6 】

Combi-Blocks Inc.、7949 Silverton Avenue、Suite 915、San Diego、CA 92126、USAから販売されている。CAS(Chemical Abstracts)登録番号5337-03-1。

【 0 4 5 7 】

中間体31:モルホリン-4-イル酢酸

【化 9 1】



【0 4 5 8】

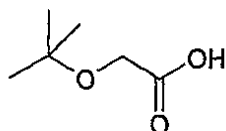
Z.Dega-Szafran他、J.Molecular Structure、2001、560、261-273に記載のように、クロモ酢酸エチルから調製することができる。

【0 4 5 9】

中間体32:tert-ブトキシ酢酸

10

【化 9 2】



【0 4 6 0】

t-ブタノール(150ml)中のt-ブトキシドナトリウム(24.1g)の懸濁液を水浴中で冷却し、t-ブタノール(30ml)中のクロロ酢酸(11.4g)の溶液を1滴ずつ加えて処理した。混合物を5時間加熱還流し、次いで真空下で濃縮した。生じた白色の固体を真空下で16時間乾燥させ、その後、水(100ml)を加えて混合物を濾過した。濾液をジエチルエーテル(150ml)で処理し、その後、氷浴で冷却し、攪拌し、2Nの硫酸を用いてpH1まで酸性化した。層を分離し、水層をさらにジエチルエーテルで抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ(MgSO₄)、真空下で濃縮して中間体32(11.1g)を得た。¹HNMR(400MHz、CDCl₃、ppm)1.27(9H、s)、4.04(2H、s)。

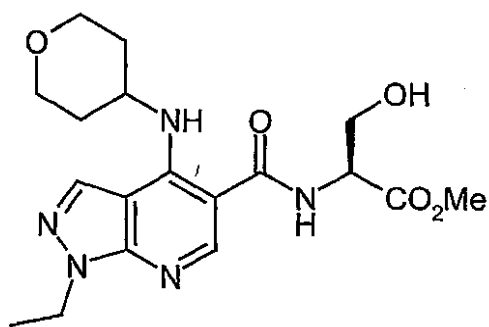
20

【0 4 6 1】

中間体33: (2S)-2-({[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]カルボニル}アミノ)-3-ヒドロキシプロパン酸メチル

【化 9 3】

30

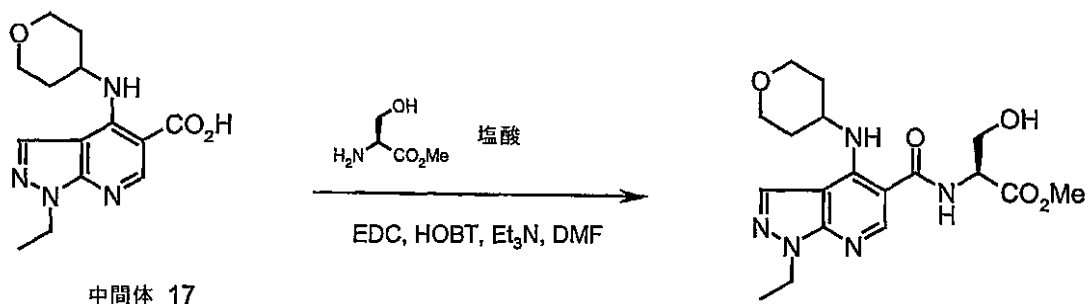


【0 4 6 2】

40

反応スキーム:

【化 9 4】



10

【 0 4 6 3】

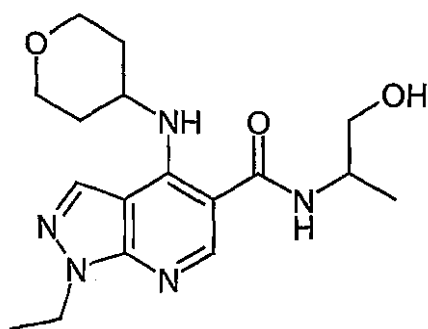
中間体17(0.1g、0.34mmol)、EDC(0.066g、0.34mmol)およびHOBT(0.05g、0.37mmol)をDMF(2ml)に懸濁させ、室温、窒素下で15分間攪拌した。L-セリンメチルエステル塩酸塩(0.054g、0.34mmol)およびトリエチルアミン(0.036g、0.36mmol)を加え、混合物を室温、窒素下で18時間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、残渣をDCMおよび水で分配した。有機層を真空下で濃縮し、SPEカートリッジ(アミノプロピル、5g)に装填し、これをメタノールで溶出させた。真空下での濃縮により不純物を含んだ残渣が得られ、これを酢酸エチル、次いで5%メタノール/酢酸エチルで溶出させるSPEカートリッジ(シリカ、5g)によってさらに精製した。所望の画分を真空下で濃縮して中間体33(0.055g)を得た。LCMSによって $MH^+=393$; $T_{RET}=2.22$ 分が示された。

20

【 0 4 6 4】

中間体34:1-エチル-N-(2-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシアミド

【化 9 5】



30

【 0 4 6 5】

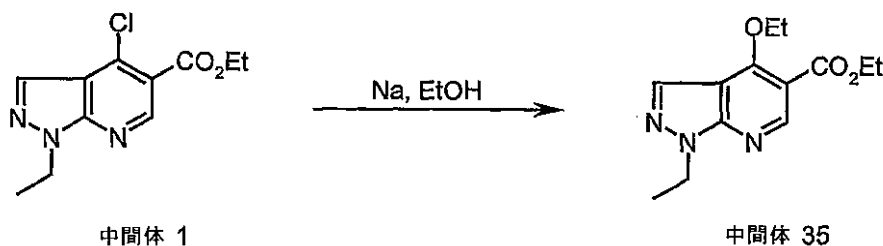
中間体17(0.1g、0.34mmol)、EDC(0.066g、0.34mmol)およびHOBT(0.05g、0.37mmol)をDMF(2ml)に懸濁させ、室温、窒素下で15分間攪拌した。2-アミノプロパン-1-オール(0.026g、0.34mmol)およびトリエチルアミン(0.036g、0.36mmol)を加え、混合物を室温、窒素下で6時間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、残渣をDCMおよび水で分配した。有機層を濃縮し、SPEカートリッジ(アミノプロピル、5g)に装填し、これをメタノールで溶出させた。真空下での濃縮により中間体34(0.095g)を得た。LCMSによって $MH^+=348$ 、 $T_{RET}=2.15$ 分が示された。

40

【 0 4 6 6】

中間体35:4-エトキシ-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸エチル

【化 9 6】



【 0 4 6 7】

10

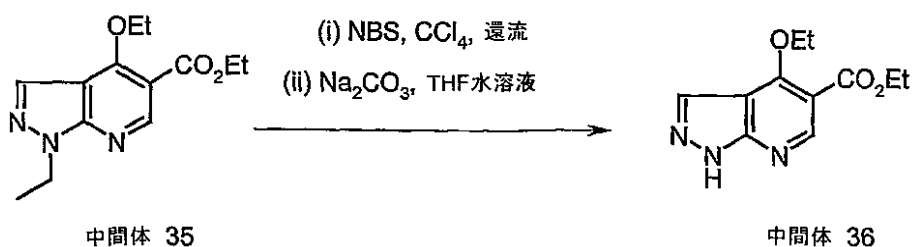
無水エタノール(25ml)にナトリウム(0.55g、23.7mmol)を20℃、窒素雰囲気下で一定量ずつ加えた。1時間攪拌したあと、溶液を中間体1(4.622g、18.22mmol)に加え、反応混合物を2時間加熱還流した。混合物を真空下で蒸発させ、残渣をジクロロメタンおよび水で分配した。有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、真空下で蒸発させた。残渣をジクロロメタン、酢酸エチル:石油エーテル(1:4、1:2、次いで1:1)、次いで酢酸エチル)で溶出させるSPEカートリッジ(シリカ、4×20g)で精製した。適切な画分を合わせ、真空下で蒸発させて中間体35を白色の固体(4.33g)として得た。LCMSによって $\text{MH}^+=264$ 、 $T_{\text{RET}}=2.77$ 分が示された。

【 0 4 6 8】

20

中間体36: 4-エトキシ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸エチル

【化 9 7】



【 0 4 6 9】

30

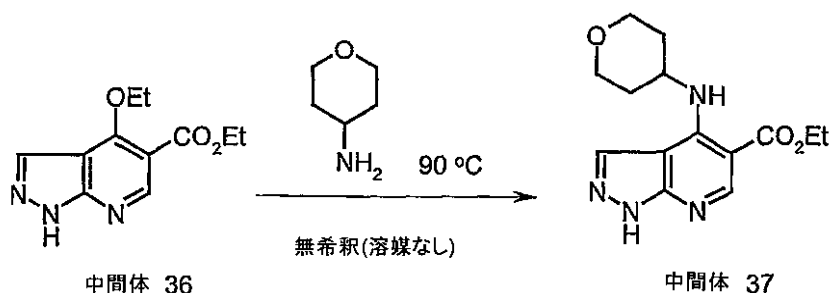
四塩化炭素(35ml)中の中間体35(1.0g、3.8mmol)およびN-ブロモスクシンイミド(1.49g、8.4mmol)の混合物を3時間加熱還流した。反応混合物を氷浴中で冷却し、沈殿物を濾過した。濾液を真空下で濃縮し、残渣をテトラヒドロフラン(12.5ml)に溶かした。水(3.5ml)および飽和炭酸ナトリウム溶液(3ml)を加え、混合物を20℃で18時間攪拌した。反応物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相を乾燥させ(Na_2SO_4)、真空下で蒸発させた。残渣をジクロロメタン、クロロホルム、次いでクロロホルム:メタノール(99:1、49:1、19:1、次いで9:1)で溶出させるSPEカートリッジ(シリカ、20g)で精製した。適切な画分を合わせ、真空下で蒸発させて中間体36をオフホワイトの固体(0.45g)として得た。LCMSによって $\text{MH}^+=236$ 、 $T_{\text{RET}}=2.46$ 分が示された。

【 0 4 7 0】

40

中間体37: 4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸エチル

【化 9 8】



【 0 4 7 1】

10

方法1: 中間体36(0.035g)をReactivial(商標)に入れ、4-アミノテトラヒドロピラン(0.05ml)で処理した。混合物を90 で1.5時間加熱し、次いで室温まで冷却し、クロロホルム(2ml)および水(1ml)で分配した。層を分離し、有機相を濃縮した。粗生成物を質量分析用のAutoprep HPLCによって精製して中間体37をオフホワイトの固体(0.011g)として得た。LCMSによって $MH^+=291$; $T_{RET}=2.08$ 分が示された。

【 0 4 7 2】

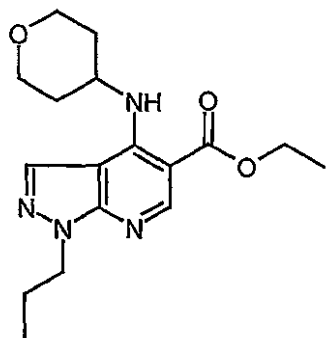
代替方法2: 中間体36(2g)を4-アミノテトラヒドロピラン(2g)に懸濁させ、混合物を90 で6時間加熱した。残った混合物を室温まで冷却し、クロロホルム(50ml)および水(50ml)で分配した。相を分離し、有機相を蒸発乾固した。残渣を Et_2O (30ml)中で粉碎し、不溶性の固体を収集し、乾燥させて中間体37をクリーム色の固体(2.24g)として得た。LCMSによって $MH^+=291$; $T_{RET}=2.19$ 分が示された。

20

【 0 4 7 3】

中間体38: 1-n-プロピル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸エチル

【化 9 9】



30

【 0 4 7 4】

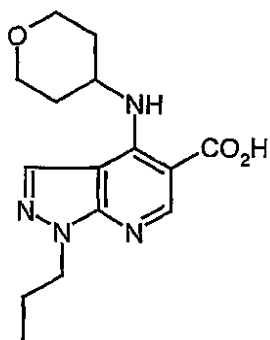
水素化ナトリウム(0.067g、60%油中分散物)をDMF(19ml)中の中間体37(0.47g)の攪拌溶液に加え、次いでヨウ化n-プロピル(0.17ml)を加えた。混合物を23 で16時間攪拌し、次いで濃縮し、クロロホルム(30ml)で希釈し、1:1水:ブライン溶液(30ml)で洗浄し、分離し、有機層を濃縮した。残渣を10ml体積のジクロロメタン、1:1ジエチルエーテル:シクロヘキサン、およびジエチルエーテルで溶出させるSPEカートリッジ(シリカ、10g)で精製した。合わせた1:1ジエチルエーテル:シクロヘキサン、およびジエチルエーテルの画分を濃縮して中間体38を透明なガム(0.23g)として得た。LCMSによって $MH^+=333$; $T_{RET}=3.14$ 分が示された。

40

【 0 4 7 5】

中間体39: 1-n-プロピル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸

【化100】



10

【0476】

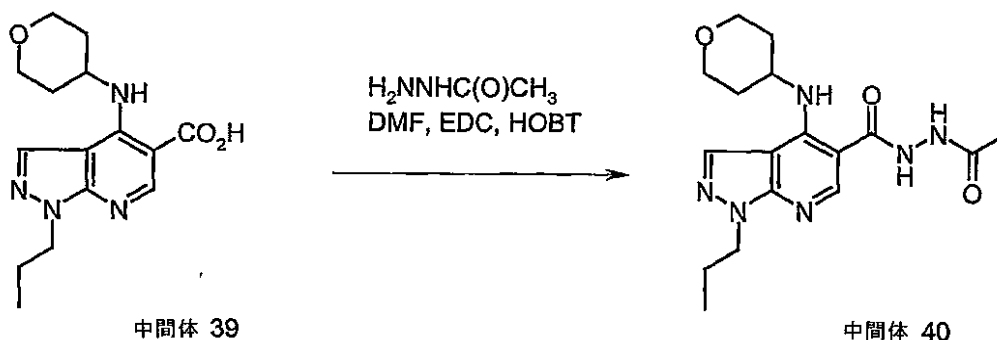
2M-水酸化ナトリウム溶液(0.7ml)を、エタノール(5ml)および水(1.5ml)中の中間体38(0.23g)攪拌懸濁液に加えた。終夜室温で攪拌したあと、さらなる量の2M-水酸化ナトリウム溶液(0.7ml)を加え、反応混合物を43 で2.5時間加熱した。反応溶液を濃縮し、水(5ml)で希釈し、2M-塩酸を用いて酸性化した。生じた沈殿物を濾過によって収集し、水で洗浄し、乾燥させて中間体39を白色の固体(0.14g)として得た。LCMSによって $MH^+=305$; $T_{RET}=2.42$ 分が示された。

【0477】

中間体40: N'-アセチル1-n-プロピル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボヒドラジド

20

【化101】



30

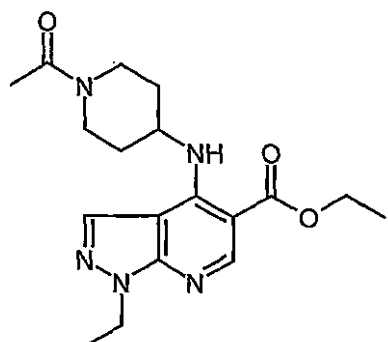
【0478】

中間体40は、中間体4について記載した工程に類似の方法で、例えば類似もしくは同一の試薬モル数および/または溶媒体積を使用して、中間体39から作製することができる。

【0479】

中間体41: 4-[(1-アセチル-4-ピペリジニル)アミノ]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸エチル

【化102】



40

【0480】

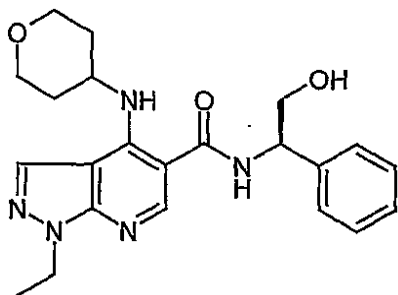
50

アセトニトリル(2ml)中の中間体1(0.079g、0.56mmol)、中間体25(0.129g、0.51mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(0.45ml、2.55mmol)を85℃で36時間加熱した。反応混合物を真空下で濃縮し、残渣をDCMおよび水で分配した。疎水性のフリット(Whatman)を用いて相を分離した。有機相を真空下で蒸発させ、残渣をSPEカートリッジ(シリカ、5g)に装填した。カートリッジをEtOAc、次いでDCM/MeOH(1:1)で溶出させた。所望の物質を含む画分を合わせ、真空下で濃縮して中間体41(0.1g)を得た。LCMSによって $MH^+=360$; $T_{RET}=2.63$ 分が示された。

【0481】

中間体42: 1-エチル-N-[(1R)-2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル]-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシアミド

【化103】



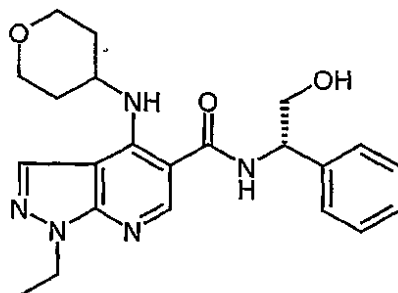
【0482】

中間体17(0.25g、0.86mmol)、EDC(0.23g、1.2mmol)およびHOBT(0.139g、1.03mmol)をDMF(5ml)に懸濁させ、懸濁液を室温で攪拌した。25分間後、(2R)-2-アミノ-2-フェニルエタノール(0.13g、0.95mmol、Aldrichから販売されている)を加え、混合物を室温で20時間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、残渣をDCM(50ml)に溶かし、水(25ml)および5%炭酸水素ナトリウム溶液(25ml)で連続的に洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をジクロロメタン(5ml)に溶かし、SPEカートリッジ(シリカ、10g)に装填し、これを酢酸エチル-石油エーテル(1:2、1:1および1:0)の勾配で溶出させた。所望の物質を含む画分を合わせ、真空下で濃縮して中間体42を白色の泡状物質(0.318g)として得た。LCMSによって $MH^+=410$; $T_{RET}=2.55$ 分が示された。

【0483】

中間体43: 1-エチル-N-[(1S)-2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル]-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシアミド

【化104】



【0484】

中間体43は、中間体42に類似の方法を用いて、中間体17および(2S)-2-アミノ-2-フェニルエタノール(Lancaster Synthesisから販売されている)から調製した。LCMSによって $MH^+=410$; $T_{RET}=2.55$ 分が示された。

【0485】

中間体44: 1-エチル-N-[(1S)-2-ヒドロキシ-1-(フェニルメチル)エチル]-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシアミド

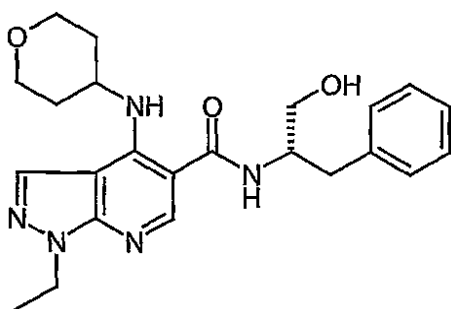
10

20

30

40

【化 1 0 5】



10

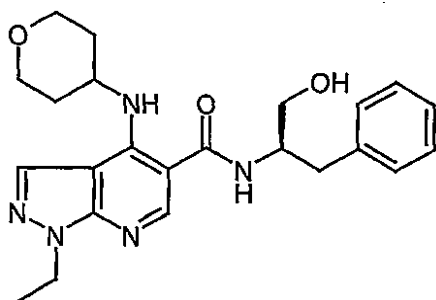
【 0 4 8 6】

中間体44は、中間体42に類似の方法を用いて、中間体17および(2S)-2-アミノ-3-フェニル-1-プロパノール(Aldrichから販売されている)から調製した。LCMSによって $MH^+=424$; $T_{R,ET}=2.60$ 分が示された。

【 0 4 8 7】

中間体45:1-エチル-N-[(1R)-2-ヒドロキシ-1-(フェニルメチル)エチル]-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシアミド

【化 1 0 6】



20

【 0 4 8 8】

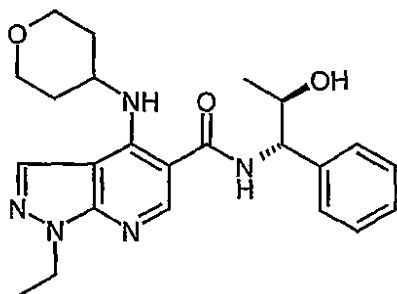
中間体45は、中間体42に類似の方法を用いて、中間体17および(2R)-2-アミノ-3-フェニル-1-プロパノール(Aldrichから販売されている)から調製した。LCMSによって $MH^+=424$; $T_{R,ET}=2.59$ 分が示された。

30

【 0 4 8 9】

中間体46:1-エチル-N-[(1S,2R)-2-ヒドロキシ-1-フェニルプロピル]-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシアミド

【化 1 0 7】



40

【 0 4 9 0】

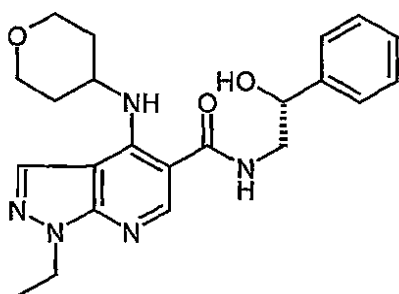
中間体46は、中間体42に類似の方法を用いて、中間体17および塩酸(1S,2R)-1-アミノ-1-フェニル-2-プロパノール(Arch Corporation、100 Jersey Avenue、Building D、New Brunswick、NJ 08901、USAから販売されている)から調製した。LCMSによって $MH^+=424$; $T_{RET}=2.58$ 分が示された。

【 0 4 9 1】

中間体47:1-エチル-N-[(2R)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル]-4-(テトラヒドロ-2H-ピ

50

ラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシアミド
【化108】



10

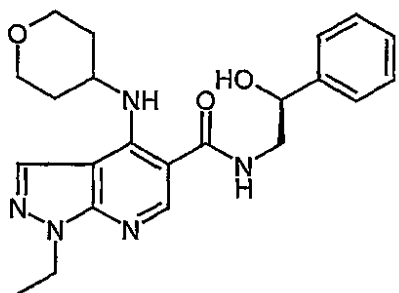
【0492】

中間体47は、中間体42に類似の方法を用いて、中間体17および(1R)-2-アミノ-1-フェニルエタノール(Aldrichから販売されている)から調製した。LCMSによって $MH^+=410$; $T_{RET}=2.62$ 分が示された。

【0493】

中間体48:1-エチル-N-[(2S)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル]-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシアミド

【化109】



20

【0494】

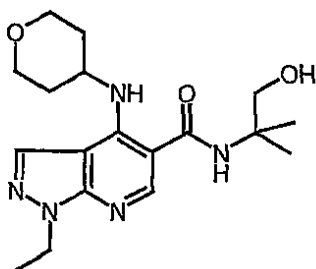
中間体48は、中間体42に類似の方法を用いて、中間体17および(1S)-2-アミノ-1-フェニルエタノール(Flukaから販売されている)から調製した。LCMSによって $MH^+=410$; $T_{RET}=2.62$ 分が示された。

30

【0495】

中間体49:1-エチル-N-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシアミド

【化110】



40

【0496】

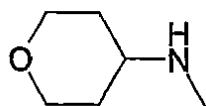
中間体49は、中間体42に類似の方法を用いて、中間体17および2-アミノ-2-メチル-1-プロパノール(Aldrichから販売されている)から調製した。LCMSによって $MH^+=362$; $T_{RET}=2.28$ 分が示された。

【0497】

中間体50:N-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン

50

【化 1 1 1】



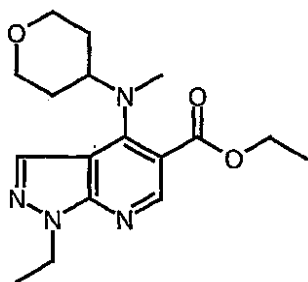
【0 4 9 8】

H.Hashimoto他、Organic Process Research and Development、2002、6、70に記載の手順に従って、テトラヒドロ-4H-ピラン-4-オン(例えばSigma Aldrichから販売されており、CAS(Cheical Abstracts)登録番号29943-42-8)から調製することができる。

【0 4 9 9】

中間体51:1-エチル-4-[メチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸エチル

【化 1 1 2】



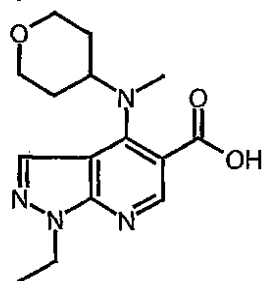
【0 5 0 0】

MeCN(8ml)中の中間体1(1.2g、4.76mmol)、中間体50(0.79g、5.2mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(4ml、24mmol)を70℃で24時間加熱した。溶媒を真空下で除去し、残渣をDCMおよび水で分配した。有機相を真空下で濃縮し、残渣においてシクロヘキサン:酢酸エチル(2:1、次いで1:1、次いで1:2)で溶出させるシリカ(50g)のクロマトグラフィーを行った。適切な画分を合わせ、蒸発させて中間体51を茶色の油(1.21g)として得た。LCMSによって $MH^+=334$; $T_{RET}=2.61$ 分が示された。

【0 5 0 1】

中間体52:1-エチル-4-[メチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸

【化 1 1 3】



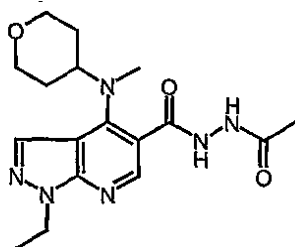
【0 5 0 2】

水酸化ナトリウム(0.43g、10.8mmol)をエタノール(10ml、95%)中の中間体51の溶液に加えた。反応混合物を50℃で18時間加熱した。溶媒を真空下で蒸発させ、残渣を水に溶かし、塩酸水溶液を加えることによってpH3まで酸性化した。溶液をDCMで抽出した。疎水性のフリット(ポリプロピレン製の枠を備えたWhatmanのPTFE濾材、孔径5μM)を用いて有機相を分離し、溶媒を真空下で蒸発させ、中間体52を白色の固体(0.65g)として得た。LCMSによって $MH^+=305$; $T_{RET}=1.97$ 分が示された。

【0 5 0 3】

中間体53:N'-アセチル-1-エチル-4-[メチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボヒドラジド

【化 1 1 4】



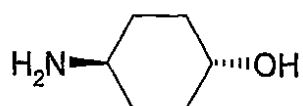
【 0 5 0 4】

中間体53は、中間体4に類似の方法を用いて、中間体52から調製した。LCMSによって MH^+ 10
 $=361$; $T_{RET}=1.91$ 分が示された。

【 0 5 0 5】

中間体54: trans-4-アミノシクロヘキサノール

【化 1 1 5】



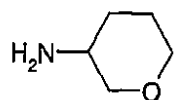
【 0 5 0 6】

例えばAcrosから販売されており、CAS(Chemical Abstracts)登録番号27489-62-9。 20

【 0 5 0 7】

中間体55: 塩酸テトラヒドロ-2H-ピラン-3-アミン

【化 1 1 6】



【 0 5 0 8】

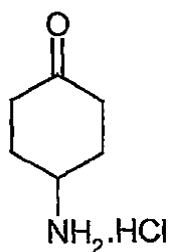
Anales De Quimica、1988、84、148に記載のように調製した。

【 0 5 0 9】

中間体56: 塩酸4-アミノシクロヘキサノン

30

【化 1 1 7】



【 0 5 1 0】

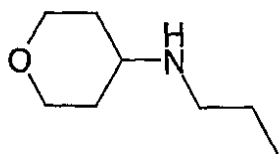
40

ジオキサン中の塩化水素の溶液(0.5ml、2.0mmol、4M)を、ジオキサン(0.5ml)中の4-オキソシクロヘキシルカルバミン酸tert-ブチル(0.043g、0.20mmol、Astatech Inc.、Philadelphia、USAから販売されている)の攪拌溶液に加え、混合物を室温で攪拌した。1時間後、反応混合物を蒸発させて中間体56をクリーム色の固体(34mg)として得た。 1H NMR(400MHz、 d_6 -DMSO、27℃、ppm)8.09(br.s、3H)、3.51(tt、11、3.5Hz、1H)、2.45(m、2H、ほとんど曖昧である)、2.29(m、2H)、2.16(m、2H)、1.76(m、2H)。

