

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5492202号
(P5492202)

(45) 発行日 平成26年5月14日 (2014. 5. 14)

(24) 登録日 平成26年3月7日 (2014. 3. 7)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 237/20 (2006. 01)

C O 7 D 237/20 C S P

C O 7 D 403/14 (2006. 01)

C O 7 D 403/14

C O 7 D 401/12 (2006. 01)

C O 7 D 401/12

C O 7 D 401/14 (2006. 01)

C O 7 D 401/14

C O 7 D 403/12 (2006. 01)

C O 7 D 403/12

請求項の数 25 (全 113 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2011-517925 (P2011-517925)
(86) (22) 出願日 平成21年7月16日 (2009. 7. 16)
(65) 公表番号 特表2011-528329 (P2011-528329A)
(43) 公表日 平成23年11月17日 (2011. 11. 17)
(86) 国際出願番号 PCT/EP2009/059138
(87) 国際公開番号 W02010/007120
(87) 国際公開日 平成22年1月21日 (2010. 1. 21)
審査請求日 平成23年3月16日 (2011. 3. 16)
(31) 優先権主張番号 61/081, 900
(32) 優先日 平成20年7月18日 (2008. 7. 18)
(33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 504389991
ノバルティス アーゲー
スイス国 バーゼル リヒトシュトラッセ
35
(74) 代理人 100062144
弁理士 青山 稔
(74) 代理人 100101454
弁理士 山田 卓二
(74) 代理人 100106518
弁理士 松谷 道子
(74) 代理人 100067035
弁理士 岩崎 光隆
(74) 代理人 100156144
弁理士 落合 康

最終頁に続く

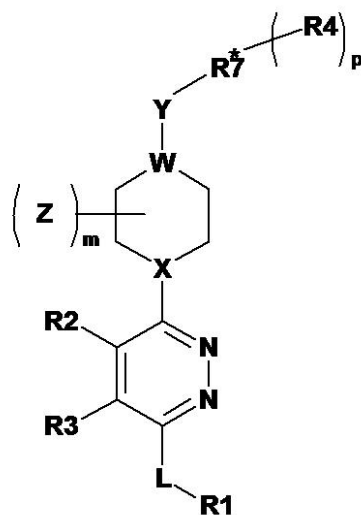
(54) 【発明の名称】 SMO阻害剤としてのピリダジン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】

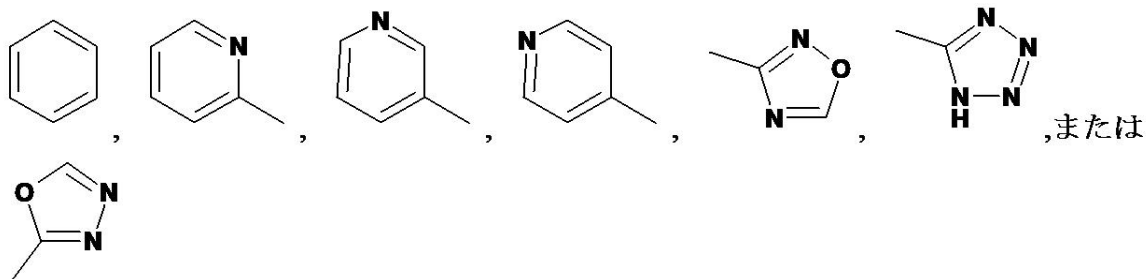


(I)

〔式中、

R 1 は

【化 2】



10

であり、これらは、非置換であるか、または1個以上のC₁ - 8 アルキル、C₆ - 14 アリール基、C₁ - 8 ハロアルキル、C₁ - 8 アルコキシ、ハロ、NH₂、CN、OCF₃、OH、C(O)NR₆R₈、C(O)R₆、NR₆R₈、NHC(O)R₆、SO₂R₆、SO₂NR₆R₈で置換されていてよく；

R 2 および R 3 は独立してC₁ - 8 アルキル、またはC₁ - 8 アルキルOHであるか、またはR 2 および R 3 はC₃ - 14 シクロアルキル基を形成し；

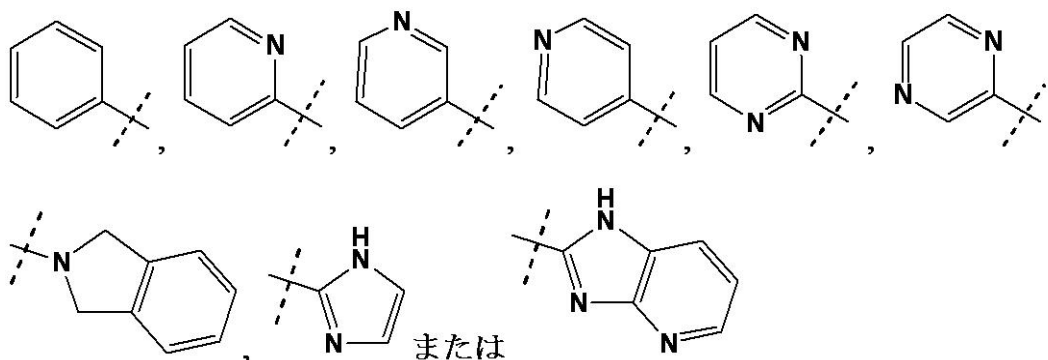
L は結合、C₁ - 8 アルキレン、-C(O)O-、-CONR₉-、-C₁ - 8 アルキルOH-、C₁ - 8 ハロアルキル、-C(O)-、-NH-または-O-であり；

X および W は独立してN、またはCR₅であり、そして、X または W の少なくとも1個がNであり；

20

R 7 は

【化 3】



30

であり；

R 4 はC₁ - 8 アルキル、C₂ - 8 アルケニル、C₃ - 14 シクロアルキル、C₆ - 14 アリール基、5 - 14 員ヘテロアリール基、3 - 14 員シクロヘテロアルキル基、C₁ - 8 アルコキシ、ハロ、NR₆R₈、C(O)OR₆、C(O)NR₆R₈、C₁ - 8 ハロアルキル、ホルミル、カルバルコキシ、C₁ - 8 アルキルOH、C(O)R₆、SO₂R₆、C(O)NHC₁ - 8 アルキルR₆、NR₆R₈、SO₂NR₆R₈、OCF₃、NHC(O)R₆、CH₂OC(O)NR₆R₈、CH₂NR₆R₈、NHC(O)OR₆、NHC(O)NR₆R₈、CH₂NHSO₂R₆、CH₂NHC(O)OR₆、OC(O)R₆、またはNH C(O)R₆であり、これは、置換されているかまたは非置換であってよく；

40

Z はC₁ - 8 アルキル、CN、OH、またはハロゲンであり；

m は0 - 3であり；

p は1 - 3であり；

Y は結合、C₁ - 8 アルキレン、-C(O)-、-C(O)O-、-CH(OH)-、または-C(O)N(R₁₀)-であり；

R 5 はH、ハロゲン、CN、低級アルキル、OH、OCH₃またはOCF₃であり；

R 9 および R 10 は独立してC₁ - 8 アルキルまたはHであり；

R 6 および R 8 は独立してH、C₁ - 8 アルキル、C₂ - 8 アルケニル、C₃ - 14 シクロアルキル、C₆ - 14 アリール基、5 - 14 員ヘテロアリール基、3 - 14 員シクロヘ

50

テロアルキル基、 C_{1-8} ハロアルキル、 C_{1-8} アルキルOH、 C_{1-8} アルコキシであるか、または一原子上にあるR6およびR8はヘテロ原子含有環を形成でき；そしてここで、R4、R6、およびR8は、非置換であるか、または1個以上の C_{1-8} アルキル、 C_{3-14} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール基、5-14員ヘテロアリール基、3-14員シクロヘテロアルキル基、 C_{1-8} アルキルOH、OH、オキソ、 C_{1-8} ハロアルキル、カルボキシ(carbox) C_{1-8} アルキル、または $SO_2 C_{1-8}$ アルキル、ハロ、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ で置換されていてよい。]

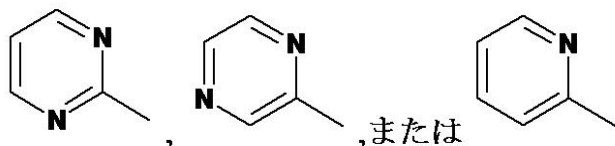
の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項2】

R7が

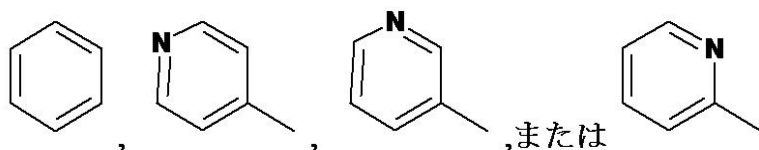
10

【化4】



であり、そしてR1が

【化5】



20

である、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R4が $C(O)OC_{1-8}$ アルキル、 CF_3 、 $C(O)OR_6$ 、 $C(O)NR_6R_8$ 、 C_{1-8} ハロアルキル、 C_{1-8} アルキルOH、 $C(O)R_6$ 、 SO_2R_6 、 $C(O)NHC_{1-8}$ アルキルR6、 $C(CH_3)(CH_3)(OH)$ 、 $C(O)CH_3$ 、 $CH_2-CH_2-CH_3$ 、または $C(CH_3)(CH_2OH)OH$ であり；そして

R6およびR8が独立してH、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルケニル、 C_{3-14} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール基、5-14員ヘテロアリール基、または3-14員シクロヘテロアルキル基である、

30

請求項1または2に記載の化合物。

【請求項4】

R1が置換されていなくても1個以上のメチル、エチル、イソプロピル、Cl、F、CN、メトキシ、または CF_3 で置換されていてもよく；

R4が、場合によりピペラジニル、モルホリニル、またはピリジニルで置換されていてよい $C(O)CH_3$ 、 $C(O)NH$ -フェニル、 $C(O)OH$ 、 CF_3 、 $C(CH_3)(CH_3)OH$ 、 $C(O)OCH_3$ 、 CF_3 、 $C(O)OCH_2CH_3$ 、または $C(O)NCH_2CH_3$ であり；そして

pが1、または2である、

40

請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項5】

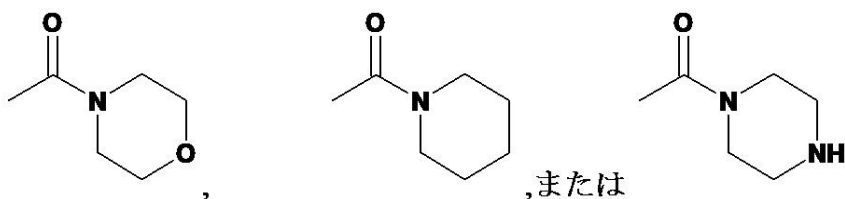
R4がメチル、フェニル、ピリジニル、メトキシ、Cl、F、 $C(O)OC_{1-8}$ アルキル、 $C(O)OH$ 、 $C(O)NHC_{6-14}$ アリール、 $C(O)NC_{6-14}$ アリール C_{1-8} アルキル、 $C(O)-5-14$ 員ヘテロアリール基、 $C(O)-3-14$ 員シクロヘテロアルキル基、 CF_3 、 CH_2OH 、 CH_2CH_2OH 、 $C(CH_3)(CH_3)OH$ 、 $C(O)CH_3$ 、 $C(O)CH_2CH_3$ 、 SO_2C_{1-8} アルキル、 SO_2CF_3 、 $C(O)NHC_{1-8}$ アルキルOH、 $C(O)NHC_{1-8}$ アルキル CF_3 、 SO_2NHC_{1-8} アルキル、 OCF_3 、 $NHC(O)CH_3$ 、または $CH_2OC(O)NHCH_3$ である、請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物。

50

【請求項 6】

R 4 が、置換されていなくても置換されていてもよい

【化 6】



である、請求項 1 ～ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

10

【請求項 7】

R 2 および R 3 が C_{1-8} アルキルである、請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 8】

R 2 および R 3 が CH_3 である、請求項 1 ～ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 9】

L が $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-CHF-$ 、 $-C(OH)-$ 、または結合である、請求項 1 ～ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 10】

20

L が $-CH_2-$ である、請求項 1 ～ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

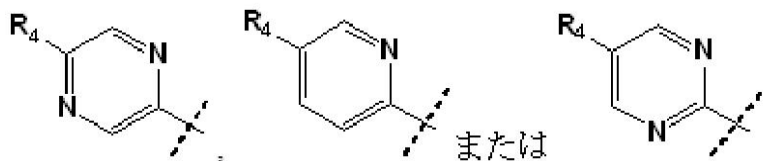
【請求項 11】

X および W の両方とも N であり、そして Z が CH_3 であり、そして m が 1 である、請求項 1 ～ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 12】

R 7 が

【化 7】



30

であり、

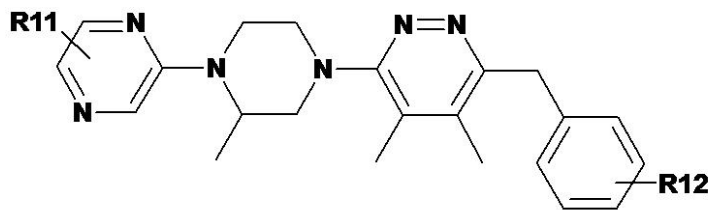
R 4 が $C(O)CH_3$ 、 $C(O)NH$ -フェニル、 $C(O)OH$ 、 CF_3 、 $C(CH_3)(CH_3)OH$ 、 $C(O)OCH_3$ 、 CF_3 、または $C(O)OCH_2CH_3$ である、請求項 1 ～ 11 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 13】

式 (I a) :

【化 8】

40



(Ia)

〔式中、

R 1 1 は C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{3-14} シクロアルキル、 C_{6-1}

50

C_4 アリール基、5-14員ヘテロアリール基、3-14員シクロヘテロアルキル基、 C_{1-8} アルコキシ、ハロ、 $NR_{13}R_{14}$ 、 $C(O)OR_{13}$ 、 $C(O)NR_{13}R_{14}$ 、 C_{1-8} ハロアルキル、ホルミル、カルバルコキシ、 C_{1-8} アルキルOH、 $C(O)R_{13}$ 、 SO_2R_{13} 、 $C(O)NHC_{1-8}$ アルキル R_{13} 、 $NR_{13}R_{14}$ 、 $SO_2NR_{13}R_{14}$ 、 OCF_3 、 $NHC(O)R_{13}$ 、 $CH_2OC(O)NR_{13}R_{14}$ 、 $CH_2NR_{13}R_{14}$ 、 $NHC(O)OR_{13}$ 、 $NHC(O)NR_{13}R_{14}$ 、 $CH_2NH SO_2R_{13}$ 、 $CH_2NHC(O)OR_{13}$ 、 $OC(O)R_{13}$ 、または $NHC(O)R_{13}$ であり、これは、置換されているかまたは非置換であってよく；

R_{12} はH、 C_{1-8} アルキル、 C_{6-14} アリール基、 C_{1-8} ハロアルキル、 C_{1-8} アルコキシ、ハロ、 NH_2 、CN、 OCF_3 、OH、 $C(O)NR_{13}R_{14}$ 、 $C(O)R_{13}$ 、 $NR_{13}R_{14}$ 、 $NHC(O)R_{13}$ 、 SO_2R_{13} 、または $SO_2NR_{13}R_{14}$ であり；

R_{13} および R_{14} は独立してH、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{3-14} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール基、5-14員ヘテロアリール基、3-14員シクロヘテロアルキル基、 C_{1-8} ハロアルキル、 C_{1-8} アルキルOH、 C_{1-8} アルコキシであるか、または一原子上の R_{13} と R_{14} はヘテロ原子含有環を形成でき；そしてここで、 R_{11} 、 R_{13} 、および R_{14} は、非置換であるか、または1個以上の C_{1-8} アルキル、 C_{3-14} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール基、5-14員ヘテロアリール基、3-14員シクロヘテロアルキル基、 C_{1-8} アルキルOH、OH、オキソ、 C_{1-8} ハロアルキル、カルボキシ(carbox) C_{1-8} アルキル、または SO_2C_{1-8} アルキル、ハロ、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ で置換されていてよい。】
の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項14】

請求項1～13のいずれか1項に記載の式(I)または(Ia)の化合物を有効成分とする、癌の処置剤。

【請求項15】

腫瘍形成、癌、新生組織形成、悪性過増殖性障害、非悪性過増殖性障害、良性前立腺肥大、乾癬、滲出型黄斑変性症、大理石骨病および望まない発毛から選択されるヘッジホッグ(Hh)シグナル伝達関連疾患状態の予防または処置に使用するための、請求項1～13のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項16】

腫瘍形成、癌、新生組織形成、悪性過増殖性障害、非悪性過増殖性障害、良性前立腺肥大、乾癬、滲出型黄斑変性症、大理石骨病および望まない発毛から選択されるヘッジホッグ(Hh)シグナル伝達関連疾患状態の予防または処置使用のための医薬の製造のための、請求項1～13のいずれか1項に記載の化合物の使用。

【請求項17】

請求項1～13のいずれか1項に記載の化合物および薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

【請求項18】

経口投与に適する形態の、請求項1～13のいずれか1項に記載の化合物および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項19】

次のものから選択される、請求項1に記載の式(I)の化合物：

2-[(R)-4-(4,5-ジメチル-6-フェノキシ-ピリダジン-3-イル)-2-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピラジニル-5'-イル]-プロパン-2-オール；

2-{(R)-4-[6-(ヒドロキシル(Hydroxyl)-フェニル-メチル)-4,5-ジメチル-ピリダジン-3-イル)-2-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2]ビピラジニル-5'-イル]-プロパン-2-オール；

2-[(R)-4-(4,5-ジメチル-6-ピリジン-4-イルメチル-ピリダジン-3-

10

20

30

40

50

イル)－2－メチル－3,4,5,6－テトラヒドロ－2H－[1,2']ビピラジニル－5'－イル]－プロパン－2－オール；

2－[(R)－4－(4,5－ジメチル－6－ピリジン－2－イルメチル－ピリダジン－3－イル)－2－メチル－3,4,5,6－テトラヒドロ－2H－[1,2']ビピラジニル－5'－イル]－プロパン－2－オール；

2－[(R)－4－(6－ベンジル－4,5－ジメチル－ピリダジン－3－イル)－2－メチル－3,4,5,6－テトラヒドロ－2H－[1,2']ビピラジニル－5'－イル]－プロパン－2－オール；

2－[4－(6－ベンジル－4,5－ジメチル－ピリダジン－3－イル)－3,4,5,6－テトラヒドロ－2H－[1,2']ビピラジニル－5'－イル]－プロパン－2－オール；

2－[(S)－4－(6－ベンジル－4,5－ジメチル－ピリダジン－3－イル)－2－メチル－3,4,5,6－テトラヒドロ－2H－[1,2']ビピラジニル－5'－イル]－プロパン－2－オール；

2－[(R)－4－(6－ベンジル－4,5－ジメチル－ピリダジン－3－イル)－2－エチル－3,4,5,6－テトラヒドロ－2H－[1,2']ビピラジニル－5'－イル]－プロパン－2－オール；

2－[4－(4－ベンジル－6,7－ジヒドロ－5H－シクロペンタ[d]ピリダジン－1－イル)－3,4,5,6－テトラヒドロ－2H－[1,2']ビピラジニル－5'－イル]－プロパン－2－オール；

2－[(R)－4－(4－ベンジル－6,7－ジヒドロ－5H－シクロペンタ[d]ピリダジン－1－イル)－2－メチル－3,4,5,6－テトラヒドロ－2H－[1,2']ビピラジニル－5'－イル]－プロパン－2－オール；

1－[(R)－4－(6－ベンジル－4,5－ジメチル－ピリダジン－3－イル)－2－メチル－3,4,5,6－テトラヒドロ－2H－[1,2']ビピラジニル－5'－イル]－エタノン；および

2－[(R)－4－(6－ベンジル－4,5－ジメチル－ピリダジン－3－イル)－2－メチル－3,4,5,6－テトラヒドロ－2H－[1,2']ビピラジニル－5'－イル]－プロパン－1,2－ジオール。

【請求項20】

化合物2－[(R)－4－(6－ベンジル－4,5－ジメチル－ピリダジン－3－イル)－2－メチル－3,4,5,6－テトラヒドロ－2H－[1,2']ビピラジニル－5'－イル]－プロパン－2－オールまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項21】

2－[(R)－4－(6－ベンジル－4,5－ジメチル－ピリダジン－3－イル)－2－メチル－3,4,5,6－テトラヒドロ－2H－[1,2']ビピラジニル－5'－イル]－プロパン－2－オールまたはその薬学的に許容される塩および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項22】

2－[(R)－4－(6－ベンジル－4,5－ジメチル－ピリダジン－3－イル)－2－メチル－3,4,5,6－テトラヒドロ－2H－[1,2']ビピラジニル－5'－イル]－プロパン－2－オールまたはその薬学的に許容される塩を有効成分として含む、髄芽腫、基底細胞癌、膵臓癌または小細胞肺癌の処置剤。

【請求項23】

化合物2－[(R)－4－(6－ベンジル－4,5－ジメチル－ピリダジン－3－イル)－2－メチル－3,4,5,6－テトラヒドロ－2H－[1,2']ビピラジニル－5'－イル]－プロパン－2－オール。

【請求項24】

2－[(R)－4－(6－ベンジル－4,5－ジメチル－ピリダジン－3－イル)－2－メチル－3,4,5,6－テトラヒドロ－2H－[1,2']ビピラジニル－5'－イル]－プロパン－2－オールおよび薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項 25】

2-[(R)-4-(6-ベンジル-4,5-ジメチル-ピリダジン-3-イル)-2-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピラジニル-5'-イル]-プロパン-2-オールを有効成分として含む、髄芽腫、基底細胞癌、膵臓癌または小細胞肺癌の処置剤。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

発明の背景

ヘッジホッグ(Hh)シグナル伝達は、最初にショウジョウバエにおいて、胚パターン形成、または胚細胞が分化した組織の秩序立てられた空間配置を形成する過程の重要な制御機構として同定された(Nusslein-Volhard et al. (1980) Nature 287, 795-801)。哺乳動物細胞では、3種のヘッジホッグ遺伝子、ソニックヘッジホッグ(Shh)、インディアンヘッジホッグ(Ihh)およびデザートヘッジホッグ(Dhh)が同定されている。ヘッジホッグ遺伝子は、N末端の自己触媒的開裂および脂質修飾(パルミトイル化)およびC末端のコレステロール修飾を含む翻訳後修飾を受ける、分泌型タンパク質をコードする。

【0002】

N末端が脂質修飾されたヘッジホッグタンパク質は、タンパク質経路のシグナル伝達活性を作動させ、そして可溶性ヘッジホッグタンパク質のシグナル伝達細胞からの放出と応答細胞による受け取りによって細胞間連絡が生じる。応答細胞では、12回通過膜貫通型受容体Patched(Ptc)がHhシグナル伝達の負の制御因子として作用し、そして7回貫通型膜貫通型タンパク質Smoothened(Smo)がHhシグナル伝達の正の制御因子として作用する。休止状態では、遊離Ptc(すなわち、Hhにより結合されていない)が、Smoにより誘発される経路活性を準化学量論的に抑制する(Taipale et al. (2002) Nature 418: 892)；しかしながら、リガンドHhタンパク質の結合により、Smoによる抑制は解除され、形成されるシグナル伝達カスケードはGli転写因子(Gli1、Gli2およびGli3)の活性化および核移行を導く。

【0003】

Hhシグナル伝達転写の下流標的遺伝子はWnts、TGFβ、およびPtcおよびGli1を含み、これらは正および負の制御フィードバックループの構成因子である。c-myc、サイクリンDおよびEのようないくつかの細胞サイクルおよび増殖制御遺伝子は、Hhシグナル伝達の標的遺伝子に含まれる。

【0004】

Hhシグナル伝達は、組織特異的かつ用量依存的態様で細胞増殖、分化、および臓器形成のような広範な生物学的過程を制御することが知られている。神経管の発展において、Shhは底板で発現され、運動およびドーパミン作動性ニューロンを含むニューロンの特異的サブタイプの分化を指示する。Hhはまた、小脳顆粒細胞および神経幹細胞のような神経前駆細胞の増殖も制御することが知られている。腸管発達において、低レベルのHhシグナル伝達が膵臓発達に必要であるのに対し、高レベルのHhシグナル伝達は、膵臓器官形成を遮断する。Hhはまた幹細胞増殖ならびに皮膚、前立腺、精巣および骨髓器官形成に重要な役割を有することも知られている。

【0005】

通常、Hhシグナル伝達は、細胞増殖、分化および胚パターン形成の間厳しく制御されている。しかしながら、ヘッジホッグシグナル伝達経路の、例えば、この経路を構成的に活性化する変異による異常活性は、病的結果と因果関係を有し得る。例として、Patchedの機能喪失型変異は、ゴーリン症候群(皮膚および脳の癌が高リスクである遺伝性症候群であり、基底細胞母斑症候群(BCCNS)としても既知)で見られ；そしてSmoおよびGliの機能獲得型変異は、基底細胞癌腫および神経膠芽腫に関係する。基底細胞癌腫(BCC)は、皮膚癌の最も一般的な形であり、毎年90,000名を超える米国人が罹患している。Hhの構成的活性化は、BCC、髄芽腫(最も一般的な小児脳腫瘍)、横紋筋肉腫、

10

20

30

40

50

膵臓癌、小細胞肺癌、前立腺癌および乳癌の腫瘍形成を促進することが判明している。腫瘍形成における役割以外に、Hhシグナル伝達はまた前立腺癌の転移にも関与する。Hhシグナル伝達は恐らく多くの他のタイプの腫瘍にも関係しており、このような関係の発見は今後も続く予測される；これは、世界中の癌センターにおいて積極的に研究されている領域である。

【0006】

これらの癌細胞の増殖にはHh経路活性化が必要であり、Hhシグナル伝達経路の遮断は、しばしば癌細胞増殖を阻害する。実際、異種移植モデルでHhアンタゴニストシクロパミンおよびGli1 siRNAはこれらの癌細胞を有効に遮断でき、腫瘍サイズを減少でき、新規Hhアンタゴニストが、これらの癌の処置のための新規化学療法剤を提供できることを示唆する。Hhアンタゴニストシクロパミンは、動物モデルで前立腺癌の転移を抑制することが示されている。

10

【0007】

癌への関与に加えて、Hhシグナル伝達は正常組織ホメオスタシスおよび再生に重要な役割を有する。Hh経路は、マウスモデルで網膜、胆管、肺、骨および前立腺の傷害後に活性化される。Hh経路はまた毛包、骨髄、および中枢神経系(CNS)のある領域でも構成的に活性であり、良性前立腺肥大および滲出型黄斑変性症の血管形成はヘッジホッグ経路活性を必要とする。細胞再生過程は、抗Shh抗体およびシクロパミンで遮断できる。それ故に、神経増殖性疾患、良性前立腺肥大、滲出型黄斑変性症、乾癬、骨髄増殖性疾患および白血病、大理石骨病および脱毛の処置に、Hhシグナル伝達経路の小分子アンタゴニストは有用であるはずである。

20

【0008】

Smoothenedの構成的活性化が癌(例えば、BCC)をもたらし、SmoothenedがPtchによる抑圧から開放されたとき発癌性であり得ることを示す証拠は、かかる障害の処置における治療剤としてのSmoothenedアンタゴニストの有用性を示唆する(Stone et al. (1996) Nature 384: 129)。従って、ヘッジホッグシグナル伝達経路の活性を調節し、例えば、Smoothened活性を調節する分子は、治療に有用である。

【発明の概要】

【0009】

発明の概要

30

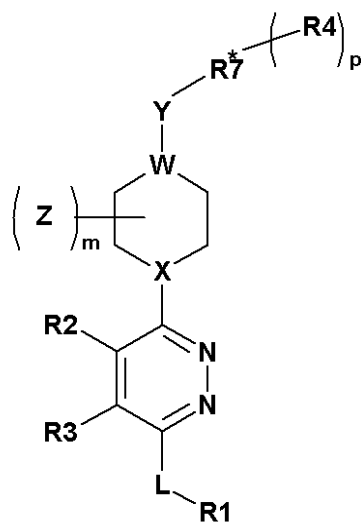
本発明は、一般に、腫瘍形成、癌、新生組織形成、および非悪性過増殖性障害を含み、これに限定されないヘッジホッグ経路に関する病因の診断および処置に関し、新規化合物に関する。本発明は、新規化合物、新規組成物、その使用方法およびその製造方法に関し、ここで、かかる化合物は一般に治療における薬剤として薬理学的に有用であり、その作用機序が、ヘッジホッグおよびSmoothenedシグナル伝達経路を阻害する薬剤を使用する、腫瘍形成、腫瘍増殖および腫瘍生存の阻害方法である場合を含む。本発明の化合物および方法(例えば、式(I)の化合物)は、例えば、Ptch機能損失型、ヘッジホッグ機能獲得型、Smoothened機能獲得型またはGli1機能獲得型のような表現型に起因する異常増殖状態を阻止することによりヘッジホッグシグナル伝達経路の活性化を阻止することに関し、そして、細胞と本発明の化合物(例えば、式(I)の化合物)を、正常Ptch活性を作動させ、正常ヘッジホッグ活性に拮抗し、またはSmoothened活性に拮抗するのに(例えば、異常増殖状態を回復または制御するために)十分な量で接触させることを含む。

40

【0010】

本発明は、式(I)：

【化 1】



(I)

〔式中、

R₁はC₆₋₁₄アリール基、または5-14員ヘテロアリール基であり、これらは、非置換であるか、または1個以上のC₁₋₈アルキル、C₆₋₁₄アリール基、C₁₋₈ハロアルキル、C₁₋₈アルコキシ、ハロ、NH₂、CN、OCF₃、OH、C(O)NR₆R₈、C(O)R₆、NR₆R₈、NHC(O)R₆、SO₂R₆、またはSO₂NR₆R₈で置換されていてよく；

R₂およびR₃は独立してC₁₋₈アルキル、またはC₁₋₈アルキルOHであるか、またはR₂およびR₃は、縮合C₃₋₁₄シクロアルキル基を形成し；

Lは結合、C₁₋₈アルキレン、-C(O)O-、-C(O)NR₉-、-C₁₋₈アルキルOH-、-C₁₋₈ハロアルキル-、-C(O)-、-NH-または-O-であり；

XおよびWは独立してNまたはCR₅であり、そして、XまたはWの少なくとも1個がNであり；

R₇はC₆₋₁₄アリール基、5-14員ヘテロアリール基、または3-14員シクロヘテロアルキル基であり；

R₄はC₁₋₈アルキル、C₂₋₈アルケニル、C₃₋₁₄シクロアルキル、C₆₋₁₄アリール基、5-14員ヘテロアリール基、3-14員シクロヘテロアルキル基、C₁₋₈アルコキシ、ハロ、NR₆R₈、C(O)OR₆、C(O)NR₆R₈、C₁₋₈ハロアルキル、ホルミル、カルバルコキシ、C₁₋₈アルキルOH、C(O)R₆、SO₂R₆、C(O)NHC₁₋₈アルキルR₆、NR₆R₈、SO₂NR₆R₈、OCF₃、NHC(O)R₆、CH₂OC(O)NR₆R₈、CH₂NR₆R₈、NHC(O)OR₆、NHC(O)NR₆R₈、CH₂NHSO₂R₆、CH₂NHC(O)OR₆、OC(O)R₆、またはNHC(O)R₆であり、これは、置換されているかまたは非置換であってよく；

ZはC₁₋₈アルキル、CN、OH、またはハロゲンであり；

mおよびpは独立して0-3であり；

Yは結合、C₁₋₈アルキレン、-C(O)-、-C(O)O-、-CH(OH)-、または-C(O)NR₁₀であり；

R₅はH、ハロゲン、CN、低級アルキル、OH、OCH₃またはOCF₃であり；

R₉およびR₁₀は独立してC₁₋₈アルキルまたはHであり；

R₆およびR₈は独立してH、C₁₋₈アルキル、C₂₋₈アルケニル、C₃₋₁₄シクロアルキル、C₆₋₁₄アリール基、5-14員ヘテロアリール基、3-14員シクロヘテロアルキル基、C₁₋₈ハロアルキル、C₁₋₈アルキルOH、C₁₋₈アルコキシであるか、または一原子上にある2個のR₆が、または1個のR₆と1個のR₈はヘテロ原子含有環を形成してよく；そして

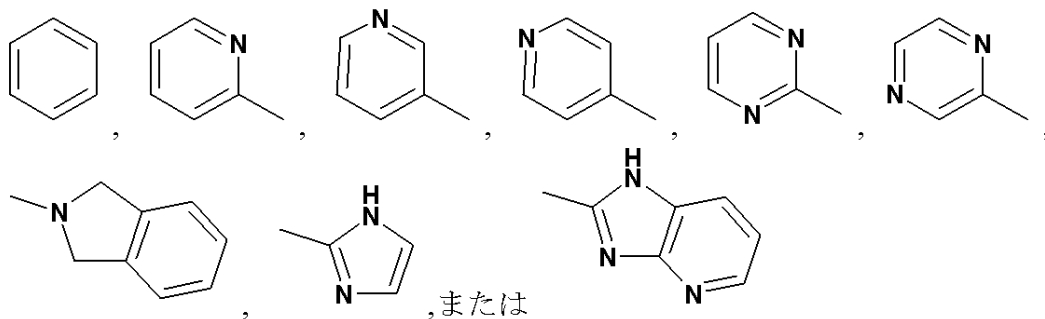
ここで、R₄、R₆、およびR₈は、非置換であるか、または1個以上のC₁₋₈アルキ

ル、 $C_3 - 14$ シクロアルキル、 $C_6 - 14$ アリール基、 $5 - 14$ 員ヘテロアリール基、 $3 - 14$ 員シクロヘテロアルキル基、 $C_1 - 8$ アルキルOH、OH、オキソ、 $C_1 - 8$ ハロアルキル、カルボキシ(carbox) $C_1 - 8$ アルキル、または $SO_2 C_1 - 8$ アルキル、ハロ、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ で置換されていてよい。] の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関する。

【0011】

一態様において、本発明は、R7が

【化2】

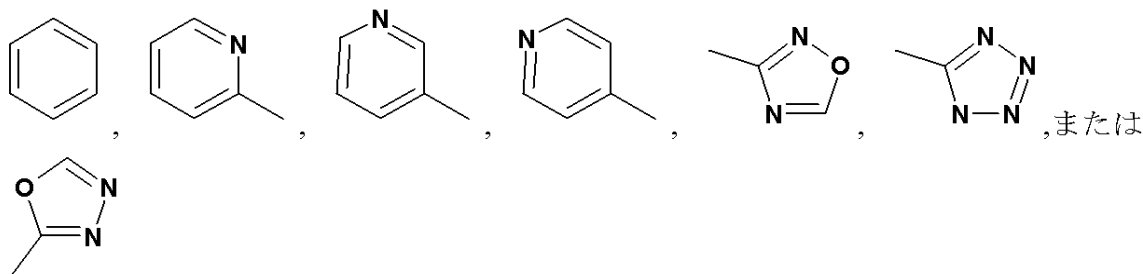


である、式(I)の化合物を含む。

【0012】

他の態様において、本発明は、R1が

【化3】

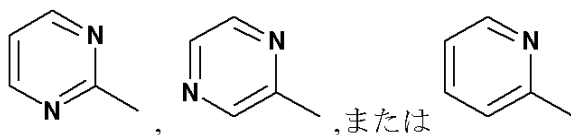


である、上記の式(I)の化合物を含む。

【0013】

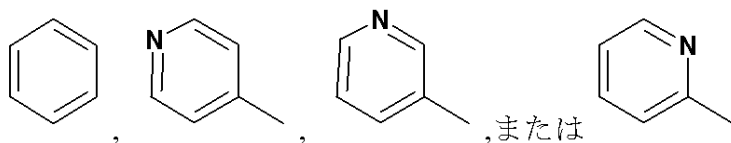
他の態様において、本発明は、R7が

【化4】



であり、そしてR1が

【化5】



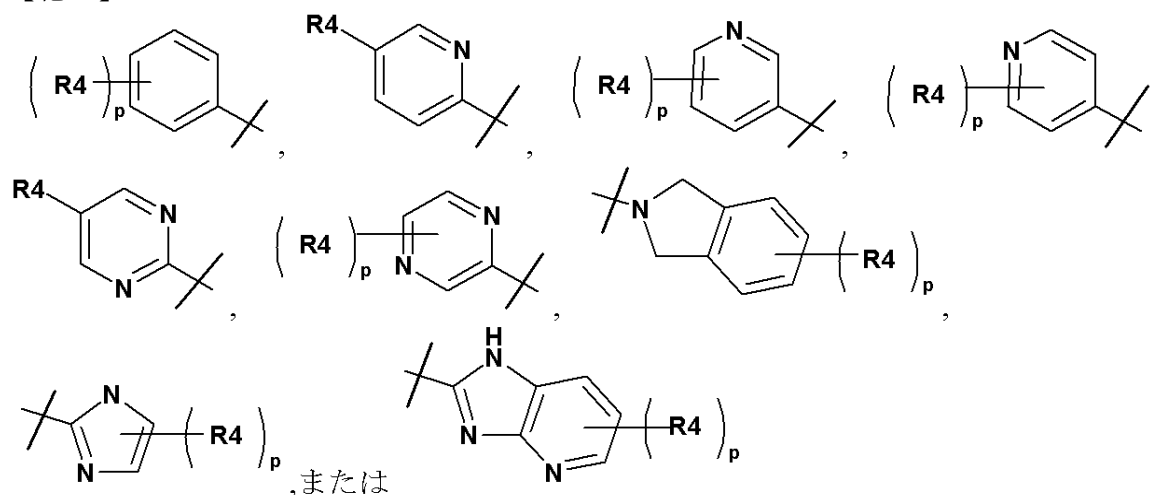
である、式(I)の化合物を含む。

【0014】

さらに別の態様において、本発明は、R4が $C(O)OC_1 - 8$ アルキル、 CF_3 、 $C(O)OR_6$ 、 $C(O)NR_6R_8$ 、 $C_1 - 8$ ハロアルキル、 $C_1 - 8$ アルキルOH、 $C(O)R_6$ 、 SO_2R_6 、 $C(O)NHC_1 - 8$ アルキルR6、 $C(CH_3)(CH_3)(OH)$ 、 $C(O)CH_3$ 、 $C(CH_2)CH_3$ 、または $C(CH_3)(CH_2OH)OH$ であり；そしてR6およびR8が独立してH、 $C_1 - 8$ アルキル、 $C_1 - 8$ アルケニル、 $C_3 - 14$ シクロア

【 0 0 1 5 】

【化 6】



【 0 0 1 6 】

他の態様において、R 6 および R 8 が独立して H、C₁ - 8 アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、またはブチル；C₂ - 8 アルケニル、例えばアルケニル、プロペニル；C₃ - 14 シクロアルキル、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシル；C₆ - 14 アリール基、例えばフェニル；5 - 14 員ヘテロアリール基、例えばピリジニルまたはピリミジニル；3 - 14 員シクロヘテロアルキル基、例えばモルホリニル、ピペリジニル、ピロリジニル、またはピペラジニル；C₁ - 8 ハロアルキル、例えば CF₃；C₁ - 8 アルキル OH、C₁ - 8 アルコキシ、例えばメトキシまたはエトキシであるか；または 1 個の原子上の 2 個の R 6、または R 6 と R 8 がヘテロ原子含有環、例えば 5 - 14 員ヘテロアリール基または 3 - 14 員シクロヘテロアルキル基

を形成できる。

【0017】

本発明の他の態様において、R₄は置換されていなくても1個以上のC₁ - 8アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル、またはペンチル；C₃ - 14シクロアルキル、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシル；C₆ - 14アリール基、例えばフェニル；5 - 14員ヘテロアリール基、例えばピリジニルまたはピリミジニル；3 - 14員シクロヘテロアルキル基、例えばモルホリニル、ピペリジニル、ピロリジニル、またはピペラジニル；C₁ - 8アルキルOH、例えばCH₃OH；OH、オキソ、C₁ - 8ハロアルキル、例えばCF₃；カルボキシC₁ - 8アルキル、またはSO₂C₁ - 8アルキル、ハロ、例えばCl、F、Br、またはI；-OCH₃、
-OCF₃、または-NH₂で置換されていてもよい。

10

【0018】

他の態様において、およびR₄がメチル、フェニル、ピリジニル、メトキシ、Cl、F、C(O)OC₁ - 8アルキル、C(O)OH、C(O)NHC₆ - 14アリール、C(O)NC₆ - 14アリールC₁ - 8アルキル、C(O)-5 - 14員ヘテロアリール基、C(O)-3 - 14員シクロヘテロアルキル基、CF₃；CH₂OH、CH₂CH₂OH、C(CH₃)(CH₃)OH、C(O)CH₃、C(O)CH₂CH₃、SO₂C₁ - 8アルキル、SO₂CF₃、C(O)NHC₁ - 8アルキルOH、C(O)NHC₁ - 8アルキルCF₃、SO₂NHC₁ - 8アルキル、OCF₃、NHC(O)CH₃、またはCH₂OC(O)NHCH₃であり；その各々は置換されていなくても置換されていてもよく；およびpが0、1、また
は2である。

20

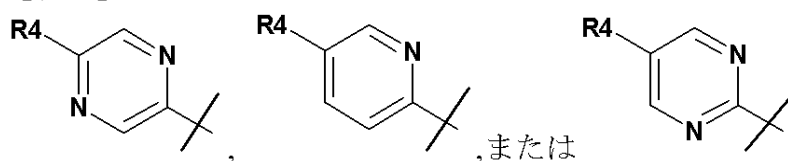
【0019】

他の態様において、R₄が、場合によりピペラジニル、モルホリニル、またはピリジニルで置換されていてよいC(O)CH₃、C(O)NH-フェニル、C(O)OH、CF₃、C(CH₃)(CH₃)OH、C(O)OCH₃、CF₃、C(O)OCH₂CH₃、またはC(O)NCH₂CH₃である。

【0020】

好ましい態様において、R₇が

【化7】



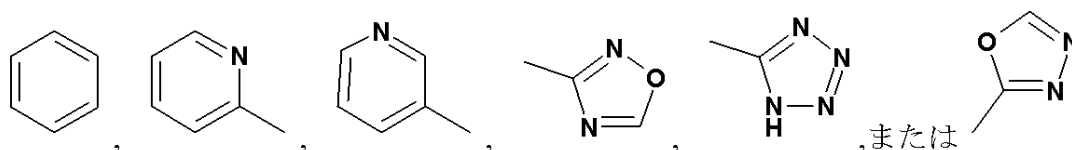
30

であり、そしてR₄がC(O)CH₃、C(O)NH-フェニル、C(O)OH、CF₃、C(CH₃)(CH₃)OH、C(O)OCH₃、CF₃、またはC(O)OCH₂CH₃である。

