

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5583968号
(P5583968)

(45) 発行日 平成26年9月3日 (2014.9.3)

(24) 登録日 平成26年7月25日 (2014.7.25)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 487/04 (2006.01)

C O 7 D 487/04 1 4 4

A 6 1 K 31/5025 (2006.01)

C O 7 D 487/04 C S P

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

A 6 1 K 31/5025

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 1 1 1

請求項の数 15 (全 144 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2009-515784 (P2009-515784)
 (86) (22) 出願日 平成19年6月20日 (2007.6.20)
 (65) 公表番号 特表2009-541241 (P2009-541241A)
 (43) 公表日 平成21年11月26日 (2009.11.26)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2007/005697
 (87) 国際公開番号 W02007/147646
 (87) 国際公開日 平成19年12月27日 (2007.12.27)
 審査請求日 平成22年6月17日 (2010.6.17)
 (31) 優先権主張番号 102006029447.5
 (32) 優先日 平成18年6月21日 (2006.6.21)
 (33) 優先権主張国 ドイツ (DE)

(73) 特許権者 512137348
 バイエル・インテレクチュアル・プロパテ
 イ・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレン
 クテル・ハフツング
 Bayer Intellectual
 Property GmbH
 ドイツ40789モンハイム・アム・ライ
 ン、アルフレート・ノーベル・シュトラ
 セ10番
 (74) 代理人 100099759
 弁理士 青木 篤
 (74) 代理人 100077517
 弁理士 石田 敬
 (74) 代理人 100087871
 弁理士 福本 積

最終頁に続く

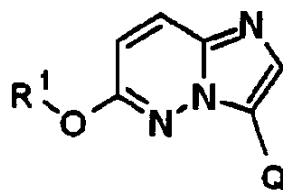
(54) 【発明の名称】 オキソ置換イミダゾ [1, 2 b] ピリダジン、その調製方法、及び医薬としての使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の一般式 (I) :

【化 1】



[式中、

Qが、フェニル、ビフェニル、ベンゾチオフェニル、ナフチル、テトラリニル (tetrali
 nyl)、インドリル、インダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾフラニル、ベンズイミダ
 ゴリル、ベンゾキサジノニル (benzoxazinonyl)、イソベンゾフラニル、アザインドリル
 、アザイソインドリル、フラノピリジル、フラノピリミジニル、フラノピラジニル、フラ
 ノピリダジニル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロフラノピリジル、ジヒドロフラノピ
 リミジニル、ジヒドロフラノピラジニル、ジヒドロフラノピリダジニル、又はジヒドロベ

ンゾフラニル基であって、いずれかの位置でイミダゾール [1,2b] ピリダジン残基に連結されてもよく、且つ、任意に、互いに独立して、以下の：

1～3個のヒドロキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、又はシアノ基、

任意に、1～3個のヒドロキシ、及び／又は1～3個のハロゲン若しくはシアノ基、及び／又は1～3個の (C_1-C_5) -アルコキシ基、及び／又は1～3個の $COOR^6$ 基、及び／又は1～3個の NHR^6 基、及び／又は1～3個の $NHCOR^6$ 基、及び／又は1～3個の $N(R^2)_2$ 基、及び／又は $-CH_2-S-CH_3$ によって置換されてもよく、又は1～3個のケト基によって中断されてもよい、1～3個の C_1-C_6 アルキル、あるいは、 C_3-C_8 -シクロアルキル基、

任意に、1～3個のヒドロキシ、及び／又は1～3個の、任意にフッ化された (C_1-C_5) -アルコキシ基、及び／又は1～3個の $COOR^2$ 基によって置換されてもよい、1～3個の C_1-C_6 -フルオロアルキル基、

1～3個のピロリジン基、

1～3個の $(CH_2)_u-SO_2-R^2$ 基 {式中、uが、数字1、2、又は3である。}、

1～3個の R^2 基、

1～3個の $O-CO-R^6$ 基、

1～3個の $CO-O-R^6$ 基、

1～3個の $CO-N(R^6)_2$ 基、

1～3個の $NH-CO-R^6$ 基、

1～3個の $CONR^7R^8$ 基、

1～3個の $(CH_2)_n-NR^7R^8$ 基、

1～3個の $NH-CONHR^6$ 基、

1～3個の OR^6 基、

1～3個の SO_2-R^2 基、

1～3個の SO_2-OR^2 基、

1～3個の $SO_2-N(R^2)_2$ 基、

1～3個の $NHSO_2R^2$ 基、及び／又は

1～3個の SR^2 基、

{式中、 R^2 が、いずれの場合にも互いに独立して、

水素原子、フェニル基、任意に部分的に若しくは完全にフッ化された C_1-C_5 -アルキル基であるか、又は

任意に、ヒドロキシ基、シアノ基、フェニル基、 C_3-C_7 -シクロアルキル基、 $SO_2(C_1-C_3$ -アルキル) 基、 $NH(C_1-C_3$ -アルキル) 基、 $N[(C_1-C_3$ -アルキル)]₂ 基、及び／又は C_1-C_5 -アルコキシ基によって1～5回置換されている C_1-C_5 -アルキル基であるか、又は

C_3-C_7 -シクロアルキル基、である。}

{式中、 R^6 が、いずれの場合にも互いに独立して、

基 R^2 であるか、

任意に、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、及び／又は C_1-C_5 -アルコキシ基によって互いに独立して1～3回置換されることがある、アリール若しくはヘテロアリール基であるか、

基- $(CH_2)_u-Q^s$ (式中、uが、数字1、2、若しくは3であり、且つ、式中、 Q^s が、任意に、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、及び／又は C_1-C_5 -アルコキシ基によって互いに独立して1～3回置換されてもよい、アリール若しくはヘテロアリール基である。) のいずれかである。) によって置換されてもよい、アリール又はヘテロアリール基であり、

式中、当該アリール又はヘテロアリール基中に存在する隣接ヒドロキシ基が、また、アルデヒド、ケトン、ハロゲン化アルデヒド、若しくはハロゲン化ケトンと縮合されることもあり、そして、式中、

R^1 が：

C_1-C_6 -アルキル基であって、 $-R^2$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-NR^7R^8$ 、又は $-OR^2$ (式中、 R^2 が、前述の

10

20

30

40

50

意味をもち、且つ、 R^3 、 R^4 、 R^7 、及び R^8 が、以下に規定する意味をもつ。)によって1~3回置換されてもよい、 C_1 - C_6 -アルキル基であるか、

C_1 - C_6 -アルケニル基であって、 $-R^2$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-NR^7R^8$ 、又は $-OR^2$ (式中、 R^2 が、前述の意味をもち、且つ、 R^3 、 R^4 、 R^7 、及び R^8 が、以下に規定する意味をもつ。)によって1~3回置換されてもよい、 C_1 - C_6 -アルケニル基であるか、

C_1 - C_6 -アルキニル基であって、 $-R^2$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-NR^7R^8$ 、又は $-OR^2$ (式中、 R^2 が、前述の意味をもち、且つ、 R^3 、 R^4 、 R^7 、及び R^8 が、以下に規定する意味をもつ。)によって1~3回置換されてもよい、 C_1 - C_6 -アルキニル基であるか、

- $(CH_2)_n-NR^3R^4$ 基 {式中、 n が、数字2~6であり、且つ、式中、 R^3 及び R^4 が、互いに独立して、水素原子、 $-COR^6$ 基、 $-SO_2R^2$ 基、又は、任意に、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、基- R^2 、基- NHR^2 、基- $N(R^2)_2$ 、基- CO_2R^6 、基- $OCOR^6$ 、基- SO_2R^2 、又は基- OR^2 によって1~3回置換されている C_1 - C_5 -アルキル基である。} であるか、

- $(CH_2)_t-Z-(CH_2)_m-NR^3R^4$ 基 {式中、 Z が、基- O -、 $-S$ -、 $-NR^2$ -、 $-CHR^5$ -、又は $-C(R^5)_2$ であり、 m が、数字0、1、又は2であり、 t が、数字0、1、2、又は3であり、且つ、式中、 R^3 及び R^4 が、上述の意味をもち、そして、式中、

R^5 が、 C_1 - C_3 -アルキル、 C_2 - C_3 -アルケニル、 C_2 - C_3 -アルキニル、フェニル、又は C_3 - C_6 -シクロアルキル基である。} であるか、

- $(CH_2)_n-NR^7R^8$ 基 {式中、 n が、数字1~6であり、且つ、式中、 R^7 及び R^8 が一緒に、3~7員環を形成し、ここで、上記3~7員環が、さらなるヘテロ原子を含んで成ってもよく、且つ、ここで、上記3~7員環が、任意に、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、基- R^6 、基- NHR^2 、基- $N(R^2)_2$ 、基- CO_2R^6 、基- $OCOR^6$ 、基- SO_2R^2 、若しくは基- OR^2 によって1~3回置換されているか、又は0~3個のケト基によって中断されている。} であるか、

- $(CH_2)_n-(CH)R^7R^8$ 基 {式中、 n 、 R^7 、及び R^8 が、上述の意味をもつ。} であるか、

- $(CH_2)_t-Z-(CH_2)_m-NR^7R^8$ 基 {式中、 t 、 m 、 Z 、 R^7 、及び R^8 が、上述の意味をもつ。} であるか、

- $(CH_2)_t-Z-(CH_2)_m-(CH)R^7R^8$ 基 {式中、 t 、 m 、 Z 、 R^7 、及び R^8 が、上述の意味をもつ。} であるか、

- $(CH_2)_r-Y^1$ 基 {式中、 r が数字0~3であり、且つ、 Y^1 がピペリジン又はピロリジン環であって、ここで、上記ピペリジン又はピロリジン環が、互いに独立して、任意に、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、基- R^6 、基- NHR^2 、基- $N(R^2)_2$ 、基- CO_2R^6 、基- $OCOR^6$ 、基- SO_2R^2 、又は基- OR^2 によって1~3回置換されている。} であるか、

- $(CH_2)_t-Z-(CH_2)_m-Y^1$ 基 {式中、 t 、 m 、 Z 、 Y^1 が、上述の意味をもつ。} であるか、

- $(CH_2)_r-Y^2$ 基 {式中、 r が数字0~3であり、且つ、 Y^2 がモルホリン環であって、ここで、上記モルホリン環が、任意に、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、基- R^6 、基- NHR^2 、基- $N(R^2)_2$ 、基- CO_2R^6 、基- $OCOR^6$ 、基- SO_2R^2 、又は基- OR^2 によって1~3回置換されている。} であるか、

- $(CH_2)_t-Z-(CH_2)_m-Y^2$ 基 {式中、 t 、 m 、 Z 、 Y^2 が、上述の意味をもつ。} であるか、

- $(CH_2)_r-Y^3$ 基 {式中、 r が数字0~3であり、且つ、 Y^3 が、任意に、窒素原子上に C_1 - C_3 -アルキル又は C_1 - C_3 -アシル基をもつピペラジン環であって、任意に、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、基- R^6 、基- NHR^2 、基- $N(R^2)_2$ 、基- CO_2R^6 、基- $OCOR^6$ 、基- SO_2R^2 、又は基- OR^2 によって1~3回置換されているピペラジン環である} であるか、

- $(CH_2)_t-Z-(CH_2)_m-Y^3$ 基 {式中、 t 、 m 、 Z 、 Y^3 が、上述の意味をもつ。} であるか、

- $(CH_2)_r-Y^4$ 基 {式中、 r が数字0~3であり、且つ、 Y^4 が、任意に、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、基- R^6 、基- NHR^2 、基- $N(R^2)_2$ 、基- CO_2R^6 、基- $OCOR^6$

10

20

30

40

50

⁶、基-SO₂R²、又は基-OR²によって1～3回置換されているC₃-C₈-シクロアルキル環である。
} であるか、

- (CH₂)_t-Z-(CH₂)_m-Y⁴基 {式中、t、m、Z、Y⁴が、上述の意味をもつ。} であるか

、

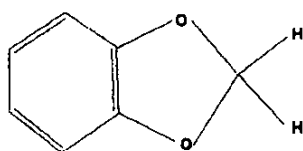
- (CH₂)_r-Y⁵基 {式中、rが数字0～3であり、且つ、Y⁵が、任意に、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、基-R⁶、基-NHR²、基-N(R²)₂、基-CO₂R⁶、基-OCOR⁶、基-SO₂R²、基-SO₂N(R²)₂、基-NHSO₂R²、基-NHCOR⁶、基-NHCONHR⁶、又は基-OR²によって1～3回置換されているアリール又はヘテロアリール環である。} であるか、

- (CH₂)_t-Z-(CH₂)_m-Y⁵基 {式中、t、m、Z、Y⁵が、上述の意味をもつ。} であるか

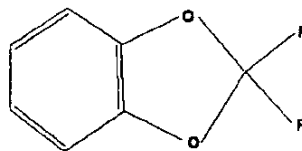
、

- (CH₂)_r-Y⁶基 {式中、rが数字0～3であり、且つ、Y⁶が、いずれかの位置で(CH₂)_r基に連結しうる以下の基：

【化2】



又は



である。} であるか、

- (CH₂)_t-Z-(CH₂)_m-Y⁶基 {式中、t、m、Z、Y⁶が、上述の意味をもつ。} である。

]

によって表される化合物であるか、あるいは、

一般式(I)によって表される化合物の立体異性体、あるいは、

一般式(I)によって表される立体異性体と生理学的に許容される対イオンとの塩。

【請求項2】

前記式中、R¹が、以下の：

3-ジメチルアミノプロピル基、

3-ジエチルアミノプロピル基、

3-ピペリジン-1-イルプロピル基、

2-ジメチルアミノエチル基、

2-ジエチルアミノエチル基、

1-メチルピペリジン-3-イルメチル基、

1-メチルピロリジン-2-イルエチル基、

4-ジエチルアミノ-1-メチルブチル基、又は

3-(4-メチル)ピペラジン-1-イルプロピル基である、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

前記式中、R¹が、-(CH₂)_n-NR³R⁴基 {式中、nが3又は4であり、且つ、式中、R³及びR⁴が、互いに独立して、C₁-C₃アルキル基である。} である、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

前記式中、R¹が、-(CH₂)_n-NR⁷R⁸基 {式中、nが3又は4であり、且つ、式中、R⁷及びR⁸が一緒に5～7員環を形成する。} である、請求項1に記載の化合物。

【請求項5】

前記式中、Qが、

フェニル基、

ビフェニル基、

ベンゾフラニル基、

インドリル基、

10

20

30

40

50

ベンゾチオフェニル基、又は
ナフタレニル基、
である、請求項1に記載の化合物。

【請求項6】

前記式中、Qに存在しているアリール又はヘテロアリール基が、以下の基：

シクロプロピルメトキシ-

フルオリン、

塩素、

ヒドロキシ-

シアノ-

トリフルオロメチル-

トリフルオロメトキシ-

メチル-

メトキシ-

ピロリジニル-

-CO-OCH₃

-CO-CH₃

-CO₂H

-CO-NH₂

-CH₂-CN

-CH₂-OH

-CH₂-S-CH₃

-S-CH₃

-SO₂-CH₂CH₃、又は、

-NHCOCH₃、

の少なくとも1つによって置換されている、請求項5に記載の化合物。

【請求項7】

3- (3-クロロフェニル) -6- [3- (4-メチルピペラジン-1-イル) プロポキシ] イミダゾ
[1,2-b] ピリダジン；3-ベンゾ [b] チオフェン-2-イル-6- [3- (4-メチルピペラジン-1
-イル) プロポキシ] イミダゾ [1,2-b] ピリダジン； 3-ビフェニル-3-イル-6- [3- (4-
メチルピペラジン-1-イル) プロポキシ] イミダゾ [1,2-b] ピリダジン； 6- [3- (4-メ
チルピペラジン-1-イル) プロポキシ] -3- (3-メチルスルファニルフェニル) イミダゾ [1,2-b] ピリダジン； 3- (3-クロロ-4-メチルフェニル) -6- [3- (4-メチルピペラジン-1-
イル) プロポキシ] イミダゾ [1,2-b] ピリダジン； 3- (3-クロロ-4-フルオロフェニル)
-6- [3- (4-メチルピペラジン-1-イル) プロポキシ] イミダゾ [1,2-b] ピリダジン； 3-
 (3-フルオロフェニル) -6- [3- (4-メチルピペラジン-1-イル) プロポキシ] イミダゾ [1,2-b] ピリダジン； 3- (4-クロロフェニル) -6- [3- (4-メチルピペラジン-1-イル) プ
ロポキシ] イミダゾ [1,2-b] ピリダジン； 6- [3- (4-メチルピペラジン-1-イル) プロポ
キシ] -3- (2-トリフルオロメトキシフェニル) イミダゾ [1,2-b] ピリダジン； 3- (4-エ
タンスルホニルフェニル) -6- [3- (4-メチルピペラジン-1-イル) プロポキシ] イミダゾ
[1,2-b] ピリダジン； 6- [3- (4-メチルピペラジン-1-イル) プロポキシ] -3- (3-ピロ
リジン-1-イルフェニル) イミダゾ [1,2-b] ピリダジン； 3- (4-シクロプロピルメトキシ
フェニル) -6- [3- (4-メチルピペラジン-1-イル) プロポキシ] イミダゾ [1,2-b] ピリ
ダジン； {4- [3- (2,4-ジクロロフェニル) イミダゾ [1,2-b] ピリダジン-6-イルオキシ
] ペンチル} ジエチルアミン； ジエチル- [4- (3-m-トリルイミダゾ [1,2-b] ピリダジン
-6-イルオキシ) ペンチル] アミン； {4- [3- (3-クロロフェニル) イミダゾ [1,2-b] ピ
リダジン-6-イルオキシ] ペンチル} ジエチルアミン； [4- (3-ベンゾ [b] チオフェン-2
-イルイミダゾ [1,2-b] ピリダジン-6-イルオキシ) ペンチル] ジエチルアミン； ジエチ
ル- [4- [3- (4-フルオロフェニル) イミダゾ [1,2-b] ピリダジン-6-イルオキシ] ペン
チル} アミン； ジエチル- {4- [3- (4-フルオロフェニル) イミダゾ [1,2-b] ピリダジン

10

20

30

40

50

-6-イルオキシ] ペンチル} アミン; 1- {3- [6- (4-ジエチルアミノ-1-メチルブトキシ) イミダゾ [1,2-b] ピリダジン-3-イル] フェニル} エタノン; ジエチル- {4- [3- (2-メチルスルファニルフェニル) イミダゾ [1,2-b] ピリダジン-6-イルオキシ] ペンチル} アミン; ジエチル- {4- [3- (3-トリフルオロメトキシフェニル) イミダゾ [1,2-b] ピリダジン-6-イルオキシ] ペンチル} アミン; [4- (3-ビフェニル-3-イルイミダゾ [1,2-b] ピリダジン-6-イルオキシ) ペンチル] ジエチルアミン; {3- [6- (4-ジエチルアミノ-1-メチルブトキシ) イミダゾ [1,2-b] ピリダジン-3-イル] フェニル} メタノール; ジエチル- {4- [3- (3-メチルスルファニルフェニル) イミダゾ [1,2-b] ピリダジン-6-イルオキシ] ペンチル} アミン; {4- [3- (3-クロロ-4-メチルフェニル) イミダゾ [1,2-b] ピリダジン-6-イルオキシ] ペンチル} ジエチルアミン; ジエチル- {4- [3- (3-フルオロ-4-メトキシフェニル) イミダゾ [1,2-b] ピリダジン-6-イルオキシ] ペンチル} アミン; {4- [3- (3-クロロ-4-フルオロフェニル) イミダゾ [1,2-b] ピリダジン-6-イルオキシ] ペンチル} ジエチルアミン; 3- [6- (4-ジエチルアミノ-1-メチルブトキシ) イミダゾ [1,2-b] ピリダジン-3-イル] ベンゾニトリル; ジエチル- {4- [3- (1H-インドール-4-イル) イミダゾ [1,2-b] ピリダジン-6-イルオキシ] ペンチル} アミン; [4- (3-ベンゾフラン-2-イルイミダゾ [1,2-b] ピリダジン-6-イルオキシ) ペンチル] ジエチルアミン; ジエチル- {4- [3- (3-フルオロフェニル) イミダゾ [1,2-b] ピリダジン-6-イルオキシ] ペンチル} アミン; {4- [3- (4-クロロフェニル) イミダゾ [1,2-b] ピリダジン-6-イルオキシ] ペンチル} ジエチルアミン; {4- [3- (4-シクロプロピルメトキシフェニル) イミダゾ [1,2-b] ピリダジン-6-イルオキシ] ペンチル} ジエチルアミン; 3- (3-クロロフェニル) -6- [2- (1-メチルピロリジン-2-イル) エトキシ] イミダゾ [1,2-b] ピリダジン; 3-ベンゾ [b] チオフェン-2-イル-6- [2- (1-メチルピロリジン-2-イル) エトキシ] イミダゾ [1,2-b] ピリダジン; 1- (3- {6- [2- (1-メチルピロリジン-2-イル) エトキシ] イミダゾ [1,2-b] ピリダジン-3-イル} フェニル) エタノン; 3-ビフェニル-3-イル-6- [2- (1-メチルピロリジン-2-イル) エトキシ] イミダゾ [1,2-b] ピリダジン; 6- [2- (1-メチルピロリジン-2-イル) エトキシ] -3- (3-メチルスルファニルフェニル) イミダゾ [1,2-b] ピリダジン; 3- (3-クロロ-4-メチルフェニル) -6- [2- (1-メチルピロリジン-2-イル) エトキシ] イミダゾ [1,2-b] ピリダジン; 3- (3-フルオロ-4-メトキシフェニル) -6- [2- (1-メチルピロリジン-2-イル) エトキシ] イミダゾ [1,2-b] ピリダジン; 3- (3-クロロ-4-フルオロフェニル) -6- [2- (1-メチルピロリジン-2-イル) エトキシ] イミダゾ [1,2-b] ピリダジン; 3- {6- [2- (1-メチルピロリジン-2-イル) エトキシ] イミダゾ [1,2-b] ピリダジン-3-イル} ベンゾニトリル; 3- {6- [2- (1-メチルピロリジン-2-イル) エトキシ] イミダゾ [1,2-b] ピリダジン-3-イル} 安息香酸メチル・エステル; 3- (3-フルオロフェニル) -6- [2- (1-メチルピロリジン-2-イル) エトキシ] イミダゾ [1,2-b] ピリダジン; 3- (4-クロロフェニル) -6- [2- (1-メチルピロリジン-2-イル) エトキシ] イミダゾ [1,2-b] ピリダジン; 3- (3-クロロフェニル) -6- (1-メチルピペリジン-3-イルメトキシ) イミダゾ [1,2-b] ピリダジン; 3-ベンゾ [b] チオフェン-2-イル-6- (1-メチルピペリジン-3-イルメトキシ) イミダゾ [1,2-b] ピリダジン; 1- {3- [6- (1-メチルピペリジン-3-イルメトキシ) イミダゾ [1,2-b] ピリダジン-3-イル] フェニル} エタノン; 6- (1-メチルピペリジン-3-イルメトキシ) -3- (3-トリフルオロメトキシフェニル) イミダゾ [1,2-b] ピリダジン; 3-ビフェニル-3-イル-6- (1-メチルピペリジン-3-イルメトキシ) イミダゾ [1,2-b] ピリダジン; 6- (1-メチルピペリジン-3-イルメトキシ) -3- (3-メチルスルファニルフェニル) イミダゾ [1,2-b] ピリダジン; 3- (3-クロロ-4-メチルフェニル) -6- (1-メチルピペリジン-3-イルメトキシ) イミダゾ [1,2-b] ピリダジン; 3- (3-クロロ-4-フルオロフェニル) -6- (1-メチルピペリジン-3-イルメトキシ) イミダゾ [1,2-b] ピリダジン; 3- [6- (1-メチルピペリジン-3-イルメトキシ) イミダゾ [1,2-b] ピリダジン-3-イル] ベンゾニトリル; 3- [6- (1-メチルピペリジン-3-イルメトキシ) イミダゾ [1,2-b] ピリダジン-3-イル] 安息香酸メチル・エステル; 3- (4-クロロフェニル) -6- (1-メチルピペリジン-3-イルメトキシ) イミダゾ [1,2-b] ピリダジン; ジエチル- {3- [3- (4-メトキシフェニル) イミダゾ [1,2-b]

] ピリダジン-6-イルオキシ] プロピル} アミン; ジエチル- [3- (3-m-トリルイミダゾ [1,2-b] ピリダジン-6-イルオキシ) プロピル] アミン; {3- [3- (3-クロロフェニル) イミダゾ [1,2-b] ピリダジン-6-イルオキシ] プロピル} ジエチルアミン; [3- (3-ベンゾ [b] チオフェン-2-イルイミダゾ [1,2-b] ピリダジン-6-イルオキシ) プロピル] ジエチルアミン; ジエチル- {3- [3- (4-メチルスルファニルフェニル) イミダゾ [1,2-b] ピリダジン-6-イルオキシ] プロピル} アミン; 1- {3- [6- (3-ジエチルアミノプロポキシ) イミダゾ [1,2-b] ピリダジン-3-イル] フェニル} エタノン; ジエチル- {3- [3- (3-トリフルオロメトキシフェニル) イミダゾ [1,2-b] ピリダジン-6-イルオキシ] プロピル} アミン; ジエチル- {3- [3- (3-トリフルオロメチルフェニル) イミダゾ [1,2-b] ピリダジン-6-イルオキシ] プロピル} アミン; [3- (3-ピフェニル-3-イルイミダゾ [1,2-b] ピリダジン-6-イルオキシ) プロピル] ジエチルアミン; ジエチル- {3- [3- (3-メチルスルファニルフェニル) イミダゾ [1,2-b] ピリダジン-6-イルオキシ] プロピル} アミン; ジエチル- {3- [3- (2-トリフルオロメチルフェニル) イミダゾ [1,2-b] ピリダジン-6-イルオキシ] プロピル} アミン; {3- [3- (2-クロロフェニル) イミダゾ [1,2-b] ピリダジン-6-イルオキシ] プロピル} ジエチルアミン; ジエチル- {3- [3- (4-トリフルオロメトキシフェニル) イミダゾ [1,2-b] ピリダジン-6-イルオキシ] プロピル} アミン; ジエチル- {3- [3- (4-トリフルオロメチルフェニル) イミダゾ [1,2-b] ピリダジン-6-イルオキシ] プロピル} アミン; {3- [3- (3-クロロ-4-メチルフェニル) -イミダゾ [1,2-b] ピリダジン-6-イルオキシ] プロピル} ジエチルアミン; ジエチル- {3- [3- (3-フルオロ-4-メトキシフェニル) イミダゾ [1,2-b] ピリダジン-6-イルオキシ] プロピル} アミン; ジエチル- [3- (3-o-トリルイミダゾ [1,2-b] ピリダジン-6-イルオキシ) プロピル] アミン; {3- [3- (3-クロロ-4-フルオロフェニル) イミダゾ [1,2-b] ピリダジン-6-イルオキシ] プロピル} ジエチルアミン; ジエチル- {3- [3- (3-メトキシフェニル) イミダゾ [1,2-b] ピリダジン-6-イルオキシ] プロピル} アミン; 3- [6- (3-ジエチルアミノプロポキシ) イミダゾ [1,2-b] ピリダジン-3-イル] ベンゾニトリル; {4- [6- (3-ジエチルアミノプロポキシ) イミダゾ [1,2-b] ピリダジン-3-イル] フェニル} アセトニトリル; 3- [6- (3-ジエチルアミノプロポキシ) イミダゾ [1,2-b] ピリダジン-3-イル] 安息香酸メチル・エステル; N- {3- [6- (3-ジエチルアミノプロポキシ) イミダゾ [1,2-b]] ピリダジン-3-イル] フェニル} アセトアミド; ジエチル- {3- [3- (1H-インドール-4-イル) イミダゾ [1,2-b] ピリダジン-6-イルオキシ] プロピル} アミン; [3- (3-ベンゾフラン-2-イルイミダゾ [1,2-b] ピリダジン-6-イルオキシ) プロピル] ジエチルアミン; ジエチル- {3- [3- (3-フルオロフェニル) イミダゾ [1,2-b] ピリダジン-6-イルオキシ] プロピル} アミン; {3- [3- (4-クロロフェニル) イミダゾ [1,2-b] ピリダジン-6-イルオキシ] プロピル} ジエチルアミン; {3- [3- (4-シクロプロピルメトキシフェニル) イミダゾ [1,2-b] ピリダジン-6-イルオキシ] プロピル} ジエチルアミン; 3- [6- (1-メチルピペリジン-3-イルオキシ) イミダゾ [1,2-b] ピリダジン-3-イル] 安息香酸メチル・エステル; 3- (4-クロロフェニル) -6- (1-エチルピロリジン-3-イルオキシ) イミダゾ [1,2-b] ピリダジン; 3- (3-クロロフェニル) -6- (3-ピペリジン-1-イルプロポキシ) イミダゾ [1,2-b] ピリダジン; 3-ベンゾ [b] チオフェン-2-イル-6- (3-ピペリジン-1-イルプロポキシ) イミダゾ [1,2-b] ピリダジン; 6- (3-ピペリジン-1-イルプロポキシ) -3- (3-トリフルオロメチルフェニル) イミダゾ [1,2-b] ピリダジン; 3- (3-メチルスルファニルフェニル) -6- (3-ピペリジン-1-イルプロポキシ) イミダゾ [1,2-b] ピリダジン; 3- (3-クロロ-4-メチルフェニル) -6- (3-ピペリジン-1-イルプロポキシ) イミダゾ [1,2-b] ピリダジン; 3- (3-フルオロ-4-メトキシフェニル) -6- (3-ピペリジン-1-イルプロポキシ) イミダゾ [1,2-b] ピリダジン; 3- (3-クロロ-4-フルオロフェニル) -6- (3-ピペリジン-1-イルプロポキシ) イミダゾ [1,2-b] ピリダジン; 3- [6- (3-ピペリジン-1-イルプロポキシ) イミダゾ [1,2-b] ピリダジン-3-イル] ベンゾニトリル; 3- [6- (3-ピペリジン-1-イルプロポキシ) イミダゾ [1,2-b] ピリダジン-3-イル] ベンゾニトリル; 3- (3-フルオロフェニル) -6- (3-ピペリジン-1-イルプロポキシ) イミダゾ [1,2-b] ピリダジン; 3- (4-クロロフェニル) -6- (3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)

10

20

30

40

50

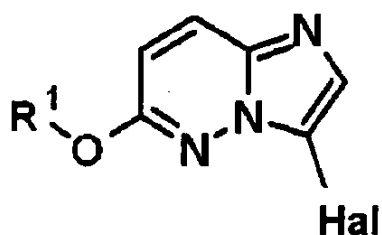
イミダゾ [1,2-b] ピリダジン；ジメチル- {4- [3- (3-トリフルオロメチルフェニル) イミダゾ [1,2-b] ピリダジン-6-イルオキシ] ブチル} アミン；[4- (3-ビフェニル-3-イルイミダゾ [1,2-b] ピリダジン-6-イルオキシ) ブチル] ジメチルアミン；ジメチル {4- [3- (3-メチルスルファニルフェニル) イミダゾ [1,2-b] ピリダジン-6-イルオキシ] ブチル} アミン；{4- [3- (4-シクロプロピルメトキシフェニル) イミダゾ [1,2-b] ピリダジン-6-イルオキシ] ブチル} ジメチルアミン；
又は6-フェノキシ-3-m-トリルイミダゾ [1,2-b] ピリダジンである、請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項 8】

請求項 1 に記載の一般式 (I) によって表される化合物の調製方法であって、以下の一般式 (IIb)：

10

【化 3】

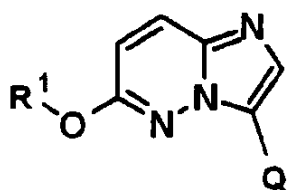


式 IIb

20

{式中、R¹が請求項1に規定した意味をもち、且つ、式中、Halが、塩素、臭素、又はヨウ素原子である。} によって表される化合物を、任意に、金属触媒による交差カップリング反応において、アリール又はヘテロアリール誘導体と反応させて、以下の一般式 (I)：

【化 4】



30

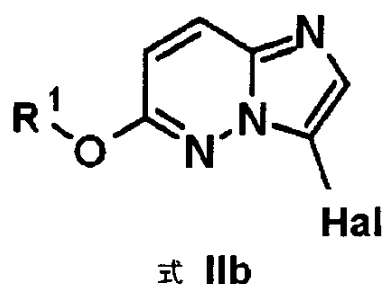
{式中、R¹及びQが、請求項1に示した意味をもつ。} によって表される化合物を得る前記方法。

【請求項 9】

請求項 1 に記載の一般式 (I) によって表される化合物の調製方法であって、ここで、以下の一般式 (IIb)：

40

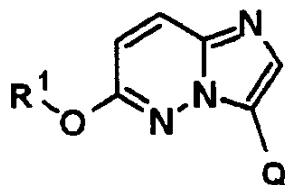
【化 5】



10

{式中、R¹が請求項1に規定した意味をもち、且つ、式中、Halが、塩素、臭素、又はヨウ素原子である。} によって表される化合物を、パラジウム触媒作用を用いて、所望のアリール又はヘテロアリール誘導体のアリール又はヘテロアリール・ボロン酸と反応させて、以下の一般式 (I) :

【化 6】



20

{式中、R¹及びQが、請求項1に示した意味をもつ。} によって表される化合物を得る前記方法。

【請求項 1 0】

3-プロモ-6- (3-モルホリン-4-イルプロポキシ) イミダゾ [1,2-b] ピリダジン、3-プロモ-6- (3-ピペリジン-1-イルプロポキシ) イミダゾ [1,2-b] ピリダジン、3-プロモ-6- [2- (1-メチルピロリジン-2-イル) エトキシ] イミダゾ [1,2-b] ピリダジン、3-プロモ-6- (1-メチルピペリジン-3-イルメトキシ) イミダゾ [1,2-b] ピリダジン、3-プロモ-6- (1-エチルピロリジン-3-イルオキシ) イミダゾ [1,2-b] ピリダジン、 [3- (3-プロモイミダゾ [1,2-b] ピリダジン-6-イルオキシ) プロピル] ジエチルアミン、3-プロモ-6- [3- (4-メチルピペラジン-1-イル) プロポキシ] イミダゾ [1,2-b] ピリダジン、 [4- (3-プロモイミダゾ [1,2-b] ピリダジン-6-イルオキシ) ブチル] ジメチルアミン、 [4- (3-プロモイミダゾ [1,2-b] ピリダジン-6-イルオキシ) ペンチル] ジエチルアミン、3-プロモ-6- (1-メチルピペリジン-3-イルオキシ) イミダゾ [1,2-b] ピリダジン、又は3-プロモ-6-フェノキシイミダゾ [1,2-b] ピリダジンである、請求項 1 に記載の一般式 (I) によって表される化合物を調製するための中間体。

30

40

【請求項 1 1】

医薬を生産するための請求項 1 に記載の一般式 (I) によって表される化合物の使用。

【請求項 1 2】

以下の：

炎症性疾患、
腫瘍学的疾患、
自己免疫疾患、

の治療用の医薬を生産するための、又は免疫抑制用の医薬を生産するための、請求項 1 に記載の一般式 (I) によって表される化合物の使用。

【請求項 1 3】

50

以下の：

II型糖尿病、
喘息、
皮膚炎、
乾癬、
関節リウマチ、
接触皮膚炎、
アトピー性皮膚炎、
接触アレルギー、
多発硬化症、
炎症性腸管疾患、又は
移植拒絶反応、

10

の治療用の医薬を生産するための請求項1に記載の一般式(I)によって表される化合物の使用。

【請求項14】

固形腫瘍又は腫瘍転移の治療用の医薬を生産するための請求項1に記載の一般式(I)によって表される化合物の使用。

【請求項15】

医薬として許容される賦形剤及び担体と共に、請求項1に記載の一般式(I)によって表される化合物を少なくとも1種類含んで成る医薬組成物。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規オキソ置換イミダゾ [1,2b] ピリダジン、その調製方法、及び様々な疾患の治療のための医薬品としての使用に関する。

【背景技術】

【0002】

本願発明に記載の化合物は、キナーゼ、好ましくは、プロテインキナーゼ(PK)ファミリーのキナーゼを阻害するのに、これに関連して、特に、PKCサブファミリーのキナーゼを阻害するのに、極めて特にPKCシータ・キナーゼ(PKC θ キナーゼ)を阻害するのに好適である。本化合物は、キナーゼの機能不全に起因する多くの疾患；これには、免疫学的、且つ、一般的な炎症過程、及び腫瘍学的過程のほか、例えば、II型糖尿病や喘息、及び移植などの疾患；好ましくは、急性皮膚炎、接触性皮膚炎のほか、乾癬の臨床的所見を示す炎症過程及び免疫応答が含まれる、の治療のためのキナーゼ阻害剤として好適である。

30

【0003】

T細胞の活性化は、抗原提示細胞(APC)とT細胞の間の一連の相互作用に依存している。これに関連して、最も重要であるのは、APC上のMHC(主要組織適合性複合体)分子による、T細胞上のT細胞受容体(TCR)に対する抗原の提示である。加えて、いわゆる共刺激分子(例えば、CD28)などの追加的な分子が、T細胞の完全な活性化に必要である。最終的には、全体で様々な活性化シグナルが、例えば、細胞メッセンジャー(=サイトカイン)をコードする遺伝子の転写調節をもたらす。細胞応答において最も重要なサイトカインは、増殖するように他のT細胞を順に刺激し、そして、さらに適応的免疫反応を促進するインターロイキン-2(IL-2)である。

40

【0004】

T細胞系は、健常人において多くの作用機序によって調節されている。これは、外来抗原に対する免疫応答と、自己抗原に対する免疫応答の抑制をもたらす。加えて、エフェクター機能がうまく働いた後に、免疫応答は再び下方制御される。これらの作用機序の制御が不十分である場合には、無調節T細胞応答が、自己免疫疾患、炎症性疾患、及び移植拒絶反応などの多くの疾患の発現を導くかもしれない。T細胞反応は、また、例えば、乾癬、アトピー性皮膚炎、接触アレルギーなどの炎症性皮膚疾患の病理学的事象においても中