【 0 5 1 1】

中間体57: N-プロピルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン

【化 1 1 8】



【0 5 1 2】

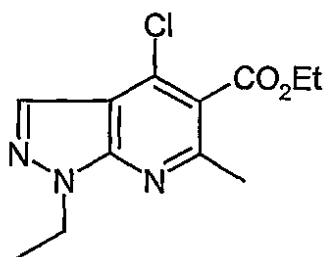
C. Zagar、国際公開公報WO99/07,702号に記載のように、テトラヒドロ-4H-ピラン-4-オン(例えばSigma Aldrichから販売されており、CAS29943-42-8)から調製することができる。

10

【0 5 1 3】

中間体58:4-クロロ-1-エチル-6-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸エチル

【化 1 1 9】



20

【0 5 1 4】

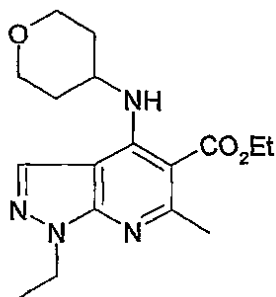
5-アミノ-1-エチルピラゾール(1.614g、14.5mmol)およびマロン酸ジエチル2-(1-エトキシエチリデン)(3.68g、16.0mmol、P.P.T.Sah、J.Amer.Chem.Soc.、1931、53、1836に記載)の混合物を150℃、ディーンスターク条件下で5時間加熱した。オキシ塩化リン(25ml)を混合物に丁寧に加え、生じた溶液を130℃で18時間加熱還流した。混合物を真空下で濃縮し、その後、残留油を冷却しながら水(100ml)に丁寧に加えた。生じた混合物をDCMで抽出し(3×100ml)、合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。残留油は、酢酸エチル-ペトルール(1:19)で溶出させるBiotageクロマトグラフィー(シリカ、90g)によって精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、真空下で濃縮して中間体58(1.15g)を得た。LCMSによってMH⁺=268;T_{RET}=3.18分が示された。

30

【0 5 1 5】

中間体59:1-エチル-6-メチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸エチル

【化 1 2 0】



40

【0 5 1 6】

塩酸4-アミノテトラヒドロピラン(中間体21、0.413g、3.0mmol)を、アセトニトリル(3ml)中の中間体58(0.268g、1.0mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.87ml、5.0mmol)の混合物に加えた。生じた混合物を85℃で24時間加熱した。揮発性成分を真空下で除去し、残渣をクロロホルム(1.5ml)に溶かし、SPEカートリッジ(シリカ、5g)に装填した。カートリッジをEt₂O、EtOAcおよびEtOAc-MeOH(9/1)で連続的に溶出させた。所望の生成物

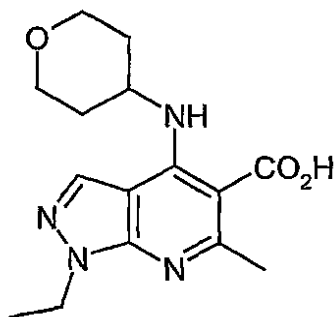
50

を含む画分を合わせ、真空下で濃縮して、出発物質(中間体51)を不純物として含む所望の生成物を得た。酢酸エチル-シクロヘキサン(1:3)で溶出させるSPEカートリッジ(シリカ、5g)を用いてさらに精製することにより、中間体59(0.248g)が得られた。LCMSによって $MH^+=333$; $T_{RET}=2.75$ 分が示された。

【0517】

中間体60:1-エチル-6-メチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸

【化121】



10

【0518】

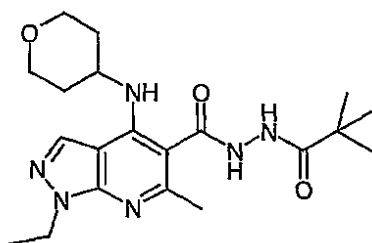
2M-水酸化ナトリウム溶液(0.75ml、1.5mmol)をエタノール(2ml)中の中間体59(0.248g、0.75mmol)に加え、混合物を16時間加熱還流した。反応混合物を濃縮し、水(1ml)で希釈し、2M-塩酸(0.75ml)を用いて酸性化して固体を沈殿させ、これを濾過によって収集して中間体60(0.168g)を得た。LCMSによって $MH^+=305$; $T_{RET}=1.86$ 分が示された。

20

【0519】

中間体61:N'-(2,2-ジメチルプロパノイル)-1-エチル-6-メチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボヒドラジド

【化122】



30

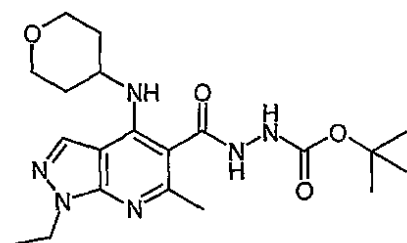
【0520】

DMF(5ml)中の中間体60(0.255g、0.84mmol)、EDC(0.225g、1.17mmol)およびHOBT(0.136g、1.0mmol)を20℃で75分間攪拌した。ピバル酸ヒドラジド(0.107g、0.92mmol)を加え、18時間攪拌を続けた。反応混合物を真空下で濃縮し、残渣をDCMおよび水で分配した。有機相を炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、その後、真空下で蒸発させて中間体61を白色の固体(0.27g)として得た。LCMSによって $MH^+=403$; $T_{RET}=2.13$ 分が示された。

【0521】

中間体62:2-{[1-エチル-6-メチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]カルボニル}ヒドラジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル

【化123】



50

【 0 5 2 2 】

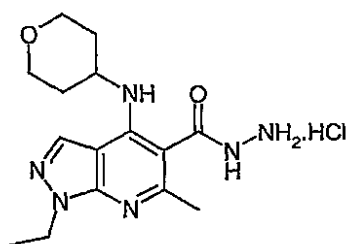
DMF(5ml)中の中間体60(0.253g、0.83mmol)、EDC(0.223g、1.17mmol)およびHOBT(0.135g、1.0mmol)を20℃で30分間攪拌した。カルバジン酸t-ブチル(0.110g、0.83mmol)を加え、18時間攪拌を続けた。反応混合物を真空下で濃縮し、残渣をDMF(5ml)に溶かし、さらにEDC(0.159g)およびHOBT(0.112g)を加えた。30分間後、カルバジン酸t-ブチル(0.019g)を加え、18時間攪拌を続けた。反応物を真空下で濃縮し、残渣をDCMおよび水で分配した。有機相を炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、その後、真空下で蒸発させた。物質をSPEカートリッジ(シリカ、10g)に装填し、シクロヘキサン:酢酸エチル(1:1、次いで2:1)で溶出させて中間体62を白色の固体(0.19g)として得た。LCMSによって $MH^+=419$; $T_{RET}=2.35$ 分が示された。

10

【 0 5 2 3 】

中間体63:塩酸1-エチル-6-メチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボヒドラジド

【 化 1 2 4 】



20

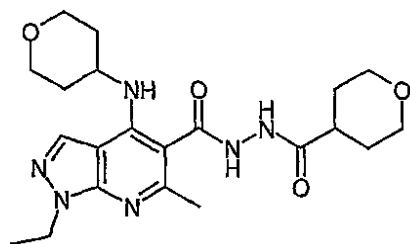
【 0 5 2 4 】

中間体62(0.19g、0.46mmol)を4Mのジオキサン(5ml)中の塩化水素に溶かし、反応混合物を終夜20℃で攪拌した。真空下での濃縮により中間体63を白色の固体(0.161g)として得た。LCMSによって $MH^+=319$; $T_{RET}=1.72$ 分が示された。

【 0 5 2 5 】

中間体64:1-エチル-6-メチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-N'-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルカルボニル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボヒドラジド

【 化 1 2 5 】



30

【 0 5 2 6 】

DMF(5ml)中の中間体30(0.06g、0.45mmol)およびTBTU(0.146g、0.45mmol)を20℃で30分間攪拌した。DMF(1ml)中の中間体63(0.16g、0.45mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(0.32ml、1.82mmol)の混合物を加え、反応混合物を終夜室温下で攪拌した。反応物を真空下で濃縮し、残渣をDCMおよび水で分配した。疎水性のフリット(ポリプロピレン製の枠を備えたWhatmanのPTFE濾材、孔径5μM)を用いて相を分離し、有機相を真空下で蒸発させた。残渣をSPEカートリッジ(アミノプロピル、10g)に装填し、MeOHで溶出させた。適切な画分を真空下で濃縮し、その後、さらなるSPEカートリッジ(シリカ、2g)に装填し、これを(i)2%、(ii)4%、(iii)6%および(iv)10%のDCM中のMeOHの勾配を用いて順次溶出させた。所望の物質を含む画分を合わせ、真空下で濃縮して中間体64を白色の固体(0.048g)として得た。LCMSによって $MH^+=431$; $T_{RET}=1.87$ 分が示された。

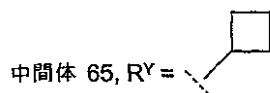
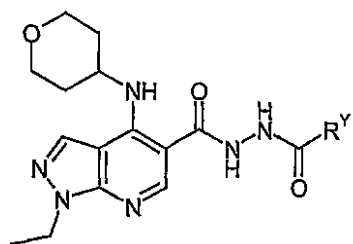
40

【 0 5 2 7 】

中間体65:N'-(シクロブチルカルボニル)-1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボヒドラジド

50

【化 1 2 6】



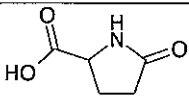
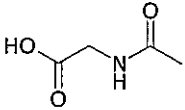
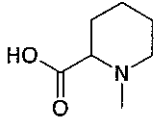
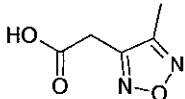
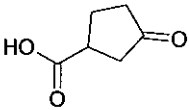
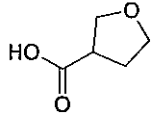
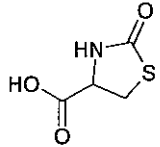
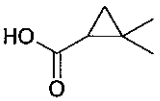
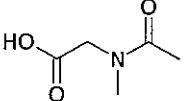
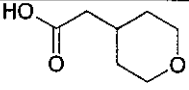
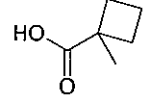
【 0 5 2 8】

DMF(0.5ml)中のTBTU(0.050g、0.15mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(0.04ml、0.26mmol)をシクロブチルカルボン酸($R^Y\text{COOH}$ 、0.015g、0.15mmol)に加えた。反応混合物を40分間20℃で攪拌した。DMF(0.5ml)中の中間体19(0.045g、0.13mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(0.04ml、0.26mmol)の混合物を加え、反応混合物を18時間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、残渣をSPEカートリッジ(アミノプロピル、2g)に装填した。カートリッジをメタノールで溶出させて中間体65(0.052g)を得た。LCMSによって $MH^+=387$; $T_{RET}=2.28$ 分が示された。

【 0 5 2 9】

同一もしくは類似の試薬モル数および/または溶媒体積を使用して、以下を同様に調製した。

【表 5】

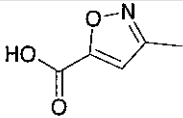
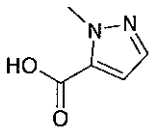
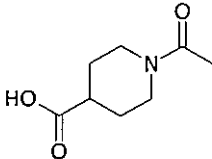
	$R^Y\text{COOH}$	酸の供給源	MH^+	$T_{RET}(\text{分})$
中間体 66		Sigma-Aldrich	416	2.03
中間体 67		Sigma-Aldrich	404	2.01
中間体 68		HCl 塩: Maybridge、 または ドイツ特許 DE10,008,089 号	430	1.89
中間体 69		Interchim Intermediates	429	2.35
中間体 70		Sigma-Aldrich、 または J.Org.Chem., 1997、62、5144	415	2.12
中間体 71		Sigma-Aldrich	403	2.11
中間体 72		Sigma-Aldrich	434	2.15
中間体 73		ChemPacific	401	2.46
中間体 74		Sigma-Aldrich	418	2.06
中間体 75		Astatech、 または J.Med.Chem., 1993、36、2300	431	2.18
中間体 76		Synthesis、 1971、258; または 国際公開公報 WO03/082190 号	401	2.35

10

20

30

40

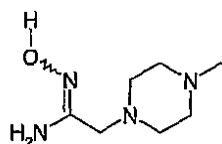
中間体 77		Eur.J.Med. Chem., 1992, 37, 581	414	2.30
中間体 78		Indian J.Chemistry, 2002, 41B, 1093	413	2.24
中間体 79		Lancaster Synthesis	458	2.18

10

【 0 5 3 0 】

中間体80: (1E/Z)-N-ヒドロキシ-2-(4-メチル-1-ピペラジニル)エタンイミドアミド

【 化 1 2 7 】



20

【 0 5 3 1 】

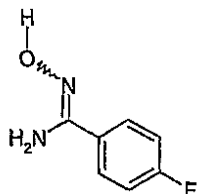
(4-メチル-1-ピペラジニル)アセトニトリル(1.08g、7.7mmol)(J.Med.Chem., 1999、42、2870)を、エタノール(10ml)中の炭酸カリウム(3.2g、23.1mmol)および塩酸ヒドロキシルアミン(1.06g、15.4mmol)の懸濁液に加えた。反応混合物を9時間加熱還流し、次いで冷却した。反応物を濾過し、溶媒を真空下で蒸発させて中間体80(1.53g)を得た。¹HNMR(400 MHz、d₆-DMSO、27℃、ppm)9.02(br s、1H)、5.17(br s、2H)、2.78(s、2H)、2.31(br s、8H)、2.13(s、3H)。

30

【 0 5 3 2 】

中間体81: 4-フルオロ-N-ヒドロキシベンゼンカルボキシイミドアミド

【 化 1 2 8 】



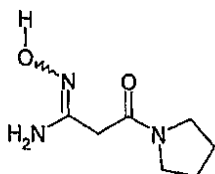
【 0 5 3 3 】

Sigma-Aldrichから販売されており、CAS(Chemical Abstracts)登録番号22179-78-8。

【 0 5 3 4 】

中間体82: (1E/Z)-N-ヒドロキシ-3-オキソ-3-(1-ピロリジニル)プロパンイミドアミド

【 化 1 2 9 】



50

【0535】

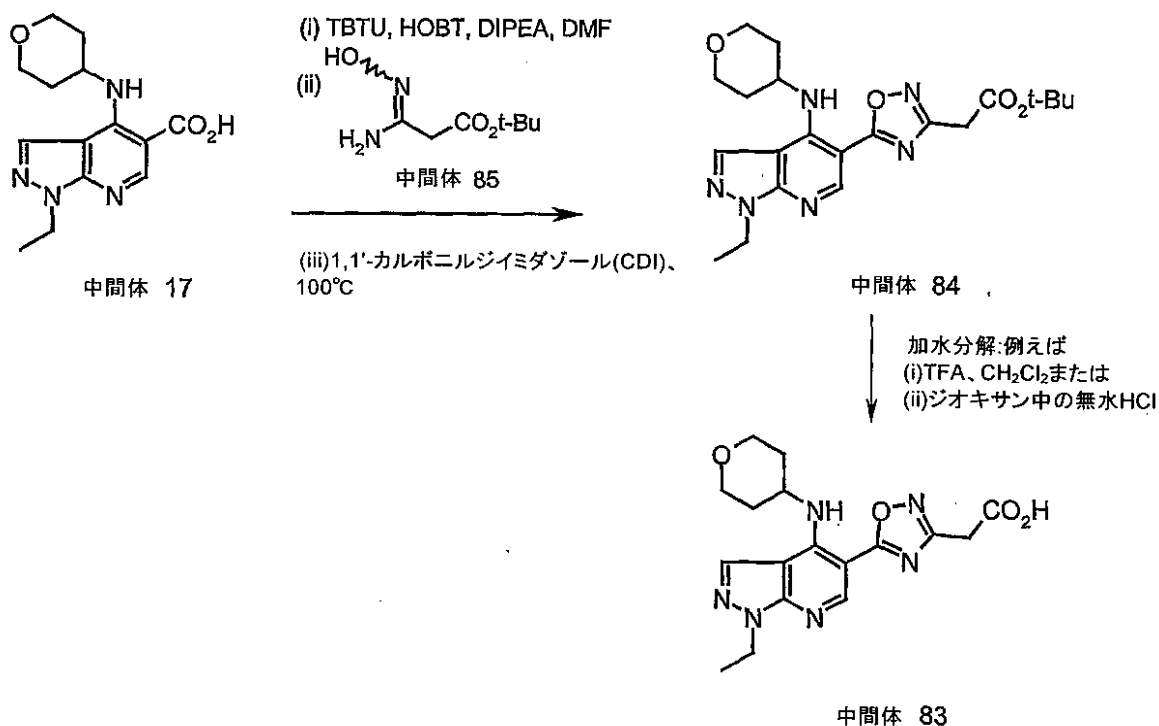
Maybridge Chemical Companyから販売されており、CAS(Chemical Abstracts)登録番号57399-51-6。

【0536】

中間体83および84

中間体83および84の構造式ならびにその調製方法は以下の通りである。

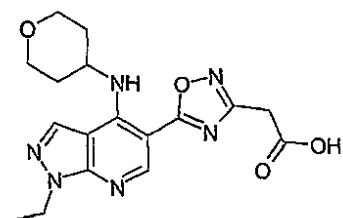
【化130】



【0537】

中間体83: {5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}酢酸

【化131】



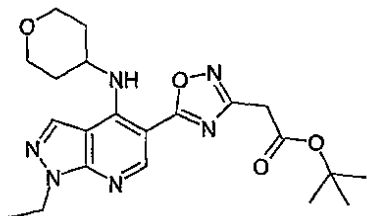
【0538】

ジオキサン中の無水塩化水素(8ml、4Mの溶液)を中間体84(0.807g、1.88mol)に加えた。反応混合物を終夜室温で攪拌し、その後、真空下で蒸発させた。残渣をエーテルに懸濁させ、混合物を濾過して中間体83を茶色の固体(0.525g)として得た。LCMSによってMH⁺=373; T_{RET}=2.62分が示された。

【0539】

中間体84: {5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}酢酸1,1-ジメチルエチル

【化 1 3 2】



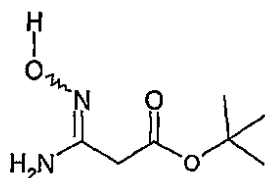
【 0 5 4 0】

ジイソプロピエチルアミン(8.3ml、47.5mmol)を、N,N-ジメチルホルムアミド(40ml)中の中間体17(2.76g、9.5mmol)、TBTU(3.050g、9.5mmol)およびヒドロキシベンゾトリアゾール(1.28g、9.5mmol)の混合物に室温で加えた。10分間攪拌したあと、中間体85(2.318g、13.3mmol)を加えた。反応混合物を50分間攪拌し、その後、1,1'-カルボニルジイミダゾール(1.54g、9.5mmol)を加え、反応物を100℃で16時間加熱した。溶媒を真空下で除去し、残渣をジクロロメタンおよび水で分配した。有機相を炭酸水素ナトリウム水溶液(5%)で洗浄し、次いで乾燥させ(Na_2SO_4)、真空下で蒸発させた。残渣をシクロヘキサン:酢酸エチル(1:1)で溶出させるBiotageシステムを用いたクロマトグラフィー(100g、シリカ)によって精製した。中間体84を茶色の固体(0.97g)として得た。LCMSによって $\text{MH}^+=429$ 、 $T_{\text{RET}}=3.26$ 分が示された。

【 0 5 4 1】

中間体85: (3E/Z)-3-(ヒドロキシアミノ)-3-イミノプロパン酸1,1-ジメチルエチル

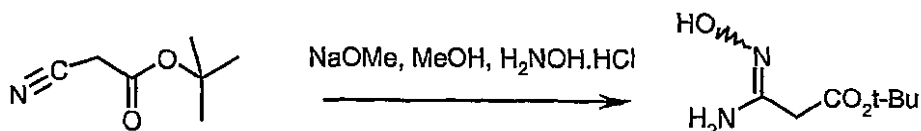
【化 1 3 3】



【 0 5 4 2】

反応スキームは以下の通りであった。

【化 1 3 4】



Aldrichから入手可能

中間体 85

【 0 5 4 3】

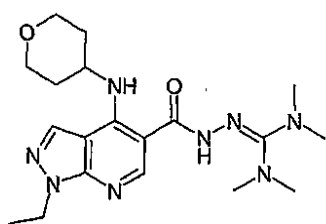
メタノール中のナトリウムメトキシドの溶液(50ml、0.5M)を塩酸ヒドロキシルアミン(1.78g、25.62mmol)に室温で加えた。15分間攪拌したあと、溶液を濾過し、濾液をシアノ酢酸t-ブチル(3.0g、21.25mmol、Aldrichから入手可能)に加えた。溶液を1.75時間還流させ、次いで冷却し、真空下で蒸発させた。残渣を酢酸エチルおよび水で分配した。水相を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO_4)、真空下で蒸発させた。残渣をシクロヘキサン:エーテル(1:1)に懸濁させ、次いで濾過して中間体85を白色の固体(1.883g)として得た。 ^1H NMR(400MHz、 CDCl_3 、27℃) ppm) 8.34(br s、1H)、5.05(br s、2H)、3.09(s、2H)、1.47(s、9H)。

【 0 5 4 4】

中間体86: N"-{[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]カルボニル}-N,N,N',N'-テトラメチルカルボノヒドラゾン酸ジアミ

ド

【化 1 3 5】



【 0 5 4 5】

10

N,N-ジメチルホルムアミド(1ml)中の中間体19(0.1g、0.29mmol)、TBTU(0.094g、0.29mmol)、および、ジイソプロピルエチルアミン(0.204ml、1.17mmol)を室温で1時間攪拌した。溶媒を真空下で蒸発させ、残渣をメタノールに溶かし、SPEカートリッジ(アミノプロピル、5g)に装填した。カートリッジをメタノールで溶出させ、適切な画分を真空下で蒸発させて中間体86を黄色の固体(0.113g)として得た。LCMSによって $MH^+=403$; $T_{RET}=1.99$ 分が示された。

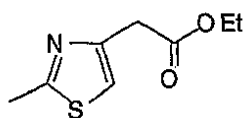
【 0 5 4 6】

中間体87: (2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル)酢酸エチル

K.Arakawa他、Chem Pharm Bull、1972、20(5)、1041に記載のように調製した。

【化 1 3 6】

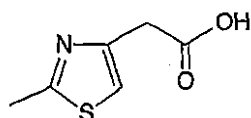
20



【 0 5 4 7】

中間体88: 2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル酢酸

【化 1 3 7】



30

【 0 5 4 8】

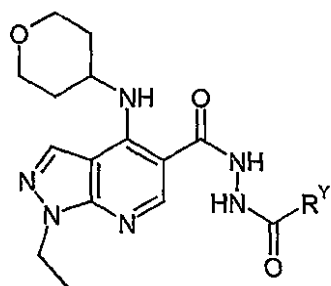
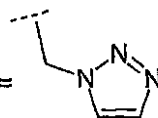
ジオキサン(15ml)中の中間体87(6g、32.4mmol)の溶液に、水(15ml)中の水酸化リチウム一水和物(1.53g、36.4mmol)の溶液を加えた。混合物を17時間攪拌し、その後、ジエチルエーテル(20ml)、次いで酢酸エチル(20ml)で洗浄し、酢酸エチル(50ml)下で濃塩酸を用いて酸性化した。炭酸水素ナトリウムを加えることによって合わせた水相をpH2.7に調節し、さらなる酢酸エチル(2×50ml)で抽出した。合わせた有機相を水(20ml)および飽和ブライン(20ml)で洗浄し、次いで真空下で濃縮して中間体88を白色の固体(1.69g)として得た。 1H NMR(400MHz、 $CDCl_3$ 、27℃) ppm 2.74(s、3H)、3.85(s、2H)、5.8-6.2(br、s、1H)、7.02(s、1H)。

40

【 0 5 4 9】

中間体89: 1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-N'-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イルアセチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボヒドラジド

【化 1 3 8】

中間体 89, $R^Y =$ 

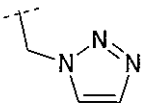
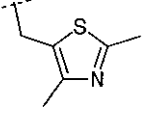
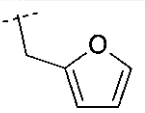
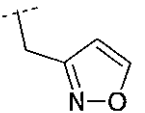
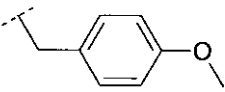
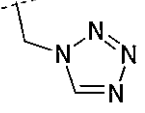
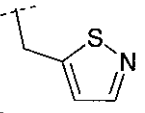
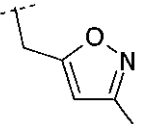
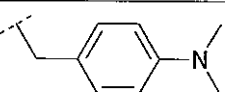
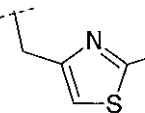
【 0 5 5 0】

10

中間体89～114の基本手順：

N,N-ジメチルホルムアミド(0.5ml)中のカルボン酸 R^YCO_2H (0.2mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(0.105ml、0.6mmol)およびTBTU(0.071g、0.22mmol)の混合物を10分間静置した。N,N-ジメチルホルムアミド(0.5ml)中の中間体19(0.2mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(0.035ml、0.2mmol)の混合物を加えた。攪拌後、反応物を16時間静置した。溶媒を真空下で除去し、残渣をSPEカートリッジ(アミノプロピル、0.5g)に装填した。カートリッジをクロロホルム、酢酸エチル：クロロホルム(1:1)、酢酸エチル、酢酸エチル：メタノール(9:1、2ml)で溶出させた。適切な画分を真空下で蒸発させて以下の中間体を得た。

【表 6】

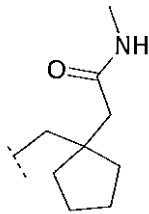
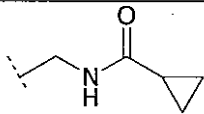
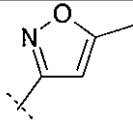
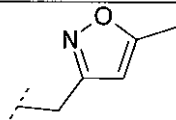
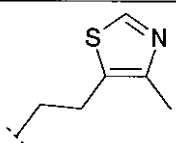
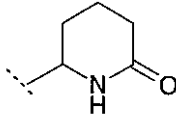
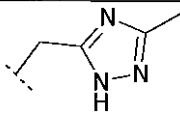
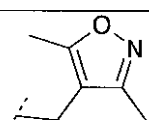
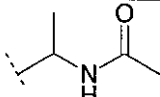
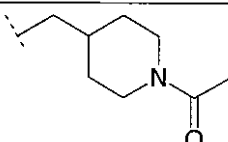
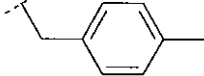
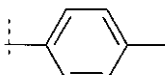
中間体番号	R ^Y	カルボン酸の供給源 R ^Y CO ₂ H	MH ⁺	T _{RET} (分)
89		ChemPacific Ltd	413	2.17
90		SPECS Fleminglaan16, 2289 CP Rijswijk, オランダ	457	2.3
91		Advanced Synthesis, P.O. Box 437920, San Ysidro, California, 92173、米国	412	2.4
92		Microchemistry Ltd, Shosse Entusiastov 56, Moscow, 1111123、ロシア	413	2.25
93		Aldrich	452	2.59
94		Maybridge Chemical Company Ltd., Trevillet, Tintagel, Cornwall PL34 0HW, 英国	414	2.2
95		R.Raap 他、米国特許 US3,271,407A に記載	429	2.33
96		Aldrich	427	2.32
97		Aldrich	465	2.21
98		中間体 88	443	2.33

