

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5140427号
(P5140427)

(45) 発行日 平成25年2月6日 (2013.2.6)

(24) 登録日 平成24年11月22日 (2012.11.22)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 487/04 (2006.01)

C O 7 D 487/04 1 4 5

A 6 1 K 31/5025 (2006.01)

C O 7 D 487/04 C S P

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/5025

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 31/04 (2006.01)

A 6 1 P 9/00

請求項の数 11 (全 45 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2007-528875 (P2007-528875)
 (86) (22) 出願日 平成17年8月31日 (2005.8.31)
 (65) 公表番号 特表2008-511586 (P2008-511586A)
 (43) 公表日 平成20年4月17日 (2008.4.17)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2005/054266
 (87) 国際公開番号 W02006/024640
 (87) 国際公開日 平成18年3月9日 (2006.3.9)
 審査請求日 平成20年8月25日 (2008.8.25)
 (31) 優先権主張番号 04104221.9
 (32) 優先日 平成16年9月2日 (2004.9.2)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 507229021
 ニコメッド ゲゼルシャフト ミット ベ
 シュレンクテル ハフツング
 N y c o m e d G m b H
 ドイツ連邦共和国 コンスタンツ ビイク
 ーグルデンーシュトラッセ 2
 B y k - G u l d e n - S t r . 2 ,
 D - 7 8 4 6 7 K o n s t a n z , G
 e r m a n y
 (74) 代理人 100061815
 弁理士 矢野 敏雄
 (74) 代理人 100099483
 弁理士 久野 琢也

最終頁に続く

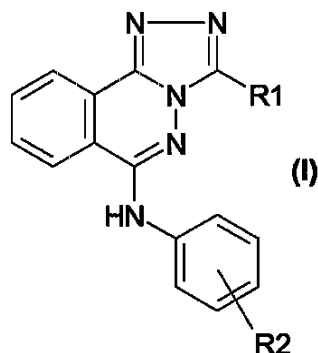
(54) 【発明の名称】 トリアゾロフタラジン

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I

【化 1】



〔式中、

R 1 は、- U - A であり、その際、

U は、直接的な結合又はメチレン (- C H ₂ -) であり、A は、フェニル、ピリジニル、チオフェニル又は、R 1 1 及び / 又は R 1 1 1 で置換され
たフェニルであり、その際、

R 1 1 は、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、完全にもしくは大部分がフッ素で置換された $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、フェノキシ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル、モルホリノ又はジ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルアミノであり、

R 1 1 1 は、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシル又は $C_1 \sim C_4$ - アルキルであり、

R 2 は、アミノ、カルボキシル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル、 $-N(H)-C(O)$ R 3 又は $-C(O)-N(R 4)$ R 5 であり、その際、

R 3 は、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_2 \sim C_4$ - アルケニル、 $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル、トリフルオロメチル、フェニル、R 3 1 及びノ又は R 3 1 1 で置換されたフェニル、フラニル、イミダゾール - 4 - イル、ピリジニル、R 3 2 で置換された $C_1 \sim C_4$ - アルキル又は 1 N - (R 3 3) - ピペリジニルであり、その際、

R 3 1 は、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、ハロゲン、ニトロ、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル、 $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキルメトキシ、モルホリノ又はモノ - もしくはジ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルアミノであり、

R 3 1 1 は、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、ヒドロキシル又は $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキルメトキシであるか、又は R 3 1 及び R 3 1 1 は、一緒になって、 $C_1 \sim C_2$ - アルキレンジオキシ基であり、

R 3 2 は、ヒドロキシル、フェニル - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、フェニル、R 3 2 1 及びノ又は R 3 2 1 1 で置換されたフェニル、モノ - もしくはジ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルアミノ、モルホリノ又は 4 N - (R 3 2 2) - ピペラジン - 1 - イルであり、その際、

R 3 2 1 は、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、ハロゲン、ニトロ、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル、 $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキルメトキシ又はモノ - もしくはジ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルアミノであり、

R 3 2 1 1 は、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、ヒドロキシル又は $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキルメトキシであるか、又は R 3 2 1 及び R 3 2 1 1 は、一緒になって、 $C_1 \sim C_2$ - アルキレンジオキシ基であり、

R 3 2 2 は、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルであり、

R 3 3 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル又は $C_1 \sim C_4$ - アルキルカルボニルであり、

R 4 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、R 4 1 で置換された $C_2 \sim C_4$ - アルキル、フェニル、R 4 2 及びノ又は R 4 2 1 で置換されたフェニル又はピリジニルであり、その際、

R 4 1 は、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、モノ - もしくはジ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルアミノ又はモルホリノであり、

R 4 2 は、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、ハロゲン、ニトロ、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル、 $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキルメトキシ又はモノ - もしくはジ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルアミノであり、

R 4 2 1 は、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、ヒドロキシル又は $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキルメトキシであるか、又は R 4 2 及び R 4 2 1 は、一緒になって、 $C_1 \sim C_2$ - アルキレンジオキシ基であり、

R 5 は、水素又は $C_1 \sim C_4$ - アルキルであるか、又は R 4 及び R 5 は、一緒になって、これらが結合される窒素原子を含んで、複素環の基 H e t を形成し、その際、

H e t は、モルホリノ又は 4 N - ($C_1 \sim C_4$ - アルキル) - ピペラジン - 1 - イルである] で示される化合物並びにこれらの化合物の塩。

【請求項 2】

式 I で示され、その式中、

R 1 は、 $-U-A$ であり、その際、

U は、直接的な結合又はメチレン ($-CH_2-$) であり、

A は、フェニル、ピリジニル、チオフェニル、ジ - ($C_1 \sim C_4$ - アルコキシ) - フェニル又は R 1 1 で置換されたフェニルであり、その際、

10

20

30

40

50

R 1 1 は、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、完全にもしくは大部分がフッ素で置換された $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、フェノキシ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル、モルホリノ又はジ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルアミノであり、

R 2 は、アミノ、カルボキシル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル、 $-N(H)-C(O)$ R 3 又は $-C(O)-N(R 4)$ R 5 であり、その際、

R 3 は、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_2 \sim C_4$ - アルケニル、 $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル、トリフルオロメチル、フェニル、R 3 1 で置換されたフェニル、フラニル、イミダゾール - 4 - イル、ピリジニル、R 3 2 で置換された $C_1 \sim C_4$ - アルキル又は 1 N - (R 3 3) - ピペリジニルであり、その際、

10

R 3 1 は、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、モルホリノ又はジ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルアミノであり、

R 3 2 は、ヒドロキシル、フェニル - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、フェニル、R 3 2 1 で置換されたフェニル、ジ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルアミノ、モルホリノ又は 4 N - (R 3 2 2) - ピペラジン - 1 - イルであり、その際、

R 3 2 1 は、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシであり、

R 3 2 2 は、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルであり、

R 3 3 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル又は $C_1 \sim C_4$ - アルキルカルボニルであり、

R 4 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、R 4 1 で置換された $C_2 \sim C_4$ - アルキル、フェニル、R 4 2 で置換されたフェニル又はピリジニルであり、その際、

20

R 4 1 は、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、ジ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルアミノ又はモルホリノであり、

R 4 2 は、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ又はジ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルアミノであり、

R 5 は、水素又は $C_1 \sim C_4$ - アルキルであるか、又は R 4 及び R 5 は、一緒になって、これらが結合される窒素原子を含んで、複素環の基 H e t を形成し、その際、

H e t は、モルホリノ又は 4 N - ($C_1 \sim C_4$ - アルキル) - ピペラジン - 1 - イルである、請求項 1 記載の化合物並びにこれらの化合物の塩。

【請求項 3】

式 I で示され、その式中、

R 1 は、 $-U-A$ であり、その際、

30

U は、直接的な結合又はメチレン ($-CH_2-$) であり、

A は、フェニル、ピリジニル、チオフェニル、ジメトキシフェニル又は R 1 1 で置換されたフェニルであり、その際、

R 1 1 は、メチル、*t* - ブチル、塩素、フッ素、臭素、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、フェノキシ、メトキシカルボニル、モルホリノ又はジメチルアミノであり、

R 2 は、アミノ、カルボキシル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル、 $-N(H)-C(O)$ R 3 又は $-C(O)-N(R 4)$ R 5 であり、その際、

R 3 は、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_2 \sim C_4$ - アルケニル、 $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル、トリフルオロメチル、フェニル、R 3 1 で置換されたフェニル、フラニル、イミダゾール - 4 - イル、ピリジニル、R 3 2 で置換された $C_1 \sim C_4$ - アルキル又は 1 N - (R 3 3) - ピペリジニルであり、その際、

40

R 3 1 は、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、モルホリノ又はジ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルアミノであり、

R 3 2 は、ヒドロキシル、フェニル - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、フェニル、R 3 2 1 で置換されたフェニル、ジ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルアミノ、モルホリノ又は 4 N - (R 3 2 2) - ピペラジン - 1 - イルであり、その際、

R 3 2 1 は、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシであり、

R 3 2 2 は、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルであり、

R 3 3 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル又は $C_1 \sim C_4$ - アルキルカルボニルであり、

50

R 4 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、R 4 1 で置換された $C_2 \sim C_4$ - アルキル、フェニル、R 4 2 で置換されたフェニル又はピリジニルであり、その際、

R 4 1 は、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、ジ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルアミノ又はモルホリノであり、

R 4 2 は、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ又はジ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルアミノであり、

R 5 は、水素又は $C_1 \sim C_4$ - アルキルであるか、又は R 4 及び R 5 は、一緒になって、これらが結合される窒素原子を含んで、複素環の基 H e t を形成し、その際、

H e t は、モルホリノ又は 4 N - ($C_1 \sim C_4$ - アルキル) - ピペラジン - 1 - イルである、請求項 1 記載の化合物並びにこれらの化合物の塩。

【請求項 4】

式 I で示され、その式中、

R 1 は、- U - A であり、その際、

U は、直接的な結合又はメチレン ($-CH_2-$) であり、

A は、フェニル又は R 1 1 で置換されたフェニルであり、その際、

R 1 1 は、メチル、塩素、フッ素、臭素、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、メトキシ、フェノキシ、メトキシカルボニル又はジメチルアミノであり、

R 2 は、アミノ、カルボキシル、メトキシカルボニル、 $-N(H)-C(O)R_3$ 又は $-C(O)-N(R_4)R_5$ であり、その際、

R 3 は、メチル、ビニル、シクロプロピル、シクロヘキシル、トリフルオロメチル、フェニル、R 3 1 で置換されたフェニル、フラニル、イミダゾール - 4 - イル、ピリジニル、R 3 2 で置換された $C_1 \sim C_2$ - アルキル又は 1 N - (R_{33}) - ピペリジニルであり、その際、

R 3 1 は、メトキシ、モルホリノ又はジメチルアミノであり、

R 3 2 は、ヒドロキシル、ベンジルオキシ、メトキシ、フェニル、R 3 2 1 で置換されたフェニル、ジメチルアミノ、モルホリノ又は 4 N - メチル - ピペラジン - 1 - イルであり、その際、

R 3 2 1 は、メトキシであり、

R 3 3 は、水素、メチル又はアセチルであり、

R 4 は、水素、メチル、2 - (R_{41}) - エチル、フェニル、R 4 2 で置換されたフェニル又はピリジニルであり、その際、

R 4 1 は、ヒドロキシル、メトキシ、ジメチルアミノ又はモルホリノであり、

R 4 2 は、メトキシ又はジメチルアミノであり、

R 5 は、水素又はメチルであるか、又は R 4 及び R 5 は、一緒になって、これらが結合される窒素原子を含んで、複素環の基 H e t を形成し、その際、

H e t は、モルホリノ又は 4 N - メチル - ピペラジン - 1 - イルである、請求項 1 記載の化合物並びにこれらの化合物の塩。

【請求項 5】

式 I で示され、その式中、

R 1 は、- U - A であり、その際、

U は、直接的な結合であり、

A は、フェニル又は R 1 1 で置換されたフェニルであり、その際、

R 1 1 は、フッ素、臭素、トリフルオロメチル又はメトキシであり、

R 2 は、フェニル環がトリアゾロフタラジン骨格のアミノ基に結合される結合位置に対してメタ位又はパラ位で結合されており、かつアミノ、カルボキシル、メトキシカルボニル、 $-N(H)-C(O)R_3$ 又は $-C(O)-N(R_4)R_5$ であり、その際、

R 3 は、メチル、ビニル、シクロプロピル、シクロヘキシル、トリフルオロメチル、フェニル、R 3 1 で置換されたフェニル、フラニル、イミダゾール - 4 - イル、ピリジニル、R 3 2 で置換された $C_1 \sim C_2$ - アルキル又は 1 N - (R_{33}) - ピペリジニルであり、その際、

R 3 1 は、メトキシ、モルホリノ又はジメチルアミノであり、

R 3 2 は、ヒドロキシル、ベンジルオキシ、メトキシ、フェニル、R 3 2 1 で置換されたフェニル、ジメチルアミノ、モルホリノ又は 4 N - メチル - ピペラジン - 1 - イルであり、その際、

R 3 2 1 は、メトキシであり、

R 3 3 は、水素、メチル又はアセチルであり、

R 4 は、水素、メチル、2 - (R 4 1) - エチル、フェニル、R 4 2 で置換されたフェニル又はピリジニルであり、その際、

R 4 1 は、ヒドロキシル、メトキシ、ジメチルアミノ又はモルホリノであり、

R 4 2 は、メトキシ又はジメチルアミノであり、

R 5 は、水素又はメチルであるか、又は R 4 及び R 5 は、一緒になって、これらが結合される窒素原子を含んで、複素環の基 H e t を形成し、その際、

H e t は、モルホリノ又は 4 N - メチル - ピペラジン - 1 - イルである、請求項 1 記載の化合物並びにこれらの化合物の塩。

【請求項 6】

式 I で示され、その式中、

R 1 は、- U - A であり、その際、

U は、直接的な結合であり、

A は、フェニル又は R 1 1 で置換されたフェニルであり、その際、

R 1 1 は、フッ素、臭素、塩素、トリフルオロメチル、メチル又はメトキシであり、

R 2 は、フェニル環がトリアゾロフタラジン骨格のアミノ基に結合される結合位置に対してメタ位又はパラ位で結合されており、かつアミノ、カルボキシル、メトキシカルボニル、- N (H) - C (O) R 3 又は - C (O) - N (R 4) R 5 であり、その際、

R 3 は、メチル、ビニル、シクロプロピル、シクロヘキシル、トリフルオロメチル、フェニル、R 3 1 で置換されたフェニル、フラニル、イミダゾール - 4 - イル、ピリジニル、R 3 2 で置換された C₁ ~ C₂ - アルキル又は 1 N - (R 3 3) - ピペリジニルであり、その際、

R 3 1 は、メトキシ、モルホリノ又はジメチルアミノであり、

R 3 2 は、ヒドロキシル、ベンジルオキシ、メトキシ、フェニル、R 3 2 1 で置換されたフェニル、ジメチルアミノ、モルホリノ又は 4 N - メチル - ピペラジン - 1 - イルであり、その際、

R 3 2 1 は、メトキシであり、

R 3 3 は、水素、メチル又はアセチルであり、

R 4 は、水素、メチル、2 - (R 4 1) - エチル、フェニル、R 4 2 で置換されたフェニル又はピリジニルであり、その際、

R 4 1 は、ヒドロキシル、メトキシ、ジメチルアミノ又はモルホリノであり、

R 4 2 は、メトキシ又はジメチルアミノであり、

R 5 は、水素又はメチルであるか、又は R 4 及び R 5 は、一緒になって、これらが結合される窒素原子を含んで、複素環の基 H e t を形成し、その際、

H e t は、モルホリノ、4 N - メチル - ピペラジン - 1 - イル又は 4 N - エチル - ピペラジン - 1 - イルである、請求項 1 記載の化合物並びにこれらの化合物の塩。

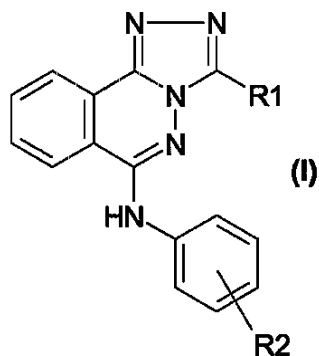
【請求項 7】

請求項 1 から 6 までのいずれか 1 項記載の式 I の化合物であって、その式中、R 1 が 4 - メトキシ - フェニル、2 - メトキシ - フェニル、2 - ブロモ - フェニル、2 - フルオロ - フェニル、2 - (トリフルオロメチル) - フェニル、2 - クロロ - フェニル、4 - ブロモ - フェニル又は 2 - メチル - フェニルである化合物並びにこれらの化合物の塩。

【請求項 8】

式 I

【化 1】



10

の化合物であって、以下の群：

シクロプロパンカルボン酸 { 4 - [3 - (4 - メトキシ - フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イルアミノ } - フェニル } - アミド、

シクロプロパンカルボン酸 { 3 - [3 - (4 - メトキシ - フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イルアミノ } - フェニル } - アミド、

1 - { 4 - [3 - (4 - メトキシ - フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イルアミノ } - フェニル } - 1 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - メタノン、

20

1 - { 4 - [3 - (4 - メトキシ - フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イルアミノ } - フェニル } - 1 - モルホリン - 4 - イルメタノン、

1 - { 3 - [3 - (4 - メトキシ - フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イルアミノ } - フェニル } - 1 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - メタノン、又は

1 - { 3 - [3 - (4 - メトキシ - フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イルアミノ } - フェニル } - 1 - モルホリン - 4 - イルメタノン

