

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5592992号
(P5592992)

(45) 発行日 平成26年9月17日 (2014. 9. 17)

(24) 登録日 平成26年8月8日 (2014. 8. 8)

(51) Int. Cl.

F I

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

C O 7 D 471/04 1 O 6 C

A 6 1 P 25/18 (2006. 01)

C O 7 D 471/04 C S P

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

A 6 1 P 25/18

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

A 6 1 K 31/437

B O 1 J 23/44 (2006. 01)

A 6 1 K 31/444

請求項の数 15 (全 40 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2013-505421 (P2013-505421)
 (86) (22) 出願日 平成23年4月15日 (2011. 4. 15)
 (65) 公表番号 特表2013-530131 (P2013-530131A)
 (43) 公表日 平成25年7月25日 (2013. 7. 25)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2011/055971
 (87) 国際公開番号 W02011/131571
 (87) 国際公開日 平成23年10月27日 (2011. 10. 27)
 審査請求日 平成24年10月19日 (2012. 10. 19)
 (31) 優先権主張番号 10160481.7
 (32) 優先日 平成22年4月20日 (2010. 4. 20)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 591003013
 エフ. ホフマン-ラ ロシュ アーゲー
 F. HOFFMANN-LA ROCH
 E AKTIENGESELLSCHAFT
 スイス・シーエイチー4070バーゼル・
 グレンツアーヘルストラッセ124
 (74) 代理人 110001508
 特許業務法人 津国
 (74) 代理人 100078662
 弁理士 津国 肇
 (74) 代理人 100131808
 弁理士 柳橋 泰雄
 (74) 代理人 100119079
 弁理士 伊藤 佐保子

最終頁に続く

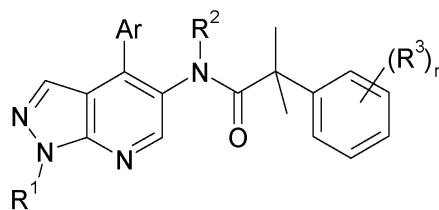
(54) 【発明の名称】 ピラゾロピリジン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (I) :

【化 5 5】



I

10

[式中、

R¹ は、水素、C₁₋₇-アルキル、ハロゲンで置換されているC₁₋₇-アルキル、ベンジル、-C(O)-C₁₋₇-アルキル、-C(O)-CH₂-C₁₋₇-アルコキシ、-C(O)-C₃₋₆-シクロアルキル、-(CH₂)_o-C(O)-NR, R', -(CH₂)_o-S(O)₂-C₁₋₇-アルキル、又は-S(O)₂-NR, R' であり；

o は、0 又は 1 であり；

R, R' は、互いに独立に、水素もしくはC₁₋₇-アルキルであるか、又はそれ

20

らが結合しているN原子と一緒にあって5員もしくは6員ヘテロシクロアルキル環を形成してもよく；

R²は、水素又はC₁₋₇-アルキルであり；

R³は、ハロゲン、C₁₋₇-アルコキシ、ハロゲンで置換されているC₁₋₇-アルキル、又はハロゲンで置換されているC₁₋₇-アルコキシであり；そしてnが2の場合、同じでも又は異なってもよく；

nは、1又は2であり；

Arは、フェニル（場合により、C₁₋₇-アルキル、ハロゲン、C₁₋₇-アルコキシ、ヒドロキシで置換されているC₁₋₇-アルキル、又はシアノより選択される1又は2個の置換基で置換されている）であるか、或いは、チオフェニル又はピリジニル（これらは、場合により、C₁₋₇-アルキル又はハロゲンで置換されている）より選択される、5員もしくは6員ヘテロアリール基である」で示される化合物、又はその薬学的に活性な酸付加塩。

【請求項2】

Arが、場合により置換されているフェニルであり、そして(R³)_nが、3, 5-ジ-CF₃である、請求項1記載の式(I)の化合物。

【請求項3】

化合物が下記：

2-(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-N-(1-エチル-4-オトリル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-イル)-N-メチル-イソブチルアミド

2-(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-N-[1-エチル-4-(4-フルオロ-2-メチル-フェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-イル]-N-メチル-イソブチルアミド

2-(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-N-[4-(2-クロロ-フェニル)-1-エチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-イル]-N-メチル-イソブチルアミド

2-(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-N-[4-(3, 4-ジクロロ-フェニル)-1-エチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-イル]-N-メチル-イソブチルアミド

2-(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-N-[1-(2, 2-ジフルオロ-エチル)-4-(4-フルオロ-2-メチル-フェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-イル]-N-メチル-イソブチルアミド

2-(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-N-[4-(4-フルオロ-2-メチル-フェニル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-イル]-N-メチル-イソブチルアミド

N-[1-ベンジル-4-(4-フルオロ-2-メチル-フェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-イル]-2-(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-N-メチル-イソブチルアミド

2-(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-N-[1-エチル-4-(4-フルオロ-2-メトキシ-フェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-イル]-N-メチル-イソブチルアミド

2-(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-N-[4-(2-クロロ-3-フルオロ-フェニル)-1-エチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-イル]-N-メチル-イソブチルアミド

2-(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-N-[4-(2, 3-ジクロロ-フェニル)-1-エチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-イル]-N-メチル-イソブチルアミド

2-(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-N-[4-(2-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-1-エチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-イル]-N-メチル-イソブチルアミド

10

20

30

40

50

ル] -N-メチル-イソブチルアミド

2-(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-N-[4-(2-クロロ-5-ヒドロキシメチル-フェニル)-1-エチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-イル]-N-メチル-イソブチルアミド

2-(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-N-[4-(4-フルオロ-2-メチル-フェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-イル]-N-メチル-イソブチルアミド

N-[1-アセチル-4-(4-フルオロ-2-メチル-フェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-イル]-2-(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-N-メチル-イソブチルアミド

2-(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-N-[4-(4-フルオロ-2-メチル-フェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-イル]-N-メチル-イソブチルアミド

2-(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-N-[4-(4-フルオロ-2-メチル-フェニル)-1-(2-メトキシ-アセチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-イル]-N-メチル-イソブチルアミド

2-(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-N-[1-シクロプロパンカルボニル-4-(4-フルオロ-2-メチル-フェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-イル]-N-メチル-イソブチルアミド

2-(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-N-[4-(4-フルオロ-2-メチル-フェニル)-1-メタンスルホニル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-イル]-N-メチル-イソブチルアミド

2-(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-N-[1-ジメチルスルファモイル-4-(4-フルオロ-2-メチル-フェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-イル]-N-メチル-イソブチルアミド、又は

2-(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-N-[4-(4-フルオロ-2-メチル-フェニル)-1-メタンスルホニルメチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-イル]-N-メチル-イソブチルアミドである、

請求項2記載の式(I)の化合物。

【請求項4】

A_rが、場合により置換されている5員もしくは6員ヘテロアリアル基であり、そして(R³)_nが、3, 5-ジ- CF_3 である、請求項1記載の式(I)の化合物。

【請求項5】

化合物が、下記：

2-(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-N-[1-エチル-4-(4-メチル-チオフェン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-イル]-N-メチル-イソブチルアミド、又は

2-(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-N-[4-(2-クロロ-チオフェン-3-イル)-1-エチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-イル]-N-メチル-イソブチルアミドである、

請求項4記載の式(I)の化合物。

【請求項6】

A_rが、場合により置換されているフェニルであり、そして(R³)_nが、ハロゲン及びC₁₋₇-アルキルである、請求項1記載の式(I)の化合物。

【請求項7】

化合物が、下記：

2-(3-フルオロ-5-トリフルオロメチル-フェニル)-N-[1-エチル-4-(4-フルオロ-2-メチル-フェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-イル]-N-メチル-イソブチルアミド、又は

2-(3, 5-ジクロロ-フェニル)-N-[1-エチル-4-(4-フルオロ-2-

10

20

30

40

50

メチルフェニル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-イル] - N-メチル
-イソブチルアミドである、

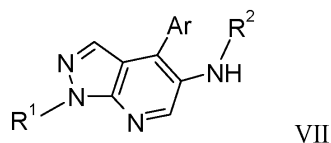
請求項6記載の式(I)の化合物。

【請求項8】

請求項1～7のいずれか一項に定義の式(I)の化合物の調製方法であって、

a) 式(VII)：

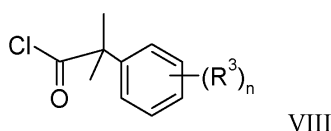
【化56】



10

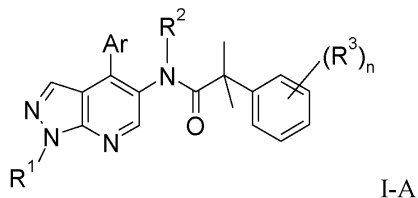
で示される化合物を、式(VIII)：

【化57】



で示される化合物と反応させて、式(I-A)：

【化58】



20

で示される化合物とすること

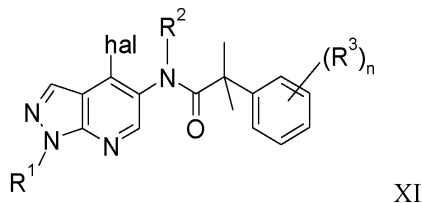
[式中、R¹、R²、R³、Ar及びnは、先に記載の意味を有するが、但し、R¹は、
水素と異なる]、

30

又は

b) 式(XI)：

【化59】



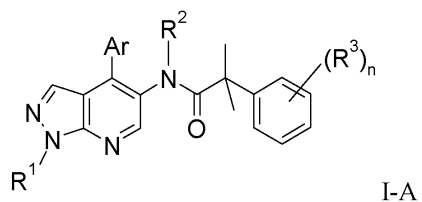
40

で示される化合物を、下記式：

Ar-ボロン酸

の化合物と反応させて、式(I-A)：

【化 6 0】



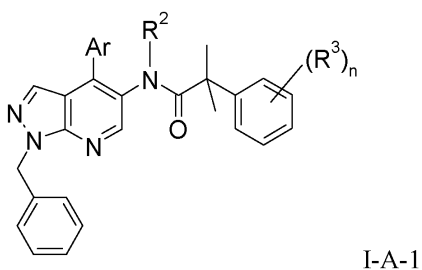
で示される化合物とすること

〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、Ar 及び n は、先に記載の意味を有するが、但し、 R^1 は、
水素と異なる〕、

又は

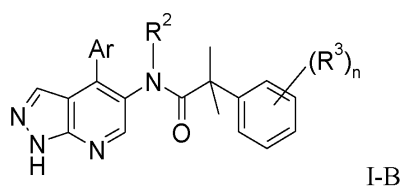
c) 式 (I-A-1) :

【化 6 1】



で示される化合物を、水素の高圧下かつ Pd/C の存在下、脱ベンジル化して、式 (I-B) :

【化 6 2】



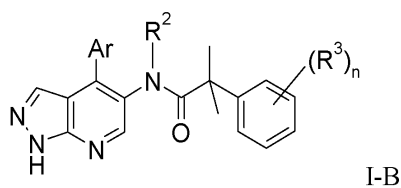
で示される化合物とすること

〔式中、 R^2 、 R^3 、Ar 及び n は、先に記載の意味を有する〕、

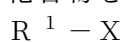
又は

d) 式 (I-B) :

【化 6 3】

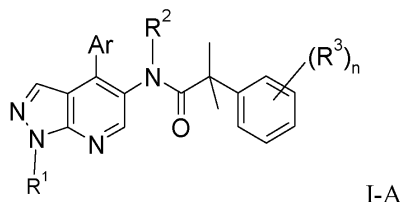


で示される化合物を、下記式 :



の化合物と反応させて、式 (I-A) :

【化 6 4】



I-A

で示される化合物とすること

〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、Ar 及び n は、先に記載の意味を有するが、但し、 R^1 は、

10

水素と異なる〕、

そして、
所望であれば、得られた化合物を薬学的に許容しうる酸付加塩へと変換することを含む、
方法。

【請求項 9】

請求項 8 の方法に従って製造する、請求項 1 ～ 7 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 10】

治療上活性物質としての使用のための、請求項 1 ～ 7 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 11】

請求項 1 ～ 7 のいずれか一項記載の化合物及び治療上不活性な担体を含む、医薬組成物

20

。

【請求項 12】

統合失調症の陽性及び陰性症状の処置のための、請求項 1 ～ 7 のいずれか一項記載の化合物の使用。

【請求項 13】

統合失調症の陽性及び陰性症状の処置用の医薬の製造のための、請求項 1 ～ 7 のいずれか一項記載の化合物の使用。

【請求項 14】

統合失調症の陽性及び陰性症状の処置のための、請求項 1 ～ 7 のいずれか一項記載の化合物。

30

【請求項 15】

統合失調症の陽性及び陰性症状の処置のための、請求項 11 記載の医薬組成物。

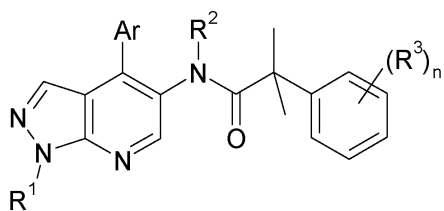
【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、式 (I) :