10

20

30

40

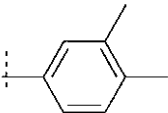
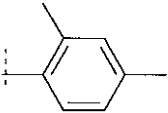
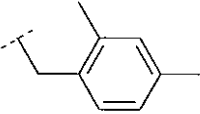
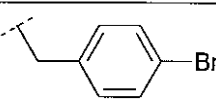
99		Peakdale Molecular Ltd、Peakdale Science Park、Sheffield Road、Chapel-en-le-Frith、High Peak SK23 0PG、英国	485	2.47
100		J.Chem.Soc.、Perkin Trans II、1993、4、741-8	429	2.19
101		Lancaster Synthesis	413	2.42
102		J.Chem.Soc. Perkin Trans.1、1976、9、994-7	427	2.35
103		Microchemistry Ltd、Shosse Entusiastov 56、Moscow、111123、ロシア	457	2.32
104		Microchemistry Ltd、Shosse Entusiastov 56、Moscow、111123、ロシア	429	2.13
105		Microchemistry Ltd、Shosse Entusiastov 56、Moscow、111123、ロシア	427	2.11
106		Microchemistry Ltd、Shosse Entusiastov 56、Moscow、111123、ロシア	441	2.35
107		Sigma Chemical Company	417	2.11
108		T.J.Guzi 他、国際公開公報 WO03/022835 号	471	2.22
109		Aldrich	437	2.7
110		Aldrich	423	2.6

10

20

30

40

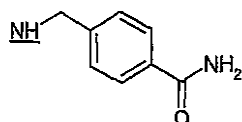
111		Aldrich	437	2.8
112		Aldrich	437	2.7
113		ACB Blocks Ltd または Rzeszutarski, W.J., 国際公開公報 WO93/05772 号に記載	451	2.7
114		Aldrich	501 / 503	2.8

10

【 0 5 5 1 】

中間体115: 4-(アミノメチル)ベンズアミド

【 化 1 3 9 】



20

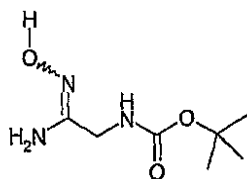
【 0 5 5 2 】

L.W. Jones他、国際公開公報W002/085,860号に記載の手順に従って調製することができる。

【 0 5 5 3 】

中間体116: [(2Z)-2-(ヒドロキシアミノ)-2-イミノエチル]カルバミン酸1,1-ジメチルエチル

【 化 1 4 0 】



30

【 0 5 5 4 】

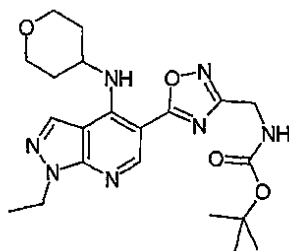
M. Schwarz他、国際公開公報W002/102,799号に記載のように、市販のN-(tert-ブトキシカルボニル)-2-アミノアセトニトリルから調製した。

【 0 5 5 5 】

中間体117: ({5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}メチル)カルバミン酸1,1-ジメチルエチル

40

【化 1 4 1】



【 0 5 5 6】

10

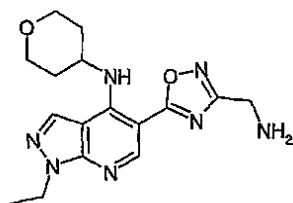
ジイソプロピルエチルアミン(6.0ml、34.4mmol)を、乾燥ジメチルホルムアミド(45ml)中の中間体17(2.0g、6.89mmol)、TBTU(2.212g、6.89mmol)およびHOBT(0.931g、6.89mmol)の攪拌混合物に加えた。10分後、生じた透明な溶液を中間体116(1.89g、10mmol)で処理した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。DBU(5.14ml、34.5mmol)を加え、反応混合物を80℃で加熱した。80℃で3.5時間後、反応混合物を真空下で蒸発させ、残渣をジクロロメタン(150ml)に溶かし、5%炭酸水素ナトリウム(50ml)および水(50ml)で連続的に洗浄した。有機溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させて粗生成物を得た。酢酸エチル-石油エーテル(1:1)で溶出させるBiotageクロマトグラフィー(シリカ、100g)によって精製し、中間体117を白色の固体(2.70g)として得た。LCMSによって $MH^+=444$ 、 $T_{RET}=3.06$ 分が示された。

20

【 0 5 5 7】

中間体118:5-[3-(アミノメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-1-エチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン

【化 1 4 2】



30

【 0 5 5 8】

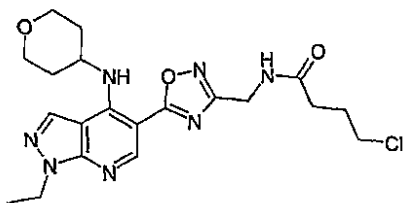
トリフルオロ酢酸(5ml)を、乾燥ジクロロメタン(20ml)中の中間体117(1.774g、4.0mmol)の攪拌溶液に0℃で加えた。2時間後、5%炭酸水素ナトリウム溶液(150ml)および固体炭酸水素ナトリウムを丁寧に加えることによって反応混合物を中和した。生じた混合物をクロロホルム(2×100ml)で抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させて中間体118を白色の固体(1.358g)として得た。LCMSによって $MH^+=344$ 、 $T_{RET}=1.95$ 分が示された。

【 0 5 5 9】

中間体119:4-クロロ-N-({5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}メチル)ブタンアミド

40

【化 1 4 3】



【 0 5 6 0】

50

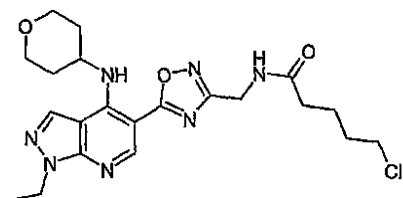
塩化4-クロロブタノイル(0.12mmol)を、クロロホルム(1ml)中の中間体118(0.1mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(0.3mmol)の攪拌溶液に室温で加えた。室温で16時間攪拌したあと、反応混合物をSPEカートリッジ(アミノプロピル、2g)に装填し、カートリッジをクロロホルム、酢酸エチルおよびメタノールで順次溶出させた。所望の生成物を含む画分を合わせ、窒素下でブローダウンした。生じた残渣を石油エーテル中の30~100%の酢酸エチルの勾配で溶出させるSPEカートリッジ(シリカ、1g)でさらに精製して中間体119を白色の固体(45mg))として得た。LCMSによって $MH^+=448$ 、 $T_{RET}=2.77$ 分が示された。

【0561】

中間体120:5-クロロ-N-({5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}メチル)ペンタンアミド

10

【化144】



【0562】

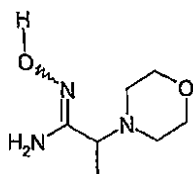
塩化5-クロロペンタノイル(0.12mmol)を、クロロホルム(1ml)中の中間体118(0.1mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(0.3mmol)の攪拌溶液に室温で加えた。室温で16時間攪拌したあと、反応混合物をSPEカートリッジ(アミノプロピル、2g)に装填し、カートリッジをクロロホルム、酢酸エチルおよびメタノールで順次溶出させた。所望の生成物を含む画分を合わせ、窒素下でブローダウンした。生じた残渣を石油エーテル中の30~100%の酢酸エチルの勾配で溶出させるSPEカートリッジ(シリカ、1g)でさらに精製して中間体120を白色の固体(46mg)として得た。LCMSによって $MH^+=462$ 、 $T_{RET}=2.86$ 分が示された。

20

【0563】

中間体121:(1E/Z)-N-ヒドロキシ-2-(4-モルホリニル)プロパンイミドアミド

【化145】



30

【0564】

中間体9、22または80のいずれかに記載の工程に類似の工程を用いて、類似もしくは同一の試薬モル数および/または溶媒体積を使用して -メチル-4-モルホリンアセトニトリルから調製した。 1H NMR(27 °C, d4-MeOH) 3.70-3.60(m, 5H)、3.13-3.07(m, 2H)、2.83-2.76(m, 2H)、1.84(d, J=5Hz, 3H)

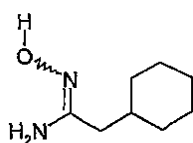
40

-メチル-4-モルホリンアセトニトリルは、H.R.Henze他、J. Am. Chem. Soc、1957、79、6230に記載の手順に従って調製することができる。

【0565】

中間体122:(1E/Z)-2-シクロヘキシル-N-ヒドロキシエタンイミドアミド

【化146】



50

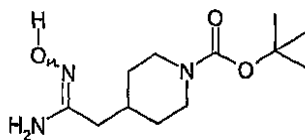
【 0 5 6 6 】

T.R.Alessi 他、米国特許US4,895,860号に記載の手順に従って、シクロヘキシル酢酸(例えばAldrichから販売されている)から調製することができる。

【 0 5 6 7 】

中間体123:4-[(2Z)-2-(ヒドロキシアミノ)-2-イミノエチル]-1-ピペリジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル

【 化 1 4 7 】



10

【 0 5 6 8 】

中間体9、22または80のいずれかに記載の工程に類似の工程を用いて、類似もしくは同一の試薬モル数および/または溶媒体積を使用して、4-(シアノメチル)-1-ピペリジンカルボン酸1,1-ジメチルエチルから調製した。

【 0 5 6 9 】

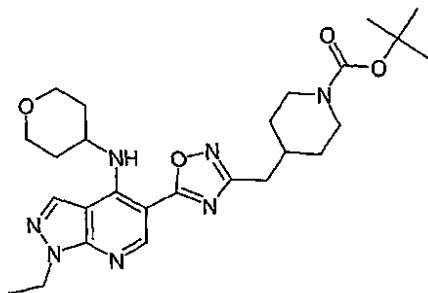
4-(シアノメチル)-1-ピペリジンカルボン酸1,1-ジメチルエチルは、A.M.Wilson、国際公開公報W000/006,159号に記載の手順に従って、市販の4-オキソ-1-ピペリジンカルボン酸1,1-ジメチルエチルから調製することができる。

20

【 0 5 7 0 】

中間体124:4-({5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}メチル)-1-ピペリジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル

【 化 1 4 8 】



30

【 0 5 7 1 】

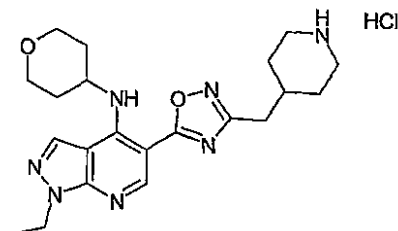
EtOH(2ml)中の中間体16(0.064g、0.2mmol)、中間体80(0.257g、1mmol)、EtOH(0.19ml、21%溶液)中のナトリウムエトキシドの溶液および4 の粉末モレキュラーシーブ(0.38g)の混合物を82、窒素雰囲気下で18時間攪拌した。さらなるエタノール中のナトリウムエトキシド(0.19ml、21%溶液)、モレキュラーシーブ(0.38g)およびエタノール(4ml)を加え、反応物をさらに72時間加熱した。反応混合物を濾過し、溶媒を真空下で蒸発させ、残渣をSPEカートリッジ(シリカ、2g)に装填した。カートリッジをシクロヘキサン:酢酸エチル(4:1、2:1、1:1)、その後、酢酸エチルで溶出させ、中間体124を無色の油(0.052g)として得た。LCMSによって $MH^+=512$; $T_{RET}=3.51$ 分が示された。

40

【 0 5 7 2 】

中間体125:塩酸1-エチル-5-[3-(4-ピペリジニルメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン

【化 1 4 9】



【 0 5 7 3】

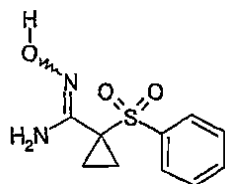
ジオキサン(1ml)中の塩化水素の溶液を中間体124(0.052g、0.1mmol)に加え、反応混合物を20℃で2時間攪拌した。溶液を真空下で蒸発させて中間体125を黄色の固体(0.047g)として得た。LCMSによって $MH^+=412$; $T_{RET}=2.21$ 分が示された。

10

【 0 5 7 4】

中間体126:N-ヒドロキシ-1-(フェニルスルホニル)シクロプロパンカルボキシイミドアミド

【化 1 5 0】



20

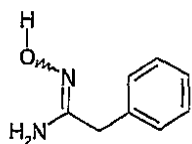
【 0 5 7 5】

中間体9、22または80のいずれかに記載の工程に類似の工程を用いて、類似もしくは同一の試薬モル数および/または溶媒体積を使用して、1-(フェニルスルホニル)シクロプロパンカルボニトリル(Menai Organics Ltd、Menai Technology Centre、Deiniol Roas、Bangor、Gwynedd、Wales、LL57 4UP、United Kingdomから販売されている、またはBull.Chem.Soc.Jpn.、1985、58(2)、765に記載されている)から調製した。LCMSによって $MH^+=241$; $T_{RET}=1.71$ 分が示された。

【 0 5 7 6】

中間体127:(1E/Z)-N-ヒドロキシ-2-フェニルエタンイミドアミド

【化 1 5 1】



30

【 0 5 7 7】

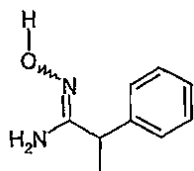
Maybridge Chemical Company Ltd、Trevillet、Tintagel、Cornwall、PL34 0HW、United Kingdomから販売されている。

40

【 0 5 7 8】

中間体128:(1E/Z)-N-ヒドロキシ-2-フェニルプロパンイミドアミド

【化 1 5 2】



【 0 5 7 9】

J.Rheineimer、欧州特許EP323,864号に記載の手順に従って、α-メチルフェニルアセト

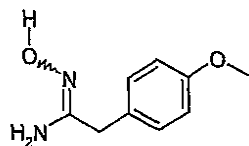
50

ニトリルから調製することができる。

【0580】

中間体129: (1E/Z)-N-ヒドロキシ-2-[4-(メチルオキシ)フェニル]エタンイミドアミド

【化153】



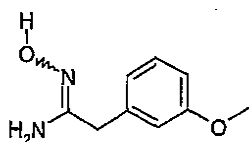
【0581】

Exploratory Library、Ambinter、46 quai Louis Bleriot、Paris、F-75016、Franceから販売されている。

【0582】

中間体130: (1E/Z)-N-ヒドロキシ-2-[3-(メチルオキシ)フェニル]エタンイミドアミド

【化154】



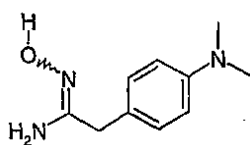
【0583】

S.Borg他、European J.Med Chem.、1993、28(10)801に記載の手順に従って調製することができる。

【0584】

中間体131: (1E/Z)-2-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-N-ヒドロキシエタンイミドアミド

【化155】



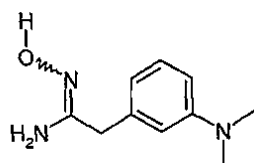
【0585】

中間体9、22または80のいずれかに記載の工程に類似の工程を用いて、類似もしくは同一の試薬モル数および/または溶媒体積を使用して、4-(ジメチルアミノ)ベンゼンアセトニトリル(Borovicka他、Collect.Czech.Chem.Comm.、1955、20、437に記載)から調製した。LCMSによって $MH^+=194$; $T_{RET}=0.38$ 分が示された。

【0586】

中間体132: (1E/Z)-2-[3-(ジメチルアミノ)フェニル]-N-ヒドロキシエタンイミドアミド

【化156】



【0587】

中間体9、22または80のいずれかに記載の工程に類似の工程を用いて、類似もしくは同一の試薬モル数および/または溶媒体積を使用して、3-(ジメチルアミノ)ベンゼンアセトニトリル(M.L.Sznajdman他、Bioorganic Medicinal Chemistry Letters、1996、6(5)、565に記載)から調製した。LCMSによって $MH^+=194$; $T_{RET}=0.46$ 分が示された。

【0588】

10

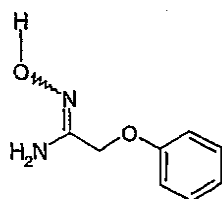
20

30

40

50

中間体133: (1E/Z)-N-ヒドロキシ-2-(フェニルオキシ)エタンイミドアミド
【化 1 5 7】



【 0 5 8 9 】

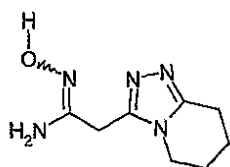
Pfaltz & Bauer Incから販売されている。

10

【 0 5 9 0 】

中間体134: (1E/Z)-N-ヒドロキシ-2-(5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル)エタンイミドアミド

【化 1 5 8】



【 0 5 9 1 】

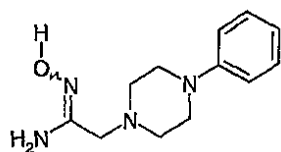
20

中間体9、22または80のいずれかに記載の工程に類似の工程を用いて、類似もしくは同一の試薬モル数および/または溶媒体積を使用して、5,6,7,8-テトラヒドロ-1,2,4-トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-アセトニトリル(Interchim、213 Avenue Kennedy、BP 1140、Montluçon、Cedex 03103、FranceまたはExploratory Library、Ambinter、46 quai Louis Blériot、Paris、F-75016、Franceから販売されている)から調製した。LCMSによってMH⁺=198; T_{RET}=0.32分が示された。

【 0 5 9 2 】

中間体135: (1E/Z)-N-ヒドロキシ-2-(4-フェニル-1-ピペラジニル)エタンイミドアミド

【化 1 5 9】



30

【 0 5 9 3 】

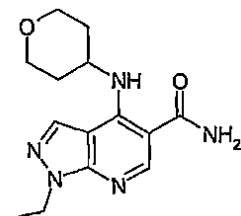
中間体9、22または80のいずれかに記載の工程に類似の工程を用いて、類似もしくは同一の試薬モル数および/または溶媒体積を使用して、4-フェニル-1-ピペラジニアセトニトリル(Interchim、213 Avenue Kennedy、BP 1140、Montluçon、Cedex 03103、FranceまたはExploratory Library、Ambinter、46 quai Louis Blériot、Paris、F-75016、Franceから販売されている)から調製した。LCMSによってMH⁺=235; T_{RET}=1.09分が示された。

40

【 0 5 9 4 】

中間体136: 1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシアミド

【化 1 6 0】



【 0 5 9 5】

塩化チオニル(17ml)中の中間体17(3.263g、11.25mmol)の溶液を60℃で2時間加熱した。溶液を真空下で濃縮し、その後、ジクロロメタンと共に蒸発させた。残渣をジオキサン(45ml、0.5M溶液)中のアンモニアの溶液に懸濁させ、生じた混合物を18時間攪拌した。真空下で濃縮したあと、残渣をジオキサン中のアンモニア(45ml、0.5M)に再懸濁させ、さらに16時間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、固体をジクロロメタン(40ml)および水(40ml)の混合物に懸濁させた。固体を濾過し、水で洗浄し、真空下でP₂O₅を用いて乾燥させて中間体136をクリーム色の固体(2.50g)として得た。LCMSによってMH⁺=290;T_{RET}=2.12分が示された。

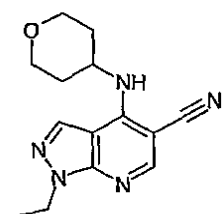
10

【 0 5 9 6】

中間体137:1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボニトリル

20

【化 1 6 1】



【 0 5 9 7】

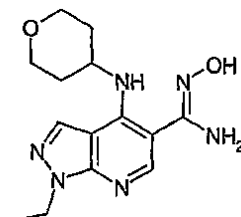
バージェス試薬4.53g、19.0mmol)をTHF(80ml)中の中間体136(5.0g、17.3mmol)の懸濁液に加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌し、その後、さらに一定量のバージェス試薬(0.9g、1.8mmol)を加え、5時間攪拌を続けた。反応混合物を真空下で濃縮し、残渣をジクロロメタンおよび水で分配した。有機相を水で洗浄し、乾燥させ、真空下で蒸発させて中間体137をオフホワイトの固体(4.43g)として得た。LCMSによってMH⁺=272;T_{RET}=2.40分が示された。

30

【 0 5 9 8】

中間体138:1-エチル-N-ヒドロキシ-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシイミドアミド

【化 1 6 2】



40

【 0 5 9 9】

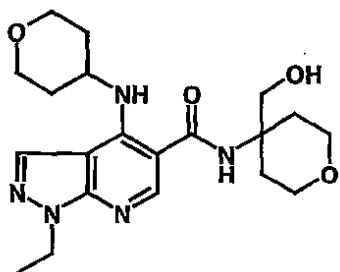
EtOH(45ml)中の中間体137(3.50g、12.9mmol)、塩酸ヒドロキシルアミン(3.30g、47.8mmol)および炭酸水素ナトリウム(4.01g、47.8mmol)を45℃で1.5時間、次いで50℃で2.5時間加熱した。懸濁液を真空下で濃縮し、固体をジクロロメタン(80ml)中で0.5時間攪拌した

50

。混合物を濾過し、固体をEtOH中で攪拌し、生じた混合物を濾過し、濾液を蒸発させた。その後、固体をジクロロメタンで3回洗浄して中間体138を白色の固体(1.62g)として得た。LCMSによって $MH^+=305$; $T_{RET}=1.85$ 分が示された。

【0600】

中間体139:1-エチル-N-[4-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシアミド
【化163】



10

【0601】

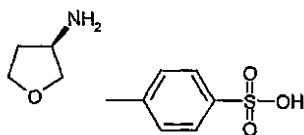
中間体139は、中間体42に類似の方法を用いて、中間体17および(4-アミノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メタノール(PharmaCore Inc., 4170 Mendenhall Oaks Pkwy, Suite 140, High point, NC, USAから販売されている)から調製した。LCMSによって $MH^+=404$, $T_{RET}=2.19$ 分が示された。

20

【0602】

中間体140:4-トルエンスルホン酸(R)-(+)-3-アミノテトラヒドロフラン
Fluka Chemie AG, Germanyから販売(CAS 111769-27-8)。

【化164】

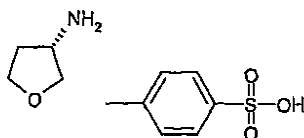


【0603】

中間体141:4-トルエンスルホン酸(S)-(-)-3-アミノテトラヒドロフラン

E.Merck, Germanyから、またはE.Merck(Merck Ltd), Hunter Boulevard, Magna Park, Lutterworth, Leicestershire LE17 4XN, United Kingdomから販売(CAS 104530-80-5)。

【化165】



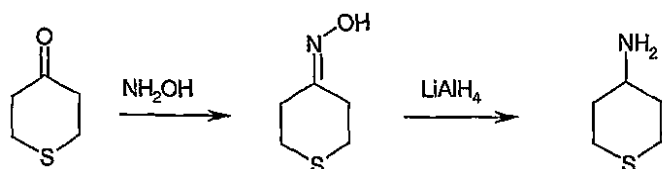
30

【0604】

中間体142:テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-アミン

Subramanian他、J.Org.Chem., 1981, 46, 4376-4383に記載のように、市販のテトラヒドロチオピラン-4-オンから調製した。その後の塩酸塩の調製は常法によって行うことができる。

【化166】



40

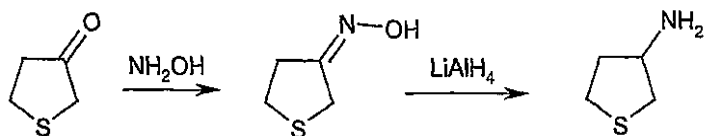
50

【 0 6 0 5 】

中間体143:テトラヒドロ-3-チオフェンアミン

中間体142と同様の方法で、市販のテトラヒドロチオフェン-4-オンから調製した。オキシムの形成はGrigg他、Tetrahedron、1991、47、4477-4494に、およびオキシムの還元はUnterhalt他、Arch.Pharm.、1990、317-318に記載されている。

【 化 1 6 7 】



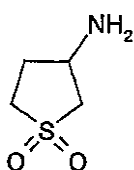
10

【 0 6 0 6 】

中間体144:塩酸テトラヒドロ-3-チオフェンアミン1,1-ジオキシド

Sigma Aldrich Library of Rare Chemicals(SALOR)から販売(CAS-6338-70-1)。このアミンの塩酸塩の調製は、常法によって行うことができる。

【 化 1 6 8 】



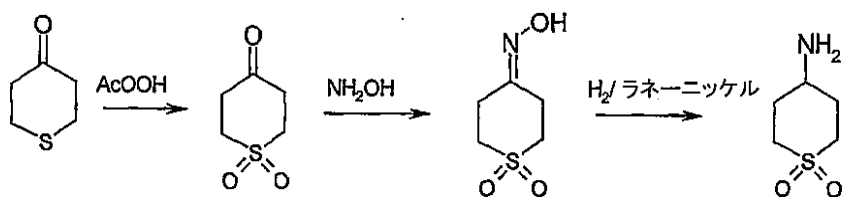
20

【 0 6 0 7 】

中間体145:塩酸テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-アミン-1,1-ジオキシド

中間体11と同様の方法で、市販のテトラヒドロチオフェン-4-オンから調製した。1,1-ジオキソ-テトラヒドロ-1(6'-チオピラン-4-オンへの酸化は、Rule他、J.Org.Chem.、1995、60、1665-1673に記載されている。オキシムの形成はTruce他、J.Org.Chem.、1957、617、620に、およびオキシムの還元はBarkenbus他、J.Am.Chem.Soc.、1955、77、3866に記載されている。その後のアミンの塩酸塩の調製は、常法によって行うことができる。

【 化 1 6 9 】

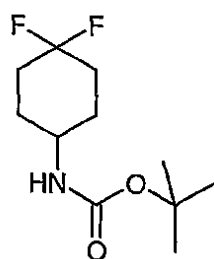


30

【 0 6 0 8 】

中間体146:(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)カルバミン酸1,1-ジメチルエチル

【 化 1 7 0 】



40

【 0 6 0 9 】

(ジエチルアミノ)硫黄トリフルオリド(DAST)、(0.06ml、0.47mmol)を、無水ジクロロメ

50

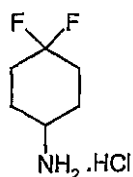
タン(5ml)中の1,1-ジメチルエチル(4-オキソシクロヘキシル)カルバミン酸塩(250mg、1.17mmol、AstaTech Inc.、Philadelphia、USAから販売されている)の攪拌溶液に加え、混合物を窒素下で20℃で攪拌した。22時間後、反応混合物を0℃まで冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(4ml)で処理し、その後、周囲温度まで暖めた。疎水性のフリットに通すことによって相を分離し、水相をさらにDCMで抽出した(5ml)。合わせた有機相を真空下で濃縮してオレンジ色の固体(369mg)を得、これを、DCMで溶出させるSPEカートリッジ(シリカ、10g)を用いたクロマトグラフィーによってさらに精製して20%の(4-フルオロ-3-シクロヘキセン-1-イル)カルバミン酸1,1-ジメチルエチルを含む中間体62(140mg)を得た。¹HNMR(400MHz、CDCl₃中、27℃、ppm)

副成分： 5.11(dm、16Hz、1H)、4.56(br、1H)、3.80(br、1H)2.45-1.45(m's、6H過剰)、1.43(s、9H)。主成分： 4.43(br、1H)、3.58(br、1H)、2.45-1.45(m's、8H過剰)、1.45(s、9H)。

【0610】

中間体147: 塩酸(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)アミン

【化171】



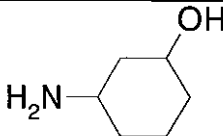
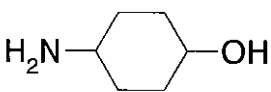
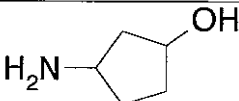
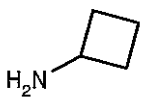
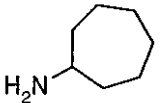
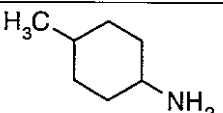
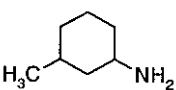
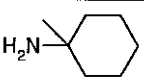
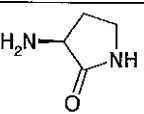
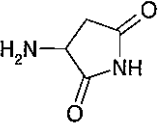
【0611】

