(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2006 年7 月6 日 (06.07.2006)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2006/070943 A1

(51) 国際特許分類:
C07D 487/04 (2006.01) *A61P 29/00* (2006.01)
A61K 31/5025 (2006.01) *A61P 31/00* (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61P 19/00 (2006.01) *A61P 37/00* (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01) *A61P 43/00* (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2005/024279

(22) 国際出願日: 2005 年12 月28 日 (28.12.2005)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2004-381947
2004 年12 月28 日 (28.12.2004) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田薬品工業株式会社 (TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町四丁目１番１号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 内川 治 (UCHIKAWA, Osamu) [JP/JP]; 〒5328686 大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目１７番８５号 武田薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 見渡 誠司 (MIWATASHI, Seiji) [JP/JP]; 〒5328686 大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目１７番８５号 武田薬品工業株式会社内 Osaka (JP).

(74) 代理人: 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime); 〒5410044 大阪府大阪市中央区伏見町四丁目１番１号 明治安田生命大阪御堂筋ビル Osaka (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

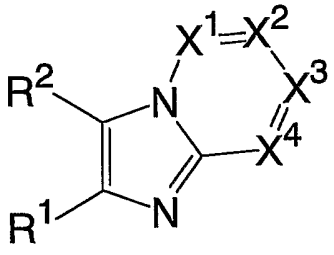
(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

２文字コード及び他の略語については、定期発行される各*PCT*ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) **Title:** CONDENSED IMIDAZOLE COMPOUND AND USE THEREOF

(54) 発明の名称: 縮合イミダゾール化合物およびその用途



[I]

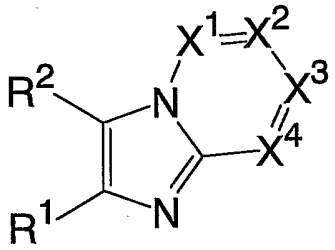
(57) **Abstract:** Compounds, or salts thereof, of the formula: [I] wherein each of X^1, X^2 and X^3 is an optionally substituted CH or nitrogen atom provided that any one thereof is a nitrogen atom; X^4 is an optionally substituted CH; R^1 is an optionally substituted phenyl or optionally substituted heterocycle; and R^2 is an optionally substituted pyridin-4-yl, optionally substituted pyridine-N-oxide-4-yl or optionally substituted pyrimidin-4-yl. These compounds have excellent p38MAP kinase inhibiting potency and MMP-13 production inhibiting potency, and are useful in preventive/therapeutic agents, etc. for inflammatory diseases, autoimmune diseases, wasting diseases, bone/joint degenerative diseases, neurodegenerative diseases, vascular diseases, tumorous diseases and infectious diseases.

[続葉有]

WO 2006/070943 A1

(57) 要約:

本発明は、式［Ｉ］



[I]

〔式中、X^1、X^2およびX^3はそれぞれ置換されていてもよいＣＨまたは窒素原子であっていずれか一つが窒素原子であり、X^4は置換されていてもよいＣＨ、R^1は置換されていてもよいフェニル基または置換されていてもよい複素環基、R^2は置換されていてもよいピリジン－４－イル基、置換されていてもよいピリジン－Ｎ－オキシド－４－イル基または置換されていてもよいピリミジン－４－イル基を示す。〕で表される化合物またはその塩に関する。当該化合物は、優れたｐ３８ＭＡＰキナーゼ阻害作用およびＭＭＰ－１３産生阻害作用を有し、炎症性疾患、自己免疫性疾患、消耗性疾患、骨・関節変性疾患、神経変性疾患、血管性疾患、腫瘍性疾患または感染性疾患の予防・治療剤等の用途に有用である。

明細書

縮合イミダゾール化合物およびその用途

技術分野

本発明は、ｐ３８ＭＡＰキナーゼ阻害作用、ＴＮＦ－α産生阻害作用、ＭＭＰ－１３産生阻害作用等の優れた医薬作用、特に、優れたｐ３８ＭＡＰキナーゼ阻害作用およびＭＭＰ－１３産生阻害作用を有する新規縮合二環式イミダゾール化合物、その製造法および当該化合物を含む医薬等に関する。

背景技術

ＴＮＦ－α（腫瘍壊死因子－α）やＩＬ－１（インターロイキン－１）等のサイトカイン類は、感染その他の細胞性ストレスに呼応して単球またはマクロファージ等の種々の細胞によって産生される生物学的物質である（Ｋｏｊ，Ａ．，Ｂｉｏｃｈｉｍ．Ｂｉｏｐｈｙｓ．Ａｃｔａ，１３１７，８４－９４（１９９６））。これらのサイトカイン類は、適量存在するときには免疫反応において重要な役割を担っているものの、過剰な産生は多くの炎症性疾患に関わっていると考えられている（Ｄｉｎａｒｅｌｌｏ，Ｃ．Ａ．，Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，３，９４１－９４８（１９９１））。

ＭＡＰ（マップ：マイトジェン活性化プロテイン）キナーゼ（以下、ＭＡＰＫともいう）のホモローグとしてクローニングされたｐ３８ＭＡＰキナーゼ（以下、ｐ３８ＭＡＰＫともいう）はこれらのサイトカイン類の産生の制御と受容体にカップルしたシグナル伝達系に関与しているので、ｐ３８ＭＡＰキナーゼの阻害剤は炎症性疾患の治療薬となる可能性がある（Ｓｔｅｉｎ，Ｂ．，Ａｎｄｅｒｓｏｎ，Ｄ．，Ａｎｎｕａｌ Ｒｅｐｏｒｔ ｉｎ Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，Ｂｒｉｓｔｏｌ，Ｊ．Ａ．（編集），Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ，３１巻，２８９－２９８頁，１９９６年）。

また、ＭＭＰ（マトリックス分解酵素）－１３は、軟骨組織の主要な構成成分であるタイプＩＩコラーゲンの選択的な加水分解酵素であり、その産生は炎症性サイトカインであるＩＬ－１βやＴＮＦ－αによって制御されている。またＭＭ

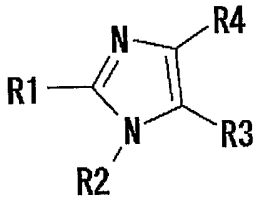
Ｐ－１３は、変形性関節症や関節リウマチ患者の軟骨で産生が亢進していることが知られており、特にこれら病態に深く関わっていると考えられている。（Ｔａｒｄｉｆ，Ｇ．，Ｒｏｂｏｕｌ，Ｐ．，Ｐｅｌｌｅｔｉｅｒ，Ｊ．－Ｐ．，Ｍａｒｔｅｌ－Ｐｅｌｌｅｔｉｅｒ，Ｊ．，Ｍｏｄ．Ｒｈｅｕｍａｔｏｌ．，１４，１９７－２０４（２００４））

従来、ｐ３８ＭＡＰキナーゼの阻害作用を有する化合物として、イミダゾール誘導体が特表平７－５０３１７号公報（国際公開第９３／１４０８１号パンフレット）に、オキサゾール誘導体が特表平９－５０５０５５号公報（国際公開第９５／１３０６７号パンフレット）に記載されている。また、イミダゾ［１，２－ａ］ピリミジン化合物が特表２００３－５１３９７７号公報（国際公開第２００１／３４６０５号パンフレット）に記載されている。さらにＴＮＦ－α産生阻害作用を有する化合物として２環式イミダゾール誘導体が特表平４－５０６２１５号公報（国際公開第９０／１５５３４号パンフレット）および特表平５－５０３９１９号公報（国際公開第９１／００００９２号パンフレット）に記載されている。

また、ＩＬ－１誘発ＭＭＰ－１３産生阻害活性を有する化合物としては、ＰＤ９８０５９やＵ０１２６のＥＲＫ阻害薬、ＳＢ２０３５８０やＳＢ２０２１９０のｐ３８ＭＡＰキナーゼ阻害薬、ＳＢ２０３５８０やＳＰ６００１２５、クルクミン（ｃｕｒｃｕｍｉｎ）のＪＮＫ阻害薬、ＡＰ－１やＮＦ－κＢ阻害薬であるクルクミン、Ｂａｙ－１１－７０８５等が報告されている。（Ｌｉａｃｉｎｉ，Ａ．，Ｓｙｌｖｅｓｔｅｒ，Ｊ．，Ｌｉ，Ｗ．Ｑ．，Ｚａｆａｒｕｌｌａｈ，Ｍ．，Ｍａｔｒｉｘ　Ｂｉｏｌ．，２１，２５１－２６２（２００２）およびＬｉａｃｉｎｉ，Ａ．，Ｓｙｌｖｅｓｔｅｒ，Ｊ．，Ｌｉ，Ｗ．Ｑ．，Ｈｕａｎｇ，Ｗ．，Ｄｅｈｎａｄｅ，Ｆ．，Ａｈｍａｄ，Ｍ．，Ｚａｆａｒｕｌｌａｈａ，Ｍ．，Ｅｘｐ．Ｃｅｌｌ　Ｒｅｓ．，２８８，２０８－２１７（２００３））

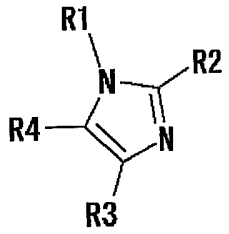
また縮合二環式イミダゾール系化合物としては、以下の化合物等が知られている。

１）特開２００２－２３４８７５号公報には



〔式中、Ｒ１およびＲ２は独立して水素原子またはアルキル基、アルケニル基を表すか、あるいは一体となって各々結合している炭素原子および窒素原子と共に環を形成することもでき、Ｒ３およびＲ４は独立して水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基またはアラルキル基を表す。ただし、Ｒ３がフェニル基である場合はＲ１はイソプロピル基ではない。またＲ３がメチル基である場合はＲ４は水素原子ではない。〕で表されるイミダゾール誘導体またはその塩が記載されている。

２）米国特許第６４５１５２０号公報には

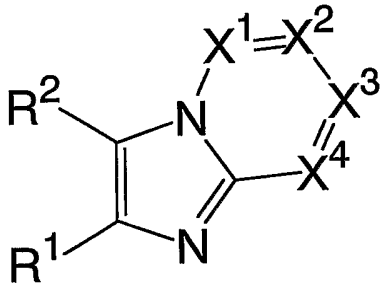


〔式中、Ｒ１はアルキル基、アリール基、アラルキル基またはヘテロアリール基を表し、Ｒ２は水素原子またはＲ１を表すか、あるいはＲ１およびＲ２は一体となってヘテロ環を表し、Ｒ３およびＲ４はそれぞれ独立してアリール基またはヘテロアリール基を表すか、あるいは一体となって９、１０位が縮合されているフェナントレン基を表し、Ｒ３およびＲ４がフェナントレン環を形成する場合、Ｒ１はまた水素原子であってもよい。〕で表されるイミダゾール化合物が記載されている。

しかしながら、ｐ３８ＭＡＰキナーゼ阻害剤、ＴＮＦ－α産生阻害剤およびＭＭＰ－１３産生阻害剤として作用効果、安全性、（経口）吸収性、（代謝）安定性等の点で満足の得られるものはこれまで見出されていない。従って、サイトカイン関連疾患等の予防・治療に有効な医薬として、優れたｐ３８ＭＡＰキナーゼ阻害剤、ＴＮＦ－α産生阻害剤およびＭＭＰ－１３産生阻害剤の開発が切望されている。

発明の開示

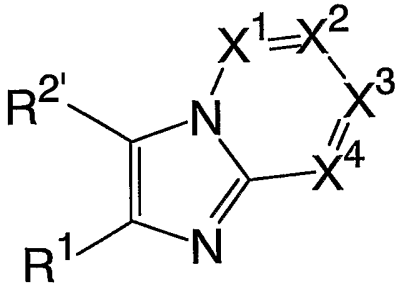
本発明者らは、種々検討した結果、式［Ｉ］



[I]

〔式中、X^1、X^2およびX^3はそれぞれ置換されていてもよいＣＨまたは窒素原子であっていずれか一つが窒素原子であり、
X^4は置換されていてもよいＣＨ、
R^1は置換されていてもよいフェニル基または置換されていてもよい複素環基、
R^2は置換されていてもよいピリジン－４－イル基、置換されていてもよいピリジン－Ｎ－オキシド－４－イル基または置換されていてもよいピリミジン－４－イル基を示す。〕で表される化合物またはその塩〔以下、化合物（Ｉ）と略記することもある〕を初めて合成し、得られた化合物（Ｉ）がその特異な化学構造に基づいて予想外にも優れたｐ３８ＭＡＰキナーゼ阻害作用、ＴＮＦ－α産生阻害作用、ＭＭＰ－１３産生阻害作用等の医薬作用、特に、優れたｐ３８ＭＡＰキナーゼ阻害作用およびＭＭＰ－１３産生阻害作用を有することを見出した。

さらに、本発明者らは、当該化合物（Ｉ）または
式［Ｉ’］



[I']

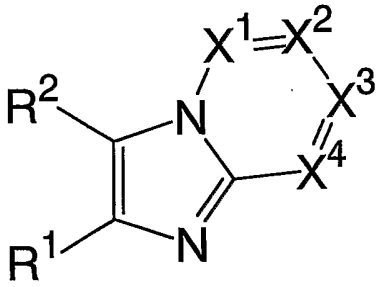
〔式中、$R^{2'}$は置換されていてもよいフェニル基または置換されていてもよい複素環基を示し、他の各記号は前記と同義である。〕で示される化合物〔以下、化合物（Ｉ’）と略記することもある〕を含む本発明の医薬は、優れたｐ３８ＭＡ

Ｐキナーゼ阻害作用、ＴＮＦ－α産生阻害作用、ＭＭＰ－１３産生阻害作用等の医薬作用、特に、優れたｐ３８ＭＡＰキナーゼ阻害作用およびＭＭＰ－１３産生阻害作用を有することに加えて、安定性、低毒性等の医薬品としての物性においても優れた性質を有しており、医薬として十分満足できるものであることを見出した。

本発明者らは、これらの知見に基づいて、本発明を完成した。

即ち、本発明は、

〔１〕式［Ｉ］



[I]

〔式中、X^1、X^2およびX^3はそれぞれ置換されていてもよいＣＨまたは窒素原子であっていずれか一つが窒素原子であり、

X^4は置換されていてもよいＣＨ、

R^1は置換されていてもよいフェニル基または置換されていてもよい複素環基、

R^2は置換されていてもよいピリジン－４－イル基、置換されていてもよいピリジン－Ｎ－オキシド－４－イル基または置換されていてもよいピリミジン－４－イル基を示す。〕

で表される化合物またはその塩；

〔２〕X^1、X^2およびX^3がそれぞれ置換されていてもよいＣＨまたは窒素原子であっていずれか一つが窒素原子であり、

X^4がＣＨ、

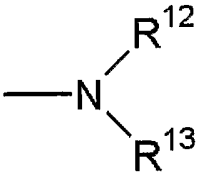
R^1が置換されていてもよいフェニル基または置換されていてもよい複素環基、

R^2が置換されていてもよいピリジン－４－イル基または置換されていてもよいピリミジン－４－イル基である上記〔１〕記載の化合物；

〔３〕R^1が置換されていてもよいフェニル基である上記〔１〕記載の化合物；

〔４〕X^1が窒素原子；

X^2が（a）ハロゲン原子、（b）C_{1-6}アルキルチオ基、（c）C_{1-6}アルキルスルホニル基、（d）C_{1-6}アルコキシ基、または（e）式



〔式中、R^{12}およびR^{13}はそれぞれ（i）水素原子、（ii）C_{1-6}アルキル基、（iii）C_{7-16}アラルキル基、または（iv）C_{3-10}シクロアルキル基を示す。〕で表される基で置換されていてもよいCH；

X^3がC_{1-6}アルキル基で置換されていてもよいCH；

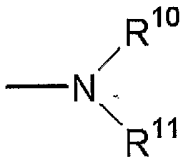
X^4がC_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシ基、C_{1-6}アルキルチオ基またはC_{1-6}アルキルスルフィニル基で置換されていてもよいCH；

R^1がハロゲン原子およびC_{1-6}アルキル基から選ばれる1または2個の置換基で置換されていてもよいフェニル基；

R^2が

（I）ハロゲン原子、C_{1-6}アルコキシ基およびC_{1-6}アルキル基から選ばれる置換基で置換されたピリジン－4－イル基、

（II）式



〔式中、R^{10}およびR^{11}はそれぞれ

（a）水素原子、

（b）（i）C_{1-6}アルコキシ基、

（ii）C_{1-6}アルキル基を1ないし2個有していてもよいアミノ基、

（iii）水酸基、

（iv）C_{3-10}シクロアルキル基、

（v）5ないし10員複素環基および

（vi）5ないし7員飽和環状アミノ基、

から選ばれる基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、

（c）C_{7-16}アラルキル基、

（d）C_{6-14}アリール環と縮合していてもよいC_{3-10}シクロアルキル基、

（e）ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル基およびC_{1-6}アルコキシ基から選ばれる置換基で置換されていてもよいC_{6-14}アリール基、または

（f）式－（C＝O）－R^5、－（C＝O）－$NR^6R^{6'}$もしくは

－SO_2－R^7

（式中、

R^5は

（i）C_{1-6}アルキルーカルボニルオキシ基、水酸基、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキルチオ基およびC_{1-6}アルキルスルホニル基から選ばれる置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基；

（ii）C_{3-10}シクロアルキル基；

（iii）ハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基、ハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキルチオ基、C_{1-6}アルキルスルホニル基およびジC_{1-6}アルキルアミノ基から選ばれる置換基で置換されていてもよいC_{6-14}アリール基；

（iv）C_{1-6}アルコキシ基で置換されていてもよいC_{7-16}アラルキル基；

（v）ハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基；

（vi）ハロゲン原子およびハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基から選ばれる置換基で置換されていてもよい５ないし１０員複素環基であり、

R^6は

（i）水素原子；

（ii）ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシ基、C_{1-6}アルキルーカルボニル基、C_{1-6}アルキルチオ基およびシアノ基から選ばれる置換基で置換されていてもよいC_{6-14}アリール基；

（ｉｉｉ）水酸基、C_{1-6}アルキルスルホニル基、オキソ基、シアノ基およびハロゲン原子から選ばれる置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基；

（ｉｖ）水酸基で置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキル基；または

（ｖ）C_{1-6}アルキル基で置換されていてもよい５ないし１０員複素環基；

$R^{6'}$は水素原子またはC_{1-6}アルキル基；あるいは

R^{6}および$R^{6'}$は、それらが結合する窒素原子と共に、水酸基で置換されていてもよいC_{6-14}アリール環と縮合していてもよい５ないし７員飽和環状アミノ基を形成する；

R^{7}はC_{6-14}アリール基を示す。）で示される基を示す；あるいは

R^{10}およびR^{11}は、それらが結合する窒素原子と共に、オキソ基で置換されていてもよい５ないし７員飽和環状アミノ基を形成する。〕で表される置換基で置換されたピリジン－４－イル基、

（ＩＩＩ）C_{1-6}アルキルスルホニル基で置換されていてもよいC_{6-14}アリール－カルボニルアミノ基で置換されたピリジン－Ｎ－オキシド－４－イル基、または

（ＩＶ）（１）アミノ基、（２）アリール部がC_{1-6}アルキル基またはC_{1-6}アルコキシ基で置換されていてもよいC_{6-14}アリール－カルボニルアミノ基および（３）５ないし１０員複素環基－カルボニルアミノ基から選ばれる置換基で置換されたピリミジン－４－イル基

である上記〔１〕記載の化合物。

〔５〕４－メチル－Ｎ－｛４－［２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝ベンズアミド、

Ｎ－｛４－［２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝シクロプロパンカルボキサミド、

４－フルオロ－Ｎ－｛４－［２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝ベンズアミド、

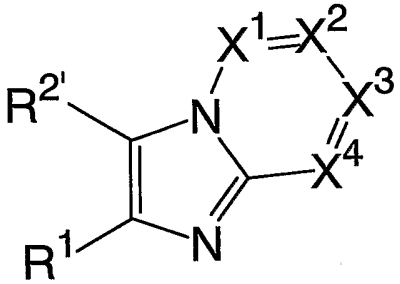
N－｛4－［2－（4－フルオロ－3－メチルフェニル）イミダゾ［1，2－b］ピリダジン－3－イル］ピリジン－2－イル｝－4－メトキシベンズアミド、
N－エチル－N’－｛4－［2－（4－フルオロ－3－メチルフェニル）イミダゾ［1，2－b］ピリダジン－3－イル］ピリジン－2－イル｝尿素、
4－フルオロ－N－｛4－［2－（4－フルオロ－3－メチルフェニル）イミダゾ［1，2－b］ピリダジン－3－イル］ピリジン－2－イル｝ベンズアミド、
N－｛4－［2－（4－フルオロ－3－メチルフェニル）イミダゾ［1，2－b］ピリダジン－3－イル］ピリジン－2－イル｝シクロプロパンカルボキサミド、
N－｛4－［2－（4－フルオロ－3－メチルフェニル）イミダゾ［1，2－b］ピリダジン－3－イル］ピリジン－2－イル｝－2－（メチルチオ）アセトアミド、
N－｛4－［2－（4－フルオロ－3－メチルフェニル）イミダゾ［1，2－b］ピリダジン－3－イル］ピリジン－2－イル｝イソニコチンアミド、
N－｛4－［2－（4－フルオロ－3－メチルフェニル）イミダゾ［1，2－b］ピリダジン－3－イル］ピリジン－2－イル｝－6－メチルニコチンアミド、
N－｛4－［2－（4－フルオロ－3－メチルフェニル）イミダゾ［1，2－b］ピリダジン－3－イル］ピリジン－2－イル｝－1，3－ベンゾチアゾール－6－カルボキサミド、
N－｛4－［2－（4－フルオロ－3－メチルフェニル）イミダゾ［1，2－b］ピリダジン－3－イル］ピリジン－2－イル｝－6－キノリンカルボキサミド、
N－｛4－［2－（4－フルオロ－3－メチルフェニル）イミダゾ［1，2－b］ピリダジン－3－イル］ピリジン－2－イル｝－N’－（2－ヒドロキシエチル）尿素、
N－（2－シアノエチル）－N’－｛4－［2－（4－フルオロ－3－メチルフェニル）イミダゾ［1，2－b］ピリダジン－3－イル］ピリジン－2－イル｝尿素、

N－｛4－［2－（4－フルオロ－3－メチルフェニル）イミダゾ［1，2－b］ピリダジン－3－イル］ピリジン－2－イル｝－2－メチルイソニコチンアミド、

N－｛4－［2－（4－フルオロ－3－メチルフェニル）イミダゾ［1，2－b］ピリダジン－3－イル］ピリジン－2－イル｝ニコチンアミドまたはそれらの塩；

〔6〕上記〔1〕記載の化合物のプロドラッグ；

〔7〕式［I’］



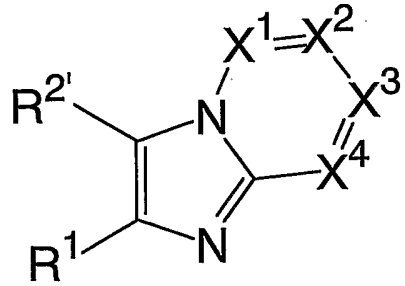
[I']

〔式中、$R^{2'}$は置換されていてもよいフェニル基または置換されていてもよい複素環基を示し、他の各記号は上記〔1〕と同義である。〕で示される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含んでなる医薬；

〔8〕ｐ３８ＭＡＰＫ阻害剤および／またはＭＭＰ－１３産生阻害剤である上記〔7〕記載の医薬；

〔9〕炎症性疾患、自己免疫性疾患、消耗性疾患、骨・関節変性疾患、神経変性疾患、血管性疾患、腫瘍性疾患または感染性疾患の予防・治療剤である上記〔7〕記載の医薬；

〔10〕哺乳動物に対して式［I’］

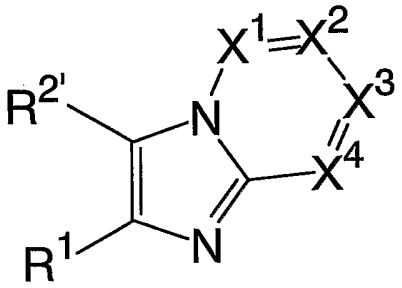


[I']

〔式中、$R^{2'}$は置換されていてもよいフェニル基または置換されていてもよい複素環基を示し、他の各記号は上記〔1〕と同義である。〕で表される化合物もし

くはその塩またはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする、炎症性疾患、自己免疫性疾患、消耗性疾患、骨・関節変性疾患、神経変性疾患、血管性疾患、腫瘍性疾患または感染性疾患の予防・治療方法；

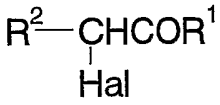
〔１１〕炎症性疾患、自己免疫性疾患、消耗性疾患、骨・関節変性疾患、神経変性疾患、血管性疾患、腫瘍性疾患または感染性疾患の予防・治療剤を製造するための式［Ｉ’］



[I']

〔式中、$R^{2'}$は置換されていてもよいフェニル基または置換されていてもよい複素環基を示し、他の各記号は上記〔1〕と同義である。〕で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの使用；

〔１２〕式［ＩＩＩ］



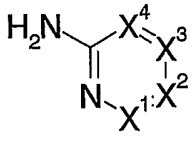
[III]

〔式中、Ｈａｌはハロゲン原子、

R^1は置換されていてもよいフェニル基または置換されていてもよい複素環基、

R^2は置換されていてもよいピリジン－４－イル基、置換されていてもよいピリジン－Ｎ－オキシド－４－イル基、または置換されていてもよいピリミジン－４－イル基を示す。〕

で表される化合物またはその塩と、式［ＩＶ］



[IV]

〔式中、X^1、X^2およびX^3はそれぞれ置換されていてもよいＣＨまたは窒素原子であっていずれか一つが窒素原子であり、X^4は置換されていてもよいＣＨを示す。〕で表される化合物またはその塩とを縮合させ、所望により脱保護反応、アシル化反応、アルキル化反応、水素添加反応、酸化反応、還元反応、炭素鎖延長反応および／または置換基交換反応を行うことを特徴とする上記〔１〕記載の化合物またはその塩の製造法、

に関する。

発明を実施するための最良の形態

（R^1の説明）

前記式［Ｉ］および［Ｉ’］中、R^1は置換されていてもよいフェニル基または置換されていてもよい複素環基を示す。

該「置換されていてもよい複素環基」の「複素環基」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる１または２種のヘテロ原子を１ないし４個含む５ないし１４員（単環、２環または３環式）複素環、好ましくは（ｉ）５ないし１４員（好ましくは５ないし１０員、特に好ましくは５ないし６員）芳香族複素環、（ｉｉ）５ないし１０員（好ましくは、５ないし７員）非芳香族複素環または（ｉｉｉ）７ないし１０員複素架橋環から任意の１個の水素原子を除いてできる１価基等が挙げられる。

前記「（ｉ）５ないし１４員（好ましくは５ないし１０員）芳香族複素環」としては、例えば、チオフェン、ベンゾ［ｂ］チオフェン、ベンゾ［ｂ］フラン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト［２，３－ｂ］チオフェン、フラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドール、イソインドール、１Ｈ－インダゾール、プリン、４Ｈ－キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、カルバゾール、β－カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナジン、チアゾール、イソチアゾール、フェノチアジン、イソオキサゾール、フラザン、フェノキサジン等の芳香族複素環、またはこれらの環（好ましくは単環）が１な

いし複数個（好ましくは１または２個）の芳香環（例、ベンゼン環等）と縮合して形成された環等が挙げられる。

前記「（ii）５ないし１０員（好ましくは、５ないし７員）非芳香族複素環」としては、例えば、ピロリジン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ピラゾリン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、ジオキサゾール、オキサジアゾリン、チアジアゾリン、トリアゾリン、チアジアゾール、ジチアゾール、テトラヒドロフラン、３，４－ジヒドロキノリン、１，２，３，４－テトラヒドロキノリン、３，４－ジヒドロイソキノリン、１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン等が挙げられる。なかでも、１個の窒素原子と炭素原子以外に、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる１または２種のヘテロ原子を１ないし４個含んでいてもよい５ないし７員飽和環状アミノが好ましく、具体例としては、ピロリジン－１－イル、ピペリジノ、ピペラジン－１－イル、モルホリノ、チオモルホリノ、ヘキサヒドロアゼピン－１－イル等が挙げられる。

前記「（ｉｉｉ）７ないし１０員複素架橋環」としては、例えば、キヌクリジン、７－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン等が挙げられる。

該「複素環基」として好ましくは、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる１または２種のヘテロ原子を１ないし４個（好ましくは１ないし３個）含む５ないし１４員（好ましくは５ないし１０員、より好ましくは５または６員）の（単環または２環式、好ましくは単環式）複素環基である。具体的には、例えば２－チエニル、３－チエニル、２－フリル、３－フリル、２－ピリジル、３－ピリジル、４－ピリジル、２－キノリル、３－キノリル、４－キノリル、５－キノリル、８－キノリル、１－イソキノリル、３－イソキノリル、４－イソキノリル、５－イソキノリル、ピラジニル、２－ピリミジニル、４－ピリミジニル、３－ピロリル、２－イミダゾリル、３－ピリダジニル、３－イソチアゾリル、３－イソオキサゾリル、１－インドリル、２－インドリル、３－インドリル、２－ベンゾチアゾリル、２－ベンゾ［ｂ］チエニル、３－ベンゾ［ｂ］チエニル、２－ベンゾ［ｂ］フラニル、３－ベンゾ［ｂ］フラニル等の芳香族複素環基、例えば１－ピロリジニル、２－ピロリジニル、３－ピロリジニル、２－イミダゾリニル、４－イミダゾリニル、２－ピラゾリジニル、３－ピラゾリジニ

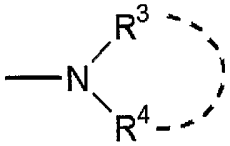
ル、４－ピラゾリジニル、ピペリジノ、２－ピペリジル、３－ピペリジル、４－ピペリジル、１－ピペラジニル、２－ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、テトラヒドロフラン－１－イル、１，２，３，４－テトラヒドロフラン－１－イル、１，２，３，４－テトラヒドロキノリン－１－イル等の非芳香族複素環基等である。

このうち、例えば炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる１または２種のヘテロ原子を１ないし３個含む５または６員の単環式複素環基等が更に好ましい。具体的には、２－チエニル、３－チエニル、２－ピリジル、３－ピリジル、４－ピリジル、２－フリル、３－フリル、ピラジニル、２－ピリミジニル、４－ピリミジニル、３－ピロリル、３－ピリダジニル、３－イソチアゾリル、３－イソオキサゾリル、１－ピロリジニル、２－ピロリジニル、３－ピロリジニル、２－イミダゾリニル、４－イミダゾリニル、２－ピラゾリジニル、３－ピラゾリジニル、４－ピラゾリジニル、ピペリジノ、２－ピペリジル、３－ピペリジル、４－ピペリジル、１－ピペラジニル、２－ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、テトラヒドロフラン－１－イル等が挙げられる。

前記「置換されていてもよいフェニル基または置換されていてもよい複素環基」の「置換基」としては、例えば、

置換されていてもよい炭化水素基；

置換されていてもよいアミノ基［例えば、式



〔式中、R^3およびR^4はそれぞれ水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基または置換されていてもよいアシル基を示し、またR^3およびR^4は、それらが結合する窒素原子と共に環を形成していてもよい。〕で示される基］；

オキソ；

ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）；

C_{1-3}アルキレンジオキシ（例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ等）；

ニトロ；

シアノ；

置換されていてもよい水酸基［例えば、$R^h O-$、$R^h-CO-O-$、$R^h O-CO-O-$または$R^h-NH-CO-O-$、$R^h R^{h'} N-CO-O-$（R^hおよび$R^{h'}$はそれぞれ水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す）で表される基。具体的には、水酸基；ハロゲン化されていてもよいC_{1-8}アルコキシ；C_{1-6}アルコキシ－カルボニル－C_{1-6}アルコキシ（例、エトキシカルボニルメチルオキシ等）；C_{6-14}アリール部がハロゲン原子、C_{1-6}アルコキシおよびC_{1-6}アルキルから選ばれる置換基で置換されていてもよいC_{6-14}アリールオキシ（例、フェニルオキシ、１－ナフチルオキシ、２－ナフチルオキシ等）；C_{7-16}アラルキル部がハロゲン原子、C_{1-6}アルキルおよびC_{1-6}アルコキシから選ばれる基で置換されていてもよいC_{7-16}アラルキルオキシ（例えば、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ等）；C_{1-6}アルキル－カルボニルオキシ（例、アセトキシ、プロピオニルオキシ等）；C_{6-14}アリール部がハロゲン原子、C_{1-6}アルコキシおよびC_{1-6}アルキルから選ばれる置換基で置換されていてもよいC_{6-14}アリール－カルボニルオキシ（例、ベンゾイルオキシ、ナフチルカルボニルオキシ等）；C_{1-6}アルコキシ－カルボニルオキシ（例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシ等）；モノ－C_{1-6}アルキル－カルバモイルオキシ（例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシ等）；ジ－C_{1-6}アルキル－カルバモイルオキシ（例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシ等）；C_{6-14}アリール部がハロゲン原子、C_{1-6}アルコキシおよびC_{1-6}アルキルから選ばれる置換基で置換されていてもよいC_{6-14}アリール－カルバモイルオキシ（例、フェニルカルバモイルオキシ、ナフチルカルバモイルオキシ等）；ニコチノイルオキシ等］；

置換されていてもよいメルカプト基［例えば、$R^m S-$（R^mは水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す）で表される基。具体的には、メルカプト；ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルチオ；C_{6-14}アリール部がハロゲン原子、C_{1-6}アルコキシおよびC_{1-6}アルキルから選ばれる置換基で置換され

ていてもよいC_{6-14}アリールチオ（例、フェニルチオ、１－ナフチルチオ、２－ナフチルチオ等）；C_{7-16}アラルキル部がハロゲン原子、C_{1-6}アルキルおよびC_{1-6}アルコキシから選ばれる基で置換されていてもよいC_{7-16}アラルキルチオ（例えば、ベンジルチオ、フェネチルチオ等）等］；

カルボキシ；

置換されていてもよいアシル基；

置換されていてもよいアルコキシカルボニル基［例えば、ハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ－カルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル等）等］；

置換されていてもよいアリールオキシカルボニル基［例えば、C_{6-14}アリール部がハロゲン原子、C_{1-6}アルコキシおよびC_{1-6}アルキルから選ばれる置換基で置換されていてもよいC_{6-14}アリールオキシ－カルボニル（例、フェノキシカルボニル等）等］；

置換されていてもよいアラルキルオキシカルボニル基［例えば、C_{7-16}アラルキル部がハロゲン原子、C_{1-6}アルキルおよびC_{1-6}アルコキシから選ばれる基で置換されていてもよいC_{7-16}アラルキルオキシ－カルボニル（例、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル等）等］；

チオカルバモイル；

置換スルホニル基［例えば、C_{1-6}アルキルスルホニル（例、メチルスルホニル、エチルスルホニル等）；C_{6-14}アリール部がハロゲン原子、C_{1-6}アルコキシおよびC_{1-6}アルキルから選ばれる置換基で置換されていてもよいC_{6-14}アリールスルホニル（例、フェニルスルホニル、１－ナフチルスルホニル、２－ナフチルスルホニル等）等］；

置換スルフィニル基［例えば、C_{1-6}アルキルスルフィニル（例、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル等）；C_{6-14}アリール部がハロゲン原子、C_{1-6}アルコキシおよびC_{1-6}アルキルから選ばれる置換基で置換されていてもよいC_{6-14}アリールスルフィニル（例、フェニルスルフィニル、１－ナフチルスルフィニル、２－ナフチルスルフィニル等）等］；

置換されていてもよい複素環基、具体的には、後述する置換基Ｂ群から選ばれる１ないし３個の置換基（好ましくは、C_{1-6}アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ペンチル、ヘキシル等）、C_{6-14}アリール（例、フェニル、１－ナフチル、２－ナフチル、２－ビフェニリル、３－ビフェニリル、４－ビフェニリル、２－アンスリル等）、C_{1-6}アルキル－カルボニル（例、アセチル、プロピオニル等）、５ないし１０員芳香族複素環基（例、２－チエニル、３－チエニル、２－ピリジル、３－ピリジル、４－ピリジル、２－キノリル、３－キノリル、４－キノリル、５－キノリル、８－キノリル、１－イソキノリル、３－イソキノリル、４－イソキノリル、５－イソキノリル、１－インドリル、２－インドリル、３－インドリル、２－ベンゾチアゾリル、２－ベンゾ［ｂ］チエニル、３－ベンゾ［ｂ］チエニル、２－ベンゾ［ｂ］フラニル、３－ベンゾ［ｂ］フラニル等）、オキソ等）で置換されていてもよい複素環基［例、５ないし７員飽和環状アミノ（例、ピロリジン－１－イル、ピペリジノ、ピペラジン－１－イル、モルホリノ、チオモルホリノ、ヘキサヒドロアゼピン－１－イル等）、５ないし１０員芳香族複素環基（例、２－チエニル、３－チエニル、２－ピリジル、３－ピリジル、４－ピリジル、２－キノリル、３－キノリル、４－キノリル、５－キノリル、８－キノリル、１－イソキノリル、３－イソキノリル、４－イソキノリル、５－イソキノリル、１－インドリル、２－インドリル、３－インドリル、２－ベンゾチアゾリル、２－ベンゾ［ｂ］チエニル、３－ベンゾ［ｂ］チエニル、２－ベンゾ［ｂ］フラニル、３－ベンゾ［ｂ］フラニル等）等］；

スルホ；

スルファモイル；

スルフィナモイル；

スルフェナモイル等（以下、置換基Ａ群と略記する）が挙げられる。

R^1としての「置換されていてもよいフェニル基または置換されていてもよい複素環基」は、例えば前記した置換基Ａ群から選ばれる置換基を、置換可能な位置に１ないし５個、好ましくは１ないし３個有していてもよく、置換基数が２個以上の場合、各置換基は同一または異なっていてもよい。

置換基A群における「置換されていてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」、およびR^3およびR^4で示される「置換されていてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」としては、例えば、鎖状または環状炭化水素基（例、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アラルキル等）等が挙げられる。このうち、炭素数１ないし１６個の鎖状または環状炭化水素基等が好ましい。

「アルキル」としては、例えばC_{1-8}アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル等）等が挙げられ、好ましくはC_{1-6}アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ペンチル、ヘキシル等）等が挙げられ、より好ましくはC_{1-3}アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル）等が挙げられる。

「アルケニル」としては、例えばC_{2-6}アルケニル（例えば、ビニル、アリル（allyl）、イソプロペニル、１－ブテニル、２－ブテニル、３－ブテニル、２－メチル－２－プロペニル、１－メチル－２－プロペニル、２－メチル－１－プロペニル等）等が挙げられる。

「アルキニル」としては、例えばC_{2-6}アルキニル（例えば、エチニル、プロパルギル、１－ブチニル、２－ブチニル、３－ブチニル、１－ヘキシニル等）等が挙げられる。

「シクロアルキル」としては、例えばC_{3-10}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、シクロヘキシル等）等が挙げられる。

「アリール」としては、例えばC_{6-14}アリール（例えば、フェニル、１－ナフチル、２－ナフチル、２－ビフェニリル、３－ビフェニリル、４－ビフェニリル、２－アンスリル等）等が挙げられる。

「アラルキル」としては、例えばC_{7-16}アラルキル（例えば、ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、１－ナフチルメチル、２－ナフチルメチル、２，２－ジフェニルエチル、３－フェニルプロピル、４－フェニルブチル、５－フェニルペンチル等）等が挙げられる。

置換基A群の「置換されていてもよい炭化水素基」および、R^3およびR^4で示される「置換されていてもよい炭化水素基」の「置換基」としては、例えば、

オキソ；

ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）；

C_{1-3}アルキレンジオキシ（例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ等）；

ニトロ；

シアノ；

ハロゲン原子、水酸基、C_{1-6}アルコキシ、モノ－C_{1-6}アルキルアミノ、ジ－C_{1-6}アルキルアミノ、C_{3-10}シクロアルキル、ならびにハロゲン原子、C_{1-6}アルキルおよびC_{1-6}アルコキシ基から選ばれる置換基で置換されていてもよい複素環などから選ばれる置換基で置換されていてもよいC_{1-8}アルキル；

ハロゲン化されていてもよいC_{2-6}アルケニル；

カルボキシC_{2-6}アルケニル（例、２－カルボキシエテニル、２－カルボキシ－２－メチルエテニル等）；

ハロゲン化されていてもよいC_{2-6}アルキニル；

ハロゲン化されていてもよいC_{3-10}シクロアルキル；

ハロゲン原子、C_{1-6}アルキルおよびC_{1-6}アルコキシ基から選ばれる置換基で置換されていてもよいC_{6-14}アリール（例、フェニル、１－ナフチル、２－ナフチル、２－ビフェニリル、３－ビフェニリル、４－ビフェニリル、２－アンスリル等）；

ハロゲン化されていてもよいC_{1-8}アルコキシ；

C_{1-6}アルコキシ－カルボニル－C_{1-6}アルコキシ（例、エトキシカルボニルメチルオキシ等）；

水酸基；

C_{6-14}アリール部がハロゲン原子、C_{1-6}アルコキシおよびC_{1-6}アルキルから選ばれる置換基で置換されていてもよいC_{6-14}アリールオキシ（例、フェニルオキシ、１－ナフチルオキシ、２－ナフチルオキシ等）；

C_{7-16}アラルキル部がハロゲン原子、C_{1-6}アルキルおよびC_{1-6}アルコキシから選ばれる基で置換されていてもよいC_{7-16}アラルキルオキシ（例えば、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ等）；

メルカプト；

ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルチオ；

C_{6-14}アリール部がハロゲン原子、C_{1-6}アルコキシおよびC_{1-6}アルキルから選ばれる置換基で置換されていてもよいC_{6-14}アリールチオ（例、フェニルチオ、１－ナフチルチオ、２－ナフチルチオ等）；

C_{7-16}アラルキル部がハロゲン原子、C_{1-6}アルキルおよびC_{1-6}アルコキシから選ばれる基で置換されていてもよいC_{7-16}アラルキルチオ（例えば、ベンジルチオ、フェネチルチオ等）；

アミノ；

ハロゲン原子、水酸基、C_{1-6}アルコキシ、モノ－C_{1-6}アルキルアミノ、ジ－C_{1-6}アルキルアミノ、C_{3-10}シクロアルキル、ならびにハロゲン原子、C_{1-6}アルキルおよびC_{1-6}アルコキシ基から選ばれる置換基で置換されていてもよい複素環基から選ばれる置換基で置換されていてもよいモノ－C_{1-6}アルキルアミノ（例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ｔ－ブチルアミノ、１－エチルプロピルアミノ、イソペンチルアミノ、２－ヒドロキシエチルアミノ、２－メトキシエチルアミノ、２－ピペリジノエチルアミノ、２－（N,N－ジエチルアミノ）エチルアミノ、シクロプロピルメチルアミノ、チエニルメチルアミノ、フリルメチルアミノ、テトラヒドロフラニルメチルアミノ等）；

C_{6-14}アリール部がハロゲン原子、C_{1-6}アルコキシおよびC_{1-6}アルキルから選ばれる置換基で置換されていてもよいモノ－C_{6-14}アリールアミノ（例、フェニルアミノ、１－ナフチルアミノ、２－ナフチルアミノ、２－メチルフェニルアミノ、２，３－ジメチルフェニルアミノ、４－メチルフェニルアミノ、３－メチルフェニルアミノ、４－フルオロ－２－メチルフェニルアミノ、２－メトキシフェニルアミノ等）；

C_{7-16}アラルキル部がハロゲン原子、C_{1-6}アルキルおよびC_{1-6}アルコキシから選ばれる基で置換されていてもよいC_{7-16}アラルキルアミノ（例えば、ベンジルアミノ、１－フェニルエチルアミノ、２－フェニルエチルアミノ等）；

ハロゲン原子、水酸基、C_{1-6}アルコキシ、モノ－C_{1-6}アルキルアミノ、ジ－C_{1-6}アルキルアミノ、C_{3-10}シクロアルキル、ならびにハロゲン原子、C_{1-6}アルコキシおよびC_{1-6}アルキルから選ばれる置換基で置換されていてもよい複素環基から選ばれる基で置換されていてもよいジ－C_{1-6}アルキルアミノ（例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、エチルメチルアミノ等）；

C_{6-14}アリール基と縮合していてもよいモノ－C_{3-10}シクロアルキルアミノ（例、シクロプロピルアミノ、シクロブチルアミノ、シクロペンチルアミノ、シクロヘキシルアミノ、１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－１－イルアミノ等）；

ジ－C_{3-10}シクロアルキルアミノ（例、ジシクロプロピルアミノ、ジシクロペンチルアミノ、ジシクロヘキシルアミノ、ペンチルヘキシルアミノ等）；

C_{6-14}アリール部がハロゲン原子、C_{1-6}アルコキシおよびC_{1-6}アルキルから選ばれる置換基で置換されていてもよいジ－C_{6-14}アリールアミノ（例、ジフェニルアミノ等）；

ホルミル；

カルボキシ；

水酸基およびC_{1-6}アルキルカルボニルオキシ基から選ばれる置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル－カルボニル（例、アセチル、プロピオニル、２－アセトキシプロピオニル等）；

C_{3-10}シクロアルキル－カルボニル（例、シクロプロピルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル等）；

ハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ－カルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル等）；

C_{6-14}アリール部がハロゲン原子、C_{1-6}アルキルおよびC_{1-6}アルコキシから選ばれる基で置換されていてもよいC_{6-14}アリール－カルボニル（例、ベンゾイ

ル、４－メトキシベンゾイル、４－メチルベンゾイル、４－フルオロベンゾイル、１－ナフトイル、２－ナフトイル等）；

C_{7-16}アラルキル部がハロゲン原子、C_{1-6}アルキルおよびC_{1-6}アルコキシから選ばれる基で置換されていてもよいC_{7-16}アラルキル－カルボニル（例、フェニルアセチル、３－フェニルプロピオニル等）；

C_{6-14}アリール部がハロゲン原子、C_{1-6}アルコキシおよびC_{1-6}アルキルから選ばれる置換基で置換されていてもよいC_{6-14}アリールオキシ－カルボニル（例、フェノキシカルボニル等）；

C_{7-16}アラルキル部がハロゲン原子、C_{1-6}アルキルおよびC_{1-6}アルコキシから選ばれる基で置換されていてもよいC_{7-16}アラルキルオキシ－カルボニル（例、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル等）；

ハロゲン原子、C_{1-6}アルコキシおよびC_{1-6}アルキルから選ばれる置換基で置換されていてもよい複素環カルボニル（例、ニコチノイル、イソニコチノイル、テノイル、フロイル、モルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニル、ピペラジン－１－イルカルボニル、ピロリジン－１－イルカルボニル等）；

カルバモイル；

チオカルバモイル；

モノ－C_{1-6}アルキル－カルバモイル（例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル等）；ジ－C_{1-6}アルキル－カルバモイル（例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル等）；

C_{6-14}アリール部がハロゲン原子、C_{1-6}アルコキシおよびC_{1-6}アルキルから選ばれる置換基で置換されていてもよいC_{6-14}アリール－カルバモイル（例、フェニルカルバモイル、１－ナフチルカルバモイル、２－ナフチルカルバモイル等）；

ハロゲン原子、C_{1-6}アルコキシおよびC_{1-6}アルキルから選ばれる置換基で置換されていてもよい複素環カルバモイル（例、２－ピリジルカルバモイル、３－ピリジルカルバモイル、４－ピリジルカルバモイル、２－チエニルカルバモイル、３－チエニルカルバモイル等）；

C_{1-6}アルキルスルホニル（例、メチルスルホニル、エチルスルホニル等）；

C_{6-14}アリールスルホニル（例、フェニルスルホニル、１－ナフチルスルホニル、２－ナフチルスルホニル等）；

C_{1-6}アルキルスルフィニル（例、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル等）；

C_{6-14}アリール部がハロゲン原子、C_{1-6}アルコキシおよびC_{1-6}アルキルから選ばれる置換基で置換されていてもよいC_{6-14}アリールスルフィニル（例、フェニルスルフィニル、１－ナフチルスルフィニル、２－ナフチルスルフィニル等）；

ホルミルアミノ；

C_{1-6}アルキル部がC_{1-6}アルキル－カルボニルオキシおよび水酸基から選ばれる置換基で置換されていてもよいモノ－またはビス（C_{1-6}アルキル－カルボニル）アミノ（例、アセチルアミノ、２－アセトキシプロピオニルアミノ、エチルカルボニルアミノ、２－ヒドロキシエチルカルボニルアミノ、プロピルカルボニルアミノ、イソプロピルカルボニルアミノ、ｔ－ブチルカルボニルアミノ、ネオペンチルカルボニルアミノ、ジプロピオニルアミノ等）；

C_{6-14}アリール部がC_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシおよびハロゲン原子から選ばれる置換基で置換されていてもよいモノ－またはビス（C_{6-14}アリール－カルボニル）アミノ（例、ベンゾイルアミノ、ナフトイルアミノ、４－メトキシベンゾイルアミノ、４－メチルベンゾイルアミノ、４－ｔ－ブチルベンゾイルアミノ、４－クロロベンゾイルアミノ、３－フルオロベンゾイルアミノ、２－フルオロベンゾイルアミノ、４－フルオロベンゾイルアミノ、３，４－ジクロロベンゾイルアミノ、ビス（４－フルオロベンゾイル）アミノ等）；

C_{1-6}アルコキシで置換されていてもよいC_{7-16}アラルキル－カルボニルアミノ（例、ベンジルカルボニルアミノ、４－メトキシベンジルカルボニルアミノ等）；

ハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ－カルボニルアミノ（例、２，２，２－トリクロロエチルオキシカルボニルアミノ）；

C_{1-6}アルキル－カルボニルオキシ基（例、アセチルオキシ等）および水酸基から選ばれる置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル－カルボニルアミノ

（例、アセチルアミノ、エチルカルボニルアミノ、２－ヒドロキシエチルカルボニルアミノ、プロピルカルボニルアミノ、イソプロピルカルボニルアミノ、ｔ－ブチルカルボニルアミノ、ネオペンチルカルボニルアミノ、２－アセトキシプロピオニルアミノ等）；

モノ－またはジ－C_{3-10}シクロアルキル－カルボニルアミノ（例、シクロプロピルカルボニルアミノ、ビス（シクロプロピルカルボニル）アミノ等）；

ハロゲン原子、C_{1-6}アルキルおよびC_{1-6}アルコキシから選ばれる置換基で置換されていてもよい複素環カルボニルアミノ（例、チオフェンカルボニルアミノ、ニコチノイルアミノ、イソニコチノイルアミノ、２－ピリジルカルボニルアミノ、１－ピペリジノカルボニルアミノ、３，４－ジヒドロイソキノリルカルボニルアミノ等）；

C_{1-6}アルコキシ－カルボニルアミノ（例、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、プロポキシカルボニルアミノ、ブトキシカルボニルアミノ等）；

C_{1-6}アルキルスルホニルアミノ（例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ等）；

モノ－またはビス（C_{6-14}アリールスルホニル）アミノ（例、フェニルスルホニルアミノ、２－ナフチルスルホニルアミノ、１－ナフチルスルホニルアミノ、ビス（フェニルスルホニル）アミノ等）；

C_{6-14}アリール部がC_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシおよびハロゲン原子から選ばれる置換基で置換されていてもよいC_{6-14}アリール－カルバモイルアミノ（例、フェニルカルバモイルアミノ、４－メチルフェニルカルバモイルアミノ、２－メチルフェニルカルバモイルアミノ、３－メチルフェニルカルバモイルアミノ、４－メトキシフェニルカルバモイルアミノ、３，４－ジクロロフェニルカルバモイルアミノ等）；

C_{1-6}アルキル－カルバモイルアミノ（例、エチルカルバモイルアミノ、プロピルカルバモイルアミノ、イソプロピルカルバモイルアミノ）；

C_{3-10}シクロアルキル－カルバモイルアミノ（例、シクロヘキシルカルバモイルアミノ）；

ジーC_{1-6}アルキルーカルバモイルアミノ（例、ジエチルカルバモイルアミノ）；

C_{1-6}アルキルーカルボニルオキシ（例、アセトキシ、プロピオニルオキシ等）；

C_{6-14}アリール部がハロゲン原子、C_{1-6}アルコキシおよびC_{1-6}アルキルから選ばれる置換基で置換されていてもよいC_{6-14}アリールーカルボニルオキシ（例、ベンゾイルオキシ、ナフチルカルボニルオキシ等）；

C_{1-6}アルコキシーカルボニルオキシ（例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシ等）；

モノーC_{1-6}アルキルーカルバモイルオキシ（例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシ等）；

ジーC_{1-6}アルキルーカルバモイルオキシ（例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシ等）；

C_{6-14}アリールーカルバモイルオキシ（例、フェニルカルバモイルオキシ、ナフチルカルバモイルオキシ等）；

ニコチノイルオキシ；

ハロゲン原子、C_{1-6}アルキルおよびC_{1-6}アルコキシから選ばれる置換基で置換されていてもよい複素環基［例、C_{6-14}アリールと縮合していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ（例、ピロリジンー1ーイル、ピペリジノ、ピペラジンー1ーイル、モルホリノ、チオモルホリノ、4位に置換基を有していてもよい1ーピペラジニル、3，4ージヒドロキノリンー1ーイル、3，4ージヒドロイソキノリンー2ーイル、1，2，3，4ーテトラヒドロキノリンー1ーイル、ヘキサヒドロアゼピンー1ーイル等）、5ないし10員芳香族複素環基（例、2ーチエニル、3ーチエニル、2ーピリジル、3ーピリジル、4ーピリジル、2ーキノリル、3ーキノリル、4ーキノリル、5ーキノリル、8ーキノリル、1ーイソキノリル、3ーイソキノリル、4ーイソキノリル、5ーイソキノリル、1ーインドリル、2ーインドリル、3ーインドリル、2ーベンゾチアゾリル、2ーベンゾ［b］チエ

ニル、３－ベンゾ［ｂ］チエニル、２－ベンゾ［ｂ］フラニル、３－ベンゾ［ｂ］フラニル等）等］；

スルホ；

スルファモイル；

スルフィナモイル；

スルフェナモイル等（以下、置換基Ｂ群と略記する）が挙げられる。

置換基Ａ群における「置換されていてもよい炭化水素基」として、より具体的には、（１）ハロゲン原子、水酸基、C_{1-6}アルコキシ、モノ－C_{1-6}アルキルアミノ、ジ－C_{1-6}アルキルアミノ、C_{3-10}シクロアルキルならびにハロゲン原子、C_{1-6}アルキルおよびC_{1-6}アルコキシから選ばれる置換基で置換されていてもよい複素環基から選ばれる置換基で置換されていてもよいC_{1-8}アルキル；（２）ハロゲン化されていてもよいC_{2-6}アルケニル；（３）カルボキシC_{2-6}アルケニル（例、２－カルボキシエテニル、２－カルボキシ－２－メチルエテニル等）；（４）ハロゲン化されていてもよいC_{2-6}アルキニル；（５）ハロゲン化されていてもよいC_{3-10}シクロアルキル；（６）ハロゲン原子、C_{1-6}アルキルおよびC_{1-6}アルコキシ基から選ばれる置換基で置換されていてもよいC_{6-14}アリール（例、フェニル、１－ナフチル、２－ナフチル、２－ビフェニリル、３－ビフェニリル、４－ビフェニリル、２－アンスリル等）；等が挙げられる。

R^3およびR^4で示される「置換されていてもよい複素環基」の「複素環基」としては、R^1で示される「置換されていてもよい複素環基」の「複素環基」と同様のものが用いられる。

R^3およびR^4で示される「置換されていてもよい複素環基」の「置換基」としては、置換基Ｂ群から選ばれる置換基、なかでもハロゲン原子、水酸基、C_{1-6}アルコキシ、モノ－C_{1-6}アルキルアミノ、ジ－C_{1-6}アルキルアミノ、C_{3-10}シクロアルキル、ならびにハロゲン原子、C_{1-6}アルキルおよびC_{1-6}アルコキシから選ばれる置換基で置換されていてもよい複素環基から選ばれる置換基などが挙げられる。

置換基Ａ群の「置換されていてもよいアシル基」、ならびにR^3およびR^4で示される「置換されていてもよいアシル基」としては、例えば、式：－（Ｃ＝Ｏ）

$-R^5$、$-(C=O)-NR^6R^{6'}$または$-SO_2-R^7$〔式中、R^5は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基、R^6は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基、$R^{6'}$は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基であり、R^6および$R^{6'}$はそれらが結合する窒素原子と共に環を形成していても良く、R^7は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す〕で表される基等が挙げられる。

R^h、$R^{h'}$、R^5、R^6、$R^{6'}$およびR^7で示される「置換されていてもよい炭化水素基」としては、置換基A群の「置換されていてもよい炭化水素基」と同様のものが用いられる。

R^h、$R^{h'}$、R^5、R^6、$R^{6'}$およびR^7で示される「置換されていてもよい複素環基」の「複素環基」としては、R^1で示される「置換されていてもよい複素環基」の「複素環基」と同様のものが用いられる。

R^h、$R^{h'}$、R^5、R^6、$R^{6'}$およびR^7で示される「置換されていてもよい複素環基」の「置換基」としては、置換基B群から選ばれる置換基、なかでもハロゲン原子、C_{1-6}アルキルおよびC_{1-6}アルコキシから選ばれる置換基などが挙げられる。

置換基A群の「置換されていてもよいアシル基」、ならびにR^3およびR^4で示される「置換されていてもよいアシル基」の具体例としては、例えば、ホルミル；

前記置換基B群から選ばれる置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキルーカルボニル（例、アセチル、プロピオニル、２－アセトキシプロピオニル等）；

前記置換基B群から選ばれる置換基で置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキルーカルボニル（例、シクロプロピルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル等）；

前記置換基B群から選ばれる置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシーカルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル等）；

前記置換基Ｂ群から選ばれる置換基で置換されていてもよいC_{6-14}アリール－カルボニル（例、ベンゾイル、４－メトキシベンゾイル、４－メチルベンゾイル、４－フルオロベンゾイル、１－ナフトイル、２－ナフトイル等）；

前記置換基Ｂ群から選ばれる置換基で置換されていてもよいC_{7-16}アラルキル－カルボニル（例、フェニルアセチル、３－フェニルプロピオニル等）；

前記置換基Ｂ群から選ばれる置換基で置換されていてもよいC_{6-14}アリールオキシ－カルボニル（例、フェノキシカルボニル等）；

前記置換基Ｂ群から選ばれる置換基で置換されていてもよいC_{7-16}アラルキルオキシ－カルボニル（例、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル等）；

前記置換基Ｂ群から選ばれる置換基で置換されていてもよい複素環カルボニル（例、ニコチノイル、イソニコチノイル、テノイル、フロイル、モルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニル、ピペラジン－１－イルカルボニル、ピロリジン－１－イルカルボニル等）；

カルバモイル；

チオカルバモイル；

前記置換基Ｂ群から選ばれる置換基で置換されていてもよいモノ－C_{1-6}アルキル－カルバモイル（例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル等）；

前記置換基Ｂ群から選ばれる置換基で置換されていてもよいジ－C_{1-6}アルキル－カルバモイル（例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル等）；

前記置換基Ｂ群から選ばれる置換基で置換されていてもよいC_{6-14}アリール－カルバモイル（例、フェニルカルバモイル、１－ナフチルカルバモイル、２－ナフチルカルバモイル等）；

前記置換基Ｂ群から選ばれる置換基で置換されていてもよい複素環カルバモイル（例、２－ピリジルカルバモイル、３－ピリジルカルバモイル、４－ピリジルカルバモイル、２－チエニルカルバモイル、３－チエニルカルバモイル等）；

前記置換基Ｂ群から選ばれる置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキルスルホニル（例、メチルスルホニル、エチルスルホニル等）；

前記置換基B群から選ばれる置換基で置換されていてもよいC_{6-14}アリールスルホニル（例、フェニルスルホニル、1－ナフチルスルホニル、2－ナフチルスルホニル等）；

C_{1-6}アルキルスルフィニル（例、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル等）；

などが挙げられる。

R^3およびR^4が結合する窒素原子と共に形成する環、R^6および$R^{6'}$が結合する窒素原子と共に形成する環、ならびにR^{10}およびR^{11}が結合する窒素原子と共に形成する環としては、例えば、「置換されていてもよい5ないし7員飽和環状アミノ基」が挙げられる。さらに、当該「置換されていてもよい5ないし7員飽和環状アミノ基」は、C_{6-14}アリール基（例、ベンゼン環等）等と縮合した縮合環（例、C_{6-14}アリール基と縮合した置換されていてもよい5ないし7員の飽和環状アミノ基等）の形態でもよい。

R^3およびR^4が結合する窒素原子と共に形成する環、R^6および$R^{6'}$が結合する窒素原子と共に形成する環、ならびにR^{10}およびR^{11}が結合する窒素原子と共に形成する環としては、具体的には、例えば、ピロリジン－1－イル、ピペリジノ、ピペラジン－1－イル、モルホリノ、チオモルホリノ、4位に置換基を有していてもよい1－ピペラジニル、3，4－ジヒドロキノリン－1－イル、3，4－ジヒドロイソキノリン－2－イル、1，2，3，4－テトラヒドロキノリン－1－イル、ヘキサヒドロアゼピン－1－イル等が挙げられ、特に好ましいものとしては、ピペリジノ、1，2，3，4－テトラヒドロキノリン－1－イル等が挙げられる。

当該環が有していてもよい「置換基」としては、置換基B群から選ばれる置換基、なかでも、ハロゲン原子、水酸基、C_{1-6}アルコキシ、モノ－C_{1-6}アルキルアミノ、ジ－C_{1-6}アルキルアミノ、C_{3-10}シクロアルキル、ならびにハロゲン原子、C_{1-6}アルキルおよびC_{1-6}アルコキシから選ばれる置換基で置換されていてもよい複素環基から選ばれる置換基等が挙げられる。

前記「ハロゲン原子、水酸基、C_{1-6}アルコキシ、モノ－C_{1-6}アルキルアミノ、ジ－C_{1-6}アルキルアミノ、C_{3-10}シクロアルキル、ならびにハロゲン原子、C

$_{1-6}$アルキルおよびC$_{1-6}$アルコキシから選ばれる置換基で置換されていてもよい複素環基から選ばれる置換基で置換されていてもよいC$_{1-8}$アルキル」としては、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、水酸基、C$_{1-6}$アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、ｓｅｃ－ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等）、モノ－C$_{1-6}$アルキルアミノ（例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、イソブチルアミノ、ｓｅｃ－ブチルアミノ、ペンチルアミノ、ヘキシルアミノ等）、ジ－C$_{1-6}$アルキルアミノ（例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、エチルメチルアミノ等）、C$_{3-10}$シクロアルキル（例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等）、ならびにハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、C$_{1-6}$アルキル（例、メチル、エチル等）およびC$_{1-6}$アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、ｓｅｃ－ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等）から選ばれる置換基で置換されていてもよい複素環基（例、ピロリジン－１－イル、ピペリジノ、ピペラジン－１－イル、モルホリノ、チオモルホリノ、ヘキサヒドロアゼピン－１－イル、１－フリル、２－フリル、１－チエニル、２－チエニル、テトラヒドロ－１－フラニル、１，２，３，４－テトラヒドロ－１－キノリニル等）から選ばれる置換基で置換されていてもよいC$_{1-8}$アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル等）等が挙げられる。具体例としては、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、２－ブロモエチル、２，２，２－トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、プロピル、３，３，３－トリフルオロプロピル、イソプロピル、ブチル、４，４，４－トリフルオロブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、２－エチルプロピル、５，５，５－トリフルオロペンチル、ヘキシル、６，６，６－トリフルオロヘキシル、１－フリルメチル、テトラヒドロフラン－１－イルメチル、１－チエニルメチル等が挙げられる。

前記「ハロゲン化されていてもよいC_{2-6}アルケニル」としては、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）を有していてもよいC_{2-6}アルケニル（例、ビニル、プロペニル、イソプロペニル、2－ブテン－1－イル、4－ペンテン－1－イル、5－ヘキセン－1－イル）等が挙げられる。具体例としては、ビニル、1－プロペニル、アリル（allyl）、3，3，3－トリフルオロ－1－プロペニル等が挙げられる。

前記「ハロゲン化されていてもよいC_{2-6}アルキニル」としては、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）を有していてもよいC_{2-6}アルキニル（例、2－ブチン－1－イル、4－ペンチン－1－イル、5－ヘキシン－1－イル等）等が挙げられる。具体例としては、2－ブチン－1－イル、4－ペンチン－1－イル、5－ヘキシン－1－イル、4，4，4－トリフルオロ－2－ブチン－1－イル等が挙げられる。

前記「ハロゲン化されていてもよいC_{3-10}シクロアルキル」としては、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）を有していてもよいC_{3-10}シクロアルキル（例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等）等が挙げられる。具体例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、4，4－ジクロロシクロヘキシル、2，2，3，3－テトラフルオロシクロペンチル、4－クロロシクロヘキシル等が挙げられる。

前記「ハロゲン化されていてもよいC_{1-8}アルコキシ」としては、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）を有していてもよいC_{1-8}アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、ｓｅｃ－ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等）等が挙げられる。具体例としては、例えばメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2，2，2－トリフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、4，4，4－トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、ｓｅｃ－ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等が挙げられる。

前記「ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルチオ」としては、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）を有していてもよいC_{1-6}アルキルチオ（例、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、ｓｅｃ－ブチルチオ、ｔｅｒｔ－ブチルチオ等）等が挙げられる。具体例としては、メチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、4，4，4－トリフルオロブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ等が挙げられる。

