

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6293161号
(P6293161)

(45) 発行日 平成30年3月14日 (2018. 3. 14)

(24) 登録日 平成30年2月23日 (2018. 2. 23)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 487/04 (2006. 01)

A 6 1 K 31/5025 (2006. 01)

A 6 1 K 31/519 (2006. 01)

A 6 1 K 31/53 (2006. 01)

A 6 1 P 43/00 (2006. 01)

C O 7 D 487/04 1 4 2

C O 7 D 487/04 C S P

C O 7 D 487/04 1 4 4

C O 7 D 487/04 1 4 5

A 6 1 K 31/5025

請求項の数 16 (全 85 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-541098 (P2015-541098)
 (86) (22) 出願日 平成25年11月4日 (2013. 11. 4)
 (65) 公表番号 特表2015-536959 (P2015-536959A)
 (43) 公表日 平成27年12月24日 (2015. 12. 24)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2013/072966
 (87) 国際公開番号 W02014/072261
 (87) 国際公開日 平成26年5月15日 (2014. 5. 15)
 審査請求日 平成28年10月28日 (2016. 10. 28)
 (31) 優先権主張番号 12191607.6
 (32) 優先日 平成24年11月7日 (2012. 11. 7)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 591003013
 エフ. ホフマン-ラ ロシュ アーゲー
 F. HOFFMANN-LA ROCH
 E AKTIENGESELLSCHAFT
 スイス・シーエイチ-4070バーゼル・
 グレンツアーヘルストラッセ124
 (74) 代理人 110001508
 特許業務法人 津国
 (72) 発明者 フロール, アレキサンダー
 ドイツ国、79540 レラハ、ナッハテ
 ィガレンヴェーク 9
 (72) 発明者 グレープケ・ツビンデン, カトリン
 スイス国、ツェーハー-4410 リース
 タル、ラウビベルクシュトラーセ 61
 最終頁に続く

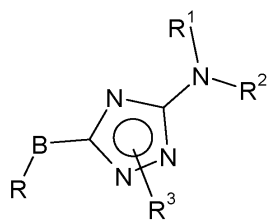
(54) 【発明の名称】 トリアゾロ化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



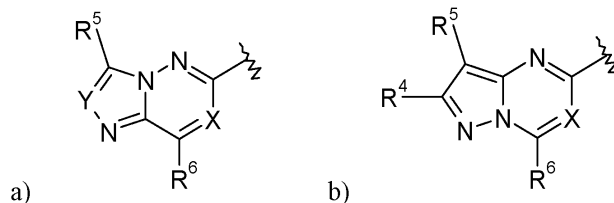
(I)

[式中、

B は、C₁ - C₄ - アルキレン、C₂ - C₄ - アルケニレン、C₂ - C₄ - アルキニレン、
 - O - C₁ - C₄ - アルキレン、又は - S - C₁ - C₄ - アルキレンであり；

R は、下記：

【化 2】



からなる群から選択され；

R^1 及び R^2 は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、ハロゲン、 $C_1 - C_7$ - アルキル、 $C_1 - C_7$ - ヒドロキシアルキル、 $C_1 - C_7$ - アルコキシ、 $C_1 - C_7$ - ハロアルキル、ヒドロシル、及びオキソからなる群から独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基によって置換されていてもよい、二環系又はヘテロシクロアルキルを形成し；

R^3 は、水素、 $C_1 - C_7$ - アルキル、 $C_1 - C_7$ - アルコキシアルキル、 $C_1 - C_7$ - ハロアルキル、 $-(CH_2)_{1-2} - C_3 - C_5$ - シクロアルキル、又は $C_1 - C_7$ - アルコキシにより場合により置換されている $-(CH_2)_{1-2}$ - アリールであり；

R^4 及び R^5 は、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_7$ - アルキル、 $C_1 - C_7$ - ハロアルキル、 $C_1 - C_7$ - ヒドロキシアルキル、若しくはシアノから独立して選択されるか、又は

R^4 及び R^5 は、一緒にあって $C_3 - C_8$ - シクロアルキルを形成し；

R^6 は、水素、 $C_1 - C_7$ - アルキル、 $C_1 - C_7$ - ハロアルコキシ、 $C_3 - C_8$ - シクロアルキル、 $C_1 - C_7$ - アルコキシ、ヒドロシル、ハロゲン、 $-S(O)_2 - C_1 - C_7$ - アルキル、 $-C(O)NR'R''$ 、又は $-NR'R''$ から選択され、ここで R' 及び R'' は、水素、若しくは $C_1 - C_7$ - アルキルから独立して選択されるか、又は R' 及び R'' は、それらが結合する窒素原子と一緒にあってヘテロシクロアルキルを形成するか、或いは

R^6 及び R^7 は、一緒にあって $C_3 - C_8$ - シクロアルキルを形成し；

X は、N、又は $C - R^7$ であり、ここで R^7 は、水素、 $C_1 - C_7$ - アルキル、 $C_1 - C_7$ - アルコキシ、 $C_1 - C_7$ - ハロアルキル、 $C_3 - C_8$ - シクロアルキル、又は $-C(O)NR'R''$ から選択され、ここで R' 及び R'' は、水素、又は $C_1 - C_7$ - アルキルから独立して選択され；

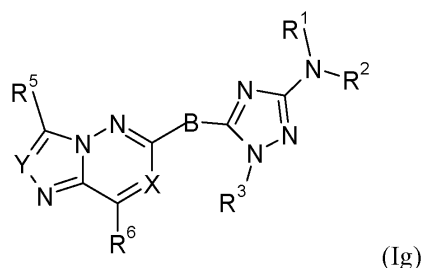
Y は、N 又は $C - R^4$ である]

で示される化合物。

【請求項 2】

式 (I g)：

【化 3】

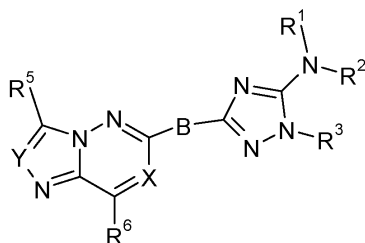


で示される請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

式 (I h)：

【化 4】



(Ih)

10

で示される請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

B が、エチレン、エテニレン、エチニレン、又は - O - メチレンから選択される、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 5】

X が、C - R⁷ であり、R⁷ が、水素、メチル、メトキシ、シクロブチル、シクロヘキシル、又は - C(O)NR'R'' であり、ここで R' 及び R'' が、水素又はメチルから独立して選択される、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 6】

X が、N であり、R⁶ が、ヒドロキシル、C₁ - C₇ - アルコキシ、ハロゲン、又は - NR'R'' から選択され、ここで R' 及び R'' が、水素又は C₁ - C₇ - アルキルから独立して選択される、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項記載の化合物。

20

【請求項 7】

Y が、C - R⁴ である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 8】

R¹ 及び R² が、それらが結合する窒素原子と一緒にあってピロリジニルを形成する、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 9】

R³ が、C₁ - C₇ - アルキルから選択される、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項記載の化合物。

30

【請求項 10】

R³ が、メチルである、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 11】

下記：

3 - メチル - 6 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチル) - 2 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン、

2 , 3 - ジメチル - 6 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン、

3 - メチル - 6 - [(E) - 2 - (2 - メチル - 5 - ピロリジン - 1 - イル - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - ビニル] - イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - カルボニトリル、

40

3 - メチル - 6 - ((1 - メチル - 5 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) エチニル) - 2 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン、

3 - メチル - 6 - [2 - (2 - メチル - 5 - ピロリジン - 1 - イル - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - エチル] - イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - カルボニトリル、

3 - メチル - 6 - (2 - (1 - メチル - 5 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) エチル) - 2 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1 ,

50

2 - b] ピリダジン、

2 - (ジフルオロメチル) - 3 - メチル - 6 - ((1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチニル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン、

2 - (ジフルオロメチル) - 3 - メチル - 6 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン、

(E) - 8 - メトキシ - 3 - メチル - 6 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) ビニル) - 2 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン、

10

8 - メトキシ - 3 - メチル - 6 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチル) - 2 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン、

6 , 7 - ジメチル - 2 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチル) イミダゾ [1 , 2 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 4 - オール、

8 - メトキシ - 2 , 3 - ジメチル - 6 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン、

20

4 - メトキシ - 6 , 7 - ジメチル - 2 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチル) イミダゾ [1 , 2 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン、

5 - [2 - (2 - メチル - 5 - ピロリジン - 1 - イル - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - エチル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - 3 b , 4 , 8 - トリアザ - シクロペンタ [a] インデン、

4 - クロロ - 6 , 7 - ジメチル - 2 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチル) イミダゾ [1 , 2 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン、

2 , 3 , 8 - トリメチル - 6 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン、

30

2 , 3 , 7 - トリメチル - 6 - ((1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチニル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン、

2 , 3 , 7 - トリメチル - 6 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン、

2 , 3 - ジメチル - 6 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチル) - 8 - (ピロリジン - 1 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン、

40

4 - クロロ - 6 , 7 - ジメチル - 2 - (2 - (1 - メチル - 5 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) エチル) イミダゾ [1 , 2 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン、

(2 - メチル - 6 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 3 - イル) メタノール、

N , N , 6 , 7 - テトラメチル - 2 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチル) イミダゾ [1 , 2 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 4 - アミン、

3 - メチル - 6 - ((1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4

50

- トリアゾール - 5 - イル) メトキシ) - 2 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン、
- 2 , 3 - ジメチル - 6 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチル) - 7 , 8 , 9 , 10 - テトラヒドロイミダゾ [2 , 1 - a] フタラジン、
- 8 - イソプロポキシ - 2 , 3 - ジメチル - 6 - ((1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチニル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン、
- (E) - 8 - イソプロポキシ - 2 , 3 - ジメチル - 6 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) ビニル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン、
- 8 - イソプロポキシ - 2 , 3 - ジメチル - 6 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン、
- 2 , 3 - ジメチル - 6 - ((1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) メチルチオ) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン、
- 2 , 3 - ジメチル - 6 - ((1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチニル) - 8 - (メチルスルホニル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン、
- 2 , 3 - ジメチル - 6 - ((1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) メトキシ) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン、
- N - イソプロピル - 6 , 7 - ジメチル - 2 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチル) イミダゾ [1 , 2 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 4 - アミン、
- N - エチル - 6 , 7 - ジメチル - 2 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチル) イミダゾ [1 , 2 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 4 - アミン、
- 2 , 3 - ジメチル - 6 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチル) - 8 - (メチルスルホニル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン、
- N - エチル - N , 6 , 7 - トリメチル - 2 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチル) イミダゾ [1 , 2 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 4 - アミン、
- N , N - ジエチル - 6 , 7 - ジメチル - 2 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチル) イミダゾ [1 , 2 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 4 - アミン、
- 2 - クロロ - 6 - ((1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチニル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン、
- 2 - クロロ - 6 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン、
- 2 - クロロ - 3 - メチル - 6 - ((1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチニル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン、
- N , 2 , 3 - トリメチル - 6 - ((1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチニル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン
- 7 - カルボキサミド、
- N , 2 , 3 - トリメチル - 6 - ((1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチニル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン
- 8 - カルボキサミド、
- N , 2 , 3 - トリメチル - 6 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) -

10

20

30

40

50

- b] ピリダジン、
 2, 3, 6 - トリメチル - 5 - ((1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチニル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン、
 7 - メトキシ - 2, 3 - ジメチル - 6 - ((1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチニル) イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン、
 2, 3, 6 - トリメチル - 5 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン、
 3 - メチル - 6 - ((1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチニル) - 8 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 2 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン、
 3 - メチル - 6 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチル) - 8 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 2 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン、
 2 - クロロ - 3 - メチル - 6 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチル) イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン、
 3 - クロロ - 2 - メチル - 6 - ((1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチニル) イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン、
 3 - クロロ - 2 - メチル - 6 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチル) イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン、
 2 - メチル - 6 - ((1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチニル) イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン、
 2 - メチル - 6 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチル) イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン、
 N, 3 - ジメチル - 6 - ((1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチニル) - 2 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 8 - カルボキサミド、
 N, 3 - ジメチル - 6 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチル) - 2 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 8 - カルボキサミド、
 3 - メチル - 5 - [2 - (2 - メチル - 5 - ピロリジン - 1 - イル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) エチニル] - 2 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン、及び
 3 - メチル - 5 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチル) - 2 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン

からなる群から選択される、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 12】

精神障害、統合失調症、或いは、統合失調症と関連する陽性の、陰性の若しくは認知の症状、或いは、妄想性障害、物質誘発精神障害、不安障害、パニック障害、強迫性障害、急性ストレス障害、全般性不安障害、薬物嗜癖、運動障害、パーキンソン病、下肢静止不能症候群、認知欠損障害、アルツハイマー病、多発梗塞性認知症、気分障害、うつ病、双極性障害、精神病、注意欠陥多動性障害、注意障害、糖尿病及び関連障害、神経変性障害、ハンチントン病、多発性硬化症、脳卒中、脊髄損傷、固形腫瘍、血液学的悪性疾患、腎細胞癌、又は乳癌を治療又は予防するための、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項記載の化合

10

20

30

40

50

物を含む医薬組成物。

【請求項 1 3】

精神障害、統合失調症、或いは、統合失調症と関連する陽性の、陰性の若しくは認知の症状、或いは、妄想性障害、物質誘発精神障害、不安障害、パニック障害、強迫性障害、急性ストレス障害、全般性不安障害、薬物嗜癖、運動障害、パーキンソン病、下肢静止不能症候群、認知欠損障害、アルツハイマー病、多発梗塞性認知症、気分障害、うつ病、双極性障害、精神病、注意欠陥多動性障害、注意障害、糖尿病及び関連障害、神経変性障害、ハンチントン病、多発性硬化症、脳卒中、脊髄損傷、固形腫瘍、血液学的悪性疾患、腎細胞癌、又は乳癌を治療又は予防するための医薬を調製するための、請求項 1 ~ 1 1 のいずれか一項記載の化合物の使用。

10

【請求項 1 4】

精神障害、統合失調症、或いは、統合失調症と関連する陽性の、陰性の若しくは認知の症状、或いは、妄想性障害、物質誘発精神障害、不安障害、パニック障害、強迫性障害、急性ストレス障害、全般性不安障害、薬物嗜癖、運動障害、パーキンソン病、下肢静止不能症候群、認知欠損障害、アルツハイマー病、多発梗塞性認知症、気分障害、うつ病、双極性障害、精神病、注意欠陥多動性障害、注意障害、糖尿病及び関連障害、神経変性障害、ハンチントン病、多発性硬化症、脳卒中、脊髄損傷、固形腫瘍、血液学的悪性疾患、腎細胞癌、又は乳癌を治療又は予防するための、請求項 1 ~ 1 1 のいずれか一項記載の化合物。

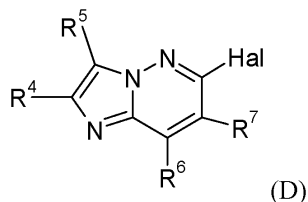
20

【請求項 1 5】

B が C₂ - アルキレン又は C₂ - アルキニレンであり、Y が C - R⁴ であり、X が C - R⁷ である、請求項 1 に記載の式 (I) で示される化合物を製造するための方法であって

式 (D) :

【化 5】

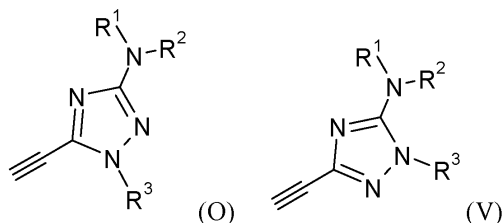


30

で示される化合物を、

式 (O) 又は (V) :

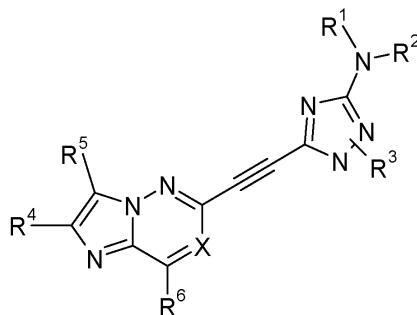
【化 6】



40

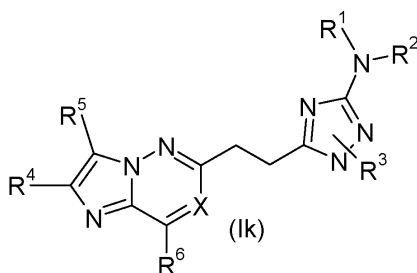
で示される化合物と反応させて、式 (I m) :

【化 7】



10

で示される化合物を得ること、
及び、場合により式 (I m) で示される化合物を水素化して、式 (I k) :
【化 8】



20

[これらの式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 は、請求項 1 で定義したとおりである]

で示される化合物を得ること
を含む、方法。

【請求項 16】

請求項 1 ~ 11 のいずれか一項記載の化合物、及び治療上不活性な担体を含む医薬組成物。

30

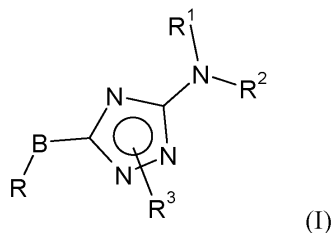
【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、式 (I)

【化 1】



(I)

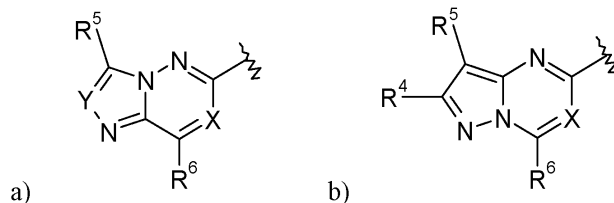
40

[式中、

B は、 $C_1 - C_4$ - アルキレン、 $C_2 - C_4$ - アルケニレン、 $C_2 - C_4$ - アルキニレン、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $-S-$ $C_1 - C_4$ アルキルであり；

R は、下記：

【化 2】



からなる群から選択され；

R¹ 及び R² は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、ハロゲン、C₁ - C₇ - アルキル、C₁ - C₇ - ヒドロキシアルキル、C₁ - C₇ アルコキシ、C₁ - C₇ - ハロアルキル、ヒドロキシル、及びオキソからなる群から独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基によって置換されていることができる二環系又はヘテロシクロアルキルを形成し；

R³ は、水素、C₁ - C₇ - アルキル、C₁ - C₇ - アルコキシアルキル、C₁ - C₇ - ハロアルキル、(CH₂)_{1, 2} - C₃ - C₅ - シクロアルキル、C₁ - C₇ アルコキシにより場合により置換されている - (CH₂)_{1, 2} - アリールであり；

R⁴ 及び R⁵ は、水素、ハロゲン、C₁ - C₇ - アルキル、C₁ - C₇ - ハロアルキル、C₁ - C₇ - ヒドロキシアルキル、シアノから独立して選択されるか、又は R⁴ 及び R⁵ は、一緒にあって C₃ - C₈ シクロアルキルを形成し；

R⁶ は、水素、C₁ - C₇ - アルキル、C₁ - C₇ - ハロアルコキシ、C₃ - C₈ シクロアルキル、C₁ - C₇ アルコキシ、ヒドロキシル、ハロゲン、S(O)₂ - C₁ - C₇ - アルキル、-C(O)NR'R''、NR'R'' から選択され、ここで R' 及び R' は、水素、C₁ - C₇ - アルキルから独立して選択されるか、又は R' 及び R' は、それらが結合する窒素原子と一緒にあってヘテロシクロアルキルを形成するか、又は R⁶ 及び R⁷ は、一緒にあって C₃ - C₈ シクロアルキルを形成し；

X は、N、又は C - R⁷ であり、ここで R⁷ は、水素、C₁ - C₇ - アルキル、C₁ - C₇ アルコキシ、C₁ - C₇ - ハロアルキル、C₃ - C₈ シクロアルキル、-C(O)NR'R'' から選択され、ここで R' 及び R' は、水素、及び C₁ - C₇ - アルキルから独立して選択され；

Y は、N 又は C - R⁴ である]

の化合物に関する。

【0002】

更に本発明は、上記化合物を製造するための方法、このような化合物を含む医薬製剤、更には医薬製剤の調製のためのこれらの化合物の使用にも関する。

【0003】

発明の概要

統合失調症は、妄想、幻覚、思考障害、及び精神病などの挿間性陽性症状 (episodic positive symptoms)、並びに感情の平板化、注意障害、及び引きこもりなどの持続性の陰性症状、並びに認知障害を特徴とする進行性かつ荒廃性の神経系疾患である (Lewis DA and Lieberman JA, Neuron, 28:325-33, 2000)。数十年にわたり、ドパミン作動系の遮断を含む治療介入に至った「ドパミン作動性亢進」仮説に焦点を当てた研究が行われてきた (Vandenberg RJ and Aubrey KR., Exp. Opin. Ther. Targets, 5(4): 507-518, 2001; Nakazato A and Okuyama S, et al., Exp. Opin. Ther. Patents, 10(1): 75-98, 2000)。この薬理学的アプローチは、統合失調症患者における陽性症状を改善することに加えて、機能的結果の最善の予測因子である陰性及び認知症状に不十分にしか対処しない (Sharma T., Br.J. Psychiatry, 174 (suppl. 28): 44-51, 1999)。更に、現在の抗精神病治療は、それらの非特異的薬理と関連している、体重増加、錐体外路系症状、又はグルコース及び脂質代謝に対する影響などの副作用と関連している。

【0004】

要約すると、改良された有効性と安全性の側面を有する新規な抗精神病薬を開発する需

要がまだ存在する。統合失調症を補完するモデルは、NMDA受容体の非競合的アンタゴニストであるフェンシクリジン（PCP）及び関連する薬物（ケタミン）のような化合物によるグルタミン酸系の遮断により惹起される精神異常発現性作用に基づく1960年代中ほどにおいて提案された。興味深いことに、健康な被験者では、PCPにより誘導される精神異常発現性作用は、認知機能障害と同様に陽性及び陰性症状を惹起するので、患者における統合失調症と非常に似ている(Javitt DC et al., Biol. Psychiatry, 45: 668-679, 1999)。

【0005】

環状ヌクレオチドである環状アデノシンーリン酸（cAMP）及び環状グアノシンーリン酸（cGMP）は、神経伝達物質、光及びホルモンを含む、各種細胞外シグナルの生物学的応答の仲介に関与する、遍在する第2のメッセンジャーである。cAMP及びcGMPは、シナプス伝達、ニューロンの分化及び生存の制御に関与するタンパク質をリン酸化するcAMP-及びcGMP-依存性のキナーゼを活性化することにより、特に中枢神経系のニューロンにおける各種細胞内過程を制御する。

【0006】

細胞内の環状ヌクレオチド濃度、そして環状ヌクレオチドのシグナル伝達を制御するための決定的なメカニズムは、ホスホジエステラーゼによる3', 5'-ホスホジエステル結合の加水分解を介している。ホスホジエステラーゼ（PDE）は、ヒトにおいては21の異なる遺伝子によってコードされる広く発現する酵素のファミリーであり、それぞれの遺伝子は、幾つかのスプライスバリエーションをコードしている(Beavo, J., Physiol. Rev. 1995, 75, 725-748; Conti, M., Jin, S.L., Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol. 1999, 63, 1-38; Soderling, S.H., Beavo, J.A., Curr. Opin. Cell Biol. 2000, 12, 174-179, Manallack, D.T. et al. J. Med. Chem. 2005, 48 (10), 3449-3462)。

【0007】

PDEファミリーは、環状ヌクレオチドに対する基質特異性、その制御のメカニズム、及び阻害物質に対するそれらの感受性において異なる。更に、PDEファミリーは、生体、器官の細胞のなかでも、更には細胞内においてさえも、特異的に局在している。これらの相違のため、各種生理学的機能におけるPDEファミリーの関与は異なる。

【0008】

PDE10Aは、3群の異なる研究グループによって1999年に報告されているように、一つの遺伝子でコードされる二重基質（dual substrate）PDEである(Fujishige K., et al., Eur J Biochem (1999) 266(3):1118-1127, Soderling S.H., et al., Proc Natl Acad Sci USA (1999) 96(12):7071-7076, Loughney K., et al., Gene (1999) 234(1):109-117)。PDE10Aは、アミノ酸配列（779aa）、発現の組織特異的パターン、cAMP及びcGMPに対する親和性、及び特異的及び一般的阻害物質によるPDE活性に対する効果について、多重遺伝子族の他のメンバーとは異なり特異的である。

【0009】

PDE10Aは、主として脳において、特に側坐核及び尾状核被殻において発現する、PDEファミリーの最も制限された分布の一つを有する。更には、視床、嗅球、海馬、及び前頭皮質は、中程度のPDE10Aの発現を示す。これらの脳領域のすべては、統合失調症及び精神病の病態生理に関与することが示唆されており、この荒廃性の精神疾患におけるPDE10Aの中心的役割が示唆される。中枢神経系外では、PDE10Aの転写発現は、甲状腺、脳下垂体、インスリン分泌膵細胞、及び精巣のような末梢組織においても観察される(Fujishige, K. et al., J. Biol. Chem. 1999, 274, 18438-18445, Sweet, L. (2005) WO 2005/012485)。一方、PDE10Aタンパク質の発現は、腸神経節、精巣、及び精巣上体精子のみで観察される(Coskran T.M, et al., J. Histochem. Cytochem. 2006, 54 (11), 1205-1213)。

【0010】

線条では、mRNA及びタンパク質の両方が、GABA（ γ -アミノ酪酸）含有中型有棘投射ニューロン（medium spiny projection neuron）においてのみ発現しており、中枢

10

20

30

40

50

神経系疾患治療の興味深い目標となっている (Fujishige, K. et al., Eur. J. Biochem. 1999, 266, 1118-1127; Seeger, T.F. et al., Brain Res. 2003, 985, 113-126)。線条体の中型有棘ニューロンは、哺乳動物の脳の基底核回路における情報統合にとっては、重要なインプットサイトであり、最初のサイトである。基底核は、広い皮質におけるインプットをドパミン作動性のシグナル伝達と統合して、関連する運動及び認知パターンを企画し、実行しながら、望ましくない、又は関連のないパターンを抑制する一連の相互接続された皮質下核である (Graybiel, A.M. Curr. Biol. 2000, 10, R509-R511 (2000))。

【 0 0 1 1 】

パパペリンは、相対的に特異的な P D E 1 0 A 阻害物質であり、P D E 1 0 A ノックアウトマウスが、この酵素の生理機能及び P D E 1 0 A 阻害の可能性ある治療有用性を探索するために用いられている。この酵素を阻害すると、薬理学的に、又は遺伝子破壊を介して、活性の低下及び精神運動刺激物質に対する応答の低下が惹起される。阻害により、臨床的な抗精神病活性を予測する行動反応である条件回避反応も低下する (Siuciak, J.A.; et al., Neuropharmacology 2006, 51 (2), 386-396; Siuciak, J.A.; et al., Neuropharmacology 2006, 51 (2), 374-385)。

【 0 0 1 2 】

加えて、P D E 1 0 A 阻害には、統合失調症と関連する陰性及び認知症状を改善する可能性もある。パパペリンは、実際、P C P による亜慢性処置によりラットで誘発された余剰次元間シフト学習 (the extra-dimensional shift learning) の欠損を弱めることが示されている (すなわち N M D A 受容体機能低下の動物パラダイム) (Rodefer, J.S., et al., Eur. J. Neuroscience 2005, 2, : 1070-1076)。更に、P D E 1 0 A 2 欠損マウスでは、社会的相互作用の増加が観察されている (Sano, H. J. Neurochem. 2008, 105, 546-556)。

【 0 0 1 3 】

P D E 1 0 A 阻害物質によって治療されうる疾患としては、基底核、中枢神経系の他の箇所、及び他の P D E 1 0 A 発現組織の機能不全によりある程度仲介されると考えられる疾患があるが、それに限定されるものではない。特に、P D E 1 0 A の阻害が治療効果を持ちうる疾患が治療されうる。

【 0 0 1 4 】

これらの疾患としては、統合失調症、統合失調症と関連する陽性、陰性、及び / 又は認知症状、妄想性障害、又は物質誘発精神障害などのある種の精神障害、パニック障害、強迫性障害、急性ストレス障害、又は全般性不安障害などの不安障害、強迫性障害、薬物嗜癖、パーキンソン病又は下肢静止不能症候群などの運動障害、アルツハイマー病又は多発梗塞性認知症などの認知欠損障害、うつ病又は双極性障害などの気分障害、あるいは精神病、注意欠陥多動性障害 (A D H D) 又は関連する注意障害などの精神神経系状態 (neuropsychiatric conditions) が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【 0 0 1 5 】