50

心的な役割を担っている。

【0005】

近年の調査は、T細胞活性化とT細胞反応においてプロテインキナーゼC (PKC) ファミリーが重要な役割を担っていることを証明している (Newton 1997. Regulation of protein kinase C. Curr. Opin. Cell Biol. 9:161-167; Altman et al. 1990. Molecular events mediating T cell activation. Adv. Immunol. 48:227-360)。PKCの阻害は、T細胞活性化及びT細胞反応の阻害につながる。また、T細胞におけるPKC欠損が、T細胞の不十分なTCR誘発性増殖しか許さないことを示すことも見込まれた。

【0006】

PKCファミリーは、多くのアイソフォームに分類される。T細胞活性化の調整における特に中心的役割は、 Ca^{2+} 依存性アイソフォームであるPKC- θ によって担われる。これは、T細胞において選択的に発現され、そして、骨格筋の細胞においてわずかに選択的に発現される (Meller et al. 1998. New perspectives on PKC θ , a member of the novel subfamily of protein kinase C. Stem Cells 16:178-192; Altman et al. 2000. Protein kinase C θ : a new essential superstar on the T-cell stage. Immunol. Today 21:567-573; Arendt et al. 2002. Protein kinase C-theta: signaling from the center of the T cell synapse. Current Opinion in Immunology. 14:323-330)。7つの異なるPKCアイソフォーム (α 、 δ 、 ϵ 、 ζ 、 η 、 θ 、及び ι) は初代ヒトT細胞で発現されるが、(他のアイソフォームではなく) PKC- θ だけが主要な転写因子であるAP-1とNF- κ Bを調節する能力を示す。TCRとCD28の刺激の後に、免疫学的シナプスの中心のいわゆる「脂質ラフト」における(他のPKCアイソフォームではなく) PKC- θ の局在化が続き、転写因子に関する限り、それが、TCRからT細胞のさらなる標的分子への(これらの分子のリン酸化を介した) 活性化シグナルの伝達に直接的に関与する (Baier-Bitterlich et al. 1996. Protein kinase C-theta isoenzyme selective stimulation of the transcription factor complex AP-1 in T lymphocytes. Mol. Cell. Biol. 16:1842-1850; Lin et al. 2000. Protein kinase C θ - participates in NF- κ B activation induced by CD3-CD28 costimulation through selective activation of I κ B kinase β . Mol. Cell. Biol. 20:2933-2940; Coudronniere et al. 2000. NF- κ B activation induced by T cell receptor /CD28 costimulation is mediated by protein kinase C- θ . Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97:3394-3399)。

【0007】

TCRシグナル伝達経路へのこの密接な関連のため、PKC- θ は適応的免疫反応を調節するための新規治療的アプローチの検索において注目の分子となっている。特に、いわゆるノックアウト・マウスを作り出すことによって、T細胞反応におけるPKC- θ のこの中心的役割の機能的な実証を提供することが可能である (Sun et al. 2000. PKC θ is required for TCR-induced NF- κ B activation in mature but not immature T lymphocytes. Nature 404: 402-407; Pfeifhofer et al. 2003. Protein Kinase C theta affects calcium mobilization and NFAT cell activation in primary mouse T cells. J. Exp. Med. 197:1525-1535; Marsland et al. 2004. Protein Kinase C theta is critical for the development of in vivo T helper (TH)2 cell but not Th1 cell responses. J. Exp. Med. 200:181-189; Lin et al. 2000. Protein kinase C θ -participates in NF- κ B activation induced by CD3-CD28 costimulation through selective activation of I κ B kinase R. Mol. Cell. Biol. 20:2933-2940)。

【0008】

これらのマウスは、以下の特定の表現型によって特徴づけられる：

1) 最適なT細胞応答を起こす能力の低下。T細胞は、強い非反応性表現型を示し、免疫抑制が含まれさえする。

2) TCRを介したT細胞の刺激の際に、それに続く転写因子の活性化が大きく低減される。T細胞反応における主要なサイトカインIL-2が、わずかしこ産生されない。加えて、増殖に対するT細胞の能力が、有意に阻害される。

3) 胸腺の未成熟T細胞は正常な表現型を示すので、欠陥は成熟T細胞だけに関連する。

4) これらの動物は、線虫の感染、喘息モデル、及び皮膚炎モデルに対してTH2モデルにおいて示されるTヘルパー (TH) 2型の生体内におけるT細胞反応 (TH2応答=例えば、代表的なTH2サイトカインであるIL-4によって特徴づけられる) の大きな低減を特徴とする。

5) これらのマウスは、正常な表現型を別の方法で示し、そして、ほとんどの場合、免疫抑制されていない。加えて、再生する能力は損なわれない。

【0009】

ノックアウト・マウスのこれらの特別な性質に基づいて、選択的阻害剤によるPKC- θ の特異的阻害が、適応的免疫反応の一方の武器 (T細胞) だけを阻害するのに対して、適応的免疫系の第2の武器であるB細胞は影響を受けないであろうことが予想される。古典的な免疫抑制剤 (例えば、シクロスポリンA) と比べて、これは、発症機序にT細胞の関与を伴う炎症性疾患 (TH2依存性疾患 [アトピー性皮膚炎、喘息など]、及びTCRシグナル伝達経路の中のPKC- θ の中心的役割に起因するTH1疾患 [乾癬、関節リウマチ、移植拒絶反応、炎症性腸管疾患など]) の治療において利点を示すだろう。

【0010】

Astra Zenecaからの刊行物の1つ (Bioorg. Med. Chem. Lett. 2004, 14, 2249-2252) には、取り付けられたイミダゾ [1,2b] ピリダジン残基をもつピリミジン誘導体がキナーゼ阻害剤として開示されている。これらの化合物は、それらの構造を通して、特にイミダゾ [1,2b] ピリダジン環において本発明の化合物と異なっている。メトキシ及びトリフルオロエトキシ基だけが言及されている。加えて、WO 2002/066481 (A1) においてAstra Zenecaによって触れられているすべての化合物は、また、一合成によりイミダゾ [1,2b] ピリダジン基本構造に直接連結されるピリミジンも含んで成る。

【0011】

WO 2006/015737は基本構造が本明細書中に開示されたものと類似している式 (IX) の化合物によって説明しているが、それらは置換基の選択肢と数では類似していない。WO 2005/041971も同様に、本明細書中に開示された化合物に類似しているイミダゾ [1,2b] ピリダジンを説明している。しかしながら、このクラスの物質に関する例が明確に開示されておらず、また、このクラスの物質の化合物の適当な調製を可能にする合成経路も記載されていない。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0012】

依然として、免疫学的疾患、それと細胞増殖性疾患の治療のための有効な医薬が大いに必要とされている。

【課題を解決するための手段】

【0013】

一般式 (I) によって表されるオキソ置換イミダゾ [1,2b] ピリダジンが優れたPKC- θ 阻害剤であることがここでわかった。それらは、以下の一般式 (I) :

【0014】

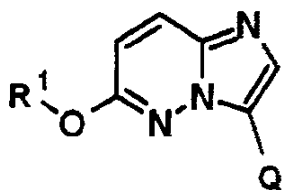
10

20

30

40

【化 1】



【0015】

〔式中、

Qが、アリアル又はヘテロアリアル基であって、いずれかの位置でイミダゾール [1,2b] ピリダジン残基に連結されてもよく、且つ、任意に、互いに独立して、以下の：

1～3個のヒドロキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、又はシアノ基、

任意に、1～3個のヒドロキシ、及び／又は1～3個のハロゲン若しくはシアノ基、及び／又は1～3個の(C₁-C₅)-アルコキシ基、及び／又は1～3個のCOOR⁶基、及び／又は1～3個のNHR⁶基、及び／又は1～3個のNHCOR⁶基、及び／又は1～3個のN(R²)₂基によって置換されてもよく、又は1～3個のケト基によって中断されてもよい、1～3個のC₁-C₆アルキル、あるいはC₃-C₈-シクロアルキル基、

任意に、1～3個のヒドロキシ、及び／又は1～3個の、任意にフッ化された(C₁-C₅)-アルコキシ基、及び／又は1～3個のCOOR²基によって置換されてもよい、1～3個のC₁-C₆フルオロアルキル基、

1～3個のピロリジン基、

1～3個の(CH₂)_u-SO₂-R²基 {式中、uが、数字1、2、又は3である。}、

1～3個のR²基、

1～3個のO-CO-R⁶基、

1～3個のCO-O-R⁶基、

1～3個のCO-N(R⁶)₂基、

1～3個のNH-CO-R⁶基、

1～3個のCONR⁷R⁸基、

1～3個の(CH₂)_n-NR⁷R⁸基、

1～3個のNH-CONHR⁶基、

1～3個のOR⁶基、

1～3個のSO₂-R²基、

1～3個のSO₂-OR²基、

1～3個のSO₂-N(R²)₂基、

1～3個のNHSO₂R²基、及び／又は

1～3個のSR²基、

{式中、R²が、いずれの場合にも互いに独立して、以下の：

水素原子、フェニル基、任意に部分的に若しくは完全にフッ化されたC₁-C₅-アルキル基であるか、又は

任意に、ヒドロキシ基、シアノ基、フェニル基、C₃-C₇-シクロアルキル基、SO₂(C₁-C₃-アルキル)基、NH(C₁-C₃-アルキル)基、N[(C₁-C₃-アルキル)]₂基、及び／又はC₁-C₅-アルコキシ基によって順に1～5回置換されているC₁-C₅-アルキル基であるか、又は

C₃-C₇-シクロアルキル基、
である。}

{式中、R⁶が、いずれの場合にも互いに独立して、
基R²であるか、

10

20

30

40

50

任意に、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、及び／又は C_1 - C_5 -アルコキシ基によって互いに独立して1~3回順に置換されてもよい、アリール若しくはヘテロアリール基であるか、

基- $(CH_2)_u-Q^s$ (式中、 u が、数字1、2、若しくは3であり、且つ、式中、 Q^s が、任意に、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、及び／又は C_1 - C_5 -アルコキシ基によって互いに独立して順に1~3回置換されてもよい、アリール若しくはヘテロアリール基である。)のいずれかである。}によって置換されうる、アリール又はヘテロアリール基であり、

ここで、当該アリール又はヘテロアリール基中に存在する隣接ヒドロキシ基が、また、アルデヒド、ケトン、ハロゲン化アルデヒド、若しくはハロゲン化ケトンと縮合されてもよく、そして、式中、

R^1 が、 $-R^2$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-NR^7R^8$ 、又は $-OR^2$ (式中、 R^2 が、前述の意味をもち、且つ、 R^3 、 R^4 、 R^7 、及び R^8 が、以下に規定する意味をもつ。)によって1~3回置換されてもよい、 C_1 - C_6 -アルキル基であるか、

$-R^2$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-NR^7R^8$ 、又は $-OR^2$ (式中、 R^2 が、前述の意味をもち、且つ、 R^3 、 R^4 、 R^7 、及び R^8 が、以下に規定する意味をもつ。)によって1~3回置換されてもよい、 C_1 - C_6 -アルケニル基であるか、

$-R^2$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-NR^7R^8$ 、又は $-OR^2$ (式中、 R^2 が、前述の意味をもち、且つ、 R^3 、 R^4 、 R^7 、及び R^8 が、以下に規定する意味をもつ。)によって1~3回置換されてもよい、 C_1 - C_6 -アルキニル基である。]によって表される化合物であるか、

一般式 (I) によって表される化合物の様々な立体異性体の形をとった、

- $(CH_2)_n-NR^3R^4$ 基 {式中、 n が、数字2~6であり、且つ、式中、 R^3 及び R^4 が、互いに独立して、水素原子、 $-COR^6$ 基、 $-SO_2R^2$ 基、又は、任意に、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、基- R^2 、基- NHR^2 、基- $N(R^2)_2$ 、基- CO_2R^6 、基- $OCOR^6$ 、基- SO_2R^2 、又は基- OR^2 によって順に1~3回置換されている C_1 - C_5 -アルキル基である。} であるか、

- $(CH_2)_t-Z-(CH_2)_m-NR^3R^4$ 基 {式中、 Z が、基- O -、 $-S$ -、 $-NR^2$ -、 $-CHR^5$ -、又は $-C(R^5)_2$ であり、 m が、数字0、1、又は2であり、 t が、数字0、1、2、又は3であり、且つ、式中、 R^3 及び R^4 が、上述の意味をもち、そして、

R^5 が、 C_1 - C_3 -アルキル、 C_2 - C_3 -アルケニル、 C_2 - C_3 -アルキニル、フェニル、又は C_3 - C_6 -シクロアルキル基である。} であるか、

【0016】

- $(CH_2)_n-NR^7R^8$ 基 {式中、 n が、数字1~6であり、且つ、式中、 R^7 及び R^8 が一緒に、3~7員環を形成し、ここで、上記3~7員環が、さらなるヘテロ原子を含んで成っていてもよく、且つ、ここで、上記3~7員環が、任意に、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、基- R^6 、基- NHR^2 、基- $N(R^2)_2$ 、基- CO_2R^6 、基- $OCOR^6$ 、基- SO_2R^2 、若しくは基- OR^2 によって1~3回置換されているか、又は0~3個のケト基によって中断されている。} であるか、

【0017】

- $(CH_2)_n-(CH)R^7R^8$ 基 {式中、 n 、 R^7 、及び R^8 が、上述の意味をもつ。} であるか、

- $(CH_2)_t-Z-(CH_2)_m-NR^7R^8$ 基 {式中、 t 、 m 、 Z 、 R^7 、及び R^8 が、上述の意味をもつ。} であるか、

- $(CH_2)_t-Z-(CH_2)_m-(CH)R^7R^8$ 基 {式中、 t 、 m 、 Z 、 R^7 、及び R^8 が、上述の意味をもつ。} であるか、

- $(CH_2)_r-Y^1$ 基 {式中、 r が、数字0~3であり、且つ、 Y^1 が、ピペリジン又はピロリジン環であって、ここで、上記ピペリジン又はピロリジン環が、互いに独立して、任意に、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、基- R^6 、基- NHR^2 、基- $N(R^2)_2$ 、基- CO_2R^6 、基- $OCOR^6$ 、基- SO_2R^2 、又は基- OR^2 によって1~3回置換されている。} であるか、

- $(CH_2)_t-Z-(CH_2)_m-Y^1$ 基 {式中、 t 、 m 、 Z 、 Y^1 が、上述の意味をもつ。} であるか

、
 - $(\text{CH}_2)_r\text{-Y}^2$ 基 {式中、 r が数字0～3であり、且つ、 Y^2 がモルホリン環であって、ここで、上記モルホリン環が、任意に、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、基- R^6 、基- NHR^2 、基- $\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、基- CO_2R^6 、基- OCOR^6 、基- SO_2R^2 、又は基- OR^2 によって1～3回置換されている。} であるか、

- $(\text{CH}_2)_t\text{-Z-}(\text{CH}_2)_m\text{-Y}^2$ 基 {式中、 t 、 m 、 Z 、 Y^2 が、上述の意味をもつ。} であるか

、
 - $(\text{CH}_2)_r\text{-Y}^3$ 基 {式中、 r が数字0～3であり、且つ、 Y^3 が、任意に、窒素原子上に $\text{C}_1\text{-C}_3$ -アルキル又は $\text{C}_1\text{-C}_3$ -アシル基をもつピペラジン環であって、ここで、上記ピペラジン環が、任意に、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、基- R^6 、基- NHR^2 、基- $\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、基- CO_2R^6 、基- OCOR^6 、基- SO_2R^2 、又は基- OR^2 によって1～3回置換されている。} であるか、

- $(\text{CH}_2)_t\text{-Z-}(\text{CH}_2)_m\text{-Y}^3$ 基 {式中、 t 、 m 、 Z 、 Y^3 が、上述の意味をもつ。} であるか

、
 - $(\text{CH}_2)_r\text{-Y}^4$ 基 {式中、 r が数字0～3であり、且つ、 Y^4 が、任意に、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、基- R^6 、基- NHR^2 、基- $\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、基- CO_2R^6 、基- OCOR^6 、基- SO_2R^2 、又は基- OR^2 によって1～3回置換されている $\text{C}_3\text{-C}_8$ -シクロアルキル環である。} であるか、

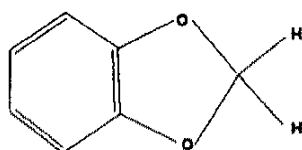
- $(\text{CH}_2)_t\text{-Z-}(\text{CH}_2)_m\text{-Y}^4$ 基 {式中、 t 、 m 、 Z 、 Y^4 が、上述の意味をもつ。} であるか

、
 - $(\text{CH}_2)_r\text{-Y}^5$ 基 {式中、 r が数字0～3であり、且つ、 Y^5 が、任意に、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、基- R^6 、基- NHR^2 、基- $\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、基- CO_2R^6 、基- OCOR^6 、基- SO_2R^2 、基- $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、基- NHSO_2R^2 、基- NHCOR^6 、基- NHCONHR^6 、又は基- OR^2 によって1～3回置換されているアリール又はヘテロアリール環である。} であるか、

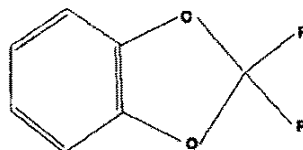
- $(\text{CH}_2)_t\text{-Z-}(\text{CH}_2)_m\text{-Y}^5$ 基 {式中、 t 、 m 、 Z 、 Y^5 が、上述の意味をもつ。} であるか

、
 - $(\text{CH}_2)_r\text{-Y}^6$ 基 {式中、 r が数字0～3であり、且つ、 Y^6 が、いずれかの位置で $(\text{CH}_2)_r$ 基に連結しうる以下の基：

【化2】



又は



である。} であるか、

- $(\text{CH}_2)_t\text{-Z-}(\text{CH}_2)_m\text{-Y}^6$ 基 {式中、 t 、 m 、 Z 、 Y^6 が、上述の意味をもつ。} であるか、あるいは、一般式(I)によって表される立体異性体と生理学的に許容される対イオンとの塩である。

【0018】

アルキルは、いずれの場合にも、直鎖又は分岐アルキル基、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、及びヘキシルなどを意味する。

【0019】

フルオロアルキルは、いずれの場合にも、少なくとも1つの水素原子がフッ素原子によって置き換えられた直鎖又は分岐アルキル基、例えば、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロエチル、トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチルや、パーフルオロプロピル、及びパーフルオロイソプロピルなどを意味する。

【0020】

アルコキシは、いずれの場合にも、直鎖又は分岐アルコキシ基、例えば、メチルオキシ、エチルオキシ、プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、ブチルオキシ、イソブチルオキシ、sec-ブチルオキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシ、ノニルオキシ、又はデシルオキシなどを意味する。

【0021】

アルケニル置換基は、いずれの場合にも、以下の、例えば：ビニル、プロペン-1-イル、プロペン-2-イル、ブタ-1-エン-1-イル、ブタ-1-エン-2-イル、ブタ-2-エン-1-イル、ブタ-2-エン-2-イル、2-メチルプロパ-2-エン-1-イル、2-メチルプロパ-1-エン-1-イル、ブタ-1-エン-3-イル、ブタ-3-エン-1-イル、アリルを意味する基を伴った直鎖又は分岐鎖である。

10

【0022】

アルキニルは、いずれの場合にも、2~6、好ましくは2~4個のC原子を含んで成る直鎖又は分岐アルキニル基を意味する。以下の基：アセチレニル、プロピン-1-イル、プロピン-3-イル（プロパルギル）、ブタ-1-イン-1-イル、ブタ-1-イン-4-イル、ブタ-2-イン-1-イル、ブタ-1-イン-3-イル、3-メチルブタ-1-イン-3-イル、が、例として言及されうる。

【0023】

C₃-C₆-シクロアルキルは、3~6個の炭素原子を含んで成り、且つ、任意に、環内に1つ以上の二重結合を含んで成るかもしれないアルキル環である。

20

【0024】

ヘテロ原子は、炭素ではない多価原子、好ましくは、窒素、酸素、又は硫黄原子である。

【0025】

表現「互いに独立して」は、複数の置換基が互いに異なるかもしれないことを意味する。例えば、化合物3-（3-クロロ-4-フルオロフェニル）-6-〔3-（4-メチルピペラジン-1-イル）プロポキシ〕イミダゾ〔1,2-b〕ピリダジンは、2つのハロゲン原子によって置換されたフェニル環を含んで成る。しかしながら、ハロゲン原子は、互いに異なっている（フッ素と塩素）。

【0026】

30

一般式(I)では、Qが、いずれかの位置でイミダゾ〔1,2b〕ピリダジン残基に連結されてもよい、アリール又はヘテロアリール基である。これに関連して、生理的条件下で安定している、合成的に利用可能なすべてのアリール又はヘテロアリール化合物を意味していることは、当業者にとって明確である。

【0027】

好ましい基Qが、フェニル、チオフェニル、ビフェニル、フラニル、ベンゾフラニル、インドリル、ピリジニル、ベンゾチオフェニル、及びナフタレニル基である。

【0028】

Qに存在しているアリール又はヘテロアリール基が様々なやり方で置換されうることは、当業者にとって明確である。Qにおける好ましい置換基は、シクロプロピルメトキシ-、フッ素、塩素、ヒドロキシル-、シアノ-、トリフルオロメチル-、トリフルオロメトキシ-、メチル-、メトキシ-、ピロリジニル-、-CO-OCH₃、-CO-CH₃、-CO₂H、-CO-NH₂、-CH₂-CN、-CH₂-OH、-CH₂-S-CH₃、-S-CH₃、-SO₂-CH₂CH₃、又は-NHCOCH₃である。

40

【0029】

基R⁶に存在しているアリール又はヘテロアリール基は、例えば、任意に、前述のアリール又はヘテロアリール系であってもよい。基R⁶に、任意に、存在しているアリール又はヘテロアリール基は、好ましくは、フェニル、チオフェニル、ビフェニル、フラニル、ベンゾフラニル、インドリル、ピリジニル、ベンゾチオフェニル、及びナフタレニル基である。

【0030】

50

前記一般式 (I) によって表される化合物の好ましいクラスは、式中、 R^1 が、以下の：

3-ジメチルアミノプロピル-、
 3-ジエチルアミノプロピル-、
 3-ピペリジン-1-イルプロピル-、
 2-ジメチルアミノエチル-、
 2-ジエチルアミノエチル-、
 1-メチルピペリジン-3-イルメチル-、
 1-メチルピロリジン-2-イルエチル-、
 4-ジエチルアミノ-1-メチルブチル-、又は
 3-(4-メチル)ピペラジン-1-イルプロピル、

であるそれらの化合物によって形成される。

10

【0031】

一般式 (I) によって表される化合物のさらに好ましいクラスは、式中、 R^1 が、 $-(CH_2)_n-NR^3R^4$ 基 {式中、 n が、3又は4であり、且つ、式中、 R^3 及び R^4 が、互いに独立して、 C_1-C_3 アルキル基である。} であるそれらの化合物によって形成される。

【0032】

一般式 (I) によって表される化合物のさらに好ましいクラスは、式中、 R^1 が、 $-(CH_2)_n-NR^7R^8$ 基 {式中、 n が、3又は4であり、且つ、式中、 R^7 及び R^8 が一緒に、5~7員環を形成する。} であるそれらの化合物によって形成される。

【0033】

一般式 (I) によって表される化合物が、様々な立体異性体で存在しうことは、当業者にとって明確である。そのため、一般式 (I) によって表される化合物に、純粋な形で、及びラセミ体として、すべてのそのような立体異性化合物、特に、すべての鏡像異性体及びジアステレオマーが含まれることは、明確である。用語、立体異性体には、また、本発明の立体異性体が存在しているかもしれないすべての可能性のある位置異性体と互変異性体（例えば、ケト-エノール互変異性体）もさらに含まれ、従って、それらも同様に本発明の1つの側面である。塩の形態には本発明の化合物は、また、薬理的に許容される陽イオン又は陰イオンを伴った塩の形、例えば、塩酸、硫酸、硝酸、リン酸、ピバル酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、安息香酸、メシル酸、クエン酸、又はコハク酸の、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、アンモニウム塩、N-メチルグルカミン塩、N,N-ジメチルグルカミン塩の形でもあるかもしれない。

20

30

【0034】

一般式 (I) によって表される化合物の、薬理的に許容される誘導体又はプロドラッグもまた、本発明によって網羅される。誘導体又はプロドラッグは、例えば、一般式 (I) によって表される化合物のエステル、エーテル、又はアミド、あるいは、体内で一般式 (I) によって表される化合物に代謝される他の化合物を指す。好適な化合物は、例えば、Hans Bundgaard (ed.), Design of Prodrugs, Elsevier, Amsterdam 1985内で列挙される。

【0035】

本発明の化合物の使用

40

本発明の化合物は、特にチロシン及びセリン／スレオニン・キナーゼの、キナーゼ阻害剤として好適である。一般式 (I) によって表される本発明の化合物は、とりわけ、プロテインキナーゼCファミリー、例えば、PKC θ 、 δ 、 ι 、 α 、及び ζ などの阻害剤である。

そのため、キナーゼの阻害剤は、一方で、キナーゼ機能の作用機序の調査、特にキナーゼの機能不全に由来する疾患についての研究のために利用され得る。しかしながら、キナーゼの機能不全に由来する疾患は、また、キナーゼ阻害剤によって治療又は予防され得る。

【0036】

そのため、本発明は、特に細胞キナーゼ、好ましくは、プロテインキナーゼ (PK) ファミリーのキナーゼ阻害用の、これに関して、特にPKCサブファミリーのキナーゼ阻害用の

50

、極めて特にPKC θ キナーゼ阻害用の、並びに細胞キナーゼ、特に前述のような細胞キナーゼの過剰発現若しくは突然変異に関連する疾患の治療用又は予防用の医薬組成物を生産するための、一般式(I)によって表される本発明の化合物の使用にさらに関する。このタイプの疾患は、特に炎症性疾患、腫瘍学的疾患、及び自己免疫疾患である。本発明の化合物は、同様に、免疫抑制用の調剤化合物に好適である。本発明の化合物は、極めて特に、II型糖尿病、喘息、皮膚炎、乾癬、関節リウマチ、接触皮膚炎、アトピー性皮膚炎、接触アレルギー、多発硬化症、炎症性腸管疾患、又は移植拒絶反応の治療用の医薬を生産するために好適である。加えて、また一方で、本化合物は、例えば、移植が行われた後、臓器の拒絶反応を回避するように免疫応答を調節するためにも利用され得る。

【0037】

10

本発明の医薬組成物は、生理学的に有効な用量の本発明の化合物と、少なくとも1種類の医薬賦形剤とを混合し、そして、所望の投与形態を製造することによって生産される。

【0038】

好適な生理学的に有効な用量は、例えば、75kgの体重がある人に関して、1日あたりの用量単位あたり1~1000mg、特に50~500mgの量であって、一度に投与すべき単回投与として、又は2回以上の日用量に分割された上記用量を与えることが可能である。

【0039】

本発明の医薬組成物の医薬製造は、当該技術分野で知られている様式で行われ得る。イオン化合物のための好適な対イオンの例は、Na⁺、K⁺、Li⁺、又はシクロヘキシルアンモニウム、及びCl⁻、Br⁻、アセタート、トリフルオロアセタート、プロピオナート、ラクタート、オキサロアート、マロナート、マレアート、サイトレート、ベンゾアート、サリチラートなどである。好適な固体又は液体の医薬提示物は、例えば、顆粒剤、散剤、被覆錠剤、錠剤、(マイクロ)カプセル剤、坐剤、シロップ剤、溶液剤、軟膏剤、懸濁液剤、乳濁液剤、ドロップ剤、又は注射用(i.v.、i.p.、i.m.、s.c.)若しくは噴霧用(エアロゾル)の溶液、経皮システム、及び有効成分の遅延性放出を用いた製品であり、その製造において、担体、崩壊剤、結合剤、コーティング剤(coated agents)、膨張剤、流動促進剤、又は滑沢剤、及び保存料、安定化剤、湿潤剤、又は乳化剤；浸透圧を変更する塩、又は緩衝剤、着香料、甘味料、及び可溶化剤などの従来の助剤が使用される。また、担体システムとして、胆汁酸塩、又は動物若しくは植物のリン脂質、あと、それらの混合物、及びリポソーム又はその構成要素などの界面活性賦形剤を使用することも可能である。言及されることがある賦形剤は、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、アラビアゴム、二酸化チタン、ラクトース、マンニトール及び他の糖、タルク、乳タンパク質、ゼラチン、デンプン、セルロース及びその誘導体、動物及び植物油、例えば、魚肝油、ヒマワリ油、ラッカセイ油、若しくはゴマ油など、ポリエチレングリコール、並びに溶媒、例えば、滅菌水、及び一価アルコール若しくは多価アルコール、例えば、グリセロールなどである。好ましい投薬形態は、局所適用(軟膏剤、経皮システム、パッチ剤、包帯剤)、経口投与(錠剤、被覆錠剤、溶液剤、散剤)、又は非経口使用(懸濁液剤、注射剤)のためのものである。

20

30

【0040】

本発明の医薬組成物は、規定した用量にて本発明に従って使用される少なくとも1種類の阻害剤を、医薬として好適な、且つ、生理学的に許容される担体、必要に応じて、規定した用量の阻害剤を伴ったさらなる好適な有効成分、添加物、又は賦形剤と混合し、そして、所望の投与形態を製造することによって生産され得る。これらの医薬製品も同様に本発明の1つの側面である。

40

【0041】

最後に、本発明は、また、細胞キナーゼの過剰発現に関連する疾患の治療又は予防方法であって、生理学的に有効な用量の、一般式(I)によって表される化合物を含んで成る医薬組成物を、上記疾患に罹患しているか、又は罹患する恐れのある人に投与する場合の上記方法にも関する。

【0042】

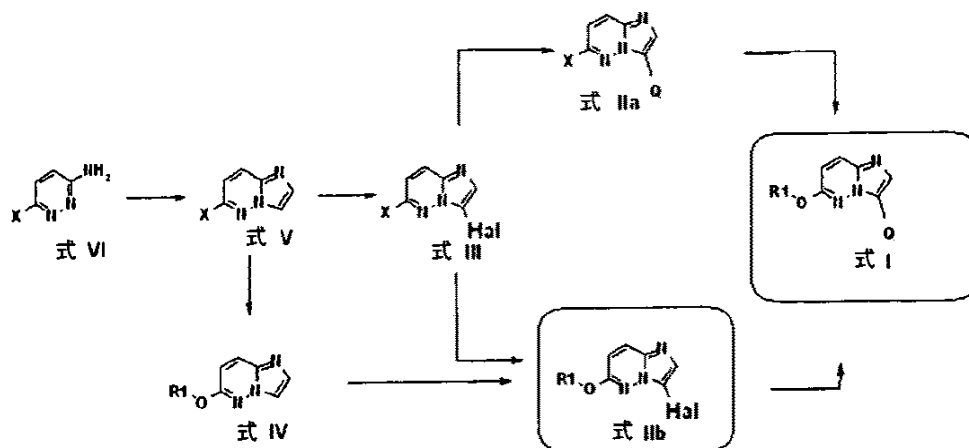
50

調製方法（合成スキーム）：

本発明は、以下に示した合成スキームによって調製される。そのため、本発明は、さらに、本発明の化合物の調製方法の中の以下の段階：

【0043】

【化3】



10

20

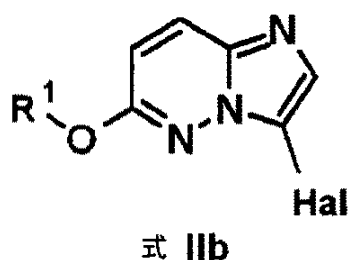
【0044】

を用いた方法にも関する。合成略図の中で、 R^1 及びQは、請求項1に規定した意味をもつ。Hal及びXは、ハロゲン原子、塩素、臭素、及びヨウ素である。

本発明のさらなる側面は、以下の一般式（IIb）：

【0045】

【化4】



30

【0046】

{式中、 R^1 が、請求項1に規定した意味をもち、且つ、式中、Halが、塩素、臭素、又はヨウ素原子である。} によって表される化合物にある。

式（IIb）によって表される好ましい化合物は、3-ブロモ-6-（3-モルホリン-4-イルプロポキシ）イミダゾ [1,2-b] ピリダジン、3-ブロモ-6-（3-ピペリジン-1-イルプロポキシ）イミダゾ [1,2-b] ピリダジン、3-ブロモ-6-[2-（1-メチルピロリジン-2-イル）エトキシ] イミダゾ [1,2-b] ピリダジン、3-ブロモ-6-（1-メチルピペリジン-3-イルメトキシ）イミダゾ [1,2-b] ピリダジン、3-ブロモ-6-（1-エチルピロリジン-3-イルオキシ）イミダゾ [1,2-b] ピリダジン、[3-（3-ブロモイミダゾ [1,2-b] ピリダジン-6-イルオキシ）プロピル] ジエチルアミン、3-ブロモ-6-[3-（4-メチルピペラジン-1-イル）プロポキシ] イミダゾ [1,2b] ピリダジン、[4-（3-ブロモイミダゾ [1,2-b] ピリダジン-6-イルオキシ）ブチル] ジメチルアミン、[4-（3-ブロモイミダゾ [1,2-b] ピリダジン-6-イルオキシ）ペンチル] ジエチルアミン、3-ブロモ-6-（1-メチルピペリジン-3-イルオキシ）イミダゾ [1,2-b] ピリダジン、及び3-ブロモ-6-フェノキシイミダゾ [1,2-b] ピリ

40

50

ダジンである。

【0047】

本発明のさらなる側面は、一般式 (I) によって表される化合物を得るための、任意に、金属触媒を用いた交差カップリング反応による、アリール又はヘテロアリール誘導体と、一般式 (IIb) によって表される化合物の反応によって形成される。

このタイプの方法は、例えば、King, Yasuda: Topics Organomet Chem (2004) 6: 205-245の中に記載されている。

【実施例】

【0048】

本発明の化合物の調製は、以下の実施例において例証され、その実施例は制限することを目的としない。

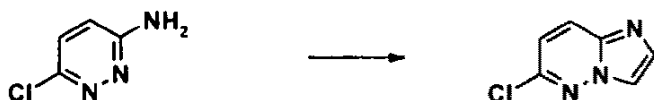
【0049】

IUPAC命名法に従ってISIS/draw 2.4を使用して描かれた化合物の命名は、MDL製のAutoN om 2000ソフトウェアを使用しておこなった。

出発物質の調製：

6-クロロイミダゾ [1,2-b] ピリダジン

【化5】



【0050】

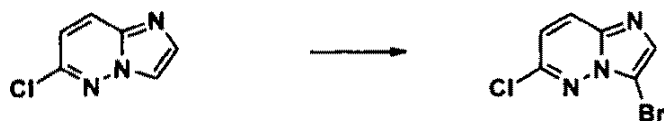
5.0g (38.6mmol) の3-アミノ-6-クロロピリダジンを、15mlのn-ブタノール中、4.7ml (40mmol) のクロロアセトアルデヒド (水中に55%強度) と共に120℃にて5日間加熱した。反応が完了した後に、反応混合物を、飽和重炭酸ナトリウム溶液に添加し、そして、酢酸エチルによって3回抽出した。次に、合わせた有機相を、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、そして、溶媒を、真空中で取り除いた。シリカゲルを用いたクロマトグラフィーによる最終精製において、4.17g (70%) の所望の生成物を、非晶質の白色固体の形で単離した。

¹H-NMR (CDCl₃、モレキュラーシーブ上で保存した) : δ = 7.06 (d, 1H) ; 7.79 (d, 1H) ; 7.92 (d, 1H) ; 7.96 (d, 1H) ppm。

3-ブromo-6-クロロイミダゾ [1,2-b] ピリダジン

【0051】

【化6】



【0052】

478mg (3.11mmol) の6-クロロイミダゾ [1,2-b] ピリダジンを、アルゴン下、10mlのクロロホルム中に注入し、そして、氷中で冷やしながら、664mg (3.73mmol) のN-ブロモスクシンイミドを加えた。添加が完了した後に、反応混合物を室温にて一晩攪拌した。次に

、その反応混合物を、水及び酢酸エチルと混合し、そして、飽和重炭酸ナトリウム溶液の添加の後に、相を分離した。水相を、酢酸エチルによってさらに3回抽出した。次に、合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、そして、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。最終的な真空中での溶媒の除去により、所望の生成物を、非晶質の白色固体の形で定量的な収率で単離し、その後の反応において、さらなるクロマトグラフィー精製なしで利用した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 、モレキュラーシーブ上で保存した) : $\delta = 7.12$ (d, 1H) ; 7.79 (s, 1H) ; 7.90 (d, 1H) ppm。

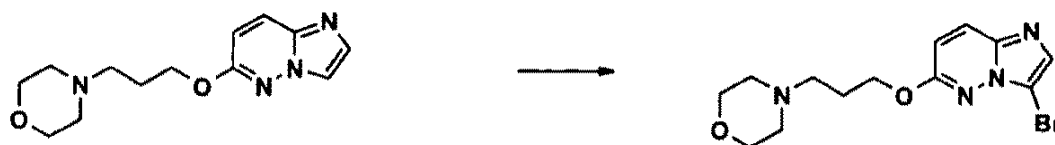
【0053】

本発明の中間体の調製：

中間体A：3-ブロモ-6-(3-モルホリン-4-イルプロポキシ) イミダゾ [1,2-b] ピリダジン

【0054】

【化7】



【0055】

1.36g (5.18mmol) の6-クロロイミダゾ [1,2-b] ピリダジンを、アルゴン下、40mlのクロロホルム中に溶かし、そして、1.11g (6.22mmol、1.2eq) のN-ブロモスクシンイミドの添加後に、反応混合物をRTにて一晩撹拌した。

【0056】

処理のために、その反応混合物を水と混合し、そして、飽和重炭酸ナトリウム溶液の添加後に、相を分離した。水相を、酢酸エチルによってさらに3回抽出した。次に、合わせた有機相を、飽和亜ジチオン酸ナトリウム溶液と飽和塩化ナトリウム溶液を用いて、いずれの場合も1回洗浄し、そして、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。シリカゲルを用いたクロマトグラフィーによる最終精製により、1.08g (61%) の所望の生成物を単離した。

【0057】

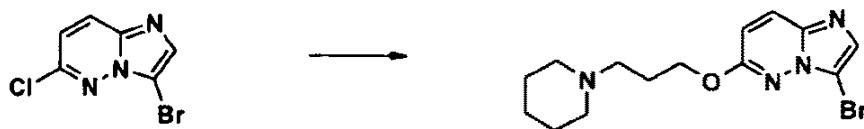
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 、モレキュラーシーブ上で保存した) : $\delta = 1.98$ -2.14 (m, 2H) ; 2.45-2.64 (m, 6H) ; 3.75 (m, 4H) ; 4.48 (m, 2H) ; 6.71 (d, 1H) ; 7.60 (s, 1H) ; 7.77 (d, 1H) ppm。

MS (Cl^+) : $m/z = 341/343$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 100%。

中間体B：3-ブロモ-6-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ) イミダゾ [1,2-b] ピリダジン

【0058】

【化8】



【0059】

3.7g (25.8mmol) の1-ピペリジンプロパノールに、氷浴中で冷やしながら、30mlのテトラヒドロフラン中、620mg (25.8mmol) の水素化ナトリウムの懸濁液を滴下して加えた。添加が完了した後に、反応混合物を15分間攪拌し、そして次に、3.0g (12.9mmol) の3-ブロモ-6-クロロイミダゾ [1,2-b] ピリダジンをその反応混合物中に入れ、それをRTにて一晩攪拌した。

【0060】

次に、その反応混合物を、少量の飽和塩化アンモニウム水溶液と一緒にし、そして、水の添加後に、相を分離した。水相を、酢酸エチルによってさらに2回抽出した。次に、合わせた有機相を、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、そして、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。シリカゲルを用いたクロマトグラフィーによる最終精製により、1.75g (40%) の所望の生成物を単離した。

【0061】

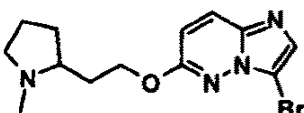
¹H-NMR (CDCl₃、モレキュラーシーブ上で保存した) : δ = 1.98-2.14 (m, 2H) ; 2.45-2.64 (m, 6H) ; 3.75 (m, 4H) ; 4.48 (m, 2H) ; 6.71 (d, 1H) ; 7.60 (s, 1H) ; 7.77 (d, 1H) ppm.

