

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5507567号
(P5507567)

(45) 発行日 平成26年5月28日 (2014. 5. 28)

(24) 登録日 平成26年3月28日 (2014. 3. 28)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 471/04 (2006. 01)

C O 7 D 471/04 1 O 6 Z

A 6 1 K 31/437 (2006. 01)

C O 7 D 471/04 C S P

A 6 1 K 31/444 (2006. 01)

A 6 1 K 31/437

A 6 1 K 31/4545 (2006. 01)

A 6 1 K 31/444

A 6 1 K 31/5377 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4545

請求項の数 18 (全 261 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2011-529154 (P2011-529154)
 (86) (22) 出願日 平成21年9月22日 (2009. 9. 22)
 (65) 公表番号 特表2012-503664 (P2012-503664A)
 (43) 公表日 平成24年2月9日 (2012. 2. 9)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2009/057778
 (87) 国際公開番号 W02010/036632
 (87) 国際公開日 平成22年4月1日 (2010. 4. 1)
 審査請求日 平成23年5月25日 (2011. 5. 25)
 (31) 優先権主張番号 61/100, 401
 (32) 優先日 平成20年9月26日 (2008. 9. 26)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 503385923
 ベーリンガー インゲルハイム インター
 ナショナル ゲゼルシャフト ミット ベ
 シュレンクテル ハフツング
 ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲル
 ハイム アム ライン ビンガー シュト
 ラーセ 1 7 3
 (74) 代理人 100092093
 弁理士 辻居 幸一
 (74) 代理人 100082005
 弁理士 熊倉 禎男
 (74) 代理人 100084663
 弁理士 箱田 篤
 (74) 代理人 100093300
 弁理士 浅井 賢治

最終頁に続く

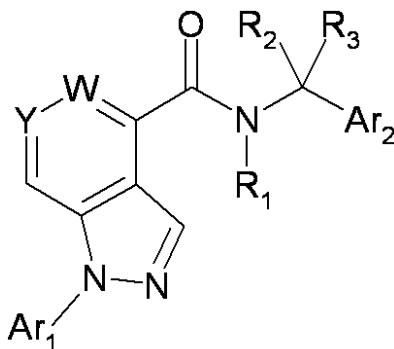
(54) 【発明の名称】 C C R 1 受容体拮抗薬としてのアザインダゾール化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)

【化 1】



(式中、

Wは炭素でYは窒素であるか、またはWは窒素でYは炭素であり、

A r₁は、炭素環、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり、それぞれ1～3個のR_aで置換されていてもよく、A r₂は、炭素環、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり、それぞれ1～3個のR_bで置換されていてもよく、

R_1 は、水素、 C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキルであり、
 R_2 、 R_3 は、それぞれ独立して、水素、 C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アルケニルであり、
 C_{1-6} アルキルまたはアルケニルは、部分的もしくは完全にハロゲン化されていてもよく、
 または、シアノ、 C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ、 $-CO_2C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)N$
 $(R_e)(R_f)$ 、 $-N(R_e)(R_f)$ 、およびオキソで置換されていてもよいヘテロシク
 リルから独立して選択される、1～3個の基で置換されていてもよく、

R_a は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルチオ、
 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、アミノ、モノ-またはジ- C_{1-6}
 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{3-6} シクロアルキルアミノ、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニル、 C_{1-6}
 アシル、 C_{1-6} アシルアミノ、 C_{1-6} ジアルキルアミノカルボニル、ヒドロキシル、ハロゲン、
 シアノ、ニトロ、オキソ、 $R_4-S(O)_m-NH-$ 、 $R_4-NH-S(O)_m-$ 、アリ
 ールまたはカルボキシルであり、

R_b は、ヒドロキシル、カルボキシル、ハロゲン、 $-(CH_2)_n-CN$ 、 $-(CH_2)_n-$
 CO_2C_{1-6} アルキル、ニトロ、 $-SO_3H$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アル
 キニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル $C(O)-$ 、 $-(CH$
 $H_2)_n-NR_cR_d$ 、 $R_4-S(O)_m(CH_2)_{0-1}-$ 、 $R_4-S(O)_m-NR_e-$ 、 R_4-NR
 $e-S(O)_m(CH_2)_{0-1}-$ 、 $-NR_f-C(O)-R_e$ 、 $-(CH_2)_x-C(O)-(C$
 $H_2)_n-NR_cR_d$ 、ヘテロシクリル、アリーールまたはヘテロアリーールであり、各 R_b は、
 可能な場合ハロゲン化されていてもよく、または、1～3個の C_{1-6} アルキル、ヒドロキ
 シル、 C_{1-6} アシル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルキル $-S(O)_m-$ 、アリー
 ールまたはカルボキシルで置換されていてもよく、

各 R_c 、 R_d は、独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アシル、 C_{3-10} シクロアルキル、
 C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、シアノ $-C_{1-6}$ アルキル、 C_{1-6} アルキル C
 $_{1-6}$ アルコキシ、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル C_{0-3} アルキル、
 $-(CH_2)_n-C(O)-NR_eR_f$ または $-(CH_2)_n-NR_eR_f$ であり、

各 R_e 、 R_f は、独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキ
 シ、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルアミノ C_{1-6} アルキル
 、ヒドロキシ C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アシルであり、

R_4 は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、ヘテロシクリル $(CH_2)_{0-1}$ 、モ
 ノ-またはジ- C_{1-6} アルキルアミノ、モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルアミノ $(CH_2)_2$
 $-_3N(R_e)-$ 、アリーールまたはヘテロアリーールであり、それぞれ1～3個の C_{1-6} アルキ
 ル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、カルボ
 キシル、 $-C(O)NR_eR_f$ 、アミノ、モノ-もしくはジ- C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-6}
 アルコキシカルボニルまたは C_{1-6} アシルアミノで置換されていてもよく、

各 n 、 x は、独立して、0～3であり、

各 m は、独立して、0～2である)、

の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項2】

R_2 、 R_3 が、それぞれ独立して、水素、 C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アルケニルであり、
 C_{1-6} アルキルまたはアルケニルは、部分的もしくは完全にハロゲン化されていてもよく
 、または、ヒドロキシル、 $-CO_2C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)N(R_e)(R_f)$ 、 $-N(R_e)$
 (R_f) 、およびヘテロシクリルから独立して選択される、1～3個の基で置換され
 ていてもよく、

各 R_c 、 R_d が、独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アシル、 C_{3-10} シクロアルキル、
 C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アル
 キルスルホニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル C_{0-3} アルキルまたは $-(CH_2)_n-NR$
 eR_f である、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

Wが炭素でYが窒素であり、

Ar_1 が、フェニル、シクロヘキシルまたはテトラヒドロピラニルであり、それぞれ1～

10

20

30

40

50

3 個の R_a で置換されていてもよく、

Ar_2 が、フェニル、ピリジル、ピラゾリル、イミダゾリル、チオフェニル、チアゾリル、シクロヘキシル、ピペリジニル、モルホリニルまたはピペラジニルであり、それぞれ 1 ~ 3 個の R_b で置換されていてもよく、

R_1 が、水素であり、

R_2 が、水素、 C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アルケニルであり、 C_{1-6} アルキルまたはアルケニルは、部分的もしくは完全にハロゲン化されていてもよく、または、ヒドロキシル、 $-CO_2C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)N(R_e)(R_f)$ 、 $-N(R_e)(R_f)$ 、モルホリニル、チオモルホリニルおよびピペリジニルから独立して選択される 1 ~ 3 個の基で置換されていてもよく、

10

R_3 が、水素であり、

R_a が、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、メチルスルホニル、モノ - またはジ - C_{1-3} アルキルアミノ、 C_{1-3} アシル、 C_{1-3} アシルアミノ、 C_{1-3} ジアルキルアミノカルボニル、ハロゲン、シアノまたはニトロであり、

R_b が、ヒドロキシル、カルボキシル、ハロゲン、 $-(CH_2)_n-CN$ 、 $-(CH_2)_n-CO_2C_{1-6}$ アルキル、ニトロ、 $-SO_3H$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル $C(O)-$ 、 $-(CH_2)_n-NR_cR_d$ 、 $R_4-S(O)_m(CH_2)_{0-1}-$ 、 $R_4-S(O)_m-NR_e-$ 、 $R_4-NR_e-S(O)_m(CH_2)_{0-1}-$ 、 $-NR_f-C(O)-R_e$ 、 $-(CH_2)_x-C(O)-(CH_2)_n-NR_cR_d$ 、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールであり、各 R_b は、可能な場合ハロゲン化されていてもよく、または、1 ~ 3 個の C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アシル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルキル $-S(O)_m-$ 、アリールまたはカルボキシルで置換されていてもよく、

20

各 R_c 、 R_d が、独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アシル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル C_{0-3} アルキルまたは $-(CH_2)_n-NR_eR_f$ であり、

各 R_e 、 R_f が、独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、モノ - またはジ C_{1-6} アルキルアミノ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アシルであり、

30

R_4 が、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、ヘテロシクリル $(CH_2)_{0-1}$ 、モノ - またはジ - C_{1-6} アルキルアミノ、モノ - またはジ - C_{1-6} アルキルアミノ $(CH_2)_{2-3}N(C_{1-6} \text{ アルキル})-$ 、アリールまたはヘテロアリールであり、それぞれ 1 ~ 2 個の C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、カルボキシル、 $-C(O)NR_eR_f$ 、アミノ、モノ - またはジ - C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-6} アルコキシカルボニルまたは C_{1-6} アシルアミノで置換されていてもよい、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

Ar_1 が、1 ~ 2 個の R_a で置換されたフェニルであり、

Ar_2 が、フェニル、ピリジル、ピラゾリル、チオフェニル、チアゾリル、シクロヘキシルまたはピペリジニルであり、それぞれ 1 個または 2 個の R_b で置換されていてもよく、 R_2 が、水素、 C_{1-3} アルキル、 $-CH_2-CH=CH_2$ 、または $-CF_3$ であり、 C_{1-3} アルキルは、ヒドロキシル、 $-CO_2C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)N(R_e)(R_f)$ 、 $-N(R_e)(R_f)$ およびモルホリニルから独立して選択される 1 ~ 3 個の基で置換されていてもよく、

40

R_a が、モノ - もしくはジ - C_{1-3} アルキルアミノ、ハロゲンまたはニトロであり、

R_b が、ヒドロキシル、カルボキシル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-SO_3H$ 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $CH_3C(O)-$ 、 $-(CH_2)_n-CO_2C_{1-6}$ アルキル、 $-NR_cR_d$ 、 $R_4-S(O)_m(CH_2)_{0-1}-$ 、

$R_4-S(O)_2-NR_e-$ 、 $R_4-NR_e-S(O)_2(CH_2)_{0-1}-$ 、 $-NR_f-C(O)$

50

- R_e 、 $-C(O)_2NH_2$ 、モルホリニルまたはテトラゾリルであり、
 各 R_c 、 R_d が、独立して、水素、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アシルまたは C_{1-6} アルコキシカルボニル C_{0-3} アルキルであり、
 各 R_e 、 R_f が、独立して、水素、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ C_{1-3} アルキルまたはモノ - もしくはジ C_{1-3} アルキルアミノ C_{1-3} アルキルであり、
 R_4 が、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 $-N(CH_3)_2$ 、 $(CH_3)_2NCH_2CH_2N(CH_3)-$ 、またはヘテロシクリル $(CH_2)_{0-1}$ であって、前記ヘテロシクリルはピペリジニル、モルホリニル、テトラヒドロピラニル、ピロリジニルおよび 1, 1, - ジオキソ - ペルヒドロ - 1, 2 - チアジン - 2 - イルから選択され、各 R_4 は、 $-OCH_3$ 、ヒドロキシル、オキソ、カルボキシル、 $-C(O)NH_2$ 、アミノ、 $-N(CH_3)_2$ または C_{1-2} アルコキシカルボニルで置換されていてもよい、請求項 3 に記載の化合物。

10

【請求項 5】

R_2 が、水素、 C_1 アルキル、 C_2 アルキル、 C_3 アルキル、 $-CH_2-CH=CH_2$ 、または $-CF_3$ であって、前記 C_1 アルキル、 C_2 アルキル、または C_3 アルキルは、ヒドロキシルおよび $-CO_2C_{1-3}$ アルキルから独立して選択される 1 ~ 3 個の基で置換されていてもよく、
 R_a が、 $-F$ または $-Cl$ であり、
 R_b が、ヒドロキシル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OCH_3$ 、 $CH_3C(O)-$ 、 $-(CH_2)_n-CO_2C_{1-6}$ アルキル、 $-NR_cR_d$ 、 $R_4-S(O)_m$ 、 $-R_4-S(O)_2-NR_e$ 、 $R_4-NR_e-S(O)_2(CH_2)_{0-1}$ 、 $-C(O)_2NH_2$ モルホリニルまたはテトラゾリルであり、
 各 R_c 、 R_d が、独立して、水素、 CH_3 または $CH_3C(O)-$ であり、
 各 R_e 、 R_f が、独立して、水素、 $-CH_3$ 、または $-CH_2CH_2OCH_3$ であり、
 R_4 が、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 $-N(CH_3)_2$ 、 $(CH_3)_2NCH_2CH_2N(CH_3)-$ 、またはヘテロシクリルであり、ヘテロシクリルは、ピペリジニル、モルホリニル、テトラヒドロピラニル、ピロリジニルおよび 1, 1, - ジオキソ - ペルヒドロ - 1, 2 - チアジン - 2 - イルから選択され、各 R_4 は、 $-OCH_3$ 、ヒドロキシル、オキソ、アミノ、 $-N(CH_3)_2$ または C_{1-2} アルコキシカルボニルで置換されていてもよい、請求項 4 に記載の化合物。

20

30

【請求項 6】

R_2 、 R_3 が、それぞれ独立して、水素、あるいは、部分的もしくは完全にハロゲン化されていてもよく、または、シアノ、 C_{1-6} アルコキシ、およびオキソで置換されていてもよいヘテロシクリルから選択される 1 ~ 3 個の基で置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

R_2 、 R_3 が、それぞれ独立して、水素、あるいは、部分的もしくは完全にハロゲン化されていてもよく、または、シアノ、 C_{1-3} アルコキシ、ならびにそれぞれオキソで置換されていてもよい、ジオキサニル、テトラヒドロピラニル、ジオキサニル、テトラヒドロフラニル、ベンゾフラニル、ベンゾピラニルおよびベンゾジオキサニルから選択されるヘテロシクリルから選択される 1 個の基で置換されていてもよい、 C_{1-3} アルキルである、請求項 6 に記載の化合物。

40

【請求項 8】

R_2 、 R_3 が、それぞれ独立して、水素、あるいは、部分的もしくは完全にハロゲン化されていてもよく、または、シアノ、 C_{1-3} アルコキシ、およびオキソで置換されていてもよいジオキサニルから選択される 1 個の基で置換されていてもよい、 C_{1-3} アルキルである、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 9】

R_c が、水素または C_{1-6} アルキルであり、 R_d が、シアノ - C_{1-6} アルキルまたは $-(CH_2)_n-C(O)-NR_eR_f$ であり、

50

各 R_e 、 R_f が、独立して、水素、 C_{1-6} アルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 10】

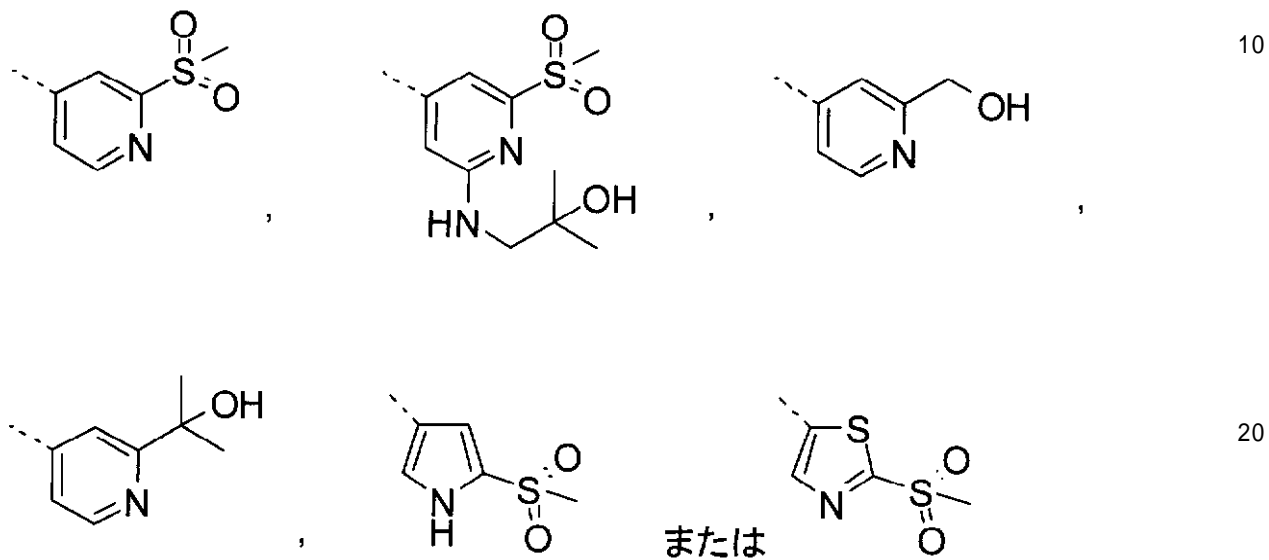
Ar_2 が、ピリジルであり、

R_b が、ヒドロキシルで置換されていてもよい C_{1-6} アルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 11】

Ar_2 が、

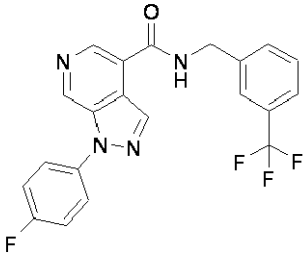
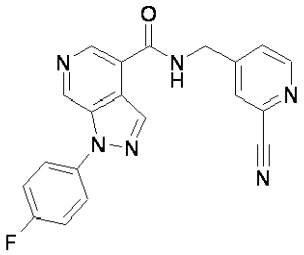
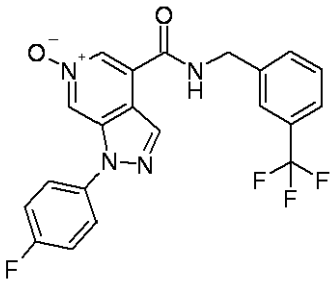
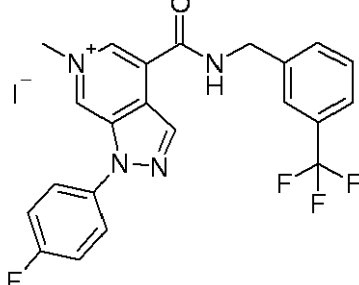
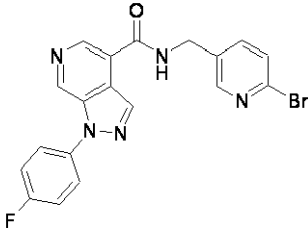
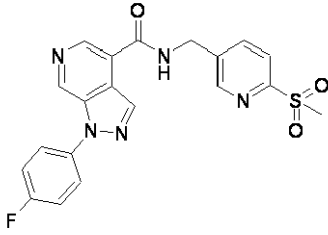
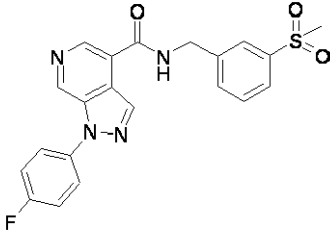
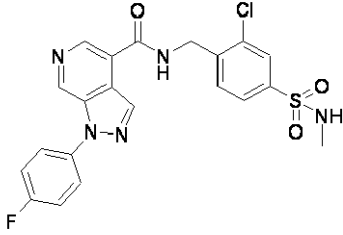
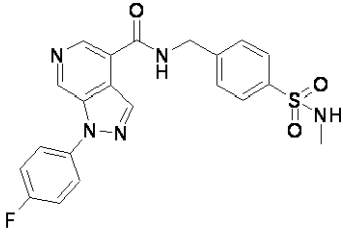
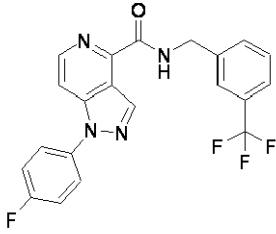
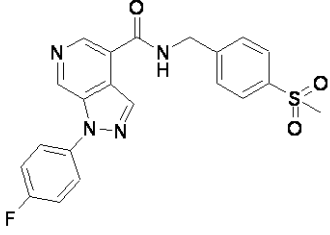
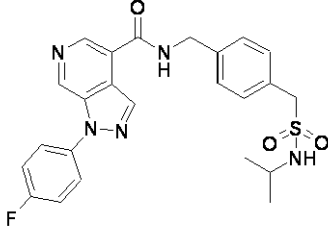
【化 2】

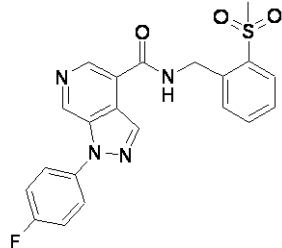
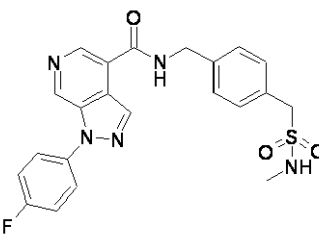
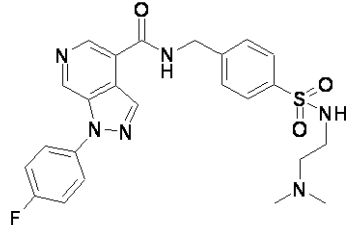
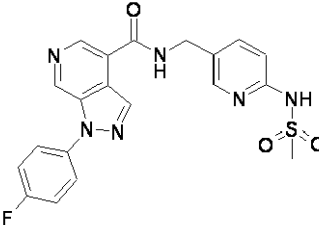
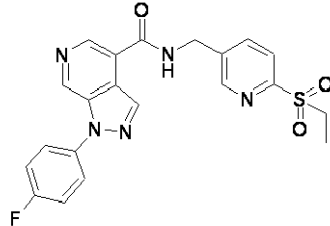
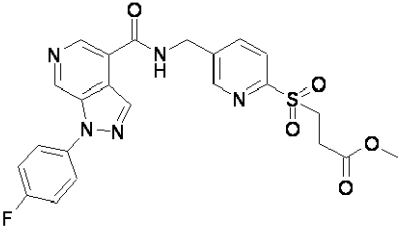
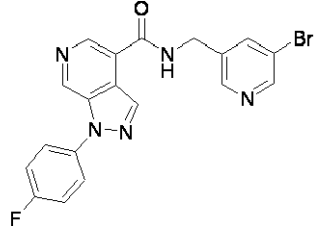
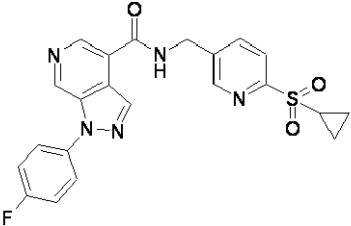
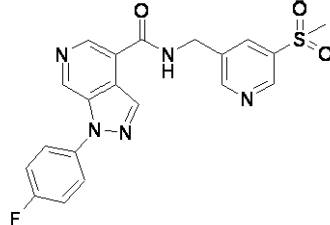
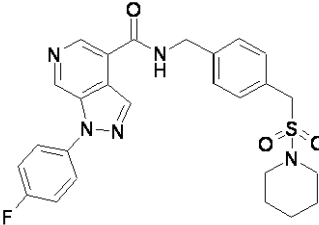
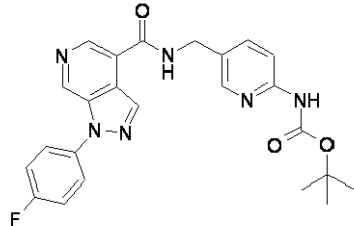
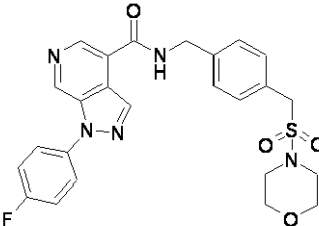


である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 12】

【化 3】

		10
		
		20
		30
		
		40

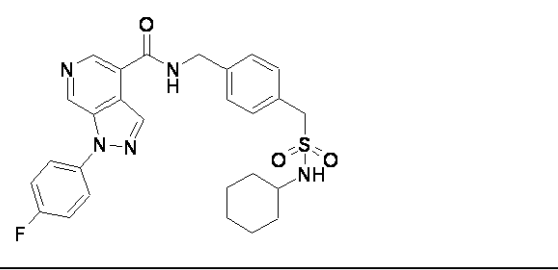
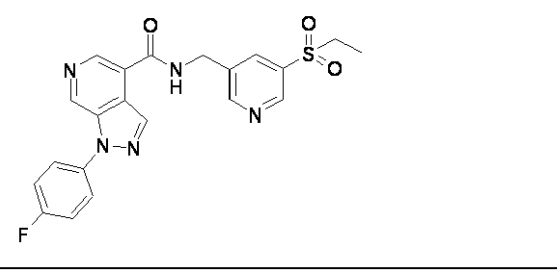
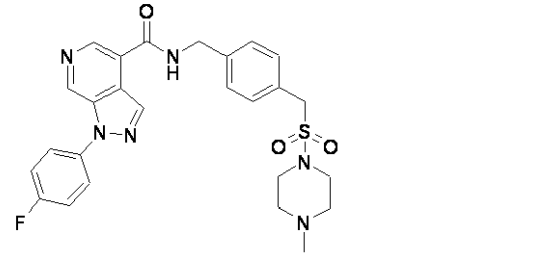
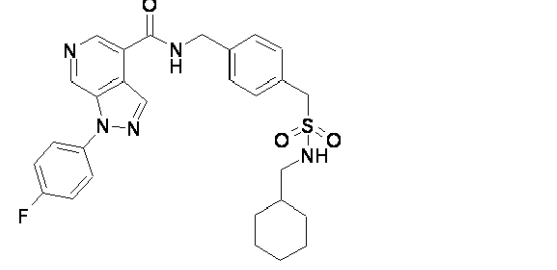
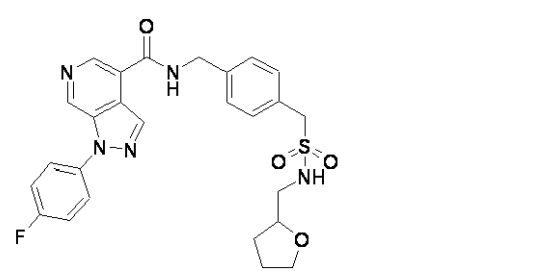
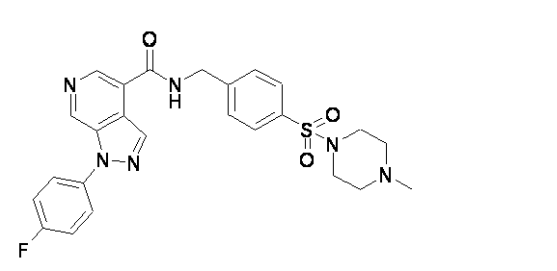
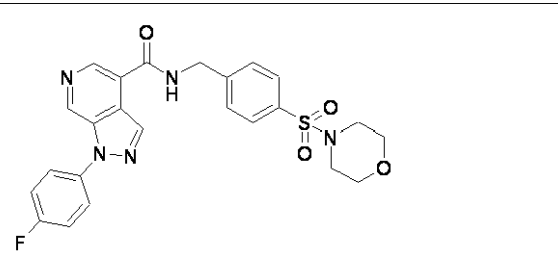
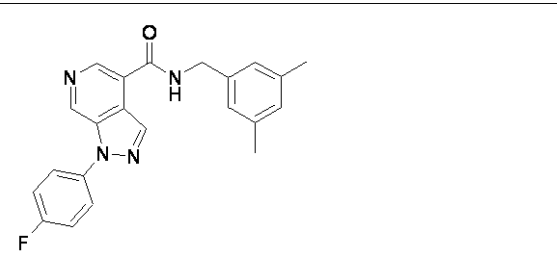
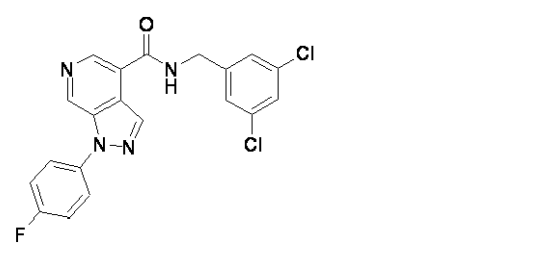
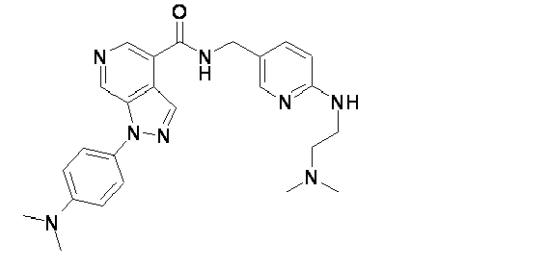
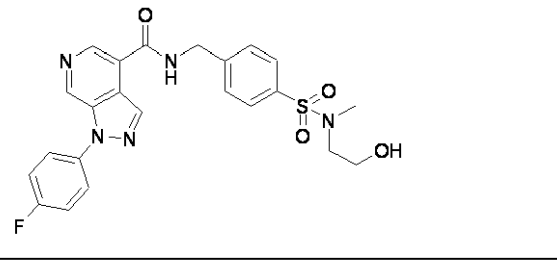
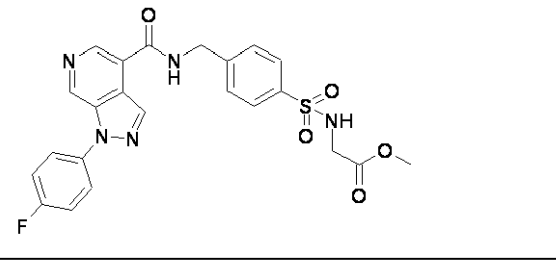
	
	
	
	
	
	

10

20

30

40

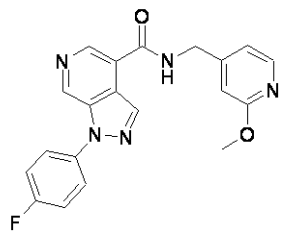
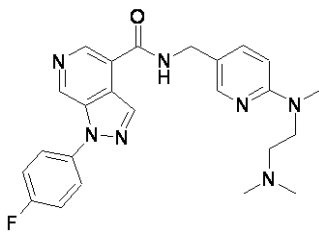
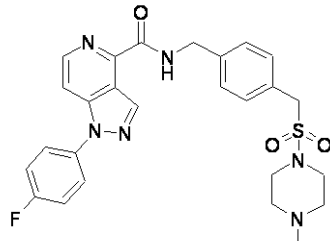
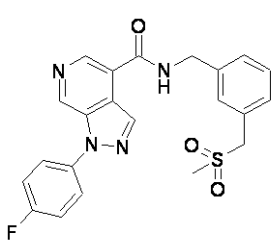
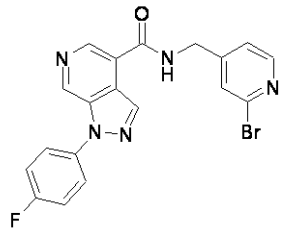
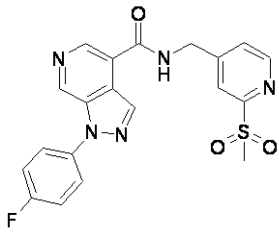
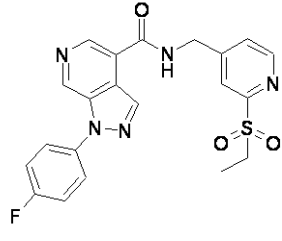
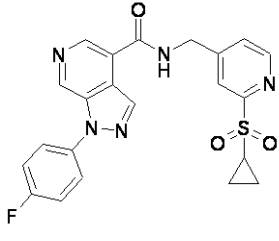
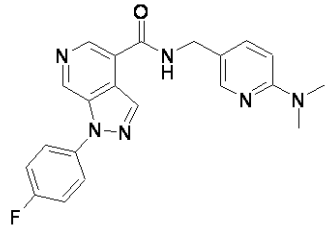
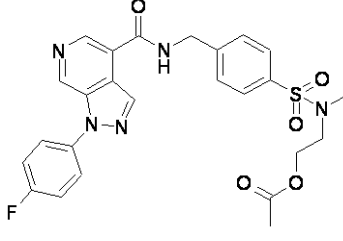
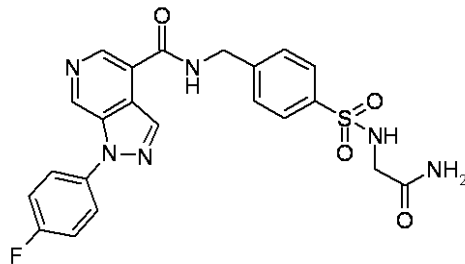
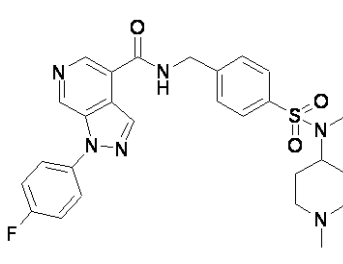
	
	
	
	
	
	

10

20

30

40

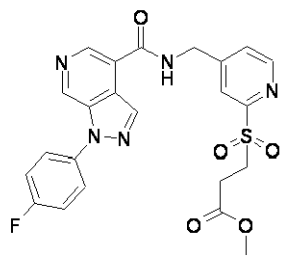
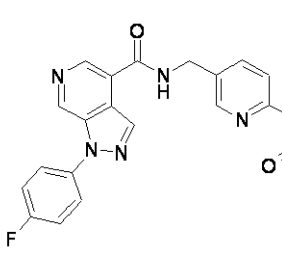
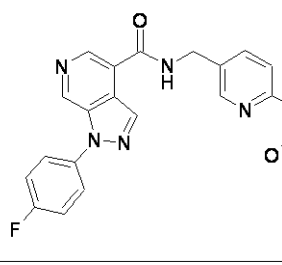
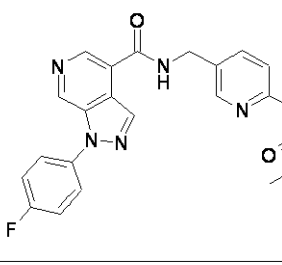
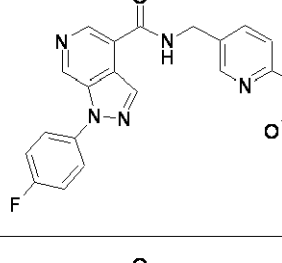
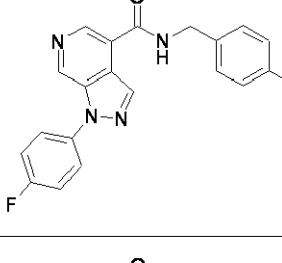
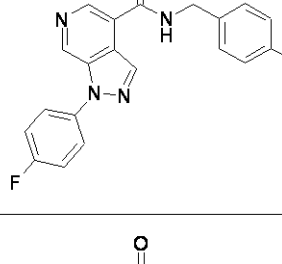
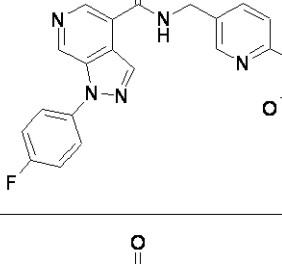
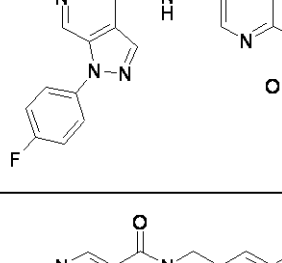
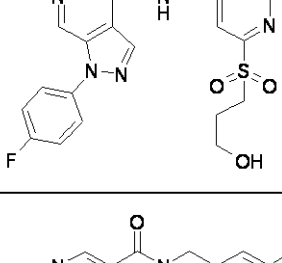
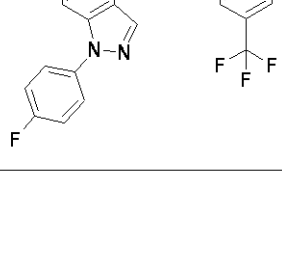
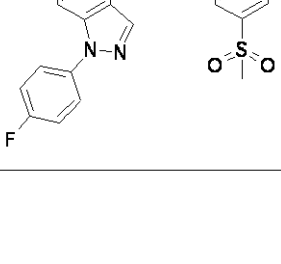
		10
		
		20
		
		30
		

10

20

30

40

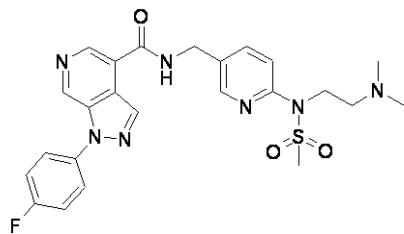
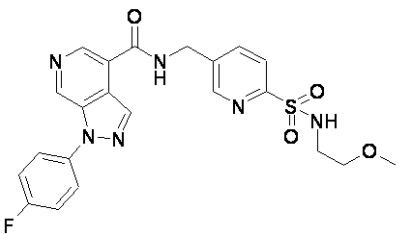
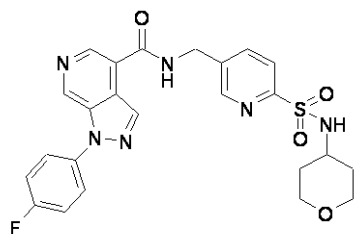
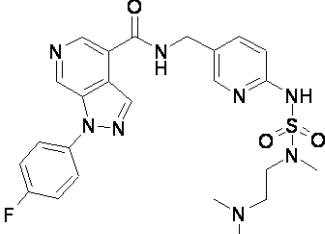
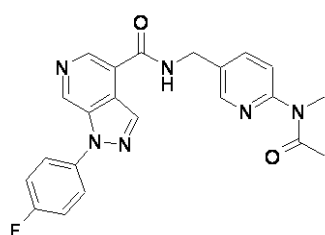
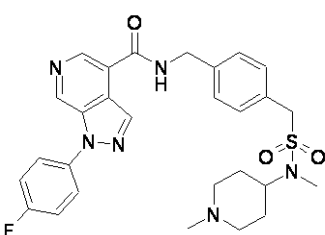
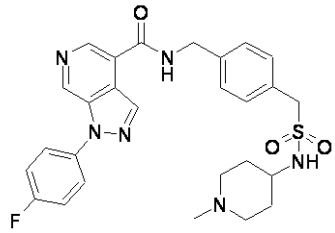
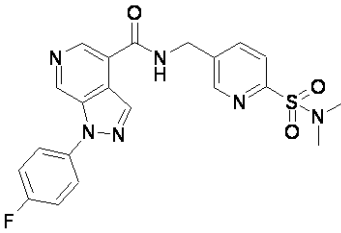
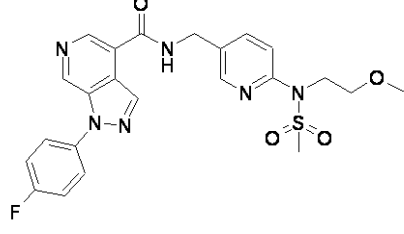
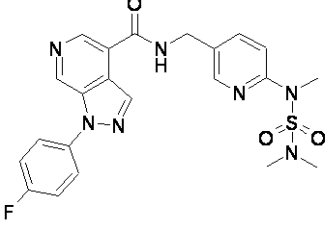
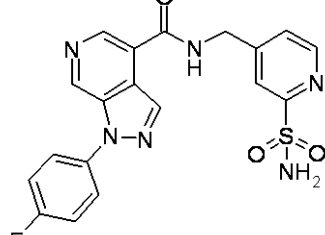
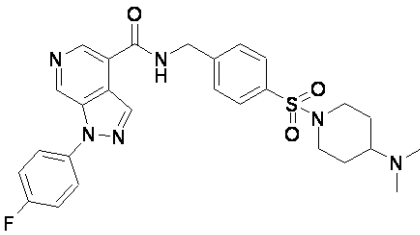
 <chem>COC(=O)CC1=CC=C(C=C1)S(=O)(=O)NC2=CC=CC=C2N3C=NC4=C(C3)N=CN(C4)c5ccc(F)cc5</chem>	 <chem>CN(C)S(=O)(=O)CC1=CC=C(C=C1)N2C=CC=CC2N3C=NC4=C(C3)N=CN(C4)c5ccc(F)cc5</chem>
 <chem>C1CC1S(=O)(=O)NC2=CC=CC=C2N3C=NC4=C(C3)N=CN(C4)c5ccc(F)cc5</chem>	 <chem>CN(C)S(=O)(=O)NC2=CC=CC=C2N3C=NC4=C(C3)N=CN(C4)c5ccc(F)cc5</chem>
 <chem>CC(=O)NC2=CC=CC=C2N3C=NC4=C(C3)N=CN(C4)c5ccc(F)cc5</chem>	 <chem>OCCN(S(=O)(=O)CC1=CC=C(C=C1)N2C=CC=CC2N3C=NC4=C(C3)N=CN(C4)c5ccc(F)cc5)</chem>
 <chem>O=C1NCCN1S(=O)(=O)CC2=CC=CC=C2N3C=NC4=C(C3)N=CN(C4)c5ccc(F)cc5</chem>	 <chem>CC(C)NC(=O)CC1=CC=C(C=C1)N2C=CC=CC2N3C=NC4=C(C3)N=CN(C4)c5ccc(F)cc5</chem>
 <chem>C1CC1S(=O)(=O)NC2=CC=CC=C2N3C=NC4=C(C3)N=CN(C4)c5ccc(F)cc5</chem>	 <chem>OCCS(=O)(=O)CC1=CC=C(C=C1)N2C=CC=CC2N3C=NC4=C(C3)N=CN(C4)c5ccc(F)cc5</chem>
 <chem>Fc1ccc(cc1)N2C=NC3=C(C2)N=CN(C3)C(=O)NC4=CC=C(C=C4)C(F)(F)F</chem>	 <chem>Fc1ccc(cc1)N2C=NC3=C(C2)N=CN(C3)C(=O)NC4=CC=C(C=C4)C(F)(F)F</chem>

10

20

30

40

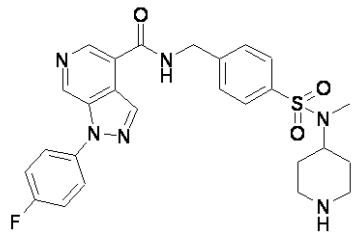
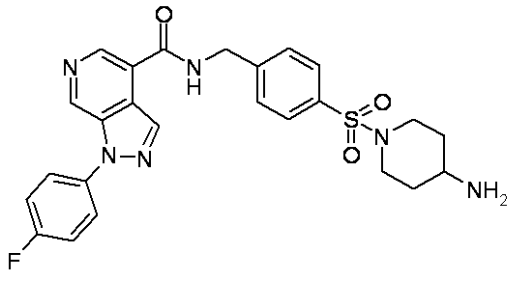
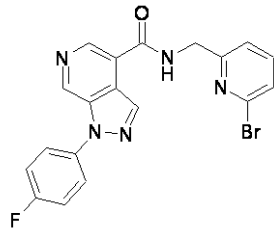
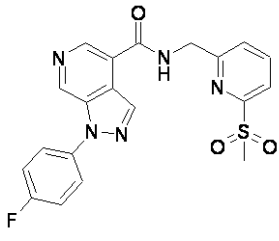
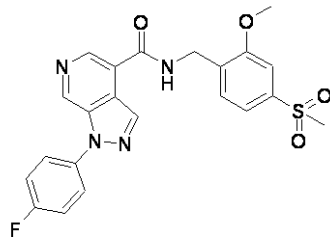
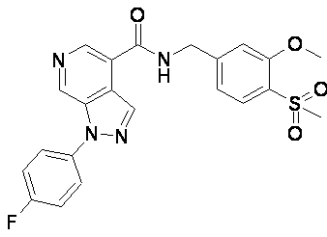
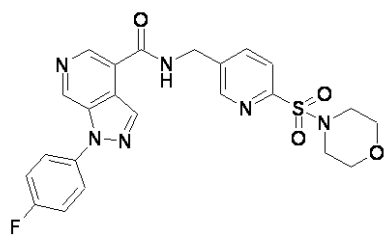
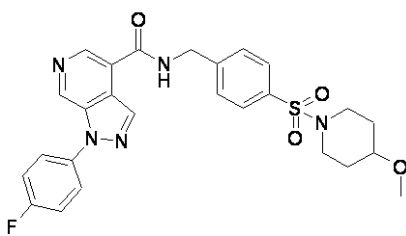
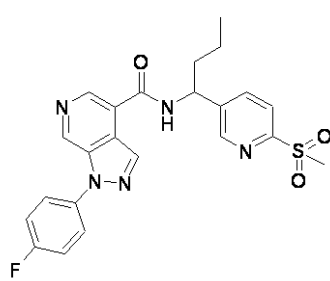
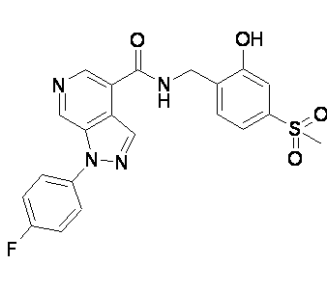
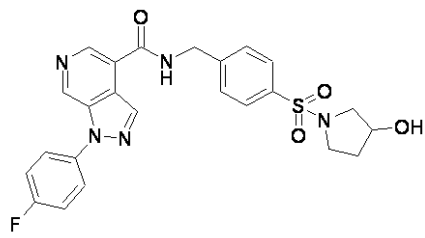
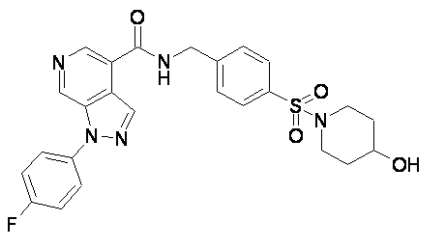
		10
		
		
		
		30
		

10

20

30

40

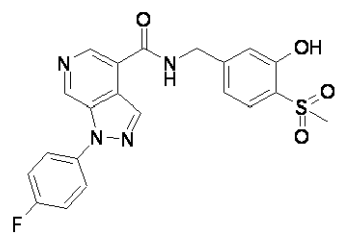
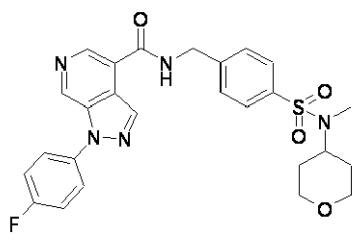
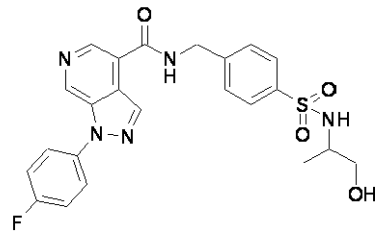
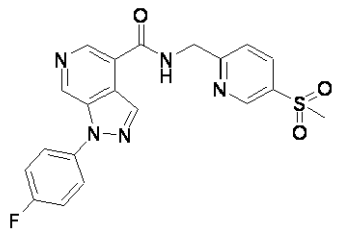
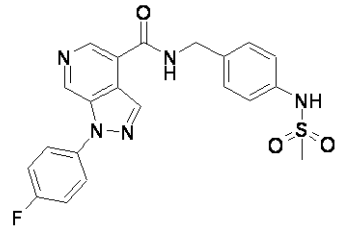
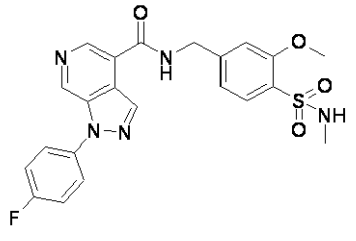
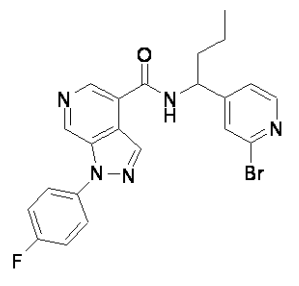
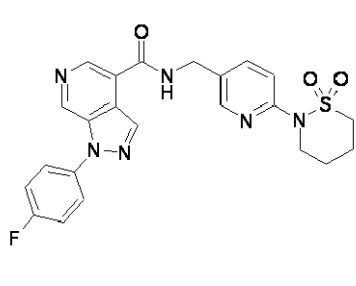
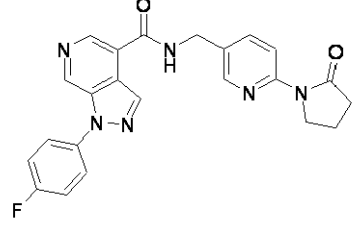
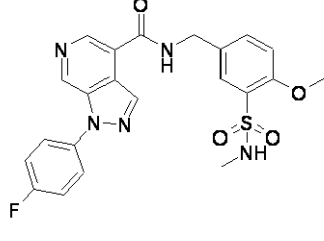
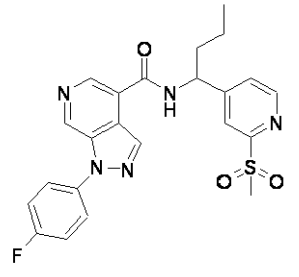
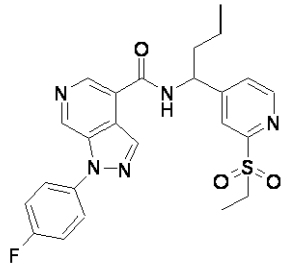
		10
		
		20
		
		30
		

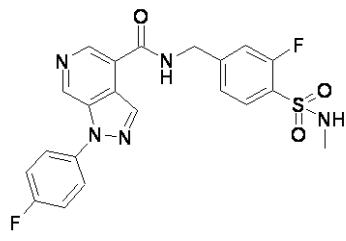
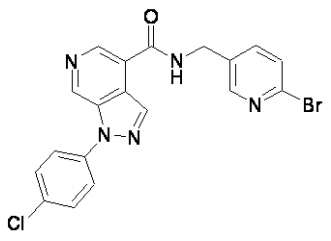
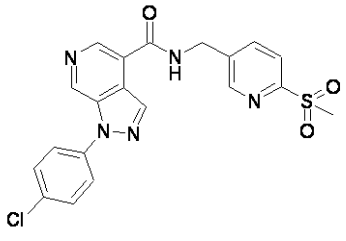
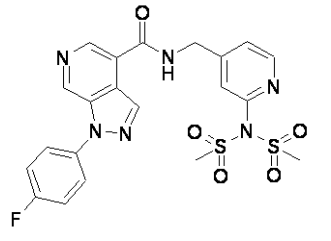
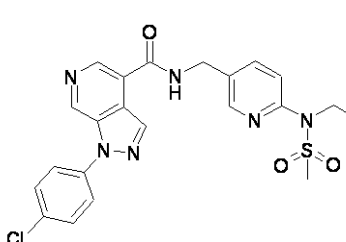
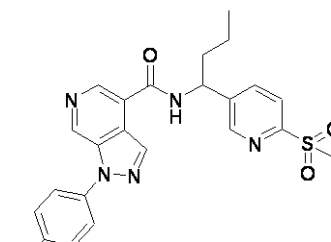
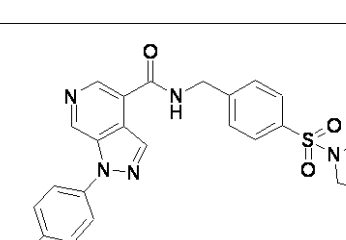
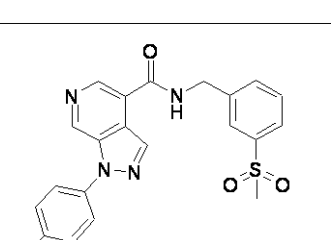
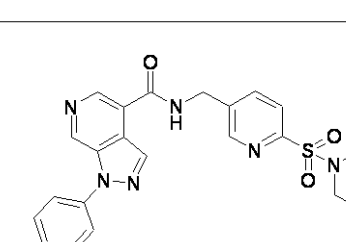
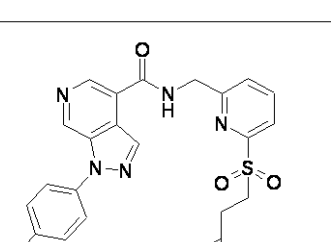
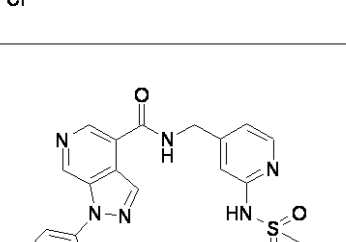
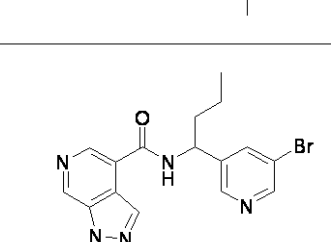


10

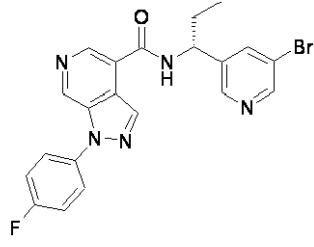
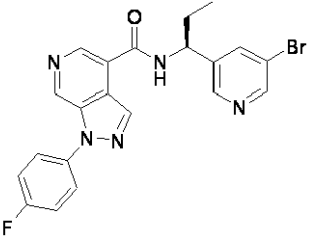
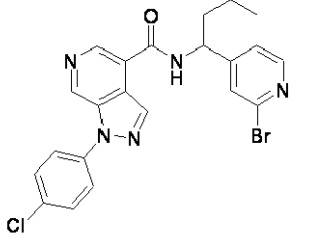
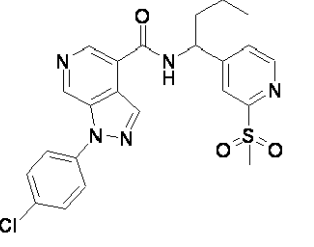
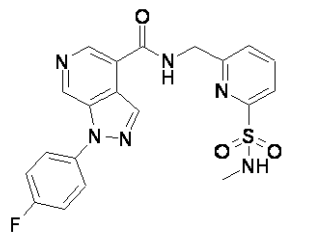
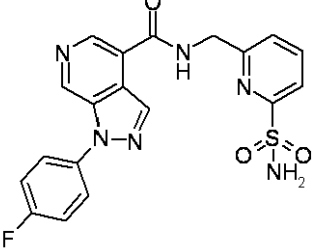
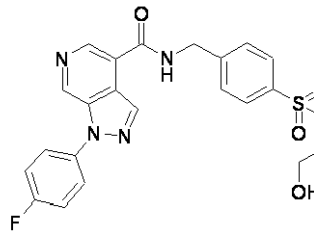
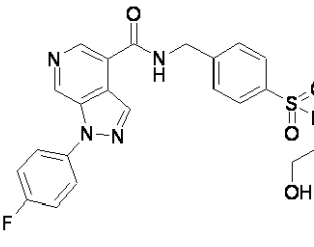
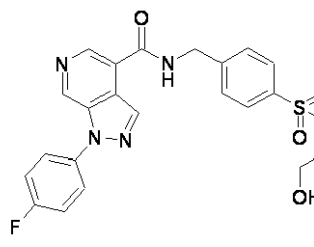
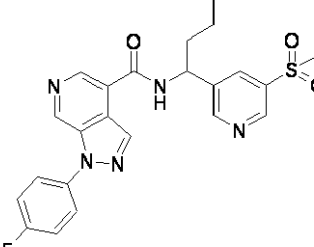
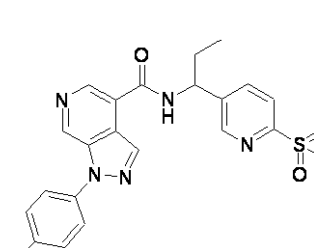
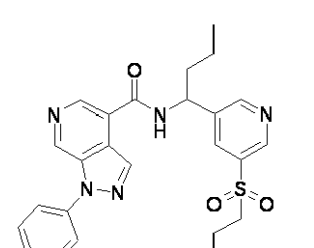
20

30

40

		10
		
		20
		
		30
		
		40

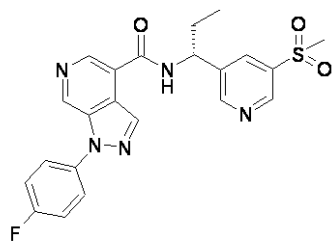
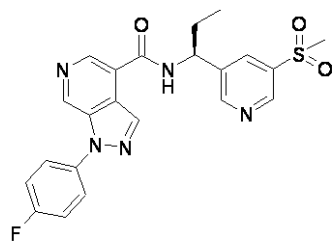
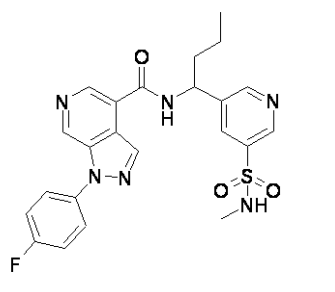
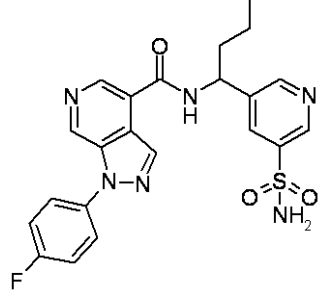
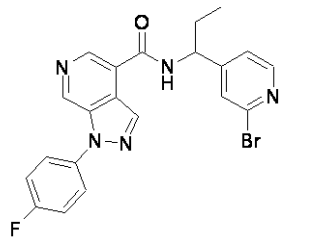
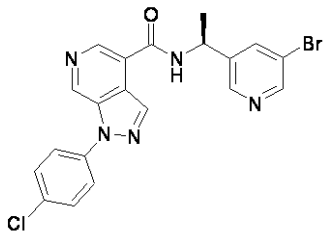
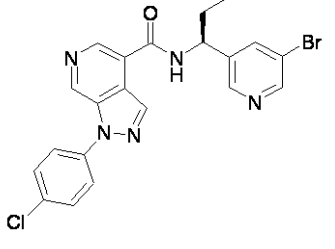
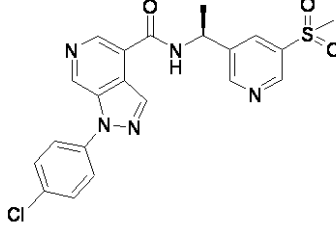
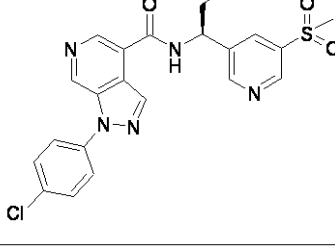
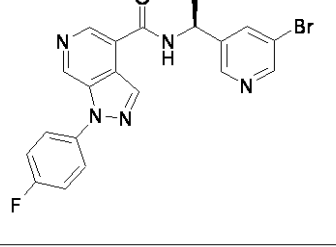
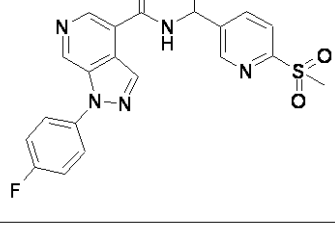
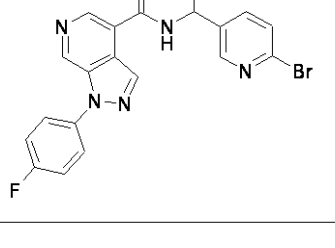


	
	
	
	
	
	

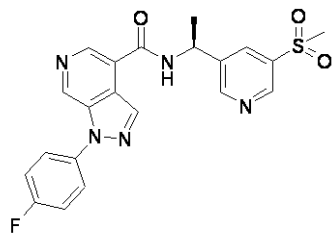
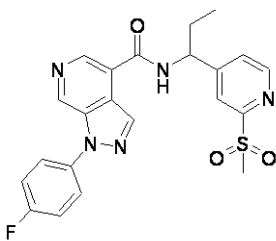
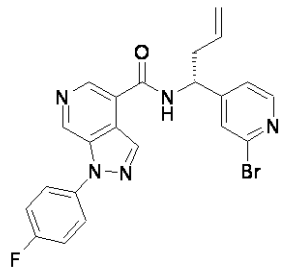
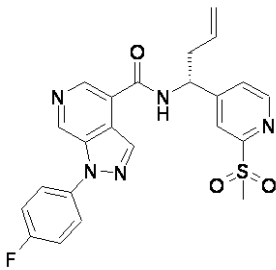
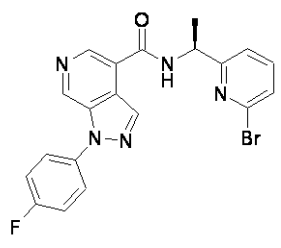
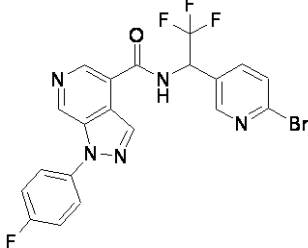
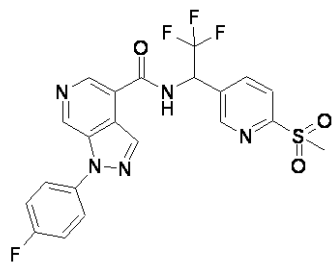
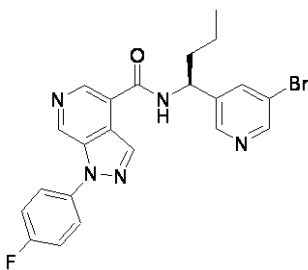
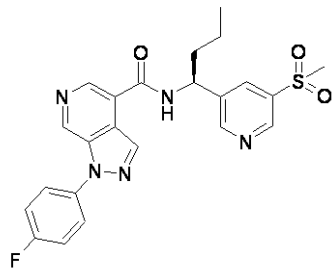
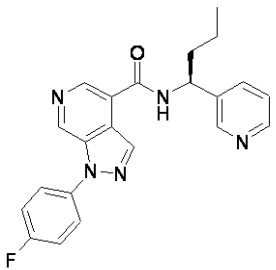
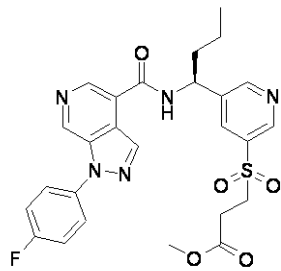
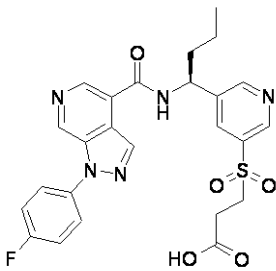
10

20

30

40

		10
		
		20
		
		30
		
		40

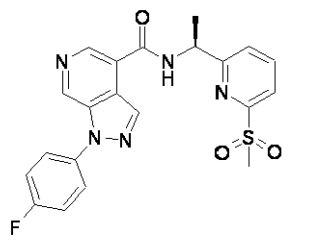
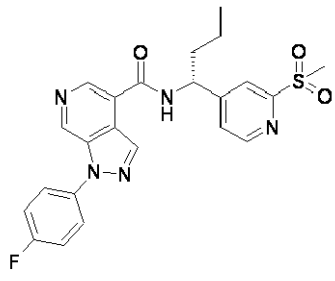
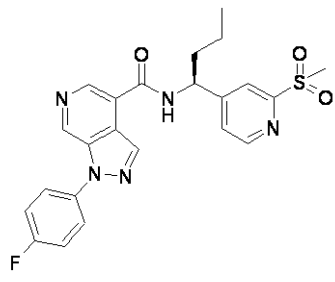
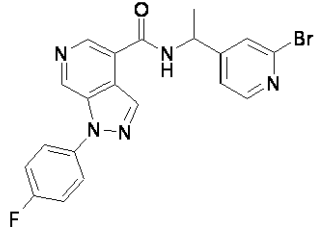
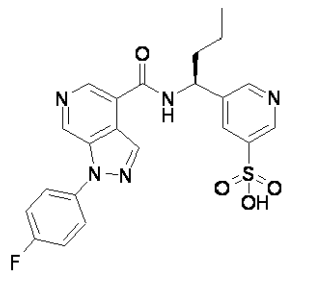
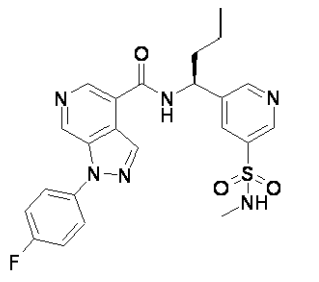
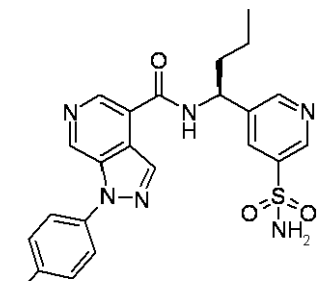
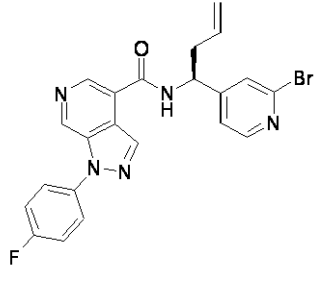
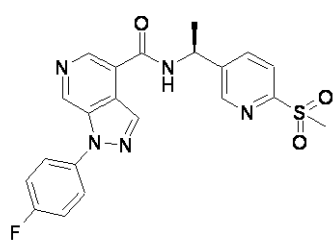
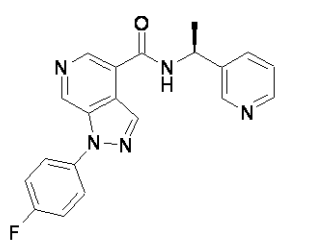
10

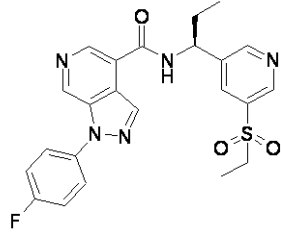
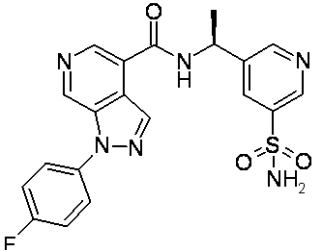
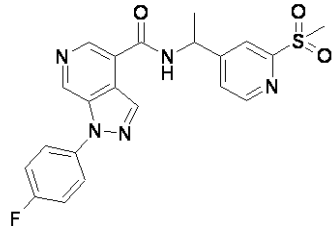
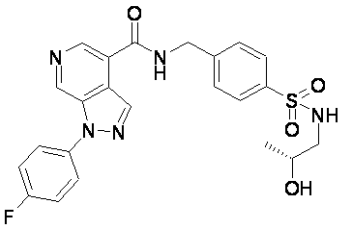
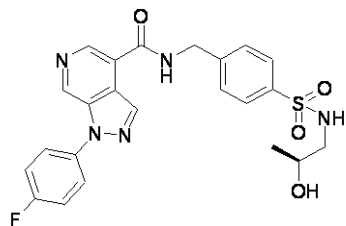
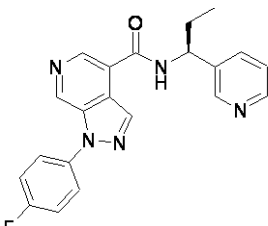
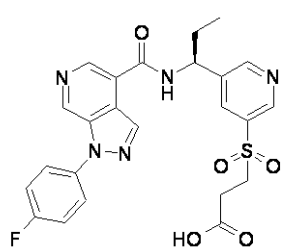
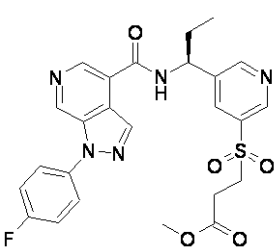
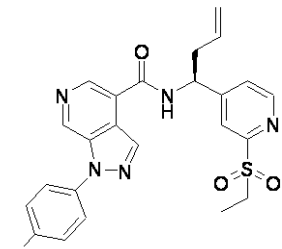
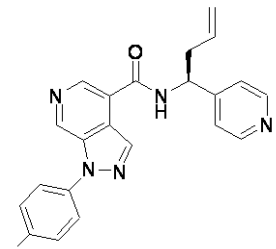
20

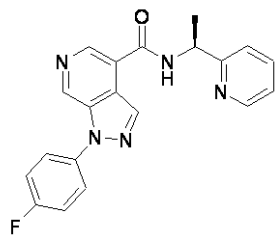
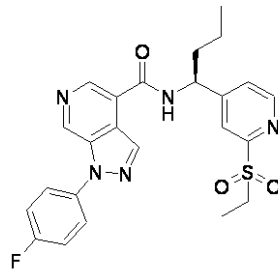
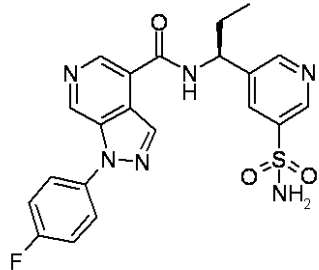
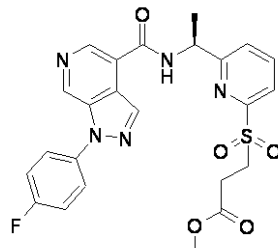
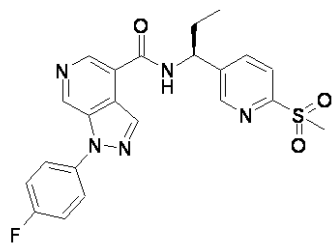
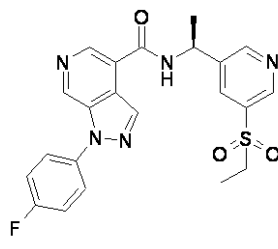
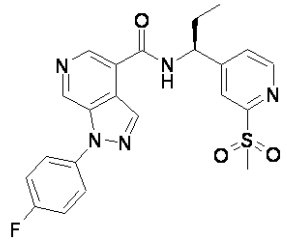
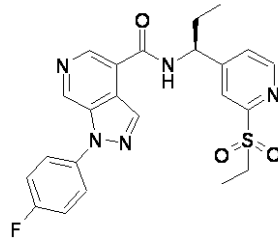
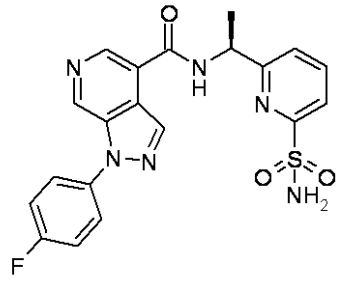
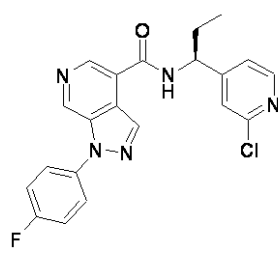
30

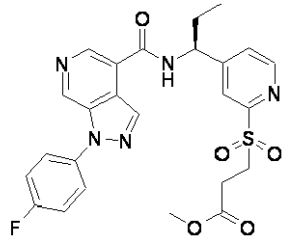
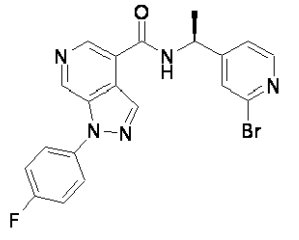
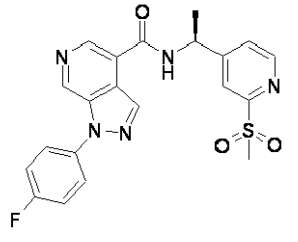
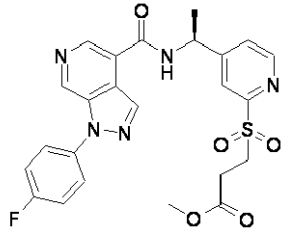
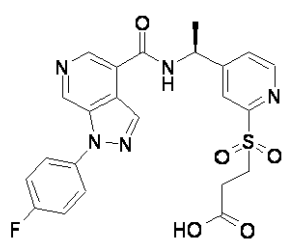
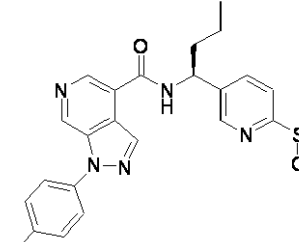
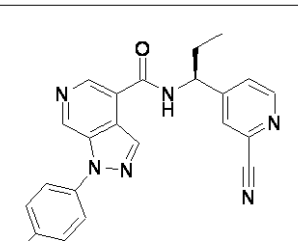
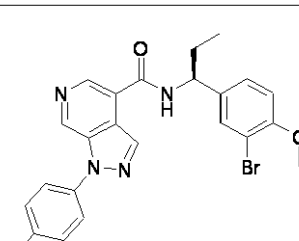
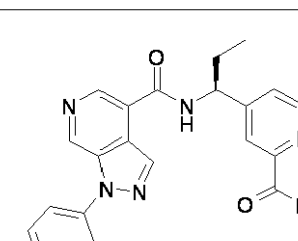
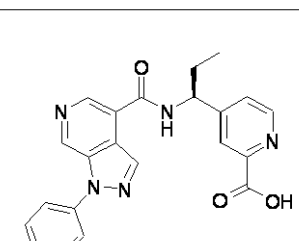
40

50

		10
		
		20
		
		40

		10
		
		
		30
		

		
		10
		20
		30
		40

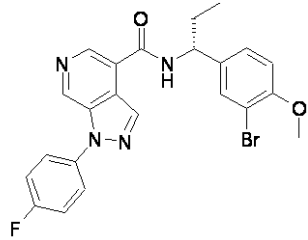
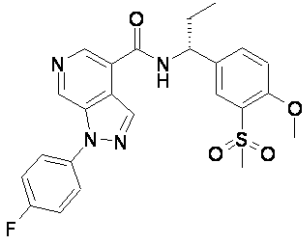
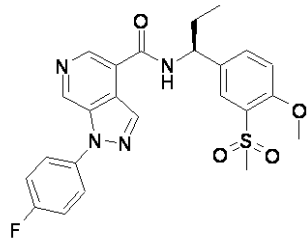
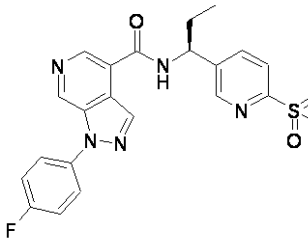
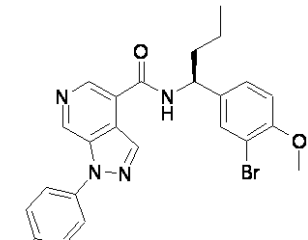
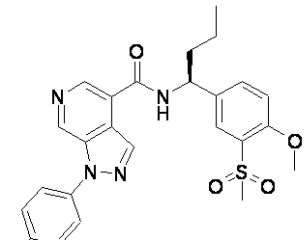
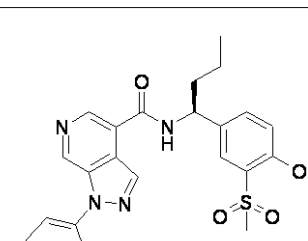
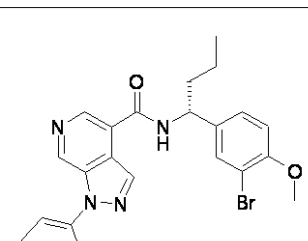
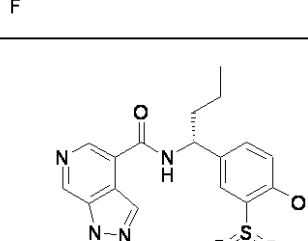
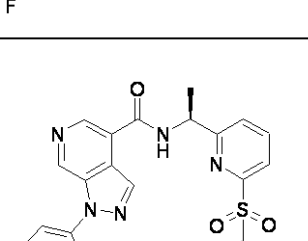
	
	
	
	
	

10

20

30

40

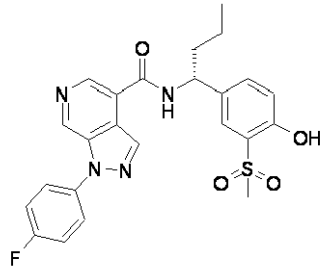
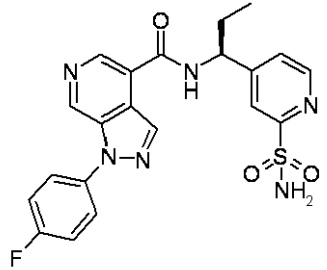
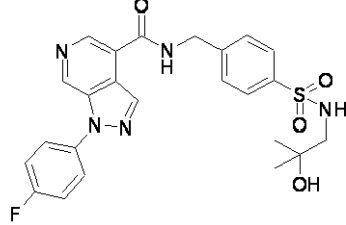
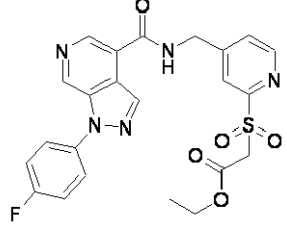
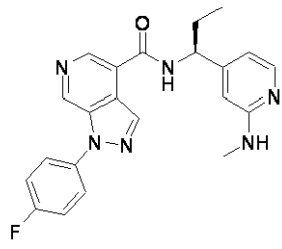
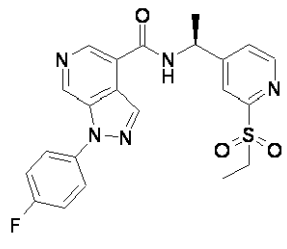
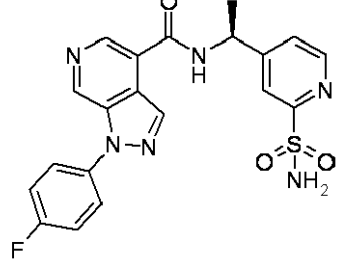
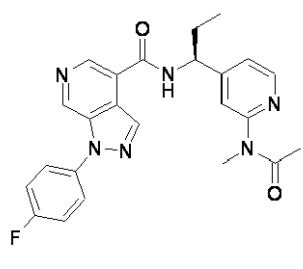
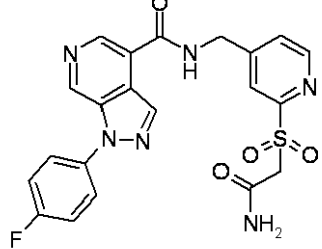
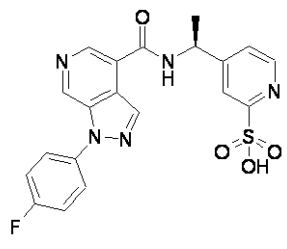
	
	
	
	
	

10

20

30

40

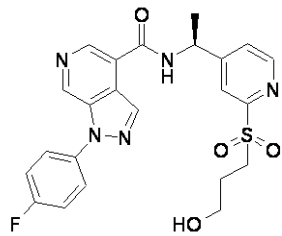
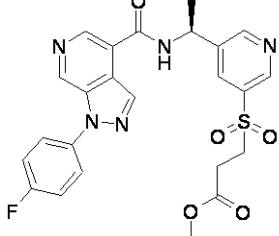
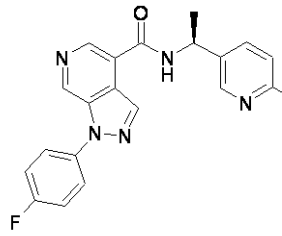
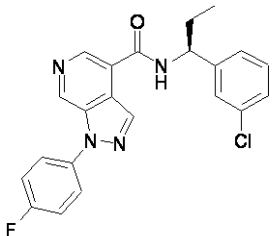
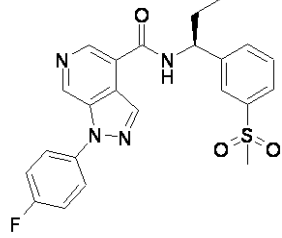
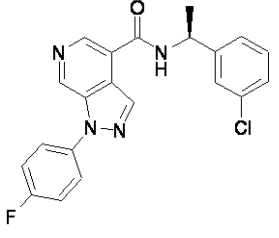
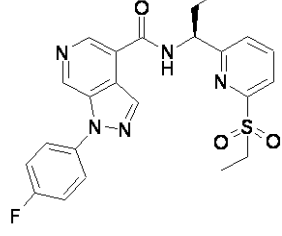
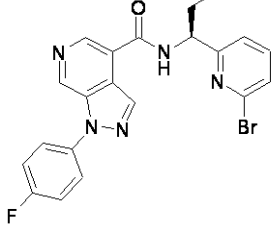
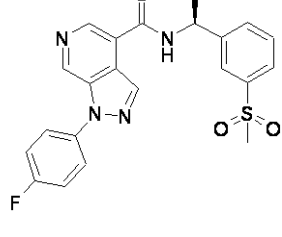
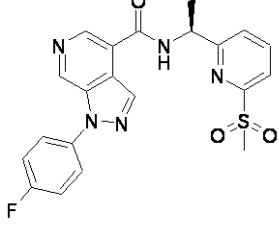
	
	
	
	
	

10

20

30

40

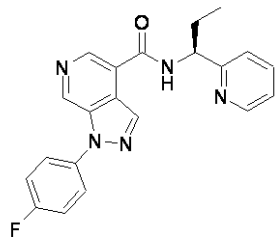
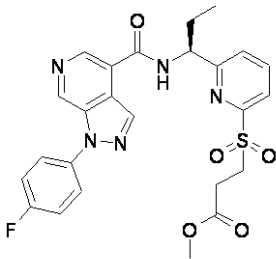
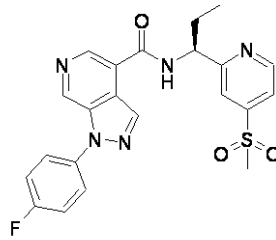
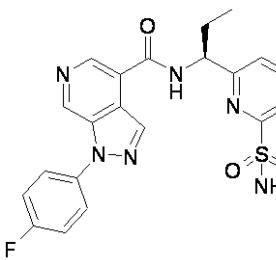
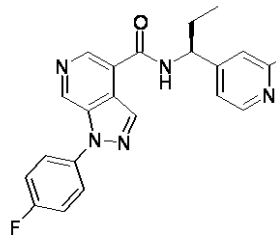
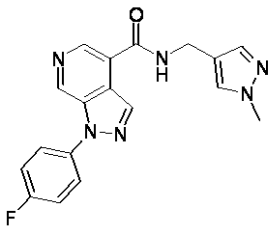
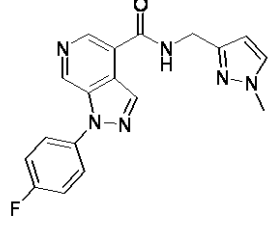
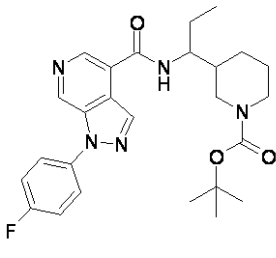
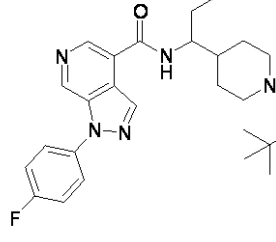
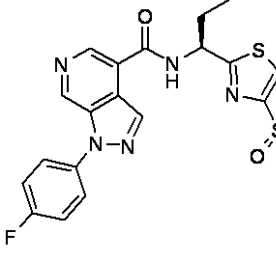
	
	
	
	
	

10

20

30

40

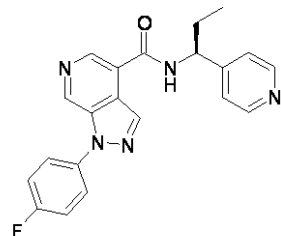
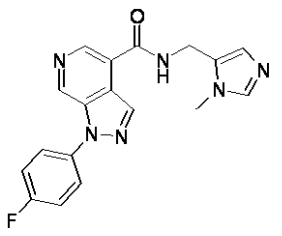
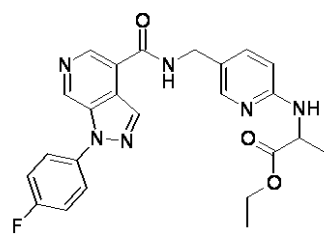
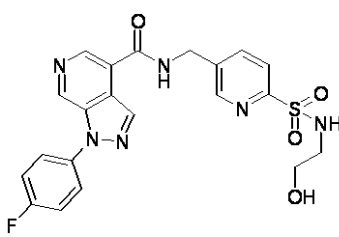
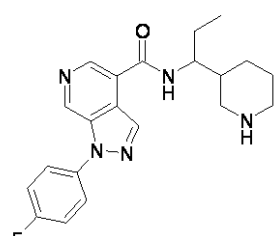
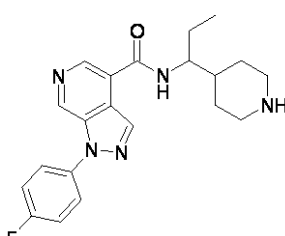
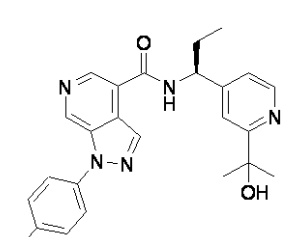
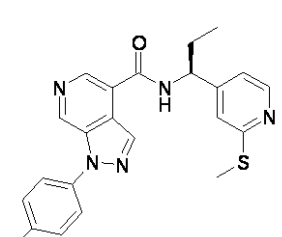
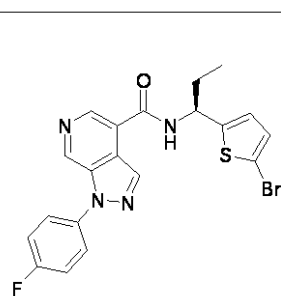
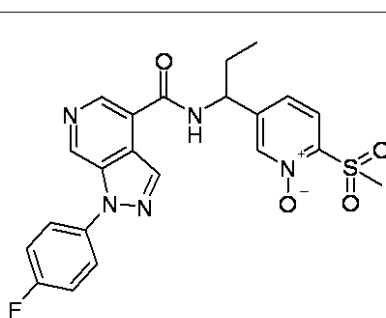
	
	
	
	
	

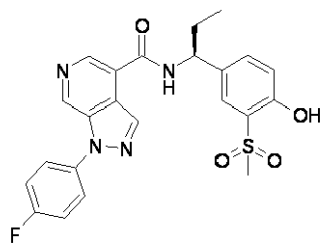
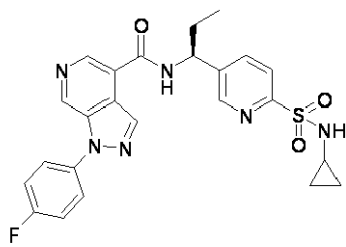
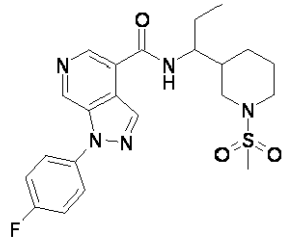
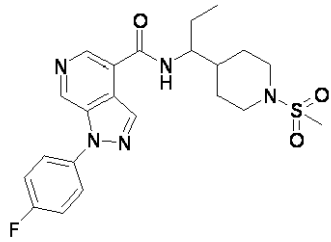
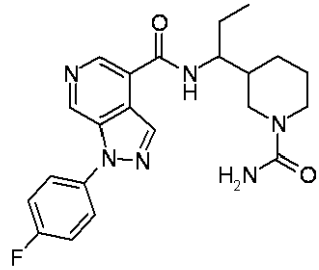
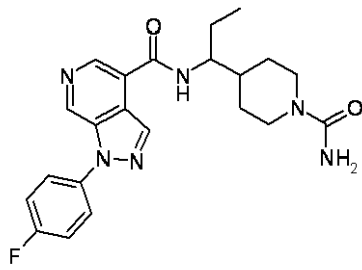
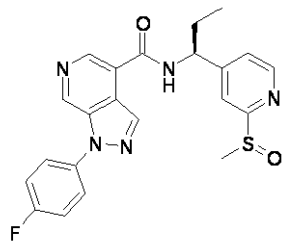
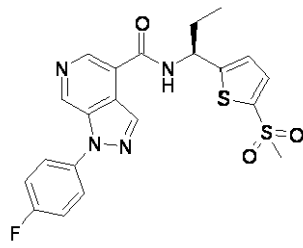
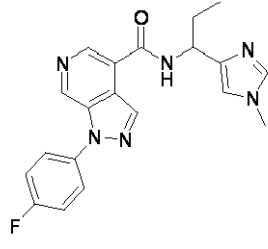
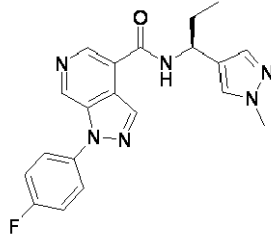
10

20

30

40

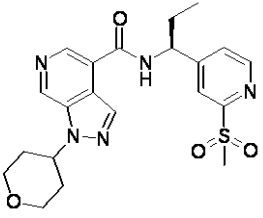
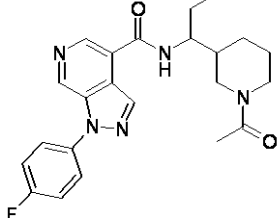
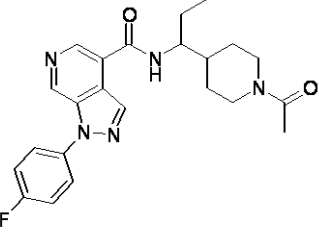
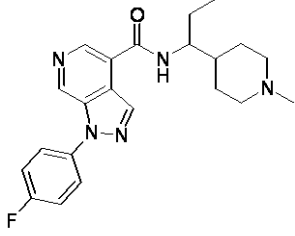
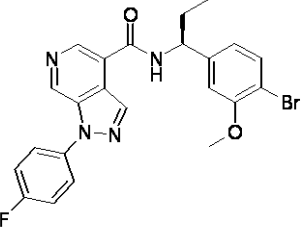
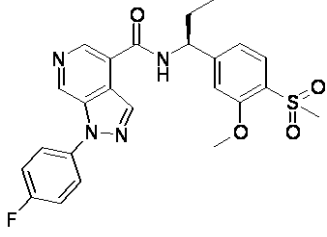
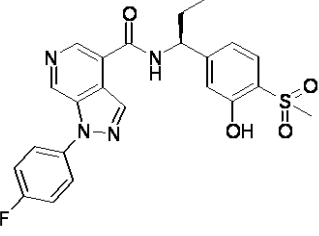
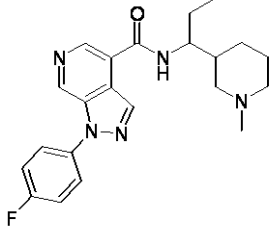
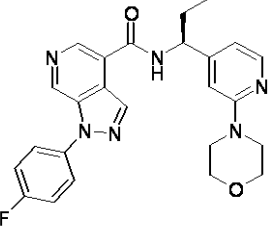
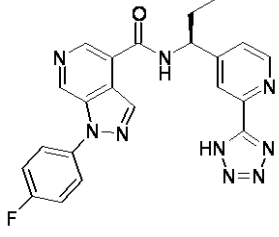
	
	
	
	
	

10

20

30

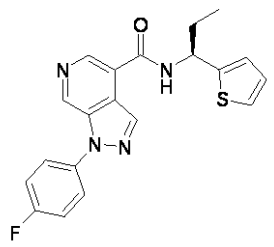
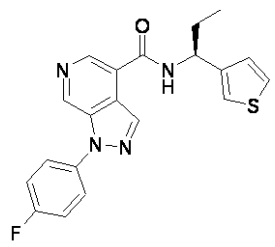
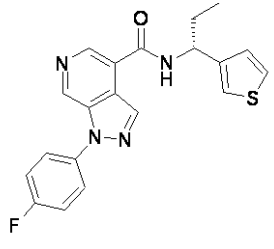
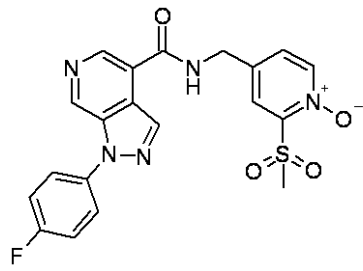
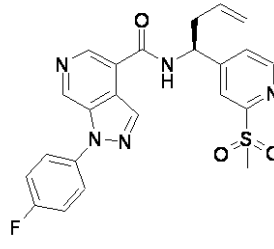
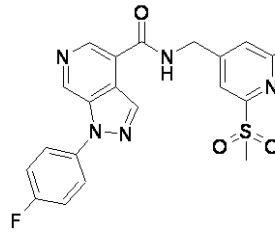
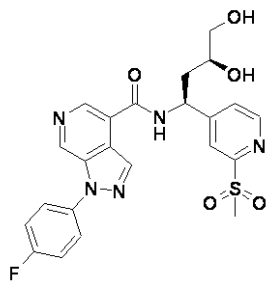
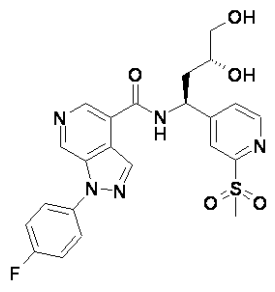
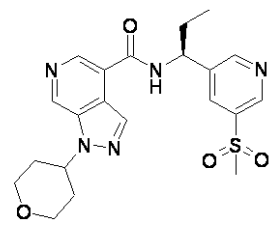
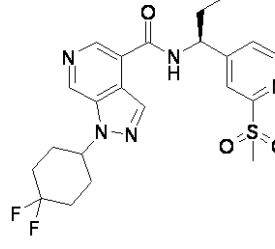
40

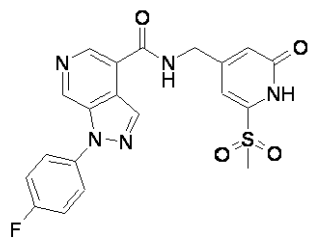
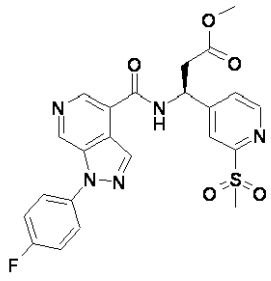
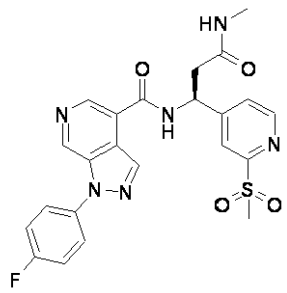
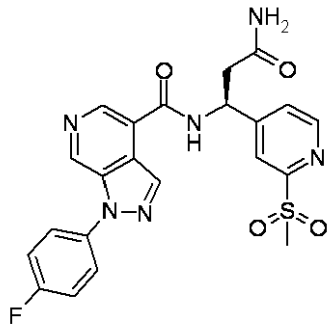
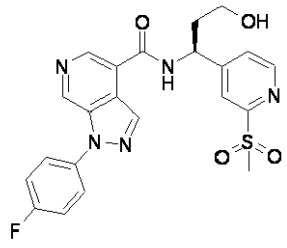
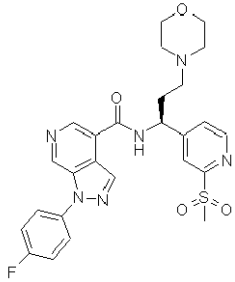
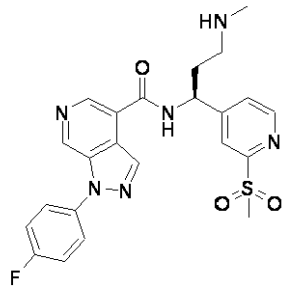
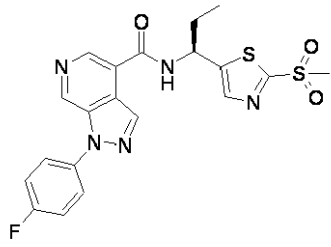
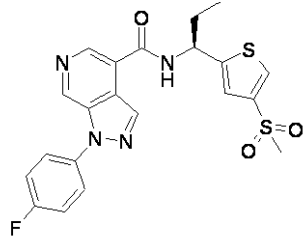
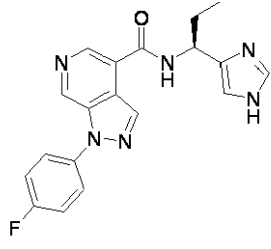
	
	
	
	
	

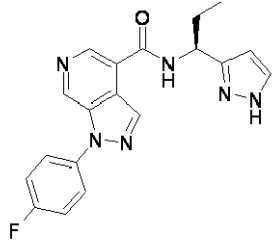
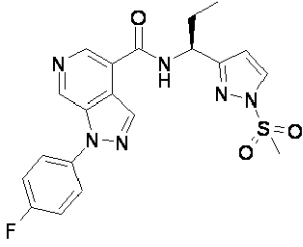
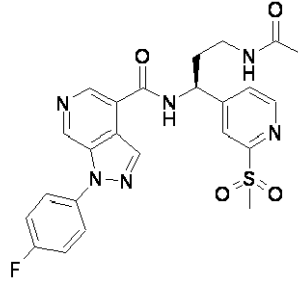
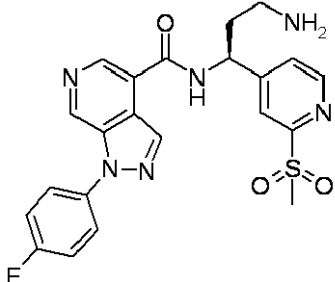
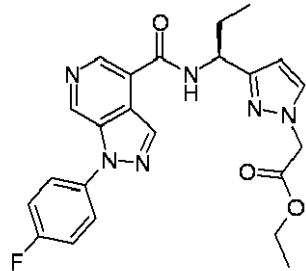
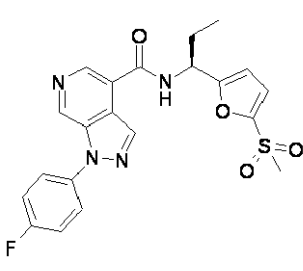
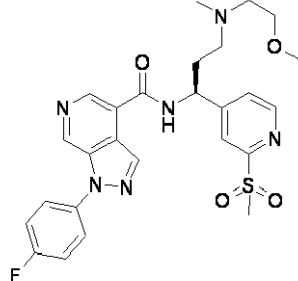
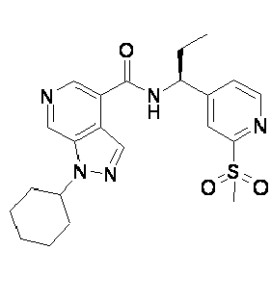
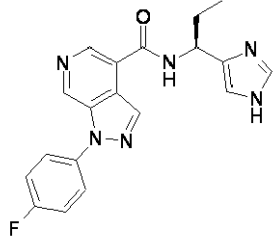
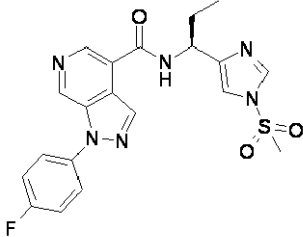
10