【0021】

他の態様において、本発明は、R₁が

【化8】



40

であり、その各々は、非置換であるか、または1個以上のC₁ - 8アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル(例えば、イソプロピル)、ブチル、ペンチル、またはヘキシル；C₆ - 14アリール基、例えばフェニル；C₁ - 8ハロアルキル、例えばCF₃；C₁ - 8アルコキシ、例えばメトキシまたはエトキシ；ハロ、例えばCl、F、Br、またはI；NH₂、CN、OCF₃、OH、C(O)NR₆R₈、C(O)R₆、NR₆R₈、NHC(O)R₆、SO₂R₆、またはSO₂NR₆R₈で置換されていてよい、式(I)の化合物

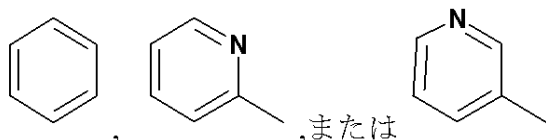
50

を含む。

【0022】

さらなる態様において、R1が

【化9】



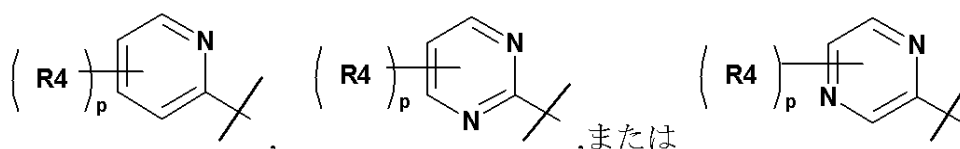
であり、この各々は、非置換であるか、または1個以上のメチル、エチル、 CF_3 、メトキシ、 Cl 、 F 、 NH_2 、 CN 、 OCF_3 、または OH で置換されていてよい。他の態様において、R1は置換されていないなくても CH_3 、 Cl 、 F 、メトキシ、または CH で置換されていてよい。

10

【0023】

他の態様において、本発明は、R7が

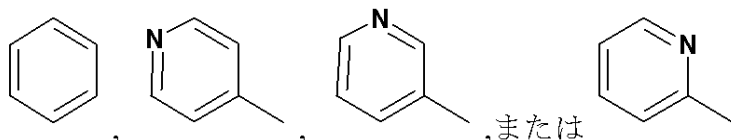
【化10】



20

であり、R1が、置換されていないなくても1個以上のメチル、エチル、イソプロピル、 Cl 、 F 、 CN 、メトキシ、または CF_3 で置換されていてよい

【化11】



である、式(I)の化合物を含む。

【0024】

さらに別の態様において、本発明は、R4が $\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-8}$ アルキル、 CF_3 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}_6$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}_6\text{R}_8$ 、 C_{1-8} ハロアルキル、 C_{1-8} アルキル OH 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}_6$ 、 SO_2R_6 、 $\text{C}(\text{O})\text{NHC}_{1-8}$ アルキル R_6 、 $\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)(\text{OH})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、または $\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{OH})\text{OH}$ である、式(I)の化合物を含む。

30

【0025】

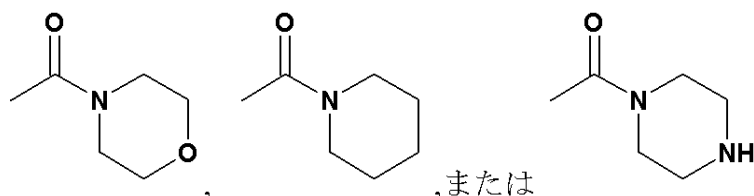
一態様において、R6およびR8が独立してH、メチル、エチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、フェニル、ピリジニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピロリジニル、またはピペラジニル、 CF_3 、メトキシであるか、1個の原子上の2個のR6、またはR6とR8がヘテロ原子含有環、例えば5-14員ヘテロアリアル基、例えばピリジニルまたはピリミジニル；または3-14員シクロヘテロアルキル基、例えばピペリジニルまたはピペラジニルを形成できる。

40

【0026】

他の態様において、本発明は、R4が置換されていないなくても置換されていてよい

【化12】



50

である、式(I)の化合物を含む。

【0027】

他の態様において、本発明は、R₂およびR₃がC₁ - 8 アルキル、例えばメチル、エチルであるか、またはそれらが結合している炭素原子と一体となってC₄ - 7 シクロアルキル基を形成し、式(I)の化合物を含む。他の態様において、R₂およびR₃は各々メチルであるか、またはシクロペンチル基またはシクロヘキシル基を形成する。

【0028】

さらに別の態様において、本発明は、R₂およびR₃がCH₃である、式(I)の化合物を含む。

【0029】

他の態様において、本発明は、Lが-O-、-NH-、-C(O)-、-CH(OH)-、-CH₂-、-CF₂-、-CHF-、-C(OH)-、または結合である、式(I)の化合物を含む。他の態様において、本発明は、Lが-CH₂-である、式(I)の化合物を含む。他の態様において、本発明は、XおよびWの両方がNであり、そしてZがCH₃であり、そしてmが1である、式(I)の化合物を含む。

【0030】

他の態様において、pが0、1、または2である。他の態様において、pが0または1である。さらに別の態様において、pが1である。

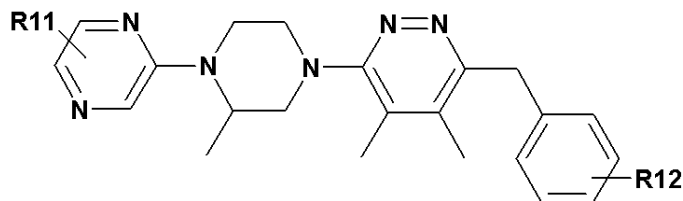
【0031】

他の態様において、Yが結合、C₁ - 8 アルキレン、例えばメチレン、エチレン、プロピレン-C(O)-、-C(O)O-、-CH(OH)-、または-C(O)NR₁₀であり、ここで、R₁₀がC₁ - 8 アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、またはブチル、またはHである。他の態様において、Yが結合、メチレン、-C(O)O-、またはC(O)NHである。他の態様において、Yが結合である。

【0032】

他の態様において、本発明は、式(Ia)：

【化13】



(Ia)

〔式中、

R₁₁はC₁ - 8 アルキル、C₂ - 8 アルケニル、C₃ - 14 シクロアルキル、C₆ - 14 アリール基、5 - 14 員ヘテロアリール基、3 - 14 員シクロヘテロアルキル基、C₁ - 8 アルコキシ、ハロ、NR₁₃R₁₄、C(O)OR₁₃、C(O)NR₁₃R₁₄、C₁ - 8 ハロアルキル、ホルミル、カルバルコキシ、C₁ - 8 アルキルOH、C(O)R₁₃、SO₂R₁₃、C(O)NHC₁ - 8 アルキルR₁₃、NR₁₃R₁₄、SO₂NR₁₃R₁₄、OCF₃、NHC(O)R₁₃、CH₂OC(O)NR₁₃R₁₄、CH₂NR₁₃R₁₄、NHC(O)OR₁₃、NHC(O)NR₁₃R₁₄、CH₂NHSO₂R₁₃、CH₂NHC(O)OR₁₃、OC(O)R₁₃、またはNHC(O)R₁₃であり、これは、置換されているかまたは非置換であってよく；

R₁₂はH、C₁ - 8 アルキル、C₆ - 14 アリール基、C₁ - 8 ハロアルキル、C₁ - 8 アルコキシ、ハロ、NH₂、CN、OCF₃、OH、C(O)NR₁₃R₁₄、C(O)R₁₃、NR₁₃R₁₄、NHC(O)R₁₃、SO₂R₁₃、またはSO₂NR₁₃R₁₄であり；

R₁₃およびR₁₄は独立してH、C₁ - 8 アルキル、C₂ - 8 アルケニル、C₃ - 14 シクロアルキル、C₆ - 14 アリール基、5 - 14 員ヘテロアリール基、3 - 14 員シク

10

20

30

40

50

ロヘテロアルキル基、 C_{1-8} ハロアルキル、 C_{1-8} アルキルOH、 C_{1-8} アルコキシであるか、または一原子上のR13とR14はヘテロ原子含有環を形成でき；そしてここで、R11、R13、およびR14は、非置換であるか、または1個以上の C_{1-8} アルキル、 C_{3-14} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール基、5-14員ヘテロアリール基、3-14員シクロヘテロアルキル基、 C_{1-8} アルキルOH、OH、オキソ、 C_{1-8} ハロアルキル、カルボキシ(carbox) C_{1-8} アルキル、または SO_2C_{1-8} アルキル、ハロ、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ で置換されていてよい。]

の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む。

【0033】

他の態様において、本発明は、次のものから選択される化合物を含む：

10

2-[(R)-4-(4,5-ジメチル-6-フェノキシ-ピリダジン-3-イル)-2-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピラジニル-5'-イル]-プロパン-2-オール；

2-[(R)-4-[6-(ヒドロキシル(Hydroxyl)-フェニル-メチル)-4,5-ジメチル-ピリダジン-3-イル)-2-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピラジニル-5'-イル]-プロパン-2-オール；

2-[(R)-4-(4,5-ジメチル-6-ピリジン-4-イルメチル-ピリダジン-3-イル)-2-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピラジニル-5'-イル]-プロパン-2-オール；

2-[(R)-4-(4,5-ジメチル-6-ピリジン-2-イルメチル-ピリダジン-3-イル)-2-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピラジニル-5'-イル]-プロパン-2-オール；

20

2-[(R)-4-(6-ベンジル-4,5-ジメチル-ピリダジン-3-イル)-2-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピラジニル-5'-イル]-プロパン-2-オール；

2-[4-(6-ベンジル-4,5-ジメチル-ピリダジン-3-イル)-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピラジニル-5'-イル]-プロパン-2-オール；

2-[(S)-4-(6-ベンジル-4,5-ジメチル-ピリダジン-3-イル)-2-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピラジニル-5'-イル]-プロパン-2-オール；

30

2-[(R)-4-(6-ベンジル-4,5-ジメチル-ピリダジン-3-イル)-2-エチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピラジニル-5'-イル]-プロパン-2-オール；

2-[4-(4-ベンジル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリダジン-1-イル)-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピラジニル-5'-イル]-プロパン-2-オール；

2-[(R)-4-(4-ベンジル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリダジン-1-イル)-2-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピラジニル-5'-イル]-プロパン-2-オール；

1-[(R)-4-(6-ベンジル-4,5-ジメチル-ピリダジン-3-イル)-2-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピラジニル-5'-イル]-エタノン；および

40

2-[(R)-4-(6-ベンジル-4,5-ジメチル-ピリダジン-3-イル)-2-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピラジニル-5'-イル]-プロパン-1,2-ジオール。

【0034】

本発明の一面は、Smo依存経路活性化の阻害のために化合物を用いる方法を利用可能とする。本発明の他の面は、ヘッジホッグ(リガンド)非依存経路活性化の阻害のために化合物を用いる方法を利用可能とする。ある態様において、本方法は、ヘッジホッグ機能獲得型、Ptc機能損失型またはSmoothed機能獲得型変異に起因するような、望ま

50

いヘッジホッグ経路の活性化の表現型効果を相殺するために使用できる。例えば、本方法は、細胞(インビトロまたはインビボ)とSmoアンタゴニスト、例えば本発明の化合物(例えば、式(I)の化合物)または他の小分子を、Smoothened依存のおよび／またはヘッジホッグ非依存的活性化経路をアンタゴナイズするのに十分な量で接触させることを含む得る。

【0035】

本発明の化合物および方法は、例えば、幹細胞からの組織形成における、または過増殖性細胞の増殖の阻止のための、インビトロおよび／またはインビボで細胞の増殖および／または分化の調節に使用できる。他の特定の態様において、細胞と本発明の化合物(例えば、式(I)の化合物)の接触 — または本発明の化合物(例えば、式(I)の化合物)の細胞への挿入 — は、細胞増殖の阻害、腫瘍細胞増殖および／または生存の阻害、および／または腫瘍形成の阻害をもたらす。それ故に、他の特定の態様は、本発明の化合物(例えば、式(I)の化合物)を用いることにより、腫瘍細胞でのHh経路を阻止および／またはアンタゴナイズする方法を提供する。

10

【0036】

本発明の方法は、薬学的に許容される賦形剤または担体を含む医薬製剤として製剤された本発明の化合物(例えば、式(I)の化合物)を用いてよく、そして該製剤を、癌および／または腫瘍(例えば髄芽腫(medulloblastoma)、基底細胞癌腫など)、および非悪性過増殖性障害のような望まない細胞増殖を含む状態を処置するために患者に投与してよい。

【0037】

本発明の一態様は、該細胞と本発明の化合物(例えば、式(I)の化合物)を接触させる、または該細胞に本発明の化合物(例えば、式(I)の化合物)を挿入することを含む、インビトロまたはインビボで細胞におけるSmoタンパク質の合成、発現、製造、安定化、リン酸化、細胞内での再配置、および／または活性を阻止する方法に関する。

20

【0038】

本発明の他の面は、式(I)の化合物および哺乳動物への治療有効量でのその投与を含む、Smo遺伝子または遺伝子産物(例えば、Smoタンパク質)の存在および／または発現により特徴付けられる、哺乳動物の細胞衰弱、攪乱、および／または機能障害；過形成性、過増殖性および／または癌性疾患状態；および／または腫瘍細胞の転移を診断、予防および／または処置する方法を提供する。

30

【0039】

発明の詳細な記載

他の態様において、本発明は、治療有効量の式(I)または(Ia)の化合物を含む、医薬組成物を含む。他の態様において、本発明は、ヘッジホッグ経路に関連する病態を有する哺乳動物の処置方法であって、処置を必要とする該哺乳動物に治療有効量の式(I)または(Ia)の化合物を投与することを含む、方法を含む。

【0040】

本明細書で、用語“処置”は、本発明の障害のリスクがある患者(例えば、ヘッジホッグ関連障害(例えば、癌))ならびに病気の患者の処置を含み、予防または防止的処置ならびに治療的または疾患抑制的処置の両方を含む。この用語はさらに疾患の進行遅延のための処置を含む。

40

【0041】

例えば、ヘッジホッグ関連障害(例えば、癌)の“抑制および／または回復”により、出願人は該ヘッジホッグ関連障害(例えば、糖尿病)を抑制し、または該状態の重症度を処置前または未処置よりも低下させることを意味する。

【0042】

ここで使用する“治療”は、患者におけるヘッジホッグ関連障害(例えば、癌)、または、その進行中のエピソードが、処置を介して寛解に至ることを意味する。

【0043】

用語“防止”または“予防”は、代謝障害、例えば、糖尿病の発症または再発を妨げる

50

ことを意味する。

【0044】

“処置”または“処置する”は、治療、予防および防止を意味し、そして特に、予防的(予防)にまたは治療のために、または、患者が影響を受けているような虚弱質または病弊または状態または事象の発生の程度または可能性を減じるために、投薬するかまたは医療処置を行うことを意味する。

【0045】

“診断”は、診断、予後診断、モニタリング、特徴付け、臨床試験への参加を含む患者選択、および特定の障害または臨床事象のリスクあるまたはそれを有する患者または特定の治療的処置の最も応答しそうな患者、または特定の治療的処置に対する患者の応答の評価またはモニタリングのための患者の同定を意味する。

10

【0046】

“対象”または“患者”は、状態、障害または疾患の処置を必要とする哺乳動物、好ましくはヒトを意味する。

【0047】

ここで使用する“本発明の化合物”は、式(I)の化合物(例えば、全ての異型を含む、式(I)の化合物)を含み、これに限定されない。本発明の化合物は、本明細書の実施例に記載されたものを含む、ここに具体的に記載された化合物を含む。

【0048】

ここで使用する“進行遅延”は、ヘッジホッグ関連障害(例えば、癌)の前段階または初期段階にある患者への本発明の化合物(例えば、式(I)の化合物)の投与が、疾患がさらに進行することを阻止するか、または該活性化化合物を投与していない疾患の進行と比較して、疾患の進行を減速させることを意味する。

20

【0049】

“ヘッジホッグ機能獲得型”は、細胞とヘッジホッグタンパク質の接触を模した表現型、例えば、ヘッジホッグ経路の異常活性化に至るPtc遺伝子、ヘッジホッグ遺伝子、またはSmoothened遺伝子の異常修飾または変異、またはかかる遺伝子の発現レベルの変化(例えば、減少)を意味する。機能獲得型は、Ptc遺伝子産物のGli遺伝子、例えば、Gli1、Gli2、およびGli3の発現レベルを制御する能力の損失、またはGliタンパク質、例えば、Gli1、Gli2、およびGli3の処理、安定性、局在化または活性を制御する能力の損失を含み得る。用語“ヘッジホッグ機能獲得型”はまた、ヘッジホッグ自体の修飾または変異を含み、これに限定されないヘッジホッグシグナル伝達経路のどこかでの変更により起こる何らかの類似の細胞表現型(例えば、過剰増殖を示す)も言うために使用する。例えば、ヘッジホッグシグナル伝達経路の活性化により異常に高い増殖速度の腫瘍細胞は、ヘッジホッグがその細胞で変異していなくてさえ、“ヘッジホッグ機能獲得型”表現型を有する。

30

【0050】

“Patched機能損失型”は、細胞とヘッジホッグタンパク質の接触を模した表現型、例えば、ヘッジホッグ経路の異常活性化に至る、Ptc遺伝子の異常修飾または変異、または該遺伝子の発現レベル減少を意味する。機能損失型は、Ptc遺伝子産物のGli遺伝子およびタンパク質、例えば、Gli1、Gli2およびGli3の発現レベル、処理、安定性、局在化、制御または活性を制御する能力の損失を含み得る。

40

【0051】

“Gli機能獲得型”は、細胞とヘッジホッグタンパク質の接触を模した表現型、例えば、ヘッジホッグ経路の異常活性化に至る、Gli遺伝子の異常修飾または変異、または該遺伝子の発現レベルの上昇を言う。

【0052】

“Smoothened機能獲得型”は、細胞とヘッジホッグタンパク質の接触を模した表現型、例えば、ヘッジホッグ経路の異常活性化に至る、Smo遺伝子の異常修飾または変異、または該遺伝子の発現レベルの上昇を意味する。

50

【0053】

ここで使用する“小有機分子”は、3キロダルトン未満、および好ましくは1.5キロダルトン未満の分子量を有する有機化合物(または無機化合物(例えば、金属)と錯体化した有機化合物)である。

【0054】

ここで使用する“レポーター”遺伝子は、用語“マーカー”と置き換え可能に使用され、容易に検出可能な核酸および／またはルシフェラーゼのような容易に検出可能な遺伝子産物をコードする核酸である。

【0055】

転写および翻訳制御配列は、宿主細胞でのコード配列の発現を提供するDNA調節配列、例えばプロモーター、エンハンサー、ターミネーターなどである。真核細胞において、ポリアデニル化シグナルが制御配列である。

10

【0056】

“プロモーター配列”は、細胞でRNAポリメラーゼを結合でき、下流(3'方向)コード配列の転写を開始させるDNA調節領域である。本発明を明確化する目的で、プロモーター配列はその3'末端で転写開始部位により結合し、バックグラウンドを超える検出可能なレベルで転写を開始させるために必要な最小数の塩基または構成成分を含むために上流(5'方向)に伸びる。プロモーター配列内に、転写開始部位(例えば、ヌクレアーゼS1でのマッピングにより好都合に定義される)、ならびにRNAポリメラーゼの結合を担うタンパク質結合ドメイン(コンセンサス配列)が見られる。

20

【0057】

コード配列は、RNAポリメラーゼが該コード配列をmRNAに翻訳し、続いて該コード配列によりコードされるタンパク質にトランスRNAスプライシングされ、そして翻訳されるとき、細胞内で転写および翻訳制御配列の“制御下”にある。

【0058】

句“薬学的に許容される”は、ヒトに投与したときに生理学的に耐受性であり、典型的にアレルギーまたは類似の望ましくない反応、例えば急性胃蠕動、眩暈などを引き起こさない分子および組成物を意味する。好ましくは、ここで使用する用語“薬学的に許容される”は、連邦または州政府の監督官庁により承認されているか、または米国薬局方または他に動物、およびより具体的にヒトへの使用のための一般に認識されている薬局方に記載されている。

30

【0059】

用語“担体”は、化合物と共に投与する希釈剤、アジュバント、賦形剤、または媒体を意味する。かかる医薬担体は、滅菌液体、例えば水および、石油、動物、植物または合成起源の油、例えばピーナッツ油、ダイズ油、鉱油、ゴマ油などを含む油であり得る。水または水性溶液食塩溶液および水性デキストロースおよびグリセロール溶液が、特に注射可能溶液のための担体として、好ましくは用いられる。適当な医薬担体は、“Remington's Pharmaceutical Sciences” by E. W. Martinに記載されている。

【0060】

句“治療有効量”は、ここでは、宿主の活性、機能および応答の臨床的に顕著な欠損を少なくとも約15パーセント、好ましくは少なくとも50パーセント、より好ましくは少なくとも90パーセント減らす、および最も好ましくは防止するのに十分な量を意味する。あるいは、治療有効量は、宿主の臨床的に顕著な状態／症状の改善を引き起こすのに十分である。

40

【0061】

“薬剤”は、医薬組成物および診断用組成物の製造に用い得る全ての物質を意味し、またはそれは化合物、核酸、ポリペプチド、フラグメント、アイソフォーム、変異体、またはかかる目的のために、全て本発明に従い、独立して使用し得る他の物質であり得る。

【0062】

ここで使用する“類似体”は、本発明の所望の活性および治療効果を有する化合物、ヌ

50

クレオチド、タンパク質またはポリペプチドまたは化合物と類似のまたは同一の活性または機能(例えば、腫瘍増殖阻害)を有するが、必ずしも好ましい態様の配列または構造に類似するまたは同一の配列または構造を有していない小有機化合物、ヌクレオチド、タンパク質、またはポリペプチドを意味する。

【0063】

“誘導体”は、化合物、タンパク質またはアミノ酸残基置換、欠損または付加の導入により変えられている親タンパク質またはポリペプチドのアミノ酸配列を含むポリペプチド、または核酸またはヌクレオチド置換または欠損、付加または変異のいずれかにより修飾されているヌクレオチドを意味する。誘導体である核酸、ヌクレオチド、タンパク質またはポリペプチドは、親ポリペプチドと類似のまたは同一の機能を有する。

10

【0064】

“阻害剤”または“アンタゴニスト”は、Hh経路機能のためのインビトロおよびインビボアッセイを使用して同定された阻害分子、例えば、Smooアンタゴニストを意味する。特に、阻害剤およびアンタゴニストは、Hh経路を介して起こるシグナル伝達を減少させる化合物または薬剤を意味する。阻害剤は、この経路を介するシグナル伝達を減少、遮断、または阻止する化合物であり得る。

【0065】

ここで使用する“ヘッジホッグ関連障害”は、ヘッジホッグ経路の破壊または異常と関連する障害、ならびにヘッジホッグ経路の活性化と関連する正常ではあるが、望まない増殖状態と関連する障害を含む。“ヘッジホッグ関連障害”は、腫瘍形成、癌、新生組織形成、悪性過増殖性障害、および非悪性過増殖性障害を含み、これらに限定されない。“ヘッジホッグ関連障害”はまた良性前立腺肥大、乾癬、滲出型黄斑変性症、大理石骨病および望まない発毛も含む。

20

【0066】

ここで使用する用語“癌”は、固形哺乳動物腫瘍ならびに血液悪性腫瘍を含む。“固形哺乳動物腫瘍”は、頭頸部、肺、中皮腫、縦隔、食道、胃、脾臓、肝胆道系、小腸、結腸、結腸直腸、直腸、肛門、腎臓、尿道、膀胱、前立腺、陰茎、精巣、婦人科臓器、卵巣、乳房、内分泌系、皮膚、脳を含む中枢神経系の癌；軟組織および骨の肉腫；および皮膚および眼内起源の黒色腫を含む。用語“血液悪性腫瘍”は、小児白血病およびリンパ腫、ホジキン病、リンパ球性および皮膚起源のリンパ腫、急性および慢性白血病、形質細胞腫瘍およびAIDSと関連する癌を含む。加えて、いかなる進行度の癌、例えば一次、転移、および再発癌でも処置できる。多数の種類の癌に関する情報は、例えば、米国癌協会から、または、例えば、Wilson et al. (1991) Harrison's Principles of Internal Medicine, 12th Edition, McGraw-Hill, Inc.から見る事ができる。ヒトおよび獣医使用両方が意図される。

30

【0067】

本発明の化合物および方法に特に感受性の癌は、神経膠腫、髄芽腫、原始神経外胚葉性腫瘍(PNETS)、基底細胞癌腫(BCC)、小細胞肺癌、大細胞肺癌、胃腸管の腫瘍、横紋筋肉腫、軟組織肉腫、脾臓腫瘍、膀胱腫瘍および前立腺腫瘍を含み、これらに限定されない。

40

【0068】

ここで使用する用語“悪性過増殖性障害”は、癌、神経増殖性障害、骨髄増殖性疾患および白血病を含み、これらに限定されない。

【0069】

ここで使用する用語“非悪性過増殖性障害”は、非悪性および非新生物増殖性障害、例えば血管の平滑筋過形成、皮膚瘢痕、および肺線維症を含み、これらに限定されない。

【0070】

ここで使用する“ハロ”または“ハロゲン”は、フルオロ、クロロ、ブロモ、およびヨードを意味する。

【0071】

50

ここで使用する“アルキル”は、直鎖または分枝鎖飽和炭化水素基を意味する。幾つかの態様では、アルキル基は1～10個の炭素原子(例えば、1～8個の炭素原子)を有し得る。アルキル基の例は、メチル(Me)、エチル(Et)、プロピル(例えば、n-プロピルおよびイソプロピル)、ブチル(例えば、n-ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル)、ペンチル基(例えば、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル)などを含む。低級アルキル基は、典型的に最大4個までの炭素原子を有する。低級アルキル基の例は、メチル、エチル、プロピル(例えば、n-プロピルおよびイソプロピル)、およびブチル基(例えば、n-ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル)を含む。

【0072】

ここで使用する“アルケニル”は、1個以上の炭素-炭素二重結合を有し、直鎖または分枝鎖のアルキル基を意味する。幾つかの態様では、アルケニル基は、2～10個の炭素原子(例えば、2～8個の炭素原子)を有し得る。アルケニル基の例は、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ブタジエニル、ペンタジエニル、ヘキサジエニル基などを含む。1個以上の炭素-炭素二重結合は(2-ブテンにおけるように)内部でも(1-ブテンにおけるように)末端でもよい。

【0073】

ここで使用する“アルキニル”は、1個以上の炭素-炭素三重結合を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基を意味する。幾つかの態様では、アルキニル基は、2～10個の炭素原子(例えば、2～8個の炭素原子)を有し得る。アルキニル基の例は、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニルなどを含む。1個以上の炭素-炭素三重結合は(2-ブチンにおけるように)内部でも(1-ブチンにおけるように)末端でもよい。

【0074】

ここで使用する“アルコキシ”は、-O-アルキル基を意味する。アルコキシ基の例は、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基(例えば、n-プロポキシおよびイソプロポキシ)、t-ブトキシ基などを含む。

【0075】

ここで使用する“アルキルチオ”は、-S-アルキル基を意味する。アルキルチオ基の例は、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基(例えば、n-プロピルチオおよびイソプロピルチオ)、t-ブチルチオ基などを含む。

【0076】

用語“カルバルコキシ”は、主鎖への結合がカルボニル基(C(O))を介し、アルコキシカルボニル基を意味する。例は、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなどを含み、これらに限定されない。

【0077】

ここで使用する“オキソ”は、二重結合した酸素(すなわち、=O)を意味する。この用語C(O)はまた-C=O基を意味し、それはケトン、アルデヒドまたは酸または酸誘導体であることも理解されるべきである。同様に、S(O)は、-S=O基を意味する。

【0078】

ここで使用する“ハロアルキル”は、1個以上のハロゲン置換基を有するアルキル基を意味する。幾つかの態様では、ハロアルキル基は、1～10個の炭素原子(例えば、1～8個の炭素原子)を有し得る。ハロアルキル基の例は、 CF_3 、 C_2F_5 、 CHF_2 、 CH_2F 、 CCl_3 、 CHCl_2 、 CH_2Cl 、 C_2Cl_5 などを含む。過ハロアルキル基、すなわち、全ての水素原子がハロゲン原子で置換されているアルキル基(例えば、 CF_3 および C_2F_5)は、“ハロアルキル”の定義内に含まれる。例えば、 C_{1-10} ハロアルキル基は、式 $\text{C}_i\text{H}_{2i+1-j}\text{X}_j$ (式中、XはF、Cl、Br、またはIであり、iは1～10の整数であり、そしてjは0～21の整数である。ただし、jは $2i+1$ 以下でなければならない)を含み得る。

【0079】

ここで使用し、アルキルOHにおけるようにアルキル基が官能基に続くとき、それは、該アルキル鎖のいずれの位置に位置してもよい1個以上の該官能基置換基を有するアルキ

10

20

30

40

50

ル基を意味すると認識される。 $C_1 - 8$ アルキルOH基の例は、 CH_2OH 、 CH_2CH_2OH 、 $C(CH_3)(CH_3)OH$ 、 $C(CH_3)(CH_2OH)OH$ などを含み、これらに限定されない。

【0080】

ここで使用する“シクロアルキル”は、環化アルキル基、アルケニル基、およびアルキニル基を含む、非芳香族性炭素環式基を意味する。シクロアルキル基は単環式(例えば、シクロヘキシル)でも、炭素原子が環系の内側または外側に位置する多環式(例えば、縮合、架橋および／またはスピロ環系を含む)でもよい。シクロアルキル基は、全体として、3～14個の環原子(例えば、単環式シクロアルキル基については3～8個の炭素原子および多環式シクロアルキル基については7～14個の炭素原子)を有し得る。シクロアルキル基の任意の適当な環位置は、定義した化学構造に共有結合的に結合できる。シクロアルキル基の例は、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロペンテニル基、シクロヘキセニル基、シクロヘキサジエニル基、シクロヘプタトリエニル基、ノルボルニル基、ノルピニル基、ノルカリル基、アダマンチル基、およびスピロ[4.5]デカニル基、ならびにそれらの相同体、異性体などを含む。

10

【0081】

ここで使用する“ヘテロ原子”は、炭素または水素以外の何らかの多の元素の原子を意味し、例えば、窒素、酸素、硫黄、リン、およびセレンを含む。

【0082】

ここで使用する“シクロヘテロアルキル”は、O、N、およびSから選択される少なくとも1個(例えば、1個、2個、3個、4個または5個)の環ヘテロ原子を含み、場合により1個以上の(例えば、1個、2個または3個)の二重結合または三重結合を含んでよい非芳香族性シクロアルキル基を意味する。シクロヘテロアルキル基は、全体として、3～14個の環原子を有し、そして1～5個の環ヘテロ原子(例えば、単環式シクロヘテロアルキル基については3～6個の環原子および多環式シクロヘテロアルキル基については7～14個の環原子)を含んでよい。シクロヘテロアルキル基は、定義した化学構造に、安定な構造をもたらす任意のヘテロ原子または炭素原子で共有結合できる。シクロヘテロアルキル環内の1個以上のN原子またはS原子は参加されていてよい(例えば、モルホリンN-オキシド、チオモルホリン類-オキシド、チオモルホリン類, S-ジオキシド)。シクロヘテロアルキル基はまたフタルイミジル、ピペリドニル、オキサゾリジニル、2,4(1H,3H)-ジオキサ-ピリミジニル、ピリジン-2(1H)-オニルなどのように1個以上のオキシ基を含み得る。シクロヘテロアルキル基の例は、とりわけ、モルホリニル、チオモルホリニル、ピラニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、オキサゾリジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピロリジニル、ピロリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ピペリジニル、ピペラジニルなどを含む。

20

30

【0083】

ここで使用する“アリール”は、芳香族性単環式炭化水素環系、または環系の環の少なくとも1個が芳香族性炭化水素環であり、そして環系の任意の他の芳香環が炭化水素のみを含む多環式環系を意味する。幾つかの態様では、単環式アリール基は6～14個の炭素原子を有してよく、そして多環式アリール基は8～14個の炭素原子を有してよい。アリール基は、定義した化学構造に、安定な構造をもたらす任意の炭素原子で結合できる。幾つかの態様では、アリール基は、芳香族性炭素環式環のみを有し、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、アントラセニル、フェナントレニル基などであり得る。他の態様で、アリール基は、少なくとも1個の芳香族性炭素環式環が、1個以上のシクロアルキルまたはシクロヘテロアルキル環に縮合している(すなわち、共通の結合を有する)多環式環系であり得る。かかるアリール基の例は、とりわけ、シクロペンタンのベンゾ誘導体(すなわち、5,6-二環式シクロアルキル/芳香環系であるインダニル基)、シクロヘキサンの(すなわち、6,6-二環式シクロアルキル/芳香環系であるテトラヒドロナフチル基)、イミダゾリン(すなわち、5,6-二環式シクロヘテロアルキル/芳香環系であるベン

40

50

ズイミダゾリニル基)、およびピラン(すなわち、6,6-二環式シクロヘテロアルキル/芳香環系であるクロメニル基)を含む。アリアル基の他の例は、ベンゾジオキサニル、ベンゾジオキサソリル、クロマニル、インドリニル基などを含む。

【0084】

ここで使用する“ヘテロアリアル”は、O、N、およびSから選択される少なくとも1個の環ヘテロ原子を含む芳香族性単環式環系、または環系の環の少なくとも1個が芳香族性であり、少なくとも1個の環ヘテロ原子を含む多環式環系を意味する。ヘテロアリアル基は、全体として、5~14個の環原子を有し、1~5個の環ヘテロ原子を含み得る。幾つかの態様では、ヘテロアリアル基は、1個以上の芳香族性炭素環式環、非芳香族性炭素環式環、または非芳香族性シクロヘテロアルキル環に縮合した単環式ヘテロアリアル環を含み得る。ヘテロアリアル基は、定義した化学構造に、安定な構造をもたらす任意のヘテロ原子または炭素原子で結合できる。一般に、ヘテロアリアル環はO-O結合、S-S結合、またはS-O結合を含まない。しかしながら、ヘテロアリアル基の1個以上のN原子またはS原子は参加してよい(例えば、ピリジンN-オキシド、チオフェン類-オキシド、チオフェン類, S-ジオキシド)。かかるヘテロアリアル環の例は、ピロリル、フリル、チエニル、ピリジル、ピリミジル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、イソチアゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、インドリル、イソインドリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、キノリル、2-メチルキノリル、イソキノリル、キノキサリル、キナゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾオキサゾリル、シンノリニル、1H-インダゾリル、2H-インダゾリル、インドーリジニル、イソベンゾフリル(fuyl)、ナフチリジニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、オキサゾロピリジニル、チアゾロピリジニル、イミダゾピリジニル、フロピリジニル、チエノピリジニル、ピリドピリミジニル、ピリドピラジニル、ピリドピリダジニル、チエノチアゾリル、チエノキサゾリル、チエノイミダゾリル基などを含む。ヘテロアリアル基のさらなる例は、4,5,6,7-テトラヒドロインドリル、テトラヒドロキノリニル、ベンゾチエノピリジニル、ベンゾフロピリジニル基などを含む。

【0085】

ここで定義する用語“低級アルキル”は、単独でまたは組み合わせて使用されるとき、1~6個の炭素原子を含むアルキルを意味する。アルキル基は分枝鎖でも直鎖でもよく、上で定義した通りである

【0086】

用語“低級アルケニル”は、2~6個の炭素原子を含むアルケニル基を意味する。アルケニル基は、少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を含むヒドロカルビル基である。ここで定義する通り、それは、置換されていなくても、ここに記載する置換基で置換されていてもよい。炭素-炭素二重結合は、アルケニル基のいずれの2個の炭素原子の間にあってもよい。1個または2個の炭素-炭素二重結合を有するのが好ましく、より好ましくは1個の炭素-炭素二重結合を有する。アルケニル基は直鎖でも分枝鎖でもよい。例は、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、2-メチル-1-プロペニル、1,3-ブタジエニルなどを含み、これらに限定されない。

【0087】

ここで使用する用語“低級アルキニル”は、2~6個の炭素原子を有するアルキニル基を意味する。アルキニル基は、少なくとも1個の炭素-炭素三重結合を含むヒドロカルビル基である。炭素-炭素三重結合は、アルキニル基のいずれの2個の炭素原子の間にあってもよい。一態様において、アルキニル基は、1個または2個の炭素-炭素三重結合を含み、より好ましくは1個の炭素-炭素三重結合を含む。アルキニル基は直鎖でも分枝鎖でもよい。例は、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニルなどを含み、これらに限定されない。

【0088】

10

20

30

40

50

本発明は、1個以上の原子が、同じ原子番号を有するが、原子質量または質量数が通常天然で見られる原子質量または質量数と異なる原子で置き換えられている、全ての薬学的に許容される同位体標識された本発明の化合物、すなわち式(I)の化合物を含む。

【0089】

本発明の化合物に包含するのに適当な同位体の例は、水素の同位体、例えば ^2H および ^3H 、炭素の同位体、例えば ^{11}C 、 ^{13}C および ^{14}C 、塩素の同位体、例えば ^{36}Cl 、フッ素の同位体、例えば ^{18}F 、ヨウ素の同位体、例えば ^{123}I および ^{125}I 、窒素の同位体、例えば ^{13}N および ^{15}N 、酸素の同位体、例えば ^{15}O 、 ^{17}O および ^{18}O 、リンの同位体、例えば ^{32}P 、および硫黄の同位体、例えば ^{35}S を含む。

【0090】

ある種の同位体標識された式(I)の化合物、例えば、放射性同位体を含むものは、薬剤および/または基質組織分布試験に有用である。放射性同位体トリチウム、すなわち ^3H 、および炭素-14、すなわち ^{14}C が、その取り込みの容易さおよび検出手段の迅速さの点からこの目的で特に有用である。

【0091】

重水素、すなわち ^2H のような重い同位体への置換は、大きな代謝安定性に起因するある種の治療的利点、例えば、インビボ半減期の延長または必要投与量減少を提供する可能性があり、それ故に、ある状況では好ましいことがある。

【0092】

陽電子放出同位体、例えば ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O および ^{13}N への置換は、基質受容体占拠を試験するためのポジトロン放出断層撮影(Positron Emission Topography)(PET)試験に有用であり得る。

【0093】

同位体標識された式(I)の化合物は、一般に当業者に既知の慣用法を使用して、または、以下の実施例および製造に記載する方法に準じた方法により、適当な同位体置換された薬品を先に用いた同位体標識していない薬品に代えて使用して、製造できる。

【0094】

全ての酸性の本発明の化合物の薬学的に許容される塩は、塩基と形成される塩、すなわちカチオン性塩、例えばアルカリおよびアルカリ土類金属塩、例えばナトリウム塩、リチウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、ならびにアンモニウム塩、例えばアンモニウム塩、トリメチルアンモニウム塩、ジエチルアンモニウム塩、および*tris*-(ヒドロキシメチル)-メチルアンモニウム塩である。

【0095】

同様に例えば鉍酸、有機カルボン酸、および有機スルホン酸、例えば、塩酸、メタンスルホン酸、マレイン酸の酸付加塩は、例えばアミノまたはピリジルのような塩基性基が構造の一部を較正する限り、可能である。

【0096】

本発明は、Hhおよび/またはSmοにより制御されるシグナル伝達経路が、本発明の化合物により調節できるとの発見に関する。

【0097】

一つの態様において、本発明の化合物および方法は、Smο依存的経路活性化阻害のための式(I)の化合物を含む。本発明の他の面は、ヘッジホッグ(リガンド)非依存的経路活性化を阻害するための化合物および方法を含む。ある態様において、本化合物および方法を、ヘッジホッグ機能獲得型、Ptc機能損失型またはSmoothened機能獲得型変異によりもたらされるようなヘッジホッグ経路の望まない活性化の表現型効果を打ち消すために死由生できる。例えば、対象化合物および方法は、細胞(インビトロまたはインビボ)とSmοアンタゴニスト、例えば式(I)の化合物の、Smoothened依存的および/またはヘッジホッグ非依存的活性化経路をアンタゴナイズするのに十分な量での接触を含む。

【0098】

一つの態様において、本発明の化合物(例えば、式(I)の化合物)は、Smοタンパク質

10

20

30

40

50

の三次元構造を不活性配置に固定することにより、またはSm oが活性形態を採ることを妨げることにより、H hシグナル伝達を阻害する。他の態様において、本発明の化合物(例えば、式(I)の化合物)は、Sm oの内因性活性化リガンドがSm oに結合するまたはSm oを活性化するのを妨げることにより、H hシグナル伝達を阻害する(すなわち、内因性アゴニストとの負の協同性を介して作用する)。他の態様において、本発明の化合物(例えば、式(I)の化合物)は、Sm oの内因性不活性化リガンドがSm oに結合するまたはSm oを不活化するのを増加させることにより、H hシグナル伝達を阻害する(すなわち、内因性アンタゴニストとの正の協同性を介して作用する)。

【0099】

他の態様において、本発明の化合物(例えば、式(I)の化合物)は、Sm oが原形質膜に局在化するのを妨げることにより、H hシグナル伝達を阻害する。他の態様において、本発明の化合物(例えば、式(I)の化合物)は、H hリガンドの存在下または非存在下で、P t c hからSm oへのシグナル伝達を妨げることにより、H hシグナル伝達を阻害する。他の態様において、本発明の化合物(例えば、式(I)の化合物)は、Sm oの安定化を妨げることにより、H hシグナル伝達を阻害する。他の態様において、本発明の化合物(例えば、式(I)の化合物)は、活性化部位上でのSm oのリン酸化を妨げることにより、H hシグナル伝達を阻害する。他の態様において、本発明の化合物(例えば、式(I)の化合物)は、阻害部位でのSm oのリン酸化を増加させることにより、H hシグナル伝達を阻害する。

【0100】

さらに別の態様において、本発明の化合物(例えば、式(I)の化合物)は、Sm oの下流標的、例えば転写因子G l iの活性化を妨げることにより、H hシグナル伝達を阻害する。他の態様において、本発明の化合物(例えば、式(I)の化合物)は、Sm oの不活性化、金属イオン封鎖(sequestration)、および／または分解を行うことにより、H hシグナル伝達を阻害する。

【0101】

他の態様において、本発明の方法は、例えば、幹細胞からの組織形成における、または過増殖性細胞の増殖の阻止のための、インビトロおよび／またはインビボで細胞の増殖および／または分化の調節に使用できる。他の特定の態様において、細胞と本発明の化合物(例えば、式(I)の化合物)の接触 — または細胞への本発明の化合物(例えば、式(I)の化合物)の挿入 — は、細胞増殖の阻害、癌／腫瘍細胞増殖および／または生存の阻害、および／または腫瘍形成の阻害をもたらす。それ故に、他の特定の態様は、本発明の化合物(例えば、式(I)の化合物)を用いることにより、腫瘍細胞でのH h経路を阻止および／またはアンタゴナイズする方法を提供する。