から選択される化合物。

【請求項 9】

請求項 1 から 8 までのいずれか 1 項記載の 1 種以上の式 I の化合物と一緒に慣用の医薬品賦形剤及び / 又は助剤を含有する、肺炎又は敗血症ショックにおける急性呼吸窮迫症候群 (A R D S) の治療用の医薬組成物。

30

【請求項 10】

請求項 1 から 8 までのいずれか 1 項記載の 1 種以上の式 I の化合物と一緒に慣用の医薬品賦形剤及び / 又は助剤を含有する、急性気道疾患及び慢性気道疾患の治療用の医薬組成物。

【請求項 11】

請求項 1 から 8 までのいずれか 1 項記載の 1 種以上の式 I の化合物と一緒に慣用の医薬品賦形剤及び / 又は助剤を含有する、鼻炎、気管支炎、気管支喘息、肺気腫及び C O P D の治療用の医薬組成物。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、医薬組成物の製造のための医薬品工業で利用できる新規のトリアゾロフタラジン誘導体に関する。

【0002】

公知の背景技術

トリアゾロフタラジンは、当該技術分野から公知である。例えば、E P 8 5 8 4 0 号、W O 9 8 / 0 4 5 5 9 号、W O 9 8 / 5 0 3 8 5 号、W O 9 9 / 0 6 4 0 7 号 (U S 6 3 1 3 1 2 5 号)、W O 0 2 / 0 8 3 1 4 0 号、U S 6 5 2 5 0 5 5 号、E P 0 7 2 8 7 5

50

9号 (US 6001830号); J. Med. Chem., (1988), 31, 1115-1123; J. Med. Chem., (2004), 47, 1807-1822 及び J. Med. Chem., (2004), 47, 2176-2179 は、種々の置換型を有するトリアゾロフタラジンを記載している。

【0003】

しかしながら、本発明の意味内のアニリノ置換されたトリアゾロフタラジン誘導体は、それらには決して開示されていなかった。

【0004】

しかしながら更に、トリアゾロフタラジン誘導体は、PDE2インヒビターとしては決して説明されていなかった。

10

【0005】

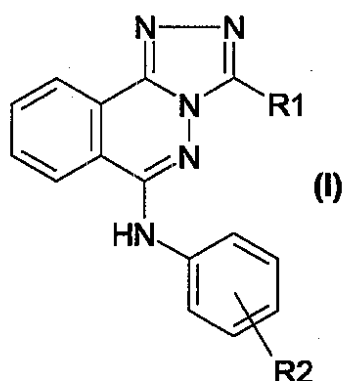
発明の開示

目下、以下に非常に詳細に説明する新規のトリアゾロフタラジン誘導体が意想外かつ特に有利な特性を有することが判明した。

【0006】

従って、本発明は、第一の態様(態様a)においては、式I

【化1】



20

[式中、

30

R1は、-U-Aであり、その際、

Uは、直接的な結合又はメチレン(-CH₂-)であり、

Aは、フェニル、ピリジニル、チオフェニル又は、R11及び/又はR111で置換されたフェニルであり、その際、

R11は、C₁~C₄-アルキル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、C₁~C₄-アルコキシ、完全にもしくは大部分がフッ素で置換されたC₁~C₄-アルコキシ、フェノキシ、C₁~C₄-アルコキシカルボニル、モルホリノ又はジ-C₁~C₄-アルキルアミノであり、

R111は、C₁~C₄-アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシル又はC₁~C₄-アルキルであり、

40

R2は、アミノ、カルボキシル、C₁~C₄-アルコキシカルボニル、-N(H)-C(O)R3又は-C(O)-N(R4)R5であり、その際、

R3は、C₁~C₄-アルキル、C₂~C₄-アルケニル、C₃~C₇-シクロアルキル、トリフルオロメチル、フェニル、R31及び/又はR311で置換されたフェニル、フラニル、イミダゾール-4-イル、ピリジニル、R32で置換されたC₁~C₄-アルキル又は1N-(R33)-ピペリジニルであり、その際、

R31は、C₁~C₄-アルコキシ、ハロゲン、ニトロ、C₁~C₄-アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、C₁~C₄-アルコキシカルボニル、C₃~C₇-シクロアルキルメトキシ、モルホリノ又はモノ-もしくはジ-C₁~C₄-アルキルアミノであり、

R311は、C₁~C₄-アルコキシ、ハロゲン、C₁~C₄-アルキル、ヒドロキシル又は

50

$C_3 \sim C_7$ - シクロアルキルメトキシであるか、又は R_3 1 及び R_3 1 1 は、一緒になって、 $C_1 \sim C_2$ - アルキレンジオキシ基であり、

R_3 2 は、ヒドロキシル、フェニル - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、フェニル、 R_3 2 1 及び / 又は R_3 2 1 1 で置換されたフェニル、モノ - もしくはジ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルアミノ、モルホリノ又は $4N - (R_3 2 2) -$ ピペラジン - 1 - イルであり、その際、

R_3 2 1 は、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、ハロゲン、ニトロ、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル、 $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキルメトキシ又はモノ - もしくはジ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルアミノであり、

R_3 2 1 1 は、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、ヒドロキシル又は $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキルメトキシであるか、又は R_3 2 1 及び R_3 2 1 1 は、一緒になって、 $C_1 \sim C_2$ - アルキレンジオキシ基であり、

R_3 2 2 は、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルであり、

R_3 3 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル又は $C_1 \sim C_4$ - アルキルカルボニルであり、

R_4 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 R_4 1 で置換された $C_2 \sim C_4$ - アルキル、フェニル、 R_4 2 及び / 又は R_4 2 1 で置換されたフェニル又はピリジニルであり、その際、

R_4 1 は、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、モノ - もしくはジ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルアミノ又はモルホリノであり、

R_4 2 は、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、ハロゲン、ニトロ、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル、 $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキルメトキシ又はモノ - もしくはジ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルアミノであり、

R_4 2 1 は、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、ヒドロキシル又は $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキルメトキシであるか、又は R_4 2 及び R_4 2 1 は、一緒になって、 $C_1 \sim C_2$ - アルキレンジオキシ基であり、

R_5 は、水素又は $C_1 \sim C_4$ - アルキルであるか、又は R_4 及び R_5 は、一緒になって、これらが結合される窒素原子を含んで、複素環の基 Het を形成し、その際、

Het は、モルホリノ又は $4N - (C_1 \sim C_4 - \text{アルキル}) -$ ピペラジン - 1 - イルである] で示される化合物並びにこれらの化合物の塩に関する。

【0007】

$C_1 \sim C_4$ - アルキルは、直鎖状又は分枝鎖状の 1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキル基である。例は、ブチル基、イソブチル基、*s* - ブチル基、*t* - ブチル基、プロピル基、イソプロピル基、特にエチル基及びメチル基である。

【0008】

$C_2 \sim C_4$ - アルキルは、直鎖状又は分枝鎖状の 2 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキル基を表す。例は、ブチル基、イソブチル基、*s* - ブチル基、*t* - ブチル基、プロピル基、イソプロピル基及びエチル基である。

【0009】

$C_3 \sim C_7$ - シクロアルキルは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル及びシクロヘプチルを表し、そのうちシクロプロピル、シクロペンチル及びシクロヘキシルが特に挙げられるべきである。

【0010】

$C_2 \sim C_4$ - アルケニルは、2 ~ 4 個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖のアルケニル基である。例は、エテニル (ビニル) 基、2 - ブテニル基、3 - ブテニル基、1 - プロペニル基及び 2 - プロペニル基 (アリル基) である。

【0011】

本発明の意味上の範囲内ではハロゲンは、ヨウ素又は、特に臭素、塩素又はフッ素である。

【0012】

$C_1 \sim C_4$ - アルコキシは、酸素原子の他に直鎖状又は分枝鎖状の 1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキル基を有する基を表す。挙げられる例は、ブトキシ、イソブトキシ、*s* - ブ

10

20

30

40

50

トキシ、*t*-ブトキシ、プロボキシ、イソプロボキシ及び、有利にはエトキシ基及びメトキシ基である。

【0013】

$C_1 \sim C_4$ -アルコキシカルボニルは、前記 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ基の1つが結合されているカルボニル基である。例は、メトキシカルボニル基 ($CH_3O-C(O)-$) 及びエトキシカルボニル基 ($CH_3CH_2O-C(O)-$) である。

【0014】

$C_3 \sim C_7$ -シクロアルキルメトキシは、シクロプロピルメトキシ、シクロブチルメトキシ、シクロペンチルメトキシ、シクロヘキシルメトキシ及びシクロヘプチルメトキシを表し、そのうちシクロプロピルメトキシ及びシクロペンチルメトキシが強調されるべきである。

10

【0015】

$C_1 \sim C_2$ -アルキレンジオキシは、例えばメチレンジオキシ ($-O-CH_2-O-$) 基又はエチレンジオキシ ($-O-CH_2-CH_2-O-$) 基を表す。

【0016】

完全にもしくは大部分がフッ素で置換された $C_1 \sim C_4$ -アルコキシは、例えば 2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロボキシ基、ペルフルオロエトキシ基、1, 2, 2-トリフルオロエトキシ基、特に 1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ基、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ基、トリフルオロメトキシ基及びジフルオロメトキシ基であり、そのうちジフルオロメトキシ基が好ましい。この関連での"大部分が"とは、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ基中の水素原子の半分より多くがフッ素原子により置換されていることを意味する。

20

【0017】

ジ- $C_1 \sim C_4$ -アルキルアミノは、前記の2個の異なる又は2個の同一の $C_1 \sim C_4$ -アルキル基によって置換されたアミノ基を示す。例は、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基及びジイソプロピル基である。

【0018】

ジ-($C_1 \sim C_4$ -アルコキシ)-フェニルは、任意の可能な位置で、同一又は異なっており前記の $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ基の2個によって置換されているフェニル基を表す。

【0019】

モノ-もしくはジ- $C_1 \sim C_4$ -アルキルアミノ基は、窒素原子の他に、前記の $C_1 \sim C_4$ -アルキル基の1つ又は2つを含有する。ジ- $C_1 \sim C_4$ -アルキルアミノ基、特にジメチルアミノ、ジエチルアミノ及びジイソプロピルアミノ基が有利である。

30

【0020】

フェニル- $C_1 \sim C_4$ -アルコキシは、フェニル基によって置換されている前記の $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ基の1つを表す。挙げられる例は、ベンジルオキシ基及びフェネトキシ基である。

【0021】

$C_1 \sim C_4$ -アルキルカルボニルは、カルボニル基であって、そこに前記の $C_1 \sim C_4$ -アルキル基の1つが結合されている基である。一例は、アセチル基 ($CH_3C(O)-$) である。

40

【0022】

本願で挙げられる複素環基は、特に示されない限りは、その全ての可能な異性形を指す。

【0023】

本願で挙げられる複素環基は、特に示されない限りは、特にその全ての可能な位置異性体を指す。

【0024】

例えば、ピリジル又はピリジニルという用語は、単独で又は別の基の部分として、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル及びピリジン-4-イルを表し；又は 1N-(R33)-ピペリジニルは、1N-(R33)-ピペリジン-2-イル、1N-(R33)-

50

ピペリジン - 3 - イル及び 1 N - (R 3 3) - ピペリジン - 4 - イルを含む。

【 0 0 2 5 】

1 N - (R 3 3) - ピペリジニルは、R 3 3 により窒素原子で置換されたピペリジニル基、例えばピペリジン - 2 - イル、ピペリジン - 3 - イル及びピペリジン - 4 - イルからなる群から選択される任意の基であって、R 3 3 によってその窒素原子で置換されている基を表す。

【 0 0 2 6 】

4 N - (R 3 2 2) - ピペラジン - 1 - イルは、ピペラジン - 1 - イル基であって、その窒素原子上で 4 位において R 3 2 2 によって置換された基を表す。

【 0 0 2 7 】

4 N - (C₁ ~ C₄ - アルキル) - ピペラジン - 1 - イルは、ピペラジン - 1 - イル基であって、その窒素原子で 4 位において前記の C₁ ~ C₄ - アルキル基の 1 つによって置換された基、例えば 4 N - メチル - ピペラジン - 1 - イルを表す。

【 0 0 2 8 】

2 - (R 4 1) - エチルは、2 位で R 4 1 によって置換されたエチル基を表す。

【 0 0 2 9 】

本発明の意味においては、本発明による化合物の 2 個の構造部が "結合" を意味する構成を介して結合されている場合には、前記の 2 個の部は、単結合を介して互いに直接結合されていると解されるべきである。

【 0 0 3 0 】

本願に示されるように置換された成分は、特に記載がない限り任意の可能な位置で置換されていてよい。

【 0 0 3 1 】

式 I の化合物の置換基 R 2 は、フェニル環がアミノ基に結合される結合位置に対してオルト位、メタ位又はパラ位で結合されてよく、その際、メタ位又は、特にパラ位での結合が好ましい。

【 0 0 3 2 】

任意の置換基が任意の成分中に 1 回以上存在する場合には、各定義は無関係である。

【 0 0 3 3 】

本発明による化合物についての適当な塩（置換基に依存して）は全ての酸付加塩又は塩基との全ての塩である。薬学で慣用に使用される薬理学的に認容性の無機及び有機の酸及び塩基のそれが特に挙げられる。これらの好適なものは、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硝酸、硫酸、酢酸、クエン酸、D - グルコン酸、安息香酸、2 - (4 - ヒドロキシベンゾイル) 安息香酸、酪酸、スルホサリチル酸、マレイン酸、ラウリン酸、リンゴ酸、フマル酸、コハク酸、シュウ酸、酒石酸、エンボン酸、ステアリン酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸又は 3 - ヒドロキシ - 2 - ナフトエ酸のような酸との、一方では、水不溶性の酸付加塩、特に水溶性の酸付加塩であり、その際、前記の酸は塩調製において（一塩基酸又は多塩基酸のどちらが考慮されるかに依存して、そしてどの塩が望ましいかに依存して）等モル量比又はそれとは異なる比で使用される。

【 0 0 3 4 】

他方で、置換によっては塩基との塩も適当である。塩基との塩の例としては、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、アルミニウム、マグネシウム、チタン、アンモニウム、メグルミン又はグアニジニウムの塩であり、その際、この場合にも塩基は塩調製において等モル量比又はそれとは異なる比で使用される。

【 0 0 3 5 】

本発明による化合物の工業的規模での製造の間に、例えばプロセス生成物として得ることができる薬理学的に非認容性の塩は当業者に公知の方法によって薬理学的に認容性の塩に変換される。

【 0 0 3 6 】

専門知識によれば、本発明による化合物並びにそれらの塩は、例えば結晶形で単離され

10

20

30

40

50

た場合に、種々の量の溶剤を含有してよい。従って本発明の範囲内では、本発明による化合物の全ての溶媒和物及び、特に全ての水和物、及びまた本発明による化合物の塩の全ての溶媒和物及び、特に全ての水和物が包含される。

【 0 0 3 7 】

挙げるに値する本発明による化合物は、式 I で示され、その式中、

R 1 は、- U - A であり、その際、

U は、直接的な結合又はメチレン (- C H ₂ -) であり、

A は、フェニル、ピリジニル、チオフェニル、ジ - (C ₁ ~ C ₄ - アルコキシ) - フェニル又は R 1 1 で置換されたフェニルであり、その際、

R 1 1 は、C ₁ ~ C ₄ - アルキル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、C ₁ ~ C ₄ - アルコキシ、完全にもしくは大部分がフッ素で置換された C ₁ ~ C ₄ - アルコキシ、フェノキシ、C ₁ ~ C ₄ - アルコキシカルボニル、モルホリノ又はジ - C ₁ ~ C ₄ - アルキルアミノであり、

R 2 は、アミノ、カルボキシル、C ₁ ~ C ₄ - アルコキシカルボニル、- N (H) - C (O) R 3 又は - C (O) - N (R 4) R 5 であり、その際、

R 3 は、C ₁ ~ C ₄ - アルキル、C ₂ ~ C ₄ - アルケニル、C ₃ ~ C ₇ - シクロアルキル、トリフルオロメチル、フェニル、R 3 1 で置換されたフェニル、フラニル、イミダゾール - 4 - イル、ピリジニル、R 3 2 で置換された C ₁ ~ C ₄ - アルキル又は 1 N - (R 3 3) - ピペリジニルであり、その際、

R 3 1 は、C ₁ ~ C ₄ - アルコキシ、モルホリノ又はジ - C ₁ ~ C ₄ - アルキルアミノであり、

R 3 2 は、ヒドロキシル、フェニル - C ₁ ~ C ₄ - アルコキシ、C ₁ ~ C ₄ - アルコキシ、フェニル、R 3 2 1 で置換されたフェニル、ジ - C ₁ ~ C ₄ - アルキルアミノ、モルホリノ又は 4 N - (R 3 2 2) - ピペラジン - 1 - イルであり、その際、

R 3 2 1 は、C ₁ ~ C ₄ - アルコキシであり、

R 3 2 2 は、C ₁ ~ C ₄ - アルキルであり、

R 3 3 は、水素、C ₁ ~ C ₄ - アルキル又は C ₁ ~ C ₄ - アルキルカルボニルであり、

R 4 は、水素、C ₁ ~ C ₄ - アルキル、R 4 1 で置換された C ₂ ~ C ₄ - アルキル、フェニル、R 4 2 で置換されたフェニル又はピリジニルであり、その際、

R 4 1 は、ヒドロキシル、C ₁ ~ C ₄ - アルコキシ、ジ - C ₁ ~ C ₄ - アルキルアミノ又はモルホリノであり、

R 4 2 は、C ₁ ~ C ₄ - アルコキシ又はジ - C ₁ ~ C ₄ - アルキルアミノであり、

R 5 は、水素又は C ₁ ~ C ₄ - アルキルであるか、又は R 4 及び R 5 は、一緒になって、これらが結合される窒素原子を含んで、複素環の基 H e t を形成し、その際、