【化 1】



I

40

〔式中、

R^1 は、水素、低級アルキル、ハロゲンで置換されている低級アルキル、ベンジル、 $-C(O)-$ 低級アルキル、 $-C(O)-CH_2-$ 低級アルコキシ、 $-C(O)-C_{3-6}$ -シクロアルキル、 $-(CH_2)_o-C(O)-NR$, R' 、 $-(CH_2)_o-S(O)_2-$ 低級アルキル、又は $-S(O)_2-NR$, R' であり；

50

o は、0 又は 1 であり；

R, R' は、互いに独立に、水素もしくは低級アルキルであるか、又はそれらが結合している N 原子と一緒にあって 5 員もしくは 6 員ヘテロシクロアルキル環を形成してもよく；

R² は、水素又は低級アルキルであり；

R³ は、ハロゲン、低級アルコキシ、ハロゲンで置換されている低級アルキル、又はハロゲンで置換されている低級アルコキシであり；そして n が 2 の場合、同じでも又は異なってもよく；

n は、1 又は 2 であり；

Ar は、フェニル（場合により、低級アルキル、ハロゲン、低級アルコキシ、ヒドロキシで置換されている低級アルキル、又はシアノより選択される 1 又は 2 個の置換基で置換されている）であるか、或いは、チオフェニル又はピリジニル（これらは、場合により、低級アルキル又はハロゲンで置換されている）より選択される、5 員もしくは 6 員ヘテロアリール基である] で示される化合物、又は薬学的に活性な酸付加塩に関する。

【0002】

式 (I) の化合物は、幾つかの不斉炭素原子を含有してもよい。したがって、本発明は、個別の鏡像異性体及びその混合物をそれぞれ含む、式 (I) の化合物の全ての立体異性形態を含む。

【0003】

式 (I) の化合物及びその塩は、貴重な治療特性により特徴付けられる。驚くべきことに、式 (I) の化合物は、統合失調症の処置において有用な NK 1 及び NK 3 受容体の両方に同時に高い親和性を示すこと（二重 NK 1 / NK 3 受容体アンタゴニスト）が見出された。

【0004】

統合失調症は、重篤かつ慢性の精神的欠陥により特徴付けられる主要な精神神経性障害の一つである。この破滅的な疾患は、世界の人口の約 1 % で発症する。症状は、成人早期から始まり、対人的及び社会的機能不全の期間が続く。統合失調症は、幻聴及び幻視、パラノイア、妄想（陽性症状）、情動鈍麻、抑うつ、無快感、言語能力の貧困さ、記憶及び注意力欠陥、ならびに社会的引きこもり（陰性症状）として現れる。

【0005】

数十年の間、科学者及び臨床医たちは、統合失調症の薬理的処置のための理想的な薬剤の発見をめざして努力してきた。しかし、多様な症状による疾患の複雑さがこれらの努力の妨げになってきた。統合失調症の診断のための特有の病巣特性がなく、単一の症状が全ての患者に一貫して現れることがない。結果的に、単一の障害として、又は多様な異なる障害として統合失調症を診断することが検討されてきたが、未だに解決されていない。統合失調症のための新たな薬剤の開発における主な困難は、この疾患の原因と性質についての知識が不足していることである。幾つかの神経化学的仮説、すなわちドーパミン、セロトニン及びグルタミン酸仮説が、薬理学的研究に基づいて提唱され、対応する治療法の開発が合理的に説明された。しかし統合失調症の複雑さを考慮すると、適切な多重受容体親和性プロファイルが、陽性及び陰性の徴候及び症状に対する効能のために必要とされる可能性はある。更に、統合失調症に対する理想的な薬剤は、統合失調症患者の低い遵守の理由から、1 日 1 回の投与が可能な低投与量が好ましいであろう。

【0006】

近年、嘔吐、抑うつ、不安、疼痛及び片頭痛（NK 1）、ならびに喘息（NK 2 及び NK 1）の処置についての結果を示す、選択的 NK 1 及び NK 2 受容体アンタゴニストを用いた臨床研究が文献に発表された。最も刺激的なデータは、化学療法誘発性嘔吐、嘔気及び抑うつの NK 1 受容体アンタゴニストを用いた処置、ならびに喘息の NK 2 受容体アンタゴニストを用いた処置においてもたらされた。対照的に、NK 3 受容体アンタゴニストの臨床データは、2000 年までの文献には見られない。Sanofi-Synthelabo 製のオサネタント（Osanetant）（SR 142,801）は、統合失調症の可能な処置のために NK 3 タキキ

10

20

30

40

50

ニン受容体について記載された、最初に同定された強力かつ選択的な非ペプチドアンタゴニストであり、これは文献 (Current Opinion in Investigational Drugs, 2001, 2(7), 950-956 and Psychiatric Disorders Study 4, Schizophrenia, June 2003, Decision Resources, Inc., Waltham, Massachusetts) において報告された。提唱された薬剤 S R 1 4 2, 8 0 1 は、第II相試験において、異常行動、妄想、幻覚、極端な感情、運動活性の興奮及び一貫性のない言語のような統合失調症の陽性症状に活性であるが、しかし抑うつ、無快感、社会的隔離又は記憶及び注意力欠損といった陰性症状の処置に不活性であることが示された。

【0007】

ニューロキニン-3受容体アンタゴニストは、疼痛又は炎症、ならびに統合失調症に有用であると記載されている (Exp. Opin. Ther. Patents (2000), 10(6), 939-960 and Current Opinion in Investigational Drugs, 2001, 2(7), 950-956 956 and Psychiatric Disorders Study 4, Schizophrenia, June 2003, Decision Resources, Inc., Waltham, Massachusetts)。

【0008】

加えて、EP 1 192 952は、抑うつ及び不安の処置のための、NK 3受容体アンタゴニストとCNS透過性NK 1受容体アンタゴニストとの組み合わせを含有する医薬組成物を記載している。

【0009】

NK 1受容体拮抗作用の抗うつ気分向上特性と、NK 3受容体拮抗作用の抗神経病作用との組み合わせが、統合失調症の陽性及び陰性の両症状を処置する上で適切であることが見出されている。この利点は、統合失調症に対して理想的な薬剤を投与することにより達成され得る。

【0010】

NK 1受容体アンタゴニストは、例えば、片頭痛、関節リウマチ、喘息、及び炎症性腸疾患を含む炎症状態、また催吐反射の媒介及び中枢神経系 (CNS) 障害の調節、例えば、パーキンソン病、不安症、疼痛、頭痛、特に片頭痛、アルツハイマー病、多発性硬化症、モルヒネ禁断症状の減弱、心血管性変化、浮腫、例えば、火傷により引き起こされる浮腫、慢性炎症性疾患、例えば、関節リウマチ、喘息／気管支機能亢進、及びアレルギー性鼻炎を含む他の呼吸器疾患、潰瘍性大腸炎及びクローン病を含む腸の炎症性疾患、目の損傷、ならびに目の炎症性疾患のような疾患の処置に有用であり得る。

【0011】

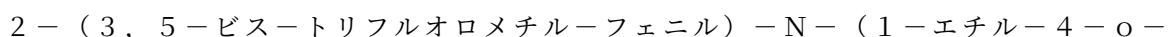
ニューロキニン-1受容体アンタゴニストは、更に、乗物酔いの処置、治療誘発性嘔吐又は精神免疫学的もしくは心身障害の処置に有用である (Neurosci. Res., 1996, 7, 187-214, Can. J. Phys., 1997, 75, 612-621, Science, 1998, 281, 1640-1645, Auton. Pharmacol., 13, 23-93, 1993, WO 95/16679, WO 95/18124 and WO 95/23798, The New England Journal of Medicine, Vol. 340, No. 3 190-195, 1999, US 5,972,938を参照のこと)。

【0012】

本発明の目的は、式 (I) の新規な化合物及びその薬学的に許容しうる塩、統合失調症の陽性及び陰性症状の処置、その薬学的に活性な酸付加塩、個別の鏡像異性体及びそれらの混合物をそれぞれ含む式 (I) の化合物の全ての立体異性形態、上記の新規な化合物の調製、それを含有する医薬及びその製造、ならびに疾病、特に前記で言及した種類の疾病及び障害の抑制もしくは予防における、又は対応する医薬の製造における、上記化合物の使用である。

【0013】

本発明の一つの実施態様は、式 (I) [式中、Arは、場合により置換されているフェニルであり、そして $(R^3)_n$ は、3, 5-ジ- CF_3 である] の化合物、例えば以下の化合物：



10

20

30

40

50

トリル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-イル) -N-メチル-イソブチル
アミド

2-(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル) -N-[1-エチル-4-(4-フルオロ-2-メチル-フェニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-イル] -N-メチル-イソブチルアミド

2-(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル) -N-[4-(2-クロロ-フェニル)-1-エチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-イル] -N-メチル-イソブチルアミド

2-(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル) -N-[4-(3, 4-ジクロロ-フェニル)-1-エチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-イル] -N-メチル-イソブチルアミド

10

2-(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル) -N-[1-(2, 2-ジフルオロ-エチル)-4-(4-フルオロ-2-メチル-フェニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-イル] -N-メチル-イソブチルアミド

2-(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル) -N-[4-(4-フルオロ-2-メチル-フェニル)-1-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-イル] -N-メチル-イソブチルアミド

N-[1-ベンジル-4-(4-フルオロ-2-メチル-フェニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-イル] -2-(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル) -N-メチル-イソブチルアミド

20

2-(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル) -N-[1-エチル-4-(4-フルオロ-2-メトキシ-フェニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-イル] -N-メチル-イソブチルアミド

2-(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル) -N-[4-(2-クロロ-3-フルオロ-フェニル)-1-エチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-イル] -N-メチル-イソブチルアミド

2-(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル) -N-[4-(2, 3-ジクロロ-フェニル)-1-エチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-イル] -N-メチル-イソブチルアミド

2-(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル) -N-[4-(2-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-1-エチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-イル] -N-メチル-イソブチルアミド

30

2-(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル) -N-[4-(2-クロロ-5-ヒドロキシメチル-フェニル)-1-エチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-イル] -N-メチル-イソブチルアミド

2-(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル) -N-[4-(4-フルオロ-2-メチル-フェニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-イル] -N-メチル-イソブチルアミド

N-[1-アセチル-4-(4-フルオロ-2-メチル-フェニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-イル] -2-(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル) -N-メチル-イソブチルアミド

40

2-(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル) -N-[4-(4-フルオロ-2-メチル-フェニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-イル] -N-メチル-イソブチルアミド

2-(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル) -N-[4-(4-フルオロ-2-メチル-フェニル)-1-(2-メトキシ-アセチル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-イル] -N-メチル-イソブチルアミド

2-(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル) -N-[1-シクロプロパンカルボニル-4-(4-フルオロ-2-メチル-フェニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-イル] -N-メチル-イソブチルアミド

50

2-(3, 5-ビスートリフルオロメチルフェニル)-N-[4-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-1-メタンスルホニル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-イル]-N-メチルイソブチルアミド

2-(3, 5-ビスートリフルオロメチルフェニル)-N-[1-ジメチルスルファモイル-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-イル]-N-メチルイソブチルアミド、又は

2-(3, 5-ビスートリフルオロメチルフェニル)-N-[4-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-1-メタンスルホニルメチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-イル]-N-メチルイソブチルアミドである。

【0014】

10

本発明の更なる実施態様は、式(I) [式中、Arは、場合により置換されている5員もしくは6員ヘテロアリアル基であり、そして(R³)_nは、3, 5-ジ-CF₃である] の化合物、例えば以下の化合物：

2-(3, 5-ビスートリフルオロメチルフェニル)-N-[1-エチル-4-(4-メチルチオフェン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-イル]-N-メチルイソブチルアミド、又は

2-(3, 5-ビスートリフルオロメチルフェニル)-N-[4-(2-クロロチオフェン-3-イル)-1-エチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-イル]-N-メチルイソブチルアミドである。

【0015】

20

本発明の更なる実施態様は、式(I) [式中、Arは、場合により置換されているフェニルであり、そして(R³)_nは、ハロゲン及び低級アルキルである] の化合物、例えば以下の化合物：

2-(3-フルオロ-5-トリフルオロメチルフェニル)-N-[1-エチル-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-イル]-N-メチルイソブチルアミド、又は

2-(3, 5-ジクロロフェニル)-N-[1-エチル-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-イル]-N-メチルイソブチルアミドである。

【0016】

30

本発明の記載において使用される一般的用語の以下の定義は、該当の用語が単独で又は組み合わされて現れるかにかかわらず、適用される。

【0017】

本明細書で使用する、用語「低級アルキル」は、1～7個の炭素原子を含有する直鎖又は分岐鎖状のアルキル基、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、i-ブチル、t-ブチルなどを意味する。

