

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-525150

(P2004-525150A)

(43) 公表日 平成16年8月19日(2004.8.19)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K 31/437

A 6 1 K 31/437

4 C O 6 5

A 6 1 K 31/444

A 6 1 K 31/444

4 C O 8 6

A 6 1 K 31/506

A 6 1 K 31/506

A 6 1 P 31/22

A 6 1 P 31/22

C O 7 D 471/04

C O 7 D 471/04 1 O 6 A

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 301 頁)

(21) 出願番号 特願2002-576967 (P2002-576967)

(86) (22) 出願日 平成14年3月20日 (2002.3.20)

(85) 翻訳文提出日 平成15年9月29日 (2003.9.29)

(86) 国際出願番号 PCT/US2002/008621

(87) 国際公開番号 W02002/078701

(87) 国際公開日 平成14年10月10日 (2002.10.10)

(31) 優先権主張番号 60/280,047

(32) 優先日 平成13年3月30日 (2001.3.30)

(33) 優先権主張国 米国 (US)

(31) 優先権主張番号 60/307,189

(32) 優先日 平成13年7月23日 (2001.7.23)

(33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 597173680

スミスクライン ビーチャム コーポレー  
ションアメリカ合衆国 19103 ペンシルベ  
ニア州, フィラデルフィア, ワン フラン  
クリン プラザ (番地なし)

(74) 代理人 100091096

弁理士 平木 祐輔

(74) 代理人 100096183

弁理士 石井 貞次

(74) 代理人 100118773

弁理士 藤田 節

(74) 代理人 100122389

弁理士 新井 栄一

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 治療用化合物としてのピラゾロピリジン類の使用

## (57) 【要約】

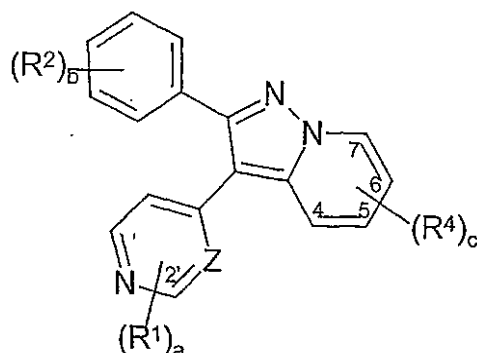
本発明は、ヘルペスウイルス感染症などのウイルス感染症を治療又は予防する方法を提供する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

動物におけるヘルペスウイルス感染症を予防又は治療する方法であって、当該動物に、治療有効量の式(1)：

## 【化 1】



I

10

[式中、

Z は、CH 又は N であり；

a は、1 又は 2 であり；

b は、1、2 又は 3 であり；

c は、1、2 又は 3 であり；

各 R<sup>1</sup> は、式：



で表される置換基からなる群から独立して選択され；

ここで、

d は、0 又は 1 であり；

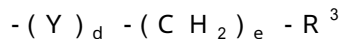
e は、0～6 であり；

X は、O、NR<sup>6</sup> 及び S(O)<sub>f</sub> [ここで、f は 0、1 又は 2 である] からなる群から選択され；

R<sup>5</sup> は、H、ハロ、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>2-6</sub> アルケニル、C<sub>2-6</sub> アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、トリハロメチル、NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(CH<sub>2</sub>)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、C(O)R<sup>7</sup>、C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、OC(O)R<sup>7</sup>、OC(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、OCO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、C(=NR<sup>7</sup>)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、N(R<sup>7</sup>)[(C=NR<sup>7</sup>)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>]、NH C(O)R<sup>7</sup> 及び N(C<sub>1-3</sub> アルキル)C(O)R<sup>7</sup> からなる群から選択され；

各 R<sub>2</sub> は、H、シアノ、ハロ、トリハロメチル、OC<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>2-6</sub> アルケニル、C<sub>2-6</sub> アルキニル、S(O)<sub>g</sub> C<sub>1-6</sub> アルキル [ここで、g は 0、1 又は 2 である]、NC<sub>1-6</sub> アルキル (C<sub>1-6</sub> アルキル)、ヒドロキシル及びニトロからなる群から独立して選択され；

各 R<sup>4</sup> は、式：



で表される置換基からなる群から独立して選択され；

ここで、

d は、0 又は 1 であり；

e は、0～6 であり；

Y は、O 又は S(O)<sub>f</sub> [ここで、f は 0、1 又は 2 である] であり；

R<sup>3</sup> は、H、ハロ、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>2-6</sub> アルケニル、C<sub>2-6</sub> アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、トリハロメチル、フタルアミド、C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(CH<sub>2</sub>)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、C(O)R<sup>7</sup>、C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、OC(O)R<sup>7</sup>、OC(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、OCO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> 及び C(=NR<sup>7</sup>)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> からなる群から選択され；

R<sup>6</sup> は、H、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>2-6</sub> アルケニル、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘ

40

50

テロシクリルからなる群から選択され；

$R^7$ と $R^8$ は、各々、 $H$ 、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $SO_2C_{1-6}$ アルキル、 $(CH_2)_m$ -シクロアルキル、 $(CH_2)_m$ -アリール、 $(CH_2)_m$ -ヘテロシクリル及び $(CH_2)_m$ -ヘテロアリール[ここで、 $m$ は0、1又は2である]からなる群から独立して選択されるか、又は、 $R^7$ と $R^8$ は、それらが結合している窒素原子と一緒にヘテロシクリル基を形成しているが；

ここで、

上記アルキル基、アルケニル基及びアルキニル基は、何れも、ハロ、ヒドロキシル、オキソ、シアノ、 $NR^7R^8$ 、 $C_{1-6}$ アルキル、 $OC_{1-6}$ アルキル、 $S(O)C_{1-6}$ アルキル、 $S(O)_2C_{1-6}$ アルキル及び $SO_2NR^7R^8$ からなる群から選択される3個以下の置換基で場合により置換されていてもよく；

10

上記シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、アリール基及びヘテロアリール基は、何れも、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルキルスルフェニル、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル、ヒドロキシ、オキソ、メルカプト、ニトロ、シアノ、ハロゲン、 $C_{1-6}$ ペルフルオロアルキル、場合により $C_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよいアミノ、場合により $C_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよいカルバモイル、 $NR^7R^8$ 、カルボキシ及び場合により $C_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよいアミノスルホニルからなる群から選択される3個以下の置換基で場合により置換されていてもよく；

$(R^1)_a$ が2'位に位置する場合、 $(R^1)_a$ は、 $NR^6$ -アリール、 $NR^6-C_6H_4NR^7R^8$ 、 $NR^6-C_6H_4(CH_2)NR^7R^8$ 、 $NR^7R^8$ [ここで、 $R^7$ 又は $R^8$ は $(CH_2)_m$ -アリールであって、 $m$ は0である]及び $N$ -(アリール)[ $(C=NR^7)NR^7R^8$ ]のいずれでもなく；

20

$R^4$ がC-7位に存在する場合、 $R^4$ は、ハロ、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、フタルアミド、 $C_6H_4NR^7R^8$ 及び $C_6H_4(CH_2)R^7R^8$ の何れでもない]

で表される化合物並びにその製薬上許容される塩、溶媒和物及び生理学的に機能的な誘導体を投与することを含んでなる方法。

#### 【請求項2】

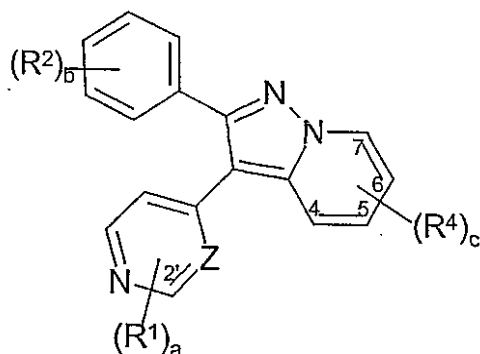
前記ヘルペスウイルス感染症が、単純ヘルペスウイルス1、単純ヘルペスウイルス2、サイトメガロウイルス、エプスタインバーウイルス、水痘帯状疱疹ウイルス、ヒトヘルペスウイルス6、ヒトヘルペスウイルス7及びヒトヘルペスウイルス8からなる群から選択される、請求項1に記載の方法。

30

#### 【請求項3】

動物におけるヘルペスウイルス感染症に関連する状態又は疾患を予防又は治療する方法であって、当該動物に、治療有効量の式(1)：

#### 【化2】



I

40

[式中、

Zは、 $CH$ 又は $N$ であり；

aは、1又は2であり；

bは、1、2又は3であり；

cは、1、2又は3であり；

50

各  $R^1$  は、式：



で表される置換基からなる群から独立して選択され；

ここで、

$d$  は、0又は1であり；

$e$  は、0～6であり；

$X$  は、 $O$ 、 $NR^6$ 及び $S(O)_f$  [ここで、 $f$  は0、1又は2である]からなる群から選択され；

$R^5$  は、 $H$ 、ハロ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、トリハロメチル、 $NR^7R^8$ 、 $C_6H_4NR^7R^8$ 、 $C_6H_4(CH_2)NR^7R^8$ 、 $C(O)R^7$ 、 $C(O)NR^7R^8$ 、 $OC(O)R^7$ 、 $OC(O)NR^7R^8$ 、 $CO_2R^7$ 、 $OCO_2R^7$ 、 $SO_2R^7$ 、 $SO_2NR^7R^8$ 、 $C(=NR^7)NR^7R^8$ 、 $N(R^7)[(C=NR^7)NR^7R^8]$ 、 $NHC(O)R^7$ 及び $N(C_{1-3}アルキル)C(O)R^7$ からなる群から選択され；

各  $R_2$  は、 $H$ 、シアノ、ハロ、トリハロメチル、 $OC_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $S(O)_gC_{1-6}$ アルキル [ここで、 $g$  は0、1又は2である]、 $NC_{1-6}$ アルキル( $C_{1-6}$ アルキル)、ヒドロキシル及びニトロからなる群から独立して選択され；

各  $R^4$  は、式：



で表される置換基からなる群から独立して選択され；

ここで、

$d$  は、0又は1であり；

$e$  は、0～6であり；

$Y$  は、 $O$ 又は $S(O)_f$  [ここで、 $f$  は0、1又は2である]であり；

$R^3$  は、 $H$ 、ハロ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、トリハロメチル、フタルアミド、 $C_6H_4NR^7R^8$ 、 $C_6H_4(CH_2)NR^7R^8$ 、 $C(O)R^7$ 、 $C(O)NR^7R^8$ 、 $OC(O)R^7$ 、 $OC(O)NR^7R^8$ 、 $CO_2R^7$ 、 $OCO_2R^7$ 、 $SO_2R^7$ 、 $SO_2NR^7R^8$ 及び $C(=NR^7)NR^7R^8$ からなる群から選択され；

$R^6$  は、 $H$ 、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクリルからなる群から選択され；

$R^7$ と $R^8$ は、各々、 $H$ 、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $SO_2C_{1-6}$ アルキル、 $(CH_2)_m$ -シクロアルキル、 $(CH_2)_m$ -アリール、 $(CH_2)_m$ -ヘテロシクリル及び $(CH_2)_m$ -ヘテロアリール [ここで、 $m$  は0、1又は2である]からなる群から独立して選択されるか、又は、 $R^7$ と $R^8$ は、それらが結合している窒素原子と一緒にヘテロシクリル基を形成しているが；

ここで、

上記アルキル基、アルケニル基及びアルキニル基は、何れも、ハロ、ヒドロキシル、オキソ、シアノ、 $NR^7R^8$ 、 $C_{1-6}$ アルキル、 $OC_{1-6}$ アルキル、 $S(O)C_{1-6}$ アルキル、 $S(O)_2C_{1-6}$ アルキル及び $SO_2NR^7R^8$ からなる群から選択される3個以下の置換基で場合により置換されていてもよく；

上記シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、アリール基及びヘテロアリール基は、何れも、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルキルスルフェニル、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル、ヒドロキシ、オキソ、メルカプト、ニトロ、シアノ、ハロ、 $C_{1-6}$ ペルフルオロアルキル、場合により $C_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよいアミノ、場合により $C_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよいカルバモイル、 $NR^7R^8$ 、カルボキシ及び場合により $C_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよいアミノスルホニルからなる群から選択される3個以下の置換基で場合により置換されていてもよく；

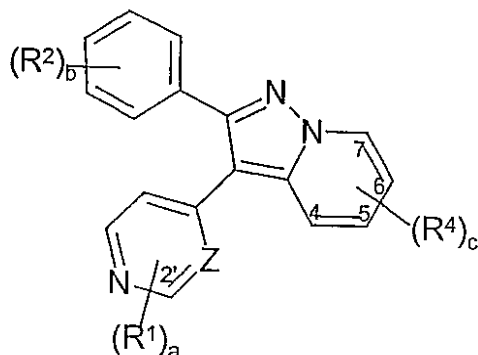
$(R^1)_a$  が2'位に位置する場合、 $(R^1)_a$  は、 $NR^6$ -アリール、 $NR^6-C_6H_4NR^7R^8$ 、 $NR^6-C_6H_4(CH_2)NR^7R^8$ 、 $NR^7R^8$  [ここで、 $R^7$ 又は $R^8$ は $(CH_2)_m$ -アリールであっ

て、 $m$ は0である]及び $N$ -(アリール)[ $(C=N R^7)N R^7 R^8$ ]のいずれでもなく；  
 $R^4$ が $C-7$ 位に存在する場合、 $R^4$ は、ハロ、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、フタルアミド、 $C_6H_4 N R^7 R^8$ 及び $C_6H_4 (CH_2) R^7 R^8$ の何れでもない]  
 で表される化合物並びにその製薬上許容される塩、溶媒和物及び生理学的に機能的な誘導体を投与することを含んでなる方法。

【請求項4】

ヘルペスウイルス感染症を予防又は治療するための薬剤を調製するための、式(1)：

【化3】



10

[式中、

20

$Z$  は、 $CH$ 又は $N$ であり；

$a$  は、1又は2であり；

$b$  は、1、2又は3であり；

$c$  は、1、2又は3であり；

各 $R^1$ は、式：

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

で表される置換基からなる群から独立して選択され；

ここで、

$d$  は、0又は1であり；

$e$  は、0～6であり；

30

$X$  は、 $O$ 、 $NR^6$ 及び $S(O)_f$  [ここで、 $f$ は0、1又は2である]からなる群から選択され；

$R^5$ は、 $H$ 、ハロ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、トリハロメチル、 $NR^7 R^8$ 、 $C_6H_4 N R^7 R^8$ 、 $C_6H_4 (CH_2) N R^7 R^8$ 、 $C(O)R^7$ 、 $C(O)N R^7 R^8$ 、 $OC(O)R^7$ 、 $OC(O)N R^7 R^8$ 、 $CO_2 R^7$ 、 $OCO_2 R^7$ 、 $SO_2 R^7$ 、 $SO_2 N R^7 R^8$ 、 $C(=N R^7)N R^7 R^8$ 、 $N(R^7)[(C=N R^7)N R^7 R^8]$ 、 $NHC(O)R^7$ 及び $N(C_{1-3} \text{アルキル})C(O)R^7$ からなる群から選択され；

各 $R_2$ は、 $H$ 、シアノ、ハロ、トリハロメチル、 $OC_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $S(O)_g C_{1-6}$ アルキル [ここで、 $g$ は0、1又は2である]、 $NC_{1-6}$ アルキル( $C_{1-6}$ アルキル)、ヒドロキシル及びニトロからなる群から独立して選

40

択され；

各 $R^4$ は、式：

$-(Y)_d - (CH_2)_e - R^3$

で表される置換基からなる群から独立して選択され；

ここで、

$d$  は、0又は1であり；

$e$  は、0～6であり；

$Y$  は、 $O$ 又は $S(O)_f$  [ここで、 $f$ は0、1又は2である]であり；

$R^3$ は、 $H$ 、ハロ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、トリハ

50

ロメチル、フタルアミド、 $C_6H_4NR^7R^8$ 、 $C_6H_4(CH_2)NR^7R^8$ 、 $C(O)R^7$ 、 $C(O)NR^7R^8$ 、 $OC(O)R^7$ 、 $OC(O)NR^7R^8$ 、 $CO_2R^7$ 、 $OCO_2R^7$ 、 $SO_2R^7$ 、 $SO_2NR^7R^8$ 及び $C(=NR^7)NR^7R^8$ からなる群から選択され；

$R^6$ は、H、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクリルからなる群から選択され；

$R^7$ と $R^8$ は、各々、H、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $SO_2C_{1-6}$ アルキル、 $(CH_2)_m$ -シクロアルキル、 $(CH_2)_m$ -アリール、 $(CH_2)_m$ -ヘテロシクリル及び $(CH_2)_m$ -ヘテロアリール[ここで、mは0、1又は2である]からなる群から独立して選択されるか、又は、 $R^7$ と $R^8$ は、それらが結合している窒素原子と一緒にヘテロシクリル基を形成しているが；

10

ここで、

上記アルキル基、アルケニル基及びアルキニル基は、何れも、ハロ、ヒドロキシル、オキソ、シアノ、 $NR^7R^8$ 、 $C_{1-6}$ アルキル、 $OC_{1-6}$ アルキル、 $S(O)C_{1-6}$ アルキル、 $S(O)_2C_{1-6}$ アルキル及び $SO_2NR^7R^8$ からなる群から選択される3個以下の置換基で場合により置換されていてもよく；

上記シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、アリール基及びヘテロアリール基は、何れも、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルキルスルフェニル、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル、ヒドロキシ、オキソ、メルカプト、ニトロ、シアノ、ハロゲン、 $C_{1-6}$ ペルフルオロアルキル、場合により $C_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよいアミノ、場合により $C_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよいカルバモイル、 $NR^7R^8$ 、カルボキシ及び場合により $C_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよいアミノスルホニルからなる群から選択される3個以下の置換基で場合により置換されていてもよく；

20

$(R^1)_a$ が2'位に位置する場合、 $(R^1)_a$ は、 $NR^6$ -アリール、 $NR^6-C_6H_4NR^7R^8$ 、 $NR^6-C_6H_4(CH_2)NR^7R^8$ 、 $NR^7R^8$ [ここで、 $R^7$ 又は $R^8$ は $(CH_2)_m$ -アリールであって、mは0である]及びN-(アリール)[ $(C=NR^7)NR^7R^8$ ]のいずれでもなく；

$R^4$ がC-7位に存在する場合、 $R^4$ は、ハロ、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、フタルアミド、 $C_6H_4NR^7R^8$ 及び $C_6H_4(CH_2)NR^7R^8$ の何れでもない]

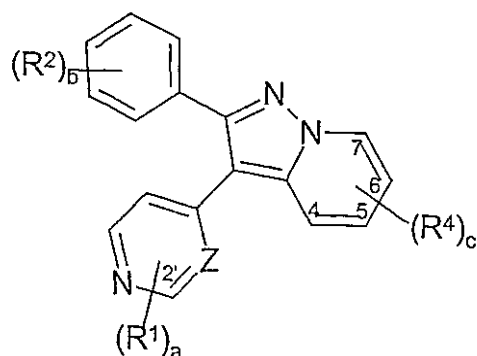
で表される化合物並びにその製薬上許容される塩、溶媒和物及び生理学的に機能的な誘導体の使用。

30

#### 【請求項5】

動物におけるヘルペスウイルス感染症に関連する状態又は疾患を予防又は治療するための薬剤を調製するための、式(I)：

#### 【化4】



40

[式中、

Zは、CH又はNであり；

aは、1又は2であり；

bは、1、2又は3であり；

cは、1、2又は3であり；

各 $R^1$ は、式：

50



で表される置換基からなる群から独立して選択され；

ここで、

d は、0又は1であり；

e は、0～6であり；

X は、O、NR<sup>6</sup>及びS(O)<sub>f</sub> [ここで、f は0、1又は2である]からなる群から選択され；

R<sup>5</sup> は、H、ハロ、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>2-6</sub>アルケニル、C<sub>2-6</sub>アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、トリハロメチル、NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(CH<sub>2</sub>)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、C(O)R<sup>7</sup>、C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、OC(O)R<sup>7</sup>、OC(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、OCO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、C(=NR<sup>7</sup>)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、N(R<sup>7</sup>)[(C=NR<sup>7</sup>)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>]、NHC(O)R<sup>7</sup>及びN(C<sub>1-3</sub>アルキル)C(O)R<sup>7</sup>からなる群から選択され；

10

各R<sub>2</sub>は、H、シアノ、ハロ、トリハロメチル、OC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>2-6</sub>アルケニル、C<sub>2-6</sub>アルキニル、S(O)<sub>g</sub>C<sub>1-6</sub>アルキル [ここで、g は0、1又は2である]、NC<sub>1-6</sub>アルキル(C<sub>1-6</sub>アルキル)、ヒドロキシル及びニトロからなる群から独立して選択され；

各R<sup>4</sup>は、式：



で表される置換基からなる群から独立して選択され；

ここで、

d は、0又は1であり；

e は、0～6であり；

Y は、O又はS(O)<sub>f</sub> [ここで、f は0、1又は2である]であり；

R<sup>3</sup> は、H、ハロ、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>2-6</sub>アルケニル、C<sub>2-6</sub>アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、トリハロメチル、フタルアミド、C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(CH<sub>2</sub>)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、C(O)R<sup>7</sup>、C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、OC(O)R<sup>7</sup>、OC(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、OCO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>及びC(=NR<sup>7</sup>)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>からなる群から選択され；

R<sup>6</sup> は、H、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>2-6</sub>アルケニル、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクリルからなる群から選択され；

30

R<sup>7</sup>とR<sup>8</sup>は、各々、H、C<sub>1-8</sub>アルキル、C<sub>2-6</sub>アルケニル、SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>アルキル、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-シクロアルキル、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-アリール、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-ヘテロシクリル及び(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-ヘテロアリール [ここで、m は0、1又は2である]からなる群から独立して選択されるか、又は、R<sup>7</sup>とR<sup>8</sup>は、それらが結合している窒素原子と一緒にヘテロシクリル基を形成しているが；

ここで、

上記アルキル基、アルケニル基及びアルキニル基は、何れも、ハロ、ヒドロキシル、オキソ、シアノ、NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、C<sub>1-6</sub>アルキル、OC<sub>1-6</sub>アルキル、S(O)C<sub>1-6</sub>アルキル、S(O)<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>アルキル及びSO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>からなる群から選択される3個以下の置換基で場合により置換されていてもよく；

40

上記シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、アリール基及びヘテロアリール基は、何れも、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、C<sub>1-6</sub>アルキルスルフェニル、C<sub>1-6</sub>アルキルスルフィニル、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル、ヒドロキシ、オキソ、メルカプト、ニトロ、シアノ、ハロゲン、C<sub>1-6</sub>ペルフルオロアルキル、場合によりC<sub>1-6</sub>アルキルで置換されていてもよいアミノ、場合によりC<sub>1-6</sub>アルキルで置換されていてもよいカルバモイル、NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、カルボキシ及び場合によりC<sub>1-6</sub>アルキルで置換されていてもよいアミノスルホニルからなる群から選択される3個以下の置換基で場合により置換されていてもよく；

(R<sup>1</sup>)<sub>a</sub> が2'位に位置する場合、(R<sup>1</sup>)<sub>a</sub> は、NR<sup>6</sup>-アリール、NR<sup>6</sup>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、NR<sup>6</sup>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(CH<sub>2</sub>)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> [ここで、R<sup>7</sup>又はR<sup>8</sup>は(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-アリールであって、m は0である]及びN-(アリール)[(C=NR<sup>7</sup>)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>]のいずれでもなく；

50

$R^4$ がC-7位に存在する場合、 $R^4$ は、ハロ、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、フタルアミド、 $C_6H_4NR^7R^8$ 及び $C_6H_4(CH_2)R^7R^8$ の何れでもない]で表される化合物並びにその製薬上許容される塩、溶媒和物及び生理学的に機能的な誘導体の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、治療における特定のピラゾロピリジン化合物の使用に関する。より詳細には、本発明は、それら化合物のヘルペスウイルス感染症を予防又は治療するための使用に関する。

10

【背景技術】

【0002】

DNAウイルスの中で、ヘルペス群のDNAウイルスは、ヒトにおける最も一般的なウイルス性疾患の原因である。上記群には、単純ヘルペスウイルス1型及び2型(HSV)、水痘帯状疱疹ウイルス(VZV)、サイトメガロウイルス(CMV)、エプスタインバーウイルス(EBV)、ヒトヘルペスウイルス6型(HHV-6)、ヒトヘルペスウイルス7型(HHV-7)及びヒトヘルペスウイルス8型(HHV-8)が含まれる。HSV-1とHSV-2は、ヒトの最も一般的な感染因子の一部である。これらのウイルスの大部分は、宿主の神経細胞内で生存し続けることができる。これらのウイルスにいったん感染すると、感染している個体は、感染の臨床症状の再発のリスクを有し、これは、肉体的にも精神的にも苦痛であり得る。

20

【0003】

単純ヘルペスウイルス(HSV-1及びHSV-2)は、口唇ヘルペスと陰部ヘルペスの原因因子である。HSVの感染は、しばしば、皮膚、口及び/又は生殖器の広範囲にわたる消耗性の病変によって特徴づけられる。初感染は症状を示さないこともあるが、以前に当該ウイルスに冒された個体が感染した場合よりも重症となる傾向にある。HSVが眼に感染すると、角膜炎又は白内障になることがあり、それによって、宿主の視力は危険にさらされる。新生児における感染、免疫が低下している患者における感染、又は、感染の中樞神経系への侵入は、致命的になり得る。米国のみで4000万人がHSV-2に感染しており、2007年までには6000万人に増加すると予想される。HSV-2に感染しているヒトの80%以上が自分が当該ウイルスを保有していて拡散していることに気がつかないであり、HSV-2に感染していると診断されたヒトの20%未満が経口治療を受ける。最終的には、治療を受けるのは感染しているヒトの5%未満である。同様に、世界で5億3000万人がHSV-1を保有し、症状を有するヒトの81%が治療を受けないでいる。HSV感染症に対する治療法は存在せず、いったん感染したら、感染している個体は当該ウイルスを休眠状態で一生保有する。

30

【0004】

前記ウイルスの潜伏状態からの再活性化は、断続的に起こり、ストレス、環境要因及び/又は宿主の免疫系の抑制によって誘発され得る。現在は、バラシクロビル(VALTREX(登録商標))及びアシクロビル(ZOVIRAX(登録商標))などのヌクレオシド類似体を使用するのが、急激に発生した陰部ヘルペスウイルスを管理するための標準的な治療法である。

【0005】

40

VZVは、水痘と帯状疱疹を引き起こすヘルペスウイルスである。水痘は、免疫なしで宿主において生じる原疾患であり、幼い子供では、通常、水疱疹と発熱を特徴とする軽症の病気である。帯状疱疹は、以前にVZVに感染した大人で発症する再発性の疾患である。帯状疱疹の臨床症状は、その分布が片側性で皮節性である神経痛と小胞を有する皮膚の発疹を特徴とする。炎症が広がると、麻痺や痙攣が起こる場合がある。髄膜が冒されると、昏睡状態になり得る。VZVは、移植を目的として免疫抑制剤を投与された患者又は悪性の腫瘍形成を治療するために免疫抑制剤を投与された患者において重大な問題であり、また、AIDS患者においても、免疫系が正常に機能しないことにより、極めて重大な問題である。

【0006】

他のヘルペスウイルスと同様に、CMVに感染すると、ウイルスと宿主は一生のつきあいと

50



なる。妊娠期間中の母親の感染の結果として起こる先天性の感染は、例えば、死若しくは全身性疾患(小頭症、肝脾腫大症、黄疸、精神遅滞疾患)、失明を引き起こす網膜炎、又は、程度は軽いが、発育障害、並びに、胸部及び耳への感染に対する罹病性などの臨床的作用を引き起こし得る。例えば、悪性腫瘍、移植後の免疫抑制剤での治療又はヒト免疫不全ウイルスの感染の結果として免疫無防備状態にある患者におけるCMVの感染は、網膜炎、肺炎、胃腸障害及び神経疾患を引き起こし得る。CMVの感染は、さらに、再狭窄及びアテローム性動脈硬化症などを包含する心血管の疾患及び状態と関連する。

#### 【0007】

EBVによって引き起こされる主な疾患は、急性又は慢性の伝染性単核球症(glandular fever)である。EBV又はEBVが関連している別の疾患の例としては、先天性又は後天性の細胞性免疫欠乏を患っているヒトでしばしば発症するリンパ増殖性疾患、特に若年の少年で発症するX連鎖リンパ増殖性疾患、EBV-関連B細胞腫瘍、ホジキン病、上咽頭癌、バーキットリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、胸腺腫及び口腔毛状白板症(oral hairy leukoplakia)などを挙げることができる。EBV感染症は、肺を包含する上気道及び下気道の様々な上皮細胞に由来する腫瘍に関連して見いだされている。EBV感染症は、慢性疲労症候群、多発性硬化症及びアルツハイマー病などを包含する別の疾患及び状態に関連している。

#### 【0008】

HHV-6は、子供の突発性発疹(infantum subitum)、及び、それぞれ、腎臓移植患者と骨髄移植患者の腎臓拒絶及び間質性肺炎の原因因子であることが示されているが、おそらく、多発性硬化症などの他の疾患にも関連している可能性がある。骨髄移植患者において幹細胞の総数が抑制されているという証拠も存在する。HHV-7は、未確定疾患の病因である。

#### 【0009】

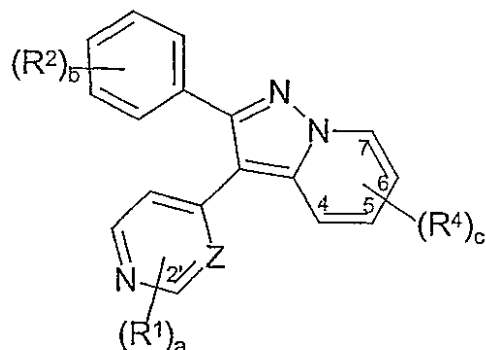
B型肝炎ウイルス(HBV)は、全世界的に極めて重要なウイルス性病原体である。このウイルスは、原発性肝細胞癌に病因として関連しており、世界の肝臓癌の80%の原因であると考えられている。HBVによる感染の臨床作用は、頭痛、熱、倦怠感、悪心、嘔吐、食欲不振及び腹痛に及ぶ。このウイルスの複製は、通常、免疫応答によって制御され、ヒトは数週間から数ヶ月を要して回復するが、このウイルスによる感染症はより重症であることがあり、その場合、上記で概説した永続的な慢性肝疾患となる。

#### 【発明の開示】

#### 【0010】

本発明の第一の態様により、動物におけるヘルペスウイルス感染症を予防又は治療する方法が提供される。前記方法は、当該動物に、治療有効量の式(1)：

#### 【化1】



#### 【0011】

[式中、

Zは、CH又はNであり；

aは、1又は2であり；

bは、1、2又は3であり；

cは、1、2又は3であり；

各R<sup>1</sup>は、式：

10

20

30

40

50



で表される置換基からなる群から独立して選択され；

ここで、

d は、0又は1であり；

e は、0～6であり；

X は、O、NR<sup>6</sup>及びS(O)<sub>f</sub> [ここで、f は0、1又は2である]からなる群から選択され；

R<sup>5</sup> は、H、ハロ、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>2-6</sub>アルケニル、C<sub>2-6</sub>アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、トリハロメチル、NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(CH<sub>2</sub>)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、C(O)R<sup>7</sup>、C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、OC(O)R<sup>7</sup>、OC(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、OCO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、C(=NR<sup>7</sup>)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、N(R<sup>7</sup>)(C=NR<sup>7</sup>)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、NH C(O)R<sup>7</sup>及びN(C<sub>1-3</sub>アルキル)C(O)R<sup>7</sup>からなる群から選択され；

各R<sub>2</sub>は、H、シアノ、ハロ、トリハロメチル、OC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>2-6</sub>アルケニル、C<sub>2-6</sub>アルキニル、S(O)<sub>g</sub>C<sub>1-6</sub>アルキル [ここで、g は0、1又は2である]、NC<sub>1-6</sub>アルキル(C<sub>1-6</sub>アルキル)、ヒドロキシル及びニトロからなる群から独立して選択され；

各R<sup>4</sup>は、式：



で表される置換基からなる群から独立して選択され；

ここで、

d は、0又は1であり；

e は、0～6であり；

Y は、O又はS(O)<sub>f</sub> [ここで、f は0、1又は2である]であり；

R<sup>3</sup> は、H、ハロ、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>2-6</sub>アルケニル、C<sub>2-6</sub>アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、トリハロメチル、フタルアミド、C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(CH<sub>2</sub>)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、C(O)R<sup>7</sup>、C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、OC(O)R<sup>7</sup>、OC(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、OCO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>及びC(=NR<sup>7</sup>)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>からなる群から選択され；

R<sup>6</sup> は、H、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>2-6</sub>アルケニル、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクリルからなる群から選択され；

R<sup>7</sup>とR<sup>8</sup>は、各々、H、C<sub>1-8</sub>アルキル、C<sub>2-6</sub>アルケニル、SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>アルキル、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-シクロアルキル、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-アリール、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-ヘテロシクリル及び(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-ヘテロアリール [ここで、m は0、1又は2である]からなる群から独立して選択されるか、又は、R<sup>7</sup>とR<sup>8</sup>は、それらが結合している窒素原子と一緒にヘテロシクリル基を形成しているが；

ここで、

上記アルキル基、アルケニル基及びアルキニル基は、何れも、ハロ、ヒドロキシル、オキソ、シアノ、NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、C<sub>1-6</sub>アルキル、OC<sub>1-6</sub>アルキル、S(O)C<sub>1-6</sub>アルキル、S(O)<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>アルキル及びSO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>からなる群から選択される3個以下の置換基で場合により置換されていてもよく；

上記シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、アリール基及びヘテロアリール基は、何れも、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、C<sub>1-6</sub>アルキルスルフェニル、C<sub>1-6</sub>アルキルスルフィニル、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル、ヒドロキシ、オキソ、メルカプト、ニトロ、シアノ、ハロ、C<sub>1-6</sub>ペルフルオロアルキル、場合によりC<sub>1-6</sub>アルキルで置換されていてもよいアミノ、場合によりC<sub>1-6</sub>アルキルで置換されていてもよいカルバモイル、NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、カルボキシ及び場合によりC<sub>1-6</sub>アルキルで置換されていてもよいアミノスルホニルからなる群から選択される3個以下の置換基で場合により置換されていてもよく；

(R<sup>1</sup>)<sub>a</sub> が2'位に位置する場合、(R<sup>1</sup>)<sub>a</sub> は、NR<sup>6</sup>-アリール、NR<sup>6</sup>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、NR<sup>6</sup>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-(CH<sub>2</sub>)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> [ここで、R<sup>7</sup>又はR<sup>8</sup>は(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-アリールであって、m は0である]及びN-(アリール)[(C=NR<sup>7</sup>)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>]のいずれでもなく；

10

20

30

40

50

$R^4$ がC-7位に存在する場合、 $R^4$ は、ハロ、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、フタルアミド、 $C_6H_4NR^7R^8$ 及び $C_6H_4(CH_2)R^7R^8$ の何れでもない]で表される化合物並びにその製薬上許容される塩、溶媒和物及び生理学的に機能的な誘導体を投与することを含んでなる。

【0012】

上記ヘルペスウイルス感染症は、単純ヘルペスウイルス1、単純ヘルペスウイルス2、サイトメガロウイルス、エプスタインバーウイルス、水痘帯状疱疹ウイルス、ヒトヘルペスウイルス6、ヒトヘルペスウイルス7又はヒトヘルペスウイルス8であり得る。

【0013】

第二の態様により、本発明は、動物におけるヘルペスウイルス感染症に関連する状態又は疾患を予防又は治療する方法を提供する。前記方法は、当該動物に、治療有効量の式(1)の化合物を投与することを含んでなる。

【0014】

第三の態様により、本発明は、動物におけるヘルペスウイルス感染症を予防又は治療するための薬剤を調製するための式(1)の化合物の使用を提供する。本発明は、さらに、動物におけるヘルペスウイルス感染症に関連する状態又は疾患を予防又は治療するための薬剤を調製するための式(1)の化合物の使用を提供する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0015】

本明細書で使用する場合、「本発明の化合物」又は「式(1)の化合物」は、式(1)の化合物又はその製薬上許容される塩、溶媒和物若しくは生理学的に機能的な誘導体を意味する。

【0016】

本明細書で使用する場合、「生理学的に機能的な誘導体」は、動物(例えば、ヒト)に投与されたときに、式(1)の化合物又はその活性代謝物を(直接的又は間接的に)生じることができる、本発明化合物の任意の製薬上許容される誘導体、例えば、エステル又はアミドを意味する。そのような誘導体は、過度の実験をしなくても、Burger's Medicinal Chemistry And Drug Discovery, 5<sup>th</sup> Edition, Vol 1: Principles And Practiceを参照することにより当業者には明らかである。

【0017】

本明細書で使用する場合、用語「アルキル」及び「アルキレン」は、指定された数の炭素原子を含有する直鎖又は分枝鎖の炭化水素鎖を意味する。例えば、 $C_{1-6}$ アルキルは、1~6個の炭素原子を含有する直鎖又は分枝鎖のアルキルを意味する。本明細書で使用する「アルキル」の例としては、限定するものではないが、メチル、エチル、n-プロピル、n-ブチル、n-ペンチル、イソブチル及びイソプロピルなどを挙げることができる。本明細書で使用する「アルキレン」の例としては、限定するものではないが、メチレン、エチレン、プロピレン及びブチレンなどを挙げることができる。前記アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、シアノ、 $NR^7R^8$ 、 $C_{1-6}$ アルキル、 $OC_{1-6}$ アルキル、 $S(O)C_{1-6}$ アルキル、 $S(O)_2C_{1-6}$ アルキル及び $SO_2NR^7R^8$ からなる群から選択される3個以下の置換基で場合により置換されていてもよい。

【0018】

本明細書で使用する場合、用語「アルケニル」は、指定された数の炭素原子を含有し、少なくとも1個の二重結合を有する、直鎖又は分枝鎖の炭化水素鎖を意味する。例えば、 $C_{2-6}$ アルケニルは、2~6個の炭素原子を含有し、少なくとも1個の二重結合を含有する直鎖又は分枝鎖のアルケニルを意味する。本明細書で使用する「アルケニル」の例としては、限定するものではないが、エテニル及びプロペニルなどを挙げることができる。前記アルケニル基は、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、シアノ、 $NR^7R^8$ 、 $C_{1-6}$ アルキル、 $OC_{1-6}$ アルキル、 $S(O)C_{1-6}$ アルキル、 $S(O)_2C_{1-6}$ アルキル及び $SO_2NR^7R^8$ からなる群から選択される3個以下の置換基で場合により置換されていてもよい。

【0019】

本明細書で使用する場合、用語「アルキニル」は、指定された数の炭素原子を含有し、少

なくとも1個の三重結合を有する、直鎖又は分枝鎖の炭化水素鎖を意味する。例えば、 $C_{2-6}$ アルキニルは、2~6個の炭素原子を含有し、少なくとも1個の三重結合を含有する直鎖又は分枝鎖のアルキニルを意味する。本明細書で使用する「アルキニル」の例としては、限定するものではないが、エチニル及びプロピニルなどを挙げることができる。前記アルキニル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、 $NR^7R^8$ 、 $C_{1-6}$ アルキル、 $OC_{1-6}$ アルキル、 $S(O)C_{1-6}$ アルキル、 $S(O)_2C_{1-6}$ アルキル及び $SO_2NR^7R^8$ からなる群から選択される3個以下の置換基で場合により置換されていてもよい。

#### 【0020】

本明細書で使用する場合、用語「シクロアルキル」は、3~12個の炭素原子を有する非芳香族の炭化水素環を意味する。前記シクロアルキル環は、場合により、3個以下の炭素-炭素二重結合を含んでいてもよい。「シクロアルキル」の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル及びシクロオクチルなどを挙げることができる。前記シクロアルキル環は、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルキルスルフェニル、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル、ヒドロキシ、オキソ、メルカプト、ニトロ、シアノ、ハロゲン、 $C_{1-6}$ ペルフルオロアルキル、 $C_{1-6}$ アルキルで場合により置換されていてもよいアミノ、 $C_{1-6}$ アルキルで場合により置換されていてもよいカルバモイル、 $NR^7R^8$ 、カルボキシ、及び、 $C_{1-6}$ アルキルで場合により置換されていてもよいアミノスルホニルからなる群から選択される置換基で場合により置換されていてもよい。

#### 【0021】

本明細書で使用する場合、用語「ヘテロ環(heterocycle)」、「ヘテロシクリル(heterocyclyl)」及び「ヘテロ環式(heterocyclic)」は、5員~7員の単環式非芳香族炭化水素環を意味するか又はそのような5員~7員の単環式非芳香族炭化水素環を2つ含む縮合二環式非芳香族炭化水素環系を意味する。前記環はO、S又はNから選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含有するが、その際、N-オキシド、酸化硫黄及び二酸化硫黄はヘテロ原子と置き換え可能である。前記ヘテロ環系は、場合により、3個以下の炭素-炭素二重結合又は炭素-窒素二重結合を含んでいてもよい。前記ヘテロ環系は、場合により、1個以上のベンゼン環と縮合していてもよい。ヘテロ環の例としては、限定するものではないが、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ピラン、オキサタン、チエタン、1,4-ジオキサン、1,3-ジオキサン、1,3-ジオキサラン、ピペリジン、テトラヒドロピリミジン、ピロリジン、モルホリン、チオモルホリン、チアゾリジン、オキサゾリジン、テトラヒドロチオピラン及びテトラヒドロチオフエンなどを挙げることができる。好ましいヘテロ環としては、モルホリン、ピペリジン及びピロリジンなどを挙げることができる。前記ヘテロ環系は、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルキルスルフェニル、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル、ヒドロキシ、オキソ、メルカプト、ニトロ、シアノ、ハロゲン、 $C_{1-6}$ ペルフルオロアルキル、 $C_{1-6}$ アルキルで場合により置換されていてもよいアミノ、 $C_{1-6}$ アルキルで場合により置換されていてもよいカルバモイル、 $NR^7R^8$ 、カルボキシ、及び、 $C_{1-6}$ アルキルで場合により置換されていてもよいアミノスルホニルからなる群から選択される置換基で場合により置換されていてもよい。

#### 【0022】

本明細書で使用する場合、用語「アリール」は、場合により置換されていてもよいフェニル環又はナフチル環を意味する。前記アリール環は、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルキルスルフェニル、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル、ヒドロキシ、オキソ、メルカプト、ニトロ、シアノ、ハロゲン、 $C_{1-6}$ ペルフルオロアルキル、 $C_{1-6}$ アルキルで場合により置換されていてもよいアミノ、 $C_{1-6}$ アルキルで場合により置換されていてもよいカルバモイル、 $NR^7R^8$ 、カルボキシ、及び、 $C_{1-6}$ アルキルで場合により置換されていてもよいアミノスルホニルからなる群から選択される置換基で場合により置換されていてもよい。

#### 【0023】

本明細書で使用する場合、用語「ヘテロアリール」は、5員～7員の単環式芳香族環を意味するか、又は、そのような5員～7員の単環式芳香族環を2つ含む縮合二環式芳香族環系を意味する。前記ヘテロアリール環は、1個以上の窒素ヘテロ原子、硫黄ヘテロ原子又は酸素ヘテロ原子を含有し、その際、N-オキシド、酸化硫黄及び二酸化硫黄はヘテロ原子と置き換え可能である。本明細書で使用する「ヘテロアリール」の例としては、フラン、チオフェン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、テトラゾール、チアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、イソチアゾール、ピリジン、ピリダジン、ピラジン、ピリミジン、キノリン、イソキノリン、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、インドール及びインダゾールなどを挙げることができる。好ましいヘテロアリール基としては、イミダゾール、ピリジン及びチオフェンなどを挙げることができる。前記環は、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルキルスルフェニル、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル、ヒドロキシ、オキソ、メルカプト、ニトロ、シアノ、ハロゲン、 $C_{1-6}$ ペルフルオロアルキル、 $C_{1-6}$ アルキルで場合により置換されていてもよいアミノ、 $C_{1-6}$ アルキルで場合により置換されていてもよいカルバモイル、 $NR^7R^8$ 、カルボキシ、及び、 $C_{1-6}$ アルキルで場合により置換されていてもよいアミノスルホニルからなる群から選択される置換基で場合により置換されている。

10

## 【0024】

本明細書で使用する場合、用語「アルコキシ」は、基  $R_aO-$  [ここで、 $R_a$  は上記で定義されているアルキルである] を意味する。

20

## 【0025】

本明細書で使用する場合、用語「アルキルスルフェニル」は、基  $R_aS-$  [ここで、 $R_a$  は上記で定義されているアルキルである] を意味する。

## 【0026】

本明細書で使用する場合、用語「アルキルスルフィニル」は、基  $R_aS(O)-$  [ここで、 $R_a$  は上記で定義されているアルキルである] を意味する。

## 【0027】

本明細書で使用する場合、用語「アルキルスルホニル」は、基  $R_aSO_2-$  [ここで、 $R_a$  は上記で定義されているアルキルである] を意味する。

## 【0028】

本明細書で使用する場合、用語「ハロゲン」又は「ハロ」は、フッ素元素、塩素元素、臭素元素又はヨウ素元素を意味する。好ましいハロゲンとしては、フッ素、塩素及び臭素を挙げることができる。

30

## 【0029】

本明細書で使用する場合、用語「場合により(optionally)」は、当該用語の次に記載されている出来事が起こってもよいし又は起こらなくてもよいことを意味し、そのような出来事が起こる場合と起こらない場合の両方を包含する。

## 【0030】

本明細書で使用する場合、用語「置換されている(substituted)」は、指定されている1個又は複数個の置換基による置換を意味し、その際、特に明記されていない限り複合的に置換されていてもよい。

40

## 【0031】

本明細書で使用する場合、用語「含む(contain)」又は「含んでいる(containing)」は、上記で定義したアルキル置換基、アルケニル置換基、アルキニル置換基又はシクロアルキル置換基の任意の位置における、O、S、SO、SO<sub>2</sub>、N又はN-アルキルのいずれかの1個以上による直列状の置換を意味し、例えば、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-SO_2-CH_2-$  及び  $-CH_2-NH-CH_2-$  などを包含する。

## 【0032】

本明細書で使用する場合、用語「溶媒和物(solvate)」は、溶質(本発明においては、式(I)の化合物又はその塩)と溶媒によって形成された可変的な化学量論の複合体を意味する。

50

本発明の目的のためのそのような溶媒は、上記溶質の生物学的活性を妨害するものであってはならない。適切な溶媒の例としては、水、メタノール、エタノール及び酢酸などを挙げることができる。好ましくは、使用する溶媒は、製薬上許容される溶媒である。適切な製薬上許容される溶媒の例としては、水、エタノール及び酢酸などを挙げることができる。使用する溶媒は水であるのが最も好ましい。

#### 【0033】

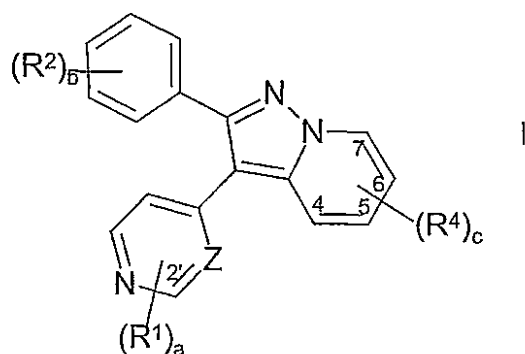
式(1)で表される特定の化合物は、立体異性体の形態で存在し得る(例えば、式(1)で表される特定の化合物は、1個以上の不斉炭素原子を有し得るか又はシス-トランス異性を示し得る)。個々の立体異性体(エナンチオマー及びジアステレオマー)及びそれらの混合物は、本発明の範囲内に包含される。本発明には、さらに、式(1)の化合物の個々の異性体と、当該異性体の1個以上のキラルセンターが逆になっている異性体との混合物も包含される。同様に、式(1)の化合物が当該式で示されている形態以外の互変異性体の形態で存在し得ることは理解される。これらの互変異性体も同様に本発明の範囲内に包含される。

10

#### 【0034】

式(1)：

#### 【化2】



20

#### 【0035】

で表される化合物には、式中の  $R^1$  がアリール部分構造、ヘテロ環部分構造又はヘテロアリール部分構造を含んでいるものとして定義される化合物が包含される。一実施態様において、本発明の化合物には、式中の  $R^1$  がヘテロ環部分構造又はヘテロアリール部分構造を含んでいるものとして定義される化合物が包含される。

30

#### 【0036】

式(1)の化合物の別のクラスには、式中の  $R^1$  がアリール部分構造、ヘテロ環部分構造及びヘテロアリール部分構造のいずれも含まないものとして定義される化合物が包含される。式(1)の化合物の別のクラスには、式中の  $R^1$  がヘテロ環部分構造及びヘテロアリール部分構造のいずれも含まないがアリール部分構造は含み得るものとして定義される化合物が包含される。

#### 【0037】

式(1)の化合物の別のクラスには、式中の少なくとも1つの  $R^4$  基がアリール部分構造、ヘテロ環部分構造又はヘテロアリール部分構造を含んでいるものとして定義される化合物が包含される。式(1)の化合物の別のクラスには、式中の  $R^4$  基がヘテロ環部分構造及びヘテロアリール部分構造のいずれも含まないがアリール部分構造は含み得るものとして定義される化合物が包含される。

40

#### 【0038】

式(1)の化合物の好ましい1つのクラスにおいて、ZはCHである。式(1)の化合物の好ましい別のクラスにおいて、ZはNである。

#### 【0039】

好ましい一実施態様において、aは1である。好ましい別の実施態様において、aは1であって、 $R^1$ はピリジン環(即ち、ZがCHである場合)又はピリミジン環(即ち、ZがNであ

50

【 0 0 4 0 】

【 0 0 4 1 】

【 0 0 4 2 】

10

【 0 0 4 3 】

20

【 0 0 4 4 】

【化 3】



【 0 0 4 5 】

【 0 0 4 6 】

○

【 0 0 4 7 】

本発明の好ましい一実施態様において、式(1)の化合物は、式中のbが1又は2であるものとして定義される。好ましい別の実施態様において、bは1である。

【0048】

$R^2$ は、好ましくは、H、シアノ、ハロ、トリハロメチル、 $C_{1-6}$ アルキル、 $OC_{1-6}$ アルキル、 $S(O)_g-C_{1-6}$ アルキル[ここで、gは0、1又は2である]、 $N-C_{1-6}$ アルキル( $C_{1-6}$ アルキル)、ヒドロキシル及びニトロからなる群から選択される。さらに好ましくは、 $R^2$ は、ハロ(例えば、フルオロ又はクロロ)、シアノ、 $C_{1-6}$ アルキル(例えば、メチル)、 $OC_{1-6}$ アルキル(O-メチル、O-イソブチル及びO- $CH_2$ シクロプロピル)、 $N-C_{1-3}$ アルキル( $C_{1-3}$ アルキル)(例えば、メチルアミン、ジメチルアミン)及びヒドロキシルからなる群から選択される。好ましい一実施態様において、 $R^2$ はフルオロである。

10

【0049】

本発明の好ましい一実施態様において、式(1)の化合物は、式中のcが1又は2であるものとして定義される。好ましい別の実施態様において、cは1である。好ましい一実施態様において、cは1であって、 $R^4$ は5位に存在する。一実施態様において、ピラゾロピリジン環のC-7位は置換されていない。別の実施態様において、少なくとも1つの $R^4$ は前記C-7位に存在する。

【0050】

$R^4$ は $-(Y)_d-(CH_2)_e-R^3$ である。好ましい一実施態様において、 $R^4$ は式中のdが0であるものとして定義される。好ましい別の実施態様において、 $R^4$ は式中のdが1であるものとして定義される。

20

【0051】

好ましい一実施態様において、 $R^4$ は式中のeが0~3であるものとして定義される。好ましい別の実施態様において、eは0又は1である。

【0052】

好ましい実施態様の例には、式中の $R^4$ が $-(CH_2)_e-R^3$ [式中、eは0~3であり、 $R^3$ はH、ハロゲン、トリハロメチル、 $C_{1-6}$ アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシル、シアノ及び $C(O)NR^7R^8$ からなる群から選択される]である式(1)の化合物が包含される。好ましい一実施態様において、 $R^3$ はヘテロシクリルである。

【0053】

cが1、2又は3であって、1つの $R^4$ がC-7位に存在する場合、C-7位の $R^4$ は、ハロ、ピラゾロピリジン環に直接結合するアリール環を含有する基、及び、ピラゾロピリジン環に直接結合するヘテロシクリル環又はヘテロアリール環を含有する基の何れでもない。特に、cが1、2又は3であって、少なくとも1つの $R^4$ がC-7位に存在する場合、C-7位の $R^4$ は、ハロ、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、フタルアミド、 $C_6H_4NR^7R^8$ 及び $C_6H_4(CH_2)NR^7R^8$ の何れでもない。別の実施態様において、 $R^4$ がC-7位に存在する場合、 $R^4$ はHではない。

30

【0054】

$R^7$ と $R^8$ は、好ましくは、各々、H、 $C_{1-8}$ アルキル、 $(CH_2)_m$ -シクロアルキル、 $(CH_2)_m$ -アリール、 $(CH_2)_m$ -ヘテロシクリル及び $(CH_2)_m$ -ヘテロアリール[ここで、mは0、1又は2である]から独立して選択される。

40

【0055】

好ましい実施態様の例には、式中の $R^4$ がH、F、Cl、Br、 $C_{1-6}$ アルキル、 $CF_3$ 、CN、 $CH_2-NH$ -ヘテロシクリル、 $CH_2-OH$ 、 $C(O)NH_2$ 及び $C(O)N(C_{1-6}アルキル)_2$ からなる群から選択される式(1)の化合物が包含される。さらに好ましくは、 $R^4$ は、H、F、Cl、Br、 $C_{1-6}$ アルキル、 $CF_3$ 、CN、 $CH_2-NH$ ヘテロシクリル及び $CH_2-OH$ からなる群から選択される。

【0056】

本発明が、上記で定義した特定の基及び好ましい基の全ての組合せを包含することは理解されるべきである。

50



## 【 0 0 5 7 】

式(1)の好ましい化合物としては、限定するものではないが、

- 4-[2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-イル]-N-[2-(1H-イミダゾール-5-イル)エチル]-2-ピリジンアミン；  
 N-ブチル-4-[2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-イル]-2-ピリジンアミン；  
 3-(4-[2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-イル]-2-ピリジニルアミノ)-1-プロパノール；  
 N<sup>1</sup>-4-[2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-イル]-2-ピリジニル-1,3-プロパンジアミン；  
 4-[2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-イル]-N-ヘキシル-2-ピリジンアミン；  
 4-[2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-イル]-N-(4-メトキシベンジル)-2-ピリジンアミン；  
 4-[2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-イル]-N-(3-ピリジニルメチル)-2-ピリジンアミン；  
 4-[2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-イル]-N-プロピル-2-ピリジンアミン；  
 2-(4-[2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-イル]-2-ピリジニルアミノ)-1-エタノール；  
 N-ベンジル-4-[2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-イル]-2-ピリジンアミン；  
 4-[2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-イル]-N,N-ジメチル-2-ピリジンアミン；  
 N-ベンジル-6-フルオロ-4-[2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-イル]-2-ピリジンアミン；  
 4-[2-(4-フルオロフェニル)-6-トリフルオロメチルピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-イル]-N-イソプロピル-2-ピリジンアミン；  
 3-(4-[2-(4-フルオロフェニル)-6-トリフルオロメチルピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-イル]-2-ピリジニルアミノ)-1-プロパノール；  
 N-(3-アミノプロピル)-4-[6-ブromo-2-(4-フルオロフェニル)-ピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-イル]-2-ピリジンアミン；  
 N-ブチル-4-[2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-イル]-2-ピリミジンアミン；  
 4-[2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-イル]-N-(2-プロピル)-2-ピリミジンアミン；  
 4-[2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-イル]-2-ピリミジンアミン；  
 4-[2-(4-フルオロフェニル)-6-トリフルオロメチルピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-イル]-2-ピリミジンアミン；  
 N-ベンジル-4-[2-(4-フルオロフェニル)-6-トリフルオロメチルピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-イル]-2-ピリミジンアミン；  
 N-シクロプロピル-4-[2-(4-フルオロフェニル)-6-トリフルオロメチルピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-イル]-2-ピリミジンアミン；  
 4-[2-(4-フルオロフェニル)-6-トリフルオロメチルピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-イル]-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)-2-ピリミジンアミン；  
 3-(4-[2-(4-フルオロフェニル)-6-トリフルオロメチルピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-イル]-2-ピリミジニルアミノ)-1-プロパノール；  
 N-シクロプロピル-4-[6-シアノ-2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-イル]-2-ピリミジンアミン；  
 2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(2-(3-ヒドロキシプロピル)アミノ)ピリミジニル)-6-ピラ

- ゾロ-[1,5- ]ピリジニルカルボキサミド ;  
 4-[2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-イル]-N-[2-(1H-イミダゾール-5-イル)エチル]-2-ピリミジンアミン ;  
 4-[2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-イル]-N-(3-ピリジニル-メチル)-2-ピリミジンアミン ;  
 4-[2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-イル]-N-(2-ピリジニルメチル)-2-ピリミジンアミン ;  
 4-[2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-イル]-N-(4-ピリジニル-メチル)-2-ピリミジンアミン ;  
 4-[2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-イル]-N-ペンチル-2-ピリジンアミン ; 10  
 N-ブチル-4-[2-(4-フルオロフェニル)-6-トリフルオロメチルピラゾロ-[1,5- ]ピリジン-3-イル]-2-ピリミジンアミン ;  
 N-{4-[2-(4-フルオロフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピラゾロ-[1,5- ]ピリジン-3-イル]ピリミジン-2-イル}-N-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル]アミン ;  
 [3-[2-(シクロペンチルアミノ)-4-ピリミジニル]-2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン-6-イル]メタノール ;  
 N-シクロペンチル-4-[2-(4-フルオロフェニル)-6-メチルピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-イル]-2-ピリミジンアミン ;  
 N-シクロペンチル-4-[6-[(シクロペンチルアミノ)メチル]-2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-イル]-2-ピリミジンアミン ; 20  
 4-[5-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-イル]-N-シクロペンチル-2-ピリミジンアミン ;  
 N-シクロペンチル-4-[2-(4-フルオロフェニル)-5-(1-ピロリジニル)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-イル]-2-ピリミジンアミン ;  
 4-[5-クロロ-2-(4-メトキシフェニル)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-イル]-N-シクロペンチル-2-ピリミジンアミン ;  
 1-[3-({4-[2-(4-フルオロフェニル)-ピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-イル]-2-ピリジニル}アミノ)プロピル]-2-ピロリジノン ;  
 6-フルオロ-4-[2-(4-フルオロフェニル)-ピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-イル]-N-メチル-2-ピリジンアミン ; 30  
 4-[4-フルオロ-2-(4-フルオロフェニル)-ピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-イル]-N,N-ジメチル-2-ピリジンアミン ;  
 N-アリル-4-[2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ-[1,5- ]ピリジン-3-イル]-2-ピリジンアミン ;  
 5-[6-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)-ピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-イル]-N-シクロプロピル-2-ピリジンアミン ;  
 3-({5-プロモ-4-[2-(4-フルオロフェニル)-ピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-イル]-2-ピリジニル}アミノ)-1-プロパノール ;  
 メチル 3-(2-{[3-(アセチルオキシ)プロピル]-アミノ}-4-ピリジニル)-2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン-6-カルボキシレート ; 40  
 3-[2-(シクロプロピルアミノ)-4-ピリミジニル]-2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン-6-カルボン酸 ;  
 3-[2-(シクロプロピルアミノ)-4-ピリミジニル]-2-(4-フルオロフェニル)-N,N-ジメチルピラゾロ-[1,5- ]ピリジン-6-カルボキサミド ;  
 N-シクロプロピル-3-[2-(シクロプロピルアミノ)-4-ピリミジニル]-2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ-[1,5- ]ピリジン-6-カルボキサミド ;  
 N-シクロペンチル-4-[2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-イル]-6-フェニル-2-ピリミジンアミン ;  
 2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-ピリミジニル)-ピラゾロ[1,5- ]ピリジン ; 50

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

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

2-(4-フルオロフェニル)-7-メチル-3-(4-ピリミジニル)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン ;

2-(4-フルオロフェニル)-7-メチルチオ-3-(4-ピリミジニル)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン ;

2-(4-フルオロフェニル)-7-メチルスルフィニル-3-(4-ピリミジニル)ピラゾロ[1,5- ]-ピリジン ;

7-(2-フルオロエトキシ)-2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(2-メチルチオ)ピリミジニル)-ピラゾロ[1,5- ]ピリジン ;

N-ブチル-4-[7-(2-フルオロエトキシ)-2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-イル]-2-ピリミジンアミン ;

N-ベンジル-4-[7-(2-フルオロエトキシ)-2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-イル]-2-ピリミジンアミン ;

2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(2-メチルチオ)ピリミジニル)-7-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン ;

N-ブチル-4-[2-(4-フルオロフェニル)-7-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-イル]-2-ピリミジンアミン ;

N-ベンジル-4-[2-(4-フルオロフェニル)-7-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-イル]-2-ピリミジンアミン ;

N-シクロプロピル-4-[2-(4-フルオロフェニル)-7-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-イル]-2-ピリミジンアミン ;

N-シクロペンチル-4-[2-(4-フルオロフェニル)-7-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-イル]-2-ピリミジンアミン ;

N-シクロヘキシル-4-[2-(4-フルオロフェニル)-7-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-イル]-2-ピリミジンアミン ;

3-(4-[2-(4-フルオロフェニル)-7-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-イル]-2-ピリミジニルアミノ)-1-プロパノール ;

2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(2-メチルオキシ)ピリミジニル)-7-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン ;

2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(2-フェニルオキシ)ピリミジニル)-7-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン ;

2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ))ピリミジニル)-7-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン ;

2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(2-メチルスルフィニル)ピリミジニル)-7-(エチルスルフィニル)-ピラゾロ[1,5- ]ピリジン ;

2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(2-メチルチオ)ピリミジニル)-7-(エチルチオ)-ピラゾロ[1,5- ]ピリジン ;

7-(2-フルオロエトキシ)-2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(2-メチルスルフィニル)-ピリミジニル)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン ;

2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(2-メチルスルフィニル)ピリミジニル)-7-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-ピラゾロ[1,5- ]ピリジン ;

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

2-(4-フルオロフェニル)-7-メチル-3-(4-ピリジニル)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン ;

2-(4-フルオロフェニル)-7-メトキシ-3-(4-ピリジニル)ピラゾロ[1,5- ]-ピリジン ;

2-(4-フルオロフェニル)-3-(2-フルオロ-4-ピリジニル)-7-メトキシピラゾロ[1,5- ]ピリジン ;

N-ブチル-4-[2-(4-フルオロフェニル)-7-メトキシピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-イル]-2-ピリジンアミン ;

N-{4-[5-クロロ-7-(エチルスルファニル)-2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5- ]ピ

10

20

30

40

50

リジン-3-イル]-2-ピリミジニル}-N-シクロペンチルアミン；  
 エチル 3-[2-(シクロペンチルアミノ)-4-ピリミジニル]-2-(4-フルオロフェニル)-7-メチル  
 ピラゾロ[1,5- ]ピリジン-6-カルボキシレート；  
 3-[2-(シクロペンチルアミノ)-4-ピリミジニル]-2-(4-フルオロフェニル)-7-メチルピラ  
 ゾロ[1,5- ]ピリジン-6-カルボン酸；  
 3-[2-(シクロペンチルアミノ)-4-ピリミジニル]-N-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェ  
 ニル)-7-メチルピラゾロ[1,5- ]ピリジン-6-カルボキサミド；  
 N-ブチル-4-[7-ブチル-2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-イル]-2-  
 ピリミジンアミン；  
 N-ブチル-4-[2-(4-フルオロフェニル)-7-メチルピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-イル]-2- 10  
 ピリミジンアミン；  
 N-ブチル-4-[2-(4-フルオロフェニル)-7-オクチルピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-イル]-2  
 -ピリミジンアミン；  
 N-シクロプロピル-4-[7-エチル-2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-  
 イル]-2-ピリミジンアミン；  
 ジメチル 2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(2-シクロプロピルアミノ)ピリミジニル)-7-ピ  
 ラゾロ[1,5- ]ピリジニルカルボキサミド；  
 N-シクロペンチル-4-[2-(4-フルオロフェニル)-5-モルホリン-4-イルピラゾロ[1,5- ]  
 ピリジン-3-イル]ピリミジン-2-アミン；  
 N<sup>1</sup>-{4-[2-(4-フルオロフェニル)-6-トリフルオロメチルピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-イ 20  
 ル]ピリミジン-2-イル}-N<sup>3</sup>, N<sup>3</sup>-ジメチルプロパン-1,3--ジアミン；  
 3-(2-ブトキシピリジン-4-イル)-2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン；  
 N-シクロペンチル-4-[2-(2,4-ジメトキシフェニル)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-イル]  
 ピリミジン-2-アミン；  
 5-ブromo-4-[5-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-イル]-N-  
 シクロペンチルピリミジン-2-アミン；  
 N-シクロペンチル-6-[2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-イル]ピリ  
 ミジン-4-アミン；  
 N-シクロプロピル-4-[2-(4-メトキシフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-  
 ]ピリジン-3-イル]ピリミジン-2-アミン； 30  
 N-シクロプロピル-4-[2-(4-メトキシフェニル)-6-(トリエトキシメチル)ピラゾロ[1,5-  
 ]ピリジン-3-イル]ピリミジン-2-アミン；  
 エチル 3-[2-(シクロプロピルアミノ)ピリミジン-4-イル]-2-(4-メトキシフェニル)-ピラ  
 ゾロ[1,5- ]ピリジン-6-カルボキシレート；  
 3-[2-(シクロプロピルアミノ)ピリミジン-4-イル]-N-(2-メトキシエチル)-2-(4-メトキ  
 シフェニル)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン-6-カルボキサミド；  
 4-{5-クロロ-2-[4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]ピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-イ  
 ル}-N-シクロプロピル-2-ピリミジンアミン；  
 4-[7-ブトキシ-2-(4-メトキシフェニル)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-イル]-N-シクロペ  
 ンチル-2-ピリミジンアミン； 40  
 4-[5-クロロ-2-(3-クロロフェニル)-7-(メチルスルファニル)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン-  
 3-イル]-N-シクロペンチル-2-ピリミジンアミン；  
 及び、  
 N-シクロペンチル-6-[2-(4-フルオロフェニル)-7-(メチルチオ)ピラゾロ[1,5- ]ピリジ  
 ン-3-イル]ピリミジン-4-アミン  
 などを挙げることができる。

# 【 0 0 5 8 】

本発明の化合物がその製薬上許容される塩、溶媒和物又は生理学的に機能的な誘導体の形  
 態でも同様に用いることができるということは、当業者であれば理解するであろう。式(1  
 )の化合物の製薬上許容される塩には、製薬上許容される無機又は有機の酸又は塩基から

形成される慣習的な塩及び第四級アンモニウム塩が包含される。適切な酸性塩のより具体的な例としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、フマル酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、グリコール酸塩、ギ酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、パルモ酸(palmoic)塩、マロン酸塩、ヒドロキシマレイン酸塩、フェニル酢酸塩、グルタミン酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、フマル酸塩、トルエンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、ナフタレン-2-スルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、ヨウ化水素酸塩、リンゴ酸塩、ステロ酸(steroidic)塩及びタンニン酸塩などを挙げることができる。シュウ酸などの他の酸は、それ自体は製薬上許容されないが、本発明化合物及びその製薬上許容される塩を得る上で中間体として有用な塩の調製において有用であり得る。適切な塩基性塩のより具体的な例としては、ナトリウム塩、リチウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、アルミニウム塩、カルシウム塩、亜鉛塩、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン塩、クロロプロカイン塩、コリン塩、ジエタノールアミン塩、エチレンジアミン塩、N-メチルグルカミン塩及びプロカイン塩などを挙げることができる。

10

#### 【0059】

本発明は、動物(例えば、哺乳動物、例えば、ヒト)のウイルス性疾患の薬物療法(例えば、症状の再発の抑制を包含する、予防及び治療)で使用するための式(1)の化合物を提供する。式(1)の化合物は、ヘルペスウイルス感染症などのウイルス性疾患の治療又は予防において特に有用である。ヘルペスウイルス感染症には、例えば、単純ヘルペスウイルス1(HSV-1)、単純ヘルペスウイルス2(HSV-2)、サイトメガロウイルス(CMV)、エプスタインバー

20

#### 【0060】

本発明の化合物は、動物(例えば、哺乳動物、例えば、ヒト)におけるヘルペスウイルス感染症に関連する状態又は疾患、特に、潜在ヘルペスウイルス感染症(latent herpes virus infections)に関連する状態又は疾患の治療又は予防において有用である。「ヘルペスウイルス感染症に関連する状態又は疾患」は、ヘルペスウイルス感染症自体は除いて、ヘルペスウイルス感染症の存在に起因している状態又は疾患、例えば、EBVに関連する慢性疲労症候群、及び、EBVやHHV-6などのヘルペスウイルス感染症に関連している多発性硬化症(MS)などを意味する。ヘルペスウイルス感染症に関連している状態又は疾患の別の例としては、上記した背景技術の節に記載してあるものなどを挙げることができる。

30

#### 【0061】

これらの状態及び疾患に加えて、本発明の化合物は、ヘルペスウイルス感染症に関連している心血管の疾患及び状態を治療又は予防するためにも使用することができ、特に、アテローム性動脈硬化症、冠動脈疾患及び再狭窄(特に、血管形成術後の再狭窄(RFA))を治療又は予防するためにも使用することができる。再狭窄は、血管壁への損傷(例えば、バルーン血管形成術又は別の外科手術及び/若しくは診断技術などによって引き起こされる損傷)の後に発症し得る血管の狭窄であって、処置された血管の血管壁における平滑筋細胞の過度の増殖によって特徴づけられる。RFAを患っている多くの患者において、ウイルス感染症、特に、患者のCMV及び/又はHHV-6によるウイルス感染症が、処置された冠血管の平滑筋細胞の増殖において極めて重要な役割を演じていると考えられている。再狭窄は、多くの種類の外科手術及び/又は診断技術の後で、例えば、移植手術、静脈移植術及び冠状動脈バイパス移植術などの後で発症し得、及び、最も一般的には、血管形成術の後で発症し得る。

40

#### 【0062】

インビトロとインビボの両方でなされた研究により、再狭窄が多くの要素からなるプロセスであることを示す証拠が得られている。数種類のサイトカインと増殖因子は、協調して、血管平滑筋細胞(SMC)の移動及び増殖、並びに、堆積して血管を塞ぐ細胞外マトリックス物質の産生を刺激する。さらに、増殖抑制因子(growth suppressors)は、SMCの増殖及

50

び細胞外マトリックス物質の産生を阻害するように作用する。

【0063】

さらに、式(1)の化合物は、B型肝炎ウイルス又はC型肝炎ウイルス、ヒト乳頭腫ウイルス(HPV)及びヒト免疫不全ウイルス(HIV)の治療及び予防においても有用であり得る。

【0064】

本発明は、動物、例えば、哺乳動物(例えば、ヒト)におけるウイルス感染症、特に、ヘルペスウイルス感染症を治療又は予防する方法を提供し、当該方法は、前記動物に治療有効量の式(1)の化合物を投与することを含んでなる。

【0065】

本明細書で使用する場合、用語「予防(prophylaxis)」は、感染の完全な予防、感染している患者における症状の発現の予防、感染している患者における症状の再発の予防、又は、感染している患者におけるウイルス感染又は疾患の外見的症状の重症度又頻度の低減を意味する。

【0066】

本明細書で使用する場合、用語「治療(treatment)」は、感染している患者におけるウイルス感染、状態又は疾患の症状の部分的若しくは全体的な除去、又は、感染している患者におけるウイルス感染、状態又は疾患の症状の重症度の低減、又は、感染している患者において存在しているウイルスの除去若しくは低減を意味する。

【0067】

本明細書で使用する場合、用語「治療有効量(therapeutically effective amount)」は、式(1)の化合物を投与する患者において、上記した疾患、状態又は感染を治療又は予防するのに十分な式(1)の化合物の量を意味する。例えば、ヘルペスウイルス感染症を治療するための式(1)の化合物の治療有効量は、患者におけるヘルペスウイルス感染症を治療又は予防するのに十分な量である。

【0068】

本発明は、さらに、動物、例えば、哺乳動物(例えば、ヒト)におけるヘルペスウイルス感染症に関連する状態又は疾患を治療又は予防する方法を提供し、当該方法は、前記動物に治療有効量の式(1)の化合物を投与することを含んでなる。一実施態様において、本発明は、動物、例えば、哺乳動物(例えば、ヒト)における慢性疲労症候群及び多発性硬化症を治療又は予防する方法を提供し、当該方法は、前記動物に治療有効量の式(1)の化合物を投与することを含んでなる。上記方法は、ヘルペスウイルスの潜伏感染に関連する慢性疲労症候群及び多発性硬化症を治療又は予防するのに特に有用である。

【0069】

別の実施態様において、本発明は、アテローム性動脈硬化症、冠動脈疾患又は再狭窄(特に、血管形成術などの手術後の再狭窄)などの心血管の状態を治療又は予防する方法を提供し、当該方法は、前記動物に治療上有効な抗ウイルス量の式(1)の化合物を投与することを含んでなる。

【0070】

本発明は、さらに、動物、例えば、哺乳動物(例えば、ヒト)におけるB型肝炎ウイルス又はC型肝炎ウイルスを治療又は予防する方法を提供し、当該方法は、前記動物に治療有効量の式(1)の化合物を投与することを含んでなる。

【0071】

本発明は、さらに、動物、例えば、哺乳動物(例えば、ヒト)におけるヒト乳頭腫ウイルスを治療又は予防する方法を提供し、当該方法は、前記動物に治療有効量の式(1)の化合物を投与することを含んでなる。

【0072】

本発明は、さらに、動物、例えば、哺乳動物(例えば、ヒト)におけるHIVを治療又は予防する方法を提供し、当該方法は、前記動物に治療有効量の式(1)の化合物を投与することを含んでなる。

【0073】

10

20

30

40

50

本発明は、さらに、動物、例えば、哺乳動物(例えば、ヒト)におけるウイルス感染症、特に、ヘルペスウイルス感染症を治療又は予防するための薬剤の調製における式(1)の化合物の使用；ヘルペスウイルス感染症に関連する状態又は疾患を治療するための薬剤の調製における式(1)の化合物の使用；及び、B型肝炎ウイルス又はC型肝炎ウイルス、ヒト乳頭腫ウイルス及びHIVを治療又は予防するための薬剤の調製における式(1)の化合物の使用を提供する。特に、本発明は、慢性疲労症候群又は多発性硬化症を治療又は予防するための薬剤の調製における式(1)の化合物の使用をも提供する。一実施態様において、本発明は、再狭窄及びアテローム性動脈硬化症などの心血管疾患を治療又は予防するための薬剤の調製における式(1)の化合物の使用を提供する。

【0074】

式(1)の化合物は、医薬組成物の形態で投与するのが便利である。そのような医薬組成物は、好都合には、生理学的に許容される1種以上の担体又は希釈剤と混合されて、慣習的ないずれかの方法で使用するために提供し得る。

【0075】

本発明の化合物は原料の化学薬品として治療的に投与することもできるが、当該活性成分を都合のよい投与のための医薬製剤又は医薬組成物として提供するのが好ましい。そのような組成物は、好都合には、製薬上許容される1種以上の担体又は希釈剤と混合して慣習的な方法で使用するために提供し得る。そのような担体は、当該製剤中の他の成分と適合性であり且つ当該製剤を受けるレシピエントに対して有害ではないという意味において、「許容される」ものでなくてはならない。

【0076】

従って、本発明は、さらに、式(1)の化合物と式(1)の化合物のための製薬上許容される1種以上の担体又は希釈剤と、場合により、治療用及び/又は予防用の別の成分を含有する医薬組成物又は医薬製剤を提供する。

【0077】

そのような製剤には、経口投与、非経口投与(皮下投与(例えば、注射又はデポー錠剤による)、皮内投与、硬膜内投与、筋肉内投与(例えば、デポー製剤による)及び静脈内投与などを包含する)、直腸内投与及び局所投与(経皮投与、口腔内投与及び舌下投与などを包含する)に適する製剤が包含されるが、最も適する投与経路は、例えば、レシピエントの状態、年齢及び障害、並びに、治療しようとするウイルス感染症又は疾患などに依存し得る。前記製剤は、好都合には、単位投与形態で提供し得、調剤の技術分野でよく知られている任意の方法で調製し得る。全ての調製方法には、本発明化合物(「活性成分」)を、担体又は希釈剤、及び、場合により1種以上の副成分と一緒にするステップが含まれている。一般に、前記製剤は、当該活性成分を、液体の担体若しくは希釈剤、又は、微粉碎された固体の担体若しくは希釈剤、又は、それらの両方と、均質に且つ緊密に混合し、次いで、必要な場合には、得られた生成物を所望の製剤に成形することにより調製する。

【0078】

経口投与に適する製剤は、各々が所定量の活性成分を含有している、カプセル剤、カシェ剤若しくは錠剤(例えば、特に小児に投与するための、咀嚼錠)などの個々の構成単位として；散剤若しくは顆粒剤として；水性液体若しくは非水性液体中の懸濁剤若しくは液剤として；又は、水中油型液体エマルション若しくは油中水型液体エマルションとして、提供し得る。当該活性成分は、大型丸剤、舐剤又はペースト剤としても提供し得る。錠剤は、場合により1種以上の副成分と一緒に、圧縮するか又は成形することにより製造し得る。圧縮錠剤は、粉末又は顆粒などの自由流動性形態(free-flowing form)にある活性成分を、場合により、結合剤(例えば、糖蜜、アラビアゴム、ゼラチン、ソルビトール、トラガカントゴム、デンプン糊又はポリビニルピロリドンなど)、増量剤(例えば、乳糖、糖、微結晶性セルロース、トウモロコシデンプン、リン酸カルシウム又はソルビトールなど)、滑沢剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、タルク、ポリエチレングリコール又はシリカなど)、崩壊剤(例えば、ジャガイモデンプン又はナトリウムデンプングリコレートなど)又は湿潤剤(例えば、ラウリル硫酸ナトリウムなど)などの別の慣習的な

10

20

30

40

50

賦形剤と混合した状態で、適切な機械で圧縮することにより調製することができる。湿製錠剤は、粉末化して湿らせた本発明化合物と不活性液体希釈剤の混合物を適切な機械で成型することにより調製することができる。前記錠剤は、場合により、コーティングするか又は刻み目を付けてもよく、活性成分を徐々に放出するか又は制御放出するように製剤してもよい。前記錠剤は、当技術分野でよく知られている方法に従ってコーティングし得る。

【0079】

あるいは、本発明の化合物は、例えば、水性懸濁剤、油性懸濁剤、液剤、エマルション、シロップ剤又はエリキシル剤などの経口用液体調製物に組み入れてもよい。さらに、本発明化合物を含有する製剤は、使用する前に水又は別の適切なビヒクルを用いて構成するための乾燥製品として提供してもよい。そのような液体調製物は、懸濁化剤、例えば、ソルビトールシロップ、メチルセルロース、グルコース/糖シロップ、ゼラチン、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ステアリン酸アルミニウムゲル又は硬化食用脂など；乳化剤、例えば、レシチン、ソルビタンモノオレート又はアラビアゴムなど；非水性ビヒクル(これは、食用油を包含し得る)、例えば、扁桃油、ヤシ油、油性エステル、プロピレングリコール又はエチルアルコールなど；及び、保存薬、例えば、p-ヒドロキシ安息香酸メチル、p-ヒドロキシ安息香酸プロピル又はソルビン酸などの慣習的な添加剤を含有し得る。そのような調製物は、さらに、例えば、慣習的な坐剤基剤(例えば、カカオバター又は別のグリセリドなど)などを含有する坐剤として製剤してもよい。

10

【0080】

非経口投与用の製剤には、水性及び非水性の無菌注射液(これは、酸化防止剤、緩衝剤、静菌薬、及び、当該製剤を意図されたレシピエントの血液と等張にする溶質を含有し得る)；及び、水性及び非水性の無菌懸濁液(これは、懸濁化剤及び濃稠化剤を含有し得る)などが包含される。

20

【0081】

上記製剤は、1回分の服用量を含む容器又は複数回分の服用量を含む容器(例えば、密封したアンプル又はバイアル瓶など)に入れて提供し得る。また、上記製剤は、使用直前に例えば注射用蒸留水などの無菌の液体担体を加えることのみが必要とされる凍結乾燥状態で保存することができる。即製の注射用溶液及び懸濁液は、上記した種類の無菌の散剤、顆粒剤及び錠剤から調製し得る。

30

【0082】

直腸内投与用の製剤は、カカオバター、硬質脂肪又はポリエチレングリコールなどの通常の担体を用いた坐剤として提供し得る。

【0083】

口内(例えば、頬側又は舌下)における局所投与用の製剤には、風味を付けた基剤、例えば蔗糖及びアラビアゴム又はトラガカントゴムの中に活性成分を含有するトローチ剤、並びに、基剤、例えばゼラチン及びグリセリン又は蔗糖及びアラビアゴムの中に活性成分を含有するパステル剤などが包含される。

【0084】

本発明の化合物は、デポー剤としても製剤することができる。そのような長期間にわたり作用する製剤は、植込み(例えば、皮下又は筋肉内)によって、又は、筋肉内注射によって投与し得る。従って、例えば、本発明の化合物は、適切な高分子材料若しくは疎水性材料(例えば、許容される油中のエマルションとして)又はイオン交換樹脂を用いて製剤し得るか、又は、低溶解性誘導体として、例えば、低溶解性塩として製剤し得る。

40

【0085】

上記で特に言及した成分に加えて、上記製剤は、当該製剤の型を顧慮して、当技術分野で慣習的な別の物質を含有し得る。例えば、経口投与に適する製剤は、矯味矯臭薬を含有し得る。

【0086】

治療で使用するのに必要な本発明化合物の量が、治療しようとする状態の種類及び患者の

50



年齢と状態によって変わるということ、並びに、治療で使用するのに必要な本発明化合物の量は、最終的には付き添っている医師又は獣医の判断によるということは理解されるであろう。しかしながら、一般に、成人ヒトの治療に用いられる投与量は、典型的には、1日当たり0.02~5000mg、好ましくは、1日当たり100~1500mgの範囲である。所望の投与量は、好都合には、単一用量として提供し得るか、又は、適切な間隔をあけて投与される分割された用量として、例えば、1日当たり、2つ、3つ、4つ又はそれ以上の分割された用量として提供し得る。本発明の製剤は、0.1~99%の活性成分を含有し得るが、錠剤とカプセル剤では30~95%の活性成分を含有するのが都合がよく、液体調製物では3~50%の活性成分を含有するのが都合がよい。

#### 【0087】

本発明で使用する式(1)の化合物は、別の治療薬、例えば、非ヌクレオチド逆転写酵素阻害薬、ヌクレオシド逆転写酵素阻害薬、プロテアーゼ阻害薬及び/又は別の抗ウイルス薬などと併用して使用することができる。従って、本発明は、さらなる態様において、ウイルス感染症の治療における、別の治療薬と式(1)の化合物の組合せの使用を提供する。本発明の化合物と併用し得る特定の抗ウイルス薬としては、アシクロビル、バラシクロビル、ファムシクロビル、ガンシクロビル、ドコサノール、ミリバビル(miribavir)、アンプレナビル、ラミブジン、ジドブジン及びアバカビルなどを挙げることができる。本発明の化合物と併用するのに好ましい抗ウイルス薬には、アシクロビル及びバラシクロビルなどが包含される。従って、本発明は、さらなる態様において、アシクロビル及びバラシクロビルからなる群から選択される抗ウイルス薬と式(1)の化合物からなる組合せ；ウイルス感染症の治療におけるそのような組合せの使用及びウイルス感染症を治療するための薬剤の調製におけるそのような組合せの使用；並びに、アシクロビル及びバラシクロビルからなる群から選択される抗ウイルス薬と式(1)の化合物を投与することを含んでなるウイルス感染症を治療する方法を提供する。

#### 【0088】

式(1)の化合物を別の治療薬と併用する場合、それら化合物は、任意の都合のよい投与経路により、順次に投与し得るか又は同時に投与し得る。

#### 【0089】

上記で言及した組合せは、好都合には、医薬製剤の形態で使用するために提供し得る。従って、上記組合せと、場合により製薬上許容される担体又は希釈剤と一緒に含有する医薬製剤は、本発明のさらなる態様を構成する。そのような組合せの個々の成分は、別個の医薬製剤又は併用医薬製剤(combined pharmaceutical formulation)に含ませて、順次に又は同時に投与し得る。

#### 【0090】

同一の製剤中で併用する場合、当該2種類の化合物が安定でなければならないこと、当該2種類の化合物が互いに且つ製剤中の他の成分と適合性でなければならないこと、及び、当該2種類の化合物は投与用に製剤し得ることは理解されるであろう。別々に製剤する場合、それらは、当技術分野においてそのような化合物に関して知られている方法で、都合のよい任意の製剤で提供し得る。

#### 【0091】

式(1)の化合物を上記ウイルス感染症に対して活性を有する第二の治療薬と組合せて使用する場合、各化合物の用量は、それら化合物を単独で使った場合の用量とは異なり得る。当業者は、適切な用量を容易に認識できる。

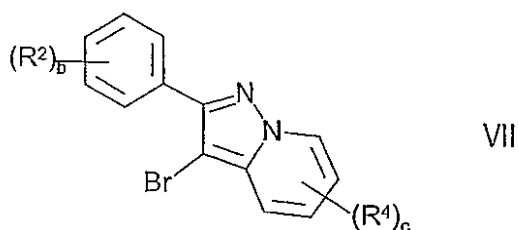
#### 【0092】

本発明で用いる化合物は、標準的な化学作用を利用する様々な方法で調製し得る。上記で定義された可変構造は、何れも、特に指定されない限り、上記で定義された意味を持ち続ける。例示を目的とした一般的な合成方法を以下に記載し、本発明の特定の化合物は実施例において調製する。

#### 【0093】

例えば、式(1)の化合物を調製するための一般方法(A)は、式(VII)：

## 【化 4】

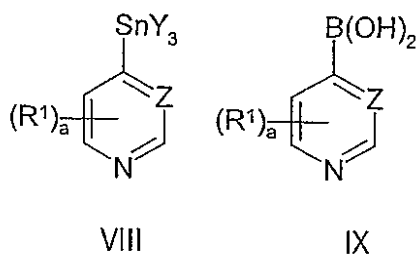


10

## 【0094】

の化合物を、式(VIII)又は式(IX):

## 【化 5】



20

## 【0095】

[式中、ZはCH又はNであり、Yはメチル又はブチルである]

の化合物と反応させることを含む。

## 【0096】

この一般方法(A)は、好都合には、不活性溶媒中パラジウム触媒の存在下で、上記2種類の化合物を混合し、場合により、得られた混合物を約100℃に加熱することにより、行うことができる。好ましくは、当該反応は、化合物(VII)と化合物(VIII)のほぼ等モルの混合物を用いて行うか、又は、化合物(VII)と化合物(IX)のほぼ等モルの混合物を用いて行う。パラジウム触媒は、好ましくは、化合物(VII)に対して1mol%~5mol%の割合で存在させる。使用し得るパラジウム触媒としては、限定するものではないが、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)及びビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムジクロリドなどを挙げることができる。反応の相手の一方が式(IX)の化合物である場合は、当該反応は、さらに好都合には、化合物(IX)の割合と等しい割合又は化合物(IX)の割合よりも大きな割合の塩基を加えることにより行う。好ましくは、前記塩基は、トリアルキルアミン又は炭酸水素ナトリウムである。

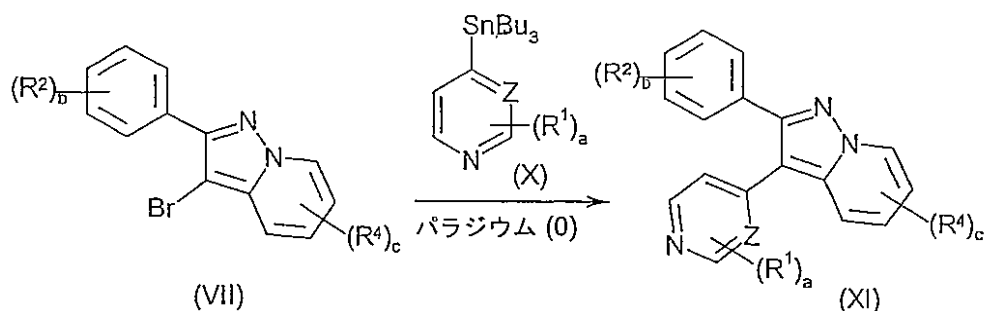
30

## 【0097】

本発明化合物を調製するための別の一般方法(B)では、以下に概要を記載しているように、式(VII)の化合物を式(X)の化合物と反応させて、式中のR¹が水素である式(I)の化合物を得る。

40

## 【化 6】



10

## 【0098】

一般方法(B)において利用するこのタイプの反応は、文献に十分に記載されており、日常的に“Stille”カップリング(Stille, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1986, 25, 508)と呼ばれている。この反応は、不活性溶媒中で触媒量のパラジウム種の存在下に、上記2種類の反応体を混合し、得られた反応混合物を加熱することにより行うことができる。好都合には、前記溶媒は、例えば、トルエン、ジオキサン、テトラヒドロフラン又はジメチルホルムアミドなどであり、前記パラジウム触媒は、パラジウム(0)種又はその都合のよい前駆体、例えば、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)若しくはビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムジクロリドなどである。例えば、 $R^4$ が水素である場合、前記反応は、最も好都合には、トルエン中でほぼ等モル比の前記2種類の反応体を混合し、化合物(VII)の約5mol%に等しい量のテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)を添加し、化合物(VII)又は化合物(X)が消失することにより反応が完了したと判断されるまで前記混合物を約100~120℃で加熱することにより行うことができる。典型的には、この反応が完了するのに12~48時間が必要である。得られた生成物は、好都合には、このStilleカップリング法で一般に使用する方法を用いて単離することができる。

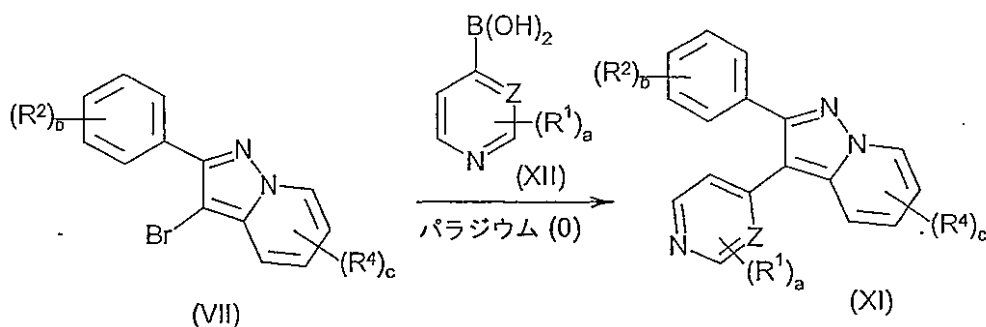
20

## 【0099】

当業者は、下記一般方法(C)において説明されている同様な反応により、化合物(XII)などのホウ素含有反応体を用いて本発明化合物を調製することができることを認識するであろう。

## 【化7】

30



40

## 【0100】

上記のようなカップリング反応においてボロン酸又はエステルを使用することは、典型的には、“Suzuki”カップリング反応と呼ばれている(Suzuki, A.ら, Synth. Commun. 1981, 11, 513)。前記反応は、好都合には、不活性溶媒中で、触媒量のパラジウム種と塩基の存在下に上記2種類の反応体を混合し、得られた反応混合物を加熱することにより行うことができる。好都合には、前記溶媒は、例えば、トルエン、ジオキサン、テトラヒドロフラン又はジメチルホルムアミドなどであり、前記パラジウム触媒は、パラジウム(0)種又はその都合のよい前駆体、例えば、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)若しくはビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムジクロリドなどであり、前記塩基は、重炭酸ナトリウム又はトリエチルアミンなどのトリアルキルアミンである。

50

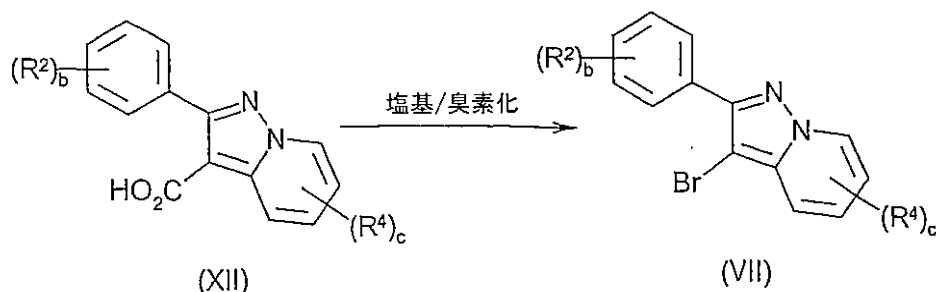
## 【 0 1 0 1 】

化合物(XII)などのホウ素含有化合物及び化合物(X)などのスズ含有化合物は、市販されているか、又は、当業者に知られている方法を用いて調製することができる(Stille, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1986, 25, 508; Snieckus, V.ら, *J. Org. Chem.* 1995, 60, 292-6)。

## 【 0 1 0 2 】

式(VII)の化合物は、好都合には、以下に示してあるように、脱カルボキシル化反応/臭素化反応を続けて行うことにより、式(XII)の化合物から調製し得る。

## 【化 8】



10

## 【 0 1 0 3 】

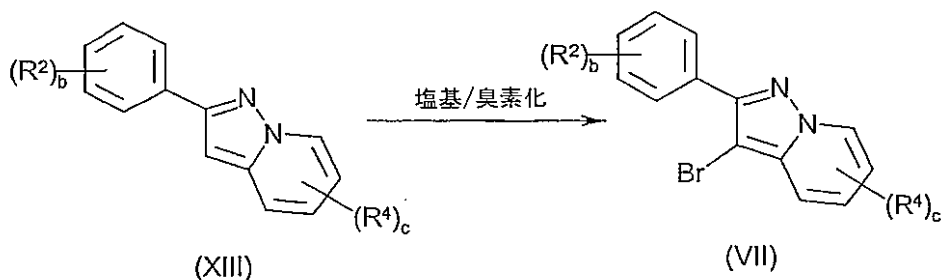
この反応は、適切な溶媒に溶解させた式(XII)の化合物を塩基で処理した後、臭素化剤で処理し、得られた混合物を、化合物(XII)が消失することによって反応が完了したと判断されるまで、25℃又はその前後の温度で攪拌することにより行うことができる。適切な溶媒としては、限定するものではないが、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド及びジオキサンなどを挙げることができる。好都合には、前記塩基は炭酸水素ナトリウムであり、前記臭素化剤は、例えば、N-ブロモスクシンイミドであることができる。

20

## 【 0 1 0 4 】

代替的な方法として、式(VII)の化合物は、好都合には、以下に概要を示してあるように、式(XIII)の化合物を臭素化剤で処理することにより調製することができる。

## 【化 9】



30

## 【 0 1 0 5 】

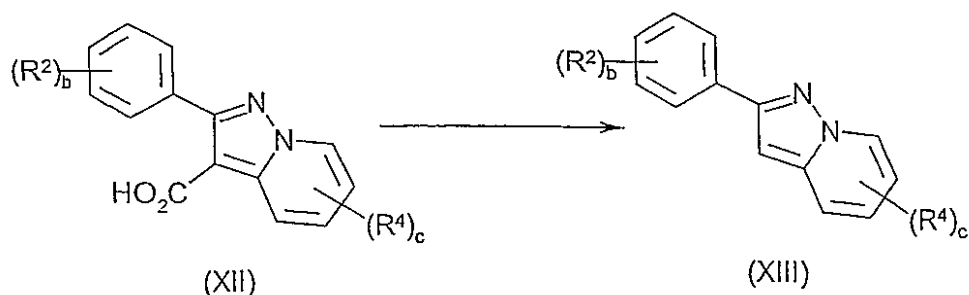
この反応は、式(XIII)の化合物を不活性溶媒に溶解させ、得られた溶液に化合物(XIII)の反応を完了させるのに十分な量の臭素化剤を添加することにより行うことができる。好ましくは、前記溶媒は、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド及びジオキサンなどであり、前記臭素化剤としては、限定するものではないが、臭素、N-ブロモスクシンイミド及びN-ブロモアセトアミドなどを挙げることができる。