MS (CI+) : m/z = 341/343 [M+H]⁺ + 100%.

以下のものを、類似の様式により調製した：

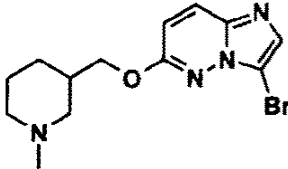
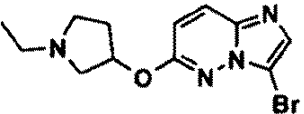
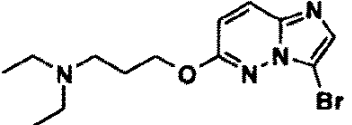
【0062】

【表1】

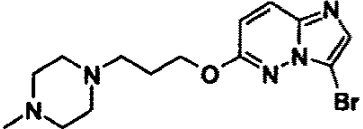
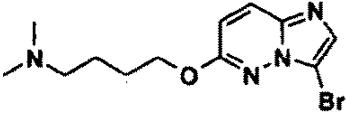
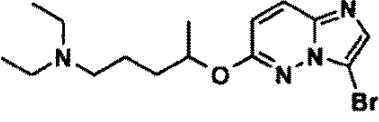
中間体	主要な異性体の構造及び名前	¹ H-NMR	分子量 / MS (ESI) [M+1] ⁺
C	 3-ブロモ-6-[2-(1-メチル-ピロリジン-2-イル)-エトキシ]-イミダゾ [1,2-b]ピリダジン	(CDCl ₃ (モレキュラーシーブを入れて保存したもの)) : δ = 1.55 - 1.90 (m, 4H); 2.07 (m, 1H); 2.14 - 2.33 (m, 3H) 2.38 (s, 3H); 3.12 (m, 1H); 4.46 (m, 2H); 6.68 (d, 1H); 7.58 (s, 1H); 7.74 (d, 1H) ppm.	MW: 325.21 MS (ES+) [M+1] ⁺ : 325/327 (100%)

【0063】

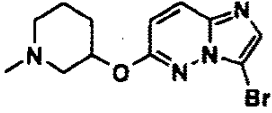
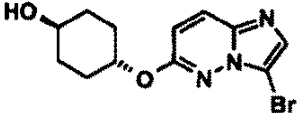
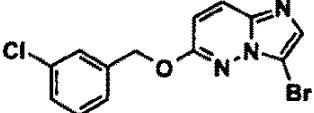
【表 2】

D	 3-ブromo-6-(1-メチル-ピペリジン -3-イルメトキシ)-イミダゾ [1, 2-b]ピリダジン	(CDCl₃ (モレキュラー シーブを入れて 保存したもの)) : δ = 1.12 (m, 1H); 1.62 - 1.95 (m, 4H); 2.01 (m, 1H); 2.23 (m, 1H) 2.32 (s, 3H); 2.82 (br s, 1H); 2.98 (br s, 1H); 4.18 (m, 2H); 6.66 (d, 1H); 7.59 (s, 1H); 7.77 (d, 1H) ppm.	MW: 325.21 MS (ES+) [M+1]⁺: 325/327 (100%)
E	 3-ブromo-6-(1-エチル-ピロリジン -3-イルオキシ)-イミダゾ [1, 2-b]ピリダジン	(CDCl₃ (モレキュラー シーブを入れて 保存したもの)) : δ = 1.18 (t, 3H); 2.09 (m, 1H); 2.48 - 2.67 (m, 4H); 2.96 (m, 3H); 5.48 (m, 1H); 6.72 (d, 1H); 7.60 (s, 1H); 7.76 (d, 1H) ppm.	MW: 311.18 MS (ES+) [M+1]⁺: 311/313 (100%)
F	 [3-(3-ブromo-イミダゾ[1, 2-b] ピリダジン-6-イルオキシ)- プロピル]-ジエチル-アミン	(CDCl₃ (モレキュラー シーブを入れて 保存したもの)) : δ = 1.05 (t, 6H); 2.03 (m, 2H); 2.52 - 2.70 (m, 6H); 4.46 (m, 1H); 6.70 (d, 1H); 7.59 (s, 1H); 7.75 (d, 1H) ppm.	MW: 327.23 MS (ES+) [M+1]⁺: 327/329 (100%)

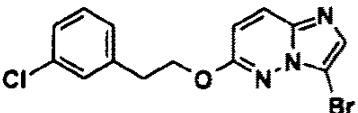
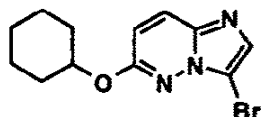
【表 3】

G	 3-ブromo-6-[3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-プロポキシ]-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	(CDCl₃ (モレキュラーシーブを入れて保存したもの)) : δ = 2.05 (m, 2H); 2.33 (s, 3H); 2.45 - 2.65 (m, 10H); 4.46 (t, 2H); 6.69 (d, 1H); 7.58 (s, 1H); 7.75 (d, 1H) ppm.	MW: 354.25 MS (ES+) [M+1]⁺: 354/356 (62%); 141 (100%)
H	 [4-(3-ブromo-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イルオキシ)-プロチル]-ジメチル-アミン	(CDCl₃ (モレキュラーシーブを入れて保存したもの)) : δ = 1.70 (m, 2H); 1.88 (m, 2H); 2.27 (s, 6H); 2.39 (m, 2H); 4.42 (t, 2H); 6.69 (d, 1H); 7.58 (s, 1H); 7.75 (d, 1H) ppm.	MW: 313.20 MS (ES+) [M+1]⁺: 313/315 (53%); 100 (100%)
I	 [4-(3-ブromo-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イルオキシ)-ペンチル] ジエチル-アミン	(CDCl₃ (モレキュラーシーブを入れて保存したもの)) : δ = 1.05 (m, 6H); 1.42 (d, 3H); 1.56 - 1.76 (m, 4H); 2.41 - 2.62 (m, 6H); 5.22 (m, 1H); 6.67 (d, 1H); 7.58 (s, 1H); 7.74 (d, 1H) ppm.	MW: 355.28 MS (ES+) [M+1]⁺: 355/357 (67%); 160 (100%)

【表 4】

J	 3-ブromo-6-(1-メチル-ピペリジン -3-イルオキシ)-イミダゾ [1,2-b]ピリダジン	(CDCl₃ (モレキュラー シーブを入れて 保存したもの)): δ = 1.64 - 1.82 (m, 2H); 1.86 - 2.04 (m, 2H); 2.34 (s, 3H); 2.45 (m, 2H); 2.61 (m, 1H); 2.82 (m, 1H); 5.27 (m, 1H); 6.77 (d, 1H); 7.57 (s, 1H); 7.76 (d, 1H) ppm.	MW: 311.18 MS (ES+) [M+1]⁺: 311/31 3 (100%)
K		(DMSO-D₆): δ = 1.25 - 1.40 (m, 2H); 1.45 - 1.65 (m, 2H); 1.77 - 1.93 (m, 2H); 2.04 - 2.20 (m, 2 H); 3.48 (d, 1H); 4.83 - 4.99 (m, 1H); 6.86 (d, 1H); 7.69 (s, 1H); 7.98 (d, 1H) ppm.	MW: 312.17 MS (ES+) [M+1]⁺: 312/31 4
L		(DMSO-D₆): δ = 5.39 (s, 1H); 6.99 (d, 1H); 7.35 - 7.44 (m, 2H); 7.48 - 7.50 (m, 1H); 7.63 (s, 1H); 7.72 (s, 1H); 8.05 (d, 1H) ppm.	MW: 338.6 MS (ES+) [M+1]⁺: 340

【表 5】

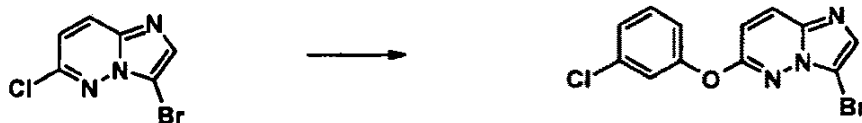
M		(DMSO-D ₆): δ = 3.10 (t, 2H); 4.53 (t, 2H); 6.89 (d, 1H); 7.25 - 7.32 (m, 3H); 7.52 (s, 1H); 7.70 (s, 1H); 8.00 (s, 1H) ppm.	MW: 352.62 MS (ES+) [M+1] ⁺ : 354
N		(DMSO-D ₆): δ = 1.17 - 1.44 (m, 3H); 1.46 - 1.61 (m, 3H); 1.65 - 1.79 (m, 2H); 1.94 - 2.11 (m, 2H); 4.96 (septett, 1H); 6.87 (d, 1H); 7.68 (s, 1H); 7.98 (d, 1H) ppm.	MW: 296.17 MS (ES+) [M+1] ⁺ : 296/298

【0067】

中間体P: 3-ブromo-6-(3-クロロフェノキシ)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン

【0068】

【化9】



【0069】

5g (21.5mmol) の3-ブromo-6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン、3g (23.7mmol) の3-クロロフェニル、246mg (0.27mmol) のトリス(ジベンジリジンアセトン)ニパラジウム、500mgのrac-BINAP、及び4.1gのtert-ブトキシド・ナトリウムを、保護ガス雰囲気下、100mlのジメチルホルムアミド及び200mlのテトラヒドロフランの混合物中で100℃にて12時間攪拌する。

【0070】

次に、その反応混合物を、飽和塩化ナトリウム溶液と混合した。水相を酢酸エチルによって抽出する。有機相を、低濃度のNaCl水溶液で2回、飽和NaCl水溶液で1回洗浄し、そして、硫酸ナトリウム上で乾燥させる。シリカゲルを用いたクロマトグラフィーによる最終精製により、2.78g (40%) の所望の生成物を単離した。

【0071】

¹H-NMR (DMSO-D₆) : δ = 7.22 (d, 1H) ; 7.31-7.42 (m, 2H) ; 7.51 (d, 1H) ; 7.55 (t, 1H) ; 7.83 (s, 1H) ; 8.25 (d, 1H) ppm。

MS (ESI) : $m/z = 324/326$ $[M+H]^+$

中間体Q : 6-クロロ-3-(3-クロロフェニル) イミダゾ [1,2-b] ピリダジン

【0072】

【化10】



10

【0073】

4.18g (18mmol) の3-ブromo-6-クロロイミダゾ [1,2-b] ピリダジン、2.95g (18.9mmol) の3-クロロフェニルボロン酸、0.83g (0.72mmol) のテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0)、及び32.3mlの2M炭酸ナトリウム水溶液の混合物を、188mlの1,4-ジオキサン中、12時間沸騰させる。

【0074】

このように得られた反応混合物を、飽和塩化アンモニウム水溶液と混合し、そして、酢酸エチルによって抽出する。有機相を、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、そして、溶媒を留去する。シリカゲルを用いたクロマトグラフィーによる最終精製により、3.46g (73%) の所望の生成物を単離した。

20

【0075】

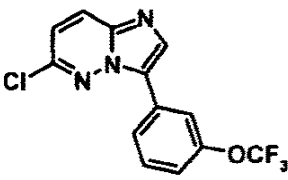
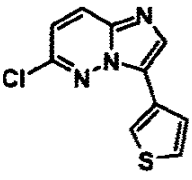
$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}D_6$) : $\delta = 7.43$ (d, 1H) ; 7.44 (dd, 1H) ; 7.53 (t, 1H) ; 8.05 (dt, 1H) ; 8.16 (t, 1H) ; 8.29 (d, 1H) ; 8.38 (s, 1H) ppm。

MS (ESI+) : $m/z = 264$ $[M+H]^+$

以下のものを、類似の様式により調製した：

【0076】

【表 6】

中間体	主要な異性体の構造	¹ H-NMR	分子量 / MS (ESI) [M+1] ⁺
R		(DMSO-D ₆): δ = 7.35 - 7.40 (m, 1H); 7.44 (d, 1H); 7.65 (t, 1H); 8.11 (dt, 1H); 8.14 (s, 1H); 8.30 (d, 1H); 8.42 (s, 1H) ppm.	MW: 313.67 MS (ES+) [M+1] ⁺ : 314
S		(DMSO-D ₆): δ = 7.39 (d, 1H); 7.72 (dd, 1H); 7.78 (dd, 1H); 8.27 (d, 1H); 8.30 (dd, 1H); 8.32 (s, 1H) ppm.	MW: 235.7 MS (ES+) [M+1] ⁺ : 236

【0077】

中間体T: 6-(3-モルホリン-4-イルプロポキシ)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン

【0078】

【化11】



【0079】

3.8g (26.05mmol) の1-モルホリンプロパノールを、氷浴中で冷やしながら、18mlのテトラヒドロフラン中、1.04g (26.05mmol) の水素化ナトリウムの懸濁液に滴下して加える。添加が完了した後に、反応混合物を15分間攪拌し、そして次に、2.0g (13.02mmol) の6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジンをその反応混合物に入れ、それをRTにて一晩攪拌する。

【0080】

次に、反応混合物を、水及び酢酸エチルと混合し、そして、飽和重炭酸ナトリウム溶液の添加後に、相を分離した。水相を、酢酸エチルによってさらに3回抽出した。次に、合わせた有機相を、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、そして、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。シリカゲルを用いたクロマトグラフィーによる最終精製により、1.36g (40%) の所望の生成物を得た。

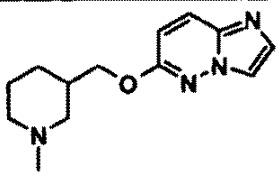
【0081】

¹H-NMR (CDCl₃、モレキュラーシーブ上で保存した) : δ = 2.04 (m, 2H) ; 2.51 (m, 6H) ; 3.74 (m, 4H) ; 4.37 (m, 2H) ; 6.67 (d, 1H) ; 7.60 (d, 1H) ; 7.72 (d, 1H) ; 7.78 (d, 1H) ppm。

以下のものを、類似の様式により調製する：

【0082】

【表7】

中間体	主要な異性体の構造及び名前	¹ H-NMR	分子量 / MS (ESI) [M+1] ⁺
U	 6-(1-メチル-ピペリジン-3- イルメトキシ)-イミダゾ [1,2-b]ピリダジン	(CDCl ₃ (モレキュラー シープを入れて 保存したもの)) : δ = 1.12 (m, 1H); 1.6 - 1.92 (m, 4H); 1.99 (m, 1H); 2.22 (m, 1H); 2.31 (s, 3H); 2.81 (d, 1H); 2.97 (d, 1H); 4.18 (m, 2H); 6.67 (d, 1H); 7.58 (s, 1H); 7.71 (s, 1H); 7.78 (d, 1H) ppm.	

【0083】

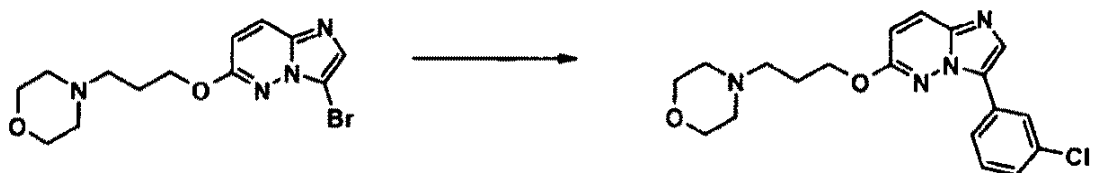
本発明の最終生成物の調製：

変形A

実施例1：3-(3-クロロフェニル)-6-(3-モルホリン-4-イルプロポキシ)イミダゾ [1,2-b]ピリダジン

【0084】

【化12】



【0085】

1.08g (3.17mmol) の3-ブromo-6-(3-モルホリン-4-イルプロポキシ)イミダゾ [1,2-b]ピリダジンを、アルゴン下、20mlのジメトキシエタン中に注入した。544mg (3.48mmol、1.1eq.) のm-クロロフェニルボロン酸、364mg (0.63mmol、0.2eq.) のビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0)、及び193mg (0.63mmol、0.2eq.) のトリ-o-トリルホスフィン、並びに4.8mlの飽和重炭酸ナトリウム溶液を、連続して加え、そして、反応混

合物を還流状態で4時間加熱した。

【0086】

その混合物を、飽和重炭酸ナトリウム溶液と混合し、そして、水で希釈した。水相を、酢酸エチルによってさらに3回抽出した。次に、合わせた有機相を、飽和塩化ナトリウム溶液によって1回洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。シリカゲルを用いたクロマトグラフィーによる未精製生成物の最終精製により、200mg (17%) の所望の生成物を単離した。

【0087】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 、モレキュラーシーブ上で保存した) : $\delta = 2.03$ (m, 2H) ; 2.46 (m, 4H) ; 2.052 (m, 2H) ; 3.70 (m, 4H) ; 4.43 (m, 2H) ; 6.70 (d, 1H) ; 7.28 (m, 1H) ; 7.37 (m, 1H) ; 7.82 (m, 2H) ; 7.89 (s, 1H) ; 8.19 (m, 1H) ppm。

10

【0088】

先に記載した反応の操作に変わるものとして、本発明の最終化合物は、また、例えば、自動合成装置による、並列合成によっても調製され得る。

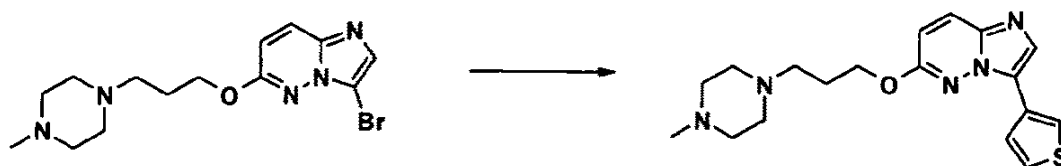
【0089】

実施例2: 6-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル) プロポキシ]-3-チオフェン-2-イルイミダゾ [1,2-b] ピリダジン

【0090】

【化13】

20



【0091】

最初に、0.73mlのTHF中、38.4mg (0.3mmol) のチオフェン-3-イルボロン酸の溶液を、アルゴン雰囲気下、1mlのTHF及びDMF (1:1) の混合物中、48.8mg (0.15mmol) の溶液に加えた。それに続いて、0.91mlのTHF中に溶かした8.9mg (0.02mmol) の1,3-ビス (2,6-ジプロピルフェニル) イミダゾリウム・クロリド及び9.6mg (0.01mmol) のトリス (ジベンジリデンアセトン) パラジウムの混合物を加えた。0.25mlの水中に溶かした147mg (0.45mmol) の炭酸セシウムの添加に続いて、その反応混合物を80°Cにて12時間振盪した。1mlの水及び3mlの酢酸エチルの添加に続いて、その反応混合物を抽出した。有機相を、別に取り分け、そして、溶媒を留去する。

30

【0092】

このように得られた未精製の生成物を、調製用HPLCによって精製した。40mg (75%) の固体を得た。

【0093】

40

精製した生成物のHPLC-MS (分析用) :

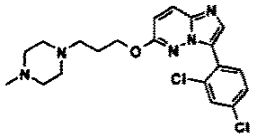
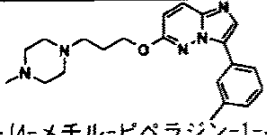
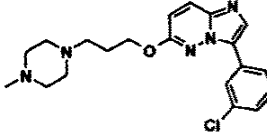
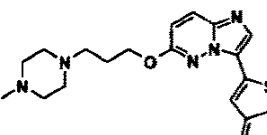
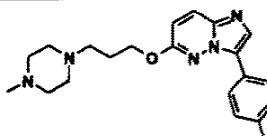
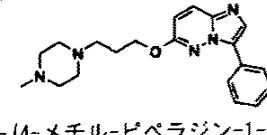
(検出: UV=254nm; カラム: Purospher STAR RP18e、125×4mm、5 μ (Merck KgGa, Darmstadt) ; 溶出液: A: H₂O/0.1%のTFA、B: CH₃CN/0.1%のTFA、グラジエント: 10分のうちに5-95%のB; 流速: 1ml/分) :

生成物の保持時間=4.17分; 生成物のMS: m/z=358 ([M+H]⁺) 。

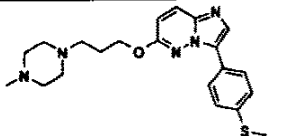
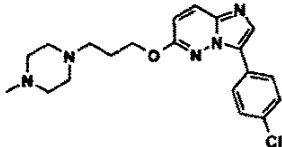
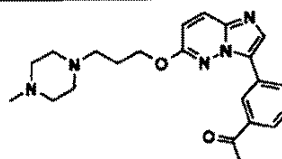
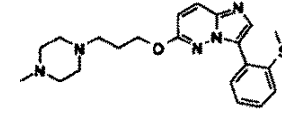
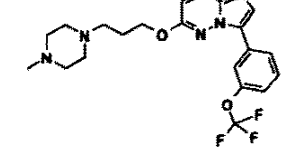
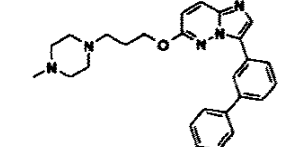
以下のものを、記載した様式により調製する:

【0094】

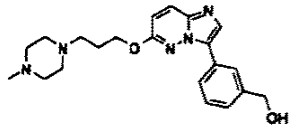
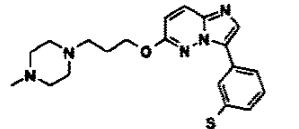
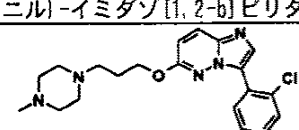
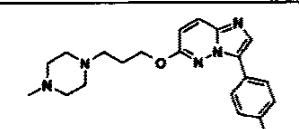
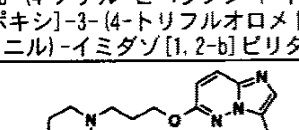
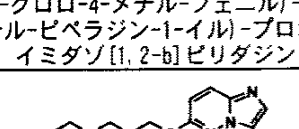
【表 8】

実施例 番号	構造	保持時間 [分]	MW 理論値	MW 実測値
3	 3-(2,4-ジクロロ-フェニル)-6-[3-(4-メチル- ピペラジン-1-イル)-プロポキシ]-イミダゾ [1,2-b]ピリダジン	4.89	419.0	420.0
4	 6-[3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)- プロポキシ]-3-<i>m</i>-トリル-イミダゾ [1,2-b]ピリダジン	4.67	365.0	366.0
5	 3-(3-クロロ-フェニル)-6-[3-(4-メチル- ピペラジン-1-イル)-プロポキシ]-イミダゾ [1,2-b]ピリダジン	4.77	385.0	386.0
6	 3-ベンゾ[b]チオフェン-2-イル-6-[3-(4- メチル-ピペラジン-1-イル)- プロポキシ]-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	5.15	407.0	408.0
7	 3-(4-フルオロ-フェニル)-6-[3-(4-メチル- ピペラジン-1-イル)-プロポキシ]-イミダゾ [1,2-b]ピリダジン	4.39	369.0	370.0
8	 6-[3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)- プロポキシ]-3-フェニル-イミダゾール [1,2-b]ピリダジン	4.32	351.0	352.0

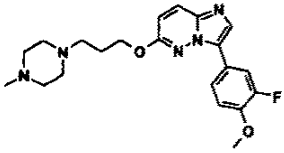
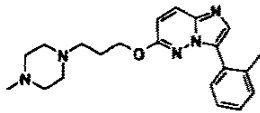
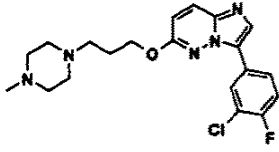
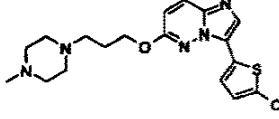
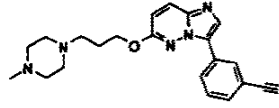
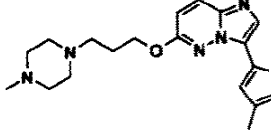
【表 9】

実施例 番号	構造	保持時間 [分]	MW 理論値	MW 実測値
9	 6-[3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)- プロポキシ]-3-(4-メチルスルファニル- フェニル)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	4.85	397.0	398.0
10	 3-(4-クロロ-フェニル)-6-[3-(4-メチル- ピペラジン-1-イル)-プロポキシ]-イミダゾ [1,2-b]ピリダジン	4.82	385.0	386.0
11	 1-(3-{6-[3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル) プロポキシ]-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン- 3-イル}-フェニル)-エタノン	4.24	393.0	394.0
12	 6-[3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)- プロポキシ]-3-(2-メチルスルファニル- フェニル)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	4.57	397.0	398.0
13	 6-[3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)- プロポキシ]-3-(3-トリフルオロメトキシ -フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	5.17	435.0	436.0
14	 3-ビフェニル-3-イル-6-[3-(4-メチル- ピペラジン-1-イル)-プロポキシ]-イミダゾ [1,2-b]ピリダジン	5.42	427.0	428.0

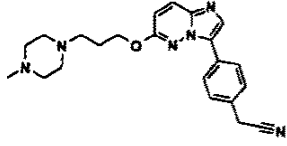
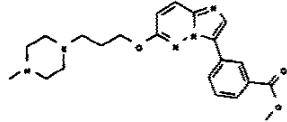
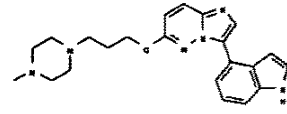
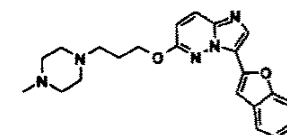
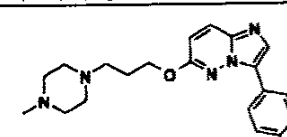
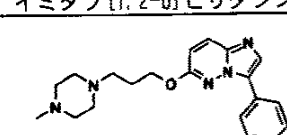
【表 10】

実施例 番号	構造	保持時間 [分]	MW 理論値	MW 実測値
15	 (3-[6-[3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-プロポキシ]-イミダゾ[1,2-<i>b</i>]ピリダジン-3-イル]-フェニル)-メタノール	3.84	381.0	382.0
16	 6-[3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-プロポキシ]-3-(3-メチルスルファニル-フェニル)-イミダゾ[1,2-<i>b</i>]ピリダジン	4.84	397.0	398.0
17	 3-(2-クロロ-フェニル)-6-[3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-プロポキシ]-イミダゾ[1,2-<i>b</i>]ピリダジン	4.5	385.0	386.0
18	 6-[3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-プロポキシ]-3-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-イミダゾ[1,2-<i>b</i>]ピリダジン	5.24	435.0	436.0
19	 3-(3-クロロ-4-メチル-フェニル)-6-[3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-プロポキシ]-イミダゾ[1,2-<i>b</i>]ピリダジン	4.97	399.0	400.0
20	 3-(5-メチル-フラン-2-イル)-6-[3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-プロポキシ]-イミダゾ[1,2-<i>b</i>]ピリダジン	3.54	355.0	356.0

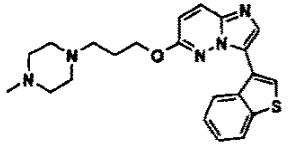
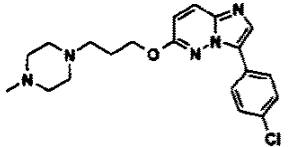
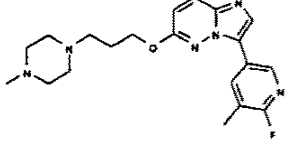
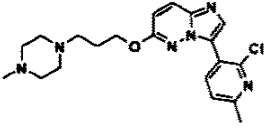
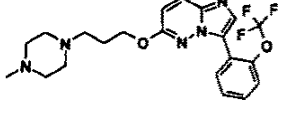
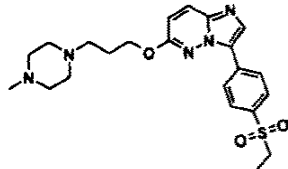
【表 1 1】

実施例 番号	構造	保持時間 [分]	MW 理論値	MW 実測値
21	 3-(3-(3-フルオロ-4-メトキシ-フェニル)-6-[3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-プロポキシ]-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	4.55	399.0	400.0
22	 6-[3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-プロポキシ]-3-(3-トリル-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	4.44	365.0	366.0
23	 3-(3-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-6-[3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-プロポキシ]-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	4.84	403.0	404.0
24	 3-(5-(3-クロロ-チオフェン-2-イル)-6-[3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-プロポキシ]-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	4.78	391.0	392.0
25	 3-(6-[3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-プロポキシ]-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-ベンズニトリル	4.35	376.0	377.0
26	 6-[3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-プロポキシ]-3-(4-メチル-チオフェン-2-イル)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	4.59	371.0	372.0

【表 1 2】

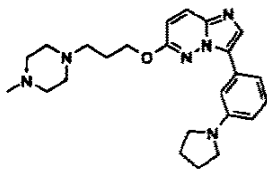
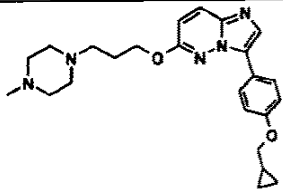
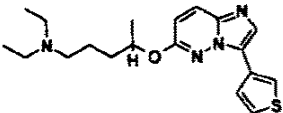
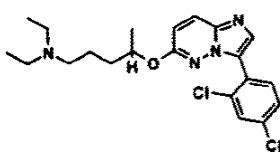
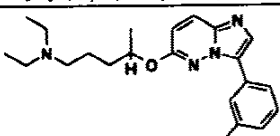
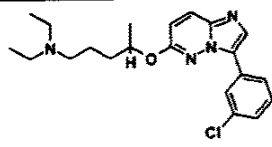
実施例 番号	構造	保持時間 [分]	MW 理論値	MW 実測値
27	 (4-{6-[3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-プロポキシ]-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル}-フェニル)-アセトニトリル	4.22	390.0	391.0
28	 3-{6-[3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-プロポキシ]-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル}-安息香酸メチルエステル	4.55	409.0	410.0
29	 3-{(1H-インドール-4-イル)-6-[3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-プロポキシ]-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	4.28	390.0	391.0
30	 3-ベンゾフラン-2-イル-6-[3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-プロポキシ]-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	5.15	391.0	392.0
31	 6-[3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-プロポキシ]-3-p-トリル-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	4.59	365.0	366.0
32	 3-(3-フルオロ-フェニル)-6-[3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-プロポキシ]-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	4.47	369.0	370.0

【表 1 3】

実施例 番号	構造	保持時間 [分]	MW 理論値	MW 実測値
33	 3-ベンゾ[b]チオフェン-3-イル-6-[3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-プロポキシ]-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	4.94	407.0	408.0
34	 3-(4-クロロ-フェニル)-6-[3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-プロポキシ]-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	4.82	385.0	386.0
35	 3-(6-フルロロ-5-メチル-ピリジン-3-イル)-6-[3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-プロポキシ]-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	4.22	384.0	385.0
36	 3-(2-クロロ-6-メチル-ピリジン-3-イル)-6-[3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-プロポキシ]-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	3.94	400.0	401.0
37	 6-[3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-プロポキシ]-3-(2-トリフルオロメトキシ-フェニル)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	4.94	435.0	436.0
38	 3-(4-エタンスルホニル-フェニル)-6-[3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-プロポキシ]-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	4.5	443.0	444.0

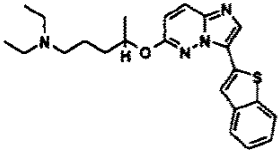
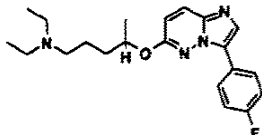
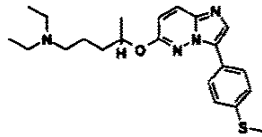
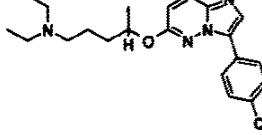
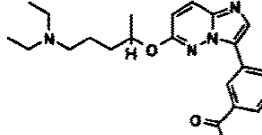
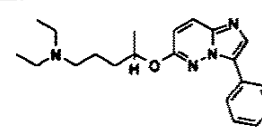
【0100】

【表 1 4】

実施例 番号	構造	保持時間 [分]	MW 理論値	MW 実測値
39	 6-[3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)- プロポキシ]-3-[(3-ピロリジン-1-イル- フェニル)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	4.75	420.0	421.0
40	 3-(4-シクロプロピルメトキシ-フェニル)-6- [3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)- プロポキシ]-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	5.17	421.0	422.0
41	 ジエチル-4-[3-(3-チオフェン-3-イル-イミダゾ [1,2-b]ピリダジン-6-イルオキシ)- ペンチル]-アミン	5.15	358.0	359.0
42	 (4-[3-(2,4-ジクロロ-フェニル)- イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イルオキシ]- ペンチル)-ジエチル-アミン	5.78	420.0	421.0
43	 ジエチル-4-[3-(3-トリル-イミダゾ[1,2-b] ピリダジン-6-イルオキシ)-ペンチル]-アミン	5.53	366.0	367.0
44	 4-[3-(3-クロロ-フェニル)-イミダゾ[1,2-b] ピリダジン-6-イルオキシ]-ペンチル)- ジエチル-アミン	5.7	386.0	387.0

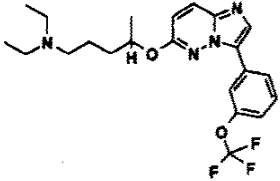
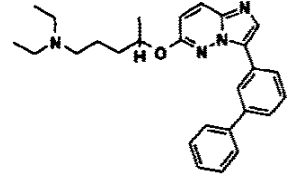
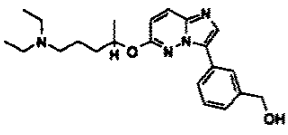
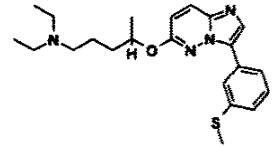
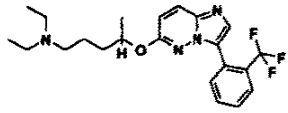
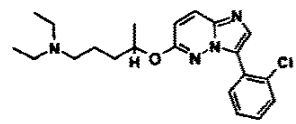
【0101】

【表 15】

実施例 番号	構造	保持時間 [分]	MW 理論値	MW 実測値
45	 [4-((3-((benzo[b]thiophen-2-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)oxy)pentyl)diethylamine]	6.12	408.0	409.0
46	 ジエチル-4-((3-((4-フルオロ-フェニル)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イルオキシ)-ペンチル)-アミン	5.3	370.0	371.0
47	 ジエチル-4-((3-((4-メチルスルファニル-フェニル)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イルオキシ)-ペンチル)-アミン	5.72	398.0	399.0
48	 [4-((3-((4-クロロ-フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イルオキシ)-ペンチル)-ジエチル-アミン]	5.72	386.0	387.0
49	 1-((3-((6-((4-ジエチルアミノ-1-メチル-プロトキシ)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-フェニル)-エタノン	5.07	394.0	395.0
50	 ジエチル-4-((3-((2-メチルスルファニル-フェニル)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イルオキシ)-ペンチル)-アミン	5.42	398.0	399.0

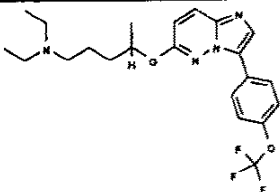
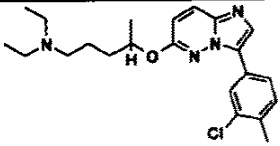
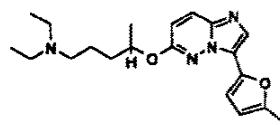
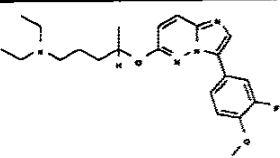
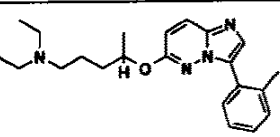
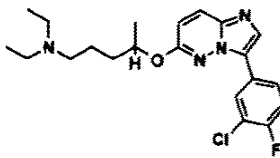
【0102】