前記「ハロゲン原子、C_{1-6}アルキルおよびC_{1-6}アルコキシから選ばれる置換基で置換されていてもよい複素環」の「複素環」としては、例えばR^1で示される「置換されていてもよい複素環基」の複素環と同様のもの等が挙げられる。

該「ハロゲン原子、C_{1-6}アルキルおよびC_{1-6}アルコキシから選ばれる置換基で置換されていてもよい複素環」の具体例としては、例えば、ピペリジノ、モルホリノ、3，4－ジヒドロキノリン－1－イル、3，4－ジヒドロイソキノリン－2－イル、1，2，3，4－テトラヒドロキノリン－1－イル、6，7－ジメトキシ－1，2，3，4－テトラヒドロキノリン－1－イル等が挙げられる。

なかでも、R^1で示される「置換されていてもよいフェニル基または置換されていてもよい複素環基」の「置換基」としては、ハロゲン原子または置換されていてもよい炭化水素基が好ましく、置換されていてもよい炭化水素基がより好ましい。

R^1として好ましくは、置換されていてもよいフェニル基等が挙げられ、特に好ましくは、C_{1-6}アルキル基（例、メチル等）、ハロゲン原子（例、塩素、フッ素等）等で置換されたフェニル基等が挙げられる。

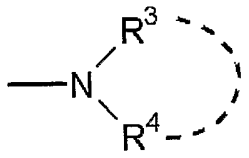
（R^2の説明）

式［Ｉ］において、R^2は置換されていてもよいピリジン－4－イル基、置換されていてもよいピリジン－Ｎ－オキシド－4－イル基または置換されていてもよいピリミジン－4－イル基である。

前記式［Ｉ］中、R^2で示される「置換されていてもよいピリジン－4－イル基、置換されていてもよいピリジン－Ｎ－オキシド－4－イル基または置換されてい

てもよいピリミジン－４－イル基」の「置換基」としては、例えば、R^1としての「置換されていてもよいフェニル基または置換されていてもよい複素環基」の「置換基」として例示した置換基Ａ群から選ばれる「置換基」等が挙げられる。

R^2におけるこれら「置換基」の中では、例えば、ハロゲン原子、前記した置換されていてもよい炭化水素基、R^hＯ－で表される基（R^hは上記で定義した通りである）または置換されていてもよいアミノ基（例、前記した式



〔式中、R^3およびR^4は前記と同意義を示す。〕で表される基）が好ましい。

R^2としての「置換されていてもよいピリジン－４－イル基、置換されていてもよいピリジン－Ｎ－オキシド－４－イル基または置換されていてもよいピリミジン－４－イル基」が有していてもよい置換基として、特に好ましいものは、以下の（Ｉ）～（ＶＩ）から選ばれる置換基である：

（Ｉ）ハロゲン原子（例、フッ素等）；

（ＩＩ）C_{1-6}アルコキシ基（例、エトキシ等）；

（ＩＩＩ）C_{1-6}アルキル基（例、メチル等）；

（ＩＶ）アミノ基；

（Ｖ）オキソで置換されていてもよい５ないし７員飽和環状アミノ基（例、テトラヒドロピリミジニル－２（１Ｈ）－オン）；

（ＶＩ）

（１）C_{6-14}アリール環と縮合していてもよいC_{3-10}シクロアルキル基（例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、１，２，３，４－テトラヒドロナフチル等）；

（２）C_{1-6}アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソペンチル、１－エチルプロピル等）；

（３）ヒドロキシC_{1-6}アルキル基（例、ヒドロキシエチル等）；

（４）C_{3-10}シクロアルキルC_{1-6}アルキル基（例、シクロプロピルメチル等）；

（5）C_{1-6}アルコキシC_{1-6}アルキル基（例、メトキシエチル等）；

（6）5ないし7員飽和環状アミノC_{1-6}アルキル基（例、ピペリジルエチル、ピロリジルメチル等）；

（7）5または6員複素環C_{1-6}アルキル基（例、チエニルメチル、フリルメチル、2－テトラヒドロフラニルメチル等）；

（8）モノまたはジ－C_{1-6}アルキルアミノC_{1-6}アルキル基（例、2－（N，N－ジエチルアミノ）エチル等）、好ましくはジ－C_{1-6}アルキルアミノC_{1-6}アルキル基；

（9）C_{7-16}アラルキル基（例、ベンジル、1－フェニルエチル等）；

（10）C_{1-6}アルコキシ基（例、メトキシ）、C_{1-6}アルキル基（例、メチル等）およびハロゲン原子（例、フッ素等）から選ばれる置換基で置換されていてもよいC_{6-14}アリール基（例、フェニル、2－メチルフェニル、2，3－ジメチルフェニル、4－メチルフェニル、3－メチルフェニル、4－フルオロ-2－メチルフェニル、2－メトキシフェニル等）；

（11）C_{1-6}アルキル－カルボニルオキシ基（例、アセチルオキシ等）、水酸基、ハロゲン原子（例、フッ素原子等）、C_{1-6}アルキルチオ基（例、メチルチオ等）およびC_{1-6}アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル等）から選ばれる置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル－カルボニル基（例、アセチル、エチルカルボニル、2－ヒドロキシエチルカルボニル、プロピルカルボニル、イソプロピルカルボニル、t－ブチルカルボニル、ネオペンチルカルボニル、2－アセトキシプロピオニル、3，3，3－トリフルオロ－1－プロピオニル、2－メチルチオエチルカルボニル、メチルチオメチルカルボニル等）；

（12）C_{3-10}シクロアルキル－カルボニル基（例、シクロプロピルカルボニル等）；

（13）ハロゲン原子（例、フッ素原子等）で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基（例、メトキシ等）、ハロゲン原子（例、フッ素原子等）で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基（例、メチル、t－ブチル）、ハロゲン原子（例、塩素、フッ素等）、C_{1-6}アルキルチオ基（例、メチルチオ等）、C_{1-6}アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル等）およびジC_{1-6}アルキルアミノ基（例、

ジメチルアミノ等）から選ばれる置換基で置換されていてもよいC_{6-14}アリール－カルボニル基（例、ベンゾイル、４－メトキシベンゾイル、４－メチルベンゾイル、４－ｔ－ブチルベンゾイル、４－クロロベンゾイル、３－フルオロベンゾイル、２－フルオロベンゾイル、４－フルオロベンゾイル、３，４－ジクロロベンゾイル、４－フルオロ－２－メトキシベンゾイル、４－（メチルチオ）ベンゾイル、４－（ジメチルアミノ）ベンゾイル、４－フルオロ－３－メトキシベンゾイル、３－フルオロ－４－メトキシベンゾイル、４－（トリフルオロメチル）ベンゾイル、４－（トリフルオロメトキシ）ベンゾイル、４－クロロ－２－メチルベンゾイル、２－メチルベンゾイル、３－メチルベンゾイル、４－メトキシ－２－メチルベンゾイル、１－ナフチルカルボニル、２－ナフチルカルボニル等）；

（１４）C_{1-6}アルコキシ基で置換されていてもよいC_{7-16}アラルキル－カルボニル基（例、ベンジルカルボニル、４－メトキシベンジルカルボニル等）；

（１５）ハロゲン原子（例、塩素等）で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ－カルボニル基（例、２，２，２－トリクロロエチルオキシカルボニル等）；

（１６）C_{6-14}アリール－スルホニル基（例、フェニルスルホニル等）；

（１７）C_{6-14}アリール部がC_{1-6}アルキル基（例、メチル等）、C_{1-6}アルコキシ基（例、メトキシ等）、ハロゲン原子（例、塩素等）、C_{1-6}アルキル－カルボニル基（例、アセチル等）、C_{1-6}アルキルチオ基（例、メチルチオ等）およびシアノ基から選ばれる置換基で置換されていてもよいモノ－またはジ－C_{6-14}アリール－カルバモイル基（例、フェニルカルバモイル、４－メチルフェニルカルバモイル、２－メチルフェニルカルバモイル、３－メチルフェニルカルバモイル、４－メトキシフェニルカルバモイル、３，４－ジクロロフェニルカルバモイル、４－シアノフェニルカルバモイル、４－メチルチオフェニルカルバモイル等）；

（１８）水酸基、C_{1-6}アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル等）、オキソ基、シアノ基およびハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子等）から選ばれる置換基で置換されていてもよいモノ－C_{1-6}アルキル－カルバモイル基（例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、２－シアノエチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、イソプロピルカルバモイル、４－ヒドロキシブチル

カルバモイル、２－ヒドロキシプロピルカルバモイル、１－エチルプロピルカルバモイル、ｔｅｒｔ－ブチルカルバモイル、ｓｅｃ－ブチルカルバモイル、３－クロロプロピルカルバモイル、２，２，２－トリフルオロエチルカルバモイル、メチルスルホニルメチルカルバモイル、メチルスルホニルエチルカルバモイル等）またはジ－C_{1-6}アルキル－カルバモイル基（例、ジエチルカルバモイル等）；

（１９）水酸基で置換されていてもよいモノ－またはジ－C_{3-10}シクロアルキル－カルバモイル基（例、シクロプロピルカルバモイル、４－ヒドロキシシクロヘキシルカルバモイル、シクロヘキシルカルバモイル等）；

（２０）C_{1-6}アルキル基で置換されていてもよい５ないし１０員複素環基；

（２１）水酸基で置換されていてもよいC_{6-14}アリール環（例、ベンゼン環）と縮合していてもよい５ないし７員の飽和環状アミノ－カルボニル基（例、１－ピペリジノカルボニル、３，４－ジヒドロイソキノリルカルボニル、モルホリノカルボニル、４－ヒドロキシピペリジン－１－カルボニル等）；

（２２）ハロゲン原子（例、塩素原子）およびハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル（例、メチル）から選ばれる置換基で置換されていてもよい５～１０員複素環－カルボニル基（例、４－ピリジルカルボニル、４－クロロ－３－ピリジルカルボニル、２－クロロ－３－ピリジルカルボニル、６－クロロ－３－ピリジルカルボニル、２－ピリジルカルボニル、２－クロロ－４－ピリジルカルボニル、６－トリフルオロメチル－３－ピリジルカルボニル、６－メチル－３－ピリジルカルボニル、５－クロロ－３－ピリジルカルボニル、２－メチル－３－ピリジルカルボニル、５－メチル－３－ピリジルカルボニル、２－クロロ－５－メチル－４－ピリジルカルボニル、３－チオフェンカルボニル、３－フリルカルボニル、２－ピラジンカルボニル、１，３－ベンゾチアゾール－６－カルボニル、６－キノリンカルボニル、８－キノリンカルボニル、６－メチル－４－ピリジルカルボニル、３－ピリジルカルボニル等）；

（２３）カルバモイル；および

（２４）C_{1-6}アルキル（例、メチル等）で置換されていてもよい５～１０員複素環－カルバモイル基（例、３－チエニルカルバモイル、３－ピリジルカルバモイル、（３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）カルバモイル、（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）カルバモイル等）

から選ばれる置換基でモノ－又はジ－置換されたアミノ基。

ジ－置換されたアミノ基としては、例えば、

（１）C_{1-6}アルキル－カルボニル基（例、エチルカルボニル等）；

（２）C_{3-10}シクロアルキル－カルボニル基（例、シクロプロピルカルボニル等）；

（３）ハロゲン原子で置換されていてもよいC_{6-14}アリール－カルボニル基（例、４－フルオロベンゾイル等）；および

（４）C_{6-14}アリール－スルホニル基（例、フェニルスルホニル等）

から選ばれる置換基でジ－置換されたアミノ基等が好ましい。

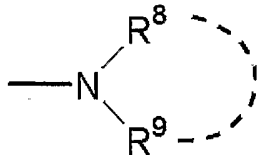
R^2としての「置換されていてもよいピリジン－４－イル基、置換されていてもよいピリジン－Ｎ－オキシド－４－イル基または置換されていてもよいピリミジン－４－イル基」は、置換基として、例えば前記置換基Ａ群から選ばれる置換基、好ましくは上記（Ｉ）～（ＶＩ）に列挙した置換基を、置換可能な位置に１ないし５個、好ましくは１ないし３個有していてもよく、置換基数が２個以上の場合、各置換基は同一または異なっていてもよい。

（X^1、X^2およびX^3の説明）

式［Ｉ］および［Ｉ’］中、X^1、X^2およびX^3はそれぞれ置換されていてもよいＣＨまたは窒素原子であっていずれか一つが窒素原子である。また、X^4は置換されていてもよいＣＨである。

X^1～X^3のいずれかが「置換されていてもよいＣＨ」である場合の「置換基」およびX^4の「置換されていてもよいＣＨ」の置換基としては、例えば、R^1としての「置換されていてもよいフェニル基または置換されていてもよい複素環基」の置換基として例示した置換基Ａ群から選ばれる「置換基」と同様なものが挙げられる。好ましくは、該「置換されていてもよいＣＨ」の「置換基」は、ハロゲン原子、R^mS－で表される基（R^mは上記で定義した通りである）、R^hO－で

表される基（R^hは上記で定義した通りである）、置換スルフィニル基、置換スルホニル基、式



〔式中、R^8およびR^9はそれぞれ水素原子、置換されていてもよい炭化水素基を示し、あるいは、R^8およびR^9はそれらが結合している窒素原子と共に環を形成していてもよい。〕で表される基などである。

前記式R^8および／またはR^9で示される「置換されていてもよい炭化水素基」としては、例えば、R^1で示される「置換されていてもよいフェニル基または置換されていてもよい複素環基」の置換基として例示した置換基A群の「置換されていてもよい炭化水素基」と同様なものが挙げられる。

あるいは、R^8およびR^9は、それらが結合する窒素原子と共に環を形成していてもよい。当該R^8およびR^9がそれらが結合する窒素原子と共に形成する環としては、例えば、「R^2の説明」で上述した、「R^3およびR^4がそれらが結合する窒素原子と共に形成する環」と同様のものが挙げられる。

X^1、X^2、X^3およびX^4で表される「置換されていてもよいCH」の「置換基」として特に好ましいものは、例えば、

（a）ハロゲン原子（例、塩素原子等）、

（b）C_{1-6}アルキル基（例、メチル、ｔｅｒｔ－ブチル等）、

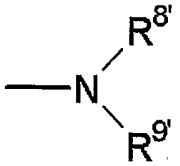
（c）C_{1-6}アルキルチオ基（例、メチルチオ基等）、

（d）C_{1-6}アルキルスルフィニル基（例、メチルスルフィニル基等）、

（e）C_{1-6}アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル基等）、

（f）C_{1-6}アルコキシ基（例、メトキシ基等）、および

（g）式



〔式中、$R^{8'}$および$R^{9'}$は、それぞれ

（ｉ）水素原子、

（ｉｉ）C_{1-6}アルキル基（例、メチル等）

（ｉｉｉ）C_{7-16}アラルキル基（例、ベンジル等）、および

（ｉｖ）C_{3-10}シクロアルキル基（例、シクロヘキシル等）

から選ばれる置換基を示す。］

から選ばれる置換基等である。

（$R^{2'}$の説明）

式［Ｉ’］中、$R^{2'}$は置換されていてもよいフェニル基または置換されていてもよい複素環基である。

$R^{2'}$としての「置換されていてもよいフェニル基または置換されていてもよい複素環基」としては、例えば、R^1で例示した「置換されていてもよいフェニル基または置換されていてもよい複素環基」と同様なものがそれぞれ挙げられる。

化合物（Ｉ）としては、例えば、次の（Ａ）～（Ｆ）に示す化合物等が好ましく用いられる。

（Ａ）

R^1が置換されていてもよいフェニル基であり；

R^2が置換されていてもよいピリジン－４－イル基であり；

X^1が窒素原子であり；かつ

X^2およびX^3がそれぞれ置換されていてもよいＣＨである化合物（Ｉ）。

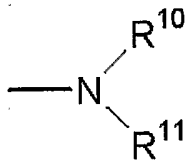
（Ｂ）

R^1がハロゲン原子（例、塩素原子、フッ素原子）およびC_{1-6}アルキル基（例、メチル基）から選ばれる置換基で置換されていてもよいフェニル基であり；

R^2が

（Ｉ）ハロゲン原子（例、フッ素原子等）、C_{1-6}アルコキシ基（例、エトキシ等）およびC_{1-6}アルキル基（例、メチル）から選ばれる置換基で置換されたピリジン－４－イル基、

（ＩＩ）式



〔式中、R^{10}およびR^{11}はそれぞれ

（ａ）水素原子、

（ｂ）　（ｉ）C_{1-6}アルコキシ基（例、メトキシ等）、

（ｉｉ）C_{1-6}アルキル基（例、エチル等）を１ないし２個有していてもよいアミノ基、

（ｉｉｉ）水酸基、

（ｉｖ）C_{3-10}シクロアルキル基（例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等）、

（ｖ）５ないし１０員（好ましくは５または６員）複素環基（例、フリル、チエニル、テトラヒドロフラニル等）および

（ｖｉ）５ないし７員飽和環状アミノ基（例、ピペリジル等）、

から選ばれる基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソペンチル、１－エチルプロピル等）、

（ｃ）C_{7-16}アラルキル基（例、ベンジル、１－フェニルエチル等）、

（ｄ）C_{6-14}アリール環（例、ベンゼン環）と縮合していてもよいC_{3-10}シクロアルキル基（例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等）、

（ｅ）ハロゲン原子（例、フッ素）、C_{1-6}アルキル基（例、メチル）およびC_{1-6}アルコキシ基（例、メトキシ）から選ばれる基で置換されていてもよいC_{6-14}アリール基（例、フェニル等）または

（ｆ）式－（Ｃ＝Ｏ）－R^5、－（Ｃ＝Ｏ）－$NR^6R^{6'}$または

$-SO_2-R^7$

（式中、R^5は

（ｉ）C_{1-6}アルキルーカルボニルオキシ基（例、アセチルオキシ等）、水酸基、ハロゲン原子（例、フッ素等）、C_{1-6}アルキルチ

オ基（例、メチルチオ等）およびC_{1-6}アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル等）から選ばれる置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ｔ－ブチル、ネオペンチル等）；

（ｉｉ）C_{3-10}シクロアルキル基（例、シクロプロピル等）；

（ｉｉｉ）ハロゲン原子（例、フッ素等）で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基（例、メトキシ等）、ハロゲン原子（例、フッ素等）で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基（例、メチル、ｔ－ブチル等）、ハロゲン原子（例、塩素、フッ素等）、C_{1-6}アルキルチオ基（例、メチルチオ等）、C_{1-6}アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル等）およびC_{1-6}アルキルアミノ基（例、ジメチルアミノ等）から選ばれる置換基で置換されていてもよいC_{6-14}アリール基（例、フェニル、ナフチル等）；

（ｉｖ）C_{1-6}アルコキシ基（例、メトキシ等）で置換されていてもよいC_{7-16}アラルキル基（例、ベンジル等）；

（ｖ）ハロゲン原子（例、塩素等）で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基（例、エトキシ等）；または

（ｖｉ）ハロゲン原子（例、塩素等）、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素等）で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基（例、メチル等）から選ばれる置換基で置換されていてもよい５ないし１０員複素環基（例、チエニル、フリル、ピリジル、ピラジニル、ベンゾチアゾリル、キノリル等）、

R^6は

（ｉ）水素原子；

（ｉｉ）ハロゲン原子（例、塩素等）、C_{1-6}アルキル基（例、メチル等）、C_{1-6}アルコキシ基（例、メトキシ等）、C_{1-6}アルキルーカルボニル基（例、アセチル等）、C_{1-6}アルキルチオ基（例、メチルチオ等）およびシアノ基から選ばれる置換基で置換されていてもよいC_{6-14}アリール基（例、フェニル等）；

（ｉｉｉ）水酸基、C_{1-6}アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル等）、オキソ基、シアノ基およびハロゲン原子（例、フッ素、塩素等）から選ばれる置換基を有していてもよいC_{1-6}アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、１－エチルプロピル等）；

（ｉｖ）水酸基で置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキル基（例、シクロプロピル、シクロヘキシル等）；または

（ｖ）C_{1-6}アルキル基（例、メチル等）で置換されていてもよい５ないし１０員複素環基（例、チエニル、ピリジル、テトラヒドロピラニル等）；

$R^{6'}$は水素原子またはC_{1-6}アルキル基（例、エチル等）；あるいは

R^{6}および$R^{6'}$は、それらが結合する窒素原子と共に、水酸基で置換されていてもよいC_{6-14}アリール基（例、ベンゼン環等）と縮合していてもよい５ないし７員飽和環状アミノ基（例、ピペリジノ、モルホリノ等）を形成していても良い、

R^{7}はC_{6-14}アリール基（例、フェニル等）を示す。）で示される基を示す。あるいは、R^{10}およびR^{11}は、それらが結合する窒素原子と共に、オキソ基で置換されていてもよい５ないし７員飽和環状アミノ基（例、テトラヒドロピリミジニル等）を形成する。］

で示される置換基で置換されたピリジン－４－イル基、

（ＩＩＩ）C_{1-6}アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル等）で置換されていてもよいC_{6-14}アリール－カルボニルアミノ基（例、フェニルカルボニルアミノ等）で置換されたピリジン－Ｎ－オキシド－４－イル基、または

（ＩＶ）（１）アミノ基、（２）アリール部がC_{1-6}アルキル基（例、メチル等）またはC_{1-6}アルコキシ基（例、メトキシ等）で置換されていてもよいC_{6-14}アリール－カルボニルアミノ基（例、フェニルカルボニルアミノ等）、および（３）５ないし１０員複素環基－カルボニルアミノ基（例、ピリジルカルボニルアミノ等）から選ばれる置換基で置換されたピリミジン－４－イル基；

X^{1}が窒素原子；

X^2が

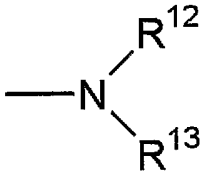
（a）ハロゲン原子（例、塩素原子等）、

（b）C_{1-6}アルキルチオ基（例、メチルチオ等）、

（c）C_{1-6}アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル等）、

（d）C_{1-6}アルコキシ基（例、メトキシ等）、または

（e）式



〔式中、R^{12}およびR^{13}はそれぞれ

（i）水素原子、

（ii）C_{1-6}アルキル基（例、メチル等）、

（iii）C_{7-16}アラルキル基（例、ベンジル等）、または

（iv）C_{3-10}シクロアルキル基（例、シクロヘキシル等）

を示す。〕

で置換されていてもよいCH；

X^3がC_{1-6}アルキル基（例、tert－ブチル等）で置換されていてもよいCH

であり；

X^4がC_{1-6}アルキル基（例、メチル等）、C_{1-6}アルコキシ基（例メトキシ等）、

C_{1-6}アルキルチオ基（例メチルチオ等）またはC_{1-6}アルキルスルフィニル基

（例メチルスルフィニル等）で置換されていてもよいCH

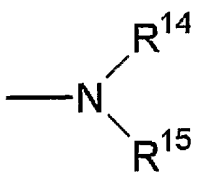
である、化合物（I）。

（C）

R^1がハロゲン原子（例、塩素原子、フッ素原子）およびC_{1-6}アルキル基（例、

メチル基）から選ばれる置換基で置換されていてもよいフェニル基であり；

R^2が式



〔式中、R^{14}およびR^{15}はそれぞれ

（ａ）水素原子、

（ｂ）（ｉ）C_{3-10}シクロアルキル基（例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等）および

（ｉｉ）５ないし１０員（好ましくは５または６員）複素環基（例、フリル、チエニル、テトラヒドロフラニル等）

から選ばれる置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソペンチル、1-エチルプロピル、シクロプロピルメチル、メトキシエチル、チエニルメチル、フリルメチル、テトラヒドロフラニルメチル等）、

（ｃ）C_{7-16}アラルキル基（例、ベンジル、１－フェニルエチル等）、

（ｄ）C_{6-14}アリール環（例、ベンゼン環）と縮合していてもよいC_{3-10}シクロアルキル基（例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等）、

（ｅ）ハロゲン原子（例、フッ素原子等）、C_{1-6}アルキル基（例、メチル等）およびC_{1-6}アルコキシ基（例、メトキシ等）から選ばれる基で置換されていてもよいC_{6-14}アリール基（例、フェニル等）、ならびに

（ｆ）式－（Ｃ＝Ｏ）－R^5または－（Ｃ＝Ｏ）－$NR^6R^{6'}$

（式中、

R^5は（ｉ）ハロゲン原子（例、塩素、フッ素等）、C_{1-6}アルキル基（例、メチル、ｔ－ブチル等）およびC_{1-6}アルコキシ基（例、メトキシ等）から選ばれる基で置換されていてもよいC_{6-14}アリール基（例、フェニル等）または（ｉｉ）ハロゲン原子（例、塩素、フッ素等）およびハロゲン原子（例、塩素、フッ素等）で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基（例メチル基等）から選ばれる置換基で置換されていてもよい５ないし１０員複素環基を示し、

R^6は（ｉ）ハロゲン原子（例、塩素等）、C_{1-6}アルキル基（例、メチル等）およびC_{1-6}アルコキシ基（例、メトキシ等）から選ばれる置換基で置換されていてもよいC_{6-14}アリール基（例、フェニル等）または

（ｉｉ）水酸基、C_{1-6}アルキルスルホニル基（例メチルスルホニル基）、オキソ基、シアノ基およびハロゲン原子（例フッ素、塩素等）から選ばれる置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基（例メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、イソプロピル基、ｔｅｒｔ－ブチル基等）を示し、

$R^{6'}$は水素原子またはC_{1-6}アルキル基（例、エチル等）を示す、あるいは

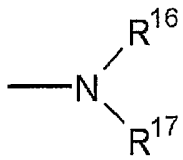
R^{6}および$R^{6'}$は、それらが結合する窒素原子と共に、C_{6-14}アリール環（例、ベンゼン環等）と縮合していてもよい５ないし７員飽和環状アミノ基（例、ピペリジノ、モルホリノ等）を形成する）で示されるアシル基から選ばれる基である。〕

で示される置換基で置換されたピリジン－４－イル基であり；

X^1が窒素原子；

X^2が

式



〔式中、R^{16}およびR^{17}はそれぞれ水素原子またはC_{1-6}アルキル基を示す。〕

で示される置換基で置換されていてもよいＣＨ；

X^3がＣＨ；かつ

X^4がＣＨである

化合物（Ｉ）。

（Ｄ）

実施例１～６４で製造される化合物（Ｉ）。

（Ｅ）

４－［６－クロロ－２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］－Ｎ－シクロヘキシルピリジン－２－アミン（実施例化合物２）

4－［6－クロロ－2－（3－メチルフェニル）イミダゾ［1，2－b］ピリダジン－3－イル］－N－（4－フルオロ－2－メチルフェニル）ピリジン－2－アミン（実施例化合物3－1）

4－［6－クロロ－2－（3－メチルフェニル）イミダゾ［1，2－b］ピリダジン－3－イル］－N－（2－メチルフェニル）ピリジン－2－アミン（実施例化合物3－2）

N－（シクロプロピルメチル）－4－［2－（3－メチルフェニル）イミダゾ［1，2－b］ピリダジン－3－イル］ピリジン－2－アミン（実施例化合物5）

N－シクロヘキシル－4－［2－（3－メチルフェニル）イミダゾ［1，2－b］ピリダジン－3－イル］ピリジン－2－アミン（実施例化合物6－1）

N－シクロペンチル－4－［2－（3－メチルフェニル）イミダゾ［1，2－b］ピリダジン－3－イル］ピリジン－2－アミン（実施例化合物6－2）

N－（2－メチルフェニル）－4－［2－（3－メチルフェニル）イミダゾ［1，2－b］ピリダジン－3－イル］ピリジン－2－アミン（実施例化合物6－10）

4－［2－（3－メチルフェニル）イミダゾ［1，2－b］ピリダジン－3－イル］－N－（テトラヒドロフラン－2－イルメチル）ピリジン－2－アミン（実施例化合物6－16）

N－（2，2－ジメチルプロピル）－4－［2－（3－メチルフェニル）イミダゾ［1，2－b］ピリダジン－3－イル］ピリジン－2－アミン（実施例化合物6－18）

N－（1－エチルプロピル）－4－［2－（3－メチルフェニル）イミダゾ［1，2－b］ピリダジン－3－イル］ピリジン－2－アミン（実施例化合物6－20）

3－［2－（シクロヘキシルアミノ）ピリジン－4－イル］－N，N－ジメチル－2－（3－メチルフェニル）イミダゾ［1，2－b］ピリダジン－6－アミン（実施例化合物7）

3－［2－（シクロヘキシルアミノ）ピリジン－4－イル］－N－メチル－2－（3－メチルフェニル）イミダゾ［1，2－b］ピリダジン－6－アミン（実施例化合物8－1）

4－メチル－N－｛4－［2－（3－メチルフェニル）イミダゾ［1，2－b］ピリダジン－3－イル］ピリジン－2－イル｝ベンズアミド（実施例化合物20－1）

4－メトキシ－N－｛4－［2－（3－メチルフェニル）イミダゾ［1，2－b］ピリダジン－3－イル］ピリジン－2－イル｝ベンズアミド（実施例化合物20－2）

N－｛4－［2－（3－メチルフェニル）イミダゾ［1，2－b］ピリダジン－3－イル］ピリジン－2－イル｝シクロプロパンカルボキサミド（実施例化合物20－10）

4－フルオロ－N－｛4－［2－（3－メチルフェニル）イミダゾ［1，2－b］ピリダジン－3－イル］ピリジン－2－イル｝ベンズアミド（実施例化合物20－11）

N－｛4－［2－（4－フルオロ－3－メチルフェニル）イミダゾ［1，2－b］ピリダジン－3－イル］ピリジン－2－イル｝－4－メチルベンズアミド　トリフルオロ酢酸塩（実施例化合物21－15）

N－｛4－［2－（4－フルオロ－3－メチルフェニル）イミダゾ［1，2－b］ピリダジン－3－イル］ピリジン－2－イル｝－4－メトキシベンズアミド（実施例化合物21－16）

N－｛4－［2－（4－フルオロ－3－メチルフェニル）イミダゾ［1，2－b］ピリダジン－3－イル］ピリジン－2－イル｝シクロプロパンカルボキサミド　トリフルオロ酢酸塩（実施例化合物21－19）

N－エチル－N’－｛4－［2－（4－フルオロ－3－メチルフェニル）イミダゾ［1，2－b］ピリダジン－3－イル］ピリジン－2－イル｝尿素（実施例化合物28－3）

N－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝－Ｎ’－イソプロピル尿素（実施例化合物２８－５）

N－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝－４－メトキシベンズアミド（実施例化合物３９－３）

４－フルオロ－Ｎ－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝ベンズアミド（実施例化合物４１－１）

Ｎ－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝シクロプロパンカルボキサミド（実施例化合物４２－３）

Ｎ－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝イソニコチンアミド（実施例化合物４２－２３）

６－クロロ－Ｎ－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝ニコチンアミド（実施例化合物４２－２４）

Ｎ－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝－６－メチルニコチンアミド（実施例化合物４２－２７）

Ｎ－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝－１，３－ベンゾチアゾール－６－カルボキサミド（実施例化合物４２－３５）

Ｎ－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝－６－キノリンカルボキサミド（実施例化合物４２－３６）

N－｛4－［2－（4－フルオロ－3－メチルフェニル）イミダゾ［1，2－b］ピリダジン－3－イル］ピリジン－2－イル｝－N'－（2－ヒドロキシエチル）尿素（実施例化合物５１－１１）

N－（2－シアノエチル）－N'－｛4－［2－（4－フルオロ－3－メチルフェニル）イミダゾ［1，2－b］ピリダジン－3－イル］ピリジン－2－イル｝尿素（実施例化合物５１－１４）

N－｛4－［2－（4－フルオロ－3－メチルフェニル）イミダゾ［1，2－b］ピリダジン－3－イル］ピリジン－2－イル｝－2－メチルイソニコチンアミド（実施例化合物５８）

（F）

4－メチル－N－｛4－［2－（3－メチルフェニル）イミダゾ［1，2－b］ピリダジン－3－イル］ピリジン－2－イル｝ベンズアミド（実施例化合物２０－１）

N－｛4－［2－（3－メチルフェニル）イミダゾ［1，2－b］ピリダジン－3－イル］ピリジン－2－イル｝シクロプロパンカルボキサミド（実施例化合物２０－１０）

4－フルオロ－N－｛4－［2－（3－メチルフェニル）イミダゾ［1，2－b］ピリダジン－3－イル］ピリジン－2－イル｝ベンズアミド（実施例化合物２０－１１）

N－｛4－［2－（4－フルオロ－3－メチルフェニル）イミダゾ［1，2－b］ピリダジン－3－イル］ピリジン－2－イル｝－4－メトキシベンズアミド（実施例化合物２１－１６）

N－エチル－N'－｛4－［2－（4－フルオロ－3－メチルフェニル）イミダゾ［1，2－b］ピリダジン－3－イル］ピリジン－2－イル｝尿素（実施例化合物２８－３）

4－フルオロ－N－｛4－［2－（4－フルオロ－3－メチルフェニル）イミダゾ［1，2－b］ピリダジン－3－イル］ピリジン－2－イル｝ベンズアミド（実施例化合物４１－１）

N－｛4－［2－（4－フルオロ－3－メチルフェニル）イミダゾ［1，2－b］ピリダジン－3－イル］ピリジン－2－イル｝シクロプロパンカルボキサミド（実施例化合物４２－３）

N－｛4－［2－（4－フルオロ－3－メチルフェニル）イミダゾ［1，2－b］ピリダジン－3－イル］ピリジン－2－イル｝－2－（メチルチオ）アセトアミド（実施例化合物４２－６）

N－｛4－［2－（4－フルオロ－3－メチルフェニル）イミダゾ［1，2－b］ピリダジン－3－イル］ピリジン－2－イル｝イソニコチンアミド（実施例化合物４２－２３）

N－｛4－［2－（4－フルオロ－3－メチルフェニル）イミダゾ［1，2－b］ピリダジン－3－イル］ピリジン－2－イル｝－6－メチルニコチンアミド（実施例化合物４２－２７）

N－｛4－［2－（4－フルオロ－3－メチルフェニル）イミダゾ［1，2－b］ピリダジン－3－イル］ピリジン－2－イル｝－1，3－ベンゾチアゾール－6－カルボキサミド（実施例化合物４２－３５）

N－｛4－［2－（4－フルオロ－3－メチルフェニル）イミダゾ［1，2－b］ピリダジン－3－イル］ピリジン－2－イル｝－6－キノリンカルボキサミド（実施例化合物４２－３６）

N－｛4－［2－（4－フルオロ－3－メチルフェニル）イミダゾ［1，2－b］ピリダジン－3－イル］ピリジン－2－イル｝－N’－（2－ヒドロキシエチル）尿素（実施例化合物５１－１１）

N－（2－シアノエチル）－N’－｛4－［2－（4－フルオロ－3－メチルフェニル）イミダゾ［1，2－b］ピリダジン－3－イル］ピリジン－2－イル｝尿素（実施例化合物５１－１４）

N－｛4－［2－（4－フルオロ－3－メチルフェニル）イミダゾ［1，2－b］ピリダジン－3－イル］ピリジン－2－イル｝－2－メチルイソニコチンアミド（実施例化合物５８）

N－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝ニコチンアミド（実施例化合物５９）

また、化合物（Ｉ）としては、

R^1が置換されていてもよいフェニル基であり；

R^2が置換されていてもよいピリジン－４－イル基であり；

X^1が窒素原子であり；かつ

X^2およびX^3がそれぞれ置換されていてもよいＣＨである化合物（Ｉ）も好ましい例としてあげられる。

化合物（Ｉ）または（Ｉ’）の塩としては、例えば金属塩、アンモニウム塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩等が挙げられる。金属塩の好適な例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩等のアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩等が挙げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、２，６－ルチジン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、シクロヘキシルアミン、ジシクロヘキシルアミン、Ｎ，Ｎ’－ジベンジルエチレンジアミン等との塩が挙げられる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等との塩が挙げられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸等との塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチン等との塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸等との塩が挙げられる。

このうち、薬学的に許容し得る塩が好ましい。例えば、化合物内に酸性官能基を有する場合にはアルカリ金属塩（例、ナトリウム塩、カリウム塩等）、アルカリ土類金属塩（例、カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩等）等の無機塩、アンモニウム塩等、また、化合物内に塩基性官能基を有する場合には、例えば塩

酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等無機酸との塩、または酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、メタンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸等の有機酸との塩が挙げられる。

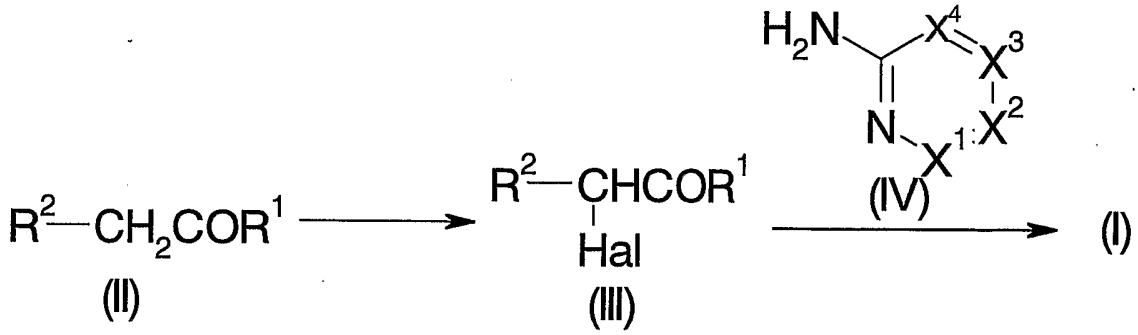
化合物（Ｉ）および（Ｉ’）の製造法の例として、代表的な化合物（Ｉ）の製造法を以下に述べるが、製造法はこれらに限定されない。化合物（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉｄ）、（Ｉｅ）、（Ｉｆ）、（Ｉｇ）、（Ｉｈ）、（Ｉｉ）、（Ｉｊ）、（Ｉｋ）または（Ｉｍ）は化合物（Ｉ）に含まれる化合物である。また、化合物（Ｉ’）は化合物（Ｉ）の製造法を参照して製造することができる。

化合物（Ｉ）は、下記の反応式１、２、３、４、５および６で示される方法またはそれに準じた方法等により得られる。

反応式１、２、３、４、５および６中の化合物は塩を形成している場合も含み、該塩としては、例えば化合物（Ｉ）の塩と同様のもの等が挙げられる。

化合物（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）および（Ｘ）は、市販されている場合には市販品をそのまま用いることもでき、自体公知の方法またはこれらに準じた方法に従って製造することもできる。

（反応式１）



[反応式１中、Ｈａｌはハロゲン原子を示し、R^1、R^2、X^1、X^2、X^3およびX^4はそれぞれ式[Ｉ]と同義である。]

化合物（ＩＩ）および（ＩＩＩ）は、例えば、ＷＯ００／６４８９４、ＷＯ０１／１０８６５およびＷＯ０１／７４８１１に記載の方法または自体公知の方法あるいはこれらに準じた方法に従って製造することができる。

化合物（ＩＩＩ）は、化合物（ＩＩ）をハロゲン類で処理することにより得られる。本反応は、所望により塩基または塩基性塩の存在下で行う。

ハロゲン類の使用量は、化合物（ＩＩ）１モルに対し、約１．０モルないし約５．０モル、好ましくは約１．０モルないし約２．０モルである。

該「ハロゲン類」としては、臭素、塩素、ヨウ素等が挙げられる。

塩基の使用量は、化合物（ＩＩ）１モルに対し、約１．０モルないし約１０．０モル、好ましくは約１．０モルないし約３．０モルである。

該「塩基」としては、例えばピリジン、ルチジン等の芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、４－ジメチルアミノピリジン、Ｎ，Ｎ－ジメチルアニリン、Ｎ－メチルピペリジン、Ｎ－メチルピロリジン、Ｎ－メチルモルホリン等の第３級アミン類等が挙げられる。

塩基性塩の使用量は、化合物（ＩＩ）１モルに対し、約１．０モルないし約１０．０モル、好ましくは約１．０モルないし約３．０モルである。

該「塩基性塩」としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等が挙げられる。

本反応は、無溶媒中または反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、エーテル類、芳香族炭化水素類、脂肪族炭化水素類、アミド類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類、スルホキシド類、有機酸類、芳香族アミン類またはこれら二種以上の混合物等が用いられる。

反応温度は、約－２０℃ないし約１５０℃、好ましくは約０℃ないし約１００℃である。

反応時間は、通常５分ないし約２４時間、好ましくは約１０分ないし約１４時間である。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

化合物（Ｉ）は、化合物（ＩＩＩ）と化合物（ＩＶ）とを縮合することにより得られる。本反応は、所望により塩基の存在下にて行う。

化合物（ＩＶ）は、市販されている場合には、市販品をそのまま用いてもよく、また、自体公知の方法またはこれに準じた方法等により得られる。

化合物（ＩＶ）の使用量は、化合物（ＩＩＩ）１モルに対し、約０．５モルないし約５．０モル、好ましくは約０．８モルないし約１．５モルである。

塩基の使用量は、化合物（ＩＩＩ）１モルに対し、約１モルないし約３０モル、好ましくは約１モルないし約５モルである。

該「塩基」としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム等の塩基性塩類、ピリジン、ルチジン等の芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、４－ジメチルアミノピリジン、Ｎ，Ｎ－ジメチルアニリン、Ｎ－メチルピペリジン、Ｎ－メチルピロリジン、Ｎ－メチルモルホリン等の第３級アミン類等が挙げられる。

本反応は、無溶媒中または反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ハロゲン化炭化水素類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類、アミド類、アルコール類、ニトリル類またはこれら二種以上の混合物等が用いられる。

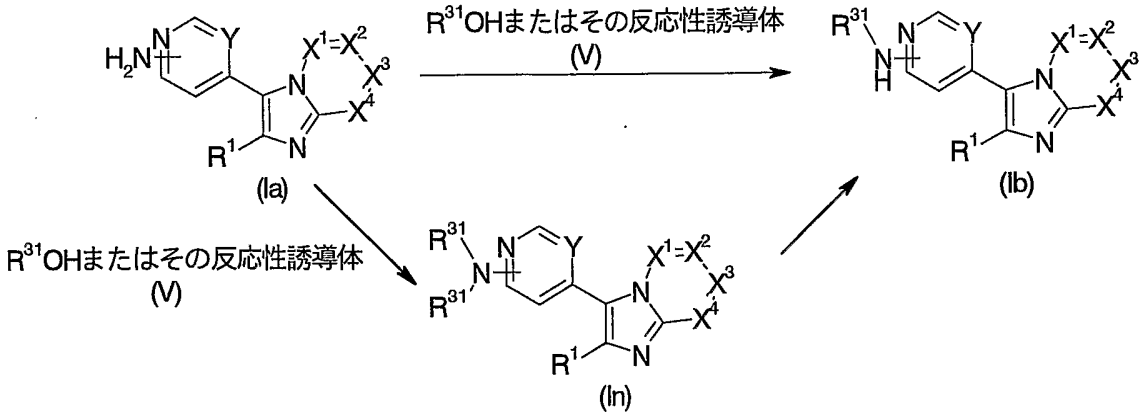
反応温度は、約－５℃ないし約２００℃、好ましくは約５℃ないし約１５０℃である。

反応時間は、通常約０．５時間ないし約１２０時間、好ましくは約２時間ないし約７２時間である。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

R^{31}がアシル基である化合物（Ｉｂ）および化合物（Ｉｎ）は、反応式２で示される方法またはそれに準じた方法によっても得られる。

（反応式２）



［反応式２中、Ｒ^{31}は置換されていてもよいアシル基であり、Ｙは置換されていてもよいＣＨまたは窒素原子であり、Ｒ^{1}、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}およびＸ^{4}は式［Ｉ］と同義である。］

化合物（Ｉｂ）は、対応するアミン（Ｉａ）と化合物（Ｖ）とを、所望により塩基または酸の存在下、反応させることにより得られる。

酸Ｒ^{31}ＯＨ（式中、Ｒ^{31}は前記と同義である。）またはその反応性誘導体である化合物（Ｖ）としては、たとえば酸ハライド、酸無水物、エステル等があげられる。

Ｒ^{31}で表される「置換されていてもよいアシル基」としては、例えば、Ｒ^{3}またはＲ^{4}で示される「置換されていてもよいアシル基」と同様のものが挙げられる。

Ｙで表される「置換されていてもよいＣＨまたは窒素原子」としては、例えば、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}および／またはＸ^{3}で表される「置換されていてもよいＣＨまたは窒素原子」と同様のものが挙げられる。

化合物（Ｖ）の使用量は、対応するアミン（Ｉａ）１モルに対し、約１モルないし約５モル、好ましくは約１モルないし約２モルである。

塩基または酸の使用量は、対応するアミン（Ｉａ）１モルに対し、約０．８モルないし約５モル、好ましくは約１モルないし約２モルである。

該「塩基」としては、例えばトリエチルアミン、ピリジン、４－ジメチルアミノピリジン等が挙げられる。

該「酸」としては、例えばメタンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸等が挙げられる。

本反応は、無溶媒中または反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、エーテル類、芳香族炭化水素類、脂肪族炭化水素類、アミド類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類、スルホキシド類、芳香族アミン類またはこれら二種以上の混合物等が用いられる。

反応温度は約－２０℃ないし約１５０℃、好ましくは約０℃ないし約１００℃である。

反応時間は通常約５分ないし約２４時間、好ましくは約１０分ないし約５時間である。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

また化合物（Ｉｂ）は、後述する化合物（Ｉｎ）を、所望により塩基または酸の存在下、反応させることによっても得られる。

塩基または酸の使用量は、対応する化合物（Ｉｎ）１モルに対し、約１モルないし約１００モル、好ましくは約２モルないし約５０モルである。

該「塩基」としては、例えばアンモニア、メチルアミン、エチルアミン、ジメチルアミン、ジエチルアミン、ピペリジン、モルホリン等の第１級および第２級アミン等が挙げられる。

該「酸」としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸等の鉱酸等が挙げられる。

本反応は、無溶媒中または反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、エーテル類、芳香族炭化水素類、脂肪族炭化水素類、アミド類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類、スルホキシド類、アルコール類、水またはこれら二種以上の混合物等が用いられる。

反応温度は約－２０℃ないし約１５０℃、好ましくは約０℃ないし約１００℃である。

反応時間は通常約５分ないし約４８時間、好ましくは約１０分ないし約１４時間である。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

また化合物（Ｉｎ）は、対応するアミン（Ｉａ）と化合物（Ｖ）とを、所望により塩基または酸の存在下、反応させることにより得られる。

酸$R^{31}OH$（式中、R^{31}は前記と同義である。）またはその反応性誘導体である化合物（Ｖ）としては、たとえば酸ハライド、酸無水物、エステル等があげられる。

R^{31}で表される「置換されていてもよいアシル基」としては、例えば、R^3またはR^4で示される「置換されていてもよいアシル基」と同様のものが挙げられる。

Ｙで表される「置換されていてもよいＣＨまたは窒素原子」としては、例えば、X^1、X^2および／またはX^3で表される「置換されていてもよいＣＨまたは窒素原子」と同様のものが挙げられる。

化合物（Ｖ）の使用量は、対応するアミン（Ｉａ）１モルに対し、約１モルないし約１０モル、好ましくは約２モルないし約５モルである。

塩基または酸の使用量は、対応するアミン（Ｉａ）１モルに対し、約０．８モルないし約１０モル、好ましくは約２モルないし約５モルである。

該「塩基」としては、例えばトリエチルアミン、ピリジン、４－ジメチルアミノピリジン等が挙げられる。

該「酸」としては、例えばメタンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸等が挙げられる。

本反応は、無溶媒中または反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、エーテル類、芳香族炭化水素類、脂肪族炭化水素類、アミド類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル

類、スルホキシド類、芳香族アミン類またはこれら二種以上の混合物等が用いられる。

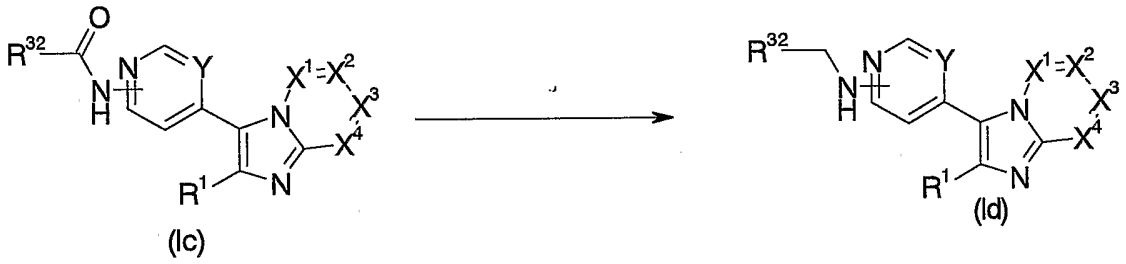
反応温度は約－２０℃ないし約１５０℃、好ましくは約０℃ないし約１００℃である。

反応時間は通常約５分ないし約４８時間、好ましくは約１０分ないし約２４時間である。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

化合物（Ｉｄ）は、反応式３で示される方法またはそれに準じた方法によっても得られる。

（反応式３）



［反応式３中、Ｒ^{32}は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基であり、Ｙは反応式２と同義であり、Ｒ^{1}、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}およびＸ^{4}は式［Ｉ］と同義である。］

化合物（Ｉｄ）は化合物（Ｉｃ）のアミド基を還元剤により還元することによって得られる。

Ｒ^{32}で示される「置換されていてもよい炭化水素基」としては、例えば、置換基Ａ群の「置換されていてもよい炭化水素基」と同様のものが挙げられる。

Ｒ^{32}で示される「置換されていてもよい複素環基」としては、例えば、Ｒ^{1}で示される「置換されていてもよい複素環基」と同様のものが挙げられる。

還元剤の使用量は、化合物（Ｉｃ）１モルに対し、約１．０モルないし約５．０モル、好ましくは約１．０モルないし約３．０モルである。

該「還元剤」としては、例えば水素化アルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウム等の金属水素化物類、水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素ナトリウム等の金属水素錯化合物類、ボランテトラヒドロフラン錯体、ボランジメチルスルフィド錯体等のボラン錯体類、テキシルボラン、ジシアミルボラン等のアルキルボラン類等が挙げられる。

本反応は所望により還元剤とともに酸を加えてもよい。

酸の使用量は、化合物（Ｉｃ）１モルに対し、約０．８モルないし約５．０モル、好ましくは約１．０モルないし約３．０モルである。

該「酸」としては、例えば塩化アルミニウム等のルイス酸が挙げられる。

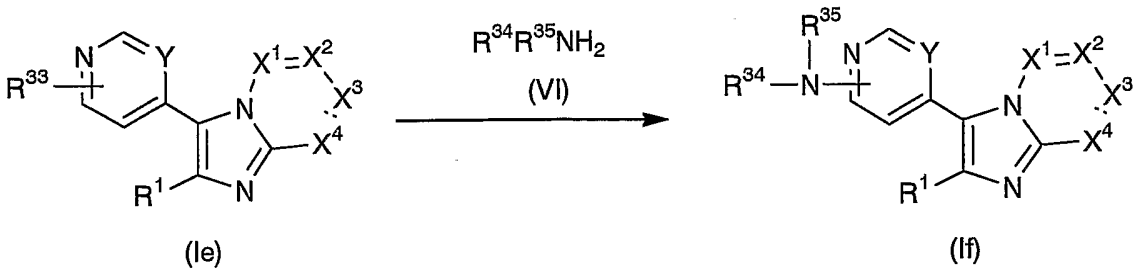
本反応は、無溶媒中または反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、エーテル類、芳香族炭化水素類、脂肪族炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類またはこれら二種以上の混合物等が用いられる。

反応温度は約－７８℃ないし約１５０℃、好ましくは約0℃ないし約１００℃である。反応時間は通常約５分ないし約２４時間、好ましくは約１０分ないし約５時間である。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

また、化合物（Ｉｆ）は、以下の反応式４に示す方法によっても得られる。

（反応式４）



(Ie) (If)

[反応式４中、R^{33}は脱離基を示し、R^{34}およびR^{35}は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基または置換されていてもよいアシル基を示し、Ｙは反応式２と同義であり、R^{1}、X^{1}、X^{2}、X^{3}およびX^{4}は式［Ｉ］と同義である。］

化合物（Ｉｆ）は化合物（Ｉｅ）にアミン$R^{34}R^{35}NH$（ＶＩ）（式中、R^{34}およびR^{35}は前記と同義である。）を所望により塩基の存在下、縮合することによって得られる。

化合物（Ｉｅ）中、R^{33}で示される「脱離基」としては、例えば、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいアルキルスルホニル基、置換されていてもよいアリールスルホニル基等が挙げられる。当該「ハロゲン原子」としては、例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等が挙げられる。また、当該「ハロゲン化されていてもよいアルキルスルホニル基」としては、例えば、メタンスルホニル基やトリフルオロメタンスルホニル基等が挙げられる。当該「置換されていてもよいアリールスルホニル基」としては、例えば、フェニルスルホニル基や４－メチルフェニルスルホニル基等が挙げられる。

化合物（ＶＩ）および（Ｉｆ）中、R^{34}およびR^{35}で示される「置換されていてもよい炭化水素基」、「置換されていてもよい複素環基」および「置換されていてもよいアシル基」としては、例えば、上記でR^{3}およびR^{4}としてそれぞれ例示した「置換されていてもよい炭化水素基」、「置換されていてもよい複素環基」および「置換されていてもよいアシル基」等が挙げられ、好ましくは、上記でR^{10}およびR^{11}としてそれぞれ例示した置換基等が挙げられる。

アミン（ＶＩ）の使用量は、化合物（Ｉｅ）１モルに対し、それぞれ約１．０モルないし約１００．０モル、好ましくは約１モルないし約５０モルである。

塩基の使用量は、化合物（Ｉｅ）１モルに対し、それぞれ約０．１モルないし約５０モル、好ましくは約１モルないし約２０モルである。

該「塩基」としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の塩基性塩類、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム　ｔｅｒｔ－ブトキシド等の金属アルコキシド類、ピリジン、ルチジン等の芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルア

ミン、４－ジメチルアミノピリジン、Ｎ，Ｎ－ジメチルアニリン、Ｎ－メチルピペリジン、Ｎ－メチルピロリジン、Ｎ－メチルモルホリン等の第３級アミン類等の有機塩基類等が用いられる。

本反応は、無溶媒中または反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、アルコール類、エーテル類、芳香族炭化水素類、脂肪族炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、スルホキシド類、水またはこれら二種以上の混合物等が用いられる。

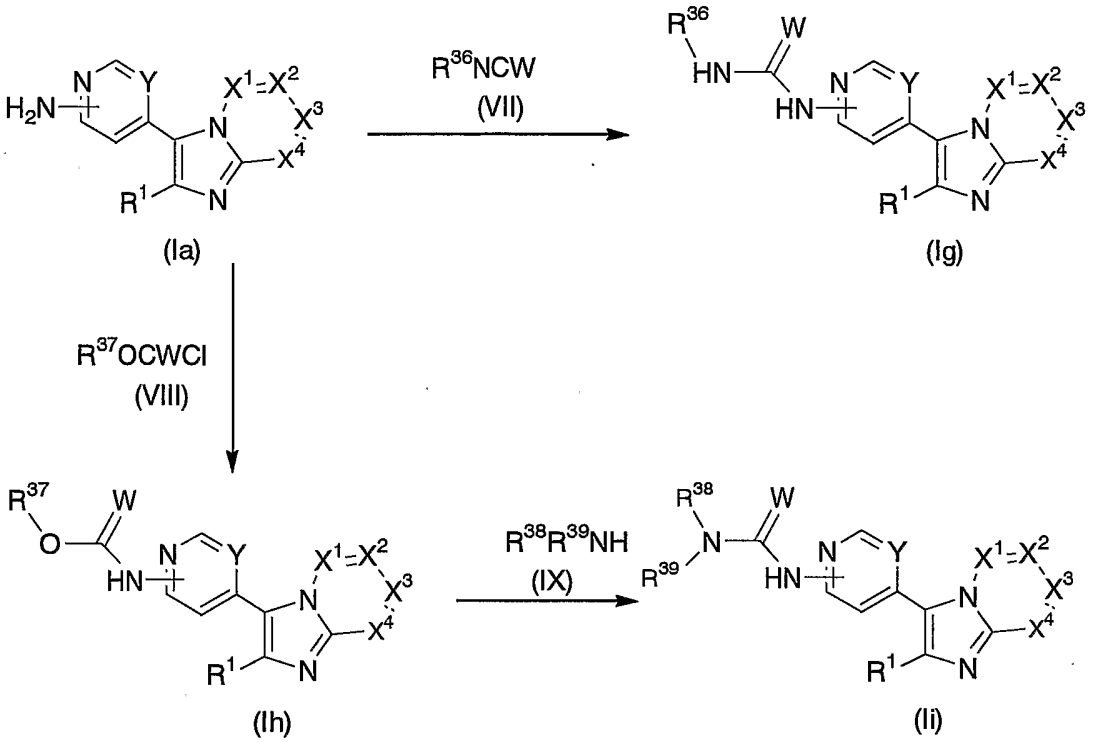
反応時間は、通常約１０分ないし約５０時間、好ましくは約３０分ないし約１８時間である。

反応温度は、通常約０℃ないし約３００℃、好ましくは約２０℃ないし約２５０℃である。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

また化合物（Ｉｇ）および（Ｉｉ）は、以下の反応式５に示す方法によって得られる。

（反応式５）



［反応式５中、R^{36}は置換されていてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示し、R^{37}はハロゲン原子で置換されたC_{1-3}アルキル基を示し、R^{38}およびR^{39}はそれぞれ水素原子または置換されていてもよい炭化水素を示すか、あるいはR^{38}およびR^{39}はそれらが結合する窒素原子と共に環を形成してもよく、Wは酸素原子または硫黄原子を示し、Yは反応式２と同義であり、R^1、X^1、X^2、X^3およびX^4は式［Ｉ］と同義である。］

化合物（Ｉｇ）は、化合物（Ｉａ）と化合物（ＶＩＩ）とを所望により塩基の存在下縮合することによって得られる。

R^{36}で示される「置換されていてもよい炭化水素基」としては、例えば、置換基Ａ群として例示した「置換されていてもよい炭化水素基」等が挙げられる。R^{36}で示される「置換されていてもよい複素環基」としては、例えば、R^1としての「置換されていてもよい複素環基」として例示した「置換されていてもよい複素環基」等が挙げられる。好ましいR^{36}としては、例えば、R^6として例示した置換基等が挙げられる。

R^{38}およびR^{39}で示される「置換されていてもよい炭化水素」としては、例えば、置換基A群として例示した「置換されていてもよい炭化水素基」等が挙げられ、好ましくは、R^{6}および$R^{6'}$としてそれぞれ上記に例示した置換基等が挙げられる。

R^{38}およびR^{39}がそれらが結合する窒素原子と共に形成する「環」としては、例えば、C_{6-14}アリール基と縮合していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ基が挙げられ、好ましくは、R^{6}および$R^{6'}$がそれらが結合する窒素原子と共に形成する環として上記で例示したもの（例、ピペリジニル、3，4－ジヒドロキノリル等）が挙げられる。

化合物（ＶＩＩ）の使用量は、化合物（Ｉａ）１モルに対し、約０．８モルないし約５０モル、好ましくは約２モルないし約２０モルである。

塩基の使用量は、化合物（Ｉａ）１モルに対し、約０．１モルないし約３モル、好ましくは約０．３モルないし約１．２モルである。

該「塩基」としては、例えばピリジン、ルチジン等の芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、４－ジメチルアミノピリジン、Ｎ，Ｎ－ジメチルアニリン、Ｎ－メチルピペリジン、Ｎ－メチルピロリジン、Ｎ－メチルモルホリン等の第３級アミン類等が挙げられる。

本反応は、無溶媒中または反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類、アミド類、スルホキシド類またはこれら二種以上の混合物等が用いられる。

反応温度は、通常約０℃ないし約２００℃、好ましくは約２０℃ないし約１００℃である。

反応時間は、通常約８時間ないし約１２０時間、好ましくは約１２時間ないし約７２時間である。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

化合物（Ｉｉ）はまた、化合物（Ｉａ）を化合物（ＶＩＩＩ）で処理することにより得られる化合物（Ｉｈ）とアミン$R^{38}R^{39}NH_2$（ＩＸ）（式中、R^{38}およびR^{39}は前記と同義である）を反応させることによっても得られる。

反応式５中、R^{37}で表される「ハロゲン原子で置換されたC_{1-3}アルキル基」としては、例えば２，２，２－トリクロロエチル基等が挙げられる。

化合物（Ｉｈ）は、化合物（Ｉａ）と化合物（ＶＩＩＩ）とを所望により塩基の存在下縮合することによって得られる。

化合物（ＶＩＩＩ）の使用量は、化合物（Ｉａ）１モルに対し、約０．８モルないし約２モル、好ましくは約０．８モルないし約１．２モルである。

塩基の使用量は、化合物（Ｉａ）１モルに対し、約１モルないし約１０モル、好ましくは約１モルないし約３モルである。

該「塩基」としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等のアルカリ金属類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム等の塩基性塩類、ピリジン、ルチジン等の芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、４－ジメチルアミノピリジン、Ｎ，Ｎ－ジメチルアニリン、Ｎ－メチルピペリジン、Ｎ－メチルピロリジン、Ｎ－メチルモルホリン等の第３級アミン類等が挙げられる。

本反応は、無溶媒中または反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、エーテル類、エステル類、芳香族炭化水素類、脂肪族炭化水素類、アミド類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類、スルホキシド類、有機酸類、芳香族アミン類またはこれら二種以上の混合物等が用いられる。

反応温度は、約－２０℃ないし約１５０℃、好ましくは約０℃ないし約１００℃である。反応時間は、通常約５分ないし約２４時間、好ましくは約１時間ないし約１４時間である。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

化合物（Ｉｉ）は、化合物（Ｉｈ）とアミン$R^{38}R^{39}NH$（ＩＸ）（式中、R^{38}およびR^{39}は前記と同義である）とを反応することによって得られる。本反応は、所望により塩基の存在下にて行う。

化合物（ＩＸ）の使用量は、化合物（Ｉｈ）１モルに対し、約０．５モルないし約３．０モル、好ましくは約０．８モルないし約２モルである。

塩基の使用量は、化合物（Ｉｈ）１モルに対し、約１モルないし約３．０モル、好ましくは約１モルないし約２モルである。

該「塩基」としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム等の塩基性塩類、ピリジン、ルチジン等の芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン、４－ジメチルアミノピリジン、Ｎ，Ｎ－ジメチルアニリン、Ｎ－メチルピペリジン、Ｎ－メチルピロリジン、Ｎ－メチルモルホリン等の第３級アミン類等が挙げられる。

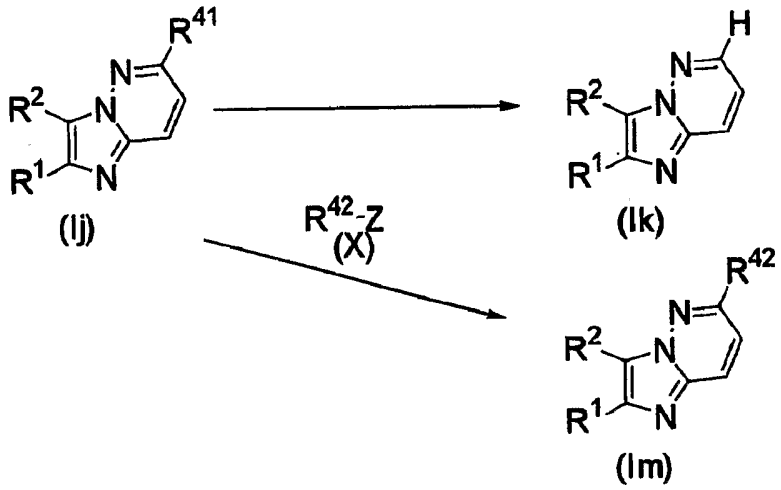
本反応は、無溶媒中または反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ハロゲン化炭化水素類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類、アミド類、スルホキシド類、ニトリル類またはこれら二種以上の混合物等が用いられる。

反応温度は、約－５℃ないし約２００℃、好ましくは約５℃ないし約１５０℃である。反応時間は、通常約５分ないし約７２時間、好ましくは約１時間ないし約３０時間である。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

化合物（Ｉｋ）および（Ｉｍ）は、以下の反応式６に示す方法によっても得られる。

（反応式６）



［反応式６中、R^{41}は脱離基を示し、R^{42}は置換されていてもよいアミノ基、$R^{m}S-$で表される基（R^{m}は上記で定義した通りである）または$R^{h}O-$で表される基（R^{h}は上記で定義した通りである）であり、Ｚは水素またはナトリウムやカリウムなどの金属を示し、R^{1}およびR^{2}は式［Ｉ］と同義である。］

化合物（Ｉｊ）中、R^{41}で示される「脱離基」は、ハロゲン原子等の脱離基を示す。当該ハロゲン原子としては、例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子等が挙げられる。

R^{42}で示される「置換されていてもよいアミノ基」、「$R^{m}S-$で表される基」および「$R^{h}O-$で表される基」としては、例えば、置換基Ａ群で挙げた「置換されていてもよいアミノ基」、「$R^{m}S-$で表される基」および「$R^{h}O-$で表される基」と同様のものがそれぞれ挙げられる。