H e t は、モルホリノ又は 4 N - (C ₁ ~ C ₄ - アルキル) - ピペラジン - 1 - イルである、化合物並びにこれらの化合物の塩である。

【 0 0 3 8 】

より挙げるに値する本発明による化合物は、式 I で示され、その式中、

R 1 は、- U - A であり、その際、

U は、直接的な結合又はメチレン (- C H ₂ -) であり、

A は、フェニル、ピリジニル、チオフェニル、ジメトキシフェニル又は R 1 1 で置換されたフェニルであり、その際、

R 1 1 は、メチル、t - ブチル、塩素、フッ素、臭素、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、フェノキシ、メトキシカルボニル、モルホリノ又はジメチルアミノであり、

R 2 は、アミノ、カルボキシル、C ₁ ~ C ₄ - アルコキシカルボニル、- N (H) - C (O) R 3 又は - C (O) - N (R 4) R 5 であり、その際、

R 3 は、C ₁ ~ C ₄ - アルキル、C ₂ ~ C ₄ - アルケニル、C ₃ ~ C ₇ - シクロアルキル、トリフルオロメチル、フェニル、R 3 1 で置換されたフェニル、フラニル、イミダゾール - 4 - イル、ピリジニル、R 3 2 で置換された C ₁ ~ C ₄ - アルキル又は 1 N - (R 3 3) - ピ

ペリジニルであり、その際、

R 3 1 は、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、モルホリノ又はジ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルアミノであり、

R 3 2 は、ヒドロキシル、フェニル - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、フェニル、R 3 2 1 で置換されたフェニル、ジ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルアミノ、モルホリノ又は 4 N - (R 3 2 2) - ピペラジン - 1 - イルであり、その際、

R 3 2 1 は、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシであり、

R 3 2 2 は、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルであり、

R 3 3 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル又は $C_1 \sim C_4$ - アルキルカルボニルであり、

R 4 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、R 4 1 で置換された $C_2 \sim C_4$ - アルキル、フェニル、R 4 2 で置換されたフェニル又はピリジニルであり、その際、

R 4 1 は、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、ジ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルアミノ又はモルホリノであり、

R 4 2 は、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ又はジ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルアミノであり、

R 5 は、水素又は $C_1 \sim C_4$ - アルキルであるか、又は R 4 及び R 5 は、一緒になって、これらが結合される窒素原子を含んで、複素環の基 H e t を形成し、その際、

H e t は、モルホリノ又は 4 N - ($C_1 \sim C_4$ - アルキル) - ピペラジン - 1 - イルである、化合物並びにこれらの化合物の塩である。

【 0 0 3 9 】

特に挙げるに値する本発明による化合物は、式 I で示され、その式中、

R 1 は、- U - A であり、その際、

U は、直接的な結合又はメチレン (- C H₂ -) であり、

A は、フェニル又は R 1 1 で置換されたフェニルであり、その際、

R 1 1 は、メチル、塩素、フッ素、臭素、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、メトキシ、フェノキシ、メトキシカルボニル又はジメチルアミノであり、

R 2 は、アミノ、カルボキシル、メトキシカルボニル、- N (H) - C (O) R 3 又は - C (O) - N (R 4) R 5 であり、その際、

R 3 は、メチル、ピニル、シクロプロピル、シクロヘキシル、トリフルオロメチル、フェニル、R 3 1 で置換されたフェニル、フラニル、イミダゾール - 4 - イル、ピリジニル、R 3 2 で置換された $C_1 \sim C_2$ - アルキル又は 1 N - (R 3 3) - ピペリジニルであり、その際、

R 3 1 は、メトキシ、モルホリノ又はジメチルアミノであり、

R 3 2 は、ヒドロキシル、ベンジルオキシ、メトキシ、フェニル、R 3 2 1 で置換されたフェニル、ジメチルアミノ、モルホリノ又は 4 N - メチル - ピペラジン - 1 - イルであり、その際、

R 3 2 1 は、メトキシであり、

R 3 3 は、水素、メチル又はアセチルであり、

R 4 は、水素、メチル、2 - (R 4 1) - エチル、フェニル、R 4 2 で置換されたフェニル又はピリジニルであり、その際、

R 4 1 は、ヒドロキシル、メトキシ、ジメチルアミノ又はモルホリノであり、

R 4 2 は、メトキシ又はジメチルアミノであり、

R 5 は、水素又はメチルであるか、又は R 4 及び R 5 は、一緒になって、これらが結合される窒素原子を含んで、複素環の基 H e t を形成し、その際、

H e t は、モルホリノ又は 4 N - メチル - ピペラジン - 1 - イルである、化合物並びにこれらの化合物の塩である。

【 0 0 4 0 】

殊に挙げるに値する本発明による化合物は、式 I で示され、その式中、

R 1 は、- U - A であり、その際、

U は、直接的な結合であり、

A は、フェニル又は R 1 1 で置換されたフェニルであり、その際、

R 1 1 は、フッ素、臭素、トリフルオロメチル又はメトキシであり、
その際、特に、

R 1 は、4 - メトキシ - フェニル、2 - メトキシ - フェニル、2 - ブロモ - フェニル、2 - フルオロ - フェニル又は2 - (トリフルオロメチル) - フェニルであり、

R 2 は、フェニル環がトリアゾロフタラジン骨格のアミノ基に結合される結合位置に対してメタ位又はパラ位で結合されており、かつアミノ、カルボキシル、メトキシカルボニル、- N (H) - C (O) R 3 又は - C (O) - N (R 4) R 5 であり、その際、

R 3 は、メチル、ビニル、シクロプロピル、シクロヘキシル、トリフルオロメチル、フェニル、R 3 1 で置換されたフェニル、フラニル、イミダゾール - 4 - イル、ピリジニル、R 3 2 で置換された C₁ ~ C₂ - アルキル又は1 N - (R 3 3) - ピペリジニルであり、その際、

R 3 1 は、メトキシ、モルホリノ又はジメチルアミノであり、

R 3 2 は、ヒドロキシル、ベンジルオキシ、メトキシ、フェニル、R 3 2 1 で置換されたフェニル、ジメチルアミノ、モルホリノ又は4 N - メチル - ピペラジン - 1 - イルであり、その際、

R 3 2 1 は、メトキシであり、

R 3 3 は、水素、メチル又はアセチルであり、

R 4 は、水素、メチル、2 - (R 4 1) - エチル、フェニル、R 4 2 で置換されたフェニル又はピリジニルであり、その際、

R 4 1 は、ヒドロキシル、メトキシ、ジメチルアミノ又はモルホリノであり、

R 4 2 は、メトキシ又はジメチルアミノであり、

R 5 は、水素又はメチルであるか、又はR 4 及びR 5 は、一緒になって、これらが結合される窒素原子を含んで、複素環の基 H e t を形成し、その際、

H e t は、モルホリノ又は4 N - メチル - ピペラジン - 1 - イルである、化合物並びにこれらの化合物の塩である。

【 0 0 4 1 】

強調されるべきは、式 I で示され、その式中、

R 1 は、- U - A であり、その際、

U は、直接的な結合であり、

A は、フェニル又はR 1 1 で置換されたフェニルであり、その際、

R 1 1 は、フッ素、臭素、塩素、トリフルオロメチル、メチル又はメトキシであり、

R 2 は、フェニル環がトリアゾロフタラジン骨格のアミノ基に結合される結合位置に対してメタ位又はパラ位で結合されており、かつアミノ、カルボキシル、メトキシカルボニル、- N (H) - C (O) R 3 又は - C (O) - N (R 4) R 5 であり、その際、

R 3 は、メチル、ビニル、シクロプロピル、シクロヘキシル、トリフルオロメチル、フェニル、R 3 1 で置換されたフェニル、フラニル、イミダゾール - 4 - イル、ピリジニル、R 3 2 で置換された C₁ ~ C₂ - アルキル又は1 N - (R 3 3) - ピペリジニルであり、その際、

R 3 1 は、メトキシ、モルホリノ又はジメチルアミノであり、

R 3 2 は、ヒドロキシル、ベンジルオキシ、メトキシ、フェニル、R 3 2 1 で置換されたフェニル、ジメチルアミノ、モルホリノ又は4 N - メチル - ピペラジン - 1 - イルであり、その際、

R 3 2 1 は、メトキシであり、

R 3 3 は、水素、メチル又はアセチルであり、

R 4 は、水素、メチル、2 - (R 4 1) - エチル、フェニル、R 4 2 で置換されたフェニル又はピリジニルであり、その際、

R 4 1 は、ヒドロキシル、メトキシ、ジメチルアミノ又はモルホリノであり、

R 4 2 は、メトキシ又はジメチルアミノであり、

R 5 は、水素又はメチルであるか、又はR 4 及びR 5 は、一緒になって、これらが結合される窒素原子を含んで、複素環の基 H e t を形成し、その際、

H e t は、モルホリノ、4 N - メチル - ピペラジン - 1 - イル又は 4 N - エチル - ピペラジン - 1 - イルである、化合物並びにこれらの化合物の塩である。

【 0 0 4 2 】

本発明による化合物において特に関心が持たれるのは、本発明の範囲内で、以下の実施態様の 1 つ又は可能であれば、それより多くにより包含される式 I の化合物である：

本発明による化合物の特定の一実施態様（実施態様 1）は、式 I で示され、その式中、U が直接的な結合であり、かつ A がフェニル又は R 1 1 で置換されたフェニルである化合物を指す。

【 0 0 4 3 】

本発明による化合物の特定のもう一つの実施態様（実施態様 2）は、式 I で示され、その式中、U が直接的な結合であり、かつ A がピリジニル又はチオフェニル、例えばピリジン - 4 - イルである化合物を指す。

10

【 0 0 4 4 】

本発明による化合物の特定のもう一つの実施態様（実施態様 3）は、式 I で示され、その式中、U がメチレンであり、かつ A がフェニル又は R 1 1 で置換されたフェニルである化合物を指す。

【 0 0 4 5 】

本発明による化合物の特定のもう一つの実施態様（実施態様 3 - 1）は、式 I で示され、その式中、R 1 が - U - A であり、その際、U がメチレン（ - C H₂ - ）であり、かつ A がフェニル又は R 1 1 で置換されたフェニルである化合物を指す。

20

【 0 0 4 6 】

本発明による化合物の特定のもう一つの実施態様（実施態様 3 - 1 - 1）は、式 I で示され、その式中、R 1 が（4 - メトキシ - フェニル） - メチルである化合物並びにこれらの化合物の塩を指す。

【 0 0 4 7 】

本発明による化合物の特定のもう一つの実施態様（実施態様 4）は、式 I で示され、その式中、U がメチレンであり、かつ A がピリジニル又はチオフェニル、例えばチオフェン - 2 - イルである化合物を指す。

【 0 0 4 8 】

本発明による化合物の特定のもう一つの実施態様（実施態様 5）は、式 I で示され、その式中、R 2 が - N（H） - C（O）R 3 である化合物を指す。

30

【 0 0 4 9 】

本発明による化合物の特定のもう一つの実施態様（実施態様 6）は、式 I で示され、その式中、R 2 が - C（O） - N（R 4）R 5 である化合物を指す。

【 0 0 5 0 】

本発明による化合物の特定のもう一つの実施態様（実施態様 7）は、式 I で示され、その式中、R 1 が（4 - メトキシ - フェニル） - メチル又は 4 - メトキシ - フェニルである化合物を指す。

【 0 0 5 1 】

本発明による化合物の特定のもう一つの実施態様（実施態様 8）は、式 I で示され、その式中、R 1 が 4 - メトキシ - フェニルである化合物を指す。

40

【 0 0 5 2 】

本発明による化合物の特定のもう一つの実施態様（実施態様 9）は、式 I で示され、その式中、R 1 が（4 - メトキシ - フェニル） - メチル、2 - ヒドロキシ - フェニル、フェニル、3 - メトキシカルボニル - フェニル又は 4 - メトキシ - フェニル、2 - メトキシ - フェニル、2 - ブロモ - フェニル、2 - フルオロ - フェニル又は 2 - （トリフルオロメチル） - フェニル又は 2 - クロロ - フェニル、4 - ブロモ - フェニル、2 - メチル - フェニルである化合物を指す。

【 0 0 5 3 】

本発明による化合物の特定のもう一つの実施態様（実施態様 10）は、式 I で示され、

50

その式中、R₁が4-メトキシ-フェニル、2-メトキシ-フェニル、2-ブロモ-フェニル、2-フルオロ-フェニル又は2-(トリフルオロメチル)-フェニルである化合物を指す。

【0054】

本発明による化合物の特定のもう一つの実施態様(実施態様11)は、式Iで示され、その式中、R₁が2-ブロモ-フェニルである化合物を指す。

【0055】

本発明による化合物の特定のもう一つの実施態様(実施態様12)は、式Iで示され、その式中、R₂が-N(H)-C(O)R₃であり、その際、R₃が1N-H-ピペリジニル、殊に1N-H-ピペリジン-2-イル又は1N-H-ピペリジン-3-イルである化合物を指す。

10

【0056】

本発明による特定のもう一つの実施態様(実施態様13)は、式Iで示され、その式中、R₂が、フェニル環がトリアゾロフタラジン骨格のアミノ基に結合されている結合位置に対してメタ位で結合されている化合物を指す。

【0057】

本発明による特定のもう一つの実施態様(実施態様14)は、式Iで示され、その式中、R₂が、フェニル環がトリアゾロフタラジン骨格のアミノ基に結合されている結合位置に対してパラ位で結合されている化合物を指す。

【0058】

20

本発明による化合物の特定のもう一つの実施態様(実施態様15)は、以下の：
R₁が4-メトキシ-フェニルである；
R₂が、フェニル環がトリアゾロフタラジン骨格のアミノ基に結合されている結合位置に対してパラ位で結合されている；及び
R₂が-N(H)-C(O)R₃であり、その際、R₃が1N-H-ピペリジニルである；
の1つ又は複数を含む化合物並びにこれらの化合物の塩を指す。

【0059】

本発明による化合物の特定の一群は、式Iで示され、その式中、R₁が4-メトキシ-フェニル又は2-ブロモ-フェニルであり、R₂が、フェニル環がトリアゾロフタラジン骨格のアミノ基に結合されている結合位置に対してパラ位で結合されており、かつ-N(H)-C(O)R₃であり、その際、R₃が1N-H-ピペリジニル、殊に1N-H-ピペリジン-2-イル又は1N-H-ピペリジン-3-イルである化合物を指す。

30

【0060】

本発明による化合物は、例えば以下のようにして、かつ以下に特記される反応工程に従って、又は特に以下の実施例に例として記載されるようにして、又はそれと同様にもしくは類似に当業者に公知の製造手法又は合成ストラテジーに従って製造することができる。

【0061】

以下の反応式1に示されるように、式Iで示される化合物であって、その式中のR₁及びR₂が、前記化合物が構成される求核置換反応の条件に適した化合物は、式IIで示され、その式中、Xが好適な離脱基、特に塩素である相応の化合物から、式IIIの相応のアニン誘導体との反応によって得ることができる。

40

【0062】

前記の求核置換反応は、以下の実施例に記載されるように又は当業者に公知のように実施することができ；従って、反応物の反応性に依存して、該反応は、それらの反応相手を溶剤を用いずに一緒に溶解させるか又はそれらの反応相手を好適な溶剤、例えばN,N-ジメチルホルムアミド中で、好適な塩基、例えば水素化ナトリウム又は炭酸カリウムの存在下で、反応を進行可能にする温度(この温度は、例えば反応物、周囲温度、高められた温度又は使用される溶剤の還流温度に応じて、又は好適な条件下で、それを上回ってよい)で、場合によりマイクロ波照射下で実施することができる。式IIIの化合物は公知で

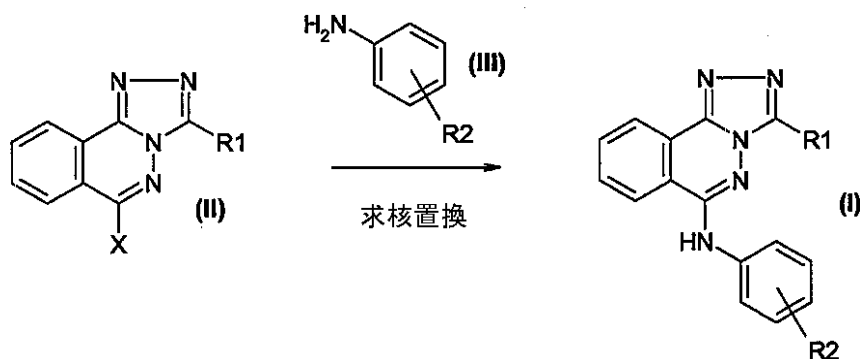
50

あるか、又は公知のようにして得ることができる。式 I I の化合物は、ここで後に記載されるようにして得ることができる。

【 0 0 6 3 】

反応式 1

【 化 2 】



10

【 0 0 6 4 】

以下に示される式 I a で示され、その式中、R 1 及び R 3 が前記の意味、殊に前記の反応式 1 で示された合成戦略によって到達できない意味を有するイソアミドは、以下の反応式 2 に示されるように、式 I a で示され、その式中、R 1 が前記の意味を有する化合物を、式 R 3 - C (O) Y で示され、その式中、Y が好適な離脱基、例えば塩素である化合物により、当業者に自体慣用の条件下でアシル化することによって得ることができる。