40

## 【 0 1 0 6 】

式(XIII)の化合物は、好都合には、以下に概要を示しているように、式(XII)の化合物を脱カルボキシル化することにより調製し得る。

## 【化 10】



## 【 0 1 0 7 】

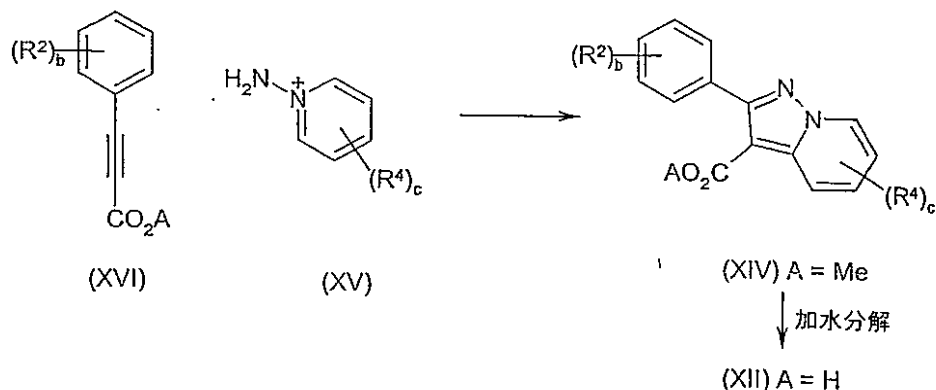
10

上記脱カルボキシル化反応は、類似した脱カルボキシル化反応に関する文献に記載されている様々な方法の何れかにより行うことができる。例えば、不活性溶媒中で式(XII)の化合物を加熱するか、又は、「バートンエステル(Barton ester)」に変換した後、ラジカル還元剤(radical reductant)、例えば、水素化トリブチルスズなどで処理する(Crich, D. *Aldrichimica Acta*, 1987, 20, 35)。

式(XII)の化合物は、式(XIV)の低級アルキルエステルを単に加水分解することにより最も容易に調製することができる。化合物(XIV)などのエステルは、一般に、ピラゾロ[1,5-]ピリジン類と呼ばれ(Hardy, C. R. *Adv. Het. Chem.* 1984, 36, 343)、以下に概要を示してあるように、式(XV)の化合物と式(XVI)のアセチレンの間の付加環化反応により調製し得る。

20

## 【 化 1 1 】



30

## 【 0 1 0 8 】

上記のような付加環化反応は、一般に、[3+2]双極付加環化反応として知られている。好都合には、前記反応は、不活性溶媒中で等モル量の反応体(XV)と反応体(XVI)を混合し、適切な塩基を添加することにより行い得る。得られた混合物を、次いで、反応体の1つが消失することにより反応が完了したと判断されるまで20~100 で攪拌する。好ましい溶媒としては、限定するものではないが、アセトニトリル、ジオキサン、テトラヒドロフラン及びジメチルホルムアミドなどを挙げることができる。好ましい塩基としては、非求核性アミン、例えば、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデク-7-エン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-5-エン及び1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタンなどを挙げることができる。

40

## 【 0 1 0 9 】

式(XIV)のエステルなどのエステルは、好都合には、類似した加水分解反応を行うのに用いられる標準的な加水分解条件(Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, 1989, 981)により、対応するカルボン酸に加水分解することができる。例えば、低級アルコール(例えば、メタノールなど)中の式(XIV)の化合物の溶液を水酸化ナトリウムで処理した後、得られた混合物を適切な時間加熱して、式(XII)の化合物を得る。

## 【 0 1 1 0 】

式(XV)の化合物はアミノ化ピリジン誘導体であって、市販されているか、又は、好都合には、適切なピリジンをO-(メシチルスルホニル)ヒドロキシルアミン及びO-(ジフェニル

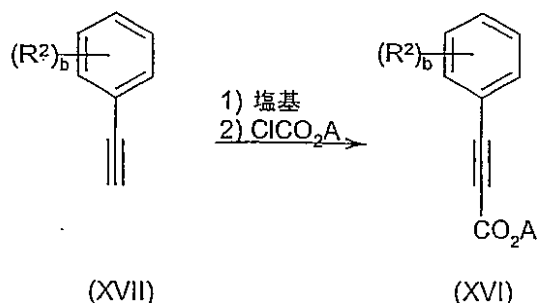
50

ホスフィニル)ヒドロキシルアミンなどのアミノ化剤と反応させることにより調製することができる。

【0111】

式(XVI)のアセチレン性エステルなどのアセチレン性エステルは、公知化合物であるか、又は、文献に記載の方法で調製することができる。好ましい方法としては、以下に概要を示してあるような、式(XVII)のアセチレンなどのアセチレンを適切な塩基と反応させてアセチレン性アニオンを生成させた後、当該アニオンをアルコキシカルボニル化剤と反応させることなどがある。

【化12】



10

【0112】

好ましくは、アセチレン(XVII)をテトラヒドロフランなどの不活性溶媒に溶解させ、得られた溶液を約-75℃に冷却する。アセチレン(XVII)を脱プロトン化するのに充分な量の塩基を添加する。好ましい塩基としては、限定するものではないが、n-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド及びナトリウムビス(トリメチルシリル)アミドなどを挙げることができる。得られた反応混合物に、次いで、アニオンと反応してアルコキシカルボニル基を導入することができる試薬を添加する。好ましい試薬としては、限定するものではないが、クロロギ酸メチル、クロロギ酸エチル及びクロロギ酸ベンジルなどを挙げることができる。化合物(XVII)などのアリールアルキン、公知化合物であるか、又は、文献に記載されている方法、例えば、Negishi, E. *J. Org. Chem.* 1997, 62, 8957などに記載されている方法により調製することができる。

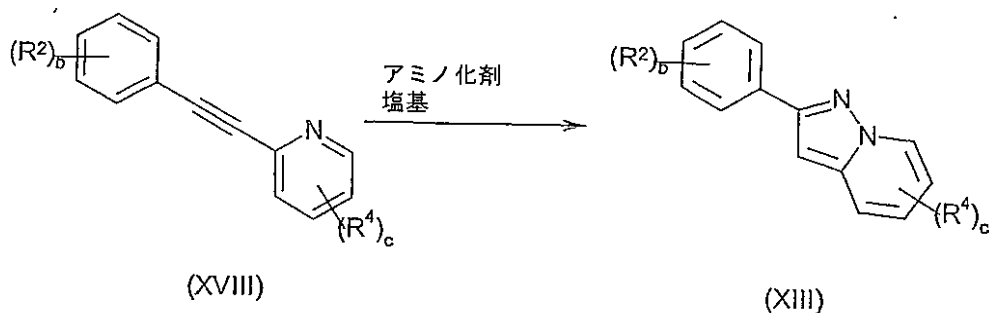
20

30

【0113】

式(XIII)の化合物は、さらに、別の多くの都合のよい合成経路によっても調製することができる。式(XVIII)によって表される二置換アセチレンは、場合により塩基の存在下、アミノ化剤で処理して、式(XIII)の化合物を得ることができる。好ましくは、前記アミノ化剤はO-(メチルスルホニル)ヒドロキシルアミンであり、前記塩基は炭酸カリウムである。

【化13】



40

【0114】

化合物(XVIII)などの二置換アセチレンは、文献(Yamanaka ら, *Chem. Pharm. Bull.* 1988, 1890)に記載されている方法を用いた、アリールアセチレンと2-ハロピリジンの間にお

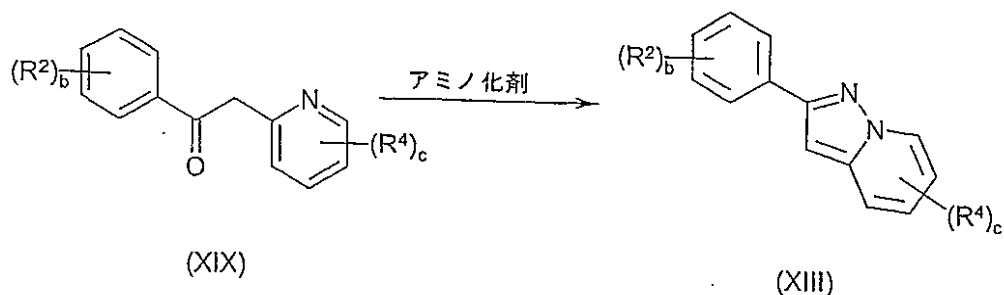
50

けるパラジウムで触媒するカップリング反応により容易に調製することができる。

【0115】

式(XIX)の化合物の代替的な合成方法では、適切な溶媒中で式(XIX)のケトンを実アミノ化剤で処理し、得られた反応物の場合により加熱する。前記アミノ化剤は、好ましくは、O-(メチルスルホニル)ヒドロキシルアミンであり、好ましい溶媒としては、クロロホルム及びジクロロメタンなどを挙げるすることができる。

【化14】



10

【0116】

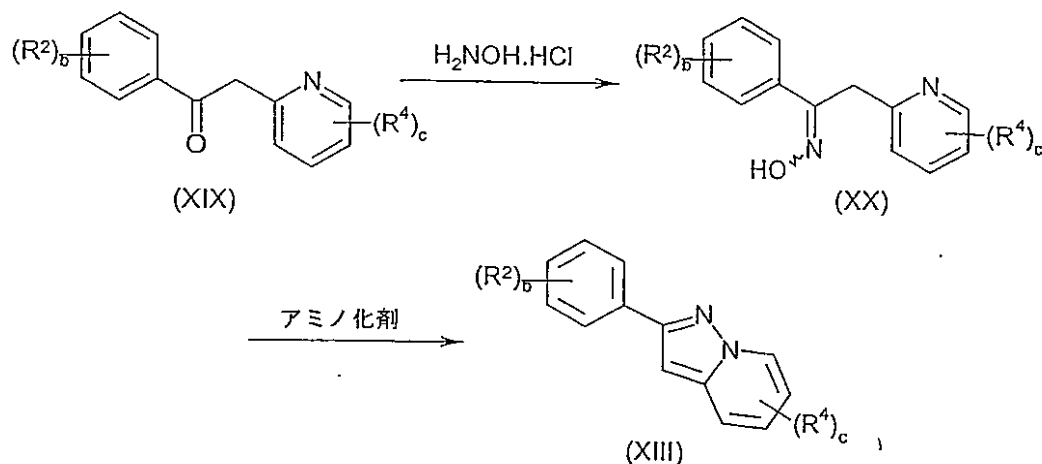
式(XIX)のケトンなどのケトンは、文献(Cassity, R. P.; Taylor, L. T.; Wolfe, J. F. *J. Org. Chem.* 1978, 2286)に記載されている方法を用いて容易に調製することができる。

20

【0117】

式(XIII)の化合物を得るためのさらに好ましいアプローチでは、式(XIX)のケトンを化合物(XX)などのオキシムに変換し、その後、得られたオキシムを実アミノ化剤で処理する。

【化15】



30

【0118】

典型的には、式(XX)のオキシムは、適切な溶媒中で、場合により塩基の存在下に、式(XIX)のケトンをヒドロキシルアミン源で処理することにより容易に調製される。好ましくは、前記ヒドロキシルアミン源はヒドロキシルアミン塩酸塩であり、前記塩基は炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、又は、水酸化ナトリウム水溶液である。好ましい溶媒としては、低級アルコール、例えば、メタノール及びエタノール、又は、アセトニトリルなどを挙げるすることができる。前記アミノ化剤は、好ましくは、O-(メチルスルホニル)ヒドロキシルアミンであり、好ましい塩基としては、クロロホルム及びジクロロメタンなどを挙げるすることができる。

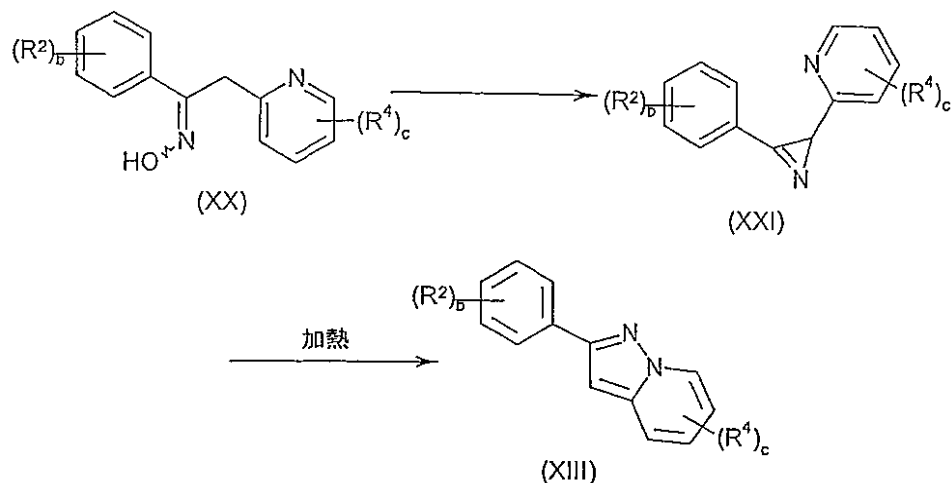
40

【0119】

式(XX)のオキシムから式(XIII)の化合物を調製するためのさらに好ましい方法では、塩基の存在下で当該オキシムを実アシル化剤又はスルホニル化剤で処理して、式(XXI)のアジリンを生成させる。

50

## 【化 1 6】



10

## 【 0 1 2 0】

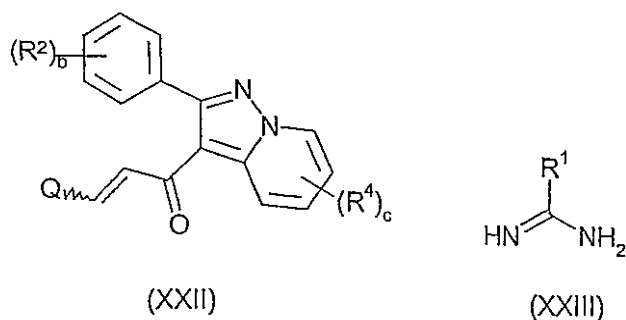
化合物 (XXI) などのアジリンは、適切な溶媒中の当該アジリンの溶液を約 100 ~ 180 の温度で加熱することにより転移させて式 (XIII) の化合物とすることができる。さらに好ましくは、上記転移反応は  $\text{FeCl}_2$  の存在下で行う。 $\text{FeCl}_2$  の存在下では、上記転移反応はより低い温度で生起し、より高い収率が得られる。典型的には、アジリン (XXI) は、不活性溶媒 (例えば、クロロホルム、ジクロロメタン又はトルエンなど) 中で、式 (XX) のオキシムを無水酢酸、無水トリフルオロ酢酸、メタンスルホンクロリド又はトルエンスルホンクロリドなどで処理することにより調製することができる。好ましい塩基としては、限定するものではないが、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン及びピリジンなどを挙げることができる。

20

## 【 0 1 2 1】

式 (V) の化合物を調製するための一般方法 (D) は、式 (XXII) の化合物と式 (XXIII) の化合物を反応させることを含んでなる。

## 【化 1 7】



30

## 【 0 1 2 2】

上記式中、Q は、アルキルオキシ、アルキルチオ又はジアルキルアミノである。

40

## 【 0 1 2 3】

上記一般方法 (D) は、適当な溶媒中、場合により塩基の存在下で、式 (XXII) の化合物を式 (XXIII) の化合物と混合し、得られた反応混合物を約 50 ~ 150 に加熱することにより、容易に行うことができる。典型的には、前記溶媒は、メタノール、エタノール及びイソプロパノールなどの低級アルコールであり、前記塩基は、例えば、ナトリウムアルコキシド、炭酸カリウム又はトリエチルアミンなどのアミン塩基であることができる。

## 【 0 1 2 4】

式 (XXII) の化合物は、好都合には、式 (XXIV) の化合物をジメチルホルムアミドジアルキルアセタールと反応させて式中の Q が  $\text{Me}_2\text{N}$  である式 (XXII) の化合物を得るか、又は、式 (X

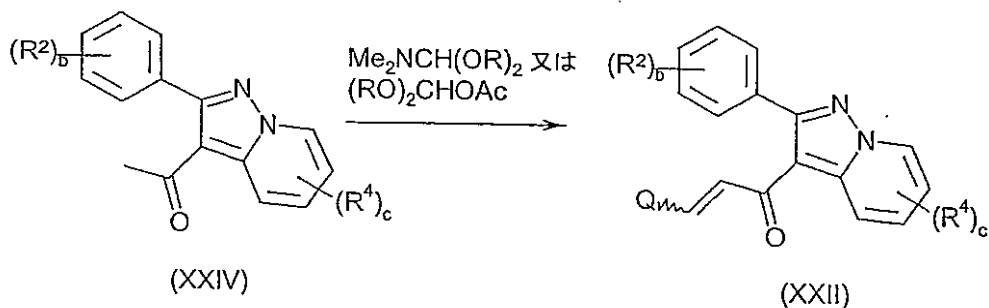
50



XIV)の化合物をトリアルキルトホルメート若しくはジアルコキシメチルアセテートと反応させて式中のQがアルコキシ基である式(XXII)の化合物を得ることにより調製し得る。好都合には、ジメチルホルムアミドジアルキルアセタールはジメチルホルムアミドジメチルアセタール又はジメチルホルムアミドジ*t*-ブチルアセタールであり、当該反応は、式(XXIV)の化合物をジメチルホルムアミドジアルキルアセタールと混合し、場合により反応物を加熱することにより行う。好ましいトリアルキルトホルメートとしては、トリメチルトホルメート及びトリエチルトホルメートなどを挙げることができる。同様の方法により、ジエトキシメチルアセテートを用いて、式中のQがEtO-である式(XXII)の化合物を調製することができる。

【化18】

10



20

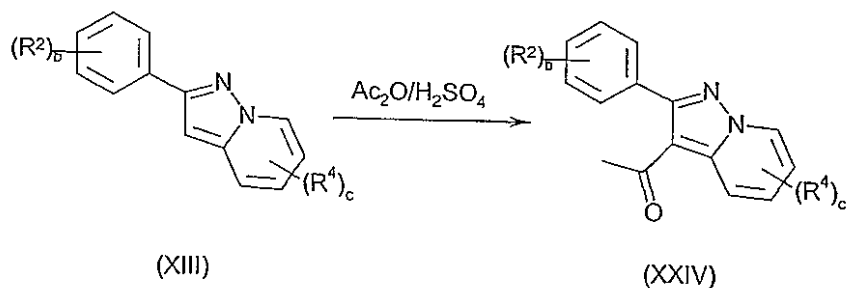
【0125】

上記式中、Qは、Me<sub>2</sub>N-又はRO-である。

【0126】

式(XXIV)の化合物は、アシル化方法により式(XIII)の化合物から調製することができる

【化19】



30

【0127】

典型的には、上記アシル化反応は、好都合には、場合により酸触媒の存在下、式(XXII)の化合物をアシル化剤で処理することにより行う。好ましいアシル化剤は無水酢酸(「Ac<sub>2</sub>O」)であり、都合のよい酸は硫酸である。

【0128】

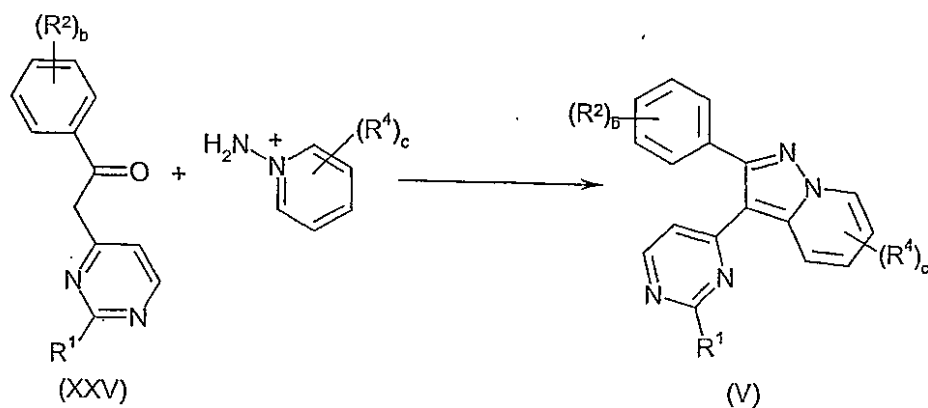
式(XIII)の化合物を合成する方法は、上記で記載してある。

40

【0129】

式(V)の特定の化合物は、好都合には、酸又は塩基の存在下で式(XXV)のケトンとN-アミノピリジン誘導体と反応させることを含む製造方法により調製し得る。典型的には、前記酸は*p*-トルエンスルホン酸であり、前記塩基は、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸セシウム、水酸化リチウム、トリエチルアミン又はカリウム*t*-ブトキシドであることができる。

【化20】

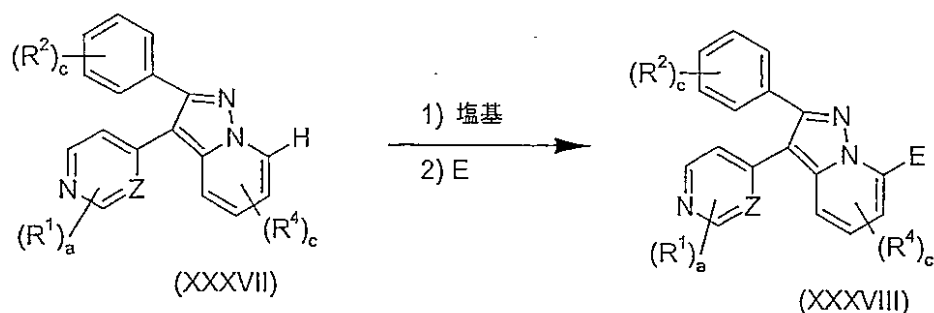


10

## 【0130】

式(I)の化合物は、さらに、式(I)の別の化合物に変換することもできる。例えば、以下に概要を示してあるように、式(XXXVII)の化合物を非求核性塩基(例えば、*n*-ブチルリチウム)と反応させた後、求電子剤で処理することにより、式(XXXVIII)の化合物を得る。

## 【化21】



20

## 【0131】

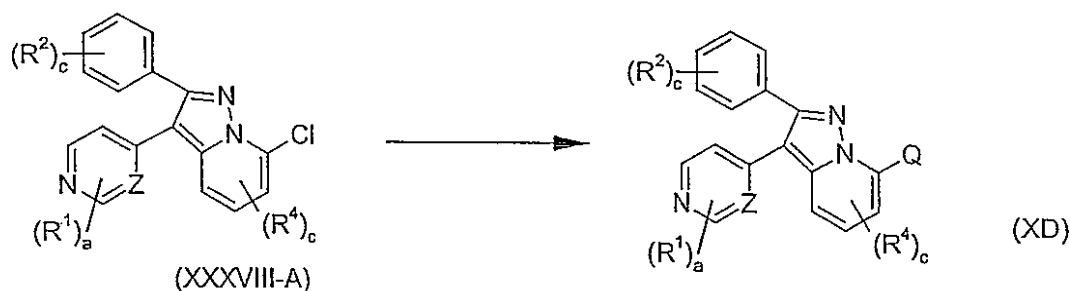
上記方法で首尾よく使用することができる求電子剤としては、限定するものではないが、ハロゲン化アルキル( $E$ =メチル、ベンジルなど); *N*-ブロモスクシンイミド( $E$ =臭素); *N*-クロロスクシンイミド( $E$ =塩素); *N*-ヨードスクシンイミド( $E$ =ヨウ素); アルデヒド( $E=CH(OH)R$ ); ジメチルホルムアミド( $E=CHO$ ); ジメチルジスルフィド( $E=SM_e$ ); 二酸化炭素( $E=CO_2H$ ); 及び、ジメチルカルバモイルクロリド( $E=C(O)NMe_2$ )などを挙げるができる。

30

## 【0132】

以下に概要を示してあるように、式中の  $E$  がハロゲンである式(XXXVIII)の化合物、例えば、 $E$  がクロリドである化合物(XXXVIII-A)、又は、式中の  $E$  がスルホン(例えば、*p*-トリルスルホニル)である式(XXXVIII)の化合物は、前記クロロ誘導体又は *p*-トリルスルホニル誘導体をアルコールで処理することにより、式中の  $E$  がエーテル基である化合物に変換することができる。

## 【化22】



40

$Q = OC_{0.6} \text{ アルキレン } R^5$

50

## 【0133】

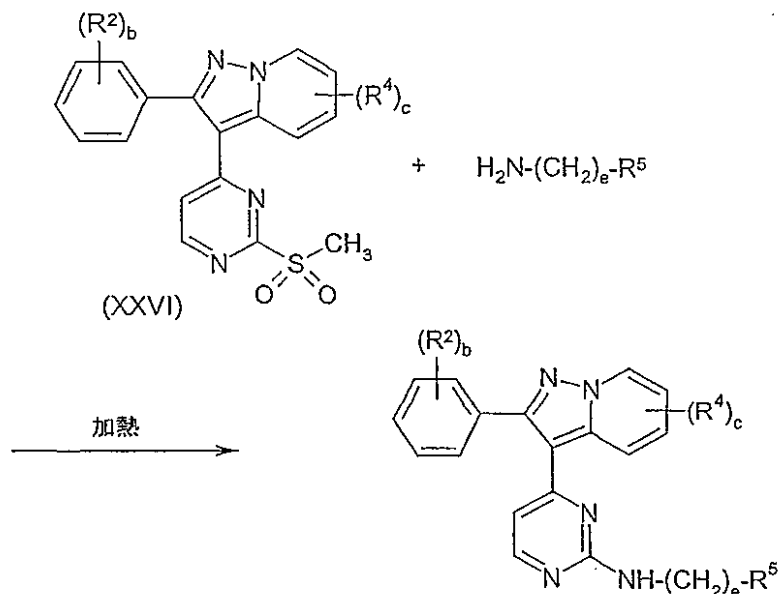
この変換反応は、最も好都合には、場合により不活性溶媒の存在下で、式(XXXVIII-A)の塩化物を過剰の上記アルコールと混合し、得られた混合物を約100～150℃に加熱することにより行う。

## 【0134】

別の例として、式中の $R^1$ が脱離基、例えば、ハロゲン(例えば、クロリド)又はスルホン(例えば、メタンスルホニル)である式(I)の化合物は、前記クロロ誘導体又はメタンスルホニル誘導体をアルコール又はアミンで処理することにより、式中の $R^1$ がエーテル基又はアミノ基である式(V)の化合物に変換することができる。式中の $R^1$ が $-NH-(CH_2)_e-R^5$ である式(V)の化合物を合成するための特に好ましい方法を以下に示す。

10

## 【化23】



20

## 【0135】

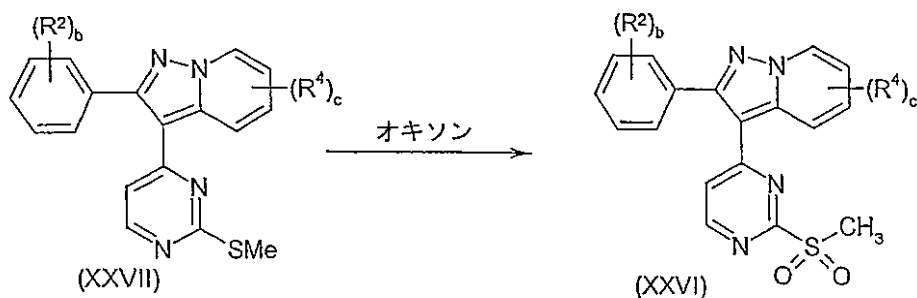
式(XXVI)の化合物を、室温で、一般式 $H_2N-(CH_2)_e-R^5$ の純粋なアミンと混合する。次いで、得られた混合物を、均質に融解するまでエアガンをを用いて加熱する。これには通常約2分を要する。冷却した時点で、水を添加する。式(I)の化合物が析出するが、これは、濾過により分離し得る。

30

## 【0136】

式(XXVI)の化合物は、以下に示してあるように、オキシソンを式(XXVII)の化合物と反応させることにより製造し得る。

## 【化24】



40

## 【0137】

式(XXVII)の化合物は、式(VII)の化合物を式(VIII)[式中、ZはNであり、 $R^1$ は-SMeであり、Yはブチルである]の化合物と反応させることにより製造し得る。式(VIII)[式中、ZはNであり、 $R^1$ は-SMeであり、Yはブチルである]の化合物の合成については、文献(Sandosham, J. 及び Undheim, K. *Tetrahedron* 1994, 50, 275; Majeed, A. J.ら, *Tet*

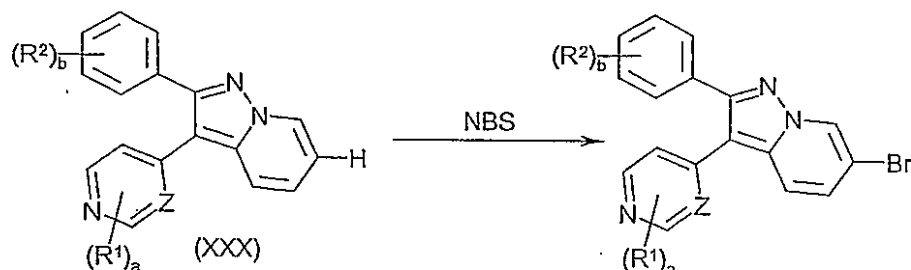
50

rahedron 1989, 45, 993)に記載されている。

【0138】

式中の $R^4$ が水素である式(I)の化合物は、 $R^4$ が6位に結合しているブロミド又はヨージドである化合物に変換することができる。前記変換は、好都合には、適切な溶媒中の式(XXX)の化合物の溶液に、N-ブロモスクシンイミドなどの臭素化剤を添加するか、又は、N-ヨードスクシンイミドなどのヨウ素化剤を添加することにより行う。好ましい溶媒としては、ジメチルホルムアミド及びジクロロメタンなどを挙げることができる。

【化25】



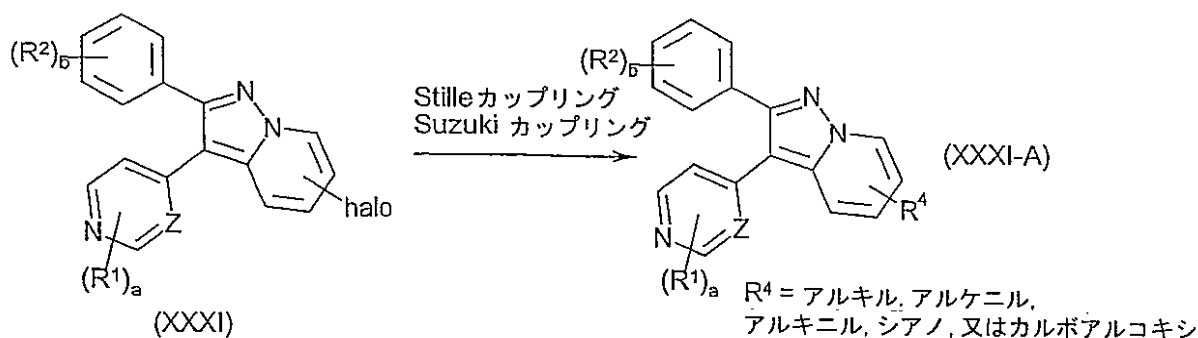
10

【0139】

式中の $R^4$ が6位又は7位に結合しているブロミド又はヨージドである式(I)の化合物は、様々な方法により、それぞれ、6位又は7位に別の異なった置換基を有する化合物に変換することができる。例えば、Stilleカップリング反応又はSuzukiカップリング反応として当技術分野でよく知られている反応条件下で、式中の $R^4$ がブロミド又はヨージドである式(XXXI)の化合物を処理することにより、 $R^4$ がアルキル、アルケニル、アルキニル、シアノ又はカルボアルコキシである化合物が得られる。

20

【化26】



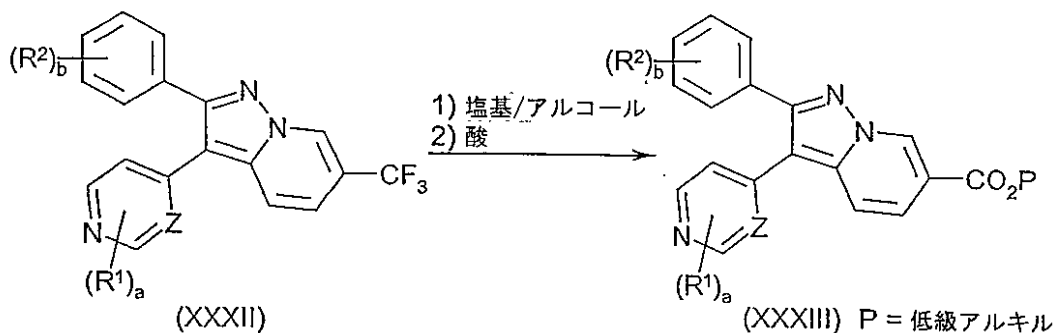
30

【0140】

式中の $R^4$ がトリフルオロメチル基( $CF_3$ )である式(XXXI-A)の化合物は、 $R^4$ がカルボン酸誘導体である化合物に変換することができる。好ましくは、前記変換は、アルコール性溶媒中で、式(XXXII)の化合物を適切な塩基で処理し、得られた反応物を場合により約80℃に加熱することにより行う。好ましくは、前記塩基は、ナトリウムアルコキシド又はカリウムアルコキシド、例えば、ナトリウムエトキシドなどであり、好ましい溶媒としては、限定するものではないが、メタノール、エタノール、プロパノール及びイソプロパノールなどを挙げることができる。得られたトリアルキルオルトエステルは、適切な溶媒中で水の存在下に当該オルトエステルを酸で処理することにより低級アルキルエステルに変換することができる。好ましい酸としては、p-トルエンスルホン酸、塩酸及び硫酸などを挙げることができる。好ましい溶媒としては、低級アルコール及びアセトンなどを挙げることができる。式(XXXIII)で表されるエステルなどの低級アルキルエステルは、当技術分野でよく知られている方法で当該エステル基を変換することにより、別の化合物にさらに変換することができる。

40

【化27】



10

## 【 0 1 4 1 】

式中の  $R^1$ 、 $R^2$  又は  $R^4$  がヒドロキシル基を含んでいる式 (I) の化合物は、文献 (March J. Advanced Organic Chemistry) においてよく知られている方法を用いて、当該ヒドロキシル基がエステル基、カルボネート基又はカルバメート基に変換されている化合物が得られるように反応させることができる。

## 【 0 1 4 2 】

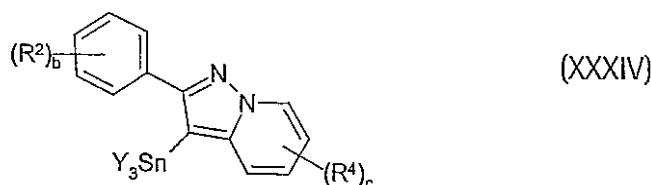
同様に、式中の  $R^1$ 、 $R^2$  又は  $R^4$  が別の官能基を介してピラゾロピリジン環に結合しているアミノ基を含んでいる式 (I) の化合物は、文献 (March J. Advanced Organic Chemistry) において知られている方法を用いて、当該アミノ基がアミド基、カルバメート基又はウレア基に変換されている化合物が得られるように反応させることができる。

20

## 【 0 1 4 3 】

式中の少なくとも1つの  $R^2$  基がフェニル環のオルト位に置換されている式 (I) の特定の化合物は、式中の Y がメチル又はブチルである式 (XXXIV) :

## 【 化 2 8 】

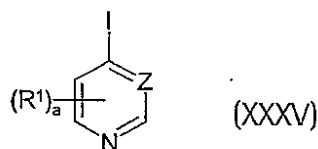


30

## 【 0 1 4 4 】

の化合物を、式 (XXXV) :

## 【 化 2 9 】



## 【 0 1 4 5 】

の化合物を反応させることにより、調製し得る。

40

## 【 0 1 4 6 】

この反応は、本質的に、式 (VIII) の化合物と式 (IX) の化合物の間の上記したカップリング反応の逆である。この反応の反応条件は、式 (VIII) の化合物と式 (IX) の化合物の間のカップリング反応に関して上記した反応条件に類似している。

## 【 0 1 4 7 】

式中の Y がブチルである式 (XXXIV) の化合物は、テトラヒドロフラン (THF) などの不活性溶媒中、低温 (例えば、 $-78^{\circ}\text{C}$ ) で、強塩基、ブチルリチウム及び塩化トリ-n-ブチルスタンニルを用いて、式 (VII) の化合物から調製し得る。

## 【 実施例 】

50

## 【 0 1 4 8 】

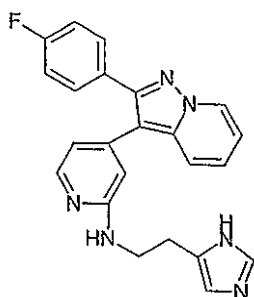
以下に示す実施例は、例示のみを目的としたものであって、決して本発明の範囲を限定するものではない。試薬は、市販されているか、又は、文献に記載されている手順に従って調製する。実施例の番号は、上記した表に記載されている化合物の番号を示している。<sup>1</sup>H-NMRスペクトル及び<sup>13</sup>C-NMRスペクトルは、それぞれ、300又は400MHz、及び75又は100MHzで、Varian Unity Plus-NMR分光光度計を用いて得た。<sup>19</sup>F-NMRは282MHzで記録した。質量スペクトルは、Atmospheric Chemical Ionization(APCI)又はElectrospray Ionization(ESI)のいずれかを用いて、Micromass Ltd.(Altrincham, UK)製のZMD質量分析計又はMicromass Platformで得た。分析用薄層クロマトグラフィーを用いて、単離不可能ないくつかの中間体又は不安定で十分なキャラクタリゼーションができないいくつかの中間体の純度を10  
確認すると共に、反応の進行をチェックした。特に指定していない限り、分析用薄層クロマトグラフィーは、シリカゲル(Merck Silica Gel 60 F254)を用いて行った。特に指定していない限り、いくつかの化合物を精製するためのカラムクロマトグラフィーでは、Merck Silica gel 60(230-400メッシュ)を使用し、また、指定されている溶媒を加圧下で使用した。特に指定していない限り、全ての化合物は、その遊離塩基形態でキャラクタリゼーションを行った。時折、対応する塩酸塩が形成されて固体を生じたが、その場合は、その旨表示してある。

## 【 0 1 4 9 】

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

20

## 【 化 3 0 】



30

## 【 0 1 5 0 】

(a) 1-(4-フルオロフェニル)-2-トリメチルシリルアセチレン

4-フルオロヨードベンゼン(112mL, 0.97mol)とトリエチルアミン(176mL, 1.26mol)を乾燥THF(1.2L)に溶解させ、得られた溶液に窒素ガスを約20分間通気した。ヨウ化銅(I)(1.08g, 5.7mmol)とビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムジクロリド(2.15g, 3mmol)を添加し、次いで、温度を約23℃に維持しながら、トリメチルシリルアセチレン(178mL、1.3mol)を約40分間かけて滴下して加えた。大量の沈澱物(推定Et<sub>3</sub>NHCl)が形成され、機械的40  
攪拌が必要となった。トリメチルシリルアセチレンの添加完了後、得られた混合物を室温で約18時間攪拌し、濾過した。得られた固体をシクロヘキサンで洗浄した。一緒にした濾液を減圧下に濃縮して、褐色の油状物を得た。この油状物をシリカゲルのパッドに適用し、シクロヘキサンで溶離させて、黄色の溶液を得た。溶媒を除去して、182.8g(95%)の標題化合物を黄色の油状物として得た。

## 【 0 1 5 1 】

(b) メチル 3-(4-フルオロフェニル)プロピオレート

乾燥ジエチルエーテル(400mL)中の1-(4-フルオロフェニル)-2-トリメチルシリルアセチレン(64g, 0.33mol)の溶液を窒素雰囲気下0℃に冷却した。この溶液に、内部温度を2℃未満に維持しながら、テトラブチルアンモニウムフルオリドの溶液(THF中1M, 330mL, 0.33mol)を滴下漏斗を用いて45分間かけて滴下して加えた。得られた混合物を約1時間かけて室温まで昇温させ、ジエチルエーテル(300mL)を加えた。得られた有機溶液を水及び飽和ブラインで洗浄し、次いで、無水硫酸マグネシウムで脱水した。硫酸マグネシウムを濾過によ40

50

り除去し、濾液を約 -78 に冷却した。温度を -66 未満に維持しながら、n-ブチルリチウム(ヘキサン中1.6M, 450mL, 0.72mol)を滴下漏斗を用いて約1時間かけて滴下して加えた。n-ブチルリチウムの添加が完了した後、得られた混合物を -78 で約1時間攪拌し、次いで、乾燥ジエチルエーテル(200mL)中のクロロギ酸メチル(110mL, 1.4mol)の予め冷却しておいた溶液を連続流としてできるだけ速やかに添加した。得られた混合物を -78 に冷却し、次いで、1.5時間かけて室温まで昇温させた。得られた有機反応混合物を水及び飽和ブラインで洗浄し、次いで、無水硫酸マグネシウムで脱水した。減圧下に溶媒を除去し、残渣を減圧下に乾燥させて、36.5g(61%)の標題化合物を褐色の固体として得た。

【0152】

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 7.58(dd, 2H,  $J=9$ , 5.4Hz), 7.07(t, 2H,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 3.84(s, 3H); MS(+ve イオンエレクトロスプレー): 178(30), ( $\text{M}^+$ )。 10

【0153】

(c) メチル 2-(4-フルオロフェニル)-ピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-カルボキシレート  
乾燥アセトニトリル(150mL)中のメチル 3-(4-フルオロフェニル)プロピオレート(8.02g, 45mmol)及び1-アミノピリジニウムヨード(10g, 45mmol)の攪拌溶液を約0 に冷却した。乾燥アセトニトリル(50mL)中の1,8-ジアザピシクロウンデク-7-エン(13.7g, 90mmol)の溶液を1時間かけて滴下して加えた。得られた混合物を室温で約18時間攪拌した。反応混合物を氷浴中で約30分間冷却し、生じた沈澱物を濾過により採集し、冷アセトニトリル(10mL)で洗浄した。得られた固体を減圧下に乾燥させて、8.48g(70%)の標題化合物を白色の固体として得た。 20

【0154】

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 8.50(d, 1H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.18(d, 1H,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.78(m, 2H), 7.42(t, 1H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.13(t, 2H,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 6.97(td, 1H,  $J=6.8$ , 1Hz); MS(+ve イオンエレクトロスプレー): 271(100), ( $\text{MH}^+$ )。 30

【0155】

(d) 2-(4-フルオロフェニル)-ピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-カルボン酸  
2N 水性水酸化ナトリウム(50mL)及びメタノール(30mL)中のメチル 2-(4-フルオロフェニル)-ピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-カルボキシレート(5.0g, 18.5mmol)の溶液を約3時間還流温度で加熱した。得られた混合物を濾過し、濾液をジエチルエーテル(20mL)で洗浄し、次いで、元の容積の約半分の容積になるまで減圧下に濃縮した。濃塩酸を添加してpHを約2に調節した。生じた固体を濾過により採集し、水で洗浄し、減圧下に乾燥させて、4.8g(約100%)の標題化合物を白色の固体として得た。 30

【0156】

$^1\text{H-NMR}(\text{d}_6 \text{ DMSO})$ : 12.43(s, 1H), 8.84(d, 1H,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 8.14(d, 1H,  $J=9\text{Hz}$ ), 7.82(m, 2H), 7.57(t, 1H,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.28(t, 2H,  $J=9\text{Hz}$ ), 7.15(td, 1H,  $J=6.9$ , 1.2Hz); MS(+ve イオンエレクトロスプレー): 257(100), ( $\text{MH}^+$ )。 30

【0157】

(e) 2-(4-フルオロフェニル)-3-プロモピラゾロ[1,5- ]ピリジン  
乾燥DMF(10mL)中の2-(4-フルオロフェニル)-ピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-カルボン酸(0.96g, 3.75mmol)の溶液に、重炭酸ナトリウム(0.95g, 11.3mmol)を添加した後、N-プロモスクシンイミド(0.667g, 3.75mmol)を添加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下、室温で約90分間攪拌し、水(300mL)に注いだ。生じた固体を濾過により採集し、水で洗浄し、10:1のクロロホルム:メタノール(10mL)に溶解させ、溶離剤として10:1のクロロホルム:メタノールを用いてシリカゲルのパッド(0.5cm)を通して濾過した。濾液を蒸発させることにより0.87g(80%)の標題化合物が黄褐色の固体として残留した。 40

【0158】

$^1\text{H-NMR}(\text{d}_6 \text{ DMSO})$ : 8.7(d, 1H,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 8.02(dd, 2H,  $J=8.7$ , 5.7Hz), 7.61(d, 1H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.40(t, 1H,  $J=6\text{Hz}$ ), 7.38(t, 2H,  $J=9\text{Hz}$ ), 7.04(t, 1H,  $J=6.9\text{Hz}$ ); MS(+ve イオンエレクトロスプレー): 293(100), ( $\text{MH}^+$ )。 50

【0159】

## (f) 2-フルオロピリジン-4-イルボロン酸

乾燥ジエチルエーテル(20mL)中のn-ブチルリチウム(3.2mL, 2.5M, 8.0mmol)の攪拌溶液に、-78℃で、乾燥エーテル(10mL)中の2-フルオロ-4-ヨードピリジン(1.5g, 6.7mmol)の溶液を添加し、反応混合物を-78℃で10分間攪拌した。ホウ酸トリブチル(2.4mL, 2.01g, 8.7mmol)を添加し、反応混合物を2時間かけて室温まで昇温させた。水(5mL)を添加した後、2N 水酸化ナトリウム水溶液(10mL)を添加して、固体を溶解させた。有機相を分離し、水相を6N HClを用いてpH3に酸性化した。生じた白色の固体を濾過により採集し、減圧下に乾燥させて、0.74g(78%)の標題化合物を得た。

【0160】

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 8.65(s, 2H), 8.21(d, 1H, J=4.8Hz), 7.59(t, 1H, J=4.8Hz), 7.37(d, 1H, J=1.8Hz)。

【0161】

(g) 2-(4-フルオロフェニル)-3-(2-フルオロ-4-ピリジニル)ピラゾロ[1,5-*c*]-ピリジンジメチルホルムアミド(DMF)(100mL)中の、3-ブromo-2-(4-フルオロフェニル)-ピラゾロ[1,5-*c*]-ピリジン(1.30g, 4.5mmol)、2-フルオロ-4-ピリジニルボロン酸(694mg, 4.9mmol)及びジクロロビス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム(316mg, 0.45mmol)の溶液を、110℃で予め加熱しておいた油浴中に置いた。2M 水性炭酸ナトリウム(4.5mL, 9.0mmol)を反応物に滴下して加えた。反応物を2時間攪拌し、次いで、室温まで冷却し、Celiteのパッドを通して濾過した。Celiteパッドを酢酸エチルで洗浄し、濾液を減圧下に50℃で濃縮乾燥させた。残渣を酢酸エチルと水の間で分配させ、層を分離した。有機層を無水硫酸マグネシウムで脱水した。乾燥剤を濾過により除去し、濾液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製して、標題化合物(378mg, 1.23mmol, 27%)を得た。

【0162】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 8.57(d, 1H, J=6.9Hz), 8.22(d, 1H, J=5.4Hz), 7.7(d, 1H, J=9.0Hz), 7.75(m, 2H), 7.33(m, 1H), 7.14(m, 3H), 6.95(m, 2H); MS(ES+ve): 308(100, M<sup>+</sup>)。

【0163】

## (h)

封管中で、2-(4-フルオロフェニル)-3-(2-フルオロ-4-ピリジニル)-ピラゾロ[1,5-*c*]-ピリジン(30mg, 0.10mmol)とヒスタミン(40mg, 0.36mmol)を合わせ、得られた反応物を、140℃で予め加熱しておいた油浴中に置いた。出発物質が消費されたことがTLC分析(ヘキサン中の50%酢酸エチル)によって示されるまで、反応物を140℃で攪拌した。封管中の内容物をフラスコに移し、高真空下に50℃で濃縮乾燥させた。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、23mg(0.06mmol, 60%)の標題化合物を得た。

【0164】

<sup>1</sup>H-NMR(d<sub>6</sub>-DMSO): 11.8(s, 1H), 8.73(d, 1H, J=6.8Hz), 7.94(d, 1H, J=5.3Hz), 7.63(d, 1H, J=9.3Hz), 7.57(dd, 2H, J=5.3, 8.6Hz), 7.48(s, 1H), 7.30(t, 1H, J=7.6Hz), 7.23(t, 2H, J=9.0Hz), 6.97(t, 1H, J=6.8Hz), 6.75(s, 1H), 6.57(m, 1H, J=5.3Hz), 6.44(s, 1H), 6.33(d, 1H, J=5.3Hz), 3.41(q, 2H, J=6.6Hz), 2.7(t, 2H, J=6.6Hz); MS(ES+ve): 399.1(50, M<sup>+</sup>), 305.3(90), 169.4(100)。

【0165】

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

【化31】





実施例1(h)において記載した方法と同様の方法で、ヒスタミンの代わりに1,3-ジアミノプロパンを用いて標題化合物を得た。

【 0 1 7 3 】

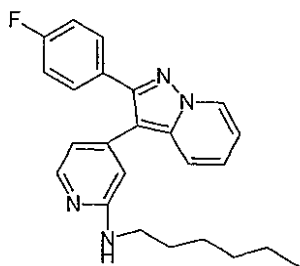
$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_2\text{Cl}_2)$ : 8.55(d, 1H,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 8.08(d, 1H,  $J=3.9\text{Hz}$ ), 7.69(m, 3H), 7.25(dd, 1H,  $J=5.7, 8.7$ ), 7.12(t, 2H,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 6.9(t, 1H,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 6.59(d, 1H,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 6.4(s, 1H), 5.02(m, 1H), 3.33(q, 2H,  $J=5.1\text{Hz}$ ), 2.82(t, 2H,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 1.72(mn, 2H,  $J=5.4\text{Hz}$ ); MS(ES+ve): 362(100,  $\text{M}^+$ ).

【 0 1 7 4 】

実施例5: 4-[2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5- $\text{c}$ ]ピリジン-3-イル]-N-ヘキシル-2-ピリジンアミン

10

【 化 3 4 】



20

【 0 1 7 5 】

実施例1(h)において記載した方法と同様の方法で、ヒスタミンの代わりにヘキシルアミンを用いて標題化合物を得た。

【 0 1 7 6 】

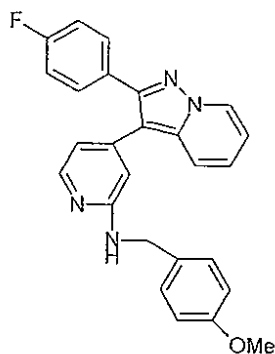
$^1\text{H-NMR}(\text{アセトン-}d_6)$ : 8.67(d, 1H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 8.05(d, 1H,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 7.72(m, 3H), 7.33(dd, 1H,  $J=7.2, 8.4\text{Hz}$ ), 7.21(t, 2H,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.00(td, 1H,  $J=6.9, 0.9\text{Hz}$ ), 6.50(s, 1H), 6.49(d, 1H,  $J=5.1\text{Hz}$ ), 5.85(t, 1H,  $J=5.1\text{Hz}$ ), 3.34(quant, 2H,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 1.61(quint, 2H,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 1.36(m, 6H), 0.92(t, 3H,  $J=2.4\text{Hz}$ ); MS(ES+ve): 389(100,  $\text{M}^+$ ).

【 0 1 7 7 】

実施例6: 4-[2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5- $\text{c}$ ]ピリジン-3-イル]-N-(4-メトキシベンジル)-2-ピリジンアミン

30

【 化 3 5 】



40

【 0 1 7 8 】

実施例1(h)において記載した方法と同様の方法で、ヒスタミンの代わりに4-メトキシベンジルアミンを用いて標題化合物を得た。

【 0 1 7 9 】

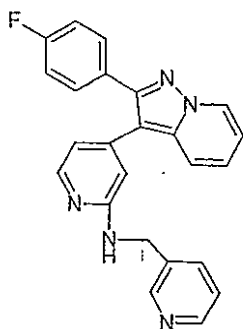
$^1\text{H-NMR}(\text{ジメチル-}d_6\text{スルホキシド})$ : 8.79(d, 1H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.98(d, 1H,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 7.62(dd, 2H,  $J=5.4, 8.4\text{Hz}$ ), 7.53(d, 1H,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.29(m, 5H), 7.04(quant, 2H,  $J$  50

=5.7Hz), 6.92(d, 2H, J=8.7Hz), 6.51(s, 1H), 6.38(d, 1H, J=5.1Hz)。

【 0 1 8 0 】

実施例7: 4-[2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-イル]-N-(3-ピリジニルメチル)-2-ピリジンアミン

【 化 3 6 】



10

【 0 1 8 1 】

実施例1(h)において記載した方法と同様の方法で、ヒスタミンの代わりに3-(アミノメチル)-ピリジンを用いて標題化合物を得た。

【 0 1 8 2 】

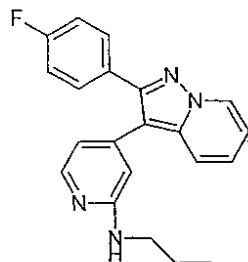
<sup>1</sup>H-NMR(アセトン-d<sub>6</sub>): 8.50(d, H, J=6.8Hz), 8.32(d, H, J=4.0Hz), 7.90(d, H, J=5.2Hz), 7.63(d, H, J=7.6Hz), 7.52(m, H), 7.46(d, H, J=9.2Hz), 7.16(m, H), 7.04(t, H, J=8.8Hz), 6.85(t, H, J=6.4Hz), 6.45(s, H), 6.37(d, H, J=4.4Hz); MS(ES+ve): 396(60, M<sup>+</sup>), 109(100)。

20

【 0 1 8 3 】

実施例8: 4-[2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-イル]-N-プロピル-2-ピリジンアミン

【 化 3 7 】



30

【 0 1 8 4 】

実施例1(h)において記載した方法と同様の方法で、ヒスタミンの代わりにプロピルアミンを用いて標題化合物を得た。

【 0 1 8 5 】

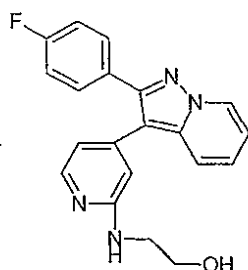
<sup>1</sup>H-NMR(アセトン-d<sub>6</sub>): 8.67(d, 1H, J=7.2Hz), 8.05(d, 1H, J=5.1Hz), 7.72(m, 3H), 7.35(dd, 1H, J=6.9, 9.0Hz), 7.22(t, 2H, J=9.0Hz), 7.03(t, 1H, J=6.6Hz), 6.51(s, 1H), 6.50(d, H, J=7.2Hz), 5.84(m, 1H), 3.31(quant, 2H, J=6.6Hz), 1.63(sext, 2H, J=7.2Hz), 0.98(t, 3H, J=Hz); MS(ES+ve): 347(100, M<sup>+</sup>)。

40

【 0 1 8 6 】

実施例9: 2-(4-[2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-イル]-2-ピリジニルアミノ)-1-エタノール

【 化 3 8 】



## 【 0 1 8 7 】

10

実施例1(h)において記載した方法と同様の方法で、ヒスタミンの代わりに2-ヒドロキシエチルアミンを用いて標題化合物を得た。

## 【 0 1 8 8 】

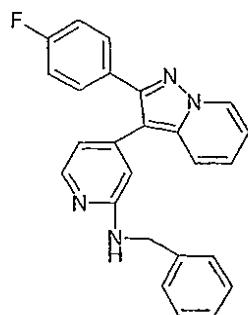
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) : 8.79(d, 1H,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 7.96(d, 1H,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 7.69(d, 1H,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.62(m, 2H), 7.36(dd, 1H,  $J=8.7, 6.9\text{Hz}$ ), 7.29(m, 2H), 7.03(t, 1H,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 6.56(m, 2H), 6.36(d, 1H,  $J=5.1\text{Hz}$ ), 3.53(t, 2H,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 3.34(m, 2H); MS(ES+ve) : 349(100,  $M^+$ ); MS(ES+ve) : 437(100,  $M^+$ )。

## 【 0 1 8 9 】

実施例10 : N-ベンジル-4-[2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-イル]-2-ピリジンアミン

20

## 【 化 3 9 】



30

## 【 0 1 9 0 】

実施例1(h)において記載した方法と同様の方法で、ヒスタミンの代わりにベンジルアミンを用いて標題化合物を得た。

## 【 0 1 9 1 】

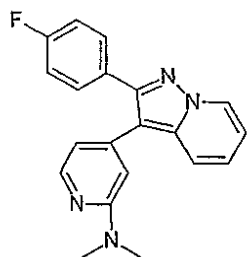
$^1\text{H-NMR}$ (アセトン- $d_6$ ) : 8.65(d, 1H,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 8.06(d, 1H,  $J=5.1\text{Hz}$ ), 7.70(m, 2H), 7.54(d, 1H,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.31(m, 7H), 7.01(t, 1H,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 6.58(s, 1H), 6.51(dd, 1H,  $J=1.5, 5.1\text{Hz}$ ), 6.38(m, 1H), 4.62(m, 2H); MS(ES+ve) : 395(100,  $M^+$ )。

## 【 0 1 9 2 】

実施例11 : 4-[2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-イル]-N,N-ジメチル-2-ピリジンアミン

40

## 【 化 4 0 】



50

## 【 0 1 9 3 】

実施例1(h)において記載した方法と同様の方法で、ヒスタミンの代わりにN,N-ジメチルアミンを用いて標題化合物を得た。

## 【 0 1 9 4 】

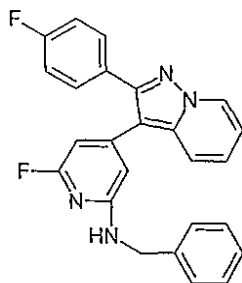
$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_2\text{Cl}_2)$ : 8.55(d, 1H,  $J=9.3\text{Hz}$ ), 8.17(d, 1H,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 7.64-7.74(m, 3H), 7.25(dd, 1H,  $J=8, 11.5\text{Hz}$ ), 7.12(t, 2H,  $J=11.5\text{Hz}$ ), 6.90(t, 1H,  $J=9.3\text{Hz}$ ), 6.57(d, 1H,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 6.54(s, 1H), 3.06(s, 6H); MS(ES+ve): 333.2(100,  $\text{M}^+$ )。

## 【 0 1 9 5 】

実施例12: N-ベンジル-6-フルオロ-4-[2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-イル]-2-ピリジンアミン

10

## 【 化 4 1 】



## 【 0 1 9 6 】

20

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

DMF(10.0mL)中の、3-ブromo-2-(4-フルオロフェニル)-ピラゾロ[1,5- ]ピリジン(実施例1(e)から得たもの, 570mg, 1.96mmol)、2,6-ジフルオロ-4-ピリジル-ボロン酸(340mg, 2.15mmol)及びジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(137mg, 0.196mmol)の溶液を、110 で予め加熱しておいた油浴中に置いた。得られた反応物に、2M 炭酸ナトリウム(2.00mL, 4.00mmol)を滴下して加え、45分間攪拌した後、室温まで冷却して、Celite 545 パッドを通して濾過した。Celiteフィルターを酢酸エチルで洗浄し、濾液を減圧下に50 で濃縮乾燥させた。残渣を塩化メチレンに溶解させ、無水硫酸マグネシウムで脱水した。濾過により乾燥剤を除去し、濾液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製して、標題化合物(160mg, 0.492mmol, 25%)を得た。

30

## 【 0 1 9 7 】

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 8.53(d, 1H,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 7.67(d, 1H,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.53(dd, 2H,  $J=5.6, 8.0\text{Hz}$ ), 7.31(t, 1H,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.11(t, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.93(t, 1H,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 6.75(s, 2H); MS(ES+ve): 326(90,  $\text{M}^+$ )。

## 【 0 1 9 8 】

(b)

封管中で、3-(2,6-ジフルオロ-4-ピリジニル)-2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン(35mg, 0.11mmol)とベンジルアミン(3.0mL, 2.9g, 27mmol)を合わせ、得られた反応物を、130 で予め加熱しておいた油浴中に置いた。出発物質が消費されたことがTLC分析(ヘキサン中の50%酢酸エチル)によって示されるまで、反応物を130 で攪拌した。封管中の内容物をフラスコに移し、高真空下に50 で濃縮乾燥させた。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、18mg(0.04mmol, 36%)の標題化合物を得た。

40

## 【 0 1 9 9 】

$^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-アセトン})$ : 8.67(d, 1H,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 7.71(dd, 2H,  $J=5.6, 8.8\text{Hz}$ ), 7.59(d, 1H,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.30-7.45(m, 6H), 7.24(t, 2H,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.05(t, 1H,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 6.73(m, 1H,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 6.46(s, 1H), 6.09(s, 1H), 4.59(d, 2H,  $J=6.0\text{Hz}$ ); MS(ES+ve): 413.1(100,  $\text{M}^+$ )。

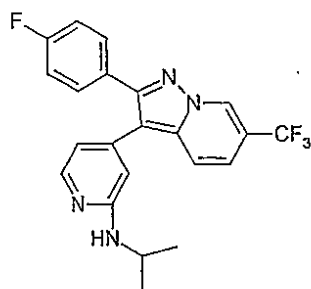
## 【 0 2 0 0 】

実施例13: 4-[2-(4-フルオロフェニル)-6-トリフルオロメチルピラゾロ[1,5- ]ピリジン

50

ン-3-イル]-N-イソプロピル-2-ピリジンアミン

**【化 4 2】**



10

**【 0 2 0 1】**

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

実施例1(g)において記載した方法と同様の方法で、2-フルオロ-4-ピリジルボロン酸及び3-ブロモ-2-(4-フルオロフェニル)-6-トリフルオロメチルピラゾロ[1,5- ]ピリジン(実施例19(d))から、標題化合物を得た。

**【 0 2 0 2】**

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 8.85(s, 1H, ), 8.22(d, 1H, J=5.2Hz), 7.70(d, 1H, J=9.6Hz), 7.52(dd, 2H, J=5.2, 8.4Hz), 7.38(d, 1H, 9.6Hz), 7.09(t, 2H, J=8.4Hz), 6.90(s, 1H); MS(ES+ve): 376(100,  $\text{M}^+$ ).

20

**【 0 2 0 3】**

(b)

実施例1(h)において記載した方法と同様の方法で、2-(4-フルオロフェニル)-3-(2-フルオロ-4-ピリジニル)-6-トリフルオロメチルピラゾロ[1,5- ]ピリジンとイソプロピルアミンを用いて標題化合物を得た。

**【 0 2 0 4】**

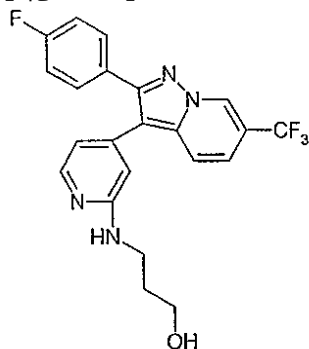
$^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-アセトン})$ : 9.12(s, 1H), 8.04(d, 1H, J=5.1Hz), 7.85(d, 1H, J=9.3Hz), 7.70(dd, 2H, J=5.4, 8.7Hz), 7.50(d, 1H, J=9.3Hz), 7.21(t, 2H, J=8.7Hz), 6.49(s, 1H), 6.45(d, 1H, J=5.1Hz), 5.63(m, 1H), 4.04(m, 1H), 1.20(d, 6H, J=4.8Hz); MS(ES+ve): 415(100,  $\text{M}^+$ ).

30

**【 0 2 0 5】**

実施例14: 3-(4-[2-(4-フルオロフェニル)-6-トリフルオロメチルピラゾロ[1,5- ]-ピリジン-3-イル]-2-ピリジニルアミノ)-1-プロパノール

**【化 4 3】**



40

**【 0 2 0 6】**

実施例1(h)において記載した方法と同様の方法で、2-(4-フルオロフェニル)-3-(2-フルオロ-4-ピリジニル)-6-トリフルオロメチルピラゾロ[1,5- ]ピリジン(実施例13)と3-ヒドロキシプロピルアミンを用いて標題化合物を得た。

**【 0 2 0 7】**

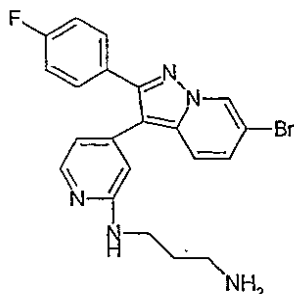
50

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{d}_6$ -DMSO) : 9.41(s, 1H), 7.95(d, 1H,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 7.78(d, 1H,  $J=9.2\text{Hz}$ ), 7.58(dd, 2H,  $J=5.6, 8.8\text{Hz}$ ), 7.50(d, 1H,  $J=9.6\text{Hz}$ ), 7.26(t, 2H,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 6.544(m, 1H,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 6.42(s, 1H), 6.33(d, 1H,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 6.46(m, 1H), 3.43(m, 2H), 3.22(m, 2H,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 1.62(quint, 2H,  $J=6.4\text{Hz}$ ) ; MS(ES+ve) : 431(100,  $\text{M}^+$ )。

【 0 2 0 8 】

実施例 15 : N-(3-アミノプロピル)-4-[6-ブロモ-2-(4-フルオロフェニル)-ピラゾロ[1,5-  
5- ]ピリジン-3-イル]-2-ピリジンアミン

【 化 4 4 】



10

【 0 2 0 9 】

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

20

DMF(20mL)中の2-(4-フルオロフェニル)-3-(2-フルオロ-4-ピリジニル)ピラゾロ[1,5-  
ピリジン(実施例1, 937mg, 3.05mmol)の溶液に、N-ブロモスクシンイミド(651mg, 3.66mmol)を添加した。得られた反応混合物を約5時間60 で加熱し、次いで、室温まで冷却した。飽和重炭酸ナトリウムを加え、得られた混合物をジクロロメタンで抽出した。有機抽出物を無水硫酸マグネシウムで脱水し、溶媒を減圧下に除去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、0.604g(50%)の標題化合物を得た。

【 0 2 1 0 】

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.68(s, 1H), 8.20(d, 1H,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 7.53(m, 3H), 7.35(dd, 1H,  $J=9.3, 1.2\text{Hz}$ ), 7.10(m, 3H), 7.00(s, 1H) ; MS(ES+ve) : 387(50,  $\text{M}^+$ ,  $\text{M}+3$ )。

【 0 2 1 1 】

30

(b)

実施例1(h)において記載した方法と同様の方法で、6-ブロモ-2-(4-フルオロフェニル)-3-(2-フルオロ-4-ピリジニル)ピラゾロ[1,5-  
ピリジンと1,3-ジアミノプロパンを用いて標題化合物を得た。

【 0 2 1 2 】

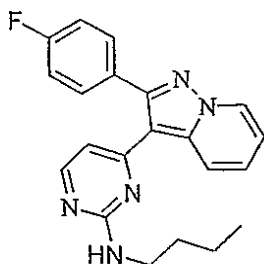
$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{d}_6$ -アセトン) : 8.94(s, 1H), 8.06(d, 1H,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 7.72(m, 3H), 7.44(dd, 1H,  $J=1.5, 9.6\text{Hz}$ ), 7.23(m, 3H), 6.51(s, 1H), 6.48(dd, 1H,  $J=1.2, 6.3\text{Hz}$ ), 6.08(m, 1H), 3.44(q, 2H,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 3.31(t, 2H,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 1.90(quint, 2H,  $J=6.8\text{Hz}$ ) ; MS(ES+ve) : 440(100,  $\text{M}^+$ ,  $\text{M}+3$ )。

【 0 2 1 3 】

40

実施例 16 : N-ブチル-4-[2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-  
ピリジン-3-イル]-2-ピリミジンアミン

【 化 4 5 】



## 【 0 2 1 4 】

n-ブチルアミン(0.5mL)中の2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(2-メチルスルフィニル)ピリミジニル)-ピラゾロ[1,5- ]ピリジン(実施例17(c), 0.03g, 0.085mmol)の溶液を、0.25時間加熱還流した。冷却した時点で白色の固体が析出し、これを濾過により採集し、ヘキサンで洗浄し、減圧下に乾燥させて、0.029g(94%)の標題化合物を白色の固体として得た。

10

## 【 0 2 1 5 】

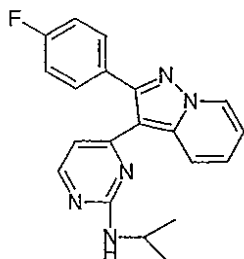
$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ : 0.87(t,  $J=7.4\text{Hz}$ , 3H), 1.31(sextet,  $J=7.4\text{Hz}$ , 2H), 1.49(quinet,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 3.25(q,  $J=6.6\text{Hz}$ , 2H), 6.4(broad s, 1H), 7.06(t,  $J=6.8\text{Hz}$ , 1H), 7.13(broad s, 1H), 7.29(t,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.43(t,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.59(dd,  $J=5.7$ , 8.5Hz, 2H), 8.01(d,  $J=5.3\text{Hz}$ , 1H), 8.40(broad s, 1H), 8.76(d,  $J=6.9\text{Hz}$ , 1H); APESI+MS  $m/z$ 362( $M+1$ ) $^+$ 。

20

## 【 0 2 1 6 】

実施例17: 4-[2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-イル]-N-(2-プロピル)-2-ピリミジンアミン

## 【 化 4 6 】



30

## 【 0 2 1 7 】

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

乾燥THF(400mL)中の2-メチルチオ-4-メチルピリミジン(66g, 0.47mol)と4-フルオロ安息香酸エチル(79g, 0.47mol)の攪拌溶液に、窒素下0 で、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド(THF中1N, 940mL, 0.94mol)を2時間かけて添加した。得られた溶液を氷浴温度で18時間攪拌し、2Lの氷冷0.5N HClに注いだ。形成された沈澱物を濾過し、風乾した。沈澱物を水で洗浄して、二番目の固体群と三番目の固体群を得た。得られた沈澱物を一緒にしてアセトンと水から再結晶させて、117g(95%)の生成物を黄色の固体として得た。

40

## 【 0 2 1 8 】

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : (全てエノール形態): 3.0(s, 3H), 6.29(s, 1H), 7.01(d,  $J=5.7\text{Hz}$ , 1H), 7.48(t,  $J=8.7\text{Hz}$ , 2H), 8.20(dd,  $J=5.4$ , 8.8Hz, 2H), 8.68(d,  $J=5.7\text{Hz}$ , 1H); APESI-MS  $m/z$ 261( $M-1$ ) $^-$ 。

## 【 0 2 1 9 】

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

イソプロパノール(300mL)中の1-(4-フルオロフェニル)-2-(4-(2-メチルチオ)ピリミジニル)エタノン(13.0g, 50mmol)の溶液を加熱還流した。水(300mL)中の1-アミノピリジニウムヨード(14g, 63mmol)の溶液を2N NaOH(31.5mL)で処理した。この溶液を前記ケト

50



ンに2時間かけて加えたが、その際、得られた混合物は還流温度で加熱した。さらに7時間後、減圧下にイソプロパノールの一部を蒸発させ、得られた溶液をジクロロメタン(2×30 mL)で抽出した。ジクロロメタン抽出物を一緒にして脱水し(MgSO<sub>4</sub>)、濾過した。減圧下に溶媒を蒸発させ、残留した赤色の固体をジクロロメタンを用いるシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、4.5g(26%)の標題化合物を黄色の固体として得た。

【0220】

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 2.5(s, 3H), 6.80(d, J=5.3Hz, 1H), 7.18(t, J=6.9Hz, 1H), 7.36(t, J=8.8Hz, 2H), 7.59(t, J=7.9Hz, 1H), 7.60(dd, J=5.7, 8.7Hz, 2H), 8.38(d, J=9.1Hz, 1H), 8.40(d, J=5.3Hz, 1H), 8.88(d, J=7.0Hz, 1H); APESI+MS m/z337(M+1)。

【0221】

10

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

ジクロロメタン(10mL)中の2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(2-メチルチオ)ピリミジニル)-ピラゾロ[1,5-        ]ピリジン(0.285g, 0.85mmol)の攪拌溶液に、ジクロロメタン(5mL)中の57-86% m-クロロペルオキシ安息香酸(0.257g, 0.85-1.23mmol)の溶液を滴下して加えた。10分後、得られた溶液を水性炭酸カリウム(20mL)を添加することによりクエンチし、有機相を分離した。水相をジクロロメタン(2×20mL)でさらに抽出した。得られたジクロロメタン相を硫酸マグネシウムで脱水し、濃縮して、白色の粗固体を得た。ヘキサン/EtOAcの勾配(0-100% EtOAc)で溶離させるシリカゲルクロマトグラフィーにより、0.213g(60%)の標題化合物を白色の固体として得た。

20

【0222】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 3.05(s, 3H), 7.07-7.11(m, 2H), 7.25(d, J=8.5Hz, 2H), 7.55(t, J=7.8Hz, 1H), 7.64(dd, J=5.5, 6.9Hz, 2H), 8.52(d, J=5.1Hz, 1H), 8.59(d, J=6.9Hz, 1H), 8.84(d, J=9.0Hz, 1H); APESI+MS m/z353(M+1)<sup>+</sup>。

【0223】

(d)

実施例16に関して記載した方法と同様の方法で、2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(2-メチルスルフィニル)ピリミジニル)ピラゾロ[1,5-        ]ピリジン(0.063g, 0.18mmol)とイソプロピルアミンから、0.022g(66%)の標題化合物を白色の固体として得た。

【0224】

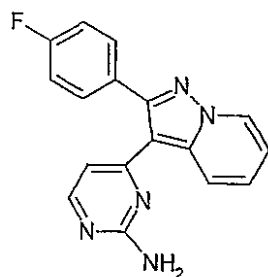
30

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.28(d, J=6.6Hz, 6H), 4.21(septet, J=6.6Hz, 1H), 5.02(broad s, 1H), 6.29(d, J=5.3Hz, 1H), 6.89(t, J=6.4Hz, 1H), 7.12(t, J=8.6Hz, 2H), 7.31(t, J=7.9Hz, 1H), 7.60(dd, J=5.5, 8.6Hz, 2H), 8.03(d, J=5.3Hz, 1H), 8.38(d, J=8.9Hz, 1H), 8.48(d, J=7.0Hz, 1H); APESI+MS m/z348(M+1)。

【0225】

実施例18: 4-[2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-        ]ピリジン-3-イル]-2-ピリミジンアミン

【化47】



40

【0226】

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

無水酢酸(20mL)中の2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-        ]ピリジン(2.00g, 9.42mmol)と濃H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(2滴)の混合物を還流温度で30分間加熱攪拌した。得られた混合物を室温ま

50

で冷却し、氷水(300mL)に注ぎ、1N NaOH(水性)を用いて塩基性化(pH=10)した。生じたオレンジ色の沈澱物を濾過により採集し、水で洗浄し、風乾し、次いで、高真空下に乾燥させて、2.60g(定量的)の標題化合物をオレンジ色の固体として得た。

【0227】

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 8.56(d, 1H, J=6.9Hz), 8.45(d, 1H, J=9.3Hz), 7.62(m, 2H), 7.54(m, 1H), 7.24(m, 2H), 7.08(m, 1H), 2.20(s, 3H); MS(+ve イオンエレクトロスプレー): 255(100), (MH+).

【0228】

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

10

N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(10mL)中の2-(4-フルオロフェニル)-3-アセチルピラゾロ[1,5-]ピリジン(1.0g, 3.93mmol)の混合物を還流温度で17時間加熱撹拌した。得られた混合物を室温まで冷却し、減圧下に揮発性物質を蒸発させた。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(1%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で溶離)により精製して、0.830g(68%)の標題化合物をオレンジ色の固体として得た。

【0229】

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 8.50(d, 1H, J=6.9Hz), 8.39(d, 1H, J=9.0Hz), 7.83(d, 2H, J=12.6Hz), 7.73(m, 2H), 7.39(m, 1H), 7.20(m, 2H), 6.93(m, 1H), 5.13(d, 1H, J=12.5Hz), 3.10(s, 3H), 2.56(s, 3H); MS(+ve イオンエレクトロスプレー): 310(90), (MH+).

【0230】

20

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

N,N-ジメチルホルムアミド(3mL)中の2-(4-フルオロフェニル)-3-(3-(ジメチルアミノ)-2-プロペノイル)ピラゾロ[1,5-]ピリジン(60mg, 0.19mmol)、グアニジニウム塩酸塩(36mg, 0.38mmol)及びK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(105mg, 0.76mmol)の混合物を110の油浴中で8時間撹拌した。グアニジニウム塩酸塩(36mg, 0.38mmol)をさらに添加した。得られた混合物を110の油浴中で16時間撹拌し、室温まで冷却し、水(20mL)を添加した。生じた黄褐色の沈澱物を濾過により採集し、水で洗浄し、風乾し、次いで、高真空下に乾燥させて、0.033g(57%)の標題化合物を得た。

【0231】

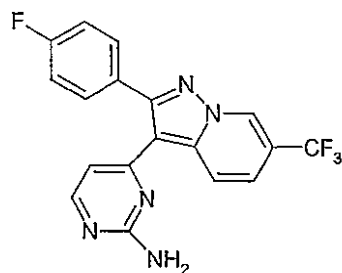
30

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 8.57(d, 1H, J=6.0Hz), 8.51(d, 1H, J=8.9Hz), 7.98(d, 2H, J=5.7Hz), 7.64(m, 2H), 7.46(m, 1H), 7.22(m, 2H), 7.04(m, 1H), 6.47(d, 1H, J=5.8Hz), 5.76(s, 2H); MS(+ve イオンエレクトロスプレー): 306(100), (MH+).

【0232】

実施例19: 4-[2-(4-フルオロフェニル)-6-トリフルオロメチルピラゾロ[1,5-]ピリジン-3-イル]-2-ピリミジンアミン

【化48】



40

【0233】

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

テトラヒドロフラン(400mL)中の4-フルオロアセトフェノン(13.8g, 0.100mol)及び2-クロロ-5-トリフルオロメチルピリジン(20.0g, 0.110mol)の溶液に、水素化ナトリウム(95%,

50

5.56g, 0.220mol)を数回に分けて添加した。得られた反応物を室温で72時間攪拌し、次いで、水(300mL)及びジエチルエーテル(200mL)を添加することにより注意深くクエンチした。有機相を分離し、6N HCl(2×300mL)で抽出した。水性抽出物を0℃まで冷却し、6N NaOHを用いて溶液をpH12に調節した。得られた混合物を、次いで、ジエチルエーテルで抽出し、有機抽出物を一緒にして硫酸マグネシウムで脱水した。濾過により乾燥剤を除去し、濾液を蒸発乾固させて、20.9g(73%)の標題化合物を互変異性体の混合物として得た。

【0234】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 8.87(s), 8.63(s), 8.14(dd, J=5.1, 8.4Hz), 8.00-7.83(m), 7.51(d, J=8.4Hz), 7.22-7.12(m), 6.13(s), 4.60(s); MS(ES+ve): 284(100, M<sup>+</sup>+1)。

【0235】

(b) 1-(4-フルオロフェニル)-2-(2-(5-トリフルオロメチル)ピリジル)エタノンオキシム  
メタノール(1L)中の1-(4-フルオロフェニル)-2-(2-(5-トリフルオロメチル)ピリジル)エタノン(80.0g, 0.282mol)の溶液に、室温で、10%水性水酸化ナトリウム(436mL, 1.09mol)を添加した。得られた溶液を、固体ヒドロキシルアミン塩酸塩(98.0g, 1.40mol)を添加しながら激しく攪拌した。得られた混合物を2時間加熱還流し、熱いまま脱色炭で処理し、次いで、熱いままCeliteを通して濾過した。濾液をその容積が元の半分になるまで濃縮し、次いで、攪拌しながら1時間0℃に冷却した。生じた固体を濾過によって採集し、水で洗浄し、減圧下に50℃で一晩乾燥させて、73.9g(88%)の標題化合物を薄黄色の粉末として得た。

【0236】

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 11.60(s, 1H), 8.86(s, 1H), 8.14(dd, 1H, J=2.1, 8.1Hz), 7.78(dd, 2H, J=5.7, 9.0Hz), 7.53(d, 1H, J=8.4Hz), 7.23(t, 2H, J=9.0Hz), 4.40(s, 2H); MS(ES+ve): 299(70, M<sup>+</sup>+1)。

【0237】

(c) 3-(4-フルオロフェニル)-2-(2-(5-トリフルオロメチル)ピリジル)-2H-アジリン  
塩化メチレン(400mL)中の1-(4-フルオロフェニル)-2-(2-(5-トリフルオロメチル)ピリジル)エタノンオキシム(25.0g, 0.084mol)の溶液に、トリエチルアミン(46.7mL, 0.335mol)を添加した。得られた溶液を窒素雰囲気下0℃に冷却し、無水トリフルオロ酢酸(14.1mL, 0.100mol)を滴下して加えた。得られた反応物を0.5時間攪拌し、次いで、水でクエンチした。有機相を分離し、無水硫酸マグネシウムで脱水した。濾過により乾燥剤を除去し、濾液から溶媒を蒸発させることにより、油状物が残留した。この残渣をシリカゲルカラムに入れ、ヘキサン中の15%酢酸エチルで溶離させて標題化合物を油状物として得たが、この油状物は放置することにより固体化した(19.4g, 82%)。

【0238】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 8.76(s, 1H), 7.93(dd, 2H, J=5.4, 8.7Hz), 7.83(dd, 1H, J=2.1, 8.4Hz), 7.27(t, 2H, J=8.7Hz), 7.21(d, 1H, J=8.1Hz), 3.54(s, 1H); MS(ES+ve): 281(100, M<sup>+</sup>+1)。

【0239】

(d) 2-(4-フルオロフェニル)-6-トリフルオロメチルピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン  
3-(4-フルオロフェニル)-2-(2-(5-トリフルオロメチル)ピリジル)-2H-アジリン(40.0g, 0.143mol)を1,2,4-トリクロロベンゼン(400mL)に溶解させ、得られた混合物を200℃に10時間加熱した。次いで、反応混合物を室温まで冷却し、シリカゲルカラムに注いだ。このカラムをヘキサンで溶離させて1,2,4-トリクロロベンゼンを除去し、次いで、ヘキサン中の20%ジエチルエーテルで生成物を溶離させた。所望のフラクションを一緒にして、減圧下に溶媒を蒸発させることにより、28.7g(71%)の標題化合物が残留した。

【0240】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 8.84(s, 1H), 7.98(dd, 2H, J=5.4, 8.7Hz), 7.65(d, 1H, J=9.3Hz), 7.28(d, 1H, J=9.3Hz), 7.20(t, 2H, J=8.7Hz), 6.88(s, 1H); MS(ES+ve): 281(100, M<sup>+</sup>+1)。

【0241】

10

20

30

40

50

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

2-(4-フルオロフェニル)-6-トリフルオロメチルピラゾロ[1,5- ]ピリジン(10.30g, 36.76mmol)と無水酢酸(100mL)の混合物に、濃硫酸(10滴)を添加し、得られた混合物を還流温度で1時間加熱撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、氷水(300mL)に注いだ。2N 水酸化ナトリウム水溶液を添加して溶液のpHを約10まで上昇させた。生じたオレンジ色の沈澱物を濾過により採集した。得られた固体を水で洗浄し、風乾し、減圧下に乾燥させて、11.87g(定量的)の標題化合物をオレンジ色の固体として得た。

【0242】

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ : 9.58(s, 1H), 8.41(d, 1H,  $J=9.3\text{Hz}$ ), 7.89(d, 1H,  $J=9.5\text{Hz}$ ), 7.74(m, 2H), 7.39(m, 2H), 2.22(s, 3H);  $\text{MS}(+\text{ve イオンエレクトロスプレー})$ : 323(70), (MH+).

【0243】

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

2-(4-フルオロフェニル)-3-アセチル-6-トリフルオロメチルピラゾロ[1,5- ]ピリジン(11.85g, 36.77mmol)とN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(100mL)の混合物を還流温度で17時間撹拌し、室温まで冷却し、次いで、0℃まで冷却した。生じたオレンジ色の沈澱物を濾過により採集し、冷ヘキサンで洗浄し、減圧下に乾燥させて、10.17g(73%)の標題化合物をオレンジ色の固体として得た。

【0244】

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ : 9.44(s, 1H), 8.22(d, 1H,  $J=9.4\text{Hz}$ ), 7.75(m, 2H), 7.65(d, 1H,  $J=9.5\text{Hz}$ ), 7.56(d, 1H,  $J=12.4\text{Hz}$ ), 7.35(m, 2H), 5.05(d, 1H,  $J=12.3\text{Hz}$ ), 3.04(s, 3H), 2.56(s, 3H);  $\text{MS}(+\text{ve イオンエレクトロスプレー})$ : 377(80), (M+).

【0245】

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

E t O H (4mL)中の、2-(4-フルオロフェニル)-3-(3-(ジメチルアミノ)-2-プロペノイル)-6-トリフルオロメチルピラゾロ[1,5- ]ピリジン(100mg, 0.27mmol)、グアニジニウム塩酸塩(52mg, 0.54mmol)及びナトリウムエトキシド(73mg, 1.08mmol)の混合物を還流温度で21時間撹拌した。得られた混合物に、出発物質が消費されたことがTLC分析によって示されるまで、グアニジンを少量ずつさらに添加した。反応混合物を0℃に冷却し、生じた沈澱物を濾過により採集し、冷E t O Hで洗浄し、減圧下に乾燥させて、93mg(92%)の標題化合物を黄褐色の固体として得た。

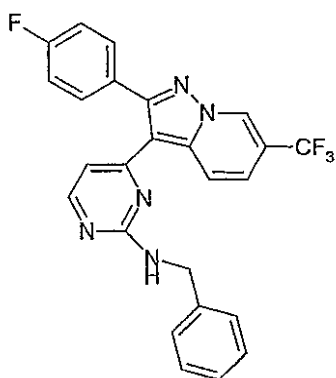
【0246】

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{COCD}_3)$ : 9.19(s, 1H), 8.73(d, 1H,  $J=9.4\text{Hz}$ ), 8.13(d, 1H,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 7.78(m, 2H), 7.63(d, 1H,  $J=9.5\text{Hz}$ ), 7.34(m, 2H), 6.41(d, 1H,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 6.17(s, 1H);  $\text{MS}(+\text{ve イオンエレクトロスプレー})$ : 374(100), (MH+).

【0247】

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

【化49】



10

## 【 0 2 4 8 】

実施例19(g)に関して記載した方法と同様の方法で、グアニジニウム塩酸塩の代わりにN-ベンジルグアニジンを用いて、標題化合物(定量的)を黄褐色の固体として得た。

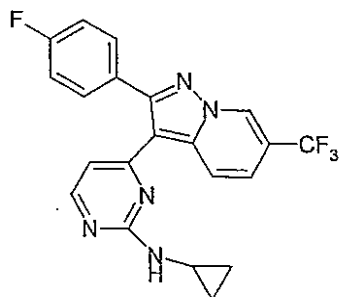
## 【 0 2 4 9 】

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{COCD}_3)$ : 9.09(s, 1H), 8.12(d, 1H,  $J=5.1\text{Hz}$ ), 7.69(m, 2H), 7.24-7.42(m, 7H), 7.01(m, 1H), 6.34(d, 1H,  $J=5.1\text{Hz}$ ), 4.70(d, 2H,  $J=6.2\text{Hz}$ ); MS(+ve イオンエレクトロスプレー): 464(95), (MH+).

## 【 0 2 5 0 】

実施例21: N-シクロプロピル-4-[2-(4-フルオロフェニル)-6-トリフルオロメチルピラゾロ[1,5- $\alpha$ ]ピリジン-3-イル]-2-ピリミジンアミン 20

## 【 化 5 0 】



30

## 【 0 2 5 1 】

実施例19(g)に関して記載した方法と同様の方法で、グアニジニウム塩酸塩の代わりにN-シクロプロピルグアニジンを用いて、標題化合物(77%)をオフホワイトの固体として得た。

## 【 0 2 5 2 】

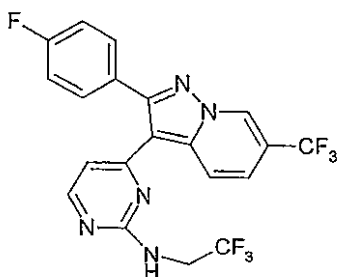
$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{COCD}_3)$ : 9.14(s, 1H), 8.88(s, 1H), 8.11(d, 1H,  $J=5.0\text{Hz}$ ), 7.73(m, 2H), 7.62(d, 1H,  $J=9.4\text{Hz}$ ), 7.30(m, 2H), 6.62(s, 1H), 6.37(s, 1H,  $J=5.1\text{Hz}$ ), 2.87(m, 1H), 0.80(m, 2H), 0.60(m, 2H); MS(+ve イオンエレクトロスプレー): 414(100), (MH+).

40

## 【 0 2 5 3 】

実施例22: 4-[2-(4-フルオロフェニル)-6-トリフルオロメチルピラゾロ[1,5- $\alpha$ ]ピリジン-3-イル]-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)-2-ピリミジンアミン

## 【 化 5 1 】



## 【 0 2 5 4 】

実施例19(g)に関して記載した方法と同様の方法で、グアニジニウム塩酸塩の代わりに N - 10  
(2,2,2-トリフルオロエチル)グアニジンを用いて標題化合物(24%)を白色の固体として得た。

## 【 0 2 5 5 】

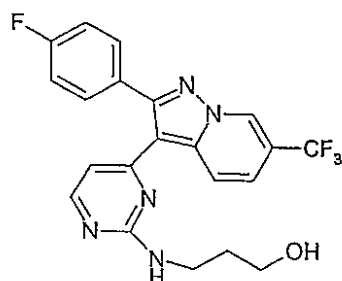
$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{COCD}_3)$ : 9.16(s, 1H), 8.62(s, 1H), 8.19(d, 1H,  $J=5.0\text{Hz}$ ), 7.71(m, 2H), 7.61(d, 1H,  $J=9.3\text{Hz}$ ), 7.28(m, 2H), 7.03(s, 1H), 6.51(d, 1H,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 4.28(m, 2H); MS(+ve イオンエレクトロスプレー): 456(100), (MH<sup>+</sup>).

## 【 0 2 5 6 】

実施例23: 3-(4-[2-(4-フルオロフェニル)-6-トリフルオロメチルピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-イル]-2-ピリミジニルアミノ)-1-プロパノール

## 【 化 5 2 】

20



## 【 0 2 5 7 】

(a) 4-[2-(4-フルオロフェニル)-6-トリフルオロメチルピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-イル]-N-(3-(4-メトキシベンジルオキシ)プロピル)-2-ピリミジンアミン 30

N,N-ジメチルホルムアミド(20mL)中の、2-(4-フルオロフェニル)-3-(3-(ジメチルアミノ)-2-プロペノイル)-6-トリフルオロメチル-ピラゾロ[1,5- ]ピリジン(実施例19(f), 2.0g, 5.3mmol)、N-(3-(4-メトキシベンジルオキシ)-プロピル)グアニジン(2.7g, 7.95mmol)及び炭酸カリウム(2.2g, 15.9mmol)の混合物を、100 の油浴中で18時間撹拌した。得られた混合物を室温まで冷却し、水(200mL)を添加し、クロロホルムで抽出した。クロロホルム抽出物を無水MgSO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、溶媒を蒸発させた。得られた粗物質を、溶離剤として30% EtOAc/ヘキサンを用いるシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、2.1g(72%)の標題化合物を白色の固体として得た。

## 【 0 2 5 8 】

40

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{COCD}_3)$ : 9.18(s, 1H), 8.67(d, 1H,  $J=9.4\text{Hz}$ ), 8.15(d, 1H,  $J=5.1\text{Hz}$ ), 7.77(m, 2H), 7.56(d, 1H,  $J=9.2\text{Hz}$ ), 7.34(m, 4H), 6.90(d, 2H,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 6.50(s, 1H), 6.38(d, 1H,  $J=5.1\text{Hz}$ ), 4.49(s, 2H), 3.80(s, 3H), 3.63(m, 4H), 1.98(m, 2H); MS(+ve イオンエレクトロスプレー): 551(30), (M<sup>+</sup>).