本発明の化合物はまた、c A M P シグナル伝達系を調節することにより糖尿病、及び肥満などの関連障害の処置に適している。

【 0 0 1 6 】

P D E 1 0 A 阻害物質は、c A M P 及び c G M P 濃度を上昇させることにより、ニューロンがアポトーシスを受けるのを予防するのにも有用であり、したがって抗炎症特性を有する。P D E 1 0 A 阻害物質により治療されうる神経変性疾患としては、アルツハイマー病、ハンチントン病、パーキンソン病、多発性硬化症、脳卒中、又は脊髄損傷が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【 0 0 1 7 】

癌細胞の増殖は、c A M P 及び c G M P によって阻害される。したがって、c A M P 及び c G M P を上昇させることによって、腎細胞癌又は乳癌などの各種固形腫瘍及び血液学的悪性疾患の処置にも P D E 1 0 A 阻害物質を用いることができる。

【 0 0 1 8 】

発明の詳細な説明

定義

特に示さない限り、本明細書で発明を記載するのに使用されている各種語の意味及び範囲を説明し、定義するために下記の定義を記載する。

【 0 0 1 9 】

語「式 (I) の化合物」、「式 (I) の化合物」、「本発明の化合物」、又は「本発明の化合物」は、その立体異性体、互変異性体、溶媒和物、及び塩（例えば、薬学的に許容しうる塩）を含む、式 (I) によって定義される化合物の属から選択される任意の化合物を示す。

【 0 0 2 0 】

本明細書及び請求の範囲で使用されている単数形の「a」、「an」、及び「the」は、文脈からそうでないことが明確に示されていない限り、複数も指示することには留意する必要がある。

【 0 0 2 1 】

数を示すに際しては、語「1又はそれ以上」は、1つの置換基から最大可能な数の置換、すなわち置換基による1個の水素の置換から置換基によるすべての水素の置換までを意味する。

【 0 0 2 2 】

「場合による」又は「場合により」は、続いて記載される事象又は状況が、起きるかもしれないが、起きる必要があるわけではないこと、そして当該記載には、事象又は状況が起きる場合と、起きない場合とが含まれることを意味する。

【 0 0 2 3 】

語「置換基」は、親分子の水素原子と置き換わる原子又は原子の群を意味する。

【 0 0 2 4 】

語「アルケニル」は、少なくとも1の二重結合を有する、2～7個の炭素原子の一価の直鎖もしくは分岐鎖状の炭化水素基を意味する。詳細な態様では、アルケニルは、少なくとも1の二重結合を有し、2～4個の炭素原子を有する。アルケニルの例としては、エテニル、プロペニル、プロパ-2-エニル、イソプロペニル、n-ブテニル、イソブテニル、及びtert-ブテニルが挙げられる。

【 0 0 2 5 】

語「アルケニレン」は、少なくとも1の二重結合を有する、2～7個の炭素原子の直鎖状の二価の炭化水素鎖、又は3～7個の炭素原子の分岐鎖状の二価の炭化水素鎖を意味する。典型的なアルケニレンとしては、エテニレン、2,2-ジメチルエテニレン、プロペニレン、2-メチルプロペニレン、ブテニレン、及びペンテニレンが挙げられる。

【 0 0 2 6 】

語「アルコキシ」は、式-O-R'（ここで、R'は、アルキル基である）の基を意味する。アルコキシ部分の例としては、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、及びtert-ブトキシが挙げられる。

【 0 0 2 7 】

語「アルキル」は、1～12個の炭素原子の一価の直鎖もしくは分岐鎖状の飽和炭化水素基を意味する。詳細な態様では、アルキルは、1～7個の炭素原子を有し、より詳細な態様では、1～4個の炭素原子を有する。アルキルの例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、又はtert-ブチルが挙げられる。

【 0 0 2 8 】

語「アルキレン」は、1～7個の炭素原子の直鎖状の飽和二価の炭化水素基、又は3～7個の炭素原子の二価の分岐鎖状の飽和二価の炭化水素基を意味する。アルキレン基の例としては、メチレン、エチレン、プロピレン、2-メチルプロピレン、ブチレン、2-エチルブチレン、ペンチレン、ヘキシレンが挙げられる。

【 0 0 2 9 】

語「アルキニレン」は、少なくとも1の三重結合を有する、2～6個の炭素原子の直鎖状の二価の炭化水素鎖、又は3～6個の炭素原子の分岐鎖状の二価の炭化水素鎖を意味する。典型的なアルキニレンとしては、エチニレン、2,2-ジメチルエチニレン、プロピニレン、2-メチルプロピニレン、ブチニレン、及びペンチニレンが挙げられる。

【0030】

語「芳香族」は、文献、特にIUPAC - Compendium of Chemical Terminology, 2nd, A. D. McNaught & A. Wilkinson (Eds), Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997)に定義される芳香族性に関する従来の考え方を意味する。

【0031】

語「アリアル」は、6～10個の炭素環原子を含む一価の芳香族炭素環式単環又は二環系を意味する。アリアル部分の例としては、フェニル及びナフチルが挙げられる。

10

【0032】

語「二環系」は、共通する一重又は二重結合（縮合二環系）、3個又はそれ以上の共通する原子の配列（架橋二環系）、あるいは共通する1個の原子（スピロ二環系）を介して互いに縮合している2個の環を意味する。二環系は、飽和、部分不飽和、不飽和、又は芳香族性であることができる。二環系は、N、O及びSから選択されるヘテロ原子を含むことができる。

【0033】

語「シアノアルキル」は、アルキル基の少なくとも1個の水素原子がシアノ基で置き換えられているアルキル基を意味する。シアノアルキルの例としては、シアノメチル、シアノエチル、シアノプロピル、シアノ-イソプロピル、シアノ-イソブチル、シアノ-sec-ブチル、シアノ-tert-ブチル、シアノベンチル、又はシアノヘキシルが挙げられる。

20

【0034】

語「シクロアルケニル」は、3～8個の環炭素原子の一価の不飽和非芳香族性単環又は二環の炭化水素基を意味する。特定のシクロアルケニル基は、単環式である。シクロアルケニル基の例としては、シクロブテン-1-イル、及びシクロペンテン-1-イルが挙げられる。

【0035】

語「シクロアルキル」は、3～10個の環炭素原子の一価の飽和単環又は二環式の炭化水素基を意味する。詳細な態様では、シクロアルキルは、3～8個の環炭素原子の一価の飽和単環式炭化水素基を意味する。二環式とは、共通する1個又はそれ以上の炭素原子を有する2つの飽和炭素環からなることを意味する。特定のシクロアルキル基は、単環式である。単環式シクロアルキルの例としては、シクロプロピル、シクロブタニル、シクロペンチル、シクロヘキシル、又はシクロヘプチルが挙げられる。二環式シクロアルキルの例としては、ビスシクロ[2.2.1]ヘプタニル、又はビスシクロ[2.2.2]オクタニルが挙げられる。

30

【0036】

語「ハロアルコキシ」は、アルコキシ基の少なくとも1個の水素原子が同一又は異なるハロゲン原子、特にフッ素原子で置き換えられているアルコキシ基を意味する。ハロアルコキシルの例としては、モノフルオロ-、ジフルオロ-、もしくはトリフルオロ-メトキシ、-エトキシ、もしくはプロポキシ、例えば3,3,3-トリフルオロプロポキシ、2-フルオロエトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、フルオロメトキシ、又はトリフルオロメトキシが挙げられる。語「ペルハロアルコキシ」は、アルコキシ基のすべての水素原子が同一又は異なるハロゲン原子で置き換えられているアルコキシ基を意味する。

40

【0037】

語「ハロアルキル」は、アルキル基の少なくとも1個の水素原子が同一又は異なるハロゲン原子、特にフッ素原子で置き換えられているアルキル基を意味する。ハロアルキルの例としては、モノフルオロ-、ジフルオロ-、もしくはトリフルオロ-メチル、-エチル、もしくは-プロピル、例えば3,3,3-トリフルオロプロピル、2-フルオロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、フルオロメチル、又はトリフルオロメチルが挙げら

50

れる。語「ペルハロアルキル」は、アルキル基のすべての水素原子が同一又は異なるハロゲン原子で置き換えられているアルキル基を意味する。

【0038】

語「ヘテロアリール」は、N、O及びSから選択される1、2、3、又は4個のヘテロ原子を含み、残りの環原子は炭素である、5～12個の環原子の一価の芳香族性ヘテロ環式の単環又は二環系を意味する。ヘテロアリール部分の例としては、ピロリル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル、トリアジニル、アゼピニル、ジアゼピニル、イソオキサゾリル、ベンゾフラニル、イソチアゾリル、ベンゾチエニル、インドリル、イソインドリル、イソベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾトリアゾリル、プリニル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、又はキノキサリニルが挙げられる。

10

【0039】

語「ヘテロシクロアルキル」は、N、O及びSから選択される1、2、又は3個の環ヘテロ原子を含み、残りの環原子は炭素である、3～9個の環原子の一価の飽和又は部分不飽和単環又は二環系を意味する。詳細な態様では、ヘテロシクロアルキルは、N、O及びSから選択される1、2、又は3個の環ヘテロ原子を含み、残りの環原子は炭素である、4～7個の環原子の一価の飽和単環式環系を意味する。単環式飽和ヘテロシクロアルキルの例としては、アジリジニル、オキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロ-チエニル、ピラゾリジニル、イミダゾリジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、チアゾリジニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、1,1-ジオキソ-チオモルホリン-4-イル、アゼパニル、ジアゼパニル、ホモピペラジニル、又はオキサゼパニルが挙げられる。二環式飽和ヘテロシクロアルキルの例としては、8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクチル、キヌクリジニル、8-オキサ-3-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクチル、9-アザ-ビシクロ[3.3.1]ノニル、3-オキサ-9-アザ-ビシクロ[3.3.1]ノニル、又は3-チア-9-アザ-ビシクロ[3.3.1]ノニルが挙げられる。部分不飽和ヘテロシクロアルキルの例としては、ジヒドロフリル、イミダゾリニル、ジヒドロ-オキサゾリル、テトラヒドロ-ピリジニル、又はジヒドロピラニルが挙げられる。

20

30

【0040】

語「ヒドロキシアルキル」は、アルキル基の少なくとも1個の水素原子がヒドロキシ基で置き換えられているアルキル基を意味する。ヒドロキシアルキルの例としては、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシプロピル、1-(ヒドロキシメチル)-2-メチルプロピル、2-ヒドロキシブチル、3-ヒドロキシブチル、4-ヒドロキシブチル、2,3-ジヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチルエチル、2,3-ジヒドロキシブチル、3,4-ジヒドロキシブチル、又は2-(ヒドロキシメチル)-3-ヒドロキシプロピルが挙げられる。

40

【0041】

語「アルコキシアルキル」は、アルキル基の少なくとも1個の水素原子がアルコキシ基で置き換えられているアルキル基を意味する。アルコキシアルキルの例としては、2-メトキシエチル、3-メトキシプロピル、1-メチル-2-メトキシエチル、1-(2-メトキシエチル)-3-メトキシプロピル、及び1-(2-メトキシエチル)-3-メトキシプロピルが挙げられる。

【0042】

語「薬学的に許容しうる」は、医薬組成物の調製に有用であり、一般的に安全であり、無毒性であり、生物学的にもその他の面においても望ましくないものではなく、ヒトにおける医薬用途ばかりでなく獣医学的にも許容しうる物質の属性を意味する。

50

【 0 0 4 3 】

語「薬学的に許容しうる賦形剤」及び「治療的に不活性な賦形剤」は、区別しないで同じ意味で使用する事ができ、投与される対象に対して治療活性を有さず、無毒である、医薬組成物中の任意の薬学的に許容しうる成分（医薬製品の処方において用いられる崩壊剤、結合剤、フィラー、溶媒、緩衝剤、等張化剤、安定剤、抗酸化剤、界面活性剤、担体、希釈剤、又は滑沢剤など）を意味する。

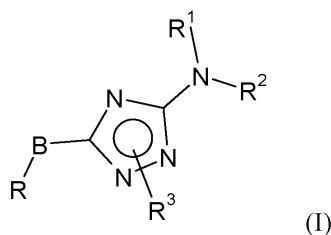
【 0 0 4 4 】

語「緩衝液」は、医薬剤の pH を安定化する、薬学的に許容しうる賦形剤を意味する。適切な緩衝液は、当該技術においては良く知られており、文献中にも見出すことができる。特定の薬学的に許容しうる緩衝液には、ヒスチジン緩衝液、アルギニン緩衝液、クエン酸緩衝液、コハク酸緩衝液、酢酸緩衝液、及びリン酸緩衝液が含まれる。用いる緩衝液とは独立して、pH は、当該技術において知られている酸又は塩基、例えば塩酸、酢酸、リン酸、硫酸、及びクエン酸、水酸化ナトリウム、及び水酸化カリウムにより調整することができる。

【 0 0 4 5 】

本発明は、式 (I)

【 化 3 】

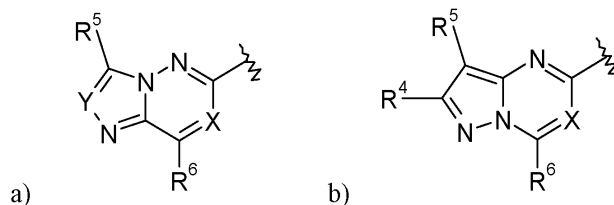


[式中、

B は、C₁ - C₄ - アルキレン、C₂ - C₄ - アルケニレン、C₂ - C₄ - アルキニレン、C₁ - C₄ アルコキシ、-S-C₁ - C₄ アルキルであり；

R は、下記：

【 化 4 】



からなる群から選択され；

R¹ 及び R² は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、ハロゲン、C₁ - C₇ - アルキル、C₁ - C₇ - ヒドロキシアリル、C₁ - C₇ アルコキシ、C₁ - C₇ - ハロアルキル、ヒドロキシル、及びオキソからなる群から独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基によって置換されていることができる二環系又はヘテロシクロアルキルを形成し；

R³ は、水素、C₁ - C₇ - アルキル、C₁ - C₇ - アルコキシアリル、C₁ - C₇ - ハロアルキル、(CH₂)_{1,2} - C₃ - C₅ - シクロアルキル、C₁ - C₇ アルコキシにより場合により置換されている - (CH₂)_{1,2} - アリールであり；

R⁴ 及び R⁵ は、水素、ハロゲン、C₁ - C₇ - アルキル、C₁ - C₇ - ハロアルキル、C₁ - C₇ - ヒドロキシアリル、シアノから独立して選択されるか、又は R⁴ 及び R⁵ は、一緒にあって C₃ - C₈ シクロアルキルを形成し；

R⁶ は、水素、C₁ - C₇ - アルキル、C₁ - C₇ - ハロアルコキシ、C₃ - C₈ シクロアルキル、C₁ - C₇ アルコキシ、ヒドロキシル、ハロゲン、S(O)₂ - C₁ - C₇

- アルキル、 $-C(O)NR'R''$ 、 $NR'R''$ から選択され、ここで R' 及び R'' は、水素、 $C_1 - C_7$ -アルキルから独立して選択されるか、又は R' 及び R'' は、それらが結合する窒素原子と一緒にあってヘテロシクロアルキルを形成するか、又は R^6 及び R^7 は、一緒にあって $C_3 - C_8$ シクロアルキルを形成し；

X は、 N 、又は $C - R^7$ であり、ここで R^7 は、水素、 $C_1 - C_7$ -アルキル、 $C_1 - C_7$ アルコキシ、 $C_1 - C_7$ -ハロアルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $-C(O)NR'R''$ から選択され、ここで R' 及び R'' は、水素、及び $C_1 - C_7$ -アルキルから独立して選択され；

Y は、 N 又は $C - R^4$ である]

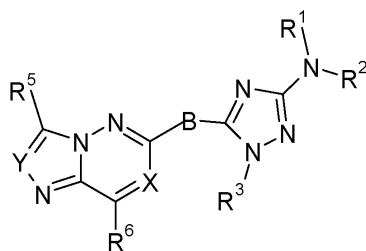
の化合物に関する。

10

【0046】

詳細な態様では、本発明は、式 (Ig)

【化5】



(Ig)

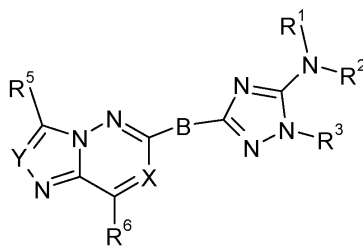
20

の化合物に関する。

【0047】

詳細な態様では、本発明は、式 (Ih)

【化6】



(Ih)

30

の化合物に関する。

【0048】

詳細な態様では、本発明は、 B が、エチレン、エテニレン、エチニレン、メトキシから選択される式 (I) の化合物に関する。

【0049】

40

詳細な態様では、本発明は、 X が、 $C - R^7$ であり、 R^7 が、水素、メチル、メトキシ、シクロブチル、シクロヘキシル、 $C(O)NR'R''$ であり、ここで R' 及び R'' が、水素及びメチルから独立して選択される式 (I) の化合物に関する。

【0050】

詳細な態様では、本発明は、 X が、 N であり、 R^6 が、ヒドロキシル、 $C_1 - C_7$ アルコキシ、ハロゲン、 $NR'R''$ から選択され、ここで R' 及び R'' が、水素及び $C_1 - C_7$ -アルキルから独立して選択される式 (I) の化合物に関する。

【0051】

詳細な態様では、本発明は、 R^1 及び R^2 が、それらが結合する窒素原子と一緒にあってピロリジニルを形成する式 (I) の化合物に関する。

50

【 0 0 5 2 】

詳細な態様では、本発明は、Yが、C - R⁴である式(I)の化合物に関する。

【 0 0 5 3 】

詳細な態様では、本発明は、R³が、C₁ - C₇ - アルキルから選択され、好ましくはメチルである式(I)の化合物に関する。

【 0 0 5 4 】

詳細な態様では、本発明は、R¹及びR²が、それらが結合する窒素原子と一緒にあってピロリジニルを形成する式(I)の化合物に関する。

【 0 0 5 5 】

詳細な態様では、本発明は、下記：

3 - メチル - 6 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチル) - 2 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン、

2 , 3 - ジメチル - 6 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン、

3 - メチル - 6 - [(E) - 2 - (2 - メチル - 5 - ピロリジン - 1 - イル - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - ビニル] - イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - カルボニトリル、

3 - メチル - 6 - ((1 - メチル - 5 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) エチニル) - 2 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン、

3 - メチル - 6 - [2 - (2 - メチル - 5 - ピロリジン - 1 - イル - 2 # H ! - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - エチル] - イミダゾ [1 , 2 - # b !] ピリダジン - 2 - カルボニトリル、

3 - メチル - 6 - (2 - (1 - メチル - 5 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) エチル) - 2 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン、

2 - (ジフルオロメチル) - 3 - メチル - 6 - ((1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチニル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン、

2 - (ジフルオロメチル) - 3 - メチル - 6 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン、

(E) - 8 - メトキシ - 3 - メチル - 6 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) ビニル) - 2 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン、

8 - メトキシ - 3 - メチル - 6 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチル) - 2 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン、

6 , 7 - ジメチル - 2 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチル) イミダゾ [1 , 2 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 4 - オール、

8 - メトキシ - 2 , 3 - ジメチル - 6 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン、

4 - メトキシ - 6 , 7 - ジメチル - 2 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチル) イミダゾ [1 , 2 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン、

5 - [2 - (2 - メチル - 5 - ピロリジン - 1 - イル - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - エチル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - 3 b , 4 , 8 - トリアザ - シク

10

20

30

40

50

ロペンタ [a] インデン、

4 - クロロ - 6 , 7 - ジメチル - 2 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチル) イミダゾ [1 , 2 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン、

2 , 3 , 8 - トリメチル - 6 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン、

2 , 3 , 7 - トリメチル - 6 - ((1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチニル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン、

10

2 , 3 , 7 - トリメチル - 6 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン、

2 , 3 - ジメチル - 6 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチル) - 8 - (ピロリジン - 1 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン、

4 - クロロ - 6 , 7 - ジメチル - 2 - (2 - (1 - メチル - 5 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) エチル) イミダゾ [1 , 2 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン、

(2 - メチル - 6 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 3 - イル) メタノール、

20

N , N , 6 , 7 - テトラメチル - 2 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチル) イミダゾ [1 , 2 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 4 - アミン、

3 - メチル - 6 - ((1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) メトキシ) - 2 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン、

2 , 3 - ジメチル - 6 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチル) - 7 , 8 , 9 , 10 - テトラヒドロイミダゾ [2 , 1 - a] フタラジン、

30

8 - イソプロポキシ - 2 , 3 - ジメチル - 6 - ((1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチニル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン、

(E) - 8 - イソプロポキシ - 2 , 3 - ジメチル - 6 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) ビニル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン、

8 - イソプロポキシ - 2 , 3 - ジメチル - 6 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン、

40

2 , 3 - ジメチル - 6 - ((1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) メチルチオ) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン、

2 , 3 - ジメチル - 6 - ((1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチニル) - 8 - (メチルスルホニル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン、

2 , 3 - ジメチル - 6 - ((1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) メトキシ) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン、

N - イソプロピル - 6 , 7 - ジメチル - 2 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチル) イミダゾ [1 , 2 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 4 - アミン、

50

N - エチル - 6 , 7 - ジメチル - 2 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチル) イミダゾ [1 , 2 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 4 - アミン、

2 , 3 - ジメチル - 6 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチル) - 8 - (メチルスルホニル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン、

N - エチル - N , 6 , 7 - トリメチル - 2 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチル) イミダゾ [1 , 2 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 4 - アミン、

N , N - ジエチル - 6 , 7 - ジメチル - 2 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチル) イミダゾ [1 , 2 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 4 - アミン、

2 - クロロ - 6 - ((1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチニル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン、

2 - クロロ - 6 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン、

2 - クロロ - 3 - メチル - 6 - ((1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチニル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン、

N , 2 , 3 - トリメチル - 6 - ((1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチニル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 7 - カルボキサミド、

N , 2 , 3 - トリメチル - 6 - ((1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチニル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 8 - カルボキサミド、

N , 2 , 3 - トリメチル - 6 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 8 - カルボキサミド、

2 , 3 - ジメチル - 6 - ((1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチニル) - 8 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン、

2 , 3 - ジメチル - 6 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチル) - 8 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン、

8 - イソプロピル - 2 , 3 - ジメチル - 6 - ((1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチニル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン、

8 - イソプロピル - 2 , 3 - ジメチル - 6 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン、

8 - シクロプロピル - 2 , 3 - ジメチル - 6 - ((1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチニル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン、

8 - シクロブチル - 2 , 3 - ジメチル - 6 - ((1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチニル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン、

8 - シクロブチル - 2 , 3 - ジメチル - 6 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン、

8 - シクロプロピル - 2 , 3 - ジメチル - 6 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン

10

20

30

40

50

- 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン、
- 7 - イソプロピル - 2 , 3 - ジメチル - 6 - ((1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチニル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン、
- 7 - シクロブチル - 2 , 3 - ジメチル - 6 - ((1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチニル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン、
- 2 , 3 - ジメチル - 5 - ((1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチニル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン、
- 2 , 3 - ジメチル - 5 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン、
- 3 , 8 - ジメチル - 6 - ((1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチニル) - 2 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン、
- 3 , 8 - ジメチル - 6 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチル) - 2 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン、
- 3 - メチル - 6 - ((1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - b] ピリダジン、
- 3 - メチル - 6 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - b] ピリダジン、
- 7 - シクロヘキシル - 2 , 3 - ジメチル - 6 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン、
- 2 , 3 , 6 - トリメチル - 5 - ((1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチニル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン、
- 7 - メトキシ - 2 , 3 - ジメチル - 6 - ((1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチニル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン、
- 2 , 3 , 6 - トリメチル - 5 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン、
- 3 - メチル - 6 - ((1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチニル) - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 2 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン、
- 3 - メチル - 6 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチル) - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 2 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン、
- 2 - クロロ - 3 - メチル - 6 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン、
- 3 - クロロ - 2 - メチル - 6 - ((1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチニル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン、
- 3 - クロロ - 2 - メチル - 6 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン

ン、

2 - メチル - 6 - ((1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチニル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン、

2 - メチル - 6 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン、

N , 3 - ジメチル - 6 - ((1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチニル) - 2 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 8 - カルボキサミド、

N , 3 - ジメチル - 6 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチル) - 2 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 8 - カルボキサミド、

3 - メチル - 5 - [2 - (2 - メチル - 5 - ピロリジン - 1 - イル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) エチニル] - 2 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン、

3 - メチル - 5 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチル) - 2 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン

からなる群から選択される化合物に関する。

【 0 0 5 6 】

別の側面では、本発明は、精神障害、統合失調症、統合失調症と関連する陽性、陰性、及び / 又は認知症状、妄想性障害、物質誘発精神障害、不安障害、パニック障害、強迫性障害、急性ストレス障害、全般性不安障害、薬物嗜癖、運動障害、パーキンソン病、下肢静止不能症候群、認知欠損障害、アルツハイマー病、多発梗塞性認知症、気分障害、うつ病、双極性障害、精神神経系状態 (neuropsychiatric conditions) 、精神病、注意欠陥多動性障害、注意障害、糖尿病及び関連障害、2型糖尿病、神経変性障害、ハンチントン病、多発性硬化症、脳卒中、脊髄損傷、固形腫瘍、血液学的悪性疾患、腎細胞癌、又は乳癌の治療又は予防のための本発明の化合物の使用に関する。

【 0 0 5 7 】

別の側面では、本発明は、精神障害、統合失調症、統合失調症と関連する陽性、陰性、及び / 又は認知症状、妄想性障害、物質誘発精神障害、不安障害、パニック障害、強迫性障害、急性ストレス障害、全般性不安障害、薬物嗜癖、運動障害、パーキンソン病、下肢静止不能症候群、認知欠損障害、アルツハイマー病、多発梗塞性認知症、気分障害、うつ病、双極性障害、精神神経系状態 (neuropsychiatric conditions) 、精神病、注意欠陥多動性障害、注意障害、糖尿病及び関連障害、2型糖尿病、神経変性障害、ハンチントン病、多発性硬化症、脳卒中、脊髄損傷、固形腫瘍、血液学的悪性疾患、腎細胞癌、又は乳癌の治療又は予防のための医薬の調製のための本発明の化合物の使用に関する。

【 0 0 5 8 】

別の側面では、本発明は、精神障害、統合失調症、統合失調症と関連する陽性、陰性、及び / 又は認知症状、妄想性障害、物質誘発精神障害、不安障害、パニック障害、強迫性障害、急性ストレス障害、全般性不安障害、薬物嗜癖、運動障害、パーキンソン病、下肢静止不能症候群、認知欠損障害、アルツハイマー病、多発梗塞性認知症、気分障害、うつ病、双極性障害、精神神経系状態 (neuropsychiatric conditions) 、精神病、注意欠陥多動性障害、注意障害、糖尿病及び関連障害、2型糖尿病、神経変性障害、ハンチントン病、多発性硬化症、脳卒中、脊髄損傷、固形腫瘍、血液学的悪性疾患、腎細胞癌、又は乳癌の治療又は予防のための本発明の化合物に関する。

【 0 0 5 9 】

別の側面では、本発明は、精神障害、統合失調症、統合失調症と関連する陽性、陰性、及び / 又は認知症状、妄想性障害、物質誘発精神障害、不安障害、パニック障害、強迫性障害、急性ストレス障害、全般性不安障害、薬物嗜癖、運動障害、パーキンソン病、下肢静止不能症候群、認知欠損障害、アルツハイマー病、多発梗塞性認知症、気分障害、うつ

10

20

30

40

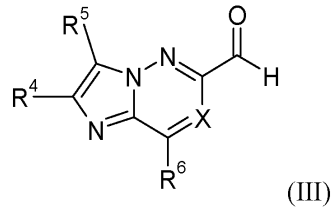
50

病、双極性障害、精神神経系状態 (neuropsychiatric conditions)、精神病、注意欠陥多動性障害、注意障害、糖尿病及び関連障害、2型糖尿病、神経変性障害、ハンチントン病、多発性硬化症、脳卒中、脊髄損傷、固形腫瘍、血液学的悪性疾患、腎細胞癌、又は乳癌の治療又は予防のための方法であって、有効量の本発明の化合物を、それを必要とする対象に投与することを含む方法に関する。

【0060】

更なる側面では、本発明は、BがC₂-アルキレン又はC₂-アルケニレンであり、YがC-R⁴であり、XがC-R⁷である式(I)の化合物を製造する方法であって、
a) 式(III)

【化7】

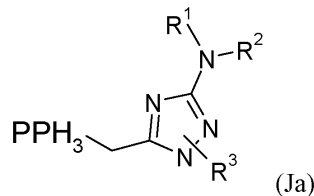


10

の化合物を、

b) 式(Ja)