20

【 0 0 6 5 】

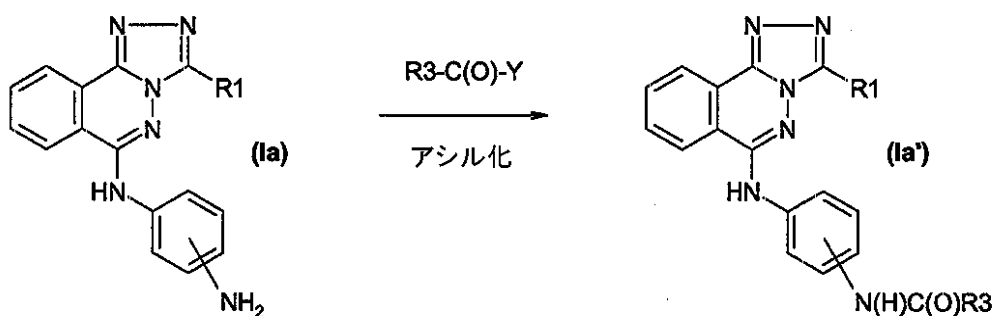
選択的に、式 I a の化合物は、式 I a の相応の化合物及び式 R 3 - C (O) Y で示され、その式中、Y はヒドロキシルである相応の化合物から、当業者に公知のアミド結合カップリング剤との反応によって、当業者に慣用の条件下で製造することもできる。当業者に公知のアミド結合架橋試薬の挙げられる例は、カルボジイミド（例えばジシクロヘキシルカルボジイミド又は、有利には 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩）、アゾジカルボン酸誘導体（例えばジエチルアゾジカルボキシレート）、ウロニウム塩〔例えば O - (ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N , N , N , N - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート又は 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〕及び N , N ' - カルボニルジイミダゾールである。本発明の範囲では、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩（ E D C 又は E D C 1 ）が特に挙げられるべきである。

30

【 0 0 6 6 】

反応式 2

【 化 3 】



40

【 0 0 6 7 】

式 R 3 - C (O) Y の化合物は、公知であるか又は公知のようにして得ることができる

50

。

【 0 0 6 8 】

式 I a の化合物は、反応式 1 に示され、かつ前記のようにしてジアミノベンゼンを用いることによって直接的に得ることができるか、又はこれらの化合物は、式 I で示され、その式中、R 1 が前記の意味を有し、かつ R 2 がニトロである化合物のニトロ基を、好適な還元剤、例えば二塩化スズを用いて還元することによって得ることができる。式 I で示され、その式中、R 1 が前記の意味を有し、かつ R 2 がニトロである化合物は、反応式 1 に従って得ることができる。

【 0 0 6 9 】

以下に示される式 I b で示され、その式中、R 1、R 4 及び R 5 が前記の意味、殊に前記の反応式 1 に示される合成戦略によって到達できない意味を有するアミドは、以下の反応式 3 に示されるようにして、式 I b で示され、その式中、R 1 が前記の意味を有する安息香酸を、式 HN (R 4) R 5 の相応のアミンによるアミド化によって、当業者に自体慣用の条件下で得ることができる。

10

【 0 0 7 0 】

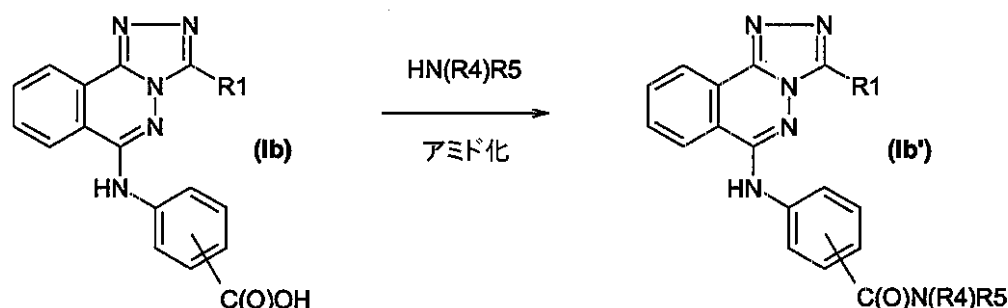
前記のアミド化反応は、好適なアミド結合架橋試薬、例えば前記のアミド結合架橋試薬、特に 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (E D O 又は E D C I) の存在下で実施することができる。

【 0 0 7 1 】

反応式 3

20

【 化 4 】



30

【 0 0 7 2 】

式 HN (R 4) R 5 の化合物は公知であるか、又は公知のようにして得ることができる。

。

【 0 0 7 3 】

式 I b で示され、その式中、R 1 が前記の意味を有する安息香酸は、式 I で示され、その式中、R 2 が C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、特にメトキシカルボニルである相応のエステル化合物の鹼化によって製造することができる。

【 0 0 7 4 】

式 I で示され、その式中、R 1 が前記の意味を有し、かつ R 2 が C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、特にメトキシカルボニルである化合物は、反応式 1 に従って得ることができる。

40

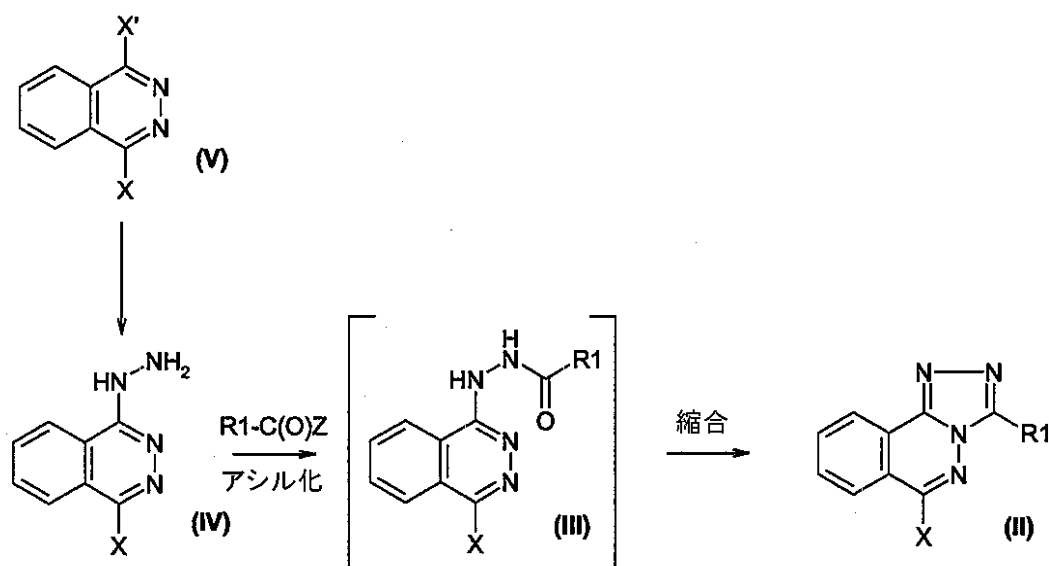
【 0 0 7 5 】

式 I I の出発化合物は、反応式 4 に示されるようにして又は以下の実施例に明記されるようにして得ることができるか、又はこれらの化合物は、例えば R . W . C a r l i n g e t a l . , J . M e d . C h e m . V o l . 4 7 , N o . 7 , 1 8 0 7 - 1 8 2 2 (2 0 0 4) から当該技術分野で公知であるか、又はこれらの化合物は、公知の手順に従って又は当該技術分野に記載される化合物と同様にもしくは類似にして製造することができる。

【 0 0 7 6 】

50

反応式 4
【化 5】



【0077】

式 I I で示され、その式中、R 1 が前記の意味を有し、かつ X が好適な離脱基、特に塩素である化合物は、式 I V の相応の化合物から、一段階で、式 R 1 - C (O) Z で示され、その式中、Z が好適な離脱基、例えば塩素である相応の化合物による環化反応によって、又は、二段階で、式 I I I で示される単離可能な中間体であって、式 I V の化合物のアシル化によって得ることができ、かつ縮合反応によって式 I I の所望の化合物へと更に反応させることができる中間体を介して、それらのいずれかで得ることができる。前記反応は、以下の実施例に記載されるようにして、又は当業者に公知の条件下で、又はそれに類似の当該技術分野で公知の反応と同様にして実施することができる。このように、前記の一工程の環化反応は、J . Med . Chem . Vol . 3 1 , 1 9 8 8 , p . 1 1 1 5 に記載されるのと同様にして、好適な溶剤、例えばトルエン、ピリジン又はジオキサン中で、好適な塩基（例えばトリエチルアミン）の存在下に、高められた温度又は使用される溶剤の還流温度で実施することができる。

20
30

【0078】

式 I V の化合物は、式 V で示され、その式中、X 及び X' が同じであってよく、かつ好適な離脱基である、特に X 及び X' が両者とも塩素である化合物及びヒドラジンの求核置換によって得ることができる。

【0079】

式 R 1 - C (O) Z の化合物及び式 V の化合物は、公知であるか又は公知のようにして得ることができる。

【0080】

本発明による式 I の一定の化合物を、当該技術分野で知られる合成戦略及び当業者に自明の慣用の反応によって、例えば前記のようにして変換して、更なる式 I の化合物とすることができることは、当業者に理解されているべきである。

40

【0081】

更に当業者には、多数の反応中心が出発化合物又は中間体化合物に存在する場合には、1 つ以上の反応中心を反応が所望の反応中心だけで行われるように保護基で封鎖する必要があることもあることは知られている。多数の証明された保護基の使用のための詳細な記載は、例えば "Protective Groups in Organic Synthesis", T . Greene and P . Wuts 著 (John Wiley & Sons , Inc . 1 9 9 9 , 3 r d E d) 又は "Protecting Groups (Theme Foundations Organic Chemistry Series N

50

Group)", P. Kocienski 著 (Thieme Medical Publishers, 2000) で述べられている。

【0082】

本発明による式 I の物質は、自体公知の方法で、例えば減圧下で溶剤を留去し、そして得られた残留物を適当な溶剤から再結晶させるか、又は慣用の精製法の 1 つ、例えば適当な担体材料上でのカラムクロマトグラフィーを実施することによって単離及び精製される。

【0083】

塩は、遊離の化合物を所望の酸又は塩基を含有する適当な溶剤（例えばケトン、例えばアセトン、メチルエチルケトン又はメチルイソブチルケトン、エーテル、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン又はジオキサン、塩素化炭化水素、塩化メチレン又はクロロホルム又は低分子量の脂肪族アルコール、例えばエタノール又はイソプロパノール）中に、又は所望の酸又は塩基がその後に添加される溶剤中に溶解させることによって得られる。塩は、付加塩のための非溶剤を用いる濾過、再沈殿、沈殿又は溶剤の蒸発によって得られる。得られた塩を、遊離の化合物に変換してよく、該化合物はまたアルカリ性化又は酸性化によって塩に変換してもよい。前記のように、薬理学的に非認容性の塩を薬理学的に認容性の塩に変換できる。

【0084】

適宜、本発明に挙げられる転化は、当業者に自体公知の方法と類似して又は同様にして実施することができる。

【0085】

当業者はその知識に基づいて、本発明の明細書中に示され記載されたこれらの合成経路に基づいて、式 I の化合物に関して他の可能な合成経路をどのように見いだすかを知っている。全てのこれらの他の可能な合成経路もまた本発明を構成する部分である。

【0086】

本発明を詳細に説明するが、本発明の範囲はこれらの記載される特性又は実施態様のみに制限されるものではない。当業者に明らかなように、記載される本発明に対する改変、類推、変更、誘導、対応及び適合はこの分野で知られる知識及び / 又は、特に本発明の開示（例えば明示、暗示又は本来の開示）に基づき、付随する特許請求の範囲によって定義される本発明の主旨及び範囲から逸脱することなくなされてよい。

【0087】

以下の実施例は本発明を更に説明するものであり、それを制限するものではない。同様に製造方法が明記されていない他の式 I の化合物は、同様又は類似に又は当業者に公知の方法で慣用の処理技術を用いて製造できる。

【0088】

以下の実施例に、特に最終化合物として挙げられる本発明による式 I の化合物並びにそれらの塩は、本発明の有利な対象である。

【0089】

実施例において、MS は、質量スペクトルを表し、calc. は計算値を表し、found. は、実測値を表し、かつ他の略語は、当業者に自体慣用の意味を有する。

【0090】

実施例

最終化合物：

1. N - [3 - (4 - メトキシフェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イル] - ベンゼン - 1 , 4 - ジアミン

1.0 g の 6 - クロロ - 3 - (4 - メトキシ - フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン (化合物 A 1) 及び 2.7 g の p - フェニレン - ジアミンを、170 で 5 時間撹拌する。該反応混合物を、6 ml のエタノールで希釈し、そして沈殿物を吸引濾過する。該固体を、N, N - ジメチルホルムアミドから再結晶化させて、1.04 g の表題化合物 (融点 : 295) が得られる。

【 0 0 9 1 】

EF: C₂₂H₁₈N₆O (382.43)

実測値: [M+1] 383.3

【 0 0 9 2 】

選択的な反応手順 I :

1 0 0 m g の 6 - クロロ - 3 - (4 - メトキシ - フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン (化合物 A 1)、1 ~ 3 ミリモルの好適なアニリン誘導体及び 3 0 m g の炭酸カリウムを、2 . 5 m l の N , N - ジメチルホルムアミド中で、1 4 0 で 4 時間又は 2 0 0 で 1 0 分間、マイクロ波照射下に攪拌する。該反応混合物を、ジクロロメタン / 水又は水酸化ナトリウム溶液で希釈し、その沈殿物を吸引濾過し、水で洗

10

【 0 0 9 3 】

選択的な反応手順 I I :

2 . 5 ミリモルの好適なアニリン誘導体及び 2 . 5 ミリモルの水素化ナトリウム (6 0 %) を、2 . 5 m l の N , N - ジメチルホルムアミド中で、1 0 0 m g の 6 - クロロ - 3 - (4 - メトキシ - フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン (化合物 A 1) で、周囲温度で処理する。1 0 分後に、該反応混合物を水に添加し、その沈殿物を吸引濾過し、そして該固体を N , N - ジメチルホルムアミド中で再結晶化させる。

【 0 0 9 4 】

選択的な後処理手順 :

その生成物をカラムクロマトグラフィーによってシリカゲルを介して精製する。

20

【 0 0 9 5 】

2 . N - [3 - (4 - メトキシフェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イル] - ベンゼン - 1 , 3 - ジアミン

6 - クロロ - 3 - (4 - メトキシ - フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン (化合物 A 1) 及び m - フェニレン - ジアミンから出発して、表題化合物は、化合物 1 について記載した手順の 1 つと同様にして得ることができる。

【 0 0 9 6 】

m.p.: 295 °C

EF: C₂₂H₁₈N₆O (382.43)

実測値: [M+1] 383.3

30

【 0 0 9 7 】

N - [3 - (4 - メトキシフェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イル] - ベンゼン - 1 , 4 - ジアミン (化合物 1) 及び好適なカルボン酸誘導体から出発して、以下の化合物 3 ~ 2 6 は、化合物 2 2 に記載されるのと同様にして得ることができる。

【 0 0 9 8 】

3 . C - ジメチルアミノ - N - { 4 - [3 - (4 - メトキシ - フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イルアミノ] - フェニル } - アセトアミド

40

C₂₆H₂₅N₇O₂MS: calc. C₂₆H₂₅N₇O₂ (467.53) 実測値 [M+1] 467.9

【 0 0 9 9 】

4 . 2 - メトキシ - N - { 4 - [3 - (4 - メトキシ - フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イルアミノ] - フェニル } - アセトアミド

C₂₅H₂₂N₆O₃MS: calc. C₂₅H₂₂N₆O₃ (454.49) 実測値 [M+1] 454.8

【 0 1 0 0 】

5 . 3 - メトキシ - N - { 4 - [3 - (4 - メトキシ - フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イルアミノ] - フェニル } - プロピオンアミ

50

ド

C26 H24 N6 O3 MS: calc. C26 H24 N6 O3 (468.52)実測値 [M+1] 469.0

【 0 1 0 1 】

6 . 3 - メトキシ - N - { 4 - [3 - (4 - メトキシ - フェニル) - [1 , 2 , 4]
トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イルアミノ } - フェニル } - ベンザミド

C30 H24 N6 O3 MS: calc. C30 H24 N6 O3 (516.56)実測値 [M+1] 516.9

【 0 1 0 2 】

7 . ジメチルアミノ - N - { 4 - [3 - (4 - メトキシ - フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イルアミノ } - フェニル } - ベンザミド 10

C31 H27 N7 O2 MS: calc. C31 H27 N7 O2 (529.61)実測値 [M+1] 529.7

【 0 1 0 3 】

8 . ジメチルアミノ - N - { 4 - [3 - (4 - メトキシ - フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イルアミノ } - フェニル } - ベンザミド

C31 H27 N7 O2 MS: calc. C31 H27 N7 O2 (529.61)実測値 [M+1] 530.0

【 0 1 0 4 】

9 . N - { 4 - [3 - (4 - メトキシ - フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イルアミノ } - フェニル } - イソニコチンアミド 20

C28 H21 N7 O2 MS: calc. C28 H21 N7 O2 (487.53)実測値 [M+1] 487.8

【 0 1 0 5 】

10 . N - { 4 - [3 - (4 - メトキシ - フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イルアミノ } - フェニル } - ニコチンアミド

C28 H21 N7 O2 MS: calc. C28 H21 N7 O2 (487.53)実測値 [M+1] 487.9

【 0 1 0 6 】

11 . 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸 { 4 - [3 - (4 - メトキシ - フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イルアミノ } - フェニル } - アミド 30

C26 H20 N8 O2 MS: calc. C26 H20 N8 O2 (476.50)実測値 [M+1] 476.7

【 0 1 0 7 】

12 . ピペリジン - 2 - カルボン酸 { 4 - [3 - (4 - メトキシ - フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イルアミノ } - フェニル } - アミド

C28 H27 N7 O2 MS: calc. C28 H27 N7 O2 (493.57)実測値 [M+1] 493.8

40

【 0 1 0 8 】

13 . ピペリジン - 3 - カルボン酸 { 4 - [3 - (4 - メトキシ - フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イルアミノ } - フェニル } - アミド