## 【 0 2 5 9 】

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

4N HCl/ジオキサン(5mL)中の4-[2-(4-フルオロフェニル)-6-トリフルオロメチルピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-イル]-N-(3-(4-メトキシベンジルオキシ)プロピル)-2-ピリミジンアミン(2.1g, 3.8mmol)の溶液を、室温で4.5時間撹拌し、次いで、1時間加熱還流した 50

。得られた混合物を室温まで冷却し、飽和水性  $\text{NaHCO}_3$  を用いて中和し、 $\text{EtOAc}$  で抽出した。 $\text{EtOAc}$  抽出物を無水  $\text{MgSO}_4$  で脱水し、濾過し、溶媒を蒸発させた。残渣を2%  $\text{EtOAc}$  /ヘキサンを用いて摩砕して固体を得、これを、濾過により採集し、乾燥させて、1.31g(収率80%)の標題化合物を白色の固体として得た。

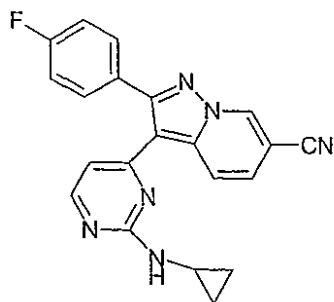
【0260】

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{COCD}_3)$ : 9.20(s, 1H), 8.73(d, 1H,  $J=9.3\text{Hz}$ ), 8.15(d, 1H,  $J=5.1\text{Hz}$ ), 7.77(m, 2H), 7.64(d, 1H,  $J=9.9\text{Hz}$ ), 7.34(m, 2H), 6.50(s, 1H), 6.40(d, 1H,  $J=5.1\text{Hz}$ ), 3.60-3.70(m, 4H), 1.88(m, 2H);  $\text{MS}(\text{+ve イオンエレクトロスプレー})$ : 432(95), ( $\text{MH}^+$ )。

【0261】

実施例24: N-シクロプロピル-4-[6-シアノ-2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5- $\pi$ ]ピリジン-3-イル]-2-ピリミジンアミン

【化53】



【0262】

(a) 2-(2-(5-シアノピリジル))-1-(4-フルオロフェニル)エタノン

無水テトラヒドロフラン(50mL)中の6-メチルニコチノニトリル(5.0g, 42mmol)と4-フルオロ安息香酸エチル(6.2mL, 42mmol)の冷却した溶液(0℃)に、 $\text{N}_2$ 下、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド(テトラヒドロフラン中1.0M溶液, 84mL, 84mmol)を添加した。反応混合物を室温まで昇温させ、室温で18時間攪拌した。溶媒を減圧下に蒸発させ、残渣を、エーテルと水を用いて摩砕した。得られた固体を濾過により採集し、減圧下に乾燥させて、10.2g(定量的)の標題化合物を黄色の固体として得た。 $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, d_6\text{-DMSO})$ は、互変異性体の混合物であることを示していた。

【0263】

(b) 2-(4-フルオロフェニル)-6-シアノピラゾロ[1,5- $\pi$ ]ピリジン

N-Boc-O-メシチルスルホニルヒドロキシルアミン(26.7g, 84.5mmol)を、0℃で、少量ずつトリフルオロ酢酸に添加した。得られた混合物を0℃で30分間攪拌し、次いで、氷水に注いだ。生じた白色の沈澱物を濾過により採集し、冷水で洗浄し、ジクロロメタン(300mL)に溶解させた。得られた有機溶液を無水  $\text{MgSO}_4$  で脱水した。濾過により乾燥剤を除去し、濾液をフラスコに移した。この溶液に、2-(2-(5-シアノピリジル))-1-(4-フルオロフェニル)エタノン(6.77g, 28.2mmol)を加え、反応混合物を室温で約24時間攪拌した。反応混合物を水で洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  で脱水し、シリカゲルの短いパッドを通して濾過した。溶媒を減圧下に蒸発させ、残渣をクロマトグラフィーで精製して、2.6g(39%)の標題化合物を褐色の固体として得た。

【0264】

$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$ : 6.90(s, 1H), 7.15(m, 3H), 7.57(d, 1H,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.93(d, 2H,  $J=5.2, 8.4\text{Hz}$ ), 8.82(s, 1H)。

【0265】

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

無水酢酸(25mL)中の、2-(4-フルオロフェニル)-6-シアノピラゾロ[1,5- $\pi$ ]ピリジン(6.7g, 11mmol)及び濃硫酸(2滴)の溶液を加熱し、 $\text{N}_2$ 下、120℃で5時間攪拌した。得られた溶液を室温まで冷却し、氷水で稀釈し、2N 水性水酸化ナトリウムを用いてpH11に塩基性化

10

20

30

40

50

した。得られた溶液をクロロホルム(3×)で抽出した。有機抽出物を一緒にして脱水し、溶媒を減圧下に蒸発させた。メタノールを用いて摩砕して薄茶色の固体を得、これを、採集して乾燥させることにより、1.6g(84%)の標題化合物を得た。

【0266】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $d_6$ -DMSO) 2.19(s, 3H), 7.35(t, 2H,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.69(dd, 2H,  $J=4.0$ ,  $8.0\text{Hz}$ ), 7.86(dd, 1H,  $J=4.0$ ,  $16\text{Hz}$ ), 8.30(d, 1H,  $J=12\text{Hz}$ ), 9.75(s, 1H); MS(ES+)  $m/z$ 280( $M^+ + H$ )。

【0267】

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

10

2-(4-フルオロフェニル)-3-アセチル-6-シアノピラゾロ[1,5- $c$ ]ピリジン(1.6g, 5.6mmol)とジメチルホルムアミド-ジメチルアセタール(15mL)の混合物を、 $N_2$ 下、130℃で一晩加熱撹拌した。得られた溶液を冷却し、生じた固体を濾過により採集し、アセトンで濯いだ。濾液を蒸発させ、生じた固体をクロマトグラフィーを用いて精製した。生成物である固体と一緒にして、1.3g(68%)の標題化合物を褐色の固体として得た。

【0268】

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $d_6$ -DMSO)は、異性体の混合物であることを示していた。

【0269】

MS(ES+)  $m/z$ 335( $M^+ + H$ ), 264( $M^+ - 70$ )。

【0270】

20

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

ジメチルホルムアミド(20mL)中の2-(4-フルオロフェニル)-3-(3-(ジメチルアミノ)-2-プロペノイル)-6-シアノピラゾロ[1,5- $c$ ]ピリジン(1.3g, 3.9mmol)の溶液に、 $N_2$ 下、N-シクロプロピルグアニジン(0.78g, 7.8mmol)及び炭酸カリウム(1.1g, 7.8mmol)を添加した。得られた混合物を100℃で17時間加熱撹拌し、次いで、N-シクロプロピル-グアニジン(0.39g, 3.9mmol)及び炭酸カリウム(0.55g, 3.9mmol)をさらに添加した。得られた混合物を、さらに4時間100℃で加熱し、次いで、反応混合物を冷却し、水を加えた。生じた固体を濾過により採集し、ジエチルエーテルに溶解させ、クロマトグラフィーを用いて精製して、0.39g(28%)の標題化合物を黄色の固体として得た。

30

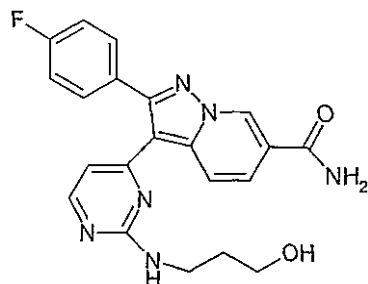
【0271】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $d_6$ -DMSO): 0.50(m, 2H), 0.69(d, 2H,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 2.69(m, 1H), 6.29(d, 1H,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.34(t, 2H,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.47(d, 1H,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 7.69(m, 3H), 8.11(d, 1H,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 8.56(s, 1H); MS(ES+)  $m/z$ 370( $M^+ + H$ )。

【0272】

実施例25: 2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(2-(3-ヒドロキシプロピル)アミノ)ピリミジニル)-6-ピラゾロ-[1,5- $c$ ]ピリジニルカルボキサミド

【化54】



40

【0273】

エタノール(15mL)中のN-(3-ヒドロキシプロピル)グアニジン(5.4mmol)(O-メチルイソウレア-塩酸塩(0.597g, 5.4mmol)とプロパノールアミン(0.405g, 5.4mmol)から調製したもの)の溶液を、エタノール(40mL)中のナトリウムエトキシド(20mmol)の溶液に添加した。

50



この混合物に、実施例19(f)において記載したエナミン(1.88g, 5.0mmol)を添加し、反応混合物を還流温度で24時間加熱した。溶媒を減圧下に蒸発させ、残渣を、飽和塩化アンモニウム溶液と2:1の酢酸エチル：ジエチルエーテルの間で分配させた。有機相を無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過して乾燥剤を除去し、溶媒を蒸発させた。得られた油状物を溶離剤としてヘキサン中の90%酢酸エチルを用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、1.70g(3.3mmol)のピリミジンオルトエステル化合物を得た。上記オルトエステル(1.73g, 3.40mmol)を、水(5mL)を含有するアセトン(200mL)に溶解させた。この溶液に、p-トルエンスルホン酸(p-TSA)一水和物(0.645g, 3.40mmol)を加え、反応物を室温で30分間撹拌した。減圧下にアセトン除去し、残渣を、テトラヒドロフラン：エチルエーテル混合物(3:1)に溶解させた。有機相を飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。有機相を無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮乾燥させた。残渣をジエチルエーテルを用いて摩砕し、得られた固体を濾過により採集して、0.965g(2.20mmol)のエチルエステルを白色の固体として得た。前記エステル(1.46g, 2.98mmol)、シアン化ナトリウム(15mg, 0.30mmol)及びメタノール中のアンモニア(30mL, 7M溶液)の混合物を、室温で5日間撹拌した。水(20mL)を添加し、得られた混合物を氷-水浴中で30分間撹拌した。生じた固体を濾過により採集し、減圧下に乾燥させた。次いで、得られた固体をテトラヒドロフランを用いて50 で10分間摩砕し、濾過により採集し、減圧下に乾燥させて、0.935g(2.30mmol, 収率77%)の標題化合物を白色の粉末として得た。

10

【0274】

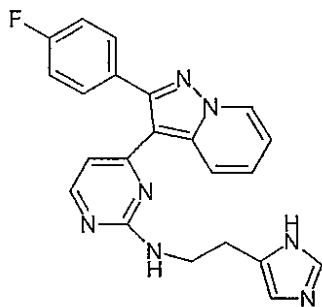
NMR( $d_6$ -DMSO, 80 ) : 9.30(s, 1H), 8.44(d, 1H, J=9.3Hz), 8.11(d, 1H, J=5.1Hz), 7.87(d, 1H, J=9.3Hz), 7.6-7.75(m, 3H), 7.32(t, 2H, J=9Hz), 6.85(m, 1H), 6.30(d, 1H, J=5.1Hz), 4.25(m, 1H), 3.56(m, 2H), 3.43(q, 2H, J=6.3Hz), 1.77(pent, 2H, J=6.3Hz); 質量(ES+)=407(100%)。

20

【0275】

実施例26 : 4-[2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-イル]-N-[2-(1H-イミダゾール-5-イル)エチル]-2-ピリミジンアミン

【化55】



30

【0276】

キシレン(3mL)中の2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(2-メチルスルフィニル)ピリミジニル)-ピラゾロ[1,5- ]ピリジン(実施例17(c), 0.105g, 0.31mmol)及びヒスタミン(0.037g, 0.33mmol)の溶液を135 で3時間加熱した。溶媒を蒸発させ、残渣を、溶離剤としてメタノール/酢酸エチルを用いてシリカ上で精製して、0.044g(33%)の標題化合物を白色の固体として得た。

40

【0277】

$^1\text{H}$ -NMR(DMSO- $d_6$ ) : 2.76(t, J=7.1Hz, 2H), 3.49(d, J=6.9Hz, 2H), 6.17(d, J=4.4Hz, 1H), 6.8(broad s, 1H), 7.06(t, J=6.8Hz, 1H), 7.17(broad s, 1H), 7.29(t, J=8.8Hz, 2H), 7.41(t, J=7.9Hz, 1H), 7.51(s, 1H), 7.60(dd, J=5.6, 8.6Hz, 2H), 8.03(d, J=5.1Hz, 1H), 8.45(broad s, 1H), 8.76(d, J=6.9Hz, 1H), 11.8(broad s, 1H); APESI+MS  $m/z$  400(M+1) $^+$ 。

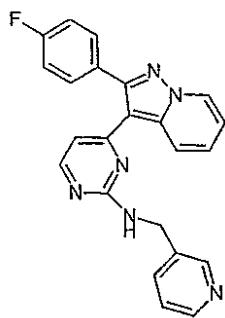
【0278】

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

50

ジニルメチル)-2-ピリミジンアミン

## 【化 5 6】



10

## 【 0 2 7 9 】

実施例16に関して記載した方法と同様の方法で、2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(2-メチルスルフィニル)ピリミジニル)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン(実施例17(c), 0.083g, 0.25mmol)と3-アミノメチルピリジンから、0.071g(72%)の標題化合物を白色の固体として得た。

## 【 0 2 8 0 】

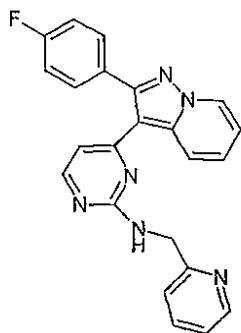
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 4.72(d,  $J=6.1\text{Hz}$ , 2H), 5.59(broad s, 1H), 6.38(d,  $J=5.4\text{Hz}$ , 1H), 6.86(t,  $J=6.8\text{Hz}$ , 1H), 7.12(t,  $J=8.7\text{Hz}$ , 2H), 7.18(t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.27(dd,  $J=4.9$ ,  $7.7\text{Hz}$ , 1H), 7.58(dd,  $J=5.5$ ,  $8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.72(d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 8.02(broad s, 1H), 8.06(d,  $J=5.3\text{Hz}$ , 1H), 8.45(d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 1H), 8.53(d,  $J=4.6\text{Hz}$ , 1H), 8.66(s, 1H); APESI+MS  $m/z$  397( $M+1$ ) $^+$ 。

20

## 【 0 2 8 1 】

実施例28: 4-[2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-イル]-N-(2-ピリジニルメチル)-2-ピリミジンアミン

## 【化 5 7】



30

## 【 0 2 8 2 】

実施例16に関して記載した方法と同様の方法で、2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(2-メチルスルフィニル)ピリミジニル)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン(実施例17(c), 0.085g, 0.25mmol)と2-アミノメチルピリジンから、0.047g(47%)の標題化合物を白色の固体として得た。

## 【 0 2 8 3 】

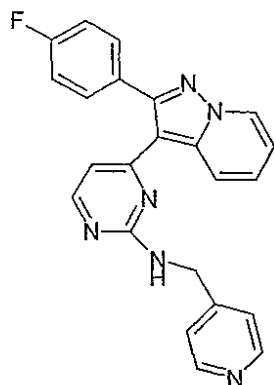
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 4.82(d,  $J=5.7\text{Hz}$ , 2H), 6.13(broad s, 1H), 6.35(d,  $J=5.3\text{Hz}$ , 1H), 6.87(t,  $J=6.7\text{Hz}$ , 1H), 7.12(t,  $J=8.6\text{Hz}$ , 2H), 7.18-7.23(m, 2H), 7.36(d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.59(dd,  $J=5.5$ ,  $8.6\text{Hz}$ , 2H), 7.65(dt,  $J=1.6$ ,  $7.7\text{Hz}$ , 1H), 8.07(d,  $J=5.3\text{Hz}$ , 1H), 8.18(broad s, 1H), 8.46(d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 1H), 8.60(d,  $J=4.9\text{Hz}$ , 1H); APESI+MS  $m/z$  397( $M+1$ )。

40

## 【 0 2 8 4 】

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

## 【化 5 8】



10

## 【 0 2 8 5 】

実施例16に関して記載した方法と同様の方法で、2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(2-メチルスルフィニル)ピリミジニル)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン(実施例16(c))と4-アミノメチルピリジンから、標題化合物(80%)を白色の固体として得た。

## 【 0 2 8 6 】

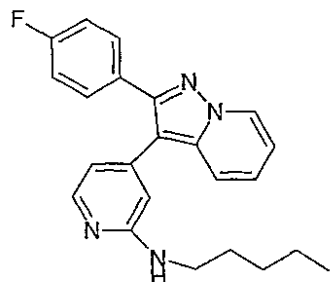
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 4.71(d,  $J=6.2\text{Hz}$ , 2H), 5.69(broad s, 1H), 6.38(d,  $J=5.3\text{Hz}$ , 1H), 6.85(t,  $J=6.8\text{Hz}$ , 1H), 7.11(t,  $J=8.6\text{Hz}$ , 3H), 7.33(d,  $J=5.5\text{Hz}$ , 2H), 7.58(dd,  $J=5.5$ ,  $8.6\text{Hz}$ , 2H), 7.8(broad s, 1H), 8.06(d,  $J=5.3\text{Hz}$ , 1H), 8.45(d,  $J=6.9\text{Hz}$ , 1H), 8.58(d,  $J=5.9\text{Hz}$ , 2H); APESI+MS  $m/z$ 397( $M+1$ ) $^-$ 。

20

## 【 0 2 8 7 】

実施例30: 4-[2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-イル]-N-ペンチル-2-ピリジニアミン

## 【 化 5 9 】



30

## 【 0 2 8 8 】

実施例1(h)において記載した方法と同様の方法で、ヒスタミンの代わりにペンチルアミンを用いて標題化合物を得た。

## 【 0 2 8 9 】

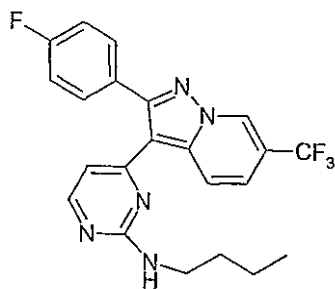
$^1\text{H-NMR}(\text{アセトン}-d_6)$ : 8.66(d, 1H,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 8.05(d, 1H,  $J=5.1\text{Hz}$ ), 7.73(m, 3H), 7.65(t, 2H,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.22(t, 2H,  $J=2.1\text{Hz}$ ), 7.02(td, 1H,  $J=6.9$ ,  $1.2\text{Hz}$ ), 6.51(s, 1H), 6.50(d, 1H,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 5.82(m, 1H), 3.34(quad, 2H,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 1.63(quint, 2H,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 1.39(m, 4H), 0.94(t, 3H,  $J=6.3\text{Hz}$ )。

40

## 【 0 2 9 0 】

実施例31: N-ブチル-4-[2-(4-フルオロフェニル)-6-トリフルオロメチルピラゾロ-[1,5- ]ピリジン-3-イル]-2-ピリミジンアミン

## 【 化 6 0 】



## 【 0 2 9 1 】

10

実施例19に関して記載した方法と同様の方法で、グアニジニウム塩酸塩の代わりにN-ブチルグアニジンを用いて、標題化合物(37%)を黄色の固体として得た。

## 【 0 2 9 2 】

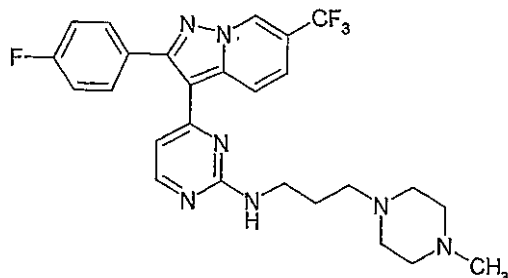
$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{COCD}_3)$ : 9.14(s, 1H), 8.63(d, 1H,  $J=9.3\text{Hz}$ ), 8.09(d, 1H,  $J=5.1\text{Hz}$ ), 7.72(m, 2H), 7.59(d, 1H,  $J=9.3\text{Hz}$ ), 7.27(m, 2H), 6.40(s, 1H), 6.33(d, 1H,  $J=4.2\text{Hz}$ ), 3.44(m, 2H), 1.62(m, 2H), 1.42(m, 2H), 0.93(m, 3H); MS(+ve イオンエレクトロスプレー): 430(95), (MH+).

## 【 0 2 9 3 】

実施例32: N-{4-[2-(4-フルオロフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピラゾロ-[1,5-]ピリジン-3-イル]ピリミジン-2-イル}-N-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル]アミン

20

## 【 化 6 1 】



30

## 【 0 2 9 4 】

無水DMF(50mL)中の、実施例19(f)において記載したエナミン(5.45g, 14.45mmol)とN-(3-(4-メチルピペラジノ)プロピル)グアニジン硫酸水素塩(12.88g, 3.0当量, 43.4mmol)の混合物に、窒素下、粉末状 $\text{K}_2\text{CO}_3$ (2.75g, 5.0当量, 20.0mmol)を添加した。得られた混合物を130℃で37時間加熱攪拌し、次いで、温かいまま、ガラスフリット漏斗(glass fritted funnel)を通して濾過した。減圧下に溶媒を蒸発させ、残渣を、EtOAc/ヘキサン(1:10)を用いて摩砕して固体を得た。この固体を濾過により採集し、減圧下に乾燥させて、5.0g(67%)の所望の生成物をオフホワイトの固体として得た。

## 【 0 2 9 5 】

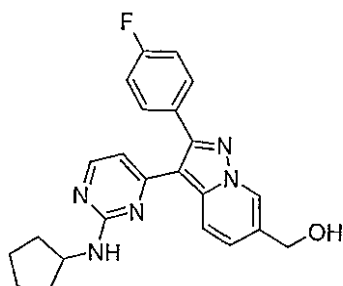
40

$^1\text{H-NMR}(300\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$ : 1.85(m, 2H), 2.30(s, 3H), 2.53(m, 10H), 3.54(m, 2H), 6.00(s, 1H), 6.30(d, 1H), 7.14(m, 2H), 7.40(d, 1H), 7.60(m, 2H), 8.08(d, 1H), 8.49(d, 1H), 8.81(s, 1H); MS(ESI+)  $m/z$ 514.19(MH+).

## 【 0 2 9 6 】

実施例33: [3-[2-(シクロベンチルアミノ)-4-ピリミジニル]-2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ-[1,5-]ピリジン-6-イル]メタノール

## 【 化 6 2 】



## 【 0 2 9 7 】

## (a) 2-(4-フルオロフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-カルバルデヒド

N, N-ジメチルホルムアミド(160mL)中のオキシ塩化リン(8.0mL, 86mmol)の冷溶液(0 )に、2-(4-フルオロフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン(11.0g, 39.3mmol)を添加した。反応混合物を室温で72時間攪拌し、次いで、氷水でクエンチした。生じた固体沈澱物をフィルター上に採集して、2-(4-フルオロフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-カルバルデヒド(11.4g, 94%)を白色の固体として得た。

## 【 0 2 9 8 】

R<sub>f</sub> 0.45(4:1 ヘキサン : 酢酸エチル) ; <sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 10.15(s, 1H), 8.92(s, 1H), 8.53(d, 1H), 7.80(m, 2H), 7.70(d, 1H), 7.27(t, 2H)。

## 【 0 2 9 9 】

## (b) 1-[2-(4-フルオロフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-イル]-2-プロピン-1-オール

テトラヒドロフラン(100mL)中の2-(4-フルオロフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-カルバルデヒド(11.4g, 37.0mmol)の冷懸濁液(-78 )に、エチルマグネシウムブロミド(111mL, テトラヒドロフラン中0.5M, 56mmol)を添加した。反応混合物を室温まで昇温させ、14時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、1N 水性塩酸を用いて中性のpHに調節した。得られた水性混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出物を一緒にして、水及びブラインで洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで脱水した。濾過し、濃縮することにより、1-[2-(4-フルオロフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-イル]-2-プロピン-1-オール(11.9g, 96%)を黄褐色の固体として得た。

## 【 0 3 0 0 】

R<sub>f</sub> 0.18(4:1 ヘキサン : 酢酸エチル) ; <sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 8.81(s, 1H), 8.15(d, 1H), 7.75(m, 2H), 7.35(d, 1H), 7.19(t, 2H), 5.76(s, 1H), 2.71(d, 1H), 2.60(d, 1H) ; MS m/z335(M+1)。

## 【 0 3 0 1 】

## (c) 1-[2-(4-フルオロフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-イル]-2-プロピン-1-オン

クロロホルム(400mL)中の1-[2-(4-フルオロフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-イル]-2-プロピン-1-オール(5.00g, 15.0mmol)の冷溶液(0 )に、二酸化マンガン(130g, 1.50mol)を添加した。反応混合物を0 で1.5時間攪拌した。反応混合物をCeliteのパッドを通して濾過した。濾液を減圧下に濃縮して、1-[2-(4-フルオロフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピラゾロ-[1,5- ]ピリジン-3-イル]-2-プロピン-1-オン(3.44g, 69%)を透明な油状物として得た。

## 【 0 3 0 2 】

R<sub>f</sub> 0.39(4:1 ヘキサン : 酢酸エチル) ; <sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 8.90(s, 1H), 8.61(d, 1H), 7.72-7.69(m, 3H), 7.17(m, 2H), 3.06(s, 1H) ; MS m/z333(M+1)。

## 【 0 3 0 3 】

## (d) N-シクロペンチル-4-[2-(4-フルオロフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-イル]-2-ピリミジンアミン

10

20

30

40

50

エタノール(70mL)中のN-シクロペンチルグアニジン塩酸塩(2.20g, 13.5mmol)の懸濁液に、ナトリウムエトキシド(4.5mL, エタノール中3M, 14mmol)を添加した。得られた混合物を室温で30分間攪拌し、次いで、0℃まで冷却した。この混合物に、1-[2-(4-フルオロフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-*c*]ピリジン-3-イル]-2-プロピン-1-オン(3.44g, 10.4mmol)を少量ずつ添加した。反応混合物を、0℃で30分間攪拌した後、室温で15時間攪拌し、水(400mL)で希釈した。生じた固体沈澱物をフィルター上に採集して、N-シクロペンチル-4-[2-(4-フルオロフェニル)-6-(トリフルオロメチル)-ピラゾロ[1,5-*c*]ピリジン-3-イル]-2-ピリミジンアミン(4.48g, 98%)をオレンジ色の固体として得た。

【0304】

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.83(s, 1H), 8.50(d, 1H), 8.11(d, 1H), 7.63(m, 2H), 7.43(d, 1H), 7.16(t, 2H), 6.34(d, 1H), 5.17(d, 1H), 4.34(m, 1H), 2.09(m, 2H), 1.80-1.55(m, 6H); MS m/z442(M+1); mp 155-156℃。

【0305】

(e) N-シクロペンチル-4-[2-(4-フルオロフェニル)-6-(トリエトキシメチル)ピラゾロ[1,5-*c*]ピリジン-3-イル]-2-ピリミジンアミン

乾燥させた丸底フラスコに、ナトリウム金属(1.9g, 83mmol)を添加した。エタノール(110mL)を加え、ナトリウムが完全に溶解するまで室温で反応させた。N-シクロペンチル-4-[2-(4-フルオロフェニル)-6-(トリフルオロメチル)-ピラゾロ[1,5-*c*]ピリジン-3-イル]-2-ピリミジンアミン(4.48g, 10.1mmol)を添加して、反応混合物を60℃で18時間攪拌した。反応混合物を冷却し、元の容積の約1/4の容積になるまで減圧下に濃縮した。得られた混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機相を水及びブラインで洗浄し、次いで、硫酸マグネシウムで脱水した。濾過し、濃縮することにより、N-シクロペンチル-4-[2-(4-フルオロフェニル)-6-(トリエトキシメチル)ピラゾロ[1,5-*c*]ピリジン-3-イル]-2-ピリミジンアミン(4.86g, 92%)をオフホワイトの固体として得た。

【0306】

R<sub>f</sub> 0.15(4:1 ヘキサン:酢酸エチル); <sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.81(s, 1H), 8.39(d, 1H), 8.06(d, 1H), 7.62(m, 2H), 7.47(d, 1H), 7.14(t, 2H), 6.32(d, 1H), 5.12(d, 1H), 4.35(m, 1H), 3.43(q, 6H), 2.08(m, 2H), 1.80-1.51(m, 6H), 1.21(t, 9H); MS m/z520(M+1)。

【0307】

(f) エチル 3-[2-(シクロペンチルアミノ)-4-ピリミジニル]-2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-*c*]ピリジン-6-カルボキシレート

アセトン(40mL)及び水(10mL)中のN-シクロペンチル-4-[2-(4-フルオロフェニル)-6-(トリエトキシメチル)ピラゾロ[1,5-*c*]ピリジン-3-イル]-2-ピリミジンアミン(1.0g, 1.9mmol)の溶液に、p-トルエンスルホン酸一水和物(915mg, 4.81mmol)を添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。飽和重炭酸ナトリウム水溶液を用いて、反応混合物のpHを僅かに塩基性に調節した。反応混合物を元の容積の1/3の容積になるまで減圧下に濃縮し、次いで、水で希釈した。生じた沈澱物をフィルター上に採集して、エチル 3-[2-(シクロペンチルアミノ)-4-ピリミジニル]-2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-*c*]ピリジン-6-カルボキシレート(722mg, 85%)をオレンジ色の固体として得た。

【0308】

R<sub>f</sub> 0.15(4:1 ヘキサン:酢酸エチル); <sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>): 9.22(s, 1H), 8.38(d, 1H), 8.08(br, 1H), 7.85(d, 1H), 7.64(m, 2H), 7.16(t, 2H), 6.34(s, 1H), 5.26(br, 1H), 4.44(q, 2H), 4.35(br, 1H), 2.08(m, 2H), 1.80-1.52(m, 6H), 1.43(t, 3H); MS m/z446(M+1)。

【0309】

(g)

ジクロロメタン(14mL)中のエチル 3-[2-(シクロペンチルアミノ)-4-ピリミジニル]-2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-*c*]ピリジン-6-カルボキシレート(722mg, 1.62mmol)の冷溶液(-78℃)に、水素化ジイソブチルアルミニウム(6.5mL, ヘキサン中1.0M, 6.5mmol)

を添加した。得られた溶液を-78℃で1.5時間撹拌した。反応混合物を飽和水溶液ロシエル塩に注ぎ、室温で2時間撹拌した。得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相を水及びブラインで洗浄し、次いで、硫酸マグネシウムで脱水した。濾過し、濃縮した後、フラッシュクロマトグラフィー(4:1 ジクロロメタン：アセトン)により、[3-[2-(シクロペンチルアミノ)-4-ピリミジニル]-2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-*c*]ピリジン-6-イル]メタノール(261mg, 40%)を白色の固体として得た。

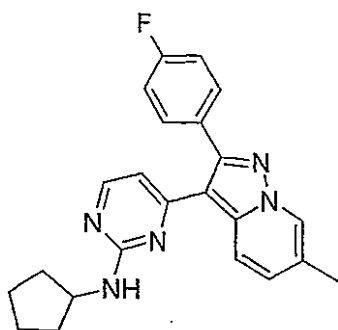
【0310】

$R_f$  0.41(4:1 ジクロロメタン：アセトン)； $^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )：8.37(s, 1H), 8.28(d, 1H), 8.00(d, 1H), 7.56(m, 2H), 7.23(d, 1H), 7.10(t, 2H), 6.26(d, 1H), 5.24(d, 1H), 4.65(s, 2H), 4.29(m, 1H), 3.73(br, 1H), 2.03(m, 2H), 1.76-1.45(m, 6H)；MS  $m/z$ 404(M+1)。

【0311】

実施例34： N-シクロペンチル-4-[2-(4-フルオロフェニル)-6-メチルピラゾロ[1,5-*c*]ピリジン-3-イル]-2-ピリミジンアミン

【化63】



【0312】

(a) 4-[6-(ブロモメチル)-2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-*c*]ピリジン-3-イル]-N-シクロペンチル-2-ピリミジンアミン

クロロホルム(1mL)中の[3-[2-(シクロペンチルアミノ)-4-ピリミジニル]-2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ-[1,5-*c*]ピリジン-6-イル]メタノール(65mg, 0.16mmol)の溶液に、三臭化リン(6 $\mu$ L, 0.06mmol)を添加した。反応混合物を室温で2時間撹拌し、次いで、飽和重炭酸ナトリウム水溶液でクエンチした。得られた混合物をジクロロメタンで抽出した。有機相を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水した。濾過し、濃縮した後、フラッシュクロマトグラフィー(19:1 ジクロロメタン：アセトン)により、4-[6-(ブロモメチル)-2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ-[1,5-*c*]ピリジン-3-イル]-N-シクロペンチル-2-ピリミジンアミン(32mg, 43%)を黄色の油状物として得た。

【0313】

$R_f$  0.68(9:1 ジクロロメタン：アセトン)； $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )：8.49(s, 1H), 8.39(d, 1H), 8.05(d, 1H), 7.60(m, 2H), 7.34(d, 1H), 7.13(t, 2H), 6.30(d, 1H), 5.21(d, 1H), 4.53(s, 2H), 4.33(m, 1H), 2.07(m, 2H), 1.78-1.51(m, 6H)；MS  $m/z$ 467(M+1)。

【0314】

(b) N-シクロペンチル-4-[2-(4-フルオロフェニル)-6-メチルピラゾロ[1,5-*c*]ピリジン-3-イル]-2-ピリミジンアミン

トルエン(5mL)中の4-[6-(ブロモメチル)-2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-*c*]ピリジン-3-イル]-N-シクロペンチル-2-ピリミジンアミン(40mg, 0.086mmol)の溶液に、水素化トリブチルスズ(35 $\mu$ L, 0.13mmol)及び2,2'-アゾビスイソブチロニトリル(2mg, 0.009mmol)を添加した。反応混合物を95℃で3時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却した後、Celiteを添加し、得られた混合物を減圧下に濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(19:1 ジクロロメタン：アセトン)により粗物質を得、これをエーテルを用いて摩砕して、N-シクロペンチル-4-[2-(4-フルオロフェニル)-6-メチルピラゾロ[1,5-*c*]ピリジン-3

-イル]-2-ピリミジンアミン(4mg, 12%)を淡黄色の固体として得た。

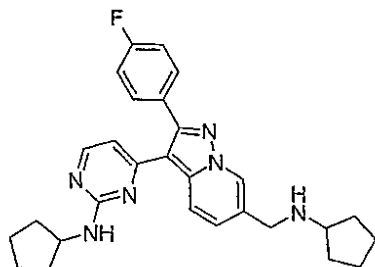
【0315】

$R_f$  0.63(9:1 ジクロロメタン : アセトン) ;  $^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 8.37-8.28(m, 2H), 8.00(br, 1H), 7.60(m, 2H), 7.23-7.11(m, 3H), 6.32(d, 1H), 5.37(br, 1H), 4.36(m, 1H), 2.40(s, 3H), 2.07(m, 2H), 1.82-1.51(m, 6H) ; MS  $m/z$ 388(M+1)。

【0316】

実施例35 : N-シクロペンチル-4-[6-[(シクロペンチルアミノ)メチル]-2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-イル]-2-ピリミジンアミン

【化64】



10

【0317】

テトラヒドロフラン(2mL)中の4-[6-(プロモメチル)-2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-イル]-N-シクロペンチル-2-ピリミジンアミン(30mg, 0.064mmol)の懸濁液に、シクロペンチルアミン(730  $\mu\text{L}$ , 7.4mmol)を添加した。反応混合物を室温で3時間攪拌し、次いで、酢酸エチルで希釈した。有機相を飽和重炭酸ナトリウム水溶液、水及びブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水した。濾過し、濃縮した後、フラッシュクロマトグラフィー(39:1のジクロロメタン : メタノールから35:5のジクロロメタン : メタノール)により、N-シクロペンチル-4-[6-[(シクロペンチルアミノ)メチル]-2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-イル]-2-ピリミジンアミン(6mg, 20%)を薄黄色の固体として得た。

20

【0318】

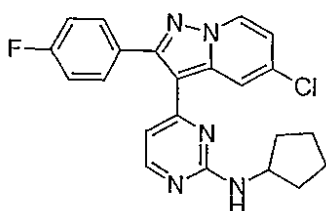
$R_f$  0.56(35:5 ジクロロメタン : メタノール) ;  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 8.46(s, 1H), 8.36(d, 1H), 8.04(d, 1H), 7.60(m, 2H), 7.37(d, 1H), 7.12(t, 2H), 6.30(d, 1H), 5.10(d, 1H), 4.33(m, 1H), 3.84(s, 2H), 3.14(m, 1H), 2.07(m, 2H), 1.85(m, 2H), 1.79-1.38(m, 12H) ; MS  $m/z$ 471(M+1)。

30

【0319】

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

【化65】



40

【0320】

(a) 2-(4-クロロ-2-ピリジニル)-1-(4-フルオロフェニル)エタノン

テトラヒドロフラン(100mL)中の4-クロロ-2-ピコリン(5.0g, 39mmol)と4-フルオロ安息香酸エチル(6.6g, 39mmol)の冷溶液(0 )に、圧力均一化漏斗(pressure equalizing funnel)を用いて、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド(80mL, テトラヒドロフラン中1.0M, 80mmol)を30分間かけて滴下して加えた。リチウムビス(トリメチルシリル)アミドの添加が完了した時点で、冷浴を除去し、得られた溶液を室温で15時間攪拌した。反応混合物を

50



減圧下に濃縮し、そこに、メタノールを添加した。形成された白色沈澱物を濾過により採集し、乾燥させて、2-(4-クロロ-2-ピリジニル)-1-(4-フルオロフェニル)エタノン(9.6g, 99%)を白色の固体として得た。

【0321】

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ : 7.90(m, 3H), 7.11(t, 2H), 6.56(s, 1H), 5.67(s, 1H), 4.14(m, 2H);  $^{19}\text{F-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ : -115.67; MS m/z250(M+1)。

【0322】

(b) 2-(4-クロロ-2-ピリジニル)-1-(4-フルオロフェニル)エタノンオキシム

メタノール(200mL)中の2-(4-クロロ-2-ピリジニル)-1-(4-フルオロフェニル)エタノン(9.6g, 38mmol)の溶液に、ヒドロキシルアミン塩酸塩(13.5g, 190mmol)を添加し、次いで、水酸化ナトリウム溶液(7.8g, 50mLの水中190mmol)を添加した。得られた懸濁液を還流温度で2時間加熱し、次いで、室温まで冷却した。得られた混合物を濃縮し、得られたスラリーに水を加えた。形成された白色沈澱物を濾過により採集し、水で洗浄し、脱水して(硫酸マグネシウム)、2-(4-クロロ-2-ピリジニル)-1-(4-フルオロフェニル)エタノンオキシム(8.45g, 84%)を白色固体として得た。

10

【0323】

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ : 11.56(s, 1H), 8.44(d, 1H), 7.80(m, 2H), 7.40(m, 2H), 7.22(m, 2H), 4.29(s, 2H);  $^{19}\text{F-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ : -113.44; MS m/z265(M+1)。

【0324】

(c) 5-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン

1,2-ジメトキシエタン(50mL)中の2-(4-クロロ-2-ピリジニル)-1-(4-フルオロフェニル)エタノンオキシム(8.0g, 30mmol)の溶液に、0 で、無水トリフルオロ酢酸(6.3g, 30mmol)を添加し、その際、添加している間の温度を10 未満に維持した。無水トリフルオロ酢酸の添加が完了した後、反応物を室温まで昇温させた。次いで、得られた溶液を4 まで冷却し、1,2-ジメトキシエタン(20mL)中のトリエチルアミン(8.4mL, 60mmol)の溶液を0.5時間かけて添加した。得られた混合物を室温まで昇温させ、1.5時間撹拌した。この混合物に、塩化鉄(II)(40mg)を添加し、得られた反応物を75 で15時間加熱した。反応混合物を水(300mL)に注いだ。得られた懸濁液を酢酸エチルで抽出した。有機物を一緒にして脱水し(硫酸マグネシウム)、濾過し、濃縮して固体残渣を得た。この残渣をフラッシュクロマトグラフィー(1:1 酢酸エチル-ヘキサン)で精製して、5-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン(4.2g, 57%)を白色の固体として得た。

20

30

【0325】

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 8.36(d, 1H), 7.93(q, 2H), 7.49(d, 1H), 7.15(t, 2H), 6.70(dd, 1H), 6.69(s, 1H);  $^{19}\text{F-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : -113.30; MS m/z247(M+1)。

【0326】

(d) 5-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-カルバルデヒド

オキシ塩化リン(0.6mL, 6.4mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)に添加し、得られた混合物を室温で10分間撹拌した。5-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン(1.0g, 4.1mmol)を添加し、反応混合物を室温で12時間撹拌した。この反応混合物を氷-水に注ぎ、水性水酸化アンモニウムで中和してpHを7とした。得られたスラリーをジクロロメタン(3×40mL)で抽出した。有機物を一緒にしてブラインで洗浄し、脱水し(硫酸マグネシウム)、濾過し、濃縮して、アセトニトリルから再結晶させた後に、5-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-カルバルデヒド(0.95g, 85%)を白色の固体として得た。

40

【0327】

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 10.07(s, 1H), 8.49(d, 1H), 8.44(d, 1H), 7.78(q, 2H), 7.22(t, 2H), 7.07(dd, 1H); MS m/z275(M+1)。

【0328】

(e) 1-[5-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-イル]-2-ブチン-1-オン

50

テトラヒドロフラン(20mL)中の5-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-*c*]ピリジン-3-カルバルデヒド(0.93g, 3.4mmol)の溶液に、-78℃で、エチルマグネシウムブロミド(16mL, テトラヒドロフラン中0.5M, 8.0mmol)を添加した。得られた混合物を室温まで昇温させ、1時間攪拌した。反応物に水を添加し、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル相を脱水し(硫酸マグネシウム)、濾過し、濃縮して固体残渣を得た。この残渣をジクロロメタン(50mL)に溶解させ、二酸化マンガン(5g)を添加した。このスラリーを室温で2時間攪拌した。二酸化マンガンを濾過により除去し、濾液を濃縮して固体とした。この固体を、フラッシュクロマトグラフィー(ジクロロメタン)で精製して、1-[5-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-*c*]ピリジン-3-イル]-2-ブチン-1-オン(0.63g, 2ステップ反応に対して62%)を白色の固体として得た。

10

## 【0329】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 8.52(d, 1H), 8.47(d, 1H), 7.69(q, 2H), 7.18(t, 2H), 7.07(dd, 1H), 3.00(s, 1H); <sup>19</sup>F-NMR(CDCl<sub>3</sub>): -111.69; MS m/z299(M+1)。

## 【0330】

(f) 4-[5-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-*c*]ピリジン-3-イル]-N-シクロペンチル-2-ピリミジンアミン

N,N-ジメチルホルムアミド中の1-[5-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-*c*]ピリジン-3-イル]-2-ブチン-1-オン(0.61g, 2.0mmol)の溶液に、シクロペンチルグアニジン塩酸塩(0.67g, 4.1mmol)を添加し、次いで、無水炭酸カリウム(0.57g, 4.1mmol)を添加した。得られた混合物を80℃で12時間加熱した。室温まで冷却して、水を加えた。得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル相をブラインで洗浄し、脱水し(硫酸マグネシウム)、濾過し、減圧下に濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィー(1:1 酢酸エチル-ヘキサン)で精製して、アセトニトリルから再結晶させた後に、4-[5-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-*c*]ピリジン-3-イル]-N-シクロペンチル-2-ピリミジンアミン(0.6g, 74%)を白色の固体として得た。

20

## 【0331】

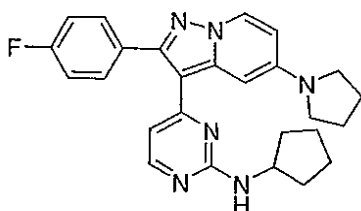
<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 8.54(broad s, 1H), 8.40(d, 1H), 8.04(d, 1H), 7.60(q, 2H), 7.16(t, 2H), 6.88(dd, 1H), 6.28(d, 1H), 5.22(d, 1H), 4.40(m, 1H), 1.4-2.2(m, 8H); <sup>19</sup>F-NMR(CDCl<sub>3</sub>): -112.5; MS m/z408(M+1)。

## 【0332】

30

実施例37: N-シクロペンチル-4-[2-(4-フルオロフェニル)-5-(1-ピロリジニル)ピラゾロ[1,5-*c*]ピリジン-3-イル]-2-ピリミジンアミン

## 【化66】



40

## 【0333】

ピロリジン(5mL)中の4-[5-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-*c*]ピリジン-3-イル]-N-シクロペンチル-2-ピリミジンアミン(0.1g, 0.25mmol)の溶液に、rac-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル(46mg, 0.08mmol)、炭酸セシウム(120mg, 0.38mmol)及び酢酸パラジウム(II)(11mg, 0.05mmol)を添加した。得られた混合物を80℃で24時間攪拌し、その時点で、薄層クロマトグラフィーにより反応が完了したと判断した。得られた溶液を室温まで冷却し、反応混合物に酢酸エチル及び水を添加した。相を分離し、水相を酢酸エチルで再度抽出した。有機相を一緒にして脱水し(硫酸マグネシウム)、濾過し、濃縮した。得られた残渣を、フラッシュクロマトグラフィー(1:1 ヘキサン-酢酸エチル)で精製して、N-シクロペンチル-4-[2-(4-フルオロフェニル)-5-(1-ピロリジニル)]

50

ピラゾロ[1,5-      ]ピリジン-3-イル]-2-ピリミジンアミン(60mg, 54%)を固体として得た。

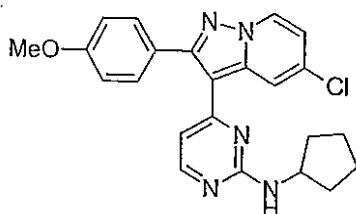
【0334】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 8.23(d, 1H), 7.92(d, 1H), 7.58(m, 2H), 7.35(s, 1H), 7.12(t, 2H), 6.43(dd, 1H), 6.2(d, 1H), 5.00(d, 1H), 4.46(m, 1H), 3.42(m, 4H), 2.06-1.4(m, 12H); <sup>19</sup>F-NMR(CDCl<sub>3</sub>): -113.69; MS m/z443(M+1)。

【0335】

実施例38: 4-[5-クロロ-2-(4-メトキシフェニル)ピラゾロ[1,5-      ]ピリジン-3-イル]-N-シクロペンチル-2-ピリミジンアミン

【化67】



10

【0336】

(a) 2-(4-クロロ-2-ピリジニル)-1-(4-メトキシフェニル)エタノン

テトラヒドロフラン(100mL)中の4-クロロ-2-ピコリン(10g, 78.4mmol)と4-メトキシ安息香酸エチル(14.1g, 78.4mmol)の冷溶液(0℃)に、圧力均一化漏斗を用いて、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド(157mL, テトラヒドロフラン中1.0M, 157mmol)を30分間かけて滴下して加えた。リチウムビス(トリメチルシリル)アミドの添加が完了した時点で、氷浴を除去し、得られた溶液を45℃で15時間加熱した。得られた混合物を室温まで冷却し、その溶液を濃縮した。メタノールを添加して反応をクエンチし、黄色の沈澱物が形成された。その沈澱物を濾過により採集し、乾燥させて、生成物をエノールとケトンの互変異性体の混合物として得た。

20

【0337】

MS m/z262(M+1)。

【0338】

(b) 2-(4-クロロ-2-ピリジニル)-1-(4-メトキシフェニル)エタノンオキシム

メタノール(200mL)中の2-(4-クロロ-2-ピリジニル)-1-(4-メトキシフェニル)エタノンの溶液に、ヒドロキシルアミン塩酸塩(27.2g, 392mmol)を添加し、次いで、水酸化ナトリウム溶液(15.7g, 50mLの水溶液中392mmol)を添加した。得られた懸濁液を還流温度で1時間加熱し、次いで、室温まで冷却した。得られた混合物を濃縮し、得られたスラリーに水を添加した。形成された白色の沈澱物を濾過により採集し、水で洗浄し、乾燥させて、2-(4-クロロ-2-ピリジニル)-1-(4-メトキシフェニル)エタノンオキシム(11.8g)を白色の固体として得た。

30

【0339】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 8.47(d, 1H), 7.72(d, 2H), 7.36(d, 1H), 7.19(dd, 1H), 6.91(d, 2H), 4.43(s, 2H), 3.84(s, 3H); MS m/z277(M+1)。

40

【0340】

(c) 5-クロロ-2-(4-メトキシフェニル)ピラゾロ[1,5-      ]ピリジン

1,2-ジメトキシエタン(200mL)中の2-(4-クロロ-2-ピリジニル)-1-(4-メトキシフェニル)エタノンオキシム(11.8g, 42.6mmol)の溶液に、0℃で、無水トリフルオロ酢酸(6.3mL, 44.8mmol)を添加し、その際、添加している間の温度を10℃未満に維持した。無水トリフルオロ酢酸の添加が完了した後、反応物を15℃まで昇温させた。得られた溶液を、次いで、4℃に冷却し、1,2-ジメトキシエタン(15mL)中のトリエチルアミン(12.5mL, 89.5mmol)の溶液を0.5時間かけて添加した。得られた混合物を室温まで昇温させ、室温で5時間撹拌した。この混合物に塩化鉄(II)(0.11g, 0.85mmol)を添加し、得られた反応物を75℃で15時間加熱した。反応混合物を水(300mL)に注いだ。得られた懸濁液を酢酸エチルで抽出した

50

。有機相を脱水し(硫酸マグネシウム)、濾過し、濃縮して固体とした。この固体をメタノールから再結晶させて、5-クロロ-2-(4-メトキシフェニル)ピラゾロ[1,5-  ]ピリジン(6.64g, 60%)を白色に針状物として得た。

【0341】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 8.35(d, 1H), 7.86(d, 2H), 7.46(d, 1H), 6.97(d, 2H), 6.67(d, 1H), 6.65(s, 1H), 3.85(s, 3H); MS m/z259(M+1)。

【0342】

(d) 5-クロロ-2-(4-メトキシフェニル)ピラゾロ[1,5-  ]ピリジン-3-カルバルデヒド  
N,N-ジメチルホルムアミド(20mL)に、0 で、オキシ塩化リン(0.54mL, 7.8mmol)を添加した。オキシ塩化リンの添加が完了した後、得られた混合物を室温まで昇温させて1時間 10  
攪拌した。これに5-クロロ-2-(4-メトキシフェニル)ピラゾロ[1,5-  ]ピリジン(1.0g, 3.86mmol)を添加し、得られた溶液を2時間攪拌した。水を添加し、次いで、ジクロロメタンを添加した。水相をジクロロメタンで抽出した。有機物を一緒にしてブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。白色の結晶質化合物として、5-クロロ-2-(4-メトキシフェニル)ピラゾロ[1,5-  ]ピリジン-3-カルバルデヒド(0.9g, 81%)を得た。

【0343】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 10.12(s, 1H), 8.52(d, 1H), 8.47(d, 1H), 7.76(d, 2H), 7.11-7.06(m, 3H), 3.93(s, 3H); MS m/z287(M+1)。

【0344】

(e) 1-[5-クロロ-2-(4-メトキシフェニル)ピラゾロ[1,5-  ]ピリジン-3-イル]-2-プロピン-1-オール

テトラヒドロフラン(50mL)中の5-クロロ-2-(4-メトキシフェニル)ピラゾロ[1,5-  ]ピリジン-3-カルバルデヒド(0.90g, 3.14mmol)の冷懸濁液(-78 )に、エチルマグネシウムブロミド(7.5mL, テトラヒドロフラン0.5M, 3.77mmol)を滴下して加えた。反応混合物を-78 で1時間攪拌し、次いで、室温で4時間攪拌した。得られた溶液を飽和水性重炭酸ナトリウムに注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機相を水及びブラインで洗浄し、有機物を一緒にして硫酸マグネシウムで脱水した。濾過し、濃縮して、1-[5-クロロ-2-(4-メトキシフェニル)ピラゾロ[1,5-  ]ピリジン-3-イル]-2-プロピン-1-オール(1.05g, 100%)を白色の 30  
固体として得た。

【0345】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 8.40(d, 1H), 8.05(s, 1H), 7.72(d, 2H), 7.05(d, 2H), 6.80(dd, 1H), 5.78(s, 1H), 3.91(s, 3H), 2.74(s, 1H), 2.53(s, 1H); MS m/z313(M+1)。

【0346】

(f) 1-[5-クロロ-2-(4-メトキシフェニル)ピラゾロ[1,5-  ]ピリジン-3-イル]-2-プロピン-1-オン

クロロホルム(100mL)中の1-[5-クロロ-2-(4-メトキシフェニル)ピラゾロ[1,5-  ]ピリジン-3-イル]-2-プロピン-1-オール(1.05g, 3.14mmol)の溶液に二酸化マンガンを添加した。反応混合物を室温で3.5時間攪拌した。得られた懸濁液をCeliteのパッドを通して濾過し、濾液を濃縮して、1-[5-クロロ-2-(4-メトキシフェニル)ピラゾロ[1 40  
,5-  ]ピリジン-3-イル]-2-プロピン-1-オン(0.99g, 100%)を淡黄色の固体として得た。

【0347】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 8.50(d, 1H), 8.46(d, 1H), 7.64(d, 2H), 7.04(dd, 1H), 6.98(d, 2H), 3.87(s, 3H), 2.99(s, 1H); MS m/z295(M+1)。

【0348】

(g) 4-[5-クロロ-2-(4-メトキシフェニル)ピラゾロ[1,5-  ]ピリジン-3-イル]-N-シクロペンチル-2-ピリミジンアミン

ナトリウムエチラート(0.7mL(2.09mmol), エタノール中21%)及びシクロペンチルグアニジン塩酸塩(0.47g, 2.88mmol)を、順次、エタノール(30mL)に添加した。得られた溶液を室温で30分間攪拌した。1-[5-クロロ-2-(4-メトキシフェニル)ピラゾロ[1,5-  ]ピリジン-3 50

-イル]-2-プロピン-1-オン(0.5g, 1.61mmol)を添加し、得られた懸濁液を室温で2日間攪拌した。反応物を、水を添加することによりクエンチした。水相を酢酸エチルで抽出し、有機相を一緒にしてブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水した。濾過し、濃縮することにより固体を得、この固体をメタノールから再結晶させて、4-[5-クロロ-2-(4-メトキシフェニル)ピラゾロ[1,5- $\alpha$ ]ピリジン-3-イル]-N-シクロペンチル-2-ピリミジンアミン(0.45g, 66%)を淡黄色の固体として得た。

## 【0349】

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 8.59(broad s, 1H), 8.42(d, 1H), 8.05(d, 1H), 7.59(d, 2H), 7.03(d, 2H), 6.91(dd, 1H), 6.39(d, 1H), 5.34(broad s, 1H), 4.42(m, 1H), 3.92(s, 3H), 2.17(m, 2H), 1.86-1.60(m, 6H); MS  $m/z$  420(M+1)。

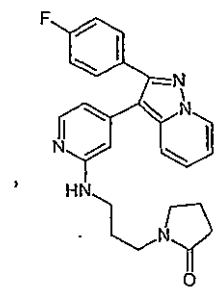
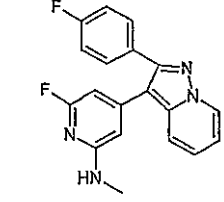
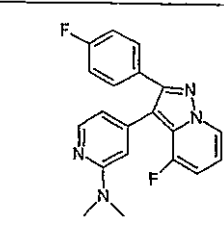
10

## 【0350】

## 実施例39～実施例49

上記実施例1～実施例38に関して記載した技術を用いて、以下に示すさらなる化合物を調製する。

## 【化68】

実施例番号	化合物名	構造
39	1-[3-((4-[2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5- $\alpha$ ]ピリジン-3-イル]-2-ピリジンニル)アミノ)プロピル]-2-ピリジンオン	
40	6-フルオロ-4-[2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5- $\alpha$ ]ピリジン-3-イル]-N-メチル-2-ピリジンアミン	
41	4-[4-フルオロ-2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5- $\alpha$ ]ピリジン-3-イル]-N,N-ジメチル-2-ピリジンアミン	

20

30

40

## 【0351】

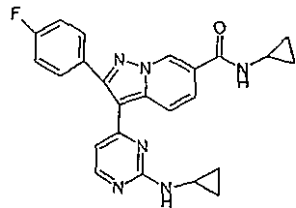
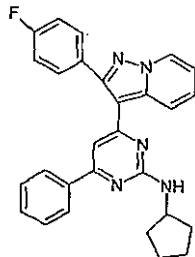
実施例 番号	化合物名	構造
42	N-アリル-4-[2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ [1,5- $\alpha$ ]ピリジン-3-イル]-2-ピリジンアミン	
43	5-[6-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ [1,5- $\alpha$ ]ピリジン-3-イル]-N- シクロプロピル-2-ピリジンアミン	
44	3-([5-プロモ-4-[2-(4-フルオロフェニル) ピラゾロ[1,5- $\alpha$ ]ピリジン-3-イル]-2- ピリジンニル]アミノ)-1-プロパノール	
45	メチル 3-(2-([3-(アセチルオキシ)プロピル] アミノ)-4-ピリジンニル)-2-(4-フルオロフェニル) ピラゾロ[1,5- $\alpha$ ]ピリジン-6-カルボキシレート	
46	3-[2-(シクロプロピルアミノ)-4-ピリジンニル]- 2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5- $\alpha$ ] ピリジン-6-カルボン酸	
47	3-[2-(シクロプロピルアミノ)-4-ピリジンニル]- 2-(4-フルオロフェニル)-N,N-ジメチルピラゾロ [1,5- $\alpha$ ]ピリジン-6-カルボキサミド	

10

20

30

40

実施例 番号	化合物名	構造
48	N-シクロプロピル-3-[2-(シクロプロピルアミノ)-4-ピリミジニル]-2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5- $\alpha$ ]ピリジン-6-カルボキサミド	
49	N-シクロペンチル-4-[2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5- $\alpha$ ]ピリジン-3-イル]-6-フェニル-2-ピリミジンアミン	

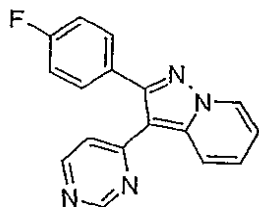
10

20

## 【0353】

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

## 【化69】



30

## 【0354】

(a) 1-(4-フルオロフェニル)-2-(4-ピリミジニル)-エタノン

乾燥テトラヒドロフラン(100mL)中の4-メチルピリミジン(20.64g, 0.22mol)と4-フルオロ安息香酸エチル(36.9g, 0.22mol)の攪拌溶液に、窒素下0℃で、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド(テトラヒドロフラン中1M, 440mL, 0.44mol)を2時間かけて添加した。リチウムビス(トリメチルシリル)アミドを添加している間に白色の沈澱物が析出し、この懸濁液を室温で一晩攪拌した。反応物を100mLの水で希釈し、濾過した。濾液を水で3回洗浄し、脱水した。得られた溶液を酢酸エチル(100mL)で希釈し、有機相を分離した。水相を酢酸エチル(100mL)でさらに抽出した。有機相を硫酸マグネシウムで脱水し、濃縮し、前記濾液と一緒にして、合わせて47g(98%)の生成物を得た。

40

## 【0355】

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : エノール: ケト互変異性体の2:1混合物として存在: エノール形態: 5.95(s, 1H), 6.92(dd,  $J=1.2, 5.7\text{Hz}$ , 1H), 7.06-7.14(m, 2H), 7.83(dd,  $J=5.4, 8.7\text{Hz}$ , 2H), 8.40(d,  $J=5.7\text{Hz}$ , 1H), 8.8(s, 1H); ケト形態: 4.42(s, 2H), 7.12-7.18(m, 2H), 7.34(d,  $J=4.2\text{Hz}$ , 1H), 8.06(dd,  $J=5.3, 8.8\text{Hz}$ , 2H), 8.67(d,  $J=5.1\text{Hz}$ , 1H), 9.16(s, 1H); APESI-MS  $m/z$  215( $\text{M}-1$ ) $^+$ 。

## 【0356】

(b)

水(300mL)及びイソプロパノール(300mL)の混合液中の1-(4-フルオロフェニル)-2-(4-ピリミジニル)-エタノン(21.6g, 0.1mol)と1-アミノピリジウムヨード(22.2g, 0.1mol)と炭

50

酸カリウム (41.4g, 0.3mol) の溶液を、100 で16時間加熱撹拌した。減圧下にイソプロパノールを除去し、得られた水相をジクロロメタン (5×200mL) で抽出した。ジクロロメタン抽出物を一緒にして、減圧下に溶媒を蒸発させることにより赤色の固体が残留した。この赤色の固体をヘキサン/酢酸エチルで溶離させるシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、9.16g (32%) の標題化合物を黄色の固体として得た。

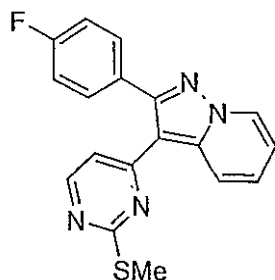
【0357】

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 7.07(d, J=5.4Hz, 1H), 7.14(t, J=6.8Hz, 1H), 7.32(t, J=8.7Hz, 2H), 7.53(t, J=7.8Hz, 1H), 7.60(dd, J=5.7, 8.7Hz, 2H), 8.40(d, J=8.9Hz, 1H), 8.54(d, J=5.3Hz, 1H), 8.83(d, J=7.1Hz, 1H), 9.16(s, 1H); APESI+MS m/z291(M+1)。

【0358】

実施例51: 2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(2-メチルチオ)ピリミジニル)-ピラゾロ[1,5-b]ピリジン

【化70】



【0359】

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

乾燥テトラヒドロフラン (400mL) 中の2-メチルチオ-4-メチルピリミジン (66g, 0.47mol) と4-フルオロ安息香酸エチル (79g, 0.47mol) の撹拌溶液に、窒素下0 で、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド (テトラヒドロフラン中1N, 940mL, 0.94mol) を2時間かけて添加した。得られた溶液を氷浴温度で18時間撹拌した。この溶液を2Lの氷冷0.5N 塩酸に注いだ。形成された沈澱物を濾過し、風乾した。沈澱物を水で洗浄して、二番目の固体群と三番目の固体群を得た。沈澱物を一緒にしてアセトンと水から再結晶させて、117g (95%) の生成物を黄色の固体として得た。

【0360】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): (全てエノール形態): 3.0(s, 3H), 6.29(s, 1H), 7.01(d, J=5.7Hz, 1H), 7.48(t, J=8.7Hz, 2H), 8.20(dd, J=5.4, 8.8Hz, 2H), 8.68(d, J=5.7Hz, 1H); APESI-MS m/z261(M-1)<sup>-</sup>。

【0361】

(b)

イソプロパノール (300mL) 中の1-(4-フルオロフェニル)-2-(4-(2-メチルチオ)ピリミジニル)エタノン (13.0g, 50mmol) の溶液を加熱還流した。水 (300mL) 中の1-アミノピリジニウムヨード (14g, 63mmol) の溶液を2N 水酸化ナトリウム (31.5mL) で処理した。この溶液を前記ケトンに2時間かけて添加し、その際、得られた混合物を還流温度で加熱した。さらに7時間後、減圧下にイソプロパノールの一部を蒸発させ、得られた溶液をジクロロメタン (2×300mL) で抽出した。ジクロロメタン抽出物を一緒にして脱水し (硫酸マグネシウム)、濾過し、減圧下に溶媒を蒸発させることにより赤色の固体が残留した。この赤色の固体を、ジクロロメタンを用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、4.5g (26%) の標題化合物を黄色の固体として得た。

【0362】

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 2.5(s, 3H), 6.80(d, J=5.3Hz, 1H), 7.18(t, J=6.9Hz, 1H), 7.36(t, J=8.8Hz, 2H), 7.59(t, J=7.9Hz, 1H), 7.60(dd, J=5.7, 8.7Hz, 2H), 8.38(d, J=9.1Hz, 1H), 8.40(d, J=5.3Hz, 1H), 8.88(d, J=7.0Hz, 1H); APESI+MS m/z337(M+1)。

【0363】

10

20

30

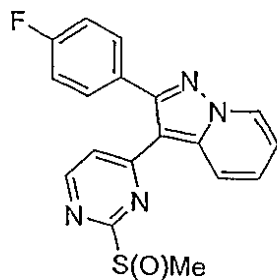
40

50



実施例52： 2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(2-メチルスルフィニル)ピリミジニル)-ピラゾロ[1,5-      ]ピリジン

【化71】



10

【0364】

ジクロロメタン(10mL)中の2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(2-メチルチオ)ピリミジニル)-ピラゾロ[1,5-      ]ピリジン(0.285g, 0.85mmol)の攪拌溶液に、ジクロロメタン(5mL)中の57-86% m-クロロペルオキシ安息香酸(0.257g, 0.85-1.23mmol)の溶液を滴下して加えた。10分後、得られた溶液を、水性炭酸カリウム(20mL)を添加することによりクエンチし、有機相を分離した。水相をジクロロメタン(2×20mL)でさらに抽出した。ジクロロメタン相を硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮して、白色の粗固体を得た。ヘキサン/酢酸エチルの勾配(0-100%酢酸エチル)で溶離させるシリカゲルクロマトグラフィーにより、0.213g(60%)の標題化合物を白色の固体として得た。

20

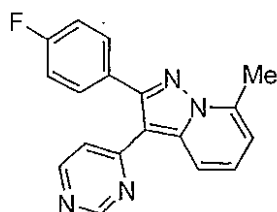
【0365】

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 3.05(s, 3H), 7.07-7.11(m, 2H), 7.25(d, J=8.5Hz, 2H), 7.55(t, J=7.8Hz, 1H), 7.64(dd, J=5.5, 6.9Hz, 2H), 8.52(d, J=5.1Hz, 1H), 8.59(d, J=6.9Hz, 1H), 8.84(d, J=9.0Hz, 1H); APESI+MS  $m/z$ 353(M+1) $^+$ 。

【0366】

実施例53： 2-(4-フルオロフェニル)-7-メチル-3-(4-ピリミジニル)ピラゾロ[1,5-      ]ピリジン

【化72】



30

【0367】

乾燥テトラヒドロフラン(5mL)中の2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-ピリミジニル)-ピラゾロ[1,5-      ]ピリジン(実施例50, 0.2g, 0.69mmol)の溶液を窒素下-78℃に冷却し、リチウムジイソプロピルアミド(ヘプタン/テトラヒドロフラン/エチルベンゼン中2M溶液, 0.45mL, 0.9mmol)を滴下して加えた。反応混合物を約10分間攪拌し、ヨウ化メチル(0.2mL, 4mmol)を添加した。得られた溶液を室温まで昇温させ、さらに1.5時間攪拌した。反応混合物をジエチルエーテル(20mL)で希釈し、水(20mL)を加え、有機相を分離した。水相をエーテル(20mL)でさらに抽出し、エーテル相を一緒にして無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、溶媒を蒸発させて、黄色の固体を得た。9:1のヘキサン/酢酸エチルで溶離させるシリカゲルクロマトグラフィーにより、0.080g(38%)の標題化合物を得た。

40

【0368】

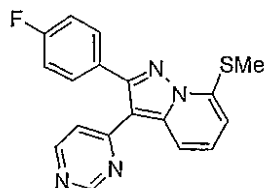
$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ : 2.72(s, 3H), 7.05(d, J=6.3Hz, 2H), 7.32(t, J=8.8Hz, 2H), 7.46(dd, J=7.0, 8.6Hz, 1H), 7.61(dd, J=5.5, 8.6Hz, 2H), 8.32(d, J=9.0Hz, 1H), 8.52(d, J=5.5Hz, 1H), 9.15(s, 1H); APESI+MS  $m/z$ 305(M+1) $^+$ 。

50

## 【 0 3 6 9 】

実施例 54 : 2-(4-フルオロフェニル)-7-メチルチオ-3-(4-ピリミジニル)ピラゾロ[1,5-  
]ピリジン

## 【 化 7 3 】



10

## 【 0 3 7 0 】

実施例 53 において記載した方法と同様の方法で、ヨウ化メチルの代わりにジメチルジスルフィドを用いて、標題化合物 (72%) を得た。

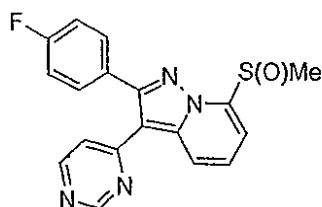
## 【 0 3 7 1 】

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 2.46 (s, 3H), 7.01 (d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H), 7.06 (d,  $J=4.7\text{Hz}$ , 1H), 7.33 (t,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.53 (t,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H), 7.61 (dd,  $J=5.5$ , 8.4Hz, 2H), 8.22 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 8.53 (d,  $J=5.5\text{Hz}$ , 1H), 9.15 (s, 1H); APCI+MS  $m/z$  336 (M) $^+$ 。

## 【 0 3 7 2 】

実施例 55 : 2-(4-フルオロフェニル)-7-メチルスルフィニル-3-(4-ピリミジニル)ピラゾ  
ロ[1,5- ]-ピリジン

## 【 化 7 4 】



20

## 【 0 3 7 3 】

クロロホルム (20mL) 中の 2-(4-フルオロフェニル)-7-メチルチオ-3-(4-ピリミジニル)ピラ  
ゾロ[1,5- ]ピリジン (実施例 54, 0.246g, 0.73mmol) の攪拌溶液に、クロロホルム (10mL)  
中の *m*-クロロ過安息香酸 (57-86%, 0.221g, 0.73-1.1mmol) の溶液を滴下して加えた。1時  
間後、反応物を水性炭酸カリウム (20mL) を添加することによりクエンチし、有機相を分離  
した。水相をクロロホルム (2×20mL) でさらに抽出し、クロロホルム相を一緒にして無水  
硫酸マグネシウムで脱水した。濾過により乾燥剤を除去し、溶媒を蒸発させて、薄茶色の  
固体を得た。ヘキサン/酢酸エチルの勾配 (0-30% 酢酸エチル) で溶離させるシリカゲルクロ  
マトグラフィーにより、0.170g (66%) の標題化合物を主要な生成物として得た。

30

## 【 0 3 7 4 】

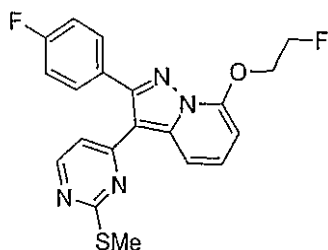
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 3.11 (s, 3H), 7.13 (d,  $J=5.4\text{Hz}$ , 1H), 7.33 (t,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.50 (d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 1H), 7.63 (dd,  $J=5.7$ , 8.6Hz, 2H), 7.76 (dd,  $J=7.4$ , 8.1Hz, 1H), 8.50 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 8.60 (d,  $J=5.5\text{Hz}$ , 1H), 9.20 (s, 1H); APESI+MS  $m/z$  353 (M+1) $^+$ 。

40

## 【 0 3 7 5 】

実施例 56 : 7-(2-フルオロエトキシ)-2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(2-メチルチオ)ピ  
リミジニル)-ピラゾロ[1,5- ]ピリジン

## 【 化 7 5 】



## 【 0 3 7 6 】

## (a) 7-(2-フルオロエトキシ)-2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(2-メチルチオ)ピリミジニル)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン

10

テトラヒドロフラン(5mL)中の2-フルオロエタノール(0.128g, 2mmol)の攪拌溶液に、窒素下、カリウムt-ブトキシド(t-BuOH中1M, 2.0mL, 2mmol)を添加し、得られた溶液を5分間攪拌した。次いで、ジクロロメタン(0.5mL)中の7-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(2-メチルチオ)ピリミジニル)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン(0.15g, 0.4mmol)の溶液を滴下して加え、反応物を16時間攪拌した。ジクロロメタン(20mL)及び水(20mL)を添加し、水相を分離し、ジクロロメタン(2×20mL)でさらに抽出した。有機相を一緒にして無水硫酸マグネシウムで脱水し、溶媒を蒸発させて、褐色の固体を得た。溶離剤として4:1のヘキサン/酢酸エチルを用いてシリカゲルで精製して、0.111g(70%)の標題化合物を得た。

## 【 0 3 7 7 】

20

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 2.59(s, 3H), 4.60(t, J=4.1Hz, 1H), 4.67(t, J=4.1Hz, 1H), 4.87(t, J=4.1Hz, 1H), 4.98(t, J=4.1Hz, 1H), 6.37(d, J=7.3Hz, 1H), 6.64(d, J=5.3Hz, 1H), 7.13(t, J=8.6Hz, 2H), 7.37(t, J=8.2Hz, 1H), 7.58(dd, J=5.3, 8.6Hz, 2H), 8.15(d, J=8.8Hz, 1H), 8.21(d, J=5.5Hz, 1H); APESI+MS m/z399(M+1) $^+$ 。

## 【 0 3 7 8 】

## (b) 7-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(2-メチルチオ)ピリミジニル)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン

30

テトラヒドロフラン(20mL)中の2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(2-メチルチオ)ピリミジニル)-ピラゾロ[1,5- ]ピリジン(実施例51, 1.0g, 3.0mmol)の溶液を窒素下で冷却した。リチウムジイソプロピルアミド(ヘプタン/テトラヒドロフラン/エチルベンゼン中2M溶液, 3.0mL, 6.0mmol)を滴下して加えた。得られた溶液を5分間攪拌し、次いで、テトラヒドロフラン(5mL)のトルエンスルホニルクロリド(1.2g, 6.3mmol)の溶液を滴下して加えた。反応混合物を-78℃で1時間攪拌し、次いで、室温まで昇温させた。酢酸エチル(30mL)と水(20mL)を添加し、有機相を分離した。水相を酢酸エチル(3×20mL)で抽出した。酢酸エチル相を一緒にして硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、溶媒を蒸発させて、褐色の油状物を得た。溶離剤として1:1のヘキサン/ジクロロメタンを用いてシリカゲルで精製して、0.316g(28%)の7-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(2-メチルチオ)ピリミジニル)ピラゾロ[1,5- ]ピリジンを得た。

## 【 0 3 7 9 】

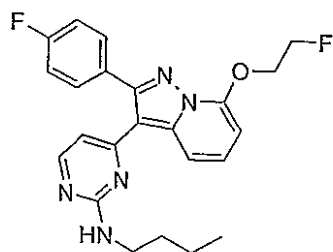
40

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 2.65(s, 3H), 6.73(d, J=5.4Hz, 1H), 7.12-7.25(m, 3H), 7.39(dd, J=7.4, 8.9Hz, 1H), 7.62-7.69(m, 2H), 8.30(d, J=5.2Hz, 1H), 8.50(d, J=8.1Hz, 1H); APEI+MS m/z371/373(M+1) $^+$ 。

## 【 0 3 8 0 】

## 実施例57: N-ブチル-4-[7-(2-フルオロエトキシ)-2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-イル]-2-ピリミジンアミン

## 【 化 7 6 】



## 【 0 3 8 1 】

実施例16において記載した方法と同様の方法で、7-(2-(4-フルオロエトキシ)-2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(2-メチルスルフィニル)ピリミジニル)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン(実施例71)及びn-ブチルアミンから標題化合物(68%)を得た。

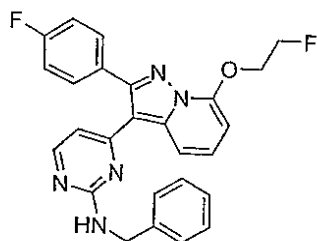
## 【 0 3 8 2 】

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 0.96(t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 3H), 1.44(sextet,  $J=7.5\text{Hz}$ , 2H), 1.62(quintet,  $J=7.5\text{Hz}$ , 2H), 3.45(q,  $J=6.5\text{Hz}$ , 2H), 4.59(t,  $J=4.1\text{Hz}$ , 1H), 4.66(t,  $J=4.1\text{Hz}$ , 1H), 4.86(t,  $J=4.1\text{Hz}$ , 1H), 4.98(t,  $J=4.1\text{Hz}$ , 1H), 5.4(broad s, 1H), 6.26(d,  $J=5.3\text{Hz}$ , 1H), 6.32(d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H), 7.11(t,  $J=8.7\text{Hz}$ , 2H), 7.30(t,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.60(dd,  $J=5.4$ ,  $8.6\text{Hz}$ , 2H), 8.01(d,  $J=5.1\text{Hz}$ , 1H), 8.09(d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 1H); APESI+MS  $m/z$ 424( $M+1$ ) $^-$ 。

## 【 0 3 8 3 】

実施例58: N-ベンジル-4-[7-(2-フルオロエトキシ)-2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-イル]-2-ピリミジンアミン

## 【 化 7 7 】



## 【 0 3 8 4 】

実施例16において記載した方法と同様の方法で、7-(2-(4-フルオロエトキシ)-2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(2-メチルスルフィニル)ピリミジニル)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン(実施例70)及びベンジルアミンから標題化合物(73%)を得た。

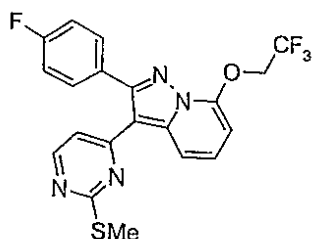
## 【 0 3 8 5 】

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 4.56(t,  $J=4.1\text{Hz}$ , 1H), 4.64(t,  $J=4.1\text{Hz}$ , 1H), 4.72(d,  $J=5.7\text{Hz}$ , 2H), 4.85(t,  $J=4.1\text{Hz}$ , 1H), 4.96(t,  $J=4.1\text{Hz}$ , 1H), 5.7(broad s, 1H), 6.28-6.31(m, 2H), 7.08-7.16(m, 3H), 7.26-7.30(m, 1H), 7.34(d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 2H), 7.39(t,  $J=6.5\text{Hz}$ , 2H), 7.60(dd,  $J=5.5$ ,  $8.6\text{Hz}$ , 2H), 7.75(broad s, 1H), 8.01(d,  $J=5.1\text{Hz}$ , 1H); APESI+MS  $m/z$ 458( $M+1$ ) $^-$ 。

## 【 0 3 8 6 】

実施例59: 2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(2-メチルチオ)ピリミジニル)-7-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン

## 【 化 7 8 】



## 【 0 3 8 7 】

(a) 2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(2-メチルチオ)ピリミジニル)-7-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン

10

ジクロロメタン(100mL)中の7-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(2-メチルチオ)-ピリミジニル)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン(1.6g, 4.3mmol)の溶液を氷浴中で冷却した。この溶液に、テトラヒドロフラン(50mL)中の2,2,2-トリフルオロエタノール(1.6mL, 22mmol)及びカリウムt-ブトキシド(t-ブタノール中1M溶液, 22mL)の溶液を添加した。その後、反応混合物を60 に18時間加熱し、次いで、冷水に注ぎ、1N HClを用いて中和した。相を分離し、有機物を水(2×50mL)で洗浄し、脱水し(硫酸マグネシウム)、濾過し、減圧下に蒸発させた。残渣を酢酸エチル：ヘキサン(1:2)を用いるシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、1.6g(86%)の標題化合物を黄色の固体として得た。

## 【 0 3 8 8 】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.65(s, 3H), 4.86(q, J=8.0Hz, 2H), 6.56(d, J=7.4Hz, 1H), 6.73(d, J=5.4Hz, 1H), 7.20(t, J=8.6Hz, 2H), 7.42(t, J=8.3Hz, 1H), 7.65(dd, J=5.5Hz, 8.8Hz, 2H), 8.28(d, J=8.9Hz, 1H), 8.29(d, J=5.2Hz, 1H); APESI+MS m/z435(M+1)。

20

## 【 0 3 8 9 】

(b) 7-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(2-メチルチオ)ピリミジニル)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン

2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(2-メチルチオ)ピリミジニル)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン(17g, 50mmol)(実施例51を参照されたい)をテトラヒドロフランに溶解させ、ドライアイス/アセトン浴中で-78 に冷却した。リチウムジイソプロピルアミド(テトラヒドロフラン中2M溶液, 76mL, 0.152mol)を添加した。20分後、四塩化炭素(88mL, 910mmol)を添加した。2時間後、得られた溶液を飽和ブライン(50mL)でクエンチし、相を分離した。有機物を飽和ブライン(100mL)で洗浄し、脱水し(硫酸マグネシウム)、濾過し、濃縮した。残渣を、ジクロロメタンを用いるシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、15g(80%)の標題化合物を黄色の固体として得た。

30

## 【 0 3 9 0 】

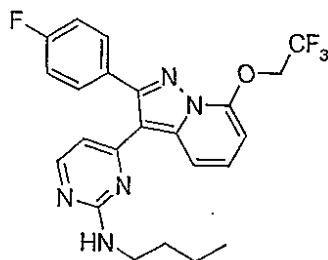
<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.67(s, 3H), 4.86(q, J=8.0Hz, 2H), 6.57(d, J=7.4Hz, 1H), 6.75(d, J=5.4Hz, 1H), 7.21(t, J=8.6Hz, 2H), 7.45(t, J=8.2Hz, 1H), 7.65(dd, J=5.4Hz, 8.7Hz, 2H), 8.28(apparent d, J=8.1Hz, 2H); APESI+MS m/z371(M+1)。

## 【 0 3 9 1 】

実施例60: N-ブチル-4-[2-(4-フルオロフェニル)-7-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-イル]-2-ピリミジンアミン

40

## 【 化 7 9 】



## 【 0 3 9 2 】

50

実施例16において記載した方法と同様の方法で、2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(2-メチルスルフィニル)ピリミジニル)-7-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピラゾロ[1,5-*c*]ピリジン(実施例72)及び*n*-ブチルアミンから標題化合物(31%)を白色の固体として得た。

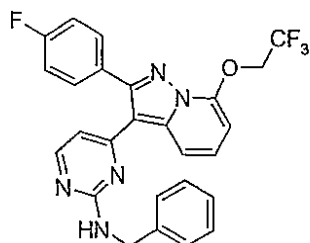
【0393】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 1.02(t, J=7.3Hz, 3H), 1.51(sextet, J=7.5Hz, 2H), 1.72(quintet, J=7.5Hz, 2H), 3.51(q, J=7.0Hz, 2H), 4.86(q, J=8.1Hz, 2H), 5.2(broad s, 1H), 6.35(d, J=5.3Hz, 1H), 6.52(d, J=7.2Hz, 1H), 7.17(t, J=8.7Hz, 2H), 7.35(dd, J=7.6, 8.8Hz, 2H), 7.68(dd, J=5.4, 8.6Hz, 2H), 8.10(d, J=5.3Hz, 1H), 8.21(d, J=8.9Hz, 1H); APESI+MS m/z460(M+1)<sup>+</sup>。

【0394】

実施例61: N-ベンジル-4-[2-(4-フルオロフェニル)-7-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピラゾロ[1,5-*c*]ピリジン-3-イル]-2-ピリミジンアミン

【化80】



【0395】

実施例16において記載した方法と同様の方法で、2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(2-メチルスルフィニル)ピリミジニル)-7-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピラゾロ[1,5-*c*]ピリジン(実施例72, 0.034g, 0.076mmol)及びベンジルアミンから0.03g(80%)の標題化合物を得た。

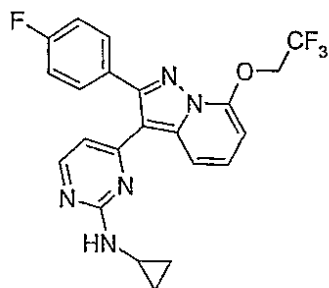
【0396】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 4.65(d, J=5.8Hz, 2H), 4.72(dd, J=8.1, 16.3Hz, 2H), 5.6(broad s, 1H), 6.27(d, J=5.3Hz, 1H), 6.36(d, J=7.3Hz, 1H), 7.07(t, J=8.6Hz, 3H), 7.23-7.29(m, 1H), 7.29-7.35(m, 4H), 7.56(dd, J=5.7, 8.5Hz, 2H), 7.7(broad s, 1H), 8.00(d, J=5.3Hz, 1H); APESI+MS m/z494(M+1)<sup>+</sup>。

【0397】

実施例62: N-シクロプロピル-4-[2-(4-フルオロフェニル)-7-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピラゾロ[1,5-*c*]ピリジン-3-イル]-2-ピリミジンアミン

【化81】



【0398】

2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(2-メチルスルフィニル)ピリミジニル)-7-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピラゾロ[1,5-*c*]ピリジン(実施例72, 1.4g, 3.1mmol)をジクロロメタン(50mL)に溶解させ、シクロプロピルアミン(10mL, 61mmol)で処理した。得られた溶液を還流温度で6日間加熱し、室温まで冷却し、次いで、ジクロロメタンで希釈した。得られた溶液を飽和重炭酸ナトリウム(25mL)及び水(25mL)で洗浄し、脱水し(硫酸マグネシウム)、濾過し、減圧下に溶媒を蒸発させた。残渣を、溶離剤として酢酸エチル:ヘキサン(1:1)

を用いるシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、1.1g(80%)の標題化合物を白色の固体として得た。

【0399】

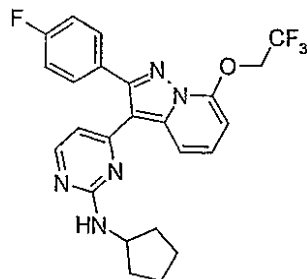
$^1\text{H-NMR}$ (アセトン- $d_6$ ) : 0.47(br.s, 2H), 0.66(br.s, 2H), 2.70(m, 1H), 5.02(q,  $J=8.2\text{Hz}$ , 2H), 6.22(d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H), 6.41(br.s, 1H), 6.62(d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H), 7.15(t,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H), 7.33(t,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 7.60(m, 2H), 7.94(d,  $J=5.1\text{Hz}$ , 1H), 8.34(br.s, 1H); APESI+MS  $m/z$ 444( $M+1$ )。

【0400】

実施例63: N-シクロペンチル-4-[2-(4-フルオロフェニル)-7-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-イル]-2-ピリミジンアミン

10

【化82】



【0401】

2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(2-メチルスルフィニル)ピリミジニル)-7-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-ピラゾロ[1,5- ]ピリジン(実施例72, 0.05g, 0.11mmol)をシクロペンチルアミン(1mL)に溶解させ、60 で18時間加熱した。反応混合物を酢酸エチル(40mL)で希釈し、水(2×10mL)で抽出した。有機相を脱水し(硫酸マグネシウム)、濾過し、減圧下に溶媒を蒸発させた。残渣を、溶離剤として酢酸エチル:ヘキサン(1:2)を用いるシリカゲル分取クロマトグラフィープレート(2mm)で精製して、0.008g(15%)標題化合物を得た。

20

【0402】

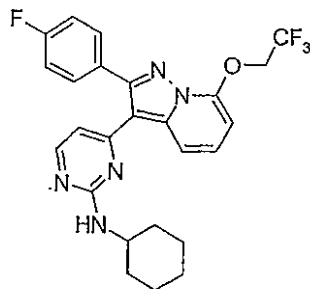
$^1\text{H-NMR}$ (アセトン- $d_6$ ) : 1.60(m, 4H), 1.75(m, 2H), 2.04(m, 2H), 4.32(m, 1H), 5.13(q,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 6.23(br.s, 1H), 6.30(d,  $J=4.7\text{Hz}$ , 1H), 6.73(d,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H), 7.25(t,  $J=8.7\text{Hz}$ , 2H), 7.43(t,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 7.70(dd,  $J=5.5\text{Hz}$ , 8.8Hz, 2H), 8.04(d,  $J=5.1\text{Hz}$ , 1H), 8.24(d,  $J=9\text{Hz}$ , 1H); APESI+MS  $m/z$ 472( $M+1$ )。

30

【0403】

実施例64: N-シクロヘキシル-4-[2-(4-フルオロフェニル)-7-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-イル]-2-ピリミジンアミン

【化83】



40

【0404】

実施例63において記載した方法と同様の方法で、2-(4-フルオロフェニル)-7-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-3-(4-(2-メチルスルフィニル)ピリミジニル)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン(実施例72)から標題化合物(49%)を得た。

【0405】

$^1\text{H-NMR}$ (アセトン- $d_6$ ) : 1.3(m, 5H), 1.60(m, 1H), 1.80(m, 2H), 2.00(m, 2H), 3.80(

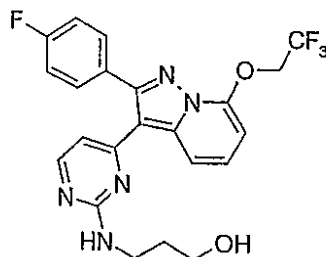
50

m, 1H), 5.13(q, J=8.4Hz, 2H), 6.12(s, 1H), 6.30(s, 1H), 6.73(d, J=7.5Hz, 1H), 7.25(t, J=8.7Hz, 2H), 7.43(t, J=8.1Hz, 1H), 7.69(dd, J=5.5Hz, 8.6Hz, 2H), 8.04(d, J=5.1Hz, 1H), 8.22(d, J=8.9Hz, 1H); APESI+MS m/z485(M+1)。

【0406】

実施例65： 3-(4-[2-(4-フルオロフェニル)-7-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-イル]-2-ピリミジニルアミノ)-1-プロパノール

【化84】



10

【0407】

実施例63において記載した方法と同様の方法で、2-(4-フルオロフェニル)-7-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-3-(4-(2-メチルスルフィニル)ピリミジニル)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン(実施例72)から標題化合物(38%)を得た。

【0408】

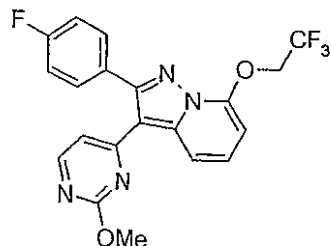
<sup>1</sup>H-NMR(アセトン-d<sub>6</sub>): 1.69(m, 2H), 3.44(apparent q, J=6.4Hz, 2H), 3.53(s, 2H), 3.75(br.s, 1H), 5.01(q, J=8.4Hz, 2H), 6.19(d, J=5.2Hz, 1H), 6.32(br.s, 1H), 6.62(d, J=7.5Hz, 1H), 7.14(t, J=8.9Hz, 2H), 7.32(t, J=8.2Hz, 1H), 7.59(dd, J=5.6Hz, 8.6Hz, 2H), 7.93(d, J=5.2Hz, 1H), 8.14(d, J=8.9Hz, 1H); APESI+MS m/z462(M+1)。

20

【0409】

実施例66： 2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(2-メチルオキシ)ピリミジニル)-7-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン

【化85】



30

【0410】

2-(4-フルオロフェニル)-7-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-3-(4-(2-メチルスルフィニル)ピリミジニル)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン(実施例72)(0.05g, 0.11mmol)をメタノール(20mL)中の2N アンモニアに溶解させ、得られた混合物を80℃で18時間加熱した。反応混合物を酢酸エチル(40mL)で希釈し、水(2×10mL)で抽出した。有機相を脱水し(硫酸マグネシウム)、濾過し、減圧下に蒸発させた。残渣を、溶離剤として酢酸エチル：ヘキサン(1:2)を用いるシリカゲル分取クロマトグラフィープレート(2mm)で精製して、0.034g(73%)の標題化合物を得た。

40

【0411】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 4.12(s, 3H), 4.86(q, J=8.0Hz, 2H), 6.56(d, J=7.4Hz, 1H), 6.71(d, J=5.2Hz, 1H), 7.21(t, J=8.5Hz, 2H), 7.42(t, J=8.2Hz, 1H), 7.65(dd, J=5.4Hz, 7.7Hz, 2H), 8.30(d, J=5.2Hz, 1H), 8.35(d, J=8.9Hz, 1H); APESI+MS m/z419(M+1)。

【0412】

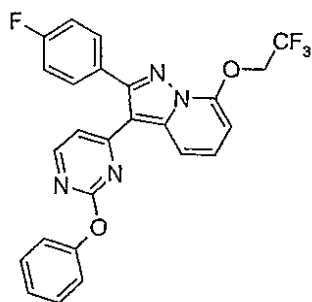
実施例67： 2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(2-フェニルオキシ)ピリミジニル)-7-(2,2,2

50



-トリフルオロエトキシ)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン

## 【化 8 6】



10

## 【 0 4 1 3】

2-(4-フルオロフェニル)-7-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-3-(4-(2-メチルスルフィニル)ピリミジニル)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン(実施例72)(0.05g, 0.11mmol)をジクロロメタン(3mL)に溶解させ、テトラヒドロフラン(3mL)中のフェノール(0.1mL, 1.1mmol)及びカリウムt-ブトキシド(t-ブチルアルコール中1N, 1.2mL)の溶液で処理した。周囲温度で30分後、反応物を水でクエンチし、酢酸エチル(40mL)で希釈し、水(2×10mL)で抽出した。有機相を脱水し(硫酸マグネシウム)、濾過し、減圧下に蒸発させた。残渣を、溶離剤として酢酸エチル：ヘキサン(1:2)を用いるシリカゲル分取クロマトグラフィープレート(2mm)で精製して、0.032g(61%)の標題化合物を得た。

20

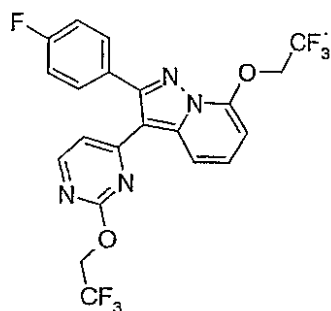
## 【 0 4 1 4】

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 4.81(q,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 6.49(d,  $J=7.4\text{Hz}$ , 1H), 6.74(d,  $J=5.4\text{Hz}$ , 1H), 7.17(t,  $J=7.7\text{Hz}$ , 1H), 7.23(t,  $J=8.6\text{Hz}$ , 2H), 7.32(d,  $J=7.7\text{Hz}$ , 2H), 7.36(t,  $J=7.4\text{Hz}$ , 1H), 7.53(t,  $J=7.7\text{Hz}$ , 2H), 7.63(dd,  $J=5.4\text{Hz}$ , 8.6Hz, 2H), 7.76(d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 8.31(d,  $J=5.4\text{Hz}$ , 1H); APESI+MS  $m/z$ 481(M+1)。

## 【 0 4 1 5】

実施例68: 2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ))ピリミジニル)-7-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン

## 【化 8 7】



30

## 【 0 4 1 6】

実施例56において記載した方法と同様の方法で、2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(2-メチルスルフィニル)ピリミジニル)-7-(エチルスルフィニル)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン(実施例69)及び2,2,2-トリフルオロエタノールから標題化合物(10%)を得た。

40

## 【 0 4 1 7】

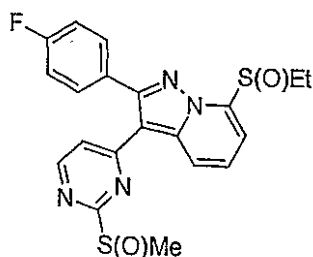
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 4.78-4.85(m, 4H), 6.52(d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H), 6.75(d,  $J=5.3\text{Hz}$ , 1H), 7.16(t,  $J=8.6\text{Hz}$ , 2H), 7.41(t,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H), 7.58(dd,  $J=5.3$ , 8.6Hz, 2H), 8.22(d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 8.25(d,  $J=5.3\text{Hz}$ , 1H); APESI+MS  $m/z$ 487(M+1) $^+$ 。

## 【 0 4 1 8】

実施例69: 2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(2-メチルスルフィニル)ピリミジニル)-7-(エチルスルフィニル)-ピラゾロ[1,5- ]ピリジン

## 【化 8 8】

50



## 【 0 4 1 9 】

10

実施例55において記載した方法と同様の方法で、2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(2-メチルチオ)ピリミジニル)-7-(エチルチオ)ピラゾロ[1,5- ]ピリジンから標題化合物を得た。

## 【 0 4 2 0 】

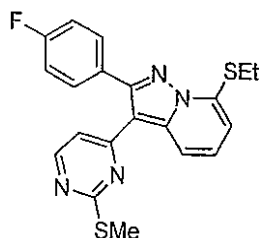
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 1.25(t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 3H), 3.00(s, 3H), 3.33-3.45(m, 2H), 7.05(d,  $J=5.5\text{Hz}$ , 1H), 7.20(t,  $J=8.6\text{Hz}$ , 2H), 7.54-7.59(m, 3H), 7.67(dd,  $J=7.3$ , 8.8Hz, 1H), 8.52(d,  $J=5.5\text{Hz}$ , 1H), 8.25(t,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H); APESI+MS  $m/z$  429(M+1) $^+$ 。

## 【 0 4 2 1 】

実施例70 : 2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(2-メチルチオ)ピリミジニル)-7-(エチルチオ)-ピラゾロ[1,5- ]ピリジン

20

## 【 化 8 9 】



## 【 0 4 2 2 】

30

実施例56において記載した方法と同様の方法で、2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(2-メチルチオ)ピリミジニル)-ピラゾロ[1,5- ]ピリジン、及び、トルエンスルホニルクロリドの代わりにジエチルジスルフィドから、2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(2-メチルチオ)ピリミジニル)-7-(エチルチオ)ピラゾロ[1,5- ]ピリジンを得た。

## 【 0 4 2 3 】

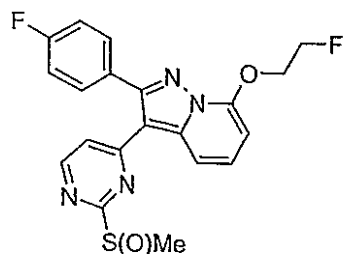
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 1.46(t,  $J=7.4\text{Hz}$ , 3H), 2.60(s, 3H), 3.16(q,  $J=7.4\text{Hz}$ , 2H), 6.67(d,  $J=5.5\text{Hz}$ , 1H), 6.81(d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H), 7.13(t,  $J=8.6\text{Hz}$ , 2H), 7.35(t,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 7.59(dd,  $J=5.5$ , 8.6Hz, 2H), 8.22(d,  $J=5.5\text{Hz}$ , 1H), 8.28(d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 1H)。

## 【 0 4 2 4 】

実施例71 : 7-(2-フルオロエトキシ)-2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(2-メチルスルフィニル)-ピリミジニル)-ピラゾロ[1,5- ]ピリジン

40

## 【 化 9 0 】



50

## 【 0 4 2 5 】

実施例55において記載した方法と同様の方法で、7-(2-フルオロエトキシ)-2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(2-メチルチオ)ピリミジニル)ピラゾロ[1,5-  ]ピリジンから、7-(2-フルオロエトキシ)-2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(2-メチルスルフィニル)ピリミジニル)ピラゾロ[1,5-  ]ピリジンを得た。

## 【 0 4 2 6 】

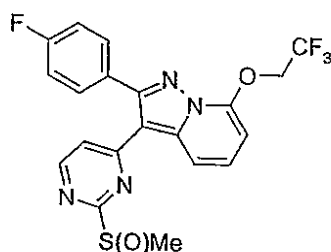
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 3.04(s, 3H), 4.65(t, J=4.0Hz, 1H), 4.75(t, J=4.0Hz, 1H), 4.91(t, J=4.1Hz, 1H), 5.06(t, J=4.1Hz, 1H), 6.50(d, J=7.5Hz, 1H), 7.02(d, J=5.5Hz, 1H), 7.24(t, J=8.6Hz, 2H), 7.54(t, J=8.3Hz, 1H), 7.62-7.67(m, 2H), 8.48-8.53(m, 2H)。

10

## 【 0 4 2 7 】

実施例72： 2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(2-メチルスルフィニル)ピリミジニル)-7-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-ピラゾロ[1,5-  ]ピリジン

## 【 化 9 1 】



20

## 【 0 4 2 8 】

実施例55において記載した方法と同様の方法で、2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(2-メチルチオ)ピリミジニル)-7-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピラゾロ[1,5-  ]ピリジン及びm-クロロ過安息香酸から、2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(2-メチルスルフィニル)ピリミジニル)-7-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピラゾロ[1,5-  ]ピリジンを得た。

## 【 0 4 2 9 】

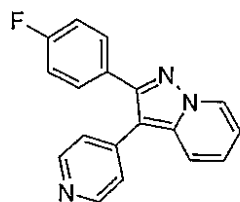
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 3.03(s, 3H), 4.85(q, J=8.0Hz, 2H), 6.60(d, J=7.3Hz, 1H), 7.05(d, J=5.3Hz, 1H), 7.24(t, J=7.6Hz, 2H), 7.52(t, J=8.2Hz, 2H), 7.60-7.68(m, 2H), 8.51(d, J=5.5Hz, 1H), 8.57(d, J=8.8Hz, 1H)。

30

## 【 0 4 3 0 】

実施例73： 2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-ピリジル)-ピラゾロ[1,5-  ]ピリジン

## 【 化 9 2 】



40

## 【 0 4 3 1 】

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

乾燥トルエン(10mL)中の2-(4-フルオロフェニル)-3-ブロモピラゾロ[1,5-  ]ピリジン(0.2g, 0.68mmol)及び4-(トリブチルスタニル)ピリジン(0.38g, 1mmol)の溶液に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.03g, 0.03mmol)を添加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下、還流温度で約48時間加熱し、室温まで冷却し、ジエチルエーテル(40mL)で希釈した。得られた混合物をフッ化カリウム10%水溶液(20mL)に注ぎ、1時間攪拌した。得られた二相性混合物をケイ藻土のパッド(1cm)を通して濾過し、有機相を分離した。水相をジエチルエーテル(10mL)で抽出し、有機相を一緒にしてブラインで洗浄し、無

50

水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、減圧下に溶媒を蒸発させた。溶離剤として、ヘキサン中20%酢酸エチル、その後、ヘキサン中50%酢酸エチルを用いるシリカゲルクロマトグラフィーで残渣を精製して、0.16g(80%)の標題化合物をオフホワイトの固体として得た。

【0432】

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 8.58(s, 2H), 8.50(d, 1H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.63(d, 1H, 9Hz), 7.52(m, 2H), 7.27-7.20(m, 3H), 7.06(t, 2H, 8.7Hz), 6.86(dt, 1H,  $J=7, 1\text{Hz}$ ); MS(+ve イオンエレクトロスプレー): 290(100), ( $\text{MH}^+$ )。

【0433】

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

乾燥N,N-ジメチルホルムアミド(10mL)中の2-(4-フルオロフェニル)-ピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-カルボン酸(0.96g, 3.75mmol)の溶液に、重炭酸ナトリウム(0.95g, 11.3mmol)を添加し、次いで、N-プロモスクシンイミド(0.667g, 3.75mmol)を添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下室温で約90分間攪拌し、水(300mL)に注いだ。生じた固体を濾過により採集し、水で洗浄し、10:1のクロロホルム:メタノール(10mL)に溶解させ、溶離剤として10:1のクロロホルム:メタノールを用いてシリカゲルのパッド(0.5cm)を通して濾過した。濾液を蒸発させることにより0.87g(80%)の標題化合物が黄褐色の固体として残留した。

【0434】

$^1\text{H-NMR}(\text{d}_6 \text{ DMSO})$ : 8.7(d, 1H,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 8.02(dd, 2H,  $J=8.7, 5.7\text{Hz}$ ), 7.61(d, 1H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.40(t, 1H,  $J=6\text{Hz}$ ), 7.38(t, 2H,  $J=9\text{Hz}$ ), 7.04(t, 1H,  $J=6.9\text{Hz}$ ); MS(+ve イオンエレクトロスプレー): 293(100), ( $\text{MH}^+$ )。

【0435】

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

2N 水性水酸化ナトリウム(50mL)及びメタノール(30mL)中のメチル 2-(4-フルオロフェニル)-ピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-カルボキシレート(5.0g, 18.5mmol)の溶液を還流温度で約3時間加熱し、得られた混合物を濾過した。濾液をジエチルエーテル(20mL)で洗浄し、次いで、元の容積の約半分の容積になるまで減圧下に濃縮した。濃塩酸を添加してpHを約2に調節した。生じた固体を濾過により採集し、水で洗浄し、減圧下に乾燥させて、4.8g(約100%)の標題化合物を白色の固体として得た。

【0436】

$^1\text{H-NMR}(\text{d}_6 \text{ DMSO})$ : 12.43(s, 1H), 8.84(d, 1H,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 8.14(d, 1H,  $J=9\text{Hz}$ ), 7.82(m, 2H), 7.57(t, 1H,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.28(t, 2H,  $J=9\text{Hz}$ ), 7.15(td, 1H,  $J=6.9, 1.2\text{Hz}$ ); MS(+ve イオンエレクトロスプレー): 257(100), ( $\text{MH}^+$ )。

【0437】

(d) メチル 2-(4-フルオロフェニル)-ピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-カルボキシレート

乾燥アセトニトリル(150mL)中のメチル 3-(4-フルオロフェニル)プロピオレート(8.02g, 45mmol)及び1-アミノピリジニウムヨード(10g, 45mmol)の攪拌溶液を約0℃に冷却した。乾燥アセトニトリル(50mL)中の1,8-ジアザビシクロウンデク-7-エン(13.7g, 90mmol)の溶液を1時間かけて滴下して加えた。得られた混合物を室温で約18時間攪拌した。反応混合物を氷浴中で約30分間冷却し、生じた沈澱物を濾過により採集し、冷アセトニトリル(10mL)で洗浄した。得られた固体を減圧下に乾燥させて、8.48g(70%)の標題化合物を白色の固体として得た。

【0438】

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 8.50(d, 1H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.18(d, 1H,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.78(m, 2H), 7.42(t, 1H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.13(t, 2H,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 6.97(td, 1H,  $J=6.8, 1\text{Hz}$ ); MS(+ve イオンエレクトロスプレー): 271(100), ( $\text{MH}^+$ )。

【0439】

(e) メチル 3-(4-フルオロフェニル)プロピオレート

乾燥ジエチルエーテル(400mL)中の1-(4-フルオロフェニル)-2-トリメチルシリルアセチレン(64g, 0.33mol)の溶液を窒素雰囲気下0℃に冷却した。この溶液に、内部温度を2℃未満

に維持しながら、滴下漏斗を用いてテトラブチルアンモニウムフルオリドの溶液(テトラヒドロフラン中1M, 330mL, 0.33mol)を45分間かけて滴下して加えた。得られた混合物を約1時間かけて室温まで昇温させ、ジエチルエーテル(300mL)を添加した。得られた有機溶液を水及び飽和ブラインで洗浄し、次いで、無水硫酸マグネシウムで脱水した。濾過により硫酸マグネシウムを除去し、濾液を約-78℃に冷却した。温度を-66℃未満に維持しながら、滴下漏斗を用いて、n-ブチルリチウム(ヘキサン中1.6M, 450mL, 0.72mol)を約1時間かけて滴下して加えた。n-ブチルリチウムの添加が完了した後、得られた混合物を-78℃で約1時間攪拌した。次いで、乾燥ジエチルエーテル(200mL)中のクロロギ酸メチル(110mL, 1.4mol)の予め冷却しておいた溶液を連続流としてできるだけ速やかに添加した。得られた混合物を-78℃に冷却し、1.5時間かけて室温まで昇温させた。有機反応混合物を水及び飽和ブラインで洗浄し、次いで、無水硫酸マグネシウムで脱水した。減圧下に溶媒を除去し、残渣を減圧下に乾燥させて、36.5g(61%)の標題化合物を褐色固体として得た。

10

【0440】

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 7.58(dd, 2H,  $J=9$ , 5.4Hz), 7.07(t, 2H,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 3.84(s, 3H); MS(+ve イオンエレクトロスプレー): 178(30), ( $\text{M}^+$ ).