【0018】

用語「ハロゲン」は、塩素、ヨウ素、フッ素及び臭素を意味する。

【0019】

「5員もしくは6員ヘテロシクロアルキル環」には、例えば、ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、モルホリニルなどが挙げられる。

40

【0020】

「5員もしくは6員ヘテロアリアル基」には、例えば、チオフェニル、フラニル、ピロリル、ピリジニルなどが挙げられる。

【0021】

用語「薬学的に許容しうる酸付加塩」は、無機および有機酸、例えば、塩酸、硝酸、硫酸、リン酸、クエン酸、ギ酸、フマル酸、マレイン酸、酢酸、コハク酸、酒石酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩を包含する。

【0022】

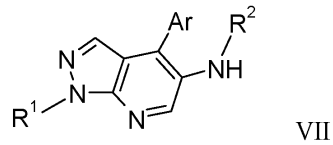
式(I)の本化合物及びその薬学的に許容しうる塩は、スキーム1～3及び特定の実施

50

例 1 ～ 38 に記載の当該技術で公知の方法により、例えば、下記の方法により調製することができ、該方法は、下記：

a) 式 (V I I)：

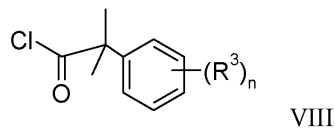
【化 2】



10

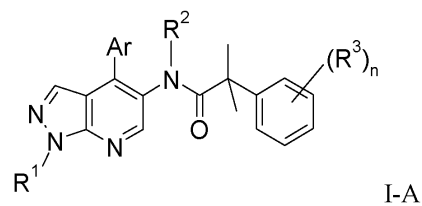
で示される化合物を、式 (V I I I)：

【化 3】



で示される化合物と反応させて、式 (I - A)：

【化 4】



20

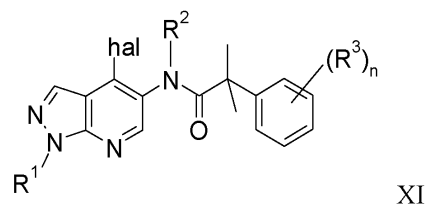
で示される化合物とする変法

〔式中、R¹、R²、R³、Ar 及び n は、先に記載の意味を有するが、但し、R¹ は、水素と異なる〕、

又は

b) 式 (X I)：

【化 5】



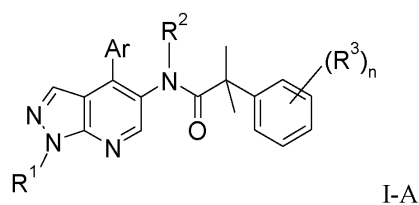
30

で示される化合物を、下記式：

Ar-ボロン酸

の化合物と反応させて、式 (I - A)：

【化 6】



40

50

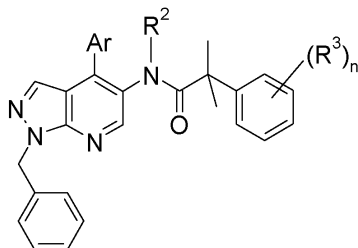
で示される化合物とする変法

〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、Ar 及び n は、先に記載の意味を有するが、但し、 R^1 は、水素と異なる〕、

又は

c) 式 (I-A-1) :

【化 7】

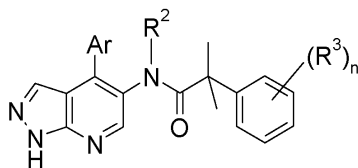


I-A-1

10

で示される化合物を、水素の高圧下かつ Pd/C の存在下、脱ベンジル化して、式 (I-B) :

【化 8】



I-B

20

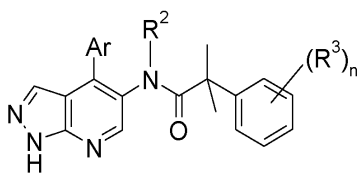
で示される化合物とする変法

〔式中、 R^2 、 R^3 、Ar 及び n は、先に記載の意味を有する〕、

又は

d) 式 (I-B) :

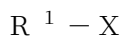
【化 9】



I-B

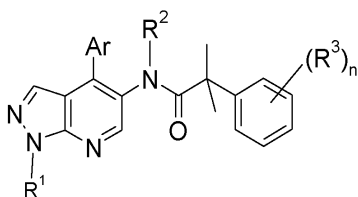
30

で示される化合物を、下記式 :



の化合物と反応させて、式 (I-A) :

【化 10】



I-A

40

で示される化合物とする変法

〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、Ar 及び n は、先に記載の意味を有するが、但し、 R^1 は、水素と異なる〕、そして、

所望であれば、得られた化合物を薬学的に許容しうる酸付加塩へと変換する変法を含む。

50

【0023】

以下のスキーム1～3は、式(I)の化合物の調製方法をより詳細に説明する。出発物質は、公知の化合物であるか、又は当技術分野において公知の方法に従って調製することができる。更に中間体の調製は、実験部でより詳細に説明する。

【0024】

略語：

CH₂Cl₂：ジクロロメタン；
DMAP：ジメチルアミノピリジン；
Et₃N：トリエチルアミン；
EtOAc：酢酸エチル；
H：ヘキサン；
mCPBA：メタクロロ過安息香酸；
RT：室温。

【0025】

一般に、式(I)の化合物は、以下のように調製することができる：

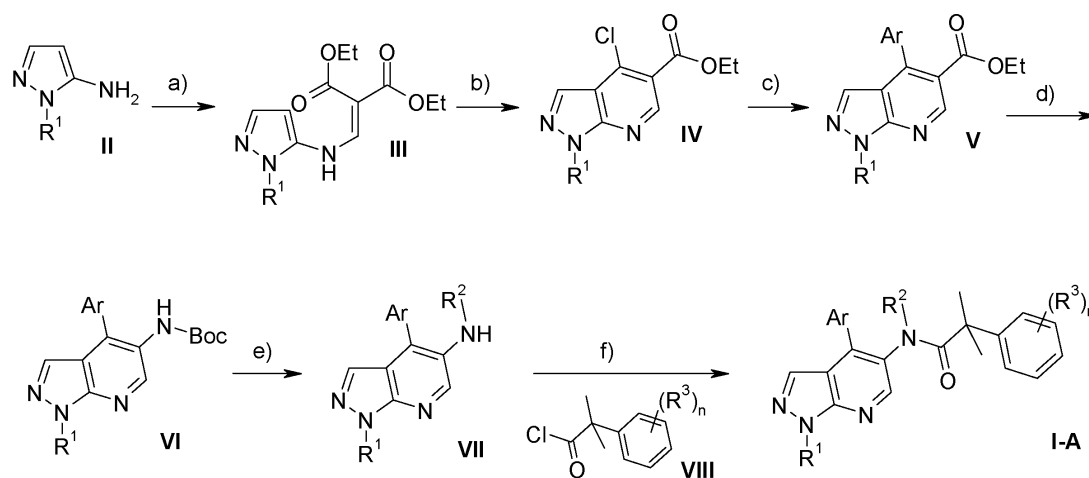
【0026】

一般スキームI

一般式(I-A)〔式中、R¹は、水素原子ではなく、そしてその他の定義は、上記のとおりである〕の誘導体の調製は、以下の一般合成スキームを使用して実行することができる：

120℃でアミノピラゾール(II)と2-エトキシメチレン-マロン酸ジエチルエステルとの間のマイケル(Michael)付加により、中間体(III)を与え、これはPOCl₃で130℃にて容易に分子内環化を受けて(IV)を生成する。パラジウム、特にPd(PPh₃)₄による触媒作用を受けたアリールボロン酸を用いた鈴木カップリングにより、式(V)の化合物を与える。例えばNaOHのような塩基性条件下、エステルの加水分解、それに続く、tBuOHの存在下でのDPPAを用いたクルチウス(Curtius)転位により、化合物(VI)を導く。R²-X及びNaHでのアルキル化、それに続くTFAでのBoc脱保護により、式(VII)の化合物を与え、これを最終的に、酸クロリド(VIII)とカップリングして、式(I-A)の化合物を与える。

【化11】



- a) 2-エトキシメチレン-マロン酸ジエチルエステル.
b) POCl₃.
c) Ar-B(OH)₂, Pd(PPh₃)₄.
d) i. NaOH; ii. DPPA, tBuOH.
e) i. NaH, R²-X; ii. TFA.
f) VIII, iPr₂NEt.

【0027】

10

20

30

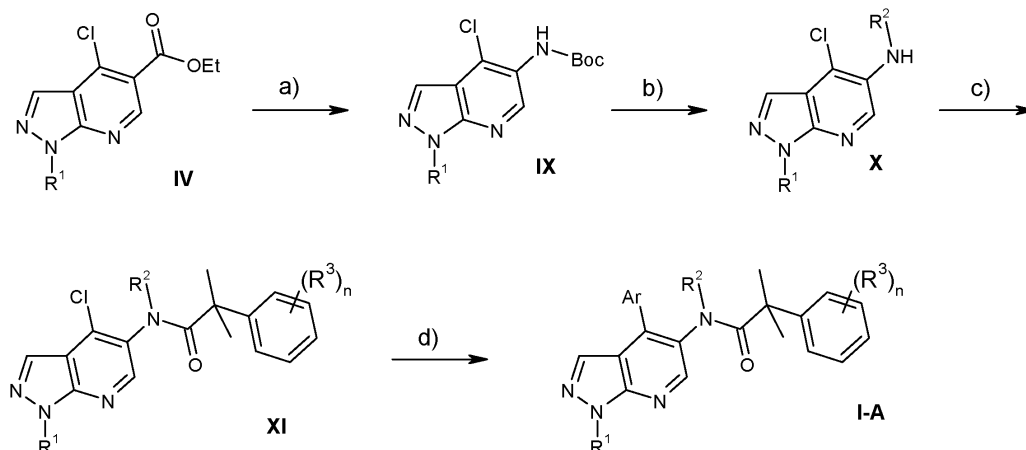
40

50

一般スキーム I I

或いは、タイプ (I-A) [式中、 R^1 は、水素原子ではなく、そしてその他の定義は、上記のとおりである] の誘導体は、以下の経路を介して調製することができる： 例えば NaOH での塩基性条件下での中間体 (IV) の加水分解の後、DPPA 及び tBuOH でクルチウス転位を実施して、化合物 (IX) を生成する。好ましくは NaH での脱プロトン化そして R^2-X でのアルキル化に続き、TFA での脱保護により、式 (X) の化合物を導く。次に iPr_2NEt のような塩基の存在下、アミン (X) を式 (VIII) の酸クロリドとカップリングして、式 (XI) のアミドを与える。最後に、アリールボロン酸を用いた鈴木カップリングにより、式 (I-A) の最終誘導体を与える。

【化 1 2】



- a) i. NaOH; ii. DPPA, tBuOH;
 b) i. NaH, R^2-X ; ii. TFA.
 c) VIII, iPr_2NEt
 d) $ArB(OH)_2$, $Pd(PPh_3)_4$

【0028】

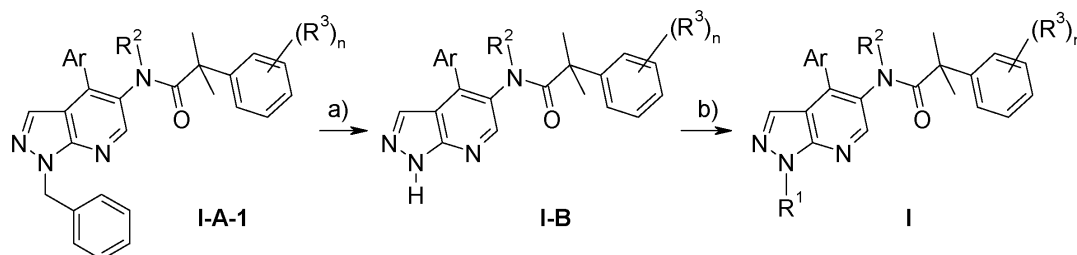
一般スキーム I I I

最後に、第 3 経路を使用して、式 (I-B) [式中、 R^1 は、水素であり、そしてその他の定義は、上記のとおりである] の誘導体を調製する。加えて、タイプ (I-B) の化合物は、変換して、一般式 (I) の最終化合物にすることができる。

【0029】

化合物 (I-A-1) [式中、 R^1 は、ベンジルであり、そしてその他の定義は、上記のとおりである] を、水素の高圧 (好ましくは 10 bar) 下かつ Pd/C の存在下、脱ベンジル化して、式 (I-B) の化合物を与える。NaH での化合物 (I-B) の脱プロトン化に続き、 R^1-X の添加により、式 (I) の誘導体を与える。

【化 1 3】



- a) Pd/C, H_2 10 bars
 b) NaH, R^1-X

【0030】

前述したように、式 (I) の化合物及びその薬学的に使用されうる付加塩は、貴重な薬理学的特性を有する。本発明の化合物は、ニューロキニン 3 (NK-3) 及びニューロキニン 1 (NK-1) 受容体のアンタゴニストであることが見出された。下記に示す試験に従って、化合物を調査した。