【表 16】

実施例 番号	構造	保持時間 [分]	MW 理論値	MW 実測値
51	 ジエチル-4-[3-(3-トリフルオロメトキシフェニル)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イルオキシ]-ベンチル]-アミン	6.07	436.0	437.0
52	 [4-(3-ビフェニル-3-イル-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イルオキシ)-ベンチル]-ジエチル-アミン	6.27	428.0	429.0
53	 (3-[6-(4-ジエチルアミノ-1-メチル-ブトキシ)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]-フェニル)-メタノール	4.59	382.0	383.0
54	 ジエチル-4-[3-(3-メチルスルファニルフェニル)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イルオキシ]-ベンチル]-アミン	5.69	398.0	399.0
55	 ジエチル-4-[3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イルオキシ]-ベンチル]-アミン	5.6	420.0	421.0
56	 [4-[3-(2-クロロフェニル)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イルオキシ]-ベンチル]-ジエチル-アミン	5.39	386.0	387.0

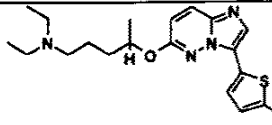
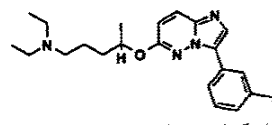
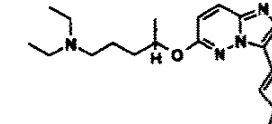
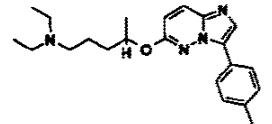
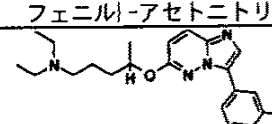
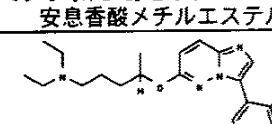
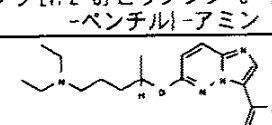
【0103】

【表 17】

実施例 番号	構造	保持時間 [分]	MW 理論値	MW 実測値
57	 ジエチル-[4-[3-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イルオキシ]-ペンチル]-アミン	6.03	436.0	437.0
58	 [4-[3-(3-クロロ-4-メチル-フェニル)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イルオキシ]-ペンチル]-ジエチル-アミン	5.95	400.0	401.0
59	 ジエチル-[4-[3-(5-メチル-フラン-2-イル)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イルオキシ]-ペンチル]-アミン	4.85	356.0	357.0
60	 ジエチル-[4-[3-(3-フルオロ-4-メトキシ-フェニル)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イルオキシ]-ペンチル]-アミン	5.42	400.0	401.0
61	 ジエチル-[4-[3-(3-トリル-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イルオキシ)-ペンチル]-アミン	5.27	366.0	367.0
62	 [4-[3-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イルオキシ]-ペンチル]-ジエチル-アミン	5.84	404.0	405.0

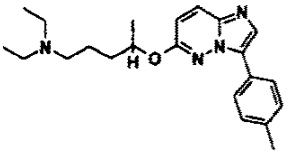
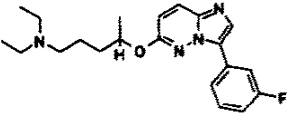
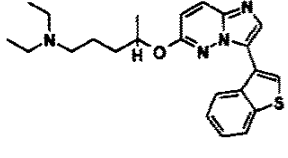
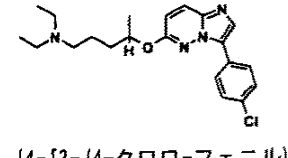
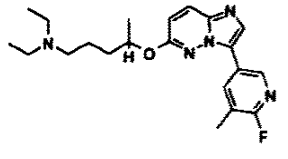
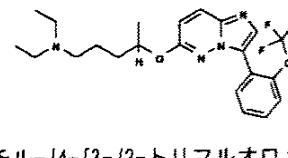
【0104】

【表 18】

実施例 番号	構造	保持時間 [分]	MW 理論値	MW 実測値
63	 [4-[3-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)- イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イルオキシ]- ベンチル]-ジエチル-アミン	5.78	392.0	393.0
64	 3-[6-(4-ジエチルアミノ-1-メチル-プトキシ)- イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]- ベンゾニトリル	5.27	377.0	378.0
65	 ジエチル-[4-[3-(4-メチル-チオフェン-2-イル)- イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イルオキシ]- ベンチル]-アミン	5.44	372.0	373.0
66	 [4-[6-(4-ジエチルアミノ-1-メチル-プトキシ)- イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]- フェニル]-アセトニトリル	5.15	391.0	392.0
67	 3-[6-(4-ジエチルアミノ-1-メチル-プトキシ)- イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]- 安息香酸メチルエステル	5.4	410.0	411.0
68	 ジエチル-[4-[3-(1H-インドール-4-イル)- イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イルオキシ]- ベンチル]-アミン	5.12	391.0	392.0
69	 [4-[3-(ベンゾフラン-2-イル-イミダゾ[1,2-b] ピリダジン-6-イルオキシ)-ベンチル]- ジエチル-アミン	6.07	392.0	393.0

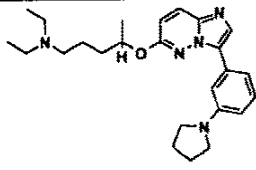
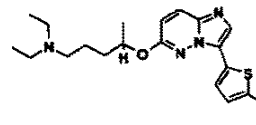
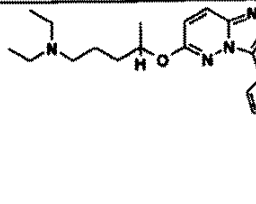
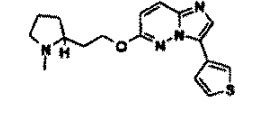
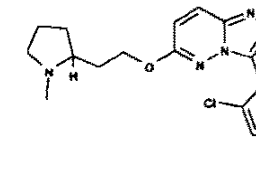
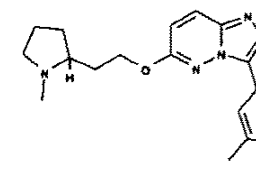
【0105】

【表 19】

実施例 番号	構造	保持時間 [分]	MW 理論値	MW 実測値
70	 ジエチル-4-[3-p-トリル-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イルオキシ]-ベンチル]-アミン	5.53	366.0	367.0
71	 ジエチル-4-[3-(3-フルオロ-フェニル)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イルオキシ]-ベンチル]-アミン	5.42	370.0	371.0
72	 [4-(3-ベンゾ[b]チオフェン-3-イル-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イルオキシ)-ベンチル]-ジエチル-アミン	5.75	408.0	409.0
73	 [4-[3-(4-クロロ-フェニル)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イルオキシ]-ベンチル]-ジエチル-アミン	5.64	386.0	387.0
74	 ジエチル-4-[3-(6-フルオロ-5-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イルオキシ]-ベンチル]-アミン	5.17	385.0	386.0
75	 ジエチル-4-[3-(2-トリフルオロメトキシ-フェニル)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イルオキシ]-ベンチル]-アミン	5.78	436.0	437.0

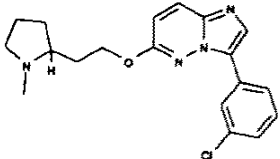
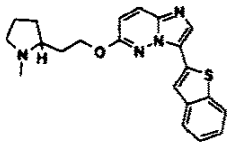
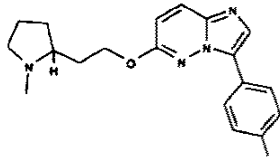
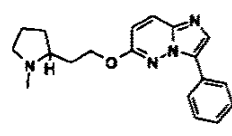
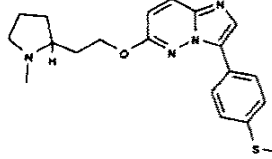
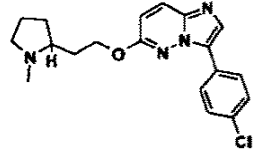
【0106】

【表 20】

実施例 番号	構造	保持時間 [分]	MW 理論値	MW 実測値
76	 ジエチル-4-[3-(3-ピロリジン-1-イル-フェニル)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イルオキシ]-ペンチル-アミン	5.75	421.0	422.0
77	 [5-[6-(4-ジエチルアミノ-1-メチル-プトキシ)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]-チオフェン-2-イル]-メタノール	8.97	388.0	389.0
78	 [4-[3-(4-シクロプロピルメトキシ-フェニル)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イルオキシ]-ペンチル]-ジエチル-アミン	6.0	422.0	423.0
79	 6-[2-(1-メチル-ピロリジン-2-イル)-エトキシ]-3-チオフェン-3-イル-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	4.5	328.1	329.1
80	 3-(2,4-ジクロロ-フェニル)-6-[2-(1-メチル-ピロリジン-2-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	5.3	390.1	391.1
81	 6-[2-(1-メチル-ピロリジン-2-イル)-エトキシ]-3-m-トリル-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	5.03	336.2	337.2

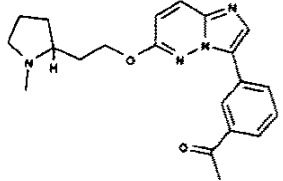
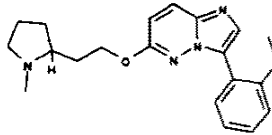
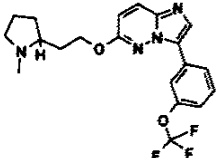
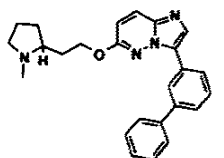
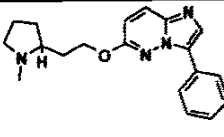
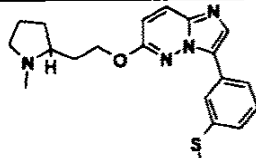
【0107】

【表 2 1】

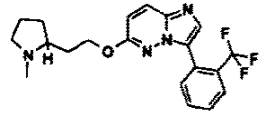
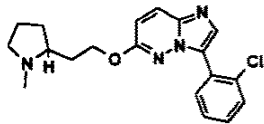
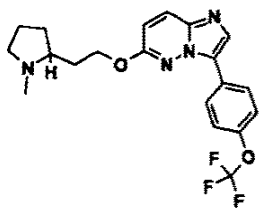
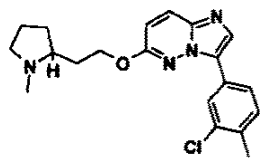
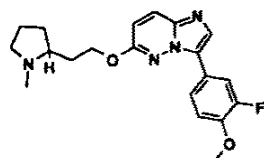
実施例 番号	構造	保持時間 [分]	MW 理論値	MW 実測値
82	 3-(3-クロロ-フェニル)-6-[2-(1-メチル- ピロリジン-2-イル)-エトキシ]- イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	5.17	356.1	357.1
83	 3-ベンゾ[b]チオフェン-2-イル-6-[2-(1-メチル- ピロリジン-2-イル)-エトキシ]- イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	5.65	378.2	379.2
84	 3-(4-フルオロ-フェニル)-6-[2-(1-メチル- ピロリジン-2-イル)-エトキシ]-イミダゾ [1,2-b]ピリダジン	4.77	340.2	341.2
85	 6-[2-(1-メチル-ピロリジン-2-イル)-エトキシ] -3-フェニル-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	4.67	322.2	323.2
86	 6-[2-(1-メチル-ピロリジン-2-イル)-エトキシ] -3-(4-メチルスルファニル-フェニル)- イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	5.24	368.2	369.2
87	 3-(4-クロロ-フェニル)-6-[2-(1-メチル- ピロリジン-2-イル)-エトキシ]- イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	5.22	356.1	357.1

【0108】

【表 2 2】

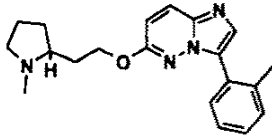
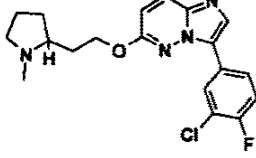
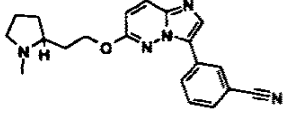
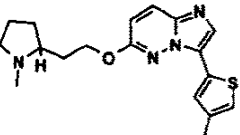
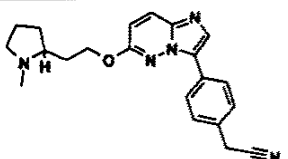
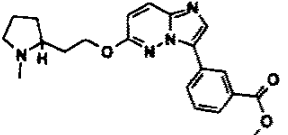
実施例 番号	構造	保持時間 [分]	MW 理論値	MW 実測値
88	 1-(3-(6-[2-(1-メチル-ピロリジン-2-イル)- エトキシ]-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)- フェニル)-エタノン	4.59	364.2	365.2
89	 6-[2-((1-メチル-ピロリジン-2-イル)- エトキシ)-3-(2-メチルスルファニル- フェニル)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	4.9	368.2	369.2
90	 6-[2-(1-メチル-ピロリジン-2-イル)-エトキシ] -3-(3-トリフルオロメトキシ-フェニル)- イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	5.62	406.2	407.2
91	 3-ビフェニル-3-イル-6-[2-(1-メチル- ピロリジン-2-イル)-エトキシ]-イミダゾ [1,2-b]ピリダジン	5.85	398.2	399.2
92	 (3-(6-[2-(1-メチル-ピロリジン-2-イル)- エトキシ]-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)- フェニル)-メタノール	4.09	352.2	353.2
93	 6-[2-(1-メチル-ピロリジン-2-イル)-エトキシ] -3-(3-メチルスルファニル-フェニル)- イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	5.2	368.2	369.2

【表 2 3】

実施例 番号	構造	保持時間 [分]	MW 理論値	MW 実測値
94	 6-[2-(1-メチル-ピロリジン-2-イル)-エトキシ]- 3-(2-トリフルオロメチル-フェニル)- イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	5.1	390.2	391.2
95	 3-(2-クロロ-フェニル)-6-[2-(1-メチル- ピロリジン-2-イル)-エトキシ]- イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	4.84	356.1	357.1
96	 6-[2-(1-メチル-ピロリジン-2-イル)-エトキシ]- 3-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)- イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	5.6	406.2	407.2
97	 3-(3-クロロ-4-メチル-フェニル)-6- [2-(1-メチル-ピロリジン-2-イル)-エトキシ]- イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	5.47	370.2	371.2
98	 3-(3-フルオロ-4-メトキシ-フェニル)-6- [2-(1-メチル-ピロリジン-2-イル)-エトキシ]- イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	4.9	370.2	371.2

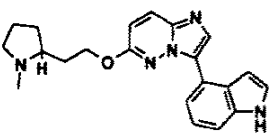
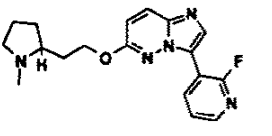
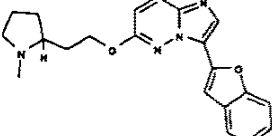
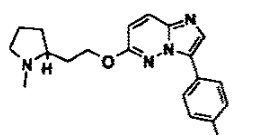
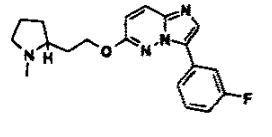
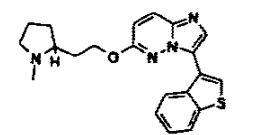
【0110】

【表 2 4】

実施例 番号	構造	保持時間 [分]	MW 理論値	MW 実測値
99	 6-[2-(1-メチル-ピロリジン-2-イル)-エトキシ]- 3-o-トリル-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	4.72	336.2	337.2
100	 3-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-6- [2-(1-メチル-ピロリジン-2-イル)-エトキシ]- イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	5.32	374.1	375.1
101	 3-{6-[2-(1-メチル-ピロリジン-2-イル)- エトキシ]-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3- イル}-ベンゾニトリル	4.7	347.2	348.2
102	 6-[2-(1-メチル-ピロリジン-2-イル)-エトキシ]- 3-(4-メチル-チオフェン-2-イル)- イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	4.9	342.2	343.2
103	 (4-{6-[2-(1-メチル-ピロリジン-2-イル)- エトキシ]-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3- イル}-フェニル)-アセトニトリル	4.62	361.2	362.2
104	 3-{6-[2-(1-メチル-ピロリジン-2-イル)- エトキシ]-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3- イル}-安息香酸メチルエステル	4.92	380.2	381.2

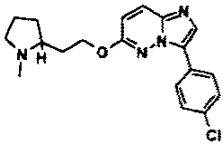
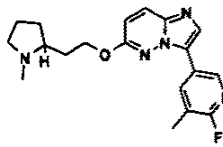
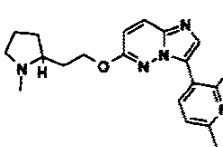
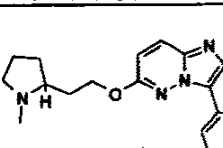
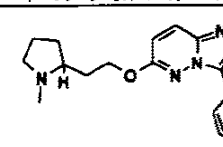
【0111】

【表 2 5】

実施例 番号	構造	保持時間 [分]	MW 理論値	MW 実測値
105	 3-(1H-インドール-4-イル)-6-[2-(1-メチル- ピロリジン-2-イル)-エトキシ]- イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	4.55	361.2	362.2
106	 3-(2-フルオロ-ピリジン-3-イル)-6-[2-(1-メチル- ピロリジン-2-イル)-エトキシ]- イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	4.02	341.2	342.2
107	 3-ベンゾフラン-2-イル-6-[2-(1-メチル- ピロリジン-2-イル)-エトキシ]- イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	5.67	362.2	363.2
108	 6-[2-(1-メチル-ピロリジン-2-イル)-エトキシ]- 3-p-トリル-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	5.05	336.2	337.2
109	 3-(3-フルオロ-フェニル)-6-[2-(1-メチル- ピロリジン-2-イル)-エトキシ]- イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	4.87	340.2	341.2
110	 3-ベンゾ[b]チオフェン-3-イル-6-[2-(1-メチル- ピロリジン-2-イル)-エトキシ]- イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	5.2	378.2	379.2

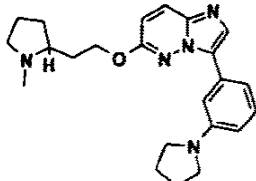
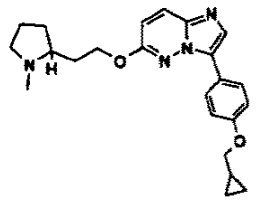
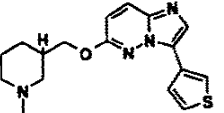
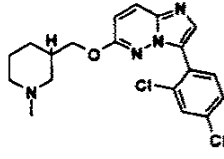
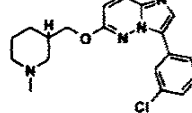
【0112】

【表 2 6】

実施例 番号	構造	保持時間 [分]	MW 理論値	MW 実測値
111	 3-(4-クロロ-フェニル)-6-[2-(1-メチル-ピロリジン-2-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	5.24	356.1	357.1
112	 3-(6-フルオロ-5-メチル-ピリジン-3-イル)-6-[2-(1-メチル-ピロリジン-2-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	4.62	355.2	356.2
113	 3-(2-クロロ-6-メチル-ピリジン-3-イル)-6-[2-(1-メチル-ピロリジン-2-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	4.32	371.2	372.2
114	 6-[2-(1-メチル-ピロリジン-2-イル)-エトキシ]-3-(2-トリフルオロメトキシ-フェニル)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	5.24	406.2	407.2
115	 3-(4-エタンスルホニル-フェニル)-6-[2-(1-メチル-ピロリジン-2-イル)-エトキシ]-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	4.62	414.2	415.2

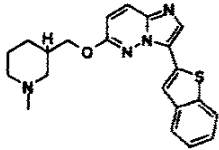
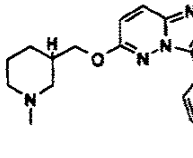
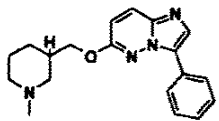
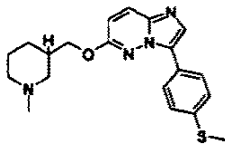
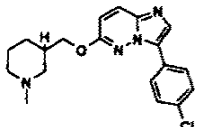
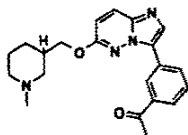
【0113】

【表 27】

実施例 番号	構造	保持時間 [分]	MW 理論値	MW 実測値
116	 6-[2-(1-メチル-ピロリジン-2-イル)-エトキシ]- 3-(3-ピロリジン-1-イル-フェニル)- イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	5.2	391.2	392.2
117	 3-(4-シクロメトキシ-フェニル)-6- [2-(1-メチル-ピロリジン-2-イル)-エトキシ]- イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	5.5	392.2	393.2
118	 6-(1-メチル-ピペリジン-3-イルメトキシ)-3- チオフェン-3-イル- イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	4.64	328.1	329.1
119	 3-(2,4-ジクロロ-フェニル)-6-(1-メチル- ピペリジン-3-イルメトキシ)- イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	5.47	390.1	391.1
120	 3-(3-クロロ-フェニル)-6-(1-メチル- ピペリジン-3-イルメトキシ)- イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	5.24	356.1	357.1

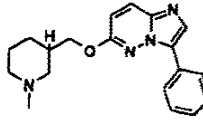
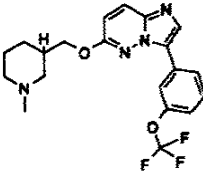
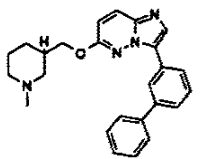
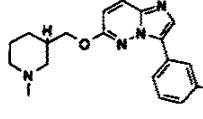
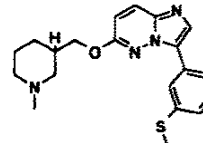
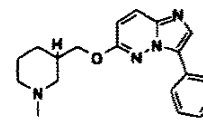
【0114】

【表 28】

実施例 番号	構造	保持時間 [分]	MW 理論値	MW 実測値
121	 3-(ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-6-(1-メチル- ピペリジン-3-イルメトキシ)- イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	5.62	378.2	379.2
122	 3-(4-フルオロ-フェニル)-6-(1-メチル- ピペリジン-3-イルメトキシ)- イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	4.92	340.2	341.2
123	 6-(1-メチル-ピペリジン-3-イルメトキシ)- 3-フェニル-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	4.74	322.2	323.2
124	 6-(1-メチル-ピペリジン-3-イルメトキシ)- 3-(4-メチルスルファニル-フェニル)- イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	5.28	368.2	369.2
125	 3-(4-クロロ-フェニル)-6-(1-メチル- ピペリジン-3-イルメトキシ)- イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	5.2	356.1	357.1
126	 1-(3-[6-(1-メチル-ピペリジン-3- イルメトキシ)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン]- フェニル)-エタノン	4.69	364.2	365.2

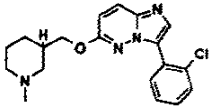
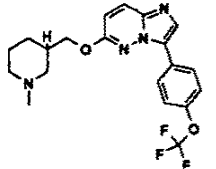
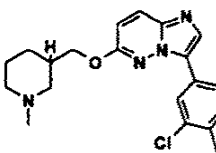
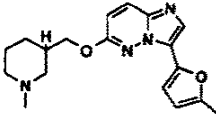
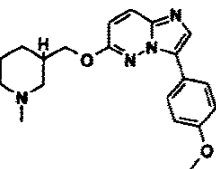
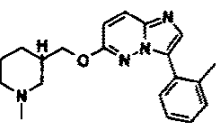
【0115】

【表 29】

実施例 番号	構造	保持時間 [分]	MW 理論値	MW 実測値
127	 6-(1-メチル-ピペリジン-3-イルメトキシ)- 3-(2-メチルスルファニル-フェニル)- イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	4.99	368.2	369.2
128	 6-(1-メチル-ピペリジン-3-イルメトキシ)- 3-(3-トリフルオロメトキシ-フェニル)- イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	5.7	406.2	407.2
129	 3-ビフェニル-3-イル-6-(1-メチル-ピペリジン- 3-イルメトキシ)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	5.8	398.2	399.2
130	 3-[6-(1-メチル-ピペリジン-3-イルメトキシ)- イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]- フェニル)-メタノール	4.25	352.2	353.2
131	 6-(1-メチル-ピペリジン-3-イルメトキシ)- 3-(3-メチルスルファニル-フェニル)- イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	5.28	368.2	369.2
132	 6-(1-メチル-ピペリジン-3-イルメトキシ)- 3-(2-トリフルオロメチル-フェニル)- イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	5.17	390.2	391.2

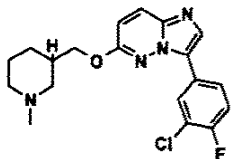
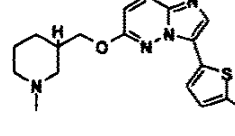
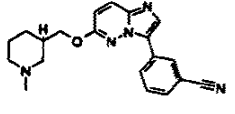
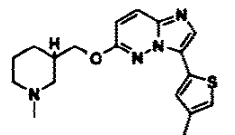
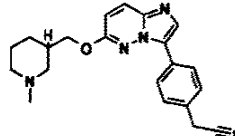
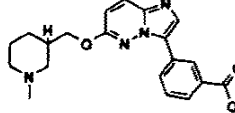
【0116】

【表 30】

実施例 番号	構造	保持時間 [分]	MW 理論値	MW 実測値
133	 3-(2-クロロ-フェニル)-6-(1-メチル- ピペリジン-3-イルメトキシ)- イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	4.84	356.1	357.1
134	 6-(1-メチル-ピペリジン-3-イルメトキシ)- 3-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)- イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	5.74	406.2	407.2
135	 3-(3-クロロ-4-メチル-フェニル)-6-(1-メチル-ピペリジン-3-イルメトキシ)- イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	5.55	370.2	371.2
136	 3-(5-メチル-フラン-2-イル)-6-(1-メチル- ピペリジン-3-イルメトキシ)- イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	4.15	326.2	327.2
137	 3-(3-フルオロ-4-メトキシ-フェニル)-6-(1-メチル-ピペリジン-3-イルメトキシ)- イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	4.9	370.2	371.2
138	 6-(1-メチル-ピペリジン-3-イルメトキシ)- 3-(3-メチル-フェニル)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	4.89	336.2	337.2

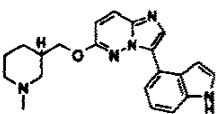
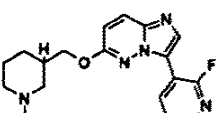
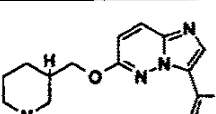
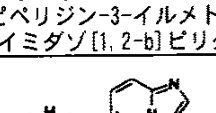
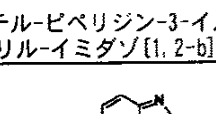
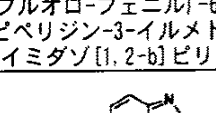
【0117】

【表 3 1】

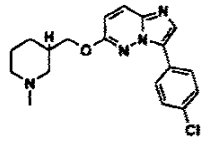
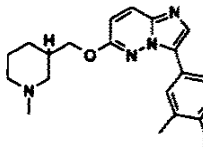
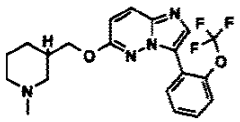
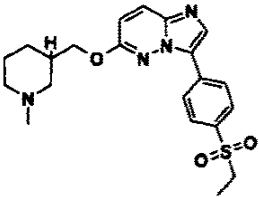
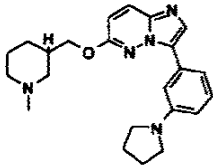
実施例 番号	構造	保持時間 [分]	MW 理論値	MW 実測値
139	 3-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-6- (1-メチル-ピペリジン-3-イルメトキシ)- -イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	5.4	374.1	375.1
140	 3-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-6- (1-メチル-ピペリジン-3-イルメトキシ)- -イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	5.27	362.1	363.1
141	 3-[6-(1-メチル-ピペリジン-3-イルメトキシ)- -イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]- -ベンゾニトリル	4.7	347.2	348.2
142	 6-(1-メチル-ピペリジン-3-イルメトキシ)- 3-(4-メチル-チオフェン-2-イル)- イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	5.03	342.2	343.2
143	 [4-[6-(1-メチル-ピペリジン-3-イルメトキシ)- イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]-フェニル]- -アセトニトリル	4.69	361.2	362.2
144	 3-[6-(1-メチル-ピペリジン-3-イルメトキシ)- -イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]- 安息香酸メチルエステル	4.97	380.2	381.2

【0118】

【表 3 2】

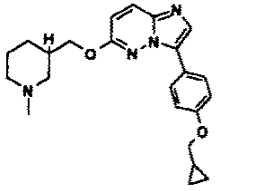
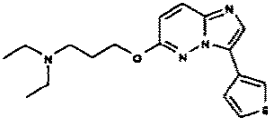
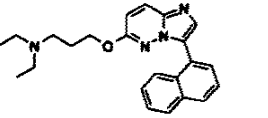
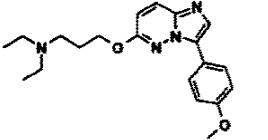
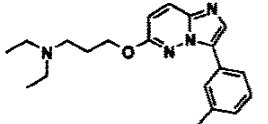
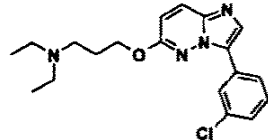
実施例 番号	構造	保持時間 [分]	MW 理論値	MW 実測値
145	 3-((1H-インドール-4-イル)-6-(1-メチル- ピペリジン-3-イルメトキシ)- イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	4.55	361.2	362.2
146	 3-((2-フルオロ-ピリジン-3-イル)-6-(1-メチル- ピペリジン-3-イルメトキシ)- イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	4.17	341.2	342.2
147	 3-ベンゾフラン-2-イル-6-(1-メチル- ピペリジン-3-イルメトキシ)- イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	5.7	362.2	363.2
148	 6-(1-メチル-ピペリジン-3-イルメトキシ)-3- p-トリル-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	5.09	336.2	337.2
149	 3-((3-フルオロ-フェニル)-6-(1-メチル- ピペリジン-3-イルメトキシ)- イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	4.85	340.2	341.2
150	 3-ベンゾ[b]チオフェン-3-イル-6-(1-メチル- ピペリジン-3-イルメトキシ)- イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	5.37	378.2	379.2

【表 3 3】

実施例 番号	構造	保持時間 [分]	MW 理論値	MW 実測値
151	 3-(4-クロロ-フェニル)-6-(1-メチル- ピペリジン-3-イルメトキシ)- イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	5.3	356.1	357.1
152	 3-(6-フルオロ-5-メチル-ピリジン-3-イル)- 6-(1-メチル-ピペリジン-3-イルメトキシ)- イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	4.8	355.2	356.2
153	 6-(1-メチル-ピペリジン-3-イルメトキシ)- 3-(2-トリフルオロメトキシ-フェニル)- イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	5.37	406.2	407.2
154	 3-(4-エタンスルホニル-フェニル)-6-(1-メチル-ピペリジン-3-イルメトキシ)- イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	4.67	414.2	415.2
155	 6-(1-メチル-ピペリジン-3-イルメトキシ)- 3-(3-ピロリジン-1-イル-フェニル)- イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	5.27	391.2	392.2

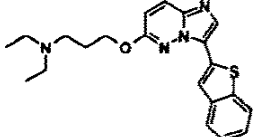
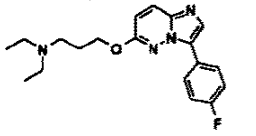
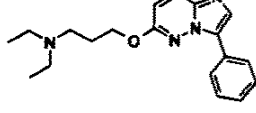
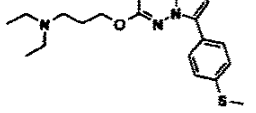
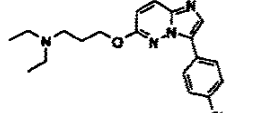
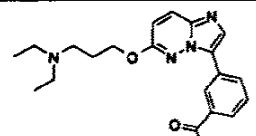
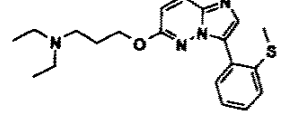
【0120】

【表 3 4】

実施例 番号	構造	保持時間 [分]	MW 理論値	MW 実測値
156	 3-(4-シクロプロピルメトキシ-フェニル)-6-(1-メチル-ピペリジン-3-イルメトキシ)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	5.49	392.2	393.2
157	 ジエチル-[3-(3-チオフェン-3-イル-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イルオキシ)-プロピル]-アミン	4.64	330.0	331.0
158	 ジエチル-[3-(3-ナフタレン-1-イル-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イルオキシ)-プロピル]-アミン	5.24	374.0	375.0
159	 ジエチル-[3-(3-(4-メトキシ-フェニル)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イルオキシ)-プロピル]-アミン	4.9	354.0	355.0
160	 ジエチル-[3-(3-m-トリル-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イルオキシ)-プロピル]-アミン	5.12	338.0	339.0
161	 [3-(3-(3-クロロ-フェニル)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イルオキシ)-プロピル]-ジエチル-アミン	5.19	358.0	359.0

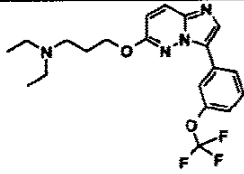
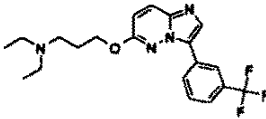
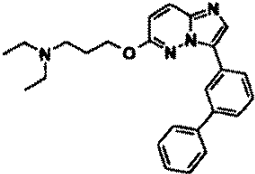
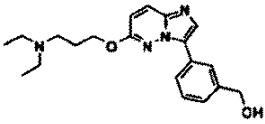
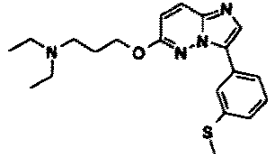
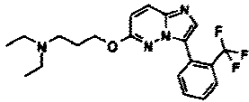
【0121】

【表 3 5】

実施例 番号	構造	保持時間 [分]	MW 理論値	MW 実測値
162	 [3-[3-ベンゾ[b]チオフェン-2-イル-イミダゾ [1, 2-b]ピリダジン-6-イルオキシ]-プロピル]- ジエチル-アミン		380. 0	381. 0
163	 ジエチル-[3-[3-(4-フルオロ-フェニル)- イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-6-イルオキシ]- プロピル]-アミン	4. 94	342. 0	343. 0
164	 ジエチル-[3-[3-フェニル-イミダゾ[1, 2-b] ピリダジン-6-イルオキシ]-プロピル]-アミン	4. 74	324. 0	325. 0
165	 ジエチル-[3-[3-(4-メチルスルファニル- フェニル)-イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-6- イルオキシ]-プロピル]-アミン	5. 24	370. 0	371. 0
166	 [3-[3-(4-クロロ-フェニル)-イミダゾ[1, 2-b] ピリダジン-6-イルオキシ]-プロピル]- ジエチル-アミン	5. 32	358. 0	359. 0
167	 1-[3-[6-(3-ジエチルアミノ-プロポキシ)- イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]-フェニル]- エタノン	4. 74	366. 0	367. 0
168	 ジエチル-[3-[3-(2-メチルスルファニル- フェニル)-イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-6- イルオキシ]-プロピル]-アミン	5. 0	370. 0	371. 0

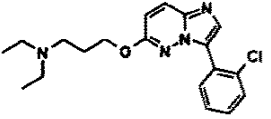
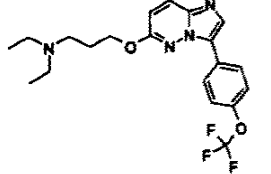
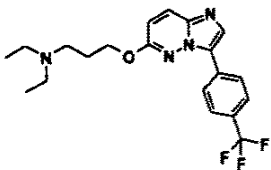
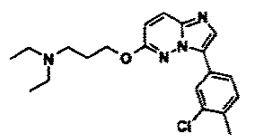
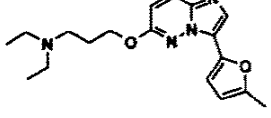
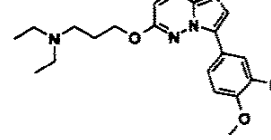
【 0 1 2 2 】

【表 3 6】

実施例 番号	構造	保持時間 [分]	MW 理論値	MW 実測値
169	 ジエチル-[3-[3-(3-トリフルオロメトキシ-フェニル)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イルオキシ]-プロピル]-アミン	5.62	408.0	409.0
170	 ジエチル-[3-[3-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イルオキシ]-プロピル]-アミン	5.59	392.0	393.0
171	 [3-[3-ビフェニル-3-イル-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イルオキシ]-プロピル]-ジエチル-アミン	5.95	400.0	401.0
172	 [3-[6-(3-ジエチルアミノ-プロオキシ)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]-フェニル]-メタノール	4.25	354.0	355.0
173	 ジエチル-[3-[3-(3-メチルスルファニル-フェニル)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イルオキシ]-プロピル]-アミン	5.22	370.0	371.0
174	 ジエチル-[3-[3-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イルオキシ]-プロピル]-アミン	5.22	392.0	393.0

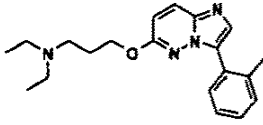
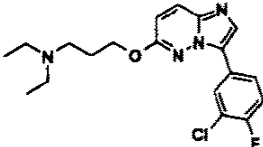
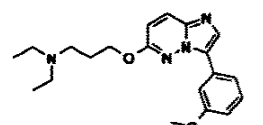
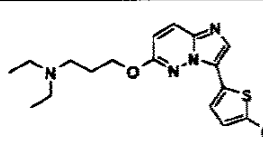
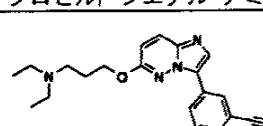
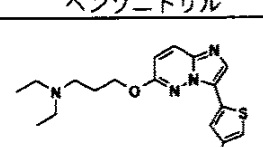
【0123】