【0441】

(f) 1-(4-フルオロフェニル)-2-トリメチルシリルアセチレン

4-フルオロヨードベンゼン(112mL, 0.97mol)及びトリエチルアミン(176mL, 1.26mol)を乾燥テトラヒドロフラン(1.2L)に溶解させ、得られた溶液に窒素ガスを約20分間通気した。ヨウ化銅(I)(1.08g, 5.7mmol)及びビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムジクロリド(2.15g, 3mmol)を添加し、次いで、温度を約23℃に維持しながら、トリメチルシリルアセチレン(178mL, 1.3mol)を約40分間かけて滴下して加えた。大量の沈澱物(推定  $\text{Et}_3\text{N} \cdot \text{HCl}$ )が形成され、機械的攪拌が必要となった。トリメチルシリルアセチレンの添加完了後、得られた混合物を室温で約18時間攪拌し、濾過した。得られた固体をシクロヘキサンで洗浄した。一緒にした濾液を減圧下に濃縮して、褐色の油状物を得た。この油状物をシリカゲルのパッドに適用し、シクロヘキサンで溶離させて、黄色の溶液を得た。溶媒を除去して、182.8g(95%)の標題化合物を黄色の油状物として得た。

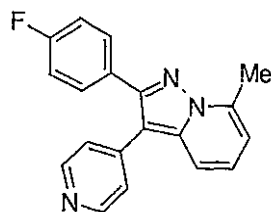
20

【0442】

実施例74: 2-(4-フルオロフェニル)-7-メチル-3-(4-ピリジニル)ピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン

30

【化93】



【0443】

(a) 2-(4-フルオロフェニル)-7-メチル-3-(4-ピリジニル)ピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン

40

実施例73において記載した方法と同様の方法で、2-(4-フルオロフェニル)-3-ブromo-7-メチルピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン(0.1g, 0.33mmol)及び4-(トリ-n-ブチル)スタニルピリジン(0.17g, 0.46mmol)から、0.016g(14%)の標題化合物を白色の固体として得た。この物質をジエチルエーテルに溶解させ、ジエチルエーテル中のHClで処理して、対応する塩酸塩を得た。

【0444】

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ : 8.74(d, 2H,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 7.91(d, 1H,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.81(d, 2H,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 7.61(m, 2H), 7.56(t, 1H,  $J=15.9\text{Hz}$ ), 7.34(t, 2H,  $J=17.6\text{Hz}$ ), 7.15(d, 1H,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 2.79(s, 3H); MS(+ve エレクトロスプレー): 303(100), ( $\text{M}^+$ ).

【0445】

50

(b) 2-(4-フルオロフェニル)-3-ブromo-7-メチル-ピラゾロ[1,5- ]ピリジン

実施例73において略述した手順に従って、2-(4-フルオロフェニル)-7-メチル-ピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-カルボン酸から標題化合物を得た。

【0446】

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 8.00(m, 2H), 7.38(d, 1H,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.11(m, 3H), 6.62(d, 1H,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 2.71(s, 3H); MS(+ve エレクトロスプレー): 306(25), (MH<sup>+</sup>).

【0447】

(c) 2-(4-フルオロフェニル)-7-メチル-ピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-カルボン酸

実施例73において記載した方法と同様の方法で、メチル 2-(4-フルオロフェニル)-7-メチル-ピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-カルボキシレートから標題化合物を白色の固体として得た。 10

【0448】

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ : 8.08(d, 1H,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.84(m, 2H), 7.76(m, 1H), 7.53(m, 1H), 7.30(t, 2H,  $J=17.8\text{Hz}$ ), 7.09(d, 1H,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 2.75(s, 3H); MS(+ve エレクトロスプレー): 270(100), (M<sup>+</sup>).

【0449】

(d) メチル 2-(4-フルオロフェニル)-7-メチル-ピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-カルボキシレート

乾燥アセトニトリル(75mL)中のメチル 3-(4-フルオロフェニル)プロピオレート(3.47g, 19.5mmol)及び1-アミノ-2-メチルピリジニウム 2,4,6-トリメチルベンゼンスルホネート(6.0g, 19.5mmol)の攪拌溶液に、乾燥アセトニトリル(25mL)中の1,8-ジアザビシクロウンデク-7-エン(5.82mL, 39mmol)の溶液を10分間かけて滴下して加えた。得られた混合物を室温で約18時間攪拌した。溶媒を減圧下に蒸発させ、残渣を水(500mL)と酢酸エチル(250mL)の間で分配させ、有機相を分離した。水相を酢酸エチルで抽出し、有機抽出物を一緒にして無水硫酸マグネシウムで脱水し、溶媒を減圧下に除去した。残渣を、溶離剤として10:1のヘキサン:酢酸エチルを用いるシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、4.65g(86%)の標題化合物を白色の固体として得た。 20

【0450】

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 8.15(d, 1H,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.86(m, 2H), 7.41(t, 1H,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.19(t, 2H,  $J=17.6\text{Hz}$ ), 6.87(d, 1H,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 3.89(s, 3H), 2.85(s, 3H); MS(+ve イオン エレクトロスプレー): 285(100), (MH<sup>+</sup>). 30

【0451】

(e) 1-アミノ-2-メチルピリジニウム 2,4,6-トリメチルベンゼンスルホネート

冷トリフルオロ酢酸(50mL)(0 )に、N-t-ブトキシカルボニル-O-(メチルスルホニル)ヒドロキシルアミン(16.09g, 51mmol)を約15分間かけて少量ずつ添加した。得られた溶液を、次いで、室温で約15分間攪拌し、氷水(250mL)に注いだ。生じた白色の沈澱物を濾過により採集し、5分間風乾した。得られた固体をクロロホルム(100mL)に溶解させ、この溶液を無水硫酸マグネシウムで脱水した。濾過により硫酸マグネシウムを除去し、濾液を、クロロホルム(5mL)中の2-ピコリン(5.0g, 54mmol)の溶液に添加した。得られた混合物を45分間攪拌し、次いで、濾過した。濾液にジエチルエーテル(225mL)を添加することにより、生成物が沈澱した。生じた固体を濾過により採集し、ジエチルエーテル(50mL)で洗浄し、乾燥させて、12.9g(82%)の標題化合物を白色の固体として得た。 40

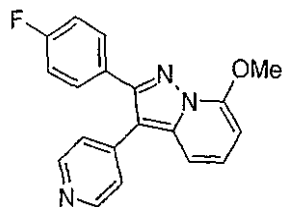
【0452】

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 9.45(d, 1H), 8.4(s, 2H), 7.84(t, 1H), 7.55(t, 1H), 7.50(d, 1H), 6.80(s, 2H), 2.81(s, 3H), 2.62(s, 6H), 2.25(s, 3H); MS(+ve エレクトロスプレー): 109(100), (M<sup>+</sup>).

【0453】

実施例75: 2-(4-フルオロフェニル)-7-メトキシ-3-(4-ピリジニル)ピラゾロ[1,5- ]-ピリジン

【化94】



## 【0454】

実施例73及び実施例74において記載した方法と同様の方法で、2-メトキシピリジンから標題化合物を得た。

## 【0455】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) : 4.12(s, 3H), 6.52(d, 1H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.24(m, 4H), 7.35(m, 2H), 7.51(dd, 2H,  $J=5.6\text{Hz}$ ,  $8.8\text{Hz}$ ), 8.53(d, 2H,  $J=6.0\text{Hz}$ ) ; MS(ES+)  $m/z$ 320( $\text{M}^+$  + H)。

## 【0456】

代替的な方法として、以下に示す手順に従い、7-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-ピリジニル)ピラゾロ[1,5- $a$ ]ピリジン(実施例76を参照されたい)から2-(4-フルオロフェニル)-7-メトキシ-3-(4-ピリジニル)ピラゾロ[1,5- $a$ ]ピリジンを調製することができる。

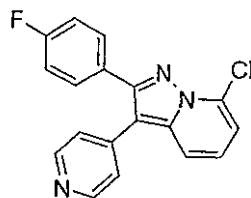
## 【0457】

7-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-ピリジニル)ピラゾロ[1,5- $a$ ]ピリジン(0.05g, 0.15mmol)を、乾燥メタノール(5mL)中のナトリウムメトキシド(0.75mmol)の溶液に添加し、得られた混合物を還流温度で約24時間加熱した。水を添加し、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を一緒にしてブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水した。得られた溶液をシリカゲルの短いパッドを通して濾過し、減圧下に溶媒を蒸発させた。残渣を、1:10のMeOH : 酢酸エチルを用いるシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、0.039g(80%)の標題化合物を得た。 $^1\text{H-NMR}$ 及びMSは、上記で記載したものと同一である。

## 【0458】

実施例76 : 7-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-ピリジニル)ピラゾロ[1,5- $a$ ]-ピリジン

## 【化95】



## 【0459】

乾燥テトラヒドロフラン(4mL)中の2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-ピリジニル)-ピラゾロ[1,5- $a$ ]ピリジン(実施例73から得たもの, 100mg, 0.346mmol)の攪拌溶液を $\text{N}_2$ 下約-78に冷却し、ヘキサン中の $n$ -ブチルリチウム(ヘキサン中2.5M, 0.27mL, 0.7mmol)を滴下して加えた。得られた混合物を-78で約30分間攪拌し、乾燥テトラヒドロフラン(1mL)中の $p$ -トルエンスルホニルクロリド(0.15g, 0.76mmol)の溶液を添加した。得られた混合物を30分間かけて室温まで昇温させ、室温で1時間攪拌した。水を加え、得られた混合物を分液漏斗に注いだ。有機相を分離し、水相を酢酸エチルで抽出した。有機相を一緒にして無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、蒸発させた。シリカゲルクロマトグラフィーで精製して、0.087g(78.6%)の標題化合物を得た。

## 【0460】

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.65(d, 2H,  $J=5.8\text{Hz}$ ), 7.55-7.69(m, 3H), 7.30(d, 2H,  $J=5.8\text{Hz}$ ), 7.11-7.21(m, 1H), 7.04-7.13(m, 3H) ; MS(ES+ve) : 326(25,  $\text{M}+3$ ), 323(50,  $\text{M}^+$ ), 290(1

10

20

30

40

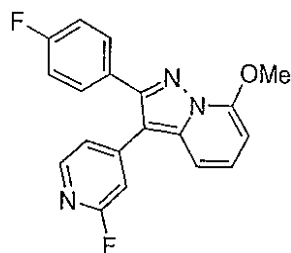
50

00)。

【 0 4 6 1 】

実施例 77: 2-(4-フルオロフェニル)-3-(2-フルオロ-4-ピリジニル)-7-メトキシピラゾロ[1,5- ]ピリジン

【 化 9 6 】



10

【 0 4 6 2 】

N,N-ジメチルホルムアミド(6.00mL)中の3-ブromo-2-(4-フルオロフェニル)-7-メトキシピラゾロ[1,5- ]ピリジン(実施例74から得たもの, 180mg, 0.560mmol)、2-フルオロピリジン-4-イルボロン酸(実施例80から得たもの, 112mg, 0.800mmol)及びジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(40.0mg, 0.056mmol)の溶液を、110 で予め加熱しておいた油浴中に置いた。反応物に2M 炭酸ナトリウム(0.840mL, 1.68mmol)を滴下して加えた。反応物を3時間攪拌した後、室温まで冷却し、Celite 545パッドを通して濾過した。Celiteフィルターを酢酸エチルで洗浄し、濾液を減圧下50 で濃縮乾燥させた。残渣を塩化メチレンに溶解させ、無水硫酸マグネシウムで脱水した。濾過により乾燥剤を除去した。濾液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製して、標題化合物(110mg, 0.326mmol, 58%)を得た。

20

【 0 4 6 3 】

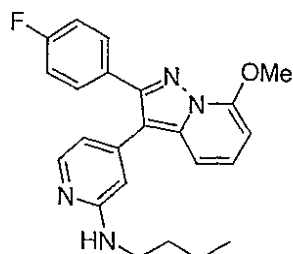
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 8.14(d, 1H,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 7.53(dd, 2H,  $J=6.0, 8.0\text{Hz}$ ), 7.24-7.32(m, 2H), 7.00-7.10(m, 3H), 6.89(s, 1H), 6.23(dd, 1H,  $J=2.0, 6.0\text{Hz}$ ), 4.2(s, 3H); MS (ES+ve): 338.1(40,  $\text{M}^+$ ), 323.1(100)。

【 0 4 6 4 】

実施例 78: N-ブチル-4-[2-(4-フルオロフェニル)-7-メトキシピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-イル]-2-ピリジンアミン

30

【 化 9 7 】



40

【 0 4 6 5 】

封管中で、2-(4-フルオロフェニル)-3-(2-フルオロ-4-ピリジニル)-7-メトキシピラゾロ[1,5- ]ピリジン(実施例77から得たもの, 20mg, 0.06mmol)及びn-ブチルアミン(2.0mL, 1.5g, 20mmol)を合わせ、得られた反応物を130 で予め加熱しておいた油浴中に置いた。出発物質が消費されたことがTLC分析(ヘキサン中の50%酢酸エチル)によって示されるまで、反応物を130 で攪拌した。封管の内容物をフラスコに移し、高真空下50 で濃縮乾燥させた。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、2.0mg(0.005mmol, 8%)の標題化合物を得た。

【 0 4 6 6 】

$^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-アセトン})$ : 8.04(d, 1H,  $J=5.1\text{Hz}$ ), 7.74(dd, 2H,  $J=5.7, 9.0\text{Hz}$ ), 7.33-7

50

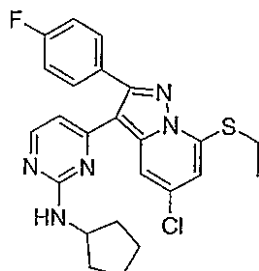


.38(m, 2H), 7.22(t, 2H, J=9.0Hz), 6.45-6.54(m, 3H), 4.25(s, 3H), 3.30-3.40(m, 2H), 1.60(quint, 2H, J=7.2Hz), 1.45(sext, 2H, J=7.2Hz), 0.9(t, 3H, J=7.2Hz); MS(E S+ve): 391.1(100, M<sup>+</sup>), 376.3(100)。

【0467】

実施例79: N-{4-[5-クロロ-7-(エチルスルファニル)-2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-*c*]ピリジン-3-イル]-2-ピリミジニル}-N-シクロペンチルアミン

【化98】



10

【0468】

(a) 2-(4-クロロ-2-ピリジニル)-1-(4-フルオロフェニル)エタノン

テトラヒドロフラン(100mL)中の4-クロロ-2-ピコリン(5.0g, 39mmol)及び4-フルオロ安息香酸エチル(6.6g, 39mmol)の冷溶液(0℃)に、圧力均一化漏斗を用いて、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド(80mL, テトラヒドロフラン中1.0M, 80mmol)を30分間かけて滴下して加えた。リチウムビス(トリメチルシリル)アミドの添加が完了した時点で、冷浴を除去し、得られた溶液を室温で15時間撹拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、そこに、メタノールを添加した。形成された白色沈澱物を濾過により採集し、乾燥させて、2-(4-クロロ-2-ピリジニル)-1-(4-フルオロフェニル)エタノン(9.6g, 99%)を白色の固体として得た。

20

【0469】

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 7.90(m, 3H), 7.11(t, 2H), 6.56(s, 1H), 5.67(s, 1H), 4.14(m, 2H); <sup>19</sup>F-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 115.67; MS m/z250(M+1)。

【0470】

(b) 2-(4-クロロ-2-ピリジニル)-1-(4-フルオロフェニル)エタノンオキシム

メタノール(200mL)中の2-(4-クロロ-2-ピリジニル)-1-(4-フルオロフェニル)エタノン(9.6g, 38mmol)の溶液に、ヒドロキシルアミン塩酸塩(13.5g, 190mmol)を添加し、次いで、水酸化ナトリウム溶液(7.8g, 50mLの水に190mmol)を添加した。得られた懸濁液を還流温度で2時間加熱し、次いで、室温まで冷却した。得られた混合物を濃縮し、得られたスラリーに水を加えた。形成された白色沈澱物を濾過により採集し、水で洗浄し、脱水して(硫酸マグネシウム)、2-(4-クロロ-2-ピリジニル)-1-(4-フルオロフェニル)エタノンオキシム(8.45g, 84%)を白色固体として得た。

30

【0471】

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 11.56(s, 1H), 8.44(d, 1H), 7.80(m, 2H), 7.40(m, 2H), 7.22(m, 2H), 4.29(s, 2H); <sup>19</sup>F-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 113.44; MS m/z265(M+1)。

40

【0472】

(c) 5-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-*c*]ピリジン

1,2-ジメトキシエタン(50mL)中の2-(4-クロロ-2-ピリジニル)-1-(4-フルオロフェニル)エタノンオキシム(8.0g, 30mmol)の溶液に、0℃で、無水トリフルオロ酢酸(6.3g, 30mmol)を添加し、その際、添加している間の温度を10℃未満に維持した。無水トリフルオロ酢酸の添加が完了した後、反応物を室温まで昇温させた。次いで、得られた溶液を4℃まで冷却し、1,2-ジメトキシエタン(20mL)中のトリエチルアミン(8.4mL, 60mmol)の溶液を0.5時間かけて添加した。得られた混合物を室温まで昇温させ、1.5時間撹拌した。この混合物に、塩化鉄(II)(40mg)を添加し、得られた反応物を75℃で15時間加熱した。反応混合物を水(300mL)に注いだ。得られた懸濁液を酢酸エチルで抽出した。有機物を一緒にして脱水

50

し(硫酸マグネシウム)、濾過し、濃縮して固体残渣を得た。この残渣をフラッシュクロマトグラフィー(1:1 酢酸エチル-ヘキサン)で精製して、5-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-  ]ピリジン(4.2g, 57%)を白色の固体として得た。

【0473】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 8.36(d, 1H), 7.93(q, 2H), 7.49(d, 1H), 7.15(t, 2H), 6.70(dd, 1H), 6.69(s, 1H); <sup>19</sup>F-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 113.30; MS m/z247(M+1)。

【0474】

(d) 5-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-  ]ピリジン-3-カルバルデヒド  
オキシ塩化リン(0.6mL, 6.4mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)に添加し、得られた混合物を室温で10分間攪拌した。5-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-  ]ピリジン(1.0g, 4.1mmol)を添加し、得られた反応混合物を室温で12時間攪拌した。この反応混合物を氷-水に注ぎ、水性水酸化アンモニウムで中和してpHを7とした。得られたスラリーをジクロロメタン(3×40mL)で抽出した。有機物を一緒にしてブラインで洗浄し、脱水し(硫酸マグネシウム)、濾過し、濃縮して、アセトニトリルから再結晶させた後に、5-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-  ]ピリジン-3-カルバルデヒド(0.95g, 85%)を白色の固体として得た。

【0475】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 10.07(s, 1H), 8.49(d, 1H), 8.44(d, 1H), 7.78(q, 2H), 7.22(t, 2H), 7.07(dd, 1H); MS m/z275(M+1)。

【0476】

(e) 1-[5-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-  ]ピリジン-3-イル]-2-ブチン-1-オン

テトラヒドロフラン(20mL)中の5-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-  ]ピリジン-3-カルバルデヒド(0.93g, 3.4mmol)の溶液に、-78<sup>o</sup>で、エチルマグネシウムブロミド(16mL, テトラヒドロフラン中0.5M, 8.0mmol)を添加した。得られた混合物を室温まで昇温させ、1時間攪拌した。反応物に水を添加し、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル相を脱水し(硫酸マグネシウム)、濾過し、濃縮して固体残渣を得た。この残渣をジクロロメタン(50mL)に溶解させ、二酸化マンガン(5g)を添加した。このスラリーを室温で2時間攪拌した。二酸化マンガンを濾過により除去し、濾液を濃縮して固体とした。この固体を、フラッシュクロマトグラフィー(ジクロロメタン)で精製して、1-[5-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-  ]ピリジン-3-イル]-2-ブチン-1-オン(0.63g, 2ステップ反応に対して62%)を白色の固体として得た。

【0477】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 8.52(d, 1H), 8.47(d, 1H), 7.69(q, 2H), 7.18(t, 2H), 7.07(dd, 1H), 3.00(s, 1H); <sup>19</sup>F-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 111.69; MS m/z299(M+1)。

【0478】

(f) 4-[5-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-  ]ピリジン-3-イル]-N-シクロペンチル-2-ピリミジンアミン

N,N-ジメチルホルムアミド中の1-[5-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-  ]ピリジン-3-イル]-2-ブチン-1-オン(0.61g, 2.0mmol)の溶液に、シクロペンチルグアニジン塩酸塩(0.67g, 4.1mmol)を添加し、次いで、無水炭酸カリウム(0.57g, 4.1mmol)を添加した。得られた混合物を80<sup>o</sup>で12時間加熱した。室温まで冷却して、水を加えた。得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル相をブラインで洗浄し、脱水し(硫酸マグネシウム)、濾過し、減圧下に濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィー(1:1 酢酸エチル-ヘキサン)で精製して、アセトニトリルから再結晶させた後に、4-[5-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-  ]ピリジン-3-イル]-N-シクロペンチル-2-ピリミジンアミン(0.6g, 74%)を白色の固体として得た。

【0479】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 8.54(broad s, 1H), 8.40(d, 1H), 8.04(d, 1H), 7.60(q, 2H), 7.16(t, 2H), 6.88(dd, 1H), 6.28(d, 1H), 5.22(d, 1H), 4.40(m, 1H), 1.4-2.2(m, 8H); <sup>1</sup>

10

20

30

40

50

$^9\text{F-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 112.5; MS  $m/z$  408(M+1)。

【0480】

(g) N-{4-[5-クロロ-7-(エチルスルファニル)-2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-  
]ピリジン-3-イル]-2-ピリミジニル}-N-シクロペンチルアミン

無水テトラヒドロフラン(5mL)中の4-[5-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-  
]ピリジン-3-イル]-N-シクロペンチル-2-ピリミジンアミン(150mg, 0.37mmol)の溶液に、  
-78 で、n-ブチルリチウム(0.7mL, ヘキサン中1.6M溶液, 1.1mmol)を添加した。得ら  
れた溶液を-78 で10分間撹拌した後、ジエチルジスルフィド(0.14mL, 1.1mmol)を添加し  
た。反応物を-78 で20分間撹拌し、次いで、室温まで昇温させた。水及び酢酸エチルを  
反応混合物に添加し、相を分離した。水相を酢酸エチルで洗浄し、有機相を一緒にして脱  
水し(硫酸マグネシウム)、濾過し、減圧下に濃縮した。生じた固体をフラッシュクロマト  
グラフィー(1:1 酢酸エチル-ヘキサン)で精製して、酢酸エチルから再結晶させた後に、  
N-{4-[5-クロロ-7-(エチルスルファニル)-2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-  
]ピリジン-3-イル]-2-ピリミジニル}-N-シクロペンチルアミン(90mg, 52%)を固体として得  
た。

【0481】

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 8.42(broad s, 1H), 8.08(d, 1H), 7.66(q, 2H), 7.17(t, 2H), 6.73  
(d, 1H), 6.31(d, 1H), 5.18(d, 1H), 4.20(m, 1H), 3.22(q, 2H), 2.0-2.1(m, 2H), 1.4  
-1.9(m, 9H);  $^9\text{F-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 112.8; MS  $m/z$  468(M+1)。

【0482】

実施例80: 2-フルオロピリジン-4-イルボロン酸

乾燥ジエチルエーテル(20mL)中のn-ブチルリチウム(3.2mL, 2.5M, 8.0mmol)の撹拌溶液に  
、-78 で、乾燥エーテル(10mL)中の2-フルオロ-4-ヨードピリジン(1.5g, 6.7mmol)の溶  
液を添加し、反応混合物を-78 で10分間撹拌した。ホウ酸トリブチル(2.4mL, 2.01g, 8.  
7mmol)を添加し、反応混合物を2時間かけて室温まで昇温させた。水(5mL)を添加した後、  
2N 水酸化ナトリウム水溶液(10mL)を添加して、固体を溶解させた。有機相を分離し、水  
相を6N HClを用いてpH3に酸性化した。生じた白色の固体を濾過により採集し、減圧下  
に乾燥させて、0.74g(78%)の標題化合物を得た。

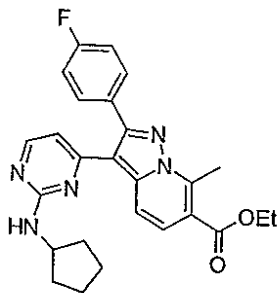
【0483】

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ : 8.65(s, 2H), 8.21(d, 1H, J=4.8Hz), 7.59(t, 1H, J=4.8Hz), 7.3  
7(d, 1H, J=1.8Hz)。

【0484】

実施例81: エチル 3-[2-(シクロペンチルアミノ)-4-ピリミジニル]-2-(4-フルオロフェ  
ニル)-7-メチルピラゾロ[1,5-  
]ピリジン-6-カルボキシレート

【化99】



【0485】

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

テトラヒドロフラン(400mL)中の4-フルオロアセトフェノン(13.8g, 0.100mol)及び2-クロ  
ロ-5-トリフルオロメチルピリジン(20.0g, 0.110mol)の溶液に、水素化ナトリウム(95%,  
5.56g, 0.220mol)を数回に分けて添加した。得られた反応物を室温で72時間撹拌し、次い  
で、水(300mL)及びジエチルエーテル(200mL)を添加することにより注意深くクエンチした

。有機相を分離し、6N HCl(2×300mL)で抽出した。水性抽出物を0℃まで冷却し、6N NaOHを用いて溶液をpH12に調節した。得られた混合物を、次いで、ジエチルエーテルで抽出し、有機抽出物を一緒にして硫酸マグネシウムで脱水した。濾過により乾燥剤を除去し、濾液を蒸発乾固させて、20.9g(73%)の標題化合物を互変異性体の混合物として得た。

【0486】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 8.87(s), 8.63(s), 8.14(dd, J=5.1, 8.4Hz), 8.00-7.83(m), 7.51(d, J=8.4Hz), 7.22-7.12(m), 6.13(s), 4.60(s); MS(ES): 284(M+1)。

【0487】

(b) 1-(4-フルオロフェニル)-2-(2-(5-トリフルオロメチル)ピリジル)エタノンオキシム  
メタノール(1L)中の1-(4-フルオロフェニル)-2-(2-(5-トリフルオロメチル)ピリジル)エ  
タノン(80.0g, 0.282mol)の溶液に、室温で、10%水性水酸化ナトリウム(436mL, 1.09mol)  
を添加した。得られた溶液を、固体ヒドロキシルアミン塩酸塩(98.0g, 1.40mol)を添加し  
ながら激しく撹拌した。得られた混合物を2時間加熱還流し、熱いまま脱色炭で処理し、  
次いで、熱いままCeliteを通して濾過した。濾液をその容積が元の半分になるまで濃縮し  
、次いで、撹拌しながら1時間0℃に冷却した。生じた固体を濾過によって採集し、水で洗  
浄し、減圧下に50℃で一晩乾燥させて、73.9g(88%)の標題化合物を薄黄色の粉末として得  
た。

【0488】

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 11.60(s, 1H), 8.86(s, 1H), 8.14(dd, 1H, J=2.1, 8.1Hz), 7.78(  
dd, 2H, J=5.7, 9.0Hz), 7.53(d, 1H, J=8.4Hz), 7.23(t, 2H, J=9.0Hz), 4.40(s, 2H);  
MS(ES): 299(M+1)。

【0489】

(c) 3-(4-フルオロフェニル)-2-(2-(5-トリフルオロメチル)ピリジル)-2H-アジリン  
塩化メチレン(400mL)中の1-(4-フルオロフェニル)-2-(2-(5-トリフルオロメチル)ピリジ  
ル)エタノンオキシム(25.0g, 0.084mol)の溶液に、トリエチルアミン(46.7mL, 0.335mol)  
を添加した。得られた溶液を窒素雰囲気下0℃に冷却し、無水トリフルオロ酢酸(14.1mL,  
0.100mol)を滴下して加えた。得られた反応物を0.5時間撹拌し、次いで、水でクエンチし  
た。有機相を分離し、無水硫酸マグネシウムで脱水した。濾過により乾燥剤を除去し、濾  
液から溶媒を蒸発させることにより、油状物が残留した。この残渣をシリカゲルカラムに  
入れ、ヘキサン中の15%酢酸エチルで溶離させて標題化合物を油状物として得たが、この  
油状物は放置することにより固体化した(19.4g, 82%)。

【0490】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 8.76(s, 1H), 7.93(dd, 2H, J=5.4, 8.7Hz), 7.83(dd, 1H, J=2.1, 8  
.4Hz), 7.27(t, 2H, J=8.7Hz), 7.21(d, 1H, J=8.1Hz), 3.54(s, 1H); MS(ES): 281(M+1  
 )。

【0491】

(d) 2-(4-フルオロフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-        ]ピリジン  
3-(4-フルオロフェニル)-2-(2-(5-トリフルオロメチル)ピリジル)-2H-アジリン(40.0g,  
0.143mol)を1,2,4-トリクロロベンゼン(400mL)に溶解させ、得られた混合物を10時間200  
℃に加熱した。次いで、反応混合物を室温まで冷却し、シリカゲルカラムに注いだ。この  
カラムをヘキサンで溶離させて1,2,4-トリクロロベンゼンを除去し、次いで、ヘキサン中  
の20%ジエチルエーテルで生成物を溶離させた。所望のフラクションを一緒にして、減圧  
下に溶媒を蒸発させることにより、28.7g(71%)の標題化合物が残留した。

【0492】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 8.84(s, 1H), 7.98(dd, 2H, J=5.4, 8.7Hz), 7.65(d, 1H, J=9.3Hz),  
7.28(d, 1H, J=9.3Hz), 7.20(t, 2H, J=8.7Hz), 6.88(s, 1H); MS(ES): 281(M+1)。

【0493】

(e) 2-(4-フルオロフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-        ]ピリジン-3-カル  
バルデヒド

N,N-ジメチルホルムアミド(160mL)中のオキシ塩化リン(8.0mL, 86mmol)の冷溶液(0℃)に

に、2-(4-フルオロフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-  ]ピリジン(11.0g, 39.3mmol)を添加した。反応混合物を室温で72時間攪拌し、次いで、氷水でクエンチした。生じた固体沈澱物をフィルター上に採集して、2-(4-フルオロフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-  ]ピリジン-3-カルバルデヒド(11.4g, 94%)を白色の固体として得た。

【0494】

R<sub>f</sub> 0.45(4:1 ヘキサン：酢酸エチル)；<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)： 10.15(s, 1H), 8.92(s, 1H), 8.53(d, 1H), 7.80(m, 2H), 7.70(d, 1H), 7.27(t, 2H)；<sup>19</sup>F-NMR(CDCl<sub>3</sub>)： -62.62, -110.62；MS m/z307(M-1)。

【0495】

(f) 1-[2-(4-フルオロフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-  ]ピリジン-3-イル]-2-プロピン-1-オール

テトラヒドロフラン(100mL)中の2-(4-フルオロフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-  ]ピリジン-3-カルバルデヒド(11.4g, 37.0mmol)の冷懸濁液(-78)に、エチルマグネシウムブロミド(111mL, テトラヒドロフラン中0.5M, 56mmol)を添加した。反応混合物を室温まで昇温させ、14時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、1N 水性塩酸を用いて中性のpHに調節した。得られた水性混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出物を一緒にして、水及びブラインで洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで脱水した。濾過し、濃縮することにより、1-[2-(4-フルオロフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-  ]ピリジン-3-イル]-2-プロピン-1-オール(11.9g, 96%)を黄褐色の固体として得た。

【0496】

R<sub>f</sub> 0.18(4:1 ヘキサン：酢酸エチル)；<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>)： 8.81(s, 1H), 8.15(d, 1H), 7.75(m, 2H), 7.35(d, 1H), 7.19(t, 2H), 5.76(s, 1H), 2.71(d, 1H), 2.60(d, 1H)；MS m/z335(M+1)。

【0497】

(g) 1-[2-(4-フルオロフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-  ]ピリジン-3-イル]-2-プロピン-1-オン

クロロホルム(400mL)中の1-[2-(4-フルオロフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-  ]ピリジン-3-イル]-2-プロピン-1-オール(5.00g, 15.0mmol)の冷溶液(0)に、二酸化マンガン(130g, 1.50mol)を添加した。反応混合物を0で1.5時間攪拌した。反応混合物をCeliteのパッドを通して濾過した。濾液を減圧下に濃縮して、1-[2-(4-フルオロフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピラゾロ-[1,5-  ]ピリジン-3-イル]-2-プロピン-1-オン(3.44g, 69%)を透明な油状物として得た。

【0498】

R<sub>f</sub> 0.39(4:1 ヘキサン：酢酸エチル)；<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)： 8.90(s, 1H), 8.61(d, 1H), 7.72-7.69(m, 3H), 7.17(m, 2H), 3.06(s, 1H)；MS m/z333(M+1)。

【0499】

(h) N-シクロペンチル-4-[2-(4-フルオロフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-  ]ピリジン-3-イル]-2-ピリミジンアミン

エタノール(70mL)中のN-シクロペンチルグアニジン塩酸塩(2.20g, 13.5mmol)の懸濁液に、ナトリウムエトキシド(4.5mL, エタノール中3M, 14mmol)を添加した。得られた混合物を室温で30分間攪拌し、次いで、0まで冷却した。この混合物に、1-[2-(4-フルオロフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-  ]ピリジン-3-イル]-2-プロピン-1-オン(3.44g, 10.4mmol)を少量ずつ添加した。反応混合物を、0で30分間攪拌した後、室温で15時間攪拌し、水(400mL)で希釈した。生じた固体沈澱物をフィルター上に採集して、N-シクロペンチル-4-[2-(4-フルオロフェニル)-6-(トリフルオロメチル)-ピラゾロ[1,5-  ]ピリジン-3-イル]-2-ピリミジンアミン(4.48g, 98%)をオレンジ色の固体として得た。

【0500】

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)： 8.84(s, 1H), 8.51(d, 1H), 8.11(d, 1H), 7.64(dd, 2H), 7.44(dd, 1H), 7.17(t, 2H), 6.33(d, 1H), 5.17(d, 1H), 4.34(m, 1H), 2.15-2.06(m, 2H

10

20

30

40

50

), 1.84-1.52(m, 6H);  $^{19}\text{F}$ -NMR( $\text{CDCl}_3$ ): -62.70, -112.25; MS  $m/z$ 442( $M+1$ ); mp 155-156。

【0501】

代替的な方法として、以下に示すステップにより、2-(4-フルオロフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5- $\pi$ ]ピリジンからN-シクロペンチル-4-[2-(4-フルオロフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5- $\pi$ ]ピリジン-3-イル]-2-ピリミジンアミンを合成し得る。

【0502】

(aa) 1-[2-(4-フルオロフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5- $\pi$ ]ピリジン-3-イル]エタノン

2-(4-フルオロフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5- $\pi$ ]ピリジン(10.30g, 36.76mmol)と無水酢酸(100mL)の混合物に濃硫酸(10滴)を添加し、得られた混合物を還流温度で1時間加熱撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、氷水(300mL)に注いだ。2N 水酸化ナトリウム水溶液を添加してこの溶液のpHを約10まで上昇させた。生じたオレンジ色の沈澱物を濾過により採集した。得られた固体を水で洗浄し、風乾し、次いで、減圧下に乾燥させて、11.87g(定量的)の標題化合物をオレンジ色の固体として得た。

【0503】

$^1\text{H}$ -NMR( $\text{DMSO}-d_6$ ): 9.58(s, 1H), 8.41(d, 1H,  $J=9.3\text{Hz}$ ), 7.89(d, 1H,  $J=9.5\text{Hz}$ ), 7.74(m, 2H), 7.39(m, 2H), 2.22(s, 3H); MS(ES): 323( $M+1$ )。

【0504】

(bb) (2E)-3-(ジメチルアミノ)-1-[2-(4-フルオロフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5- $\pi$ ]ピリジン-3-イル]-2-プロペン-1-オン

1-[2-(4-フルオロフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5- $\pi$ ]ピリジン-3-イル]エタノン(11.85g, 36.77mmol)とN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(100mL)の混合物を、還流温度で17時間撹拌した。得られた混合物を室温まで冷却し、次いで、0℃に冷却した。生じたオレンジ色の沈澱物を濾過により採集し、冷ヘキサンで洗浄し、減圧下に乾燥させて、10.17g(73%)の標題化合物をオレンジ色の固体として得た。

【0505】

$^1\text{H}$ -NMR( $\text{DMSO}-d_6$ ): 9.44(s, 1H), 8.22(d, 1H,  $J=9.4\text{Hz}$ ), 7.75(m, 2H), 7.65(d, 1H,  $J=9.5\text{Hz}$ ), 7.56(d, 1H,  $J=12.4\text{Hz}$ ), 7.35(m, 2H), 5.05(d, 1H,  $J=12.3\text{Hz}$ ), 3.04(s, 3H), 2.56(s, 3H); MS(+ve イオンエレクトロスプレー): 377(80), ( $M+$ )。

【0506】

(cc) N-シクロペンチル-4-[2-(4-フルオロフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5- $\pi$ ]ピリジン-3-イル]-2-ピリミジンアミン

1-メチル-2-ピロリジノン(3mL)中の(2E)-3-(ジメチルアミノ)-1-[2-(4-フルオロフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5- $\pi$ ]ピリジン-3-イル]-2-プロペン-1-オン(314mg, 0.83mmol)の溶液に、N-シクロペンチルグアニジン塩酸塩(271mg, 1.66mmol)及び炭酸カリウム(229mg, 1.66mmol)を添加した。得られた混合物を140℃で8時間加熱した。室温まで冷却して、エーテルを添加した後、水を添加した。有機物をブラインで洗浄し、水相をエーテルで抽出した。有機物を一緒にして硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をシリカ上のフラッシュクロマトグラフィー(4:1 ヘキサン-酢酸エチル)で精製して、N-シクロペンチル-4-[2-(4-フルオロフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5- $\pi$ ]ピリジン-3-イル]-2-ピリミジンアミン(204mg, 56%)を白色の固体として得た。

【0507】

$^1\text{H}$ -NMR( $\text{CDCl}_3$ ): 8.84(s, 1H), 8.51(d, 1H), 8.11(d, 1H), 7.64(dd, 2H), 7.44(dd, 1H), 7.17(t, 2H), 6.33(d, 1H), 5.17(d, 1H), 4.34(m, 1H), 2.15-2.06(m, 2H), 1.84-1.52(m, 6H);  $^{19}\text{F}$ -NMR( $\text{CDCl}_3$ ): -62.70, -112.25; MS  $m/z$ 442( $M+1$ ); mp 155-156。

【0508】

10

20

30

40

50

(i) N-シクロペンチル-4-[2-(4-フルオロフェニル)-6-(トリエトキシメチル)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-イル]-2-ピリミジンアミン

乾燥させた丸底フラスコに、ナトリウム金属(1.9g, 83mmol)を添加した。エタノール(110 mL)を加え、ナトリウムが完全に溶解するまで室温で反応させた。N-シクロペンチル-4-[2-(4-フルオロフェニル)-6-(トリフルオロメチル)-ピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-イル]-2-ピリミジンアミン(4.48g, 10.1mmol)を添加して、反応混合物を60 で18時間撹拌した。反応混合物を冷却し、元の容積の約1/4の容積になるまで減圧下に濃縮した。得られた混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機相を水及びブラインで洗浄し、次いで、硫酸マグネシウムで脱水した。濾過し、濃縮することにより、N-シクロペンチル-4-[2-(4-フルオロフェニル)-6-(トリエトキシメチル)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-イル]-2-ピリミジンアミン(4.86g, 92%)をオフホワイトの固体として得た。

10

【0509】

R<sub>f</sub> 0.15(4:1 ヘキサン : 酢酸エチル) ; <sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 8.81(s, 1H), 8.39(d, 1H), 8.06(d, 1H), 7.62(m, 2H), 7.47(d, 1H), 7.14(t, 2H), 6.32(d, 1H), 5.12(d, 1H), 4.35(m, 1H), 3.43(q, 6H), 2.08(m, 2H), 1.80-1.51(m, 6H), 1.21(t, 9H) ; MS m/z520(M+1)。

【0510】

(j) 4-[7-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)-6-(トリエトキシメチル)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-イル]-N-シクロペンチル-2-ピリミジンアミン

テトラヒドロフラン(25mL)中のジイソプロピルアミン(4.1mL, 29mmol)の冷溶液(0 )に、ブチルリチウム(17mL, ヘキサン中1.6M, 28mmol)を滴下して加えた。得られた溶液を0 で10分間撹拌し、次いで、-78 に冷却した。シリンジを用いて、反応混合物を、テトラヒドロフラン(25mL)中のN-シクロペンチル-4-[2-(4-フルオロフェニル)-6-(トリエトキシメチル)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-イル]-2-ピリミジンアミン(4.86g, 9.35mmol)の冷溶液(-78 )に移した。得られた反応混合物を-78 で30分間撹拌した。四塩化炭素(3.6 mL, 37mmol)を添加して、得られた混合物を室温まで昇温させ、2時間撹拌した。反応混合物を氷に注いだ。氷が融解した後、得られた水性混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相を水及びブラインで洗浄し、次いで、硫酸ナトリウムで脱水した。濾過し、濃縮した後、フラッシュクロマトグラフィー(4:1 ヘキサン : 酢酸エチル)により、4-[7-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)-6-(トリエトキシメチル)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-イル]-N-シクロペンチル-2-ピリミジンアミン(2.37g, 46%)を黄色の固体として得た。

20

30

【0511】

R<sub>f</sub> 0.36(4:1 ヘキサン : 酢酸エチル) ; <sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 8.36(d, 1H), 8.08(d, 1H), 7.85(d, 1H), 7.67(m, 2H), 7.15(t, 2H), 6.33(d, 1H), 5.15(d, 1H), 4.36(m, 1H), 3.46(q, 6H), 2.10(m, 2H), 1.81-1.53(m, 6H), 1.26(t, 9H) ; MS m/z554(M+1)。

【0512】

(k) エチル 7-クロロ-3-[2-(シクロペンチルアミノ)-4-ピリミジニル]-2-(4-フルオロフェニル)-ピラゾロ[1,5- ]ピリジン-6-カルボキシレート

アセトン(8mL)及び水(2mL)中の4-[7-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)-6-(トリエトキシメチル)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-イル]-N-シクロペンチル-2-ピリミジンアミン(375mg, 0.677mmol)の溶液に、p-トルエンスルホン酸一水和物(321mg, 1.69mmol)を添加した。反応混合物を室温で2時間撹拌し、次いで、氷水でクエンチした。飽和重炭酸ナトリウム水溶液を用いて反応混合物を中和し、次いで、減圧下に濃縮してアセトンの大部分を除去した。得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相を水及びブラインで洗浄し、次いで、硫酸マグネシウムで脱水した。濾過し、濃縮した後、フラッシュクロマトグラフィー(29:1 ジクロロメタン : メタノール)により、エチル 7-クロロ-3-[2-(シクロペンチルアミノ)-4-ピリミジニル]-2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン-6-カルボキシレート(175mg, 54%)を褐色固体として得た。

40

【0513】

R<sub>f</sub> 0.08(29:1 ジクロロメタン : メタノール) ; <sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 8.36(d, 1H)

50

, 8.09(d, 1H), 7.82(d, 1H), 7.65(m, 2H), 7.14(t, 2H), 6.30(d, 1H), 5.19(d, 1H), 4.46(q, 2H), 4.32(m, 1H), 2.06(m, 2H), 1.77-1.21(m, 9H); MS  $m/z$  480(M+1)。

【0514】

(I) エチル 3-[2-(シクロペンチルアミノ)-4-ピリミジニル]-2-(4-フルオロフェニル)-7-メチルピラゾロ[1,5- $c$ ]ピリジン-6-カルボキシレート

テトラヒドロフラン(1mL)中のエチル 7-クロロ-3-[2-(シクロペンチルアミノ)-4-ピリミジニル]-2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5- $c$ ]ピリジン-6-カルボキシレート(90mg, 0.19mmol)の溶液に、ジメチル亜鉛(281 $\mu$ L, トルエン中2.0M, 0.56mmol)及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(21mg, 0.018mmol)を添加した。反応混合物を60℃で16時間撹拌した。反応混合物を氷水でクエンチし、次いで、酢酸エチルで抽出した。有機相を水及びブラインで洗浄し、次いで、硫酸マグネシウムで脱水した。濾過し、濃縮した後、フラッシュクロマトグラフィー(49:1 ジクロロメタン:メタノール)により、エチル 3-[2-(シクロペンチルアミノ)-4-ピリミジニル]-2-(4-フルオロフェニル)-7-メチルピラゾロ[1,5- $c$ ]ピリジン-6-カルボキシレート(40mg, 45%)を得た。

10

【0515】

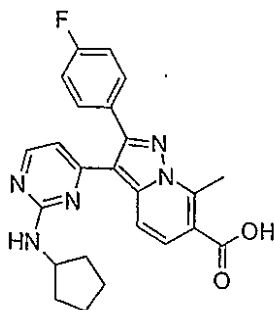
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.34(d, 1H), 8.11(d, 1H), 7.91(d, 1H), 7.70(m, 2H), 7.19(t, 2H), 6.36(d, 1H), 5.33(br, 1H), 4.47(q, 2H), 4.38(m, 1H), 3.26(s, 3H), 2.12(m, 2H), 1.83-1.43(m, 9H); MS  $m/z$  460(M+1)。

【0516】

実施例82: 3-[2-(シクロペンチルアミノ)-4-ピリミジニル]-2-(4-フルオロフェニル)-7-メチルピラゾロ[1,5- $c$ ]ピリジン-6-カルボン酸

20

【化100】



30

【0517】

ジオキサン(600 $\mu$ L)中のエチル 3-[2-(シクロペンチルアミノ)-4-ピリミジニル]-2-(4-フルオロフェニル)-7-メチルピラゾロ[1,5- $c$ ]ピリジン-6-カルボキシレート(40mg, 0.087mmol)の溶液に、水酸化リチウム(300 $\mu$ L, 水性1M液, 0.30mmol)を添加した。反応混合物を室温で16時間撹拌した。反応混合物を減圧下に濃縮してジオキサンを除去し、次いで、水で希釈した。得られた水性混合物を1N 水性塩酸を用いて酸性化した。72時間放置し、形成された固体沈澱物を濾過により採集し、3-[2-(シクロペンチルアミノ)-4-ピリミジニル]-2-(4-フルオロフェニル)-7-メチルピラゾロ[1,5- $c$ ]ピリジン-6-カルボン酸(31mg, 82%)を得た。

40

【0518】

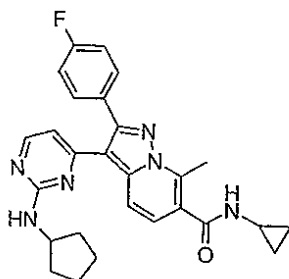
$R_f$  0.10(19:1 ジクロロメタン:メタノール); MS  $m/z$  432(M+1)。

【0519】

実施例83: 3-[2-(シクロペンチルアミノ)-4-ピリミジニル]-N-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-7-メチルピラゾロ[1,5- $c$ ]ピリジン-6-カルボキサミド

【化101】





## 【0520】

塩化チオニル(200 $\mu$ L, 2.7mmol)を、予め0 $^{\circ}$ Cに冷却しておいた3-[2-(シクロペンチルアミノ)-4-ピリミジニル]-2-(4-フルオロフェニル)-7-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸(31mg, 0.072mmol)に添加した。反応混合物を室温で1時間撹拌した。余分の塩化チオニルを減圧下に除去した。残渣をジクロロメタン(300 $\mu$ L)に溶解させた溶液に、シクロプロピルアミン(50 $\mu$ L, 0.72mmol)を添加した。得られた反応混合物を室温で30分間撹拌した。得られた混合物を水でクエンチし、酢酸エチルで希釈した。得られた二相性混合物に、飽和重炭酸ナトリウム水溶液を添加した。有機相を水及びブラインで洗浄し、次いで、硫酸マグネシウムで脱水した。濾過し、濃縮した後、フラッシュクロマトグラフィー(3:2のヘキサン:酢酸エチルから2:3のヘキサン:酢酸エチル)により、3-[2-(シクロペンチルアミノ)-4-ピリミジニル]-N-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)-7-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-カルボキサミド(15mg, 44%)を淡黄色の固体として得た。

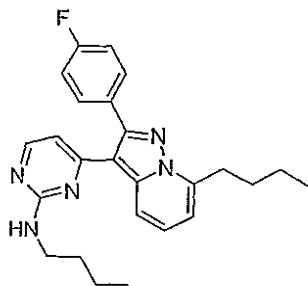
## 【0521】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.28(d, 1H), 8.05(d, 1H), 7.62(m, 2H), 7.30(d, 1H), 7.13(t, 2H), 6.29(d, 1H), 5.10(d, 1H), 4.30(m, 1H), 2.96(s, 3H), 2.94(m, 1H), 2.05(m, 2H), 1.76-1.50(m, 6H), 0.92(m, 2H), 0.66(m, 2H); MS  $m/z$  471(M+1)。

## 【0522】

実施例84: N-ブチル-4-[7-ブチル-2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-2-ピリミジンアミン

## 【化102】



## 【0523】

(a) 2-(6-クロロ-2-ピリジニル)-1-(4-フルオロフェニル)エタノン

テトラヒドロフラン(311mL)中の6-クロロ-2-ピコリン(21.4mL, 196.0mmol)及び4-フルオロ安息香酸エチル(57.5mL, 391.2mmol)の冷溶液(0 $^{\circ}$ C)に、圧力均一化漏斗を用いて、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド(391mL, テトラヒドロフラン中1.0M, 391.0mmol)を1時間かけて滴下して加えた。リチウムビス(トリメチルシリル)アミドの添加が完了した時点で、冷浴を除去し、得られた溶液を45 $^{\circ}$ Cに15時間加熱した。得られた混合物を室温まで冷却し、水を加えてクエンチした。エーテルを添加し、有機相をブラインで洗浄した。水相をエーテルで抽出し、有機物を一緒にして硫酸マグネシウムで脱水した。濾過し、濃縮して、固体残渣を得、これを、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させることにより精製して、2-(6-クロロ-2-ピリジニル)-1-(4-フルオロフェニル)エタノン(32.2g, 66%)をケト-エノール互変異性体混合物として存在する薄く色の付いたオフホワイトの固体として得た。

## 【0524】

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : ケト互変異性体について: 8.11(m, 2H), 7.66(t, 1H), 7.30-7.25(m, 2H), 7.17(t, 2H), 4.48(s, 2H);  $^{19}\text{F-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : -104.72(ケト), -111.64(エノール); MS m/z250(M+1)。

## 【0525】

## (b) 2-(6-クロロ-2-ピリジニル)-1-(4-フルオロフェニル)エタノンオキシム

メタノール(900mL)中の2-(6-クロロ-2-ピリジニル)-1-(4-フルオロフェニル)エタノン(74.9g, 299.8mmol)の溶液に、ヒドロキシルアミン塩酸塩(104g, 1.49mol)を添加し、次いで、水酸化ナトリウム(600mL, 10%水性液, 1.5mol)を添加した。得られた懸濁液を2時間加熱還流し、次いで、室温まで冷却した。得られた混合物を減圧下に濃縮し、残渣を取ってエーテルと水の中に入れた。有機相をブラインで洗浄した。水相をエーテルで抽出し、有機物を一緒にして硫酸マグネシウムで脱水した。濾過し、濃縮して、固体残渣を得た。この固体残渣を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させることにより精製して、2-(6-クロロ-2-ピリジニル)-1-(4-フルオロフェニル)エタノンオキシム(67.9g, 86%)を白色の固体として得た。

10

## 【0526】

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 8.69(s, 1H), 7.71(dd, 2H), 7.53(t, 1H), 7.18-7.16(m, 2H), 7.03(t, 2H), 4.37(s, 2H);  $^{19}\text{F-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : -111.77; MS m/z265(M+1)。

## 【0527】

## (c) 7-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン

1,2-ジメトキシエタン(500mL)中の2-(6-クロロ-2-ピリジニル)-1-(4-フルオロフェニル)エタノンオキシム(109.2g, 414mmol)の溶液に、0 で、無水トリフルオロ酢酸(59mL, 414mmol)を添加し、その際、温度は10 未満に維持した。無水トリフルオロ酢酸の添加が完了した後、反応物を15 まで昇温させた。次いで、得られた溶液を4 に冷却し、1,2-ジメトキシエタン(60mL)中のトリエチルアミン(116mL, 828mmol)の溶液を0.5時間かけて添加した。室温まで昇温させた後、得られた混合物を1.5時間撹拌した。これに塩化鉄(II)(0.52g, 4.1mmol)を添加し、得られた反応物を3時間加熱還流した。反応物を濃縮し、生じた固体を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、7-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン(69.7g, 68%)をオフホワイトの針状物として得た。

20

## 【0528】

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 8.03(m, 2H), 7.54(d, 1H), 7.16(m, 3H), 6.93(d, 1H), 6.91(s, 1H); MS m/z247(M+1); mp 156-157 。

30

## 【0529】

## (d) 7-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-カルバルデヒド

N,N-ジメチルホルムアミド(100mL)を0 に冷却し、オキシ塩化リン(5.7mL, 60.8mmol)で処理した。オキシ塩化リンの添加が完了した後、得られた混合物を室温まで昇温させ、1時間撹拌した。これに、7-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン(10.0g, 40.5mmol)を添加し、得られた溶液を一晩撹拌した。水を添加した後、ジクロロメタンを添加した。水相をジクロロメタンで抽出した。有機物を一緒にしてブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をジエチルエーテル及びヘキサンから再結晶させて、7-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-カルバルデヒド(10.6g, 95%)を白色の綿毛状固体として得た。

40

## 【0530】

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 10.07(s, 1H), 8.37(d, 1H), 7.78(m, 2H), 7.48(t, 1H), 7.20(m, 3H);  $^{19}\text{F-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : -111.25; MS m/z275(M+1); 元素分析  $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{ClFN}_2\text{O}$  についての計算値: C, 61.22; H, 2.94; N, 10.20, 実測値: C, 61.34; H, 2.90; N, 10.15; mp 212-213 (分解)。

## 【0531】

## (e) 1-[7-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-イル]-2-プロピオン-1-オール

50

7-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-  ]ピリジン-3-カルバルデヒド(5.49g, 20.0mmol)とエチルマグネシウムブロミド(100mL, テトラヒドロフラン中0.5M, 50.0mmol)を0 で実施例81において記載した方法と同様の方法に付し、ジクロロメタンから再結晶させて、1-[7-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-  ]ピリジン-3-イル]-2-プロピン-1-オール(5.3g, 88%)を淡黄色の結晶質固体として得た。

【0532】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 8.04(d, 1H), 7.79(m, 2H), 7.20(m, 3H), 7.01(d, 1H), 5.77(m, 1H), 2.69(d, 1H), 2.32(d, 1H); MS m/z301(M+1)。

【0533】

(f) 1-[7-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-  ]ピリジン-3-イル]-2-プロピン-1-オン 10

実施例81において記載した方法と同様の方法で、1-[7-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-  ]ピリジン-3-イル]-2-プロピン-1-オール(5.30g, 17.6mmol)から、1-[7-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-  ]ピリジン-3-イル]-2-プロピン-1-オン(4.04g, 77%)を黄色の固体として得た。

【0534】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 8.45(d, 1H), 7.67(m, 2H), 7.50(t, 1H), 7.19(d, 1H), 7.12(t, 2H), 2.93(s, 1H); MS m/z299(M+1)。

【0535】

(g) N-ブチル-4-[7-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-  ]ピリジン-3-イル]-2-ピリミジンアミン 20

実施例81において記載した方法と同様の方法で、1-[7-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-  ]ピリジン-3-イル]-2-プロピン-1-オン(0.50g, 1.7mmol)とN-ブチルグアニジン硫酸塩とナトリウムエトキシド(0.81mL, エタノール中21重量%, 2.2mmol)から、室温において、N-ブチル-4-[7-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)-ピラゾロ[1,5-  ]ピリジン-3-イル]-2-ピリミジンアミン(0.39g, 59%)を淡黄色の綿毛状固体として得た。

【0536】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 8.40(d, 1H), 8.07(d, 1H), 7.65(m, 2H), 7.29(m, 1H), 7.15(t, 2H), 7.06(d, 1H), 6.32(d, 1H), 5.16(broad s, 1H), 3.49(q, 2H), 1.71-1.41(m, 4H), 0.99(t, 3H); <sup>19</sup>F-NMR(CDCl<sub>3</sub>): -112.77; MS m/z396(M+1)。

30

【0537】

(h) N-ブチル-4-[7-ブチル-2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-  ]ピリジン-3-イル]-2-ピリミジンアミン

テトラヒドロフラン中の9-メトキシ-9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナン(1.1mL, ヘキサン中1.0M, 1.1mmol)の冷容液(-78 )に、n-ブチルリチウム(696μL, ヘキサン中1.6 M, 1.1mmol)を滴下して加えた。得られた混合物を室温まで昇温させ、次いで、リン酸カリウム(371μL, 3.0M水性液, 1.1mmol)を添加した。得られたボラン溶液を攪拌しながら、N,N-ジメチルホルムアミド(1.5mL)中のN-ブチル-4-[7-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-  ]ピリジン-3-イル]-2-ピリミジンアミン(44mg, 0.11mmol)と[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィン)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(9mg, ジクロロメタンとの錯体, 0.011mmol)の溶液を添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌した。得られた混合物を酢酸エチルで希釈し、水及びブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水した。濾過し、濃縮した後、フラッシュクロマトグラフィー(4:1 ヘキサン:酢酸エチル)により粗残渣を得た。この粗残渣をジオキサン(10mL)に溶解させた溶液に、飽和酢酸ナトリウム水溶液(1mL)及び30%水性過酸化水素(1mL)を添加した。室温で2時間攪拌した後、得られた混合物を酢酸エチルで希釈し、水及びブラインで洗浄し、次いで、硫酸マグネシウムで脱水した。濾過し、濃縮した後、フラッシュクロマトグラフィー(59:1 ジクロロメタン:メタノール)により、N-ブチル-4-[7-ブチル-2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-  ]ピリジン-3-イル]-2-ピリミジンアミン(7mg, 16%)を得た。

40

【0538】

50

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.29(d, 1H), 8.05(d, 1H), 7.66(m, 2H), 7.29(m, 1H), 7.14(t, 2H), 6.77(d, 1H), 6.33(d, 1H), 5.17(br, 1H), 3.49(m, 2H), 3.22(t, 2H), 1.87(m, 2H), 1.69-1.42(m, 6H), 1.02-0.97(m, 6H); MS  $m/z$ 418(M+1)。

【0539】

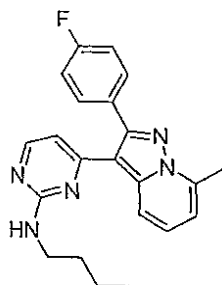
上記生成物をエーテルに溶解させた溶液にエーテル中の1M HClを添加した。沈澱した固体を単離して、対応する塩酸塩を淡黄色固体として得た。

【0540】

実施例85: N-ブチル-4-[2-(4-フルオロフェニル)-7-メチルピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-イル]-2-ピリミジンアミン

【化103】

10



【0541】

20

テトラヒドロフラン(1mL)中のN-ブチル-4-[7-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-イル]-2-ピリミジンアミン(80mg, 0.20mmol)の溶液に、ジメチル亜鉛(304  $\mu\text{L}$ , トルエン中2.0M, 0.60mmol)及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(23mg, 0.02mmol)を添加した。反応混合物60 で16時間加熱した。反応混合物を冷却し、次いで、氷水でクエンチした。得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相を水及びブラインで洗浄し、次いで、硫酸マグネシウムで脱水した。濾過し、濃縮した後、フラッシュクロマトグラフィー(3:1 ヘキサン:酢酸エチル)により、N-ブチル-4-[2-(4-フルオロフェニル)-7-メチルピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-イル]-2-ピリミジンアミン(24mg, 32%)を黄色の固体として得た。

【0542】

30

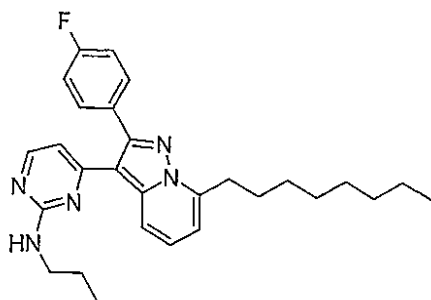
$R_f$  0.33(2:1 ヘキサン:酢酸エチル);  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.32(d, 1H), 8.04(d, 1H), 7.64(m, 2H), 7.27(m, 1H), 7.13(t, 2H), 6.77(d, 1H), 6.31(d, 1H), 5.17(br, 1H), 3.48(m, 2H), 2.80(s, 3H), 1.65(m, 2H), 1.45(m, 2H), 0.97(t, 3H); MS  $m/z$ 376(M+1)。

【0543】

実施例86: N-ブチル-4-[2-(4-フルオロフェニル)-7-オクチルピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-イル]-2-ピリミジンアミン

【化104】

40



【0544】

9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナン二量体(32mg, 0.13mmol)とテトラヒドロフランの混合物を室温で2時間撹拌した。得られた溶液に1-オクテン(38  $\mu\text{L}$ , 0.24mmol)を添加し、反応混合

50

物を室温で4時間撹拌した。リン酸カリウム(169  $\mu$ L, 3M水性液, 0.507mmol)を添加し、得られた反応物を15分間撹拌した。得られたボラン溶液に、N,N-ジメチルホルムアミド中のN-ブチル-4-[7-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5- $\pi$ ]ピリジン-3-イル]-2-ピリミジンアミン(80mg, 0.20mmol)及び[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(8mg, 0.01mmol)の溶液を添加し、18時間撹拌した。別のフラスコで、9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナン二量体(32mg, 0.13mmol)をテトラヒドロフランと一緒に2時間撹拌し、これに、1-オクテン(38  $\mu$ L, 0.24mmol)を加えて4時間撹拌した。リン酸カリウム(169  $\mu$ L, 3M水性液, 0.507mmol)を添加し、得られたを15分間撹拌した。この新たに調製したボラン溶液を、元の反応混合物に添加した。[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(8mg, 0.01mmol)をさらに加え、得られた反応混合物を室温で24時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈した。有機相を水及びブラインで洗浄し、次いで、硫酸マグネシウムで脱水した。濾過し、濃縮した後、フラッシュクロマトグラフィー(39:1 ジクロロメタン:メタノール)により、N-ブチル-4-[2-(4-フルオロフェニル)-7-オクチルピラゾロ[1,5- $\pi$ ]ピリジン-3-イル]-2-ピリミジンアミン(8mg, 8%)を得た。

10

## 【0545】

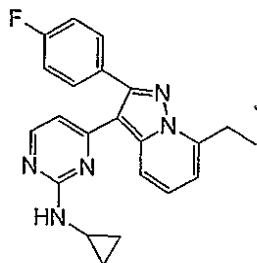
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 8.80-8.55(br, 1H), 7.84(br, 1H), 7.71-7.65(m, 3H), 7.35(t, 2H), 7.17(d, 1H), 6.55(br, 1H), 3.32(m, 2H), 3.26(t, 2H), 1.90(m, 2H), 1.75(m, 2H), 1.54-1.25(m, 12H), 1.03(t, 3H), 0.89(t, 3H); MS  $m/z$ 474(M+1)。

## 【0546】

20

実施例87: N-シクロプロピル-4-[7-エチル-2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5- $\pi$ ]ピリジン-3-イル]-2-ピリミジンアミン

## 【化105】



30

## 【0547】

(a) 4-[7-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5- $\pi$ ]ピリジン-3-イル]-N-シクロプロピル-2-ピリミジンアミン

実施例84において記載した方法と同様の方法で、1-[7-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5- $\pi$ ]ピリジン-3-イル]-2-プロピン-1-オン(2.65g, 8.9mmol)とN-シクロプロピルグアニジン硫酸塩(2.27g, 11.5mmol)から、4-[7-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5- $\pi$ ]ピリジン-3-イル]-N-シクロプロピル-2-ピリミジンアミン(1.59g, 47%)を黄色の固体として得た。

## 【0548】

40

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ): 8.66(m, 1H), 8.03(m, 1H), 7.66(m, 2H), 7.35(t, 1H), 7.18(m, 3H), 6.40(d, 1H), 6.06(broad, 1H), 2.90(m, 1H), 0.91(m, 2H), 0.70(m, 2H);  $^{19}\text{F-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ): -112.22; MS  $m/z$ 380(M+1)。

## 【0549】

(b) N-シクロプロピル-4-[7-エチル-2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5- $\pi$ ]ピリジン-3-イル]-2-ピリミジンアミン

実施例85において記載した方法と同様の方法で、4-[7-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5- $\pi$ ]ピリジン-3-イル]-N-シクロプロピル-2-ピリミジンアミン(100mg, 0.26mmol)とジエチル亜鉛から、N-シクロプロピル-4-[7-エチル-2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5- $\pi$ ]ピリジン-3-イル]-2-ピリミジンアミン(51.6mg, 52%)をオフホワイトの固体

50

として得た。

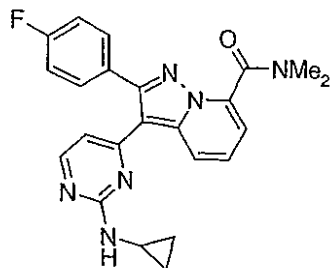
【0550】

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 8.51(m, 1H), 7.99(m, 1H), 7.63(m, 2H), 7.35(m, 1H), 7.16(t, 2H), 6.82(d, 1H), 6.37(d, 1H), 3.25(q, 2H), 2.87(m, 1H), 1.45(t, 3H), 0.88(m, 2H), 0.67(m, 2H);  $^{19}\text{F-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : -113.32; MS  $m/z$  374(M+1)。

【0551】

実施例88: ジメチル 2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(2-シクロプロピルアミノ)ピリミジニル)-7-ピラゾロ[1,5- $c$ ]ピリジニルカルボキサミド

【化106】



10

【0552】

乾燥テトラヒドロフラン(100mL)中の2-(4-フルオロフェニル)-7-ピラゾロ[1,5- $c$ ]ピリジン(5.38g, 25mmol)の攪拌溶液に、 $-78^\circ\text{C}$ で、 $n$ -ブチルリチウム(ヘキサン中2.5M, 12.2mL, 30mmol)を添加し、得られた混合物を20分間攪拌した。ジメチルカルバモイルクロリド(7.0mL, 76mmol)を一度に加え、得られた混合物を室温まで昇温させた。ジエチルエーテルを添加し、次いで、飽和重炭酸ナトリウム水溶液を添加した。有機相を分離し、無水硫酸ナトリウムを用いて脱水した。乾燥剤を濾過により除去し、溶媒を減圧下に蒸発させた。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、6.07g(85%)のジメチル 2-(4-フルオロフェニル)-7-ピラゾロ[1,5- $c$ ]ピリジニルカルボキサミドを薄緑色の固体として得た。実施例81において記載した方法と同様の方法で、ジメチル 2-(4-フルオロフェニル)-7-ピラゾロ[1,5- $c$ ]ピリジニルカルボキサミドから標題化合物を得た。

20

【0553】

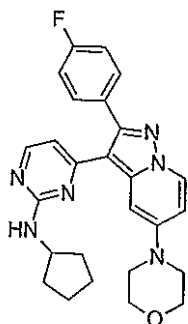
$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ : 8.71(d, 1H,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 8.11(d, 1H,  $J=5.1\text{Hz}$ ), 7.65(m, 2H), 7.57(dd, 1H,  $J=7.2, 8.7\text{Hz}$ ), 7.44(d, 1H,  $J=2.7\text{Hz}$ ), 7.37(m, 2H), 7.18(d, 1H,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 6.26(d, 1H,  $J=5.1\text{Hz}$ ), 3.11(s, 3H), 2.84(s, 3H), 2.65(m, 1H), 0.74(m, 2H), 0.55(m, 2H); MS(ES+ve): 417(87%,  $M^+$ )。

30

【0554】

実施例89: N-シクロペンチル-4-[2-(4-フルオロフェニル)-5-モルホリン-4-イルピラゾロ[1,5- $c$ ]ピリジン-3-イル]ピリミジン-2-アミン

【化107】



40

【0555】

上記実施例に関して記載した方法と同様の方法で、標題化合物を固体として調製した。

【0556】

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 8.32(d, 1H), 8.00(d, 1H), 7.73(s, 1H), 7.63(q, 2H), 7.15(t, 2H)

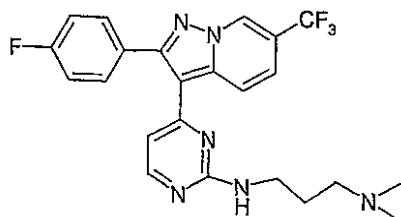
50

), 6.66(dd, 1H), 6.25(d, 1H), 5.35(m, 1H), 4.45(m, 1H), 3.90(m, 4H), 3.30(m, 4H), 2.1-2.0(m, 2H), 1.9-1.5(m, 6H);  $^{19}\text{F}$ -NMR( $\text{CDCl}_3$ ): -113.27; MS  $m/z$  460(M+1)。

【0557】

実施例90:  $\text{N}^1$ -{4-[2-(4-フルオロフェニル)-6-トリフルオロメチルピラゾロ[1,5- $\pi$ ]ピリジン-3-イル]ピリミジン-2-イル}- $\text{N}^3$ ,  $\text{N}^3$ -ジメチルプロパン-1,3-ジアミン

【化108】



10

【0558】

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

テトラヒドロフラン(400mL)中の4-フルオロアセトフェノン(13.8g, 0.100mol)及び2-クロロ-5-トリフルオロメチルピリジン(20.0g, 0.110mol)の溶液に、水素化ナトリウム(95%, 5.56g, 0.220mol)を数回に分けて添加した。得られた反応物を室温で72時間攪拌し、次いで、水(300mL)及びジエチルエーテル(200mL)を添加することにより注意深くクエンチした。有機相を分離し、6N塩酸(2×300mL)で抽出した。水性抽出物を0℃まで冷却し、6N水酸化ナトリウムを用いて溶液をpH12に調節した。得られた混合物を、次いで、ジエチルエーテルで抽出し、有機抽出物を一緒にして硫酸マグネシウムで脱水した。乾燥剤を濾過により除去し、濾液を蒸発乾固させて、20.9g(73%)の標題化合物を互変異性体混合物として得た。

20

【0559】

$^1\text{H}$ -NMR( $\text{CDCl}_3$ ): 8.87(s), 8.63(s), 8.14(dd,  $J=5.1, 8.4\text{Hz}$ ), 8.00-7.83(m), 7.51(d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.22-7.12(m), 6.13(s), 4.60(s); MS(ES+ve): 284(M+1)。

【0560】

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

メタノール(1L)中の1-(4-フルオロフェニル)-2-(2-(5-トリフルオロメチル)ピリジル)エタノン(80.0g, 0.282mol)の溶液に、室温で、10%水性水酸化ナトリウム(436mL, 1.09mol)を添加した。得られた溶液を、固体ヒドロキシルアミン塩酸塩(98.0g, 1.40mol)を添加しながら激しく攪拌した。得られた混合物を2時間加熱還流し、熱いまま脱色炭で処理し、次いで、熱いままCeliteを通して濾過した。濾液をその容積が元の半分になるまで濃縮し、次いで、攪拌しながら1時間0℃に冷却した。生じた固体を濾過によって採集し、水で洗浄し、減圧下に50℃で一晩乾燥させて、73.9g(88%)の標題化合物を薄黄色の粉末として得た。

30

【0561】

$^1\text{H}$ -NMR( $\text{DMSO}-d_6$ ): 11.60(s, 1H), 8.86(s, 1H), 8.14(dd, 1H,  $J=2.1, 8.1\text{Hz}$ ), 7.78(dd, 2H,  $J=5.7, 9.0\text{Hz}$ ), 7.53(d, 1H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.23(t, 2H,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 4.40(s, 2H); MS(ES+ve): 299(M+1)。

40

【0562】

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

塩化メチレン(400mL)中の1-(4-フルオロフェニル)-2-(2-(5-トリフルオロメチル)ピリジル)エタノンオキシム(25.0g, 0.084mol)の溶液に、トリエチルアミン(46.7mL, 0.335mol)を添加した。得られた溶液を窒素雰囲気下0℃に冷却し、無水トリフルオロ酢酸(14.1mL, 0.100mol)を滴下して加えた。得られた反応物を0.5時間攪拌し、次いで、水でクエンチした。有機相を分離し、無水硫酸マグネシウムで脱水した。濾過により乾燥剤を除去し、濾液から溶媒を蒸発させることにより、油状物が残留した。この残渣をシリカゲルカラムに入れ、ヘキサン中の15%酢酸エチルで溶離させて標題化合物を油状物として得たが、この

50

油状物は放置することにより固体化した(19.4g, 82%)。

【0563】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 8.76(s, 1H), 7.93(dd, 2H, J=5.4, 8.7Hz), 7.83(dd, 1H, J=2.1, 8.4Hz), 7.27(t, 2H, J=8.7Hz), 7.21(d, 1H, J=8.1Hz), 3.54(s, 1H); MS(ES+ve): 281(M+1)。

【0564】

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

3-(4-フルオロフェニル)-2-(2-(5-トリフルオロメチル)ピリジル)-2H-アジリン(40.0g, 0.143mol)を1,2,4-トリクロロベンゼン(400mL)に溶解させ、得られた混合物を200 に10時間加熱した。次いで、反応混合物を室温まで冷却し、シリカゲルカラムに注いだ。このカラムをヘキサンで溶離させて1,2,4-トリクロロベンゼンを除去し、次いで、ヘキサン中の20%ジエチルエーテルで生成物を溶離させた。所望のフラクションを一緒にして、減圧下に溶媒を蒸発させることにより、28.7g(71%)の標題化合物が残留した。

【0565】

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 8.84(s, 1H), 7.98(dd, 2H, J=5.4, 8.7Hz), 7.65(d, 1H, J=9.3Hz), 7.28(d, 1H, J=9.3Hz), 7.20(t, 2H, J=8.7Hz), 6.88(s, 1H); MS(ES+ve): 281(M+1)。

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

2-(4-フルオロフェニル)-6-トリフルオロメチルピラゾロ[1,5- ]ピリジン(10.30g, 36.76mmol)と無水酢酸(100mL)の混合物に、濃硫酸(10滴)を添加し、得られた混合物を還流温度で1時間加熱撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、氷水(300mL)に注いだ。2N 水酸化ナトリウム水溶液を添加して溶液のpHを約10まで上昇させた。生じたオレンジ色の沈澱物を濾過により採集した。得られた固体を水で洗浄し、風乾し、減圧下に乾燥させて、11.87g(定量的)の標題化合物をオレンジ色の固体として得た。

【0566】

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 9.58(s, 1H), 8.41(d, 1H, J=9.3Hz), 7.89(d, 1H, J=9.5Hz), 7.74(m, 2H), 7.39(m, 2H), 2.22(s, 3H); MS 323(M+1)。

【0567】

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

2-(4-フルオロフェニル)-3-アセチル-6-トリフルオロメチルピラゾロ[1,5- ]ピリジン(11.85g, 36.77mmol)とN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(100mL)の混合物を還流温度で17時間撹拌し、室温まで冷却し、次いで、0 まで冷却した。生じたオレンジ色の沈澱物を濾過により採集し、冷ヘキサンで洗浄し、減圧下に乾燥させて、10.17g(73%)の標題化合物をオレンジ色の固体として得た。

【0568】

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 9.44(s, 1H), 8.22(d, 1H, J=9.4Hz), 7.75(m, 2H), 7.65(d, 1H, J=9.5Hz), 7.56(d, 1H, J=12.4Hz), 7.35(m, 2H), 5.05(d, 1H, J=12.3Hz), 3.04(s, 3H), 2.56(s, 3H); MS 377(M+1)。

【0569】

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

無水テトラヒドロフラン(50mL)中の2-(4-フルオロフェニル)-3-(3-(ジメチルアミノ)-2-プロペノイル)-6-トリフルオロメチルピラゾロ[1,5- ]ピリジン(2.52g, 6.68mmol)及びN-(3-ジメチルアミノプロピル)グアニジン(3.23g, 2.0当量, 13.4mmol)の混合物に、窒素下、t-ブタノール中のカリウムt-ブトキシドの溶液(26.7mL, 4.0当量, 26.7mmol)を添加した。得られた混合物を還流温度で約17時間加熱撹拌し、次いで、室温まで冷却した。水(50mL)及びジエチルエーテル(100mL)を添加して、有機相を分離した。水相を25%テトラヒドロフラン/エーテルで抽出した。有機相を一緒にして無水硫酸ナトリウム及び活性炭で脱水した。乾燥剤を濾過により除去し、濾液を濃縮して、2.9g(95%)の標題化合物を薄

10

20

30

40

50



黄色の固体として得た。

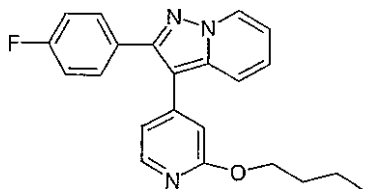
【 0 5 7 0 】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1.89(m, 2H), 2.37(s, 6H), 2.58(br, 2H), 3.55(dd, 2H,  $J=6.4, 12.4\text{Hz}$ ), 5.87(br, 1H), 6.30(d, 1H,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 7.12(t, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.40(d, 1H,  $J=9.2\text{Hz}$ ), 7.58(dd, 2H,  $J=5.6, 8.8\text{Hz}$ ), 8.06(d, 1H,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 8.46(d, 1H,  $J=9.6\text{Hz}$ ), 8.79(s, 1H); MS  $m/z$ 459.50( $M+1$ )。

【 0 5 7 1 】

実施例91: 3-(2-ブトキシピリジン-4-イル)-2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン

【 化 1 0 9 】



10

【 0 5 7 2 】

上記で記載した方法と同様の方法で、アミンの代わりに1-ブタノールを用いて標題化合物を得た。

20

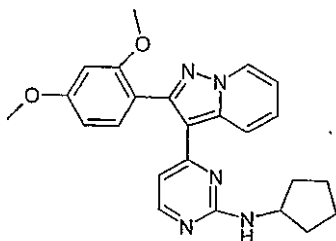
【 0 5 7 3 】

$^1\text{H-NMR}$ (アセトン- $d_6$ ) : 8.70(d, 1H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 8.16(d, 1H,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 7.76(d, 1H,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.68(m, 2H), 7.40(dd, 1H,  $J=6.9, 8.7\text{Hz}$ ), 7.23(m, 2H), 7.06(dt, 1H,  $J=6.9, 1.2\text{Hz}$ ), 6.80(dd, 1H,  $J=5.4, 1.5\text{Hz}$ ), 6.77(s, 1H), 4.36(t, 2H,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 1.77(quint, 2H,  $J=3.9\text{Hz}$ ), 1.5(sext, 2H,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 1.0(t, 3H,  $J=7.5\text{Hz}$ ); MS  $m/z$ 362( $M+1$ )。

【 0 5 7 4 】

実施例92: N-シクロペンチル-4-[2-(2,4-ジメトキシフェニル)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-イル]ピリミジン-2-アミン

【 化 1 1 0 】



30

【 0 5 7 5 】

上記で記載した方法と同様の方法で、N-シクロペンチル-4-[2-(2,4-ジメトキシフェニル)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-イル]ピリミジン-2-アミンを得た。

40

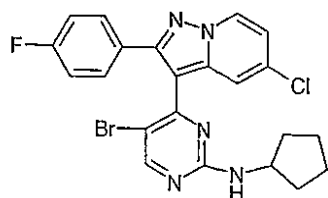
【 0 5 7 6 】

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.57(d, 1H), 8.49(d, 1H), 7.97(d, 1H), 7.37(d, 1H), 7.26(m, 1H), 6.86(m, 1H), 6.59(d, 1H), 6.54(s, 1H), 6.25(d, 1H), 5.05(d, 1H), 4.35(m, 1H), 3.87(s, 3H), 3.60(s, 3H), 2.1-1.5(m, 8H); MS  $m/z$ 416( $M+1$ )。

【 0 5 7 7 】

実施例93: 5-ブromo-4-[5-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-イル]-N-シクロペンチルピリミジン-2-アミン

【 化 1 1 1 】



## 【 0 5 7 8 】

4-[5-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-  ]ピリジン-3-イル]-N-シクロペンチルピリミジン-2-アミン(100mg, 0.25mmol)をジクロロメタン(5mL)中のN-ブロモスクシンイミド(44mg, 0.25mmol)で処理し、後処理を行った後、110mg(90%)の標題化合物を固体として得た。 10

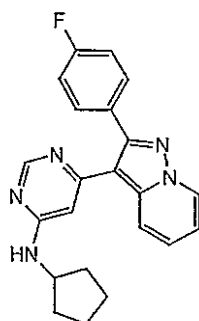
## 【 0 5 7 9 】

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 8.46(d, 1H), 8.39(s, 1H), 7.63(m, 3H), 7.11(t, 2H), 6.87(dd, 1H), 5.25(d, 1H), 4.25(m, 1H), 2.1-1.5(m, 8H);  $^{19}\text{F-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : -113.0; MS m/z487(M+1)。

## 【 0 5 8 0 】

実施例94: N-シクロペンチル-6-[2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-  ]ピリジン-3-イル]ピリミジン-4-アミン

## 【 化 1 1 2 】



20

## 【 0 5 8 1 】

上記で記載したのと同様にして標題化合物を合成した。 30

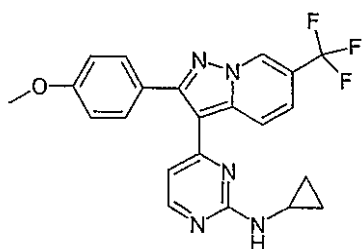
## 【 0 5 8 2 】

$R_f$  0.22(2:1 ヘキサン:酢酸エチル);  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 8.58(s, 1H), 8.47(d, 1H), 8.44(d, 1H), 7.63(m, 2H), 7.28(t, 1H), 7.14(t, 2H), 6.88(t, 1H), 6.08(s, 1H), 5.21(br, 1H), 3.52(m, 1H), 1.77-1.53(m, 6H), 1.35-1.29(m, 2H); MS m/z374(M+1)。

## 【 0 5 8 3 】

実施例95: N-シクロプロピル-4-[2-(4-メトキシフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-  ]ピリジン-3-イル]ピリミジン-2-アミン

## 【 化 1 1 3 】



40

## 【 0 5 8 4 】

上記で記載したのと同様にして標題化合物を合成した。

## 【 0 5 8 5 】

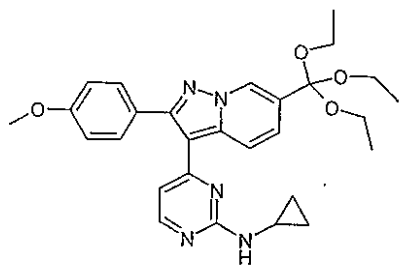
$^1\text{H-NMR}$ : 8.85(s, 1H), 8.73(d, 1H), 8.09(d, 1H), 7.58(d, 2H), 7.45(d, 1H), 7.02 50

(d, 2H), 6.49(d, 1H), 5.68(broad, 1H), 3.90(s, 3H), 2.89(m, 1H), 0.92(m, 2H), 0.69(m, 2H);  $^{19}\text{F}$ -NMR: -62.66; MS  $m/z$ 425(M+1)。

【0586】

実施例96: N-シクロプロピル-4-[2-(4-メトキシフェニル)-6-(トリエトキシメチル)ピラゾロ[1,5-

化114】



10

【0587】

上記で記載したのと同様にして標題化合物を合成した。

【0588】

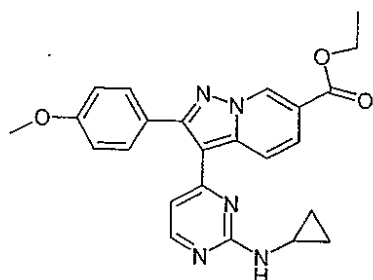
$^1\text{H}$ -NMR: 8.86(s, 1H), 8.64(d, 1H), 8.09(d, 1H), 7.61(d, 2H), 7.50(d, 1H), 7.03(d, 2H), 6.50(d, 1H), 5.64(broad, 1H), 3.92(s, 3H), 3.46(q, 6H), 2.93(m, 1H), 1.25(t, 9H), 0.95(m, 2H), 0.71(m, 2H); MS  $m/z$ 504(M+1)。

20

【0589】

実施例97: エチル 3-[2-(シクロプロピルアミノ)ピリミジン-4-イル]-2-(4-メトキシフェニル)-ピラゾロ[1,5-

化115】



30

【0590】

上記で記載したのと同様にして標題化合物を合成した。

【0591】

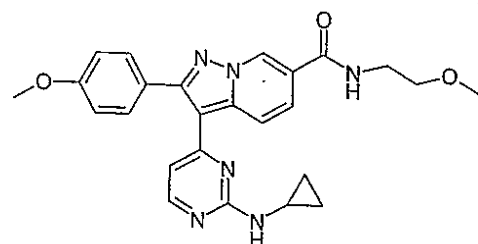
$^1\text{H}$ -NMR: 9.21(s, 1H), 8.58(broad, 1H), 8.09(d, 1H), 7.83(d, 2H), 7.58(d, 2H), 6.99(d, 2H), 6.46(d, 1H), 5.49(broad, 1H), 4.43(q, 2H), 3.88(s, 3H), 2.87(m, 1H), 1.42(t, 3H), 0.89(m, 2H), 0.65(m, 2H); MS  $m/z$ 430(M+1)。

【0592】

実施例98: 3-[2-(シクロプロピルアミノ)ピリミジン-4-イル]-N-(2-メトキシエチル)-2-(4-メトキシフェニル)ピラゾロ[1,5-

40

化116】



50

## 【 0 5 9 3 】

上記で記載したのと同様にして標題化合物を合成した。

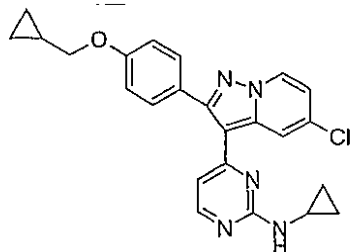
## 【 0 5 9 4 】

$^1\text{H-NMR}$ : 9.03(s, 1H), 8.60(broad, 1H), 8.09(d, 1H), 7.61-7.55(m, 3H), 6.99(d, 2H), 6.51(broad, 1H), 6.46(d, 1H), 5.42(broad, 1H), 3.88(s, 3H), 3.69(q, 2H), 3.59(q, 2H), 3.41(s, 3H), 2.86(m, 1H), 0.88(m, 2H), 0.65(m, 2H); MS  $m/z$ 459(M+1)。

## 【 0 5 9 5 】

実施例99: 4-{5-クロロ-2-[4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]ピラゾロ[1,5- $a$ ]ピリジン-3-イル}-N-シクロプロピル-2-ピリミジンアミン

## 【 化 1 1 7 】



10

## 【 0 5 9 6 】

上記で記載したのと同様にして標題化合物を合成した。

20

## 【 0 5 9 7 】

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 8.80(broad s, 1H), 8.39(d, 1H), 8.05(d, 1H), 7.53(d, 2H), 6.98(d, 2H), 6.85(dd, 1H), 6.42(d, 1H), 5.41(s, 1H), 3.87(d, 2H), 2.87(m, 1H), 1.30(m, 1H), 0.93(m, 2H), 0.85(m, 2H), 0.67(m, 2H), 0.39(m, 2H); MS  $m/z$ 432(M+1)。

## 【 0 5 9 8 】

実施例100～実施例227

実施例1～実施例99に関して上記で記載した技術を用いて、さらに、以下に記載した化合物を調製する。

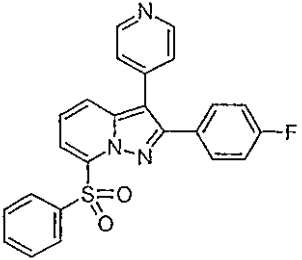
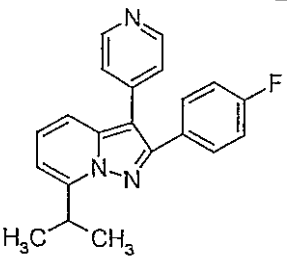
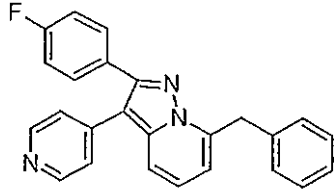
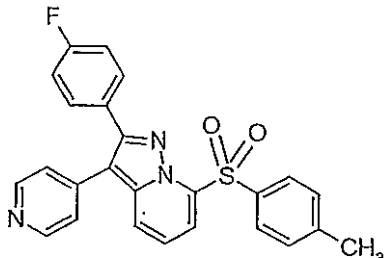
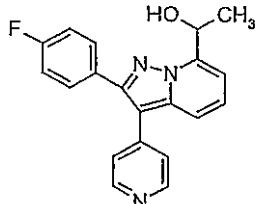
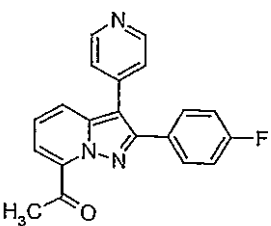
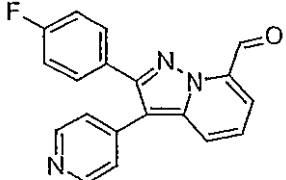
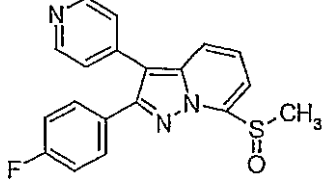
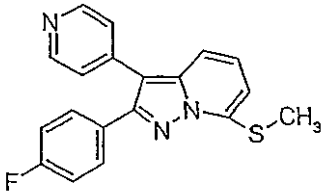
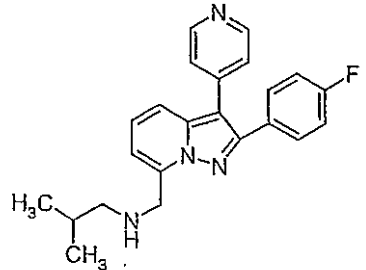
## 【 化 1 1 8 】