【0031】

NK1

NK1 受容体に対する試験化合物の親和性は、ヒト NK1 受容体 (Semliki ウイルス発現系を使用) で感染され、そして [^3H] サブスタンス P (最終濃度 0.6 nM) で放射標識された CHO 細胞中のヒト NK1 受容体にて評価した。結合アッセイを、BSA (0.04%)、ロイペプチン (16.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$)、 MnCl_2 (3 mM) 及びホスホラミドン (2 μM) を含有する HEPES 緩衝液 (50 mM、pH 7.4) 中で実施した。結合アッセイは、膜懸濁液 (96 ウェルプレート中およそ 1.5 $\mu\text{g}/\text{ウェル}$) 250 μL 、置換剤緩衝液 0.125 μL 、及び [^3H] サブスタンス P 125 μL から構成された。置換曲線を、化合物の少なくとも 7 種類の濃度により決定した。アッセイ管を室温で 60 分間インキュベートし、その後、GF/C フィルタ (PEI (0.3%)) で 60 分間予浸し、HEPES 緩衝液 (50 mM、pH 7.4) 3 $\times$ 1 mL で洗浄した) を通して、管の内容物を減圧下で急速に濾過した。フィルタ上に保持された放射能を、シンチレーションカウンタにより測定した。全てのアッセイは、少なくとも 2 つの別個の実験において二重に実施した。

【0032】

NK3

組換えヒト NK₃ (hNK3) 受容体の親和性は、10 種類の濃度の競合化合物又は緩衝液の存在下、hNK3 受容体を放射標識するように、[^3H] SR142801 (最終濃度 0.3 nM) を使用して、96 ウェルプレートアッセイにおいて決定した。非特異的結合を、SB222200 10 μM を使用して決定した。アッセイ緩衝液は、トリス-HCl (50 mM、pH 7.4)、BSA (0.1%)、 MnCl_2 (4 mM) 及びホスホラミドン (1 μM) から構成された。hNK3 受容体の膜調製物 (96 ウェルプレート中およそ 2.5 $\mu\text{g}/\text{ウェル}$) を使用して、室温で 90 分間のインキュベーションを開始した。GF/C フィルタ (PEI (0.3%)) で 90 分間予浸し、0.1% BSA を含有する氷冷トリス緩衝液 (50 mM、pH 7.4) 3 $\times$ 0.5 mL で洗浄した) を通して、減圧下で急速に濾過して、このアッセイを終了させた。フィルタ上に保持された放射能を、シンチレーションカウンタにより測定した。全てのアッセイは、少なくとも 2 つの別個の実験において二重に実施した。

【0033】

本化合物の活性を、以下の表に記載する：

【表 1】

実施例番号	Ki NK1 μM	Ki NK3 μM	実施例番号	Ki NK1 μM	Ki NK3 μM
1	0.0012	0.0327	20	0.0016	0.2094
2	0.0011	0.0257	21	0.092	0.0012
3	0.0006	0.0229	22	0.0025	0.0048
4	0.0004	0.0868	23	0.0049	0.9793
5	0.006	0.1996	24	0.036	0.0007
6	0.0009	0.0068	25	0.522	
7	0.0008	0.0189	26	0.0042	0.0942
8	0.0017	0.4834	27	0.0026	0.0351
9	0.0102	0.779	28	0.0016	0.0273
10	0.0025	0.532	29	0.0345	0.308
11	0.0013	0.077	30	0.0124	0.8752
12	0.0007	0.0414	31	0.0012	0.0129
13	0.0079	0.1602	32	0.0019	0.0284
14	0.0016	0.0387	33	0.0016	0.0099
15	0.0007	0.2084	34		0.0395
16	0.0086	0.3727	35		0.0939
17	0.0042	0.3553	36	0.0006	0.0151

10

20

30

40

18	0.0000	0.0453	37	0.0075	0.0785
19	0.0003	0.0138	38	0.0011	0.008

【0034】

10

式（I）の化合物及びその薬学的に使用されうるその酸付加塩は、医薬として、例えば、医薬製剤の形態で使用することができる。医薬製剤は、例えば、錠剤、コーティング錠、糖衣錠、硬及び軟ゼラチンカプセル剤、液剤、乳剤又は懸濁剤の剤形で、経口投与することができる。しかし投与はまた、例えば坐剤の剤形で直腸内に、又は例えば注射液の剤形で非経口的に行うこともできる。

【0035】

式（I）の化合物及びその薬学的に使用されうる酸付加塩は、錠剤、コーティング剤、糖衣剤及び硬ゼラチンカプセル剤の製造のために、薬学的に不活性な、無機又は有機の賦形剤と共に加工することができる。乳糖、トウモロコシデンプン又はその誘導体、タルク、ステアリン酸又はその塩等を、そのような賦形剤として、例えば錠剤、糖衣錠及び硬ゼラチンカプセル剤向けに用いることができる。

20

【0036】

軟ゼラチンカプセル剤に適切な賦形剤は、例えば、植物油、ロウ、脂肪、半固体及び液体ポリオール等である。

【0037】

液剤及びシロップ剤の製造に適切な賦形剤は、例えば、水、ポリオール、ショ糖、転化糖、ブドウ糖等である。

【0038】

注射液に適切な賦形剤は、例えば、水、アルコール、ポリオール、グリセリン、植物油等である。

30

【0039】

坐剤に適切な賦形剤は、例えば、天然又は硬化油、ロウ、脂肪、半液体又は液体ポリオール等である。

【0040】

更に、医薬製剤は、防腐剤、可溶化剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤、甘味料、着色料、香味料、浸透圧を変えるための塩類、緩衝液、マスキング剤又は抗酸化剤を含有することができる。それらは、その他の治療上有益な物質も更に含有することができる。

【0041】

投与量は、広い限度内で変更することができ、当然、それぞれの特定の症例ごとに個々の要件に適合されるであろう。一般的に、経口投与の場合、一般式（I）の化合物の、一人当たり約10～1000mgの1日投与量が適切であるが、必要であれば上記の上限を超えることもできる。

40

【0042】

実施例A

通常の方法で、以下の組成の錠剤を製造する：

	mg／錠剤
活性物質	5
乳糖	45
トウモロコシデンプン	15
微晶質セルロース	34

50

ステアリン酸マグネシウム	1
錠剤重量	100

【0043】

実施例 B

以下の組成のカプセル剤を製造する：

	mg／カプセル	
活性物質	10	
乳糖	155	
トウモロコシデンプン	30	
タルク	5	10
カプセル充填重量	200	

【0044】

活性物質、乳糖及びトウモロコシデンプンを、最初にミキサーで、次に、微粉碎機で混合する。混合物をミキサーに戻し、そこにタルクを加え、十分に混合する。混合物を機械により硬ゼラチンカプセルに充填する。

【0045】

実施例 C

以下の組成の坐剤を製造する：

	mg／坐剤	
活性物質	15	20
坐剤用鋳剤	1285	
合計	1300	

【0046】

坐薬用鋳剤をガラス又はスチール容器で溶解し、十分に混合し、45℃に冷却する。その後、そこに微粉碎した活性物質を加え、それが完全に分散するまで攪拌する。混合物を適切な大きさの坐剤成型型に注ぎ、放置して冷却し、次に坐剤を成型型から取り外し、パラフィン紙又は金属箔で個別に包む。

【0047】

以下の実施例は、本発明を説明する。全ての温度は、摂氏で表される。

【0048】

実験手順

一般手順 I：

中間体 (X I - 1) とアリールボロン酸との鈴木カップリング

EtOH (2 mL) 及びトルエン (4 mL) 中の 2 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - N - (4 - クロロ - 1 - エチル - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 5 - イル) - N - メチル - イソブチルアミド (中間体 (X I - 1)、0.1 mmol) の攪拌した溶液に、アリールボロン酸 (0.15 mmol)、Pd (PPh₃)₄ (0.01 mmol) 及び NaHCO₃ 水溶液 (1 M、0.2 mmol) を加えた。反応が完了するまで (LCMS 又は TLC により評価する)、反応混合物を 80℃ で加熱した。次に混合物を EtOAc (10 mL) に注ぎ、NaOH 水溶液 (0.1 M、10 mL) で洗浄した。有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮し、次に分取 HPLC により精製して、所望の化合物を得た。

【0049】

一般手順 II：

中間体 (V I I - 1) と酸クロリド (V I I I) とのアミド形成

CH₂Cl₂ (5 mL) 中の [1 - エチル - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 5 - イル] - メチル - アミン (中間体 (V I I - 1)、0.1 mmol) の攪拌した溶液に、Et₃N (0.2 mmol) 及び式 (V I I I) の酸クロリドを加えた。反応が完了するまで (LCMS 又は TLC により評価する)、反応混合物を 35℃ で加熱し、次に H₂O で洗浄した。有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ

10

20

30

40

50

、減圧下で濃縮し、次に分取HPLCにより精製して、所望の化合物を得た。

【0050】

一般手順 I I I :

中間体 (I-B-1) と種々な求電子試薬 (アルキルハライド、酸クロリド、スルホニルクロリド又はスルファミルクロリド) との反応

DMF (4 mL) 中の 2- (3, 5-ビスートリフルオロメチルフェニル) -N- [4- (4-フルオロ-2-メチルフェニル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-イル] -N-メチル-イソブチルアミド (0.1 mmol) の溶液に、0℃で、NaH (0.12 mmol) を加えた。30分後、式 (R¹-X) のアルキルハライド、酸クロリド、スルホニルクロリド、又はスルファミドクロリド (0.11 mmol) を加え、反応が完了するまで (LCMS又はTLCにより評価する)、温度を室温に上昇させた。反応混合物をEtOAc (30 mL) に注ぎ、次にH₂O (25 mL) で洗浄した。有機相をNa₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮し、次に分取HPLCにより精製して、所望の化合物を得た。

10

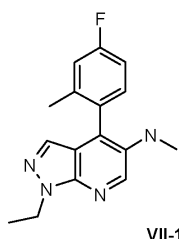
【0051】

式 (VII) の中間体

VII-1

[1-エチル-4- (4-フルオロ-2-メチルフェニル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-イル] -メチルアミン

【化14】



20

a) 2- [(2-エチル-2H-ピラゾール-3-イルアミノ) -メチレン] -マロン酸ジエチルエステル

2-エチル-2H-ピラゾール-3-イルアミン (5.6 g, 0.050 mol) に、2-エトキシメチレン-マロン酸ジエチルエステル (10.1 mL, 0.050 mol) を加え、混合物を120℃で4時間加熱した。室温に冷ました後、粗混合物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂, EtOAc/ヘプタン 1/1) による精製により、標記化合物 12.25 g (86%) を黄色の油状物として与えた。ES-MS m/e: 282.4 (M+H⁺) 。

30

【0052】

b) 4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

POCl₃ (70 mL) 中の 2- [(2-エチル-2H-ピラゾール-3-イルアミノ) -メチレン] -マロン酸ジエチルエステル (11.75 g, 0.041 mol) の溶液を、8時間加熱還流 (135℃) した。過剰量のPOCl₃ を留去し、反応混合物を0℃に冷却した後、水 (100 mL) を注意深く加え、次にpHが7になるまでNaOH水溶液 (3 N) を加えた。生成物をCH₂Cl₂ で数回抽出し、合わせた有機相をNa₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (SiO₂, EtOAc/ヘプタン 1/5) により、標記生成物 7.22 g (69%) を白色の固体として得た。ES-MS m/e: 254.2 (M+H⁺) 。

40

【0053】

c) 1-エチル-4- (4-フルオロ-2-メチルフェニル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

トルエン (80 mL) 及び EtOH (40 mL) 中の 4-クロロ-1-エチル-1H-ピラ

50

ゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル (3.6 g、0.014 mol) の溶液を、3回脱気した後、Pd (PPh₃)₄ (0.49 g、0.425 mmol)、4-フルオロ-2-メチルフェニルボロン酸 (2.62 g、0.017 mol) 及び Na₂CO₃ 水溶液 (2N、14.2 mL、0.028 mol) を加えた。反応混合物を 70℃ で 15 時間攪拌し、室温に冷まし、濾過し、揮発物を減圧下で蒸発させた。残留物を EtOAc に取り、NaOH 水溶液 (1N) で洗浄した。有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した後、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、EtOAc/ヘプタン、1/3) での精製により、標記化合物 3.6 g (77%) を無色の油状物として得た。ES-MS m/e : 328.2 (M+H⁺)。

【0054】

d) [1-エチル-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-イル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル

EtOH (20 mL) 及び THF (20 mL) 中の 1-エチル-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル (3.6 g、0.011 mol) の溶液に、NaOH 水溶液 (1N、16.5 mL、0.016 mol) を加え、混合物を 50℃ で 3 時間加熱した。室温に冷ました後、pH が 3 に達するまで混合物を HCl 水溶液 (1N) で酸性化し、生成物を EtOAc で抽出した。合わせた有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮して、粗酸を与え、これを更に精製しないで次の工程で直接使用した。残留物を THF (90 mL) に取った後、Et₃N (1.49 mL、0.0107 mol)、DPPA (ジフェニルリン酸アジド、2.94 g、0.0107 mol) 及び tBuOH (4.0 mL、0.0428 mol) を加えた。反応混合物を 60℃ で 7 時間加熱し、次に揮発物を一部蒸発させ、濃縮した溶液を EtOAc (200 mL) に注ぎ、H₂O で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、EtOAc/ヘプタン 1/4) による精製により、標記化合物 2.6 g (65%) を白色の固体として得た。ES-MS m/e : 371.2 (M+H⁺)。