【0102】

さらに別の態様において、本発明の方法は、薬学的に許容される賦形剤または担体を含む医薬製剤として製剤された本発明の化合物(例えば、式(I)の化合物)を用いてよく、そして該製剤を、癌および／または腫瘍(例えば髄芽腫、基底細胞癌腫など)、および非悪性過増殖性障害のような望まない細胞増殖を含む状態を処置するために患者に投与してよい。

【0103】

本発明の一態様は、インビトロまたはインビボで細胞のSm oタンパク質の合成、発現、製造、および／または活性を阻止する方法であって、該細胞と本発明の化合物(例えば、式(I)の化合物)を接触させる、または該細胞に本発明の化合物(例えば、式(I)の化合物)を挿入することを含む、方法を提供する。

【0104】

本発明の他の態様は、Sm o遺伝子または遺伝子産物(例えば、Sm oタンパク質)の存在および／または発現により特徴付けられる哺乳動物における細胞衰弱、攪乱、および／または機能障害；過形成性、過増殖性および／または癌性疾患状態；および／または腫瘍細胞の転移を診断、予防および／または処置する方法であって、哺乳動物に治療有効量の

本発明の化合物(例えば、式(I)の化合物)の合成および／または発現および／または活性を阻害するまたはアンタゴナイズする薬剤を投与することを含む、方法を提供する。

【0105】

それ故に、Hh、Ptc、またはSmoothenedシグナル伝達活性の側面を妨害する式(I)の化合物が、正常細胞および／またはPatched機能損失型表現型、ヘッジホッグ機能獲得型表現型、Smoothened機能獲得型表現型またはGli機能獲得型表現型を有する細胞における増殖(または他の生物学的結果)を阻害する能力がある可能性があることが特に意図される。それ故に、ある態様において、これらの化合物が、正常細胞、例えばヘッジホッグ経路を活性化させる遺伝変異を有しない正常細胞におけるヘッジホッグ活性の阻害に有用であり得ることが意図される。好ましい態様において、この化合物は、ヘッジホッグタンパク質の生物学的活性の少なくともいくつかを、好ましくは標的細胞で特異的に阻害する能力を有する。

10

【0106】

それ故に、本発明の方法は、例えば、シグナル経路のSmoothenedまたは下流構成成分の活性化を阻害することにより、ヘッジホッグシグナル伝達のPtc阻害をアゴナイズする式(I)の化合物の、正常細胞、組織、および臓器ならびにPtc機能損失型、ヘッジホッグ機能獲得型、Smoothened機能獲得型またはGli機能獲得型の表現型を有するものを含む広範囲の細胞、組織および臓器の修復および／または機能的遂行の制御における使用を含む。例えば、本方法は、神経組織、骨および軟骨形成および修復の制御、精子形成の制御、良性前立腺肥大の制御、滲出型黄斑変性症における血管形成の制御、乾癬、平滑筋の制御、原腸起源の肺、肝臓および他の臓器の制御、造血機能の制御、皮膚および発毛の制御などの範囲の治療的および美容的適用を有する。さらに、本方法は、培養で提供された細胞(インビトロ)、または全動物中の細胞(インビボ)で行うことができる。

20

【0107】

ある態様において、式(I)の化合物は、Smoothenedまたはその下流タンパク質に結合することにより、ヘッジホッグ経路の活性化を阻止できる。

【0108】

他の態様において、本発明は、インビボで、増殖またはPtc機能損失型、ヘッジホッグ機能獲得型、Smoothened機能獲得型またはGli機能獲得型の他の生物学的結果を阻害するのに十分な量で製剤された、式(I)の化合物のようなヘッジホッグシグナル伝達モジュレーター、ここに記載するようなSmoothenedアンタゴニストを活性成分として含む、医薬製剤を提供する。

30

【0109】

発明の化合物(例えば、式(I)の化合物)を投与することによる対象の処置は、ヒトおよび動物対象の両方に有効であり得る。本発明が適用可能な動物は、愛玩用または商業目的のいずれかで飼育されている家庭用動物および家畜の両方に広がる。例は、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ヒツジ、ブタ、ヤギ、およびラマである。

【0110】

本発明はまた、細胞と式(I)の化合物を、例えば、正常増殖状態を回復または制御するために、Smoothened活性をアンタゴナイズするための、またはGli活性をアンタゴナイズするための十分な量を接触させることを含む、例えば、ヘッジホッグシグナル伝達経路の生理学的活性化に起因する正常ではあるが、望まない増殖状態、例えば良性前立腺肥大または滲出型黄斑変性症における血管形成を阻止するための、ヘッジホッグシグナル伝達経路の活性化を阻害するための方法および化合物を利用可能とする。

40

【0111】

本発明は、細胞と式(I)の化合物を、例えば、異常増殖状態を回復または制御するために、正常Ptc活性をアゴナイズし、正常ヘッジホッグ活性をアンタゴナイズし、Smoothened活性をアンタゴナイズし、またはGli活性をアンタゴナイズするのに十分な量で接触させることを含む、例えば、Ptc機能損失型、ヘッジホッグ機能獲得型、Smoothened機能獲得型またはGli機能獲得型のような表現型に起因する異常増殖状態を阻止するた

50

めの、ヘッジホッグシグナル伝達経路を活性化するための方法および化合物を利用可能とする。

【0112】

ヘッジホッグファミリーメンバーのシグナル伝達分子は、脊椎動物の発育中の多くの重要な短および長距離パターンニング工程を仲介する。パターン形成は、胚細胞が分化した組織の秩序立てられた空間配置を形成する活動である。高等生物の肉体的複雑さは、細胞内因性系列と細胞外因性シグナル伝達の相互作用を開始、胚形成の間に起こる。誘導性相互作用は、初期に確立したボディープランから発生した脊椎動物の胚性パターンニングのために、臓器系のパターンニングのために、組織分化中に種々の細胞型を作製するために重要である。発生的細胞相互作用は多様である：応答細胞は、応答細胞の誘導されていないまたは誘導された状態の両方で異なる細胞を誘発することにより、細胞分化の経路から他の経路に逸脱する(誘導)。細胞は、近隣細胞をそれら自体のように分化させることがある(homeogenetic誘導)；他の例では、細胞はその近隣細胞がそれら自体と同様に分化することを阻止する。初期発生での細胞相互作用は、2種の細胞型の間の最初の誘導が多様性の進行性の増幅を導くように連続的であり得る。さらに、誘導性相互作用は胚だけでなく、成熟細胞でも同様に起こり、形態形成パターンの維持ならびに分化誘導に働き得る。

10

【0113】

ヘッジホッグ遺伝子の脊椎動物ファミリーは、デザート(Dhh)、ソニック(Shh)およびインディアン(Ihh)ヘッジホッグとして知られる哺乳動物に存在する三種のメンバーを含み、この全てが分泌型タンパク質をコードする。これらの種々のヘッジホッグタンパク質は、シグナルペプチド、高度に保存されたN末端領域、およびより多様性に富むC末端ドメインを含む。生化学的試験は、Hh前駆体タンパク質の自己タンパク分解性開裂が、内部チオエステル中間体を介して進行し、それがその後求核性置換により開裂されることを示している。求核分子が小親油性分子であり、それがN-ペプチドのC末端と共有結合的に結合し、それを細胞表面に拘束する可能性がある。生物学的意義は深い。拘束の結果、ヘッジホッグ産生細胞の表面上のN末端ヘッジホッグペプチドの局所濃度が高くなる。短および長距離ヘッジホッグシグナル伝達活動に必要なかつ十分であるのが、このN末端ペプチドである。

20

【0114】

Smoothened(Smo)は、ヘッジホッグ(Hh)シグナルのトランスデューサーとして作用する1024アミノ酸膜貫通型タンパク質をコードする。Smoタンパク質は、7個の疎水性膜貫通ドメイン、細胞外アミノ末端領域、および細胞内カルボキシ末端領域を含む。Smoは、Gタンパク質共役受容体と幾分かの類似性を有し、セルペンチンタンパク質のFrizzled(Fz)ファミリーと最も相同である(Alcedo et al. (1996) Cell 86: 221)。

30

【0115】

不活性ヘッジホッグシグナル伝達経路は、膜貫通型タンパク質受容体Patched(Ptc)が7回膜貫通型タンパク質であるSmoothened(Smo)の活性を阻害する場所である。Hhシグナル伝達の下流構成成分である転写因子Gliは、核が、融合および融合抑制因子(Sufu)を含む細胞質タンパク質との相互作用を介して挿入するのを妨げる。その結果、ヘッジホッグ標的遺伝子の転写活性化が抑制される。この経路の活性化は、3種の哺乳動物リガンド(Dhh、ShhまたはIhh)のいずれかのPtcへの結合により開始される。リガンド結合はSmo抑制の逆転をもたらし、それにより活性形態の転写因子Gliの核への転座に至るカスケードを活性化する。核Gliは、PtcおよびGli自体を含む標的遺伝子発現を活性化する。

40

【0116】

Hhによるリガンド結合はSmoとPtcの相互作用を変え、Smoの抑制を逆転させ、それによりSmoは細胞内の内部構造から原形質膜に移動する。Smoの原形質膜への局在化が、Hh非依存的方法でHh経路標的遺伝子の活性化を作動させる(Zhu et al. (2003) Genes Dev. 17(10):1240)。Smoにより活性化されたカスケードは、活性形態の転写因子Gliの核への転座をもたらし、転座した核Gliを介するSmoの活性化は、W

50

nts、TGF β 、およびPtcおよびGliそれぞれ自体を含むHh経路標的遺伝子発現を活性化する。

【0117】

ヘッジホッグシグナル伝達のレベルの上昇は、癌形成を開始させ、かつ腫瘍生存に必要である。これらの癌は、前立腺(“Hedgehog signalling in prostate regeneration, neoplasia and metastasis”, Karhadkar SS, Bova GS, Abdallah N, Dhara S, Gardner D, Maitra A, Isaacs JT, Berman DM, Beachy PA., Nature. 2004 Oct 7;431(7009):707-12;

“Inhibition of prostate cancer proliferation by interference with SONIC HEDGEHOG-Gli1 signaling”, Sanchez P, Hernandez AM, Stecca B, Kahler AJ, DeGueme AM, Barrett A, Beyna M, Datta MW, Datta S, Ruiz i Altaba A., Proc Natl Acad Sci U S A . 2004 Aug 24;101(34):12561-6), (“Cytotoxic effects induced by a combination of cyclopamine and gefitinib, the selective hedgehog and epidermal growth factor receptor signaling inhibitors, in prostate cancer cells,” Mimeault M, Moore E, Moniaux N, et al (2006), International Journal of Cancer; 118 (4):1022-31)、乳癌(

“Hedgehog signaling pathway is a new therapeutic target for patients with breast cancer”, Kubo M, Nakamura M, Tasaki A, Yamanaka N, Nakashima H, Nomura M, Kuraki S, Katano M., Cancer Res. 2004 Sep 1;64(17):6071-4), (“Hedgehog signaling and Bmi-1 regulate self-renewal of normal and malignant human mammary stem cells,” Liu S, Dontu G, Mantle ID, et al (2006) Cancer Res; 66 (12):6063-71), (“Constitutive activation of smoothened (SMO) in mammary glands of transgenic mice leads to increased proliferation, altered differentiation and ductal dysplasia,” Moraes RC, Zhang XM, Harrington N, et al (2007), Development; 134 (6):1231-42)、

髄芽腫(“Medulloblastoma growth inhibition by hedgehog pathway blockade”, Berman DM, Karhadkar SS, Hallahan AR, Pritchard JI, Eberhart CG, Watkins DN, Chen JK, Cooper MK, Taipale J, Olson JM, Beachy PA., Science. 2002 Aug 30;297(5586):1559-61)、非黒色腫皮膚癌、すなわち扁平細胞癌腫(SCC)および基底細胞癌腫(BCC)(“Identification of a small molecule inhibitor of the hedgehog signaling pathway: effects on basal cell carcinoma-like lesions”, Williams JA, Guicherit OM, Zaharian BI, Xu Y, Chai L, Wichterle H, Kon C, Gatchalian C, Porter JA, Rubin LL, Wang FY., Proc Natl Acad Sci U S A. 2003 Apr 15;100(8):4616-21; “Activating Smoothened mutations in sporadic basal-cell carcinoma”, Xie J, Murone M, Luoh SM, Ryan A, Gu Q, Zhang C, Bonifas JM, Lam CW, Hynes M, Goddard A, Rosenthal A, Epstein EH Jr, de Sauvage FJ., Nature. 1998 Jan 1;391(6662):90-2)、膵臓、食道、胃、および胆管(biliary)癌(“Hedgehog is an early and late mediator of pancreatic cancer tumorigenesis”, Thayer SP, diMagliano MP, Heiser PW, Nielsen CM, Roberts DJ, Lauwers GY, Qi YP, Gysin S, Fernandez-del Castillo C, Yajnik V, Antoniu B, McMahon M, Warshaw AL, Hebrok M., Nature. 2003 Oct 23;425(6960):851-6; “Widespread requirement for Hedgehog ligand stimulation in growth of digestive tract tumours”, Berman DM, Karhadkar SS, Maitra A, Montes De Oca R, Gerstenblith MR, Briggs K, Parker AR, Shimada Y, Eshleman JR, Watkins DN, Beachy PA., Nature. 2003 Oct 23; 425(6960):846-51), (“Nuclear factor-kappa B contributes to hedgehog signaling pathway activation through sonic hedgehog induction in pancreatic cancer,” Nakashima H, Nakamura M, Yamaguchi H, et al (2006), Cancer Research; 66 (14):7041-9), (“Blockade of hedgehog signaling inhibits pancreatic cancer invasion and metastases: A new paradigm for combination therapy in solid cancers,” Feldmann G, Dhara S, Fendrich V, et al (2007) Cancer Research; 67 (5):2187-96), (“Oncogenic K RAS suppresses Gli1 degradation and activates Hedgehog signaling pathway in pancreatic cancer cells,” Ji Z, Mei FC, Xie J, et al (2007), J Biol Chem; 282 (19):14048-55)、および小細胞肺癌(“Hedgehog signalling within airway epithelial progenitors and in small-cell lung cancer”, Watkins DN, Berman DM, Burkholder SG, W

10

20

30

40

50

ang B, Beachy PA, Baylin SB., *Nature*. 2003 Mar 20;422(6929):313-7), (“Hedgehog signaling in small-cell lung cancer: Frequent in vivo but a rare event in vitro,” Vestergaard J, Pedersen MW, Pedersen N, et al (2006), *Lung Cancer*; 52 (3):281-90)を含み、これらに限定されない。

【0118】

ヘッジホッグシグナル伝達レベルの上昇が癌形成の開始に十分であり、かつ腫瘍生存に必要なさらなる癌は、結腸癌(“Sonic Hedgehog-dependent proliferation in a series of patients with colorectal cancer,” Douard R, Moutereau S, Pernet P, et al (2006) *Surgery*; 139 (5):665-70), (“Hedgehog signalling in colorectal tumour cells: Induction of apoptosis with cyclopamine treatment,” Qualtrough D, Buda A, Gaffield W, et al (2004), *International Journal of Cancer*; 110 (6):831-7)、神経膠腫(“Cyclopamine-mediated Hedgehog pathway inhibition depletes stem-like cancer cells in glioblastoma,” Bar EE, Chaudhry A, Lin A, et al, *Neuro-Oncology*; 2007, 9 (4):594), (“HEDGEHOG-GLI1 signaling regulates human glioma growth, cancer stem cell self-renewal, and tumorigenicity,” Clement V, Sanchez P, de Tribolet N, et al, (2007) *Current Biology* 17 (2):165-72), (“Ligand-dependent activation of the hedgehog pathway in glioma progenitor cells,” Ehteshan M, Sarangi A, Valadez JG, et al (2007) *Oncogene*; March12, 2007, Epub ahead of print)、黒色腫(“Melanomas require HEDGEHOG-GLI signaling regulated by interactions between GLI1 and the RAS-MEK/AKT pathways,” Stecca B, Mas C, Clement V, et al (2007), *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*; 104 (14):5895-900)、非小細胞肺癌(N S C L C)(“Frequent requirement of hedgehog signaling in non-small cell lung carcinoma,” Yuan Z, Goetz JA, Singh S, et al (2007), *Oncogene*; 26 (7):1046-55)、卵巣(“Hedgehog signal pathway is activated in ovarian carcinomas, correlating with cell proliferation: It's inhibition leads to growth suppression and apoptosis,” Chen XJ, Horiuchi A, Kikuchi N, et al, *Cancer Science*; (2007) 98 (1):68-76)、肝臓(“Activation of the hedgehog pathway in human hepatocellular carcinomas,” Huang SH, He J, Zhang XL, et al (2006), *Carcinogenesis*; 27 (7):1334-40), (“Dysregulation of the Hedgehog pathway in human hepatocarcinogenesis,” Sicklick JK, Li YX, Jayaraman A, et al (2006), *Carcinogenesis*; 27 (4):748-57)、腎臓(“Clear cell sarcoma of the kidney: Up-regulation of neural markers with activation of the sonic hedgehog and Akt pathways,” Cutcliffe C, Kersey D, Huang CC, et al (2005), *Clinical Cancer Research*; 11 (22):7986-94)、横紋筋肉腫(“Rhabdomyosarcomas and radiation hypersensitivity in a mouse model of Gorlin syndrome,” Hahn H, Wojnowski L, Zimmer AM, et al (1998), *Nature Medicine*; 4 (5):619-22), (“Deregulation of the hedgehog signalling pathway: a possible role for the PTCH and SUFU genes in human rhabdomyoma and rhabdomyosarcoma development,” Tostar U, Malm CJ, Meis-Kindblom JM, et al (2006), *Journal of Pathology*; 208 (1):17-25)、および軟骨肉腫(“Constitutive hedgehog signaling in chondrosarcoma up-regulates tumor cell proliferation,” Tiet TD, Hopyan S, Nadesan P, et al (2006), *American Journal of Pathology*; 168 (1):321-30)を含み、これらに限定されない。

【0119】

ヘッジホッグ経路阻害剤(例えばシクロパミン)は乾癬の処置に有用であることが示されている(“Cyclopamine: inhibiting hedgehog in the treatment of psoriasis” *Cutis*, 2006, 78(3):185-8; *Br. J. Dermatology*, 2006 Apr;154(4):619-23, “Psoriatic skin expresses the transcription factor Gli1: possible contribution of decreased neurofibromin expression”, Endo H, Momota Y, Oikawa A, Shinkai H.)。

【0120】

悪性リンパ腫(M L)はリンパ系の細胞が関与し、米国で5番目に多い癌である。M Lは

、ホジキン病、および非ホジキン病を含み、これらは、異種起源のリンパ系増殖性疾患群である。ホジキン病は、全悪性リンパ腫の約14%を占める。非ホジキンリンパ腫は、主にB細胞起源の雑多な悪性腫瘍群である。作用製剤分類スキーム(Working Formulation classification scheme)において、これらのリンパ腫は、その自然経過の点から低、中、および高悪性度に分類されている(“The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project,” Cancer 49:2112-2135, 1982参照)。低悪性度リンパ腫は、無痛性であり、5～10年間の中央生存率である(Horning and Rosenberg, N. Engl. J. Med. 311:1471-1475, 1984)。無痛性リンパ腫の大部分で化学療法により寛解が誘発され得るが、治癒は希であり、ほとんどの患者が最終的に再発し、さらに治療が必要となる。中および高悪性度リンパ腫はより攻撃的な腫瘍であるが、化学療法で治癒する可能性が高い。しかしながら、これらの患者の相当な割合が再発し、さらなる処置が必要となる。

10

【0121】

多発性骨髄腫(MM)は、通常骨髄で見られる血漿細胞型から成る悪性腫瘍である。これらの悪性血漿細胞が骨髄で蓄積され、典型的にモノクローナルIgG分子またはIgA分子が産生される。悪性血漿細胞は骨髄に帰巢し、骨髄内で伸展し、正常な造血が失われるために貧血および免疫抑制を引き起こす。多発性骨髄腫を有する個体は、しばしば貧血、溶骨性病変、腎不全、高カルシウム血症、および細菌感染症の再発を経験する。MMは、2番目に多い造血器腫瘍である。

【0122】

本発明は、一部、トランスジェニックEμ-MycマウスおよびCdkn2aノックアウトマウスから単離されたリンパ腫および形質細胞腫細胞を使用してリンパ腫および多発性骨髄腫疾患がヘッジホッグ(Hh)シグナル伝達経路に依存するとの本発明者等の発見、およびヘッジホッグリガンドが間質とリンパ腫細胞の間の相互作用を仲介するとの発見により予見される。骨(多発性骨髄腫)または非ホジキンリンパ腫(NHL)患者のリンパ節、骨髄または脾臓から単離された患者サンプル由来のリンパ腫および多発性骨髄腫サンプルで、およびまた慢性リンパ球性白血病(CLL)サンプルでも同様のことが発見された。加えて、インビトロでHhシグナル伝達経路の阻害が間質依存的リンパ腫細胞のアポトーシスを誘発し、ヘッジホッグ経路メンバーの過発現がリンパ腫細胞のシクロパミン誘発アポトーシスを阻害することが発見された。さらに、本発明者らは、インビボでヘッジホッグ経路阻害剤でマウスを処置すると、リンパ腫が拡大しなくなることを発見した。最後に、本発明者らは、脾臓B細胞および大部分のシクロパミン応答性リンパ腫でGli3が発現されていないが、全シクロパミン耐性リンパ腫で優勢に発現されることを発見した。

20

30

【0123】

これらのデータは、Hhシグナル伝達がc-Mycによる形質転換の初期工程のための重要な抗アポトーシスシグナルを提供し、リンパ腫維持に重要な役割を有することを示す。それ故に、Hhシグナル伝達経路の破壊が、リンパ腫(例えば、NHL)、多発性骨髄腫、CLLおよび他の造血器腫瘍の新規な処置手段を提供する。加えて、リンパ腫でのGli3発現は、Hh阻害に対する応答性の負の予測因子を提供し、患者層形成の重要な手段を提供する。

【0124】

これらの発見に従い、本発明は、腫瘍細胞、例えば、リンパ腫および骨髄腫細胞の増殖を阻害する方法を提供する。本発明は、腫瘍細胞の増殖を阻害することにより、対象のリンパ腫または骨髄腫を処置するための方法および組成物を提供する。本方法はまた対象における腫瘍形成の予防にも有用である。本方法の幾つかは、脾臓B細胞に比してGli3の顕著な発現を有しないリンパ腫を処置する方法に関する。本方法は、処置を必要とする対象に、Hhシグナル伝達をアンタゴナイズする薬剤(例えば、式(I)の化合物)を含む、医薬組成物を投与することを含む。本発明の化合物は、Hhシグナル伝達経路メンバーの細胞レベルを減少させるか、または生物学的活性を阻害する。

40

【0125】

本発明は、リンパ腫、白血病、および骨髄腫を含む血液系およびリンパ系の癌の予防ま

50

たは治療的処置方法を提供する。本方法は、リンパ腫細胞、白血病細胞、または骨髄腫細胞の生育および増殖を阻害するためのヘッジホッグシグナル伝達経路のアンタゴニストを投与することを含む。リンパ腫は、Bリンパ球由来のリンパ芽球の悪性腫瘍である。骨髄腫は、通常骨髄で見られる血漿細胞型から成る悪性腫瘍である。白血病は、血液形成臓器が関与する急性または慢性疾患である。NHLは、身体組織中の白血球の異常な増加により特徴付けられ、循環血中の白血球の対応する増加を伴うかまたは伴わず、最も優勢に関与する白血球のタイプにより分類される。

【0126】

例として、リンパ腫(例えば、例えば、B細胞リンパ腫、形質芽球腫(plasmoblastoma)、形質細胞腫またはCLL)を有するまたはその発症のリスクがある対象を本発明の方法で処置できる。好ましくは、対象はヒトである。本方法は、対象に、ヘッジホッグシグナル伝達経路を阻害する有効量の式(I)の化合物を含む医薬組成物を投与することを含む。対象はリンパ腫と診断された、転移を伴うまたは伴わない、該疾患のいずれかのステージ(例えば、ステージI~IV、Ann Arbor Staging System)の者であり得る。本発明の方法で処置するのに適当なリンパ腫は、ホジキン病および非ホジキン病を含み、これらに限定されない。ホジキン病は、特定のリンパ節に由来するように見え、後に脾臓、肝臓および骨髄に広がるリンパ組織(リンパ腫)のヒト悪性障害である。ほとんど15~35歳のヒトに発症する。進行性の、無痛のリンパ節、脾臓および全身リンパ組織の腫脹により特徴付けられる。古典的ホジキン病は4亜種に分類される：(1)結節硬化型ホジキン病(NSHD)；(2)混合細胞型ホジキン病(MCHD)；(3)リンパ球減少型ホジキン病(LDHD)；および(4)リンパ球豊富型古典的ホジキン病(cLRHD)。

【0127】

好ましい態様のいくつかにおいて、本方法は、非ホジキンリンパ腫(NHL)の処置に使用される。非ホジキン病はまたリンパ肉腫とも呼ばれ、ホジキン病の重要ないくつかの点で異なるリンパ腫群を言い、癌細胞の顕微鏡上の見かけにより分類される。非ホジキンリンパ腫は、(1)成長が遅いリンパ腫およびリンパ系白血病(例えば、慢性リンパ球性白血病、小リンパ球性白血病、リンパ形質細胞性リンパ腫、濾胞中心リンパ腫、小切れ込み核細胞型濾胞性細胞、濾胞性混合細胞型細胞、辺縁帯B細胞リンパ腫、ヘアリー細胞白血病、形質細胞腫、骨髄腫、大顆粒リンパ球性白血病、菌状息肉腫、セザリー(szary)症候群)；(2)中程度に攻撃的なリンパ腫およびリンパ系白血病(例えば、前リンパ球性白血病、マントル細胞リンパ腫、濾胞中心リンパ腫、小切れ込み核細胞型濾胞性細胞、濾胞中心リンパ腫、慢性リンパ球性白血病/前リンパ球性白血病、血管中心性リンパ腫、血管免疫芽細胞性リンパ腫)；(3)攻撃的リンパ腫(例えば、大B細胞リンパ腫、末梢T細胞リンパ腫、腸管T細胞リンパ腫、未分化大細胞リンパ腫)；および(4)極めて攻撃的なリンパ腫およびリンパ系白血病(例えば、B細胞前駆体B-リンパ芽球性白血病/リンパ腫、バーキットリンパ腫、高悪性度B細胞リンパ腫、バーキット様T細胞前駆体T-リンパ芽球性白血病/リンパ腫)を含み、これらに限定されない。本発明の方法は、成人および小児リンパ腫、ならびにいずれかのステージのリンパ腫、例えば、ステージI、II、III、またはIVに使用できる。ここに記載する方法は、他の形態の白血病、例えば、急性リンパ球性白血病(ALL)の処置にも用いることができる。

【0128】

本発明の治療方法のいくつかは、特にGli3を発現しないリンパ腫または骨髄腫の処置に関する。以下の実施例に記載する通り、Gli1およびGli2は全リンパ腫で発現されるが、検出可能なGli3発現は主にシクロパミンによるHh経路阻害に耐性であるリンパ腫で発現されることが観察された。正常脾臓B細胞および大部分のシクロパミン応答性リンパ腫でGli3の発現はない。それ故に、Hhアンタゴニストでの処置前に、リンパ腫の対象を、該対象から得たリンパ腫細胞サンプルにおけるGli3発現について最初に試験できる。サンプル中のGli3発現レベルを、該対象から得た正常脾臓B細胞のGli3発現レベルと比較できる。リンパ腫または骨髄腫サンプルおよび対照細胞のGli3発現レベルを、例えば、以下の実施例に記載する通りの、当分野で既知の方法を使用

して決定できる。ここに記載するHhアンタゴニストでの処置に対する応答性の可能性は、リンパ腫または骨髄腫サンプルで検出可能なGli3発現がないか、またはその発現レベルが正常B細胞でのGli3発現レベルより顕著に高くない(例えば、25%、50%、または100%を超えて高くない)。本発明の治療方法の付加的工程以外に、Gli3発現欠失のプレスクリーニングを、患者層形成の方法として独立して使用できる。

【0129】

リンパ腫に加えて、上記の方法および組成物はまた骨髄腫の処置に适当である。多発性骨髄腫は、頻繁にIg鎖の分泌が伴う、血漿細胞のクローンの増幅により特徴付けられる、致死的新生物である。腫瘍の骨髄侵襲は貧血、低ガンマグロブリン血症、および顆粒球減少症と付随する細菌感染症を伴う。主にIL-6およびIL-1 β レベルが上昇した、異常サイトカイン環境は、しばしば、骨痛、骨折、および高カルシウム血症に至る碎骨(osteoclastosis)を増加させる。接触的な化学療法および移植にもかかわらず、多発性骨髄腫は、例外なく致死的な血漿増殖性障害である。

10

【0130】

本発明の化合物は、希な常染色体優性癌遺伝症候群である基底細胞母斑症候群(別名ゴーリン症候群および/または母斑性基底細胞癌腫)のようなヘッジホッグ関連障害の処置に有用である。

【0131】

本発明の化合物は、副腎髄質の皮質または髄質部分に起因する副腎の腫瘍である基底細胞癌腫(BCCまたは蚕食性潰瘍)、および卵巣腫瘍の処置に有用である。

20

【0132】

本発明の化合物は、先端巨大症、大頭症、ソトス症候群、進行性骨幹異形成症(PDDまたはカムラチ・エンゲルマン病)、頭蓋骨・骨幹異形成症、およびヴァン・プッヘム病(I型およびII型)および骨硬化症を含む骨内性骨増殖症障害を含み、これらに限定されない骨過増殖障害の処置に有用である。

【0133】

本発明の化合物は、望まない発毛、例えば、有毛黒子の処置に、および脱毛後の毛再増殖の美容的予防に有用である。

本発明の化合物は、肝臓線維症の処置に有用である。

【0134】

30

それ故に、本発明の方法は、例えば、Smoothenedまたはシグナル経路の下流構成成分の活性化阻害により、ヘッジホッグシグナル伝達のPtc阻害をアゴナイズする本発明の化合物の、正常細胞、組織、および臓器、ならびにPtc機能損失型、ヘッジホッグ機能獲得型、Smoothened機能獲得型またはGli機能獲得型の表現型を有するものを含む、広範囲の細胞、組織および臓器の修復および/または機能的遂行の制御における使用を含む。例えば、本方法は、神経組織、骨および軟骨形成および修復の制御、精子形成の制御、良性前立腺肥大の制御、滲出型黄斑変性症における血管形成の制御、乾癬、平滑筋の制御、原腸起源の肺、肝臓および他の臓器の制御、造血機能の制御、皮膚および発毛の制御などの範囲の治療的および美容的適用を有する。さらに、本方法は、培養で提供された細胞(インビトロ)、または全動物中の細胞(インビボ)で行うことができる。

40

【0135】

前記によって、本発は、さらに、処置を必要とする対象における上記のいずれかの疾患または障害の予防または処置方法を提供し、該方法は、治療有効量(下記“投与および医薬組成物”参照)の式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む。上記の使用のいずれにおいても、必要投与量は投与方式、処置する特定の状態および望む効果により変わる。

【0136】

投与および医薬組成物：

本発明は、ヘッジホッグ関連障害の治療的(そして本発明の広い面では、予防的)処置における、式(I)の化合物を含む医薬組成物の使用に関する。

50

【0137】

一般に、本発明の化合物は、当分野で既知の一般的であり、許容される任意の方式を介して、単独または1種以上の治療剤と組み合わせて治療有効量で投与される。治療有効量は、疾患の重症度、対象の年齢および相対的健康、使用する化合物の効力および他の因子により広範に変化し得る。一般に、満足いく結果が、約0.03～2.5mg/体重kgの1日投与量で漸進的に得られることが示される。大型哺乳動物、例えばヒトでの指示される1日投与量は、約0.5mg～約100mgの範囲であり、好都合なことに、例えば1日4回までの分割量で、または遅延形態で投与する。経口投与用の適当な単位投与形態は、約1～50mgの活性成分を含む。

【0138】

本発明の化合物は、医薬組成物として、任意の慣用の経路で、特に経腸的に、例えば、経口的に、例えば、錠剤またはカプセル剤の形で、または非経腸的に、例えば、注射可能溶液または懸濁液の形で、局所的に、例えば、ローション剤、ゲル剤、軟膏剤またはクリーム剤の形で、または経鼻または坐薬形態で投与できる。遊離形または薬学的に許容される塩形態の本発明の化合物を少なくとも1個の薬学的に許容される担体または希釈剤と共に含む医薬組成物は、混合、造粒またはコーティング法による慣用法で製造できる。例えば、経口組成物は、活性成分をa)希釈剤、例えば、ラクトース、デキストロース、スクロース、マンニトール、ソルビトール、セルロースおよび/またはグリシン；b)滑剤、例えば、シリカ、タルク、ステアリン酸、そのマグネシウム塩またはカルシウム塩および/またはポリエチレングリコール；錠剤についてはまたc)結合剤、例えば、ケイ酸アルミニウム・マグネシウム、デンプンペースト、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロースおよびまたはポリビニルピロリドン；望むならばd)崩壊剤、例えば、デンプン類、寒天、アルギン酸またはそのナトリウム塩、または起沸性混合物；および/またはe)吸収剤、着色剤、香味剤および甘味剤と共に含む、錠剤またはゼラチンカプセル剤であり得る。注射可能組成物は、水性等張溶液または懸濁液であってよく、そして坐薬は脂肪エマルジョンまたは懸濁液から製造してよい。

【0139】

本組成物は滅菌してよくおよび/またはアジュバント、例えば防腐剤、安定化剤、湿潤剤または乳化剤、溶解促進剤、浸透圧調整用塩および/または緩衝剤を含んでよい。加えて、他の治療的に価値ある物質も含んでよい。経皮適用に適当な製剤は、有効量の本発明の化合物と担体を含む。担体は、宿主の皮膚の通過を助けるための吸収性の薬理学的に許容される溶媒を含む。例えば、経皮デバイスは、裏打ち部材、化合物を所望により担体と共に含む貯蔵部、場合により本化合物を宿主の皮膚に制御されかつ予定された速度で長時間にわたり送達するための速度制御バリア、および該デバイスを皮膚に固定するための手段を含む、バンデージの形である。マトリックス経皮製剤も使用し得る。例えば、皮膚および眼への局所適用に適当な製剤は、好ましくは当分野で周知の水性溶液、軟膏、クリームまたはゲルである。それらは可溶化剤、安定化剤、張性増加剤、緩衝剤および防腐剤を含んでよい。

【0140】

本発明の化合物は、1種以上の治療剤と組み合わせて治療有効量を投与し得る(医薬組合せ剤)。例えば、免疫調節剤、抗炎症物質、他の抗腫瘍治療剤、化学療法剤、アブレーションまたはリンパ腫または骨髄腫に対して有用な他の治療用ホルモン剤、抗新生物剤および/またはモノクローナル抗体と相乗効果が起こり得る。いくつかの抗癌剤が、文献、例えば、Cancer Therapeutics: Experimental and Clinical Agents, Teicher (Ed.), Humana Press (1st ed., 1997); and Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Hardman et al. (Eds.), McGraw-Hill Professional (10th ed., 2001)に記載されている。適当な抗癌剤の例は、5-フルオロウラシル、硫酸ビンブラスチン、リン酸エストラムスチン、スラミンおよびストロンチウム-89を含む。適当な化学療法剤の例は、アスパラギナーゼ、硫酸ブレオマイシン、シスプラチン、シタラビン、リン酸フルダラビン、マイトマイシンおよびストレプトゾシンを含む。

【0141】

本発明の化合物を他の治療剤と組み合わせて投与するとき、併用化合物の投与量は、当然、用いる併用剤のタイプ、用いる具体的薬剤、処置する状態などにより変わる。

【0142】

本発明のHh阻害剤は、特に癌の処置において、1種の他の薬理的活性化合物と、または2種以上の薬理的活性化合物と有用に組合せ得る。例えば、上で定義した式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩は、化学療法剤、例えばタキサン、ビンカルカロイド、パクリタキセル、ドセタキセル、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビノレルビンまたはビンフルニンのような有糸分裂阻害剤、および他の抗癌剤、例えばシスプラチン、5-フルオロウラシルまたは5-フルオロ-2-4(1H,3H)-ピリミジンジオン(5FU)、フルタミドまたはゲムシタピンから選択される、1個以上の薬剤と組み合わせて同時に、連続的に、または別々に、投与してよい。

10

【0143】

かかる組合せ剤は、治療において、相乗活性を含む、顕著な利点を提供し得る。式(I)の化合物はまた他の抗増殖性化合物と組み合わせても有利に使用し得る。かかる抗増殖性化合物は、アロマターゼ阻害剤；抗エストロゲン；トポイソメラーゼI阻害剤；トポイソメラーゼII阻害剤；微小管活性化合物；アルキル化化合物；細胞分化過程を誘発する化合物；シクロオキシゲナーゼ阻害剤；MMP阻害剤；mTOR阻害剤；抗新生物代謝拮抗剤；プラチン化合物；タンパク質または脂質キナーゼ活性を標的化／減少させる化合物およびさらなる抗血管形成化合物；タンパク質または脂質ホスファターゼの活性を標的、減少または阻害する化合物；ゴナドレリンアゴニスト；抗アンドロゲン；メチオニンアミノペプチダーゼ阻害剤；ビスホスホネート類；生物学的応答修飾物質；抗増殖性抗体；ヘパラーゼ阻害剤；Ras発癌性アイソフォームの阻害剤；テロメラーゼ阻害剤；プロテアソーム阻害剤；血液系悪性腫瘍の処置に使用する化合物；Flt-3の活性を標的、減少または阻害する化合物；17-AAG(17-アリルアミノ-ゲルダナマイシン、NSC330507)、17-DMAG(17-ジメチルアミノエチルアミノ-17-デメトキシ-ゲルダナマイシン、NSC707545)、IPI-504、CNF1010、CNF2024、CNF1010(Conforma Therapeuticsから)のようなHsp90阻害剤；テモゾロミド(TEMODAL)；キネシン紡錘タンパク質阻害剤、例えばSB715992またはSB743921(GlaxoSmithKlineから)、またはペンタミジン／クロルプロマジン(CombinatoRxから)；PI3K阻害剤；RAF阻害剤；EDG結合剤、抗白血病化合物、リボヌクレオチドレダクターゼ阻害剤、S-アデノシルメチオニンデカルボキシラーゼ阻害剤、抗増殖性抗体または他の化学療法化合物を含み、これらに限定されない。これらに加えて、またはこれらとは別に、外科的手術、電離放射線、光線力学的治療、例えばコルチコステロイド、ホルモン類を含むインプラントを含む多の腫瘍処置法と組み合わせて使用してよく、または放射線増感剤としても使用できる。また、抗炎症性および／または抗増殖性処置において、抗炎症剤との組合せ剤が含まれる。抗ヒスタミン剤、気管支拡張(bronchodilatory)剤、NSAIDまたはケモカイン受容体アンタゴニストとの組合せも可能である。

20

30

【0144】

本発明はまた、a)ここに記載する遊離形または薬学的に許容される塩形態の本発明の化合物である第一剤、およびb)少なくとも1個の併用剤を含む、医薬組合せ剤、例えばキットも提供する。本キットはその投与の指示を含み得る。

40

【0145】

ここで使用する用語“併用投与”または“組合せ投与”などは、選択した複数治療剤の一患者への投与を包含することを意図し、複数薬剤をかならずしも同経路でまたは同時に投与しない処置レジメンを包含することを意図する。

【0146】

ここで使用する用語“医薬組合せ剤”は、1種を超える活性成分の混合または組合せに由来する製品を意味し、複数組合せの固定されたおよび固定されていない組合せ剤の両方

50

を含む。用語“固定された組合せ剤”は、複数活性成分、例えば式(I)の化合物および併用剤を、両方とも、一患者に同時に一つの物または投与量として投与することを意味する。用語“固定されていない組合せ剤”は、複数活性成分、例えば式(I)の化合物および併用剤を、両方とも、一患者に、別々の物として同時に、一緒にまたは具体的時間制限なく連続的に投与し、かかる投与が、患者体内で2化合物の治療有効レベルを提供することを意味する。後者はまたカクテル療法、例えば3種以上の活性成分の投与にも適用される。

【0147】

本発明の化合物の製造方法

本発明の化合物、例えば、式(I)の化合物の代表的合成例は、本明細書の実施例部分に見ることができる。

10

【0148】

本発明の化合物は、遊離塩基形態の本化合物と薬学的に許容される無機または有機酸を反応させることにより、薬学的に許容される酸付加塩として製造できる。あるいは、薬学的に許容される塩基付加塩の本発明の化合物を、遊離酸形態の本化合物と薬学的に許容される無機または有機塩基の反応により製造できる。

【0149】

あるいは、塩形態の本発明の化合物を、出発物質または中間体の塩を使用して、製造できる。

【0150】

本発明の化合物の遊離酸または遊離塩基形態を、対応する塩基付加塩または酸付加塩形態の各々から製造できる。例えば酸付加塩形態の本発明の化合物を、適当な塩基(例えば、水酸化アンモニウム溶液、水酸化ナトリウムなど)での処理により対応する遊離塩基に変換できる。塩基付加塩形態の本発明の化合物を、適当な酸(例えば、塩酸など)での処理により、対応する遊離酸に変換できる。

20

【0151】

本発明の化合物のプロドラッグ誘導体は、当業者に既知の方法により製造できる(例えば、さらなる詳細についてはSaulnier et al., (1994), Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, Vol. 4, p. 1985参照)。

【0152】

本発明の化合物の保護された誘導体を、当業者に既知の手段により製造できる。保護基の創成およびその除去に適用可能な方法についての詳細な記載は、T. W. Greene, “Protecting Groups in Organic Chemistry”, 3rd edition, John Wiley and Sons, Inc., 1999に見ることができる。

30

【0153】

本発明の化合物が、好都合なことに、溶媒和物(例えば、水和物)として製造でき、またはそれが本発明の方法の間に形成される。本発明の化合物の水和物は、好都合なことに、ジオキシシ、テトラヒドロフランまたはメタノールのような有機溶媒を使用し、水性／有機溶媒混合物からの再結晶により製造できる。