実施例番号 構造	実施例番号 構造
100 	101 
102 	103 

30

40

## 【 0 5 9 9 】

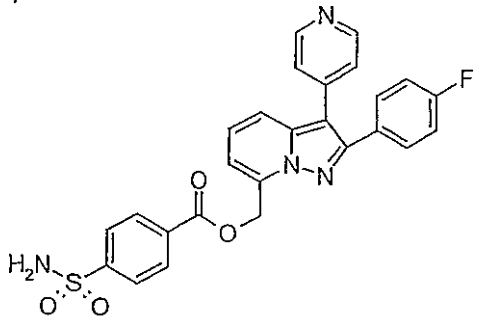
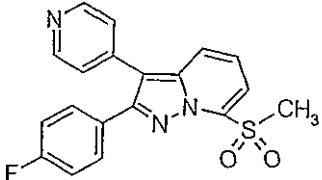
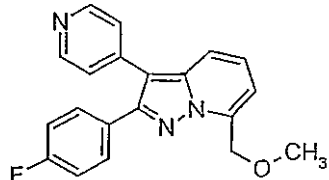
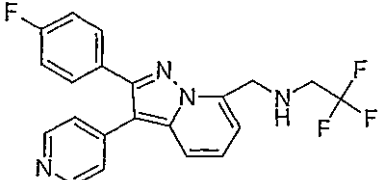
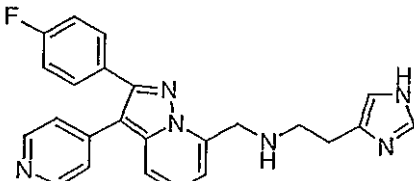
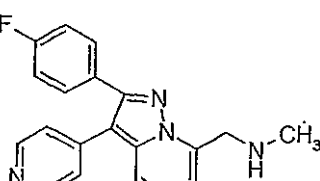
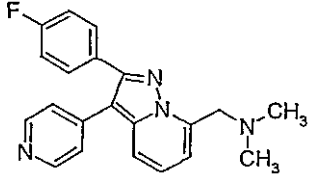
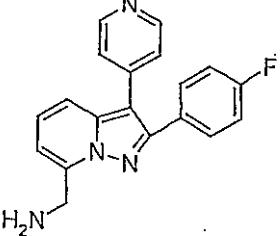
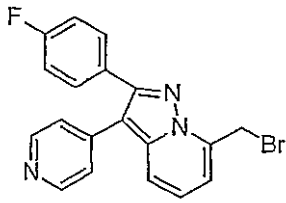
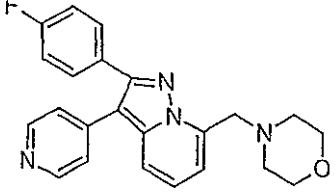
実施例番号 構造	実施例番号 構造
104 	105 
106 	107 
108 	109 
110 	111 
112 	113 

10

20

30

40

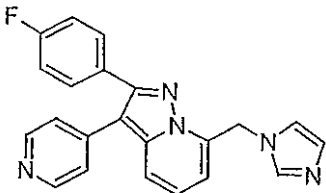
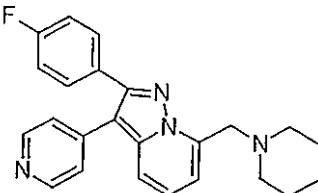
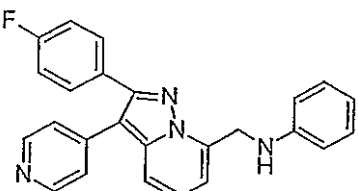
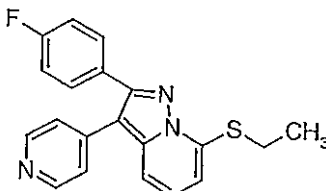
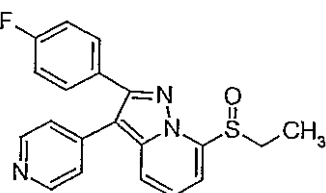
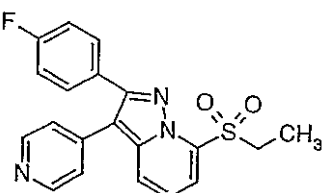
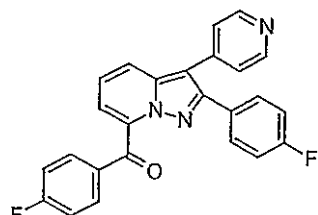
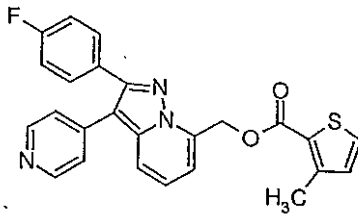
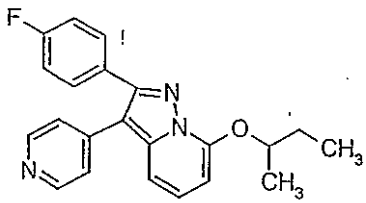
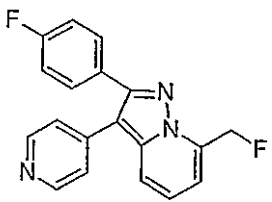
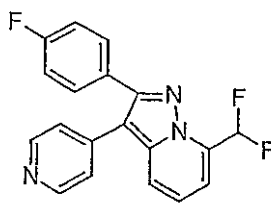
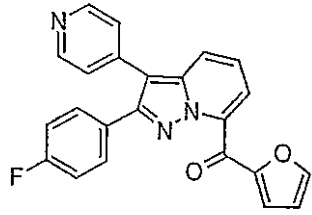
実施例番号 構造	実施例番号 構造
114 	115 
116 	117 
118 	119 
120 	121 
122 	123 

10

20

30

40

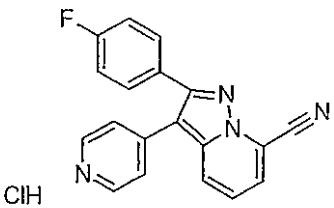
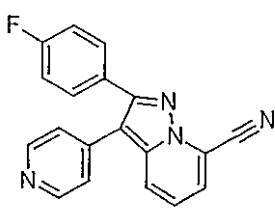
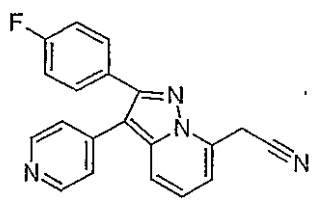
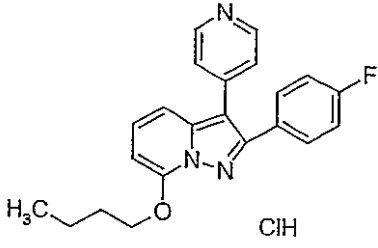
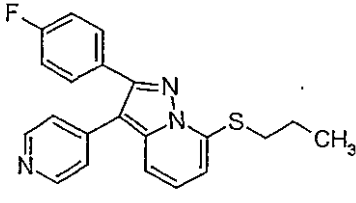
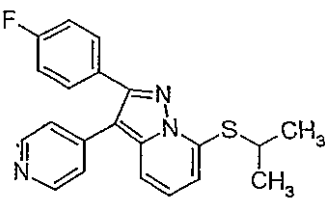
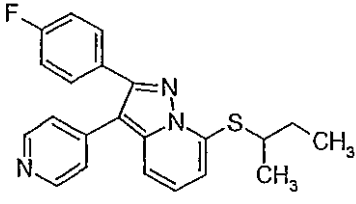
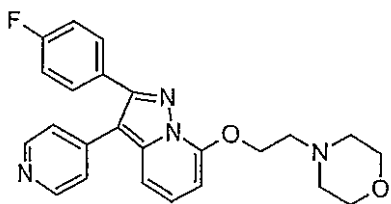
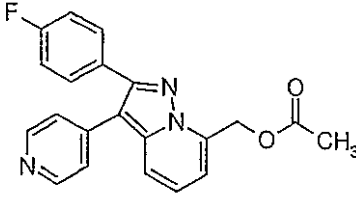
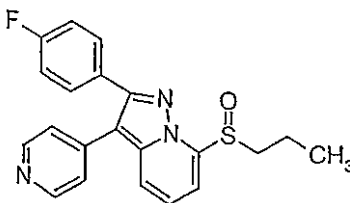
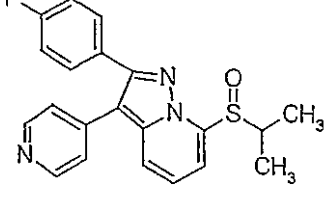
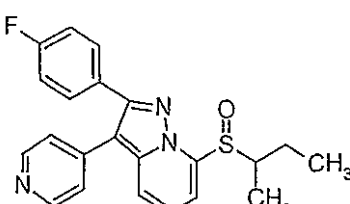
実施例番号 構造	実施例番号 構造
124 	125 
126 	127 
128 	129 
130 	131 
132 	133 
134 	135 

10

20

30

40

実施例番号 構造	実施例番号 構造
136 	137 
138 	139 
140 	141 
142 	143 
144 	145 
146 	147 

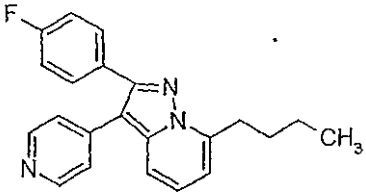
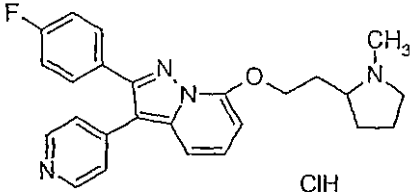
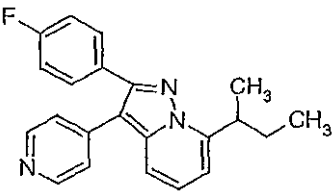
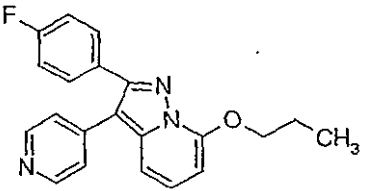
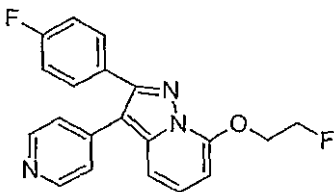
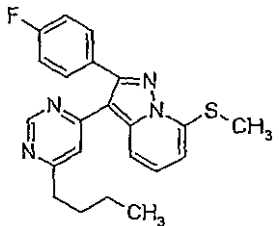
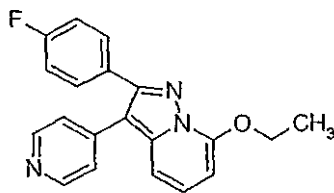
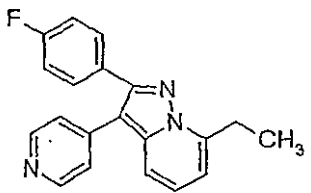
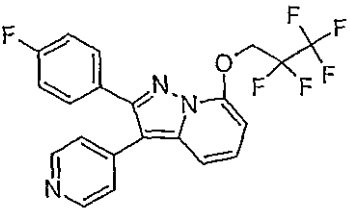
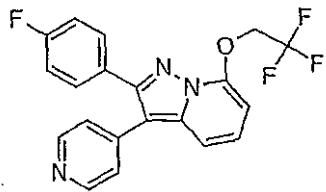
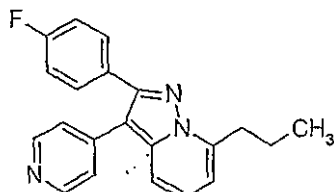
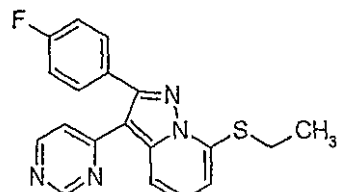
10

20

30

40



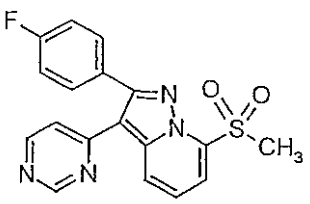
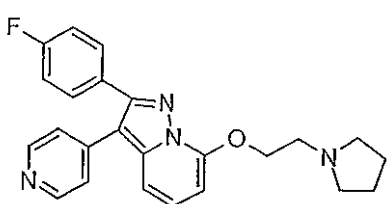
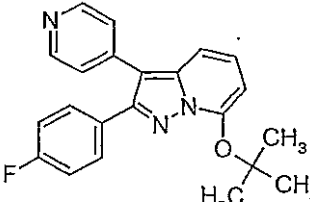
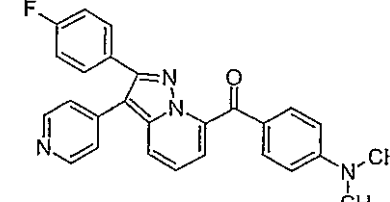
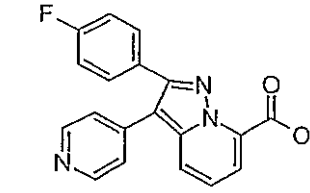
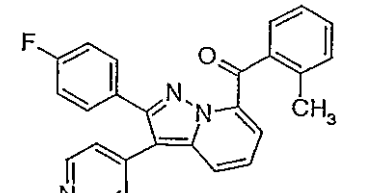
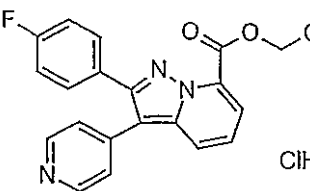
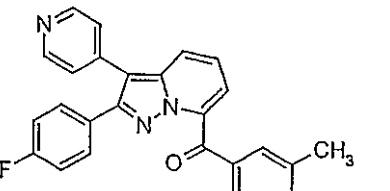
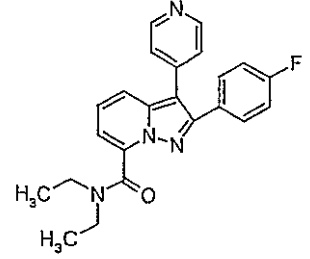
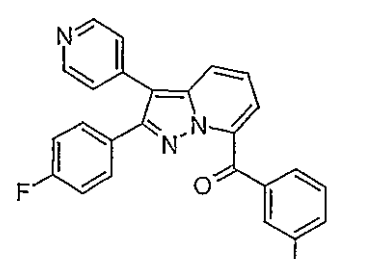
実施例番号 構造	実施例番号 構造
148 	149 
150 	151 
152 	153 
154 	155 
156 	157 
158 	159 

10

20

30

40

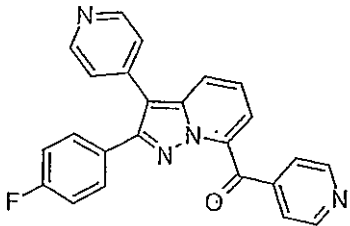
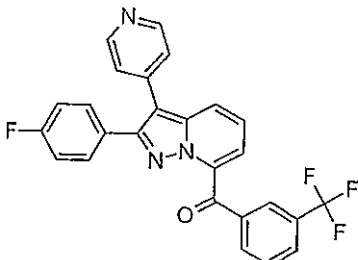
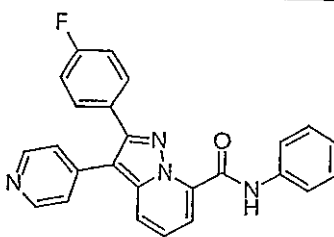
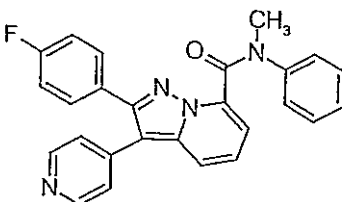
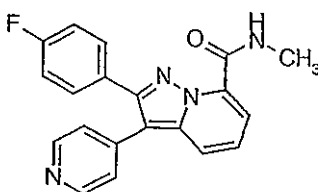
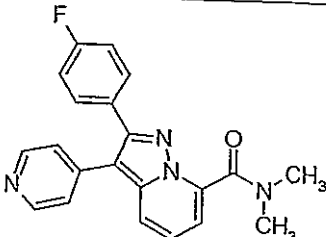
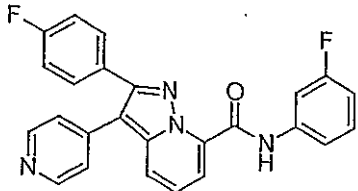
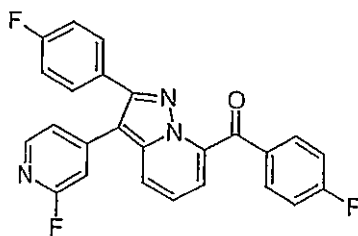
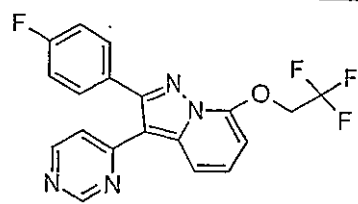
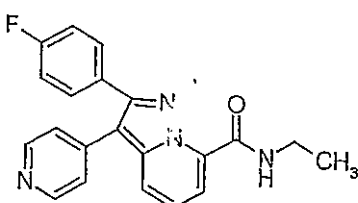
実施例番号 構造	実施例番号 構造
160 	161  ClH
162 	163 
164 	165 
166  ClH	167 
168 	169 

10

20

30

40

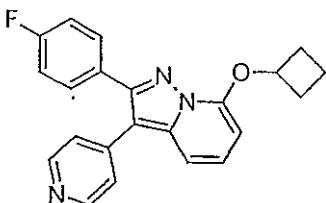
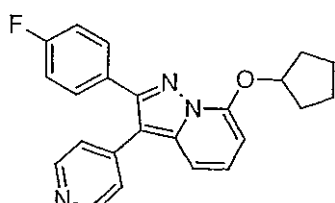
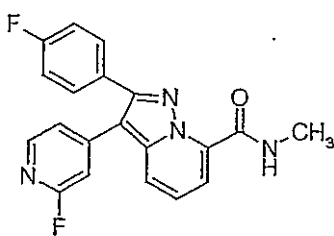
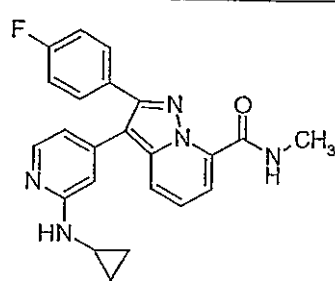
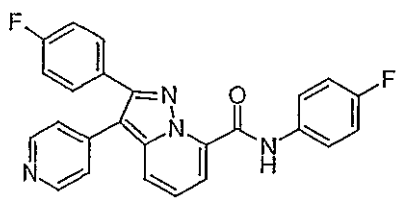
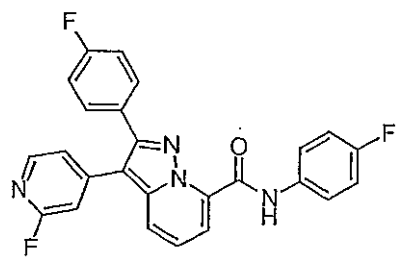
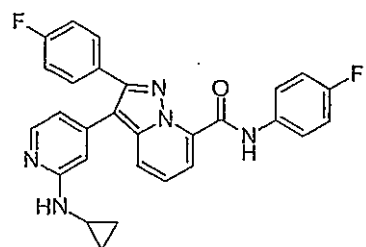
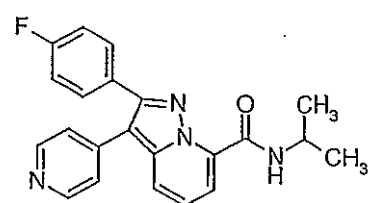
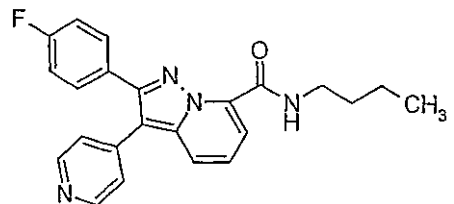
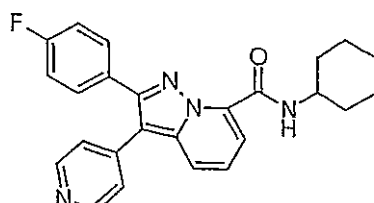
実施例番号 構造	実施例番号 構造
170 	171 
172 	173 
174 	175 
176 	177 
178 	179 

10

20

30

40

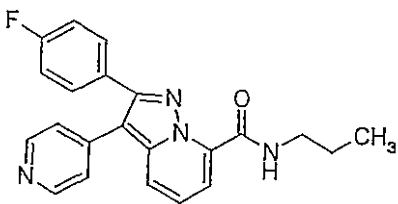
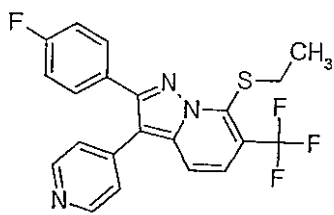
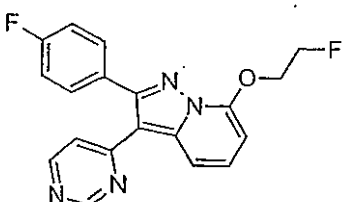
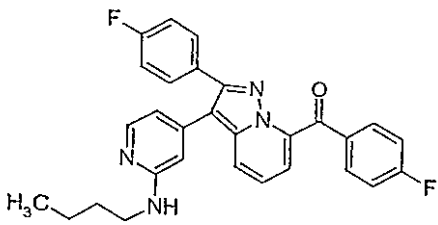
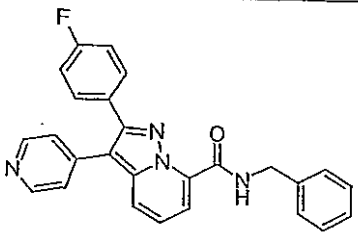
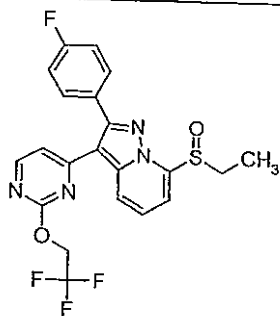
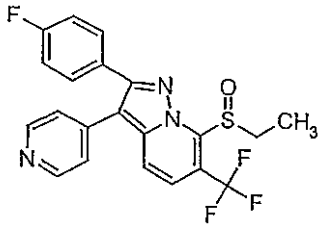
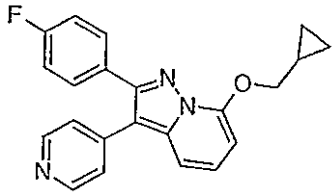
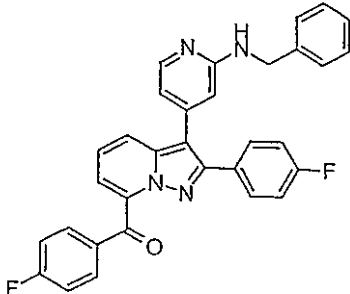
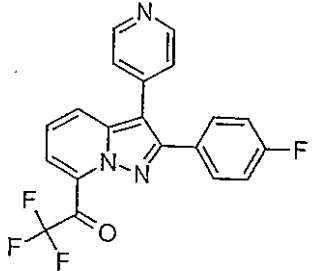
実施例番号 構造	実施例番号 構造
180 	181 
182 	183 
184 	185 
186 	187 
188 	189 

10

20

30

40

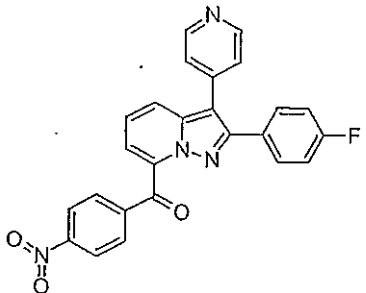
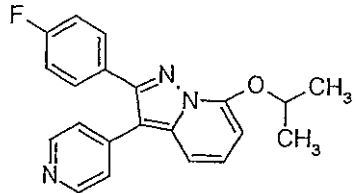
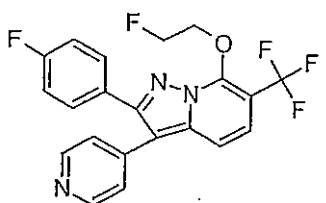
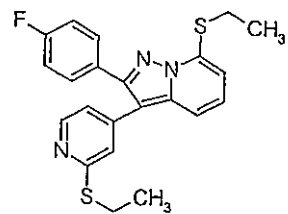
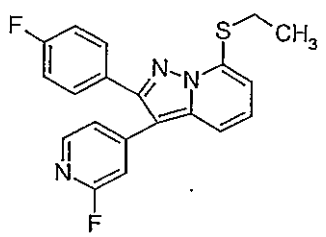
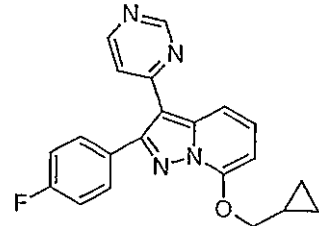
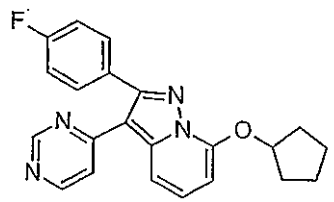
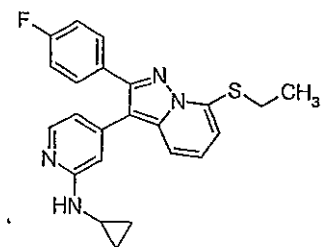
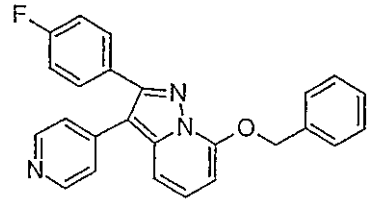
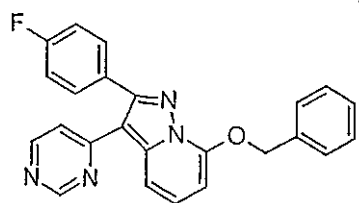
実施例番号 構造	実施例番号 構造
190 	191 
192 	193 
194 	195 
196 	197 
198 	199 

10

20

30

40

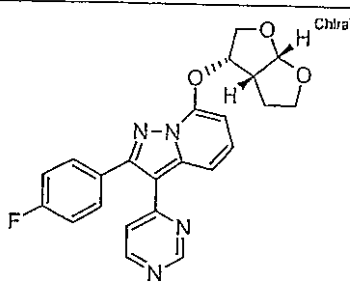
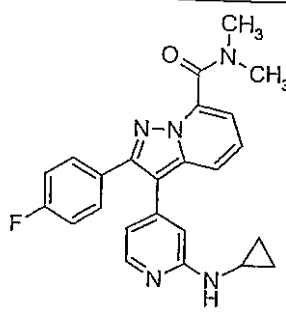
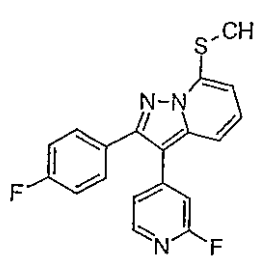
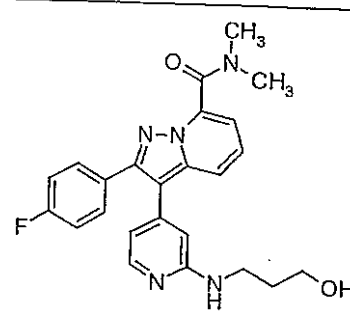
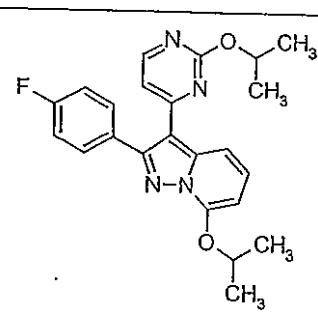
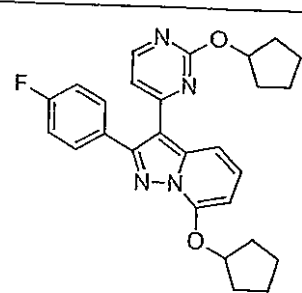
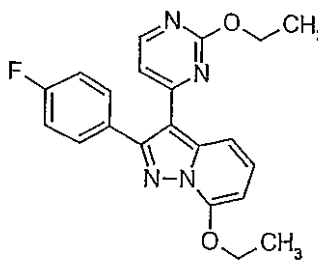
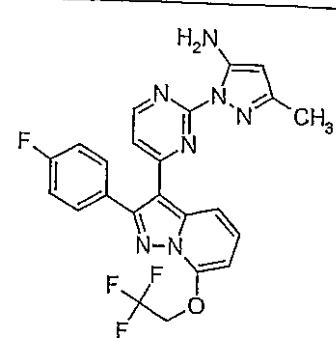
実施例番号 構造	実施例番号 構造
200 	201 
202 	203 
204 	205 
206 	207 
208 	209 

10

20

30

40

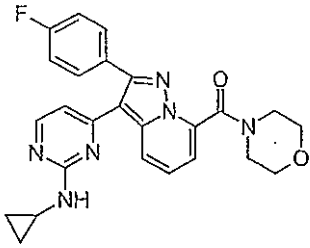
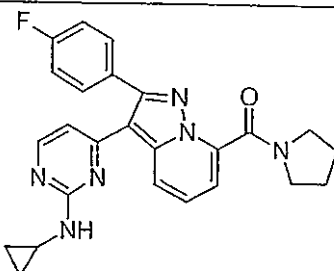
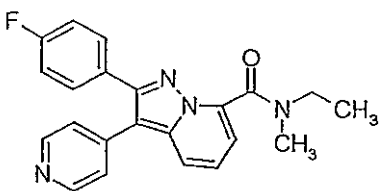
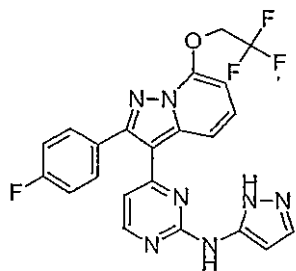
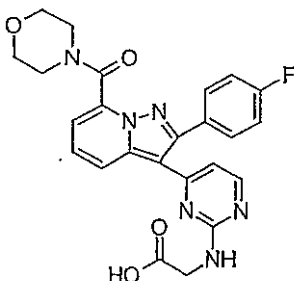
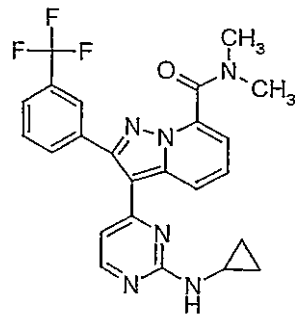
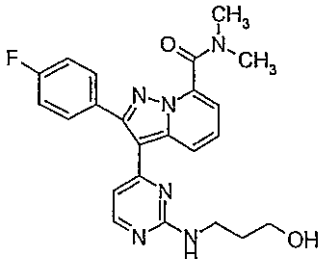
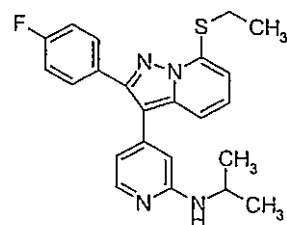
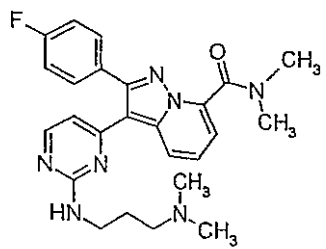
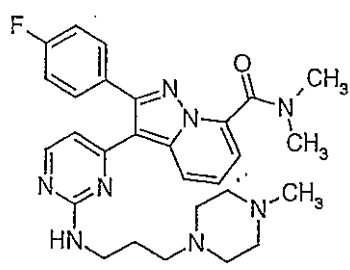
実施例番号 構造	実施例番号 構造
210 	211 
212 	213 
214 	215 
216 	217 

10

20

30

40

実施例番号 構造	実施例番号 構造
218 	219 
220 	221 
222 	223 
224 	225 
226 	227 

10

20

30

40

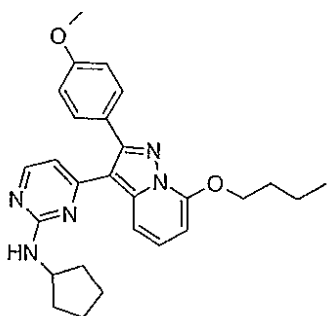
【 0 6 1 1 】

実施例 228 : 4-[7-ブトキシ-2-(4-メトキシフェニル)ピラゾロ[1,5- $\alpha$ ]ピリジン-3-イル]-N-シクロペンチル-2-ピリミジンアミン

50



## 【化 1 1 9】



10

## 【 0 6 1 2 】

上記実施例において記載した方法と同様の方法で標題化合物を調製して黄色の固体を得た。

## 【 0 6 1 3 】

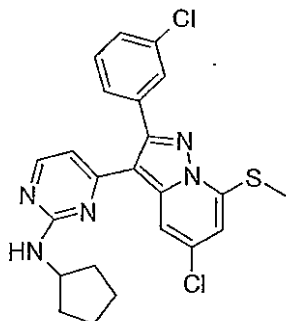
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 8.08(d, 1H), 8.02(d, 1H), 7.59(d, 2H), 7.30(m, 1H), 6.97(d, 2H), 6.34(d, 1H), 6.23(d, 1H), 5.13(d, 1H), 4.41-4.34(m, 3H), 3.87(s, 3H), 2.10(m, 2H), 1.99(m, 2H), 1.80-1.54(m, 8H), 1.02(t, 3H); MS  $m/z$  458(M+1)。

## 【 0 6 1 4 】

実施例 229: 4-[5-クロロ-2-(3-クロロフェニル)-7-(メチルスルファニル)ピラゾロ[1,5-b]ピリジン-3-イル]-N-シクロペンチル-2-ピリミジンアミン

20

## 【化 1 2 0】



30

## 【 0 6 1 5 】

上記実施例において記載した方法と同様の方法で標題化合物を調製して黄色の固体を得た。

## 【 0 6 1 6 】

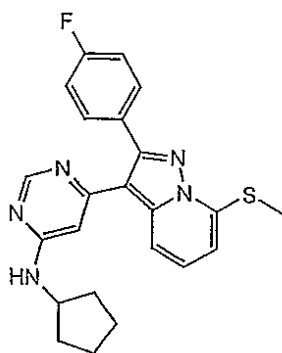
$R_f$  0.23(4:1 ヘキサン:酢酸エチル);  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 8.37(s, 1H), 8.02(d, 1H), 7.70(s, 1H), 7.50(d, 1H), 7.45-7.33(m, 2H), 6.61(s, 1H), 6.29(d, 1H), 5.20(d, 1H), 4.36(m, 1H), 2.65(s, 3H), 2.15(m, 2H), 1.84-1.52(m, 6H); MS  $m/z$  470(M+1)。

## 【 0 6 1 7 】

実施例 230: N-シクロペンチル-6-[2-(4-フルオロフェニル)-7-(メチルチオ)ピラゾロ[1,5-b]ピリジン-3-イル]ピリミジン-4-アミン

40

## 【化 1 2 1】



10

## 【 0 6 1 8 】

上記実施例において記載した方法と同様の方法で標題化合物を調製して桃色の固体を得た。

## 【 0 6 1 9 】

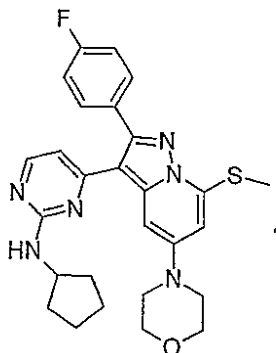
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 8.60(s, 1H), 8.26(d, 1H), 7.86(m, 2H), 7.32(t, 1H), 7.15(t, 2H), 6.70(d, 1H), 6.08(s, 1H), 4.95(br, 1H), 3.58(br, 1H), 2.65(s, 3H), 1.85-1.50(m, 6H), 1.38-1.22(m, 2H); MS  $m/z$  420(M+1)。

## 【 0 6 2 0 】

実施例 231: N-シクロペンチル-4-[2-(4-フルオロフェニル)-7-(メチルチオ)-5-モルホリン-4-イルピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-イル]ピリミジン-2-アミン

20

## 【 化 1 2 2 】



30

## 【 0 6 2 1 】

上記実施例に関して記載した方法と同様の方法で標題化合物を固体として調製した。

## 【 0 6 2 2 】

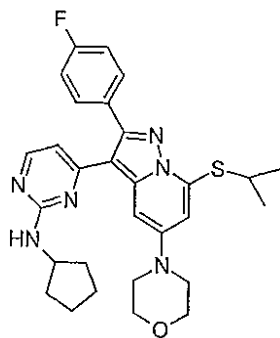
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 8.01(d, 1H), 7.64(m, 3H), 7.15(t, 2H), 6.45(d, 1H), 6.26(d, 1H), 5.17(d, 1H), 4.46(m, 1H), 3.93(m, 4H), 3.33(m, 4H), 2.66(s, 3H), 2.1-1.5(m, 8H);  $^{19}\text{F-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : -113.5; MS  $m/z$  505(M+1)。

## 【 0 6 2 3 】

実施例 232: N-シクロペンチル-4-[2-(4-フルオロフェニル)-7-(イソプロピルチオ)-5-モルホリン-4-イルピラゾロ[1,5- ]ピリジン-3-イル]ピリミジン-2-アミン

40

## 【 化 1 2 3 】



10

## 【0624】

上記実施例に関して記載した方法と同様の方法で標題化合物を固体として調製した。

## 【0625】

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 8.01(d, 1H), 7.66(m, 3H), 7.15(t, 2H), 6.71(d, 1H), 6.27(d, 1H), 5.21(d, 1H), 4.44(m, 1H), 3.93(m, 4H), 3.31(m, 4H), 2.1-1.5(m, 9H), 1.44(d, 6H);  $^{19}\text{F-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : -113.6; MS  $m/z$  534(M+1)。

## 【0626】

## 実施例233: 生物活性

以下の実施例において、「MEM」は最小必須培地(Minimal Essential Media)を意味し;「FBS」はウシ胎児血清(Fetal Bovine Serum)を意味し;「NP40」及び「Igepal」は界面活性剤(detergents)であり;「MOI」は感染多重度(Multiplicity of Infection)を意味し;「NaOH」は水酸化ナトリウムを意味し;「 $\text{MgCl}_2$ 」は塩化マグネシウムを意味し;「dATP」はデオキシアデノシン5'-三リン酸を意味し;「dUTP」はデオキシウリジン5'-三リン酸を意味し;「dCTP」はデオキシシチジン5'-三リン酸を意味し;「dGTP」はデオキシグアノシン5'-三リン酸を意味し;「GuSCN」はグアニジニウムチオシアネートを意味し;「EDTA」はエチレンジアミン四酢酸を意味し;「TE」はトリス-EDTAを意味し;「SCC」は塩化ナトリウム/クエン酸ナトリウムを意味し;「APE」は酢酸アンモニウム、リン酸アンモニウム、EDTAの溶液を意味し;「PBS」はリン酸緩衝生理食塩水を意味し;及び、「HRP」は西洋ワサビペルオキシダーゼを意味する。

20

## 【0627】

## (a) 組織培養及びHSV感染

ベロ76細胞を、Earle's Salts、L-グルタミン、8% FBS(Hyclone、A-1111-L)及び100単位/mLのペニシリン-100 $\mu\text{g/mL}$ のストレプトマイシンを加えてあるMEM中で維持した。アッセイ条件用に、FBSを2%まで低減した。細胞を、HSV-1又はHSV-2(MOI=0.001)の存在下に37で45分間インキュベーションした後、 $5 \times 10^4$ 細胞/ウェルの密度で96-ウェル組織培養プレートに播種した。前記ウェルに試験化合物を加え、前記プレートを37で40~48時間インキュベーションした。細胞溶解物を以下に示すように調製した: 培地を除去し、1% Igepal CA 630又はNP-40を加えてある150 $\mu\text{L}$ /ウェルの0.2N NaOHで置き換えた。蒸発を防止するために、加湿したチャンバー内で、プレートを室温で最長14日までインキュベーションした。

30

40

## 【0628】

## (b) 検出DNAの調製

検出プローブのために、HSV UL-15配列の、ゲル精製し、ジゴキシゲニンで標識した710塩基対PCRフラグメントを用いた。PCR条件には、0.5 $\mu\text{M}$  プライマー、180 $\mu\text{M}$  dTTP、20 $\mu\text{M}$  dUTP-ジゴキシゲニン(Boehringer Mannheim 1558706)、200 $\mu\text{M}$  dATP、200 $\mu\text{M}$  dCTP、200 $\mu\text{M}$  dGTP、1X PCR Buffer II(Perkin Elmer)、2.5mM  $\text{MgCl}_2$ 、0.025単位/ $\mu\text{L}$  AmpliTaq Gold ポリメラーゼ(Perkin Elmer)、及び、100 $\mu\text{L}$ 当たり5ngのゲル精製HSV DNAが含まれていた。伸張条件は、95で10分間、次いで、95で1分間を30サイクル、55で30秒間、及び、72で2分間であった。増幅は、72での10分間のインキュベーションで完了した。プライマーは、HSV1 UL15 オープンリーディングフレーム(ヌクレオチド 249-977)の

50

切片をスパニングする728塩基対のプロープを増幅するために選択した。一本鎖転写物をP romega M13 Wizard キットを用いて精製した。最終的な生成物は、6M GuSCN、100mM EDTA 及び200  $\mu$ g/mL ニシン精子DNAの混合物と1:1で混合して、4℃で保存した。

【0629】

(c) キャプチャープレート(capture plates)の調製

キャプチャーDNAプラスミド(pUC中のHSV UL13 部位)を、Xba-Iで切断して線状化し、95℃で15分間変性させ、直後に、Reacti-Bind DNA Coating Solution(Pierce, 17250, TEバッファで1:1希釈, pH8)中に、1ng/ $\mu$ Lで希釈した。75  $\mu$ L/ウェルをCorning(No.3922 又は 9690)白色96-ウェルプレートに添加し、室温で4時間以上インキュベーションした後、300  $\mu$ L/ウェルの0.2X SSC/0.05% Tween-20(SSC/Tバッファ)で2回洗浄した。次いで、前記プレートを、150  $\mu$ L/ウェルの0.2N NaOH、1% IGEPAL及び10  $\mu$ g/mL ニシン精子DNAと一緒に室温で一晩インキュベーションした。

10

【0630】

(d) ハイブリダイゼーション

27  $\mu$ Lの細胞溶解物を45  $\mu$ Lのハイブリダイゼーション溶液(最終濃度: 3M GuSCN, 50mM EDTA, 100  $\mu$ g/mL サケ精子DNA, 5X Denhardt's 溶液, 0.25X APE, 及び 5ngのジゴキシゲニン標識検出プロープ)と混合した。APEは、1.5M  $\text{NH}_4$ -アセテート、0.15M  $\text{NH}_4\text{H}_2$ ホスフェート及び5mM EDTA をpH6.0に調節したものである。鉱油(50  $\mu$ L)を添加して、蒸発を防止した。ハイブリダイゼーションプレートを95℃で10分間インキュベーションしてDNAを変性させ、次いで、42℃で一晩インキュベーションした。ウェルを300  $\mu$ L/ウェルのSSC/Tバッファで6回洗浄した後、室温で30分間、75  $\mu$ L/ウェルの抗-ジゴキシゲニン-HRP-コンジュゲート抗体(Boehringer Mannheim 1207733, TE中1:5000)と一緒にインキュベーションした。ウェルを、300  $\mu$ L/ウェルのPBS/0.05% Tween-20で6回洗浄した後、75  $\mu$ L/ウェルのSuperSignal LBA 基質(Pierce)を添加した。プレートを室温で30分間インキュベーションし、Wallac Victor リーダーで化学発光を測定した。

20

【0631】

(e) 結果

HSV-1に関して、以下の結果が得られた。

【表1】

実施例番号	IC <sub>50</sub> (μM)
1	0.7
2	1.6
3	1.5
4	20
5	5
6	4.2
7	6.2
8	2.8
9	2.4
11	4.4
12	3.9
13	1:2
14	2
15	4

10

20

【 0 6 3 2 】

実施例番号	IC <sub>50</sub> (μM)
16	>20
17	1.5
18	5.4
19	> 40
20	16
21	0.8
22	4.3
23	1
24	0.2
25	5.5
26	0.15
27	0.5
28	0.73
29	10
30	4
31	1.7
32	10
33	2.5
34	2
35	4.5
36	5
37	1.4
38	3.8
39	1.7
40	5.3
41	21.6
42	5
43	2.4
44	6.3

10

20

30

40

実施例番号	IC <sub>50</sub> (μM)
45	2.6
47	1
48	0.9
49	2.9
57	2.5
59	10
60	5
62	2
64	0.9
66	25
67	15
68	15
83	1
84	0.6
85	1
86	6
87	3
88	15
89	3.6
90	1.9
91	11
92	20
93	2.6
95	27
96	5.5
97	16
98	1.1
228	0.28
229	1.0

10

20

30

40

実施例番号	IC <sub>50</sub> (μM)
230	1.3
231	0.5
232	0.9

## 【 0 6 3 5 】

上記結果は、本発明化合物がヘルペスウイルス感染症の治療及び予防に有用であることを示している。 10



## 【国際公開パンフレット】

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

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau(43) International Publication Date  
10 October 2002 (10.10.2002)

PCT

(10) International Publication Number  
**WO 02/078701 A1**(51) International Patent Classification: **A61K 31/4162**,  
A61P 31/22, C07D 471/04

(21) International Application Number: PCT/US02/08621

(22) International Filing Date: 20 March 2002 (20.03.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:  
60/280,047 30 March 2001 (30.03.2001) US  
60/307,189 23 July 2001 (23.07.2001) US(71) Applicant (for all designated States except US):  
**SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION**  
[US/US]; One Franklin Plaza, Philadelphia, PA 19101  
(US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **BOYD, F., Leslie**  
[US/US]; GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, PO Box  
13398, Research Triangle Park, NC 27709 (US). **GUD-**  
**MUNDSSON, Kristjan** [US/US]; GlaxoSmithKline, Five  
Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC  
27709 (US). **JOHNS, Brian, A.** [US/US]; GlaxoSmithK-  
line, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle  
Park, NC 27709 (US).(74) Agents: **LEVY, David, J.** et al.; GlaxoSmithKline, Five  
Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC  
27709 (US).(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,  
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,  
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,  
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,  
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,  
MX, MY, NZ, OM, PH, PT, RO, RU, SD, SE, SG,  
SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,  
VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,  
KL, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),  
European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,  
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent  
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,  
NI, SN, TD, TG).**Published:**  
with international search reportFor two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-  
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-  
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/078701 A1

(54) Title: USE OF PYRAZOLOPYRIDINES AS THERAPEUTIC COMPOUNDS

(57) Abstract: The present invention provides methods for the treatment or prophylaxis of viral infections such as herpes viral infections.

WO 02/078701

PCT/US02/08621

1

## USE OF PYRAZOLOPYRIDINES AS THERAPEUTIC COMPOUNDS

## BACKGROUND OF THE INVENTION

5 The present invention relates to the use of certain pyrazolopyridine compounds in therapy. More particularly, the present invention relates to the use of these compounds for the prophylaxis and treatment of herpes viral infections.

Of the DNA viruses, those of the herpes group are the sources of the most common  
10 viral illnesses in man. The group includes herpes simplex virus types 1 and 2 (HSV), varicella zoster virus (VZV), cytomegalovirus (CMV), Epstein-Barr virus (EBV), human herpes virus type 6 (HHV-6), human herpes virus type 7 (HHV-7) and human herpes virus type 8 (HHV-8). HSV-1 and HSV-2 are some of the most common infectious agents of man. Most of these viruses are able to persist in the host's neural cells; once  
15 infected, individuals are at risk of recurrent clinical manifestations of infection which can be both physically and psychologically distressing.

Herpes simplex viruses (HSV-1 and -2) are the causative agents of herpes labialis and genital herpes. HSV infection is often characterised by extensive and debilitating  
20 lesions of the skin, mouth and/or genitals. Primary infections may be subclinical although tend to be more severe than infections in individuals previously exposed to the virus. Ocular infection by HSV can lead to keratitis or cataracts thereby endangering the host's sight. Infection in the new-born, in immunocompromised patients or penetration of the infection into the central nervous system can prove  
25 fatal. In the US alone, 40 million individuals are infected with HSV-2, a number that is expected to increase to 60 million by 2007. Over 80% of individuals infected with HSV-2 are unaware they carry and spread the virus, and of those diagnosed less than 20% received oral therapies. The net result is that less than 5% of the infected population are treated. Likewise of the 530 million individuals worldwide who carry  
30 the HSV-1, 81% of the symptomatic population remain untreated. No cure exists for HSV infection, and once infected, individuals carry the virus for life in a dormant state.

WO 02/078701

PCT/US02/08621

2

Reactivation of the virus from latency occurs periodically and may be triggered by stress, environmental factors, and/or suppression of the host immune system.

Currently, the use of nucleoside analogs such as valaciclovir (VALTREX®) and aciclovir (ZOVIRAX®) is the standard of care for managing genital herpes virus outbreaks.

5

VZV is a herpes virus which causes chickenpox and shingles. Chickenpox is the primary disease produced in a host without immunity, and in young children is usually a mild illness characterised by a vesicular rash and fever. Shingles or zoster is the recurrent form of the disease which occurs in adults who were previously infected with VZV. The clinical manifestations of shingles are characterised by neuralgia and a vesicular skin rash that is unilateral and dermatomal in distribution. Spread of inflammation may lead to paralysis or convulsions. Coma can occur if the meninges become affected. VZV is of serious concern in patients receiving immunosuppressive drugs for transplant purposes or for treatment of malignant neoplasia and is a serious complication of AIDS patients due to their impaired immune system.

10

15

In common with other herpes viruses, infection with CMV leads to a lifelong association of virus and host. Congenital infection following infection of the mother during pregnancy may give rise to clinical effects such as death or gross disease (microcephaly, hepatosplenomegaly, jaundice, mental retardation), retinitis leading to blindness or, in less severe forms, failure to thrive, and susceptibility to chest and ear infections. CMV infection in patients who are immunocompromised for example as a result of malignancy, treatment with immunosuppressive drugs following transplantation or infection with Human Immunodeficiency Virus, may give rise to retinitis, pneumonitis, gastrointestinal disorders and neurological diseases. CMV infection is also associated with cardiovascular diseases and conditions including restenosis and atherosclerosis.

20

25

The main disease caused by EBV is acute or chronic infectious mononucleosis (glandular fever). Examples of other EBV or EBV associated diseases include lymphoproliferative disease which frequently occurs in persons with congenital or

30

WO 02/078701

PCT/US02/08621

3

- acquired cellular immune deficiency, X-linked lymphoproliferative disease which occurs namely in young boys, EBV-associated B-cell tumours, Hodgkin's disease, nasopharyngeal carcinoma, Burkitt lymphoma, non-Hodgkin lymphoma, thymomas and oral hairy leukoplakia. EBV infections have also been found in association with a
- 5 variety of epithelial-cell-derived tumors of the upper and lower respiratory tracts including the lung. EBV infection has also been associated with other diseases and conditions including chronic fatigue syndrome, multiple sclerosis and Alzheimer's disease.
- 10 HHV-6 has been shown to be a causative agent of infantum subitum in children and of kidney rejection and interstitial pneumonia in kidney and bone marrow transplant patients, respectively, and may be associated with other diseases such as multiple sclerosis. There is also evidence of repression of stem cell counts in bone marrow transplant patients. HHV-7 is of undetermined disease aetiology.
- 15 Hepatitis B virus (HBV) is a viral pathogen of world-wide major importance. The virus is aetiologicaly associated with primary hepatocellular carcinoma and is thought to cause 80% of the world's liver cancer. Clinical effects of infection with HBV range from headache, fever, malaise, nausea, vomiting, anorexia and abdominal pains.
- 20 Replication of the virus is usually controlled by the immune response, with a course of recovery lasting weeks or months in humans, but infection may be more severe leading to persistent chronic liver disease outlined above.

WO 02/078701

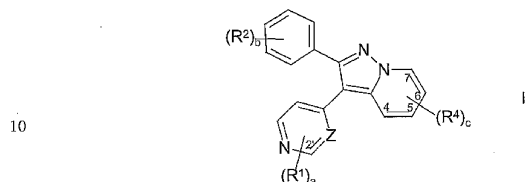
PCT/US02/08621

4

## BRIEF SUMMARY OF THE INVENTION

According to a first aspect of the invention there is provided a method for the prophylaxis or treatment of herpes viral infections in an animal. The method comprises administering to the animal a therapeutically effective amount of a

5 compound of formula (I):



wherein:

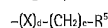
Z is CH or N;

15 a is 1 or 2;

b is 1, 2 or 3;

c is 1, 2 or 3;

each R¹ is independently selected from group consisting of substituents of the formula



20 wherein:

d is 0 or 1;

e is 0 to 6;

X is selected from the group consisting of O, NR⁵ and S(O)ᶠ where f is 0, 1 or 2;

R⁵ is selected from the group consisting of H, halo, C₁-alkyl, C₂-alkenyl, C₂-alkynyl,

25 cycloalkyl, heterocyclyl, aryl, heteroaryl, hydroxyl, cyano, nitro, trihalomethyl, NR⁷R⁸, C₆H₄NR⁷R⁸, C₆H₄(CH₂)NR⁷R⁸, C(O)R⁷, C(O)NR⁷R⁸, OC(O)R⁷, OC(O)NR⁷R⁸, CO₂R⁷, OCO₂R⁷, SO₂R⁷, SO₂NR⁷R⁸, C(=NR⁷)NR⁷R⁸, NR⁷(C=NR⁷)NR⁷R⁸, NHC(O)R⁷ and N(C₁-alkyl)C(O)R⁷;

each R² is independently selected from the group consisting of H, cyano, halo,

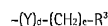
30 trihalomethyl, OC₁-alkyl, C₁-alkyl, C₂-alkenyl, C₂-alkynyl, S(O)ᶠC₁-alkyl where g is 0, 1 or 2, NC₁-alkyl(C₁-alkyl), hydroxyl and nitro;

WO 02/078701

PCT/US02/08621

5

each R<sup>4</sup> is independently selected from the group consisting of substituents of the formula



wherein:

5 d is 0 or 1;

e is 0 to 6;

Y is O or S(O)<sub>f</sub> where f is 0, 1 or 2;

R<sup>3</sup> is selected from the group consisting of H, halo, C<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>2-6</sub>alkenyl, C<sub>2-6</sub>alkynyl,

cycloalkyl, heterocyclyl, aryl, heteroaryl, hydroxyl, cyano, nitro, trihalomethyl,

10 phthalamido, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(CH<sub>2</sub>)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, C(O)R<sup>7</sup>, C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, OC(O)R<sup>7</sup>,

OC(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, OCO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> and C(=NR<sup>7</sup>)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>;

R<sup>6</sup> is selected from the group consisting of H, C<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>2-6</sub>alkenyl, heteroaryl,

cycloalkyl and heterocyclyl;

R<sup>7</sup> and R<sup>8</sup> are each independently selected from the group consisting of H, C<sub>1-6</sub>alkyl,

15 C<sub>2-6</sub>alkenyl, SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>alkyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-cycloalkyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-aryl, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-heterocyclyl and

(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-heteroaryl, wherein m = 0, 1 or 2,

or R<sup>7</sup> and R<sup>8</sup> together with the nitrogen atom to which they are bound, form a

heterocyclyl group; and

wherein any of said alkyl, alkenyl and alkynyl groups may be optionally substituted

20 with up to three substituents selected from the group consisting of halo, hydroxyl, oxo, cyano, NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, C<sub>1-6</sub>alkyl, OC<sub>1-6</sub>alkyl, S(O)<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>alkyl and SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>; and

wherein any of said cycloalkyl, heterocyclyl, aryl and heteroaryl groups may be

optionally substituted with up to three substituents selected from the group

25 consisting of C<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>1-6</sub>alkoxy, C<sub>1-6</sub>alkylsulfonyl, C<sub>1-6</sub>alkylsulfinyl,

C<sub>1-6</sub>alkylsulfonyl, hydroxy, oxo, mercapto, nitro, cyano, halo, C<sub>1-6</sub>perfluoroalkyl,

amino optionally substituted by C<sub>1-6</sub>alkyl, carbamoyl optionally substituted by

C<sub>1-6</sub>alkyl, NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, carboxy and aminosulfonyl optionally substituted by C<sub>1-6</sub>alkyl;

wherein when (R<sup>1</sup>)<sub>a</sub> is at the 2' position, (R<sup>1</sup>)<sub>a</sub> is not NR<sup>6</sup>-aryl, NR<sup>6</sup>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>,

30 NR<sup>6</sup>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-(CH<sub>2</sub>)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> where R<sup>7</sup> or R<sup>8</sup> is (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-aryl and m is 0, or

N-(aryl)[C(=NR<sup>7</sup>)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>]; and

WO 02/078701

PCT/US02/08621

6

wherein when R<sup>4</sup> is at the C-7 position, R<sup>4</sup> is not halo, heterocyclyl, aryl, heteroaryl, phthalamido, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup> or C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(CH<sub>2</sub>)NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>; and pharmaceutically acceptable salts, solvates and physiologically functional derivatives thereof.

5

The herpes viral infection may be herpes simplex virus 1, herpes simplex virus 2, cytomegalovirus, Epstein Barr virus, varicella zoster virus, human herpes virus 6, human herpes virus 7, or human herpes virus 8.

10 According to a second aspect, the present invention provides a method for the prophylaxis or treatment of conditions or diseases associated with a herpes viral infection in an animal. The method comprises administering to the animal a therapeutically effective amount of the compound of formula (I).

15 According to a third aspect, the present invention provides the use of a compound of formula (I), for the preparation of a medicament for the prophylaxis or treatment of a herpes viral infection in an animal. The present invention also provides the use of a compound of formula (I), for the preparation of a medicament for the prophylaxis or treatment of conditions or diseases associated with a herpes viral infection in an animal.

20

#### DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

As used herein, "a compound of the invention" or "a compound of formula (I)" means a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or

25

As used herein, the term "physiologically functional derivative" refers to any pharmaceutically acceptable derivative of a compound of the present invention, for example, an ester or an amide, which upon administration to a mammal, such as a human, is capable of providing (directly or indirectly) a compound of formula (I) or an active metabolite thereof. Such derivatives are clear to those skilled in the art, without

30

WO 02/078701

PCT/US02/08621

7

undue experimentation, and with reference to the teaching of Burger's Medicinal Chemistry And Drug Discovery, 5<sup>th</sup> Edition, Vol 1: Principles And Practice.

As used herein, the terms "alkyl" and "alkylene" refer to straight or branched hydrocarbon chains containing the specified number of carbon atoms. For example, C<sub>1-6</sub>alkyl means a straight or branched alkyl containing at least 1, and at most 6, carbon atoms. Examples of "alkyl" as used herein include, but are not limited to, methyl, ethyl, n-propyl, n-butyl, n-pentyl, isobutyl, and isopropyl. Examples of "alkylene" as used herein include, but are not limited to, methylene, ethylene, propylene and butylene. The alkyl groups may be optionally substituted with up to three substituents selected from the group consisting of halogen, hydroxyl, oxo, cyano, NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, C<sub>1-6</sub>alkyl, OC<sub>1-6</sub>alkyl, S(O)C<sub>1-6</sub>alkyl, S(O)<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>alkyl and SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>.

As used herein, the term "alkenyl" refers to straight or branched hydrocarbon chains containing the specified number of carbon atoms and containing at least one double bond. For example, C<sub>2-6</sub>alkenyl means a straight or branched alkenyl containing at least 2, and at most 6, carbon atoms and containing at least one double bond. Examples of "alkenyl" as used herein include, but are not limited to ethenyl and propenyl. The alkenyl groups may be optionally substituted with up to three substituents selected from the group consisting of halogen, hydroxyl, oxo, cyano, NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, C<sub>1-6</sub>alkyl, OC<sub>1-6</sub>alkyl, S(O)C<sub>1-6</sub>alkyl, S(O)<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>alkyl and SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>.

As used herein, the term "alkynyl" refers to straight or branched hydrocarbon chains containing the specified number of carbon atoms and containing at least one triple bond. For example, C<sub>2-6</sub>alkynyl means a straight or branched alkynyl containing at least 2, and at most 6, carbon atoms and containing at least one triple bond. Examples of "alkynyl" as used herein include, but are not limited to, ethynyl and propynyl. The alkynyl groups may be optionally substituted with up to three substituents selected from the group consisting of halogen, hydroxyl, oxo, cyano, NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, C<sub>1-6</sub>alkyl, OC<sub>1-6</sub>alkyl, S(O)C<sub>1-6</sub>alkyl, S(O)<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>alkyl and SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>.



WO 02/078701

PCT/US02/08621

8

As used herein, the term "cycloalkyl" refers to a non-aromatic hydrocarbon ring having from three to twelve carbon atoms. The cycloalkyl ring may optionally contain up to three carbon-carbon double bonds. "Cycloalkyl" includes by way of example cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl and cyclooctyl. The cycloalkyl ring may be optionally substituted with substituents selected from a group consisting of C<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>1-6</sub>alkoxy, C<sub>1-6</sub>alkylsulfenyl, C<sub>1-6</sub>alkylsulfinyl, C<sub>1-6</sub>alkylsulfonyl, hydroxy, oxo, mercapto, nitro, cyano, halogen, C<sub>1-6</sub>perfluoroalkyl, amino optionally substituted by C<sub>1-6</sub>alkyl, carbamoyl optionally substituted by C<sub>1-6</sub>alkyl, NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, carboxy, aminosulfonyl optionally substituted by C<sub>1-6</sub>alkyl.

As used herein, the terms "heterocycle", "heterocyclyl" and "heterocyclic" refer to a monocyclic five to seven membered non-aromatic hydrocarbon ring or to a fused bicyclic non-aromatic hydrocarbon ring system comprising two of such monocyclic five to seven membered non-aromatic hydrocarbon rings. The ring or rings contain at least one heteroatom selected from O, S, or N where N-oxides, sulfur oxides and sulfur dioxides are permissible heteroatom substitutions. The heterocycle ring system may optionally contain up to three carbon-carbon, or carbon-nitrogen, double bonds. The heterocycle ring system may optionally be fused to one or more benzene rings.

Examples of heterocycles include, but are not limited to, tetrahydrofuran, dihydropyran, tetrahydropyran, pyran, oxetane, thietane, 1,4-dioxane, 1,3-dioxane, 1,3-dioxalane, piperidine, tetrahydropyrimidine, pyrrolidine, morpholine, thiomorpholine, thiazolidine, oxazolidine, tetrahydrothiopyran, tetrahydrothiophene, and the like. Preferred heterocycles include morpholine, piperidine, and pyrrolidine. The heterocycle ring system may be optionally substituted with substituents selected from the group consisting of C<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>1-6</sub>alkoxy, C<sub>1-6</sub>alkylsulfenyl, C<sub>1-6</sub>alkylsulfinyl, C<sub>1-6</sub>alkylsulfonyl, hydroxy, oxo, mercapto, nitro, cyano, halogen, C<sub>1-6</sub>perfluoroalkyl, amino optionally substituted by C<sub>1-6</sub>alkyl, carbamoyl optionally substituted by C<sub>1-6</sub>alkyl, NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, carboxy and aminosulfonyl optionally substituted by C<sub>1-6</sub>alkyl.

WO 02/078701

PCT/US02/08621

9

As used herein, the term "aryl" refers to an optionally substituted phenyl or naphthyl ring. The aryl rings may be optionally substituted with substituents selected from the group consisting of C<sub>1</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>-alkoxy, C<sub>1</sub>-alkylsulfenyl, C<sub>1</sub>-alkylsulfinyl, C<sub>1</sub>-alkylsulfonyl, hydroxy, oxo, mercapto, nitro, cyano, halogen, C<sub>1</sub>-perfluoroalkyl, amino optionally substituted by C<sub>1</sub>-alkyl, carbamoyl optionally substituted by C<sub>1</sub>-alkyl, NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, carboxy, and aminosulfonyl optionally substituted by C<sub>1</sub>-alkyl.

As used herein, the term "heteroaryl" refers to a monocyclic five to seven membered aromatic ring, or to a fused bicyclic aromatic ring system comprising two of such monocyclic five to seven membered aromatic rings. These heteroaryl rings contain one or more nitrogen, sulfur, or oxygen heteroatoms, where N-oxides and sulfur oxides and dioxides are permissible heteroatom substitutions. Examples of "heteroaryl" as used herein include furan, thiophene, pyrrole, imidazole, pyrazole, triazole, tetrazole, thiazole, oxazole, isoxazole, oxadiazole, thiadiazole, isothiazole, pyridine, pyridazine, pyrazine, pyrimidine, quinoline, isoquinoline, benzofuran, benzothiophene, indole, and indazole. Preferred heteroaryl groups include imidazole, pyridine and thiophene. The rings are optionally substituted with substituents selected from the group consisting of C<sub>1</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>-alkoxy, C<sub>1</sub>-alkylsulfenyl, C<sub>1</sub>-alkylsulfinyl, C<sub>1</sub>-alkylsulfonyl, hydroxy, oxo, mercapto, nitro, cyano, halogen, C<sub>1</sub>-perfluoroalkyl, amino optionally substituted by C<sub>1</sub>-alkyl, carbamoyl optionally substituted by C<sub>1</sub>-alkyl, NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, carboxy and aminosulfonyl optionally substituted by C<sub>1</sub>-alkyl.

As used herein, the term "alkoxy" refers to the group R<sub>3</sub>O-, where R<sub>3</sub> is alkyl as defined above.

As used herein, the term "alkylsulfenyl" refers to the group R<sub>3</sub>S-, where R<sub>3</sub> is alkyl as defined above.

As used herein, the term "alkylsulfinyl" refers to the group R<sub>3</sub>S(O)-, where R<sub>3</sub> is alkyl as defined above.

WO 02/078701

PCT/US02/08621

10

As used herein, the term "alkylsulfonyl" refers to the group  $R_sSO_2-$ , where  $R_s$  is alkyl as defined above.

As used herein, the terms "halogen" or "halo" refer to the elements fluorine, chlorine, bromine and iodine. Preferred halogens include fluorine, chlorine and bromine.

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

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

As used herein, the terms "contain" or "containing" can refer to in-line substitutions at any position along the above-defined alkyl, alkenyl, alkynyl or cycloalkyl substituents with one or more of any of O, S, SO,  $SO_2$ , N, or N-alkyl, including, for example,  $-CH_2-O-CH_2-$ ,  $-CH_2-SO_2-CH_2-$ ,  $-CH_2-NH-CH_2-$  and so forth.

As used herein, the term "solvate" refers to a complex of variable stoichiometry formed by a solute (in this invention, a compound of formula (I) or a salt thereof) and a solvent. Such solvents for the purpose of the invention may not interfere with the biological activity of the solute. Examples of suitable solvents include water, methanol, ethanol and acetic acid. Preferably the solvent used is a pharmaceutically acceptable solvent. Examples of suitable pharmaceutically acceptable solvents include water, ethanol and acetic acid. Most preferably the solvent used is water.

Certain compounds of formula (I) may exist in stereoisomeric forms (e.g. they may contain one or more asymmetric carbon atoms or may exhibit *cis-trans* isomerism). The individual stereoisomers (enantiomers and diastereomers) and mixtures of these are included within the scope of the present invention. The present invention also covers the individual isomers of the compounds represented by formula (I) as mixtures

WO 02/078701

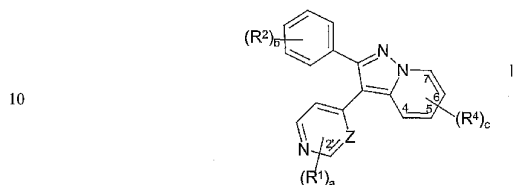
PCT/US02/08621

11

with isomers thereof in which one or more chiral centres are inverted. Likewise, it is understood that compounds of formula (I) may exist in tautomeric forms other than that shown in the formula and these are also included within the scope of the present invention.

5

Compounds of formula (I):



15 include those compounds defined wherein R<sup>1</sup> contains an aryl, heterocyclic or heteroaryl moiety. In one embodiment, the compounds of the present invention include those compounds defined wherein R<sup>1</sup> contains a heterocyclic or heteroaryl moiety.

20 Another class of compounds of formula (I) include those compounds defined wherein R<sup>1</sup> does not contain an aryl, heterocyclic or heteroaryl moiety. Another class of compounds of formula (I) include those defined wherein R<sup>1</sup> does not contain a heterocyclic or heteroaryl moiety but may contain an aryl moiety.

25 Another class of compounds of formula (I) includes those compounds defined wherein at least one R<sup>4</sup> group contains an aryl, heterocyclic or heteroaryl moiety. Another class of compounds of formula (I) include those defined wherein R<sup>4</sup> does not contain a heterocyclic or heteroaryl moiety but may contain an aryl moiety.

30 In one preferred class of compounds of formula (I), Z is CH. In another preferred class of compounds of formula (I), Z is N.

WO 02/078701

PCT/US02/08621

12

In one preferred embodiment a is 1. In another preferred embodiment, a is 1 and R<sup>1</sup> is located in the 2' position of the pyridine (i.e., when Z is CH) or pyrimidine (i.e., when Z is N) ring.

- 5 R<sup>1</sup> is -Xa-(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>-R<sup>5</sup>. In one preferred embodiment R<sup>1</sup> is defined where d is 1. In one preferred embodiment of R<sup>1</sup>, X is NR<sup>6</sup>. When X is NR<sup>6</sup>, R<sup>6</sup> is preferably selected from the group consisting of H, C<sub>1</sub>-alkyl, cycloalkyl, heterocyclyl and heteroaryl.

In one embodiment e is 0-3. In one preferred embodiment, R<sup>1</sup> is defined where e is 0.

10

Examples of preferred embodiments include those compounds of formula (I) where R<sup>1</sup> is -NR<sup>6</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>-R<sup>5</sup>. In one embodiment of such preferred compounds R<sup>6</sup> is H or C<sub>1</sub>-alkyl, and R<sup>5</sup> is selected from the group consisting of H, C<sub>1</sub>-alkyl, hydroxyl, NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, cycloalkyl, heterocyclyl, and heteroaryl. In one preferred embodiment, R<sup>5</sup> is selected

15

from the group consisting of H, C<sub>1</sub>-alkyl, cycloalkyl, heterocyclyl and heteroaryl.

More particularly, preferred compounds of formula (I) include those defined where R<sup>1</sup> is selected from the group consisting of -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1</sub>-alkyl), -NH(C<sub>1</sub>-alkyl)-OH, -NH(C<sub>1</sub>-alkyl)-NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1</sub>-alkyl)-CF<sub>3</sub>, -NH-heteroaryl, -NH(C<sub>1</sub>-alkyl)-heteroaryl,

20

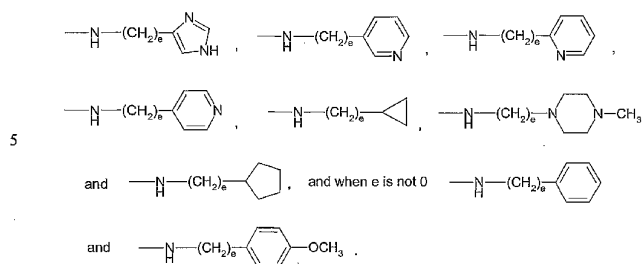
-NH(C<sub>1</sub>-alkyl)-aryl, -NH(C<sub>1</sub>-alkyl)-aryl(C<sub>1</sub>-alkoxy) and -NC<sub>1</sub>-alkyl(C<sub>1</sub>-alkyl).

Particular examples of preferred compounds of formula (I) include those compounds defined where R<sup>1</sup> is selected from the group consisting of -NH<sub>2</sub>, -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH, -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>,

WO 02/078701

PCT/US02/08621

13



In one preferred embodiment, the compounds of formula (I) are defined wherein when  $(R^1)_a$  is located at the 2' position of the pyridine or pyrimidine ring,  $(R^1)_a$  is not  $NR^6$ -aryl,  $NR^6$ -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>,  $NR^6$ -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>,  $NR^7$ R<sup>8</sup> where R<sup>7</sup> or R<sup>8</sup> is (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-aryl and m is 0, or N-(aryl)[(C=NR<sup>7</sup>)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>].

15

In one preferred embodiment of the present invention, the compounds of formula (I) are defined where b is 1 or 2. In another preferred embodiment b is 1.

20 R<sup>2</sup> is preferably selected from the group consisting of H, cyano, halo, trihalomethyl, C<sub>1</sub>-alkyl, OC<sub>1</sub>-alkyl, S(O)<sub>g</sub>-C<sub>1</sub>-alkyl where g is 0, 1 or 2, N-C<sub>1</sub>-alkyl(C<sub>1</sub>-alkyl), hydroxyl and nitro. More preferably, R<sup>2</sup> is selected from the group consisting of halo (e.g., fluoro or chloro), cyano, C<sub>1</sub>-alkyl (e.g., methyl), OC<sub>1</sub>-alkyl (O-methyl, O-isobutyl, and O-CH<sub>2</sub>cyclopropyl), N-C<sub>1</sub>-alkyl(C<sub>1</sub>-alkyl) (e.g., methylamine, dimethylamine), and hydroxyl. In one preferred embodiment R<sup>2</sup> is fluoro.

25

In one preferred embodiment of the present invention, the compounds of formula (I) are defined where c is 1 or 2. In another preferred embodiment c is 1. In one preferred embodiment c is 1 and R<sup>4</sup> is in the 5 position. In one embodiment, the C-7 position of the pyrazolopyridine ring is unsubstituted. In another embodiment, at least one R<sup>4</sup> is in the C-7 position.

30

WO 02/078701

PCT/US02/08621

14

$R^4$  is  $-(Y)_d-(CH_2)_e-R^3$ . In one preferred embodiment,  $R^4$  is defined where  $d$  is 0. In another preferred embodiment  $R^4$  is defined where  $d$  is 1.

In one preferred embodiment,  $R^4$  is defined where  $e$  is 0 to 3. In another preferred embodiment  $e$  is 0 or 1.

Examples of preferred embodiments include those compounds of formula (I) where  $R^4$  is  $-(CH_2)_e-R^3$  where  $e$  is 0-3 and  $R^3$  is selected from the group consisting of H, halogen, trihalomethyl,  $C_1$ -alkyl, cycloalkyl, heterocyclyl, aryl, heteroaryl, hydroxyl, cyano, and  $C(O)NR^7R^8$ . In one preferred embodiment,  $R^3$  is heterocyclyl.

When  $c$  is 1, 2 or 3, and one  $R^1$  is at the C-7 position,  $R^4$  at the C-7 position is not a halo, a group containing an aryl ring attached directly to the pyrazolopyridine ring or a group containing a heterocyclyl or heteroaryl ring attached directly to the pyrazolopyridine ring. More particularly, when  $c$  is 1, 2 or 3 and at least one  $R^4$  is at the C-7 position,  $R^4$  at the C-7 position is not halo, heterocyclyl, aryl, heteroaryl, phthalamido,  $C_6H_4NR^7R^8$  or  $C_6H_4(CH_2)NR^7R^8$ . In another embodiment, when  $R^4$  is at the C-7 position,  $R^4$  is not H.

$R^7$  and  $R^8$  are preferably each independently selected from the group consisting of H,  $C_1$ -alkyl,  $(CH_2)_m$ -cycloalkyl,  $(CH_2)_m$ -aryl,  $(CH_2)_m$ -heterocyclyl and  $(CH_2)_m$ -heteroaryl, where  $m$  is 0, 1 or 2.

Examples of preferred embodiments include those compounds of formula (I) where  $R^4$  is selected from the group consisting of H, F, Cl, Br,  $C_1$ -alkyl,  $CF_3$ , CN,  $CH_2$ -NH-heterocyclyl,  $CH_2$ -OH,  $C(O)NH_2$ , and  $C(O)N(C_1$ -alkyl) $_2$ . More preferably,  $R^4$  is selected from the group consisting of H, F, Cl, Br,  $C_1$ -alkyl,  $CF_3$ , CN,  $CH_2$ -NH-heterocyclyl and  $CH_2$ -OH.

It is to be understood that the present invention includes all combinations of the particular and preferred groups defined hereinabove.

WO 02/078701

PCT/US02/08621

15

Preferred compounds of formula (I) include but are not limited to:

- 4-[2-(4-Fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-*N*-[2-(1*H*-imidazol-5-yl)ethyl]-2-pyridinamine;
- N*-Butyl-4-[2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-pyridinamine;
- 5 3-[4-[2-(4-Fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-pyridinylamino]-1-propanol;
- N'*-4-[2-(4-Fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-pyridinyl-1,3-propanediamine;
- 4-[2-(4-Fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-*N*-hexyl-2-pyridinamine;
- 4-[2-(4-Fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-*N*-(4-methoxybenzyl)-2-pyridinamine;
- 10 4-[2-(4-Fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-*N*-(3-pyridinylmethyl)-2-pyridinamine;
- 4-[2-(4-Fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-*N*-propyl-2-pyridinamine;
- 2-[4-[2-(4-Fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-pyridinylamino]-1-ethanol;
- 15 *N*-Benzyl-4-[2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-pyridinamine;
- 4-[2-(4-Fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-*N,N*-dimethyl-2-pyridinamine;
- N*-Benzyl-6-fluoro-4-[2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-pyridinamine;
- 4-[2-(4-Fluorophenyl)-6-trifluoromethylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-*N*-isopropyl-2-pyridinamine;
- 20 3-[4-[2-(4-Fluorophenyl)-6-trifluoromethylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-pyridinylamino]-1-propanol;
- N*-(3-Aminopropyl)-4-[6-bromo-2-(4-fluorophenyl)-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-pyridinamine;
- N*-Butyl-4-[2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-pyrimidin-amine;
- 25 4-[2-(4-Fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-*N*-(2-propyl)-2-pyrimidinamine;
- 4-[2-(4-Fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamine;
- 4-[2-(4-Fluorophenyl)-6-trifluoromethylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamine;
- N*-Benzyl-4-[2-(4-fluorophenyl)-6-trifluoromethylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamine;
- 30



WO 02/078701

PCT/US02/08621

16

- N*-Cyclopropyl-4-[2-(4-fluorophenyl)-6-trifluoromethylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamine;
- 4-[2-(4-Fluorophenyl)-6-trifluoromethylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-*N*-(2,2,2-trifluoroethyl)-2-pyrimidinamine;
- 5 3-(4-[2-(4-Fluorophenyl)-6-trifluoromethylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinylamino)-1-propanol;
- N*-Cyclopropyl-4-[6-cyano-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamine;
- 2-(4-Fluorophenyl)-3-(4-(2-(3-hydroxypropyl)amino)pyrimidinyl)-6-pyrazolo-[1,5-*a*]pyridinylcarboxamide;
- 10 4-[2-(4-Fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-*N*-[2-(1*H*-imidazol-5-yl)ethyl]-2-pyrimidinamine;
- 4-[2-(4-Fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-*N*-(3-pyridinyl-methyl)-2-pyrimidinamine;
- 15 4-[2-(4-Fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-*N*-(2-pyridinylmethyl)-2-pyrimidinamine;
- 4-[2-(4-Fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-*N*-(4-pyridinyl-methyl)-2-pyrimidinamine;
- 4-[2-(4-Fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-*N*-pentyl-2-pyrimidinamine;
- 20 *N*-Butyl-4-[2-(4-fluorophenyl)-6-trifluoromethylpyrazolo-[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamine;
- N*-(4-[2-(4-fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo-[1,5-*a*]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl)-*N*-(3-(4-methylpiperazin-1-yl)propyl)amine;
- [3-[2-(Cyclopentylamino)-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl]methanol;
- 25 *N*-Cyclopentyl-4-[2-(4-fluorophenyl)-6-methylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamine;
- N*-Cyclopentyl-4-[6-[(cyclopentylamino)methyl]-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamine;
- 30 4-[5-Chloro-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-*N*-cyclopentyl-2-pyrimidinamine;

WO 02/078701

PCT/US02/08621

17

- N*-Cyclopentyl-4-[2-(4-fluorophenyl)-5-(1-pyrrolidinyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamine;
- 4-[5-Chloro-2-(4-methoxyphenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-*N*-cyclopentyl-2-pyrimidinamine;
- 5 1-[3-({4-[2-(4-Fluorophenyl)-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-pyridinyl}amino)propyl]-2-pyrrolidinone;
- 6-Fluoro-4-[2-(4-fluorophenyl)-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-*N*-methyl-2-pyridinamine;
- 4-[4-Fluoro-2-(4-fluorophenyl)-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-*N,N*-dimethyl-2-pyridinamine;
- 10 *N*-Allyl-4-[2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-pyridinamine;
- 5-[6-Chloro-2-(4-fluorophenyl)-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-*N*-cyclopropyl-2-pyridinamine;
- 3-({5-Bromo-4-[2-(4-fluorophenyl)-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-pyridinyl}amino)-1-propanol;
- 15 Methyl 3-[2-({3-(acetyloxy)propyl}-amino)-4-pyridinyl]-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridine-6-carboxylate;
- 3-[2-(Cyclopropylamino)-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridine-6-carboxylic acid;
- 20 3-[2-(Cyclopropylamino)-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)-*N,N*-dimethylpyrazolo[1,5-*a*]pyridine-6-carboxamide;
- N*-Cyclopropyl-3-[2-(cyclopropylamino)-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridine-6-carboxamide;
- N*-Cyclopentyl-4-[2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-6-phenyl-2-pyrimidinamine;
- 25 2-(4-Fluorophenyl)-3-(4-pyrimidinyl)-pyrazolo[1,5-*a*]pyridine;
- 2-(4-Fluorophenyl)-3-(4-(2-methylthio)pyrimidinyl)-pyrazolo[1,5-*a*]pyridine;
- 2-(4-Fluorophenyl)-3-(4-(2-methylsulfinyl)pyrimidinyl)-pyrazolo[1,5-*a*]pyridine;
- 2-(4-Fluorophenyl)-7-methyl-3-(4-pyrimidinyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridine;
- 30 2-(4-Fluorophenyl)-7-methylthio-3-(4-pyrimidinyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridine;
- 2-(4-Fluorophenyl)-7-methylsulfinyl-3-(4-pyrimidinyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridine;

WO 02/078701

PCT/US02/08621

18

- 7-(2-Fluoroethoxy)-2-(4-fluorophenyl)-3-(4-(2-methylthio)pyrimidinyl)-pyrazolo[1,5-  
a]pyridine;  
*N*-Butyl-4-[7-(2-fluoroethoxy)-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-  
pyrimidinamine;  
5 *N*-Benzyl-4-[7-(2-fluoroethoxy)-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-  
pyrimidinamine;  
2-(4-Fluorophenyl)-3-(4-(2-methylthio)pyrimidinyl)-7-(2,2,2-trifluoro-  
ethoxy)pyrazolo[1,5-*a*]pyridine;  
*N*-Butyl-4-[2-(4-fluorophenyl)-7-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-  
2-pyrimidinamine;  
10 *N*-Benzyl-4-[2-(4-fluorophenyl)-7-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-  
yl]-2-pyrimidinamine;  
*N*-Cyclopropyl-4-[2-(4-fluorophenyl)-7-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-  
3-yl]-2-pyrimidinamine;  
15 *N*-Cyclopentyl-4-[2-(4-fluorophenyl)-7-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-  
3-yl]-2-pyrimidinamine;  
*N*-Cyclohexyl-4-[2-(4-fluorophenyl)-7-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-  
3-yl]-2-pyrimidinamine;  
3-(4-[2-(4-Fluorophenyl)-7-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-  
pyrimidinylamino)-1-propanol;  
20 2-(4-Fluorophenyl)-3-(4-(2-methoxy)pyrimidinyl)-7-(2,2,2-  
trifluoroethoxy)pyrazolo[1,5-*a*]pyridine;  
2-(4-Fluorophenyl)-3-(4-(2-phenyloxy)pyrimidinyl)-7-(2,2,2-  
trifluoroethoxy)pyrazolo[1,5-*a*]pyridine;  
25 2-(4-Fluorophenyl)-3-(4-(2-(2,2,2-trifluoroethoxy))pyrimidinyl)-7-(2,2,2-  
trifluoroethoxy)pyrazolo[1,5-*a*]pyridine;  
2-(4-Fluorophenyl)-3-(4-(2-methylsulfinyl)pyrimidinyl)-7-(ethylsulfinyl)-pyrazolo[1,5-  
a]pyridine;  
2-(4-Fluorophenyl)-3-(4-(2-methylthio)pyrimidinyl)-7-(ethylthio)-pyrazolo[1,5-  
30 a]pyridine;

WO 02/078701

PCT/US02/08621

19

- 7-(2-Fluoroethoxy)-2-(4-fluorophenyl)-3-(4-(2-methylsulfinyl)-pyrimidinyl)-  
pyrazolo[1,5-*a*]pyridine;  
2-(4-Fluorophenyl)-3-(4-(2-methylsulfinyl)pyrimidinyl)-7-(2,2,2-trifluoroethoxy)-  
pyrazolo[1,5-*a*]pyridine;
- 5 2-(4-Fluorophenyl)-3-(4-pyridyl)-pyrazolo[1,5-*a*]pyridine;  
2-(4-Fluorophenyl)-7-methyl-3-(4-pyridinyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridine;  
2-(4-Fluorophenyl)-7-methoxy-3-(4-pyridinyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridine;  
2-(4-Fluorophenyl)-3-(2-fluoro-4-pyridinyl)-7-methoxypyrazolo[1,5-*a*]pyridine;  
*N*-Butyl-4-[2-(4-fluorophenyl)-7-methoxypyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-  
10 pyrimidinamine;  
*N*-{4-[5-Chloro-7-(ethylsulfonyl)-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-  
pyrimidinyl}-*N*-cyclopentylamine;  
Ethyl 3-[2-(cyclopentylamino)-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)-7-  
methylpyrazolo[1,5-*a*]pyridine-6-carboxylate;
- 15 3-[2-(Cyclopentylamino)-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)-7-methylpyrazolo[1,5-  
*a*]pyridine-6-carboxylic acid;  
3-[2-(Cyclopentylamino)-4-pyrimidinyl]-*N*-cyclopropyl-2-(4-fluorophenyl)-7-  
methylpyrazolo[1,5-*a*]pyridine-6-carboxamide;  
*N*-Butyl-4-[7-butyl-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamine;
- 20 *N*-Butyl-4-[2-(4-fluorophenyl)-7-methylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-  
pyrimidinamine;  
*N*-Butyl-4-[2-(4-fluorophenyl)-7-octylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamine;  
*N*-Cyclopropyl-4-[7-ethyl-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-  
pyrimidinamine;
- 25 Dimethyl 2-(4-fluorophenyl)-3-(4-(2-cyclopropylamino)pyrimidinyl)-7-pyrazolo[1,5-  
*a*]pyridinylcarboxamide;  
*N*-Cyclopentyl-4-[2-(4-fluorophenyl)-5-morpholin-4-ylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-  
yl]pyrimidin-2-amine;  
*N*-{4-[2-(4-Fluorophenyl)-6-trifluoromethylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-  
30 yl}-*N*<sup>6</sup>,*N*<sup>8</sup>-dimethylpropane-1,3-diamine;  
3-(2-Butoxypyridin-4-yl)-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridine;

WO 02/078701

PCT/US02/08621

20

- N*-Cyclopentyl-4-[2-(2,4-dimethoxyphenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-amine;
- 5 5-Bromo-4-[5-chloro-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-*N*-cyclopentylpyrimidin-2-amine;
- N*-Cyclopentyl-6-[2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-amine;
- N*-Cyclopropyl-4-[2-(4-methoxyphenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-amine;
- N*-Cyclopropyl-4-[2-(4-methoxyphenyl)-6-(triethoxymethyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-amine;
- 10 Ethyl 3-[2-(cyclopropylamino)pyrimidin-4-yl]-2-(4-methoxyphenyl)-pyrazolo[1,5-*a*]pyridine-6-carboxylate;
- 3-[2-(Cyclopropylamino)pyrimidin-4-yl]-*N*-(2-methoxyethyl)-2-(4-methoxyphenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridine-6-carboxamide;
- 4-{5-Chloro-2-[4-(cyclopropylmethoxy)phenyl]pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl}-*N*-cyclopropyl-2-pyrimidinamine;
- 15 4-[7-Butoxy-2-(4-methoxyphenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-*N*-cyclopentyl-2-pyrimidinamine;
- 4-[5-Chloro-2-(3-chlorophenyl)-7-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-*N*-cyclopentyl-2-pyrimidinamine; and
- 20 *N*-cyclopentyl-6-[2-(4-fluorophenyl)-7-(methylthio)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-amine.

- It will be appreciated by those skilled in the art that the compounds of the present invention may also be utilized in the form of a pharmaceutically acceptable salt,
- 25 solvate or physiologically functional derivative thereof. The pharmaceutically acceptable salts of the compounds of formula (I) include conventional salts formed from pharmaceutically acceptable inorganic or organic acids or bases as well as quaternary ammonium salts. More specific examples of suitable acid salts include hydrochloric, hydrobromic, sulfuric, phosphoric, nitric, perchloric, fumaric, acetic,
- 30 propionic, succinic, glycolic, formic, lactic, maleic, tartaric, citric, palmoic, malonic, hydroxymaleic, phenylacetic, glutamic, benzoic, salicylic, fumaric, toluenesulfonic,

WO 02/078701

PCT/US02/08621

21

- methanesulfonic, naphthalene-2-sulfonic, benzenesulfonic hydroxynaphthoic, hydroiodic, malic, steric, tannic and the like. Other acids such as oxalic, while not in themselves pharmaceutically acceptable, may be useful in the preparation of salts useful as intermediates in obtaining the compounds of the invention and their
- 5 pharmaceutically acceptable salts. More specific examples of suitable basic salts include sodium, lithium, potassium, magnesium, aluminium, calcium, zinc, N,N'-dibenzylethylenediamine, chloroprocaine, choline, diethanolamine, ethylenediamine, N-methylglucamine and procaine salts.
- 10 The present invention provides compounds of formula (I) for use in medical therapy, e.g. in the treatment or prophylaxis, including suppression of recurrence of symptoms, of a viral disease in an animal, e.g. a mammal such as a human. The compounds of formula (I) are especially useful for the treatment or prophylaxis of viral diseases such as herpes viral infections. Herpes viral infections include, for example, herpes simplex
- 15 virus 1 (HSV-1), herpes simplex virus 2 (HSV-2), cytomegalovirus (CMV), Epstein Barr virus (EBV), varicella zoster virus (VZV), human herpes virus 6 (HHV-6), human herpes virus 7 (HHV-7), and human herpes virus 8 (HHV-8). The compounds of the invention are useful in the treatment or prophylaxis of the symptoms or effects of herpes virus infections.
- 20 The compounds of the invention are useful in the treatment or prophylaxis of conditions or diseases associated with herpes virus infections, particularly conditions or diseases associated with latent herpes virus infection in an animal, e.g., a mammal such as a human. By conditions or diseases associated with herpes viral infections is
- 25 meant a condition or disease, excluding the viral infection per se, which results from the presence of the viral infection, such as chronic fatigue syndrome, which is associated with EBV infection, multiple sclerosis (MS) which has been associated with herpes viral infections such as EBV and HHV-6. Other examples of conditions or diseases that are associated with herpes virus infection include those described in the
- 30 background section above.

WO 02/078701

PCT/US02/08621

22

In addition to those conditions and diseases, the compounds of the present invention may also be used for the treatment or prophylaxis of cardiovascular diseases and conditions associated with herpes virus infections, in particular atherosclerosis,

5 coronary artery disease and restenosis and specifically restenosis following angioplasty (RFA). Restenosis is the narrowing of the blood vessels which can occur after injury to the vessel wall, for example injury caused by balloon angioplasty or other surgical and/or diagnostic techniques, and is characterized by excessive proliferation of smooth muscle cells in the walls of the blood vessel treated. It is thought that in many patients suffering from RFA, viral infection, particularly by CMV and/or HHV-6 of the  
10 patient plays a pivotal role in the proliferation of the smooth muscle cells in the coronary vessel treated. Restenosis can occur following a number of surgical and/or diagnostic techniques, for example, transplant surgery, vein grafting, coronary by-pass grafting and, most commonly following angioplasty.

15 There is evidence from work done both *in vitro* and *in vivo*, indicating that restenosis is a multifactorial process. Several cytokines and growth factors, acting in concert, stimulate the migration and proliferation of vascular smooth muscle cells (SMC) and production of extracellular matrix material, which accumulate to occlude the blood vessel. In addition growth suppressors act to inhibit the proliferation of SMC's and  
20 production of extracellular matrix material.

In addition, compounds of formula (I) may be useful in the treatment or prophylaxis of Hepatitis B and Hepatitis C viruses, human papilloma virus (HPV) and human immunodeficiency virus (HIV).

25 The present invention provides a method for the treatment or prophylaxis of a viral infection in an animal such as a mammal (e.g., a human), particularly a herpes viral infection, which comprises administering to the animal a therapeutically effective amount of the compound of formula (I).

30

WO 02/078701

PCT/US02/08621

23

As used herein, the term "prophylaxis" refers to the complete prevention of infection, the prevention of occurrence of symptoms in an infected subject, the prevention of recurrence of symptoms in an infected subject, or a decrease in severity or frequency of outward symptoms of viral infection or disease in the subject.

5

As used herein, the term "treatment" refers to the partial or total elimination of symptoms or decrease in severity of symptoms of viral infection, condition or disease in the subject, or the elimination or decrease of viral presence in the subject.

- 10 As used herein, the term "therapeutically effective amount" means an amount of a compound of formula (I) which is sufficient, in the subject to which it is administered, to treat or prevent the stated disease, condition or infection. For example, a therapeutically effective amount of a compound of formula (I) for the treatment of a herpes virus infection is an amount sufficient to treat or prevent the herpes virus
- 15 infection in the subject.

- The present invention also provides a method for the treatment or prophylaxis of conditions or diseases associated with herpes viral infections in an animal such as a mammal (e.g., a human), which comprises administering to the animal a
- 20 therapeutically effective amount of the compound of formula (I). In one embodiment, the present invention provides a method for the treatment or prophylaxis of chronic fatigue syndrome and multiple sclerosis in an animal such as a mammal (e.g., a human), which comprises administering to the animal a therapeutically effective amount of a compound of formula (I). The foregoing method is particularly useful for
- 25 the treatment or prophylaxis of chronic fatigue syndrome and multiple sclerosis associated with latent infection with a herpes virus.

- In another embodiment, the present invention provides a method for the treatment or prophylaxis of a cardiovascular condition such as atherosclerosis, coronary artery
- 30 disease or restenosis (particularly restenosis following surgery such as angioplasty),



WO 02/078701

PCT/US02/08621

24

which comprises administering to the animal a therapeutically effective antiviral amount of the compound of formula (I).

5 The present invention further provides a method for the treatment or prophylaxis of hepatitis B or hepatitis C viruses in an animal such as a mammal (e.g., a human), which comprises administering to the animal a therapeutically effective amount of the compound of formula (I).

10 The present invention further provides a method for the treatment or prophylaxis of human papilloma virus in an animal such as a mammal (e.g., a human), which comprises administering to the animal a therapeutically effective amount of the compound of formula (I).

15 The present invention further provides a method for the treatment or prophylaxis of HIV in an animal such as a mammal (e.g., a human), which comprises administering to the animal a therapeutically effective amount of the compound of formula (I).

20 The present invention also provides the use of the compound of formula (I) in the preparation of a medicament for the treatment or prophylaxis of a viral infection in an animal such as a mammal (e.g., a human), particularly a herpes viral infection; the use of the compound of formula (I) in the preparation of a medicament for the treatment of conditions or diseases associated with a herpes viral infection; and the use of the compound of formula (I) in the preparation of a medicament for the treatment or prophylaxis of hepatitis B or hepatitis C viruses, human papilloma virus and HIV. In particular, the present invention also provides the use of a compound of  
25 formula (I) in the preparation of a medicament for the treatment or prophylaxis of chronic fatigue syndrome or multiple sclerosis. In one embodiment, the present invention provides the use of a compound of formula (I) in the preparation of a medicament for the treatment or prophylaxis of cardiovascular disease, such as  
30 restenosis and atherosclerosis.