C28 H27 N7 O2 MS: calc. C28 H27 N7 O2 (493.57)実測値 [M+1] 493.8

【 0 1 0 9 】

14 . 1 - アセチル - ピペリジン - 4 - カルボン酸 { 4 - [3 - (4 - メトキシ - フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イルアミノ } - フェニル } - アミド

50

C30 H29 N7 O3 MS: calc. C30 H29 N7 O3 (535.61)実測値 [M+1] 535.9

【 0 1 1 0 】

15. N - { 4 - [3 - (4 - メトキシ - フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イルアミノ] - フェニル } - 2 - フェニル - アセトアミド

C30 H24 N6 O2 MS: calc. C30 H24 N6 O2 (500.56)実測値 [M+1] 500.9

【 0 1 1 1 】

16. 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - N - { 4 - [3 - (4 - メトキシ - フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イルアミノ] - フェニル } - アセトアミド

10

C31 H26 N6 O3 MS: calc. C31 H26 N6 O3 (530.59)実測値 [M+1] 531.0

【 0 1 1 2 】

17. 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - N - { 4 - [3 - (4 - メトキシ - フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イルアミノ] - フェニル } - アセトアミド

C24 H17 F3 N6 O2 MS: calc. C24 H17 F3 N6 O2 (478.44)実測値 [M+1] 478.8

【 0 1 1 3 】

18. シクロプロパンカルボン酸 { 4 - [3 - (4 - メトキシ - フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イルアミノ] - フェニル } - アミド

20

C26 H22 N6 O2 MS: calc. C26 H22 N6 O2 (450.50)実測値 [M+1] 450.8

【 0 1 1 4 】

19. シクロヘキサンカルボン酸 { 4 - [3 - (4 - メトキシ - フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イルアミノ] - フェニル } - アミド

C29 H28 N6 O2 MS: calc. C29 H28 N6 O2 (492.59)実測値 [M+1] 492.8

30

【 0 1 1 5 】

20. 2 - ベンジルオキシ - N - { 4 - [3 - (4 - メトキシ - フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イルアミノ] - フェニル } - アセトアミド

C31 H26 N6 O3 MS: calc. C31 H26 N6 O3 (530.59)実測値 [M+1] 530.9

【 0 1 1 6 】

21. フラン - 3 - カルボン酸 { 4 - [3 - (4 - メトキシ - フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イルアミノ] - フェニル } - アミド

40

C27 H20 N6 O3 MS: calc. C27 H20 N6 O3 (476.50)実測値 [M+1] 476.8

【 0 1 1 7 】

22. ピリジン - 2 - カルボン酸 { 4 - [3 - (4 - メトキシ - フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イルアミノ] - フェニル } - アミド

ピコリン酸 (0 . 27 ミリモル) 及び 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (0 . 27 ミリモル) を D M F (5 m L) 中に溶かした溶液に、 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (0 . 27 ミリモル) を添加し、引き続き N - [3 - (4 - メトキシフェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン

50

- 6 - イル] - ベンゼン - 1, 4 - ジアミン (化合物 1) (0.26 ミリモル) を添加する。該反応混合物を、室温で一晩攪拌し、そして真空中で濃縮させる。その残留物に水 (10 mL) を添加し、そして得られた沈殿物を濾過し、そして酢酸エチル及びジエチルエーテルで洗浄する。該固体を、トルエンを用いて共沸的に乾燥させることで、103 mg の表題化合物が淡褐色の固体として得られる。

【0118】

m.p.: 301°C - 305°C

C28 H21 N7 O2 MS: calc. C28 H21 N7 O2 (487.53) 実測値 [M+1] 487.9

【0119】

23. ピペリジン - 4 - カルボン酸 { 4 - [3 - (4 - メトキシ - フェニル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4 - a] フタラジン - 6 - イルアミノ] - フェニル } - アミド

C28 H27 N7 O2 MS: calc. C28 H27 N7 O2 (493.57) 実測値 [M+1] 494.2

【0120】

24. ピペリジン - 4 - カルボン酸 { 4 - [3 - (4 - メトキシ - フェニル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4 - a] フタラジン - 6 - イルアミノ] - フェニル } - アミド塩酸塩

C28 H28 Cl N7 O2 MS: calc. C28 H27 N7 O2 (493.57) 実測値 [M+1] 493.8

【0121】

25. N - { 4 - [3 - (4 - メトキシ - フェニル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4 - a] フタラジン - 6 - イルアミノ] - フェニル } - 2 - モルホリン - 4 - イル - アセトアミド

C28 H27 N7 O3 MS: calc. C28 H27 N7 O3 (509.57) 実測値 [M+1] 509.9

【0122】

26. N - { 4 - [3 - (4 - メトキシ - フェニル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4 - a] フタラジン - 6 - イルアミノ] - フェニル } - 2 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - アセトアミド

C29 H30 N8 O2 MS: calc. C29 H30 N8 O2 (522.61) 実測値 [M+1] 522.8

【0123】

化合物 67 ~ 70 から選択される好適なアミノ化合物及び好適なカルボン酸誘導体から出発して、以下の化合物 27 ~ 31 は、化合物 22 について記載したのと同様にして得ることができる。

【0124】

27. ピペリジン - 2 - カルボン酸 { 4 - [3 - (2 - トリフルオロメチル - フェニル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4 - a] フタラジン - 6 - イルアミノ] - フェニル } - アミド

C28 H24 F3 N7 O MS: calc. C28 H24 F3 N7 O (531.54) 実測値 [M+1] 532.1

【0125】

28. ピペリジン - 3 - カルボン酸 { 4 - [3 - (2 - ブロモ - フェニル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4 - a] フタラジン - 6 - イルアミノ] - フェニル } - アミド

C27 H24 Br N7 O MS: calc. C27 H24 Br N7 O (542.44) 実測値 [M+1] 542.2

【0126】

10

20

30

40

50

29. ピペリジン - 3 - カルボン酸 { 4 - [3 - (2 - トリフルオロメチル - フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イルアミノ] - フェニル } - アミド

C28 H24 F3 N7 O MS: calc. C28 H24 F3 N7 O (531.54) 実測値 [M+1] 532.6

【 0 1 2 7 】

30. ピペリジン - 2 - カルボン酸 { 4 - [3 - (2 - ブロモ - フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イルアミノ] - フェニル } - アミド

C27 H24 Br N7 O MS: calc. C27 H24 Br N7 O (542.44) 実測値 [M+1] 544.1

10

【 0 1 2 8 】

31. ピペリジン - 2 - カルボン酸 { 4 - [3 - (2 - メトキシ - フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イルアミノ] - フェニル } - アミド

C28 H27 N7 O2 MS: calc. C28 H27 N7 O2 (493.57) 実測値 [M+1] 494.1

【 0 1 2 9 】

6 - クロロ - 3 - (4 - メトキシ - フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン (化合物 A 1) 及び好適なアニリン誘導体から出発して、以下の化合物 32 ~ 34 は、化合物 1 について記載した手順の 1 つと同様にして得ることができる。

20

【 0 1 3 0 】

32. N - { 4 - [3 - (4 - メトキシフェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イルアミノ] - フェニル } - アセトアミド

C24 H20 N6 O2 (424.47) 実測値: [M+1] 425.3

【 0 1 3 1 】

33. N - { 4 - [3 - (4 - メトキシフェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イルアミノ] - フェニル } - ベンザミド

C29 H22 N6 O2 (486.54) m.p.: 323 °C

30

【 0 1 3 2 】

34. フラン - 2 - カルボン酸 { 4 - [3 - (4 - メトキシフェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イルアミノ] - フェニル } - アミド

C27 H20 N6 O3 (476.5) m.p.: 303 °C

【 0 1 3 3 】

N - [3 - (4 - メトキシフェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イル] - ベンゼン - 1 , 3 - ジアミン (化合物 2) 及び好適なカルボン酸誘導体から出発して、以下の化合物 35 ~ 63 は、化合物 22 に記載されるのと同様にして得ることができる。

40

【 0 1 3 4 】

35. シクロヘキサンカルボン酸 { 3 - [3 - (4 - メトキシ - フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イルアミノ] - フェニル } - アミド

C29 H28 N6 O2 MS: calc. C29 H28 N6 O2 (492.59) 実測値 [M+1] 492.9

【 0 1 3 5 】

36. N - { 3 - [3 - (4 - メトキシ - フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イルアミノ] - フェニル } - ベンザミド

50

C29 H22 N6 O2 MS: calc. C29 H22 N6 O2 (486.54)実測値 [M+1] 486.9

【 0 1 3 6 】

37. 2 - ベンジルオキシ - N - { 3 - [3 - (4 - メトキシ - フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イルアミノ] - フェニル } - アセトアミド

C31 H26 N6 O3 MS: calc. C31 H26 N6 O3 (530.59)実測値 [M+1] 530.9

【 0 1 3 7 】

38. シクロプロパンカルボン酸 { 3 - [3 - (4 - メトキシ - フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イルアミノ] - フェニル } - アミド

10

C26 H22 N6 O2 MS: calc. C26 H22 N6 O2 (450.50)実測値 [M+1] 451.0

【 0 1 3 8 】

39. 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - N - { 3 - [3 - (4 - メトキシ - フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イルアミノ] - フェニル } - アセトアミド

C24 H17 F3 N6 O2 MS: calc. C24 H17 F3 N6 O2 (478.44)実測値 [M+1] 478.7

20

【 0 1 3 9 】

40. フラン - 2 - カルボン酸 { 3 - [3 - (4 - メトキシ - フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イルアミノ] - フェニル } - アミド

C27 H20 N6 O3 MS: calc. C27 H20 N6 O3 (476.50)実測値 [M+1] 476.8

【 0 1 4 0 】

41. フラン - 3 - カルボン酸 { 3 - [3 - (4 - メトキシ - フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イルアミノ] - フェニル } - アミド

C27 H20 N6 O3 MS: calc. C27 H20 N6 O3 (476.50)実測値 [M+1] 476.9

30

【 0 1 4 1 】

42. 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸 { 3 - [3 - (4 - メトキシ - フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イルアミノ] - フェニル } - アミド

C26 H20 N8 O2 MS: calc. C26 H20 N8 O2 (476.50)実測値 [M+1] 476.8

【 0 1 4 2 】

43. C - ジメチルアミノ - N - { 3 - [3 - (4 - メトキシ - フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イルアミノ] - フェニル } - ベンザミド

40

C31 H27 N7 O2 MS: calc. C31 H27 N7 O2 (529.61)実測値 [M+1] 529.9

【 0 1 4 3 】

44. N - { 3 - [3 - (4 - メトキシ - フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イルアミノ] - フェニル } - イソニコチンアミド

C28 H21 N7 O2 MS: calc. C28 H21 N7 O2 (487.53)実測値 [M+1] 487.8

【 0 1 4 4 】

45. 2 - メトキシ - N - { 3 - [3 - (4 - メトキシ - フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イルアミノ] - フェニル } - アセトアミド

50

C25 H22 N6 O3 MS: calc. C25 H22 N6 O3 (454.49)実測値 [M+1] 454.8

【 0 1 4 5 】

46. 4 - メトキシ - N - { 3 - [3 - (4 - メトキシ - フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イルアミノ] - フェニル } - ベンザミド

C30 H24 N6 O3 MS: calc. C30 H24 N6 O3 (516.56)実測値 [M+1] 516.9

【 0 1 4 6 】

47. 3 - メトキシ - N - { 3 - [3 - (4 - メトキシ - フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イルアミノ] - フェニル } - ベンザミド 10

C30 H24 N6 O3 MS: calc. C30 H24 N6 O3 (516.56)実測値 [M+1] 516.8

【 0 1 4 7 】

48. 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - N - { 3 - [3 - (4 - メトキシ - フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イルアミノ] - フェニル } - アセトアミド

C31 H26 N6 O3 MS: calc. C31 H26 N6 O3 (530.59)実測値 [M+1] 531.0

【 0 1 4 8 】

49. N - { 3 - [3 - (4 - メトキシ - フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イルアミノ] - フェニル } - 2 - フェニル - アセトアミド 20

C30 H24 N6 O2 MS: calc. C30 H24 N6 O2 (500.56)実測値 [M+1] 500.9

【 0 1 4 9 】

50. N - { 3 - [3 - (4 - メトキシ - フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イルアミノ] - フェニル } - ニコチンアミド

C28 H21 N7 O2 MS: calc. C28 H21 N7 O2 (487.53)実測値 [M+1] 487.7

【 0 1 5 0 】

51. ジメチルアミノ - N - { 3 - [3 - (4 - メトキシ - フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イルアミノ] - フェニル } - ベンザミド 30

C31 H27 N7 O2 MS: calc. C31 H27 N7 O2 (529.61)実測値 [M+1] 529.9

【 0 1 5 1 】

52. C - ジメチルアミノ - N - { 3 - [3 - (4 - メトキシ - フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イルアミノ] - フェニル } - アセトアミド

C26 H25 N7 O2 MS: calc. C26 H25 N7 O2 (467.53)実測値 [M+1] 467.9

【 0 1 5 2 】

53. 3 - メトキシ - N - { 3 - [3 - (4 - メトキシ - フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イルアミノ] - フェニル } - プロピオンアミド 40

C26 H24 N6 O3 MS: calc. C26 H24 N6 O3 (468.52)実測値 [M+1] 469.0

【 0 1 5 3 】

54. 1 - アセチル - ピペリジン - 4 - カルボン酸 { 3 - [3 - (4 - メトキシ - フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イルアミノ] - フェニル } - アミド

C30 H29 N7 O3 MS: calc. C30 H29 N7 O3 (535.61)実測値 [M+1] 535.9

【 0 1 5 4 】

55. ピリジン - 2 - カルボン酸 { 3 - [3 - (4 - メトキシ - フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イルアミノ] - フェニル } - アミド

C28 H21 N7 O2 MS: calc. C28 H21 N7 O2 (487.53)実測値 [M+1] 487.8

【 0 1 5 5 】

56. ジメチルアミノ - N - { 3 - [3 - (4 - メトキシ - フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イルアミノ] - フェニル } - ベンザミド

10

C31 H27 N7 O2 MS: calc. C31 H27 N7 O2 (529.61)実測値 [M+1] 529.9

【 0 1 5 6 】

57. ピペリジン - 4 - カルボン酸 { 3 - [3 - (4 - メトキシ - フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イルアミノ] - フェニル } - アミド

C28 H27 N7 O2 MS: calc. C28 H27 N7 O2 (493.57)実測値 [M+1] 493.8

【 0 1 5 7 】

58. ピペリジン - 3 - カルボン酸 { 3 - [3 - (4 - メトキシ - フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イルアミノ] - フェニル } - アミド

20

C28 H27 N7 O2 MS: calc. C28 H27 N7 O2 (493.57)実測値 [M+1] 493.8

【 0 1 5 8 】

59. ピペリジン - 2 - カルボン酸 { 3 - [3 - (4 - メトキシ - フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イルアミノ] - フェニル } - アミド

C28 H27 N7 O2 MS: calc. C28 H27 N7 O2 (493.57)実測値 [M+1] 493.8

30

【 0 1 5 9 】

60. 2 - ヒドロキシ - N - { 3 - [3 - (4 - メトキシ - フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イルアミノ] - フェニル } - アセトアミド

C24 H20 N6 O3 MS: calc. C24 H20 N6 O3 (440.47)実測値 [M+1] 440.9

【 0 1 6 0 】

61. N - { 3 - [3 - (4 - メトキシ - フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イルアミノ] - フェニル } - アクリルアミド

40

C25 H20 N6 O2 MS: calc. C25 H20 N6 O2 (436.48)実測値 [M+1] 436.8

【 0 1 6 1 】

62. 1 - メチル - ピペリジン - 4 - カルボン酸 { 3 - [3 - (4 - メトキシ - フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イルアミノ] - フェニル } - アミド

C29 H29 N7 O2 MS: calc. C29 H29 N7 O2 (507.60)実測値 [M+1] 507.9

【 0 1 6 2 】

63. ジメチルアミノ - N - { 3 - [3 - (4 - メトキシ - フェニル) - [1 , 2 ,

50

4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イルアミノ] - フェニル } - ブチルアミド

C28 H29 N7 O2 MS: calc. C28 H29 N7 O2 (495.59) 実測値 [M+1] 495.9

【 0 1 6 3 】

化合物 7 1 ~ 7 4 から選択される好適なアミノ化合物及び好適なカルボン酸誘導体から出発して、以下の化合物 6 4 ~ 6 5 は、化合物 2 2 について記載したのと同様にして得ることができる。

【 0 1 6 4 】

6 4 . シクロプロパンカルボン酸 { 3 - [3 - (2 - フルオロ - フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イルアミノ] - フェニル } - アミド

10

C25 H19 F N6 O MS: calc. C25 H19 F N6 O (438.47) 実測値 [M+1] 439.1

【 0 1 6 5 】

6 5 . シクロプロパンカルボン酸 { 3 - [3 - (2 - メトキシ - フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イルアミノ] - フェニル } - アミド

C26 H22 N6 O2 MS: calc. C26 H22 N6 O2 (450.50) 実測値 [M+1] 451.1

20

【 0 1 6 6 】

6 - クロロ - 3 - (4 - メトキシ - フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン (化合物 A 1) 及び好適なアニリン誘導体から出発して、以下の化合物 6 6 は、化合物 1 について記載した手順の 1 つと同様にして得ることができる。

【 0 1 6 7 】

6 6 . N - { 3 - [3 - (4 - メトキシフェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イルアミノ] - フェニル } - アセトアミド

C24 H20 N6 O2 424.47 m.p.: 295 °C

【 0 1 6 8 】

A 2 ~ A 9 から選択される好適な出発化合物から出発して、以下の化合物 6 7 ~ 7 4 は、化合物 7 4 a に記載したのと同様の還元反応によって得ることができ；又は選択的に以下の化合物 6 7 ~ 7 4 a は、化合物 1 について記載したのと同様にして得ることができる。