【0154】

本発明の化合物は、本化合物のラセミ混合物を、光学活性分割剤と反応させてジアステレオ異性化合物を形成させ、ジアステレオマーを分離し、光学的に純粋な鏡像体を回収することにより、その個々の立体異性体として製造できる。鏡像体の分割を共有結合的に結合した本発明の化合物のジアステレオマー誘導体を使用して行うことができるが、分離可能な複合体が好ましい(例えば、結晶性ジアステレオマー塩)。ジアステレオマーは異なる物理特性(例えば、融点、沸点、溶解度、反応性など)を有し、これらの差異を利用して容易に分割できる。ジアステレオマーは、クロマトグラフィーにより、または好ましくは、溶解度の差異に基づく分離／分割法により分割できる。次いで、光学的に純粋な鏡像体を、分割剤と共に、ラセミ化をもたらさない何らかの実際的手段により回収する。化合物の立体異性体をそのラセミ混合物から分割する方法のさらに詳細な記載は、Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, “Enantiomers, Racemates and Resolutions,” John

40

50

Wiley And Sons, Inc., 1981に見ることができる。

【実施例】

【0155】

実施例

本発明を、本発明を説明することを意図し、それに限定すると解釈してはならない以下の説明的实施例によりさらに例示する。最終生成物の構造は標準分析法、例えば、分光測定および分光法(例えばMS、NMR)により確認できる。使用する略語は当分野で一般的なものである。化合物は標準法、例えば結晶化、フラッシュクロマトグラフィーまたは逆相HPLCにより精製する。

【0156】

実施例を通して以下の略語を使用する：

【表1】

略語一覧

B I N A P	(±)-(1,1'-ビナフタレン-2-2'ジイル)ビス(ジフェニルホスフィン)	
D A S T	ジエチルアミノ硫黄トリフルオリド	
Deoxofluor	ビス(2-メトキシエチル)アミノ硫黄トリフルオリド	
D C M	ジクロロメタン	
ジ- ^t b u X-P h o s	2-(ジ- ^t e r t.ブチルホスフィノ)2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル	20
D I E A	ジエチルアミン	
D I P E A	ジイソプロピルエチルアミン	
D M F	ジメチルホルムアミド	
H P L C	高速液体クロマトグラフィー	
H R M S	高解像度質量分析	
H A T U	1-[ビス(ジメチルアミノ)-メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム-3-オキシドヘキサフルオロホスフェート	
H B T U	O-ベンゾトリアゾール-1-イル-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート	30
H O B t	1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール	
H M D S	ヘキサメチルジシラザン	
M S	質量分析	
N B S	N-ブロムスクシンイミド	
N M M	N-メチルモルホリン	
N M O	N-メチルモルホリン-N-オキシド	
N M P	N-メチルピロリジン	
N M R	核磁気共鳴	
n . a .	利用不可能	
n . d .	測定せず	
R T、r t	室温	40
S E M	2-(トリメチルシリル)エトキシメチル	
T F A	トリフルオロ酢酸	
T H F	テトラヒドロフラン	
X-P h o s	2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル	

【0157】

化合物合成

ピリダジン-アリアルエーテル類および-アニリン類

スキーム1に記載する通り、式Iaの化合物は、フェノールまたはアニリンのいずれか

10

20

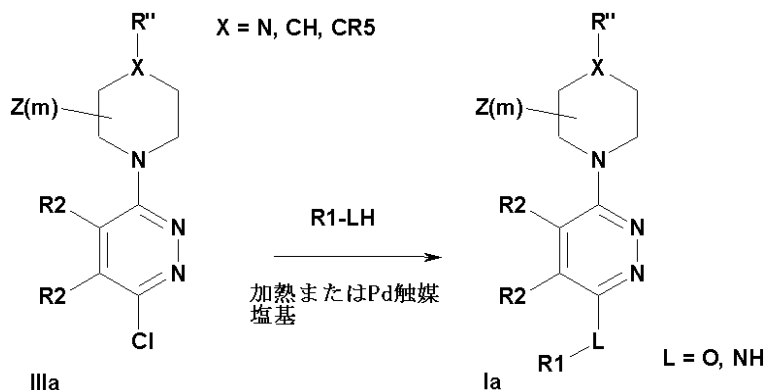
30

40

50

を、直接熱的求核性置換またはパラジウム触媒求核性置換のいずれかにより反応させ得る中間体III a (スキーム 6 に製造を記載) から製造できる。化合物 I a を、R'' の官能基操作により別の実施例化合物に変え得る。

【化 1 4】



10

スキーム 1

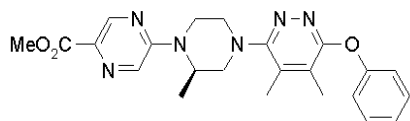
【0158】

実施例 1-5 の合成

実施例 1 : (R)-4-(4,5-ジメチル-6-フェノキシ-ピリダジン-3-イル)-2-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']-ビピラジニル-5'-カルボン酸メチルエステル

20

【化 1 5】



(R)-4-(6-クロロ-4,5-ジメチル-ピリダジン-3-イル)-2-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']-ビピラジニル-5'-カルボン酸メチルエステル(化合物 54、40mg、0.106mmol)の2mL トルエン溶液に、2 胴ネジ蓋付バイアル中、フェノール(45mg、0.48mmol)、リン酸カリウム(40.6mg、0.19mmol)およびジ-^tbu X-Phos(5.3mg、0.014mmol)を入れる。バイアルを排気し、窒素でフラッシュし、酢酸パラジウム(II)(2mg、0.01mmol)を添加する。反応混合物を再び窒素でフラッシュし、100℃で16時間加熱する。混合物をセライトを通して濾過し、濾液を濃縮して、褐色油状物を得る。粗生成物15-95%アセトニトリルの水溶液(両方の移動相とも3% n-PrOHで修飾)で溶出するHPLCで精製して、所望の生成物を白色固体として得る(9mg、22%)。

30

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.69 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.40 (t, J=7.5Hz, 2H), 7.19 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.10 (d, J=7.5Hz, 2H), 4.84-4.82 (m, 1H), 4.42-4.38 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.45-3.25 (m, 3H), 3.02-2.99 (m, 1H), 2.93-2.86 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.36 (d, J=6.6Hz, 3H)。

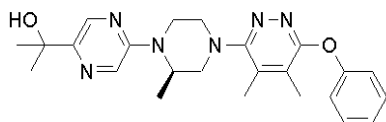
40

HR MS (m/z, MH⁺)測定値435.2157, 計算値435.2145。

【0159】

実施例 2 : 2-[(R)-4-(4,5-ジメチル-6-フェノキシ-ピリダジン-3-イル)-2-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']-ビピラジニル-5'-イル]-プロパン-2-オール

【化 1 6】



50

(R)-4-(4,5-ジメチル-6-フェノキシ-ピリダジン-3-イル)-2-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピラジニル-5'-カルボン酸メチルエステル(98mg、0.226mmol)の2mL 無水THF溶液に、2-胸ネジ蓋付バイアル中、3M 臭化メチルマグネシウム(600μL、1.8mmol)を、-78℃で窒素雰囲気下に添加する。反応混合物を-78℃で1.5時間攪拌し、0℃に温め、さらに2時間攪拌する。反応混合物を飽和水性NH₄Clで-78℃でクエンチし、DCMで希釈する。有機溶液を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、粗物質を得る。得られた固体10%-100%アセトニトリルの水溶液(両方の移動相とも3%n-PrOHで修飾)で溶出する分取HPLCで精製する。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、凍結乾燥して、白色固体を得る(58mg、59%)。

10

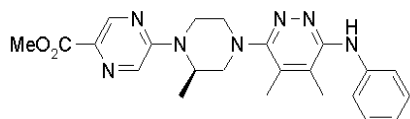
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.33 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.41 (t, J=7.6Hz, 2H), 7.20 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.11 (d, J=7.6Hz, 2H), 5.09 (s, 1H), 4.64 (m, 1H), 4.16-4.13 (m, 1H), 3.44-3.41 (m, 2H), 3.02-2.99 (m, 1H), 2.89-2.85 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.41 (s, 6H), 1.28 (d, J=6.6Hz, 3H)。

HR MS (m/z, MH⁺)測定値435.2508, 計算値435.2508。

【0160】

実施例3：(R)-4-(4,5-ジメチル-6-フェニルアミノ-ピリダジン-3-イル)-2-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピラジニル-5'-カルボン酸メチルエステル

【化17】

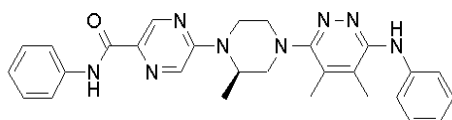


20

および

実施例4：(R)-4-(4,5-ジメチル-6-フェニルアミノ-ピリダジン-3-イル)-2-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピラジニル-5'-カルボン酸フェニル(penyl)アミド

【化18】



30

(R)-4-(6-クロロ-4,5-ジメチル-ピリダジン-3-イル)-2-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピラジニル-5'-カルボン酸メチルエステル(化合物54、250mg、0.663mmol)に、アニリン(2.4mL、26.5mmol)をマイクロ波管内で添加する。反応混合物を、190℃で30分間、マイクロ波リアクターで加熱する。反応混合物をシリカゲルに載せ、50%-100%EtOAc：ヘプタンで6カラム体積、続いて3%-10%MeOHのDCM溶液で溶出するフラッシュクロマトグラフィーで精製する。実施例3および4の両方とも回収し、濃縮して、白色固体を得る。

40

【0161】

実施例3：130mg、45%。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 8.83 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.41-7.32 (m, 4H), 7.14-7.10 (m, 1H), 4.79-4.77 (m, 1H), 4.39-4.35 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.52-3.45 (m, 2H), 3.35-3.42 (m, 1H), 3.24-3.21 (m, 1H), 3.12-3.07 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.44 (d, J=6.7 Hz, 3H)。

MS (m/z, MH⁺)測定値434.4, 計算値434.2。

実施例4：30mg、9%。

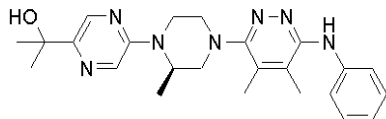
MS (m/z, MH⁺)測定値495.6, 計算値495.2。

【0162】

50

実施例 5 : 2-[(R)-4-(4,5-ジメチル-6-フェニルアミノ-ピリダジン-3-イル)-2-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピラジニル-5'-イル]-プロパン-2-オール

【化 19】



(R)-4-(4,5-ジメチル-6-フェニルアミノ-ピリダジン-3-イル)-2-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピラジニル-5'-カルボン酸メチルエステル(実施例 3、360mg、0.14mmol)の 2mL 無水 THF 溶液に、2 胴ネジ蓋付バイアル中、-78℃で窒素雰囲気下に 3M 臭化メチルマグネシウム(554μL、1.7mmol)を添加する。反応混合物を-78℃で 1.5 時間攪拌し、0℃に温め、さらに 1 時間攪拌する。反応混合物を飽和水性 NH₄Cl で-78℃でクエンチし、DCM で希釈する。有機溶液を塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮して、粗物質を得る。得られた固体 10%-100% アセトニトリルの水溶液(両方の移動相とも 3% n-P r O H で修飾)で溶出する分取 HPLC で精製する。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、凍結乾燥して、白色固体を得る(25mg、42%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.25 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.49 (d, J=7.5Hz, 2H), 7.31 (t, J=7.5Hz, 2H), 7.02 (t, J=7.5 Hz, 1H), 6.59 (b, 1H), 4.63-4.61 (m, 1H), 4.16-4.12 (m, 1H), 3.44-3.09 (m, 5H), 2.36 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.56 (s, 6H), 1.39 (d, J=7.1 Hz, 3H)。

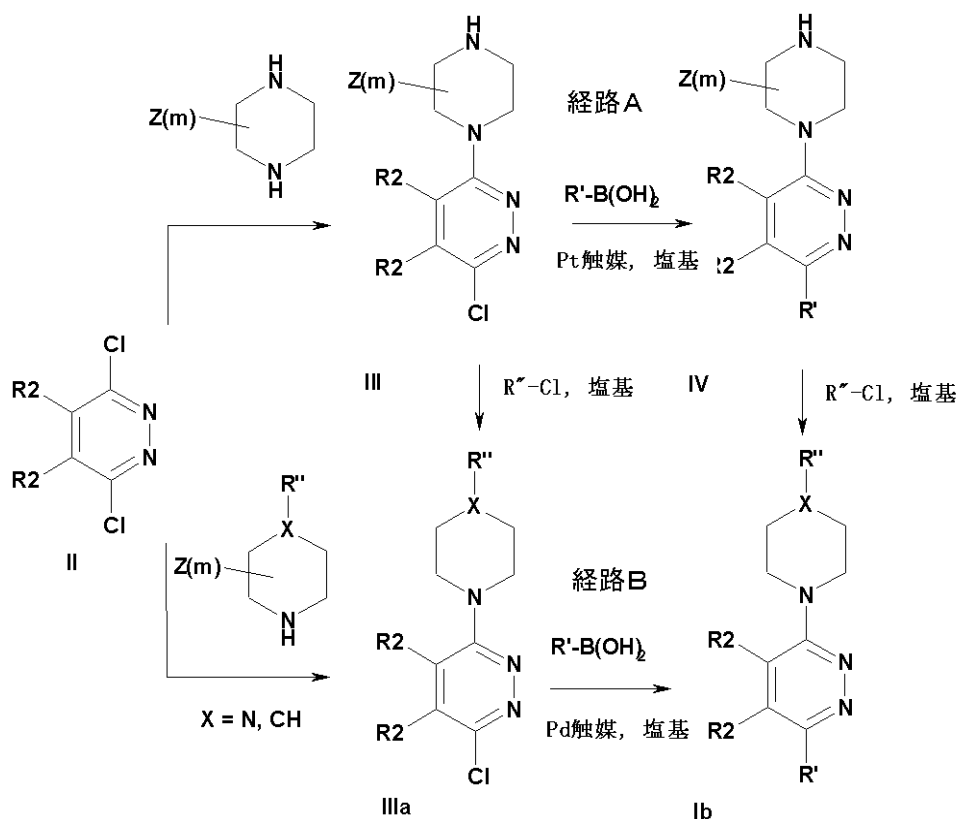
HR MS (m/z, MH⁺)測定値434.2667, 計算値434.2668。

【0163】

アリール-ピリダジン類

スキーム 2 に記載する通り、式 I b の化合物を、例えば 1,4-ジクロロピリダジン II からピペラジンでのクロライド置換により中間体 III を得て、それをボロン酸またはエステルと鈴木カップリングで反応させて、化合物 IV を得ることにより製造できる。例えば塩基性条件下のアリールクロライドでの求核性芳香族性置換により、実施例 I b を得る(経路 A)。あるいは、中間体 II を置換アミン類と反応させて化合物 III a を得て、それを基質としてボロン酸またはエステル類と鈴木カップリング反応させて、実施例 I b を得ることができる(経路 B、X = N、CH)。化合物 I b を、R'' の、例えばエステル加水分解およびアミド(amid)形成またはエステル官能基へのグリニャール付加の官能基操作により、別の実施例化合物に変換できる。

【化 2 0】



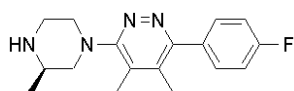
スキーム 2

【 0 1 6 4 】

中間体の合成：

3-(4-フルオロフェニル)-4,5-ジメチル-6-((R)-3-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピリダジン(化合物 1)

【化 2 1】



丸底フラスコに、3-クロロ-4,5-ジメチル-6-((R)-3-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピリダジン(500mg、2.07mmol)、4-フルオロフェニル硼酸(580mg、4.15mmol)、炭酸ナトリウム(440mg、4.15mmol)、トルエン(16mL)および水(8mL)添加する。反応混合物を20分間窒素でパージする。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(50mg、0.103mmol)を添加し、混合物を110℃で18時間加熱する。反応混合物を濃縮し、酢酸エチルおよび水に分配する。酢酸エチルで2回抽出し、合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮する。カラムクロマトグラフィー(0-25%メタノール/塩化メチレン)で精製して、480mgの3-(4-フルオロフェニル)-4,5-ジメチル-6-((R)-3-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピリダジン(83%)を得る。

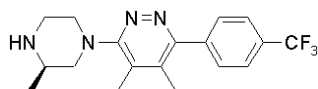
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.34 - 7.49 (m, 2H) 7.07 (t, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 3.35 (m, 2H) 2.84 - 3.13 (m, 4H) 2.63 (dd, $J=12.0\text{Hz}$, 10.0Hz, 1H) 2.20 (s, 3H) 2.14 (s, 3H) 1.67 (br s, 1H) 1.05 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H)。

HR MS (m/z , MH^+) 測定値301.1824, 計算値301.1829。

【 0 1 6 5 】

3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5-ジメチル-6-((R)-3-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピリダジン(化合物 2)

【化 2 2】



化合物 2 は、化合物 1 に準じて製造する。

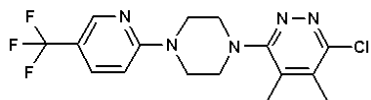
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.69 - 7.80 (m, 2H) 7.60 - 7.70 (m, 2H) 3.38 - 3.52 (m, 3H) 2.98 - 3.22 (m, 4H) 2.69 - 2.83 (m, 1H) 2.30 (s, 3H) 2.23 (s, 3H) 1.15 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H)。

HR MS (m/z , MH^+)測定値351.1806, 計算値351.1797。

【0166】

3-クロロ-4,5-ジメチル-6-[4-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-ピペラジン-1-イル]-ピリダジン(化合物 3)

【化 2 3】



1-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-ピペラジン(10 g、43.3 mmol)を、3,6-ジクロロ-4,5-ジメチル-ピリダジン(14.4 g、84.3 mmol)、トリエチルアミン(8.25 mL)、およびNMP(40 mL)と合わせる。反応混合物を180℃

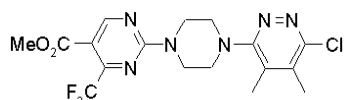
で25分間加熱し、真空で濃縮する。残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(0-8% MeOH/ CH_2Cl_2)で精製して、表題化合物を得る(13.2 g、82%)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 8.48 - 8.41 (m, 1H) 7.84 (dd, $J=9.1\text{Hz}$, 2.4Hz, 1H) 7.03 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H) 3.88 - 3.76 (m, 4H) 3.28 - 3.20 (m, 4H) 2.31 (s, 6H)。

【0167】

2-[4-(6-クロロ-4,5-ジメチル-ピリダジン-3-イル)-ピペラジン-1-イル]-4-トリフルオロメチル-ピリミジン-5-カルボン酸メチルエステル(化合物 4)

【化 2 4】



丸底フラスコに、3-クロロ-4,5-ジメチル-6-ピペラジン-1-イル-ピリダジン(1 g、4.41 mmol)、2-クロロ-4-トリフルオロメチル-ピリミジン-5-カルボン酸メチルエステル(2.12 g、8.82 mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(2.3 mL、13.23 mmol)のジオキサン(9 mL)溶液を添加し、18時間、室温で攪拌する。反応混合物を濾過し、水および酢酸エチルで濯いで、1.35 gの2-[4-(6-クロロ-4,5-ジメチル-ピリダジン-3-イル)-ピペラジン-1-イル]-4-トリフルオロメチル-ピリミジン-5-カルボン酸メチルエステルを得る(71%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.96 (s, 1H), 4.09 - 4.22 (m, 4H), 3.93 (s, 3H), 3.35 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)。

HR MS (m/z , MH^+)測定値431.1206, 計算値431.1210。

【0168】

経路 A による実施例 6-9 の合成。

実施例 6：(R)-4-[6-(4-フルオロフェニル)-4,5-ジメチル-ピリダジン-3-イル]-2-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピラジニル-5'-カルボン酸メチルエステル

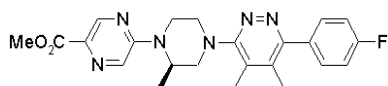
10

20

30

40

【化 2 5】



3-(4-フルオロフェニル)-4,5-ジメチル-6-((R)-3-メチルピペラジン-1-イル)-ピリダジン(522mg、1.73mmol)、5-クロロピラジン-2-カルボン酸メチルエステル(360mg、2.07mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(900μl、5.19mmol)およびジオキサン(3mL)を丸底フラスコで合わせる。110℃で18時間で加熱する。反応混合物を濃縮し、カラムクロマトグラフィー(0-100%酢酸エチル/ヘプタン勾配)で精製する。生成物をアセトニトリルで摩砕して、480mgの(R)-4-[6-(4-フルオロフェニル)-4,5-ジメチルピリダジン-3-イル]-2-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピラジニル-5'-カルボン酸メチルエステルを得る(63%)。

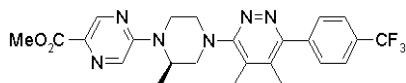
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.87 (s, 1H) 8.21 (s, 1H) 7.46 - 7.60 (m, 2H) 7.19 (t, J=8.5Hz, 2H) 4.84 (br s, 1H) 4.43 (d, J=13.0Hz, 1H) 3.99 (s, 3H) 3.68 (d, J=12.5Hz, 1H) 3.49 - 3.63 (m, 2H) 3.39 (dd, J=12.8Hz, 3.8Hz, 1H) 3.15 - 3.31 (m, 1H) 2.41 (s, 3H) 2.29 (s, 3H) 1.50 (d, J=6.5Hz, 3H)。

HR MS (m/z, MH⁺)測定値437.2097, 計算値437.2101。

【0169】

実施例7: (R)-4-[6-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5-ジメチルピリダジン-3-イル]-2-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピラジニル-5'-カルボン酸メチルエステル

【化 2 6】



実施例7を、実施例6に準じる方法で化合物2から製造する。

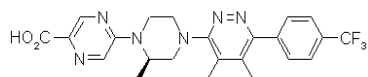
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.87 (s, 1H), 8.21 (d, J=1.3Hz, 1H), 7.72 - 7.82 (m, 2H), 7.68 (d, J=8.1Hz, 2H), 4.85 (br s, 1H), 4.44 (d, J=13.3Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.70 (d, J=14.1Hz, 1H), 3.50 - 3.64 (m, 2H), 3.41 (dd, J=12.6Hz, 3.6Hz, 1H), 3.18 - 3.31 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.50 (d, J=6.7Hz, 3H)。

HR MS (m/z, MH⁺)測定値487.2050, 計算値487.2069。

【0170】

実施例8: (R)-4-[6-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5-ジメチルピリダジン-3-イル]-2-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピラジニル-5'-カルボン酸

【化 2 7】



実施例7(0.26g、0.53mmol)およびメタノール(10mL)の溶液に、50%水性LiOH水溶液(10mL)を添加する。混合物を室温で一夜攪拌する。溶媒を除去する。残留物を水に溶解し、3N HClでpH約7まで酸性化し、酢酸エチルで抽出する。酢酸エチル層を濃縮して、表題化合物(0.25g、98%)を黄色固体として得る。

¹H NMR (400MHz, CD₂Cl₂) δ = 8.90 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.81 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.69 (d, J=8.0Hz, 2H), 4.88 (m, 1H), 4.48 (d, J=13.0Hz, 1H), 3.66 (m, 3H), 3.40 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.53 (d, J=6.5Hz, 3H)。

HR MS (m/z, MH⁺)測定値473.1900。

【0171】

実施例9: (R)-4-[6-(4-フルオロフェニル)-4,5-ジメチルピリダジン-

10

20

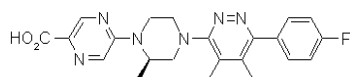
30

40

50

3-イル]-2-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピラジニル-
5'-カルボン酸

【化28】



実施例6(0.74g、1.31mmol)およびメタノール(10mL)の溶液に、水酸化ナトリウム(100mg)を添加する。混合物を室温で一夜攪拌する。溶媒を除去し、残留物を水に溶解し、3N HClでpH約7まで酸性化し、酢酸エチルで抽出する。酢酸エチル層を濃縮して、表題化合物(0.68g、96%)を黄色固体として得る。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) δ = 8.90 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.22 (m, 2H), 4.67 (m, 1H), 4.48 (d, $J=12.0\text{Hz}$, 1H), 3.65 (m, 3H), 3.40 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.53 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H)。

HR MS (m/z , MH^+)測定値423.1941。

【0172】

経路Bによる実施例10-40の合成。

ボロン酸のピリダジニルクロライド類IIIaへの鈴木カップリングの一般的方法。

方法A

丸底フラスコで、3-クロロピリダジン(0.268mmol)、ボロン酸(0.537mmol)および炭酸ナトリウム(57mg、0.537mmol)を1mLの水および1.8mLのTHF中で合わせる。反応混合物を20分間窒素でパージし、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(10mg)を添加し、110℃で18時間加熱する。0%-70%酢酸エチル/ヘプタン勾配のシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製する。生成物をメタノールおよびアセトニトリルで摩砕して、他の不純物を除去して、所望の生成物を得る。

【0173】

方法B

丸底フラスコで、3-クロロピリダジン(0.268mmol)、ボロン酸(0.536mmol)および炭酸セシウム(175mg、0.536mmol)を2mLの1,4-ジオキサン中で合わせる。反応混合物を1分間窒素でパージし、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(30mg、0.026mmol)を添加する。115℃で18時間加熱する。反応物をセライトを通して濾過し、濃縮する。酢酸エチルおよび水に分配し、有機層を回収する。再び酢酸エチルで抽出し、有機物を合わせる。硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮する。物質をアセトニトリルで摩砕し、熱アセトニトリルから再結晶して、所望の生成物を得る。

【0174】

方法C

マイクロ波バイアル中、3-クロロピリダジン(0.080mmol)、ボロン酸(0.096mmol)、リン酸カリウム(34mg、0.161mmol)およびX-Phos(1.3mg)をn-ブタノール溶液(1.5mL)中で合わせる。1分間窒素でパージし、酢酸パラジウム(1mg)を添加し、マイクロ波リアクターで45分間、150℃で加熱する。濾過し、反応混合物を濃縮し、分取HPLC(水/アセトニトリルと1%水酸化アンモニウム)で精製して、所望の生成物を得る。

【0175】

方法D

マイクロ波バイアル中、3-クロロピリダジン(0.268mmol)、ボロン酸(0.322mmol)、リン酸カリウム(110mg、0.537mmol)およびX-Phos(5mg)をn-ブタノール溶液(2.5mL)中で合わせる。1分間窒素でパージし、酢酸パラジウム(3.5mg)を添加し、マイクロ波リアクターで45分間、150℃で加熱する。濾過し、反応混合物を濃縮する。酢酸エチルおよび水に分配し、有機層を回収する。再び抽出し、有機物を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮する。0-100%酢酸エチル/ヘプタン勾配のカラムクロマトグラフィーで精製して、所望の生成物を得る。

【0176】

実施例10-31：以下の表(表1)は、上記一般的方法A-Dを使用して、経路Bにより製造した化合物の実施例である：

【表2】

表1

実施例	構造		HR MS[m/z, MH ⁺]測定値
10		A	482.1757 (計算値 482.1779)
11		A	414.1904 (計算値 414.1906)
12		A	432.1807 (計算値 432.1811)
13		B	444.2008 (計算値 444.2011)
14		B	456.2366 (計算値 456.2375)
15		B	448.1513 (計算値 448.1516)
16		C	415.1859 (計算値 415.1858)
17		D	457.1746 (計算値 457.1764)
18		B	507.1503 (計算値 507.1523)
19		B	503.1996 (計算値 503.2018)
20		B	525.1407 (計算値 525.1429)
21		D	530.2487 (計算値 530.2487)
22		D	530.2482 (計算値 530.2491)
23		D	548.2383 (計算値 548.2397)

10

20

30

40

50

【表 3】

24		D	546.2433 (計算値 546.2440)
25		D	558.2236 (計算値 558.2241)
26		D	557.2830 (計算値 557.2852)
27		B	471.1700 (計算値 471.1712)
28		B	449.2304 (計算値 449.2304)
29		B	471.1721 (計算値 471.1712)
30		B	495.2520 (計算値 495.2508)
31		D	420.2498 (計算値 420.2512)

【0177】

エステル類へのグリニャール付加を介した実施例 32-34 の合成

グリニャール付加の一般的方法

エステル (1 mmol) の無水 THF (4 mL) を含む -78 °C に冷却した丸底フラスコに、ジエチルエーテル 3 M 溶液の臭化メチルマグネシウム (8 mmol) を滴下する。0 °C に温め、20 分間攪拌し、水性塩化アンモニウム飽和溶液でクエンチする。酢酸エチルで 2 回抽出し、有機物を回収する。硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮する。0-100% 酢酸エチル/ヘプタン勾配のカラムクロマトグラフィーで精製する。生成物をアセトニトリルで摩砕し、濾過して、2-プロパノールを得る。

【0178】

実施例 32-34: 以下の表 (表 2) は、上記一般的方法により製造した化合物の実施例を記載する:

10

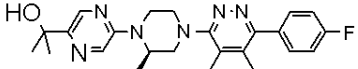
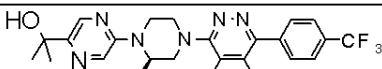
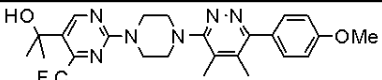
20

30

40

【表 4】

表 2

実施例	構造	HR MS [m/z, MH ⁺]測定値
32		437.2453 (計算値 437.2465)
33		487.2430 (計算値 487.2433)
34		503.2406 (計算値 503.2382)

10

【0179】

アミド形成を介した実施例 35 - 40 の合成

アミド形成の一般的方法

実施例 8 (40.0 mg、0.08 mmol)、HATU (64.0 mg、0.17 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (44.0 mg、0.34 mmol)、ジメチルアセトアミド (1.5 mL) およびアミン (0.13 mmol) の混合物を室温で 10 時間攪拌する。粗生成物を HPLC (C18 カラム、アセトニトリル/水 (3% プロパノール)、30% ~ 100%) で精製して、実施例 35 ~ 40 を得る (74% ~ 82%)。

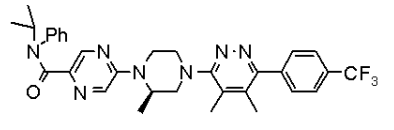
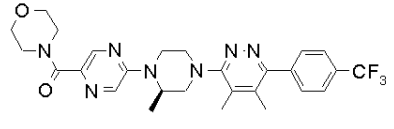
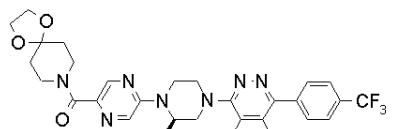
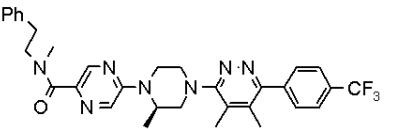
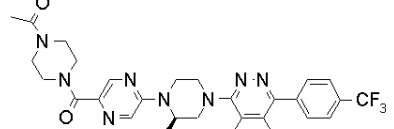
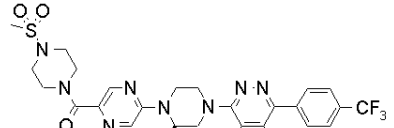
20

【0180】

実施例 35 - 40 : 以下の表 (表 3) は、上記一般的方法により製造した化合物の実施例を記載する :

【表 5】

表 3

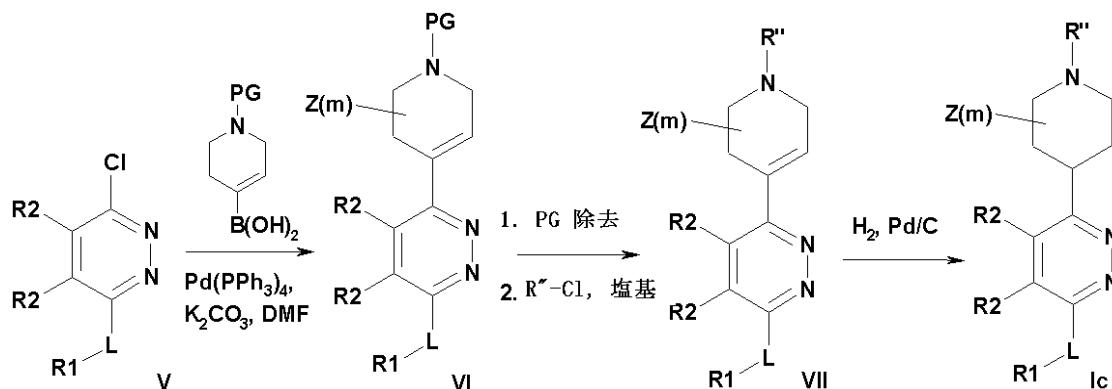
実施例	構造	HR MS [m/z, MH ⁺]測定値
35		604.2988
36		542.2468
37		598.2762
38		590.2831
39		583.2758
40		619.2410

【0181】

ピペリジン-4-イル-ピリダジン類

スキーム 3 に記載する通り、式 I c の化合物は、保護された 1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-ボロン酸とピリダジクロライド類 V を鈴木カップリングして中間体 VI を製造し、保護基を除去し、求核性置換して、中間体 VII を得ることにより製造する。水素化により実施例 I c を得る。

【化 29】



スキーム 3

10

20

30

40

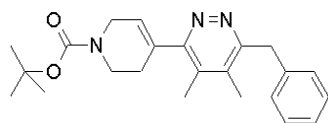
50

【0182】

中間体の合成：

4-(6-ベンジル-4,5-ジメチル-ピリダジン-3-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(化合物5)

【化30】



丸底フラスコで3-ベンジル-6-クロロ-4,5-ジメチルピリダジン(800mg、3.44mmol)の20mL DMF溶液に、tert-ブチル4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート(1.3g、4.1mmol)、炭酸カリウム(1.43g、10.3mmol)およびPd(PPh₃)₄(397mg、0.344mmol)を添加する。バイアルを排気し、窒素でフラッシュする。反応混合物を100℃で16時間加熱する。混合物をセライトを通して濾過し、濾液を濃縮して、粗物質を得る。混合物を、3%-15%MeOH:DCMで溶出するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製する。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、濃縮して、褐色固体を得る(1.0g、77%)。

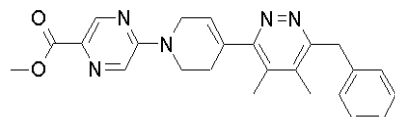
¹H NMR (400MHz, CD₂Cl₂) δ = 7.30-7.21 (m, 5H), 5.84-5.82 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.13-4.11 (m, 2H), 3.69 (t, J=5.5Hz, 1H), 2.56-2.54 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.49 (s, 9H)。

MS (m/z, MH⁺)測定値380.7, 計算値380.23。

【0183】

メチル5-(4-(6-ベンジル-4,5-ジメチルピリダジン-3-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)ピラジン-2-カルボキシレート(化合物6)

【化31】



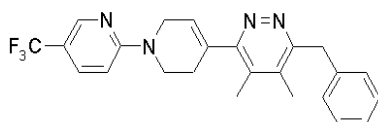
4-(6-ベンジル-4,5-ジメチル-ピリダジン-3-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(170mg、0.358mmol)を、50%TFAのDCM溶液に添加する。反応混合物を10分間攪拌し、濃縮して、3-ベンジル-4,5-ジメチル-6-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)ピリダジンを黄色粘性固体として得る(125mg、100%)。3-ベンジル-4,5-ジメチル-6-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)ピリダジン(180mg、0.644mmol)のジオキサン溶液に、メチル-5-クロロピラジン-2-カルボキシレート(222mg、1.29mmol)およびTEA(0.45mL、3.22mmol)をマイクロ波管内で添加する。反応混合物を、160℃で40分間、マイクロ波リアクターで加熱する。混合物を濃縮して、褐色油状物を得て、10%-100%アセトニトリル：水(両方の移動相とも3% n-PrOHで修飾)で溶出する分取HPLCで精製する。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、凍結乾燥して、白色固体を得る(80mg、30%)。

MS (m/z, MH⁺)測定値416.5, 計算値416.2。

【0184】

3-ベンジル-4,5-ジメチル-6-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)ピリダジン(化合物7)

【化 3 2】



3-ベンジル-4,5-ジメチル-6-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)ピリダジン(70mg、0.175mmol)の2mL ジオキサン溶液に、2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン(64mg、0.35mmol)およびTEA(0.122mL、0.88mmol)をマイクロ波管内で添加する。反応混合物を、160℃で40分間、マイクロ波リアクターで加熱する。混合物を濃縮して、褐色油状物を得て、10%-100%アセトニトリル：水(両方の移動相とも3% n-PrOHで修飾)で溶出する分取HPLCで精製する。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、凍結乾燥して、白色固体を得る(33mg、42%)。

10

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.44 (s, 1H), 7.83 (dd, J=2.5Hz, 9.1Hz, 2H), 7.30-7.26 (m, 2H), 7.20-7.16 (m, 3H), 6.99-6.97 (d, J=9.1Hz, 1H), 5.96-5.94 (m, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.27-4.26 (m, 2H), 3.97 (t, J=5.6Hz, 2H), 2.60-2.58 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.16 (s, 3H)。

HR MS (m/z, MH⁺)測定値425.1958, 計算値425.1953。

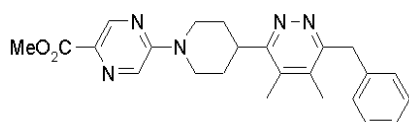
【0185】

実施例 41-44 の合成

20

実施例 41：メチル 5-(4-(6-ベンジル-4,5-ジメチルピリダジン-3-イル)ペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキシレート

【化 3 3】



メチル 5-(4-(6-ベンジル-4,5-ジメチルピリダジン-3-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)ピラジン-2-カルボキシレート(60mg、0.144mmol)の20mL EtOH溶液に、10% Pd-C(77mg、72mmol)を添加する。反応混合物を、水素雰囲気中で16時間攪拌する。混合物をセライトを通して濾過し、濾液を濃縮して、黄色固体を得る(60mg、100%)。

30

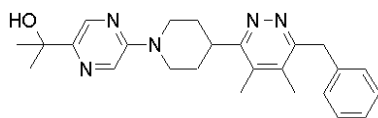
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.66 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.28-7.26 (m, 2H), 7.19-7.15 (m, 3H), 4.67-4.64 (m, 2H), 4.27 (s, 2), 3.81 (s, 3H), 3.43-3.39 (m, 1H), 3.26-3.17 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.92-1.86 (m, 4H)。

HR MS (m/z, MH⁺)測定値418.2247, 計算値418.2243。

【0186】

実施例 42：2-{5-[4-(6-ベンジル-4,5-ジメチルピリダジン-3-イル)-ペリジン-1-イル]-ピラジン-2-イル}-プロパン-2-オール

【化 3 4】

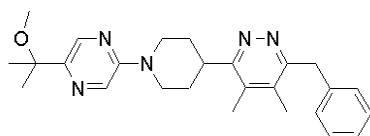


40

および

実施例 43：3-ベンジル-6-{1-[5-(1-メトキシ-1-メチル-エチル)-ピラジン-2-イル]-ペリジン-4-イル}-4,5-ジメチルピリダジン

【化 3 5】



メチル 5-(4-(6-ベンジル-4,5-ジメチルピリダジン-3-イル)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキシレート(30mg、0.07mmol)の2mL 無水THF溶液に、3M CH_3MgBr (287 μL 、0.862mmol)を-78℃で窒素雰囲気下に添加する。反応混合物を-78℃で1時間攪拌し、0℃でさらに1時間攪拌する。混合物を飽和水性塩化アンモニウムで-78℃でクエンチし、混合物をDCMおよび塩水に分配する。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮して、褐色油状物。混合物を10%-100%アセトニトリル：水(両方の移動相とも3% $n\text{-PrOH}$ で修飾)で溶出する分取HPLCで精製する。実施例42および43の両方とも白色固体として回収する。

10

【0187】

実施例42 (8mg、27%)： ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 8.33 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.28-7.24 (m, 2H), 7.19-7.15 (m, 3H), 5.08 (s, 3H), 5.08 (s, 1H), 4.45-4.41 (m, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.34-3.24 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.92-1.83 (m, 4H), 1.42 (s, 6H)。

HR MS (m/z , MH^+)測定値418.2625, 計算値418.2607。

実施例43 (6mg、20%)： ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 8.30 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.28-7.25 (m, 2H), 7.19-7.15 (m, 3H), 4.49-4.45 (m, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.34-3.26 (m, 1H), 3.09-3.03 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.91-1.84 (m, 4H), 1.45 (s, 6H)。

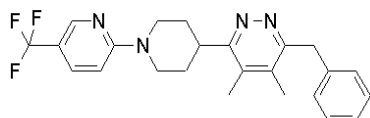
20

HR MS (m/z , $2\text{M}+\text{H}^+$)測定値863.5453, 計算値863.5448。

【0188】

実施例44：3-ベンジル-6-{1-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-ピペリジン-4-イル}-4,5-ジメチル-ピリダジン

【化 3 6】



30

3-ベンジル-4,5-ジメチル-6-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)ピリダジン(20mg、0.047mmol)の8mL EtOH溶液に、10% Pd-C(25mg、19mmol)を添加する。反応混合物を、水素雰囲気中で16時間攪拌する。混合物をセライトを通して濾過し、濾液を濃縮して、灰白色固体を得る。混合物を10%-100%アセトニトリル：水(両方の移動相とも3% $n\text{-PrOH}$ で修飾)で溶出する分取HPLCで精製する。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、凍結乾燥して、白色固体を得る(8mg、40%)。