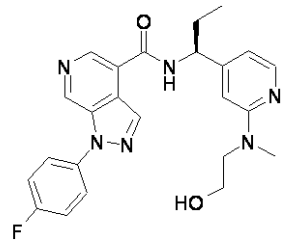
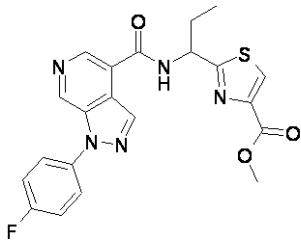
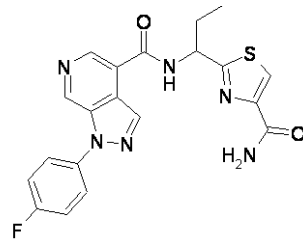
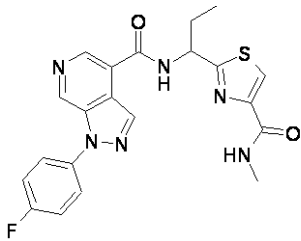
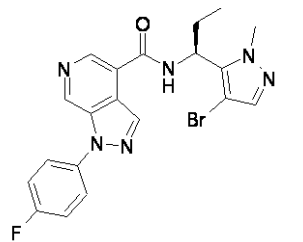
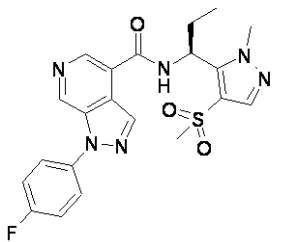
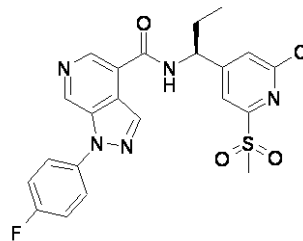
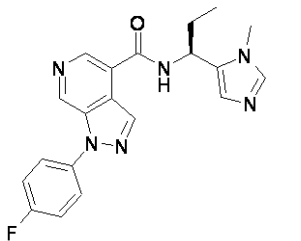
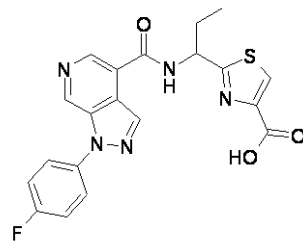
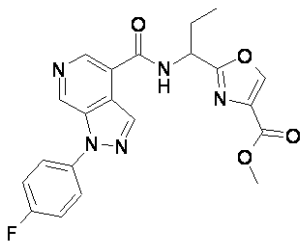
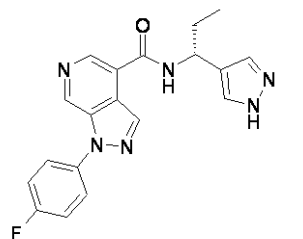
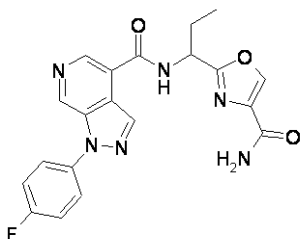
20

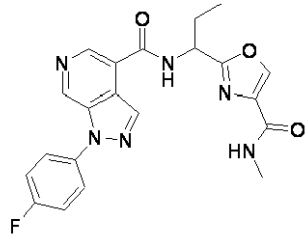
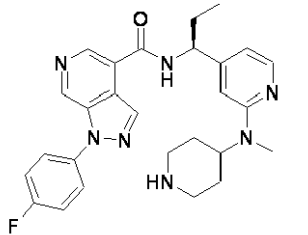
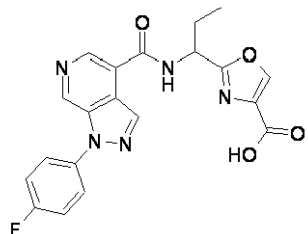
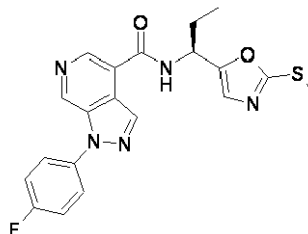
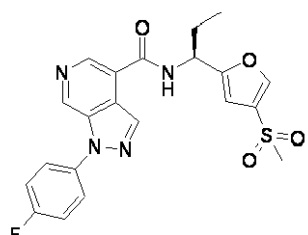
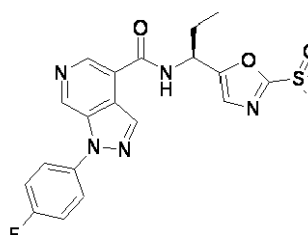
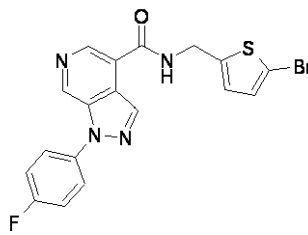
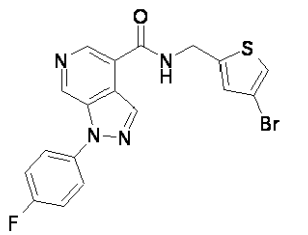
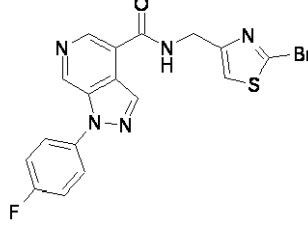
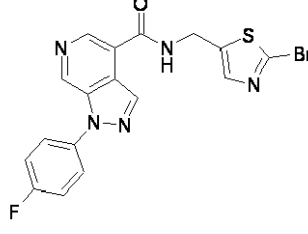
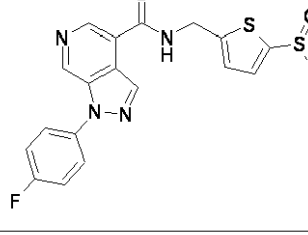
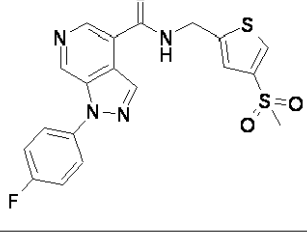
30

		
		10
		20
		30
		

		
		10
		20
		30
		40

		
		10
		20
		30
		40

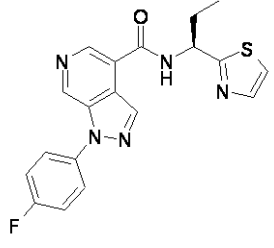
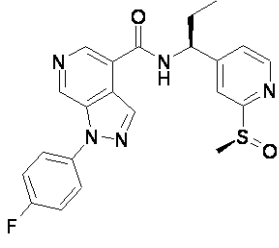
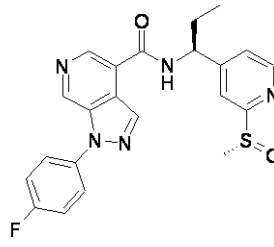
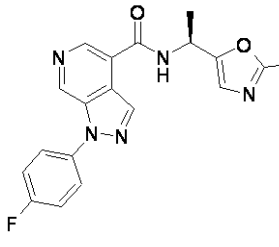
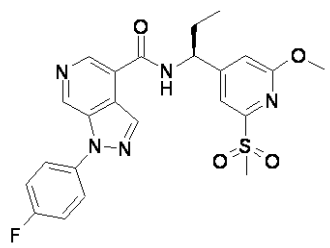
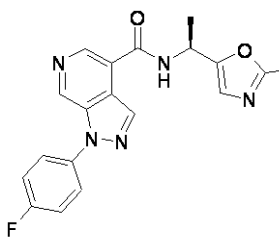
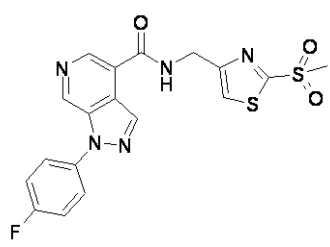
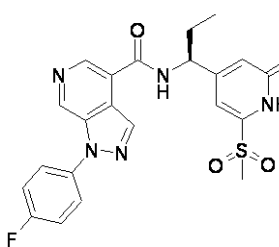
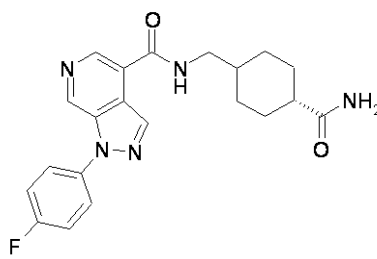
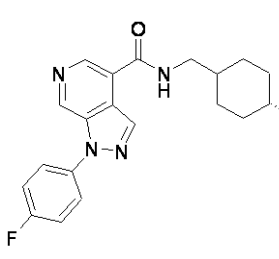
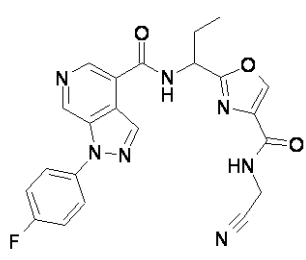
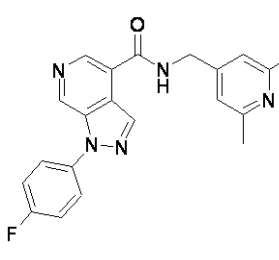
	
	
	
	
	
	

10

20

30

40

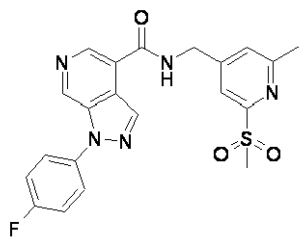
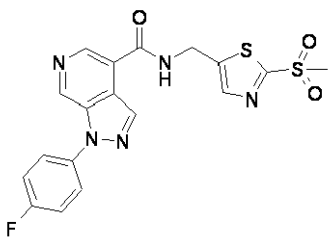
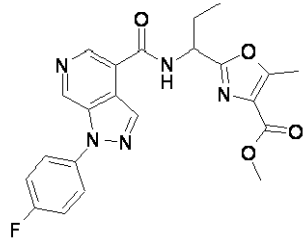
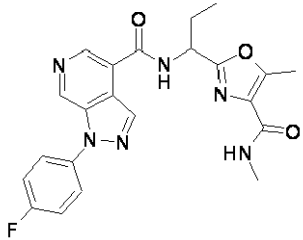
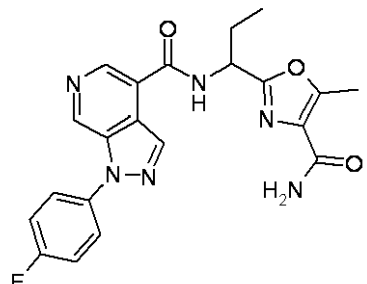
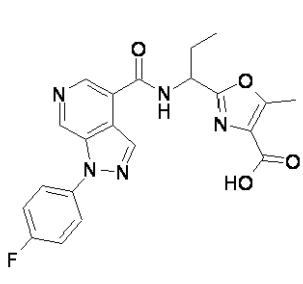
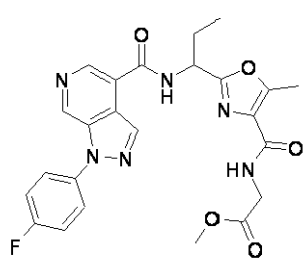
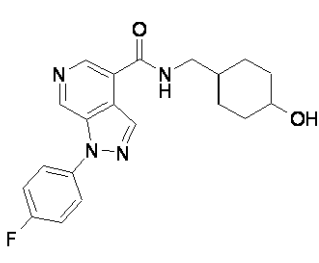
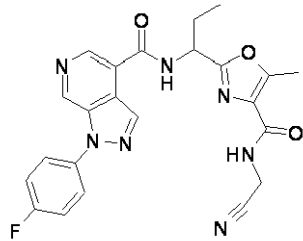
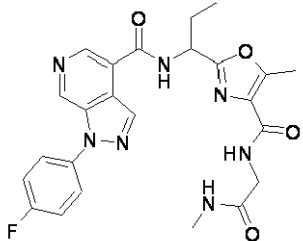
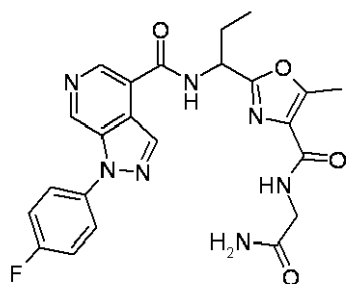
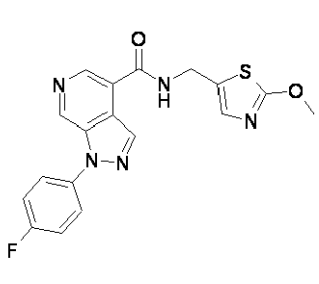
	
	
	
	
	
	

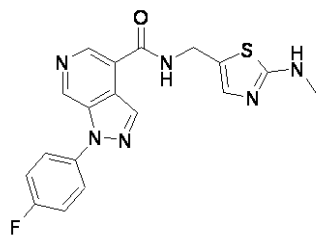
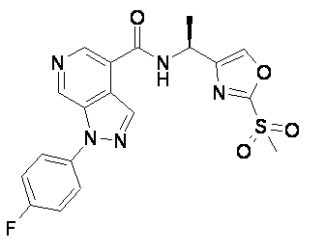
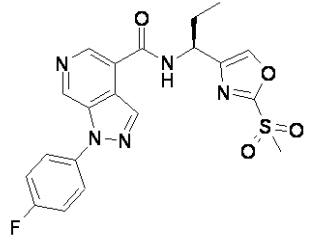
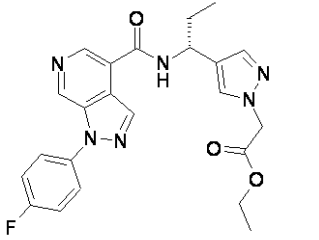
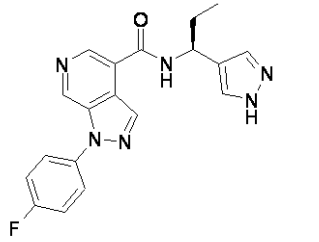
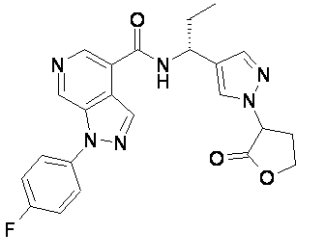
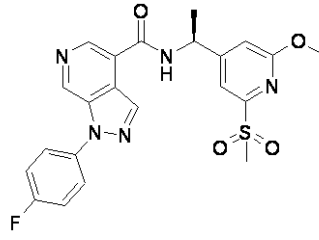
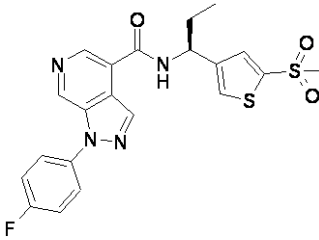
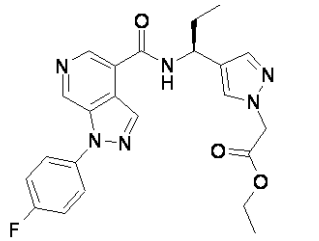
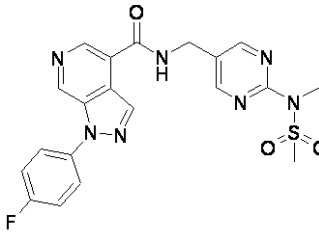
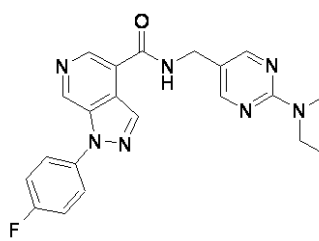
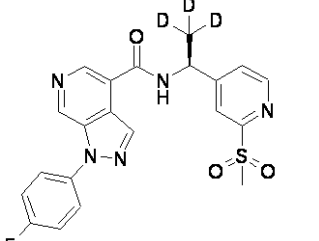
10

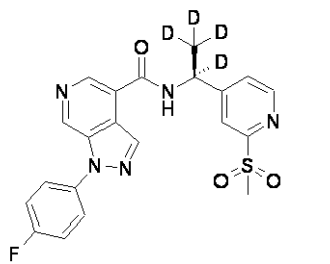
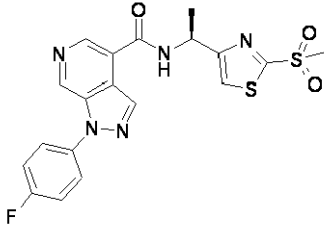
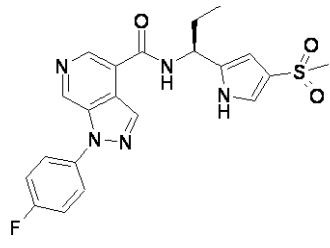
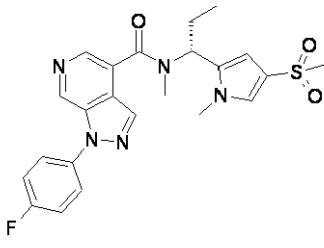
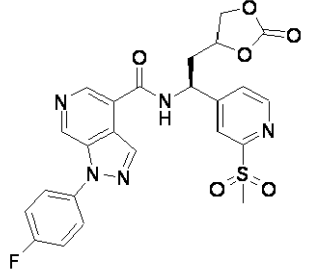
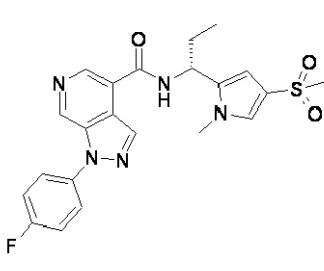
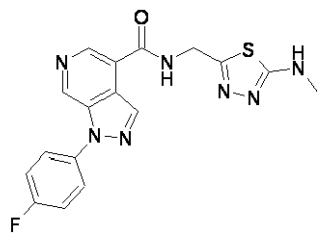
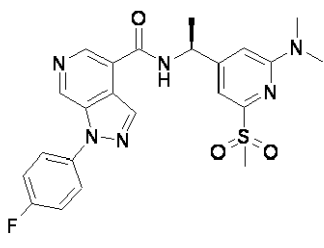
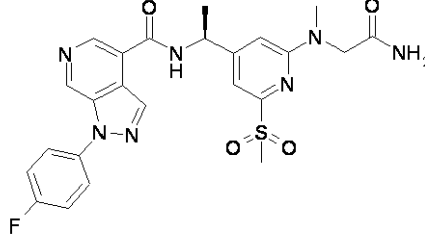
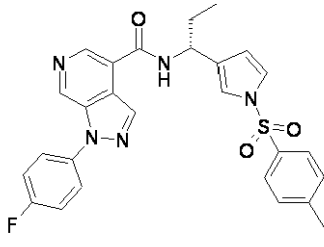
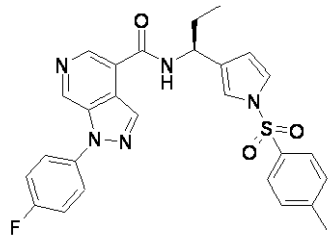
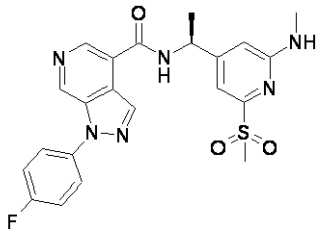
20

30

40

		10
		
		20
		
		30
		
		40

		
		10
		20
		
		30
		40

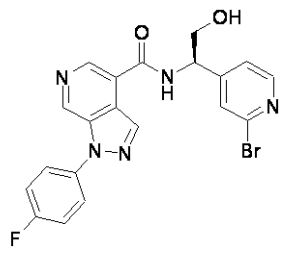
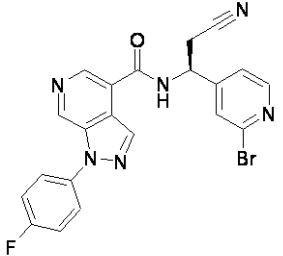
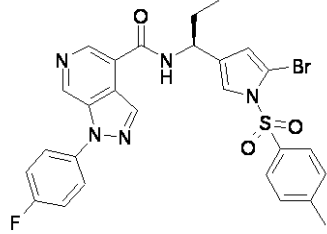
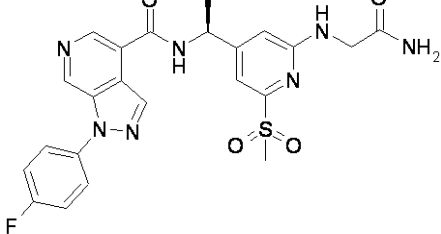
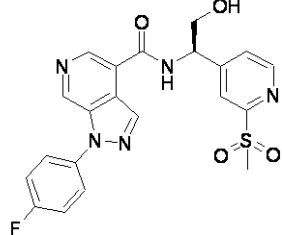
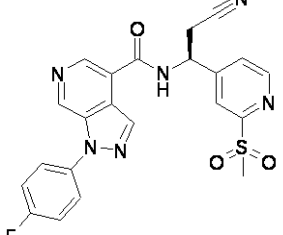
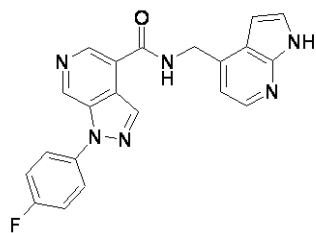
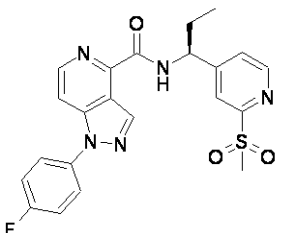
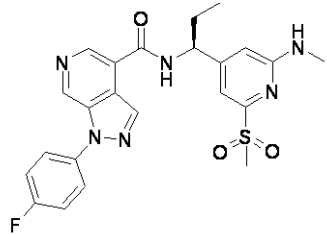
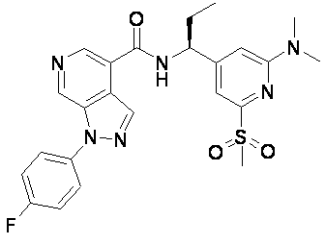
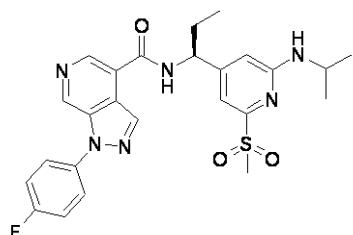
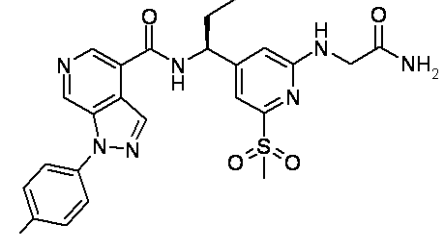
	
	
	
	
	
	

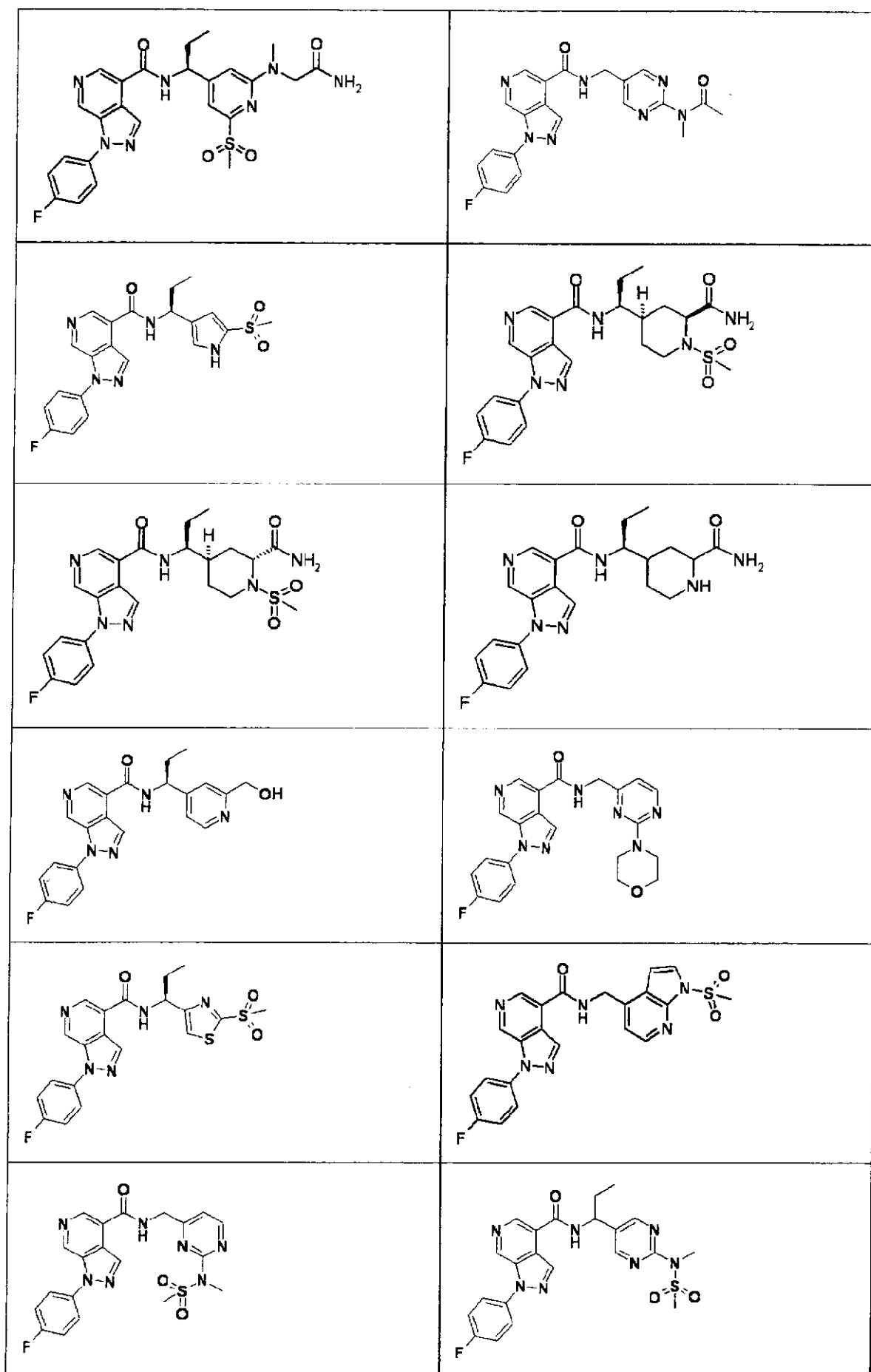
10

20

30

40

		10
		
		20
		30
		
		40



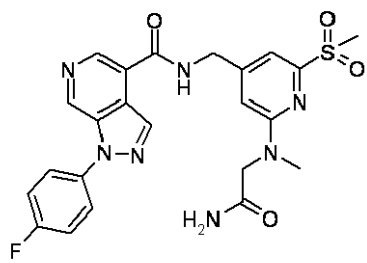
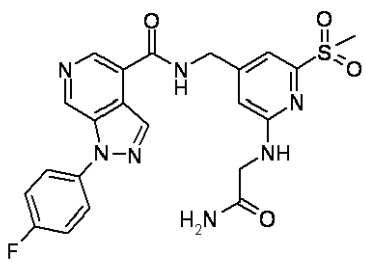
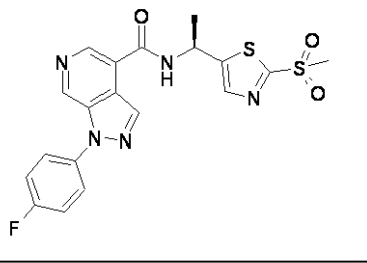
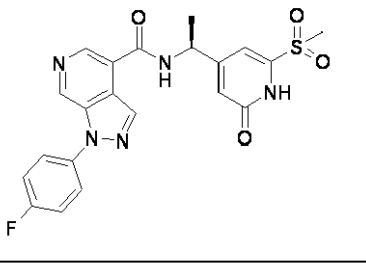
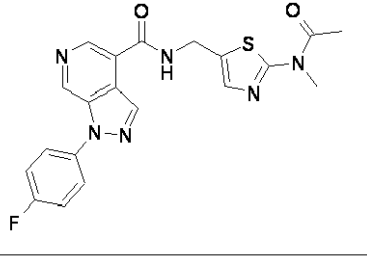
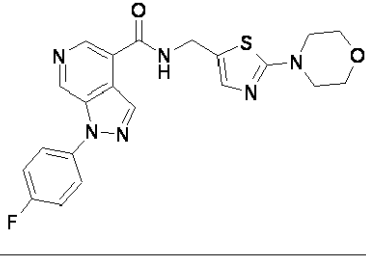
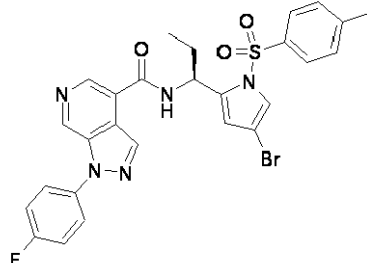
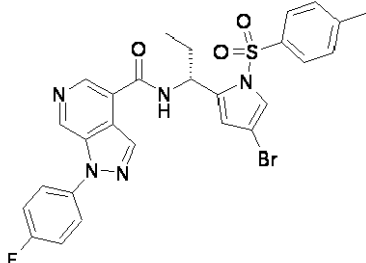
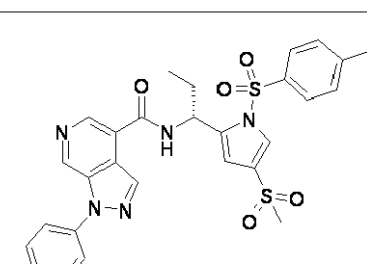
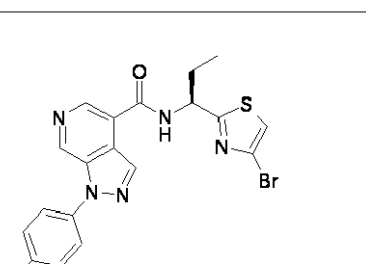
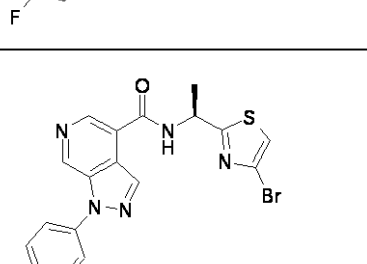
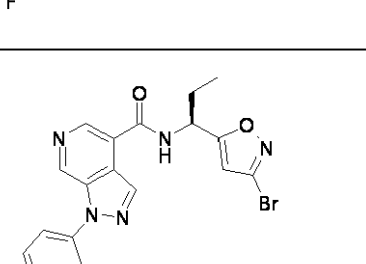
10

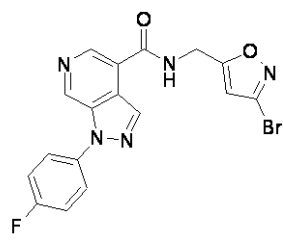
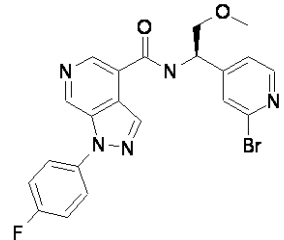
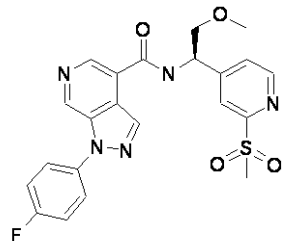
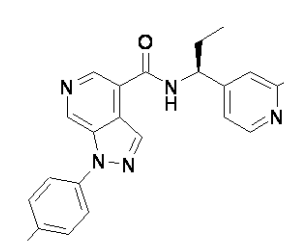
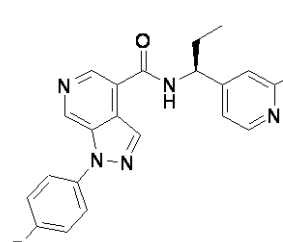
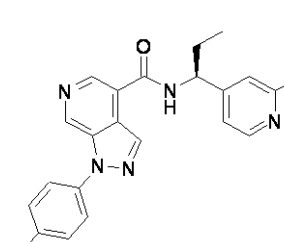
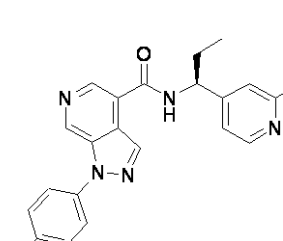
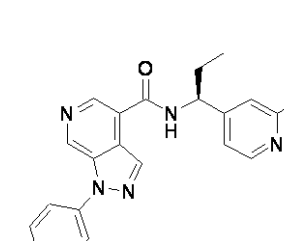
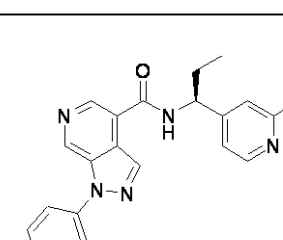
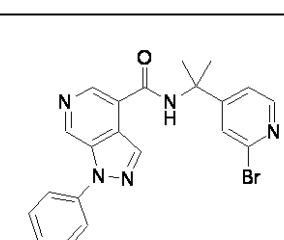
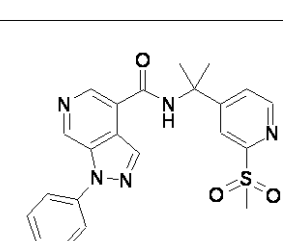
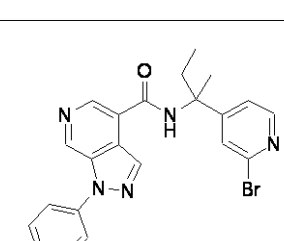
20

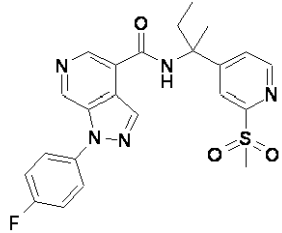
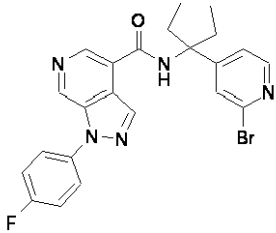
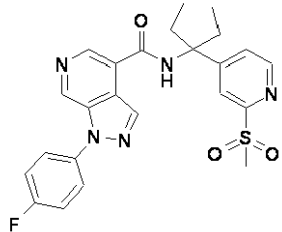
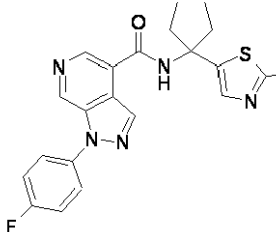
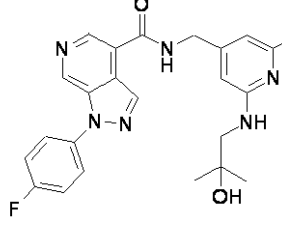
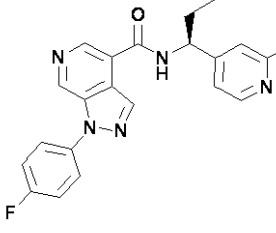
30

40

50

		
		10
		20
		30
		
		40

10

20

から選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 13】

薬学的有効量の請求項 1 に記載の化合物を含む、医薬組成物。

【請求項 14】

薬学的有効量の請求項 1 に記載の化合物を含む、慢性炎症、アレルギー、接触皮膚炎、乾癬、関節リウマチ、多発性硬化症、1 型糖尿病、炎症性腸疾患、ギラン - バレー症候群、クローン病、潰瘍性大腸炎、移植片対宿主病、アルツハイマー病、喘息、慢性腎疾患、敗血症、自己免疫性心筋炎および全身性エリテマトーデスを治療するための医薬組成物。

30

【請求項 15】

前記治療が、関節リウマチおよび多発性硬化症に対するものである、請求項 14 に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

前記治療が、関節リウマチに対するものである、請求項 14 に記載の医薬組成物。

【請求項 17】

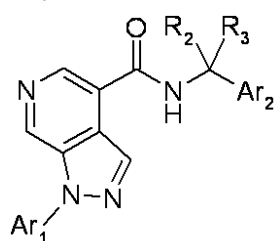
前記治療が、多発性硬化症に対するものである、請求項 15 に記載の医薬組成物。

【請求項 18】

式 (I) :

40

【化 4】

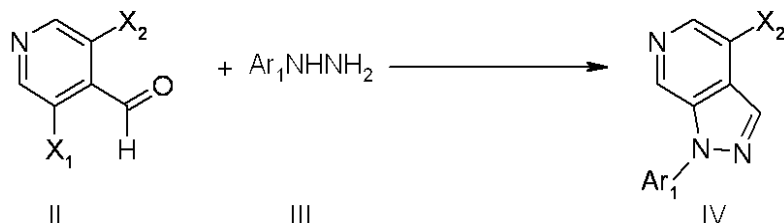


(式中、 Ar_1 、 Ar_2 、 R_3 および R_2 は、請求項 1 から 10 において上記式 (I) に関して定義されている通りである) の化合物を作製する方法であって、

50

i) 式 (II) (式中、 X_1 および X_2 は、それぞれ独立して、Br および I から選択されるハロゲンである) の化合物を、遊離塩基または塩形態である、式 (III) (式中、 Ar_1 は、請求項 1 から 10 において上記式 (I) に関して定義されている通りである) の化合物と反応させて、式 (IV) (式中、 X_2 は、Br および I から選択されるハロゲンであり、 Ar_1 は、請求項 1 から 10 において上記式 (I) に関して定義されている通りである) の化合物を得るステップであって、

【化 5】



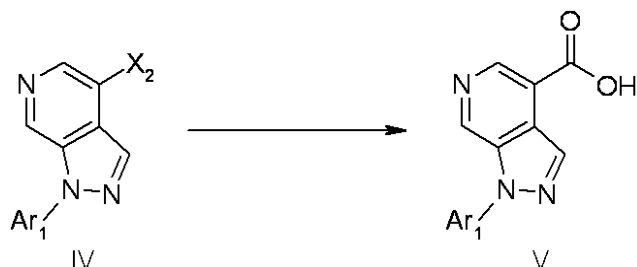
10

反応は、極性非プロトン性溶媒中で、塩基と、20 ~ 100 の温度範囲で行われる、ステップと、

ii) グリニャール試薬 $R-MgCl$ および CO_2 により、極性非プロトン性溶媒中で、IV をカルボキシル化するステップであって、

R は、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチルおよびシクロヘキシルから選択され、反応は、-70 ~ 30 の温度範囲で行われる、ステップと、

【化 6】

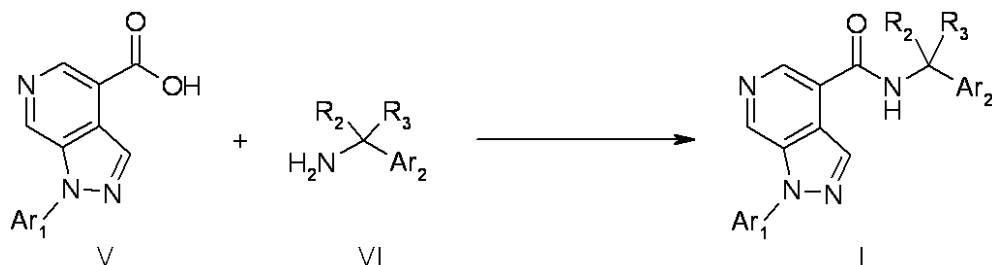


20

iii) (V) (式中、 Ar_1 は、請求項 1 から 10 において上記式 (I) に関して定義されている通りである) を、活性剤および式 (VI) (式中、 Ar_2 、 R_2 および R_3 は、請求項 1 から 10 において上記式 (I) に関して定義されている通りである) のアミンと、アミン塩基の存在下、極性非プロトン性溶媒中で反応させて (I) を得、続いて (I) を単離するステップと

30

【化 7】



40

を含む方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

出願データ

本出願は、2008年9月26日出願の米国特許仮出願第61/100,401号の利益を主張する。

本発明は、CCR1 活性の拮抗薬として有用であり、したがって、関節リウマチおよび

50

多発性硬化症等の自己免疫疾患を含む、CCR1の活性により媒介または持続される様々な疾患および障害の治療に有用であるアザインダゾールに関する。本発明はまた、これらの化合物を含む医薬組成物、様々な疾患および障害の治療においてこれらの化合物を使用する方法、これらの化合物を調製するためのプロセスならびにこれらのプロセスにおいて有用な中間体に関する。

【背景技術】

【0002】

走化性サイトカイン受容体1 (CCR1) は、特定のケモカイン (> 50) と相互作用して白血球輸送、顆粒エキソサイトーシス、遺伝子転写、細胞分裂促進作用およびアポトーシスを媒介する、走化性サイトカイン (ケモカイン) 受容体の大きなファミリー (> 20) に属する。ケモカインは、その基礎的および炎症による白血球輸送を媒介する能力に関して最もよく知られている。少なくとも3種のケモカイン (MIP-1 / CCL3、MCP3 / CCL7およびRANTES / CCL5) のCCR1に対する結合が、関節リウマチ (RA) および多発性硬化症 (MS) 患者の炎症組織への単球、マクロファージおよびTH1細胞の輸送を担う (Trebstら (2001)、American Journal of Pathology第159巻、1701頁)。MS患者のCNSにおいてはマクロファージ炎症性タンパク質1 (MIP-1)、マクロファージ走化性タンパク質3 (MCP-3)、およびRANTES (regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted) のすべてが見られ、一方MSの実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) モデルではCNSにおいてMIP-1 およびRANTESが見られる (Review: Gerard and Rollins (2001) Nature Immunology)。RA患者の炎症性滑液中のマクロファージおよびTh1細胞もまた、MIP-1 およびRANTESの主な産生因子であり、これらは連続的に白血球をRA患者の滑膜組織に補充して慢性炎症を拡大する (Volinら (1998)、Clin. Immunol. Immunopathology; Kochら (1994)、J. Clin. Investigation; Conlonら (1995)、Eur. J. Immunology)。CCR1とそのケモカインリガンドとの間の相互作用の遮断は、単球、マクロファージおよびTh1細胞の炎症組織への走化性をブロックし、それによりRAおよびMS等の自己免疫疾患と関連した慢性炎症を改善するという仮説が立てられている。

【0003】

多発性硬化症のモデルである実験的自己免疫性脳炎 (EAE) と関連した慢性炎症の発現および進行におけるCCR1の役割の証拠は、CCR1の遺伝子欠失および小分子拮抗薬の両方に基づいている。CCR1欠損マウスは、感受性の低減 (55%対100%) および活性EAEの重症度の低減 (1.2対2.5) を見せることが示された (Rottmanら (2000)、Eur. J. Immunology)。さらに、ラットCCR1に対し中程度の親和性 ($K_i = 120 \text{ nM}$) を有するCCR1の小分子拮抗薬の投与は、静脈内投与された場合、EAEの発症を遅延させ、またその重症度を低減させることが示された (Liangら (2000)、J. Biol. Chemistry)。CCR1リガンドMIP-1 に特異的な抗体によるマウスの処置もまた、CNSに補充されるT細胞およびマクロファージの数を減少させることにより、急性および再発性EAEの発現の予防に効果的であることが示されている (Karpusら (1995)、J. Immunology; KarpusおよびKennedy (1997)、J. Leukocyte Biology)。したがって、少なくとも1つのCCR1リガンドがEAEにおいてCNSに白血球を補充して慢性炎症を拡大することが実証され、EAEおよびMSにおけるCCR1の役割のインビボでの検証をさらに提供している。

RAに関連した慢性炎症の発現および拡大におけるCCR1のインビボでの検証もまた重要である。例えば、コラーゲン誘導関節炎モデル (CIA) におけるCCR1拮抗薬のDBA/1マウスへの投与は、滑膜炎および関節破壊の低減において効果的であることが示されている (Plater-Zyberkら (1997)、Immunology L

10

20

30

40

50

etters)。別の出版物は、経口投与された場合にLPS促進コラーゲン誘導関節炎(CIA)における重症度を低減する(58%)マウスCCR1の強力な拮抗薬を説明している(Biorganic and Medicinal Chemistry Letters第15巻(2005)、5160~5164頁)。経口CCR1拮抗薬を用いた第Ib相臨床試験の公開された結果は、有害な副作用なしに臨床的改善へ向かう傾向を実証した(Haringmanら(2003)、Ann. Rheum. Dis.)。患者の3分の1が、関節リウマチの兆候および症状(ACR20)において18日目に20%の改善を達成し、処置後の患者の滑液においてCCR1陽性細胞が70%低減され、CD4⁺T細胞における50%低減、CD8⁺T細胞における50%低減、およびマクロファージにおける34%低減等、特定の細胞型において有意な低減が見られた。

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

上に挙げた研究等の研究は、MSおよびRAにおけるCCR1の役割を裏付けており、CCR1拮抗薬開発の治療上の理論的根拠を提供している。

【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明は、CCR1およびそのリガンドの相互作用をブロックし、したがって、関節リウマチおよび多発性硬化症等の自己免疫疾患を含む、CCR1の活性により媒介または持続される様々な疾患および障害の治療に有用である、新規化合物を提供する。本発明はまた、これらの化合物を含む医薬組成物、様々な疾患および障害の治療においてこれらの化合物を使用する方法、これらの化合物を調製するためのプロセスならびにこれらのプロセスにおいて有用な中間体に関する。

20

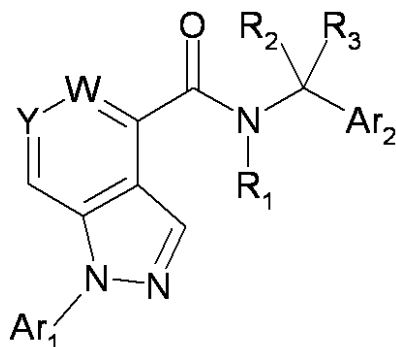
【発明を実施するための形態】

【0006】

その最も広い一般的態様において、本発明は、式(I)

【0007】

【化1】



30

(式中、

Wは炭素でYは窒素であるか、またはWは窒素でYは炭素であり、

40

Ar₁は、炭素環、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり、それぞれ1~3個のR_aで置換されていてもよく、

Ar₂は、炭素環、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり、それぞれ1~3個のR_bで置換されていてもよく、

【0008】

R₁は、水素、C₁₋₆アルキルまたはC₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキルであり、

R₂、R₃は、それぞれ独立して、水素、C₁₋₆アルキルまたはC₁₋₆アルケニルであり、C₁₋₆アルキルまたはアルケニルは、部分的もしくは完全にハロゲン化されていてもよく、または、シアノ、C₁₋₆アルコキシ、ヒドロキシル、-CO₂C₁₋₆アルキル、-C(O)N(R_e)(R_f)、-N(R_e)(R_f)、およびオキソで置換されていてもよいヘテロシ

50

クリルから独立して選択される、1～3個の基で置換されていてもよく、

R_a は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、アミノ、モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{3-6} シクロアルキルアミノ、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニル、 C_{1-6} アシル、 C_{1-6} アシルアミノ、 C_{1-6} ジアルキルアミノカルボニル、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、オキソ、 $R_4-S(O)_m-NH-$ 、 $R_4-NH-S(O)_m-$ 、アリールまたはカルボキシルであり、

【0009】

R_b は、ヒドロキシル、カルボキシル、ハロゲン、 $-(CH_2)_n-CN$ 、 $-(CH_2)_n-CO_2C_{1-6}$ アルキル、ニトロ、 $-SO_3H$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル $C(O)-$ 、 $-(CH_2)_n-NR_cR_d$ 、 $R_4-S(O)_m(CH_2)_{0-1}-$ 、 $R_4-S(O)_m-NR_e-$ 、 $R_4-NR_e-S(O)_m(CH_2)_{0-1}-$ 、 $-NR_f-C(O)-R_e$ 、 $-(CH_2)_x-C(O)-$ 、 $-(CH_2)_n-NR_cR_d$ 、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールであり、各 R_b は、可能な場合ハロゲン化されていてもよく、または、1～3個の C_{1-6} アルキル、ヒドロキシル、 C_{1-6} アシル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルキル $-S(O)_m-$ 、アリールまたはカルボキシルで置換されていてもよく、

各 R_c 、 R_d は、独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アシル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、シアノ- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル C_{0-3} アルキル、 $-(CH_2)_n-C(O)-NR_eR_f$ または $-(CH_2)_n-NR_eR_f$ であり、
各 R_e 、 R_f は、独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、モノ-もしくはジ C_{1-6} アルキルアミノ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アシルであり、

R_4 は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、ヘテロシクリル $(CH_2)_{0-1}$ 、モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルアミノ、モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルアミノ $(CH_2)_2-N(R_e)-$ 、アリールまたはヘテロアリールであり、それぞれ1～3個の C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、カルボキシル、 $-C(O)NR_eR_f$ 、アミノ、モノ-もしくはジ- C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-6} アルコキシカルボニルまたは C_{1-6} アシルアミノで置換されていてもよく、

各 n 、 x は、独立して、0～3であり、

各 m は、独立して、0～2である)

の化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0010】

本発明の別の実施形態において、

R_2 、 R_3 が、それぞれ独立して、水素、 C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アルケニルであり、 C_{1-6} アルキルまたはアルケニルは、部分的もしくは完全にハロゲン化されていてもよく、または、ヒドロキシル、 $-CO_2C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)N(R_e)(R_f)$ 、 $-N(R_e)(R_f)$ 、およびヘテロシクリルから独立して選択される、1～3個の基で置換されていてもよく、

各 R_c 、 R_d が、独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アシル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル C_{0-3} アルキルまたは $-(CH_2)_n-NR_eR_f$ である、すぐ上に記載の式(I)の化合物が提供される。

【0011】

本発明の別の実施形態において、

Wが炭素でYが窒素であり、

Ar_1 が、フェニル、シクロヘキシルまたはテトラヒドロピラニルであり、それぞれ1～3個の R_a で置換されていてもよく、

Ar_2 が、フェニル、ピリジル、ピラゾリル、イミダゾリル、チオフェニル、チアゾリル

、シクロヘキシル、ピペリジニル、モルホリニルまたはピペラジニルであり、それぞれ 1 ~ 3 個の R_b で置換されていてもよく、

R_1 が、水素であり、

R_2 が、水素、 C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アルケニルであり、 C_{1-6} アルキルまたはアルケニルは、部分的もしくは完全にハロゲン化されていてもよく、または、ヒドロキシル、 $-CO_2C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)N(R_e)(R_f)$ 、 $-N(R_e)(R_f)$ 、モルホリニル、チオモルホリニルおよびピペリジニルから独立して選択される 1 ~ 3 個の基で置換されていてもよく、

R_3 が、水素であり、

【0012】

R_a が、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、メチルスルホニル、モノ - またはジ - C_{1-3} アルキルアミノ、 C_{1-3} アシル、 C_{1-3} アシルアミノ、 C_{1-3} ジアルキルアミノカルボニル、ハロゲン、シアノまたはニトロであり、

R_b が、ヒドロキシル、カルボキシル、ハロゲン、 $-(CH_2)_n-CN$ 、 $-(CH_2)_n-CO_2C_{1-6}$ アルキル、ニトロ、 $-SO_3H$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル $C(O)-$ 、 $-(CH_2)_n-NR_cR_d$ 、 $R_4-S(O)_m(CH_2)_{0-1}-$ 、 $R_4-S(O)_m-NR_e-$ 、 $R_4-NR_e-S(O)_m(CH_2)_{0-1}-$ 、 $-NR_f-C(O)-R_e$ 、 $-(CH_2)_x-C(O)-$ 、 $-(CH_2)_n-NR_cR_d$ 、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールであり、各 R_b は、可能な場合ハロゲン化されていてもよく、または、1 ~ 3 個の C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アシル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルキル $-S(O)_m-$ 、アリールまたはカルボキシルで置換されていてもよく、

各 R_c 、 R_d が、独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アシル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル C_{0-3} アルキルまたは $-(CH_2)_n-NR_eR_f$ であり、

【0013】

各 R_e 、 R_f が、独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、モノ - またはジ C_{1-6} アルキルアミノ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アシルであり、

R_4 が、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、ヘテロシクリル $(CH_2)_{0-1}$ 、モノ - またはジ - C_{1-6} アルキルアミノ、モノ - またはジ - C_{1-6} アルキルアミノ $(CH_2)_2$ 、 $3N(C_{1-6}$ アルキル) -、アリールまたはヘテロアリールであり、それぞれ 1 ~ 2 個の C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、カルボキシル、 $-C(O)NR_eR_f$ 、アミノ、モノ - もしくはジ - C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-6} アルコキシカルボニルまたは C_{1-6} アシルアミノで置換されていてもよい、すぐ上に記載の式 (I) の化合物が提供される。

【0014】

本発明のさらなる実施形態において、

Ar_1 が、1 ~ 2 個の R_a で置換されたフェニルであり、

Ar_2 が、フェニル、ピリジル、ピラゾリル、チオフェニル、チアゾリル、シクロヘキシルまたはピペリジニルであり、それぞれ 1 個または 2 個の R_b で置換されていてもよく、

R_2 が、水素、 C_{1-3} アルキル、 $-CH_2-CH=CH_2$ 、または $-CF_3$ であり、 C_{1-3} アルキルは、ヒドロキシル、 $-CO_2C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)N(R_e)(R_f)$ 、 $-N(R_e)(R_f)$ およびモルホリニルから独立して選択される 1 ~ 3 個の基で置換されていてもよく、

R_a が、モノ - もしくはジ - C_{1-3} アルキルアミノ、ハロゲンまたはニトロであり、

R_b が、ヒドロキシル、カルボキシル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-SO_3H$ 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $CH_3C(O)-$ 、 $-(CH_2)_n-CO_2C_{1-6}$ アルキル、 $-NR_cR_d$ 、 $R_4-S(O)_m(CH_2)_{0-1}-$ 、 $R_4-S(O)_2-NR_e-$ 、 $R_4-NR_e-S(O)$

10

20

30

40

50

$O)_2(CH_2)_{0-1}$ -、 $-NR_f-C(O)-R_e$ 、 $-C(O)_2NH_2$ 、モルホリニルまたはテトラゾリルであり、

各 R_c 、 R_d が、独立して、水素、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アシルまたは C_{1-6} アルコキシカルボニル C_{0-3} アルキルであり、

各 R_e 、 R_f が、独立して、水素、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ C_{1-3} アルキルまたはモノ - もしくはジ C_{1-3} アルキルアミノ C_{1-3} アルキルであり、

R_4 が、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 $-N(CH_3)_2$ 、 $(CH_3)_2NCH_2CH_2N(CH_3)-$ 、またはヘテロシクリル $(CH_2)_{0-1}$ であり、ヘテロシクリルは、ピペリジニル、モルホリニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、ピロリジニルおよび 1, 1, - ジオキソ - ペルヒドロ - 1, 2 - チアジン - 2 - イルから選択され、各 R_4 は、 $-OCH_3$ 、ヒドロキシル、オキソ、カルボキシル、 $-C(O)NH_2$ 、アミノ、 $-N(CH_3)_2$ または C_{1-2} アルコキシカルボニルで置換されていてもよい、すぐ上に記載の式 (I) の化合物が提供される。

10

【0015】

本発明の別の実施形態において、

R_2 が、水素、 C_1 アルキル、 C_2 アルキル、 C_3 アルキル、 $-CH_2-CH=CH_2$ 、または $-CF_3$ であり、 C_1 アルキル、 C_2 アルキル、または C_3 アルキルは、ヒドロキシルおよび $-CO_2C_{1-3}$ アルキルから独立して選択される 1 ~ 3 個の基で置換されていてもよく、

R_a が、 $-F$ または $-Cl$ であり、

R_b が、ヒドロキシル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OCH_3$ 、 $CH_3C(O)-$ 、 $-(CH_2)_n-CO_2C_{1-6}$ アルキル、 $-NR_cR_d$ 、 $R_4-S(O)_m$ 、 $R_4-S(O)_2-NR_e$ 、 $R_4-NR_e-S(O)_2(CH_2)_{0-1}$ -、 $-C(O)_2NH_2$ モルホリニルまたはテトラゾリルであり、

20

各 R_c 、 R_d が、独立して、水素、 CH_3 または $CH_3C(O)-$ であり、

各 R_e 、 R_f が、独立して、水素、 $-CH_3$ 、または $-CH_2CH_2OCH_3$ であり、

R_4 が、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 $-N(CH_3)_2$ 、 $(CH_3)_2NCH_2CH_2N(CH_3)-$ 、またはヘテロシクリルであり、ヘテロシクリルは、ピペリジニル、モルホリニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、ピロリジニルおよび 1, 1, - ジオキソ - ペルヒドロ - 1, 2 - チアジン - 2 - イルから選択され、各 R_4 は、 $-OCH_3$ 、ヒドロキシル、オキソ、アミノ、 $-N(CH_3)_2$ または C_{1-2} アルコキシカルボニルで置換されていてもよい、すぐ上に記載の式 (I) の化合物が提供される。

30

【0016】

本発明の別の実施形態において、

R_2 、 R_3 が、それぞれ独立して、水素、あるいは、部分的もしくは完全にハロゲン化されていてもよく、または、シアノ、 C_{1-6} アルコキシ、およびオキソで置換されていてもよいヘテロシクリルから選択される 1 ~ 3 個の基で置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキルである、上記の他の任意の実施形態と組み合わせられた、最も広い一般的実施形態において記載される式 (I) の化合物が提供される。

【0017】

本発明の別の実施形態において、

R_2 、 R_3 が、それぞれ独立して、水素、あるいは、部分的もしくは完全にハロゲン化されていてもよく、または、シアノ、 C_{1-3} アルコキシ、ならびにそれぞれオキソで置換されていてもよい、ジオキサニル、テトラヒドロピラニル、ジオキサニル、テトラヒドロフラニル、ベンゾフラニル、ベンゾピラニルおよびベンゾジオキサニルから選択されるヘテロシクリルから選択される 1 個の基で置換されていてもよい、 C_{1-3} アルキルである、すぐ上に記載の式 (I) の化合物が提供される。

40

【0018】

本発明の別の実施形態において、

R_2 、 R_3 が、それぞれ独立して、水素、あるいは、部分的もしくは完全にハロゲン化されていてもよく、または、シアノ、 C_{1-3} アルコキシ、およびオキソで置換されていてもよ

50

いジオキサニルから選択される 1 個の基で置換されていてもよい、 C_{1-3} アルキルである、すぐ上に記載の式 (I) の化合物が提供される。

本発明の別の実施形態において、

R_c が、水素または C_{1-6} アルキルであり、 R_d は、シアノ - C_{1-6} アルキルまたは $-(CH_2)_n-C(O)-NR_eR_f$ であり、

各 R_e 、 R_f が、独立して、水素、 C_{1-6} アルキルである、上記の他の任意の実施形態と組み合わせられた、最も広い一般的実施形態において記載される式 (I) の化合物が提供される。

【0019】

本発明の別の実施形態において、

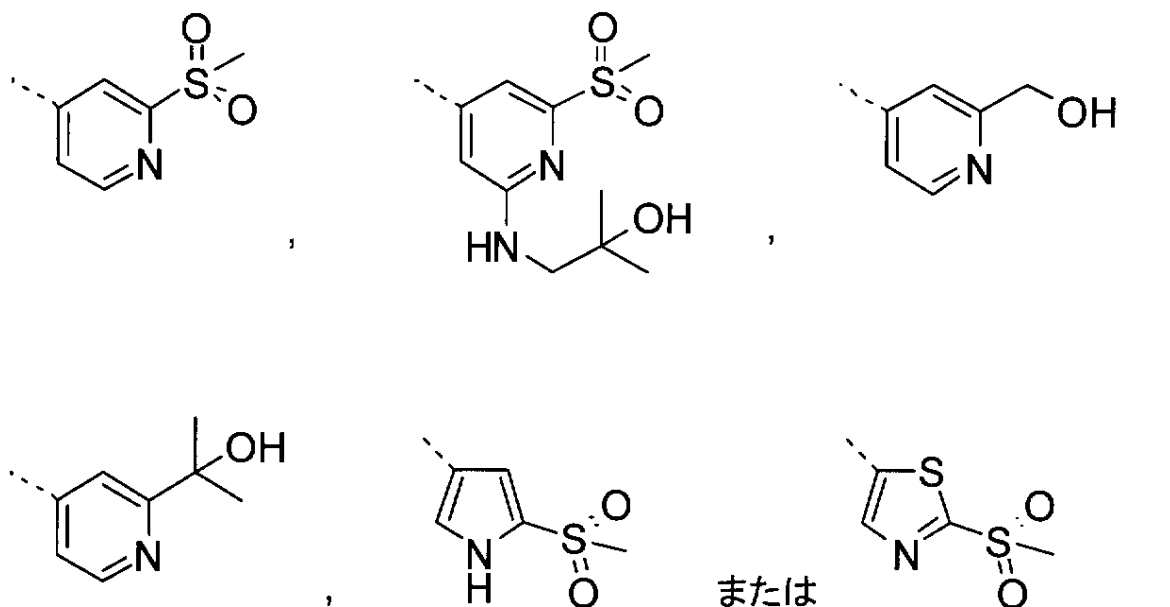
Ar_2 が、ピリジルであり、

R_b が、ヒドロキシルで置換されていてもよい C_{1-6} アルキルである、上記の他の任意の実施形態と組み合わせられた、最も広い一般的実施形態において記載される式 (I) の化合物が提供される。

本発明の別の実施形態において、 Ar_2 が、

【0020】

【化2】



である、上記の他の任意の実施形態と組み合わせられた、最も広い一般的実施形態において記載される式 (I) の化合物が提供される。

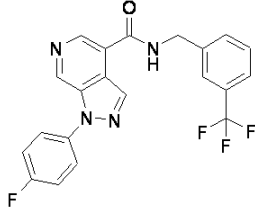
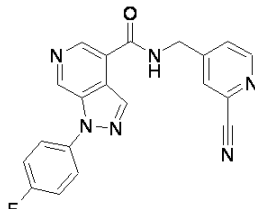
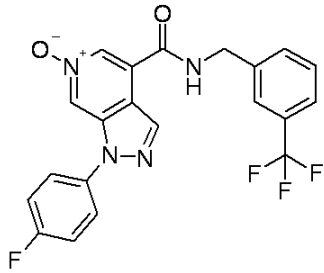
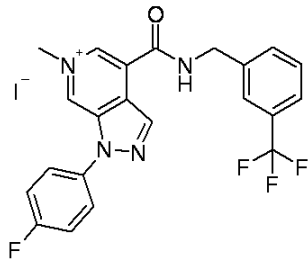
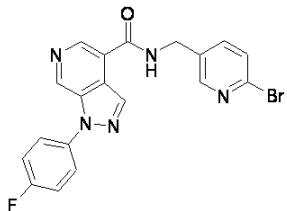
【0021】

以下は、一般的合成スキーム、例、および当技術分野において知られた方法により作製することができる本発明の代表的化合物である。

【0022】

【表 1】

表I

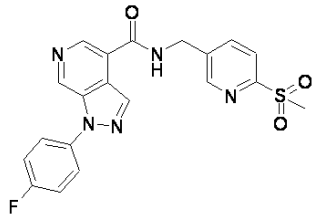
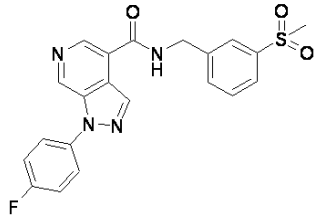
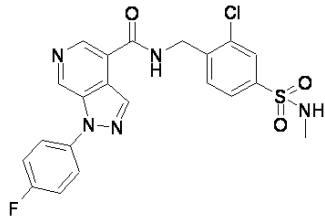
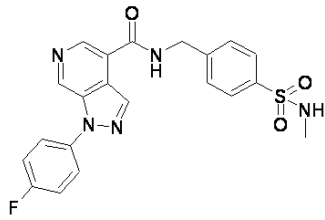
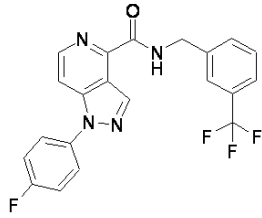
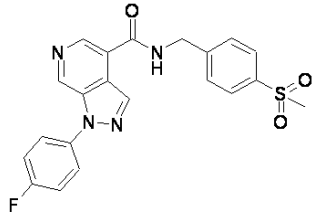
構造	名称	HPLC-MS ^{a, b}	
		[M+H] ⁺	RT (分)
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸3-トリフルオロメチル-ベンジルアミド	415.4	1.74
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸(2-シアノ-ピリジン-4-イルメチル)-アミド	373.6	1.42
	1-(4-フルオロフェニル)-6-オキシ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸3-トリフルオロメチル-ベンジルアミド	431.6	1.58
	1-(4-フルオロフェニル)-6-メチル-4-(3-トリフルオロメチル-ベンジルカルバモイル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-イウム;ヨージド	429.6	1.77
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸(6-ブロモピリジン-3-イルメチル)-アミド	428.4	1.52

10

20

30

40

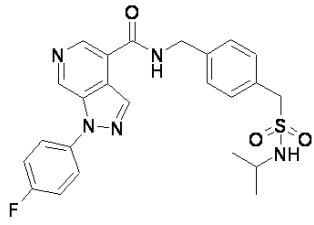
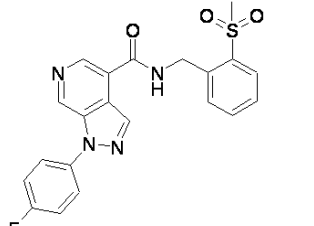
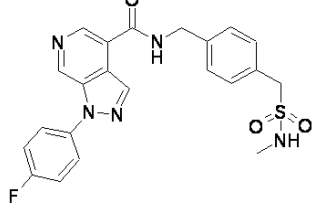
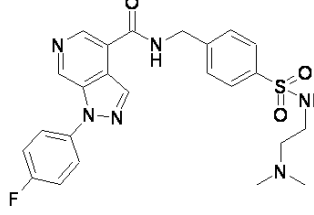
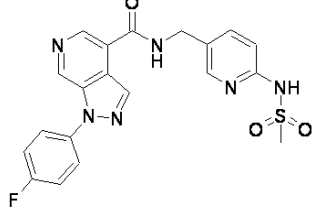
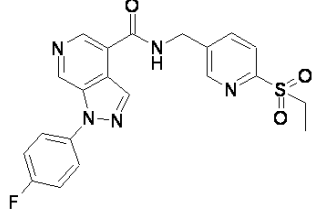
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルメチル)-アミド	426.6	1.34
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸3-メタンスルホニル-ベンジルアミド	425.4	1.39
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸2-クロロ-4-メチルスルファモイル-ベンジルアミド	474.5	1.54
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸4-メチルスルファモイル-ベンジルアミド	440.6	1.43
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸3-トリフルオロメチル-ベンジルアミド	415.5	1.08
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸4-メタンスルホニル-ベンジルアミド	425.6	1.42

10

20

30

40

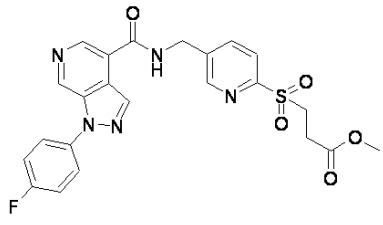
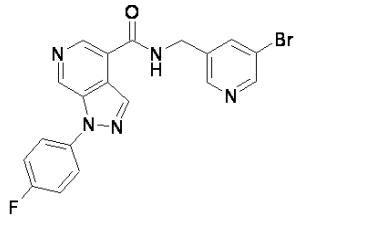
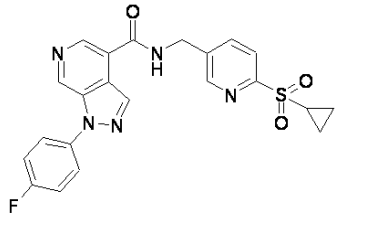
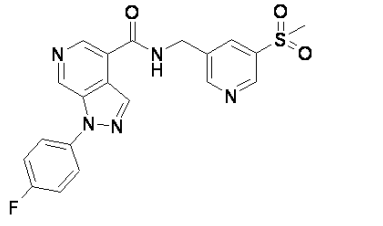
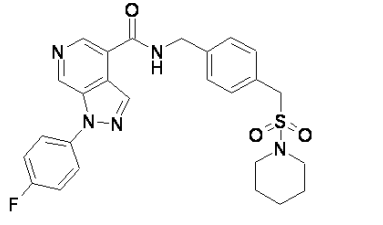
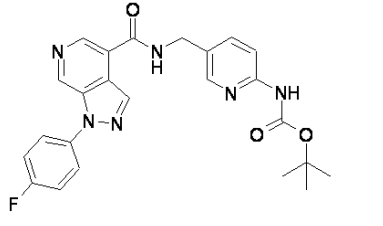
	<p>1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸4-(イソプロピルスルファモイル-メチル)-ベンジルアミド</p>	<p>482.7</p>	<p>1.55</p>
	<p>1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸2-メタンスルホニル-ベンジルアミド</p>	<p>425.7</p>	<p>1.49</p>
	<p>1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸4-メチルスルファモイルメチル-ベンジルアミド</p>	<p>454.7</p>	<p>1.42</p>
	<p>1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸4-(2-ジメチルアミノ-エチルスルファモイル)-ベンジルアミド</p>	<p>497.7</p>	<p>2.29</p>
	<p>1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸(6-メタンスルホニルアミノ-ピリジン-3-イルメチル)-アミド</p>	<p>441.6</p>	<p>1.25</p>
	<p>1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルメチル)-アミド</p>	<p>440.7</p>	<p>1.37</p>

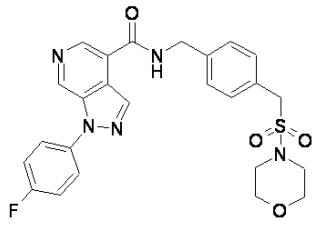
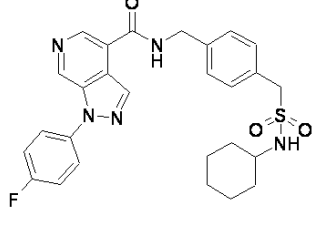
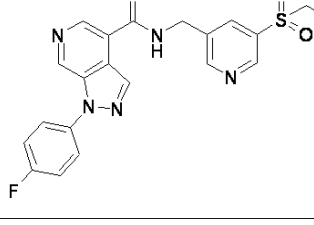
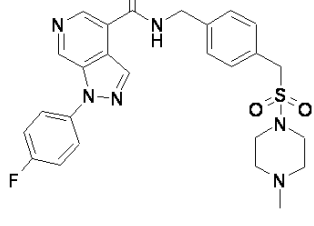
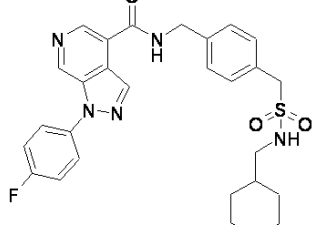
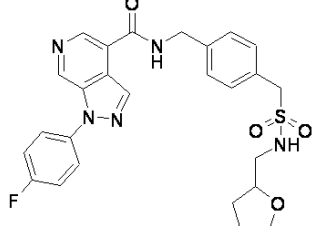
10

20

30

40

	<p>3-[5-({[1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボニル]-アミノ}-メチル)-ピリジン-2-スルホニル]-プロピオン酸メチルエステル</p>	498.7	1.42	
	<p>1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸(5-ブロモピリジン-3-イルメチル)-アミド</p>	426.6/428.6	1.49	10
	<p>1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸(6-シクロプロパンスルホニル-ピリジン-3-イルメチル)-アミド</p>	452.6	1.40	
	<p>1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸(5-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルメチル)-アミド</p>	426.7	1.28	20
	<p>1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸4-(ピペリジン-1-スルホニルメチル)-ベンジルアミド</p>	508.8	1.64	30
	<p>[5-({[1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボニル]-アミノ}-メチル)-ピリジン-2-イル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル</p>	463.7	1.52	

	1-(4-フルオロフェニル)-1H- -ピラゾロ[3,4-c]ピリジン- 4-カルボン酸4-(メスホルリン -4-スルホニルメチル)-ベン ジルアミド	510.8	1.46
	1-(4-フルオロフェニル)-1H- -ピラゾロ[3,4-c]ピリジン- 4-カルボン酸4-シクロヘキ シルスルファモイルメチル- ベンジルアミド	522.8	1.66
	1-(4-フルオロフェニル)-1H- -ピラゾロ[3,4-c]ピリジン- 4-カルボン酸(5-エタンスル ホニル-ピリジン-3-イルメ チル)-アミド	440.7	1.33
	1-(4-フルオロフェニル)-1H- -ピラゾロ[3,4-c]ピリジン- 4-カルボン酸4-(4-メチル- ピペラジン-1-スルホニルメ チル)-ベンジルアミド	522.1	1.22
	1-(4-フルオロフェニル)-1H- -ピラゾロ[3,4-c]ピリジン- 4-カルボン酸4-[(シクロヘ キシルメチル-スルファモイ ル)-メチル]-ベンジルアミ ド	536.9	1.75
	1-(4-フルオロフェニル)-1H- -ピラゾロ[3,4-c]ピリジン- 4-カルボン酸4-[(テトラヒ ドロフラン-2-イルメチル)- -スルファモイル]-メチル}- ベンジルアミド	524.8	1.46

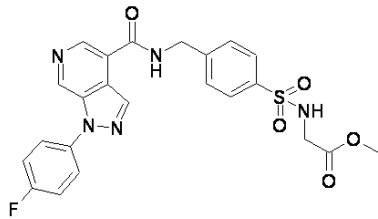
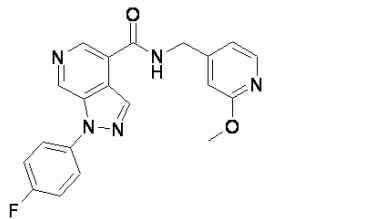
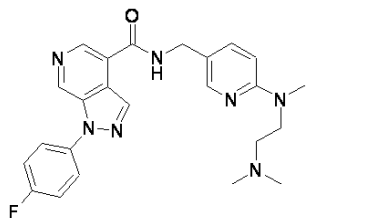
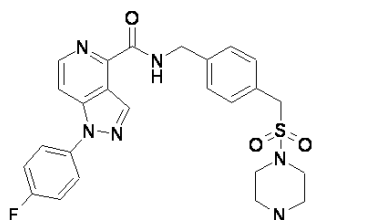
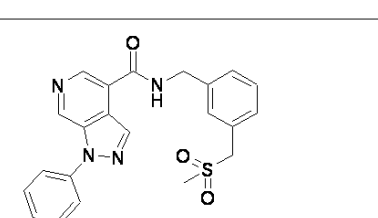
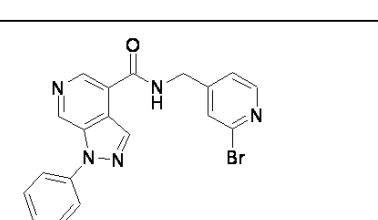
10

20

30

40

	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-4-カルボン酸4-(4-メチル-ピペラジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド	509.7	1.35	10
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-4-カルボン酸4-(モルホリン-4-スルホニル)-ベンジルアミド	496.3	1.51	
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-4-カルボン酸3,5-ジメチル-ベンジルアミド	375.8	1.74	
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-4-カルボン酸3,5-ジクロロ-ベンジルアミド	415.7	1.82	20
	1-(4-ジメチルアミノ-フェニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-4-カルボン酸[6-(2-ジメチルアミノ-エチルアミノ)-ピリジン-3-イルメチル]-アミド	459.6	5.15	30
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-4-カルボン酸4-[(2-ヒドロキシ-エチル)-メチル-スルファモイル]-ベンジルアミド	484.7	1.33	40

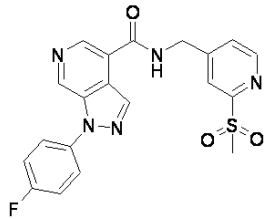
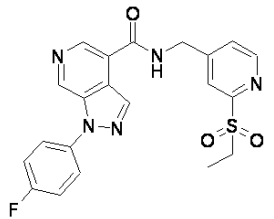
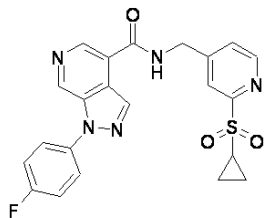
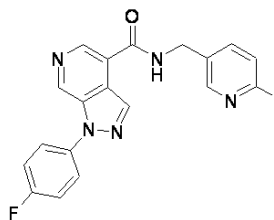
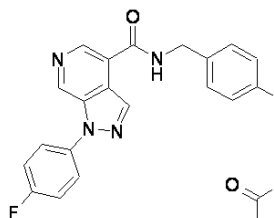
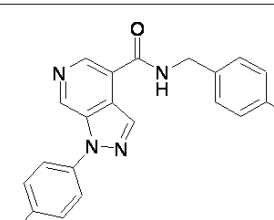
	[4-({[1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボニル]-アミノ}-メチル)-ベンゼンスルホニルアミノ]-酢酸メチルエステル	498.7	1.39
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸(2-メトキシピリジン-4-イルメチル)-アミド	378.7	1.38
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸{6-[(2-ジメチルアミノ-エチル)-メチルアミノ]-ピリジン-3-イルメチル}-アミド	448.8	1.06
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸4-(4-メチル-ピペラジン-1-スルホニルメチル)-ベンジルアミド	523.8	1.40
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸3-メタンスルホニルメチル-ベンジルアミド	439.6	1.38
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸(2-ブロモピリジン-4-イルメチル)-アミド	426.7/428.6	1.46

10

20

30

40

	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸(2-メタンスルホニル-ピリジン-4-イルメチル)-アミド	426.7	1.30
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸(2-エタンスルホニル-ピリジン-4-イルメチル)-アミド	440.7	1.35
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸(2-シクロプロパンスルホニル-ピリジン-4-イルメチル)-アミド	452.7	1.37
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸(6-ジメチルアミノ-ピリジン-3-イルメチル)-アミド	391.7	1.17
	酢酸2-{[4-({[1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボニル]-アミノ}-メチル)-ベンゼンスルホニル]-メチル-アミノ}-エチルエステル	526.7	1.47
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸4-(カルバモイルメチル-スルファモイル)-ベンジルアミド	483.7	1.24

10

20

30

40

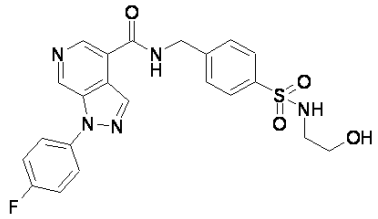
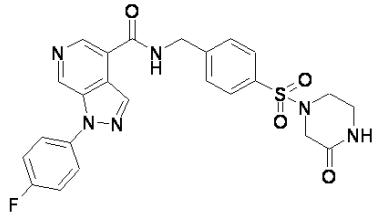
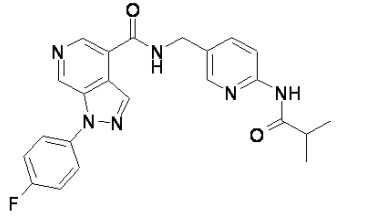
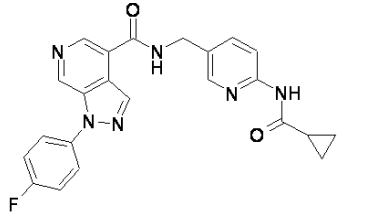
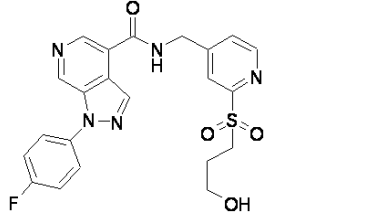
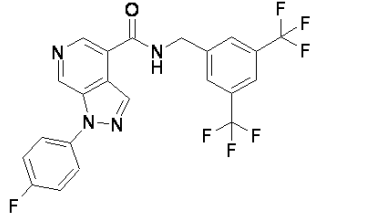
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸4-[メチル-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-スルファモイル]-ベンジルアミド	537.7	1.25
	3-[4-({[1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボニル]-アミノ}-メチル)-ピリジン-2-スルホニル]-プロピオン酸メチルエステル	498.7	1.38
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[6-(メタンスルホニル-メチル-アミノ)-ピリジン-3-イルメチル]-アミド	455.7	1.38
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸(6-シクロプロパンスルホニルアミノ-ピリジン-3-イルメチル)-アミド	467.7	1.27
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[6-(ジメチルアミノ-スルホニルアミノ)-ピリジン-3-イルメチル]-アミド	470.5	1.30
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸(6-アセチルアミノ-ピリジン-3-イルメチル)-アミド	405.7	1.21

10

20

30

40

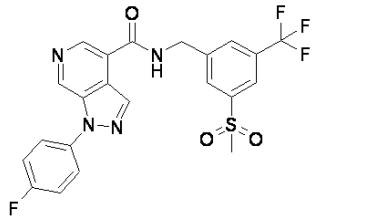
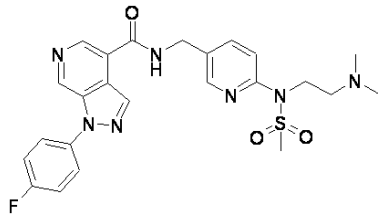
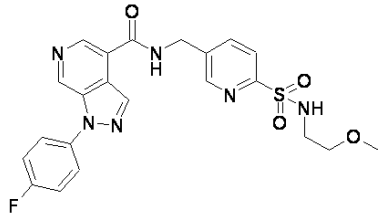
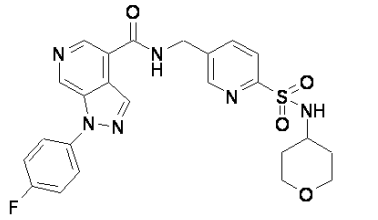
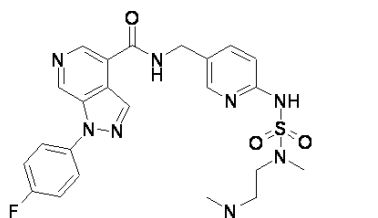
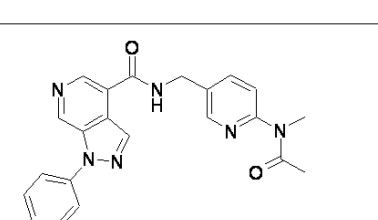
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸4-(2-ヒドロキシ-エチルスルファモイル)-ベンジルアミド	470.7	1.28
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸4-(3-オキソ-ピペラジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド	509.7	1.31
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸(6-イソブチリルアミノ-ピリジン-3-イルメチル)-アミド	433.7	1.34
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[6-(シクロプロパンカルボニル-アミノ)-ピリジン-3-イルメチル]-アミド	431.7	1.31
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[2-(3-ヒドロキシ-プロパン-1-スルホニル)-ピリジン-4-イルメチル]-アミド	470.6	1.22
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジルアミド	483.7	1.86

10

20

30

40

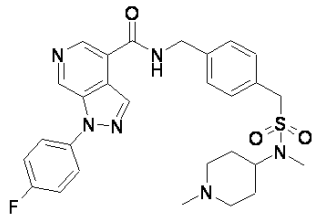
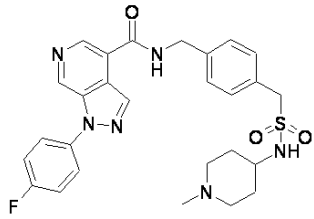
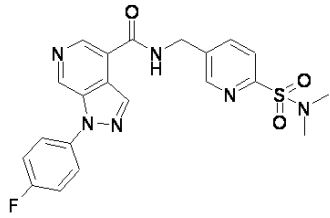
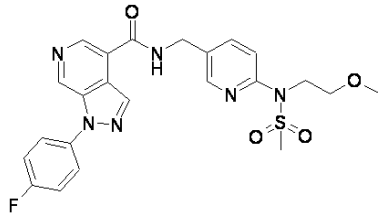
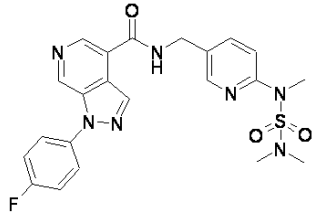
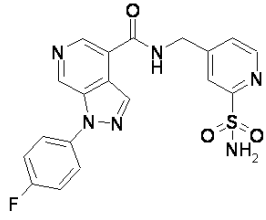
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸3-メタンスルホニル-5-トリフルオロメチル-ベンジルアミド	493.5	1.77
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸{6-[(2-ジメチルアミノ-エチル)-メタンスルホニル-アミノ]-ピリジン-3-イルメチル}-アミド	512.7	1.19
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[6-(2-メトキシ-エチルスルファモイル)-ピリジン-3-イルメチル]-アミド	485.5	1.34
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[6-(テトラヒドロピラン-4-イルスルファモイル)-ピリジン-3-イルメチル]-アミド	511.6	1.34
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[6-(2-ジメチルアミノエチル-1-メチルアミノ-スルホニルアミノ)-ピリジン-3-イルメチル]-アミド	527.7	1.08
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[6-(アセチルメチル-アミノ)-ピリジン-3-イルメチル]-アミド	419.7	1.23

10

20

30

40

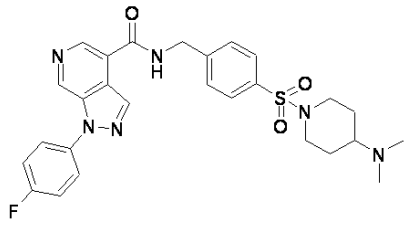
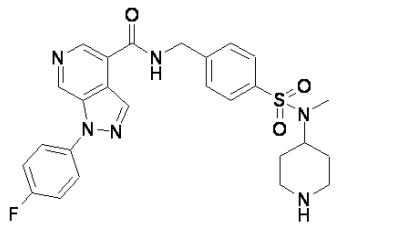
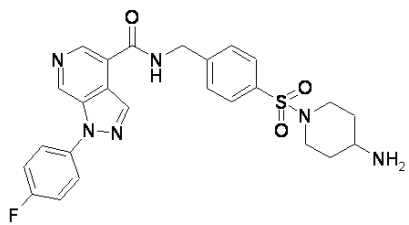
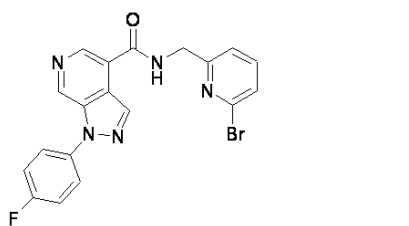
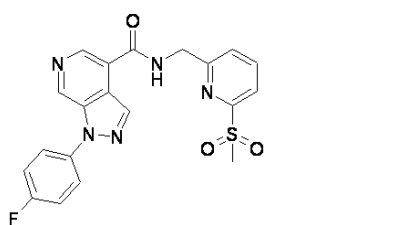
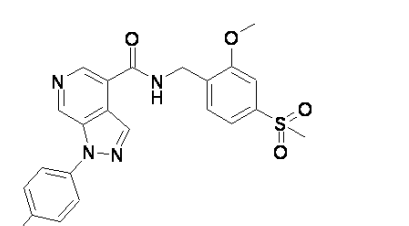
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸4-{[メチル-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-スルファモイル]-メチル}-ベンジルアミド	551.8	1.20
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸4-[(1-メチル-ピペリジン-4-イルスルファモイル)-メチル]-ベンジルアミド	537.8	1.17
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸(6-ジメチルスルファモイル-ピリジン-3-イルメチル)-アミド	455.6	1.42
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸{6-[メタンスルホニル-(2-メトキシ-エチル)-アミノ]}-ピリジン-3-イルメチル}-アミド	499.6	1.40
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[6-(ジメチルアミノ-スルホニルメチルアミノ)]-ピリジン-3-イルメチル}-アミド	484.6	1.44
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸(2-スルファモイル-ピリジン-4-イルメチル)-アミド	427.7	1.38

10

20

30

40

	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸4-(4-ジメチルアミノ-ベンジルアミド	537.7	1.16
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸4-(メチル-ピペリジン-4-イル-スルファモイル)-ベンジルアミド	523.7	1.29
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸4-(4-アミノ-ピペリジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド	509.7	1.15
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸(6-ブロモピリジン-2-イルメチル)-アミド	426.5/428.4	1.73
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸(6-メタンスルホニル-ピリジン-2-イルメチル)-アミド	426.7	1.50
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸4-メタンスルホニル-2-メトキシ-ベンジルアミド	454.0	1.40

10

20

30

40

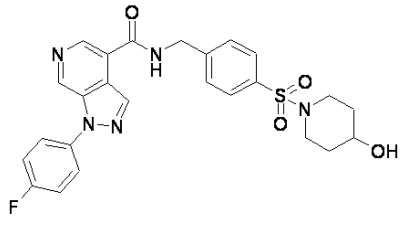
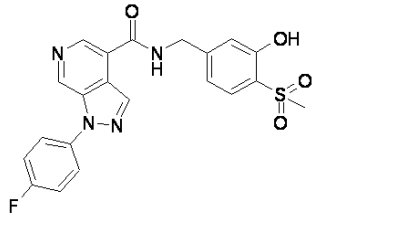
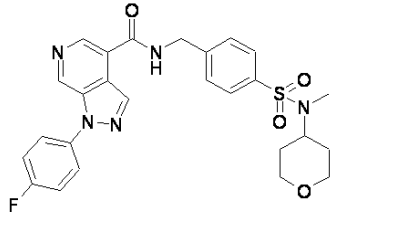
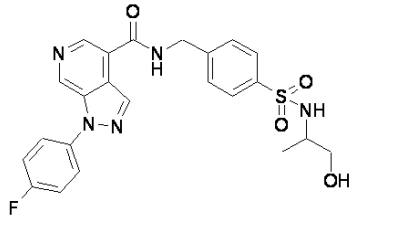
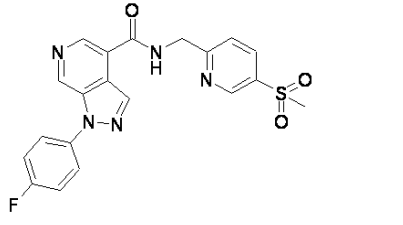
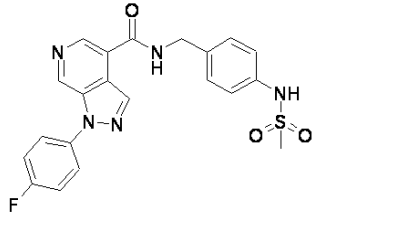
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸4-メタンスルホニル-3-メトキシ-ベンジルアミド	455.7	1.44
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[6-(モルホリン-4-スルホニル)-ピリジン-3-イルメチル]-アミド	497.6	1.40
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸4-(4-メトキシ-ピペリジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド	524.6	1.56
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[1-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イル)-ブチル]-アミド	468.6	1.53
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸2-ヒドロキシ-4-メタンスルホニル-ベンジルアミド	441.4	1.36
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸4-(3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド	496.7	1.43

10

20

30

40

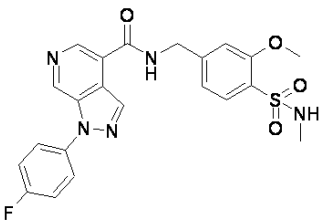
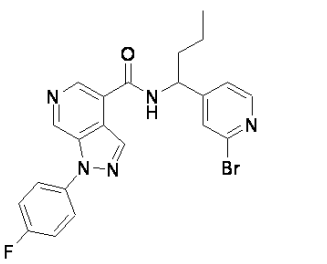
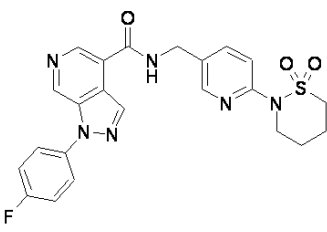
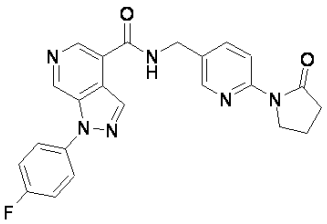
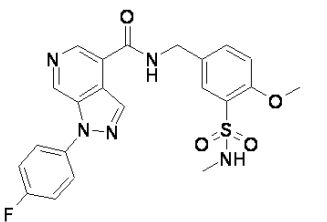
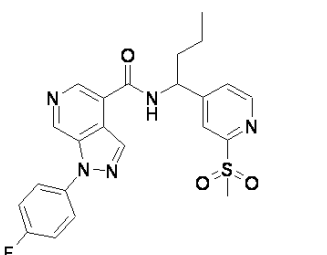
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸4-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド	510.8	1.45
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸3-ヒドロキシ-4-メタンスルホニル-ベンジルアミド	441.4	1.39
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸4-[メチル-(テトラヒドロピラン-4-イル)-スルファモイル]-ベンジルアミド	524.9	1.60
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸4-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エチルスルファモイル)-ベンジルアミド	484.8	1.42
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸(5-メタンスルホニル-ピリジン-2-イルメチル)-アミド	426.7	1.29
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸4-メタンスルホニルアミノ-ベンジルアミド	440.7	1.44

10

20

30

40

	1-(4-フルオロフェニル)-1H- -ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン- 4-カルボン酸 3-メトキシ-4- メチルスルファモイル-ベン ジルアミド	470.7	1.45
	1-(4-フルオロフェニル)-1H- -ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン- 4-カルボン酸 [1-(2-ブromo ピリジン-4-イル)-ブチル]- アミド	468.6/470.6	1.77
	1-(4-フルオロフェニル)-1H- -ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン- 4-カルボン酸 [6-(1,1-ジオ キソ-1λ ⁶ -ペルヒドロ-1, 2- チアジン-2-イル)-ピリジン -3-イルメチル]-アミド	481.6	1.46
	1-(4-フルオロフェニル)-1H- -ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン- 4-カルボン酸 [6-(2-オキシ ピロリジン-1-イル)-ピリジ ン-3-イルメチル]-アミド	431.6	1.36
	1-(4-フルオロフェニル)-1H- -ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン- 4-カルボン酸 4-メトキシ-3- メチルスルファモイル-ベン ジルアミド	470.6	1.42
	1-(4-フルオロフェニル)-1H- -ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン- 4-カルボン酸 [1-(2-メタン スルホニル-ピリジン-4-イ ル)-ブチル]-アミド	468.6	1.59

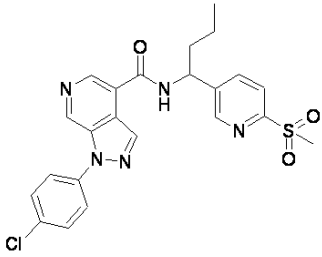
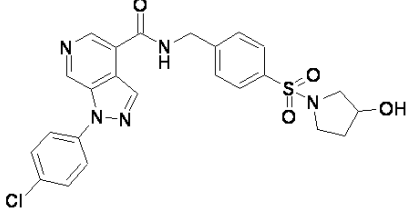
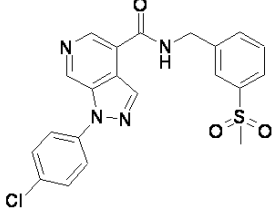
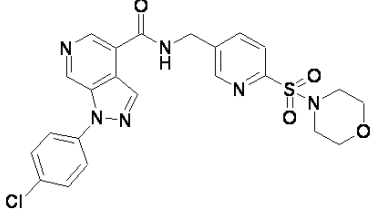
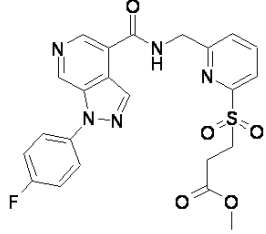
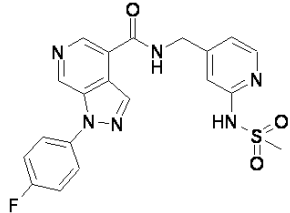
	<p>1-(4-フルオロフェニル)-1H- ピラゾロ[3,4-c]ピリジン- 4-カルボン酸[1-(2-エタン スルホニル-ピリジン-4-イ ル)-ブチル]-アミド</p>	482.6	1.58
	<p>1-(4-フルオロフェニル)-1H- ピラゾロ[3,4-c]ピリジン- 4-カルボン酸3-フルオロ-4- メチルスルファモイル-ベン ジルアミド</p>	458.7	1.64
	<p>1-(4-クロロフェニル)-1H- ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4- カルボン酸(6-ブromoピリ ジン-3-イルメチル)-アミド</p>	444.5	1.66
	<p>1-(4-クロロフェニル)-1H- ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4- カルボン酸(6-メタンスル ホニル-ピリジン-3-イルメ チル)-アミド</p>	440.0	1.19
	<p>1-(4-フルオロフェニル)-1H- ピラゾロ[3,4-c]ピリジン- 4-カルボン酸[2-(ジメタン スルホニル)-アミノ-ピリジ ン-4-イルメチル]-アミド</p>	519.5	1.47
	<p>1-(4-クロロフェニル)-1H- ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4- カルボン酸{6-[メタンスル ホニル-(2-メトキシ-エチル)-アミノ]-ピリジン-3-イル メチル}-アミド</p>	515.7	1.53

10

20

30

40

	<p>1-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[1-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イル)-ブチル]-アミド</p>	484.6	1.64
	<p>1-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸4-(3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド</p>	512.6	1.51
	<p>1-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸3-メタンスルホニル-ベンジルアミド</p>	439.0	1.24
	<p>1-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[6-(モルホリン-4-スルホニル)-ピリジン-3-イルメチル]-アミド</p>	512.5	1.70
	<p>3-[6-({[1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボニル]-アミノ}-メチル)-ピリジン-2-スルホニル]-プロピオン酸メチルエステル</p>	498.6	1.42
	<p>1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸(2-メタンスルホニルアミノ-ピリジン-4-イルメチル)-アミド</p>	441.6	1.33