【0055】

e) [1-エチル-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-イル]-N-メチルアミン

DMF (50 mL) 中の [1-エチル-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-イル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル (2.6 g、7.02 mmol) の溶液に、0℃ で、NaH (0.44 g、純度 50%、9.12 mmol) を加えた。20 分後、ヨードメタン (1.49 g、10.5 mmol) を加え、温度を室温に上昇させた。H₂O の添加により反応物をクエンチし、生成物を EtOAc で抽出した。合わせた有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗中間体を与え、これを更に精製しないで次の工程で直接使用した。この残留物を CH₂Cl₂ (30 mL) に溶解し、TFA (8 mL) を加えた。反応混合物を 40℃ で 2 時間加熱し、CH₂Cl₂ (100 mL) で希釈し、pH が 8 に達するまで NaOH 水溶液 (1N) を加えた。有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して、高純度 (更なる精製の必要なし) (99%) を有する標記生成物 1.95 g を明黄色の固体として得た。ES-MS m/e : 285.1 (M+H⁺)。

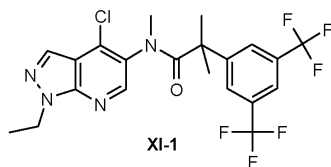
【0056】

式 (XI) の中間体

XI-1

2-(3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-イル)-N-メチルイソブチルアミド

【化 15】



a) (4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル

EtOH (20 mL) 及び THF (20 mL) 中の 4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル (本明細書において先に記載されている、3.5 g、0.0138 mol) の溶液に、NaOH 水溶液 (1N、20.7 mL、0.0207 mol) を加え、混合物を 35 °C で 2 時間加熱した。室温に冷ました後、pH が 4 に達するまで混合物を HCl 水溶液 (1N) で酸性化し、生成物を EtOAc で抽出した。合わせた有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮して、粗酸を与え、これを更に精製しないで次の工程で直接使用した。残留物を THF (90 mL) に取った後、Et₃N (1.85 mL、0.0133 mol)、DPPA (ジフェニルリン酸アジド、3.66 g、0.0133 mol) 及び tBuOH (5.0 mL、0.0532 mol) を加えた。反応混合物を 60 °C で 6 時間加熱し、次に揮発物を一部蒸発させ、濃縮した溶液を EtOAc (200 mL) に注ぎ、H₂O (2 回、150 mL) で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、EtOAc / ヘプタン 1 / 4) による精製により、標記化合物 3.3 g (84 %) を白色のロウ状の固体として得た。ES-MS m/e : 297.2 (M+H⁺)。 10

【0057】

b) (4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)-メチルーアミン

DMF (50 mL) 中の (4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル (3.3 g、11.1 mmol) の溶液に、0 °C で、NaH (0.694 g、純度 50 %、14.5 mmol) を加えた。20 分後、ヨードメタン (2.37 g、16.7 mmol) を加え、温度を室温に上昇させた。H₂O の添加により反応物をクエンチし、生成物を EtOAc で抽出した。合わせた有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗中間体を与え、これを更に精製しないで次の工程で直接使用した。この残留物を CH₂Cl₂ (50 mL) に溶解し、TFA (10 mL) を加えた。反応混合物を 30 °C で 3 時間加熱し、CH₂Cl₂ (100 mL) で希釈し、pH が 8 に達するまで NaOH 水溶液 (1N) を加えた。有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して、高純度 (更なる精製の必要なし) (96 %) を有する標記生成物 2.24 g を明黄色の固体として与えた。ES-MS m/e : 211.2 (M+H⁺)。 30

【0058】

c) 2-(3,5-ビスートリフルオロメチルーフェニル)-N-(4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)-N-メチルイソブチルアミド

CH₂Cl₂ (50 mL) 中の (4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)-メチルーアミン (2.24 g、10.63 mmol) の溶液に、iPr₂NEt (3.69 mL、21.20 mmol) 及び 2-(3,5-ビスートリフルオロメチルーフェニル)-2-メチルー塩化プロピオニル (J. Org. Chem, 2006, 71, 2000-2008 に記載されている、4.38 g、13.70 mmol) を加えた。反応混合物を 40 °C で 2 時間加熱し、CH₂Cl₂ (100 mL) で希釈し、H₂O で洗浄した。有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、EtOAc / ヘプタン 1 / 4) により、標記化合物 4.96 g (95 %) を明黄色の固体として得た 40

。ES-MS m/e : 493.2 ($M+H^+$)。

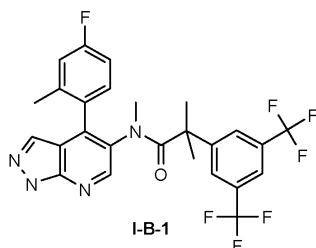
【0059】

式(I-B)の中間体

I-B-1

2-(3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)-N-[4-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-イル]-N-メチル-イソブチルアミド

【化16】



10

a) 2-[(2-ベンジル-2H-ピラゾール-3-イルアミノ)-メチレン]-マロン酸ジエチルエステル

2-ベンジル-2H-ピラゾール-3-イルアミン(5.0g、0.0289mol)に、2-エトキシメチレン-マロン酸ジエチルエステル(5.78mL、0.0289mol)を加え、混合物を120℃で4時間加熱した。室温に冷ました後、粗混合物をカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、EtOAc/ヘプタン 1/1)による精製により、標記化合物7.44g(75%)を明黄色の油状物として与えた。

20

【0060】

b) 1-ベンジル-4-クロロ-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

$POCl_3$ (50mL)中の2-[(2-ベンジル-2H-ピラゾール-3-イルアミノ)-メチレン]-マロン酸ジエチルエステル(7.0g、0.020mol)の溶液を、8時間加熱還流(130℃)した。過剰量の $POCl_3$ を留去し、反応混合物を0℃に冷却した後、水(100mL)を注意深く加え、次にpHが7に達するまでNaOH水溶液(3N)を加えた。生成物を CH_2Cl_2 で数回抽出し、合わせた有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー(SiO_2 、EtOAc/ヘプタン 1/6)により、標記生成物4.10g(65%)を白色の固体として得た。

30

【0061】

c) 1-ベンジル-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

トルエン(80mL)及びEtOH(40mL)中の1-ベンジル-4-クロロ-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル(4.56g、0.0144mol)の溶液を、3回脱気した後、 $Pd(PPh_3)_4$ (0.834g、0.722mmol)、4-フルオロ-2-メチルフェニルボロン酸(2.67g、0.0173mol)及び Na_2CO_3 水溶液(2N、14.4mL、0.0288mol)を加えた。反応混合物を75℃で15時間攪拌し、室温に冷まし、濾過し、揮発物を減圧下で蒸発させた。残留物をEtOAcに取り、NaOH水溶液(1N)で洗浄した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した後、カラムクロマトグラフィー(SiO_2 、EtOAc/ヘプタン 1/4)での精製により、標記化合物4.74g(84%)を無色の油状物として得た。

40

【0062】

d) [1-ベンジル-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-イル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル

EtOH(20mL)及びTHF(20mL)中の1-ベンジル-4-(4-フルオロ-2

50

ーメチルーフェニル)ー1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル(4.0 g、10.3 mmol)の溶液に、NaOH水溶液(1N、20 mL、20.0 mmol)を加え、混合物を50℃で3時間加熱した。室温に冷ました後、pHが3に達するまで混合物をHCl水溶液(1N)で酸性化し、生成物をEtOAcで抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、粗酸を与え、これを更に精製しないで次の工程で直接使用した。残留物をTHF(20 mL)に取った後、Et₃N(1.42 mL、10.3 mmol)、DPPA(ジフェニルリン酸アジド、2.83 g、10.3 mmol)及びtBuOH(3.85 mL、41.1 mmol)を加えた。反応混合物を60℃で7時間加熱し、次に揮発物を一部蒸発させ、濃縮した溶液をEtOAc(200 mL)に注ぎ、H₂Oで洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、カラムクロマトグラフィー(SiO₂、EtOAc/ヘプタン 1/5)による精製により、標記化合物2.6 g(58%)を白色の固体として得た。

10

【0063】

e) [1-ベンジル-4-(4-フルオロ-2-メチルーフェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-イル]ーメチルーアミン

DMF(50 mL)中の[1-ベンジル-4-(4-フルオロ-2-メチルーフェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-イル]ーカルバミン酸tert-ブチルエステル(2.6 g、6.01 mmol)の溶液に、0℃で、NaH(0.462 g、純度50%、9.62 mmol)を加えた。20分後、ヨードメタン(1.54 g、10.8 mmol)を加え、温度を室温に上昇させた。H₂Oの添加により反応物をクエンチし、生成物をEtOAcで抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮し、粗中間体を与え、これを更に精製しないで次の工程で直接使用した。この残留物をCH₂Cl₂(50 mL)に溶解し、TFA(15 mL)を加えた。反応混合物を30℃で2時間加熱し、CH₂Cl₂(100 mL)で希釈し、pHが8に達するまでNaOH水溶液(1N)を加えた。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して、高純度(更なる精製の必要なし)を有する標記生成物2.24 g(97%)を明黄色の固体として得た。ES-MS m/e: 347.3 (M+H⁺)。

20

【0064】

f) N-[1-ベンジル-4-(4-フルオロ-2-メチルーフェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-イル]ー2-(3, 5-ビスートリフルオロメチルーフェニル)ーN-メチルーイソブチルアミド

30

CH₂Cl₂(30 mL)中の[1-ベンジル-4-(4-フルオロ-2-メチルーフェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-イル]ーメチルーアミン(2.125 g、6.13 mmol)の溶液に、iPr₂NEt(2.14 mL、12.30 mmol)及び2-(3, 5-ビスートリフルオロメチルーフェニル)ー2-メチルー塩化プロピオニル(J. Org. Chem, 2006, 71, 2000-2008に記載されている、2.93 g、9.20 mmol)を加えた。反応混合物を40℃で2時間加熱し、CH₂Cl₂(100 mL)で希釈し、H₂Oで洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィー(SiO₂、EtOAc/ヘプタン 1/4)により、標記化合物3.2 g(83%)を白色の泡状物として得た。ES-MS m/e: 629.2 (M+H⁺)。

40

【0065】

e) 2-(3, 5-ビスートリフルオロメチルーフェニル)ーN-[4-(4-フルオロ-2-メチルーフェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-イル]ーN-メチルーイソブチルアミド

MeOH(12 mL)中のN-[1-ベンジル-4-(4-フルオロ-2-メチルーフェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-イル]ー2-(3, 5-ビスートリフルオロメチルーフェニル)ーN-メチルーイソブチルアミド(0.40 g、0.636 mmol)の溶液に、Pd/C(120 mg)及びHCl水溶液(0.078 mL、H₂O中37%)を加え、水素圧10 bar下に置いた。反応混合物を60℃で20時間攪拌した後、揮発物を除去し、NaOH水溶液でpHを8に調整し、生成物をEtOAcで抽出した。

50

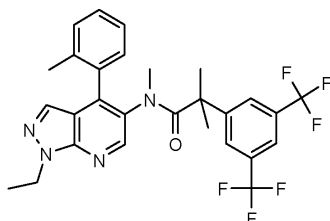
合わせた有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、カラムクロマトグラフィー（ SiO_2 、 EtOAc ／ヘプタン 1／1）による精製により、標記化合物 141mg（41%）を白色の粉末として得た。ES-MS m/e ：539.2（ $\text{M}+\text{H}^+$ ）。

【0066】

実施例 1

2-（3，5-ビスートリフルオロメチル-フェニル）-N-（1-エチル-4-オトリル-1H-ピラゾロ[3，4-b]ピリジン-5-イル）-N-メチル-イソブチルアミド

【化17】



10

一般手順 I による鈴木カップリング：

- － ピラゾロ-ピリジン中間体：2-（3，5-ビスートリフルオロメチル-フェニル）
- －N-（4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾロ[3，4-b]ピリジン-5-イル）
- －N-メチル-イソブチルアミド（XI-1）
- － ボロン酸：o-トリルボロン酸（市販されている）

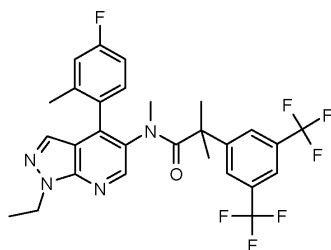
ES-MS m/e ：549.3（ $\text{M}+\text{H}^+$ ）。

【0067】

実施例 2

2-（3，5-ビスートリフルオロメチル-フェニル）-N-〔1-エチル-4-（4-フルオロ-2-メチル-フェニル）-1H-ピラゾロ[3，4-b]ピリジン-5-イル〕-N-メチル-イソブチルアミド