化合物（Ｉｋ）は化合物（Ｉｊ）を還元することによって得られる。

還元に使用される還元剤としては、例えば水素化アルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウム等の金属水素化物類、水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウム等の金属水素錯化合物類、ボランテトラヒドロフラン錯体、ボランジメチルスルフィド錯体等のボラン錯体類、テキシルボラン、ジシアミルボラン等のアルキルボラン類、ジボラン、または亜鉛、アルミニウム、錫、鉄等の金属類、ナトリウム、リチウム等のアルカリ金属／液体アンモニア（バーチ還元）等が挙げられる。また水素添加触媒として例えばパラジウム炭素、酸化白金、

ラネーニッケル、ラネーコバルト等の触媒等が用いられる。還元剤の使用量は、例えば金属水素化物類の場合、化合物（Ｉｊ）１モルに対して約１．０モルないし約１０モル、好ましくは約１．０モルないし約３．０モル、金属水素錯化合物類の場合、化合物（Ｉｊ）１モルに対して約１．０モルないし約１０モル、好ましくは約１．０モルないし約３．０モル、ボラン錯体類、アルキルボラン類またはジボランの場合、化合物（Ｉｊ）１モルに対して約１．０モルないし約５．０モル、金属類の場合約１．０当量ないし２０当量、好ましくは約１当量ないし５当量、アルカリ金属を用いる場合約１当量ないし２０当量、好ましくは約１当量ないし５当量、水素添加の場合、パラジウム炭素、酸化白金、ラネーニッケル、ラネーコバルト等の触媒を化合物（Ｉｊ）に対して約５重量％ないし１０００重量％、好ましくは約１０重量％ないし約３００重量％である。

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えばアルコール類、エーテル類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、アミド類、有機酸類等の溶媒若しくはそれらの混合溶媒等が好ましい。

反応時間は用いる還元剤の種類や量あるいは触媒の活性および量によって異なるが、通常約０．５時間ないし約３０時間、好ましくは約１時間ないし約１４時間である。

反応温度は通常約０℃ないし約１２０℃、好ましくは約２０℃ないし約８０℃である。

水素添加触媒を用いた場合、水素の圧力は通常約１気圧ないし約１００気圧である。

本反応は所望により還元剤とともに酸または塩基を加えてもよい。

酸の使用量は、化合物（Ｉｊ）１モルに対し、約０．８モルないし約５．０モル、好ましくは約１．０モルないし約３．０モルである。

該「酸」としては、例えば塩化アルミニウム等のルイス酸や酢酸等の有機酸、塩酸等の鉱酸が挙げられる。

塩基の使用量は、化合物（Ｉｊ）１モルに対し、約１．０モルないし約５．０モル、好ましくは約１．０モルないし約３．０モルである。

該「塩基」としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム等の塩基性塩類、ピリジン、ルチジン等の芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、N，N－ジイソプロピルエチルアミン、４－ジメチルアミノピリジン、N，N－ジメチルアニリン、N－メチルピペリジン、N－メチルピロリジン、N－メチルモルホリン等の第３級アミン類等が挙げられる。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

化合物（Ｉｍ）は化合物（Ｉｊ）に化合物（X）（式中、R^{42}およびZは前記と同義である）を所望により塩基の存在下、縮合することによって得られる。

化合物（X）の使用量は、化合物（Ｉｊ）１モルに対し、それぞれ約１モルないし約１００モル、好ましくは約２モルないし約５０モルである。

塩基の使用量は、化合物（Ｉｊ）１モルに対し、それぞれ約０．１モルないし約５０モル、好ましくは約１モルないし約２０モルである。

該「塩基」としては、例えば水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の塩基性塩類、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム　ｔｅｒｔ－ブトキシド等の金属アルコキシド類、ピリジン、ルチジン等の芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、４－ジメチルアミノピリジン、N，N－ジメチルアニリン、N－メチルピペリジン、N－メチルピロリジン、N－メチルモルホリン等の第３級アミン類等の有機塩基類等が用いられる。

本反応は、無溶媒中または反応に不活性な溶媒存在下で行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、アルコール類、エーテル類、芳香族炭化水素類、脂肪族炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、スルホキシド類、水またはこれら二種以上の混合物等が用いられる。

反応時間は、通常約１０分ないし約５０時間、好ましくは約３０分ないし約２４時間である。

反応温度は、通常約0℃ないし約３００℃、好ましくは約２０℃ないし約２５０℃である。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

前記各反応において、原料化合物が置換基としてアミノ基、カルボキシル基、水酸基を有する場合、これらの基にペプチド化学等で一般的に用いられるような保護基が導入されたものであってもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。

アミノ基の保護基としては、例えばホルミルまたはそれぞれ置換されていてもよいC_{1-6}アルキルーカルボニル（例えば、アセチル、プロピオニル等）、フェニルカルボニル、C_{1-6}アルコキシーカルボニル（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル等）、C_{6-14}アリールオキシカルボニル（例えば、フェニルオキシカルボニル等）、C_{7-16}アラルキルオキシーカルボニル（例えば、ベンジルオキシカルボニル等）、トリチル、フタロイル等が用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、C_{1-6}アルキルーカルボニル（例えば、アセチル、プロピオニル、バレリル等）、ニトロ等が用いられ、置換基の数は１ないし３個である。

カルボキシル基の保護基としては、例えばそれぞれ置換されていてもよいC_{1-6}アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ｔｅｒｔーブチル等）、フェニル、トリチル、シリル等が用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、ホルミル、C_{1-6}アルキルーカルボニル（例えば、アセチル、プロピオニル、ブチルカルボニル等）、ニトロ、C_{1-6}アルキル（例えば、メチル、エチル、ｔｅｒｔーブチル等）、C_{6-14}アリール（例えば、フェニル、ナフチル等）等が用いられ、置換基の数は１ないし３個である。

水酸基の保護基としては、例えばそれぞれ置換されていてもよいC_{1-6}アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ｔｅｒｔーブチル等）、フェニル、C_{7-16}アラルキル（例えば、ベンジル等）、ホルミル、C

$_{1-6}$アルキルーカルボニル（例えば、アセチル、プロピオニル等）、C_{6-14}アリールオキシカルボニル（例えば、フェニルオキシカルボニル等）、C_{7-16}アラルキルオキシーカルボニル（例えば、ベンジルオキシカルボニル等）、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、シリル等が用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、C_{1-6}アルキル（例えば、メチル、エチル、ｔｅｒｔーブチル等）、C_{7-16}アラルキル（例えば、ベンジル等）、C_{6-14}アリール（例えば、フェニル、ナフチル等）、ニトロ等が用いられ、置換基の数は１ないし４個である。

また、保護基の除去方法としては、自体公知またはそれに準じる方法が用いられ、例えば酸、塩基、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、Ｎ－メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム等で処理する方法または還元反応が用いられる。

いずれの場合にも、更に所望により、公知の脱保護反応、アシル化反応、アルキル化反応、水素添加反応、酸化反応、還元反応、炭素鎖延長反応、置換基交換反応を各々、単独あるいはその二つ以上を組み合わせて行うことにより化合物（Ｉ）または（Ｉ’）を合成することができる。これらの反応は、例えば、新実験化学講座１４、１５巻、１９７７年（丸善出版）等に記載の方法が採用される。

前記「アルコール類」としては、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ｔｅｒｔーブタノール等が挙げられる。

前記「エーテル類」としては、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン等が挙げられる。

前記「ハロゲン化炭化水素類」としては、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、１，２－ジクロロエタン、四塩化炭素等が挙げられる。

前記「脂肪族炭化水素類」としては、例えば、ヘキサン、ペンタン、シクロヘキサン等が挙げられる。

前記「芳香族炭化水素類」としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン等が挙げられる。

前記「芳香族アミン類」としては、例えば、ピリジン、ルチジン、キノリン等が挙げられる。

前記「アミド類」としては、例えば、N，Nージメチルホルムアミド、N，Nージメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホリックトリアミド等が挙げられる。

前記「ケトン類」としては、例えば、アセトン、メチルエチルケトン等が挙げられる。

前記「スルホキシド類」としては、例えば、ジメチルスルホキシド等が挙げられる。

前記「ニトリル類」としては、例えば、アセトニトリル、プロピオニトリル等が挙げられる。

前記「有機酸類」としては、例えば、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸等が挙げられる。

前記反応により、目的物が遊離の状態で得られる場合には、常法に従って塩に変換してもよく、また塩として得られる場合には、常法に従って遊離体または他の塩に変換することもできる。かくして得られる化合物（I）または（I’）は、公知の手段、例えば転溶、濃縮、溶媒抽出、分溜、結晶化、再結晶、クロマトグラフィー等により反応溶液から単離、精製することができる。

化合物（I）または（I’）が、コンフィギュレーショナル　アイソマー（配置異性体）、ジアステレオマー、コンフォーマー等として存在する場合には、所望により、前記の分離、精製手段によりそれぞれを単離することができる。また、化合物（I）または（I’）がラセミ体である場合には、通常の光学分割手段によりS体およびR体に分離することができる。

化合物（I）または（I’）に立体異性体が存在する場合には、この異性体が単独の場合およびそれらの混合物の場合も本発明に含まれる。

また、化合物（I）または（I’）は、水和物または非水和物であってもよい。

化合物（I）または（I’）は同位元素（例、^{3}H、^{14}C、^{35}S）等で標識されていてもよい。

化合物（I）または（I’）のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物（I）または（I’）に変換する化合物、

即ち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物（Ｉ）または（Ｉ’）に変化する化合物、胃酸等により加水分解等を起こして化合物（Ｉ）に変化する化合物をいう。化合物（Ｉ）または（Ｉ’）のプロドラッグとしては、化合物（Ｉ）または（Ｉ’）のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物（例、化合物（Ｉ）または（Ｉ’）のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソレン－４－イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、ｔｅｒｔ－ブチル化された化合物等）；化合物（Ｉ）または（Ｉ’）の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物（例、化合物（Ｉ）または（Ｉ’）の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、スクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等）；化合物（Ｉ）または（Ｉ’）のカルボキシル基がエステル化、アミド化された化合物（例、化合物（Ｉ）または（Ｉ’）のカルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソレン－４－イル）メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物等）；等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物（Ｉ）または（Ｉ’）から製造することができる。

また、化合物（Ｉ）のプロドラッグは、広川書店１９９０年刊「医薬品の開発」第７巻分子設計１６３頁から１９８頁に記載されているような生理的条件で化合物（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）または（Ｉｄ）、あるいは化合物（Ｉ’）に変化するものであってもよい。

本発明化合物（Ｉ）または（Ｉ’）は、優れたｐ３８ＭＡＰキナーゼ阻害作用、ＴＮＦ－α阻害作用（ＴＮＦ－α産生阻害作用、ＴＮＦ－α作用阻害作用）、ＭＭＰ－１３産生阻害作用（例えば、ＩＬ－１誘発ＭＭＰ－１３産生阻害作用）、

特に、優れたｐ３８ＭＡＰキナーゼ阻害作用およびＭＭＰ－１３産生阻害作用を示すことから、これらの作用に基づく安全な医薬品としても有用である。

例えば、化合物（Ｉ）または（Ｉ’）を含有してなる本発明の医薬は、哺乳動物（例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ヒツジ、サル、ヒト等）に対して、ｐ３８ＭＡＰキナーゼ関連疾患やＴＮＦ－α関連疾患、ＩＬ－１関連疾患、ＭＭＰ－１３関連疾患、より具体的には、炎症性疾患（例、急性膵炎、慢性膵炎、喘息、成人呼吸困難症候群、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、炎症性骨疾患、炎症性肺疾患、炎症性腸疾患、肝炎、全身性炎症反応症候群（ＳＩＲＳ）、手術または外傷後の炎症、肺炎、肝炎、腎炎、髄膜炎、膀胱炎、咽喉頭炎、胃粘膜損傷、髄膜炎、脊椎炎、慢性肺炎、気管支炎、肺梗塞、珪肺症、肺サルコイドーシス等）、自己免疫性疾患（例、慢性関節リウマチ、強直性脊椎炎、乾癬、多発性硬化症（ＭＳ）、多発性筋炎、皮膚筋炎（ＤＭ）、結節性多発性動脈炎（ＰＮ）、混合性結合性組織症（ＭＣＴＤ）、シェーグレン症候群腎炎、全身性エリテマトーデス、強皮症、深在性紅斑性狼瘡、慢性甲状腺炎、グレーブス病、自己免疫性胃炎、Ｉ型およびＩＩ型糖尿病、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性好中球減少症、血小板減少症、アトピー性皮膚炎、慢性活動性肝炎、重症筋無力症、多発性硬化症、炎症性大腸疾患、潰瘍性大腸炎（ＩＢＤ）、クローン病、移植片対宿主疾患、アジソン病、異常免疫応答、関節炎、皮膚炎、放射線皮膚炎等）、骨・関節変性疾患（例、骨粗鬆症、変形性関節症等）、消耗性疾患（例、過敏性腸症候群（ＩＢＳ）、急性または慢性下痢等）、神経変性疾患（例、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病、脳虚血、外傷性神経変性疾患、多発性硬化症等）、血管性疾患（例、脳卒中（例、脳出血、脳梗塞、脳浮腫）、脊髄損傷、心筋虚血症、虚血性心疾患、腎虚血、腎不全、狭心症、心筋梗塞、うっ血性心不全、動脈硬化症、心肥大、透析低血圧、汎発性血管内凝固症候群等）、腫瘍性疾患（例、悪性腫瘍、血管新生緑内障、幼児性血管腫、多発性骨髄腫、急性骨髄芽球性白血病、慢性肉腫、多発性骨髄腫、慢性骨髄性白血病、転移黒色腫、カポジ肉腫、血管増殖、悪液質等）または感染性疾患（例、感染症、毒血症、敗血症、敗血症性ショック、エンドトキシックショック、肺結核、ウイルス性疾患（例、サイトメガロウイルス性肺炎、アデノウ

イルス性感冒、後天性免疫不全症候群（ＡＩＤＳ）、結膜炎、エイズ脳症等）等）等の予防・治療剤としても用いることができる。好ましくは、関節リウマチまたは変形性関節症等の予防・治療剤として用いることができる。

ここで、上記疾患の「予防」とは、例えば、当該疾患に関連する何らかの因子により、発症の危険性が高いと予想される当該疾患を発症していない患者あるいは発症しているが自覚症状のない患者に対し、本発明の化合物を含む医薬を投与すること、あるいは当該疾患治療後、当該疾患の再発が懸念される患者に対し、本発明の化合物を含む医薬を投与することを意味する。

化合物（Ｉ）または（Ｉ’）を含有してなる本発明の医薬は、毒性が低く、医薬製剤の製造法で一般的に用いられている自体公知の手段に従って、化合物（Ｉ）または（Ｉ’）をそのままあるいは薬理学的に許容される担体と混合して、例えば錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む）、散剤、顆粒剤、カプセル剤、（ソフトカプセルを含む）、液剤、注射剤、坐剤、徐放剤等の医薬として、経口的または非経口的（例、局所、直腸、静脈投与等）に安全に投与することができる。化合物（Ｉ）または（Ｉ’）の本発明医薬中の含有量は、医薬全体の約０．０１重量%ないし約１００重量%である。該投与量は、投与対象、投与ルート、疾患等により異なるが、例えば関節リウマチの患者（体重約６０ｋｇ）に対し、経口剤として、１日当たり、有効成分（化合物（Ｉ）または（Ｉ’））として約０．１ｍｇ／ｋｇ体重ないし約３０ｍｇ／ｋｇ体重、好ましくは約１ｍｇ／ｋｇ体重ないし２０ｍｇ／ｋｇ体重を、１日１回ないし数回に分けて投与すればよい。

本発明の医薬の製造に用いられてもよい薬理学的に許容される担体としては、医薬素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が挙げられ、例えば固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤および崩壊剤、あるいは液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤および無痛化剤等が挙げられる。更に必要に応じ、通常の防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、吸着剤、湿潤剤等の添加物を適宜、適量用いることもできる。

賦形剤としては、例えば乳糖、白糖、Ｄ－マンニトール、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸等が挙げられる。

滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカ等が挙げられる。

結合剤としては、例えば結晶セルロース、白糖、Ｄ－マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、デンプン、ショ糖、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム等が挙げられる。

崩壊剤としては、例えばデンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、Ｌ－ヒドロキシプロピルセルロース等が挙げられる。

溶剤としては、例えば注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油等が挙げられる。

溶解補助剤としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、Ｄ－マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等が挙げられる。

懸濁化剤としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン等の界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等の親水性高分子等が挙げられる。

等張化剤としては、例えばブドウ糖、Ｄ－ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、Ｄ－マンニトール等が挙げられる。

緩衝剤としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩等の緩衝液等が挙げられる。

無痛化剤としては、例えばベンジルアルコール等が挙げられる。

防腐剤としては、例えばパラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸等が挙げられる。

抗酸化剤としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸、α－トコフェロール等が挙げられる。

本発明の予防・治療剤においては、他の薬剤と共に用いることもできる。例えば、化合物（Ｉ）または（Ｉ’）がｐ３８ＭＡＰキナーゼ阻害剤、ＴＮＦ－α産生阻害剤、ＭＭＰ－１３産生阻害剤として用いられる場合、以下の薬物と併用することができる。

（1）非ステロイド性抗炎症薬（ＮＳＡＩＤｓ）

(i) Ｃｌａｓｓｉｃａｌ　ＮＳＡＩＤｓ

アルコフェナク、アセクロフェナク、スリンダク、トルメチン、エトドラク、フェノプロフェン、チアプロフェン酸、メクロフェナム酸、メロキシカム、テオキシカム、ロルノキシカム、ナブメトン、アセトアミノフェン、フェナセチン、エテンザミド、スルピリン、アンチピリン、ミグレニン、アスピリン、メフェナム酸、フルフェナム酸、ジクロフェナックナトリウム、ロキソプロフェンナトリウム、フェニルブタゾン、インドメタシン、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナプロキセン、オキサプロジン、フルルビプロフェン、フェンブフェン、プラノプロフェン、フロクタフェニン、ピロキシカム、エピリゾール、塩酸チアラミド、ザルトプロフェン、メシル酸ガベキサート、メシル酸カモスタット、ウリナスタチン、コルヒチン、プロベネシド、スルフィンピラゾン、ベンズブロマロン、アロプリノール、金チオリンゴ酸ナトリウム、ヒアルロン酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、塩酸モルヒネ、サリチル酸、アトロピン、スコポラミン、モルヒネ、ペチジン、レボルファノール、オキシモルフォンまたはその塩など。

(ii) シクロオキシゲナーゼ抑制薬（ＣＯＸ－１選択的阻害薬、ＣＯＸ－２選択的阻害薬など）

サリチル酸誘導体（例、セレコキシブ、ロフェコキシブ、アスピリン）、MK-663、バルデコキシブ、SC-57666、チラコキシブ、S-2474、ジクロフェナック、インドメタシン、ロキソプロフェンなど。

(iii) ＣＯＸ阻害と５－リポキシゲナーゼ阻害を併せ持つ薬物

ML-3000、p54(COX 阻害 & 5-リポキシゲナーゼ阻害)など。

(iv) Ｎｉｔｒｉｃ　ｏｘｉｄｅ遊離型　ＮＳＡＩＤｓ

（2）疾患修飾性抗リウマチ薬（ＤＭＡＲＤｓ）

(i) 金製剤

Ａｕｒａｎｏｆｉｎなど。

(ii) ペニシラミン

Ｄ－ペニシラミン

(iii) スルファサラジン

(iv) 抗マラリア薬

クロロキンなど。

(v) ピリミジン合成阻害薬

レフルノマイドなど。

(vi) プログラフ

（3）抗サイトカイン薬

（Ｉ）タンパク質製剤

(i) ＴＮＦ阻害薬

エタナーセプト、インフリキシマブ、D2E7、CDP-571、PASSTNF-α、可溶性TNF-α受容体、TNF-α結合蛋白、抗TNF-α抗体など。

(ii) インターロイキン－１阻害薬

アナキンラ(インターロイキン-1受容体拮抗薬)、可溶性インターロイキン-1受容体など。

(iii) インターロイキン－６阻害薬

MRA（抗インターロイキン-6受容体抗体)、抗インターロイキン-6抗体など。

(iv) インターロイキン－１０薬

インターロイキン-１０など。

(v) インターロイキン－１２阻害薬

抗インターロイキン-12抗体など。

(vi) インターフェロン－αおよび－γ阻害、およびＴＮＦ－α阻害を併せ持つ薬物（ポリクローナル抗体）

ＡＧＴ－１

(II) 非タンパク質製剤

(i) ＭＡＰキナーゼ阻害薬

PD-98059 など。

(ii) 遺伝子調節薬

SP-100030、NF-κ, NF-κB, IKK-1, IKK-2, AP-1 などシグナル伝達に関係する分子の阻害薬など。

(iii) サイトカイン産生抑制薬

T-614、SR-31747、ソナチモドなど。

(iv) ＴＮＦ－α 変換酵素阻害薬

(v) インターロイキン-1β 変換酵素阻害薬

HMR3480/VX-740 など。

(vi) インターロイキン－６拮抗薬

SANT-7 など。

(vii) インターロイキン－８阻害薬

IL-8 拮抗薬、CXCR1 & CXCR2 拮抗薬など。

(viii) ケモカイン拮抗薬

MCP-1 拮抗薬など。

(ix) インターロイキン－２受容体拮抗薬

デニロイキン、ディフチトックスなど。

(x) Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ ｖａｃｃｉｎｅｓ

TNF-α ワクチンなど。

(xi) 遺伝子治療薬

インターロイキン-4、インターロイキン-10、可溶性インターロイキン-1 受容体、可溶性 TNF-α 受容体など抗炎症作用を有する遺伝子の発現を亢進させることを目的とした遺伝子治療薬。

(xii) アンチセンス化合物

ISIS-104838 など。

（４）免疫調節薬（免疫抑制薬）

(i) Ｔ細胞分化調節薬

６，７－ジメトキシ－４－（３，４－ジメトキシフェニル）－２－（１，２，４－トリアゾール－１－イルメチル）キノリン－３－カルボン酸エチルエステル（特開平７－１１８２６６号公報）

(ii) その他

メトトレキサート、シクロフォスファミド、MX-68、アチプリモド ディハイドロクロライド、BMS-188667、CKD-461、リメクソロン、シクロスポリン、タクロリムス、グスペリムス、アザチオプリン、抗リンパ血清、乾燥スルホ化免疫グロブリン、エリスロポイエチン、コロニー刺激因子、インターロイキン、インターフェロンなど。

（５）ステロイド薬

デキサメサゾン、ヘキセストロール、メチマゾール、ベタメサゾン、トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、フルオシノニド、フルオシノロンアセトニド、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、酢酸コルチゾン、ヒドロコルチゾン、フルオロメトロン、プロピオン酸ベクロメタゾン、エストリオールなど。

（６）ｃ－Ｊｕｎ　Ｎ末端キナーゼ（ＪＮＫ）阻害薬

ＷＯ００／３５９０６、ＷＯ００／３５９０９、ＷＯ００／３５９２１、ＷＯ００／６４８７２またはＷＯ００／７５１１８に記載の化合物など。

（７）アンジオテンシン変換酵素阻害薬

エナラプリル、カプトプリル、ラミプリル、リシノプリル、シラザプリル、ペリンドプリルなど。

（８）アンジオテンシンII受容体拮抗薬

カンデサルタン、シレキセチル（ＴＣＶ－１１６）、バルサルタン、イルベサルタン、オルメサルタン、エプロサルタンなど。

（９）利尿薬

ヒドロクロロチアジド、スピロノラクトン、フロセミド、インダパミド、ベンドロフルアジド、シクロペンチアジドなど。

（１０）強心薬

ジゴキシン、ドブタミンなど。

（１１）β 受容体拮抗薬

カルベジロール、メトプロロール、アテノロールなど。

（１２）Ｃａ感受性増強薬

ＭＣＣ－１３５など。

（１３）Ｃａチャネル拮抗薬

ニフェジピン、ジルチアゼム、ベラパミルなど。

（１４）抗血小板薬、抗凝固薬

ヘパリン、アスピリン、ワルファリンなど。

（１５）ＨＭＧ－ＣｏＡ還元酵素阻害薬

アトロバスタチン、シンバスタチンなど。

（１６）避妊薬

(i) 性ホルモンまたはその誘導体

黄体ホルモンまたはその誘導体（プロゲステロン、17α-ヒドロキシプロゲステロン、メドロキシプロゲステロン、酢酸メドロキシプロゲステロン、ノルエチステロン、ノルエチステロンエナンタート、ノルエチンドロン、酢酸ノルエチンドロン、ノルエチノドレル、レボノルゲストレル、ノルゲストレル、二酢酸エチノジオール、デソゲストレル、ノルゲスチメート、ゲストデン、プロゲスチン、エトノゲストレル、ドロスピレノン、ジエノゲスト、トリメゲストン、ネストロン、酢酸クロマジノン、ミフェプリストン、酢酸ノメゲストロル、Org-30659、TX-525、EMM-310525）あるいは黄体ホルモンまたはその誘導体と卵胞ホルモンまたはその誘導体（エストラジオール、安息香酸エストラジオール、エストラジオールシピオネート、エストラジオールジプロピオナート、エストラジオールエナンタート、エストラジオールヘキサヒドロベンゾアート、エストラジオールフェニルプロピオナート、エストラジオールウンデカノアート、吉草酸エストラジオール、エストロン、エチニルエストラジオール、メストラノール）との合剤など。

(ii) 抗卵胞ホルモン薬

オルメロキシフェン、ミフェプリストン、Org-33628など。

(iii) 殺精子薬

ウシェルセルなど。

（１７）その他

(i) Ｔ細胞阻害薬

IR-501（Ｔ細胞受容体ペプチド)など。

(ii) イノシン一リン酸脱水素酵素（ＩＭＰＤＨ）阻害薬

マイコフェノレート モフェチル、VX-497 など。

(iii) 接着分子阻害薬

ISIS-2302、セレクチン阻害薬、ELAM-1、VCAM-1、ICAM-1 など。

(iv) サリドマイド

(v) カテプシン阻害薬

(vi) マトリックスメタロプロテアーゼ（ＭＭＰｓ）阻害薬

BB-3644、CGS-27023A、Bay-12-9566、KB-R7785、L-758354、POL-641 など。

(vii) グルコース－６－リン酸脱水素酵素阻害薬

CBF-BS2 など。

(viii) Dihydroorotate 脱水素酵素（ＤＨＯＤＨ）阻害薬

(ix) ホスホジエステラーゼ IV（ＰＤＥ IV）阻害薬

CG-1088 など。

(x) ホスホリパーゼA_2阻害薬

(xi). ｉＮＯＳ阻害薬

NOX-200 など。

(xii) Microtuble 刺激薬

パクリタキセルなど。

(xiii) Microtuble 阻害薬

リューマコンなど。

(xiv) ＭＨＣクラス II 拮抗薬

ZD-2315 など。

(xv) Prostacyclin 作働薬

イロプロストなど。

(xvi) ＣＤ４拮抗薬

4162W94、ケリキシマブなど。

(xvii) ＣＤ２３拮抗薬

(xviii) ＬＴＢ４受容体拮抗薬

CGS-25019C など。

(xix) ５－リポキシゲナーゼ阻害薬

ジリュートンなど。

(xx) コリンエステラーゼ阻害薬

ガランタミンなど。

(xxi) チロシンキナーゼ阻害薬

YT-146 など。

(xxii) カレプシンＢ阻害薬

(xxiii) Adenosine deaminase 阻害薬

ペントスタチンなど。

(xxiv) 骨形成刺激薬

（２Ｒ，４Ｓ）－（－）－Ｎ－［４－（ジエトキシホスホリルメチル）フェニル］－１，２，４，５－テトラヒドロ－４－メチル－７，８－メチレンジオキシ－５－オキソ－３－ベンゾチエピン－２－カルボキサミドまたはその塩（特開平８－２３１６５９）など。

(xxv) ジペプチジルペプチダーゼ阻害薬

TMC-2A など。

(xxvi) ＴＲＫ－５３０、ＴＯＫ－８８０１

(xxvii) コラーゲン作働薬

AI-200 など。

(xxviii) Ｃａｐｓａｉｃｉｎクリーム

(xxix) ヒアルロン酸誘導体

シンビスク(hylan G-F 20)、オルソビスクなど。

(xxx) 硫酸グルコサミン

(xxxi) アミプリローゼ

上記以外の併用薬物としては、例えば、抗菌薬、抗真菌薬、抗原虫薬、抗生物質、鎮咳・去たん薬、鎮静薬、麻酔薬、抗潰瘍薬、不整脈治療薬、降圧利尿薬、抗凝血薬、精神安定薬、抗精神病薬、抗腫瘍薬、抗高脂血症薬、筋弛緩薬、抗てんかん薬、抗うつ薬、抗アレルギー薬、強心薬、不整脈治療薬、血管拡張薬、血管収縮薬、降圧利尿薬、糖尿病治療薬、麻薬拮抗薬、ビタミン薬、ビタミン誘導体、抗喘息薬、頻尿・尿失禁治療薬、アトピー性皮膚炎治療薬、アレルギー性鼻炎治療薬、昇圧薬、エンドトキシン拮抗薬あるいは抗体、シグナル伝達阻害薬、炎症性メディエーター作用抑制薬、炎症性メディエーター作用抑制抗体、抗炎症性メディエーター作用抑制薬、抗炎症性メディエーター作用抑制抗体などが挙げられる。具体的には、以下のものが挙げられる。

（1）抗菌薬

①サルファ剤

スルファメチゾール、スルフィソキサゾール、スルファモノメトキシン、スルファメチゾール、サラゾスルファピリジン、スルファジアジン銀など。

②キノリン系抗菌薬

ナリジクス酸、ピペミド酸三水和物、エノキサシン、ノルフロキサシン、オフロキサシン、トシル酸トスフロキサシン、塩酸シプロフロキサシン、塩酸ロメフロキサシン、スパルフロキサシン、フレロキサシンなど。

③抗結核薬

イソニアジド、エタンブトール（塩酸エタンブトール）、パラアミノサリチル酸（パラアミノサリチル酸カルシウム）、ピラジナミド、エチオナミド、プロチオナミド、リファンピシン、硫酸ストレプトマイシン、硫酸カナマイシン、サイクロセリンなど。

④抗抗酸菌薬

ジアフェニルスルホン、リファンピシリンなど。

⑤抗ウイルス薬

イドクスウリジン、アシクロビル、ビタラビン、ガンシクロビルなど。

⑥抗ＨＩＶ薬

ジドブジン、ジダノシン、ザルシタビン、硫酸インジナビルエタノール付加物、リトナビルなど。

⑦抗スピロヘータ薬

⑧抗生物質

塩酸テトラサイクリン、アンピシリン、ピペラシリン、ゲンタマイシン、ジベカシン、カネンドマイシン、リビドマイシン、トブラマイシン、アミカシン、フラジオマイシン、シソマイシン、テトラサイクリン、オキシテトラサイクリン、ロリテトラサイクリン、ドキシサイクリン、アンピシリン、ピペラシリン、チカルシリン、セファロチン、セファピリン、セファロリジン、セファクロル、セファレキシン、セフロキサジン、セファドロキシル、セファマンドール、セフォトアム、セフロキシム、セフォチアム、セフォチアムヘキセチル、セフロキシムアキセチル、セフジニル、セフジトレンピボキシル、セフタジジム、セフピラミド、セフスロジン、セフメノキシム、セフポドキシムプロキセチル、セフピロム、セファゾプラン、セフェピム、セフスロジン、セフメノキシム、セフメタゾール、セフミノクス、セフォキシチン、セフブペラゾン、ラタモキナセフ、フロモキセフ、セファゾリン、セフォタキシム、セフォペラゾン、セフチゾキシム、モキサラクタム、チエナマイシン、スルファゼシン、アズスレオナムまたはそれらの塩、グリセオフルビン、ランカシジン類〔ジャーナル・オブ・アンチバイオティックス（J. Antibiotics），３８，８７７－８８５（１９８５）〕、アゾール系化合物〔２－〔（１Ｒ，２Ｒ）－２－（２，４－ジフルオロフェニル）－２－ヒドロキシ－１－メチル－３－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）プロピル〕－４－〔４－（２，２，３，３－テトラフルオロプロポキシ）フェニル－３－（２Ｈ，４Ｈ）－１，２，４－トリアゾロン、フルコナゾール、イトラコナゾール等〕など。

（２）抗真菌薬

①ポリエチレン系抗生物質（例、アムホテリシンＢ、ナイスタチン、トリコマイシン）

②グリセオフルビン、ピロールニトリンなど

③シトシン代謝拮抗薬（例、フルシトシン）

④イミダゾール誘導体（例、エコナゾール、クロトリマゾール、硝酸ミコナゾール、ビホナゾール、クロコナゾール）

⑤トリアゾール誘導体（例、フルコナゾール、イトラコナゾール）

⑥チオカルバミン酸誘導体（例、トリナフトール）など。

（3）抗原虫薬

メトロニダゾール、チニダゾール、クエン酸ジエチルカルバマジン、塩酸キニーネ、硫酸キニーネなど。

（4）鎮咳・去たん薬

塩酸エフェドリン、塩酸ノスカピン、リン酸コデイン、リン酸ジヒドロコデイン、塩酸イソプロテレノール、塩酸エフェドリン、塩酸メチルエフェドリン、塩酸ノスカピン、アロクラマイド、クロルフェジアノール、ピコペリダミン、クロペラスチン、プロトキロール、イソプロテレノール、サルブタモール、テレプタリン、オキシペテバノール、塩酸モルヒネ、臭化水素酸デキストロペトルファン、塩酸オキシコドン、リン酸ジモルファン、ヒベンズ酸チペピジン、クエン酸ペントキシベリン、塩酸クロフェダノール、ベンゾナテート、グアイフェネシン、塩酸ブロムヘキシン、塩酸アンブロキソール、アセチルシステイン、塩酸エチルシステイン、カルボシステインなど。

（5）鎮静薬

塩酸クロルプロマジン、硫酸アトロピン、フェノバルビタール、バルビタール、アモバルビタール、ペントバルビタール、チオペンタールナトリウム、チアミラールナトリウム、ニトラゼパム、エスタゾラム、フルラザパム、ハロキサゾラム、トリアゾラム、フルニトラゼパム、ブロムワレリル尿素、抱水クロラール、トリクロホスナトリウムなど。

（6）麻酔薬

（6－1）局所麻酔薬

塩酸コカイン、塩酸プロカイン、リドカイン、塩酸ジブカイン、塩酸テトラカイン、塩酸メピバカイン、塩酸ブピバカイン、塩酸オキシブプロカイン、アミノ安息香酸エチル、オキセサゼインなど。

（6－2）全身麻酔薬

①吸入麻酔薬（例、エーテル、ハロタン、亜酸化窒素、インフルラン、エンフルラン）、

②静脈麻酔薬（例、塩酸ケタミン、ドロペリドール、チオペンタールナトリウム、チアミラールナトリウム、ペントバルビタール）など。

（７）抗潰瘍薬

塩酸ヒスチジン、ランソプラゾール、メトクロプラミド、ピレンゼピン、シメチジン、ラニチジン、ファモチジン、ウロガストリン、オキセサゼイン、プログルミド、オメプラゾール、スクラルファート、スルピリド、セトラキサート、ゲファルナート、アルジオキサ、テプレノン、プロスタグランジンなど。

（８）不整脈治療薬

①ナトリウムチャンネル遮断薬（例、キニジン、プロカインアミド、ジソピラミド、アジマリン、リドカイン、メキシレチン、フェニトイン）、

②β 遮断薬（例、プロプラノロール、アルプレノロール、塩酸ブフェトロール、オクスプレノロール、アテノロール、アセブトロール、メトプロロール、ビソプロロール、ピンドロール、カルテオロール、塩酸アロチノロール）、

③カリウムチャンネル遮断薬（例、アミオダロン）、

④カルシウムチャンネル遮断薬（例、ベラパミル、ジルチアゼム）など。

（９）降圧利尿薬

ヘキサメトニウムブロミド、塩酸クロニジン、ヒドロクロロチアジド、トリクロルメチアジド、フロセミド、エタクリン酸、ブメタニド、メフルシド、アゾセミド、スピロノラクトン、カンレノ酸カリウム、トリアムテレン、アミロリド、アセタゾラミド、Ｄ－マンニトール、イソソルビド、アミノフィリンなど。

（１０）抗凝血薬

ヘパリンナトリウム、クエン酸ナトリウム、活性化プロテインＣ、組織因子経路阻害剤、アンチトロンビンIII、ダルテパリンナトリウム、ワルファリンカリウム、アルガトロバン、ガベキサート、クエン酸ナトリウム、オザグレルナトリウム、イコサペンタ酸エチル、ベラプロストナトリウム、アルプロスタジル、塩酸チクロピジン、ペントキシフィリン、ジピリダモール、チソキナーゼ、ウロキナーゼ、ストレプトキナーゼなど。

（１１）精神安定薬

ジアゼパム、ロラゼパム、オキサゼパム、クロルジアゼポキシド、メダゼパム、オキサゾラム、クロキサゾラム、クロチアゼパム、ブロマゼパム、エチゾラム、フルジアゼパム、ヒドロキシジンなど。

（１２）抗精神病薬

塩酸クロルプロマジン、プロクロルペラジン、トリフロペラジン、塩酸チオリダジン、マレイン酸ペルフェナジン、エナント酸フルフェナジン、マレイン酸プロクロルペラジン、マレイン酸レボメプロマジン、塩酸プロメタジン、ハロペリドール、ブロムペリドール、スピペロン、レセルピン、塩酸クロカプラミン、スルピリド、ゾテピンなど。

（１３）抗腫瘍薬

６－Ｏ－（Ｎ－クロロアセチルカルバモイル）フマギロール、ブレオマイシン、メトトレキサート、アクチノマイシンＤ、マイトマイシンＣ、ダウノルビシン、アドリアマイシン、ネオカルチノスタチン、シトシンアラビノシド、フルオロウラシル、テトラヒドロフリル－５－フルオロウラシル、ピシバニール、レンチナン、レバミゾール、ベスタチン、アジメキソン、グリチルリチン、塩酸ドキソルビシン、塩酸アクラルビシン、塩酸ブレオマイシン、硫酸ヘプロマイシン、硫酸ビンクリスチン、硫酸ビンブラスチン、塩酸イリノテカン、シクロフォスファミド、メルファラン、ズスルファン、チオテパ、塩酸プロカルバジン、シスプラチン、アザチオプリン、メルカプトプリン、テガフール、カルモフール、シタラビン、メチルテストステロン、プロピオン酸テストステロン、エナント酸テストステロン、メピチオスタン、ホスフェストロール、酢酸クロルマジノン、酢酸リュープロレリン、酢酸ブセレリンなど。

（１４）抗高脂血症薬

クロフィブラート、２－クロロ－３－〔４－（２－メチル－２－フェニルプロポキシ）フェニル〕プロピオン酸エチル〔ケミカル・アンド・ファーマシューティカル・ブレティン（Chem. Pharm. Bull），３８，２７９２－２７９６（１９９０）〕、プラバスタチン、シンバスタチン、プロブコール、ベザフィブラート、

クリノフィブラート、ニコモール、コレスチラミン、デキストラン硫酸ナトリウムなど。

（１５）筋弛緩薬

プリジノール、ツボクラリン、パンクロニウム、塩酸トルペリゾン、カルバミン酸クロルフェネシン、バクロフェン、クロルメザノン、メフェネシン、クロゾキサゾン、エペリゾン、チザニジンなど。

（１６）抗てんかん薬

フェニトイン、エトサクシミド、アセタゾラミド、クロルジアゼポキシド、トリペタジオン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、スルチアム、バルプロ酸ナトリウム、クロナゼパム、ジアゼパム、ニトラゼパムなど。

（１７）抗うつ薬

イミプラミン、クロミプラミン、ノキシプチリン、フェネルジン、塩酸アミトリプチリン、塩酸ノルトリプチリン、アモキサピン、塩酸ミアンセリン、塩酸マプロチリン、スルピリド、マレイン酸フルボキサミン、塩酸トラゾドンなど。

（１８）抗アレルギー薬

ジフェンヒドラミン、クロルフェニラミン、トリペレナミン、メトジラミン、クレミゾール、ジフェニルピラリン、メトキシフェナミン、クロモグリク酸ナトリウム、トラニラスト、レピリナスト、アンレキサノクス、イブジラスト、ケトチフェン、テルフェナジン、メキタジン、塩酸アゼラスチン、エピナスチン、塩酸オザグレル、プランルカスト水和物、セラトロダストなど。

（１９）強心薬

トランスバイオキソカンファー、テレフィロール、アミノフィリン、エチレフリン、ドパミン、ドブタミン、デノパミン、アミノフィリン、ベシナリン、アムリノン、ピモベンダン、ユビデカレノン、ジギトキシン、ジゴキシン、メチルジゴキシン、ラナトシドＣ、Ｇ－ストロファンチンなど。

（２０）血管拡張薬

オキシフェドリン、ジルチアゼム、トラゾリン、ヘキソベンジン、バメタン、クロニジン、メチルドパ、グアナベンズなど。

（２１）血管収縮薬

ドパミン、ドブタミンデノパミンなど。

（２２）降圧利尿薬

ヘキサメトニウムブロミド、ペントリニウム、メカミルアミン、エカラジン、クロニジン、ジルチアゼム、ニフェジピンなど。

（２３）糖尿病治療薬

トルブタミド、クロルプロパミド、アセトヘキサミド、グリベンクラミド、トラザミド、アカルボース、エパルレスタット、トログリタゾン、グルカゴン、グリミジン、グリプジド、フェンフォルミン、プフォルミン、メトフォルミンなど。

（２４）麻薬拮抗薬

レバロルファン、ナロルフィン、ナロキソンまたはその塩など。

（２５）脂溶性ビタミン薬

①ビタミンA類：ビタミンA_1、ビタミンA_2およびパルミチン酸レチノール

②ビタミンD類：ビタミンD_1、D_2、D_3、D_4およびD_5

③ビタミンE類：α－トコフェロール、β－トコフェロール、γ－トコフェロール、δ－トコフェロール、ニコチン酸dl－α－トコフェロール

④ビタミンK類：ビタミンK_1、K_2、K_3およびK_4

⑤葉酸（ビタミンM）など。

（２６）ビタミン誘導体

ビタミンの各種誘導体、例えば、５，６－トランス－コレカルシフェロール、２，５－ヒドロキシコレカルシフェロール、１－α－ヒドロキシコレカルシフェロールなどのビタミンD_3誘導体、５，６－トランス－エルゴカルシフェロール等のビタミンD_2誘導体など。

（２７）抗喘息薬

塩酸イソプレナリン、硫酸サルブタモール、塩酸プロカテロール、硫酸テルブタリン、塩酸トリメトキノール、塩酸ツロブテロール、硫酸オルシプレナリン、臭化水素酸フェノテロール、塩酸エフェドリン、臭化イプロトロピウム、臭化オキシトロピウム、臭化フルトロピウム、テオフィリン、アミノフィリン、クロモグリク酸ナトリウム、トラニラスト、レピリナスト、アンレキサノン、イブジラスト、ケトチフェン、テルフェナジン、メキタジン、アゼラスチン、エピナスチ

ン、塩酸オザグレル、プランルカスト水和物、セラトロダスト、デキサメタゾン、プレドニゾロン、ヒドロコルチゾン、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム、プロピオン酸ベクロメタゾンなど。

（２８）頻尿・尿失禁治療薬

塩酸フラボキサートなど。

（２９）アトピー性皮膚炎治療薬

クロモグリク酸ナトリウムなど。

（３０）アレルギー性鼻炎治療薬

クロモグリク酸ナトリウム、マレイン酸クロルフェニラミン、酒石酸アリメマジン、フマル酸クレマスチン、塩酸ホモクロルシクリジン、テルフェナジン、メキタジンなど。

（３１）昇圧薬

ドパミン、ドブタミン、デノパミン、ジギトキシン、ジゴキシン、メチルジゴキシン、ラナトシドC、Gーストロファンチンなど。

（３２）その他

ヒドロキシカム、ダイアセリン、メゲストロール酢酸、ニセロゴリン、プロスタグランジン類など。

併用に際しては、化合物（Ｉ）もしくは（Ｉ’）と併用薬物の投与時期は限定されず、化合物（Ｉ）またはその医薬組成物と併用薬物またはその医薬組成物とを、投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。併用薬物の投与量は、臨床上用いられている投与量に準ずればよく、投与対象、投与ルート、疾患、組み合わせ等により適宜選択することができる。

併用の投与形態は、特に限定されず、投与時に、化合物（Ｉ）または（Ｉ’）と併用薬物とが組み合わされていればよい。このような投与形態としては、例えば、（１）化合物（Ｉ）もしくは（Ｉ’）またはその医薬組成物と併用薬物とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、（２）化合物（Ｉ）もしくは（Ｉ’）またはその医薬組成物と併用薬物またはその医薬組成物とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の同一投与経路での同時投与、（３）化合物（Ｉ）もしくは（Ｉ’）またはその医薬組成物と併用薬物またはその医薬組成物とを別々

に製剤化して得られる２種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、（４）化合物（Ｉ）もしくは（Ｉ’）またはその医薬組成物と併用薬物またはその医薬組成物とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の異なる投与経路での同時投与、（５）化合物（Ｉ）もしくは（Ｉ’）またはその医薬組成物と併用薬物またはその医薬組成物とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与（例えば、化合物（Ｉ）もしくは（Ｉ’）またはその医薬組成物；併用薬物またはその医薬組成物の順序での投与、あるいは逆の順序での投与）などが挙げられる。

本発明の併用剤における化合物（Ｉ）または（Ｉ’）と併用薬物との配合比は、投与対象、投与ルート、疾患等により適宜選択することができる。

例えば、本発明の併用剤における化合物（Ｉ）または（Ｉ’）の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約０．０１ないし１００重量%、好ましくは約０．１ないし５０重量%、さらに好ましくは約０．５ないし２０重量%程度である。

本発明の併用剤における併用薬物の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約０．０１ないし１００重量%、好ましくは約０．１ないし５０重量%、さらに好ましくは約０．５ないし２０重量%程度である。

本発明の併用剤における担体等の添加剤の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約１ないし９９．９９重量%、好ましくは約１０ないし９０重量%程度である。

また、化合物（Ｉ）または（Ｉ’）および併用薬物をそれぞれ別々に製剤化する場合も同様の含有量でよい。

投与量は化合物（Ｉ）もしくは（Ｉ’）または薬学上許容可能なその塩の種類、投与ルート、症状、患者の年令などによっても異なるが、例えば、関節リウマチの患者（体重約６０ｋｇ）に経口的に投与する場合、１日当たり体重１ｋｇあたり化合物（Ｉ）または（Ｉ’）として約０．１ｍｇ／ｋｇ体重ないし約３０ｍｇ／ｋｇ体重、好ましくは約１ｍｇ／ｋｇ体重ないし２０ｍｇ／ｋｇ体重を、１日１回ないし数回に分けて投与すればよい。

本発明の医薬組成物が徐放性製剤である場合の投与量は、化合物（Ｉ）または（Ｉ’）の種類と含量、剤形、薬物放出の持続時間、投与対象動物（例えば、マウス、ラット、ハムスター、モルモット、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ウマ、ブタ、ヒツジ、サル、ヒトなどの哺乳動物）、投与目的により種々異なるが、例えば、非経口投与により適用する場合には、１週間に約０．１から約１００ｍｇの化合物（Ｉ）または（Ｉ’）が投与製剤から放出されるようにすればよい。

併用薬物は、副作用が問題とならない範囲でどのような量を設定することも可能である。併用薬物としての一日投与量は、症状の程度、投与対象の年齢、性別、体重、感受性差、投与の時期、間隔、医薬製剤の性質、調剤、種類、有効成分の種類などによって異なり、特に限定されないが、薬物の量として通常、例えば、経口投与で哺乳動物１ｋｇ体重あたり約０．００１～２０００ｍｇ、好ましくは約０．０１～５００ｍｇ、さらに好ましくは、約０．１～１００ｍｇ程度であり、これを通常１日１～４回に分けて投与する。

本発明の併用剤を投与するに際しては、同時期に投与してもよいが、併用薬物を先に投与した後、化合物（Ｉ）または（Ｉ’）を投与してもよいし、化合物（Ｉ）または（Ｉ’）を先に投与し、その後で併用薬物を投与してもよい。時間差をおいて投与する場合、時間差は投与する有効成分、剤形、投与方法により異なるが、例えば、併用薬物を先に投与する場合、併用薬物を投与した後１分～３日以内、好ましくは１０分～１日以内、より好ましくは１５分～１時間以内に化合物（Ｉ）または（Ｉ’）を投与する方法が挙げられる。化合物（Ｉ）または（Ｉ’）を先に投与する場合、化合物（Ｉ）または（Ｉ’）を投与した後、１分～１日以内、好ましくは１０分～６時間以内、より好ましくは１５分から１時間以内に併用薬物を投与する方法が挙げられる。

実施例

本発明は、更に以下の参考例、実施例、製剤例および実験例によって詳しく説明されるが、これらの例は単なる実施であって、本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

以下の参考例、実施例中の「室温」は通常約１０℃ないし約３５℃を示す。「%」は特記しない限り重量パーセントを示す。但し、収率はｍｏｌ／ｍｏｌ％を示す。

その他の本文中で用いられている略号は下記の意味を示す。

ｓ：シングレット（ｓｉｎｇｌｅｔ）

ｄ：ダブレット（ｄｏｕｂｌｅｔ）

ｔ：トリプレット（ｔｒｉｐｌｅｔ）

ｑ：カルテット（ｑｕａｒｔｅｔ）

ｄｄ：ダブルダブレット（ｄｏｕｂｌｅ　ｄｏｕｂｌｅｔ）

ｄｄｄ：ダブルダブルダブレット（ｄｏｕｂｌｅ　ｄｏｕｂｌｅ　ｄｏｕｂｌｅ　ｔ）

ｄｔ：ダブルトリプレット（ｄｏｕｂｌｅ　ｔｒｉｐｌｅｔ）

ｄｑ：ダブルカルテット（ｄｏｕｂｌｅ　ｑｕａｒｔｅｔ）

ｂｒ：ブロード（ｂｒｏａｄ）

Ｊ：カップリング定数（ｃｏｕｐｌｉｎｇ　ｃｏｎｓｔａｎｔ）

Ｈｚ：ヘルツ（Ｈｅｒｔｚ）

$CDCl_3$：重クロロホルム

$DMSO-d_6$：重ジメチルスルホキシド

CD_3OD：重メタノール

^1H－ＮＭＲ：プロトン核磁気共鳴

ｏ：オルト

ｍ：メタ

ｐ：パラ

ｎ：ノルマル

ｓｅｃ：セカンダリー

ｔｅｒｔ：ターシャリー

本願明細書の配列表の配列番号は、以下の配列を示す。

〔配列番号：１〕

プライマーＰ３８－Ｕのヌクレオチド配列

〔配列番号：２〕

プライマーＰＡＧ－Ｌのヌクレオチド配列

〔配列番号：３〕

プライマーＭＫＫ－Ｕのヌクレオチド配列

〔配列番号：４〕

プライマーＭＫＫ－Ｌのヌクレオチド配列

〔配列番号：５〕

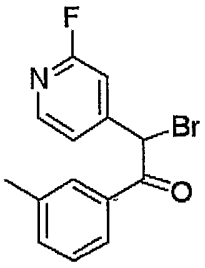
プライマーＳＥＲ－Ｕのヌクレオチド配列

〔配列番号：６〕

プライマーＳＥＲ－Ｌのヌクレオチド配列

（参考例１）

２－ブロモ－２－（２－フルオロピリジン－４－イル）－１－（３－メチルフェニル）エタノン



臭素（１３ｍＬ，０．２５ｍｏｌ）をＷＯ００／６４８９４記載の方法により得られた２－（２－フルオロピリジン－４－イル）－１－（３－メチルフェニル）エタノン（５４ｇ，０．２４ｍｏｌ）の酢酸（２５０ｍＬ）溶液に滴下した後、反応混合物を８０℃で９０分撹拌した。反応液を室温まで放冷した後、減圧下溶媒を留去した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた結晶を酢酸エチル－ヘキサンから再結晶することにより表題化合物（収量　５４ｇ，収率　７４％）を得た。

融点　６６－６７℃（酢酸エチル－ヘキサン）

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：2.43 (3H, s), 6.20 (1H, s), 7.12 (1H, m), 7.31-7.43 (3H, m), 7.77-7.81 (2H, m), 8.23 (1H, d, J=5.2Hz)。

(参考例２)

６－クロロ－４－メチルピリダジン－３－アミン

ＵＳ４１０４３８５に記載の方法に準じて合成した。

(参考例３)

６－クロロ－５－ｔｅｒｔ－ブチルピリダジン－３－アミン

ＷＯ１９９６／８４９６に記載の方法に準じて合成した。

(参考例４)

６－クロロ－４－メトキシピリダジン－3－アミン

ＷＯ２００４／１０８６９０に記載の方法に準じて合成した。

(参考例５)

ｔｅｒｔ－ブチル　４－［２－ヒドロキシ－２－（３－メチルフェニル）エテニル］－２－ピリミジニルカルバマート

ＷＯ２００２／０６２７９２に記載の方法に準じて合成した。

(参考例６)

ｔｅｒｔ－ブチル　４－［２－ヒドロキシ－２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）エテニル］－２－ピリミジニルカルバマート

参考例５に準じ、Ｎ－（３－メチルベンゾイル）プロピレンイミンの代わりに、Ｎ－（４－フルオロ－３－メチルベンゾイル）プロピレンイミンを用いて合成した。

融点　１９３－１９４℃（酢酸エチル－イソプロピルエーテル）

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ:1.58 (9H, s), 2.32 (3H, d, J=1.9Hz), 5.94 (1H, s), 6.53 (1H, d, J=5.5Hz), 7.03 (1H, t, J=8.9Hz), 7.67-7.74 (1H, m), 7.75-7.81 (1H, m), 8.16 (1H, d, J=5.5Hz), 8.35 (1H, brs)。

(参考例７)

６－クロロ－４－(メチルチオ)ピリダジン－3－アミン

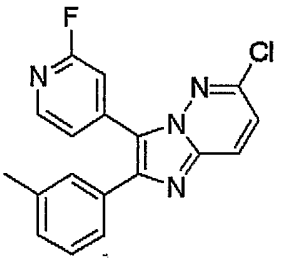
参考例４に準じ、ナトリウムメトキシドの代わりに、ナトリウムメチルチオラートを用いて、下記の参考例化合物７を合成した。

融点１８６－１８７℃(エタノール)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ:2.55 (3H, s), 4.89 (2H, brs), 6.98 (1H, s)。

(実施例１)

６－クロロ－３－(２－フルオロピリジン－４－イル)－２－(３－メチルフェニル)イミダゾ[1,2－b]ピリダジン



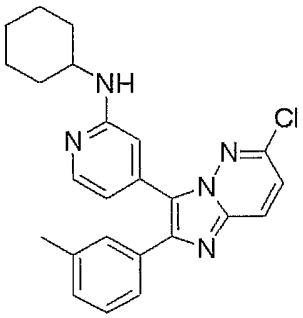
参考例１で得られた２－ブロモ－２－(２－フルオロピリジン－４－イル)－１－(３－メチルフェニル)エタノン(５０．０ｇ，１６２ｍｍｏｌ)と３－アミノ－６－クロロピリダジン(２７．３ｇ，２１１ｍｍｏｌ)およびリン酸水素二ナトリウム(３４．５ｇ，２４３ｍｍｏｌ)をエタノール(５００ｍＬ)中で６時間加熱還流した。反応液を室温まで放冷した後、減圧下溶媒を留去した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗結晶をエタノールから再結晶することにより表題化合物(収量　４１．０ｇ，収率７５％)を得た。

融点 ２１５－２１６℃(エタノール)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：2.38 (3H, s), 7.16-7.35 (5H, m), 7.42-7.45 (1H, m), 7.53 (1H, s), 8.00 (1H, d, J=9.4Hz), 8.28 (1H, d, J=5.3Hz)。

（実施例２）

４－［６－クロロ－２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］－Ｎ－シクロヘキシルピリジン－２－アミン



実施例１で得られた６－クロロ－３－（２－フルオロピリジン－４－イル）－２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン（１．５０ｇ，４．４３ｍｍｏｌ）とシクロヘキシルアミン（１５ｍＬ）をマイクロウェーブ照射下１５０℃で９０分撹拌した。室温まで放冷した後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝３：７～８：２）で精製し、酢酸エチルから再結晶することにより表題化合物（収量 ７５０ｍｇ，収率４０％）を得た。

融点 １９１－１９２℃（酢酸エチル）

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：1.09-1.43 (6H, m), 1.57-1.80 (2H, m), 1.96-2.05 (2H, m), 2.36(3H, s), 3.32-3.42 (1H, m), 4.57 (1H, d, J=7.7Hz), 6.63 (1H, s), 6.75 (1H, dd, J=5.2, 1.4Hz), 7.09-7.25 (3H, m), 7.40 (1H, d, J=7.7Hz), 7.57 (1H, s), 7.94 (1H, d, J=9.3Hz), 8.12 (1H, dd, J=5.2, 0.6Hz)。

元素分析値：$C_{24}H_{24}ClN_5$として

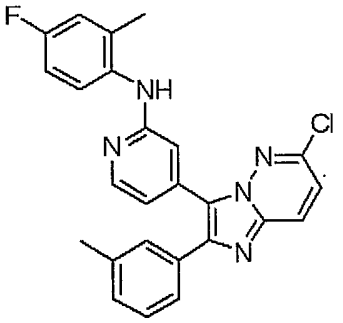
計算値：C, 68.97; H, 5.79; N, 16.76。

実測値：C, 68.98; H, 5.85; N, 15.78。

（実施例３）

実施例２に準じ、シクロヘキシルアミンの代わりに、４－フルオロ－２－メチルアニリンおよび２－メチルアニリンをそれぞれ用いて、下記の実施例化合物３－１および３－２を合成した。

実施例化合物３－１：４－［６－クロロ－２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］－Ｎ－（４－フルオロ－２－メチルフェニル）ピリジン－２－アミン



融点　１９１－１９２℃（酢酸エチル）

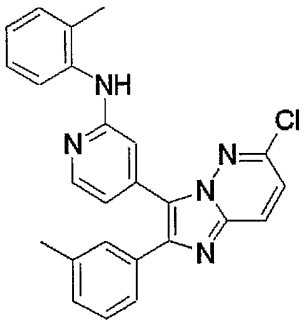
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：2.27 (3H, s), 2.37 (3H, s), 6.27 (1H, s), 6.75-6.81 (2H, m), 6.89-6.93 (2H, m), 7.10 (1H, d, J=9.5Hz), 7.18-7.26 (3H, m), 7.35 (1H, d, J=7.5Hz), 7.52 (1H, s), 7.92 (1H, d, J=9.5Hz), 8.22 (1H, d, J=5.4Hz)。

元素分析値：$C_{25}H_{19}ClFN_5$として

計算値：C, 67.64; H, 4.31; N, 15.78。

実測値：C, 67.66; H, 4.25; N, 15.73。

実施例化合物３－２：４－［６－クロロ－２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］－Ｎ－（２－メチルフェニル）ピリジン－２－アミン



融点 １９１－１９２℃（酢酸エチル）

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：2.29 (3H, s), 2.38 (3H, s), 6.44 (1H, s), 6.93 (1H, dd, J=5.2, 1.4Hz), 6.98-7.12 (4H, m), 7.19-7.32 (4H, m), 7.39 (1H, d, J=7.5Hz), 7.55 (1H, s), 7.94 (1H, d, J=9.3Hz), 8.25 (1H, dd, J=5.2, 0.7Hz)。

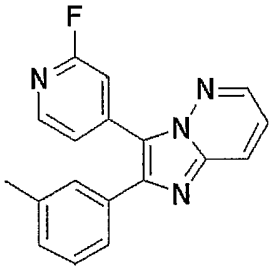
元素分析値：$C_{25}H_{20}ClN_5$として

計算値：C, 70.50; H, 4.73; N, 16.44。

実測値：C, 70.59; H, 4.80; N, 16.43。

（実施例４）

３－（２－フルオロピリジン－４－イル）－２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン



実施例１で得られた６－クロロ－３－（２－フルオロピリジン－４－イル）－２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン（５００ｍｇ，１．４８ｍｍｏｌ）および１０％パラジウムカーボン粉末（５０％含水品）（１００ｍｇ）を酢酸溶媒（５０ｍＬ）中、水素圧０．５ＭＰａの水素雰囲気下、５０℃で７時間撹拌した。反応液を室温まで放冷した後、ろ過し、減圧下溶媒を留去した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去

した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝３：７～８：２）で精製し、得られた結晶を酢酸エチルから再結晶することにより表題化合物（収量 ２４８ｍｇ，収率 ５５％）を得た。

融点 １４４－１４５℃（酢酸エチル）

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ： 2.38 (3H, s), 7.15-7.28 (3H, m), 7.33-7.37 (2H, m), 7.42-7.46(1H, m), 7.55 (1H, s), 8.03-8.07 (1H, m), 8.24 (1H, d, J=5.2Hz), 8.39 (1H, dd, J=4.5, 1.5Hz)。

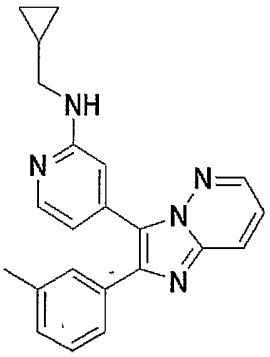
元素分析値：$C_{18}H_{13}FN_4$として

計算値：C, 71.04; H, 4.31; N, 18.41。

実測値：C, 71.10; H, 4.31; N, 18.46。

（実施例５）

Ｎ－（シクロプロピルメチル）－４－［２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－アミン



実施例４で得られた３－（２－フルオロピリジン－４－イル）－２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン（１５０ｍｇ，０．４９３ｍｍｏｌ）と１－シクロプロピルメチルアミン（１．０ｍＬ）をマイクロウェーブ照射下、１５０℃で９０分間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝３：７～８：２）で精製し、酢酸エチルから再結晶することにより表題化合物（収量 １４６ｍｇ，収率８３％）を得た。

融点 １３４－１３５℃（酢酸エチル）

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.20-0.25 (2H, m), 0.49-0.55 (2H, m), 1.03-1.09 (1H, m), 2.36(3H, s), 3.10 (2H, m), 4.73 (1H, t, J=5.3Hz), 6.68-6.69 (1H, m), 6.79 (1H, dd, J=5.5, 1.4Hz), 7.06-7.23 (3H, m), 7.41 (1H, d, J=7.4Hz), 7.64 (1H, s), 8.01 (1H,dd, J=9.1, 1.7Hz), 8.16 (1H, m), 8.33 (1H, dd, J=4.4, 1.7Hz)。

元素分析値：$C_{22}H_{21}N_5$として

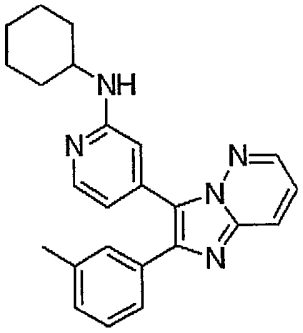
計算値：C, 74.34; H, 5.96; N, 19.70。

実測値：C, 74.27; H, 5.97; N, 19.70。

（実施例６）

実施例５に準じ、１－シクロプロピルメチルアミンの代わりに、シクロヘキシルアミン、シクロペンチルアミン、シクロブチルアミン、シクロプロピルアミン、２－アミノエタノール、２－メトキシアニリン、２，３－ジメチルアニリン、４－メチルアニリン、３－メチルアニリン、２－メチルアニリン、アニリン、１，２，３，４－テトラヒドロ－１－ナフチルアミン、２－メトキシエチルアミン、１－（２－アミノエチル）ピペリジン、１－（２－チエニル）メチルアミン、テトラヒドロフルフリルアミン、フルフリルアミン、ネオペンチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジエチルエチレンジアミン、３－アミノペンタン、（１Ｓ）－１－フェニルエチルアミン、（１Ｒ）－１－フェニルエチルアミン、ベンジルアミン、１－ブチルアミン、１－プロピルアミンおよびエチルアミン水溶液をそれぞれ用いて、下記の実施例化合物６－１～６－２６を合成した。

実施例化合物６－１：Ｎ－シクロヘキシル－４－［２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－アミン



融点 １６９－１７０℃（酢酸エチル）

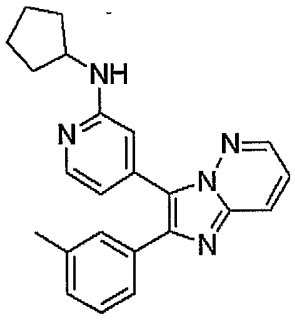
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：1.06-1.39 (5H, m), 1.57-1.75 (3H, m), 1.92-2.00 (2H, m), 2.37(3H, s), 3.34-3.43 (1H, m), 4.51 (1H, d, J=8.0Hz), 6.58 (1H, s), 6.84 (1H, dd, J=5.2, 1.4Hz), 7.08-7.23 (3H, m), 7.43 (1H, d, J=7.7Hz), 7.62 (1H, s), 8.02 (1H, dd, J=9.2, 1.7Hz), 8.17 (1H, dd, J=5.2, 0.7Hz), 8.35 (1H, dd, J=4.4, 1.7Hz)。

元素分析値：$C_{24}H_{25}N_5$として

計算値：C, 75.17; H, 6.57; N, 18.26。

実測値：C, 75.03; H, 6.57; N, 18.25。

実施例化合物６－２：Ｎ－シクロペンチル－４－［２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－アミン