10

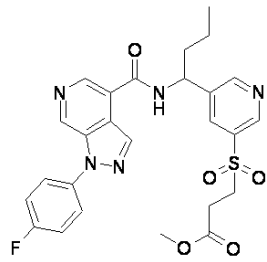
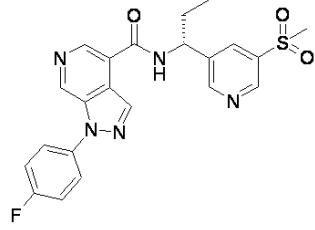
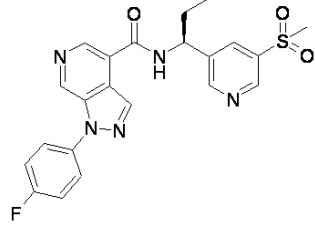
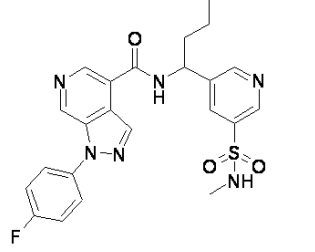
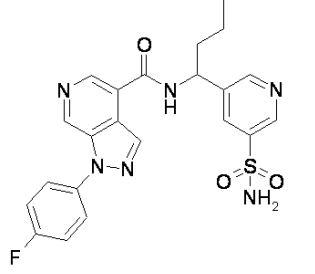
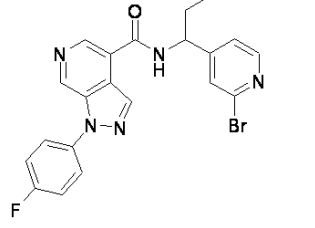
20

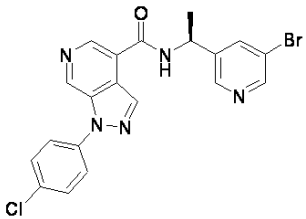
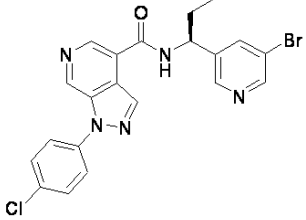
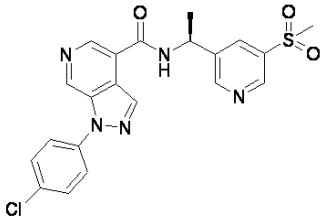
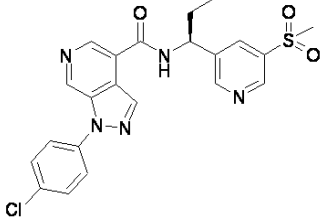
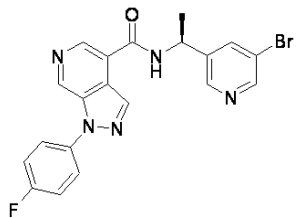
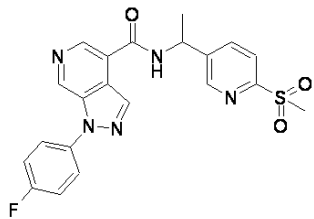
30

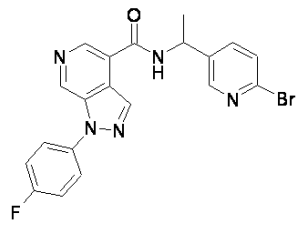
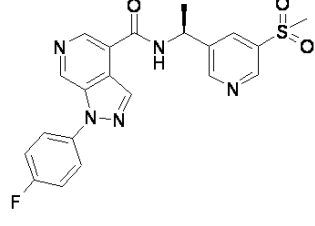
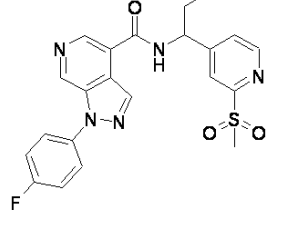
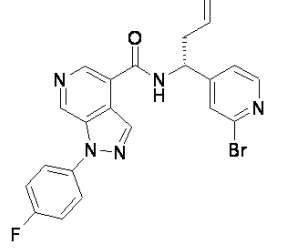
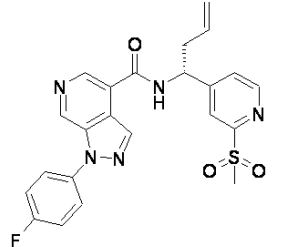
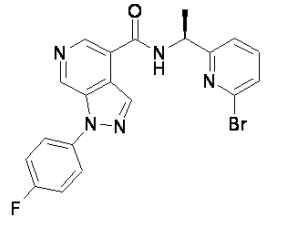
40

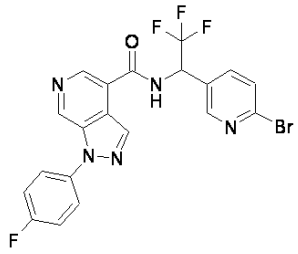
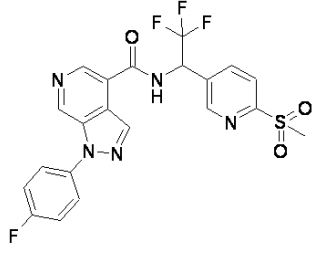
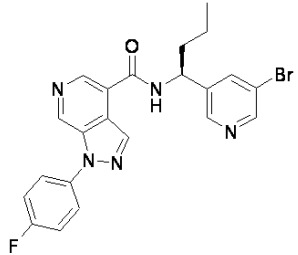
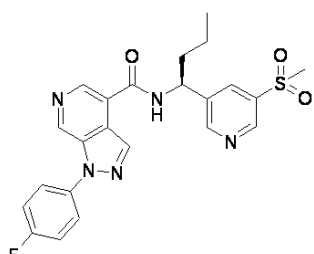
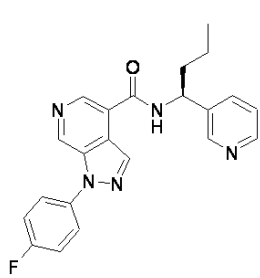
	<p>1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[1-(5-ブロモピリジン-3-イル)-ブチル]-アミド</p>	470.3	1.72	
	<p>1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(R)-1-(5-ブロモピリジン-3-イル)-プロピル]-アミド</p>	454.6/456.6	1.69	10
	<p>1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(5-ブロモピリジン-3-イル)-プロピル]-アミド</p>	454.6/456.6	1.61	20
	<p>1-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[1-(2-ブロモピリジン-4-イル)-ブチル]-アミド</p>	484.7	1.97	
	<p>1-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[1-(2-メタンスルホニル-ピリジン-4-イル)-ブチル]-アミド</p>	484.8	1.64	30
	<p>1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸(6-メチルスルファモイル-ピリジン-2-イルメチル)-アミド</p>	441.5	1.34	40

	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸(6-スルファモイル-ピリジン-2-イルメチル)-アミド	427.5	1.26	
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸4-((R)-2-ヒドロキシ-1-メチル-エチルスルファモイル)-ベンジルアミド	484.6	1.49	10
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸4-((S)-2-ヒドロキシ-1-メチル-エチルスルファモイル)-ベンジルアミド	484.6	1.49	20
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸4-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチル-エチルスルファモイル)-ベンジルアミド	498.6	1.37	
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[1-(5-メタンサルホニル-ピリジン-3-イル)-ブチル]-アミド	468.3	1.50	30
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[1-(6-メタンサルホニル-ピリジン-3-イル)-プロピル]-アミド	454.6	1.45	40

	3-[5-(1-{[1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボニル]-アミノ}-ブチル)-ピリジン-3-スルホニル]-プロピオン酸メチルエステル	540.3	1.57
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(R)-1-(5-メタンスルホニル-ピリジン-3-イル)-プロピル]-アミド	454.6	1.41
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(5-メタンスルホニル-ピリジン-3-イル)-プロピル]-アミド	454.6	1.41
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[1-(5-メチルスルファモイル-ピリジン-3-イル)-ブチル]-アミド	483.3	1.50
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[1-(5-スルファモイル-ピリジン-3-イル)-ブチル]-アミド	469.3	1.42
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[1-(2-ブロモピリジン-4-イル)-プロピル]-アミド	454.5/456.5	1.62

	1-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(5-ブロモピリジン-3-イル)-エチル]-アミド	456.7/458.5	1.69	10
	1-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(5-ブロモピリジン-3-イル)-プロピル]-アミド	471.2	1.70	
	1-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(5-メタン sulホニル-ピリジン-3-イル)-エチル]-アミド	456.1	1.54	20
	1-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(5-メタン sulホニル-ピリジン-3-イル)-プロピル]-アミド	470.6	1.51	
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(5-ブロモピリジン-3-イル)-エチル]-アミド	440.6/442.6	1.54	30
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[1-(6-メタン sulホニル-ピリジン-3-イル)-エチル]-アミド	440.6	1.37	

	1-(4-フルオロフェニル)-1H- -ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン- 4-カルボン酸 [1-(6-ブロモ ピリジン-3-イル)-エチル]- アミド	442.5/443.5	1.55
	1-(4-フルオロフェニル)-1H- -ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン- 4-カルボン酸 [(S)-1-(5-メ タンサルホニル-ピリジン-3 -イル)-エチル]-アミド	440.3	1.33
	1-(4-フルオロフェニル)-1H- -ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン- 4-カルボン酸 [1-(2-メタン サルホニル-ピリジン-4-イ ル)-プロピル]-アミド	454.6	1.44
	1-(4-フルオロフェニル)-1H- -ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン- 4-カルボン酸 [(R)-1-(2-ブ ロモピリジン-4-イル)-ブト -3-エニル]-アミド	468.5	1.66
	1-(4-フルオロフェニル)-1H- -ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン- 4-カルボン酸 [(R)-1-(2-メ タンサルホニル-ピリジン-4 -イル)-ブト-3-エニル]-ア ミド	467.2	1.45
	1-(4-フルオロフェニル)-1H- -ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン- 4-カルボン酸 [(S)-1-(6-ブ ロモピリジン-2-イル)-エチ ル]-アミド	440.6/442.6	1.64

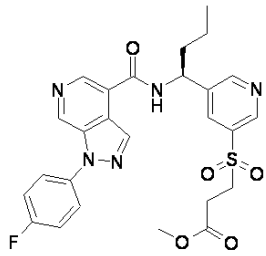
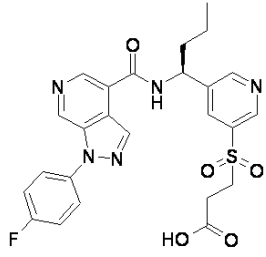
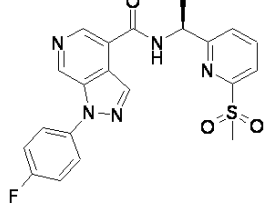
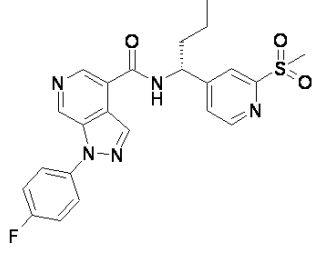
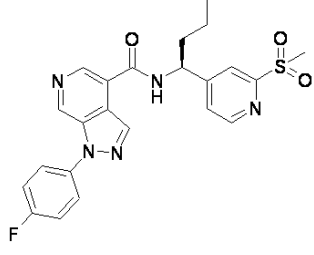
	<p>1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[1-(6-ブロモピリジン-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-エチル]-アミド</p>	494.5/496.5	1.73
	<p>1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[2,2,2-トリフルオロ-1-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イル)-エチル]-アミド</p>	494.6	1.56
	<p>1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(5-ブロモピリジン-3-イル)-ブチル]-アミド</p>	470.5	1.74
	<p>1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(5-メタンスルホニル-ピリジン-3-イル)-ブチル]-アミド</p>	468.3	1.49
	<p>1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸((S)-1-ピリジン-3-イル-ブチル)-アミド</p>	390.3	1.32

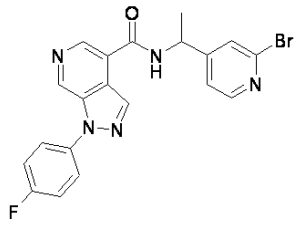
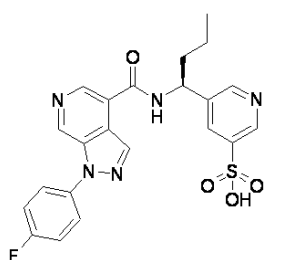
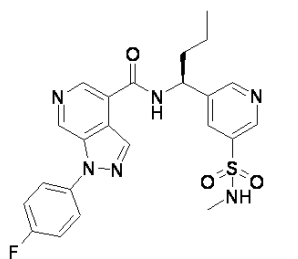
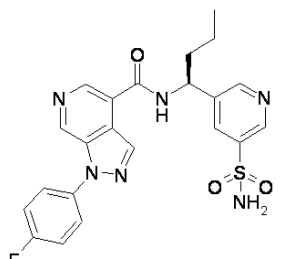
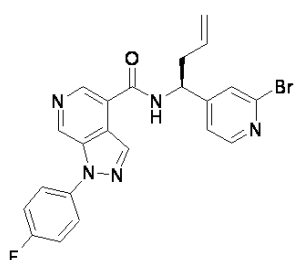
10

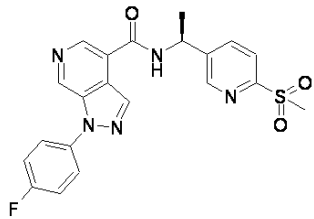
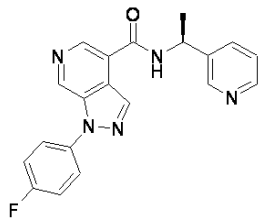
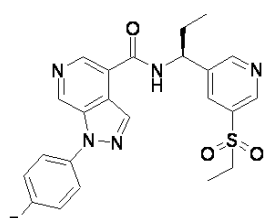
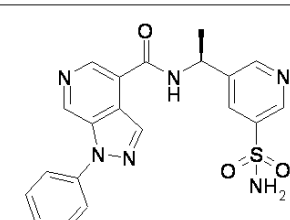
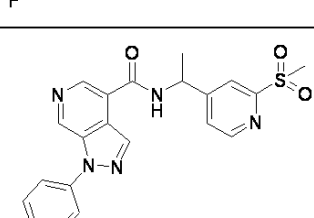
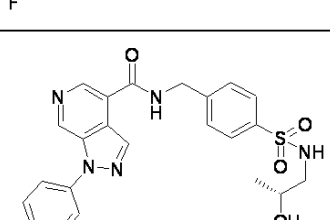
20

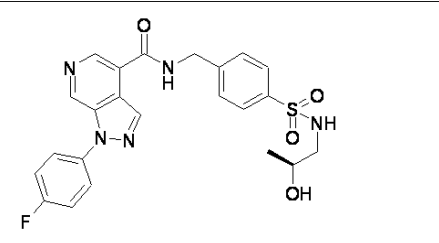
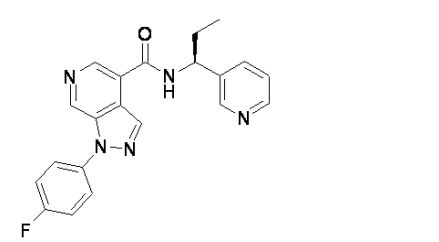
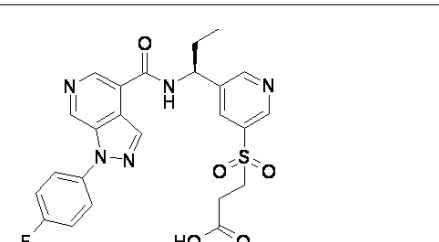
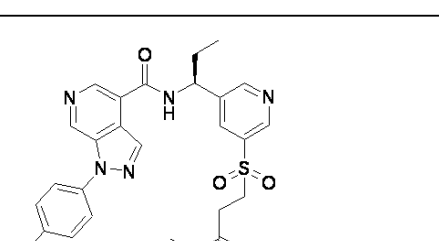
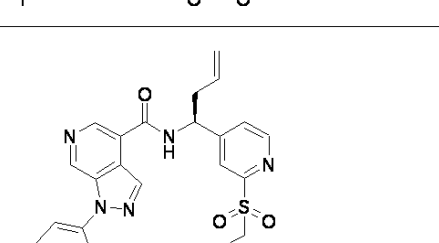
30

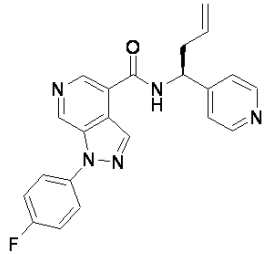
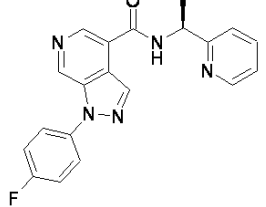
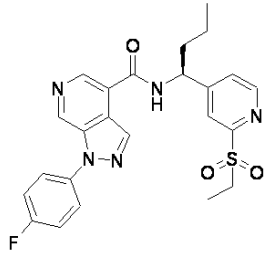
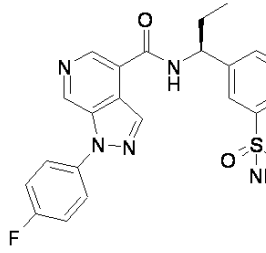
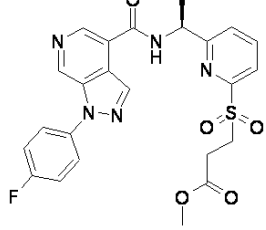
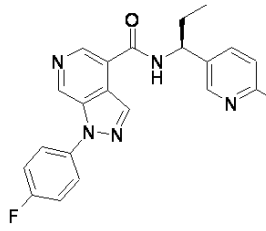
40

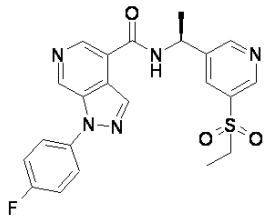
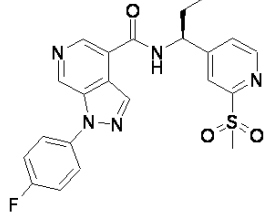
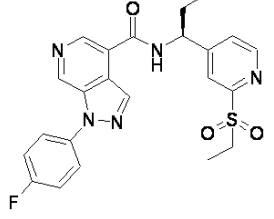
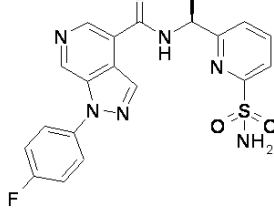
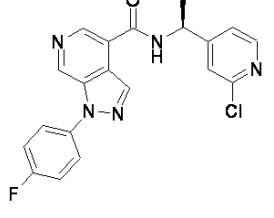
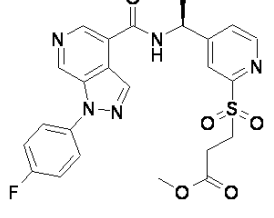
	<p>3-[5-((S)-1-{[1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボニル]-アミノ}-ブチル)-ピリジン-3-スルホニル]-プロピオン酸メチルエステル</p>	540.3	1.57	10
	<p>3-[5-((S)-1-{[1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボニル]-アミノ}-ブチル)-ピリジン-3-スルホニル]-プロピオン酸</p>	526.3	1.44	
	<p>1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(6-メタン sulホニル-ピリジン-2-イル)-エチル]-アミド</p>	440.6	1.40	20
	<p>1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(R)-1-(2-メタン sulホニル-ピリジン-4-イル)-ブチル]-アミド</p>	468.6	1.53	
	<p>1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(2-メタン sulホニル-ピリジン-4-イル)-ブチル]-アミド</p>	468.6	1.53	30

	1-(4-フルオロフェニル)-1H- -ピラゾロ[3,4-c]ピリジン- 4-カルボン酸[1-(2-ブromo ピリジン-4-イル)-エチル]- アミド	440.5/442.5	1.53	
	5-((S)-1-{[1-(4-フルオロ フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4 -c]ピリジン-4-カルボニル] -アミノ}-ブチル)-ピリジン -3-スルホン酸	470.3	1.17	10
	1-(4-フルオロフェニル)-1H- -ピラゾロ[3,4-c]ピリジン- 4-カルボン酸[(S)-1-(5-メ チルスルファモイル-ピリジ ン-3-イル)-ブチル]-アミド	483.3	1.50	20
	1-(4-フルオロフェニル)-1H- -ピラゾロ[3,4-c]ピリジン- 4-カルボン酸[(S)-1-(5-ス ルファモイル-ピリジン-3- イル)-ブチル]-アミド	469.3	1.42	30
	1-(4-フルオロフェニル)-1H- -ピラゾロ[3,4-c]ピリジン- 4-カルボン酸[(S)-1-(2-ブ ロモピリジン-4-イル)-ブト -3-エニル]-アミド	466.5/468.6	1.66	

	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(6-メタン sulホニル-ピリジン-3-イル)-エチル]-アミド	440.6	1.37	10
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸((S)-1-ピリジン-3-イル-エチル)-アミド	362.7	1.12	
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(5-エタン sulホニル-ピリジン-3-イル)-プロピル]-アミド	466.8	1.46	20
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(5-スルファモイル-ピリジン-3-イル)-エチル]-アミド	441.6	1.28	
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[1-(2-メタン sulホニル-ピリジン-4-イル)-エチル]-アミド	440.6	1.38	30
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸4-((R)-2-ヒドロキシ-プロピル sulファモイル)-ベンジルアミド	484.6	1.34	

	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸4-((S)-2-ヒドロキシ-プロピルスルファモイル)-ベンジルアミド	484.6	1.35
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸((S)-1-ピリジン-3-イル-プロピル)-アミド	376.6	1.18
	3-[5-((S)-1-{[1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボニル]-アミノ}-プロピル)-ピリジン-3-スルホニル]-プロピオン酸	512.6	1.37
	3-[5-((S)-1-{[1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボニル]-アミノ}-プロピル)-ピリジン-3-スルホニル]-プロピオン酸メチルエステル	526.6	1.48
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(2-エタンスルホニル-ピリジン-4-イル)-プロト-3-エニル]-アミド	480.6	1.53

	<p>1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸((S)-1-ピリジン-4-イル-プロト-3-エニル)-アミド</p>	388.7	1.24	
	<p>1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸((S)-1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド</p>	362.7	1.22	10
	<p>1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(2-エタンスルホニル-ピリジン-4-イル)-プロチル]-アミド</p>	482.6	1.58	20
	<p>1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(5-スルファモイル-ピリジン-3-イル)-プロピル]-アミド</p>	455.6	1.35	
	<p>3-[6-((S)-1-{[1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボニル]-アミノ}-エチル)-ピリジン-2-スルホニル]-プロピオン酸メチルエステル</p>	512.6	1.48	30
	<p>1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イル)-プロピル]-アミド</p>	454.6	1.44	40

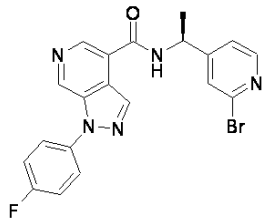
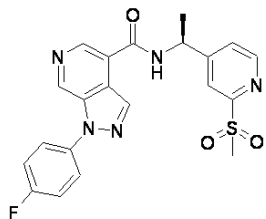
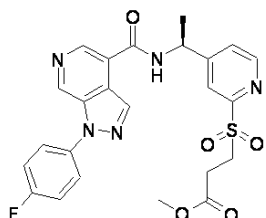
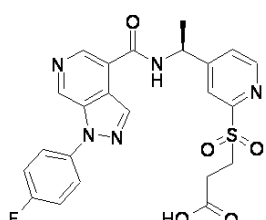
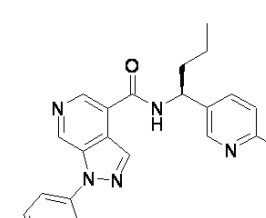
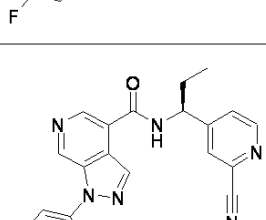
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(5-エタンスルホニル-ピリジン-3-イル)-エチル]-アミド	454.6	1.39	10
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(2-メタンスルホニル-ピリジン-4-イル)-プロピル]-アミド	454.7	1.44	
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(2-エタンスルホニル-ピリジン-4-イル)-プロピル]-アミド	468.6	1.49	20
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(6-スルファモイル-ピリジン-2-イル)-エチル]-アミド	441.3	1.33	
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(2-クロロピリジン-4-イル)-プロピル]-アミド	410.6	1.59	30
	3-[4-((S)-1-{[1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボニル]-アミノ}-プロピル)-ピリジン-2-スルホニル]-プロピオン酸メチルエステル	526.6	1.51	

10

20

30

40

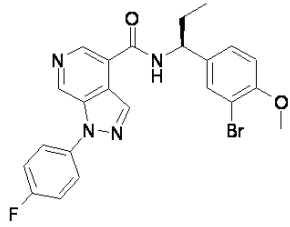
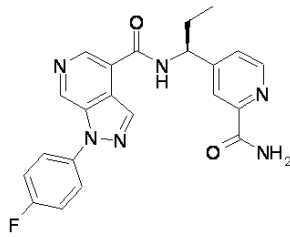
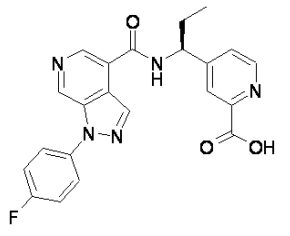
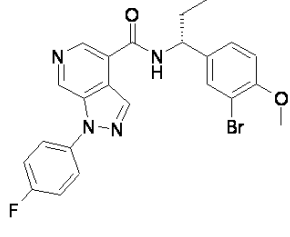
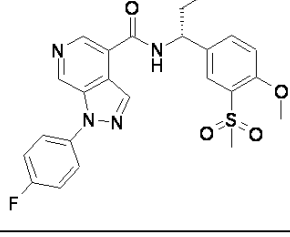
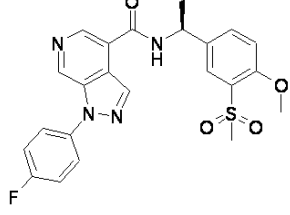
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(2-ブromopyridin-4-イル)-エチル]-アミド	440.0	1.28	10
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(2-メタン sulホニル-ピリジン-4-イル)-エチル]-アミド	420.0	1.15	
	3-[4-((S)-1-{[1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボニル]-アミノ}-エチル)-ピリジン-2-スルホニル]-プロピオン酸メチルエステル	512.3	1.43	20
	3-[4-((S)-1-{[1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボニル]-アミノ}-エチル)-ピリジン-2-スルホニル]-プロピオン酸	498.3	1.30	
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(6-メタン sulホニル-ピリジン-3-イル)-ブチル]-アミド	468.6	1.53	30
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(2-シアノ-ピリジン-4-イル)-プロピル]-アミド	401.6	1.51	

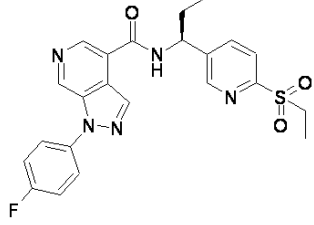
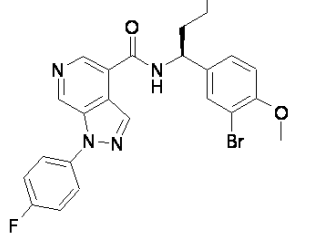
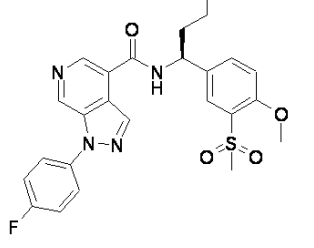
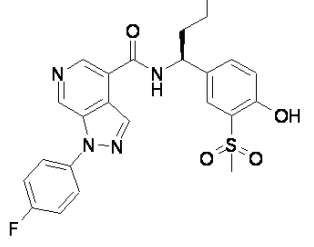
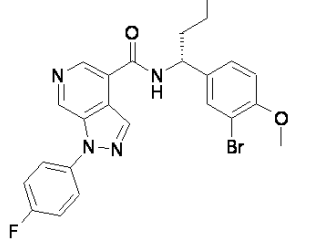
10

20

30

40

	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(3-ブromo-4-メトキシ-フェニル)-プロピル]-アミド	484.7	1.80	10
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(2-カルバモイル-ピリジン-4-イル)-プロピル]-アミド	419.7	1.36	
	4-((S)-1-{[1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボニル]-アミノ}-プロピル)-ピリジン-2-カルボン酸	420.6	1.18	20
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(R)-1-(3-ブromo-4-メトキシ-フェニル)-プロピル]-アミド	485.6/485.6	1.81	
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(R)-1-(3-メタンシルホニル-4-メトキシ-フェニル)-プロピル]-アミド	483.3	1.51	30
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(3-メタンシルホニル-4-メトキシ-フェニル)-プロピル]-アミド	481.8	1.49	40

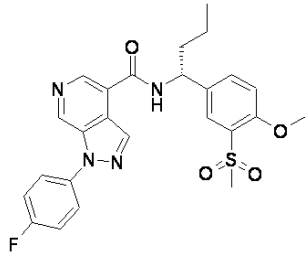
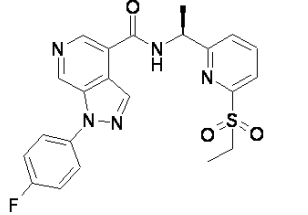
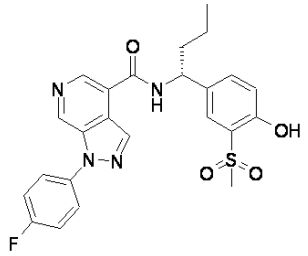
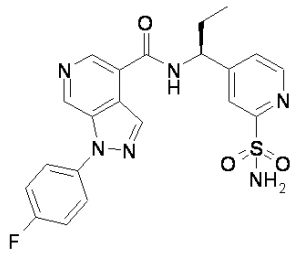
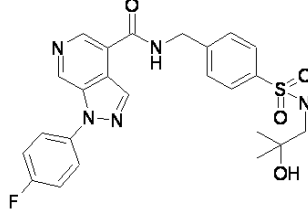
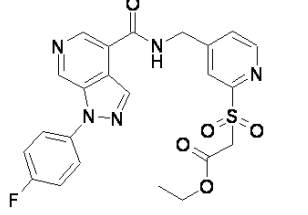
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イル)-ブチル]-アミド	468.6	1.49
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(3-ブロモ-4-メトキシ-フェニル)-ブチル]-アミド	497.7	1.98
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(3-メタンスルホニル-4-メトキシ-フェニル)-ブチル]-アミド	497.3	1.62
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(4-ヒドロキシ-3-メタンスルホニル-フェニル)-ブチル]-アミド	493.6	1.53
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(R)-1-(3-ブロモ-4-メトキシ-フェニル)-ブチル]-アミド	497.8/499.6	1.97

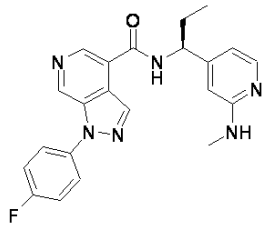
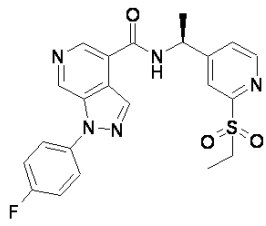
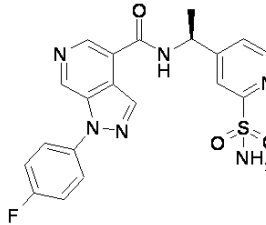
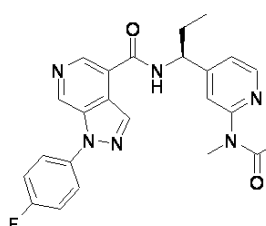
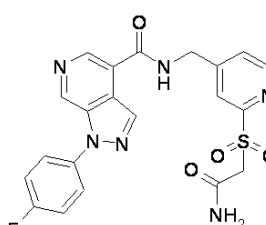
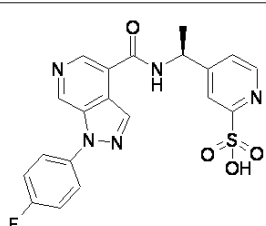
10

20

30

40

	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(R)-1-(3-メタンスルホニル-4-メトキシ-フェニル)-ブチル]-アミド	496.8	1.61	
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(6-エタンスルホニル-ピリジン-2-イル)-エチル]-アミド	454.6	1.46	10
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(R)-1-(4-ヒドロキシ-3-メタンスルホニル-フェニル)-ブチル]-アミド	483.7	1.52	20
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(2-スルファモイル-ピリジン-4-イル)-プロピル]-アミド	455.3	1.34	
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸4-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピルスルファモイル)-ベンジルアミド	498.7	1.37	30
	[4-({[1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボニル]-アミノ}-メチル)-ピリジン-2-スルホニル]-酢酸エチルエステル	498.6	1.48	40

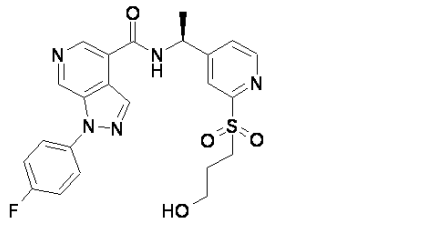
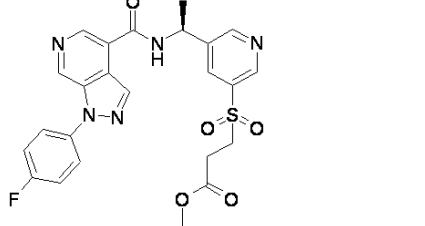
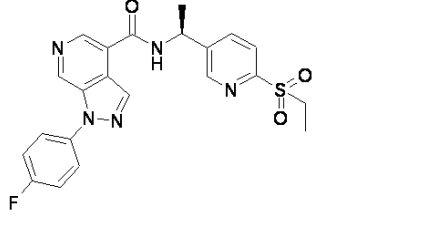
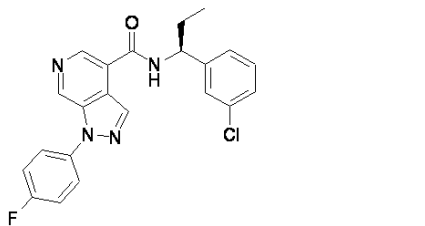
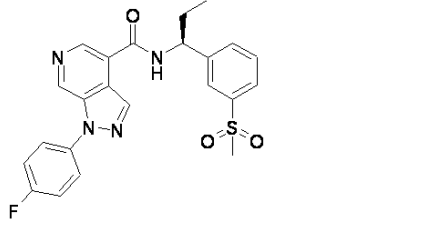
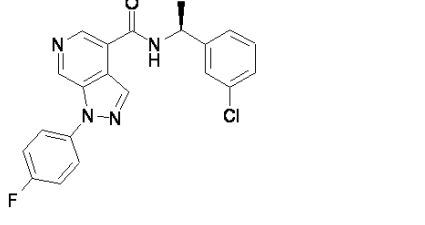
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(2-メチルアミノ-ピリジン-4-イル)-プロピル]-アミド	405.4	1.18	10
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(2-エタンスルホニル-ピリジン-4-イル)-エチル]-アミド	454.3	1.40	
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(2-スルファモイル-ピリジン-4-イル)-エチル]-アミド	441.3	1.27	20
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸{(S)-1-[2-(アセチル-メチル-アミノ)-ピリジン-4-イル]-プロピル}-アミド	447.8	1.36	
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸(2-カルバモイルメタンズルホニル-ピリジン-4-イルメチル)-アミド	469.6	1.23	30
	4-((S)-1-{[1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボニル]-アミノ}-エチル)-ピリジン-2-スルホン酸	442.3	1.06	

10

20

30

40

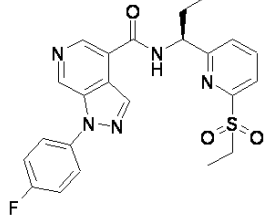
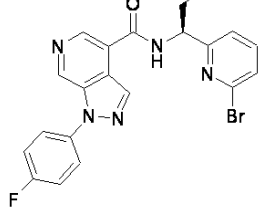
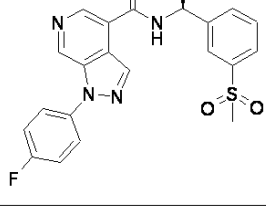
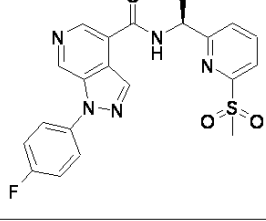
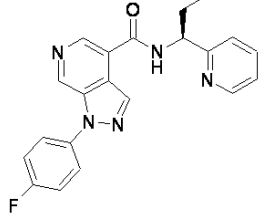
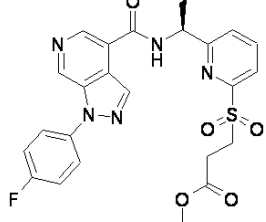
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸{(S)-1-[2-(3-ヒドロキシ-プロパン-1-スルホニル)-ピリジン-4-イル]-エチル}-アミド	484.4	1.28	10
	3-[5-((S)-1-{[1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボニル]-アミノ}-エチル)-ピリジン-3-スルホニル]-プロピオン酸メチルエステル	512.6	1.40	
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イル)-エチル]-アミド	454.6	1.40	20
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(3-クロロフェニル)-プロピル]-アミド	409.7	1.82	
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(3-メタンスルホニル-フェニル)-プロピル]-アミド	453.7	1.52	30
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(3-クロロフェニル)-エチル]-アミド	395.7	1.75	

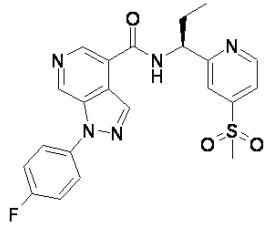
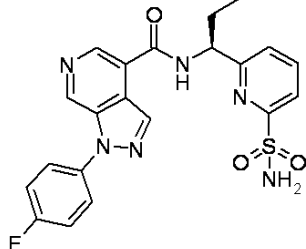
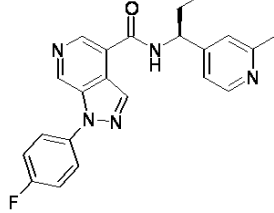
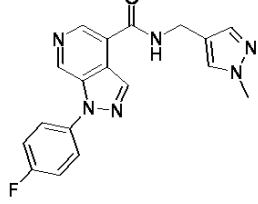
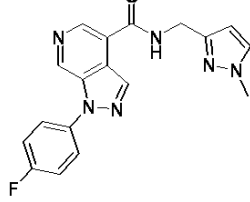
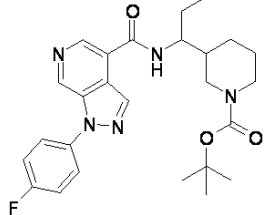
10

20

30

40

	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(6-エタンスルホニル-ピリジン-2-イル)-プロピル]-アミド	468.7	1.53	10
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(6-ブロモピリジン-2-イル)-プロピル]-アミド	454.6/456.6	1.72	
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(3-メタンスルホニル-フェニル)-エチル]-アミド	439.7	1.46	20
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(6-メタンスルホニル-ピリジン-2-イル)-プロピル]-アミド	454.7	1.48	
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸((S)-1-ピリジン-2-イル-プロピル)-アミド	376.7	1.34	30
	3-[6-((S)-1-{[1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボニル]-アミノ}-プロピル)-ピリジン-2-スルホニル]-プロピオン酸メチルエステル	526.7	1.55	40

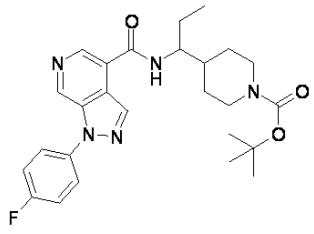
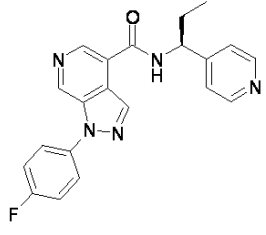
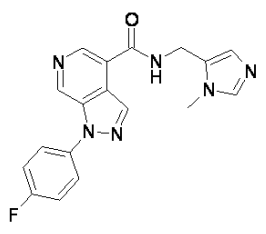
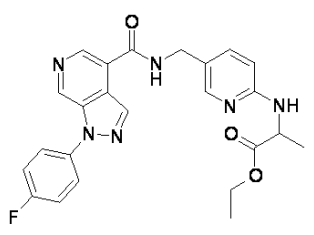
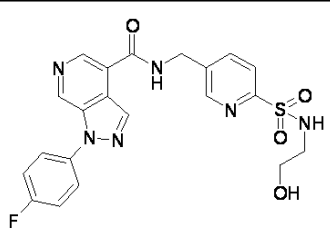
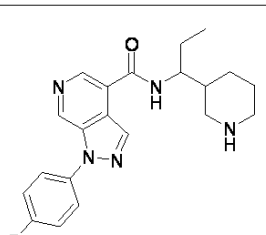
	<p>1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(4-メタンスルホニル-ピリジン-2-イル)-プロピル]-アミド</p>	454.6	1.45	10
	<p>1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(6-スルファモイル-ピリジン-2-イル)-プロピル]-アミド</p>	455.7	1.40	
	<p>1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-プロピル]-アミド</p>	390.7	1.27	20
	<p>1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イルメチル)-アミド</p>	351.7	1.25	
	<p>1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イルメチル)-アミド</p>	351.7	1.28	30
	<p>3-(1-{[1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボニル]-アミノ}-プロピル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	482.5	1.78	

10

20

30

40

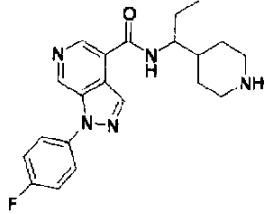
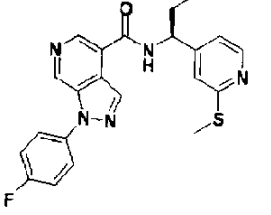
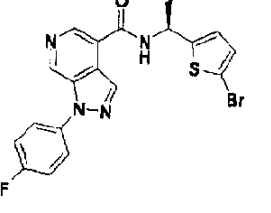
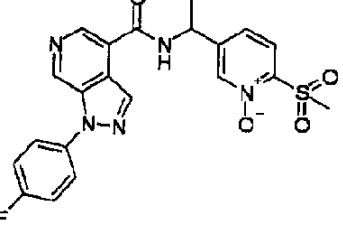
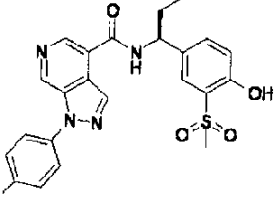
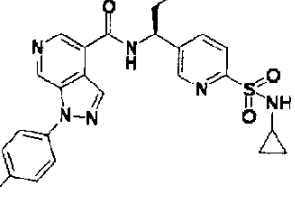
	4-(1-([1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボニル]-アミノ}-プロピル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル	482.5	1.76
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸((S)-1-ピリジン-4-イル-プロピル)-アミド	376.7	1.15
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸(3-メチル-3H-イミダゾール-4-イルメチル)-アミド	351.7	1.12
	2-[5-([1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボニル]-アミノ}-メチル)-ピリジン-2-イルアミノ]-プロピオン酸エチルエステル	463.6	1.34
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[6-(2-ヒドロキシ-エチルスルファモイル)-ピリジン-3-イルメチル]-アミド	471.5	1.23
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸(1-ピペリジン-3-イル-プロピル)-アミド	382.4	1.11

10

20

30

40

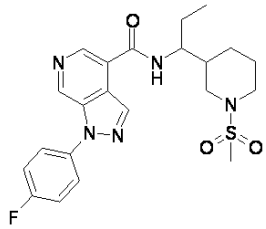
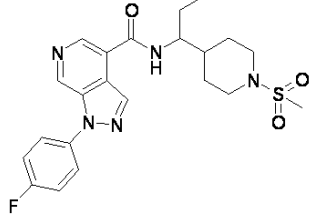
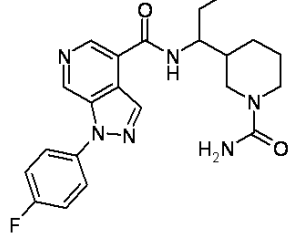
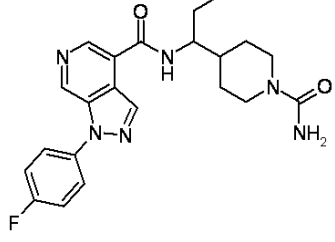
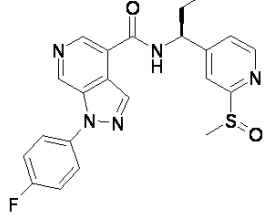
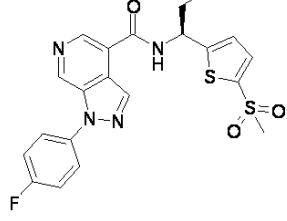
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸(1-ピペリジン-4-イル-プロピル)-アミド	382.7	1.11
	1-(4 フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(2-メチルスルファニル-ピリジン-4-イル)-プロピル]-アミド	422.4	1.56
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(5-ブromo-チオフェン-2-イル)-プロピル]-アミド	459.6/461.6	1.86
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[1-(6-メタン sulホニル-1-オキシ-ピリジン-3-イル)-プロピル]-アミド	470.7	1.34
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(4-ヒドロキシ-3-メタン sulホニル-フェニル)-プロピル]-アミド	469.7	1.44
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(6-シクロプロピル sulファモイル-ピリジン-3-イル)-プロピル]-アミド	495.7	1.50

10

20

30

40

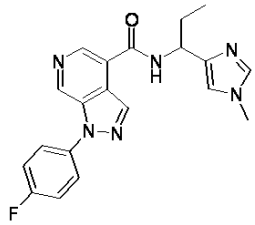
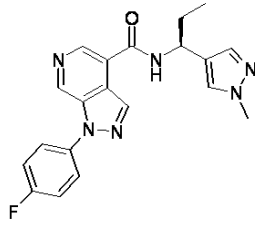
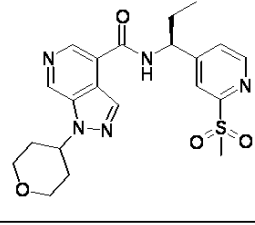
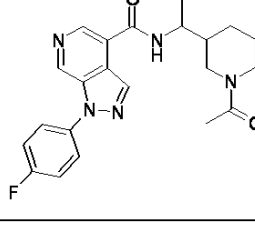
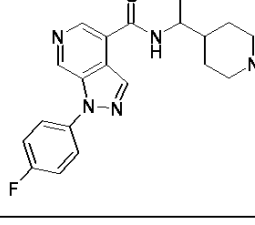
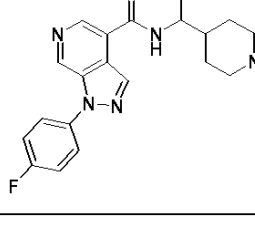
	1-(4-フルオロフェニル)-1H- -ピラゾロ[3,4-c]ピリジン- 4-カルボン酸[1-(1-メタン スルホニル-ピペリジン-3- イル)-プロピル]-アミド	460.4	1.48	10
	1-(4-フルオロフェニル)-1H- -ピラゾロ[3,4-c]ピリジン- 4-カルボン酸[1-(1-メタン スルホニル-ピペリジン-4- イル)-プロピル]-アミド	460.4	1.44	
	1-(4-フルオロフェニル)-1H- -ピラゾロ[3,4-c]ピリジン- 4-カルボン酸[1-(1-カルバ モイル-ピペリジン-3-イル)- プロピル]-アミド	425.4	1.29	20
	1-(4-フルオロフェニル)-1H- -ピラゾロ[3,4-c]ピリジン- 4-カルボン酸[1-(1-カルバ モイル-ピペリジン-4-イル)- プロピル]-アミド	425.8	1.45	
	1-(4-フルオロフェニル)-1H- -ピラゾロ[3,4-c]ピリジン- 4-カルボン酸[(S)-1-(2-メ タンスルフィニル-ピリジン -4-イル)-プロピル]-アミド	438.9	1.52	30
	1-(4-フルオロフェニル)-1H- -ピラゾロ[3,4-c]ピリジン- 4-カルボン酸[(S)-1-(5-メ タンスルホニル-チオフェン -2-イル)-プロピル]-アミド	459.7	1.54	

10

20

30

40

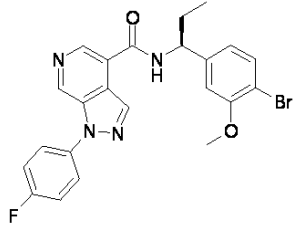
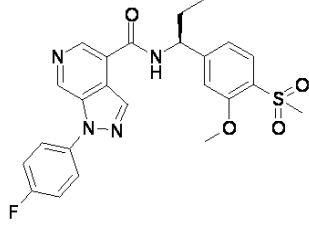
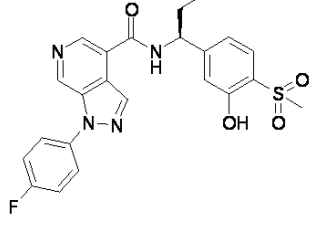
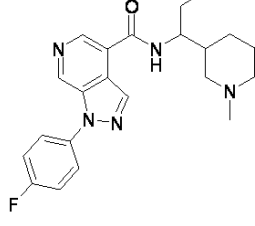
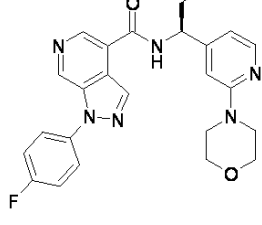
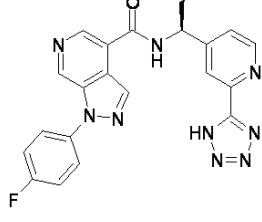
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[1-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-プロピル]-アミド	379.7	1.18	10
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-プロピル]-アミド	379.7	1.38	
	1-(テトラヒドロピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(2-メタンスルホニル-ピリジン-4-イル)-プロピル]-アミド	444.8	1.16	20
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[1-(1-アセチル-ピペリジン-3-イル)-プロピル]-アミド	425.7	1.35	
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[1-(1-アセチル-ピペリジン-4-イル)-プロピル]-アミド	425.7	1.33	30
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[1-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-プロピル]-アミド	396.4	1.00	

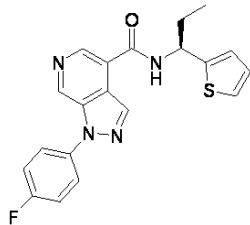
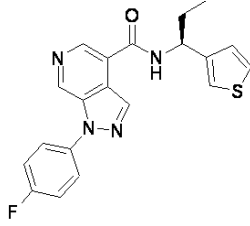
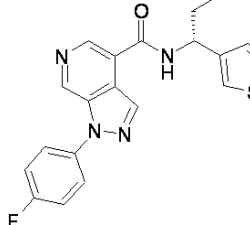
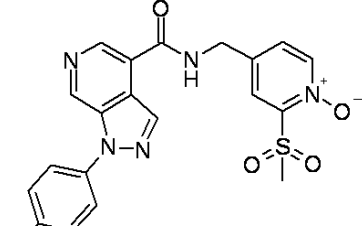
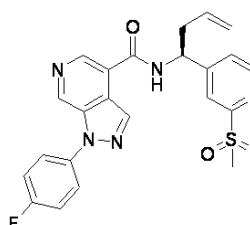
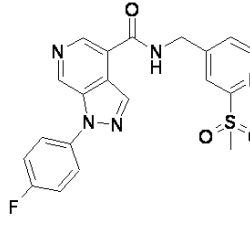
10

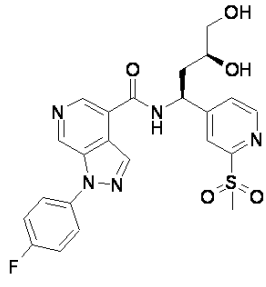
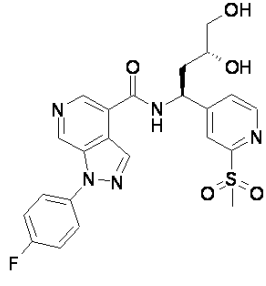
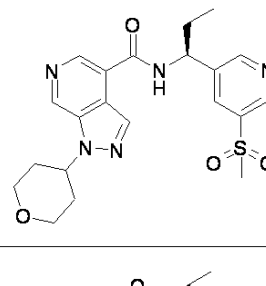
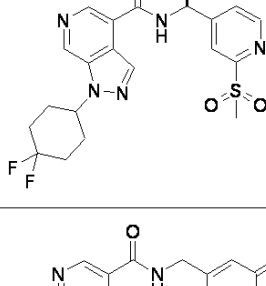
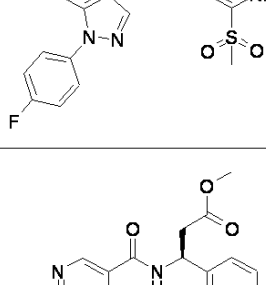
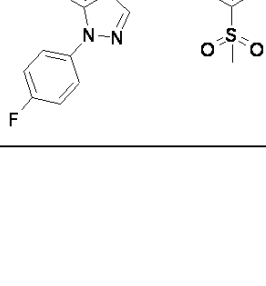
20

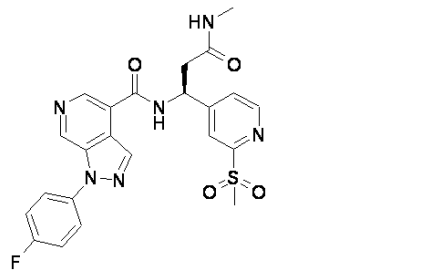
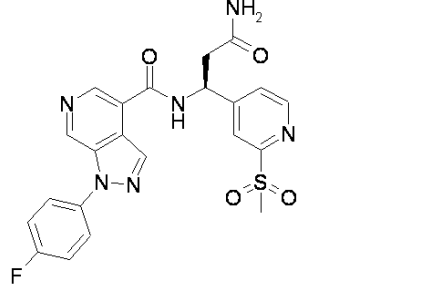
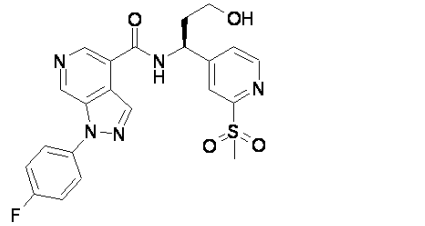
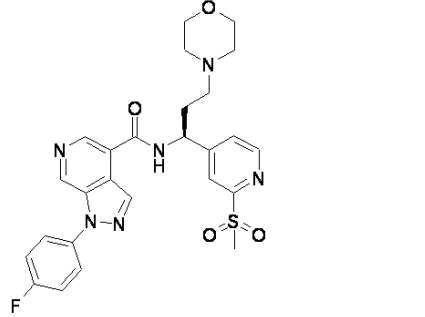
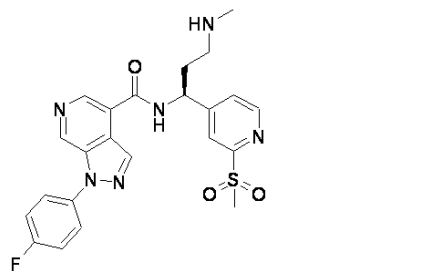
30

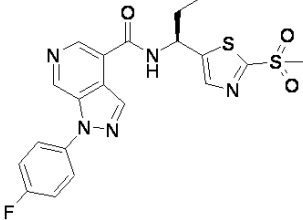
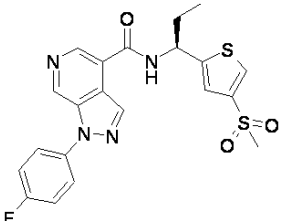
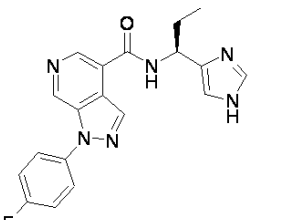
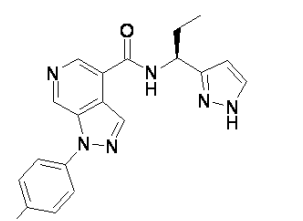
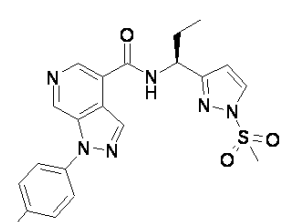
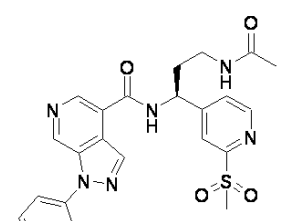
40

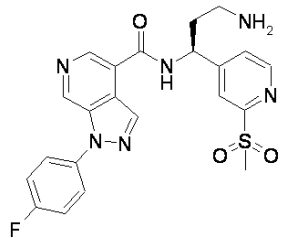
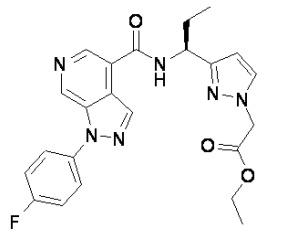
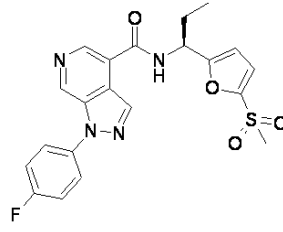
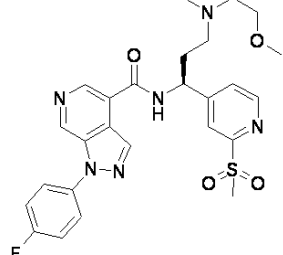
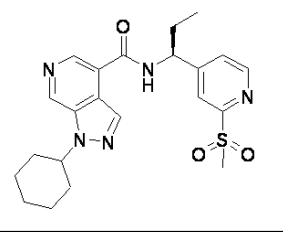
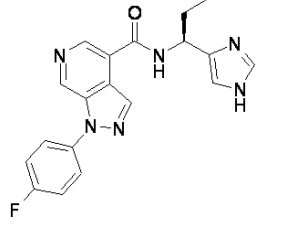
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(4-ブromo-3-メトキシ-フェニル)-プロピル]-アミド	483.5/485.7	1.83	10
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(4-メタンスルホニル-3-メトキシ-フェニル)-プロピル]-アミド	483.7	1.57	
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(3-ヒドロキシ-4-メタンスルホニル-フェニル)-プロピル]-アミド	469.7	1.44	20
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[1-(1-メチル-ピペリジン-3-イル)-プロピル]-アミド	396.4	1.10	30
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(2-モルホリン-4-イル)-ピリジン-4-イル)-プロピル]-アミド	461.8	1.28	
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸{(S)-1-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)-ピリジン-4-イル]-プロピル}-アミド	444.8	1.38	40

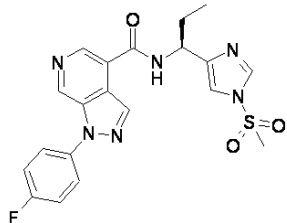
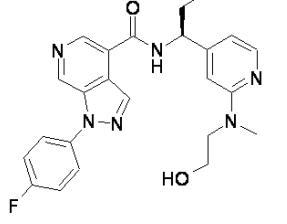
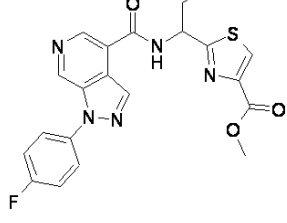
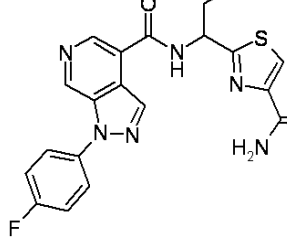
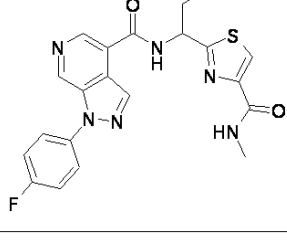
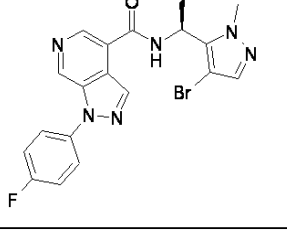
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸((S)-1-チオフェン-2-イル-プロピル)-アミド	381.6	1.68	10
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸((S)-1-チオフェン-3-イル-プロピル)-アミド	381.7	1.69	
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸((R)-1-チオフェン-3-イル-プロピル)-アミド	381.6	1.67	20
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸(2-メタンスルホニル-1-オキシ-ピリジン-4-イルメチル)-アミド	442.6	1.34	
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(2-メタンスルホニル-ピリジン-4-イル)-ブト-3-エニル]-アミド	466.8	1.49	40
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸(2-メタンスルホニル-6-メトキシ-ピリジン-4-イルメチル)-アミド	456.6	1.46	

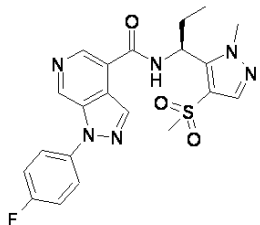
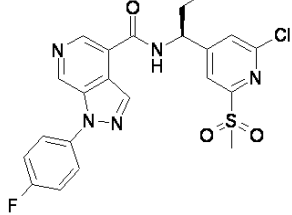
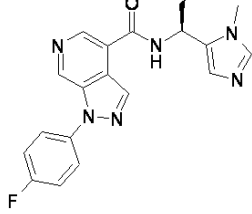
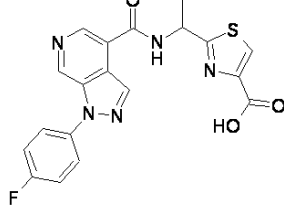
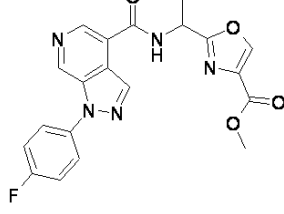
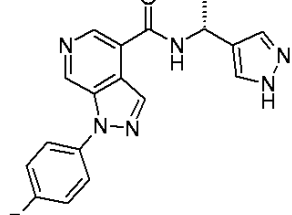
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(1S,3S)-3,4-ジヒドロキシ-1-(2-メタン sulホニル-ピリジン-4-イル)-ブチル]-アミド	500.8	1.20	10
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(1S,3R)-3,4-ジヒドロキシ-1-(2-メタン sulホニル-ピリジン-4-イル)-ブチル]-アミド	500.8	1.19	
	1-(テトラヒドロピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(5-メタン sulホニル-ピリジン-3-イル)-プロピル]-アミド	444.8	1.14	20
	1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(2-メタン sulホニル-ピリジン-4-イル)-プロピル]-アミド	478.8	1.43	30
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸(6-メタン sulホニル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イルメチル)-アミド	442.7	1.28	
	(S)-3-{[1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボニル]-アミノ}-3-(2-メタン sulホニル-ピリジン-4-イル)-プロピオン酸メチルエステル	498.7	1.39	40

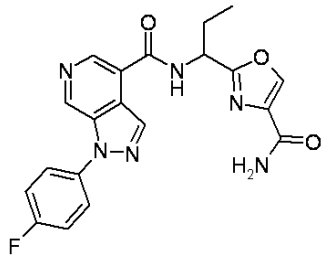
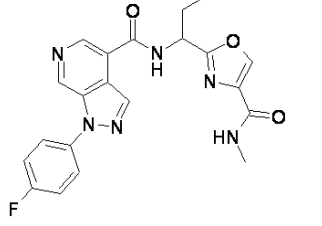
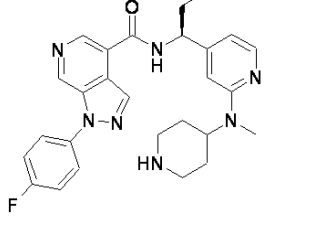
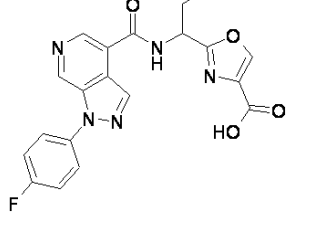
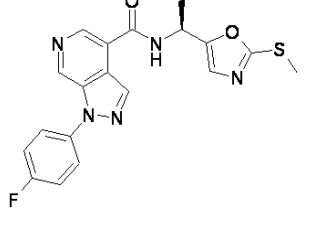
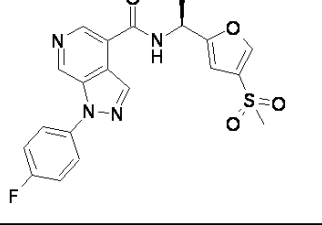
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(2-メタンスルホニル-ピリジン-4-イル)-2-メチルカルバモイル-エチル]-アミド	497.7	1.24
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-2-カルバモイル-1-(2-メタンスルホニル-ピリジン-4-イル)-エチル]-アミド	483.7	1.21
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-3-ヒドロキシ-1-(2-メタンスルホニル-ピリジン-4-イル)-プロピル]-アミド	470.7	1.25
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(2-メタンスルホニル-ピリジン-4-イル)-3-モルホリン-4-イル-プロピル]-アミド	539.8	1.20
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(2-メタンスルホニル-ピリジン-4-イル)-3-メチルアミノ-プロピル]-アミド	483.8	1.18

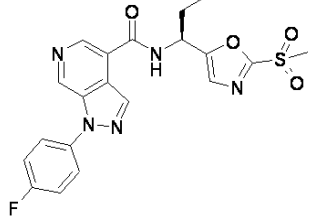
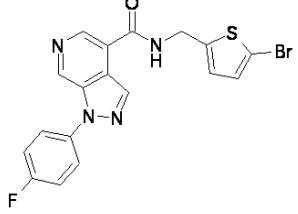
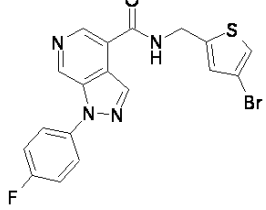
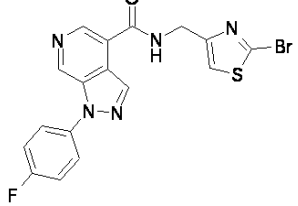
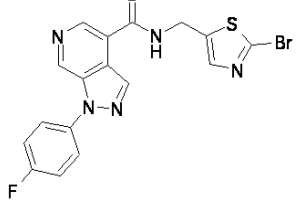
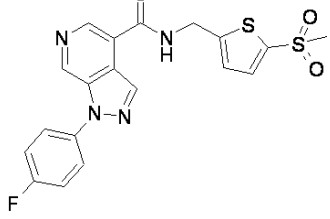
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(2-メタン スルホニル-チアゾール-5-イル)-プロピル]-アミド	460.6	1.50
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(4-メ タンスルホニル-チオフェン-2-イル)-プロピル]-アミド	459.6	1.49
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(1H-イ ミダゾール-4-イル)-プロピル]-アミド	365.7	1.11
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(1H-ピ ラゾール-3-イル)-プロピル]-アミド	365.7	1.35
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(1-メ タンスルホニル-1H-ピラゾ ール-3-イル)-プロピル]-ア ミド	443.7	1.54
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-3-アセチ ルアミノ-1-(2-メタン スルホニル-ピリジン-4-イル)- プロピル]-アミド	511.7	1.22

	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-3-アミノ-1-(2-メタンスルホニル-ピリジン-4-イル)-プロピル]-アミド	469.8	1.14
	[3-((S)-1-{[1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボニル]-アミノ}-プロピル)-ピラゾール-1-イル]-酢酸エチルエステル	452.1	1.84
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(5-メタンスルホニル-フラン-2-イル)-プロピル]-アミド	443.7	1.50
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸{(S)-1-(2-メタンスルホニル-ピリジン-4-イル)-3-[(2-メトキシ-エチル)-メチル-アミノ]-プロピル}-アミド	541.8	1.19
	1-シクロヘキシル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(2-メタンスルホニル-ピリジン-4-イル)-プロピル]-アミド	442.8	1.46
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(1H-イミダゾール-4-イル)-プロピル]-アミド	365.7	1.11

	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(1-メタンシルホニル-1H-イミダゾール-4-イル)-プロピル]-アミド	443.7	1.42	10
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-{2-[(2-ヒドロキシ-エチル)-メチル-アミノ]}-ピリジン-4-イル}-プロピル)-アミド	449.8	1.20	
	2-(1-{[1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボニル]-アミノ}-プロピル)-チアゾール-4-カルボン酸メチルエステル	440.7	1.54	20
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(4-カルバモイル-チアゾール-2-イル)-プロピル]-アミド	425.7	1.37	
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(4-メチルカルバモイル-チアゾール-2-イル)-プロピル]-アミド	439.7	1.43	30
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(4-ブromo-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-プロピル]-アミド	457.3/459.6	1.59	40

	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(4-メタンスルホニル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-プロピル]-アミド	455.9	1.47	10
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(2-クロロ-6-メタンスルホニル-ピリジン-4-イル)-プロピル]-アミド	488.7	1.63	
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(3-メチル-3H-イミダゾール-4-イル)-プロピル]-アミド	379.8	1.15	20
	2-(1-{[1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボニル]-アミノ}-プロピル)-チアゾール-4-カルボン酸	426.6	1.36	
	2-((S)-1-{[1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボニル]-アミノ}-プロピル)-オキサゾール-4-カルボン酸メチルエステル	424.7	1.50	30
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(R)-1-(1H-ピラゾール-4-イル)-プロピル]-アミド	365.8	1.32	40

	<p>1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[1-(4-カルバモイル-オキサゾール-2-イル)-プロピル]-アミド</p>	409.7	1.32	10
	<p>1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[1-(4-メチルカルバモイル-オキサゾール-2-イル)-プロピル]-アミド</p>	423.7	1.37	
	<p>1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸{(S)-1-[2-(メチル-ピペリジン-4-イル-アミノ)-ピリジン-4-イル]-プロピル}-アミド</p>	488.7	1.05	20
	<p>2-(1-{[1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボニル]-アミノ}-プロピル)-オキサゾール-4-カルボン酸</p>	410.7	1.35	
	<p>1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(2-メチルスルファニル-オキサゾール-5-イル)-プロピル]-アミド</p>	412.7	1.59	30
	<p>1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(4-メタンシルホニル-フラン-2-イル)-プロピル]-アミド</p>	443.7	1.51	40

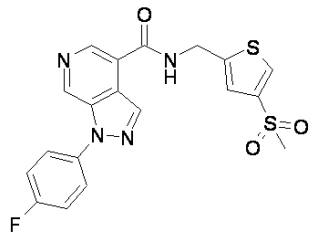
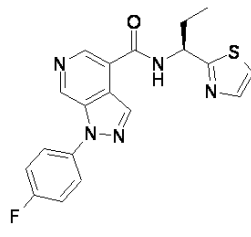
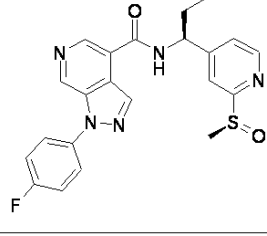
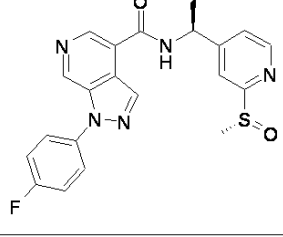
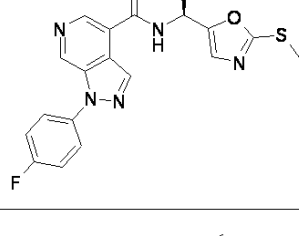
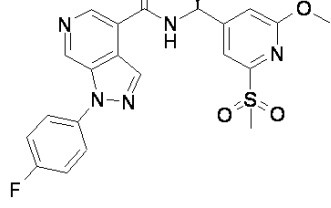
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(2-メタンスルホニル-オキサゾール-5-イル)-プロピル]-アミド	444.6	1.51
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸(5-ブromo-チオフェン-2-イルメチル)-アミド	431.5/433.5	1.74
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸(4-ブromo-チオフェン-2-イルメチル)-アミド	431.5/433.5	1.71
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸(2-ブromo-チアゾール-4-イルメチル)-アミド	432.5/434.5	1.55
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸(2-ブromo-チアゾール-5-イルメチル)-アミド	432.5/434.5	1.56
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸(5-メタンスルホニル-チオフェン-2-イルメチル)-アミド	431.6	1.44

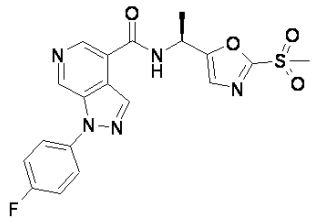
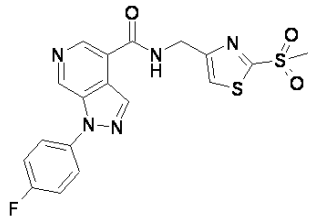
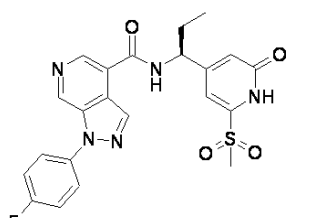
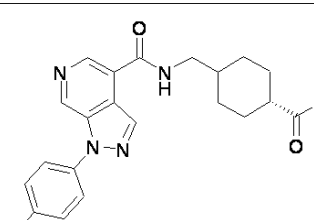
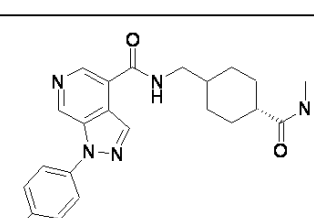
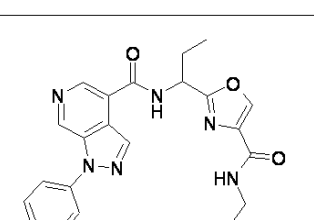
10

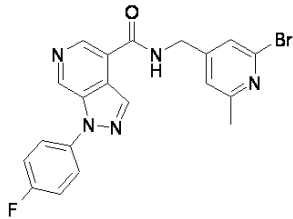
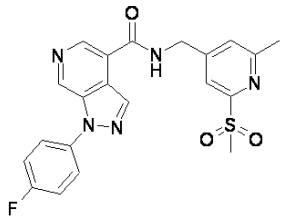
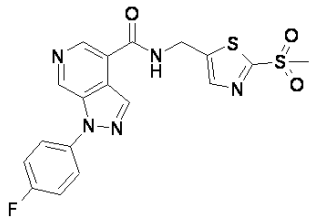
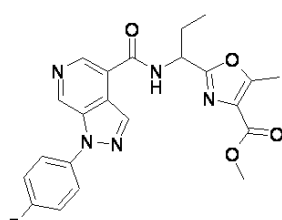
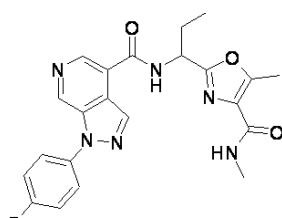
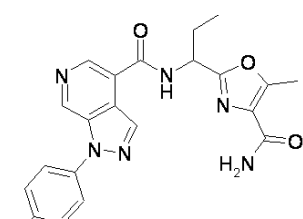
20

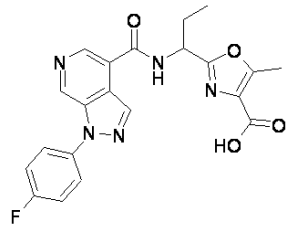
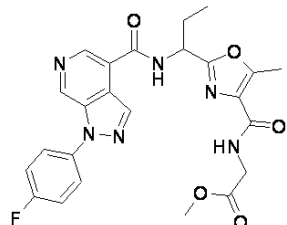
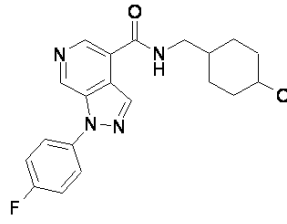
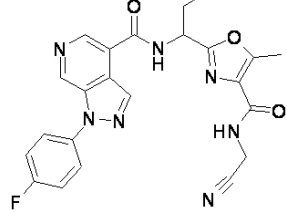
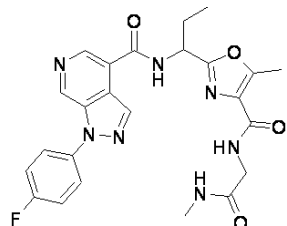
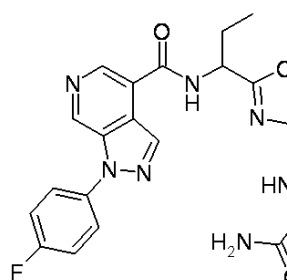
30

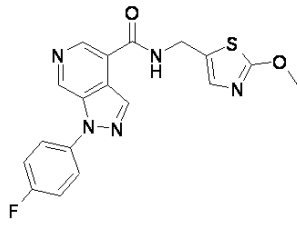
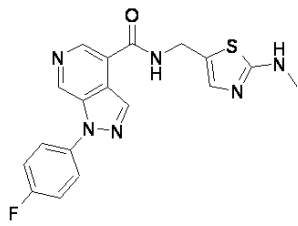
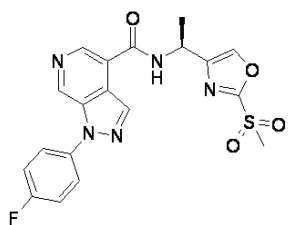
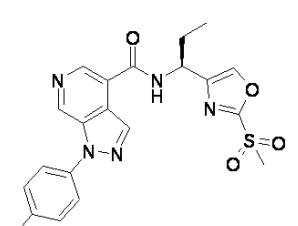
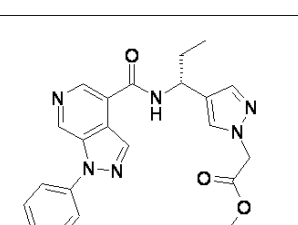
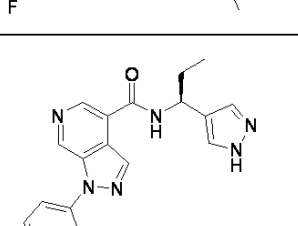
40

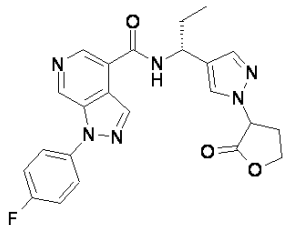
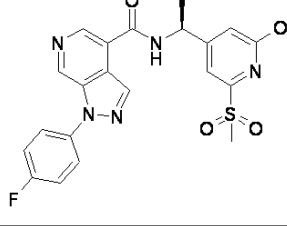
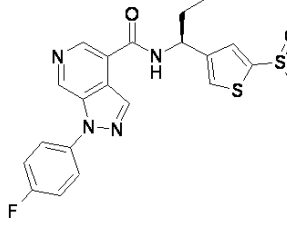
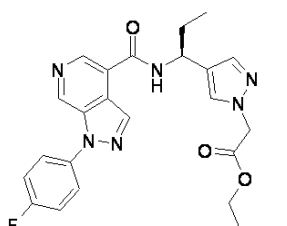
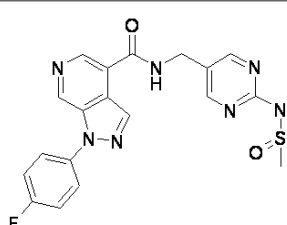
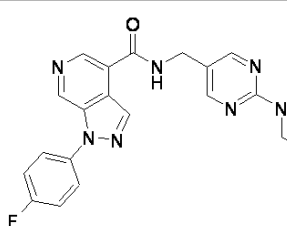
	1-(4-フルオロフェニル)-1H -ピラゾロ[3,4-c]ピリジン- 4-カルボン酸(4-メタン スルホニル-チオフェン- 2-イルメチル)-アミド	431.6	1.41
	1-(4-フルオロフェニル)-1H -ピラゾロ[3,4-c]ピリジン- 4-カルボン酸((S)-1-チ アゾール-2-イル-プロピ ル)-アミド	382.6	1.50
	1-(4-フルオロフェニル)-1H -ピラゾロ[3,4-c]ピリジン- 4-カルボン酸{(S)-1-[2- (S)-メタン スルフィニル]-ピリジン- 4-イル]-プロピル}-アミ ド	438.3	1.40
	1-(4-フルオロフェニル)-1H -ピラゾロ[3,4-c]ピリジン- 4-カルボン酸{(S)-1-[2- (R)-メタン スルフィニル]-ピリジン- 4-イル]-プロピル}-アミ ド	438.4	1.41
	1-(4-フルオロフェニル)-1H -ピラゾロ[3,4-c]ピリジン- 4-カルボン酸[(S)-1-(2- メチルスル ファニル- オキサゾ ール-5- イル)-エ チル]-ア ミド	398.6	1.50
	1-(4-フルオロフェニル)-1H -ピラゾロ[3,4-c]ピリジン- 4-カルボン酸[(S)-1-(2- メタン スルホニ ル-6-メ トキシ -ピリジ ン-4- イル)- プロピ ル]-ア ミド	484.6	1.60

	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(2-メタンスルホニル-オキサゾール-5-イル)-エチル]-アミド	430.6	1.43	10
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸(2-メタンスルホニル-チアゾール-4-イルメチル)-アミド	432.6	1.39	
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(6-メタンスルホニル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)-プロピル]-アミド	470.7	1.41	
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸(4-カルバモイル-シクロヘキシルメチル)-アミド	396.3	1.32	20
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸(4-ジメチルカルバモイル-シクロヘキシルメチル)-アミド	424.4	1.42	
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸{1-[4-(シアノメチル-カルバモイル)-オキサゾール-2-イル]-プロピル}-アミド	448.7	1.43	40

	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸(2-ブromo-6-メチル-ピリジン-4-イルメチル)-アミド	440.6 / 442.6	1.55	
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸(2-メタンスルホニル-6-メチル-ピリジン-4-イルメチル)-アミド	440.7	1.40	10
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸(2-メタンスルホニル-チアゾール-5-イルメチル)-アミド	432.5	1.40	20
	2-(1-{[1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボニル]-アミノ}-プロピル)-5-メチル-オキサゾール-4-カルボン酸メチルエステル	438.7	1.56	30
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[1-(5-メチル-4-メチルカルバモイル-オキサゾール-2-イル)-プロピル]-アミド	437.6	1.58	40
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[1-(4-カルバモイル-5-メチル-オキサゾール-2-イル)-プロピル]-アミド	423.8	1.51	

	2-(1-{[1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボニル]-アミノ}-プロピル)-5-メチル-オキサゾール-4-カルボン酸	424.7	1.41
	{[2-(1-{[1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボニル]-アミノ}-プロピル)-5-メチル-オキサゾール-4-カルボニル]-アミノ}-酢酸メチルエステル	495.7	1.53
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸(4-ヒドロキシ-シクロヘキシルメチル)-アミド	369.6	1.27
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸{1-[4-(シアノメチル-カルバモイル)-5-メチル-オキサゾール-2-イル]-プロピル}-アミド	462.7	1.49
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸{1-[5-メチル-4-(メチルカルバモイルメチル-カルバモイル)-オキサゾール-2-イル]-プロピル}-アミド	494.7	1.33
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸{1-[4-(カルバモイルメチル-カルバモイル)-5-メチル-オキサゾール-2-イル]-プロピル}-アミド	480.7	1.61

	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸(2-メトキシチアゾール-5-イルメチル)-アミド	384.7	1.73	10
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸(2-メチルアミノチアゾール-5-イルメチル)-アミド	383.6	1.22	
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(2-メタンスルホニル-オキサゾール-4-イル)-エチル]-アミド	430.6	1.44	20
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(2-メタンスルホニル-オキサゾール-4-イル)-プロピル]-アミド	444.6	1.79	
	[4-((R)-1-{[1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボニル]-アミノ}-プロピル)-ピラゾール-1-イル]-酢酸エチルエステル	451.8	1.56	30
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(1H-ピラゾール-4-イル)-プロピル]-アミド	365.4	1.34	40

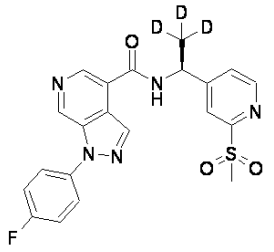
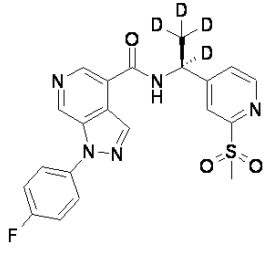
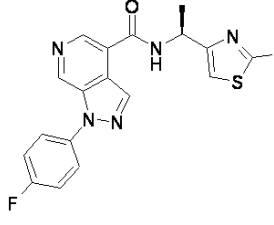
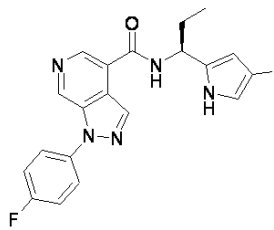
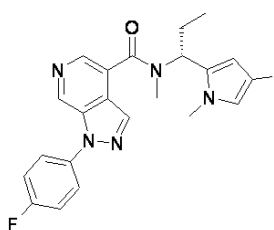
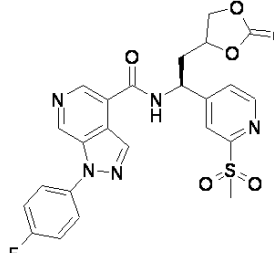
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸{(R)-1-[1-(2-オキソ-テトラヒドロ-フラン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-プロピル}-アミド	449.7	1.43
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(2-メタンシルホニル-6-メトキシ-ピリジン-4-イル)-エチル]-アミド	470.6	1.53
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(5-メタンシルホニル-チオフェン-3-イル)-プロピル]-アミド	459.6	1.55
	[4-((S)-1-{[1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボニル]-アミノ}-プロピル)-ピラゾール-1-イル]-酢酸エチルエステル	451.8	1.56
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[2-(メタンシルホニル-メチル-アミノ)-ピリミジン-5-イルメチル]-アミド	456.3	1.39
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸(2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-5-イルメチル)-アミド	434.7	1.41

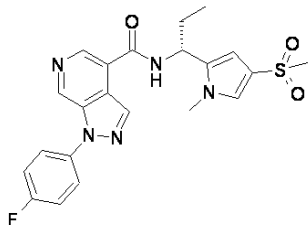
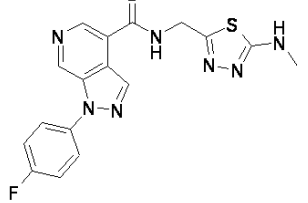
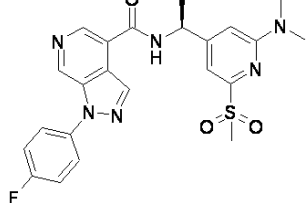
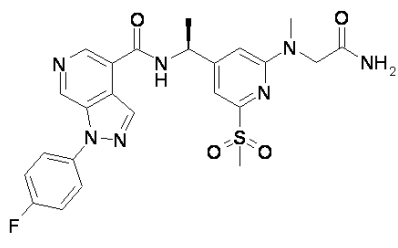
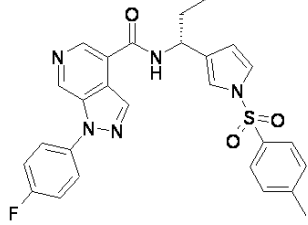
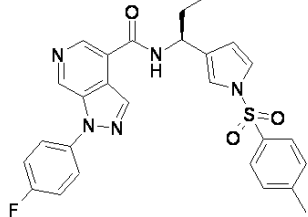
10

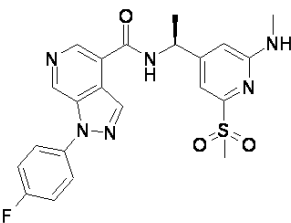
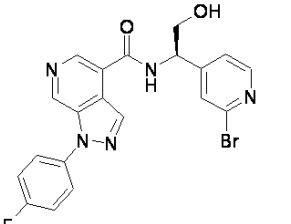
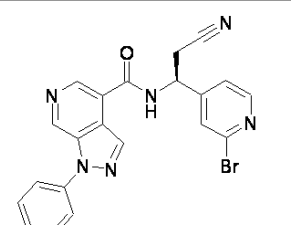
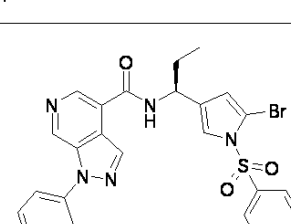
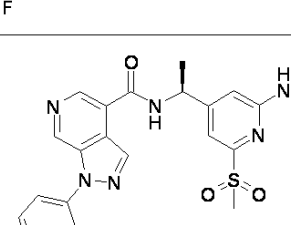
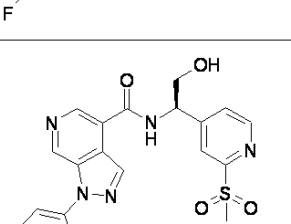
20

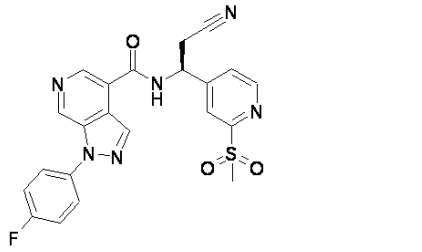
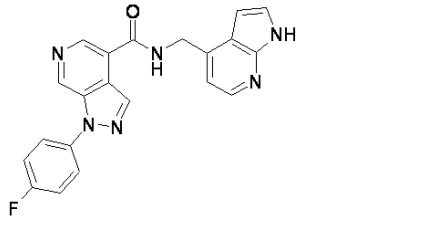
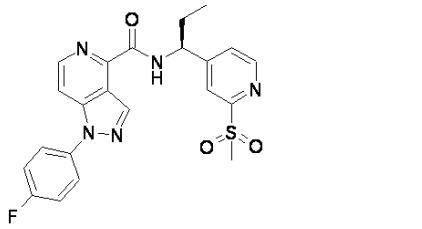
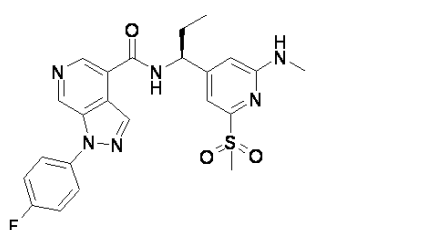
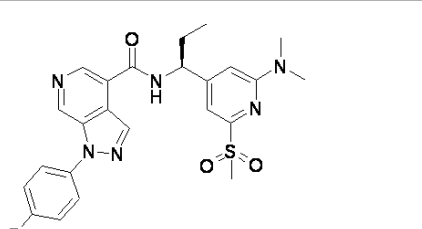
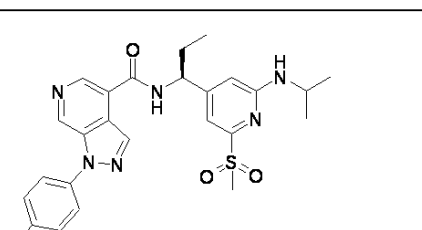
30

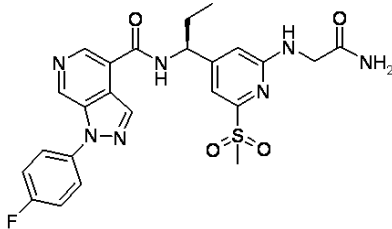
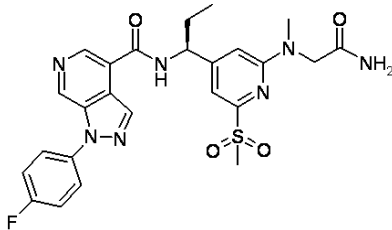
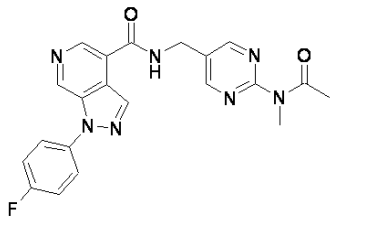
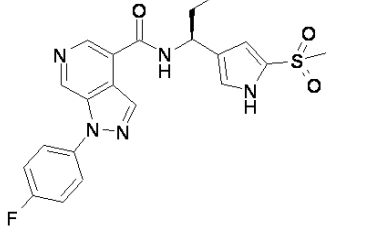
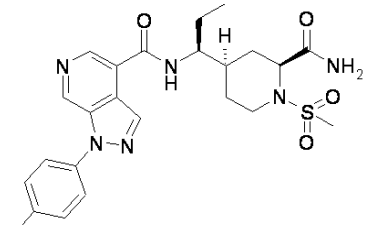
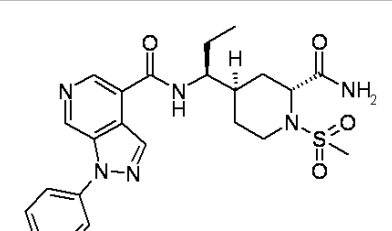
40

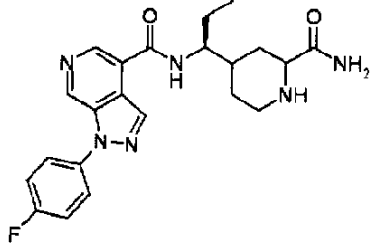
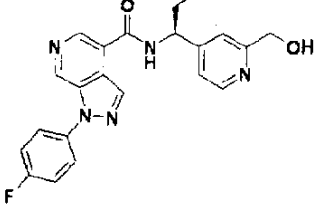
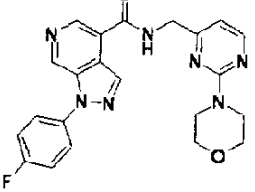
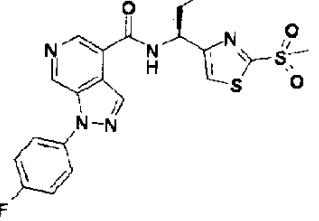
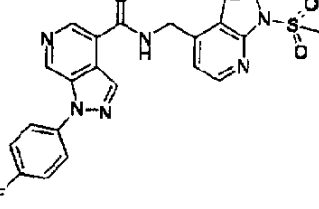
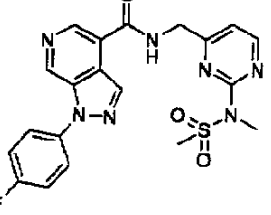
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(2-メタンスルホニル-ピリジン-4-イル)-エチル-2,2,2-D ₃]-アミド	443.7	1.39	
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(2-メタンスルホニル-ピリジン-4-イル)-エチル-1,2,2,2-D ₄]-アミド	444.7	1.38	10
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(2-メタンスルホニル-チアゾール-4-イル)-エチル]-アミド	446.5	2.20	20
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(4-メタンスルホニル-1H-ピロール-2-イル)-プロピル]-アミド	442.4	1.37	
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(R)-1-(4-メタンスルホニル-1-メチル-1H-ピロール-2-イル)-プロピル]-メチル-アミド	470.2	1.47	30
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(2-メタンスルホニル-ピリジン-4-イル)-2-(2-オキソ-1,3-ジオキソラン-4-イル)-エチル]-アミド	526.6	1.39	40

	<p>1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(R)-1-(4-メタンスルホニル-1-メチル-1H-ピロール-2-イル)-プロピル]-アミド</p>	456.7	1.46	10
	<p>1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸(5-メチルアミノ-1,3,4-チアジアゾール-2-イルメチル)-アミド</p>	384.7	1.25	
	<p>1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(2-ジメチルアミノ-6-メタンスルホニル-ピリジン-4-イル)-エチル]-アミド</p>	483.7	1.56	20
	<p>1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸{(S)-1-[2-(カルバモイルメチル-メチルアミノ)-6-メタンスルホニル-ピリジン-4-イル]-エチル}-アミド</p>	526.7	1.32	
	<p>1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸{(R)-1-[1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-ピロール-3-イル]-プロピル}-アミド</p>	518.7	1.95	30
	<p>1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸{(S)-1-[1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-ピロール-3-イル]-プロピル}-アミド</p>	518.7	1.74	40

	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(2-メタン スルホニル-6-メチルアミノ-ピリジン-4-イル)-エチル]-アミド	469.6	1.46
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(R)-1-(2-ブ ロモ-ピリジン-4-イル)-2-ヒドロキシ-エチル]-アミド	456.5 /458.5	1.35
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(2-ブ ロモ-ピリジン-4-イル)-2-シアノ-エチル]-アミド	465.6/467.6	1.52
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸{(S)-1-[5-ブ ロモ-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-ピロール-3-イル]-プロピル}-アミド	596.6/598.4	1.98
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸{(S)-1-[2-(カル バモイルメチル-アミノ)-6-メタン スルホニル-ピリジン-4-イル]-エチル}-アミド	510.9	1.26
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(R)-2-ヒドロ キシ-1-(2-メタン スルホニル-ピリジン-4-イル)-エチ ル]-アミド	456.6	1.26

	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-2-シアノ-1-(2-メタンサルホニル-ピリジン-4-イル)-エチル]-アミド	465.6	1.39	
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルメチル)-アミド	387.7	1.24	10
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(2-メタンサルホニル-ピリジン-4-イル)-プロピル]-アミド	454.7	1.64	20
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(2-メタンサルホニル-6-メチルアミノ-ピリジン-4-イル)-プロピル]-アミド	483.7	1.51	
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(2-ジメチルアミノ-6-メタンサルホニル-ピリジン-4-イル)-プロピル]-アミド	497.7	1.56	30
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(2-イソプロピルアミノ-6-メタンサルホニル-ピリジン-4-イル)-プロピル]-アミド	511.7	1.59	40

	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸{(S)-1-[2-(カルバモイルメチル-アミノ)-6-メタンスルホニル-ピリジン-4-イル]-プロピル}-アミド	526.7	1.32
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸{(S)-1-[2-(カルバモイルメチル-メチル-アミノ)-6-メタンスルホニル-ピリジン-4-イル]-プロピル}-アミド	540.6	1.35
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[2-(アセチルメチル-アミノ)-ピリミジン-5-イルメチル]-アミド	420.7	1.33
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(5-メタンスルホニル-1H-ピロール-3-イル)-プロピル]-アミド	440.9	1.43
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-((2S,4R)-2-カルバモイル-1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イル)-プロピル]-アミド	503.6	1.33
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-((2R,4R)-2-カルバモイル-1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イル)-プロピル]-アミド	503.6	1.30