【表 37】

実施例 番号	構造	保持時間 [分]	MW 理論値	MW 実測値
175	 (3-[3-(2-クロロ-フェニル)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イルオキシ]-プロピル)-ジエチル-アミン	4.97	358.0	359.0
176	 ジエチル-[3-[3-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イルオキシ]-プロピル]-アミン	5.77	408.0	409.0
177	 ジエチル-[3-[3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イルオキシ]-プロピル]-アミン	5.64	392.0	393.0
178	 [3-[3-(3-クロロ-4-メチル-フェニル)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イルオキシ]-プロピル]-ジエチル-アミン	5.59	372.0	373.0
179	 ジエチル-[3-[3-(5-メチル-フラン-2-イル)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イルオキシ]-プロピル]-アミン	4.2	328.0	329.0
180	 ジエチル-[3-[3-(3-フルオロ-4-メトキシ-フェニル)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イルオキシ]-プロピル]-アミン	5.02	372.0	373.0

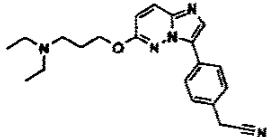
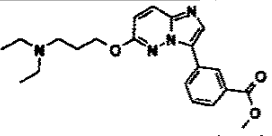
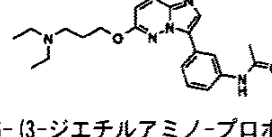
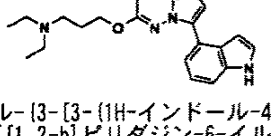
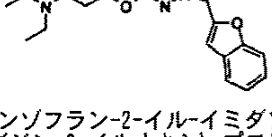
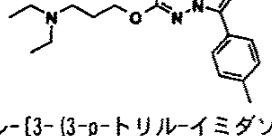
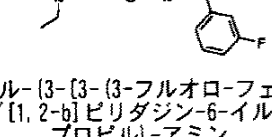
【0124】

【表 3 8】

実施例 番号	構造	保持時間 [分]	MW 理論値	MW 実測値
181	 ジエチル-3-[3-(3-ethoxypropyl)-1H-imidazo[1,2-b]pyridin-6-yl]-1-phenylpropan-1-amine	4.84	338.0	339.0
182	 3-[3-(3-(4-chloro-2-fluorophenyl)-1H-imidazo[1,2-b]pyridin-6-yl)-1-(4-chloro-2-fluorophenyl)propan-1-amine	5.44	376.0	377.0
183	 ジエチル-3-[3-(3-(3-methoxyphenyl)-1H-imidazo[1,2-b]pyridin-6-yl)-1-phenylpropan-1-amine	4.95	354.0	355.0
184	 3-[3-(5-chloro-2-thienyl)-1H-imidazo[1,2-b]pyridin-6-yl]-1-(4-chloro-2-fluorophenyl)propan-1-amine	5.34	364.0	365.0
185	 3-[6-(3-diethylamino-3-oxopropyl)-1H-imidazo[1,2-b]pyridin-3-yl]-1-phenylpropan-1-amine	4.75	349.0	350.0
186	 ジエチル-3-[3-(3-(4-methyl-2-thienyl)-1H-imidazo[1,2-b]pyridin-6-yl)-1-phenylpropan-1-amine	5.1	344.0	345.0

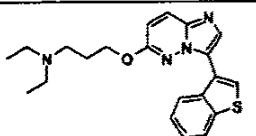
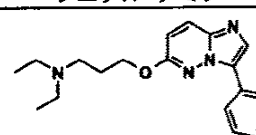
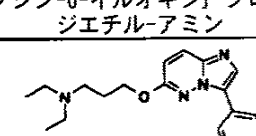
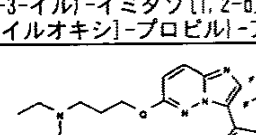
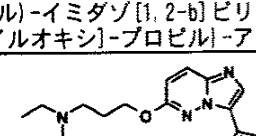
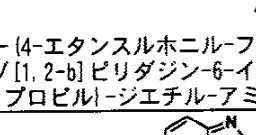
【0125】

【表 3 9】

実施例 番号	構造	保持時間 [分]	MW 理論値	MW 実測値
187	 4-[6-(3-ジエチルアミノ-プロポキシ)- イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]- フェニル]-アセトニトリル	4.72	363.0	364.0
188	 3-[6-(3-ジエチルアミノ-プロポキシ)- イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル]- 安息香酸メチルエステル	5.0	382.0	383.0
189	 N-[3-[6-(3-ジエチルアミノ-プロポキシ)- イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]- フェニル]-アセトアミド	4.27	381.0	382.0
190	 ジエチル-[3-[3-(1H-インドール-4-イル)- イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イルオキシ]- プロピル]-アミン	4.69	363.0	364.0
191	 [3-(3-ベンゾフラン-2-イル-イミダゾ[1,2-b] ピリダジン-6-イルオキシ)-プロピル]- ジエチル-アミン	5.74	364.0	365.0
192	 ジエチル-[3-[3-(p-トリル-イミダゾ[1,2-b] ピリダジン-6-イルオキシ)-プロピル]-アミン	5.05	338.0	339.0
193	 ジエチル-[3-[3-(3-フルオロ-フェニル)- イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イルオキシ]- プロピル]-アミン	4.97	342.0	343.0

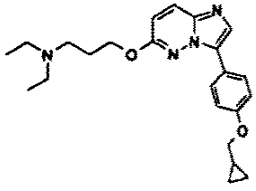
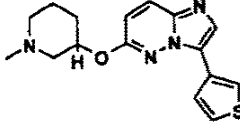
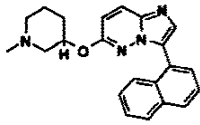
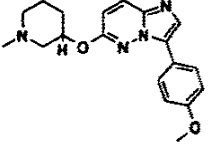
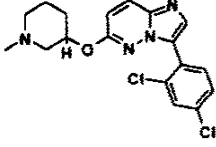
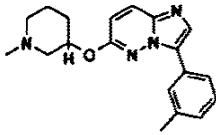
【0126】

【表 40】

実施例 番号	構造	保持時間 [分]	MW 理論値	MW 実測値
194	 [3-(3-ベンゾ[b]チオフェン-3-イル-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イルオキシ)-プロピル]-ジエチル-アミン	5.44	380.0	381.0
195	 [3-[3-(4-クロロ-フェニル)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イルオキシ]-プロピル]-ジエチル-アミン	5.32	358.0	359.0
196	 ジエチル-[3-[3-(6-フルオロ-5-メチル-ピリジン-3-イル)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イルオキシ]-プロピル]-アミン	4.65	357.0	358.0
197	 ジエチル-[3-[3-(2-トリフルオロメトキシ-フェニル)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イルオキシ]-プロピル]-アミン	5.44	408.0	409.0
198	 [3-[3-(4-エタンスルホニル-フェニル)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イルオキシ]-プロピル]-ジエチル-アミン	4.75	416.0	417.0
199	 ジエチル-[3-[3-(3-ピロリジン-1-イル-フェニル)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イルオキシ]-プロピル]-アミン	5.22	393.0	394.0

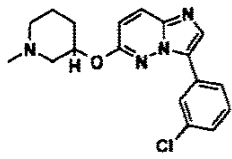
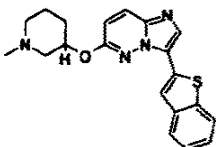
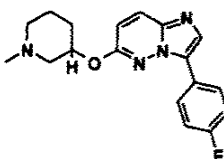
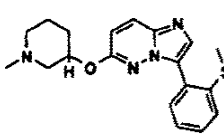
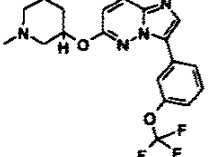
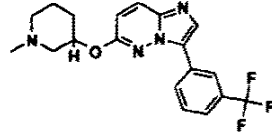
【0127】

【表 4 1】

実施例 番号	構造	保持時間 [分]	MW 理論値	MW 実測値
200	 3-[3-(4-シクロプロピルメトキシ-フェニル)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イルオキシ]-プロピル)-ジエチル-アミン	5.69	394.0	395.0
201	 6-(1-メチル-ピペリジン-3-イルオキシ)-3-チオフェン-3-イル-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	4.42	314.0	315.0
202	 6-(1-メチル-ピペリジン-3-イルオキシ)-3-ナフタレン-1-イル-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	5.05	358.0	359.0
203	 3-(4-メトキシ-フェニル)-6-(1-メチル-ピペリジン-3-イルオキシ)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	4.72	338.0	339.0
204	 3-(2,4-ジクロロ-フェニル)-6-(1-メチル-ピペリジン-3-イルオキシ)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	5.34	376.0	377.0
205	 6-(1-メチル-ピペリジン-3-イルオキシ)-3-m-トリル-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	4.92	322.0	323.0

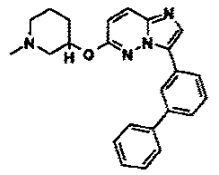
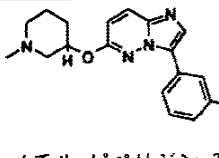
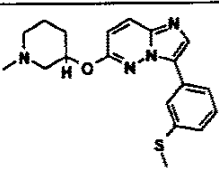
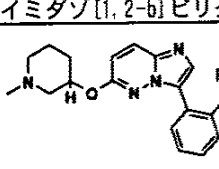
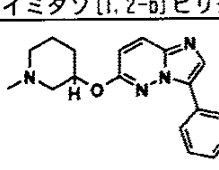
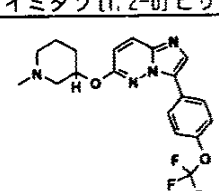
【0128】

【表 4 2】

実施例 番号	構造	保持時間 [分]	MW 理論値	MW 実測値
206	 3-(3-クロロ-フェニル)-6-(1-メチル- ピペリジン-3-イルオキシ)イミダゾ [1,2-b]ピリダジン	5.0	342.0	343.0
207	 3-ベンゾ[b]チオフェン-2-イル-6-(1-メチル- ピペリジン-3-イルオキシ)- イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	5.6	364.0	365.0
208	 3-(4-フルオロ-フェニル)-6-(1-メチル- ピペリジン-3-イルオキシ)- イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	4.75	326.0	327.0
209	 6-(1-メチル-ピペリジン-3-イルオキシ)-3- (2-メチルスルファニル-フェニル)- イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	4.78	354.0	355.0
210	 6-(1-メチル-ピペリジン-3-イルオキシ)-3- (3-トリフルオロメトキシ-フェニル)- イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	5.47	392.0	393.0
211	 6-(1-メチル-ピペリジン-3-イルオキシ)-3- (3-トリフルオロメチル-フェニル)- イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	5.42	376.0	377.0

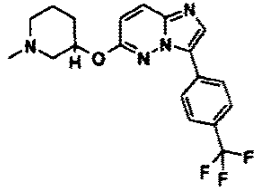
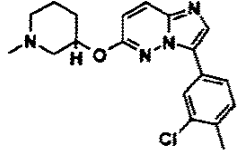
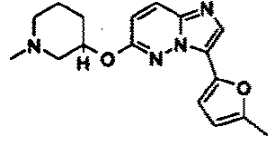
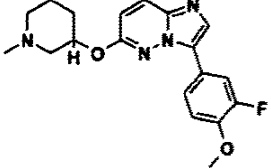
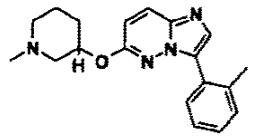
【0129】

【表 4 3】

実施例 番号	構造	保持時間 [分]	MW 理論値	MW 実測値
212	 3-ビフェニル-3-イル-6-(1-メチル-ピペリジン-3-イルオキシ)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	5.78	384.0	385.0
213	 (3-[6-(1-メチル-ピペリジン-3-イルオキシ)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]-フェニル)-メタノール	4.05	338.0	339.0
214	 6-(1-メチル-ピペリジン-3-イルオキシ)-3-(3-メタンスルファニル-フェニル)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	5.05	354.0	355.0
215	 6-(1-メチル-ピペリジン-3-イルオキシ)-3-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	5.03	376.0	377.0
216	 3-(2-クロロ-フェニル)-6-(1-メチル-ピペリジン-3-イルオキシ)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	4.75	342.0	343.0
217	 6-(1-メチル-ピペリジン-3-イルオキシ)-3-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	5.62	392.0	393.0

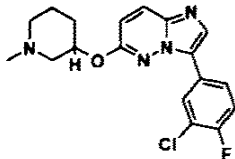
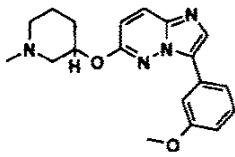
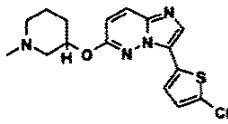
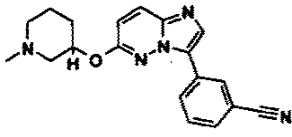
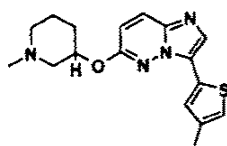
【0130】

【表 4 4】

実施例 番号	構造	保持時間 [分]	MW 理論値	MW 実測値
218	 6-(1-メチル-ピペリジン-3-イルオキシ)- 3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)- イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	5.5	376.0	377.0
219	 3-(3-クロロ-4-メチル-フェニル)-6- (1-メチル-ピペリジン-3-イルオキシ)- イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	5.4	356.0	357.0
220	 3-(5-メチル-フラン-2-イル)-6- (1-メチル-ピペリジン-3-イルオキシ)- イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	3.97	312.0	313.0
221	 3-(3-フルオロ-4-メトキシ-フェニル)-6- (1-メチル-ピペリジン-3-イルオキシ)- イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	4.82	356.0	357.0
222	 6-(1-メチル-ピペリジン-3-イルオキシ)-3- o-トリル-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	4.62	322.0	323.0

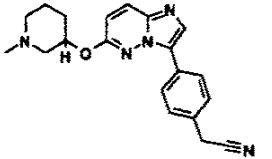
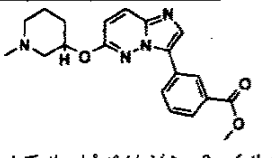
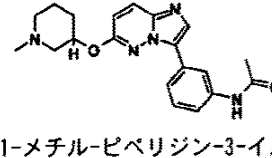
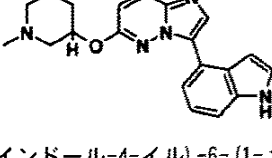
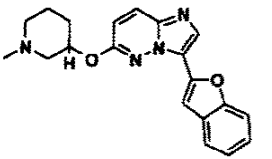
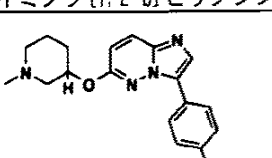
【0131】

【表 4 5】

実施例 番号	構造	保持時間 [分]	MW 理論値	MW 実測値
223	 3-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-6- (1-メチル-ピペリジン-3-イルオキシ)- イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	5.25	360.0	361.0
224	 3-(3-メトキシ-フェニル)-6-(1-メチル- ピペリジン-3-イルオキシ)- イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	4.75	338.0	339.0
225	 3-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-6- (1-メチル-ピペリジン-3-イルオキシ)- イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	5.15	348.0	349.0
226	 3-[6-(1-メチル-ピペリジン-3-イルオキシ)- イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]- ベンゾニトリル	4.57	333.0	334.0
227	 6-(1-メチル-ピペリジン-3-イルオキシ)-3- (4-メチル-チオフェン-2-イル)- イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	4.89	328.0	329.0

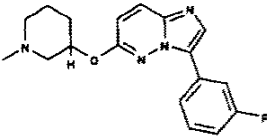
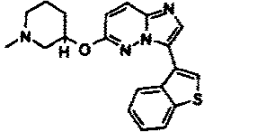
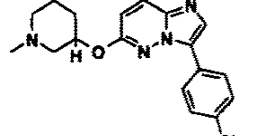
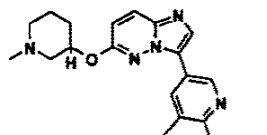
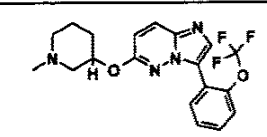
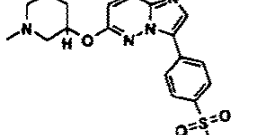
【0132】

【表 4 6】

実施例 番号	構造	保持時間 [分]	MW 理論値	MW 実測値
228	 4-[6-(1-メチル-ピペリジン-3-イルオキシ)- イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]- フェニル]-アセトニトリル	4.52	347.0	348.0
229	 3-[6-(1-メチル-ピペリジン-3-イルオキシ)- イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]- 安息香酸メチルエステル	4.82	366.0	367.0
230	 N-[3-[6-(1-メチル-ピペリジン-3-イルオキシ)- イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]- フェニル]-アセトアミド	4.1	365.0	366.0
231	 3-(1H-インドール-4-イル)-6-(1-メチル- ピペリジン-3-イルオキシ)- イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	4.47	347.0	348.0
232	 3-ベンゾフラン-2-イル-6-(1-メチル- ピペリジン-3-イルオキシ)- イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	5.62	348.0	349.0
233	 6-(1-メチル-ピペリジン-3-イルオキシ)-3-p- トリル-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	4.92	322.0	323.0

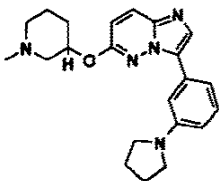
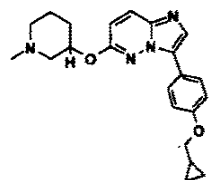
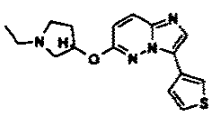
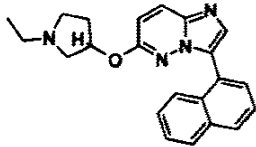
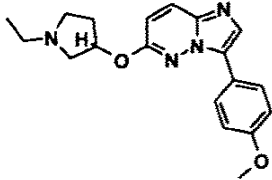
【0133】

【表 4 7】

実施例 番号	構造	保持時間 [分]	MW 理論値	MW 実測値
234	 3-(3-フルオロ-フェニル)-6-(1-メチル- ピペリジン-3-イルオキシ)- イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	4.67	326.0	327.0
235	 3-ベンゾ[b]チオフェン-3-イル-6-(1-メチル- ピペリジン-3-イルオキシ)- イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	5.24	364.0	365.0
236	 3-(4-クロロ-フェニル)-6-(1-メチル- ピペリジン-3-イルオキシ)- イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	5.15	342.0	343.0
237	 3-(6-フルオロ-5-メチル-ピリジン-3-イル)- 6-(1-メチル-ピペリジン-3-イルオキシ)- イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	4.49	341.0	342.0
238	 6-(1-メチル-ピペリジン-3-イルオキシ)-3-(2- -トリフルオロメトキシ-フェニル)- イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	5.24	392.0	393.0
239	 3-(4-エタンスルホニル-フェニル)-6-(1-メチル-ピペリジン-3-イルオキシ)- イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	4.57	400.0	401.0

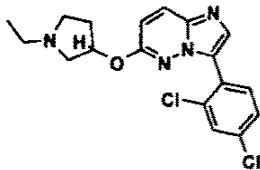
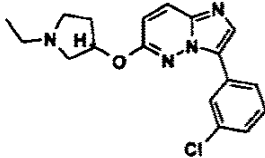
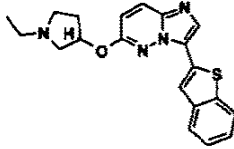
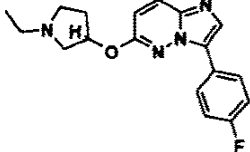
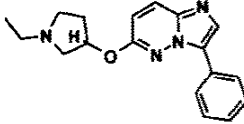
【0134】

【表 4 8】

実施例 番号	構造	保持時間 [分]	MW 理論値	MW 実測値
240	 6-(1-メチル-ピペリジン-3-イルオキシ)-3-(3-ピロリジン-1-イル-フェニル)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	5.1	377.0	378.0
241	 3-(4-シクロプロピルメトキシ-フェニル)-6-(1-メチル-ピペリジン-3-イルオキシ)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	5.52	378.0	379.0
242	 6-(1-エチル-ピロリジン-3-イルオキシ)-3-チオフェン-3-イル-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	4.3	314.0	315.0
243	 6-(1-エチル-ピロリジン-3-イルオキシ)-3-ナフタレン-1-イル-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	4.97	358.0	359.0
244	 6-(1-メチル-ピペリジン-3-イルオキシ)-3-(4-メトキシ-フェニル)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	4.62	338.0	339.0

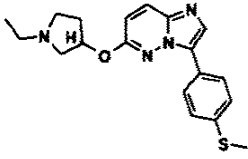
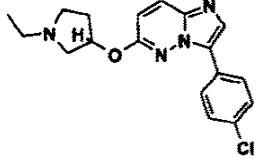
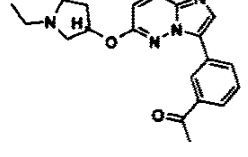
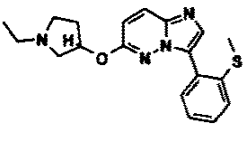
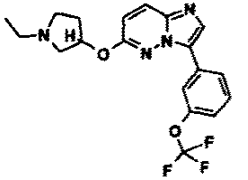
【0135】

【表 4 9】

実施例 番号	構造	保持時間 [分]	MW 理論値	MW 実測値
245	 3-(2,4-ジクロロ-フェニル)-6-(1-エチル-ピロリジン-3-イルオキシ)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	5.25	376.0	377.0
246	 3-(3-クロロ-フェニル)-6-(1-エチル-ピロリジン-3-イルオキシ)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	4.9	342.0	343.0
247	 3-ベンゾ[b]チオフェン-2-イル-6-(1-エチル-ピロリジン-3-イルオキシ)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	5.57	364.0	365.0
248	 6-(1-エチル-ピロリジン-3-イルオキシ)-3-(4-フルオロ-フェニル)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	4.65	326.0	327.0
249	 6-(1-エチル-ピロリジン-3-イルオキシ)-3-フェニル-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	4.44	308.0	309.0

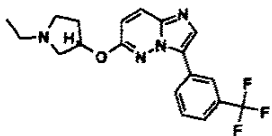
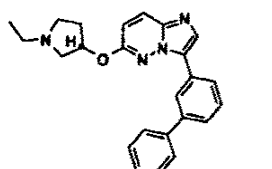
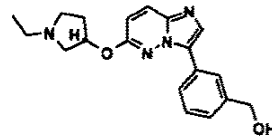
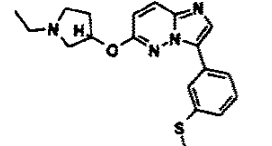
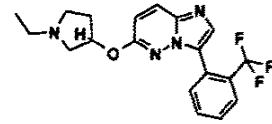
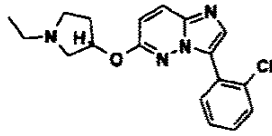
【0136】

【表 50】

実施例 番号	構造	保持時間 [分]	MW 理論値	MW 実測値
250	 6-(1-エチル-ピロリジン-3-イルオキシ)-3-(4-メチルスルファニル-フェニル)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	5.02	354.0	355.0
251	 3-(4-クロロ-フェニル)-6-(1-エチル-ピロリジン-3-イルオキシ)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	5.07	342.0	343.0
252	 1-(3-(6-(1-エチル-ピロリジン-3-イルオキシ)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-フェニル)-エタノン	4.47	350.0	351.0
253	 6-(1-エチル-ピロリジン-3-イルオキシ)-3-(2-メチルスルファニル-フェニル)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	4.72	354.0	355.0
254	 6-(1-エチル-ピロリジン-3-イルオキシ)-3-(3-トリフルオロメトキシ-フェニル)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	5.42	392.0	393.0

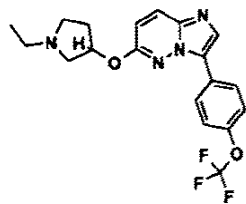
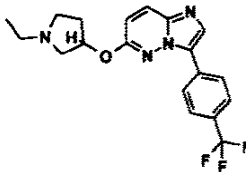
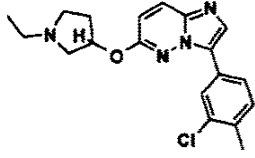
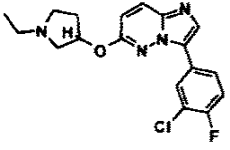
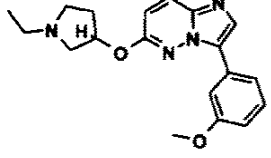
【0137】

【表 5 1】

実施例 番号	構造	保持時間 [分]	MW 理論値	MW 実測値
255	 6-(1-エチル-ピロリジン-3-イルオキシ)-3-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	5.34	376.0	377.0
256	 3-ビフェニル-3-イル-6-(1-エチル-ピロリジン-3-イルオキシ)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	5.75	384.0	385.0
257	 (3-[6-(1-エチル-ピロリジン-3-イルオキシ)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]-フェニル)-メタノール	3.98	338.0	339.0
258	 6-(1-エチル-ピロリジン-3-イルオキシ)-3-(3-メチルスルファニル-フェニル)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	4.97	354.0	355.0
259	 6-(1-エチル-ピロリジン-3-イルオキシ)-3-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	4.97	376.0	377.0
260	 3-(2-クロロ-フェニル)-6-(1-エチル-ピロリジン-3-イルオキシ)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	4.67	342.0	343.0

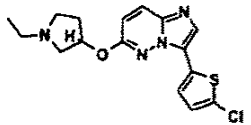
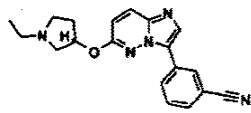
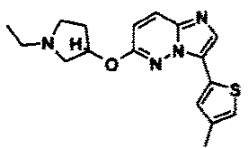
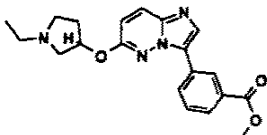
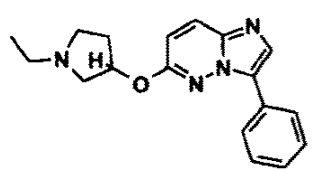
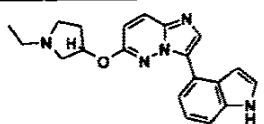
【0138】

【表 5 2】

実施例 番号	構造	保持時間 [分]	MW 理論値	MW 実測値
261	 6-(1-エチル-ピロリジン-3-イルオキシ)-3-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	5.57	392.0	393.0
262	 6-(1-エチル-ピロリジン-3-イルオキシ)-3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	5.44	376.0	377.0
263	 3-(3-クロロ-4-メチル-フェニル)-6-(1-エチル-ピロリジン-3-イルオキシ)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	5.34	356.0	357.0
264	 3-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-6-(1-エチル-ピロリジン-3-イルオキシ)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	5.17	360.0	361.0
265	 6-(1-エチル-ピロリジン-3-イルオキシ)-3-(3-メトキシ-フェニル)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	4.65	338.0	339.0

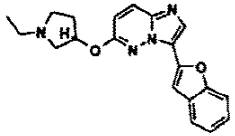
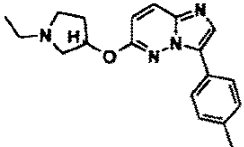
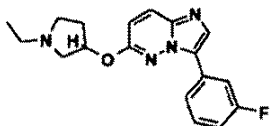
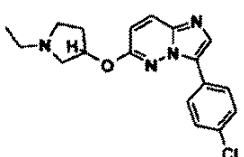
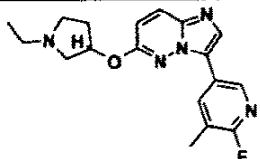
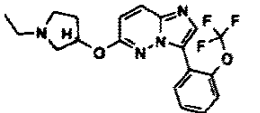
【0139】

【表 5 3】

実施例 番号	構造	保持時間 [分]	MW 理論値	MW 実測値
266	 5-クロロ-チオフェン-2-イル-6-(1-エチル- ピロリジン-3-イルオキシ)- イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	5.09	348.0	349.0
267	 3-[6-(1-エチル-ピロリジン-3-イルオキシ)- イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]- ベンゾニトリル	4.45	333.0	334.0
268	 6-(1-エチル-ピロリジン-3-イルオキシ)-3- (4-メチル-チオフェン-2-イル)- イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	4.82	328.0	329.0
269	 3-[6-(1-エチル-ピロリジン-3-イルオキシ)- イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]- 安息香酸メチルエステル	4.78	366.0	367.0
270	 N-[3-[6-(1-エチル-ピロリジン-3-イルオキシ)- イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]- アセトアミド]	4.12	365.0	366.0
271	 6-(1-エチル-ピロリジン-3-イルオキシ)-3- (1H-インドール-4-イル)- イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	4.32	347.0	348.0

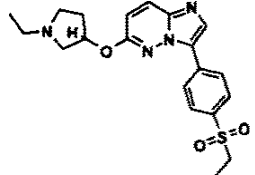
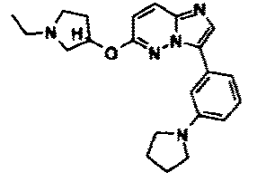
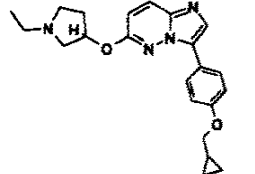
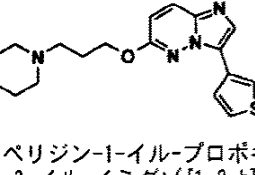
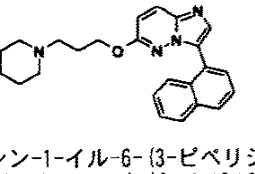
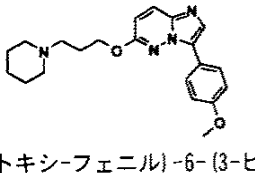
【0140】

【表 5 4】

実施例 番号	構造	保持時間 [分]	MW 理論値	MW 実測値
272	 3-ベンゾフラン-2-イル-6-(1-エチル- ピロリジン-3-イルオキシ)- イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	5.59	348.0	349.0
273	 6-(1-エチル-ピロリジン-3-イルオキシ)-3-p- トリル-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	4.85	322.0	323.0
274	 6-(1-エチル-ピロリジン-3-イルオキシ)-3- (3-フルオロ-フェニル)- イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	4.65	326.0	327.0
275	 3-(4-クロロ-フェニル)-6-(1-エチル- ピロリジン-3-イルオキシ)- イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	5.09	342.0	343.0
276	 6-(1-エチル-ピロリジン-3-イルオキシ)-3- (6-フルオロ-5-メチル-ピリジン-3-イル)- イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	4.44	341.0	342.0
277	 6-(1-エチル-ピロリジン-3-イルオキシ)-3- (2-トリフルオロメトキシ-フェニル)- イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	5.09	392.0	393.0

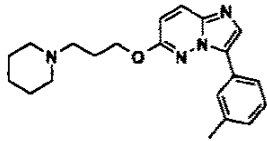
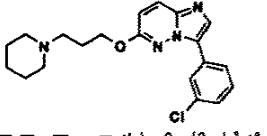
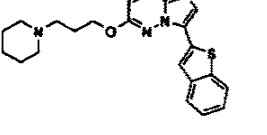
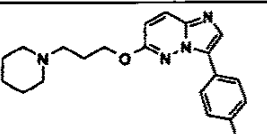
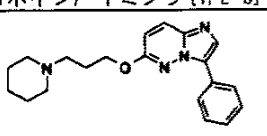
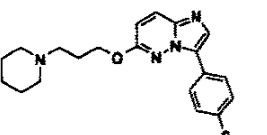
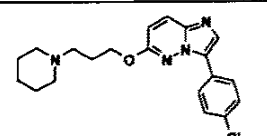
【0141】

【表 5 5】

実施例 番号	構造	保持時間 [分]	MW 理論値	MW 実測値
278	 3-(4-エタンスルホニル-フェニル)-6-(1-エチル-ピロリジン-3-イルオキシ)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	4.52	400.0	401.0
279	 6-(1-エチル-ピロリジン-3-イルオキシ)-3-(3-ピロリジン-1-イル-フェニル)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	5.02	377.0	378.0
280	 3-(4-シクロプロピルメトキシ-フェニル)-6-(1-エチル-ピロリジン-3-イルオキシ)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	5.39	378.0	379.0
281	 6-(3-ピペリジン-1-イル-プロポキシ)-3-チオフエン-3-イル-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	4.74	342.0	343.0
282	 3-ナフタレン-1-イル-6-(3-ピペリジン-1-イル-プロポキシ)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	5.4	386.0	387.0
283	 3-(4-メトキシ-フェニル)-6-(3-ピペリジン-1-イル-プロポキシ)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	4.97	366.0	367.0

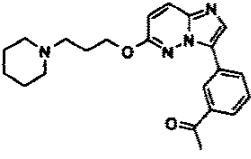
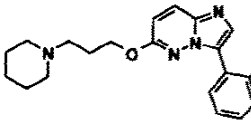
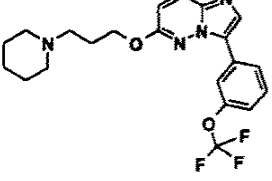
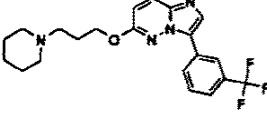
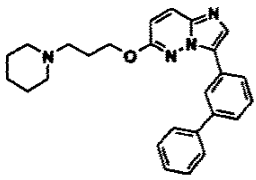
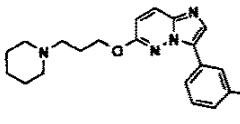
【0142】

【表 5 6】

実施例 番号	構造	保持時間 [分]	MW 理論値	MW 実測値
284	 6-(3-ピペリジン-1-イル-プロポキシ)-3- <i>m</i> - トリル-イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン	5.19	350.0	351.0
285	 3-(3-クロロ-フェニル)-6-(3-ピペリジン-1- イル-プロポキシ)-イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン	5.35	370.0	371.0
286	 3-ベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-2-イル-6-(3- ピペリジン-1-イル-プロポキシ)- イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン	5.8	392.0	393.0
287	 3-(4-フルオロ-フェニル)-6-(3-ピペリジン-1- イル-プロポキシ)-イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン	4.94	354.0	355.0
288	 3-フェニル-6-(3-ピペリジン-1-イル- プロポキシ)-イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン	4.84	336.0	337.0
289	 3-(4-メチルスルファニル-フェニル)-6- (3-ピペリジン-1-イル-プロポキシ)- イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン	5.4	382.0	383.0
290	 3-(4-クロロ-フェニル)-6-(3-ピペリジン-1- イル-プロポキシ)-イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン	5.35	370.0	371.0

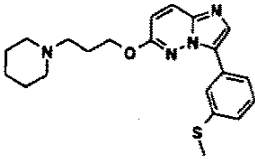
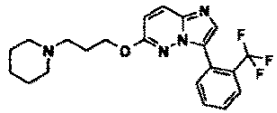
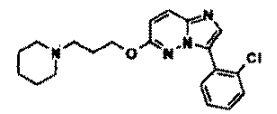
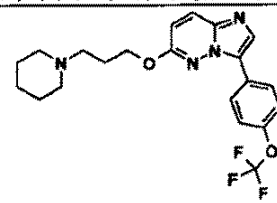
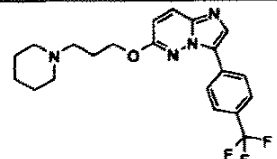
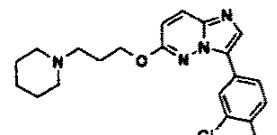
【0143】

【表 57】

実施例 番号	構造	保持時間 [分]	MW 理論値	MW 実測値
291	 1-{3-[6-(3-ピペリジン-1-イル-プロポキシ)- イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]- フェニル}-エタノン	4.72	378.0	379.0
292	 3-(2-メチルスルファニル-フェニル)-6- (3-ピペリジン-1-イル-プロポキシ)- イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	5.07	382.0	383.0
293	 6-(3-ピペリジン-1-イル-プロポキシ)-3- (3-トリフルオロメトキシ-フェニル)- イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	5.77	420.0	421.0
294	 6-(3-ピペリジン-1-イル-プロポキシ)-3-(3- トリフルオロメチル-フェニル)- イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	5.7	404.0	405.0
295	 3-ビフェニル-3-イル-6-(3-ピペリジン-1-イル- プロポキシ)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	5.92	412.0	413.0
296	 {3-[6-(3-ピペリジン-1-イル-プロポキシ)- イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]- フェニル}-メタノール	4.34	366.0	367.0

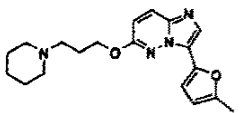
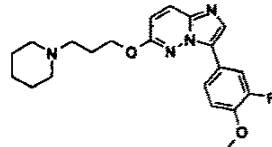
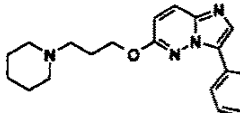
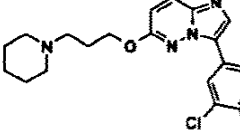
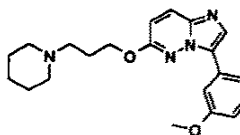
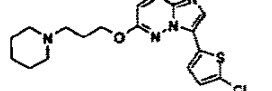
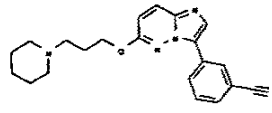
【0144】