【化18】



30

一般手順 II によるアミドカップリング：

- － ピラゾロ-ピリジン中間体：〔1-エチル-4-（4-フルオロ-2-メチル-フェニル）-1H-ピラゾロ[3，4-b]ピリジン-5-イル〕-メチル-アミン（VII-1）
 - － 酸クロリド：2-（3，5-ビスートリフルオロメチル-フェニル）-2-メチル-塩化プロピオニル（調製はJ. Org. Chem, 2006, 71, 2000-2008に記載されている）
- ES-MS m/e ：567.3（ $\text{M}+\text{H}^+$ ）。

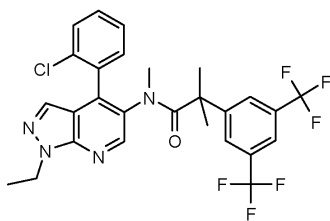
【0068】

実施例 3

2-（3，5-ビスートリフルオロメチル-フェニル）-N-〔4-（2-クロロ-フェニル）-1-エチル-1H-ピラゾロ[3，4-b]ピリジン-5-イル〕-N-メチル-イソブチルアミド

40

【化 19】



一般手順 I による鈴木カップリング：

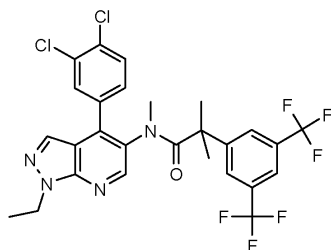
- － ピラゾローピリジン中間体：2－（3，5－ビスートリフルオロメチル－フェニル）
 - －N－（4－クロロ－1－エチル－1H－ピラゾロ〔3，4－b〕ピリジン－5－イル）
 - －N－メチル－イソブチルアミド（XI－1）
 - － ボロン酸：2－クロロフェニルボロン酸（市販されている）
- ES－MS m/e：569.2（M+H⁺）。

【0069】

実施例 4

2－（3，5－ビスートリフルオロメチル－フェニル）－N－〔4－（3，4－ジクロロ－フェニル）－1－エチル－1H－ピラゾロ〔3，4－b〕ピリジン－5－イル〕－N－メチル－イソブチルアミド

【化 20】



一般手順 I による鈴木カップリング：

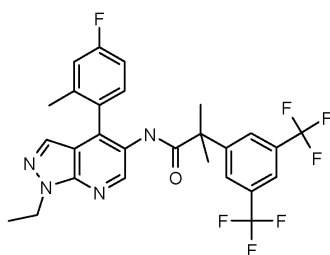
- － ピラゾローピリジン中間体：2－（3，5－ビスートリフルオロメチル－フェニル）
 - －N－（4－クロロ－1－エチル－1H－ピラゾロ〔3，4－b〕ピリジン－5－イル）
 - －N－メチル－イソブチルアミド（XI－1）
 - － ボロン酸：3，4－ジクロロフェニルボロン酸（市販されている）
- ES－MS m/e：603.1（M+H⁺）。

【0070】

実施例 5

2－（3，5－ビスートリフルオロメチル－フェニル）－N－〔1－エチル－4－（4－フルオロ－2－メチル－フェニル）－1H－ピラゾロ〔3，4－b〕ピリジン－5－イル〕－イソブチルアミド

【化 21】



〔1－エチル－4－（4－フルオロ－2－メチル－フェニル）－1H－ピラゾロ〔3，

10

20

30

40

50

4-b] ピリジン-5-イル] -カルバミン酸tert-ブチルエステル（調製は、(VII-1) の合成の過程で先に記載されている）を、室温で、CH₂Cl₂ 中のTFAでの処理によりBoc脱保護に付して、遊離第1級アミンを得て、これを、一般手順Iを使用して、酸クロリドの2-(3, 5-ビスートリフルオロメチル-フェニル)-2-メチル-塩化プロピオニルと直接カップリングして、標記生成物を与えた。ES-MS m/e : 553.3 (M+H⁺)。

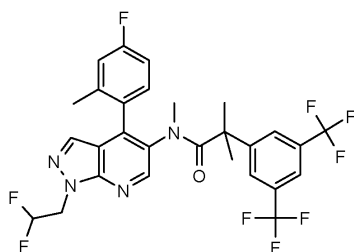
【0071】

実施例6

2-(3, 5-ビスートリフルオロメチル-フェニル)-N-[1-(2, 2-ジフルオロ-エチル)-4-(4-フルオロ-2-メチル-フェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-イル]-N-メチル-イソブチルアミド

10

【化22】



20

一般手順IIIによる下記の間のカップリング：

— ピラゾロ-ピリジン中間体：2-(3, 5-ビスートリフルオロメチル-フェニル)-N-[4-(4-フルオロ-2-メチル-フェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-イル]-N-メチル-イソブチルアミド (I-B-1)

と、2, 2-ジフルオロエチルトリフラート（市販されている）

ES-MS m/e : 603.2 (M+H⁺)。

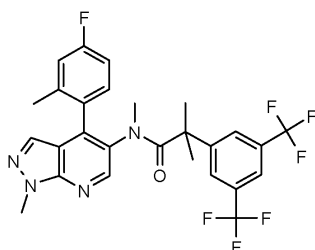
【0072】

実施例7

2-(3, 5-ビスートリフルオロメチル-フェニル)-N-[4-(4-フルオロ-2-メチル-フェニル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-イル]-N-メチル-イソブチルアミド

30

【化23】



40

一般手順IIIによる下記の間のカップリング：

— ピラゾロ-ピリジン中間体：2-(3, 5-ビスートリフルオロメチル-フェニル)-N-[4-(4-フルオロ-2-メチル-フェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-イル]-N-メチル-イソブチルアミド (I-B-1)

と、ヨードメタン（市販されている）

ES-MS m/e : 553.3 (M+H⁺)。

【0073】

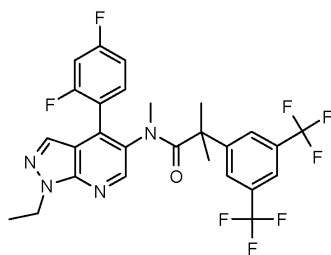
実施例8

2-(3, 5-ビスートリフルオロメチル-フェニル)-N-[4-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-1-エチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-イル]-N

50

ーメチルーイソブチルアミド

【化 2 4】



10

一般手順 I による鈴木カップリング：

- ー ピラゾローピリジン中間体：2-（3，5-ビスートリフルオロメチルーフェニル）
 - ー N-（4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾロ [3，4-b] ピリジン-5-イル）
 - ー N-メチルーイソブチルアミド（X I-1）
 - ー ボロン酸：2，4-ジフルオロフェニルボロン酸（市販されている）
- ES-MS m/e：571.3 (M+H⁺)。

【0074】

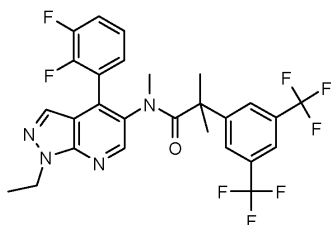
実施例 9

2-（3，5-ビスートリフルオロメチルーフェニル）-N- [4-（2，3-ジフルオロフェニル）-1-エチル-1H-ピラゾロ [3，4-b] ピリジン-5-イル] -N

20

ーメチルーイソブチルアミド

【化 2 5】



30

一般手順 I による鈴木カップリング：

- ー ピラゾローピリジン中間体：2-（3，5-ビスートリフルオロメチルーフェニル）
 - ー N-（4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾロ [3，4-b] ピリジン-5-イル）
 - ー N-メチルーイソブチルアミド（X I-1）
 - ー ボロン酸：2，3-ジフルオロフェニルボロン酸（市販されている）
- ES-MS m/e：571.3 (M+H⁺)。

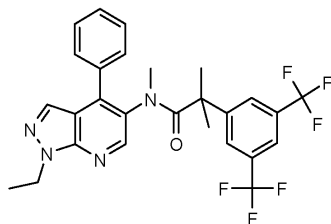
【0075】

実施例 10

2-（3，5-ビスートリフルオロメチルーフェニル）-N-（1-エチル-4-フェニル-1H-ピラゾロ [3，4-b] ピリジン-5-イル）-N-メチルーイソブチルアミド

40

【化 2 6】



50

一般手順 I による鈴木カップリング：

- － ピラゾローピリジン中間体：2－（3，5－ビスートリフルオロメチル－フェニル）
- －N－（4－クロロ－1－エチル－1H－ピラゾロ〔3，4－b〕ピリジン－5－イル）
- －N－メチル－イソブチルアミド（XI－1）
- － ボロン酸：フェニルボロン酸（市販されている）

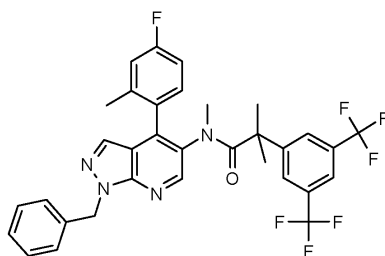
ES－MS m/e ：535.1 ($M+H^+$)。

【0076】

実施例 11

N－〔1－ベンジル－4－（4－フルオロ－2－メチル－フェニル）－1H－ピラゾロ〔3，4－b〕ピリジン－5－イル〕－2－（3，5－ビスートリフルオロメチル－フェニル）－N－メチル－イソブチルアミド

【化27】



20

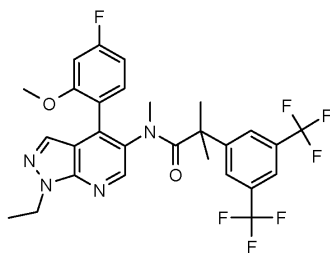
この化合物は、中間体（I－B－1）の前駆体であり、その合成の全ては、該中間体の説明中に記載されている。ES－MS m/e ：627.7 ($M+H^+$)。

【0077】

実施例 12

2－（3，5－ビスートリフルオロメチル－フェニル）－N－〔1－エチル－4－（4－フルオロ－2－メトキシ－フェニル）－1H－ピラゾロ〔3，4－b〕ピリジン－5－イル〕－N－メチル－イソブチルアミド

【化28】



30

一般手順 I による鈴木カップリング：

- － ピラゾローピリジン中間体：2－（3，5－ビスートリフルオロメチル－フェニル）
- －N－（4－クロロ－1－エチル－1H－ピラゾロ〔3，4－b〕ピリジン－5－イル）
- －N－メチル－イソブチルアミド（XI－1）
- － ボロン酸：4－フルオロ－2－メトキシフェニルボロン酸（市販されている）

ES－MS m/e ：583.2 ($M+H^+$)。

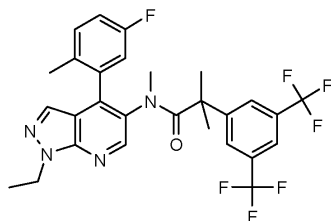
【0078】

実施例 13

2－（3，5－ビスートリフルオロメチル－フェニル）－N－〔1－エチル－4－（5－フルオロ－2－メチル－フェニル）－1H－ピラゾロ〔3，4－b〕ピリジン－5－イル〕－N－メチル－イソブチルアミド

40

【化 29】



一般手順 I による鈴木カップリング：

10

- － ピラゾローピリジン中間体：2－（3，5－ビスートリフルオロメチルフェニル）
 - －N－（4－クロロ－1－エチル－1H－ピラゾロ〔3，4－b〕ピリジン－5－イル）
 - －N－メチル－イソブチルアミド（XI－1）
 - － ボロン酸：（5－フルオロ－2－メチルフェニル）ボロン酸（市販されている）
- ES－MS m/e ：567.2 ($M+H^+$)。

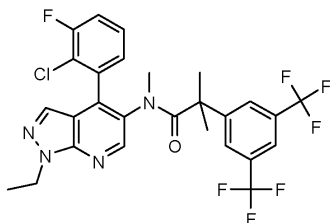
【0079】

実施例 14

2－（3，5－ビスートリフルオロメチルフェニル）－N－〔4－（2－クロロ－3－フルオロフェニル）－1－エチル－1H－ピラゾロ〔3，4－b〕ピリジン－5－イル〕－N－メチル－イソブチルアミド

20

【化 30】



一般手順 I による鈴木カップリング：

30

- － ピラゾローピリジン中間体：2－（3，5－ビスートリフルオロメチルフェニル）
 - －N－（4－クロロ－1－エチル－1H－ピラゾロ〔3，4－b〕ピリジン－5－イル）
 - －N－メチル－イソブチルアミド（XI－1）
 - － ボロン酸：（2－クロロ－3－フルオロフェニル）ボロン酸（市販されている）
- ES－MS m/e ：587.1 ($M+H^+$)。

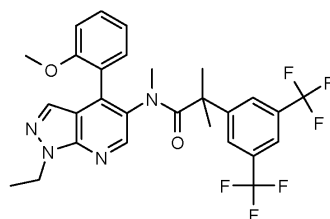
【0080】

実施例 15

2－（3，5－ビスートリフルオロメチルフェニル）－N－〔1－エチル－4－（2－メトキシフェニル）－1H－ピラゾロ〔3，4－b〕ピリジン－5－イル〕－N－メチル－イソブチルアミド