ジオキサン中の塩化水素の溶液(4M、1.6ml)を、20℃でジオキサン(1.6ml)中の中間体146(140mg、0.6mmol)の攪拌溶液に加えた。3時間後、反応混合物を真空下で濃縮して4-フルオロ-3-シクロヘキセン-1-アミンを含む中間体147(96.5mg)を得た。¹HNMR(400MHz、d₆-DMSO、27℃、ppm)副成分： 8.22(br、3H過剰)、5.18(dm、16Hz、1H)、3.28-3.13(m、1H過剰)、2.41-1.53(m's、6H過剰)。主成分： 8.22(br、3H過剰)、3.28-3.13(m、1H過剰)、2.41-1.53(m's、8H過剰)。不純物も存在する。

【0612】

中間体148～163: 様々な種類のR³R^{3a}NH

【表 7】

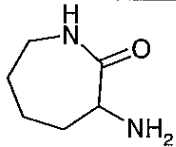
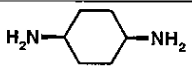
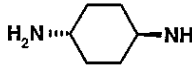
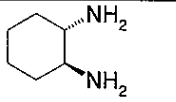
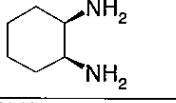
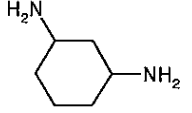
中間体番号	$R^3R^{3a}NH$	$R^3R^{3a}NH$ の供給源
148		J.Chem.Soc., Perkin Trans.1, 1994、537
148A	中間体 148 と同様であるがラセミ体の cis-異性体、すなわちラセミ体の cis-(3-ヒドロキシシクロヘキサ-1-イル)-アミン	J.Chem.Soc., Perkin Trans1, 1994、537
149		Aldrich;または TCI-America
150		米国特許 US4,219,660 号
151		Aldrich
152		Aldrich
153		Aldrich
154		Pfaltz-Bauer
155		J.Org.Chem., 1985、50(11)、 1859
156		国際公開公報 WO99/12,933 号
157		欧州特許 EP1,188,744 号

10

20

30

40

158	 (3-アミノアゼパン-2-オン)	Sigma-Aldrich Company Ltd
159 *		J.Med.Chem., 1994、37(17)、 2360
160 *		Aldrich
161 *		Aldrich
162 *		Aldrich
163 *		Peakdale Molecular Ltd

*中間体 159～163 における $R^3R^{3a}NH$ では、 $R^3R^{3a}NH$ は示した場合は cis または trans 異性体である。中間体 161～163 では、 $R^3R^{3a}NH$ は通常ラセミ体の 3-アミノ-または 2-アミノ-シクロヘキス-1-イルアミンである。

【 0 6 1 3 】

実施例の表

10

20

【表 8】

実施例番号	名称	
1	N-シクロペンチル-1-エチル-5-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン	
2	N-シクロペンチル-1-エチル-5-{5-[(メチルスルホニル)メチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン	
3	N-シクロペンチル-1-エチル-5-(5-イソプロピル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン	10
4	N-シクロペンチル-1-エチル-5-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン	
5	N-シクロペンチル-1-エチル-5-{5-[(メチルスルホニル)メチル]-1,3,4-チアジアゾール-2-イル}-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン	
6	N-シクロペンチル-1-エチル-5-(5-イソプロピル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン	
7	1-エチル-N-(4-フルオロフェニル)-5-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン	
8	N-シクロペンチル-5-(1,3-ジメチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン	20
9	1-エチル-5-(5-イソプロピル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-N-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン	
10	N-シクロヘキシル-1-エチル-5-(5-イソプロピル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン	
11	1-エチル-N-イソブチル-5-(5-イソプロピル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン	
12	1-エチル-N-イソブチル-5-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン	30
13	N-シクロヘキシル-1-エチル-5-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン	
14	1-エチル-5-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-N-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン 別名 1-エチル-5-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン	
15	N-[(1R)-1,2-ジメチルプロピル]-1-エチル-5-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン	
16	N-[(1S)-1,2-ジメチルプロピル]-1-エチル-5-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン	40
17	5-(5-tert-ブチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1-エチル-N-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン 別名 5-[5-(1,1-ジメチルエチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-1-エチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン	
18	5-(5-tert-ブチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-N-シクロヘキシル-1-エ	

	チル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン	
19	5-(5-tert-ブチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-N-シクロペンチル-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン	
20	5-(5-tert-ブチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1-エチル-N-イソブチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン	
21	5-(5-tert-ブチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-N-[(1S)-1,2-ジメチルプロピル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン	
22	5-(5-tert-ブチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-N-[(1R)-1,2-ジメチルプロピル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン	10
23	1-エチル-5-{5-[(メチルスルホニル)メチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}-N-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン	
24	N-シクロヘキシル-1-エチル-5-{5-[(メチルスルホニル)メチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン	
25	1-エチル-N-イソブチル-5-{5-[(メチルスルホニル)メチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン	
26	N-[(1S)-1,2-ジメチルプロピル]-1-エチル-5-{5-[(メチルスルホニル)メチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン	20
27	N-[(1R)-1,2-ジメチルプロピル]-1-エチル-5-{5-[(メチルスルホニル)メチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン	
28	1-エチル-5-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-N-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン	
29	1-エチル-5-[3-(メトキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-N-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン	
30	5-[3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-1-エチル-N-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン	30
31	1-エチル-5-[3-(モルホリン-4-イルメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-N-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン	
32	5-(5-シクロプロピル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1-エチル-N-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン	
33	N-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-1-エチル-5-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン	
34	1-エチル-5-[5-(3-メチルオキサタン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-N-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン	40
35	1-エチル-5-{5-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}-N-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン 別名 1-エチル-5-{5-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-1,3,4-オキサジア	

	ゾール-2-イル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン	
36	5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-N-イソプロピル-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキシアミド	
37	4-[5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-1-メチルピロリジン-2-オン	
38	1-エチル-N-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-5-(5-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン 別名 1-エチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-5-[5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン	10
39	1-エチル-5-[5-(モルホリン-4-イルメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-N-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン 別名 1-エチル-5-[5-(モルホリン-4-イルメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン	20
40	5-[5-(tert-ブトキシメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-1-エチル-N-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン	
40A	2-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-4-カルボン酸メチル	
41	2-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,3-オキサゾール-4-カルボン酸メチル	
42	1-エチル-5-(4-メチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン	30
43	1-(n-プロピル)-5-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン	
44	1-エチル-5-[5-(テトラヒドロフラン-2-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン	
45	1-エチル-5-[5-(ジメチルアミノ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン	
46	1-エチル-5-(5-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン	40
47	N-(1-アセチルペリリジン-4-イル)-1-エチル-5-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン	
48	N-(1-アセチルペリリジン-4-イル)-1-エチル-5-[3-(モルホリン-4-イルメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン	
49	1-エチル-5-[(4R)-4-フェニル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-N-	

	(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン	
50	1-エチル-5-[(4S)-4-フェニル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン	
51	1-エチル-5-[(4S)-4-(フェニルメチル)-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン	
52	1-エチル-5-[(4R)-4-(フェニルメチル)-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン	10
53	1-エチル-5-[(4S,5R)-5-メチル-4-フェニル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン	
54	1-エチル-5-[(5R)-5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン	
55	1-エチル-5-[(5S)-5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン	
56	5-(4,4-ジメチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル)-1-エチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン	20
57	2-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,3-オキサゾール-4-カルボン酸	
58	2-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-N-(1-メチルエチル)-1,3-オキサゾール-4-カルボキシアミド	
59	1-エチル-5-[4-(4-ホルホルニルカルボニル)-1,3-オキサゾール-2-イル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン	
60	1-エチル-N-メチル-5-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン	30
61	trans-4-[[1-エチル-5-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル]アミノ]シクロヘキサノール	
62	1-エチル-5-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン	
63	4-[[1-エチル-5-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル]アミノ]シクロヘキサノン	
64	1-エチル-5-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-N-n-プロピル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン	
65	5-[5-(1,1-ジメチルエチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-1-エチル-6-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン	40
66	1-エチル-6-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-5-[5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン	
67	5-(5-シクロブチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1-エチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン	

68	5-[5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-2-ピロリジノン	
69	N-({5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}メチル)アセトアミド	
70	1-エチル-5-[5-(1-メチル-2-ピペリジニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン	
71	1-エチル-5-[5-[(4-メチル-1,2,5-オキサジアゾール-3-イル)メチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン	10
72	3-[5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]シクロペンタノン	
73	1-エチル-5-[5-(テトラヒドロ-3-フラニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン	
74	(4S)-4-[5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-1,3-チアゾリジン-2-オン	20
75	5-[5-(2,2-ジメチルシクロプロピル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-1-エチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン	
76	N-({5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}メチル)-N-メチルアセトアミド	
77	1-エチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-5-[5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン	30
78	1-エチル-5-[5-(1-メチルシクロブチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン	
79	1-エチル-5-[5-(3-メチル-5-イソオキサゾリル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン	
80	1-エチル-5-[5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン	40
81	5-[5-(1-アセチル-4-ピペリジニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-1-エチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン	
82	1-エチル-5-[3-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリ	

	ジン-4-アミン	
83	1-エチル-5-[3-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン	
84	1-エチル-5-[3-[2-オキソ-2-(1-ピロリジニル)エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン	
85	2-[5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-N-フェニルアセトアミド	10
86	2-[5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-N-(1-フェニルエチル)アセトアミド	
87	1-エチル-5-[3-[2-オキソ-2-(1-ピペリジニル)エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン	
88	2-[5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-N-(フェニルメチル)アセトアミド	20
89	2-[5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-N,N-ジメチルアセトアミド	
90	N-エチル-2-[5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]アセトアミド	
92	1-エチル-5-[3-[1-(4-モルホリニル)エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン	30
93	5-[3-(シクロヘキシルメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-1-エチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン	
95	1-エチル-5-[3-[2-オキソ-2-(1-ピペリジニル)エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン	
96	1-エチル-5-[3-[2-(4-メチル-1-ピペラジニル)-2-オキソエチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン	
97	1-エチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-5-[5-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イルメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン	40
98	ギ酸 5-[5-[(2,4-ジメチル-1,3-チアゾール-5-イル)メチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-1-エチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン	
99	ギ酸 1-エチル-5-[5-(2-フラニルメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-	

	N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン	
100	ギ酸 1-エチル-5-[5-(3-イソオキサゾリルメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン	
103	トリフルオロ酢酸 1-エチル-5-[5-([4-(メチルオキシ)フェニル]メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン	
104	ギ酸 1-エチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-5-[5-(1H-テトラゾール-1-イルメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン	10
105	1-エチル-5-[5-(5-イソチアゾリルメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン	
106	ギ酸 1-エチル-5-[5-[(3-メチル-5-イソオキサゾリル)メチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン	
107	5-[5-([4-(ジメチルアミノ)フェニル]メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-1-エチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン(1:1)	20
108	ギ酸 1-エチル-5-[5-[(2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル)メチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン	
109	トリフルオロ酢酸 2-[1-({5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}メチル)シクロペンチル]-N-メチルアセトアミド	
111	N-({5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}メチル)シクロプロパンカルボキシアミド	30
112	ギ酸 1-エチル-5-[5-[(5-メチル-3-イソオキサゾリル)メチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン	
113	1-エチル-5-[5-[(5-メチル-3-イソオキサゾリル)メチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン	
114	ギ酸 1-エチル-5-[5-[2-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)エチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン	40
117	トリフルオロ酢酸 5-[5-[(3,5-ジメチル-4-イソオキサゾリル)メチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-1-エチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン	
118	N-(1-[5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]エチル)アセ	

	トアミド	
119	トリフルオロ酢酸 5-{5-[(1-アセチル-4-ピペリジニル)メチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}-1-エチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン	
120	1-エチル-5-{5-[(4-メチルフェニル)メチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン	
121	1-エチル-5-{5-(4-メチルフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン	10
122	5-{5-(3,4-ジメチルフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}-1-エチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン	
123	5-{5-(2,4-ジメチルフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}-1-エチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン	
125	5-{5-[(4-ブロモフェニル)メチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}-1-エチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン	20
126	2-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-N-(フェニルメチル)-1,3-オキサゾール-4-カルボキシアミド	
127	2-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-N-[[4-(メチルオキシ)フェニル]メチル]-1,3-オキサゾール-4-カルボキシアミド	
128	2-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-N-[(2-メチルフェニル)メチル]-1,3-オキサゾール-4-カルボキシアミド	30
129	2-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-N-[(4-メチルフェニル)メチル]-1,3-オキサゾール-4-カルボキシアミド	
130	2-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-N-[(3-メチルフェニル)メチル]-1,3-オキサゾール-4-カルボキシアミド	
131	N-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,3-オキサゾール-4-カルボキシアミド	
132	N-[(2,3-ジメチルフェニル)メチル]-2-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,3-オキサゾール-4-カルボキシアミド	40
133	N-[(3,5-ジメチルフェニル)メチル]-2-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,3-オキサゾール-4-カルボキシアミド	
134	N-[(3,4-ジメチルフェニル)メチル]-2-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラ	

	ン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,3-オキサゾール-4-カルボキシアミド	
135	2-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-N-(1-フェニルエチル)-1,3-オキサゾール-4-カルボキシアミド	
136	2-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-N-[(1R)-1-[4-(メチルオキシ)フェニル]エチル]-1,3-オキサゾール-4-カルボキシアミド	
137	2-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-N-[(1R)-1-フェニルプロピル]-1,3-オキサゾール-4-カルボキシアミド	10
138	2-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-N-(4-メチルフェニル)-1,3-オキサゾール-4-カルボキシアミド	
139	2-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-N-([4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル]メチル)-1,3-オキサゾール-4-カルボキシアミド	
140	2-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-N-([4-(メチルスルホニル)フェニル]メチル)-1,3-オキサゾール-4-カルボキシアミド	20
141	N-(1-アセチル-4-ピペリジニル)-2-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,3-オキサゾール-4-カルボキシアミド	
142	2-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,3-オキサゾール-4-カルボキシアミド	
143	2-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-N-(テトラヒドロ-2-フランイルメチル)-1,3-オキサゾール-4-カルボキシアミド	30
144	2-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-N-[2-(4-メチル-1-ピペラジニル)エチル]-1,3-オキサゾール-4-カルボキシアミド	
145	N-[1-(アミノメチル)シクロヘキシル]-2-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-N-メチル-1,3-オキサゾール-4-カルボキシアミド	
146	N-(2,6-ジメチルフェニル)-2-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,3-オキサゾール-4-カルボキシアミド	40
147	N-([4-(アミノカルボニル)フェニル]メチル)-2-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,3-オキサゾール-4-カルボキシアミド	
148	2-[5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-N-(テトラヒド	

	ロ-2H-ピラン-4-イル)アセトアミド	
149	5-{3-[2-(2,6-ジメチル-4-モルホリニル)-2-オキソエチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-1-エチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン	
150	1-エチル-5-{3-[2-(4-メチル-1-ピペリジニル)-2-オキソエチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン	
152	2-{5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}-N-[1-メチル-2-(メチルオキシ)エチル]アセトアミド	10
153	5-{3-[2-(3,5-ジメチル-1-ピペリジニル)-2-オキソエチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-1-エチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン	
154	1-エチル-5-{3-[2-(3-メチル-1-ピペリジニル)-2-オキソエチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン	
155	2-{5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}-N-3-ピリジニルアセトアミド	20
157	6-{5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}-2-ピペリジノン	
158	1-エチル-5-{5-[(3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)メチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン	
159	N-({5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}メチル)アセトアミド	30
160	N-({5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}メチル)ベンズアミド	
161	N-({5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}メチル)-2-フェニルアセトアミド	
162	N-({5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}メチル)-2-メチルプロパンアミド	
163	N-({5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}メチル)-3-メチルブタンアミド	40
164	N-({5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}メチル)シクロヘキサンカルボキシアミド	
165	N-({5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ	

	[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}メチル)-2-フランカルボキシアミド	
166	N-([5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}メチル)メタンスルホンアミド	
167	N-([5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}メチル)ベンゼンスルホンアミド	10
168	N-([5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}メチル)-1-フェニルメタンスルホンアミド	
169	N-([5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}メチル)-2-プロパンスルホンアミド	
170	N-([5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}メチル)-1-プロパンスルホンアミド	20
171	N-([5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}メチル)シクロプロパンスルホンアミド	
172	N-([5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}メチル)-2-チオフエンスルホンアミド	
173	1-([5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}メチル)-2-ピロリジノン	
174	1-([5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}メチル)-2-ピペリジノン	30
175	5-{3-[(1-アセチル-4-ピペリジニル)メチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-1-エチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン	
176	1-エチル-5-{3-[[1-(3-メチルブタノイル)-4-ピペリジニル]メチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン	
177	1-エチル-5-{3-[[1-(メチルスルホニル)-4-ピペリジニル]メチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン	40
178	1-エチル-5-{3-[1-(フェニルスルホニル)シクロプロピル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン	
179	1-エチル-5-{3-(フェニルメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン	

180	1-エチル-5-[3-(1-フェニルエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン
181	1-エチル-5-(3-{[4-(メチルオキシ)フェニル]メチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン
182	5-(3-{[4-(ジメチルアミノ)フェニル]メチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1-エチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン
183	5-(3-{[3-(ジメチルアミノ)フェニル]メチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1-エチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン
184	5-(3-{[4-(ジメチルアミノ)フェニル]メチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1-エチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン
185	1-エチル-5-[3-{(フェニルオキシ)メチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン
186	1-エチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-5-[3-(5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イルメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン
187	1-エチル-5-[3-{(4-フェニル-1-ピペラジニル)メチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン
188	1-エチル-5-(5-エチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン
189	5-(5-{[4-(ジメチルアミノ)フェニル]メチル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-エチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン
190	1-エチル-5-(5-{[4-(メチルオキシ)フェニル]メチル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン
191	5-(3,8-ジオキサ-1-アザスピロ[4.5]-1-デセン-2-イル)-1-エチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン

10

20

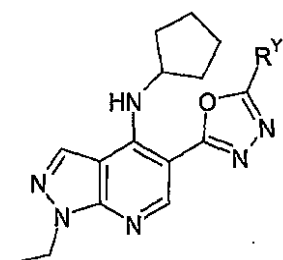
30

【 0 6 1 4 】

実施例1:N-シクロペンチル-1-エチル-5-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン

40

【 化 1 7 2 】

実施例 1 R^Y = Me

【 0 6 1 5 】

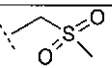
50

中間体4(0.043g)をアセトニトリル(2ml)に溶かし、その後、オキシ塩化リン(0.101g)で処理し、窒素下で攪拌し、90℃で2時間加熱した。混合物を真空下で濃縮し、残渣をDCMおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を真空下で濃縮し、SPEカートリッジ(アミノプロピル、1g)に装填し、これをメタノールで溶出させた。真空下での濃縮により実施例1(0.032g)を得た。LCMSによって $MH^+=313$; $T_{RET}=3.13$ 分が示された。

【0616】

例えば限定せずに同一もしくは類似の試薬モル数および/または溶媒体積を使用するが、反応時間を延長して(表参照)、以下を同様に調製した。

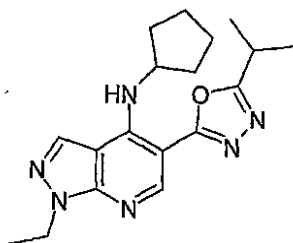
【表9】

	R^Y	出発物質	反応時間	MH^+ イオン	T_{RET} (分)
実施例2		中間体5	3時間	391	2.88

【0617】

実施例3:N-シクロペンチル-1-エチル-5-(5-イソプロピル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン

【化173】



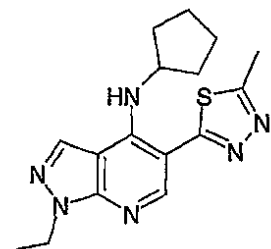
【0618】

中間体10をアセトニトリル(2ml)に溶かし、その後、オキシ塩化リン(0.101g)で処理し、窒素下で90℃で3.5時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮し、残渣をDCMおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を真空下で濃縮し、残渣をSPEカートリッジ(シリカ、5g)に装填し、これをシクロヘキサン:Et₂O(1:2)で溶出させた。所望の物質を含む画分を合わせ、真空下で濃縮して実施例3(0.034g)を得た。LCMSによって $MH^+=341$; $T_{RET}=3.39$ 分が示された。

【0619】

実施例4:N-シクロペンチル-1-エチル-5-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン

【化174】



【0620】

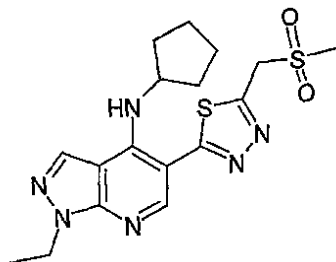
アセトニトリル(5ml)中の中間体4(0.09g)の溶液を窒素下で攪拌し、Lawesson試薬(0.116g)で処理した。混合物を65℃で16時間加熱し、次いで真空下で濃縮した。残渣をSPEカートリッジ(シリカ、5g)に装填し、シクロヘキサン:Et₂O(1:2、次いで1:3、1:4、1:5、0:1)の勾配で溶出させた。所望の物質を含む画分を合わせ、真空下で濃縮した。質量分析用の

Autoprep HPLCを用いてさらなる精製を行って実施例4(0.002g)を得た。LCMSによって $MH^+=339$; $T_{RET}=3.23$ 分が示された。

【0621】

実施例5: N-シクロペンチル-1-エチル-5-{5-[(メチルスルホニル)メチル]-1,3,4-チアジアゾール-2-イル}-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン

【化175】



10

【0622】

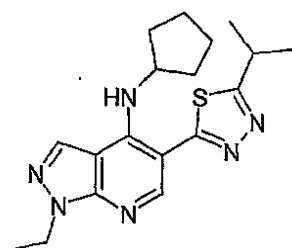
アセトニトリル(3ml)中の中間体5(0.07g)の溶液を窒素下で攪拌し、Lawesson試薬(0.085g)で処理した。混合物を65℃で136時間加熱し、次いで真空下で濃縮した。残渣をDCMおよび水で分配し、有機層を真空下で濃縮した。質量分析用のAutoprep HPLCを用いてさらなる精製を行って実施例5(0.008g)を得た。LCMSによって $MH^+=407$; $T_{RET}=2.98$ 分が示された。

20

【0623】

実施例6: N-シクロペンチル-1-エチル-5-(5-イソプロピル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン

【化176】



30

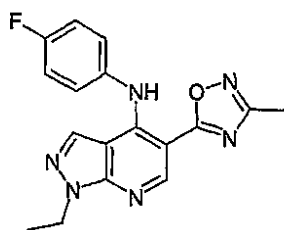
【0624】

中間体10をアセトニトリル(5ml)に溶かし、その後、Lawesson試薬(0.125g)で処理し、窒素下で65℃で66時間加熱した。揮発性成分を真空下で除去し、残渣を質量分析用のAutoprep HPLCによって精製して実施例6を得た。LCMSによって $MH^+=357$; $T_{RET}=3.59$ 分が示された。

【0625】

実施例7: 1-エチル-N-(4-フルオロフェニル)-5-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン

【化177】



40

【0626】

エタノール(1ml)中の中間体6(0.04g)の溶液を4の粉末モレキュラーシーブ(0.290g)上

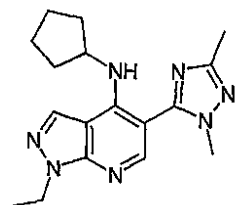
50

で攪拌し、中間体9(0.045g)、次いでナトリウムエトキシド(0.020g)で処理した。混合物を18時間加熱還流し、次いで冷却し、濾過した。濾液を真空下で濃縮したあと、残渣をSPEカートリッジ(シリカ、5g)に装填し、これをシクロヘキサン:Et₂O(1:1)で溶出させた。所望の物質を含む画分を合わせ、真空下で濃縮して実施例7(0.017g)を得た。LCMSによってMH⁺=339;T_{RET}=3.23分が示された。

【0627】

実施例8:N-シクロペンチル-5-(1,3-ジメチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン

【化178】



10

【0628】

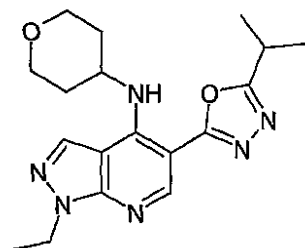
エタノール(2ml)中の中間体7(0.06g)の溶液をトリエチルアミン(0.101g)、次いで塩酸メチルアセトイミデート(0.033g)で処理し、混合物を42時間加熱還流(80℃)した。反応が不完全であったので、さらに一定量の塩酸メチルアセトイミデート(0.033g)を加え、還流下で6日間攪拌を続けた。混合物を真空下で濃縮し、残渣をDCMおよび2MのHCl水溶液で分配した。有機層を真空下で濃縮し、質量分析用のAutoprepによって精製して実施例8(0.003g)を得た。LCMSによってMH⁺=326;T_{RET}=2.66分が示された。

20

【0629】

実施例9:1-エチル-5-(5-イソプロピル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-N-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン

【化179】



30

【0630】

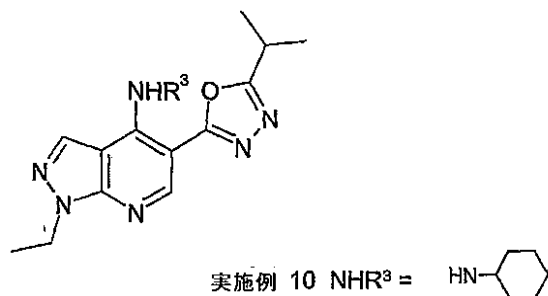
中間体13(0.016g)を無水アセトニトリル(1ml)に溶かした。その後、塩酸4-アミノテトラヒドロピラン(中間体21A、0.008g)、次いでジイソプロピルエチルアミン(0.05ml)を加え、混合物を窒素下で75℃で19時間攪拌した。さらに一定量の4-アミノテトラヒドロピラン(0.002g)を加え、85℃で16時間攪拌を続けた。混合物を真空下で濃縮し、DCMおよび水で分配した。有機相を真空下で濃縮し、SPEカートリッジ(シリカ、1g)に装填し、これをEtOAc:シクロヘキサン(i)1:8、(ii)1:4、(iii)1:2、(iv)1:1および(v)1:0の勾配を用いて順次溶出させた。所望の物質を含む画分を合わせ、真空下で濃縮して実施例9(0.013g)を得た。LCMSによってMH⁺=357;T_{RET}=2.89分が示された。

40

【0631】

実施例10:N-シクロヘキシル-1-エチル-5-(5-イソプロピル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン

【化 1 8 0】



10

【 0 6 3 2】

中間体13(0.016g、0.055mmol)を無水アセトニトリル(1ml)に溶かした。その後、シクロヘキシルアミン(0.007ml、0.061mmol)、次いでジイソプロピルエチルアミン(0.05ml、0.29mmol)を加え、混合物を窒素下で75℃で16時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮し、DCMおよび水で分配した。有機相を真空下で濃縮し、SPEカートリッジ(シリカ、1g)に装填し、これをEtOAc:シクロヘキサン(i)1:16、(ii)1:8、(iii)1:4、(iv)1:2および(v)1:1の勾配を用いて順次溶出させた。所望の物質を含む画分を合わせ、真空下で濃縮して実施例10(0.015g)を得た。LCMSによって $\text{MH}^+=355$; $\text{T}_{\text{RET}}=3.59$ 分が示された。