【表 5 8】

実施例 番号	構造	保持時間 [分]	MW 理論値	MW 実測値
297	 3-(3-メチルスルファニル-フェニル)-6-(3-ピペリジン-1-イル-プロポキシ)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	5.37	382.0	383.0
298	 6-(3-ピペリジン-1-イル-プロポキシ)-3-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	5.27	404.0	405.0
299	 3-(2-クロロ-フェニル)-6-(3-ピペリジン-1-イル-プロポキシ)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	4.94	370.0	371.0
300	 6-(3-ピペリジン-1-イル-プロポキシ)-3-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	5.85	420.0	421.0
301	 6-(3-ピペリジン-1-イル-プロポキシ)-3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	5.78	404.0	405.0
302	 3-(3-クロロ-4-メチル-フェニル)-6-(3-ピペリジン-1-イル-プロポキシ)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	5.62	384.0	385.0

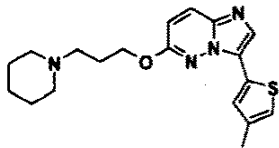
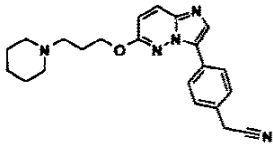
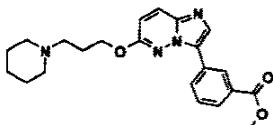
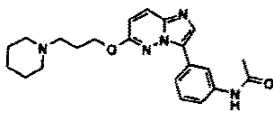
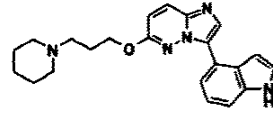
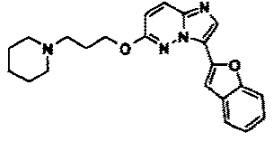
【0145】

【表 5 9】

実施例 番号	構造	保持時間 [分]	MW 理論値	MW 実測値
303	 3-(5-メチルフラン-2-イル)-6-(3-ピペリジン-1-イル-プロポキシ)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	4.17	340.0	341.0
304	 3-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-6-(3-ピペリジン-1-イル-プロポキシ)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	5.09	384.0	385.0
305	 6-(3-ピペリジン-1-イル-プロポキシ)-3-オ-トリル-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	4.99	350.0	351.0
306	 3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-(3-ピペリジン-1-イル-プロポキシ)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	5.47	388.0	389.0
307	 3-(3-メトキシフェニル)-6-(3-ピペリジン-1-イル-プロポキシ)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	4.92	366.0	367.0
308	 3-(5-クロロチオフェン-2-イル)-6-(3-ピペリジン-1-イル-プロポキシ)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	5.39	376.0	377.0
309	 3-[6-(3-ピペリジン-1-イル-プロポキシ)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]-ベンゾニトリル	4.89	361.0	362.0

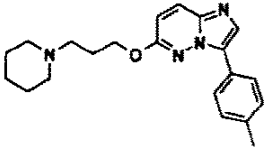
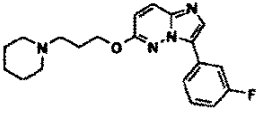
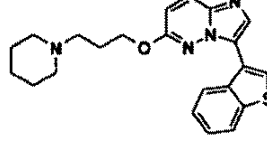
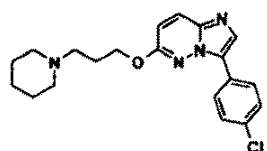
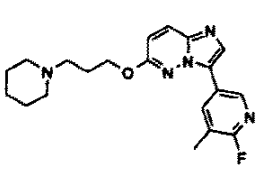
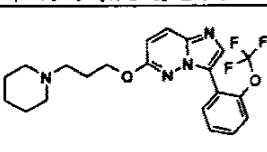
【0146】

【表 6 0】

実施例 番号	構造	保持時間 [分]	MW 理論値	MW 実測値
310	 3-(4-メチルチオフェン-2-イル)-6-(3-ピペリジン-1-イル-プロポキシ)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	5.19	356.0	357.0
311	 (4-[6-(3-ピペリジン-1-イル-プロポキシ)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]-フェニル)-アセトニトリル	4.7	375.0	376.0
312	 3-[6-(3-ピペリジン-1-イル-プロポキシ)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]-安息香酸メチルエステル	5.07	394.0	395.0
313	 N-[3-[6-(3-ピペリジン-1-イル-プロポキシ)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]-フェニル]-アセトアミド	4.4	393.0	394.0
314	 3-(1H-インドール-4-イル)-6-(3-ピペリジン-1-イル-プロポキシ)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	4.74	375.0	376.0
315	 3-ベンゾフラン-2-イル-6-(3-ピペリジン-1-イル-プロポキシ)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	5.78	376.0	377.0

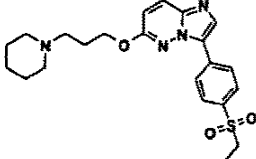
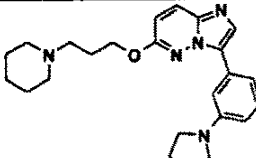
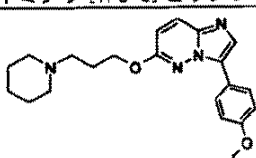
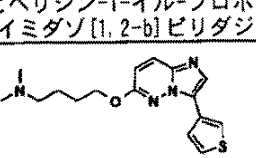
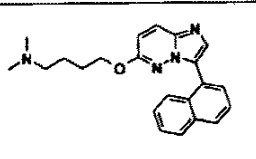
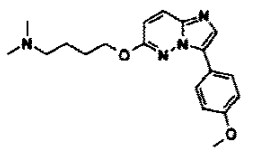
【0147】

【表 6 1】

実施例 番号	構造	保持時間 [分]	MW 理論値	MW 実測値
316	 6-(3-ピペリジン-1-イル-プロポキシ)-3-p- トリル-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	5.2	350.0	351.0
317	 3-(3-フルオロ-フェニル)-6-(3-ピペリジン-1- イル-プロポキシ)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	5.02	354.0	355.0
318	 3-ベンゾ[b]チオフェン-3-イル-6-(3- ピペリジン-1-イル-プロポキシ)- イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	5.37	392.0	393.0
319	 3-(4-クロロ-フェニル)-6-(3-ピペリジン-1- イル-プロポキシ)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	5.39	370.0	371.0
320	 3-(6-フルオロ-5-メチル-ピリジン-3-イル)-6- (3-ピペリジン-1-イル-プロポキシ)- イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	4.8	369.0	370.0
321	 6-(3-ピペリジン-1-イル-プロポキシ)-3- (2-トリフルオロメトキシ-フェニル)- イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	5.39	420.0	421.0

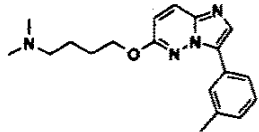
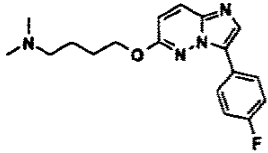
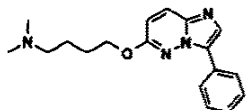
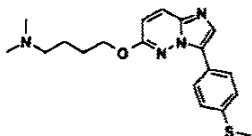
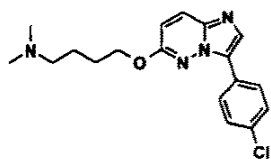
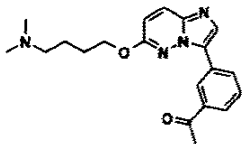
【0148】

【表 6 2】

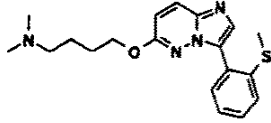
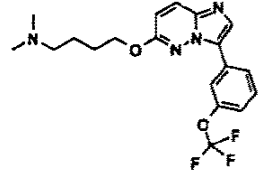
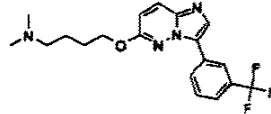
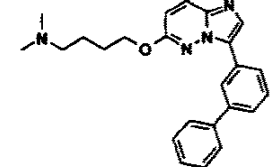
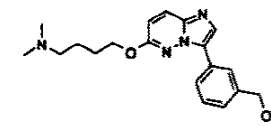
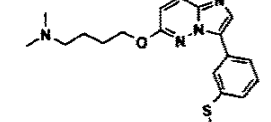
実施例 番号	構造	保持時間 [分]	MW 理論値	MW 実測値
322	 3-(4-エタンスルホニルフェニル)-6-(3-ピペリジン-1-イル-プロポキシ)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	4.8	428.0	429.0
323	 6-(3-ピペリジン-1-イル-プロポキシ)-3-(3-ピロリジン-1-イル-フェニル)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	5.37	405.0	406.0
324	 3-(4-シクロプロピルメトキシフェニル)-6-(3-ピペリジン-1-イル-プロポキシ)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	5.64	406.0	407.0
325	 ジメチル-[4-(3-チオフェン-3-イル-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イルオキシ)-ブチル]-アミン	4.59	316.0	317.0
326	 ジメチル-[4-(3-ナフタレン-1-イル-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イルオキシ)-ブチル]-アミン	5.17	360.0	361.0
327	 (4-[3-(4-メトキシフェニル)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イルオキシ]-ブチル)-ジメチル-アミン	4.87	340.0	341.0

【0149】

【表 6 3】

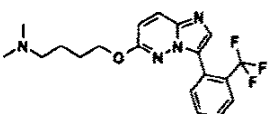
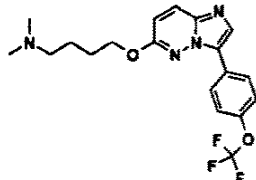
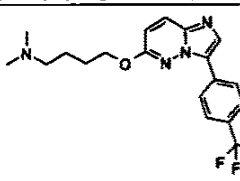
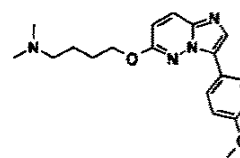
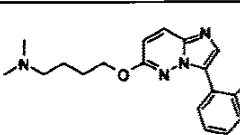
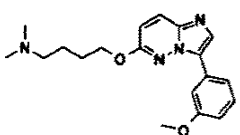
実施例 番号	構造	保持時間 [分]	MW 理論値	MW 実測値
328	 ジメチル-4-[3-(4-(3-m-トリル-イミダゾ[1,2-b] ピリダジン-6-イルオキシ)-ブチル)-アミン	5.09	324.0	325.0
329	 4-[3-(4-(4-フルオロ-フェニル)-イミダゾ[1,2-b] ピリダジン-6-イルオキシ)-ブチル]- ジメチル-アミン	4.9	328.0	329.0
330	 ジメチル-4-[3-(4-フェニル-イミダゾ[1,2-b] ピリダジン-6-イルオキシ)-ブチル]-アミン	4.74	310.0	311.0
331	 ジメチル-4-[3-(4-(4-メチルスルファニル- フェニル)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6- イルオキシ)-ブチル]-アミン	5.27	356.0	357.0
332	 4-[3-(4-(4-クロロ-フェニル)-イミダゾ[1,2-b] ピリダジン-6-イルオキシ)-ブチル]- ジメチル-アミン	5.17	344.0	345.0
333	 1-[3-[6-(4-ジメチルアミノ-ブトキシ)- イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]- フェニル]-エタノン	4.67	352.0	353.0

【表 6 4】

実施例 番号	構造	保持時間 [分]	MW 理論値	MW 実測値
334	 ジメチル-4-[3-(2-メチルスルファニル- フェニル)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6- イルオキシ]-ブチル-アミン	4.97	356.0	357.0
335	 ジメチル-4-[3-(3-トリフルオロメトキシ- フェニル)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6- イルオキシ]-ブチル-アミン	5.6	394.0	395.0
336	 ジメチル-4-[3-(3-トリフルオロメトキシ- フェニル)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6- イルオキシ]-ブチル-アミン	5.4	378.0	379.0
337	 [4-(3-ビフェニル-3-イル-イミダゾ[1,2-b] ピリダジン-6-イルオキシ)-ブチル]- ジメチル-アミン	5.89	386.0	387.0
338	 {3-[6-(4-ジメチルアミノ-ブトキシ)- イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]-フェニル}- メタノール	4.22	340.0	341.0
339	 ジメチル-4-[3-(3-メチルスルファニル- フェニル)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6- イルオキシ]-ブチル-アミン	5.24	356.0	357.0

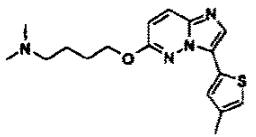
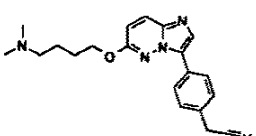
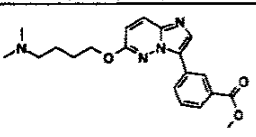
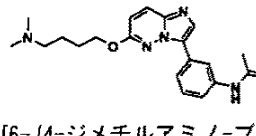
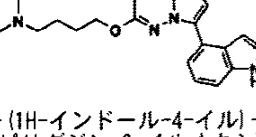
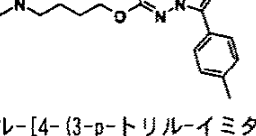
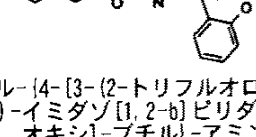
【0151】

【表 6 5】

実施例 番号	構造	保持時間 [分]	MW 理論値	MW 実測値
340	 ジメチル-[4-[3-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イルオキシ]-ブチル]-アミン	5.07	378.0	379.0
341	 ジメチル-[4-[3-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イルオキシ]-ブチル]-アミン	5.7	394.0	395.0
342	 ジメチル-[4-[3-(トリフルオロメチル-フェニル)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イルオキシ]-ブチル]-アミン	5.6	378.0	379.0
343	 [4-[3-(3-フルオロ-4-メトキシ-フェニル)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イルオキシ]-ブチル]-ジメチル-アミン	4.99	358.0	359.0
344	 ジメチル-[4-[3-(2-トリル-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イルオキシ)-ブチル]-アミン	4.89	324.0	325.0
345	 [4-[3-(3-メトキシ-フェニル)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イルオキシ]-ブチル]-ジメチル-アミン	4.9	340.0	341.0

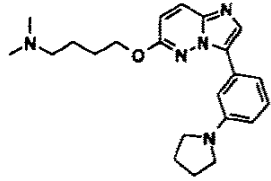
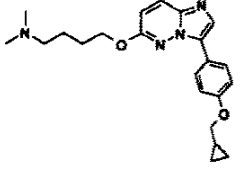
【0152】

【表 6 6】

実施例 番号	構造	保持時間 [分]	MW 理論値	MW 実測値
346	 ジメチル-4-[3-(4-メチル-チオフェン-2-イル)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イルオキシ]-ブチル-アミン	5.09	330.0	331.0
347	 4-[6-(4-ジメチルアミノ-ブトキシ)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]-フェニル]-アセトニトリル	4.59	349.0	350.0
348	 3-[6-(4-ジメチルアミノ-ブトキシ)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]-安息香酸メチルエステル	4.95	368.0	369.0
349	 N-(3-[6-(4-ジメチルアミノ-ブトキシ)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]-フェニル)-アセトアミド	4.2	367.0	368.0
350	 4-[3-(1H-インドール-4-イル)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イルオキシ]-ブチル-ジメチル-アミン	4.65	349.0	350.0
351	 ジメチル-4-[3-(3-ピリル-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イルオキシ)-ブチル]-アミン	5.09	324.0	325.0
352	 ジメチル-4-[3-(2-トリフルオロメトキシ-フェニル)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イルオキシ]-ブチル-アミン	5.35	394.0	395.0

【0153】

【表 6 7】

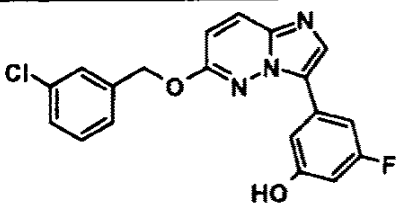
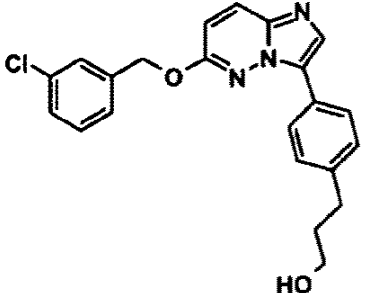
実施例 番号	構造	保持時間 [分]	MW 理論値	MW 実測値
353	 ジメチル-4-[3-[(3-ピロリジン-1-イル-フェニル)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イルオキシ]-ブチル]-アミン	5.17	379.0	380.0
354	 4-[3-[(4-シクロプロピルメトキシ-フェニル)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イルオキシ]-ブチル]-ジメチルアミン	5.62	380.0	381.0

【0154】

以下のものを、記載した様式により調製する：

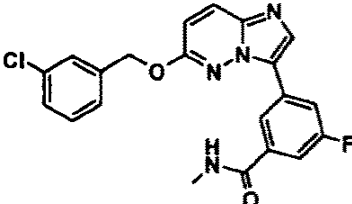
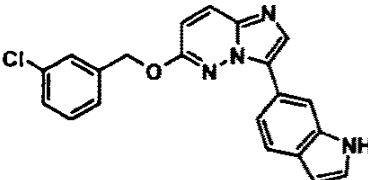
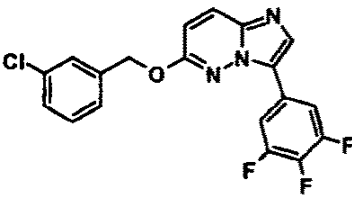
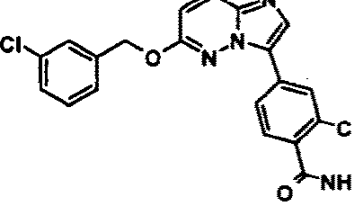
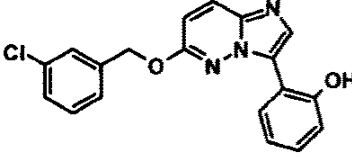
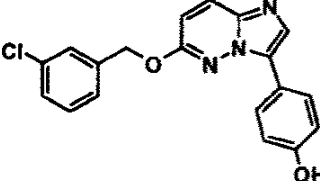
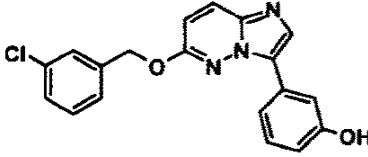
【0155】

【表 6 8】

実施例 番号	構造	保持時間 [分]	MW 理論値	MW 実測値
355		7.51	369	370
356		7.03	393	394

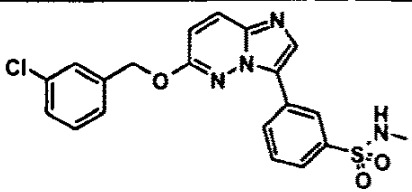
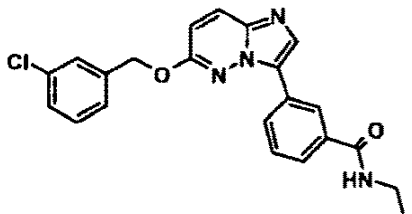
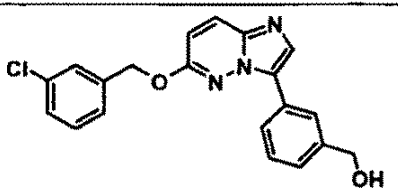
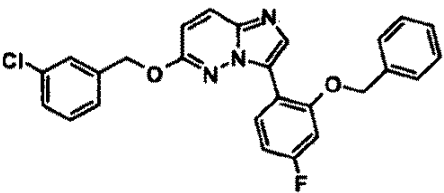
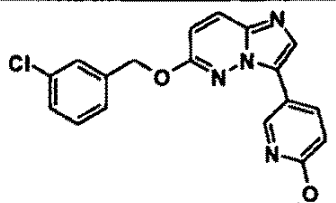
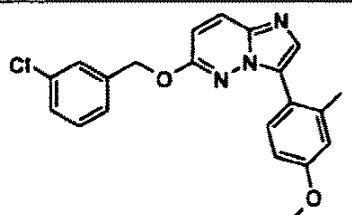
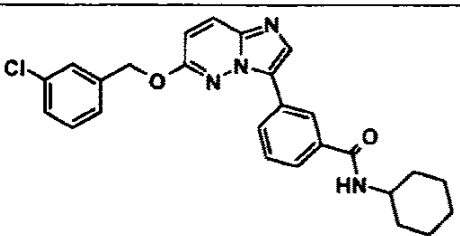
【0156】

【表 6 9】

357		7.56	410	411
358		7.5	374	375
359		10.16	389	390
340		6.92	413	413
341		7.01	351	352
342		6.85	351	352
343		7.04	351	352

【 0 1 5 7 】

【表 7 0】

344		7.56	428	429
345		7.07	406	407
346		6.83	365	366
347		8.87	459	460
348		7.68	366	367
349		7.67	379	380
350		8.48	460	461

【 0 1 5 8 】

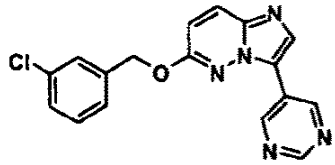
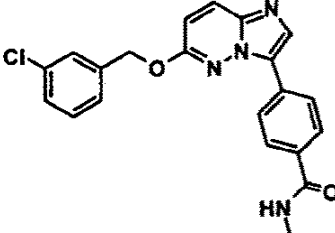
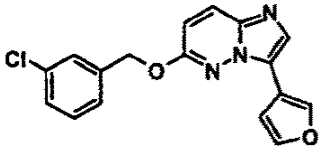
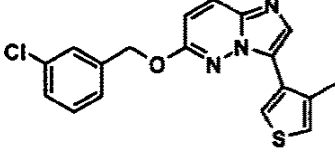
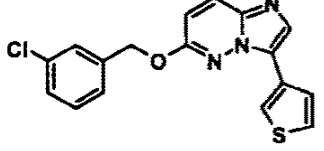
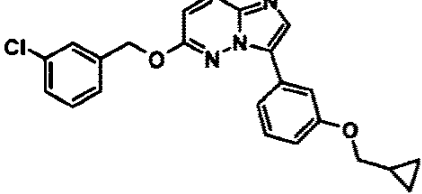
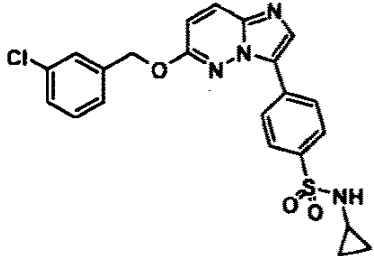
10

20

30

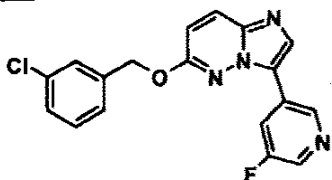
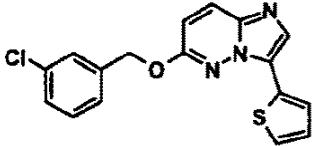
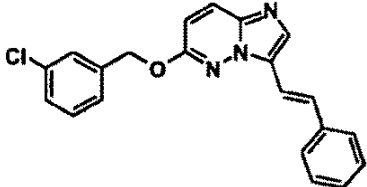
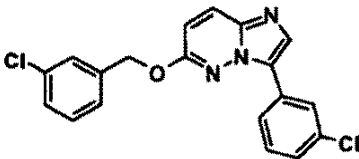
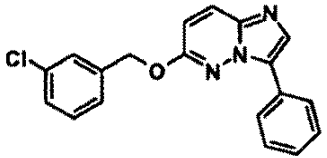
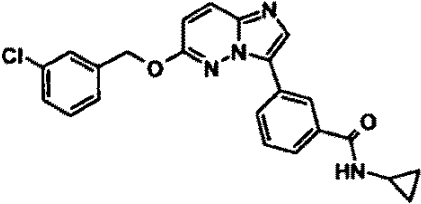
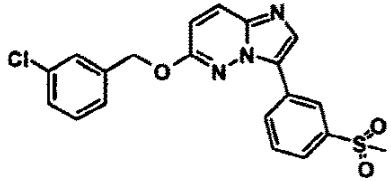
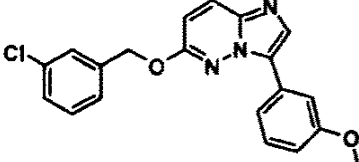
40

【表 7 1】

351		9.68	337	338
352		6.72	392	393
353		7.73	325	326
354		7.95	355	356
355		8.01	341	342
356		8.98	405	406
357		8.02	454	455

【 0 1 5 9 】

【表 7 2】

358		8.38	354	355
359		9.7	341	342
360		8.99	361	362
361		9.5	370	370
362		8.02	335	336
363		7.25	418	419
364		7.71	413	414
365		8.13	365	366

【0160】

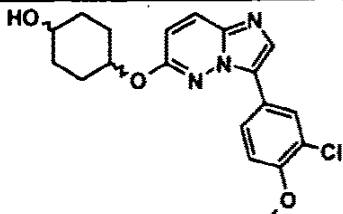
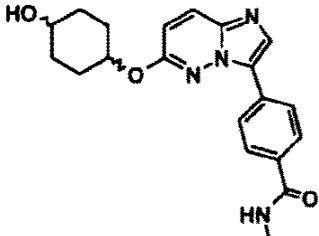
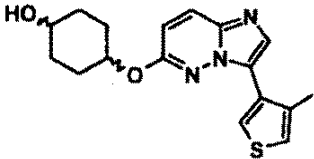
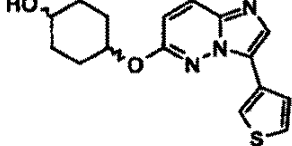
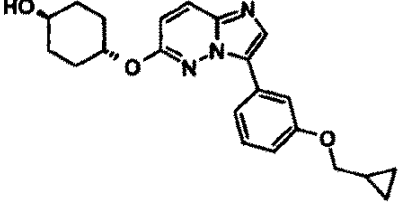
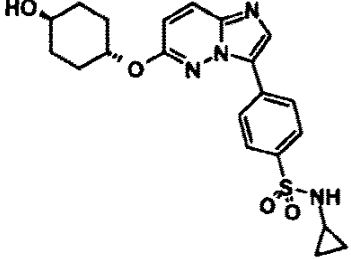
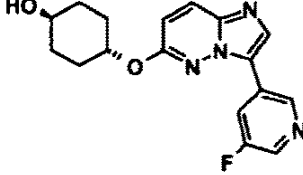
10

20

30

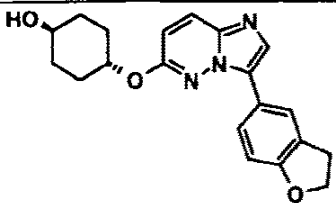
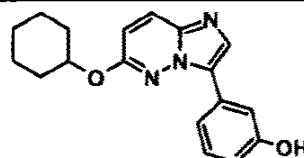
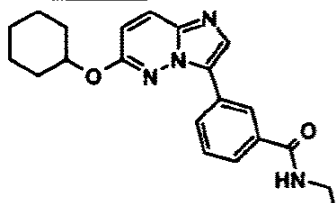
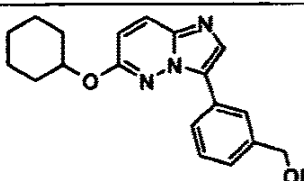
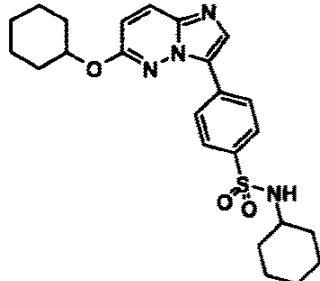
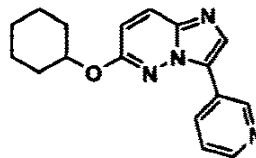
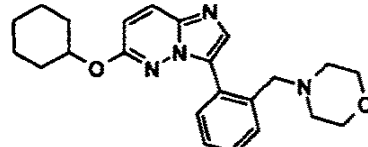
40

【表 7 3】

366		5.98	373	374
367		4.66	366	367
368		5.56	329	330
369		5.43	315	316
370		6.29	379	380
371		5.51	428	429
372		4.91	328	329

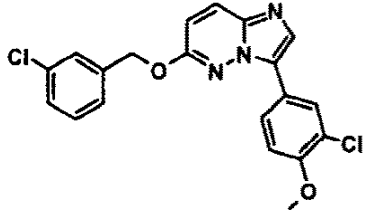
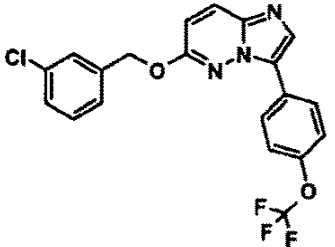
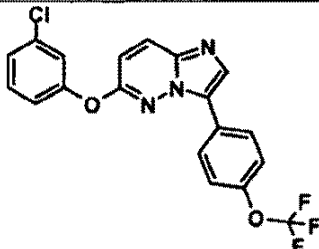
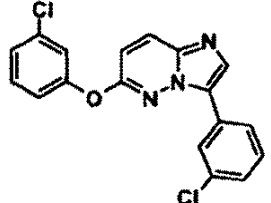
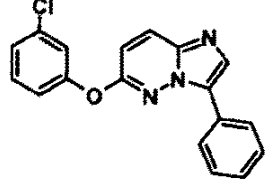
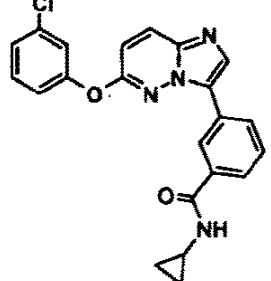
【0161】

【表 7 4】

373		5.37	351	352
374		6.61	309	310
375		6.64	364	365
376		6.4	323	324
377		8.71	454	455
378		5.83	294	295
379		5.29	392	393

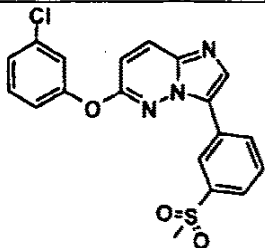
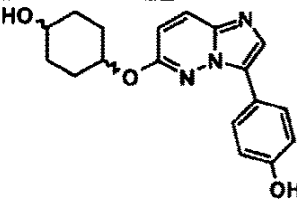
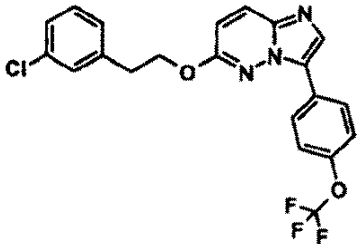
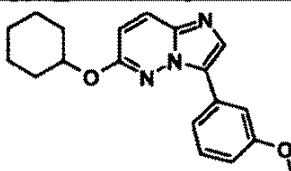
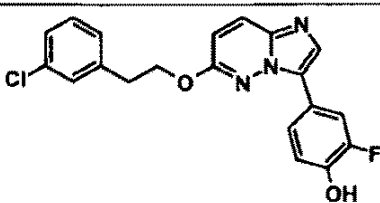
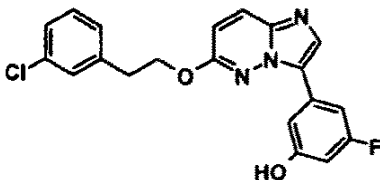
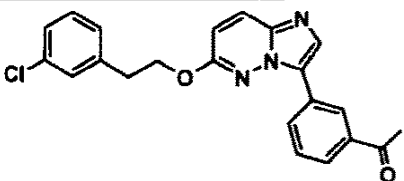
【 0 1 6 2 】

【表 7 5】

380		8.59	400	400
381		9.63	419	420
382		11.19	405	406
383		11.01	356	356
384		9.48	321	322
385		7.86	404	405

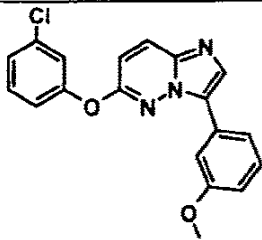
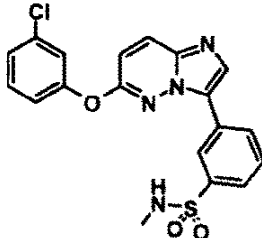
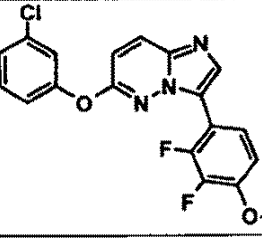
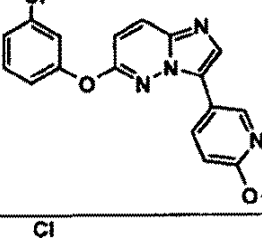
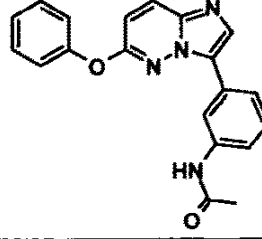
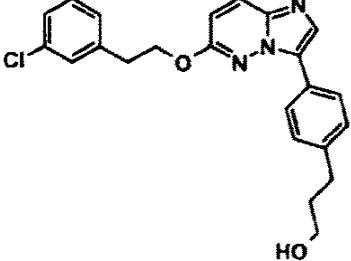
【0163】

【表 7 6】

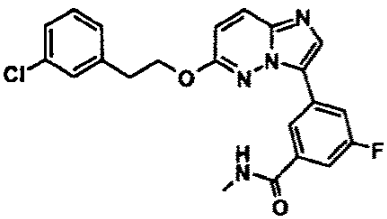
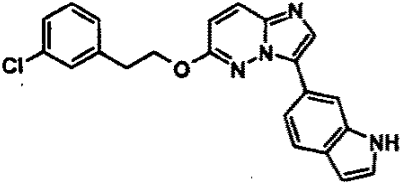
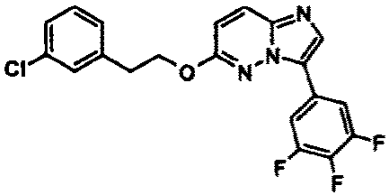
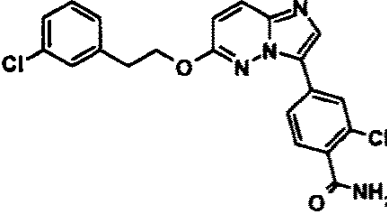
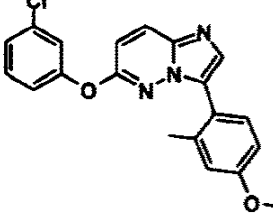
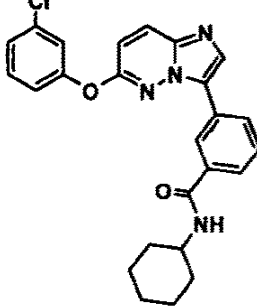
386		8.2	399	400
387		4.7	325	326
388		10.32	433	434
389		7.88	323	324
390		7.27	383	384
391		8.02	383	384
392		8.66	391	392

【0164】

【表 7 7】

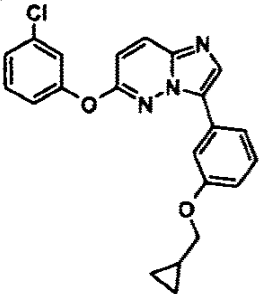
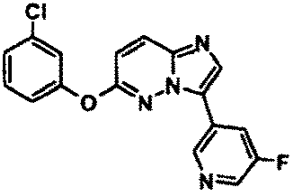
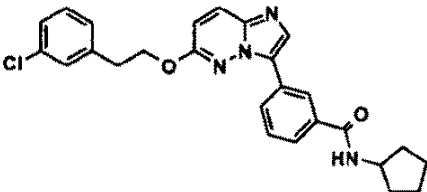
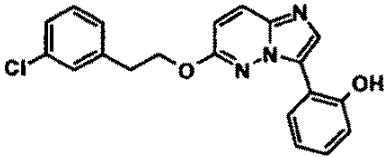
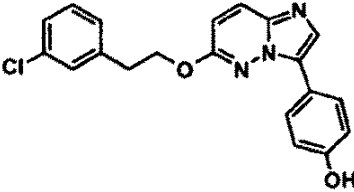
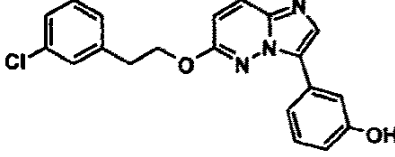
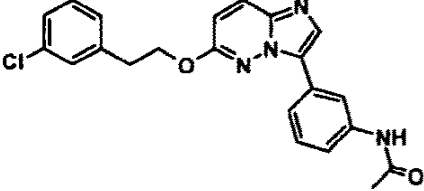
393		9.52	351	352
394		8.25	414	415
395		10.18	387	388
396		9.16	352	353
397		7.03	378	379
398		7.22	407	408

【表 7 8】

399		8.14	424	425
400		7.58	388	389
401		10.97	403	404
402		7.47	427	427
403		8.18	365	366
404		9.63	446	447

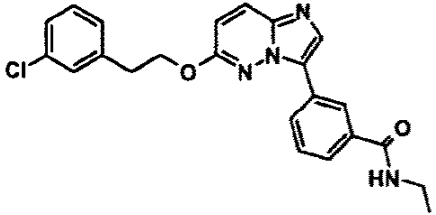
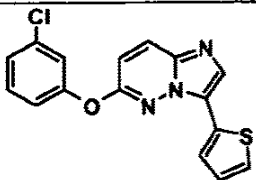
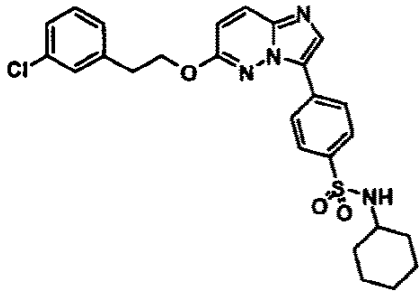
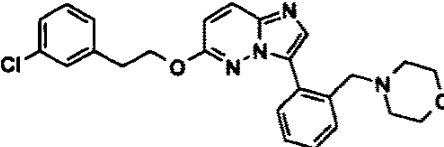
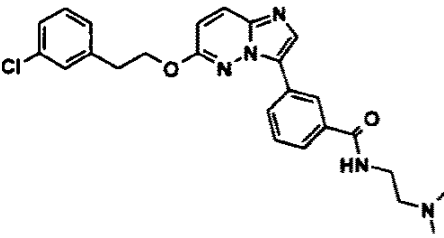
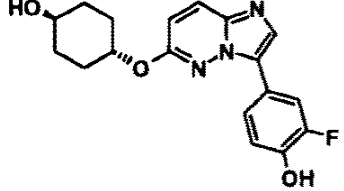
【 0 1 6 6 】