MS (m/z , MH^+)測定値427.4, 計算値427.48。

40

【0189】

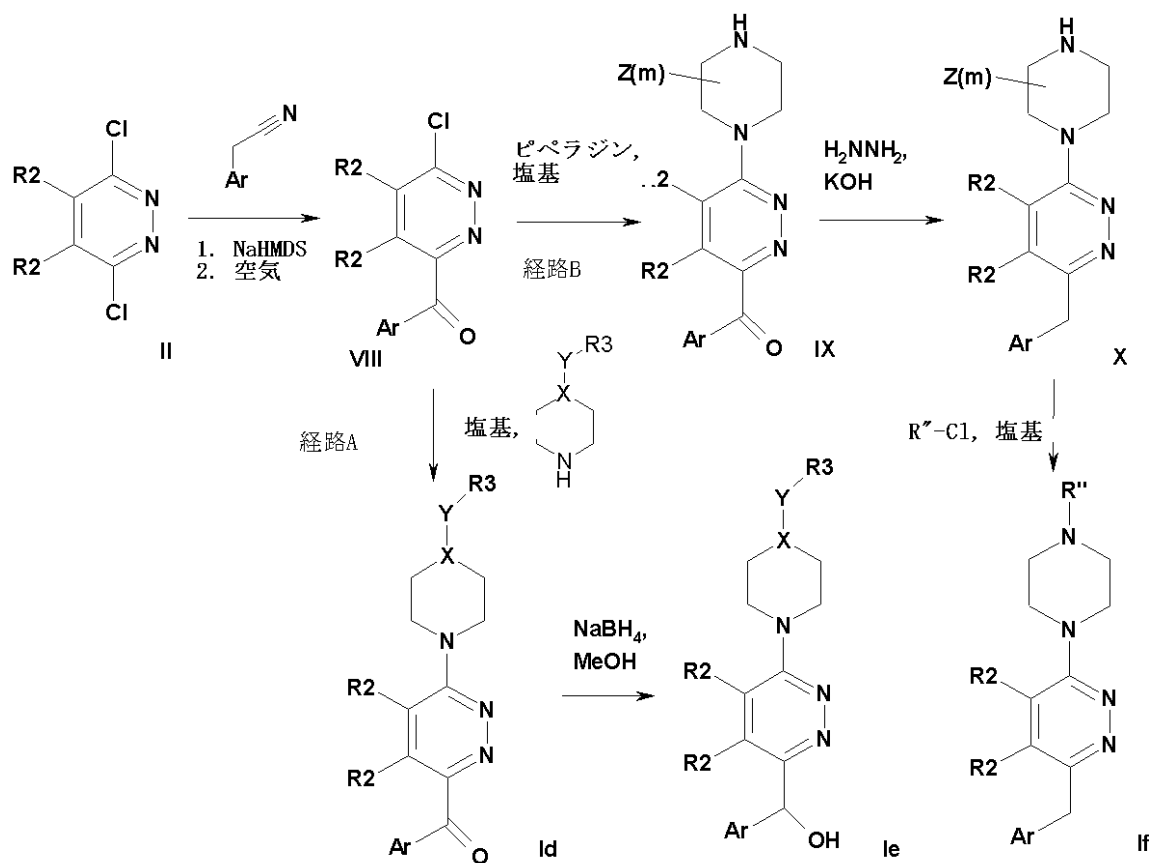
アリールアシル-、アリールヒドロキシメチル-およびアリールメチル-ピリダジン類

スキーム4に記載する通り、ジクロロ-ピリダジン類IIを、脱プロトン化および続く酸化(例えば空気)の後、アリール置換アセトニトリルと反応させて、アリールアシル化合物VIIIを得ることができる。塩素とアミン類の求核性置換により、実施例Idを得て、それをさらに例えば NaBH_4 で実施例Ieの化合物に還元できる(経路A)。中間体VIIIとピペラジン類の反応により化合物IXを得て、ウォルフ・キッシュナー還元により中間体Xを得て、求核性置換反応により実施例Ifを得る(経路B)。さらに、R'での官能基変換により別の実施例化合物を得ることができる。実施例IdおよびIeをまた、酸素-フルオロ交換によりArとピリダジン部分の間に $-\text{CF}_2-$ および $-\text{CHF}-$ リンカーを有する

50

実施例化合物に変換もできる。

【化 3 7】



Arは例えばフェニル、ピリジル

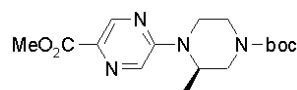
スキーム 4

【 0 1 9 0 】

中間体の合成：

(R)-2-メチル-4-boc-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ピピラジニル-5'-カルボン酸メチルエステル(化合物 8)

【化 3 8】



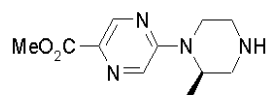
(R)-1-boc-メチルピペラジン(1 g、5.0 mmol)のDMF(20 mL)溶液に、5-クロロピラジン-2-カルボン酸メチルエステル(862 mg、5.0 mmol)およびNa₂CO₃(2.1 g、20.0 mmol)添加する。反応混合物をマイクロ波リアクターで140℃で3時間攪拌する。混合物をrtに冷却し、有機溶媒を真空で除去して、生成物を褐色固体として得る(1.7 g、定量的)。

MS (m/z, MH⁺)測定値337。

【 0 1 9 1 】

(R)-2-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ピピラジニル-5'-カルボン酸メチルエステル(化合物 9)

【化 3 9】



(R)-2-メチル-4-boc-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ピピラジニル-5'-カルボン酸メチルエステル(2 g、5.94 mmol)のMeOH(17 mL)溶液

に、HCl (ジオキサン中 4 M、4.5 mL、18 mmol) 添加する。反応混合物を 70 °C で 1 時間攪拌する。反応溶液を濃縮し、DCM に溶解し、有機層を Na₂CO₃ で洗浄して、pH 値を 8.0 に調節する。溶媒を減圧下で除去して、褐色油状物を得る (1.2 g、77 %)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.81 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.22 (d, J=13.1 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.21 (m, 2H), 3.17 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 1.35 (d, J=6.5 Hz, 3H)。

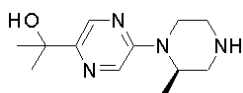
MS (m/z, MH⁺) 測定値 237。

【0192】

2-((R)-2-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピラジニル-5'-イル)-プロパン-2-オール(化合物 10)

10

【化 40】



(R)-2-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピラジニル-5'-カルボン酸メチルエステル (60 mg、0.24 mmol) の THF (3 mL) 溶液に、-78 °C で、MeMgBr (Et₂O 640 μl 中 3 M 溶液、1.9 mmol) 添加する。反応混合物を 0 °C で 2 時間攪拌する。反応混合物を飽和水性 NH₄Cl (3 mL) でクエンチする。さらに水を添加し、混合物を EtOAc で抽出する；有機層を NaHCO₃ で洗浄する。粗生成物をアセトニトリルの水溶液 (5% ~ 80% で 3% 1-プロパノール) を用いる HPLC で精製して、220 nm の波長検出で、所望の生成物を黄色油状物として得る (20 mg、35%)

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.30 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.40 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.98 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 2.65 (m, 1H), 1.40 (s, 6H), 1.13 (d, J=6.6 Hz, 3H)。

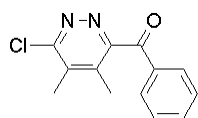
MS (m/z, MH⁺) 測定値 237。

【0193】

(6-クロロ-4,5-ジメチル-ピリダジン-3-イル)-フェニル-メタノン(化合物 11)

30

【化 41】



3,6-ジクロロ-4,5-ジメチル-ピリダジン (1.00 g、5.65 mmol) およびフェニルアセトニトリル (652 mL、5.65 mmol) をトルエン (17.5 mL) に冷却し、0 °C に冷却し、NaHMDS (5.65 mL、THF 中 2 M、11.3 mmol) 添加する。反応混合物を 16 時間攪拌し、0 °C から rt までゆっくり温めた。混合物を開放空気で、さらに 24 時間激しく攪拌した。混合物を水性 NaHCO₃ 溶液の添加によりクエンチし、層を分離し、水性相を DCM で抽出する。合わせた有機相を濃縮して、表題化合物を褐色固体として得る (1.4 g、定量的)。

40

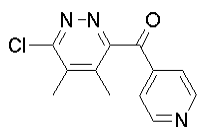
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.82 (m, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.40 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.28 (s, 3H)。

MS (m/z, MH⁺) 測定値 247.4。

【0194】

(6-クロロ-4,5-ジメチル-ピリダジン-3-イル)-ピリジン-4-イル-メタノン(化合物 12)

【化 4 2】



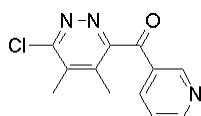
以下に記載する方法に従い、3,6-ジクロロ-4,5-ジメチル-ピリダジン(1.00 g、5.65 mmol)および4-ピリジルアセトニトリルヒドロクロライド(1.05 g、6.79 mmol)により表題化合物を白色固体として得る(822 mg、59%)。

【0195】

(6-クロロ-4,5-ジメチル-ピリダジン-3-イル)-ピリジン-3-イル-メタノン(化合物13)

10

【化 4 3】



3,6-ジクロロ-4,5-ジメチル-ピリダジン(1.00 g、5.65 mmol)を、オープン乾燥した、250 mL 丸底フラスコに N_2 下に入れ、THF(50 mL)およびピリジン-3-イル-アセトニトリル(800 mg、7.68 mmol)を入れる。反応を30分間 N_2 流により脱気する。 $NaHMDS$ (14.13 mL、1.0 M、14.13 mmol)を添加し、反応を16時間攪拌する。反応混合物をビーカーに移し、開放雰囲気下で数時間激しく攪拌する。反応を飽和重炭酸ナトリウム溶液でクエンチし、有機物をジクロロメタンで抽出する。合わせた有機層を塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮する。粗物質をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(0-20%メタノールの CH_2Cl_2 溶液)で精製して、表題化合物を得る(1.3 g、93%)。

20

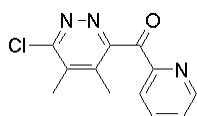
^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ = 8.97 (s, 1H), 8.80 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.60-7.64 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.33 (s, 3H)。

【0196】

(6-クロロ-4,5-ジメチル-ピリダジン-3-イル)-ピリジン-2-イル-メタノン(化合物14)

30

【化 4 4】



3,6-ジクロロ-4,5-ジメチル-ピリダジン(1.00 g、5.65 mmol)を、乾燥250 mL 丸底フラスコに、 N_2 下入れ、THF(50 mL)およびピリジン-2-イル-アセトニトリル(800 mg、7.68 mmol)を入れる。反応を30分間脱気する。 $NaHMDS$ (1.0 M、14.13 mL、14.13 mmol)を添加し、反応を一夜攪拌する。反応混合物をビーカーに移し、数時間、空気下で激しく攪拌する。反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液でクエンチする。有機物をジクロロメタンで抽出する。合わせた有機層を塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮する。粗物質をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(0-20%メタノールの CH_2Cl_2 溶液)で精製して、表題化合物を得る(616 mg、44%)。

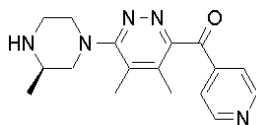
40

^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ = 8.68 (m, 1H), 8.26 (m, 1H), 8.16 (m, 1H), 7.76 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.21 (s, 3H)。

【0197】

[4,5-ジメチル-6-((R)-3-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピリダジン-3-イル]-ピリジン-4-イル-メタノン(化合物15)

【化 4 5】

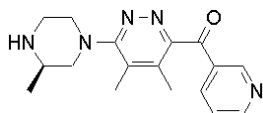


以下に記載する方法に従い、(6-クロロ-4,5-ジメチル-ピリダジン-3-イル)-ピリダジン-4-イル-メタノン(750mg、3.03mmol)および(R)-2-メチル-ピペラジン(364mg、3.63mmol)から、表題化合物をベージュ色固体として得る(778mg、83%)。

【0198】

[4,5-ジメチル-6-((R)-3-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピリダジン-3-イル]-ピリジン-3-イル-メタノン(化合物16)

【化 4 6】



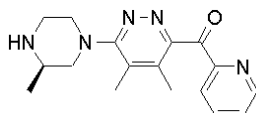
(6-クロロ-4,5-ジメチル-ピリダジン-3-イル)-ピリジン-3-イル-メタノン(1.2g、4.84mmol)および(R)-2-メチル-ピペラジン(485mg、4.84mmol)を、マイクロ波バイアルに入れ、NMP(17mL)およびトリエチルアミン(2.01mL、14.49mmol)を入れる。バイアルを密閉し、170℃で30分間マイクロ波で照射する。粗物質を直接シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(0-20%メタノールのCH₂Cl₂溶液)で精製する。得られた油状物をCH₂Cl₂およびヘプタンと共沸蒸留して、表題化合物を粉末として得る(1350mg、90%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.56 (br s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.84-8.86 (m, 1H), 8.21-8.24 (m, 1H), 7.60-7.63 (m, 1H), 3.72 (s, 1H), 3.69 (s, 1H), 3.45-3.50 (m, 1H), 3.26-3.31 (m, 4H), 2.30 (s, 6H), 1.32 (d, J=6.5Hz, 3H)。

【0199】

[4,5-ジメチル-6-((R)-3-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピリダジン-3-イル]-ピリジン-2-イル-メタノン(化合物17)

【化 4 7】



(6-クロロ-4,5-ジメチル-ピリダジン-3-イル)-ピリジン-2-イル-メタノン(550mg、2.22mmol)、(R)-2-メチル-ピペラジン(320mg、3.20mmol)をマイクロ波バイアルに入れ、NMP(6mL)およびトリエチルアミン(0.92mL、6.66mmol)を入れる。バイアルを密閉し、180℃で1時間マイクロ波で照射する。粗物質を直接シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(20-70%メタノールのCH₂Cl₂溶液)で精製して、表題化合物を得る(671mg、97%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.57 (br s, 1H), 8.66 (d, J=5.0Hz, 1H), 8.10-8.17 (m, 2H), 7.69-7.73 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.45-3.50 (m, 1H), 3.12-3.33 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.32 (d, J=6.5Hz, 3H)。

【0200】

4,5-ジメチル-3-((R)-3-メチル-ピペラジン-1-イル)-6-ピリジン-4-イルメチル-ピリダジン(化合物18)

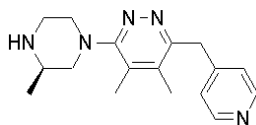
10

20

30

40

【化 4 8】

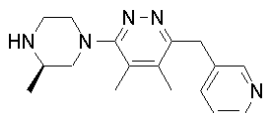


以下に記載する方法に従い、4,5-ジメチル-6-((R)-3-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピリダジン-3-イル]-ピリジン-4-イル-メタノン(550mg、1.77mmol)、ヒドラジン-水和物(0.43mL、8.84mmol)、およびKOHペレット(495mg、8.82mmol)から、表題化合物を得る(372mg、71%)。

【0201】

4,5-ジメチル-3-((R)-3-メチル-ピペラジン-1-イル)-6-ピリジン-3-イル-メチル-ピリダジン(化合物19)

【化 4 9】



4,5-ジメチル-6-((R)-3-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピリダジン-3-イル]-ピリジン-3-イル-メタノン(1300mg、4.17mmol)、ヒドラジン-水和物(1045mg、20.88mmol)、KOHペレット(1171.4mg、20.88mmol)、およびジエチレングリコール(26mL)を丸底フラスコに入れ、反応を190℃で4時間加熱する。反応混合物を室温に至らせ、水に注ぐ。有機物をジクロロメタンで抽出する。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮する。粗物質をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(50/40/10 CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH)で精製して、表題化合物を得る(1.17g、94%)。

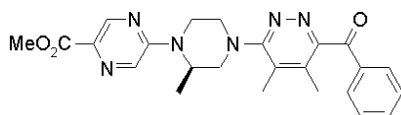
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.47 (s, 1H), 8.41-8.42 (m, 1H), 7.54-7.56 (m, 1H), 7.29-7.32 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.12 (br s, 1H), 3.17-3.22 (m, 3H), 2.72-2.94 (m, 4H), 2.17 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 0.99 (d, J=6.0Hz, 3H)。

【0202】

実施例45-55の合成。

実施例45：(R)-4-(6-ベンゾイル-4,5-ジメチル-ピリダジン-3-イル)-2-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピラジニル-5'-カルボン酸メチルエステル

【化 5 0】



(R)-2-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ(hydro)-2H-[1,2]ビピラジニル-5'-カルボン酸メチルエステル(100mg、0.403mmol)のDMF(5mL)溶液に、(6-クロロ-4,5-ジメチル-ピリダジン-3-イル)-フェニル-メタノン(100mg、0.402mmol)および炭酸ナトリウム(170.7mg、1.61mmol)を添加し、反応混合物をマイクロ波リアクターで4時間、180℃加熱する。反応混合物をDCM(25mL)で希釈し、NaHCO₃および水で洗浄する。有機溶媒を抽出し、減圧下除去する。粗生成物をアセトニトリルの水溶液(20%~100%と3%1-プロパノール)を用いるHPLCで精製し、220nm波長検出で、所望の生成物を灰白色粉末として回収した(58mg、32%)。

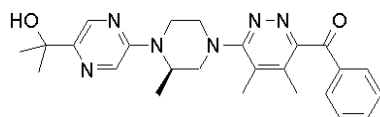
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.65 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.48-7.65 (m, 5H), 4.39 (d, J=13.1Hz, 1H), 3.54 (d, J=12.6Hz, 1H), 3.29 (m, 2H), 3.17 (m, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.30 (s, 3H)。

HR MS(m/z, MH⁺)測定値446.5098, 計算値446.5104。

【0203】

実施例46: (6-{(R)-4-[4-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-フェニル]-3-メチル-ピペラジン-1-イル}-4,5-ジメチル-ピリダジン-3-イル)-フェニル-メタノン

【化51】



10

(6-クロロ-4,5-ジメチル-ピリダジン-3-イル)-フェニル-メタノン(50mg、0.20mmol)のDMF(3mL)溶液に、2-[4-(R)-2-メチル-ピペラジン-1-イル]-フェニル]-プロパン-2-オール(47.4mg、0.20mmol)および炭酸ナトリウム(86.2mg、0.81mmol)を添加し、反応混合物をマイクロ波リアクターで4時間、180℃加熱した。反応混合物をDCM(15mL)で希釈し、NaHCO₃および水で洗浄する。有機溶媒を抽出し、減圧下除去する。粗生成物をACNの水溶液(20%~100%と3%1-プロパノール)で精製して、220nmのUV検出により、所望の生成物を灰白色粉末として得る(25mg、28%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.42 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.61-7.89 (m, 5H), 4.77 (m, 1H), 4.25 (d, J=12.6Hz, 1H), 3.75 (d, J=12.6Hz, 1H), 3.65 (d, J=12.6Hz, 1H), 3.29 (m, 2H), 3.11 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.47 (s, 6H), 1.35 (d, J=6.6Hz, 3H)。

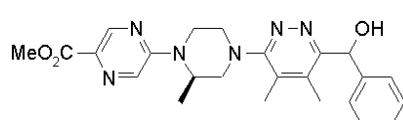
20

HR MS(m/z, MH⁺)測定値444.2256, 計算値444.2651。

【0204】

実施例47: (R)-4-[6-(ヒドロキシル-フェニル-メチル)-4,5-ジメチル-ピリダジン-3-イル]-2-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2]ビピラジニル-5'-カルボン酸メチルエステル

【化52】



30

(R)-4-(6-ベンゾイル-4,5-ジメチル-ピリダジン-3-イル)-2-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピラジニル-5'-カルボン酸メチルエステル(8mg、0.017mmol)のMeOH(2mL)溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(170μg、0.004mmol)を15分間添加し、反応混合物を室温で1時間攪拌する。反応混合物をDCMで希釈し、NaHCO₃および水で洗浄する。有機溶媒を分離し、溶媒を減圧下除去する。粗生成物の、アセトニトリルの水溶液(10%~100%と3%1-プロパノール)でのHPLC精製により、220nm波長検出で所望の生成物を灰白色粉末として得る。(6mg、79%)。

40

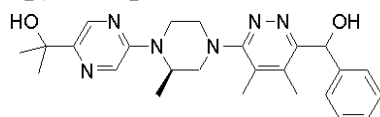
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.77 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.29-7.38 (m, 5H), 6.15 (s, 1H), 4.92 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.49-3.61 (m, 3H), 3.17-3.02 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.43 (d, J=6.6Hz, 3H)。

MS(m/z, MH⁺)測定値449。

【0205】

実施例48: 2-{(R)-4-[6-(ヒドロキシル(Hydroxyl)-フェニル-メチル)-4,5-ジメチル-ピリダジン-3-イル]-2-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2]ビピラジニル-5'-イル]-プロパン-2-オール

【化 5 3】



(R)-4-[6-(ヒドロキシルフェニルメチル)-4,5-ジメチルピリダジン-3-イル]-2-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2]ビピラジニル-5'-カルボン酸メチルエステル(15mg、0.032mmol)のTHF(2mL)溶液に、臭化メチルマグネシウム(32μl、0.095mmol)を-78℃で添加し、反応混合物を0℃で2時間攪拌する。反応混合物をDCMで希釈し、NH₄Clおよび水で洗浄する。有機溶媒を抽出により分離し、減圧下濃縮する。粗生成物のアセトニトリルの水溶液(10%~100%と3%1-プロパノール)を用いるHPLCでの精製によりm220nm波長検出で、
10

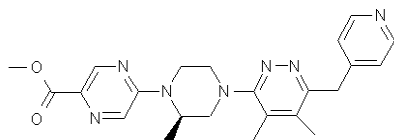
所望の生成物を灰白色粉末として得る(11mg、77%)。
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.27 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.29-7.34 (m, 5H), 5.88 (s, 1H), 4.67 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.52-3.31 (m, 3H), 3.19 (tt, J=3.5Hz, 12.7Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.57 (s, 6H), 1.40 (d, J=6.6 Hz, 3H)。

HR MS(m/z, MH⁺)測定値449.2649, 計算値444.2665。

【0206】

実施例49：(R)-4-(4,5-ジメチル-6-ピリジン-4-イルメチル-ピリダジン-3-イル)-2-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピラジニル-5'-カルボン酸メチルエステル
20

【化 5 4】

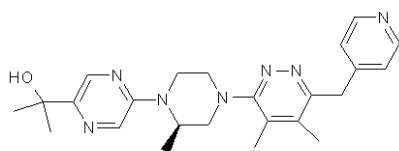


上記実施例46に従い、4,5-ジメチル-3-((R)-3-メチル-ピペラジン-1-イル)-6-ピリジン-4-イルメチル-ピリダジン(155mg、0.51mmol)および5-クロロピラジン-2-カルボン酸メチルエステル(99mg、0.56mmol)により表題化合物をオレンジ色油状物として得る(123mg、56%)。
30

【0207】

実施例50：2-[(R)-4-(4,5-ジメチル-6-ピリジン-4-イルメチル-ピリダジン-3-イル)-2-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピラジニル-5'-イル]-プロパン-2-オール
40

【化 5 5】



以下に記載する方法に従い、(R)-4-(4,5-ジメチル-6-ピリジン-4-イルメチル-ピリダジン-3-イル)-2-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピラジニル-5'-カルボン酸メチルエステル(110mg、0.25mmol)およびMgI(0.660mL、1.98mmol)により、表題化合物を黄色粉末として得る(40mg、37%)。

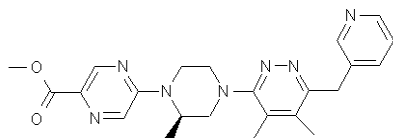
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.47 (d, J=5.5Hz, 2H), 8.36 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.21 (d, J=5.5Hz, 2H), 5.15 (s, 1H), 4.68 (br s, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.17 (d, J=12.5Hz, 1H), 3.21 - 3.59 (m, 3H), 3.07 (dd, J=12.5Hz, 3.5Hz, 1H), 2.89 - 3.00 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.42 (s, 6H), 1.28 (d, J=6.5Hz, 3H)。
50

HR MS(*m/z*, MH⁺)測定値434.2650, 計算値434.2668。

【0208】

実施例51: (R)-4-(4,5-ジメチル-6-ピリジン-3-イルメチル-ピリダジン-3-イル)-2-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピラジニル-5'-カルボン酸メチルエステル

【化56】



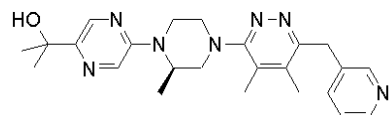
4,5-ジメチル-3-((R)-3-メチル-ピペラジン-1-イル)-6-ピリジン-3-イルメチル-ピリダジン(350mg, 1.18mmol)および5-クロロ-ピラジン-2-カルボン酸メチルエステル(243.7mg, 1.41mmol)をマイクロ波バイアルに入れ、NMP(7mL)およびトリエチルアミン(0.49mL, 3.54mmol)を入れる。バイアルを密閉し、145℃で30分間マイクロ波で照射する。粗物質を直接シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(0-20%メタノールのCH₂Cl₂溶液)で精製して、表題化合物を得る(30mg, 6%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.71 (s, 1H), 8.52 (d, J=6Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.57 (d, J= 8Hz, 1H), 7.30-7.33 (m, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.45 (d, J = 12Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.41-3.55 (m, 3H), 3.08 (m, 1H), 2.93-2.99 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.36 (d, J=7Hz, 3H)。

【0209】

実施例52: 2-[(R)-4-(4,5-ジメチル-6-ピリジン-3-イルメチル-ピリダジン-3-イル)-2-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピラジニル-5'-イル]-プロパン-2-オール

【化57】



(R)-4-(4,5-ジメチル-6-ピリジン-3-イルメチル-ピリダジン-3-イル)-2-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピラジニル-5'-カルボン酸メチルエステル(25mg, 0.058mmol)を、オープン乾燥した、丸底フラスコに、N₂下入れ、THF(0.6mL)を入れる。反応をドライアイス浴に15分間入れる。MeMgI(0.15mL, 3.0M, 0.461mmol)を滴下し、反応を-78℃で30分間攪拌する。反応を0℃に温め、30分間、または完全な変換が観察されるまで攪拌する。反応混合物を飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチする。有機物を酢酸エチルで抽出する。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮する。粗物質をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(2%CH₂Cl₂、98%(50/30/20 酢酸エチル/ヘプタン/MeOH))で精製して、表題化合物を得る(3.5mg, 14%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.49 (s, 1H), 8.42 (d, J= 6.7Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.57 (d, J= 7.9Hz, 1H), 7.32 (m, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.67 (s, br, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.17 (d, J= 12.5Hz, 1H), 3.51 (d, J= 12.5Hz, 1H), 3.34-3.42 (m, 2H), 3.07 (dd, J= 12.1Hz, 1H), 2.93-2.97 (dt, J=3.4 Hz, 12.5Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.43 (s, 6H), 1.28 (d, J= 6.5Hz, 3H)。

HR MS(*m/z*, MH⁺)測定値434.2663, 計算値434.2668。

【0210】

実施例53: (R)-4-(4,5-ジメチル-6-ピリジン-2-イルメチル-ピリダジン-3-イル)-2-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピラジニル-5'-カルボン酸メチルエステル

10

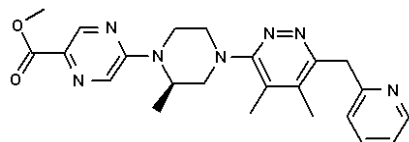
20

30

40

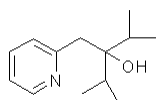
50

【化 5 8】



工程 1 : 2,4-ジメチル-3-ピリジン-2-イルメチル-ペンタン-3-オール(化合物 20)の製造

【化 5 9】



10

2-メチル-ピリジン(1.86 g、20 mmol)をTHF(20 mL)に溶解し、 -30°C に冷却する。tert-ブチルリチウム(11.8 mL、ペンタン中1.7 M、20 mmol)を溶液に滴下し、反応を30分間、 -30°C で撹拌する。2,4-ジメチル-ペンタン-3-オン(3.4 mL、24 mmol)を添加し、反応を室温に温め、2時間撹拌する。 H_2O (30 mL)を添加し、EtOAcで抽出する。合わせた有機物を塩水で洗浄し、真空中で濃縮する。残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/ヘプタン)で精製して、2,4-ジメチル-3-ピリジン-2-イルメチル-ペンタン-3-オールを得る(4.14 g、定量的)。

20

【0211】

工程 2 : (R)-4-(4,5-ジメチル-6-ピリジン-2-イルメチル-ピリダジン-3-イル)-2-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピラジニル-5'-カルボン酸メチルエステル(実施例 53)

(R)-4-(6-クロロ-4,5-ジメチル-ピリダジン-3-イル)-2-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピラジニル-5'-カルボン酸メチルエステル(250 mg、0.663 mmol)を2,4-ジメチル-3-ピリジン-2-イルメチル-ペンタン-3-オール(114.6 mg、0.553 mmol)、炭酸セシウム(216.2 mg、0.664 mmol)、パラジウムトリフレート(6.2 mg、0.028 mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン(15.5 mg、0.055)、およびトルエン(2 mL)と合わせる。反応混合物を 110°C で65時間加熱し、10%変換に到達させる。 H_2O を添加し、EtOAcで抽出する。合わせた有機物を真空中で濃縮する。残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(MeOH/ CH_2Cl_2)で精製して、表題化合物を得る(13 mg、5.4%)。

30

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 8.71 (d, $J=1.3\text{Hz}$, 1H), 8.46 - 8.43 (m, 1H), 8.41 (d, $J=1.3\text{Hz}$, 1H), 7.71 (td, $J=7.7\text{Hz}$, 1.8Hz, 1H), 7.27 - 7.18 (m, 2H), 4.86 (br s, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.48 - 4.38 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.59 - 3.38 (m, 3H), 3.08 (dd, $J=12.6\text{Hz}$, 3.7Hz, 1H), 2.95 (td, $J=12.2\text{Hz}$, 3.2Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.36 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H)。

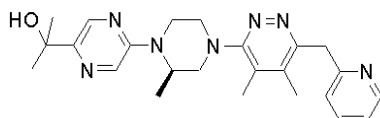
HR MS(m/z , MH^+)測定値434.2236, 計算値434.2304。

40

【0212】

実施例 54 : 2-[(R)-4-(4,5-ジメチル-6-ピリジン-2-イルメチル-ピリダジン-3-イル)-2-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピラジニル-5'-イル]-プロパン-2-オール

【化 6 0】



実施例 54 を、実施例 53 から実施例 52 に記載した MeMgI により製造する。

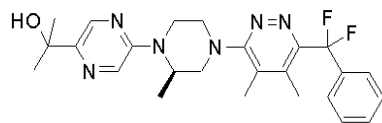
50

HR MS(m/z , MH^+)測定値434.2666, 計算値434.2668。

【0213】

実施例55：2-[(R)-4-[6-(ジフルオロフェニルメチル)-4,5-ジメチル-ピリダジン-3-イル]-2-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']-ビピラジニル-5'-イル]-プロパン-2-オール

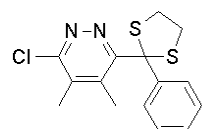
【化61】



10

工程1：3-クロロ-4,5-ジメチル-6-(2-フェニル-[1,3]ジチオラン-2-イル)-ピリダジン(化合物21)

【化62】



(6-クロロ-4,5-ジメチル-ピリダジン-3-イル)-フェニルメタノン(300 mg、1.22 mmol)のDCM溶液に、1,2-エタンジチオール(0.408 ml、4.86 mmol)および $BF_3 \cdot OEt_2$ (0.154 ml、1.216 mmol)を0℃で窒素雰囲気下に添加する。反応混合物を室温で16時間攪拌する。反応に $BF_3 \cdot OEt_2$ (0.154 ml、1.216 mmol)および1,2-エタンジチオール(0.408 ml、4.86 mmol)を添加し、40℃で6時間で加熱した。反応を飽和 $NaHCO_3$ で0℃でクエンチし、有機相を塩水で洗浄する。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、黄色固体を得る。残留物をシリカゲルに載せ、20-80% $EtOAc$ ：ヘプタンで溶出するフラッシュクロマトグラフィーで精製する。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、濃縮して、白色固体を得る(280mg, 73%)。

20

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.54-7.53 (m, 2H), 7.28-7.22 (m, 3H), 3.46-3.34 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 1.94 (s, 3H)。

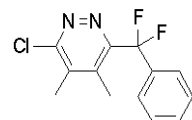
MS(m/z , MH^+)測定値323.0, 計算値322.88。

30

【0214】

工程2：3-クロロ-6-(ジフルオロフェニルメチル)-4,5-ジメチル-ピリダジン(化合物22)

【化63】



NBS(49.6 mg、0.279 mmol)のDCM(1 mL)溶液に、DAST(0.147 ml、1.115 mmol)添加する。反応混合物を0℃に冷却し、3-クロロ-4,5-ジメチル-6-(2-フェニル-[1,3]ジチオラン-2-イル)-ピリダジン(90 mg、0.279 mmol)を添加する。混合物を室温で3時間攪拌する。さらに2当量のDAST(73.7 μ L、0.558 mmol)を添加し、混合物をさらに2時間攪拌する。反応混合物を飽和 $NaHCO_3$ で0℃でクエンチする。水性層をDCMで洗浄し、合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮して、粗混合物を得る。残留物をシリカゲルに載せ、15-45% $EtOAc$ ：ヘプタンで溶出するフラッシュクロマトグラフィーで精製する。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、濃縮して、黄色油状物を得る(15mg, 20%)。

40

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.54-7.52 (m, 2H), 7.47-7.43 (m, 3H), 2.42-2.41 (m, 6H)。

^{19}F NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = -89.9。

50

MS(m/z, MH⁺)測定値269.2, 計算値269.06

【0215】

工程3: 2-{(R)-4-[6-(ジフルオロフェニルメチル)-4,5-ジメチルピリダジン-3-イル]-2-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ピピラジニル-5'-イル}-プロパン-2-オール(実施例55)

実施例55を、実施例46に記載の通りに化合物10および22から製造する。

【0216】

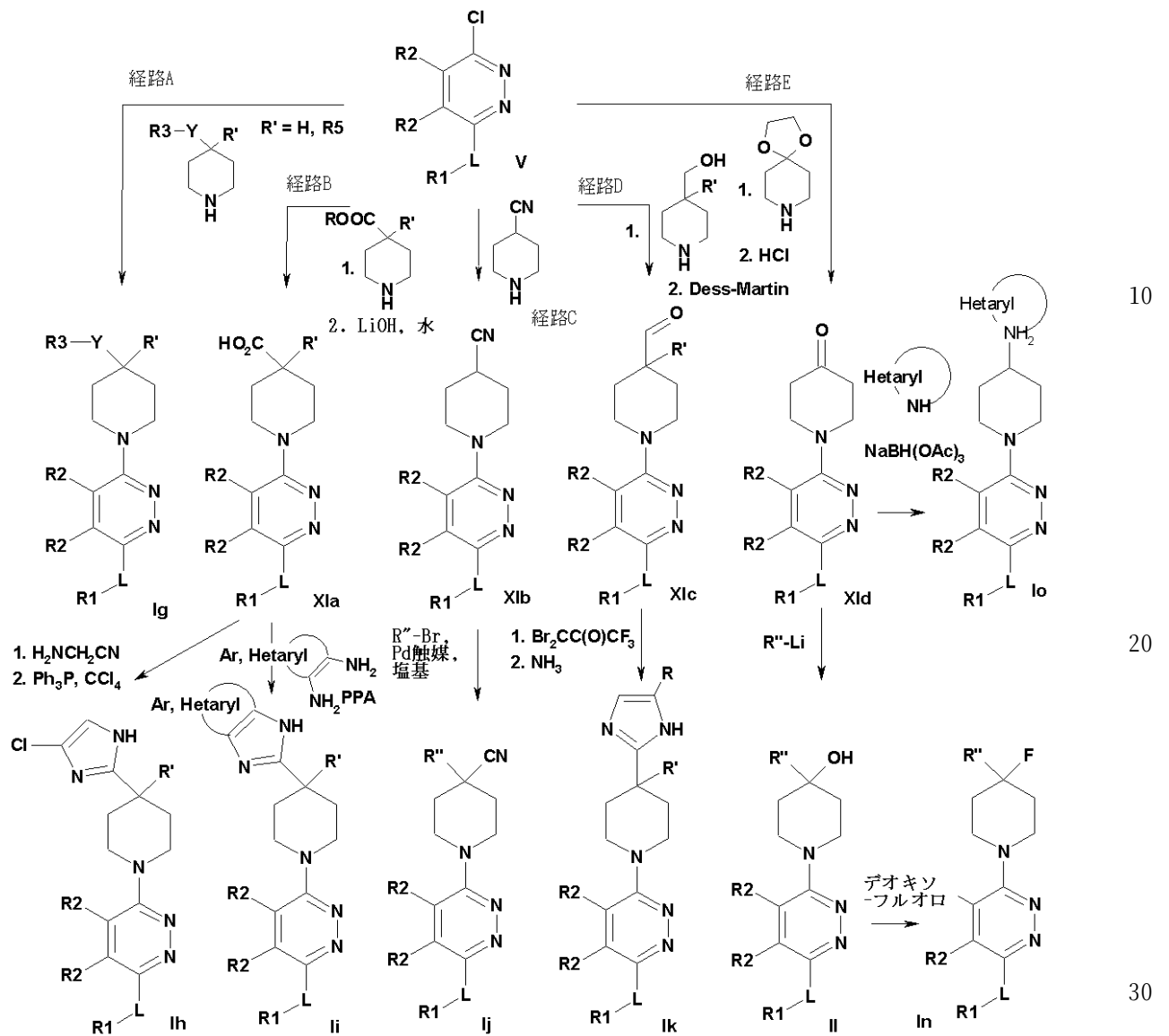
ピペリジン-1-イル-ピリダジン類

スキーム5に記載する通り、ピペリジン-1-イル-ピリダジン類は多数の経路により製造できる。経路Aによると、官能化ピペリジン類を中間体Vと反応して、実施例Igを得ることができる。実施例IhおよびIiを経路Bにより製造できる。Vと4-ピペリジニルカルボン酸エステルの反応により、エステル加水分解後に、中間体XIaを得て、それをイミダゾール置換実施例Ihと反応するか、またはオルトージアニリン類と縮合して、実施例Iiを得てよい。経路Cは、中間体Vと4-シアノピペリジンを反応させ、XIbとR^{''}-BrのPd触媒反応により実施例Ijをもたらす。さらにイミダゾール置換実施例Ikを、中間体XIc(アンモニアおよびケトアルデヒド前駆体存在下の縮合反応により)と反応させることにより製造でき、それを4-ヒドロキシメチル-ピペリジン類とVの反応と続くアルコール官能基の酸化に利用できる(経路D)。経路Eは、ケトン類XI dを提供し、それはR^{''}-Liのようなメタロー有機試薬の親電子物質として作用し、第三級アルコール実施例Ilを提供できる。ヒドロキシ基のフッ素化試薬、例えばDeoxofluorでの変換により、別の実施例Inを得る。ケトン類XI dは、アミン類および例えば還元剤としてのNaBH(OAc)₃を用いる還元的アミノ化反応に使用し、実施例Ioを得ることができる。

10

20

【化 6 4】



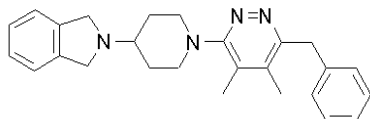
スキーム 5

【 0 2 1 7 】

経路 A による実施例 56 の合成：

実施例 56：2-[1-(6-ベンジル-4,5-ジメチル-ピリダジン-3-イル)-ピペリジン-4-イル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール

【化 6 5】



工程 1：8-(6-ベンジル-4,5-ジメチル-ピリダジン-3-イル)-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン(化合物 23)

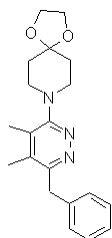
10

20

30

40

【化 6 6】



化合物 23 を、3-ベンジル-6-クロロ-4,5-ジメチルピリダジンおよび 1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカンから化合物 3 について記載した方法に準じて製造する。

10

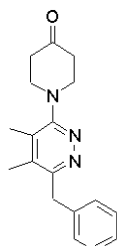
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 1.89 (4H, m), 2.08 (3H, s), 2.17 (3H, s), 3.33 (4H, m), 4.00 (4H, s), 4.29 (2H, s), 7.22 (5H, m)。

MS(m/z, MH⁺)測定値340.4。

【0218】

工程 2 : 1-(6-ベンジル-4,5-ジメチル-ピリダジン-3-イル)-ピペリジン-4-オン(化合物 24)

【化 6 7】



20

化合物 23 (917 mg、2.46 mmol) のアセトン (50 mL) 溶液に、塩酸 (1.2 N、20 mL) を添加する。混合物を 46 時間攪拌し、飽和重炭酸ナトリウムで処理してわずかに塩基性とし、酢酸エチル (3 x) で抽出する。有機抽出物を塩水で洗浄し、乾燥させて、油状物を得て、それをシリカゲルクロマトグラフィー (40% 酢酸エチルのヘプタン溶液) での精製により、純粋 24 を粘性油状物として得る (565 mg、78%)。

30

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 2.1 (3H, s), 2.2 (3H, s), 2.7 (4H, m), 3.6 (4H, m), 4.3 (2H, s), 7.3 (5H, m)。

HR MS(m/z, MH⁺)測定値296.1763。

【0219】

工程 3 : 2-[1-(6-ベンジル-4,5-ジメチル-ピリダジン-3-イル)-ピペリジン-4-イル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール(実施例 56)

ケトン 24 (43 mg、0.15 mmol) の無水 THF / CH_2Cl_2 (1.5 ml / 1.5 mL) に、イソインドリン (25 μL 、0.22 mmol) および氷酢酸 (acidic acid) (3 μL) およびトリアセトキシル水素化ホウ素ナトリウム (98 mg、0.44 mmol) を添加する。混合物を 2 時間攪拌し、飽和重炭酸ナトリウムでクエンチし、 CH_2Cl_2 で抽出する。有機相を乾燥させ、回転蒸発させ、HPLC 精製 (アセト (aeto) ニトリル-水-0.1% TFA) して、表題化合物を TFA 塩として得た (67 mg、89%)。

40

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 2.2 (4H, m), 2.3 (3H, s), 2.4 (3H, s), 3.2 (2H, m), 3.6 (1H, m), 3.8 (2H, m), 4.5 (4H, bs), 5.1 (2H, bs), 7.3 (9H, m)。

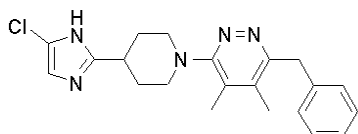
HR MS(m/z, MH⁺)測定値399.2547。

【0220】

経路 B による実施例 57-59 の合成：

実施例 57 : 3-ベンジル-6-[4-(5-クロロ-1H-イミダゾール-2-イル)-ピペリジン-1-イル]-4,5-ジメチル-ピリダジン

【化 6 8】



工程 1 : 1-(6-ベンジル-4,5-ジメチル-ピリダジン-3-イル)-ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル(化合物 25)

3-ベンジル-6-クロロ-4,5-ジメチル-ピリダジン(1.0 g、4.31 mmol)の NMP(10 mL)溶液に、ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル(2.0 g、12.9 mmol)および DIPEA(3.7 mL、21.6 mmol)を添加する。混合物をマイクロ波で 210 °C で 1.5 時間加熱する。混合物を 80 °C で回転蒸発により濃縮する。粗生成物を HPLC(CH₃CN/H₂O: 22%~45%と 0.1% TFA)で精製して、1-(6-ベンジル-4,5-ジメチル-ピリダジン-3-イル)-ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステルを得る(0.94 g、61%)。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 1.28 (3H, t), 1.90 (2H, q), 2.07 (2H, d), 2.23 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.54 (1H, m), 3.03 (2H, t), 3.57 (2H, d), 4.17 (2H, q), 4.50 (2H, s), 7.19 (2H, d), 7.24 (1H, d), 7.29 (2H, t)。

HR MS(m/z, MH⁺)測定値354.2179。

【0221】

工程 2 : 1-(6-ベンジル-4,5-ジメチル-ピリダジン-3-イル)-ピペリジン-4-カルボン酸(化合物 26)