融点 １３０－１３１℃（酢酸エチル）

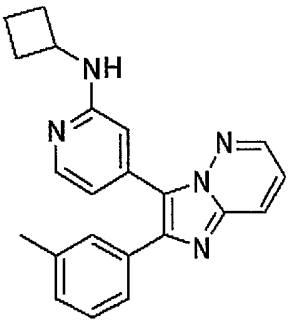
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：1.41-1.96 (8H, m), 2.36 (3H, s), 3.84-3.90 (1H, m), 4.65 (1H, d, J=6.9Hz), 6.33 (1H, d, J=1.1Hz), 6.83 (1H, dd, J=5.2, 1.5Hz), 7.06-7.25 (3H, m), 7.43 (1H, d, J=7.8Hz), 7.63 (1H, s), 8.00 (1H, dd, J=9.1, 1.6Hz), 8.16 (1H, dd, J=5.2, 0.8Hz), 8.33 (1H, dd, J=4.4, 1.6Hz)。

元素分析値：$C_{23}H_{23}N_5$として

計算値：C, 74.77; H, 6.27; N, 18.96。

実測値：C, 74.65; H, 6.26; N, 18.90。

実施例化合物６－３：Ｎ－シクロブチル－４－［２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－アミン



融点 １５２－１５３℃（酢酸エチル）

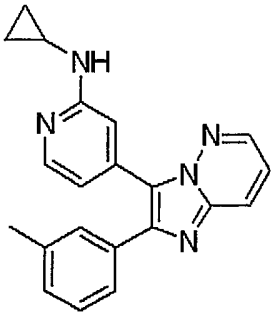
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：1.67-1.87 (4H, m), 2.27-2.34 (2H, m), 2.37 (3H, s), 3.99-4.06 (1H, m), 4.83 (1H, d, J=6.6Hz), 6.57 (1H, s), 6.84 (1H, dd, J=5.2, 1.4Hz), 7.06-7.24 (3H, m), 7.41 (1H, d, J=8.1Hz), 7.62 (1H, s), 8.01 (1H, dd, J=9.2, 1.6Hz), 8.15 (1H, d, J=5.2Hz), 8.33 (1H, dd, J=4.4, 1.6Hz)。

元素分析値：$C_{22}H_{21}N_5$として

計算値：C, 74.34; H, 5.96; N, 19.70。

実測値：C, 74.19; H, 6.01; N, 19.52。

実施例化合物６－４：Ｎ－シクロプロピル－４－［２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－アミン



融点 ２０２－２０３℃（酢酸エチル）

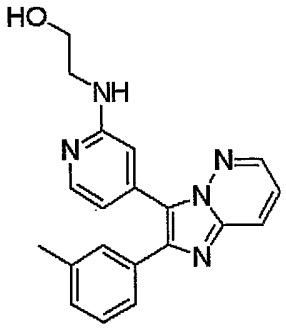
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.43-0.63 (4H, m), 2.37-2.41 (4H, m), 5.13 (1H, s), 6.97-6.99 (2H, m), 7.08-7.25 (3H, m), 7.42 (1H, d, J=7.5Hz), 7.63 (1H, s), 8.02 (1H, dd, J=9.1, 1.7Hz), 8.18 (1H, dd, J=4.5, 1.5Hz), 8.35 (1H, dd, J=4.4, 1.7Hz)。

元素分析値：$C_{21}H_{19}N_5$として

計算値：C, 73.88; H, 5.61; N, 20.51。

実測値：C, 73.60; H, 5.61; N, 20.28。

実施例化合物６－５：２－（｛４－［２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝アミノ）エタノール



融点 １７６－１７７℃（酢酸エチル）

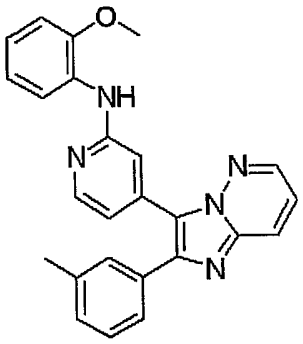
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：2.38 (3H, s), 3.48-3.47 (2H, m), 3.81 (2H, t, J=4.7Hz), 4.77 (1H, br), 4.95 (1H, t, J=5.5Hz), 6.78-6.84 (2H, m), 7.11 (1H, dd, J=9.2, 4.3Hz), 7.15-7.19 (1H, m), 7.23 (1H, t, J=7.5Hz), 7.39 (1H, d, J=7.5Hz), 7.64 (1H, s), 8.03 (1H, dd, J=9.2, 1.7Hz), 8.11 (1H, d, J=6.0Hz), 8.34 (1H, dd, J=4.3, 1.7Hz)。

元素分析値：$C_{20}H_{19}N_5O$として

計算値：C, 69.55; H, 5.54; N, 20.28。

実測値：C, 69.41; H, 5.58; N, 20.03。

実施例化合物６－６：Ｎ－（２－メトキシフェニル）－４－［２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－アミン



融点 １５７－１５８℃（酢酸エチル）

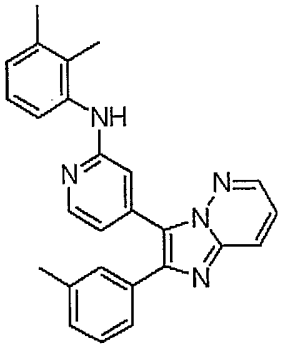
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：2.39 (3H, s), 3.87 (3H, s), 6.79-6.95 (3H, m), 7.02-7.07 (2H, m), 7.12 (1H, dd, J=9.2, 4.3Hz), 7.17-7.23 (2H, m), 7.25-7.29 (1H, m), 7.44 (1H, d, J=7.5Hz), 7.63 (1H, s), 7.73 (1H, dd, J=7.9, 1.5Hz), 8.03 (1H, dd, J=9.2, 1.7Hz), 8.33 (1H, d, J=5.3Hz), 8.36 (1H, dd, J=4.3, 1.7Hz)。

元素分析値：$C_{25}H_{21}N_5O$ として

計算値：C, 73.69; H, 5.19; N, 17.19。

実測値：C, 73.51; H, 5.20; N, 17.17。

実施例化合物６－７：Ｎ－（２，３－ジメチルフェニル）－４－［２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－アミン。



融点 １８７－１８８℃（酢酸エチル）

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：2.12 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.37 (3H, s), 6.38 (1H, s), 6.75 (1H, s), 6.86-6.95 (2H, m), 6.97-7.05 (2H, m), 7.09 (1H, dd, J=9.1,

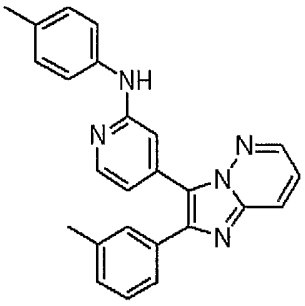
4.3Hz), 7.16-7.29 (2H, m), 7.38 (1H, d, J=7.4Hz), 7.55 (1H, s), 7.99 (1H, d, J=9.1Hz), 8.28 (1H, d, J=5.1Hz), 8.32 (1H, d, J=4.3Hz)。

元素分析値：$C_{26}H_{23}N_5$として

計算値：C, 77.01; H, 5.72; N, 17.27。

実測値：C, 76.71; H, 5.68; N, 17.05。

実施例化合物６－８：Ｎ－（４－メチルフェニル）－４－［２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－アミン



融点 ２１３－２１４℃（酢酸エチル）

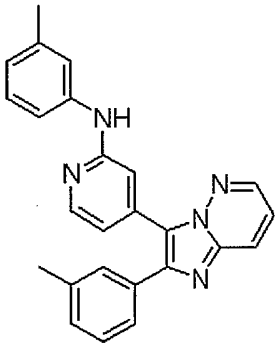
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：2.28 (3H, s), 2.39 (3H, s), 6.65 (1H, s), 6.98-7.07 (6H, m), 7.11 (1H, dd, J=9.0, 4.4Hz), 7.19-7.32 (2H, m), 7.42 (1H, d, J=7.4Hz), 7.60 (1H, s), 8.01 (1H, dd, J=9.0, 1.7Hz), 8.28 (1H, dd, J=4.9, 0.9Hz), 8.35 (1H, dd, J=4.4, 1.7Hz)。

元素分析値：$C_{25}H_{21}N_5$として

計算値：C, 76.70; H, 5.41; N, 17.89。

実測値：C, 76.42; H, 5.42; N, 17.69。

実施例化合物６－９：Ｎ－（３－メチルフェニル）－４－［２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－アミン



融点 １９５－１９６℃（酢酸エチル）

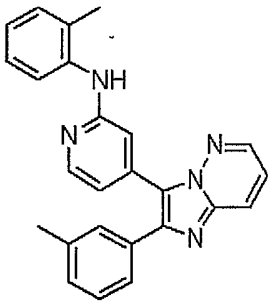
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：2.27 (3H, s), 2.39 (3H, s), 6.61 (1H, s), 6.81 (1H, d, J=7.5Hz) 6.91-6.98 (1H, m), 7.01-7.23 (6H, m), 7.27 (1H, t, J=7.4Hz), 7.43 (1H, d, J=7.5Hz), 7.62 (1H, s), 8.02 (1H, dd, J=9.1, 1.6Hz), 8.30 (1H, d, J=5.3Hz), 8.36 (1H, dd, J=4.4, 1.6Hz)。

元素分析値：$C_{25}H_{21}N_5$として

計算値：C, 76.70; H, 5.41; N, 17.89。

実測値：C, 76.58; H, 5.46; N, 17.68。

実施例化合物６－１０：Ｎ－（２－メチルフェニル）－４－［２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－アミン



融点 ２０８－２０９℃（酢酸エチル）

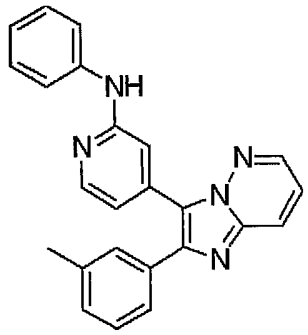
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：2.25 (3H, s), 2.39 (3H, s), 6.36 (1H, s), 6.92-7.03 (3H, m), 7.06 (1H, dd, J=5.3, 1.6Hz), 7.08-7.13 (1H, m), 7.15-7.23 (3H, m), 7.27 (1H, t, J=7.5Hz), 7.40 (1H, d, J=7.5Hz), 7.58 (1H, s), 8.00 (1H, dd, J=9.1, 1.7Hz), 8.30 (1H, dd, J=5.3, 0.8Hz), 8.34 (1H, dd, J=4.5, 1.7Hz)。

元素分析値：$C_{25}H_{21}N_5$として

計算値：C, 76.70; H, 5.41; N, 17.89。

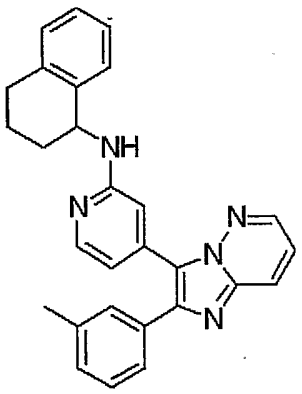
実測値：C, 76.43; H, 5.44; N, 17.73。

実施例化合物６－１１：４－［２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］－Ｎ－フェニルピリジン－２－アミン



^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：2.40 (3H, s), 6.66 (1H, s), 6.95-7.02 (1H, m), 7.10-7.32 (9H, m), 7.42 (1H, d, J=7.5Hz), 7.61 (1H, s), 8.02 (1H, dd, J=9.2, 1.5Hz), 8.31 (1H, d, J=5.3Hz), 8.36 (1H, dd, J=4.3, 1.5Hz)。

実施例化合物６－１２：４－［２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］－Ｎ－（１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－１－イル）ピリジン－２－アミン



融点 １９５－１９６℃（酢酸エチル）

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：1.78-2.05 (4H, m), 2.38 (3H, s), 2.71-2.88 (2H, m), 4.75 (1H, d, J=8.3Hz), 4.95-5.05 (1H, m), 6.71 (1H, s), 6.87 (1H, dd, J=5.3, 1.3Hz), 7.08-7.19 (5H, m), 7.25 (1H, t, J=7.5Hz), 7.36-7.42 (1H, m), 7.4

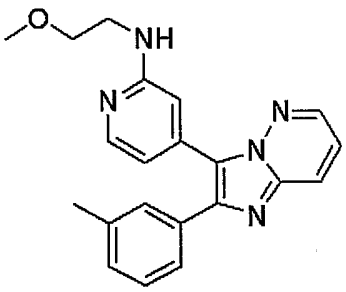
5 (1H, d, J=7.5Hz), 7.64 (1H, s), 8.02 (1H, dd, J=9.0, 1.7Hz), 8.22 (1H, d, J=5.3Hz), 8.35 (1H, dd, J=4.5, 1.7Hz)。

元素分析値：$C_{28}H_{25}N_5$として

計算値：C, 77.93; H, 5.84; N, 16.23。

実測値：C, 77.90; H, 5.84; N, 16.09。

実施例化合物６－１３：Ｎ－（２－メトキシエチル）－４－［２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－アミン



融点 ９９－１００℃（酢酸エチル）

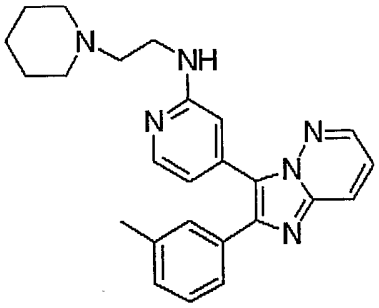
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：2.37 (3H, s), 3.38 (3H, s), 3.48-3.61 (4H, m), 4.87 (1H, t, J=5.4Hz), 6.73 (1H, s), 6.80 (1H, dd, J=5.3, 1.4Hz), 7.10 (1H, dd, J=9.0, 4.4Hz), 7.17 (1H, d, J=7.4Hz), 7.21-7.25 (1H, m), 7.41 (1H, d, J=7.4Hz), 7.65 (1H, s), 8.02 (1H, dd, J=9.0, 1.7Hz), 8.18 (1H, d, J=5.3Hz), 8.34 (1H, dd, J=4.4, 1.7Hz)。

元素分析値：$C_{21}H_{21}N_5O$として

計算値：C, 70.17; H, 5.89; N, 19.48。

実測値：C, 70.10; H, 5.89; N, 19.66。

実施例化合物６－１４：４－［２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］－Ｎ－［２－（ピペリジン－１－イル）エチル］ピリジン－２－アミン



融点 １４３－１４４℃（酢酸エチル）

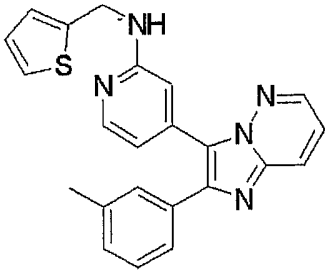
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：1.42-1.46 (2H, m), 1.52-1.58 (4H, m), 2.37 (7H, s), 2.53 (2H, t, J=6.2Hz), 3.31 (2H, m), 5.22 (1H, t, J=5.0Hz), 6.70 (1H, s), 6.77 (1H, dd, J=5.2, 1.1Hz), 7.08 (1H, dd, J=9.6, 4.4Hz), 7.13-7.16 (1H, m), 7.19-7.23 (1H, m), 7.41 (1H, d, J=7.4Hz), 7.65 (1H, s), 7.99-8.02 (1H, m), 8.17 (1H, d, J=5.2Hz), 8.33 (1H, dd, J=4.4, 1.4Hz)。

元素分析値：$C_{25}H_{28}N_6$として

計算値：C, 72.79; H, 6.84; N, 20.37。

実測値：C, 72.68; H, 6.74; N, 20.27。

実施例化合物６－１５：４－［２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］－Ｎ－（２－チエニルメチル）ピリジン－２－アミン



融点 １８５－１８６℃（酢酸エチル）

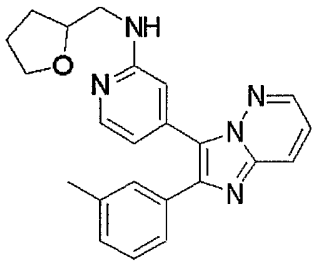
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：2.37 (3H, s), 4.69 (2H, d, J=5.7Hz), 4.90 (1H, t, J=5.7Hz), 6.78 (1H, s), 6.88 (1H, dd, J=5.2, 1.5Hz), 6.92-6.98 (2H, m), 7.08-7.25 (4H, m), 7.41 (1H, d, J=7.4Hz), 7.62 (1H, s), 8.02 (1H, dd, J=1.7, 9.1Hz), 8.22 (1H, d, J=5.2Hz), 8.33 (1H, dd, J=4.5, 1.7Hz)。

元素分析値：$C_{23}H_{19}N_5S$として

計算値：C, 69.50; H, 4.82; N, 17.62。

実測値：C, 69.27; H, 4.78; N, 17.56。

実施例化合物６－１６：４－［２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］－Ｎ－（テトラヒドロフラン－２－イルメチル）ピリジン－２－アミン



融点 １３７－１３８℃（酢酸エチル）

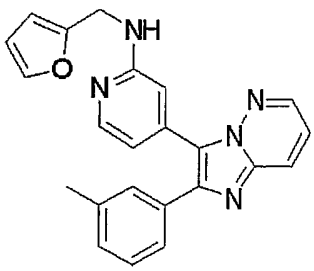
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：1.61-1.72 (1H, m), 1.87-2.05 (3H, m), 2.37 (3H, s), 3.22-3.31 (1H, m), 3.54-3.62 (1H, m), 3.73-3.81 (1H, m), 3.85-3.92 (1H, m), 4.06-4.14 (1H, m), 4.87 (1H, t, J=5.2Hz), 6.74 (1H, d, J=0.8Hz), 6.79 (1H, dd, J=5.2, 1.4Hz), 7.08-7.25 (3H, m), 7.41 (1H, d, 7.4Hz), 7.64 (1H, s), 8.02 (1H, dd, J=9.1, 1.7Hz), 8.17 (1H, d, J=5.2Hz), 8.34 (1H, dd, J=4.5, 1.7Hz)。

元素分析値：$C_{23}H_{23}N_5O$として

計算値：C, 71.67; H, 6.01; N, 18.17。

実測値：C, 71.66; H, 5.98; N, 18.29。

実施例化合物６－１７：Ｎ－（２－フリルメチル）－４－［２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－アミン



融点 １５０－１５１℃（酢酸エチル）

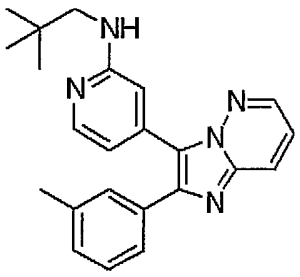
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：2.37 (3H, s), 4.51 (2H, d, J=5.7Hz), 4.87 (1H, t, J=5.7 Hz), 6.20 (1H, d, J=3.3Hz), 6.31 (1H, dd, J=3.3, 1.8Hz), 6.79 (1H, d, J=0.8Hz), 6.86 (1H, m), 7.09-7.25 (3H, m), 7.35 (1H, dd, J=1.9, 0.8Hz), 7.40 (1H, d, J=7.7Hz), 7.63 (1H, s), 8.02 (1H, dd, J=9.1, 1.7Hz), 8.21 (1H, d, J=5.5Hz), 8.34 (1H, dd, J=4.4, 1.7Hz)。

元素分析値：$C_{23}H_{19}N_5O$ として

計算値：C, 72.42; H, 5.02; N, 18.36。

実測値：C, 72.38; H, 5.05; N, 18.36。

実施例化合物６－１８：Ｎ－（２，２－ジメチルプロピル）－４－［２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－アミン



融点 １５７－１５８℃（酢酸エチル）

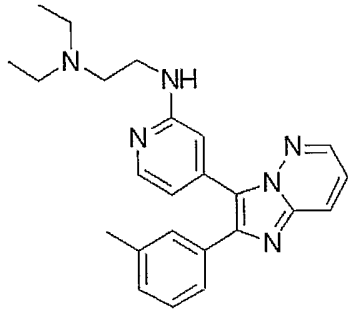
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.95 (9H, s), 2.37 (3H, s), 3.02 (2H, d, J=6.0Hz), 4.63 (1H, m), 6.67 (1H, d, J=0.8Hz), 6.80 (1H, dd, J=5.2, 1.5Hz) 7.07-7.24 (3H, m), 7.42 (1H, d, J=7.7Hz), 7.63 (1H, s), 8.01 (1H, dd, J=9.1, 1.6Hz), 8.15 (1H, dd, J=5.2, 0.8Hz), 8.34 (1H, dd, J=4.4, 1.6Hz)。

元素分析値：$C_{23}H_{25}N_5$ として

計算値：C, 74.36; H, 6.78; N, 18.85。

実測値：C, 74.27; H, 6.74; N, 18.80。

実施例化合物６－１９：Ｎ，Ｎ－ジエチル－Ｎ’－｛４－［２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝エタン－１，２－ジアミン



融点　９７－９８℃（酢酸エチル）

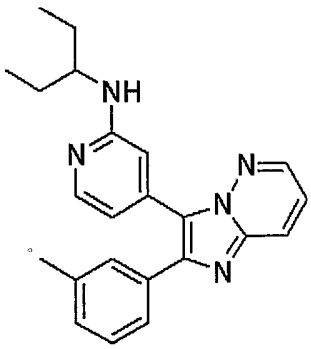
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：1.02 (6H, t, J=7.2Hz), 2.37 (3H, s), 2.56 (4H, q, J=7.2Hz), 2.68 (2H, t, J=6.0Hz), 3.30-3.32 (2H, m), 5.22 (1H, m), 6.72 (1H, s), 6.78 (1H, m), 7.08-7.26 (3H, m), 7.43 (1H, d, J=8.0Hz), 7.66 (1H, s), 8.02 (1H, dd, J=9.2, 1.8Hz), 8.18 (1H, dd, J=5.1, 0.9Hz), 8.35 (1H, dd, J=4.5, 1.8Hz)。

元素分析値：$C_{24}H_{28}N_6$として

計算値：C, 71.97; H, 7.05; N, 20.98。

実測値：C, 71.78; H, 7.01; N, 21.10。

実施例化合物６－２０：Ｎ－（１－エチルプロピル）－４－［２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－アミン



融点　１５５－１５６℃（酢酸エチル）

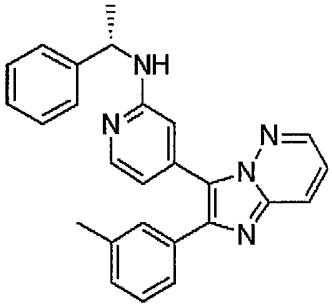
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.87 (6H, t, J=7.4Hz), 1.35-1.48 (2H, m), 1.49-1.62 (2H, m), 2.36 (3H, s), 3.31-3.42 (1H, m), 4.40 (1H, d, J=8.9Hz), 6.57 (1H, s), 6.85 (1H, dd, J=5.3, 1.5Hz), 7.10 (1H, dd, J=9.0, 4.5Hz), 7.13-7.26 (2H, m), 7.45 (1H, d, J=7.5Hz), 7.62 (1H, s), 8.02 (1H, dd, J=9.0, 1.7Hz), 8.17 (1H, d, J=5.3Hz), 8.35 (1H, dd, J=4.5, 1.7Hz)。

元素分析値：$C_{23}H_{25}N_5$として

計算値：C, 74.36; H, 6.78; N, 18.85。

実測値：C, 74.23; H, 6.69; N, 18.62。

実施例化合物６－２１：４－［２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］－Ｎ－［（１Ｓ）－１－フェニルエチル］ピリジン－２－アミン



融点 １５４－１５５℃（酢酸エチル）

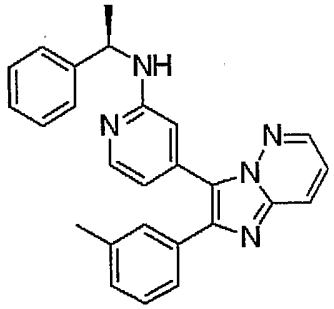
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：1.52 (3H, d, J=6.8Hz), 2.37 (3H, s), 4.58-4.67 (1H, m), 5.01 (1H, d, J=6.0Hz), 6.55 (1H, s), 6.84 (1H, dd, J=5.3, 1.5Hz), 7.06 (1H, dd, J=9.1, 4.4Hz), 7.15-7.29 (7H, m), 7.35 (1H, d, J=7.0Hz), 7.56 (1H, s), 7.97 (1H, dd, J=9.1, 1.7Hz), 8.15 (1H, d, J=5.3Hz), 8.22 (1H, dd, J=4.4, 1.7Hz)。

元素分析値：$C_{26}H_{23}N_5$として

計算値：C, 77.01; H, 5.72; N, 17.27。

実測値：C, 76.97; H, 5.68; N, 17.35。

実施例化合物６－２２：４－［２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］－Ｎ－［（１Ｒ）－１－フェニルエチル］ピリジン－２－アミン



融点 １５４－１５５℃（酢酸エチル）

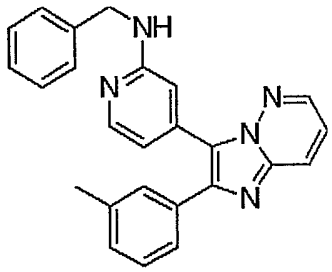
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：1.52 (3H, d, J=6.8Hz), 2.37 (3H, s), 4.58-4.68 (1H, m), 5.02 (1H, d, J=6.0Hz), 6.55 (1H, s), 6.84 (1H, dd, J=5.3, 1.5Hz), 7.05 (1H, dd, J=9.1, 4.4Hz), 7.15-7.29 (7H, m), 7.35 (1H, d, J=7.0Hz), 7.57 (1H, s), 7.97 (1H, dd, J=9.1, 1.7Hz), 8.16 (1H, d, J=5.3Hz), 8.22 (1H, dd, J=4.4, 1.7Hz)。

元素分析値：$C_{26}H_{23}N_5$として

計算値：C, 77.01; H, 5.72; N, 17.27。

実測値：C, 77.08; H, 5.74; N, 17.31。

実施例化合物６－２３：Ｎ－ベンジル－４－［２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－アミン



融点 １９３－１９４℃（酢酸エチル）

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：2.37 (3H, s), 4.48 (2H, d, J=5.7Hz), 4.92 (1H, t, J=5.7Hz), 6.72 (1H, s), 6.86 (1H, dd, J=5.2, 1.2Hz), 7.09 (1H, dd, J=9.1, 4.4H

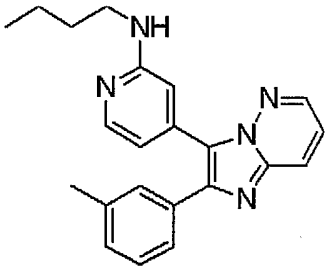
z), 7.16-7.33 (7H, m), 7.40 (1H, d, J=7.4Hz), 7.62 (1H, s), 8.01 (1H, dd, J=9.1, 1.7Hz), 8.20 (1H, d, J=5.2Hz), 8.30 (1H, dd, J=4.4, 1.7Hz)。

元素分析値：$C_{25}H_{21}N_5$として

計算値：C, 76.70; H, 5.41; N, 17.89。

実測値：C, 76.44; H, 5.36; N, 17.70。

実施例化合物６－２４：Ｎ－ブチル－４－［２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－アミン



融点 １２８－１２９℃（酢酸エチル）

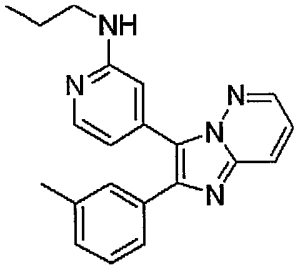
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.93 (3H, t, J=7.3Hz), 1.32-1.46 (2H, m), 1.52-1.61 (2H, m), 2.37 (3H, s), 3.16-3.27 (2H, m), 4.58 (1H, t, J=5.4Hz), 6.66 (1H, s), 6.82 (1H, dd, J=5.3, 1.1Hz), 7.10 (1H, dd, J=9.1, 4.4Hz), 7.16 (1H, d, J=7.5Hz), 7.23 (1H, t, J=7.5Hz), 7.43 (1H, d, J=7.5Hz), 7.65 (1H, s), 8.02 (1H, dd, J=9.1, 1.6Hz), 8.18 (1H, d, J=5.3Hz), 8.34 (1H, dd, J=4.4, 1.6Hz)。

元素分析値：$C_{22}H_{23}N_5$として

計算値：C, 73.92; H, 6.49; N, 19.59。

実測値：C, 74.01; H, 6.56; N, 19.59。

実施例化合物６－２５：４－［２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］－Ｎ－プロピルピリジン－２－アミン



融点 １２８－１２９℃（酢酸エチル）

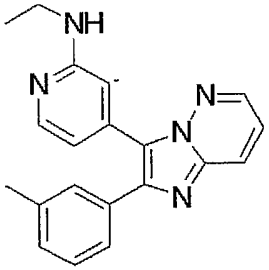
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.96 (3H, t, J=7.5Hz), 1.54-1.66 (2H, m), 2.37 (3H, s), 3.16-3.22 (2H, m), 4.59 (1H, t, J=5.7Hz), 6.66 (1H, s), 6.82 (1H, dd, J=5.2, 1.4Hz), 7.10 (1H, dd, J=9.1, 4.4Hz), 7.16 (1H, m), 7.20-7.25 (1H, m), 7.43 (1H, d, J=7.4Hz), 7.65 (1H, s), 8.02 (1H, dd, J=9.1, 1.7Hz), 8.18 (1H, d, J=5.2Hz), 8.35 (1H, dd, J=4.4, 1.7Hz)。

元素分析値：$C_{21}H_{21}N_5$として

計算値：C, 73.44; H, 6.16; N, 20.39。

実測値：C, 73.52; H, 6.13; N, 20.42。

実施例化合物６－２６：Ｎ－エチル－４－［２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－アミン



融点 １５１－１５３℃（酢酸エチル）

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：1.23 (3H, t, J=7.1Hz), 2.37 (3H, s), 3.23-3.32 (2H, m), 4.53 (1H, t, J=5.1Hz), 6.67-6.68 (1H, m), 6.81 (1H, dd, J=5.1, 1.7Hz), 7.10 (1H, dd, J=9.3, 4.5Hz), 7.16 (1H, d, J=7.4Hz), 7.20-7.25 (1H, m), 7.42-7.44 (1H, m), 7.66 (1H, s), 8.02 (1H, dd, J=9.3, 1.8Hz), 8.18 (1H, dd, J=5.1, 0.9Hz), 8.34 (1H, dd, J=4.5, 1.8Hz)。

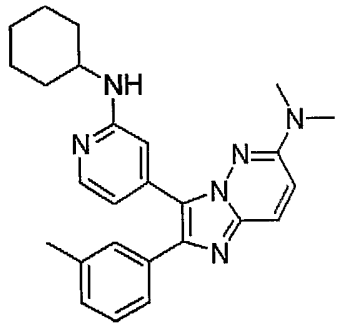
元素分析値：$C_{20}H_{19}N_5$として

計算値：C, 72.93; H, 5.81; N, 21.26。

実測値：C, 73.08; H, 5.72; N, 21.33。

（実施例７）

３－［２－（シクロヘキシルアミノ）ピリジン－４－イル］－N，N－ジメチル－２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６－アミン



実施例２で得られた４－［６－クロロ－２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］－N－シクロヘキシルピリジン－２－アミン（１００ｍｇ，０．２３９ｍｍｏｌ）を２．０Mジメチルアミン－テトラヒドロフラン溶液（２．０ｍL）中でマイクロウェーブ照射下、１５０℃で３．５時間撹拌した。反応液を室温まで放冷した後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝３：７～８：２）で精製し、酢酸エチルから再結晶することにより表題化合物（収量 ７８．８ｍｇ，収率７７％）を得た。

融点 １９１－１９２℃（酢酸エチル）

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：1.09-1.72 (8H, m), 1.91-1.94 (2H, m), 2.35 (3H, s), 3.10 (6H, s), 3.27-3.32 (1H, m), 4.45 (1H, d, J=7.4Hz), 6.65 (1H, s), 6.80 (1H, d, J=9.8Hz), 6.93 (1H, dd, J=5.4Hz, 1.4Hz), 7.09-7.11 (1H, m), 7.17-7.22 (1H, m), 7.37 (1H, d, J=7.2Hz), 7.54 (1H, s), 7.74 (1H, d, J=9.8Hz), 8.07 (1H, dd, J=5.4, 0.8Hz)。

元素分析値：$C_{26}H_{30}N_6$として

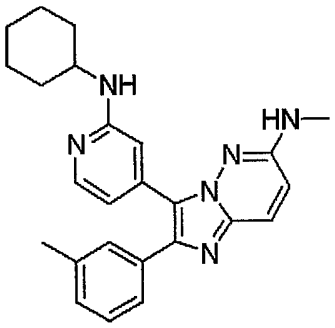
計算値：C, 73.21; H, 7.09; N, 19.70。

実測値：C, 73.05; H, 7.09; N, 19.69。

（実施例８）

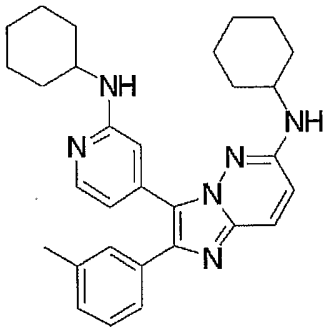
実施例７に準じ、２．０Ｍジメチルアミン－テトラヒドロフラン溶液の代わりに、３０％メチルアミン－エタノール溶液、シクロヘキシルアミンおよびベンジルアミンをそれぞれ用いて、下記の実施例化合物８－１～８－３を合成した。

実施例化合物８－１：３－［２－（シクロヘキシルアミノ）ピリジン－４－イル］－Ｎ－メチル－２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６－アミン



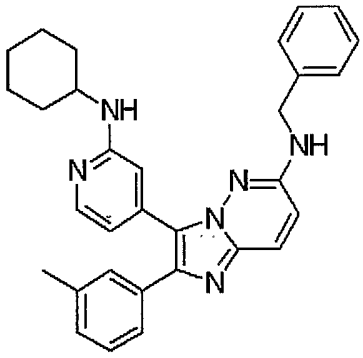
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：1.16-1.30 (5H, m), 1.61-1.75 (3H, m), 1.94 (2H, d, J=11.3Hz), 2.35 (3H, s), 2.96 (3H, d, J=5.1Hz), 3.24-3.38 (1H, m), 4.43 (1H, d, J=5.1Hz), 4.47 (1H, d, J=8.4Hz), 6.48 (1H, d, J=9.6Hz), 6.68 (1H, s), 6.93 (1H, dd, J=5.3, 0.9Hz), 7.11 (1H, d, J=7.5Hz), 7.20 (1H, t, J=7.5Hz), 7.37 (1H, d, J=7.5Hz), 7.55 (1H, s), 7.68 (1H, d, J=9.6Hz), 8.08 (1H, d, J=5.3Hz)。

実施例化合物８－２：Ｎ－シクロヘキシル－３－［２－（シクロヘキシルアミノ）ピリジン－４－イル］－２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６－アミン



^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：1.12-1.80 (16H, m), 1.90-1.95 (2H, m), 2.08-2.12 (2H, m), 2.35 (3H, s), 3.24-3.36 (1H, m), 3.57-3.71 (1H, m), 4.24 (1H, d, J=7.4Hz), 4.43 (1H, d, J=7.4Hz), 6.44 (1H, d, J=9.5Hz), 6.60 (1H, s), 6.94 (1H, dd, J=5.5, 1.2Hz), 7.11 (1H, m), 7.20 (1H, t, J=7.4Hz), 7.38 (1H, d, J=7.4Hz), 7.55 (1H, s), 7.67 (1H, d, J=9.5Hz), 8.08 (1H, d, J=5.5Hz)。

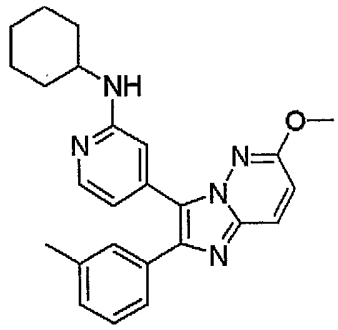
実施例化合物８－３：Ｎ－ベンジル－３－［２－（シクロヘキシルアミノ）ピリジン－４－イル］－２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６－アミン



^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：1.13-1.29 (5H, m), 1.52-1.73 (3H, m), 1.87-1.97 (2H, m), 2.34 (3H, s), 3.25-3.37 (1H, m), 4.34 (1H, d, J=8.0Hz), 4.52 (2H, d, J=5.5Hz), 4.74-4.80 (1H, m), 6.50 (1H, d, J=9.6Hz), 6.54 (1H, s), 6.75 (1H, dd, J=5.2, 1.4Hz), 7.09 (1H, d, J=8.0Hz), 7.16-7.21 (1H, m), 7.24-7.36 (6H, m), 7.52 (1H, s), 7.69 (1H, d, J=9.6Hz), 8.02 (1H, dd, J=5.2, 0.7Hz)。

（実施例９）

Ｎ－シクロヘキシル－４－［６－メトキシ－２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－アミン



実施例２で得られた４－［６－クロロ－２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］－Ｎ－シクロヘキシルピリジン－２－アミン（３００ｍｇ，０．７１８ｍｍｏｌ）のメタノール（６ｍＬ）溶液に２８％ナトリウムメトキシドーメタノール溶液（０．２０ｍＬ）を加えて１５時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去した後、残渣に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝３：７～８：２）で精製し、酢酸エチルから再結晶することにより表題化合物（収量１８４ｍｇ，収率６２％）を得た。

融点 １８８－１８９℃（酢酸エチル）

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：1.10-1.32 (5H, m), 1.57-1.75 (3H, m), 1.94 (2H, d, J=11.1Hz), 2.36 (3H, s), 3.24-3.36 (1H, m), 3.97 (3H, s), 4.50 (1H, d, J=8.1Hz), 6.61 (1H, s), 6.76 (1H, d, J=9.6Hz), 6.90 (1H, dd, J=5.3, 1.3Hz), 7.13-7.16 (1H, m), 7.22 (1H, t, J=7.5Hz), 7.38 (1H, d, J=7.5Hz), 7.56 (1H, s), 7.86 (1H, d, J=9.6Hz), 8.12 (1H, d, J=5.3Hz)。

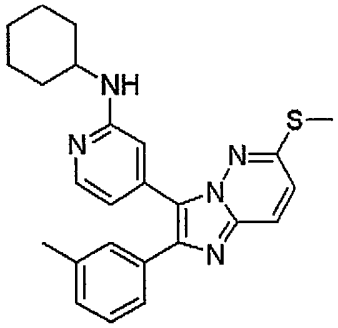
元素分析値：$C_{25}H_{27}N_5O$ として

計算値：C, 72.61;H, 6.58; N, 16.94。

実測値：C, 72.46;H, 6.53; N, 16.90。

（実施例１０）

Ｎ－シクロヘキシル－４－［２－（３－メチルフェニル）－６－（メチルチオ）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－アミン



実施例２で得られた４－［６－クロロ－２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］－Ｎ－シクロヘキシルピリジン－２－アミン（５００ｍｇ，１．２０ｍｍｏｌ）のエタノール（７ｍＬ）溶液に１５％ナトリウムメタンチオラート－エタノール溶液（３．０ｍＬ）を加えて２時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去した後、残渣に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝３：７～８：２）で精製し、酢酸エチルから再結晶することにより表題化合物（収量４１１ｍｇ，収率８６％）を得た。

融点 １５０－１５１℃（酢酸エチル）

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：1.09-1.33 (5H, m), 1.63-1.72 (3H, m), 1.92 (2H, d, J=10.7Hz), 2.36 (3H, s), 2.57 (3H, s), 3.25-3.37 (1H, m), 4.48 (1H, d, J=8.1Hz), 6.56 (1H, s), 6.89-6.97 (2H, m), 7.14 (1H, d, J=7.7Hz), 7.22 (1H, t, J=7.7Hz), 7.41 (1H, d, J=7.7Hz), 7.58 (1H, s), 7.78 (1H, d, J=9.2Hz), 8.13 (1H, d, J=5.3Hz)。

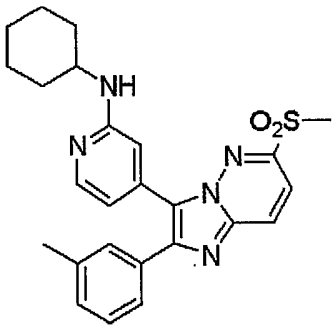
元素分析値：$C_{25}H_{27}N_5S$ として

計算値：C, 69.90; H, 6.34; N, 16.30。

実測値：C, 69.84; H, 6.31; N, 16.33。

（実施例１１）

Ｎ－シクロヘキシル－４－［２－（３－メチルフェニル）－６－（メチルスルホニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－アミン



実施例１０で得られたＮ－シクロヘキシル－４－［２－（３－メチルフェニル）－６－（メチルチオ）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－アミン（３００ｍｇ，６９８ｍｍｏｌ）のメタノール（１０ｍＬ）溶液にオキソン（登録商標）（１．００ｇ，１．６３ｍｍｏｌ）の水（１０ｍＬ）溶液を加えて室温で３時間撹拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝３：７～８：２）で精製し、酢酸エチルから再結晶することにより表題化合物（収量　１３４ｍｇ，収率　４２％）を得た。

融点　１９６－１９７℃（酢酸エチル）

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：1.12-1.36 (5H, m), 1.63-1.74 (3H, m), 1.94-1.98 (2H, m), 2.38 (3H, s), 3.30 (3H, s), 3.34-3.38 (1H, m), 4.59 (1H, d, J=8.1Hz), 6.57 (1H, s), 6.79 (1H, dd, J=5.2, 1.4Hz), 7.19-7.21 (1H, m), 7.26 (1H, t, J=7.7Hz), 7.45 (1H, d, J=7.7Hz), 7.62 (1H, s), 7.74 (1H, d, J=9.3Hz), 8.16 (1H, dd, J=5.2, 0.6Hz), 8.22 (1H, d, J=9.3Hz)。

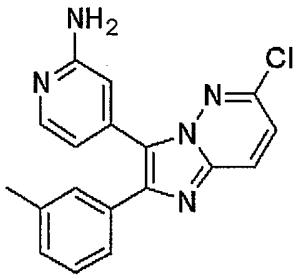
元素分析値：$C_{25}H_{27}N_5O_2S$ として

計算値：C, 65.05; H, 5.90; N, 15.17。

実測値：C, 65.18; H, 5.96; N, 15.34。

（実施例１２）

４－［６－クロロ－２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－アミン



ＷＯ０１／７４８１１記載の方法により得られた２－（２－アミノピリジン－４－イル）－２－ブロモ－１－（３－メチルフェニル）エタノン臭化水素酸塩（２０．０ｇ，５１．８ｍｍｏｌ）と３－アミノ－６－クロロピリダジン（６．７１ｇ，５１．８ｍｍｏｌ）をエタノール（２００ｍＬ）中で１４時間加熱還流した。室温まで放冷した後、減圧下溶媒を留去した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、析出した固体をろ取し、水洗後乾燥した。得られた粉末をテトラヒドロフランに溶かしてろ過後、減圧下溶媒を留去した。得られた粗結晶を酢酸エチルから再結晶することにより表題化合物（収量　１０．５ｇ，収率　６０％）を得た。

融点　２４７－２４８℃（酢酸エチル）

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：2.36 (3H, s), 4.51 (2H, brs), 6.80 (1H, dd, J=1.4, 0.8Hz), 6.83 (1H, ddd, J=5.2, 1.4, 0.8Hz), 7.11 (1H, d, J=9.3Hz), 7.14-7.24 (2H, m), 7.36 (1H, d, J=7.4Hz), 7.58 (1H, s), 7.94 (1H, d, J=9.3Hz), 8.14 (1H, d, J=5.2Hz)。

元素分析値：$C_{18}H_{14}ClN_5 \cdot 0.75H_2O$ として

計算値：C, 61.89; H, 4.47; N, 20.05。

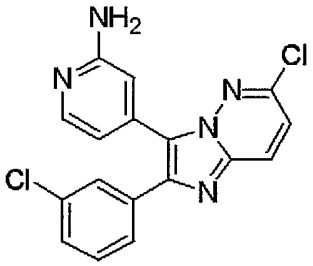
実測値：C, 61.75; H, 4.39; N, 20.34。

（実施例１３）

実施例１２に準じ、２－（２－アミノピリジン－４－イル）－２－ブロモ－１－（３－メチルフェニル）エタノン臭化水素酸塩の代わりに、ＷＯ０１／７４８１１記載の方法により得られた２－（２－アミノピリジン－４－イル）－２－ブ

ロモー１－（３－クロロフェニル）エタノン臭化水素酸塩、２－（２－アミノピリジン－４－イル）－２－ブロモ－１－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）エタノン臭化水素酸塩、２－（２－アミノピリジン－４－イル）－２－ブロモ－１－（４－クロロフェニル）エタノン臭化水素酸塩および２－（２－アミノピリジン－４－イル）－２－ブロモ－１－（４－フルオロフェニル）エタノン臭化水素酸塩をそれぞれ用いて、下記の実施例化合物１３－１～１３－４を合成した。

実施例化合物１３－１：４－［６－クロロ－２－（３－クロロフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－アミン



融点 ２６８－２６９℃（テトラヒドロフラン）

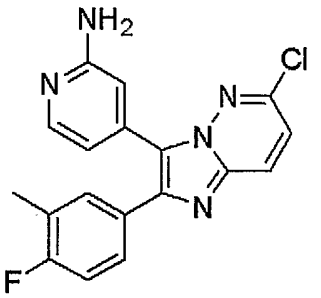
^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ：6.19 (2H, brs), 6.57 (1H, dd, J=5.2, 1.4Hz), 6.60 (1H, dd, J=1.4, 0.8Hz), 7.40-7.44 (2H, m), 7.47 (1H, d, J=9.3Hz), 7.52-7.59 (1H, m), 7.68-7.72 (1H, m), 8.06 (1H, dd, J=5.2, 0.8Hz), 8.31 (1H, d, J=9.3Hz)。

元素分析値：$C_{17}H_{11}Cl_2N_5$として

計算値：C, 57.32; H, 3.11; N, 19.66。

実測値：C, 57.13; H, 3.08; N, 19.46。

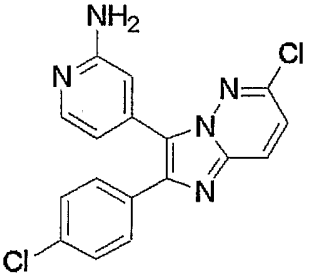
実施例化合物１３－２：４－［６－クロロ－２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－アミン



得られた粗結晶をそのまま精製することなく、実施例１６の反応に用いた。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ：2.24 (3H, d, J=1.5Hz), 6.21 (2H, brs), 6.58 (1H, dd, J=5.3, 1.3Hz), 6.63 (1H, s), 7.12-7.20 (1H, m), 7.34-7.42 (1H, m), 7.46 (1H, d, J=9.5Hz), 7.67 (1H, dd, J=7.5, 1.5Hz), 8.04 (1H, dd, J=5.3, 0.4Hz), 8.29 (1H, d, J=9.5Hz)。

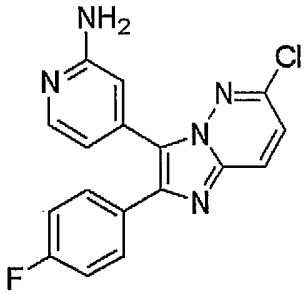
実施例化合物１３－３：４－［６－クロロ－２－（４－クロロフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－アミン



得られた粗結晶をそのまま精製することなく、実施例１６の反応に用いた。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ：6.17 (2H, brs), 6.67 (1H, dd, J=5.4, 1.2Hz), 6.59 (1H, s), 7.46 (1H, d, J=9.5Hz), 7.47 (2H, d, J=8.7Hz), 7.65 (2H, d, J=8.7Hz), 8.04 (1H, d, J=5.4Hz), 8.29 (1H, d, J=9.5Hz)。

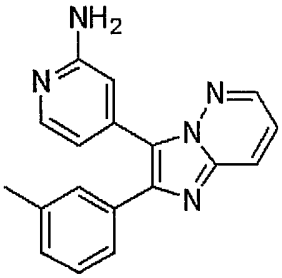
実施例化合物１３－４：４－［６－クロロ－２－（４－フルオロフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－アミン



得られた粗結晶をそのまま精製することなく、実施例１６の反応に用いた。

（実施例１４）

４－［２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－アミン



実施例１２で得られた４－［６－クロロ－２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－アミン（５．００ｇ，１４．９ｍｍｏｌ）および１０％パラジウムカーボン粉末（５０％含水品）（１．００ｇ）を酢酸溶媒（５０ｍＬ）中、水素圧０．５ＭＰａの水素雰囲気下、５０℃で３時間撹拌した。反応液を室温まで放冷した後、ろ過し、減圧下溶媒を留去した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて析出した粗結晶をろ取した。粗結晶を水洗いし、乾燥した。得られた粗結晶をエタノールから再結晶することにより表題化合物（収量 ２．４３ｇ，収率 ５４％）を得た。

融点 １８８－１８９℃（エタノール）

MS (ESI+): 302 (M+H)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.37 (3H, s), 4.50 (2H, brs), 6.83 (1H, dd, J=1.4, 0.8Hz), 6.87 (1H, dd, J=5.2, 1.4Hz), 7.10 (1H, dd, J=9.3, 4.4Hz), 7.13-7.19 (1H, m), 7.22 (1H, t, J=7.1Hz), 7.37-7.42 (1H, m), 7.60-7.63 (1H, m), 8.0

1 (1H, dd, J=9.3, 1.6Hz), 8.14 (1H, dd, J=5.2, 0.8Hz), 8.33 (1H, dd, J=4.4, 1.6Hz)。

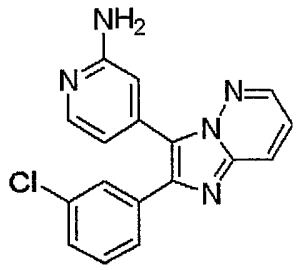
元素分析値：$C_{18}H_{15}N_5 \cdot 0.5H_2O$ として

計算値：C, 69.66; H, 5.20; N, 22.57。

実測値：C, 69.72; H, 5.18; N, 22.40。

（実施例１５）

４－［２－（３－クロロフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－アミン



実施例１３－１で得られた４－［６－クロロ－２－（３－クロロフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－アミン（５．６２ｇ，１５．８ｍｍｏｌ）、１０％パラジウムカーボン粉末（５０％含水品）（０．５６ｇ）およびトリエチルアミン（４．４ｍＬ，３１．６ｍｍｏｌ）をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２００ｍＬ）中、水素雰囲気下、室温で１時間撹拌後、ろ過し、減圧下溶媒を留去した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて析出した粗結晶をろ取した。粗結晶を水洗いし、乾燥して表題化合物（収量 ４．８３ｇ，収率 ９５％）を得た。粗結晶をさらに精製することなくそのまま実施例２１および２８の反応に用いた。

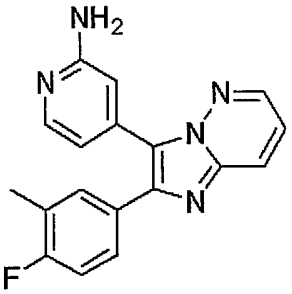
MS (ESI+): 322 (M+H)。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 6.13 (2H, brs), 6.59 (1H, dd, J=5.3, 1.3Hz), 6.65 (1H, s), 7.35 (1H, dd, J=9.2, 4.3Hz), 7.39-7.45 (2H, m), 7.56-7.62 (1H, m), 7.71-7.76 (1H, m), 8.04 (1H, dd, J=5.3, 0.6Hz), 8.23 (1H, dd, J=9.2, 1.7Hz), 8.55 (1H, dd, J=4.3, 1.7Hz)。

（実施例１６）

実施例１５に準じ、４－［６－クロロ－２－（３－クロロフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－アミンの代わりに、４－［６－クロロ－２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－アミン（実施例化合物１３－２）、４－［６－クロロ－２－（４－クロロフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－アミン（実施例化合物１３－３）および４－［６－クロロ－２－（４－フルオロフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－アミン（実施例化合物１３－４）をそれぞれ用いて、下記の実施例化合物１６－１～１６－３を合成した。

実施例化合物１６－１：４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－アミン



実施例１３－２で得られた４－［６－クロロ－２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－アミン（８．０ｇ，２３ｍｍｏｌ）、１０％パラジウムカーボン粉末（５０％含水品）（０．８０ｇ）およびトリエチルアミン（６．３ｍＬ，４５ｍｍｏｌ）をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３２０ｍＬ）中、水素雰囲気下、室温で２時間撹拌後、ろ過し、減圧下溶媒を留去した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて生じた混合液を酢酸エチル／テトラヒドロフランで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して表題化合物（収量 ７．２ｇ，収率 １００％）を得た。

融点 １７９－１８０℃（エタノール）

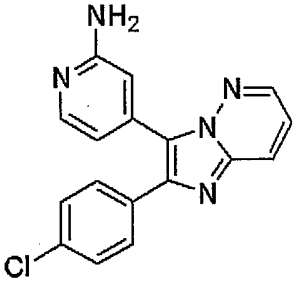
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：2.29 (3H, d, J=1.9Hz), 4.52 (2H, brs), 6.82 (1H, dd, J=1.6, 0.6Hz), 6.85 (1H, dd, J=5.4, 1.6Hz), 6.96 (1H, dd, J=9.3, 8.5Hz), 7.11 (1H, dd, J=9.2, 4.4Hz), 7.35-7.41 (1H, m), 7.63 (1H, dd, J=8.0, 2.1Hz), 8.00 (1H, dd, J=9.2, 1.7Hz), 8.15 (1H, dd, J=5.4, 0.6Hz), 8.34 (1H, dd, J=4.4, 1.7Hz)。

元素分析値：$C_{18}H_{14}FN_5$として

計算値：C, 67.70; H, 4.42; N, 21.93。

実測値：C, 67.67; H, 4.43; N, 21.85。

実施例化合物１６－２：４－［２－（４－クロロフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－アミン



融点 ２５２－２５３℃（酢酸エチル）

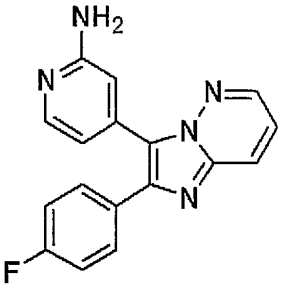
^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ：6.10 (2H, brs), 6.57 (1H, dd, J=5.2, 1.7Hz), 6.63 (1H, s), 7.32 (1H, dd, J=9.1, 4.4Hz), 7.46 (2H, d, J=8.8Hz), 7.67 (2H, d, J=8.8Hz), 8.01 (1H, d, J=5.2Hz), 8.21 (1H, dd, J=9.1, 1.7Hz), 8.53 (1H, dd, J=4.4, 1.7Hz)。

元素分析値：$C_{17}H_{12}ClN_5 \cdot 0.5H_2O$として

計算値：C, 61.73; H, 3.96; N, 21.17。

実測値：C, 62.16; H, 4.20; N, 21.41。

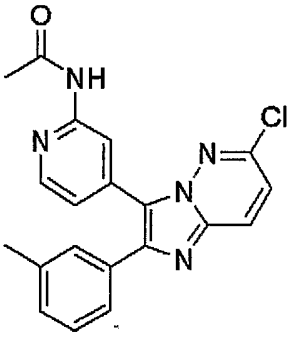
実施例化合物１６－３：４－［２－（４－フルオロフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－アミン



^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：6.10 (2H, brs), 6.58 (1H, dd, J=5.3, 1.5Hz), 6.65 (1H, s), 7.21-7.29 (2H, m), 7.33 (1H, dd, J=9.2, 4.4Hz), 7.66-7.76 (2H, m), 8.02 (1H, d, J=5.3Hz), 8.21 (1H, dd, J=9.2, 1.5Hz), 8.54 (1H, dd, J=4.4, 1.5Hz)。

（実施例１７）

Ｎ－｛４－［６－クロロ－２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝アセトアミド



実施例１２で得られた４－［６－クロロ－２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－アミン（１５０ｍｇ，０．４４７ｍｍｏｌ）のジクロロメタン－Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１：１）混合溶媒（１０ｍＬ）溶液にトリエチルアミン（７４．７μＬ，０．６４４ｍｍｏｌ）とアセチルクロリド（３８．１μＬ，０．５３６ｍｍｏｌ）とを加えて室温で２０分間撹拌した。トリエチルアミン（７４．７μＬ，０．６４４ｍｍｏｌ）とアセチルクロリド（３８．１μＬ，０．５３６ｍｍｏｌ）を追加して室温でさらに２０分間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてジクロロメタンで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をアンモニアーエタノール溶

液（２．０M，５mL）に溶解させ、室温で５分間撹拌した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝１：３～３：２）で精製し、酢酸エチルーヘキサンから再結晶することにより表題化合物（収量 ５２．０mg，収率 ３１%）を得た。

融点 ２２８－２２９℃（酢酸エチルーヘキサン）

MS (ESI+): 378 (M+H)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.22 (3H, s), 2.35 (3H, s), 7.09-7.27 (4H, m), 7.34 (1H, d, J=7.4Hz), 7.57 (1H, s), 7.98 (1H, d, J=9.3Hz), 8.17 (1H, s), 8.31 (1H, d, J=5.2Hz), 8.58 (1H, s)。

元素分析値：$C_{20}H_{16}ClN_5O$ として

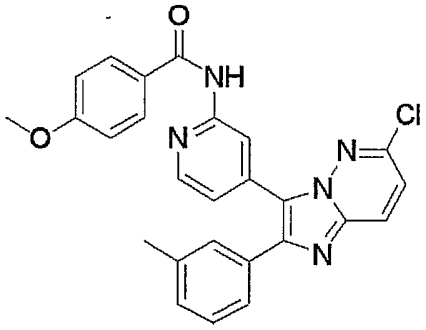
計算値：C, 63.58; H, 4.27; N, 18.54。

実測値：C, 63.48; H, 4.14; N, 18.48。

（実施例１８）

Ｎ－｛４－［６－クロロ－２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝－４－メトキシベンズアミド

実施例１７に準じ、アセチルクロリドの代わりに、４－メトキシベンゾイルクロリドを用いて合成した。



融点 ２０４－２０５℃（酢酸エチル）

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.36 (3H, s), 3.88 (3H, s), 6.96-7.02 (2H, m), 7.12-7.19 (3H, m), 7.22 (1H, t, J=7.4Hz), 7.37 (1H, d, J=7.4Hz), 7.60 (1H, s), 7.89-7.92 (2H, m), 7.98 (1H, d, J=9.4Hz), 8.35(1H, dd, J=5.3, 0.8Hz), 8.58 (1H, s), 8.76 (1H, dd, J=1.4, 0.8Hz)。

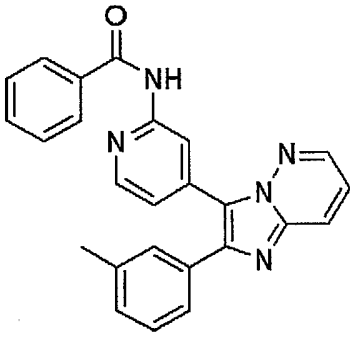
元素分析値：$C_{26}H_{20}ClN_5O_2$として

計算値：C, 66.45; H, 4.29; N, 14.90。

実測値：C, 66.36; H, 4.28; N, 14.86。

（実施例１９）

Ｎ－｛４－［２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝ベンズアミド



実施例１４で得られた４－［２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－アミン（１５０ｍｇ，０．４９８ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（８ｍＬ）溶液にトリエチルアミン（２０８μＬ，１．４９ｍｍｏｌ）とベンゾイルクロリド（１７３μＬ，１．４９ｍｍｏｌ）とを加えて室温で３０分撹拌後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。生じた混合液にアンモニアーエタノール溶液（２．０Ｍ，１０ｍＬ）を加えて、室温で３０分間撹拌した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝３：７～８：２）で精製し、酢酸エチルから再結晶することにより表題化合物（収量 １４５ｍｇ，収率 ７２％）を得た。

融点 １７８－１８０℃（酢酸エチル）

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：2.37 (3H, s), 7.12-7.19 (3H, m), 7.23 (1H, t, J=7.5Hz), 7.40 (1H, d, J=7.5Hz), 7.47-7.60 (3H, m), 7.63 (1H, s), 7.93-7.96 (2H, m), 8.05 (1H, dd, J=9.1, 1.6Hz), 8.26 (1H, dd, J=5.3, 0.8Hz), 8.41 (1H, dd, J=4.4, 1.6Hz), 8.88 (1H, s), 8.92 (1H, d, J=0.8Hz)。

元素分析値：$C_{25}H_{19}N_5O$として

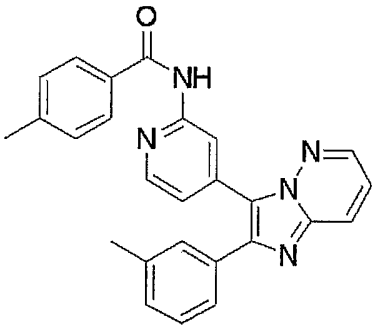
計算値：C, 74.06; H, 4.72; N, 17.27。

実測値：C, 73.81; H, 4.71; N, 17.24。

（実施例２０）

実施例１９に準じ、ベンゾイルクロリドの代わりに、４－メチルベンゾイルクロリド、４－メトキシベンゾイルクロリド、４－クロロベンゾイルクロリド、３－フルオロベンゾイルクロリド、２－フルオロベンゾイルクロリド、２－アセトキシプロピオニルクロリド（テトラヘドロン　アシンメトリー　１０巻、２９９７－３００２頁、１９９９年記載の方法により合成した）、アセチルクロリド、フェニルアセチルクロリド、プロピオニルクロリド、シクロプロパンカルボニルクロリド、４－フルオロベンゾイルクロリド、４－メトキシフェニルアセチルクロリド、４－ｔｅｒｔ－ブチルベンゾイルクロリド、３，４－ジクロロベンゾイルクロリド、塩化ブチリル、ピバロイルクロリド、イソブチリルクロリドおよび３，３－ジメチルブチリルクロリドを用いて、下記の実施例化合物２０－１～２０－１８を合成した。

実施例化合物２０－１：４－メチル－Ｎ－｛４－［２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝ベンズアミド



実施例１４で得られた４－［２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－アミン（１．０ｇ，３．３ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（２０ｍＬ）溶液にトリエチルアミン（５００ｍｇ，

４．９ｍｍｏｌ）と４－メチルベンゾイルクロリド（７７０ｍｇ，５．０ｍｍｏｌ）とを加えて室温で１時間撹拌後、反応液に５％炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。生じた混合液を酢酸エチルで抽出した。抽出液にアンモニアーエタノール溶液（２．０Ｍ，２０ｍＬ）を加えて、室温で一晩撹拌した後、混合液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝２：８～７：３）で精製し、酢酸エチルーテトラヒドロフランから再結晶することにより表題化合物（収量 ７４０ｍｇ，収率 ５３％）を得た。

融点 １９４－１９６℃（酢酸エチルーテトラヒドロフラン）

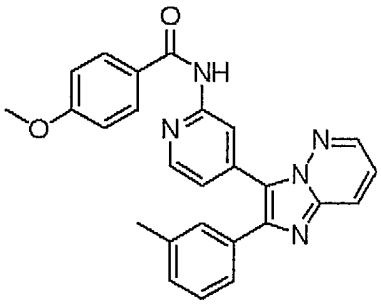
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：2.37 (3H, s), 2.44 (3H, s), 7.12-7.27 (4H, m), 7.31 (2H, d, J=7.9Hz), 7.40 (1H, d, J=7.4Hz), 7.62 (1H, s), 7.84 (2H, m), 8.05 (1H, dd, J=9.2, 1.7Hz), 8.32 (1H, dd, J=5.1, 0.8Hz), 8.41 (1H, dd, J=4.3, 1.7Hz), 8.65 (1H, s), 8.91 (1H, dd, J=1.5, 0.8Hz)。

元素分析値：$C_{26}H_{21}N_5O$として

計算値：C, 74.44; H, 5.05; N, 16.70。

実測値：C, 74.39; H, 5.06; N, 16.75。

実施例化合物２０－２：４－メトキシーＮ－｛４－［２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝ベンズアミド



融点 １７７－１７８℃（酢酸エチル）

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：2.37 (3H, s), 3.88 (3H, s), 6.99 (2H, d, J=8.9Hz), 7.11-7.27 (4H, m), 7.40 (1H, d, J=7.5Hz), 7.62 (1H, s), 7.92 (2H, d, J=8.9H

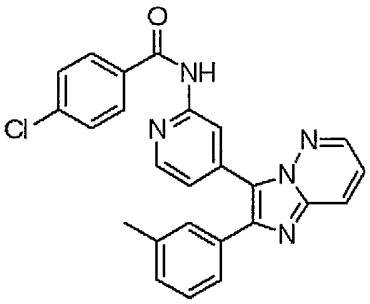
z), 8.04 (1H, dd, J=9.1, 1.6Hz), 8.30 (1H, d, J=5.1Hz), 8.40 (1H, dd, J=4.4, 1.6Hz), 8.68 (1H, s), 8.90 (1H, s)。

元素分析値：$C_{26}H_{21}N_5O_2$として

計算値：C, 71.71; H, 4.86; N, 16.08。

実測値：C, 71.68; H, 4.85; N, 16.11。

実施例化合物２０－３：４－クロロ－N－｛４－［２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝ベンズアミド



融点 ２１１－２１２℃（酢酸エチル）

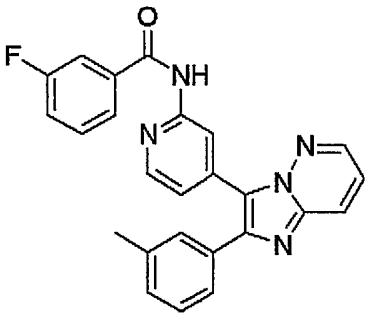
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：2.37 (3H, s), 7.13-7.27 (4H, m), 7.39 (1H, d, J=7.4Hz), 7.46-7.52 (2H, m), 7.62 (1H, s), 7.85-7.91 (2H, m), 8.05 (1H, dd, J=9.2, 1.7Hz), 8.32 (1H, dd, J=5.3, 0.8Hz), 8.41 (1H, dd, J=4.3, 1.7Hz), 8.64 (1H, s), 8.88 (1H, dd, J=1.3, 0.8Hz)。

元素分析値：$C_{25}H_{18}ClN_5O$として

計算値：C, 68.26; H, 4.12; N, 15.92。

実測値：C, 68.20; H, 4.14; N, 15.96。

実施例化合物２０－４：３－フルオロ－N－｛４－［２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝ベンズアミド



融点 ２０４－２０５℃（酢酸エチル）

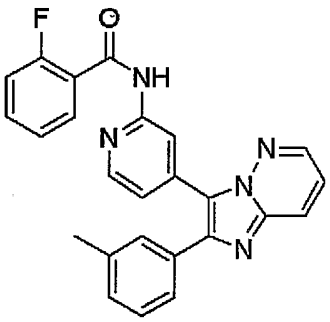
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：2.37 (3H, s), 7.13-7.21 (3H, m), 7.24-7.31 (2H, m), 7.39 (1H, d, J=7.4Hz), 7.45-7.52 (1H, m), 7.61-7.72 (3H, m), 8.05 (1H, dd, J=9.1, 1.6Hz), 8.31 (1H, d, J=5.3Hz), 8.41 (1H, dd, J=4.4, 1.6Hz), 8.73 (1H, s), 8.89 (1H, s)。

元素分析値：$C_{25}H_{18}FN_5O$ として

計算値：C, 70.91; H, 4.28; N, 16.54。

実測値：C, 70.80; H, 4.45; N, 16.14。

実施例化合物２０－５：２－フルオロ－Ｎ－｛４－［２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝ベンズアミド



融点 １８０－１８１℃（酢酸エチル）

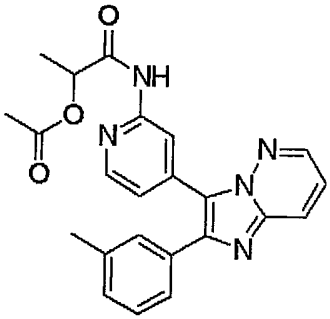
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：2.37 (3H, s), 7.12-7.26 (5H, m), 7.29-7.35 (1H, m), 7.40 (1H, d, J=7.4Hz), 7.52-7.59 (1H, m), 7.63 (1H, s), 8.05 (1H, dd, J=9.2, 1.7Hz), 8.15 (1H, m), 8.36 (1H, dd, J=5.3, 0.8Hz), 8.41 (1H, dd, J=4.4, 1.7Hz), 8.90 (1H, s), 9.17 (1H, d, J=14.0Hz)。

元素分析値：$C_{25}H_{18}FN_5O$ として

計算値：C, 70.91; H, 4.28; N, 16.54。

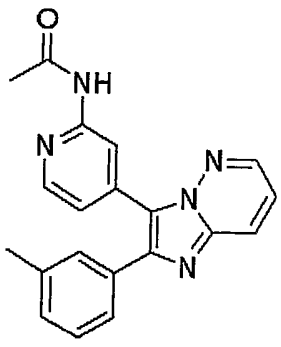
実測値：C, 70.87; H, 4.32; N, 16.45。

実施例化合物２０－６：１－メチル－２－（｛４－［２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝アミノ）－２－オキソエチル　アセタート



^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：1.58 (3H, d, J=6.9Hz), 2.23 (3H, s), 2.36 (3H, s), 5.37 (1H, q, J=6.9Hz), 7.12-7.27 (4H, m), 7.36 (1H, d, J=7.4Hz), 7.59 (1H, s), 8.04 (1H, dd, J=9.2, 1.7Hz), 8.31 (1H, d, J=5.3Hz), 8.39 (1H, dd, J=4.3, 1.7Hz), 8.56 (1H, s), 8.74 (1H, s)。

実施例化合物２０－７：Ｎ－｛４－［２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝アセトアミド



融点　２２７－２２８℃（酢酸エチル－ヘキサン）

MS (ESI+)：344 (M+H)。

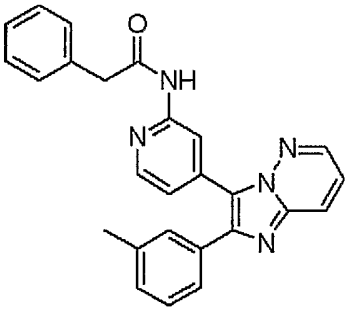
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.22 (3H, s), 2.36 (3H, s), 7.01-7.24 (4H, m), 7.37 (1H, d, J=7.0Hz), 7.60 (1H, s), 8.03 (1H, dd, J=9.2, 1.5Hz), 8.22-8.32 (2H, m), 8.37 (1H, dd, J=4.4, 1.5Hz), 8.67 (1H, s)。

元素分析値：$C_{20}H_{17}N_5O$ として

計算値：C, 69.96; H, 4.99; N, 20.40。

実測値：C, 69.72; H, 4.81; N, 20.22。

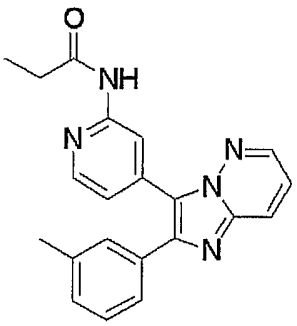
実施例化合物２０－８：Ｎ－｛４－［２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝－２－フェニルアセトアミド



MS (ESI+): 420 (M+H)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.35 (3H, s), 3.78 (2H, s), 7.06-7.23 (4H, m), 7.30-7.46 (6H, m), 7.58 (1H, s), 7.91 (1H, s), 8.03 (1H, dd, J=9.1, 1.6Hz), 8.22 (1H, dd, J=5.3, 0.8Hz), 8.38 (1H, dd, J=4.5, 1.6Hz), 8.72 (1H, s)。

実施例化合物２０－９：Ｎ－｛４－［２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝プロパンアミド



融点 １３８－１３９℃（酢酸エチル－ヘキサン）

MS (ESI+): 358 (M+H)。

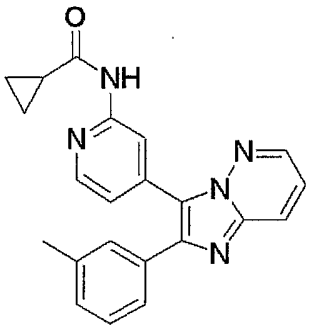
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.18-1.34 (3H, m), 2.36 (3H, s), 2.46 (2H, q, J=7.6Hz), 7.07-7.24 (4H, m), 7.37 (1H, d, J=7.5Hz), 7.60 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.03 (1H, dd, J=9.1, 1.6Hz), 8.27 (1H, dd, J=5.3, 0.8Hz), 8.39 (1H, dd, J=4.4, 1.6Hz), 8.72 (1H, s)。

元素分析値：$C_{21}H_{19}N_5O$ として

計算値：C, 70.57; H, 5.36; N, 19.59。

実測値：C, 70.27; H, 5.53; N, 19.69。

実施例化合物２０－１０：Ｎ－｛４－［２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝シクロプロパンカルボキサミド



実施例１４で得られた４－［２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－アミン（５５ｇ，０．１８ｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（１０００ｍＬ）溶液にシクロプロパンカルボニルクロリド（３０ｇ，０．２８ｍｏｌ）を加えて室温で３０分間撹拌後、トリエチルアミン（３９ｍＬ，０．２８ｍｏｌ）を加えて室温で２時間撹拌した。反応液に飽和食塩水を加えて生じた混合液を酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣にテトラヒドロフラン（１００ｍＬ）とアンモニアーエタノール溶液（２．０Ｍ，１００ｍＬ）とを加えて、室温で１４時間撹拌した。混合液を濾過にして生じた沈澱を集めてエタノールから再結晶することにより表題化合物（収量　４８ｇ，収率　５８％）を得た。

融点　２０３－２０４℃（エタノール）

MS (ESI+): 370 (M+H)。

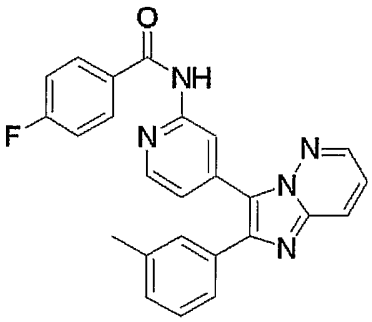
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.82-0.96 (2H, m), 1.05-1.16 (2H, m), 1.48-1.63 (1H, m), 2.36 (3H, s), 7.05-7.25 (4H, m), 7.36 (1H, d, J=7.3Hz), 7.59 (1H, s), 8.02 (1H, dd, J=9.2, 1.7Hz), 8.22-8.32 (1H, m), 8.32-8.44 (2H, m), 8.70 (1H, s)。

元素分析値：$C_{22}H_{19}N_5O$として

計算値：C, 71.53; H, 5.18; N, 18.96。

実測値：C, 71.30; H, 5.29; N, 19.06。

実施例化合物２０－１１：４－フルオロ－Ｎ－｛４－［２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝ベンズアミド



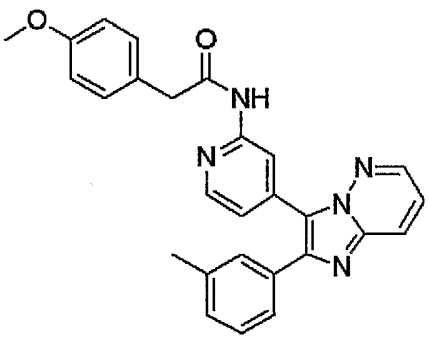
実施例１４で得られた４－［２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－アミン（３００ｍｇ，１．０ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（１００ｍＬ）溶液に４－フルオロベンゾイルクロリド（３２０ｍｇ，２．０ｍｏｌ）を加えて室温で５分間撹拌後、トリエチルアミン（０．２８ｍＬ，２．０ｍｍｏｌ）を加えて室温で２時間撹拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて生じた混合液を酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣にテトラヒドロフラン（３ｍＬ）とアンモニアーエタノール溶液（２．０Ｍ，３ｍＬ）とを加えて室温で１４時間撹拌後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝５：５～酢酸エチル）で精製し、

エタノールから再結晶することにより表題化合物（収量 ２２０ｍｇ，収率 ５２％）を得た。

MS (ESI+): 424 (M+H)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.37 (3H, s), 7.10-7.25 (6H, m), 7.39 (1H, d, J=7.5Hz), 7.62 (1H, s), 7.89-8.00 (2H, m), 8.05 (1H, dd, J=9.2, 1.6Hz), 8.27-8.35 (1H, m), 8.41(1H, dd, J=4.4, 1.6Hz), 8.65 (1H, s), 8.88 (1H, s)。

実施例化合物２０－１２：２－（４－メトキシフェニル）－Ｎ－｛４－［２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝アセトアミド



融点 ２１３－２１４℃（酢酸エチル－ヘキサン）

MS (ESI+): 450 (M+H)。

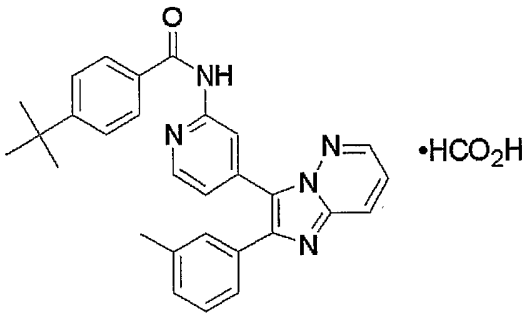
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.35 (3H, s), 3.72 (2H, s), 3.83 (3H, s), 6.86-6.99 (2H, m), 7.05-7.45 (7H, m), 7.58 (1H, s), 7.92 (1H, s), 8.03 (1H, dd, J=9.2, 1.7 Hz), 8.22 (1H, d, J=5.3 Hz), 8.38 (1H, dd, J=4.5, 1.7 Hz), 8.72 (1H, s)。

元素分析値：$C_{27}H_{23}N_5O_2$として

計算値：C, 72.14; H, 5.16; N, 15.58。

実測値：C, 71.93; H, 5.26; N, 15.22。

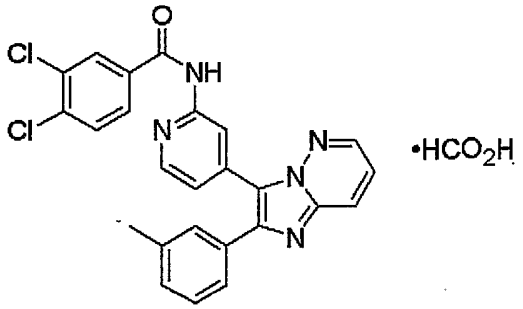
実施例化合物２０－１３：４－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－｛４－［２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝ベンズアミド　ギ酸塩



MS (ESI+): 462 (M+H)。

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 1.36 (9H, s), 2.33 (3H, s), 7.19-7.29 (3H, m), 7.33-7.39(2H, m), 7.50 (1H, s), 7.56 (2H, d, J=8.5Hz), 7.89 (2H, d, J=8.5Hz), 8.07-8.12 (1H, m), 8.33-8.38 (1H, m), 8.50-8.53 (1H, m), 8.63 (1H, s), hidden (3H)。

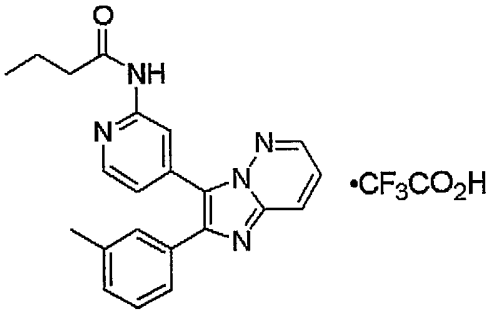
実施例化合物２０－１４：３，４－ジクロロ－Ｎ－｛４－［２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝ベンズアミド　ギ酸塩



MS (ESI+): 474 (M+H)。

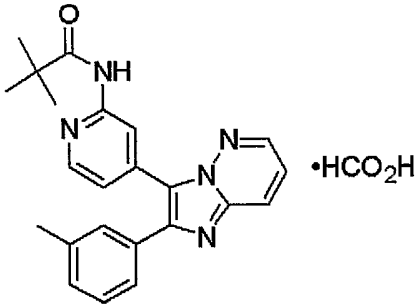
^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 2.31 (3H, s), 7.16-7.21 (1H, m), 7.26 (1H, t, 7.6Hz), 7.31 (1H, dd, J=5.1, 1.5Hz), 7.36-7.40 (2H, m), 7.60 (1H, s), 7.79 (1H, d, J=8.5Hz), 7.96-7.99 (1H, m), 8.23-8.30 (2H, m), 8.49-8.53 (2H, m), 8.58 (1H, dd, J=4.5, 1.5Hz), 11.20 (1H, s), hidden (2H)。

実施例化合物２０－１５：Ｎ－｛４－［２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝ブタンアミド　トリフルオロ酢酸塩



MS (ESI+): 372 (M+H)。

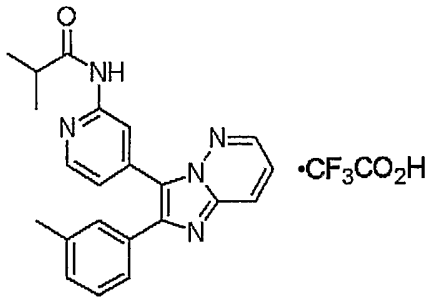
実施例化合物２０－１６：２，２－ジメチル－Ｎ－｛４－［２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝プロパンアミド　ギ酸塩



MS (ESI+): 386 (M+H)。

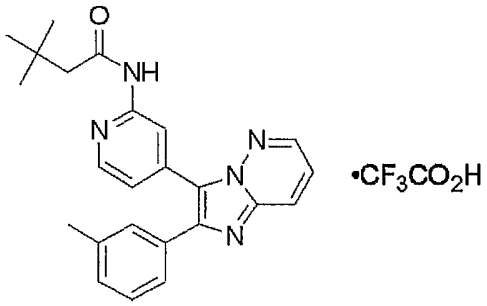
^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.23 (9H, s), 2.30 (3H, s), 7.15-7.20 (2H, m), 7.25 (1H, t, J=7.5Hz), 7.32-7.39 (2H, m), 7.58 (1H, s), 8.24 (1H, dd, J=9.2, 1.5Hz), 8.38-8.40 (1H, m), 8.42 (1H, dd, J=5.2, 0.7Hz), 8.56 (1H, dd, J=4.4, 1.5Hz), 9.96 (1H, s), hidden (2H)。

実施例化合物２０－１７：２－メチル－Ｎ－｛４－［２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝プロパンアミド　トリフルオロ酢酸塩



MS (ESI+): 372 (M+H)。

実施例化合物２０－１８：３，３－ジメチル－Ｎ－｛４－［２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝ブタンアミド　トリフルオロ酢酸塩



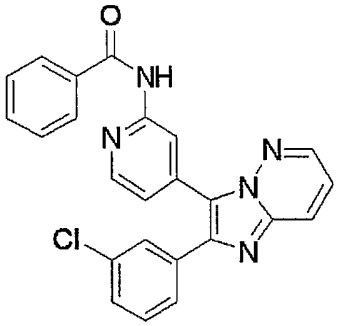
MS (ESI+): 400 (M+H)。

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 1.06 (9H, s), 2.29 (2H, s), 2.33 (3H, s), 7.17-7.41 (5H, m), 7.46 (1H, s), 8.09 (1H, dd, J=9.2, 1.5Hz), 8.32 (1H, d, J=5.3Hz), 8.40 (1H, s), 8.52 (1H, dd, J=4.4, 1.5Hz), hidden (2H)。

（実施例２１）

実施例２０に準じ、４－［２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－アミンの代わりに、４－［２－（３－クロロフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－アミン（実施例化合物１５）、４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－アミン（実施例化合物１６－１）、４－［２－（４－クロロフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－アミン（実施例化合物１６－２）および４－［２－（４－フルオロフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－アミン（実施例化合物１６－３）をそれぞれ用いて、下記の実施例化合物２１－１～２１－４０を合成した。

実施例化合物２１－１：Ｎ－｛４－［２－（３－クロロフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝ベンズアミド



融点 ２１３－２１４℃（エタノール）

MS (ESI+)：426 (M+H)。

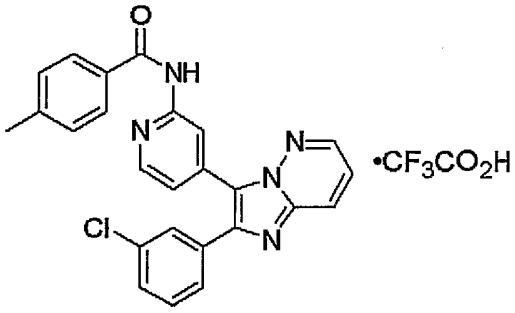
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：7.13-7.20 (2H, m), 7.24-7.36 (2H, m), 7.47-7.62 (4H, m), 7.78 (1H, dd, J=1.9, 1.7Hz), 7.90-7.96 (2H, m), 8.04 (1H, dd, J=9.1, 1.7Hz), 8.35 (1H, dd, J=5.2, 0.6Hz), 8.41 (1H, dd, J=4.4, 1.7Hz), 8.71 (1H, brs), 8.85 (1H, dd, J=1.4, 0.8Hz)。

元素分析値：$C_{24}H_{16}ClN_5O \cdot 0.2H_2O$ として

計算値：C, 67.12; H, 3.85; N, 16.31。

実測値：C, 67.38; H, 3.80; N, 16.19。

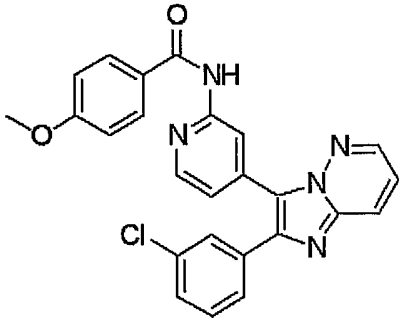
実施例化合物２１－２：Ｎ－｛４－［２－（３－クロロフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝－４－メチルベンズアミド　トリフルオロ酢酸塩



MS (ESI+)：440 (M+H)。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ：2.38 (3H, s), 7.29-7.34 (3H, m), 7.38-7.46 (3H, m), 7.54-7.60 (1H, m), 7.75 (1H, s), 7.93 (2H, d, J=8.1Hz), 8.29 (1H, dd, J=9.2, 1.5Hz), 8.50 (1H, s), 8.53 (1H, d, J=5.1Hz), 8.60 (1H, dd, J=4.3, 1.5Hz), 10.90 (1H, s), hidden (1H)。

実施例化合物２１－３：Ｎ－｛４－［２－（３－クロロフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝－４－メトキシベンズアミド



融点 ２２３－２２４℃（テトラヒドロフラン－水）

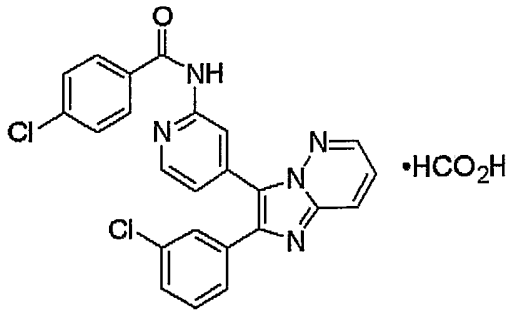
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：3.88 (3H, s), 6.97-7.02 (2H, m), 7.12-7.22 (2H, m), 7.25-7.35 (2H, m), 7.50-7.54 (1H, m), 7.78-7.80 (1H, m), 7.88-7.94 (2H, m), 8.05 (1H, dd, J=9.2, 1.7Hz), 8.35 (1H, dd, J=5.2, 0.7Hz), 8.41 (1H, dd, J=4.3, 1.7Hz), 8.66 (1H, s), 8.84-8.85 (1H, m)。

元素分析値：$C_{25}H_{18}ClN_5O_2$として

計算値：C, 65.86; H, 3.98; N, 15.36。

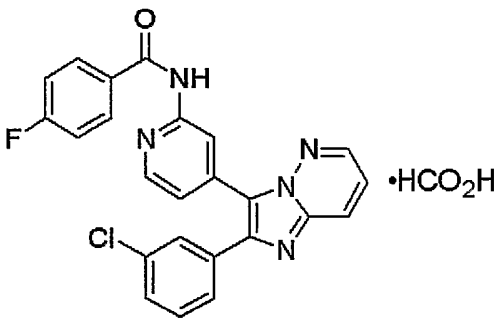
実測値：C, 65.82; H, 3.97; N, 15.33。

実施例化合物２１－４：４－クロロ－Ｎ－｛４－［２－（３－クロロフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝ベンズアミド ギ酸塩



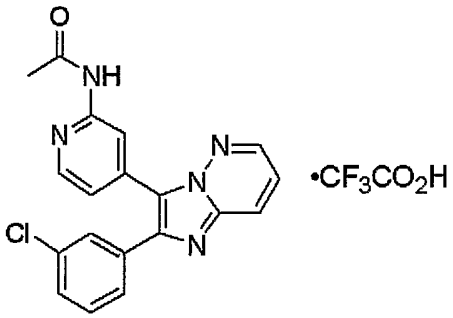
MS (ESI+): 460 (M+H)。

実施例化合物２１－５：Ｎ－｛４－［２－（３－クロロフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝－４－フルオロベンズアミド　ギ酸塩



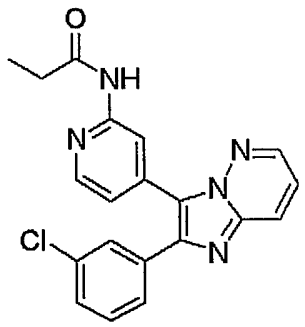
MS (ESI+): 444 (M+H)。

実施例化合物２１－６：Ｎ－｛４－［２－（３－クロロフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝アセトアミド　トリフルオロ酢酸塩



MS (ESI+): 364 (M+H)。

実施例化合物２１－７：Ｎ－｛４－［２－（３－クロロフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝プロパンアミド



融点 １９２－１９３℃（エタノール）

MS (ESI+)：378 (M+H)。

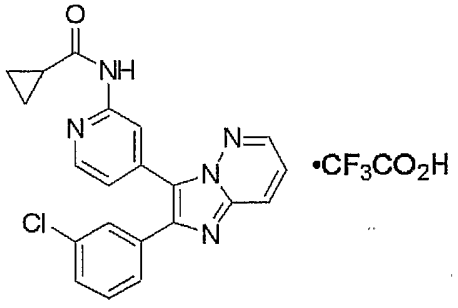
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：1.26 (3H, t, J=7.7Hz), 2.46 (2H, q, J=7.7Hz), 7.10-7.18 (2H, m), 7.23-7.35 (2H, m), 7.46-7.51 (1H, m), 7.74 (1H, dd, J=1.6, 0.9Hz), 7.96 (1H, brs), 8.03 (1H, dd, J=9.1, 1.6Hz), 8.31 (1H, d, J=5.2Hz), 8.38 (1H, dd, J=4.4, 1.6Hz), 8.66 (1H, s)。

元素分析値：$C_{20}H_{16}ClN_5O$ として

計算値：C, 63.58; H, 4.27; N, 18.54。

実測値：C, 63.34; H, 4.11; N, 18.35。

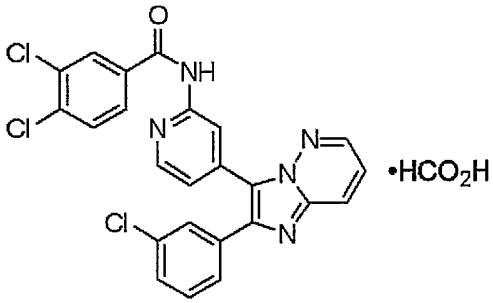
実施例化合物２１－８：Ｎ－｛４－［２－（３－クロロフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝シクロプロパンカルボキサミド・トリフルオロ酢酸塩



MS (ESI+)：390 (M+H)。

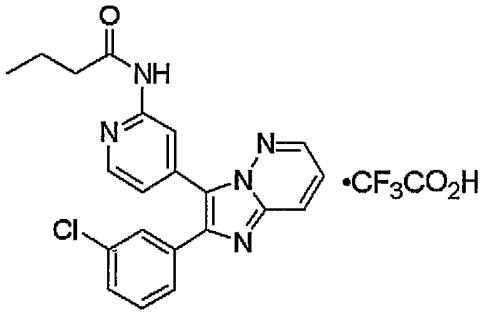
^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ：0.73-0.87 (4H, m), 1.98-2.05 (1H, m), 7.22 (1H, dd, J=5.1, 1.5Hz), 7.36-7.45 (3H, m), 7.51-7.53 (1H, m), 7.71 (1H, s), 8.27 (1H, dd, J=9.2, 1.5Hz), 8.36 (1H, s), 8.45 (1H, d, J= 5.1Hz), 8.57 (1H, dd, J=4.4, 1.5Hz), 10.99 (1H, s), hidden (1H)。

実施例化合物２１－９：３，４－ジクロロ－Ｎ－｛４－［２－（３－クロロフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝ベンズアミド　ギ酸塩



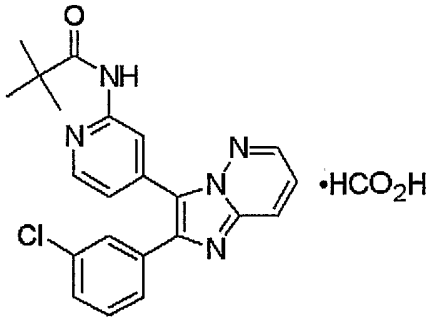
MS (ESI+): 494 (M+H)。

実施例化合物２１－１０：Ｎ－｛４－［２－（３－クロロフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝ブタンアミド　トリフルオロ酢酸塩



MS (ESI+): 392 (M+H)。

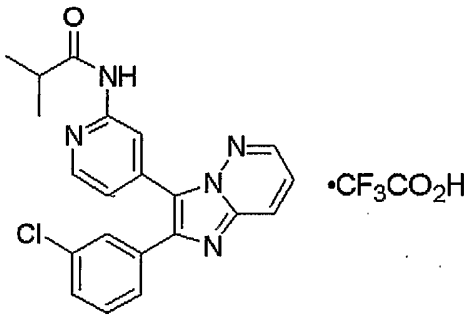
実施例化合物２１－１１：Ｎ－｛４－［２－（３－クロロフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝－２，２－ジメチルプロパンアミド　ギ酸塩



MS (ESI+): 406 (M+H)。

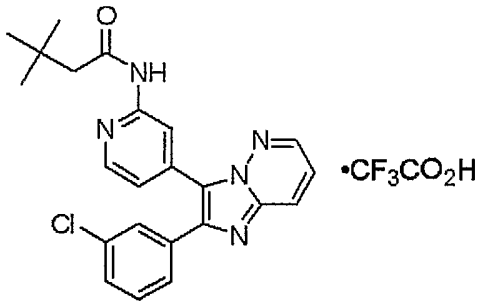
^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.24 (9H, s), 7.23 (1H, dd, J=5.1, 1.3Hz), 7.36-7.45 (3H, m), 7.50 (1H, m), 7.72 (1H, s), 8.28 (1H, dd, J=9.2, 1.5Hz), 8.39 (1H, s), 8.46 (1H, d, J=5.1Hz), 8.59 (1H, dd, J=4.5, 1.5Hz), 10.00 (1H, s), hidden (2H)。

実施例化合物２１－１２：Ｎ－｛４－［２－（３－クロロフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝－２－メチルプロパンアミド　トリフルオロ酢酸塩



MS (ESI+): 392 (M+H)。

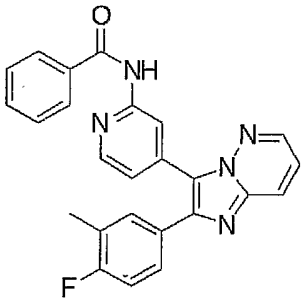
実施例化合物２１－１３：Ｎ－｛４－［２－（３－クロロフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝－３，３－ジメチルブタンアミド　トリフルオロ酢酸塩



MS (ESI+): 420 (M+H)。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 0.98 (9H, s), 2.27 (2H, s), 7.30 (1H, dd, J=5.3, 1.5Hz), 7.36-7.44 (3H, m), 7.52-7.58 (1H, m), 7.70 (1H, s), 8.27 (1H, dd, J=9.2, 1.5Hz), 8.36 (1H, s), 8.45 (1H, d, J=5.3Hz), 8.59 (1H, dd, J=4.4, 1.5Hz), 10.52 (1H, s), hidden (1H)。

実施例化合物２１－１４：Ｎ－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝ベンズアミド



融点 １８９－１９０℃（エタノール）

MS (ESI+): 424 (M+H)。

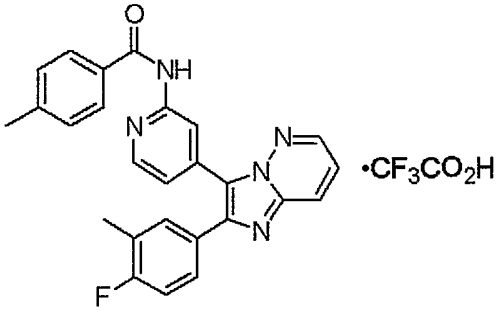
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.29 (3H, d, J=1.9Hz), 6.96 (1H, dd, J=9.3, 8.8Hz), 7.14 (1H, dd, J=9.1, 4.4Hz), 7.17 (1H, dd, J=5.2, 1.4Hz), 7.35-7.41 (1H, m), 7.47-7.66 (4H, m), 7.90-7.95 (2H, m), 8.03 (1H, dd, J=9.1, 1.7Hz), 8.33 (1H, dd, J=5.2, 0.8Hz), 8.40 (1H, dd, J=4.4, 1.7Hz), 8.69 (1H, brs), 8.86 (1H, dd, J=1.4, 0.8Hz)。

元素分析値：$C_{25}H_{18}FN_5O$として

計算値：C, 70.91; H, 4.28; N, 16.54。

実測値：C, 70.77; H, 4.33; N, 16.53。

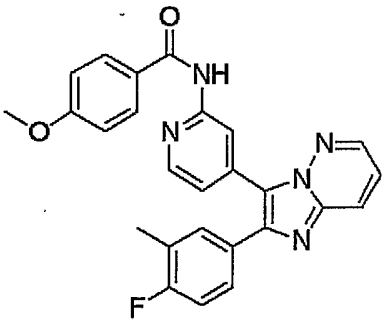
実施例化合物２１－１５：Ｎ－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝－４－メチルベンズアミド　トリフルオロ酢酸塩



MS (ESI+): 438 (M+H)。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 2.24 (3H, s), 2.38 (3H, s), 7.12-7.20 (1H, m), 7.28-7.35 (3H, m), 7.36-7.45 (2H, m), 7.67-7.72 (1H, m), 7.93 (2H, d, J=8.1Hz), 8.26 (1H, dd, J=9.2, 1.5Hz), 8.48-8.52 (2H, m), 8.59 (1H, dd, J=4.3, 1.5Hz), 10.89 (1H, s), hidden (1H)。

実施例化合物２１－１６：Ｎ－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝－４－メトキシベンズアミド



実施例１６－１で得られた４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－アミン（１．０ｇ，３．３ｍｍｏｌ）のピリジン（２０ｍＬ）溶液に４－メトキシベンゾイルクロリド（１．３ｇ，７．６ｍｍｏｌ）を加えて５０℃で３時間撹拌した。再び４－メトキシベンゾイルクロリド（１．３ｇ，７．６ｍｍｏｌ）を加えて５０℃で

一晩撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。生じた混合液を酢酸エチルで抽出した。抽出液にアンモニアーエタノール溶液（２．０Ｍ，２０ｍＬ）を加えて、室温で１２時間撹拌した後、混合液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝２：８～７：３）で精製し、酢酸エチルーテトラヒドロフランから再結晶することにより表題化合物（収量 ７４０ｍｇ，収率 ５３％）を得た。

融点 ２２２－２２３℃（酢酸エチルーテトラヒドロフラン）

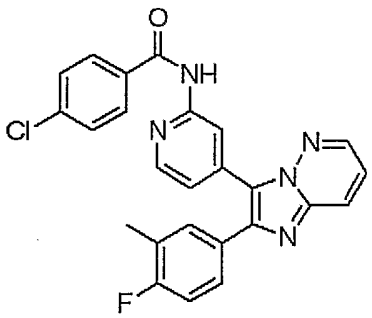
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：2.29 (3H, d, J=1.7Hz), 3.88 (3H, s), 6.93-7.02 (3H, m), 7.10-7.19 (2H, m), 7.35-7.43 (1H, m), 7.64 (1H, dd, J=7.4, 1.7Hz), 7.88-7.94 (2H, m), 8.03 (1H, dd, J=9.2, 1.7Hz), 8.31 (1H, dd, J=5.2, 0.7Hz), 8.40 (1H, dd, J=4.4, 1.7Hz), 8.71 (1H, s), 8.85-8.87 (1H, m)。

元素分析値：$C_{26}H_{20}FN_5O_2$として

計算値：C, 68.86; H, 4.45; N, 15.44。

実測値：C, 68.75; H, 4.49; N, 15.36。

実施例化合物２１－１７：４－クロロ－Ｎ－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝ベンズアミド



融点 ２０７－２０９℃（エタノールーテトラヒドロフラン）

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：2.29 (3H, s), 6.98 (1H, t, J=9.0Hz), 7.11-7.23 (2H, m), 7.36-7.40 (1H, m), 7.49 (2H, d, J=8.5Hz), 7.64 (1H, d, J=7.4Hz), 7.88 (2

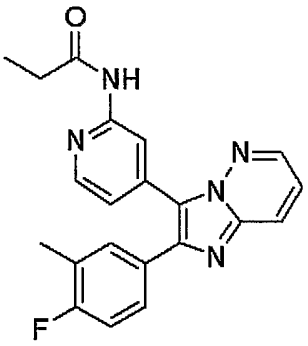
H, d, J=8.5Hz), 8.04 (1H, d, J=9.0Hz), 8.32 (1H, d, J=5.1Hz), 8.36-8.47 (1H, m), 8.72 (1H, s), 8.84 (1H, s)。

元素分析値：$C_{25}H_{17}ClFN_5O$ として

計算値：C, 65.58; H, 3.74; N, 15.29。

実測値：C, 65.55; H, 3.73; N, 15.29。

実施例化合物２１－１８：Ｎ－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝プロパンアミド



融点 １６６－１６７℃（エタノール）

MS (ESI+): 376 (M+H)。

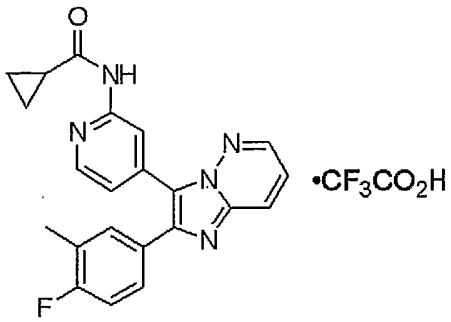
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.26 (3H, t, J=7.7Hz), 2.28 (3H, d, J=1.6Hz), 2.46 (2H, q, J=7.7Hz), 6.95 (1H, t, J=8.9Hz), 7.10-7.16 (2H, m), 7.30-7.38 (1H, m), 7.60 (1H, dd, J=7.4, 1.9Hz), 8.01 (1H, dd, J=9.3, 1.7Hz), 8.03 (1H, s), 8.28 (1H, dd, J=5.2, 0.8Hz), 8.37 (1H, dd, J=4.4, 1.9Hz), 8.67 (1H, s)。

元素分析値：$C_{21}H_{18}FN_5O$ として

計算値：C, 67.19; H, 4.83; N, 18.66。

実測値：C, 67.31; H, 4.97; N, 18.77。

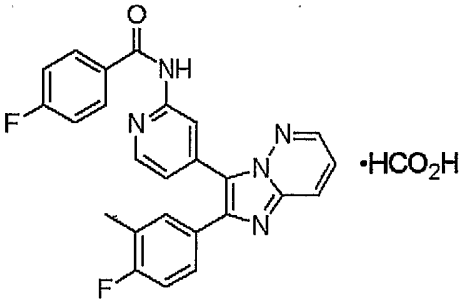
実施例化合物２１－１９：Ｎ－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝シクロプロパンカルボキサミド　トリフルオロ酢酸塩



MS (ESI+)：388 (M+H)。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ：0.71-0.85 (4H, m), 1.97-2.09 (1H, m), 2.23 (3H, s), 7.10-7.18 (1H, m), 7.20 (1H, dd, J=5.3, 1.5Hz), 7.32-7.41 (2H, m), 7.66 (1H, dd, J=7.5, 1.5Hz), 8.23 (1H, dd, J=9.0, 1.5Hz), 8.38 (1H, s), 8.42 (1H, d, J=5.3Hz), 8.56 (1H, dd, J=4.5, 1.5Hz), 10.96 (1H, s), hidden (1H)。

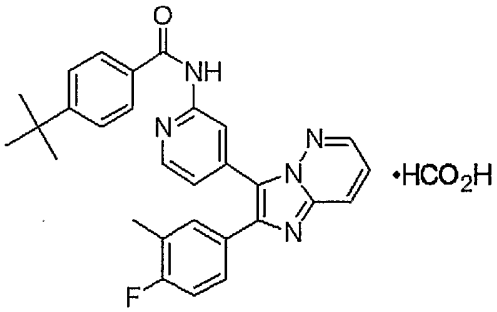
実施例化合物２１－２０：４－フルオロ－Ｎ－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝ベンズアミド　ギ酸塩



MS (ESI+)：442 (M+H)。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ：2.25 (3H, d, J=1.5Hz), 7.12-7.20 (1H, m), 7.30-7.44 (5H, m), 7.70 (1H, dd, J=7.5, 1.5Hz), 8.06-8.13 (2H, m), 8.26 (1H, dd, J=9.2, 1.5Hz), 8.47-8.53 (2H, m), 8.58 (1H, dd, J=4.4, 1.5Hz), 11.02 (1H, s), hidden (2H)。

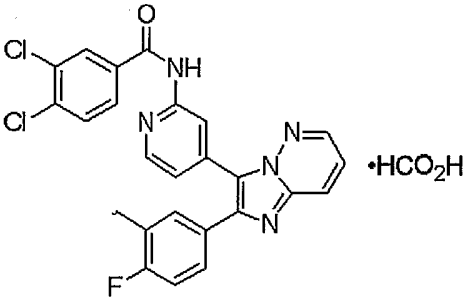
実施例化合物２１－２１：４－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝ベンズアミド　ギ酸塩



MS (ESI+): 480 (M+H)。

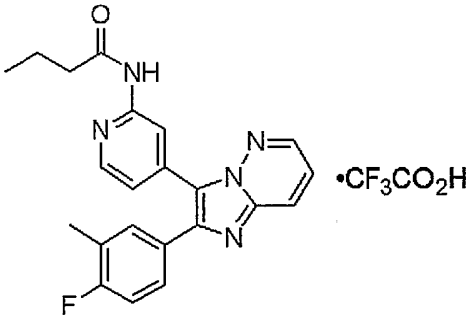
^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.32 (9H, s), 2.25 (3H, d, J=1.5Hz), 7.12-7.19 (1H, m), 7.29 (1H, dd, J=5.1, 1.7Hz), 7.36-7.44 (2H, m), 7.50-7.56 (2H, m), 7.70 (1H, dd, J=7.6, 1.7Hz), 7.94-8.00 (2H, m), 8.26 (1H, dd, J=9.2, 1.5Hz), 8.49-8.53 (2H, m), 8.58 (1H, dd, J=4.5, 1.5Hz), 10.86 (1H, s), hidden (2H)。

実施例化合物２１－２２：３，４－ジクロロ－Ｎ－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝ベンズアミド　ギ酸塩



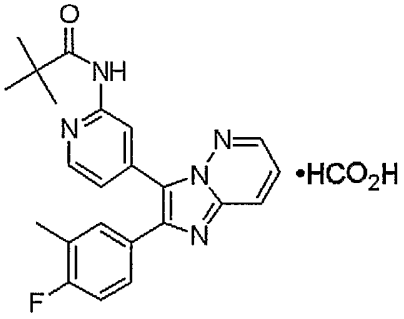
MS (ESI+): 492 (M+H)。

実施例化合物２１－２３：Ｎ－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝ブタンアミド　トリフルオロ酢酸塩



MS (ESI+): 390 (M+H)。

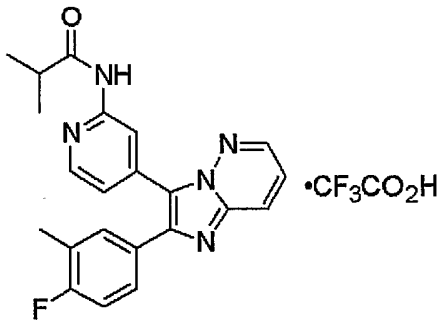
実施例化合物２１－２４：N－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝－２，２－ジメチルプロパンアミド　ギ酸塩



MS (ESI+): 404 (M+H)。

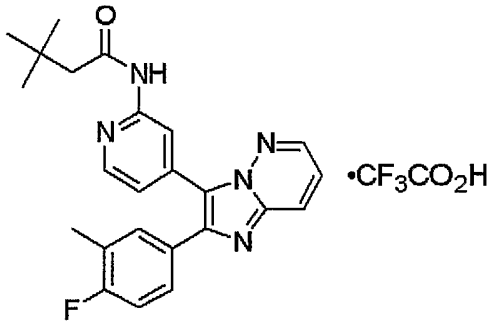
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 1.31 (9H, s), 2.25 (3H, s), 7.05 (1H, t, J=9.1Hz), 7.22-7.29 (1H, m), 7.34-7.40 (2H, m), 7.53 (1H, d, J=7.4Hz), 8.04-8.12 (1H, m), 8.34 (1H, d, J=5.1Hz), 8.46 (1H, s), 8.48-8.53 (1H, m), hidden (3H)。

実施例化合物２１－２５：N－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝－２－メチルプロパンアミド　トリフルオロ酢酸塩



MS (ESI+): 390 (M+H)。

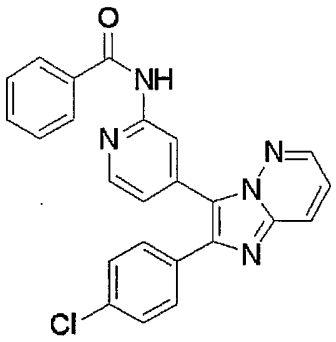
実施例化合物２１－２６：Ｎ－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝－３，３－ジメチルブタンアミド　トリフルオロ酢酸塩



MS (ESI+): 418 (M+H)。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 0.99 (9H, s), 2.23 (3H, d, J=0.8Hz), 2.27 (2H, s), 7.09-7.18 (1H, m), 7.29 (1H, dd, J=5.1, 1.3Hz), 7.34-7.42 (2H, m), 7.63-7.66 (1H, m), 8.24 (1H, dd, J=9.1, 1.5Hz), 8.36 (1H, s), 8.43 (1H, d, J=5.1Hz), 8.57 (1H, dd, J=4.3, 1.5Hz), 10.49 (1H, s), hidden (1H)。

実施例化合物２１－２７：Ｎ－｛４－［２－（４－クロロフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝ベンズアミド



融点 ２１８－２１９℃（エタノール）

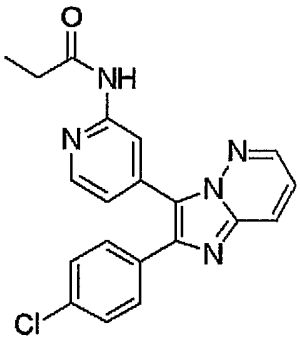
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：7.13-7.20 (2H, m), 7.36 (2H, d, 8.7Hz), 7.48-7.60 (3H, m), 7.65 (2H, d, J=8.7Hz), 7.91-7.98 (2H, m), 8.05 (1H, dd, J=9.2, 1.7Hz), 8.36 (1H, dd, J=5.1, 0.8Hz), 8.41 (1H, dd, J=4.4, 1.7Hz), 8.72 (1H, s), 8.85 (1H, dd, J=1.4, 0.8Hz)。

元素分析値：$C_{24}H_{16}ClN_5O$ として

計算値：C, 67.69; H, 3.79; N, 16.44。

実測値：C, 67.74; H, 3.81; N, 16.51。

実施例化合物２１－２８：Ｎ－｛４－［２－（４－クロロフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝プロパンアミド



融点 ２０４－２０５℃（エタノール）

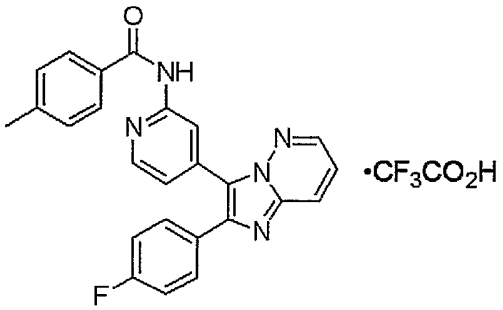
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：1.26 (3H, t, J=7.5Hz), 2.46 (2H, q, J=7.5Hz), 7.12 (1H, dd, J=5.3, 1.3Hz), 7.15 (1H, dd, J=9.1, 4.3Hz), 7.34 (2H, d, J=8.7Hz), 7.62 (2H, d, J=8.7Hz), 8.03 (1H, dd, J=9.1, 1.7Hz), 8.04 (1H, s), 8.31 (1H, dd, J=5.3, 0.7Hz), 8.39 (1H, dd, J=4.3, 1.7Hz), 8.66 (1H, s)。

元素分析値：$C_{20}H_{16}ClN_5O$ として

計算値：C, 63.58; H, 4.27; N, 18.54。

実測値：C, 63.38; H, 4.22; N, 18.47。

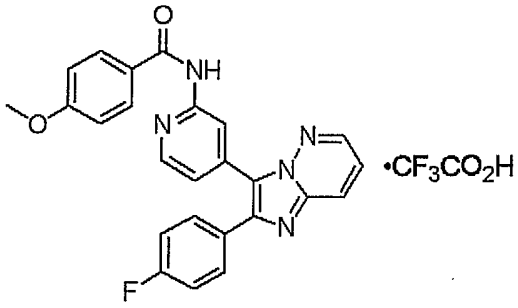
実施例化合物２１－２９：Ｎ－｛４－［２－（４－フルオロフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝－４－メチルベンズアミド　トリフルオロ酢酸塩



MS (ESI+): 424 (M+H)。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 2.38 (3H, s), 7.23-7.34 (5H, m), 7.39 (1H, dd, J=9.2, 4.5Hz), 7.67-7.74 (2H, m), 7.93 (2H, d, J=8.1Hz), 8.27 (1H, dd, J=9.2, 1.6Hz), 8.45-8.54 (2H, m), 8.59 (1H, dd, J=4.5, 1.6Hz), 10.88 (1H, s), hidden (1H)。

実施例化合物２１－３０：Ｎ－｛４－［２－（４－フルオロフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝－４－メトキシベンズアミド　トリフルオロ酢酸塩

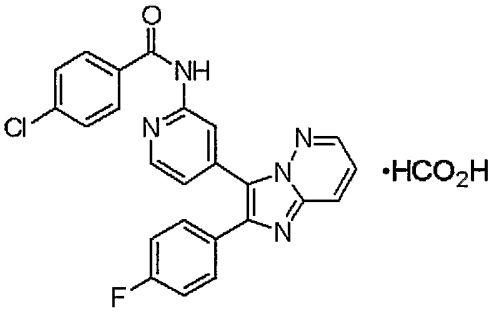


MS (ESI+): 440 (M+H)。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3.84 (3H, s), 7.04 (2H, d, J=8.9Hz), 7.22-7.30 (3H, m), 7.39 (1H, dd, J=9.1, 4.5Hz), 7.65-7.76 (2H, m), 8.03 (2H, d, J=8.9Hz),

8.27 (1H, dd, J=9.1, 1.5Hz), 8.48 (1H, s), 8.50 (1H, d, J=5.3Hz), 8.58 (1H, dd, J=4.5, 1.5Hz), 10.82 (1H, s), hidden (1H)。

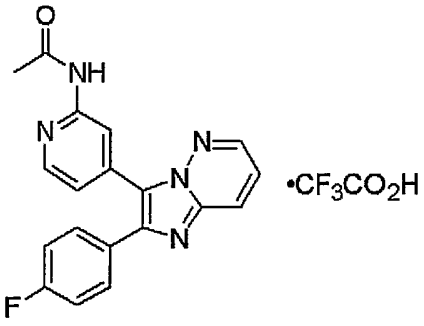
実施例化合物２１－３１：４－クロロ－Ｎ－｛４－［２－（４－フルオロフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝ベンズアミド　ギ酸塩



MS (ESI+): 444 (M+H)。

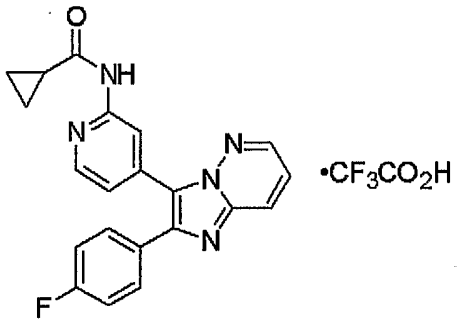
^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 7.23-7.41 (4H, m), 7.59 (2H, d, J=8.5Hz), 7.67-7.74 (2H, m), 8.03 (2H, d, J=8.5Hz), 8.28 (1H, dd, J=9.1, 1.2Hz), 8.48 (1H, s), 8.52 (1H, d, J=5.1Hz), 8.56-8.60 (1H, m), 11.09 (1H, s), hidden (2H)。

実施例化合物２１－３２：Ｎ－｛４－［２－（４－フルオロフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝アセトアミド　トリフルオロ酢酸塩



MS (ESI+): 348 (M+H)。

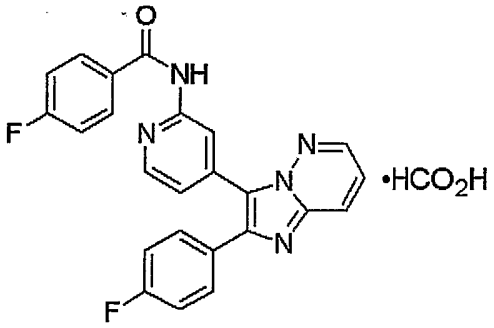
実施例化合物２１－３３：Ｎ－｛４－［２－（４－フルオロフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝シクロプロパンカルボキサミド　トリフルオロ酢酸塩



MS (ESI+): 374 (M+H)。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 0.73-0.85 (4H, m), 1.98-2.07 (1H, m), 7.18-7.29 (3H, m), 7.36 (1H, dd, J=9.2, 4.5Hz), 7.63-7.70 (2H, m), 8.25 (1H, dd, J=9.2, 1.5Hz), 8.36 (1H, s), 8.43 (1H, d, J=5.1Hz), 8.56 (1H, dd, J=4.5, 1.5Hz), 10.97 (1H, s), hidden (1H)。

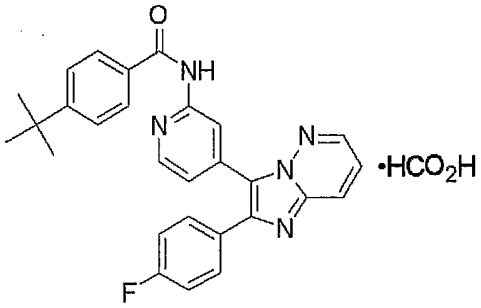
実施例化合物２１－３４：４－フルオロ－Ｎ－｛４－［２－（４－フルオロフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝ベンズアミド　ギ酸塩



MS (ESI+): 428 (M+H)。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 7.26-7.41 (6H, m), 7.71 (2H, dd, J=8.9, 5.5Hz), 8.10 (2H, dd, J=8.9, 5.5Hz), 8.27 (1H, dd, J=9.2, 1.5Hz), 8.48 (1H, s), 8.52 (1H, d, J=5.1Hz), 8.59 (1H, dd, J=4.3, 1.5Hz), 11.03 (1H, s), hidden (2H)。

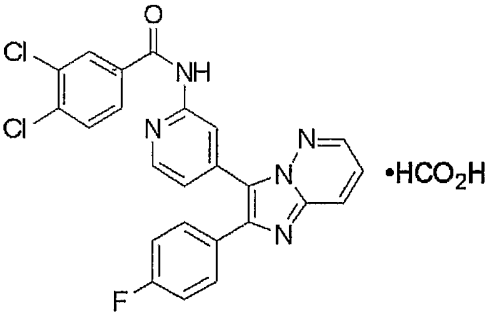
実施例化合物２１－３５：４－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－｛４－［２－（４－フルオロフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝ベンズアミド　ギ酸塩



MS (ESI+): 466 (M+H)。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.32 (9H, s), 7.22-7.31 (3H, m), 7.38 (1H, dd, J=9.1, 4.4Hz), 7.53 (2H, d, J=8.5Hz), 7.67-7.75 (2H, m), 7.97 (2H, d, J=8.5Hz), 8.27 (1H, dd, J=9.1, 1.4Hz), 8.49-8.53 (2H, m), 8.59 (1H, dd, J=4.4, 1.4Hz), 10.87 (1H, s), hidden (2H)。

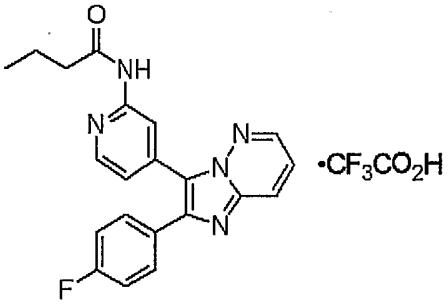
実施例化合物２１－３６：３，４－ジクロロ－Ｎ－｛４－［２－（４－フルオロフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝ベンズアミド　ギ酸塩



MS (ESI+): 478 (M+H)。

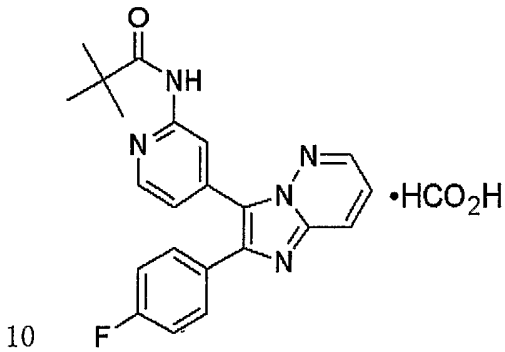
^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 7.23-7.29 (2H, m), 7.33 (1H, dd, J=5.1, 1.5Hz), 7.39 (1H, dd, J=9.2, 4.3Hz), 7.66-7.75 (2H, m), 7.79 (1H, d, J=8.5Hz), 7.95-7.98 (1H, m), 8.23-8.33 (2H, m), 8.47 (1H, s), 8.53 (1H, d, J=5.1Hz), 8.59 (1H, dd, J=4.3, 1.5Hz), 11.21 (1H, s), hidden (2H)。

実施例化合物２１－３７：Ｎ－｛４－［２－（４－フルオロフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝ブタンアミド　トリフルオロ酢酸塩



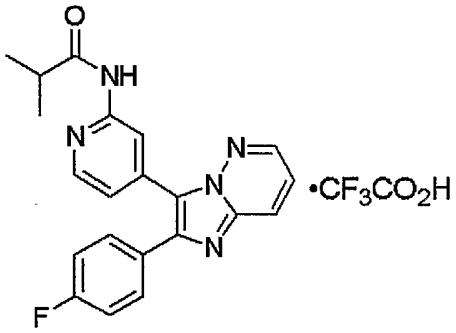
MS (ESI+): 376 (M+H)。

実施例化合物２１－３８：Ｎ－｛４－［２－（４－フルオロフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝－２，２－ジメチルプロパンアミド　ギ酸塩



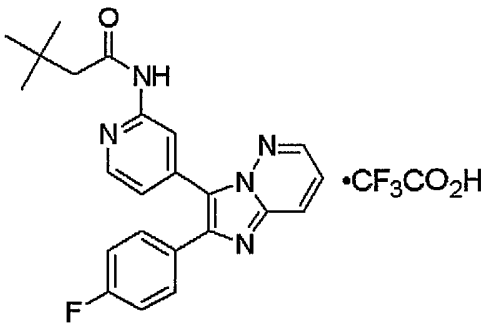
MS (ESI+): 390 (M+H)。

実施例化合物２１－３９：Ｎ－｛４－［２－（４－フルオロフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝－２－メチルプロパンアミド　トリフルオロ酢酸塩



MS (ESI+): 376 (M+H)。

実施例化合物２１－４０：Ｎ－｛４－［２－（４－フルオロフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝－３，３－ジメチルブタンアミド　トリフルオロ酢酸塩

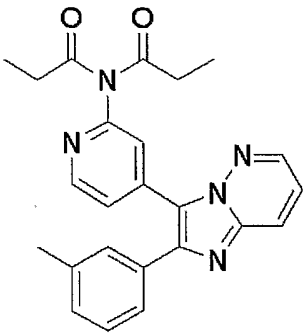


MS (ESI+): 404 (M+H)。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 0.99 (9H, s), 2.28 (2H, s), 7.21-7.27 (2H, m), 7.30 (1H, dd, J=5.1, 1.5Hz), 7.39 (1H, dd, J=9.2, 4.3Hz), 7.63-7.71 (2H, m), 8.27 (1H, dd, J=9.2, 1.5Hz), 8.32 (1H, s), 8.43 (1H, d, J=5.1Hz), 8.60 (1H, dd, J=4.3, 1.5Hz), 10.61 (1H, s), hidden (1H)。

（実施例２２）

Ｎ－｛４－［２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝－Ｎ－プロピオニルプロパンアミド



実施例１４で得られた４－［２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－アミン（１５０ｍｇ，０．４９８ｍｍｏｌ）のジクロロメタン－Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１：１）混合溶媒（６ｍＬ）溶液にトリエチルアミン（１７５μＬ，１．２５ｍｍｏｌ）とプロピオニルクロリド（１０９μＬ，１．２５ｍｍｏｌ）を加えて室温で３０分間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてジクロロメタンで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝２：３～３：１）で精製し、酢酸エチル－ヘキサンから再結晶することにより表題化合物（収量 ７０．０ｍｇ，収率 ３４％）を得た。

融点 ２１０－２１１℃（酢酸エチル－ヘキサン）

MS (ESI+): 414 (M+H)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.11 (6H, t, J=7.3Hz), 2.39 (3H, s), 2.59 (4H, q, J=7.3Hz), 7.11-7.32 (3H, m), 7.39 (1H, d, J=7.3Hz), 7.48 (1H, d, J=0.8Hz), 7.58 (1H, s), 7.84 (1H, dd, J=5.3, 1.5Hz), 8.06 (1H, dd, J=9.2, 1.7Hz), 8.40 (1H, dd, J=4.5, 1.7Hz), 8.68 (1H, d, J=5.3Hz)。

元素分析値：$C_{24}H_{23}N_5O_2$として

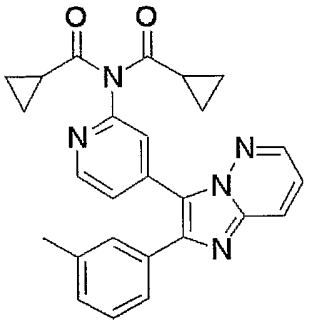
計算値：C, 69.72; H, 5.61; N, 16.94。

実測値：C, 69.73; H, 5.68; N, 16.93。

（実施例２３）

実施例２２に準じ、プロピオニルクロリドの代わりに、シクロプロパンカルボニルクロリドおよび４－フルオロベンゾイルクロリドをそれぞれ用いて、下記の実施例化合物２３－１および２３－２を合成した。

実施例化合物２３－１：Ｎ－（シクロプロピルカルボニル）－Ｎ－｛４－［２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝シクロプロパンカルボキサミド



融点　１７３－１７５℃（酢酸エチル－ヘキサン）

MS (ESI+)：438 (M+H)。

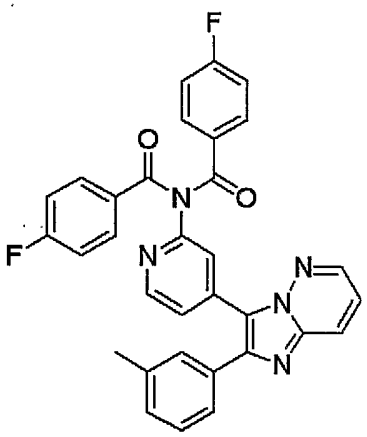
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.83-0.98 (4H, m), 1.08-1.21 (4H, m), 1.97-2.14 (2H, m), 2.38 (3H, s), 7.11-7.31 (3H, m), 7.39 (1H, d, J=7.3Hz), 7.58 (1H, s), 7.64 (1H, d, J=0.8 Hz), 7.76 (1H, dd, J=5.3, 1.5Hz), 8.06 (1H, dd, J=9.2, 1.7Hz), 8.38 (1H, dd, J=4.3, 1.7Hz), 8.68 (1H, d, J=5.3Hz)。

元素分析値：$C_{26}H_{23}N_5O_2$として

計算値：C, 71.38; H, 5.30; N, 16.01。

実測値：C, 71.25; H, 5.40; N, 15.92。

実施例化合物２３－２：４－フルオロ－Ｎ－（４－フルオロベンゾイル）－Ｎ－｛４－［２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝ベンズアミド

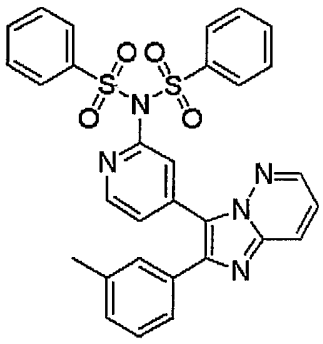


MS (ESI+): 546 (M+H)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.39 (3H, s), 6.98-7.10 (4H, m), 7.11-7.36 (4H, m), 7.47 (1H, dd, J=5.3, 1.6Hz), 7.56 (1H, s), 7.66 (1H, s), 7.74-7.87 (4H, m), 8.03 (1H, dd, J=9.1, 1.6Hz), 8.31 (1H, dd, J=4.3, 1.6Hz), 8.43 (1H, dd, J=5.3, 0.8Hz)。

（実施例２４）

Ｎ－｛４－［２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝－Ｎ－（フェニルスルホニル）ベンゼンスルホンアミド



実施例１４で得られた４－［２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－アミン（１００ｍｇ，０．３３２ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（３ｍＬ）溶液にトリエチルアミン（１４０μＬ，１．００ｍｍｏｌ）とベンゼンスルホニルクロリド（１２８μＬ，１．００ｍｍｏｌ）を加えて室温で２時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてジクロロメタンで抽出した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒

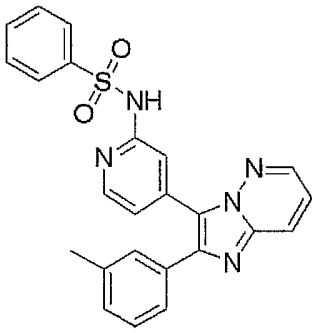
を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝１：１～酢酸エチル）で精製し、酢酸エチルーヘキサンから再結晶することにより表題化合物（収量 １３２ｍｇ，収率 ６８％）を得た。