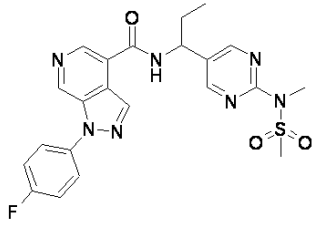
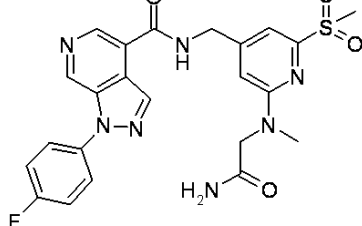
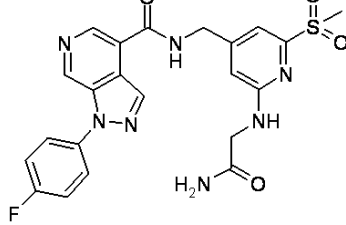
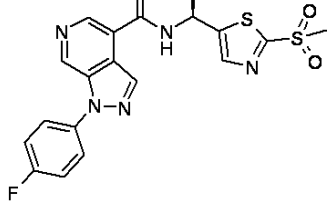
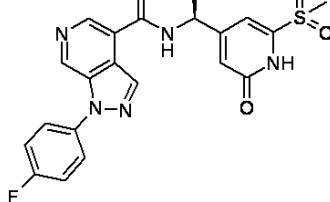
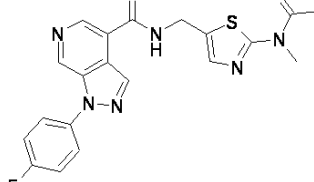
	1-(4-フルオロフェニル)-1H- -ピラゾロ[3,4-c]ピリジン- 4-カルボン酸[(S)-1-(2-カル バモイル-ピペリジン-4- イル)-プロピル]-アミド	425.5	1.13
	1-(4-フルオロフェニル)-1H- -ピラゾロ[3,4-c]ピリジン- 4-カルボン酸[(S)-1-(2-ヒ ドロキシメチル-ピリジン-4- イル)-プロピル]-アミド	406.6	1.15
	1-(4-フルオロフェニル)-1H- -ピラゾロ[3,4-c]ピリジン- 4-カルボン酸(2-モルホリン -4-イル-ピリミジン-4-イル メチル)-アミド	434.8	1.42
	1-(4-フルオロフェニル)-1H- -ピラゾロ[3,4-c]ピリジン- 4-カルボン酸[(S)-1-(2-メ タンスルホニル-チアゾール -4-イル)-プロピル]-アミド	460.7	1.52
	1-(4-フルオロフェニル)-1H- -ピラゾロ[3,4-c]ピリジン- 4-カルボン酸(1-メタンスル ホニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピ リジン-4-イルメチル)-アミ ド	465.6	1.49
	1-(4-フルオロフェニル)-1H- -ピラゾロ[3,4-c]ピリジン- 4-カルボン酸[2-(メタン スルホニル-メチル-アミノ)- ピリミジン-4-イルメチル]- アミド	456.7	1.42

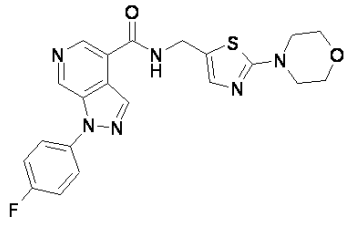
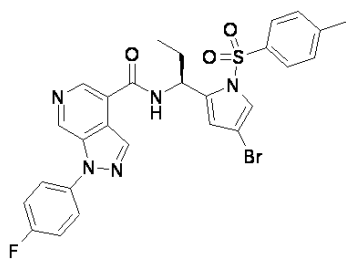
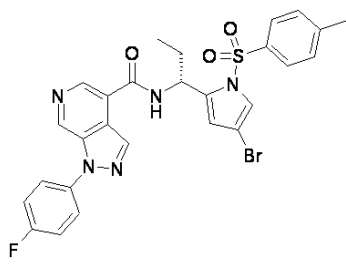
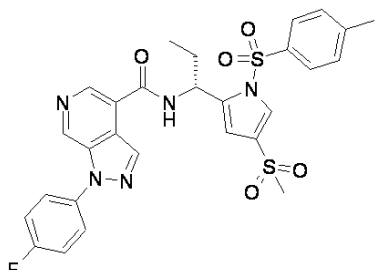
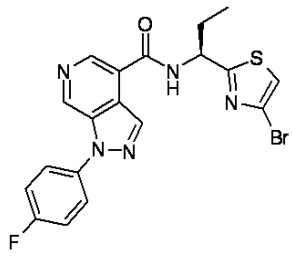
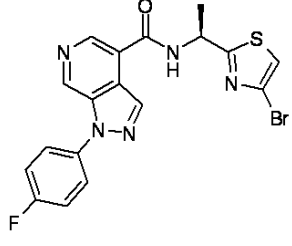
10

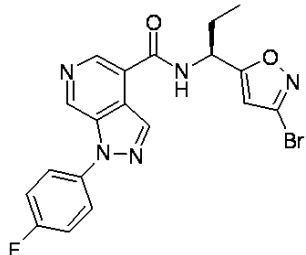
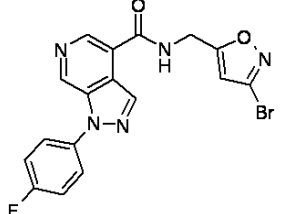
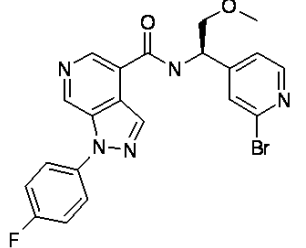
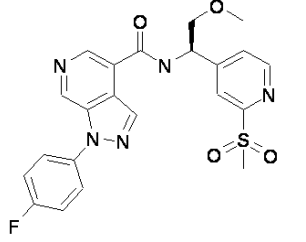
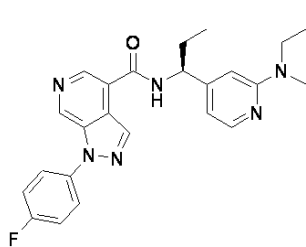
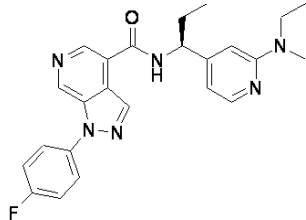
20

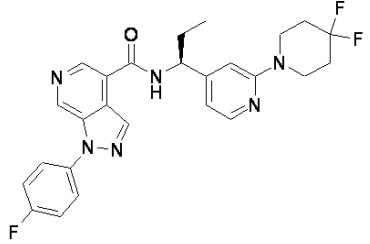
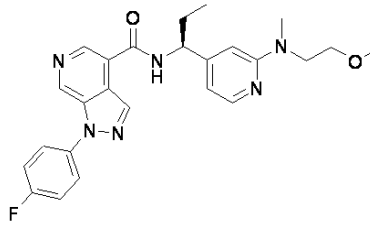
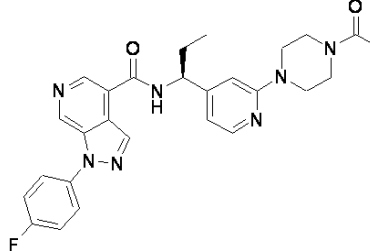
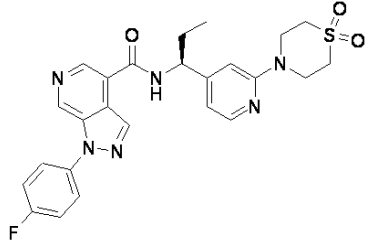
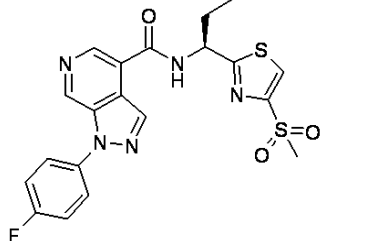
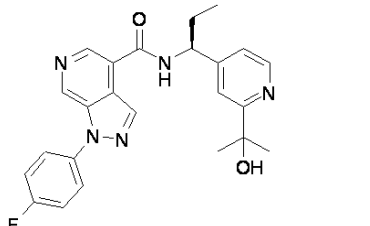
30

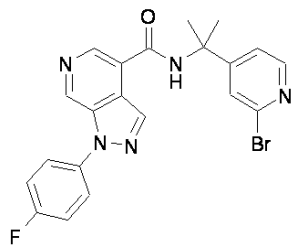
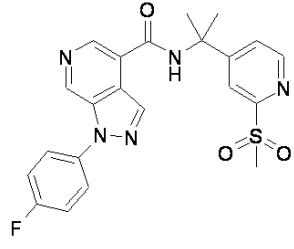
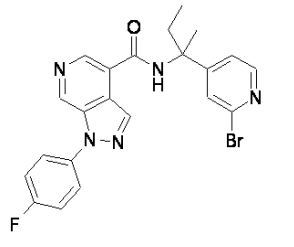
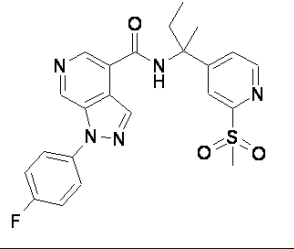
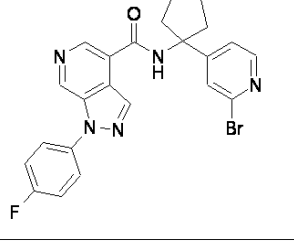
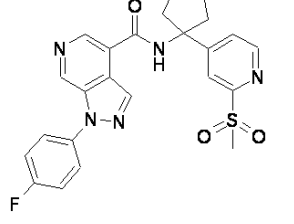
40

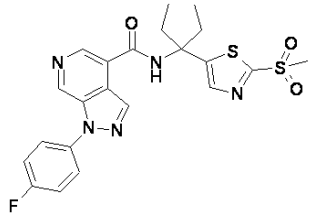
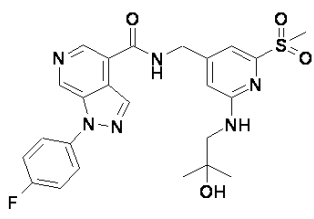
	<p>1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸{1-[2-(メタンズルホニル-メチル-アミノ)]-ピリミジン-5-イル]-プロピル}-アミド</p>	484.6	1.52	
	<p>1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[2-(カルバモイルメチル-メチル-アミノ)-6-メタンズルホニル-ピリジン-4-イルメチル]-アミド</p>	512.7	1.28	10
	<p>1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[2-(カルバモイルメチル-アミノ)-6-メタンズルホニル-ピリジン-4-イルメチル]-アミド</p>	498.7	1.24	20
	<p>1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(2-メタンズルホニル-チアゾール-5-イル)-エチル]-アミド</p>	446.5	1.45	
	<p>1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(6-メタンズルホニル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)-エチル]-アミド</p>	456.6	1.35	30
	<p>1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[2-(アセチルメチル-アミノ)-チアゾール-5-イルメチル]-アミド</p>	425.7	1.39	40

	1-(4-フルオロフェニル)-1H- -ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン- 4-カルボン酸 (2-モルホリン -4-イル-チアゾール-5-イル メチル)-アミド	439.7	1.32	10
	1-(4-フルオロフェニル)-1H- -ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン- 4-カルボン酸 {(S)-1-[4-ブ ロモ-1-(トルエン-4-スルホ ニル)-1H-ピロール-2-イル] -プロピル}-アミド	596.6/598.6	2.03	
	1-(4-フルオロフェニル)-1H- -ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン- 4-カルボン酸 {(R)-1-[4-ブ ロモ-1-(トルエン-4-スルホ ニル)-1H-ピロール-2-イル] -プロピル}-アミド	596.6/598.6	2.04	
	1-(4-フルオロフェニル)-1H- -ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン- 4-カルボン酸 {(R)-1-[4-メ タンスルホニル-1-(トルエ ン-4-スルホニル)-1H-ピロ ール-2-イル]-プロピル}-ア ミド	596.5	1.65	30
	1-(4-フルオロフェニル)-1H- -ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン- 4-カルボン酸 [(S)-1-(4-ブ ロモ-チアゾール-2-イル)- プロピル]-アミド	460.0/462.1	1.64	
	1-(4-フルオロフェニル)-1H- -ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン- 4-カルボン酸 [(S)-1-(4-ブ ロモ-チアゾール-2-イル)- エチル]-アミド	446.1/448.1	1.58	40

	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(3-ブromo-イソオキサゾール-5-イル)-プロピル]-アミド	444.0/446.0	1.63	
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸(3-ブromo-イソオキサゾール-5-イルメチル)-アミド	416.0/417.9	1.51	10
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(R)-1-(2-ブromo-ピリジン-4-イル)-2-メトキシ-エチル]-アミド	470.0 /472.0	1.52	20
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(R)-1-(2-メタンスルホニル-ピリジン-4-イル)-2-メトキシ-エチル]-アミド	470.1	1.41	
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(4-メタンスルホニル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピリジニル-4'-イル)-プロピル]-アミド	537.1	0.63	30
	1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸{(S)-1-[2-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-4-イル]-プロピル}-アミド	474.1	0.58	40

	<p>1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(4,4-ジフルオロ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピリジニル-4'-イル)-プロピル]-アミド</p>	495.9	0.80	
	<p>1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸((S)-1-{2-[(2-メトキシ-エチル)-メチル-アミノ]}-ピリジン-4-イル)-プロピル)-アミド</p>	463.0	0.64	10
	<p>1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸{(S)-1-[2-(4-アセチル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-4-イル]}-プロピル}-アミド</p>	502.2	0.61	20
	<p>1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸{(S)-1-[2-(1,1-ジオキソ-1,6-チオモルホリン-4-イル)-ピリジン-4-イル]}-プロピル}-アミド</p>	509.1	0.77	
	<p>1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(4-メタンスルホニル-チアゾール-2-イル)-プロピル]-アミド</p>	460.1	1.46	30
	<p>1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸{(S)-1-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-ピリジン-4-イル]}-プロピル}-アミド</p>	434.0	1.18	40

	1-(4-フルオロフェニル)-1H- -ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン- 4-カルボン酸 [1-(2-ブromo- ピリジン-4-イル)-1-メチル -エチル]-アミド	454. 1/456. 0	1. 54
	1-(4-フルオロフェニル)-1H- -ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン- 4-カルボン酸 [1-(2-メタン スルホニル-ピリジン-4-イ ル)-1-メチル-エチル]-アミ ド	454. 6	1. 41
	1-(4-フルオロフェニル)-1H- -ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン- 4-カルボン酸 [1-(2-ブromo- ピリジン-4-イル)-1-メチル -プロピル]-アミド	468. 1/470. 0	1. 64
	1-(4-フルオロフェニル)-1H- -ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン- 4-カルボン酸 [1-(2-メタン スルホニル-ピリジン-4-イ ル)-1-メチル-プロピル]-ア ミド	468. 2	1. 46
	1-(4-フルオロフェニル)-1H- -ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン- 4-カルボン酸 [1-(2-ブromo- ピリジン-4-イル)-1-エチル -プロピル]-アミド	482. 1/484. 0	1. 67
	1-(4-フルオロフェニル)-1H- -ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン- 4-カルボン酸 [1-エチル-1-(2-メタンスルホニル-ピリジ ン-4-イル)-プロピル]-アミ ド	482. 2	1. 50

	1-(4-フルオロフェニル)-1H- ピラゾロ[3,4-c]ピリジン- 4-カルボン酸[1-エチル-1-(2-メタンスルホニル-チアゾ ール-5-イル)-プロピル]-ア ミド	488.6	1.61
	1-(4-フルオロフェニル)-1H- ピラゾロ[3,4-c]ピリジン- 4-カルボン酸[2-(2-ヒドロ キシ-2-メチル-プロピルア ミノ)-6-メタンスルホニル- ピリジン-4-イルメチル]-ア ミド	513.2	1.37

10

^aHPLC-MS 法の合成例の項を参照されたい。

^b臭素含有化合物の観察された質量は、表 I において、M+およびM+2として報告されている。

またはこれらの薬学的に許容される塩。

【0023】

20

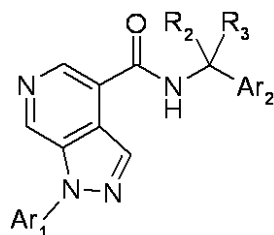
本出願において上に開示されたすべての化合物に関して、命名法が構造と一致しない場合、その化合物は構造により定義されるものと理解されたい。

【0024】

本発明の別の態様は、式(I)：

【0025】

【化3】



30

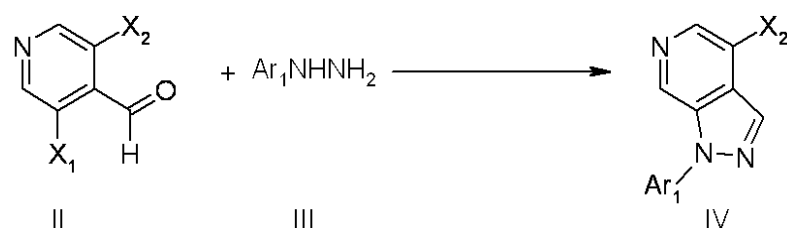
(式中、Ar₁、Ar₂、R₃およびR₂は、別個の実施形態のそれぞれにおいて上記式(I)に関して定義されるように、別個の実施形態において定義されている)の化合物を作製する方法であって、

i) 式(II) (式中、X₁およびX₂は、それぞれ独立して、BrおよびIから選択されるハロゲンである)の化合物を、式(III)の化合物(遊離塩基または塩酸塩等の好適な塩形態)と反応させて、式(IV)の化合物を得るステップであって、

【0026】

40

【化4】



反応は、NMP、DMF、DMAC、またはDMPU等の好適な極性非プロトン性溶媒中、好ましくはNMP中で、KOH、NaOH、LiOHもしくはCsOH等の水酸化物塩基水溶液、またはNaOMe、NaOEt、KOt-BuもしくはKOt-アミル等のア

50

ルコキシド塩基等の好適な塩基、好ましくはKOHと、好ましくは20～100の温度範囲、最も好ましくは約80で行われる、ステップと、

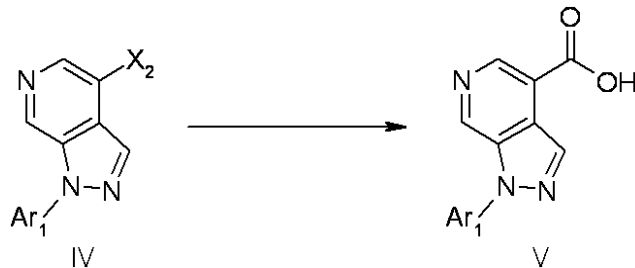
ii) グリニャール試薬R-MgCl等の好適な試薬およびCO₂により、THF、MTBE、Et₂O、DMEまたはジオキサン等の極性非プロトン性溶媒中で、IVをカルボキシル化するステップであって、

Rは、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチルおよびシクロヘキシルから選択され、好ましくはイソプロピルであり、

反応は、-70～30の温度範囲で、最も好ましくは約-20で行われる、ステップと、

【0027】

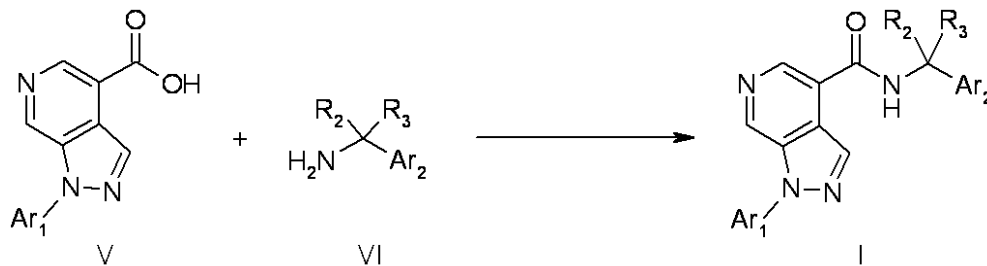
【化5】



iii) (V)を、無水プロピルホスホン酸またはCDI(N,N-カルボニルジイミダゾール)等の活性剤(好ましくは無水プロピルホスホン酸)および式(VI)のアミンと、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、またはジイソプロピルエチルアミン等のアミン塩基の存在下、DMF、またはNMP、DMAC、DMPU等の好適な極性非プロトン性溶媒中で反応させて(I)を得、続いて(I)を単離するステップと

【0028】

【化6】

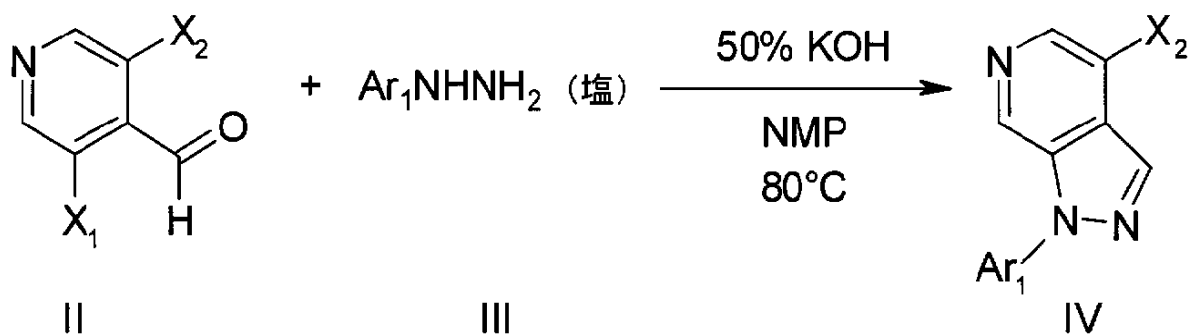


を含む方法を提供する。

本発明の別の態様において、式(IV)：

【0029】

【化7】



(式中、

X₁およびX₂は、それぞれ独立して、BrおよびIから選択されるハロゲンであり、

10

20

30

40

50

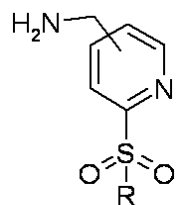
Ar_1 は、上に定義された通りである)の化合物を作製する方法であって、
反応は、NMP、DMF、DMAC、またはDMPU等の好適な極性非プロトン性溶媒中、
好ましくはNMP中で、好ましくは、KOH、NaOH、LiOHもしくはCsOH等の
水酸化物塩基水溶液、またはNaOMe、NaOEt、KOt-BuもしくはKOt-
アミル等のアルコキシ塩基等の好適な塩基、最も好ましくはKOHと、20~100
の温度範囲、最も好ましくは約80で行われ、

式(IV)の化合物が提供され、続いて(IV)が単離されてもよい、方法が提供される

。本発明の別の態様において、塩、好ましくはHCl塩の形態の、式(VIa)：

【0030】

【化8】



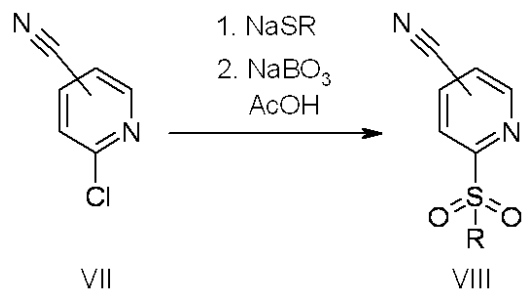
VIa

の化合物を作製する方法であって、

i) 化合物(VII)を、NaS-R(式中、Rは、C1-10アルキルおよびアリール
から選択される)と、THF、ジエチルエーテル、1,4-ジオキサン、メチルtert-
ブチルエーテル、NMP、DMF、DMAC等の極性溶媒、好ましくはTHFの存在下
、0~100、好ましくは55で反応させ、続いてAcOH中でNaBO₃で酸化さ
せて、式(VIII)のスルホンを得るステップと、

【0031】

【化9】



VII

VIII

ii) 化合物VIIIを、NaBH₄と、TFA(トリフルオロ酢酸)、クロロトリメチ
ルシラン、臭化亜鉛、および硫酸等の酸、好ましくはTFAおよび臭化亜鉛の存在下、極
性溶媒中、好ましくはエーテル系溶媒中、より好ましくはTHF、ジエチルエーテル、1
、4-ジオキサン、メチルtert-ブチルエーテルおよび1,2-ジメトキシエタンか
ら選択される溶媒中、最も好ましくはTHF中で、0~40、好ましくは20~25
で反応させ、続いてBoc₂O(tert-ブトキシカルボニル無水物)または無水酢酸
または無水トリフルオロ酢酸等の保護基、好ましくはBoc₂Oを添加して、保護された
アミンIXを得るステップと、

【0032】

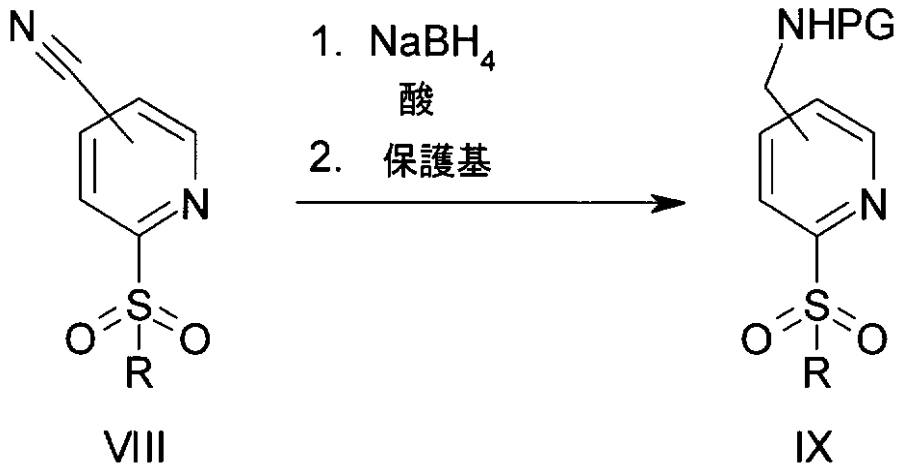
10

20

30

40

【化 1 0】



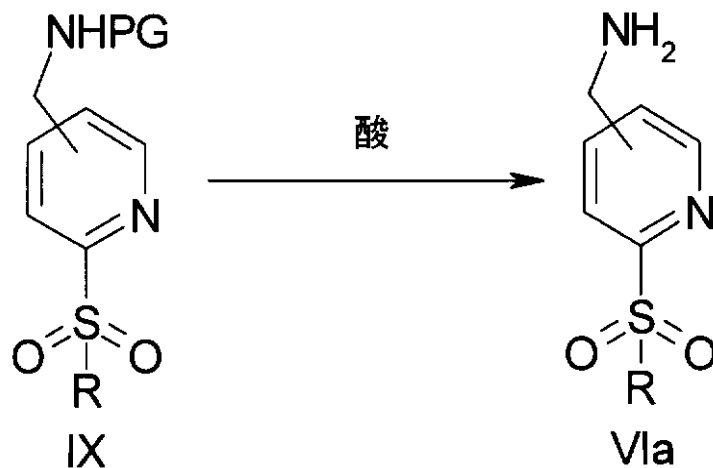
10

i i i) 保護基 (PG) を、HCl または TFA 等の酸、好ましくは HCl で、イソプロパノール、メタノール、エタノール、n - プロパノール、および n - ブタノール等の極性溶媒中、好ましくはイソプロパノール中で、20 ~ 80 °C、好ましくは 65 °C で除去して、式 VI a の所望の化合物を得るステップと

【0033】

【化 1 1】

20



30

を含む方法が提供される。

【0034】

DMF = ジメチルホルムアミド

NMP = N - メチルピロリジノン

DMAC = N , N - ジメチルアセトアミド

DMPU = N , N' - ジメチルプロピレン尿素

MTBE = メチル tert - ブチルエーテル

DME = 1 , 2 - ジメトキシエタン

【0035】

本発明はまた、従来の賦形剤および / または担体と組み合わせられてもよい、活性物質として 1 種または複数の本発明の化合物またはその薬学的に許容される誘導体を含む医薬調製物に関する。

40

本発明の化合物はまた、その同位体標識化形態を含む。本発明の組合せの活性薬剤の同位体標識化形態は、前記活性薬剤の 1 個または複数の原子が、通常天然に見られる前記原子の原子量または質量数とは異なる原子量または質量数を有する原子 (複数可) により置換されている点を除いて、前記活性薬剤と同一である。商業的に容易に入手可能であり、十分に確立された手順に従い本発明の組合せの活性薬剤中に組み込むことができる同位体の

50

例には、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素および塩素の同位体、例えば、それぞれ ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、および ^{36}Cl が含まれる。上記同位体および/または他の原子のその他の同位体の1つまたは複数を含む、本発明の組合せの活性薬剤、そのプロドラッグ、またはそのいずれかの薬学的に許容される塩は、本発明の範囲に含まれることが企図される。

【0036】

本発明は、ラセミ化合物およびラセミ混合物、単一の鏡像異性体、ジアステレオマー混合物および個々のジアステレオマーとして生じ得る1個または複数の不斉炭素原子を含む上述の任意の化合物の使用を含む。異性体は、鏡像異性体およびジアステレオマーとして定義されるものとする。これらの化合物のそのような異性体型のすべてが本発明に明示的に含まれる。各立体中心炭素は、RもしくはS配置、またはこの配置の組合せであってもよい。

10

本発明の化合物のいくつかは、複数の互変異性型で存在し得る。本発明は、すべてのそのような互変異性体を使用する方法を含む。

本明細書において使用されるすべての用語は、特に指定されない限り、当技術分野において知られるその通常の意味で理解されたい。例えば、「 C_{1-4} アルコキシ」は、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等の末端酸素を有する C_{1-4} アルキルである。すべてのアルキル、アルケニルおよびアルキニル基は、構造的に可能な場合であって特に指定されない限り、分岐または非分岐であると理解されたい。他のより具体的な定義は以下の通りである。

20

【0037】

炭素環には、3～12個の炭素原子を含む炭化水素環が含まれる。これらの炭素環は、芳香環系または非芳香環系であってもよい。非芳香環系は、単不飽和または多不飽和であってもよい。好ましい炭素環には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプタニル、シクロヘプテニル、フェニル、インダニル、インデニル、ベンゾシクロブタニル、ジヒドロナフチル、テトラヒドロナフチル、ナフチル、デカヒドロナフチル、ベンゾシクロヘプタニルおよびベンゾシクロヘプテニルが含まれるが、これらに限定されない。シクロブタニルおよびシクロブチル等、シクロアルキルに対するある特定の用語は交換可能に使用されるものとする。

30

「複素環」という用語は、安定な非芳香族4～8員（ただし好ましくは5員もしくは6員）単環式または非芳香族8～11員二環式もしくはスピロ環式複素環基を指し、飽和または不飽和であってもよい。各複素環は、炭素原子と、窒素、酸素および硫黄から選択される1個または複数の、好ましくは1～4個のヘテロ原子とからなる。複素環は環の任意の原子で結合していてもよく、それにより安定な構造が形成される。

「ヘテロアリール」という用語は、N、OおよびS等の1～4個のヘテロ原子を含む芳香族5～8員単環式または8～11員二環を意味すると理解されたい。

【0038】

特に指定されない限り、複素環およびヘテロアリールには、例えば、フラニル、ピラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、テトラヒドロピラニル、ジオキサニル、ジオキサラニル、テトラヒドロフラニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、ピロリル、イミダゾリル、チエニル、チアジアゾリル、チオモルホリニル、1,1-ジオキソ-1⁶-チオモルホリニル、モルホリニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニル、ピロリジニル、ペリジニル、ペラジニル、プリニル、キノリニル、ジヒドロ-2H-キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、インダゾリル、チエノ[2,3-d]ピリミジニル、インドリル、イソインドリル、ベンゾフラニル、ベンゾピラニルおよびベンゾジオキサソリルが含まれるが、これらに限定されない。

40

【0039】

「ヘテロ原子」という用語は、本明細書で使用される場合、O、N、SおよびP等の、

50

炭素以外の原子を意味すると理解されたい。

すべてのアルキル基または炭素鎖において、1個または複数の炭素原子は、ヘテロ原子 O、S または N で置換されていてもよいが、N が置換されていない場合 NH であることを理解されたく、またヘテロ原子は、分岐または非分岐炭素鎖内の末端炭素原子または内部炭素原子と置換されてもよいことを理解されたい。そのような基は、上述のようにオキシ等の基で置換されてもよく、これらに限定されないが、アルコキシカルボニル、アシル、アミドおよびチオキシ等の定義が得られる。

【0040】

「アリール」という用語は、本明細書で使用される場合、本明細書に定義されるような芳香族炭素環またはヘテロアリールを意味すると理解されたい。特に指定されない限り、各アリールまたはヘテロアリールには、その部分的または完全に水素化された誘導体が含まれる。例えば、キノリニルにはデカヒドロキノリニルおよびテトラヒドロキノリニルが含まれてもよく、ナフチルにはテトラヒドロナフチル (tetrahydronaphthyl) 等の水素化誘導体が含まれてもよい。本明細書に記載のアリールおよびヘテロアリール化合物の他の部分的または完全に水素化された誘導体は、当業者に明らかである。

【0041】

本明細書で使用される場合、「窒素」および「硫黄」には、窒素および硫黄の任意の酸化形態、ならびに任意の塩基性窒素の四級化形態が含まれる。例えば、 $-S-C_{1-6}$ アルキル基の場合、特に指定されない限り、 $-S(O)-C_{1-6}$ アルキルおよび $-S(O)_2-C_{1-6}$ アルキルがこれに含まれることを理解されたい。

「アルキル」という用語は、1～10個の炭素原子を含有する飽和脂肪族基または2～12個の炭素原子を含有する単不飽和もしくは多不飽和脂肪族炭化水素基を指す。単不飽和または多不飽和脂肪族炭化水素基は、それぞれ、少なくとも1つの二重結合または三重結合を含有しなければならない。「アルキル」は、分岐および非分岐アルキル基の両方を指す。「アルク」または「アルキル」の接頭辞を使用した任意の合成語は、「アルキル」の上記定義に従う類似体を指すことを理解されたい。例えば、「アルコキシ」、「アルキルチオ (alkylthio)」等の用語は、酸素または硫黄原子を介して第2の基に結合したアルキル基を指す。「アルカノイル」は、カルボニル基 ($C=O$) に結合したアルキル基を指す。

本明細書で使用される場合、「ハロゲン」という用語は、臭素、塩素、フッ素またはヨウ素、好ましくはフッ素を意味すると理解されたい。「ハロゲン化」、「部分的または完全にハロゲン化された」、「部分的または完全にフッ素化された」、「1個または複数のハロゲン原子で置換された」の定義には、例えば、1個または複数の炭素原子上のモノ、ジまたはトリハロ誘導体が含まれる。アルキルの場合、制限されない例は、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CF_3$ 等である。

本明細書に記載の各アルキル、炭素環、複素環もしくはヘテロアリール、またはこれらの類似体は、部分的または完全にハロゲン化されていてもよいことを理解されたい。

【0042】

本発明の化合物は、当業者には理解されるように、「化学的に安定」であることが企図されるもののみである。例えば、「ダングリング原子価」または「カルボアニオン」を有する化合物は、本明細書に開示される本発明の方法により企図される化合物ではない。

【0043】

本発明は、式 (I) の化合物の薬学的に許容される誘導体を含む。「薬学的に許容される誘導体」は、任意の薬学的に許容される塩もしくはエステル、または患者に投与されると本発明に有用な化合物を (直接的または間接的に) 提供することができるその他の任意の化合物、またはそれらの薬理学的に活性な代謝産物もしくは薬理学的に活性な残渣を指す。薬理学的に活性な代謝産物は、酵素的または化学的に代謝され得る本発明の任意の化合物を意味することを理解されたい。これには、例えば、本発明の水酸化または酸化誘導体化合物が含まれる。

【0044】

薬学的に許容される塩には、薬学的に許容される無機および有機酸および塩基から誘導される塩が含まれる。好適な酸の例には、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、過塩素酸、フマル酸、マレイン酸、リン酸、グリコール酸、乳酸、サリチル酸、コハク酸、トルエン-p-スルホン(toluene-p-sulfuric)酸、酒石酸、酢酸、クエン酸、メタンスルホン酸、ギ酸、安息香酸、マロン酸、ナフタレン-2-スルホン(naphthalene-2-sulfuric)酸およびベンゼンスルホン酸が含まれる。それ自体は薬学的に許容されないシュウ酸等のその他の酸が、化合物およびその薬学的に許容される酸付加塩を得る上での中間体として有用な塩の調製において使用されてもよい。適切な塩基から誘導される塩には、アルカリ金属(例えばナトリウム)、アルカリ土類金属(例えばマグネシウム)、アンモニウムおよびN-(C₁-C₄アルキル)₄⁺塩が含まれる。

10

【0045】

さらに、本発明の化合物のプロドラッグの使用も、本発明の範囲内である。プロドラッグには、単純な化学転換により本発明の化合物を生成するように改質される化合物が含まれる。単純な化学転換には、加水分解、酸化および還元が含まれる。具体的には、プロドラッグが患者に投与されると、プロドラッグは上で開示された化合物に転換され、それにより所望の薬理効果をもたらすことができる。

式Iの化合物は、これも本発明の一部を構成する後述の一般的合成法を使用して作製することができる。

【0046】

一般的合成法

20

本発明はさらに、式Iの化合物を作製するための方法を提供する。本発明の化合物は、以下に示す一般的方法および例、ならびに当業者に知られた方法および化学文献に報告されている方法により調製することができる。特に指定されない限り、溶媒、温度、圧力、およびその他の反応条件は、当業者により容易に選択され得る。具体的な手順を合成例の項に記載する。中間体ベンジルアミンは市販されており、あるいは、対応するアリールニトリルのPd/C(Van Rompaey, K.ら、Tetrahedron, 2003、第59巻(24)、4421頁)もしくはラネーNi(Gould, F.ら、J. Org. Chem., 1960、第25巻、1658頁)による触媒還元により、または臭化ベンジルのアジ化ナトリウムによる置換および還元により合成され得る。中間体アミノメチルピリジンもまた市販されており、または当業者に知られた方法により調製され得る。例えば、アルデヒドまたはケトンから1-置換-1-(ピリジル)メチルアミンを調製する方法が知られており(Kuduk, S.D.ら、Tetrahedron Lett., 2004、第45巻、6641頁およびChelucci, G., Tetrahedron: Asymmetry 2006、第17巻、3163頁を参照されたい)、また、ホモアリル第一級アミンを調製する方法が知られている(Kobayashi, S.ら、J. Am. Chem. Soc., 2006、第128巻、11038頁を参照されたい)。2,2,2-トリフルオロ-1-ピリジル-エチルアミンを調製する方法が知られている(Olah, G.A.ら、Angew. Chem. Int. Ed., 2001、第40巻、589頁を参照されたい)。中間体カルボシクリルまたはヘテロシクリルヒドラジンもまた市販されており、または当業者に知られた方法により調製され得る(例えば、Nishino, S.ら、(2006)EP1661894およびInoue, H.ら、(2004)EP1454897を参照されたい)。当技術分野において周知の標準的カップリング条件により、例えば1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド(EDC)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾールの存在下でカルボン酸とアミンとを反応させることにより、アミド結合形成を行うことができる(例えば、参照することによりその全内容が本明細書に組み込まれる、M. Bodanszky、The Practice of Peptide Synthesis(Springer-Verlag: 1984)を参照されたい)。反応の進行は、薄層クロマトグラフィー(TLC)等の従来の方法により監視することができる。中間体および生成物は、カラムクロマトグラフィー、HPLCまたは再結晶法を含む当技術分野において知られた方法により精製するこ

30

40

50

とができる。

【 0 0 4 7 】

以下および合成例の項に記載の方法を使用して、式 I a (式中、W は炭素で Y は窒素である) の化合物 (スキーム I および I I) および式 I b (式中、W は窒素で Y は炭素である) の化合物 (スキーム I I I および I V) を調製することができる。以下のスキームにおいて、 Ar_1 、 Ar_2 、および $R_1 \sim R_3$ は、式 I の詳細な説明において定義された意味を有するものとする。

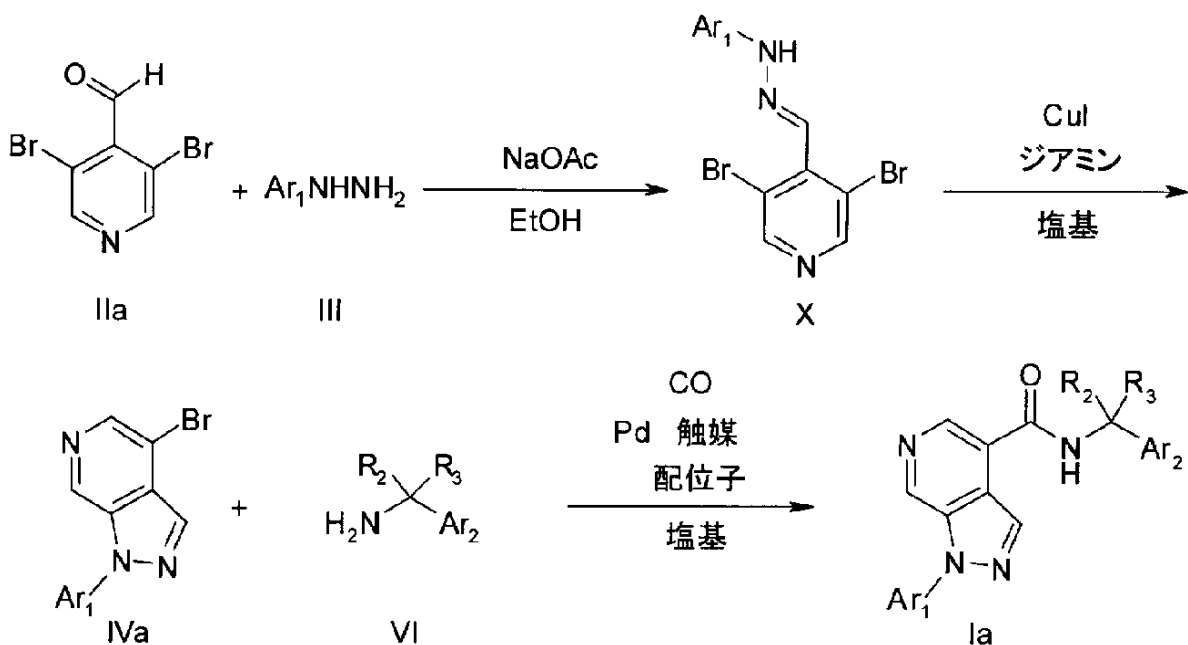
【 0 0 4 8 】

式 I a (式中、W は炭素で Y は窒素である) の化合物は、スキーム I に示されるように調製され得る。

スキーム I

【 0 0 4 9 】

【 化 1 2 】



【 0 0 5 0 】

上に示されるように、 Ar_1 を保持する式 (I I I) のヒドラジン (遊離塩基または塩酸塩等の好適な塩形態) を、3, 5 - ジブromo - 4 - ピリジンカルボキシアリデヒド (I I a) と、酢酸ナトリウムの存在下、EtOH等の好適な溶媒中で反応させると、ヒドラジンXが得られる。Xとtrans - N, N' - ジメチルシクロヘキサン - 1, 2 - ジアミン等の好適なジアミン触媒との、CuI等の銅塩および K_2CO_3 等の好適な塩基の存在下、ならびにN - メチル - 2 - ピロリジノン (NMP) 等の好適な溶媒中での反応により、1 - 置換 - 4 - ブromo - アザインダゾール I V a が得られる。密閉圧力容器内で、I V a を、置換されていてもよい中間体V I とともに、 $Pd [PhCN]_2 Cl_2$ 等の好適なPd触媒、1, 1 - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン (dppf) 等の好適な配位子および Et_3N 等の塩基の存在下、トルエン等の溶媒中で、約15バールに加圧したCO雰囲気下で加熱すると、式 I a の所望の化合物が得られる。

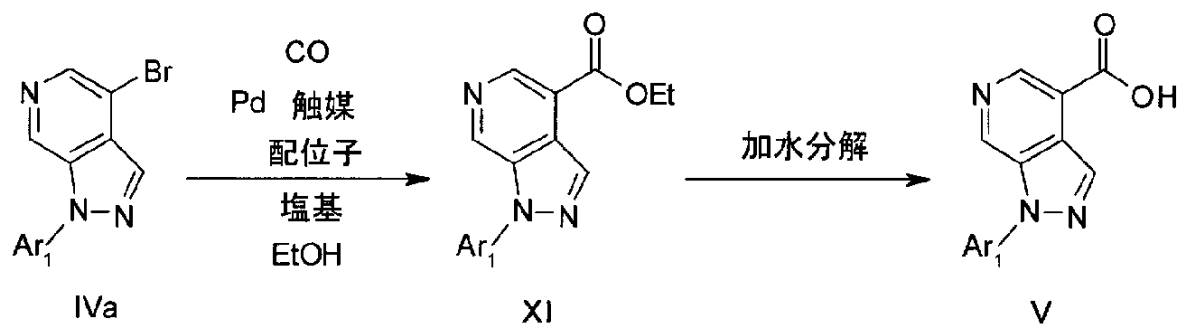
【 0 0 5 1 】

式 I (式中、W は炭素で Y は窒素である) の化合物を得るために使用することができる代替の手法を、スキーム I I に示す。

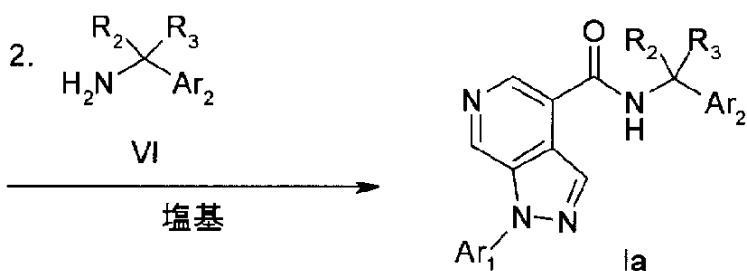
スキーム I I

【 0 0 5 2 】

【化 1 3】



10

1. SOCl_2 

20

スキーム I I に示されるように、中間体 I V a を、上述のような好適な塩基および触媒の存在下、無水エタノール中で加圧 C O とともに加熱し、エチルエステル X I を得ることができる。次いで、エステルを、例えば、水性条件下での K O H 等の好適な塩基による処理によって加水分解させると、カルボン酸 V が得られる。次いで、これを、当技術分野において周知のカップリング条件下で式 V I のアミンと反応させ、例えば S O C l₂ による処理によって中間体塩化アシルを形成し、続いて E t₃N または K₂C O₃ 等の塩基の存在下で中間体 V I と反応させて、式 I a の所望の化合物を得ることができる。中間体塩化アシルは、インサイチュで反応させるか、または所望により最初に単離してもよい。

【 0 0 5 3】

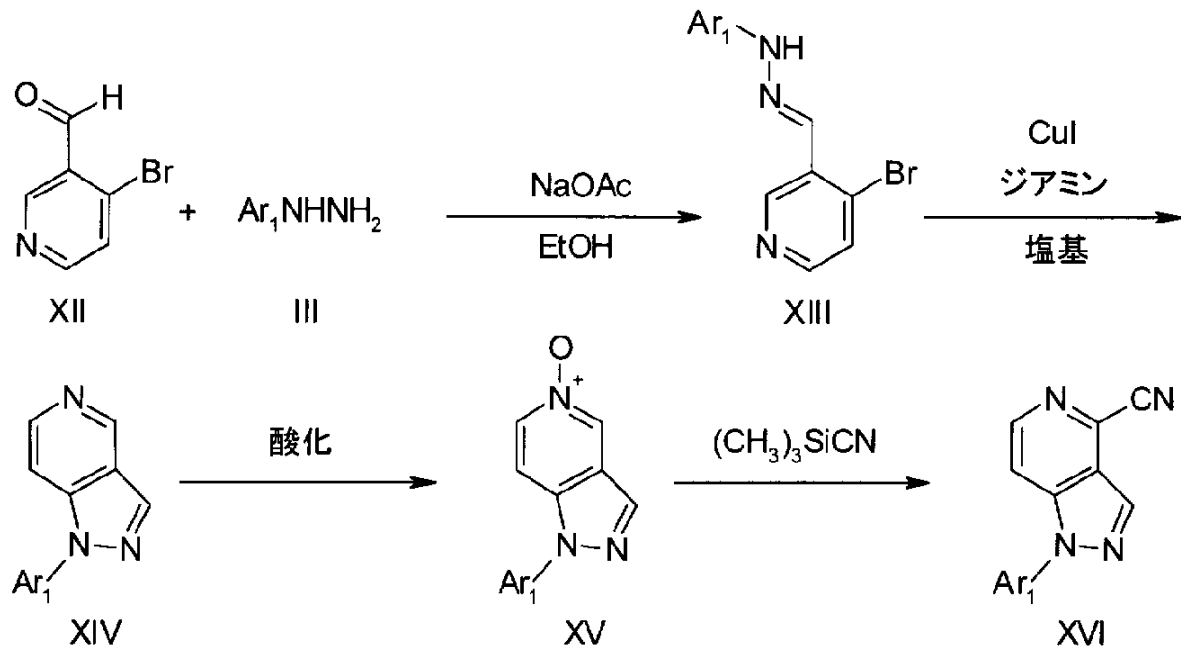
30

式 I b (式中、W は窒素で Y は炭素である) の化合物は、スキーム I I I に示されるように調製され得る。以下のスキームにおいて、A r₁、A r₂、および R₁ ~ R₃ は、式 I の詳細な説明において定義された意味を有するものとする。

スキーム I I I

【 0 0 5 4】

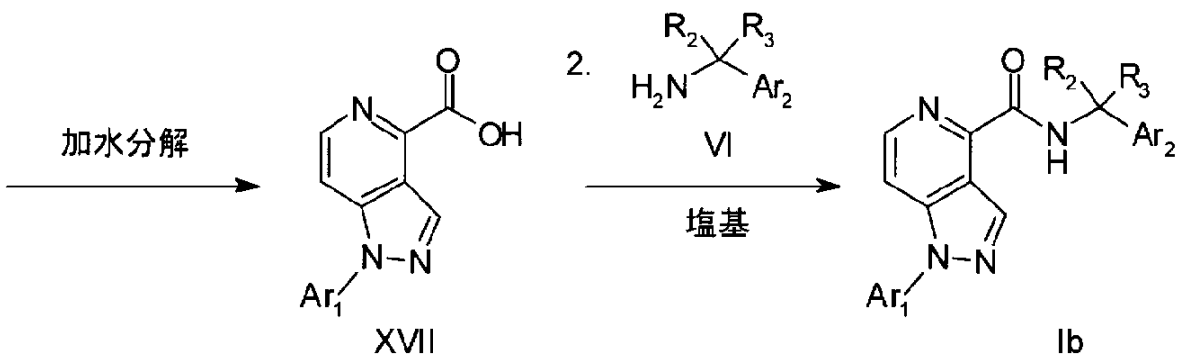
【化 1 4】



10

1. カップリング試薬

20



30

【0055】

上に示されるように、 Ar_1 を保持する式(III)のヒドラジン(遊離塩基または塩酸塩等の好適な塩形態)を、4-ブromo-3-ピリジンカルボキシアリデヒドXIIと、酢酸ナトリウムの存在下、EtOH等の好適な溶媒中で反応させると、ヒドラゾンXIIIが得られる。XIIIとtrans-N,N'-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン等の好適なジアミン触媒との、CuI等の銅塩および K_2CO_3 等の好適な塩基の存在下、ならびにN-メチル-2-ピロリジノン(NMP)等の好適な溶媒中での反応により、1-置換-5-アザインダゾールXIVが得られる。ジクロロメタン(DCM)またはEtOAc等の好適な溶媒中での、m-クロロ過安息香酸または過酸化水素等の好適な酸化剤によるアザインダゾールXIVの酸化により、N-オキsidXVが得られる。Et₃N等の好適な塩基の存在下、アセトニトリル等の好適な溶媒中での、シアン化トリメチルシリルによるXVの処理により、1-置換-4-シアノ-5-アザインダゾールXVIが得られる。シアノアザインダゾールXVIを、水性条件下でのKOH等の好適な塩基による処理によって加水分解させると、カルボン酸XVIIが得られる。次いで、これを、当技術分野において周知のカップリング条件下で式XVIIのアミンと反応させ、例えば、Et₃NまたはN,N'-ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)等の塩基の存在下、DMF等の好適な溶媒中での、SOCl₂、またはベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(PyBOP)、またはO-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HATU)、またはO-(ベンゾトリアゾール-1

40

50

-イル-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HBTU)による処理によって、式I bの所望の化合物を得ることができる。

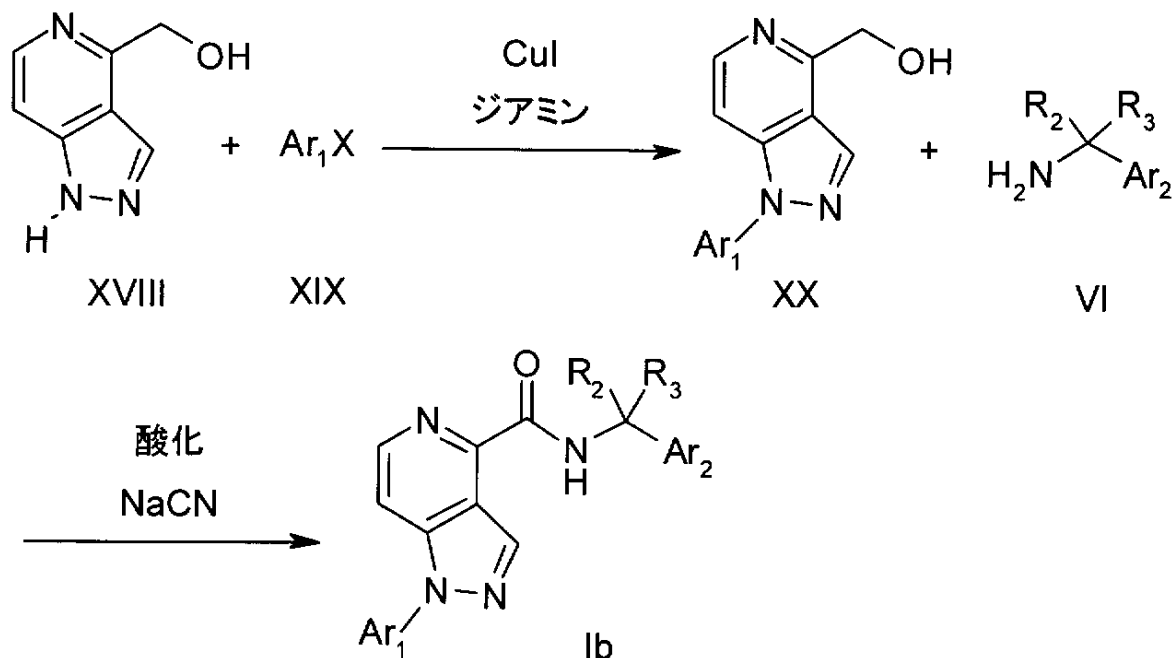
【0056】

式I b(式中、Wは窒素でYは炭素である)の化合物を得るために使用することができる代替の手法を、スキームI Vに示す。

スキームI V

【0057】

【化15】



上に示されるように、5-アザインダゾールXVIIIを、 Ar_1X (XIX)(式中、Xはハロゲン(BrまたはI)である)と、trans-N,N'-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン等の好適なジアミン触媒の存在下、CuI等の銅塩および K_2CO_3 等の好適な塩基の存在下、DMF等の好適な溶媒中で反応させると、1-置換-5-アザインダゾールXXが得られる。次いで、アルコールXXを、シアン化ナトリウムおよび式VIのアミンの存在下、THF等の好適な溶媒中で酸化マンガン(IV)で処理し、式I bの所望の化合物を得ることができる。

上記方法により調製された式I(I aおよびI bを含む)の化合物は、当技術分野において知られた方法および以下の合成例の項で例示された方法により、式Iの追加的な化合物にさらに変換されてもよい。

【0058】

合成例

一般的方法：特に指定されない限り、反応はすべて室温で行った。化合物はすべて、以下の方法のうちの1つまたはすべてにより特性決定した： 1H NMR、HPLC、HPLC-MS、および融点。

【0059】

表Iにおける保持時間(RT)は、以下の方法のうちの1つを使用して報告されている。

【0060】

【表 2】

HPLC法	時間 (分)	移動相		流量 (mL/分)	カラム	
		H ₂ O (0.1%FA)	CH ₃ CN (0.1%FA)			
A1	0	95	5	2.5	Agilent Zorbax C18 SB 3.5u m 4.6×30mmカートリッジ	10
	1.7	5	95	2.5		
	2	5	95	2.5		
	2.1	95	5	2.5		
	2.3	95	5	2.5		
B1	0	70	30	2.5	Agilent Zorbax C18 SB 3.5u m 4.6×30mmカートリッジ	
	1.7	5	95	2.5		
	2	5	95	2.5		
	2.1	70	30	2.5		
	2.3	70	30	2.5		
C1	0	99	1	2.5	Agilent Zorbax C18 SB 3.5u m 4.6×30mmカートリッジ	20
	1.7	50	50	2.5		
	2	5	95	2.5		
	2.1	5	95	2.5		
	2.3	99	1	2.5		
D1	0	95	5	1.5	Agilent Zorbax Eclipse XDB -C8 5um 4.6×150mm	
	7	5	95	1.5		
	9	5	95	1.5		
	9.3	95	5	1.5		
	10	95	5	1.5		
C2	0	99	1	2.5	Agilent Zorbax C18 SB 3.5u m 4.6×30mmカートリッジ	30
	1.6	80	20	2.5		
	1.7	5	95	2.5		
	2	5	95	2.5		
	2.1	99	1	2.5		
	2.3	99	1	2.5		
D2	0	99	1	1.5	Agilent Zorbax Eclipse XDB -C8 5um 4.6×150mmカラム	
	2	80	20	1.5		
	7	5	95	1.5		
	9	5	95	1.5		
	9.3	99	1	1.5		
	10	99	1	1.5		
A3	0	88	12	1.5	Agilent SB-C18 1.8um 3×50m mカラム	40
	0.25	70	30	1.5		
	0.3	60	40	1.5		
	1.19	5	95	1.5		
	1.75	0	100	1.5		

B3	0	60	40	1.5	Agilent Eclipse C8 1.8um 3 ×50mmカラム
	1.19	15	85	1.5	
	1.75	0	100	1.5	
C3	0	95	5	1.5	Agilent SB-AQ 1.8um 3×50mm カラム
	0.25	50	50	1.5	
	0.3	70	30	1.5	
	1.3	10	90	1.5	
	1.7	0	100	1.5	
D3	0	95	5	1.5	Agilent SB-C18 1.8um 3×50m mカラム
	3.8	10	90	1.5	
	4.5	0	100	1.5	

10

【 0 0 6 1 】

【 表 3 】

HPLC法	時間 (分)	移動相		流量 (mL/分)	カラム
		95% H_2O +5% CH_3CN (0.05%ギ酸)	CH_3CN (0.05%ギ酸)		
E	0	90	10	0.8	BEH 2.1×50mm C18 、粒径1.7um
	1.19	5	95	0.8	
	1.7	5	95	0.8	

20

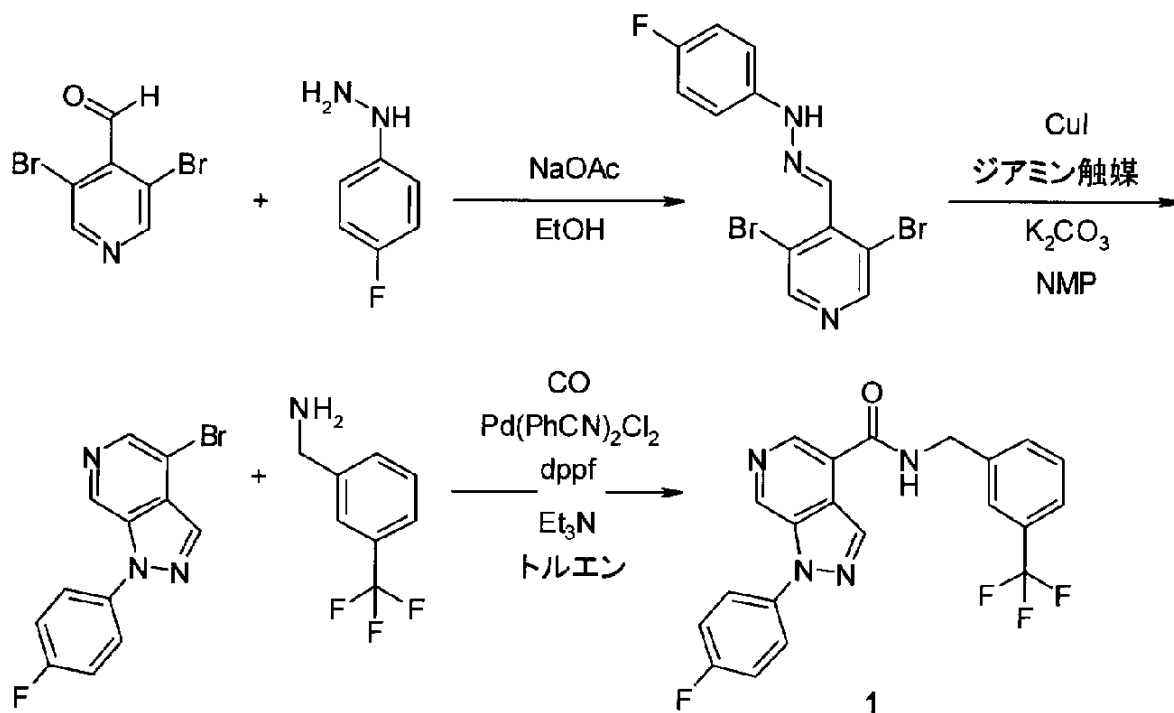
【 0 0 6 2 】

例 1 : 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カ
ルボン酸 3 - トリフルオロメチル - ベンジルアミド (1) の合成

【 0 0 6 3 】

【 化 1 6 】

30



40

【 0 0 6 4 】

50

還流下の 3, 5 - ジブロモ - 4 - ピリジンカルボキシアルデヒド (30.0 g、113 mmol) のエタノール (1200 mL) 中溶液に、4 - フルオロフェニルヒドラジン塩酸塩 (20.0 g、123 mmol) を数回に分けて添加し、続いて酢酸ナトリウム (31.0 g、228 mmol) の水 (200 mL) 中溶液を添加した。混合物は、深紅色から明るい黄色に変色し、経時的に黄色固体が沈殿した。20 分後、混合物を冷却し、水 (1000 mL) で希釈し、濾過により黄色固体を回収した。固体を水で洗浄して乾燥させると、N - [1 - (3, 5 - ジブロモピリジン - 4 - イル) - メト - (E) - イリデン] - N' - (4 - フルオロフェニル) - ヒドラジンが得られた。

【0065】

N - [1 - (3, 5 - ジブロモピリジン - 4 - イル) - メト - (E) - イリデン] - N' - (4 - フルオロフェニル) - ヒドラジン (2.0 g、5.4 mmol)、CuI (50.0 mg、0.260 mmol)、trans - N, N' - ジメチルシクロヘキサン - 1, 2 - ジアミン (0.200 mL、1.27 mmol)、および K₂CO₃ (1.4 g、0.010 mol) の、NMP (10 mL) 中の混合物を、120 で 30 分間加温した。反応物を HPLC - MS で監視すると、所望の質量が示された。混合物を塩化アンモニウム水溶液 (100 mL) で希釈し、得られた固体を濾過により回収した。固体を熱酢酸エチル (EtOAc) に溶解し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、活性炭で処理し、珪藻土を通して濾過して濃縮した。残渣をジクロロメタンで溶出しながらシリカゲルのパッドに通過させると、4 - ブロモ - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジンが得られた。

以下の中間体 4 - ブロモ - 1 - 置換 6 - アザインダゾールもまた、例 1 に記載の方法により調製した。

4 - ブロモ - 1 - (4 - クロロフェニル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン、
4 - ブロモ - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン、および
4 - ブロモ - 1 - (4, 4 - ジフルオロシクロヘキシル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン

【0066】

4 - ブロモ - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン (340 mg、1.2 mmol)、Et₃N (320 μL、2.3 mmol)、3 - トリフルオロメチルベンジルアミン (250 μL、1.7 mmol)、Pd [PhCN]₂Cl₂ (10 mg、0.03 mmol)、および 1, 1 - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン (dppf) (0.04 g、0.07 mmol) のトルエン (15 mL) 中の混合物を、攪拌しながらボンベ内に封入し、15 パールの一酸化炭素下に置き、140 で加温した。3 時間後、混合物を室温に冷却し、大気圧に戻してボンベを開いた。反応物を HPLC - MS で監視すると、所望の質量 M + = 415.43 が示された。反応物を飽和塩化アンモニウム水溶液 (50 mL) で希釈し、EtOAc (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液 (3 × 20 mL)、ブライン (20 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗材料をジクロロメタンに溶解し、ジクロロメタン中 0 ~ 30 % EtOAc の勾配を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製すると、部分的に精製された材料が得られた。カラムからの材料をエーテル - ヘキサンで磨砕すると、オフホワイトの固体が得られた。この材料をジクロロメタンに溶解し、EtOAc 中 0 ~ 40 % ジクロロメタンの勾配で溶出しながらシリカゲルのパッド (15 mL 漏斗) に通過させた。パッドからの材料をエーテルで磨砕すると、表題化合物 (融点 172 ~ 173) が得られた。

【0067】

以下の化合物もまた、例 1 に記載の方法により調製した。

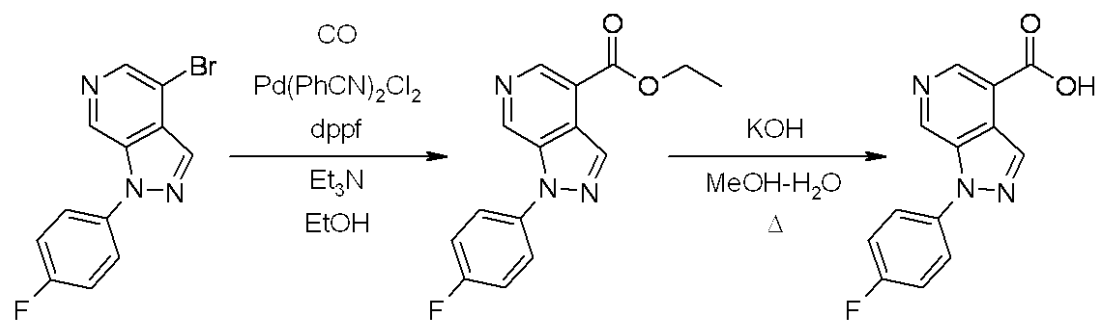
1 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 3 - メタンスルホニル - ベンジルアミド。

例 2 : 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 4 - カ

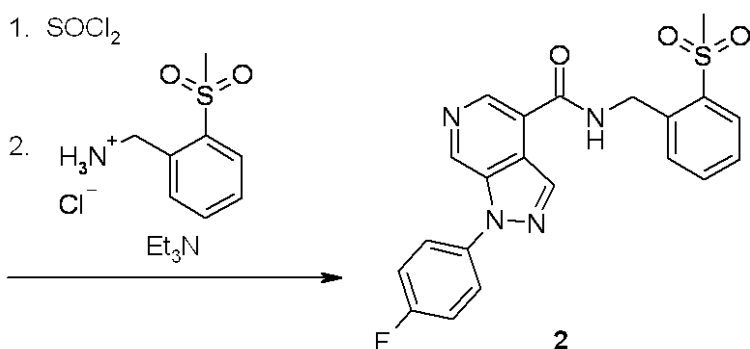
ルボン酸 2 - メタンスルホニル - ベンジルアミド (2) の合成

【 0 0 6 8 】

【 化 1 7 】



10

1. SOCl₂

20

【 0 0 6 9 】

4 - ブロモ - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン (3 . 5 g 、 1 2 m m o l) 、 E t ₃ N (3 . 5 m L 、 2 5 m m o l) 、 P d [P h C N] ₂ C l ₂ (1 0 5 m g 、 0 . 2 7 3 m m o l) 、 および d p p f (4 1 8 m g 、 0 . 7 5 4 m m o l) の無水エタノール (9 0 m L) 中の混合物を、攪拌しながら密閉ボンベ内に入れ、15 パールの一酸化炭素下に置き、140 に4時間加温した。次いで混合物を室温に冷却し、大気圧に戻してボンベを開いた。反応物をTLC (E t O A c - ヘキサン4 : 6 および E t O A c) で監視すると、出発材料が消費されたことが示された。反応物を水 (3 0 0 m L) で希釈し、水で洗浄しながら濾過により固体を回収した。濾液を水 (2 0 0 m L) で希釈し、E t O A c (2 × 1 0 0 m L) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2 × 1 0 0 m L) で洗浄した。まだ湿った濾過ケーキをE t O A c に溶解し、抽出された有機層と合わせ、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、活性炭で処理し、珪藻土およびシリカゲルの層のパッドを通して濾過した。パッドからの材料をジクロロメタンに溶解し、ジクロロメタンで溶出しながらシリカゲルのパッドに通過させると、1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸エチルエステルが得られた。

30

【 0 0 7 0 】

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸エチルエステル (2 . 7 5 g 、 9 . 6 4 m m o l) および85%水酸化カリウムペレット (6 . 4 g 、 8 4 m m o l) のメタノール - 水中の混合物を、15分間還流で加温し、次いで一晩攪拌した。次いで混合物を水 (3 0 0 m L) で希釈し、次いでHCl水溶液の希釈溶液 (KOHの質量を基準として1当量) を、数回に分けて添加した (最終pH = 5) 。得られた固体を濾過により回収し、濾過ケーキを真空引きすることにより乾燥させると、1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸が得られた。

40

【 0 0 7 1 】

以下の中間体カルボン酸もまた、例2に記載の方法により調製した。

1 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸

50

、
1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 -
カルボン酸、および

1 - (4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン -
4 - カルボン酸

【 0 0 7 2 】

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボ
ン酸 (7 5 m g 、 0 . 2 9 m m o l) の塩化チオニル 3 m L 中の懸濁液を、1 時間還流で
加温した。黄色懸濁液は、約 3 0 分後に溶解した。次いで混合物を窒素気流下で乾燥する
まで濃縮した。黄色固体に、ジクロロメタン (1 5 m L) 、続いて 2 - (メチルスルホニル)
ベンジルアミン塩酸塩 (7 0 m g 、 0 . 3 m m o l) および E t ₃ N (0 . 6 0 0 m
L 、 4 . 3 1 m m o l) を添加した。3 0 分後、混合物を濃縮し、飽和塩化アンモニウム
水溶液で希釈し、E t O A c (3 × 1 0 m L) で抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ア
ンモニウム水溶液 (3 × 1 0 m L) で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過して
濃縮した。粗固体をジクロロメタンに溶解し、E t O A c - ジクロロメタン (0 : 1 0 0
、次いで 1 : 1) で溶出しながらシリカゲルのパッドに通過させた。カラムからの材料を
エーテルで磨砕すると、表題化合物が白色固体として得られた。

10

【 0 0 7 3 】

以下の化合物もまた、例 2 に記載の方法により調製した。

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン
酸 (2 - シアノ - ピリジン - 4 - イルメチル) - アミド、

20

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン
酸 (6 - プロモピリジン - 3 - イルメチル) - アミド、

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン
酸 2 - クロロ - 4 - メチルスルファモイル - ベンジルアミド、

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン
酸 4 - メチルスルファモイル - ベンジルアミド、

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン
酸 4 - メタンスルホニル - ベンジルアミド、

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン
酸 4 - (イソプロピルスルファモイル - メチル) - ベンジルアミド、

30

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン
酸 4 - メチルスルファモイルメチル - ベンジルアミド、

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン
酸 4 - (2 - ジメチルアミノ - エチルスルファモイル) - ベンジルアミド、

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン
酸 (5 - プロモピリジン - 3 - イルメチル) - アミド、

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン
酸 (2 - プロモピリジン - 4 - イルメチル) - アミド、

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン
酸 4 - (ピペリジン - 1 - スルホニルメチル) - ベンジルアミド、

40

[5 - ({ [1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン -
4 - カルボニル] - アミノ } - メチル) - ピリジン - 2 - イル] - カルバミン酸 t e r t
- ブチルエステル、

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン
酸 4 - (モルホリン - 4 - スルホニルメチル) - ベンジルアミド、

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン
酸 4 - シクロヘキシルスルファモイルメチル - ベンジルアミド、

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン
酸 4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - スルホニルメチル) - ベンジルアミド、

50

- 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 4 - [(シクロヘキシルメチル - スルファモイル) - メチル] - ベンジルアミド、
- 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 4 - { [(テトラヒドロ - フラン - 2 - イルメチル) - スルファモイル] - メチル } - ベンジルアミド、
- 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 3 - メタンスルホニルメチル - ベンジルアミド、
- 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 (6 - ジメチルアミノ - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミド、
- 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 4 - [メチル - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - スルファモイル] - ベンジルアミド、
- 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [6 - (メタンスルホニル - メチル - アミノ) - ピリジン - 3 - イルメチル] - アミド、
- 、
- 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 (6 - シクロプロパンスルホニルアミノ - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミド、
- 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [6 - (ジメチルアミノ - スルホニルアミノ) - ピリジン - 3 - イルメチル] - アミド
- 、
- 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 4 - (2 - ヒドロキシ - エチルスルファモイル) - ベンジルアミド、
- 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 4 - (3 - オキソ - ピペラジン - 1 - スルホニル) - ベンジルアミド、
- 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 3 - メタンスルホニル - 5 - トリフルオロメチル - ベンジルアミド、
- 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 { 6 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メタンスルホニル - アミノ] - ピリジン - 3 - イルメチル } - アミド、
- 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [6 - (2 - ジメチルアミノエチル - 1 - メチルアミノ - スルホニルアミノ) - ピリジン - 3 - イルメチル] - アミド、
- 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 (6 - ジメチルスルファモイル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミド、
- 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 { 6 - [メタンスルホニル - (2 - メトキシ - エチル) - アミノ] - ピリジン - 3 - イルメチル } - アミド、
- 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [1 - (2 - ブロモピリジン - 4 - イル) - プロピル] - アミド、
- 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [(S) - 1 - (5 - ブロモピリジン - 3 - イル) - エチル] - アミド、
- 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [1 - (6 - ブロモピリジン - 3 - イル) - エチル] - アミド、
- 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [(R) - 1 - (2 - メタンスルホニル - ピリジン - 4 - イル) - ブト - 3 - エニル] - アミド、
- 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [(S) - 1 - (6 - ブロモピリジン - 2 - イル) - エチル] - アミド、
- 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [(S) - 1 - (5 - ブロモピリジン - 3 - イル) - ブチル] - アミド、

10

20

30

40

50

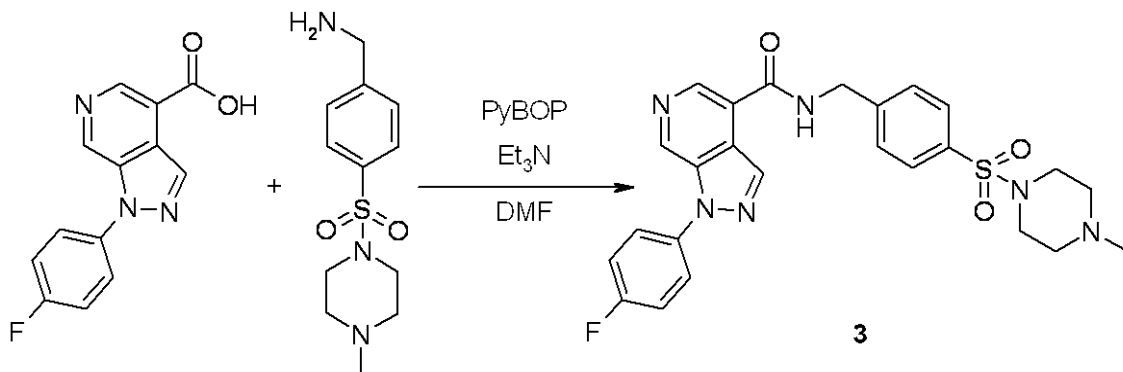
1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ[3, 4 - c]ピリジン - 4 - カルボン酸[1 - (2 - プロモピリジン - 4 - イル) - エチル] - アミド、
 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ[3, 4 - c]ピリジン - 4 - カルボン酸[(S) - 1 - (2 - プロモピリジン - 4 - イル) - ブト - 3 - エニル] - アミド、
 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ[3, 4 - c]ピリジン - 4 - カルボン酸[(S) - 1 - (2 - プロモピリジン - 4 - イル) - エチル] - アミド、
 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ[3, 4 - c]ピリジン - 4 - カルボン酸[(S) - 1 - (3 - プロモフェニル) - プロピル] - アミド、
 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ[3, 4 - c]ピリジン - 4 - カルボン酸[(S) - 1 - (6 - プロモピリジン - 2 - イル) - プロピル] - アミド、
 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ[3, 4 - c]ピリジン - 4 - カルボン酸[(S) - 1 - (2 - メチル - ピリジン - 4 - イル) - プロピル] - アミド、
 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ[3, 4 - c]ピリジン - 4 - カルボン酸(1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルメチル) - アミド、
 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ[3, 4 - c]ピリジン - 4 - カルボン酸(1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルメチル) - アミド、
 3 - (1 - { [1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ[3, 4 - c]ピリジン - 4 - カルボニル] - アミノ } - プロピル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル、
 4 - (1 - { [1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ[3, 4 - c]ピリジン - 4 - カルボニル] - アミノ } - プロピル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル、
 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ[3, 4 - c]ピリジン - 4 - カルボン酸(3 - メチル - 3 H - イミダゾール - 4 - イルメチル) - アミド、
 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ[3, 4 - c]ピリジン - 4 - カルボン酸[(S) - 1 - (5 - プロモ - チオフェン - 2 - イル) - プロピル] - アミド、および
 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ[3, 4 - c]ピリジン - 4 - カルボン酸4 - (2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチルスルファモイル) - ベンジルアミド

【0074】

例3：1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ[3, 4 - c]ピリジン - 4 - カルボン酸4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - スルホニル) - ベンジルアミド(3)の合成

【0075】

【化18】



【0076】

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ[3, 4 - c]ピリジン - 4 - カルボン酸(0.070 g, 0.27 mmol)のDMF(3 mL)中の混合物に、Et₃N(110 μL, 0.79 mmol)、続いてベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシ)トリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(PyBOP)(170 mg, 0.33 mmol)を添加した。混合物を5分間室温で攪拌し、次いで4 - (4 - メチル - ピペ

ラジン - 1 - スルホニル) - ベンジルアミン (80 mg、0.3 mmol) を添加した。3 時間後、混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液で希釈し、EtOAc で抽出した。EtOAc 層を NaHCO₃ 水溶液、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。残渣をジクロロメタン中 0 ~ 25 % メタノールの勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製すると、表題化合物が無色粉末として得られた。

【0077】

以下の化合物もまた、例 3 に記載の方法により調製した。

- 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 4 - (テトラヒドロピラン - 4 - イルスルファモイル) - ベンジルアミド、
- 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - スルホニル) - ベンジルアミド、
- 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 4 - (モルホリン - 4 - スルホニル) - ベンジルアミド、
- 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 3, 5 - ジメチル - ベンジルアミド、
- 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 3, 5 - ジクロロ - ベンジルアミド、
- 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 4 - [(2 - ヒドロキシ - エチル) - メチル - スルファモイル] - ベンジルアミド、
- [4 - ({[1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 4 - カルボニル] - アミノ} - メチル) - ベンゼンスルホニルアミノ] - 酢酸メチルエステル、
- 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジルアミド、
- 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 4 - {[メチル - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - スルファモイル] - メチル} - ベンジルアミド、
- 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 4 - [(1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルスルファモイル) - メチル] - ベンジルアミド、
- 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 3 - メトキシ - 4 - メチルスルファモイル - ベンジルアミド、
- 1 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [(S) - 1 - (5 - プロモピリジン - 3 - イル) - エチル] - アミド、
- 1 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [(S) - 1 - (5 - プロモピリジン - 3 - イル) - プロピル] - アミド、
- 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [(R) - 1 - (2 - プロモピリジン - 4 - イル) - ブト - 3 - エニル] - アミド、
- 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 4 - ((R) - 2 - ヒドロキシ - プロピルスルファモイル) - ベンジルアミド、
- 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 4 - ((S) - 2 - ヒドロキシ - プロピルスルファモイル) - ベンジルアミド、
- 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [(S) - 1 - (3 - プロモ - 4 - メトキシ - フェニル) - プロピル] - アミド、
- 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [(R) - 1 - (3 - プロモ - 4 - メトキシ - フェニル) - プロピル] - アミド、
- 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [(S) - 1 - (3 - プロモ - 4 - メトキシ - フェニル) - ブチル] - アミド、
- 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [(R) - 1 - (3 - プロモ - 4 - メトキシ - フェニル) - ブチル] - アミド、

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン
酸 4 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピルスルファモイル) - ベンジルアミド、
2 - [5 - ({ [1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジ
ン - 4 - カルボニル] - アミノ } - メチル) - ピリジン - 2 - イルアミノ] - プロピオン
酸エチルエステル、

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン
酸 [(S) - 1 - (4 - ブロモ - 3 - メトキシ - フェニル) - プロピル] - アミド、

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン
酸 [(S) - 1 - (2 - メチルスルファニル - オキサゾール - 5 - イル) - エチル] - ア
ミド、

10

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン
酸 [(S) - 1 - (1 H - イミダゾール - 4 - イル) - プロピル] - アミド、

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン
酸 [(S) - 1 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - プロピル
] - アミド、

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン
酸 [(R) - 1 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - プロピル] - アミド、

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン
酸 [(S) - 1 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - プロピル] - アミド、

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン
酸 [2 - (メタンスルホニル - メチル - アミノ) - ピリミジン - 5 - イルメチル] - アミ
ド、

20

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン
酸 (2 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 5 - イルメチル) - アミド、

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン
酸 [(S) - 1 - (4 - メタンスルホニル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - プロピル] -
アミド、

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン
酸 { (R) - 1 - [1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 1 H - ピロール - 3 - イル] -
プロピル } - アミド、

30

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン
酸 { (S) - 1 - [1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 1 H - ピロール - 3 - イル] -
プロピル } - アミド、

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン
酸 { (S) - 1 - [5 - ブロモ - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 1 H - ピロール -
3 - イル] - プロピル } - アミド、

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン
酸 [2 - (アセチル - メチル - アミノ) - ピリミジン - 5 - イルメチル] - アミド、

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン
酸 (2 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 - イルメチル) - アミド、

40

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン
酸 [2 - (メタンスルホニル - メチル - アミノ) - ピリミジン - 4 - イルメチル] - アミ
ド、

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン
酸 { 1 - [2 - (メタンスルホニル - メチル - アミノ) - ピリミジン - 5 - イル] - プロ
ピル } - アミド、

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン
酸 { (S) - 1 - [4 - ブロモ - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 1 H - ピロール -
2 - イル] - プロピル } - アミド、および

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

50

酸 { (R) - 1 - [4 - ブロモ - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル] - プロピル } - アミド

【 0 0 7 8 】

以下の化合物もまた、以下の変更を加えた例 3 に記載の方法により調製した。カップリング試薬ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシ)トリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (P y B O P) を、 O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (H A T U) で置き換えた。

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [(S) - 1 - (2 - メチルスルファニル - ピリジン - 4 - イル) - プロピル] - アミド、

10

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [1 - (6 - メタンスルホニル - 1 - オキシ - ピリジン - 3 - イル) - プロピル] - アミド、

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [1 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - プロピル] - アミド、

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [(S) - 1 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - プロピル] - アミド、

1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [(S) - 1 - (2 - メタンスルホニル - ピリジン - 4 - イル) - プロピル] - アミド、

20

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 ((S) - 1 - チオフェン - 3 - イル - プロピル) - アミド、

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 ((R) - 1 - チオフェン - 3 - イル - プロピル) - アミド、

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 (2 - メタンスルホニル - 1 - オキシ - ピリジン - 4 - イルメチル) - アミド、

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [(S) - 1 - (2 - メタンスルホニル - チアゾール - 5 - イル) - プロピル] - アミド、

30

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [(S) - 1 - (4 - メタンスルホニル - チオフェン - 2 - イル) - プロピル] - アミド、

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [(S) - 1 - (2 - ブロモピリジン - 4 - イル) - ブト - 3 - エニル] - アミド、

1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [(S) - 1 - (5 - メタンスルホニル - ピリジン - 3 - イル) - プロピル] - アミド、

1 - (4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [(S) - 1 - (2 - メタンスルホニル - ピリジン - 4 - イル) - プロピル] - アミド、

40

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [(S) - 1 - (2 - メタンスルホニル - チアゾール - 4 - イル) - プロピル] - アミド、

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [(S) - 1 - (4 - ブロモ - チアゾール - 2 - イル) - プロピル] - アミド、

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [(S) - 1 - (4 - ブロモ - チアゾール - 2 - イル) - エチル] - アミド、

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [(S) - 1 - (2 - ブロモ - ピリジン - 4 - イル) - 2 - シアノ - エチル] - アミド

50

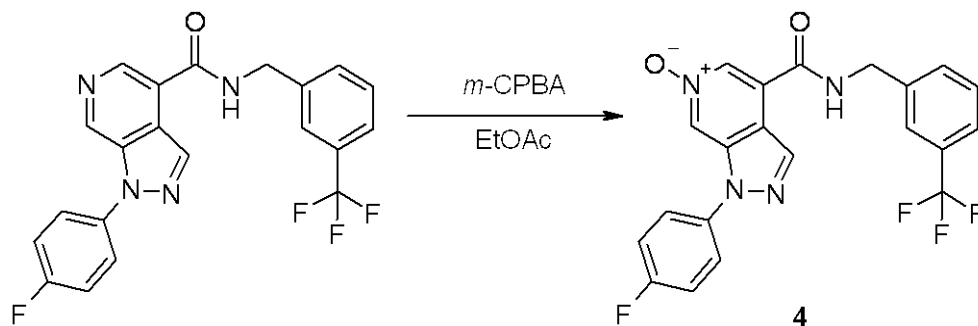
- 、
- 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [(R) - 1 - (2 - ブロモ - ピリジン - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - エチル] - アミド、
- 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 (2 - ブロモ - 6 - メチル - ピリジン - 4 - イルメチル) - アミド、
- 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イルメチル) - アミド、
- 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 (1 - メタンスルホニル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イルメチル) - アミド、
- 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [(S) - 1 - (2 - メタンスルホニル - ピリジン - 4 - イル) - エチル - 2 , 2 , 2 - D 3] - アミド、
- 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [(S) - 1 - (2 - メタンスルホニル - ピリジン - 4 - イル) - エチル - 1 , 2 , 2 , 2 - D 4] - アミド、
- 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [(S) - 1 - (3 - ブロモ - イソオキサゾール - 5 - イル) - プロピル] - アミド、
- および
- 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 (3 - ブロモ - イソオキサゾール - 5 - イルメチル) - アミド
- 【 0 0 7 9 】
- 以下の化合物もまた、以下の変更を加えた例 3 に記載の方法により調製した。カップリング試薬ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシ)トリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (P y B O P) を、O - (ベンゾトリアゾール - 1 - イル - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (H B T U) で置き換えた。
- 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 (2 - メタンスルホニル - 6 - メトキシ - ピリジン - 4 - イルメチル) - アミド、
- 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [(S) - 1 - (5 - メタンスルホニル - フラン - 2 - イル) - プロピル] - アミド、
- 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [(S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - メタンスルホニル - ピリジン - 4 - イル) - プロピル] - アミド、
- 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [(S) - 1 - (3 - メチル - 3 H - イミダゾール - 4 - イル) - プロピル] - アミド、
- 、
- 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 (5 - ブロモ - チオフェン - 2 - イルメチル) - アミド、
- 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 (4 - ブロモ - チオフェン - 2 - イルメチル) - アミド、
- 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 (2 - ブロモ - チアゾール - 4 - イルメチル) - アミド、
- 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 (2 - ブロモ - チアゾール - 5 - イルメチル) - アミド、
- 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [1 - エチル - 1 - (2 - メタンスルホニル - チアゾール - 5 - イル) - プロピル] - アミド、
- 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン

酸（（S）-1-チアゾール-2-イル-プロピル）-アミド、および
1-（4-フルオロフェニル）-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン
酸[（S）-1-（5-メタンスルホニル-チオフェン-3-イル）-プロピル]-アミ
ド

【0080】

例4：1-（4-フルオロフェニル）-6-オキシ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリ
ジン-4-カルボン酸3-トリフルオロメチル-ベンジルアミド（4）の合成

【化19】



10

1-（4-フルオロフェニル）-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボ
ン酸3-トリフルオロメチル-ベンジルアミド（0.060 g、0.14 mmol）のE
tOAc（2 mL）中の溶液に、77% m-クロロ過安息香酸（m-CPBA）（50 m
g、0.2 mmol）を添加した。18時間後、沈殿物が形成し、混合物をエーテル（5
mL）で希釈し、エーテルで洗浄しながら濾過により沈殿物を回収すると、表題化合物が
得られた。

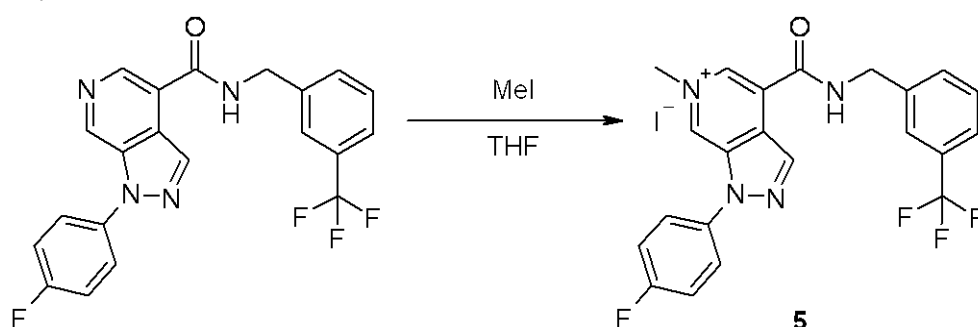
20

【0081】

例5：1-（4-フルオロフェニル）-6-メチル-4-（3-トリフルオロメチル-
ベンジルカルバモイル）-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-イウムヨージド（
5）の合成

【0082】

【化20】



30

1-（4-フルオロフェニル）-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボ
ン酸3-トリフルオロメチル-ベンジルアミド（0.060 g、0.14 mmol）のT
HF（2 mL）中の溶液に、ヨードメタン（0.50 mL、4.0 mmol）を添加した
。反応物をTLC（EtOAc-ヘキサン4：6）で監視した。11日後、反応により白
色沈殿物が得られた。混合物を窒素気流下で濃縮し、残渣を数滴のメタノールとともにエ
ーテルで磨砕し、次いでヘキサンを添加した。濾過により固体を回収すると、表題化合物
が黄色固体として得られた。

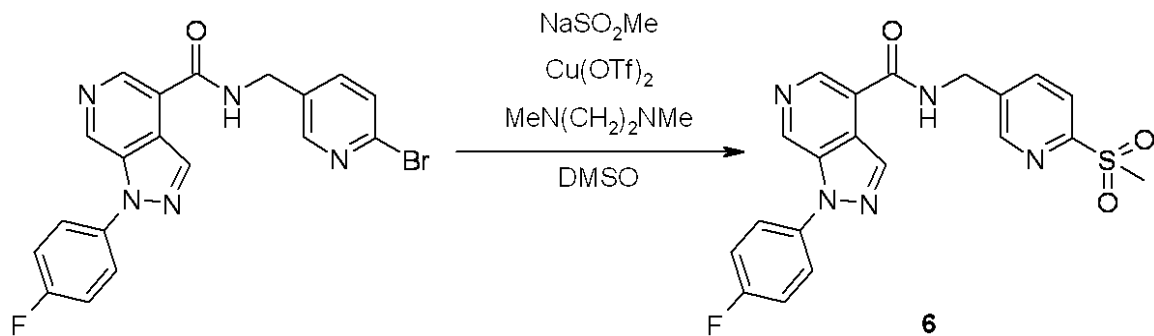
40

【0083】

例6：1-（4-フルオロフェニル）-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カル
ボン酸（6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルメチル）-アミド（6）の合成

【0084】

【化 2 1】



10

【0085】

DMSO (1 mL) 中の 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 (6 - ブロモピリジン - 3 - イルメチル) - アミド (62 mg、0.15 mmol) を入れたマイクロ波管に、トリフルオロメタンスルホン酸銅 (II) (53 mg、0.15 mmol)、メタンスルフィン酸ナトリウム (24 mg、0.24 mmol) および N, N' ジメチルエチレンジアミン (47 μL 、0.44 mmol) を添加した。混合物をマイクロ波中で 110 で 45 分間加温した。反応物を TLC (EtOAc) で監視した。反応物を飽和塩化アンモニウム水溶液 (10 mL) で希釈し、EtOAc (4 x 7 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液 (3 x 7 mL)、ブライン (7 mL)、 K_2CO_3 水溶液 (7 mL)、ブライン (7 mL) で洗淨し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過して濃縮した。固体をエーテルで磨砕すると、表題化合物が得られた。

20

【0086】

以下の化合物もまた、例 6 に記載の方法により調製した。

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 (5 - メタンスルホニル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミド、
 1 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [(S) - 1 - (5 - メタンスルホニル - ピリジン - 3 - イル) - エチル] - アミド、
 1 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [(S) - 1 - (5 - メタンスルホニル - ピリジン - 3 - イル) - プロピル] - アミド、
 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [1 - (2 - メタンスルホニル - ピリジン - 4 - イル) - プロピル] - アミド、
 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [(R) - 1 - (2 - メタンスルホニル - ピリジン - 4 - イル) - ブト - 3 - エニル] - アミド、
 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - (6 - メタンスルホニル - ピリジン - 3 - イル) - エチル] - アミド、
 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [(S) - 1 - (6 - メタンスルホニル - ピリジン - 3 - イル) - エチル] - アミド、
 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [1 - (2 - メタンスルホニル - ピリジン - 4 - イル) - エチル] - アミド、
 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [(S) - 1 - (6 - メタンスルホニル - ピリジン - 3 - イル) - プロピル] - アミド、
 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [(S) - 1 - (6 - メタンスルホニル - ピリジン - 3 - イル) - ブチル] - アミド、
 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [(R) - 1 - (3 - メタンスルホニル - 4 - メトキシ - フェニル) - プロピル] - アミド、

30

40

50

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [(S) - 1 - (3 - メタンスルホニル - 4 - メトキシ - フェニル) - プロピル] - アミド、

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [(S) - 1 - (3 - メタンスルホニル - 4 - メトキシ - フェニル) - ブチル] - アミド、

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [(R) - 1 - (3 - メタンスルホニル - 4 - メトキシ - フェニル) - ブチル] - アミド、

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [(S) - 1 - (3 - メタンスルホニル - フェニル) - プロピル] - アミド、

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [(S) - 1 - (3 - メタンスルホニル - フェニル) - エチル] - アミド、

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [(S) - 1 - (4 - メタンスルホニル - ピリジン - 2 - イル) - プロピル] - アミド、

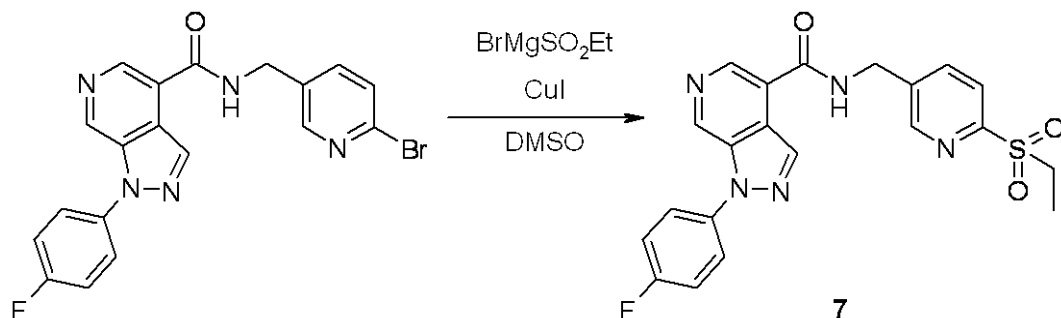
1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [(S) - 1 - (5 - メタンスルホニル - チオフェン - 2 - イル) - プロピル] - アミド、および

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [(S) - 1 - (2 - メタンスルホニル - ピリジン - 4 - イル) - プロピル] - アミド
【 0 0 8 7 】

例 7 : 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 (6 - エタンスルホニル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミド (7) の合成

【 0 0 8 8 】

【 化 2 2 】



【 0 0 8 9 】

DMSO (3 m L) 中の 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 (6 - プロモピリジン - 3 - イルメチル) - アミド (8 0 m g 、 0 . 2 m m o l) を入れたマイクロ波管に、臭化マグネシウムエタンスルフィン酸塩 (1 2 2 m g 、 0 . 6 1 8 m m o l) (グリニャール試薬エチルマグネシウムプロミドを SO_2 で処理することにより調製される)、続いてヨウ化銅 (2 1 0 m g 、 1 . 1 m m o l) を添加した。混合物をマイクロ波中で 1 3 0 ° で 1 時間加温した。反応物を TLC (EtOAc) で監視すると、出発臭化物よりも極性の、主要な新規生成物が示された。反応物をまず飽和炭酸カリウム水溶液 (5 m L)、次いで飽和塩化アンモニウム水溶液 (1 0 m L) で希釈し、EtOAc (5 × 1 0 m L) で抽出した。合わせた有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液 (3 × 1 0 m L)、ブライン (3 × 1 0 m L) で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、活性炭で処理し、珪藻土を通して濾過して濃縮した。固体をジクロロメタンに溶解し、EtOAc - ジクロロメタン (2 5 : 7 5 、次いで 1 : 1 、次いで 6 6 : 3 4 、次いで 7 5 : 2 5) で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。カラムからの材料をエーテルで磨砕すると、表題化合物が白色固体として得られた。

【 0 0 9 0 】

以下の化合物もまた、例 7 に記載の方法により調製した。

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン
酸 (6 - シクロプロパンスルホニル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミド、
1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン
酸 (5 - エタンスルホニル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミド、
1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン
酸 (2 - エタンスルホニル - ピリジン - 4 - イルメチル) - アミド、
1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン
酸 (2 - シクロプロパンスルホニル - ピリジン - 4 - イルメチル) - アミド、
1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン
酸 [(S) - 1 - (5 - エタンスルホニル - ピリジン - 3 - イル) - プロピル] - アミド
、
1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン
酸 [(S) - 1 - (2 - エタンスルホニル - ピリジン - 4 - イル) - ブト - 3 - エニル]
- アミド

10

【 0 0 9 1 】

以下の化合物もまた、例 7 に記載の方法から、1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H -
ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [(S) - 1 - (2 - エタンスルホニ
ル - ピリジン - 4 - イル) - ブト - 3 - エニル] - アミドの調製中に単離した。