30

【 0 1 6 9 】

6 7 . N - [3 - (2 - メトキシフェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イル] - ベンゼン - 1 , 4 - ジアミン

C22 H18 N6 O MS: calc. C22 H18 N6 O (382.43) 実測値 [M+1] 383.1

【 0 1 7 0 】

6 8 . N - [3 - (2 - フルオロフェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イル] - ベンゼン - 1 , 4 - ジアミン

40

6 9 . N - [3 - (2 - ブロモフェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イル] - ベンゼン - 1 , 4 - ジアミン

C21 H15 Br N6 MS: calc. C21 H15 Br N6 (431.30) 実測値 [M+1] 431.0

【 0 1 7 1 】

7 0 . N - [3 - (2 - トリフルオロメチル - フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イル] - ベンゼン - 1 , 4 - ジアミン

C22 H15 F3 N6 MS: calc. C22 H15 F3 N6 (420.40)実測値 [M+1] 421.0

【 0 1 7 2 】

7 1 . N - [3 - (2 - メトキシフェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イル] - ベンゼン - 1 , 3 - ジアミン

C22 H18 N6 O MS: calc. C22 H18 N6 O (382.43)実測値 [M+1] 383.1

【 0 1 7 3 】

7 2 . N - [3 - (2 - フルオロフェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イル] - ベンゼン - 1 , 3 - ジアミン

7 3 . N - [3 - (2 - ブロモフェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イル] - ベンゼン - 1 , 3 - ジアミン

C21 H15 Br N6 MS: calc. C21 H15 Br N6 (431.30)実測値 [M+1] 433.1

【 0 1 7 4 】

7 4 . N - [3 - (2 - トリフルオロメチル - フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イル] - ベンゼン - 1 , 3 - ジアミン

7 4 a . N - [3 - (2 - メチル - フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イル] - ベンゼン - 1 , 3 - ジアミン

(3 - ニトロ - フェニル) - (3 - o - トリル - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] - フタラジン - 6 - イル) - アミン (化合物 A 1 0) (2 6 3 m g 、 0 . 6 6 ミリモル) を氷酢酸と 3 7 % 塩酸との 2 : 1 混合物 (1 8 m l) 中に入れた懸濁液に、塩化スズ二水和物 (4 5 0 m g 、 1 . 9 9 ミリモル) を添加する。該混合物を 9 0 で 2 日間攪拌する。冷却した後に、その沈殿物を濾過し、そして濾液を濃縮する。残留物をカラムクロマトグラフィー (C H ₂ C l ₂ / M e O H 、 9 5 : 5) によって精製することで、 2 0 5 m g のオフホワイト色の固体が得られ、それをイソプロパノールと石油エーテルとの 1 : 1 混合物で磨りつぶすことで、 7 7 m g の表題化合物がオフホワイト色の針状物として得られる。

【 0 1 7 5 】

6 - クロロ - 3 - (4 - メトキシ - フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン (化合物 A 1) 及び好適なアニリン誘導体から出発して、以下の化合物 7 5 及び 7 6 は、化合物 1 について記載した手順の 1 つと同様にして得ることができる。

【 0 1 7 6 】

7 5 . 4 - [3 - (4 - メトキシフェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イルアミノ] - 安息香酸メチルエステル

C24 H19 N5 O3 425.45 実測値: [M+1] 426.4

【 0 1 7 7 】

7 6 . 3 - [3 - (4 - メトキシフェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イルアミノ] - 安息香酸メチルエステル

C24 H19 N5 O3 425.45 実測値: [M+1] 426.3

【 0 1 7 8 】

7 7 . 4 - [3 - (4 - メトキシフェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イルアミノ] - 安息香酸

4 0 m g の 4 - [3 - (4 - メトキシフェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イルアミノ] - 安息香酸メチルエステル (化合物 7 5) 、 2 5 m g の水酸化カリウム及び 1 5 0 μ l の水を、 2 m l のメタノール中で 1 0 0 で 1 時間攪拌する。該反応混合物を吸引濾過し、濾液を 1 0 m l の水で希釈し、そして 2 M の塩酸を用いて p H 2 ~ 3 に酸性化させる。その沈殿物を吸引濾過し、水で洗浄し、そして乾燥さ

10

20

30

40

50

せることで、23 mg の表題化合物が得られる。

【0179】

EF: C₂₃H₁₇N₅O₃ (411.42)

実測値: [M+1] 412.3

【0180】

選択的な反応手順:

封止された管中で、ナトリウムメトキシドをメタノール中に溶かした溶液であって、ナトリウム (590 mg、25.4 ミリモル) を無水メタノール (20 ml) 中にアルゴン下で添加することによって製造される溶液に、4 - [3 - (4 - メトキシフェニル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4 - a] フタラジン - 6 - イルアミノ] - 安息香酸メチルエステル (化合物 75) (4.0 g、9.40 ミリモル) 及びジイソプロピルアミン (32 ml) を添加する。該混合物を 100 で 3 日間攪拌し、そして蒸発させる。その残留物を酢酸エチルと少量のメタノールで洗浄することで、3.78 g の表題化合物が淡黄色の粉末として得られる。

10

【0181】

m.p.: 309 (分解)

78. 3 - [3 - (4 - メトキシフェニル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4 - a] フタラジン - 6 - イルアミノ] - 安息香酸

EF: C₂₃H₁₇N₅O₃ (411.42)

実測値: [M+1] 411.8

【0182】

3 - [3 - (4 - メトキシフェニル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4 - a] フタラジン - 6 - イルアミノ] - 安息香酸メチルエステル (化合物 76) から出発して、表題化合物は、化合物 77 について記載したのと同様にして得ることができる。

20

【0183】

4 - [3 - (4 - メトキシフェニル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4 - a] フタラジン - 6 - イル] - 安息香酸 (化合物 77) 及び好適なアミン誘導体から出発して、以下の化合物 79 ~ 89 は、化合物 103 に記載されるのと同様にして得ることができる。

【0184】

79. 4 - [3 - (4 - メトキシ - フェニル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4 - a] フタラジン - 6 - イルアミノ] - N - (2 - モルホリン - 4 - イル - エチル) - ベンザミド

30

C₂₉H₂₉N₇O₃

MS: calc. C₂₉H₂₉N₇O₃ (523.60) 実測値 [M+1] 524.0

【0185】

80. N - (3 - メトキシ - フェニル) - 4 - [3 - (4 - メトキシ - フェニル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4 - a] フタラジン - 6 - イルアミノ] - ベンザミド

C₃₀H₂₄N₆O₃

MS: calc. C₃₀H₂₄N₆O₃ (516.56) 実測値 [M+1] 516.8

【0186】

81. N - (4 - メトキシ - フェニル) - 4 - [3 - (4 - メトキシ - フェニル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4 - a] フタラジン - 6 - イルアミノ] - ベンザミド

40

C₃₀H₂₄N₆O₃

MS: calc. C₃₀H₂₄N₆O₃ (516.56) 実測値 [M+1] 516.9

【0187】

82. 4 - [3 - (4 - メトキシ - フェニル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4 - a] フタラジン - 6 - イルアミノ] - N - フェニル - ベンザミド

C₂₉H₂₂N₆O₂

MS: calc. C₂₉H₂₂N₆O₂ (486.54) 実測値 [M+1] 486.9

【0188】

83. N - (4 - ジメチルアミノ - フェニル) - 4 - [3 - (4 - メトキシ - フェニル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4 - a] フタラジン - 6 - イルアミノ] - ベンザミド

50

ル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イルアミノ] - ベンザミド

C31 H27 N7 O2 MS: calc. C31 H27 N7 O2 (529.61) 実測値 [M+1] 529.8

【 0 1 8 9 】

8 4 . N - (2 - メトキシ - フェニル) - 4 - [3 - (4 - メトキシ - フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イルアミノ] - ベンザミド

C30 H24 N6 O3 MS: calc. C30 H24 N6 O3 (516.56) 実測値 [M+1] 516.9

【 0 1 9 0 】

8 5 . 4 - [3 - (4 - メトキシ - フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イルアミノ] - N - メチル - ベンザミド

C24 H20 N6 O2 MS: calc. C24 H20 N6 O2 (424.47) 実測値 [M+1] 424.9

【 0 1 9 1 】

8 6 . N - (2 - ジメチルアミノ - エチル) - 4 - [3 - (4 - メトキシ - フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イルアミノ] - ベンザミド

C27 H27 N7 O2 MS: calc. C27 H27 N7 O2 (481.56) 実測値 [M+1] 481.7

【 0 1 9 2 】

8 7 . N - (2 - メトキシ - エチル) - 4 - [3 - (4 - メトキシ - フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イルアミノ] - ベンザミド

C26 H24 N6 O3 MS: calc. C26 H24 N6 O3 (468.52) 実測値 [M+1] 468.7

【 0 1 9 3 】

8 8 . 1 - { 4 - [3 - (4 - メトキシ - フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イルアミノ] - フェニル } - 1 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - メタノン

C28 H27 N7 O2 MS: calc. C28 H27 N7 O2 (493.57) 実測値 [M+1] 494.0

【 0 1 9 4 】

8 9 . 4 - [3 - (4 - メトキシ - フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イルアミノ] - N , N - ジメチル - ベンザミド

C25 H22 N6 O2 MS: calc. C25 H22 N6 O2 (438.49) 実測値 [M+1] 439.0

【 0 1 9 5 】

6 - クロロ - 3 - (4 - メトキシ - フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン (化合物 A 1) 及び好適なアニリン誘導体から出発して、以下の化合物 9 1 及び 9 2 は、化合物 1 について記載した手順の 1 つと同様にして得ることができる。

【 0 1 9 6 】

9 1 . 4 - [3 - (4 - メトキシフェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イルアミノ] - ベンザミド

C23 H18 N6 O2 410.44 実測値: [M+1] 411.3

【 0 1 9 7 】

9 2 . 1 - { 4 - [3 - (4 - メトキシ - フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イルアミノ] - フェニル } - 1 - モルホリン - 4 - イル - メタノン

10

20

30

40

C27 H24 N6 O3**480.53****m.p.: 295 °C****【 0 1 9 8 】**

3 - [3 - (4 - メトキシフェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イル] - 安息香酸 (化合物 7 8) 及び好適なアミン誘導体から出発して、以下の化合物 9 0 及び 9 3 ~ 1 0 8 は、化合物 1 0 3 に記載されるのと同様にして得ることができる。

【 0 1 9 9 】

9 0 . N - (2 - ジメチルアミノ - エチル) - 3 - [3 - (4 - メトキシ - フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イルアミノ] - ベンザミド塩酸塩

10

C27 H28 Cl N7 O2**MS: calc. C27 H27 N7 O2 (481.56) 実測値 [M+1] 481.8****【 0 2 0 0 】**

9 3 . 1 - { 3 - [3 - (4 - メトキシ - フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イルアミノ] - フェニル } - 1 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - メタノン

C28 H27 N7 O2 MS: calc. C28 H27 N7 O2 (493.57) 実測値 [M+1] 493.9**【 0 2 0 1 】**

9 4 . 1 - { 3 - [3 - (4 - メトキシ - フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イルアミノ] - フェニル } - 1 - モルホリン - 4 - イル - メタノン

20

C27 H24 N6 O3 MS: calc. C27 H24 N6 O3 (480.53) 実測値 [M+1] 480.9**【 0 2 0 2 】**

9 5 . 3 - [3 - (4 - メトキシ - フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イルアミノ] - N - (2 - モルホリン - 4 - イル - エチル) - ベンザミド

C29 H29 N7 O3 MS: calc. C29 H29 N7 O3 (523.60) 実測値 [M+1] 523.8

30

【 0 2 0 3 】

9 6 . N - (2 - ジメチルアミノ - エチル) - 3 - [3 - (4 - メトキシ - フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イルアミノ] - ベンザミド

C27 H27 N7 O2 MS: calc. C27 H27 N7 O2 (481.56) 実測値 [M+1] 481.9**【 0 2 0 4 】**

9 7 . 3 - [3 - (4 - メトキシ - フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イルアミノ] - N - ピリジン - 3 - イル - ベンザミド

40

C28 H21 N7 O2 MS: calc. C28 H21 N7 O2 (487.53) 実測値 [M+1] 487.8**【 0 2 0 5 】**

9 8 . N - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 3 - [3 - (4 - メトキシ - フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イルアミノ] - ベンザミド

C25 H22 N6 O3 MS: calc. C25 H22 N6 O3 (454.49) 実測値 [M+1] 454.8**【 0 2 0 6 】**

9 9 . 3 - [3 - (4 - メトキシ - フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イルアミノ] - N - ピリジン - 4 - イル - ベンザミド

50

C28 H21 N7 O2 MS: calc. C28 H21 N7 O2 (487.53)実測値 [M+1] 487.8

【 0 2 0 7 】

1 0 0 . N - (4 - メトキシ - フェニル) - 3 - [3 - (4 - メトキシ - フェニル)
- [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イルアミノ] - ベンザミド

C30 H24 N6 O3 MS: calc. C30 H24 N6 O3 (516.56)実測値 [M+1] 516.9

【 0 2 0 8 】

1 0 1 . N - (3 - メトキシ - フェニル) - 3 - [3 - (4 - メトキシ - フェニル)
- [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イルアミノ] - ベンザミド

10

C30 H24 N6 O3 MS: calc. C30 H24 N6 O3 (516.56)実測値 [M+1] 516.9

【 0 2 0 9 】

1 0 2 . N - (2 - メトキシ - フェニル) - 3 - [3 - (4 - メトキシ - フェニル)
- [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イルアミノ] - ベンザミド

C30 H24 N6 O3 MS: calc. C30 H24 N6 O3 (516.56)実測値 [M+1] 516.9

【 0 2 1 0 】

1 0 3 . N - (4 - ジメチルアミノ - フェニル) - 3 - [3 - (4 - メトキシ - フェ
ニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イルアミノ] - ベン
ザミド

20

3 - [3 - (4 - メトキシフェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタ
ラジン - 6 - イルアミノ] - 安息香酸 (化合物 7 8) (1 0 0 m g 、 0 . 2 4 ミリモル)
及び 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (3 5 m g 、 0 . 2 6 ミリモル) を D M F
(5 m L) 中に溶かした溶液に、 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカル
ボジイミド塩酸塩 (4 3 m g 、 0 . 2 6 ミリモル) を添加し、引き続き N , N - ジメチル
- フェニレンジアミン (3 5 m g 、 0 . 2 6 ミリモル) を添加する。該反応混合物を、室
温で 2 日間攪拌し、そして真空中で濃縮させる。その残留物に水 (2 0 m L) を添加し、
そして得られた沈殿物を濾過し、そしてメタノール及びジクロロメタンで洗浄する。該固
体を、トルエンを用いて共沸的に乾燥させることで、 7 9 m g の表題化合物が灰色の粉末
として得られる。

30

【 0 2 1 1 】

m.p.: 314°C - 318°C

C31 H27 N7 O2 MS: calc. C31 H27 N7 O2 (529.61)実測値 [M+1] 530.0

【 0 2 1 2 】

1 0 4 . 3 - [3 - (4 - メトキシ - フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 ,
4 - a] フタラジン - 6 - イルアミノ] - N - フェニル - ベンザミド

C29 H22 N6 O2

MS: calc. C29 H22 N6 O2 (486.54)実測値 [M+1] 486.8

40

【 0 2 1 3 】

1 0 5 . 3 - [3 - (4 - メトキシ - フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 ,
4 - a] フタラジン - 6 - イルアミノ] - N , N - ジメチル - ベンザミド

C25 H22 N6 O2

MS: calc. C25 H22 N6 O2 (438.49)実測値 [M+1] 438.8

【 0 2 1 4 】

1 0 6 . N - (2 - メトキシ - エチル) - 3 - [3 - (4 - メトキシ - フェニル) -
[1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イルアミノ] - ベンザミド

C26 H24 N6 O3

MS: calc. C26 H24 N6 O3 (468.52)実測値 [M+1] 468.8

50

【 0 2 1 5 】

1 0 7 . 3 - [3 - (4 - メトキシ - フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イルアミノ] - N - (2 - モルホリン - 4 - イル - エチル) - ベンザミド塩酸塩

C29 H30 Cl N7 O3

MS: calc. C29 H29 N7 O3 (523.60) 実測値 [M+1] 523.8

【 0 2 1 6 】

1 0 8 . N - (2 - ジメチルアミノ - エチル) - 3 - [3 - (4 - メトキシ - フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イルアミノ] - ベンザミド塩酸塩

C27 H28 Cl N7 O2

MS: calc. C27 H27 N7 O2 (481.56) 実測値 [M+1] 481.8

10

【 0 2 1 7 】

6 - クロロ - 3 - (4 - メトキシ - フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン (化合物 A 1) 及び好適なアニリン誘導体から出発して、以下の化合物 1 0 9 及び 1 1 0 は、化合物 1 について記載した手順の 1 つと同様にして得ることができる。

【 0 2 1 8 】

1 0 9 . 3 - [3 - (4 - メトキシフェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イルアミノ] - ベンザミド

C23 H18 N6 O2 410.44

m.p.: 296 °C

20

【 0 2 1 9 】

1 1 0 . 3 - [3 - (4 - メトキシフェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イルアミノ] - N - メチルベンザミド

C24 H20 N6 O2 424.47

m.p.: 316 °C

【 0 2 2 0 】

1 1 1 . N - { 4 - [3 - (4 - メトキシフェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イルアミノ] - フェニル } - 4 - モルホリン - 4 - イル - ベンザミド