【化8】

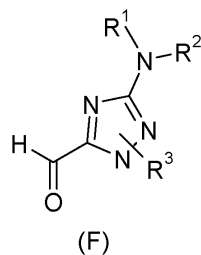


20

の化合物と反応させるか、又は

c) 式(F)

【化9】

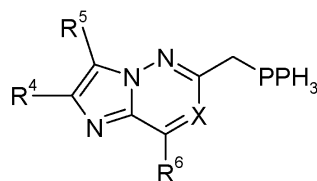


30

の化合物を、

d) 式(VI)

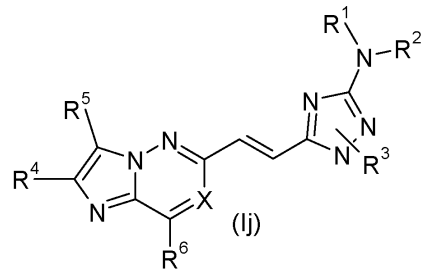
【化10】



40

の化合物と反応させて、式(Ij)

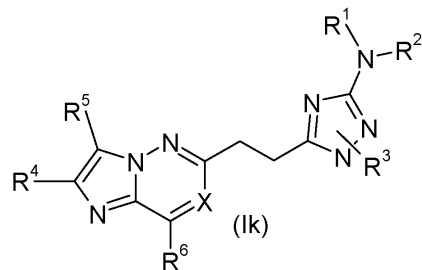
【化 1 1】



10

の化合物とし、場合により式 I j の化合物を水素化して、式 I k

【化 1 2】



20

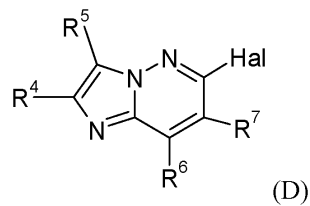
[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 は、上記で定義したとおりである]
 の化合物とすることを含む方法に関する。

【0061】

更なる側面では、本発明は、B が C_2 - アルキレン又は C_2 - アルキニレンであり、Y が $C - R^4$ であり、X が $C - R^7$ である式 (I) の化合物を製造する方法であって、

a) 式 (D)

【化 1 3】

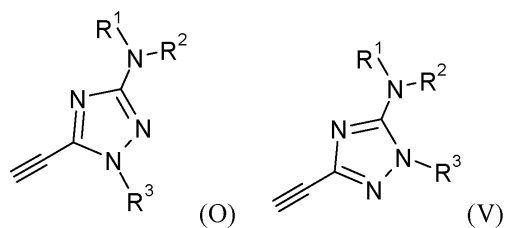


30

の化合物を、

b) 式 (O) 又は (V)

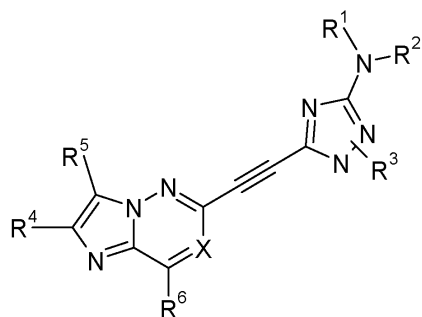
【化 1 4】



40

の化合物と反応させて、式 (Im)

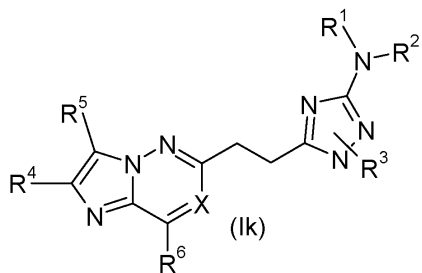
【化 1 5】



10

の化合物とし、場合により式 (I m) の化合物を水素化して、式 (I k)

【化 1 6】



20

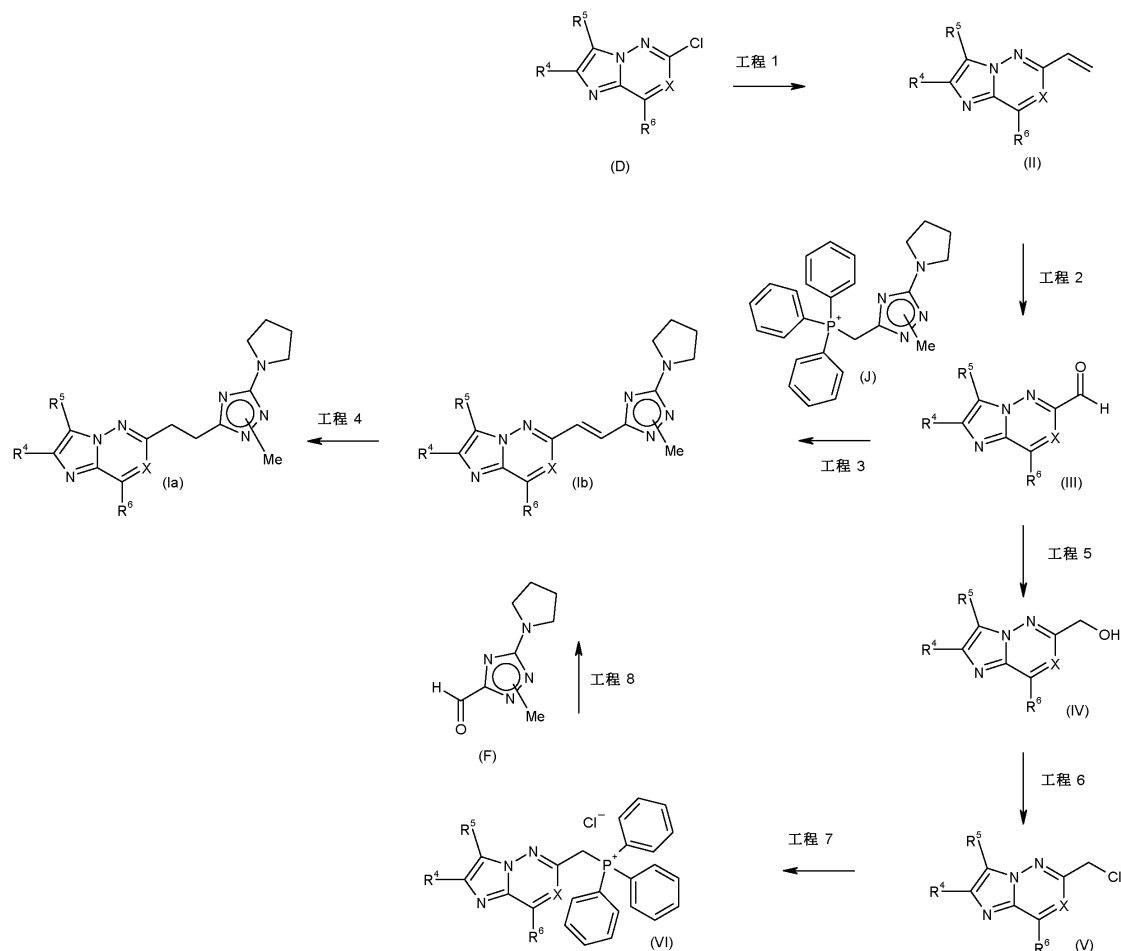
[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 は、上記で定義したとおりである]
の化合物とすることを含む方法に関する。

【 0 0 6 2 】

一般的操作

一般式 (I a) 及び (I b) の化合物は、スキーム 1 に概略したように調製することができる。

【化 17】



スキーム 1

【0063】

一般式 (I b) の化合物は、DBUなどの適当な塩基の存在下、THF、EtOH、又はそれらの混合物などの溶媒中、アルデヒド (III) 及びウィッティヒ塩 (L) 間のウィッティヒ反応により (工程 3)、あるいはアルデヒド (I) 又はアルデヒド (N) 及びウィッティヒ塩 (VI) 間のウィッティヒ反応により (工程 8)、調製することができる。式 (I a) の化合物は、周囲圧力 (バルーン) で、Pd/C、ラネーニッケル、又はリンドラーなどの触媒を用い、EtOH又はMeOHなどの溶媒中、引き続いて水素化を行うこと (工程 4) により得ることができる (スキーム 1)。

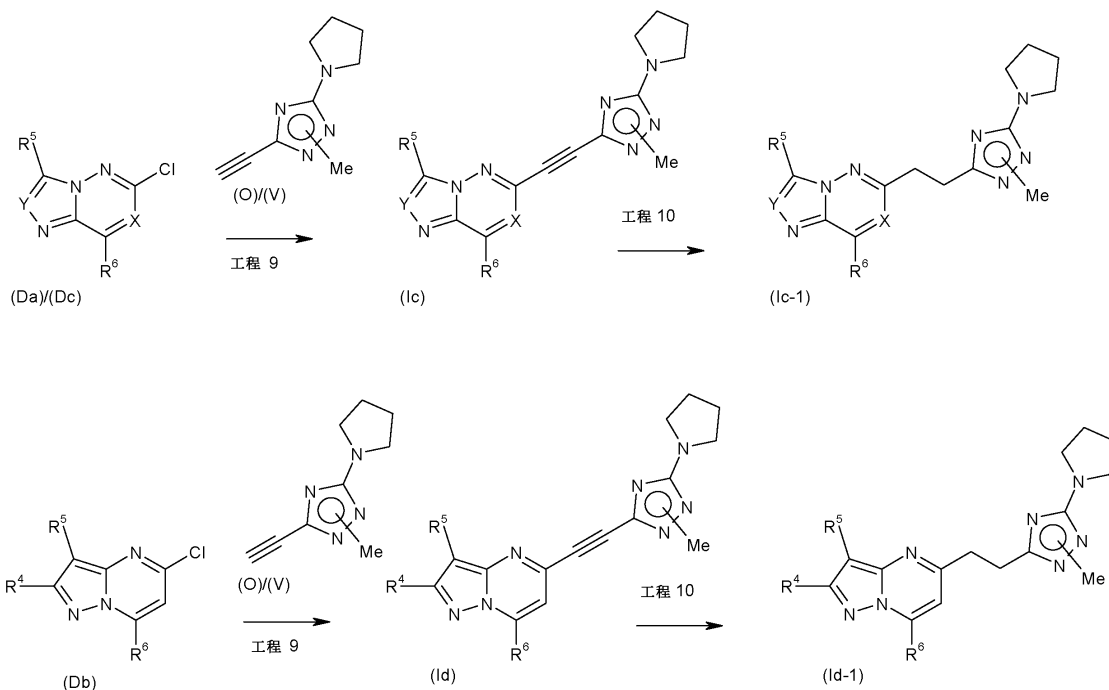
【0064】

式 (II)、(III)、(IV)、(V)、及び (VI) の化合物は、以下の実験の部に記載したように、又は当業者が精通している文献により知られた方法で調製することができる。式 (Da) の化合物は、スキーム 5、及び以下の実験の部に記載したように、更には文献により知られた方法で調製することができる。構造ブロック (I) 及び (L) は、スキーム 6 及び以下の実験の部に記載したように、更には文献により知られた方法で調製することができる。

【0065】

一般式 (I c) 及び (I d) の化合物は、スキーム 2 に概略したように調製することができる。

【化 18】



10

20

スキーム 2

一般式 (I c、I d) の化合物は、Cu (I) I などの銅源、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロリドなどのパラジウム触媒、トリエチルアミンなどの塩基、及び DMF などの極性溶媒を用いた、ヘテロ芳香族ハロゲン化物 (D) 及びアルキレン (O) / (N) 間のソノガシラ反応により得ることができる (工程 9)。特に出発物質として塩化物を用いた場合には、温度の上昇と反応時間の延長が必要であった。式 (I c - 1) (I f - 1) の化合物は、周囲圧力 (パルーン) で、Pd / C 又はラネーニッケルなどの触媒を用い、EtOH 又は MeOH などの溶媒中で引き続いて水素化を行うこと (工程 10) により得られる。

30

【0066】

式 (D) の化合物は、スキーム 5、及び以下の実験の部、更には文献により知られた方法で調製することができる。

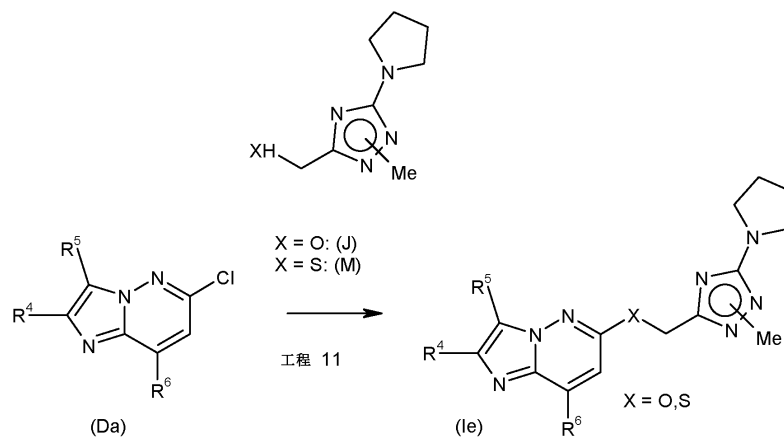
【0067】

構造ブロック (O) は、スキーム 6、及び以下の実験の部、更には文献により知られた方法で調製することができる。

【0068】

一般式 (I e) の化合物は、スキーム 3 に概略したように調製することができる。

【化 19】



10

スキーム 3

一般式 (I e) の化合物は、ヘテロ芳香族塩化物 (D a) とアルコール (J) 又はチオール (M) (あらかじめ Na H により脱プロトン化しておく) との反応により得られる (工程 11)。

【0069】

20

式 (D) の化合物は、スキーム 5、及び以下の実験の部、更には文献により知られた方法で調製することができる。

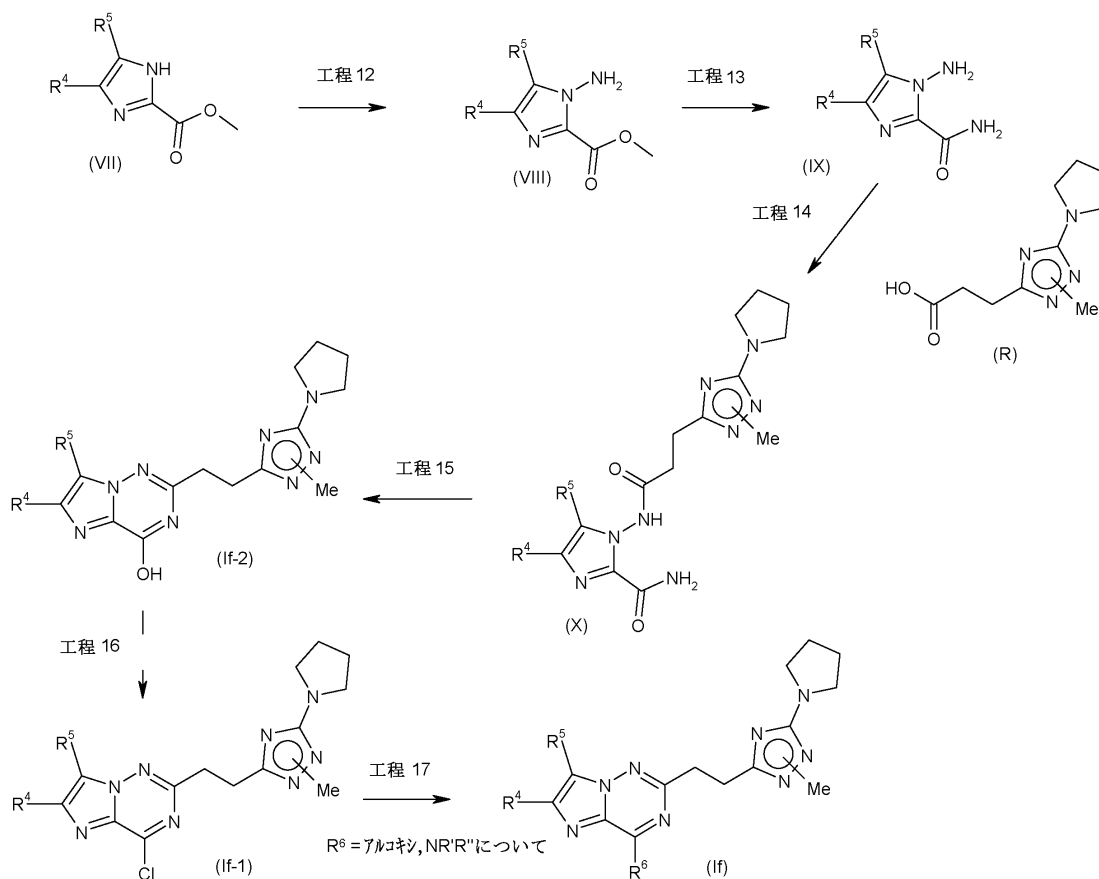
【0070】

構造ブロック (J) 及び (M) は、スキーム 6、及び以下の実験の部、更には文献により知られた方法で調製することができる。

【0071】

一般式 (I f) の化合物は、スキーム 4 に概略したように調製することができる。

【化 20】



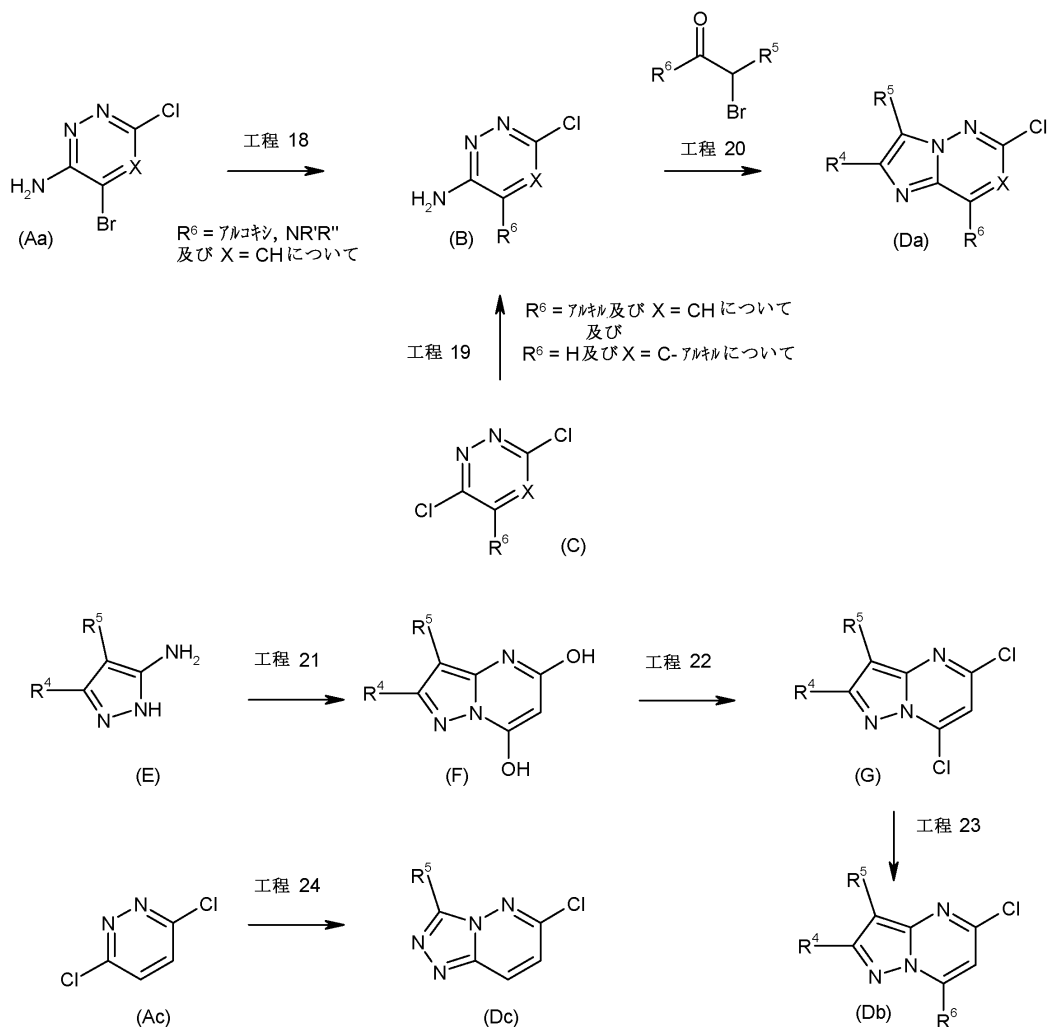
スキーム 4

式 (VII) の化合物は、市販されているか、又は文献により知られた方法で調製することができる。式 (VIII) の化合物は、LiHMDS などの塩基の存在下、DMF 又は THF 又はそれらの混合物などの溶媒中での、O - (ジフェニルホスホリル) ヒドロキシルアミンなどの求電子性アンモニア試薬によるアミノ化により得られる (工程 12)。式 (IX) の化合物は、MeOH 中、昇温下、オートクレーブ中でのアンモニアでの処理により調整される (工程 13)。1, 1' - カルボニルジイミダゾールなどのアミドカップリング試薬の存在下、NMP などの溶媒中での酸 (R) とのカップリングにより、式 (X) の化合物が得られ (工程 14)、これを次いで、Na₂CO₃ などの塩基の存在下、EtOH、水、又はこれらの混合物などの極性溶媒中で環化することにより、式 (If-2) の化合物が得られた (工程 15)。対応する塩化物 (If-1) は、POCl₃ での処理により調製することができる (工程 16)。引き続き、極性溶媒中、アルコール又は過剰量のアミンでの処理により、式 (If) の化合物が得られる (工程 17)。

【0072】

一般式 (Da) の中間体は、スキーム 5 に概略したように調製することができる。

【化 2 1】



スキーム 5

市販されている出発物質 (Aa) を、極性溶媒中、アルコール又は過剰量のアミンで処理することにより、中間体 (B) が得られる (工程 18)。式 (B) の中間体は、昇温下、濃アンモニア水中で式 (C) の出発物質を反応させることによって得ることができる。あるいはまた、式 (C) の化合物は、Pd [II] (OAc)₂ などのパラジウム触媒、キサントホスなどのリガンド、Cs₂CO₃ などの塩基の存在下、ジオキサンなどの溶媒中で、カルバミン酸tert-ブチルと反応させることができる。Boc基は、引き続いて、酸処理、例えばジオキサン中での4N HClでの処理により開裂させることができる。位置異性体は、一般的には、シリカゲルによるクロマトグラフィーにより分割することができる。

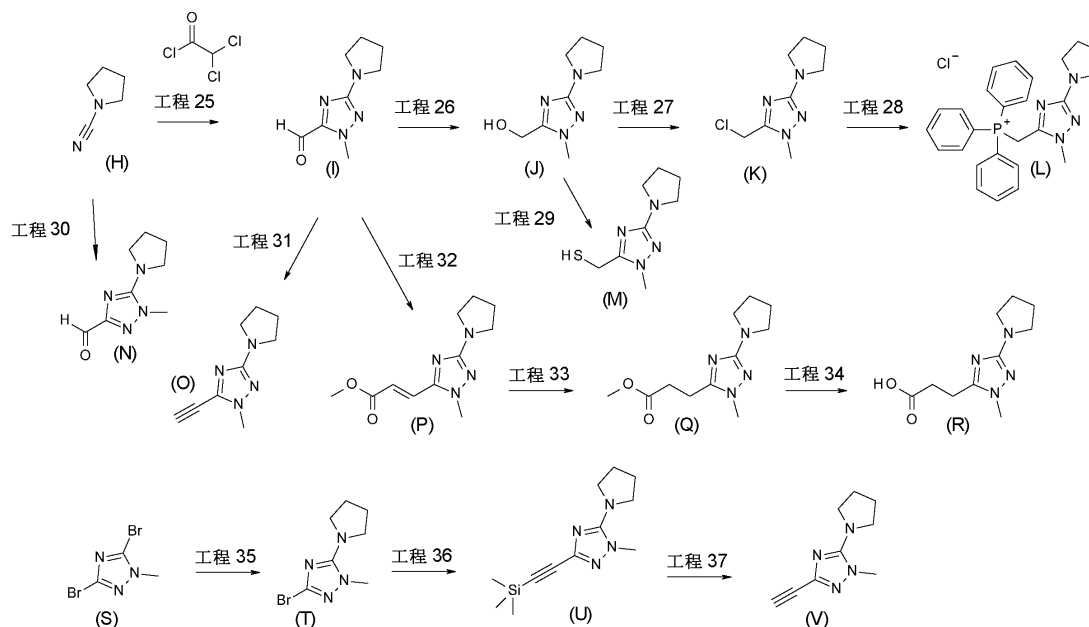
【0073】

一般式 (Da) の中間体は、EtOH、ジオキサン、又はアセトニトリルなどの極性溶媒中、場合によってはNaHCO₃などの塩基の存在下、(B) と α -ハロケトンとの反応により得られる (工程 20)。式 (Db) の中間体は、WO 2006 / 128692 に記載された操作により調製することができる (工程 21 ~ 23)。一般式 (Dc) の中間体は、WO 2011 / 080510 に記載された操作により調製することができる (工程 24)。

【0074】

更に、前駆体及び中間体は、スキーム 6 に概略したように調製することができる。

【化 2 2】



スキーム 6

アルデヒド (I) 及び (N) は、以下に記載する実験操作 (工程 2 5 及び 3 0) に記載したように調製することができる。

【 0 0 7 5 】

アルデヒド (I) は、以下の実験の部に記載したように、更には当業者が精通している文献の方法で、アルコール (J)、クロロメチル誘導体 (K)、及びウィッティヒ塩 (L) に変換することができる (工程 2 6 ~ 2 8)。アルコール (J) は、対応するチオール (M) に変換することができる (工程 2 9)。アルデヒド (I) は、 K_2CO_3 などの塩基の存在下、 $MeOH$ などの溶媒中で、ベストマン - オーヒラ (Bestmann-Ohira) 試薬である、1 - ジアゾ - 2 - オキソプロピルホスホン酸ジメチルを用いて、アセチレン (O) にも変換することができる (工程 3 1)。更にアルデヒド (I) は、以下の実験の部に記載したように、更には文献の方法によりエステル (P) 及び (Q) 並びに酸 (R) に変換される (工程 3 2 ~ 3 4)。アセチレン構造ブロック (V) は、以下の実験の部に記載したように、更には文献の方法により、ジプロモピラゾール誘導体 (S) から出発して得られる (工程 3 5 ~ 3 7)。

【 0 0 7 6 】

医薬組成物及び投与

別の態様により、本発明の化合物及び治療上不活性な担体、希釈剤又は賦形剤を含む医薬組成物又は医薬、更には本発明の化合物を用いてこのような組成物及び医薬を調製する方法が提供される。

【 0 0 7 7 】

一例では、式 (I) の化合物は、適当な pH での周囲温度、及び所望の程度の純度で、生理学的に許容しうる担体、すなわちガレヌス製剤の投与形態に用いられる投与量及び濃度で、投与される者にとって無毒な担体と混合することによって製剤化することができる。製剤の pH は、主に化合物の特定の用途及び濃度に応じるが、好ましくは約 3 ~ 約 8 の範囲である。一例では、式 (I) の化合物は、酢酸緩衝液中、pH 5 で製剤化される。別の態様では、式 (I) の化合物は、無菌である。本化合物は、例えば固形又は無定形組成物として、凍結乾燥製剤として、あるいは水溶液として保存しうる。

【 0 0 7 8 】

組成物は、良好な医療行為と一致した様式で製剤化され、投与され、服用される。これに関連して考慮すべき因子としては、処置される特定の障害、処置される特定の哺乳動物

、個々の患者の臨床状態、障害の原因、薬剤の到達部位、投与方法、投与計画、及び医師に知られているその他の因子がある。投与される化合物の「有効量」は、このような考慮によって影響されるものであり、PDE10を阻害し、cAMPのシグナル伝達経路を制御するために必要な最少量である。例えば、このような量は、総じて、正常細胞又は哺乳動物にとって有毒な量以下であろう。

【0079】

一例では、非経口的に投与される本発明の化合物の1回当たりの薬学的な有効量は、約0.01~100mg/kgの範囲、あるいは患者の体重1kg当たり1日当たり約0.1~20mgであり、使用する化合物の代表的な初期範囲は、0.3~15mg/kg/日である。別の態様では、錠剤及びカプセル剤などの経口単位剤型は、好ましくは約25~100mgの本発明の化合物を含有する。

10

【0080】

本発明の化合物は、経口、局所（頬側及び舌下を含む）、直腸、腔内、経皮、非経口、皮下、腹腔内、肺内、皮内、髄腔内、硬膜外、及び鼻腔内を含み、必要であれば局所処置、病巣内投与のための任意の適当な方法で投与しうる。非経口注入には、筋肉内、静脈内、動脈内、腹腔内、又は皮下投与が含まれる。