MS (ESI+): 582 (M+H)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.43 (3H, s), 6.49 (1H, dd, J=7.8, 2.0Hz), 7.19-7.43 (6H, m), 7.45-7.69 (5H, m), 7.81-7.95 (4H, m), 8.06 (1H, dd, J=9.1, 1.6Hz), 8.21 (1H, d, J=7.8Hz), 8.47 (1H, dd, J=4.5, 1.6Hz), 8.51 (1H, d, J=1.6Hz)。

（実施例２５）

Ｎ－｛４－［２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝ベンゼンスルホンアミド



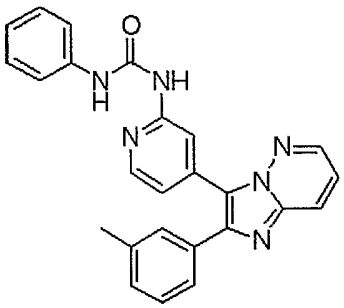
実施例２４で得られたＮ－｛４－［２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝－Ｎ－（フェニルスルホニル）ベンゼンスルホンアミド（８５．０ｍｇ，０．１４６ｍｍｏｌ）をアンモニアーエタノール溶液（２．０Ｍ，５ｍＬ）に溶解させ、室温で２時間撹拌した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣を酢酸エチルーヘキサンから再結晶することにより表題化合物（収量 １５．３ｍｇ，収率 ２４％）を得た。

MS (ESI+): 442 (M+H)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：2.39 (3H, s), 6.93 (1H, dd, J=6.0, 1.6Hz), 7.11-7.63 (8H, m), 7.86-8.02 (3H, m), 8.06 (1H, dd, J=9.2, 1.7Hz), 8.20 (1H, d, J=6.0Hz), 8.33 (1H, dd, J=4.5, 1.7Hz), 12.04-13.12 (1H, m)。

（実施例２６）

Ｎ－｛４－［２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝－Ｎ’－フェニル尿素



実施例１４で得られた４－［２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－アミン（１００ｍｇ，０．３３２ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（３ｍＬ）溶液にイソシアン酸フェニル（９０．０ｍＬ，０．８２８ｍｍｏｌ）を加えて室温で３時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてジクロロメタンで抽出した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝３：２～酢酸エチル）で精製し、酢酸エチル－ヘキサンから再結晶することにより表題化合物（収量 ５８．４ｍｇ，収率 ４２％）を得た。

融点 ２４７－２４９℃

MS (ESI+)：421 (M+H)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：2.38 (3H, s), 7.07 (1H, t, J=7.4Hz), 7.12-7.41 (8H, m), 7.55-7.66 (3H, m), 8.06 (1H, dd, J=9.1, 1.6Hz), 8.11 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=5.5Hz), 8.34 (1H, dd, J=4.3, 1.6Hz), 11.77 (1H, s)。

元素分析値：$C_{25}H_{20}N_6O$ として

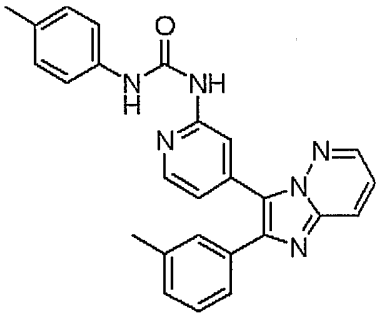
計算値：C, 71.41; H, 4.79; N, 19.99。

実測値：C, 71.20; H, 4.63; N, 19.91。

（実施例２７）

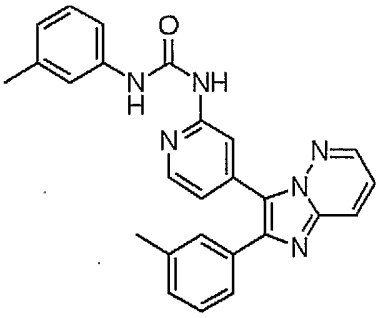
実施例２６に準じ、イソシアン酸フェニルの代わりに、イソシアン酸－ｐ－トリル、イソシアン酸－ｍ－トリル、イソシアン酸－ｏ－トリル、イソシアン酸エチル、イソシアン酸－ｎ－プロピル、イソシアン酸イソプロピル、およびイソシアン酸シクロヘキシルを用いて、下記の実施例化合物２７－１～２７－７を合成した。

実施例化合物２７－１：Ｎ－（４－メチルフェニル）－Ｎ’－｛４－［２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝尿素



^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：2.32 (3H, s), 2.37 (3H, s), 7.07-7.28 (6H, m), 7.32-7.41 (2H, m), 7.47 (2H, d, J=8.3Hz), 7.60 (1H, s), 8.03-8.09 (1H, m), 8.23-8.32 (3H, m), 11.63 (1H, s)。

実施例化合物２７－２：Ｎ－（３－メチルフェニル）－Ｎ’－｛４－［２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝尿素



融点 ２０２－２０３℃（酢酸エチル）

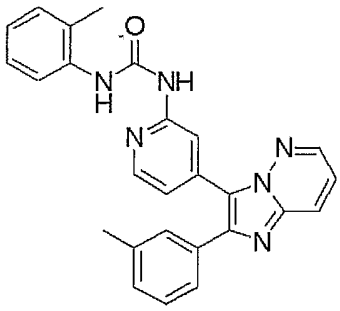
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：2.29 (3H, s), 2.36 (3H, s), 6.88 (1H, d, J=7.5Hz), 7.07-7.27 (5H, m), 7.36-7.47 (4H, m), 7.60 (1H, s), 8.05 (1H, dd, J=9.2, 1.7Hz), 8.23 (1H, d, J=5.5Hz), 8.29 (1H, dd, J=4.3, 1.7Hz), 8.72 (1H, s), 11.61 (1H, s)。

元素分析値：$C_{26}H_{22}N_6O$ として

計算値：C, 71.87; H, 5.10; N, 19.34。

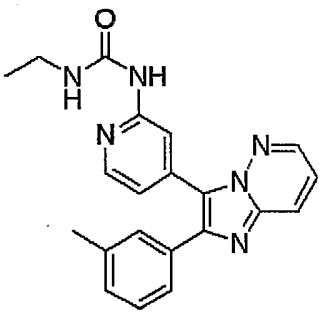
実測値：C, 71.80; H, 5.15; N, 19.30。

実施例化合物２７－３：Ｎ－（２－メチルフェニル）－Ｎ’－｛４－［２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝尿素



^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：2.38 (3H, s), 2.43 (3H, s), 7.00 (1H, t, J=7.4Hz), 7.11-7.27 (6H, m), 7.38 (2H, s), 7.61 (1H, s), 8.05-8.12 (2H, m), 8.23 (1H, d, J=5.5Hz), 8.31 (1H, d, J=3.0Hz), 8.38 (1H, s), 11.72 (1H, s)。

実施例化合物２７－４：Ｎ－エチル－Ｎ’－（４－［２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル）尿素



融点 ２１２－２１３℃（酢酸エチル）

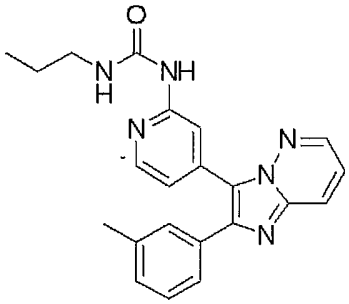
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：1.24 (3H, t, J=7.3Hz), 2.36 (3H, s), 3.35-3.44 (2H, m), 7.06 (1H, dd, J=5.3, 1.4Hz), 7.11-7.25 (4H, m), 7.35 (1H, d, J=7.4Hz), 7.58 (1H, s), 8.04 (1H, dd, J=9.0, 1.7Hz), 8.16 (1H, d, J=5.3Hz), 8.24 (1H, s), 8.36 (1H, dd, J=4.4, 1.7Hz), 9.18 (1H, s)。

元素分析値：$C_{21}H_{20}N_6O$ として

計算値：C, 67.73; H, 5.41; N, 22.57。

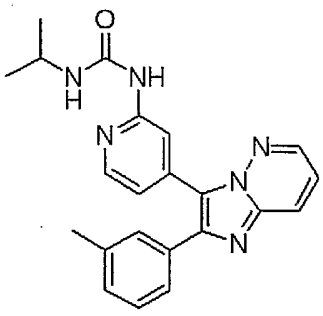
実測値：C, 67.60; H, 5.42; N, 22.40。

実施例化合物２７－５：Ｎ－｛４－［２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝－Ｎ’－プロピル尿素



^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.99 (3H, t, J=7.4Hz), 1.58-1.70 (2H, m), 2.37 (3H, s), 3.30-3.38 (2H, m), 7.08-7.24 (5H, m), 7.31-7.38 (1H, m), 7.58 (1H, s), 7.66 (1H, s), 8.04 (1H, dd, J=9.1, 1.7Hz), 8.18 (1H, d, J=5.5Hz), 8.36 (1H, dd, J=4.5, 1.7Hz), 9.25-9.35 (1H, m)。

実施例化合物２７－６：Ｎ－イソプロピル－Ｎ’－｛４－［２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝尿素



融点 １９３－１９５℃（酢酸エチル）

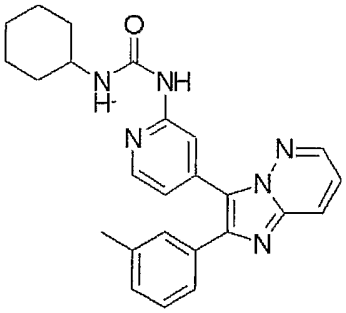
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：1.27 (6H, d, J=6.6Hz), 2.37 (3H, s), 4.02-4.14 (1H, m), 7.08 (1H, dd, J=5.5, 1.4Hz), 7.12-7.23 (4H, m), 7.35 (1H, d, J=7.4Hz), 7.58 (2H, s), 8.04 (1H, dd, J=9.2, 1.7Hz), 8.18 (1H, d, J=5.5Hz), 8.36 (1H, dd, J=4.4, 1.7Hz), 9.13 (1H, d, J=7.4Hz)。

元素分析値：$C_{22}H_{22}N_6O$として

計算値：C, 68.38; H, 5.74; N, 21.75。

実測値：C, 68.23; H, 5.83; N, 21.41。

実施例化合物２７－７：Ｎ－シクロヘキシル－Ｎ’－｛４－［２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝尿素

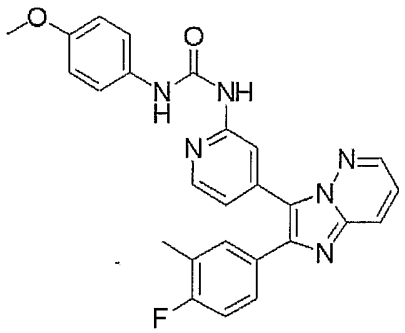


^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：1.21-1.50 (5H, m), 1.53-1.61 (1H, m), 1.67-1.79 (2H, m), 1.93-2.05 (2H, m), 2.37 (3H, s), 3.70-3.86 (1H, m), 7.07 (1H, dd, J=5.5, 1.3Hz), 7.12-7.25 (4H, m), 7.35 (1H, d, J=7.4Hz), 7.59 (2H, s), 8.04 (1H, dd, J=9.2, 1.7Hz), 8.18 (1H, d, J=5.5Hz), 8.36 (1H, dd, J=4.4, 1.7Hz), 9.24 (1H, d, J=7.2Hz)。

（実施例２８）

実施例２７に準じ、４－［２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－アミンの代わりに４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－アミン（実施例化合物１６－１）、４－［２－（３－クロロフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－アミン（実施例化合物１５）、４－［２－（４－クロロフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－アミン（実施例化合物１６－２）および４－［２－（４－フルオロフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－アミン（実施例化合物１６－３）を用いて、下記の実施例化合物２８－１～２８－１１を合成した。

実施例化合物２８－１：Ｎ－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝－Ｎ’－（３－メチルフェニル）尿素



融点 ２１３－２１５℃（酢酸エチル）

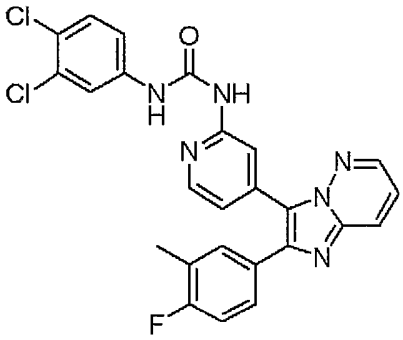
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：2.30 (3H, d, J=1.7Hz), 3.80 (3H, s), 6.82-6.89 (2H, m), 7.00 (1H, t, J=8.9Hz), 7.10 (1H, dd, J=5.5, 1.3Hz), 7.16 (1H, dd, J=9.2, 4.4Hz), 7.30 (1H, s), 7.35-7.40 (1H, m), 7.46-7.52 (2H, m), 7.61 (1H, dd, J=7.4, 1.8Hz), 7.96 (1H, s), 8.05 (1H, dd, J=9.2, 1.7Hz), 8.27 (1H, d, J=5.5Hz), 8.33 (1H, dd, J=4.4, 1.7Hz), 11.52 (1H, s)。

元素分析値：$C_{26}H_{21}FN_6O_2$として

計算値：C, 66.66; H, 4.52; N, 17.94。

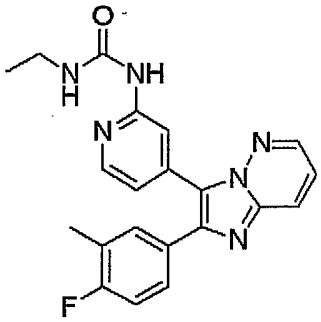
実測値：C, 66.52; H, 4.47; N, 17.59。

実施例化合物２８－２：Ｎ－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ’－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝尿素



^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ：2.26 (3H, d, J=1.3Hz), 7.11-7.24 (2H, m), 7.32-7.48 (3H, m), 7.56 (1H, d, J=8.9Hz), 7.67 (1H, dd, J=7.6, 1.6Hz), 7.78 (1H, s), 7.96 (1H, d, 2.5Hz), 8.25 (1H, dd, J=9.2, 1.7Hz), 8.41 (1H, d, J=5.3Hz), 8.59 (1H, dd, J=4.5, 1.7Hz), 9.76 (1H, s), 10.83 (1H, s)。

実施例化合物２８－３：Ｎ－エチル－Ｎ’－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝尿素



実施例１６－１で得られた４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－アミン（２００ｍｇ，０．６３ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（５ｍＬ）溶液にイソシアン酸エチル（１００μＬ，１．３ｍｍｏｌ）を加えて６５℃で１４時間撹拌後、反応液にイソシアン酸エチル（１００μＬ，１．３ｍｍｏｌ）を加えて５０℃で２４

時間撹拌した。再びイソシアン酸エチル（１００μＬ，１．３ｍｍｏｌ）を加えて５０℃で８時間撹拌後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル）で精製し、エタノールから再結晶することにより表題化合物（収量　１９０ｍｇ，収率　７６％）を得た。

融点　２２３－２２４℃（エタノール）

MS (ESI+): 391 (M+H)。

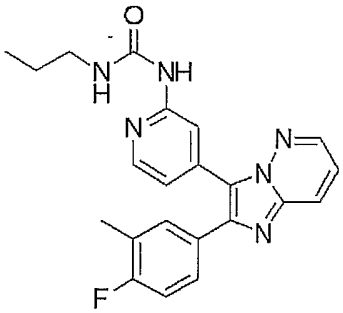
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.25 (3H, t, J=7.1Hz), 2.29 (3H, d, J=1.7Hz), 3.40 (2H, dq, J=5.5, 7.1Hz), 6.97 (1H, t, J=8.9Hz), 7.04 (1H, dd, J=5.4, 1.4Hz), 7.14 (1H, dd, J=9.2, 4.4Hz), 7.15 (1H, s), 7.30-7.37 (1H, m), 7.59 (1H, dd, J=7.2, 1.6Hz), 7.79 (1H, brs), 8.02 (1H, dd, J=9.2, 1.7Hz), 8.19 (1H, d, J=5.4Hz), 8.35 (1H, dd, J=4.4, 1.7Hz), 9.22 (1H, t, J=5.5Hz)。

元素分析値：$C_{21}H_{19}FN_6O$ として

計算値：C, 64.60; H, 4.91; N, 21.53。

実測値：C, 64.44; H, 4.96; N, 21.41。

実施例化合物２８－４：Ｎ－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝－Ｎ’－プロピル尿素



融点　２３１－２３２℃（酢酸エチル）

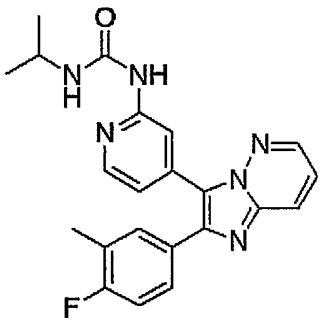
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.99 (3H, t, J=7.4Hz), 1.58-1.70 (2H, m), 2.29 (3H, d, J=1.5Hz), 3.30-3.37 (2H, m), 6.98 (1H, t, J=9.0Hz), 7.05 (1H, m), 7.14-7.19 (2H, m), 7.32-7.38 (1H, m), 7.61 (1H, dd, J=7.4, 1.5Hz), 7.76-6.91 (1H, brs), 8.03 (1H, dd, J=9.1, 1.7Hz), 8.20 (1H, d, J=5.5Hz), 8.37 (1H, dd, J=4.3, 1.7Hz), 9.29 (1H, s)。

元素分析値：$C_{22}H_{21}FN_6O$ として

計算値：C, 65.33; H, 5.23; N, 20.78。

実測値：C, 65.10; H, 5.24; N, 20.63。

実施例化合物２８－５：Ｎ－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝－Ｎ’－イソプロピル尿素



融点 ２３２－２３３℃（酢酸エチル）

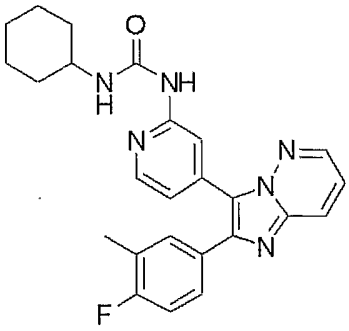
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：1.27 (6H, d, J=6.6Hz), 2.29 (3H, d, J=1.7Hz), 4.01-4.14 (1H, m), 6.94-7.02 (1H, m), 7.04 (1H, dd, J=5.5, 1.3Hz), 7.11-7.19 (2H, m), 7.30-7.38 (1H, m), 7.61 (1H, dd, J=7.4, 1.6Hz), 7.75 (1H, s), 8.03 (1H, dd, J=9.2, 1.7Hz), 8.20 (1H, d, J=5.5Hz), 8.36 (1H, dd, J=4.3, 1.7Hz), 9.11 (1H, d, J=7.0Hz)。

元素分析値：$C_{22}H_{21}FN_6O$ として

計算値：C, 65.33; H, 5.23; N, 20.78。

実測値：C, 65.20; H, 5.32; N, 20.50。

実施例化合物２８－６：Ｎ－シクロヘキシル－Ｎ’－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝尿素



融点 ２２９－２３０℃（酢酸エチル）

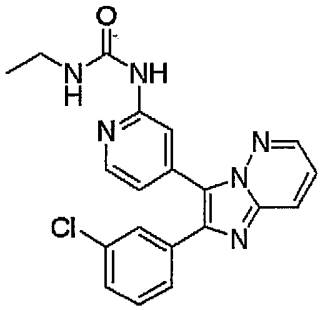
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：1.24-1.76 (8H, m), 1.98-2.01 (2H, m), 2.30 (3H, s), 3.75-3.87 (1H, m), 6.99 (1H, t, J=8.9Hz), 7.05 (1H, m), 7.11-7.21 (2H, m), 7.32-7.37 (1H, m), 7.52 (1H, s), 7.61 (1H, dd, J=7.4, 1.8Hz), 8.03 (1H, dd, J=9.1, 1.7Hz), 8.20 (1H, d, J=5.3Hz), 8.36 (1H, dd, J=4.3, 1.7Hz), 9.25 (1H, d, J=6.8Hz)。

元素分析値：$C_{25}H_{25}FN_6O$ として

計算値：C, 67.55; H, 5.67; N, 18.91。

実測値：C, 67.49; H, 5.81; N, 18.65。

実施例化合物２８－７：Ｎ－｛４－［２－（３－クロロフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝－Ｎ’－エチル尿素



融点 ２３０－２３１℃（エタノール）

MS (ESI+): 393 (M+H)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：1.25 (3H, t, J=7.1Hz), 3.41 (2H, dq, J=5.6, 7.1Hz), 7.05 (1H, dd, J=5.4, 1.4Hz), 7.10 (1H, s), 7.15 (1H, dd, J=9.3, 4.4Hz), 7.29 (1H, d, J=7.7Hz), 7.31-7.37 (1H, m), 7.43-7.48 (1H, m), 7.59 (1H, brs),

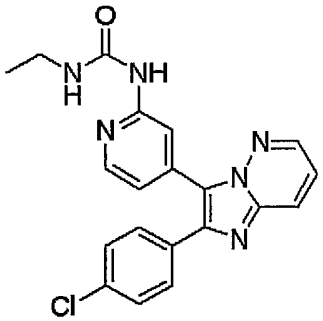
7.75 (1H, t, J=1.9Hz), 8.04 (1H, dd, J=9.3, 1.7Hz), 8.22 (1H, d, J=5.4Hz), 8.37 (1H, dd, J=4.4, 1.7Hz), 9.22 (1H, t, J=5.6Hz)。

元素分析値：$C_{20}H_{17}ClN_6O$ として

計算値：C, 61.15; H, 4.36; N, 21.39。

実測値：C, 61.06; H, 4.48; N, 21.11。

実施例化合物２８－８：Ｎ－｛４－［２－（４－クロロフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝－Ｎ’－エチル尿素



融点 ２２３－２２４℃（エタノール）

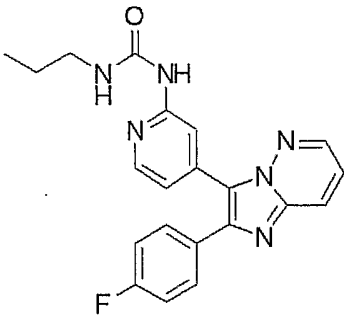
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：1.24 (3H, t, J=7.2Hz), 3.40 (2H, dq, J=5.4, 7.2Hz), 7.03 (1H, dd, J=5.4, 1.4Hz), 7.16 (1H, s), 7.17 (1H, dd, J=9.1, 4.5Hz), 7.36 (2H, d, J=8.7Hz), 7.62 (2H, d, J=8.7Hz), 7.95 (1H, s), 8.04 (1H, dd, J=9.1, 1.5Hz), 8.22 (1H, d, J=5.4Hz), 8.37 (1H, dd, J=4.5, 1.5Hz), 9.22 (1H, t, J=5.4Hz)。

元素分析値：$C_{20}H_{17}ClN_6O$ として

計算値：C, 61.15; H, 4.36; N, 21.39。

実測値：C, 61.05; H, 4.47; N, 21.24。

実施例化合物２８－９：Ｎ－｛４－［２－（４－フルオロフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝－Ｎ’－プロピル尿素



融点 ２１９－２２０℃（酢酸エチル）

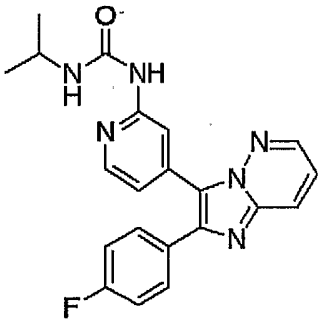
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.98 (3H, t, J=7.4Hz), 1.57-1.70 (2H, m), 3.29-3.37 (2H, m), 7.03-7.18 (5H, m), 7.62-7.69 (2H, m), 7.93 (1H, s), 8.04 (1H, dd, J=9.2, 1.7Hz), 8.21 (1H, d, J=5.5Hz), 8.37 (1H, dd, J=4.5, 1.7Hz), 9.29 (1H, s)。

元素分析値：$C_{21}H_{19}FN_6O$ として

計算値：C, 64.60; H, 4.91; N, 21.53。

実測値：C, 64.42; H, 4.89; N, 21.34。

実施例化合物２８－１０：Ｎ－｛４－［２－（４－フルオロフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝－Ｎ’－イソプロピル尿素



融点 ２２２－２２３℃（酢酸エチル）

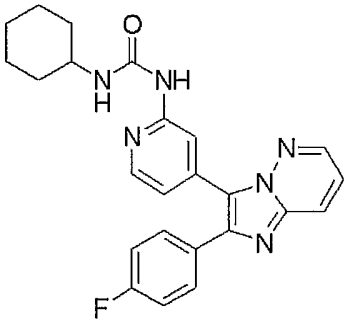
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：1.26 (6H, d, J=6.6Hz), 4.00-4.14 (1H, m), 7.02-7.18 (5H, m), 7.62-7.69 (2H, m), 7.93 (1H, s), 8.04 (1H, dd, J=9.2, 1.7Hz), 8.21(1H, d, J=5.3Hz), 8.36 (1H, dd, J=4.3, 1.7Hz), 9.11 (1H, d, J=7.4Hz)。

元素分析値：$C_{21}H_{19}FN_6O$ として

計算値：C, 64.60; H, 4.91; N, 21.53。

実測値：C, 64.51; H, 4.88; N, 21.40。

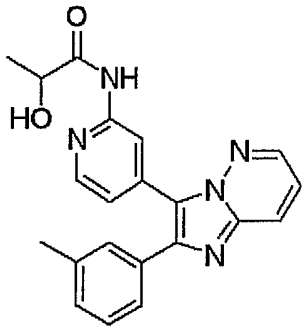
実施例化合物２８－１１：Ｎ－シクロヘキシル－Ｎ’－｛４－［２－（４－フルオロフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝尿素



^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：1.24-1.61 (6H, m), 1.68-1.79 (2H, m), 1.91-2.06 (2H, m), 3.74-3.85 (1H, m), 7.00-7.19 (5H, m), 7.61-7.72 (3H, m), 8.04 (1H, dd, J=9.1, 1.6Hz), 8.21 (1H, d, J=5.3Hz), 8.36 (1H, dd, J=4.4, 1.6Hz), 9.24 (1H, d, J=7.4Hz)。

（実施例２９）

２－ヒドロキシ－Ｎ－｛４－［２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝プロパンアミド



実施例２０－６で得られた１－メチル－２－（｛４－［２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝アミノ）－２－オキソエチル　アセテート（１５０ｍｇ，０．３６１ｍｍｏｌ）の

テトラヒドロフラン－メタノール（３：１）混合溶媒（２ｍＬ）に１Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（０．３９７ｍＬ，０．３９７ｍｍｏｌ）を加えて室温で１時間撹拌した。減圧下溶媒を留去後、残渣に水を加えて酢酸エチル－テトラヒドロフラン（１：１）で抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝３：７～８：２）で精製し、酢酸エチルから再結晶することにより表題化合物（収量８０．０ｍｇ，５９％）を得た。

融点 ２２３－２２４℃（酢酸エチル）

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：1.31 (3H, d, J=6.8Hz), 2.30 (3H, s), 4.18-4.28 (1H, m), 5.91 (1H, s), 7.18 (1H, d, J=7.5Hz), 7.22-7.28 (2H, m), 7.37 (2H, m), 7.57 (1H, s), 8.25 (1H, dd, J=9.1, 1.6Hz), 8.41-8.45 (2H, m), 8.57 (1H, dd, J=4.4, 1.6Hz), 9.78 (1H, s)。

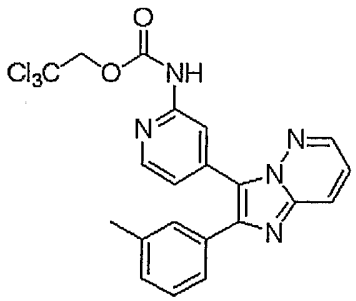
元素分析値：$C_{21}H_{19}N_5O_2$として

計算値：C, 67.55; H, 5.13; N, 18.76。

実測値：C, 67.62; H, 5.13; N, 18.84。

（実施例３０）

２，２，２－トリクロロエチル｛４－［２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝カルバメート



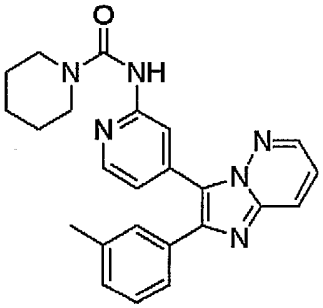
実施例１４で得られた４－［２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－アミン（２．５ｇ，８．３ｍｍｏｌ）のピリジン溶液（５０ｍＬ）にクロロギ酸２，２，２－トリクロロエチル（２．３ｍＬ、１６．７ｍｍｏｌ）を加えて室温で３時間撹拌した。反応液に

５％炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムで抽出した。抽出液にアンモニアのエタノール溶液（２．０Ｍ，５０ｍＬ）を加えて室温で一晩撹拌した後に、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝３：７～８：２）で精製し、得られた粗結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄することにより表題化合物（収量 ２．９ｇ，収率 ７３％）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：2.37 (3H, s), 4.85 (2H, s), 7.12-7.25 (4H, m), 7.37 (1H, d, J=7.4Hz), 7.61 (1H, s), 8.05 (1H, dd, J=9.1, 1.7Hz), 8.40 (1H, dd, J=4.4, 1.7Hz), 8.47 (1H, dd, J=5.4, 0.7Hz), 8.52 (1H, s), 9.72 (1H, s)。

（実施例３１）

Ｎ－｛４－［２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝ピペリジン－１－カルボキサミド



実施例３０で得られた２，２，２－トリクロロエチル｛４－［２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝カルバメート（１５０ｍｇ，０．３１５ｍｍｏｌ），ピペリジン（３７．４μＬ，０．３７８ｍｍｏｌ）およびＮ－エチルジイソプロピルアミン（６５．８μＬ，０．３７８ｍｍｏｌ）のジメチルスルホキシド溶液（３ｍＬ）を７０℃で１２時間撹拌後、反応液に５％炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝１：１～９：１）で精製し、得られた粗結晶をエタノール－水から再結晶することにより表題化合物（収量 ７３．６ｍｇ，収率 ５７％）を得た。

融点 １７３－１７５℃（エタノール－水）

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：1.64 (6H, s), 2.36 (3H, s), 3.47-3.52 (4H, m), 6.99 (1H, dd, J=5.1, 1.5Hz), 7.10 (1H, dd, J=9.2, 4.5Hz), 7.15 (1H, d, J=7.5Hz), 7.19-7.24 (1H, m), 7.30 (1H, s), 7.39 (1H, d, J=7.5Hz), 7.61 (1H, s), 8.01 (1H, dd, J=9.2, 1.7Hz), 8.21 (1H, dd, J=5.1, 0.7Hz), 8.38 (1H, dd, J=4.5, 1.7Hz), 8.53-8.54 (1H, m)。

元素分析値：$C_{24}H_{24}N_6O$として

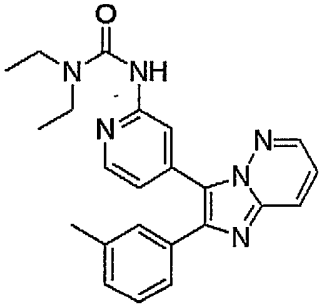
計算値：C, 69.88; H, 5.86; N, 20.37。

実測値：C, 69.81; H, 5.94; N, 20.18。

（実施例３２）

実施例３１に準じ、ピペリジンの代わりにジエチルアミンおよび１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリンを用いて、下記の実施例化合物３２－１および３２－２を合成した。

実施例化合物３２－１：Ｎ，Ｎ－ジエチル－Ｎ’－｛４－［２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝尿素



融点　１６６－１６７℃（エタノール－水）

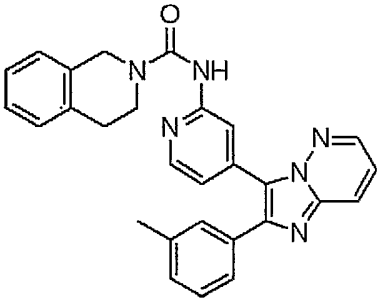
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：1.25 (6H, t, J=7.2Hz), 2.36 (3H, s), 3.41 (4H, q, J=7.2Hz), 6.98 (1H, dd, J=5.3, 1.5Hz), 7.10 (1H, dd, J=9.2, 4.5Hz), 7.14-7.24 (3H, m), 7.39 (1H, d, J=7.5Hz), 7.61 (1H, s), 8.01 (1H, dd, J=9.2, 1.7Hz), 8.21 (1H, dd, J=5.3, 0.7Hz), 8.38 (1H, dd, J=4.5, 1.7Hz), 8.62 (1H, m)。

元素分析値：$C_{23}H_{24}N_6O$として

計算値：C, 68.98; H, 6.04; N, 20.99。

実測値：C, 68.87; H, 6.19; N, 20.79。

実施例化合物３２－２：Ｎ－｛４－［２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－カルボキサミド



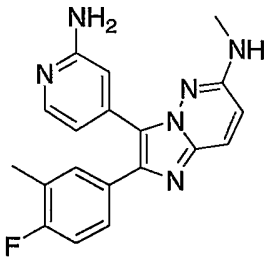
融点　１２２－１２４℃（エタノール－水）

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：2.36 (3H, s), 2.96 (2H, t, J=5.8Hz), 3.77 (2H, t, J=5.8Hz), 4.72 (2H, s), 7.02 (1H, dd, J=5.3, 1.5Hz), 7.09-7.25 (7H, m), 7.35-7.41 (2H, m), 7.61 (1H, s), 8.02 (1H, dd, J=9.1, 1.7Hz), 8.23 (1H, dd, J=5.3, 0.8Hz), 8.38 (1H, dd, J=4.3, 1.7Hz), 8.59-8.60 (1H, m)。

（実施例３３）

３－（２－アミノピリジン－４－イル）－２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）－Ｎ－メチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６－アミン

実施例７に準じ、４－［６－クロロ－２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］－Ｎ－シクロヘキシルピリジン－２－アミンの代わりに実施例１３－２で得られた４－［６－クロロ－２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－アミンを、２．０Ｍジメチルアミン－テトラヒドロフラン溶液の代わりに、３０％メチルアミン－エタノール溶液をそれぞれ用いて合成した。

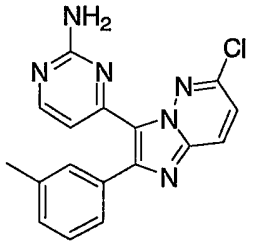


MS (ESI+): 349 (M+H)。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 2.22 (3H, d, J=1.5Hz), 2.76 (3H, d, J=4.7Hz), 5.98 (2H, s), 6.60 (1H, dd, J=5.3, 1.5Hz), 6.69-6.76 (2H, m), 7.00-7.14 (2H, m), 7.27-7.39 (1H, m), 7.56 (1H, dd, J=7.6, 1.6Hz), 7.74 (1H, d, J=9.6Hz), 7.94 (1H, d, J=5.3Hz)。

(実施例３４)

４－［６－クロロ－２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］－２－ピリミジンアミン



参考例５で得られたｔｅｒｔ－ブチル　４－［２－ヒドロキシ－２－（３－メチルフェニル）エテニル］－２－ピリミジニルカルバマート（１．０ｇ，３．１ｍｍｏｌ）と酢酸ナトリウム（０．５０ｇ，６．１１ｍｍｏｌ）の酢酸溶液（１０ｍＬ）に臭素（０．１６ｍＬ，３．１ｍｍｏｌ）を室温で滴下した。そのまま反応混合物を室温で２時間かき混ぜた。酢酸を減圧下で留去し、残渣に炭酸水素ナトリウム水を加えた。混合物を酢酸エチルで抽出し、抽出液を乾燥濃縮した。残渣をエタノール（１０ｍＬ）に溶かし、その溶液に３－アミノ－６－クロロピリダジン（０．４０ｇ，３．１ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を１４時間加熱還流した。室温まで放冷した後、減圧下溶媒を留去した。残渣に炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルーＴＨＦで抽出した。抽出液を乾燥し、濃縮した。残

渣をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝１：１～９：１）で精製し、表題化合物（収量 ０．２３ｇ，収率 ２２％）を得た。

融点 ２３７－２３８℃（酢酸エチルーヘキサン）

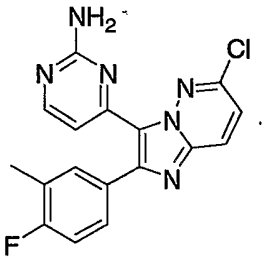
MS (ESI+): 337 (M+H)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.38 (3H, s), 5.10 (2H, s), 7.08 (1H, d, J=5.1Hz), 7.14 (1H, d, J=9.5Hz), 7.16-7.20 (1H, m), 7.24 (1H, t, J=7.5Hz), 7.40-7.50 (1H, m), 7.61-7.65 (1H, m), 7.96 (1H, d, J=9.5Hz), 8.42 (1H, d, J=5.1Hz)。

（実施例３５）

４－［６－クロロ－２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］－２－ピリミジンアミン

実施例３４に準じ、ｔｅｒｔ－ブチル ４－［２－ヒドロキシ－２－（３－メチルフェニル）エテニル］－２－ピリミジニルカルバマートの代わりに、参考例６で得られたｔｅｒｔ－ブチル ４－［２－ヒドロキシ－２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）エテニル］－２－ピリミジニルカルバマートを用いて合成した。



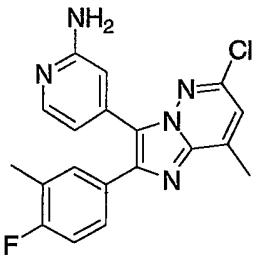
融点 １９６－１９７℃

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.25 (3H, d, J=1.7Hz), 6.85 (2H, s), 6.72 (1H, d, J=4.9Hz), 7.16 (1H, t, J=9.2Hz), 7.50 (1H, d, J=9.6Hz), 7.52-7.59 (1H, m), 7.79 (1H, dd, J=8.0, 1.7Hz), 8.32 (1H, d, J=9.6Hz), 8.44 (1H, d, J=4.9Hz)。

（実施例３６）

実施例１２に準じ、２－（２－アミノピリジン－４－イル）－２－ブロモ－１－（３－メチルフェニル）エタノン臭化水素酸塩の代わりに、ＷＯ０１／７４８１１記載の方法により得られた２－（２－アミノピリジン－４－イル）－２－ブロモ－１－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）エタノン臭化水素酸塩を、また３－アミノ－６－クロロピリダジンの代わりに参考例２で得られた６－クロロ－４－メチルピリダジン－３－アミン、参考例３で得られた６－クロロ－５－ｔｅｒｔ－ブチルピリダジン－３－アミン、参考例４で得られた６－クロロ－４－メトキシピリダジン－３－アミンおよび参考例４で得られた６－クロロ－４－（メチルチオ）ピリダジン－３－アミンをそれぞれ用いて下記の実施例化合物３６－１～３６－４を合成した。

実施例化合物３６－１：４－［６－クロロ－２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）－８－メチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］－２－ピリジルアミン



融点 ２１８－２１９℃（エタノール）

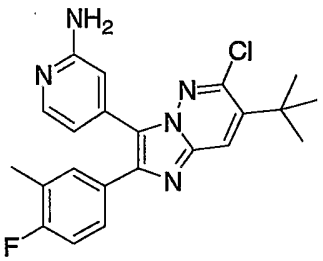
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：2.29 (3H, d, J=1.7Hz), 2.73 (3H, d, J=0.9Hz), 4.52 (2H, s), 6.79 (1H, s), 6.80 (1H, dd, J=5.2, 1.5Hz), 6.92-7.02 (2H, m), 7.31-7.40 (1H, m), 7.59 (1H, dd, J=7.5, 1.7Hz), 8.11-8.16 (1H, m)。

元素分析値：$C_{19}H_{15}FClN_5$として

計算値：C, 62.04; H, 4.11; N, 19.04。

実測値：C, 61.94; H, 4.22; N, 18.68。

実施例化合物３６－２：４－［７－ｔｅｒｔ－ブチル－６－クロロ－２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］－２－ピリジルアミン



融点 ２３２－２３３℃（エタノール）

MS (ESI+): 410 (M+H)。

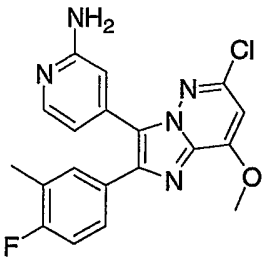
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.55 (9H, s), 2.29 (3H, d, J=1.7Hz), 4.52 (2H, s), 6.82 (1H, s), 6.84 (1H, dd, J=5.3, 1.4Hz), 6.97 (1H, t, J=9.0Hz), 7.34-7.41 (1H, m), 7.60 (1H, dd, J=7.7, 1.9Hz), 8.01 (1H, s), 8.14 (1H, dd, J=5.3, 0.9Hz)。

元素分析値：$C_{22}H_{21}FClN_5$として

計算値：C, 64.47; H, 5.16; N, 17.09。

実測値：C, 64.52; H, 5.17; N, 17.16。

実施例化合物３６－３：４－［６－クロロ－２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）－８－メトキシイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］－２－ピリジルアミン

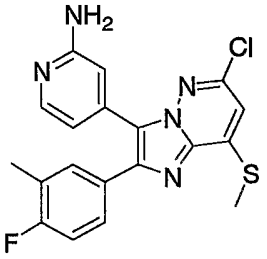


融点 ２００－２０１℃（エタノール）

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.27 (3H, d, J=1.9Hz), 4.16 (3H, s), 4.52 (2H, s), 6.49 (1H, s), 6.76-6.79 (1H, m), 6.81 (1H, dd, J=5.3, 1.4Hz), 6.90-6.98

(1H, m), 7.31-7.39 (1H, m), 7.64 (1H, dd, J=7.4, 1.7Hz), 8.15 (1H, dd, J=5.3, 0.8Hz)。

実施例化合物３６－４：４－［６－クロロ－２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）－８－（メチルチオ）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］－２－ピリジルアミン



融点 ２３７－２３８℃（エタノール）

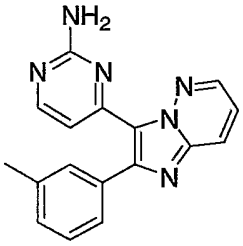
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：2.28 (3H, d, J=1.7Hz), 2.65 (3H, s), 4.95 (2H, brs), 6.77 (1H, s), 6.82 (1H, dd, J=5.2, 1.3Hz), 6.87 (1H, dd, J=1.3, 0.7Hz), 6.96 (1H, t, J=9.0Hz), 7.30-7.39 (1H, m), 7.59 (1H, dd, J=7.4, 1.6Hz), 8.06 (1H, d, J=5.2Hz)。

（実施例３７）

実施例１５に準じ、４－［６－クロロ－２－（３－クロロフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－アミンの代わりに、４－［６－クロロ－２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］－２－ピリミジンアミン（実施例化合物３４）、４－［６－クロロ－２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）－８－メチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］－２－ピリジルアミン（実施例化合物３６－１）、４－［７－ｔｅｒｔ－ブチル－６－クロロ－２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］－２－ピリジルアミン（実施例化合物３６－２）および４－［６－クロロ－２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）－８－メトキシイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イ

ル］－２－ピリジルアミン（実施例化合物３６－３）をそれぞれ用いて、下記の実施例化合物３７－１～３７－４を合成した。

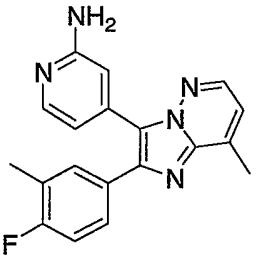
実施例化合物３７－１：４－［２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］－２－ピリミジンアミン



融点 ２５０－２５１℃（エタノール）

^{1}H-NMR（DMSO-d_6）δ：2.31（3H, s），6.09（2H, brs），6.56（1H, dd, J=5.2, 1.7Hz），6.66（1H, s），7.16（1H, d, J=7.4Hz），7.26（1H, dd, J=7.7, 7.4Hz），7.32（1H, dd, J=9.4, 4.4Hz），7.38（1H, d, J=7.7Hz），7.59（1H, s），8.01（1H, d, J=5.2Hz），8.21（1H, dd, J=9.1, 1.7Hz），8.53（1H, dd, J=4.4, 1.7Hz）。

実施例化合物３７－２：４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）－８－メチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］－２－ピリジルアミン



融点 ２１２－２１３℃（エタノール）

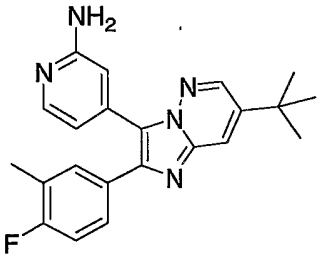
^{1}H-NMR（$CDCl_3$）δ：2.29（3H, d, J=1.7Hz），2.74（3H, d, J=1.0Hz），4.51（2H, s），6.82（1H, s），6.84（1H, dd, J=5.3, 1.5Hz），6.92（1H, dd, J=4.5, 1.0Hz），6.97（1H, t, J=9.0Hz），7.34-7.42（1H, m），7.62（1H, dd, J=7.4, 1.8Hz），8.14（1H, dd, J=5.3, 0.6Hz），8.22（1H, d, J=4.5Hz）。

元素分析値：$C_{19}H_{16}FN_5$として

計算値：C, 68.46; H, 4.84; N, 21.01。

実測値：C, 68.19; H, 5.11; N, 20.68。

実施例化合物３７－３：４－［７－ｔｅｒｔ－ブチル－２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］－２－ピリジルアミン



融点 ２１２－２１３℃（エタノール）

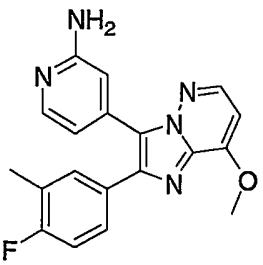
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：1.42 (9H, s), 2.29 (3H, d, J=1.7Hz), 4.51 (2H, s), 6.83 (1H, s), 6.86 (1H, dd, J=5.3, 1.4Hz), 7.00 (1H, t, J=9.0Hz), 7.35-7.43 (1H, m), 7.63 (1H, dd, J=7.5, 1.9Hz), 7.88 (1H, d, J=2.3Hz), 8.14 (1H, d, J=5.3Hz), 8.43 (1H, d, J=2.3Hz)。

元素分析値：$C_{22}H_{22}FN_5$として

計算値：C, 70.38; H, 5.91; N, 18.65。

実測値：C, 70.39; H, 5.97; N, 18.58。

実施例化合物３７－４：４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）－８－メトキシイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］－２－ピリジルアミン



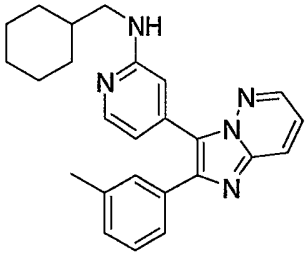
融点 ２１９－２２０℃（エタノール）

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：2.27 (3H, d, J=1.9Hz), 4.14 (3H, s), 4.50 (2H, s), 6.43 (1H, d, J=5.3Hz), 6.76-6.82 (1H, m), 6.85 (1H, dd, J=5.6, 1.1Hz), 6.89-7.00 (1H, m), 7.32-7.43 (1H, m), 7.68 (1H, dd, J=7.6, 1.5Hz), 8.16 (1H, d, J=5.3Hz), 8.20 (1H, d, J=5.6Hz)。

（実施例３８）

Ｎ－（シクロヘキシルメチル）－４－［２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－アミン

実施例５に準じ、１－シクロプロピルメチルアミンの代わりに、シクロヘキシルメチルアミンを用いて合成した。



融点 １２８－１３０℃（酢酸エチル）

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.87-1.01 (2H, m), 1.16-1.29 (3H, m), 1.42-1.58 (1H, m), 1.65-1.80 (5H, m), 2.37 (3H, s), 3.05 (2H, t, J=6.3Hz), 4.65-4.69 (1H, m), 6.64 (1H, s), 6.81 (1H, dd, J=5.3, 1.5Hz), 7.10 (1H, dd, J=9.0, 4.3Hz), 7.14-7.19 (1H, m), 7.21-7.25 (1H, m), 7.42 (1H, d, J=7.5Hz), 7.65 (1H, s), 8.02 (1H, dd, J=9.0, 1.7Hz), 8.14-8.20 (1H, m), 8.35 (1H, dd, J=4.3, 1.7Hz)。

元素分析値：$C_{25}H_{27}N_5$として

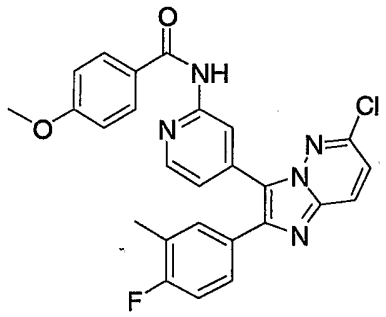
計算値：C, 75.54; H, 6.85; N, 17.62。

実測値：C, 75.41; H, 6.79; N, 17.34。

（実施例３９）

実施例１９に準じ、ベンゾイルクロリドの代わりに４－メトキシベンゾイルクロリドを、４－［２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－アミンの代わりに４－［６－クロロ－２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－アミン（実施例化合物１３－２）、４－［２－（３－クロロフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－アミン（実施例化合物１５）および４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－アミン（実施例化合物１６－１）をそれぞれ用いて、下記の実施例化合物３９－１～３９－３を合成した。

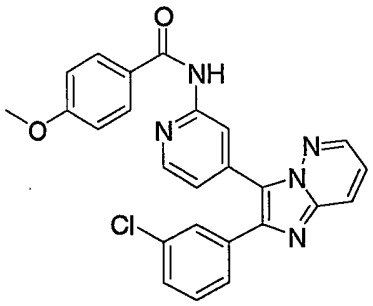
実施例化合物３９－１：Ｎ－｛４－［６－クロロ－２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝－４－メトキシベンズアミド



MS (ESI+): 488 (M+H)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.28 (3H, d, J=1.3Hz), 3.89 (3H, s), 6.93-7.02 (3H, m), 7.15 (1H, d, J=9.4Hz), 7.19 (1H, dd, J=5.3, 1.5Hz), 7.36 (1H, m), 7.59-7.64 (1H, m), 7.90 (2H, d, J=8.9Hz), 7.97 (1H, d, J=9.4Hz), 8.37 (1H, d, J=5.3Hz), 8.59 (1H, s), 8.72 (1H, s)。

実施例化合物３９－２：Ｎ－｛４－［２－（３－クロロフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝－４－メトキシベンズアミド



融点 ２２３－２２４℃（テトラヒドロフラン－水）

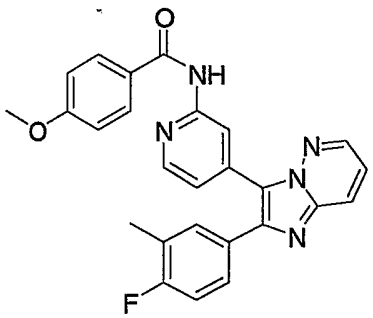
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：3.38 (3H, s), 6.97-7.02 (2H, m), 7.12-7.22 (2H, m), 7.25-7.35 (2H, m), 7.50-7.54 (1H, m), 7.78-7.80 (1H, m), 7.88-7.94 (2H, m), 8.05 (1H, dd, J=9.2, 1.7Hz), 8.35 (1H, dd, J=5.2, 0.7Hz), 8.41 (1H, dd, J=4.3, 1.7Hz), 8.66 (1H, s), 8.84-8.85 (1H, m)。

元素分析値：$C_{25}H_{18}ClN_5O_2$として

計算値：C, 65.86; H, 3.98; N, 15.36。

実測値：C, 65.82; H, 3.97; N, 15.33。

実施例化合物３９－３：Ｎ－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝－４－メトキシベンズアミド



融点 ２２２－２２３℃（エタノール－テトラヒドロフラン）

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：2.29 (3H, d, J=1.7Hz), 3.88 (3H, s), 6.93-7.02 (3H, m), 7.10-7.19 (2H, m), 7.35-7.43 (1H, m), 7.64 (1H, dd, J=7.4, 1.6Hz), 7.88-7.94 (2H, m), 8.03 (1H, dd, J=9.2, 1.7Hz), 8.31 (1H, dd, J=5.2,

0.8Hz), 8.40 (1H, dd, J=4.4, 1.6Hz), 8.71 (1H, s), 8.86 (1H, dd, J=1.3, 0.8Hz)。

元素分析値：$C_{26}H_{20}FN_5O_2$として

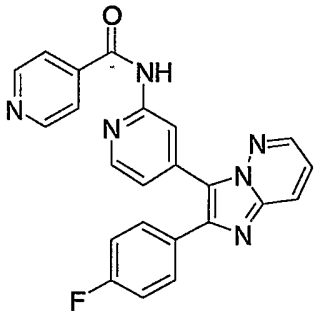
計算値：C, 68.86; H, 4.45; N, 15.44。

実測値：C, 68.75; H, 4.49; N, 15.36。

（実施例４０）

実施例１９に準じ、４－［２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－アミンの代わりに４－［２－（４－フルオロフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－アミン（実施例化合物１６－３）を、ベンゾイルクロリドの代わりにイソニコチノイルクロリド塩酸塩および６－クロロニコチノイルクロリドをそれぞれ用いて、下記の実施例化合物４０－１～４０－２を合成した。

実施例化合物４０－１：Ｎ－｛４－［２－（４－フルオロフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝イソニコチンアミド



融点 ２２６－２２７℃（エタノール－テトラヒドロフラン）

MS (ESI+): 411 (M+H)。

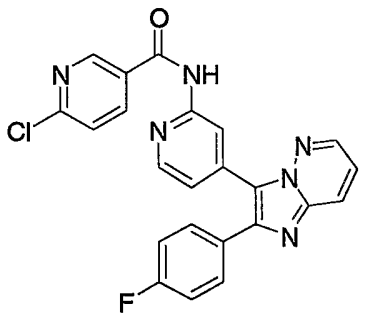
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7.04-7.13 (2H, m), 7.18 (1H, dd, J=9.2, 4.5Hz), 7.24-7.26 (1H, m), 7.64-7.70 (2H, m), 7.74-7.78 (2H, m), 8.06 (1H, dd, J=9.2, 1.7Hz), 8.32-8.37 (1H, m), 8.42 (1H, dd, J=4.5, 1.7Hz), 8.80-8.86 (4H, m)。

元素分析値：$C_{23}H_{15}FN_6O$として

計算値：C, 67.31; H, 3.68; N, 20.48。

実測値：C, 67.01; H, 3.76; N, 20.36。

実施例化合物４０－２：６－クロロ－N－｛４－［２－（４－フルオロフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝ニコチンアミド



融点 ２４７－２４８℃（エタノール－テトラヒドロフラン）

MS (ESI+): 445 (M+H)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7.04-7.12 (2H, m), 7.18 (1H, dd, J=9.2, 4.4Hz), 7.24 (1H, dd, J=5.2, 1.4Hz), 7.48 (1H, dd, J=8.3, 0.6Hz), 7.64-7.70 (2H, m), 8.05 (1H, dd, J=9.2, 1.7Hz), 8.20 (1H, dd, J=8.3, 2.5Hz), 8.32 (1H, dd, J=5.2, 0.6Hz), 8.41 (1H, dd, J=4.4, 1.7Hz), 8.78-8.80 (1H, m), 8.88 (1H, s), 8.94 (1H, dd, J=2.5, 0.6Hz)。

元素分析値：$C_{23}H_{14}ClFN_6O$として

計算値：C, 62.10; H, 3.17; N, 18.89。

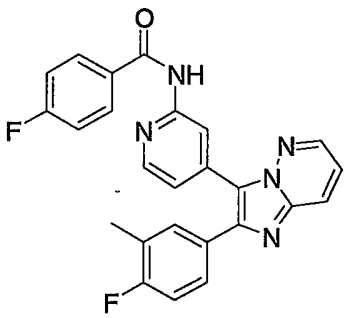
実測値：C, 61.94; H, 3.23; N, 18.67。

（実施例４１）

実施例１９に準じ、ベンゾイルクロリドの代わりに４－フルオロベンゾイルクロリドを、４－［２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－アミンの代わりに４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－

２－アミン（実施例化合物１６－１）、４－［６－クロロ－２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）－８－メチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］－２－ピリジルアミン（実施例化合物３６－１）、４－［７－ｔｅｒｔ－ブチル－６－クロロ－２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］－２－ピリジルアミン（実施例化合物３６－２）、４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）－８－メチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］－２－ピリジルアミン（実施例化合物３７－２）および４－［７－ｔｅｒｔ－ブチル－２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］－２－ピリジルアミン（実施例化合物３７－３）をそれぞれ用いて、下記の実施例化合物４１－１～４１－５を合成した。

実施例化合物４１－１：４－フルオロ－Ｎ－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝ベンズアミド



実施例１６－１で得られた４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－アミン（４００ｍｇ，１．３ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（２０ｍＬ）溶液にトリエチルアミン（３２０ｍｇ，３．２ｍｍｏｌ）と４－フルオロベンゾイルクロリド（５００ｍｇ，３．２ｍｍｏｌ）とを加えて室温で３時間撹拌後、反応液に５％炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。生じた混合液を酢酸エチル／テトラヒドロフランで抽出した。抽出液にアンモニアーエタノール溶液（２．０Ｍ，２０ｍＬ）を加えて、室温で一晩撹拌した後、混合液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶

媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝３：７～８：２）で精製し、エタノールから再結晶することにより表題化合物（収量 ４５０ｍｇ，収率 ８２％）を得た。

融点 ２１２－２１４℃（エタノール）

MS (ESI+): 442 (M+H)。

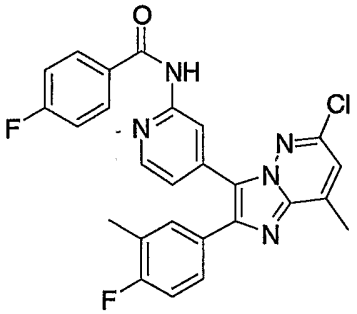
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.29 (3H, d, J=1.9Hz), 6.94-7.01 (1H, m), 7.13-7.23 (4H, m), 7.35-7.41 (1H, m), 7.64 (1H, dd, J=7.6, 1.8Hz), 7.92-7.98 (2H, m), 8.04 (1H, dd, J=9.1, 1.7Hz), 8.31 (1H, d, J=5.2Hz), 8.41 (1H, dd, J=4.4, 1.7Hz), 8.67 (1H, s), 8.84 (1H, s)。

元素分析値：$C_{27}H_{17}F_2N_5O$として

計算値：C, 68.02; H, 3.88; N, 15.87。

実測値：C, 67.80; H, 3.88; N, 15.69。

実施例化合物４１－２：Ｎ－｛４－［６－クロロ－２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）－８－メチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］－２－ピリジル｝－４－フルオロベンズアミド



融点 ２３５－２３６℃（エタノール）

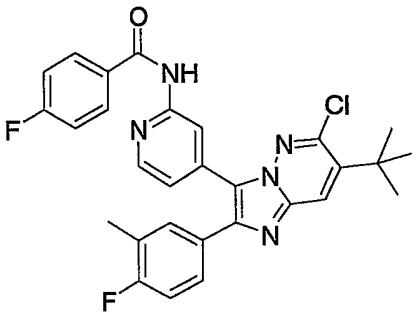
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.28 (3H, d, J=1.7Hz), 2.75 (3H, d, J=0.9Hz), 6.95 (1H, d, J=8.9Hz), 7.00 (1H, d, J=0.9Hz), 7.14-7.23 (3H, m), 7.32-7.39 (1H, m), 7.60 (1H, dd, J=7.4, 1.6Hz), 7.90-7.99 (2H, m), 8.34 (1H, dd, J=5.3, 0.6Hz), 8.64 (1H, s), 8.71 (1H, d, J=0.6Hz)。

元素分析値：$C_{26}H_{18}F_2ClN_5O$として

計算値：C, 63.74; H, 3.70; N, 14.30。

実測値：C, 63.59; H, 3.75; N, 14.22。

実施例化合物４１－３：Ｎ－｛４－［７－ｔｅｒｔ－ブチル－６－クロロ－２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］－２－ピリジル｝－４－フルオロベンズアミド



融点 １８１－１８２℃（エタノール）

MS (ESI+): 532 (M+H)。

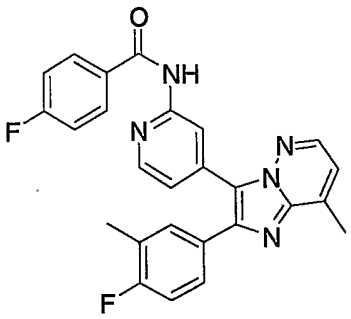
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.56 (9H, s), 2.29 (3H, d, J=1.9Hz), 6.98 (1H, t, J=9.1Hz), 7.15-7.24 (3H, m), 7.34-7.41 (1H, m), 7.61 (1H, dd, J=7.4, 2.2Hz), 7.93-8.00 (2H, m), 8.03 (1H, s), 8.34 (1H, d, J=5.2Hz), 8.67 (1H, s), 8.77 (1H, s)。

元素分析値：$C_{29}H_{24}F_2ClN_5O \cdot 0.75H_2O$として

計算値：C, 63.85; H, 4.71; N, 12.84。

実測値：C, 63.99; H, 4.78; N, 12.87。

実施例化合物４１－４：Ｎ－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）－８－メチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］－２－ピリジル｝－４－フルオロベンズアミド



融点 ２４３－２４４℃（エタノール）

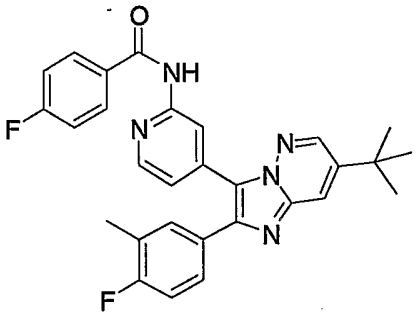
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：2.29 (3H, d, J=1.7Hz), 2.76 (3H, s), 6.96 (1H, dd, J=5.1, 1.1Hz), 6.98 (1H, d, J=9.2Hz), 7.14-7.23 (3H, m), 7.34-7.41 (1H, m), 7.62 (1H, dd, J=7.4, 2.0Hz), 7.91-8.00 (2H, m), 8.28 (1H, d, J=4.5Hz), 8.29 (1H, d, J=5.1Hz), 8.71 (1H, s), 8.84 (1H, s)。

元素分析値：$C_{26}H_{19}F_2N_5O$として

計算値：C, 68.56; H, 4.20; N, 15.38。

実測値：C, 68.53; H, 4.15; N, 15.36。

実施例化合物４１－５：Ｎ－｛４－［７－ｔｅｒｔ－ブチル－２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］－２－ピリジル｝－４－フルオロベンズアミド



融点 ２０１－２０２℃（エタノール）

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：1.42 (9H, s), 2.29 (3H, d, J=1.9Hz), 6.95 (1H, t, J=9.1Hz), 7.17 (1H, dd, J=5.2, 1.4Hz), 7.18-7.24 (2H, m), 7.36-7.42 (1H, m), 7.62 (1H, dd, J=7.0, 1.8Hz), 7.90 (1H, d, J=2.3Hz), 7.95-8.00 (2H,

m), 8.29 (1H, dd, J=5.2, 0.8Hz), 8.51 (1H, d, J=2.3Hz), 8.69 (1H, s), 8.89 (1H, dd, J=1.4, 0.8Hz)。

元素分析値：$C_{29}H_{25}F_2N_5O$として

計算値：C, 70.01; H, 5.06; N, 14.08。

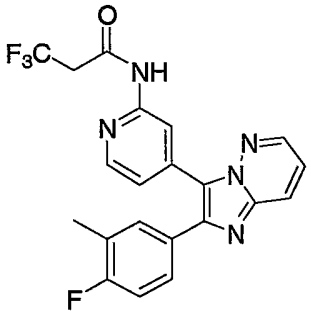
実測値：C, 70.00; H, 4.94; N, 14.15。

（実施例４２）

実施例１９に準じ、４－［２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－アミンの代わりに４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－アミン（実施例化合物１６－１）を、ベンゾイルクロリドの代わりに３，３，３－トリフルオロプロピオニルクロリド、２－メチルプロピオニルクロリド、シクロプロパンカルボニルクロリド、ブチリルクロリド、３－（メチルチオ）プロピオニルクロリド、２－（メチルチオ）アセチルクロリド、４－クロロベンゾイルクロリド、４－フルオロ－２－メトキシベンゾイルクロリド、４－（メチルチオ）ベンゾイルクロリド、４－（ジメチルアミノ）ベンゾイルクロリド塩酸塩、４－フルオロ－３－メトキシベンゾイルクロリド、３－フルオロ－４－メトキシベンゾイルクロリド、４－（トリフルオロメチル）ベンゾイルクロリド、４－（トリフルオロメトキシ）ベンゾイルクロリド、４－クロロ－２－メチルベンゾイルクロリド、２－メチルベンゾイルクロリド、３－メチルベンゾイルクロリド、４－メトキシ－２－メチルベンゾイルクロリド、２－ナフトイルクロリド、１－ナフトイルクロリド、２－ピリジンカルボニルクロリド塩酸塩、２－クロロニコチノイルクロリド、イソニコチノイルクロリド塩酸塩、６－クロロニコチノイルクロリド、２－クロロイソニコチノイルクロリド、６－トリフルオロメチルニコチノイルクロリド塩酸塩、６－メチルニコチノイルクロリド塩酸塩、５－クロロニコチノイルクロリド塩酸塩、２－メチルニコチノイルクロリド塩酸塩、５－メチルニコチノイルクロリド塩酸塩、２－クロロ－６－メチルイソニコチノイルクロリド、３－テノイルクロリド、３－フロイルクロリド、２－ピラジンカルボニルクロリド塩酸塩、１，３－ベンゾチアゾール－６－カルボニルク