1-(6-ベンジル-4,5-ジメチル-ピリダジン-3-イル)-ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル(0.88 g、2.5 mmol)の EtOH(8 mL)溶液に、水酸化ナトリウム(0.8 g、20.1 mmol)の H₂O(8 mL)溶液を添加する。25 °C で 2 時間攪拌後、混合物を濃縮し、CH₂Cl₂(2×10 mL)で抽出して、不純物を除去する。水性層を 1 N HCl で pH~5 に酸性化し、CH₂Cl₂(6×20 mL)で抽出する。合わせた有機溶液を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、1-(6-ベンジル-4,5-ジメチル-ピリダジン-3-イル)-ピペリジン-4-カルボン酸を得る(0.68 g、83%)。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 1.92 (2H, q), 2.08 (2H, d), 2.25 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.64 (1H, m), 3.11 (2H, t), 3.60 (2H, d), 4.49 (2H, s), 7.20 (2H, d), 7.26 (1H, t), 7.31 (2H, t)。

HR MS(m/z, MH⁺)測定値326.1870。

【0222】

工程 3 : 1-(6-ベンジル-4,5-ジメチル-ピリダジン-3-イル)-ピペリジン-4-カルボン酸シアノメチル-アミド(化合物 27)

1-(6-ベンジル-4,5-ジメチル-ピリダジン-3-イル)-ピペリジン-4-カルボン酸(350 mg、1.08 mmol)の DMF(10 mL)溶液に、DIPEA(0.94 mL、5.4 mmol)および HATU(490 mg、1.29 mmol)を添加する。25 °C で攪拌後、アミノアセトニトリルヒドロクロライド(119 mg、1.29 mmol)を添加する。混合物を 2 時間攪拌し、EtOAc(20 mL)で希釈し、H₂O(3×10 mL)で洗浄する。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮する。粗生成物をクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/MeOH: 97%/3%)で精製して、1-(6-ベンジル-4,5-ジメチル-ピリダジン-3-イル)-ピペリジン-4-カルボン酸シアノメチル-アミドを得る(280 mg、72%)。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 1.97 (4H, m), 2.25 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.58 (1H, m), 3.07 (2H, t), 3.67 (2H, d), 4.12 (2H, d), 4.44 (2H, s), 7.14 (2H, d), 7.31 (3H, m)。

MS(m/z, MH⁺)測定値364.3。

【0223】

工程 4 : 3-ベンジル-6-[4-(5-クロロ-1H-イミダゾール-2-イル)-ピペ

リジン-1-イル]-4,5-ジメチル-ピリダジン(実施例57)

1-(6-ベンジル-4,5-ジメチル-ピリダジン-3-イル)-ピペリジン-4-カルボン酸シアノメチル-アミド(20mg、0.055mmol)およびトリフェニルホスフィンのアセトニトリル(1mL)溶液に、25℃で四塩化炭素(42mg、0.28mmol)を添加する。50℃で3時間攪拌後、混合物を濃縮し、CH₂Cl₂(10mL)で希釈し、水酸化ナトリウム(2mL、1N)およびH₂O(2mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮する。粗生成物をHPLC(CH₃CN/H₂O:22%~45%と0.1%TFA)で精製して、3-ベンジル-6-[4-(5-クロロ-1H-イミダゾール-2-イル)-ピペリジン-1-イル]-4,5-ジメチル-ピリダジンを得る(11.8mg、56%)。

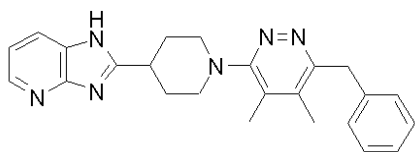
¹H-NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ = 2.09 (2H, m), 2.20 (2H, d), 2.35 (3H, s), 2.50 (3H, s), 3.20 (3H, m), 3.87 (2H, d), 4.46 (2H, s), 7.25 (2H, d), 7.34 (1H, t), 7.35 (1H, s), 7.39 (2H, t)。

HR MS(m/z, MH⁺) 計算値382.1794。

【0224】

実施例58: 2-[1-(6-ベンジル-4,5-ジメチル-ピリダジン-3-イル)-ピペリジン-4-イル]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

【化69】



1-(6-ベンジル-4,5-ジメチル-ピリダジン-3-イル)-ピペリジン-4-カルボン酸(化合物26、50mg、0.15mmol)および2,3-ジアミノピリジン(33mg、0.30mmol)のCH₂Cl₂(0.5mL)溶液に、ポリリン酸(1mL)を添加する。混合物を濃縮して、CH₂Cl₂を除去する。150℃で1.5時間攪拌後、混合物を25℃に冷却し、水(10mL)で希釈し、水酸化ナトリウムの10%水性溶液でpH~8に塩基性化する。水性溶液をCH₂Cl₂(5×15mL)で抽出する。合わせた有機層を濃縮し、HPLC(CH₃CN/H₂O:22%~45%と0.1%TFA)で精製して、2-[1-(6-ベンジル-4,5-ジメチル-ピリダジン-3-イル)-ピペリジン-4-イル]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンを得る(33.8mg、55%)。

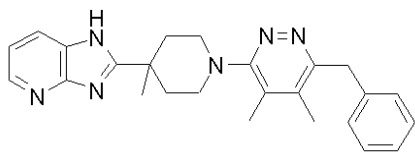
¹H-NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ = 2.28 (2H, qd), 2.36 (3H, s), 2.38 (2H, dd), 2.53 (3H, s), 3.29 (2H, t), 3.56 (1H, m), 3.93 (2H, d), 4.48 (2H, s), 7.25 (2H, d), 7.32 (1H, t), 7.39 (2H, t), 7.70 (1H, dd), 8.46 (1H, d), 8.62 (1H, d)。

HR MS(m/z, MH⁺)測定値399.2294。

【0225】

実施例59: 2-[1-(6-ベンジル-4,5-ジメチル-ピリダジン-3-イル)-4-メチル-ピペリジン-4-イル]-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン

【化70】



工程1: 1-(6-ベンジル(NenzyI)-4,5-ジメチル-ピリダジン-3-イル)-4-メチル-ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル(化合物28)

3-ベンジル-6-クロロ-4,5-ジメチル-ピリダジン(1.0g、4.3mmol)のNMP(10mL)溶液に、4-メチル-ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル(2.0g、8.6mmol)およびDIEA(3.7mL、21.6mmol)を添加する。混合物をマイクロ波で210℃で1.5時間加熱する。混合物を80℃で回転蒸発により濃縮する。粗生成物

10

20

30

40

50

をHPLC(CH₃CN/H₂O:22%~45%と0.1%TFA)で精製して、1-(6-ベンジル-4,5-ジメチル-ピリダジン-3-イル)-4-メチル-ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステルを得る(0.64g、41%)。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 1.27 (3H, s), 1.29 (3H, t), 1.62 (2H, t), 2.24 (3H, s), 2.27 (2H, d), 2.34 (3H, s), 3.13 (2H, t), 3.47 (2H, d), 4.20 (2H, q), 4.42 (2H, s), 7.11 (2H, d), 7.28 (3H, m)。

HR MS(m/z, MH⁺)測定値368.2335。

【0226】

工程2: 1-(6-ベンジル-4,5-ジメチル-ピリダジン-3-イル)-4-メチル-ピペリジン-4-カルボン酸(化合物29)

10

1-(6-ベンジル-4,5-ジメチル-ピリダジン-3-イル)-4-メチル-ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル(0.60g、1.6mmol)のEtOH(5mL)溶液に、水酸化ナトリウム(0.5g、13.2mmol)のH₂O(5mL)溶液を添加する。25℃で2時間攪拌後、混合物を濃縮し、CH₂Cl₂(2×10mL)で抽出して、不純物を除去する。水性層を1N HClでpH~5に酸性化し、CH₂Cl₂(6×20mL)で抽出する。合わせた有機溶液をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、1-(6-ベンジル-4,5-ジメチル-ピリダジン-3-イル)-4-メチル-ピペリジン-4-カルボン酸を得る(0.49g、89%)。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 1.33 (3H, s), 1.60 (2H, t), 2.13 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.31 (2H, d), 3.17 (2H, t), 3.38 (2H, d), 4.42 (2H, s), 7.21 (2H, d), 7.27 (3H, t)。

20

HR MS(m/z, MH⁺)測定値340.2028。

【0227】

工程3: 2-[1-(6-ベンジル-4,5-ジメチル-ピリダジン-3-イル)-4-メチル-ピペリジン-4-イル]-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン(実施例59)

1-(6-ベンジル-4,5-ジメチル-ピリダジン-3-イル)-4-メチル-ピペリジン-4-カルボン酸(50mg、0.15mmol)および2,3-ジアミノピリジン(32mg、0.29mmol)のCH₂Cl₂(0.5mL)溶液に、ポリリン酸(1mL)を添加する。混合物を濃縮して、CH₂Cl₂を除去する。150℃で3.5時間攪拌後、混合物を25℃に冷却し、水(3mL)で希釈し、水酸化ナトリウムの10%水性溶液でpH~8に塩基性化する。水性is CH₂Cl₂(3×10mL)で抽出する。合わせた有機層を濃縮し、HPLC(CH₃CN/H₂O:15%~40%と0.1%TFA)で精製して、2-[1-(6-ベンジル-4,5-ジメチル-ピリダジン-3-イル)-4-メチル-ピペリジン-4-イル]-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジンを得る(21mg, 27%)。

30

¹H-NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ = 1.60 (3H, s), 2.15 (2H, t), 2.34 (3H, s), 2.49 (3H, s), 2.65 (2H, d), 3.35 (2H, d), 3.65 (2H, d), 4.43 (2H, s), 7.22 (2H, d), 7.31 (1H, t), 7.37 (2H, t), 8.12 (1H, d), 8.56 (1H, d), 9.23 (1H, s)。

HR MS(m/z, MH⁺)測定値413.2446。

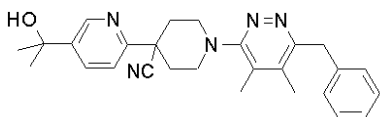
【0228】

経路Cによる実施例60の合成:

40

実施例60: 1'-(6-ベンジル-4,5-ジメチル-ピリダジン-3-イル)-5-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-2',3',5',6'-テトラヒドロ-1'H-[2,4']ビピリジニル-4'-カルボニトリル

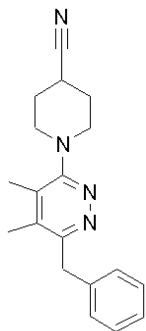
【化71】



工程1: 1-(6-ベンジル-4,5-ジメチル-ピリダジン-3-イル)-ピペリジン-4-カルボニトリル(化合物30)

50

【化 7 2】



10

化合物 30 を、化合物 3 について記載した方法に準じて化合物 10 およびピペリジン-4-カルボニトリルから製造する。

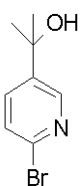
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 2.0-2.2 (4H, m), 2.1 (3H, s), 2.2 (3H, s), 2.8 (1H, m), 3.1 (2H, m), 3.4 (2H, m), 4.3 (2H, s), 7.2 (5H, m)。

HR MS(m/z , MH^+)測定値307.1930。

【0 2 2 9】

工程 2 : 2-(6-ブロモ-ピリジン-3-イル)-プロパン-2-オール(化合物 31)

【化 7 3】



20

2-ブロモ-5-ヨード-ピリジン(2.974 g、10.2 mmol)の THF (15 mL) およびエーテル(20 mL)の混合物中の溶液に、 -78°C で n -ブチルリチウム(ヘキサン中 2.5 M、4 L、10.2 mmol)を滴下する。混合物を -78°C で30分間攪拌し、アセトン(無水、0.749 μL 、10.2 mmol)を滴下する。混合物を -50°C まで1.5時間にわたりゆっくり温め、飽和塩化アンモニウムでクエンチし、酢酸エチルで抽出する。有機相を分離し、乾燥させ、回転蒸発させる。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(10-20%酢酸エチルのヘプタン溶液)で精製して、表題化合物を白色固体として得る(1.40 g、64%)。

30

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 1.60 (6H, s), 1.96 (1H, s), 7.45 (1H, d, J = 8 Hz), 7.70 (1H, dd, J = 4, 8 Hz), 8.47 (1H, s)。

HR MS(m/z , MH^+)測定値216.0034。

【0 2 3 0】

工程 3 : 1'-(6-ベンジル-4,5-ジメチル-ピリダジン-3-イル)-5-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-2',3',5',6'-テトラヒドロ-1'H-[2,4'-]ビピリジニル-4'-カルボニトリル(実施例 60)

化合物 30 (122 mg、0.398 mmol) および化合物 31 (103 mg、0.478 mmol) の無水トルエン(3 mL)中の混合物に、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (18 mg、0.020 mmol)を添加する。混合物を窒素で7分間泡立たせ、それにトリ- t -ブチルホスフィン(トルエン中 1.0 M、40 μL 、0.040 mmol)およびリチウムヘキサメチルジシラジド(トルエン中 1.0 M、0.995 μL 、0.995 mmol)を添加する。混合物を rt で15分間、 60°C で3時間攪拌し、 rt に冷却する。さらに $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (18 mg)、トリ- t -ブチルホスフィン(40 μL)およびリチウムヘキサメチルジシラジド(0.995 μL)を反応混合物に添加する。17時間攪拌後、混合物を飽和塩化アンモニウムでクエンチし、酢酸エチルで抽出する。有機相を塩水で洗浄し、乾燥させ、回転蒸発させ、分取 HPLC (アセトニトリル-水-0.1% THF) で精製して、表題化合物を TFA 塩として得た(24 mg、11%)。

40

50

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 1.63 (6H, s), 2.23 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.58 (2H, m), 3.57 (2H, m), 3.81 (2H, m), 4.52 (2H, s), 7.30 (5H, m), 7.68 (1H, d, J = 12 Hz), 7.96 (1H, m), 8.79 (1H, s)。

HR MS(m/z , MH^+)測定値442.2600。

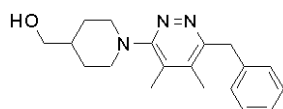
【0231】

経路Dによる実施例61の合成：

中間体の合成：

(5'-ベンジル-3',4'-ジメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2]ビ
ピリジニル-4-イル)-メタノール(化合物32)

【化74】



ピペリジン-4-イル-メタノール(125mg、1.03mmol)のNMP(3mL)溶液に、3-ベンジル-6-クロロ-4,5-ジメチル-ピリダジン(60mg、0.258mmol)およびTEAを添加する。反応混合物を210℃でマイクロ波リアクター中、2時間加熱する。反応混合物をDCM(15mL)で希釈し、 NaHCO_3 および水で洗浄する。有機溶媒を分離し、減圧下除去する。粗生成物のアセトニトリルの水溶液(20%~100%と3%1-プロパノール)を用いるHPLCでの精製により、220nm波長検出で、所望の生成物を灰白色粉末として得る(200mg、62%)。

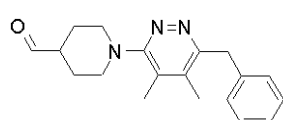
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.23-7.36 (m, 5H), 4.55 (t, J =5.3Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.45 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 2.57 (s, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.84 (m, 2H), 1.62 (m, 1H), 1.40 (m, 2H)。

HR MS(m/z , MH^+)測定値312.2069, 計算値312.2076。

【0232】

1-(6-ベンジル-4,5-ジメチル-ピリダジン-3-イル)-ピペリジン-4-カル
バルデヒド(化合物33)

【化75】



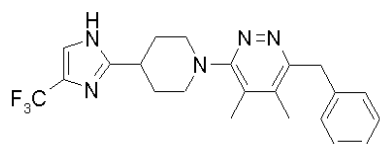
5'-ベンジル-3',4'-ジメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2]ビピリジニル-4-イル)-メタノール(155mg、0.473mmol)のDCM(5mL)溶液に、Dess-Martin試薬(257mg、0.59mmol)を添加し、反応混合物を室温で2時間攪拌する。反応混合物をDCMで希釈し、 NaHCO_3 および水で洗浄する。有機相を分離し、溶媒 減圧下除去する。粗生成物をアセトニトリルの水溶液(20%~95%と3%1-プロパノール)を用いるHPLCで精製して、220nm波長検出により、所望の生成物を灰白色粉末として得る(120mg、78%)。

MS(m/z , MH^+)測定値310。

【0233】

実施例61：3-ベンジル-4,5-ジメチル-6-[4-(4-トリフルオロメチル-1
H-イミダゾール-2-イル)-ピペリジン-1-イル]-ピリダジン

【化76】



酢酸ナトリウム三水和物(50mg、0.615mmol)の水(5mL)溶液に、1,1-ジブromo-3,3,3-トリフルオロアセトン(83.5mg、0.307mmol)を添加する。溶液を45

10

20

30

40

50

分間、100℃浴温度で加熱し、冷却する。溶液を1-(6-ベンジル-4,5-ジメチル-ピリダジン-3-イル)-ピペリジン-4-カルバルデヒド(100mg、0.31mmol)のMeOH(5mL)に添加し、MeOH中濃水性アンモニア(1.7mL、7M、12mmol)を添加する。反応混合物を3.5時間、室温に静置し、反応混合物を減圧下濃縮して、半固体を得て、それをヘプタンから再結晶させて、粗生成物を得る。粗生成物のアセトニトリルの水溶液(10%~100%と3%1-プロパノール)を用いるHPLCによる精製により、220nm波長検出により、所望の生成物を灰白色粉末として得る(28mg、22%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7.72 (s, 1H), 7.23-7.36 (m, 5H), 4.29 (s, 2H), 3.52 (m, 1H), 3.37 (m, 2H), 2.97 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.20-1.97 (m, 4H), 2.14 (s, 3H)。

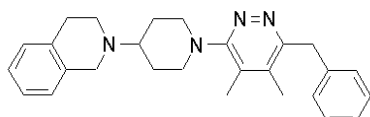
HR MS(m/z, MH⁺)測定値416.2050, 計算値416.2062。

【0234】

経路Eによる実施例62-64の合成：

実施例62：2-[1-(6-ベンジル-4,5-ジメチル-ピリダジン-3-イル)-ピペリジン-4-イル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン

【化77】



この化合物をTFA塩として、実施例56で使用した方法に従い化合物24および1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンから製造する。

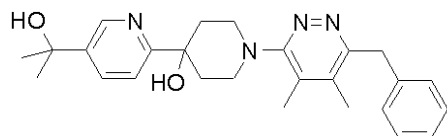
¹H-NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ = 2.1 (2H, m), 2.3 (3H, s), 2.3 (2H, m), 2.4 (3H, s), 3.1-3.9 (9H, m), 4.4 (2H, s), 4.6 (2H, s), 7.3 (9H, m)。

HR MS(m/z, MH⁺)測定値413.2689。

【0235】

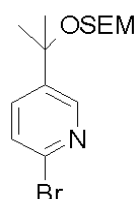
実施例63：1'-(6-ベンジル-4,5-ジメチル-ピリダジン-3-イル)-5-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-2',3',5',6'-テトラヒドロ-1'H-[2,4']ビピリジニル-4'-オール

【化78】



工程1：2-ブロモ-5-[1-メチル-1-(2-トリメチルシリル-エトキシメトキシ)-エチル]-ピリジン(化合物34)

【化79】



化合物31(532mg、2.46mmol)の無水DMF(5mL)に、0℃で、水素化ナトリウム(鉱油中60%、138mg、3.45mmol)を添加する。混合物をrtで1時間攪拌し、0℃に冷却し、それにSEMCI(0.564μL、3.2mmol)を添加する。混合物をrtで16時間、50℃で1時間攪拌し、rtに冷却し、水でクエンチし、酢酸エチルで抽出する。有機相を塩水で洗浄し、乾燥させ、回転蒸発させる。油性残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(10-15%酢酸エチルのヘプタン溶液)で精製して、表題化合物を透明油状物として得る(474mg、56%)。

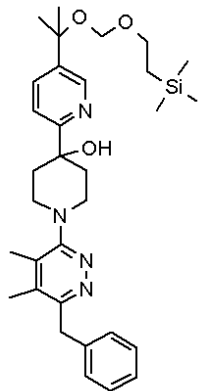
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 0.0 (9H, s), 0.84 (2H, m), 1.59 (6H, s), 3.60 (2H, m), 4.60 (2H, s), 7.43 (1H, d, J = 8 Hz), 7.61 (1H, m), 8.42 (1H, s)。

HR MS(m/z , MH^+)測定値346.0822。

【0236】

工程2: 1'-(6-ベンジル-4,5-ジメチル-ピリダジン-3-イル)-5-[1-メチル-1-(2-トリメチルシリニル-エトキシメトキシ)-エチル]-2',3',5',6'-テトラヒドロ-1'H-[2,4']ビピリジニル-4'-オール(化合物35)

【化80】



10

化合物34(272mg、0.786mmol)のTHF(6mL)溶液に、 -78°C で、 t -ブチルリチウム(ペンタン中1.7M、1.0mL、1.7mmol)を添加する。混合物を -78°C で30分間攪拌し、それに化合物24(209mg、0.707mmol)のTHF(2mL)溶液を -78°C で添加する。混合物を1時間で攪拌し、ゆっくり -40°C まで温め、 -40°C で飽和塩化アンモニウムでクエンチする。THFを除去し、残留物を酢酸エチル(3x)で抽出した。有機相を塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮する。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(40-60%酢酸エチルのヘプタン溶液)で精製して、回収した化合物24(103mg、49%)および表題化合物35(106mg、27%)を白色固体として得る。

20

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 0.0 (9H, s), 0.87 (2H, t, J = 8 Hz), 1.64 (6H, s), 1.74 (2H, m), 2.10 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.28 (2H, m), 3.57 (6H, m), 4.31 (2H, s), 4.66 (2H, s), 4.95 (1H, s), 7.27 (5H, m), 7.43 (1H, m), 7.80 (1H, m), 8.62 (1H, m)。

30

HR MS(m/z , MH^+)測定値563.3392。

【0237】

工程3: 1'-(6-ベンジル-4,5-ジメチル-ピリダジン-3-イル)-5-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-2',3',5',6'-テトラヒドロ-1'H-[2,4']ビピリジニル-4'-オール(実施例63)

化合物35(44mg、0.078mol)の CH_2Cl_2 (1.5mL)に、 0°C で、TFA(0.15 μL)を添加する。混合物を 0°C で2時間攪拌し、25%酢酸アンモニウムでクエンチし、酢酸エチルで抽出する。有機相を塩水で洗浄し、乾燥させ、濃縮して、黄色残留物を得て、それをシリカゲルクロマトグラフィー(0-5%メタノールの CH_2Cl_2 溶液)で精製して、所望の生成物を得る(17mg、50%)。

40

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 1.62 (6H, s), 1.72 (2H, m), 2.09 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.25 (2H, m), 3.50 (4H, m), 4.30 (2H, s), 7.20 (5H, m), 7.42 (1H, m), 7.86 (1H, m), 8.66 (1H, b.s)。

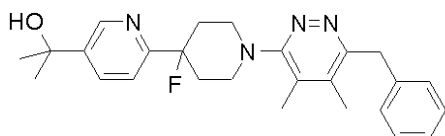
HR MS(m/z , MH^+)測定値433.2590。

【0238】

実施例64: 2-[1'-(6-ベンジル-4,5-ジメチル-ピリダジン-3-イル)-4'-フルオロ-1',2',3',4',5',6'-ヘキサヒドロ-[2,4']ビピリジニル-5-イル]-プロパン-2-オール

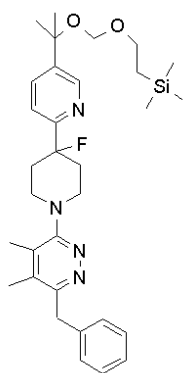
50

【化 8 1】



工程 1 : 1'-(6-ベンジル-4,5-ジメチル-ピリダジン-3-イル)-4'-フル
 オロ-5-[1-メチル-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメトキシ)-エチル]-
 1',2',3',4',5',6'-ヘキサヒドロ-[2,4']ビピリジニル(化合物 3 6)

【化 8 2】



10

20

化合物 3 5 (39 mg、0.069 mmol) に、0 °C で、冷 Deoxofluor (THF 中 50 %、66
 5 μL、1.38 mmol) を添加する。混合物を r t で 4 時間攪拌し、飽和 NaHCO₃ で洗
 浄し、CH₂Cl₂ (3 x) で抽出する。有機相を塩水で洗浄し、乾燥させ、濃縮して、褐
 色油状物。シリカゲルクロマトグラフィー精製により、表題化合物を得る (21 mg、48
 %)。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 0.0 (9H, s), 0.9 (2H, t, J = 8 Hz), 1.6 (6H, s), 2.
 0 (2H, m), 2.1 (3H, s), 2.2 (3H, s), 2.6 (2H, m), 3.4 (4H, m), 3.6 (2H, t, J = 8
 Hz), 4.3 (2H, s), 4.7 (2H, s), 7.2 (5H, m), 7.6 (1H, m), 7.8 (1H, m), 8.6 (1H,
 b.s)。

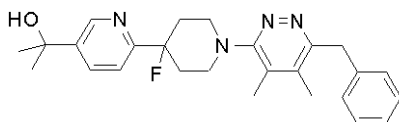
HR MS(m/z, MH⁺) 測定値 565.3369。

30

【0 2 3 9】

工程 2 : 2-[1'-(6-ベンジル-4,5-ジメチル-ピリダジン-3-イル)-4'-
 フルオロ-1',2',3',4',5',6'-ヘキサヒドロ-[2,4']ビピリジニル-5
 -イル]-プロパン-2-オール(実施例 6 4)

【化 8 3】



この実施例化合物を、実施例 6 3 に記載した方法に従い、化合物 3 6 および TFA から
 製造した。

40

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ = 1.63 (6H, s), 2.05 (2H, m), 2.19 (3H, s), 2.32 (3H,
 s), 2.55 (2H, m), 3.94 (4H, m), 4.53 (2H, b.s), 7.25 (5H, m), 7.59 (1H, d, J = 6
 Hz), 7.90 (1H, m), 8.71 (1H, b.s)。

HR MS(m/z, MH⁺) 測定値 435.2554。

【0 2 4 0】

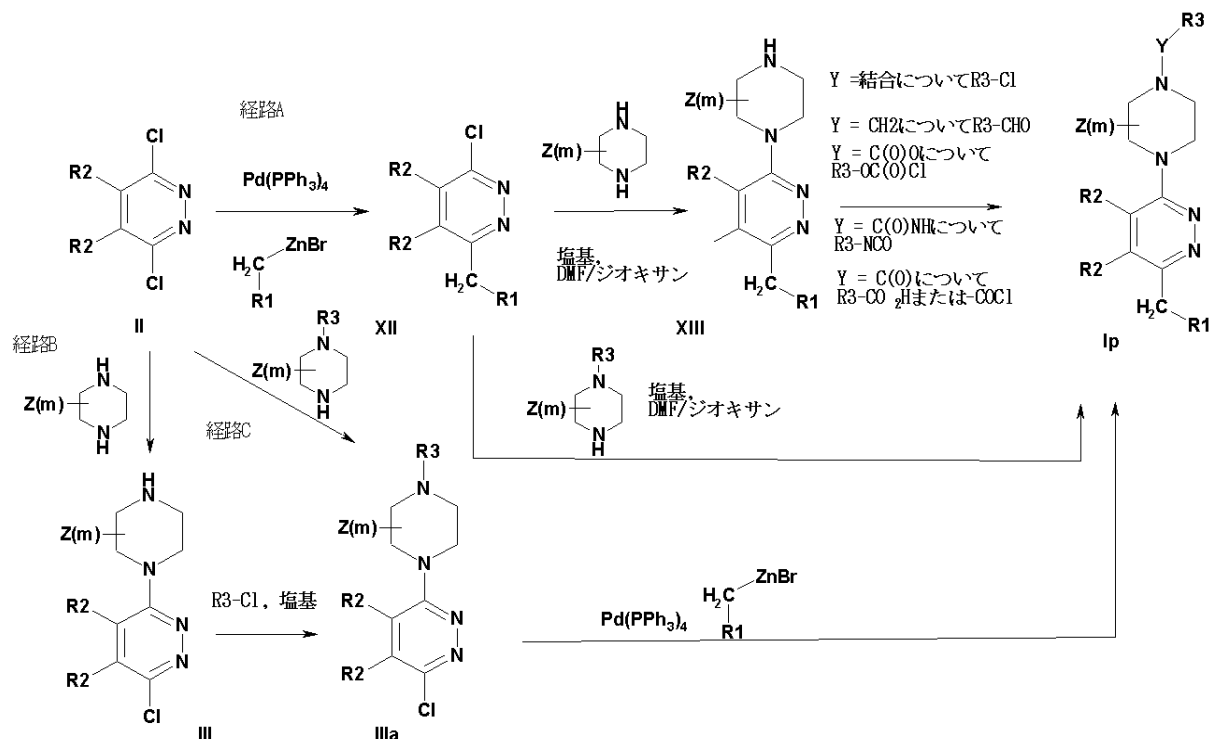
ピペラジニル-ピリダジン類

スキーム 6 は、式 I p の化合物の製造の一般的合成スキームを示す。置換 1,4-ジク
 ロロピリダジン類 II を有機-亜鉛試薬とパラジウム触媒下に反応させて、中間体 XII を得
 ることができる。残った塩素の、ピペラジンでの塩基存在下の置換により、化合物 XIII を

50

得る。置換基Zの一に依存して、N保護基の使用が、ピペラジン窒素の一つの反応性を遮断するために必要であるはずである。中間体XIIIを、所望のリンカーYに依存して、 R^3-Cl と求核性置換反応塩基性条件下反応させるか、 $R-CHO$ と例えば $NaBH(OAc)_3$ での還元的アミノ化により反応させるか、 $R^3-OC(O)Cl$ または R^3-NCO とのアシル化反応で反応させるか、 R^3-COCl と塩基性条件下反応させるか、または R^3-CO_2H とカップリング剤としての例えばHATUアミドのアミドカップリングにより反応させて、実施例I pを得る。さらに、中間体XIIの残った塩素の官能化ピペラジンでの塩基存在下の置換により直接実施例I pを得ることができる(経路A)。あるいは、実施例I pを、ピペラジン部分を最初に求核性置換反応により導入し、根岸カップリングを行う経路BおよびCを使用して製造できる。

【化84】



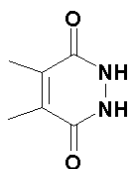
スキーム 6

【0241】

中間体IIおよびXIIの合成:

4,5-ジメチル-1,2-ジヒドロピリダジン-3,6-ジオン(化合物36)

【化85】



ヒドラジンヒドロクロライド(58 g、552 mmol)を熱水(300 mL)に溶解し、ジメチルマレイン無水物(58 g、460 mmol)を少しずつ添加し、懸濁液を還流で16時間攪拌する。懸濁液を室温に冷却し、沈殿を濾過し、水で洗浄し、40℃で真空中で乾燥させて、4,5-ジメチル-1,2-ジヒドロピリダジン-3,6-ジオン(36)を得る(64 g、99%)。

^1H -NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ = 11 (br s, 2H), 2.01 (s, 6H)。

MS(m/z, MH⁺)測定値141.1。

【0242】

4,5-ジメチル-1,4-ジクロロピリダジン(化合物37)

10

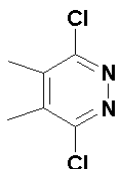
20

30

40

50

【化 8 6】



4,5-ジメチル-1,2-ジヒドロピリダジン-3,6-ジオン(50 g、357 mmol)を、1 L フラスコに添加し、 POCl_3 (250 mL)をゆっくり添加する。懸濁液を攪拌し、加熱還流し、全ての出発物質を溶解する。2時間後約150 mL POCl_3 を真空下で除去する。粘性、褐色溶液を1.5 L ビーカーで攪拌下に水に少しずつゆっくり注ぐ。オレンジ色懸濁液を外的に冷却しながら、28%水性アンモニアで中和する。生成物をブフナー漏斗で濾過し、水で洗浄し、40℃で真空中で乾燥させて、灰白色粉末を得る(59 g、93%)。

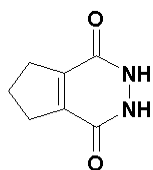
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 2.44 (s, 6H)。

MS(m/z, MH+)測定値177.1。

【0243】

2,3,6,7-テトラヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリダジン-1,4-ジオン(化合物38)

【化 8 7】



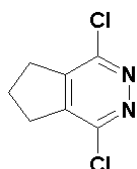
ヒドラジンヒドロクロライド(2.4 g、22.8 mmol)および1-シクロペンテン-1,2-ジカルボン酸無水物(3.0 g、21.7 mmol)の水(10 mL)溶液を3時間加熱還流する。反応混合物を室温に冷却し、沈殿を濾過により回収する。黄色固体を15 mL 1 N NaOHと混合し、2時間攪拌し、濾過し、真空下で乾燥させて、2,3,6,7-テトラヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリダジン-1,4-ジオン(38)を得る(2.2 g、67%)。

MS(m/z, MH+)測定値153.1

【0244】

1,4-ジクロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリダジン(化合物39)

【化 8 8】



本化合物を化合物37に準じて化合物36から出発して製造する。

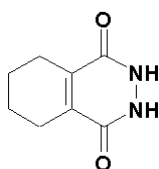
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 2.74-2.61 (m, 4H), 2.00 (m, 1H), 1.85 (m, 1H)。

HR MS(m/z, MH+)測定値188.9986。

【0245】

2,3,5,6,7,8-ヘキサヒドロフタラジン-1,4-ジオン(化合物40)

【化 8 9】



10

20

30

40

50

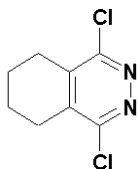
ヒドラジン(392 μ L、13.1 mmol)の水(6 mL)およびHOAc(2 mL)中の溶液に、4,5,6,7-テトラヒドロイソベンゾフラン-1,3-ジオン(2 g、13.1 mmol)添加する。反応混合物を3時間還流し、室温に冷却し、沈殿を濾過により回収し、水で洗浄し、真空下で乾燥させて、2,3,5,6,7,8-ヘキサヒドロフタラジン-1,4-ジオン(40)を得る(2.09 g、96%)。

MS(m/z, MH⁺)測定値167.05。

【0246】

1,4-ジクロロ-5,6,7,8-テトラヒドロフタラジン(化合物41)

【化90】



10

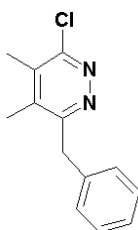
化合物40(2.09 g、12.6 mmol)のPOCl₃(10 mL)懸濁液を1時間還流し、冷却し、氷に注ぐ。沈殿を濾過により回収し、真空オーブンで乾燥させて、1,4-ジクロロ-5,6,7,8-テトラヒドロフタラジン(41)を得る(2.23 g、87%)。

HR MS(m/z, MH⁺)測定値203.0139。

【0247】

3-ベンジル-6-クロロ-4,5-ジメチルピリダジン(化合物42)

【化91】



20

4,5-ジメチル-1,4-ジクロロピリダジン(10 g、56.5 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(3.3 g、2.80 mmol)およびTHF(200 mL)の混合物を脱気し、ベンジル亜鉛ブロマイド(147 mL、THF中0.5 M、73.40 mmol)を添加する。反応溶液を65℃で一夜加熱する。溶媒を除去する。水を添加し、水層をEtOAcで抽出する。有機層を濃縮して、粗生成物を得て、それをシリカゲルクロマトグラフィー(EtOAc/ヘプタン：0%~50%)で精製して、表題化合物を得る(9.5 g、67%)。

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ = 7.27 (m, 5H), 4.38 (s, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.21 (s, 3H)。

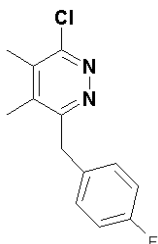
HR MS(m/z, MH⁺)測定値233.0839。

【0248】

3-クロロ-6-(4-フルオロベンジル)-4,5-ジメチルピリダジン(化合物43)

2

【化92】



40

上記化合物42に準じて、3-クロロ-6-(4-フルオロベンジル)-4,5-ジメ

50

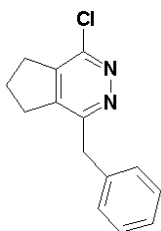
チルーピリダジンを4,5-ジメチルー1,4-ジクロローピリダジンおよびパラフルオロベンジル亜鉛ブロマイドから製造する。

MS(m/z, MH⁺)測定値251.1。

【0249】

1-ベンジル-4-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリダジン(化合物44)

【化93】



10

1,4-ジクロロー6,7-ジヒドロ5H-シクロペンタ[d]ピリダジン(化合物39、500mg、2.64mmol)のTHF(5mL)溶液に、Pd(PPh₃)₄(383mg、0.33mmol)を添加する。混合物を脱気し、ベンジル亜鉛ブロマイド(11mL、THF中0.5M、5.6mmol)を添加する。混合物を60℃で5時間加熱する。反応混合物をRTに冷却し、飽和水性NaHCO₃溶液を添加し、混合物をEtOAcで抽出する。合わせた有機層を水、塩水で洗浄し、NaSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮する。粗生成物フラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/ヘプタン10%-30%)で精製して、化合物44を得る(490mg、76%)。

20

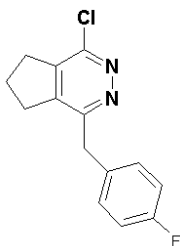
¹H-NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ = 7.30-7.21 (m, 5H), 4.28 (s, 2H), 2.97 (m, 2H), 2.84 (m, 2H), 2.09 (m, 2H)。

HR MS(m/z, MH⁺)測定値245.0848。

【0250】

1-クロロ-4-(4-フルオロベンジル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリダジン(化合物45)

【化94】



30

化合物45は、化合物44に準じて、1,4-ジクロロー6,7-ジヒドロ5H-シクロペンタ[d]ピリダジン(化合物39)およびパラフルオロベンジル亜鉛ブロマイドから出発して製造する。

¹H-NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ = 7.23 (m, 2H), 6.99 (m, 2H), 4.27 (s, 2H), 2.98 (m, 2H), 2.84 (m, 2H), 2.11 (m, 2H)。

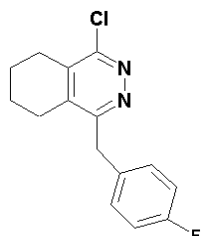
40

HR MS(m/z, MH⁺)測定値263.0752。

【0251】

1-クロロ-4-(4-フルオロベンジル)-5,6,7,8-テトラヒドロフタラジン(化合物46)

【化 9 5】



1,4-ジクロロ-5,6,7,8-テトラヒドロフタラジン(化合物41、0.50g、2.46mmol)のTHF(5mL)溶液に、4-フルオロベンジル亜鉛クロライド(THF中0.5M)(6.40mL、3.20mmol)およびパラジウムテトラキストリフェニルホスフィン(0.36g、0.31mmol)を添加する。混合物を脱気し、50℃で一夜攪拌する。反応混合物を室温に冷却し、飽和NaHCO₃および水を添加し、混合物をEtOAcで抽出する。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮する。粗生成物をクロマトグラフィー(EtOAc/ヘプタン：10%~40%)で精製して、1-クロロ-4-(4-フルオロベンジル)-5,6,7,8-テトラヒドロフタラジン(46)を得る(0.51g、30%)。

MS(m/z, MH⁺)測定値277.11。

【0252】

中間体XIIIの合成

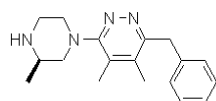
化合物48-53を製造するためのクロライド類XIIのピペラジン類でのアミノ化の一般的方法(経路A)

XII(0.4mmol)のNMPまたはDMF/ジオキサン(2mL)溶液に、ピペラジン(0.6mmol)添加する。反応混合物を190℃で4時間、マイクロ波リアクターで加熱する。rtに冷却し、DCMで希釈し、水性NaHCO₃溶液で洗浄し、有機層を除去して、粗生成物を得る。粗生成物のEtOAc/ヘプタン(20%~50%)MeOH/DCM(5%~20%)を用いるフラッシュクロマトグラフィーにより、溶媒除去後、生成物を黄色固体として得る(~50%~70%)

【0253】

3-ベンジル-4,5-ジメチル-6-((R)-3-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピリダジン(化合物47)

【化 9 6】



製造A：

3-クロロ-4,5-ジメチル-6-((R)-3-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピリダジン(400mg、1.66mmol、1当量)を、ベンジル亜鉛ブロマイド(12.3mL THF中0.5M、6.64mmol、4当量)溶液およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(100mg、0.08mmol、0.05当量)にマイクロ波バイアルで添加する。バイアルを密閉し、マイクロ波で100℃(高吸収設定)で40分間加熱する。反応混合物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(5~20%EtOAc/ヘプタン)で精製して、所望の化合物を得る(324mg、66%)。

【0254】

製造B：

3-ベンジル-6-クロロ-4,5-ジメチル-ピリダジン(100mg、0.41mmol)のNMP(2mL)溶液に、2-(R)-メチル-ピペラジン(62mg、0.61mmol)添加する。反応混合物を190℃で4時間、マイクロ波リアクターで加熱する。rtに冷却し、DCMで希釈し、水性NaHCO₃溶液で洗浄し、有機層を除去して、粗生成物を得る。粗生成物のEtOAc/ヘプタン(20%~50%)MeOH/DCM(5%~20%)を用いる

フラッシュクロマトグラフィーにより、溶媒除去後、生成物を黄色固体として得る(74 mg、61%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7.22 - 7.34 (m, 2 H), 7.11 - 7.22 (m, 3 H), 4.22 (s, 2 H), 3.13 - 3.26 (m, 2 H), 2.81 - 2.99 (m, 3 H), 2.70 - 2.80 (m, 1 H), 2.38 - 2.48 (m, 1 H), 2.15 (s, 3 H), 2.08 (s, 3 H), 1.00 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 3 H)。

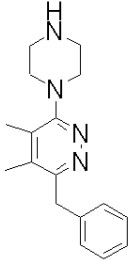
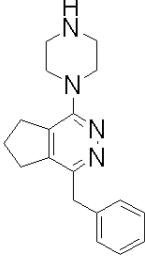
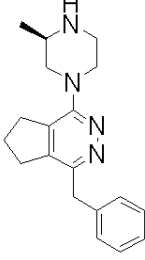
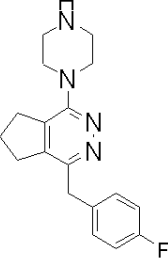
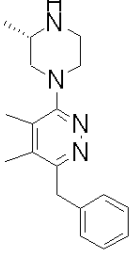
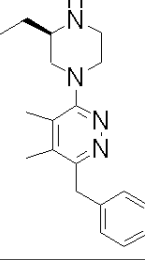
HR MS(m/z , MH^+)測定値297.2089。

【0255】

化合物46-53：以下の表(表4)は、上記アミノ化により製造した化合物を記載する：

【表 6】

表 4

化合物	構造	HR MS [m/z, MH ⁺]測定値
48		283.1918
49		294.4028
50		308 (MS)
51		326 (MS)
52		297.2088
53		311.5 (MS)

【0256】

経路 B からの中間体：

3-クロロ-4,5-ジメチル-6-((R)-3-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピリ

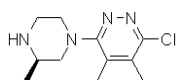
10

20

30

40

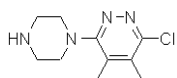
50

ダジン(化合物54)【化97】

固体 K_2CO_3 (10 g、72.4 mmol、1.8 当量) を、(R)-2-メチルピペラジン (4.00 g、40 mmol、1 当量) および 3,6-ジクロロ-4,5-ジメチルピリダジン (8 g、45.2 mmol、1.1 当量) の DMF (50 mL) に添加し、得られた溶液を 60 °C で 48 時間攪拌する。反応混合物を減圧下で 1/2 容積まで濃縮し、固体塩を溶解するのに必要な最少の水 (約 15 mL) を添加し、ジクロロメタン (100 mL) を添加する。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (2% - 20% MeOH / CH₂Cl₂) で精製して、所望の化合物を白色固体として得る (4.7 g、49%)。

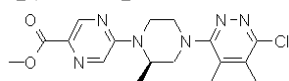
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 3.08-3.21 (m, 2H), 2.73-2.92 (m, 4H), 2.47 (dd, J=12.4 Hz, 10.2 Hz, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 0.93 (d, J=6.3 Hz, 3H)。

HR MS(m/z, MH⁺): 測定値 241.1218。

【0257】3-クロロ-4,5-ジメチル-6-(ピペラジン-1-イル)-ピリダジン(化合物55)【化98】

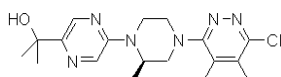
化合物 55 をピペラジンおよび 3,6-ジクロロ-4,5-ジメチルピリダジンから上記の通り製造する。

MS(m/z, MH⁺) 測定値 227。

【0258】(R)-4-(6-クロロ-4,5-ジメチルピリダジン-3-イル)-2-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピラジニル-5'-カルボン酸メチルエステル(化合物56)【化99】

3-クロロ-4,5-ジメチル-6-((R)-3-メチルピペラジン-1-イル)-ピリダジン (1.20 g、4.88 mmol)、5-クロロピラジン-2-カルボン酸メチルエステル (946 mg、5.37 mmol)、トリエチルアミン (3.40 mL、24.4 mmol)、および 1,4-ジオキサン (10 mL) を、還流コンデンサーを備えた 100 mL 丸底フラスコで合わせ、80 °C で 24 時間加熱する。反応を室温に冷却し、48 時間攪拌する。ベージュ色固体がその間に沈殿し、それを濾過により単離し、H₂O で濯ぐ。沈殿を真空で乾燥させて、表題化合物を得る (1.30 g、71%)。

MS(m/z, MH⁺) 測定値 377.3。

【0259】2-[(R)-4-(6-クロロ-4,5-ジメチルピリダジン-3-イル)-2-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピラジニル-5'-イル]-プロパン-2-オール(化合物57)【化100】

(R)-4-(6-クロロ-4,5-ジメチルピリダジン-3-イル)-2-メチル-3,

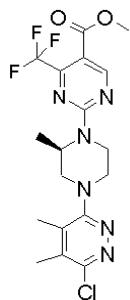
4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピラジニル-5'-カルボン酸メチルエステル(400mg、1.04mmol)をTHF(12mL)に懸濁し、-78℃に冷却する。メチルマグネシウムアイオダイド(2.8mL、ジエチルエーテル中3M、8.4mmol)を滴下する。反応を30分間攪拌し、0℃に温め、さらに30分間攪拌する。飽和水性NH₄Cl(10mL)を添加してクエンチし、さらにH₂O(40mL)を添加する。有機物をEtOAc(3×50mL)で抽出し、乾燥させ、濃縮して、所望の生成物をベージュ色粉末として得る(415mg、定量的)。

MS(m/z, MH⁺)測定値359.3。

【0260】

2-[(R)-4-(6-クロロ-4,5-ジメチル-ピリダジン-3-イル)-2-メチル-
ピペラジン-1-イル]-4-トリフルオロメチル-ピリミジン-5-カルボン酸メチル
エステル(化合物58)

【化101】



トリエチルアミン(2.0mL、14.4mmol、2.9当量)を、2-クロロ-4-トリフル
オロメチル-ピリミジン-5-カルボン酸メチルエステル(1.25g、5.0mmol、1当
量)、3-クロロ-4,5-ジメチル-6-((R)-3-メチル-ピペラジン-1-イル)-
ピリダジン(1.20g、5.0mmol、1当量)のジクロロメタン(40mL)溶液に添加し、得
られた溶液をrtで2時間攪拌する。反応混合物をジクロロメタン(50mL)で希釈し水(
25mL)、塩水(25mL)で洗浄する。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧
下濃縮して、白色残留物を得る。所望の化合物を、シリカゲルクロマトグラフィー(10
-75% EtOAc / ヘプタン)により白色固体として単離する(1.83g、82%)。

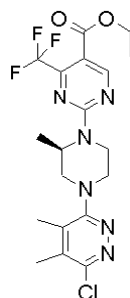
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.00 (s, 1H), 4.92 - 5.15 (m, 1H), 4.54 - 4.76 (m
, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.59 (d, J=14.0Hz, 1H), 3.50 (t, J=12.8Hz, 2H), 3.08 (dd, J
=12.8Hz, 3.3Hz, 1H), 2.89 - 2.99 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.39 (d, J
=7.0Hz, 3H)。

HR MS(m/z, MH⁺):測定値445.1373。

【0261】

2-[(R)-4-(6-クロロ-4,5-ジメチル-ピリダジン-3-イル)-2-メチル-
ピペラジン-1-イル]-4-トリフルオロメチル-ピリミジン-5-カルボン酸エチル
エステル(化合物59)

【化102】



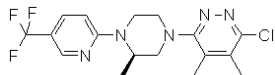
上記のプロトコールに従い、2-クロロ-4-トリフルオロメチル-ピリミジン-5-
カルボン酸エチルエステル(400mg、1.57mmol、1当量)および3-クロロ-4,5-
ジメチル-6-((R)-3-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピリダジン(400mg、1.