【0081】

本発明の化合物は、任意の好都合な投与形態、例えば錠剤、粉剤、カプセル剤、液剤、分散液、懸濁液、シロップ剤、噴霧剤、坐剤、ゲル剤、エマルジョン、パッチ剤などとして投与しうる。このような組成物は、医薬製剤に慣習的な成分、例えば希釈剤、担体、pH調節剤、甘味料、増量剤、及び更なる活性剤を含みうる。

20

【0082】

代表的な製剤は、本発明の化合物と、担体又は賦形剤を混合することにより調製される。適当な担体及び賦形剤は、当業者には良く知られており、例えばAnsel, Howard C., et al., *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R., et al. *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; 及びRowe, Raymond C. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005に詳細に記載されている。製剤にはまた、1又はそれ以上の緩衝剤、安定化剤、界面活性剤、湿潤剤、滑沢剤、乳化剤、懸濁剤、保存料、抗酸化剤、不透明化剤（opaquing agents）、滑剤、加工助剤、着色料、甘味料、芳香剤、風味剤、希釈剤、及びその他の知られている添加剤を含有させて、美しい体裁（elegant presentation）の薬（すなわち、本発明の化合物又はその医薬組成物）を提供するか、又は医薬製品（すなわち医薬）の製造の助けにすることができる。

30

【0083】

適当な経口投与剤型の例は、本発明の化合物約25mg、50mg、100mg、250mg、又は500mgを含み、約90~30mgの無水乳糖、約5~40mgのクロスカルメロースナトリウム、約5~30mgのポリビニルピロリドン（PVP）K30、及び約1~10mgのステアリン酸マグネシウムが配合された錠剤である。粉状の成分をまず一緒に混合し、ついでPVPの溶液と混合する。通常の装置を使用して、得られた組成物を乾燥し、造粒し、ステアリン酸マグネシウムと混合し、圧縮して、錠剤の形態にすることができる。アエロゾル製剤の例は、本発明の化合物、例えば5~400mgを適当な緩衝液、例えばリン酸緩衝液に溶解し、等張剤、例えば塩化ナトリウムなどの塩を必要であれば添加することにより調製することができる。溶液を、例えば0.2µmフィルターを用いてろ過して、不純物及び夾雑物を除去してもよい。

40

【0084】

したがって、式（I）の化合物、又はその立体異性体もしくは薬学的に許容しうる塩を含む医薬組成物が、態様には包含される。更なる態様には、式（I）の化合物、又はその立体異性体もしくは薬学的に許容しうる塩を、薬学的に許容しうる担体もしくは賦形剤と一緒に含む医薬組成物が包含される。

50

【 0 0 8 5 】

ヒト P D E 1 0 A 全長アッセイを、96 ウェルのマイクロタイタープレート中で行った。反応混合物 50 μ l には、特定の試験化合物を加えて、又は加えずに、20 mM H E P E S、pH = 7.5 / 10 mM M g C l ₂ / 0.05 mg/ml B S A (Sigma cat. # A-7906)、50 nM c G M P (Sigma、cat. # G6129)、及び 50 nM [3 H] - c G M P (GE Healthcare、cat. # TRK392 S.A. 13.2Ci/mmol)、3.75 ng / ウェルの P D E 1 0 A 酵素 (Enzo Life Science、Lausen、Switzerland cat # SE-534) を含有させた。可能性のある阻害物質の濃度範囲を用いて、50 % の効果をもたらす阻害物質の濃度 (例えば、I C 5 0、P D E 1 0 A 活性を 50 % 阻害する競合物質の濃度) を算出するためのデータを発生させた。非特異的活性は、酵素なしに試験した。基質溶液 (c G M P 及び [3 H] - c G M P) の添加により反応を開始させ、室温で 20 分間反応を進行させた。18 mM 硫酸亜鉛溶液中の Y S i - S P A シンチレーションビーズ (GE Healthcare、cat. # RPNQ0150) 25 μ l (停止試薬) を加えることにより、反応を停止させた。振とう下で 1 時間後、プレートを 170 g で 1 分間遠心分離して、ビーズを沈澱させた。その後、Perkin Elmer TopCount Scintillation プレートリーダーで、放射活性カウントを測定した。

10

【 0 0 8 6 】

式 (I) の化合物は、10 μ M 以下、より詳細には 5 μ M 以下、更により詳細には 1 μ M 以下の I C 5 0 値を有している。下記の表に幾つかの例のデータを示す。

【表 1】

実施例	PDE10A 阻害 IC50 [μ M]	実施例	PDE10A 阻害 IC50 [μ M]
1	0.012	37	0.338
2	0.011	38	0.00133
3	0.005	39	1.400
4	0.004	40	0.001
5	0.021	41	0.002
6	0.019	42	0.011
7	0.005	43	0.165
8	0.008	44	0.001
9	0.001	45	0.009
10	0.002	46	0.001
11	0.225	47	0.0009
12	0.003	48	0.0023
13	0.002	49	0.0029
14	0.041	50	0.0026
15	0.004	51	0.0006
16	0.002	52	0.0026
17	0.001	53	0.0021
18	0.195	54	0.0016
19	0.005	55	0.0168
20	0.011	56	0.0382
21	0.194	57	0.5337

10

20

30

40

22	0.002	58	0.0198
23	0.290	59	0.0066
24	0.006	60	0.0027
25	0.001	61	0.076
26	0.000493	62	0.003
27	0.003	63	0.0094
28	0.568	64	0.0055
29	0.005	65	0.0025
30	0.098	66	0.0145
31	0.003	67	0.0102
32	0.006	68	0.1462
33	0.041	69	0.0021
34	0.005	70	0.0137
35	0.00141	71	0.0087
36	0.056	72	0.0329

10

20

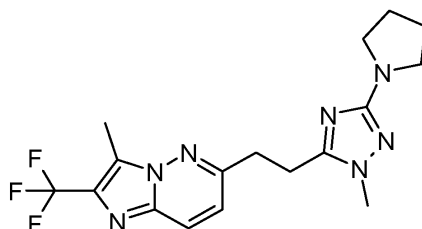
30

【 0 0 8 7 】

実施例

実施例 1 : 3 - メチル - 6 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1
H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチル) - 2 - (トリフルオロ - メチル) イ
ミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン

【 化 2 3 】



40

工程 1 : 6 - ヨード - 3 - メチル - 2 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1 , 2 - b
] ピリダジン

アルゴン雰囲気下、エタノール (4 0 mL) 中の 6 - ヨードピリダジン - 3 - アミン (CA
S 187973-60-0 ; 2 g 、 9 . 0 5 mmol) と 3 - ブロモ - 1 , 1 , 1 - トリフルオロブタン
- 2 - オン (2 . 4 1 g 、 1 1 . 8 mmol) の混合物を、 8 5 に加熱した。その温度で攪

50

拌を18時間続けた。褐色の溶液を室温に冷やし、濃縮すると、褐色の橙色の粘着性のペーストが残った。これを、10% Na_2CO_3 水溶液と EtOH の混合物でトリチュレートした。懸濁液を室温で30分間搅拌した。生成物を濾過により集め、 H_2O で、次にシクロヘキサンで洗浄し、乾燥させて、標記化合物 (1.04 g、35%) を褐色の固体として与えた。

MS: $M = 328.0 (M + H)^+$

【0088】

工程2: 3-メチル-2-(トリフルオロメチル)-6-ビニルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン

アルゴン雰囲気下、室温で、DMF (20 mL) 中の6-ヨード-3-メチル-2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン (1.03 g、3.15 mmol) の搅拌した溶液に、トリブチル(ビニル)スタナン (1.05 g、3.31 mmol) 及び $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (182 mg、157 μmol) を加えた。混合物を脱ガスし、アルゴンで逆充填し、その後、120 に加熱した。その温度で搅拌を17時間続けた。混合物を室温に冷やし、不溶性物質を濾別し、そして EtOAc 20 mL で洗浄した。濾液を H_2O で洗浄した。水相を EtOAc で逆抽出した。合わせた有機物を H_2O 及びブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。粗生成物を、 n -ヘプタン/ EtOAc のグラジエントを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 (541 mg、76%) を橙色の固体として与えた。

MS: $M = 228.2 (M + H)^+$

【0089】

工程3: 3-メチル-2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-カルボアルデヒド

アルゴン雰囲気下、室温で、アセトン (15 mL) 中の3-メチル-2-(トリフルオロメチル)-6-ビニルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン (535 mg、2.35 mmol) とオスミウム(VIII)オキシド (H_2O 中4%溶液; 748 mg、118 μmol) の混合物に、4-メチルモルホリン 4-オキシド (H_2O 中50%溶液; 828 mg、746 μl) を加えた。混合物 (清澄な明黄色の溶液) を46 に加熱し、そしてその温度で搅拌を4時間続けた。次に、溶媒をロータリーエバポレーター (rotavapor) で除去し、暗色の残留物を THF (20 mL) 及び水 (5 mL) に溶解した。次に、過ヨウ素酸ナトリウム (1.01 g、4.71 mmol) を加え、混合物を46 で16時間搅拌した。その時間中、混合物は密な黄色の懸濁液にゆっくりと変化した。混合物を室温まで冷やし、10% Na_2SO_3 水溶液 (30 mL) の添加によりクエンチし、次に CH_2Cl_2 で抽出した。合わせた有機物をブライン (50 mL) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。粗生成物を、溶離剤として n -ヘプタン/ EtOAc のグラジエントを使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 (164 mg、30%) を明黄色の固体として与えた。

MS: $M = 230.3 (M + H)^+$

【0090】

工程4: (3-メチル-2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)メタノール

室温で、メタノール (3 mL) 及びジクロロメタン (3 mL) 中の3-メチル-2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-カルボアルデヒド (155 mg、676 μmol) の搅拌した溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (51.2 mg、1.35 mmol) を一度に加えた。混合物は、直ちに黄色から無色に変化した。室温で搅拌を2時間15分続けた。混合物を CH_2Cl_2 で希釈し、 H_2O で洗浄した。水相を CH_2Cl_2 で抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮すると、標記化合物 (155 mg、99%) が白色の固体として残った。

MS: $M = 232.4 (M + H)^+$

【0091】

10

20

30

40

50

工程 5 : 6 - (クロロメチル) - 3 - メチル - 2 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン

アルゴン雰囲気下、ジクロロメタン (5 mL) 中の (3 - メチル - 2 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - イル) メタノール (150 mg、649 μ mol) の攪拌、冷却した (0) 溶液に、ジクロロメタン (2 mL) 中の塩化チオニル (154 mg、94 . 1 μ l) の溶液を滴下した。添加が完了したら、氷浴を取り外し、室温で攪拌を 90 分間続けた。混合物を濃縮すると、標記化合物 (161 mg、99 %) がオフホワイトの固体として残った。

MS : M = 250 . 3 (M + H) ⁺

【 0092 】

10

工程 6 : (3 - メチル - 2 - トリフルオロメチル - イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - イルメチル) - トリフェニル - ホスホニウムクロリド

アルゴン雰囲気下、エタノール (5 mL) 及び THF (5 mL) 中の 6 - (クロロメチル) - 3 - メチル - 2 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン (155 mg、621 μ mol) とトリフェニルホスフィン (163 mg、621 μ mol) の混合物を、70 に加熱し、そしてその温度で攪拌を一晩続けた。混合物 (清澄な無色の溶液) を室温まで冷やし、濃縮すると、標記化合物 (298 mg、未確認の不純物の約 50 % を含む) がオフホワイトの固体として残った。

MS : M = 476 . 4 (M + H) ⁺

【 0093 】

20

工程 7 : 1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - カルボアルデヒド

アルゴン雰囲気下、攪拌、冷却した (0) ピロリジン - 1 - カルボニトリル (5 g、5 . 24 mL、52 . 0 mmol) に、2 , 2 - ジクロロアセチルクロリド (7 . 67 g、5 . 00 mL、52 . 0 mmol) を滴下した。次に、氷浴を取り外し、そして室温で攪拌を 45 分間続けた。反応混合物をジクロロメタン (30 mL) で希釈し、氷浴中で冷却し、そして N - エチルジイソプロピルアミン (6 . 72 g、9 . 08 mL、52 . 0 mmol) で処理した (滴下、混合物が黄色から赤褐色に変化)。次に、tert - ブチル 1 - メチルヒドラジンカルボキシレート (9 . 88 g、10 . 0 mL、67 . 6 mmol) を滴下した。反応混合物を 50 に 1 時間加熱した。混合物を 0 まで冷却し、2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸 (35 . 6 g、24 . 0 mL、312 mmol) で注意深く処理し、そして次に、55 に 90 分間再び加熱した。混合物を室温まで冷やした。さらに 2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸 (35 . 6 g、24 . 0 mL、312 mmol) の添加後、混合物を 55 に再び加熱し、そしてその温度で攪拌を 30 分間続けた。清澄な褐色の溶液を室温に冷やし、濃縮すると、褐色の油状物が残り、これを CH₂Cl₂ に溶解し、そして飽和 NH₄Cl 水溶液で洗浄した。有機相を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮すると、粗 5 - ジクロロメチル - 1 - メチル - 3 - ピロリジン - 1 - イル - 1 H - [1 , 2 , 4] トリアゾールが褐色の油状物として残った。

30

【 0094 】

残留物をジオキサン (50 mL) に溶解し、飽和 Na₂CO₃ 水溶液 (100 mL) を注意深く加えた。橙色のスラリーを 100 に 1 時間加熱した。その時間中に、反応混合物は清澄な溶液に変化した。次に、それを室温まで冷やした。H₂O の添加後、混合物を EtOAc で抽出した。合わせた有機物を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮すると、粗 1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - カルボアルデヒドが褐色の粘着性固体として残り、これをジエチルエーテル (400 mL) に溶解し、そして次に Na₂SO₄ (20 g) 及び 40 % NaHSO₃ 水溶液 (8 mL) で処理した。室温で 1 時間攪拌した後、沈殿物を濾過により集め、そして Et₂O で洗浄した。固体を CH₂Cl₂ (200 mL) 及び 10 % Na₂CO₃ 水溶液 (200 mL) に溶解した。二相性混合物を室温で 15 分間攪拌した。層を分離した。水相を CH₂Cl₂ で逆抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮

40

50

すると、標記化合物 (5 . 5 5 g、5 9 %) が黄色の固体として残った。

MS : M = 1 8 1 . 2 (M + H) ⁺

【 0 0 9 5 】

工程 8 : (E) - 3 - メチル - 6 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) ビニル) - 2 - (トリフルオロ - メチル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン

アルゴン雰囲気下、室温で、THF (1 0 mL) 中の ((3 - メチル - 2 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - イル) メチル) - トリフェニルホスホニウムクロリド (2 9 0 mg、2 8 3 μmol) の攪拌した懸濁液に、DBU (1 0 8 mg、1 0 6 μl、7 0 8 μmol) 及び 1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - カルボアルデヒド (5 1 . 0 mg、2 8 3 μmol) を加えた。次に、混合物を室温で一晩攪拌し、次に濃縮した。粗生成物を、溶離剤として CH₂Cl₂ / MeOH のグラジエントを使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 (9 4 mg、8 5 %) を黄色の固体として与えた。

MS : M = 3 7 8 . 3 (M + H) ⁺

【 0 0 9 6 】

工程 9 : 3 - メチル - 6 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチル) - 2 - (トリフルオロ - メチル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン

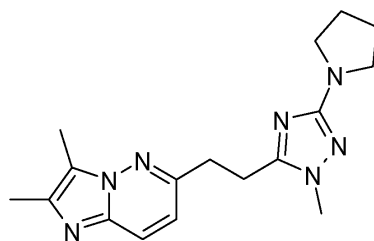
アルゴン雰囲気下、室温で、エタノール中の (E) - 3 - メチル - 6 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) ビニル) - 2 - (トリフルオロ - メチル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン (9 0 mg、2 3 8 μmol) の攪拌した、黄色の溶液に、ラネーニッケルを加えた (水中の 5 0 % スラリー (小さなスパチュラ 1))。混合物を脱ガスし、次に水素でフラッシュした。反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。触媒を濾別し、エタノールで洗浄した。濾液を濃縮した。粗生成物を、CH₂Cl₂ / MeOH のグラジエントを使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 (7 8 mg、8 6 %) を白色の粘着性固体として得た。

MS : M = 3 8 0 . 5 (M + H) ⁺

【 0 0 9 7 】

実施例 2 : 2 , 3 - ジメチル - 6 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチル) - イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン

【 化 2 4 】



実施例 1 に記載の手順と同様にして、最初の工程の 3 - ブロモ - 2 - ブタノンを使用し、標記化合物を調製した。オフホワイトの固体。

MS : M = 3 2 6 . 4 (M + H) ⁺

【 0 0 9 8 】

実施例 3 : 3 - メチル - 6 - [(E) - 2 - (2 - メチル - 5 - ピロリジン - 1 - イル - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - ビニル] - イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - カルボニトリル

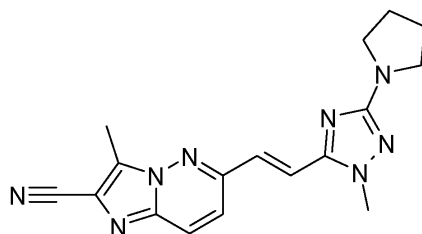
10

20

30

40

【化 25】



工程 1 : 6 - クロロ - 3 - メチル - イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - カルボン酸メチルエステル 10

1 , 2 - ジメトキシエタン (300 mL) 中の 6 - クロロ - ピリダジン - 3 - イルアミン (6 g、46.3 mmol) の溶液に、3 - ブロモ - 2 - オキソ - 酪酸メチルエステル (10.85 g、55.6 mmol) を 25 で滴下した。反応混合物を 18 時間加熱還流し、次に 25 に冷却し、そして真空下で濃縮した。粗生成物を、溶離剤として 40 % EtOAc / ヘキサンを使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 (5 g、48 %) をオフホワイトの固体として与えた。

LC - MS (ESI) : 226.2

【0099】

工程 2 : 6 - クロロ - 3 - メチル - イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - カルボン酸アミド 20

密閉管中、アセトニトリル (20 mL) 中の 6 - クロロ - 3 - メチル - イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - カルボン酸メチルエステル (1.5 g、6.7 mmol) の溶液に、アンモニア水 (28 % ; 100 mL) 加え、そして反応塊を 100 で 10 時間撹拌した。反応混合物を水 (50 mL) で希釈し、そして EtOAc で抽出した。合わせた有機物を水及びブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。粗生成物を、CH₂Cl₂ とヘキサンとの混合物でのトリチュレーションにより精製し、濾過し、乾燥させて、標記化合物 (0.7 g、50 %) を淡黄色の固体として与えた。

LC - MS (ESI) : 212.2

【0100】

工程 3 : 6 - クロロ - 3 - メチル - イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - カルボニトリル 30

ピリジン (4.8 mL) 中の 6 - クロロ - 3 - メチル - イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - カルボン酸アミド (1.65 g、7.8 mmol) の溶液に、トリフルオロ無水酢酸 (1.65 mL、11.8 mmol) を 10 で加え、そして混合物を 10 で 30 分間、続いて 25 でさらに 30 分間撹拌した。反応混合物を水 (5 mL) で希釈し、HCl 水溶液 (3N) で酸性化した (pH 1 ~ 2)。得られた沈殿した固体を濾過し、乾燥させて、標記化合物 (1.3 g、86 %) を白色の固体として得た。

LC - MS (ESI) : 193.0

【0101】

工程 4 : 3 - メチル - 6 - [(E) - 2 - (2 - メチル - 5 - ピロリジン - 1 - イル - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - ビニル] - イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - カルボニトリル 40

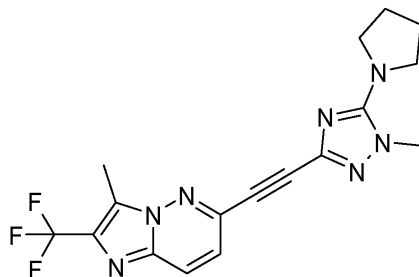
標記化合物を、実施例 1 の工程 2 ~ 8 に記載の手順に従って、6 - クロロ - 3 - メチル - イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - カルボニトリルから得た。黄色の固体。

MS : M = 335.4 (M + H)⁺

【0102】

実施例 4 : 3 - メチル - 6 - ((1 - メチル - 5 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) エチニル) - 2 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン 50

【化 26】



10

工程 1 : 3 - ブロモ - 1 - メチル - 5 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール

アルゴン雰囲気下、室温で、DMF (15 mL) 中の 3 , 5 - ジブロモ - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール (CAS 23579-79-5 ; 1 g、4 . 15 mmol) の撹拌した溶液に、ピロリジン (310 mg、360 μ l、4 . 36 mmol) を加えた。混合物を 125 に 1 日間加熱した。混合物を室温まで冷やし、EtOAc で希釈し、そして H₂O で洗浄した。水相を EtOAc で逆抽出した。合わせた有機物を H₂O 及びブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。粗生成物を、溶離剤として CH₂Cl₂ / MeOH 9 : 1 を使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 (451 mg、44 %) を褐色の油状物として得た。

20

MS : M = 231 . 1 (M + H)⁺

【 0103 】

工程 2 : 1 - メチル - 5 - (ピロリジン - 1 - イル) - 3 - ((トリメチルシリル) エチニル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール

アルゴン雰囲気下、室温で、DMF (5 mL) 中の 3 - ブロモ - 1 - メチル - 5 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール (0 . 43 g、1 . 73 mmol) 及びエチニルトリメチルシラン (212 mg、452 μ l、2 . 16 mmol) の撹拌した溶液に、トリエチルアミン (350 mg、480 μ l、3 . 46 mmol)、ヨウ化銅 (I) (16 . 5 mg、86 . 5 μ mol) 及びビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロリド (60 . 7 mg、86 . 5 μ mol) を加えた。反応混合物を排気し、アルゴンでフラッシュし、その後、120 に 1 日間加熱した。暗褐色の混合物を室温に冷やし、EtOAc で希釈し、そして H₂O で洗浄した。水相を EtOAc で抽出した。合わせた有機物を H₂O 及びブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。粗生成物を、溶離剤として CH₂Cl₂ / MeOH 9 : 1 を使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 (91 mg、21 %) をオフホワイトの固体として与えた。

30

MS : M = 249 . 1 (M + H)⁺

【 0104 】

工程 3 : 3 - エチニル - 1 - メチル - 5 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール

アルゴン雰囲気下、THF (5 mL) 中の 1 - メチル - 5 - (ピロリジン - 1 - イル) - 3 - ((トリメチルシリル) エチニル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール (88 mg、354 μ mol) の撹拌、冷却した (0) 溶液に、THF 中のフッ化テトラブチルアンモニウム 1 M 溶液 (709 μ l、709 μ mol) を加えた。次に、0 で撹拌を 1 時間続けた。反応混合物を濃縮した。粗生成物を、溶離剤として CH₂Cl₂ / MeOH 9 : 1 を使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 (40 mg、64 %) を褐色の固体として得た。

40

【 0105 】

工程 4 : 3 - メチル - 6 - ((1 - メチル - 5 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) エチニル) - 2 - (トリフルオロ - メチル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン

50

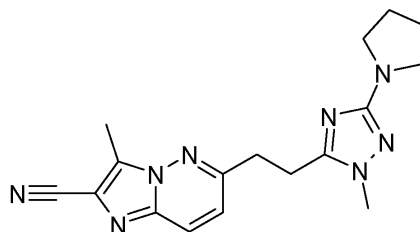
アルゴン雰囲気下、室温で、DMF (3 mL) 中の 6 - ヨード - 3 - メチル - 2 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン (実施例 1、工程 1 に記載 ; 70 mg、214 μ mol) 及び 3 - エチニル - 1 - メチル - 5 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール (40 mg、227 μ mol) の攪拌した溶液に、トリエチルアミン (43.3 mg、57.0 μ l、428 μ mol)、ヨウ化銅 (I) (2.04 mg、10.7 μ mol) 及びビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロリド (7.51 mg、10.7 μ mol) を加えた。混合物を脱ガスし、アルゴンでフラッシュし、その後、80 に 1 日間加熱した。暗褐色の混合物を室温まで冷やし、EtOAc で希釈し、そして H₂O で洗浄した。水相を EtOAc で逆抽出した。合わせた有機物を H₂O 及びブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。粗生成物を、溶離剤として CH₂Cl₂ / MeOH 9 : 1 を使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 (52 mg、61 %) をオフホワイトの固体として与えた。

MS : M = 376.4 (M + H)⁺

【0106】

実施例 5 : 3 - メチル - 6 - [2 - (2 - メチル - 5 - ピロリジン - 1 - イル - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - エチル] - イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - カルボニトリル

【化 27】



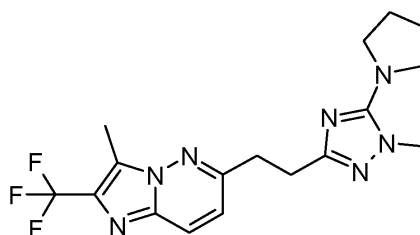
(E) - 3 - メチル - 6 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) ビニル) - イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - カルボニトリル (21.5 mg、64.3 μ mol) の溶液を、エタノール (3 mL) 中の Lindlar 触媒 (5 mg、47.0 μ mol) の存在下で 2 時間水素化した。触媒を濾別し、EtOH で洗浄した。溶媒を蒸発させた。粗生成物を、溶離剤として CH₂Cl₂ / MeOH 9 : 1 を使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 (1 mg、5 %) を明黄色の固体として与えた。

MS : M = 337.4 (M + H)⁺

【0107】

実施例 6 : 3 - メチル - 6 - (2 - (1 - メチル - 5 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) エチル) - 2 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン

【化 28】



アルゴン雰囲気下、室温で、エタノール (3 mL) 及びジクロロメタン (3.00 mL) 中の 3 - メチル - 6 - ((1 - メチル - 5 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) エチニル) - 2 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1 , 2

- b] ピリダジン (実施例 4 ; 49 mg、123 μ mol,) の攪拌した溶液に、ラネーニッケル (水中の 50 % スラリー (小さなスパチュラ 1)) を加えた。黒色の懸濁液を脱ガスし、 H_2 でフラッシュした。反応混合物を水素雰囲気下、室温で 2 時間攪拌した。触媒を濾別し、エタノールで洗浄した。濾液を濃縮した。粗生成物を、溶離剤として CH_2Cl_2 / MeOH 9 : 1 を使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 (28 mg、60 %) をオフホワイトの固体として与えた。

MS : M = 380.5 (M + H) ⁺

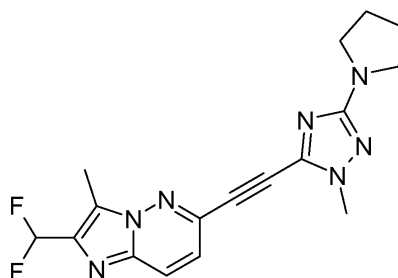
【 0108 】

実施例 7 : 2 - (ジフルオロメチル) - 3 - メチル - 6 - ((1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチニル) イミダゾ

10

[1 , 2 - b] ピリダジン

【 化 29 】



20

工程 1 : 6 - クロロ - 3 - メチル - イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - カルボン酸

THF (7 mL) 中の 6 - クロロ - 3 - メチル - イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - カルボン酸メチルエステル (実施例 3 の工程 1 に記載 ; 200 mg、0.9 mmol) の溶液に、水 (3 mL) 中の水酸化リチウム水和物 (112 mg、2.7 mmol) の溶液を 0 で加えた。反応混合物を 25 で 12 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。得られた粗物質を水で希釈し、EtOAc で洗浄した。水層を、HCl 水溶液 (1 N) を用いて 0 で酸性化 (pH 5) し、EtOAc で抽出した。合わせた有機物を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、標記化合物 (150 mg、80 %) を白色の固体として与えた。

30

LC - MS (ESI) : 212.0

【 0109 】

工程 2 : (6 - クロロ - 3 - メチル - イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) - メタノール

THF (80 mL) 中の 6 - クロロ - 3 - メチル - イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - カルボン酸 (2 g、9.5 mmol) の溶液に、n - メチルモルホリン (新たに蒸留した ; 3.1 mL、28.4 mmol) を加え、THF (20 mL) 中のイソブチルクロロホルマート (6.2 mL、47.4 mmol) をアルゴン雰囲気下で滴下した。反応混合物を 25 で 2 時間攪拌した。次に、この混合物に $NaBH_4$ (2 当量) を加え、25 で 12 時間攪拌した。次に、新たな多くの $NaBH_4$ (1 当量) を混合物に加え、そして攪拌を 60 でさらに 3 時間続けた。反応塊を、氷冷水 (10 mL) で滴下して希釈し、EtOAc で抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして真空下で蒸発させた。粗生成物を、溶離剤として CH_2Cl_2 中の 3 % MeOH を使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 (300 mg、16 %) をオフホワイトの固体として与えた。