【 0 6 3 3】

同一または類似の試薬モル数および溶媒体積を使用して、以下を同様に調製した。

20

【表 1 0】

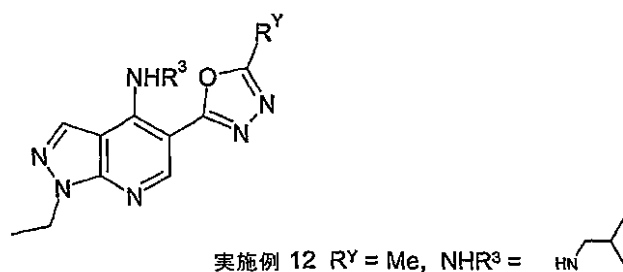
	NR^3R^{3a}	出発アミン	MH^+ イオン	T_{RET} (分)
実施例 11	$\text{HN}-\text{CH(CH}_3)_2$	イソブチルアミン	329	3.40

【 0 6 3 4】

実施例12:1-エチル-N-イソブチル-5-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン

30

【化 1 8 1】



【 0 6 3 5】

中間体12(0.026g、0.1mmol)をエタノール(1.5ml)に溶かし、やはりエタノール(1ml)中のイソブチルアミン(0.007g、0.1mmol)の溶液で処理した。混合物をその後、ジイソプロピルエチルアミン(0.075ml、0.4mmol、4モル等価)で処理し、75℃で16時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮し、SPEカートリッジ(シリカ、0.5g)に装填し、これを(i)クロロホルム、(ii)Et₂Oおよび(iii)メタノールで順次溶出させた。所望の物質を含む画分を合わせ、真空下で濃縮して実施例12(0.024g)を得た。LCMSによって $\text{MH}^+=301$; $\text{T}_{\text{RET}}=2.90$ 分が示された。

40

【 0 6 3 6】

同一または類似の試薬モル数および溶媒体積を使用して、以下を同様に調製した。

【表 1 1】

	R ^Y	NR ³ R ^{3a}	出発物質	アミン試薬	MH ⁺ イオン	T _{RET} (分)
実施例 13	Me		中間体 12	シクロヘキシル アミン	327	3.12
実施例 14	Me		中間体 12	4-アミノテトラ ヒドロピラン	329	2.49
実施例 15	Me		中間体 12	(R)-(-)-3-メチル-2- ブチルアミン	315	3.00
実施例 16	Me		中間体 12	(S)-(-)-3-メチル-2- ブチルアミン	315	3.00
実施例 17	^t Bu		中間体 14	4-アミノテトラ ヒドロピラン	371	2.99
実施例 18	^t Bu		中間体 14	シクロヘキシル アミン	369	3.64
実施例 19	^t Bu		中間体 14	シクロペンチル アミン	355	3.48
実施例 20	^t Bu		中間体 14	イソブチルアミン	343	3.43
実施例 21	^t Bu		中間体 14	(S)-(-)-3-メチル-2- ブチルアミン	357	3.53
実施例 22	^t Bu		中間体 14	(R)-(-)-3-メチル-2- ブチルアミン	357	3.53
実施例 23			中間体 15	4-アミノテトラ ヒドロピラン	407	2.44
実施例 24			中間体 15	シクロヘキシル アミン	405	3.00
実施例 25			中間体 15	イソブチルアミン	379	2.81
実施例 26			中間体 15	(S)-(-)-3-メチル-2- ブチルアミン	393	2.90
実施例 27			中間体 15	(R)-(-)-3-メチル-2- ブチルアミン	393	2.91

【 0 6 3 7 】

実施例14:1-エチル-5-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-N-(テトラヒドロ-2
H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン

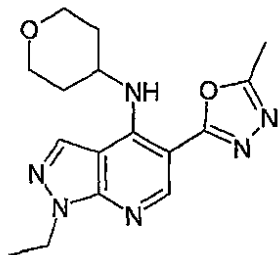
10

20

30

40

【化 1 8 2】



【 0 6 3 8】

実施例14を調製する代替方法を記載する。

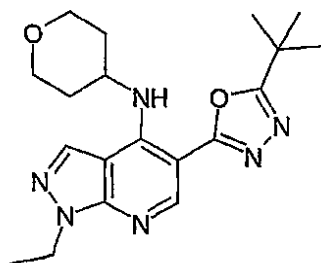
【 0 6 3 9】

EDC(0.823g、5.3mmol)およびHOBt(0.614g、4.55mmol)をN,N'-ジメチルホルムアミド(10 ml)中の中間体17(1.10g、3.80mmol)に加えた。混合物を1.5時間攪拌し、その後、酢酸ヒドラジド(0.421g、5.7mmol)(例えばAldrichから市販されている)を加え、反応混合物を20 で48時間攪拌した。反応混合物を蒸発させ、残渣をクロロホルムおよび水で分配した。水相をクロロホルムで抽出し、合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、次いで乾燥させ(Na_2SO_4)、蒸発させた。オキシ塩化リン(10ml)を、残渣に加え、混合物を120 で0.5時間加熱した。反応混合物を真空下で蒸発させ、残渣をSPEカートリッジ(シリカ、20g)に装填した。カートリッジをジクロロメタン、シクロヘキサン:酢酸エチル(2:1、次いで1:1)、酢酸エチル、クロロホルム:メタノール(19:1、次いで9:1)で溶出させた。所要の化合物を含む画分を合わせ、真空下で蒸発させた。残渣をその後、シクロヘキサン:酢酸エチル(2:1、次いで1:1)、酢酸エチル、次いで酢酸エチル:エタノール(19:1、9:1、次いで9:2)を用いてBiotage(シリカ、50g)でクロマトグラフィーを行った。残渣をジクロロメタンおよび炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機相を乾燥させ(Na_2SO_4)、真空下で蒸発させて実施例14を淡黄色の固体(0.93g)として得た。LCMSによって $\text{MH}^+=329$ 、 $T_{\text{RET}}=2.54$ 分が示された。 ^1H NMR(400MHz、 CDCl_3 、27 °C) ppm 9.12(br m, 1H)、8.72(s, 1H)、8.01(s, 1H)、4.52(q, 2H)、4.24(m, 1H)、4.08(m, 2H)、3.67(m, 2H)、2.65(s, 3H)、2.20(m, 2H)、1.86(m, 2H)、1.53(t, 3H)。

【 0 6 4 0】

実施例17:5-[5-(1,1-ジメチルエチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-1-エチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン

【化 1 8 3】



【 0 6 4 1】

実施例17を調製する代替方法を記載する。

【 0 6 4 2】

EDC(1.30g、6.76mmol)およびHOBt(0.782g、5.80mmol)をN,N'-ジメチルホルムアミド(20 ml)中の中間体17(1.40g、4.83mmol)に加えた。混合物を0.5時間攪拌し、その後、ピバル酸ヒドラジド(0.616g、5.3mmol)(Fluorochem Ltd, Wesley Stree, Glossop, Derbyshire SK13 9RY, United Kingdomから販売されている、またはK.Ohmoto他、J.Med.Chem., 2001、44(8)、1268に記載の手順に従って調製することができる)を加え、反応混合物を20 で18時間攪拌した。反応混合物を蒸発させ、残渣をジクロロメタンおよび水で分配した。有

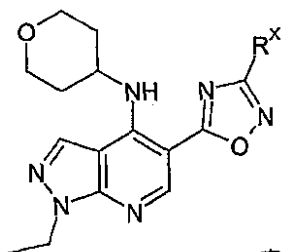
機相を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、次いで飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、その後、真空下で蒸発させた。オキシ塩化リン(10ml)を、残渣に加え、混合物を120℃で3時間加熱した。反応混合物を真空下で蒸発させ、残渣をジクロロメタンおよび水で分配した。有機相を炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、その後、乾燥させ、真空下で蒸発させた。残渣をSPEカートリッジに装填し、シクロヘキサン:酢酸エチル(3:1、次いで7:3)で溶出させた。溶媒を真空下で蒸発させて実施例17を白色の固体(0.65g)として得た。LCMSによって $MH^+=371$ 、 $T_{RET}=3.05$ 分が示された。 1H NMR(400MHz、 $CDCl_3$ 、27℃、ppm)9.18(br m、1H)、8.75(s、1H)、8.01(s、1H)、4.52(q、2H)、4.25(m、1H)、4.08(m、2H)、3.67(m、2H)、2.20(m、2H)、1.84(m、2H)、1.57-1.49(m、12H)。

【0643】

10

実施例28:1-エチル-5-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-N-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン

【化184】

実施例 28 $R^X = Me$

20

【0644】

エタノール(2ml)中の中間体16(0.05g、0.157mmol)の溶液を4の粉末モレキュラーシーブ(0.30g)上で攪拌し、エタノール(1ml)中の中間体9(0.059g、0.8mmol)およびナトリウムエトキシド(0.027g、0.4mmol)の溶液で処理した。混合物を18時間室温下で加熱還流し、次いで冷却し、濾過した。濾液を真空下で濃縮したあと、残渣をSPEカートリッジ(シリカ、5g)に装填し、これをシクロヘキサン:EtOAc(1:1)で溶出させた。所望の物質を含む画分を合わせ、真空下で濃縮して実施例28(0.024g)を得た。LCMSによって $MH^+=329$ 、 $T_{RET}=2.86$ 分が示された。

【0645】

30

同一または類似の試薬モル数および溶媒体積を使用して、以下を同様に調製した。

【表12】

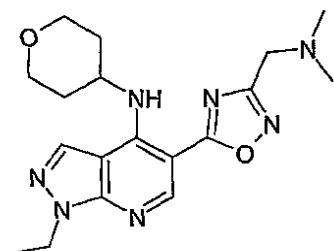
	R^X	出発アミドキシム	MH^+ イオン	T_{RET} (分)
実施例 29	CH_2OMe	中間体 22	359	2.78

【0646】

実施例30:5-{3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-1-エチル-N-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン

40

【化185】



【0647】

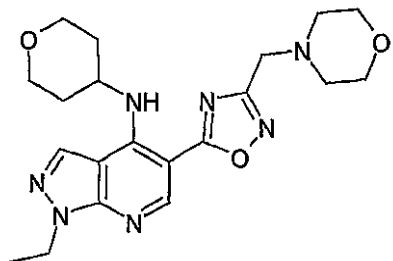
50

エタノール(2ml)中の中間体16(0.05g)の溶液を4 の粉末モレキュラーシーブ(0.30g)上で攪拌し、エタノール(1ml)中の中間体23(0.094g)およびナトリウムエトキシド(0.027g)の溶液で処理した。混合物を18時間窒素下で加熱還流し、次いで冷却し、濾過した。濾液を真空下で濃縮したあと、残渣をSPEカートリッジ(シリカ、5g)に装填し、これをDCM中の2~5%メタノールで溶出させた。所望の物質を含む画分を合わせ、真空下で濃縮し、その後、さらにSPEカートリッジ(アミノプロピル、1g)に装填し、これをメタノールで溶出させて実施例30(0.02g)を得た。LCMSによって $MH^+=372$; $T_{RET}=2.10$ 分が示された。

【0648】

実施例31:1-エチル-5-[3-(モルホリン-4-イルメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-N-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン
【化186】

10



【0649】

20

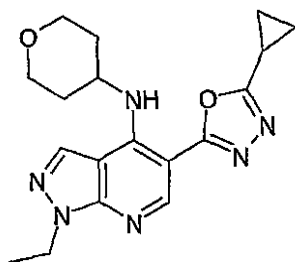
エタノール(2ml)中の中間体16(0.05g)の溶液を4 の粉末モレキュラーシーブ(0.30g)上で攪拌し、エタノール(1ml)中の中間体24(0.128g)およびナトリウムエトキシド(0.027g)の溶液で処理した。混合物を18時間窒素下で加熱還流し、次いで冷却し、濾過した。濾液を真空下で濃縮したあと、残渣をSPEカートリッジ(シリカ、5g)に装填し、これをDCM中の2~5%メタノールで溶出させた。所望の物質を含む画分を合わせ、真空下で濃縮して実施例31(0.025g)を得た。LCMSによって $MH^+=415$; $T_{RET}=2.46$ 分が示された。

【0650】

実施例32:5-(5-シクロプロピル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1-エチル-N-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン

【化187】

30



【0651】

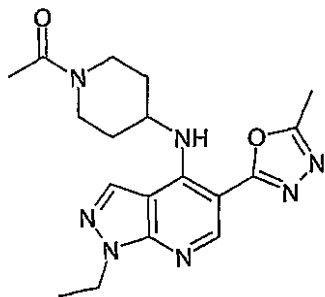
THF(0.2ml)中の中間体20(0.020g)の溶液をバージェス試薬(0.026g)で処理し、120 (10 OW)で5分間、電子レンジで加熱した。混合物を窒素流下における蒸発によって濃縮し、残渣をSPEカートリッジ(シリカ、1g)に装填し、これをDCM中の2%メタノールで溶出させて実施例32を白色の固体(0.014g)として得た。LCMSによって $MH^+=355$; $T_{RET}=2.78$ 分が示された。

40

【0652】

実施例33:N-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-1-エチル-5-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン

【化 1 8 8】



10

【 0 6 5 3】

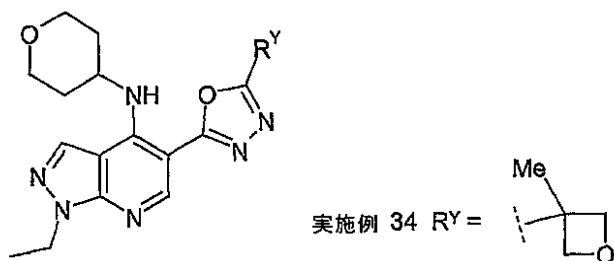
中間体12(0.03g)をアセトニトリル(2ml)に溶かし、DIPEA(0.1ml)および中間体25(0.022g)で処理した。混合物を85℃で18時間攪拌し、次いで真空下で濃縮し、DCMおよび水で分配した。層を分離し、有機層を真空下で濃縮し、その後、質量分析用のAutoprep HPLCによって精製して実施例33(0.01g)を得た。LCMSによって $MH^+=370$; $T_{RET}=2.48$ 分が示された。

【 0 6 5 4】

実施例34: 1-エチル-5-[5-(3-メチルオキセタン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-N-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン

【化 1 8 9】

20



【 0 6 5 5】

DMF(1ml)中の中間体19(0.05g、0.133mmol)、TBTU(0.045g、0.14mmol)およびDIPEA(0.1ml、約0.5mmol)の溶液を室温、窒素下で5分間攪拌した。その後、DMF(1ml)中の中間体26(0.024g、0.21mmol)の溶液を加え、18時間攪拌を続けた。この時間の後に反応が不完全であることが判明する場合があるので、さらに一定量の中間体26(0.012g、0.10mmol)を加え、窒素下でさらに18時間攪拌を続けた。混合物を真空下で濃縮し、その後、残渣をSPEカートリッジ(アミノプロピル、2g)に装填し、これをメタノール(2×3ml)で溶出させた。所望の物質を含む画分を真空下で濃縮した。

30

【 0 6 5 6】

部分的に精製された中間体をさらなる特性決定を行わずに次に進め、これをTHF(0.5ml)に溶かし、その後、パージェス試薬(0.025g、約0.1mmol)で処理した。混合物を120℃(120W)で5分間、マイクロ波条件下で加熱した。その後、混合物を真空下で濃縮し、質量分析用のAutoprep HPLCによって精製して実施例34を得た。

40

【 0 6 5 7】

代替のより好ましい実施形態によれば、以下のように反応を行った。DMF(1ml)中のカルボン酸中間体26(0.024g、0.21mmol)、TBTU(0.045g、0.14mmol)およびDIPEA(0.1ml、約0.5mmol)の溶液を室温、窒素下で5分間攪拌した。その後、DMF(1ml)中の中間体19(0.05g、0.133mmol)の溶液を加え、18時間攪拌を続けた。この時間の後に反応が不完全であることが判明したので、さらに一定量の中間体26(0.012g、0.10mmol)を加え、窒素下でさらに18時間攪拌を続けた。混合物を真空下で濃縮し、その後、残渣をSPEカートリッジ(アミノプロピル、2g)に装填し、これをメタノール(2×3ml)で溶出させた。所望の物質を含む画分を真空下で濃縮した。部分的に精製された中間体をさらなる特性決定を行わずに次に進め、これをTHF(0.5ml)に溶かし、その後、パージェス試薬(0.025g、約0.1mmol)で処理した。

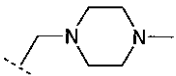
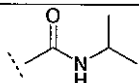
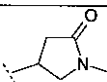
50

混合物を120 (120W)で5分間、マイクロ波条件下で加熱した。次いで混合物を真空下で濃縮し、質量分析用のAutoprep HPLCによって精製して実施例34(0.006g)を得た。LCMSによって $MH^+=385$; $T_{RET}=2.65$ 分が示された。

【0658】

同様に、上述の最初のまたは代替実施形態によって、同一または類似の試薬モル数および溶媒体積を使用して、以下を調製した。

【表13】

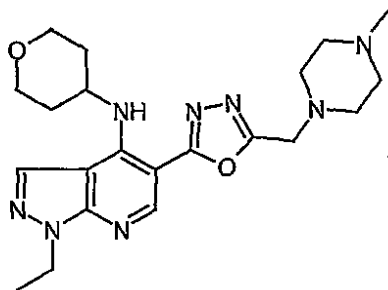
	R^Y	出発カルボン酸 (中間体26の代わり)	MH^+ イオン	T_{RET} (分)
実施例35		中間体27	427	2.14
実施例36		中間体28	400	2.87
実施例37		中間体29	412	2.39

10

【0659】

実施例35:1-エチル-5-{5-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン
【化190】

20



30

【0660】

実施例35を調製する代替方法を記載する。

【0661】

乾燥ジメチルホルムアミド(7ml)中の中間体27(0.463g、2.93mmol)、TBTU(0.941g、2.93mmol)およびDIPEA(1.53ml、8.79mmol)の溶液を室温で15分間攪拌した。その後、乾燥ジメチルホルムアミド(5ml)中の中間体19(1.0g、2.93mmol)の溶液を加え、1時間攪拌を続けた。混合物を真空下で濃縮し、残渣をメタノール(5ml)に溶かし、2つのSPEカートリッジ(アミノプロピル、10g)に等量ずつ装填した。カートリッジをメタノールで溶出させた。生成物を含む画分を合わせ、蒸発させて黄色の油(1.56g)を得、これをジクロロメタン(10ml)に溶かし、SPEカートリッジ(シリカ、10g)に装填した。カートリッジをクロロホルム-メタノール-トリエチルアミン(9/0.2/0.1)で溶出させた。所望の生成物を含む画分を合わせ、蒸発させて淡黄色の泡状物質(1.17g)を得た。この生成物を乾燥テトラヒドロフラン(45ml)に懸濁させ、室温、窒素下でバージェス試薬(1.244g、5.22mmol)で処理した。生じた溶液を70 で加熱した。2時間後、反応混合物を蒸発させ、残留油をジクロロメタン(5ml)に溶かし、SPEカートリッジ(シリカ、20g)に装填した。カートリッジをクロロホルム-メタノール-トリエチルアミン(9/0.2/0.1)で溶出させた。所望の物質を含む画分を合わせ、蒸発させてクリーム色の固体を得た。メタノール、次いでメタノール中の10%アンモニアで溶出させるSCXカートリッジ(20g)に通すことによるさらなる精製によって、実施例35を淡黄褐色の固体(0.72g)として得た。LCMSによって $MH^+=427$ 、 $T_{RET}=2.02$ 分が示された。 1H N

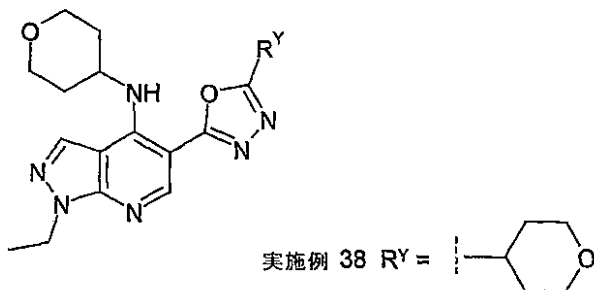
40

50

MR(400MHz、CDCl₃、27℃、ppm)9.11(d、7Hz、1H)、8.76(s、1H)、8.01(s、1H)、4.52(q、2H)、4.24(m、1H)、4.08(m、2H)、3.93(s、2H)3.66(m、2H)、2.8-2.5(br m's、4H)、2.31(s、3H)、2.20(m、2H)、1.85(m、2H)、1.52(t、3H)。

【0662】

実施例38:1-エチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-5-[5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン
【化191】



10

【0663】

DMF(1ml)中の中間体19(0.05g、0.133mmol)、TBTU(0.045g、0.14mmol)およびDIPEA(0.1ml、約0.5mmol)の溶液を室温、窒素下で5分間攪拌した。その後、DMF(1ml)中の中間体30(0.018g、0.14mmol)の溶液を加え、18時間攪拌を続けた。この時間の後に反応が不完全であることが判明する場合があるので、さらに一定量の中間体30(0.009g、0.07mmol)を加え、窒素下でさらに18時間攪拌を続けた。混合物を真空下で濃縮し、その後、残渣をSPEカートリッジ(アミノプロピル、2g)に装填し、これをメタノール(2×3ml)で溶出させた。所望の物質を含む画分を真空下で濃縮した。部分的に精製された中間体をさらなる特性決定を行わずに次に進め、これをTHF(0.5ml)に溶かし、その後、バージェス試薬(0.025g、約0.1mmol)で処理した。混合物を120℃(120W)で5分間、マイクロ波条件下で加熱した。反応が不完全であると考えられる場合があるので、さらに一定量のバージェス試薬(0.012g、約0.05mmol)を加え、混合物を140℃(120W)でさらに10分間、マイクロ波条件下で加熱した。次いで混合物を真空下で濃縮し、質量分析用のAutoprep HPLCによって精製して実施例38を得た。

20

30

【0664】

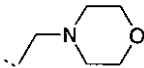
代替のより好ましい実施形態によれば、以下のように反応を行った。DMF(1ml)中のカルボン酸中間体30(0.018g、0.14mmol)、TBTU(0.045g、0.14mmol)およびDIPEA(0.1ml、約0.5mmol)の溶液を室温、窒素下で5分間攪拌した。その後、DMF(1ml)中の中間体19(0.05g、0.133mmol)の溶液を加え、18時間攪拌を続けた。この時間の後に反応が不完全であることが判明したので、さらに一定量の中間体30(0.009g、0.07mmol)を加え、窒素下でさらに18時間攪拌を続けた。混合物を真空下で濃縮し、その後、残渣をSPEカートリッジ(アミノプロピル、2g)に装填し、これをメタノール(2×3ml)で溶出させた。所望の物質を含む画分を真空下で濃縮した。部分的に精製された中間体をさらなる特性決定を行わずに次に進め、これをTHF(0.5ml)に溶かし、その後、バージェス試薬(0.025g、約0.1mmol)で処理した。混合物を120℃(120W)で5分間、マイクロ波条件下で加熱した。反応が不完全であると考えられたので、さらに一定量のバージェス試薬(0.012g、約0.05mmol)を加え、混合物を140℃(120W)でさらに10分間、マイクロ波条件下で加熱した。次いで混合物を真空下で濃縮し、質量分析用のAutoprep HPLCによって精製して実施例38(0.006g)を得た。LCMSによってM⁺=399;T_{RET}=2.64分が示された。

40

【0665】

同様に、上述の最初のまたは代替実施形態によって、同一または類似の試薬モル数および溶媒体積を使用して、以下を調製した。

【表 1 4】

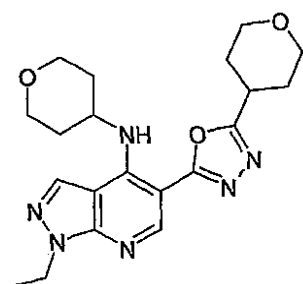
	R^Y	出発カルボン酸 (中間体 30 の代わり)	MH^+ イオン	T_{RET} (分)
実施例 39		Intermediate 31	414	2.44
実施例 40	CH_2O^tBu	Intermediate 32	401	2.98

10

【 0 6 6 6 】

実施例38:1-エチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-5-[5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン

【化 1 9 2】



20

【 0 6 6 7 】

実施例38を調製する代替方法を記載する。

【 0 6 6 8 】

N,N-ジメチルホルムアミド(10ml)の中の間体30(0.325g、2.5mmol)、TBTU(0.803g、2.5mmol)およびDIPEA(1.75ml、10.04mmol)の混合物を20℃で20分間攪拌した。N,N-ジメチルホルムアミドの中の間体19(1.024g、3.00mmol)の懸濁液を加え、反応混合物を18時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣をSPEカートリッジ(2×50g、アミノプロピル)に装填した。カートリッジをジクロロメタン:メタノールで(0~100%のメタノール、25ml/分で17分間かけた)溶出させた。適切な画分を真空下で蒸発させ、残渣をテトラヒドロフラン(10ml)に溶かした。バージェス試薬(0.746g、3.13mmol)を加え、反応混合物を2.5時間加熱還流した。さらなるバージェス試薬(0.284g)を加え、1.5時間加熱を続けた。溶媒を真空下で蒸発させた。残渣をSPEカートリッジ(シリカ、100g)に装填し、シクロヘキサン:酢酸エチル(0~100%の酢酸エチルの勾配、25ml/分で25分間かけた)、次いで酢酸エチル、次いで酢酸エチル:メタノール(4:1)で溶出させた。適切な画分を合わせ、蒸発させて実施例38を白色の固体(0.503g)として得た。LCMSによって $MH^+=399$ 、 $T_{RET}=2.67$ 分が示された。 1H NMR(400MHz、 $CDCl_3$ 、27℃、ppm)9.14(br m、1H)、8.72(s、1H)、8.01(s、1H)、4.52(q、2H)、4.24(m、2H)、4.10(m、4H)、3.64(m、4H)、3.27(m、1H)、2.25-1.96(m、6H)、1.85(m、2H)、1.53(t、3H)。

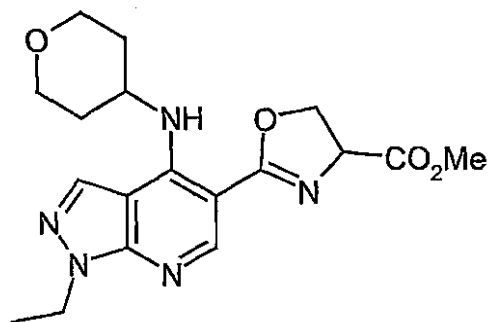
30

40

【 0 6 6 9 】

実施例40A:2-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-4-カルボン酸メチル

【化 1 9 3】



10

【 0 6 7 0】

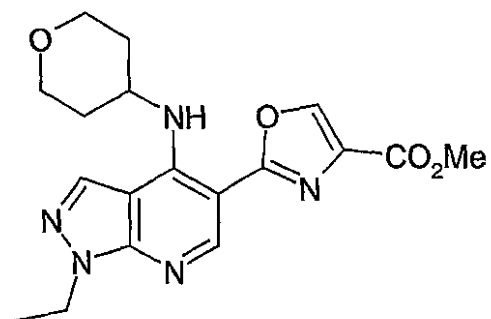
中間体33(0.055g、0.14mmol)およびバージェス試薬(0.037g、0.16mmol)をTHF(2ml)に懸濁させ、4時間加熱還流した。溶媒を真空下で除去し、残渣をSPEカートリッジ(シリカ、2g)に装填し、これをシクロヘキサン:酢酸エチル(1:2)で溶出させた。真空下での濃縮により実施例40A(0.03g)を得た。LCMSによって $MH^+=374$ 、 $T_{RET}=2.78$ 分が示された。