WO 02/078701

PCT/US02/08621

25

The compounds of formula (I) are conveniently administered in the form of pharmaceutical compositions. Such compositions may conveniently be presented for use in any conventional manner in admixture with one or more physiologically acceptable carriers or diluents.

5

While it is possible that compounds of the present invention may be therapeutically administered as the raw chemical, it is preferable to present the active ingredient as a pharmaceutical formulation or composition for convenient administration. Such compositions may conveniently be presented for use in conventional manner in admixture with one or more pharmaceutically acceptable carriers or diluents. The carrier(s) must be "acceptable" in the sense of being compatible with the other ingredients of the formulation and not deleterious to the recipient thereof.

10

Accordingly, the present invention further provides for a pharmaceutical composition or formulation comprising a compound of formula (I) with one or more pharmaceutically acceptable carriers or diluents therefore and, optionally, other therapeutic and/or prophylactic ingredients.

15

The formulations include those suitable for oral, parenteral (including subcutaneous e.g. by injection or by depot tablet, intradermal, intrathecal, intramuscular e.g. by depot and intravenous), rectal and topical (including dermal, buccal and sublingual) administration although the most suitable route may depend upon for example the condition, age, and disorder of the recipient as well as the viral infection or disease being treated. The formulations may conveniently be presented in unit dosage form and may be prepared by any of the methods well known in the art of pharmacy. All methods include the step of bringing into association the compound(s) ("active ingredient") with the carrier or diluent and optionally one or more accessory ingredients. In general the formulations are prepared by uniformly and intimately bringing into association the active ingredient with liquid carriers or diluents or finely divided solid carriers or diluents or both and then, if necessary, shaping the product into the desired formulation.

20

25

30

WO 02/078701

PCT/US02/08621

26

Formulations suitable for oral administration may be presented as discrete units such as capsules, cachets or tablets (e.g. chewable tablets in particular for paediatric administration) each containing a predetermined amount of the active ingredient; as a powder or granules; as a solution or a suspension in an aqueous liquid or a non-  
5 aqueous liquid; or as an oil-in-water liquid emulsion or a water-in-oil liquid emulsion. The active ingredient may also be presented as a bolus, electuary or paste.

A tablet may be made by compression or moulding, optionally with one or more accessory ingredients. Compressed tablets may be prepared by compressing in a suitable machine the active ingredient in a free-flowing form such as a powder or  
10 granules, optionally mixed with other conventional excipients such as binding agents, (for example, syrup, acacia, gelatin, sorbitol, tragacanth, mucilage of starch or polyvinylpyrrolidone), fillers (for example, lactose, sugar, microcrystalline cellulose, maize-starch, calcium phosphate or sorbitol), lubricants (for example, magnesium stearate, stearic acid, talc, polyethylene glycol or silica), disintegrants (for example,  
15 potato starch or sodium starch glycolate) or wetting agents, such as sodium lauryl sulfate. Moulded tablets may be made by moulding in a suitable machine a mixture of the powdered compound moistened with an inert liquid diluent. The tablets may optionally be coated or scored and may be formulated so as to provide slow or controlled release of the active ingredient therein. The tablets may be coated  
20 according to methods well-known in the art.

Alternatively, the compounds of the present invention may be incorporated into oral liquid preparations such as aqueous or oily suspensions, solutions, emulsions, syrups or elixirs, for example. Moreover, formulations containing these compounds may be  
25 presented as a dry product for constitution with water or other suitable vehicle before use. Such liquid preparations may contain conventional additives such as suspending agents such as sorbitol syrup, methyl cellulose, glucose/sugar syrup, gelatin, hydroxyethylcellulose, carboxymethyl cellulose, aluminum stearate gel or hydrogenated edible fats; emulsifying agents such as lecithin, sorbitan mono-oleate or  
30 acacia; non-aqueous vehicles (which may include edible oils) such as almond oil, fractionated coconut oil, oily esters, propylene glycol or ethyl alcohol; and

WO 02/078701

PCT/US02/08621

27

preservatives such as methyl or propyl p-hydroxybenzoates or sorbic acid. Such preparations may also be formulated as suppositories, e.g., containing conventional suppository bases such as cocoa butter or other glycerides.

5 Formulations for parenteral administration include aqueous and non-aqueous sterile injection solutions which may contain anti-oxidants, buffers, bacteriostats and solutes which render the formulation isotonic with the blood of the intended recipient; and aqueous and non-aqueous sterile suspensions which may include suspending agents and thickening agents.

10 The formulations may be presented in unit-dose or multi-dose containers, for example sealed ampoules and vials, and may be stored in a freeze-dried (lyophilised) condition requiring only the addition of a sterile liquid carrier, for example, water-for-injection, immediately prior to use. Extemporaneous injection solutions and suspensions may be prepared from sterile powders, granules and tablets of the kind previously described.

15 Formulations for rectal administration may be presented as a suppository with the usual carriers such as cocoa butter, hard fat or polyethylene glycol.

Formulations for topical administration in the mouth, for example buccally or sublingually, include lozenges comprising the active ingredient in a flavoured base such as sucrose and acacia or tragacanth, and pastilles comprising the active  
20 ingredient in a base such as gelatin and glycerin or sucrose and acacia.

The compounds may also be formulated as depot preparations. Such long acting formulations may be administered by implantation (for example subcutaneously or  
25 intramuscularly) or by intramuscular injection. Thus, for example, the compounds may be formulated with suitable polymeric or hydrophobic materials (for example as an emulsion in an acceptable oil) or ion exchange resins, or as sparingly soluble derivatives, for example, as a sparingly soluble salt.

30 In addition to the ingredients particularly mentioned above, the formulations may include other agents conventional in the art having regard to the type of formulation

WO 02/078701

PCT/US02/08621

28

in question, for example those suitable for oral administration may include flavouring agents.

- It will be appreciated that the amount of a compound of the invention required for use in treatment will vary with the nature of the condition being treated and the age and the condition of the patient and will be ultimately at the discretion of the attendant physician or veterinarian. In general, however, doses employed for adult human treatment will typically be in the range of 0.02-5000 mg per day, preferably 100-1500 mg per day. The desired dose may conveniently be presented in a single dose or as divided doses administered at appropriate intervals, for example as two, three, four or more sub-doses per day. The formulations according to the invention may contain between 0.1-99% of the active ingredient, conveniently from 30-95% for tablets and capsules and 3-50% for liquid preparations.
- 15 The compound of formula (I) for use in the instant invention may be used in combination with other therapeutic agents for example, non-nucleotide reverse transcriptase inhibitors, nucleoside reverse transcriptase inhibitors, protease inhibitors and/or other antiviral agents. The invention thus provides in a further aspect the use of a combination comprising a compound of formula (I) with a further therapeutic agent in the treatment of viral infections. Particular antiviral agents which may be combined with the compounds of the present invention include aciclovir, valaciclovir, famcyclovir, gancyclovir, docosanol, minibavir, amprenavir, lamivudine, zidovudine, and abacavir. Preferred antiviral agents for combining with the compounds of the present invention include aciclovir and valaciclovir. Thus the present invention provides in a further aspect, a combination comprising a compound of formula (I) and an antiviral agent selected from the group consisting of aciclovir or valaciclovir; the use of such combination in the treatment of viral infections and the preparation of a medicament for the treatment of viral infections, and a method of treating viral infections comprising administering a compound of formula (I) and an antiviral agent selected from the group consisting of aciclovir and valaciclovir.

WO 02/078701

PCT/US02/08621

29

When the compound of formula (I) is used in combination with other therapeutic agents, the compounds may be administered either sequentially or simultaneously by any convenient route.

- 5 The combinations referred to above may conveniently be presented for use in the form of a pharmaceutical formulation and thus pharmaceutical formulations comprising a combination as defined above optionally together with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent comprise a further aspect of the invention. The individual components of such combinations may be administered either sequentially or  
10 simultaneously in separate or combined pharmaceutical formulations.

- When combined in the same formulation it will be appreciated that the two compounds must be stable and compatible with each other and the other components of the formulation and may be formulated for administration. When formulated  
15 separately they may be provided in any convenient formulation, in such a manner as are known for such compounds in the art.

- When a compound of formula (I) is used in combination with a second therapeutic agent active against the viral infection, the dose of each compound may differ from  
20 that when the compound is used alone. Appropriate doses will be readily appreciated by those skilled in the art.

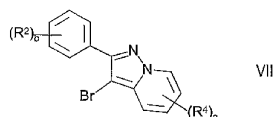
- The compounds employed in this present invention may be made by a variety of methods, utilizing standard chemistry. Any previously defined variable will continue  
25 to have the previously defined meaning unless otherwise indicated. Illustrative general synthetic methods are set out below and then specific compounds of the invention are prepared in the working Examples.

- For example, a general method (A) for preparing the compounds of Formula (I) comprises the reaction of a compound of Formula (VII)  
30

WO 02/078701

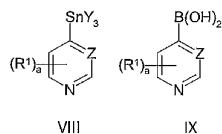
PCT/US02/08621

30



5

with a compound of Formula (VIII) or a compound of Formula (IX):



10

wherein Z is CH or N and Y is methyl or butyl.

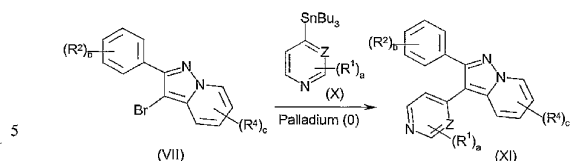
- 15 This general method (A) can be conveniently performed by mixing the two compounds in an inert solvent, in the presence of a palladium catalyst, and optionally heating the mixture to about 100°C. Preferably the reaction is performed using an approximately equimolar mixture of (VII) and (VIII), or an approximately equimolar mixture of (VII) and (IX). The palladium catalyst is preferably present in the proportion of 1-5 mol % compared to (VI). Palladium catalysts which may be used include, but are not limited to, tetrakis(triphenylphosphine) palladium(0), bis(triphenylphosphine)palladium dichloride. When one of the reactant partners is a compound of formula (IX), the reaction is more conveniently carried out by adding a base in a proportion equivalent to, or greater than, that of (IX). Preferably the base is a trialkylamine or sodium
- 20
- 25 hydrogen carbonate.

Another general method (B) for the preparation of the compounds of this invention is the reaction of a compound of Formula (VII) with a compound of Formula (X) as summarized below to give compounds of Formula (I) where R¹ is hydrogen.

WO 02/078701

PCT/US02/08621

31



The type of reaction utilized in general method (B) is well documented in the literature and is routinely referred to as a 'Stille' coupling (Stille, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1986, 25, 508). This reaction is brought about by mixing the two reactants in an inert solvent in the presence of a catalytic quantity of a palladium species and heating the reaction mixture. Conveniently the solvent is, for example, toluene, dioxane, tetrahydrofuran or dimethylformamide and the palladium catalyst is a palladium(0) species, or a convenient precursor thereof, for example,

15 tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) or bis(triphenylphosphine)palladium dichloride. For example, when  $R^4$  is hydrogen, the reaction is most conveniently performed by mixing the two reactants, in an approximate equimolar ratio, in toluene, adding an amount of tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) equal to about 5 mol% of that of (VII), and heating the mixture at about 100-120°C until the reaction is

20 judged complete by the disappearance of either (VII) or (X). Typically this reaction requires between 12 and 48 hours to proceed to completion. The product can be conveniently isolated using procedures typical for this Stille coupling procedure.

One skilled in the art will recognize that a similar reaction, illustrated below in general method (C) can be used to prepare compounds of the invention using boron containing reactants such as (XII).

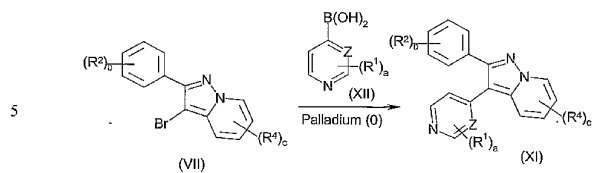
25



WO 02/078701

PCT/US02/08621

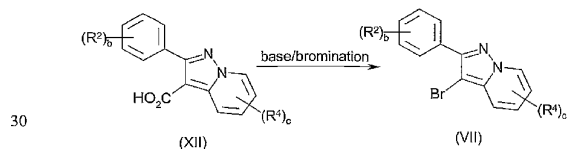
32



The use of boronic acids, or esters, in such a coupling reaction is typically referred to as a 'Suzuki' coupling reaction (Suzuki, A. et al. *Synth. Commun.* 1981, 11, 513). Said reaction is conveniently brought about by mixing the two reactants, in an inert solvent, in the presence of a catalytic quantity of a palladium species and a base, and heating the reaction mixture. Conveniently the solvent is, for example, toluene, dioxane, tetrahydrofuran or dimethylformamide and the palladium catalyst is a palladium(0) species, or a convenient precursor thereof, for example, tetrakis(triphenylphosphine) palladium(0) or bis(triphenylphosphine)palladium dichloride, and the base is sodium bicarbonate or a trialkyl amine such as triethyl amine.

Boron containing compounds such as (XII) and tin containing compounds such as (X) are either commercially available or can be prepared using methods known to one skilled in the art (Stille, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1986, 25, 508; Snieckus, V. et al. *J. Org. Chem.* 1995, 60, 292-6).

Compounds of formula (VII) may be conveniently prepared from compounds of Formula (XII) by a decarboxylation/bromination sequence as shown below.

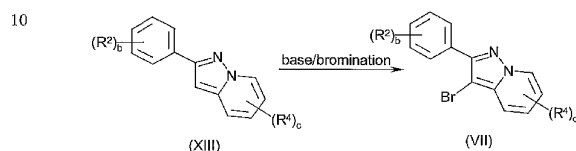


WO 02/078701

PCT/US02/08621

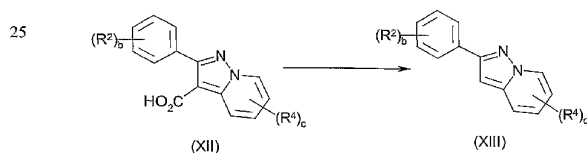
33

This reaction can be achieved by treatment of a compound of formula (XII), dissolved in a suitable solvent, with a base followed by a brominating agent and stirring the mixture at, or about, 25°C until the reaction is judged complete by the disappearance of (XII). Suitable solvents include, but are not limited to, dimethylformamide, dimethylacetamide, dioxane and the like. Conveniently the base is sodium hydrogen carbonate and the brominating agent can be, for example, N-bromosuccinimide. Alternatively, compounds of formula (VII) can be conveniently prepared by treatment of a compound of formula (XIII) with a brominating agent as summarized below.



20 This reaction can be easily carried out by dissolving the compound of formula (XIII) in an inert solvent and adding to the solution a brominating agent in sufficient quantity to effect complete reaction of (XIII). Preferably the solvent is dimethylformamide, dimethylacetamide, dioxane and the like and brominating agents include, but are not limited to, bromine, N-bromosuccinimide, N-bromoacetamide and the like.

Compounds of formula (XIII) may be conveniently prepared by the decarboxylation of a compound of formula (XII) as summarized below.



WO 02/078701

PCT/US02/08621

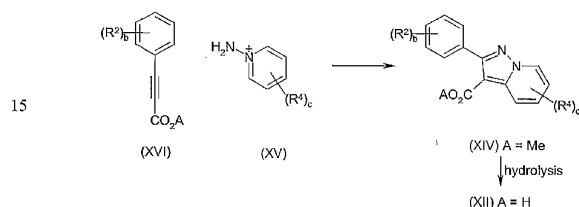
34

Said decarboxylation may be carried out by any one of a variety of methods described in the literature for similar decarboxylations. For example: heating a solution of a compound of formula (XII) in an inert solvent, or conversion to a 'Barton ester' followed by treatment with a radical reductant, for example tributyltin hydride (Crich,

5 D. *Aldrichimica Acta*, 1987, 20, 35).

Compounds of formula (XII) can be prepared most readily by simple hydrolysis of lower alkyl esters of formula (XIV). Esters such as (XIV) are commonly referred to as pyrazolo[1,5-a]pyridines (Hardy, C. R. *Adv. Het. Chem.* 1984, 36, 343) and may be prepared by a cycloaddition reaction between compounds of formula (XV) and

10 acetylenes of formula (XVI), as summarized below.



20

Cycloaddition reactions such as these are commonly known as [3+2] dipolar cycloaddition reactions. Conveniently the reaction may be carried out by mixing the reactants (XV) and (XVI), in equimolar amounts, in an inert solvent and adding a suitable base. The mixture is then stirred at between 20–100°C until the reaction is judged complete by the disappearance of one of the reactants. Preferred solvents

25

include but are not limited to acetonitrile, dioxane, tetrahydrofuran, dimethylformamide and the like. Preferred bases include non-nucleophilic amines such as 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane and the like.

30

WO 02/078701

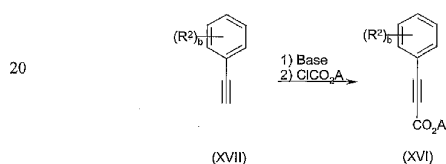
PCT/US02/08621

35

Esters such as those of Formula (XIV) can be conveniently hydrolyzed to their corresponding carboxylic acids by standard hydrolysis conditions employed to effect similar hydrolysis reactions (Larock, Comprehensive Organic Transformations, 1989, 981). For example, treatment of a solution of a compound of formula (XIV) in a lower alcohol, for example methanol, with sodium hydroxide followed by heating the mixture for an appropriate time gives the compound of formula (XII).

Compounds of formula (XV) are aminated pyridine derivatives and are either commercially available or can be conveniently prepared by reacting a suitable pyridine with an aminating reagent such as O-(mesitylsulfonyl)hydroxylamine, O-(diphenylphosphinyl)hydroxylamine and the like.

Acetylenic esters such as those of formula (XVI) are either known compounds or can be prepared by methods described in the literature. Preferred methods include the reaction of acetylenes such as those of formula (XVII) with a suitable base to generate an acetylenic anion and subsequent reaction of the anion with an alkoxycarbonylating agent, as summarized below.



25 Preferably the acetylene (XVII) is dissolved in an inert solvent, such as tetrahydrofuran, and the solution is cooled to about  $-75^\circ\text{C}$ . A base is added in sufficient quantity to effect deprotonation of the acetylene (XVII). The preferred bases include, but are not limited to, n-butyllithium, lithium diisopropylamide, sodium bis(trimethylsilyl)amide and the like. To the reaction mixture is then added a reagent capable of reacting with an anion to introduce an alkoxycarbonyl group. Preferred reagents include, but are not limited to, methyl chloroformate, ethyl chloroformate, benzyl chloroformate and

30

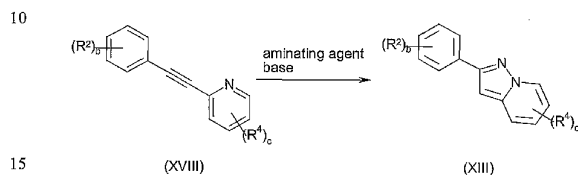
WO 02/078701

PCT/US02/08621

36

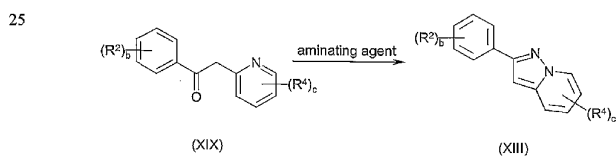
the like. Arylalkynes such as (XVII) are either known compounds or can be prepared by literature methods such as those described in, for example, Negishi, E. *J. Org. Chem.* 1997, 62, 8957.

- 5 Compounds of formula (XIII) can also be prepared via a number of other convenient routes. Disubstituted acetylenes as represented by formula (XVIII) can be treated with an aminating agent, optionally in the presence of a base, to give compounds of formula (XIII). The aminating agent is, preferably, O-(mesitylsulfonyl)hydroxylamine and the base is potassium carbonate.



Disubstituted acetylenes such as (XVIII) are readily prepared by a palladium catalyzed coupling reaction between aryl acetylenes and 2-halopyridines using methods described in the literature (Yamanaka *et. al, Chem. Pharm. Bull.* 1988, 1890).

- 20 An alternative synthesis of compounds of formula (XIII) involves treating a ketone of formula (XIX) with an aminating agent in a suitable solvent and optionally heating the reaction. The aminating agent is, preferably, O-(mesitylsulfonyl)hydroxylamine and preferred solvents include chloroform, dichloromethane and the like.



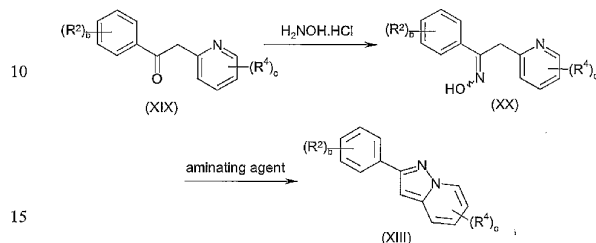
WO 02/078701

PCT/US02/08621

37

Ketones such as those of formula (XIX) can be readily prepared using procedures described in the literature (Cassidy, R.P.; Taylor, L.T.; Wolfe, J.F. *J.Org. Chem.* 1978, 2286).

- 5 A more preferred approach to compounds of formula (XIII) involves the conversion of ketones of formula (XIX) to oximes such as (XX) followed by treatment of said oximes with an aminating agent.



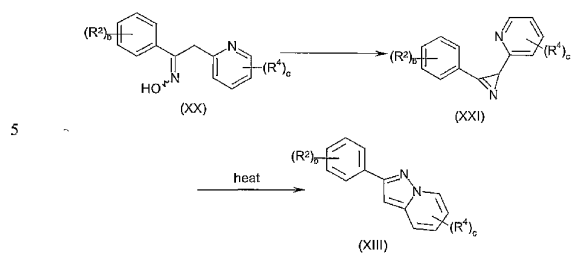
- Typically, oximes of formula (XX) are readily prepared by treating ketones of formula (XIX) with a source of hydroxylamine, in an appropriate solvent, and optionally in the presence of a base. Preferably the source of hydroxylamine is hydroxylamine hydrochloride and the base is sodium carbonate, potassium carbonate, or an aqueous solution of sodium hydroxide. Preferred solvents include lower alcohols, such as methanol and ethanol, or acetonitrile. The aminating agent is, preferably, O-(mesitylsulfonyl)hydroxylamine and preferred solvents include chloroform, dichloromethane and the like.
- 20

- 25 A still more preferred method for the preparation of compounds of formula (XIII) from oximes of formula (XX) involves the treatment of the said oximes with an acylating or sulfonylating agent in the presence of a base to generate azirines of formula (XXI).

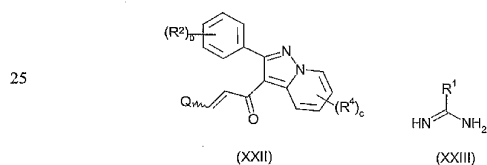
WO 02/078701

PCT/US02/08621

38



- 10 Azirines such as (XXI) can be rearranged to compounds of formula (XIII) by heating a solution of said azirine in a suitable solvent at temperatures of about 100-180°C. More preferably the rearrangement is carried out in the presence of FeCl<sub>2</sub>. In the presence of FeCl<sub>2</sub> the rearrangement occurs at lower temperatures and in a higher yield. Typically the azirines (XXI) can be prepared by treatment of oximes of formula
- 15 (XX) with acetic anhydride, trifluoroacetic anhydride, methanesulfonyl chloride, toluenesulfonyl chloride and the like in an inert solvent, for example, chloroform, dichloromethane or toluene. Preferred bases include, but are not limited to, triethylamine, diisopropylethylamine, pyridine and the like.
- 20 A general method (D) for the preparation of compounds of formula (V) comprises the reaction of a compound of formula (XXII) with a compound of formula (XXIII).



wherein Q is alkyloxy, alkylthio or dialkylamino.

30

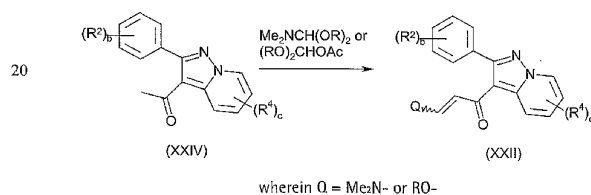
WO 02/078701

PCT/US02/08621

39

The general method (D) can be readily carried out by mixing a compound of formula (XXII) with a compound of formula (XXIII) in a suitable solvent, optionally in the presence of a base, and heating the reaction mixture to about 50–150°C. Typically the solvent is a lower alcohol such as methanol, ethanol, isopropanol and the like, and the base can be, for example, a sodium alkoxide, potassium carbonate or an amine base such as triethylamine.

Compounds of formula (XXII) may be conveniently prepared by reacting a compound of formula (XXIV) with a dimethylformamide dialkylacetal, to give compounds of formula (XXII) wherein Q is Me<sub>2</sub>N-, or with a trialkyl orthoformate or a dialkoxymethyl acetate, to give compounds of formula (XXII) wherein Q is an alkoxy group. Conveniently, a dimethylformamide dialkylacetal is dimethylformamide dimethyl acetal or dimethylformamide di-tert-butyl acetal and the reaction carried out by mixing the compound of formula (XXIV) with the dimethylformamide dialkylacetal and optionally heating the reaction. Preferred trialkyl orthoformates include trimethyl orthoformate and triethyl orthoformate. In a similar manner, diethoxymethyl acetate can be employed to prepare compounds of formula (XXII) wherein Q is EtO-.



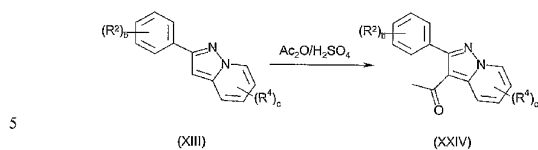
25 Compounds of formula (XXIV) can be prepared from compounds of formula (XIII) by an acylation procedure.



WO 02/078701

PCT/US02/08621

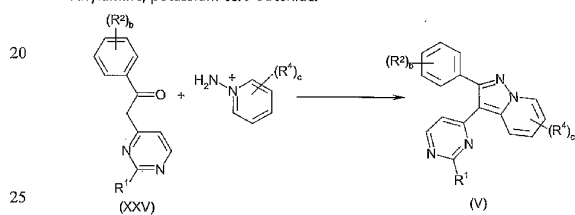
40



Typically the acylation is conveniently carried out by treating the compounds of formula (XIII) with an acylating agent optionally in the presence of an acid catalyst. The preferred acylating agent is acetic anhydride ("Ac<sub>2</sub>O") and a convenient acid is sulfuric acid.

Methods for the synthesis of compounds of formula (XIII) are described above.

Certain compounds of formula (V) may be conveniently prepared by a process which involves reacting a ketone of formula (XXV) with an N-aminopyridine derivative in the presence of an acid or a base. Typically the acid is p-toluenesulfonic acid and the base can be potassium carbonate, sodium hydroxide, cesium carbonate, lithium hydroxide, triethylamine, potassium *tert*-butoxide.



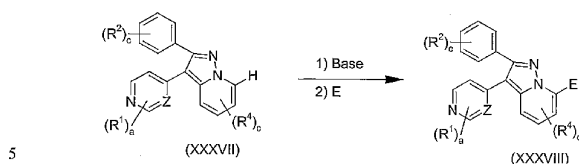
Compounds of formula (I) can also be converted to other compounds of formula (I).

For example, reaction of a compound of formula (XXXVII) with a non-nucleophilic base, for example n-butyllithium, followed by treatment with an electrophilic agent gives compounds of formula (XXXVIII), as summarized below.

WO 02/078701

PCT/US02/08621

41

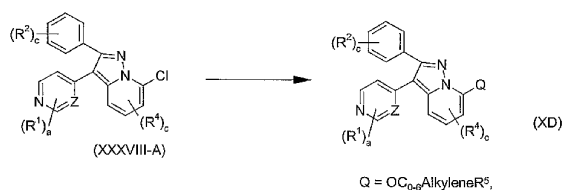


Electrophiles which can be successfully used in this procedure include, but are not limited to: alkyl halides (E = methyl, benzyl etc.); N-bromosuccinimide (E = bromine); N-chlorosuccinimide (E = chlorine); N-iodosuccinimide (E = iodine); aldehydes (E = CH(OH)R); dimethylformamide (E = CHO); dimethyl disulfide (E = SMe); carbon dioxide (E = CO<sub>2</sub>H); dimethylcarbonyl chloride (E = C(O)NMe<sub>2</sub>) and the like.

10

Compounds of formula (XXXVIII), wherein E is a halogen such as chloride (XXXVIII-A), or a sulfone, such as p-tolylsulfonyl, can be transformed into compounds in which E is an ether group by treatment of said chloro, or p-tolylsulfonyl, derivative with alcohols as summarized below.

15



This transformation is most conveniently carried out by mixing the chloride of formula (XXXVIII-A) with an excess of the alcohol, optionally in the presence of an inert solvent, and heating the mixture to about 100-150 °C.

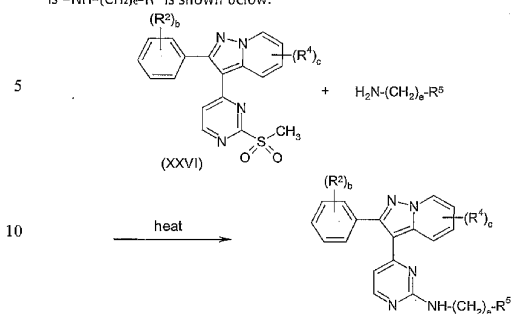
20 As another example, compounds of formula (I) wherein R<sup>1</sup> is a leaving group, for example a halogen such as chloride, or a sulfone such as methanesulfonyl can be converted into compounds of formula (I) wherein R<sup>1</sup> is an ether or an amino group by treatment of said chloro, or methanesulfonyl derivative with alcohols or amines. Thus,

WO 02/078701

PCT/US02/08621

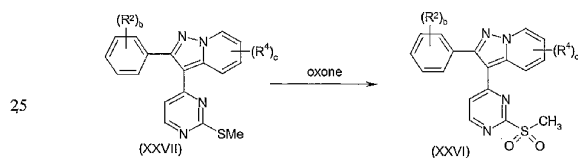
42

a particularly preferred method for synthesising compounds of formula (V) wherein  $R^1$  is  $-NH-(CH_2)_e-R^5$  is shown below.



15 A compound of formula (XXVI) is mixed at room temperature with a neat amine of general formula  $H_2N-(CH_2)_e-R^5$ . The mixture is then heated with an airgun until a homogeneous melt is obtained. This usually takes about 2 minutes. Upon cooling, water is added and the compound of formula (I) precipitates out and may be separated by filtration.

20 Compounds of formula (XXVI) may be produced by the reaction of oxone with compounds of formula (XXVII) as shown below.



Compounds of formula (XXVII) may be produced by reaction of a compound of formula (VII) with a compound of formula (VIII) wherein Z is N,  $R^1$  is  $-SMe$  and Y is butyl. The synthesis of a compound of formula (VII) wherein Z is N,  $R^1$  is  $-SMe$  and Y is

30

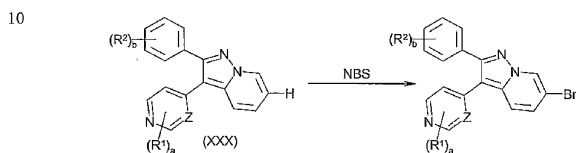
WO 02/078701

PCT/US02/08621

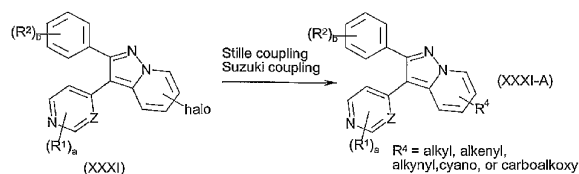
43

butyl is described in the literature (Sandosham, J. and Undheim, K. *Tetrahedron* 1994, 50, 275; Majeed, A.J. et al *Tetrahedron* 1989, 45, 993).

Compounds of formula (I), wherein  $R^1$  is hydrogen can be converted into compounds wherein  $R^4$  is bromide or iodide and is attached to position 6. Said conversion is conveniently carried out by addition of a brominating agent such as N-bromosuccinimide, or an iodinating agent such as N-iodosuccinimide, to a solution of a compound of formula (XXX) in an appropriate solvent. Preferred solvents include dimethylformamide, dichloromethane and the like.



Compounds of formula (I), wherein  $R^4$  is a bromide or iodide and is attached to position 6 or 7 can be converted to compounds with different substitutions at position 6 or 7, respectively, by a variety of methods. For example, treatment of a compound of formula (XXXI), wherein  $R^4$  is bromide or iodide, under conditions well known in the art as Stille coupling reactions or Suzuki coupling reactions leads to compounds wherein  $R^4$  is alkyl, alkenyl, alkynyl, cyano, or carboalkoxy.



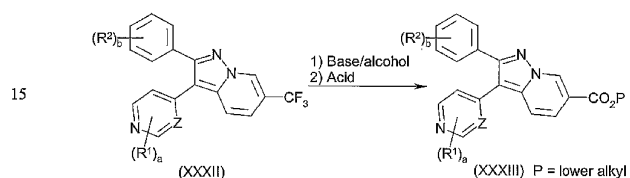
Compounds of formula (XXXI-A) wherein  $R^4$  is a trifluoromethyl group ( $CF_3$ ) can be converted into compounds wherein  $R^4$  is a carboxylic acid derivative. Preferably said

WO 02/078701

PCT/US02/08621

44

transformation is carried out by treatment of a compound of formula (XXXII) with a suitable base in an alcoholic solvent and optionally heating the reaction to about 80°C. Preferably the base is a sodium or potassium alkoxide such as sodium ethoxide and the like and the preferred solvents include, but are not limited to, methanol, ethanol, propanol, isopropanol and the like. The resulting trialkylorthoesters can be converted to lower alkyl esters by treatment of said orthoesters in a suitable solvent with an acid in the presence of water. Preferred acids include p-toluenesulfonic acid, hydrochloric acid and sulfuric acid and the preferred solvents include lower alcohols and acetone. Lower alkyl esters such as those represented by formula (XXXIII) can be further converted into different compounds by transformation of the ester group in a manner well known in the art.



20 Compounds of formula (I), wherein  $R^1$ ,  $R^2$  or  $R^4$  contains a hydroxyl group can be reacted to give compounds wherein the hydroxyl group is converted to an ester, carbonate or carbamate group using procedures well known in the literature (March J. Advanced Organic Chemistry).

25 Similarly, compounds of general formula (I), wherein  $R^1$ ,  $R^2$  or  $R^4$  contains an amino group attached to the pyrazolopyridine ring through another functional group, can be reacted to give compounds wherein the amino group is converted to an amide, carbamate or urea group using procedures known in the literature (March J. Advanced Organic Chemistry).

30

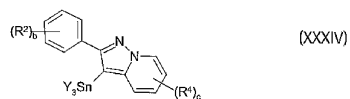
WO 02/078701

PCT/US02/08621

45

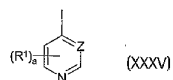
Certain compounds of formula (I) wherein at least one R<sup>2</sup> group is substituted on an ortho position of the phenyl ring may be prepared by the reaction of a compound of formula (XXXIV) wherein Y is methyl or butyl:

5



with a compound of formula (XXXV):

10



This reaction is essentially the reverse of the coupling reaction described above between compounds of formula (VIII) and (IX). The reaction conditions are analogous to those previously described for the coupling reaction between compounds of formula (VIII) and (IX).

Compound (XXXIV) wherein Y is butyl may be prepared from a compound of formula (VII) using a strong base, butyl lithium and tri-n-butyl stannyl chloride at low temperature (e.g. -78°C) in an inert solvent such as tetrahydrofuran (THF).

The following examples are intended for illustration only and are not intended to limit the scope of the invention in any way. Reagents are commercially available or are prepared according to procedures in the literature. Example numbers refer to those compounds listed in the tables above. <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectra were obtained on Varian Unity Plus NMR spectrophotometers at 300 or 400 MHz, and 75 or 100 MHz respectively. <sup>19</sup>F NMR were recorded at 282 MHz. Mass spectra were obtained on Micromass Platform, or ZMD mass spectrometers from Micromass Ltd. Altrincham, UK, using either Atmospheric Chemical Ionization (APCI) or Electrospray Ionization (ESI). Analytical thin layer chromatography was used to verify the purity of some intermediates which could not be isolated or which were too unstable for full

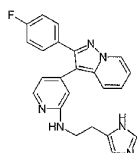
WO 02/078701

PCT/US02/08621

46

characterization, and to follow the progress of reactions. Unless otherwise stated, this was done using silica gel (Merck Silica Gel 60 F254). Unless otherwise stated, column chromatography for the purification of some compounds, used Merck Silica gel 60 (230-400 mesh), and the stated solvent system under pressure. All compounds were characterized as their free-base form unless otherwise stated. On occasion the corresponding hydrochloride salts were formed to generate solids where noted.

Example 1: 4-[2-(4-Fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*d*]pyridin-3-yl]-N-[2-(1*H*-imidazol-5-yl)ethyl]-2-pyridinamine.



a) 1-(4-Fluorophenyl)-2-trimethylsilylacetylene.

4-Fluoriodobenzene (112 mL, 0.97 mol) and triethylamine (176 mL, 1.26 mol) are dissolved in dry THF (1.2L) and nitrogen gas was bubbled through the solution for about 20 min. Copper (I) iodide (1.08g, 5.7 mmol) and bis(triphenylphosphine)-palladium dichloride (2.15g, 3 mmol) are added and then trimethylsilylacetylene (178 mL, 1.3 mol) was added dropwise over about 40 min with the temperature being maintained at about 23°C. A large amount of precipitate forms (presumably Et<sub>3</sub>NHCl) which necessitates mechanical stirring. Following complete addition of the trimethylsilylacetylene the mixture was allowed to stir at room temperature for about 18 hours. The mixture was filtered and the solid washed with cyclohexane. The combined filtrates are concentrated under reduce pressure to give a brown oil. Application of this oil to a pad of silica gel followed by elution with cyclohexane gave a yellow solution. Removal of the solvent gave the title compound as a yellow oil; 182.8g (95%).

WO 02/078701

PCT/US02/08621

47

## b) Methyl 3-(4-fluorophenyl)propiolate.

A solution of 1-(4-fluorophenyl)-2-trimethylsilylacetylene (64g, 0.33 mol) in dry diethyl ether (400 mL) was cooled to 0°C under a nitrogen atmosphere. To this solution was added, dropwise over 45 minutes, a solution of tetrabutylammonium fluoride (1M in THF, 330 mL, 0.33 mol) via a dropping funnel maintaining the internal temperature below 2°C. The mixture was allowed to warm to room temperature over about 1 hour. Diethyl ether (300 mL) was added to the mixture and the organic solution was washed with water, saturated brine and then dried over anhydrous magnesium sulfate. The magnesium sulfate was removed by filtration and the filtrate was cooled to about -78°C. n-Butyl lithium (1.6M in hexanes, 450 mL, 0.72 mol) was added dropwise via a dropping funnel over about 1 hour while the temperature was maintained below -66°C. After complete addition the mixture was stirred at -78°C for about 1 hour and then a precooled solution of methyl chloroformate (110 mL, 1.4 mol) in dry diethyl ether (200 mL) was added in a continuous stream as fast as possible. The mixture was allowed to cool to -78°C and then allowed to warm to room temperature over 1.5 hours. The organic reaction mixture was washed with water and saturated brine and then dried over anhydrous magnesium sulfate. The solvents are removed under reduced pressure and the residue dried under reduced pressure to give the title compound as a brown solid, 36.5g (61%). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.58 (dd, 2H, J = 9, 5.4 Hz), 7.07 (t, 2H, J = 8.5 Hz), 3.84 (s, 3H). MS (+ve ion electrospray) 178 (30), (M<sup>+</sup>).

## c) Methyl 2-(4-fluorophenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylate.

A stirred solution of methyl 3-(4-fluorophenyl)propiolate (8.02g, 45 mmol) and 1-aminopyridinium iodide (10g, 45 mmol) in dry acetonitrile (150 mL) was cooled to about 0°C. A solution of 1,8-diazabicycloundec-7-ene (13.7g, 90 mmol) in dry acetonitrile (50 mL) was added dropwise over 1 hour. The mixture was allowed to stir at room temperature for about 18 hours. The reaction mixture was cooled in an ice bath for about 30 min, and the precipitate was collected by filtration and washed with cold acetonitrile (10 mL). The solid was dried under reduced pressure to give the title compound as a white solid, 8.48g (70%). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.50 (d, 1H, J = 8.4 Hz),



WO 02/078701

PCT/US02/08621

48

8.18 (d, 1H, J = 6.8 Hz), 7.78 (m, 2H), 7.42 (t, 1H, J = 8.4 Hz), 7.13 (t, 2H, J = 8.8 Hz), 6.97 (td, 1H, J = 6.8, 1 Hz). MS (+ve ion electrospray) 271 (100), (MH<sup>+</sup>).

d) 2-(4-Fluorophenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylic acid.

- 5 A solution of methyl 2-(4-fluorophenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylate (5.0g, 18.5 mmol) in 2N aqueous sodium hydroxide (50 ml) and methanol (30 mL) was heated at reflux for about 3 hours. The mixture was filtered and the filtrate was washed with diethyl ether (20 mL) and then concentrated under reduced pressure to about half the original volume. Concentrated hydrochloric acid was added to adjust
- 10 the pH to about 2 and the resulting solid was collected by filtration and washed with water and dried under vacuum to give the title compound as a white solid, 4.8g (ca. 100%). <sup>1</sup>H NMR (d6 DMSO) δ 12.43 (s, 1H), 8.84 (d, 1H, J = 6.9 Hz), 8.14 (d, 1H, J = 9 Hz), 7.82 (m, 2H), 7.57 (t, 1H, J = 8.1 Hz), 7.28 (t, 2H, J = 9 Hz), 7.15 (td, 1H, J = 6.9, 1.2 Hz). MS (+ve ion electrospray) 257 (100), (MH<sup>+</sup>).

15

e) 2-(4-Fluorophenyl)-3-bromopyrazolo[1,5-a]pyridine.

- To a solution of 2-(4-fluorophenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylic acid (0.96g, 3.75 mmol) in dry DMF (10 mL) was added sodium bicarbonate (0.95g, 11.3 mmol) followed by N-bromosuccinimide (0.667g, 3.75 mmol) and the mixture was stirred at
- 20 room temperature under a nitrogen atmosphere for about 90 min. The mixture was poured into water (300 mL) and the resulting solid was collected by filtration and washed with water. The solid was dissolved in 10:1 chloroform:methanol (10 mL) and filtered through a pad (0.5 cm) of silica gel using 10:1 chloroform:methanol as eluent. The filtrate was evaporated to leave the title compound as a tan solid, 0.87g (80%). <sup>1</sup>H
- 25 NMR (d6 DMSO) δ 8.7 (d, 1H, J = 6.9 Hz), 8.02 (dd, 2H, J = 8.7, 5.7 Hz), 7.61 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.40 (t, 1H, J = 6 Hz), 7.38 (t, 2H, J = 9 Hz), 7.04 (t, 1H, J = 6.9 Hz). MS (+ve ion electrospray) 293 (100), (MH<sup>+</sup>).

f) 2-Fluoropyridin-4-ylboronic acid.

- 30 To a stirred solution of n-butyl lithium (3.2 mL, 2.5M, 8.0 mmol) in dry diethyl ether (20 mL) at -78°C was added a solution of 2-fluoro-4-iodopyridine (1.5 g, 6.7 mmol) in

WO 02/078701

PCT/US02/08621

49

dry ether (10 mL) and the reaction mixture was stirred at  $-78^{\circ}\text{C}$  for 10 min. Tributyl borate (2.4 mL, 2.01 g, 8.7 mmol) was added and the reaction mixture was allowed to stir to room temperature over 2 hours. Water (5 mL) was added followed by 2N aqueous sodium hydroxide solution (10 mL) to dissolve the solids. The organic phase was separated. The aqueous phase was acidified to pH 3 using 6N HCl and the resulting white solid was collected by filtration and dried under vacuum to give the title compound, 0.74 g (78%).  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.65 (s, 2H), 8.21 (d, 1H,  $J = 4.8$  Hz), 7.59 (t, 1H,  $J = 4.8$  Hz), 7.37 (d, 1H,  $J = 1.8$  Hz).

- 10 g) 2-(4-Fluorophenyl)-3-(2-fluoro-4-pyridinyl)pyrazolo[1,5-*a*]-pyridine.  
A solution of 3-bromo-2-(4-fluorophenyl)-pyrazolo[1,5-*a*]pyridine (1.30 g, 4.5 mmol), 2-fluoro-4-pyridinylboronic acid (694 mg, 4.9 mmol) and dichlorobis(triphenylphosphine)-palladium (316 mg, 0.45 mmol) in dimethylformamide (DMF) (100 mL) was placed in a pre-heated oil bath at  $110^{\circ}\text{C}$ . To the reaction was added, in a dropwise manner, 2M aqueous sodium carbonate (4.5 mL, 9.0 mmol). The reaction was allowed to stir for 2 hours and then cooled to room temperature and filtered through a pad of Celite. The Celite pad was washed with ethyl acetate and the filtrate was concentrated to dryness at  $50^{\circ}\text{C}$  under vacuum. The residue was partitioned between ethyl acetate and water. The layers were separated and the organic phase was dried over anhydrous magnesium sulfate. The drying agent was removed by filtration and the filtrate was concentrated and purified by silica gel chromatography to yield the title compound (378 mg, 1.23 mmol, 27%).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.57(d, 1H,  $J = 6.9$  Hz), 8.22(d, 1H,  $J = 5.4$  Hz), 7.7(d, 1H,  $J = 9.0$  Hz), 7.75(m, 2H), 7.33(m, 1H), 7.14(m, 3H), 6.95(m, 2H). MS (ES+ve) 308 (100,  $\text{M}^+$ ).

- 25 h) In a sealed-tube was combined 2-(4-fluorophenyl)-3-(2-fluoro-4-pyridinyl)-pyrazolo[1,5-*a*]pyridine (30mg, 0.10 mmol) and histamine (40 mg, 0.36 mmol), and the reaction was placed in a pre-heated oil bath at  $140^{\circ}\text{C}$ . The reaction was stirred at  $140^{\circ}\text{C}$  until consumption of starting material was indicated by TLC analysis (50% ethyl acetate in hexanes). The contents of the sealed-tube were transferred to a flask and concentrated to dryness at  $50^{\circ}\text{C}$  under high vacuum. The residue was purified by silica

WO 02/078701

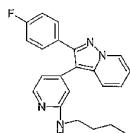
PCT/US02/08621

50

gel chromatography to yield the title compound, 23 mg (0.06 mmol, 60%). <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-dmsO): δ 11.8 (s, 1H), 8.73 (d, 1H, J=6.8 Hz), 7.94 (d, 1H, J=5.3 Hz), 7.63 (d, 1H, J=9.3 Hz), 7.57 (dd, 2H, J=5.3, 8.6 Hz), 7.48 (s, 1H), 7.30 (t, 1H, J=7.6 Hz), 7.23 (t, 2H, J=9.0 Hz), 6.97 (t, 1H, J=6.8 Hz), 6.75 (s, 1H), 6.57 (m, 1H, J=5.3 Hz), 6.44 (s, 1H), 6.33 (d, 1H, J=5.3 Hz), 3.41 (q, 2H, J=6.6 Hz), 2.7 (t, 2H, J=6.6 Hz). MS (ES+ve): 399.1 (50, M<sup>+</sup>), 305.3 (90), 169.4 (100).

Example 2: N-Butyl-4-[2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-pyridinamine.

10

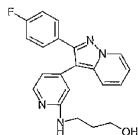


15 In a similar manner as described in **Example 1(h)**, using butylamine in place of histamine, was obtained the title compound. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ 8.49 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 8.01 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 7.62 (m, 3H), 7.21 (m, 1H), 7.07 (t, 2H, J = 8.8 Hz), 6.85 (m, 2H), 6.54 (dd, 1H, J = 4.8, 0.8 Hz), 6.32 (s, 1H), 3.16 (quart, 2H, J = 6.4 Hz), 1.53 (quint, 2H, J = 7.2 Hz), 1.37 (sext, 2H, J = Hz), 0.92 (t, 3H, J = 7.2 Hz). MS (ES+ve) 361 (100, M<sup>+</sup>).

20

Example 3: 3-[4-[2-(4-Fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-pyridinylamino]-1-propanol.

25



30 In a similar manner as described in **Example 1(h)**, using 3-hydroxypropylamine in place of histamine, was obtained the title compound. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ 8.55 (d, 1H, J = 6.9 Hz), 8.04 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 7.66 (m, 3H), 7.26 (m, 2H), 7.13 (t, 2H, J = 8.7 Hz),

WO 02/078701

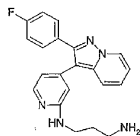
PCT/US02/08621

51

6.90 (t, 1H,  $J = 6.9$  Hz), 6.57 (d, 1H,  $J = 5.1$  Hz), 6.43 (s, 1H), 4.50 (t, 1H,  $J = 5.7$  Hz), 3.66 (t, 2H,  $J = 5.7$  Hz), 3.55 (quart, 2H,  $J = 6.0$  Hz), 1.76 (quint, 2H,  $J = 5.7$  Hz). MS (ES+ve): 363 (100,  $M^+$ ).

5 Example 4:  $N'$ -4-[2-(4-Fluorophenyl)pyrazolo[1,5- $\alpha$ ]pyridin-3-yl]-2-pyridinyl-1,3-propanediamine.

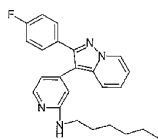
10



In a similar manner as described in **Example 1(h)**, using 1,3-diaminopropane in place of histamine, was obtained the title compound.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  8.55(d, 1H,  $J = 5.4$  Hz), 8.08(d, 1H,  $J = 3.9$  Hz), 7.69(m, 3H), 7.25 (dd, 1H,  $J = 5.7, 8.7$ ), 7.12(t, 2H,  $J = 6.6$  Hz), 6.9(t, 1H,  $J = 6.9$  Hz), 6.59(d, 1H,  $J = 5.7$  Hz), 6.4(s, 1H), 5.02(m, 1H), 3.33(q, 2H,  $J = 5.1$  Hz), 2.82(t, 2H,  $J = 5.4$  Hz), 1.72(mn, 2H,  $J = 5.4$  Hz). MS (ES+ve): 362 (100,  $M^+$ ).

15 Example 5: 4-[2-(4-Fluorophenyl)pyrazolo[1,5- $\alpha$ ]pyridin-3-yl]- $N$ -hexyl-2-pyridinamine.

20



25 In a similar manner as described in **Example 1(h)**, using hexylamine in place of histamine, was obtained the title compound.  $^1\text{H}$  NMR (acetone- $d_6$ ):  $\delta$  8.67 (d, 1H,  $J = 7.2$  Hz), 8.05 (d, 1H,  $J = 5.4$  Hz), 7.72 (m, 3H), 7.33 (dd, 1H,  $J = 7.2, 8.4$  Hz), 7.21 (t, 2H,  $J = 9.0$  Hz), 7.00 (td, 1H,  $J = 6.9, 0.9$  Hz), 6.50 (s, 1H), 6.49 (d, 1H,  $J = 5.1$  Hz), 5.85 (t, 1H,  $J = 5.1$  Hz), 3.34 (quart, 2H,  $J = 6.0$  Hz), 1.61 (quint, 2H,  $J = 6.9$  Hz), 1.36 (m, 6H), 0.92 (t, 3H,  $J = 2.4$  Hz). MS (ES+ve): 389 (100,  $M^+$ ).

30

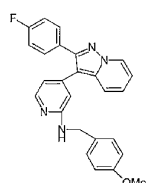
WO 02/078701

PCT/US02/08621

52

Example 6: 4-[2-(4-Fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-*N*-(4-methoxybenzyl)-2-pyridinamine.

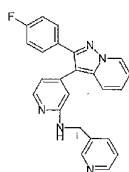
5



In a similar manner as described in Example 1(h), using 4-methoxybenzylamine in place of histamine, was obtained the title compound. <sup>1</sup>H NMR (Dimethyl *-d*<sub>6</sub> sulfoxide): δ 8.79 (d, 1H, *J* = 7.2 Hz), 7.98 (d, 1H, *J* = 5.4 Hz), 7.62 (dd, 2H, *J* = 5.4, 8.4 Hz), 7.53 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz), 7.29 (m, 5H), 7.04 (quart, 2H, *J* = 5.7 Hz), 6.92 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 6.51 (s, 1H), 6.38 (d, 1H, *J* = 5.1 Hz).

Example 7: 4-[2-(4-Fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-*N*-(3-pyridinylmethyl)-2-pyridinamine.

20



In a similar manner as described in Example 1(h), using 3-(aminomethyl)-pyridine in place of histamine, was obtained the title compound. <sup>1</sup>H NMR (acetone-*d*<sub>6</sub>): δ 8.50 (d, 1H, *J* = 6.8 Hz), 8.32 (d, 1H, *J* = 4.0 Hz), 7.90 (d, 1H, *J* = 5.2 Hz), 7.63 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz), 7.52 (m, 1H), 7.46 (d, 1H, *J* = 9.2 Hz), 7.16 (m, 1H), 7.04 (t, 1H, *J* = 8.8 Hz), 6.85 (t, 1H, *J* = 6.4 Hz), 6.45 (s, 1H), 6.37 (d, 1H, *J* = 4.4 Hz). MS (ES+ve): 396 (60, M<sup>+</sup>), 109 (100).

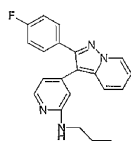
25

WO 02/078701

PCT/US02/08621

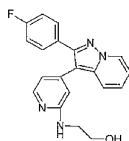
53

Example 8: 4-[2-(4-Fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-*N*-propyl-2-pyridinamine.



In a similar manner as described in Example 1(h), using propylamine in place of histamine, was obtained the title compound. <sup>1</sup>H NMR (acetone-*d*<sub>6</sub>): δ 8.67 (d, 1H, *J* = 7.2 Hz), 8.05 (d, 1H, *J* = 5.1 Hz), 7.72 (m, 3H), 7.35 (dd, 1H, *J* = 6.9, 9.0 Hz), 7.22 (t, 2H, *J* = 9.0 Hz), 7.03 (t, 1H, *J* = 6.6 Hz), 6.51 (s, 1H), 6.50 (d, H, *J* = 7.2 Hz), 5.84 (m, 1H), 3.31 (quart, 2H, *J* = 6.6 Hz), 1.63 (sext, 2H, *J* = 7.2 Hz), 0.98 (t, 3H, *J* = Hz). MS (ES+ve): 347 (100, M<sup>+</sup>).

Example 9: 2-(4-[2-(4-Fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-pyridinylamino)-1-ethanol.



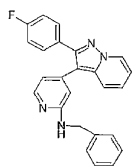
In a similar manner as described in Example 1(h), using 2-hydroxyethylamine in place of histamine, was obtained the title compound. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8.79 (d, 1H, *J* = 6.9 Hz), 7.96 (d, 1H, *J* = 5.4 Hz), 7.69 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz), 7.62 (m, 2H), 7.36 (dd, 1H, *J* = 8.7, 6.9 Hz), 7.29 (m, 2H), 7.03 (t, 1H, *J* = 6.6 Hz), 6.56 (m, 2H), 6.36 (d, 1H, *J* = 5.1 Hz), 3.53 (t, 2H, *J* = 5.7 Hz), 3.34 (m, 2H). MS (ES+ve): 349 (100, M<sup>+</sup>). MS (ES+ve): 437 (100, M<sup>+</sup>).

WO 02/078701

PCT/US02/08621

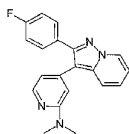
54

Example 10: N-Benzyl-4-[2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-pyridinamine.



In a similar manner as described in **Example 1(h)**, using benzylamine in place of histamine, was obtained the title compound. <sup>1</sup>H NMR (acetone-d<sub>6</sub>): δ 8.65 (d, 1H, J = 6.9 Hz), 8.06 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 7.70 (m, 2H), 7.54 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.31 (m, 7H), 7.01 (t, 1H, J = 6.9 Hz), 6.58 (s, 1H), 6.51 (dd, 1H, J = 1.5, 5.1 Hz), 6.38 (m, 1H), 4.62 (m, 2H). MS (ES+ve): 395 (100, M<sup>+</sup>).

Example 11: 4-[2-(4-Fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N,N-dimethyl-2-pyridinamine.



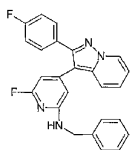
In a similar manner as described in **Example 1(h)**, using N,N-dimethylamine in place of histamine, was obtained the title compound. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>): δ 8.55(d, 1H, J=9.3 Hz), 8.17(d, 1H, J=6.5 Hz), 7.64-7.74(m, 3H), 7.25(dd, 1H, J=8, 11.5 Hz), 7.12(t, 2H, J=11.5 Hz), 6.90(t, 1H, J=9.3 Hz), 6.57(d, 1H, J=6.5 Hz), 6.54(s, 1H), 3.06(s, 6H). MS (ES+ve): 333.2 (100, M<sup>+</sup>).

WO 02/078701

PCT/US02/08621

55

Example 12: *N*-Benzyl-6-fluoro-4-[2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-pyridinamine.



a) 3-(2,6-Difluoro-4-pyridinyl)-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridine.

A solution of 3-bromo-2-(4-fluorophenyl)-pyrazolo[1,5-*a*]pyridine (from Example 1(c), 570 mg, 1.96 mmol), 2,6-difluoro-4-pyridyl-boronic acid (340 mg, 2.15 mmol) and dichlorobis(triphenylphosphine)palladium (137 mg, 0.196 mmol) in DMF (10.0 mL) was placed in a pre-heated oil bath at 110°C. To the reaction was added, in a dropwise manner, 2M sodium carbonate (2.00 mL, 4.00 mmol). The reaction was allowed to stir for 45 minutes before cooling to room temperature and filtering through a Celite 545 pad. The Celite filter was washed with ethyl acetate and the filtrate was concentrated to dryness at 50°C under vacuum. The residue was dissolved in methylene chloride and dried over anhydrous magnesium sulfate. The drying agent was removed by filtration and the filtrate was concentrated and purified by silica gel chromatography to yield the title compound (160 mg, 0.492 mmol, 25%). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.53(d, 1H, J=6.8 Hz), 7.67(d, 1H, J=8.8 Hz), 7.53(dd, 2H, J=5.6, 8.0 Hz), 7.31(t, 1H, J=7.6 Hz), 7.11(t, 2H, J=8.4 Hz), 6.93(t, 1H, J=6.8 Hz), 6.75(s, 2H). MS (ES+ve): 326 (90, M<sup>+</sup>).

b) In a sealed-tube was combined 3-(2,6-difluoro-4-pyridinyl)-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridine (35mg, 0.11 mmol) and benzylamine (3.0 mL, 2.9 g, 27 mmol), and the reaction was placed in a pre-heated oil bath at 130°C. The reaction was stirred at 130°C until consumption of starting material was indicated by TLC analysis (50% ethyl acetate in hexanes). The contents of the sealed-tube was transferred to a flask and concentrated to dryness at 50°C under high vacuum. The residue was purified by silica gel chromatography to yield the title compound, 18 mg (0.04 mmol, 36%). <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-acetone): δ 8.67(d, 1H, J=6.8 Hz), 7.71(dd, 2H, J=5.6,



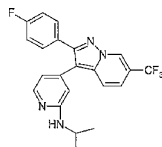
WO 02/078701

PCT/US02/08621

56

8.8 Hz), 7.59(d, 1H, J=8.8 Hz), 7.30-7.45(m, 6H), 7.24(t, 2H, J=8.8 Hz), 7.05(t, 1H, J=6.8 Hz), 6.73(m, 1H, J=6.0 Hz), 6.46(s, 1H), 6.09(s, 1H), 4.59(d, 2H, J=6.0 Hz). MS (ES+ve): 413.1 (100, M<sup>+</sup>).

- 5 Example 13: 4-[2-(4-Fluorophenyl)-6-trifluoromethylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-*N*-isopropyl-2-pyridinamine.



10

- a) 2-(4-Fluorophenyl)-3-(2-fluoro-4-pyridinyl)-6-trifluoromethylpyrazolo[1,5-*a*]pyridine.

In a similar manner as described in **Example 1(g)**, from 2-fluoro-4-pyridylboronic acid and 3-bromo-2-(4-fluorophenyl)-6-trifluoromethylpyrazolo[1,5-*a*]pyridine (**Example 19(d)**) was obtained the title compound. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.85(s, 1H), 8.22(d, 1H, J=5.2 Hz), 7.70 (d, 1H, J=9.6 Hz), 7.52(dd, 2H, J=5.2, 8.4 Hz), 7.38(d, 1H, 9.6 Hz), 7.09(t, 2H, J=8.4 Hz), 6.90(s, 1H). MS (ES+ve): 376 (100, M<sup>+</sup>).

15

- 20 b) In a similar manner as described in **Example 1(h)** using 2-(4-fluorophenyl)-3-(2-fluoro-4-pyridinyl)-6-trifluoromethylpyrazolo[1,5-*a*]pyridine and isopropylamine was obtained the title compound. <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-acetone): δ 9.12(s, 1H), 8.04(d, 1H, J=5.1 Hz), 7.85(d, 1H, J=9.3 Hz), 7.70 (dd, 2H, J=5.4, 8.7 Hz), 7.50(d, 1H, J=9.3 Hz), 7.21(t, 2H, J=8.7 Hz), 6.49(s, 1H), 6.45(d, 1H, J=5.1 Hz), 5.63(m, 1H), 4.04(m, 1H), 1.20 (d, 6H, J=4.8 Hz). MS (ES+ve): 415 (100, M<sup>+</sup>).

25

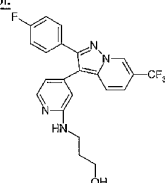
WO 02/078701

PCT/US02/08621

57

Example 14: 3-(4-[2-(4-Fluorophenyl)-6-trifluoromethylpyrazolo[1,5-*a*]-pyridin-3-yl]-2-pyridinylamino)-1-propanol.

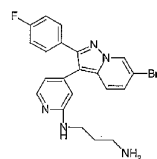
5



- 10 In a similar manner as described in **Example 1(h)** using 2-(4-fluorophenyl)-3-(2-fluoro-4-pyridinyl)-6-trifluoromethylpyrazolo[1,5-*a*]pyridine (**Example 13**) and 3-hydroxypropylamine was obtained the title compound. <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO): δ 9.41(s, 1H), 7.95(d, 1H, J=5.2 Hz), 7.78(d, 1H, 9.2 Hz), 7.58(dd, 2H, J=5.6, 8.8 Hz), 7.50(d, 1H, J=9.6 Hz), 7.26(t, 2H, J=8.8 Hz), 6.544(m, 1H, J=5.6 Hz), 6.42(s, 1H), 6.33(d, 1H, J=5.6 Hz), 6.46(m, 1H), 3.43(m, 2H), 3.22(m, 2H, J=6.8 Hz), 1.62(quint, 2H, J=6.4 Hz). MS (ES+ve): 431(100, M<sup>+</sup>).

Example 15: *N*-(3-Aminopropyl)-4-[6-bromo-2-(4-fluorophenyl)-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-pyridinamine.

20



25

- a) 6-Bromo-2-(4-fluorophenyl)-3-(2-fluoro-4-pyridinyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridine. To a solution of 2-(4-fluorophenyl)-3-(2-fluoro-4-pyridinyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridine (**Example 1**, 937 mg, 3.05 mmol) in DMF (20 mL) was added *N*-bromosuccinimide (651 mg, 3.66 mmol). The reaction mixture was heated at 60°C for about 5 hours and then allowed to cool to room temperature. Saturated sodium bicarbonate was added and the mixture was extracted with dichloromethane. The organic extracts were dried

30

WO 02/078701

PCT/US02/08621

58

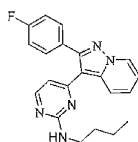
over anhydrous magnesium sulfate and the solvents removed under vacuum. The residue was purified by silica gel chromatography to give the title compound 0.604g (50%). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.68(s, 1H), 8.20 (d, 1H, *J* = 5.4 Hz), 7.53 (m, 3H), 7.35 (dd, 1H, *J* = 9.3, 1.2 Hz), 7.10 (m, 3H), 7.00(s, 1H). MS (ES+ve) 387 (50, M<sup>+</sup>, M+3).

5

b) In a similar manner as described in **Example 1(h)**, using 6-bromo-2-(4-fluorophenyl)-3-(2-fluoro-4-pyridinyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridine and 1,3-diaminopropane was obtained the title compound. <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-acetone): δ 8.94 (s, 1H), 8.06 (d, 1H, *J* = 4.8 Hz), 7.72 (m, 3H), 7.44 (dd, 1H, *J* = 1.5, 9.6 Hz), 7.23 (m, 3H), 6.51 (s 1H), 6.48 (dd, 1H, *J* = 1.2, 6.3 Hz), 6.08 (m 1H), 3.44 (q, 2H, *J* = 5.7 Hz), 3.31 (t, 2H, *J* = 6.3 Hz), 1.90 (quint, 2H, *J* = 6.8 Hz). MS (ES+ve) 440 (100, M<sup>+</sup>, M+3)

10

**Example 16:** *N*-Butyl-4-[2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-pyrimidin-amine



15

A solution of 2-(4-fluorophenyl)-3-(4-(2-methylsulfinyl)pyrimidinyl)-pyrazolo[1,5-*a*]pyridine (**Example 17(c)**, 0.03g, 0.085 mmol) in *n*-butylamine (0.5 mL) was heated to reflux for 0.25h. On cooling a white solid deposits which was collected by filtration, washed with hexane and dried under vacuum to give the title compound as a white solid, 0.029g (94%). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 0.87 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 1.31 (sextet, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.49(quintet, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.25 (q, *J* = 6.6 Hz, 2H), 6.4 (broad s, 1H), 7.06 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.13 (broad s, 1H), 7.29 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.43 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 5.7, 8.5 Hz, 2H), 8.01 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.40 (broad s, 1H), 8.76 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H); APESI+MS *m/z* 362 (M+1)<sup>+</sup>.

20

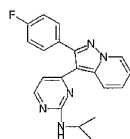
25

WO 02/078701

PCT/US02/08621

59

Example 17: 4-[2-(4-Fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-(2-propyl)-2-pyrimidinamine.



5

a) 1-(4-Fluorophenyl)-2-[4-(2-methylthio)pyrimidinyl]ethanone.

To a stirred solution of 2-methylthio-4-methylpyrimidine (66 g, 0.47 mol) and ethyl 4-fluorobenzoate (79 g, 0.47 mol) in dry THF (400 mL) at 0°C under nitrogen was added lithium bis(trimethylsilyl)amide (1N in THF, 940 mL, 0.94 mol) over a 2h period. The solution was stirred at ice bath temperature for 18 h. The solution was poured into 2L of ice cold 0.5 N HCl. A precipitate formed which was filtered off and air dried. Second and third crops of solids were obtained as the precipitate was washed with water. The combined precipitates were recrystallized from acetone and water to give product as a yellow solid: 117g (95%). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (all in enol form): 3.0 (s, 3H), 6.29 (s, 1H), 7.01 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 8.20 (dd, J = 5.4, 8.8 Hz, 2H), 8.68 (d, J = 5.7 Hz, 1H); APESI-MS m/z 261 (M-1).

b) 2-[4-Fluorophenyl]-3-[4-(2-methylthio)pyrimidinyl]-pyrazolo[1,5-a]pyridine.

A solution of 1-(4-fluorophenyl)-2-[4-(2-methylthio)pyrimidinyl]ethanone (13.0 g, 50 mmol) in isopropanol (300 mL) was warmed to reflux. A solution of 1-aminopyridinium iodide (14 g, 63 mmol) in water (300 mL) was treated with 2N NaOH (31.5 mL). This solution was added to the ketone over a period of two hours while the mixture was heated at reflux. After an additional seven hours, the isopropanol was partially evaporated under reduced pressure and the resulting solution was extracted with dichloromethane (2 x 300 mL). The dichloromethane extracts were combined, dried (MgSO<sub>4</sub>), filtered and the solvent evaporated under reduced pressure to leave a red solid which was purified by silica gel chromatography with dichloromethane to give the title compound as a yellow solid, 4.5g (26%). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.5 (s, 3H), 6.80 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.59 (t, J = 7.9

30

WO 02/078701

PCT/US02/08621

60

Hz, 1H), 7.60 (dd,  $J = 5.7, 8.7$  Hz, 2H), 8.38 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 8.40 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 8.88 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H); APESI+MS  $m/z$  337 (M+1).

c) 2-(4-Fluorophenyl)-3-(4-(2-methylsulfinyl)pyrimidinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine.

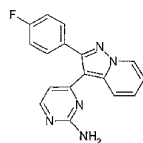
- 5 To a stirred solution of 2-(4-fluorophenyl)-3-(4-(2-methylthio)pyrimidinyl)-pyrazolo[1,5-a]pyridine (0.285g, 0.85 mmol) in dichloromethane (10mL) was added, dropwise, a solution of (0.257g, 0.85-1.23mmol) of 57-86% m-chloroperoxybenzoic acid in dichloromethane (5mL). After 10 min., the solution was quenched by the addition of aqueous potassium carbonate (20mL), and the organic phase was
- 10 separated. The aqueous phase was further extracted with dichloromethane (2 x 20mL) and the dichloromethane phases dried over magnesium sulfate and concentrated to give a crude white solid. Chromatography on silica gel eluting with a hexane/EtOAc gradient (0-100% EtOAc) gave the title compound as a white solid, 0.213g (60:  $^1\text{H}$
- 15 NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.05 (s, 3H), 7.07-7.11 (m, 2H), 7.25 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.55 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.64 (dd,  $J = 5.5, 6.9$  Hz, 2H), 8.52 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 8.59 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 8.84 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H); APESI+MS  $m/z$  353 (M+1).

d) In a similar manner as described for Example 16, from 2-(4-fluorophenyl)-3-(4-(2-methylsulfinyl)pyrimidinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine (0.063g, 0.18 mmol) and

- 20 isopropylamine was obtained the title compound as a white solid, 0.022g (66%).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.28 (d,  $J = 6.6$  Hz, 6H), 4.21 (septet,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 5.02 (broad s, 1H), 6.29 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 6.89 (t,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 7.12 (t,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.31 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.60 (dd,  $J = 5.5, 8.6$  Hz, 2H), 8.03 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 8.38 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 8.48 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H); APESI+MS  $m/z$  348 (M+1).

25

Example 18: 4-[2-(4-Fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamine.



30

WO 02/078701

PCT/US02/08621

61

a) 2-(4-Fluorophenyl)-3-acetylpyrazolo[1,5-*a*]pyridine.

A mixture of 2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridine (2.00g, 9.42mmol) in acetic anhydride (20mL) and conc. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (2 drops) was stirred and heated at reflux for 30min. The mixture was cooled to room temperature, poured into ice water (300mL), and basified (pH=10) using 1N NaOH(aq). The resulting orange precipitate was collected by filtration, washed with water, air-dried, then dried under high-vacuum to afford the title compound as an orange solid, 2.60g (quant). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.56 (d, 1H, J=6.9Hz), 8.45 (d, 1H, J=9.3Hz), 7.62 (m, 2H), 7.54 (m, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.08 (m, 1H), 2.20 (s, 3H). MS (+ve ion electrospray) 255 (100), (MH<sup>+</sup>).

b) 2-(4-Fluorophenyl)-3-(3-(dimethylamino)-2-propenoyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridine.

A mixture of 2-(4-fluorophenyl)-3-acetylpyrazolo[1,5-*a*]pyridine (1.0g, 3.93mmol) in N,N-dimethylformamide dimethyl acetal (10mL) was stirred and heated at reflux for 17 hours. The mixture was cooled to room temperature and the volatiles evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography (eluted with 1% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) to afford the title compound as an orange solid, 0.830g (68%). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.50 (d, 1H, J=6.9Hz), 8.39 (d, 1H, J=9.0Hz), 7.83 (d, 2H, J=12.6Hz), 7.73 (m, 2H), 7.39 (m, 1H), 7.20 (m, 2H), 6.93 (m, 1H), 5.13 (d, 1H, J=12.5Hz), 3.10 (s, 3H), 2.56 (s, 3H). MS (+ve ion electrospray) 310 (90), (MH<sup>+</sup>).

c) 4-[2-(4-Fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamine.

A mixture of 2-(4-fluorophenyl)-3-(3-(dimethylamino)-2-propenoyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridine (60mg, 0.19mmol), guanidinium hydrochloride (36mg, 0.38mmol), and K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (105mg, 0.76mmol) in N,N-dimethylformamide (3mL) was stirred in a 110°C oil bath for 8 hours. Additional guanidinium hydrochloride (36mg, 0.38mmol) was added, and the mixture stirred in a 110°C oil bath for 16 hours. The mixture was cooled to room temperature, and water (20mL) added. The resulting tan precipitate was collected by filtration, washed with water, air-dried, then dried under high-vacuum to afford the title compound, 0.033g (57%). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.57 (d, 1H, J=6.0Hz), 8.51

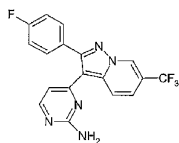
WO 02/078701

PCT/US02/08621

62

(d, 1H, J=8.9Hz), 7.98 (d, 2H, J=5.7Hz), 7.64 (m, 2H), 7.46 (m, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.04 (m, 1H), 6.47 (d, 1H, J=5.8Hz), 5.76 (s, 2H). MS (+ve ion electrospray) 306 (100), (MH<sup>+</sup>).

Example 19: 4-[2-(4-Fluorophenyl)-6-trifluoromethylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamine.



a) 1-(4-Fluorophenyl)-2-(2-(5-trifluoromethyl)pyridyl)ethanone.

To a solution of 4-fluoroacetophenone (13.8g, 0.100mol) and 2-chloro-5-trifluoromethylpyridine (20.0g, 0.110mol) in tetrahydrofuran (400mL) was added sodium hydride (95%, 5.56g, 0.220mol) in several portions. The reaction was stirred at room temperature for 72 hours then carefully quenched by the addition of water (300mL) and diethyl ether (200mL). The organic layer was separated and extracted with 6N HCl (2 x 300mL). The aqueous extracts were cooled to 0°C and 6N NaOH was used to adjust the solution to pH12. The mixture was then extracted with diethyl ether and the combined organic extracts were dried over magnesium sulfate. The drying agent was removed by filtration and the filtrate was evaporated to dryness to afford the title compound as a tautomeric mixture, 20.9g (73%). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.87(s), 8.63(s), 8.14(dd, J=5.1, 8.4 Hz), 8.00-7.83(m), 7.51(d, J=8.4 Hz), 7.22-7.12(m), 6.13(s), 4.60(s). MS (ES+ve): 284 (100, M<sup>+</sup>+1).

b) 1-(4-Fluorophenyl)-2-(2-(5-trifluoromethyl)pyridyl)ethanone oxime.

To a solution of 1-(4-fluorophenyl)-2-(2-(5-trifluoromethyl)pyridyl)ethanone (80.0g, 0.282mol) in methanol (1 L) at room temperature was added 10% aqueous sodium hydroxide (436 mL, 1.09mol). The resulting solution was stirred vigorously as solid hydroxylamine hydrochloride (98.0g, 1.40mol) was added. The mixture was heated to reflux for 2 hours, treated with decolorizing charcoal while hot, then filtered through Celite while hot. The filtrate was concentrated to one-half its original volume and

WO 02/078701

PCT/US02/08621

63

then cooled to 0°C with stirring for one hour. The resulting solids were collected by filtration, washed with water, and dried under vacuum at 50°C overnight to provide the title compound as a light yellow powder, 73.9g (88%). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):

811.60(s, 1H), 8.86(s, 1H), 8.14(dd, 1H, J=2.1, 8.1 Hz), 7.78(dd, 2H, J=5.7, 9.0 Hz), 7.53(d, 1H, J=8.4 Hz), 7.23(t, 2H, J=9.0 Hz), 4.40(s, 2H). MS (ES+ve): 299 (70, M<sup>+</sup>+1).

c) 3-(4-Fluorophenyl)-2-(2-(5-trifluoromethyl)pyridyl)-2H-azirine.

To a solution of 1-(4-fluorophenyl)-2-(2-(5-trifluoromethyl)pyridyl)ethanone oxime (25.0g, 0.084mol) in methylene chloride (400mL) was added triethylamine (46.7mL, 0.335mol). The solution was cooled to 0°C under a nitrogen atmosphere, and trifluoroacetic anhydride (14.1mL, 0.100mol) was added dropwise. The reaction was stirred for 0.5 hours then quenched with water. The organic layer was separated and dried over anhydrous magnesium sulfate. The drying agent was removed by filtration and the solvent was evaporated from the filtrate to leave an oil. The residue was loaded onto a silica gel column and eluted with 15% ethyl acetate in hexanes to give the title compound as an oil which solidified on standing, 19.4g (82%). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.76(s, 1H), 7.93(dd, 2H, J=5.4, 8.7 Hz), 7.83(dd, 1H, J=2.1, 8.4 Hz), 7.27(t, 2H, J=8.7Hz), 7.21(d, 1H, J=8.1 Hz), 3.54 (s, 1H). MS (ES+ve): 281 (100, M<sup>+</sup>+1).

d) 2-(4-Fluorophenyl)-6-trifluoromethylpyrazolo[1,5-*a*]pyridine.

3-(4-Fluorophenyl)-2-(2-(5-trifluoromethyl)pyridyl)-2H-azirine (40.0g, 0.143mol) was dissolved in 1,2,4-trichlorobenzene (400mL) and the mixture was heated to 200°C for 10 hours. The reaction mixture was then cooled to room temperature and poured onto a silica gel column. The column was eluted with hexanes to remove the 1,2,4-trichlorobenzene, and then with 20% diethyl ether in hexanes to elute the product. The desired fractions were combined and the solvent was evaporated under reduced pressure to leave the title compound, 28.7g (71%). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.84(s, 1H), 7.98(dd, 2H, J=5.4, 8.7 Hz), 7.65(d, 1H, J=9.3 Hz), 7.28(d, 1H, J=9.3Hz), 7.20(t, 2H, J=8.7 Hz), 6.88(s, 1H). MS (ES+ve): 281 (100, M<sup>+</sup>+1).

30



WO 02/078701

PCT/US02/08621

64

e) 2-(4-Fluorophenyl)-3-acetyl-6-trifluoromethylpyrazolo[1,5-*a*]pyridine.

To a mixture of 2-(4-fluorophenyl)-6-trifluoromethylpyrazolo[1,5-*a*]pyridine (10.30g, 36.76mmol) and acetic anhydride (100mL) was added conc. sulfuric acid (10 drops) and the mixture was stirred and heated at reflux for 1 hour. The reaction mixture was cooled to room temperature and poured into ice water (300mL). 2N Aqueous sodium hydroxide solution was added to raise the pH of the solution to about 10 and the resulting orange precipitate was collected by filtration. The solid was washed with water, air-dried, and then dried under vacuum to afford the title compound as an orange solid, 11.87g (quant.). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9.58 (s, 1H), 8.41 (d, 1H, J=9.3Hz), 7.89 (d, 1H, J=9.5Hz), 7.74 (m, 2H), 7.39 (m, 2H), 2.22 (s, 3H). MS (+ve ion electrospray) 323 (70), (MH<sup>+</sup>).

f) 2-(4-fluorophenyl)-3-(3-(dimethylamino)-2-propenoyl)-6-trifluoromethylpyrazolo[1,5-*a*]pyridine.

A mixture of 2-(4-fluorophenyl)-3-acetyl-6-trifluoromethylpyrazolo[1,5-*a*]pyridine (11.85g, 36.77 mmol) and N,N-dimethylformamide dimethyl acetal (100mL) was stirred at reflux for 17 hours. The mixture was cooled to room temperature and then to 0°C. The resulting orange precipitate was collected by filtration, washed with cold hexanes, and dried under vacuum to afford the title compound as an orange solid, 10.17g (73%). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9.44 (s, 1H), 8.22 (d, 1H, J=9.4Hz), 7.75 (m, 2H), 7.65 (d, 1H, J=9.5Hz), 7.56 (d, 1H, J=12.4Hz), 7.35 (m, 2H), 5.05 (d, 1H, J=12.3Hz), 3.04 (s, 3H), 2.56 (s, 3H). MS (+ve ion electrospray) 377 (80), (M<sup>+</sup>).

g) 4-[2-(4-Fluorophenyl)-6-trifluoromethylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamine.

A mixture of 2-(4-fluorophenyl)-3-(3-(dimethylamino)-2-propenoyl)-6-trifluoromethylpyrazolo[1,5-*a*]pyridine (100mg, 0.27mmol), guanidinium hydrochloride (52mg, 0.54mmol), and sodium ethoxide (73mg, 1.08mmol) in EtOH (4mL) was stirred at reflux for 21 hours. Additional guanidine was added in portions to the mixture until starting material was consumed as evidenced by TLC. The reaction mixture was cooled to 0°C and the resulting precipitate was collected by filtration,

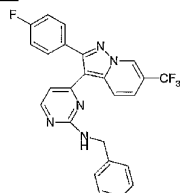
WO 02/078701

PCT/US02/08621

65

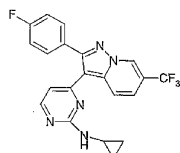
washed with cold EtOH and dried under vacuum to afford the title compound as a tan solid, 93mg (92%). <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>): δ 9.19 (s, 1H), 8.73 (d, 1H, J=9.4Hz), 8.13 (d, 1H, J=5.2Hz), 7.78 (m, 2H), 7.63 (d, 1H, J=9.5Hz), 7.34 (m, 2H), 6.41 (d, 1H, J=5.2Hz), 6.17 (s, 1H). MS (+ve ion electrospray) 374 (100), (MH<sup>+</sup>).

Example 20: N-Benzyl-4-[2-(4-fluorophenyl)-6-trifluoromethylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamine.



In a similar manner as described for Example 19g, using N-benzylguanidine in place of guanidinium hydrochloride was obtained the title compound as a tan solid, (quant.). <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>): δ 9.09 (s, 1H), 8.12 (d, 1H, J=5.1Hz), 7.69 (m, 2H), 7.24-7.42 (m, 7H), 7.01 (m, 1H), 6.34 (d, 1H, J=5.1Hz), 4.70 (d, 2H, J=6.2Hz). MS (+ve ion electrospray) 464 (95), (MH<sup>+</sup>).

Example 21: N-Cyclopropyl-4-[2-(4-fluorophenyl)-6-trifluoromethylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamine.



In a similar manner as described for Example 19g, using N-cyclopropylguanidine in place of guanidinium hydrochloride was obtained the title compound as an off-white solid, (77%). <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>): δ 9.14 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.11 (d, 1H, J=5.0Hz),

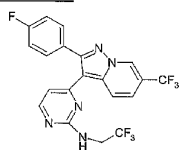
WO 02/078701

PCT/US02/08621

66

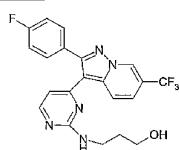
7.73 (m, 2H), 7.62 (d, 1H, J=9.4Hz), 7.30 (m, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.37 (s, 1H, J=5.1Hz), 2.87 (m, 1H), 0.80 (m, 2H), 0.60 (m, 2H). MS (+ve ion electrospray) 414 (100), (MH+).

**Example 22:** 4-[2-(4-Fluorophenyl)-6-trifluoromethylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-(2,2,2-trifluoroethyl)-2-pyrimidinamine.



In a similar manner as described for **Example 19g**, using N-(2,2,2-trifluoroethyl)guanidine in place of guanidinium hydrochloride was obtained the title compound as a white solid, (24%). <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>): δ 9.16 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.19 (d, 1H, J=5.0Hz), 7.71 (m, 2H), 7.61 (d, 1H, J=9.3Hz), 7.28 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.51 (d, 1H, J=4.0Hz), 4.28 (m, 2H). MS (+ve ion electrospray) 456 (100), (MH+).

**Example 23:** 3-[4-[2-(4-Fluorophenyl)-6-trifluoromethylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinylamino]-1-propanol.



a) 4-[2-(4-Fluorophenyl)-6-trifluoromethylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-(3-(4-methoxybenzyloxy)propyl)-2-pyrimidinamine.

A mixture of 2-(4-fluorophenyl)-3-[3-(dimethylamino)-2-propenoyl]-6-trifluoromethyl-pyrazolo[1,5-a]pyridine (**Example 19(f)**) 2.0g, 5.3mmol), N-(3-(4-methoxybenzyloxy)-propyl)guanidine (2.7g, 7.95mmol), and potassium carbonate (2.2g, 15.9mmol) was stirred in N,N-dimethylformamide (20mL) in a 100°C oil bath for

WO 02/078701

PCT/US02/08621

67

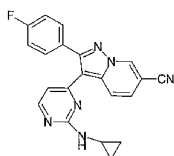
18 hours. The mixture was cooled to room temperature, water (200mL) was added the mixture was extracted with chloroform. The chloroform extracts were dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$ , filtered, and the solvent was evaporated. The crude material was purified by chromatography on silica gel using 30% EtOAc/hexanes as eluent to afford the title compound as a white solid, 2.1g (72%).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ):  $\delta$  9.18 (s, 1H), 8.67 (d, 1H,  $J=9.4\text{Hz}$ ), 8.15 (d, 1H,  $J=5.1\text{Hz}$ ), 7.77 (m, 2H), 7.56 (d, 1H,  $J=9.2\text{Hz}$ ), 7.34 (m, 4H), 6.90 (d, 2H,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 6.50 (s, 1H), 6.38 (d, 1H,  $J=5.1\text{Hz}$ ), 4.49 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.63 (m, 4H), 1.98 (m, 2H). MS (+ve ion electrospray) 551 (30), (M+).

- 10 b) 3-[4-[2-(4-Fluorophenyl)-6-trifluoromethylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinylamino]-1-propanol.

A solution of 4-[2-(4-fluorophenyl)-6-trifluoromethylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-*N*-(3-(4-methoxybenzyloxy)propyl)-2-pyrimidinamine (2.1g, 3.8mmol) in 4N HCl/dioxane (5mL) was stirred at room temperature for 4.5 hours, then heated to reflux for 1 hour.

- 15 The mixture was cooled to room temperature, neutralized with saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$ , and extracted with EtOAc. The EtOAc extracts were dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$ , filtered, and the solvent was evaporated. The residue was triturated with 2% EtOAc/hexanes to afford a solid which was collected by filtration and dried to give the title compound as a white solid, 1.31g (80% yield).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ):  $\delta$  9.20 (s, 1H), 8.73 (d, 1H,  $J=9.3\text{Hz}$ ), 8.15 (d, 1H,  $J=5.1\text{Hz}$ ), 7.77 (m, 2H), 7.64 (d, 1H,  $J=9.9\text{Hz}$ ), 7.34 (m, 2H), 6.50 (s, 1H), 6.40 (d, 1H,  $J=5.1\text{Hz}$ ), 3.60-3.70 (m, 4H), 1.88 (m, 2H). MS (+ve ion electrospray) 432 (95), (MH+).

Example 24: *N*-Cyclopropyl-4-[6-cyano-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamine.



WO 02/078701

PCT/US02/08621

68

a) 2-(2-(5-Cyanopyridyl))-1-(4-fluorophenyl)ethanone.

To a cooled solution (0°C) of 6-methylnicotinonitrile (5.0 g, 42 mmol) and ethyl 4-fluorobenzoate (6.2 mL, 42 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (50 mL) under N<sub>2</sub> was added lithium bis(trimethylsilyl)amide (1.0M solution in tetrahydrofuran, 84 mL, 84 mmol). The reaction mixture was warmed to room temperature and was allowed to stir at room temperature for 18 hours. The solvents were evaporated under reduced pressure and the residue was triturated with ether and water. The resulting solid was collected by filtration and dried *in vacuo* to give the title compound as a yellow solid, 10.2 g (quant.). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) showed a mixture of tautomers.

b) 2-(4-Fluorophenyl)-6-cyanopyrazolo[1,5-*a*]pyridine.

N-Boc-O-mesitylsulfonylhydroxylamine (26.7 g, 84.5 mmol) was added in portions to trifluoroacetic acid at 0°C. The mixture was stirred at 0°C for 30 minutes and then poured into ice water. The resulting white precipitate was collected by filtration, washed with cold water, and dissolved in dichloromethane (300 mL). The organic solution was dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub>. The drying agent was removed by filtration and the filtrate was transferred to a flask. To this solution was added 2-(2-(5-cyanopyridyl))-1-(4-fluorophenyl)ethanone (6.77 g, 28.2 mmol) and the reaction mixture was stirred at room temperature for about 24 hours. The reaction mixture was washed with water, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered through a short pad of silica gel and the solvent evaporated under reduce pressure. The residue was purified using chromatography to give the title compound as a brown solid, 2.6 g (39%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.90 (s, 1H); 7.15, (m, 3H); 7.57 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz); 7.93 (dd, 2H, *J* = 5.2, 8.4 Hz); 8.82 (s, 1H).

c) 2-(4-Fluorophenyl)-3-acetyl-6-cyanopyrazolo[1,5-*a*]pyridine.

A solution of 2-(4-fluorophenyl)-6-cyanopyrazolo[1,5-*a*]pyridine (6.7 g, 11 mmol) and concentrated sulfuric acid (2 drops) in acetic anhydride (25 mL) was heated, and stirred, at 120°C under N<sub>2</sub> for 5 hours. The solution was cooled to room temperature, diluted with ice water and basified to pH 11 using 2 N aqueous sodium hydroxide. The solution was extracted with chloroform (3x), and the combined organic extracts were

WO 02/078701

PCT/US02/08621

69

dried and the solvent was evaporated *in vacuo*. Trituration with methanol afforded a light brown solid which was collected and dried to give the title compound, 1.6g (84%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 2.19 (s, 3H), 7.35 (t, 2H, *J* = 8.0 Hz), 7.69 (dd, 2H, *J* = 4.0, 8.0 Hz), 7.86 (dd, 1H, *J* = 4.0, 16 Hz), 8.30 (d, 1H, *J* = 12 Hz), 9.75 (s, 1H).

5 MS (ES+) *m/z* 280 (M<sup>+</sup> + H).

d) 2-(4-Fluorophenyl)-3-(3-(dimethylamino)-2-propenoyl)-6-cyanopyrazolo[1,5-*a*]pyridine.

A mixture of 2-(4-fluorophenyl)-3-acetyl-6-cyanopyrazolo[1,5-*a*]pyridine (1.6 g, 5.6 mmol) and dimethylformamide-dimethylacetal (15 mL) was stirred and heated at 130°C, under N<sub>2</sub> overnight. The solution was cooled and the resulting solid was collected by filtration and rinsed with acetone. The filtrate was evaporated and the resulting solid was purified using chromatography. The product solids were combined to afford the title compound as a brown solid, 1.3 g (68%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) showed a mixture of isomers. MS (ES+) *m/z* 335 (M<sup>+</sup> + H), 264 (M<sup>+</sup> - 70).

e) N-Cyclopropyl-4-[6-cyano-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamine.

To a solution of 2-(4-fluorophenyl)-3-(3-(dimethylamino)-2-propenoyl)-6-cyanopyrazolo[1,5-*a*]pyridine (1.3 g, 3.9 mmol) in dimethylformamide (20 mL), under N<sub>2</sub>, was added N-cyclopropylguanidine (0.78g, 7.8 mmol) and potassium carbonate (1.1 g, 7.8 mmol). The mixture was stirred and heated at 100°C for 17 hours and then additional N-cyclopropyl-guanidine (0.39 g, 3.9 mmol) and potassium carbonate (0.55 g, 3.9 mmol) were added. The mixture was heated at 100°C for an additional 4 hours and then the reaction mixture was cooled and water added. The resulting solid was collected by filtration. This solid was dissolved in diethyl ether and purified using chromatography to give the title compound as a yellow solid, 0.39g (28%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 0.50 (m, 2H), 0.69 (d, 2H, *J* = 4.0 Hz), 2.69 (m, 1H), 6.29 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz), 7.34 (t, 2H, *J* = 8.0 Hz), 7.47 (d, 1H, *J* = 4.0 Hz), 7.69 (m, 3H), 8.11 (d, 1H, *J* = 4.0 Hz), 8.56 (s, 1H) MS (ES+) *m/z* 370 (M<sup>+</sup> + H).

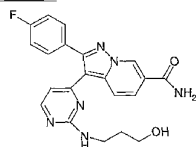
WO 02/078701

PCT/US02/08621

70

Example 25: 2-(4-Fluorophenyl)-3-(4-(2-(3-hydroxypropyl)amino)pyrimidinyl)-6-pyrazolo-[1,5-*a*]pyridinylcarboxamide.

5



A solution of N-(3-hydroxypropyl)guanidine (5.4 mmol) (prepared from O-methylisourea-hydrochloride (0.597g, 5.4mmol) and propanolamine (0.405g, 5.4mmol)) in ethanol (15 mL) was added to a solution of sodium ethoxide (20 mmol) in ethanol (40 mL). To this mixture was added the enamine described in Example 19f (1.88g, 5.0 mmol) and the reaction mixture was heated at reflux for 24 hours. The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was partitioned between saturated ammonium chloride solution and 2:1 ethyl acetate:diethyl ether.

The organic phase was dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered to remove the drying agent and the solvents were evaporated. The resulting oil was purified by silica gel chromatography using 90% ethyl acetate in hexanes as eluent to give a pyrimidine orthoester compound 1.70g (3.3mmol). The orthoester described above (1.73g, 3.40mmol) was dissolved in acetone (200mL) containing water (5mL). To this solution was added para-toluenesulfonic acid (p-TSA) monohydrate (0.645g, 3.40mmol) and the reaction was stirred at room temperature for 30 minutes. The acetone was removed under reduced pressure and the residue was dissolved in a tetrahydrofuran:ethyl ether mixture (3:1). The organic phase was washed with saturated sodium bicarbonate solution. The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and concentrated to dryness. The residue was triturated with diethyl ether and the solids were collected by filtration to afford an ethyl ester, 0.965g (2.20mmol) as a white solid. A mixture of the ester described above (1.46g, 2.98mmol), sodium cyanide (15mg, 0.30mmol) and ammonia in methanol (30 mL, 7M solution) was stirred at room temperature for 5 days. Water (20 mL) was added and the mixture was stirred in an ice-water bath for 30 minutes. The resulting solid was collected by filtration and dried under vacuum. The solids were then triturated with

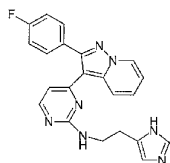
WO 02/078701

PCT/US02/08621

71

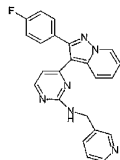
tetrahydrofuran at 50°C for 10 minutes, collected by filtration and dried under vacuum to afford the title compound, 0.935g (2.30mmol, 77% yield) as a white powder. NMR (d<sub>6</sub>-DMSO, 80°C): δ 9.30 (s, 1H), 8.44 (d, 1H, J=9.3Hz), 8.11 (d, 1H, J=5.1Hz), 7.87 (d, 1H, J=9.3Hz), 7.6-7.75 (m, 3H), 7.32 (t, 2H, J=9Hz), 6.85 (m, 1H), 6.30 (d, 1H, J=5.1Hz), 4.25 (m, 1H), 3.56 (m, 2H), 3.43 (q, 2H, J=6.3Hz), 1.77 (pent, 2H, J=6.3Hz). Mass (ES+) = 407 (100%).

Example 26: 4-[2-(4-Fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*c*]pyridin-3-yl]-N-[2-(1*H*-imidazol-5-yl)ethyl]-2-pyrimidinamine.



A solution of 2-(4-fluorophenyl)-3-(4-(2-methylsulfinyl)pyrimidinyl)-pyrazolo[1,5-*c*]pyridine (Example 17(c) 0.105g, 0.31mmol) and histamine (0.037g, 0.33 mmol) in xylene (3 mL) was heated at 135°C for 3 hours. The solvent was evaporated and the residue was purified on silica using methanol/ethyl acetate as eluent to give the title compound as a white solid, 0.044g (33%). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.76 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.49 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 6.17 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.8 (broad s, 1H), 7.06 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.17 (broad s, 1H), 7.29 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.41 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.60 (dd, J = 5.6, 8.6 Hz, 2H), 8.03 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.45 (broad s, 1H), 8.76 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 11.8 (broad s, 1H); APESI+MS *m/z* 400 (M+1).

Example 27: 4-[2-(4-Fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*c*]pyridin-3-yl]-N-(3-pyridinylmethyl)-2-pyrimidinamine.