40

LC - MS (ESI) : 198.0

【 0110 】

工程 3 : 6 - クロロ - 3 - メチルイミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - カルボアルデヒド

アルゴン雰囲気下、室温で、クロロホルム中の (6 - クロロ - 3 - メチル - イミダゾ [

50

1, 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) - メタノール (277 mg、1.4 mmol) の攪拌した溶液に、酸化マンガン (IV) (609 mg、7.01 mmol) を加えた。混合物を 60 に一晩加熱し、次に室温まで冷やし、そして濾過した。濾液を濃縮した。粗生成物を、溶離剤として $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{MeOH}$ 9 : 1 を使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 (219 mg、80%) をオフホワイトの固体として与えた。

MS : $M = 196.1 (M + H)^+$

【0111】

工程 4 : 6 - クロロ - 2 - (ジフルオロメチル) - 3 - メチルイミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン

アルゴン雰囲気下、室温で、ジクロロメタン (10 mL) 中の 6 - クロロ - 3 - メチルイミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 2 - カルボアルデヒド (210 mg、1.1 mmol) の攪拌した溶液に、三フッ化ジエチルアミノ硫黄 (652 mg、535 μl 、4.1 mmol) を一度に加えた。混合物を室温で 1 日間攪拌し、次に、それを 10% KHCO_3 水溶液 20 mL に注いだ。水相を CH_2Cl_2 で抽出した。合わせた有機物を H_2O 及びブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。粗生成物を、溶離剤として n - ヘプタン / EtOAc を使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 (197 mg、84%) をオフホワイトの固体として与えた。

MS : $M = 218.3 (M + H)^+$

【0112】

工程 5 : 2 - (ジフルオロメチル) - 3 - メチル - 6 - ((1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル) - エチニル) イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン

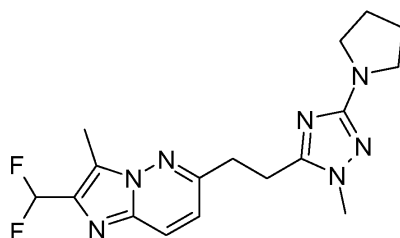
実施例 4 の工程 4 に記載の手順と同様にして、6 - クロロ - 2 - (ジフルオロメチル) - 3 - メチル - イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジンを 5 - エチニル - 1 - メチル - 3 - ピロリジン - 1 - イル - 1 H - [1, 2, 4] トリアゾール (実施例 12 の工程 2 に記載) と反応させて、標記化合物を与えた。黄色の固体。

MS : $M = 358.5 (M + H)^+$

【0113】

実施例 8 : 2 - (ジフルオロメチル) - 3 - メチル - 6 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチル) イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン

【化 30】



実施例 6 に記載の手順と同様にして、2 - (ジフルオロメチル) - 3 - メチル - 6 - ((1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル) - エチニル) - イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン (実施例 7) から標記化合物を得た。

MS : $M = 362.5 (M + H)^+$

【0114】

実施例 9 : (E) - 8 - メトキシ - 3 - メチル - 6 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル) ビニル) - 2 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン

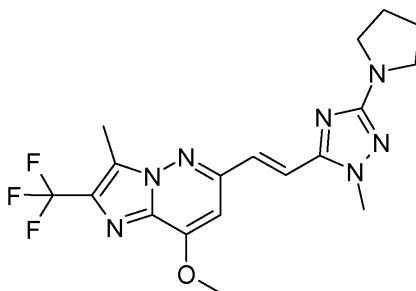
10

20

30

40

【化 3 1】



10

工程 1 : 6 - クロロ - 4 - メトキシピリダジン - 3 - アミン

アルゴン雰囲気下、メタノール (1 0 0 mL) 中の 4 - ブロモ - 6 - クロロピリダジン - 3 - アミン (6 g、2 8 . 8 mmol) の攪拌、冷却した (0) 褐色のスラリーに、メタノール (5 0 mL) 中のメタノール中のナトリウムメタノラート 5 . 4 M 溶液 (6 . 4 mL、3 4 . 5 mmol) を滴下した。添加が完了したら、氷浴を取り外し、そして室温で攪拌を一晩続けた。暗褐色のスラリーを濃縮した。粗生成物を、溶離剤として CH_2Cl_2 / MeOH のグラジエントを使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。画分を含有する生成物を合わせ、濃縮した。残留物をシクロヘキサン (1 5 mL) 及び CH_2Cl_2 (5 mL) に溶解した。懸濁液を室温で 2 時間攪拌した。固体を濾過により集め、シクロヘキサンで洗浄し、乾燥させて、標記化合物 (1 . 8 7 g、4 0 %) をオフホワイトの固体として与えた。

20

MS : $\text{M} = 1 6 0 . 1 (\text{M} + \text{H}) ^ +$

【 0 1 1 5 】

工程 2 : 8 - メトキシ - 3 - メチル - 2 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - カルボアルデヒド

6 - クロロ - 4 - メトキシピリダジン - 3 - アミンから出発し、標記化合物を実施例 1 の工程 1 ~ 3 に記載の手順と同様にして得た。明黄色の固体。

MS : $\text{M} = 2 6 0 . 1 (\text{M} + \text{H}) ^ +$

【 0 1 1 6 】

30

工程 3 : (2 - メチル - 5 - ピロリジン - 1 - イル - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - メタノール

アルゴン下、2 5 で、メタノール (1 0 0 mL) 及びクロロホルム (1 0 0 mL) 中の 2 - メチル - 5 - ピロリジン - 1 - イル - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - カルボアルデヒド (実施例 1 の工程 7 に記載 ; 4 g、2 2 . 2 mmol) の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (1 . 7 6 g、4 6 . 7 8 mmol) を 5 分間少量ずつ加えた。反応混合物を 2 5 で 2 時間攪拌した。水 (2 5 mL) を反応混合物に加え、これを 2 5 で 3 0 分間攪拌し、次に CH_2Cl_2 で希釈した。有機層を分離した。水層を CH_2Cl_2 で再抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、標記化合物 (3 . 5 g、8 6 %) をオフホワイトの固体として与えた。

40

LC - MS (ESI) : 1 8 3 . 0 ($\text{M} + \text{H}$) 。

【 0 1 1 7 】

工程 4 : 5 - クロロメチル - 1 - メチル - 3 - ピロリジン - 1 - イル - 1 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール

アルゴン雰囲気下、0 で、 CH_2Cl_2 (1 0 mL) 中の (2 - メチル - 5 - ピロリジン - 1 - イル - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - メタノール (3 g、1 6 . 5 mmol) の溶液に、トリエチルアミン (3 . 6 mL、2 4 . 7 mmol)、続いて塩化チオニル (1 . 4 3 mL、1 9 . 8 mmol) を滴下した。反応混合物を 2 5 で 4 時間攪拌し、次に濃縮した。粗生成物を、溶離剤として 7 0 % EtOAc / ヘキサンを使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 (2 g、6 0 %) をオフホワイトの

50

固体として与えた。

LC-MS (ESI) : 201.0 (M+H)。

【0118】

工程5 : (2-メチル-5-ピロリジン-1-イル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルメチル)-トリフェニル-ホスホニウムクロリド

アセトニトリル(150 mL)中の5-クロロメチル-1-メチル-3-ピロリジン-1-イル-1H-[1,2,4]トリアゾール(2 g、10.0 mmol)の溶液に、トリフェニルホスフィン(2.6 g、10.0 mmol)を25 で加えた。反応混合物を12時間還流し、次に濃縮した。残留物を、ジエチルエーテル(100 mL)でトリチュレートして、標記化合物(4 g、94%)をオフホワイトの固体として与えた。

10

LC-MS (ESI) : 427.2

【0119】

工程6 : (E)-8-メトキシ-3-メチル-6-(2-(1-メチル-3-(ピロリジン-1-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)ビニル)-2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン

実施例1の工程8に記載の手順と同様にして、8-メトキシ-3-メチル-2-(トリフルオロ-メチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-カルボアルデヒドを、((1-メチル-3-(ピロリジン-1-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)メチル)トリフェニルホスホニウムクロリドと反応させて、標記化合物を与えた。黄色の固体。

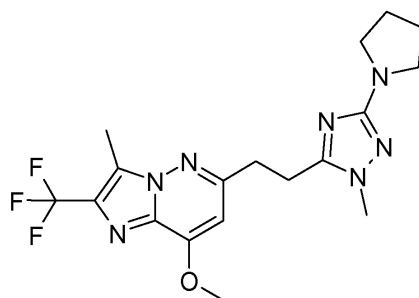
20

MS : M = 408.4 (M+H)⁺

【0120】

実施例10 : 8-メトキシ-3-メチル-6-(2-(1-メチル-3-(ピロリジン-1-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)エチル)-2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン

【化32】



30

実施例1の工程9に記載の手順と同様にして、(E)-8-メトキシ-3-メチル-6-(2-(1-メチル-3-(ピロリジン-1-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)ビニル)-2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジンを、標記化合物に変換した。オフホワイトの固体。

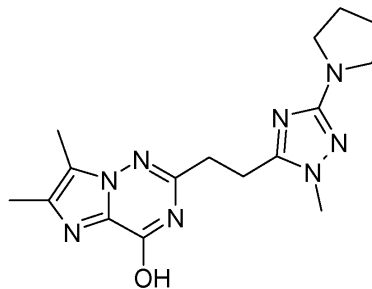
40

【0121】

MS : M = 410.4 (M+H)⁺

実施例11 : 6,7-ジメチル-2-(2-(1-メチル-3-(ピロリジン-1-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)エチル)イミダゾ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-4-オール

【化 3 3】



10

工程 1 : メチル 4 , 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボキシラート

アルゴン雰囲気下、0 °で、メタノール (1 0 0 mL) 中の 4 , 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 (4 . 4 2 2 g、3 1 . 6 mmol) の懸濁液に、塩化チオニル (3 7 . 5 g、2 3 . 0 mL、3 1 6 mmol) を滴下した。混合物を 7 5 °で 5 時間撹拌した。室温まで冷やした後、溶媒を蒸発させた。残留物を CH_2Cl_2 に溶解し、飽和 NaHCO_3 水溶液で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、そして蒸発させた。残留した水相を CH_2Cl_2 / MeOH 9 : 1 で抽出した。有機物を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、そして蒸発させた。生成物の 2 つのクロップを合わせて、標記化合物 (2 . 4 g、5 0 %) を褐色の固体として与えた。

MS : $M = 155.1 (M + H)^+$

20

【 0 1 2 2 】

工程 2 : 1 - アミノ - 4 , 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸メチルエステル

アルゴン雰囲気下、- 1 0 °で、DMF (6 0 mL) 中のメチル 4 , 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボキシラート (1 . 2 g、7 . 7 8 mmol) の懸濁液に、THF 中のリチウムビス (トリメチルシリル) アミド 1 M (7 . 7 8 mL、7 . 7 8 mmol) を滴下した。混合物を 1 時間撹拌し、O - (ジフェニルホスホリル) ヒドロキシルアミン (2 . 3 6 g、1 0 . 1 mmol) を 0 °で加えた。混合物を室温で 1 8 時間撹拌した。混合物を濾過し、 CH_2Cl_2 で洗浄し、そして溶媒を蒸発乾固させた。残留物を水に溶解し、AcOEt で抽出した。合わせた有機物を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、そして蒸発させた。粗生成物を、溶離剤として CH_2Cl_2 / MeOH のグラジエントシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 (1 . 0 5 g、8 0 %) を粘性の黄色の油状物として与えた。

MS : $M = 170.1 (M + H)^+$

30

【 0 1 2 3 】

工程 3 : 1 - アミノ - 4 , 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボキサミド

MeOH 7 M 中のアンモニア (1 0 0 mL) 中のメチル 1 - アミノ - 4 , 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボキシラート (1 . 4 g、8 . 2 8 mmol) の溶液を、密閉したオートクレーブ中で 9 0 °で一晩加熱した (4 bar)。室温まで冷やした後、溶媒を蒸発乾固させた。標記化合物 (1 . 1 8 g、9 3 %) をオフホワイトの固体として得た。

MS : $M = 155.2 (M + H)^+$

40

【 0 1 2 4 】

工程 4 : (E) - メチル 3 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) アクリラート

Ar 下、室温で、THF (2 0 mL) 中の 1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - カルボアルデヒド (実施例 1、工程 7 ; 1 g、5 . 5 5 mmol) の溶液に、DBU (2 . 1 1 g、2 . 0 9 mL、1 3 . 9 mmol) 及び (2 - メトキシ - 2 - オキソエチル) トリフェニルホスホニウムブロミド (2 . 3 g、5 . 5 5 mmol) を加えた。混合物を室温で一晩撹拌した。溶媒を蒸発させた。粗生成物を、溶離剤と

50

してn - ヘプタン / E t O A c のグラジエントを使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 (9 1 1 mg、7 0 %) を黄色の固体として与えた。

M S : M = 2 3 7 . 2 (M + H) ⁺

【 0 1 2 5 】

工程 5 : メチル 3 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) プロパノアート

エタノール (1 5 mL) 中の (E) - メチル 3 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) アクリラート (0 . 9 1 g、3 . 8 5 mmol) の溶液を、室温で 2 時間水素化した。触媒を濾過し、E t O H で洗浄した。溶媒を蒸発させて、生成物 (9 1 0 mg、9 9 %) を白色の固体として与えた。

10

M S : M = 2 3 9 . 2 (M + H) ⁺

【 0 1 2 6 】

工程 6 : 3 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) プロパン酸

A r 下、室温で、M e O H (1 5 mL) 中のメチル 3 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) プロパノアート (0 . 9 1 g、3 . 8 2 mmol) の溶液に、2 M N a O H (5 . 7 3 mL、1 1 . 5 mmol) を加えた。溶液を室温で一晩撹拌した。溶媒を蒸発させた。固体を水 1 0 mL に溶解し、3 N H C l で p H 2 に酸性化した。生成物を C H ₂ C l ₂ / M e O H 9 : 1 で抽出し、M g S O ₄ で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、標記化合物 (9 9 0 mg、定量) を白色の固体として与えた。

20

M S : M = 2 2 5 . 2 (M + H) ⁺

【 0 1 2 7 】

工程 7 : 4 , 5 - ジメチル - 1 - (3 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) プロパンアミド) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボキサミド

1 - メチル - 2 - ピロリドン (1 . 6 mL) 中の 3 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) プロパン酸 (0 . 3 7 g、1 . 6 5 mmol) の溶液に、1 , 1 ' - カルボニルジイミダゾール (2 6 8 mg、1 . 6 5 mmol) を加えた。反応混合物を、ガスの形成が停止するまで室温で撹拌した (1 0 分) 。次に、1 - アミノ - 4 , 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボキサミド (2 5 4 mg、1 . 6 5 mmol) を加え、混合物を 1 2 0 ° で一晩撹拌した。室温まで冷やした後、混合物を E t O A c で希釈し、そして 1 0 % N a H C O ₃ 水溶液で洗浄した。有機層を M g S O ₄ で乾燥させ、濾過し、そして蒸発させた。水層を C H ₂ C l ₂ で抽出した。有機層を M g S O ₄ で乾燥させ、濾過し、そして蒸発させた。両方の抽出物からの粗生成物を合わせ、C H ₂ C l ₂ / M e O H のグラジエントを使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 (1 2 7 mg、2 1 %) を明黄色の固体として与えた。

30

M S : M = 3 6 1 . 5 (M + H) ⁺

【 0 1 2 8 】

工程 8 : 6 , 7 - ジメチル - 2 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチル) イミダゾ [1 , 2 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 4 - オール

40

エタノール (1 . 4 mL) 及び水 (1 . 4 mL) 中の 4 , 5 - ジメチル - 1 - (3 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) プロパン - アミド) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボキサミド (7 0 mg、1 5 5 μ mol) と炭酸ナトリウム (4 1 . 2 mg、3 8 8 μ mol) の混合物を、1 1 0 ° で 8 時間撹拌した。室温まで冷やした後、溶媒を蒸発させた。混合物を水 3 mL に溶解し、C H ₂ C l ₂ / M e O H 9 : 1 1 0 0 mL で 2 回抽出した。有機物を M g S O ₄ で乾燥させ、濾過し、そして蒸発させた。粗生成物を、C H ₂ C l ₂ / M e O H のグラジエントを使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 (4 0 mg、7 6 %) を与えた。

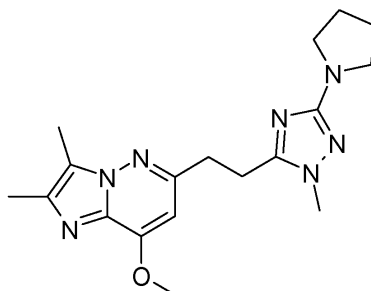
50

MS : $M = 343.5 (M + H)^+$

【0129】

実施例 12 : 8 - メトキシ - 2 , 3 - ジメチル - 6 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン

【化 3 4】



10

工程 1 : 6 - クロロ - 8 - メトキシ - 2 , 3 - ジメチルイミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン

アルゴン雰囲気下、室温で、EtOH (5 mL) 中の 6 - クロロ - 4 - メトキシピリダジン - 3 - アミン (200 mg、1.25 mmol ; 実施例 9、工程 1 に記載) の攪拌した懸濁液に、3 - ブロモブタン - 2 - オン (284 mg、1.97 μ l、1.88 mmol) を一度に加えた。混合物を 90 に加熱し、2 時間攪拌した。室温まで冷やした後、重炭酸ナトリウム (158 mg、1.88 mmol、当量 : 1.5) を加え、混合物を 90 に再び加熱し、一晩攪拌し、次に濃縮した。粗生成物を、CH₂Cl₂ / MeOH のグラジエントを使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 (163 mg、61 %) を与えた。オフホワイトの固体。

20

MS : $M = 212.2 (M + H)^+$

【0130】

工程 2 : 5 - エチニル - 1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール

30

アルゴン雰囲気下、室温で、メタノール (75 mL) 中の 1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - カルボアルデヒド (実施例 1、工程 7 に記載 ; 2.06 g、11.4 mmol) と炭酸カリウム (3.16 g、22.9 mmol) の攪拌した混合物に、メタノール (15 mL) 中のジメチル 1 - ジアゾ - 2 - オキソプロピルホスホナート (2.64 g、2.1 mL、13.7 mmol) の溶液を滴下した。次に、室温で攪拌を 3 時間続けた。混合物をジエチルエーテルで希釈し、10 % NaHCO₃ 溶液で洗浄した。水相をジエチルエーテルで抽出した。合わせた有機物を H₂O 及びブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。粗生成物を、溶離剤として CH₂Cl₂ / MeOH のグラジエントを使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 (725 mg、36 %) をオフホワイトの固体として与えた。

40

MS : $M = 177.2 (M + H)^+$

【0131】

工程 3 : 8 - メトキシ - 2 , 3 - ジメチル - 6 - (2 - メチル - 5 - ピロリジン - 1 - イル - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イルエチニル) - イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン

アルゴン雰囲気下、室温で、DMF (5 mL) 中の 6 - クロロ - 8 - メトキシ - 2 , 3 - ジメチルイミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン (150 mg、709 μ mol) の攪拌した溶液に、5 - エチニル - 1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール (137 mg、780 μ mol)、トリエチルアミン (143 mg、1.96 μ l、1.42 mmol)、ヨウ化銅 (I) (6.75 mg、35.4 μ mol) 及びビス (トリフェニルホ

50

スフィン)パラジウム(II)クロリド(24.9mg、35.4 μmol)を加えた。混合物を脱ガスし、アルゴンでフラッシュし、その後、80℃に一晩加熱した。暗褐色の混合物を室温に冷やし、EtOAcで希釈し、そしてH₂Oで洗浄した。水相をEtOAcで逆抽出した。合わせた有機物をH₂O及びブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。粗生成物を、溶離剤としてCH₂Cl₂/MeOHのグラジエントを使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより単離して、標記化合物(18mg、6%)をオフホワイトの無定形の固体として与えた。

MS: M = 352.5 (M + H)⁺

【0132】

工程4: 8-メトキシ-2,3-ジメチル-6-(2-(1-メチル-3-(ピロリジン-1-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)エチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン

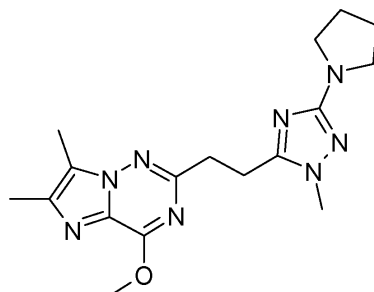
標記化合物を、実施例6に記載の手順と同様にして得た。オフホワイトの固体。

MS: M = 356.5 (M + H)⁺

【0133】

実施例13: 4-メトキシ-6,7-ジメチル-2-(2-(1-メチル-3-(ピロリジン-1-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)エチル)イミダゾ[1,2-f][1,2,4]トリアジン

【化35】



6,7-ジメチル-2-(2-(1-メチル-3-(ピロリジン-1-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)エチル)-イミダゾ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-4-オール(実施例11に記載; 28.8mg、84.1 μmol)と三塩化ホスホリル(1.28g、776 μl、8.33 mmol)の混合物を、アルゴン雰囲気下一晩還流した。反応混合物を室温まで冷やし、次にMeOH(2mL)で処理し、そして5分間撹拌した。反応混合物を濃縮し、H₂Oで希釈し、そしてCH₂Cl₂/MeOH 9:1で抽出した。合わせた有機物を飽和NaHCO₃水溶液及び水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして蒸発させた。粗生成物を、溶離剤としてCH₂Cl₂/MeOHのグラジエントを使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物(15mg、50%)を白色の固体として与えた。

MS: M = 357.6 (M + H)⁺

【0134】

実施例14: 5-[2-(2-メチル-5-ピロリジン-1-イル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-エチル]-2,3-ジヒドロ-1H-3b,4,8-トリアザ-シクロペンタ[a]インデン

10

20

30

40

CN1C=NC2=C1N=CN2CCC3=C4C=CC5C4=CC=CC35

10

シクロペンタノン (1 g、11.9 mmol) と N - プロモスクシンイミド (2.1 g、11.9 mmol) の混合物を、パラ - トルエンスルホン酸 (0.226 g、1.2 mmol) で 10 分間トリチュレートした。得られた反応混合物を 25 で 2 時間攪拌し、次に水で希釈し、そして EtOAc で抽出した。合わせた有機物を水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。粗生成物を、溶離剤として CH₂Cl₂ を使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 (1.2 g、62%) を淡黄色の油性の液体として与えた。この化合物を、次の工程において直ぐに使用した。

GC - MS (ESI) : 162

【 0 1 3 5 】

20

1, 2 - ジメトキシエタン (8 0 mL) 中の 6 - クロロ - ピリダジン - 3 - イルアミン (1 g、7.7 mmol) の溶液に、2 - ブロモ - シクロペンタノン (1.5 g、9.3 mmol) を 25℃ で滴下した。得られた反応混合物を、20 時間加熱還流した。混合物を 25℃ に冷却し、そして濾過し、次に濃縮した。粗生成物を、溶離剤として 30 % EtOAc / ヘキサンを使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 (0.5 g、33 %) を黄色の固体として与えた。

LC - MS (ESI) : 193 . 0

【 0 1 3 6 】

30

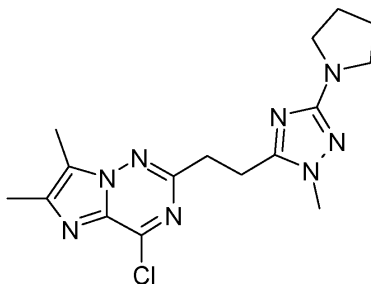
標記化合物を、実施例 13 の工程 3 及び 4 に記載の手順と同様にして得た。黄色の固体

$$MS : M = 338.5 (M + H)^+$$

【 0 1 3 7 】

実施例 15 : 4 - クロロ - 6 , 7 - ジメチル - 2 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチル) イミダゾ [1 , 2 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン

40



50

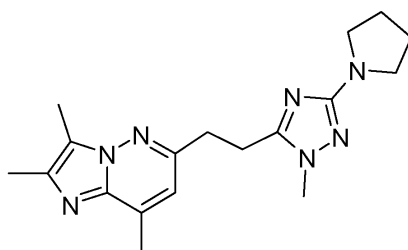
1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチル) - イミダゾ[1, 2 - f][1, 2, 4] トリアジン - 4 - オール (実施例 11 に記載; 40 mg、117 μ mol) と三塩化ホスホリル (1.77 g、1.08 mL、11.6 mmol) の混合物を、アルゴン雰囲気下で 4 時間還流した。反応混合物を濃縮した。残留物を水 5 mL で希釈し、 CH_2Cl_2 / MeOH 9 : 1 で抽出した。合わせた有機物を飽和 NaHCO_3 水溶液 10 mL 及び水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。粗生成物を、溶離剤として CH_2Cl_2 / MeOH のグラジエントを使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 (32 mg、75%) を無色の、ロウ状の固体として与えた。

MS : $M = 361.6 (M + H)^+$

【0138】

実施例 16 : 2, 3, 8 - トリメチル - 6 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチル) - イミダゾ[1, 2 - b] ピリダジン

【化 38】



工程 1 : 6 - クロロ - 4 - メチルピリダジン - 3 - アミン及び 6 - クロロ - 5 - メチルピリダジン - 3 - アミン

3, 6 - ジクロロ - 4 - メチルピリダジン (5 g、30.7 mmol) と濃 NH_4OH 溶液 (100 mL) の混合物を、密閉したオートクレーブ中で 120 ° に 6 bar で 18 時間加熱した。混合物を室温まで冷やし、水 (200 mL) で希釈し、そして氷浴中で 2 時間撹拌した。固体を濾過により集め、水で洗浄し、そして乾燥させた。濾液を CH_2Cl_2 / MeOH (9 : 1) で抽出した。有機物をブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、そして蒸発させた。反応混合物からの沈殿物と抽出により単離した固体を合わせた。この粗生成物を、溶離剤として CH_2Cl_2 / MeOH のグラジエントを使用するカラムクロマトグラフィーにより精製して、6 - クロロ - 4 - メチルピリダジン - 3 - アミン (456 mg、10%) 及び 6 - クロロ - 5 - メチルピリダジン - 3 - アミン (350 mg、8%) を、両方ともオフホワイトの固体として与えた。

MS : $M = 144.1 (M + H)^+$ (両方とも異性体)

【0139】

工程 2 : 6 - クロロ - 2, 3, 8 - トリメチルイミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン

実施例 1 の工程 1 に記載の手順と同様にして、標記化合物を 3 - プロモ - 2 - ブタノンと反応させた。橙色の固体。

MS : $M = 196.1 (M + H)^+$

【0140】

工程 3 : 2, 3, 8 - トリメチル - 6 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチル) イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン

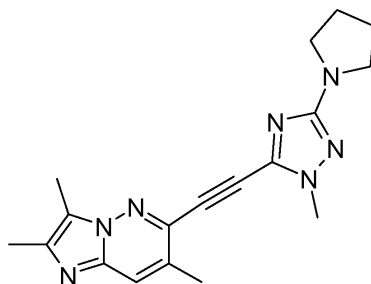
標記化合物を、実施例 4 の工程 4 及び実施例 6 に記載の手順と同様にして調製した。白色の固体

MS : $M = 340.6 (M + H)^+$

【0141】

実施例 17 : 2, 3, 7 - トリメチル - 6 - ((1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 -

イル) - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチニル) イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン
【化39】



10

標記化合物を、実施例1の工程1に記載の手順に従って、3 - プロモ - 2 - ブタノンを6 - クロロ - 5 - メチルピリダジン - 3 - アミン (実施例16の工程1に記載) と反応させ、そして次に実施例4の工程4に記載の方法に従って調製した。橙色の固体。

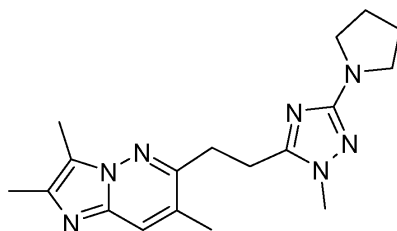
MS : $M = 336.5 (M + H)^+$

【0142】

実施例18 : 2, 3, 7 - トリメチル - 6 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチル) イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン

20

【化40】



標記化合物を、実施例6に記載の手順に従って、2, 3, 7 - トリメチル - 6 - ((1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチニル) イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジンから得た。明黄色の固体。