40

【化 31】



一般手順 I による鈴木カップリング：

50

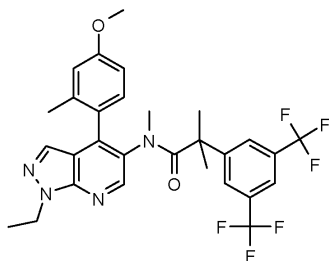
- －ピラゾローピリジン中間体：2－（3，5－ビスートリフルオロメチルフェニル）
 - －N－（4－クロロ－1－エチル－1H－ピラゾロ［3，4－b］ピリジン－5－イル）
 - －N－メチル－イソブチルアミド（XI－1）
 - －ボロン酸：2－メトキシフェニルボロン酸（市販されている）
- ES－MS m/e ：565.2（ $M+H^+$ ）。

【0081】

実施例16

- 2－（3，5－ビスートリフルオロメチルフェニル）－N－〔1－エチル－4－（4－メトキシ－2－メチルフェニル）－1H－ピラゾロ［3，4－b］ピリジン－5－イル〕－N－メチル－イソブチルアミド
- 【化32】

10



20

一般手順Iによる鈴木カップリング：

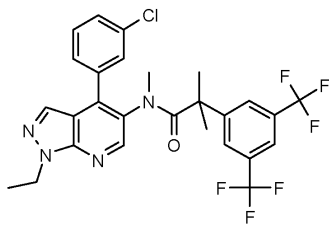
- －ピラゾローピリジン中間体：2－（3，5－ビスートリフルオロメチルフェニル）
 - －N－（4－クロロ－1－エチル－1H－ピラゾロ［3，4－b］ピリジン－5－イル）
 - －N－メチル－イソブチルアミド（XI－1）
 - －ボロン酸：4－メトキシ－2－メチルフェニルボロン酸（市販されている）
- ES－MS m/e ：579.2（ $M+H^+$ ）。

【0082】

実施例17

- 2－（3，5－ビスートリフルオロメチルフェニル）－N－〔4－（3－クロロフェニル）－1－エチル－1H－ピラゾロ［3，4－b］ピリジン－5－イル〕－N－メチル－イソブチルアミド
- 【化33】

30



40

一般手順Iによる鈴木カップリング：

- －ピラゾローピリジン中間体：2－（3，5－ビスートリフルオロメチルフェニル）
 - －N－（4－クロロ－1－エチル－1H－ピラゾロ［3，4－b］ピリジン－5－イル）
 - －N－メチル－イソブチルアミド（XI－1）
 - －ボロン酸：3－クロロフェニルボロン酸（市販されている）
- ES－MS m/e ：569.2（ $M+H^+$ ）。

【0083】

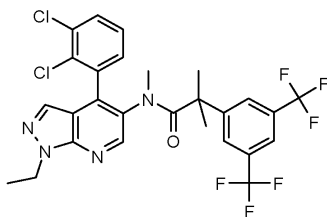
実施例18

- 2－（3，5－ビスートリフルオロメチルフェニル）－N－〔4－（2，3－ジクロロフェニル）－1－エチル－1H－ピラゾロ［3，4－b］ピリジン－5－イル〕－N－

50

メチル-イソブチルアミド

【化 3 4】



10

一般手順 I による鈴木カップリング：

- － ピラゾローピリジン中間体：2－（3，5－ビスートリフルオロメチルフェニル）
- － N－（4－クロロ－1－エチル－1H－ピラゾロ〔3，4－b〕ピリジン－5－イル）
- － N－メチル－イソブチルアミド（XI－1）
- － ボロン酸：2，3－ジクロロフェニルボロン酸（市販されている）

ES－MS m/e：603.1（M+H⁺）。

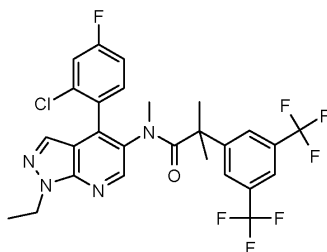
【0084】

実施例 19

2－（3，5－ビスートリフルオロメチルフェニル）－N－〔4－（2－クロロ－4－フルオロフェニル）－1－エチル－1H－ピラゾロ〔3，4－b〕ピリジン－5－イル〕－N－メチル－イソブチルアミド

20

【化 3 5】



30

一般手順 I による鈴木カップリング：

- － ピラゾローピリジン中間体：2－（3，5－ビスートリフルオロメチルフェニル）
- － N－（4－クロロ－1－エチル－1H－ピラゾロ〔3，4－b〕ピリジン－5－イル）
- － N－メチル－イソブチルアミド（XI－1）
- － ボロン酸：2－クロロ－4－フルオロフェニルボロン酸（市販されている）

ES－MS m/e：587.1（M+H⁺）。

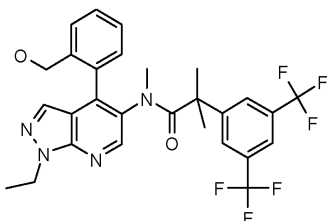
【0085】

実施例 20

2－（3，5－ビスートリフルオロメチルフェニル）－N－〔1－エチル－4－（2－ヒドロキシメチルフェニル）－1H－ピラゾロ〔3，4－b〕ピリジン－5－イル〕－N－メチル－イソブチルアミド

40

【化 3 6】



50

一般手順 I による鈴木カップリング：

- ー ピラゾローピリジン中間体：2-（3，5-ビスートリフルオロメチル-フェニル）
 - ー N-（4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾロ [3，4-b] ピリジン-5-イル）
 - ー N-メチル-イソブチルアミド（XI-1）
 - ー ボロン酸：（2-ヒドロキシメチルフェニル）ボロン酸（市販されている）
- ES-MS m/e：565.2 (M+H⁺)。

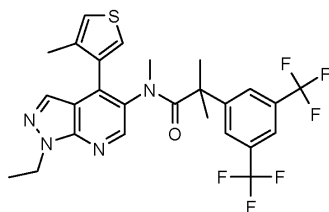
【0086】

実施例 21

- 2-（3，5-ビスートリフルオロメチル-フェニル）-N- [1-エチル-4-（4-メチル-チオフェン-3-イル）-1H-ピラゾロ [3，4-b] ピリジン-5-イル]
- ー N-メチル-イソブチルアミド

10

【化37】



一般手順 I による鈴木カップリング：

20

- ー ピラゾローピリジン中間体：2-（3，5-ビスートリフルオロメチル-フェニル）
 - ー N-（4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾロ [3，4-b] ピリジン-5-イル）
 - ー N-メチル-イソブチルアミド（XI-1）
 - ー ボロン酸：4-メチル-3-チオフェンボロン酸（市販されている）
- ES-MS m/e：555.2 (M+H⁺)。

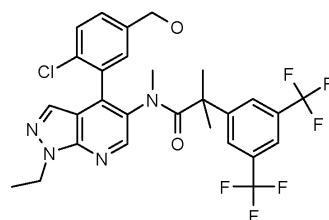
【0087】

実施例 22

- 2-（3，5-ビスートリフルオロメチル-フェニル）-N- [4-（2-クロロ-5-ヒドロキシメチル-フェニル）-1-エチル-1H-ピラゾロ [3，4-b] ピリジン-5-イル]
- ー N-メチル-イソブチルアミド

30

【化38】



一般手順 I による鈴木カップリング：

40

- ー ピラゾローピリジン中間体：2-（3，5-ビスートリフルオロメチル-フェニル）
 - ー N-（4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾロ [3，4-b] ピリジン-5-イル）
 - ー N-メチル-イソブチルアミド（XI-1）
 - ー ボロン酸：2-クロロ-5-ヒドロキシメチルフェニルボロン酸（市販されている）
- ES-MS m/e：599.1 (M+H⁺)。

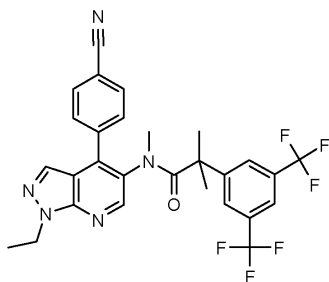
【0088】

実施例 23

- 2-（3，5-ビスートリフルオロメチル-フェニル）-N- [4-（4-シアノ-フェニル）-1-エチル-1H-ピラゾロ [3，4-b] ピリジン-5-イル]
- ー N-メチル-イソブチルアミド

50

【化 3 9】



10

一般手順 I による鈴木カップリング：

- － ピラゾローピリジン中間体：2－（3，5－ビスートリフルオロメチル－フェニル）
- － N－（4－クロロ－1－エチル－1H－ピラゾロ〔3，4－b〕ピリジン－5－イル）
- － N－メチル－イソブチルアミド（XI－1）
- － ボロン酸：（4－シアノフェニル）ボロン酸（市販されている）

ES－MS m/e ：560.2 ($M+H^+$)。

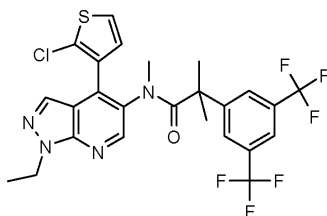
【0089】

実施例 24

- 2－（3，5－ビスートリフルオロメチル－フェニル）－N－〔4－（2－クロロチオ
- フェン－3－イル）－1－エチル－1H－ピラゾロ〔3，4－b〕ピリジン－5－イル〕
- －N－メチル－イソブチルアミド

20

【化 4 0】



30

一般手順 I による鈴木カップリング：

- － ピラゾローピリジン中間体：2－（3，5－ビスートリフルオロメチル－フェニル）
- － N－（4－クロロ－1－エチル－1H－ピラゾロ〔3，4－b〕ピリジン－5－イル）
- － N－メチル－イソブチルアミド（XI－1）
- － ボロン酸：2－クロロチオフェン－3－ボロン酸（市販されている）

ES－MS m/e ：575.1 ($M+H^+$)。

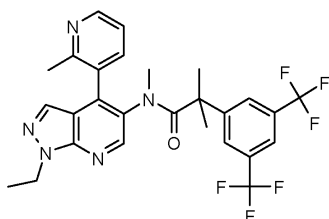
【0090】

実施例 25

- 2－（3，5－ビスートリフルオロメチル－フェニル）－N－〔1－エチル－4－（2－
- メチル－ピリジン－3－イル）－1H－ピラゾロ〔3，4－b〕ピリジン－5－イル〕－
- N－メチル－イソブチルアミド

40

【化 4 1】



50

一般手順 I による鈴木カップリング：

- － ピラゾローピリジン中間体：2－（3，5－ビスートリフルオロメチル－フェニル）
- －N－（4－クロロ－1－エチル－1H－ピラゾロ〔3，4－b〕ピリジン－5－イル）
- －N－メチル－イソブチルアミド（XI－1）
- － ボロン酸：2－メチルピリジン－3－ボロン酸（市販されている）

ES－MS m/e：550.3（M+H⁺）。

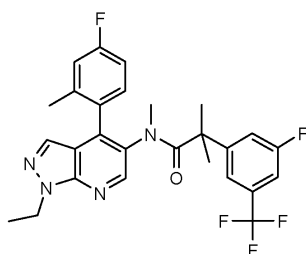
【0091】

実施例 26

2－（3－フルオロ－5－トリフルオロメチル－フェニル）－N－〔1－エチル－4－（4－フルオロ－2－メチル－フェニル）－1H－ピラゾロ〔3，4－b〕ピリジン－5－イル〕－N－メチル－イソブチルアミド

10

【化42】



20

一般手順 I I によるアミドカップリング：

- － ピラゾローピリジン中間体：〔1－エチル－4－（4－フルオロ－2－メチル－フェニル）－1H－ピラゾロ〔3，4－b〕ピリジン－5－イル〕－メチル－アミン（VII－1）
- － 酸クロリド：2－（3－フルオロ－5－トリフルオロメチル－フェニル）－2－メチル－塩化プロピオニル（調製はW02005002577に記載されている）

ES－MS m/e：517.4（M+H⁺）。

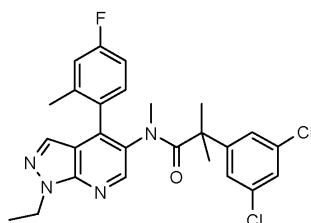
【0092】

実施例 27

2－（3，5－ジクロロ－フェニル）－N－〔1－エチル－4－（4－フルオロ－2－メチル－フェニル）－1H－ピラゾロ〔3，4－b〕ピリジン－5－イル〕－N－メチル－イソブチルアミド

30

【化43】



40

一般手順 I I によるアミドカップリング：

- － ピラゾローピリジン中間体：〔1－エチル－4－（4－フルオロ－2－メチル－フェニル）－1H－ピラゾロ〔3，4－b〕ピリジン－5－イル〕－メチル－アミン（VII－1）
- － 酸クロリド：2－（3，5－ジクロロ－フェニル）－2－メチル－塩化プロピオニル（調製は、W02005002577に記載されている）