20

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン
酸 ((S) - 1 - ピリジン - 4 - イル - ブト - 3 - エニル) - アミド。
1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン
酸 [(S) - 1 - (5 - エタンスルホニル - ピリジン - 3 - イル) - エチル] - アミド、
1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン
酸 [(S) - 1 - (2 - エタンスルホニル - ピリジン - 4 - イル) - プロピル] - アミド
、
1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン
酸 [(S) - 1 - (6 - エタンスルホニル - ピリジン - 3 - イル) - プロピル] - アミド
、
1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン
酸 [(S) - 1 - (6 - エタンスルホニル - ピリジン - 2 - イル) - エチル] - アミド、
1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン
酸 [(S) - 1 - (2 - エタンスルホニル - ピリジン - 4 - イル) - エチル] - アミド、
1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン
酸 [(S) - 1 - (6 - エタンスルホニル - ピリジン - 3 - イル) - エチル] - アミド、
1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン
酸 [(S) - 1 - (6 - エタンスルホニル - ピリジン - 2 - イル) - プロピル] - アミド

30

【 0 0 9 2 】

以下のメチルスルホンも、DMSO 中でメタンスルフィン酸ナトリウムおよび CuI を
用いて、例 7 に記載の方法によって調製した。

40

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン
酸 [(R) - 1 - (5 - メタンスルホニル - ピリジン - 3 - イル) - プロピル] - アミド
、
1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン
酸 [(S) - 1 - (5 - メタンスルホニル - ピリジン - 3 - イル) - プロピル] - アミド
、
1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン
酸 [1 - (6 - メタンスルホニル - ピリジン - 3 - イル) - エチル] - アミド、
1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン

50

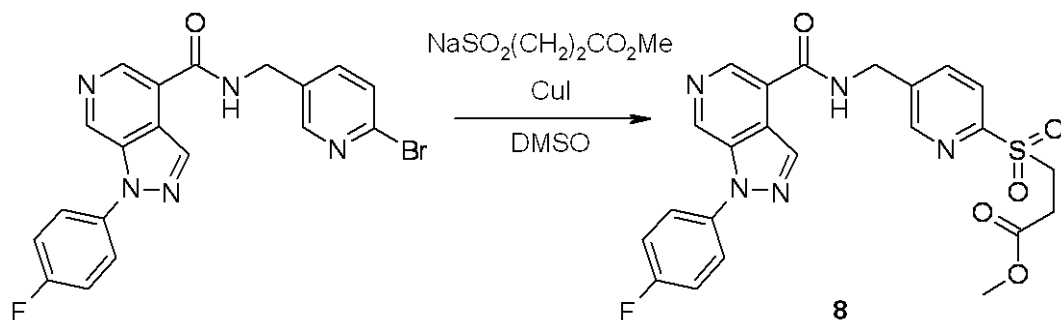
酸〔(S)-1-(5-メタンスルホニル-ピリジン-3-イル)-エチル〕-アミド、
 1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ〔3,4-c〕ピリジン-4-カルボン
 酸〔(S)-1-(5-メタンスルホニル-ピリジン-3-イル)-ブチル〕-アミド、
 1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ〔3,4-c〕ピリジン-4-カルボン
 酸〔(S)-1-(6-メタンスルホニル-ピリジン-2-イル)-エチル〕-アミド、
 1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ〔3,4-c〕ピリジン-4-カルボン
 酸〔(S)-1-(2-メタンスルホニル-ピリジン-4-イル)-エチル〕-アミド、
 1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ〔3,4-c〕ピリジン-4-カルボン
 酸〔(S)-1-(6-メタンスルホニル-ピリジン-2-イル)-プロピル〕-アミド
 、
 1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ〔3,4-c〕ピリジン-4-カルボン
 酸〔(S)-1-(4-メタンスルホニル-3-メトキシ-フェニル)-プロピル〕-ア
 ミド、
 1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ〔3,4-c〕ピリジン-4-カルボン
 酸〔(S)-1-(2-メタンスルホニル-ピリジン-4-イル)-ブト-3-エニル〕
 -アミド、
 1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ〔3,4-c〕ピリジン-4-カルボン
 酸(5-メタンスルホニル-チオフェン-2-イルメチル)-アミド、
 1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ〔3,4-c〕ピリジン-4-カルボン
 酸(4-メタンスルホニル-チオフェン-2-イルメチル)-アミド、
 1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ〔3,4-c〕ピリジン-4-カルボン
 酸(2-メタンスルホニル-チアゾール-4-イルメチル)-アミド、および
 1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ〔3,4-c〕ピリジン-4-カルボン
 酸(2-メタンスルホニル-チアゾール-5-イルメチル)-アミド

【0093】

例8：3-[5-(〔1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ〔3,4-c〕
 ピリジン-4-カルボニル〕-アミノ)-メチル]-ピリジン-2-スルホニル]-プロ
 ピオン酸メチルエステル(8)の合成

【0094】

【化23】



【0095】

1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ〔3,4-c〕ピリジン-4-カルボ
 ン酸(6-ブロモピリジン-3-イルメチル)-アミド(150mg、0.35mmol
)のDMSO(2mL)中の溶液に、3-メトキシ-3-オキソプロパン-1-スルフィ
 ン酸ナトリウム(125mg、0.717mmol)、続いてヨウ化銅(I)(135m
 g、0.708mmol)を添加した。次いで、混合物をマイクロ波中で110℃で35
 分間加温した。反応物をTLC(EtOAc)で監視すると、出発臭化物よりも若干極性
 の新規生成物が示された。次いで反応物をブライン(10mL)で希釈し、EtOAc(
 4×10mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(5×10mL)で洗浄し、硫酸
 マグネシウム上で乾燥させ、濾過して濃縮した。固体をジクロロメタンに溶解し、EtO
 Ac-ジクロロメタン(25:75、次いで1:1、次いで75:25)で溶出するシリ

カゲルクロマトグラフィーで精製した。カラムからの材料をエーテルで磨砕すると、表題化合物が得られた。

【 0 0 9 6 】

以下の化合物もまた、例 8 に記載の方法により調製した。

3 - [4 - ({ [1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボニル] - アミノ } - メチル) - ピリジン - 2 - スルホニル] - プロピオン酸メチルエステル、

3 - [5 - (1 - { [1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボニル] - アミノ } - ブチル) - ピリジン - 3 - スルホニル] - プロピオン酸メチルエステル、

3 - [5 - ((S) - 1 - { [1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボニル] - アミノ } - ブチル) - ピリジン - 3 - スルホニル] - プロピオン酸メチルエステル

【 0 0 9 7 】

以下の 2 種類の化合物もまた、例 8 に記載の方法から、3 - [5 - ((S) - 1 - { [1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボニル] - アミノ } - ブチル) - ピリジン - 3 - スルホニル] - プロピオン酸メチルエステルの調製中に単離した。

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 ((S) - 1 - ピリジン - 3 - イル - ブチル) - アミド、および

3 - [5 - ((S) - 1 - { [1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボニル] - アミノ } - ブチル) - ピリジン - 3 - スルホニル] - プロピオン酸、

3 - [5 - ((S) - 1 - { [1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボニル] - アミノ } - プロピル) - ピリジン - 3 - スルホニル] - プロピオン酸メチルエステル

【 0 0 9 8 】

以下の 2 種類の化合物もまた、例 8 に記載の方法から、3 - [5 - ((S) - 1 - { [1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボニル] - アミノ } - プロピル) - ピリジン - 3 - スルホニル] - プロピオン酸メチルエステルの調製中に生成物として単離した。

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 ((S) - 1 - ピリジン - 3 - イル - プロピル) - アミド、および

3 - [5 - ((S) - 1 - { [1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボニル] - アミノ } - プロピル) - ピリジン - 3 - スルホニル] - プロピオン酸、

3 - [6 - ((S) - 1 - { [1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボニル] - アミノ } - エチル) - ピリジン - 2 - スルホニル] - プロピオン酸メチルエステル

【 0 0 9 9 】

以下の化合物もまた、例 8 に記載の方法から、3 - [6 - ((S) - 1 - { [1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボニル] - アミノ } - エチル) - ピリジン - 2 - スルホニル] - プロピオン酸メチルエステルの調製中に生成物として単離した。

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 ((S) - 1 - ピリジン - 2 - イル - エチル) - アミド、

3 - [4 - ((S) - 1 - { [1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボニル] - アミノ } - プロピル) - ピリジン - 2 - スルホニル] - プロピオン酸メチルエステル、

3 - [4 - ((S) - 1 - { [1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4

10

20

30

40

50

- c] ピリジン - 4 - カルボニル] - アミノ } - エチル) - ピリジン - 2 - スルホニル]
- プロピオン酸メチルエステル

【 0 1 0 0 】

以下の化合物もまた、例 8 に記載の方法から、3 - [4 - ((S) - 1 - { [1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボニル] - アミノ } - エチル) - ピリジン - 2 - スルホニル] - プロピオン酸メチルエステルの調製中に単離した。

3 - [4 - ((S) - 1 - { [1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボニル] - アミノ } - エチル) - ピリジン - 2 - スルホニル] - プロピオン酸、

10

3 - [5 - ((S) - 1 - { [1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボニル] - アミノ } - エチル) - ピリジン - 3 - スルホニル] - プロピオン酸メチルエステル、および

3 - [6 - ((S) - 1 - { [1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボニル] - アミノ } - プロピル) - ピリジン - 2 - スルホニル] - プロピオン酸メチルエステル

以下の化合物もまた、例 8 に記載の方法から、3 - [6 - ((S) - 1 - { [1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボニル] - アミノ } - プロピル) - ピリジン - 2 - スルホニル] - プロピオン酸メチルエステルの調製中に単離した。

20

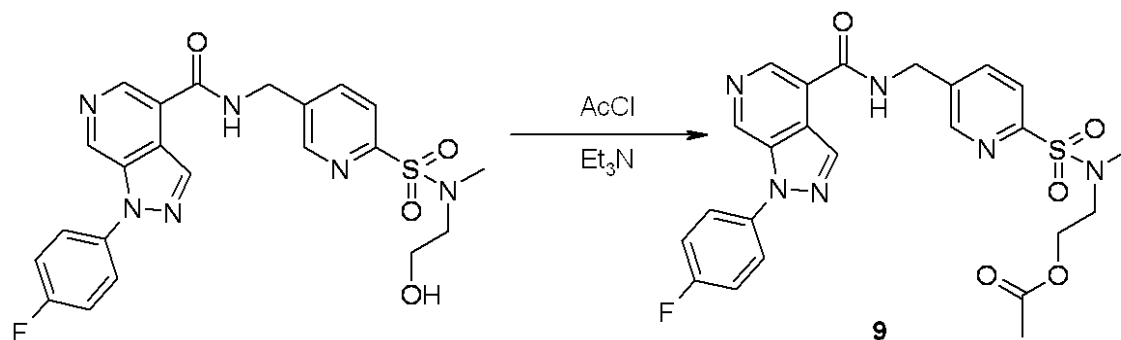
1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 ((S) - 1 - ピリジン - 2 - イル - プロピル) - アミド

【 0 1 0 1 】

例 9 : 酢酸 2 - { [5 - ({ [1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボニル] - アミノ } - メチル) - ピリジン - 2 - スルホニル] - メチル - アミノ } - エチルエステル (9) の合成

【 0 1 0 2 】

【 化 2 4 】



30

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 4 - [(2 - ヒドロキシ - エチル) - メチル - スルファモイル] - ベンジルアミド (50 mg、0.1 mmol)、Et₃N (16 μL、0.14 mmol) のジクロロメタン中の室温溶液に、塩化アセチル (0.010 mL、0.11 mmol) を添加した。4時間後、混合物を EtOAc で希釈し、有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液、1 N HCl 水溶液、水、ブラインで洗浄し、硫化マグネシウム上で乾燥させ、濾過して濃縮すると、表題化合物が得られた。

40

以下の化合物もまた、例 9 に記載の方法により調製した。

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [1 - (1 - アセチル - ピペリジン - 3 - イル) - プロピル] - アミド、および

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [1 - (1 - アセチル - ピペリジン - 4 - イル) - プロピル] - アミド

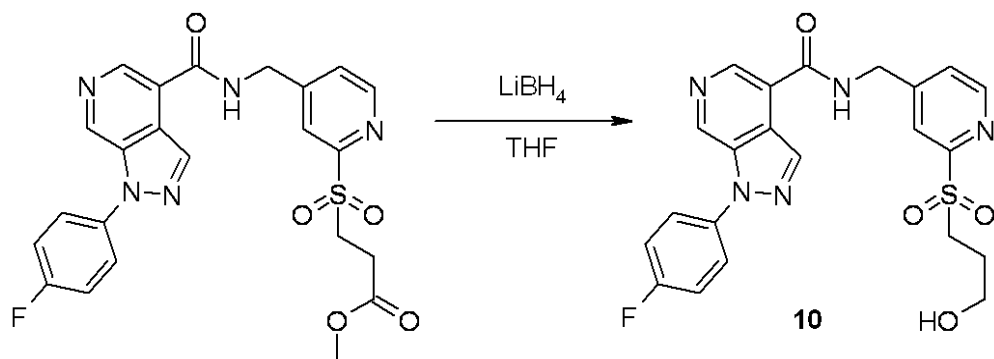
【 0 1 0 3 】

50

例 10 : 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [2 - (3 - ヒドロキシ - プロパン - 1 - スルホニル) - ピリジン - 4 - イルメチル] - アミド (10) の合成

【 0 1 0 4 】

【 化 2 5 】



10

3 - [4 - ({ [1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボニル] - アミノ } - メチル) - ピリジン - 2 - スルホニル] - プロピオン酸メチルエステル (33 mg、0.066 mmol) の THF (5 mL) 中の室温溶液に、水素化ホウ素リチウム (8.6 mg、0.40 mmol) を添加した。次いで混合物を還流で加温した。1時間後、反応物を室温に冷却し、水 (50 mL) でクエンチし、EtOAc (50 mL) で希釈した。有機層を分離し、水層を EtOAc (2 × 25 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣をCH₂Cl₂中0 ~ 10 % MeOHの勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。残渣を逆相HPLCによりさらに精製した。所望の分画を合わせ、凍結乾燥すると、表題化合物が黄色固体として得られた。

20

【 0 1 0 5 】

以下の化合物もまた、例 10 に記載の方法により調製した。

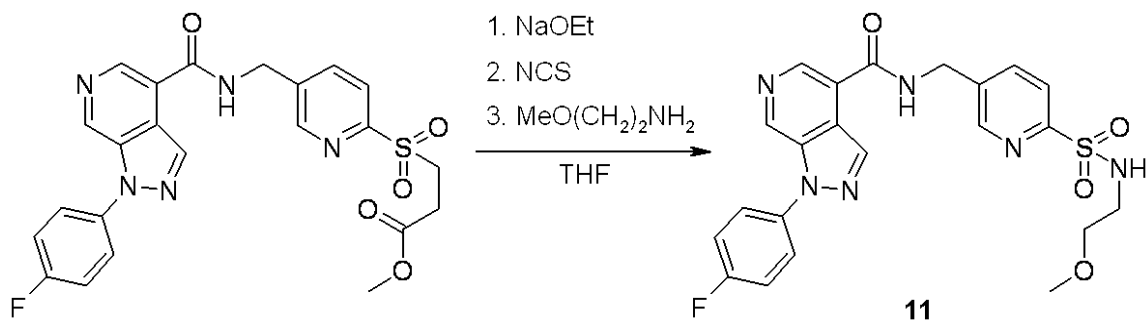
1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 { (S) - 1 - [2 - (3 - ヒドロキシ - プロパン - 1 - スルホニル) - ピリジン - 4 - イル] - エチル } - アミド

30

例 11 : 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [6 - (2 - メトキシ - エチルスルファモイル) - ピリジン - 3 - イルメチル] - アミド (11) の合成

【 0 1 0 6 】

【 化 2 6 】



40

【 0 1 0 7 】

3 - [5 - ({ [1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボニル] - アミノ } - メチル) - ピリジン - 2 - スルホニル] - プロピオン酸メチルエステル (100 mg、0.2 mmol) の THF (5 mL) 中の溶液に、新たに調製したナトリウムエトキシドのエタノール中 8 % 溶液 (200 μL、0.2 mmol) を添加した。混合物を 15 分間攪拌し、出発材料の消失について TLC (EtOAc

50

）で監視した。次いで混合物を窒素気流下で乾燥するまで濃縮した。再び混合物をTHFで希釈し、次いでN-クロロスクシンイミド（55 mg、0.41 mmol）を添加した。15分後、2-メトキシエチルアミン（0.100 mL、1.15 mmol）を一度に添加した。15分後、混合物を飽和塩化アンモニウムで希釈し、EtOAc（3 × 10 mL）で抽出した。合わせた有機層をブライン（2 × 10 mL）で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗材料を、メタノール-EtOAc（0：100、次いで0.5：99.5、次いで1：99、次いで2：98）で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。カラムからの材料に対し、メタノール-EtOAc（1：9）で溶出する調製シリカゲルTLCを使用することにより、2回目の精製を行った。プレートからの材料をEtOAc-エーテル-ヘキサンで磨砕すると、表題化合物が得られた。

10

【0108】

以下の化合物もまた、例11に記載の方法により調製した。

1-（4-フルオロフェニル）-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-（6-シクロプロピルスルファモイル-ピリジン-3-イル）-プロピル]-アミド、および

1-（4-フルオロフェニル）-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[6-（テトラヒドロピラン-4-イルスルファモイル）-ピリジン-3-イルメチル]-アミド

【0109】

20

以下の化合物もまた、以下の変更を加えた例11に記載の方法により調製した。N-クロロスクシンイミドを、クロロアミンTで置き換えた。

1-（4-フルオロフェニル）-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[1-（5-メチルスルファモイル-ピリジン-3-イル）-ブチル]-アミド、および

1-（4-フルオロフェニル）-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-（5-メチルスルファモイル-ピリジン-3-イル）-ブチル]-アミド

以下の化合物もまた、例11に記載の方法から、1-（4-フルオロフェニル）-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-（5-メチルスルファモイル-ピリジン-3-イル）-ブチル]-アミドの調製中に単離した。

30

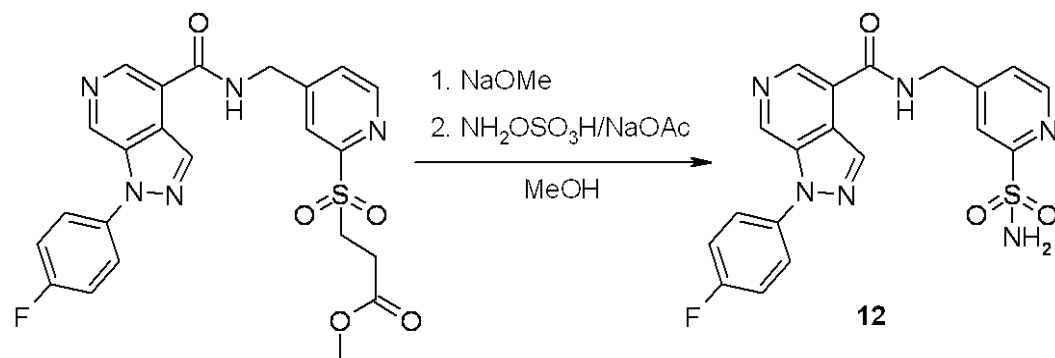
5-（[(S)-1-（1-（4-フルオロフェニル）-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボニル）-アミノ]-ブチル）-ピリジン-3-スルホン酸

【0110】

例12：1-（4-フルオロフェニル）-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸（2-スルファモイル-ピリジン-4-イルメチル）-アミド（12）の合成

【0111】

【化27】



40

3-〔4-（〔1-（4-フルオロフェニル）-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボニル〕-アミノ〕-メチル）-ピリジン-2-スルホニル〕-プロピオ

50

ン酸メチルエステル (37 mg、0.07 mmol) の DMSO (1 mL) 中の溶液に、新たに調製したナトリウムメトキシドのメタノール中 15% 溶液 (28 μ L、0.08 mmol) を添加した。15 分後、混合物を水浴中に置き、N-ヒドロキシルアミン-O-スルホン酸 (168 mg、1.49 mmol) および酢酸ナトリウム (97 mg、1.2 mmol) の水 (4 mL) 中の溶液を添加した。次いで水浴を取り外した。60 時間後、混合物を EtOAc (20 mL) および水 (20 mL) で希釈し、水層を EtOAc (3 \times 20 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (4 \times 20 mL、pH = 5 となるまで) で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣をジクロロメタン中 0 ~ 10% メタノールの勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。カラムからの材料をエーテルで磨砕し (3 回)、濾過し、真空下で乾燥させると、表題化合物が白色固体として得られた。

10

【0112】

以下の化合物もまた、例 12 に記載の方法により調製した。

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [1 - (5 - スルファモイル - ピリジン - 3 - イル) - ブチル] - アミド、
 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [(S) - 1 - (5 - スルファモイル - ピリジン - 3 - イル) - ブチル] - アミド、
 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [(S) - 1 - (5 - スルファモイル - ピリジン - 3 - イル) - エチル] - アミド、
 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [(S) - 1 - (5 - スルファモイル - ピリジン - 3 - イル) - プロピル] - アミド、
 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [(S) - 1 - (6 - スルファモイル - ピリジン - 2 - イル) - プロピル] - アミド、
 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [(S) - 1 - (2 - スルファモイル - ピリジン - 4 - イル) - プロピル] - アミド、
 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [(S) - 1 - (2 - スルファモイル - ピリジン - 4 - イル) - エチル] - アミド、
 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [(S) - 1 - (6 - スルファモイル - ピリジン - 2 - イル) - エチル] - アミド

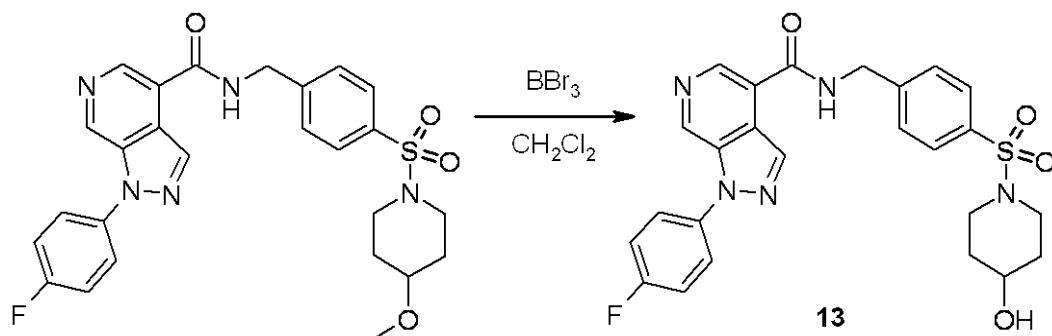
20

【0113】

例 13: 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 4 - (4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - スルホニル) - ベンジルアミド (13) の合成

【0114】

【化 28】



40

【0115】

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 4 - (4 - メトキシ - ピペリジン - 1 - スルホニル) - ベンジルアミド (0.080 g、0.15 mmol) のジクロロメタン (5 mL) 中の冷却 (-78) 溶液に、三臭化ホウ素のジクロロメタン中 1 M 溶液 (0.2 mL、0.2 mmol) を添加した。混合物を室温まで温めた。反応物を TLC および LC - MS で監視すると、部分的な変換が示

50

された。追加の三臭化ホウ素（0.4 mL、0.4 mmol）を添加した。30分後、混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液でクエンチし、次いでEtOAc（3 × 10 mL）で抽出した。合わせた有機層をブライン（3 × 5 mL）で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗材料をEtOAc中0 ~ 30%アセトニトリルの勾配を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製すると、表題化合物が無色固体として得られた。

【0116】

以下の化合物もまた、例13に記載の方法により調製した。

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - ピラゾロ[3, 4 - c]ピリジン - 4 - カルボン酸[(S) - 1 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メタンスルホニル - フェニル) - ブチル] - アミド、

10

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - ピラゾロ[3, 4 - c]ピリジン - 4 - カルボン酸[(R) - 1 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メタンスルホニル - フェニル) - ブチル] - アミド、

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - ピラゾロ[3, 4 - c]ピリジン - 4 - カルボン酸[6 - (2 - ヒドロキシ - エチルスルファモイル) - ピリジン - 3 - イルメチル] - アミド、

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - ピラゾロ[3, 4 - c]ピリジン - 4 - カルボン酸[(S) - 1 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メタンスルホニル - フェニル) - プロピル] - アミド、

20

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - ピラゾロ[3, 4 - c]ピリジン - 4 - カルボン酸[(S) - 1 - (3 - ヒドロキシ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - プロピル] - アミド、

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - ピラゾロ[3, 4 - c]ピリジン - 4 - カルボン酸3 - ヒドロキシ - 4 - メタンスルホニル - ベンジルアミド、および

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - ピラゾロ[3, 4 - c]ピリジン - 4 - カルボン酸2 - ヒドロキシ - 4 - メタンスルホニル - ベンジルアミド

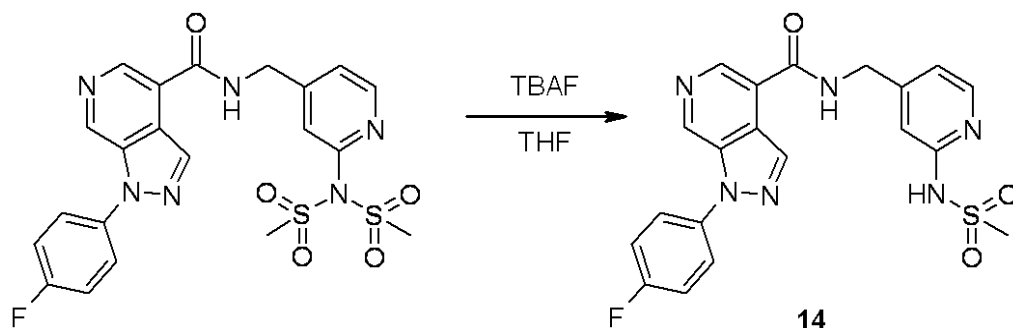
【0117】

例14：1 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - ピラゾロ[3, 4 - c]ピリジン - 4 - カルボン酸(2 - メタンスルホニルアミノ - ピリジン - 4 - イルメチル) - アミド(14)の合成

30

【0118】

【化29】



40

【0119】

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - ピラゾロ[3, 4 - c]ピリジン - 4 - カルボン酸(2, 2 - ビスメタンスルホニルアミノ - ピリジン - 4 - イルメチル) - アミド(36 mg、0.069 mmol)のTHF(1 mL)中の溶液に、フッ化テトラ - n - ブチルアンモニウムのTHF中1 M溶液(347 μL、0.347 mmol)を添加し、混合物を還流で加温した。1時間後、混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液(15 mL)でクエンチし、EtOAc(15 mL)で希釈した。有機相を分離し、NaHCO₃(10 mL)、ブライン(10 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過して濃縮した。残

50

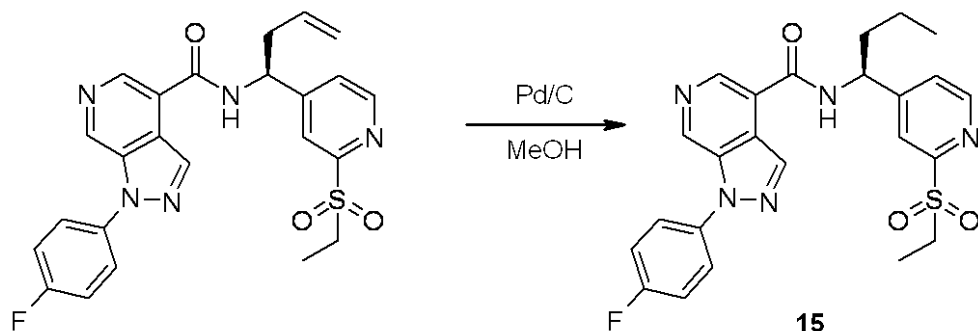
渣をジクロロメタン中 0 ~ 10 % メタノールの勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製すると、表題化合物が固体として得られた。

【0120】

例 15 : 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - ピラゾロ[3, 4 - c]ピリジン - 4 - カルボン酸[(S) - 1 - (2 - エタンスルホニル - ピリジン - 4 - イル) - ブチル] - アミド(15)の合成

【0121】

【化30】



10

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - ピラゾロ[3, 4 - c]ピリジン - 4 - カルボン酸[(S) - 1 - (2 - エタンスルホニル - ピリジン - 4 - イル) - ブト - 3 - エニル] - アミド(136 mg、0.284 mmol)の MeOH (30 mL) 中の溶液を、連続流水素化装置(条件: 全 H₂ モード、流速 1 mL / 分、30、1 気圧)を使用して、10 % Pd / C 上で水素化した。溶液を真空下で濃縮し、水(0.1 % TFA)中 5 ~ 95 % アセトニトリル(0.1 % TFA)の 20 分勾配を使用する逆相 HPLC(流速 = 25 mL / 分)で精製した。所望の分画を合わせ、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で中和し、ジクロロメタン(3 x 20 mL)で抽出した。合わせた有機層を MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過して濃縮すると、表題化合物がオフホワイトの固体として得られた。

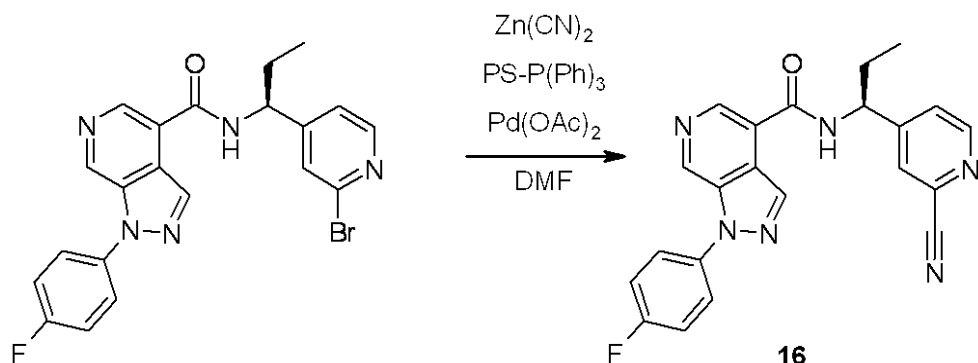
20

【0122】

例 16 : 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - ピラゾロ[3, 4 - c]ピリジン - 4 - カルボン酸[(S) - 1 - (2 - シアノ - ピリジン - 4 - イル) - プロピル] - アミド(16)の合成

【0123】

【化31】



40

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - ピラゾロ[3, 4 - c]ピリジン - 4 - カルボン酸[(S) - 1 - (2 - ブロモピリジン - 4 - イル) - プロピル] - アミド(0.10 g、0.22 mmol)、PS - トリフェニルホスフィン(20 mg、0.04 mmol)、酢酸パラジウム(II)(5 mg、0.02 mmol)、シアン化亜鉛(26 mg、0.22 mmol)および DMF (2 mL) を入れたマイクロ波バイアルを、マイクロ波中で 140 で加温した。30 分後、追加のシアン化亜鉛(25 mg、0.22 mmol)を添加し、混合物をマイクロ波中で 140 で加温した。30 分後、混合物をジエチルエーテルで洗浄しながら濾過した。濾液をエーテルで希釈し、水(2 x 40 mL)および

50

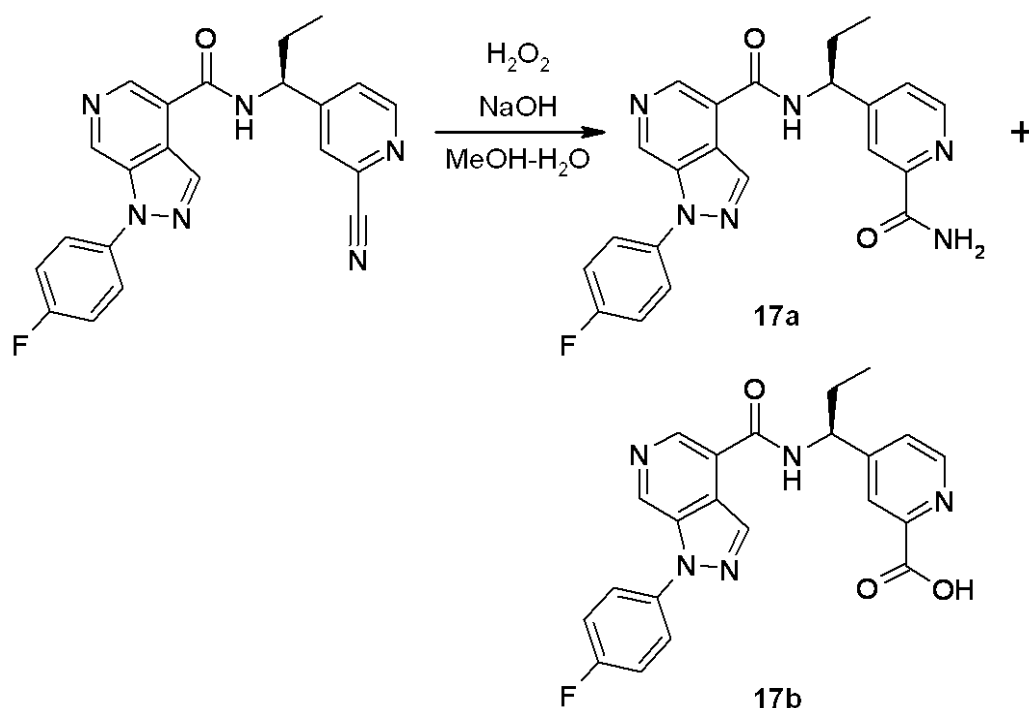
ブライン (40 mL) で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。粗材料を逆相 HPLC で精製した。カラムからの所望の分画を濃縮し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で希釈し、ジクロロメタン (2 × 25 mL) で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮すると、表題化合物が得られた。

【0124】

例 17: 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [(S) - 1 - (2 - カルバモイル - ピリジン - 4 - イル) - プロピル] - アミド (17a) および 4 - ((S) - 1 - {[1 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 4 - カルボニル] - アミノ} - プロピル) - ピリジン - 2 - カルボン酸 (17b) の合成

【0125】

【化 32】



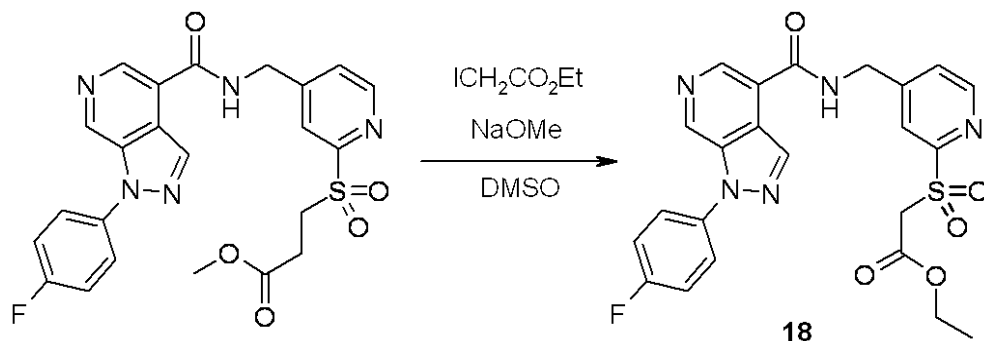
【0126】

30%過酸化水素水 (1 mL)、1 N NaOH 水溶液 (3 mL) およびメタノール (1 mL) の混合溶液に、1 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [(S) - 1 - (2 - シアノ - ピリジン - 4 - イル) - プロピル] - アミド (40 mg、0.1 mmol) を添加した。4 時間後、反応物を濃縮し、DMSO (0.5 mL)、アセトニトリル - 水 (1 mL) に溶解し、濾過し、逆相 HPLC で精製した。アミドを含有する所望の分画を濃縮し、ジクロロメタンで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過して濃縮した。カルボン酸を含有する所望の分画を濃縮すると、表題化合物が得られた。

例 18: [4 - (([1 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 4 - カルボニル] - アミノ) - メチル) - ピリジン - 2 - スルホニル] - 酢酸エチルエステル (18) の合成

【0127】

【化 3 3】



10

3 - [4 - ({ [1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボニル] - アミノ } - メチル) - ピリジン - 2 - スルホニル] - プロピオン酸メチルエステル (200 mg、0.4 mmol) の DMSO (5 mL) 中の溶液を、ナトリウムメトキシドのメタノール中 15 % 溶液 (150 μ L、0.42 mmol) で処理した。15 分後、混合物を冷却し (水浴)、ヨード酢酸エチル (50 μ L、0.42 mmol) を添加し、続いて水浴を取り外した。18 時間後、混合物を EtOAc (30 mL) および水 (30 mL) で希釈し、有機層を分離した。水層を EtOAc (3 \times 20 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (20 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣をジクロロメタン中 0 ~ 6 % メタノールの勾配を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。カラムからの材料をエーテルで 2 回磨砕し、

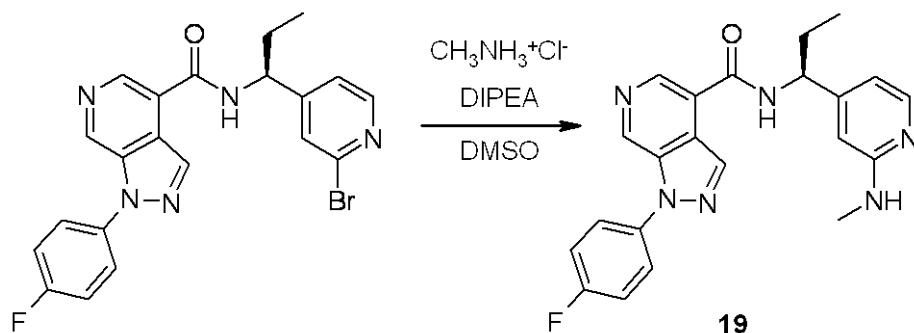
20

【 0 1 2 8 】

例 19 : 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [(S) - 1 - (2 - メチルアミノ - ピリジン - 4 - イル) - プロピル] - アミド (19) の合成

【 0 1 2 9 】

【化 3 4】



30

【 0 1 3 0 】

DMSO (2 mL) 中の 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [(S) - 1 - (2 - ブロモピリジン - 4 - イル) - プロピル] - アミド (0.10 g、0.22 mmol)、メチルアミン塩酸塩 (45 mg、0.67 mmol) および DIPEA (203 μ L、1.17 mmol) を入れた密閉管を、160 で加温した。16 時間後、反応物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (50 mL) で希釈し、ジクロロメタン (5 \times 10 mL) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗材料をジクロロメタン中 10 % メタノールで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製すると、表題化合物が得られた。

40

【 0 1 3 1 】

以下の化合物もまた、以下の変更を加えた例 19 に記載の方法により調製した。クロロピリジンを、DIPEA の非存在下でモルホリンと反応させた。

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [(S) - 1 - (2 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 4 - イル) - プロピル] - ア

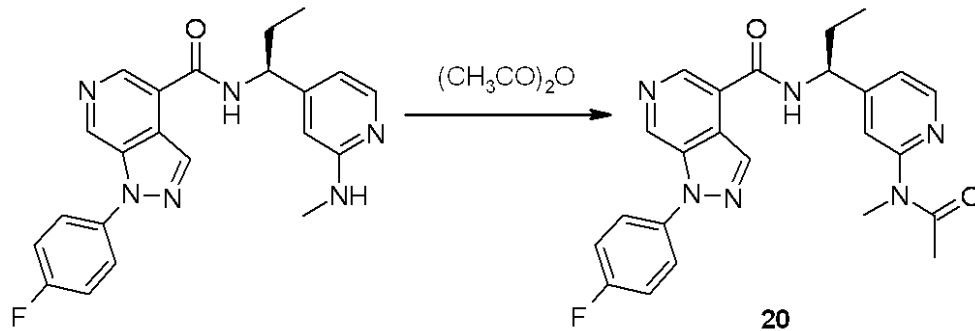
50

ミド

例 20 : 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 { (S) - 1 - [2 - (アセチル - メチル - アミノ) - ピリジン - 4 - イル] - プロピル } - アミド (20) の合成

【 0 1 3 2 】

【 化 3 5 】



10

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [(S) - 1 - (2 - メチルアミノ - ピリジン - 4 - イル) - プロピル] - アミド (20 mg、0.05 mmol) および無水酢酸 (2.0 mL、21 mmol) の混合物を、60 で加温した。4 時間後、混合物を 1 N NaOH 水溶液で希釈した。20 分後、混合物をジクロロメタンで抽出し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過して濃縮した。材料をジクロロメタン中 0 ~ 10 % メタノールの勾配を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製すると、表題化合物が得られた。

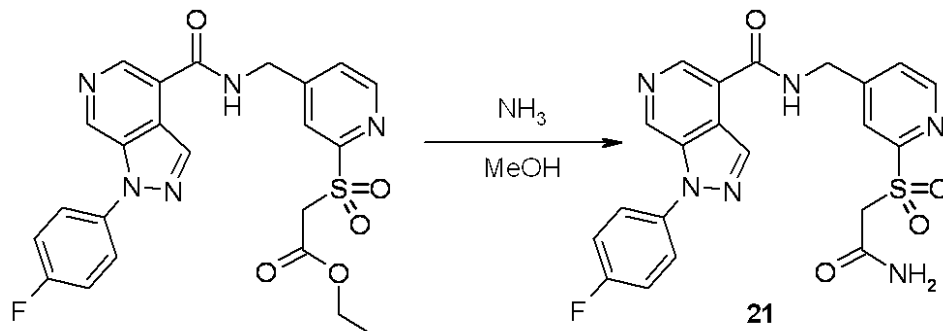
20

【 0 1 3 3 】

例 21 : 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 (2 - カルバモイルメタンシルホニル - ピリジン - 4 - イルメチル) - アミド (21) の合成

【 0 1 3 4 】

【 化 3 6 】



30

密閉管内で、[4 - ({ [1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボニル] - アミノ } - メチル) - ピリジン - 2 - スルホニル] - 酢酸エチルエステル (40 mg、0.08 mmol) の、アンモニアのメタノール中 7 N 溶液 (345 μL、2.41 mmol) 中の溶液を、100 で加温した。6 時間後、混合物を室温に冷却し、得られた沈殿物を濾過により回収した。固体を、水 (0.1 % TFA) 中 5 ~ 95 % アセトニトリル (0.1 % TFA) の 20 分勾配を使用する逆相 HPLC (C18 カラム、流速 = 25 mL / 分) で精製した。カラムからの所望の分画を合わせ、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で中和し、濃縮し、メタノールのジクロロメタン中 10 % 溶液で抽出した (3 × 30 mL)。合わせた有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過して濃縮した。固体をメタノールで磨砕し (3 × 1 mL)、濾過して乾燥させると、表題化合物が得られた。

40

【 0 1 3 5 】

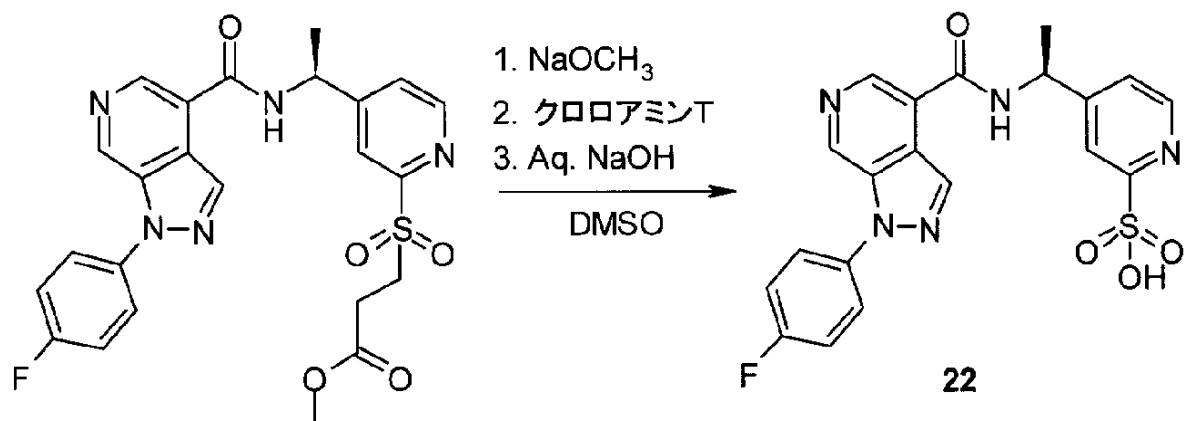
例 22 : 4 - ((S) - 1 - { [1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 ,

50

4 - c] ピリジン - 4 - カルボニル] - アミノ } - エチル) - ピリジン - 2 - スルホン酸
(22) の合成

【 0 1 3 6 】

【 化 3 7 】



【 0 1 3 7 】

3 - [4 - ((S) - 1 - { [1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボニル] - アミノ } - エチル) - ピリジン - 2 - スルホニル] - プロピオン酸メチルエステル (120 mg 、 0.23 mmol) の DMSO (1.7 mL) 中の室温溶液に、新たに調製したメタノール中の 14 % ナトリウムメトキシドの溶液 (90 μ L 、 0.23 mmol) を添加した。反応物を TLC で監視した。10 分後、N - クロロ - p - トルエンスルホンアミドナトリウム塩 (クロロアミン T) (106 mg 、 0.465 mmol) を添加した。混合物を 20 分間攪拌し、次いで 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.3 mL) を添加した。混合物を一晩攪拌し、HPLC - MS は、所望の生成物および塩化スルホニルの形成を示した。追加の 1 N NaOH 水溶液 (0.2 mL) を添加した。1 時間後、混合物を真空下で濃縮し、DMSO (2.3 mL) に溶解し、続いて水 (0.3 mL) で希釈し、濾過した。濾液を、水 (0.1 % TFA) 中 15 ~ 85 % アセトニトリルの勾配を使用する逆相 HPLC (Sunfire Prep C18 OBD 5 mm 、 30 \times 150 mm カラム) で精製した。カラムからの固体をエーテルおよびヘキサンで洗浄し、濾過により回収すると、表題化合物が得られた。

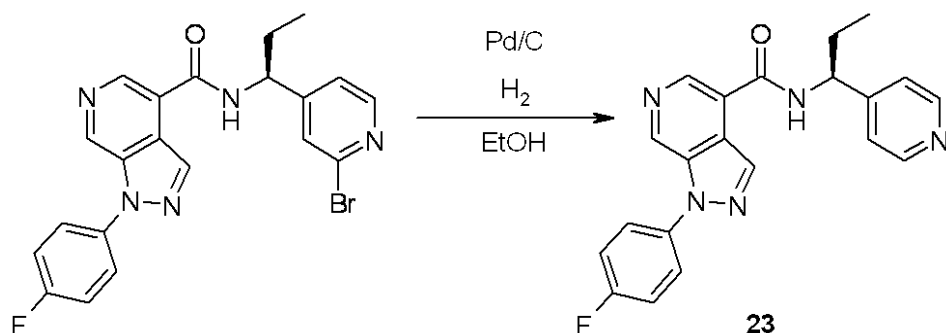
20
30

【 0 1 3 8 】

例 23 : 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 ((S) - 1 - (2 - プロモピリジン - 4 - イル) - プロピル) - アミド (23) の合成

【 0 1 3 9 】

【 化 3 8 】



1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [(S) - 1 - (2 - プロモピリジン - 4 - イル) - プロピル] - アミド (165 mg 、 0.363 mmol) および 10 % 炭素上パラジウム (77 mg) のエタノール (10 mL) 中の混合物を、1 気圧の水素下 (バルーン) に置いた。16 時間後、珪藻土 (300 mg) を添加し、混合物および溶液を珪藻土を通して濾過し、濃縮すると、油が得ら

50

れた。粗材料を、アセトニトリルの水中4 : 1混合物に溶解し、逆相HPLCで精製した。カラムからの所望の分画を濃縮してアセトニトリルを除去し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮すると、表題化合物が得られた。

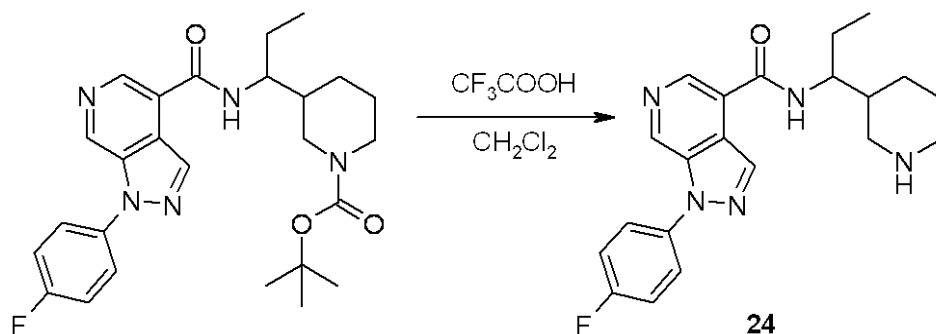
以下の化合物もまた、エタノールを反応溶媒として使用した例23に記載の方法により調製した。

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - ピラゾロ[3, 4 - c]ピリジン - 4 - カルボン酸((S) - 1 - チオフェン - 2 - イル - プロピル) - アミド。

例24 : 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - ピラゾロ[3, 4 - c]ピリジン - 4 - カルボン酸(1 - ピペリジン - 3 - イル - プロピル) - アミド(24)の合成

【0140】

【化39】



【0141】

3 - (1 - { [1 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - ピラゾロ[3, 4 - c]ピリジン - 4 - カルボニル] - アミノ } - プロピル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル(1.1g、2.3mmol)に、トリフルオロ酢酸のジクロロメタン中10%溶液(10mL)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、反応物をHPLC - MSで監視すると、不完全な変換が示された。追加のトリフルオロ酢酸(1mL)を添加した。出発材料が消費されたことをHPLC - MSが示すまで、混合物を攪拌した。混合物を真空下で濃縮し、残渣をEtOAc(100mL)で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で塩基性とし(pH = 10)、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗材料の一部を、水(0.1%TFA)中15 ~ 85%アセトニトリルの勾配で溶出する逆相HPLC(Sunfire PrepC18 OBD 5mM 30 x 150mmカラム)で精製した。カラムからの分画を濃縮してアセトニトリルを除去し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で塩基性とし、EtOAcで抽出した。有機層を乾燥させ、濃縮すると、表題化合物が白色発泡体として得られた。

以下の化合物もまた、例24に記載の方法により調製した。

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - ピラゾロ[3, 4 - c]ピリジン - 4 - カルボン酸(1 - ピペリジン - 4 - イル - プロピル) - アミド。

【0142】

例25 : 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - ピラゾロ[3, 4 - c]ピリジン - 4 - カルボン酸[1 - (1 - メタンスルホニル - ピペリジン - 3 - イル) - プロピル] - アミド(25)の合成

【0143】

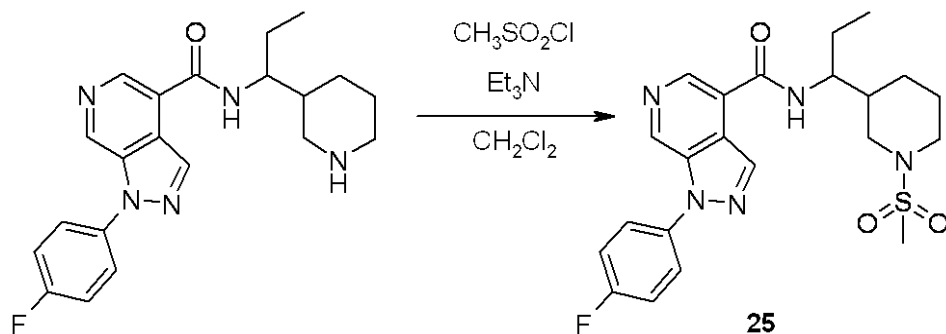
10

20

30

40

【化 4 0】



1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 (1 - ピペリジン - 3 - イル - プロピル) - アミド (0 . 1 0 g 、 0 . 2 6 m m o l) および Et_3N (5 8 μL 、 0 . 4 2 m m o l) のジクロロメタン (3 m L) 中の溶液に、塩化メタンスルホニル (3 1 μL 、 0 . 3 9 m m o l) を添加した。1 8 時間後、混濁した混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。有機層を乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣をヘキサン中 0 ~ 9 5 % EtOAc の勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製すると、表題化合物が白色固体として得られた。

以下の化合物もまた、例 2 5 に記載の方法により調製した。

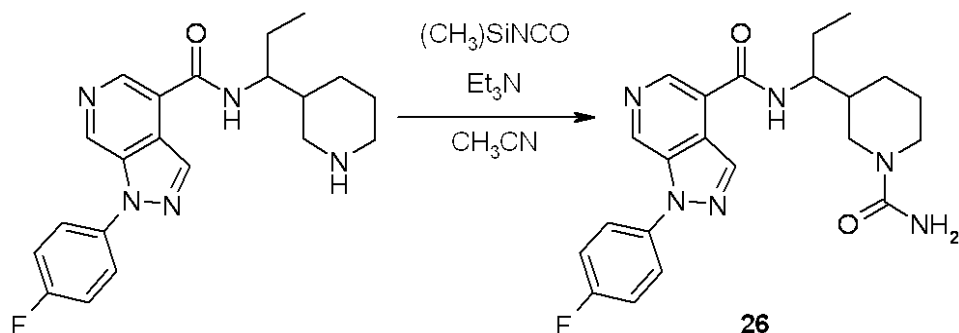
1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [1 - (1 - メタンスルホニル - ピペリジン - 4 - イル) - プロピル] - アミド

【 0 1 4 4 】

例 2 6 : 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [1 - (1 - カルバモイル - ピペリジン - 3 - イル) - プロピル] - アミド (2 6) の合成

【 0 1 4 5 】

【化 4 1】



【 0 1 4 6 】

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 (1 - ピペリジン - 3 - イル - プロピル) - アミド (0 . 1 0 g 、 0 . 2 6 m m o l) のアセトニトリル (1 m L) 中の溶液に、 Et_3N (7 9 μL 、 0 . 7 9 m m o l) 、続いて 8 5 % トリメチルシリルイソシアネート (1 2 5 μL 、 0 . 7 8 4 m m o l) を添加した。4 時間後、混濁した混合物を濾過し、固体の結晶化を試みたが、失敗に終わった。固体および濾液を合わせ、水で希釈し、 EtOAc で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣をジクロロメタン中 0 ~ 1 0 % メタノールの勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製すると、表題化合物が白色固体として得られた。

以下の化合物もまた、例 2 6 に記載の方法により調製した。

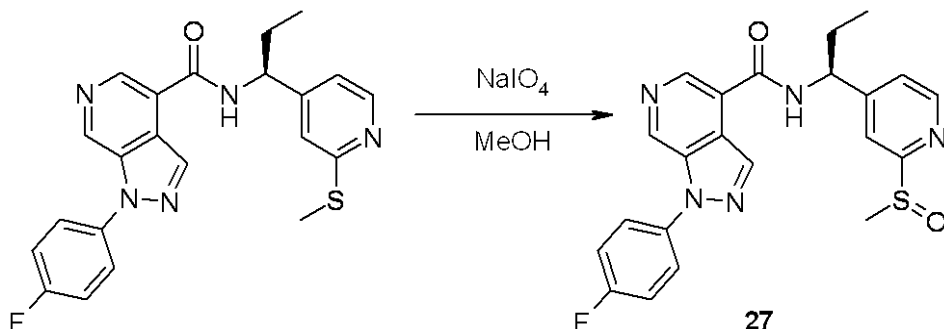
1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [1 - (1 - カルバモイル - ピペリジン - 4 - イル) - プロピル] - アミド

例 2 7 : 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [(S) - 1 - (2 - メタンスルフィニル - ピリジン - 4 - イル) - プロピル]

] - アミド (27) の合成

【 0 1 4 7 】

【 化 4 2 】



10

【 0 1 4 8 】

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [(S) - 1 - (2 - メチルスルファニル - ピリジン - 4 - イル) - プロピル] - アミド (0 . 1 0 m g 、 0 . 2 4 m m o l) の M e O H (5 m L) 中の溶液に、過ヨウ素酸ナトリウム (5 1 m g 、 0 . 2 4 m m o l) の水溶液を添加した。1 . 5 時間後、固体が沈殿し、追加の M e O H (3 m L) を添加した。5 日後、混合物を濃縮し、水 (5 m L) および E t O A c (5 0 m L) に分配した。有機相を分離し、水層を E t O A c (2 0 m L) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。残渣を水 (0 . 1 % T F A) 中 1 5 ~ 7 5 % アセトニトリルの勾配で溶出する逆相 H P L C (S u n f i r e P r e p C 1 8 O B D 5 m M 3 0 × 1 5 0 m m カラム) で精製した。カラムからの分画を濃縮してアセトニトリルを除去し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で塩基性とし、E t O A c で抽出した。有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮すると、表題化合物が白色固体として得られた。

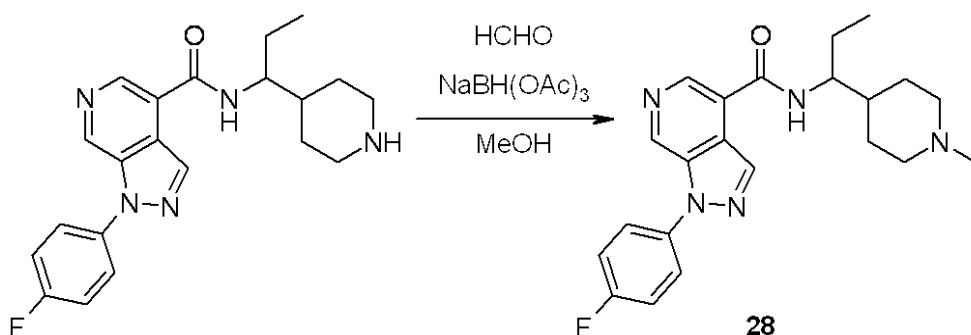
20

【 0 1 4 9 】

例 2 8 : 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [1 - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - プロピル] - アミド (2 8) の合成

【 0 1 5 0 】

【 化 4 3 】



40

【 0 1 5 1 】

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 (1 - ピペリジン - 4 - イル - プロピル) - アミド (0 . 1 0 m g 、 0 . 2 6 m m o l) および 3 7 % ホルムアルデヒド水溶液 (1 5 7 μ L 、 2 . 1 m m o l) の M e O H (3 m L) 中の溶液に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (8 3 m g 、 0 . 3 9 m m o l) を添加した。2 時間後、反応物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (5 m L) でクエンチし、E t O A c (3 × 5 0 m L) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。残渣を水 (0 . 1 % T F A) 中 5 ~ 7 5 % アセトニトリルの勾配で溶出する逆相 H P L C クロマトグラフィー (S u n f i r e P r e p C 1 8 O B D 5 m M 3 0 × 1 5 0 m m カラム) で精製した。カラムからの分画を濃

50

縮してアセトニトリルを除去し、飽和炭酸ナトリウム水溶液で塩基性とし、EtOAcで抽出した。有機層を乾燥させ、濃縮すると、表題化合物が得られた。

以下の化合物もまた、例27に記載の方法により調製した。

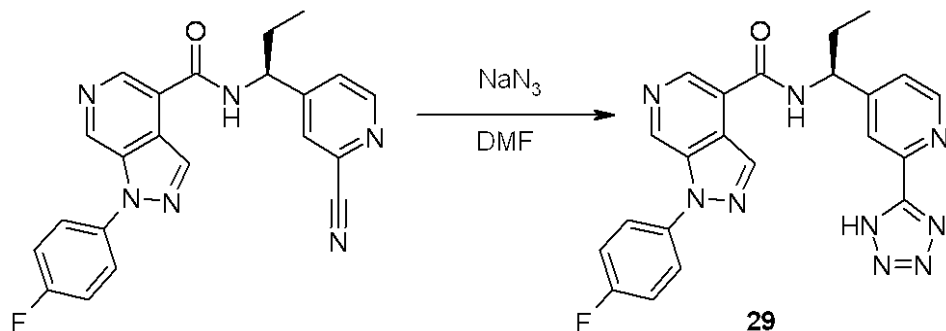
1 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - ピラゾロ[3,4-c]ピリジン - 4 - カルボン酸[1 - (1 - メチル - ピペリジン - 3 - イル) - プロピル] - アミド

【0152】

例29：1 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - ピラゾロ[3,4-c]ピリジン - 4 - カルボン酸{(S) - 1 - [2 - (1H - テトラゾール - 5 - イル) - ピリジン - 4 - イル] - プロピル} - アミド(29)の合成

【0153】

【化44】



1 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - ピラゾロ[3,4-c]ピリジン - 4 - カルボン酸[(S) - 1 - (2 - シアノ - ピリジン - 4 - イル) - プロピル] - アミド(75 mg、0.19 mmol)、アジ化ナトリウム(37 mg、0.58 mmol)およびDMF(1 mL)を密閉管に入れ、120℃で加温した。16時間後、反応物をアセトニトリルの水中4:1混合物で希釈し、濾過し、逆相クロマトグラフィーで精製した。カラムからの所望の分画を濃縮し、ジクロロメタンに溶解した。有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過して濃縮すると、表題化合物が得られた。

【0154】

例30：1 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - ピラゾロ[3,4-c]ピリジン - 4 - カルボン酸(2 - メタンスルホニル - ピリジン - 4 - イルメチル) - アミド(30)の合成

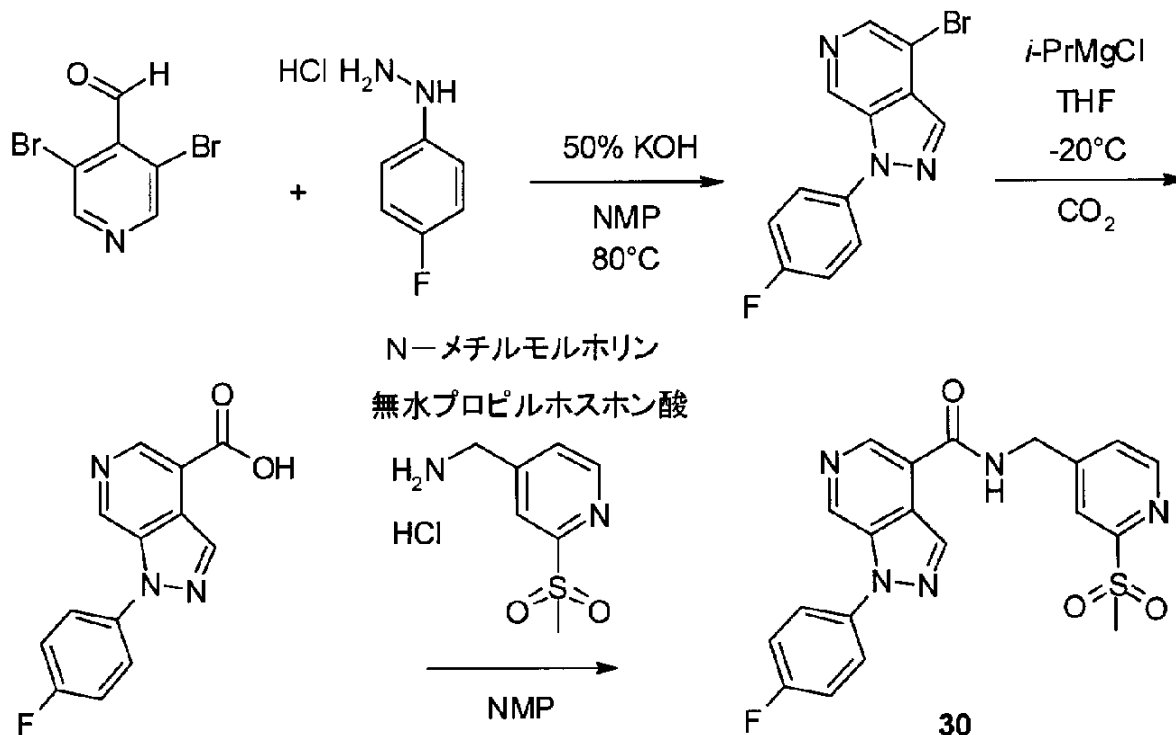
【0155】

10

20

30

【化 4 5】



1 L フラスコに、3,5-ジブロモピリジン-4-カルボキシアリド (50.0 g、188.7 mmol、1.0 当量) および 4-フルオロフェニルヒドラジン塩酸塩 (31.0 g、190.7 mmol、1.01 当量) を入れた。NMP (250 mL) を入れ、得られたスラリーを周囲温度で 2 時間攪拌した。85% KOH ペレット (27.4 g、415.2 mmol、2.2 当量) および水 (27.4 mL) から KOH 水溶液を調製し、この KOH 溶液を反応混合物に入れた。バッチを 80 に加熱し、この温度で 30 ~ 60 分間保持した。次いで、水 (250 mL) を 80 で入れ、得られたスラリーを 4 ~ 16 時間かけて周囲温度に冷却した。スラリーを濾過し、固体を水で洗浄し、炉内で真空下で乾燥させると、4-ブromo-1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジンが褐色固体として得られた (51.5 g、HPLC による純度 99.3 面積%、収率 93%)。

【0156】

1 L フラスコに、4-ブromo-1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン (50.0 g、171.1 mmol、1 当量) および THF (300 mL) を入れた。スラリーを -20 に冷却した。温度を -10 未満に維持するような速度で、i-PrMgCl 溶液 (128.2 mL、256.4 mmol、THF 中 2.0 M、1.5 当量) を入れた。バッチを -10 で 3 時間保持した。次いで、温度上昇がピークに達し、温度が降下し始めるまで、CO₂ ガスを反応混合物中にバブリングした。温度を 22 に調節し、i-PrOAc (325 mL) を添加した。濃 HCl (55 mL) および水 (195 mL) から、HCl 水溶液を調製した。この HCl 溶液の約 10 mL を反応混合物に入れ、pH 6 ~ 7 に到達させた。次いでバッチを 55 に加熱し、HCl 溶液の残りの約 240 mL を入れた。バッチを 1 時間かけて周囲温度に冷却し、この温度で 1 時間保持した。次いでバッチを濾過し、固体を水および i-PrOAc で洗浄した。固体を炉内で真空下で乾燥させると、1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸が黄色固体として得られた (38.4 g、純度 90 wt. %、収率 79%)。

【0157】

250 mL フラスコに、1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸 (10.0 g、33.9 mmol、87.2 wt. %、1.

10

20

30

40

50

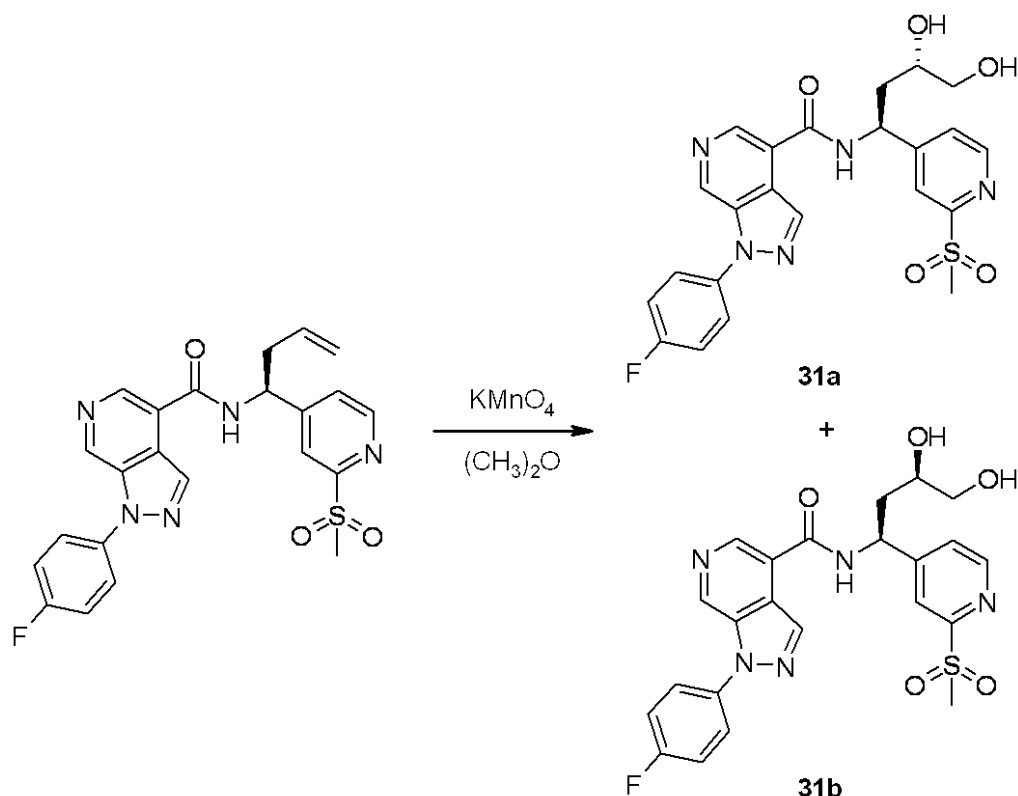
0 当量)、(2-(メチルスルホニル)ピリジン-4-イル)メタンアミン塩酸塩(8.54 g、37.3 mmol、97.3 wt. %、1.10 当量)、NMP(30 mL)、および最後にN-メチルモルホリン(18.6 mL、169.5 mmol、5.0 当量)を入れた。スラリーに、無水プロピルホスホン酸(23.97 mL、40.68 mmol、EtOAc中50 wt. %溶液、1.2 当量)を入れた。次いでバッチを60 に加熱し、この温度で1時間保持した。水(80 mL)を入れ、バッチを周囲温度に冷却し、1時間保持した。バッチを濾過し、固体を水で洗浄し、次いで炉内で真空下で乾燥させると、表題化合物が淡黄色固体として得られた(12.7 g、HPLCによる純度>99.5 面積%、収率88%)。

【0158】

例31: 1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(1S,3S)-3,4-ジヒドロキシ-1-(2-メタンスルホニル-ピリジン-4-イル)-ブチル]-アミド(31a)および1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(1S,3R)-3,4-ジヒドロキシ-1-(2-メタンスルホニル-ピリジン-4-イル)-ブチル]-アミド(31b)の合成

【0159】

【化46】



【0160】

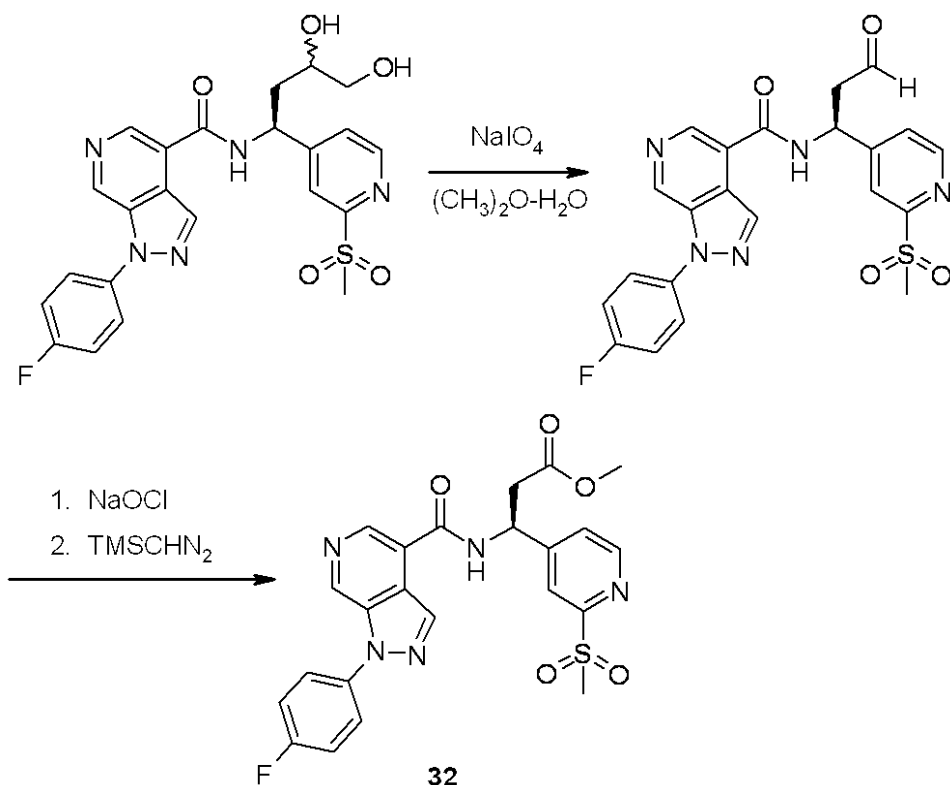
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(2-メタンスルホニル-ピリジン-4-イル)-ブト-3-エニル]-アミド(1.07 g、2.30 mmol)のアセトン(20 mL)および水(7 mL)中の室温溶液に、 KMnO_4 (472 mg、2.99 mmol)を添加した。28時間後、混合物をアセトンで希釈し、珪藻土を通して濾過し、濃縮した。次いで、混合物をEtOAc(50 mL)に溶解し、0.45 μm ナイロンAcrodiscを通して濾過し、濃縮した。粗混合物をジクロロメタン中0~10%メタノールの勾配を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製すると、表題化合物が単一のジアステレオマーとして得られた。暫定的にC(3)配置が帰属された。

【0161】

例 3 2 : (S) - 3 - { [1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボニル] - アミノ } - 3 - (2 - メタンスルホニル - ピリジン - 4 - イル) - プロピオン酸メチルエステル (3 2) の合成

【 0 1 6 2 】

【 化 4 7 】



10

20

【 0 1 6 3 】

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [(S) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 1 - (2 - メタンスルホニル - ピリジン - 4 - イル) - ブチル] - アミド (0 . 7 1 0 g 、 1 . 4 2 m m o l) のアセトン (1 8 m L) および水 (9 m L) の室温溶液に、 NaIO_4 (6 0 8 m g 、 2 . 8 4 m m o l) を添加した。18時間後、混合物をアセトンで洗浄しながら ($3 \times 20 \text{ mL}$) 珪藻土を通して濾過した。アセトンを真空下で除去し、水層をブライン (50 mL) で希釈し、 EtOAc ($3 \times 50 \text{ mL}$) で抽出した。合わせた有機層を硫化マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、蒸発させると、1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [(S) - 1 - (2 - メタンスルホニル - ピリジン - 4 - イル) - 3 - オキソ - プロピル] - アミドが白色固体として得られ、これを精製せずに使用した。

30

【 0 1 6 4 】

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [(S) - 1 - (2 - メタンスルホニル - ピリジン - 4 - イル) - 3 - オキソ - プロピル] - アミド (0 . 1 0 g 、 0 . 2 1 m m o l) および 2 - メチル - 2 - ブテン ($147 \mu\text{L}$ 、 1.39 mmol) の *t* - ブタノール (1 mL) 中の室温溶液に、80%の亜塩素酸ナトリウム (31 mg 、 0.28 mmol) およびリン酸二水素ナトリウム一水和物 (38 mg 、 0.28 mmol) の水 ($400 \mu\text{L}$) 中の溶液を加えた (添加すると発熱した) 。混合物を一晩攪拌し、次いで真空下で濃縮し、1 N HCl 水溶液で酸性化し ($\text{pH} = 2$) 、ブライン (25 mL) で希釈し、 EtOAc ($3 \times 50 \text{ mL}$) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過して濃縮すると、(S) - 3 - { [1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボニル] - アミノ } - 3 - (2 - メタンスルホニル - ピリジン - 4 - イル) - プロピオン酸が得られ、これをそれ以上精製することなく使用した。

40

50

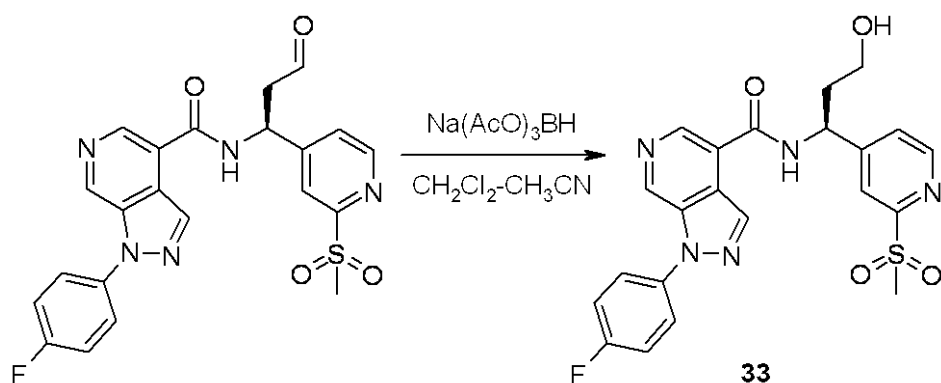
【 0 1 6 5 】

(S) - 3 - { [1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボニル] - アミノ } - 3 - (2 - メタンスルホニル - ピリジン - 4 - イル) - プロピオン酸のメタノール (1 m L) およびベンゼン (4 m L) 中のスラリーに、(トリメチルシリル) ジアゾメタンのヘキサン中 2 M 溶液 (1 2 6 μ L、0 . 2 5 2 m m o l) を添加した。1 0 分後、混合物は均質となり、得られた反応混合物を室温で 3 0 分間撹拌した。反応物を真空下で濃縮し、残渣をジクロロメタン中 0 ~ 8 % メタノールの勾配を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製すると、表題化合物が白色固体として得られた。

例 3 3 : 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [(S) - 3 - ヒドロキシ - 1 - (2 - メタンスルホニル - ピリジン - 4 - イル) - プロピル] - アミド (3 3) の合成

【 0 1 6 6 】

【 化 4 8 】



【 0 1 6 7 】

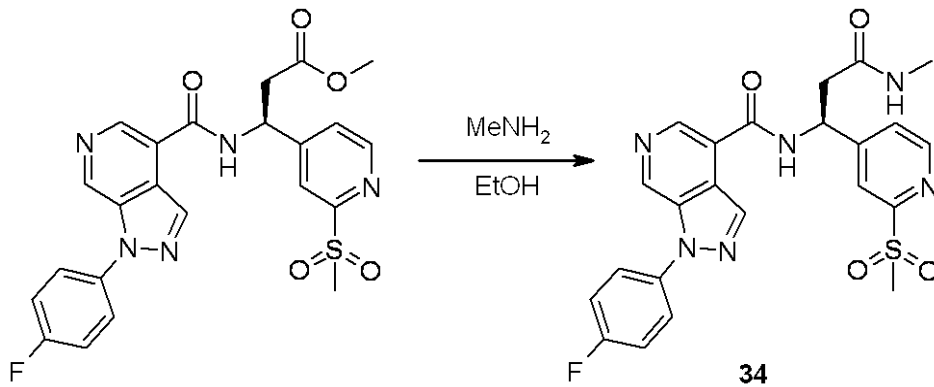
1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [(S) - 1 - (2 - メタンスルホニル - ピリジン - 4 - イル) - 3 - オキソ - プロピル] - アミド (0 . 1 0 m g、0 . 2 1 m m o l) の、ジクロロエタンの CH_3CN 中 9 : 1 混合物 (5 m L) 中の室温溶液に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (1 8 1 m g、0 . 8 5 4 m m o l) を添加した。3 6 時間後、反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (1 0 m L) でクエンチし、水層をジクロロメタン (3 \times 1 0 m L) で抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過して濃縮した。油状残渣をジクロロメタン中 0 ~ 8 % メタノールの勾配を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製すると、表題化合物が白色固体として得られた。

【 0 1 6 8 】

例 3 4 : 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [(S) - 1 - (2 - メタンスルホニル - ピリジン - 4 - イル) - 2 - メチルカルバモイル - エチル] - アミド (3 4) の合成

【 0 1 6 9 】

【化 4 9】



10

密閉管内の、(S)-3-{[1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボニル]-アミノ}-3-(2-メタンスルホニル-ピリジン-4-イル)-プロピオン酸メチルエステル(40 mg、0.08 mmol)の、エタノール中33%メチルアミン(0.300 mL、2.41 mmol)中の溶液を、80で加温した。16時間後、混合物を0に冷却し、濾過した。固体を冷MeOH(3×0.5 mL)で洗浄し、乾燥させると、表題化合物が白色固体として得られた。

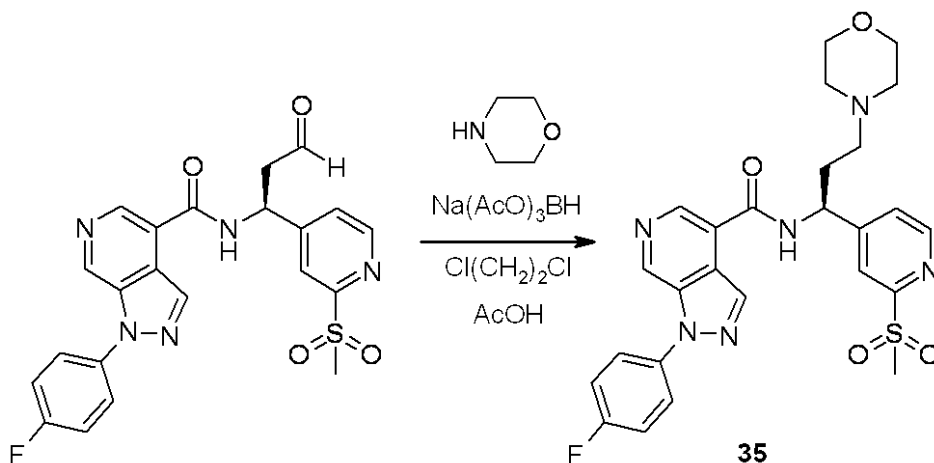
【0170】

例35:1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(2-メタンスルホニル-ピリジン-4-イル)-3-モルホリン-4-イル-プロピル]-アミド(35)の合成

20

【0171】

【化 5 0】



30

1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(2-メタンスルホニル-ピリジン-4-イル)-3-オキソ-プロピル]-アミド(40 mg、0.09 mmol)およびモルホリン(15 μL、0.17 mmol)のジクロロエタン(2 mL)中の溶液を、30分間攪拌した。次いで混合物を酢酸(9 μL、0.2 mmol)で酸性化し(pH=4)、次いでトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(36 mg、0.17 mmol)を添加した。2時間後、反応物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液(20 mL)でクエンチし、ジクロロメタン(3×20 mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過して濃縮した。油状残渣をEtOAc中0~10%メタノールの勾配を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。カラムからの固体材料に対し、H₂O(0.1% TFA)中5~95% MeCN(0.1% TFA)の20分勾配を使用する逆相HPLC(流速=25 mL/分)で2回目の精製を行った。カラムからの所望の分画を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液(2 mL)で塩基性とし、元の体積の半分まで濃縮し、EtOAc(3×10 mL)で抽出した

40

50

。合わせた有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過して濃縮すると、表題化合物が白色固体として得られた。

以下の化合物もまた、例 3 5 に記載の方法により調製した。

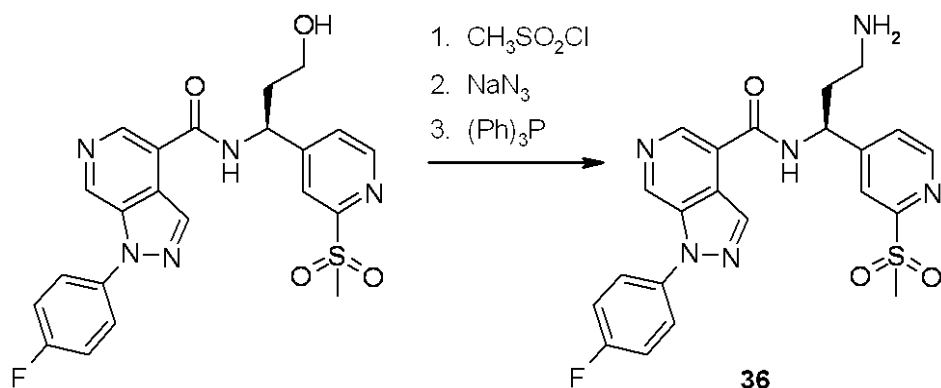
1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 { (S) - 1 - (2 - メタンスルホニル - ピリジン - 4 - イル) - 3 - [(2 - メトキシ - エチル) - メチル - アミノ] - プロピル } - アミド

【0172】

例 3 6 : 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [(S) - 3 - アミノ - 1 - (2 - メタンスルホニル - ピリジン - 4 - イル) - プロピル] - アミド (3 6) の合成

【0173】

【化 5 1】



【0174】

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [(S) - 3 - ヒドロキシ - 1 - (2 - メタンスルホニル - ピリジン - 4 - イル) - プロピル] - アミド (0.10 g、0.21 mmol) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (167 μL 、0.957 mmol) のジクロロメタン (20 mL) 中の溶液を、氷水 - ブライン浴中で冷却した。5 分後、塩化メタンスルホニル (25 μL 、0.32 mmol) を添加し、混合物が均質になるまで冷却浴を取り外した。混合物を再び氷浴中で冷却した。30 分後、混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液 (10 mL) でクエンチし、ブライン (10 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させて濃縮すると、メタンスルホン酸 (S) - 3 - { [1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 4 - カルボニル] - アミノ } - 3 - (2 - メタンスルホニル - ピリジン - 4 - イル) - プロピルエステルが得られ、これをそれ以上精製することなく使用した。

【0175】

メタンスルホン酸 (S) - 3 - { [1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 4 - カルボニル] - アミノ } - 3 - (2 - メタンスルホニル - ピリジン - 4 - イル) - プロピルエステル (122 mg、0.223 mmol) の DMF (2 mL) 中の室温溶液に、アジ化ナトリウム (19 mg、0.29 mmol) を添加した。72 時間後、反応物を水 (20 mL) でクエンチし、EtOAc (3 \times 20 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (20 mL)、ブライン (20 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過して濃縮した。混合物をジクロロメタン中 0 ~ 5 % メタノールの勾配で溶出しながらシリカゲルのプラグに通過させると、1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [(S) - 3 - アジド - 1 - (2 - メタンスルホニル - ピリジン - 4 - イル) - プロピル] - アミドが得られ、これをそれ以上精製することなく使用した。

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [(S) - 3 - アジド - 1 - (2 - メタンスルホニル - ピリジン - 4 - イル) - プロピル] - アミド (86 mg、0.17 mmol) の THF (7 mL) 中の室温溶液に、ト

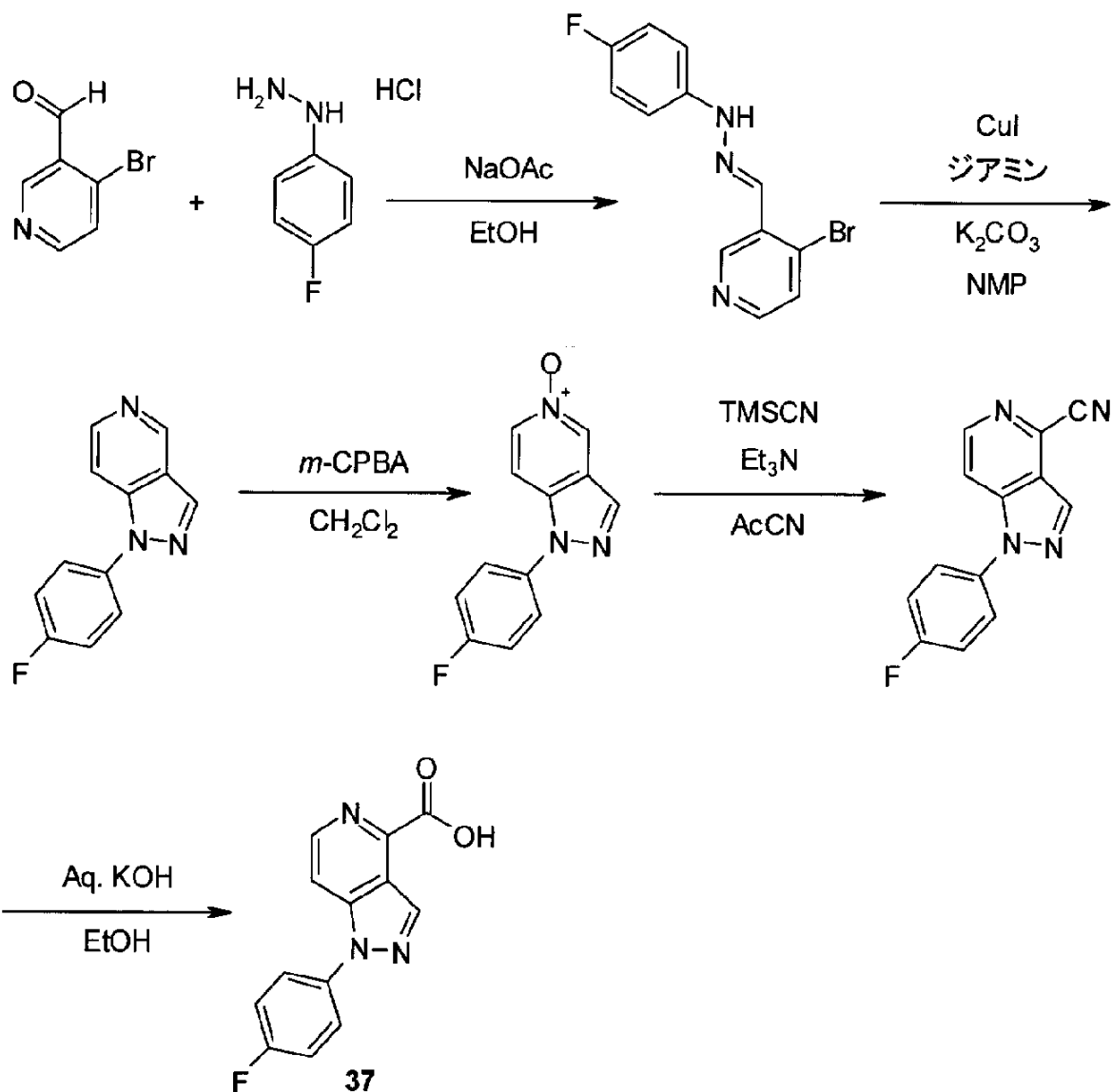
リフェニルホスフィン (57 mg、0.22 mmol) を添加し (ガスが発生した)、続いて水 (700 μ L) を添加した。75 時間後、混合物を濃縮し、アセトニトリルを添加し、溶液を 0.45 μ m ナイロン Acrodisc を通して濾過し、 H_2O (0.1% TFA) 中 5 ~ 95% MeCN (0.1% TFA) の 20 分勾配を使用する逆相 HPLC (流速 = 25 mL / 分) で精製した。所望の分画を凍結乾燥すると、表題化合物が黄色固体として得られた。

【0176】

例 37: 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - ピラゾロ [4,3-c] ピリジン - 4 - カルボン酸 (37) の合成

【0177】

【化 52】



【0178】

4 - プロモピリジン - 3 - カルバルデヒド (2.50 g、13.4 mmol) のエタノール (25 mL) および水 (5 mL) 中の溶液に、4 - フルオロフェニルヒドラジン塩酸塩 (2.38 g、14.6 mmol) を添加し (混合物は深紅に変色した)、続いて水 5 mL 中の酢酸ナトリウム (3.7 g、27 mmol) を添加した (混合物は明るい黄色に変色した)。混合物を 50 °C で 30 分間加温すると、橙色沈殿物が得られた。混合物を冷却し、水 (50 mL) で希釈し、濾過により固体を回収した。濾過ケーキを水で洗浄して乾燥させると、N - [1 - (4 - プロモピリジン - 3 - イル) - メト - (E) - イリデン] - N' - (4 - フルオロフェニル) - ヒドラジンが得られた。

【0179】

N - [1 - (4 - ブロモピリジン - 3 - イル) - メト - (E) - イリデン] - N ' - (4 - フルオロフェニル) - ヒドラジン (3 . 0 g 、 0 . 0 1 0 m o l) 、 Cu I (9 7 m g 、 0 . 5 1 m m o l) 、 t r a n s - N , N ' - ジメチルシクロヘキサン - 1 , 2 - ジアミン (5 9 5 μ L 、 3 . 7 7 m m o l) 、 および K_2CO_3 (2 . 8 g 、 0 . 0 2 0 m o l) の NMP (1 0 0 m L) 中の混合物を、120 で加温した。一晚攪拌後、混合物を塩化アンモニウム水溶液 (4 0 0 m L) で希釈し、得られた固体を濾過により回収した。固体を EtOAc に溶解し、水層を EtOAc で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製すると、1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジンが橙色固体として得られた。

10

【0180】

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン (0 . 9 2 0 g 、 4 . 3 1 m m o l) のジクロロメタン (5 0 m L) 中の溶液に、65 % m - クロロ安息香酸 (1 . 2 6 g 、 4 . 7 5 m m o l) を添加した。2時間後、混合物を EtOAc および水で希釈した。有機層を飽和 $NaHCO_3$ 水溶液、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過して濃縮すると、1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン 5 - オキシドが得られた。

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン 5 - オキシド (0 . 3 0 0 g 、 1 . 3 1 m m o l) のアセトニトリル (1 0 m L) 中の溶液に、シアン化トリメチルシリル (TMS-CN) (9 3 1 μ L 、 6 . 9 9 m m o l) 、続いて Et_3N (0 . 9 3 0 m L 、 6 . 6 9 m m o l) を添加し、混合物を還流で加温した。3時間後、混合物を水で希釈し、水で洗浄しながら濾過により固体を回収した。次いでフレーク状の固体をメタノールに溶解し、濃縮すると、1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 4 - カルボニトリルが得られた。

20

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 4 - カルボニトリル (1 4 0 m g 、 0 . 5 9 m m o l) の EtOH (1 0 m L) および 6 N KOH 水溶液 (1 . 5 m L) 中の混合物を、80 で加温した。一晚攪拌後、混合物を室温に冷却し、水で希釈し、濃縮した。追加の水、続いて酢酸を添加し、濾過により固体を回収すると、表題化合物が得られた。

30

【0181】

例3に記載の方法を使用して、1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸から以下の化合物を調製した。

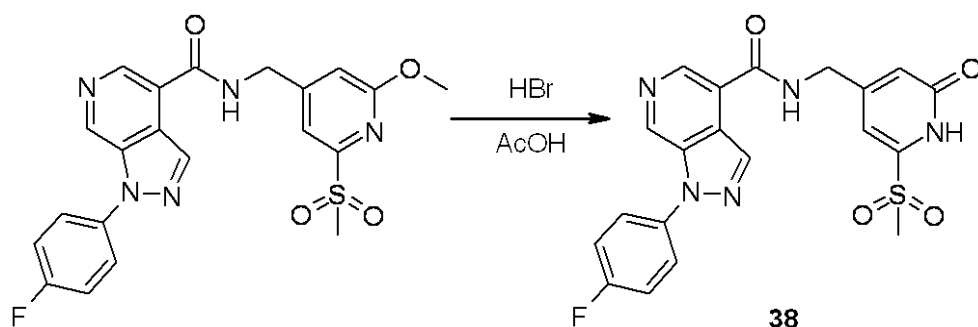
1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - スルホニルメチル) - ベンジルアミド

【0182】

例38：1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 (6 - メタンスルホニル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イルメチル) - アミド (38) の合成

【0183】

【化53】



38

40

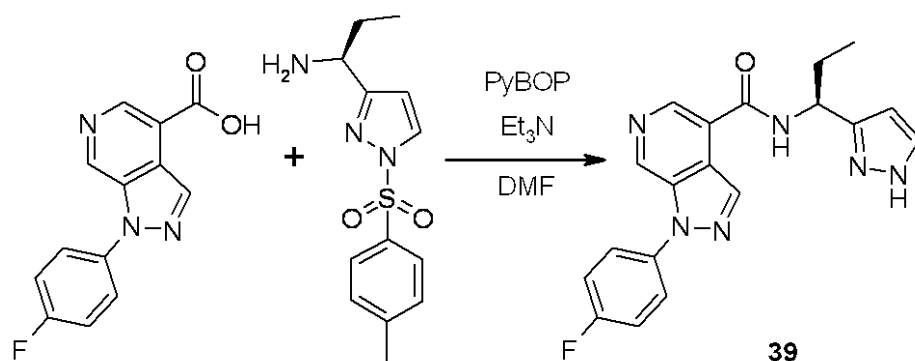
50

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 (2 - メタンスルホニル - 6 - メトキシ - ピリジン - 4 - イルメチル) - アミド (58 mg、0 . 13 mmol) の酢酸 (5 mL) 中の溶液に、48 % HBr 水溶液 (3 mL) を添加した。16 時間後、HPLC - MS は、所望の生成物への部分的変換を示した。次いで混合物を 60 で加温した。5 時間後、混合物を室温に冷却し、水 (25 mL) で希釈し、EtOAc (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (4 × 20 mL)、ブライン (20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を EtOAc 中 0 ~ 20 % MeOH の勾配を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製すると、表題化合物が黄白色結晶固体として得られた。

例 39 : 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [(S) - 1 - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) - プロピル] - アミド (39) の合成

【 0184 】

【 化 54 】



【 0185 】

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 (185 mg、0 . 800 mmol) の DMF 中の室温溶液に、PyBOP (360 mg、0 . 72 mmol) および Et₃N (152 mg、1 . 50 mmol) を添加した。30 分後、(S) - 1 - [1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - プロピルアミン (201 mg、0 . 720 mmol) を添加した。3 時間後、反応物を水で希釈し、EtOAc で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を逆相 HPLC で精製した。主要な分画を合わせ、溶媒を真空下で除去すると、表題化合物が得られた。

以下の化合物もまた、例 38 に記載の方法により、(S) - 1 - [1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] - プロピルアミンを使用して調製した。

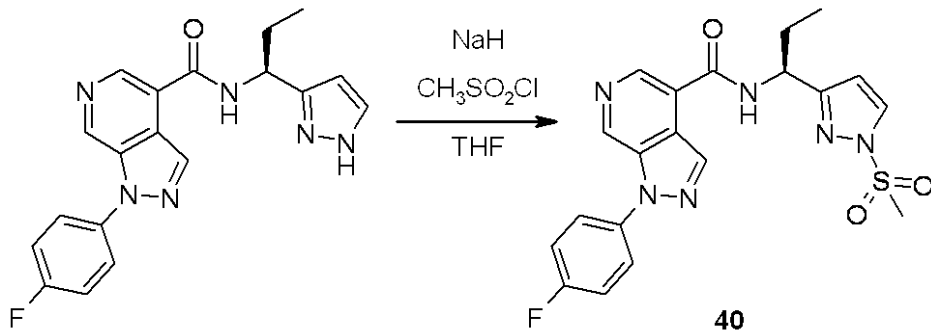
1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [(S) - 1 - (1 H - イミダゾール - 4 - イル) - プロピル] - アミド