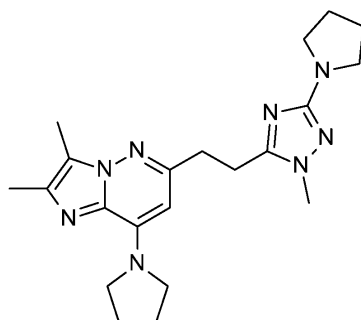
30

MS : $M = 340.6 (M + H)^+$

【0143】

実施例19 : 2, 3 - ジメチル - 6 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチル) - 8 - (ピロ - リジン - 1 - イル) イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン

【化41】



40

工程1 : 6 - クロロ - 4 - (ピロリジン - 1 - イル)ピリダジン - 3 - アミン

4 - プロモ - 6 - クロロピリダジン - 3 - アミン (2 g, 9.59 mmol)、ピロリジン

50

(6 . 8 2 g、7 . 9 3 mL、9 5 . 9 mmol) 及びアセトニトリル (4 5 mL) の混合物を、アルゴン雰囲気下、8 0 ° で 1 7 時間撹拌した。暗色の密な懸濁液を室温まで冷やし、 CH_2Cl_2 で希釈し、そして 1 0 % NaHCO_3 水溶液 1 0 0 mL で洗浄した。水相を CH_2Cl_2 で抽出した。合わせた有機物を H_2O 及びブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。粗生成物を、溶離剤として n - ヘプタン / EtOAc のグラジエントを使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 (8 0 9 mg、4 2 %) を褐色の固体として得た。

MS : $M = 199.1 (M + H)^+$

【 0 1 4 4 】

工程 2 : 2 , 3 - ジメチル - 8 - (ピロリジン - 1 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - カルボアルデヒド

10

標記化合物を、実施例 1 2 の工程 1 及び実施例 1 の工程 2 及び 3 に記載の手順と同様にして得た。明黄色の固体。

MS : $M = 245.5 (M + H)^+$

【 0 1 4 5 】

工程 3 : (E) - 2 , 3 - ジメチル - 6 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) ビニル) - 8 - (ピロリジン - 1 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン

実施例 1 の工程 8 に記載の手順と同様にして、2 , 3 - ジメチル - 8 - (ピロリジン - 1 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - カルボアルデヒドを、((1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) メチル) トリフェニルホスホニウムクロリド (実施例 9 の工程 5 に記載) と反応させて、標記化合物を与えた。明黄色の固体。

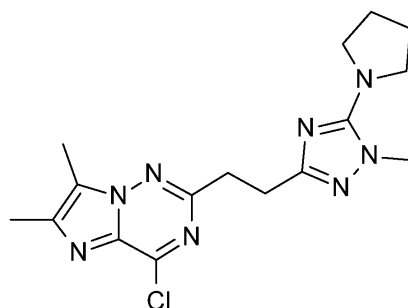
20

MS : $M = 393.6 (M + H)^+$

【 0 1 4 6 】

実施例 2 0 : 4 - クロロ - 6 , 7 - ジメチル - 2 - (2 - (1 - メチル - 5 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) エチル) - イミダゾ [1 , 2 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン

【 化 4 2 】



30

工程 1 : 3 - (ジクロロメチル) - 1 - メチル - 5 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール

40

ピロリジン - 1 - カルボニトリル (5 g、5 . 2 4 mL、5 2 . 0 mmol) を、0 ° に冷却した。次に、2 , 2 - ジクロロアセチルクロリド (7 . 6 7 g、5 . 0 0 mL、5 2 . 0 mmol) を滴下した。反応混合物が赤色に変化した。約 1 0 分後に沈殿が生じた。1 5 分後、 CH_2Cl_2 (3 0 mL) を加えた。反応混合物を氷浴を使用して冷却した。メチルヒドラジン (2 . 4 g、2 . 7 4 mL、5 2 . 0 mmol) を滴下し、反応混合物を 4 0 ° で 1 時間撹拌した。次に、それを 5 0 ° に加熱した。1 時間後、反応混合物を CH_2Cl_2 (2 0 0 mL) で希釈し、飽和 NH_4Cl で洗浄した。水層を CH_2Cl_2 で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、真空下で濃縮して、標記化合物 (8 . 7 g、7 1 %) を無定形の黄色の固体として与えた。

50

MS : M = 235 . 1 (M + H) ⁺

【 0 1 4 7 】

工程 2 : 1 - メチル - 5 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - カルボアルデヒド

ジオキサン (50 . 0 mL) 中の 3 - (ジクロロメチル) - 1 - メチル - 5 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール (8 . 7 g 、 37 . 1 mmol) の溶液を、飽和 Na₂CO₃ (100 mL) で処理した。反応混合物を 100 に加熱し、90 分間撹拌した。1 時間後、反応混合物を H₂O に注ぎ、EtOAc で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、真空下で濃縮して、生成物を橙色の油状物として与えた (5 . 93 g 、 89 %) 。

10

MS : M = 181 . 2 (M + H) ⁺

【 0 1 4 8 】

工程 3 : 4 - クロロ - 6 , 7 - ジメチル - 2 - (2 - (1 - メチル - 5 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) エチル) イミダゾ [1 , 2 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン

実施例 11 の工程 1 ~ 5 及び実施例 15 に記載の手順と同様にして、標記化合物をオフホワイトの固体として得た。

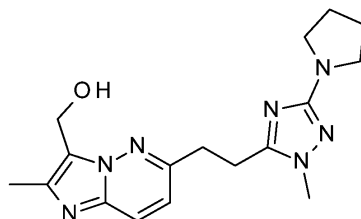
MS : M = 361 . 5 (M + H) ⁺

【 0 1 4 9 】

実施例 21 : (2 - メチル - 6 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチル) イミダゾ [1 , 2 - b] - ピリダジン - 3 - イル) メタノール

20

【 化 4 3 】



30

工程 1 : 6 - クロロ - 2 - メチル - イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン

標記化合物を、実施例 1 の工程 1 に記載の手順と同様にして、6 - クロロ - ピリダジン - 3 - イルアミン及び 1 - ブロモ - プロパン - 2 - オンから出発して、調製した。明黄色の固体。

MS : M = 168 . 2 (M + H) ⁺

【 0 1 5 0 】

工程 2 : 6 - クロロ - 2 - メチル - イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 3 - カルボアルデヒド

TFA (320 mL) 中の 6 - クロロ - 2 - メチル - イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン (8 g 、 47 . 73 mmol) 及び 1 , 3 , 5 , 7 - テトラアザ - トリシクロ [3 . 3 . 1 . 1 * 3 , 7 *] デカン (70 . 7 g 、 477 . 3 mmol) の溶液を、60 で 10 日間加熱した。揮発物を真空下で除去した。得られた残留物を CH₂Cl₂ (1000 mL) に溶解し、水で洗浄した。水層を CH₂Cl₂ で再抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。粗生成物を、ヘキサン / EtOAc のグラジエントを使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 (2 . 2 g 、 23 %) を淡黄色の固体として与えた。

40

MS : M = 196 . 0 (M + H) ⁺

【 0 1 5 1 】

工程 3 : (6 - クロロ - 2 - メチル - イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 3 - イル)

50

- メタノール

MeOH (100 mL) 中の 6 - クロロ - 2 - メチル - イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 3 - カルボアルデヒド (2 . 1 g、10 . 8 mmol) の溶液に、NaBH₄ (0 . 53 g、14 mmol) を 0 で加えた。反応混合物を 25 で 1 時間攪拌し、次に氷冷水で希釈し、そして CH₂Cl₂ で抽出した。合わせた有機物を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。粗生成物を、CH₂Cl₂ と MeOH の混合物でのトリチュレートにより精製して、標記化合物 (2 . 0 g、94 %) を白色の固体として与えた。

MS : M = 198 . 0 (M + H)⁺

【 0152 】

工程 4 : [2 - メチル - 6 - (2 - メチル - 5 - ピロリジン - 1 - イル - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イルエチニル) - イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 3 - イル] - メタノール

10

標記化合物を、実施例 4 の工程 4 に記載の手順に従って、(6 - クロロ - 2 - メチル - イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 3 - イル) - メタノール及び 5 - エチニル - 1 - メチル - 3 - ピロリジン - 1 - イル - 1 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール (実施例 12 の工程 2 に記載) を反応させることにより得た。

MS : M = 338 . 5 (M + H)⁺

【 0153 】

工程 5 : (2 - メチル - 6 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 3 - イル) メタノール

20

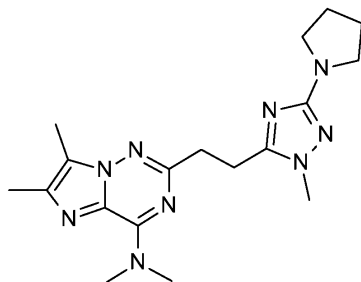
実施例 6 に記載の手順に従って、標記化合物を明褐色の固体として得た。

MS : M = 342 . 6 (M + H)⁺

【 0154 】

実施例 22 : N , N , 6 , 7 - テトラメチル - 2 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチル) - イミダゾ [1 , 2 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 4 - アミン

【 化 44 】



30

Ar 下、室温で、MeOH (2 mL) 中の 4 - クロロ - 6 , 7 - ジメチル - 2 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチル) - イミダゾ [1 , 2 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン (実施例 20 に記載 ; 40 mg、111 μmol) の溶液に、メタノール中のジメチルアミン (2 M、83 . 1 μl、166 μmol) を加えた。混合物を 50 ° で 90 分間攪拌した。溶媒を蒸発させた。粗生成物を、溶離剤として CH₂Cl₂ / MeOH のグラジエントを使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 (36 mg、88 %) を白色の固体として与えた。

40

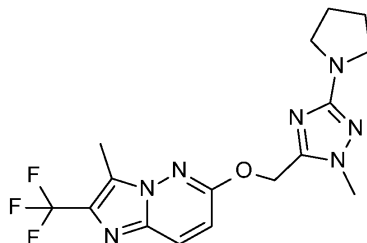
MS : M = 370 . 1 (M + H)⁺

【 0155 】

実施例 23 : 3 - メチル - 6 - ((1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) メトキシ) - 2 - (トリフルオロ - メチル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン

50

【化 4 5】



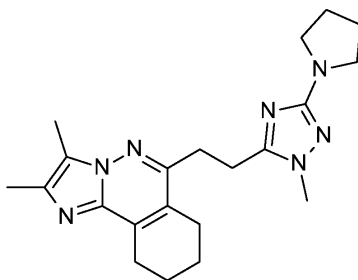
0 °で、DMF (2 mL) 中の NaH 60 % (23 . 0 mg、576 μmol) の懸濁液に、
(1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 -
イル) メタノール (実施例 9 の工程 3 に記載 ; 70 mg、384 μmol) 及び 6 - クロロ -
3 - メチル - 2 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン (6 - クロ
ロピリダジン - 3 - アミンを用いて出発して、実施例 1 の工程 1 に記載のように得た ; 9
0 . 5 mg、384 μmol) をアルゴン雰囲気下で加えた。混合物を 0 °で 2 時間撹拌した
。0 °で、水を反応混合物に滴下して与えた。生成物を AcOEt で抽出し、水で洗浄し
、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして蒸発させた。粗生成物を、溶離剤として CH₂
Cl₂ / MeOH のグラジエントを使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し
て、標記化合物 (115 mg、79 %) を明黄色の固体として与えた。

MS : M = 382 . 5 (M + H) ⁺

【 0 1 5 6 】

実施例 24 : 2 , 3 - ジメチル - 6 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イ
ル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチル) - 7 , 8 , 9 , 10 - テト
ラヒドロイミダゾ [2 , 1 - a] フタラジン

【化 4 6】



工程 1 : 4 - クロロ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロフタラジン - 1 - アミン

濃 NH₃ 水溶液 (5 mL) 及びエタノール (5 mL) 中の 1 , 4 - ジクロロ - 5 , 6 , 7 ,
8 - テトラヒドロ - フタラジン (CAS 67279-24-7 ; 348 mg、1 . 7 mmol) の溶液を、オ
ートクレープ中で 120 °で 20 時間撹拌した。混合物を室温まで冷やし、濃縮した。粗
生成物を、溶離剤として CH₂Cl₂ / MeOH のグラジエントを使用するシリカゲルク
ロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 (52 mg、16 %) をオフホワイトの固体
として与えた。

MS : M = 184 . 2 (M + H) ⁺

【 0 1 5 7 】

工程 2 : 2 , 3 - ジメチル - 6 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル)
- 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチル) - 7 , 8 , 9 , 10 - テトラヒ
ドロイミダゾ [2 , 1 - a] フタラジン

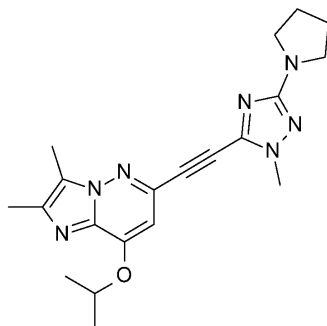
標記化合物を、実施例 12 に記載の方法と同様にして得た。オフホワイトの固体。

MS : M = 380 . 6 (M + H) ⁺

【 0 1 5 8 】

実施例 25 : 8 - イソプロポキシ - 2 , 3 - ジメチル - 6 - ((1 - メチル - 3 - (ピ

ロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチニル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン
【化 4 7】



10

工程 1 : 6 - クロロ - 4 - イソプロポキシピリダジン - 3 - アミン

アルゴン雰囲気下、室温で、THF 中の 4 - ブロモ - 6 - クロロピリダジン - 3 - アミン (3 g、14.4 mmol) の撹拌した溶液に、THF 中のナトリウムイソプロポキシド 20 % 溶液 (11.8 g、13.1 mL、28.8 mmol) を滴下した。混合物 (暗色のスラリー) を 90 ° に加熱し、一晚撹拌した。混合物を濃縮し、粗生成物を溶離剤として CH₂Cl₂ / MeOH のグラジエントを使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 (633 mg、61 %) をオフホワイトの固体として与えた。

20

MS : M = 188.1 (M + H)⁺

【 0 1 5 9 】

工程 2 : 8 - イソプロポキシ - 2 , 3 - ジメチル - 6 - ((1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチニル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン

実施例 12 の工程 1 ~ 3 に記載の手順と同様にして、標記化合物をオフホワイトの固体として得た。

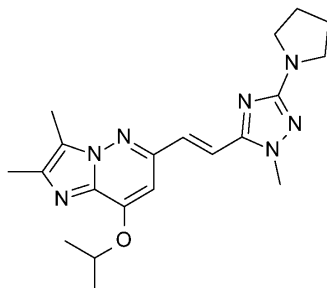
MS : M = 380.6 (M + H)⁺

【 0 1 6 0 】

実施例 26 : (E) - 8 - イソプロポキシ - 2 , 3 - ジメチル - 6 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) ビニル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン

30

【化 4 8】



40

工程 1 : 6 - クロロ - 8 - イソプロポキシ - 2 , 3 - ジメチルイミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン

標記化合物を、実施例 12 の工程 1 に記載の手順と同様にして、6 - クロロ - 4 - イソプロポキシピリダジン - 3 - アミンから得た。オフホワイトの固体。

MS : M = 240.2 (M + H)⁺

【 0 1 6 1 】

工程 2 : 8 - イソプロポキシ - 2 , 3 - ジメチルイミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - カルボアルデヒド

50

実施例 1 の工程 2 及び 3 に記載の手順に従って、標記化合物をオフホワイトの固体として得た。

MS : $M = 234.2 (M + H)^+$

【0162】

工程 3 : (E) - 8 - イソプロポキシ - 2, 3 - ジメチル - 6 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル) ビニル) イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン

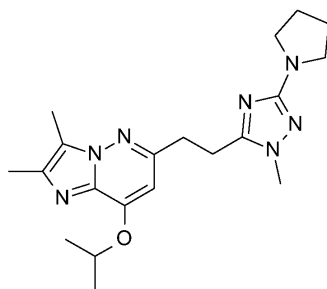
実施例 1 の工程 8 に記載の手順と同様にして、8 - イソプロポキシ - 2, 3 - ジメチル イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 6 - カルボアルデヒドを、((1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル) メチル) トリフ
 10
 ェニルホスホニウムクロリド (実施例 9 の工程 5 に記載) と反応させて、標記化合物を与えた。黄色の固体。

MS : $M = 382.6 (M + H)^+$

【0163】

実施例 27 : 8 - イソプロポキシ - 2, 3 - ジメチル - 6 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチル) イミ
 ダゾ [1, 2 - b] ピリダジン

【化 49】



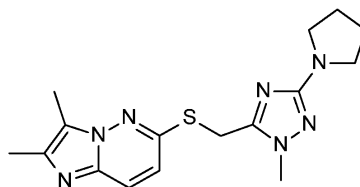
標記化合物を、実施例 1 の工程 9 に記載の手順と同様にして、(E) - 8 - イソプロポ
 キシ - 2, 3 - ジメチル - 6 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1
 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル) ビニル) イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン
 30
 から得た。白色の固体。

MS : $M = 384.6 (M + H)^+$

【0164】

実施例 28 : 2, 3 - ジメチル - 6 - ((1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル) メチルチオ) - イミダゾ [1, 2 - b]
 ピリダジン

【化 50】



工程 1 : (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾ
 ール - 5 - イル) メタンチオール

エタノール (3 mL) 中の 5 - (クロロメチル) - 1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール (実施例 9 の工程 5 に記載 ; 0.1 g、498
 μmol) とチオ尿素 (37.9 mg、498 μmol) の混合物を、アルゴン雰囲気下、室温で
 2 時間攪拌し、次に一晚還流した。溶媒を蒸発させた。固体をジエチルエーテルに溶解し
 50

、濾過し、そしてジエチルエーテルで洗浄した。固体をNaOH 5% 1.7 mLに溶解し、濾過した。濾液を2N HClで酸性化した。水相(pH 1)をCH₂Cl₂で抽出した。合わせた有機物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発すると、標記化合物(68 mg、69%)がほぼ無色の無色の油状物として残った。

MS: M = 199.2 (M + H)⁺

【0165】

工程2: 6-クロロ-2,3-ジメチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン

標記化合物を、実施例1の工程1に記載の手順に従って、6-クロロピリダジン-3-アミン及び3-ブロモブタン-2-オンから得た。明黄色の固体。

MS: M = 182.1 (M + H)⁺

10

【0166】

工程3: 2,3-ジメチル-6-((1-メチル-3-(ピロリジン-1-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)メチルチオ)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン

DMF(2 mL)中の(1-メチル-3-(ピロリジン-1-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)メタンチオール(65 mg、328 μmol)及び6-クロロ-2,3-ジメチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン(59.5 mg、328 μmol)の溶液に、NaH 60%(60%; 19.7 mg、492 μmol)をアルゴン雰囲気下、0 で加えた。混合物を0 °で2時間攪拌し、次に、温度を0 で保持しながら、水を反応混合物に滴下した。生成物をAcOEtで抽出し、水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして蒸発させた。粗生成物を、溶離剤としてCH₂Cl₂/MeOHのグラジエントを使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物(35 mg、31%)を白色の固体として与えた。

20

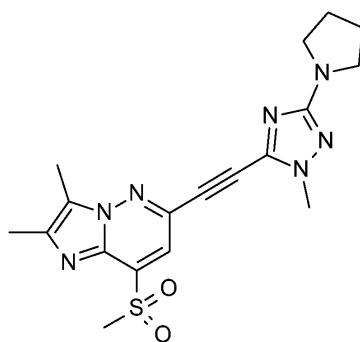
MS: M = 344.6 (M + H)⁺

【0167】

実施例29: 2,3-ジメチル-6-((1-メチル-3-(ピロリジン-1-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)エチル)-8-(メチルスルホニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン

【化51】

30



40

工程1: 6-クロロ-4-(メチルチオ)ピリダジン-3-アミン

アルゴン雰囲気下、室温で、ジオキサン(100 mL)中のナトリウムメタンチオラート(2.02 g、28.8 mmol)の攪拌した懸濁液に、4-ブロモ-6-クロロピリダジン-3-アミン(5 g、24.0 mmol)を加えた。暗褐色の反応混合物を100 に一晩加熱した。暗褐色のスラリーを室温まで冷やし、濃縮した。粗生成物を、溶離剤としてCH₂Cl₂/MeOHのグラジエントを使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。画分を含有する生成物を濃縮すると褐色の残留物が残り、これをジエチルエーテル/MeOH 5:1(30 mL)でトリチュレートした。固体を濾過により集めて、標記化合物(1.57 g、37%)をオフホワイトの固体として与えた。

MS: M = 176.1 (M + H)⁺

50

【 0 1 6 8 】

工程 2 : 6 - クロロ - 2 , 3 - ジメチル - 8 - (メチルチオ) イミダゾ [1 , 2 - b]
ピリダジン

標記化合物を、実施例 1 2 の工程 1 に記載の手順と同様にして得た。オフホワイトの固体。

MS : M = 228 . 1 (M + H) ⁺

【 0 1 6 9 】

工程 3 : 6 - クロロ - 2 , 3 - ジメチル - 8 - (メチルスルホニル) イミダゾ [1 , 2
- b] ピリダジン

アルゴン雰囲気下、室温で、ジクロロメタン (5 mL) 中の 6 - クロロ - 2 , 3 - ジメチル - 8 - (メチルチオ) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン (150 mg、659 μmol) の攪拌した溶液に、3 - クロロベンゾペルオキシ酸 (341 mg、1.38 mmol) を一度に加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌し、次に CH₂Cl₂ で希釈し、10% Na₂CO₃ (2 × 10 mL) 及びブライン (10 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。粗生成物を、n - ヘプタン / EtOAc のグラジエントを使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 (103 mg、58%) を黄色の固体として得た。

MS : M = 260 . 1 (M + H) ⁺

【 0 1 7 0 】

工程 4 : 2 , 3 - ジメチル - 6 - ((1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1
H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチニル) - 8 - (メチルスルホニル) - イ
ミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン

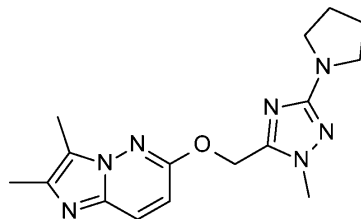
アルゴン雰囲気下、室温で、DMF (5 mL) 中の 6 - クロロ - 2 , 3 - ジメチル - 8 - (メチルスルホニル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン (310 mg、1.19 mmol) 及び 5 - エチニル - 1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール (実施例 1 2 の工程 2 に記載 ; 252 mg、1.43 mmol) の攪拌した溶液に、トリエチルアミン (242 mg、331 μl、2.39 mmol)、ヨウ化銅 (I) (11.4 mg、59.7 μmol、) 及びビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロリド (41.9 mg、59.7 μmol) を加えた。混合物を脱ガスし、アルゴンで逆充填し、その後、80 に 4 時間加熱した。次に、混合物を室温まで冷やし、これにより沈殿物が形成した。混合物を EtOAc (25 mL) で希釈した。黄色の固体を濾過により集め、EtOAc で洗浄した。この粗生成物を、溶離剤として CH₂Cl₂ / MeOH のグラジエントを使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 (201 mg、41%) を黄色の固体として得た。

MS : M = 400 . 5 (M + H) ⁺

【 0 1 7 1 】

実施例 30 : 2 , 3 - ジメチル - 6 - ((1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル)
- 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) メトキシ) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリ
ダジン

【 化 5 2 】



6 - クロロ - 2 , 3 - ジメチルイミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン (工程 2、実施例 2
8) から出発して、標記化合物を実施例 2 3 に記載の手順と同様にして得た。白色の固体

10

20

30

40

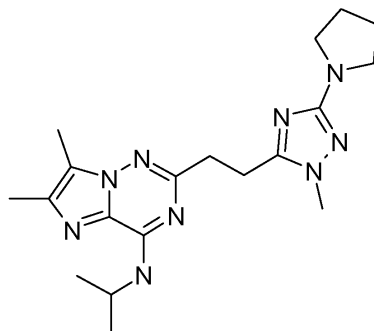
50

。

MS : M = 328.5 (M + H)⁺

【0172】

実施例31： N - イソプロピル - 6,7 - ジメチル - 2 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1H - 1,2,4 - トリアゾール - 5 - イル)エチル)イミダゾ[1,2-f][1,2,4]トリアジン - 4 - アミン
【化53】



10

Ar下、室温で、テトラヒドロフラン(1mL)中の4-クロロ-6,7-ジメチル-2-(2-(1-メチル-3-(ピロリジン-1-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)エチル)-イミダゾ[1,2-f][1,2,4]トリアジン(実施例15に記載; 30mg, 83 μmol)の溶液に、プロパン-2-アミン(7.4mg, 10.6 μl, 125 μmol)を加えた。混合物を50°で90分間攪拌し、次に濃縮した。この粗生成物を、溶離剤としてCH₂Cl₂/MeOHのグラジエントを使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物(26mg, 81%)を白色の固体として得た。

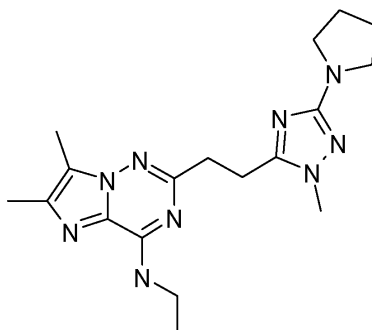
20

MS : M = 384.6 (M + H)⁺

【0173】

実施例32： N - エチル - 6,7 - ジメチル - 2 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1H - 1,2,4 - トリアゾール - 5 - イル)エチル) - イミダゾ[1,2-f][1,2,4]トリアジン - 4 - アミン
【化54】

30



40

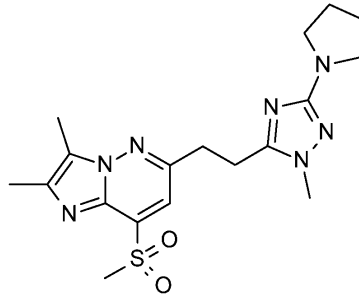
標記化合物を、実施例31に記載の手順と同様にして得た。白色の固体。

MS : M = 384.6 (M + H)⁺

【0174】

実施例33： 2,3 - ジメチル - 6 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1H - 1,2,4 - トリアゾール - 5 - イル)エチル) - 8 - (メチル - スルホニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン

【化 5 5】



10

標記化合物を、実施例 6 に記載の手順に従って、2, 3 - ジメチル - 6 - ((1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチニル) - 8 - (メチルスルホニル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン (実施例 2 9) から得た。明黄色の固体。

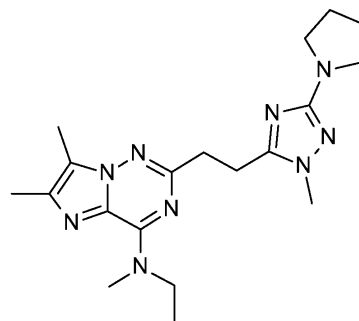
MS : $M = 404.5 (M + H)^+$

【 0 1 7 5 】

実施例 3 4 : N - エチル - N , 6 , 7 - トリメチル - 2 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチル) イミダゾ [1 , 2 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 4 - アミン

20

【化 5 6】



30

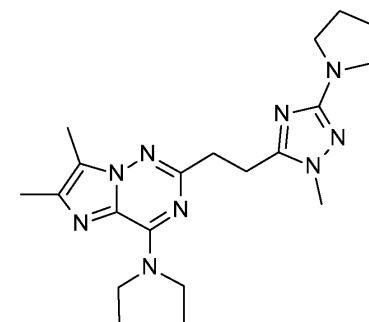
標記化合物を、実施例 3 1 に記載の手順と同様にして得た。白色の固体。

MS : $M = 370.6 (M + H)^+$

【 0 1 7 6 】

実施例 3 5 : N , N - ジエチル - 6 , 7 - ジメチル - 2 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチル) イミダゾ [1 , 2 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 4 - アミン

【化 5 7】



40

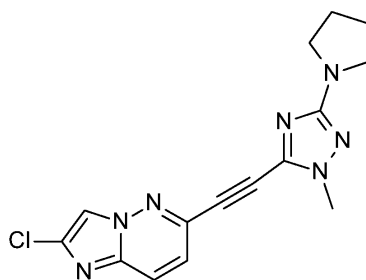
標記化合物を、実施例 3 1 に記載の手順と同様にして得た。白色の固体。

MS : $M = 398.7 (M + H)^+$

50

【 0 1 7 7 】

実施例 36 : 2 - クロロ - 6 - ((1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチニル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン
【 化 5 8 】