ES－MS m/e：499.3（M+H⁺）。

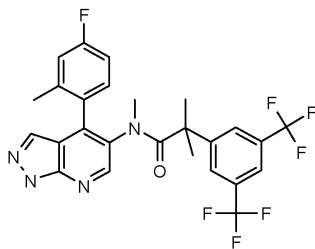
【0093】

実施例 28

50

2- (3, 5-ビストリフルオロメチルフェニル) -N- [4- (4-フルオロ-2-メチルフェニル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-イル] -N-メチル-イソブチルアミド

【化 4 4】



10

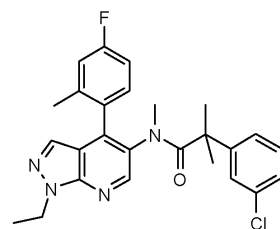
この化合物は、中間体 (I-B-1) として既に記載されている (上記参照のこと)。
ES-MS m/e : 539.3 (M+H⁺)。

【0094】

実施例 29

2- (3-クロロフェニル) -N- [1-エチル-4- (4-フルオロ-2-メチルフェニル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-イル] -N-メチル-イソブチルアミド

【化 4 5】



20

一般手順 I I によるアミドカップリング：

ー ピラゾロ-ピリジン中間体： [1-エチル-4- (4-フルオロ-2-メチルフェニル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-イル] -メチル-アミン (V I I-1)

30

ー 酸クロリド： 2- (3-クロロフェニル) -2-メチル-塩化プロピオニル (調製は、W02005002577に記載されている)

ES-MS m/e : 465.1 (M+H⁺)。

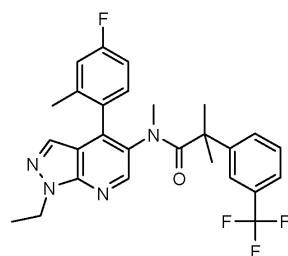
【0095】

実施例 30

N- [1-エチル-4- (4-フルオロ-2-メチルフェニル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-イル] -N-メチル-2- (3-トリフルオロメチルフェニル) -イソブチルアミド

40

【化 4 6】



一般手順 I I によるアミドカップリング：

50

－ ピラゾローピリジン中間体：[1-エチル-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-N-メチルアミン(VII-1)

－ 酸クロリド：2-メチル-2-(3-トリフルオロメチルフェニル)-塩化プロピオニル(調製は、W02005002577に記載されている)

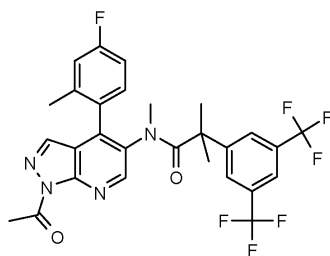
ES-MS m/e: 499.3 (M+H⁺)。

【0096】

実施例31

N-[1-アセチル-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-2-(3,5-ビス-トリフルオロメチルフェニル)-N-メチルイソブチルアミド

【化47】



一般手順IIIによる下記の間のカップリング：

－ ピラゾローピリジン中間体：2-(3,5-ビス-トリフルオロメチルフェニル)-N-[4-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-N-メチルイソブチルアミド(I-B-1)

と、アセチルクロリド(市販されている)

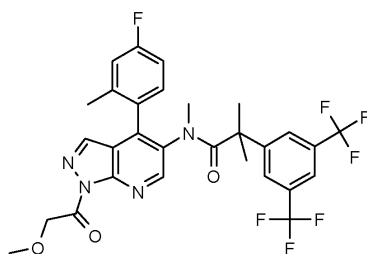
ES-MS m/e: 581.2 (M+H⁺)。

【0097】

実施例32

2-(3,5-ビス-トリフルオロメチルフェニル)-N-[4-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-1-(2-メトキシアセチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-N-メチルイソブチルアミド

【化48】



一般手順IIIによる下記の間のカップリング：

－ ピラゾローピリジン中間体：2-(3,5-ビス-トリフルオロメチルフェニル)-N-[4-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル]-N-メチルイソブチルアミド(I-B-1)

と、メトキシアセチルクロリド(市販されている)

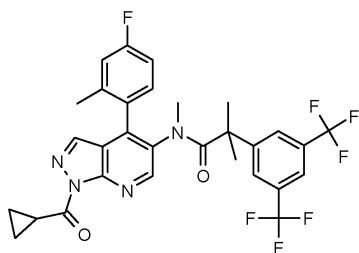
ES-MS m/e: 611.2 (M+H⁺)。

【0098】

実施例33

2-(3,5-ビス-トリフルオロメチルフェニル)-N-[1-シクロプロパンカルボニル-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]

ピリジン-5-イル]-N-メチル-イソブチルアミド
【化49】



10

一般手順 I I I による下記の間のカップリング：

－ピラゾローピリジン中間体：2-（3，5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル）
－N-〔4-（4-フルオロ-2-メチル-フェニル）-1H-ピラゾロ〔3，4-b〕
ピリジン-5-イル〕-N-メチル-イソブチルアミド（I-B-1）

と、シクロプロパンカルボニルクロリド（市販されている）

ES-MS m/e ：607.2 ($M+H^+$)。

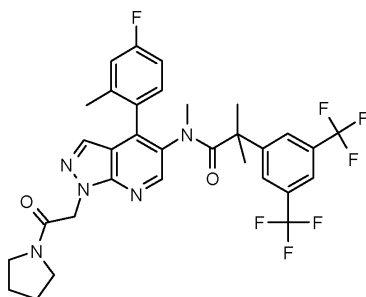
【0099】

実施例34

2-（3，5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル）-N-〔4-（4-フルオロ-2-
メチル-フェニル）-1-（2-オキソ-2-ピロリジン-1-イル-エチル）-1H
-ピラゾロ〔3，4-b〕ピリジン-5-イル〕-N-メチル-イソブチルアミド

20

【化50】



30

一般手順 I I I による下記の間のカップリング：

－ピラゾローピリジン中間体：2-（3，5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル）
－N-〔4-（4-フルオロ-2-メチル-フェニル）-1H-ピラゾロ〔3，4-b〕
ピリジン-5-イル〕-N-メチル-イソブチルアミド（I-B-1）

と、2-ブロモ-1-（1-ピロリジニル）-1-エタノン（市販されている）

ES-MS m/e ：650.4 ($M+H^+$)。

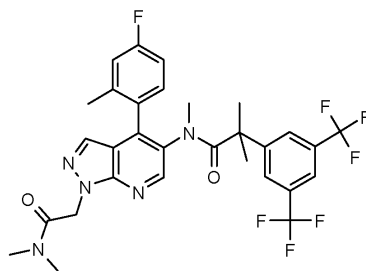
【0100】

実施例35

2-（3，5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル）-N-〔1-ジメチルカルバモイ
ルメチル-4-（4-フルオロ-2-メチル-フェニル）-1H-ピラゾロ〔3，4-b〕
ピリジン-5-イル〕-N-メチル-イソブチルアミド

40

【化 5 1】



10

一般手順 I I I による下記の間のカップリング：

－ ピラゾローピリジン中間体：2－（3，5－ビスートリフルオロメチルフェニル）
 －N－〔4－（4－フルオロ－2－メチルフェニル）－1H－ピラゾロ〔3，4－b〕
 ピリジン－5－イル〕－N－メチル－イソブチルアミド（I－B－1）
 と、2－クロロ－N，N－ジメチルアセトアミド（市販されている）

ES－MS m/e ：624.3（ $M+H^+$ ）。

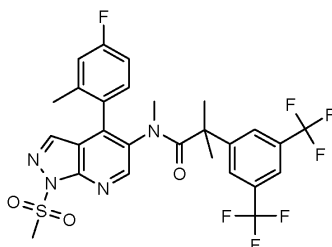
【0101】

実施例 36

2－（3，5－ビスートリフルオロメチルフェニル）－N－〔4－（4－フルオロ－2－
 メチルフェニル）－1－メタンスルホニル－1H－ピラゾロ〔3，4－b〕ピリジン
 －5－イル〕－N－メチル－イソブチルアミド

20

【化 5 2】



30

一般手順 I I I による下記の間のカップリング：

－ ピラゾローピリジン中間体：2－（3，5－ビスートリフルオロメチルフェニル）
 －N－〔4－（4－フルオロ－2－メチルフェニル）－1H－ピラゾロ〔3，4－b〕
 ピリジン－5－イル〕－N－メチル－イソブチルアミド（I－B－1）
 と、メタンスルホニルクロリド（市販されている）

ES－MS m/e ：617.2（ $M+H^+$ ）。

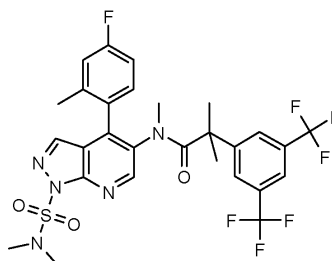
【0102】

実施例 37

2－（3，5－ビスートリフルオロメチルフェニル）－N－〔1－ジメチルスルファモ
 イル－4－（4－フルオロ－2－メチルフェニル）－1H－ピラゾロ〔3，4－b〕ピ
 リジン－5－イル〕－N－メチル－イソブチルアミド

40

【化 5 3】



50

一般手順 I I I による下記の間のカップリング：

－ ピラゾローピリジン中間体：2－（3，5－ビスートリフルオロメチル－フェニル）
 －N－〔4－（4－フルオロ－2－メチル－フェニル）－1H－ピラゾロ〔3，4－b〕
 ピリジン－5－イル〕－N－メチル－イソブチルアミド（I－B－1）

と、ジメチルスルファモイルクロリド（市販されている）

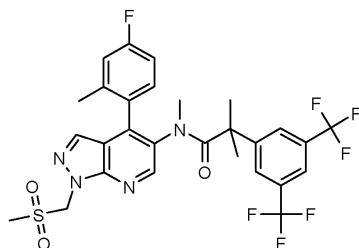
ES－MS m/e ：646.2（ $M+H^+$ ）。

【0103】

実施例38

2－（3，5－ビスートリフルオロメチル－フェニル）－N－〔4－（4－フルオロ－2
 －メチル－フェニル）－1－メタンスルホニルメチル－1H－ピラゾロ〔3，4－b〕ピ
 リジン－5－イル〕－N－メチル－イソブチルアミド

【化54】



10

20

第1工程： 中間体2－（3，5－ビスートリフルオロメチル－フェニル）－N－〔4－
 （4－フルオロ－2－メチル－フェニル）－1－メチルスルファニルメチル－1H－ピラ
 ゴロ〔3，4－b〕ピリジン－5－イル〕－N－メチル－イソブチルアミドの調製：

一般手順 I I I による下記の間のカップリング：

－ ピラゾローピリジン中間体：2－（3，5－ビスートリフルオロメチル－フェニル）
 －N－〔4－（4－フルオロ－2－メチル－フェニル）－1H－ピラゾロ〔3，4－b〕
 ピリジン－5－イル〕－N－メチル－イソブチルアミド（I－B－1）

と、クロロメチルスルファニルメタン（市販されている）

この化合物を次の工程で直接使用した。

【0104】

第2工程：

上記中間体を CH_2Cl_2 に溶解し、mCPBA（2当量）を加えた。室温で1時間後
 、反応混合物を CH_2Cl_2 で希釈し、 $NaHCO_3$ 水溶液で洗浄した。有機相を Na_2
 SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮し、分取HPLCにより精製して、標記化合物を白色の
 固体（33%）として得た。ES－MS m/e ：631.1（ $M+H^+$ ）。

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
C 0 7 B 61/00 (2006.01) B 0 1 J 23/44 Z
C 0 7 B 61/00 3 0 0

(74)代理人 100135873
弁理士 小澤 圭子
(74)代理人 100116528
弁理士 三宅 俊男
(74)代理人 100122736
弁理士 小國 泰弘
(74)代理人 100122747
弁理士 田中 洋子
(74)代理人 100132540
弁理士 生川 芳徳
(74)代理人 100146031
弁理士 柴田 明夫
(72)発明者 ヤブロンスキー, フィリップ
フランス国、エフー6 8 4 4 0 ステンブルヌールーオー、リュ・ドゥ・ルエムシュヴィラー 2
(72)発明者 ネットコフエン, マティアス
ドイツ国、7 9 6 3 9 グレンツァッハーヴィレン、リュッテヴェーク 3
(72)発明者 パティニーーアダン, アンジェリーク
フランス国、エフー6 8 1 2 8 ロズノー、リュ・デ・シャン 2 7
(72)発明者 ラトニ, アサヌ
フランス国、エフー6 8 4 4 0 ハプスハイム、ルイ・パストゥール 4
(72)発明者 シュタードラー, ハインツ
スイス国、ツェーハー4 0 5 3 パーゼル、ドルナシャーシュトラーセ 1 5 4

審査官 東 裕子

(56)参考文献 特表2009-510044 (JP, A)
特表2009-510043 (JP, A)
特表2004-518662 (JP, A)
特表2004-509891 (JP, A)
特表2009-530233 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C 0 7 D 4 7 1 / 0 0
CAplus/REGISTRY (STN)