【 0186 】

例 40 : 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [(S) - 1 - (1 - メタンスルホニル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - プロピル] - アミド (40) の合成

【 0187 】

【化55】



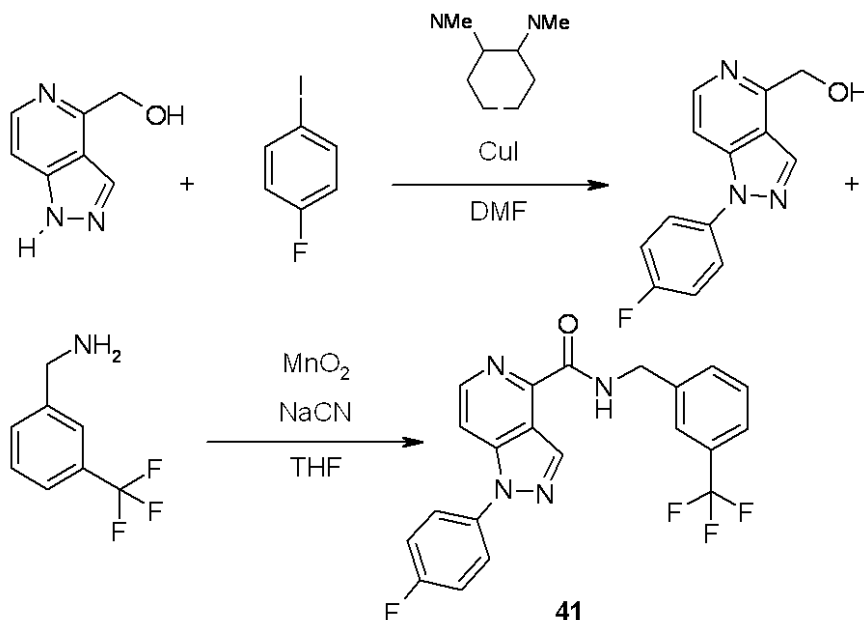
1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [(S) - 1 - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) - プロピル] - アミド (0 . 0 4 0 g 、 0 . 1 1 m m o l) の T H F 中の室温溶液に、鉍物油中 6 0 % 水素化ナトリウム (9 m g 、 0 . 2 m m o l) を添加した。20 分後、塩化メタンスルホニル (2 5 m g 、 0 . 2 2 m m o l) を添加した。3 時間後、反応物を飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、混合物を E t O A c で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をジクロロメタン中 5 % メタノールで溶出するシリカゲルクロマトグラフィー (カラムはジクロロメタン - E t ₃ N で平衡化した) で精製した。カラムからの材料をエーテル中で結晶化させると、表題化合物が得られた。

【0188】

例 4 1 : 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 3 - トリフルオロメチル - ベンジルアミド (4 1) の合成

【0189】

【化56】



【0190】

(1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 4 - イル) - メタノール (4 5 m g 、 0 . 3 0 m m o l) (M i c h a e l y , W . J . ら、米国特許第 5 3 0 0 4 7 8 号を参照されたい)、ヨウ化銅 (I) (6 m g 、 0 . 0 3 m m o l)、炭酸カリウム (4 0 m g) の混合物を、窒素で 1 0 分間パージし、次いでヨードベンゼン (8 7 m g 、 0 . 3 9 m m o l) および N , N ' - ジメチルシクロヘキシル - 1 , 2 - ジアミン (8 . 6 m g 、 0 . 0 6 m m o l) の D M F (5 m L) 中の溶液を添加した。混合物を 1 2 0 で 3 時間加熱した。次いで反応物を室温に冷却し、酸性となるまで 1 N H C l で希釈し、E t O A c で抽出した (3 回)。合わせた有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、真空下で濃縮する

と、黄色固体が得られ、これは、プロトンNMRによると、N - 1およびN - 2 - 置換アザインダゾールの4 : 1混合物であった。粗材料をジクロロメタン中0.5 ~ 10%メタノールの勾配を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製すると、[1 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - ピラゾロ[4,3-c]ピリジン - 4 - イル] - メタノールが得られた。

【0191】

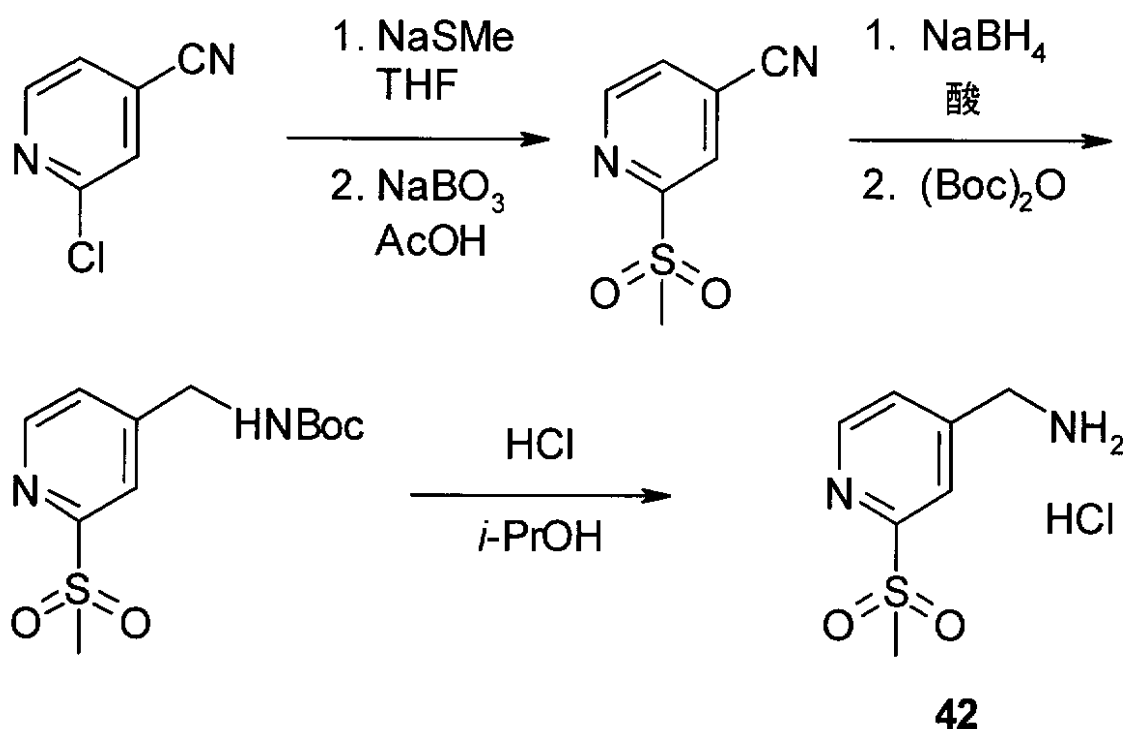
[1 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - ピラゾロ[4,3-c]ピリジン - 4 - イル] - メタノール(20mg、0.08mmol)、3 - トリフルオロメチルベンジルアミン(71mg、0.41mmol)およびシアン化ナトリウム(4mg、0.08mmol)のTHF(2mL)中の混合物に、酸化マンガン(IV)(107mg、1.23mmol)を添加した。30分後、追加の酸化マンガン(IV)(107mg、1.23mmol)を添加した。18時間後、反応物を珪藻土のパッドを通して濾過し、真空下で濃縮した。混合物をジクロロメタン中0 ~ 5%メタノールの勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製すると、表題化合物が黄色固体として得られた。

【0192】

例42：(2 - (メチルスルホニル)ピリジン - 4 - イル)メタンアミン塩酸塩(42)の合成

【0193】

【化57】



【0194】

NaSMe(6.74g、90wt.%、1.2当量)をフラスコに入れ、続いてTHF(10mL)を入れた。スラリーに、2 - クロロ - 4 - シアノピリジン(10.0g、72.2mmol、1.0当量)のTHF(20mL)中の溶液を入れた。反応混合物を50で2時間加熱した。次いで、バッチをNaBO₃・4H₂O(33.31g、3.0当量)で、続いてAcOH(50mL)で処理した。反応混合物を55で16時間加熱した。THFを若干の真空下で55で留去し、得られた白色スラリーを水(120mL)で処理し、周囲温度に冷却し、1時間保持した。バッチを濾過し、固体を水で十分に洗浄し、次いで炉内で真空下で乾燥させると、2 - (メチルスルホニル)イソニコチノニトリルが白色固体として得られた(7.65g、HPLCによる純度>99.5面積%、収率58%)。

【0195】

2 - (メチルスルホニル) イソニコチノニトリル (10.93 g、60.0 mmol、1.0 当量)、 NaBH_4 (3.41 g、90.0 mmol、1.5 当量) および臭化亜鉛 (1.35 g、6.0 mmol、0.1 当量) を、250 mL フラスコに入れた。THF (60 mL) を入れ、スラリーを 0 ~ 5 °C に冷却した。温度を 20 °C 未満に維持し、水素発生を制御するような速度で、TFA (6.69 mL、90.0 mmol、1.5 当量) を入れた。添加後、バッチを周囲温度で 1 ~ 2 時間撹拌した。次いで、反応混合物を 0 ~ 5 °C に冷却し、メタノール (10 mL) で、続いて水 (40 mL) で、最後に二炭酸ジ - tert - ブチル (15.06 g、69.0 mmol、1.15 当量) の THF (10 mL) 中の溶液で処理した。バッチを周囲温度で 2 時間撹拌し、次いで THF および MeOH を、真空下で 55 °C での蒸留により除去した。得られたスラリーに、水 (40 mL)、トルエン (20 mL) およびヘプタン (40 mL) を添加した。スラリーを周囲温度で 1 時間撹拌し、濾過した。固体を水およびヘプタンで洗浄し、次いで炉内で真空下で乾燥させると、tert - ブチル (2 - (メチルスルホニル) ピリジン - 4 - イル) メチルカルバメートがオフホワイトの固体として得られた (13.25 g、純度 97.9 wt. %、収率 76 %)。

10

【0196】

500 mL 反応器に、tert - ブチル (2 - (メチルスルホニル) ピリジン - 4 - イル) メチルカルバメート (20.0 g、65.65 mmol、94.0 wt. %)、続いて i - PrOH (140 mL) を入れた。スラリーを撹拌し、濃 HCl (16.4 mL、196.96 mmol、3.0 当量) で処理し、次いで 65 °C に加熱し、この温度で 3 時間保持した。バッチを 20 ~ 25 °C に冷却し、この温度で少なくとも 2 時間保持し、次いで濾過した。固体を i - PrOH で洗浄し、次いで炉内で真空下で乾燥させると、表題化合物が白色固体として得られた (13.45 g、純度 > 99 wt. %、収率 92 %)。

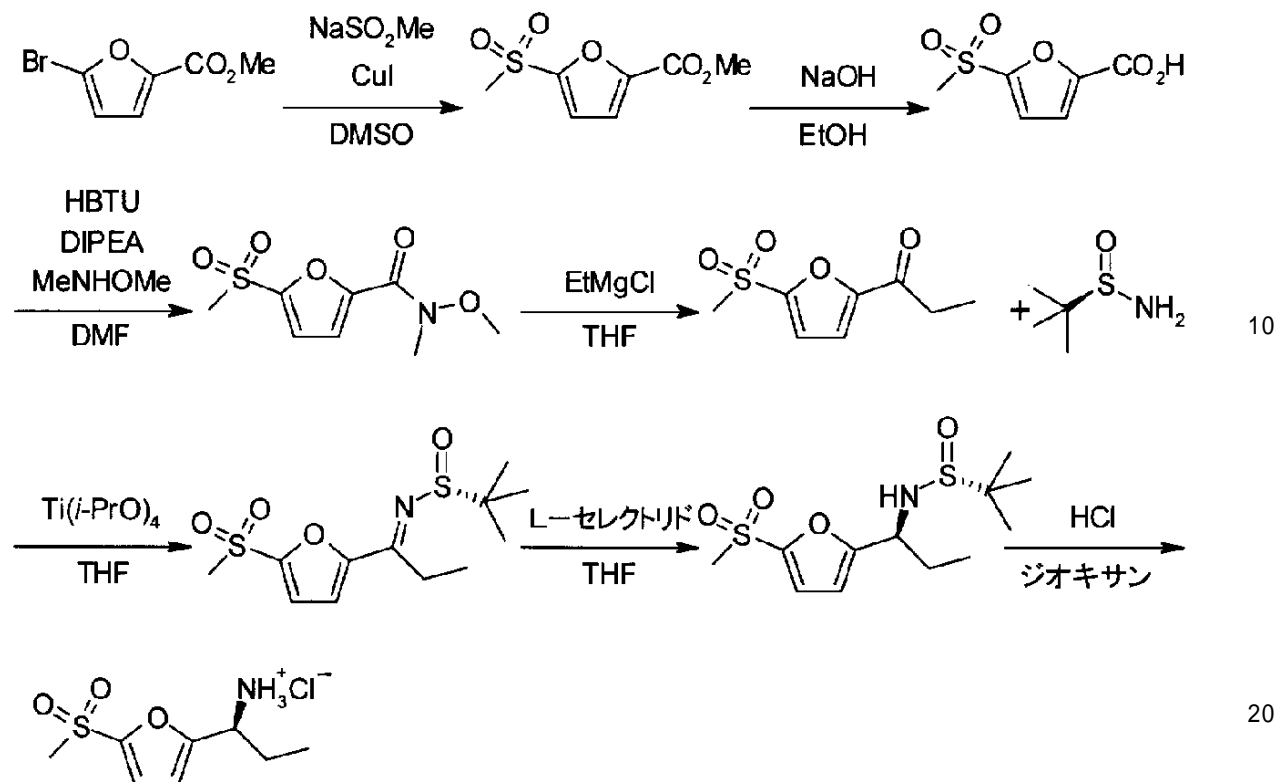
20

【0197】

例 43 : (S) - 1 - (5 - メタンスルホニル - フラン - 2 - イル) - プロピルアミン塩酸塩 (43) の合成

【0198】

【化 5 8】



43

【 0 1 9 9 】

5 - ブロモ - フラン - 2 - カルボン酸メチルエステル (4 . 7 g 、 2 3 m m o l) の D M S O (2 5 m L) 中の溶液に、メタンスルフィン酸ナトリウム (5 . 5 g 、 4 6 m m o l) 、続いてヨウ化銅 (I) (4 . 4 g 、 2 3 m m o l) を添加した。次いで、混合物を 1 1 0 ° で 2 時間加熱した。反応物を水 (1 0 0 m L) および酢酸エチル (1 0 0 m L) で希釈し、珪藻土を通して濾過した。水層を分離し、酢酸エチル (3 × 5 0 m L) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2 × 5 0 m L) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過して濃縮すると、5 - メタンスルホニル - フラン - 2 - カルボン酸メチルエステルが得られた。

30

【 0 2 0 0 】

5 - メタンスルホニル - フラン - 2 - カルボン酸メチルエステル (2 . 9 4 g 、 1 4 . 4 m m o l) の E t O H (1 0 0 m L) 中の溶液に、水酸化ナトリウムの 2 N 水溶液 (4 0 m L 、 8 0 m m o l) を添加した。混合物を 8 0 ° で 4 時間加温し、次いで真空下で濃縮してエタノールを除去した。次いで混合物を 1 N H C l 水溶液で酸性化し、酢酸エチル (4 × 3 0 m L) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2 × 1 0 0 m L) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過して濃縮すると、5 - メタンスルホニル - フラン - 2 - カルボン酸が得られた。

40

【 0 2 0 1 】

5 - メタンスルホニル - フラン - 2 - カルボン酸 (1 . 1 g 、 5 . 8 m m o l) の D M F (2 0 m L) 中の溶液に、H B T U (2 . 8 g 、 8 . 7 m m o l) および D I P E A (3 . 2 m L 、 1 7 . 4 m m o l) を添加した。1 0 分間攪拌後、N , O - ジメチルヒドロキシアミン塩酸塩 (0 . 8 5 g 、 0 . 7 1 m m o l) を添加した。1 8 時間後、混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (5 0 m L) で希釈し、酢酸エチル (4 × 2 5 m L) で抽出した。合わせた有機層をブライン (3 0 m L) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過して真空下で濃縮すると、5 - メタンスルホニル - フラン - 2 - カルボン酸メトキシ - メチル - アミドが得られた。

【 0 2 0 2 】

50

5 - メタンスルホニル - フラン - 2 - カルボン酸メトキシ - メチル - アミド (1 . 4 8 g、6 . 3 6 m m o l) の T H F (3 0 m L) 中の冷却 (0) 溶液に、塩化エチルマグネシウムの T H F 中 2 M 溶液 (7 . 0 m L、1 4 m m o l) を添加した。次いで、混合物を攪拌しながら徐々に加温した。1 8 時間後、混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液 (5 0 m L) でクエンチし、次いで酢酸エチル (5 0 m L) で希釈した。水相を分離し、酢酸エチル (3 × 3 0 m L) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過して濃縮すると、1 - (5 - メタンスルホニル - フラン - 2 - イル) - プロパン - 1 - オンが得られた。

1 - (5 - メタンスルホニル - フラン - 2 - イル) - プロパン - 1 - オン (1 . 1 g、5 . 5 m m o l) の T H F (3 0 m L) 中の溶液に、(R) - (+) - 2 - メチル - 2 - プロパンスルフィンアミド (0 . 7 5 0 g、6 . 0 6 m m o l) およびチタン (I V) イソプロポキシド (6 m L、2 5 m m o l) を添加し、混合物を還流で加温した。1 8 時間後、混合物を室温に冷却し、ジエチルエーテル (1 0 0 m L) および水 (6 m L) で希釈した。混合物を 1 0 分間攪拌し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗生成物を 0 ~ 8 0 % E t O A c - ヘキサンの勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製すると、(R) - 2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィン酸 [1 - (5 - メタンスルホニル - フラン - 2 - イル) - プロプ - (E) - イリデン] - アミドが得られた。

【 0 2 0 3 】

(R) - 2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィン酸 [1 - (5 - メタンスルホニル - フラン - 2 - イル) - プロプ - (E) - イリデン] - アミド (0 . 3 6 0 g、1 . 1 8 m m o l) の T H F (1 5 m L) 中の冷却 (- 7 8) 溶液に、L - セレクトリド (2 . 4 m L、2 . 4 m m o l) の T H F 中 1 M 溶液を、数回に分けて添加した。2 時間攪拌後、混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液 (1 0 0 m L) でクエンチし、酢酸エチル (3 × 2 0 m L) で抽出した。合わせた有機層をブライン (1 0 m L) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗残渣をヘキサン中 0 ~ 1 0 0 % 酢酸エチルの勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製すると、(R) - 2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィン酸 [(S) - 1 - (5 - メタンスルホニル - フラン - 2 - イル) - プロピル] - アミドが得られた。

【 0 2 0 4 】

(R) - 2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィン酸 [(S) - 1 - (5 - メタンスルホニル - フラン - 2 - イル) - プロピル] - アミド (0 . 5 3 0 g、1 . 7 2 m m o l) のメタノール (5 m L) 中溶液に、ジオキサン中 4 N H C l (2 m L、8 m m o l) を添加した。1 時間後、混合物を真空下で濃縮すると、(S) - 1 - (5 - メタンスルホニル - フラン - 2 - イル) - プロピルアミン塩酸塩が得られた。

例 4 4 : (S) - 1 - (2 - クロロ - 6 - メタンスルホニル - ピリジン - 4 - イル) - プロピルアミン (4 4) の合成

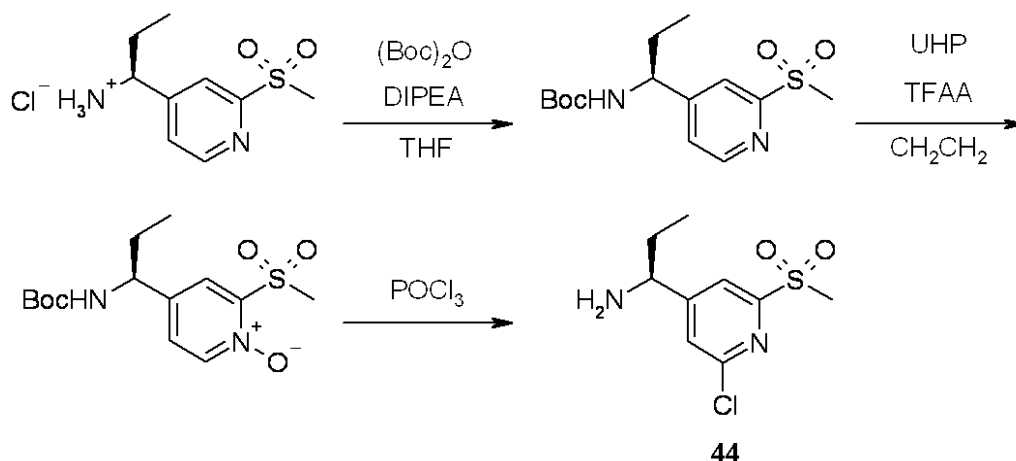
【 0 2 0 5 】

10

20

30

【化 5 9】



10

【0206】

(S)-1-(2-メタンスルホニル-ピリジン-4-イル)-プロピルアミン塩酸塩(3.47 g、13.9 mmol)のTHF(50 mL)中の懸濁液に、DIPEA(7.3 mL、42 mmol)および二炭酸ジ-tert-ブチル(3.2 g、15 mmol)を添加した。次いで、混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液(50 mL)、ブライン(50 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過して濃縮すると、[(S)-1-(2-メタンスルホニル-ピリジン-4-イル)-プロピル]-カルバミン酸tert-ブチルエステルが得られた。

20

【0207】

[(S)-1-(2-メタンスルホニル-ピリジン-4-イル)-プロピル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(2 g、6 mmol)のジクロロメタン(50 mL)中の溶液に、過酸化尿素(UHP)(1.26 g、13.4 mmol)を添加した。次いで、混合物を0℃に冷却し、無水トリフルオロ酢酸(1.8 mL、13 mmol)を徐々に添加した。混合物を徐々に室温に加温し、16時間撹拌した。反応物を飽和亜硫酸ナトリウム水溶液(20 mL)でクエンチし、15分間撹拌した。次いで、混合物を酢酸エチル(3×30 mL)で抽出し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過して濃縮すると、[(S)-1-(2-メタンスルホニル-1-オキシ-ピリジン-4-イル)-プロピル]-カルバミン酸tert-ブチルエステルが得られた。

30

【0208】

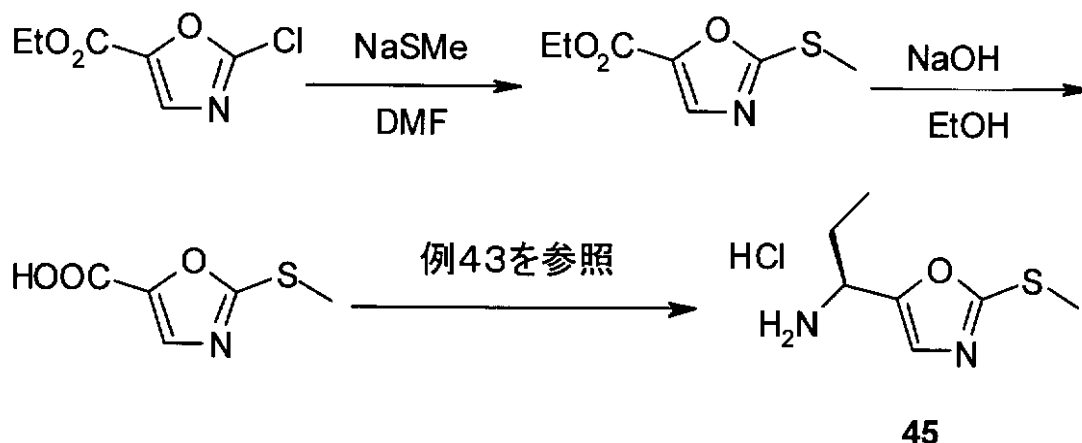
[(S)-1-(2-メタンスルホニル-1-オキシ-ピリジン-4-イル)-プロピル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(1.7 g、5.2 mmol)のオキシ塩化リン(10 mL)中の溶液を、還流で10分間加温した。次いで、混合物を複数回に分けて氷水(100 mL)に添加し、30分間激しく撹拌した。次いで、溶液を飽和炭酸ナトリウムで塩基性とし、次いで酢酸エチル(4×30 mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(2×50 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮すると、表題化合物が得られた。

40

例45：(S)-1-(2-メチルスルファニル-オキサゾール-5-イル)-プロピルアミン塩酸塩(45)の合成

【0209】

【化 6 0】



10

【 0 2 1 0】

2 - クロロ - オキサゾール - 5 - カルボン酸エチルエステル (4 g、22 mmol) の DMF (75 mL) 中の溶液に、ナトリウムチオメトキシド (1.8 g、25.7 mmol) を添加した。混合物を 50 に加熱すると、黄色溶液が得られた。18 時間後、混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液 (50 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮すると、2 - エチルスルファニル - オキサゾール - 5 - カルボン酸エチル

20

2 - エチルスルファニル - オキサゾール - 5 - カルボン酸エチルエステル (4.6 g、24.57 mmol) のエタノール (100 mL) の溶液に、水酸化ナトリウムの 2 N 水溶液 (37 mL、74 mmol) を添加した。混合物を 80 で 4 時間加熱し、次いで真空下で濃縮してエタノールを除去した。次いで、残りの水溶液を 1 N HCl で酸性化し、酢酸エチル (4 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2 × 100 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮すると、2 - メチルスルファニル - オキサゾール - 5 - カルボン酸が得られた。

例 43 に記載の方法と同じ方法を使用して、ワインレブアミドを介して 2 - メチルスルファニル - オキサゾール - 5 - カルボン酸を (S) - 1 - (2 - メチルスルファニル - オキサゾール - 5 - イル) - プロピルアミン塩酸塩 (45) に変換した。

30

【 0 2 1 1】

メチルマグネシウムブロミドをエチルマグネシウムクロリドと置換した以外は、例 43 に記載の方法と同じ方法を使用して、ワインレブアミドを介して 2 - メチルスルファニル - オキサゾール - 5 - カルボン酸を (S) - 1 - (2 - メチルスルファニル - オキサゾール - 5 - イル) - エチルアミン塩酸塩に変換した。

例 43 に記載の方法と同じ方法を使用して、ワインレブアミドを介して 2 - メチルスルファニル - オキサゾール - 4 - カルボン酸を (S) - 1 - (2 - メチルスルファニル - オキサゾール - 4 - イル) - プロピルアミン塩酸塩に変換した。

【 0 2 1 2】

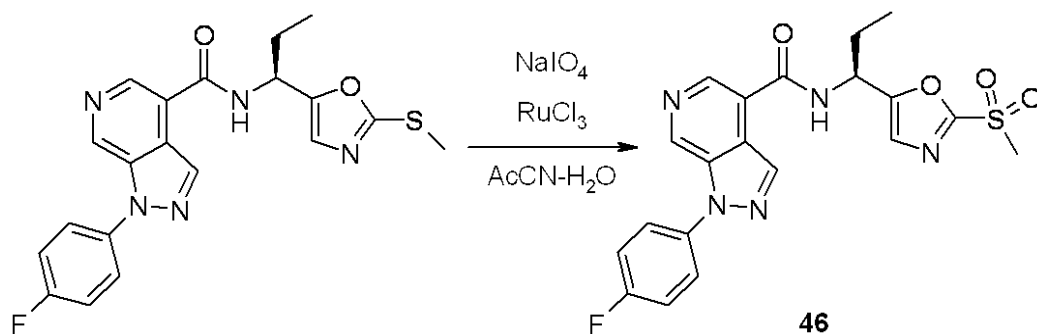
メチルマグネシウムブロミドをエチルマグネシウムクロリドと置換した以外は、例 43 に記載の方法と同じ方法を使用して、ワインレブアミドを介して 2 - メチルスルファニル - オキサゾール - 4 - カルボン酸を (S) - 1 - (2 - メチルスルファニル - オキサゾール - 4 - イル) - エチルアミン塩酸塩に変換した。

40

例 46 : 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [(S) - 1 - (2 - メタンスルホニル - オキサゾール - 5 - イル) - プロピル] - アミド (46) の合成

【 0 2 1 3】

【化 6 1】



10

【 0 2 1 4 】

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [(S) - 1 - (2 - メチルスルファニル - オキサゾール - 5 - イル) - プロピル] - アミド (0 . 1 g , 0 . 2 m m o l) のアセトニトリル (2 5 m L) および水 (5 m L) の混合物中の溶液に、過ヨウ素酸ナトリウム (0 . 1 5 5 g , 0 . 7 2 5 m m o l) 、続いて三塩化ルテニウム (5 m g , 0 . 0 2 m m o l) を添加した。6 時間後、混合物を濾過し、濾液を水 (5 0 m L) で希釈し、酢酸エチル (3 × 5 0 m L) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗材料を酢酸エチルに溶解し、シリカのパッドに通過させた。パッドからの材料を酢酸エチル - ヘキサンから結晶化させると、表題化合物が得られた。

20

例 4 6 に記載の方法と同じ方法を使用して、1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [(S) - 1 - (2 - メチルスルファニル - オキサゾール - 5 - イル) - エチル] - アミドを、1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [(S) - 1 - (2 - メタンシルホニル - オキサゾール - 5 - イル) - エチル] - アミドに変換した。

【 0 2 1 5 】

例 4 6 に記載の方法と同じ方法を使用して、1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [(S) - 1 - (2 - メチルスルファニル - オキサゾール - 4 - イル) - プロピル] - アミドを、1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [(S) - 1 - (2 - メタンシルホニル - オキサゾール - 4 - イル) - プロピル] - アミドに変換した。

30

【 0 2 1 6 】

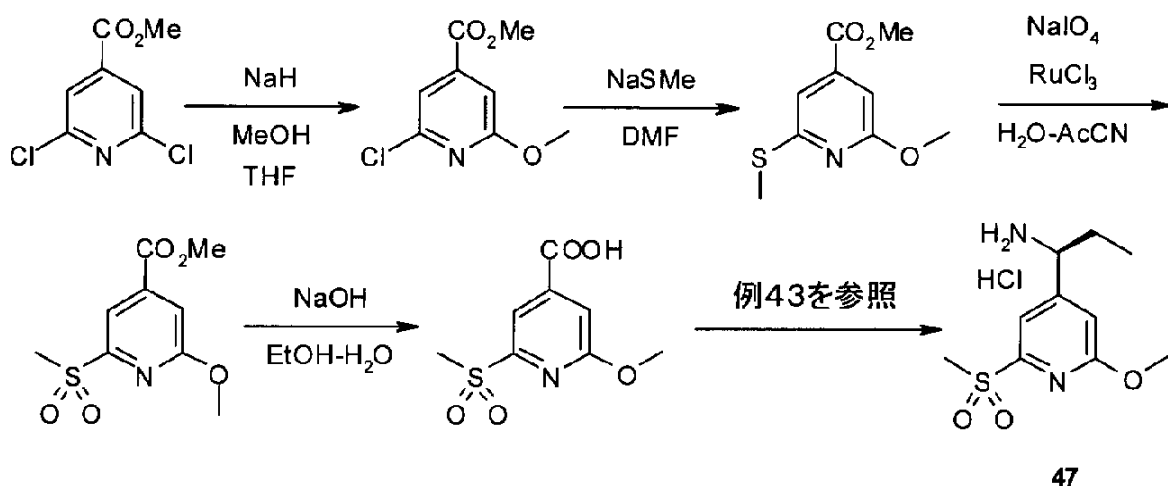
例 4 6 に記載の方法と同じ方法を使用して、1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [(S) - 1 - (2 - メチルスルファニル - オキサゾール - 4 - イル) - エチル] - アミドを、1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [(S) - 1 - (2 - メタンシルホニル - オキサゾール - 4 - イル) - エチル] - アミドに変換した。

例 4 7 : (S) - 1 - (2 - メタンシルホニル - 6 - メトキシ - ピリジン - 4 - イル) - プロピルアミン塩酸塩の合成

【 0 2 1 7 】

40

【化 6 2】



【0218】

乾燥メタノール（2.2 mL、53 mmol）のTHF（200 mL）中の溶液に、水素化ナトリウム（2.12 g、53 mmol）を窒素気流下で複数回に分けて添加した。ガスの発生が止んだら、2,6-ジクロロ-イソニコチン酸メチルエステル（10.0 g、48.5 mmol）を添加した。2時間攪拌後、反応物を飽和塩化アンモニウム水溶液（100 mL）で希釈し、酢酸エチル（4 × 50 mL）で抽出した。合わせた有機物をブ

20

ラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮すると、2-クロロ-6-メトキシ-イソニコチン酸メチルエステルが得られた。

2-クロロ-6-メトキシ-イソニコチン酸メチルエステル（8.5 g、42 mmol）のDMF（100 mL）中の攪拌溶液に、ナトリウムチオメトキシド（3.22 g、41.6 mmol）を添加すると、黄色溶液が得られた。18時間後、混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液（100 mL）でクエンチし、酢酸エチル（4 × 50 mL）で抽出した。合わせた有機層をブライン（50 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮すると、2-メトキシ-6-メチルスルファニル-イソニコチン酸メチルエステルが得られた。

【0219】

30

2-メトキシ-6-メチルスルファニル-イソニコチン酸メチルエステル（4.7 g、22 mmol）のアセトニトリル（180 mL）および水（40 mL）中の溶液に、過ヨウ素酸ナトリウム（14.15 g、16.16 mmol）、続いて三塩化ルテニウム（20 mg、0.1 mmol）を添加した。6時間後、混合物を濾過し、濾液を水（50 mL）で希釈し、酢酸エチル（4 × 50 mL）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過して濃縮すると、2-メタンスルホニル-6-メトキシ-イソニコチン酸メチルエステルが得られた。

2-メタンスルホニル-6-メトキシ-イソニコチン酸メチルエステル（4.3 g、17.5 mmol）のエタノール（75 mL）中の溶液に、2 N 水酸化ナトリウム水溶液（35 mL、70 mmol）を添加した。混合物を80℃で4時間加熱し、次いで真空下で濃縮してエタノールを除去した。残りの水溶液を1 N HCl水溶液で酸性化し、酢酸エチル（4 × 30 mL）で抽出した。合わせた有機層をブライン（2 × 100 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮すると、2-メタンスルホニル-6-エトキシ-イソニコチン酸が得られた。

40

【0220】

例43に記載の方法と同じ方法を使用して、ワインレブアミドを介して2-メタンスルホニル-6-エトキシ-イソニコチン酸を（S）-1-（2-メタンスルホニル-6-メトキシ-ピリジン-4-イル）-プロピルアミン塩酸塩（47）に変換した。

【0221】

また、グリニャール付加中、エチルマグネシウムクロリドの代わりにメチルマグネシウ

50

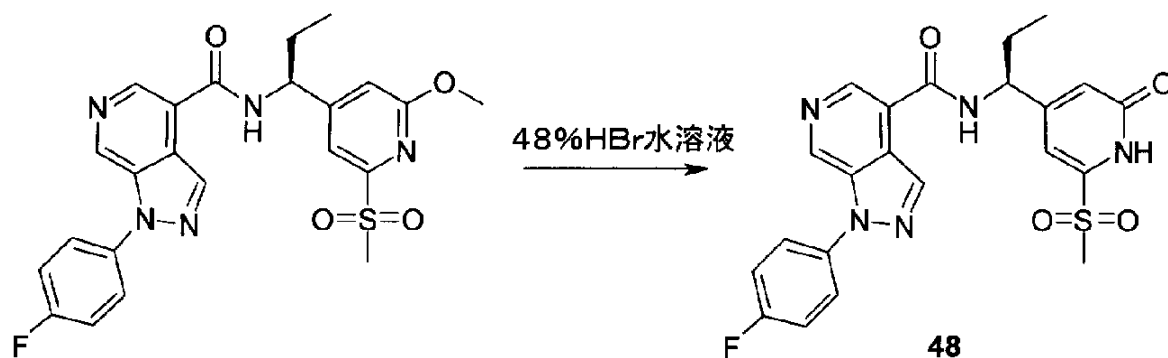
ムブロミドをワインレブアミドに添加して対応するメチルケトンを得た以外は、例 4 3 に記載の方法に従い、2 - メタンスルホニル - 6 - エトキシ - イソニコチン酸のワインレブアミドを (S) - 1 - (2 - メタンスルホニル - 6 - メトキシ - ピリジン - 4 - イル) - エチルアミン塩酸塩に変換した。

【0222】

例 4 8 : 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - ピラゾロ[3, 4 - c]ピリジン - 4 - カルボン酸 [(S) - 1 - (6 - メタンスルホニル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル) - プロピル] - アミド (4 8) の合成

【0223】

【化 6 3】



1 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - ピラゾロ[3, 4 - c]ピリジン - 4 - カルボン酸 [(S) - 1 - (2 - メタンスルホニル - 6 - メトキシ - ピリジン - 4 - イル) - プロピル] - アミド (0.150 g、310 mmol) の 48% 臭化水素酸水溶液 (7.0 mL、42 mmol) 中の溶液を、60 で加温した。5 時間後、混合物を室温に冷却し、水 (25 mL) で希釈し、酢酸エチル (4 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和重炭酸ナトリウム (4 × 20 mL)、ブライン (20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。粗材料を酢酸エチル - エーテルで磨砕すると、表題化合物が得られた。

以下の化合物もまた、例 4 8 に記載の方法により調製した。

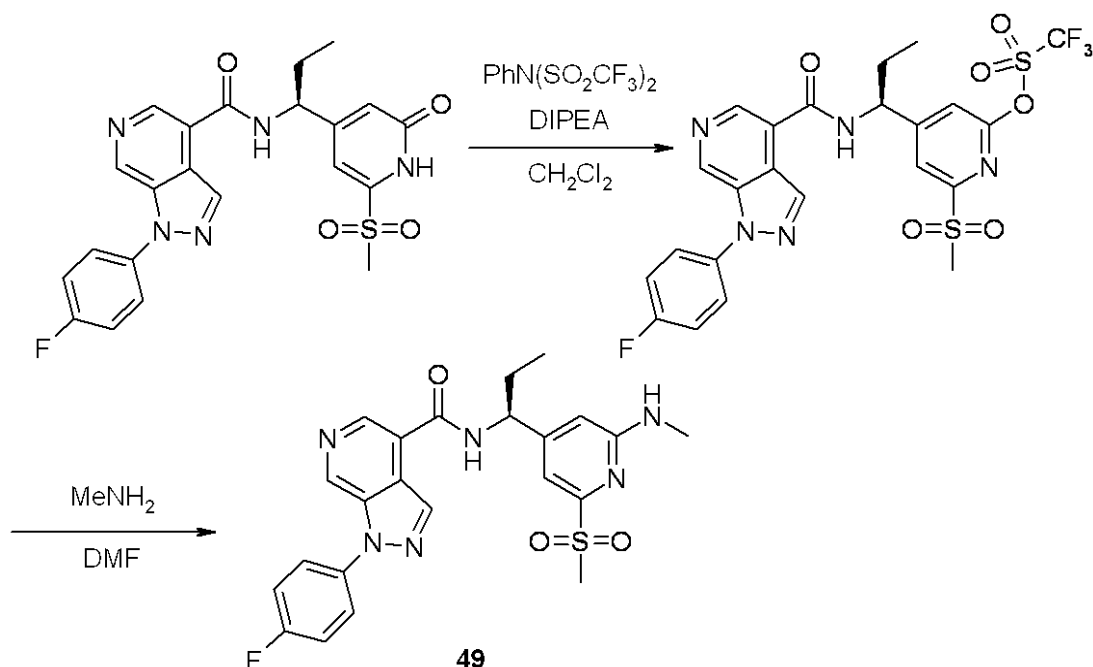
1 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - ピラゾロ[3, 4 - c]ピリジン - 4 - カルボン酸 [(S) - 1 - (6 - メタンスルホニル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル) - エチル] - アミド

【0224】

例 4 9 : 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - ピラゾロ[3, 4 - c]ピリジン - 4 - カルボン酸 [(S) - 1 - (2 - メタンスルホニル - 6 - メチルアミノ - ピリジン - 4 - イル) - プロピル] - アミド (4 9) の合成

【0225】

【化 6 4】



10

【 0 2 2 6 】

20

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [(S) - 1 - (6 - メタンスルホニル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル) - プロピル] - アミド (0 . 8 0 0 g 、 1 . 7 0 m m o l) のジクロロメタン (3 0 m L) 中の溶液に、N - フェニルトリフルオロメタンスルホンイミド (0 . 9 3 0 、 2 . 5 7 m m o l) 、続いて D I P E A (0 . 4 5 m L 、 2 . 6 m m o l) を添加した。混合物を一晩撹拌した。LC - MS は、出発材料の約 7 0 % が変換されたことを示した。追加の N - フェニルトリフルオロメタンスルホンイミド (0 . 5 当量) および D I P E A (0 . 5 当量) を添加した。6 時間後、混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液 (3 0 m L) で希釈し、酢酸エチル (4 × 1 5 m L) で抽出した。合わせた有機層をブライン (3 0 m L) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗材料をヘキサン中 0 ~ 1 0 0 % 酢酸エチルの勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製すると、トリフルオロメタンスルホン酸 4 - ((S) - 1 - { [1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボニル] - アミノ } - プロピル) - 6 - メタンスルホニル - ピリジン - 2 - イルエステルが得られた。

30

【 0 2 2 7 】

トリフルオロメタンスルホン酸 4 - ((S) - 1 - { [1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボニル] - アミノ } - プロピル) - 6 - メタンスルホニル - ピリジン - 2 - イルエステル (0 . 0 8 g 、 0 . 1 3 m m o l) の D M F (2 m L) 中の撹拌溶液に、メチルアミンの T H F 中 2 . 0 M 溶液 (0 . 1 5 0 m L 、 0 . 3 0 m m o l) 、続いて D I P E A (0 . 0 5 m L 、 0 . 3 m m o l) を添加した。1 6 時間後、混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液 (5 m L) で希釈し、酢酸エチル (3 × 5 m L) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、シリカゲル上に濃縮した。粗材料をヘキサン中 0 ~ 1 0 0 % 酢酸エチルの勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製すると、表題化合物が得られた。

40

【 0 2 2 8 】

以下の化合物もまた、例 4 9 に記載の方法により、中間体メタンスルホン酸 4 - ((S) - 1 - { [1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボニル] - アミノ } - プロピル) - 6 - メタンスルホニル - ピリジン - 2 - イルエステルから調製した。

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

50

酸〔(S)-1-(2-メタンスルホニル-6-メチルアミノ-ピリジン-4-イル)-エチル〕-アミド、

1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸〔(S)-1-(2-ジメチルアミノ-6-メタンスルホニル-ピリジン-4-イル)-エチル〕-アミド、

1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸〔(S)-1-(2-ジメチルアミノ-6-メタンスルホニル-ピリジン-4-イル)-プロピル〕-アミド、

1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸〔(S)-1-(2-イソプロピルアミノ-6-メタンスルホニル-ピリジン-4-イル)-プロピル〕-アミド、

1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸{(S)-1-[2-(カルバモイルメチル-アミノ)-6-メタンスルホニル-ピリジン-4-イル]-プロピル}-アミド、

1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸{(S)-1-[2-(カルバモイルメチル-メチル-アミノ)-6-メタンスルホニル-ピリジン-4-イル]-プロピル}-アミド、

1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸〔2-(カルバモイルメチル-メチル-アミノ)-6-メタンスルホニル-ピリジン-4-イルメチル〕-アミド、

1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸〔2-(カルバモイルメチル-アミノ)-6-メタンスルホニル-ピリジン-4-イルメチル〕-アミド、

1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸{(S)-1-[2-(カルバモイルメチル-メチル-アミノ)-6-メタンスルホニル-ピリジン-4-イル]-エチル}-アミド、および

1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸{(S)-1-[2-(カルバモイルメチル-アミノ)-6-メタンスルホニル-ピリジン-4-イル]-エチル}-アミド

【0229】

以下の化合物もまた、例49に記載の手順に従い調製した。

最終ステップにおいてメチルアミンの代わりにアミノ-2-メチル-プロパン-2-オールを使用して、1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸(6-メタンスルホニル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イルメチル)-アミドを、1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸〔2-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピルアミノ)-6-メタンスルホニル-ピリジン-4-イルメチル〕-アミドに変換した。

【0230】

例50：1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸(2-メトキシ-チアゾール-5-イルメチル)-アミド(50)の合成

【0231】

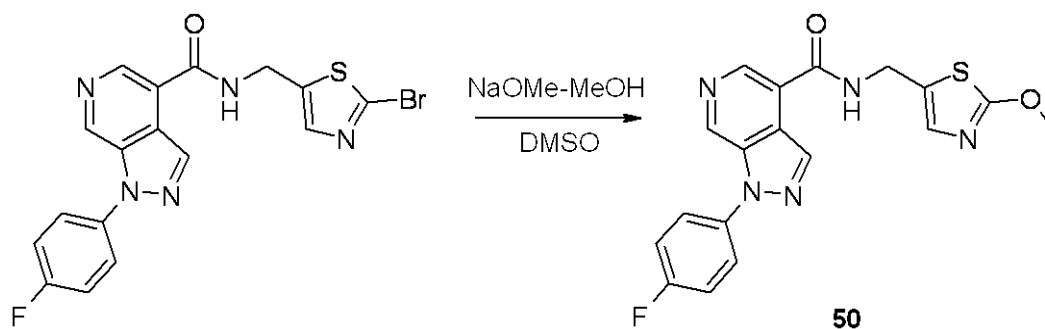
10

20

30

40

【化 6 5】



10

【 0 2 3 2】

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 (2 - ブロモ - チアゾール - 5 - イルメチル) - アミド (3 0 m g 、 0 . 0 7 m m o l) の D M S O (5 m L) 中の溶液に、 N a O M e の M e O H 中 0 . 5 M 溶液 (2 . 0 m L 、 1 . 0 m m o l) を添加した。溶液を 5 0 で加温し、 4 8 時間後、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (5 0 m L) および E t O A c (5 0 m L) に分配した。有機相を分離し、ブライン (5 0 m L) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗材料をジクロロメタン中 0 ~ 1 0 % メタノールの勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。材料をメタノール - ジクロロメタン (2 : 9 8) で溶出する調製薄層シリカゲルクロマトグラフィーでさらに精製すると、表題化合物が得られた。

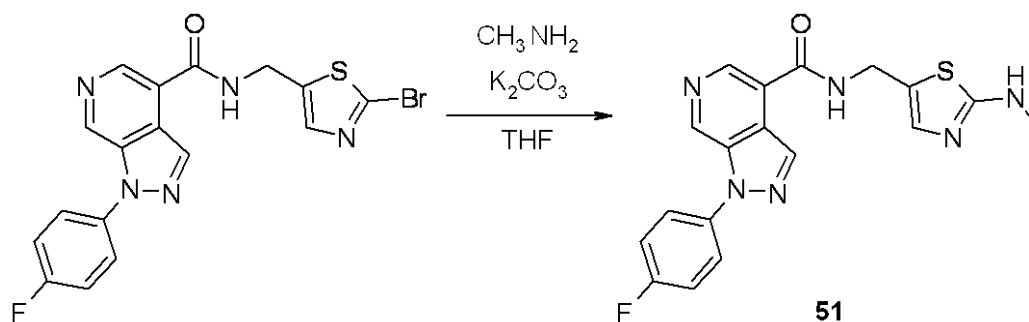
20

【 0 2 3 3】

例 5 1 : 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 (2 - メチルアミノ - チアゾール - 5 - イルメチル) - アミド (5 1) の合成

【 0 2 3 4】

【化 6 6】



30

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 (2 - ブロモ - チアゾール - 5 - イルメチル) - アミド (5 0 m g 、 0 . 1 0 m m o l) を、マイクロ波管内で、メチルアミンの T H F 中 2 M 溶液 (2 . 0 m L 、 4 . 0 m m o l) で処理した。この溶液に、固体 K₂C O₃ (1 9 m g 、 0 . 1 4 m m o l) を添加し、マイクロ波管を封止して、マイクロ波中で 1 0 0 で 1 時間加熱した。次いで、混合物をマイクロ波中で 1 6 0 で 4 時間加熱し、混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液 (4 0 m L) および E t O A c (2 0 m L) で希釈した。層を分離し、有機層をブライン (5 0 m L) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗材料をジクロロメタン中 0 ~ 1 0 % メタノールの勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製すると、表題化合物が得られた。

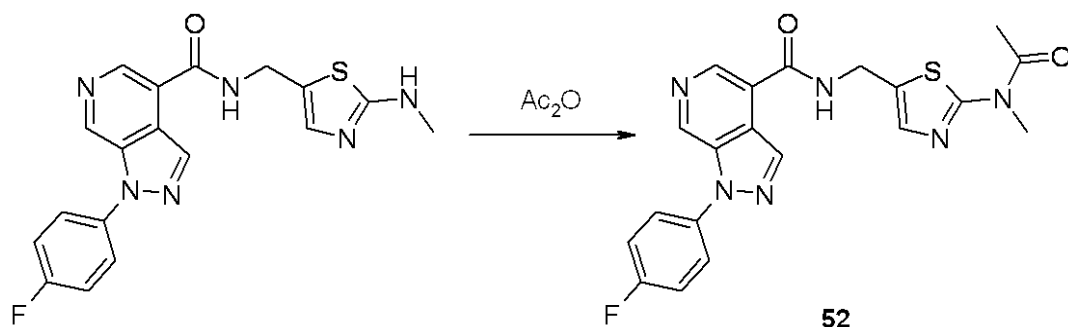
40

【 0 2 3 5】

例 5 2 : 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [2 - (アセチル - メチル - アミノ) - チアゾール - 5 - イルメチル] - アミド (5 2) の合成

【 0 2 3 6】

【化 6 7】



10

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 (2 - ブロモ - チアゾール - 5 - イルメチル) - アミド (80 mg、0.2 mmol) の無水酢酸 (2 mL) 中の溶液を、60 で 18 時間加熱した。溶液を 1 N NaOH 水溶液 10 mL で希釈し、10 分間撹拌した。次いで溶液をジクロロメタン (20 mL) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗材料をジクロロメタン中 0 ~ 10 % メタノールの勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。ジクロロメタン中 0 ~ 7 % メタノールの勾配で溶出して精製を繰り返した。精製後の材料をジクロロメタン (1 mL)、続いてヘキサン (5 mL) で希釈した。濾過により固体を回収すると、表題化合物が得られた。

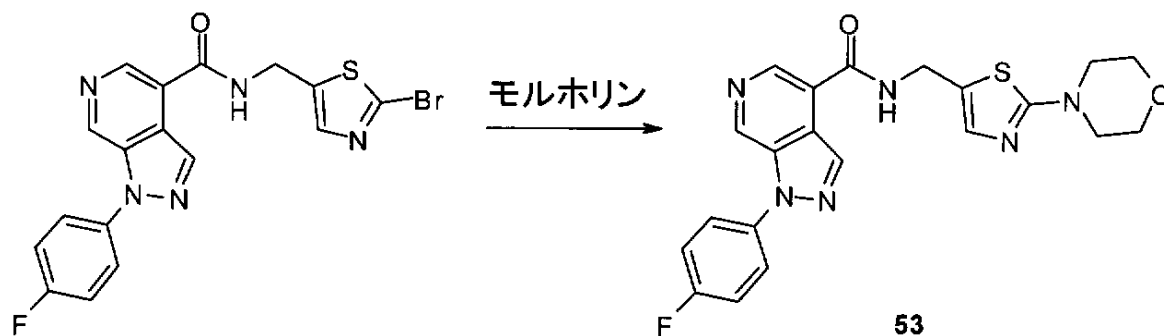
【 0 2 3 7 】

20

例 5 3 : 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 (2 - モルホリン - 4 - イル - チアゾール - 5 - イルメチル) - アミド (53) の合成

【 0 2 3 8 】

【化 6 8】



30

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 (2 - ブロモ - チアゾール - 5 - イルメチル) - アミド (80 mg、0.21 mmol) のモルホリン (2 mL) 中の溶液を、密閉管内で 140 で 72 時間加熱した。混合物を EtOAc (20 mL) および飽和塩化アンモニウム水溶液 (20 mL) に分配した。有機層を分離し、ブライン (20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗材料をジクロロメタン中 0 ~ 10 % メタノールの勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。上記と同じ条件を使用して、精製を繰り返した。精製後の材料をジクロロメタン (1 mL)、続いてヘキサン (5 mL) で希釈し、濾過すると、表題化合物が得られた。

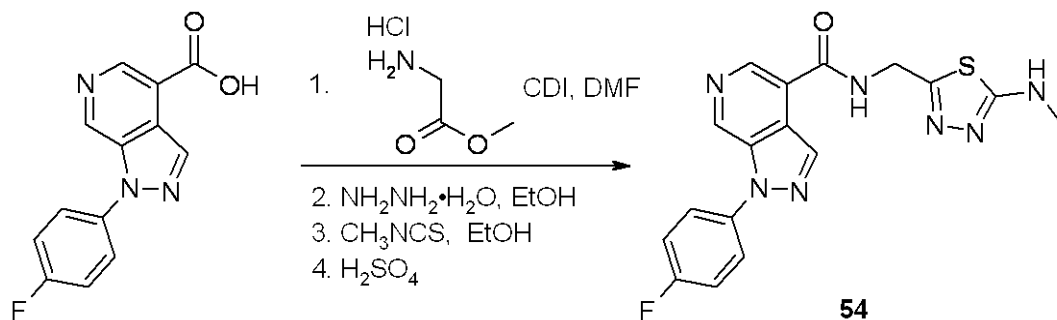
40

【 0 2 3 9 】

例 5 4 : 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 (5 - メチルアミノ - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イルメチル) - アミド (54) の合成

【 0 2 4 0 】

【化 6 9】



10

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 (2 . 9 5 g 、 1 1 . 5 m m o l) の D M F (2 5 m L) 中の懸濁液を、C D I (1 . 5 1 g 、 1 2 . 0 m m o l) で処理した。混合物は 5 分で暗褐色透明溶液に変化し、次いで固体沈殿物が形成した。撹拌を補助するために追加の D M F (1 0 m L) を添加した。混合物を 1 時間撹拌した。グリシンメチルエステル塩酸塩 (2 . 4 2 g 、 1 4 . 9 m m o l) の D M F (5 m L) 中の溶液を添加した。1 8 時間後、混合物を水 (2 0 0 m L) に注ぎ、飽和重炭酸アンモニウム水溶液 (5 0 m L) で希釈した。濾過により固体を回収すると、{ [1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボニル] - アミノ } - 酢酸メチルエステルが淡褐色固体として得られた。

【 0 2 4 1 】

20

{ [1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボニル] - アミノ } - 酢酸メチルエステル (0 . 5 0 g 、 1 . 5 m m o l) の E t O H (6 m L) 中の溶液に、ヒドラジン水和物 (2 m L) を添加し、混合物を 6 0 で加温した。1 8 時間後、混合物を室温に冷却し、水 (1 0 0 m L) に注いだ。濾過により固体を回収すると、1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸ヒドラジノカルボニルメチル - アミドが得られた (純度 9 0 %) 。

【 0 2 4 2 】

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸ヒドラジノカルボニルメチル - アミド (1 0 4 m g 、 0 . 3 2 m m o l) の E t O H (4 m L) 中の混合物に、メチルイソチオシアネート (5 0 m g 、 0 . 7 m m o l) を添加した。混合物を還流で 6 日間加温し、次いで室温に冷却し、濾過により生成物を回収した。粗材料を濃硫酸 (1 m L) 中に懸濁させ、1 0 分間撹拌した。1 0 分間静置した後、混合物を氷水に注いだ。アンモニア水、続いて必要最小量の飽和重炭酸ナトリウム水溶液の添加により、溶液を p H = 8 まで塩基性とし、濾過により固体を回収すると、表題化合物が得られた。

30

以下の化合物は、例 5 4 に記載の C D I カップリング法を使用して調製した。

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [(S) - 1 - (4 - メタンスルホニル - フラン - 2 - イル) - プロピル] - アミド、
1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [(S) - 1 - (2 - メチルスルファニル - オキサゾール - 5 - イル) - プロピル] - アミド、

40

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [(S) - 1 - (2 - メタンスルホニル - 6 - メトキシ - ピリジン - 4 - イル) - エチル] - アミド、

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [(S) - 1 - (2 - メタンスルホニル - チアゾール - 4 - イル) - エチル] - アミド、および

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [(S) - 1 - (2 - メタンスルホニル - チアゾール - 5 - イル) - エチル] - アミド

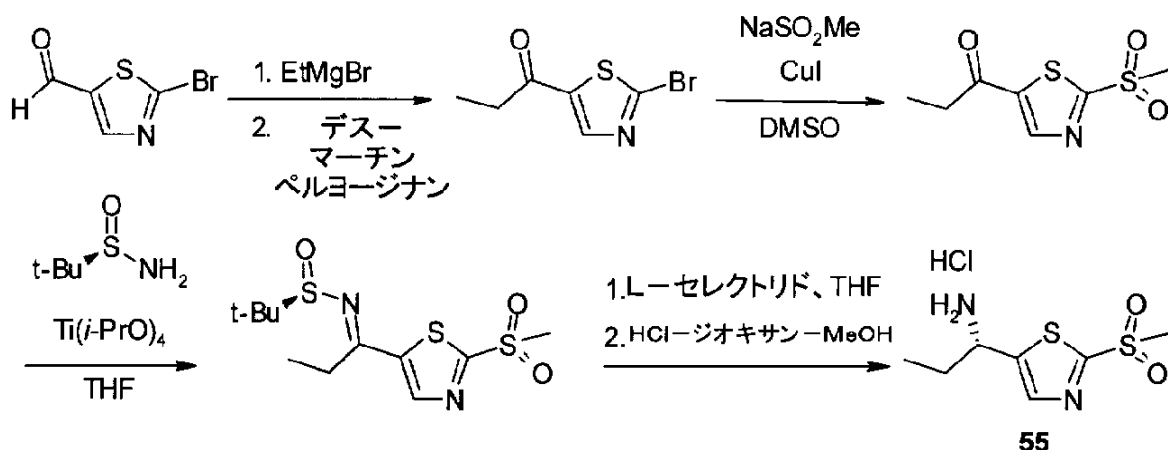
【 0 2 4 3 】

50

例 55 : (S) - 1 - (2 - メタンスルホニル - チアゾール - 5 - イル) - プロピルアミン塩酸塩 (55) の合成

【 0 2 4 4 】

【 化 7 0 】



【 0 2 4 5 】

2 - ブロモ - チアゾール - 5 - カルバルデヒド (1.00 g、5.21 mmol) の THF (10 mL) 中の溶液に、エチルマグネシウムブロミド (5.00 mL、15.0 mmol) のジエチルエーテル中 3 M 溶液を添加した。混合物を 18 時間撹拌した。砕いた氷を含有する飽和塩化アンモニウム水溶液 (100 mL) に反応物を注ぎ、EtOAc (100 mL) で希釈した。有機相を分離し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (100 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過して濃縮した。化合物をヘキサン中 0 ~ 100 % 酢酸エチルの勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製すると、1 - (2 - ブロモ - チアゾール - 5 - イル) - プロパン - 1 - オールが得られた。

【 0 2 4 6 】

1 - (2 - ブロモ - チアゾール - 5 - イル) - プロパン - 1 - オール (180 mg、0.79 mmol) のジクロロメタン (10 mL) 中の溶液に、Desmethylperlyonin (DMP) (330 mg、0.79 mmol) を添加した。反応物を 2 時間撹拌し、次いでジクロロメタン (50 mL) で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (50 mL) およびブライン (50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過して濃縮した。化合物をヘキサン中 0 ~ 100 % 酢酸エチルの勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製すると、1 - (2 - ブロモ - チアゾール - 5 - イル) - プロパン - 1 - オンが得られた。

【 0 2 4 7 】

1 - (2 - ブロモ - チアゾール - 5 - イル) - プロパン - 1 - オン (75 mg、0.34 mmol) のジメチルスルホキシド (3 mL) 中の溶液に、メタンスルホン酸ナトリウム (41 mg、0.34 mmol)、続いてヨウ化銅 (I) (65 mg、0.34 mmol) を添加した。混合物をマイクロ波中で 120 ° で 1 時間加熱した。反応物を EtOAc (20 mL) で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (50 mL) およびブライン (10 mL) で洗浄した。水相を EtOAc (2 x 10 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過して濃縮すると、1 - (2 - メタンスルホニル - チアゾール - 5 - イル) - プロパン - 1 - オンが得られ、これをそれ以上精製することなく使用した。

【 0 2 4 8 】

1 - (2 - メタンスルホニル - チアゾール - 5 - イル) - プロパン - 1 - オン (110 mg、0.50 mmol)、(R) - 2 - メチル - 2 - プロパンスルフィンアミド (70 mg、0.6 mmol) およびチタン (IV) イソプロポキシド (0.29 mL、1.0 mmol) の THF (10 mL) 中の混合物を、還流で 18 時間加熱した。混合物を室温に冷却し、ジエチルエーテル (100 mL) および水 (6 mL) で希釈した。撹拌しながら

10

20

30

40

50

ら 10 分後、溶液を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗生成物をヘキサン中 0 ~ 100 % EtOAc の勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製すると、2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィン酸 [1 - (2 - メタンスルホニル - チアゾール - 5 - イル) - プロプ - (Z) - イリデン] - アミドが得られた。

2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィン酸 [1 - (2 - メタンスルホニル - チアゾール - 5 - イル) - プロプ - (Z) - イリデン] - アミド (93 mg、0.29 mmol) の THF (5 mL) 中の冷却 (- 78) 溶液に、リチウムトリ - sec - ブチルボロヒドリド (L - セレクトリド) の THF 中 1 M 溶液 (0.58 mL、0.58 mmol) を滴下により添加した。2.5 時間後、反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液 (100 mL) でクエンチし、水層を分離した。水層を酢酸エチル (2 x 10 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣をヘキサン中 0 ~ 100 % 酢酸エチルの勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製すると、2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィン酸 [(S) - 1 - (2 - メタンスルホニル - チアゾール - 5 - イル) - プロピル] - アミドが得られた。

2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィン酸 [(S) - 1 - (2 - メタンスルホニル - チアゾール - 5 - イル) - プロピル] - アミド (80 mg、0.3 mmol) のメタノール (5 mL) 中の溶液に、塩酸のジオキサン中 4 N 溶液 (1 mL、4 mmol) を添加した。1 時間後、混合物を濃縮し、ジクロロメタン (2 mL)、続いてヘキサン (10 mL) で希釈し、濃縮すると、(S) - 1 - (2 - メタンスルホニル - チアゾール - 5 - イル) - プロピルアミン塩酸塩が得られた。

【 0249 】

例 55 に記載の方法に従い、以下の中間体を調製した。

(S) - 1 - (2 - メタンスルホニル - チアゾール - 4 - イル) - エチルアミン、および (S) - 1 - (2 - メタンスルホニル - チアゾール - 4 - イル) - プロピルアミン

【 0250 】

例 47 に記載のような、ハライドのナトリウムチオメトキシドによる置換、およびそれに続く酸化 (例 47 のステップ 2 および 3) を介してメチルスルホン官能基を導入した以外、同様の様式で以下の中間体を合成した。

(S) - 1 - (2 - メタンスルホニル - チアゾール - 5 - イル) - エチルアミン。

適切なワインレブアミドへのエチルグリニャール付加を介して中間体ケトンを得た以外 (方法は例 43 のステップ 3 および 4 に記載されている)、上述のように以下の中間体を合成した。対応する出発材料 2 - プロモチオフェン - 4 - カルボン酸は、J. Am. Chem. Soc.、1954、第 76 巻、2445 頁に記載のように合成した。

(S) - 1 - (5 - メタンスルホニル - チオフェン - 3 - イル) - プロピルアミン

メチルスルホン官能基の導入なしに中間体 4 - プロモチアゾールが得られた以外は、上述のように以下の中間体を合成した。4 - プロモ - 2 - ホルミルチアゾール出発材料は、Bioorg. Med. Chem.、1999、第 7 巻、665 ~ 697 頁に記載のように、2, 4 - ジプロモチアゾールから合成した。

(S) - 1 - (4 - プロモ - チアゾール - 2 - イル) - プロピルアミン、および

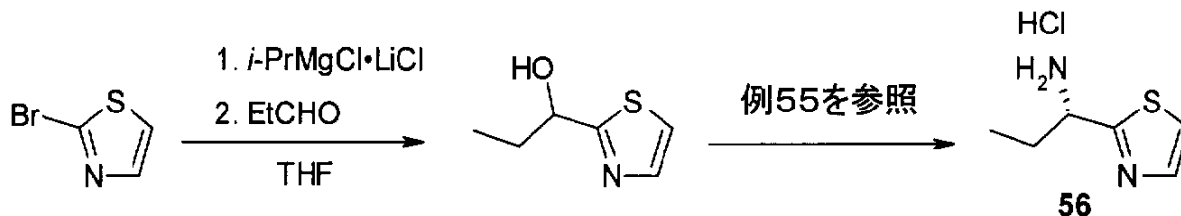
(S) - 1 - (4 - プロモ - チアゾール - 2 - イル) - エチルアミン

【 0251 】

例 56 : (S) - 1 - チアゾール - 2 - イル - プロピルアミン (56)

【 0252 】

【化 7 1】



アルゴン雰囲気下の $i\text{-PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$ の 1.3 M 溶液 (2.65 mL、3.44 mmol) を -15 に冷却し、2-ブロモチアゾール (0.56 g、3.4 mmol) の無水 THF 中の溶液 (1 mL) で処理した。次いで、反応混合物を 15 分かけて 0 に温めた。プロピオンアルデヒド (0.25 mL、3.4 mmol) を添加し、溶液を 18 時間かけて室温に温めた。砕いた氷を含有する飽和塩化アンモニウム水溶液 (50 mL) に、溶液を注いだ。水層を EtOAc (50 mL) で抽出し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (100 mL) で洗浄した。水層を再び EtOAc (50 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過して濃縮した。材料をジクロロメタン中 0 ~ 10 % メタノールの勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製すると、1-チアゾール-2-イル-プロパン-1-オールが得られた。

【0253】

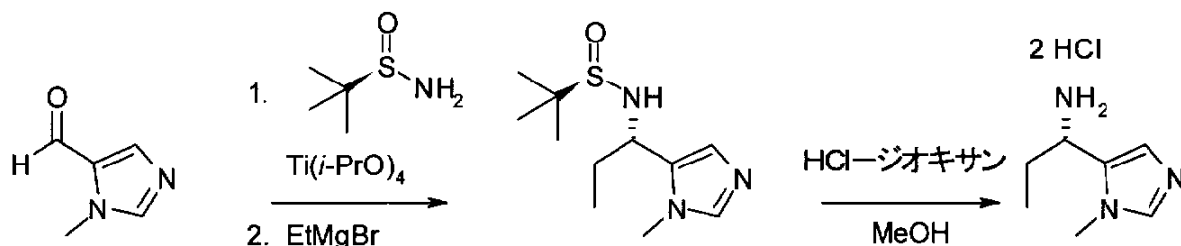
例 55 に記載の方法に従い、1-チアゾール-2-イル-プロパン-1-オールを表題化合物に変換した。

【0254】

例 57 : (S) - 1 - (3 - メチル - 3 H - イミダゾール - 4 - イル) - プロピルアミン (57) の合成

【0255】

【化 7 2】



+その他のジアステレオマー

3 - メチル - 3 H - イミダゾール - 4 - カルバルデヒド (1.40 g、12.7 mmol)、(R) - (+) - 2 - メチル - 2 - プロパンスルフィンアミド (2.36 g、19.1 mmol) およびチタン (IV) イソプロポキシド (11.2 mL、38.1 mmol) の THF (10 mL) 中の混合物を、還流で 18 時間加温した。混合物を室温に冷却し、エーテル (100 mL) および水 (6 mL) で希釈した。混合物を 10 分間攪拌し、次いで硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗生成物をヘキサン中 0 ~ 10 % EtOAc の勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、濃縮すると、2 - メチル - プロパン - 2 - スルホン [1 - (3 - メチル - 3 H - イミダゾール - 4 - イル) - プロパ - (E) - イリデン] - アミドが黄色固体として得られた。

【0256】

2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィン酸 [1 - (3 - メチル - 3 H - イミダゾール - 4 - イル) - プロパ - (E) - イリデン] - アミド (1.22 g、5.72 mmol) の THF 10 mL 中の冷却 (-78) 溶液に、エチルマグネシウムブロミドのエーテル中 1 M 溶液 (11.4 mL、11.4 mmol) を添加した。反応混合物を 18 時間攪拌しながら、徐々に室温に加温した。氷上の飽和塩化アンモニウム水溶液 (100 mL) に混

合物を注ぎ、EtOAc (100 mL) で希釈した。有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (100 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過して濃縮した。材料をジクロロメタン中 0 ~ 10 % メタノールの勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。両方とも質量が所望の物質と一致する 2 つの分画が得られ、2 種のジアステレオマーを示した。最初に溶出するジアステレオマーは R, S - ジアステレオマーに対応し、2 番目に溶出するジアステレオマーは R, R - ジアステレオマーに対応し、それぞれ 1 : 3 の比であった。各ジアステレオマーを、それ以上精製することなく別個に使用した。

R, S - ジアステレオマーのメタノール (5 mL) 中の溶液に、HCl のジオキサン中 4 N 溶液 (1 mL、4 mmol) を添加した。18 時間後、混合物を濃縮し、ジエチルエーテルで希釈した。濾過により固体を回収すると、表題化合物が得られた。

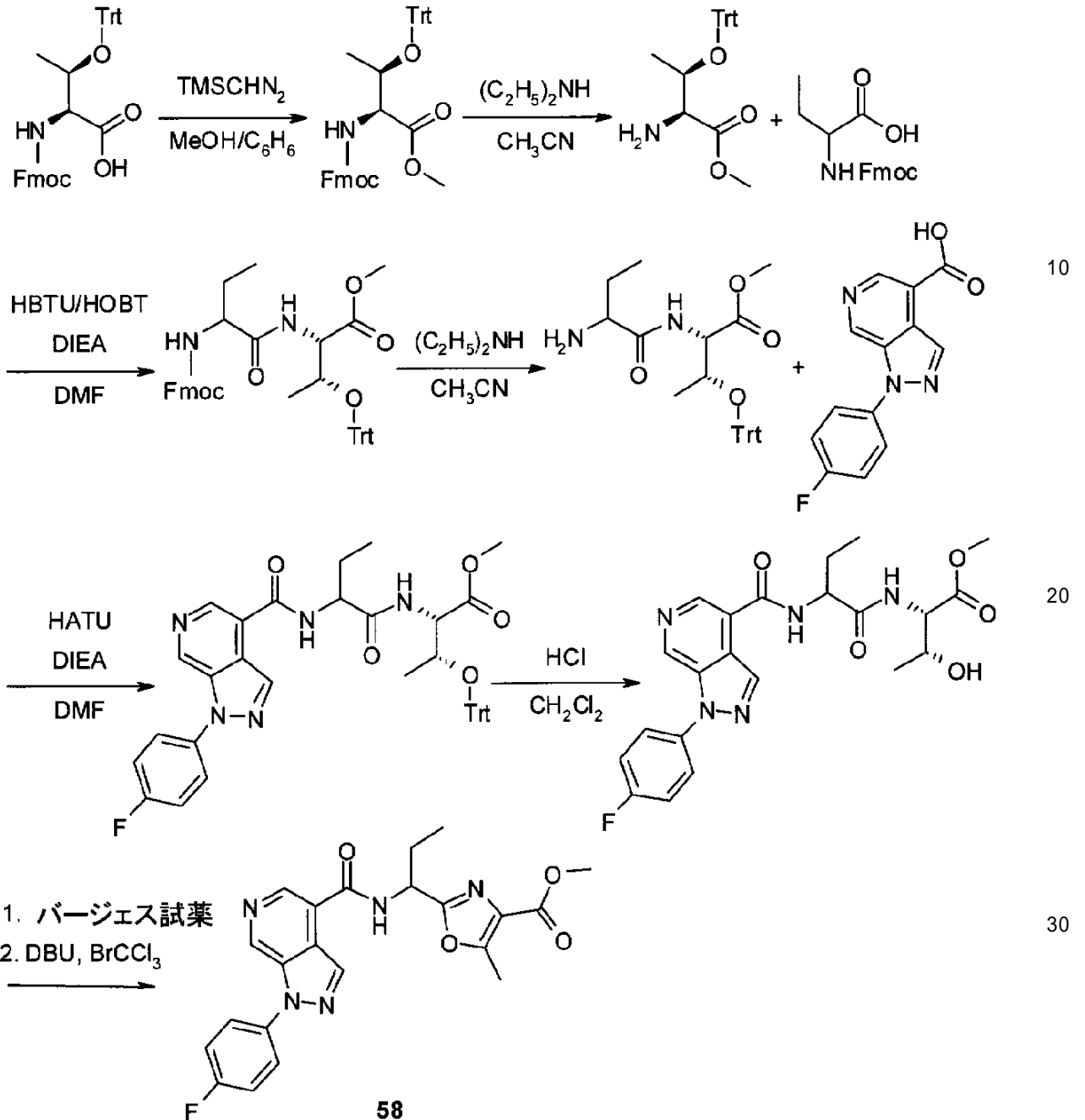
10

【0257】

例 58 : 2 - (1 - { [1 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 4 - カルボニル] - アミノ} - プロピル) - 5 - メチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル (58) の合成

【0258】

【化 7 3】



【0259】

Fmoc-L-Thr(Trt)-OH (2.33 g、4.00 mmol) のメタノール (4.0 mL) およびベンゼン (16 mL) 中の攪拌溶液に、TMS-ジアゾメタン (2.40 mL、4.80 mmol) を添加した。1 時間後、混合物を真空下で濃縮すると、Fmoc-L-Thr(Trt)-OMe が得られ、これを精製することなく使用した。

【0260】

Fmoc-L-Thr(Trt)-OMe (2.40 g、4.00 mmol) のアセトニトリル (20.0 mL) 中の溶液に、ジエチルアミン (20.0 mL) を添加した。30 分後、混合物を真空下で濃縮し、残渣をアセトニトリル (3 × 10 mL) で希釈し、真空下で共沸させると、L-Thr(Trt)-OMe が得られ、これをそれ以上精製することなく使用した。

【0261】

Fmoc-DL-2-アミノ酪酸 (Fmoc-DL-ABU-OH) (1.30 g、4

． 0 0 m m o l) の D M F (1 5 . 0 m L) 中の溶液に、H O B T (0 . 5 9 4 g、4 . 4 0 m m o l) および H B T U (1 . 6 7 g、4 . 4 0 m m o l) を添加した。1 0 分後、L - T h r (T r t) - O M e (2 . 4 8 g、純度 6 5 %、4 . 3 0 m m o l) および D I P E A (1 . 4 6 m L、8 . 3 9 m m o l) の D M F (5 m L) 中の溶液を添加した。2 0 時間後、混合物を真空下で濃縮し、酢酸エチル (1 0 0 m L) 中で再構成し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (1 0 0 m L) およびブライン (1 0 0 m L) で洗浄した。有機層を M g S O ₄ 上で乾燥させ、濾過して濃縮した。得られた残渣をヘキサン中 0 ~ 5 0 % 酢酸エチルの勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製すると、F m o c - D L - A B U - L - T h r (T r t) - O M e が白色固体として得られた。

【 0 2 6 2 】

F m o c - D L - A B U - L - T h r (T r t) - O M e (1 . 8 0 g、2 . 6 4 m m o l) のアセトニトリル (1 5 . 0 m L) 中の攪拌溶液に、ジエチルアミン (1 3 . 8 m L) を添加した。3 0 分後、混合物を真空下で濃縮し、残渣をアセトニトリル (3 x 2 0 m L) で希釈し、真空下で共沸させると、D L - A B U - L - T h r (T r t) - O M e が得られ、これをそれ以上精製することなく使用した。

【 0 2 6 3 】

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 (0 . 6 0 0 g、2 . 3 3 m m o l) の D M F (1 0 m L) 中の懸濁液を 1 0 分間攪拌し (微細なスラリーとなるまで)、次いで H A T U (0 . 9 7 6 g、2 . 5 6 m m o l) を添加した。3 0 分後、D I P E A (0 . 8 5 0 m L、4 . 9 0 m m o l)、および D L - A B U - L - T h r (T r t) - O M e (1 . 8 4 g、純度 6 5 %、2 . 5 9 m m o l) の D M F (5 m L) 中の溶液を添加した。1 8 時間後、混合物を真空下で濃縮し、酢酸エチル (1 0 0 m L) に溶解した。溶液を飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (2 x 1 0 0 m L) およびブライン (5 0 m L) で洗浄し、M g S O ₄ 上で乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣をヘプタン中 0 ~ 7 0 % 酢酸エチルの勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製すると、(2 S , 3 R) - 2 - (2 - { [1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボニル] - アミノ } - ブチリルアミノ) - 3 - トリチルオキシ - 酪酸メチルエステルが得られた。M S m / z 7 0 0 . 8 2 (M H +)。

(2 S , 3 R) - 2 - (2 - { [1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボニル] - アミノ } - ブチリルアミノ) - 3 - トリチルオキシ - 酪酸メチルエステル (1 . 4 7 g、2 . 1 0 m m o l) の C H ₂ C l ₂ (1 0 0 m L) 中の冷却 (0) 溶液に、H C l のエーテル中 1 M 溶液 (6 . 3 0 m L、6 . 3 0 m m o l) を添加した。3 0 分後、反応物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (1 0 0 m L) でクエンチし、室温に加温した。3 0 分後、水層を C H ₂ C l ₂ (2 x 5 0 m L) で抽出した。合わせた有機層を M g S O ₄ 上で乾燥させ、濾過し、塩化メチレン中 0 ~ 1 0 % メタノールの勾配で溶出しながらシリカゲルのパッドに通過させると、(2 S , 3 R) - 2 - (2 - { [1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボニル] - アミノ } - ブチリルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 酪酸メチルエステルが白色固体として得られた。M S m / z 4 5 8 . 7 6 (M H +)。

【 0 2 6 4 】

(2 S , 3 R) - 2 - (2 - { [1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボニル] - アミノ } - ブチリルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 酪酸メチルエステル (0 . 9 0 0 g、1 . 9 6 m m o l) の T H F (2 0 . 0 m L) 中の溶液に、バージェス試薬 (0 . 5 8 6 g、2 . 4 6 m m o l) を添加した。混合物を 2 3 時間還流で加温した。次いで混合物を真空下で濃縮し、酢酸エチル (1 0 0 m L) に溶解し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (5 0 m L) およびブライン (5 0 m L) で洗浄した。有機層を M g S O ₄ 上で乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣を酢酸エチル中 0 ~ 1 0 % メタノールの勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製すると、(4 S , 5 S) - 2 - (1 - { [1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリ

10

20

30

40

50

ジン - 4 - カルボニル] - アミノ } - プロピル) - 5 - メチル - 4 , 5 - ジヒドロ - オキサゾール - 4 - カルボン酸メチルエステルが白色発泡体として得られた。

【 0 2 6 5 】

(4 S , 5 S) - 2 - (1 - { [1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボニル] - アミノ } - プロピル) - 5 - メチル - 4 , 5 - ジヒドロ - オキサゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル (0 . 5 2 9 g 、 1 . 2 0 m m o l) および DBU (3 6 0 μ L 、 2 . 4 0 m m o l) の CH_2Cl_2 (1 0 . 0 m L) 中の冷却 (0) 溶液に、 BrCCl_3 (1 2 5 μ L 、 1 . 2 6 m m o l) を添加した。次いで混合物を室温まで加温した。18時間後、混合物を CH_2Cl_2 (5 0 m L) で希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液 (2 \times 5 0 m L) で抽出した。有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (5 0 m L) およびブライン (5 0 m L) で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣をヘプタン中 0 ~ 1 0 0 % 酢酸エチルの勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製すると、表題化合物が白色固体として得られた。MS m / z 4 3 8 . 7 4 (M H +) 。

10

【 0 2 6 6 】

2 - ((S) - 1 - { [1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボニル] - アミノ } - プロピル) - オキサゾール - 4 - カルボン酸メチルエステルもまた、上述の方法に従い、Fmoc - L - Ser (Trt) - OH から調製した。MS m / z 4 2 4 . 7 4 (M H +) 。

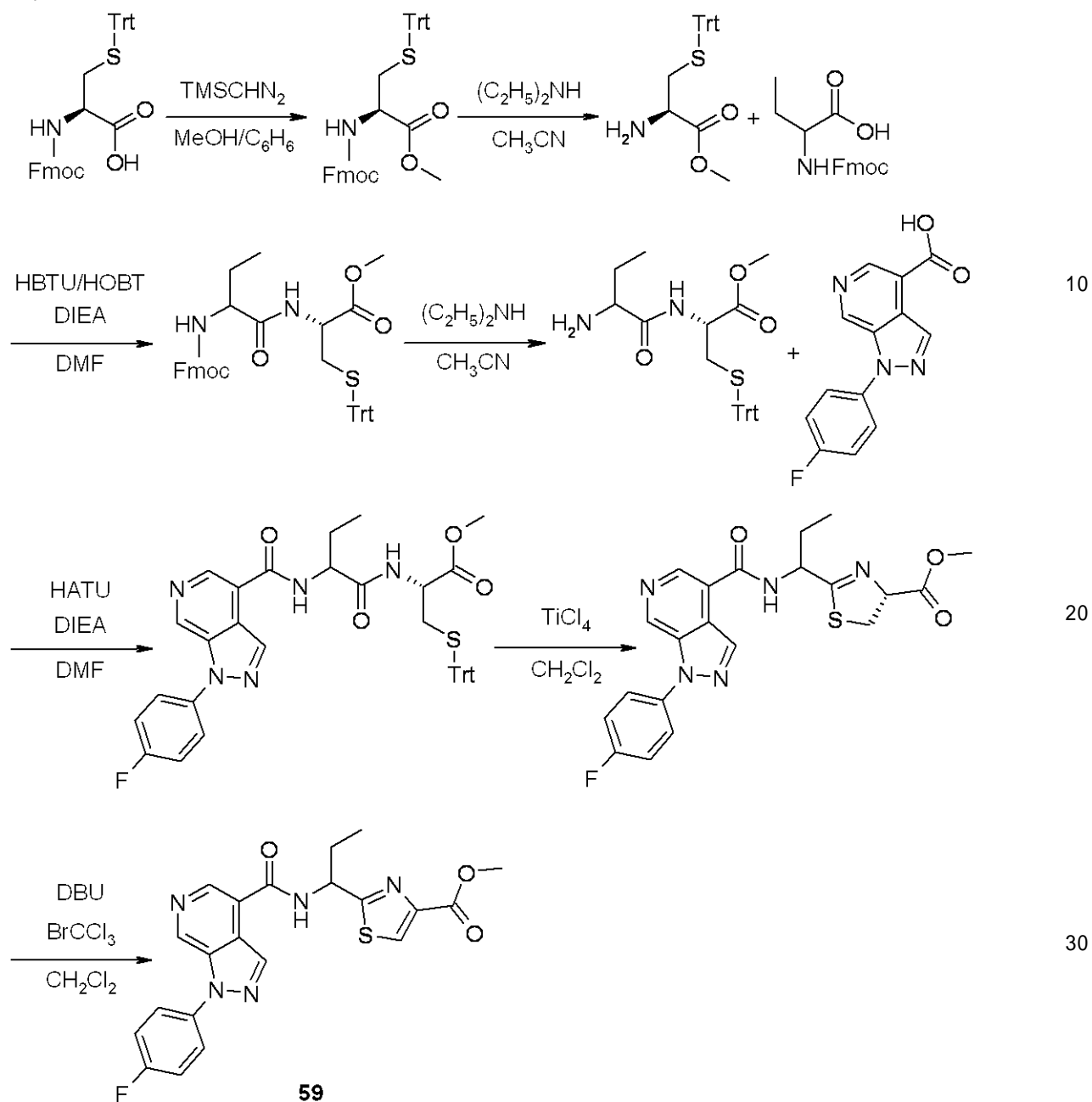
【 0 2 6 7 】

20

例 5 9 : 2 - (1 - { [1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボニル] - アミノ } - プロピル) - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル (5 9) の合成

【 0 2 6 8 】

【化 7 4】



【 0 2 6 9 】

Fmoc-L-Cys(Trt)-OH (2.34 g, 4.00 mmol) のメタノール (4.0 mL) およびベンゼン (16 mL) 中の攪拌溶液に、TMS-ジアゾメタン (2.40 mL, 4.80 mmol) を添加した。1 時間後、混合物を真空下で濃縮すると、Fmoc-L-Cys(Trt)-OMe が得られ、これを精製することなく次のステップにおいて使用した。

40

【 0 2 7 0 】

Fmoc-L-Cys(Trt)-OMe (2.58 g, 4.00 mmol) のアセトニトリル (20.0 mL) 中の溶液に、ジエチルアミン (20.0 mL) を添加した。30 分後、混合物を真空下で濃縮した。残渣をアセトニトリル (3 × 10 mL) に溶解し、真空下で濃縮すると、L-Cys(Trt)-OMe が粗生成物として得られ、これを精製することなく使用した。

【 0 2 7 1 】

Fmoc-DL-2-アミノ酪酸 (Fmoc-DL-ABU-OH) (1.30 g, 4.00 mmol) の DMF (15.0 mL) 中の溶液に、HOBT (0.594 g, 4.00 mmol) を添加した。

50

40 mmol) および HBTU (1.67 g、4.40 mmol) を添加した。10 分後、粗 L-Cys(Trt)-OMe (2.63 g、純度 65%、4.53 mmol) および DIPEA (1.46 mL、8.39 mmol) の DMF (5 mL) 中の溶液。18 時間後、混合物を真空下で濃縮し、酢酸エチル (100 mL) に溶解し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (100 mL) およびブライン (100 mL) で洗浄した。有機層を $MgSO_4$ 上で乾燥させ、濾過して濃縮した。得られた残渣をヘキサン中 0 ~ 50% 酢酸エチルの勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製すると、Fmoc-DL-ABU-L-Cys(Trt)-OMe が白色発泡体として得られた。

Fmoc-DL-ABU-L-Cys(Trt)-OMe (2.60 g、3.80 mmol) のアセトニトリル (20 mL) 中の攪拌溶液を、ジエチルアミン (20 mL) で処理した。30 分後、混合物を真空下で濃縮し、残渣をアセトニトリル (10 mL) に溶解して真空下で濃縮すると (このプロセスを 3 回繰り返した)、DL-ABU-L-Cys(Trt)-OMe が組成生物として得られ、これを精製することなく使用した。

【0272】

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 (0.905 g、3.52 mmol) の DMF (15 mL) 中の懸濁液を 10 分間攪拌し (微細なスラリーとなるまで)、HATU (1.47 g、3.87 mmol) で処理した。30 分後、得られた混合物を、DIPEA (1.29 mL、7.39 mmol) および DL-ABU-L-Cys(Trt)-OMe (2.76 g、純度 65%、3.87 mmol) の DMF (5 mL) 中の溶液で処理した。18 時間後、混合物を真空下で濃縮し、酢酸エチル (100 mL) に溶解した。溶液を飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (2×100 mL) およびブライン (50 mL) で洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣をヘプタン中 0 ~ 80% 酢酸エチルの勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製すると、(R) - 2 - (2 - { [1 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 4 - カルボニル] - アミノ } - ブチリルアミノ) - 3 - トリチルスルファニル - プロピオン酸メチルエステルが得られた。

【0273】

(R) - 2 - (2 - { [1 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 4 - カルボニル] - アミノ } - ブチリルアミノ) - 3 - トリチルスルファニル - プロピオン酸メチルエステル (0.560 g、0.798 mmol) の CH_2Cl_2 (24.0 mL) 中の溶液に、 $TiCl_4$ の CH_2Cl_2 中 1 M 溶液 (2.40 mL、2.40 mmol) を添加した。2 時間後、得られた混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (10 mL) でクエンチした。水層を分離し、 CH_2Cl_2 (2×10 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥させ、濾過して濃縮した。混合物をヘプタン中 0 ~ 80% 酢酸エチルの勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製すると、(R) - 2 - (1 - { [1 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 4 - カルボニル] - アミノ } - プロピル) - 4, 5 - ジヒドロ - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステルが得られた。

【0274】

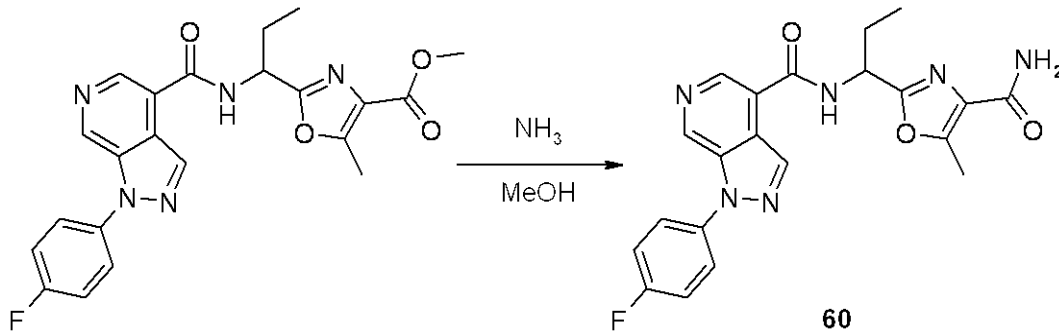
(R) - 2 - (1 - { [1 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 4 - カルボニル] - アミノ } - プロピル) - 4, 5 - ジヒドロ - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル (0.296 g、0.670 mmol) および DBU (200 μ L、1.34 mmol) の CH_2Cl_2 (8.0 mL) 中の冷却 (0) 溶液に、 $BrCCl_3$ (69.0 μ L、0.700 mmol) を添加した。次いで混合物を室温まで加温した。18 時間後、反応混合物を CH_2Cl_2 (20 mL) で希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液 (3×10 mL) で洗浄した。有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (10 mL) およびブライン (10 mL) で洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥させ、濾過して濃縮した。混合物をヘプタン中 0 ~ 80% 酢酸エチルの勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製すると、表題化合物が得られた。MS m/z 440.77 (MH⁺)

【0275】

例60：1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[1-(4-カルバモイル-5-メチル-オキサゾール-2-イル)-プロピル]-アミド(60)の合成

【0276】

【化75】



10

密閉管内で、2-(1-{[1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボニル]-アミノ}-プロピル)-5-メチル-オキサゾール-4-カルボン酸メチルエステル(40mg、0.091mmol)の、アンモニアのメタノール中7M溶液(525μL、3.66mmol)中の混合物を、90℃で撹拌した。34時間後、反応物を室温に冷却し、通気し、密封管を開いて濃縮した。得られた残渣を塩化メチレン中0~10%メタノールの勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製すると、表題化合物が白色固体として得られた。MS m/z 423.89(MH⁺)。

20

【0277】

以下の化合物もまた、例60に記載の方法により調製した。

1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(4-カルバモイル-チアゾール-2-イル)-プロピル]-アミド、1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[1-(4-カルバモイル-オキサゾール-2-イル)-プロピル]-アミド、および1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸{1-[4-(カルバモイルメチル-カルバモイル)-5-メチル-オキサゾール-2-イル]-プロピル}-アミド

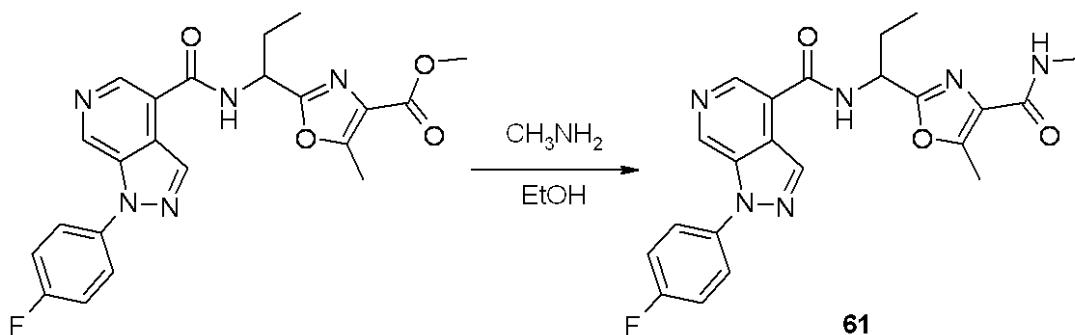
30

【0278】

例61：1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[1-(5-メチル-4-メチルカルバモイル-オキサゾール-2-イル)-プロピル]-アミド(61)の合成

【0279】

【化76】



40

密閉管内で、2-(1-{[1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボニル]-アミノ}-プロピル)-5-メチル-オキサゾール-4-カルボン酸メチルエステル(40mg、0.091mmol)の、メチルアミンの

50

エタノール中溶液 (455 μ L、33% 溶液、3.66 mmol) 中の混合物を、100 で攪拌した。16 時間後、反応物を室温に冷却し、通気し、密封管を開いて濃縮した。残渣を塩化メチレン中 0 ~ 8% メタノールの勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製すると、表題化合物が白色固体として得られた。MS m/z 437.63 (MH^+)。

以下の化合物もまた、例 61 に記載の方法により調製した。

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [(S) - 1 - (4 - メチルカルバモイル - チアゾール - 2 - イル) - プロピル] - アミド、

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [1 - (4 - メチルカルバモイル - オキサゾール - 2 - イル) - プロピル] - アミド、
および

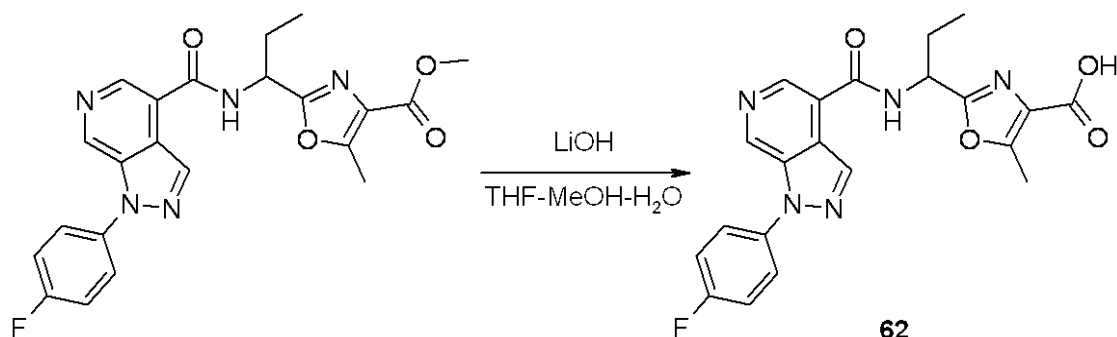
1 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 {1 - [5 - メチル - 4 - (メチルカルバモイルメチル - カルバモイル) - オキサゾール - 2 - イル] - プロピル} - アミド

【0280】

例 62: 2 - (1 - { [1 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 4 - カルボニル] - アミノ} - プロピル) - 5 - メチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 (62) の合成

【0281】

【化 77】



2 - (1 - { [1 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 4 - カルボニル] - アミノ} - プロピル) - 5 - メチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル (95.0 mg、0.217 mmol) の、THF / メタノール / 水 (3 mL、3 : 1 : 1) 混合物中の溶液に、LiOH \cdot H₂O (36.5 mg、0.869 mmol) を添加した。3 時間後、反応混合物を 2 M 塩酸水溶液で pH 3 ~ 4 に酸性化し、濃縮した。混合物を酢酸エチル (25 mL) および水 (25 mL) で希釈し、激しく攪拌した。5 時間後、不均質溶液を濾過し、固体を水で洗浄し (濾液の pH が 5 となるまで)、酢酸エチル (3 \times 10 mL) で洗浄し、空気乾燥させると、表題化合物が白色固体として得られた。MS m/z 424.74 (MH^+)。

以下の化合物もまた、例 62 に記載の方法により調製した。

2 - (1 - { [1 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 4 - カルボニル] - アミノ} - プロピル) - チアゾール - 4 - カルボン酸、および

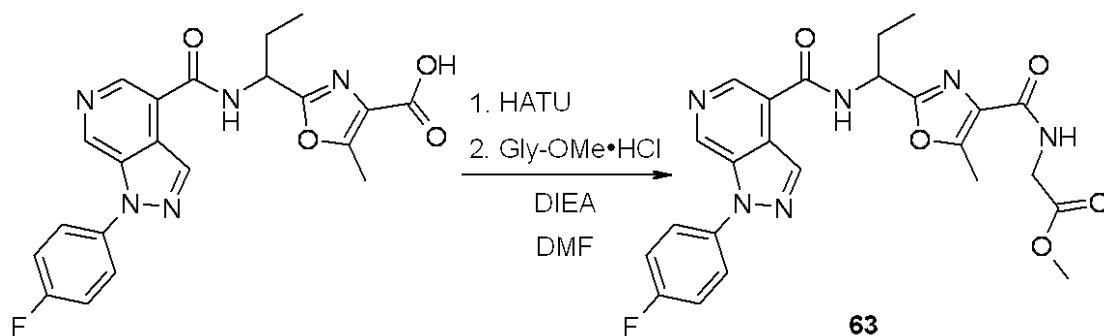
2 - (1 - { [1 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 4 - カルボニル] - アミノ} - プロピル) - オキサゾール - 4 - カルボン酸

【0282】

例 63: {2 - (1 - { [1 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 4 - カルボニル] - アミノ} - プロピル) - 5 - メチル - オキサゾール - 4 - カルボニル] - アミノ} - 酢酸メチルエステル (63) の合成

【0283】

【化 78】



10

【0284】

2 - (1 - { [1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボニル] - アミノ } - プロピル) - 5 - メチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 (0 . 130 g , 0 . 307 mmol) の DMF (3 mL) 中の溶液に、HATU (0 . 140 g , 0 . 368 mmol) を添加した。10 分後、DIEA (215 μ L、1 . 22 mmol) および Gly - OMe \cdot HCl (46 . 2 mg、0 . 368 mmol) を添加した。18 時間後、混合物を真空下で濃縮した。残渣を酢酸エチル (30 mL) 中で溶解し、2 N 水酸化ナトリウム (3 \times 10 mL)、飽和塩化アンモニウム水溶液 (2 \times 10 mL)、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (10 mL) およびブライン (10 mL) で洗淨した。有機層を MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過して濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル中 0 ~ 4 % メタノールの勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製すると、表題化合物が得られた。MS m/z 495 . 71 (MH⁺)。