【 0 6 7 1】

実施例41:2-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,3-オキサゾール-4-カルボン酸メチル

【化 1 9 4】

20

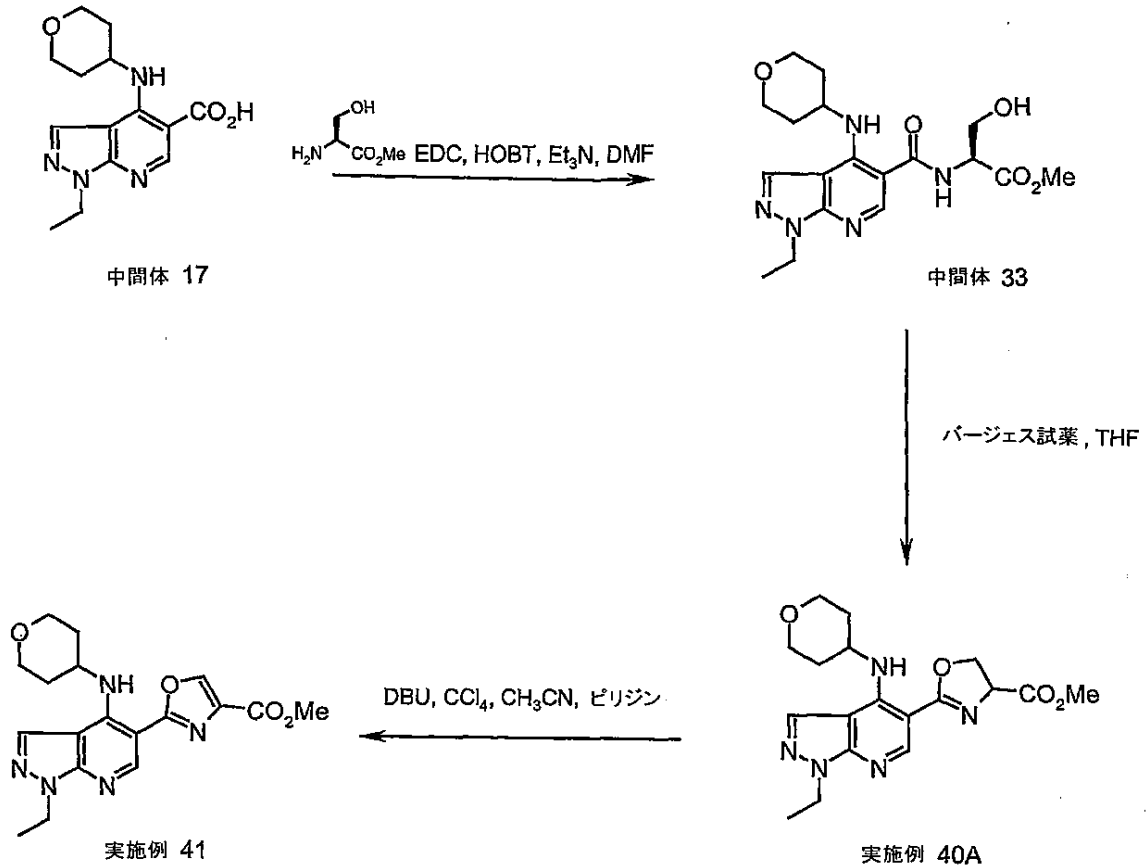


30

【 0 6 7 2】

以下の経路、試薬および溶媒を使用して実施例41の化合物を合成した。

【化 1 9 5】



【 0 6 7 3】

一実施形態では、最初の2つのステップの適切な詳細な手順が上記「中間体33」および「実施例40A」に示されている。一実施形態では、実施例40Aから実施例41を合成する適切な詳細な手順は以下の通りである。

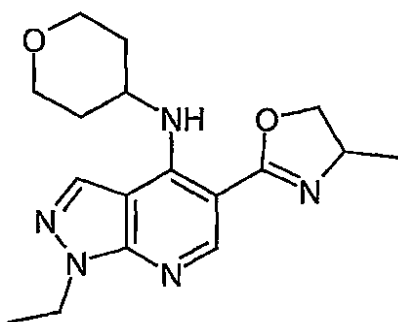
【 0 6 7 4】

実施例40A(0.023g、0.062mmol)およびDBU(0.028g、0.18mmol)を四塩化炭素/アセトニトリル/ピリジン(2:3:3、1.6ml)に溶かし、室温、窒素下で48時間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、残渣を質量分析用のAutoprep HPLCによって精製して実施例41(0.0017g)を得た。LCMSによってMH⁺=372、T_{RET}=9.24分が示された。

【 0 6 7 5】

実施例42:1-エチル-5-(4-メチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン

【化 1 9 6】



【 0 6 7 6】

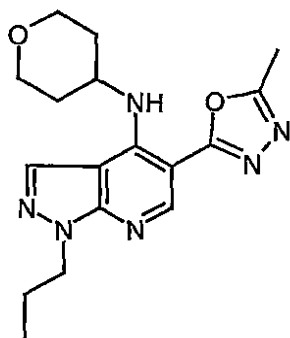
中間体34(0.095g、0.27mmol)およびバージェス試薬(0.071g、0.30mmol)をTHF(2ml)に溶かし、4時間加熱還流した。溶媒を真空下で除去し、残渣をSPE(シリカ、5g)に装填し、こ

れを酢酸エチルで溶出させて実施例42(0.045g)を得た。LCMSによって $MH^+=330$ 、 $T_{RET}=2.84$ 分が示された。

【 0 6 7 7 】

実施例43:1-n-プロピル-5-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン

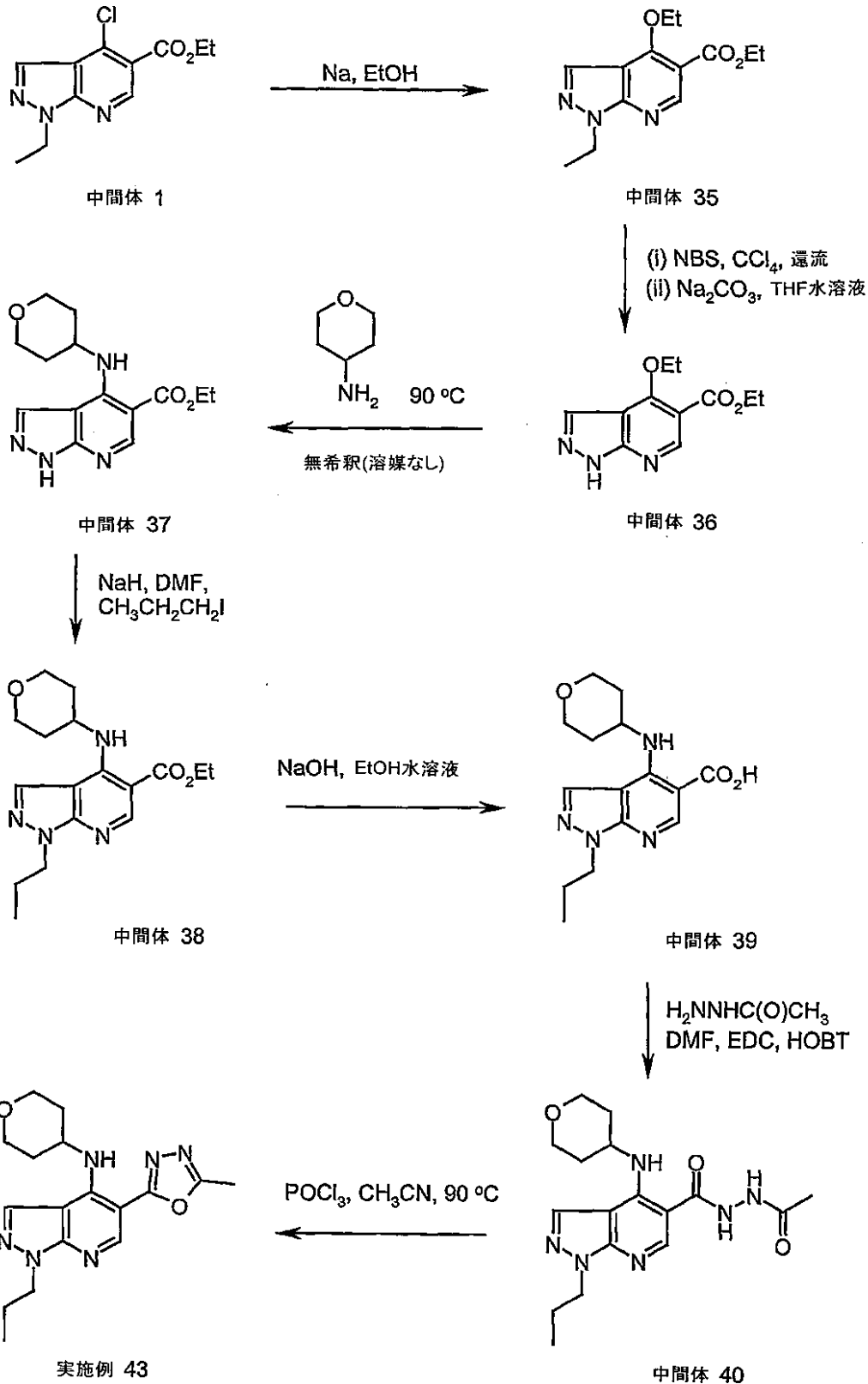
【 化 1 9 7 】



【 0 6 7 8 】

以下の反応スキームに従って実施例43を合成した。

【化 1 9 8】



【 0 6 7 9 】

中間体1から中間体40への最初の6つの反応に使用できる詳細な条件は、本明細書中の上記「中間体」の合成において中間体35、36、37、38、39および40に示されている。

【 0 6 8 0 】

実施例43は、実施例1、2、3について記載した工程に類似の工程で、類似もしくは同一の試薬モル数および/または溶媒体積を使用して中間体40から作製することができる。LCM

10

20

30

40

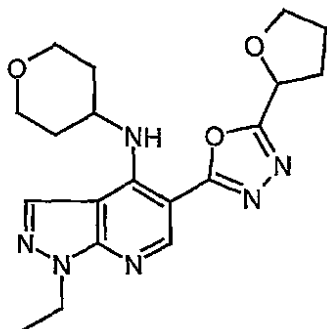
50

Sによって $MH^+=343$ 、 $T_{RET}=2.70$ 分が示された。

【0681】

実施例44:1-エチル-5-[5-(テトラヒドロフラン-2-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン

【化199】



10

【0682】

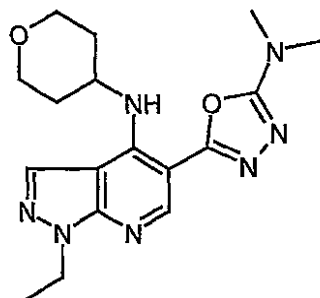
DMF(2ml)中のテトラヒドロ-2-フロ酸=2-(テトラヒドロフラン)カルボン酸(Sigma-Aldrichから販売されている)(0.012ml、0.12mmol)、TBTU(0.039g、0.12mmol)およびDIPEA(0.084ml、0.48mmol)の溶液を室温、窒素下で攪拌した。中間体19(0.045g、0.12mmol)を加え、反応物を2日間攪拌した。混合物を真空下で濃縮し、その後、残渣をSPEカートリッジ(アミノプロピル、5g)に装填し、これをメタノールで溶出させた。所望の物質を含む画分を真空下で濃縮した。部分的に精製された物質の半分をTHF(0.1ml)に溶かし、パージェス試薬(0.015g、0.06mmol)で処理した。混合物を120℃(100W)で5分間、マイクロ波条件下で加熱した。次いで混合物を真空下で濃縮し、SPEカートリッジ(シリカ、0.5g)に装填した。カートリッジをジクロロメタン:メタノール(19:1)で溶出させ、所望の物質を含む画分を真空下で濃縮した。その後、試料をジクロロメタンおよび水で分配し、有機相を蒸発させて実施例44(0.0065g)を得た。LCMSによって $MH^+=385$ 、 $T_{RET}=2.69$ 分が示された。

20

【0683】

実施例45:1-エチル-5-[5-(ジメチルアミノ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン

【化200】



30

【0684】

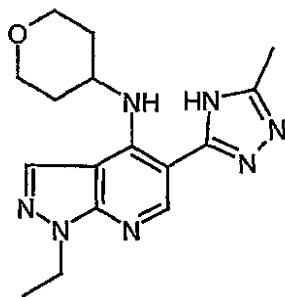
THF(1ml)中の中間体86(0.113g、0.28mmol)およびパージェス試薬(0.133g、0.56mmol)を、SmithCreator電子レンジを用いて、5分間120℃で電子レンジで加熱した。試料を真空下で蒸発させ、残渣を質量分析用のAutoprep HPLCによって精製した。LCMSによって $MH^+=358$ 、 $T_{RET}=2.57$ 分が示された。

40

【0685】

実施例46:1-エチル-5-(5-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン

【化 2 0 1】



10

【 0 6 8 6】

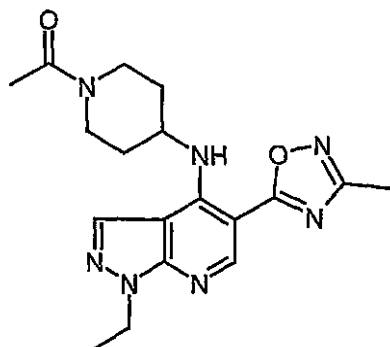
エタノール(3ml)中の中間体19(0.1g、0.29mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(0.3ml、1.74mmol)および塩酸メチルアセトイミデート(0.095g、0.87mmol、Aldrichから販売されている)の溶液を加熱還流した。17時間後、反応混合物が油状の残渣になるまで蒸発させ、これをジクロロメタン(10ml)および水(2ml)で分配した。相を分離し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、蠟状の固体(0.053g)になるまで蒸発させた。一定量のこの固体(0.025g)を質量分析用のAutoprep HPLCによって精製することにより実施例46(0.005g)が得られた。LCMSによって $MH^+=328$; $T_{RET}=2.25$ 分が示された。

【 0 6 8 7】

実施例47:N-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-1-エチル-5-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン

20

【化 2 0 2】



30

【 0 6 8 8】

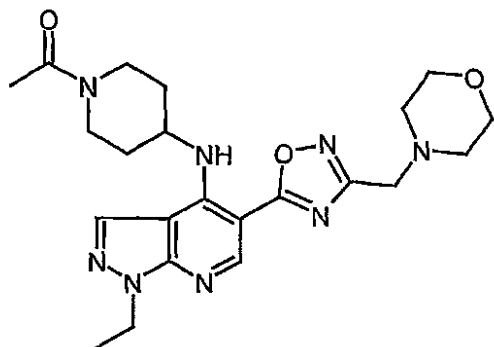
エタノール(2ml)中の中間体41(0.049mg、0.14mmol)、中間体9(0.051g、0.68mmol)、ナトリウムエトキシド(0.13ml、エタノール中に21%の溶液、Aldrichから販売されている)および4 の粉末モレキュラーシーブ(0.3g)の混合物を80℃、16時間窒素下で加熱した。混合物を冷却し、濾過し、濾液を真空下で濃縮した。残渣をSPEカートリッジ(シリカ、5g)に装填し、シクロヘキサン、シクロヘキサン:酢酸エチル(1:1)、次いで酢酸エチルで溶出させた。所望の画分を合わせ、蒸発させて実施例47(0.005g)を得た。LCMSによって $MH^+=370$; $T_{RET}=2.77$ 分が示された。

40

【 0 6 8 9】

実施例48:N-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-1-エチル-5-[3-(モルホリン-4-イルメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン

【化 2 0 3】



10

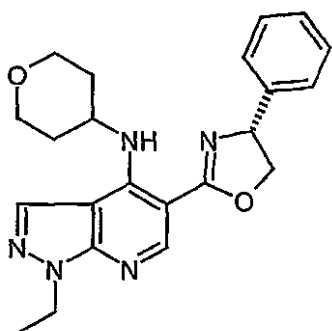
【 0 6 9 0】

実施例48は、実施例47に類似の方法を用いて、中間体41および中間体24から調製した。LCMSによって $MH^+=455$; $T_{RET}=2.59$ 分が示された。

【 0 6 9 1】

実施例49: 1-エチル-5-[(4R)-4-フェニル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン

【化 2 0 4】



20

【 0 6 9 2】

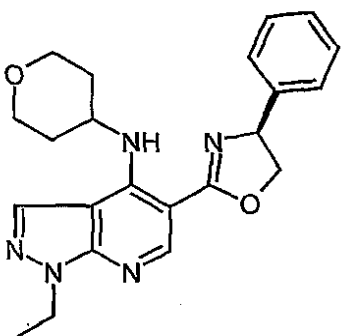
バージェス試薬(0.189g、0.79mmol)を、乾燥テトラヒドロフラン(13ml)中の中間体42(0.293g、0.72mmol)の攪拌溶液に、室温、窒素下で3分間かけて一定量ずつ加えた。生じた溶液を70℃、窒素下で4時間加熱した。反応混合物を蒸発させてオフホワイトの固体を得、これをジクロロメタン(5ml)に溶かし、SPEカートリッジ(シリカ、10g)に装填した。カートリッジを、酢酸エチル-石油エーテル(1:8、1:4、1:2、1:1、1:0)の勾配を用いて順次溶出させた。所望の生成物を含む画分を合わせ、蒸発させて実施例49を白色の結晶性固体(0.169g)として得た。LCMSによって $MH^+=392$; $T_{RET}=3.31$ 分が示された。

30

【 0 6 9 3】

実施例50: 1-エチル-5-[(4S)-4-フェニル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン

【化 2 0 5】



40

50

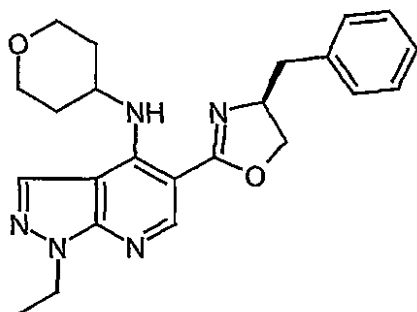
【 0 6 9 4 】

実施例50は、実施例49に類似の方法を用いて中間体43から調製した。LCMSによって $MH^+ = 392$; $T_{RET} = 3.32$ 分が示された。

【 0 6 9 5 】

実施例51: 1-エチル-5-[(4S)-4-(フェニルメチル)-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン

【 化 2 0 6 】



10

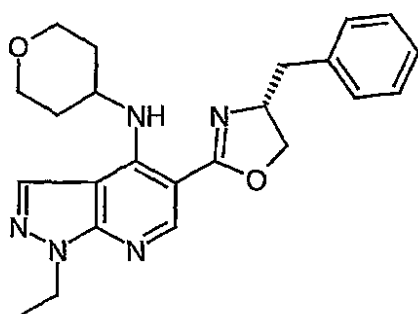
【 0 6 9 6 】

実施例51は、実施例49に類似の方法を用いて中間体44から調製した。LCMSによって $MH^+ = 406$; $T_{RET} = 3.38$ 分が示された。

【 0 6 9 7 】

実施例52: 1-エチル-5-[(4R)-4-(フェニルメチル)-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン

【 化 2 0 7 】



30

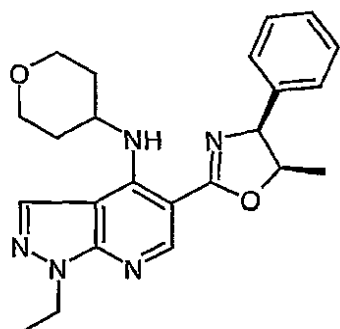
【 0 6 9 8 】

実施例52は、実施例49に類似の方法を用いて中間体45から調製した。LCMSによって $MH^+ = 406$; $T_{RET} = 3.38$ 分が示された。

【 0 6 9 9 】

実施例53: 1-エチル-5-[(4S,5R)-5-メチル-4-フェニル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン

【 化 2 0 8 】



40

50

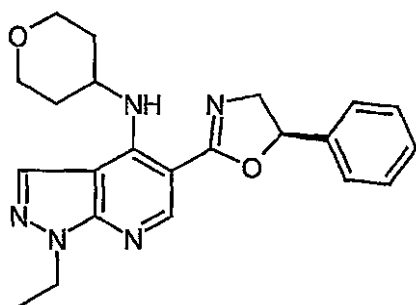
【 0 7 0 0 】

実施例53は、実施例49に類似の方法を用いて中間体46から調製した。LCMSによって $MH^+ = 406$; $T_{RET} = 3.37$ 分が示された。

【 0 7 0 1 】

実施例54: 1-エチル-5-[(5R)-5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン

【 化 2 0 9 】



10

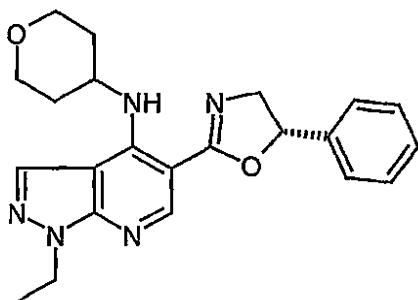
【 0 7 0 2 】

実施例54は、実施例49に類似の方法を用いて中間体47から調製した。LCMSによって $MH^+ = 392$; $T_{RET} = 3.29$ 分が示された。

【 0 7 0 3 】

実施例55: 1-エチル-5-[(5S)-5-フェニル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン

【 化 2 1 0 】



30

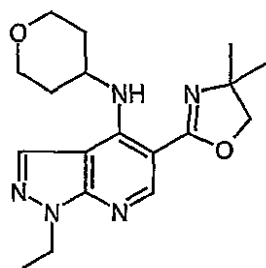
【 0 7 0 4 】

実施例55は、実施例49に類似の方法を用いて中間体48から調製した。LCMSによって $MH^+ = 392$; $T_{RET} = 3.29$ 分が示された。

【 0 7 0 5 】

実施例56: 5-(4,4-ジメチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル)-1-エチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン

【 化 2 1 1 】



40

【 0 7 0 6 】

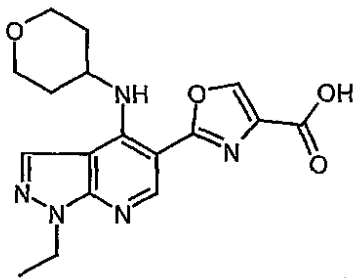
実施例56は、実施例49に類似の方法を用いて中間体49から調製した。LCMSによって $MH^+ = 344$; $T_{RET} = 2.95$ 分が示された。

50

【 0 7 0 7 】

実施例57:2-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,3-オキサゾール-4-カルボン酸

【 化 2 1 2 】



10

【 0 7 0 8 】

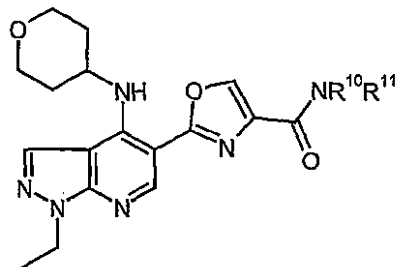
水(6ml)中の水酸化リチウム(0.12g、5.2mmol)の溶液を、メタノール(20ml)中の実施例41(0.48g、1.3mmol)の懸濁液に加え、生じた混合物を50℃で2時間加熱した。溶媒を真空下で蒸発させ、残渣を水(50ml)に溶かし、氷浴中で冷却し、塩酸水溶液を加えることによってpH3まで酸性化した。沈殿物を濾過し、水で洗浄し、真空下、40℃で乾燥させて実施例57を白色の固体(0.3g)として得た。LCMSによって $MH^+=358$; $T_{RET}=2.62$ 分が示された。

【 0 7 0 9 】

実施例58:2-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-N-(1-メチルエチル)-1,3-オキサゾール-4-カルボキシアミド

20

【 化 2 1 3 】



実施例 58, $NR^{10}R^{11} = NH$ 

30

【 0 7 1 0 】


DMF(2ml)中の実施例57(0.05g、0.14mmol)、HOBt(0.023g、0.17mmol)、EDC(0.038g、0.2mmol)の混合物を20℃で20分間攪拌した。イソプロピルアミン(0.013ml、0.15mmol)を加え、反応混合物を終夜攪拌した。溶媒を真空下で濃縮し、残渣をDCMに溶かした。有機相を水、次いで炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。水相をDCMで抽出し、合わせた有機相を真空下で濃縮した。残渣をSPEカートリッジ(アミノプロピル、2g)に装填し、MeOHで溶出させ、適切な画分を合わせ、真空下で蒸発させた。残渣をシクロヘキサン:酢酸エチル(2:1、次いで1:1)で溶出させるSPE(シリカ、0.5g)のクロマトグラフィーでさらに精製して実施例58を白色の固体(0.012g)として得た。LCMSによって $MH^+=399$; $T_{RET}=2.78$ 分が示された。

40

【 0 7 1 1 】

同様に、同一もしくは類似の試薬モル数および/または溶媒体積を使用して以下を調製した。

【 表 1 5 】

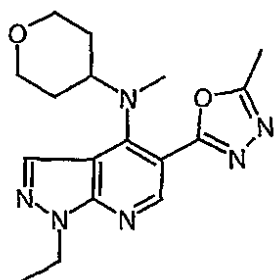
	$NR^{10}R^{11}$	出発アミン モルホリン	MH^+	T_{RET} (分)
実施例 59			426	2.56

【 0 7 1 2 】

50

実施例60:1-エチル-N-メチル-5-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン

【化214】



10

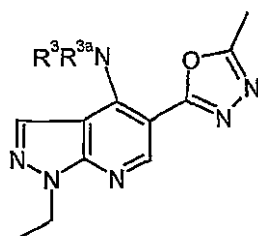
【0713】

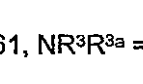
オキシ塩化リン(3ml)中の中間体53(0.076g、0.21mmol)を120 で3時間加熱し、その後、真空下で蒸発させた。残渣をDCMおよび水で分配し、有機相を真空下で濃縮した。残渣を質量分析用のAutoprep HPLCによって精製して実施例60(0.027g)を得た。LCMSによって $M^+=343$; $T_{RET}=2.34$ 分が示された。

【0714】

実施例61:trans-4-{[1-エチル-5-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル]アミノ}シクロヘキサノール

【化215】



実施例 61, $NR^3R^{3a} = NH$ --OH

20

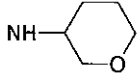
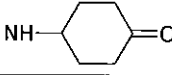
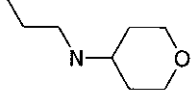
【0715】

アセトニトリル(3ml)中の中間体54(0.072g、0.63mmol)、中間体12(0.150g、0.57mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(0.51ml)を85 で18時間加熱し、その後、真空下で蒸発させた。残渣をDCMおよび水で分配し、有機相を真空下で濃縮した。残渣を質量分析用のAutoprep HPLCによって精製して実施例61(0.004g)を得た。LCMSによって $MH^+=343$; $T_{RET}=2.48$ 分が示された。

【0716】

同一もしくは類似の試薬モル数および/または溶媒体積を使用して、以下を同様に調製した。

【表16】

	NR^3R^{3a}	アミン $R^3R^{3a}NH$ (中間体 54 の代わり)	MH^+	T_{RET} (分)
実施例 62		中間体 55	329	2.59
実施例 63		中間体 56	341	2.53
実施例 64		中間体 57	371	2.60

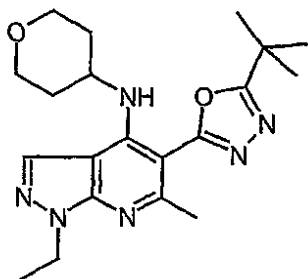
40

50

【 0 7 1 7 】

実施例65:5-[5-(1,1-ジメチルエチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-1-エチル-6-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン

【 化 2 1 6 】



10

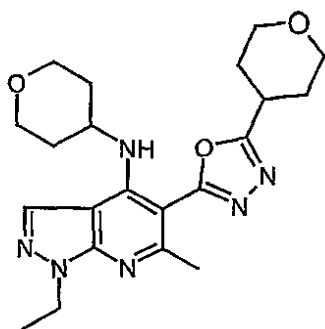
【 0 7 1 8 】

オキシ塩化リン(10ml)中の中間体61(0.266g、0.56mmol)を120℃で1.5時間加熱し、その後、真空下で蒸発させた。残渣をDCMおよび水で分配し、有機相を真空下で濃縮した。残渣をシクロヘキサン:酢酸エチル(2:1、1:1、次いで2:3)で溶出させるSPEカートリッジ(シリカ、5g)で精製して実施例65(0.042g)を得た。LCMSによって $MH^+=385$; $T_{RET}=3.05$ 分が示された。

【 0 7 1 9 】

実施例66:1-エチル-6-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-5-[5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン

【 化 2 1 7 】



30

【 0 7 2 0 】

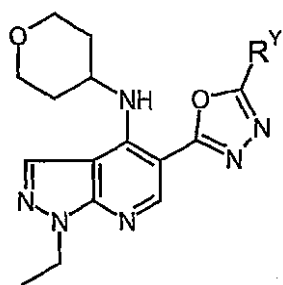
THF/DMF(1ml、1:1)の混合物中の中間体64(0.05g、0.11mol)およびバージェス試薬(0.053g、0.22mol)を120℃(120W)で5分間、マイクロ波条件下で加熱した。反応混合物を150℃で、4つの10分間隔で加熱し、第1および第3のさらなる電子レンジによる加熱の間にさらなる一定量のバージェス試薬(0.025g)を加えた。反応混合物を真空下で濃縮し、シクロヘキサン、シクロヘキサン:酢酸エチル(2:3、次いで1:4)、次いで酢酸エチルで溶出させるSPE(シリカ、0.5g)によって精製した。所望の物質を含む画分を真空下で蒸発させて実施例66(0.010g)を得た。LCMSによって $MH^+=413$; $T_{RET}=2.63$ 分が示された。

40

【 0 7 2 1 】

実施例67:5-(5-シクロブチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1-エチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン

【化 2 1 8】

実施例 67, $R^Y =$ 

【 0 7 2 2】

THF(2ml) 中の中間体65(0.05g、0.13mmol)およびバージェス試薬(0.07g、0.3mmol)を80℃で7時間加熱した。反応混合物を真空下で濃縮し、さらに一定量のTHF(0.5ml)中のバージェス試薬(0.07g、0.3mmol)を加え、反応混合物を18時間還流した。反応物を真空下で濃縮し、DCMおよび水で分配した。疎水性のフリット(ポリプロピレン製の枠を備えたWhatmanのPTFE濾材、孔径5 μ m)を用いて相を分離した。有機相を真空下で濃縮し、残渣を質量分析用のAutoprep HPLCによって精製して実施例67(0.018g)を得た。LCMSによって $MH^+=369$; $T_{RET}=3.03$ 分が示された。

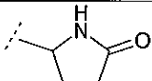
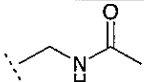
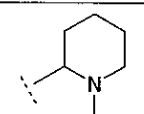
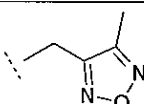
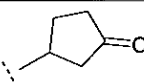
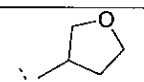
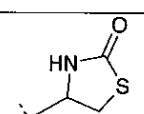
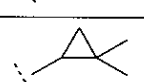
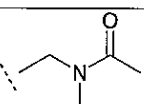
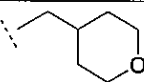

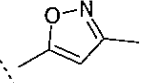
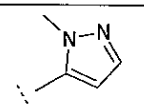
【 0 7 2 3】

同一もしくは類似の試薬モル数および/または溶媒体積を使用して、以下を同様に調製した。

10

20

【表 17】

	R ^Y	出発中間体	MH ⁺	T _{RET} (分)
実施例 68		中間体 66	398	2.34
実施例 69		中間体 67	386	2.29
実施例 70		中間体 68	412	2.03
実施例 71		中間体 69	411	2.92
実施例 72		中間体 70	397	2.67
実施例 73		中間体 71	385	2.65
実施例 74		中間体 72	416	2.59
実施例 75		中間体 73	383	3.22
実施例 76		中間体 74	400	2.38
実施例 77		中間体 75	413	2.79
実施例 78		中間体 76	383	3.22
実施例 79		中間体 77	396	2.88
実施例 80		中間体 78	395	2.91

【0724】

実施例 77: 1-エチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-5-[5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン

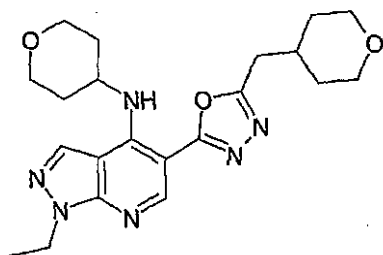
10

20

30

40

【化 2 1 9】



【 0 7 2 5】

10

代替手順:

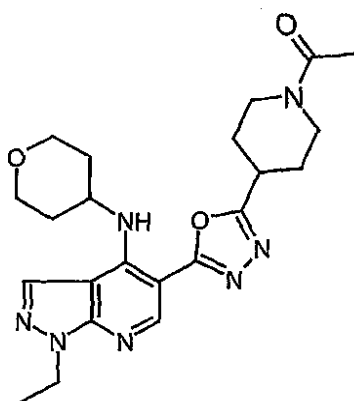
バージェス試薬(0.168g、0.74mmol)をテトラヒドロフラン(2ml)中の中間体75(0.141g、0.33mmol)の溶液に加えた。反応混合物を1.5時間加熱還流し、その後、蒸発させた。残渣をSPEカートリッジ(シリカ、10g)に装填し、シクロヘキサン:酢酸エチル(0~100%の酢酸エチルの勾配、15ml/分で15分間かけた)、次いで酢酸エチル、次いで酢酸エチル:メタノール(4:1)で溶出させた。適切な画分を合わせ、蒸発させて実施例77を白色の固体(0.099g)として得た。LCMSによって $MH^+=413$ 、 $T_{RET}=2.72$ 分が示された。 1H NMR(400MHz、 $CDCl_3$ 、27℃、ppm)9.12(br m、1H)、8.72(s、1H)、8.01(s、1H)、4.52(q、2H)、4.245(m、1H)、4.08(m、2H)、4.00(m、2H)、3.67(m、2H)、3.44(m、2H)、2.91(m、2H)、2.20(m、3H)、1.93-1.70(m、4H)、1.57-1.40(m、5H)。

20

【 0 7 2 6】

実施例81:5-[5-(1-アセチル-4-ピペリジニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-1-エチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン

【化 2 2 0】



30

【 0 7 2 7】

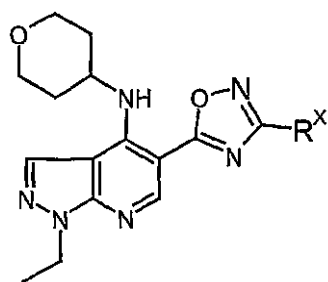
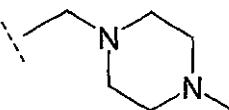
THF(0.75ml)中の中間体79(0.18mmol)およびバージェス試薬(0.14g、0.6mmol)を80℃、窒素雰囲気下で16時間加熱した。窒素流を用いて反応物を濃縮し、残渣をDCM(8ml)に溶かした。溶液を水と共に攪拌し、疎水性のフリット(Whatman)を用いて相を分離した。有機相を真空下で濃縮し、物質を質量分析用のAutoprep HPLCによって精製して実施例81(0.005g)を得た。LCMSによって $MH^+=440$ 、 $T_{RET}=2.52$ 分が示された。

40

【 0 7 2 8】

実施例82:1-エチル-5-{3-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン

【化 2 2 1】

実施例 82, $R^X =$ 

【0 7 2 9】

EtOH(2ml)中の中間体16(0.064g、0.2mmol)、中間体80(0.172g、1mmol)、EtOH(0.19ml、21%溶液)中のナトリウムエトキシドの溶液および4 の粉末モレキュラーシーブ(0.38g)の混合物を82、窒素雰囲気下で18時間攪拌した。反応混合物を濾過し、溶媒を真空下で蒸発させ、残渣をSPEカートリッジ(シリカ、2g)に装填した。カートリッジを(i)シクロヘキサン、(ii)シクロヘキサン:酢酸エチル(4:1、3:2、1:1、2:3、1:4)、(iii)EtOAc、(iv)MeOHおよび(v)MeOH中の10% NH_3 水溶液で溶出させて実施例82を白色の固体(0.038g)として得た。LCMSによって $\text{MH}^+=427$; $T_{\text{RET}}=2.10$ 分が示された。

【0 7 3 0】

同一もしくは類似の試薬モル数および/または溶媒体積を使用して、以下を中間体16から同様に調製した。

【表 1 8】

	R^X	出発中間体 (中間体 80 の代わり)	MH^+	T_{RET} (分)
実施例 83		中間体 81	398	2.34
実施例 84		中間体 82	426	2.6

【0 7 3 1】

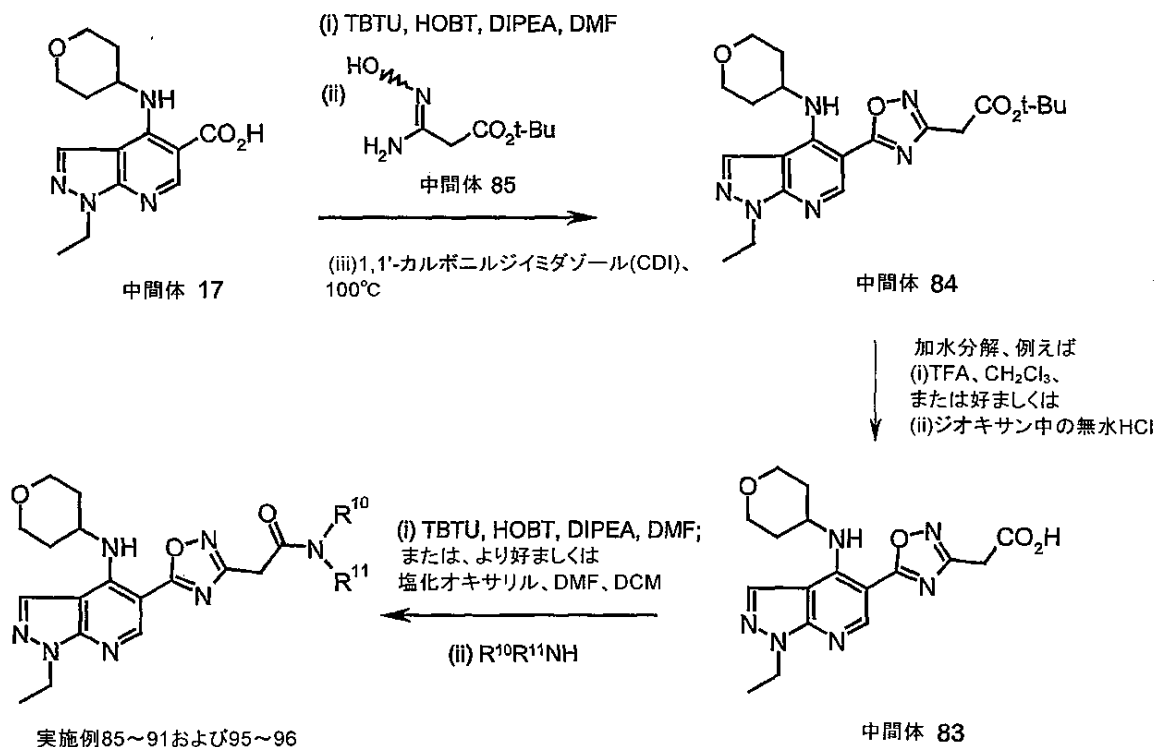
実施例85～96-様々な5-{3-[置換]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-1-エチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン

実施例85～96は、実施例28～31または82～84のいずれかについて記載した工程に類似の工程で、類似もしくは同一の試薬モル数および/または溶媒体積を使用して、中間体16から調製することができる。

【0 7 3 2】

あるいは、実施例85～90および実施例95～96(すべてアミド)は、対応するカルボン酸化合物中間体83から、カルボン酸部分を活性化させ(例えばEDCなどのカップリング剤、HATUまたはより好ましくはTBTUを使用する)、活性カルボン酸と適切なアミン $\text{R}^{10}\text{R}^{11}\text{NH}$ とを反応させることによって調製することができる。中間体83の反応、好ましい試薬、および構造式を以下のスキームに示す(中間体83は実施例84と同じ構造式を有するが、1,2,4-オキサジアゾールの側鎖 R^X が $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ である)。

【化 2 2 2】



10

20

【 0 7 3 3】

上記スキームに示すように、中間体83は、対応するt-ブチルエステル化合物中間体84(式中、1,2,4-オキサジアゾールの側鎖 R^x は $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{t-Bu}$ である)の加水分解によって調製することができる。中間体84は、上記スキームに示すように、中間体17および中間体85から調製することができる。中間体85の調製方法は既に示されている。

【 0 7 3 4】

代替実施形態では、実施例85~90および実施例95~96は、上に示すようにカルボン酸中間体83と $\text{R}^{10}\text{R}^{11}\text{NH}$ との反応から調製することができるが、中間体83(式中、1,2,4-オキサジアゾールの側鎖 R^x が $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ である)は、実施例84の R^x 内のアミド結合を加水分解してカルボン酸中間体83を形成することによって、実施例84から調製してもよからう。

30

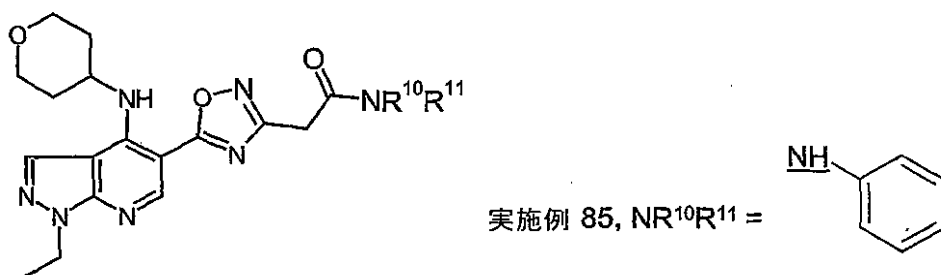
【 0 7 3 5】

実施例85~96の実施例番号および対応する構造式は以下の通りである。

【 0 7 3 6】

実施例85: 2-{5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}-N-フェニルアセトアミド

【化 2 2 3】



40

【 0 7 3 7】

実施例85~90の基本手順:

N,N-ジメチルホルムアミド(0.1ml)を、中間体83(0.525g、1.40mmol)および塩化オキサリル(0.18ml、2.1mmol)ジクロロメタン(15ml)中の攪拌混合物に、0℃、窒素雰囲気下で1

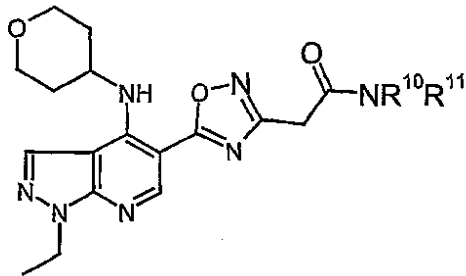
50

滴ずつ加えた。生じた混合物を0 で1時間攪拌した。

【0738】

上記溶液の一定量(1.1ml)をジクロロメタン(0.5ml)中のアミン $R^{10}R^{11}NH$ (0.6mmol)の溶液に加えた。反応混合物を室温で2時間静置し、その後、SPEカートリッジ(アミノプロピル、2g)に装填した。カートリッジをクロロホルム、次いで酢酸エチル/メタノール(9:1)で溶出させた。生成物を含む画分を濃縮し、残渣をジクロロメタン、エーテル、酢酸エチル、次いで酢酸エチル/メタノール(9:1)で溶出させるSPEカートリッジ(シリカ、5g)によって精製した。所望の画分を濃縮して下記の実施例を得た。

【化224】



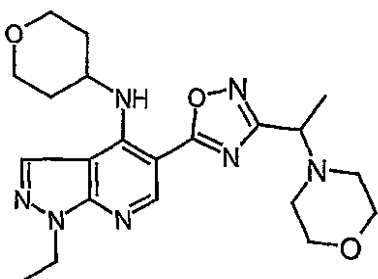
【表19】

実施例番号	$NR^{10}R^{11}$	出発アミン $R^{10}R^{11}NH$ の 供給源	MH^+	T_{RET} (分)
85		Sigma-Aldrich	448	2.98
86		Sigma-Aldrich	476	2.97
87		Sigma-Aldrich	440	2.81
88		Sigma-Aldrich	461	2.90
89		Sigma-Aldrich	400	2.51
90		Sigma-Aldrich	400	2.51

【0739】

実施例92:1-エチル-5-{3-[1-(4-モルホリニル)エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン

【化225】



【 0 7 4 0 】

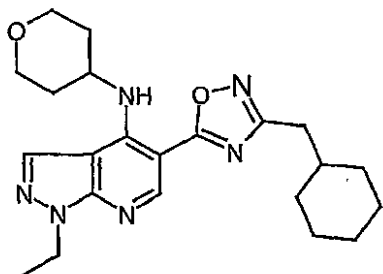
EtOH(1.5ml)中の中間体16(0.059g、0.2mmol)、中間体121(0.161g、1.54mmol)、EtOH(0.21ml、21%溶液)中のナトリウムエトキシドの溶液および4 の粉末モレキュラーシーブ(0.43g)の混合物を82 、窒素雰囲気下で18時間攪拌した。反応混合物を濾過し、残渣を質量分析用のAutoprep HPLCによって精製して実施例92(0.007g)を得た。LCMSによって $MH^+=428$; $T_{RET}=2.46$ 分が示された。

【 0 7 4 1 】

実施例93:5-[3-(シクロヘキシルメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-1-エチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン

【 化 2 2 6 】

10



【 0 7 4 2 】

EtOH(1.5ml)中の中間体16(0.098g、0.31mmol)、中間体122(0.24g、0.93mmol)、EtOH(0.21ml、21%溶液)中のナトリウムエトキシドの溶液および4 の粉末モレキュラーシーブ(0.43g)の混合物を82 、窒素雰囲気下で18時間攪拌した。反応混合物を濾過し、残渣を質量分析用のAutoprep HPLCによって精製して実施例93(0.079g)を得た。LCMSによって $MH^+=411$; $T_{RET}=3.80$ 分が示された。

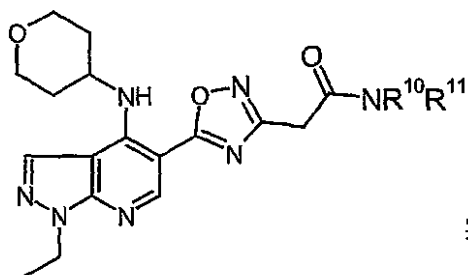
20

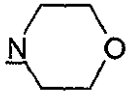
【 0 7 4 3 】

実施例95:1-エチル-5-{3-[2-オキソ-2-(1-ピペリジニル)エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン

【 化 2 2 7 】

30



実施例 95 $NR^{10}R^{11} =$ 

【 0 7 4 4 】

実施例95～96の基本手順:

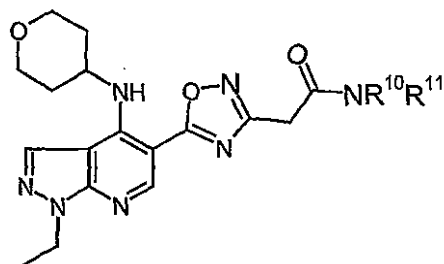
N,N-ジメチルホルムアミド(0.1ml)を、ジクロロメタン(15ml)中の中間体83(0.525g、1.40mmol)および塩化オキサリル(0.18ml、2.1mmol)の攪拌混合物に、0 、窒素雰囲気下で1滴ずつ加えた。生じた混合物を0 で1時間攪拌した。

40

【 0 7 4 5 】

上記溶液の一定量(1.1ml)を、ジクロロメタン(0.5ml)中の $R^{10}R^{11}NH$ アミン(0.6mmol)の溶液に加えた。反応混合物を室温で2時間静置し、その後、SPEカートリッジ(アミノプロピル、2g)に装填した。カートリッジをクロロホルム、次いで酢酸エチル/メタノール(9:1)で溶出させた。生成物を含む画分を濃縮し、残渣をジクロロメタン、エーテル、酢酸エチル、次いで酢酸エチル/メタノール(9:1)で溶出させるSPEカートリッジ(シリカ、5g)によって精製した。所望の画分を濃縮して下記の実施例を得た。

【化 2 2 8】



【表 2 0】

実施例番号	NR ¹⁰ R ¹¹	出発アミン R ¹⁰ R ¹¹ NHの 供給源	MH ⁺	T _{RET} (分)
95		Sigma- Aldrich	442	2.51
96		Sigma- Aldrich	455	2.08

【0 7 4 6】

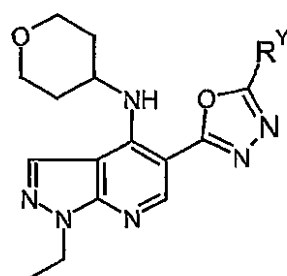
実施例97～125-様々な5-{5-[置換]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}-1-エチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン

実施例97～125は、実施例9、14、32～40、44～45、60～64、65～66、および67～81のいずれかについて記載の工程に類似の工程で、類似もしくは同一の試薬モル数および/または溶媒体積を使用して作製することができる。

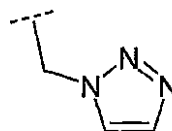
【0 7 4 7】

実施例97:1-エチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-5-[5-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イルメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン

【化 2 2 9】



実施例 97, R^Y =



【0 7 4 8】

実施例97～125を調製する基本手順:

N,N-ジメチルホルムアミド(1ml)中のジアシルヒドラジド中間体(中間体89～114のうち1つ)およびバージェス試薬(2当量)の混合物を10分間、120℃、150ワットで、電子レンジで加熱した。生じた溶液を真空下で濃縮し、クロロホルムおよび水で分配した。疎水性のフリット(ポリプロピレン製の枠を備えたWhatmanのPTFE濾材、孔径5μM)を用いて有機相を分離し、その後、濃縮した。残渣を質量分析用のAutoprep HPLCによって精製した。

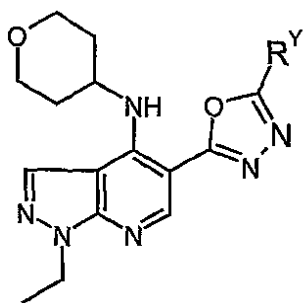
【0 7 4 9】

質量分析用のAutoprep HPLC手順の溶媒としてギ酸またはトリフルオロ酢酸のどちらかを使用するので(本明細書中以前の「機械的方法の部分」を参照)、一部の実施例は以下に示すようなギ酸塩またはトリフルオロ酢酸塩として単離された。

【 0 7 5 0 】

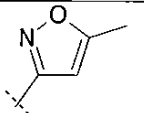
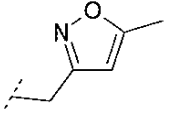
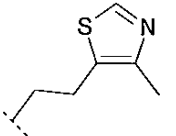
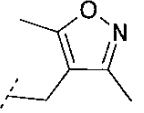
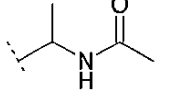
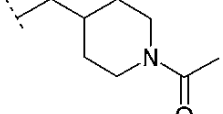
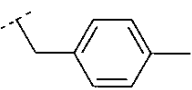

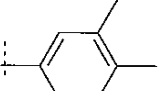
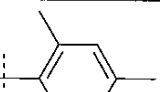
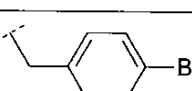
実施例97～125の実施例番号および対応する構造式は以下の通りである。

【 化 2 3 0 】



40

実施例番号	R ^Y	ジアシル ヒドラジド 中間体番号	MH ⁺	T _{RET} (分)
97		89	396	2.47
98 (ギ酸塩として)		90	440	2.79
99 (ギ酸塩として)		91	395	2.97
100 (ギ酸塩として)		92	396	2.69
103 (トリフルオロ 酢酸塩として)		93	435	3.15
104 (ギ酸塩として)		94	397	2.51
105		95	412	2.79
106 (ギ酸塩として)		96	410	2.77
107		97	448	3.01
108 (ギ酸塩として)		98	426	2.76
109 (トリフルオロ 酢酸塩として)		99	468	2.85
111		100	412	2.53

112 (ギ酸塩として)		101	396	3.03
113		102	410	2.81
114 (ギ酸塩として)		103	440	2.79
117 (トリフルオロ 酢酸塩として)		106	424	2.80
118		107	400	2.43
119 (トリフルオロ 酢酸塩として)		108	454	2.63
120		109	419	3.20
121		110	405	3.41
122		111	419	3.53
123		112	419	3.65
125		114	3.30	483 / 485

【 0 7 5 1 】

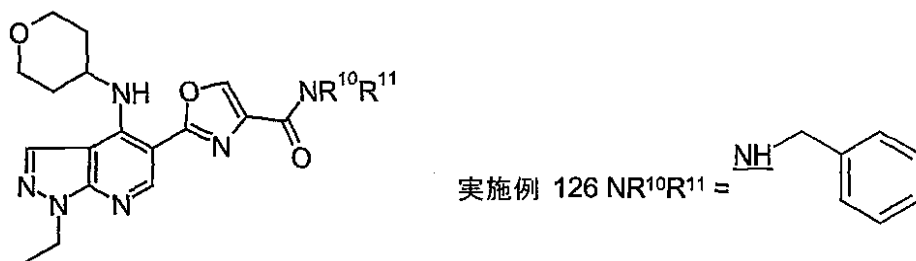
実施例126～147-様々な5-{4-[置換]-オキサゾール-2-イル}-1-エチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン

実施例126～147(すべてアミド)は、カップリング剤としてEDCの代わりに好ましくはHATUを使用すること以外は実施例58について記載した工程に類似の工程で、実施例58と類似もしくは同一の試薬モル数および/または溶媒体積を使用して、実施例57と適切なアミンとを反応させてアミド結合を形成させることによって調製することができる。

【 0 7 5 2 】

実施例126:2-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-N-(フェニルメチル)-1,3-オキサゾール-4-カルボキシアミド

【化 2 3 1】



【 0 7 5 3】

10

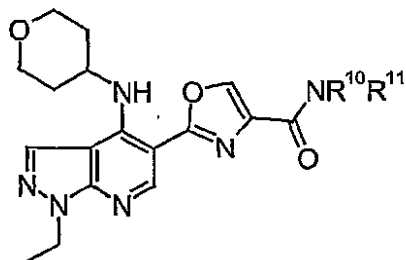
実施例126～147の基本手順：

N,N-ジメチルホルムアミド(0.4ml)中の実施例57(0.014g、0.04mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(0.0017ml、0.096mmol)およびHATU(0.016g、0.042mmol)の混合物を10分間静置した。生じた溶液を適切なアミン $\text{R}^{10}\text{R}^{11}\text{NH}$ (0.05mmol)に加え、混合物を超音波処理によって攪拌した。18時間静置したあと、溶媒を真空下で除去した。残渣をSPEカートリッジ(アミノプロピル、0.5g)に装填し、カートリッジをクロロホルム(1.5ml)、次いで酢酸エチル：メタノール(9:1、2ml)で溶出させた。適切な画分を真空下で蒸発させ、残渣を質量分析用のAutoprep HPLCによって精製した