10

工程 1 : 2 , 6 - ジクロロイミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン

6 - クロロピリダジン - 3 - アミン (1 g、7 . 7 mmol)、エタノール (1 0 mL) 及び水 (1 0 mL) の混合物に、トリエチルアミン (7 8 1 mg、1 . 0 8 mL、7 . 7 mmol) 及び 2 - クロロ酢酸 (7 2 9 mg、7 . 7 mmol) をアルゴン雰囲気下、室温で加えた。混合物を 8 0 ° で 2 4 時間加熱した。反応混合物を蒸発乾固させた。得られた固体を三塩化ホスホリル (2 0 . 8 g、1 2 . 7 mL、1 3 6 mmol) と混合し、混合物をアルゴン雰囲気下、1 2 0 ° で一晩加熱した。三塩化ホスホリルを蒸発させた。残留物を氷 / 水でクエンチした。pH を NaOH 4N で 1 0 に調整し、生成物を EtOAc で抽出し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして蒸発させた。粗生成物を、溶離剤として n - ヘプタン / EtOAc のグラジエントを使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 (2 9 6 mg、2 0 %) を明黄色の固体として得た。

20

MS : M = 1 8 8 . 1 (M + H) ⁺

【 0 1 7 8 】

工程 2 : 2 - クロロ - 6 - ((1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチニル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン

標記化合物を、実施例 1 2 の工程 3 に記載の手順と同様にして得た。明黄色の固体。

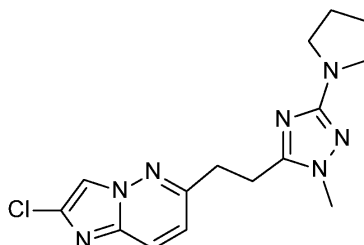
MS : M = 3 2 8 . 1 (M + H) ⁺

30

【 0 1 7 9 】

実施例 37 : 2 - クロロ - 6 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン
ン

【 化 5 9 】



40

2 - クロロ - 6 - ((1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチニル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリ - ダジン (実施例 3 6 ; 3 0 mg、9 1 . 5 μmol) の溶液を、エタノール (5 mL) 中の Pd / C 1 0 % (9 . 7 mg、9 . 2 μmol) の存在下、室温で 1 時間水素化した。触媒を濾過し、EtOH で洗浄した。溶媒を蒸発させた。粗生成物を、溶離剤として CH₂Cl₂ / MeOH のグラジエントを使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 (2 3 mg、7 4 %) を白色の固体として得た。

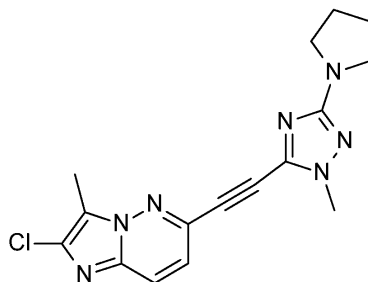
50

MS : M = 332.5 (M + H)⁺

【0180】

実施例38 : 2-クロロ-3-メチル-6-((1-メチル-3-(ピロリジン-1-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)エチニル)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン

【化60】



10

工程1 : 2,6-ジクロロ-3-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン

2-クロロプロパン酸(838mg、665μl、7.7mmol)、トリエチルアミン(781mg、1.08mL、7.7mmol)、エタノール(10mL)及び水(10mL)の混合物に、6-クロロピリダジン-3-アミン(1g、7.7mmol)をアルゴン雰囲気下、室温で加えた。混合物を80°で一晩加熱し、次に蒸発乾固させた。得られた固体を三塩化ホスホリル(20.8g、12.7mL、136mmol)で混合し、混合物をアルゴン下、120°で一晩加熱した。三塩化ホスホリルを蒸発させた。残留物を氷/水でクエンチした。pHをNaOH 4Nで10に調整し、生成物をEtOAcで抽出し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして蒸発させた。粗生成物を、溶離剤としてn-ヘプタン/EtOAcのグラジエントを使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物(26mg、2%)を黄色の固体として得た。

20

MS : M = 202.1 (M + H)⁺

【0181】

工程2 : 2-クロロ-3-メチル-6-((1-メチル-3-(ピロリジン-1-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)エチニル)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン

30

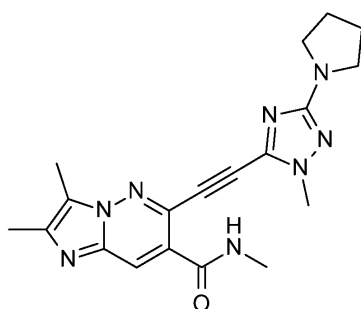
標記化合物を、実施例12の工程3に記載の手順に従って得た。黄色の固体。

MS : M = 342.5 (M + H)⁺

【0182】

実施例39 : N,2,3-トリメチル-6-((1-メチル-3-(ピロリジン-1-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)エチニル)イミダゾ-[1,2-b]ピリダジン-7-カルボキサミド

【化61】



40

工程1 : 3,6-ジクロロ-N-メチルピリダジン-4-カルボキサミド

アルゴン雰囲気下で、ジクロロメタン(30mL)中の3,6-ジクロロピリダジン-4

50

- カルボン酸 (2 . 5 7 g 、 1 3 . 3 mmol) の攪拌、冷却した (0) 懸濁液に、塩化オキサリル (1 . 8 6 g 、 1 . 2 6 mL 、 1 4 . 6 mmol) 、続いて D M F (2 滴) を注意深く加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌し、次に濃縮した。

【 0 1 8 3 】

アルゴン雰囲気下で、ジクロロメタン (4 0 mL) 中の粗酸クロリド (2 . 8 1 g 、 1 3 . 3 mmol) の攪拌、冷却した (0) 溶液に、メチルアミン塩酸塩 (1 . 8 g 、 2 6 . 6 mmol) (一度に) 及びトリエチルアミン (2 . 7 g 、 3 . 7 mL 、 2 6 . 6 mmol) を加えた。次に、暗褐色の混合物を室温で 2 4 時間攪拌した。不溶性物質 (少量) を濾別し、 CH_2Cl_2 で洗浄した。暗褐色の濾液を濃縮した。粗生成物を、溶離剤として CH_2Cl_2 / MeOH のグラジエントを使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 (1 . 5 g 、 5 5 %) を明褐色の固体として得た。

MS : M = 3 4 2 . 5 (M - H) ⁻

【 0 1 8 4 】

工程 2 : 3 - アミノ - 6 - クロロ - N - メチルピリダジン - 4 - カルボキサミド & 6 - アミノ - 3 - クロロ - N - メチルピリダジン - 4 - カルボキサミド

エタノール (8 mL) 及び濃 NH_4OH (8 mL) 中の 3 , 6 - ジクロロ - N - メチルピリダジン - 4 - カルボキサミド (1 . 4 9 g 、 7 . 2 3 mmol) の攪拌した溶液を、オートクレーブ中で 1 2 0 で一晩加熱した。混合物を室温まで冷やし、濃縮した。残留物をクロマトグラフィーに付した。粗生成物を、溶離剤として CH_2Cl_2 / MeOH のグラジエントを使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、3 - アミノ - 6 - クロロ - N - メチルピリダジン - 4 - カルボキサミド (4 8 6 mg 、 3 6 %) を明黄色の固体として、及び 6 - アミノ - 3 - クロロ - N - メチルピリダジン - 4 - カルボキサミド (2 0 3 mg 、 1 5 %) をオフホワイトの固体として得た。

【 0 1 8 5 】

工程 3 : N , 2 , 3 - トリメチル - 6 - ((1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチニル) イミダゾ - [1 , 2 - b] ピリダジン - 7 - カルボキサミド

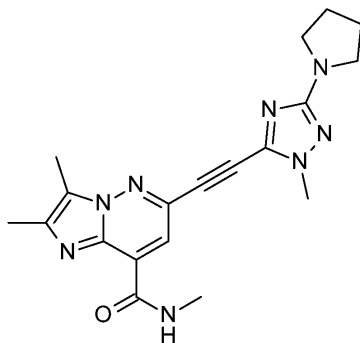
実施例 1 2 の工程 1 ~ 3 に記載の手順に従って、標記化合物を 6 - アミノ - 3 - クロロ - N - メチルピリダジン - 4 - カルボキサミドから得た。固体。

MS : M = 3 7 9 . 6 (M + H) ⁺

【 0 1 8 6 】

実施例 4 0 : N , 2 , 3 - トリメチル - 6 - ((1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチニル) イミダゾ - [1 , 2 - b] ピリダジン - 8 - カルボキサミド

【 化 6 2 】

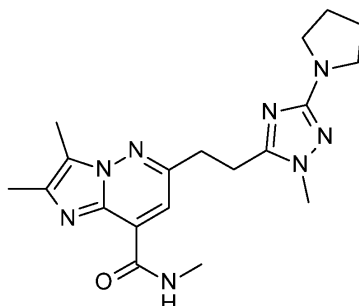


実施例 4 0 の工程 3 に記載の手順と同様にして、標記化合物を 3 - アミノ - 6 - クロロ - N - メチルピリダジン - 4 - カルボキサミドから得た。黄色の固体。

MS : M = 3 7 9 . 6 (M + H) ⁺

【 0 1 8 7 】

実施例 41: N, 2, 3-トリメチル-6-(2-(1-メチル-3-(ピロリジン-1-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)エチル)イミダゾ-[1,2-b]ピリダジン-8-カルボキサミド
【化 63】



10

標記化合物を、実施例 6 に記載の方法と同様にして、N, 2, 3-トリメチル-6-(1-メチル-3-(ピロリジン-1-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)エチル)イミダゾ-[1,2-b]ピリダジン-8-カルボキサミドから得た。黄色の固体。

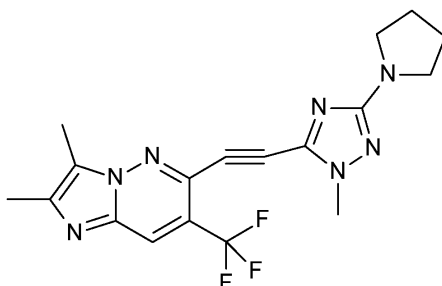
MS: M = 383.6 (M + H)⁺

【0188】

20

実施例 42: 2,3-ジメチル-6-((1-メチル-3-(ピロリジン-1-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)エチル)-7-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン

【化 64】



30

工程 1: tert-ブチル 6-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-イルカルバマート

3,6-ジクロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリダジン (2 g、9.2 mmol)、tert-ブチルカルバマート (1.4 g、12.0 mmol) 及び炭酸セシウム (4.2 g、12.9 mmol) の混合物を、ジオキサン (80 mL) 中で一緒に室温で混合し、繰り返し排気し (3 x)、続いてアルゴンフラッシングにより排気した。パラジウム(II)アセタート (145 mg、64.5 μmol) の添加後、手順を再び 3 回繰り返した。添加後、Xantphos (800 mg、1.38 mmol) を加え、混合物を 100 に一晩加熱し、次に室温まで冷やし、EtOAc で希釈し、そして濾過した。濾液を濃縮した。粗生成物を、溶離剤としてヘプタン/EtOAc のグラジエントを使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 (1.59 g、58%) を黄色の固体として与えた。

40

MS: M = 296.2 (M + H)⁺

【0189】

工程 2: 6-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-アミン

ジオキサン (20 mL) 中の tert-ブチル 6-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-イルカルバマート (1.59 g、5.34 mmol) の溶液に、ジオキサン 4 M 中の HCl (134 mL、534 mmol) をアルゴン雰囲気下、室温で加えた。混合物を室

50

温で一晩攪拌した。溶媒を蒸発させた。残留物を、ジエチルエーテルでトリチュレートし、濾過し、ジエチルエーテルで洗浄し、乾燥させて、標記化合物 (1 . 1 g、104%) を明黄色の固体として与えた。

MS : M = 198 . 2 (M + H) ⁺

【0190】

工程3 : 6 - クロロ - 2 , 3 - ジメチル - 8 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン

アセトニトリル (4 mL) 中の 6 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 - アミン (0 . 15 g、759 μmol)、3 - ブロモブタン - 2 - オン (172 mg、120 μl、1 . 14 mmol) 及び炭酸水素ナトリウム (95 . 7 mg、1 . 14 mmol) の混合物を、一晩還流した。室温まで冷やした後、混合物を濾過し、そして CH₂Cl₂ で洗浄した。溶媒を蒸発させた。粗生成物を、溶離剤としてヘプタン / EtOAc のグラジエントを使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 (72 mg、38%) を黄色の固体として与えた。

MS : M = 250 . 2 (M + H) ⁺

【0191】

工程4 : 2 , 3 - ジメチル - 6 - ((1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチニル) - 8 - (トリフルオロメチル) - イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン

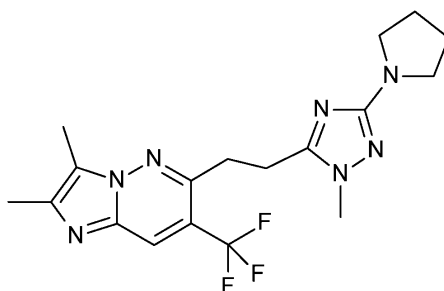
標記化合物を、実施例12の工程3に記載の手順に従って得た。黄色の固体。

MS : M = 350 . 5 (M + H) ⁺

【0192】

実施例43 : 2 , 3 - ジメチル - 6 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチル) - 7 - (トリフルオロ - メチル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン

【化65】



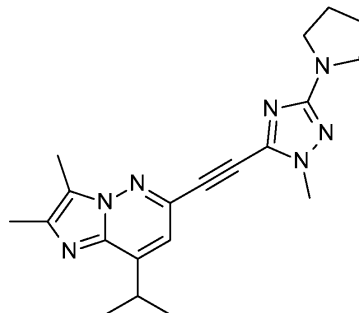
標記化合物を、実施例37に記載の手順と同様にして得た。明黄色の固体。

MS : M = 398 . 5 (M + H) ⁺

【0193】

実施例44 : 8 - イソプロピル - 2 , 3 - ジメチル - 6 - ((1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチニル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン

【化 6 6】



10

工程 1 : 3,6-ジクロロ-4-イソプロピル-ピリダジン

水 (60 mL) 中の 3,6-ジクロロ-ピリダジン (10 g、67.6 mmol)、硝酸銀 (1.15 g、6.7 mmol)、メチルプロパン酸 (7.8 mL、84.5 mmol) 及びトリフルオロ酢酸 (1.0 mL、13.5 mmol) の溶液を、70 に加熱した。この混合物に、水 (20 mL) 中の過硫酸アンモニウム (27.7 g、121.6 mmol) の溶液を 20 分かけて加えた。反応混合物をさらに 20 分間攪拌し、次に飽和 NaHCO₃ 水溶液 (15 mL) で塩基性化した (pH 9)、そしてヘキサン (2 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (20 mL) 及びブライン (20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させて、3,6-ジクロロ-4-イソプロピル-ピリダジン (10.5 g、81.3%) を淡黄色の油状物として与えた。

20

LC-MS (ESI) : 191.0 (M + H)。

【0194】

工程 2 : 6-クロロ-4-イソプロピル-ピリダジン-3-イルアミン及び 6-クロロ-5-イソプロピル-ピリダジン-3-イルアミン

水酸化アンモニウム水溶液 (28% ; 120 mL) 中の 3,6-ジクロロ-4-イソプロピル-ピリダジン (3.8 g、19.8 mmol) の混合物を、密閉管中で、130 で 16 時間加熱した。反応混合物を水 (100 mL) で希釈し、CH₂Cl₂ (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機物をブライン (100 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。粗物質を、分取 HPLC により精製して、6-クロロ-4-イソプロピル-ピリダジン-3-イルアミン (450 mg、13%) をオフホワイトの固体として (LC-MS (ESI) : 171.8 (M + H))、及び 6-クロロ-5-イソプロピル-ピリダジン-3-イルアミン (1.25 g、37%) をオフホワイトの固体として (LC-MS (ESI) : 171.8 (M + H)) と与えた。

30

【0195】

工程 3 : 6-クロロ-8-イソプロピル-2,3-ジメチル-イミダゾ [1,2-b] ピリダジン

1,2-ジメトキシエタン (30 mL) 中の 6-クロロ-4-イソプロピル-ピリダジン-3-イルアミン (450 mg、2.6 mmol) の溶液に、3-ブロモ-ブタン-2-オン (0.3 mL、2.6 mmol) をアルゴン雰囲気下、25 で加えた。反応混合物を一晩加熱還流した。揮発物を真空下で除去した。粗物質を、60% EtOAc / ヘキサンのグラジエントを使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 (220 mg、37%) を淡黄色の固体として与えた。

40

LC-MS (ESI) : 223.6 (M + H)。

【0196】

工程 2 : 8-イソプロピル-2,3-ジメチル-6-((1-メチル-3-(ピロリジン-1-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)エチニル)イミダゾ [1,2-b] ピリダジン

標記化合物を、実施例 12 の工程 3 に記載の手順と同様にして得た。黄色の固体。

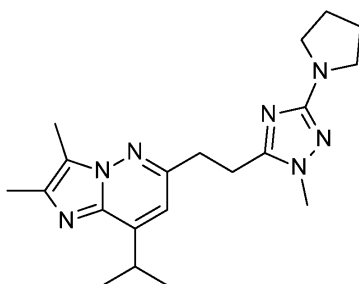
MS : M = 364.5 (M + H)⁺

50

【 0 1 9 7 】

実施例 45 : 8 - イソプロピル - 2 , 3 - ジメチル - 6 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチル) - イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン

【 化 6 7 】



10

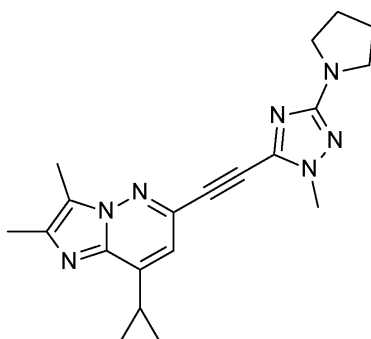
標記化合物を、実施例 6 に記載の手順と同様にして得た。無色の無定形の固体。

MS : $M = 368.6 (M + H)^+$

【 0 1 9 8 】

実施例 46 : 8 - シクロプロピル - 2 , 3 - ジメチル - 6 - ((1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチニル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン

【 化 6 8 】



30

工程 1 : 6 - クロロ - 8 - シクロプロピル - 2 , 3 - ジメチル - 2 - イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン

標記化合物を、最初の工程においてシクロプロパンカルボン酸を使用して、実施例 44 の工程 1 ~ 3 に記載の手順と同様にして得た。オフホワイトの固体。

MS : $M = 221.8 (M + H)^+$

【 0 1 9 9 】

工程 2 : 8 - シクロプロピル - 2 , 3 - ジメチル - 6 - ((1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチニル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン

40

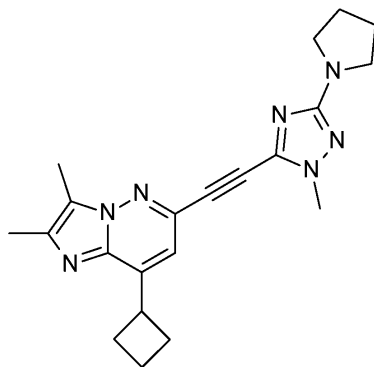
標記化合物を、実施例 12 の工程 3 に記載の手順と同様にして得た。黄色の固体。

MS : $M = 362.6 (M + H)^+$

【 0 2 0 0 】

実施例 47 : 8 - シクロブチル - 2 , 3 - ジメチル - 6 - ((1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチニル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン

【化 6 9】



10

工程 1 : 6 - クロロ - 8 - シクロブチル - 2 , 3 - ジメチル - 2 - イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン

標記化合物を、最初の工程においてシクロブタンカルボン酸を使用して、実施例 4 4 の工程 1 ~ 3 に記載の手順と同様にして得た。オフホワイトの固体。

MS : $M = 236.2 (M + H)^+$

【 0 2 0 1 】

工程 2 : 8 - シクロブチル - 2 , 3 - ジメチル - 6 - ((1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチニル) イミダゾ - [1 , 2 - b] ピリダジン

20

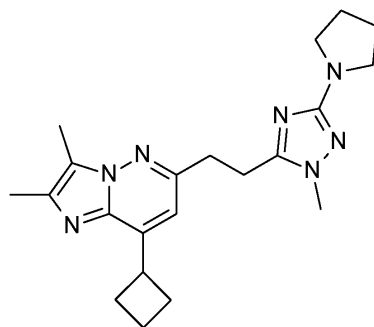
標記化合物を、実施例 1 2 の工程 3 に記載の手順と同様にして得た。黄色の固体。

MS : $M = 376.6 (M + H)^+$

【 0 2 0 2 】

実施例 4 8 : 8 - シクロブチル - 2 , 3 - ジメチル - 6 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン

【化 7 0】



30

標記化合物を、実施例 6 に記載の手順と同様にして得た。無色の無定形の固体。

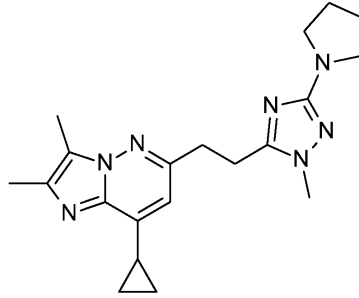
MS : $M = 380.6 (M + H)^+$

40

【 0 2 0 3 】

実施例 4 9 : 8 - シクロプロピル - 2 , 3 - ジメチル - 6 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン

【化 7 1】



10

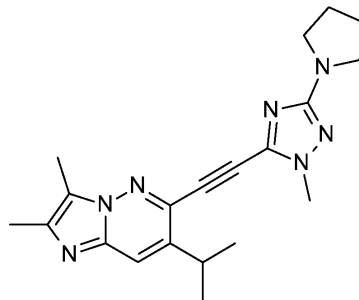
標記化合物を、実施例 6 に記載の手順と同様にして得た。無色の無定形の固体。

MS : $M = 366.6 (M + H)^+$

【0204】

実施例 50 : 7-イソプロピル-2,3-ジメチル-6-((1-メチル-3-(ピロリジン-1-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン

【化 7 2】



20

工程 1 : 6-クロロ-8-イソプロピル-2,3-ジメチル-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン

30

標記化合物を、実施例 44 の工程 3 に記載の手順に従って、6-クロロ-5-イソプロピル-ピリダジン-3-イルアミン(実施例 44 の工程 2 に記載)から得た。オフホワイトの固体。

MS : $M = 224.0 (M + H)^+$

【0205】

工程 2 : 7-イソプロピル-2,3-ジメチル-6-((1-メチル-3-(ピロリジン-1-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン

標記化合物を、実施例 12 の工程 3 に記載の手順と同様にして得た。黄色の固体。

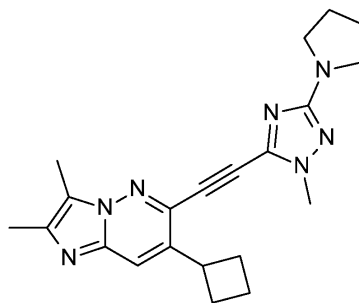
MS : $M = 364.6 (M + H)^+$

40

【0206】

実施例 51 : 7-シクロブチル-2,3-ジメチル-6-((1-メチル-3-(ピロリジン-1-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン

【化 7 3】



10

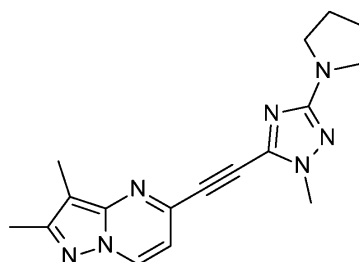
標記化合物を、実施例 50 に記載の手順と同様にして得た。黄色の固体。

MS : $M = 376.6 (M + H)^+$

【0207】

実施例 52 : 2,3-ジメチル-5-((1-メチル-3-(ピロリジン-1-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)エチニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

【化 7 4】



20

工程 1 : 2,3-ジメチル-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5,7-ジオール
ナトリウムエタノレート溶液 (EtOH 中 21% ; 35.1 g、40.5 mL、108 mmol) を、エタノール (200 mL) にアルゴン雰囲気下、室温で加えた。これに、マロン酸
ジエチル (4.34 g、4.11 mL、27.1 mmol) 及び 4,5-ジメチル-1H-ピラ
ゾール-3-アミン塩酸塩 (4 g、27.1 mmol) を加えた。混合物を 85 に一晩加熱
した。混合物を室温まで冷やし、pH 約 5 に達するまで、5N HCl 水溶液で処理した。
混合物を濃縮乾固し、残留物を次の工程において直接使用した。

30

【0208】

工程 2 : 5,7-ジクロロ-2,3-ジメチル-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン
三塩化ホスホリル (98.7 g、60 mL、644 mmol) 中の 2,3-ジメチルピラゾロ
[1,5-a]ピリミジン-5,7-ジオール (4.86 g、27.1 mmol) と N,N-
ジメチルアニリン (5.74 g、6 mL、47.3 mmol) の混合物を、アルゴン雰囲気下、
115 に 3 時間加熱した。褐色の懸濁液を室温まで冷やし、砕氷 500 g に非常に注意
深く注いだ。得られたスラリーを室温で 30 分間攪拌し、次に CH₂Cl₂ で抽出した。
合わせた有機物を H₂O 及びブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮す
ると、粗生成物が明褐色の粘着性固体として残った。粗生成物を、溶離剤として n-ヘプ
タン/EtOAc のグラジエントを使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し
て、標記化合物 (2.63 g、45%) を明褐色の固体として与えた。

40

MS : $M = 216.1 (M + H)^+$

【0209】

工程 3 : 5-クロロ-2,3-ジメチル-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン
アルゴン雰囲気下、室温で、酢酸 (50 mL) 中の 5,7-ジクロロ-2,3-ジメチル
-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (2.61 g、12.1 mmol) の攪拌した懸濁液に

50

、亜鉛末（3.16 g、48.3 mmol）を一度に加えた。反応混合物を室温で2日間撹拌した。白色の密なスラリーを濃縮乾固すると、明褐色の固体が残り、これをH₂O（60 mL）に懸濁した。次に、15% KHC₃O₃水溶液（50 mL）加えた。混合物をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。粗生成物を、溶離剤としてn-ヘプタン/EtOAcのグラジエントを使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物（1.66 g、76%）を黄色の固体として与えた。

MS: M = 182.1 (M + H)⁺

【0210】

工程4: 2,3-ジメチル-5-((1-メチル-3-(ピロリジン-1-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)エチニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

10

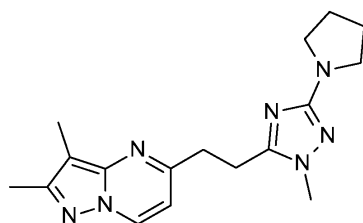
標記化合物を、実施例12の工程3に記載の手順と同様にして得た。黄色の固体。

MS: M = 322.5 (M + H)⁺

【0211】

実施例53: 2,3-ジメチル-5-(2-(1-メチル-3-(ピロリジン-1-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)エチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

【化75】



20

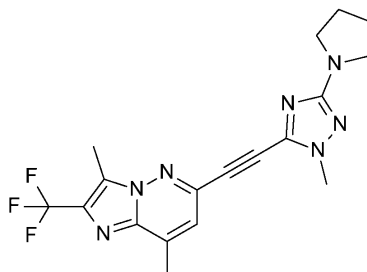
標記化合物を、実施例6に記載の手順と同様にして得た。オフホワイトの固体。

MS: M = 326.5 (M + H)⁺

【0212】

実施例54: 3,8-ジメチル-6-((1-メチル-3-(ピロリジン-1-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)エチニル)-2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン

【化76】



40

工程1: 6-クロロ-3,8-ジメチル-2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン

標記化合物を、実施例1の工程1に記載の手順と同様にして、6-クロロ-4-メチルピリダジン-3-アミン（実施例16の工程1に記載）から出発して、得た。白色の固体。

MS: M = 250.2 (M + H)⁺

【0213】

50

工程 2 : 3, 8 - ジメチル - 6 - ((1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチニル) - 2 - (トリフルオロ - メチル) イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン

標記化合物を、実施例 12 の工程 3 に記載の手順と同様にして得た。黄色の固体。

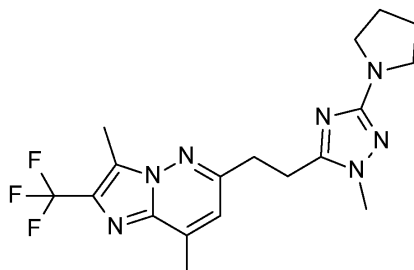
MS : $M = 390.5 (M + H)^+$

【 0214 】

実施例 55 : 3, 8 - ジメチル - 6 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチル) - 2 - (トリフルオロ - メチル) イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン

【 化 77 】

10



標記化合物を、実施例 37 に記載の手順と同様にして得た。白色の固体。

20

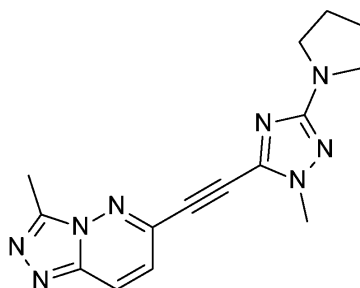
MS : $M = 394.6 (M + H)^+$

【 0215 】

実施例 56 : 3 - メチル - 6 - ((1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチニル) - [1, 2, 4] トリアゾロ - [4, 3 - b] ピリダジン