20

以下の化合物もまた、例 63 に記載の方法により調製した。

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 { 1 - [4 - (シアノメチル - カルバモイル) - オキサゾール - 2 - イル] - プロピル } - アミド、および

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 { 1 - [4 - (シアノメチル - カルバモイル) - 5 - メチル - オキサゾール - 2 - イル] - プロピル } - アミド

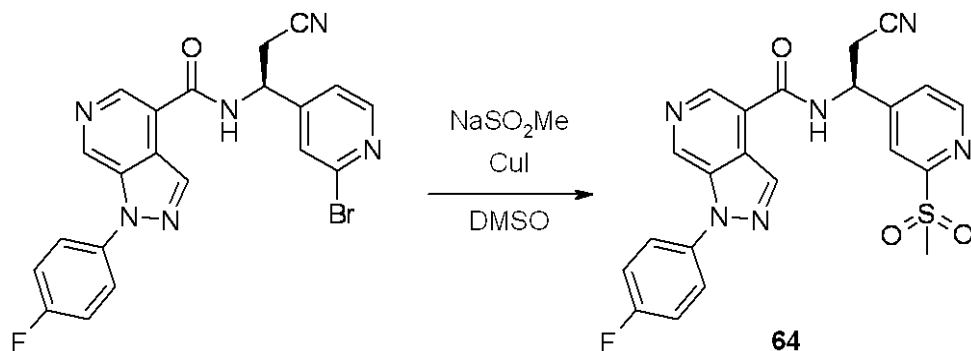
【0285】

30

例 64 : 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [(S) - 2 - シアノ - 1 - (2 - メタンスルホニル - ピリジン - 4 - イル) - エチル] - アミド (64) の合成

【0286】

【化 79】



40

【0287】

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [(S) - 1 - (2 - ブロモ - ピリジン - 4 - イル) - 2 - シアノ - エチル] - アミド (122 mg、0 . 262 mmol)、メタンスルフィン酸ナトリウム (53 . 5 mg、0 . 524 mmol) およびヨウ化銅 (I) (99 . 8 mg、0 . 524 mmol) の

50

DMSO (2.5 mL) 中の溶液に対し、排気およびアルゴンによるパージを3回行い、130 で加温した。45分後、反応物を室温に冷却し、N, N' - ジメチルエチレンジアミン (112 μ L、1.05 mmol) を添加した。混合物を30分間攪拌し、次いで酢酸エチル (20 mL) で希釈し、15分間攪拌し、飽和塩化アンモニウム水溶液 (20 mL) を添加した。混合物を30分間超音波照射し、次いで酢酸エチル (100 mL) で希釈した。水層を分離し、酢酸エチル (2 \times 20 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液 (2 \times 50 mL)、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (50 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過して濃縮した。得られた残渣をCH₂Cl₂中0~8%メタノールの勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。C18カラムならびに5~95%アセトニトリル+0.1% TFAおよび水+0.1% TFAの勾配を使用するHPLCで固体をさらに精製すると、表題化合物が得られた。MS m/z 465.68 (MH⁺)。 10

【0288】

以下の化合物もまた、例64に記載の方法により調製した。

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [(R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - (2 - メタンシルホニル - ピリジン - 4 - イル) - エチル] - アミド、

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 (2 - メタンシルホニル - 6 - メチル - ピリジン - 4 - イルメチル) - アミド、

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [1 - (2 - メタンシルホニル - ピリジン - 4 - イル) - 1 - メチル - エチル] - アミド、 20

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [1 - (2 - メタンシルホニル - ピリジン - 4 - イル) - 1 - メチル - プロピル] - アミド、

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [1 - エチル - 1 - (2 - メタンシルホニル - ピリジン - 4 - イル) - プロピル] - アミド、および

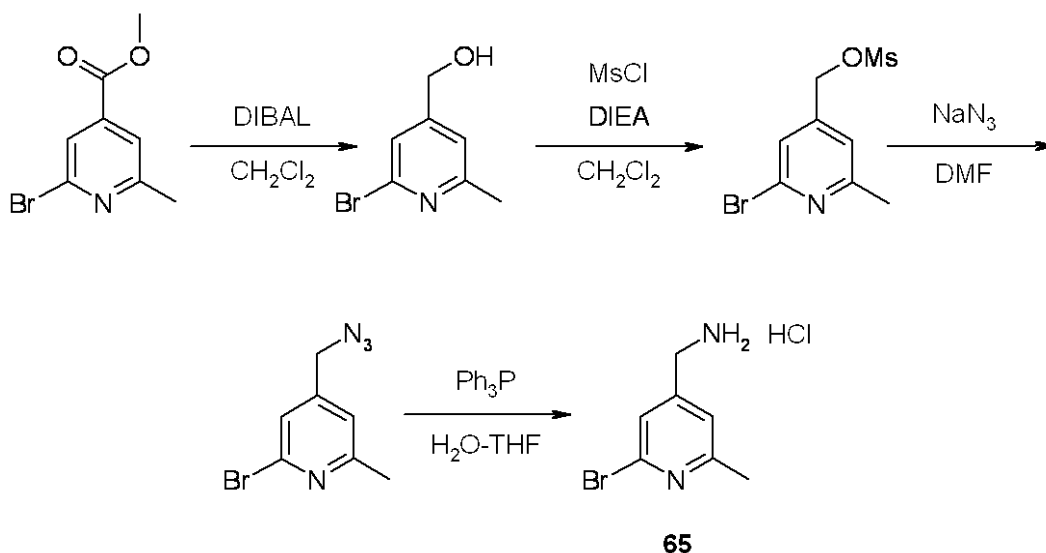
1 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [(R) - 1 - (2 - メタンシルホニル - ピリジン - 4 - イル) - 2 - メトキシ - エチル] - アミド 30

【0289】

例65: C - (2 - ブロモ - 6 - メチル - ピリジン - 4 - イル) - メチルアミン塩酸塩 (65) の合成

【0290】

【化 80】



【0291】

2 - ブロモ - 6 - メチル - イソニコチン酸メチルエステル (1.90 g、8.26 mmol) の CH_2Cl_2 (200 mL) 中の冷却 (-78 °C) 溶液に、DIBALH の CH_2Cl_2 中 1 M 溶液 (24.8 mL、24.8 mmol) を添加した。混合物を室温まで温めた。12 時間後、反応物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (100 mL) でクエンチした。5 時間後、相を分離し、水層を CH_2Cl_2 (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過して濃縮した。得られた残渣をヘプタン中 0 ~ 100 % 酢酸エチルの勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製すると、(2 - ブロモ - 6 - メチル - ピリジン - 4 - イル) - メタノールが白色固体として得られた。MS m/z 202.45 (M^+)、204.44 ($M+2$)。

【0292】

(2 - ブロモ - 6 - メチル - ピリジン - 4 - イル) - メタノール (0.300 g、1.48 mmol) のジクロロメタン (2.0 mL) 中の溶液に、DIEA (776 μL 、4.45 mmol) を添加した。得られた混合物を 0 °C に冷却し、塩化メタンスルホン (120 μL 、1.56 mmol) を添加した。1 時間後、反応混合物を CH_2Cl_2 (20 mL) で希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液 (3 × 10 mL)、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (10 mL) およびブライン (10 mL) で洗浄した。有機相を MgSO_4 上で乾燥させ、濾過して濃縮すると、メタンスルホン酸 2 - ブロモ - 6 - メチル - ピリジン - 4 - イルメチルエステルが粗生成物として得られ、これを精製することなく次のステップにおいて使用した。

メタンスルホン酸 2 - ブロモ - 6 - メチル - ピリジン - 4 - イルメチルエステル (410 mg、1.46 mmol) の DMF (2.0 mL) 中の溶液に、アジ化ナトリウム (238 mg、3.66 mmol) を添加した。15 時間後、反応物を水 (10 mL) でクエンチし、酢酸エチル (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (10 mL) およびブライン (10 mL) で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣をヘプタン中 30 % 酢酸エチルで溶出しながらシリカゲルのパッドに通過させると、4 - アジドメチル - 2 - ブロモ - 6 - メチル - ピリジンが得られた。

【0293】

4 - アジドメチル - 2 - ブロモ - 6 - メチル - ピリジン (309 mg、1.36 mmol) の THF (4.0 mL) 中の溶液に、トリフェニルホスフィン (446 mg、1.70 mmol)、続いて水 (400 μL) を添加した。17 時間後、反応混合物を濃縮した。残渣を 1 M 塩酸 (50 mL) および CH_2Cl_2 (50 mL) に分配した。水相を分離し、 CH_2Cl_2 (3 × 50 mL) で抽出した。水層を高真空下で蒸発させると、表題化合物

10

20

30

40

50

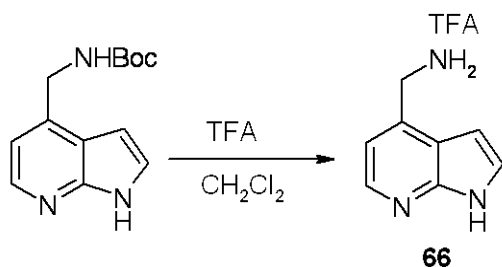
がオフホワイトの固体として得られた。MS m/z 201.40 (M^+)、203.38 ($M+2$)。

【0294】

例66：C-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-メチルアミントリフルオロ酢酸塩(66)の合成

【0295】

【化81】



10

(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルメチル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(200mg、0.809mmol)の CH_2Cl_2 (6mL)中の溶液に、トリフルオロ酢酸(1.58mL、20.6mmol)を添加した。14時間後、反応物を真空下で濃縮すると、表題化合物が得られ、これを精製することなく使用した。

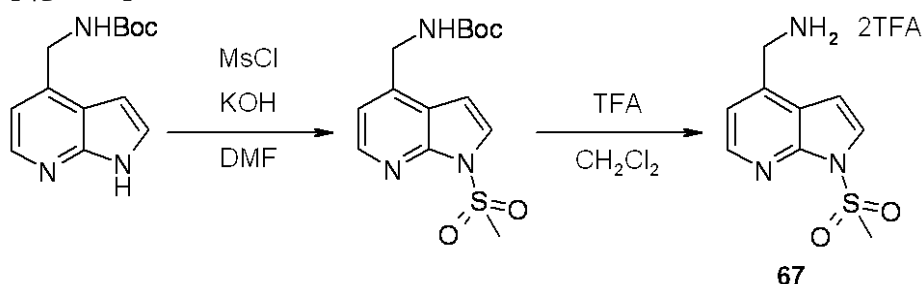
【0296】

20

例67：C-(1-メタンスルホニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-メチルアミンジトリフルオロ酢酸塩(67)の合成

【0297】

【化82】



30

(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルメチル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(400mg、1.62mmol)のDMF(10.0mL)中の攪拌溶液に、粉末KOH(143mg、1.88mmol)を添加した。15分後、塩化メタンスルホニル(137 μ L、1.78mmol)を添加した。15時間後、混合物を水(30mL)で希釈し、酢酸エチル(3 \times 50mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(25mL)で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣をヘプタン中0~50%酢酸エチルの勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製すると、(1-メタンスルホニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルメチル)-カルバミン酸tert-ブチルエステルが得られた。

40

(1-メタンスルホニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルメチル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(100mg、0.307mmol)の CH_2Cl_2 (2mL)中の溶液に、トリフルオロ酢酸(0.600mL、7.80mmol)を添加した。14時間後、反応物を真空下で濃縮すると、表題化合物が得られ、これを精製することなく使用した。MS m/z 226.42 (MH^+)。

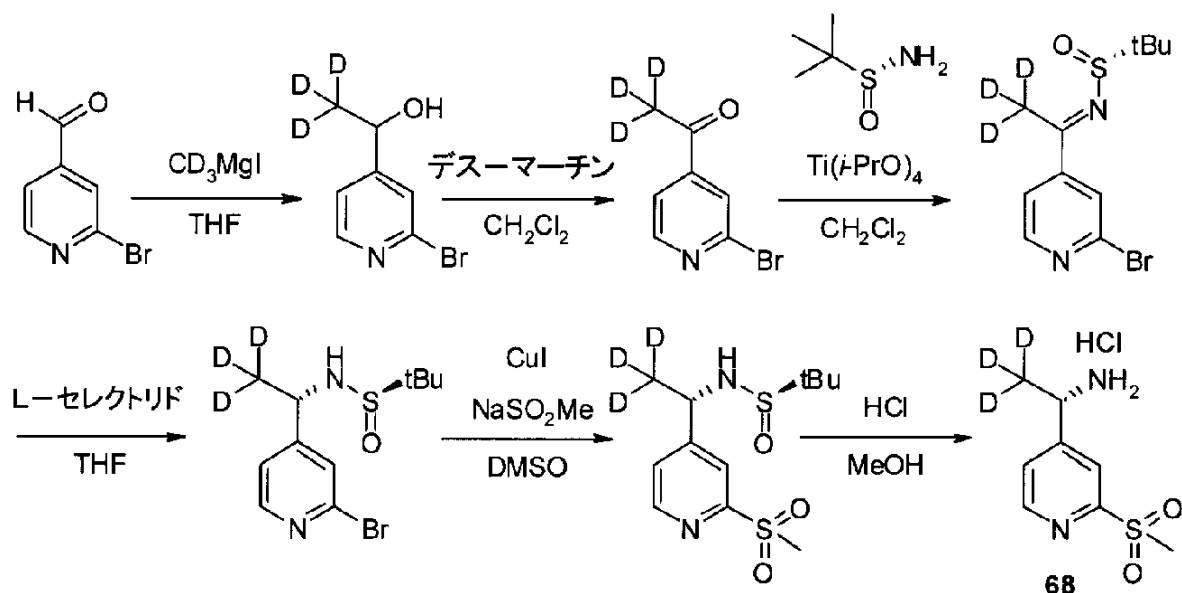
【0298】

例68：(S)-1-(2-メタンスルホニル-ピリジン-4-イル)-エチル-2,2-D3-アミン塩酸塩(68)の合成

【0299】

50

【化 8 3】



【 0 3 0 0 】

ヨウ化メチル (D 3) マグネシウムのエーテル中 1 . 0 M 溶液 (3 0 . 0 m L 、 3 0 . 0 m m o l) を、 2 - ブロモ - ピリジン - 4 - カルバルデヒド (5 . 0 0 g 、 2 6 . 8 m m o l) の無水 T H F (5 0 . 0 m L) 中の冷却 (- 7 8) 溶液に 2 0 分かけて添加した。 1 時間後、 3 時間かけて混合物を室温に加温した。反応物を飽和塩化アンモニウム水溶液 (2 0 0 m L) でクエンチした。水層を分離し、酢酸エチル (2 0 0 m L) で抽出した。合わせた有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (2 0 0 m L) およびブライン (2 0 0 m L) で洗浄し、 M g S O ₄ 上で乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣をヘプタン中 0 ~ 5 0 % 酢酸エチルの勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製すると、 1 - (2 - ブロモ - ピリジン - 4 - イル) - エタン - 2 , 2 , 2 - D 3 - オールが無色油として得られた。

20

【 0 3 0 1 】

1 - (2 - ブロモ - ピリジン - 4 - イル) - エタン - 2 , 2 , 2 - D 3 - オール (5 . 5 0 g 、 2 6 . 8 m m o l) の無水 C H ₂ C l ₂ (5 0 . 0 m L) 中の冷却 (0) 溶液に、デス - マーチンペルヨージナン (1 1 . 4 g 、 2 6 . 8 m m o l) を添加した。混合物を 3 0 分間室温で攪拌し、次いで飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (1 0 0 m L) でクエンチした。 3 0 分後、得られた混合物を、珪藻土のパッドを通し酢酸エチル (3 × 1 0 0 m L) で洗浄しながら濾過した。有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (1 0 0 m L) およびブライン (1 0 0 m L) で洗浄し、 M g S O ₄ 上で乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣をヘプタン中 0 ~ 2 5 % 酢酸エチルの勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製すると、 1 - (2 - ブロモ - ピリジン - 4 - イル) - エタン - 2 , 2 , 2 - D 3 - オンが白色固体として得られた。

30

【 0 3 0 2 】

1 - (2 - ブロモ - ピリジン - 4 - イル) - エタン - 2 , 2 , 2 - D 3 - オン (3 . 0 0 g 、 1 4 . 8 m m o l) および R - (+) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィニアミド (2 . 1 4 g 、 1 7 . 7 m m o l) および T i (O i P r) ₄ (4 . 6 2 g 、 1 6 . 3 m m o l) の無水ジクロロメタン (3 0 m L) 中の溶液を、 4 0 で加温した。 1 8 時間後、混合物を室温に冷却し、真空下で濃縮し、酢酸エチル (5 0 m L) に溶解した。攪拌溶液を徐々に水 (5 0 m L) で処理した。 4 5 分後、混合物を、珪藻土のパッドを通して濾過し、パッドを酢酸エチル (3 × 5 0 m L) で洗浄した。有機層を M g S O ₄ 上で乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣をヘプタン中 3 0 ~ 5 0 % 酢酸エチルの勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製すると、 (R) - 2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィニ酸 [1 - (2 - ブロモ - ピリジン - 4 - イル) - エト - 2 , 2 , 2 - D 3 - イリデン

40

50

]-アミドが黄色油として得られた。

(R)-2-メチル-プロパン-2-スルフィン酸[1-(2-ブromo-ピリジン-4-イル)-エト-2,2,2-D3-イリデン]-アミド(1.00g、3.26mmol)のTHF(30.0mL)中の冷却(-78)溶液に、L-セレクトリドのTHF中1M溶液(6.53mL、6.53mmol)を添加した。3時間後、混合物を塩化アンモニウム水溶液(10mL)でクエンチした。水相を分離し、酢酸エチル(2×30mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(50mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣をCH₂Cl₂中0~5%メタノールの勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製すると、(R)-2-メチル-プロパン-2-スルフィン酸[(S)-1-(2-ブromo-ピリジン-4-イル)-エチル-2,2,2-D3]-アミドが透明な油として得られた。

10

【0303】

例64に記載の手順に従い、(R)-2-メチル-プロパン-2-スルフィン酸[(S)-1-(2-メタンスルホニル-ピリジン-4-イル)-エチル-2,2,2-D3]-アミドを、(R)-2-メチル-プロパン-2-スルフィン酸[(S)-1-(2-ブromo-ピリジン-4-イル)-エチル-2,2,2-D3]-アミド(200mg、0.649mmol)から調製した。

【0304】

(R)-2-メチル-プロパン-2-スルフィン酸[(S)-1-(2-メタンスルホニル-ピリジン-4-イル)-エチル-2,2,2-D3]-アミド(82.0mg、0.267mmol)のメタノール(1.0mL)中の溶液に、ジオキサン中の4N HClの溶液(70.0μL、0.280mmol)を添加した。1時間後、混合物を半分の体積まで真空中で濃縮し、トルエン(4mL)で希釈し、乾燥するまで濃縮すると(このプロセスを3回繰り返した)、表題化合物がオフホワイトの固体として得られ、これを精製することなく使用した。

20

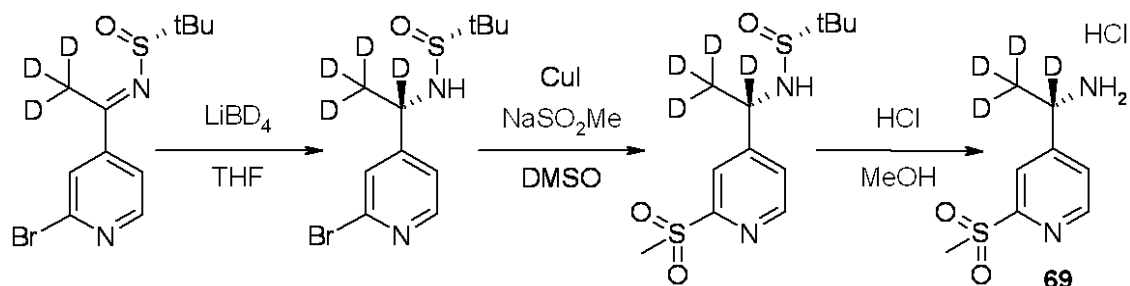
【0305】

例69:(S)-1-(2-メタンスルホニル-ピリジン-4-イル)-エチル-1,2,2,2-D4-アミン塩酸塩(69)の合成

【0306】

【化84】

30



(R)-2-メチル-プロパン-2-スルフィン酸[1-(2-ブromo-ピリジン-4-イル)-エト-2,2,2-D3-イリデン]-アミド(1.00g、3.26mmol)のTHF(30mL)中の冷却(-78)溶液に、水素化ホウ素リチウム(D4)(168mg、6.53mmol)を添加した。1時間後、混合物を2時間かけて室温に加温し、次いで塩化アンモニウム水溶液(30mL)でクエンチした。水層を分離し、酢酸エチル(2×50mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(50mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣をCH₂Cl₂中0~5%メタノールの勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製すると、(R)-2-メチル-プロパン-2-スルフィン酸[(S)-1-(2-ブromo-ピリジン-4-イル)-エチル-1,2,2,2-D4]-アミドが透明な油として得られた。

40

例64に記載の手順に従い、(R)-2-メチル-プロパン-2-スルフィン酸[(S)-1-(2-メタンスルホニル-ピリジン-4-イル)-エチル-1,2,2,2-D

50

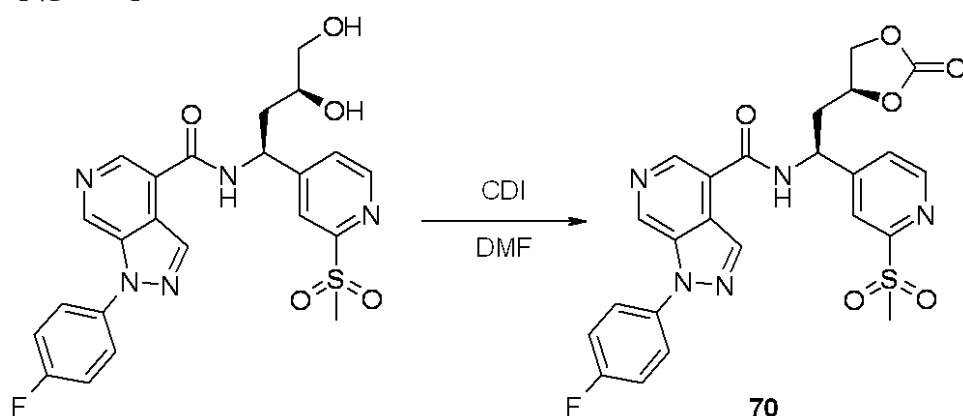
4] - アミドを、(R) - 2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィン酸 [(S) - 1 - (2 - プロモ - ピリジン - 4 - イル) - エチル - 1 , 2 , 2 , 2 - D 4] - アミド (175 mg、0.566 mmol) から調製した。

(R) - 2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィン酸 [(S) - 1 - (2 - メタンスルホニル - ピリジン - 4 - イル) - エチル - 1 , 2 , 2 , 2 - D 4] - アミド (93.6 mg、0.303 mmol) のメタノール (1.0 mL) 中の溶液に、ジオキサン中の 4 N HCl の溶液 (79.6 μ L、0.319 mmol) を添加した。1 時間後、混合物を半分の体積まで真空下で濃縮し、トルエン (4 mL) で希釈し、乾燥するまで濃縮すると (このプロセスを 3 回繰り返した)、表題化合物がオフホワイトの固体として得られ、これをさらに操作することなく使用した。

例 70 : 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [(S) - 1 - (2 - メタンスルホニル - ピリジン - 4 - イル) - 2 - (2 - オキソ - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) - エチル] - アミド (70) の合成

【 0307 】

【 化 85 】



【 0308 】

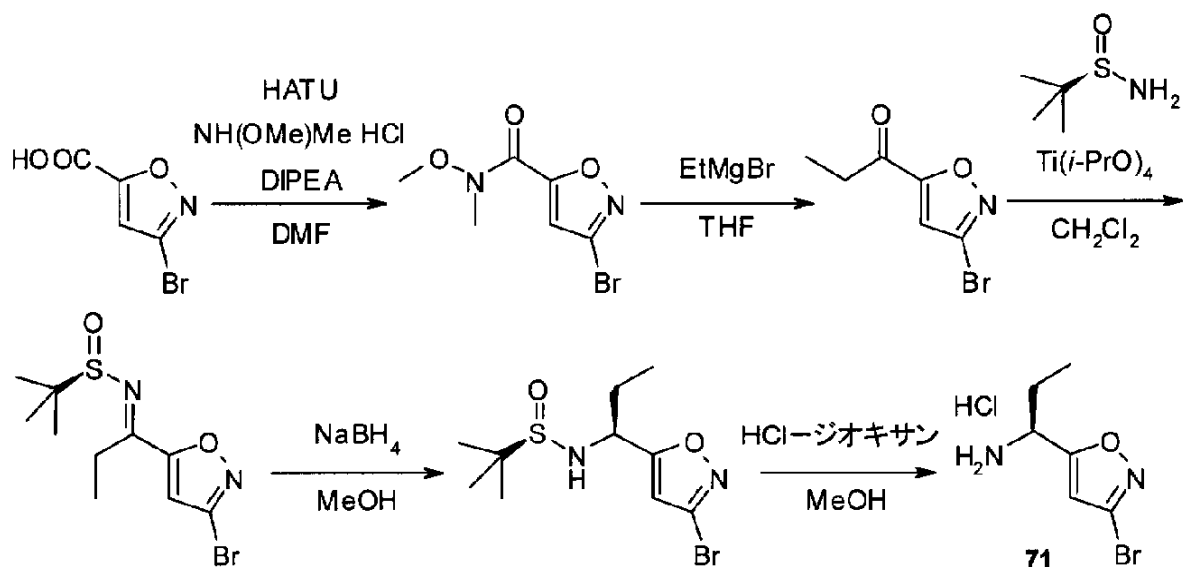
1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [(1 S , 3 S) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 1 - (2 - メタンスルホニル - ピリジン - 4 - イル) - ブチル] - アミド (50.0 mg、0.100 mmol) の DMF (1 mL) 中の冷却 (0) 溶液に、CDI (32.4 mg、0.200 mmol) を添加した。次いで、混合物を室温まで温めた。12 時間後、反応物を水 (10 mL) に注ぎ、酢酸エチル (3 \times 10 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩化アンモニウム水溶液 (3 \times 10 mL) およびブライン (10 mL) で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣を塩化メチレン中 0 ~ 6 % メタノールの勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。カラムクロマトグラフィーからの固体を塩化メチレンから結晶化させると、表題化合物が白色針状結晶として得られた。MS m/z 526.64 (MH⁺)。

【 0309 】

例 71 : (S) - 1 - (3 - プロモ - イソオキサゾール - 5 - イル) - プロピルアミン塩酸塩 (71) の合成

【 0310 】

【化 8 6】



10

【 0 3 1 1】

3 - プロモイソオキサゾール - 5 - カルボン酸 (2 . 8 5 g、1 4 . 8 m m o l) の D M F (7 4 m L) 中の溶液に、2 - (7 - アザ - 1 H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (H A T U) (6 . 8 9 g、1 8 . 1 m m o l) を添加した。溶液を冷却し (0)、D I P E A (1 0 . 5 m L、6 0 . 3 m m o l)、続いて N , O - ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (1 . 8 1 g、1 8 . 6 m m o l) を添加し、反応物を室温で維持した。2 5 時間後、D M A P (1 8 3 m g、1 . 5 0 m m o l) を添加した。3 8 時間後、混合物を E t O A c で希釈し、飽和 N a H C O ₃ 水溶液、飽和 N H ₄ C l 水溶液、水、ブラインで洗浄し、N a ₂ S O ₄ 上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗材料をヘプタン中 0 % ~ 1 0 0 % E t O A c の勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製すると、3 - プロモ - イソオキサゾール - 5 - カルボン酸メトキシ - メチル - アミドが黄白色固体として得られた。M S m / z 2 3 5 (M)、2 3 7 (M + 2)。

20

【 0 3 1 2】

3 - プロモ - イソオキサゾール - 5 - カルボン酸メトキシ - メチル - アミド (1 . 2 0 g、5 . 1 1 m m o l) の T H F (5 6 m L) 中の冷却 (- 7 8) 溶液に、エチルマグネシウムブロミドの T H F 中 1 M 溶液 (1 3 . 0 m L、1 3 . 0 m m o l) を、滴下により 5 分間かけて添加した。反応物を T L C (ヘキサン - E t O A c 4 : 1) で監視した。5 時間後、反応物を 1 6 ゲージカニユーレで飽和 N H ₄ C l 水溶液 (7 5 m L) の 0 溶液に移した。得られた不均質混合物を室温に加温し、この温度で 1 5 時間維持した。次いで、水相を E t ₂ O (2 x) および E t O A c (2 x) で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、N a ₂ S O ₄ 上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮すると、1 - (3 - プロモ - イソオキサゾール - 5 - イル) - プロパン - 1 - オンが橙色固体として得られ、これをそれ以上精製することなく使用した。

30

40

【 0 3 1 3】

1 - (3 - プロモ - イソオキサゾール - 5 - イル) - プロパン - 1 - オン (4 5 2 m g、2 . 2 2 m m o l) および (R) - (+) - 2 - メチル - 2 - プロパンスルフィンアミド (3 4 2 m g、2 . 8 2 m m o l) の C H ₂ C l ₂ (5 m L) 中の溶液に、チタン (I V) イソプロポキシド (1 . 4 m L、4 . 9 m m o l) を添加し、混合物を 4 5 で加温した。2 4 時間後、反応物を L C - M S で監視し、溶媒を真空下で濃縮し、残りの残渣を E t O A c (3 2 m L) で希釈し、飽和 N a C l 水溶液 (8 m L) を添加した。珪藻土のパッドを通して不均質混合物を濾過した。E t O A c 層を N a ₂ S O ₄ 上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗材料をヘプタン中 0 ~ 1 0 0 % E t O A c の勾配で溶出するシリ

50

カゲルクロマトグラフィーで精製すると、2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィン酸 [1 - (3 - ブロモ - イソオキサゾール - 5 - イル) - プロピル] - アミドが得られた。MS m/z 307 (M)、309 (M + 2)。

【0314】

2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィン酸 [1 - (3 - ブロモ - イソオキサゾール - 5 - イル) - プロピル] - アミド (208 mg、0.677 mmol) の MeOH (11 mL) 中の冷却 (0) 溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (9.1 mg、0.24 mmol) を3回に分けて添加した。2時間後、1時間かけて混合物を室温に加温した。次いで混合物を飽和 NH_4Cl 水溶液 (21 mL) でクエンチし、EtOAc (3 ×) で抽出した。合わせた有機抽出物を Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗材料の¹H NMRでは、ジアステレオマーである2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィン酸 [(S) - 1 - (3 - ブロモ - イソオキサゾール - 5 - イル) - プロピル] - アミドおよび2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィン酸 [(R) - 1 - (3 - ブロモ - イソオキサゾール - 5 - イル) - プロピル] - アミドのそれぞれ7 : 3の比が明らかとなった。混合物をヘプタン中20 ~ 100 % EtOAcの勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。MS m/z 309.41 (M)、311.38 (M + 2)。

10

【0315】

2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィン酸 [(S) - 1 - (3 - ブロモ - イソオキサゾール - 5 - イル) - プロピル] - アミド (17.5 mg、0.0566 mmol) の MeOH (1 mL) 中の溶液に、HClのジオキサン中4 M溶液 (0.70 mL、0.28 mmol) を滴下により添加した。2.5時間後、混合物を真空下で濃縮すると、表題化合物が得られ、これを精製することなく使用した。MS m/z 188.24 (M - 53)、190.20 (M + 2 - 53)。

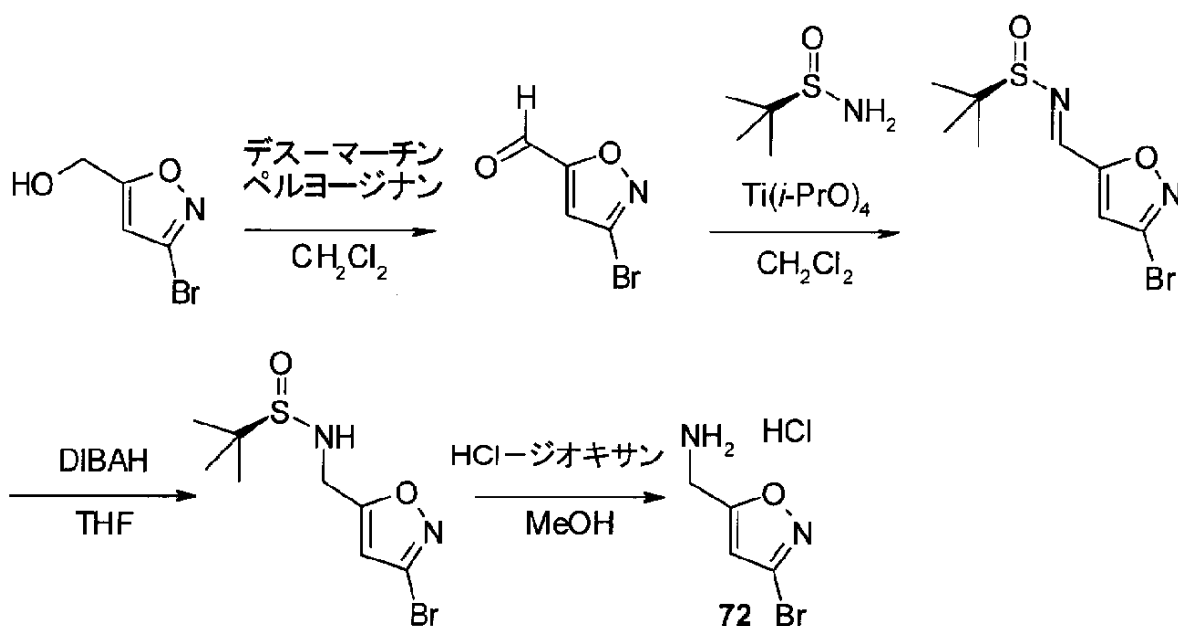
20

【0316】

例72 : C - (3 - ブロモ - イソオキサゾール - 5 - イル) - メチルアミン塩酸塩 (72) の合成

【0317】

【化87】



30

40

3 - ブロモ - イソオキサゾール - 5 - イル) - メタノール (560 mg、3.15 mmol) の CH_2Cl_2 (31 mL) 中の冷却 (0) 溶液に、デス - マーチンペルヨージナン (2.00 g、4.72 mmol) を3回に分けて添加し、混合物を室温に加温した。4時間後、混合物を Et_2O (40 mL) で希釈し、飽和 NaHCO_3 水溶液 (20 mL)

50

および飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液 (20 mL) の 1 : 1 混合水溶液を添加した。15 時間後、水層を分離し、 Et_2O (2x) および EtOAc (2x) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮すると、3 - プロモ - イソオキサゾール - 5 - カルバルデヒドが帯黄色 / 橙色固体として得られた。MS m/z 194.00 ($M + \text{H}_2\text{O}$) ; 195.97 ($M + 2$)。

【0318】

3 - プロモ - イソオキサゾール - 5 - カルバルデヒド (182 mg、1.03 mmol) および (R) - (+) - 2 - メチル - 2 - プロパンスルフィンアミド (150 mg、1.21 mmol) の CH_2Cl_2 (2 mL) 中の溶液に、チタン (IV) イソプロポキシド (0.667 mL、2.28 mmol) および混合物を還流で加温した。22 時間後、溶媒を真空下で濃縮し、残りの溶液を EtOAc (33 mL) で希釈し、飽和 NaCl 水溶液 (6 mL) を添加した。得られた不均質混合物を室温で攪拌した。30 分後、珪藻土のパッドを通して混合物を濾過した。 EtOAc 層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗材料をヘプタン中 0 ~ 100% EtOAc の勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製すると、2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィン酸 1 - (3 - プロモ - イソオキサゾール - 5 - イル) - メト - (E) - イリデンアミドが得られた。

【0319】

2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィン酸 1 - (3 - プロモ - イソオキサゾール - 5 - イル) - メト - (E) - イリデンアミド (129 mg、0.462 mmol) の THF (7 mL) 中の冷却 (-78) 黄色溶液に、DIBAH のヘキサン中 1 M 溶液 (1.2 mL、1.2 mmol) を滴下により添加した。1.5 時間後、反応物を MeOH (4 mL) でクエンチし、冷却浴を取り外した。混合物を真空下で濃縮し、残渣を 1 N NaOH 水溶液 (10 mL) で処理し、 EtOAc (3x) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮すると、2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィン酸 (3 - プロモ - イソオキサゾール - 5 - イルメチル) - アミドが得られ、これをそれ以上精製することなく使用した。MS m/z 281.35 (M)、283.32 ($M + 2$)。

2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィン酸 (3 - プロモ - イソオキサゾール - 5 - イルメチル) - アミド (128 mg、0.455 mmol) の MeOH (5 mL) 中の溶液に、HCl のジオキサン中 4 M 溶液 (0.350 mL、1.40 mmol) を滴下により添加した。2 時間 10 分後、反応混合物を真空下で濃縮すると、表題化合物が得られ、これをそれ以上精製することなく使用した。

【0320】

例 73 : (S) - 1 - [1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル] - プロピルアミン (73)

【0321】

10

20

30

3-ホルミル-1H-ピラゾール + 4-(クロロメチル)ベンゼンスルホニルクロライド

$\xrightarrow[\text{THF}]{\text{NaH}}$

4-(4-(ベンゼンスルホニル)ピラゾール-3-基)ベンゼンスルホニルクロライド

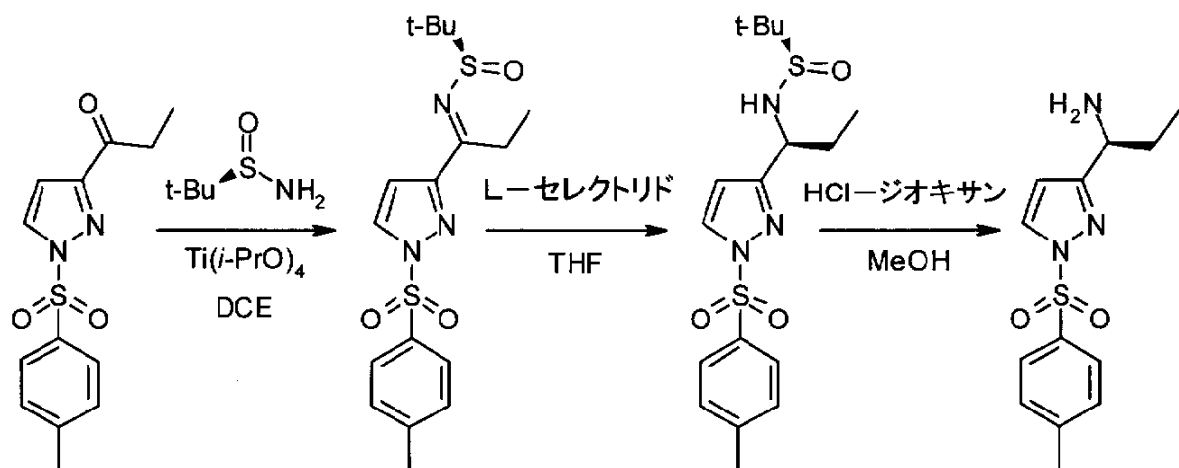
$\xrightarrow[\text{THF}]{\text{EtMgCl}}$

4-(4-(ベンゼンスルホニル)ピラゾール-3-基)ベンゼンスルホニルエチルエーテル

$\xrightarrow{\text{CH}_2\text{Cl}_2}$

デスマーチン
ペルヨージナン

10



73

20

1 H - ピラゾール - 3 - カルバルデヒド (3 . 0 0 g、3 1 . 2 2 m m o l) の T H F 中の溶液に、鉍物油中 6 0 % N a H (1 . 6 4 g、4 1 . 0 0 m m o l) を添加した。2 0 分後、p - トルエンスルホニルクロリド (7 . 8 2 g、4 1 . 0 0 m m o l) を添加した。2 時間後、反応物を水で希釈し、E t O A c で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をヘプタン中 1 0 ~ 5 0 % E t O A c の勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。主要な分画を合わせ、溶媒を真空下で濃縮すると、(1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルバルデヒド) が白色固体として得られた。

30

1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルバルデヒド (1 . 5 0 g、 5 . 9 9 m m o l) の T H F 中の冷却 (- 4 0) 溶液に、エチルマグネシウムクロリドの T H F 中 2 M 溶液 (3 . 0 0 m L、 6 . 0 0 m m o l) を添加した。3 時間後、混合物を飽和塩化アンモニア水溶液で希釈し、E t O A c で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を逆相 H P L C で精製した。主要な分画を合わせ、溶媒を真空下で濃縮すると、1 - [1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - プロパン - 1 - オールが得られた。

40

1 - [1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - プロパン - 1 - オール (2 . 2 0 g 、 7 . 8 5 m m o l) の CH_2Cl_2 中の溶液に、デス - マーチンペルヨージナン (4 . 2 4 g 、 1 0 . 0 0 m m o l) を添加した。12 時間後、反応物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液でクエンチし、珪藻土を通して濾過し、真空下で濃縮した。残渣をヘプタン中 3 0 % E t O A c で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製し

50

た。主要な分画を合わせ、溶媒を真空下で濃縮すると、1 - [1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - プロパン - 1 - オンが得られた。

1 - [1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - プロパン - 1 - オン (2 . 1 0 g 、 7 . 5 5 m m o l) のジクロロエタン中の溶液に、(R) - (+) - 2 - メチル - 2 - プロパンスルフィンアミド (1 . 4 5 g 、 1 2 . 0 0 m m o l) およびチタン (I V) イソプロポキシド (4 . 2 6 g 、 1 5 . 0 0 m m o l) を添加し、混合物を一晩還流で加温した。冷却後、溶媒を真空下で濃縮した。残渣を E t O A c で希釈し、飽和 N a C l 水溶液を滴下により添加した。2 0 分後、溶液を珪藻土に通過させた。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶媒を真空下で濃縮すると、2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィン酸 [1 - [1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - プロパ - (E) - イリデン] - アミドが得られた。

【 0 3 2 5 】

2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィン酸 [1 - [1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - プロパ - (E) - イリデン] - アミド (2 . 0 0 g 、 5 . 2 4 m m o l) の T H F 中の冷却 (- 7 8) 溶液に、L - セレクトリドの T H F 中 1 M 溶液 (5 . 2 7 m L 、 5 . 2 7 m m o l) を添加した。6 時間後、反応物を飽和 N H ₄ C l 水溶液でクエンチし、E t O A c で抽出した。合わせた有機層を飽和 N H ₄ C l 水溶液、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をヘプタン中 2 0 ~ 4 0 % 酢酸エチルで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。主要な分画 (1 種のジアステレオマーを含む) を合わせ、溶媒を真空下で除去すると、2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィン酸 { (S) - 1 - [1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - プロピル } - アミドが得られた。

2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィン酸 { (S) - 1 - [1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - プロピル } - アミド (1 . 0 0 g 、 2 . 6 1 m m o l) の M e O H 中の溶液に、H C l のジオキサン中 4 M 溶液 (1 m L 、 4 m m o l) を添加した。2 時間後、溶媒を真空下で濃縮した。残渣を飽和 N a H C O ₃ 水溶液で塩基性とし、E t O A c で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮すると、表題化合物が得られた。

実験 7 3 に記載の方法に従い、(S) - 1 - [1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] - プロピルアミンも 1 H - イミダゾール - 4 - カルバルデヒドから調製し、

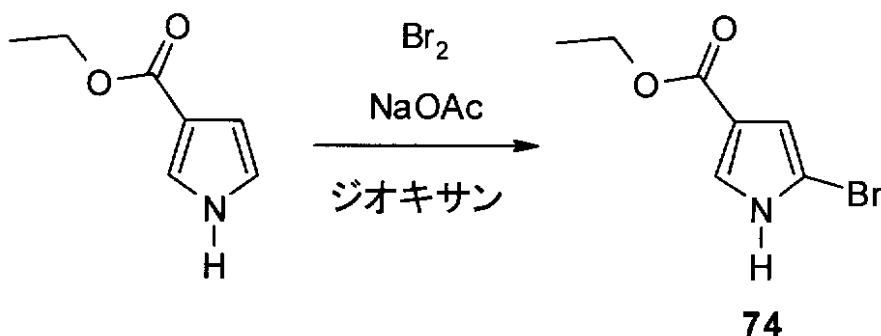
(S) - 1 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - プロピルアミンは 4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルバルデヒドから調製した。

【 0 3 2 6 】

例 7 4 : 5 - ブロモ - 1 H - ピロール - 3 - カルボン酸エチルエステル (7 4)

【 0 3 2 7 】

【 化 8 9 】



【 0 3 2 8 】

メチル 1 H - ピロールカルボキシレート (4 . 0 0 g 、 3 2 . 0 0 m m o l) のジオキ

サン中の溶液に、無水酢酸ナトリウム(4.92 g、60.00 mmol)を添加し、続いて臭素(32.00 mmol)のジオキサン(150 mL)中の溶液を滴下により添加した。4時間後、溶媒を真空下で濃縮し、残渣を5%炭酸ナトリウムの氷冷水溶液(100 mL)に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をヘプタン中10~40%酢酸エチルで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。主要な分画を合わせ、溶媒を真空下で濃縮すると、表題化合物が得られた。

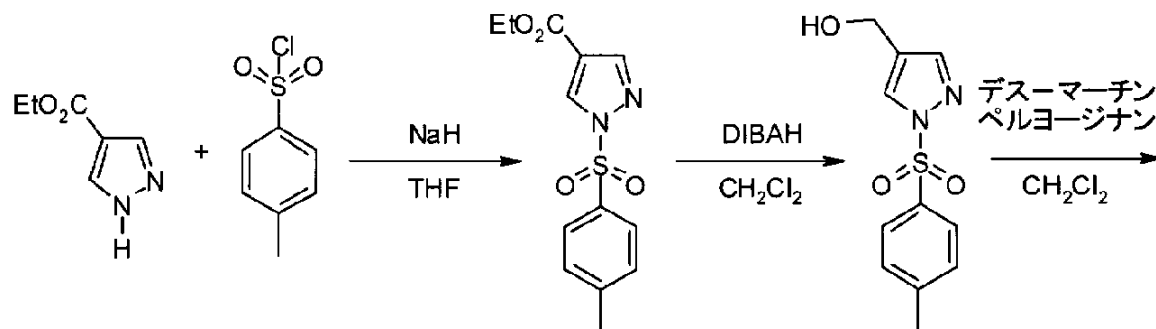
【0329】

例75: (S)-1-(1H-ピラゾール-4-イル)-プロピルアミン(75)

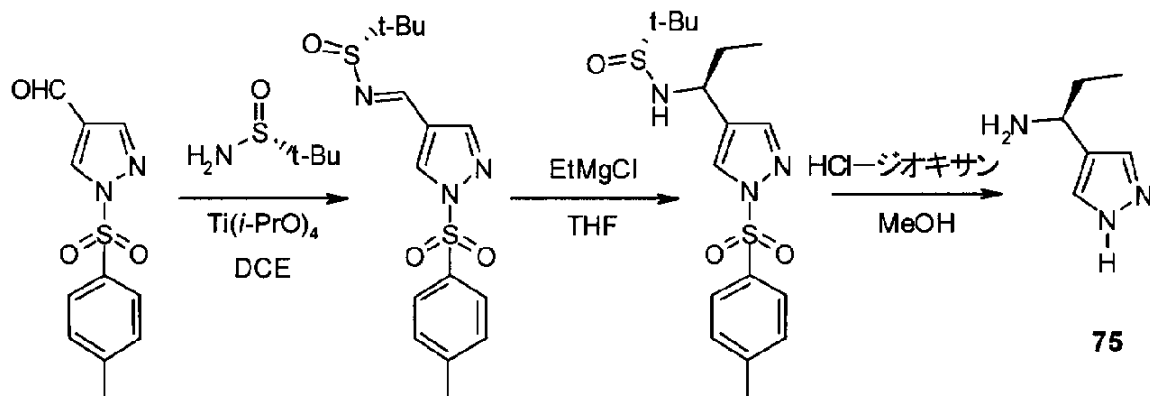
【0330】

10

【化90】



20



30

【0331】

エチル1H-ピラゾール-4-カルボキシレート(4.50 g、32.11 mmol)のTHF中の溶液に、鉍物油中60%NaH(1.60 g、40.00 mmol)を添加した。20分後、p-トルエンスルホンクロリドを添加した。3時間後、混合物を飽和NH₄Cl水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をヘプタン中30~50%酢酸エチルで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。主要な分画を合わせ、溶媒を真空下で濃縮すると、1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルエステルが得られた。

40

【0332】

1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルエステル(0.90 g、3.06 mmol)のCH₂Cl₂中の冷却(-78)溶液に、DIBALHのCH₂Cl₂中1M溶液(11.00 mL、11.00 mmol)を滴下により添加した。4時間後、反応物を室温に加温した。8時間後、混合物を飽和NaHCO₃で希釈した。2時間後、溶液を珪藻土に通過させた。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮すると、[1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-ピラゾール-4-イル]-メタノールが得られた。

[1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-ピラゾール-4-イル]-メタノール(

50

5.20 g、20.61 mmol) の THF 中の溶液に、デス - マーチンペルヨージナン (15.00 g、35.37 mmol) を添加した。3 時間後、混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液で希釈し、珪藻土を通して濾過した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をヘプタン中 20 ~ 50 % 酢酸エチルの勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。主要な分画を合わせ、溶媒を真空下で濃縮すると、1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルバルデヒドが得られた。

【0333】

1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルバルデヒド (5.20 g、20.78 mmol) のジクロロエタン中の溶液に、(R) - (+) - 2 - メチル - 2 - プロパンスルフィンアミド (4.24 g、35.00 mmol) およびチタン (IV) イソプロポキシド (12.00 g、42.00 mmol) を添加し、混合物を還流で加温した。12 時間後、混合物を冷却し、真空下で濃縮し、酢酸エチルで希釈し、飽和 NaCl 水溶液を滴下により添加した。20 分後、溶液を珪藻土を通して濾過した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮すると、2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィン酸 1 - [1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - メチル - (E) - イリデンアミドが得られた。

【0334】

2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィン酸 1 - [1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - メチル - (E) - イリデンアミド (7.00 g、19.80 mmol) の THF 中の冷却 (-40) 溶液に、エチルマグネシウムクロリドの THF 中 2 M 溶液 (12.50 mL、25.00 mmol) を滴下により添加した。3 時間後、反応物を飽和 NH₄Cl 水溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をヘプタン中 10 ~ 40 % 酢酸エチルで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。主要な分画を合わせ、溶媒を真空下で濃縮すると、2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィン酸 { (S) - 1 - [1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - プロピル } - アミドが得られた。

2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィン酸 { (S) - 1 - [1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - プロピル } - アミド (2.00 g、5.22 mmol) の MeOH 中の溶液に、HCl のジオキサン中 4 M 溶液 (5.0 mL、20 mmol) を添加した。12 時間後、溶媒を真空下で濃縮した。残渣を飽和 NaHCO₃ 水溶液で塩基性とし、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮すると、表題化合物が得れた。

【0335】

以下のキラル中間体もまた、例 75 に記載の方法により調製した。

(S) - 1 - [4 - プロモ - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル] - プロピルアミン、および

(S) - 1 - [5 - プロモ - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル] - プロピルアミン

【0336】

例 76 : N - (5 - アミノメチル - ピリミジン - 2 - イル) - N - メチル - アセトアミド (76)

【0337】

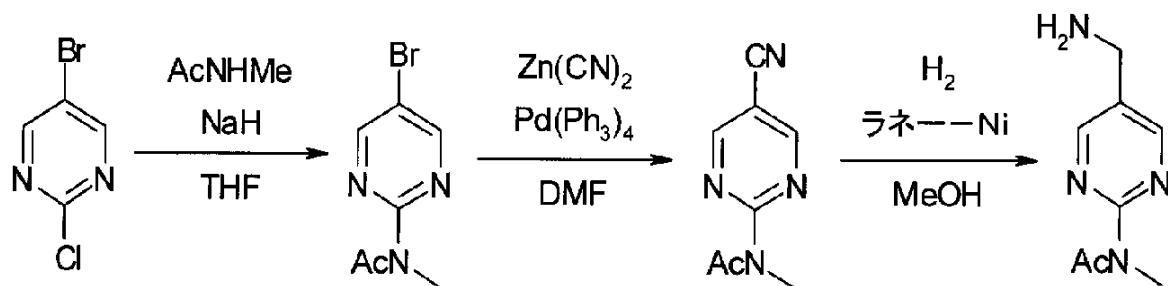
10

20

30

40

【化 9 1】



76

10

5 - ブロモ - 2 - クロロピリミジン (chloroprimumidine) (2.00 g、10.34 mmol) の THF 中の溶液に、鉱物油中 60% NaH (0.34 g、14.00 mmol) を添加した。20 分後、N - メチルアセトアミド (0.80 g、11.00 mmol) を滴下により添加した。2 時間後、反応物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をヘプタン中 30% 酢酸エチルで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。主要な分画を合わせ、溶媒を真空下で濃縮すると、N - (5 - ブロモ - ピリミジン - 2 - イル) - N - メチル - アセトアミドが得られた。

密閉管内に、無水 DMF 中の N - (5 - ブロモ - ピリミジン - 2 - イル) - N - メチル - アセトアミド (0.70 g、3.04 mmol)、Zn(CN)₂ (0.59 g、5.00 mmol) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0.35 g、0.30 mmol) を加え、アルゴンで 5 分間脱気し、次いで 120 °C で加温した。5 時間後、混合物を冷却し、飽和 NH₄Cl 水溶液で希釈し、EtOAc で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をヘプタン中 20% 酢酸エチルで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。主要な分画を合わせ、溶媒を真空下で濃縮すると、N - (5 - シアノ - ピリミジン - 2 - イル) - N - メチル - アセトアミドが得られた。

20

N - (5 - シアノ - ピリミジン - 2 - イル) - N - メチル - アセトアミド (0.08 g、0.45 mmol) の MeOH および 28% 水酸化アンモニア水溶液 (0.80 mL、0.45 mmol) 中の溶液を、連続流水素化装置 (条件: 流速 1 mL / 分、25 °C、100 パール) を使用して、ラネー - Ni 触媒上で水素化した。2 時間後、溶媒を真空下で濃縮した。残渣を CH₂Cl₂ 中 5% MeOH で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。主要な分画を合わせ、溶媒を真空下で濃縮すると、表題化合物が得られた。

30

以下の中間体もまた、例 76 に記載の方法により調製した。

N - (5 - アミノメチル - ピリミジン - 2 - イル) - N - メチル - メタンスルホンアミド、および

C - (2 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 5 - イル) - メチルアミン

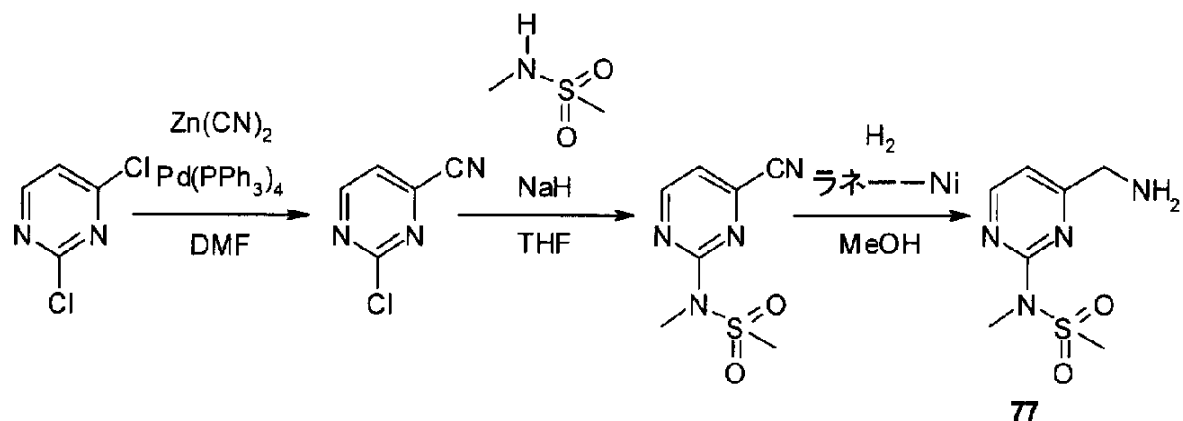
【0338】

例 77: N - (4 - アミノメチル - ピリミジン - 2 - イル) - N - メチル - メタンスルホンアミド (77)

40

【0339】

【化 9 2】



【 0 3 4 0 】

密閉管内で、2,4-ジクロロピリミジン (dichloropyrimidine) (3.00 g、20.14 mmol)、 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (2.46 g、21.00 mmol) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (2.32 g、2.00 mmol) の無水DMF中の混合物を、アルゴンで10分間脱気し、次いで120℃で2時間加温した。冷却後、反応物を飽和 NH_4Cl 水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をヘプタン中20%酢酸エチルで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。主要な分画を合わせ、溶媒を真空下で濃縮すると、2-クロロピリミジン-4-カルボニトリルが得られた。

20

【 0 3 4 1 】

2-クロロピリミジン-4-カルボニトリル (0.20 g、1.43 mmol) のTHF中の溶液に、鉱物油中60%NaH (0.05 g、2.00 mmol) を添加した。20分後、N-メチルメタンスルホンアミド (0.22 g、2.00 mmol) を添加した。3時間後、反応物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をヘプタン中30%酢酸エチルで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。主要な分画を合わせ、溶媒を真空下で濃縮すると、N-(4-シアノ-ピリミジン-2-イル)-N-メチル-メタンスルホンアミドが得られた。

30

N-(4-シアノ-ピリミジン-2-イル)-N-メチル-メタンスルホンアミド (0.15 g、0.71 mmol) のMeOHおよび28%水酸化アンモニア水溶液 (1.2 mL、0.70 mmol) 中の溶液を、連続流水素化装置 (条件: 1 mL/分、25℃、10パール) を使用して、ラネー-Ni触媒上で水素化した。2時間後、溶媒を真空下で濃縮した。残渣を CH_2Cl_2 中5%MeOHで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。主要な分画を合わせ、溶媒を真空下で濃縮すると、表題化合物が得られた。

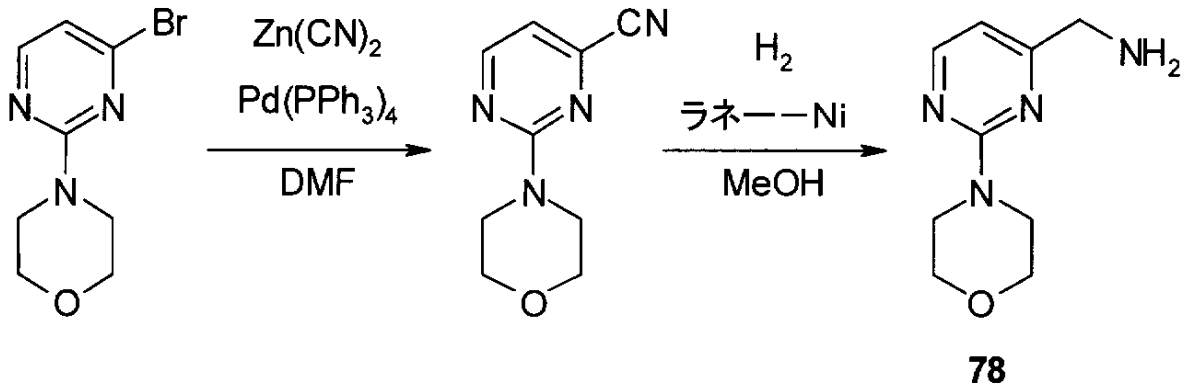
【 0 3 4 2 】

例 78: C-(2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イル)-メチルアミン (78)

40

【 0 3 4 3 】

【化 9 3】



10

【 0 3 4 4 】

密閉管内で、4 - (4 - ブロモピリミジン - 2 - イル) モルホリン (0 . 4 0 g 、 1 . 6 4 m m o l) 、 $Zn(CN)_2$ (0 . 3 5 g 、 3 . 0 0 m m o l) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0 . 2 3 g 、 0 . 2 0 m m o l) の無水 D M F 中の混合物を、アルゴンで 1 0 分間脱気し、次いで 1 2 0 ° で加温した。2 時間後、混合物を冷却し、飽和 NH_4Cl 水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をヘプタン中 2 0 % 酢酸エチルで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。主要な分画を合わせ、溶媒を真空下で濃縮すると、2 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 - カルボニトリルが得られた。

20

【 0 3 4 5 】

2 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 - カルボニトリル (0 . 2 8 g 、 1 . 4 7 m m o l) の MeOH および 2 8 % 水酸化アンモニア水溶液 (2 . 0 m L 、 1 . 4 0 m m o l) 中の溶液を、連続流装置 (条件 : 1 m L / 分、2 5 ° C 、 1 0 バール) を使用して、ラネー - N i 触媒上で水素化した。2 時間後、溶媒を真空下で濃縮した。残渣を CH_2Cl_2 中 5 % MeOH で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。主要な分画を合わせ、溶媒を真空下で濃縮すると、表題化合物が得られた。

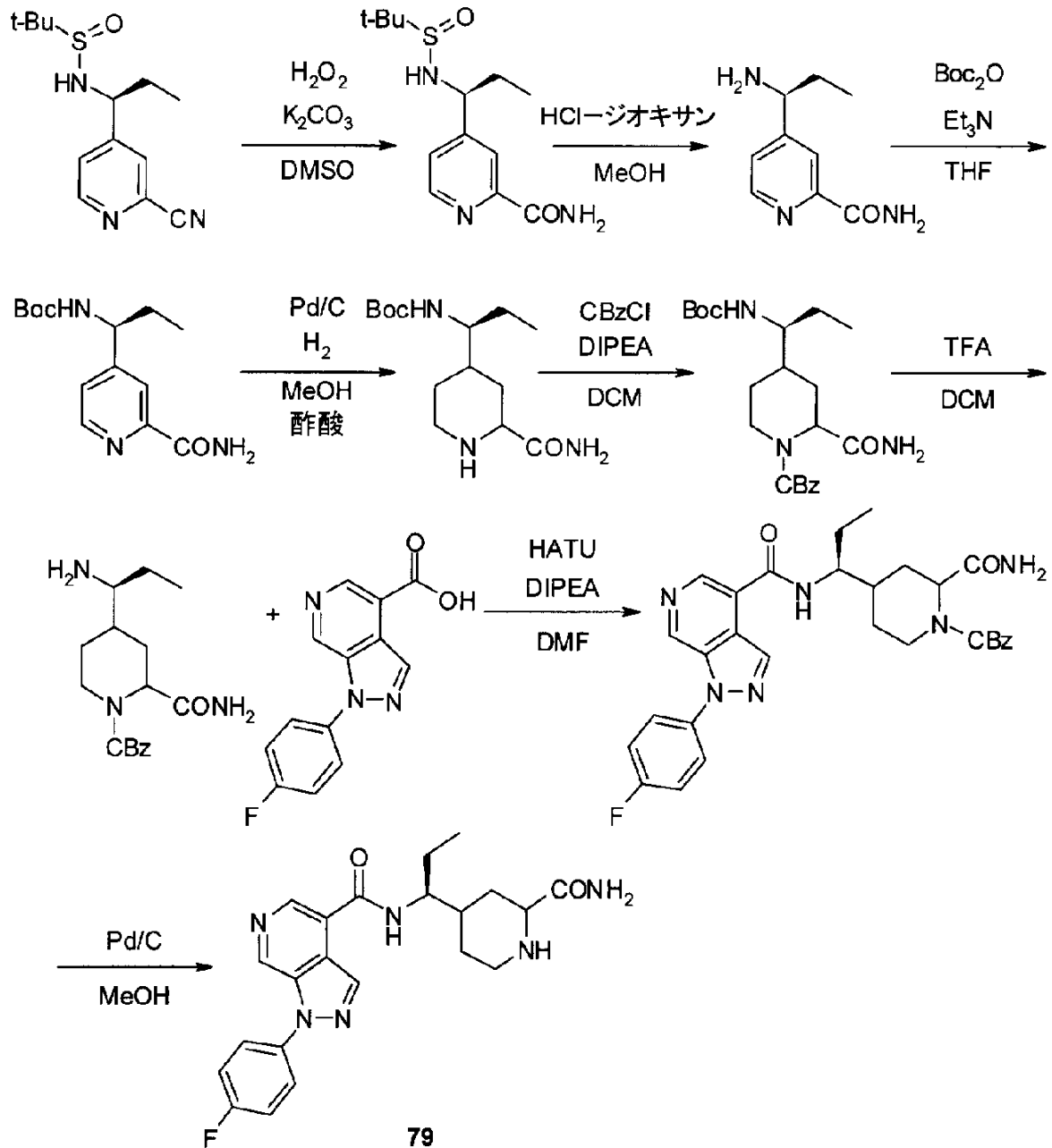
【 0 3 4 6 】

30

例 7 9 : 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [(S) - 1 - (2 - カルバモイル - ピペリジン - 4 - イル) - プロピル] - アミド (7 9)

【 0 3 4 7 】

【化 9 4】



【0348】

2-メチル-プロパン-2-スルフィン酸[(S)-1-(2-シアノ-ピリジン-4-イル)-プロピル]-アミド(4.4 g、16.58 mmol)のDMSO(70 mL)中の冷却(10)した急速攪拌溶液に、炭酸カリウム(3 g、21.72 mmol)を複数回に分けて添加し、続いて30%過酸化水素水(6.16 mL、54.38 mmol)を滴下により添加した。反応物を室温で3.5時間攪拌した。反応物を5 に冷却し、EtOAc(100 mL)で希釈し、10%チオ硫酸ナトリウム水溶液(25 mL)でクエンチし、1時間攪拌した。有機層を分離し、水層をEtOAc(4×100 mL)で抽出した。合わせた有機層を水(3×50 mL)、ブライン(20 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過して濃縮すると、4-[(S)-1-(2-メチル-プロパン-2-スルフィニルアミノ)-プロピル]-ピリジン-2-カルボン酸アミドが濃厚な無色油として得られた。

【0349】

メタノール(50 mL)中の85%4-[(S)-1-(2-メチル-プロパン-2-スルフィニルアミノ)-プロピル]-ピリジン-2-カルボン酸アミド(5.5 g、16

10

20

30

40

50

． 5 m m o l) の溶液に、H C l のジオキサン中 4 N 溶液 (4 . 3 3 m L 、 1 7 . 3 2 m m o l) を添加した。2 時間後、追加のジオキサン中 4 N H C l (0 . 5 m L) を添加した。反応物を T L C (E t O A c で溶出) で監視した。1 . 5 時間後、混合物を真空下で濃縮して M e O H を除去し、E t O A c (4 0 0 m L) を添加した。混合物を飽和炭酸ナトリウム溶液 (1 0 0 m L) で洗浄し、水層を E t O A c (4 × 1 0 0 m L) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過して濃縮すると、4 - ((S) - 1 - アミノ - プロピル) - ピリジン - 2 - カルボン酸アミドが得られた。

【 0 3 5 0 】

4 - ((S) - 1 - アミノ - プロピル) - ピリジン - 2 - カルボン酸アミド (1 g 、 5 . 5 8 m m o l) の T H F (3 0 m L) 中の溶液に、トリエチルアミン (2 . 3 3 m L 、 1 6 . 7 4 m m o l) 、続いて二炭酸ジ - t e r t - ブチル (1 . 3 4 g 、 6 . 1 4 m m o l) の T H F (1 0 m L) 中の溶液を添加した。反応物を一晩攪拌し、次いで E t O A c (1 0 0 m L) で希釈した。有機層を飽和 N H ₄ C l 水溶液 (2 0 m L) 、ブライン (2 0 m L) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣をヘプタン中 0 ~ 7 5 % E t O A c の勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製すると、[(S) - 1 - (2 - カルバモイル - ピリジン - 4 - イル) - プロピル] - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステルが白色発泡体として得られた。

【 0 3 5 1 】

[(S) - 1 - (2 - カルバモイル - ピリジン - 4 - イル) - プロピル] - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル (1 g 、 3 . 5 8 m m o l) の M e O H (1 6 . 6 m L) および氷酢酸 (3 . 3 m L) 中の溶液を、窒素下で 1 0 % 炭素上パラジウム (0 . 3 8 g 、 0 . 3 6 m m o l) を含有するフラスコに加えた。B i o t a g e E n d e a v o u r A r g o n a u t 機器を使用して、反応物を水素下で 6 0 、 4 0 0 p s i で攪拌した。2 0 時間後、反応物を濾過して濃縮した。粗材料を E t O A c (1 0 0 m L) で希釈し、飽和炭酸ナトリウム溶液 (2 0 m L) 、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過して濃縮すると、[(S) - 1 - (2 - カルバモイル - ピペリジン - 4 - イル) - プロピル] - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステルが白色固体として得られた。

【 0 3 5 2 】

[(S) - 1 - (2 - カルバモイル - ピペリジン - 4 - イル) - プロピル] - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル (7 8 0 m g 、 2 . 7 3 m m o l) の塩化メチレン (2 5 m L) 中の冷却 (0) 溶液に、D I P E A (0 . 4 1 m L 、 2 . 9 m m o l) 、続いてベンジルクロロホルメート (7 2 3 μ L 、 4 . 1 m m o l) を添加した。1 時間後、反応物をジクロロメタン (2 0 0 m L) で希釈し、飽和塩化アンモニウム、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過して濃縮すると、4 - ((S) - 1 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - プロピル) - 2 - カルバモイル - ピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステルが得られた。

塩化メチレン (2 0 m L) 中の 8 4 % 4 - ((S) - 1 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - プロピル) - 2 - カルバモイル - ピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル (0 . 7 g 、 1 . 4 m m o l) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (2 m L) を添加した。1 時間後、反応物を H P L C - M S で監視した。追加の T F A (1 m L) を添加した。3 0 分後、反応物を濃縮すると、4 - ((S) - 1 - アミノ - プロピル) - 2 - カルバモイル - ピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステルが得られた。

【 0 3 5 3 】

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 (3 6 0 m g 、 1 . 4 m m o l) の D M F (4 m L) 中の懸濁液に、D I P E A (4 8 7 μ L 、 2 . 8 m m o l) を添加した。1 0 分後、H A T U (6 3 8 m g 、 1 . 6 8 m m o l) を褐色溶液に添加した。1 0 分後、4 - ((S) - 1 - アミノ - プロピル) - 2 - カルバモイル - ピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル (0 . 4 5 g 、 1 . 4 m m o l) の D M F (4 m L) および D I P E A (2 4 4 μ L 、 1 . 4 m m o l) 中の溶液

10

20

30

40

50

を添加すると、透明溶液が得られた。18時間後、反応物をEtOAc(200mL)で希釈し、NH₄Cl(50mL)、水(50mL)、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣をDCM中0~6%MeOHの勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製すると、2-カルバモイル-4-((S)-1-{[1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボニル]-アミノ}-プロピル)-ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステルが淡褐色発泡体として得られた。

【0354】

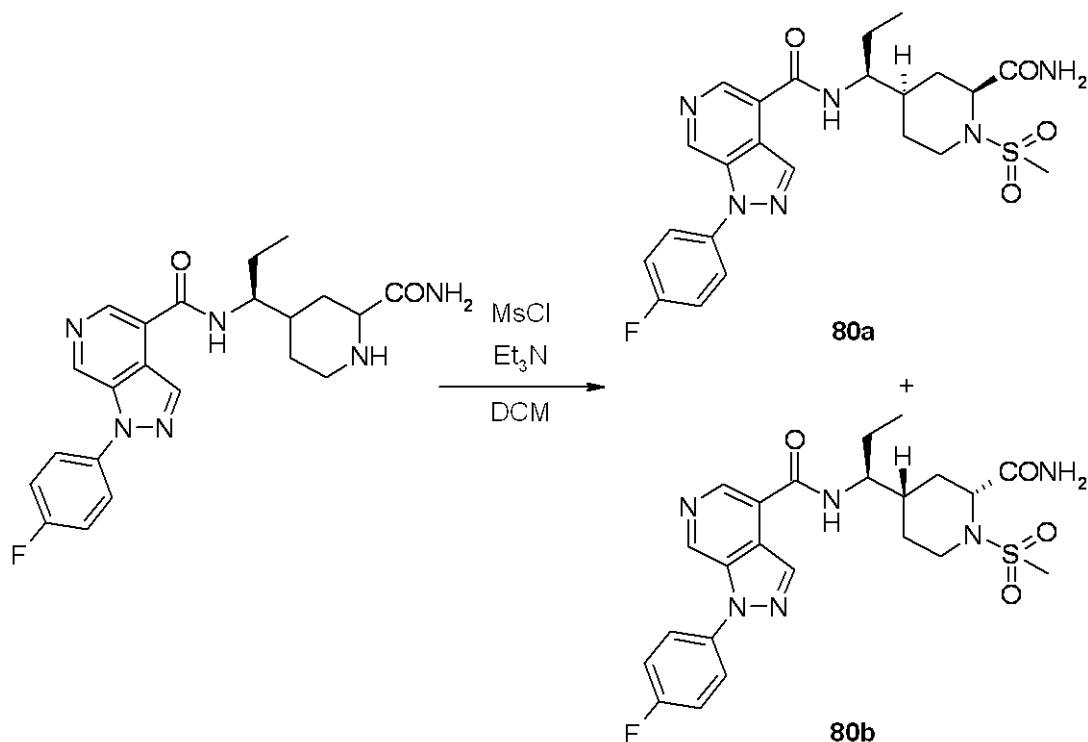
2-カルバモイル-4-((S)-1-{[1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボニル]-アミノ}-プロピル)-ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル(340mg、0.61mmol)のMeOH(10mL)中の溶液を、窒素下で10%炭素上パラジウム(52mg、0.05mmol)を含有するフラスコに加え、次いで混合物を1気圧の水素下に置いた。反応物をHPLC-MSで監視すると、50%の変換が示された。一晚攪拌後、混合物を濾過して濃縮した。反応物をさらに5時間上記条件に再び供し、この時点で混合物を珪藻土を通して濾過し、MeOHで濯ぎ、濾過して濃縮した。粗材料を逆相HPLC(Sunfire Prep C18 OBD 5μM 30×150mmカラム、0.1%TFA含有水中15~85%アセトニトリルで溶出)で精製した。所望の生成物を含有する分画を真空下で濃縮し、数滴の飽和重炭酸ナトリウム溶液で塩基性とし、EtOAcで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過して濃縮すると、表題化合物が白色固体として得られた。

【0355】

例80: 1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-((2S,4R)-2-カルバモイル-1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イル)-プロピル]-アミド(80a)および1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-((2R,4S)-2-カルバモイル-1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イル)-プロピル]-アミド(80b)の合成

【0356】

【化95】



【0357】

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - ピラゾロ[3,4-c]ピリジン - 4 - カルボン酸[(S) - 1 - (2 - カルバモイル - ピペリジン - 4 - イル) - プロピル] - アミド(150 mg、0.35 mmol)およびトリエチルアミン(78.8 μ L、0.57 mmol)のジクロロメタン(8 mL)中の溶液に、塩化メタンスルホニル(42.6 μ L、0.53 mmol)を添加した。3時間後、反応物を飽和塩化アンモニウム水溶液(10 mL)でクエンチし、ジクロロメタン(2 \times 30 mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過して濃縮した。混合物(2種の主要なcis - 異性体および2種のより少ないtrans - 異性体を含む)を、ジクロロメタン中0 ~ 5%メタノールの勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製すると、表題化合物が白色固体として得られた。暫定的にピペリジン環上の絶対立体中心が帰属された。

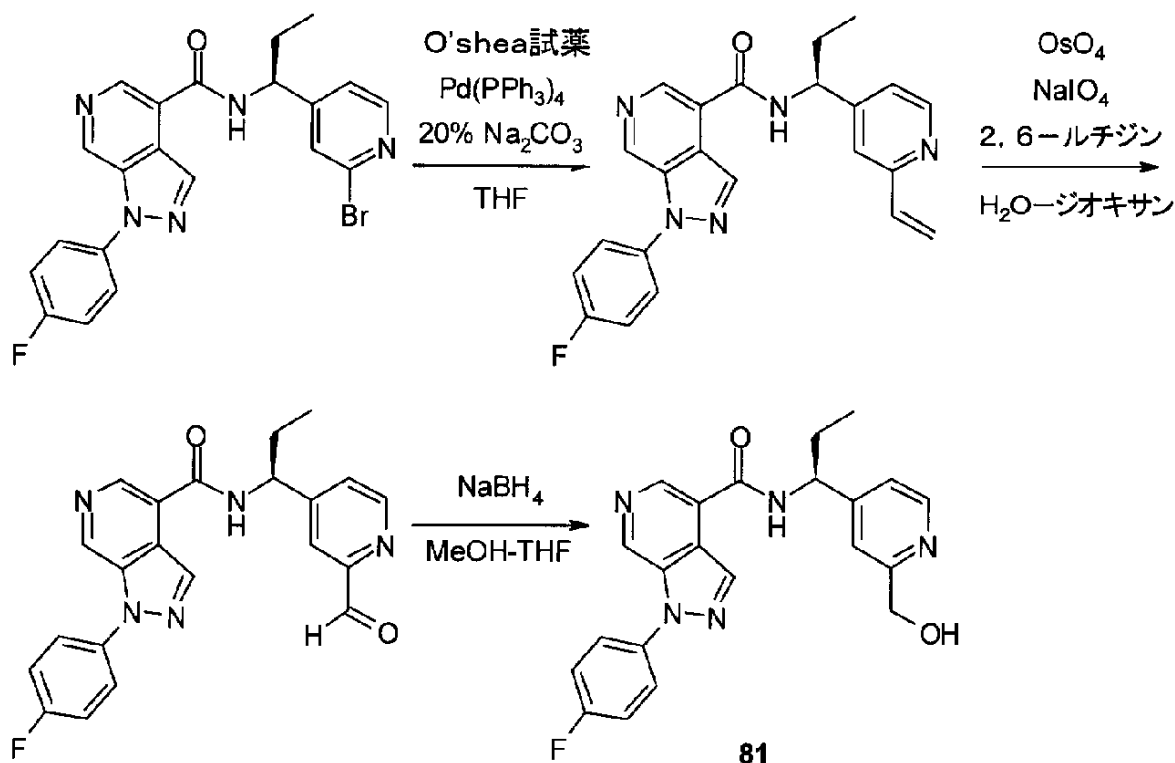
10

【0358】

例81: 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - ピラゾロ[3,4-c]ピリジン - 4 - カルボン酸[(S) - 1 - (2 - ヒドロキシメチル - ピリジン - 4 - イル) - プロピル] - アミド(81)の合成

【0359】

【化96】



20

30

【0360】

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - ピラゾロ[3,4-c]ピリジン - 4 - カルボン酸[(S) - 1 - (2 - ブロモ - ピリジン - 4 - イル) - プロピル] - アミド(1.1 g、2.42 mmol)、無水ビニルボロン酸(vinylboronic)ピリジン錯体(O'shea試薬)(582 mg、2.42 mmol)、およびテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)(279 mg、0.24 mmol)のTHF(7 mL)および20%炭酸ナトリウム水溶液(2.5 mL)中の溶液を、70 °Cで加温した。18時間後、混合物を室温に冷却し、EtOAc(200 mL)で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液(2 \times 100 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過して濃縮した。混合物をヘキサン中70 ~ 100%EtOAcの勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製すると、1 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - ピラゾロ[3,4-c]ピリジン - 4 - カルボン酸[(S) - 1 - (2 - ビニル - ピリジン - 4 - イル) - プロピル]

40

50

- アミドが得られた。

【 0 3 6 1 】

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [(S) - 1 - (2 - ビニル - ピリジン - 4 - イル) - プロピル] - アミド (2 0 0 m g 、 0 . 5 m m o l) のジオキサン (1 0 m L) および水 (3 . 3 m L) 中の溶液を、2 , 6 - ルチジン (1 1 6 μ L 、 1 m m o l) 、 t e r t - ブタノール中 2 . 5 % 四酸化オスミウム (1 2 5 μ L 、 0 . 0 1 m m o l) 、 および過ヨウ素酸ナトリウム (4 2 6 m g 、 2 m m o l) で処理した。5 時間後、反応混合物を水 (5 m L) および E t O A c (2 0 m L) で希釈し、濾過した。有機層を分離してブラインで洗浄し、M g S O ₄ 上で乾燥させ、濾過して濃縮した。混合物をヘプタン中 0 ~ 1 0 0 % E t O A c の勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製すると、1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [(S) - 1 - (2 - ホルミル - ピリジン - 4 - イル) - プロピル] - アミドが白色固体として得られた。

10

【 0 3 6 2 】

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [(S) - 1 - (2 - ホルミル - ピリジン - 4 - イル) - プロピル] - アミド (9 5 m g 、 0 . 2 4 m m o l) の T H F (2 m L) およびメタノール (2 m L) 中の冷却 (0) 溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (1 7 . 8 m g 、 0 . 4 7 m m o l) を添加した。次いで混合物を室温まで加温した。1 . 5 時間後、混合物を水 (5 m L) でクエンチし、E t O A c (2 0 m L) で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過して濃縮した。混合物をジクロロメタン中 0 ~ 1 0 % メタノールの勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製すると、表題化合物が白色固体として得られた。

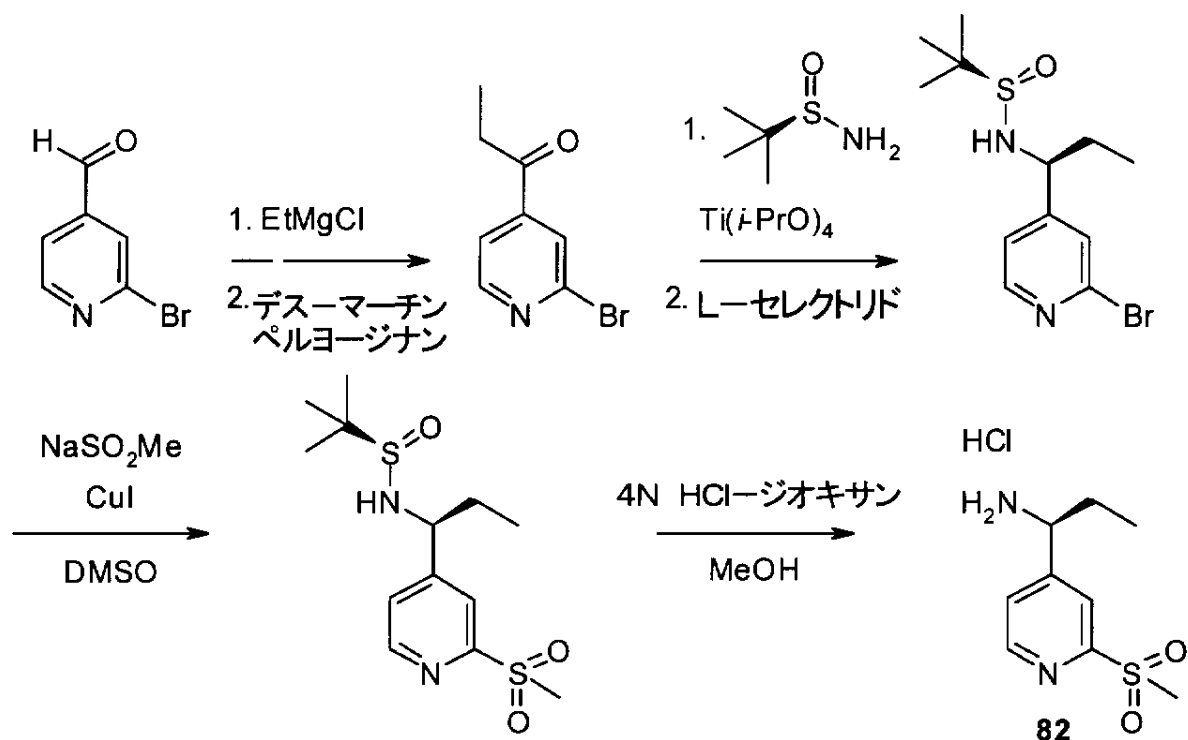
20

【 0 3 6 3 】

例 8 2 : (S) - 1 - (2 - メタンスルホニル - ピリジン - 4 - イル) - プロピルアミン塩酸塩 (8 2) の合成

【 0 3 6 4 】

【 化 9 7 】



30

40

【 0 3 6 5 】

2 - ブロモ - ピリジン - 4 - カルバルデヒド (7 . 0 g 、 3 8 m m o l) の T H F (2

50

0.0 mL) 中の冷却 (-78) 溶液に、エチルマグネシウムクロリドのエーテル中 2 M 溶液 (23.5 mL、47.0 mmol) を 10 分間かけて添加した。15 分後、1 時間かけて混合物を徐々に室温に加温した。飽和 NH_4Cl 水溶液 (100 mL) を徐々に添加することにより反応物をクエンチし、EtOAc (2 x 200 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮すると、褐色油が得られた。粗材料をヘキサン中 20 ~ 40 % EtOAc の勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製すると 1 - (2 - ブロモ - ピリジン - 4 - イル) - プロパン - 1 - オールが得られた。

【0366】

1 - (2 - ブロモ - ピリジン - 4 - イル) - プロパン - 1 - オール (2.20 g、10.2 mmol) のジクロロメタン (55 mL) 中の溶液に、デス - マーチンペルヨージナン (5.6 g、13 mmol) を添加した。30 時間後、混合物を飽和炭酸ナトリウム水溶液 (40 mL) で希釈し、一部濃縮してジクロロメタンを除去した。粗材料を珪藻土を通して濾過し、EtOAc (100 mL) で洗浄した。水層を分離し、EtOAc (40 mL) で抽出した。合わせた有機層を、飽和炭酸ナトリウム水溶液 (40 mL) およびブライン (40 mL) で洗浄した。材料を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過して濃縮すると、1 - (2 - ブロモ - ピリジン - 4 - イル) - プロパン - 1 - オンが透明油として得られ、これをそれ以上精製することなく使用した。

あるいは、中間体ケトン、1 - (2 - ブロモ - ピリジン - 4 - イル) - プロパン - 1 - オンを、市販の 2 - ブロモ - イソニコチン酸から得られたワインレブアミドへのグリニャール付加により調製することができる。

【0367】

1 - (2 - ブロモ - ピリジン - 4 - イル) - プロパン - 1 - オン (8.9 g、42 mmol)、R - (+) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (6 g、50 mmol) およびチタン (IV) イソプロポキシド (26 g、91 mmol) の無水ジクロロメタン (50 mL) 中の溶液を、40 で 18 時間加熱した。冷却後、溶液を濃縮し、残渣を EtOAc (100 mL) 中で処理した。溶液を攪拌し、ブライン (100 mL) を徐々に添加した。15 分後、混合物を珪藻土のパッドを通して濾過し、EtOAc (100 mL) で洗浄した。有機層を分離し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。生成物をヘキサン中 0 ~ 50 % EtOAc の勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製すると、2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィン酸 [1 - (2 - ブロモ - ピリジン - 4 - イル) - プロプ - (E) - イリデン] - アミドが得られた。

【0368】

2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィン酸 [1 - (2 - ブロモ - ピリジン - 4 - イル) - プロプ - (E) - イリデン] - アミド (6.0 g、19 mmol) の THF (280 mL) 中の冷却 (-78) 溶液に、L - セレクトリドの THF 中 1 M 溶液 (37.8 mL、37.8 mmol) を滴下により添加した。2.5 時間後、反応混合物を飽和 NH_4Cl 水溶液 (100 mL) でクエンチした。層を分離し、水層を EtOAc (2 x 400 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、濃縮した。残渣をヘキサン中 0 ~ 100 % EtOAc の勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製すると、油状固形物が得られ、これをさらに乾燥させると、2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィン酸 [(R) - 1 - (2 - ブロモ - ピリジン - 4 - イル) - プロピル] - アミドが結晶固体として得られた。

【0369】

2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィン酸 [(R) - 1 - (2 - ブロモ - ピリジン - 4 - イル) - プロピル] - アミド (6.00 g、18.8 mmol) の DMSO (240 mL) 中の溶液に、メタンスルフィン酸ナトリウム (6.77 g、56.4 mmol) およびヨウ化銅 (I) (10.7 g、56.4 mmol) を添加した。次いで混合物を 130 で 45 分間加熱した。反応物を飽和 NH_4Cl 水溶液 (90 mL)、飽和 NaHCO_3 (10 mL)、および EtOAc (150 mL) で希釈し、10 分間超音波照射してすべて

10

20

30

40

50

の固体を溶解した。相を分離し、有機層を飽和 NH_4Cl - 飽和 NaHCO_3 の 9 : 1 混合物 (100 mL) で洗浄した。合わせた水相を EtOAc (150 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗材料をヘキサン中 0 ~ 100 % EtOAc の勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製すると、2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィン酸 [(S) - 1 - (2 - メタンスルホニル - ピリジン - 4 - イル) - プロピル] - アミドが濃厚な透明油として得られた。

【0370】

あるいは、上述の手順により、(1 - (2 - ブロモ - ピリジン - 4 - イル) - プロパン - 1 - オン)を対応するメチルスルホンに変換し、1 - (2 - メタンスルホニル - ピリジン - 4 - イル) - プロパン - 1 - オンを得ることができる。例 82 に記載の方法により、1 - (2 - メタンスルホニル - ピリジン - 4 - イル) - プロパン - 1 - オンを表題化合物に変換することができる。

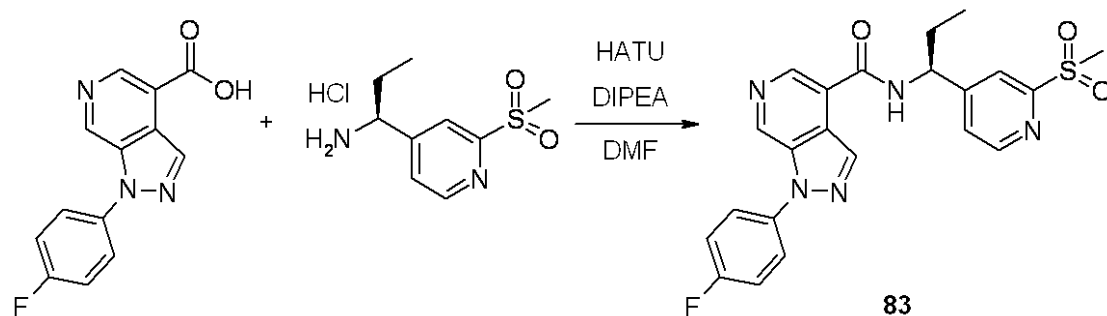
2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィン酸 [(S) - 1 - (2 - メタンスルホニル - ピリジン - 4 - イル) - プロピル] - アミド (26 g、82 mmol) のメタノール (150 mL) 中の溶液に、ジオキサン中の 4N HCl の溶液 (22.5 mL、89.8 mmol) を添加し、1 時間撹拌した。溶液を元の体積の半分まで濃縮し、トルエン (100 mL) で希釈し、濃縮した。粗材料をトルエン (3 x 100 mL) から共蒸発させ、真空下で 18 時間乾燥させると、表題化合物がオフホワイトの固体として得られた。

【0371】

例 83 : 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [(S) - 1 - (2 - メタンスルホニル - ピリジン - 4 - イル) - プロピル] - アミド (83) の合成

【0372】

【化98】



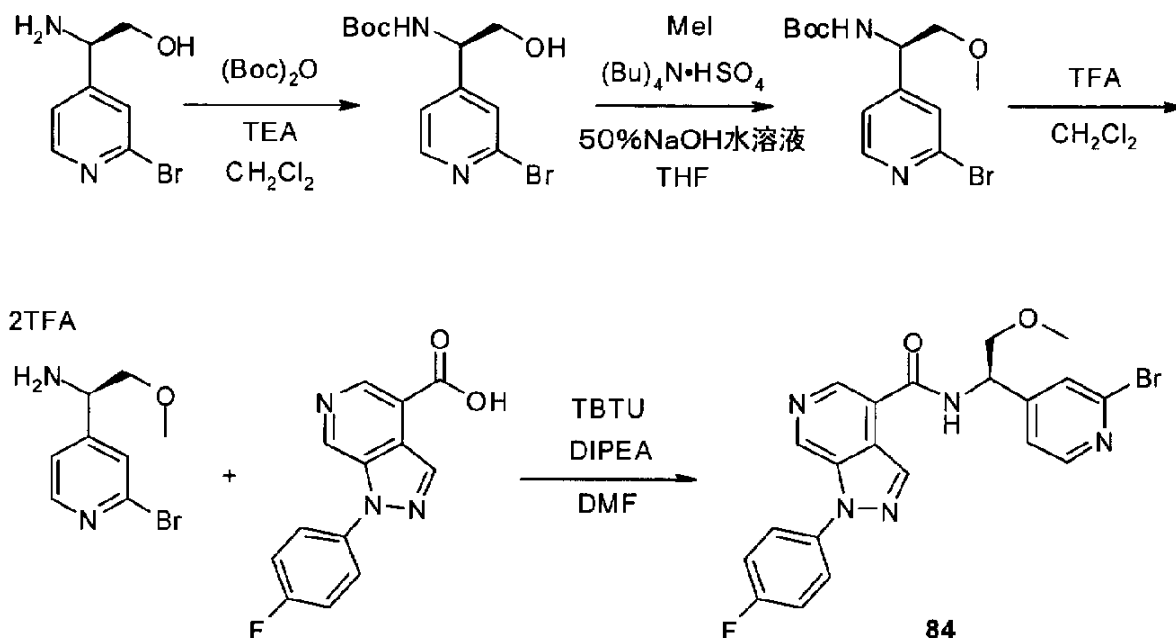
1 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 (1.08 g、4.20 mmol) および DIPEA (2.19 mL、12.6 mmol) の DMF (20 mL) 中の混合物に、HATU (3.19 g、8.39 mmol) を添加した。30 分後、(S) - 1 - (2 - メタンスルホニル - ピリジン - 4 - イル) - プロピルアミン塩酸塩 (0.90 g、4.2 mmol) の DCM (1 mL) 中の溶液を添加し、反応混合物は均質となった。16 時間後、混合物を飽和 NaHCO_3 水溶液に注ぎ、ジクロロメタン (3 x 100 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗材料をヘキサン中 0 ~ 100 % EtOAc の勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで 2 回精製すると、黄色固体が得られた。固体を必要最小量のジクロロメタンに溶解し、ヘキサンで希釈し、ジエチルエーテルで洗浄しながら濾過により回収すると、表題化合物がオフホワイトの固体として得られた。

例 84 : 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [(R) - 1 - (2 - ブロモ - ピリジン - 4 - イル) - 2 - メトキシ - エチル] - アミド (84) の合成

【0373】

【化 9 9】

HCl



10

20

【0374】

(R)-2-アミノ-2-(2-プロモ-ピリジン-4-イル)-エタノール塩酸塩 (180 mg、0.710 mmol) の塩化メチレン (5 mL) 中の懸濁液に、トリエチルアミン (370 μL 、2.13 mmol) および二炭酸ジ-tert-ブチル (186 mg、0.852 mmol) を添加した。16 時間後、混合物を塩化メチレン (20 mL) で希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液 (20 mL)、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (20 mL) およびブライン (20 mL) で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残渣を塩化メチレン中 0 ~ 10 % メタノールの勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製すると、[(R)-1-(2-プロモ-ピリジン-4-イル)-2-ヒドロキシ-エチル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステルが発泡体として得られた。MS m/z 317.1 (M^+)、319.0 ($M+2$)。 30

【0375】

[(R)-1-(2-プロモ-ピリジン-4-イル)-2-ヒドロキシ-エチル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (180 mg、0.568 mmol)、ヨウ化メチル (177 μL 、2.84 mmol) およびテトラブチルアンモニウム硫酸水素塩 (192 mg、0.568 mmol) の THF (4.0 mL) 中の溶液に、50 % 水酸化ナトリウム水溶液 (2.5 mL) を添加した。1 時間後、反応混合物を水 (50 mL) で希釈し、エチルエーテル (3 \times 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をヘプタン中 0 ~ 30 % 酢酸エチルの勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製すると、[(R)-1-(2-プロモ-ピリジン-4-イル)-2-メトキシ-エチル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステルが油として得られ、これは静置すると固化した。 40

【0376】

[(R)-1-(2-プロモ-ピリジン-4-イル)-2-メトキシ-エチル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (150 mg、0.453 mmol) の CH_2Cl_2 (3 mL) 中の溶液に、トリフルオロ酢酸 (872 μL 、11.3 mmol) を添加した。14 時間後、混合物を真空下で濃縮すると、(R)-1-(2-プロモ-ピリジン-4-イル)-2-メトキシ-エチルアミンジトリフルオロ酢酸塩が得られ、これを精製することなく使用した。MS m/z 231.01 (M^+)、232.99 ($M+2$)。 50

【0377】

50

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 (110 mg、0.428 mmol)、(R) - 1 - (2 - ブロモ - ピリジン - 4 - イル) - 2 - メトキシ - エチルアミンジトリフルオロ酢酸塩 (205 mg、0.447 mmol) および DIPEA (380 μ L、2.14 mmol) の DMF (4.0 mL) 中の溶液に、TBTU (172 mg、0.535 mmol) を添加した。2 時間後、混合物を真空下で濃縮し、酢酸エチル (100 mL) に溶解し、2 N 水酸化ナトリウム (100 mL)、飽和塩化アンモニウム水溶液 (2 \times 100 mL)、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (100 mL) およびブライン (100 mL) で洗浄した。有機層を $MgSO_4$ 上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗残渣を塩化メチレン中 0 ~ 4 % メタノールの勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製すると、表題化合物がオフホワイトの固体として得られた。

10

【 0378 】

以下の化合物もまた、上記カップリング手順を使用して調製した。

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [1 - (2 - ブロモ - ピリジン - 4 - イル) - 1 - メチル - エチル] - アミド、
1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [1 - (2 - ブロモ - ピリジン - 4 - イル) - 1 - メチル - プロピル] - アミド、
1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [1 - (2 - ブロモ - ピリジン - 4 - イル) - 1 - エチル - プロピル] - アミド、および