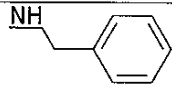
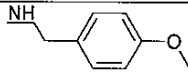
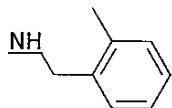
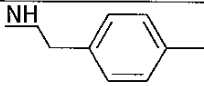
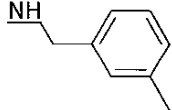
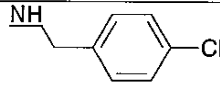
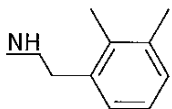
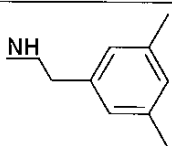
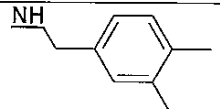
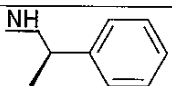
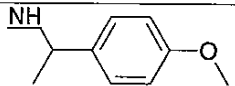
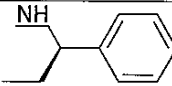
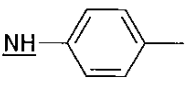
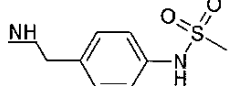
実施例126～147の実施例番号および対応する構造式は以下の通りである。

【化 2 3 2】

20



【表 2 2】

実施例番号	NR ¹⁰ R ¹¹	出発アミン R ¹⁰ R ¹¹ NH の 供給源	MH ⁺	T _{RET} (分)
126		Sigma-Aldrich	447	3.14
127		Sigma-Aldrich	477	3.16
128		Sigma-Aldrich	461	3.26
129		Sigma-Aldrich	461	3.36
130		Sigma-Aldrich	461	3.23
131		Sigma-Aldrich	481	3.35
132		Matrix Scientific または Maybridge	475	3.57
133		Matrix Scientific	475	3.55
134		Matrix Scientific または Pfaulz-Bauer	475	3.46
135		Sigma-Aldrich	461	3.21
136		Pfaulz-Bauer	491	3.22
137		Sigma-Aldrich	475	3.32
138		Sigma-Aldrich	447	3.42
139		J.Med.Chem., 2003, 46(14), 3116	540	2.87

10

20

30

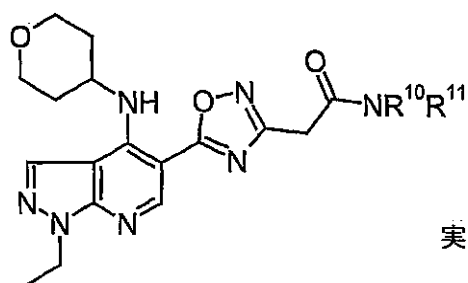
40

140		国際公開公報 WO02/016318 号	525	2.86
141		中間体 25	482	2.55
142		中間体 21	441	2.68
143		Sigma-Aldrich	441	2.89
144		J. Med. Chem., 1999, 42(15), 2870 または Matrix Scientific	483	2.21
145		国際公開公報 WO96/05166 号	482	3.32
146		Sigma-Aldrich	461	3.23
147		中間体 115	490	2.58

【 0 7 5 4 】

実施例148: 2-{5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセトアミド

【 化 2 3 3 】



実施例 148, $\text{NR}^{10}\text{R}^{11} = \text{NH}-\text{4-methylpiperidin-1-yl}$

【 0 7 5 5 】

実施例148～155および実施例84の代替調製方法の基本手順:

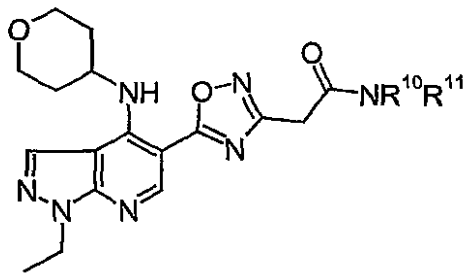
N,N-ジメチルホルムアミド(0.1ml)を、ジクロロメタン(15ml)中の中間体83および塩化オキサリル(0.18ml、2.1mmol)の攪拌混合物に、0℃、窒素雰囲気下で1滴ずつ加えた。生じた混合物を0℃で1時間攪拌した。

【 0 7 5 6 】

上記溶液の一定量(1.1ml)を、ジクロロメタン(0.5ml)中のアミン $\text{R}^{10}\text{R}^{11}\text{NH}$ (0.6mmol)の溶液に加えた。反応混合物を室温で2時間静置し、その後、SPEカートリッジ(アミノプロピル、2g)に装填した。カートリッジをクロロホルム、次いで酢酸エチル/メタノール(9:1)で溶出させた。生成物を含む画分を濃縮し、残渣をジクロロメタン、エーテル、酢酸エチル、次いで酢酸エチル/メタノール(9:1)で溶出させるSPEカートリッジ(シリカ、5g)に

よって精製した。所望の画分を濃縮して下記の実施例を得た。

【化 2 3 4】



【表 2 3】

実施例番号	NR ¹⁰ R ¹¹	アミン R ¹⁰ R ¹¹ NH の 供給源	MH ⁺	T _{RET} (分)
148		中間体 21	456	2.49
149		Sigma-Aldrich (異性体の混合物)	470	2.66、2.71
150		Sigma-Aldrich	454	2.96
152		Sigma-Aldrich	444	2.57
153		Sigma-Aldrich	468	3.13
154		Sigma-Aldrich	454	2.96
155		Sigma-Aldrich	449	2.51
84 (代替調製物)		Sigma-Aldrich	426	2.63

【 0 7 5 7】

実施例 157: 6-{5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}-2-ピペリジノン

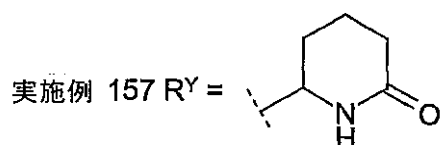
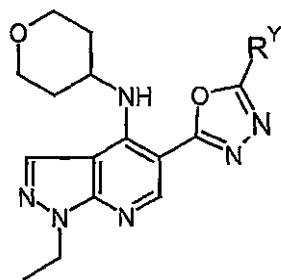
10

20

30

40

【化 2 3 5】



【 0 7 5 8】

10

実施例 157 ~ 158 の基本手順:

N,N-ジメチルホルムアミド(1ml)中のジアシルヒドラジド中間体104または105およびバージェス試薬(2当量)の混合物を、10分間、120 、150ワットで、電子レンジで加熱した。生じた溶液を真空下で濃縮し、クロロホルムおよび水で分配した。疎水性のフリット(ポリプロピレン製の枠を備えたWhatmanのPTFE濾材、孔径5 μM)を用いて有機相を分離し、その後、濃縮した。残渣を質量分析用のAutoprepによって精製した。

【表 2 4】

実施例番号	R ^Y	ジアシル ヒドラジド中間体	MH ⁺	T _{RET} (分)
157		中間体 104	411	2.45
158		中間体 105	409	2.38

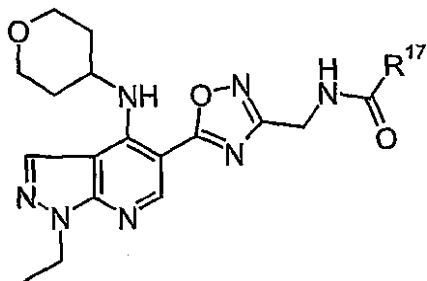
20

【 0 7 5 9】

実施例 159: N-({5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}メチル)アセトアミド

30

【化 2 3 6】



実施例 159, R¹⁷ = Me

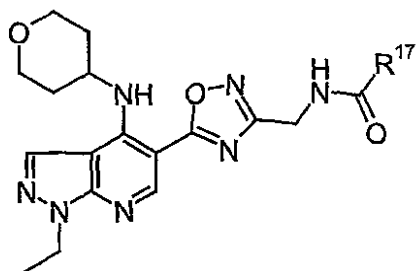
40

【 0 7 6 0】

実施例 159 ~ 165 の基本手順:

適切なカルボン酸塩化物R¹⁷C(O)Cl(0.12mmol)を、クロロホルム(1ml)中のアミン中間体118(0.1mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(0.3mmol)の攪拌溶液に室温に加えた。室温で16時間攪拌したあと、反応混合物をSPEカートリッジ(アミノプロピル、2g)に装填し、カートリッジをクロロホルム、酢酸エチルおよびメタノールで順次溶出させた。所望の生成物を含む画分を合わせ、窒素下でブローダウンした。生じた残渣を石油エーテル中の30 ~ 100%の酢酸エチルの勾配で溶出させるSPEカートリッジ(シリカ、1g)でさらに精製した。適切な画分を合わせ、溶媒を蒸発させて生成物を得た。

【化 2 3 7】

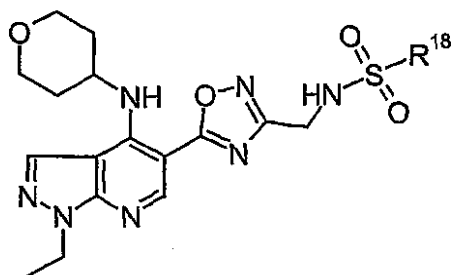


【表 2 5】

実施例番号	R ¹⁷	塩化アシル R ¹⁷ C(O)Cl の 供給源	MH ⁺	T _{RET} (分)
159	CH ₃	Sigma- Aldrich	386	2.38
160		Sigma- Aldrich	448	2.82
161		Sigma- Aldrich	462	2.85
162		Sigma- Aldrich	414	2.66
163		Sigma- Aldrich	428	2.79
164		Sigma- Aldrich	454	2.99
165		Lancaster	438	2.68

【 0 7 6 1】

実施例166:N-({5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}メチル)メタンスルホンアミド
【化 2 3 8】



実施例 166, R¹⁸ = Me

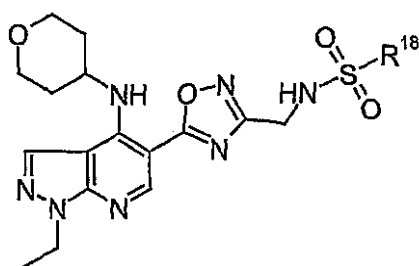
【 0 7 6 2】

実施例166～172の基本手順:

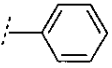
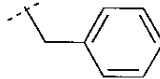

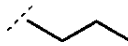


適切な塩化スルホニルR¹⁸S(O)₂Cl(0.12mmol)を、クロロホルム(1ml)中のアミン中間体18(0.1mmol)およびピリジン(0.2mmol)の攪拌溶液に室温で加えた。室温で16時間攪拌したあと、反応混合物をSPEカートリッジ(アミノプロピル、2g)に装填し、カートリッジをクロロホルム、酢酸エチルおよびメタノールで順次溶出させた。所望の生成物を含む画分を合わせ、窒素下でブローダウンした。生じた残渣を石油エーテル中の30～100%の酢酸エチルの勾配で溶出させるSPEカートリッジ(シリカ、1g)でさらに精製した。適切な画分を合わ

せ、溶媒を蒸発させて生成物を得た。

【化 2 3 9】



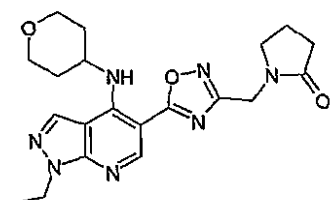
【表 2 6】

実施例番号	R ¹⁸	塩化スルホニル R ¹⁸ S(O) ₂ Cl の 供給源	MH ⁺	T _{RET} (分)
166	CH ₃	Sigma-Aldrich	422	2.59
167		Sigma-Aldrich	484	3.00
168		Sigma-Aldrich	498	3.04
169		Sigma-Aldrich	450	2.79
170		Sigma-Aldrich	450	2.83
171		Array Biopharma Inc	448	2.69
172		Avocado	490	2.93

【 0 7 6 3】

実施例173:1-({5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}メチル)-2-ピロリジノン

【化 2 4 0】



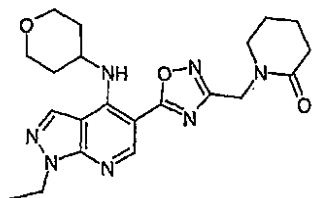
【 0 7 6 4】

乾燥ジメチルホルムアミド(2ml)中の中間体119(45mg、0.1mmol)の溶液を水素化ナトリウム(60%鉱物油中分散物、4.4mg、0.11mmol)に加え、生じた混合物を室温で攪拌した。16時間後、反応混合物を水(2ml)で希釈し、クロロホルム(3×5ml)で抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させて粗生成物を得た。粗生成物を石油エーテル中の酢酸エチルの勾配を用いてSPEカートリッジ(シリカ、2g)を精製することにより実施例173が得られた。LCMSによってMH⁺=412、T_{RET}=2.59分が示された。

【 0 7 6 5】

実施例174:1-({5-[1-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}メチル)-2-ピペリジノン

【化 2 4 1】



【 0 7 6 6】

乾燥ジメチルホルムアミド(2ml)中の中間体120(46mg、0.1mmol)の溶液を水素化ナトリウム(60%鉱物油中分散物、4.4mg、0.11mmol)に加え、生じた混合物を室温で攪拌した。16時間後、反応混合物を水(2ml)で希釈し、クロロホルム(3×5ml)で抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させて粗生成物を得た。粗生成物を石油エーテル中の酢酸エチルの勾配を用いてSPEカートリッジ(シリカ、2g)で精製することにより実施例174が得られた。LCMSによって $MH^+=426$ 、 $T_{RET}=2.66$ 分が示された。

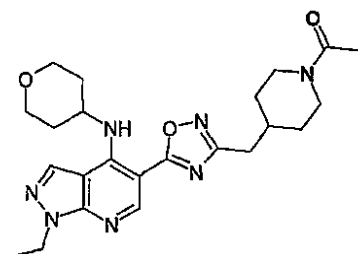
10

【 0 7 6 7】

実施例175:5-{3-[(1-アセチル-4-ピペリジニル)メチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-1-エチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン

【化 2 4 2】

20



【 0 7 6 8】

塩化アセチル(0.04mmol)を、クロロホルム(1ml)中の中間体125(0.033mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(0.1mmol)の攪拌溶液に室温に加えた。室温で1.5時間攪拌したあと、さらなる量の塩化アセチル(0.04mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(0.1mmol)を反応混合物に加えた。3.5時間後、反応混合物をSPEカートリッジ(アミノプロピル、1g)に装填し、カートリッジをクロロホルム、酢酸エチルおよびメタノールで順次溶出させた。所望の生成物を含む画分を合わせ、窒素下でブローダウンした。生じた残渣を石油エーテル中の30~100%の酢酸エチルの勾配で溶出させるSPEカートリッジ(シリカ、1g)でさらに精製することにより実施例175を得た。LCMSによって $MH^+=454$ 、 $T_{RET}=2.79$ 分を得たが示された。

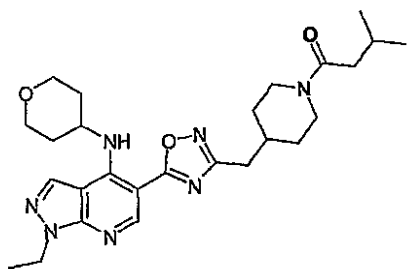
30

【 0 7 6 9】

実施例176:1-エチル-5-(3-{[1-(3-メチルブタノイル)-4-ピペリジニル]メチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン

40

【化 2 4 3】



【 0 7 7 0】

10

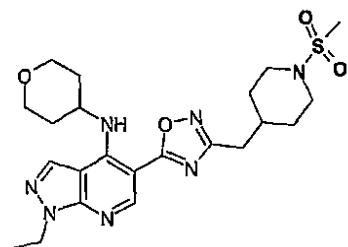
塩化イソバレリル(0.04mmol)を、クロロホルム(1ml)中の中間体125(0.033mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(0.1mmol)の攪拌溶液に室温で加えた。室温で1.5時間攪拌したあと、反応混合物をSPEカートリッジ(アミノプロピル、1g)に装填し、カートリッジをクロロホルム、酢酸エチルおよびメタノールで順次溶出させた。所望の生成物を含む画分を合わせ、窒素下でブローダウンした。生じた残渣を石油エーテル中の30～100%の酢酸エチルの勾配で溶出させるSPEカートリッジ(シリカ、1g)でさらに精製して実施例176を得た。LCMSによって $MH^+=496$ 、 $T_{RET}=3.17$ 分が示された。

【 0 7 7 1】

実施例177:1-エチル-5-(3-{[1-(メチルスルホニル)-4-ピペリジニル]メチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン

20

【化 2 4 4】



30

【 0 7 7 2】

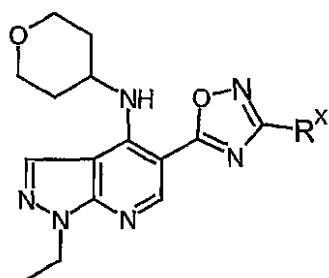
塩化メタンスルホニル(1.16mmol)を、クロロホルム(1ml)中の中間体125(0.033mmol)およびピリジン(0.5ml)の攪拌溶液に室温で加えた。室温で31時間攪拌したあと、反応混合物をSPEカートリッジ(アミノプロピル、5g)に装填し、カートリッジをクロロホルム、酢酸エチルおよびメタノールで順次溶出させた。所望の生成物を含む画分を真空下で蒸発させた。生じた残渣を石油エーテル中の30～100%の酢酸エチルの勾配で溶出させるSPEカートリッジ(シリカ、1g)でさらに精製して実施例176を得た。LCMSによって $MH^+=490$ 、 $T_{RET}=2.97$ 分が示された。

【 0 7 7 3】

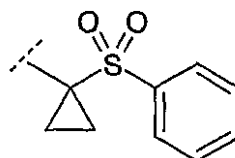
実施例178:

40

【化 2 4 5】



実施例 178, $R^X =$



【 0 7 7 4】

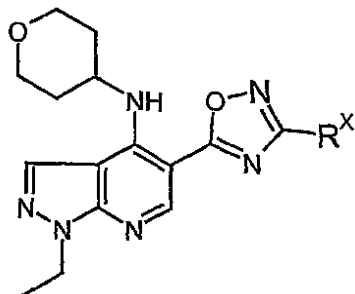
50

EtOH(2ml)中の中間体16(0.067g、0.26mmol)、アミドキシム中間体126(0.255g、1.06mmol)、EtOH(0.87ml、21%溶液)中のナトリウムエトキシドの溶液および4 の粉末モレキュラーシーブ(0.68g)の混合物を82 、窒素雰囲気下で12時間攪拌した。反応混合物を濾過し、溶媒を真空下で蒸発させた。残渣をSPEカートリッジ(シリカ、5g)に装填し、酢酸エチル:シクロヘキサン(0~70%、10%ずつの上昇)で溶出させた。適切な画分を合わせ、蒸発させ、残渣を質量分析用のAutoprep HPLCによってさらに精製して実施例178(0.011g)を得た。LCMSによって $MH^+=495$; $T_{RET}=3.2$ 分が示された。

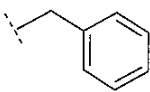
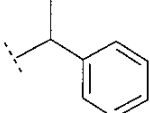
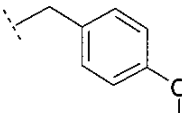
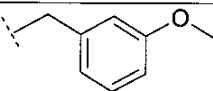
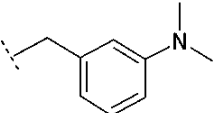
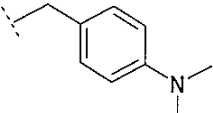
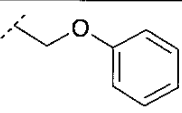
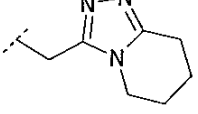
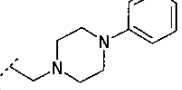
【 0 7 7 5 】

同一もしくは類似の試薬モル数および/または溶媒体積を使用して、以下を同様に調製した。

【 化 2 4 6 】



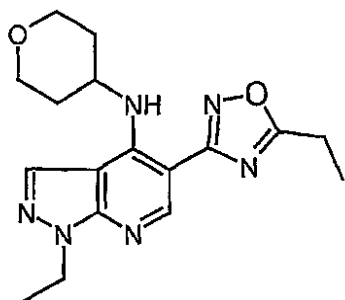
【表 27】

実施例番号	R ^x	アミドキシム 中間体番号 (中間体 126 の代わり)	MH ⁺	T _{RET} (分)
179		127	405	3.35
180		128	419	3.44
181		129	435	3.34
182		130	435	3.35
183		132	448	3.2
184		131	448	3.30
185		133	421	3.35
186		134	450	2.47
187		135	489	3.01

【0776】

実施例188:1-エチル-5-(5-エチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン

【化247】



【0777】

10

20

30

40

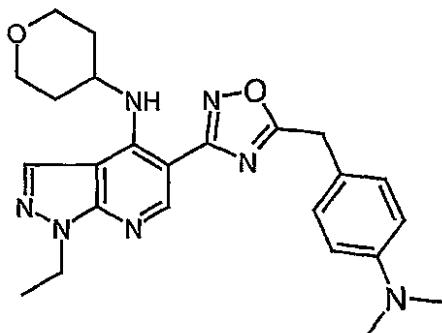
50

プロピオン酸無水物(0.015ml、0.12mmol)を氷酢酸(1.5ml)中の中間体138(0.030g、0.1mmol)に加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌し、その後、80℃で5時間加熱した。溶媒を真空下で濃縮し、残渣をSPEカートリッジ(シリカ、1g)に装填した。カートリッジをシクロヘキサン、次いでシクロヘキサン:酢酸エチル(7:3)で溶出させた。適切な画分を合わせ、蒸発させて実施例188を白色の固体(0.015g)として得た。LCMSによって $MH^+=343$; $T_{RET}=2.92$ 分が示された。

【0778】

実施例189:5-(5-{[4-(ジメチルアミノ)フェニル]メチル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-エチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン

【化248】



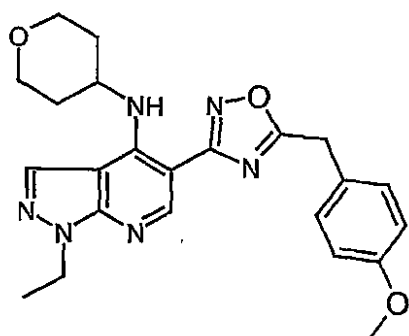
【0779】

ジクロロメタン(1ml)中の4-(ジメチルアミノ)フェニル酢酸(0.09g、0.504mmol)および1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(0.097g、0.51mmol)を室温で3時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、その後、中間体138(0.07g、0.23mmol)およびジグリム(1ml)を加えた。20℃で18時間攪拌したあと、氷酢酸(0.07ml)およびさらなるジグリム(0.5ml)を加え、混合物を60℃で2時間、次いで75℃で4時間加熱した。反応混合物をSPEカートリッジ(SCX、2g)に装填し、カートリッジをメタノール、次いでメタノール中10%アンモニアで溶出させた。メタノール性アンモニア画分を真空下で蒸発させ、残渣を質量分析用のAutoprep HPLCによって精製して実施例189をベージュ色の固体(0.004g)として得た。LCMSによって $MH^+=448$; $T_{RET}=3.24$ 分が示された。

【0780】

実施例190:1-エチル-5-(5-{[4-(メチルオキシ)フェニル]メチル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン

【化249】



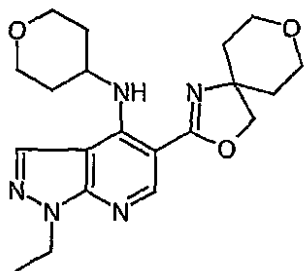
【0781】

実施例189について記載した工程に類似の工程で、類似もしくは同一の試薬モル数および/または溶媒体積を使用して、中間体138および4-メトキシフェニル酢酸から調製した。LCMSによって $MH^+=435$; $T_{RET}=3.26$ 分が示された。

【 0 7 8 2 】

実施例191:5-(3,8-ジオキサ-1-アザスピロ[4.5]デカ-1-エン-2-イル)-1-エチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-アミン

【 化 2 5 0 】



10

【 0 7 8 3 】

実施例191は、実施例49に類似の方法を用いて中間体139から調製した。LCMSによってMH⁺=386、T_{RET}=2.71分が示された。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K 31/4545 (2006.01)		A 6 1 K 31/5377
A 6 1 K 31/444 (2006.01)		A 6 1 K 31/496
A 6 1 P 29/00 (2006.01)		A 6 1 K 31/4545
A 6 1 P 37/08 (2006.01)		A 6 1 K 31/444
A 6 1 P 25/28 (2006.01)		A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 25/24 (2006.01)		A 6 1 P 29/00 1 0 1
A 6 1 P 11/00 (2006.01)		A 6 1 P 37/08
A 6 1 P 11/06 (2006.01)		A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 11/02 (2006.01)		A 6 1 P 25/24
A 6 1 P 19/02 (2006.01)		A 6 1 P 11/00
		A 6 1 P 11/06
		A 6 1 P 11/02
		A 6 1 P 19/02

(31)優先権主張番号 0307998.5

(32)優先日 平成15年4月7日(2003.4.7)

(33)優先権主張国 英国(GB)

(74)代理人 100096183

弁理士 石井 貞次

(74)代理人 100118773

弁理士 藤田 節

(72)発明者 アレン, デイビッド, ジョージ

イギリス国 エスジー 1 2 エヌワイ ハートフォードシャー, スティーブネイジ, ガンネルズ
ウッド ロード, グラクソスミスクライン

(72)発明者 コー, ダイアン, メアリー

イギリス国 エスジー 1 2 エヌワイ ハートフォードシャー, スティーブネイジ, ガンネルズ
ウッド ロード, グラクソスミスクライン

(72)発明者 クック, キャロライン, メアリー

イギリス国 エスジー 1 2 エヌワイ ハートフォードシャー, スティーブネイジ, ガンネルズ
ウッド ロード, グラクソスミスクライン

(72)発明者 クーパー, アンソニー, ウィリアム, ジェイムス

イギリス国 エスジー 1 2 エヌワイ ハートフォードシャー, スティーブネイジ, ガンネルズ
ウッド ロード, グラクソスミスクライン

(72)発明者 ドウル, マイケル, デニス

イギリス国 エスジー 1 2 エヌワイ ハートフォードシャー, スティーブネイジ, ガンネルズ
ウッド ロード, グラクソスミスクライン

(72)発明者 エドリン, クリストファー, デイビッド

イギリス国 エスジー 1 2 エヌワイ ハートフォードシャー, スティーブネイジ, ガンネルズ
ウッド ロード, グラクソスミスクライン

(72)発明者 ハン布林, ジュリー, ニコル

イギリス国 エスジー 1 2 エヌワイ ハートフォードシャー, スティーブネイジ, ガンネルズ
ウッド ロード, グラクソスミスクライン

(72)発明者 ジョンソン, マーティン, レッドパス

イギリス国 エスジー 1 2 エヌワイ ハートフォードシャー, スティーブネイジ, ガンネルズ
ウッド ロード, グラクソスミスクライン

(72)発明者 ジョーンズ, ポール, スペンサー

- イギリス国 エスジー 1 2 エヌワイ ハートフォードシャー, スティーブネイジ, ガンネルズ
ウッド ロード, グラクソスミスクライン
- (72)発明者 リンドヴァル, ミカ, クリスティアン
イギリス国 エスジー 1 2 エヌワイ ハートフォードシャー, スティーブネイジ, ガンネルズ
ウッド ロード, グラクソスミスクライン
- (72)発明者 ミッチェル, シャーロット, ジェイン
イギリス国 エスジー 1 2 エヌワイ ハートフォードシャー, スティーブネイジ, ガンネルズ
ウッド ロード, グラクソスミスクライン
- (72)発明者 レッドグレイブ, アリソン, ジュディス
イギリス国 エスジー 1 2 エヌワイ ハートフォードシャー, スティーブネイジ, ガンネルズ
ウッド ロード, グラクソスミスクライン

審査官 岡山 太一郎

- (56)参考文献 特表 2 0 0 2 - 5 2 4 5 1 2 (J P , A)
特表平 0 9 - 5 0 7 8 5 5 (J P , A)
Du Moulin, A. , Effect of some phosphodiesterase inhibitors on two different preparatio
ns of adenosine 3',5'-monophosphate phosphodiesterase , Experientia , 1 9 7 5 年 , 31(8)
, 883-4
- (58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)
C07D 471/00
C07D 519/00
A61K 31/00
CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)