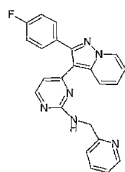
WO 02/078701

PCT/US02/08621

72

In a similar manner as described for **Example 16**, from 2-(4-fluorophenyl)-3-(4-(2-methylsulfinyl)pyrimidinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine (**Example 17(c)**) 0.083g, 0.25 mmol) and 3-aminomethylpyridine was obtained the title compound as a white solid, 0.071g (72%). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 4.72 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 5.59 (broad s, 1H), 6.38 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.86 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 7.18 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 4.9, 7.7 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 5.5, 8.4 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.02 (broad s, 1H), 8.06 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H); APESI+MS m/z 397 (M+1).

10 **Example 28:** 4-[2-(4-Fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-(2-pyridinylmethyl)-2-pyrimidinamine.



15 In a similar manner as described for **Example 16**, from 2-(4-fluorophenyl)-3-(4-(2-methylsulfinyl)pyrimidinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine (**Example 17(c)**), 0.085g, 0.25 mmol) and 2-aminomethylpyridine was obtained the title compound as a white solid, 0.047g (47%). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 4.82 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 6.13 (broad s, 1H), 6.35 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.87 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 7.18-7.23 (m, 2H), 7.36 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 5.5, 8.6 Hz, 2H), 7.65 (dt, J = 1.6, 7.7 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.18 (broad s, 1H), 8.46 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 4.9 Hz, 1H); APESI+MS m/z 397 (M+1).

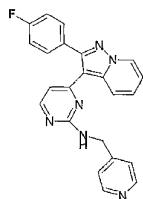
WO 02/078701

PCT/US02/08621

73

Example 29: 4-[2-(4-Fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-(4-pyridinylmethyl)-2-pyrimidinamine.

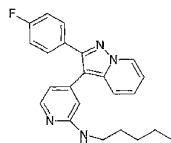
5



- 10 In a similar manner as described for Example 16, from 2-(4-fluorophenyl)-3-(4-(2-methylsulfinyl)pyrimidinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine (Example 16(c)) and 4-aminomethylpyridine was obtained the title compound as a white solid, (80%). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 4.71 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 5.69 (broad s, 1H), 6.38 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.85 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 8.6 Hz, 3H), 7.33 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 7.58 (dd, J = 5.5, 8.6 Hz, 2H), 7.8 (broad s, 1H), 8.06 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 5.9 Hz, 2H); APESI+MS *m/z* 397 (M+1)<sup>+</sup>.

Example 30: 4-[2-(4-Fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-pentyl-2-pyrimidinamine

20



- 25 In a similar manner as described in Example 1(h), using pentylamine in place of histamine, was obtained the title compound. <sup>1</sup>H NMR (acetone-*d*<sub>6</sub>): δ 8.66 (d, 1H, J = 6.9 Hz), 8.05 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 7.73 (m, 3H), 7.65 (t, 2H, J = 9.0 Hz), 7.22 (t, 2H, J = 2.1 Hz), 7.02 (td, 1H, J = 6.9, 1.2 Hz), 6.51 (s, 1H), 6.50 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 5.82 (m, 1H), 3.34 (quart, 2H, J = 6.3 Hz), 1.63 (quint, 2H, J = 6.9 Hz), 1.39 (m, 4H), 0.94 (t, 3H, J = 6.3 Hz).

30

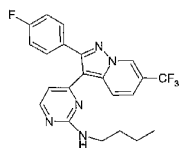
WO 02/078701

PCT/US02/08621

74

Example 31: N-Butyl-4-[2-(4-fluorophenyl)-6-trifluoromethylpyrazolo-[1,5-  
o]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamine.

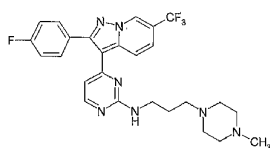
5



In a similar manner as described for **Example 19**, using N-butylguanidine in place of  
guanidinium hydrochloride was obtained the title compound as a yellow solid, (37%).  
<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>): δ 9.14 (s, 1H), 8.63 (d, 1H, J=9.3Hz), 8.09 (d, 1H, J=5.1Hz), 7.72  
(m, 2H), 7.59 (d, 1H, J=9.3Hz), 7.27 (m, 2H), 6.40 (s, 1H), 6.33 (d, 1H, J=4.2Hz), 3.44 (m,  
2H), 1.62 (m, 2H), 1.42 (m, 2H), 0.93 (m, 3H). MS (+ve ion electrospray) 430 (95),  
(MH<sup>+</sup>).

15

Example 32: N-{4-[2-(4-fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo-[1,5-a]pyridin-  
3-yl]pyrimidin-2-yl}-N-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propyl]amine



To a mixture of the enamine described in **Example 19(f)** (5.45 g, 14.45 mmol) and N-  
(3-[4-methylpiperazino]propyl)guanidine hydrogen sulfate (12.88 g, 3.0 equiv, 43.4  
mmol) in anhydrous DMF (50 mL) under nitrogen was added powdered K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.75 g,  
5.0 equiv, 20.0 mmol). The mixture was stirred and heated at 130 °C for 37 h and then  
filtered through a glass fritted funnel while warm. The solvent was evaporated under  
reduced pressure and the residue was triturated with EtOAc/Hexanes (1:10) to afford  
a solid that was collected by filtration and dried under vacuum to give the desired  
product as an off-white solid, 5.0 g (67%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.85 (m, 2H),

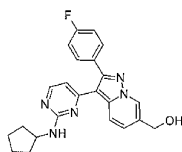
WO 02/078701

PCT/US02/08621

75

2.30 (s, 3H), 2.53 (m, 10H), 3.54 (m, 2H), 6.00 (s, 1H), 6.30 (d, 1H), 7.14 (m, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.60 (m, 2H), 8.08 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.81 (s, 1H). MS (ESI+)  $m/z$  514.19 (M + H).

Example 33: [3-[2-(Cyclopentylamino)-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo-  
[1,5-*a*]pyridin-6-yl]methanol.



a) 2-(4-Fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridine-3-carbaldehyde.

To a cold (0 °C) solution of phosphorus oxychloride (8.0 mL, 86 mmol) in *N,N*-dimethylformamide (160 mL) was added 2-(4-fluorophenyl)-6-

(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridine (11.0 g, 39.3 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 72 hours, then quenched with ice water. The solid precipitate was collected on a filter to provide 2-(4-fluorophenyl)-6-

(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridine-3-carbaldehyde (11.4 g, 94%) as a white solid. R<sub>f</sub> 0.45 (4:1 hexanes:ethyl acetate); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.15 (s, 1H),

8.92 (s, 1H), 8.53 (d, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.27 (t, 2H).

b) 1-[2-(4-Fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-propyn-1-ol.

To a cold (-78°C) suspension of 2-(4-fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridine-3-carbaldehyde (11.4 g, 37.0 mmol) in tetrahydrofuran (100 mL) was added

ethynylmagnesium bromide (111 mL, 0.5 M in tetrahydrofuran, 56 mmol). The reaction mixture was warmed to room temperature and stirred for 14 hours. The reaction mixture was poured into water and adjusted to neutral pH with 1N aqueous hydrochloric acid. The aqueous mixture was extracted with ethyl acetate. The

combined extracts were washed with water and brine. The organic layer was dried over magnesium sulfate. Filtration and concentration provided 1-[2-(4-fluorophenyl)-

WO 02/078701

PCT/US02/08621

76

6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-propyn-1-ol (11.9 g, 96%) as a tan solid. R<sub>f</sub> 0.18 (4:1 hexanes:ethyl acetate); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.81 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.19 (t, 2H), 5.76 (s, 1H), 2.71 (d, 1H), 2.60 (d, 1H); MS *m/z* 335 (M+1).

5

c) 1-[2-(4-Fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-propyn-1-one.

To a cold (0°C) solution of 1-[2-(4-fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-propyn-1-ol (5.00 g, 15.0 mmol) in chloroform (400 mL) was added manganese dioxide (130 g, 1.50 mol). The reaction mixture was stirred at 0 °C for 1.5 hours. The reaction mixture was filtered through a pad of Celite. The filtrate was concentrated *in vacuo* to provide 1-[2-(4-fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-propyn-1-one (3.44 g, 69%) as a clear oil. R<sub>f</sub> 0.39 (4:1 hexanes:ethyl acetate); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.90 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 7.72-7.69 (m, 3H), 7.17 (m, 2H), 3.06 (s, 1H); MS *m/z* 333 (M+1).

15

d) *N*-Cyclopentyl-4-[2-(4-fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamine.

To a suspension of *N*-cyclopentylguanidine hydrochloride (2.20 g, 13.5 mmol) in ethanol (70 mL) was added sodium ethoxide (4.5 mL, 3 M in ethanol, 14 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 30 minutes, then cooled to 0°C. To this mixture was added 1-[2-(4-fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-propyn-1-one (3.44 g, 10.4 mmol) portionwise. The reaction mixture was stirred at 0°C for 30 minutes, followed by room temperature for 15 hours. The reaction mixture was diluted with water (400 mL). The solid precipitate was collected on a filter to provide *N*-cyclopentyl-4-[2-(4-fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamine (4.48 g, 98%) as an orange solid. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.83 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.16 (t, 2H), 6.34 (d, 1H), 5.17 (d, 1H), 4.34 (m, 1H), 2.09 (m, 2H), 1.80-1.55 (m, 6H); MS *m/z* 442 (M+1); mp 155-156 °C.

30

WO 02/078701

PCT/US02/08621

77

e) *N*-Cyclopentyl-4-[2-(4-fluorophenyl)-6-(triethoxymethyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamine.

To a dry round bottom flask was added sodium metal (1.9 g, 83 mmol). Ethanol (110 mL) was added and allowed to react with sodium at room temperature until

- 5 completely dissolved. *N*-Cyclopentyl-4-[2-(4-fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamine (4.48 g, 10.1 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at 60°C for 18 hours. The reaction mixture was cooled and concentrated *in vacuo* to approximately one-fourth of the original volume. The resulting mixture was diluted with water and extracted with ethyl acetate. The
- 10 organic layer was washed with water and brine, then dried over magnesium sulfate. Filtration and concentration provided *N*-cyclopentyl-4-[2-(4-fluorophenyl)-6-(triethoxymethyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamine (4.86 g, 92%) as an off-white solid. Rf 0.15 (4:1 hexanes:ethyl acetate); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.81 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.14 (t, 2H), 6.32 (d, 1H),
- 15 5.12 (d, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.43 (q, 6H), 2.08 (m, 2H), 1.80-1.51 (m, 6H), 1.21 (t, 9H); MS *m/z* 520 (M+1).

f) Ethyl 3-[2-(cyclopentylamino)-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridine-6-carboxylate.

- 20 To a solution of *N*-cyclopentyl-4-[2-(4-fluorophenyl)-6-(triethoxymethyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamine (1.0 g, 1.9 mmol) in acetone (40 mL) and water (10 mL) was added *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (915 mg, 4.81 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 hours. The pH of the reaction mixture was adjusted to slightly basic using saturated aqueous sodium bicarbonate
- 25 solution. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* to one third of the original volume, then diluted with water. The precipitate was collected on a filter to provide ethyl 3-[2-(cyclopentylamino)-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridine-6-carboxylate (722 mg, 85%) as an orange solid. Rf 0.15 (4:1 hexanes:ethyl acetate); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.22 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.08 (br, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.16 (t, 2H), 6.34 (s, 1H), 5.26 (br, 1H), 4.44 (q, 2H), 4.35 (br, 1H), 2.08 (m, 2H), 1.80-1.52 (m, 6H), 1.43 (t, 3H); MS *m/z* 446 (M+1).
- 30

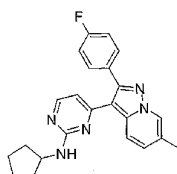
WO 02/078701

PCT/US02/08621

78

g) To a cold (-78 °C) solution of ethyl 3-[2-(cyclopentylamino)-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridine-6-carboxylate (722 mg, 1.62 mmol) in dichloromethane (14 mL) was added diisobutylaluminum hydride (6.5 mL, 1.0 M in hexanes, 6.5 mmol). The resultant solution was stirred at -78°C for 1.5 hours. The reaction mixture was poured into saturated aqueous solution Rochelle's salt and stirred at room temperature for 2 hours. The resultant mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water and brine, then dried over magnesium sulfate. Filtration and concentration followed by flash chromatography (4:1 dichloromethane:acetone) provided [3-[2-(cyclopentylamino)-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl]methanol (261 mg, 40%) as a white solid.  $R_f$  0.41 (4:1 dichloromethane:acetone);  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.37 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.10 (t, 2H), 6.26 (d, 1H), 5.24 (d, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.29 (m, 1H), 3.73 (br, 1H), 2.03 (m, 2H), 1.76-1.45 (m, 6H); MS  $m/z$  404 ( $M+1$ ).

Example 34: *N*-Cyclopentyl-4-[2-(4-fluorophenyl)-6-methylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamine.



a) 4-[6-(Bromomethyl)-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-*N*-cyclopentyl-2-pyrimidinamine.

To a solution of [3-[2-(cyclopentylamino)-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl]methanol (65 mg, 0.16 mmol) in chloroform (1 mL) was added phosphorus tribromide (6  $\mu$ L, 0.06 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 hours, then quenched with saturated aqueous sodium bicarbonate solution. The resultant mixture was extracted with dichloromethane. The organic layer was washed with water and brine, then dried over sodium sulfate. Filtration and

WO 02/078701

PCT/US02/08621

79

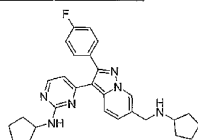
concentration followed by flash chromatography (19:1 dichloromethane:acetone) provided 4-[6-(bromomethyl)-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-*N*-cyclopentyl-2-pyrimidinamine (32 mg, 43%) as a yellow oil. R<sub>f</sub> 0.68 (9:1 dichloromethane:acetone); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.49 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.13 (t, 2H), 6.30 (d, 1H), 5.21 (d, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.33 (m, 1H), 2.07 (m, 2H), 1.78-1.51 (m, 6H); MS *m/z* 467 (M+1).

b) *N*-Cyclopentyl-4-[2-(4-fluorophenyl)-6-methylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamine.

- 10 To a solution of 4-[6-(bromomethyl)-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-*N*-cyclopentyl-2-pyrimidinamine (40 mg, 0.086 mmol) in toluene (5 mL) was added tributyltin hydride (35 μL, 0.13 mmol) and 2,2'-azobisisobutyronitrile (2 mg, 0.009 mmol). The reaction mixture was heated at 95°C for 3 hours. After cooling the reaction mixture room temperature, Celite was added and the resultant mixture was concentrated *in vacuo*. Flash chromatography (19:1 dichloromethane:acetone)
- 15 provided a crude material which was triturated with ether to provide *N*-cyclopentyl-4-[2-(4-fluorophenyl)-6-methylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamine (4 mg, 12%) as a pale yellow solid. R<sub>f</sub> 0.63 (9:1 dichloromethane:acetone); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.37-8.28 (m, 2H), 8.00 (br, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.23-7.11 (m, 3H), 6.32 (d, 1H), 5.37 (br, 1H), 4.36 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.07 (m, 2H), 1.82-1.51 (m, 6H); MS *m/z* 388 (M+1).
- 20

Example 35: *N*-Cyclopentyl-4-[6-[(cyclopentylamino)methyl]-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamine.

25



- To a suspension of 4-[6-(bromomethyl)-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-*N*-cyclopentyl-2-pyrimidinamine (30 mg, 0.064 mmol) in tetrahydrofuran (2 mL)
- 30



WO 02/078701

PCT/US02/08621

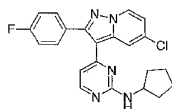
80

was added cyclopentylamine (730  $\mu$ L, 7.4 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 hours, then diluted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated aqueous sodium bicarbonate solution, water, and brine. The organic layer was dried over magnesium sulfate. Filtration and concentration

- 5 followed by flash chromatography (39:1 dichloromethane:methanol to 35:5 dichloromethane:methanol) provided *N*-cyclopentyl-4-[6-[[cyclopentylamino)methyl]-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamine (6 mg, 20%) as a light yellow solid. R<sub>f</sub> 0.56 (35:5 dichloromethane:methanol); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.46 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.37 (d, 1H), 7.12 (t, 2H), 6.30 (d, 1H), 5.10 (d, 1H), 4.33 (m, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.14 (m, 1H), 2.07 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.79-1.38 (m, 12H); MS *m/z* 471 (M+1).

Example 36: 4-[5-Chloro-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-*N*-cyclopentyl-2-pyrimidinamine.

15



a) 2-(4-Chloro-2-pyridinyl)-1-(4-fluorophenyl)ethanone.

- 20 To a cold (0 °C) solution of 4-chloro-2-picoline (5.0 g, 39 mmol) and ethyl 4-fluorobenzoate (6.6 g, 39 mmol) in tetrahydrofuran (100 mL) was added lithium bis(trimethylsilyl)amide (80 mL, 1.0 M in tetrahydrofuran, 80 mmol) dropwise via a pressure equalizing funnel over 30 minutes. Upon complete addition, the cold bath was removed and the resulting solution was stirred at room temperature for 15 hours.
- 25 The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and methanol was added to the reaction, resulting in the formation of a white precipitate. The precipitate was collected by filtration and dried to give 2-(4-chloro-2-pyridinyl)-1-(4-fluorophenyl)ethanone (9.6 g, 99%) as a white solid. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  7.90 (m, 3H), 7.11 (t, 2H), 6.56 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 4.14 (m, 2H); <sup>19</sup>F-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  -115.67;
- 30 MS *m/z* 250 (M+1).

WO 02/078701

PCT/US02/08621

81

b) 2-(4-Chloro-2-pyridinyl)-1-(4-fluorophenyl)ethanone oxime.

To a solution of 2-(4-chloro-2-pyridinyl)-1-(4-fluorophenyl)ethanone (9.6 g, 38 mmol) in methanol (200 mL) was added hydroxylamine hydrochloride (13.5 g, 190 mmol) followed by the addition of a sodium hydroxide solution (7.8 g, 190 mmol in 50 mL of water). The resulting suspension was heated at reflux for 2 hours and then allowed to cool to room temperature. The mixture was concentrated and water was added to the resulting slurry. A white precipitate formed, which was collected by filtration, washed with water and dried (magnesium sulfate) to give 2-(4-chloro-2-pyridinyl)-1-(4-fluorophenyl)ethanone oxime (8.45 g, 84%) as a white solid. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11.56 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.22 (m, 2H), 4.29 (s, 2H); <sup>19</sup>F-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ -113.44; MS *m/z* 265 (M+1).

c) 5-Chloro-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridine.

To a solution of 2-(4-chloro-2-pyridinyl)-1-(4-fluorophenyl)ethanone oxime (8.0 g, 30 mmol) in 1,2-dimethoxyethane (50 mL) at 0°C was added trifluoroacetic anhydride (6.3 g, 30 mmol), keeping the temperature below 10°C during the addition. After the addition was complete, the reaction was warmed to room temperature. The solution was then cooled to 4°C and a solution of triethylamine (8.4 mL, 60 mmol) in 1,2-dimethoxyethane (20 mL) was added over a period of 0.5 hours. The mixture was allowed to warm to room temperature and was stirred for 1.5 hours. To this mixture was added iron(II) chloride (40 mg) and the reaction was heated at 75°C for 15 hours. The reaction mixture was poured into water (300 mL). The resulting suspension was extracted with ethyl acetate. The combined organics were dried (magnesium sulfate), filtered and concentrated to a solid residue. This residue was purified by flash chromatography (1:1 ethyl acetate-hexane) to give 5-chloro-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridine (4.2 g, 57 %) as a white solid. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.36 (d, 1H), 7.93 (q, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.15 (t, 2H), 6.70 (dd, 1H), 6.69 (s, 1H); <sup>19</sup>F-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ -113.30; MS *m/z* 247 (M+1).

d) 5-Chloro-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridine-3-carbaldehyde.

Phosphorous oxychloride (0.6 mL, 6.4 mmol) was added to N,N-dimethylformamide

WO 02/078701

PCT/US02/08621

82

(10 mL) and the resulting mixture stirred at room temperature for 10 minutes. 5-Chloro-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridine (1.0 g, 4.1 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 12 hours. The reaction mixture was poured into ice-water and neutralized to pH 7 with aqueous ammonium hydroxide.

- 5 The resulting slurry was extracted with dichloromethane (3 x 40 mL). The combined organics were washed with brine, dried (magnesium sulfate), filtered and concentrated to give, after recrystallization from acetonitrile, 5-chloro-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridine-3-carbaldehyde (0.95 g, 85 %) as a white solid. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 810.07 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.78 (q, 2H), 7.22 (t, 2H), 7.07 (dd, 1H); MS *m/z* 275 (M+1).

- c) 1-[5-Chloro-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-butyne-1-one. To a solution of 5-chloro-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridine-3-carbaldehyde (0.93 g, 3.4 mmol) in tetrahydrofuran (20 mL) at -78°C was added ethynylmagnesium bromide (16 mL, 0.5 M in tetrahydrofuran, 8.0 mmol). The mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 1 hour. Water was added to the reaction and the resulting mixture was extracted with ethyl acetate. The ethyl acetate phase was dried (magnesium sulfate), filtered and concentrated to a solid residue. This residue was dissolved in dichloromethane (50 mL) and manganese dioxide (5 g) was added. This slurry was stirred at room temperature for 2 hours. The manganese dioxide was removed by filtration and the filtrate was concentrated to a solid. This solid was purified by flash chromatography (dichloromethane) to give 1-[5-chloro-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-butyne-1-one (0.63 g, 62 % for two steps) as a white solid. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.52 (d, 1H), 8.47 (d, 1H), 7.69 (q, 2H), 7.18 (t, 2H), 7.07 (dd, 1H), 3.00 (s, 1H); <sup>19</sup>F-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ -111.69; MS *m/z* 299 (M+1).

- f) 4-[5-Chloro-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-*N*-cyclopentyl-2-pyrimidinamine. To a solution of 1-[5-chloro-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-butyne-1-one (0.61 g, 2.0 mmol) in *N,N*-dimethylformamide was added cyclopentyl guanidine hydrochloride (0.67 g, 4.1 mmol) followed by anhydrous potassium carbonate (0.57 g,

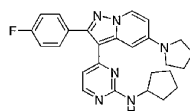
WO 02/078701

PCT/US02/08621

83

4.1 mmol). The resulting mixture was heated at 80°C for 12 hours. Upon cooling to room temperature, water was added. The mixture was extracted with ethyl acetate. The ethyl acetate phase was washed with brine, dried (magnesium sulfate), filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified by flash chromatography (1:1 ethyl acetate-hexane) to give, after recrystallization from acetonitrile, 4-[5-chloro-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-*N*-cyclopentyl-2-pyrimidinamine (0.6 g, 74 %) as a white solid. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.54 (broad s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.60 (q, 2H), 7.16 (t, 2H), 6.88 (dd, 1H), 6.28 (d, 1H), 5.22 (d, 1H), 4.40 (m, 1H), 1.4-2.2 (m, 8H); <sup>19</sup>F-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ -112.5; MS *m/z* 408 (M+1).

Example 37: *N*-Cyclopentyl-4-[2-(4-fluorophenyl)-5-(1-pyrrolidinyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamine.



To a solution of 4-[5-chloro-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-*N*-cyclopentyl-2-pyrimidinamine (0.1 g, 0.25 mmol) in pyrrolidine (5 mL) was added *rac*-2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (46 mg, 0.08 mmol), cesium carbonate (120 mg, 0.38 mmol) and palladium (II) acetate (11 mg, 0.05 mmol). The resulting mixture was stirred at 80 °C for 24 hours, at which time the reaction was judged complete by thin layer chromatography. The solution was cooled to room temperature and ethyl acetate and water were added to the reaction mixture. The phases were separated, and the aqueous phase again extracted with ethyl acetate. The combined organic phases were dried (magnesium sulfate), filtered and concentrated. The resulting residue was purified by flash chromatography (1:1 hexanes-ethyl acetate) to give *N*-cyclopentyl-4-[2-(4-fluorophenyl)-5-(1-pyrrolidinyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamine (60 mg, 54 %) as a solid. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.23 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.12 (t, 2H), 6.43 (dd, 1H), 6.2 (d, 1H), 5.00

WO 02/078701

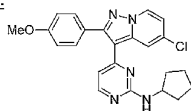
PCT/US02/08621

84

(d, 1H), 4.46 (m, 1H), 3.42 (m, 4H), 2.06-1.4 (m, 12H);  $^{19}\text{F}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -113.69; MS  $m/z$  443 ( $M+1$ ).

Example 38: 4-[5-Chloro-2-(4-methoxyphenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-*N*-

5 cyclopentyl-2-pyrimidinamine.



10 a) 2-(4-Chloro-2-pyridinyl)-1-(4-methoxyphenyl)ethanone.

To a cold ( $0^\circ\text{C}$ ) solution of 4-chloro-2-picoline (10 g, 78.4 mmol) and ethyl 4-methoxybenzoate (14.1 g, 78.4 mmol) in tetrahydrofuran (100 mL) was added lithium bis(trimethylsilyl)amide (157 mL, 1.0 M in tetrahydrofuran, 157 mmol) dropwise via a pressure equalizing funnel over half an hour. Upon complete addition, the ice bath was removed and the resulting solution was heated at  $45^\circ\text{C}$  for 15 hours. The mixture was cooled to room temperature, and the solution was concentrated. Methanol was added to quench the reaction, resulting in the formation of a yellow precipitate. The precipitate was collected by filtration and dried to give the product as a mixture of enol and ketone tautomers. MS  $m/z$  262 ( $M+1$ ).

20

b) 2-(4-Chloro-2-pyridinyl)-1-(4-methoxyphenyl)ethanone oxime.

To a solution of 2-(4-chloro-2-pyridinyl)-1-(4-methoxyphenyl)ethanone in methanol (200 mL) was added hydroxylamine hydrochloride (27.2 g, 392 mmol) followed by the addition of a sodium hydroxide solution (15.7 g, 392 mmol in 50 mL of water). The resulting suspension was heated at reflux for 1 hour and then allowed to cool to room temperature. The mixture was concentrated and water was added to the resulting slurry. A white precipitate formed, which was collected by filtration, washed with water and dried to give 2-(4-chloro-2-pyridinyl)-1-(4-methoxyphenyl)ethanone oxime (11.8 g) as a white solid.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.47 (d, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.19 (dd, 1H), 6.91 (d, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.84 (s, 3H); MS  $m/z$  277 ( $M+1$ ).

30

WO 02/078701

PCT/US02/08621

85

c) 5-Chloro-2-(4-methoxyphenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridine.

To a solution of 2-(4-chloro-2-pyridinyl)-1-(4-methoxyphenyl)ethanone oxime (11.8 g, 42.6 mmol) in 1,2-dimethoxyethane (200 mL) at 0°C was added trifluoroacetic anhydride (6.3 mL, 44.8 mmol), keeping the temperature below 10°C during the addition. After the addition was complete, the reaction was warmed to 15°C. The solution was then cooled to 4°C and a solution of triethylamine (12.5 mL, 89.5 mmol) in 1,2-dimethoxyethane (15 mL) was added over a period of 0.5 hours. The mixture was allowed to warm to room temperature and was stirred at room temperature for 5 hours. To this mixture was added iron(II)chloride (0.11 g, 0.85 mmol) and the reaction was heated at 75°C for 15 hours. The reaction mixture was poured into water (300 mL). The resulting suspension was extracted with ethyl acetate. The organic phase was dried (magnesium sulfate), filtered and concentrated to a solid. This solid was recrystallized from methanol to give 5-chloro-2-(4-methoxyphenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridine (6.64 g, 60%) as white needles. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.35 (d, 1H), 7.86 (d, 2H), 7.46 (d, 1H), 6.97 (d, 2H), 6.67 (d, 1H), 6.65 (s, 1H), 3.85 (s, 3H); MS *m/z* 259 (M+1).

d) 5-Chloro-2-(4-methoxyphenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridine-3-carbaldehyde.

To *N,N*-dimethylformamide (20 mL) at 0°C was added phosphorous oxychloride (0.54 mL, 7.8 mmol). After the addition was complete, the mixture was warmed to room temperature and stirred for 1 hour. To this was added 5-chloro-2-(4-methoxyphenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridine (1.0 g, 3.86 mmol) and the resultant solution was stirred 2 hours. Water was added, followed by dichloromethane. The aqueous layer was extracted with dichloromethane. The combined organics were washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated. A white crystalline compound, 5-chloro-2-(4-methoxyphenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridine-3-carbaldehyde (0.9 g, 81%), was obtained. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 10.12 (s, 1 H), 8.52 (d, 1H), 8.47 (d, 1H), 7.76 (d, 2H), 7.11-7.06 (m, 3H), 3.93(s, 3H); MS *m/z* 287 (M+1).

e) 1-[5-Chloro-2-(4-methoxyphenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-propyn-1-ol.

To a cold (-78°C) suspension of 5-chloro-2-(4-methoxyphenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridine-3-carbaldehyde (0.90 g, 3.14 mmol) in tetrahydrofuran (50 mL) was added

WO 02/078701

PCT/US02/08621

86

ethynylmagnesium bromide (7.5 mL, 0.5 M in tetrahydrofuran, 3.77 mmol) dropwise. The reaction mixture was stirred at  $-78^{\circ}\text{C}$  for 1 hour, then at room temperature for 4 hours. The resultant solution was poured into saturated aqueous sodium bicarbonate and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water and brine and the combined organics were dried over magnesium sulfate. Filtration and concentration provided 1-[5-chloro-2-(4-methoxyphenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-propyn-1-ol (1.05 g, 100%) as a white solid.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.40 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 6.80 (dd, 1H), 5.78 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.74 (s, 1H), 2.53 (s, 1H); MS  $m/z$  313 ( $\text{M}+1$ ).

f) 1-[5-Chloro-2-(4-methoxyphenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-propyn-1-one.

To a solution of 1-[5-chloro-2-(4-methoxyphenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-propyn-1-ol (1.05 g, 3.14 mmol) in chloroform (100 mL) was added manganese dioxide (6.82 g, 78.5 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 3.5 hours. The suspension was filtered through a pad of Celite and the filtrate was concentrated to give 1-[5-chloro-2-(4-methoxyphenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-propyn-1-one (0.99 g, 100%) as a pale yellow solid.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.50 (d, 1H), 8.46 (d, 1H), 7.64 (d, 2H), 7.04 (dd, 1H), 6.98 (d, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.99 (s, 1H); MS  $m/z$  295 ( $\text{M}+1$ ).

g) 4-[5-Chloro-2-(4-methoxyphenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-*N*-cyclopentyl-2-pyrimidinamine.

Sodium ethylate (0.7 mL (2.09 mmol), 21% in ethanol) and cyclopentyl guanidine hydrochloride (0.47 g, 2.88 mmol) were added sequentially to ethanol (30 mL). The resulting solution was stirred at room temperature for 30 minutes. 1-[5-chloro-2-(4-methoxyphenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-propyn-1-one (0.5 g, 1.61 mmol) was added, and the suspension was stirred at room temperature for 2 days. The reaction was quenched by the addition of water. The aqueous phase was extracted by ethyl acetate. The organics were combined, washed with brine and dried over magnesium sulfate. Filtration and concentration gave a solid. This solid was recrystallized from

WO 02/078701

PCT/US02/08621

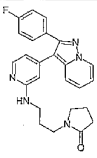
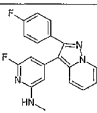
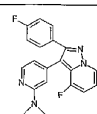
87

methanol to give 4-[5-chloro-2-(4-methoxyphenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-*N*-cyclopentyl-2-pyrimidinamine (0.45 g, 66%) as a pale yellow solid. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.59 (broad s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.03 (d, 2H), 6.91 (dd, 1H), 6.39 (d, 1H), 5.34 (broad s, 1H), 4.42 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.17 (m, 2H), 1.86-1.60 (m, 6H); MS *m/z* 420 (M+1).

Examples 39-49

Using the techniques described above for Examples 1-38, the following additional compounds are prepared.

10

Example No.	Compound Name	Structure
39	1-[3-({4-[2-(4-fluorophenyl)-pyrazolo[1,5- <i>a</i> ]pyridin-3-yl]-2-pyridinyl}amino)propyl]-2-pyrrolidinone	
40	6-Fluoro-4-[2-(4-fluorophenyl)-pyrazolo[1,5- <i>a</i> ]pyridin-3-yl]- <i>N</i> -methyl-2-pyridinamine	
41	4-[4-Fluoro-2-(4-fluorophenyl)-pyrazolo[1,5- <i>a</i> ]pyridin-3-yl]- <i>N,N</i> -dimethyl-2-pyridinamine	



WO 02/078701

PCT/US02/08621

88

Example No.	Compound Name	Structure
42	<i>N</i> -Allyl-4-[2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5- <i>a</i> ]pyridin-3-yl]-2-pyridinamine	
43	5-[6-Chloro-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5- <i>a</i> ]pyridin-3-yl]- <i>N</i> -cyclopropyl-2-pyridinamine	
44	3-({5-Bromo-4-[2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5- <i>a</i> ]pyridin-3-yl]-2-pyridinyl}amino)-1-propanol	
45	Methyl 3-(2-({3-(acetyloxypropyl)amino}-4-pyridinyl)-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5- <i>a</i> ]pyridine-6-carboxylate	
46	3-[2-(Cyclopropylamino)-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5- <i>a</i> ]pyridine-6-carboxylic acid	
47	3-[2-(Cyclopropylamino)-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)- <i>N,N</i> -dimethylpyrazolo[1,5- <i>a</i> ]pyridine-6-carboxamide	

WO 02/078701

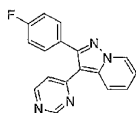
PCT/US02/08621

89

Example No.	Compound Name	Structure
48	<i>N</i> -Cyclopropyl-3-[2-(cyclopropylamino)-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5- <i>a</i> ]pyridine-6-carboxamide	
49	<i>N</i> -Cyclopentyl-4-[2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5- <i>a</i> ]pyridin-3-yl]-6-phenyl-2-pyrimidinamine	

Example 50: 2-(4-Fluorophenyl)-3-(4-pyrimidinyl)-pyrazolo[1,5-*a*]pyridine

5



a) 1-(4-Fluorophenyl)-2-(4-pyrimidinyl)-ethanone.

To a stirred solution of 4-methylpyrimidine (20.64 g, 0.22 mol) and ethyl 4-fluorobenzoate (36.9 g, 0.22 mol) in dry tetrahydrofuran (100 mL) at 0°C under nitrogen was added lithium bis(trimethylsilyl)amide (1M in tetrahydrofuran, 440 mL, 0.44 mol) over a 2 hour period. A white precipitate deposited during the addition and this suspension was stirred at room temperature overnight. The reaction was diluted with 100 mL of water and filtered. The filtrate was washed with water three times and dried. The solution was diluted with ethyl acetate (100 mL) and the organic phase separated. The aqueous phase was further extracted with ethyl acetate (100 mL). Organic phases were dried over magnesium sulfate and concentrated and combined with the filtrate to give a combined yield of 47 g (98%) of product. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) exists as a 2:1 mixture of enol:keto tautomers: δ enol form: 5.95 (s, 1H), 6.92 (dd, J=

WO 02/078701

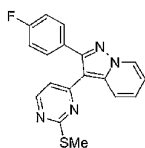
PCT/US02/08621

90

1.2, 5.7 Hz, 1H), 7.06-7.14 (m, 2H), 7.83 (dd, J= 5.4, 8.7 Hz, 2H), 8.40 (d, J= 5.7 Hz, 1H), 8.8 (s, 1H); keto form: 4.42 (s, 2H), 7.12-7.18 (m, 2H), 7.34 (d, J= 4.2 Hz, 1H), 8.06 (dd, J= 5.3, 8.8 Hz, 2H), 8.67 (d, J= 5.1 Hz, 1H), 9.16 (s, 1H); APESI-MS  $m/z$  215 (M-1).

- 5 b) A solution of 1-(4-fluorophenyl)-2-(4-pyrimidinyl)-ethanone (21.6 g, 0.1 mol), 1-aminopyridium iodide (22.2 g, 0.1 mol) and potassium carbonate (41.4 g, 0.3 mol) in a mixture of water (300 mL) and isopropanol (300 mL) was heated and stirred at 100°C for 16 hours. The isopropanol was removed under vacuum and the resulting aqueous phase extracted with dichloromethane (5 x 200 mL). The dichloromethane extracts  
10 were combined and the solvent evaporated under reduced pressure to leave a red solid which was purified by silica gel chromatography eluting with a hexane/ethyl acetate to give the title compound as a yellow solid, 9.16 g (32%). <sup>1</sup>H NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.07 (d, J= 5.4 Hz, 1H), 7.14 (t, J= 6.8 Hz, 1H), 7.32 (t, J= 8.7 Hz, 2H), 7.53 (t, J= 7.8 Hz, 1H), 7.60 (dd, J= 5.7, 8.7 Hz, 2H), 8.40 (d, J= 8.9 Hz, 1H), 8.54 (d, J= 5.3 Hz, 1H), 8.83 (d, J= 7.1 Hz, 1H), 9.16 (s, 1H), APESI+MS  $m/z$  291 (M+1).

Example 51: 2-(4-Fluorophenyl)-3-(4-(2-methylthio)pyrimidinyl)-pyrazolo[1,5-a]pyridine.



- 25 a) 1-(4-Fluorophenyl)-2-(4-(2-methylthio)pyrimidinyl)ethanone.  
To a stirred solution of 2-methylthio-4-methylpyrimidine (66 g, 0.47 mol) and ethyl 4-fluorobenzoate (79 g, 0.47 mol) in dry tetrahydrofuran (400 mL) at 0°C under nitrogen was added lithium bis(trimethylsilyl)amide (1N in tetrahydrofuran, 940 mL, 0.94 mol) over a 2 hour period. The solution was stirred at ice bath temperature for 18 hours.  
30 The solution was poured into 2L of ice cold 0.5 N hydrochloric acid. A precipitate formed which was filtered off and air dried. Second and third crops of solids were obtained as the precipitate was washed with water. The combined precipitates were

WO 02/078701

PCT/US02/08621

91

recrystallized from acetone and water to give product as a yellow solid: 117 g (95%).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (all in enol form): 3.0 (s, 3H), 6.29 (s, 1H), 7.01 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 8.20 (dd, J = 5.4, 8.8 Hz, 2H), 8.68 (d, J = 5.7 Hz, 1H); APESI-MS m/z 261 (M-1).

5 b) A solution of 1-(4-fluorophenyl)-2-(4-(2-methylthio)pyrimidinyl)ethanone (13.0 g, 50 mmol) in isopropanol (300 mL) was warmed to reflux. A solution of 1-aminopyridinium iodide (14 g, 63 mmol) in water (300 mL) was treated with 2N sodium hydroxide (31.5 mL). This solution was added to the ketone over a period of 10 two hours while the mixture was heated at reflux. After an additional seven hours, the isopropanol was partially evaporated under reduced pressure and the resulting solution was extracted with dichloromethane (2 x 300 mL). The dichloromethane extracts were combined, dried (magnesium sulfate), filtered and the solvent evaporated under reduced pressure to leave a red solid which was purified by silica gel 15 chromatography with dichloromethane to give the title compound as a yellow solid, 4.5 g (26%). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.5 (s, 3H), 6.80 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.59 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 5.7, 8.7 Hz, 2H), 8.38 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.88 (d, J = 7.0 Hz, 1H), APESI-MS m/z 337 (M+1).

20 Example 52: 2-(4-Fluorophenyl)-3-(4-(2-methylsulfinyl)pyrimidinyl)-pyrazolo[1,5-a]pyridine

25



To a stirred solution of 2-(4-fluorophenyl)-3-(4-(2-methylthio)pyrimidinyl)-pyrazolo[1,5-a]pyridine (0.285 g, 0.85 mmol) in dichloromethane (10 mL) was added, 30 dropwise, a solution of (0.257 g, 0.85-1.23 mmol) of 57-86% m-chloroperoxybenzoic acid in dichloromethane (5 mL). After 10 minutes, the solution was quenched by the

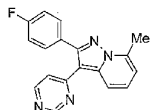
WO 02/078701

PCT/US02/08621

92

addition of aqueous potassium carbonate (20 mL), and the organic phase was separated. The aqueous phase was further extracted with dichloromethane (2 x 20 mL) and the dichloromethane phases dried over magnesium sulfate filtered and concentrated to give a crude white solid. Chromatography on silica gel eluting with a hexane/Ethyl acetate gradient (0-100% Ethyl acetate) gave the title compound as a white solid, 0.213g (60: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 3.05 (s, 3H), 7.07-7.11 (m, 2H), 7.25 (d, J= 8.5 Hz, 2H), 7.55 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.64 (dd, J= 5.5, 6.9 Hz, 2H), 8.52 (d, J= 5.1 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.84 (d, J= 9.0 Hz, 1H); APESI+MS *m/z* 353 (M+1)<sup>+</sup>.

10 Example 53: 2-(4-Fluorophenyl)-7-methyl-3-(4-pyrimidinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine



A solution of 2-(4-fluorophenyl)-3-(4-pyrimidinyl)-pyrazolo[1,5-a]pyridine (Example 50, 0.2 g, 0.69 mmol) in dry tetrahydrofuran (5 mL) was cooled to -78°C under nitrogen and lithium diisopropylamide (0.45 mL of a 2M solution in heptane/tetrahydrofuran/ethylbenzene, 0.9 mmol) was added dropwise. The reaction mixture was stirred for about 10 minutes and methyl iodide (0.2 mL, 4 mmol) was added. The solution was allowed to warm to room temperature and stirred for a further 1.5 hours. The reaction mixture was diluted with diethyl ether (20 mL), water (20 mL) added, and the organic phase separated. The aqueous phase was further extracted with ether (20 mL) and the combined ether phases were dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and the solvents evaporated to give a yellow solid. Chromatography on silica gel eluting with 9:1 hexane/ethyl acetate gave the title compound, 0.080 g (38%). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 2.72 (s, 3H), 7.05 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 7.32 (t, J= 8.8 Hz, 2H), 7.46 (dd, J= 7.0, 8.6 Hz, 1H), 7.61 (dd, J= 5.5, 8.6 Hz, 2H), 8.32 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.52 (d, J= 5.5 Hz, 1H), 9.15 (s, 1H); APESI+MS *m/z* 305 (M+1)<sup>+</sup>.

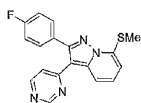
WO 02/078701

PCT/US02/08621

93

Example 54: 2-(4-fluorophenyl)-7-methylthio-3-(4-pyrimidinyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridine

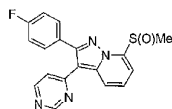
5



In a similar manner as described in Example 53, using dimethyl disulfide in place of methyl iodide, was obtained the title compound, (72%). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 2.46 (s, 3H), 7.01 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.53 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 5.5, 8.4 Hz, 2H), 8.22 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 9.15 (s, 1H); APCL+MS *m/z* 336 (M)<sup>+</sup>.

Example 55: 2-(4-fluorophenyl)-7-methylsulfinyl-3-(4-pyrimidinyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridine

15



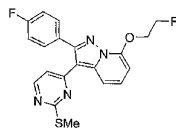
To a stirred solution of 2-(4-fluorophenyl)-7-methylthio-3-(4-pyrimidinyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridine (Example 54, 0.246 g, 0.73 mmol) in chloroform (20 mL) was added, dropwise, a solution of *m*-chloroperbenzoic acid (57-86%, 0.221 g, 0.73-1.1 mmol) in chloroform (10 mL). After 1 hour, the reaction was quenched by the addition of aqueous potassium carbonate (20 mL), and the organic phase was separated. The aqueous phase was further extracted with chloroform (2 x 20 mL) and the combined chloroform phases were dried over anhydrous magnesium sulfate. The drying agent was removed by filtration and the solvent was evaporated to give a light brown solid. Chromatography on silica gel eluting with a hexane/ethyl acetate gradient (0-30% ethyl acetate) gave the title compound as the major product, 0.170 g (66%). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 3.11 (s, 3H), 7.13 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 5.7, 8.6 Hz, 2H), 7.76 (dd, J = 7.4, 8.1 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 9.20 (s, 1H); APESI+MS *m/z* 353 (M+1)<sup>+</sup>.

WO 02/078701

PCT/US02/08621

94

Example 56: 7-(2-Fluoroethoxy)-2-(4-fluorophenyl)-3-(4-(2-methylthio)pyrimidinyl)-pyrazolo[1,5-*c*]pyridine



5

a) 7-(2-Fluoroethoxy)-2-(4-fluorophenyl)-3-(4-(2-methylthio)pyrimidinyl)-pyrazolo[1,5-*c*]pyridine.

To a stirred solution of 2-fluoroethanol (0.128 g, 2 mmol) in tetrahydrofuran (5 mL), under nitrogen, was added potassium tert-butoxide (1M in tert-BuOH, 2.0 mL, 2 mmol) and the resulting solution stirred for 5 minutes. A solution of 7-chloro-2-(4-fluorophenyl)-3-(4-(2-methylthio)pyrimidinyl)pyrazolo[1,5-*c*]pyridine (0.15 g, 0.4 mmol) in dichloromethane (0.5 mL) was then added dropwise and the reaction stirred for 16 hours. Dichloromethane (20 mL) and water (20 mL) were added and the aqueous phase was separated. The aqueous phase was further extracted with dichloromethane (2 x 20 mL) and the combined organic phases were dried over anhydrous magnesium sulfate and the solvents evaporated to give a brown solid. Purification on silica gel using 4:1 hexane/ethyl acetate as eluent gave the title compound, 0.111 g (70%). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 2.59 (s, 3H), 4.60 (t, J = 4.1 Hz, 1H), 4.67 (t, J = 4.1 Hz, 1H), 4.87 (t, J = 4.1 Hz, 1H), 4.98 (t, J = 4.1 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 7.37 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 5.3, 8.6 Hz, 2H), 8.15 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 5.5 Hz, 1H); APESI+MS *m/z* 399 (M+1).

25 b) 7-Chloro-2-(4-fluorophenyl)-3-(4-(2-methylthio)pyrimidinyl)pyrazolo[1,5-*c*]pyridine.

A solution of 2-(4-fluorophenyl)-3-(4-(2-methylthio)pyrimidinyl)-pyrazolo[1,5-*c*]pyridine (Example 51, 1.0 g, 3.0 mmol) in tetrahydrofuran (20 mL) was cooled to under nitrogen. lithium diisopropylamide (2M solution in heptane/tetrahydrofuran/ethylbenzene, 3.0 mL, 6.0 mmol) was added dropwise. The solution was stirred for 5 minutes then a solution of toluenesulfonyl chloride (1.2g, 6.3 mmol) in

30

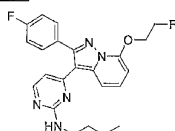
WO 02/078701

PCT/US02/08621

95

tetrahydrofuran (5 mL) was added dropwise and the reaction mixture was stirred for 1 hour at  $-78^{\circ}\text{C}$  and then allowed to warm to room temperature. Ethyl acetate (30 mL) and water (20 mL) were added and the organic phase was separated. The aqueous phase was extracted with Ethyl acetate (3 x 20 mL) and the combined ethyl acetate phases were dried over magnesium sulfate filtered and the solvent was evaporated to give a brown oil. Purification on silica gel using 1:1 hexane/dichloromethane as eluent gave 7-chloro-2-(4-fluorophenyl)-3-(4-(2-methylthio)pyrimidinyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridine, 0.316 g (28%).  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.65 (s, 3H), 6.73 (d,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 7.12-7.25 (m, 3H), 7.39 (dd,  $J = 7.4, 8.9$  Hz, 1H), 7.62-7.69 (m, 2H), 8.30 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 8.50 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H); APEI+MS  $m/z$  371/373 ( $\text{M}+1$ ).

Example 57: *N*-Butyl-4-[7-(2-fluoroethoxy)-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamine



In a similar manner as described in **Example 16**, from 7-(2-fluoroethoxy)-2-(4-fluorophenyl)-3-(4-(2-methylsulfinyl)pyrimidinyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridine (**Example 71**) and *n*-butylamine was obtained the title compound, (68%).  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.96 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 1.44 (sextet,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.62 (quintet,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.45 (q,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 4.59 (t,  $J = 4.1$  Hz, 1H), 4.66 (t,  $J = 4.1$  Hz, 1H), 4.86 (t,  $J = 4.1$  Hz, 1H), 4.98 (t,  $J = 4.1$  Hz, 1H), 5.4 (broad s, 1H), 6.26 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 6.32 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.11 (t,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.30 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.60 (dd,  $J = 5.4, 8.6$  Hz, 2H), 8.01 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 8.09 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H); APESI+MS  $m/z$  424 ( $\text{M}+1$ ).



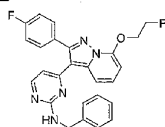
WO 02/078701

PCT/US02/08621

96

Example 58: *N*-Benzyl-4-[7-(2-fluoroethoxy)-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamine

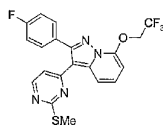
5



In a similar manner as described in Example 16, from 7-(2-fluoroethoxy)-2-(4-fluorophenyl)-3-(4-(2-methylsulfinyl)pyrimidinyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridine (Example 70) and benzylamine was obtained the title compound, (73%). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 4.56 (t, J = 4.1 Hz, 1H), 4.64 (t, J = 4.1 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.85 (t, J = 4.1 Hz, 1H), 4.96 (t, J = 4.1 Hz, 1H), 5.7 (broad s, 1H), 6.28-6.31 (m, 2H), 7.08-7.16 (m, 3H), 7.26-7.30 (m, 1H), 7.34 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.39 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 7.60 (dd, J = 5.5, 8.6 Hz, 2H), 7.75 (broad s, 1H), 8.01 (d, J = 5.1 Hz, 1H); APESI+MS *m/z* 458 (M+1).

Example 59: 2-(4-Fluorophenyl)-3-(4-(2-methylthio)pyrimidinyl)-7-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyrazolo[1,5-*a*]pyridine

20



a) 2-(4-Fluorophenyl)-3-(4-(2-methylthio)pyrimidinyl)-7-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyrazolo[1,5-*a*]pyridine.

A solution of 7-chloro-2-(4-fluorophenyl)-3-(4-(2-methylthio)pyrimidinyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridine (1.6 g, 4.3 mmol) in dichloromethane (100 mL), was cooled in an ice bath. To this solution was added a solution of 2,2,2-trifluoroethanol (1.6 mL, 22 mmol) and potassium *tert*-butoxide (22 mL of a 1M solution in *tert*-butanol) in tetrahydrofuran (50 mL). The reaction mixture was subsequently warmed to 60 °C for 18h, then poured into cold water and neutralized with 1 N HCl. The phases were separated, and the organics were washed with water (2 x 50 mL), dried (magnesium sulfate), filtered, and evaporated under reduced pressure.

WO 02/078701

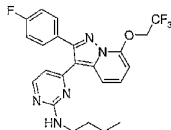
PCT/US02/08621

97

The residue was purified by silica gel chromatography with ethyl acetate : hexane (1:2) to give the title compound as a yellow solid, 1.6 g (86%): <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 2.65 (s, 3H), 4.86 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 6.56 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 7.42 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 5.5 Hz, 8.8 Hz, 2H), 8.28 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 5.2 Hz, 1H); APESI+MS *m/z* 435 (M+1).

b) 7-Chloro-2-(4-fluorophenyl)-3-(4-(2-methylthio)pyrimidinyl)pyrazolo[1,5-*a*]-pyridine.  
2-(4-Fluorophenyl)-3-(4-(2-methylthio)pyrimidinyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridine (17 g, 50 mmol) (see **Example 51**) was dissolved in tetrahydrofuran and cooled to -78°C in a dry ice/acetone bath. Lithium diisopropylamide (2M solution in tetrahydrofuran, 76 mL, 0.152 mol) was added. After 20 min, carbon tetrachloride (88 mL, 910 mmol) was added. After 2 h, the solution was quenched with saturated brine (50 mL), and layers separated. The organics were washed with saturated brine (100 mL), dried (magnesium sulfate), filtered and concentrated. The residue was purified by silica gel chromatography with dichloromethane to give the title compound as a yellow solid, 15g (80%). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 2.67 (s, 3H), 4.86 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 6.57 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 7.45 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 5.4 Hz, 8.7 Hz, 2H), 8.28 (apparent d, J = 8.1 Hz, 2H); APESI+MS *m/z* 371 (M+1).

Example 60: *N*-Butyl-4-[2-(4-fluorophenyl)-7-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamine



In a similar manner as described in **Example 16**, from 2-(4-fluorophenyl)-3-(4-(2-methylsulfinyl)pyrimidinyl)-7-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyrazolo[1,5-*a*]pyridine (**Example 72**) and *n*-butylamine was obtained the title compound as a white solid, (31%). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.02 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.51 (sextet, J = 7.5 Hz, 2H), 1.72 (quintet, J =

WO 02/078701

PCT/US02/08621

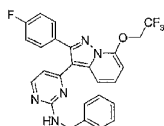
98

7.5 Hz, 2H), 3.51 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.86 (q, J = 8.1 Hz, 2H), 5.2 (broad s, 1H), 6.35 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 7.35 (dd, J = 7.6, 8.8 Hz, 2H), 7.68 (dd, J = 5.4, 8.6 Hz, 2H), 8.10 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.9 Hz, 1H); APESI+MS  $m/z$  460 (M+1)<sup>+</sup>.

5

Example 61: *N*-Benzyl-4-[2-(4-fluorophenyl)-7-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamine

10

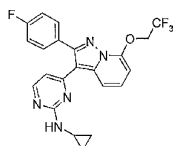


In a similar manner as described in **Example 16**, from 2-(4-fluorophenyl)-3-(4-(2-methylsulfinyl)pyrimidinyl)-7-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyrazolo[1,5-*a*]pyridine (**Example 72**, 0.034 g, 0.076 mmol) and benzylamine was obtained the title compound, 0.03g (80%). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 4.65 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.72 (dd, J = 8.1, 16.3 Hz, 2H), 5.6 (broad s, 1H), 6.27 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 8.6 Hz, 3H), 7.23-7.29 (m, 1H), 7.29-7.35 (m, 4H), 7.56 (dd, J = 5.7, 8.5 Hz, 2H), 7.7 (broad s, 1H), 8.00 (d, J = 5.3 Hz, 1H); APESI+MS  $m/z$  494 (M+1)<sup>+</sup>.

20

Example 62: *N*-Cyclopropyl-4-[2-(4-fluorophenyl)-7-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamine

25



2-(4-Fluorophenyl)-3-(4-(2-methylsulfinyl)pyrimidinyl)-7-(2,2,2-trifluoroethoxy)-pyrazolo[1,5-*a*]pyridine (**Example 72**, 1.4 g, 3.1 mmol) was dissolved in dichloromethane (50 mL) and treated with cyclopropylamine (10 mL, 61 mmol). The

30

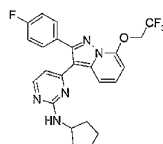
WO 02/078701

PCT/US02/08621

99

solution was heated at reflux for six days, cooled to room temperature and then diluted with dichloromethane. The solution was washed with saturated sodium bicarbonate (25 mL) and water (25 mL), dried (magnesium sulfate), filtered and the solvent evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography with ethyl acetate:hexane (1:1) as eluent to give the title compound as a white solid, 1.1g (80%): <sup>1</sup>H NMR (acetone-*d*<sub>6</sub>): δ 0.47 (br. s, 2H), 0.66 (br. s, 2H), 2.70 (m, 1H), 5.02 (q, J = 8.2 Hz, 2H), 6.22 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.41 (br. s, 1H), 6.62 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 7.33 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.94 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.34 (br. s, 1H); APESI+MS *m/z* 444 (M+1).

Example 63: *N*-Cyclopentyl-4-[2-(4-fluorophenyl)-7-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamine



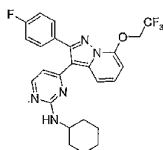
2-(4-Fluorophenyl)-3-(4-(2-methylsulfinyl)pyrimidinyl)-7-(2,2,2-trifluoroethoxy)-pyrazolo[1,5-*a*]pyridine (Example 72, 0.05g, 0.11 mmol) was dissolved in cyclopentylamine (1 mL) and heated at 60 °C for 18 hours. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate (40 mL) and extracted with water (2 x 10 mL). The organic layer was dried (magnesium sulfate), filtered and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified on a silica gel preparative chromatography plate (2 mm) with ethyl acetate:hexanes (1:2) as eluent to give the title compound, 0.008 g (15%). <sup>1</sup>H NMR (acetone-*d*<sub>6</sub>): δ 1.60 (m, 4H), 1.75 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 4.32 (m, 1H), 5.13 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 6.23 (br. s, 1H), 6.30 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 7.43 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 5.5 Hz, 8.8 Hz, 2H), 8.04 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 9 Hz, 1H); APESI+MS *m/z* 472 (M+1).

WO 02/078701

PCT/US02/08621

100

Example 64: N-Cyclohexyl-4-[2-(4-fluorophenyl)-7-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyrazolo  
[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamine

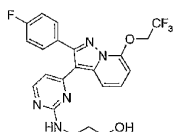


5

In a similar manner as described in **Example 63** from 2-(4-fluorophenyl)-7-(2,2,2-trifluoroethoxy)-3-(4-(2-methylsulfinyl)pyrimidinyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridine (**Example 72**) was obtained the title compound, (49%). <sup>1</sup>H NMR (acetone-*d*<sub>6</sub>): δ 1.3 (m, 5H), 1.60 (m, 1H), 1.80 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 3.80 (m, 1H), 5.13 (q, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.12 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 6.73 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.25 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.43 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.69 (dd, *J* = 5.5 Hz, 8.6 Hz, 2H), 8.04 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H); APESI+MS *m/z* 485 (M+1).

15

Example 65: 3-(4-[2-(4-Fluorophenyl)-7-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyrazolo[1,5-*a*]  
pyridin-3-yl]-2-pyrimidinylamino)-1-propanol



20

In a similar manner as described in **Example 63**. From 2-(4-fluorophenyl)-7-(2,2,2-trifluoroethoxy)-3-(4-(2-methylsulfinyl)pyrimidinyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridine (**Example 72**) was obtained the title compound, (38%). <sup>1</sup>H NMR (acetone-*d*<sub>6</sub>): δ 1.69 (m, 2H), 3.44 (apparent q, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.75 (br. s, 1H), 5.01 (q, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.19 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 6.32 (br.s, 1H), 6.62 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.14 (t, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.32 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 5.6 Hz, 8.6 Hz, 2H), 7.93 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H); APESI+MS *m/z* 462 (M+1).

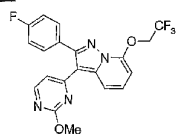
30

WO 02/078701

PCT/US02/08621

101

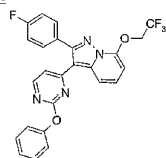
Example 66: 2-(4-Fluorophenyl)-3-(4-(2-methoxy)pyrimidinyl)-7-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyrazolo[1,5-*a*]pyridine



5

2-(4-Fluorophenyl)-7-(2,2,2-trifluoroethoxy)-3-(4-(2-methylsulfinyl)pyrimidinyl) pyrazolo[1,5-*a*]pyridine (Example 72) (0.05 g, 0.11 mmol) was dissolved in 2 N ammonia in methanol (20 mL) and the mixture was heated at 80°C for 18 hours. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate (40 mL) and extracted with water (2 x 10 mL). The organic layer was dried (magnesium sulfate), filtered and evaporated under reduced pressure. The residue was purified on a silica gel preparative chromatography plate (2 mm) with ethyl acetate:hexane (1:2) as eluent to give the title compound, 0.034 g (73 %). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 4.12 (s, 3H), 4.86 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 6.56 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 7.42 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 5.4 Hz, 7.7 Hz, 2H), 8.30 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 8.9 Hz, 1H); APESI-MS *m/z* 419 (M+1).

Example 67: 2-(4-Fluorophenyl)-3-(4-(2-phenyloxy)pyrimidinyl)-7-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyrazolo[1,5-*a*]pyridine



25

2-(4-Fluorophenyl)-7-(2,2,2-trifluoroethoxy)-3-(4-(2-methylsulfinyl)pyrimidinyl) pyrazolo[1,5-*a*]pyridine (Example 72) (0.05g, 0.11 mmol) was dissolved in dichloromethane (3 mL) and treated with a solution of phenol (0.1 mL, 1.1 mmol) and potassium *tert*-butoxide (1.2 mL of a 1 N in *tert*-butyl alcohol) in tetrahydrofuran (3

30

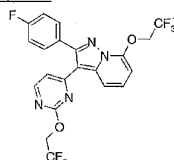
WO 02/078701

PCT/US02/08621

102

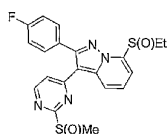
mL). After 30 min at ambient temperature, the reaction was quenched with water and diluted with ethyl acetate (40 mL) and extracted with water (2 x 10 mL). The organic layer was dried (magnesium sulfate), filtered and evaporated under reduced pressure. The residue was purified on a silica gel preparative chromatography plate (2 mm) with ethyl acetate:hexane (1:2) as eluent to give the title compound, 0.032 g (61%). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 4.81 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 6.49 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.36 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.63 (dd, J = 5.4 Hz, 8.6 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 5.4 Hz, 1H); APESI+MS m/z 481 (M+1).

Example 68: 2-(4-Fluorophenyl)-3-(4-(2-(2,2,2-trifluoroethoxy))pyrimidinyl)-7-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridine



In a similar manner as described in Example 56, from 2-(4-fluorophenyl)-3-(4-(2-methylsulfinyl)pyrimidinyl)-7-(ethylsulfinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine (Example 69) and 2,2,2-trifluoroethanol was obtained the title compound, (10%). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 4.78-4.85 (m, 4H), 6.52 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 7.41 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 5.3, 8.6 Hz, 2H), 8.22 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 5.3 Hz, 1H); APESI+MS m/z 487 (M+1).

Example 69: 2-(4-Fluorophenyl)-3-(4-(2-methylsulfinyl)pyrimidinyl)-7-(ethylsulfinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine



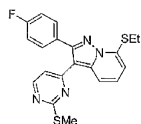
WO 02/078701

PCT/US02/08621

103

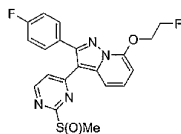
In a similar manner as described in **Example 55**, from 2-(4-fluorophenyl)-3-(4-(2-methylthio)pyrimidinyl)-7-(ethylthio)pyrazolo[1,5-a]pyridine was obtained the title compound. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.25 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 3.00 (s, 3H), 3.33-3.45 (m, 2H), 7.05 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 7.54-7.59 (m, 3H), 7.67 (dd, J = 7.3, 8.8 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.25 (t, J = 8.4 Hz, 1H); APESI+MS m/z 429 (M+1)<sup>+</sup>.

**Example 70:** 2-(4-Fluorophenyl)-3-(4-(2-methylthio)pyrimidinyl)-7-(ethylthio)-pyrazolo[1,5-a]pyridine



In a similar manner as described in **Example 56**, from 2-(4-fluorophenyl)-3-(4-(2-methylthio)pyrimidinyl)-pyrazolo[1,5-a]pyridine and diethyl disulfide in place of toluenesulfonyl chloride was obtained 2-(4-fluorophenyl)-3-(4-(2-methylthio)pyrimidinyl)-7-(ethylthio)pyrazolo[1,5-a]pyridine. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.46 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 2.60 (s, 3H), 3.16 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 6.67 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 7.35 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 5.5, 8.6 Hz, 2H), 8.22 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 9.0 Hz, 1H).

**Example 71:** 7-(2-Fluoroethoxy)-2-(4-fluorophenyl)-3-(4-(2-methylsulfinyl)pyrimidinyl)-pyrazolo[1,5-a]pyridine



In a similar manner as described in **Example 55**, from 7-(2-fluoroethoxy)-2-(4-fluorophenyl)-3-(4-(2-methylthio)pyrimidinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine was obtained 7-(2-fluoroethoxy)-2-(4-fluorophenyl)-3-(4-(2-methylsulfinyl)pyrimidinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 3.04 (s, 3H), 4.65 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 4.75 (t, J = 4.0 Hz,



WO 02/078701

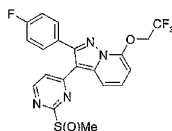
PCT/US02/08621

104

1H), 4.91 (t, J = 4.1 Hz, 1H), 5.06 (t, J = 4.1 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 7.54 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.62-7.67 (m, 2H), 8.48-8.53 (m, 2H).

5 Example 72: 2-(4-Fluorophenyl)-3-(4-(2-methylsulfinyl)pyrimidinyl)-7-(2,2,2-trifluoroethoxy)-pyrazolo[1,5-a]pyridine

10

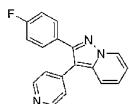


In a similar manner as described in **Example 55**, from 2-(4-fluorophenyl)-3-(4-(2-methylthio)pyrimidinyl)-7-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridine and m-chloroperbenzoic acid was obtained 2-(4-fluorophenyl)-3-(4-(2-methylsulfinyl)-pyrimidinyl)-7-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridine. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 3.03 (s, 3H), 4.85 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 6.60 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.52 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 7.60-7.68 (m, 2H), 8.51 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 8.8 Hz, 1H).

20

Example 73: 2-(4-Fluorophenyl)-3-(4-pyridyl)-pyrazolo[1,5-a]pyridine

25



a) 2-(4-Fluorophenyl)-3-(4-pyridyl)-pyrazolo[1,5-a]pyridine.

To a solution of 2-(4-fluorophenyl)-3-bromopyrazolo[1,5-a]pyridine (0.2g, 0.68 mmol) and 4-(tributylstannyl)pyridine (0.38 g, 1 mmol) in dry toluene (10 mL) was added tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0) (0.03 g, 0.03 mmol) and the mixture was heated at reflux temperature under a nitrogen atmosphere for about 48 hours. The mixture was cooled to room temperature and diluted with diethyl ether (40 mL). The

WO 02/078701

PCT/US02/08621

105

mixture was poured into a 10% aqueous solution of potassium fluoride (20 mL) and the mixture was stirred for 1 hour. The biphasic mixture was filtered through a pad (1 cm) of diatomaceous earth and the organic phase was separated. The aqueous phase was extracted with diethyl ether (10 mL) and the combined organic phases are washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and the solvent evaporated under reduced pressure. The residue was purified using silica gel chromatography with 20% ethyl acetate in hexanes, followed by 50% ethyl acetate in hexanes, as eluent to give the title compound as an off white solid, 0.16 g (80%). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.58 (s, 2H), 8.50 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 7.63 (d, 1H, 9 Hz), 7.52 (m, 2H), 7.27-7.20 (m, 3H), 7.06 (t, 2H, 8.7 Hz), 6.86 dt, 1H, J = 7, 1 Hz). MS (+ve ion electrospray) 290 (100), (MH<sup>+</sup>).

b) 2-(4-Fluorophenyl)-3-bromopyrazolo[1,5-a]pyridine.

To a solution of 2-(4-fluorophenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylic acid (0.96g, 3.75 mmol) in dry *N,N*-dimethylformamide (10 mL) was added sodium bicarbonate (0.95 g, 11.3 mmol) followed by *N*-bromosuccinimide (0.667 g, 3.75 mmol) and the mixture was stirred at room temperature under a nitrogen atmosphere for about 90 minutes. The mixture was poured into water (300 mL) and the resulting solid was collected by filtration and washed with water. The solid was dissolved in 10:1 chloroform:methanol (10 mL) and filtered through a pad (0.5 cm) of silica gel using 10:1 chloroform:methanol as eluent. The filtrate was evaporated to leave the title compound as a tan solid, 0.87g (80%). <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub> DMSO) δ 8.7 (d, 1H, J = 6.9 Hz), 8.02 (dd, 2H, J = 8.7, 5.7 Hz), 7.61 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.40 (t, 1H, J = 6 Hz), 7.38 (t, 2H, J = 9 Hz), 7.04 (t, 1H, J = 6.9 Hz). MS (+ve ion electrospray) 293 (100), (MH<sup>+</sup>).

c) 2-(4-Fluorophenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylic acid.

A solution of methyl 2-(4-fluorophenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylate (5.0g, 18.5 mmol) in 2N aqueous sodium hydroxide (50 mL) and methanol (30 mL) was heated at reflux for about 3 hours. The mixture was filtered and the filtrate was washed with diethyl ether (20 mL) and then concentrated under reduced pressure to about half the original volume. Concentrated hydrochloric acid was added to adjust

WO 02/078701

PCT/US02/08621

106

the pH to about 2 and the resulting solid was collected by filtration and washed with water and dried under vacuum to give the title compound as a white solid, 4.8 g (ca. 100%). <sup>1</sup>H NMR (d6 DMSO) δ 12.43 (s, 1H), 8.84 (d, 1H, J = 6.9 Hz), 8.14 (d, 1H, J = 9 Hz), 7.82 (m, 2H), 7.57 (t, 1H, J = 8.1 Hz), 7.28 (t, 2H, J = 9 Hz), 7.15 (td, 1H, J = 6.9, 1.2 Hz). MS (+ve ion electrospray) 257 (100), (MH<sup>+</sup>).

d) Methyl 2-(4-fluorophenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylate.

A stirred solution of methyl 3-(4-fluorophenyl)propionate (8.02g, 45 mmol) and 1-aminopyridinium iodide (10 g, 45 mmol) in dry acetonitrile (150 mL) was cooled to about 0 °C. A solution of 1,8-diazabicycloundec-7-ene (13.7 g, 90 mmol) in dry acetonitrile (50 mL) was added dropwise over 1 hour. The mixture was allowed to stir at room temperature for about 18h. The reaction mixture was cooled in an ice bath for about 30 minutes and the precipitate was collected by filtration and washed with cold acetonitrile (10 mL). The solid was dried under reduced pressure to give the title compound as a white solid, 8.48 g (70%). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.50 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 8.18 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.78 (m, 2H), 7.42 (t, 1H, J = 8.4 Hz), 7.13 (t, 2H, J = 8.8 Hz), 6.97 (td, 1H, J = 6.8, 1 Hz). MS (+ve ion electrospray) 271 (100), (MH<sup>+</sup>).

e) Methyl 3-(4-fluorophenyl)propionate.

A solution of 1-(4-fluorophenyl)-2-trimethylsilylacetylene (64 g, 0.33 mol) in dry diethyl ether (400 mL) was cooled to 0°C under a nitrogen atmosphere. To this solution was added, dropwise over 45 minutes, a solution of tetrabutylammonium fluoride (1M in tetrahydrofuran, 330 mL, 0.33 mol) via a dropping funnel maintaining the internal temperature below 2°C. The mixture was allowed to warm to room temperature over about 1 hour. Diethyl ether (300 mL) was added to the mixture and the organic solution was washed with water, saturated brine and then dried over anhydrous magnesium sulfate. The magnesium sulfate was removed by filtration and the filtrate was cooled to about -78°C. n-Butyl lithium (1.6M in hexanes, 450 mL, 0.72 mol) was added dropwise via a dropping funnel over about 1 hour while the temperature was maintained below -66°C. After complete addition the mixture was stirred at -78°C for about 1 hour and then a precooled solution of methyl

WO 02/078701

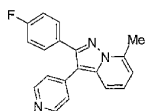
PCT/US02/08621

107

chloroformate (110 mL, 1.4 mol) in dry diethyl ether (200 mL) was added in a continuous stream as fast as possible. The mixture was allowed to cool to  $-78^{\circ}\text{C}$  and the allowed to warm to room temperature over 1.5h. The organic reaction mixture was washed with water and saturated brine and then dried over anhydrous magnesium sulfate. The solvents are remove under reduced pressure and the residue dried under reduced pressure to give the title compound as a brown solid, 36.5 g (61%).  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.58 (dd, 2H,  $J = 9, 5.4$  Hz), 7.07 (t, 2H,  $J = 8.5$  Hz), 3.84 (s, 3H). MS (+ve ion electrospray) 178 (30), ( $\text{M}^+$ ).

- 10 f) 1-(4-Fluorophenyl)-2-trimethylsilylacetylene.  
4-Fluoriodobenzene (112 mL, 0.97 mol) and triethylamine (176 mL, 1.26 mol) are dissolved in dry tetrahydrofuran (1.2 L) and nitrogen gas was bubbled through the solution for about 20 min. Copper (I) iodide (1.08 g, 5.7 mmol) and bis(triphenylphosphine)palladium dichloride (2.15 g, 3 mmol) are added and then trimethylsilylacetylene (178 mL, 1.3 mol) was added dropwise over about 40 min with the temperature being maintained at about  $23^{\circ}\text{C}$ . A large amount of precipitate forms (presumably  $\text{Et}_3\text{NHCl}$ ) which necessitates mechanical stirring. Following complete addition of the trimethylsilylacetylene the mixture was allowed to stir at room temperature for about 18 hours. The mixture was filtered and the solid washed with cyclohexane. The combined filtrates are concentrated under reduce pressure to give a brown oil. Application of this oil to a pad of silica gel followed by elution with cyclohexane gave a yellow solution. Removal of the solvent gave the title compound as a yellow oil; 182.8 g (95%).
- 20

- 25 Example 74: 2-(4-Fluorophenyl)-7-methyl-3-(4-pyridinyl)pyrazolo[1,5- $\alpha$ ]pyridine



- 30 a) 2-(4-Fluorophenyl)-7-methyl-3-(4-pyridinyl)pyrazolo[1,5- $\alpha$ ]pyridine.

WO 02/078701

PCT/US02/08621

108

In a similar manner as described in **Example 73**, from 2-(4-fluorophenyl)-3-bromo-7-methylpyrazolo[1,5-a]pyridine (0.1 g, 0.33 mmol) and 4-(tri-n-butyl)stannylpyridine (0.17 g, 0.46 mmol) was obtained the title compound as a white solid, 0.016 g (14%).

This material was dissolved in diethyl ether and treated with HCl in diethyl ether to

- 5 afford the corresponding hydrochloride salt. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.74 (d, 2H, J=6.6Hz), 7.91 (d, 1H, J=8.9Hz), 7.81 (d, 2H, J=6.6Hz), 7.61 (m, 2H), 7.56 (t, 1H, J=15.9Hz), 7.34 (t, 2H, J=17.6Hz), 7.15 (d, 1H, J=6.9Hz), 2.79 (s, 3H). MS (+ve electrospray) 303 (100), (M+).

- 10 b) 2-(4-Fluorophenyl)-3-bromo-7-methyl-pyrazolo[1,5-a]pyridine.

Following the procedure outlined in **Example 73**, from 2-(4-fluorophenyl)-7-methyl-pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylic acid was obtained the title compound, <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.00 (m, 2H), 7.38 (d, 1H, J=8.8Hz), 7.11 (m, 3H), 6.62 (d, 1H, J=6.9Hz), 2.71 (s, 3H). MS (+ve electrospray) 306 (25), (MH+).

15

- c) 2-(4-Fluorophenyl)-7-methyl-pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylic acid.

In a similar manner as described in **Example 73**, from methyl 2-(4-fluorophenyl)-7-methyl-pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylate was obtained the title compound as a

white solid, <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.08 (d, 1H, J=8.8Hz), 7.84 (m, 2H), 7.76 (m, 1H),

- 20 7.53 (m, 1H), 7.30 (t, 2H, J=17.8Hz), 7.09 (d, 1H, J=6.8Hz), 2.75 (s, 3H). MS (+ve electrospray) 270 (100), (M+).

- d) Methyl 2-(4-fluorophenyl)-7-methyl-pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylate.

To a stirred solution of methyl 3-(4-fluorophenyl)propionate (3.47 g, 19.5 mmol) and

- 25 1-amino-2-methylpyridinium 2,4,6-trimethylbenzenesulfonate (6.0 g, 19.5 mmol) in dry acetonitrile (75 mL) was added, dropwise over 10 min a solution of 1,8-diazabicycloundec-7-ene (5.82 mL, 39 mmol) in dry acetonitrile (25 mL). The mixture was allowed to stir at room temperature for about 18 hours. The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was partitioned between water
- 30 (500 mL) and ethyl acetate (250 mL) and the organic phase separated. The aqueous was extracted with ethyl acetate and the combined organic extracts are dried over

WO 02/078701

PCT/US02/08621

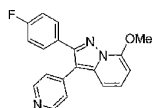
109

anhydrous magnesium sulfate, and the solvent removed under vacuum. The residue was purified by chromatography on silica gel using 10:1 hexanes:ethyl acetate as eluent to give the title compound as a white solid, 4.65 g (86%). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.15 (d, 1H, J=8.8Hz), 7.86 (m, 2H), 7.41 (t, 1H, J=8.9Hz), 7.19 (t, 2H, J=17.6Hz), 6.87 (d, 1H, J=7.0Hz), 3.89 (s, 3H), 2.85 (s, 3H). MS (+ve ion electrospray) 285 (100), (MH<sup>+</sup>).

e) 1-Amino-2-methylpyridinium 2,4,6-trimethylbenzenesulfonate.

To cold (0°C) trifluoroacetic acid (50 mL) was added N-tert-butoxycarbonyl-O-(mesitylsulfonyl)hydroxylamine (16.09 g, 51 mmol) in portions over about 15 minutes. The solution was then stirred for about 15 minutes at room temperature. The solution was poured into ice water (250 mL) and the resulting white precipitate was collected by filtration and air-dried for 5 minutes. The solid was dissolved in chloroform (100 mL) and this solution was dried over anhydrous magnesium sulfate. The magnesium sulfate was removed by filtration and the filtrate was added to a solution of 2-picoline (5.0 g, 54 mmol) in chloroform (5 mL). The mixture was stirred for 45 min and then filtered. To the filtrate was added diethyl ether (225 mL) and the product allowed to precipitate. The solid was collected by filtration, washed with diethyl ether (50 mL) and dried to give the title compound as a white solid, 12.9 g (82%). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 9.45 (d, 1H), 8.4 (s, 2H), 7.84 (t, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.50 (d, 1H), 6.80 (s, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.62 (s, 6H), 2.25 (s, 3H). MS (+ve electrospray) 109 (100), (M<sup>+</sup>).

Example 75: 2-(4-Fluorophenyl)-7-methoxy-3-(4-pyridinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine



25

In a similar manner as described in Examples 73 and 74, from 2-methoxypyridine was obtained the title compound. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4.12 (s, 3H), 6.52 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 7.24 (m, 4H), 7.35 (m, 2H), 7.51 (dd, 2H, J = 5.6 Hz, 8.8 Hz), 8.53 (d, 2H, J = 6.0 Hz). MS (ES<sup>+</sup>) m/z 320 (M<sup>+</sup> + H).

30

WO 02/078701

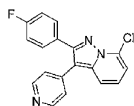
PCT/US02/08621

110

Alternatively, 2-(4-fluorophenyl)-7-methoxy-3-(4-pyridinyl)pyrazolo[1,5-*a*]-pyridine can be prepared from 7-chloro-2-(4-fluorophenyl)-3-(4-pyridinyl)pyrazolo[1,5-*a*]-pyridine (see **Example 76**) by the following procedure: 7-chloro-2-(4-fluorophenyl)-3-(4-pyridinyl)pyrazolo[1,5-*a*]-pyridine (0.05 g, 0.15 mmol) was added to a solution of sodium methoxide (0.75 mmol) in dry methanol (5 mL) and the mixture was heated at reflux for about 24 hours. Water was added and the mixture was extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts are washed with brine and dried over anhydrous magnesium sulfate. The solution was filtered through a short pad of silica gel and the solvent was evaporated under vacuum. The residue was purified by silica gel chromatography using 1:10 MeOH:Ethyl acetate to give the title compound, 0.039 g (80%). <sup>1</sup>H NMR and MS are identical to those described above.

Example 76: 7-Chloro-2-(4-fluorophenyl)-3-(4-pyridinyl)pyrazolo[1,5-*a*]-pyridine

15



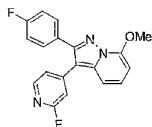
A stirred solution of 2-(4-fluorophenyl)-3-(4-pyridinyl)-pyrazolo[1,5-*a*]pyridine (from **Example 73**, 100 mg, 0.346 mmol) in dry tetrahydrofuran (4 mL) was cooled to about -78 °C under N<sub>2</sub> and *n*-butyllithium in hexanes (2.5 M in hexanes, 0.27 mL, 0.7 mmol) was added dropwise. The mixture was stirred at -78 °C for about 30 min and a solution of *p*-toluenesulfonyl chloride (0.15 g, 0.76 mmol) in dry tetrahydrofuran (1 mL) was added. The mixture was allowed to warm to room temperature over 30 min and was stirred at room temperature for 1 hour. Water was added and the mixture was poured into a separatory funnel. The organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were dried using anhydrous magnesium sulfate, filtered and evaporated. Purification by silica gel chromatography yielded the title compound, 0.087 g (78.6%). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 8.8.65 (d, 2H, *J* = 5.8 Hz), 7.55-7.69 (m, 3H), 7.30 (d, 2H, *J* = 5.8 Hz), 7.11-7.21 (m, 1H), 7.04-7.13 (m, 3H). MS (ES +ve): 326 (25, M+3), 323 (50, M<sup>+</sup>), 290 (100).

WO 02/078701

PCT/US02/08621

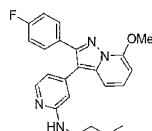
111

Example 77: 2-(4-Fluorophenyl)-3-(2-fluoro-4-pyridinyl)-7-methoxypyrazolo[1,5-*a*]pyridine



A solution of 3-bromo-2-(4-fluorophenyl)-7-methoxypyrazolo[1,5-*a*]pyridine (from Example 74, 180 mg, 0.560 mmol), 2-fluoropyridin-4-ylboronic acid (from Example 80, 112 mg, 0.800 mmol) and dichlorobis(triphenylphosphine)palladium (40.0 mg, 0.056 mmol) in *N,N*-dimethylformamide (6.00 mL) was placed in a pre-heated oil bath at 110°C. To the reaction was added, in a dropwise manner, 2M sodium carbonate (0.840 mL, 1.68 mmol). The reaction was allowed to stir for three hours before cooling to room temperature and filtering through a Celite 545 pad. The Celite filter was washed with ethyl acetate and the filtrate was concentrated to dryness at 50°C under vacuum. The residue was dissolved in methylene chloride and dried over anhydrous magnesium sulfate. The drying agent was removed by filtration and the filtrate was concentrated and purified by silica gel chromatography to yield the title compound (110 mg, 0.326 mmol, 58%). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.14(d, 1H, J=5.5 Hz), 7.53(dd, 2H, J=6.0, 8.0 Hz), 7.24–7.32(m, 2H), 7.00–7.10(m, 3H), 6.89(s, 1H), 6.23(dd, 1H, J=2.0, 6.0 Hz), 4.2(s, 3H). MS (ES+ve): 338.1 (40, M<sup>+</sup>), 323.1 (100).

Example 78: *N*-Butyl-4-[2-(4-fluorophenyl)-7-methoxypyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-pyridinamine



In a sealed-tube was combined 2-(4-Fluorophenyl)-3-(2-fluoro-4-pyridinyl)-7-methoxypyrazolo[1,5-*a*]pyridine (from Example 77, 20 mg, 0.06 mmol) and *n*-butylamine (2.0 mL, 1.5 g, 20 mmol), and the reaction was placed in a pre-heated oil



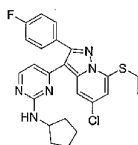
WO 02/078701

PCT/US02/08621

112

bath at 130°C. The reaction was stirred at 130°C until consumption of starting material was indicated by TLC analysis (50% ethyl acetate in hexanes). The contents of the sealed-tube was transferred to a flask and concentrated to dryness at 50°C under high vacuum. The residue was purified by silica gel chromatography to yield the title compound, 2.0 mg (0.005 mmol, 8%). <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-acetone): δ 8.04(d, 1H, J=5.1 Hz), 7.74(dd, 2H, J=5.7, 9.0 Hz), 7.33-7.38(m, 2H), 7.22(t, 2H, J=9.0 Hz), 6.45-6.54(m, 3H), 4.25(s, 3H), 3.30-3.40(m, 2H), 1.60(quint, 2H, J=7.2 Hz), 1.45(sext, 2H, J=7.2 Hz), 0.9(t, 3H, J=7.2 Hz). MS (ES+ve): 391.1 (100, M<sup>+</sup>), 376.3 (100).

- 10 Example 79: N-{4-[5-Chloro-7-(ethylsulfanyl)-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinyl}-N-cyclopentylamine



- a) 2-(4-Chloro-2-pyridinyl)-1-(4-fluorophenyl)ethanone.  
To a cold (0°C) solution of 4-chloro-2-picoline (5.0 g, 39 mmol) and ethyl 4-fluorobenzoate (6.6 g, 39 mmol) in tetrahydrofuran (100 mL) was added lithium bis(trimethylsilyl)amide (80 mL, 1.0 M in tetrahydrofuran, 80 mmol) dropwise via a pressure equalizing funnel over 30 minutes. Upon complete addition, the cold bath was removed and the resulting solution was stirred at room temperature for 15 hours. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and methanol was added to the reaction, resulting in the formation of a white precipitate. The precipitate was collected by filtration and dried to give 2-(4-chloro-2-pyridinyl)-1-(4-fluorophenyl)ethanone (9.6 g, 99%) as a white solid. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7.90 (m, 3H), 7.11 (t, 2H), 6.56 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 4.14 (m, 2H); <sup>19</sup>F-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 115.67; MS m/z 250 (M+1).

30

WO 02/078701

PCT/US02/08621

113

## b) 2-(4-Chloro-2-pyridinyl)-1-(4-fluorophenyl)ethanone oxime.

To a solution of 2-(4-chloro-2-pyridinyl)-1-(4-fluorophenyl)ethanone (9.6 g, 38 mmol) in methanol (200 mL) was added hydroxylamine hydrochloride (13.5 g, 190 mmol) followed by the addition of a sodium hydroxide solution (7.8 g, 190 mmol in 50 mL of water). The resulting suspension was heated at reflux for 2 hours and then allowed to cool to room temperature. The mixture was concentrated and water was added to the resulting slurry. A white precipitate formed, which was collected by filtration, washed with water and dried (magnesium sulfate) to give 2-(4-chloro-2-pyridinyl)-1-(4-fluorophenyl)ethanone oxime (8.45 g, 84%) as a white solid. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11.56 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.22 (m, 2H), 4.29 (s, 2H); <sup>19</sup>F-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 113.44; MS *m/z* 265 (M+1).

c) 5-Chloro-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridine.

To a solution of 2-(4-chloro-2-pyridinyl)-1-(4-fluorophenyl)ethanone oxime (8.0 g, 30 mmol) in 1,2-dimethoxyethane (50 mL) at 0°C was added trifluoroacetic anhydride (6.3 g, 30 mmol), keeping the temperature below 10°C during the addition. After the addition was complete, the reaction was warmed to room temperature. The solution was then cooled to 4°C and a solution of triethylamine (8.4 mL, 60 mmol) in 1,2-dimethoxyethane (20 mL) was added over a period of 0.5 hours. The mixture was allowed to warm to room temperature and was stirred for 1.5 hours. To this mixture was added iron(II) chloride (40 mg) and the reaction was heated at 75°C for 15 hours. The reaction mixture was poured into water (300 mL). The resulting suspension was extracted with ethyl acetate. The combined organics were dried (magnesium sulfate), filtered and concentrated to a solid residue. This residue was purified by flash chromatography (1:1 ethyl acetate-hexane) to give 5-chloro-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridine (4.2 g, 57 %) as a white solid. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.36 (d, 1H), 7.93 (q, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.15 (t, 2H), 6.70 (dd, 1H), 6.69 (s, 1H); <sup>19</sup>F-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 113.30; MS *m/z* 247 (M+1).

d) 5-Chloro-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridine-3-carbaldehyde.

Phosphorous oxychloride (0.6 mL, 6.4 mmol) was added to N,N-dimethylformamide

WO 02/078701

PCT/US02/08621

114

(10 mL) and the resulting mixture stirred at room temperature for 10 minutes. 5-Chloro-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridine (1.0 g, 4.1 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 12 hours. The reaction mixture was poured into ice-water and neutralized to pH 7 with aqueous ammonium hydroxide.

- 5 The resulting slurry was extracted with dichloromethane (3 x 40 mL). The combined organics were washed with brine, dried (magnesium sulfate), filtered and concentrated to give, after recrystallization from acetonitrile, 5-chloro-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridine-3-carbaldehyde (0.95 g, 85 %) as a white solid. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 810.07 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.78 (q, 2H), 7.22 (t, 2H), 7.07 (dd, 1H); MS *m/z* 275 (M+1).

c) 1-[5-Chloro-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-butyne-1-one.

- To a solution of 5-chloro-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridine-3-carbaldehyde (0.93 g, 3.4 mmol) in tetrahydrofuran (20 mL) at -78°C was added ethynylmagnesium bromide (16 mL, 0.5 M in tetrahydrofuran, 8.0 mmol). The mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 1 hour. Water was added to the reaction and the resulting mixture was extracted with ethyl acetate. The ethyl acetate phase was dried (magnesium sulfate), filtered and concentrated to a solid residue. This residue was dissolved in dichloromethane (50 mL) and manganese dioxide (5 g) was added. This slurry was stirred at room temperature for 2 hours. The manganese dioxide was removed by filtration and the filtrate was concentrated to a solid. This solid was purified by flash chromatography (dichloromethane) to give 1-[5-chloro-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-butyne-1-one (0.63 g, 62 % for two steps) as a white solid. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.52 (d, 1H), 8.47 (d, 1H), 7.69 (q, 2H), 7.18 (t, 2H), 7.07 (dd, 1H), 3.00 (s, 1H); <sup>13</sup>F-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 111.69; MS *m/z* 299 (M+1).

f) 4-[5-Chloro-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-*N*-cyclopentyl-2-pyrimidinamine.

- To a solution of 1-[5-chloro-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-butyne-1-one (0.61 g, 2.0 mmol) in *N,N*-dimethylformamide was added cyclopentyl guanidine hydrochloride (0.67 g, 4.1 mmol) followed by anhydrous potassium carbonate (0.57 g,

WO 02/078701

PCT/US02/08621

115

4.1 mmol). The resulting mixture was heated at 80°C for 12 hours. Upon cooling to room temperature, water was added. The mixture was extracted with ethyl acetate. The ethyl acetate phase was washed with brine, dried (magnesium sulfate), filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified by flash

5 chromatography (1:1 ethyl acetate-hexane) to give, after recrystallization from acetonitrile, 4-[5-chloro-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-*N*-cyclopentyl-2-pyrimidinamine (0.6 g, 74 %) as a white solid. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.54 (broad s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.60 (q, 2H), 7.16 (t, 2H), 6.88 (dd, 1H), 6.28 (d, 1H), 5.22 (d, 1H), 4.40 (m, 1H), 1.4-2.2 (m, 8H); <sup>19</sup>F-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 112.5; MS *m/z* 408 (M+1).

g) *N*-{4-[5-Chloro-7-(ethylsulfanyl)-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinyl}-*N*-cyclopentylamine.

To a solution of 4-[5-chloro-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-*N*-cyclopentyl-2-pyrimidinamine (150 mg, 0.37 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (5 mL) at -78°C was added *n*-butyllithium (0.7 mL, 1.1 mmol of 1.6 M solution in hexane). The resulting solution was stirred for 10 minutes at -78°C, followed by addition of diethyldisulfide (0.14 mL, 1.1 mmol). The reaction was stirred at -78°C for 20 minutes and then allowed to warm to room temperature. Water and ethyl acetate  
20 were added to the reaction mixture. The phases were separated, the aqueous phase washed with ethyl acetate and the combined organic phase dried (magnesium sulfate), filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting solid was purified by flash chromatography (1:1 ethyl acetate-hexane) to give, after recrystallization from ethyl acetate *N*-{4-[5-chloro-7-(ethylsulfanyl)-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinyl}-*N*-cyclopentylamine (90 mg, 52%) as a solid. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.42 (broad s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.66 (q, 2H), 7.17 (t, 2H), 6.73 (d, 1H), 6.31 (d, 1H), 5.18 (d, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.22 (q, 2H), 2.0-2.1 (m, 2H), 1.4-1.9 (m, 9H); <sup>19</sup>F-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 112.8; MS *m/z* 468 (M+1).

WO 02/078701

PCT/US02/08621

116

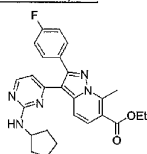
Example 80: 2-Fluoropyridin-4-ylboronic acid

To a stirred solution of n-butyl lithium (3.2 mL, 2.5M, 8.0 mmol) in dry diethyl ether (20 mL) at -78°C was added a solution of 2-fluoro-4-iodopyridine (1.5 g, 6.7 mmol) in dry ether (10 mL) and the reaction mixture was stirred at -78°C for 10 minutes.

- 5 Tributyl borate (2.4 mL, 2.01 g, 8.7 mmol) was added and the reaction mixture was allowed to stir to room temperature over 2 hours. Water (5 mL) was added followed by 2N aqueous sodium hydroxide solution (10 mL) to dissolve the solids. The organic phase was separated. The aqueous phase was acidified to pH3 using 6N HCl and the resulting white solid was collected by filtration and dried under vacuum to give the
- 10 title compound, 0.74 g (78%). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.65 (s, 2H), 8.21 (d, 1H, J = 4.8 Hz), 7.59 (t, 1H, J = 4.8 Hz), 7.37 (d, 1H, J = 1.8 Hz).

Example 81: Ethyl 3-[2-(cyclopentylamino)-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)-7-methylpyrazolo[1,5-g]pyridine-6-carboxylate

15



- 20 a) 1-(4-Fluorophenyl)-2-(2-(5-trifluoromethyl)pyridyl)ethanone.
- To a solution of 4-fluoroacetophenone (13.8g, 0.100mol) and 2-chloro-5-trifluoromethylpyridine (20.0 g, 0.110 mol) in tetrahydrofuran (400 mL) was added sodium hydride (95%, 5.56 g, 0.220 mol) in several portions. The reaction was stirred at room temperature for 72 hours then carefully quenched by the addition of water
- 25 (300 mL) and diethyl ether (200 mL). The organic layer was separated and extracted with 6N HCl (2 x 300 mL). The aqueous extracts were cooled to 0°C and 6N NaOH was used to adjust the solution to pH12. The mixture was then extracted with diethyl ether and the combined organic extracts were dried over magnesium sulfate. The drying agent was removed by filtration and the filtrate was evaporated to dryness to
- 30 afford the title compound as a tautomeric mixture, 20.9g (73%). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ

WO 02/078701

PCT/US02/08621

117

8.87(s), 8.63(s), 8.14(dd, J=5.1, 8.4 Hz), 8.00-7.83(m), 7.51(d, J=8.4 Hz), 7.22-7.12(m), 6.13(s), 4.60(s). MS (ES): 284 (M+1).

b) 1-(4-Fluorophenyl)-2-(2-(5-trifluoromethyl)pyridyl)ethanone oxime.

- 5 To a solution of 1-(4-fluorophenyl)-2-(2-(5-trifluoromethyl)pyridyl)ethanone (80.0 g, 0.282 mol) in methanol (1 L) at room temperature was added 10% aqueous sodium hydroxide (436 mL, 1.09 mol). The resulting solution was stirred vigorously as solid hydroxylamine hydrochloride (98.0 g, 1.40 mol) was added. The mixture was heated to reflux for 2 hours, treated with decolorizing charcoal while hot, then filtered through  
10 Celite while hot. The filtrate was concentrated to one-half its original volume and then cooled to 0°C with stirring for one hour. The resulting solids were collected by filtration, washed with water, and dried under vacuum at 50°C overnight to provide the title compound as a light yellow powder, 73.9g (88%). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.60(s, 1H), 8.86(s, 1H), 8.14(dd, 1H, J=2.1, 8.1 Hz), 7.78(dd, 2H, J=5.7, 9.0 Hz), 7.53(d, 1H, J=8.4 Hz), 7.23(t, 2H, J=9.0 Hz), 4.40(s, 2H). MS (ES): 299 (M+1).

c) 3-(4-Fluorophenyl)-2-(2-(5-trifluoromethyl)pyridyl)-2H-azirine.

- To a solution of 1-(4-fluorophenyl)-2-(2-(5-trifluoromethyl)pyridyl)ethanone oxime (25.0 g, 0.084 mol) in methylene chloride (400 mL) was added triethylamine (46.7 mL, 0.335 mol). The solution was cooled to 0°C under a nitrogen atmosphere, and  
20 trifluoroacetic anhydride (14.1 mL, 0.100 mol) was added dropwise. The reaction was stirred for 0.5 hours then quenched with water. The organic layer was separated and dried over anhydrous magnesium sulfate. The drying agent was removed by filtration and the solvent was evaporated from the filtrate to leave an oil. The residue was  
25 loaded onto a silica gel column and eluted with 15% ethyl acetate in hexanes to give the title compound as an oil which solidified on standing, 19.4 g (82%). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.76(s, 1H), 7.93(dd, 2H, J=5.4, 8.7 Hz), 7.83(dd, 1H, J=2.1, 8.4 Hz), 7.27(t, 2H, J=8.7 Hz), 7.21(d, 1H, J=8.1 Hz), 3.54 (s, 1H). MS (ES): 281 (M+1).

d) 2-(4-Fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine.