【表 7 9】

405		10.55	391	392
406		9.17	340	341
407		8.68	460	461
408		6.86	365	366
409		6.73	365	366
410		7.16	365	366
411		6.98	406	407

【0167】

【表 8 0】

412		7.47	420	421
413		9.77	327	328
414		9.83	511	511
415		5.7	448	449
416		5.58	463	464
417		4.93	343	344

【 0 1 6 8】

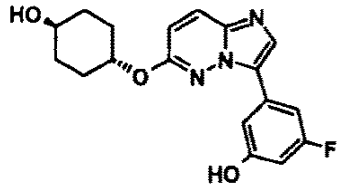
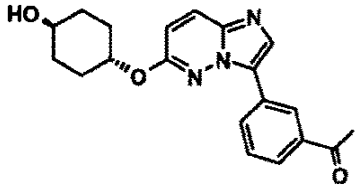
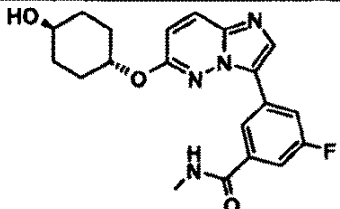
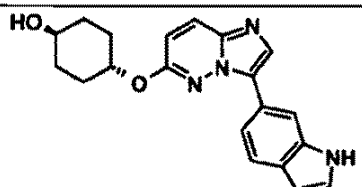
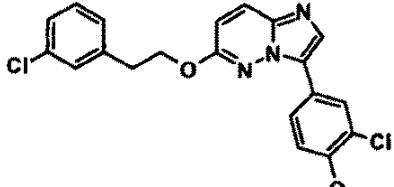
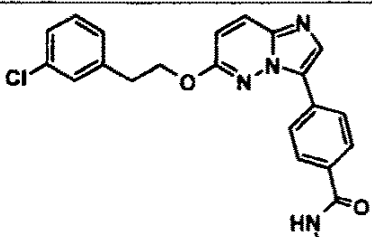
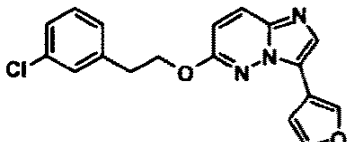
10

20

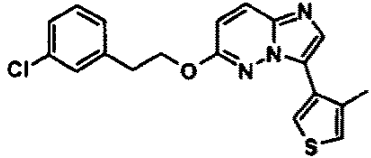
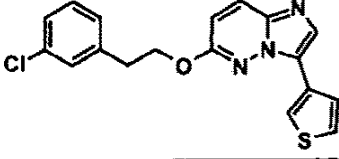
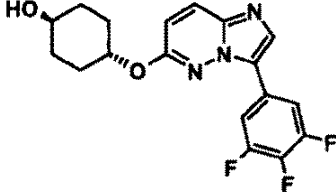
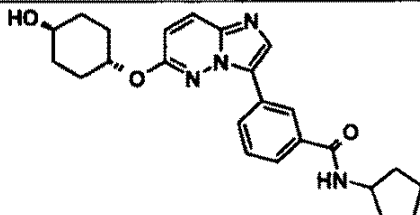
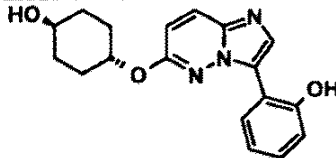
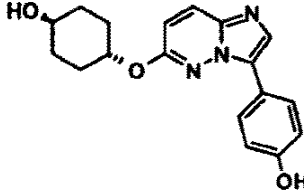
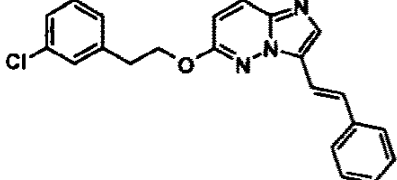
30

40

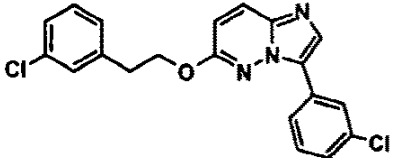
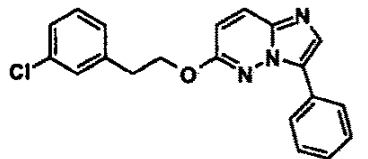
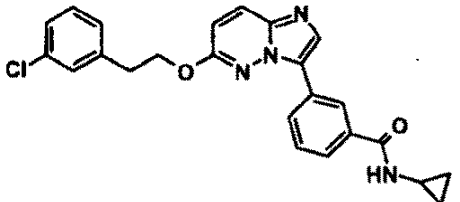
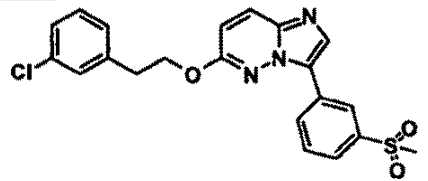
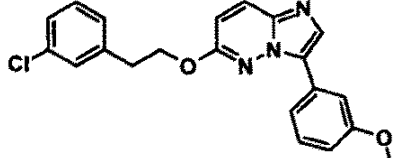
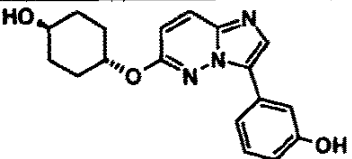
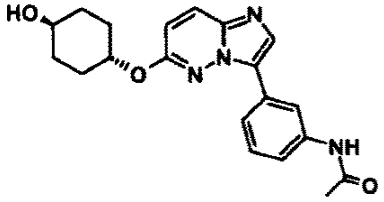
【表 8 1】

418		5.13	343	344
419		5.14	351	352
420		4.96	384	385
421		5.38	348	349
422		9.36	414	414
423		7.09	406	407
424		8.1	339	340

【表 8 2】

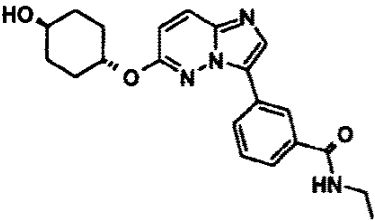
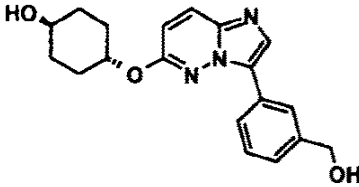
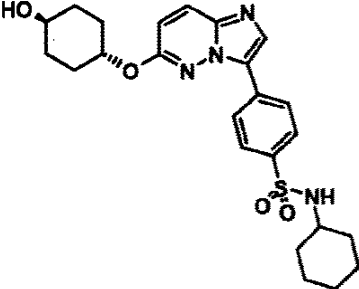
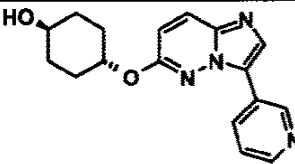
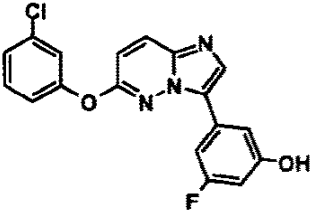
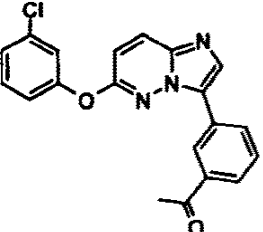
425		8.53	369	370
426		8.65	355	356
427		6.62	363	364
428		5.53	420	421
429		4.81	325	326
430		4.76	325	326
431		9.73	375	376

【表 8 3】

432		10.61	384	384
433		8.77	349	350
434		7.52	432	433
435		8.17	427	428
436		8.93	379	380
437		4.83	325	326
438		4.58	366	367

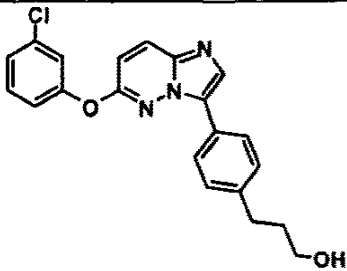
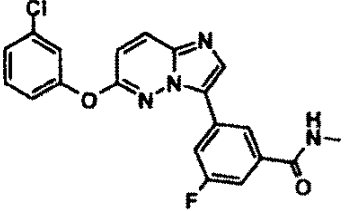
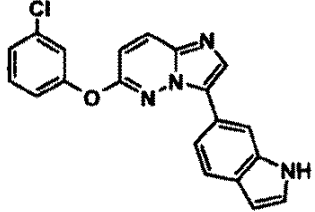
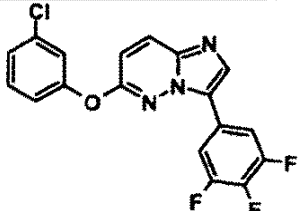
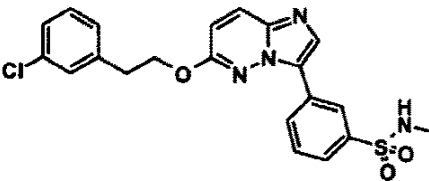
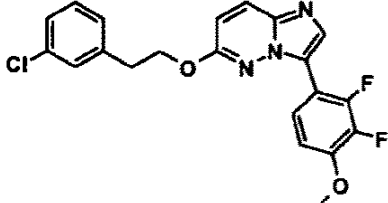
【0171】

【表 8 4】

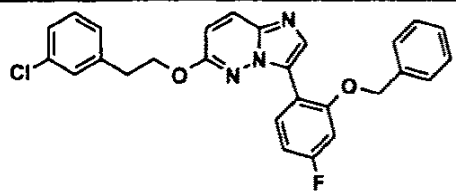
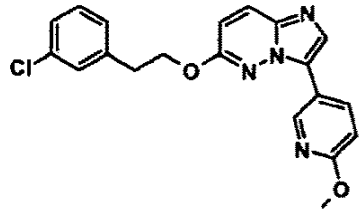
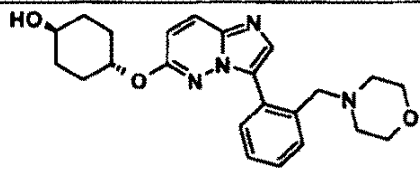
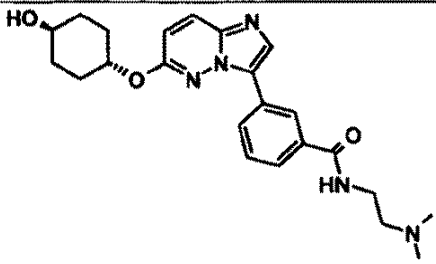
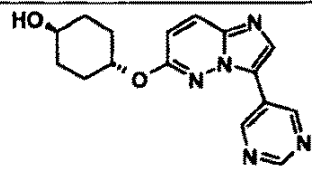
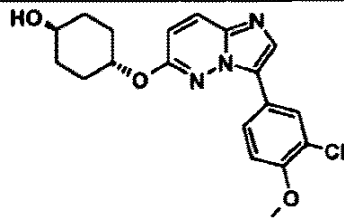
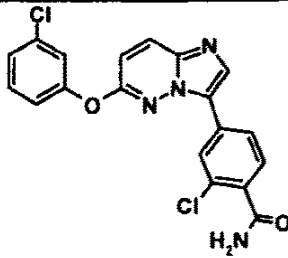
439		4.76	380	381
440		4.7	339	340
441		6.58	470	471
442		4.0	310	311
443		8.27	355	356
444		8.96	363	364

【0 1 7 2】

【表 8 5】

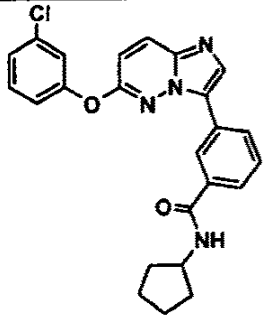
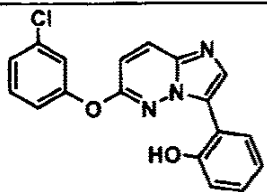
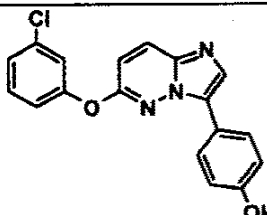
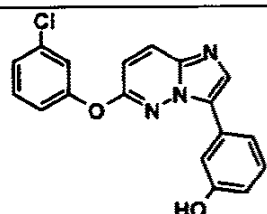
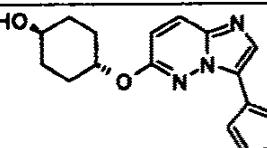
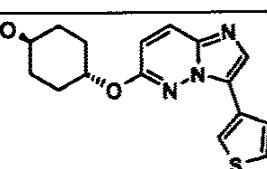
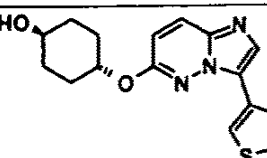
445		7.55	379	380
446		8.18	396	397
447		8.08	360	361
448		11.26	375	376
449		7.92	442	443
450		9.41	415	416

【表 8 6】

451		9.13	473	474
452		8.54	380	381
453		4.02	408	409
454		4.13	423	424
455		4.31	311	312
456		5.78	373	374
457		7.4	399	399

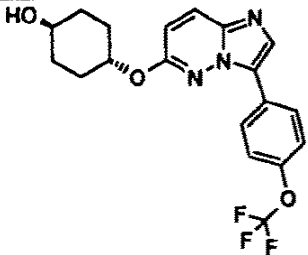
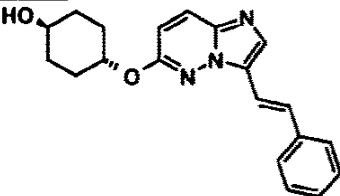
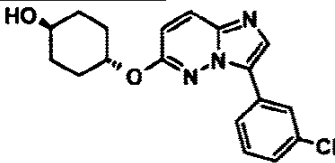
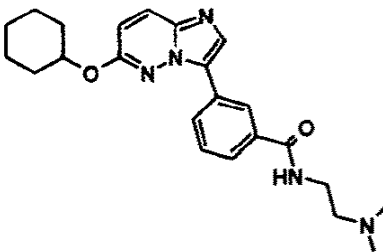
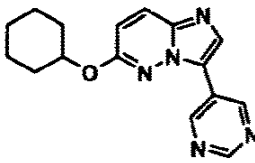
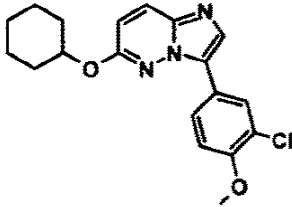
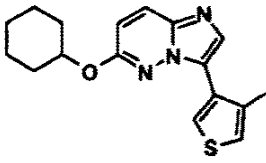
【 0 1 7 4 】

【表 8 7】

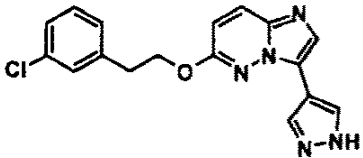
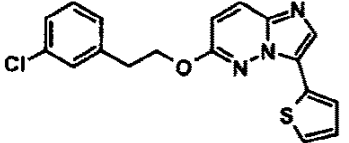
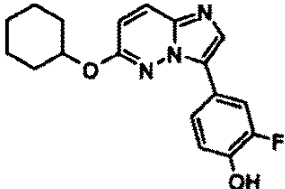
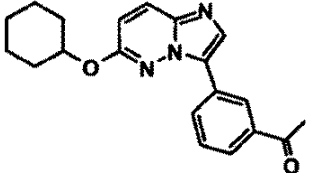
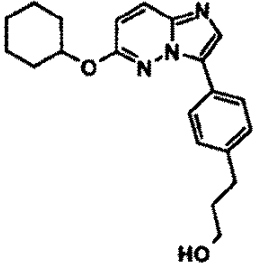
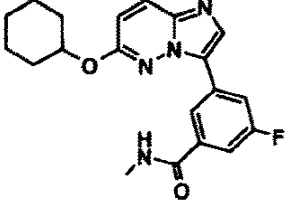
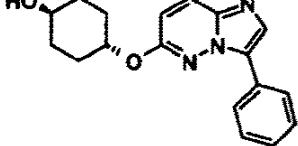
458		9.35	432	433
459		6.82	337	338
460		6.92	337	338
461		7.51	337	338
462		4.9	299	300
463		5.38	329	330
464		5.12	315	316

【0175】

【表 8 8】

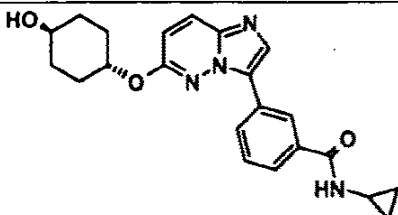
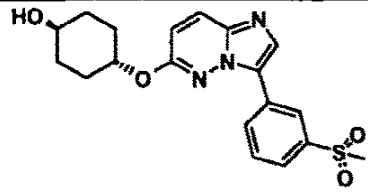
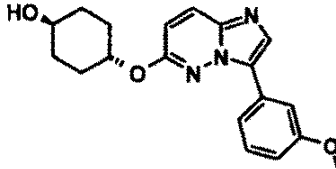
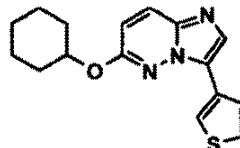
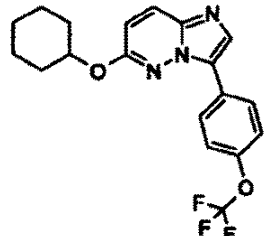
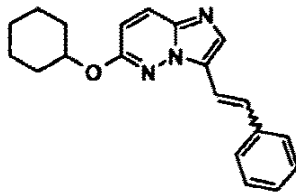
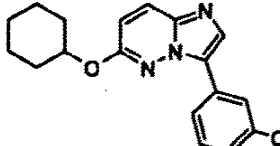
465		6.42	393	394
466		6.05	335	336
467		6.08	343	344
468		5.28	407	408
469		6.66	295	296
470		8.45	357	358
471		7.79	313	314

【表 8 9】

472		6.26	339	340
473		9.86	355	356
474		6.66	327	328
475		7.47	335	336
476		6.6	351	352
477		7.04	368	369
478		5.23	309	310

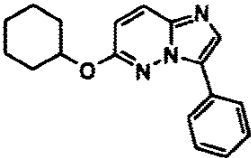
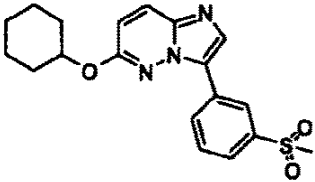
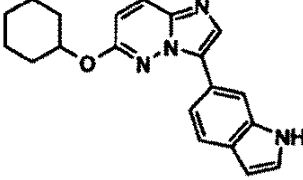
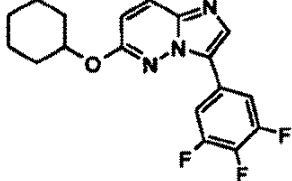
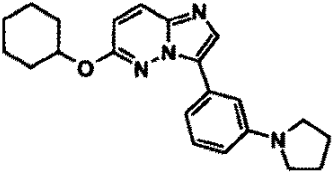
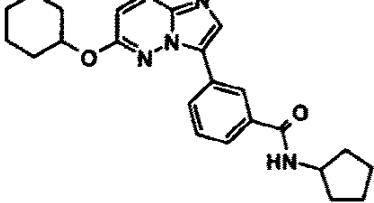
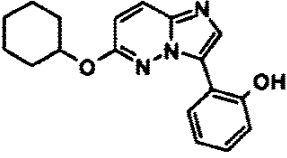
【 0 1 7 7 】

【表 90】

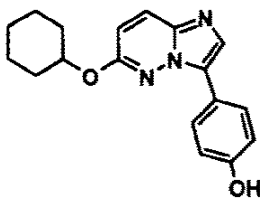
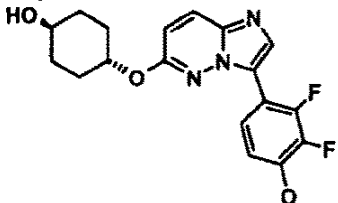
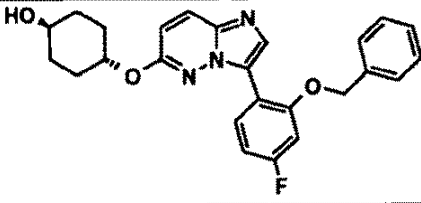
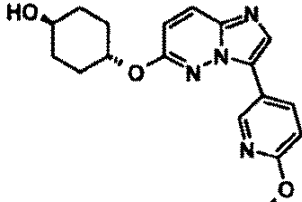
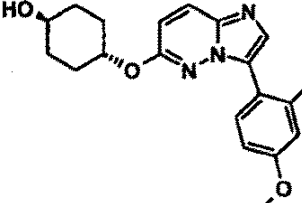
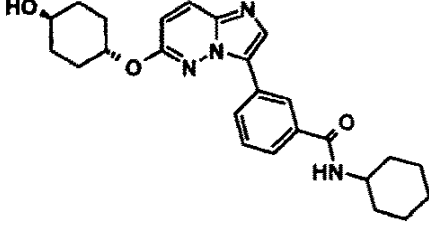
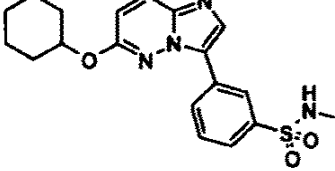
479		4.82	392	393
480		5.0	387	388
481		5.48	339	340
482		7.77	299	300
483		9.24	377	378
484		8.75	319	320
485		9.61	327	328

【0178】

【表 9 1】

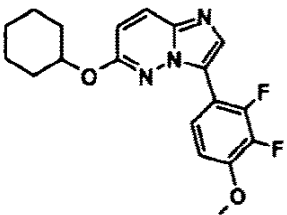
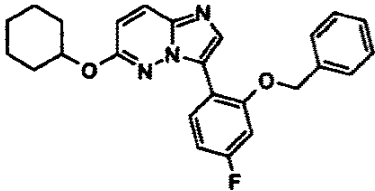
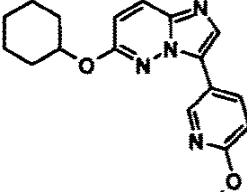
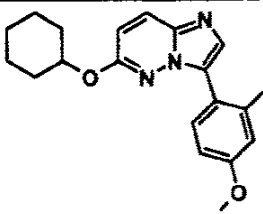
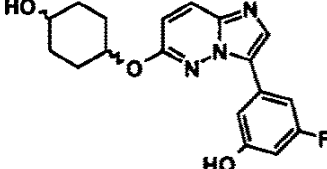
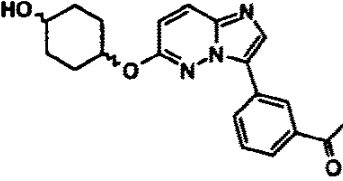
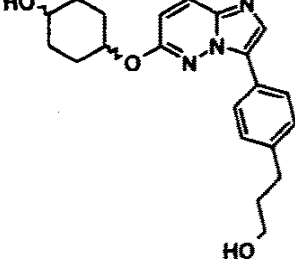
486		7.82	293	294
487		7.05	371	372
488		7.23	332	333
489		10.36	347	348
490		8.69	362	363
491		7.5	404	405
492		6.67	309	310

【表 9 2】

493		6.51	309	310
494		5.84	375	376
495		6.57	433	434
496		4.96	340	341
497		5.35	353	354
498		5.88	434	435
499		6.95	386	387

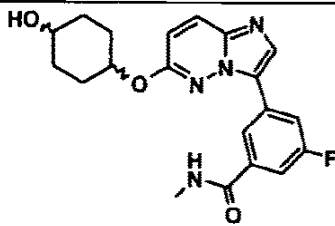
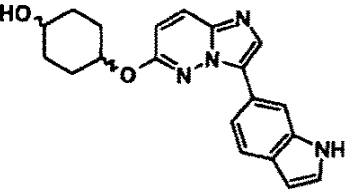
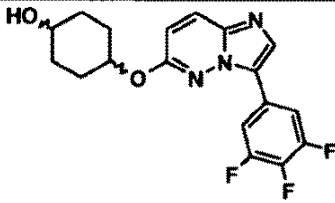
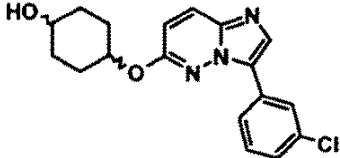
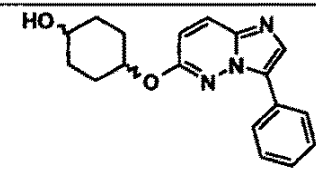
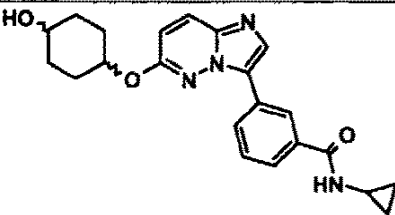
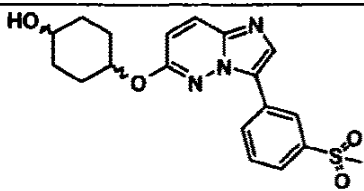
【0180】

【表 9 3】

500		0.0	359	360
501		8.58	417	418
502		7.43	324	325
503		7.37	337	338
504		5.22	343	344
505		5.26	351	352
506		4.98	367	368

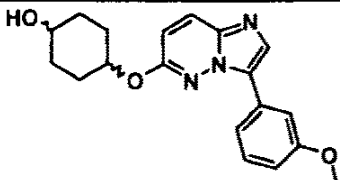
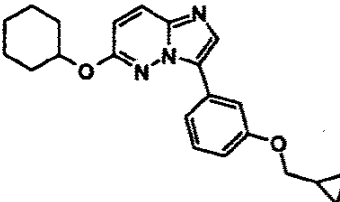
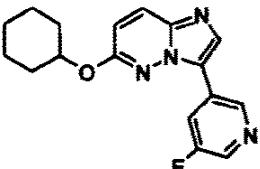
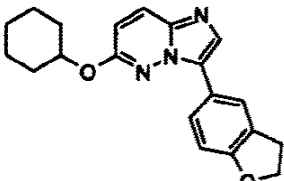
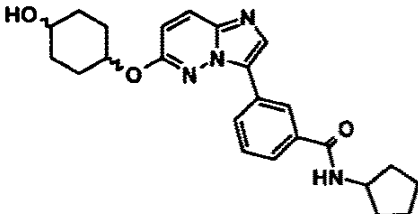
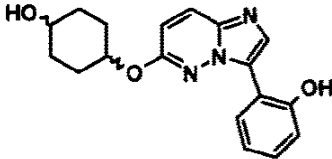
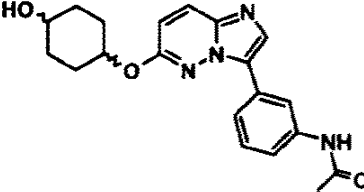
【0181】

【表 9 4】

507		4.99	384	385
508		5.6	348	349
509		6.62	363	364
510		6.16	343	344
511		5.51	309	310
512		4.94	392	393
513		4.93	387	388

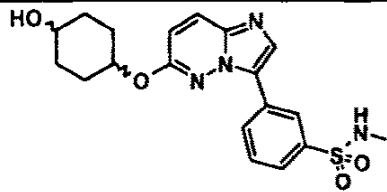
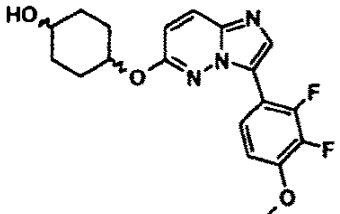
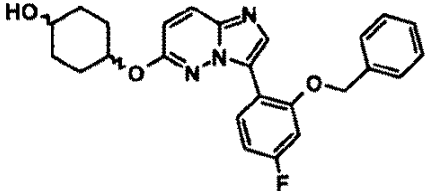
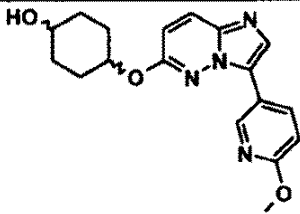
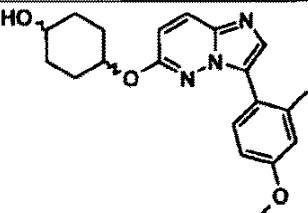
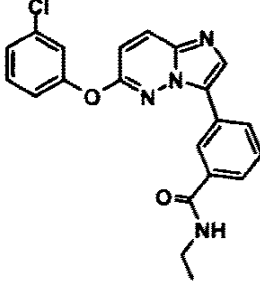
【 0 1 8 2 】

【表 9 5】

514		5.59	339	340
515		8.86	363	364
516		8.11	312	313
517		7.47	335	336
518		5.68	420	421
519		4.78	325	326
520		4.77	366	367

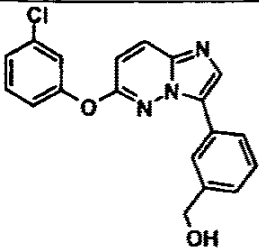
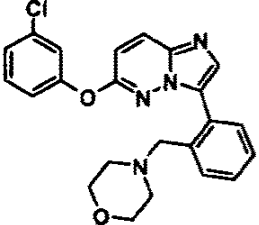
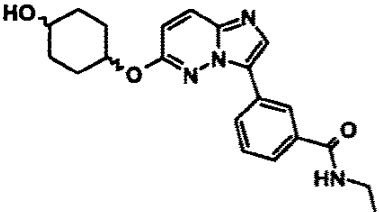
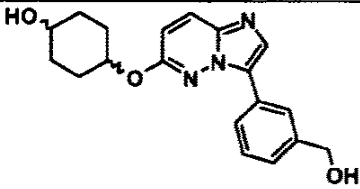
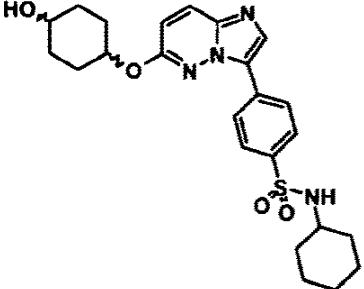
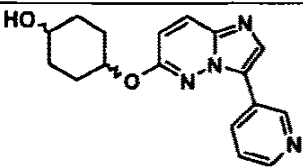
【 0 1 8 3 】

【表 9 6】

521		5.08	402	403
522		5.94	375	376
523		6.55	433	434
524		5.09	340	341
525		5.67	353	354
526		7.71	392	393

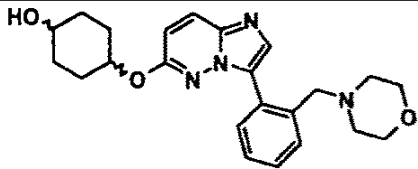
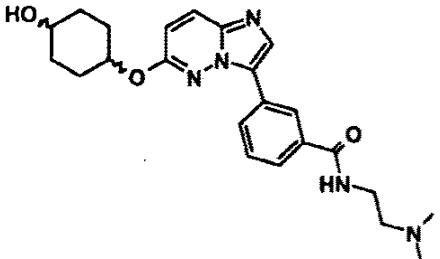
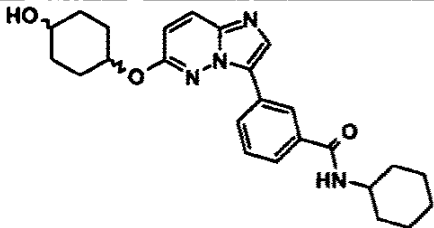
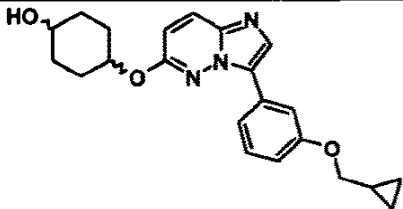
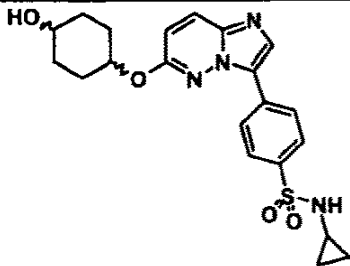
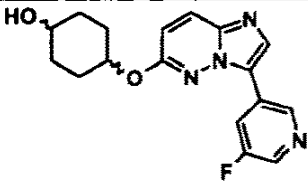
【0184】

【表 9 7】

527		7.18	351	352
528		5.25	420	421
529		4.82	380	381
530		4.62	339	340
531		6.45	470	471
532		4.06	310	311

【 0 1 8 5 】

【表 9 8】

533		3.96	408	409
534		4.02	423	424
535		5.98	434	435
536		6.33	379	380
537		5.47	428	429
538		4.97	328	329

【0186】

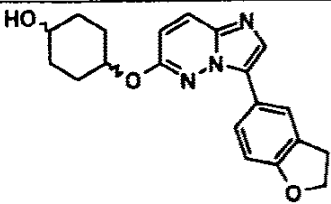
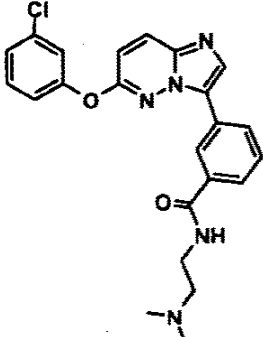
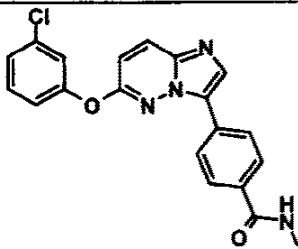
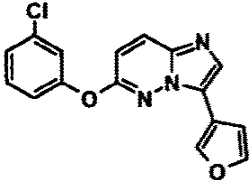
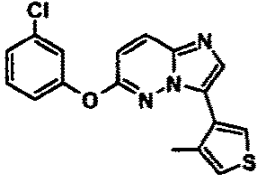
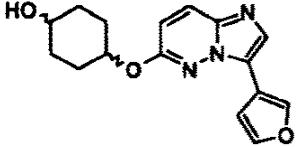
10

20

30

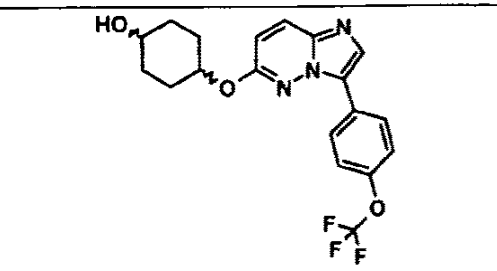
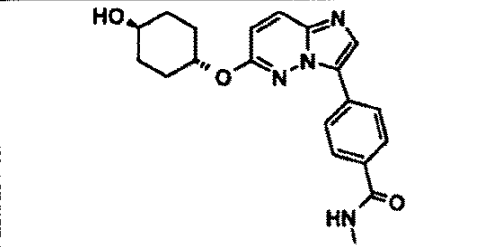
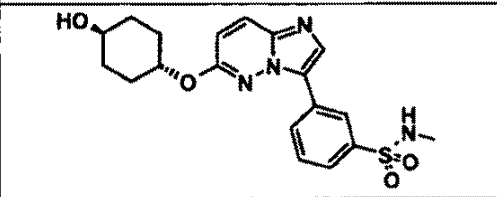
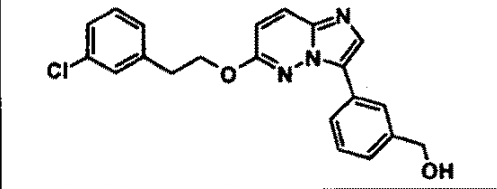
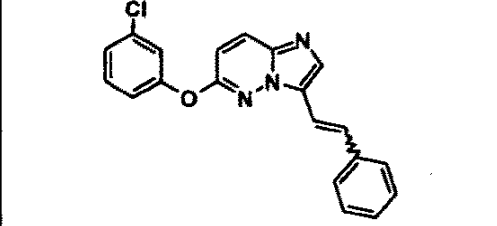
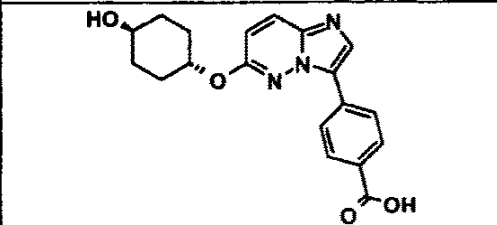
40

【表 9 9】

539		5.38	351	352
540		5.29	435	436
541		7.39	378	379
542		9.08	311	312
543		9.46	341	342
544		5.18	299	300

【 0 1 8 7 】

【表 100】

545		6.61	393	394
546		4.61	366	367
547		5.0	402	403
548		6.98	379	380
549		11.07	347	348
550		4.92	353	354

【0188】

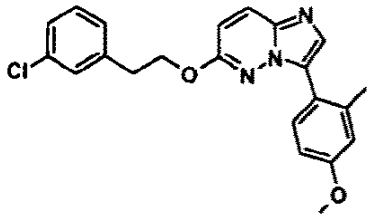
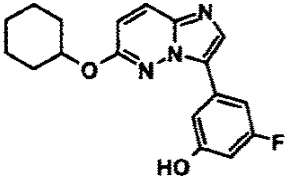
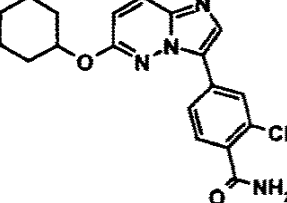
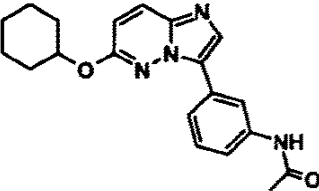
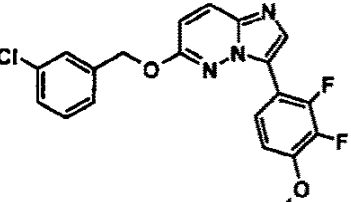
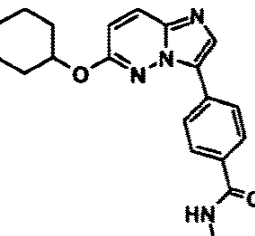
10

20

30

40

【表 101】

551		7.77	393	394
552		7.18	327	328
553		6.42	370	371
554		6.32	350	351
555		8.8	401	402
556		6.17	350	351