1 0 0 m g の N - [3 - (4 - メトキシフェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イル] - ベンゼン - 1 , 4 - ジアミン (化合物 1) 、 1 0 m g のジメチルアミノピリジン及び 1 4 5 m g の 4 - モルホリン - 4 - イル - ベンゾイルクロリドを、1 2 m l のトルエン中で沸騰温度で 1 ~ 3 時間攪拌する。周囲温度に冷却した後に、その沈殿物を吸引濾過しそして該固体を N , N - ジメチルホルムアミドから再結晶化させることで、1 5 m g の表題化合物 (m . p . : 3 1 3) が得られる。

【 0 2 2 1 】

EF: C₃₃ H₂₉ N₇ O₃ (571.64)

実測値: [M+1] 572.4

40

【 0 2 2 2 】

N - [3 - (4 - メトキシフェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イル] - ベンゼン - 1 , 4 - ジアミン (化合物 1) 及び好適なカルボン酸誘導体から出発して、以下の化合物 1 1 2 は、化合物 2 2 に記載されるように、化合物 3 ~ 2 6 と同様にして得ることができる。

【 0 2 2 3 】

1 1 2 . 4 - メトキシ - N - { 4 - [3 - (4 - メトキシフェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イルアミノ] - フェニル } - ベンザミド

C30 H24 N6 O3

MS: calc. C30 H24 N6 O3 (516.56) 実測値 [M+1] 517.3

50

【 0 2 2 4 】

好適な出発ニトロ化合物 A 1 1 (化合物 1 1 3 用) 又は A 1 2 (化合物 1 1 4 用) から出発して、以下の化合物 1 1 3 及び 1 1 4 は、化合物 7 4 a について記載したのと同様にして還元反応によって得ることができる; 又は選択的に、化合物 B 8 (化合物 1 1 3 用) 又は B 9 (化合物 1 1 4 用) から出発して、以下の化合物 1 1 3 及び 1 1 4 は、化合物 1 について記載したのと同様にして得ることができる。

【 0 2 2 5 】

1 1 3 . N - [3 - (4 - ブロモ - フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イル] - ベンゼン - 1 , 3 - ジアミン

C21 H15 Br N6

MS: calc. C21 H15 Br N6 (431.30) 実測値 [M+1] 431.1

10

【 0 2 2 6 】

1 1 4 . N - [3 - (2 - クロロ - フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イル] - ベンゼン - 1 , 3 - ジアミン

C21 H15 Cl N6

MS: calc. C21 H15 Cl N6 (386.85) 実測値 [M+H] 387.0

【 0 2 2 7 】

N - [3 - (4 - ブロモ - フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イル] - ベンゼン - 1 , 3 - ジアミン (化合物 1 1 3) 及び好適なカルボン酸誘導体から出発して、以下の化合物 1 1 5 は、化合物 2 2 に記載されるように、化合物 3 ~ 2 6 と同様にして得ることができる。

20

【 0 2 2 8 】

1 1 5 . シクロプロパンカルボン酸 { 3 - [3 - (4 - ブロモ - フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イルアミノ] - フェニル } - アミド

C25 H19 Br N6 O

MS: calc. C25 H19 Br N6 O (499.37) 実測値 [M+H] 499.0

【 0 2 2 9 】

化合物 7 4 a (化合物 1 1 6 用) 又は化合物 7 4 (化合物 1 1 7 用) 及び好適なカルボン酸誘導体から出発して、以下の化合物 N 6 及び N 7 は、化合物 2 2 に記載されるように、化合物 6 4 / 6 5 と同様にして得ることができる。

30

【 0 2 3 0 】

1 1 6 . シクロプロパンカルボン酸 [3 - (3 - o - トリル - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イルアミノ) - フェニル] - アミド

C26 H22 N6 O

MS: 計算値 C26 H22 N6 O (434.5) 実測値 (M+1) 435.2

【 0 2 3 1 】

1 1 7 . シクロプロパンカルボン酸 { 3 - [3 - (2 - トリフルオロメチル - フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イルアミノ] - フェニル } - アミド

40

C26 H19 F3 N6 O

MS: 計算値 C26 H19 F3 N6 O (488.48) 実測値

(M+1)489.1

【 0 2 3 2 】

4 - [3 - (4 - メトキシフェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イル] - 安息香酸 (化合物 7 7) 及び好適なアミン誘導体から出発して、以下の化合物 1 1 8 は、化合物 1 0 3 に記載されるように、化合物 7 9 ~ 8 9 と同様にして得ることができる。

【 0 2 3 3 】

1 1 8 . 1 - (4 - エチル - ピペラジン - 1 - イル) - 1 - { 4 - [3 - (4 - メト

50

キシ - フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イルアミノ] - フェニル} - メタノン

C29 H29 N7 O2

MS: C29 H29 N7 O2 計算値 507.60実測値 (M+H) 508.1

【 0 2 3 4 】

出発化合物

A 1 . 6 - クロロ - 3 - (4 - メトキシ - フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン

6 . 0 g の (4 - クロロ - フタラジン - 1 - イル) - ヒドラジン (化合物 B 1) を、 1 6 0 m l のトルエンと 1 8 m l のトリエチルアミンとの混合物中に 6 0 で懸濁し、そして 6 . 0 g の 4 - メトキシ - ベンゾイルクロリドを 4 8 m l のトルエン中に溶かした溶液で処理する。該混合物を 1 1 0 で 6 時間攪拌し、周囲温度に冷却し、吸引濾過し、そしてトルエンですすぐ。該固体を、 N , N - ジメチルホルムアミドから再結晶化させ、沈殿物を水で洗浄し、そして乾燥させることで、 5 . 2 g の表題化合物 (m . p . : 1 9 2 ~ 1 9 3) が得られる。

10

【 0 2 3 5 】

EF: C₁₆H₁₁ClN₄O (310.75)

実測値: [M+1] 311.2

【 0 2 3 6 】

選択的な後処理手順:

20

その生成物をカラムクロマトグラフィーによってシリカゲルを介して精製してよい。

【 0 2 3 7 】

好適な出発化合物 B 2 ~ B 9 及び好適なアニリン誘導体から出発して、以下の化合物 A 2 ~ A 1 2 は、化合物 1 について記載した手順の 1 つと同様にして得ることができる。

【 0 2 3 8 】

A 2 . (3 - ニトロ - フェニル) - { 3 - (2 - メトキシ - フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イル } - アミン

A 3 . (3 - ニトロ - フェニル) - { 3 - (2 - フルオロ - フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イル } - アミン

A 4 . (3 - ニトロ - フェニル) - { 3 - (2 - ブロモ - フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イル } - アミン

30

A 5 . (3 - ニトロ - フェニル) - { 3 - (2 - トリフルオロメチル - フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イル } - アミン

A 6 . (4 - ニトロ - フェニル) - { 3 - (2 - メトキシ - フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イル } - アミン

A 7 . (4 - ニトロ - フェニル) - { 3 - (2 - フルオロ - フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イル } - アミン

A 8 . (4 - ニトロ - フェニル) - { 3 - (2 - ブロモ - フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イル } - アミン

A 9 . (4 - ニトロ - フェニル) - { 3 - (2 - トリフルオロメチル - フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イル } - アミン

40

A 1 0 . (3 - ニトロ - フェニル) - (3 - o - トリル - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イル) - アミン

A 1 1 . (3 - ニトロ - フェニル) - { 3 - (4 - ブロモ - フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イル } - アミン

A 1 2 . (3 - ニトロ - フェニル) - { 3 - (2 - クロロ - フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イル } - アミン

B 1 . (4 - クロロ - フタラジン - 1 - イル) - ヒドラジン

1 0 g の市販のジクロロフタラジンを、 9 0 で、 5 0 m l のエタノールと 2 0 m l のヒドラジン水和物との溶液に滴加する。 1 0 分後に、該反応混合物を周囲温度に冷却し、

50

その沈殿物を吸引濾過し、そしてエタノールですすぐことで、8.4 g の表題化合物が得られる。

【0239】

EF: $C_8H_7ClN_4$ (194.62)

実測値: [M+1] 195.0

【0240】

(4-クロロ-フタラジン-1-イル)-ヒドラジン(化合物B1)及び好適な安息香酸誘導体から出発して、以下の化合物B2~B9は、化合物A1又はB7について記載した手順と同様にして得ることができる。

【0241】

B2. 6-クロロ-3-(2-メトキシ-フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン

B3. 6-クロロ-3-(2-フルオロ-フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン

B4. 6-クロロ-3-(2-ブロモ-フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン

B5. 6-クロロ-3-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン

B6. 6-クロロ-3-(2-メチル-フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン

B7. 6-クロロ-3-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン

工程1:

2.5 g の(4-クロロ-フタラジン-1-イル)-ヒドラジン(化合物B1)を、250 ml のトルエン中に懸濁し、そして1.7 ml の安息香酸塩化物を50 ml のトルエン中に溶かした溶液で還流温度において処理する。2時間後に、該反応混合物を周囲温度に冷却し、そして吸引濾過する。その濾液を減圧下で濃縮し、そしてその残留物をN,N-ジメチルホルムアミドから再結晶化させることで、1.2 g の安息香酸(4-クロロ-2H-フタラジン-1-イリデン)-ヒドラジドが得られる。

【0242】

EF: $C_{15}H_{11}ClN_4O$ (298.73)

実測値: [M+1] 299.1

【0243】

工程2:

2.5 g の安息香酸(4-クロロ-2H-フタラジン-1-イリデン)-ヒドラジド及び1 g のトリエチルアミン塩酸塩を、60 ml のエチレングリコール中に懸濁し、そして130 で3時間攪拌する。該反応混合物を周囲温度に冷却し、そして600 ml の水に添加する。該生成物を、ジクロロメタンで抽出し、その有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして減圧下に濃縮する。その残留物をN,N-ジメチルホルムアミドから再結晶化させることで、表題化合物が得られる。

【0244】

EF: $C_{15}H_9ClN_4$ (280.72)

実測値: [M+1] 281.2

【0245】

選択的な後処理手順:

その生成物をカラムクロマトグラフィーによってシリカゲルを介して精製してよい。

【0246】

B8. 3-(4-ブロモ-フェニル)-6-クロロ-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン

C15 H8 Br Cl N4

MS: calc. C15 H8 Br Cl N4 (359.61)実測値 [M+1] 358.8

【 0 2 4 7 】

B 9 . 6 - クロロ - 3 - (2 - クロロ - フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン

C15 H8 Cl2 N4

MS: calc. C15 H8 Cl2 N4 (315.16)実測値 [M+H] 314.8

【 0 2 4 8 】

産業上利用可能性

本発明による化合物は、工業的利用を可能にする有用な薬理学的特性を有する。選択的環状 G M P 加水分解性ホスホジエステラーゼ、有利には 2 型のホスホジエステラーゼのインヒビター (c G M P - P D E インヒビター) として、前記化合物は一方で病理学的に高められた内皮活性及び減退した内皮遮蔽機能の状態、例えば敗血症ショック、血管浮腫又は望ましくない血管新生に関連する疾病のための治療剤として適している。他方で、神経組織において P D E 2 が発現されると、該化合物は神経変性状態にも有用なことがある。更に P D E 2 はヒト血小板で発現され、そして P D E 2 インヒビターは血小板機能を抑制することが示された。従って、該化合物は抗血栓剤 / 血小板凝集インヒビターとして使用することができる。更に、P D E 2 は心筋層中に見られるので、該化合物は不整脈に対する保護能力を提供する。

10

【 0 2 4 9 】

それらの c G M P - P D E (有利には P D E 2) 阻害特性のため、本発明による化合物はヒト医学及び獣医学において療法剤として使用でき、その際、これらは、例えば以下の疾患の治療及び予防のために使用できる：(1) 全ての病理学的に高められた内皮活性 / 減退した内皮遮蔽機能の状態、例えば多器官不全、特に敗血症ショックにおける急性呼吸窮迫症候群 (A R D S)、肺炎、種々の器官の急性気道疾患及び慢性気道疾患 (鼻炎、気管支炎、気管支喘息、肺気腫、C O P D)、例えば外傷によるか又は卒中発作後の血管性浮腫、末梢性浮腫、脳浮腫；(2) 病理学的に高められた血管新生に関連する全ての状態、例えば血管新生に関連する全ての種類の腫瘍 (良性又は悪性) 及び血管新生に関連する全ての種類の炎症性疾病、例えば関節炎型の疾患 (リウマチ様関節炎、リウマチ様脊椎炎、変形性関節症及び他の関節炎状態)、全ての型の乾癬、網膜性盲、気管支喘息、炎症性腸疾患、移植拒絶、同種移植拒絶、アテローム性動脈硬化症；(3) 血小板凝集阻害と一緒に高められた内皮活性化を低下させることが望ましい全ての状態、例えば塞栓性疾患及び心筋梗塞を包含する虚血、脳梗塞、一過性虚血発作、狭心症、末梢循環障害、血栓崩壊治療、経皮経管動脈形成術 (P T A)、経皮経管冠動脈形成術 (P T C A) 及びバイパス手術後の再狭窄の予防；(4) 全ての種類の認知障害、特に認知疾患、例えば軽度認知疾患 (M C I)、アルツハイマー病、レビ小体痴呆、パーキンソン病及び脳血管性痴呆；及び (5) 心不整脈。

20

30

【 0 2 5 0 】

更に本発明は前記の疾患の 1 つ以上に罹患するヒトを含む哺乳動物の治療のための方法に関する。本方法は、治療学的に有効な、かつ薬理学的に有効かつ認容性の量の本発明による 1 種以上の化合物を病気の哺乳動物に投与することを特徴とする。

40

【 0 2 5 1 】

本発明は、更に、P D E、特に P D E 2 を阻害するための方法において、前記の P D E と効果的な量の本発明による化合物とを接触させることを含む方法に関する。

【 0 2 5 2 】

更に本発明は、P D E、特に P D E 2 を阻害するための方法において、薬理学的に有効でかつ治療学的に効果的かつ認容される量の本発明による少なくとも 1 種の化合物を、かかる阻害を必要とする哺乳動物に投与することを含む方法に関する。

【 0 2 5 3 】

更に本発明は病気、特に前記の病気の治療及び / 又は予防における使用のための本発明

50

による化合物に関する。

【 0 2 5 4 】

更に本発明は、P D E 阻害特性、P D E 2 阻害特性を有する本発明による化合物に関する。

【 0 2 5 5 】

また本発明は、前記の病気の治療及び / 又は予防のために使用される医薬組成物の製造のための、本発明による化合物の使用に関する。

【 0 2 5 6 】

また本発明は、本発明による化合物を、P D E、特にP D E 2に関連する疾病の治療及び / 又は予防のために使用される医薬組成物の製造のために用いる使用に関する。

【 0 2 5 7 】

更に本発明は、前記の病気の治療及び / 又は予防のための、1 種以上の本発明による化合物を含有する医薬組成物に関する。

【 0 2 5 8 】

更に本発明は、P D E、特にP D E 2 阻害活性を有する医薬組成物に関する。

【 0 2 5 9 】

更に、本発明は、包装材料及びその包装材料中に包含される医薬品からなる製品であって、該医薬品は2 型の環状ヌクレオチドホスホジエステラーゼ (P D E 2) の作用に拮抗するため、P D E 2 に媒介される疾患の症状の改善のために治療学的に有効であり、かつ該包装材料は、該医薬品がP D E 2 に媒介される疾患の予防又は治療のために有用である旨を示すラベル又は添付文書を含み、かつ前記の医薬品が本発明による式 I の少なくとも1 種の化合物を含有する製品に関する。包装材料、ラベル及び添付文書は、その他の点で、関連の利用性を有する医薬品のための標準的な包装材料、ラベル及び添付文書として一般に考慮されるものに対応又は類似している

本発明による医薬組成物の投与は、この分野で利用できる一般的に許容される任意の様式で実施できる。好適な投与様式の実例は、例えば静脈内、経口、経鼻、非経口、局所、経皮及び直腸内の送達である。静脈内及び経口の送達が好ましい。

【 0 2 6 0 】

該医薬品は、自体公知かつ当業者によく知られた方法によって製造される。医薬組成物としては、本発明による化合物 (= 有効化合物) はそれ自体で、又は有利には適当な医薬品助剤及び / 又は賦形剤と組み合わせて、例えば錠剤、被覆錠剤、カプセル剤、カプレット剤、坐剤、パッチ剤 (例えばT T S)、乳剤、懸濁剤、ゲル剤又は液剤の形で使用され、その際、有効化合物の含有率は有利には0 . 1 ~ 9 5 % であり、かつ助剤及び / 又は賦形剤の適当な選択によって、有効化合物に厳密に適合された、及び / 又は作用の所望の開始に厳密に適合された医薬品投与形 (例えば遅延放出形又は腸溶形) を達成できる。

【 0 2 6 1 】

当業者はその専門知識により所望の医薬品製剤に適した助剤又は賦形剤に精通している。溶剤、ゲル形成剤、軟膏基材及び他の有効化合物の他に、賦形剤、例えば酸化防止剤、分散剤、乳化剤、保存剤、溶解剤、着色剤、錯化剤又は侵透促進剤を使用してよい。

【 0 2 6 2 】

呼吸管の疾患の治療のために、本発明による化合物を、有利には吸入によってエアロゾルの形で投与する ; 固体、液体又は混合組成のエアロゾル粒子は有利には0 . 5 ~ 1 0 μ m、有利には2 ~ 6 μ m の直径を有する。

【 0 2 6 3 】

エアロゾルの発生は、例えば圧力駆動のジェット噴霧器又は超音波噴霧器、有利には噴射剤駆動の計量供給エアロゾルによるか、又は吸入カプセルからの微粉化有効化合物の噴射剤不使用の投与によって実施できる。