ロリド、６－キノリンカルボニルクロリド塩酸塩および８－キノリンカルボニルクロリド塩酸塩をそれぞれ用いて、下記の実施例化合物４２－１～４２－３７を合成した。

実施例化合物４２－１：３，３，３－トリフルオロ－Ｎ－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝プロパンアミド



融点　２２０－２２１℃（エタノール）

MS (ESI+): 430 (M+H)。

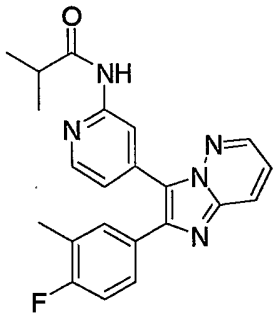
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.28 (3H, d, J=1.7Hz), 3.32-3.35 (2H, m), 6.93-7.01 (1H, m), 7.16 (1H, dd, J=9.0, 1.7Hz), 7.24 (1H, dd, J=5.3, 1.5Hz), 7.32-7.38 (1H, m), 7.60 (1H, dd, J=7.4, 1.6Hz), 8.04 (1H, dd, J=9.0, 1.7Hz), 8.32 (1H, dd, J=5.3, 0.8Hz), 8.39 (1H, dd, J=4.3, 1.7Hz), 8.50 (1H, s), 8.66 (1H, s)。

元素分析値：$C_{21}H_{15}F_4N_5O$として

計算値：C, 58.74; H, 3.52; N, 16.31。

実測値：C, 58.62; H, 3.44; N, 16.16。

実施例化合物４２－２：Ｎ－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝－２－メチルプロパンアミド



融点 ２１４－２１５℃（エタノール）

MS (ESI+): 390 (M+H)。

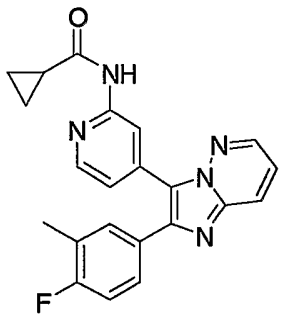
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.28 (6H, d, J=6.9Hz), 2.28 (3H, d, J=1.9Hz), 2.52-2.65 (1H, m), 6.91 (1H, m), 7.10 (2H, m), 7.32-7.39 (1H, m), 7.58-7.63 (1H, m), 7.98-8.05 (2H, m), 8.29 (1H, dd, J=5.2, 0.8Hz), 8.39 (1H, dd, J=4.5, 1.8Hz), 8.70-8.74 (1H, m)。

元素分析値：$C_{22}H_{20}FN_5O$として

計算値：C, 67.85; H, 5.18; N, 17.98。

実測値：C, 68.09; H, 5.31; N, 18.18。

実施例化合物４２－３：Ｎ－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝シクロプロパンカルボキサミド



実施例１６－１で得られた４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－アミン（５００ｍｇ，１．６ｍｍｏｌ）とシクロプロパンカルボニルクロリド（３３０ｍｇ，３．２ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（１０ｍＬ）溶液にトリエチルアミン（３２

０ｍｇ，３．２ｍｍｏｌ）を加えて室温で３０分間撹拌後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。生じた混合液を酢酸エチルで抽出した。抽出液にアンモニアーエタノール溶液（２．０Ｍ，２０ｍＬ）を加えて、室温で１時間撹拌した後、混合液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝１：９～６：４）で精製し、エタノールから再結晶することにより表題化合物（収量 ３８０ｍｇ，収率 ６２％）を得た。

融点 ２１７－２１８℃（エタノール）

MS (ESI+): 388 (M+H)。

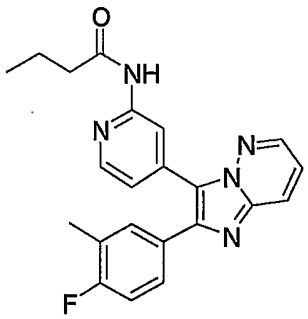
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.86-0.94 (2H, m), 1.07-1.15 (2H, m), 1.53-1.60 (1H, m), 2.28 (3H, d, J=1.9Hz), 6.92-6.99 (1H, m), 7.08-7.16 (2H, m), 7.31-7.39 (1H, m), 7.58-7.64 (1H, m), 8.01 (1H, dd, J=9.1, 1.7Hz), 8.30 (1H, dd, J=5.2, 0.8Hz), 8.35 (1H, s), 8.38 (1H, dd, J=4.7, 1.7Hz), 8.66 (1H, s)。

元素分析値：$C_{22}H_{18}FN_5O$として

計算値：C, 68.21; H, 4.68; N, 18.08。

実測値：C, 68.33; H, 4.86; N, 18.25。

実施例化合物４２－４：Ｎ－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝ブタンアミド



融点 １８１－１８３℃（エタノール）

MS (ESI+): 390 (M+H)。

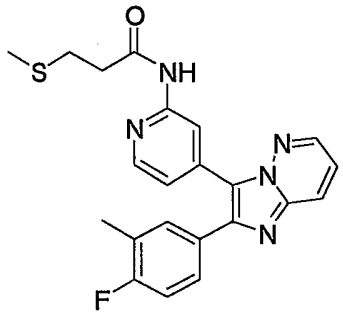
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：1.01 (3H, t, J=7.4Hz), 1.71-1.83 (2H, m), 2.28 (3H, d, J=1.9Hz), 2.40 (2H, t, J=7.4Hz), 6.93-6.99 (1H, m), 7.11-7.17 (2H, m), 7.33-7.38 (1H, m), 7.59-7.63 (1H, m), 8.02 (1H, dd, J=9.3, 1.7Hz), 8.09 (1H, s), 8.30 (1H, dd, J=5.2, 0.8Hz), 8.39 (1H, dd, J=4.4, 1.7Hz), 8.69 (1H, s)。

元素分析値：$C_{22}H_{20}FN_5O$として

計算値：C, 67.85; H, 5.18; N, 17.98。

実測値：C, 68.08; H, 5.30; N, 18.19。

実施例化合物４２－５：Ｎ－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝－３－（メチルチオ）プロパンアミド



融点 １５８－１５９℃（エタノール）

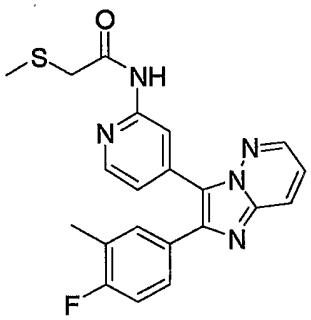
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：2.17 (3H, s), 2.28 (3H, d, J=1.6Hz), 2.72 (2H, t, J=6.9Hz), 2.89 (2H, t, J=6.9Hz), 6.93 (1H, t, J=8.9Hz), 7.14 (1H, dd, J=9.1, 4.4Hz), 7.18 (1H, dd, J=5.2, 1.6Hz), 7.32-7.39 (1H, m), 7.59-7.64 (1H, m), 8.02 (1H, dd, J=9.1, 1.7Hz), 8.25 (1H, s), 8.32(1H, dd, J=5.2, 0.8Hz), 8.38 (1H, dd, J=4.4, 1.7Hz), 8.66 (1H, s)。

元素分析値：$C_{22}H_{20}FN_5OS$として

計算値：C, 62.69; H, 4.78; N, 16.62。

実測値：C, 62.64; H, 4.62; N, 16.66。

実施例化合物４２－６：Ｎ－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝－２－（メチルチオ）アセトアミド



メチルチオ酢酸（２２０ｍｇ，２．０ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（５ｍＬ）溶液にオキサリルクロリド（２６０ｍｇ，２．０ｍｍｏｌ）と触媒量のジメチルホルムアミドとを加えて室温で２時間撹拌後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣のテトラヒドロフラン（２０ｍＬ）溶液に実施例１６－１で得られた４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－アミン（５００ｍｇ，１．６ｍｍｏｌ）とトリエチルアミン（２００ｍｇ，２．０ｍｍｏｌ）とを加えて室温で１４時間撹拌した。反応液に再び調製したメチルチオアセチルクロリド（２．０ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（５ｍＬ）溶液を加えて室温で１４時間撹拌後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。生じた混合液を酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝８：２～酢酸エチル）で精製し、エタノールから再結晶することにより表題化合物（収量 ２１０ｍｇ，収率 ３３％）を得た。

融点 １５５－１５６℃（エタノール）

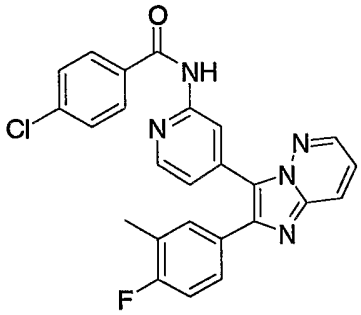
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：2.22 (3H, s), 2.28 (3H, d, J=1.9Hz), 3.37 (2H, s), 6.96 (1H, t, J=9.1Hz), 7.15 (1H, dd, J=9.1, 4.4Hz), 7.21 (1H, dd, J=5.2, 1.7Hz), 7.33-7.39 (1H, m), 7.60-7.65 (1H, m), 8.03 (1H, dd, J=9.1, 1.7Hz), 8.36 (1H, dd, J=5.2, 0.8Hz), 8.38 (1H, dd, J=4.4, 1.7Hz), 8.67 (1H, s), 9.26 (1H, s)。

元素分析値：$C_{21}H_{18}FN_5OS$として

計算値：C, 61.90; H, 4.45; N, 17.19。

実測値：C, 61.70; H, 4.42; N, 17.07。

実施例化合物４２－７：４－クロロ－N－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝ベンズアミド



融点 ２０８－２０９℃（エタノール－テトラヒドロフラン）

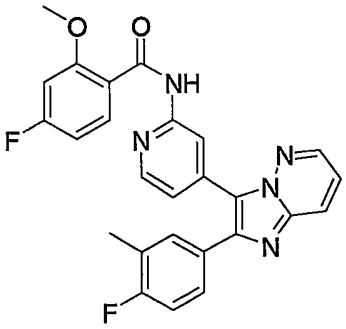
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：2.29 (3H, d, J=2.1Hz), 6.95-7.01 (1H, m), 7.13-7.21 (2H, m), 7.35-7.40 (1H, m), 7.46-7.51 (2H, m), 7.63 (1H, dd, J=7.5, 2.1Hz), 7.85-7.90 (2H, m), 8.04 (1H, dd, J=9.0, 1.4Hz), 8.32 (1H, dd, J=5.3, 0.8Hz), 8.40 (1H, dd, J=4.1, 1.4Hz), 8.71 (1H, s), 8.84 (1H, dd, J=1.4, 0.8Hz)。

元素分析値：$C_{25}H_{17}ClFN_5O$として

計算値：C, 65.58; H, 3.74; N, 15.29。

実測値：C, 65.55; H, 3.73; N, 15.29。

実施例化合物４２－８：４－フルオロ－N－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝－２－メトキシベンズアミド



融点 ２５１－２５２℃（エタノール－テトラヒドロフラン－水）

MS (ESI+): 472 (M+H)。

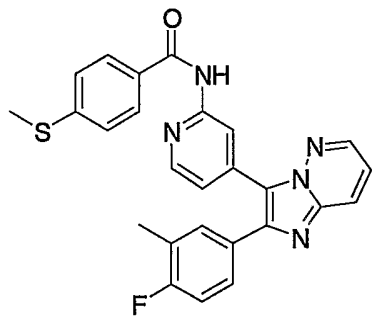
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.28 (3H, d, J=1.9Hz), 4.11 (3H, s), 6.75-6.89 (2H, m), 6.93-7.01 (1H, m), 7.12-7.22 (2H, m), 7.36-7.43 (1H, m), 7.62-7.66 (1H, m), 8.03 (1H, dd, J=9.3, 1.7Hz), 8.27 (1H, dd, J=8.8, 7.1Hz) 8.35-8.47 (2H, m), 8.86-8.90 (1H, m), 10.28 (1H, s)。

元素分析値：$C_{26}H_{19}F_2N_5O_2$として

計算値：C, 66.24; H, 4.06; N, 14.85。

実測値：C, 66.20; H, 4.04; N, 14.87。

実施例化合物４２－９：Ｎ－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝－４－（メチルチオ）ベンズアミド



融点 １９１－１９２℃（エタノール－テトラヒドロフラン）

MS (ESI+): 470 (M+H)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.29 (3H, d, J=1.7Hz), 2.54 (3H, s), 6.94-7.01 (1H, m), 7.13-7.18 (2H, m), 7.30-7.35 (2H, m), 7.35-7.41 (1H, m), 7.62-7.66

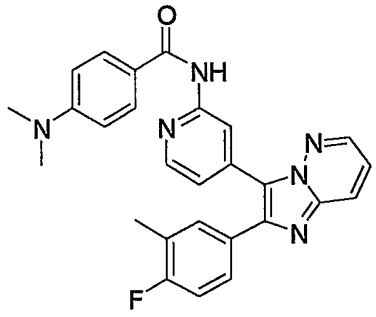
(1H, m), 7.83-7.87 (2H, m), 8.03 (1H, dd, J=9.4, 1.7Hz), 8.34 (1H, dd, J=5.2, 1.7Hz), 8.40 (1H, dd, J=4.4, 1.7Hz), 8.65 (1H, s), 8.85-8.87 (1H, m)。

元素分析値：$C_{26}H_{20}FN_5OS \cdot 0.3H_2O$として

計算値：C, 65.75; H, 4.37; N, 14.75。

実測値：C, 65.87; H, 4.40; N, 14.71。

実施例化合物４２－１０：４－（ジメチルアミノ）－N－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝ベンズアミド



融点 ２４５－２４６℃（酢酸エチル－ヘキサン）

MS (ESI+): 467 (M+H)。

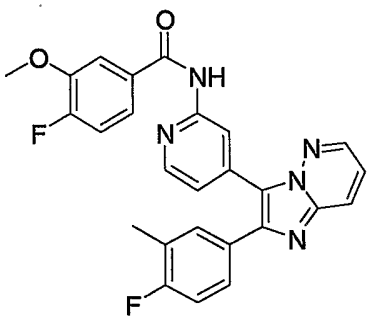
^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ: 2.28 (3H, d, J=1.7Hz), 3.06 (6H, s), 6.69-6.75 (2H, m), 6.94-7.00 (1H, m), 7.09-7.16 (2H, m), 7.36-7.42 (1H, m), 7.64 (1H, dd, J=7.4, 1.6Hz), 7.81-7.87 (2H, m), 8.02 (1H, dd, J=9.2, 1.7Hz), 8.32 (1H, dd, J=5.2, 0.6Hz), 8.40 (1H, dd, J=4.3, 1.7Hz), 8.58 (1H, s), 8.85-8.88 (1H, m)。

元素分析値：$C_{27}H_{23}FN_6O$として

計算値：C, 69.51; H, 4.97; N, 18.01。

実測値：C, 69.34; H, 4.91; N, 17.92。

実施例化合物４２－１１：４－フルオロ－Ｎ－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝－３－メトキシベンズアミド



融点 ２１７－２１８℃（エタノール－テトラヒドロフラン）

MS (ESI+): 472 (M+H)。

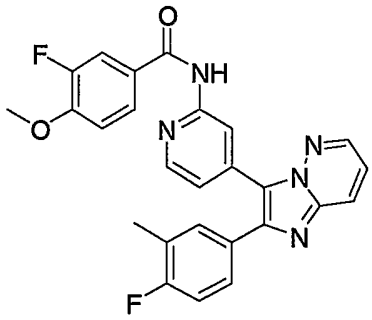
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.29 (3H, d, J=1.7Hz), 3.96 (3H, s), 6.93-7.02 (1H, m), 7.12-7.23 (3H, m), 7.35-7.42 (1H, m), 7.43-7.49 (1H, m), 7.59-7.67 (2H, m), 8.04 (1H, dd, 9.1, 1.6Hz), 8.31 (1H, d, 5.3Hz), 8.41 (1H, dd, J=4.4, 1.6Hz), 8.83 (1H, s), 8.86 (1H, s)。

元素分析値：$C_{26}H_{19}F_2N_5O_2 \cdot 0.1H_2O$として

計算値：C, 65.98; H, 4.09; N, 14.80。

実測値：C, 65.84; H, 4.07; N, 14.71。

実施例化合物４２－１２：３－フルオロ－Ｎ－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝－４－メトキシベンズアミド



融点 ２０２－２０３℃（エタノール－テトラヒドロフラン－水）

MS (ESI+): 472 (M+H)。

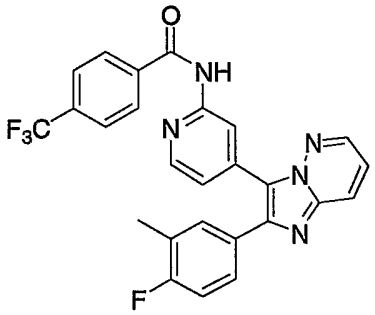
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.29 (3H, d, J=1.1Hz), 3.97 (3H, s), 6.92-7.08 (2H, m), 7.11-7.21 (2H, m), 7.34-7.43 (1H, m), 7.61-7.76 (3H, m), 8.04 (1H, dd, J=9.1, 1.6Hz), 8.33 (1H, d, J=5.1Hz), 8.40 (1H, dd, J=4.4, 1.6Hz), 8.64 (1H, s), 8.83 (1H, s)。

元素分析値：$C_{26}H_{19}F_2N_5O_2 \cdot 0.3H_2O$として

計算値：C, 65.49; H, 4.14; N, 14.69。

実測値：C, 65.57; H, 4.11; N, 14.54。

実施例化合物４２－１３：Ｎ－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝－４－（トリフルオロメチル）ベンズアミド



融点 224－225℃（エタノール－テトラヒドロフラン）

MS (ESI+): 492 (M+H)。

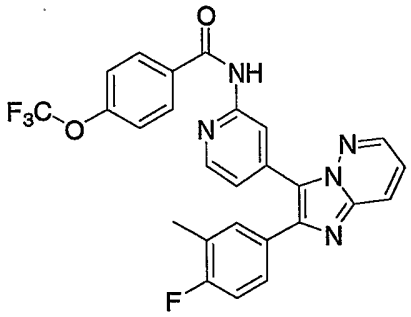
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.29 (3H, d, J=1.7Hz), 6.95-7.02 (1H, m), 7.17 (1H, dd, J=9.1, 4.3Hz), 7.23 (1H, dd, J=5.3, 1.5Hz), 7.35-7.41 (1H, m), 7.64 (1H, dd, J=7.4, 1.7Hz), 7.79 (2H, d, J=8.3Hz), 8.02-8.08 (3H, m), 8.35 (1H, d, J=5.3Hz), 8.42 (1H, dd, J=4.3, 1.7Hz), 8.70 (1H, s), 8.86 (1H, s)。

元素分析値：$C_{26}H_{17}F_4N_5O$として

計算値：C, 63.54; H, 3.49; N, 14.25。

実測値：C, 63.52; H, 3.42; N, 14.23。

実施例化合物４２－１４：Ｎ－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝－４－（トリフルオロメトキシ）ベンズアミド



融点　２２５－２２６℃（エタノール－テトラヒドロフラン）

MS (ESI+): 508 (M+H)。

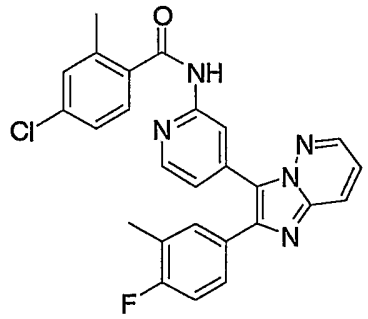
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.29 (3H, d, J=1.5Hz), 6.92-7.04 (1H, m), 7.16 (1H, dd, J=9.2, 4.5Hz), 7.20 (1H, dd, J=5.2, 1.5Hz), 7.31-7.42 (3H, m), 7.64 (1H, dd, J=7.4, 1.6Hz), 7.95-8.02 (2H, m), 8.04 (1H, dd, J=9.2, 1.7Hz), 8.30 (1H, dd, J=5.2, 0.5Hz), 8.41 (1H, dd, J=4.5, 1.7Hz), 8.79 (1H, s), 8.84-8.86 (1H, m)。

元素分析値：$C_{26}H_{17}F_4N_5O_2$として

計算値：C, 61.54; H, 3.38; N, 13.80。

実測値：C, 61.49; H, 3.29; N, 13.77。

実施例化合物４２－１５：４－クロロ－Ｎ－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝－２－メチルベンズアミド



融点 １９６－１９７℃（エタノール）

MS (ESI+): 472 (M+H)。

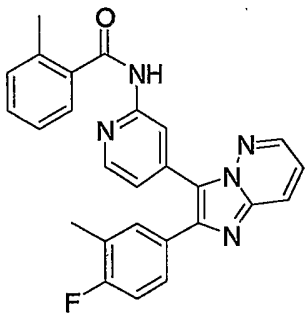
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.30 (3H, d, J=1.7Hz), 2.51 (3H, s), 6.95-7.02 (1H, m); 7.16 (1H, dd, J=9.2, 4.5Hz), 7.21 (1H, dd, J=5.3, 1.4Hz), 7.24-7.30 (2H, m), 7.35-7.41 (1H, m), 7.51 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.64 (1H, dd, J=7.5, 1.7Hz), 8.04 (1H, dd, J=9.2, 1.7Hz), 8.24 (1H, dd, J=5.3, 0.6Hz), 8.41 (1H, dd, J=4.5, 1.7Hz), 8.51 (1H, s), 8.80 (1H, s)。

元素分析値：$C_{26}H_{19}ClFN_5O \cdot H_2O$として

計算値：C, 63.74; H, 4.32; N, 14.29。

実測値：C, 64.06; H, 4.56; N, 14.43。

実施例化合物４２－１６：Ｎ－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝－２－メチルベンズアミド



融点 ２６５－２６６℃（エタノール－テトラヒドロフラン）

MS (ESI+): 438 (M+H)。

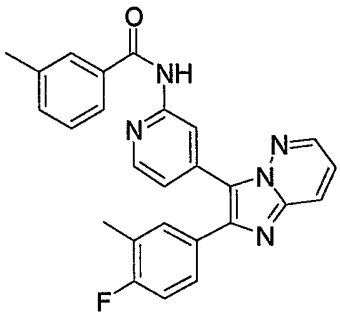
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.30 (3H, d, J=1.9Hz), 2.53 (3H, s), 6.95-7.02 (1H, m), 7.15 (1H, dd, J=9.1, 4.4Hz), 7.19 (1H, dd, J=5.2, 1.7Hz), 7.25-7.30 (2H, m), 7.36-7.42 (2H, m), 7.55-7.59 (1H, m), 7.63-7.66 (1H, m), 8.04 (1H, dd, J=9.1, 1.7Hz), 8.27 (1H, dd, J=5.2, 0.8Hz), 8.41 (1H, dd, J=4.4, 1.7Hz), 8.43 (1H, s), 8.82-8.86 (1H, m)。

元素分析値：$C_{26}H_{20}FN_5O$として

計算値：C, 71.38; H, 4.61; N, 16.01。

実測値：C, 71.23; H, 4.67; N, 15.89。

実施例化合物４２－１７：Ｎ－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］－２－ピリジル｝－３－メチルベンズアミド



融点 ２０３－２０４℃（エタノール）

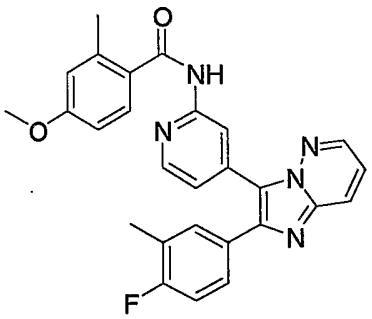
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：2.29 (3H, d, J=1.7Hz), 2.44 (3H, s), 6.92-7.02 (1H, m), 7.15 (1H, dd, J=9.3, 4.4Hz), 7.18 (1H, dd, J=5.3, 1.5Hz), 7.35-7.43 (3H, m), 7.64 (1H, dd, J=7.4, 1.7Hz), 7.68-7.74 (1H, m), 7.75 (1H, s), 8.03 (1H, dd, J=9.3, 1.6Hz), 8.33 (1H, dd, J=5.3, 0.6Hz), 8.40 (1H, dd, J=4.4, 1.6Hz), 8.70 (1H, s), 8.89 (1H, dd, J=1.5, 0.6Hz)。

元素分析値：$C_{26}H_{20}FN_5O$として

計算値；C, 71.38; H, 4.61; N, 16.01。

実測値：C, 71.24; H, 4.55; N, 16.02。

実施例化合物４２－１８：Ｎ－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝－４－メトキシ－２－メチルベンズアミド



融点 ２００－２０２℃（エタノール）

MS (ESI+): 468 (M+H)。

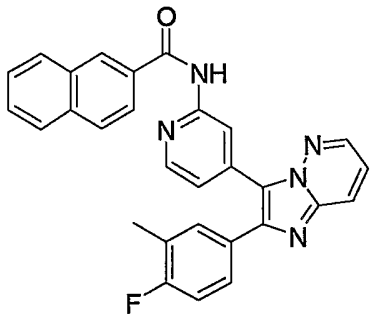
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.29 (3H, d, J=1.7Hz), 2.54 (3H, s), 3.84 (3H, s), 6.76-6.81 (2H, m), 6.94-7.01 (1H, m), 7.12-7.18 (2H, m), 7.36-7.42 (1H, m), 7.54-7.59 (1H, m), 7.65 (1H, dd, J=7.4, 1.7Hz), 8.03 (1H, dd, J=9.1, 1.6Hz), 8.26 (1H, dd, J=5.2, 0.7Hz), 8.40 (1H, dd, J=4.4, 1.6Hz), 8.45 (1H, s), 8.82 (1H, s)。

元素分析値：$C_{27}H_{22}FN_5O_2 \cdot 1.2H_2O$として

計算値：C, 66.30; H, 5.03; N, 14.32。

実測値：C, 66.29; H, 5.14; N, 14.34。

実施例化合物４２－１９：Ｎ－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝－２－ナフトアミド



融点 １８７－１８８℃（エタノール）

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.30 (3H, d, J=1.7Hz), 6.99 (1H, t, J=8.9Hz), 7.16 (1H, dd, J=9.1, 4.4Hz), 7.21 (1H, dd, J=5.2, 1.4Hz), 7.37-7.44 (1H, m),

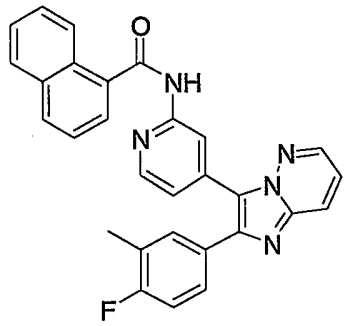
7.55-7.68 (3H, m), 7.90-8.01 (4H, m), 8.05 (1H, dd, J=9.1, 1.7Hz), 8.38 (1H, dd, J=5.2, 0.6Hz), 8.42 (1H, dd, J=4.4, 1.7Hz), 8.47 (1H, s), 8.82 (1H, s), 8.93 (1H, dd, J=1.4, 0.6Hz)。

元素分析値：$C_{29}H_{20}FN_5O$として

計算値：C, 73.56; H, 4.26; N, 14.79。

実測値：C, 73.52; H, 4.18; N, 14.70。

実施例化合物４２－２０：Ｎ－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝－１－ナフトアミド



融点 ２５２－２５３℃（エタノール－テトラヒドロフラン）

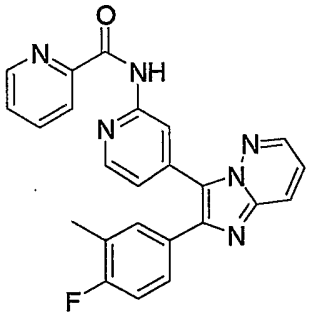
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：2.32 (3H, d, J=1.6Hz), 7.01 (1H, t, J=9.1Hz), 7.17 (1H, dd, J=9.1, 4.4Hz), 7.22 (1H, dd, J=5.2, 1.7Hz), 7.38-7.46 (1H, m), 7.51-7.70 (4H, m), 7.84 (1H, dd, J=7.1, 1.1Hz), 7.90-7.95 (1H, m), 8.01 (1H, d, J=8.2Hz), 8.05 (1H, dd, J=9.1, 1.7Hz), 8.29 (1H, dd, J=5.2, 0.8Hz), 8.41-8.47 (2H, m), 8.68 (1H, s), 8.97 (1H, s)。

元素分析値：$C_{29}H_{20}FN_5O$として

計算値：C, 73.56; H, 4.26; N, 14.79。

実測値：C, 73.34; H, 4.41; N, 14.62。

実施例化合物４２－２１：Ｎ－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝ピリジン－２－カルボキサミド



融点 ２３４－２３５℃（エタノール－テトラヒドロフラン－水）

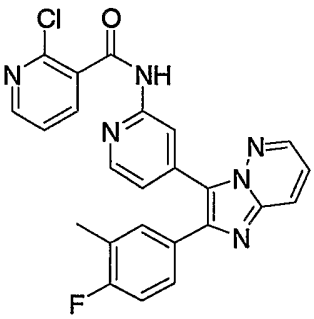
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：2.28 (3H, d, J=1.5Hz), 6.94-6.70 (1H, m), 7.15 (1H, dd, J=9.2, 4.3Hz), 7.21 (1H, dd, J=5.2, 1.4Hz), 7.36-7.43 (1H, m), 7.49-7.53 (1H, m), 7.65 (1H, dd, J=7.4, 1.6Hz), 7.89-7.93 (1H, m), 8.04 (1H, dd, J=9.2, 1.7Hz), 8.28 (1H, d, J=7.9Hz), 8.38-8.45 (2H, m), 8.66 (1H, d, J=4.1Hz), 8.88 (1H, s), 10.67 (1H, s)。

元素分析値：$C_{24}H_{17}FN_6O$として

計算値：C, 67.92; H, 4.04; N, 19.80。

実測値：C, 67.74; H, 3.98; N, 19.77。

実施例化合物４２－２２：２－クロロ－N－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝ニコチンアミド



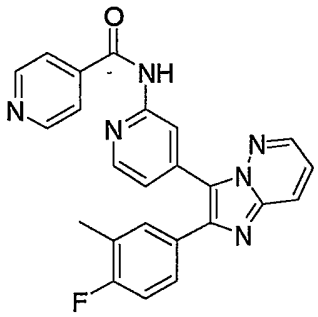
実施例１６－１で得られた４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－アミン（４００ｍｇ，１．３ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（１２ｍＬ）溶液にトリエチルアミン（１５０ｍｇ，１．５ｍｍｏｌ）と２－クロロニコチノイルクロリド（２６

０ｍｇ，１．５ｍｍｏｌ）とを加えて室温で５時間撹拌後、反応液に５％炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。生じた混合液を酢酸エチルで抽出した。抽出液にアンモニアーエタノール溶液（２．０Ｍ，１２ｍＬ）を加えて、室温で一晩撹拌した後、混合液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣を塩基性シリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝３：７～８：２）で精製し、酢酸エチルーヘキサンから再結晶することにより表題化合物（収量 ４２０ｍｇ，収率 ７３％）を得た。

MS (ESI+): 459 (M+H)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.30 (3H, d, J=1.1Hz), 6.96-7.02 (1H, m), 7.17 (1H, dd, J=9.2, 4.5Hz), 7.23-7.31 (1H, m), 7.36-7.43 (2H, m), 7.64 (1H, dd, J=7.4, 1.6Hz), 8.05 (1H, dd, J=9.2, 1.5Hz), 8.17 (1H, dd, J=7.6, 2.0Hz), 8.30 (1H, d, J=5.3Hz), 8.42 (1H, dd, J=4.5, 1.5Hz), 8.54 (1H, dd, J=4.8, 2.0Hz), 8.81 (1H, s), 9.09 (1H, s)。

実施例化合物４２－２３：Ｎ－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝イソニコチンアミド



実施例１６－１で得られた４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－アミン（１．０ｇ，３．１ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（２０ｍＬ）溶液にトリエチルアミン（１．９ｇ，１９ｍｍｏｌ）とイソニコチノイルクロリド塩酸塩（１．７ｇ，９．５ｍｍｏｌ）とを加えて室温で３時間撹拌後、反応液に５％炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。生じた混合液を酢酸エチル／テトラヒドロフランで抽出し

た。抽出液にアンモニアーエタノール溶液（２．０Ｍ，２０ｍＬ）を加えて、室温で一晩撹拌した後、混合液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣を塩基性シリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝３：７～８：２）で精製し、エタノールーテトラヒドロフランから再結晶することにより表題化合物（収量 ７２０ｍｇ，収率 ５４％）を得た。

融点 ２１９－２２０℃（エタノールーテトラヒドロフラン）

MS (ESI+): 425 (M+H)。

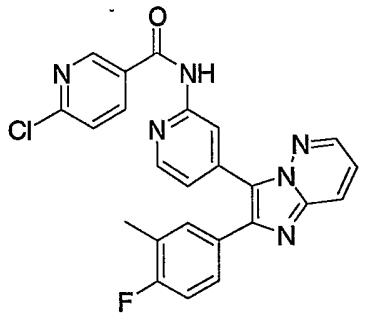
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.29 (3H, d, J=1.7Hz), 6.95-7.01 (1H, m), 7.17 (1H, dd, J=9.1, 4.4Hz), 7.23-7.27 (1H, m), 7.34-7.41 (1H, m), 7.63 (1H, dd, J=7.5, 1.9Hz), 7.75-7.79 (2H, m), 8.05 (1H, dd, J=9.1, 1.6Hz), 8.34 (1H, d, J=5.3Hz), 8.41 (1H, dd, J=4.4, 1.6Hz), 8.80-8.86 (4H, m)。

元素分析値：$C_{24}H_{17}FN_6O$として

計算値：C, 67.92; H, 4.04; N, 19.80。

実測値：C, 67.56; H, 4.06; N, 19.76。

実施例化合物４２－２４：６－クロロ－Ｎ－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝ニコチンアミド



融点 ２２５－２２６℃（エタノールーテトラヒドロフラン－水）

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.29 (3H, d, J=1.5Hz), 6.95-7.01 (1H, m), 7.17 (1H, dd, J=9.2, 4.3Hz), 7.23-7.27 (1H, m), 7.34-7.40 (1H, m), 7.49 (1H, d, J=8.3Hz), 7.63 (1H, dd, J=7.4, 1.9Hz), 8.05 (1H, dd, J=9.2, 1.7Hz), 8.20

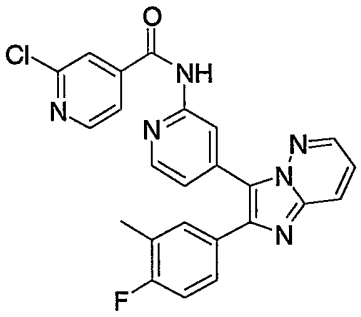
(1H, dd, J=8.3, 2.5Hz), 8.34 (1H, d, J=5.3Hz), 8.41 (1H, dd, J=4.3, 1.7Hz), 8.73 (1H, s), 8.81 (1H, s), 8.95 (1H, d, J=2.5Hz)。

元素分析値：$C_{24}H_{16}ClFN_6O$として

計算値：C, 62.82; H, 3.51; N, 18.31。

実測値：C, 62.79; H, 3.53; N, 18.35。

実施例化合物４２－２５：２－クロロ－Ｎ－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝イソニコチンアミド



融点 ２２４－２２５℃（エタノール－テトラヒドロフラン－水）

MS (ESI+): 459 (M+H)。

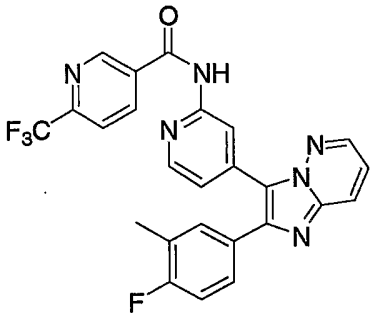
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.30 (3H, s), 6.93-7.06 (1H, m), 7.18 (1H, dd, J=9.1, 4.4Hz), 7.24-7.44 (2H, m), 7.59-7.71 (2H, m), 7.82 (1H, s), 8.01-8.09 (1H, m), 8.32 (1H, d, J=5.1Hz), 8.39-8.45 (1H, m), 8.59 (1H, d, J=5.1Hz), 8.81 (1H, s), 8.87 (1H, s)。

元素分析値：$C_{24}H_{16}ClFN_6O \cdot 0.3H_2O$として

計算値：C, 62.09; H, 3.60; N, 18.10。

実測値：C, 62.20; H, 3.59; N, 17.88。

実施例化合物４２－２６：Ｎ－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝－６－（トリフルオロメチル）ニコチンアミド



融点 ２２５－２２６℃（エタノール－テトラヒドロフラン）

MS (ESI+): 493 (M+H)。

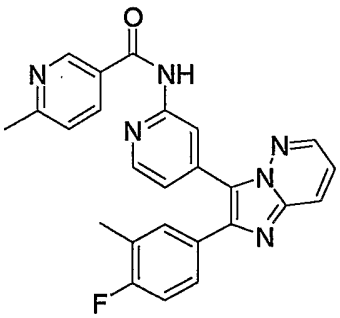
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.30 (3H, d, J=1.5Hz), 6.95-7.03 (1H, m), 7.18 (1H, dd, J=9.1, 4.4Hz), 7.25-7.34 (1H, m), 7.35-7.41 (1H, m), 7.64 (1H, dd, J=7.4, 1.6Hz), 7.86 (1H, d, J=8.1Hz), 8.06 (1H, dd, J=9.1, 1.6Hz), 8.36 (1H, d, J=5.1Hz), 8.40-8.48 (2H, m), 8.74 (1H, s), 8.83 (1H, s), 9.26 (1H, d, J=1.5Hz)。

元素分析値：$C_{25}H_{16}F_4N_6O$として

計算値：C, 60.98; H, 3.28; N, 17.07。

実測値：C, 60.89; H, 3.13; N, 16.97。

実施例化合物４２－２７：Ｎ－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝－６－メチルニコチンアミド



６－メチルニコチン酸（２３０ｍｇ，１．７ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（５ｍＬ）懸濁液にオキサリルクロリド（２１０ｍｇ，１．７ｍｍｏｌ）と触媒量のジメチルホルムアミドとを加えて室温で３０分間撹拌後、減圧下溶媒を留去

した。得られた残渣のテトラヒドロフラン（１ｍＬ）懸濁液を実施例１６－１で得られた４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－アミン（１５０ｍｇ，０．４７ｍｍｏｌ）とトリエチルアミン（１７０ｍｇ，１．７ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（３ｍＬ）溶液に加えて室温で３時間撹拌後、反応液に５％炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。生じた混合液を酢酸エチル／テトラヒドロフランで抽出した。抽出液にアンモニアーエタノール溶液（２．０Ｍ，３ｍＬ）を加えて、室温で一晩撹拌した後、混合液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣を塩基性シリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝３：７～８：２）で精製し、エタノールーテトラヒドロフランから再結晶することにより表題化合物（収量 ２５ｍｇ，収率 １２％）を得た。

融点 ２１４－２１５℃（エタノールーテトラヒドロフラン）

MS (ESI+): 439 (M+H)。

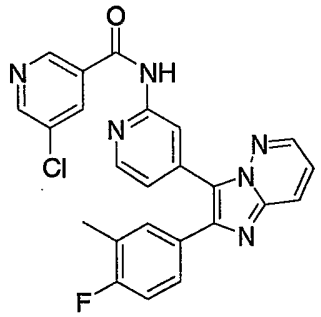
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.29 (3H, d, J=1.3Hz), 2.66 (3H, s), 6.94-7.02 (1H, m), 7.16 (1H, dd, J=9.1, 4.4Hz), 7.22 (1H, dd, J=5.1, 1.4Hz), 7.31 (1H, d, J=8.1Hz), 7.35-7.41 (1H, m), 7.61-7.66 (1H, m), 8.04 (1H, dd, J=9.1, 1.6Hz), 8.13 (1H, dd, J=8.1, 2.1Hz), 8.36 (1H, d, J=5.1Hz), 8.41 (1H, dd, J=4.4, 1.6Hz), 8.64 (1H, s), 8.85 (1H, s), 9.06 (1H, d, J=2.1Hz)。

元素分析値：$C_{25}H_{19}FN_6O \cdot 0.3H_2O$として

計算値：C, 67.65; H, 4.45; N, 18.93。

実測値：C, 67.50; H, 4.36; N, 18.88。

実施例化合物４２－２８：５－クロロ－Ｎ－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝ニコチンアミド



融点 ２５２－２５４℃（エタノール－テトラヒドロフラン）

MS (ESI+): 459 (M+H)。

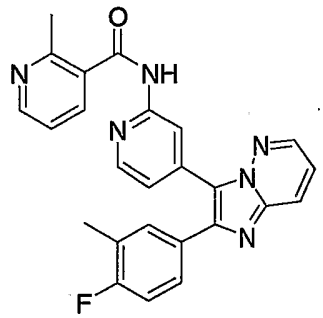
^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 2.25 (3H, d, J=1.1Hz), 7.11-7.22 (1H, m), 7.33 (1H, dd, J=5.3, 1.3Hz), 7.35-7.46 (2H, m), 7.69 (1H, dd, J=7.6, 1.9Hz), 8.26 (1H, dd, J=9.2, 1.5Hz), 8.45-8.49 (1H, m), 8.50-8.51 (1H, m), 8.53 (1H, dd, J=5.3Hz), 8.59 (1H, dd, J=4.5, 1.5Hz), 8.83 (1H, d, J=2.3Hz), 9.05 (1H, d, J=1.9Hz), 11.35 (1H, s)。

元素分析値：$C_{24}H_{16}ClFN_6O$として

計算値：C, 62.82; H, 3.51; N, 18.31。

実測値：C, 62.81; H, 3.52; N, 18.11。

実施例化合物４２－２９：Ｎ－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝－２－メチルニコチンアミド



融点 ２５８－２５９℃（エタノール）

MS (ESI+): 439 (M+H)。

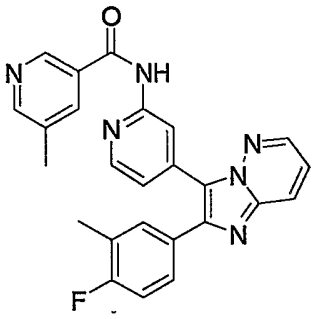
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.30 (3H, d, J=1.7Hz), 2.77 (3H, s), 6.95-7.03 (1H, m), 7.17 (1H, dd, J=9.1, 4.4Hz), 7.21-7.26 (2H, m), 7.35-7.41 (1H, m), 7.63-7.65 (1H, m), 7.85 (1H, dd, J=7.7, 1.7Hz), 8.05 (1H, dd, J=9.1, 1.6Hz), 8.17 (1H, dd, J=5.3, 0.8Hz), 8.42 (1H, dd, J=4.4, 1.6Hz), 8.63 (1H, dd, J=4.9, 1.7Hz), 8.72 (1H, s), 8.83 (1H, s)。

元素分析値：$C_{25}H_{19}FN_6O$として

計算値：C, 68.48; H, 4.37; N, 19.17。

実測値：C, 68.12; H, 4.59; N, 18.96。

実施例化合物４２－３０：Ｎ－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝－５－メチルニコチンアミド

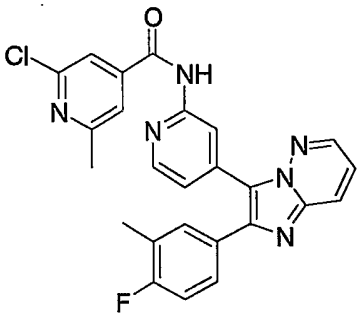


融点 ２３８－２４０℃（エタノール－テトラヒドロフラン）

MS (ESI+): 439 (M+H)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.29 (3H, d, J=1.7Hz), 2.45 (3H, s), 6.95-7.02 (1H, m), 7.16 (1H, dd, J=9.1, 4.4Hz), 7.23 (1H, dd, J=5.3, 1.5Hz), 7.35-7.41 (1H, m), 7.64 (1H, dd, J=7.4, 1.7Hz), 8.02-8.07 (2H, m), 8.36 (1H, d, J=5.3Hz), 8.41 (1H, dd, J=4.4, 1.6Hz), 8.62-8.65 (2H, m), 8.84 (1H, s), 8.96-8.98 (1H, m)。

実施例化合物４２－３１：２－クロロ－Ｎ－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝－６－メチルイソニコチンアミド



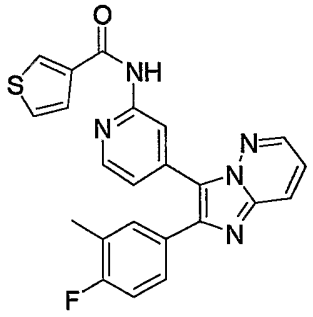
２－クロロ－６－メチルイソニコチン酸（６７０ｍｇ，３．９ｍｍｏｌ）とオキシ塩化リン（１５ｍＬ）の混合液を５０℃で１時間撹拌後、減圧下オキシ塩化リンを留去した。得られた残渣のテトラヒドロフラン（３ｍＬ）懸濁液を実施例１６－１で得られた４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－アミン（４６０ｍｇ，１．４ｍｍｏｌ）とトリエチルアミン（７９０ｍｇ，７．８ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（１０ｍＬ）溶液に加えて室温で３時間撹拌後、反応液に５％炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。生じた混合液を酢酸エチル／テトラヒドロフランで抽出した。抽出液にアンモニアーエタノール溶液（２．０Ｍ，１０ｍＬ）を加えて、室温で一晩撹拌した後、混合液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣を塩基性シリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝３：７～８：２）で精製し、エタノールーテトラヒドロフランから再結晶することにより表題化合物（収量 ６３０ｍｇ，収率 ９２％）を得た。

融点 ２９８－３００℃（エタノールーテトラヒドロフラン）

MS (ESI+): 473 (M+H)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.30 (3H, d, J=1.9Hz), 2.64 (3H, s), 6.95-7.02 (1H, m), 7.17 (1H, dd, J=9.2, 4.5Hz), 7.25-7.29 (1H, m), 7.34-7.40 (1H, m), 7.53 (1H, d, J=0.8Hz), 7.60-7.65 (2H, m), 8.05 (1H, dd, J=9.2, 1.7Hz), 8.35 (1H, dd, J=5.3, 0.8Hz), 8.41 (1H, dd, J=4.5, 1.7Hz), 8.71 (1H, s), 8.80 (1H, s)。

実施例化合物４２－３２：Ｎ－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝チオフェン－３－カルボキサミド



融点 ２１７－２１８℃（エタノール－テトラヒドロフラン－水）

MS (ESI+): 430 (M+H)。

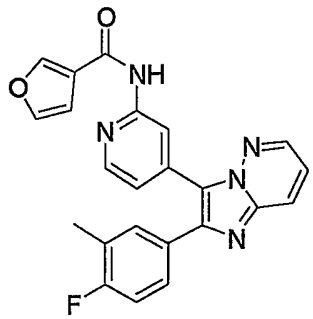
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.29 (3H, s), 6.93-7.01 (1H, m), 7.10-7.22 (2H, m), 7.32-7.46 (2H, m), 7.55 (1H, dd, J=5.1, 1.3Hz), 7.61-7.66 (1H, m), 7.98-8.11 (2H, m), 8.32 (1H, dd, J=5.1, 0.8Hz), 8.40 (1H, dd, J=4.7, 1.7Hz), 8.59 (1H, s), 8.83 (1H, dd, J=1.3, 0.8Hz)。

元素分析値：$C_{23}H_{16}FN_5OS$として

計算値：C, 64.32; H, 3.76; N, 16.31。

実測値：C, 64.23; H, 3.73; N, 16.22。

実施例化合物４２－３３：Ｎ－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝－３－フルアミド



融点 １９９－２００℃（エタノール－テトラヒドロフラン－水）

MS (ESI+): 414 (M+H)。

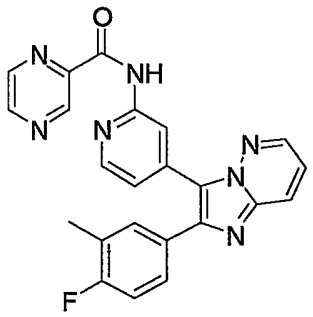
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.29 (3H, d, J=1.5Hz), 6.78 (1H, dd, J=1.9, 0.8Hz), 6.93-7.02 (1H, m), 7.11-7.21 (2H, m), 7.34-7.41 (1H, m), 7.48-7.53 (1H, m), 7.63 (1H, dd, J=7.4, 1.6Hz), 8.03 (1H, dd, J=9.2, 1.7Hz), 8.07-8.11 (1H, m), 8.30-8.42 (3H, m), 8.78-8.82 (1H, m)。

元素分析値：$C_{23}H_{16}FN_5O_2$として

計算値：C, 66.82; H, 3.90; N, 16.94。

実測値：C, 66.55; H, 3.88; N, 16.77。

実施例化合物４２－３４：Ｎ－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝ピラジン－２－カルボキサミド



融点 ２２９－２３０℃（エタノール）

MS (ESI+): 426 (M+H)。

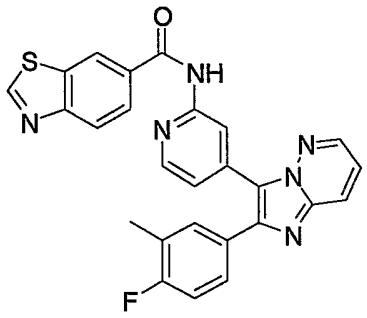
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.29 (3H, d, J=1.7Hz), 6.94-7.02 (1H, m), 7.17 (1H, dd, J=9.1, 4.4Hz), 7.23-7.28 (1H, m), 7.35-7.42 (1H, m), 7.64 (1H, dd, J=7.4, 1.7Hz), 8.05 (1H, dd, J=9.1, 1.6Hz), 8.40-8.45 (2H, m), 8.65 (1H, dd, J=2.5, 1.5Hz), 8.84 (1H, d, J=2.5Hz), 8.86-8.89 (1H, m), 9.5 (1H, d, J=1.5Hz), 10.31 (1H, s)。

元素分析値：$C_{23}H_{16}FN_7O$として

計算値：C, 64.94; H, 3.79; N, 23.05。

実測値：C, 64.77; H, 3.93; N, 22.84。

実施例化合物４２－３５：Ｎ－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝－１，３－ベンゾチアゾール－６－カルボキサミド



１，３－ベンゾチアゾール－６－カルボン酸（３４０ｍｇ，１．９ｍｍｏｌ）とオキシ塩化リン（１ｍＬ）の混合液を８０℃で３時間撹拌後、減圧下オキシ塩化リンを留去した。得られた残渣のテトラヒドロフラン（１０ｍＬ）溶液に実施例１６－１で得られた４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－アミン（３００ｍｇ，０．９４ｍｍｏｌ）とトリエチルアミン（１９０ｍｇ，１．９ｍｍｏｌ）とを加えて室温で１４時間撹拌後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。生じた混合液を酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣にテトラヒドロフラン（３ｍＬ）とアンモニア－エタノール溶液（２．０Ｍ，５ｍＬ）とを加えて室温で１４時間撹拌後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル）で精製し、テトラヒドロフラン－エタノールから再結晶することにより表題化合物（収量 １２４ｍｇ，収率 ２７％）を得た。

融点 ２５２－２５３℃（エタノール－テトラヒドロフラン）

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：2.30 (3H, d, J=1.9Hz), 6.99 (1H, t, J=9.1Hz), 7.18 (1H, dd, J=9.1, 4.5Hz), 7.22 (1H, dd, J=5.2, 1.4Hz), 7.38-7.46 (1H, m), 7.65 (1H, dd, J=4.4, 1.7Hz), 8.02-8.09 (2H, m), 8.26 (1H, d, J=8.5Hz),

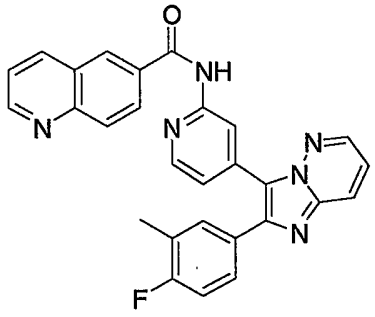
8.36 (1H, dd, J=5.2, 0.8Hz), 8.42 (1H, dd, J=4.5, 1.7Hz), 8.63 (1H, d, J=1.7Hz), 8.78 (1H, s), 8.88 (1H, dd, J=1.4, 0.8Hz), 9.18 (1H, s)。

元素分析値：$C_{26}H_{17}FN_6OS$として

計算値：C, 64.99; H, 3.57; N, 17.49。

実測値：C, 64.82; H, 3.66; N, 17.18。

実施例化合物４２－３６：Ｎ－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝－６－キノリンカルボキサミド



キノリン－６－カルボン酸（３３０ｍｇ，１．９ｍｍｏｌ）とオキシ塩化リン（１ｍＬ）の混合液を８０℃で３時間撹拌後、減圧下オキシ塩化リンを留去した。得られた残渣のテトラヒドロフラン（１０ｍＬ）溶液に実施例１６－１で得られた４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－アミン（３００ｍｇ，０．９４ｍｍｏｌ）とトリエチルアミン（１９０ｍｇ，１．９ｍｍｏｌ）とを加えて室温で１４時間撹拌後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。生じた混合液を酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣にテトラヒドロフラン（３ｍＬ）とアンモニアーエタノール溶液（２．０Ｍ，５ｍＬ）とを加えて室温で１４時間撹拌後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル）で精製し、エタノールーテトラヒドロフランから再結晶することにより表題化合物（収量 ２２０ｍｇ，収率 ４９％）を得た。

融点 ２１０－２１１℃（エタノール－テトラヒドロフラン）

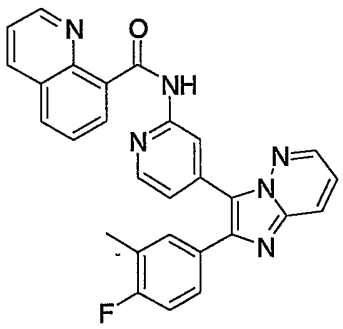
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：2.30 (3H, d, J=1.6Hz), 6.99 (1H, t, J=8.9Hz), 7.17 (1H, dd, J=9.1, 4.4Hz), 7.23 (1H, dd, J=5.2, 1.7Hz), 7.37-7.44 (1H, m), 7.53 (1H, dd, J=8.2, 4.1Hz), 7.66 (1H, dd, J=7.7, 1.9Hz), 8.06 (1H, dd, J=9.1, 1.7Hz), 8.21-8.27 (2H, m), 8.30 (1H, dd, J=8.2, 1.6Hz), 8.38 (1H, d, J=5.2Hz), 8.43 (1H, dd, J=4.4, 1.7Hz), 8.47 (1H, s), 8.85 (1H, s), 8.92 (1H, d, J=0.8Hz), 9.05 (1H, dd, J=4.1, 1.7Hz)。

元素分析値：$C_{28}H_{19}FN_6O \cdot 0.25H_2O$として

計算値：C, 70.21; H, 4.10; N, 17.55。

実測値：C, 70.34; H, 4.04; N, 17.61。

実施例化合物４２－３７：Ｎ－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝－８－キノリンカルボキサミド



融点 ２２９－２３０℃（エタノール－テトラヒドロフラン）

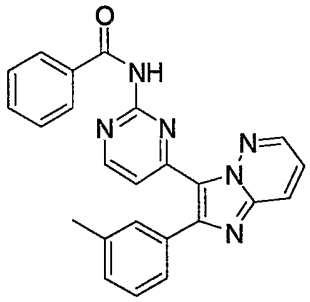
MS (ESI+): 408 (M+H)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：2.28 (3H, d, J=1.7Hz), 6.96 (1H, t, J=9.1Hz), 7.14 (1H, dd, J=9.1, 4.4Hz), 7.18 (1H, dd, J=5.2, 1.7Hz), 7.24-7.29 (1H, m), 7.38-7.46 (1H, m), 7.58 (1H, dd, J=8.3, 4.4Hz), 7.66 (1H, d, J=8.5Hz), 7.73 (1H, t, J=7.8Hz), 8.01-8.08 (2H, m), 8.35 (1H, dd, J=8.5, 1.7Hz), 8.41 (1H, dd, J=4.4, 1.7Hz), 8.49 (1H, dd, J=5.2, 0.8Hz), 8.93 (1H, dd, J=7.8, 1.7Hz), 8.99 (1H, dd, J=1.7, 0.8Hz), 9.17 (1H, dd, J=4.4, 1.7Hz)。

（実施例４３）

Ｎ－｛４－［２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリミジン－２－イル｝ベンズアミド

実施例１９に準じ、４－［２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－アミンの代わりに４－［２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］－２－ピリミジンアミン（実施例化合物３７－１）を用いて合成した。



融点 ２００－２０１℃（エタノール）

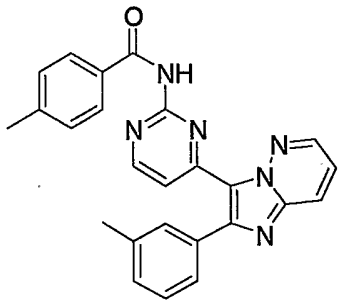
MS (ESI+): 407 (M+H)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.39 (3H, s), 7.19-7.31 (3H, m), 7.44-7.53 (3H, m), 7.54-7.61 (1H, m), 7.64 (1H, d, J=5.2Hz), 7.66 (1H, s), 7.87-7.93 (2H, m), 8.08 (1H, dd, J=9.3, 1.6Hz), 8.46 (1H, dd, J=4.4, 1.7Hz), 8.61 (1H, brs), 8.81 (1H, d, J=5.2Hz)。

（実施例４４）

実施例４３に準じ、ベンゾイルクロリドの代わりに４－メチルベンゾイルクロリド、４－メトキシベンゾイルクロリドおよびイソニコチノイルクロリド塩酸塩をそれぞれ用いて、下記の実施例化合物４４－１～４４－３を合成した。

実施例化合物４４－１：４－メチル－Ｎ－｛４－［２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリミジン－２－イル｝ベンズアミド

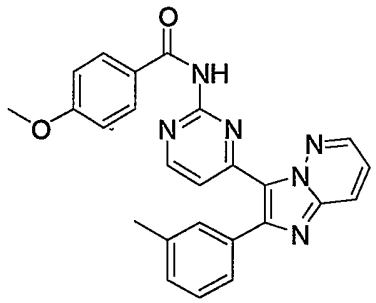


融点 ２１１－２１２℃（エタノール）

MS (ESI+)：421 (M+H)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：2.39 (3H, s), 2.43 (3H, s), 7.19-7.26 (2H, m), 7.27-7.32 (3H, m), 7.47 (1H, d, J=7.6Hz), 7.63 (1H, d, J=5.2Hz), 7.66 (1H, s), 7.80 (2H, d, J=8.1Hz), 8.08 (1H, dd, J=9.1, 1.6Hz), 8.46 (1H, dd, J=4.3, 1.7Hz), 8.53 (1H, s), 8.81 (1H, d, J=5.2Hz)。

実施例化合物４４－２：４－メトキシ－Ｎ－｛４－［２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリミジン－２－イル｝ベンズアミド

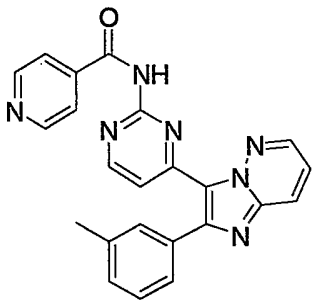


融点 １９３－１９４℃（エタノール）

MS (ESI+)：437 (M+H)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：2.39 (3H, s), 3.88 (3H, s), 7.19-7.32 (3H, m), 7.19-7.32 (4H, m), 7.47 (1H, d, J=7.4Hz), 7.61 (1H, d, J=5.2Hz), 7.66 (1H, s), 7.88 (2H, d, J=8.9Hz), 8.08 (1H, dd, J=9.0, 1.5Hz), 8.46 (1H, dd, J=4.4, 1.6Hz), 8.49 (1H, s), 8.81 (1H, d, J=5.2Hz)。

実施例化合物４４－３：Ｎ－｛４－［２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリミジン－２－イル｝イソニコチンアミド



融点　１８１－１８２℃（エタノール）

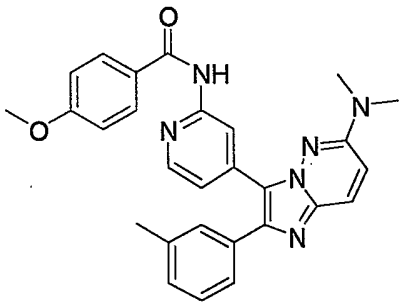
MS (ESI+): 408 (M+H)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.39 (3H, s), 7.19-7.31 (3H, m), 7.45 (1H, d, J=7.3Hz), 7.64 (1H, s), 7.67-7.73 (3H, m), 8.09 (1H, dd, J=9.2, 1.7Hz), 8.46 (1H, dd, J=4.3, 1.7Hz), 8.73 (1H, s), 8.77-8.83 (3H, m)。

（実施例４５）

実施例７に準じ、４－［６－クロロ－２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］－Ｎ－シクロヘキシルピリジン－２－アミンの代わりにＮ－｛４－［６－クロロ－２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝－４－メトキシベンズアミド（実施例化合物１８）およびＮ－｛４－［６－クロロ－２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝－４－メトキシベンズアミド（実施例化合物３９－１）をそれぞれ用いて、下記の実施例化合物４５－１および４５－２を合成した。

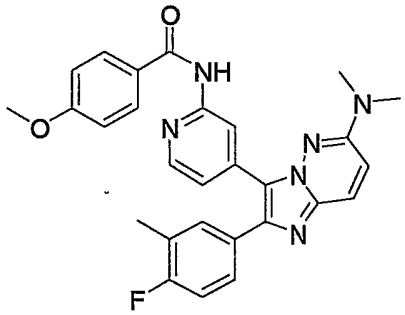
実施例化合物４５－１：Ｎ－｛４－［６－（ジメチルアミノ）－２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝－４－メトキシベンズアミド



融点 １９３－１９４℃（エタノール－水）

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：2.36 (3H, s), 3.13 (6H, s), 3.88 (3H, s), 6.84 (1H, d, J=10.0Hz), 6.96-7.02 (2H, m), 7.10-7.15 (2H, m), 7.18-7.24 (1H, m), 7.36 (1H, d, J=7.7Hz), 7.57 (1H, s), 7.76 (1H, d, J=10.0Hz), 7.84-7.94 (2H, m), 8.18 (1H, dd, J=5.3, 0.6Hz), 8.61 (1H, s), 9.10-9.14 (1H, m)。

実施例化合物４５－２：Ｎ－｛４－［６－（ジメチルアミノ）－２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝－４－メトキシベンズアミド



融点 ２２４－２２５℃（エタノール－テトラヒドロフラン－水）

MS (ESI+)：497 (M+H)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：2.28 (3H, d, J=1.3Hz), 3.13 (6H, s), 3.88 (3H, s), 6.85 (1H, d, J=10.0Hz), 6.92-7.02 (3H, m), 7.12 (1H, dd, J=5.3, 1.5Hz), 7.31-7.38 (1H, m), 7.57 (1H, dd, J=7.5, 1.5Hz), 7.75 (1H, d, J=10.0Hz), 7.87-7.94 (2H, m), 8.21 (1H, d, J=5.3Hz), 8.61 (1H, s), 9.06-9.09 (1H, m)。

元素分析値：$C_{28}H_{25}FN_6O_2 \cdot 0.5H_2O$として

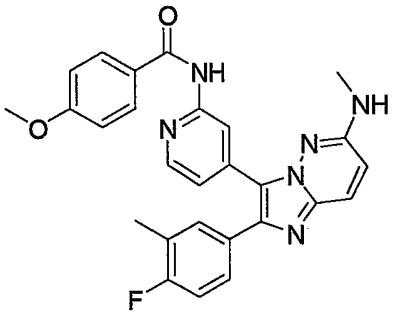
計算値：C, 66.52; H, 5.18; N, 16.62。

実測値：C, 66.56; H, 5.16; N, 16.51。

（実施例４６）

N－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）－６－（メチルアミノ）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝－４－メトキシベンズアミド

実施例４５に準じ、２．０Ｍジメチルアミン－テトラヒドロフラン溶液の代わりに、３０％メチルアミン－エタノール溶液を用いて合成した。



融点 １７８－１８０℃（エタノール－テトラヒドロフラン－水）

MS (ESI+): 483 (M+H)。

^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ: 2.28 (3H, d, J=1.7Hz), 3.00 (3H, d, J=5.0Hz), 3.88 (3H, s), 4.45-4.51 (1H, m), 6.52 (1H, d, J=9.4Hz), 6.92-7.01 (3H, m), 7.13 (1H, dd, J=5.2, 1.7Hz), 7.30-7.36 (1H, m), 7.54-7.57 (1H, m), 7.67 (1H, d, J=9.4Hz), 7.88-7.93 (2H, m), 8.22 (1H, dd, J=5.2, 0.8Hz), 8.62 (1H, s), 9.07 (1H, dd, J=1.7, 0.8Hz)。

元素分析値：$C_{27}H_{23}FN_6O_2 \cdot 1.5H_2O$として

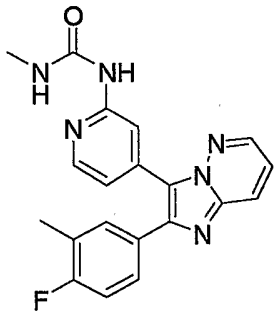
計算値：C, 63.64; H, 5.14; N, 16.49。

実測値：C, 63.80; H, 4.96; N, 16.43。

（実施例４７）

実施例２６に準じ、４－［２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－アミンの代わりに４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－アミン（実施例化合物１６－１）を、イソシアン酸フェニルの代わりに、イソシアン酸メチル、イソシアン酸ｔｅｒｔ－ブチル、イソシアン酸ｓｅｃ－ブチル、イソシアン酸３－クロロプロピル、イソシアン酸４－シアノフェニルおよびイソシアン酸３－チエニルを用いて、下記の実施例化合物４７－１～４７－６を合成した。