【0189】

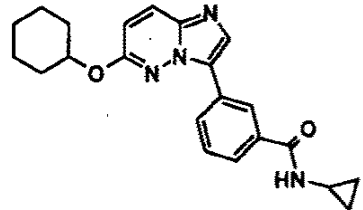
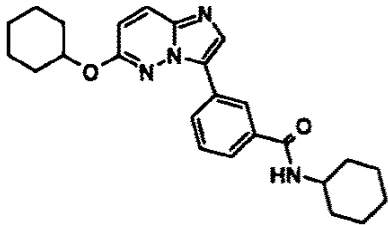
10

20

30

40

【表 102】

557		6.56	376	377
558		7.93	418	419

10

【0190】

変形B

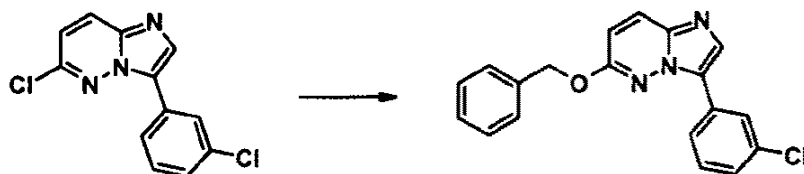
最終化合物を調製するためのこの変形は、例えば、自動合成装置により、並列合成を用いて同様におこなわれ得る。

20

実施例559：6-ベンジルオキシ-3-（3-クロロフェニル）イミダゾ [1,2-b] ピリダジン

【0191】

【化14】



30

【0192】

12mg (0.26mmol) の水素化ナトリウム（流動パラフィン中に60%）を、保護ガス雰囲気下、2mlのTHF中に懸濁させる。次に、0.5mlのTHF中、0.031mlのベンジルアルコール（0.3mmol）を加える。15分後に、47mg (0.15mmol) の6-クロロ-3-（3-クロロフェニル）イミダゾ [1,2-b] ピリダジンを加える。反応混合物を、12時間振盪する。

【0193】

半飽和塩化ナトリウム水溶液の添加に続いて、得られた混合物を酢酸エチルで抽出する。有機相を別に取り分け、そして、溶媒を留去する。このように得られた未精製の生成物を、調製用HPLCによって精製する。20mg (40%) の所望の生成物を得る。

40

【0194】

精製した生成物のHPLC-MS（分析用）：

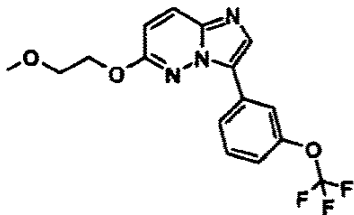
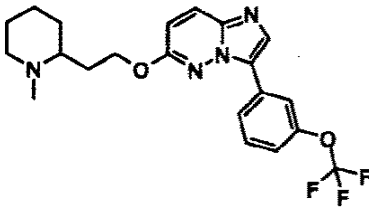
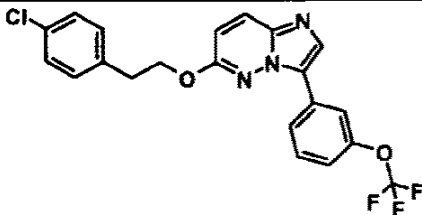
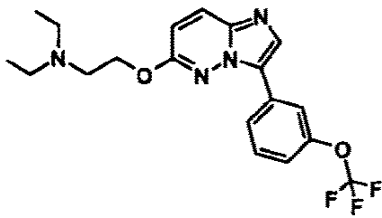
（検出：UV=254nm；カラム：Purospher STAR RP18e、125×4mm、5μ（Merck KgGa, Darmstadt）；溶出液：A：H₂O/0.1%のTFA、B：CH₃CN/0.1%のTFA、グラジエント：10分のうちに5-95%のB；流速：1ml/分）：

生成物の保持時間=8.66分；生成物のMS：m/z=355（[M+H⁺]）。

以下のものを、同じように調製した：

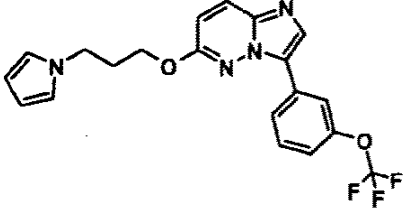
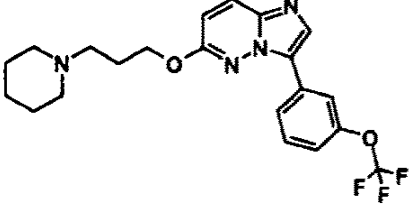
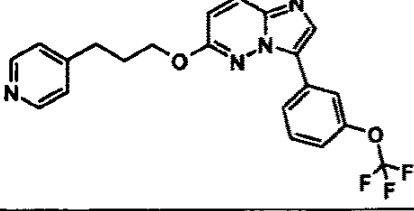
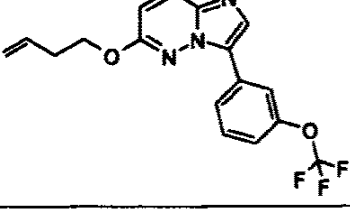
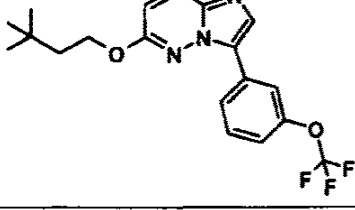
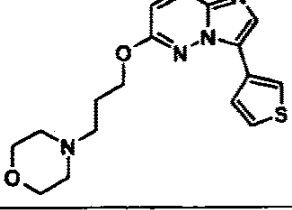
【0195】

【表 103】

実施例 番号	構造	保持時間 [分]	MW 理論値	MW 実測値
560		7.22	353	354
561		5.75	420	421
562		9.77	433	434
563		5.64	394	395

【0196】

【表 104】

564		8.45	402	403
565		5.8	420	421
566		5.81	414	415
567		8.61	349	350
568		10.24	379	380
569		4.26	344	345

【0197】

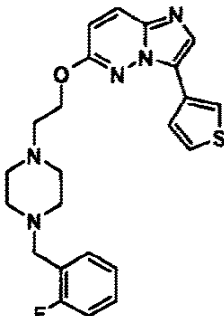
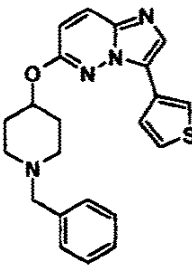
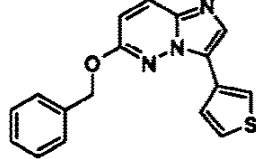
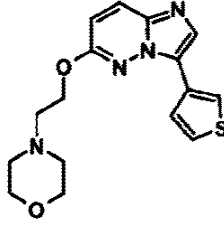
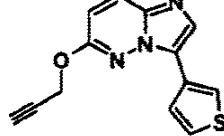
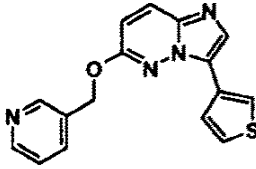
10

20

30

40

【表 105】

570		4.97	437	438
571		5.17	390	391
572		7.46	307	308
573		4.17	330	331
574		6.22	255	256
575		4.4	308	309

【0198】

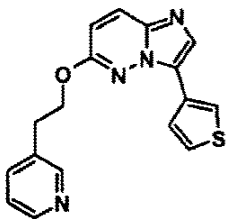
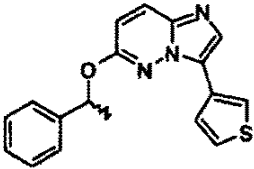
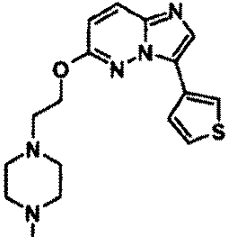
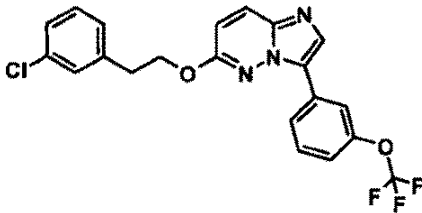
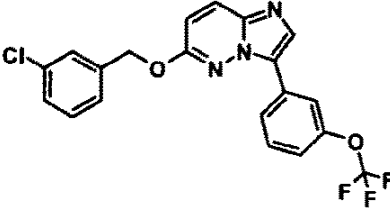
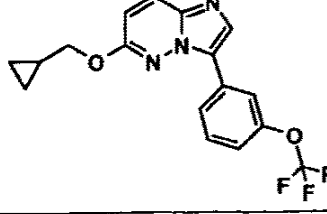
10

20

30

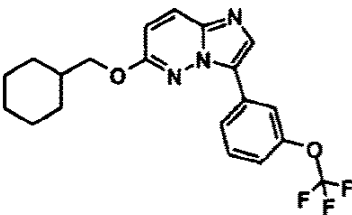
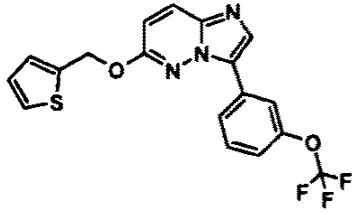
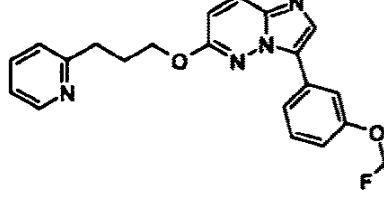
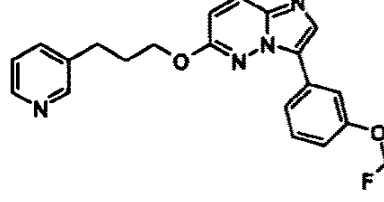
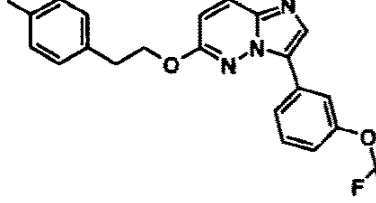
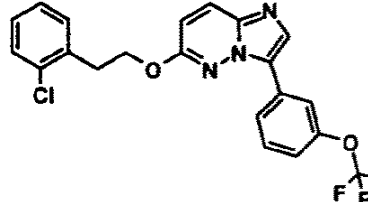
40

【表 106】

576		4.64	322	323
577		7.51	321	322
578		4.11	343	344
579		9.85	433	434
580		9.74	419	420
581		8.45	349	350

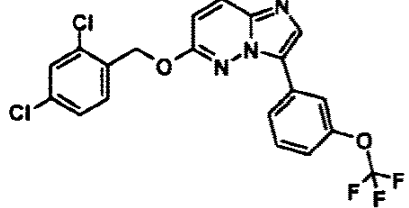
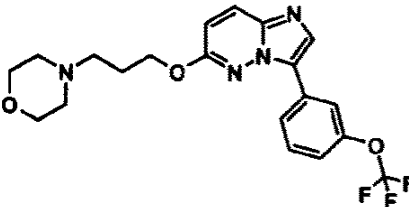
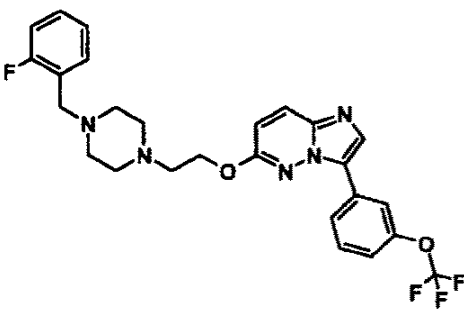
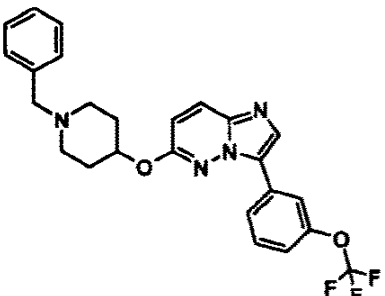
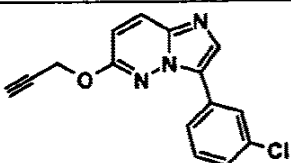
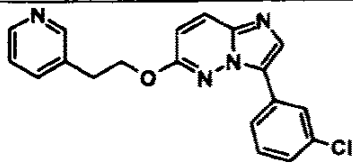
【0199】

【表 107】

582		10.8	391	392
583		8.82	391	392
584		0	414	415
585		5.73	414	415
586		9.8	413	414
587		9.96	433	434

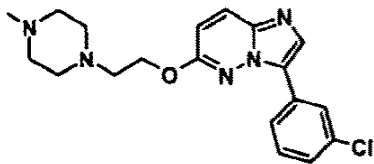
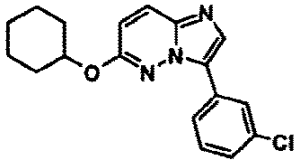
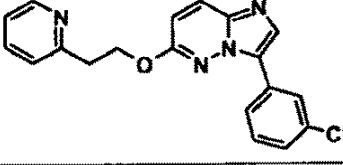
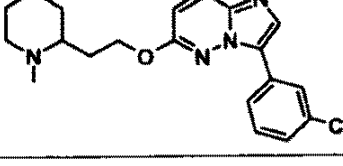
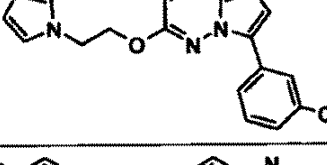
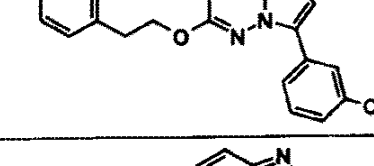
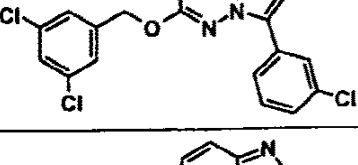
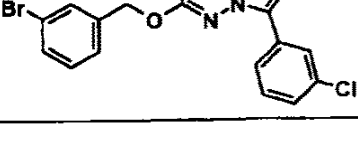
【0200】

【表 108】

588		10.72	454	454
589		5.47	422	423
590		5.92	515	516
591		6.22	468	469
592		7.27	283	284
593		5.34	350	351

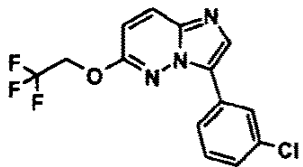
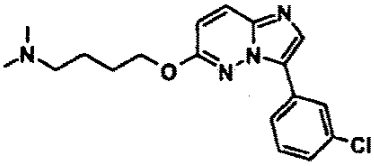
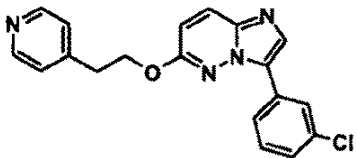
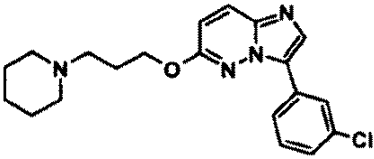
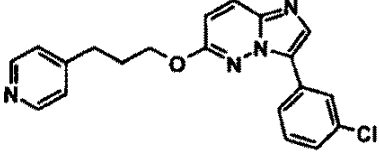
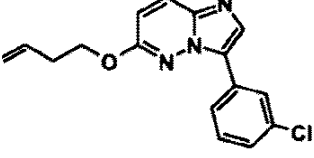
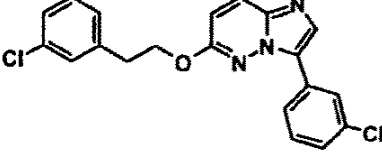
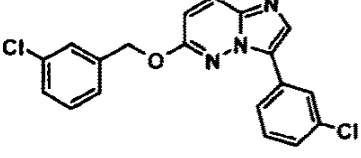
【0201】

【表 109】

594		4.65	371	372
595		10.58	327	328
596		5.1	350	351
597		5.31	370	371
598		55	339	340
599		9.58	384	384
600		10.17	404	404
601		9.41	414	414

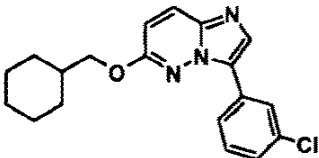
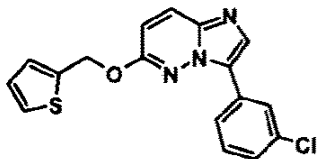
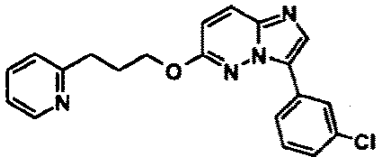
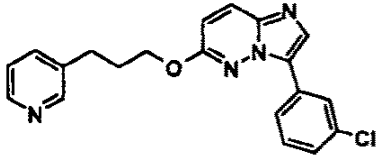
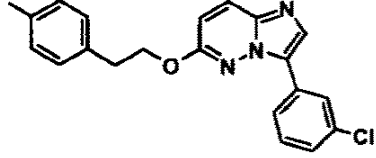
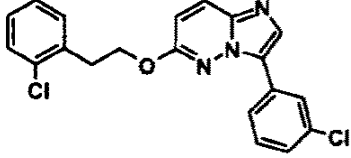
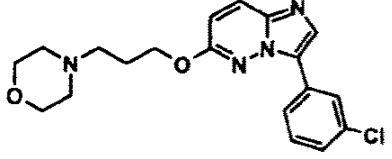
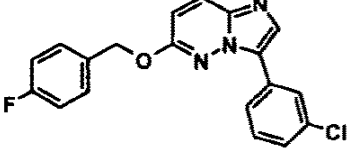
【 0 2 0 2 】

【表 1 1 0】

602		8.43	327	328
603		5.12	344	345
604		5.2	350	351
605		5.39	370	371
606		5.3	364	365
607		8.21	299	300
608		9.56	384	384
609		9.27	370	370

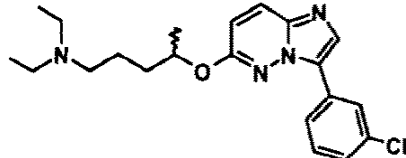
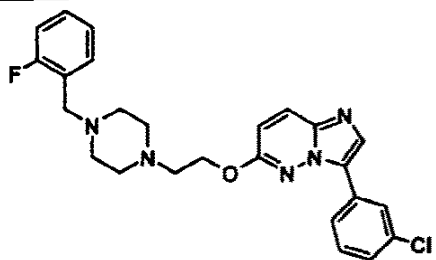
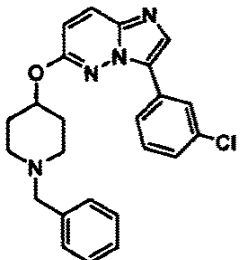
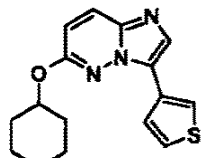
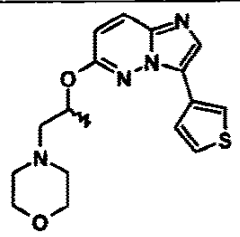
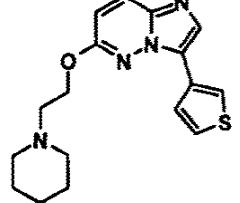
【 0 2 0 3】

【表 1 1 1】

610		10.6	341	342
611		8.39	341	342
612		5.26	364	365
613		5.36	364	365
614		9.55	363	364
615		9.45	384	384
616		5.1	372	373
617		8.71	353	354

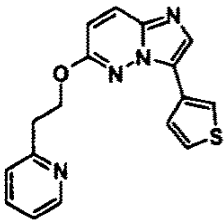
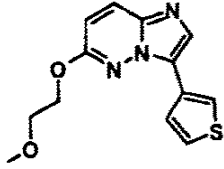
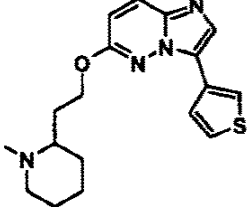
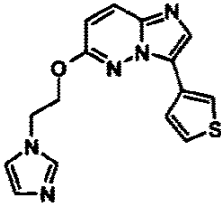
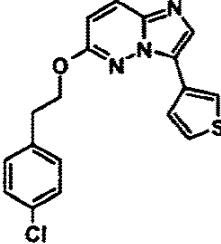
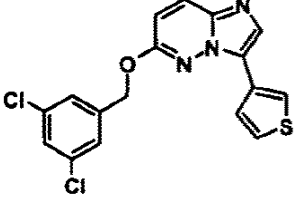
【 0 2 0 4】

【表 1 1 2】

618		5.61	386	387
619		5.57	465	466
620		5.91	418	419
621		8	299	300
622		4.54	344	345
623		4.47	328	329

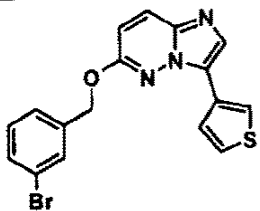
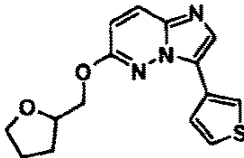
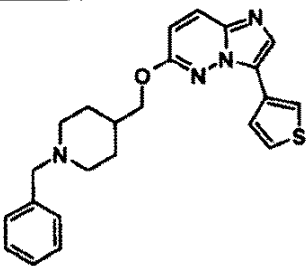
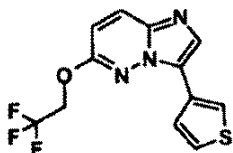
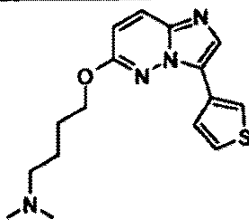
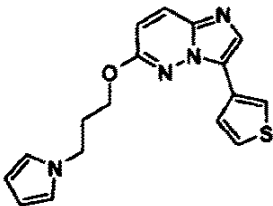
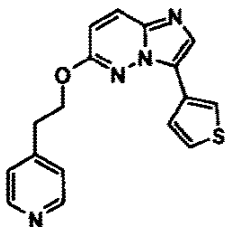
【0 2 0 5】

【表 1 1 3】

624		4.44	322	323
625		5.8	275	276
626		4.81	342	343
627		4.32	311	312
628		8.17	355	356
629		8.76	376	376

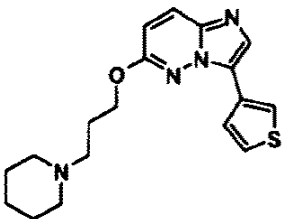
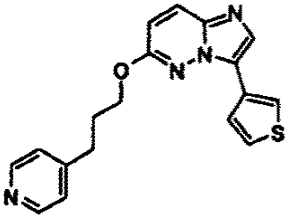
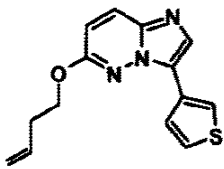
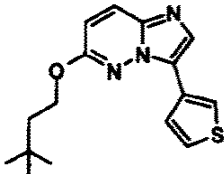
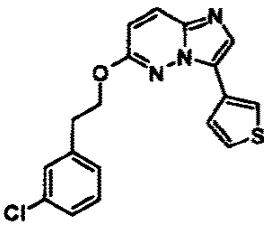
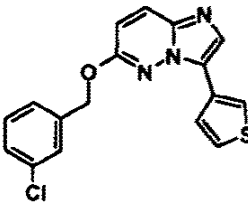
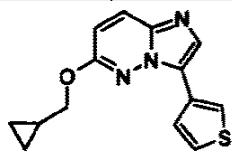
【 0 2 0 6 】

【表 1 1 4】

630		8	386	386
631		67	301	302
632		5.57	404	405
633		7.11	299	300
634		4.6	316	317
635		7.16	324	325
636		4.65	322	323

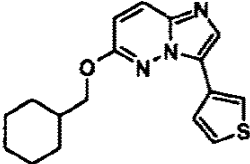
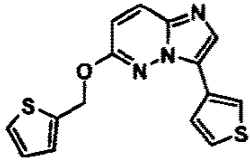
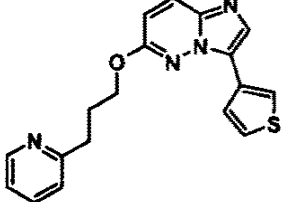
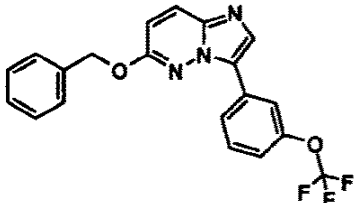
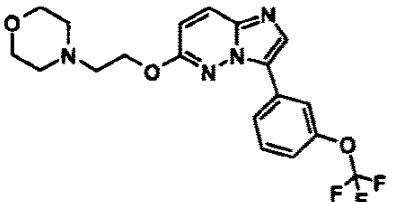
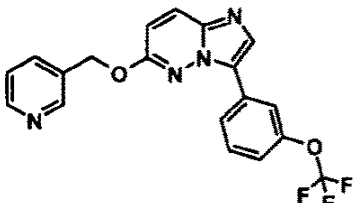
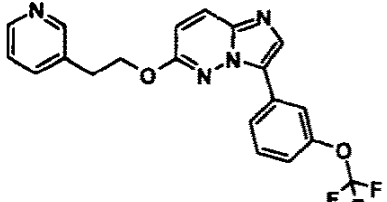
【0 2 0 7】

【表 1 1 5】

637		4.77	342	343
638		4.76	336	337
639		72	271	272
640		8.38	301	302
641		8.24	355	356
642		7.88	341	342
643		6.87	271	272

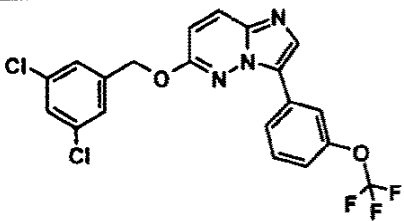
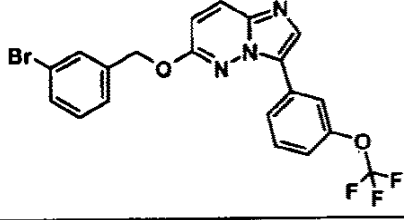
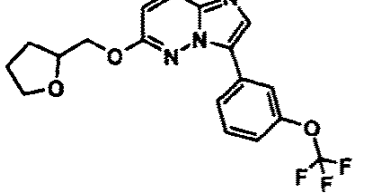
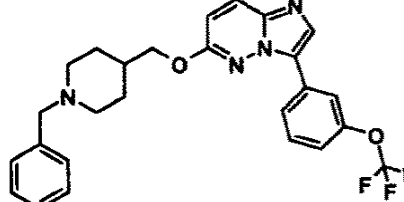
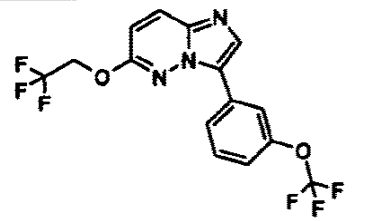
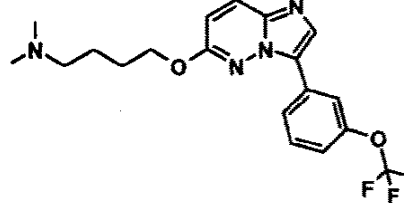
【0 2 0 8】

【表 1 1 6】

644		8.78	313	314
645		7.49	313	314
646		4.57	336	337
647		9.11	385	386
648		5.37	408	409
649		5.64	386	387
650		5.68	400	401

【 0 2 0 9 】

【表 1 1 7】

651		10.67	454	454
652		9.91	464	464
653		7.5	379	380
654		6.39	482	483
655		8.97	377	378
656		5.68	394	395

【 0 2 1 0 】

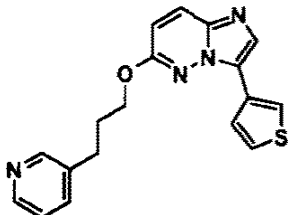
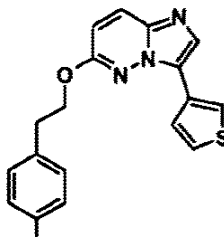
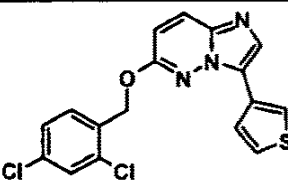
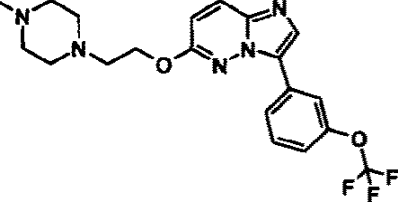
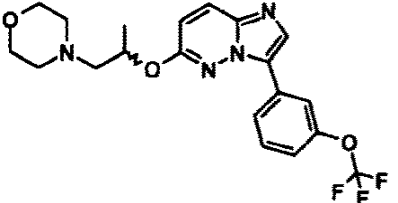
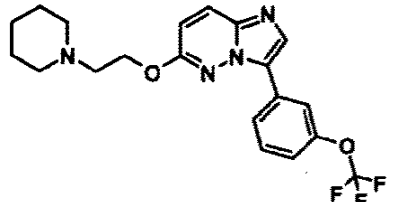
10

20

30

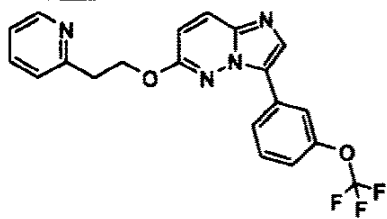
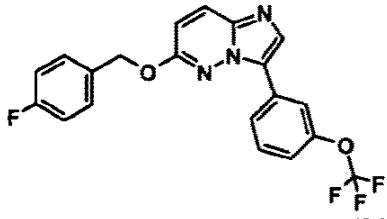
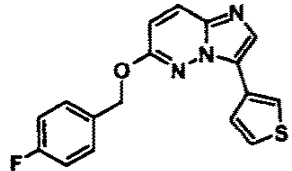
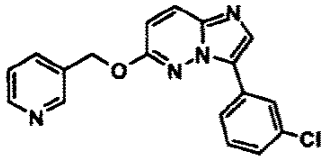
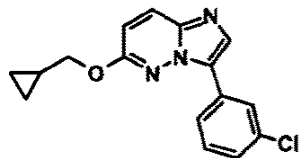
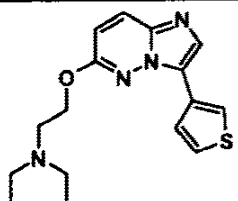
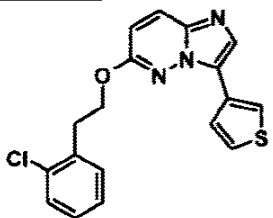
40

【表 1 1 8】

657		4.66	336	337
658		8.42	335	336
659		9.55	376	376
660		5.15	421	422
661		5.72	422	423
662		5.76	406	407

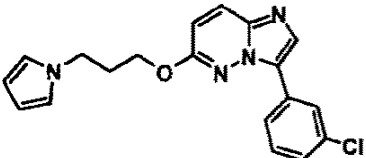
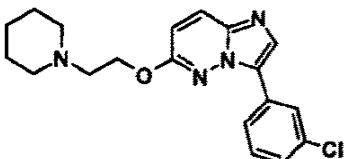
【 0 2 1 1 】

【表 1 1 9】

663		5.55	400	401
664		9.1	403	404
665		7.94	325	326
666		5.12	336	337
667		82	299	300
668		4.51	316	317
669		8.61	355	356

【 0 2 1 2 】

【表 1 2 0】

670		87	352	353
671		5.27	356	357

10

【0 2 1 3】

以下の実施例は、本発明の化合物の生物学的効果を説明している：

【0 2 1 4】

T細胞免疫応答におけるIL-2の重要性

試験物質が抗体誘発性インターロイキン-2 (IL-2) 分泌にどの程度影響を及ぼすか、以下の試験系により調査した。IL-2は、活性T細胞によって産生、そして、放出される主要なサイトカインである。T細胞におけるIL-2合成は、多くのキナーゼによって調節されている。キナーゼに対する物質の阻害効果は、とりわけ、IL-2合成の阻害とT細胞免疫応答の阻害に通じる。サイトカインの定量を、ELISAキットを使用しておこなった。

20

【0 2 1 5】

試験系の説明

末梢血単核細胞 (PBMC) を、室温にてHistopaque 1077 (SIGMA) を使用した勾配遠心分離によってヘパリン化ヒト全血から単離し、赤血球を低浸透圧を利用して溶解させ、そして、PBSで2回洗浄した後に、細胞培養培地 (RPMI-1640+Glutamax-I [Gibco] 中に10%の不活化ウシ胎仔血清) 中に溶かした。

【0 2 1 6】

96ウェル培養プレート (Costar) を、1ウェルあたり100 μ lのPBS中の抗体溶液 (PBS [Gibco] 中に0.1 μ g/ml) と共に前もって4℃にて18時間インキュベートした。使用する抗体は、抗CD3及び抗CD28モノクローナル抗体 (PharMingen) であった。PBSで3回洗浄した後に、そのプレートに、200 μ lの細胞懸濁液 (40000細胞/ウェル) を添加した。加えて、試験物質を、それらが $1 \times 10^{-6} \sim 1 \times 10^{-12}$ Mの濃度で存在するような濃度で加えた。培養物を、インキュベータ中で37℃にて20時間インキュベートした。このインキュベーションの後に、プレートを、軽く振盪し、遠心分離し、そして、250 μ lの上清を取り出し、そして次に、その上清を-20℃にて冷凍した。

30

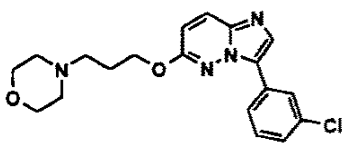
【0 2 1 7】

インターロイキン-2を、ELISAキット (Bioscience) を使用して測定し、そして、呈色の吸収を、SpectraMax 340PC (波長450nm) により分析した。作用物質は、吸収の低下を引き起こした。

40

【0 2 1 8】

【表 1 2 1】

実施例 番号	構造	PKC θ の阻害 IC ₅₀ [mol/l]	10 μ Mでの阻害 IC ₅₀ [mol/l] (IL-2の50%阻害の濃度)
1	 3-(3-クロロ-フェニル)-6-(3-モルホリン-4-イル-プロポキシ)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	4.1×10^{-6}	1.3×10^{-6} , >95% 10 μ Mでの阻害

10

【0 2 1 9】

PKC- θ キナーゼ・アッセイ

プロテインキナーゼC θ の酵素活性の阻害を、PKC- θ HTRFアッセイを活用して測定した。

20

【0 2 2 0】

組み換えPKC- θ タンパク質を、ProQinase (Freiburg) から購入した。使用するキナーゼ基質は、Biosynthan (Berlin) から購入した、アミノ酸配列、ビオチン-RFARKGSLRQKNV HEVKを有するビオチン化ペプチドであった。

【0 2 2 1】

PKC- θ [アッセイ混合物中に0.7nM、アッセイ容量5 μ l] を、アッセイ・バッファー [50mMのHepes/NaOH pH7.4、1.0mMのMnCl₂、10.0mMのMgCl₂、1.0mMのジチオスレイトール、0.1mMのオルトバナジウム酸ナトリウム、10 μ Mのアデノシン三リン酸 (ATP)、0.5 μ Mの基質ペプチド、0.1mg/mlのホスファチジル・セリン、0.01mg/mlのジアシルグリセロール、1% (v/v) のジメチル・スルホキシド] 中、様々な濃度の試験物質 (二重反復試験において0 μ M、及び0.001~20 μ Mの範囲内の10個の測定点) の存在下、22°Cにて15分間インキュベートした。5 μ lのEDTA/検出溶液 [50mMのHepes/NaOH pH7.4、400mMのKF、40mMのEDTA、0.1%のウシ血清アルブミン、100nMのストレプトアビジン-XLlent (Cisbio製、#611SAXLB)、1.8nMの抗ホスホPKC基質クリプテート・コンジュゲート抗体 (CisBio: #61P03KAZ)] を加えることによって、反応を止めた。ビオチン化及びリン酸化基質ペプチドの三量体複合体、ストレプトアビジン-XLlent、及び抗-ホスホPKC基質ユーロピウム・クリプテート・コンジュゲート抗体の形成が起きている22°Cにて60分間のインキュベーション後、アッセイ混合物の時間分解蛍光を、350nmの波長の光を用いた励起後に、620nm (ユーロピウム・クリプテート蛍光) と665nm (ユーロピウム・クリプテートからストレプトアビジン-XLlentへの蛍光共鳴エネルギー移動) の波長にてRubystar HTRF計測装置 (BMG Labsystem s製) により測定した。この場合、基質ペプチドのリン酸化の程度は、665nmと620nmにおける放出の比に比例している。

30

40

【0 2 2 2】

実測データを、0%の阻害 (阻害剤を含まない酵素反応) と100%の阻害 (酵素を含まないアッセイ成分) に標準化した。IC₅₀値を、同社のソフトウェアを使用した4-パラメーター・フィットの手段によって測定した。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 P 35/04	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/04	
A 6 1 P 17/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 17/06	(2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 11/06	(2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 1/04	(2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 37/06	(2006.01)	A 6 1 P 1/04	
		A 6 1 P 37/06	

(74)代理人 100087413

弁理士 古賀 哲次

(74)代理人 100117019

弁理士 渡辺 陽一

(74)代理人 100150810

弁理士 武居 良太郎

(74)代理人 100134784

弁理士 中村 和美

(72)発明者 プリーン, オラフ

ドイツ連邦共和国, 1 0 7 1 1 ベルリン, リューツェンシュトラーセ 1 2

(72)発明者 アイス, クヌート

ドイツ連邦共和国, 1 3 5 8 7 ベルリン, フィヒテンバーク 1

(72)発明者 バダー, ベンジャミン

ドイツ連邦共和国, 1 3 4 6 7 ベルリン, ヒルマンシュトラーセ 1 4

(72)発明者 グエンター, ユディト

ドイツ連邦共和国, 1 3 1 8 7 ベルリン, パルクシュトラーセ 6 0

(72)発明者 ボニン フォン, アルネ

ドイツ連邦共和国, 1 6 5 4 8 グリーニッケーノルドバーン, ローザールクセンブルクーシュト
ラーセ 6 アー

審査官 青鹿 喜芳

(56)参考文献 特表2004-521916 (JP, A)

国際公開第2006/049339 (WO, A1)

特表2009-502734 (JP, A)

BYTH K F, BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, 英国, 2004年, V14, P2249-2252

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D 4 8 7 / 0 4

A 6 1 K 3 1 / 5 0 2 5

A 6 1 K 3 1 / 5 3 7 7

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)