【 0 2 6 4 】

使用される吸入系に依存して、有効化合物の他に該投与形は付加的に所望の助剤、例えば噴射剤 (例えば定量噴霧式エアロゾルの場合にF r i g e n)、界面活性剤、乳化剤、

10

20

30

40

50

安定化剤、保存剤、フレーバー又は増量剤（例えば粉末吸入器の場合にラクトース）又は、適宜更なる有効化合物を含有する。

【0265】

吸入の目的のために、多くの装置を利用でき、それを用いて最適な粒度を有するエアロゾルを発生させ、かつ患者にできる限り正しい吸入技術を使用して投与できる。アダプタ（スパーサ、エキスパンダ）及び洋ナシ型容器（例えばNebulator（登録商標）、Volumatic（登録商標））並びに計量供給エアロゾルのための、特に粉末吸入器の場合に吹き付け噴霧（puffer spray）を放出する自動装置（Autohaler（登録商標））を使用する他に、種々の技術的解決策（例えばDiskhaler（登録商標）、Rotadisk（登録商標）、Turbohaler（登録商標）又はEP0505321号に記載される吸入器）が利用でき、それを用いて有効化合物の最適な投与を達成できる。

10

【0266】

皮膚病の治療のためには、本発明による化合物を、特に局所適用のために適当な医薬組成物の形で適用する。該医薬組成物の製造のために、本発明による化合物（＝有効化合物）を有利には適当な製薬学的賦形剤と混合し、更に加工して適当な医薬品製剤を得る。適当な医薬品製剤は、例えば粉剤、乳剤、懸濁剤、スプレー剤、オイル剤、軟膏剤、脂肪軟膏剤、クリーム剤、ペースト剤、ゲル剤又は液剤である。

【0267】

本発明による医薬組成物は自体公知の方法によって製造される。有効化合物の投与は、PDEインヒビターについて慣用のオーダーで行われる。従って皮膚病の治療のための局所適用形（例えば軟膏）は有効化合物を、例えば0.1～99%の濃度で含有する。吸入による投与のための用量は慣用に1日あたり0.1～3mgである。全身治療（経口又は静脈内）の場合の慣用の用量は1日あたり0.03～3mg/kgである。

20

【0268】

生物学的調査

PDE活性の阻害の測定方法

略語：

PDE：ホスホジエステラーゼ、PCR：ポリメラーゼ連鎖反応、RT-PCR：逆転写ポリメラーゼ連鎖反応、dNTP：デオキシヌクレオシド三リン酸、RNA：リボ核酸、cDNA：相補的デオキシリボ核酸、bp：塩基対、(dT)₁₅：ペンタデカチミジル酸、ORF：開放読み枠、GBno：GenBankデータベースアクセッション番号、rBV：組み換えバキュロウイルス、wt：野生型、aa：アミノ酸、UCR：上流保存領域、PAA：ポリアクリルアミド

30

アミノ酸は一文字記号で略す：Aはアラニン、Cはシステイン、Dはアスパラギン酸、Eはグルタミン酸、Fはフェニルアラニン、Gはグリシン、Hはヒスチジン、Iはイソロイシン、Kはリジン、Lはロイシン、Mはメチオニン、Nはアスパラギン、Pはプロリン、Qはグルタミン、Rはアルギニン、Sはセリン、Tはトレオニン、Vはバリン、Wはトリプトファン、Yはチロシン。

【0269】

組み換えPDEをクローニングするための一般的方法

RNAは細胞系からRNeasy Mini Kit（キアゲン社製）を用いて精製した。1μgのRNAを20μlの反応物においてExpand Reverse Transcriptase（ロシュ社）を用いて50pMのプライマー（dT）₁₅及び1mMのdNTP（両者ともロシュ社製）により一本鎖cDNAに転写させた。後続のPCR反応のために5μlのcDNAをテンプレートとして使用した。ヒトの組織由来のcDNAは、クロンテック社又はインビトロジェン社から購入した。PCR反応のためには1μlを用いた。

40

【0270】

PCRはStratagene社製のRobocycler 40又はMWG Prim

50

us96 plus型のサーマルサイクラー中で実施した。一般に、PCRはロシュ社製のExpand Long Template PCRシステムを用いてバッファー3と0.75mMのMgCl₂、0.3μMの各プライマー、500μMのdNTP中で実施した。

【0271】

PCR産物は、High Pure PCR Product Purification Kit (ロシュ社)を用いて精製するか、又はアガロースゲルからキアゲン社製のQIAquick Gel Extraction kitを用いて精製し、そしてそれをインビトロジェン社製のpCR2.1-TOPOベクター中にクローニングした。ORFを、バキュロウイルス発現ベクター(トランスファープラスミド)中でサブクローニングした。pCR-BacとpVLというベクターはインビトロジェン社製である。pBacPakベクター(pBP8又はpBP9)はクロンテック社製である。制限エンドヌクレアーゼはロシュ社及びMBI Fermentas社製である。修飾酵素とT4DNAリガーゼはNew England Biolabs社製である。DNAの配列決定は、GATC GmbH社(コンスタンツ、ドイツ、www.gatc.de)によって又はALTANA Pharmaの研究所において、ABI PRISM310及びBig dye terminator cycle sequencing v2 chemistry(アプライドバイオシステムズ社)を用いて行った。配列分析は日立のソフトウェアDNASISバージョン2.5又はVector NTI7を用いて実施した。必要であれば、インビトロ突然変異誘発を最後にQuickChange Site-Directed Mutagenesis Kit(ストラタジーン社)で実施した。

【0272】

ヒトPDE2A3のクローニング

PDE2A3(GBno:U67733)を脳由来のcDNAからPCRを用いて2段階で増幅させた。N末端断片は、プライマーCP1PD2AS(5'-GAGGAGGTGATGGGGCAGGC-3')及びPR9PD2AA(5'-GCGAAGTGGGAGACAGAAAAG-3')を用いて単離し、C末端断片はプライマーPR7PD2AS(5'-GATCCTGAACATCCCTGACG-3')及びCP3PD2AA(5'-GGGATCACTCAGCATCAAGGC-3')を用いて単離した。そのPCR産物をベクターpCR2.1-TOPOベクター中へクローニングした。N末端断片をまずEcoRIを用いてpBluescriptII KS(-)中にサブクローニングし、その後、Bst1107I/EcoRV断片を相応のC末端クローンからの相応の制限断片と交換し、完全なORFを得た。PDE2A3のためのORFをXbaI及びKpnIを用いてpBP8中にサブクローニングした。

【0273】

組み換えPDE2の発現

rBVをSf9昆虫細胞で相同組み換えによって作成した。発現プラスミドを標準的プロトコル(ファーマンジェン社)を使用してBac-N-Blue(インビトロジェン社)又はBaculo-Gold DNA(ファーマンジェン社)と一緒に同時トランスフェクションさせた。野生型のウイルス不含の組み換えウイルス上清をブランクアッセイ法を用いて選択した。次いで、高力価のウイルス上清を3回増幅することによって製造した。PDE2を、血清不含のSf900培地(ライフテクノロジーズ社)中で1~10のMOI(感染多重度)で2×10⁶細胞/mlで感染させることによってSF21細胞中に発現させた。細胞は28℃で一般に48時間培養し、次いでこれらを1000g及び4℃で5~10分間かけてベレット化した。スピナーフラスコにおいて、回転速度75rpmで細胞を培養した。SF21昆虫細胞を約10⁷細胞/mlの濃度で氷冷(4℃)均質化バッファー(20mMのTris、pH8.2、以下のものを含有する:140mMのNaCl、3.8mMのKCl、1mMのEGTA、1mMのMgCl₂、1mMのβ-メルカプトエタノール、2mMのベンズアミジン、0.4mMのPefablock、10μMのロイペプチン、10μMのペプスタチンA、5μMのトリプシンインヒビター)

中で再懸濁させ、そして超音波により破碎させた。均質物を次いで $1000 \times g$ で10分間遠心分離し、そして上清を引き続きの使用まで -80°C で貯蔵した(以下参照)。タンパク質含量をブラッドフォード法(バイオラド社、ミュンヘン)によってスタンダードとしてBSAを用いて測定した。組み換えタンパク質の完全性及びサイズをウェスタンブロットによって分析した。

【0274】

SPA技術による組み換えヒトPDE2A3阻害の測定

組み換えヒトPDE2A3の活性を、試験試料によって、アマシャムファルマシアバイオテック社によって提供される、96ウェルのマイクロタイタープレート(MTP)中で実施する改変されたSPA(シンチレーション近接アッセイ)試験(手順説明書"phosphodiesterase [3H] cAMP SPA enzyme assay, code TRKQ 7090"を参照のこと)において阻害する。試験容量は $100 \mu\text{l}$ であり、これは 20 mM のTrisバッファー($\text{pH } 7.4$)、 0.1 mg のBSA(ウシ血清アルブミン)/ ml 、 5 mM の Mg^{2+} 、 $0.5 \mu\text{M}$ のcAMP(約 50000 cpm の[3H] cAMPを含む)、 $5 \mu\text{M}$ のcGMP(PDE2A3を活性化させるため)、 $2 \mu\text{l}$ のそれぞれの物質のDMSO中希釈物及び効率的な組み換えPDE($1000 \times g$ 上清、上記参照)を含有し、 $15 \sim 20\%$ のcAMPが前記の試験条件下に変換されることを保証した。37 $^{\circ}\text{C}$ で5分間ブレインキュベートした後に、基質(cAMP)を添加することによって反応を開始させ、そしてアッセイ物を更に15分間インキュベートし、次いでSPAビーズ($50 \mu\text{l}$)を添加することによって反応を停止させた。製造元の指示に従って、SPAビーズを予め水中に再懸濁させ、次いで $1:3$ (v/v)に希釈し、希釈溶液はまた 3 mM のIBMXを含有する。これらのビーズが沈殿した後に(>30 分)、MTPを市販の測定機器において分析し、PDE活性の阻害に関する該化合物の相応の IC_{50} を濃度-効果曲線から線形回帰によって定めた。

【0275】

HUVEC単層の巨大分子透過性の阻害評価法

内皮細胞単層の巨大分子透過性の測定手順は、LangelierとHinsbergh(1988)によって記載された方法に変更を加えて従った。ヒト臍静脈内皮細胞を、臍帯から標準的な手法(Jaffe et al., 1973)に従って単離し、それを内皮細胞基本培地(EBM)であって $2\% \text{ PCS}$ 、 0.5 ng/ml のVEGF、 10 ng/ml のbFGF、 5 ng/ml のEGF、 20 ng/ml のLong R3 IGF-1、 $0.2 \mu\text{g/ml}$ のヒドロコルチゾン、 $1 \mu\text{g/ml}$ アスコルビン酸、 $22.5 \mu\text{g/ml}$ のヘパリン、 $50 \mu\text{g/ml}$ のゲンタマイシン、 50 ng/ml のアンフォテリシンBを補った培地中で培養した(Promocell GmbH社(ドイツ・ハイデルベルク在)から購入したEGM2)。集密に達したら、細胞をトリプシン処理し、そして $10 \mu\text{g cm}^{-2}$ のフィブロネクチン(シグマ社、タウフキルヒェン、ドイツ)で予備被覆された $3 \mu\text{m}$ のポリカーボネートフィルタTranswell insert(Costar GmbH社、ボーデンハイム、ドイツ)上に1ウェルあたり 73000 細胞で再度プレATINGした。HUVECを試験前にEGM(ウェル上部に $100 \mu\text{l}$ 、そしてウェル下部に $600 \mu\text{l}$)中で4日間培養し、培地は隔日で変更した。試験当日に、培養培地を、ヒト血清アルブミン 1% を有するM199と交換した。内皮細胞を環状ヌクレオチド修飾剤(選択的PDE3インヒビターのモタピゾン、選択的PDE4インヒビターのRP73401、cGMP生成剤のANP又はSNP、及びPDE2インヒビター)と一緒に15分間ブレインキュベートした。次いでHUVECをトロンビン(1 U ml^{-1})(シグマ社、タウフキルヒェン、ドイツ)により刺激し、そしてセイヨウワサビペルオキシダーゼ($5 \mu\text{g/ml}$)(シグマ社、タウフキルヒェン、ドイツ)を巨大分子マーカータンパク質として上部ウェルに添加した。1時間のインキュベート時間後に、Transwellを取り出し、そして透過したセイヨウワサビペルオキシダーゼの活性を下部ウェル中でシグマ社(タウフキルヒェン、ドイツ)製の $3, 3', 5, 5'$ -テトラメチルベンジジン液体基質システムを用いて測定した。

【 0 2 7 6 】

結果

前記のアッセイで測定された代表的な IC_{50} 値 [$-\log IC_{50}$ (モル/l)] として測定される] は、以下の表 A となり、そこでは化合物の番号は実施例の番号に相当する。

【 0 2 7 7 】

表 A

PDE 2 活性の阻害

【 表 1 】

化合物	$-\log IC_{50}$ [mol/l]
1 ~ 66, 及び 75 ~ 110, 及び 112, 及び 116~118	これらの列記された化合物の阻害値は、7.5~9.2の範囲にある。

10

【 0 2 7 8 】

並行して、本発明による化合物は、巨大分子マーカーとしてのセイヨウワサビペルオキシダーゼ (HRP) についてのトロンビンに誘発される HUVEC 単層の透過性を阻害し
 うる。従って、PDE 2 インヒビターは、多くの状態、例えば急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) 又は重度の肺炎で減退する内皮遮蔽機能を改善することが示唆される。PDE 2 インヒビターの細胞効果の測定系により、cAMP についてかなり高い K_m を示し、cGMP によって活性が活性化される PDE 2 の酵素学的特性が観察された。トロンビンに誘発される HRP 透過性の増大は、PDE 3 (10 μ M のモタピゾン) 及び PDE 4 (1 μ M の RP73401) の完全な阻害によって完全に廃止された。しかしながら、cGMP の増大のための ANP (100 nM) 又は SNP (1 mM) の付加的な存在において、PDE 3 及び PDE 4 の阻害による透過性の阻害は部分的に逆転した。PDE 2 インヒビターは、1 μ M の RP73401、10 μ M のモタピゾン、100 nM の ANP 又は 1 mM の SNP が存在する場合にトロンビンにより刺激される HRP 透過性を阻止し、これは生成
 する cGMP により ANP 又は SNP が PDE 2 を活性化することを示している。種々の濃度での濃度依存性の HRP 透過性の阻害を、PDE 2 インヒビターの存在及び不在での阻害率と 1 μ M の RP73401、10 μ M のモタピゾン及び 100 nM の ANP の存在下の阻害率とから評価した。PDE 3 及び PDE 4 阻害の不在、ANP 又は SNP の不在において、PDE 2 インヒビターはトロンビンに誘発される巨大分子過剰透過性において殆ど大きな効果を示さなかった。

20

30

【 0 2 7 9 】

HUVEC 単層の SNP 又は ANP で誘導される透過性の阻害 :

HUVEC 細胞を、3 μ m のポリカーボネートフィルタ (Transwell) 上で、1 μ M の RP73401 (PDE 4 の遮断のため) 及び 10 μ M のモタピゾン (PDE 3 の遮断のため)、1 mM の SNP 又は 100 nM の ANP 及び 1 μ M の試験試料と一緒に 15 分にわたりプレインキュベートし、次いで 1 U/ml のトロンビンで刺激した。HRP がウェル下部中に通過したことは、60 分後に評価された。RP73401 及びモタピゾンは、トロンビン誘導透過性亢進を完全に遮断し、それは SNP 及び ANP によって部分的に逆転された。本発明による化合物は、SNP 又は ANP に誘導される透過性増加を、濃度依存的に阻害しうる。

40

【 0 2 8 0 】

前記のアッセイで測定された代表的な IC_{50} 値 [$-\log IC_{50}$ (モル/l)] として測定される] は、以下の表 B となり、そこでは化合物の番号は実施例の番号に相当する。

【 0 2 8 1 】

50

表 B

S N P 又は A N P に誘導される透過性の阻害

【表 2】

化合物	$-\log IC_{50}$ [mol/l]
3, 4, 5, 7, 8, 11, 12, 17, 18, 21, 25, 30, 38, 54 及び 85	これらの列記された化合物 の阻害値は、7. 2～8. 7 の範囲にある。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P 35/00 (2006.01)		A 6 1 P 31/04
A 6 1 P 29/00 (2006.01)		A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 19/02 (2006.01)		A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 7/10 (2006.01)		A 6 1 P 19/02
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)		A 6 1 P 7/10
		A 6 1 K 31/5377

(74)代理人 100114890

弁理士 アインゼル・フェリックス＝ラインハルト

(72)発明者 ベアーテ シュミット

ドイツ連邦共和国 アレンスバッハ アレンスバッハー シュトラーセ 5

(72)発明者 シュテフェン ヴァインブレンナー

ドイツ連邦共和国 コンスタンツ ルツツィロンヴェーク 4

(72)発明者 ディーター フロッカーツィ

ドイツ連邦共和国 アレンスバッハ アッカーヴェーク 2 6

(72)発明者 ライムント キュルツァー

ドイツ連邦共和国 ラドルフツェル エーリヒ - ロイツェ - シュトラーセ 6 1

(72)発明者 ヘルマン テノール

ドイツ連邦共和国 ラドルフツェル カペレンヴェーク 1 5 / 1

(72)発明者 ハンス - ペーター クライ

ドイツ連邦共和国 アレンスバッハ ハーフナーシュトラーセ 1 2

審査官 大野 晃

(56)参考文献 米国特許第 0 6 5 2 5 0 5 5 (U S , B 1)

国際公開第 0 2 / 0 8 3 1 4 0 (W O , A 1)

欧州特許出願公開第 0 0 7 2 8 7 5 9 (E P , A 1)

米国特許第 0 6 0 0 1 8 3 0 (U S , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C07D 487/04

A61K 31/5025

A61K 31/5377

CAplus(STN)

REGISTRY(STN)