【 化 78 】

30



工程 1 : 6 - クロロ - 3 - メチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - b] ピリダジン

室温で、ジオキサン (45 mL) 中の 3, 6 - ジクロロピリダジン (1 g、6.7 mmol) の溶液に、アセトヒドラジド (1.74 g、23.5 mmol)、トリエチルアミン (747 mg、1.03 mL、7.4 mmol) 及び p - トルエンスルホン酸一水和物 (1.4 g、7.4 mmol) をアルゴン雰囲気下、加えた。混合物を 100 ° で一晩加熱した。二度目に、アセトヒドラジド (1.74 g、23.5 mmol)、トリエチルアミン (747 mg、1.0 mL、7.4 mmol)、及び p - トルエンスルホン酸一水和物 (1.4 g、7.4 mmol) 加え、混合物を 100 ° で一晩再び撹拌した。次に、溶媒を除去した。残留物を CH_2Cl_2 に溶解し、水で洗浄した。有機層を $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、そして蒸発させた。粗生成物を、溶離剤として $CH_2Cl_2 / MeOH$ のグラジエントを使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 (138 mg、12 %) を白色の固体として得た。

40

MS : $M = 169.1 (M + H)^+$

【 0216 】

50

工程 2 : 3 - メチル - 6 - ((1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ - [4 , 3 - b] ピリダジン

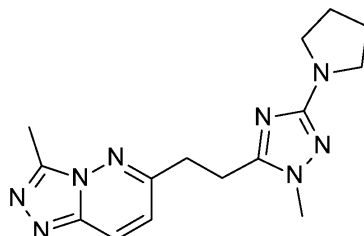
標記化合物を、実施例 1 2 の工程 3 に記載の手順と同様にして得た。オフホワイトの固体。

MS : $M = 309.5 (M + H)^+$

【 0 2 1 7 】

実施例 5 7 : 3 - メチル - 6 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - b] ピリダジン

【 化 7 9 】



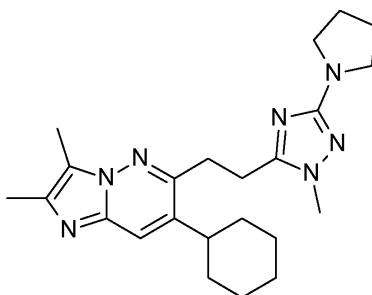
標記化合物を、実施例 3 7 に記載の手順と同様にして得た。黄色の固体。

MS : $M = 313.6 (M + H)^+$

【 0 2 1 8 】

実施例 5 8 : 7 - シクロヘキシル - 2 , 3 - ジメチル - 6 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン

【 化 8 0 】



工程 1 : 6 - クロロ - 5 - シクロヘキシルピリダジン - 3 - アミン

実施例 4 4 の工程 1 及び 2 に記載の手順と同様にして、標記化合物を、唯一の位置異性体として、3 , 6 - ジクロロピリダジン及びシクロヘキサノカルボン酸から出発して得た。オフホワイトの固体。

MS : $M = 212.1 (M + H)^+$

【 0 2 1 9 】

工程 2 : 5 - シクロヘキシル - 6 - ヨードピリダジン - 3 - アミン

水中の 6 - クロロ - 5 - シクロヘキシルピリダジン - 3 - アミン (100 mg、472 μ mol) とヨウ化水素酸 57 % (1.7 g、1 mL、7.58 mmol) の混合物を、アルゴン雰囲気下、100 で 18 時間撹拌した。暗褐色の混合物を室温まで冷やし、EtOAc で希釈し、そして 10 % Na_2CO_3 で処理した。水相を EtOAc で逆抽出した。合わせた有機物を H_2O 及びブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。粗生成物を、溶離剤として $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{MeOH}$ のグラジエントを使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 (90 mg、63 %) をオフホワイトの固体として与えた。

MS : $M = 304.4 (M + H)^+$

【0220】

工程 3 : 7 - シクロヘキシル - 6 - ヨード - 2 , 3 - ジメチルイミダゾ [1 , 2 - b]
ピリダジン

実施例 12 の工程 1 に記載の手順と同様にして、標記化合物をオフホワイトの固体として得た。

MS : $M = 356.5 (M + H)^+$

【0221】

工程 4 : 7 - シクロヘキシル - 2 , 3 - ジメチル - 6 - ((1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチニル) イミダゾ [1 , 2 - b]
ピリダジン

10

実施例 12 の工程 3 に記載の手順と同様にして、標記化合物を、黄色の固体として 7 - シクロヘキシル - 6 - ヨード - 2 , 3 - ジメチルイミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン及び 5 - エチニル - 1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾールから得た。

MS : $M = 404.7 (M + H)^+$

【0222】

工程 5 : 7 - シクロヘキシル - 2 , 3 - ジメチル - 6 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチル) イミダゾ [1 , 2 - b]
ピリダジン

20

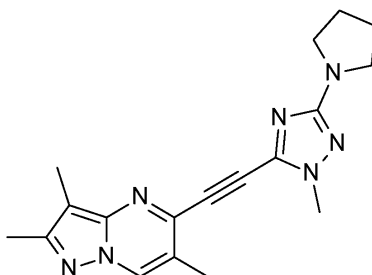
標記化合物を、実施例 6 に記載の手順と同様にして得た。明黄色の固体。

MS : $M = 408.6 (M + H)^+$

【0223】

実施例 59 : 2 , 3 , 6 - トリメチル - 5 - ((1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチニル) ピラゾロ [1 , 5 - a]
ピリミジン

【化 8 1】



30

標記化合物を、最初の工程においてジエチル 2 - メチルマロナートを使用して、実施例 53 に記載の手順と同様にして得た。黄色の固体。

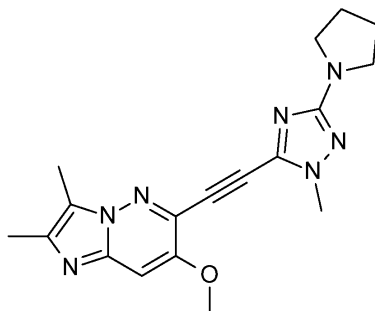
MS : $M = 326.5 (M + H)^+$

【0224】

実施例 60 : 7 - メトキシ - 2 , 3 - ジメチル - 6 - ((1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチニル) イミダゾ [1 , 2 - b]
ピリダジン

40

【化 8 2】



10

工程 1 : tert - ブチル 6 - クロロ - 5 - メトキシピリダジン - 3 - イルカルバマート
アルゴン雰囲気下、室温で、ジオキサン中の 3 , 6 - ジクロロ - 4 - メトキシピリダジン (CAS 70952-62-4 ; 1 . 5 g、8 . 3 8 mmol) 及び tert - ブチルカルバマート (1 . 2 8 g、1 0 . 9 mmol) の攪拌した溶液に、炭酸セシウム (3 . 8 2 g、1 1 . 7 mmol)、Xantphos (7 2 7 mg、1 . 2 6 mmol) 及びパラジウム (II) アセタート (1 3 2 mg、5 8 7 μ mol) を加えた。混合物を脱ガスし、アルゴンで逆充填し、その後、1 0 0 に加熱した。その温度で攪拌を 1 8 時間続けた。混合物を室温まで冷やし、濃縮した。残留した暗褐色の粘性油状物を、 CH_2Cl_2 / MeOH 9 : 1 5 0 mL 中でトリチュレートした。不溶性物質を濾別し、 CH_2Cl_2 で洗浄した。濾液を濃縮した。粗生成物を、溶離剤としてヘプタン / EtOAc のグラジエントを使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 (1 7 8 mg、8 %) を白色の固体として与えた。

20

MS : M = 2 6 0 . 2 (M + H) ⁺

【 0 2 2 5 】

工程 2 : 6 - クロロ - 5 - メトキシピリダジン - 3 - アミン

アルゴン雰囲気下で、ジクロロメタン (4 mL) 中の tert - ブチル 6 - クロロ - 5 - メトキシピリダジン - 3 - イルカルバマート (1 7 0 mg、6 5 5 μ mol) の攪拌、冷却した (0) 溶液に、2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸 (1 . 4 9 g、1 . 0 0 mL、1 3 . 1 mmol) を加えた。氷浴を取り外し、室温で攪拌を 3 時間続けた。混合物を飽和 Na_2CO_3 水溶液 (2 0 mL) に注意深く加え、これを CH_2Cl_2 及び CH_2Cl_2 / MeOH 9 5 : 5 で抽出した。合わせた有機物を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮すると、粗生成物が明褐色の泡状物として残った。粗生成物を、溶離剤として CH_2Cl_2 / MeOH のグラジエントを使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 (7 0 mg、6 7 %) をオフホワイトの固体として与えた。

30

MS : M = 1 6 0 . 1 (M + H) ⁺

【 0 2 2 6 】

工程 3 : 6 - クロロ - 7 - メトキシ - 2 , 3 - ジメチルイミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン

標記化合物を、実施例 1 2 の工程 1 に記載の手順と同様にして、6 - クロロ - 5 - メトキシピリダジン - 3 - アミン及び 3 - プロモブタン - 2 - オンから得た。明黄色の固体。

40

MS : M = 2 1 2 . 2 (M + H) ⁺

【 0 2 2 7 】

工程 4 : 7 - メトキシ - 2 , 3 - ジメチル - 6 - ((1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチニル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン

実施例 1 2 の工程 3 に記載の手順と同様にして、標記化合物を、黄色の固体として 6 - クロロ - 7 - メトキシ - 2 , 3 - ジメチルイミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン及び 5 - エチニル - 1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾールから得た。

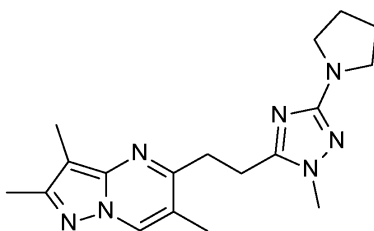
MS : M = 3 5 2 . 5 (M + H) ⁺

50

【 0 2 2 8 】

実施例 6 1 : 2, 3, 6 - トリメチル - 5 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン

【 化 8 3 】



10

標記化合物を、実施例 6 に記載の手順と同様にして、2, 3, 6 - トリメチル - 5 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン (実施例 5 9) から得た。

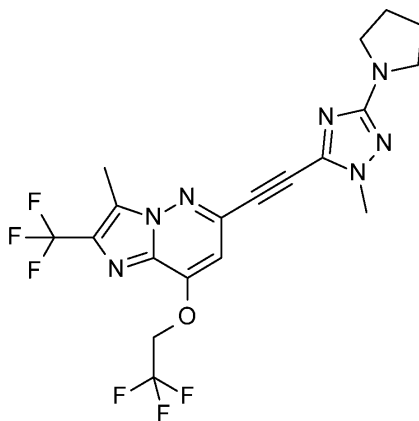
MS : $M = 340.5 (M + H)^+$

【 0 2 2 9 】

実施例 6 2 : 3 - メチル - 6 - ((1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチニル) - 8 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 2 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン

20

【 化 8 4 】



30

工程 1 : 6 - クロロ - 4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) ピリダジン - 3 - アミン

アルゴン雰囲気下で、DMF (5 mL) 中の 2, 2, 2 - トリフルオロエタノール (300 mg、216 μ l、3.00 mmol) の攪拌、冷却した (0) 溶液に、カリウムtert - ブトキシド (13.5 mg、120 μ mol) を一度に加えた。0 で攪拌を45分間続け、次に4 - ブロモ - 6 - クロロピリダジン - 3 - アミン (250 mg、1.2 mmol) 及び臭化銅 (I) (224 mg、1.56 mmol) を加えた。氷浴を取り外した。混合物を120 に加熱し、その温度で攪拌を4時間続けた。混合物を室温まで冷やし、EtOAcで希釈し、そしてH₂Oで洗浄した。水相をEtOAcで逆抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。粗生成物を、溶離剤としてCH₂Cl₂ / MeOHのグラジエントを使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物をオフホワイトの固体として与えた。

40

MS : $M = 228.3 (M + H)^+$

【 0 2 3 0 】

工程 2 : 3 - メチル - 6 - ((1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1

50

, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチニル) - 8 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 2 - (トリフルオロメチル) イミダゾ[1, 2 - b] ピリダジン

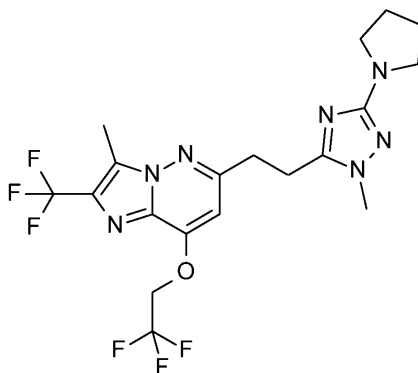
標記化合物を、実施例 12 の工程 1 及び 3 と同様にして得た。黄色の固体。

MS : M = 474 . 4 (M + H)⁺

【0231】

実施例 63 : 3 - メチル - 6 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチル) - 8 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 2 - (トリフルオロメチル) イミダゾ[1, 2 - b] ピリダジン

【化 85】



10

20

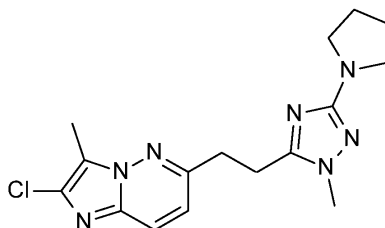
標記化合物を、実施例 6 に記載の手順と同様にして得た。明黄色のガム状物。

MS : M = 478 . 4 (M + H)⁺

【0232】

実施例 64 : 2 - クロロ - 3 - メチル - 6 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチル) イミダゾ[1, 2 - b] ピリダジン

【化 86】



30

工程 1 : メチル 6 - ヨード - 3 - メチルイミダゾ[1, 2 - b] ピリダジン - 2 - カルボキシラート

標記化合物を、実施例 3 の工程 1 に記載の手順と同様にして得た。オフホワイトの固体。

40

MS : M = 318 . 2 (M + H)⁺

【0233】

工程 2 : 6 - ヨード - 3 - メチルイミダゾ[1, 2 - b] ピリダジン - 2 - カルボン酸 0 ° で、THF (40 mL) 中のメチル 6 - ヨード - 3 - メチルイミダゾ[1, 2 - b] ピリダジン - 2 - カルボキシラート (850 mg、2 . 68 mmol) の溶液に、水 (20 mL) 中の LiOH - 水和物 (337 mg、8 . 04 mmol) の溶液をアルゴン雰囲気下で加えた。混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を除去した。残留物を水 10 mL で希釈し、AcOEt 15 mL で洗浄した。水溶液を、1N HCl で 0 ° で pH 5 に酸性化し、CH₂Cl₂ / MeOH 9 : 1 で抽出した。有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、標記化合物 (700 mg、86 %) をオフホワイトの固体として得た。

50

MS : $M = 304.2 (M + H)^+$

【0234】

工程3 : tert - ブチル 6 - ヨード - 3 - メチルイミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - イルカルバマート

tert - ブタノール (15 mL) 中の 6 - ヨード - 3 - メチルイミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - カルボン酸 (0.6 g、1.98 mmol) 及びトリエチルアミン (601 mg、828 μ l、5.94 mmol) の懸濁液に、ジフェニルリン酸アジド (817 mg、641 μ l、2.97 mmol) を室温で、そしてアルゴン雰囲気下で加えた。混合物を22時間還流した。室温に冷やした後、混合物をAcOEtで希釈し、クエン酸5%及び飽和重炭酸ナトリウムの溶液で洗浄した。有機相をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして蒸発させた。粗生成物を、溶離剤としてCH₂Cl₂ / MeOHのグラジエントを使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 (198 mg、27%) をオフホワイトの固体として与えた。

10

MS : $M = 375.3 (M + H)^+$

【0235】

工程4 : 6 - ヨード - 3 - メチルイミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - アミン

ジクロロメタン (5 mL) 中の tert - ブチル 6 - ヨード - 3 - メチルイミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - イルカルバマート (137 mg、366 μ mol) の溶液に、アルゴン雰囲気下で、そして0 でトリフルオロ酢酸 (250 mg、169 μ l、2.2 mmol) を加えた。溶液を0 °で30分間、そして室温で6時間撹拌した。反応混合物を0 °に冷却し、1N NaOHで塩基性化した。生成物をCH₂Cl₂で抽出し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、標記化合物 (113 mg、定量) をオフホワイトの固体として得た。

20

MS : $M = 275.3 (M + H)^+$

【0236】

工程5 : 2 - クロロ - 6 - ヨード - 3 - メチルイミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン

アルゴン雰囲気下、0 °で、酢酸 (1 mL) 及び濃HCl水溶液 (37% ; 300 μ l、3.65 mmol) 中の 6 - ヨード - 3 - メチルイミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - アミン (100 mg、365 μ mol) の懸濁液に、亜硝酸ナトリウム (50.4 mg、730 μ mol) を加えた。混合物を0 °で30分間撹拌し、塩化銅 (I) (72.2 mg、730 μ mol) を0 °で加えた。氷浴を取り外し、混合物を室温で1時間撹拌した。混合物をH₂O / 氷に注ぎ、AcOEtで抽出した。有機相を10% NaHCO₃溶液で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして蒸発させた。粗生成物を、溶離剤としてCH₂Cl₂ / MeOHのグラジエントを使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 (40 mg、37%) をオフホワイトの固体として得た。

30

MS : $M = 294.2 (M + H)^+$

【0237】

工程6 : 2 - クロロ - 3 - メチル - 6 - ((1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチニル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン

40

標記化合物を、実施例12の工程3に記載の手順と同様にして得た。黄色の固体。

MS : $M = 342.4 (M + H)^+$

【0238】

工程7 : 2 - クロロ - 3 - メチル - 6 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン

標記化合物を、実施例6に記載の手順と同様にして得た。明黄色の固体。

MS : $M = 346.4 (M + H)^+$

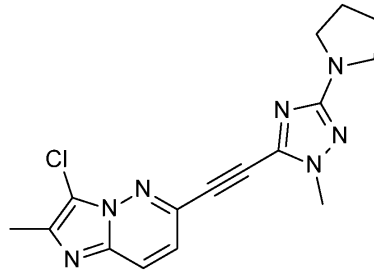
【0239】

実施例65 : 3 - クロロ - 2 - メチル - 6 - ((1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 -

50

イル) - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチニル) イミダゾ[1, 2 - b]

【化 87】



10

工程 1 : メチル 6 - ヨード - 2 - メチルイミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 3 - カ

ルボキシレート
アルゴン雰囲気下、室温で、1, 2 - ジメトキシエタン (100 mL) 中のメチル 2 -
ブromo - 3 - オキソプタノアート (5.63 g、23.1 mmol) の溶液に、6 - ヨードピ
リダジン - 3 - アミン (4.25 g、19.2 mmol) を加えた。混合物を一晩還流した。
室温に冷やした後、溶媒を蒸発させた。粗生成物を、溶離剤として EtOAc / ヘプタン
のグラジエントを使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより単離して、標記化合物 (

1.5 g、25%) をオフホワイトの固体として与えた。

20

MS : M = 318.2 (M + H)⁺

【0240】

工程 2 :

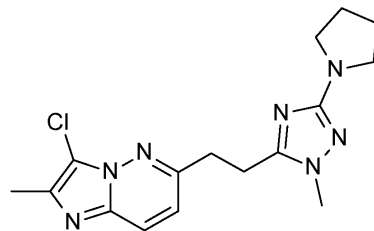
標記化合物を、実施例 64 の工程 2 ~ 6 に記載の手順と同様にして得た。

MS : M = 342.4 (M + H)⁺

【0241】

実施例 66 : 3 - クロロ - 2 - メチル - 6 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン -
1 - イル) - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチル) イミダゾ[1, 2 -
b]ピリダジン

【化 88】



30

標記化合物を、実施例 6 に記載の手順と同様にして得た。黄色の固体。

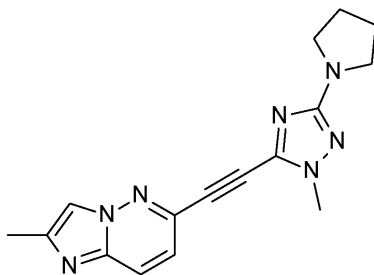
MS : M = 346.4 (M + H)⁺

40

【0242】

実施例 67 : 2 - メチル - 6 - ((1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1H
- 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチニル) イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン

【化 89】



10

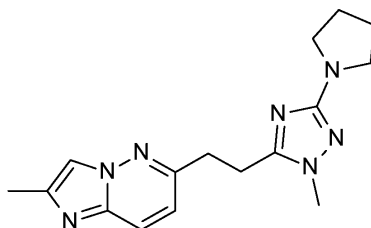
標記化合物を、実施例 65 の調製の最終工程（Sonogashira 反応）において副生成物として得た。オフホワイトの固体。

MS : M = 308.4 (M + H)⁺

【0243】

実施例 68 : 2 - メチル - 6 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン

【化 90】



20

標記化合物を、実施例 6 に記載の手順と同様にして得た。オフホワイトの固体。

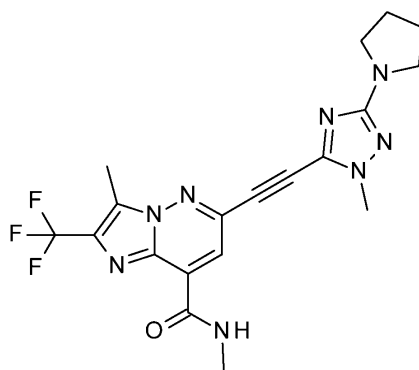
MS : M = 312.5 (M + H)⁺

【0244】

実施例 69 : N , 3 - ジメチル - 6 - ((1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチル) - 2 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 8 - カルボキサミド

30

【化 91】



40

工程 1 : 3 , 6 - ジクロロピリダジン - 4 - カルボニルクロリド

アルゴン雰囲気下で、ジクロロメタン (35 mL) 中の 3 , 6 - ジクロロピリダジン - 4 - カルボン酸 (3 g , 15.5 mmol) の攪拌、冷却した (0) 懸濁液に、塩化オキサリル (2.17 g , 1.47 mL , 17.1 mmol) 、続いて DMF (2 滴) を注意深く加えた。次に、室温で攪拌を 18 時間続けた。混合物を濃縮乾固した。この粗生成物を、次の工

50

程において直接使用した。

【0245】

工程2： 3, 6 - ジクロロ - N - メチルピリダジン - 4 - カルボキサミド

アルゴン雰囲気下で、ジクロロメタン (50 mL) 中の粗 3, 6 - ジクロロピリダジン - 4 - カルボニルクロリド (3.29 g、15.6 mmol) の攪拌、冷却した (0) 溶液に、メチルアミン塩酸塩 (2.1 g、31.1 mmol) 及びトリエチルアミン (3.15 g、4.31 mL、31.1 mmol) を加えた。次に、混合物を室温で18時間攪拌した。不溶性物質 (少量) を濾別し、 CH_2Cl_2 で洗浄した。暗褐色の濾液を濃縮した。粗生成物を、溶離剤として CH_2Cl_2 / MeOH のグラジエントを使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 (1.72 g、54%) をオフホワイトの固体として与えた。

10

MS : M 204.1 (M - H) ⁻

【0246】

工程3： 3 - アミノ - 6 - クロロ - N - メチルピリダジン - 4 - カルボキサミド

標記化合物を、実施例16の工程1に記載の手順と同様にして得た。黄色の固体。

MS : M 185.1 (M + H) ⁺

【0247】

工程4： 6 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - N, 3 - ジメチル - 2 - (トリフルオロメチル) - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 8 - カルボキサミド

エタノール (15 mL) 中の 3 - アミノ - 6 - クロロ - N - メチルピリダジン - 4 - カルボキサミド (390 mg、2.09 mmol)、3 - ブロモ - 1, 1, 1 - トリフルオロブタン - 2 - オン (557 mg、2.72 mmol) 及び炭酸水素ナトリウム (228 mg、2.72 mmol) の混合物を、アルゴン雰囲気下、80 ° で18時間攪拌した。混合物を濃縮した。粗生成物を、溶離剤として CH_2Cl_2 / MeOH のグラジエントを使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 (388 mg、60%) を黄色の固体として与えた。

20

MS : M 311.3 (M + H) ⁺

【0248】

工程4： 6 - クロロ - N, 3 - ジメチル - 2 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 8 - カルボキサミド

30

6 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - N, 3 - ジメチル - 2 - (トリフルオロメチル) - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 8 - カルボキサミド (0.385 g、1.24 mmol) とピリジン (196 mg、200 µl、2.48 mmol) の混合物に、アルゴン雰囲気下で、そして室温で二塩化チオニル (sulfurous dichloride) (295 mg、180 µl、2.48 mmol) を加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、次に氷 / 水 50 mL に注ぎ、そして CH_2Cl_2 で抽出した。合わせた有機物を H_2O で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、標記化合物 (359 g、99%) を黄色の固体として得た。

MS : M 293.3 (M + H) ⁺

【0249】

工程5： N, 3 - ジメチル - 6 - ((1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチニル) - 2 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 8 - カルボキサミド

40

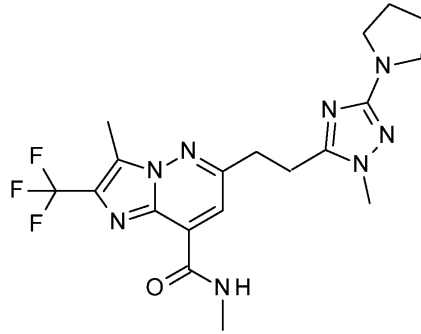
標記化合物を、実施例12の工程3に記載の手順と同様にして得た。橙色の固体。

MS : M 433.4 (M + H) ⁺

【0250】

実施例70： N, 3 - ジメチル - 6 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチル) - 2 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 8 - カルボキサミド

【化 9 2】



10

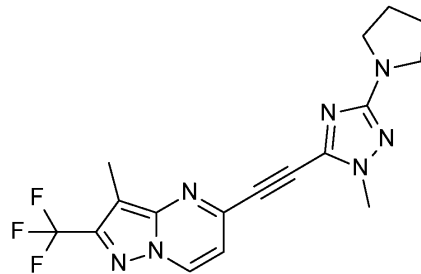
標記化合物を、実施例 6 に記載の手順と同様にして得た。明黄色の固体。

MS : $M = 437.4 (M + H)^+$

【0251】

実施例 71 : 3 - メチル - 5 - [2 - (2 - メチル - 5 - ピロリジン - 1 - イル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) エチニル] - 2 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン

【化 9 3】



20

標記化合物を、実施例 52 に記載の手順と同様にし、4 - メチル - 5 - トリフルオロメチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イルアミンから出発して得た。黄色の固体。

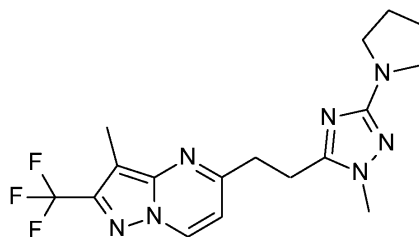
30

MS : $M = 376.4 (M + H)^+$

【0252】

実施例 72 : 3 - メチル - 5 - (2 - (1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチル) - 2 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン

【化 9 4】



40

標記化合物を、実施例 6 に記載の手順と同様にして得た。明黄色の固体。

MS : $M = 380.4 (M + H)^+$

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)		A 6 1 K 31/519	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)		A 6 1 K 31/53	
A 6 1 P 25/14 (2006.01)		A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 25/16 (2006.01)		A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 25/18 (2006.01)		A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 25/22 (2006.01)		A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 25/24 (2006.01)		A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)		A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/30 (2006.01)		A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)		A 6 1 P 25/24	
		A 6 1 P 25/28	
		A 6 1 P 25/30	
		A 6 1 P 35/00	

(72)発明者 ラーナー , クリスティアン
 スイス国、ツェーハー - 4 1 0 2 ビニンゲン、ツァイガーヴェーク 2

審査官 清水 紀子

(56)参考文献 国際公開第 2 0 1 1 / 0 7 3 1 7 2 (W O , A 1)
 国際公開第 2 0 1 3 / 1 7 8 5 7 2 (W O , A 1)
 国際公開第 2 0 1 3 / 1 7 8 5 6 9 (W O , A 1)
 国際公開第 2 0 1 1 / 0 0 5 5 2 0 (W O , A 1)
 特表 2 0 0 2 - 5 1 4 1 6 9 (J P , A)
 国際公開第 2 0 1 1 / 1 1 7 2 6 4 (W O , A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)
 C 0 7 D
 A 6 1 K 3 1 / 3 3 - 3 1 / 5 5 4
 A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0
 C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)