20

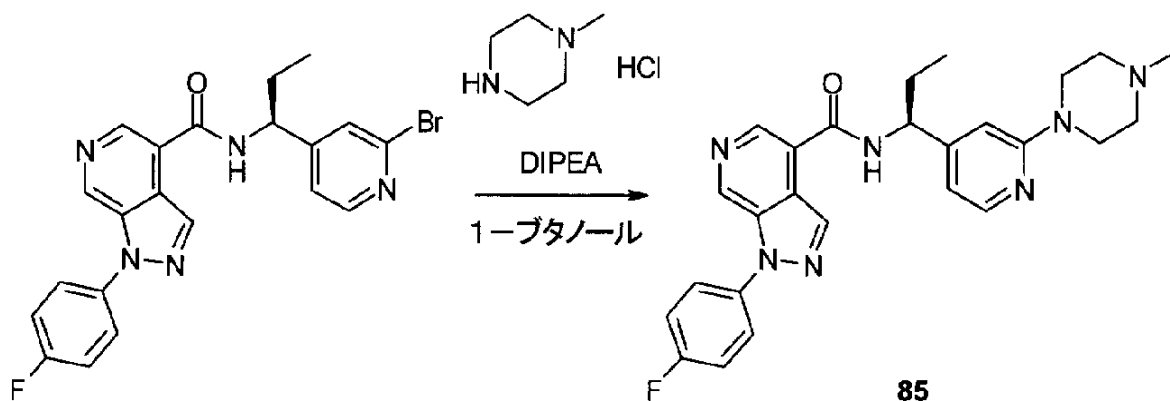
1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [(S) - 1 - (2 - メタンスルホニル - ピリジン - 4 - イル) - プロピル] - アミド

【 0379 】

例 85 : 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 { (S) - 1 - [2 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - ピリジン - 4 - イル] - プロピル } - アミド (85)

【 0380 】

【 化 100 】



30

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [(S) - 1 - (2 - ブロモピリジン - 4 - イル) - プロピル] - アミド (0.05 g、0.11 mmol)、1 - メチルピペラジン (33.1 mg、0.33 mmol) および DIPEA (115 μ L、0.66 mmol) を入れたマイクロ波容器に、200 で照射した。4 時間後、反応物を冷却し、蒸発乾固し、逆相液体クロマトグラフィーで精製すると、表題化合物が得られた。

40

【 0381 】

以下の化合物もまた、適切なアミン (0.33 mmol) を使用して、例 85 に記載の方法により調製した。

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [(S) - 1 - (4 - メタンスルホニル - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1

50

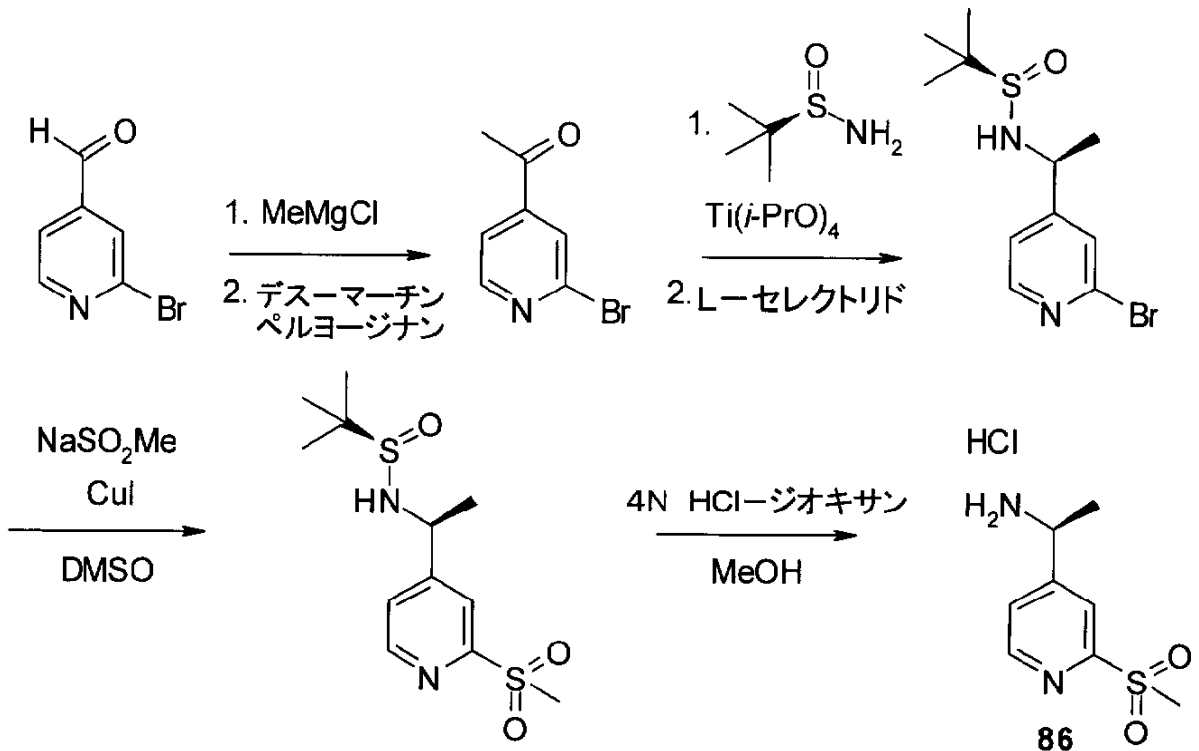
、2'] ピピリジニル - 4' - イル) - プロピル] - アミド、
 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン
 酸 [(S) - 1 - (4 , 4 - ジフルオロ - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1 ,
 2'] ピピリジニル - 4' - イル) - プロピル] - アミド、
 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン
 酸 ((S) - 1 - { 2 - [(2 - メトキシ - エチル) - メチル - アミノ] - ピリジン - 4
 - イル } - プロピル) - アミド、
 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン
 酸 { (S) - 1 - [2 - (4 - アセチル - ピペラジン - 1 - イル) - ピリジン - 4 - イル
] - プロピル } - アミド、および
 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン
 酸 { (S) - 1 - [2 - (1 , 1 - ジオキソ - 1⁶ - チオモルホリン - 4 - イル) - ピ
 リジン - 4 - イル] - プロピル } - アミド

【 0 3 8 2 】

例 8 6 : (S) - 1 - (2 - メタンスルホニル - ピリジン - 4 - イル) - エチルアミン塩
 酸塩 (8 6) の合成

【 0 3 8 3 】

【 化 1 0 1 】



【 0 3 8 4 】

2 - ブロモ - ピリジン - 4 - カルバルデヒド (1 0 . 0 g 、 5 3 . 8 m m o l) の T H F (1 0 0 m L) 中の冷却 (- 7 8) 溶液に、メチルマグネシウムクロリドの T H F 中 3 M 溶液 (1 8 m L 、 5 4 m m o l) を 1 0 分間かけて添加した。1 時間後、黄色溶液を 3 時間かけて徐々に室温まで温めた。飽和 NH_4Cl 水溶液 (5 0 m L) を徐々に添加することにより反応物をクエンチし、E t O A c (2 × 2 0 0 m L) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮すると、褐色油が得られた。粗材料をヘキサン中 1 0 ~ 4 5 % E t O A c の勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製すると、1 - (2 - ブロモ - ピリジン - 4 - イル) - エタノールが得られた。

【 0 3 8 5 】

1 - (2 - ブロモ - ピリジン - 4 - イル) - エタノール (27.5 g、132 mmol) のジクロロメタン (200 mL) 中の冷却 (氷水浴) 溶液に、デス - マーチンベルヨージナン (56.0 g、132 mmol) を添加した。次いで冷却浴を取り外し、混合物を室温で撹拌した。2 時間後、混合物を飽和炭酸ナトリウム (100 mL) で希釈し、一部濃縮してジクロロメタンを除去した。粗材料を珪藻土を通して濾過し、EtOAc (200 mL) で洗浄した。水層を分離し、EtOAc (100 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和炭酸ナトリウム水溶液 (100 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗材料をヘキサン中 5 ~ 30 % EtOAc の勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製すると、1 - (2 - ブロモ - ピリジン - 4 - イル) - エタノンが白色針状物として得られた。

10

【0386】

あるいは、中間体ケトン (1 - (2 - ブロモ - ピリジン - 4 - イル) - エタノン) を、市販の 2 - ブロモ - イソニコチン酸から得られたワインレブアミドへのグリニャール付加により得ることができる。

1 - (2 - ブロモ - ピリジン - 4 - イル) - エタノン (8.0 g、40 mmol)、R - (+) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (5.8 g、48 mmol) およびチタン (IV) イソプロポキシド (25.7 mL、87.8 mmol) の無水ジクロロメタン (10 mL) 中の溶液を、60 ° で加熱した。18 時間後、混合物を冷却し、濃縮した。残渣を EtOAc (300 mL) で希釈し、撹拌混合物にブライン (50 mL) を徐々に添加した。15 分後、混合物を珪藻土を通して濾過し、EtOAc (100 mL) で洗浄した。有機層を分離し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。生成物をヘキサン中 0 ~ 50 % EtOAc の勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製すると、2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィン酸 [1 - (2 - ブロモ - ピリジン - 4 - イル) - エト - (E) - イリデン] - アミドが得られた。

20

【0387】

2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィン酸 [1 - (2 - ブロモ - ピリジン - 4 - イル) - エト - (E) - イリデン] - アミド (9.3 g、31 mmol) の THF (280 mL) 中の冷却 (-78 °) 溶液に、L - セレクトリドの THF 中 1 M 溶液 (61.3 mL、61.3 mmol) を滴下により添加した。2.5 時間後、冷却混合物を飽和 NH₄Cl 水溶液 (100 mL) でクエンチした。層を分離し、水層を EtOAc (2 x 400 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、濃縮した。残渣をヘキサン中 50 ~ 90 % EtOAc の勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製すると、2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィン酸 [(S) - 1 - (2 - ブロモ - ピリジン - 4 - イル) - エチル] - アミドが淡黄色油として得られたが、これは逆のジアステレオマーを 5 % 含有していた。

30

【0388】

2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィン酸 [(S) - 1 - (2 - ブロモ - ピリジン - 4 - イル) - エチル] - アミド (3.10 g、10.2 mmol) (5 wt % の他のジアステレオマーを含有する) の DMSO (120 mL) 中の溶液に、メタンスルフィン酸ナトリウム (3.7 g、31 mmol) およびヨウ化銅 (I) (5.8 g、31 mmol) を添加した。混合物を 130 ° で 45 分間加温した。反応物を飽和 NH₄Cl 水溶液 (90 mL)、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (10 mL)、および EtOAc (150 mL) で希釈し、10 分間超音波照射してすべての固体を溶解した。水相を分離し、有機層を飽和 NH₄Cl 水溶液 (90 mL) の飽和 NaHCO₃ 水溶液 (10 mL) 中の混合物で洗浄した。合わせた水層を EtOAc (150 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗材料をヘキサン中 75 ~ 100 % EtOAc の勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製すると、2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィン酸 [(S) - 1 - (2 - メタンスルホニル - ピリジン - 4 - イル) - エチル] - アミドが単一のジアステレオマーとして、濃厚な透明油として得られた。

40

50

【0389】

あるいは、上述の手順により、(1-(2-プロモ-ピリジン-4-イル)-エタノン)を対応するメチルスルホンに変換し、1-(2-メタンスルホニル-ピリジン-4-イル)-エタノンを得ることができる。例86に記載の方法により、1-(2-メタンスルホニル-ピリジン-4-イル)-エタノンを表題化合物に変換することができる。

2-メチル-プロパン-2-スルフィン酸[(S)-1-(2-メタンスルホニル-ピリジン-4-イル)-エチル]-アミド(29.9g、98.2mmol)のメタノール(160mL)中の溶液に、ジオキサン中の4N HClの溶液(25.8mL、103mmol)を添加した。1時間後、溶液を元の体積の半分まで濃縮し、トルエン(100mL)で希釈し、濃縮した。粗材料をトルエン(3×100mL)で希釈し、真空下で濃縮し、真空下で18時間乾燥させると、表題化合物がオフホワイトの固体として得られ、これをそれ以上精製することなく使用した。

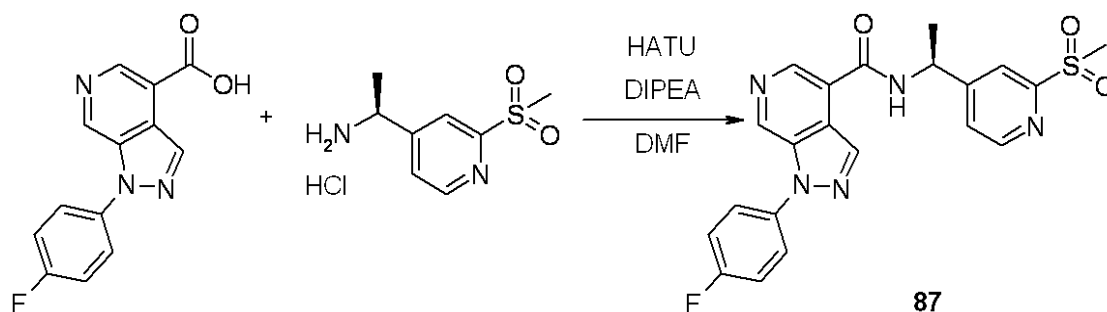
10

【0390】

例87：1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(2-メタンスルホニル-ピリジン-4-イル)-エチル]-アミド(87)の合成

【0391】

【化102】



20

1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸(17.74g、68.98mmol)のDMF(200mL)中の懸濁液に、DIPEA(30mL、170mmol)、続いてHATU(27.37g、71.98mmol)を添加した。5分後、淡褐色沈殿物が形成し、攪拌を補助するために追加のDMF(50mL)を添加した。1.5時間後、(S)-1-(2-メタンスルホニル-ピリジン-4-イル)-エチルアミン塩酸塩(14.20g、59.99mmol)、続いて追加のDIPEA(10mL、55mmol)を添加した。18時間後、重炭酸ナトリウム(25g)を含有する水(1.5L)に混合物を注いだ。濾過により固体を回収し、炭酸ナトリウム水溶液(1L)、水(1L)で洗浄し、濾過ケーキを真空引きすることにより乾燥させた。粗生成物をジクロロメタン中EtOAc(1:9、次いで2:8、次いで5:5、次いで100:0)で溶出しながらシリカゲルのパッドに通過させた。パッドからの材料を濃縮し、ジエチルエーテルで磨砕すると、表題化合物がオフホワイトの固体として得られた。

30

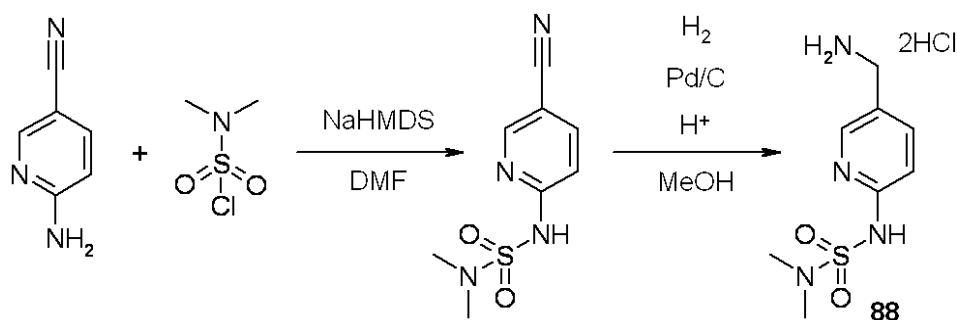
40

【0392】

例88：6-(ジメチルアミノスルホニルアミノ)-ピリジン-3-イルメチルアミン二塩酸塩(88)の合成

【0393】

【化 103】



10

6 - アミノ - ニコチノニトリル (2 . 4 g 、 20 . 15 mmol) の DMF (40 mL) 中の溶液に、NaHMDS の THF 中 1 M 溶液 (22 . 0 mL 、 22 . 0 mmol) 、続いてスルファモイルクロリド (3 . 0 mL 、 27 . 9 mmol) を添加した。混合物を一晩攪拌し、次いで 1 N 水酸化ナトリウム水溶液およびエーテル - ヘキサンの混合物で希釈した。水層を分離した。有機層を、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (2 × 30 mL) で抽出した。合わせた水層をエーテル (3 × 30 mL) で洗浄し、1 N HCl 水溶液で酸性化し、酢酸エチル (3 × 40 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (3 × 30 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、活性炭で処理し、珪藻土を通して濾過し、真空下で濃縮した。固体をシリカゲル上に吸着させ、ヘキサン中 10 ~ 50 % 酢酸エチルの勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製すると (カラム上に沈殿するが、高濃度の酢酸エチルで経時的に溶解する化合物) 、6 - (ジメチルアミノスルホニルアミノ) - 3 - シアノピリジンが白色固体として得られた。

20

【0394】

6 - (ジメチルアミノスルホニルアミノ) - 3 - シアノピリジン (250 mg 、 1 . 1 mmol) の、MeOH (25 mL) およびジオキサン中 4 N HCl (1 mL) の混合物中の溶液を、連続流水素化装置 (条件 : 流速 1 . 0 mL / 分、25 、 1 気圧) を使用して、10 % Pd / C 触媒上で水素化した。反応物を TLC (酢酸エチル) で監視した。メタノールを真空下で濃縮すると、表題化合物が得られた。

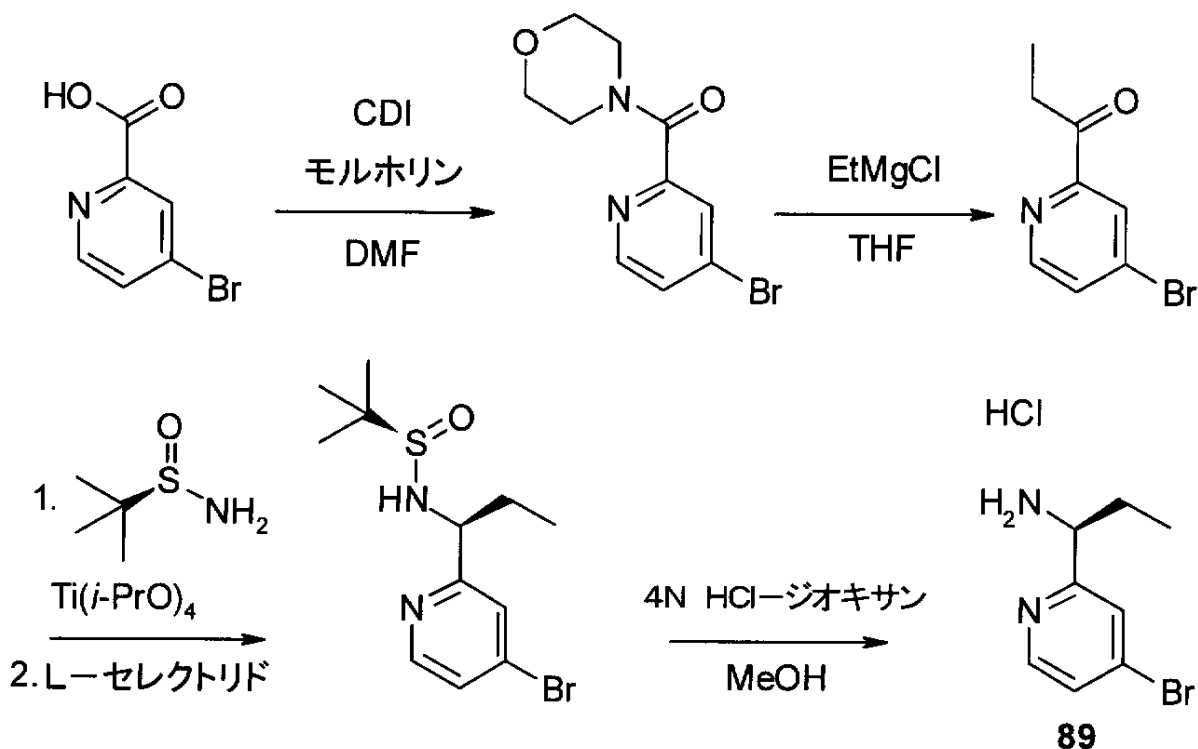
【0395】

例 89 : (S) - 1 - (4 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル) - プロピルアミン塩酸塩 (89) の合成

30

【0396】

【化 104】



4 - ブロモ - ピリジン - 2 - カルボン酸 (2 . 0 g 、 9 . 9 m m o l) の D M F (1 5 m L) 中の溶液に、C D I を添加した。15 分後、モルホリン (3 . 0 m L 、 3 4 . 4 m m o l) を添加した。反応物を H P L C - M S で監視すると、所望の質量で単一ピークが示され、混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液 (6 0 m L) で希釈し、酢酸エチル (5 × 5 0 m L) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2 × 3 0 m L) で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過して濃縮した。ジクロロメタンを使用して試料を装填し、次いでヘキサン中 1 0 ~ 1 0 0 % 酢酸エチルの勾配で溶出しながらシリカゲルカラムに粗混合物を通過させると、4 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル) - モルホリン - 4 - イル - メタノンが得られた。

30

【0397】

4 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル) - モルホリン - 4 - イル - メタノン (1 . 5 g 、 5 . 5 3 m m o l) の T H F (3 0 m L) 中の冷却 (- 7 8) 溶液に、エチルマグネシウムクロリドの T H F 中 2 M 溶液 (3 . 5 m L 、 7 . 0 m m o l) を滴下により添加した。反応物を T L C (酢酸エチル - ヘキサン 2 : 8) で監視した。混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液 (4 0 m L) で希釈し、酢酸エチル (3 × 5 0 m L) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2 × 3 0 m L) で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗材料をヘキサン中 5 % 酢酸エチルで溶出しながらシリカゲルのパッドに通過させると、1 - (4 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル) - プロパン - 1 - オンが得られた。

40

【0398】

1 - (4 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル) - プロパン - 1 - オン (1 . 0 g 、 4 . 6 7 m m o l) 、 R - (+) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (7 1 1 m g 、 5 . 8 7 m m o l) およびチタン (I V) イソプロポキシド (2 m L 、 6 . 8 m m o l) のジクロロエタン (1 0 m L) 中の混合物を、還流で加温した。1 時間後、混合物を室温に冷却し、2 日間撹拌した。反応物を T L C (酢酸エチル - ヘキサン 2 : 8) で監視した。次いで混合物をジクロロメタン (5 0 m L) で希釈し、水 (2 m L) を添加した。混合物を 1 0 分間撹拌し、次いで硫酸マグネシウム上で乾燥させ、珪藻土を通して濾過し、真空下で濃縮した。残渣をヘキサン中酢酸エチル (1 : 9 9 、次いで 5 : 9 5) で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製すると、2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィン酸 [(S) - 1 - (4 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル) - プロピル] - アミドが得られた。

50

【 0 3 9 9 】

2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィン酸 [(S) - 1 - (4 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル) - プロピル] - アミド (9 8 5 m g 、 3 . 1 0 m m o l) の T H F (2 5 m L) 中の冷却 (- 7 8) 溶液に、 L - セレクトリドの T H F 中 1 M 溶液 (3 . 2 m L 、 3 . 2 m m o l) を添加した。反応物を T L C (酢酸エチル - エーテル 3 : 7) で監視すると、 T H F 中の水素化ホウ素リチウムでの 2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィン酸 [(S) - 1 - (4 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル) - プロピル] - アミドの還元により調製されたジアステレオマーの混合物と比較して、単一のジアステレオマーが示された。3 時間後、混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液 (3 0 m L) でクエンチし、酢酸エチル (3 × 2 5 m L) で抽出した。合わせた有機層をブライン (3 × 3 0 m L) で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗材料をジクロロメタン中 0 ~ 1 0 0 % 酢酸エチルの勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。カラムからの材料をヘキサンから結晶化させると、 (S) - 1 - (4 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル) - プロピルアミンが得られた。

10

(S) - 1 - (4 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル) - プロピルアミン (6 0 0 m g 、 1 . 8 8 m m o l) の 3 N H C l 水溶液中の混合物を、1 6 時間撹拌した。出発材料の消失について、反応物を T L C で監視した (酢酸エチル - エーテル 3 : 7) 。次いで、混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (1 5 m L) に添加し、酢酸エチル (5 × 1 5 m L) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮すると、表題化合物が得られ、これを精製することなく使用した。

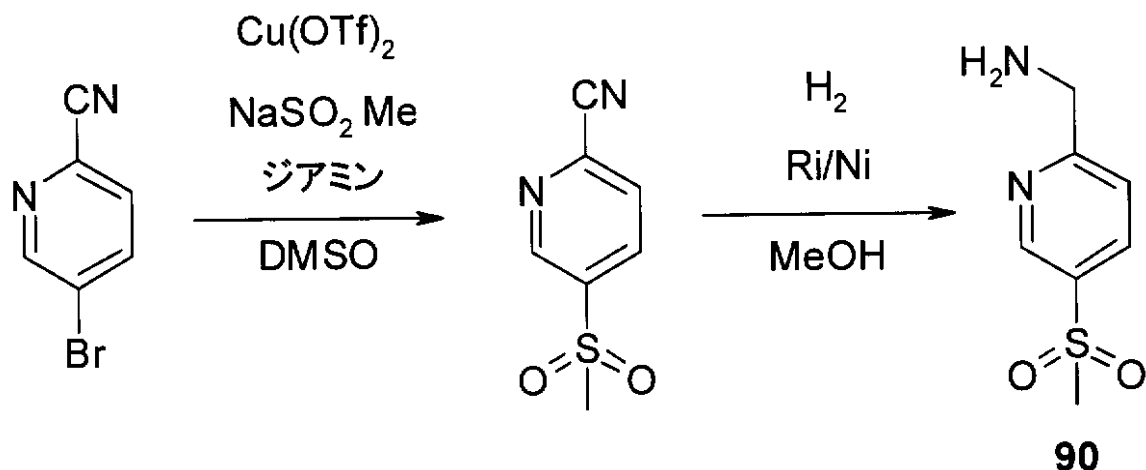
20

【 0 4 0 0 】

例 9 0 : C - (5 - メタンスルホニル - ピリジン - 2 - イル) - メチルアミン (9 0) の合成

【 0 4 0 1 】

【 化 1 0 5 】



30

【 0 4 0 2 】

マイクロ波管内の 5 - ブロモ - ピリジン - 2 - カルボニトリル (5 0 0 m g 、 2 . 7 3 m m o l) の D M S O (1 0 m L) 中の溶液に、8 5 % メタンスルフィン酸ナトリウム (5 2 5 m g 、 4 . 3 7 m m o l) 、続いて銅 (I I) トリフレート (9 9 0 m g 、 2 . 7 4 m m o l) およびジメチルエチレンジアミン (8 9 0 μ L 、 8 . 3 6 m m o l) を添加した。混合物をマイクロ波反応器内で 1 1 5 で加温した。3 0 分後、混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液 (1 0 0 m L) で希釈し、酢酸エチル (3 × 2 0 m L) で抽出した。合わせた有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液 (2 × 1 5 m L) 、ブライン (3 × 1 5 m L) で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗材料をエーテルで磨砕すると、5 - メタンスルホニル - ピリジン - 2 - カルボニトリルが得られた。

40

【 0 4 0 3 】

5 - メタンスルホニル - ピリジン - 2 - カルボニトリル (1 2 0 m g 、 0 . 6 6 m m o

50

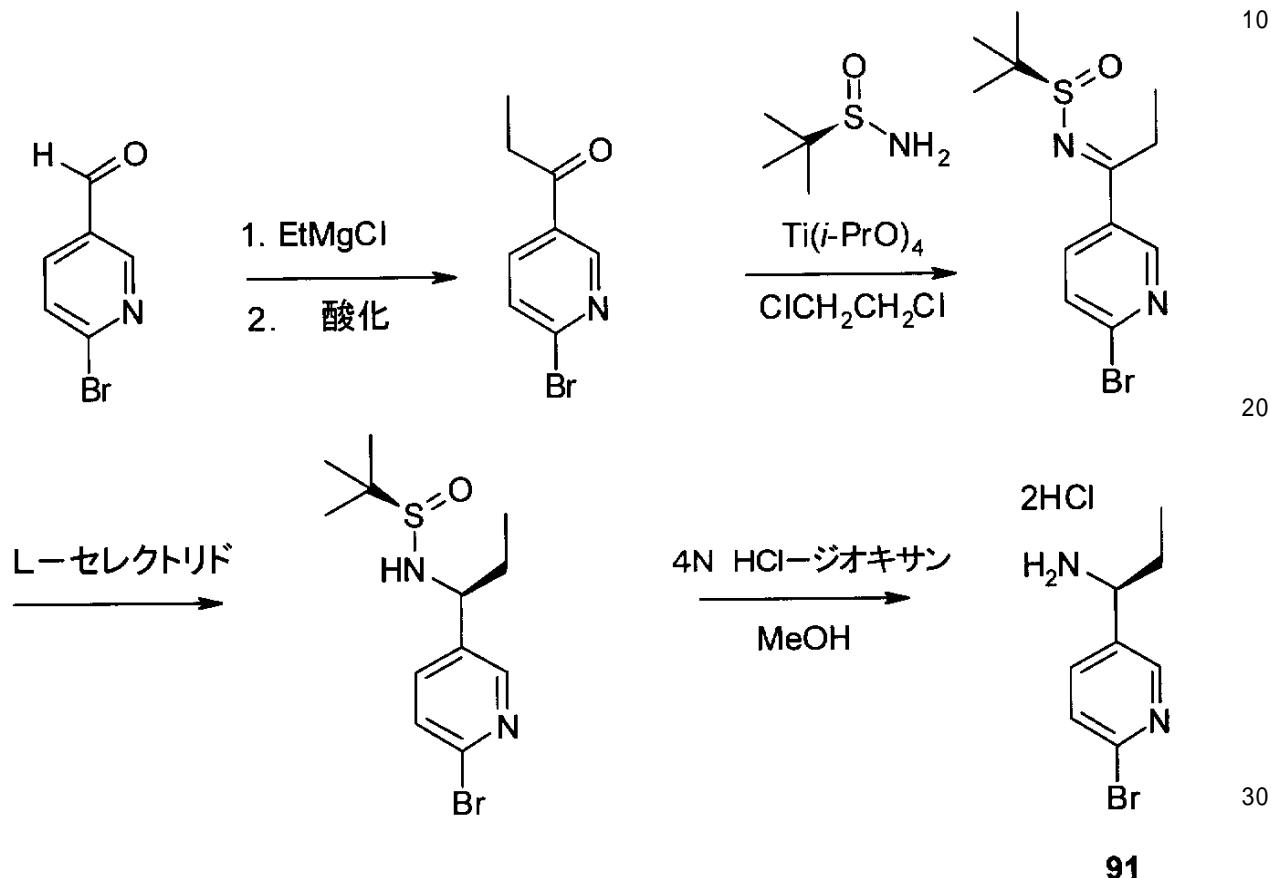
1) のメタノール中の溶液を、連続流水素化装置（条件：流速 1 mL / 分、10 バール、25）を使用して、10% Pd / C 触媒上で水素化した。反応物を HPLC - MS および TLC（酢酸エチル）で監視すると、出発材料の消失が示された。混合物を真空下で濃縮し、次いでエーテル - ヘキサンで 2 回希釈し、濃縮すると、表題化合物が得られた。

【0404】

例 91：(S) - 1 - (6 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - プロピルアミン二塩酸塩 (91) の合成

【0405】

【化106】



【0406】

6 - ブロモ - ピリジン - 3 - カルバルデヒド (15.0 g、80.64 mmol) の、エーテル：トルエンの 1 : 1 混合物 (400 mL) 中の冷却 (氷浴) 溶液に、エチルマグネシウムクロリドの THF 中 2 M 溶液 (40.0 mL、80.0 mmol) を、15 分間かけて添加した。反応物を TLC (酢酸エチル - ヘキサン 3 : 7) で監視した。4 時間後、混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液 (300 mL) で希釈し、有機相を分離した。水層を酢酸エチル (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2 × 50 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗材料を、ジクロロメタン - ヘキサン (0 ~ 100%) で溶出しながらシリカゲルのパッドに通過させた。パッドからの材料を、酢酸エチル - ヘキサン (2 : 98、次いで 4 : 96、次いで 6 : 94、次いで 8 : 92、次いで 1 : 9、次いで 12 : 88、次いで 15 : 85) で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製すると、1 - (6 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - プロパン - 1 - オールが透明油として得られた。

上記方法に従い、6 - ブロモ - ピリジン - 3 - カルバルデヒドをプロピルマグネシウムクロリドと反応させると、以下の類似体を得られた。

1 - (6 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - ブタン - 1 - オール

【0407】

1 - (6 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - プロパン - 1 - オール (12.9 g、59

、93 mmol) の THF (200 mL) 中の溶液に、85% 活性化 MnO_2 (6.4 g、62.57 mmol) を添加し、混合物を一晩撹拌した。反応物を TLC (酢酸エチル - ヘキサン 4 : 6) で監視すると、出発材料および新たなより極性の低い生成物が示された。混合物に追加の 85% 活性化 MnO_2 (6.0 g、58.66 mmol) を添加し、混合物を 2 日間撹拌した。反応物を TLC (酢酸エチル - ヘキサン 3 : 7) で監視すると、出発材料がまだ存在することが示された。混合物を 6 時間還流で加温した。混合物を珪藻土を通して濾過し、濃縮した。残渣をジクロロメタンで希釈し、デス - マーチンペルヨージナン (19 g、44.8 mmol) を添加した。1 時間後、混合物を飽和炭酸カリウム水溶液 (200 mL) で希釈し、濃縮した。得られた固体を水で洗浄しながら濾過により回収し、濾過ケーキを真空引きすることにより乾燥させた。次いで固体をジクロロメタンに懸濁させて濾過し、濾液をエーテルで溶出しながらシリカゲルのパッドに通過させると、1 - (6 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - プロパン - 1 - オンが白色固体として得られた。

10

上記方法に従い、(1 - (6 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - ブタン - 1 - オールを反応させると、以下の類似体を得られた。

1 - (6 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - ブタン - 1 - オン

【0408】

1 - (6 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - プロパン - 1 - オン (11.8 g、55.12 mmol)、R - (+) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (8.0 g、66.01 mmol) およびチタン (IV) イソプロポキシド (18.0 mL、61.43 mmol) のジクロロエタン (65 mL) 中の混合物を、還流で加温した。反応物を TLC (酢酸エチル - ヘキサン 2 : 8) で監視した。2 日後、混合物をジクロロメタン (600 mL) で希釈し、水 (15 mL) を添加した。10 分間の撹拌後、混合物を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、珪藻土を通して濾過して濃縮した。残渣をヘキサン中 0 ~ 40% 酢酸エチルの勾配で、次いでジクロロメタン中 0 ~ 40% 酢酸エチルの勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製すると、2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィン酸 [1 - (6 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - プロブ - (E) - イリデン] - アミドが得られた。

20

【0409】

上記方法に従い、(1 - (6 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - ブタン - 1 - オンを反応させると、以下の類似体を得られた。

30

2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィン酸 [1 - (6 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - プロブ - (E) - イリデン] - アミド

【0410】

2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィン酸 [1 - (6 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - プロブ - (E) - イリデン] - アミド (10.4 g、32.78 mmol) の THF (150 mL) 中の冷却 (-78) 溶液に、L - セレクトリドの THF 中 1 M 溶液 (33.0 mL、33.0 mmol) を添加した。反応物を TLC (酢酸エチル - エーテル 3 : 7) で監視すると、(THF 中の水素化ホウ素リチウムでの 2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィン酸 [1 - (6 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - プロブ - (E) - イリデン] - アミドの還元により調製されたジアステレオマーの混合物と比較して) 単一のジアステレオマーが示された。6 時間後、混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液 (100 mL) でクエンチし、酢酸エチル (3 x 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液 (2 x 50 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗材料を、エーテル - ジクロロメタン (0 : 100、次いで 5 : 95、次いで 1 : 9、次いで 2 : 8) で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。クロマトグラフィーからの材料をエーテルで磨砕すると、材料が 2 回に分けて得られ、これは ^1H NMR によると単一のジアステレオマーと一致するが、TLC (酢酸エチル - エーテル 3 : 7) によると不純物が存在する。この材料および濾液を酢酸エチル - ジクロロメタン (0 : 100、次いで 4 : 96、次いで 8 : 98、次いで 12 : 8

40

50

8、次いで2：8、次いで3：7、次いで4：6)を使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより別個に精製した。2つの精製からの材料を合わせ、ジクロロメタン-ヘキサン-エーテルから結晶化させると、2-メチル-プロパン-2-スルフィン酸[(S)-1-(6-ブロモ-ピリジン-3-イル)-プロピル]-アミドが3回に分けて得られた。

上記方法に従い、2-メチル-プロパン-2-スルフィン酸[1-(6-ブロモ-ピリジン-3-イル)-プト-(E)-イリデン]-アミドを反応させると、以下の類似体を得られた。

2-メチル-プロパン-2-スルフィン酸[(S)-1-(6-ブロモ-ピリジン-3-イル)-ブチル]-アミド

【0411】

2-メチル-プロパン-2-スルフィン酸[(S)-1-(6-ブロモ-ピリジン-3-イル)-プロピル]-アミド(5.35g、16.76mmol)のメタノール(25mL)中の混合物に、ジオキサン中の4N HClの溶液(10mL、40.0mmol)を添加した。混合物をTLC(酢酸エチル-ヘキサン3：7)で監視した。2時間後、混合物を乾燥近くまで濃縮すると、白色固体が得られた。固体をエーテルで希釈し、濾過により回収すると、表題化合物が得られた。

上記方法に従い、2-メチル-プロパン-2-スルフィン酸[(S)-1-(6-ブロモ-ピリジン-3-イル)-ブチル]-アミドを反応させると、以下の類似体を得られた。

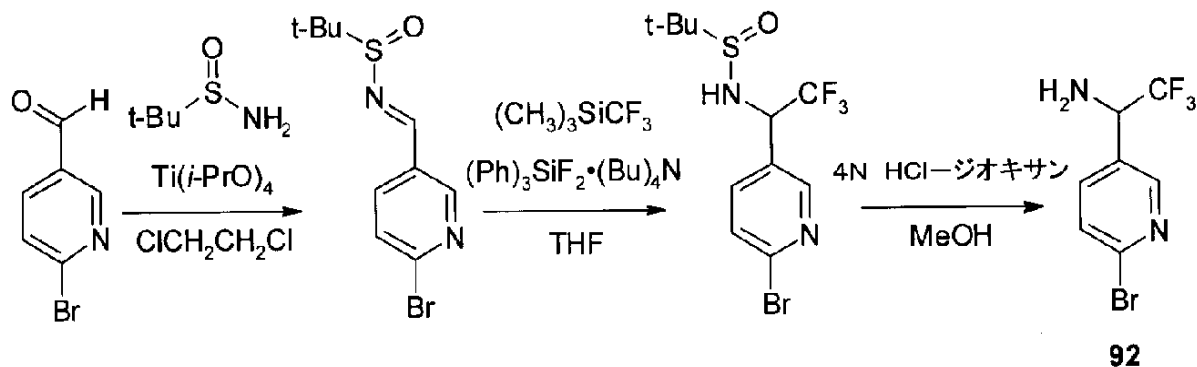
(S)-1-(6-ブロモ-ピリジン-3-イル)-ブチルアミン

【0412】

例92：1-(6-ブロモ-ピリジン-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-エチルアミン(92)の合成

【0413】

【化107】



【0414】

6-ブロモ-ピリジン-3-カルバルデヒド(1.0g、5.38mmol)、2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(715mg、5.90mmol)およびチタン(IV)イソプロポキシド(2.5mL、8.53mmol)のジクロロエタン(10mL)中の混合物を、マイクロ波中で15分間、110℃で加温した。反応物をTLC(酢酸エチル-ヘキサン2：8)で監視した。混合物をジクロロメタン(100mL)で希釈し、水(5mL)を添加した。混合物を10分間攪拌し、次いで硫酸マグネシウム上で乾燥させた。粗材料をヘキサン中0～20%酢酸エチルの勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製すると、2-メチル-プロパン-2-スルフィン酸1-(6-ブロモ-ピリジン-3-イル)-メト-(E)-イリデンアミドが得られた。

【0415】

2-メチル-プロパン-2-スルフィン酸1-(6-ブロモ-ピリジン-3-イル)-メト-(E)-イリデンアミド(1.25g、4.32mmol)およびテトラブチルアンモニウムトリフェニルジフルオロシリケート(2.6g、4.82mmol)のTHF(20mL)中の冷却(-20℃)溶液に、トリメチル(トリフルオロメチル)シラン(

10

20

30

40

50

1 g、7.0 mmol) の THF (10 mL) 中の溶液を、数回に分けて添加した。30 分後、混合物を室温に加温した。反応物を TLC (酢酸エチル - ヘキサン 2 : 8) で監視した。混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液 (30 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 × 25 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2 × 20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗残渣をヘキサン中 0 ~ 20 % 酢酸エチルの勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。カラムからの材料をエーテル - ヘキサンで磨砕すると、2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィン酸 [1 - (6 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - エチル] - アミドが得られた。

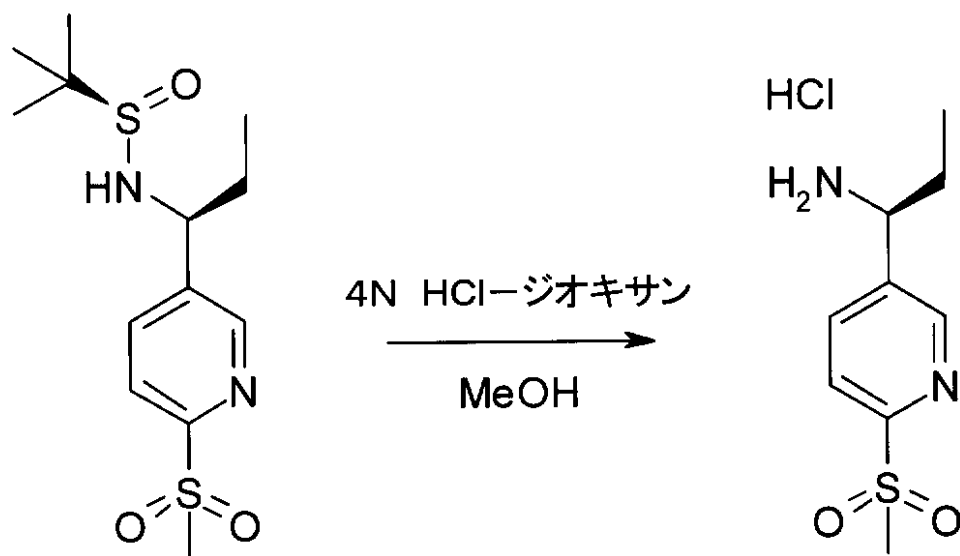
2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィン酸 [1 - (6 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - エチル] - アミド (1.17 g、3.26 mmol) のメタノール (15 mL) 中の溶液に、HCl のジオキサン中 4 N 溶液 (2 mL、8.0 mmol) を添加した。反応物を TLC (酢酸エチル - ヘキサン 3 : 7) で監視した。混合物を飽和炭酸カリウム水溶液で希釈し、酢酸エチル (3 × 25 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (3 × 15 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗材料を酢酸エチル - ヘキサン (1 : 9、次いで 2 : 8) で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製すると、表題化合物が透明油として得られた。

【0416】

例 93 : (S) - 1 - (6 - メタンスルホニル - ピリジン - 3 - イル) - プロピルアミン塩酸塩 (93) の合成

【0417】

【化108】



93

【0418】

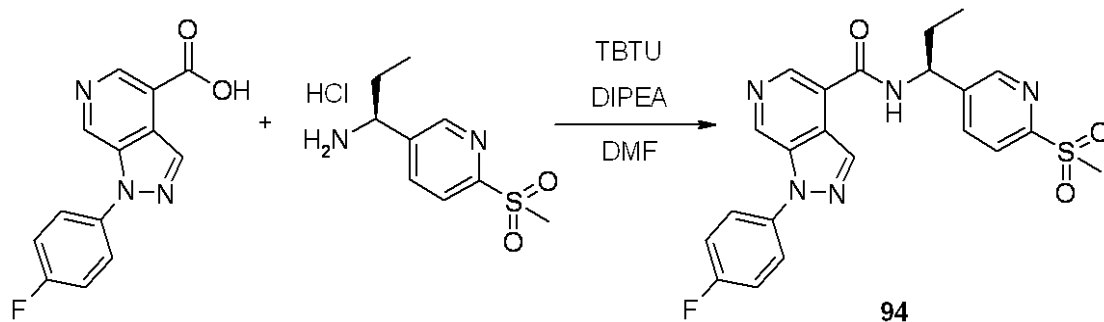
2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィン酸 [(S) - 1 - (6 - メタンスルホニル - ピリジン - 3 - イル) - プロピル] - アミド (50.0 g、157.0 mmol) のメタノール (500 mL) 中の溶液に、HCl のジオキサン中 4 N 溶液 (40.0 mL、160.0 mmol) を添加した。1 時間後、混合物を乾燥近く (約 40 mL) まで濃縮し、得られた混合物をエーテル (500 mL) で希釈すると、表題化合物が得られた。

【0419】

例 94 : 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [(S) - 1 - (6 - メタンスルホニル - ピリジン - 3 - イル) - プロピル] - アミド (94) の合成

【0420】

【化 109】



10

【0421】

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - ピラゾロ[3,4 - c]ピリジン - 4 - カルボン酸 (37.8 g、146.9 mmol) の DMF (400 mL) 中の懸濁液に、DIPEA (50 mL、287.0 mmol)、続いて TBTU (49.5 g、154.1 mmol) を添加した。混合物を 1 時間攪拌すると、沈殿物が得られた。混合物に、(S) - 1 - (6 - メタンシルホニル - ピリジン - 3 - イル) - プロピルアミン塩酸塩 (32.0 g、127.6 mmol)、続いて DIPEA (30 mL、172.2 mmol) を添加した。混合物を一晩攪拌し、次いで重炭酸ナトリウム (50 g) を添加した水 (2.5 L) に注いだ。炭酸ナトリウム水溶液 (2 L)、次いで水 (3 L) で洗浄しながら濾過により固体を回収した。濾過ケーキを真空引きすることにより固体を乾燥させた。粗材料をジクロロメタンに溶解し、酢酸エチル - ジクロロメタン (1 : 9、次いで 2 : 8、次いで 100 : 0) を使用してシリカゲルのパッド (2000 mL 漏斗) に通過させた。パッドからの材料をエーテルで磨砕し、濾過により固体を回収した。次いで固体を熱アセトニトリル (1 L) に溶解し、水 (1 L) で希釈した。一晩冷却後、淡黄色溶液から生成物が結晶化した。アセトニトリル - 水の 1 : 1 混合物で洗浄しながら濾過により固体を回収し、次いで、濾過ケーキを 4 時間、次いで 90 ° でハウスバキューム下で約 11 時間 (一定質量となるまで) 真空引きすることにより乾燥させると、表題化合物が結晶固体として得られた。

20

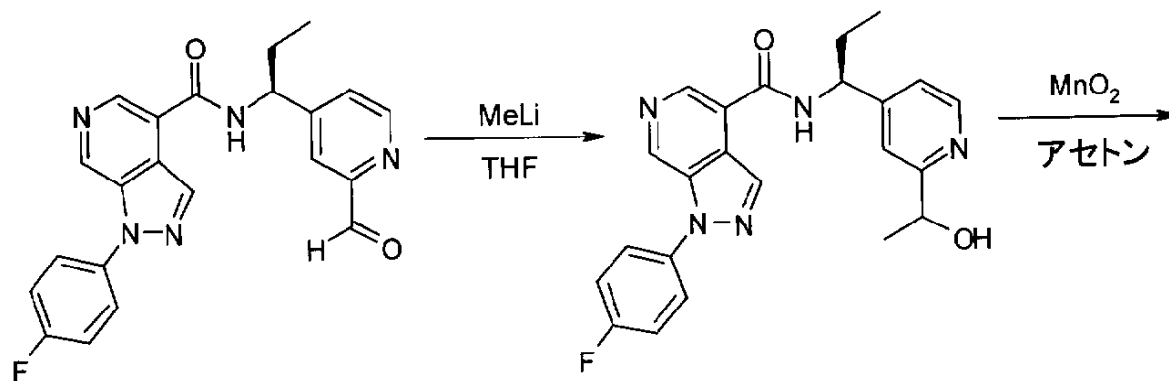
【0422】

例 95 : 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - ピラゾロ[3,4 - c]ピリジン - 4 - カルボン酸 { (S) - 1 - [2 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - ピリジン - 4 - イル] - プロピル } - アミド (95) の合成

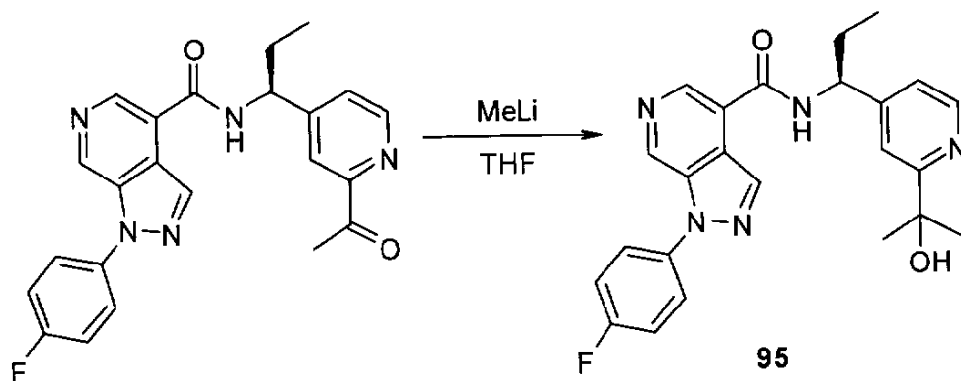
30

【0423】

【化 1 1 0】



10



20

【0 4 2 4】

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [(S) - 1 - (2 - ホルミル - ピリジン - 4 - イル) - プロピル] - アミド (3 6 8 m g 、 0 . 9 1 m m o l) の無水 T H F (8 m L) 中の冷却 (- 7 8) 溶液に、ジエチルエーテル中 1 . 6 N メチルリチウム (2 . 2 8 m L 、 3 . 6 5 m m o l) を添加し、混合物を徐々に室温に加温した。3 . 5 時間後、反応混合物を - 7 8 に冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、E t O A c (4 × 6 0 m L) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、N a ₂ S O ₄ 上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を D C M 中 0 ~ 1 0 % M e O H の勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製すると、1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 { (S) - 1 - [2 - (1 - ヒドロキシ - エチル) - ピリジン - 4 - イル] - プロピル } - アミドが淡黄色発泡体として得られた。

30

【0 4 2 5】

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 { (S) - 1 - [2 - (1 - ヒドロキシ - エチル) - ピリジン - 4 - イル] - プロピル } - アミド (7 1 m g 、 0 . 1 7 m m o l) のアセトン (4 m L) 中の溶液に、M n O ₂ (1 4 7 m g 、 1 . 6 9 m m o l) を添加した。1 8 時間後、反応物を H P L C - M S で監視すると、出発材料に対する生成物の 1 : 3 混合物が示された。混合物をアセトン (2 0 0 m L) で濯ぎながら珪藻土を通して濾過し、濾液を真空下で濃縮した。残渣をアセトン (4 m L) で希釈し、M n O ₂ (1 4 7 m g 、 1 . 6 9 m m o l) を添加した。5 時間後、反応物を珪藻土を通して濾過し、アセトンで濯ぎ、濾液を真空下で濃縮した。残渣をヘプタン中 1 0 ~ 1 0 0 % E t O A c の勾配を使用して溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製すると、1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [(S) - 1 - (2 - アセチル - ピリジン - 4 - イル) - プロピル] - アミドが白色固体として得られた。

40

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 [(S) - 1 - (2 - アセチル - ピリジン - 4 - イル) - プロピル] - アミド (3 2 m g 、 0 . 0 8 m m o l) の無水 T H F (2 m L) 中の冷却 (- 7 8) 溶液に、ジエチ

50

ルエーテル中 1.6 N メチルリチウム (0.29 mL、0.46 mmol) を添加した。反応混合物を徐々に室温まで温めた。18 時間後、混合物を -78℃ に冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、EtOAc (4 × 60 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。残渣を 0.1% TFA 含有水中 15 ~ 65% アセトニトリルの勾配を使用する逆相 HPLC (Sunfire Prep C18 OBD 5 μM 30 × 150 mm カラム) で精製した。クロマトグラフィーからの分画を濃縮し、飽和 NaHCO₃ 水溶液で塩基性とし、EtOAc で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過して濃縮した。固体を EtOAc - ヘキサンで磨砕すると、表題化合物が得られた。

【0426】

10

例 96: 1 - エチル - 1 - (2 - メタンスルホニル - チアゾール - 5 - イル) - プロピルアミン塩酸塩 (96) の合成

【0427】

【化111】



20

2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィン酸 [1 - (2 - メタンスルホニル - チアゾール - 5 - イル) - プロパ - (Z) - イリデン] - アミド (100 mg、0.3 mmol) の THF (5 mL) 中の冷却 (0℃) 溶液に、エチルマグネシウムクロリドのジエチルエーテル中 2 M 溶液 (0.19 mL、0.38 mmol) を添加した。2.5 時間後、反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液 (10 mL) でクエンチし、EtOAc (2 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣をジクロロメタン中 0 ~ 10% メタノールの勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製すると、油が得られた。油をメタノール (5 mL) に溶解し、HCl のジオキサン中 4 N 溶液 (0.5 mL、2 mmol) を添加した。1 時間後、溶液を濃縮すると、表題化合物が得られた。

30

【0428】

例 96 に記載の方法に従い、以下の化合物を調製した。

メチルマグネシウムブロミドをグリニャール試薬として、またトルエンを溶媒として使用して、2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィン酸 [1 - (2 - プロモ - ピリジン - 4 - イル) - エト - (E) - イリデン] - アミドから 1 - (2 - プロモ - ピリジン - 4 - イル) - 1 - メチル - エチルアミンを調製した。

トルエンを溶媒として使用して、2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィン酸 [1 - (2 - プロモ - ピリジン - 4 - イル) - エト - (E) - イリデン] - アミドから 1 - (2 - プロモ - ピリジン - 4 - イル) - 1 - メチル - プロピルアミンを調製した。

トルエンを溶媒として使用して、2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィン酸 [1 - (2 - プロモ - ピリジン - 4 - イル) - プロパ - (E) - イリデン] - アミドから 1 - (2 - プロモ - ピリジン - 4 - イル) - 1 - エチル - プロピルアミンを調製した。

40

【0429】

生物学的特性の評価

CCR1 トランスフェクト細胞におけるカルシウム流を測定する機能細胞アッセイにおいて、CCR1 および MIP-1 の相互作用をブロックする能力について化合物を評価した。

【0430】

方法 A: 10% 加熱不活性化 FBS、0.4 mg/mL Geneticin およびペニシリン/ストレプトマイシンを添加した RPMI 1640 培地 (Mediatech

50

10 - 080 - CM) 中で、組換えCCR1およびG - - 16を安定して発現する、Chemicon Corporationから購入した非接着性細胞(HTS005C)を増殖させる。アッセイの日に、細胞をビーカーに移し、プロベネシド(Invitrogen F36205)とともに、Fluo - 4 NW Calcium Assay Kitを使用して 0.8×10^6 細胞/mLで1時間、室温でまとめて染料を添加する。1時間後、384ウェル組織培地処理プレートに、 $20,000$ 細胞/ウェルの密度で細胞を播種する。適切に希釈された試験化合物を、 $3,000$ nMの最大濃度に達するようにウェルに添加する(4倍希釈、全部で10投与)。DMSOの最終濃度は1%である。緩衝液は、 20 mM HEPESを含むpH 7.4のHBSS(Invitrogen 14025)である。細胞を暗闇で1時間、室温でインキュベートする。プレートをFLIP R TETRAに移し、1%BSA中のMIP - 1 をEC80最終濃度で添加する。化合物の代わりに希釈DMSOを含有するウェル+/-MIP - 1 が対照となる。 $470/495$ nmでの励起および $515/575$ nmでの発光を使用して、細胞内カルシウム流をFLIP R TETRAで記録する。Activity Baseソフトウェアを使用してデータを分析する。

10

【0431】

方法B: 10%FBS、 0.4 mg/mL Geneticinおよびペニシリン/ストレプトマイシンを添加したRPMI 1640培地(Mediatech 10 - 080 - CM) 中で、組換えCCR1およびG - - 16を安定して発現する、Chemicon Corporationから購入した非接着性細胞(HTS005C)を増殖させる。アッセイの日に、細胞をCalcium 4染料(Molecular Devices R7448)およびProbenecid(Invitrogen P346400)で、 8×10^5 細胞/mLで1時間、室温で負荷する。1時間後、384ウェル組織培地処理プレートに、 $20,000$ 細胞/ウェルの密度で細胞を播種する。適切に希釈された試験化合物を、 $3,000$ nMの最大濃度に達するようにウェルに添加する(4倍希釈、全部で10投与)。DMSOの最終濃度は1%である。緩衝液は、 20 mM HEPESを含むpH 7.4のHBSS(Invitrogen 14025)である。細胞を37で30分、次いで室温で30分インキュベートする。プレートをHAMAMATSU FDS56000に移し、1%BSA中のMIP - 1 をEC80最終濃度で添加する。すべてのプレートは、染料負荷の開始から4時間以内に読み出されなければならない。化合物の代わりに希釈DMSOを含有するウェル+/-MIP - 1 が対照となる。Activity Baseソフトウェアを使用してデータを分析する。

20

30

【0432】

一般に、上記アッセイのうちの1つまたは両方における化合物の好ましい有効性範囲(IC₅₀)は、 0.1 nMから 3μ Mであり、最も好ましい有効性範囲は 0.1 nMから 50 nMである。両方のアッセイからの結果は、選択された化合物により示されるように同等である。

本発明の代表的化合物が上記アッセイの変型例のうちの1つまたは両方において試験され、CCR1拮抗薬としての活性を示したが、これは本発明の別の実施形態を表す。

【0433】

40

【表 4】

表II

名称	方法A IC ₅₀ (nM)	方法B IC ₅₀ (nM)
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸3-トリフルオロメチル-ベンジルアミド	1	
1-(4-フルオロフェニル)-6-オキシ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸3-トリフルオロメチル-ベンジルアミド	6	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルメチル)-アミド	26	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸3-メタンスルホニル-ベンジルアミド	7	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸2-クロロ-4-メチルスルファモイル-ベンジルアミド	0.2	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸4-メチルスルファモイル-ベンジルアミド	1	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸4-メタンスルホニル-ベンジルアミド	14	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸4-(イソプロピルスルファモイル-メチル)-ベンジルアミド	3	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸(6-メタンスルホニルアミノ-ピリジン-3-イルメチル)-アミド	25	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルメチル)-アミド	31	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸(5-ブロモピリジン-3-イルメチル)-アミド	13	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸4-(ピペリジン-1-スルホニルメチル)-ベンジルアミド	6	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸4-(モルホリン-4-スルホニルメチル)-ベンジルアミド	20	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸4-シクロヘキシルスルファモイルメチル-ベンジルアミド	11	

10

20

30

40

1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸4-(4-メチル-ピペラジン-1-スルホニルメチル)-ベンジルアミド	39		10
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸4-(4-メチル-ピペラジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド	1		
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸4-(モルホリン-4-スルホニル)-ベンジルアミド	2		
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸3,5-ジクロロ-ベンジルアミド	7		
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸4-[(2-ヒドロキシ-エチル)-メチル-スルファモイル]-ベンジルアミド	1		
[4-({[1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボニル]-アミノ}-メチル)-ベンゼンスルホニルアミノ]-酢酸メチルエステル	3		20
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸(2-メトキシ-ピリジン-4-イルメチル)-アミド	2		
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸(2-ブロモピリジン-4-イルメチル)-アミド	2		
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸(2-メタンスルホニル-ピリジン-4-イルメチル)-アミド	7	5	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸(2-エタンスルホニル-ピリジン-4-イルメチル)-アミド	19		30
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸(2-シクロプロパンスルホニル-ピリジン-4-イルメチル)-アミド	41		
酢酸2-{[4-({[1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボニル]-アミノ}-メチル)-ベンゼンスルホニル]-メチル-アミノ}-エチルエステル	2		
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸4-(カルバモイルメチル-スルファモイル)-ベンジルアミド	22		40
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸4-[メチル-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-スルファモイル]-ベンジルアミド	5		

1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[6-(メタンシルホニル-メチル-アミノ)-ピリジン-3-イルメチル]-アミド	5		
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[6-(ジメチルアミノ-シルホニルアミノ)-ピリジン-3-イルメチル]-アミド	24		
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸4-(2-ヒドロキシ-エチルスルファモイル)-ベンジルアミド	1		
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸4-(3-オキソ-ピペラジン-1-シルホニル)-ベンジルアミド	3		10
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジルアミド	3		
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸3-メタンシルホニル-5-トリフルオロメチル-ベンジルアミド	1		
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸{6-[(2-ジメチルアミノ-エチル)-メタンシルホニル-アミノ]}-ピリジン-3-イルメチル}-アミド	22		20
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[6-(2-メトキシ-エチルスルファモイル)-ピリジン-3-イルメチル]-アミド	9		
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[6-(テトラヒドロピラン-4-イルスルファモイル)-ピリジン-3-イルメチル]-アミド	17		
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸4-{[メチル-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-スルファモイル]-メチル}-ベンジルアミド	33		30
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸(6-ジメチルスルファモイル-ピリジン-3-イルメチル)-アミド	1		
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸{6-[メタンシルホニル-(2-メトキシ-エチル)-アミノ]}-ピリジン-3-イルメチル}-アミド	1		
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[6-(ジメチルアミノ-シルホニルメチルアミノ)-ピリジン-3-イルメチル]-アミド	1		40
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸(2-スルファモイル-ピリジン-4-イルメチル)-アミド	13		

1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸4-(4-ジメチルアミノ-ピペリジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド	3		
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸4-(メチル-ピペリジン-4-イル-スルファモイル)-ベンジルアミド	2		
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸4-(4-アミノ-ピペリジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド	0.3		
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸(6-メタンスルホニル-ピリジン-2-イルメチル)-アミド	39		10
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸4-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エチルスルファモイル)-ベンジルアミド	2		
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸4-メタンスルホニル-2-メトキシ-ベンジルアミド	10		20
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸4-メタンスルホニル-3-メトキシ-ベンジルアミド	4		
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[6-(モルホリン-4-スルホニル)-ピリジン-3-イルメチル]-アミド	18		
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸4-(4-メトキシ-ピペリジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド	0.7		
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[1-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イル)-ブチル]-アミド	0.8		30
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸4-(3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド	0.9		
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸4-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド	2		
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸3-ヒドロキシ-4-メタンスルホニル-ベンジルアミド	24		40

1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸4-[メチル-(テトラヒドロピラン-4-イル)-スルファモイル]-ベンジルアミド	2		10
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸4-(2-ヒドロキシ-プロピルスルファモイル)-ベンジルアミド	2		
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸4-メタンスルホニルアミノ-ベンジルアミド	7		
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸3-メトキシ-4-メチルスルファモイル-ベンジルアミド	3		
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[1-(2-ブロモピリジン-4-イル)-ブチル]-アミド	0.4		
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[6-(1,1-ジオキソ-1λ6-ペルヒドロ-1,2-チアジン-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-アミド	9		20
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸4-メトキシ-3-メチルスルファモイル-ベンジルアミド	12		
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[1-(2-メタンスルホニル-ピリジン-4-イル)-ブチル]-アミド	0.3		
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[1-(2-エタンスルホニル-ピリジン-4-イル)-ブチル]-アミド	0.8		
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸3-フルオロ-4-メチルスルファモイル-ベンジルアミド	1		30
1-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルメチル)-アミド	34		
1-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸{6-[メタンスルホニル-(2-メトキシ-エチル)-アミノ]-ピリジン-3-イルメチル}-アミド	5		
1-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[1-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イル)-ブチル]-アミド	1		40
1-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸4-(3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-スルホニル)-ベンジルアミド	2		

1-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸3-メタンスルホニル-ベンジルアミド	7		10
1-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[6-(モルホリン-4-スルホニル)-ピリジン-3-イルメチル]-アミド	3		
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[1-(5-ブromoピリジン-3-イル)-ブチル]-アミド	0.4		
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(5-ブromoピリジン-3-イル)-プロピル]-アミド	0.2		
1-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[1-(2-ブromoピリジン-4-イル)-ブチル]-アミド	2		
1-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[1-(2-メタンスルホニル-ピリジン-4-イル)-ブチル]-アミド	0.4		20
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸4-((R)-2-ヒドロキシ-1-メチル-エチルスルファモイル)-ベンジルアミド	2		
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸4-((S)-2-ヒドロキシ-1-メチル-エチルスルファモイル)-ベンジルアミド	2		
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸4-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチル-エチルスルファモイル)-ベンジルアミド	0.9		30
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[1-(5-メタンスルホニル-ピリジン-3-イル)-ブチル]-アミド	0.6		
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[1-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イル)-プロピル]-アミド	3		
3-[5-(1-{[1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボニル]-アミノ}-ブチル)-ピリジン-3-スルホニル]-プロピオン酸メチルエステル	3		40
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(5-メタンスルホニル-ピリジン-3-イル)-プロピル]-アミド	0.5	0.2	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[1-(5-メチルスルファモイル-ピリジン-3-イル)-ブチル]-アミド	0.5		

1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[1-(5-スルファモイル-ピリジン-3-イル)-ブチル]-アミド	0.4		10
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[1-(2-ブロモピリジン-4-イル)-プロピル]-アミド	0.4		
1-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(5-ブロモピリジン-3-イル)-エチル]-アミド	2		
1-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(5-ブロモピリジン-3-イル)-プロピル]-アミド	0.6		
1-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(5-メタンシルホニル-ピリジン-3-イル)-エチル]-アミド	4		
1-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(5-メタンシルホニル-ピリジン-3-イル)-プロピル]-アミド	0.4		20
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(5-ブロモピリジン-3-イル)-エチル]-アミド	1		
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[1-(6-メタンシルホニル-ピリジン-3-イル)-エチル]-アミド	9		
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[1-(6-ブロモピリジン-3-イル)-エチル]-アミド	30		30
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(5-メタンシルホニル-ピリジン-3-イル)-エチル]-アミド	3		
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[1-(2-メタンシルホニル-ピリジン-4-イル)-プロピル]-アミド	0.2		
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(R)-1-(2-ブロモピリジン-4-イル)-ブト-3-エニル]-アミド	17		40
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(R)-1-(2-メタンシルホニル-ピリジン-4-イル)-ブト-3-エニル]-アミド	1		
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(6-ブロモピリジン-2-イル)-エチル]-アミド	5		

1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(5-ブロモピリジン-3-イル)-ブチル]-アミド	0.2		10
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(5-メタンシルホニル-ピリジン-3-イル)-ブチル]-アミド	0.3		
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸((S)-1-ピリジン-3-イル-ブチル)-アミド	5		
3-[5-((S)-1-{[1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボニル]-アミノ}-ブチル)-ピリジン-3-シルホニル]-プロピオン酸メチルエステル	2		
3-[5-((S)-1-{[1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボニル]-アミノ}-ブチル)-ピリジン-3-シルホニル]-プロピオン酸	17		
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(6-メタンシルホニル-ピリジン-2-イル)-エチル]-アミド	6		20
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(2-メタンシルホニル-ピリジン-4-イル)-ブチル]-アミド	0.2	0.1	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[1-(2-ブロモピリジン-4-イル)-エチル]-アミド	1		
5-((S)-1-{[1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボニル]-アミノ}-ブチル)-ピリジン-3-シルホン酸	4		30
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(5-メチルスルファモイル-ピリジン-3-イル)-ブチル]-アミド	0.2		
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(5-スルファモイル-ピリジン-3-イル)-ブチル]-アミド	0.3		
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(2-ブロモピリジン-4-イル)-ブト-3-エニル]-アミド	0.3		
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(6-メタンシルホニル-ピリジン-3-イル)-エチル]-アミド	9	3	40
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(5-エタンシルホニル-ピリジン-3-イル)-プロピル]-アミド	0.4	0.3	

1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(5-スルファモイル-ピリジン-3-イル)-エチル]-アミド	2	0.9	10
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[1-(2-メタンスルホニル-ピリジン-4-イル)-エチル]-アミド	2	1	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸4-((R)-2-ヒドロキシ-プロピルスルファモイル)-ベンジルアミド	2	1	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸4-((S)-2-ヒドロキシ-プロピルスルファモイル)-ベンジルアミド	1	0.8	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸((S)-1-ピリジン-3-イル-プロピル)-アミド	15	8	
3-[5-((S)-1-{[1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボニル]-アミノ}-プロピル)-ピリジン-3-スルホニル]-プロピオン酸	35	14	20
3-[5-((S)-1-{[1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボニル]-アミノ}-プロピル)-ピリジン-3-スルホニル]-プロピオン酸メチルエステル		6.3	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(2-エタンスルホニル-ピリジン-4-イル)-ブト-3-エニル]-アミド	0.6	0.4	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸((S)-1-ピリジン-4-イル-ブト-3-エニル)-アミド		32	30
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(2-エタンスルホニル-ピリジン-4-イル)-ブチル]-アミド		0.1	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(5-スルファモイル-ピリジン-3-イル)-プロピル]-アミド		0.3	
3-[6-((S)-1-{[1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボニル]-アミノ}-エチル)-ピリジン-2-スルホニル]-プロピオン酸メチルエステル		35	40
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イル)-プロピル]-アミド		1	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(5-エタンスルホニル-ピリジン-3-イル)-エチル]-アミド		4	

1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(2-メタンスルホニル-ピリジン-4-イル)-プロピル]-アミド		0.2	10
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(2-エタンスルホニル-ピリジン-4-イル)-プロピル]-アミド		0.2	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(6-スルファモイル-ピリジン-2-イル)-エチル]-アミド		15	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(2-クロロピリジン-4-イル)-プロピル]-アミド		0.2	
3-[4-((S)-1-{[1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボニル]-アミノ}-プロピル)-ピリジン-2-スルホニル]-プロピオン酸メチルエステル		1	20
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(2-ブromoピリジン-4-イル)-エチル]-アミド		0.4	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(2-メタンスルホニル-ピリジン-4-イル)-エチル]-アミド		0.9	
3-[4-((S)-1-{[1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボニル]-アミノ}-エチル)-ピリジン-2-スルホニル]-プロピオン酸メチルエステル		37	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イル)-ブチル]-アミド		0.4	30
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(2-シアノ-ピリジン-4-イル)-プロピル]-アミド		0.3	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(3-ブromo-4-メトキシフェニル)-プロピル]-アミド		7	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(2-カルバモイル-ピリジン-4-イル)-プロピル]-アミド		1	
4-((S)-1-{[1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボニル]-アミノ}-プロピル)-ピリジン-2-カルボン酸		12	40
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(R)-1-(3-ブromo-4-メトキシフェニル)-プロピル]-アミド		0.2	

1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(R)-1-(3-メタンスルホニル-4-メトキシ-フェニル)-プロピル]-アミド		0.2	10
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(3-メタンスルホニル-4-メトキシ-フェニル)-プロピル]-アミド		6	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イル)-プロピル]-アミド		0.3	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(R)-1-(3-ブromo-4-メトキシ-フェニル)-ブチル]-アミド		0.3	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(R)-1-(3-メタンスルホニル-4-メトキシ-フェニル)-ブチル]-アミド		0.2	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(6-エタンスルホニル-ピリジン-2-イル)-エチル]-アミド		14	20
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(R)-1-(4-ヒドロキシ-3-メタンスルホニル-フェニル)-ブチル]-アミド		0.2	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(2-スルファモイル-ピリジン-4-イル)-プロピル]-アミド		0.4	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸4-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピルスルファモイル)-ベンジルアミド		1	
[4-({[1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボニル]-アミノ}-メチル)-ピリジン-2-スルホニル]-酢酸エチルエステル		4	30
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(2-メチルアミノ-ピリジン-4-イル)-プロピル]-アミド		4	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(2-エタンスルホニル-ピリジン-4-イル)-エチル]-アミド		2	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(2-スルファモイル-ピリジン-4-イル)-エチル]-アミド		3	40
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸{(S)-1-[2-(アセチル-メチル-アミノ)-ピリジン-4-イル]-プロピル}-アミド		5	

1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸{(S)-1-[2-(3-ヒドロキシ-プロパン-1-スルホニル)-ピリジン-4-イル]-エチル}-アミド		38	10
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イル)-エチル]-アミド		6	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(3-クロロフェニル)-プロピル]-アミド		0.4	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(3-メタンスルホニル-フェニル)-プロピル]-アミド		0.3	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(3-クロロフェニル)-エチル]-アミド		5	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(6-エタンスルホニル-ピリジン-2-イル)-プロピル]-アミド		0.5	20
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(6-プロモピリジン-2-イル)-プロピル]-アミド		0.2	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(3-メタンスルホニル-フェニル)-エチル]-アミド		1	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(6-メタンスルホニル-ピリジン-2-イル)-プロピル]-アミド		0.2	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸((S)-1-ピリジン-2-イル-プロピル)-アミド		23	30
3-[6-((S)-1-{[1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボニル]-アミノ}-プロピル)-ピリジン-2-スルホニル]-プロピオン酸メチルエステル		3	40
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(4-メタンスルホニル-ピリジン-2-イル)-プロピル]-アミド		0.8	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(6-スルファモイル-ピリジン-2-イル)-プロピル]-アミド		0.3	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-プロピル]-アミド		0.9	

3-(1-{[1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボニル]-アミノ}-プロピル)-ペペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル		26	
4-(1-{[1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボニル]-アミノ}-プロピル)-ペペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル		4	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸((S)-1-ピリジン-4-イル-プロピル)-アミド		6	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(2-メチルスルファニル-ピリジン-4-イル)-プロピル]-アミド		0.2	10
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(5-ブromo-チオフェン-2-イル)-プロピル]-アミド		0.6	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[1-(6-メタンズルホニル-1-オキシ-ピリジン-3-イル)-プロピル]-アミド		9	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(4-ヒドロキシ-3-メタンズルホニル-フェニル)-プロピル]-アミド		0.2	20
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(6-シクロプロピルスルファモイル-ピリジン-3-イル)-プロピル]-アミド		0.2	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[1-(1-メタンズルホニル-ペペリジン-3-イル)-プロピル]-アミド		2	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[1-(1-メタンズルホニル-ペペリジン-4-イル)-プロピル]-アミド		2	30
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[1-(1-カルバモイル-ペペリジン-4-イル)-プロピル]-アミド		16	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(2-メタンズルフィニル-ピリジン-4-イル)-プロピル]-アミド		0.5	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(5-メタンズルホニル-チオフェン-2-イル)-プロピル]-アミド		0.2	40
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-プロピル]-アミド		11	

1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[1-(1-アセチル-ピペリジン-4-イル)-プロピル]-アミド		10	10
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(4-ブromo-3-メトキシフェニル)-プロピル]-アミド		0.5	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(4-メタンシルホニル-3-メトキシフェニル)-プロピル]-アミド		0.2	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(3-ヒドロキシ-4-メタンシルホニル-フェニル)-プロピル]-アミド		0.6	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(2-モルホリン-4-イル-ピリジン-4-イル)-プロピル]-アミド		0.7	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸{(S)-1-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)-ピリジン-4-イル]-プロピル}-アミド		3	20
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(2-メタンシルホニル-ピリジン-4-イル)-ブト-3-エニル]-アミド		0.3	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸(2-メタンシルホニル-6-メトキシ-ピリジン-4-イルメチル)-アミド		1	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(1S)-3,4-ジヒドロキシ-1-(2-メタンシルホニル-ピリジン-4-イル)-ブチル]-アミド(単一のジアステレオマー)		11	30
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸(6-メタンシルホニル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イルメチル)-アミド		17	
(S)-3-{[1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボニル]-アミノ}-3-(2-メタンシルホニル-ピリジン-4-イル)-プロピオン酸メチルエステル		4	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-3-ヒドロキシ-1-(2-メタンシルホニル-ピリジン-4-イル)-プロピル]-アミド		12	40
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(2-メタンシルホニル-チアゾール-5-イル)-プロピル]-アミド		0.6	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(4-メタンシルホニル-チオフェン-2-イル)-プロピル]-アミド		0.1	

1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(1-メタンシルホニル-1H-ピラゾール-3-イル)-プロピル]-アミド		3	
[3-((S)-1-{[1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボニル]-アミノ}-プロピル)-ピラゾール-1-イル]-酢酸エチルエステル		11	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(5-メタンシルホニル-フラン-2-イル)-プロピル]-アミド		0, 4	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸((S)-1-{2-[(2-ヒドロキシ-エチル)-メチル-アミノ]-ピリジン-4-イル}-プロピル)-アミド		2	10
2-((S)-1-{[1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボニル]-アミノ}-プロピル)-チアゾール-4-カルボン酸メチルエステル		5	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(4-カルバモイル-チアゾール-2-イル)-プロピル]-アミド		8	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(4-メチルカルバモイル-チアゾール-2-イル)-プロピル]-アミド		3	20
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(2-クロロ-6-メタンシルホニル-ピリジン-4-イル)-プロピル]-アミド		0, 3	
2-((S)-1-{[1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボニル]-アミノ}-プロピル)-オキサゾール-4-カルボン酸メチルエステル		38	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[1-(4-カルバモイル-オキサゾール-2-イル)-プロピル]-アミド		36	30
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[1-(4-メチルカルバモイル-オキサゾール-2-イル)-プロピル]-アミド		16	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸{(S)-1-[2-(メチル-ピペリジン-4-イル-アミノ)-ピリジン-4-イル]-プロピル}-アミド		11	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(2-メチルスルファニル-オキサゾール-5-イル)-プロピル]-アミド		1	40
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(4-メタンシルホニル-フラン-2-イル)-プロピル]-アミド		6	

1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(2-メタンスルホニル-オキサゾール-5-イル)-プロピル]-アミド		3	10
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸(5-ブromo-チオフェン-2-イルメチル)-アミド		19	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸(4-ブromo-チオフェン-2-イルメチル)-アミド		7	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸(2-ブromo-チアゾール-5-イルメチル)-アミド		25	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸(5-メタンスルホニル-チオフェン-2-イルメチル)-アミド		5	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸(4-メタンスルホニル-チオフェン-2-イルメチル)-アミド		5	20
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸{(S)-1-[2-((S)-メタンスルフィニル)-ピリジン-4-イル]-プロピル}-アミド		0.5	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸{(S)-1-[2-((R)-メタンスルフィニル)-ピリジン-4-イル]-プロピル}-アミド		0.6	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(2-メチルスルファニル-オキサゾール-5-イル)-エチル]-アミド		6	30
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(2-メタンスルホニル-6-メトキシ-ピリジン-4-イル)-プロピル]-アミド		0.1	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(2-メタンスルホニル-オキサゾール-5-イル)-エチル]-アミド		19	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸(2-メタンスルホニル-チアゾール-4-イルメチル)-アミド		29	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(6-メタンスルホニル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)-プロピル]-アミド		0.3	40
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸{1-[4-(シアノメチル-カルバモイル)-オキサゾール-2-イル]-プロピル}-アミド		25	

1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸(2-ブromo-6-メタンスルホニル-ピリジン-4-イルメチル)-アミド		1	10
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸(2-メタンスルホニル-6-メチル-ピリジン-4-イルメチル)-アミド		5	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸(2-メタンスルホニル-チアゾール-5-イルメチル)-アミド		17	
2-(1-{[1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボニル]-アミノ}-プロピル)-5-メチル-オキサゾール-4-カルボン酸メチルエステル		27	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[1-(5-メチル-4-メチルカルバモイル-オキサゾール-2-イル)-プロピル]-アミド		9	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[1-(4-カルバモイル-5-メチル-オキサゾール-2-イル)-プロピル]-アミド		26	20
{[2-(1-{[1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボニル]-アミノ}-プロピル)-5-メチル-オキサゾール-4-カルボニル]-アミノ}-酢酸メチルエステル		26	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸{1-[4-(シアノメチル-カルバモイル)-5-メチル-オキサゾール-2-イル]-プロピル}-アミド		18	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸{1-[4-(カルバモイルメチル-カルバモイル)-5-メチル-オキサゾール-2-イル]-プロピル}-アミド		25	30
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(2-メタンスルホニル-オキサゾール-4-イル)-プロピル]-アミド		4	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(1H-ピラゾール-4-イル)-プロピル]-アミド		36	40
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(2-メタンスルホニル-6-メトキシ-ピリジン-4-イル)-エチル]-アミド		0.4	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(5-メタンスルホニル-チオフェン-3-イル)-プロピル]-アミド		0.3	
[4-((S)-1-{[1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボニル]-アミノ}-プロピル)-ピラゾール-1-イル]-酢酸エチルエステル		25	

1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[2-(メタンスルホニル-メチル-アミノ)-ピリミジン-5-イルメチル]-アミド		2	10
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸(2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-5-イルメチル)-アミド		8	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(2-メタンスルホニル-ピリジン-4-イル)-エチル-2,2,2-D3]-アミド		1	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(2-メタンスルホニル-ピリジン-4-イル)-エチル-1,2,2,2-D4]-アミド		1	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(2-メタンスルホニル-チアゾール-4-イル)-エチル]-アミド		4	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(4-メタンスルホニル-1H-ピロール-2-イル)-プロピル]-アミド		1	20
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(2-メタンスルホニル-ピリジン-4-イル)-2-(2-オキソ-1,3-ジオキソラン-4-イル)-エチル]-アミド		6	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(R)-1-(4-メタンスルホニル-1-メチル-1H-ピロール-2-イル)-プロピル]-アミド		7	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(2-ジメチルアミノ-6-メタンスルホニル-ピリジン-4-イル)-エチル]-アミド		0.2	30
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸{(S)-1-[2-(カルバモイルメチル-メチル-アミノ)-6-メタンスルホニル-ピリジン-4-イル]-エチル}-アミド		1	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸{(R)-1-[1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-ピロール-3-イル]-プロピル}-アミド		23	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸{(S)-1-[1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-ピロール-3-イル]-プロピル}-アミド		3	40
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(2-メタンスルホニル-6-メチルアミノ-ピリジン-4-イル)-エチル]-アミド		0.4	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(R)-1-(2-ブromo-ピリジン-4-イル)-2-ヒドロキシ-エチル]-アミド		2	

1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸{(S)-1-[2-(カルバモイルメチル-アミノ)-6-メタンスルホニル-ピリジン-4-イル]-エチル}-アミド		0.6	10
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(R)-2-ヒドロキシ-1-(2-メタンスルホニル-ピリジン-4-イル)-エチル]-アミド		6	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(2-メタンスルホニル-ピリジン-4-イル)-プロピル]-アミド		3	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(2-メタンスルホニル-6-メチルアミノ-ピリジン-4-イル)-プロピル]-アミド		0.3	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(2-ジメチルアミノ-6-メタンスルホニル-ピリジン-4-イル)-プロピル]-アミド		0.2	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(2-イソプロピルアミノ-6-メタンスルホニル-ピリジン-4-イル)-プロピル]-アミド		0.2	20
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸{(S)-1-[2-(カルバモイルメチル-アミノ)-6-メタンスルホニル-ピリジン-4-イル]-プロピル}-アミド		0.4	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸{(S)-1-[2-(カルバモイルメチル-メチル-アミノ)-6-メタンスルホニル-ピリジン-4-イル]-プロピル}-アミド		0.3	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[2-(アセチル-メチル-アミノ)-ピリミジン-5-イルメチル]-アミド		24	30
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(5-メタンスルホニル-1H-ピロール-3-イル)-プロピル]-アミド		0.9	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-((2S,4R)-2-カルバモイル-1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イル)-プロピル]-アミド		12	40
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-((2R,4R)-2-カルバモイル-1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イル)-プロピル]-アミド		10	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(2-ヒドロキシメチル-ピリジン-4-イル)-プロピル]-アミド		3	

1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(2-メタンスルホニル-チアゾール-4-イル)-プロピル]-アミド		0.4	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸(1-メタンスルホニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルメチル)-アミド		3	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸{1-[2-(メタンスルホニル-メチル-アミノ)-ピリミジン-5-イル]-プロピル}-アミド		7	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[2-(カルバモイルメチル-メチル-アミノ)-6-メタンスルホニル-ピリジン-4-イルメチル]-アミド		3	10
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[2-(カルバモイルメチル-アミノ)-6-メタンスルホニル-ピリジン-4-イルメチル]-アミド		11	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(2-メタンスルホニル-チアゾール-5-イル)-エチル]-アミド		6	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(6-メタンスルホニル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)-エチル]-アミド		3	20
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸(2-モルホリン-4-イル-チアゾール-5-イルメチル)-アミド		16	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸{(R)-1-[4-メタンスルホニル-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-ピロール-2-イル]-プロピル}-アミド		16	30
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(4-ブromo-チアゾール-2-イル)-プロピル]-アミド		0.8	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(4-ブromo-チアゾール-2-イル)-エチル]-アミド		24	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(3-ブromo-イソオキサゾール-5-イル)-プロピル]-アミド		28	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(4-メタンスルホニル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピリジニル-4'-イル)-プロピル]-アミド		13	40
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸{(S)-1-[2-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-4-イル]-プロピル}-アミド		8	

1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(4,4-ジフルオロ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピリジニル-4'-イル)-プロピル]-アミド		3	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸((S)-1-{2-[(2-メトキシ-エチル)-メチル-アミノ]}-ピリジン-4-イル)-プロピル)-アミド		1	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸{(S)-1-[2-(4-アセチル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-4-イル]-プロピル}-アミド		5	10
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸{(S)-1-[2-(1,1-ジオキソ-1λ6-チオモルホリン-4-イル)-ピリジン-4-イル]-プロピル}-アミド		12	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(R)-1-(2-ブロモピリジン-4-イル)-2-メトキシ-エチル]-アミド		0.5	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(R)-1-(2-メタンスルホニル-ピリジン-4-イル)-2-メトキシ-エチル]-アミド		1	20
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(4-メタンスルホニル-チアゾール-2-イル)-プロピル]-アミド		0.3	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸{(S)-1-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-ピリジン-4-イル]-プロピル}-アミド		0.5	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[1-(2-ブロモ-ピリジン-4-イル)-1-メチル-エチル]-アミド		14	30
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[1-(2-メタンスルホニル-ピリジン-4-イル)-1-メチル-エチル]-アミド		12	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[1-(2-ブロモ-ピリジン-4-イル)-1-メチル-プロピル]-アミド		11	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[1-(2-メタンスルホニル-ピリジン-4-イル)-1-メチル-プロピル]-アミド		6	40
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[1-(2-ブロモ-ピリジン-4-イル)-1-エチル-プロピル]-アミド		29	
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[1-エチル-1-(2-メタンスルホニル-ピリジン-4-イル)-プロピル]-アミド		16	

1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[2-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピルアミノ)-6-メタンスルホニル-ピリジン-4-イルメチル]-アミド	0.7
1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-カルボン酸[1-エチル-1-(2-メタンスルホニル-チアゾール-5-イル)-プロピル]-アミド	28

【0434】

使用方法

本発明の化合物は、CCR1とそのケモカインリガンドとの間の相互作用の効果的な拮抗薬であり、したがってCCR1媒介活性を阻害する。したがって、本発明の一実施形態において、本発明の化合物を使用して自己免疫障害を治療する方法が提供される。別の実施形態において、本発明の化合物を使用して炎症性障害を治療する方法が提供される。

【0435】

理論に束縛されることを望まないが、CCR1とそのケモカインリガンドとの間の相互作用を遮断することにより、化合物は、単球、マクロファージ樹枝状細胞、好酸球、およびT細胞（TH1）を含む炎症性細胞、ならびに他のCCR1陽性細胞の、炎症組織への走化性をブロックし、それにより自己免疫疾患に関連した慢性炎症を改善する。したがって、CCR1活性の阻害は、炎症性疾患、自己免疫疾患、臓器（Horukら（2001）、JBC第276巻、4199頁）および骨髄移植拒絶反応、ならびに炎症性細胞の流入に関連したその他の障害を含む、様々な自己免疫障害を予防および治療するための魅力的な手段である。例えば、本発明の化合物は、急性または慢性炎症、アレルギー、接触皮膚炎、乾癬、関節リウマチ、多発性硬化症、1型糖尿病、炎症性大腸炎、ギラン-バレー症候群、クローン病、潰瘍性大腸炎、移植片対宿主病（およびその他の形態の臓器または骨髄移植拒絶反応）、アルツハイマー病（Halks-Millerら（2003）、Ann Neurol第54巻、638頁）、喘息（Joubertら（2008）、J. Immunol第180巻、1268頁）、慢性腎疾患（Tophamら（1999）、J. Clin. Invest.第104巻、1549頁）、敗血症（Heら（2007）、Am J. Physiol第292巻、G1173頁）、自己免疫性心筋炎（Futamatsら（2006）、J. Mol. Cell. Cardiol第40巻、853頁）ならびに全身性エリテマトーデスを予防または治療するために使用することができる。特に、化合物は、関節リウマチおよび多発性硬化症を予防または治療するために使用することができる。炎症性細胞の輸送と関連した他の障害は当業者には明らかであり、それらもまた本発明の化合物および組成物で治療することができる。

【0436】

上述の疾患および状態の治療のために、治療有効量は、一般に、本発明の化合物の投薬当たり約0.01mg/kgから約100mg/kg（体重）の範囲内であり、好ましくは、投薬当たり約0.1mg/kgから約20mg/kg（体重）の範囲内である。例えば、70kgの人に対する投与では、用量範囲は、本発明の化合物の投薬当たり約0.7mgから約7000mgであり、好ましくは投薬当たり約7.0mgから約1400mgである。最適な投薬レベルおよびパターンを決定するために、ある程度の慣例的な用量最適化が必要となり得る。活性成分は、1日に1～6回投与され得る。

【0437】

一般的投与および医薬組成物

医薬品として使用される場合、本発明の化合物は、典型的には、医薬組成物の形態で投与される。そのような組成物は、医薬分野において周知の手順を使用して調製することができ、本発明の少なくとも1種の化合物を含む。本発明の化合物はまた、単独で、または、例えば本発明の化合物の安定性を向上させ、ある特定の実施形態においてそれらを含む医薬組成物の投与を容易化し、増加した溶解性もしくは分散性、増加した拮抗活性を

10

20

30

40

50

提供し、補助療法を提供するようなアジュバントと組み合わせて投与することができる。本発明による化合物は、それ自体で、または本発明による他の活性物質と併せて使用することができ、また、他の薬理的に活性な物質と併せて使用されてもよい。一般に、本発明の化合物は、治療有効量または薬学的に効果的な量で投与されるが、診断またはその他の目的でより低い量で投与されてもよい。

【0438】

純粋な形態または適切な医薬組成物の形態での本発明の化合物の投与は、医薬組成物の許容される投与形態のいずれかを使用して行うことができる。したがって、投与は、例えば、経口的、経類的（例えば舌下の）、経鼻的、非経口的、局所的、経皮的、経腔的、または経直腸的に、固体、半固体、凍結乾燥粉末、または液体の投薬形態、例えば錠剤、坐剤、丸薬、軟カプセル剤および硬ゼラチンカプセル剤、粉剤、液剤、懸濁剤、またはエアロゾル等で、好ましくは正確な用量の単純な投与に好適な単位投薬形態で行うことができる。医薬組成物は、一般に、従来の医薬担体または賦形剤および活性薬剤としての本発明の化合物を含み、さらに、他の薬物、医薬品、担体、アジュバント、希釈剤、ビヒクル、またはこれらの組合せを含んでもよい。そのような薬学的に許容される賦形剤、担体または添加剤、および様々な投与形態のための医薬組成物を作成する方法は、当業者に周知である。最新技術は、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy、第20版、A. Gennaro編、Lippincott Williams & Wilkins、2000; Handbook of Pharmaceutical Additives、Michael & Irene Ash編、Gower、1995; Handbook of Pharmaceutical Excipients、A. H. Kibbe編、American Pharmaceutical Ass'n、2000; H. C. AnselおよびN. G. Popovich、Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems、第5版、Lea and Febiger、1990において明らかにされており、それぞれ参照することにより本明細書にその全内容が組み込まれ、最新技術をより良く説明している。

【0439】

当業者には推測されるように、製剤が有効となるために必要とされる好適な物理的特性（例えば水溶性）を有する特定の医薬製剤に使用される本発明の化合物の形態（例えば塩）が選択される。

10

20

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377
A 6 1 K 31/541 (2006.01)	A 6 1 K 31/496
C 0 7 D 519/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/541
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	C 0 7 D 519/00 3 1 1
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/506
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 37/08
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 17/00
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 17/06
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 19/02
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 29/00 1 0 1
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/00 1 0 1
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 3/10
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 1/04
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 37/06
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 11/06
A 6 1 P 31/00 (2006.01)	A 6 1 P 13/12
A 6 1 K 39/39 (2006.01)	A 6 1 P 37/02
	A 6 1 P 31/00
	A 6 1 K 39/39

(74)代理人 100119013

弁理士 山崎 一夫

(74)代理人 100123777

弁理士 市川 さつき

(74)代理人 100137626

弁理士 田代 玄

(72)発明者 クック ブライアン ニコラス

アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 8 7 7 - 0 3 6 8 リッジフィールド リッジバリー ロ
ード 9 0 0 ピーオーボックス 3 6 8 ベーリンガー インゲルハイム ファーマシューティ
カルズ インコーポレイテッド内

(72)発明者 ディサルヴォ ダレン

アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 8 7 7 - 0 3 6 8 リッジフィールド リッジバリー ロ
ード 9 0 0 ピーオーボックス 3 6 8 ベーリンガー インゲルハイム ファーマシューティ
カルズ インコーポレイテッド内

(72)発明者 ファンドリック ダニエル ロバート

アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 8 7 7 - 0 3 6 8 リッジフィールド リッジバリー ロ
ード 9 0 0 ピーオーボックス 3 6 8 ベーリンガー インゲルハイム ファーマシューティ
カルズ インコーポレイテッド内

(72)発明者 ハルケン クリスチャン

アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 8 7 7 - 0 3 6 8 リッジフィールド リッジバリー ロ
ード 9 0 0 ピーオーボックス 3 6 8 ベーリンガー インゲルハイム ファーマシューティ
カルズ インコーポレイテッド内

(72)発明者 クズミッチ ダニエル

アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 8 7 7 - 0 3 6 8 リッジフィールド リッジバリー ロ
ード 9 0 0 ピーオーボックス 3 6 8 ベーリンガー インゲルハイム ファーマシューティ

- カルズ インコーポレイテッド内
- (72)発明者 リー トーマス ワイ - ホ
アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 8 7 7 - 0 3 6 8 リッジフィールド リッジバリー ロ
ード 9 0 0 ピーオーボックス 3 6 8 ベーリンガー インゲルハイム ファーマシューティ
カルズ インコーポレイテッド内
- (72)発明者 リウ ビンロン
アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 8 7 7 - 0 3 6 8 リッジフィールド リッジバリー ロ
ード 9 0 0 ピーオーボックス 3 6 8 ベーリンガー インゲルハイム ファーマシューティ
カルズ インコーポレイテッド内
- (72)発明者 ロード ジョン
アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 8 7 7 - 0 3 6 8 リッジフィールド リッジバリー ロ
ード 9 0 0 ピーオーボックス 3 6 8 ベーリンガー インゲルハイム ファーマシューティ
カルズ インコーポレイテッド内
- (72)発明者 マオ キャン
アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 8 7 7 - 0 3 6 8 リッジフィールド リッジバリー ロ
ード 9 0 0 ピーオーボックス 3 6 8 ベーリンガー インゲルハイム ファーマシューティ
カルズ インコーポレイテッド内
- (72)発明者 ノイ ヨーヘン
ドイツ連邦共和国 デー - 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ビンガー シュトラーセ
1 7 3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツ
ング ツェーデー パテント内
- (72)発明者 ローデンブッシュ ブライアン クリストファー
アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 8 7 7 - 0 3 6 8 リッジフィールド リッジバリー ロ
ード 9 0 0 ピーオーボックス 3 6 8 ベーリンガー インゲルハイム ファーマシューティ
カルズ インコーポレイテッド内
- (72)発明者 ラザヴィー ホセイン
アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 8 7 7 - 0 3 6 8 リッジフィールド リッジバリー ロ
ード 9 0 0 ピーオーボックス 3 6 8 ベーリンガー インゲルハイム ファーマシューティ
カルズ インコーポレイテッド内
- (72)発明者 リーヴズ ジョナサン ティモシー
アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 8 7 7 - 0 3 6 8 リッジフィールド リッジバリー ロ
ード 9 0 0 ピーオーボックス 3 6 8 ベーリンガー インゲルハイム ファーマシューティ
カルズ インコーポレイテッド内
- (72)発明者 ソン ジンファ ジェイ
アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 8 7 7 - 0 3 6 8 リッジフィールド リッジバリー ロ
ード 9 0 0 ピーオーボックス 3 6 8 ベーリンガー インゲルハイム ファーマシューティ
カルズ インコーポレイテッド内
- (72)発明者 スウィネイマー アラン ディヴィッド
アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 8 7 7 - 0 3 6 8 リッジフィールド リッジバリー ロ
ード 9 0 0 ピーオーボックス 3 6 8 ベーリンガー インゲルハイム ファーマシューティ
カルズ インコーポレイテッド内
- (72)発明者 タン ブーリン
アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 8 7 7 - 0 3 6 8 リッジフィールド リッジバリー ロ
ード 9 0 0 ピーオーボックス 3 6 8 ベーリンガー インゲルハイム ファーマシューティ
カルズ インコーポレイテッド内

審査官 井上 明子

- (56)参考文献 国際公開第2007/002293 (WO, A1)
国際公開第2003/105853 (WO, A1)

国際公開第2009/134666(WO,A1)
国際公開第2008/063116(WO,A1)
国際公開第2003/053941(WO,A1)
米国特許出願公開第2009/0005359(US,A1)
国際公開第2009/085256(WO,A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 471/04
A61K 31/437
A61K 31/444
A61K 31/4545
A61K 31/496
A61K 31/506
A61K 31/5377
A61K 31/541
A61K 39/39
C07D 519/00
CAplus/REGISTRY(STN)