- 3-  
30 (4-Fluorophenyl)-2-(2-(5-trifluoromethyl)pyridyl)-2H-azirine (40.0 g, 0.143 mol) was dissolved in 1,2,4-trichlorobenzene (400 mL) and the mixture was heated to 200°C for

WO 02/078701

PCT/US02/08621

118

10 hours. The reaction mixture was then cooled to room temperature and poured onto a silica gel column. The column was eluted with hexanes to remove the 1,2,4-trichlorobenzene, and then with 20% diethyl ether in hexanes to elute the product. The desired fractions were combined and the solvent was evaporated under reduced pressure to leave the title compound, 28.7 g (71%). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.84(s, 1H), 7.98(dd, 2H, J=5.4, 8.7 Hz), 7.65(d, 1H, J=9.3 Hz), 7.28(d, 1H, J=9.3 Hz), 7.20(t, 2H, J=8.7 Hz), 6.88(s, 1H). MS (ES): 281 (M+1).

e) 2-(4-Fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridine-3-carbaldehyde.

To a cold (0 °C) solution of phosphorus oxychloride (8.0 mL, 86 mmol) in *N,N*-dimethylformamide (160 mL) was added 2-(4-fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridine (11.0 g, 39.3 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 72 hours, then quenched with ice water. The solid precipitate was collected on a filter to provide 2-(4-fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridine-3-carbaldehyde (11.4 g, 94%) as a white solid. R<sub>f</sub> 0.45 (4:1 hexanes:ethyl acetate); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.15 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.53 (d, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.27 (t, 2H); <sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ -62.62, -110.62; MS *m/z* 307 (M-1).

f) 1-[2-(4-Fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-propyn-1-ol.

To a cold (-78°C) suspension of 2-(4-fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridine-3-carbaldehyde (11.4 g, 37.0 mmol) in tetrahydrofuran (100 mL) was added ethynylmagnesium bromide (111 mL, 0.5 M in tetrahydrofuran, 56 mmol). The reaction mixture was warmed to room temperature and stirred for 14 hours. The reaction mixture was poured into water and adjusted to neutral pH with 1N aqueous hydrochloric acid. The aqueous mixture was extracted with ethyl acetate. The combined extracts were washed with water and brine. The organic layer was dried over magnesium sulfate. Filtration and concentration provided 1-[2-(4-fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-propyn-1-ol (11.9 g, 96%) as a tan

WO 02/078701

PCT/US02/08621

119

solid. R<sub>f</sub> 0.18 (4:1 hexanes:ethyl acetate); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.81 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.19 (t, 2H), 5.76 (s, 1H), 2.71 (d, 1H), 2.60 (d, 1H); MS *m/z* 335 (M+1).

- 5 g) 1-[2-(4-Fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-propyn-1-one.

To a cold (0°C) solution of 1-[2-(4-fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-propyn-1-ol (5.00 g, 15.0 mmol) in chloroform (400 mL) was added manganese dioxide (130 g, 1.50 mol). The reaction mixture was stirred at 0°C for 1.5  
10 hours. The reaction mixture was filtered through a pad of Celite. The filtrate was concentrated *in vacuo* to provide 1-[2-(4-fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo-  
[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-propyn-1-one (3.44 g, 69%) as a clear oil. R<sub>f</sub> 0.39 (4:1 hexanes:ethyl acetate); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.90 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 7.72-7.69 (m, 3H), 7.17 (m, 2H), 3.06 (s, 1H); MS *m/z* 333 (M+1).

15

- h) *N*-Cyclopentyl-4-[2-(4-fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamine.

To a suspension of *N*-cyclopentylguanidine hydrochloride (2.20 g, 13.5 mmol) in ethanol (70 mL) was added sodium ethoxide (4.5 mL, 3 M in ethanol, 14 mmol). The  
20 mixture was stirred at room temperature for 30 minutes, then cooled to 0°C. To this mixture was added 1-[2-(4-fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-propyn-1-one (3.44 g, 10.4 mmol) portionwise. The reaction mixture was stirred at 0°C for 30 minutes, followed by room temperature for 15 hours. The reaction mixture was diluted with water (400 mL). The solid precipitate was collected  
25 on a filter to provide *N*-cyclopentyl-4-[2-(4-fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamine (4.48 g, 98%) as an orange solid. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.84 (s, 1 H), 8.51 (d, 1 H), 8.11 (d, 1 H), 7.64 (dd, 2 H), 7.44 (dd, 1 H), 7.17 (t, 2 H), 6.33 (d, 1 H), 5.17 (d, 1 H), 4.34 (m, 1 H), 2.15-2.06 (m, 2 H), 1.84-1.52 (m, 6 H); <sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ -62.70, -112.25 MS *m/z* 442 (M+1); mp 155-  
30 156°C.



WO 02/078701

PCT/US02/08621

120

Alternatively, *N*-cyclopentyl-4-[2-(4-fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamine from 2-(4-Fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridine may be synthesized through the following steps.

5

aa) 1-[2-(4-Fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]ethanone.

To a mixture of 2-(4-fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridine (10.30 g, 36.76 mmol) and acetic anhydride (100 mL) was added conc. sulfuric acid (10 drops) and the mixture was stirred and heated at reflux for 1 hour. The reaction mixture was cooled to room temperature and poured into ice water (300 mL). 2*N* Aqueous sodium hydroxide solution was added to raise the pH of the solution to about 10 and the resulting orange precipitate was collected by filtration. The solid was washed with water, air-dried, and then dried under vacuum to afford the title compound as an orange solid, 11.87 g (quant.). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9.58 (s, 1H), 8.41 (d, 1H, J=9.3Hz), 7.89 (d, 1H, J=9.5Hz), 7.74 (m, 2H), 7.39 (m, 2H), 2.22 (s, 3H). MS (ES) 323 (M+1).

10  
15

bb) (2*E*)-3-(Dimethylamino)-1-[2-(4-fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-propen-1-one.

20

A mixture of 1-[2-(4-Fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]ethanone (11.85 g), 36.77 mmol and *N,N*-dimethylformamide dimethyl acetal (100 mL) was stirred at reflux for 17 hours. The mixture was cooled to room temperature and then to 0°C. The resulting orange precipitate was collected by filtration, washed with cold hexanes, and dried under vacuum to afford the title compound as an orange solid, 10.17 g (73%). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9.44 (s, 1H), 8.22 (d, 1H, J=9.4Hz), 7.75 (m, 2H), 7.65 (d, 1H, J=9.5Hz), 7.56 (d, 1H, J=12.4Hz), 7.35 (m, 2H), 5.05 (d, 1H, J=12.3Hz), 3.04 (s, 3H), 2.56 (s, 3H). MS (+ve ion electrospray) 377 (80), (M+).

25

WO 02/078701

PCT/US02/08621

121

cc) *N*-Cyclopentyl-4-[2-(4-fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamine.

To a solution of (2*E*)-3-(dimethylamino)-1-[2-(4-fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-propen-1-one (314 mg, 0.83 mmol) in 1-methyl-2-pyrrolidinone (3 mL) was added *N*-cyclopentylguanidine hydrochloride (271 mg, 1.66 mmol) and potassium carbonate (229 mg, 1.66 mmol). The mixture was heated at 140°C for 8 hours. Upon cooling to room temperature, ether was added followed by water. The organics were washed with brine, and the aqueous layer was extracted with ether. The combined organics were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography on silica (4:1 hexanes:ethyl acetate) to give *N*-cyclopentyl-4-[2-(4-fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamine (204 mg, 56%) as a white solid. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.84 (s, 1 H), 8.51 (d, 1 H), 8.11 (d, 1 H), 7.64 (dd, 2 H), 7.44 (dd, 1 H), 7.17 (t, 2 H), 6.33 (d, 1 H), 5.17 (d, 1 H), 4.34 (m, 1 H), 2.15-2.06 (m, 2 H), 1.84-1.52 (m, 6 H); <sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ -62.70, -112.25; MS *m/z* 442 (M+1); mp 155-156 °C.

i) *N*-Cyclopentyl-4-[2-(4-fluorophenyl)-6-(triethoxymethyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamine.

To a dry round bottom flask was added sodium metal (1.9 g, 83 mmol). Ethanol (110 mL) was added and allowed to react with sodium at room temperature until completely dissolved. *N*-Cyclopentyl-4-[2-(4-fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamine (4.48 g, 10.1 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at 60°C for 18 hours. The reaction mixture was cooled and concentrated *in vacuo* to approximately one-fourth of the original volume. The resulting mixture was diluted with water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water and brine, then dried over magnesium sulfate. Filtration and concentration provided *N*-cyclopentyl-4-[2-(4-fluorophenyl)-6-(triethoxymethyl)-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamine (4.86 g, 92%) as an off-white solid. R<sub>f</sub> 0.15 (4:1 hexanes:ethyl acetate); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.81 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.14 (t, 2H), 6.32 (d, 1H),

WO 02/078701

PCT/US02/08621

122

5.12 (d, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.43 (q, 6H), 2.08 (m, 2H), 1.80-1.51 (m, 6H), 1.21 (t, 9H);  
MS  $m/z$  520 ( $M+1$ ).

j) 4-[7-Chloro-2-(4-fluorophenyl)-6-(triethoxymethyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-*N*-cyclopentyl-2-pyrimidinamine.

To a cold (0°C) solution of diisopropylamine (4.1 mL, 29 mmol) in tetrahydrofuran (25 mL) was added butyllithium (17 mL, 1.6 M in hexanes, 28 mmol) dropwise. The resultant solution was stirred at 0°C for 10 minutes then cooled to -78°C. The reaction mixture was transferred via syringe to a cold (-78°C) solution of *N*-

10 cyclopentyl-4-[2-(4-fluorophenyl)-6-(triethoxymethyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamine (4.86 g, 9.35 mmol) in tetrahydrofuran (25 mL). The reaction mixture was stirred at -78°C for 30 minutes. Carbon tetrachloride (3.6 mL, 37 mmol) was added and the resulting mixture was warmed to room temperature and stirred for 2 hours. The reaction mixture was poured onto ice. After the ice had melted, the aqueous mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water and brine, then dried over sodium sulfate. Filtration and concentration followed by flash chromatography (4:1 hexanes:ethyl acetate) provided 4-[7-chloro-2-(4-fluorophenyl)-6-(triethoxymethyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-*N*-cyclopentyl-2-pyrimidinamine (2.37 g, 46%) as a yellow solid.  $R_f$  0.36 (4:1 hexanes:ethyl acetate);  
20 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.36 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.15 (t, 2H), 6.33 (d, 1H), 5.15 (d, 1H), 4.36 (m, 1H), 3.46 (q, 6H), 2.10 (m, 2H), 1.81-1.53 (m, 6H), 1.26 (t, 9H); MS  $m/z$  554 ( $M+1$ ).

k) Ethyl 7-chloro-3-[2-(cyclopentylamino)-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)-pyrazolo[1,5-*a*]pyridine-6-carboxylate.

25 To a solution of 4-[7-chloro-2-(4-fluorophenyl)-6-(triethoxymethyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-*N*-cyclopentyl-2-pyrimidinamine (375 mg, 0.677 mmol) in acetone (8 mL) and water (2 mL) was added *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (321 mg, 1.69 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 hours, then  
30 quenched with ice water. The reaction mixture was neutralized with saturated aqueous sodium bicarbonate solution, then concentrated *in vacuo* to remove the

WO 02/078701

PCT/US02/08621

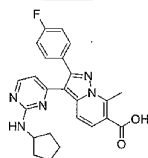
123

majority of the acetone. The resultant mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water and brine, then dried over magnesium sulfate. Filtration and concentration, followed by flash chromatography (29:1

- dichloromethane:methanol) provided ethyl 7-chloro-3-[2-(cyclopentylamino)-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridine-6-carboxylate (175 mg, 54%) as a brown solid. R<sub>f</sub> 0.08 (29:1 dichloromethane:methanol); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.36 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.14 (t, 2H), 6.30 (d, 1H), 5.19 (d, 1H), 4.46 (q, 2H), 4.32 (m, 1H), 2.06 (m, 2H), 1.77-1.21 (m, 9H); MS *m/z* 480 (M+1).

- l) Ethyl 3-[2-(cyclopentylamino)-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)-7-methylpyrazolo[1,5-*a*]pyridine-6-carboxylate.  
To a solution of ethyl 7-chloro-3-[2-(cyclopentylamino)-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridine-6-carboxylate (90 mg, 0.19 mmol) in tetrahydrofuran (1 mL) was added dimethylzinc (281 μL, 2.0 M in toluene, 0.56 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium (21 mg, 0.018 mmol). The reaction mixture was stirred at 60 °C for 16 hours. The reaction mixture was quenched with ice water then extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water and brine, then dried over magnesium sulfate. Filtration and concentration, followed by flash chromatography (49:1 dichloromethane:methanol) provided ethyl 3-[2-(cyclopentylamino)-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)-7-methylpyrazolo[1,5-*a*]pyridine-6-carboxylate (40 mg, 45%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.34 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.19 (t, 2H), 6.36 (d, 1H), 5.33 (br, 1H), 4.47 (q, 2H), 4.38 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.12 (m, 2H), 1.83-1.43 (m, 9H); MS *m/z* 460 (M+1).

- 25 Example 82: 3-[2-(Cyclopentylamino)-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)-7-methylpyrazolo[1,5-*a*]pyridine-6-carboxylic acid



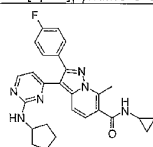
WO 02/078701

PCT/US02/08621

124

To a solution of ethyl 3-[2-(cyclopentylamino)-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)-7-methylpyrazolo[1,5-*a*]pyridine-6-carboxylate (40 mg, 0.087 mmol) in dioxane (600  $\mu$ L) was added lithium hydroxide (300  $\mu$ L, 1M aqueous, 0.30 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature 16 hours. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* to remove dioxane, then diluted with water. The aqueous mixture was acidified with 1 N aqueous hydrochloric acid. Upon standing for 72 hours, a solid precipitate had formed which was collected by filtration to provide 3-[2-(cyclopentylamino)-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)-7-methylpyrazolo[1,5-*a*]pyridine-6-carboxylic acid (31 mg, 82%). R<sub>f</sub> 0.10 (19:1 dichloromethane:methanol); MS *m/z* 432 (M+1).

Example 83: 3-[2-(Cyclopentylamino)-4-pyrimidinyl]-N-cyclopropyl-2-(4-fluorophenyl)-7-methylpyrazolo[1,5-*a*]pyridine-6-carboxamide



Thionyl chloride (200  $\mu$ L, 2.7 mmol) was added to 3-[2-(cyclopentylamino)-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)-7-methylpyrazolo[1,5-*a*]pyridine-6-carboxylic acid (31 mg, 0.072 mmol) which had been pre-cooled to 0°C. The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 hour. The excess thionyl chloride was removed *in vacuo*. To a solution of the residue in dichloromethane (300  $\mu$ L) was added cyclopropylamine (50  $\mu$ L, 0.72 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. The resultant mixture was quenched with water and diluted with ethyl acetate. Saturated aqueous sodium bicarbonate solution was added to the biphasic mixture. The organic layer was washed with water and brine, then dried over magnesium sulfate. Filtration and concentration, followed by flash chromatography (3:2 hexanes:ethyl acetate to 2:3 hexanes:ethyl acetate) provided 3-[2-(cyclopentylamino)-4-pyrimidinyl]-N-cyclopropyl-2-(4-fluorophenyl)-7-methylpyrazolo[1,5-*a*]pyridine-6-carboxamide (15 mg, 44%) as a pale yellow solid. <sup>1</sup>H

WO 02/078701

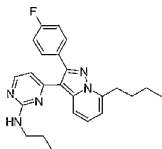
PCT/US02/08621

125

NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.28 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.13 (t, 2H), 6.29 (d, 1H), 5.10 (d, 1H), 4.30 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.94 (m, 1H), 2.05 (m, 2H), 1.76–1.50 (m, 6H), 0.92 (m, 2H), 0.66 (m, 2H); MS  $m/z$  471 (M+1).

5 Example 84: *N*-Butyl-4-[7-butyl-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamine

10



a) 2-(6-Chloro-2-pyridinyl)-1-(4-fluorophenyl)ethanone.

To a cold (0°C) solution of 6-chloro-2-picoline (21.4 mL, 196.0 mmol) and ethyl 4-fluorobenzoate (57.5 mL, 391.2 mmol) in tetrahydrofuran (311 mL) was added lithium bis(trimethylsilyl)amide (391 mL, 1.0 M in tetrahydrofuran, 391.0 mmol) dropwise *via* a pressure equalizing funnel over 1 hour. Upon complete addition, the cold bath was removed and the resultant solution was heated to 45°C for 15 hours. The mixture was cooled to room temperature and quenched by the addition of water. Ether was added and the organic layer was washed with brine. The aqueous layer was extracted with ether and the combined organics were dried over magnesium sulfate. Filtration and concentration gave a solid residue which was purified by recrystallization from ethyl acetate-hexanes to provide 2-(6-chloro-2-pyridinyl)-1-(4-fluorophenyl)ethanone (32.2 g, 66%) as a tinted off-white solid existing as a keto-enol tautomeric mixture. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): for the keto tautomer  $\delta$  8.11 (m, 2 H), 7.66 (t, 1 H), 7.30–7.25 (m 2 H), 7.17 (t, 2 H), 4.48 (s 2 H), <sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  -104.72 (keto), -111.64 (enol); MS  $m/z$  250 (M+1).

b) 2-(6-Chloro-2-pyridinyl)-1-(4-fluorophenyl)ethanone oxime.

To a solution of 2-(6-chloro-2-pyridinyl)-1-(4-fluorophenyl)ethanone (74.9 g, 299.8 mmol) in methanol (900 mL) was added hydroxylamine hydrochloride (104 g, 1.49 mol) followed by sodium hydroxide (600 mL, 10% aqueous, 1.5 mol). The resultant

WO 02/078701

PCT/US02/08621

126

suspension was heated to reflux for 2 hours and then cooled to room temperature. The mixture was concentrated *in vacuo* and the residue taken up in ether and water. The organic layer was washed with brine. The aqueous layer was extracted with ether and the combined organics were dried over magnesium sulfate. Filtration and  
5 concentration gave a solid residue which was purified by recrystallization from ethyl acetate-hexanes to provide 2-(6-chloro-2-pyridinyl)-1-(4-fluorophenyl)ethanone oxime (67.9 g, 86%) as a white solid. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.69 (s, 1 H), 7.71 (dd, 2 H), 7.53 (t, 1 H), 7.18-7.16 (m, 2 H), 7.03 (t, 2 H), 4.37 (s, 2 H); <sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ -111.77; MS *m/z* 265 (M+1).

10

c) 7-Chloro-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridine.  
To a solution of 2-(6-chloro-2-pyridinyl)-1-(4-fluorophenyl)ethanone oxime (109.2 g, 414 mmol) in 1,2-dimethoxyethane (500 mL) at 0°C was added trifluoroacetic anhydride (59 mL, 414 mmol), keeping the temperature below 10°C. After the  
15 addition was complete, the reaction was warmed to 15°C. The solution was then cooled to 4°C and a solution of triethylamine (116 mL, 828 mmol) in 1,2-dimethoxyethane (60 mL) was added over 0.5 hours. After warming to room temperature, the mixture was stirred for 1.5 hours. To this was added iron(II) chloride (0.52 g, 4.1 mmol) and the reaction was heated to reflux for 3 hours. The reaction was  
20 concentrated and the resulting solid was recrystallized from ethyl acetate-hexanes to give 7-chloro-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridine (69.7 g, 68%) as off-white needles. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.03 (m, 2 H), 7.54 (d, 1 H), 7.16 (m, 3 H), 6.93 (d, 1 H), 6.91 (s, 1 H); MS *m/z* 247 (M+1); mp 156-157°C.

25

d) 7-Chloro-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridine-3-carbaldehyde.  
*N,N*-Dimethylformamide (100 mL) was cooled to 0°C and treated with phosphorous oxychloride (5.7 mL, 60.8 mmol). After the addition was complete, the mixture was warmed to room temperature and stirred for 1 hour. To this was added 7-chloro-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridine (10.0 g, 40.5 mmol) and the resultant solution  
30 was stirred overnight. Water was added, followed by dichloromethane. The aqueous layer was extracted with dichloromethane. The combined organics were washed with

WO 02/078701

PCT/US02/08621

127

brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated. The residue was recrystallized from diethyl ether and hexanes to give 7-chloro-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridine-3-carbaldehyde (10.6 g, 95%) as a fluffy white solid. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 10.07 (s, 1 H), 8.37 (d, 1 H), 7.78 (m, 2 H), 7.48 (t, 1 H), 7.20 (m, 3 H); <sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ -111.25; MS *m/z* 275 (M+1); Anal. Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>8</sub>ClFN<sub>2</sub>O: C, 61.22; H, 2.94; N, 10.20. Found: C, 61.34; H, 2.90; N, 10.15; mp 212–213 °C (decomp.).

e) 1-[7-Chloro-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-propyn-1-ol.

In a similar manner as described in **Example 81** from 7-chloro-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridine-3-carbaldehyde (5.49 g, 20.0 mmol) and ethynylmagnesium bromide (100 mL, 0.5 M in tetrahydrofuran, 50.0 mmol) at 0°C, recrystallized from dichloromethane, was obtained 1-[7-chloro-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-propyn-1-ol (5.3 g, 88%) as a pale yellow crystalline solid. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.04 (d, 1 H), 7.79 (m, 2 H), 7.20 (m, 3 H), 7.01 (d, 1 H), 5.77 (m, 1 H), 2.69 (d, 1 H), 2.32 (d, 1 H); MS *m/z* 301 (M+1).

f) 1-[7-Chloro-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-propyn-1-one.

In a similar manner as described in **Example 81**, from 1-[7-chloro-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-propyn-1-ol (5.30 g, 17.6 mmol) was obtained 1-[7-chloro-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-propyn-1-one (4.04 g, 77%) as a yellow solid. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.45 (d, 1 H), 7.67 (m, 2 H), 7.50 (t, 1 H), 7.19 (d, 1 H), 7.12 (t, 2 H), 2.93 (s, 1 H); MS *m/z* 299 (M+1).

g) *N*-Butyl-4-[7-chloro-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamine.

In a similar manner as described in **Example 81** from 1-[7-chloro-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-propyn-1-one (0.50 g, 1.7 mmol), *N*-butylguanidine sulfate and sodium ethoxide (0.81 mL, 21 wt% in ethanol, 2.2 mmol) at room temperature was obtained *N*-butyl-4-[7-chloro-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamine (0.39 g, 59%) as a fluffy pale yellow



WO 02/078701

PCT/US02/08621

128

solid. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.40 (d, 1 H), 8.07 (d, 1 H), 7.65 (m, 2 H), 7.29 (m, 1 H), 7.15 (t, 2 H), 7.06 (d, 1 H), 6.32 (d, 1 H), 5.16 (broad s, 1 H), 3.49 (q, 2 H), 1.71 – 1.41 (m, 4 H), 0.99 (t, 3 H); <sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ -112.77; MS *m/z* 396 (M+1).

- 5 h) *N*-Butyl-4-[7-butyl-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamine.

To a cold (-78°C) solution of 9-methoxy-9-borabicyclo[3.3.1]nonane (1.1 mL, 1.0 M in hexane, 1.1 mmol) in tetrahydrofuran was added *n*-butyllithium (696 µL, 1.6 M in hexane, 1.1 mmol) dropwise. The resultant mixture was warmed to room temperature, then potassium phosphate (371 µL, 3.0 M aqueous, 1.1 mmol) was added. A solution of *N*-butyl-4-[7-chloro-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamine (44 mg, 0.11 mmol) and [1,1'-bis(diphenylphosphino)-ferrocene]dichloropalladium(II) (9 mg, complex with dichloromethane, 0.011 mmol) in *N,N*-dimethylformamide (1.5 mL) was added to the stirring borane solution. The reaction mixture was stirred 16 hours at room temperature. The resultant mixture was diluted with ethyl acetate, washed with water and brine, then dried over magnesium sulfate. Filtration and concentration, followed by flash chromatography (4:1 hexanes:ethylacetate) provided a crude residue. To a solution of the crude residue in dioxane (10 mL) was added saturated aqueous sodium acetate solution (1 mL) and 30% aqueous hydrogen peroxide (1 mL). After stirring at room temperature for 2 hours, the mixture was diluted with ethyl acetate, washed with water and brine, then dried over magnesium sulfate. Filtration and concentration, followed by flash chromatography (59:1 dichloromethane:methanol) provided *N*-butyl-4-[7-butyl-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamine (7 mg, 16%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.29 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.14 (t, 2H), 6.77 (d, 1H), 6.33 (d, 1H), 5.17 (br, 1H), 3.49 (m, 2H), 3.22 (t, 2H), 1.87 (m, 2H), 1.69-1.42 (m, 6H), 1.02-0.97 (m, 6H); MS *m/z* 418 (M+1). To a solution of the product in ether was added 1 M HCl in ether. The precipitated solid was isolated to give the corresponding hydrochloride salt as a pale yellow solid.

30

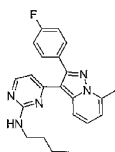
WO 02/078701

PCT/US02/08621

129

Example 85: *N*-Butyl-4-[2-(4-fluorophenyl)-7-methylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamine

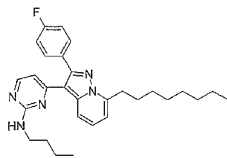
5



To a solution of *N*-butyl-4-[7-chloro-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamine (80 mg, 0.20 mmol) in tetrahydrofuran (1 mL) was added dimethylzinc (304  $\mu$ L, 2.0 M in toluene, 0.60 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (23 mg, 0.02 mmol). The reaction mixture was heated at 60°C for 16 hours. The reaction mixture was cooled, then quenched with ice water. The resultant mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water and brine, then dried over magnesium sulfate. Filtration and concentration, followed by flash chromatography (3:1 hexanes:ethyl acetate) provided *N*-butyl-4-[2-(4-fluorophenyl)-7-methylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamine (24 mg, 32 %) as a yellow solid. R<sub>f</sub> 0.33 (2:1 hexanes:ethyl acetate); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.32 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.27 (m, 1H), 7.13 (t, 2H), 6.77 (d, 1H), 6.31 (d, 1H), 5.17 (br, 1H), 3.48 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 1.65 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 0.97 (t, 3H); MS *m/z* 376 (M+1).

Example 86: *N*-Butyl-4-[2-(4-fluorophenyl)-7-octylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamine

25



A mixture of 9-borabicyclo[3.3.1]nonane dimer (32 mg, 0.13 mmol) and tetrahydrofuran was stirred at room temperature for 2 hours. To the resultant

30

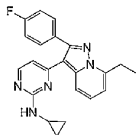
WO 02/078701

PCT/US02/08621

130

solution was added 1-octene (38  $\mu$ L, 0.24 mmol) and the reaction mixture was stirred 4 hours at room temperature. Potassium phosphate (169  $\mu$ L, 3 M aqueous, 0.507 mmol) was added and the reaction was stirred for 15 minutes. A solution of *N*-butyl-4-[7-chloro-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamine (80 mg, 0.20 mmol) and [1,1'-bis(diphenylphosphino)-ferrocene]dichloropalladium(II) (8 mg, 0.01 mmol) in *N,N*-dimethylformamide was added to the borane solution and stirred 18 hours. In a separate flask, 9-borabicyclo[3.3.1]nonane dimer (32 mg, 0.13 mmol) was stirred with tetrahydrofuran for 2 hours, to which 1-octene (38  $\mu$ L, 0.24 mmol) was added and stirred 4 hours. Potassium phosphate (169  $\mu$ L, 3 M aqueous, 0.507 mmol) was added and the solution was stirred for 15 minutes. This fresh borane solution was added to the original reaction mixture. Additional [1,1'-bis(diphenylphosphino)-ferrocene]dichloropalladium(II) (8 mg, 0.01 mmol) was added and the reaction mixture was stirred 24 hours at room temperature. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water and brine, then dried over magnesium sulfate. Filtration and concentration, followed by flash chromatography (39:1 dichloromethane:methanol) provided *N*-butyl-4-[2-(4-fluorophenyl)-7-octylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamine (8 mg, 8%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.80-8.55 (br, 1H), 7.84 (br, 1H), 7.71-7.65 (m, 3H), 7.35 (t, 2H), 7.17 (d, 1H), 6.55 (br, 1H), 3.32 (m, 2H), 3.26 (t, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.54-1.25 (m, 12H), 1.03 (t, 3H), 0.89 (t, 3H); MS *m/z* 474 (*M*+1).

Example 87: *N*-Cyclopropyl-4-[7-ethyl-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamine



a) 4-[7-Chloro-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-*N*-cyclopropyl-2-pyrimidinamine.

WO 02/078701

PCT/US02/08621

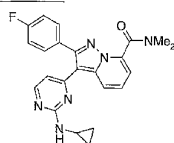
131

In a similar manner as described in Example 84, from 1-[7-chloro-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-propyn-1-one (2.65 g, 8.9 mmol) and *N*-cyclopropylguanidine sulfate (2.27 g, 11.5 mmol) was prepared 4-[7-chloro-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-*N*-cyclopropyl-2-pyrimidinamine (1.59 g, 47%) as a yellow solid. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.66 (m, 1 H), 8.03 (m, 1 H), 7.66 (m, 2 H), 7.35 (t, 1 H), 7.18 (m, 3 H), 6.40 (d, 1 H), 6.06 (broad, 1 H), 2.90 (m, 1 H), 0.91 (m, 2 H), 0.70 (m, 2 H); <sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ -112.22; MS *m/z* 380 (M+1).

b) *N*-Cyclopropyl-4-[7-ethyl-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamine.

In a similar manner as described in Example 85, from 4-[7-chloro-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-*N*-cyclopropyl-2-pyrimidinamine (100 mg, 0.26 mmol) and diethylzinc was prepared *N*-cyclopropyl-4-[7-ethyl-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamine (51.6 mg, 52%) as an off-white solid. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.51 (m, 1 H), 7.99 (m, 1 H), 7.63 (m, 2 H), 7.35 (m, 1 H), 7.16 (t, 2 H), 6.82 (d, 1 H), 6.37 (d, 1 H), 3.25 (q, 2 H), 2.87 (m, 1 H), 1.45 (t, 3 H), 0.88 (m, 2 H), 0.67 (m, 2 H); <sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ -113.32; MS *m/z* 374 (M+1).

Example 88: Dimethyl 2-(4-fluorophenyl)-3-(4-(2-cyclopropylamino)pyrimidinyl)-7-pyrazolo[1,5-*a*]pyridinylcarboxamide



To a stirred solution of 2-(4-fluorophenyl)-7-pyrazolo[1,5-*a*]pyridine (5.38 g, 25 mmol) in dry tetrahydrofuran (100 mL) at -78 °C was added *n*-butyl lithium (2.5 M in hexanes, 12.2 mL, 30 mmol) and the mixture was stirred for 20 min. Dimethyl carbamoyl chloride (7.0 mL, 76 mmol) was added in one portion and the mixture was allowed to warm to room temperature. Diethyl ether was added followed by saturated aqueous sodium bicarbonate solution. The organic phase was separated and dried

WO 02/078701

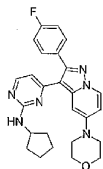
PCT/US02/08621

132

using anhydrous sodium sulfate. The drying agent was removed by filtration and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography to give dimethyl 2-(4-fluorophenyl)-7-pyrazolo[1,5-

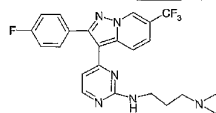
- 5 *a*]pyridinylcarboxamide as a light green solid, 6.07g (85%). In a similar manner as described in **Example 81** from dimethyl 2-(4-fluorophenyl)-7-pyrazolo[1,5-  
 10 *a*]pyridinylcarboxamide was obtained the title compound. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8.71 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz), 8.11 (d, 1H, *J* = 5.1 Hz), 7.65 (m, 2H), 7.57 (dd, 1H, *J* = 7.2, 8.7 Hz), 7.44 (d, 1H, *J* = 2.7 Hz), 7.37 (m, 2H), 7.18 (d, 1H, *J* = 6.3 Hz), 6.26 (d, 1H, *J* = 5.1 Hz), 3.11 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.65 (m, 1H), 0.74 (m, 2H), 0.55 (m, 2H). MS (ES+ve): 417 (87%, M<sup>+</sup>).

Example 89: *N*-Cyclopentyl-4-[2-(4-fluorophenyl)-5-morpholin-4-yl]pyrazolo[1,5-  
 15 *a*]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-amine.



- 20 In a similar manner as described for above examples the title compound was prepared as a solid. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.32 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.63 (q, 2H), 7.15 (t, 2H), 6.66 (dd, 1H), 6.25 (d, 1H), 5.35 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 3.90 (m, 4H), 3.30 (m, 4H), 2.1-2.0 (m, 2H), 1.9-1.5 (m, 6H); <sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ -113.27; MS *m/z* 460 (M+1).

- 25 Example 90: *N'*-{4-[2-(4-Fluorophenyl)-6-trifluoromethylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-yl}-*N*<sup>8</sup>,*N*<sup>9</sup>-dimethylpropane-1,3-diamine



30

WO 02/078701

PCT/US02/08621

133

## a) 1-(4-Fluorophenyl)-2-(2-(5-trifluoromethyl)pyridyl)ethanone.

To a solution of 4-fluoroacetophenone (13.8 g, 0.100 mol) and 2-chloro-5-trifluoromethylpyridine (20.0 g, 0.110 mol) in tetrahydrofuran (400 mL) was added sodium hydride (95%, 5.56 g, 0.220 mol) in several portions. The reaction was stirred at room temperature for 72h then carefully quenched by the addition of water (300 mL) and diethyl ether (200 mL). The organic layer was separated and extracted with 6N hydrochloric acid (2 x 300 mL). The aqueous extracts were cooled to 0°C and 6N sodium hydroxide was used to adjust the solution to pH12. The mixture was then extracted with diethyl ether and the combined organic extracts were dried over magnesium sulfate. The drying agent was removed by filtration and the filtrate was evaporated to dryness to afford the title compound as a tautomeric mixture, 20.9 g (73%). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.87 (s), 8.63 (s), 8.14 (dd, J=5.1, 8.4 Hz), 8.00-7.83 (m), 7.51 (d, J=8.4 Hz), 7.22-7.12 (m), 6.13 (s), 4.60 (s). MS (ES+ve): 284 (M+1).

## 15 b) 1-(4-Fluorophenyl)-2-(2-(5-trifluoromethyl)pyridyl)ethanone oxime.

To a solution of 1-(4-fluorophenyl)-2-(2-(5-trifluoromethyl)pyridyl)ethanone (80.0 g, 0.282 mol) in methanol (1 L) at room temperature was added 10% aqueous sodium hydroxide (436 mL, 1.09 mol). The resulting solution was stirred vigorously as solid hydroxylamine hydrochloride (98.0 g, 1.40 mol) was added. The mixture was heated to reflux for 2h, treated with decolorizing charcoal while hot, then filtered through Celite while hot. The filtrate was concentrated to one-half its original volume and then cooled to 0°C with stirring for one hour. The resulting solids were collected by filtration, washed with water, and dried under vacuum at 50°C overnight to provide the title compound as a light yellow powder, 73.9 g (88%). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.60 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.14 (dd, 1H, J=2.1, 8.1 Hz), 7.78 (dd, 2H, J=5.7, 9.0 Hz), 7.53 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.23 (t, 2H, J=9.0 Hz), 4.40 (s, 2H). MS (ES+ve): 299 (M+1).

## c) 3-(4-Fluorophenyl)-2-(2-(5-trifluoromethyl)pyridyl)-2H-azirine.

To a solution of 1-(4-fluorophenyl)-2-(2-(5-trifluoromethyl)pyridyl)ethanone oxime (25.0 g, 0.084 mol) in methylene chloride (400 mL) was added triethylamine (46.7 mL, 0.335 mol). The solution was cooled to 0°C under a nitrogen atmosphere, and

WO 02/078701

PCT/US02/08621

134

- trifluoroacetic anhydride (14.1 mL, 0.100 mol) was added dropwise. The reaction was stirred for 0.5h then quenched with water. The organic layer was separated and dried over anhydrous magnesium sulfate. The drying agent was removed by filtration and the solvent was evaporated from the filtrate to leave an oil. The residue was loaded
- 5 onto a silica gel column and eluted with 15% ethyl acetate in hexanes to give the title compound as an oil which solidified on standing, 19.4 g (82%). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.76 (s, 1H), 7.93 (dd, 2H, J=5.4, 8.7 Hz), 7.83 (dd, 1H, J=2.1, 8.4 Hz), 7.27 (t, 2H, J=8.7Hz), 7.21 (d, 1H, J=8.1 Hz), 3.54 (s, 1H). MS (ES+ve): 281 (M+1).
- 10 d) 2-(4-Fluorophenyl)-6-trifluoromethylpyrazolo[1,5-*a*]pyridine.  
3-(4-Fluorophenyl)-2-(2-(5-trifluoromethyl)pyridyl)-2H-azirine (40.0 g, 0.143 mol) was dissolved in 1,2,4-trichlorobenzene (400 mL) and the mixture was heated to 200°C for 10h. The reaction mixture was then cooled to room temperature and poured onto a silica gel column. The column was eluted with hexanes to remove the 1,2,4-
- 15 trichlorobenzene, and then with 20% diethyl ether in hexanes to elute the product. The desired fractions were combined and the solvent was evaporated under reduced pressure to leave the title compound, 28.7 g (71%). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.84 (s, 1H), 7.98 (dd, 2H, J=5.4, 8.7 Hz), 7.65 (d, 1H, J=9.3 Hz), 7.28 (d, 1H, J=9.3Hz), 7.20 (t, 2H, J=8.7 Hz), 6.88 (s, 1H). MS (ES+ve): 281 (M+1).
- 20 e) 2-(4-Fluorophenyl)-3-acetyl-6-trifluoromethylpyrazolo[1,5-*a*]pyridine.  
To a mixture of 2-(4-fluorophenyl)-6-trifluoromethylpyrazolo[1,5-*a*]pyridine (10.30 g, 36.76 mmol) and acetic anhydride (100 mL) was added conc. sulfuric acid (10 drops) and the mixture was stirred and heated at reflux for 1h. The reaction mixture was
- 25 cooled to room temperature and poured into ice water (300 mL). 2N Aqueous sodium hydroxide solution was added to raise the pH of the solution to about 10 and the resulting orange precipitate was collected by filtration. The solid was washed with water, air-dried, and then dried under vacuum to afford the title compound as an orange solid, 11.87 g (quant.). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.58 (s, 1H), 8.41 (d, 1H, J=9.3Hz), 7.89 (d, 1H, J=9.5Hz), 7.74 (m, 2H), 7.39 (m, 2H), 2.22 (s, 3H). MS 323 (M+1).
- 30

WO 02/078701

PCT/US02/08621

135

f) 2-(4-Fluorophenyl)-3-(3-(dimethylamino)-2-propenoyl)-6-trifluoromethylpyrazolo[1,5-a]pyridine.

A mixture of 2-(4-fluorophenyl)-3-acetyl-6-trifluoromethylpyrazolo[1,5-a]pyridine (11.85 g, 36.77 mmol) and N,N-dimethylformamide dimethyl acetal (100 mL) was stirred at reflux for 17h. The mixture was cooled to room temperature and then to 0°C. The resulting orange precipitate was collected by filtration, washed with cold hexanes, and dried under vacuum to afford the title compound as an orange solid, 10.17 g (73%). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.44 (s, 1H), 8.22 (d, 1H, J=9.4Hz), 7.75 (m, 2H), 7.65 (d, 1H, J=9.5Hz), 7.56 (d, 1H, J=12.4Hz), 7.35 (m, 2H), 5.05 (d, 1H, J=12.3Hz), 3.04 (s, 3H), 2.56 (s, 3H). MS 377 (M+1).

g) N-[3-(dimethylamino)propyl]-N-[4-{2-(4-fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl}pyrimidin-2-yl]amine.

To a mixture of 2-(4-fluorophenyl)-3-(3-(dimethylamino)-2-propenoyl)-6-trifluoromethylpyrazolo[1,5-a]pyridine (2.52 g, 6.68 mmol) and N-(3-dimethylaminopropyl)guanidine (3.23 g, 2.0 equiv, 13.4 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (50 mL) under nitrogen was added a solution of potassium *t*-butoxide in *t*-butanol (26.7 mL, 4.0 equiv, 26.7 mmol). The mixture was stirred and heated at reflux for about 17 h and then was allowed to cool to room temperature. Water (50 mL) and diethyl ether (100 mL) were added and the organic phase was separated. The aqueous phase was extracted with 25% tetrahydrofuran/ether. The combined organic phases were dried over anhydrous sodium sulfate and activated carbon. The drying agents were removed by filtration and the filtrate was concentrated to give the title compound as a light yellow solid 2.9 g, (95%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.89 (m, 2H), 2.37 (s, 6H), 2.58 (br, 2H), 3.55 (dd, 2H, J = 6.4, 12.4 Hz), 5.87 (br, 1H), 6.30 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 7.12 (t, 2H, J = 8.4 Hz), 7.40 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 7.58 (dd, 2H, J = 5.6, 8.8 Hz), 8.06 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 8.46 (d, 1H, J = 9.6 Hz), 8.79 (s, 1H). MS *m/z* 459.50 (M+1).

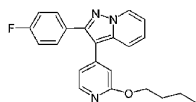


WO 02/078701

PCT/US02/08621

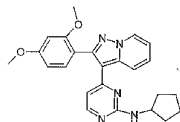
136

Example 91: 3-(2-Butoxypyridin-4-yl)-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridine.



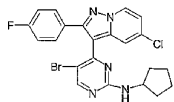
5 In a similar manner as described previously, using 1-butanol in place of an amine, was obtained the title compound. <sup>1</sup>H NMR (acetone-*d*<sub>6</sub>): δ 8.70 (d, 1H, *J* = 7.2 Hz), 8.16 (d, 1H, *J* = 5.4 Hz), 7.76 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz), 7.68 (m, 2H), 7.40 (dd, 1H, *J* = 6.9, 8.7 Hz), 7.23 (m, 2H), 7.06 (dt, 1H, *J* = 6.9, 1.2 Hz), 6.80 (dd, 1H, *J* = 5.4, 1.5 Hz), 6.77 (s, 1H), 4.36 (t, 2H, *J* = 6.6 Hz), 1.77 (quint, 2H, *J* = 3.9 Hz), 1.5 (sext, 2H, *J* = 7.5 Hz), 1.0 (t, 3H, *J* = 7.5 Hz). MS *m/z*: 362 (*M*+1).

Example 92: *N*-Cyclopentyl-4-[2-(2,4-dimethoxyphenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-amine



15 In a similar manner as described above *N*-cyclopentyl-4-[2-(2,4-dimethoxyphenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-amine was obtained:  
 20 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.57 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.26 (m, 1H), 6.86 (m, 1H), 6.59 (d, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.25 (d, 1H), 5.05 (d, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 2.1-1.5 (m, 8H); MS *m/z*: 416 (*M*+1).

25 Example 93: 5-Bromo-4-[5-chloro-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-*N*-cyclopentylpyrimidin-2-amine



30

WO 02/078701

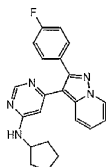
PCT/US02/08621

137

Treatment of 4-[5-chloro-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-*N*-cyclopentylpyrimidin-2-amine (100 mg, 0.25 mmol) with *N*-bromosuccinimide (44 mg, 0.25 mmol) in dichloromethane (5 mL) gave after workup 110 mg (90 %) of the title compound as a solid: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.46 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.63 (m, 3H), 7.11 (t, 2H), 6.87 (dd, 1H), 5.25 (d, 1H), 4.25 (m, 1H), 2.1-1.5 (m, 8H); <sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ -113.0; MS *m/z*: 487 (M+1).

Example 94: *N*-Cyclopentyl-6-[2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-amine

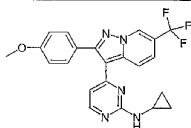
10



The title compound was synthesized as described previously to give: R<sub>r</sub> 0.22 (2:1 hexanes:ethyl acetate); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.58 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.28 (t, 1H), 7.14 (t, 2H), 6.88 (t, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.21 (br, 1H), 3.52 (m, 1H), 1.77-1.53 (m, 6H), 1.35-1.29 (m, 2H); MS *m/z* 374 (M+1).

Example 95: *N*-Cyclopropyl-4-[2-(4-methoxyphenyl)-6-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-amine

25



The title compound was synthesized as described previously to give: <sup>1</sup>H NMR: δ 8.85 (s, 1 H), 8.73 (d, 1 H), 8.09 (d, 1 H), 7.58 (d, 2 H), 7.45 (d, 1 H), 7.02 (d, 2 H), 6.49 (d, 1 H), 5.68 (broad, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 2.89 (m, 1 H), 0.92 (m, 2 H), 0.69 (m, 2 H); <sup>19</sup>F NMR: δ -62.66; MS *m/z* 425 (M+1)

30

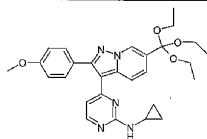
WO 02/078701

PCT/US02/08621

138

Example 96: *N*-Cyclopropyl-4-[2-(4-methoxyphenyl)-6-(triethoxymethyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-amine

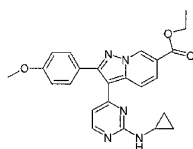
5



The title compound was synthesized as described previously to give: <sup>1</sup>H NMR: δ 8.86 (s, 1 H), 8.64 (d, 1 H), 8.09 (d, 1 H), 7.61 (d, 2 H), 7.50 (d, 1 H), 7.03 (d, 2 H), 6.50 (d, 1 H), 5.64 (broad, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 3.46 (q, 6 H), 2.93 (m, 1 H), 1.25 (t, 9 H), 0.95 (m, 2 H), 0.71 (m, 2 H); MS *m/z* 504 (M+1)

Example 97: Ethyl 3-[2-(cyclopropylamino)pyrimidin-4-yl]-2-(4-methoxyphenyl)-pyrazolo[1,5-*a*]pyridine-6-carboxylate

20

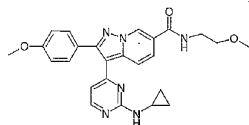


The title compound was synthesized as described previously to give: <sup>1</sup>H NMR: δ 9.21 (s, 1 H), 8.58 (broad, 1 H), 8.09 (d, 1 H), 7.83 (d, 2 H), 7.58 (d, 2 H), 6.99 (d, 2 H), 6.46 (d, 1 H), 5.49 (broad, 1 H), 4.43 (q, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 2.87 (m, 1 H), 1.42 (t, 3 H), 0.89 (m, 2 H), 0.65 (m, 2 H); MS *m/z* 430 (M+1)

25

Example 98: 3-[2-(Cyclopropylamino)pyrimidin-4-yl]-*N*-(2-methoxyethyl)-2-(4-methoxyphenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridine-6-carboxamide

30



WO 02/078701

PCT/US02/08621

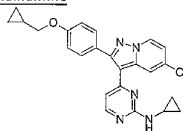
139

The title compound was synthesized as described previously to give:  $^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  9.03 (s, 1 H), 8.60 (broad, 1 H), 8.09 (d, 1 H), 7.61-7.55 (m, 3 H), 6.99 (d, 2 H), 6.51 (broad, 1 H), 6.46 (d, 1 H), 5.42 (broad, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 3.69 (q, 2 H), 3.59 (q, 2 H), 3.41 (s, 3 H), 2.86 (m, 1 H), 0.88 (m, 2 H), 0.65 (m, 2 H); MS  $m/z$  459 (M+1)

5

Example 99: 4-{5-Chloro-2-[4-(cyclopropylmethoxy)phenyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl}-N-cyclopropyl-2-pyrimidinamine

10



The title compound was synthesized as described previously to give:  $^1\text{H}$  NMR  $\text{CDCl}_3$   $\delta$  8.80 (broad s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.53 (d, 2H), 6.98 (d, 2H), 6.85 (dd, 1H), 6.42 (d, 1H), 5.41 (s, 1H), 3.87 (d, 2H), 2.87 (m, 1H), 1.30 (m, 1H), 0.93 (m, 2H), 0.85 (m, 2H), 0.67 (m, 2H), 0.39 (m, 2H). MS  $m/z$  432 (M+1).

15

#### Examples 100-227

Using the techniques described above for **Examples 1-99**, the following additional compounds are prepared.

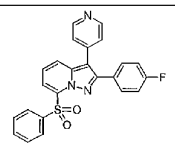
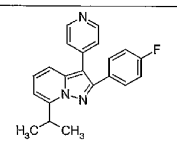
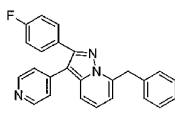
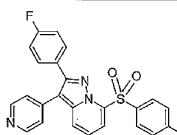
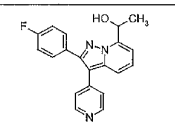
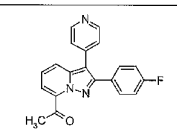
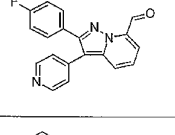
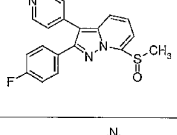
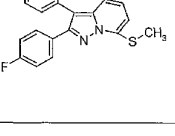
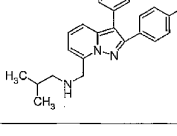
20

Example No. Structure	Example No. Structure
100 	101 
102 	103 

WO 02/078701

PCT/US02/08621

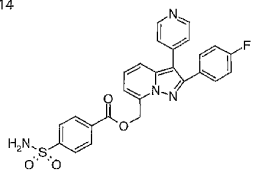
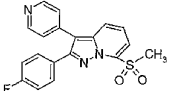
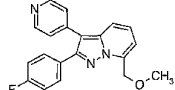
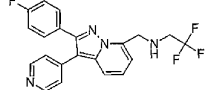
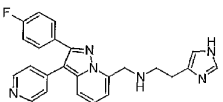
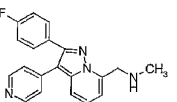
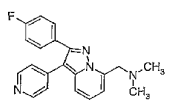
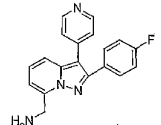
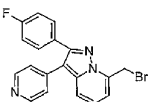
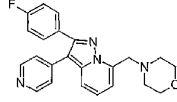
140

Example No. Structure	Example No. Structure
104 	105 
106 	107 
108 	109 
110 	111 
112 	113 

WO 02/078701

PCT/US02/08621

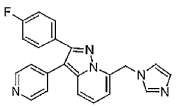
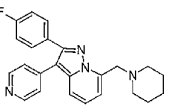
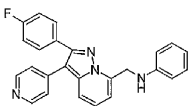
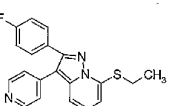
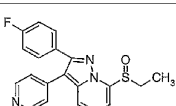
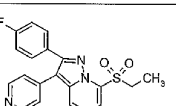
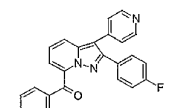
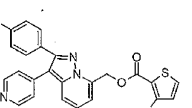
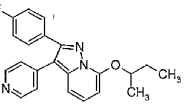
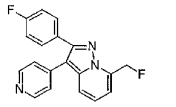
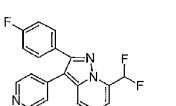
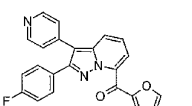
141

Example No. Structure	Example No. Structure
114 	115 
116 	117 
118 	119 
120 	121 
122 	123 

WO 02/078701

PCT/US02/08621

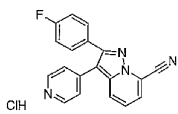
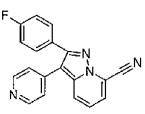
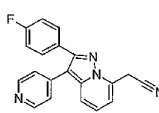
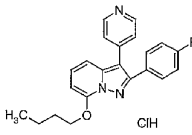
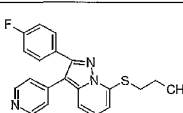
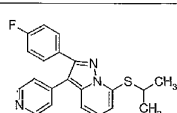
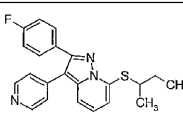
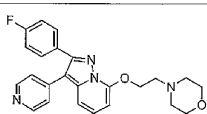
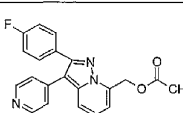
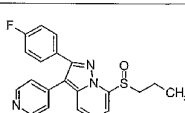
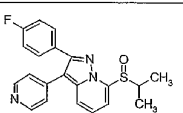
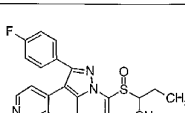
142

Example No. Structure	Example No. Structure
124 	125 
126 	127 
128 	129 
130 	131 
132 	133 
134 	135 

WO 02/078701

PCT/US02/08621

143

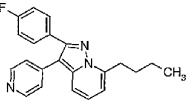
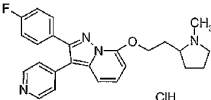
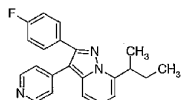
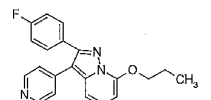
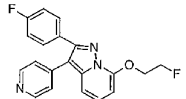
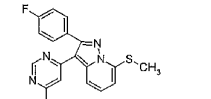
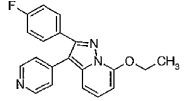
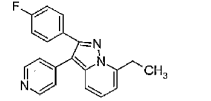
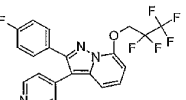
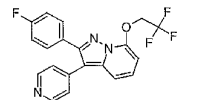
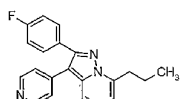
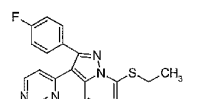
Example No. Structure	Example No. Structure
136 	137 
138 	139 
140 	141 
142 	143 
144 	145 
146 	147 



WO 02/078701

PCT/US02/08621

144

Example No. Structure	Example No. Structure
148 	149 
150 	151 
152 	153 
154 	155 
156 	157 
158 	159 

WO 02/078701

PCT/US02/08621

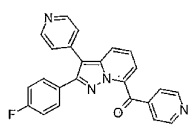
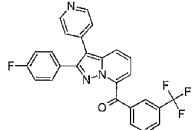
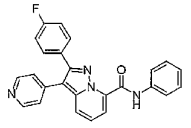
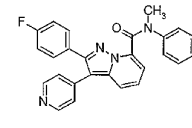
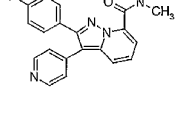
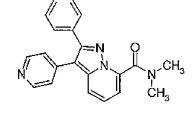
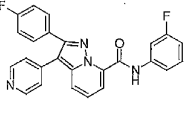
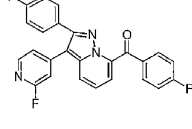
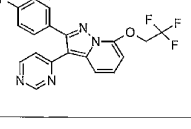
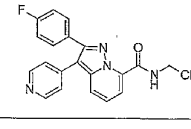
145

Example No. Structure	Example No. Structure
160 	161 
162 	163 
164 	165 
166 	167 
168 	169 

WO 02/078701

PCT/US02/08621

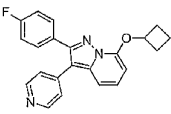
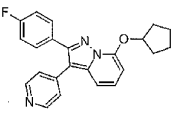
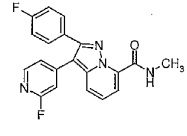
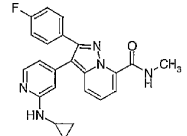
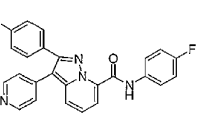
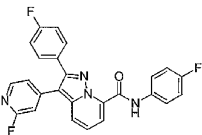
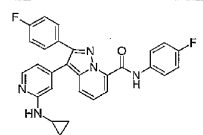
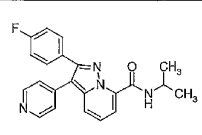
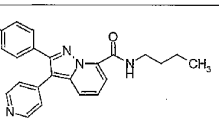
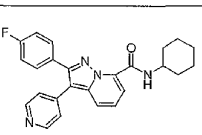
146

Example No. Structure	Example No. Structure
170 	171 
172 	173 
174 	175 
176 	177 
178 	179 

WO 02/078701

PCT/US02/08621

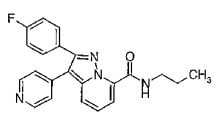
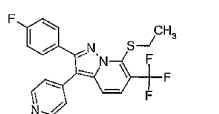
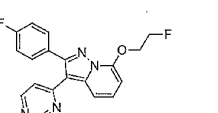
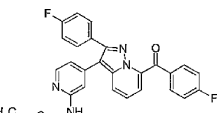
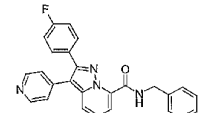
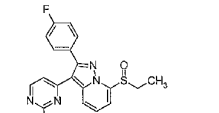
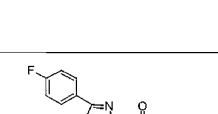
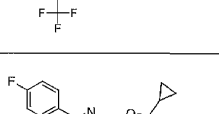
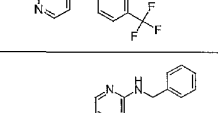
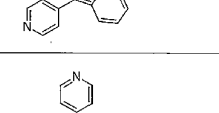
147

Example No. Structure	Example No. Structure
180 	181 
182 	183 
184 	185 
186 	187 
188 	189 

WO 02/078701

PCT/US02/08621

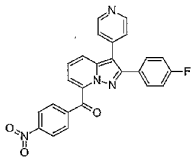
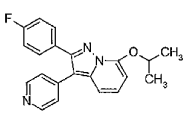
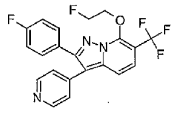
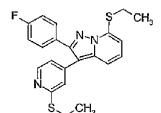
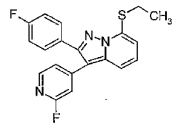
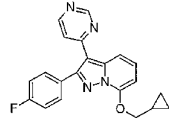
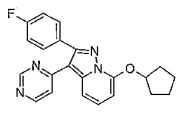
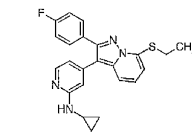
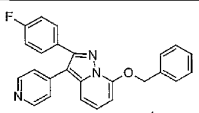
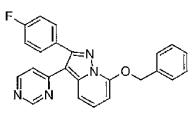
148

Example No. Structure	Example No. Structure
190 	191 
192 	193 
194 	195 
196 	197 
198 	199 

WO 02/078701

PCT/US02/08621

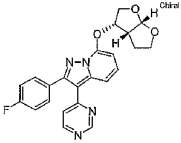
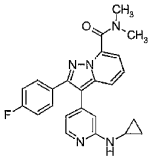
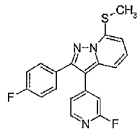
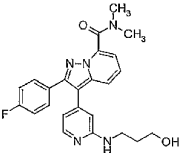
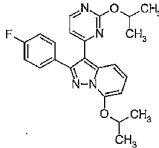
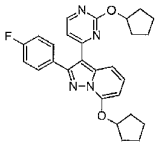
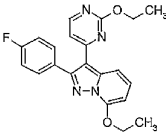
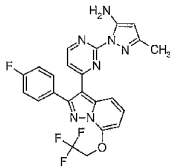
149

Example No. Structure	Example No. Structure
200 	201 
202 	203 
204 	205 
206 	207 
208 	209 

WO 02/078701

PCT/US02/08621

150

Example No. Structure	Example No. Structure
210 	211 
212 	213 
214 	215 
216 	217 





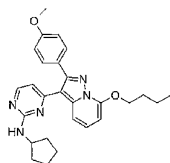
WO 02/078701

PCT/US02/08621

152

Example 228: 4-[7-Butoxy-2-(4-methoxyphenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-*N*-cyclopentyl-2-pyrimidinamine

5

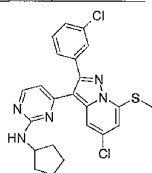


The title compound was prepared in a similar manner as described in above examples to give a yellow solid. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.08 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.30 (m, 1H), 6.97 (d, 2H), 6.34 (d, 1H), 6.23 (d, 1H), 5.13 (d, 1H), 4.41-4.34 (m, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.10 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 1.80-1.54 (m, 8H), 1.02 (t, 3H); MS *m/z* 458 (M+1).

Example 229: 4-[5-Chloro-2-(3-chlorophenyl)-7-(methylsulfonyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-*N*-cyclopentyl-2-pyrimidinamine

15

20



The title compound was prepared in a similar manner as described in above examples to give a yellow solid. R<sub>f</sub> 0.23 (4:1 hexanes:ethyl acetate); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.37 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.45-7.33 (m, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.29 (d, 1H), 5.20 (d, 1H), 4.36 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.15 (m, 2H), 1.84-1.52 (m, 6H); MS *m/z* 470 (M+1).

25

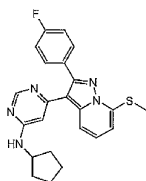
WO 02/078701

PCT/US02/08621

153

Example 230: *N*-cyclopentyl-6-[2-(4-fluorophenyl)-7-(methylthio)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-amine

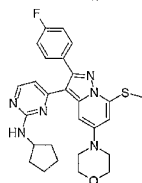
5



10 The title compound was prepared in a similar manner as described in above examples to give a peach colored solid. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.60 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.86 (m, 2H), 7.32 (t, 1H), 7.15 (t, 2H), 6.70 (d, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.95 (br, 1H), 3.58 (br, 1H), 2.65 (s, 3H), 1.85-1.50 (m, 6H), 1.38-1.22 (m, 2H); MS *m/z* 420 (M+1).

15 Example 231: *N*-cyclopentyl-4-[2-(4-fluorophenyl)-7-(methylthio)-5-morpholin-4-yl]pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-amine.

20



In a similar manner as described for above examples the title compound was prepared as a solid. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.01 (d, 1H), 7.64 (m, 3H), 7.15 (t, 2H), 6.45 (d, 1H), 6.26

25 (d, 1H), 5.17 (d, 1H), 4.46 (m, 1H), 3.93 (m, 4H), 3.33 (m, 4H), 2.66 (s, 3H), 2.1-1.5 (m, 8H); <sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ -113.5; MS *m/z* 505 (M+1).

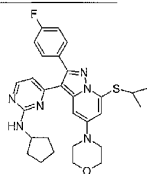
WO 02/078701

PCT/US02/08621

154

Example 232: *N*-Cyclopentyl-4-[2-(4-fluorophenyl)-7-(isopropylthio)-5-morpholin-4-yl]pyrazolo[1,5-*d*]pyridin-3-yl]pyrimidin-2-amine.

5



In a similar manner as described for above examples the title compound was prepared as a solid.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.01 (d, 1H), 7.66 (m, 3H), 7.15 (t, 2H), 6.71 (d, 1H), 6.27 (d, 1H), 5.21 (d, 1H), 4.44 (m, 1H), 3.93 (m, 4H), 3.31 (m, 4H), 2.1-1.5 (m, 9H), 1.44 (d, 6H);  $^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -113.6; MS  $m/z$  534 ( $\text{M}+1$ ).

#### Example 233: Biological Activity

In the following example, "MEM" means Minimal Essential Media; "FBS" means Fetal Bovine Serum; "NP40" and "Igepal" are detergents; "MOI" means Multiplicity of Infection; "NaOH" means sodium hydroxide; "MgCl<sub>2</sub>" means magnesium chloride; "dATP" means deoxyadenosine 5' triphosphate; "dUTP" means deoxyuridine 5' triphosphate; "dCTP" means dideoxycytidine 5' triphosphate; "dGTP" means deoxyguanosine 5' triphosphate; "GuSCN" means Guanidinium thiocyanate; "EDTA" means ethylenediamine tetraacetic acid; "TE" means Tris-EDTA; "SCC" means sodium chloride/sodium citrate; "APE" means a solution of ammonia acetate, ammonia phosphate, EDTA; "PBS" means phosphate buffered saline; and "HRP" means horseradish peroxidase.

25

#### a) Tissue Culture and HSV infection.

Vero 76 cells were maintained in MEM with Earle's salts, L-glutamine, 8% FBS (Hyclone, A-1111-L) and 100 units/mL Penicillin-100  $\mu\text{g}/\text{mL}$  Streptomycin. For assay conditions, FBS was reduced to 2%. Cells are seeded into 96-well tissue culture plates at a density of  $5 \times 10^4$  cells/well after being incubated for 45 min at 37°C in the presence of HSV-1 or HSV-2 (MOI =0.001). Test compounds are added to the wells

30

WO 02/078701

PCT/US02/08621

155

and the plates are incubated at 37°C for 40- 48 hours. Cell lysates are prepared as follows: media was removed and replaced with 150 µL/well 0.2 N NaOH with 1% Igepal CA 630 or NP-40. Plates were incubated up to 14 days at room temperature in a humidified chamber to prevent evaporation.

5

(b) Preparation of detection DNA.

For the detection probe, a gel-purified, digoxigenin-labeled, 710-bp PCR fragment of the HSV UL-15 sequence was utilized. PCR conditions included 0.5 µM primers, 180 µM dTTP, 20 µM dUTP-digoxigenin (Boehringer Mannheim 1558706), 200 µM each of dATP, dCTP, and dGTP, 1X PCR Buffer II (Perkin Elmer), 2.5 mM MgCl<sub>2</sub>, 0.025 units/µL of AmpliTaq Gold polymerase (Perkin Elmer), and 5 ng of gel-purified HSV DNA per 100 µL. Extension conditions were 10 min at 95°C, followed by 30 cycles of 95°C for 1 min, 55°C for 30 sec, and 72°C for 2 min. The amplification was completed with a 10-min incubation at 72°C. Primers were selected to amplify a 728 bp probe spanning a section of the HSV1 UL15 open reading frame (nucleotides 249-977). Single-stranded transcripts were purified with Promega M13 Wizard kits. The final product was mixed 1:1 with a mixture of 6 M GuSCN, 100 mM EDTA and 200 µg/mL herring sperm DNA and stored at 4°C.

20

(c) Preparation of capture plates.

The capture DNA plasmid (HSV UL13 region in pUC) was linearized by cutting with Xba I, denatured for 15 min at 95°C and diluted immediately into Reacti-Bind DNA Coating Solution (Pierce, 17250, diluted 1:1 with TE buffer, pH 8) at 1 ng/µL. 75 µL/well were added to Corning (#3922 or 9690) white 96-well plates and incubated at room temperature for at least 4 hrs before washing twice with 300 µL/well 0.2X SSC/0.05% Tween-20 (SSC/T buffer). The plates were then incubated overnight at room temperature with 150 µL/well 0.2 N NaOH, 1% IGEPAL and 10 µg/mL herring sperm DNA.

25

WO 02/078701

PCT/US02/08621

156

## (d) Hybridization.

Twenty-seven (27)  $\mu\text{L}$  of cell lysate was combined with 45  $\mu\text{L}$  of hybridization solution (final concentration: 3M GuSCN, 50 mM EDTA, 100  $\mu\text{g}/\text{ml}$  salmon sperm DNA, 5X Denhardt's solution, 0.25X APE, and 5 ng of the digoxigenin-labeled detection probe).

- 5 APE is 1.5 M  $\text{NH}_4$ -acetate, 0.15 M  $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$  phosphate, and 5 mM EDTA adjusted to pH 6.0. Mineral oil (50  $\mu\text{L}$ ) was added to prevent evaporation. The hybridization plates were incubated at 95°C for 10 minutes to denature the DNA, then incubated at 42°C overnight. The wells were washed 6X with 300  $\mu\text{L}/\text{well}$  SSC/T buffer then incubated with 75  $\mu\text{L}/\text{well}$  anti-digoxigenin- HRP-conjugated antibody (Boehringer Mannheim
- 10 1207733, 1:5000 in TE) for 30 min at room temperature. The wells were washed 6X with 300  $\mu\text{L}/\text{well}$  with PBS/0.05% Tween-20 before 75  $\mu\text{L}/\text{well}$  SuperSignal LBA substrate (Pierce) was added. The plates were incubated at room temperature for 30 minutes and chemiluminescence was measured in a Wallac Victor reader.

## 15 e) Results.

The following results were obtained for HSV-1.

Example No.	IC <sub>50</sub> ( $\mu\text{M}$ )
1	0.7
2	1.6
3	1.5
4	20
5	5
6	4.2
7	6.2
8	2.8
9	2.4
11	4.4
12	3.9
13	1.2
14	2
15	4

WO 02/078701

PCT/US02/08621

157

Example No.	IC <sub>50</sub> (μM)
16	>20
17	1.5
18	5.4
19	> 40
20	16
21	0.8
22	4.3
23	1
24	0.2
25	5.5
26	0.15
27	0.5
28	0.73
29	10
30	4
31	1.7
32	10
33	2.5
34	2
35	4.5
36	5
37	1.4
38	3.8
39	1.7
40	5.3
41	21.6
42	5
43	2.4
44	6.3

WO 02/078701

PCT/US02/08621

158

Example No.	IC <sub>50</sub> (μM)
45	2.6
47	1
48	0.9
49	2.9
57	2.5
59	10
60	5
62	2
64	0.9
66	25
67	15
68	15
83	1
84	0.6
85	1
86	6
87	3
88	15
89	3.6
90	1.9
91	11
92	20
93	2.6
95	27
96	5.5
97	16
98	1.1
228	0.28
229	1.0

WO 02/078701

PCT/US02/08621

159

Example No.	IC <sub>50</sub> (μM)
230	1.3
231	0.5
232	0.9

The results demonstrate that the compounds of the present invention are useful for the treatment and prophylaxis of herpes viral infections.



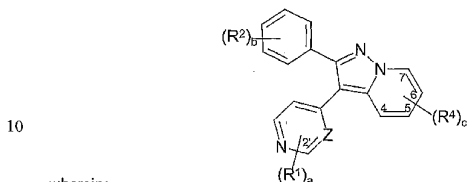
WO 02/078701

PCT/US02/08621

160

## CLAIMS

1. A method for the prophylaxis or treatment of a herpes viral infection in an animal, said method comprising administering to the animal a therapeutically effective amount of a compound of formula (I):



wherein:

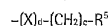
Z is CH or N;

a is 1 or 2;

15 b is 1, 2 or 3;

c is 1, 2 or 3;

each R¹ is independently selected from group consisting of substituents of the formula



wherein

20 d is 0 or 1;

e is 0 to 6;

X is selected from the group consisting of O, NRᶠ and S(O)ᶠ where f is 0, 1 or 2;

R⁵ is selected from the group consisting of H, halo, C₁-alkyl, C₂-alkenyl, C₂-alkynyl,

cycloalkyl, heterocyclyl, aryl, heteroaryl, hydroxyl, cyano, nitro, trihalomethyl,

25 NR⁷R⁸, C₆H₄NR⁷R⁸, C₆H₄(CH₂)NR⁷R⁸, C(O)R⁷, C(O)NR⁷R⁸, OC(O)R⁷, OC(O)NR⁷R⁸,

CO₂R⁷, OCO₂R⁷, SO₂R⁷, SO₂NR⁷R⁸, C(=NR⁷)NR⁷R⁸, N(R⁷)[C(=NR⁷)NR⁷R⁸], NHC(O)R⁷

and N(C₁-alkyl)C(O)R⁷;

each R² is independently selected from the group consisting of H, cyano, halo,

trihalomethyl, OC₁-alkyl, C₁-alkyl, C₂-alkenyl, C₂-alkynyl, S(O)ᶠC₁-alkyl where g

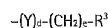
30 is 0, 1 or 2, NC₁-alkyl(C₁-alkyl), hydroxyl and nitro;

WO 02/078701

PCT/US02/08621

161

each R<sup>4</sup> is independently selected from the group consisting of substituents of the formula



wherein

5 d is 0 or 1;

e is 0 to 6;

Y is O or S(O)<sub>f</sub> where f is 0, 1 or 2;

R<sup>3</sup> is selected from the group consisting of H, halo, C<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>2-6</sub>alkenyl, C<sub>2-6</sub>alkynyl, cycloalkyl, heterocyclyl, aryl, heteroaryl, hydroxyl, cyano, nitro, trihalomethyl, phthalamido, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, C(O)R<sup>7</sup>, C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, OC(O)R<sup>7</sup>, OC(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, OCO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> and C(=NR<sup>7</sup>)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>;

R<sup>6</sup> is selected from the group consisting of H, C<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>2-6</sub>alkenyl, heteroaryl, cycloalkyl, and heterocyclyl;

15 R<sup>7</sup> and R<sup>8</sup> are each independently selected from the group consisting of H, C<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>2-6</sub>alkenyl, SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>alkyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-cycloalkyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-aryl, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-heterocyclyl and (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-heteroaryl, wherein m is 0, 1 or 2,

or R<sup>7</sup> and R<sup>8</sup> together with the nitrogen atom to which they are bound, form a heterocyclyl group; and

20 wherein any of said alkyl, alkenyl and alkynyl groups may be optionally substituted with up to three members selected from the group consisting of halo, hydroxyl, oxo, cyano, NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, C<sub>1-6</sub>alkyl, OC<sub>1-6</sub>alkyl, S(O)<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>alkyl and SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>; and

25 wherein any of said cycloalkyl, heterocyclyl, aryl and heteroaryl groups may be optionally substituted with up to three substituents selected from the group consisting of C<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>1-6</sub>alkoxy, C<sub>1-6</sub>alkylsulfenyl, C<sub>1-6</sub>alkylsulfinyl, C<sub>1-6</sub>alkylsulfonyl, hydroxy, oxo, mercapto, nitro, cyano, halogen, C<sub>1-6</sub>perfluoroalkyl, amino optionally substituted by C<sub>1-6</sub>alkyl, carbamoyl optionally substituted by C<sub>1-6</sub>alkyl, NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, carboxy and aminosulfonyl optionally substituted by C<sub>1-6</sub>alkyl;

30 wherein when (R<sup>1</sup>)<sub>a</sub> is located at the 2' position, (R<sup>1</sup>)<sub>a</sub> is not NR<sup>6</sup>-aryl, NR<sup>6</sup>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, NR<sup>6</sup>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> where R<sup>7</sup> or R<sup>8</sup> is (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-aryl and m is 0, or

WO 02/078701

PCT/US02/08621

162

N-(aryl)[(C=NR<sup>2</sup>)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>]; and

wherein when R<sup>4</sup> is at the C-7 position, R<sup>4</sup> is not halo, heterocyclyl, aryl, heteroaryl, phthalamido, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup> or C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(CH<sub>2</sub>)NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>;

and pharmaceutically acceptable salts, solvates and physiologically functional

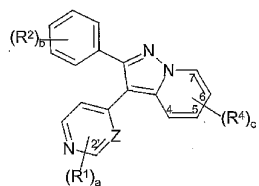
5 derivatives thereof.

2. The method according to claim 1 wherein said herpes viral infection is selected from the group consisting of herpes simplex virus 1, herpes simplex virus 2, cytomegalovirus, Epstein Barr virus, varicella zoster virus, human herpes virus 6,

10 human herpes virus 7, and human herpes virus 8.

3. A method for the prophylaxis or treatment of conditions or diseases associated with a herpes viral infection in an animal, comprising administering to the animal a therapeutically effective amount of a compound of formula (I):

15



20

wherein:

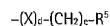
Z is CH or N;

a is 1 or 2;

25 b is 1, 2 or 3;

c is 1, 2 or 3;

each R<sup>1</sup> is independently selected from the group consisting of substituents of the formula



30 wherein:

d is 0 or 1;

WO 02/078701

PCT/US02/08621

163

e is 0 to 6;

X is selected from the group consisting of O,  $\text{NR}^6$  and  $\text{S(O)}_f$  where f is 0, 1 or 2;

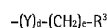
$\text{R}^2$  is selected from the group consisting of H, halo,  $\text{C}_{1-6}$ alkyl,  $\text{C}_{2-6}$ alkenyl,  $\text{C}_{2-6}$ alkynyl,

cycloalkyl, heterocyclyl, aryl, heteroaryl, hydroxyl, cyano, nitro, trihalomethyl,  
 $\text{NR}^7\text{R}^8$ ,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{NR}^7\text{R}^8$ ,  $\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_2)\text{NR}^7\text{R}^8$ ,  $\text{C(O)R}^7$ ,  $\text{C(O)NR}^7\text{R}^8$ ,  $\text{OC(O)R}^7$ ,  $\text{OC(O)NR}^7\text{R}^8$ ,  
 $\text{CO}_2\text{R}^7$ ,  $\text{OCO}_2\text{R}^7$ ,  $\text{SO}_2\text{R}^7$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$ ,  $\text{C(=NR}^7)\text{NR}^7\text{R}^8$ ,  $\text{N(R}^7)[\text{C(=NR}^7)\text{NR}^7\text{R}^8]$ ,  $\text{NHC(O)R}^7$   
 and  $\text{N(C}_{1-6}\text{alkyl)C(O)R}^7$ ;

each  $\text{R}^2$  is independently selected from the group consisting of H, cyano, halo,

trihalomethyl,  $\text{OC}_{1-6}\text{alkyl}$ ,  $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$ ,  $\text{C}_{2-6}\text{alkenyl}$ ,  $\text{C}_{2-6}\text{alkynyl}$ ,  $\text{S(O)}_g\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$  where g  
 is 0, 1 or 2,  $\text{NC}_{1-6}\text{alkyl(C}_{1-6}\text{alkyl)}$ , hydroxyl and nitro;

each  $\text{R}^4$  is independently selected from the group consisting of substituents of the  
 formula



wherein:

d is 0 or 1;

e is 0 to 6;

Y is O or  $\text{S(O)}_f$  where f is 0, 1 or 2;

$\text{R}^3$  is selected from the group consisting of H, halo,  $\text{C}_{1-6}$ alkyl,  $\text{C}_{2-6}$ alkenyl,  $\text{C}_{2-6}$ alkynyl,

cycloalkyl, heterocyclyl, aryl, heteroaryl, hydroxyl, cyano, nitro, trihalomethyl,  
 phthalamido,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{NR}^7\text{R}^8$ ,  $\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_2)\text{NR}^7\text{R}^8$ ,  $\text{C(O)R}^7$ ,  $\text{C(O)NR}^7\text{R}^8$ ,  $\text{OC(O)R}^7$ ,  
 $\text{OC(O)NR}^7\text{R}^8$ ,  $\text{CO}_2\text{R}^7$ ,  $\text{OCO}_2\text{R}^7$ ,  $\text{SO}_2\text{R}^7$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$  and  $\text{C(=NR}^7)\text{NR}^7\text{R}^8$ ;

$\text{R}^6$  is selected from the group consisting of H,  $\text{C}_{1-6}$ alkyl,  $\text{C}_{2-6}$ alkenyl, heteroaryl,  
 cycloalkyl, and heterocyclyl;

$\text{R}^7$  and  $\text{R}^8$  are each independently selected from the group consisting of H,  $\text{C}_{1-6}$ alkyl,

$\text{C}_{2-6}$ alkenyl,  $\text{SO}_2\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$ ,  $(\text{CH}_2)_m$ -cycloalkyl,  $(\text{CH}_2)_m$ -aryl,  $(\text{CH}_2)_m$ -heterocyclyl, and  
 $(\text{CH}_2)_m$ -heteroaryl, wherein m = 0, 1 or 2,

or  $\text{R}^7$  and  $\text{R}^8$  together with the nitrogen atom to which they are bound, form a  
 heterocyclyl group; and

wherein any of said alkyl, alkenyl and alkynyl groups may be optionally substituted

with up to three members selected from the group consisting of halo,

WO 02/078701

PCT/US02/08621

164

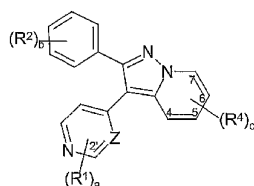
hydroxyl, oxo, cyano,  $\text{NR}^7\text{R}^8$ ,  $\text{C}_1$ -alkyl,  $\text{OC}_1$ -alkyl,  $\text{S(O)}\text{C}_1$ -alkyl,  $\text{S(O)}_2\text{C}_1$ -alkyl and  $\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$ ; and

wherein any of said cycloalkyl, heterocyclyl, aryl, and heteroaryl groups may be optionally substituted with up to three substituents selected from the group consisting of  $\text{C}_1$ -alkyl,  $\text{C}_1$ -alkoxy,  $\text{C}_1$ -alkylsulfinyl,  $\text{C}_1$ -alkylsulfinyl,  
 5  $\text{C}_1$ -alkylsulfonyl, hydroxy, oxo, mercapto, nitro, cyano, halo,  $\text{C}_1$ -perfluoroalkyl, amino optionally substituted by  $\text{C}_1$ -alkyl, carbamoyl optionally substituted by  $\text{C}_1$ -alkyl,  $\text{NR}^7\text{R}^8$ , carboxy and aminosulfonyl optionally substituted by  $\text{C}_1$ -alkyl;  
 wherein when  $(\text{R}^1)_a$  is located at the 2' position,  $(\text{R}^1)_a$  is not  $\text{NR}^6$ -aryl,  $\text{NR}^6$ - $\text{C}_6\text{H}_4\text{NR}^7\text{R}^8$ ,  
 10  $\text{NR}^6$ - $\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_2)\text{NR}^7\text{R}^8$ ,  $\text{NR}^7\text{R}^8$  where  $\text{R}^7$  or  $\text{R}^8$  is  $(\text{CH}_2)_m$ -aryl and m is 0, or  $\text{N}-(\text{aryl})[(\text{C}=\text{NR}^7)\text{NR}^7\text{R}^8]$ ; and

wherein when  $\text{R}^4$  is at the C-7 position,  $\text{R}^4$  is not halo, heterocyclyl, aryl, heteroaryl, phthalamido,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{NR}^7\text{R}^8$  or  $\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_2)\text{NR}^7\text{R}^8$ ;

and pharmaceutically acceptable salts, solvates and physiologically functional  
 15 derivatives thereof.

4. The use of a compound of formula (I):



25 wherein:

Z is CH or N;

a is 1 or 2;

b is 1, 2 or 3;

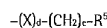
c is 1, 2 or 3;

30 each  $\text{R}^1$  is independently selected from the group consisting of substituents of the formula

WO 02/078701

PCT/US02/08621

165



wherein:

d is 0 or 1;

e is 0 to 6;

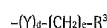
- 5 X is selected from the group consisting of O,  $NR^6$  and  $S(O)_f$  where f is 0, 1 or 2;

$R^5$  is selected from the group consisting of H, halo,  $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{2-6}$ alkenyl,  $C_{2-6}$ alkynyl, cycloalkyl, heterocyclyl, aryl, heteroaryl, hydroxyl, cyano, nitro, trihalomethyl,  $NR^7R^8$ ,  $C_6H_4NR^7R^8$ ,  $C_6H_4(CH_2)NR^7R^8$ ,  $C(O)R^7$ ,  $C(O)NR^7R^8$ ,  $OC(O)R^7$ ,  $OC(O)NR^7R^8$ ,  $CO_2R^7$ ,  $OCO_2R^7$ ,  $SO_2R^7$ ,  $SO_2NR^7R^8$ ,  $C(=NR^7)NR^7R^8$ ,  $N(R^7)[(C=NR^7)NR^7R^8]$ ,  $NHC(O)R^7$  and  $N(C_{1-6}alkyl)C(O)R^7$ ;

- 10 each  $R^2$  is independently selected from the group consisting of H, cyano, halo, trihalomethyl,  $OC_{1-6}alkyl$ ,  $C_{1-6}alkyl$ ,  $C_{2-6}alkenyl$ ,  $C_{2-6}alkynyl$ ,  $S(O)_fC_{1-6}alkyl$  where g is 0, 1 or 2,  $NC_{1-6}alkyl(C_{1-6}alkyl)$ , hydroxyl and nitro;

each  $R^4$  is independently selected from the group consisting of substituents of the

- 15 formula



wherein:

d is 0 or 1;

e is 0 to 6;

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

$R^3$  is selected from the group consisting of H, halo,  $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{2-6}$ alkenyl,  $C_{2-6}$ alkynyl, cycloalkyl, heterocyclyl, aryl, heteroaryl, hydroxyl, cyano, nitro, trihalomethyl, phthalamido,  $C_6H_4NR^7R^8$ ,  $C_6H_4(CH_2)NR^7R^8$ ,  $C(O)R^7$ ,  $C(O)NR^7R^8$ ,  $OC(O)R^7$ ,  $OC(O)NR^7R^8$ ,  $CO_2R^7$ ,  $OCO_2R^7$ ,  $SO_2R^7$ ,  $SO_2NR^7R^8$  and  $C(=NR^7)NR^7R^8$ ;

- 25  $R^6$  is selected from the group consisting of H,  $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{2-6}$ alkenyl, heteroaryl, cycloalkyl, and heterocyclyl;

$R^7$  and  $R^8$  are each independently selected from the group consisting of H,  $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{2-6}$ alkenyl,  $SO_2C_{1-6}alkyl$ ,  $(CH_2)_m$ -cycloalkyl,  $(CH_2)_m$ -aryl,  $(CH_2)_m$ -heterocyclyl and  $(CH_2)_m$ -heteroaryl, wherein m = 0, 1 or 2,

- 30 or  $R^7$  and  $R^8$  together with the nitrogen atom to which they are bound, form a heterocyclyl group; and

WO 02/078701

PCT/US02/08621

166

wherein any of said alkyl, alkenyl and alkynyl groups may be optionally substituted with up to three members selected from the group consisting of halo, hydroxyl, oxo, cyano,  $\text{NR}^2\text{R}^3$ ,  $\text{C}_1$ -alkyl,  $\text{OC}_1$ -alkyl,  $\text{S(O)}_2\text{C}_1$ -alkyl and  $\text{SO}_2\text{NR}^2\text{R}^3$ ; and

- 5 wherein any of said cycloalkyl, heterocyclyl, aryl, and heteroaryl groups may be optionally substituted with up to three substituents selected from the group consisting of  $\text{C}_1$ -alkyl,  $\text{C}_1$ -alkoxy,  $\text{C}_1$ -alkylsulfinyl,  $\text{C}_1$ -alkylsulfinyl,  $\text{C}_1$ -alkylsulfonyl, hydroxy, oxo, mercapto, nitro, cyano, halogen,  $\text{C}_1$ -perfluoroalkyl, amino optionally substituted by  $\text{C}_1$ -alkyl, carbamoyl
- 10 optionally substituted by  $\text{C}_1$ -alkyl,  $\text{NR}^2\text{R}^3$ , carboxy and aminosulfonyl optionally substituted by  $\text{C}_1$ -alkyl;

wherein when  $(\text{R}^1)_a$  is located at the 2' position,  $(\text{R}^1)_a$  is not  $\text{NR}^5$ -aryl,  $\text{NR}^5$ - $\text{C}_6\text{H}_4\text{NR}^2\text{R}^3$ ,  $\text{NR}^5$ - $\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_2)_m\text{NR}^2\text{R}^3$ ,  $\text{NR}^2\text{R}^3$  where  $\text{R}^2$  or  $\text{R}^3$  is  $(\text{CH}_2)_m$ -aryl and m is 0, or  $\text{N}(\text{-aryl})[(\text{C}=\text{NR}^2)\text{NR}^2\text{R}^3]$ ; and

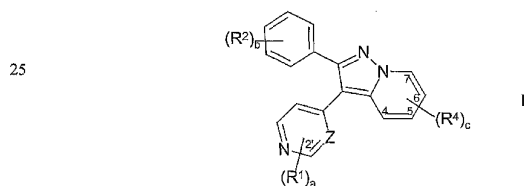
- 15 wherein when  $\text{R}^4$  is at the C-7 position,  $\text{R}^4$  is not halo, heterocyclyl, aryl, heteroaryl, phthalamido,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{NR}^2\text{R}^3$ , or  $\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_2)_m\text{NR}^2\text{R}^3$ ;

and pharmaceutically acceptable salts, solvates and physiologically functional derivatives thereof;

for the preparation of a medicament for prophylaxis or treatment of a herpes viral

- 20 infection.

5. The use of a compound of formula (I):



- 30 wherein:  
Z is CH or N;

WO 02/078701

PCT/US02/08621

167

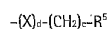
a is 1 or 2;

b is 1, 2 or 3;

c is 1, 2 or 3;

each R<sup>1</sup> is independently selected from the group consisting of substituents of the

5 formula



wherein:

d is 0 or 1;

e is 0 to 6;

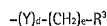
10 X is selected from the group consisting of O, NR<sup>6</sup> and S(O)<sub>f</sub> where f is 0, 1 or 2;

R<sup>5</sup> is selected from the group consisting of H, halo, C<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>2-6</sub>alkenyl, C<sub>2-6</sub>alkynyl, cycloalkyl, heterocyclyl, aryl, heteroaryl, hydroxyl, cyano, nitro, trihalomethyl, NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(CH<sub>2</sub>)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, C(O)R<sup>7</sup>, C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, OC(O)R<sup>7</sup>, OC(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, OCO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, C(=NR<sup>7</sup>)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, N(R<sup>7</sup>)[C(=NR<sup>7</sup>)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>], NHC(O)R<sup>7</sup> and N(C<sub>1-6</sub>alkyl)C(O)R<sup>7</sup>;

15 each R<sup>2</sup> is independently selected from the group consisting of H, cyano, halo, trihalomethyl, OC<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>2-6</sub>alkenyl, C<sub>2-6</sub>alkynyl, S(O)<sub>g</sub>C<sub>1-6</sub>alkyl where g is 0, 1 or 2, NC<sub>1-6</sub>alkyl(C<sub>1-6</sub>alkyl), hydroxyl and nitro;

each R<sup>3</sup> is independently selected from the group consisting of substituents of the

20 formula



wherein:

d is 0 or 1;

e is 0 to 6;

25 Y is O or S(O)<sub>f</sub> where f is 0, 1 or 2;

R<sup>3</sup> is selected from the group consisting of H, halo, C<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>2-6</sub>alkenyl, C<sub>2-6</sub>alkynyl, cycloalkyl, heterocyclyl, aryl, heteroaryl, hydroxyl, cyano, nitro, trihalomethyl, phthalamido, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(CH<sub>2</sub>)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, C(O)R<sup>7</sup>, C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, OC(O)R<sup>7</sup>, OC(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, OCO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> and C(=NR<sup>7</sup>)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>;

30 R<sup>6</sup> is selected from the group consisting of H, C<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>2-6</sub>alkenyl, heteroaryl, cycloalkyl and heterocyclyl;



WO 02/078701

PCT/US02/08621

168

$R^7$  and  $R^8$  are each independently selected from the group consisting of H,  $C_1$ -alkyl,  $C_2$ -alkenyl,  $SO_2C_1$ -alkyl,  $(CH_2)_m$ -cycloalkyl,  $(CH_2)_m$ -aryl,  $(CH_2)_m$ -heterocyclyl and  $(CH_2)_m$ -heteroaryl, wherein  $m = 0, 1$  or  $2$ ,

or  $R^7$  and  $R^8$  together with the nitrogen atom to which they are bound, form a

5 heterocyclyl group; and

wherein any of said alkyl, alkenyl and alkynyl groups may be optionally substituted with up to three members selected from the group consisting of halo, hydroxyl, oxo, cyano,  $NR^7R^8$ ,  $C_1$ -alkyl,  $OC_1$ -alkyl,  $S(O)C_1$ -alkyl and  $SO_2NR^7R^8$ ; and

10 wherein any of said cycloalkyl, heterocyclyl, aryl and heteroaryl groups may be optionally substituted with up to three substituents selected from the group consisting of  $C_1$ -alkyl,  $C_1$ -alkoxy,  $C_1$ -alkylsulfinyl,  $C_1$ -alkylsulfinyl,  $C_1$ -alkylsulfonyl, hydroxy, oxo, mercapto, nitro, cyano, halogen,  $C_1$ -perfluoroalkyl, amino optionally substituted by  $C_1$ -alkyl, carbamoyl  
15 optionally substituted by  $C_1$ -alkyl,  $NR^7R^8$ , carboxy and aminosulfonyl optionally substituted by  $C_1$ -alkyl;

wherein when  $(R^1)_a$  is located at the 2' position,  $(R^1)_a$  is not  $NR^8$ -aryl,  $NR^8-C_6H_4NR^7R^8$ ,  $NR^8-C_6H_4(CH_2)NR^7R^8$ ,  $NR^7R^8$  where  $R^7$  or  $R^8$  is  $(CH_2)_m$ -aryl and  $m$  is 0, or  $N$ -(aryl)[ $(C=NR^7)NR^7R^8$ ]; and

20 wherein when  $R^4$  is at the C-7 position,  $R^4$  is not halo, heterocyclyl, aryl, heteroaryl, phthalamido,  $C_6H_4NR^7R^8$  or  $C_6H_4(CH_2)NR^7R^8$ ;

and pharmaceutically acceptable salts, solvates and physiologically functional derivatives thereof;

for the preparation of a medicament for the prophylaxis or treatment of conditions or

25 diseases associated with a herpes viral infection in an animal.

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Intel PCT/US 02/08621
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 A61K31/4162 A61P31/22 C07D471/04		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
EPO-Internal, PAJ, WPI Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 379 979 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO) 1 August 1990 (1990-08-01) page 2, line 3 - line 23 page 2, formula (I) examples 3,12,13,15,54,55,59,60	1-5
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed ** later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone **Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *& document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
25 June 2002		03/07/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 6816 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Hoepfner, W

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

<b>INTERNATIONAL SEARCH REPORT</b>		International application No. PCT/US 02/08621
<b>Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)</b>		
This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:		
1. <input checked="" type="checkbox"/>	Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  Although claims 1-3 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.	
2. <input type="checkbox"/>	Claims Nos.: because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:	
3. <input type="checkbox"/>	Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).	
<b>Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)</b>		
This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:		
1. <input type="checkbox"/>	As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.	
2. <input type="checkbox"/>	As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.	
3. <input type="checkbox"/>	As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:	
4. <input type="checkbox"/>	No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:	
<b>Remark on Protest</b>		
<input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.		
<input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.		

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
 information on patent family members

 International Application No.  
**PCT/US 02/08621**

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0379979	A	01-08-1990	AT 150462 T 15-04-1997
			AU 628913 B2 24-09-1992
			AU 4869690 A 26-07-1990
			CA 2008263 A1 23-07-1990
			CN 1044656 A ,B 15-08-1990
			DE 69030206 D1 24-04-1997
			DE 69030206 T2 10-07-1997
			DK 379979 T3 07-04-1997
			EP 0379979 A1 01-08-1990
			ES 2098229 T3 01-05-1997
			FI 96205 B 15-02-1996
			GR 3023219 T3 30-07-1997
			HU 53368 A2 28-10-1990
			HU 9500351 A3 28-09-1995
			IE 900161 L 23-07-1990
			IL 93050 A 26-05-1995
			JP 2062893 C 24-06-1996
			JP 2243689 A 27-09-1990
			JP 7094454 B 11-10-1995
			JP 8081465 A 26-03-1996
			KR 159502 B1 01-12-1998
			NO 176356 B 12-12-1994
			PT 92935 A ,B 31-07-1990
			RU 2007403 C1 15-02-1994
			US 4985444 A 15-01-1991
			US 5155114 A 13-10-1992
			ZA 9000200 A 31-10-1990

## フロントページの続き

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN, TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE, GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,OM,PH,P L,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ボイド, エフ., レスリー

アメリカ合衆国 27709 ノースカロライナ州, リサーチ トライアングル パーク, ピーオ  
ー ボックス 13398, ファイブ ムーア ドライブ, グラクソスミスクライン

(72)発明者 ガッドムンドソン, クリスチャン

アメリカ合衆国 27709 ノースカロライナ州, リサーチ トライアングル パーク, ピーオ  
ー ボックス 13398, ファイブ ムーア ドライブ, グラクソスミスクライン

(72)発明者 ジョンズ, ブライアン, エー.

アメリカ合衆国 27709 ノースカロライナ州, リサーチ トライアングル パーク, ピーオ  
ー ボックス 13398, ファイブ ムーア ドライブ, グラクソスミスクライン

F ターム(参考) 4C065 AA03 BB05 CC01 DD02 EE02 HH01 HH02 HH08 JJ01 JJ02

JJ03 JJ09 KK05 LL01 PP03 PP12 PP14 PP15 PP16

4C086 AA01 AA02 CB05 MA01 MA04 NA14 ZB33 ZC61