6.6 mmol、1 当量)を用いて、700 mgの所望の生成物を白色固体として得る(97%)。
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.94 (s, 1 H), 5.12 - 5.18 (m, 1H), 4.70 - 4.85 (m, 1H), 4.35 (q, J=7.0Hz, 2H), 3.48 - 3.56 (m, 2H), 3.40 (d, J=12.5Hz, 1H), 3.21 (d, J=10.5Hz, 1H), 3.02 - 3.14 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.44 (d, J=7.0Hz, 3H), 1.37 (t, J=7.0Hz, 3H)。

【0262】

3-クロロ-4,5-ジメチル-6-[(R)-3-メチル-4-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-ピペラジン-1-イル]-ピリダジン(化合物60)

【化103】



10

3,6-ジクロロ-4,5-ジメチル-ピリダジン(100 mg、0.554 mmol)、(R)-2-メチルピペラジン(85 mg、0.831 mmol)、炭酸カリウム(383 mg、2.77 mmol)およびDMF(1 mL)をバイアルで合わせる。マイクロ波で120℃で3.25時間加熱する。2-クロロ-5-トリフルオロメチルピリジン(181 mg、0.997 mmol)を添加し、180℃で30分間加熱する。粗反応を直接シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(0-40% EtOAcのヘプタン溶液)で精製して、表題化合物を明黄色固体として得る(78 mg、37%)。

MS(m/z, MH⁺)測定値386.4

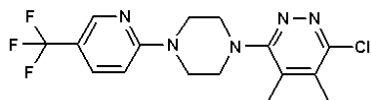
20

【0263】

経路Cからの中間体：

3-クロロ-4,5-ジメチル-6-[4-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-ピペラジン-1-イル]-ピリダジン(化合物61)

【化104】



1-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-ピペラジン(10 g、43.3 mmol)を、3,6-ジクロロ-4,5-ジメチル-ピリダジン(14.4 g、84.3 mmol)、トリエチルアミン(8.25 mL)、およびNMP(40 mL)と合わせる。反応混合物を180℃で25分間照射し、真空中で濃縮する。残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(0-8% MeOH/CH₂Cl₂)で精製して、表題化合物を得る(13.2 g、82%)。

30

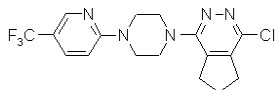
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.48 - 8.41 (m, 1H), 7.84 (dd, J=9.1Hz, 2.4Hz, 1H), 7.03 (d, J=9.1Hz, 1H), 3.88 - 3.76 (m, 4H), 3.28 - 3.20 (m, 4H), 2.31 (s, 6H)。

【0264】

1-クロロ-4-[4-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-ピペラジン-1-イル]-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリダジン(化合物62)

40

【化105】



4-ジクロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリダジン(化合物39、500 mg、2.64 mmol)のNMP(5 mL)溶液に、1-[5-トリフルオロメチル]-ピリド-2-イル)-ピペラジン(581 mg、2.51 mmol)、トリエチルアミン(1.1 mL、7.9 mmol)を添加する。混合物をマイクロ波リアクターで170℃で60分間加熱した。水を反応混合物に添加し、EtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物を水、塩水で洗浄し、Na

50

Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をメタノールで摩砕して、表題化合物を得た(483mg、48%)。

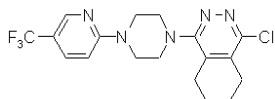
^1H NMR (CD_2Cl_2) δ = 8.41 (s, 1H), 7.68 (dd, $J=8.9$ Hz, 2.5 Hz, 1H), 6.73 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 3.80 (m, 4H), 3.60 (m, 4H), 3.04 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.16 (m, 2H)。

HR MS(m/z , MH^+):測定値384.1190。

【0265】

1-クロロ-4-[4-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-ピペラジン-1-イル]-5,6,7,8-テトラヒドロフタラジン(化合物63)

【化106】



1,4-ジクロロ-5,6,7,8-テトラヒドロフタラジン(化合物25、100mg、0.492mmol)のNMP(3mL)溶液に、1-[5-トリフルオロメチル)-ピリド-2-イル)-ピペラジン(114mg、0.492mmol)、トリエチルアミン(218 μ L、1.57mmol)を添加する。混合物をマイクロ波リアクターで140 $^{\circ}\text{C}$ で60分間加熱した。水を反応混合物に添加し、EtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物を水、塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/ヘプタン10%~70%)で精製して、96mg(49%)の表題化合物を得た。

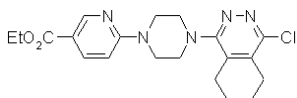
^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ = 8.41 (s, 1H), 7.73 (dd, $J=9.0$ Hz, 2.5 Hz, 1H), 6.79 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 3.85 (m, 4H), 3.40 (m, 4H), 2.76-2.68 (m, 4H), 1.93 (m, 2H), 1.80 (m, 2H)。

HR MS(m/z , MH^+)測定値398.1359。

【0266】

6-[4-(4-クロロ-5,6,7,8-テトラヒドロフタラジン-1-イル)-ピペラジン-1-イル)-ニコチン酸エチルエステル(化合物64)

【化107】



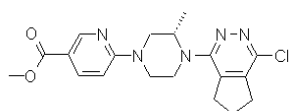
本化合物を上記と類似の方法で製造する。

MS(m/z , MH^+)測定値402.2

【0267】

6-[(S)-4-(4-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリダジン-1-イル)-3-メチル-ピペラジン-1-イル)-ニコチン酸メチルエステル(化合物65)

【化108】



1,4-ジクロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリダジン(150mg、0.79mmol)のNMP(5mL)溶液に、(S)-3-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピラジニル-5'-カルボン酸エチルエステル(297mg、1.19mmol)およびトリエチルアミン(332 μ L、2.39mmol)添加する。反応混合物をマイクロ波リアクターで195 $^{\circ}\text{C}$ で4時間加熱する。水およびEtOAcを添加する。層を分離し、水性層をEtOAcで抽出する。合わせた有機層を水、塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮する。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/ヘ

10

20

30

40

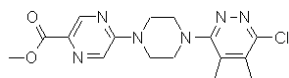
50

プタン10%～70%)で精製して、50mg(16%)の表題化合物を得る。

【0268】

4-(6-クロロ-4,5-ジメチル-ピリダジン-3-イル)-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピラジニル-5'-カルボン酸メチルエステル(化合物66)

【化109】



3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2]ビピラジニル-5'-カルボン酸メチルエステル(250mg、1.07mmol)のNMP(5mL)溶液に、3,6-ジクロロ-4,5-ジメチル-ピリダジン(237mg、1.33mmol)およびTEA(446μl、3.21mmol)を添加し、反応混合物を190℃で60分間攪拌する。水を混合物に添加し、EtOAcで抽出する。合わせた有機層を水、塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮する。粗生成物をHPLC(アセトニトリル/水:10%～95%と3%1-プロパノール)で精製して、白色粉末を得る(165mg、43%)。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.69 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 3.92 (t, J=5.0Hz, 4H), 3.83 (s, 3H), 3.27 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)。

MS(m/z, MH⁺)測定値363。

【0269】

実施例65-72の合成

実施例65-69を製造するためのピリダジクロライド類IIIAとアリール亜鉛ブロマイド類の根岸カップリングの一般的方法(経路B/C)

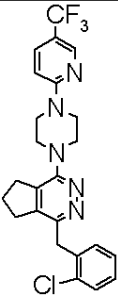
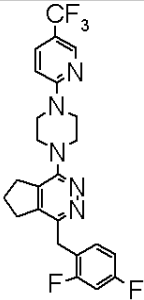
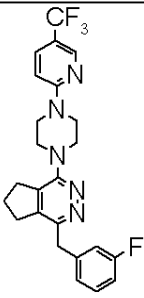
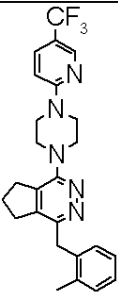
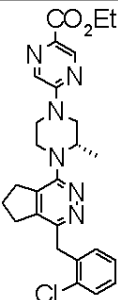
クロロピリダジンIIIa(0.15mmol、1当量)のTHF(5ml)溶液に、Pd(PPh₃)₄(12.5mol%)を添加する。混合物を脱気し、アリール亜鉛ブロマイド(0.225、1.5当量、例えばTHF中0.5M溶液として)を添加し、混合物をマイクロ波リアクターで80℃で30分間加熱する。反応混合物をrtに冷却し、水を添加し、混合物をEtOAcで抽出する。合わせた有機抽出物を水、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮する。粗生成物を溶離剤としてEtOAc/ヘプタンを用いるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製して、実施例Ipを得る。

【0270】

以下の表(表5)は、上記根岸カップリングにより製造した化合物を記載する：

【表 7】

表 5

実施例	構造	HR MS [m/z, MH ⁺]測定値
65		474.1670
66		476.1865
67		458.1974
68		454.2226
69		492 (MS)

【0271】

実施例 70 : 2-(6-{(S)-4-[4-(2-クロロベンジル)-6,7-ジヒドロ-5
H-シクロペンタ[d]ピリダジン-1-イル]-3-メチル-ピペラジン-1-イル}-ピ

10

20

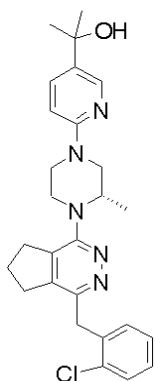
30

40

50

リジン-3-イル)-プロパン-2-オール

【化110】



10

(S)-4-[4-(2-クロロベンジル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリダジン-1-イル]-3-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピラジニル-5'-カルボン酸エチルエステル(35mg、0.071mmol)のTHF(5mL)溶液に、メチルマグネシウムアイオダイド(エーテル中3M、0.19mL、0.57mmol)に0℃で添加し、混合物をrtで30分間攪拌する。飽和NaHCO₃溶液およびEtOAcを添加する。層を分離し、水性層をEtOAcで抽出する。合わせた有機層を水、塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮する。粗生成物をHPLC(アセトニトリル/水と0.1%TFA、10%~50%)で精製する。生成物を、この塩をNa₂CO₃溶液で処理後、遊離塩基として単離する(11mg、32%)

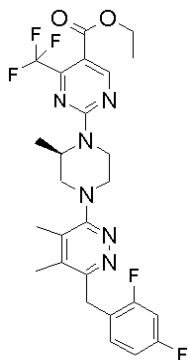
20

HR MS(m/z, MH⁺)測定値478.2367。

【0272】

実施例71：2-{(R)-4-[6-(2,4-ジフルオロベンジル)-4,5-ジメチルピリダジン-3-イル]-2-メチルピペラジン-1-イル}-4-トリフルオロメチル-ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステル

【化111】



30

2-[(R)-4-(6-クロロ-4,5-ジメチルピリダジン-3-イル)-2-メチルピペラジン-1-イル]-4-トリフルオロメチルピリミジン-5-カルボン酸エチルエステル(229mg、0.50mmol、1当量)およびTHF(1.4mL)の溶液に、マイクロ波バイアル中、2,4-ジフルオロベンジル亜鉛ブロマイド(2.0mL THF中0.5M溶液、2.0mmol、4当量)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(25mg、0.03mmol、0.05当量)を添加する。バイアルを密閉し、マイクロ波で60℃(高吸収設定)で25分間加熱する。さらに一定量の2,4-ジフルオロ(difloro)ベンジル亜鉛ブロマイド(1.0mL THF中0.5M溶液、1.0mmol、2当量)を添加し、反応混合物をマイクロ波中、100℃(高吸収設定)で5分間加熱する。反応混合物を水でクエンチし(10mL)EtOAc(2×25mL)で抽出する。合わせた有機フラクションを硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(25-75%EtOAc/ヘプタン)で精製して、所望の化合物を得る(225mg、81%)。

40

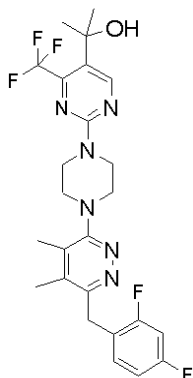
50

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.86 (s, 1H), 7.12 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 6.76 - 6.83 (m, 2H), 4.99 - 5.07 (m, 1H), 4.64 - 4.73 (m, 1H), 4.28 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 3.35 - 3.46 (m, 2H), 3.31 (d, $J=12.5\text{Hz}$, 1H), 3.10 (d, $J=10.5\text{Hz}$, 1H), 2.90 - 3.02 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.36 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 1.29 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H)。

【0273】

実施例72：2-(2-{(R)-4-[6-(2,4-ジフルオロベンジル)-4,5-ジメチルピリダジン-3-イル]-2-メチルピペラジン-1-イル}-4-トリフルオロメチルピリミジン-5-イル)-プロパン-2-オール

【化112】



10

氷浴で冷却した2-{(R)-4-[6-(2,4-ジフルオロベンジル)-4,5-ジメチルピリダジン-3-イル]-2-メチルピペラジン-1-イル}-4-トリフルオロメチルピリミジン-5-カルボン酸エチルエステル(220mg、0.40mmol、1当量)のTHF(1.0mL)溶液に、MeMgBr(2mL、エーテル中3M、6mmol、15当量)溶液を添加する。溶液をrtで30分間温める。反応を飽和 NH_4Cl の注意深い添加によりクエンチし、EtOAcで抽出する。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮する。生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(25-75% EtOAc/ヘプタン)により単離して、所望の化合物を白色固体として得る(27mg、13%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.74 (s, 1H), 7.21 (tt, $J=8.3\text{Hz}$, 6.5Hz, 1H), 6.85 - 6.94 (m, 1H), 4.95 - 5.05 (m, 1H), 4.64 (dd, $J=12.5\text{Hz}$, 3.3Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.49 (d, $J=12.4\text{Hz}$, 1H), 3.36 - 3.44 (m, 2H), 3.19 (dd, $J=12.5\text{Hz}$, 3.8Hz, 1H), 3.05 (td, $J=12.0\text{Hz}$, 3.3Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.70 (s, 6H), 1.42 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H)。

HR MS(m/z , MH^+)測定値537.2408。

【0274】

実施例73-87の合成

実施例74-86を製造するための、芳香族性クロライド類のアミン類XIIIでのアミノ化の一般的方法(経路A)

アミンXIII(0.5mmol、1当量)および芳香族性ハライド(1mmol、2当量)のNMP(2.5ml)溶液に、トリエチルアミン(1.5mmol、3当量)を添加する。混合物をマイクロ波リアクターで140℃~190℃(芳香族性ハライドの反応性による)の温度で30分間加熱する。LC MSが反応の完了を示した後、水およびEtOAcを添加し、層を分離し、水性層をEtOAcで抽出する。合わせた有機層を水、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮する。生成物を溶離剤としてEtOAc/ヘプタンを用いるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製して、実施例Ipを得た。

【0275】

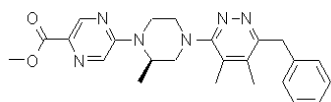
実施例73：(R)-4-(6-ベンジル-4,5-ジメチルピリダジン-3-イル)-2-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピラジニル-5'-カルボン酸メチルエステル

20

30

40

【化 1 1 3】



化合物 47 (6.0 g、20.27 mmol)、5-クロロピラジン-2-カルボン酸メチルエステル (5.3 g、30.30 mmol)、Et₃N (6.2 g、60.60 mmol) およびジオキサン (100 mL) の混合物を一夜加熱還流する。溶媒を除去する。飽和 NH₄Cl 溶液を添加し、EtOAc で抽出する。有機層を濃縮して、粗生成物を得て、それをシリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc / ヘプタン : 50 % ~ 100 %) で精製して、表題化合物を得る (6.6 g、76 %) を黄色固体として得る。

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ = 8.81 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.29 (m, 5H), 4.83 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.52 (m, 3H), 3.27 (m, 1H), 3.14 (m, 1H),), 2.31 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.49 (d, J=6.5Hz, 3H)。

HR MS (m/z, MH⁺) 測定値 433.2348。

【0 2 7 6】

実施例 74 - 86 : 以下の表 (表 6) は、一般的方法に記載したアミノ化により製造した化合物の実施例を記載する :

【表 8】

表 6

実施例	構造	HR MS [m/z, MH ⁺]測定値
74		419 (MS)
75		433.2341
76		447.6 (MS)
77		431 (MS)
78		445.2353
79		417.4825
80		513.2225
81		519.2140
82		501.2207
83		515.2383
84		463 (MS)
85		512 (MS)
86		530 (MS)

【 0 2 7 7 】

実施例 87：3-ベンジル-4,5-ジメチル-6-[(R)-3-メチル-4-(4-トリ
フルオロメタンシルホニルフェニル)-ピペラジン-1-イル]-ピリダジン

10

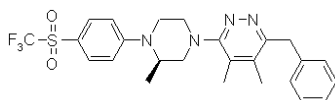
20

30

40

50

【化 1 1 4】



3-ベンジル-4,5-ジメチル-6-((R)-3-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピリダジン(80mg、0.257mmol)のジオキサン(5mL)溶液に、1-クロロ-4-トリフルオロメタンスルホニルベンゼン(95.2mg、0.385mmol)、水酸化カリウムペレット(101mg、1.55mmol)、ナフトキノニイミダゾリン-2-イリデン-Pd(0)(175mg、0.129mmol)を添加する。混合物をマイクロ波リアクターで100℃で120分間加熱する。水を混合物に添加し、EtOAcで抽出する。合わせた有機層を水、塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮する。粗生成物をHPLC(アセトニトリル/水：10%~95%と3%1-プロパノール)で精製して、明黄色粉末を得る(55mg、89%)。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7.81 (d, J=9.1Hz, 2H), 7.17-7.30 (m, 7H), 4.51 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.97 (d, J=12.6Hz, 1H), 3.55 (d, J=12.2Hz, 1H), 3.42 (m, 2H), 3.14 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.31(d, J=6.5 Hz, 3H)。

HR MS(m/z, MH⁺)測定値505.1872 計算値505.1885。

【0 2 7 8】

実施例 88-115 の合成

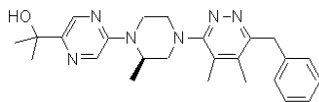
エステル類とのグリニャール反応の一般的方法

エステル(0.5mmol、1当量)のTHF(3mL)溶液に、アルキルマグネシウムブロマイドまたはアイオダイド(4mmol、8当量、エーテル溶液)を-78℃で添加する。反応混合物を0℃で2時間攪拌し、DCMで希釈し、NH₄Clおよび水で洗浄する。合わせた有機層を水、塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮する。粗生成物のアセトニトリルの水を用いるHPLCでの精製により、少量の対応するメチルケトン類に続いて第三級アルコール類(主生成物)が得られる。溶媒を凍結乾燥により除去して、生成物を白色粉末として得る。

【0 2 7 9】

実施例 88 : 2-[(R)-4-(6-ベンジル-4,5-ジメチル-ピリダジン-3-イル)-2-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピラジニル-5'-イル]-1-プロパン-2-オール

【化 1 1 5】



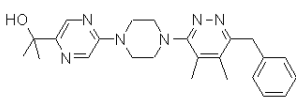
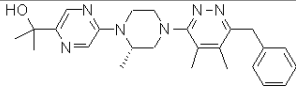
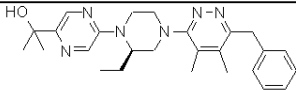
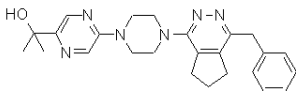
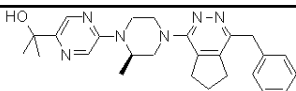
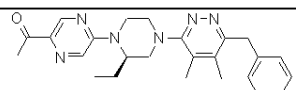
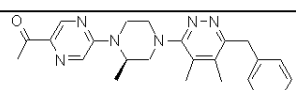
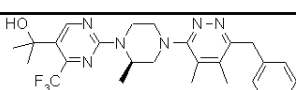
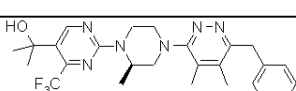
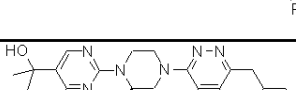
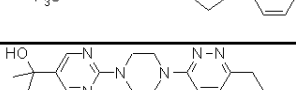
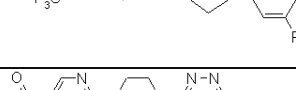
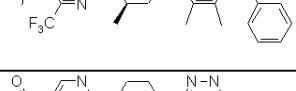
(R)-4-(6-ベンジル-4,5-ジメチル-ピリダジン-3-イル)-2-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピラジニル-5'-カルボン酸メチルエステル(840mg、1.85mmol)のTHF(12mL)溶液に、臭化メチルマグネシウム(5mL、15mmol、エーテル中3M)を-78℃で添加する。反応混合物を0℃で2時間攪拌し、DCMで希釈し、NH₄Clおよび水で洗浄する。合わせた有機層を水、塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮する。粗生成物のアセトニトリルの水溶液(10%~95%と3%1-プロパノール)での精製により、220nm波長検出により、少量の対応するメチルケトン(実施例95)に続いて、所望のアルコール(400mg、50%)を得る。溶媒を凍結乾燥により除去して、生成物を白色粉末として得る。

【0 2 8 0】

実施例 89-111 : 以下の表(表7)は、上記のグリニャール付加により製造した化合物の実施例を記載する：

【表 9】

表 7

実施例	構造	HR MS [m/z; MH ⁺]測定値
89		419.2546
90		433.2716
91		447.2865
92		421.2559
93		445.2710
94		431.5 (MS)
95		417.2395.
96		501.2599
97		519.2485
98		513.2584
99		531.2509
100		485.2271
101		503.2163

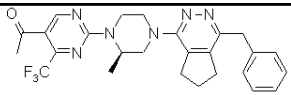
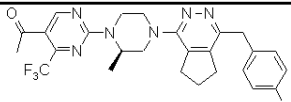
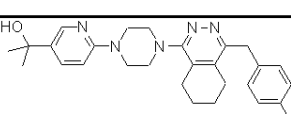
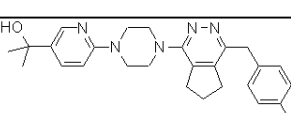
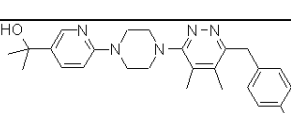
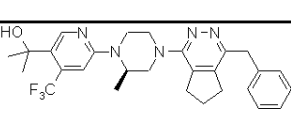
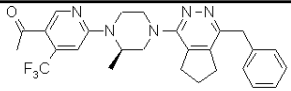
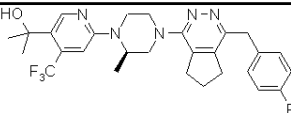
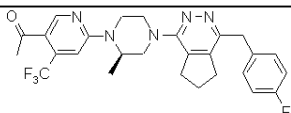
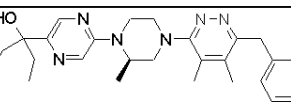
10

20

30

40

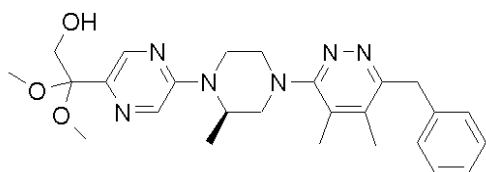
【表 10】

102		497.2258
103		515 (MS)
104		462.2679
105		448.2250
106		436.2532
107		512 (MS)
108		496 (MS)
109		530.2543
110		514.2247
111		461.3036

【0281】

実施例 112 : 2-[(R)-4-(6-ベンジル-4,5-ジメチル-ピリダジン-3-イル)-2-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピラジニル-5'-イル]-2,2-ジメトキシエタノール

【化 116】



KOH(33mg、0.38mmol)およびメタノール(5mL)の溶液に、実施例95(20mg、0.048mmol)のメタノール(1mL)溶液、ヨードベンゼンジアセテート(23mg、0.072mmol)を少しずつ0℃で添加する。混合物をrtで一晩攪拌する。溶媒を除去して、粗生成物を得て、それをHPLC(アセトニトリル/水(1%NH₄OH)、30%~100

10

20

30

40

50

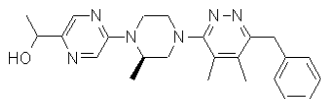
%)で精製して、表題化合物を得る(12mg、52%)を黄色固体として得る。

^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ = 8.42 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.29 (m, 5H), 4.72 (m, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.30 (m, 1H), 3.94 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 3.58 (m, 1H), 3.47 (m, 2H), 3.28 (m, 1H), 3.26 (s, 6H), 3.13 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.44 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H)。

【0282】

実施例113: 1-[(R)-4-(6-ベンジル-4,5-ジメチル-ピリダジン-3-イル)-2-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピラジニル-5'-イル]-エタノール

【化117】



実施例95(50mg、0.12mmol)およびMeOH(3mL)の溶液に、 NaBH_4 (10mg、0.24mmol)を0℃で添加し、反応混合物をrtでさらに0.5時間攪拌する。溶媒を除去し、水を添加し、DCMで抽出する。有機層を濃縮して、表題化合物を得る(38mg、76%)を白色固体として得る。

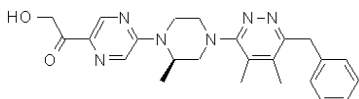
^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ = 8.04 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.15 (m, 5H), 4.73 (m, 1H), 4.57 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.07 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.33 (m, 2H), 3.15 (m, 1H), 3.01 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.39 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H), 1.30 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H)。

HR MS(m/z , MH^+)測定値419.2543。

【0283】

実施例114: 1-[(R)-4-(6-ベンジル-4,5-ジメチル-ピリダジン-3-イル)-2-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピラジニル-5'-イル)-2-ヒドロキシ-エタノン

【化118】



KOH(224mg、4.0mmol)および CH_3OH (10mL)の溶液に、1-[(R)-4-(6-ベンジル-4,5-ジメチル-ピリダジン-3-イル)-2-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピラジニル-5'-イル)-エタノン(400mg、1.0mmol)の CH_3OH (10mL)溶液、ヨードベンゼンジアセテート(464mg、1.5mmole)を少しずつ0℃で添加する。混合物を室温で一夜攪拌する。溶媒を除去し、DCMで抽出する。有機層を水性 NH_4Cl で洗浄し、濃縮して、粗実施例112を得る。この物質を水に溶解し、6N HCl (5mL)を添加する。混合物を室温で3時間攪拌する。その後それを NaHCO_3 で塩基性化し、DCMで抽出する。有機層を濃縮して、粗生成物を得て、それをシリカゲルクロマトグラフィー(EtOAc/ヘプタン:50%~100%)で精製して、表題化合物を得る(240mg、58%)を黄色固体として得る。

^1H NMR(400 MHz, CD_2Cl_2) δ = 8.82 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.27 (m, 5H), 4.91 (s, 2H), 4.86 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.57 (m, 2H), 3.46 (m, 1H), 3.30 (m, 2H), 3.14 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.50 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H)。

HR MS(m/z , MH^+)測定値433.2340。

【0284】

実施例115: 1-[(R)-4-(6-ベンジル-4,5-ジメチル-ピリダジン-3-イル)-2-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピラジニル-5'-イル)-エタン-1,2-ジオール

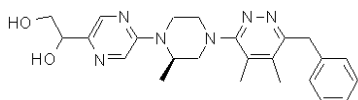
10

20

30

40

【化 1 1 9】



1-[(R)-4-(6-ベンジル-4,5-ジメチル-ピリダジン-3-イル)-2-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピラジニル-5'-イル)-2-ヒドロキシ-エタノン(実施例114、110mg、0.25mmol)およびEtOH(20ml)の溶液に、NaBH₄(14mg、0.38mmol)を0℃で添加する。混合物を室温に温め、3時間攪拌する。反応溶液を3N HClでpH~7に酸性化し、有機溶媒を除去する。残留物を飽和NaHCO₃溶液に溶解し、DCMで抽出する。有機層を濃縮して、表題化合物

10

(96mg、91%)を白色固体として得る。
¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ = 8.09 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.18 (m, 5H), 4.64 (m, 1H), 4.57 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.10 (m, 1H), 3.60 (m, 2H), 3.48 (m, 1H), 3.34 (m, 2H), 3.18 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.30 (d, J=6.5 Hz, 3H)。

HR MS(m/z, MH⁺)測定値435.2511。

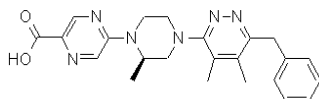
【0 2 8 5】

実施例116および117の合成

実施例116: (R)-4-(6-ベンジル-4,5-ジメチル-ピリダジン-3-イル)-2-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピラジニル-5'-カルボン酸

20

【化 1 2 0】



(R)-4-(6-ベンジル-4,5-ジメチル-ピリダジン-3-イル)-2-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピラジニル-5'-カルボン酸メチルエステル(1.8g、4.16mmol)をLiOH(998mg、42mmol)、H₂O(20mL)、THF(20mL)、およびMeOH(10mL)と合わせる。合わせた混合物を室温で16時間攪拌する。真空で濃縮して、有機溶媒を除去する。さらに水を添加し、HClまたはリン酸緩衝液でpHを4.0に調節する。溶液をEtOAcで抽出し、合わせた有機抽出物を塩水で洗浄する。抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して、乾燥剤を除去する。濾液を濃縮して、表題化合物を得る(1.46g、84%)。

30

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ = 8.89 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.27 (m, 5H), 4.84 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.58 (m, 3H), 3.31 (m, 1H), 3.16 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.50 (d, J=6.5Hz, 3H)。

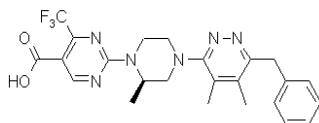
HR MS(m/z, MH⁺)測定値419.2200。

【0 2 8 6】

実施例117: 2-[(R)-4-(6-ベンジル-4,5-ジメチル-ピリダジン-3-イル)-2-メチル-ピペラジン-1-イル]-4-トリフルオロメチル-ピリミジン-5-カルボン酸

40

【化 1 2 1】



メチル2-[(R)-4-(6-ベンジル-4,5-ジメチル-ピリダジン-3-イル)-2-メチル-ピペラジン-1-イル]-4-トリフルオロメチル-ピリミジン-5-カルボキシレート(500mg、1.0mmol、1.0当量)のTHF(5mL)溶液に、LiOH水溶液(1M、2.0mL、2.0mmol、2.0当量)を添加し、得られた溶液を75℃で4時間加熱す

50

る。反応混合物をEtOAc(50mL)で希釈し、水(3×15mL)で洗浄する。合わせた水性物を、水性HCl(1M)でpH6に合わせ、ジクロロメタン(3×50mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下濃縮して、所望の生成物を白色固体として得る(470mg、96%)。

¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ = 8.97 (s, 1H), 7.23 - 7.30 (m, 2H), 7.10 - 7.22 (m, 3H), 5.11 - 5.23 (m, 1H), 4.77 - 4.86 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.52 - 3.64 (m, 2H), 3.50 (d, J=12.5Hz, 1H), 3.17 (dd, J=12.5Hz, 3.5Hz, 1H), 2.97 - 3.09 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.47 (d, J=6.5Hz, 3H)。

HR MS(m/z, MH⁺)測定値487.2088。

【0287】

10

実施例118-144の合成

さらに実施例118-140を製造するための酸実施例116を用いたアミド形成の一般的方法

方法A:

実施例116(40mg、0.10mmol)およびSOCl₂(10mL)の混合物を1時間加熱還流し、溶媒を除去する。残留物をDCM(2mL)に溶解し、アミン(0.14mmol)およびDCM(3mL)の溶液に移す。反応混合物をrtで2時間攪拌する。水(10mL)を添加し、混合物をDCM(3×20mL)で抽出する。有機層を濃縮して、粗生成物を得て、それをHPLC[アセトニトリル/水(1%NH₄OH)、30%~100%]で精製して、生成物を得る(実施例118~132、20%~84%)。

20

【0288】

方法B:

実施例116(40mg、0.10mmol)、HATU(73mg、0.14mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(37mg、0.29mmol)、ジメチルアセトアミド(1.5ml)およびアミン(0.14mmol)の混合物をrtで10時間攪拌する。粗生成物をHPLC(アセトニトリル/水(3%プロパノール)、30%~100%)で精製して、生成物を得る(実施例133-140、37%~55%)。

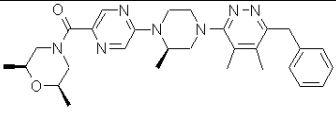
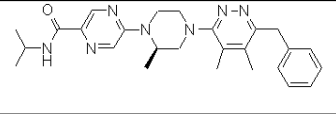
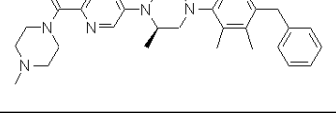
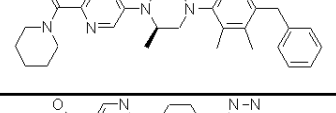
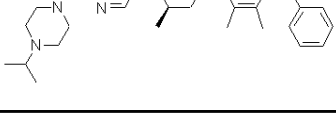
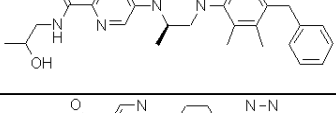
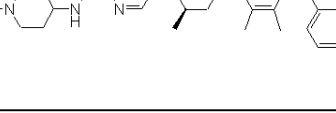
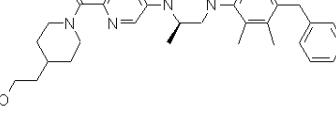
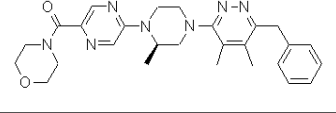
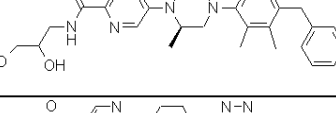
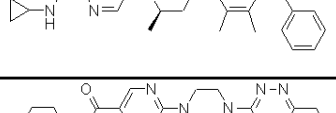
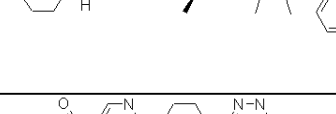
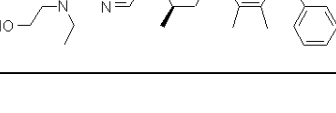
【0289】

実施例118-140:以下の表(表8)は、上記の通りのアミド形成により製造した化合物の実施例を記載する:

30

【表 1 1】

表 8

実施例	構造	HR MS [m/z, MH ⁺]測定値
118		516.3076
119		460.2810
120		501.3091
121		486.2969
122		529.3404
123		476.2772
124		515.3204
125		530.3240
126		488.2773
127		492.2732
128		458.2668
129		502.2933
130		490.2907

10

20

30

40

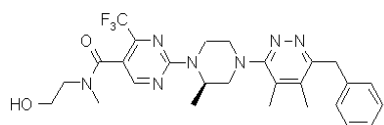
【表 1 2】

131		501.2723
132		476.2763
133		474.2962
134		500.2369
135		490.2918
136		476.2776
137		531.3190
138		523.2917
139		544.3489
140		515.3224

【0 2 9 0】

実施例 1 4 1 : 2 - [(R) - 4 - (6 - ベンジル - 4 , 5 - ジメチル - ピリダジン - 3 - イル) - 2 - メチル - ピペラジン - 1 - イル] - 4 - トリフルオロメチル - ピリミジン - 5 - カルボン酸 (2 - ヒドロキシーエチル) - メチル - アミド

【化 1 2 2】



2 - [(R) - 4 - (6 - ベンジル - 4 , 5 - ジメチル - ピリダジン - 3 - イル) - 2 - メチル - ピペラジン - 1 - イル] - 4 - トリフルオロメチル - ピリミジン - 5 - カルボン酸 (4 5 mg 、 0 . 1 mmol 、 1 当量) の T H F (2 mL) 溶液に、過剰の塩化オキサリル (1 0 0 μ L 、 1 . 2 mmol 、 1 2 当量) および触媒量の D M F を添加し、得られた溶液を r t で 4 5 分間攪拌し、その時点で N - 2 - ヒドロキシエチル、N - メチルアミン (2 0 0 μ L 、 2 . 5 mmol 、

10

20

30

40

50

25当量)を添加し、反応をさらに1時間攪拌する。反応混合物をEtOAc(50mL)で希釈し、水(2×10mL)、塩水(2×10mL)で洗浄する。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下濃縮して、白色残留物を得る。所望の化合物をシリカゲルクロマトグラフィー(CH₂Cl₂ - 20% MeOH / CH₂Cl₂)により、白色固体として単離する(43mg、79%)。

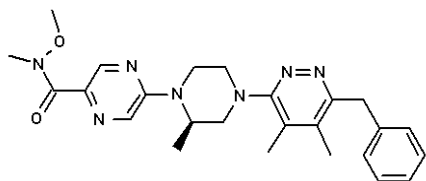
¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ = 8.55 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.22 - 7.29 (m, 2H), 7.11 - 7.20 (m, 3H), 5.05 - 5.15 (m, 1H), 4.69 - 4.79 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.80 (t, J=5.7Hz, 2H), 3.66 (t, J=5.6Hz, 2H), 3.50 - 3.60 (m, 2H), 3.43 - 3.50 (m, 2H), 3.15 (dt, J=12.6Hz, 4.2Hz, 1H), 2.97 - 3.07 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.45 (d, J=8.3Hz, 3H)。

HR MS(m/z, MH⁺)測定値544.2647。

【0291】

実施例142: (R)-4-(6-ベンジル-4,5-ジメチル-ピリダジン-3-イル)-2-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピラジニル-5'-カルボン酸メトキシ-メチル-アミド

【化123】



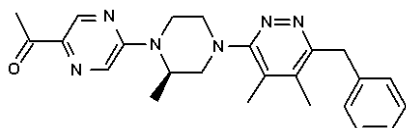
(R)-4-(6-ベンジル-4,5-ジメチル-ピリダジン-3-イル)-2-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピラジニル-5'-カルボン酸(50mg、0.120mmol)をCH₂Cl₂(300μL)に溶解する。混合物を0℃に冷却し、塩化オキサリル(32μL、0.358mmol)、DMF(3滴)を添加する。攪拌中、反応を室温で3時間維持する。ジイソプロピルエチルアミン(209μL、1.2mmol)を滴下し、N,O-ジメチルヒドロキシルアミンヒドロクロライド(14mg、0.144mmol)を添加する。反応を16時間攪拌する。粗混合物を真空中で濃縮する。残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(MeOH / CH₂Cl₂)で精製して、表題化合物を得る(42mg、76%)。

【0292】

実施例95の製造の別経路:

実施例95: 1-[(R)-4-(6-ベンジル-4,5-ジメチル-ピリダジン-3-イル)-2-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピラジニル-5'-イル]-エタノン

【化124】

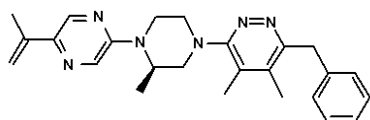


(R)-4-(6-ベンジル-4,5-ジメチル-ピリダジン-3-イル)-2-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピラジニル-5'-カルボン酸メトキシ-メチル-アミド(実施例142、450mg、0.975mmol)をTHF(1mL)に溶解し、0℃に冷却する。メチルマグネシウムアイオダイド(325μL、0.975mmol)を滴下する。反応を室温に温め、16時間攪拌する。H₂O(1滴)添加し、反応混合物を真空中で濃縮する。残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(60-100% EtOAc / ヘプタンおよび0-8% MeOH / EtOAc)で精製して、表題化合物を得る(350mg、86%)。

【0293】

実施例 1 4 3 : (R)-4-(6-ベンジル-4,5-ジメチル-ピリダジン-3-イル)-5'-イソプロペニル-2-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピラジニル

【化 1 2 5】

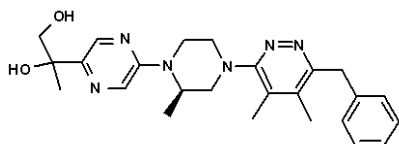


メチルトリフェニルホスホニウムアイオダイド(410mg、1.010mmol)をTHF(5.5mL)に添加し、5℃に冷却する。カリウムtert-ブトキシド(1.1mL、THF中1M、1.1mmol)を滴下する、反応を30分間攪拌する。1-[(R)-4-(6-ベンジル-4,5-ジメチル-ピリダジン-3-イル)-2-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピラジニル-5'-イル]-エタノン(350mg、0.841mmol)のTHF(1.5mL)溶液を反応に添加する。反応を1時間、5℃で攪拌し、氷浴を除去し、反応をさらに16時間、室温で攪拌する。THFを真空で除去する。残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(60-90%EtOAc/ヘプタン)で精製して、表題化合物を得る(130mg、37%)。

【0294】

実施例 1 4 4 : 2-[(R)-4-(6-ベンジル-4,5-ジメチル-ピリダジン-3-イル)-2-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピラジニル-5'-イル]-プロパン-1,2-ジオール

【化 1 2 6】



(R)-4-(6-ベンジル-4,5-ジメチル-ピリダジン-3-イル)-5'-イソプロペニル-2-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピラジニル(実施例 1 4 3、120mg、0.290mmol)をアセトン(2mL)、tert-ブタノール(1mL)、およびH₂O(1mL)に懸濁する。この懸濁液にK₂SO₄(9.6mg、0.029mmol)およびNMO(37.4mg、0.319mmol)を添加する。反応を室温で16時間攪拌する。真空で濃縮する。H₂Oを添加し、EtOAcで抽出する。合わせた有機物を塩水で洗浄し、真空で濃縮する。残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(MeOH/CH₂Cl₂)で精製して、表題化合物を得る(49.2mg、38%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.32 (d, J=1.4Hz, 1H), 8.27 - 8.16 (m, 1H), 7.33 - 7.23 (m, 2H), 7.22 - 7.13 (m, 3H), 4.98 (d, J=1.0Hz, 1H), 4.74 - 4.62 (m, 1H), 4.58 (td, J=6.2Hz, 1.0Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.18 (dm, J=12.9Hz, 1H), 3.55 - 3.46 (m, 1H), 3.49 (d, J=5.8Hz, 2H), 3.40 (dm, J=12.4Hz, 1H), 3.29 (td, J=12.5Hz, 3.2Hz, 1H), 3.07 (dd, J=12.3Hz, 3.5Hz, 1H), 2.95 (td, J=12.3, 3.2Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.28 (d, J=6.4Hz, 3H)。

HR MS(m/z, MH⁺)測定値449.2667, 計算値449.2665。

【0295】

実施例 1 4 5 - 1 5 8 の合成

実施例 1 4 5 - 1 5 4 を製造するための、ピリダジクロライド類XIIのアミン類でのアミノ化の一般的方法(経路A)

ピリダジクロライド類XII(0.34mmol)のNMPまたはジオキサン/DMF(3mL)溶液に、置換ピペラジン(0.49mmol)およびTEA(0.15mL、1.08mmol)を添加する。混合物をマイクロ波合成装置で210℃で60分間加熱する。水を添加し、得られた混合物をEtOAcで抽出する。合わせた有機層を水、塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥

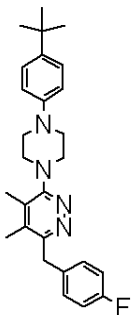
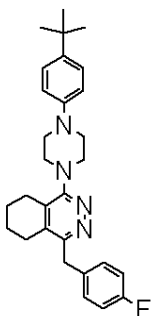
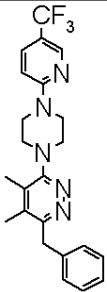
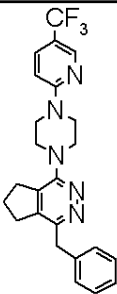
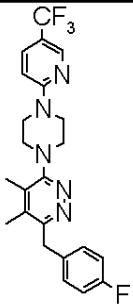
させ、濾過し、濃縮する。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(EtOAc／ヘキサン：10％～70％)で精製して、実施例Ipを得る。

【0296】

実施例145－154：以下の表(表9)は、上記アミノ化により製造した化合物の実施例を記載する：

【表 1 3】

表 9

実施例	構造	HR MS [m/z, MH ⁺]測定値
145		433.2760
146		459.2924
147		428.2062
148		440.2065
149		446.1960

10

20

30

40

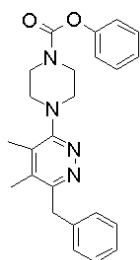
【表 14】

150		458.1984
151		472.2124
152		462 (MS)
153		450.2307
154		476.2472

【 0 2 9 7 】

実施例 155: 4-(6-ベンジル-4,5-ジメチル-ピリダジン-3-イル)-ピペラジン-1-カルボン酸フェニルエステル

【化 1 2 7】



3-ベンジル-4,5-ジメチル-6-ピペラジン-1-イル-ピリダジン(60mg、0.21mmol)およびフェニルクロロホルメート(40mg、0.26mmol)の CH_2Cl_2 (3mL)溶液に、25℃でN-メチルモルホリン(0.07mL、0.60mmol)を添加する。25℃で3時間攪拌後、混合物を CH_2Cl_2 (10mL)で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム(1mL)および水(2×5mL)で洗浄する。有機層を濃縮し、HPLC($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$:22%~45%と0.1%TFA)で精製して、4-(6-ベンジル-4,5-ジメチル-ピリダジン-3-イル)-ピペラジン-1-カルボン酸フェニルエステル(69mg、81%)を得る。

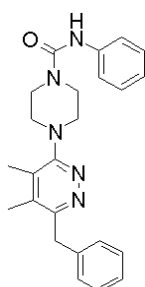
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 2.28 (3H, s), 2.41 (3H, s), 3.40 (4H, d), 3.81 (4H, d), 4.50 (2H, s), 7.13 (2H, d), 7.20 (2H, d), 7.27 (2H, m), 7.33 (2H, m), 7.38 (2H, m)。

HR MS(m/z , MH^+)測定値403.2115。

【0 2 9 8】

実施例 1 5 6 : 4-(6-ベンジル-4,5-ジメチル-ピリダジン-3-イル)-ピペラジン-1-カルボン酸フェニルアミド

【化 1 2 8】



3-ベンジル-4,5-ジメチル-6-ピペラジン-1-イル-ピリダジン(60mg、0.21mmol)の CH_2Cl_2 (5mL)溶液に、25℃でフェニルイソシアネート(33mg、0.28mmol)を添加する。25℃で2時間攪拌後、反応混合物を濃縮し、HPLC($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$:22%~45%と0.1%TFA)で精製して、4-(6-ベンジル-4,5-ジメチル-ピリダジン-3-イル)-ピペラジン-1-カルボン酸フェニルアミド(49mg、58%)を得る。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 2.12 (2H, s), 2.21 (3H, s), 3.27 (4H, t), 3.67 (4H, t), 4.30 (2H, s), 7.01 (1H, t), 7.19 (3H, m), 7.25 (4H, m), 7.39 (2H, d)。

HR MS(m/z , MH^+)測定値402.2279。

【0 2 9 9】

実施例 1 5 7 : 4-(6-ベンジル-4,5-ジメチル-ピリダジン-3-イル)-ピペラジン-1-カルボン酸ベンジルアミド

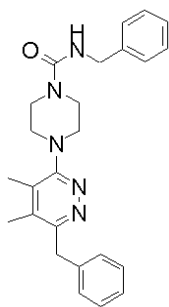
10

20

30

40

【化 1 2 9】



10

3-ベンジル-4,5-ジメチル-6-ピペラジン-1-イル-ピリダジン(60mg、0.21mmol)の CH_2Cl_2 (5mL)溶液に、25℃でベンジルイソシアネート(37mg、0.28mmol)を添加する。25℃で2時間攪拌後、反応混合物を濃縮し、HPLC($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$: 22%~45%と0.1% TFA)で精製して、4-(6-ベンジル-4,5-ジメチル-ピリダジン-3-イル)-ピペラジン-1-カルボン酸ベンジルアミド(46mg、60%)を得る。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 2.24 (3H, s), 2.34 (3H, s), 3.33 (4H, t), 3.58 (4H, t), 4.44 (2H, s), 4.49 (2H, s), 7.19 (2H, d), 7.26 (2H, m), 7.30 (2H, m), 7.32 (4H, m)。

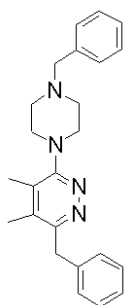
HR MS(m/z, MH⁺)測定値416.2437。

20

【0300】

実施例 158: 3-ベンジル-6-(4-ベンジル-ピペラジン-1-イル)-4,5-ジメチル-ピリダジン

【化 1 3 0】



30

3-ベンジル-4,5-ジメチル-6-ピペラジン-1-イル-ピリダジン(40mg、0.14mmol)の CH_2Cl_2 (1.6mL)およびTHF(1.6mL)溶液に、25℃でベンズアルデヒド(23mg、0.21mmol)、酢酸(2滴)およびナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(90mg、0.43mmol)を添加する。25℃で2時間攪拌後、混合物を CH_2Cl_2 (10mL)で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム(2mL)および水(5mL)で洗浄する。有機層を濃縮し、HPLC($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$: 22%~45%と0.1% TFA)で精製して、3-ベンジル-6-(4-ベンジル-ピペラジン-1-イル)-4,5-ジメチル-ピリダジン(20mg、37%)。

40

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOH-d_4) δ = 2.00 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.56 (4H, t), 3.12 (4H, t), 3.51 (2H, s), 4.16 (2H, s), 7.05 (3H, m), 7.15 (3H, m), 7.25 (4H, m)。

HR MS(m/z, MH⁺)測定値373.2378。

【0301】

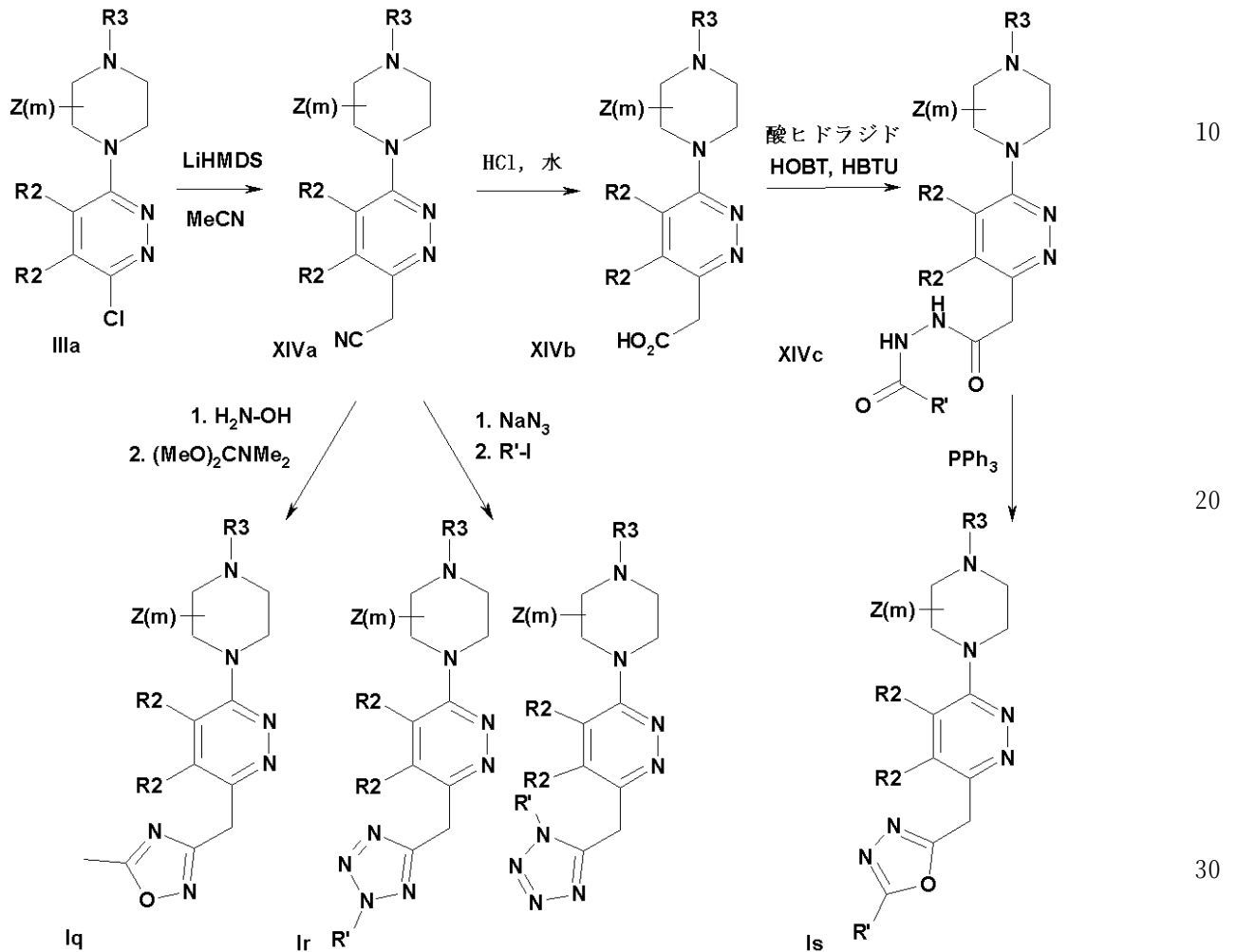
5員アリールメチル-ピリダジン類

スキーム7は、式I qからI sの化合物の製造のための一般的スキームを記載する。置換クロロピリダジン類III aをアセトニトリルと強塩基(例えばLiHMDs)の処理下に反応させて、中間体XIV aを得ることができる。ニトリル官能基の加水分解により酸中間体XIV bを得て、続く酸ヒドラジド類とのカップリングにより中間体XIV cを得る。中間体

50

XIV aをヒドロキシルアミンおよびN,N-ジメチルホルムアミド-ジメチルアセタールと反応させて実施例 I qを得ることができ、またはナトリウムアジドとの反応と続くアルキル化(例えばプロマイド類またはアイオダイド類)によりテトラゾール実施例 I rを得ることができる。中間体XIV cを、例えばトリフェニルホスフィンと縮合して、実施例 I sを得ることができる。

【化 1 3 1】



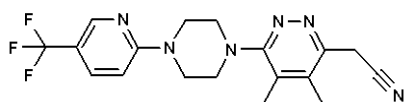
スキーム 7

【 0 3 0 2】

中間体XIVの合成

4,5-ジメチルー6-[4-(5-トリフルオロメチルーピリジン-2-イル)-ピペラジン-1-イル]-ピリダジン-3-イル-アセトニトリル(化合物67)

【化 1 3 2】



3-クロロ-4,5-ジメチルー6-[4-(5-トリフルオロメチルーピリジン-2-イル)-ピペラジン-1-イル]-ピリダジン(1.0 g、2.64 mmol)、アセトニトリル(0.225 mL、4.22 mmol)、およびトルエン(5 mL)を合わせ、0℃に冷却する。LiHMDS(8.4 mL、1.0 M、8.4 mmol)を5分間にわたり滴下する。反応を0℃で1時間攪拌し、室温に温め、さらに16時間攪拌する。反応を飽和水性NH₄Clの添加によりクエンチし、有機物をEtOAcで抽出する。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させ、濃縮する。残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(0-100% EtOAcのヘプタン溶液)で精製して、表題化合物をオレンジ色固体として得る(500 mg、50%

).

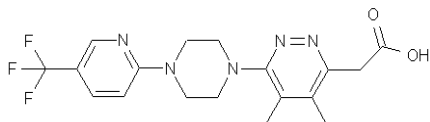
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.36 (s, 1H), 7.60 (dd, $J=9.0\text{Hz}$, 2.5 Hz, 1H), 6.65 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.72 - 3.78 (m, 4H), 3.26 - 3.37 (m, 4H), 2.26 (d, $J=13.1\text{Hz}$, 6H).

MS(m/z , MH^+)測定値377.2。

【0303】

{4,5-ジメチル-6-[4-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-ピペラジン-1-イル]-ピリダジン-3-イル}-酢酸(化合物68)

【化133】



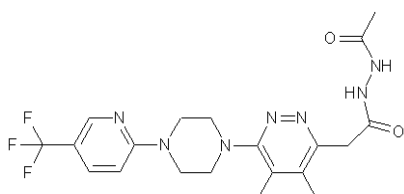
10

{4,5-ジメチル-6-[4-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-ピペラジン-1-イル]-ピリダジン-3-イル}-アセトニトリル(210mg、0.56mmol)および6M HCl (1.0mL)を密閉管に入れ、100℃で16時間加熱する。有機物を CH_2Cl_2 で抽出する。水性部分を重炭酸ナトリウム溶液で $\text{pH}\sim 7$ に中和し、 EtOAc で抽出する。標的化合物は水性層にある。この層を減圧下濃縮し、残留物を MeOH で数回摩砕し、真空で乾燥させて、表題化合物を得る(280mg、定量的)。

【0304】

酢酸 N' -(2-{4,5-ジメチル-6-[4-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-ピペラジン-1-イル]-ピリダジン-3-イル}-アセチル)-ヒドラジド(化合物69)

【化134】



30

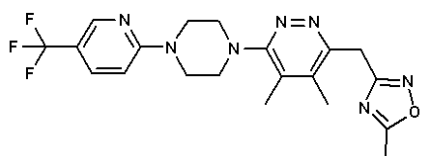
酢酸ヒドラジド(20.6mg、0.28mmol)を、丸底フラスコに N_2 下入れ、 DMF (5mL)を入れる。ジイソプロピルエチルアミン(0.25mL)を添加し、反応を30分間攪拌する。{4,5-ジメチル-6-[4-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-ピペラジン-1-イル]-ピリダジン-3-イル}-酢酸(110mg、0.28mmol)を添加し、反応を1時間攪拌する。 HOBt (42mg、0.311mmol)および HBTU (116.8mg、0.31mmol)を添加し、反応を16時間攪拌する。粗反応混合物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(0-30%メタノールのジクロロメタン溶液)で精製して、表題化合物を得る(114mg、90%)。

【0305】

実施例159-162の合成

実施例159：4,5-ジメチル-3-(5-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル-メチル)-6-[4-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-ピペラジン-1-イル]-ピリダジン

【化135】



4,5-ジメチル-6-[4-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-ピペラ

50

ジン-1-イル]-ピリダジン-3-イル-アセトニトリル(120mg、0.32mmol)をヒドロキシルアミン(63mg、0.96mmol)およびTHF(2mL)と合わせる。反応混合物を3時間加熱還流する。反応を濃縮し、残留物をジメチルアセトアミドジメチルアセタール(500μL)に再溶解する。この溶液を16時間、加熱還流する。得られた混合物を真空中で濃縮する。残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(MeOH/CH₂Cl₂)で精製して、表題化合物を得る(62.3mg、45%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.44 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.83 (dd, J=9.1Hz, 2.5Hz, 1H), 7.03 (d, J=9.1Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.86 - 3.76 (m, 4H), 3.26 - 3.18 (m, 4H), 2.54 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.22 (s, 3H)。

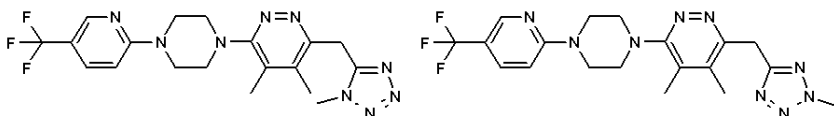
HR MS(m/z, MH⁺): 測定値434.1913 計算値434.1916。

10

【0306】

実施例160および161: 4,5-ジメチル-3-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルメチル)-6-[4-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-ピペラジン-1-イル]-ピリダジンおよび4,5-ジメチル-3-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イルメチル)-6-[4-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-ピペラジン-1-イル]-ピリダジン

【化136】



20

4,5-ジメチル-6-[4-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-ピペラジン-1-イル]-ピリダジン-3-イル-アセトニトリル(120mg、0.32mmol)を塩化亜鉛(II)(43.5mg、0.32mmol)およびナトリウムアジド(25mg、0.38mmol)とH₂O(5mL)中で合わせる。混合物を4時間加熱還流し、室温に冷却する。遊離テトラゾールを濾過により単離し、DMF(4.2mL)に溶解し、さらに精製せずに続ける。炭酸セシウム(128.5mg、0.395mmol)を添加し、反応混合物を0℃に冷却する。ヨウ化メチル(16μL、0.263mmol)を滴下する、反応を攪拌し、16時間にわたり室温に温める。0℃に再冷し、さらにヨウ化メチル(24μL、0.395mmol)を添加する。反応を16時間にわたり室温に温める。反応を真空中で濃縮し、固体を濾取する。MeOHで洗浄する。残った固体をH₂OおよびTFAに溶解し、HPLC(CH₃CN/H₂O)で精製して、表題化合物を位置異性体の57:43混合物として得る(22.2mg、20%)。

30

¹H NMR (化合物の混合物, 600 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.44 (s, 1H), 7.83 (d, J=9.1Hz, 1H), 7.07 - 6.99 (m, 1H), 4.62 (s, 1.1H), 4.50 (s, 0.9H), 4.30 (s, 1.3H), 4.00 (s, 1.7H), 3.85 - 3.76 (m, 4H), 3.24 - 3.16 (m, 4H), 2.29 (s, 1.7H), 2.26 (s, 3H), 2.21 (s, 1.3H)。

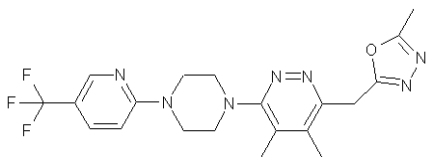
HR MS(m/z, MH⁺): 測定値434.2035, 計算値434.2029。

【0307】

実施例162: 4,5-ジメチル-3-(5-メチル-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イルメチル)-6-[4-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-ピペラジン-1-イル]-ピリダジン

40

【化137】



酢酸N'-(2-{4,5-ジメチル-6-[4-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-ピペラジン-1-イル]-ピリダジン-3-イル}-アセチル)-ヒドラジド(114mg、0.248mmol)を、丸底フラスコに、N₂下に入れ、アセトニトリル(3mL)、

50

ジイソプロピルエチルアミン(0.27mL、1.43mmol)およびトリフェニルホスフィン(115.5mg、0.44mmol)を入れ、反応を30分間攪拌する。ヘキサクロロエタン(77.5mg、0.329mmol)を添加し、反応を16時間攪拌する。粗混合物をHPLC(モディファイヤーとして水酸化アンモニウム)で精製して、表題化合物を得る(8mg、7%)。

HR MS(m/z, MH⁺)測定値434.1934, 計算値434.1916。

【0308】

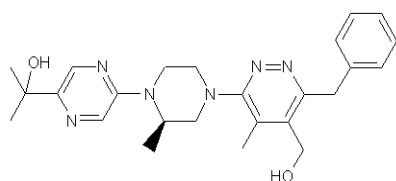
実施例163および164の合成

実施例163および164は、200mgの実施例88を組み換えヒトCyp3A4とインキュベーションすることにより製造し、単離および精製後、以下に記載する化合物を白色固体として得る。

【0309】

実施例163：2-[(R)-4-(6-ベンジル-5-ヒドロキシメチル-4-メチル-ピリダジン-3-イル)-2-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ピピラジニル-5'-イル]-プロパン-2-オール

【化138】

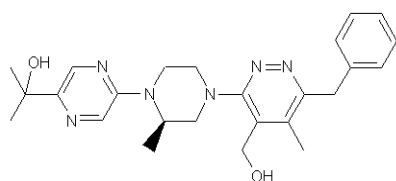


収量：6.5mg

【0310】

実施例164：2-[(R)-4-(6-ベンジル-4-ヒドロキシメチル-5-メチル-ピリダジン-3-イル)-2-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ピピラジニル-5'-イル]-プロパン-2-オール

【化139】



収量：8.2mg

【0311】

本発明の化合物は、仮特許出願60/89499に示す化合物の一群の中の一つである。以下の比較データは、本願の実施例を出願60/89499の最も近い実施例、例えば、化合物番号92、93、93a、b、cと比較することにより、効果および溶解度の改善を示す：

出願60/89499

【表15】

実施例番号	RGA(1nM Smo アゴニスト) IC ₅₀ [nM]	RGA(25nM Smo アゴニスト) IC ₅₀ [nM]	マウス Smo 結合、IC ₅₀ [nM]	ヒト Smo 結合、IC ₅₀ [nM]	pH6.8での平衡溶解度[μM]
92	266	7558	197	247	<5
93	367		42		<5
93a	211	356	61		<5
93b	168	529	139	204	<5
93c	22	236	62	101	<5

10

20

30

40

50

【0312】

本発明の実施例

【表16】

実施例番号	RGA(1nM Smo アゴニスト) IC ₅₀ [nM]	RGA(25nM Smo アゴニスト) IC ₅₀ [nM]	マウス Smo 結合、IC ₅₀ [nM]	ヒト Smo 結合、IC ₅₀ [nM]	pH6.8での平衡溶解度[μM]
2	2	23	8	4	
48	2	25	8	5	425
50	6	114	32	29	>1000
54	7	83	30	22	619
88	1	14	3	9	44
89	2	60	15	11	11
90	1	34	7	6	18
91	5	57	8	8	
92	4	58	10	10	
93	1	14	3	1	20
95	8	110	9	8	
96	6	62	4	3	
97	3	35	2	2	
98	11	69	6	6	
99	5	72	3	2	
104	5	70	9	14	
105	3	35	6	7	
106	5	76	5	7	
107	2	23	3	3	
108	4	33			
109	3	38	2	2	
111	1	18	2	1	
144	5	83	19	24	270

【0313】

生物学的活性

化合物の活性を、TMHh12細胞でのレポーター遺伝子アッセイ(RGA)を使用して評価した。Glilシフェラーゼ活性のアンタゴニズムに対するIC₅₀を、1nMの親和性でSmoに結合し、Hh経路を活性化させる小分子アゴニストの漸増濃度の存在下で試験した(Frank-Kamenetsky et al 2002, Journal of Biology 1, 10.1-10.19)。アゴニスト投与量を増加させるにつれて増加するGlilucに対するIC₅₀を示すスクリーニングからのアンタゴニスト化合物は、直接Smoと相互作用し得る(Smoの同じ結合部位に対する競合を介して、またはアゴニストにより誘導されるSmoの活性化立体配座状態と試験アンタゴニストにより誘発される不活性状態の間の競合を介して)。確認試験において、Smoの種々の小分子アンタゴニストは、“IC₅₀シフト”行動を証明する。

【0314】

表10は、Smoothenedの小アゴニストの種々の濃度(1nMおよび25nM)の存在下で決定した、アンタゴニストのIC₅₀を記載する(Frank-Kamenetsky et al 2002, Journal of Biology 1, 10.1-10.19)。

Smo結合アッセイは、化合物の競合のための放射標識Smoothenedアゴニストを使用して進展させた。表10は、マウスおよびヒトSmoothened受容体に対して、フィルター結合

形式で決定したSmoothenedの小分子アゴニストの置き換えに対する IC_{50} を記載する。

【0315】

【表17】

表10

実施例番号	RGA(1nM Smoアゴニスト) $IC_{50}[\mu M]$	RGA(25nM Smoアゴニスト) $IC_{50}[\mu M]$	マウス Smo 結合、 $IC_{50}[\mu M]$	ヒト Smo 結合、 $IC_{50}[\mu M]$
2	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1
3	0.1 - 1	1 - 10	0.1 - 1	0.1 - 1
4	0.1 - 1	1 - 10	0.1 - 1	0.1 - 1
5	< 0.1	0.1 - 1	< 0.1	< 0.1
6	1 - 10	1 - 25	< 0.1	< 0.1
7	1 - 10	1 - 25	< 0.1	< 0.1
8	1 - 10	1 - 25	0.1 - 1	0.1 - 1
9	1 - 10	1 - 25	1 - 10	1 - 10
10	< 0.1	< 0.1		< 0.1
11	< 0.1	1 - 10		< 0.1
12	< 0.1	0.1 - 1	< 0.1	< 0.1
13	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1
14	1 - 10	1 - 25	0.1 - 1	1 - 10
15	< 0.1	0.1 - 1	< 0.1	< 0.1
16	< 0.1	0.1 - 1	0.1 - 1	0.1 - 1
17	0.1 - 1	0.1 - 1	0.1 - 1	0.1 - 1
18	0.1 - 1	1 - 10	< 0.1	< 0.1
19	0.1 - 1	0.1 - 1	< 0.1	< 0.1
20	< 0.1	0.1 - 1	< 0.1	< 0.1
21	0.1 - 1	1 - 10	< 0.1	< 0.1
22	0.1 - 1	0.1 - 1	0.1 - 1	0.1 - 1
23	0.1 - 1	0.1 - 1	< 0.1	0.1 - 1
24	0.1 - 1	0.1 - 1		
25	0.1 - 1	1 - 10	< 0.1	< 0.1
26	0.1 - 1	1 - 10	0.1 - 1	0.1 - 1
27	1 - 10	1 - 10	0.1 - 1	0.1 - 1
28	1 - 10	1 - 10	< 0.1	< 0.1
29	1 - 10	1 - 10	< 0.1	< 0.1
30	1 - 10	1 - 10	1 - 10	1 - 10
31	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1
32	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1
33	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1

10

20

30

40

【表 18】

3 4	< 0.1	0.1 - 1	< 0.1	< 0.1
3 5	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1
3 6	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1
3 7	< 0.1	0.1 - 1	0.1 - 1	< 0.1
3 8	< 0.1	0.1 - 1	< 0.1	< 0.1
3 9	< 0.1	0.1 - 1	0.1 - 1	0.1 - 1
4 0	< 0.1	0.1 - 1	0.1 - 1	0.1 - 1
4 1	0.1 - 1	1 - 2 5	< 0.1	0.1 - 1
4 2	< 0.1	0.1 - 1	< 0.1	< 0.1
4 3	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1
4 4	< 0.1	0.1 - 1	0.1 - 1	0.1 - 1
4 5	0.1 - 1	0.1 - 1	< 0.1	< 0.1
4 6	< 0.1	< 0.1	< 0.1	0.1 - 1
4 7			< 0.1	< 0.1
4 8	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1
4 9	< 0.1	1 - 1 0	0.1 - 1	0.1 - 1
5 0	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1
5 1				
5 2	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1
5 3	< 0.1	1 - 1 0	0.1 - 1	< 0.1
5 4	< 0.1	0.1 - 1	< 0.1	< 0.1
5 5				
5 6	0.1 - 1	1 - 1 0	1 - 1 0	1 - 1 0
5 7	0.1 - 1	1 - 2 5	1 - 1 0	1 - 1 0
5 8	0.1 - 1	1 - 1 0	0.1 - 1	0.1 - 1
5 9	1 - 1 0	1 - 2 5	1 - 2 5	1 - 1 0
6 0	0.1 - 1	1 - 1 0	0.1 - 1	1 - 1 0
6 1	0.1 - 1	1 - 1 0	1 - 1 0	1 - 1 0
6 2	0.1 - 1	1 - 2 5	1 - 1 0	1 - 1 0
6 3	0.1 - 1	1 - 1 0	0.1 - 1	0.1 - 1
6 4	< 0.1	0.1 - 1		
6 5	0.1 - 1	0.1 - 1	< 0.1	0.1 - 1
6 6	< 0.1	0.1 - 1	< 0.1	< 0.1
6 7	0.1 - 1	1 - 1 0	< 0.1	0.1 - 1 0
6 8	0.1 - 1	0.1 - 1	0.1 - 1	0.1 - 1
6 9				
7 0	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1
7 2	< 0.1	0.1 - 1	< 0.1	< 0.1
7 3	< 0.1	0.1 - 1	< 0.1	< 0.1
7 5	0.1 - 1	1 - 1 0	< 0.1	< 0.1
7 8	< 0.1	1 - 1 0	< 0.1	< 0.1

10

20

30

40

【表 19】

7 9	0.1 - 1	1 - 1 0	1 - 1 0	1 - 2 5
8 0	0.1 - 1	0.1 - 1	< 0.1	< 0.1
8 1	< 0.1	0.1 - 1	< 0.1	< 0.1
8 3	< 0.1	0.1 - 1	< 0.1	< 0.1
8 7	< 0.1	0.1 - 1	< 0.1	< 0.1
8 8	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1
8 9	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1
9 0	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1
9 1	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1
9 2	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1
9 3	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1
9 4	< 0.1	0.1 - 1	< 0.1	< 0.1
9 5	< 0.1	0.1 - 1	< 0.1	< 0.1
9 6	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1
9 7	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1
9 8	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1
9 9	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1
1 0 0	< 0.1	0.1 - 1	< 0.1	< 0.1
1 0 1	< 0.1	0.1 - 1	< 0.1	< 0.1
1 0 2	< 0.1	0.1 - 1	< 0.1	< 0.1
1 0 4	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1
1 0 5	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1
1 0 6	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1
1 0 7	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1
1 0 8	< 0.1	< 0.1		
1 0 9	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1
1 1 0	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1
1 1 1	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1
1 1 2	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1
1 1 3	< 0.1	0.1 - 1	< 0.1	< 0.1
1 1 4	< 0.1	0.1 - 1	< 0.1	< 0.1
1 1 5	0.1 - 1	1 - 1 0	0.1 - 1	0.1 - 1
1 1 6	1 - 1 0	1 - 2 5	1 - 2 5	0.1 - 1
1 1 7	1 - 1 0	1 - 2 5	1 - 1 0	1 - 1 0
1 1 8	< 0.1	0.1 - 1	< 0.1	0.1 - 1
1 1 9	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1

10

20

30

40

【表 20】

1 2 0	< 0.1	0.1 - 1	0.1 - 1	0.1 - 1
1 2 1	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1
1 2 2	0.1 - 1	1 - 1 0	0.1 - 1	0.1 - 1
1 2 3	< 0.1	0.1 - 1	< 0.1	0.1 - 1
1 2 5	< 0.1	0.1 - 1	0.1 - 1	0.1 - 1
1 2 6	< 0.1	0.1 - 1	< 0.1	< 0.1
1 2 7	< 0.1	0.1 - 1	0.1 - 1	0.1 - 1
1 2 8	< 0.1	0.1 - 1	< 0.1	0.1 - 1
1 2 9	< 0.1	0.1 - 1	0.1 - 1	0.1 - 1
1 3 0	< 0.1	0.1 - 1	< 0.1	< 0.1
1 3 1	0.1 - 1	1 - 1 0	0.1 - 1	0.1 - 1
1 3 2	< 0.1	0.1 - 1	< 0.1	0.1 - 1
1 3 3	< 0.1	0.1 - 1	< 0.1	< 0.1
1 3 4	< 0.1	0.1 - 1	< 0.1	< 0.1
1 3 5	< 0.1	0.1 - 1	< 0.1	< 0.1
1 3 6	< 0.1	0.1 - 1	< 0.1	0.1 - 1
1 3 7	0.1 - 1	0.1 - 1	0.1 - 1	0.1 - 1
1 3 8	< 0.1	0.1 - 1	0.1 - 1	0.1 - 1
1 3 9	0.1 - 1	1 - 1 0	1 - 1 0	1 - 1 0
1 4 0	< 0.1	1 - 1 0	0.1 - 1	0.1 - 1
1 4 1	< 0.1	0.1 - 1	< 0.1	< 0.1
1 4 3	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1
1 4 4	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1
1 4 5	0.1 - 1	0.1 - 1	0.1 - 1	0.1 - 1
1 4 6	< 0.1	< 0.1	0.1 - 1	0.1 - 1
1 4 7	< 0.1	0.1 - 1	0.1 - 1	0.1 - 1
1 4 8	< 0.1	0.1 - 1	< 0.1	< 0.1
1 4 9	< 0.1	0.1 - 1	< 0.1	< 0.1
1 5 0	< 0.1	0.1 - 1	< 0.1	< 0.1
1 5 1	< 0.1	0.1 - 1	0.1 - 1	0.1 - 1
1 5 3	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1
1 5 4	0.1 - 1	1 - 1 0	< 0.1	< 0.1
1 5 5	< 0.1	0.1 - 1	0.1 - 1	0.1 - 1
1 5 6	< 0.1	0.1 - 1	< 0.1	0.1 - 1
1 5 7	< 0.1	0.1 - 1	< 0.1	0.1 - 1
1 5 8	1 - 1 0	1 - 2 5	1 - 1 0	1 - 1 0
1 5 9	0.1 - 1	1 - 1 0	1 - 1 0	1 - 1 0
1 6 0 / 1 6 1	1 - 1 0	1 - 2 5	1 - 1 0	1 - 1 0
1 6 2	0.1 - 1	1 - 2 5	1 - 2 5	1 - 2 5
1 6 3	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1
1 6 4	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1

【0316】

以上、本発明の好ましい態様と現在考えられるものを記載しているが、当業者は本発明の精神から逸脱することなくそれに変化および修飾を成すことができることを認識し、全てのかかる変化および修飾は本発明の真の範囲内に入ることが意図される。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

C 0 7 D 491/113	(2006.01)	C 0 7 D 491/113	
C 0 7 D 471/04	(2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 7 Z
C 0 7 D 403/04	(2006.01)	C 0 7 D 403/04	
C 0 7 D 413/14	(2006.01)	C 0 7 D 413/14	
C 0 7 D 237/26	(2006.01)	C 0 7 D 237/26	
A 6 1 K 31/497	(2006.01)	A 6 1 K 31/497	
A 6 1 K 31/496	(2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/501	(2006.01)	A 6 1 K 31/501	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 13/08	(2006.01)	A 6 1 P 13/08	
A 6 1 P 17/06	(2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 27/02	(2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 19/08	(2006.01)	A 6 1 P 19/08	
A 6 1 P 17/14	(2006.01)	A 6 1 P 17/14	

(72)発明者 ヘ・フェン

中華人民共和國 2 0 1 2 0 3 シャンハイ、ブドン・ニュー・エリア、チャンジアン・ハイテク・パーク、ハレイ・ロード・レイン 8 9 8、ナンバー 8 ビルディング、チャイナ・ノバルティス・インスティテューツ・フォー・バイオメディカル・リサーチ・カンパニー・リミテッド

(72)発明者 シュテファン・ポイケルト

アメリカ合衆国 0 2 1 3 9 マサチューセッツ州ケンブリッジ、マサチューセッツ・アベニュー 2 5 0 番、ノバルティス・インスティテューツ・フォー・バイオメディカル・リサーチ・インコーポレイテッド

(72)発明者 カレン・ミラー・モスリン

アメリカ合衆国 0 2 1 3 9 マサチューセッツ州ケンブリッジ、マサチューセッツ・アベニュー 2 5 0 番、ノバルティス・インスティテューツ・フォー・バイオメディカル・リサーチ・インコーポレイテッド

(72)発明者 ナイーム・ユサフ

アメリカ合衆国 0 2 1 3 9 マサチューセッツ州ケンブリッジ、マサチューセッツ・アベニュー 2 5 0 番、ノバルティス・インスティテューツ・フォー・バイオメディカル・リサーチ・インコーポレイテッド

(72)発明者 チェン・チュオリアン

アメリカ合衆国 0 2 1 3 9 マサチューセッツ州ケンブリッジ、マサチューセッツ・アベニュー 2 5 0 番、ノバルティス・インスティテューツ・フォー・バイオメディカル・リサーチ・インコーポレイテッド

(72)発明者 バーラト・ラグ

アメリカ合衆国 0 2 1 3 9 マサチューセッツ州ケンブリッジ、マサチューセッツ・アベニュー 2 5 0 番、ノバルティス・インスティテューツ・フォー・バイオメディカル・リサーチ・インコーポレイテッド

審査官 坂崎 恵美子

(56)参考文献 特表 2 0 1 0 - 5 2 1 4 3 8 (JP, A)

国際公開第 2 0 0 7 / 1 2 7 4 7 5 (WO, A 1)

特表 2 0 0 7 - 5 0 0 7 1 5 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D

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