実施例化合物４７－１：Ｎ－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝－Ｎ'－メチル尿素



融点 ２２５－２２７℃（エタノール－水）

MS (ESI+): 377 (M+H)。

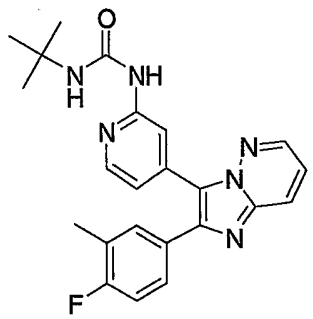
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.29 (3H, d, J=1.7Hz), 2.95 (3H, d, J=4.7Hz), 6.95-7.01 (1H, m), 7.06 (1H, dd, J=5.5, 1.3Hz), 7.12-7.20 (2H, m), 7.31-7.38 (1H, m), 7.60 (1H, dd, J=7.4, 1.6Hz), 7.94 (1H, s), 8.03 (1H, dd, J=9.0, 1.7Hz), 8.20 (1H, d, J=5.5Hz), 8.37 (1H, dd, J=4.5, 1.7Hz), 9.13-9.24 (1H, m)。

元素分析値：$C_{20}H_{17}FN_6O$として

計算値：C, 63.82; H, 4.55; N, 22.33。

実測値：C, 63.63; H, 4.64; N, 22.03。

実施例化合物４７－２：Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ’－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝尿素



融点 ２３４－２３５℃（エタノール－テトラヒドロフラン－水）

MS (ESI+): 419 (M+H)。

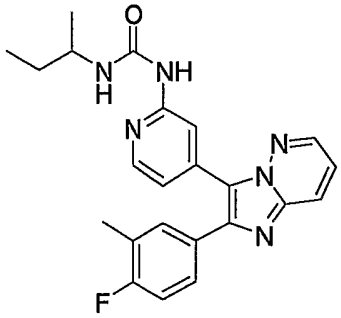
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.43 (9H, s), 2.29 (3H, d, J=1.9Hz), 6.94-7.01 (2H, m), 7.14 (1H, dd, J=9.1, 4.3Hz), 7.20 (1H, s), 7.32-7.38 (1H, m), 7.59-7.64 (1H, m), 7.99-8.06 (2H, m), 8.17 (1H, dd, J=5.5, 0.4Hz), 8.35 (1H, dd, J=4.3, 1.7Hz), 9.25 (1H, s)。

元素分析値：$C_{23}H_{23}FN_6O$として

計算値：C, 66.01; H, 5.54; N, 20.08。

実測値：C, 65.96; H, 5.55; N, 20.06。

実施例化合物４７－３：Ｎ－（ｓｅｃ－ブチル）－Ｎ’－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝尿素



融点 １９６－１９７℃（エタノール－テトラヒドロフラン－水）

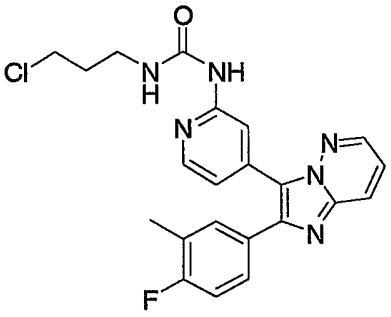
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.97 (3H, t, J=7.4Hz), 1.23 (3H, d, J=6.6Hz), 1.54-1.65 (2H, m), 2.29 (3H, d, J=1.7Hz), 3.83-3.97 (1H, m), 6.93-7.05 (2H, m), 7.15 (1H, dd, J=9.1, 4.4Hz), 7.20 (1H, s), 7.32-7.39 (1H, m), 7.61 (1H, dd, J=7.5, 1.7Hz), 7.99 (1H, s), 8.03 (1H, dd, J=9.1, 1.6Hz), 8.19 (1H, d, J=5.5Hz), 8.36 (1H, dd, J=4.4, 1.6Hz), 9.11 (1H, d, J=7.5Hz)。

元素分析値：$C_{23}H_{23}FN_6O$として

計算値：C, 66.01; H, 5.54; N, 20.08。

実測値：C, 65.96; H, 5.54; N, 19.99。

実施例化合物４７－４：Ｎ－（３－クロロプロピル）－Ｎ’－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝尿素



融点 １７０－１７１℃（エタノール－水）

MS (ESI+): 439 (M+H)。

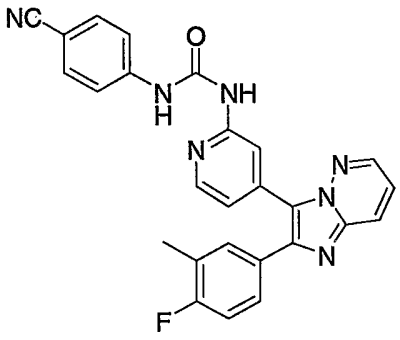
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.03-2.12 (2H, m), 2.29 (3H, d, J=1.7Hz), 3.48-3.56 (2H, m), 3.64 (2H, t, J=6.5Hz), 6.95-7.02 (1H, m), 7.05 (1H, dd, J=5.5, 1.4Hz), 7.16 (1H, dd, J=9.2, 4.4Hz), 7.27 (1H, s), 7,33-7.38 (1H, m), 7.59-7.63 (1H, m), 8.04 (1H, dd, J=9.2, 1.7Hz), 8.19 (1H, d, J=5.5Hz), 8.37 (1H, dd, J=4.4, 1.7Hz), 8.47 (1H, s), 9.40-9.47 (1H, m)。

元素分析値：$C_{22}H_{20}ClFN_6O$として

計算値：C, 60.21; H, 4.59; N, 19.15。

実測値：C, 60.19; H, 4.72; N, 19.16。

実施例化合物４７－５：Ｎ－（４－シアノフェニル）－Ｎ’－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝尿素



融点 ２０４－２０６℃（エタノール）

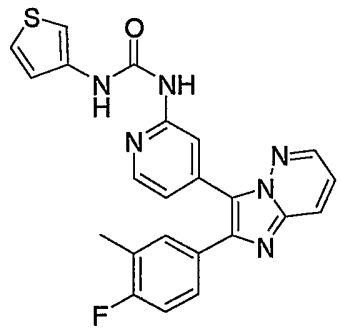
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：2.30 (3H, d, J=1.9Hz), 6.96-7.03 (1H, m), 7.18-7.23 (2H, m), 7.33-7.39 (2H, m), 7.54-7.59 (2H, m), 7.60-7.64 (1H, m), 7.71-7.76 (2H, m), 8.08 (1H, dd, J=9.3, 1.7Hz), 8.26-8.31 (2H, m), 8.34 (1H, dd, J=4.4, 1.7Hz), 12.34 (1H, s)。

元素分析値：$C_{26}H_{18}FN_7O \cdot 0.8H_2O$として

計算値：C, 65.35; H, 4.13; N, 20.52。

実測値：C, 65.42; H, 4.37; N, 20.27。

実施例化合物４７－６：Ｎ－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝－Ｎ’－３－チエニル尿素



融点 ２３４－２３５℃（エタノール－テトラヒドロフラン－水）

MS (ESI+): 445 (M+H)。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ：2.25(3H, d, J=1.7Hz), 7.11-7.16 (3H, m), 7.35-7.41 (3H, m), 7.47 (1H, dd, J=5.2, 3.3Hz), 7.67 (1H, dd, J=7.4, 1.7Hz), 7.77 (1H, s), 8.24 (1H, dd, J=9.2, 1.5Hz), 8.38 (1H, dd, J=5.2, 0.6Hz), 8.58 (1H, dd, J=4.5, 1.5Hz), 9.62 (1H, s), 10.71 (1H, s)。

元素分析値：$C_{23}H_{17}FN_6OS$として

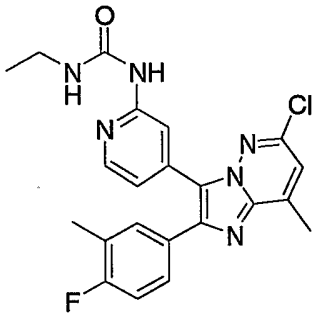
計算値：C, 62.15; H, 3.86; N, 18.91。

実測値：C, 62.02; H, 4.02; N, 18.69。

（実施例４８）

実施例２６に準じ、イソシアン酸フェニルの代わりにイソシアン酸エチルを、４－［２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－アミンの代わりに４－［６－クロロ－２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）－８－メチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］－２－ピリジルアミン（実施例化合物３６－１）、４－［７－ｔｅｒｔ－ブチル－６－クロロ－２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］－２－ピリジルアミン（実施例化合物３６－２）、４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）－８－メチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］－２－ピリジルアミン（実施例化合物３７－２）、４－［７－ｔｅｒｔ－ブチル－２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］－２－ピリジルアミン（実施例化合物３７－３）および３－（２－アミノピリジン－４－イル）－２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）－Ｎ－メチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６－アミン（実施例化合物３３）をそれぞれ用いて、下記の実施例化合物４８－１～４８－５を合成した。

実施例化合物４８－１：Ｎ－｛４－［６－クロロ－２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）－８－メチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］－２－ピリジル｝－Ｎ’－エチル尿素



融点 ２２９－２３０℃（エタノール）

MS (ESI+): 439 (M+H)。

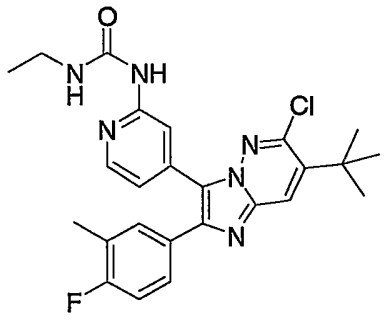
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.24 (3H, t, J=7.2Hz), 2.29 (3H, s), 2.73 (3H, s), 3.41 (2H, dq, J=7.2, 5.4Hz), 6.93-7.07 (3H, m), 7.10 (1H, s), 7.28-7.37 (1H, m), 7.56 (1H, dd, J=7.4, 1.9Hz), 7.81 (1H, s), 8.19 (1H, d, J=5.4Hz), 9.23 (1H, t, J=5.4Hz)。

元素分析値：$C_{22}H_{20}ClFN_6O$として

計算値：C, 60.21; H, 4.59; N, 19.15。

実測値：C, 60.22; H, 4.54; N, 19.12。

実施例化合物４８－２：Ｎ－｛４－［７－ｔｅｒｔ－ブチル－６－クロロ－２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］－２－ピリジル｝－Ｎ’－エチル尿素



融点 ２４６－２４７℃（エタノール）

MS (ESI+): 481 (M+H)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.25 (3H, t, J=7.3Hz), 1.55 (9H, s), 2.29 (3H, d, J=1.7Hz), 3.42 (2H, dq, J=7.3, 5.5Hz), 6.99 (1H, t, J=9.1Hz), 7.04 (1H,

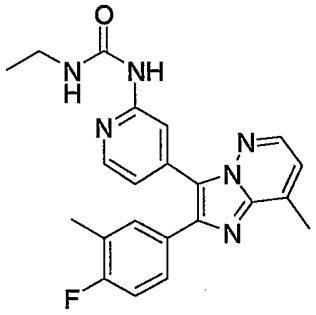
dd, J=5.5, 1.1Hz), 7.12 (1H, s), 7.30-7.37 (1H, m), 7.57 (1H, dd, J=7.4, 2.2Hz), 7.64 (1H, s), 8.03 (1H, s), 8.19 (1H, d, J=5.5Hz), 9.26 (1H, t, J=5.5Hz)。

元素分析値：$C_{25}H_{26}ClFN_6O$として

計算値：C, 62.43; H, 5.45; N, 17.47。

実測値：C, 62.36; H, 5.49; N, 17.40。

実施例化合物４８－３：Ｎ－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）－８－メチルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］－２－ピリジル｝－Ｎ’－エチル尿素



融点 ２４０－２４１℃（エタノール－ヘキサン）

MS (ESI+): 405 (M+H)。

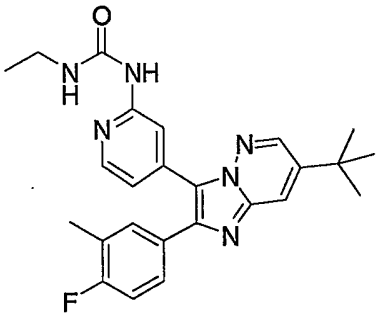
^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ: 1.25 (3H, t, J=7.2Hz), 2.30 (3H, d, J=1.7Hz), 2.75 (3H, s), 3.42 (2H, dq, J=7.2, 5.0Hz), 6.93-7.03 (2H, m), 7.04-7.10 (2H, m), 7.21 (1H, s), 7.30-7.38 (1H, m), 7.58 (1H, dd, J=7.7, 1.9Hz), 8.19 (1H, d, J=5.8Hz), 8.24 (1H, d, J=4.5Hz), 9.27 (1H, t, J=5.0Hz)。

元素分析値：$C_{22}H_{21}FN_6O \cdot 0.5H_2O$として

計算値：C, 63.91; H, 5.36; N, 20.33。

実測値：C, 64.12; H, 5.08; N, 20.16。

実施例化合物４８－４：Ｎ－｛４－［７－ｔｅｒｔ－ブチル－２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］－２－ピリジル｝－Ｎ’－エチル尿素



融点 ２１２－２１３℃（エタノール）

MS (ESI+): 447 (M+H)。

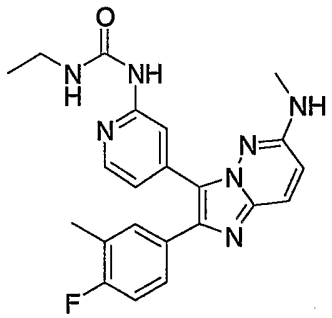
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.25 (3H, t, J=7.1Hz), 1.42 (9H, s), 2.29 (3H, d, J=1.6Hz), 3.41 (2H, dq, J=7.1, 5.6Hz), 6.98 (1H, t, J=8.9Hz), 7.04 (1H, dd, J=5.5, 1.4Hz), 7.18 (1H, s), 7.32-7.38 (1H, m), 7.59 (1H, dd, J=7.4, 1.7Hz), 7.77 (1H, s), 7.89 (1H, d, J=2.3Hz), 8.18 (1H, d, J=5.5Hz), 8.45 (1H, d, J=2.3Hz), 9.25 (1H, t, J=5.6Hz)。

元素分析値：$C_{25}H_{27}FN_6O$として

計算値：C, 67.25; H, 6.09; N, 18.82。

実測値：C, 66.97; H, 6.17; N, 18.72。

実施例化合物４８－５：Ｎ－エチル－Ｎ’－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）－６－（メチルアミノ）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝尿素



融点 ２６３－２６４℃（エタノール）

MS (ESI+): 420 (M+H)。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ：1.09 (3H, t, J=7.1Hz), 2.23 (3H, d, J=1.4Hz), 2.77 (3H, d, J=5.0Hz), 3.15-3.24 (2H, m), 6.75 (1H, d, J=9.6Hz), 6.96 (1H, dd, J=5.2, 1.4Hz), 7.07-7.14 (2H, m), 7.24 (1H, m), 7.51-7.55 (1H, m), 7.72 (1H, s), 7.77 (1H, d, J=9.6Hz), 8.17 (1H, d, J=5.2Hz), 8.28-8.38 (1H, m), 9.26-9.39 (1H, m)。

元素分析値：$C_{22}H_{22}FN_7O \cdot 0.2H_2O$として

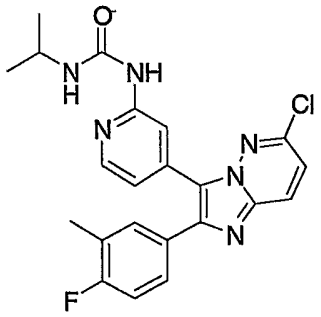
計算値：C, 62.46; H, 5.34; N, 23.18。

実測値：C, 62.67; H, 5.51; N, 23.01。

（実施例４９）

Ｎ－｛４－［６－クロロ－２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝－Ｎ’－イソプロピル尿素

実施例２６に準じ、イソシアン酸フェニルの代わりにイソシアン酸イソプロピルを、４－［２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－アミンの代わりに４－［６－クロロ－２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－アミン（実施例化合物１３－２）をそれぞれ用いて合成した。



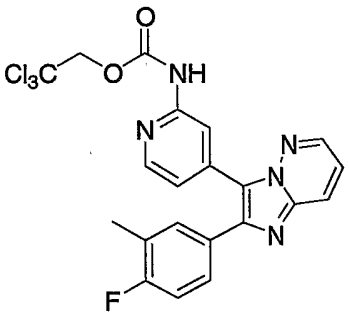
MS (ESI+)：439 (M+H)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：1.26 (6H, d, J=6.6Hz), 2.28 (3H, d, J=1.7Hz), 3.99-4.12 (1H, m), 6.94-7.02 (2H, m), 7.12-7.18 (2H, m), 7.29-7.36 (1H, m), 7.58 (1H, dd, J=7.4, 1.7Hz), 7.97 (1H, d, J=9.4Hz), 8.13 (1H, s), 8.20 (1H, d, J=5.5Hz), 9.10 (1H, d, J=7.4Hz)。

（実施例５０）

２，２，２－トリクロロエチル｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝カルバメート

実施例３０に準じ、４－［２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－アミンの代わりに４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－アミン（実施例化合物１６－１）を用いて合成した。



実施例１６－１で得られた４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－アミン（５．０ｇ，１６ｍｍｏｌ）のピリジン溶液（１００ｍＬ）にクロロギ酸２，２，２－トリクロロエチル（４．３ｍＬ、３１ｍｍｏｌ）を加えて５０℃で一晩撹拌した。再び反応液にクロロギ酸２，２，２－トリクロロエチル（４．３ｍＬ、３１ｍｍｏｌ）を加えて５０℃で一晩撹拌後、５％炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムで抽出した。抽出液にアンモニアのエタノール溶液（２．０Ｍ，１００ｍＬ）を加えて室温で一晩撹拌した後に、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝３：７～８：２）で精製し表題化合物（収量 ２．６ｇ，収率 ３４％）を得た。

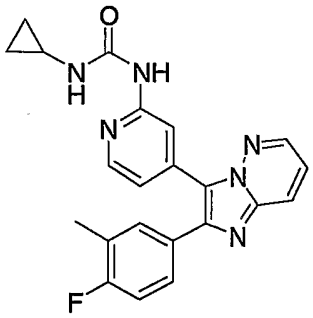
^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ：2.23 (3H, d, J=1.4Hz), 4.94 (2H, s), 7.15 (1H, t, J=9.1Hz), 7.28 (1H, dd, J=5.2, 1.4Hz), 7.34-7.42 (2H, m), 7.65 (1H, dd, J=7.7,

2.2Hz), 8.08 (1H, s), 8.25 (1H, dd, J=9.3, 1.7Hz), 8.43 (1H, d, J=5.2Hz), 8.57 (1H, dd, J=4.4, 1.7Hz), 10.85 (1H, s)。

(実施例５１)

実施例３１に準じ、２，２，２－トリクロロエチル｛４－［２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝カルバメートの代わりに２，２，２－トリクロロエチル｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝カルバメート（実施例化合物５０）を、ピペリジンの代わりにシクロプロピルアミン、２，２，２－トリフルオロエチルアミン、イソブチルアミン、１－エチルプロピルアミン、２－（メチルスルホニル）エチルアミン、４－（メチルチオ）アニリン、ピリジン－３－アミン、３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－アミン、アンモニア－ジオキサン溶液、４－アミノシクロヘキサノール、２－アミノエタノール、４－アミノブタノール、２－アミノ－１－メチルエタノール、３－アミノプロピオニトリル、テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－アミン、モルホリンおよび４－ヒドロキシピペリジンを用いて、下記の実施例化合物５１－１～５１－１７を合成した。

実施例化合物５１－１：Ｎ－シクロプロピル－Ｎ’－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝尿素



融点 ２２２－２２３℃（エタノール－テトラヒドロフラン－水）

MS (ESI+): 403 (M+H)。

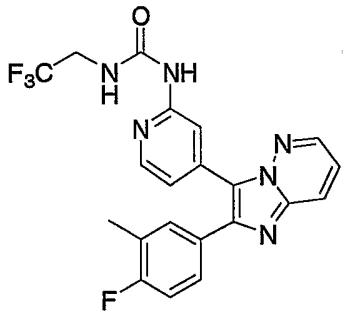
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.57-0.87 (4H, m), 2.29 (3H, d, J=1.7Hz), 2.68-2.83 (1H, m), 6.93-7.01 (1H, m), 7.05 (1H, dd, J=5.5, 1.3Hz), 7.14 (1H, dd, J=9.1, 4.4Hz), 7.23-7.39 (2H, m), 7.59 (1H, dd, J=7.4, 1.7Hz), 7.86 (1H, s), 8.02 (1H, dd, J=9.1, 1.6Hz), 8.18 (1H, d, J=5.5Hz), 8.36 (1H, dd, J=4.4, 1.6Hz), 9.19 (1H, brs)。

元素分析値：$C_{22}H_{19}FN_6O$として

計算値：C, 65.66; H, 4.76; N, 20.88。

実測値：C, 65.52; H, 4.69; N, 20.71。

実施例化合物５１－２：Ｎ－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝－Ｎ’－（２，２，２－トリフルオロエチル）尿素



融点 229－230℃（エタノール－テトラヒドロフラン－水）

MS (ESI+): 445 (M+H)。

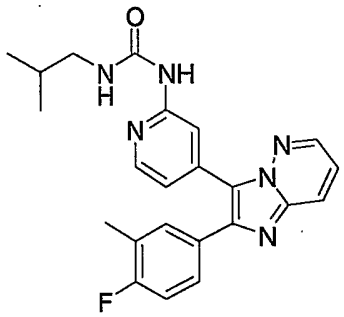
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.30 (3H, d, J=1.7Hz), 3.96-4.07 (2H, m), 6.96-7.02 (1H, m), 7.11 (1H, dd, J=5.5, 1.3Hz), 7.17 (1H, dd, J=9.2, 4.5Hz), 7.27 (1H, s), 7.32-7.39 (1H, m), 7.61 (1H, dd, J=7.4, 1.6Hz), 8.04 (1H, dd, J=9.2, 1.7Hz), 8.21 (1H, d, J=5.5Hz), 8.37 (1H, dd, J=4.5, 1.7Hz), 8.54 (1H, s), 9.99 (1H, s)。

元素分析値：$C_{21}H_{16}F_4N_6O$として

計算値：C, 56.76; H, 3.63; N, 18.91。

実測値：C, 56.71; H, 3.63; N, 18.85。

実施例化合物５１－３：Ｎ－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝－Ｎ’－イソブチル尿素



融点 ２１３－２１４℃（エタノール－水）

MS (ESI+): 419 (M+H)。

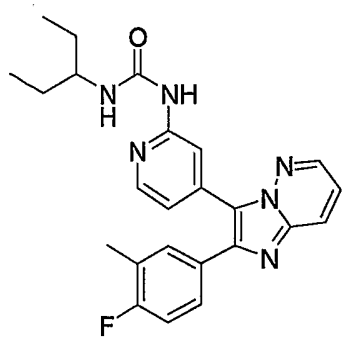
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.98 (6H, d, J=6.8Hz), 1.86-1.96 (1H, m), 2.30 (3H, d, J=1.7Hz), 3.21 (2H, dd, J=6.6, 5.8Hz), 6.95-7.02 (1H, m), 7.05 (1H, dd, J=5.5, 1.5Hz), 7.12-7.19 (2H, m), 7.32-7.39 (1H, m), 7.61 (1H, dd, J=7.4, 1.6Hz), 7.81 (1H, s), 8.03 (1H, dd, J=9.1, 1.7Hz), 8.20 (1H, d, J=5.5Hz), 8.37 (1H, dd, J=4.3, 1.7Hz), 9.34-9.39 (1H, m)。

元素分析値：$C_{23}H_{23}FN_6O$として

計算値：C, 66.01; H, 5.54; N, 20.08。

実測値：C, 66.01; H, 5.52; N, 20.10。

実施例化合物５１－４：Ｎ－（１－エチルプロピル）－Ｎ’－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝尿素



融点 １８７－１８８℃（エタノール－水）

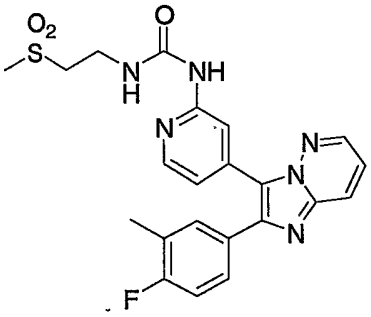
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.95 (6H, t, J=7.4Hz), 1.50-1.65 (4H, m), 2.29 (3H, d, J=1.1Hz), 3.70-3.82 (1H, m), 6.94-7.01 (2H, m), 7.14 (1H, dd, J=9.2, 4.5Hz), 7.30 (1H, s), 7.32-7.39 (1H, m), 7.62 (1H, dd, J=7.4, 1.5Hz), 8.03 (1H, dd, J=9.2, 1.5Hz), 8.16 (1H, d, J=5.5Hz), 8.35 (1H, dd, J=4.5, 1.5Hz), 8.60 (1H, s), 8.95-9.09 (1H, m)。

元素分析値：$C_{24}H_{25}FN_6O$として

計算値：C, 66.65; H, 5.83; N, 19.43。

実測値：C, 66.46; H, 5.78; N, 19.35。

実施例化合物５１－５：Ｎ－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝－Ｎ’－［２－（メチルスルホニル）エチル］尿素



融点 ２０４－２０５℃（エタノール）

MS (ESI+): 469 (M+H)。

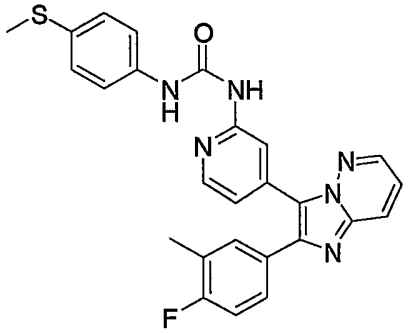
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：2.30 (3H, d, J=1.9Hz), 2.98 (3H, s), 3.39 (2H, t, J=6.3Hz), 3.84-3.95 (2H, m), 6.95-7.05 (1H, m), 7.12 (1H, dd, J=5.5, 1.4Hz), 7.15-7.21 (2H, m), 7.30-7.37 (1H, m), 7.58-7.63 (1H, m), 7.69 (1H, s), 8.04 (1H, dd, J=9.1, 1.7Hz), 8.23 (1H, dd, J=5.5, 0.6Hz), 8.39 (1H, dd, J=4.4, 1.7Hz), 9.82 (1H, brs)。

元素分析値：$C_{22}H_{21}FN_6O_3S$として

計算値：C, 56.40; H, 4.52; N, 17.94。

実測値：C, 56.27; H, 4.47; N, 18.07。

実施例化合物５１－６：Ｎ－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝－Ｎ’－［４－（メチルチオ）フェニル］尿素



融点 ２１９－２２０℃（エタノール）

MS (ESI+): 485 (M+H)。

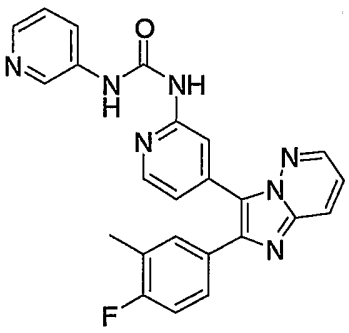
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.29 (3H, d, J=1.7Hz), 2.47 (3H, s), 6.96-7.03 (1H, m), 7.09 (1H, dd, J=5.5, 1.5Hz), 7.14-7.22 (3H, m), 7.35-7.40 (1H, m), 7.41 (1H, m), 7.51-7.56 (2H, m), 7.61 (1H, dd, J=7.6, 2.0Hz), 8.05 (1H, dd, J=9.2, 1.7Hz), 8.24-8.29 (2H, m), 8.67 (1H, s), 11.80 (1H, s)。

元素分析値：$C_{26}H_{21}FN_6OS$として

計算値：C, 64.45; H, 4.37; N, 17.34。

実測値：C, 64.33; H, 4.43; N, 17.31。

実施例化合物５１－７：Ｎ－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝－Ｎ’－（ピリジン－３－イル）尿素

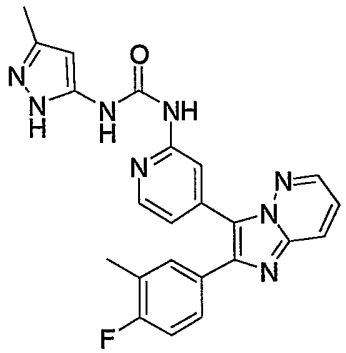


融点 ２３３－２３４℃（エタノール－テトラヒドロフラン）

MS (ESI+): 440 (M+H)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.29 (3H, d, J=1.7Hz), 6.95-7.03 (1H, m), 7.13 (1H, dd, J=5.5, 1.7Hz), 7.15-7.21 (2H, m), 7.34-7.41 (1H, m), 7.45 (1H, s), 7.59-7.64 (1H, m), 8.32 (1H, dd, J=9.3, 1.7Hz), 8.10-8.16 (1H, m), 8.27-8.30 (1H, m), 8.32 (1H, dd, J=4.7, 1.4Hz), 8.36 (1H, dd, J=4.4, 1.7Hz), 8.72-8.75 (1H, m), 8.99 (1H, s), 12.08 (1H, s)。

実施例化合物５１－８：Ｎ－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝－Ｎ’－（３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）尿素



融点 ２３９－２４０℃（エタノール－イソプロピルエーテル）

MS (ESI+): 443 (M+H)。

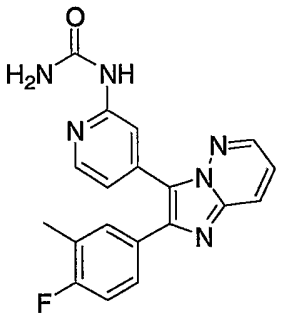
^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 2.19 (3H, s), 2.25 (3H, s), 6.08 (1H, brs), 7.09-7.21 (2H, m), 7.32-7.43 (2H, m), 7.68 (1H, dd, J=7.6, 1.8Hz), 7.84 (1H, brs), 8.25 (1H, dd, J=9.2, 1.4Hz), 8.37 (1H, d, J=5.3Hz), 8.58 (1H, dd, J=4.3, 1.4Hz), 9.22-9.95 (1H, m), 10.04-10.70 (1H, m), 12.00 (1H, m)。

元素分析値：$C_{23}H_{19}FN_8O$として

計算値：C, 62.44; H, 4.33; N, 25.33。

実測値：C, 62.31; H, 4.33; N, 25.22。

実施例化合物５１－９：Ｎ－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝尿素



融点 ２５４－２５５℃（エタノール－テトラヒドロフラン－水）

MS (ESI+): 363 (M+H)。

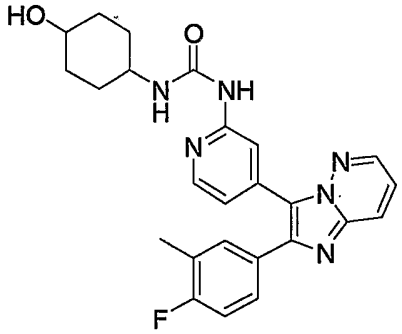
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.25 (3H, d, J=1.1Hz), 6.84-7.24 (4H, m), 7.32-7.40 (2H, m), 7.62-7.74 (2H, m), 8.23 (1H, dd, J=9.2, 1.5Hz), 8.30 (1H, d, J=5.3Hz), 8.56 (1H, dd, J=4.5, 1.5Hz), 9.26 (1H, s)。

元素分析値：$C_{19}H_{15}FN_6O$として

計算値：C, 62.98; H, 4.17; N, 23.19。

実測値：C, 62.82; H, 4.10; N, 23.03。

実施例化合物５１－１０：Ｎ－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝－Ｎ’－（４－ヒドロキシシクロヘキシル）尿素



融点 ２１８－２２０℃（エタノール）

MS (ESI+): 461 (M+H)。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.16-1.31 (4H, m), 1.77-1.92 (4H, m), 2.25 (3H, d, J=1.3Hz), 3.38-3.52 (2H, m), 4.55 (1H, d, J=4.3Hz), 7.04 (1H, dd, J=5.3, 1.3Hz), 7.11-7.19 (1H, m), 7.32-7.40 (2H, m), 7.63-7.69 (2H, m), 8.01-

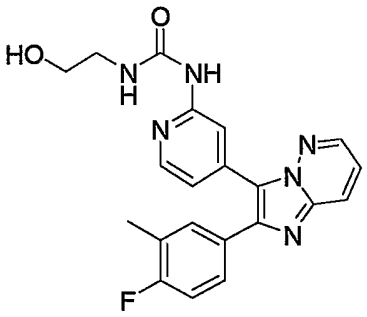
8.05 (1H, m), 8.23 (1H, dd, J=9.2, 1.7Hz), 8.27 (1H, d, J=5.3Hz), 8.56 (1H, dd, J=4.5, 1.7Hz), 9.23 (1H, s)。

元素分析値：$C_{25}H_{25}FN_6O_2$として

計算値：C, 65.20; H, 5.47; N, 18.25。

実測値：C, 65.02; H, 5.47; N, 18.23。

実施例化合物５１－１１：Ｎ－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝－Ｎ’－（２－ヒドロキシエチル）尿素



実施例５０で得られた２，２，２－トリクロロエチル｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝カルバメート（３００ｍｇ，０．６１ｍｍｏｌ）、２－アミノエタノール（５６ｍｇ，０．９２ｍｍｏｌ）およびＮ－エチルジイソプロピルアミン（１２０ｍｇ，０．９３ｍｍｏｌ）のジメチルスルホキシド溶液（１０ｍＬ）を室温で一晩撹拌後、反応液に５％炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチル－テトラヒドロフランで抽出した。抽出液を水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗結晶をエタノールから再結晶することにより表題化合物（収量　１７０ｍｇ，収率　６７％）を得た。

融点　１８９－１９０℃（テトラヒドロフラン－酢酸エチル）

MS (ESI+): 407 (M+H)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.30 (3H, d, J=1.5Hz), 3.17 (1H, t, J=5.3Hz), 3.52-3.59 (2H, m), 3.78-3.85 (2H, m), 6.95-7.02 (1H, m), 7.08 (1H, dd, J=5.5, 1.2Hz), 7.16 (1H, dd, J=9.1, 4.4Hz), 7.21 (1H, s), 7.31-7.37 (1H, m),

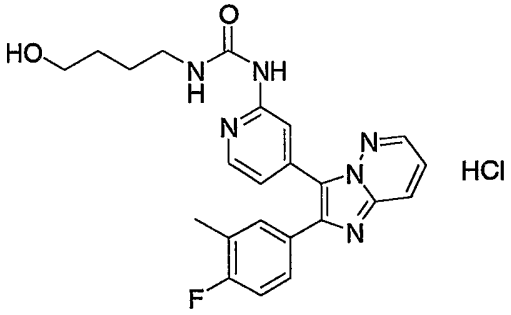
7.60 (1H, dd, J=7.4, 1.8Hz), 7.83 (1H, s), 8.04 (1H, dd, J=9.1, 1.6Hz), 8.20 (1H, d, J=5.5Hz), 8.39 (1H, dd, J=4.4, 1.6Hz), 9.60-9.68 (1H, m)。

元素分析値：$C_{21}H_{19}FN_6O_2 \cdot 0.2H_2O$として

計算値：C, 61.52; H, 4.77; N, 20.50。

実測値：C, 61.42; H, 4.81; N, 20.64。

実施例化合物５１－１２：Ｎ－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝－Ｎ’－（４－ヒドロキシブチル）尿素　塩酸塩



融点　１８８－１８９℃（エタノール－イソプロピルエーテル）

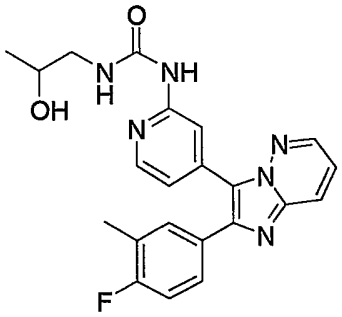
^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ：1.40-1.60 (4H, m), 2.27 (3H, d, J=1.7Hz), 3.13-3.25 (2H, m), 3.37-3.46 (2H, m), 7.15-7.25 (2H, m), 7.39-7.53 (2H, m), 7.66-7.84 (3H, m), 8.27 (1H, d, J=6.1Hz), 8.31 (1H, dd, J=9.1, 1.7Hz), 8.66 (1H, dd, J=4.4, 1.7Hz), 10.60-10.89 (1H, m), 2H (hidden)。

元素分析値：$C_{23}H_{24}ClFN_6O_2 \cdot 0.6H_2O$として

計算値：C, 57.34; H, 5.27; N, 17.45。

実測値：C, 57.19; H, 5.07; N, 17.32。

実施例化合物５１－１３：Ｎ－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝－Ｎ’－（２－ヒドロキシプロピル）尿素



融点 １３９－１４０℃（エタノール）

MS (ESI+): 421 (M+H)。

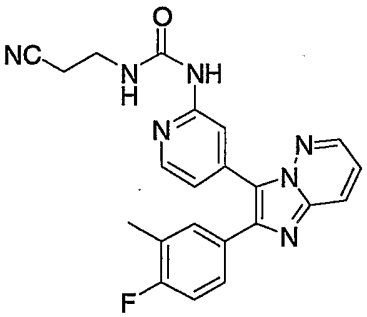
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.23 (3H, d, J=6.3Hz), 2.30 (3H, d, J=1.9Hz), 3.21-3.37 (2H, m), 3.45-3.56 (1H, m), 3.97-4.11 (1H, m), 6.94-7.03 (1H, m), 7.05-7.11 (1H, m), 7.16 (1H, dd, J=9.3, 4.4Hz), 7.22 (1H, s), 7.30-7.38 (1H, m), 7.60 (1H, dd, J=7.7, 1.7Hz), 7.85 (1H, s), 8.04 (1H, dd, J=9.3, 1.7Hz), 8.16-8.22 (1H, s), 8.39 (1H, dd, J=4.4, 1.7Hz), 9.62 (1H, brs)。

元素分析値：$C_{22}H_{21}FN_6O_2 \cdot 0.5H_2O$として

計算値：C, 61.53; H, 5.16; N, 19.57。

実測値：C, 61.69; H, 5.08; N, 19.70。

実施例化合物５１－１４：Ｎ－（２－シアノエチル）－Ｎ’－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝尿素



実施例５０で得られた２，２，２－トリクロロエチル｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝カルバメート（３００ｍｇ，０．６１ｍｍｏｌ）、３－アミ

ノプロピオニトリル（６４ｍｇ，０．９１ｍｍｏｌ）およびＮ－エチルジイソプロピルアミン（１２０ｍｇ，０．９３ｍｍｏｌ）のジメチルスルホキシド溶液（１０ｍＬ）を８０℃で一晩撹拌後、反応液に５％炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチル－テトラヒドロフランで抽出した。抽出液を水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝５：１～９：１）で精製し、得られた粗結晶をエタノール－イソプロピルエーテルから再結晶することにより表題化合物（収量 １９０ｍｇ，収率 ７４％）を得た。

融点 ２１３－２１４℃（エタノール－イソプロピルエーテル）

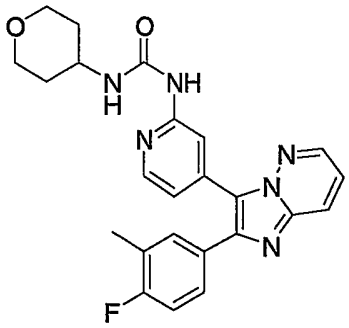
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ： 2.31 (3H, d, J=1.9Hz), 2.72 (2H, t, J=6.5Hz), 3.62-3.70 (2H, m), 6.97-7.04 (1H, m), 7.12 (1H, dd, J=5.5, 1.4Hz), 7.15-7.20 (2H, m), 7.32-7.38 (1H, m), 7.61 (1H, dd, J=7.4, 1.5Hz), 7.78 (1H, s), 8.04 (1H, dd, J=9.2, 1.7Hz), 8.23 (1H, d, J=5.5Hz), 8.38 (1H, dd, J=4.3, 1.7Hz), 9.83-9.91 (1H, m)。

元素分析値：$C_{22}H_{18}FN_7O$として

計算値：C, 63.61; H, 4.37; N, 23.60。

実測値：C, 63.39; H, 4.39; N, 23.44。

実施例化合物５１－１５：Ｎ－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝－Ｎ’－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）尿素



融点 ２４０－２４１℃（エタノール）

MS (ESI+): 447 (M+H)。

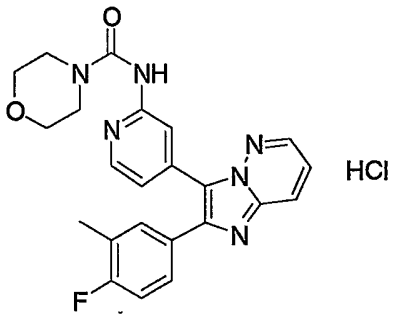
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ： 1.58-1.73 (2H, m), 1.97-2.07 (2H, m), 2.30 (3H, d, J=1.9Hz), 3.49-3.59 (2H, m), 3.94-4.10 (3H, m), 6.99 (1H, t, J=8.9Hz), 7.09 (1H, dd, J=5.5, 1.4Hz), 7.12 (1H, s), 7.16 (1H, dd, J=9.3, 4.4Hz), 7.31-7.38 (1H, m), 7.45 (1H, s), 7.61 (1H, dd, J=7.1, 1.7Hz), 8.04 (1H, dd, J=9.2, 1.7Hz), 8.22 (1H, d, J=5.5Hz), 8.37 (1H, dd, J=4.4, 1.7Hz), 9.44 (1H, d, J=7.4Hz)。

元素分析値：$C_{24}H_{23}FN_6O_2 \cdot 0.5H_2O$として

計算値：C, 63.29; H, 5.31; N, 18.45。

実測値：C, 63.43; H, 5.36; N, 18.12。

実施例化合物５１－１６：Ｎ－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝モルホリン－４－カルボキサミド　塩酸塩



融点　１６４－１６６℃（エタノール－イソプロピルエーテル）

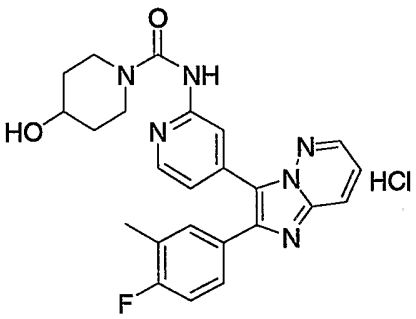
^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ： 2.27 (3H, d, J=1.3Hz), 3.50-3.57 (4H, m), 3.59-3.67 (4H, m), 7.15-7.23 (1H, m), 7.27-7.31 (1H, m), 7.39-7.49 (2H, m), 7.68 (1H, dd, J=7.5, 1.7Hz), 8.17 (1H, d, J=1.1Hz), 8.30 (1H, dd, J=9.2, 1.5Hz), 8.34 (1H, d , J=6.0 Hz), 8.64-8.66 (1H, m), 10.35 (1H, brs), hidden (1H)。

元素分析値：$C_{23}H_{22}ClFN_6O_2$として

計算値：C, 58.91; H, 4.73; N, 17.92。

実測値：C, 58.52; H, 4.60; N, 17.94。

実施例化合物５１－１７：Ｎ－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝－４－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキサミド　塩酸塩



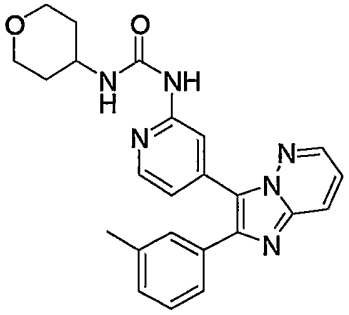
融点　１５６－１５７℃（エタノール－イソプロピルエーテル）

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ：1.32-1.48 (2H, m), 1.73-1.85 (2H, m), 2.28 (3H, d, J=1.1Hz), 3.23-3.35 (2H, m), 3.71-3.80 (1H, m), 3.85-3.99 (2H, m), 7.16-7.27 (1H, m), 7.37 (1H, dd, J=6.6, 1.7Hz), 7.44-7.57 (2H, m), 7.68 (1H, dd, J=7.5, 1.5Hz), 8.25-8.39 (3H, m), 8.71 (1H, dd, J=4.5, 1.5Hz), 11.00 (1H, s), 2H (hidden)。

（実施例５２）

Ｎ－｛４－［２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝－Ｎ’－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）尿素

実施例３１に準じ、ピペリジンの代わりにテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－アミンを用いて合成した。



融点　２２２－２２２℃（エタノール）

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：1.58-1.73 (2H, m), 1.97-2.07 (2H, m), 2.39 (3H, s), 3.49-3.61 (2H, m), 3.93-4.11 (3H, m), 6.94 (1H, s), 7.04 (1H, s), 7.12-7.20 (2H, m), 7.20-7.26 (2H, m), 7.35 (1H, d, J=7.2Hz), 7.58 (1H, s), 8.05 (1H, dd, J=9.2, 1.7Hz), 8.22 (1H, d, J=5.5Hz), 8.37 (1H, dd, J=4.4, 1.6Hz), 9.44 (1H, d, J=7.9Hz)。

元素分析値：$C_{24}H_{24}N_6O_2$として

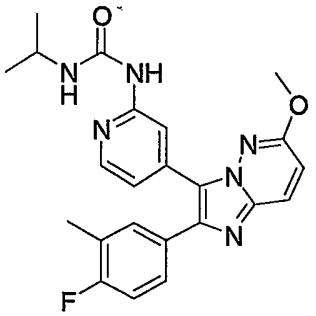
計算値：C, 67.27; H, 5.65; N, 19.61。

実測値：C, 67.35; H, 5.70; N, 19.74。

（実施例５３）

Ｎ－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）－６－メトキシイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝－Ｎ’－イソプロピル尿素

実施例９に準じ、４－［６－クロロ－２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］－Ｎ－シクロヘキシルピリジン－２－アミンの代わりにＮ－｛４－［６－クロロ－２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝－Ｎ’－イソプロピル尿素（実施例化合物４９）を用いて合成した。



融点 ２３３－２３４℃（エタノール）

MS (ESI+)：435 (M+H)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：1.27 (6H, d, J=6.6Hz), 2.29 (3H, d, J=1.7Hz), 3.99 (3H, s), 3.99-4.13 (1H, m), 6.81 (1H, d, J=9.6Hz), 6.93-7.00 (1H, m), 7.02 (1H, dd, J=5.5, 1.5Hz), 7.22 (1H, s), 7.27-7.34 (1H, m), 7.53-7.56

(1H, m), 7.86 (1H, d, J=9.6Hz), 7.90 (1H, s), 8.15 (1H, d, J=5.1Hz), 9.24 (1H, d, J=7.4Hz)。

元素分析値：$C_{23}H_{23}FN_6O_2$として

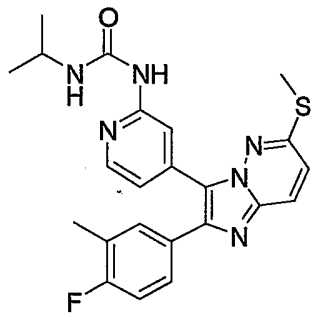
計算値：C, 63.58; H, 5.34; N, 19.34。

実測値：C, 63.57; H, 5.42; N, 19.32。

（実施例５４）

Ｎ－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）－６－（メチルチオ）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝－Ｎ’－イソプロピル尿素

実施例１０に準じ、４－［６－クロロ－２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］－Ｎ－シクロヘキシルピリジン－２－アミンの代わりにＮ－｛４－［６－クロロ－２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝－Ｎ’－イソプロピル尿素（実施例化合物４９）を用いて合成した。



融点 ２４１－２４２℃（エタノール）

MS (ESI+): 451 (M+H)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.27 (6H, d, J=6.6Hz), 2.29 (3H, d, J=1.7Hz), 2.58 (3H, s), 4.01-4.02 (1H, m), 6.94-7.00 (2H, m), 7.02 (1H, dd, J=5.5, 1.3Hz), 7.22 (1H, s), 7.28-7.35 (1H, m), 7.57 (1H, dd, J=7.4, 1.5Hz), 7.78 (1H, d, J=9.4Hz), 8.07 (1H, s), 8.15 (1H, d, J=5.5Hz), 9.24 (1H, d, J=7.4Hz)。

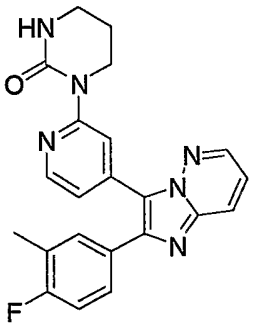
元素分析値：$C_{23}H_{23}FN_6OS$として

計算値：C, 61.32; H, 5.15; N, 18.65。

実測値：C, 61.38; H, 5.19; N, 18.72。

（実施例５５）

１－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝テトラヒドロピリミジン－２（１Ｈ）－オン



実施例４７－４で得られたＮ－（３－クロロプロピル）－Ｎ’－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝尿素（２５０ｍｇ，０．５７０ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（５ｍｌ）溶液に０℃で*t*－ブトキシカリウム（９０ｍｇ，０．６８ｍｍｏｌ）を加えて、０℃で１時間撹拌後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣を水で洗浄し、エタノールから再結晶することにより表題化合物（収量 １２６ｍｇ，収率 ５５％）を得た。

融点 ２１３－２１５℃（エタノール）

MS (ESI+): 403 (M+H)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.06-2.16 (2H, m), 2.28 (3H, d, J=1.7Hz), 3.39-3.46 (2H, m), 4.05-4.12 (2H, m), 4.99 (1H, s), 6.92-7.00 (1H, m), 7.07-7.14 (2H, m), 7.37-7.44 (1H, m), 7.66 (1H, dd, J=7.4, 1.6Hz), 8.01 (1H, dd, J=9.0, 1.7Hz), 8.36 (1H, dd, J=4.5, 1.7Hz), 8.37-8.43 (2H, m)。

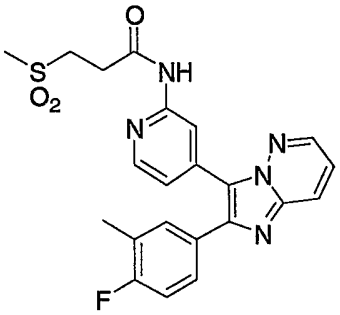
元素分析値：$C_{22}H_{19}FN_6O \cdot 0.5H_2O$として

計算値：C, 64.22; H, 4.90; N, 20.43。

実測値：C, 64.45; H, 4.99; N, 20.51。

（実施例５６）

Ｎ－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝－３－（メチルスルホニル）プロパンアミド



実施例４２－５で得られたＮ－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝－３－（メチルチオ）プロパンアミド（０．３５ｇ，０．８３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）溶液に７０％ｍ－クロロ過安息香酸（０．３８ｇ，１．７ｍｍｏｌ）を加え、室温で４時間かき混ぜた。炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチル－ＴＨＦで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル）で精製し、得られた粗結晶をエタノールから再結晶することにより表題化合物（収量０．２４ｇ，収率６３％）を得た。

融点 ２２７－２２８℃（エタノール）

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ： 2.29 (3H, d, J=1.6Hz), 2.98 (3H, s), 3.03 (2H, t, J=7.7Hz), 3.48 (2H, t, J=7.7Hz), 6.97 (1H, t, J=8.9Hz), 7.16 (1H, dd, J=9.1, 4.4Hz), 7.26 (1H, dd, J=5.2, 1.4Hz), 7.32-7.38 (1H, m), 7.59-7.64 (1H, m), 8.04 (1H, dd, J=9.1, 1.7Hz), 8.35 (1H, d, J=5.2Hz), 8.39 (1H, dd, J=4.4, 1.7Hz), 8.52 (1H, s), 8.56 (1H, s)。

元素分析値：$C_{22}H_{20}FN_5O_3S$として

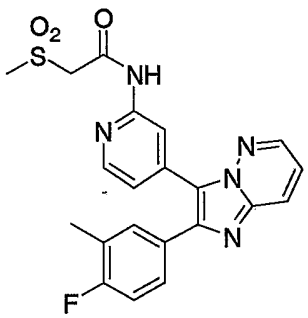
計算値：C, 58.27; H, 4.45; N, 15.44。

実測値：C, 58.21; H, 4.46; N, 15.35。

（実施例５７）

実施例５６に準じ、Ｎ－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝－３－（メチルチオ）プロパンアミドの代わりにＮ－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝－２－（メチルチオ）アセトアミド（実施例化合物４２－６）および４－［６－クロロ－２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）－８－（メチルチオ）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］－２－ピリジルアミン（実施例化合物３６－４）をそれぞれ用いて下記の実施例化合物５７－１および５７－２を合成した。

実施例化合物５７－１：Ｎ－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝－２－（メチルスルホニル）アセトアミド



融点 ２４０－２４１℃（エタノール）

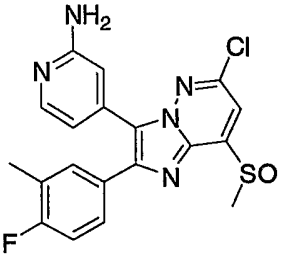
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：1.57 (3H, s), 2.29 (3H, d, J=1.9Hz), 4.06 (2H, s), 6.98 (1H, t, J=9.1Hz), 7.17 (1H, dd, J=9.1, 4.4Hz), 7.32 (1H, dd, J=5.2, 1.4Hz), 7.33-7.39 (1H, m), 7.58-7.64 (1H, m), 8.04 (1H, dd, J=9.1, 1.6Hz), 8.37-8.42 (2H, m), 8.55 (1H, s), 8.90 (1H, s)。

元素分析値：$C_{21}H_{18}FN_5O_3S \cdot 0.25H_2O$ として

計算値：C, 56.81; H, 4.20; N, 15.77。

実測値：C, 56.85; H, 4.14; N, 15.78。

実施例化合物５７－２：４－［６－クロロ－２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）－８－（メチルスルフィニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］－２－ピリジルアミン

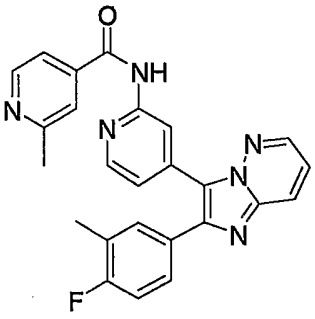


融点 ２１６－２１７℃（エタノール）

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：2.29 (3H, d, J=1.9Hz), 3.27 (3H, s), 4.58 (2H, brs), 6.76-6.81 (2H, m), 6.98 (1H, t, J=8.9Hz), 7.34-7.41 (1H, m), 7.54-7.59 (1H, m), 7.64 (1H, s), 8.18 (1H, dd, J=5.2, 0.9Hz)。

（実施例５８）

Ｎ－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝－２－メチルイソニコチンアミド



実施例４２－３１で得られた２－クロロ－Ｎ－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝－６－メチルイソニコチンアミド（９．０ｇ，１９ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（３．９ｇ，３８ｍｍｏｌ）および１０％パラジウムカーボン粉末（５０％含水品）（１．８ｇ）をジメチルホルムアミド溶媒（４５ｍＬ）中、

０．５ＭＰａの水素雰囲気下、５０℃で８時間撹拌した。反応液を室温まで放冷した後、ろ過し、減圧下溶媒を留去した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて混合溶媒（テトラヒドロフラン：酢酸エチル＝１：１）で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣を塩基性シリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝３：７～８：２）で精製し、得られた結晶をエタノールから再結晶することにより表題化合物（収量 ４．４ｇ，収率 ５２％）を得た。

融点 ２００－２０２℃（エタノール）

MS (ESI+): 439 (M+H)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.30 (3H, d, J=1.5Hz), 2.68 (3H, s), 6.95-7.02 (1H, m), 7.17 (1H, dd, J=9.1, 4.4Hz), 7.23-7.28 (1H, m), 7.35-7.41 (1H, m), 7.53-7.56 (1H, m), 7.61-7.66 (2H, m), 8.05 (1H, dd, J=9.1, 1.6Hz), 8.36 (1H, d, J=5.3Hz), 8.41 (1H, dd, J=4.4, 1.6Hz), 8.66-8.73 (2H, m), 8.84 (1H, s)。

元素分析値：$C_{25}H_{19}FN_6O$として

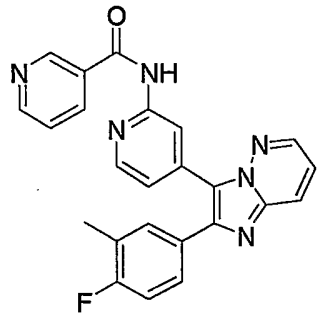
計算値：C, 68.48; H, 4.37; N, 19.17。

実測値：C, 68.10; H, 4.25; N, 19.03。

（実施例５９）

Ｎ－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝ニコチンアミド

実施例５８に準じ、２－クロロ－Ｎ－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝－６－メチルイソニコチンアミドの代わりに２－クロロ－Ｎ－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝ニコチンアミド（実施例化合物４２－２２）を用いて合成した。



融点 ２２１－２２２℃（エタノール－テトラヒドロフラン－水）

MS (ESI+): 425 (M+H)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.29 (3H, d, J=1.7Hz), 6.95-7.01 (1H, m), 7.17 (1H, dd, J=9.1, 4.4Hz), 7.22 (1H, dd, J=5.2, 1.7Hz), 7.35-7.41 (1H, m), 7.44-7.49 (1H, m), 7.64 (1H, dd, J=7.4, 1.9Hz), 8.05 (1H, dd, J=9.1, 1.7Hz), 8.22-8.27 (1H, m), 8.30-8.34 (1H, m), 8.41 (1H, dd, J=4.4, 1.7Hz), 8.81 (1H, dd, J=4.7, 1.7Hz), 8.84-8.87 (1H, m), 8.89 (1H, s), 9.18 (1H, d, J=1.9Hz)。

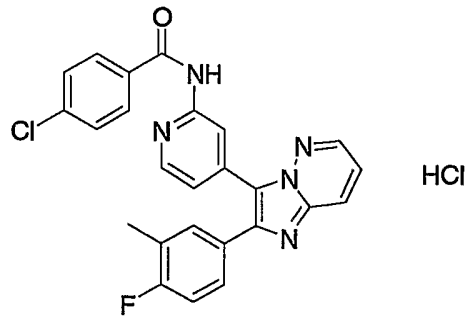
元素分析値：$C_{24}H_{17}FN_6O$として

計算値：C, 67.92; H, 4.04; N, 19.80。

実測値：C, 67.59; H, 3.99; N, 19.59。

（実施例６０）

４－クロロ－Ｎ－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝ベンズアミド 塩酸塩



実施例２１－１７で得られた４－クロロ－Ｎ－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝ベンズアミド（１００ｍｇ，０．２１８ｍｍｏｌ）の酢酸エチル（２ｍＬ）溶液に４Ｎ塩化水素－酢酸エチル溶液（１７０μＬ，０．６８０ｍｍｏｌ）を加え、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をエタノール－テトラヒドロフランから再結晶することにより表題化合物（収量 ７７ｍｇ，収率 ７２％）を得た。

融点 ２６４－２６６℃（エタノール－テトラヒドロフラン）

MS (ESI+): 458 (M+H)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.33 (3H, d, J=1.7Hz), 7.06-7.13 (1H, m), 7.32-7.40 (2H, m), 7.51-7.57 (5H, m), 8.07 (1H, d, J=6.6Hz), 8.14 (1H, dd, J=9.2, 1.2Hz), 8.28 (2H, d, J=8.5Hz), 8.53-8.65 (1H, m), 9.62 (1H, s), 12.19 (1H, s)。

元素分析値：$C_{25}H_{18}Cl_2FN_5O$として

計算値：C, 60.74; H, 3.67; N, 14.17。

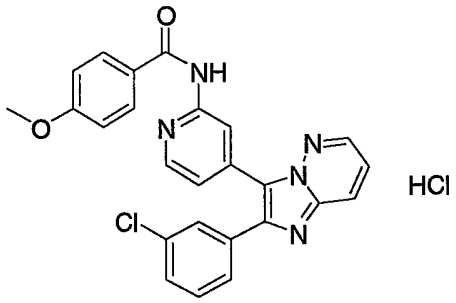
実測値：C, 60.63; H, 3.69; N, 14.10。

（実施例６１）

実施例６０に準じ、４－クロロ－Ｎ－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝ベンズアミドの代わりにＮ－｛４－［２－（３－クロロフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝－４－メトキシベンズアミド（実施例化合物２１－３）、４－メチル－Ｎ－｛４－［２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝ベンズアミド（実施例化合物２０－１）、Ｎ－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝－４－メトキシベンズアミド（実施例化合物２１－１６）、Ｎ－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝－２－メチルイソニコチンアミド

（実施例化合物５８）、６－クロロ－Ｎ－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝ニコチンアミド（実施例化合物４２－２４）およびＮ－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝ニコチンアミド（実施例化合物５９）をそれぞれ用いて下記の実施例化合物６１－１～６１－６を合成した。

実施例化合物６１－１：Ｎ－｛４－［２－（３－クロロフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝－４－メトキシベンズアミド　塩酸塩



融点　２３６－２３８℃（エタノール－テトラヒドロフラン）

MS（ESI+）：456（M+H）。

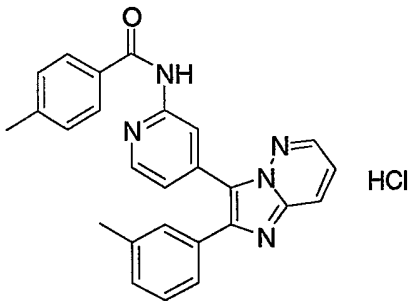
^{1}H-NMR（DMSO-d_6）δ：3.85（3H, s），7.07（2H, d, J=8.9Hz），7.37-7.49（4H, m），7.54-7.60（1H, m），7.74-7.78（1H, m），8.06（2H, d, J=8.9Hz），8.32（1H, dd, J=9.2, 1.5Hz），8.50（1H, s），8.53（1H, d, J=5.5Hz）8.64（1H, dd, J=4.5, 1.5Hz），11.16（1H, s），hidden（1H）。

元素分析値：$C_{25}H_{19}Cl_2N_5O_2$として

計算値：C, 60.99; H, 3.89; N, 14.22。

実測値：C, 60.77; H, 4.12; N, 14.11。

実施例化合物６１－２：４－メチル－Ｎ－｛４－［２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝ベンズアミド　塩酸塩



融点 ２６３－２６４℃（エタノール）

MS (ESI+)：420 (M+H)。

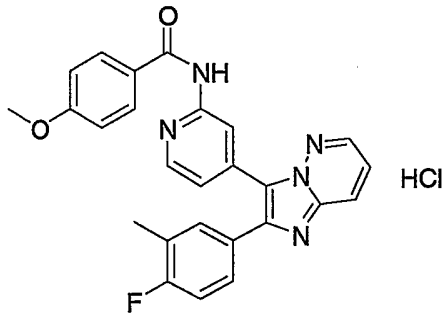
^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ：2.33 (3H, s), 2.40 (3H, s), 7.21-7.26 (1H, m), 7.28-7.33 (1H, m), 7.34-7.42 (4H, m), 7.49 (1H, dd, J=9.2, 4.5Hz), 7.60 (1H, s), 7.98 (2H, d, J=8.1Hz), 8.33 (1H, dd, J=9.2, 1.5Hz), 8.51 (1H, d, J=5.5Hz), 8.55 (1H, d, J=0.9Hz), 8.68 (1H, dd, J=9.2, 1.5Hz), 11.35 (1H, s), hidden (1H)。

元素分析値：$C_{26}H_{22}ClN_5O$として

計算値：C, 68.49; H, 4.86; N, 15.36。

実測値：C, 68.34; H, 4.85; N, 15.28。

実施例化合物６１－３：Ｎ－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝－４－メトキシベンズアミド　塩酸塩



融点 ２３３－２３４℃（エタノール）

MS (ESI+)：454 (M+H)。

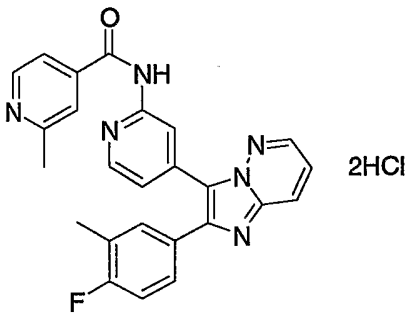
^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ：2.33 (3H, d, J=1.5Hz), 3.89 (3H, s), 7.01-7.12 (3H, m), 7.32 (1H, dd, J=9.2, 4.5Hz), 7.35-7.41 (1H, m), 7.44-7.46 (1H, m), 7.56 (1H, dd, J=7.2, 1.5Hz), 8.06 (1H, d, J=6,4Hz), 8.12 (1H, dd, J=9.2, 1.3Hz), 8.29 (2H, d, J=8.9Hz), 8.57 (1H, dd, J=4.5, 1.3Hz), 9.60 (1H, s), 11.82 (1H, s), hidden (1H)。

元素分析値：$C_{26}H_{21}ClFN_5O_2$・0.4H_2Oとして

計算値：C, 62.82; H, 4.42; N, 14.09。

実測値：C, 62.81; H, 4.66; N, 13.90。

実施例化合物６１－４：Ｎ－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝－２－メチルイソニコチンアミド　二塩酸塩



MS (ESI+)：439 (M+H)。

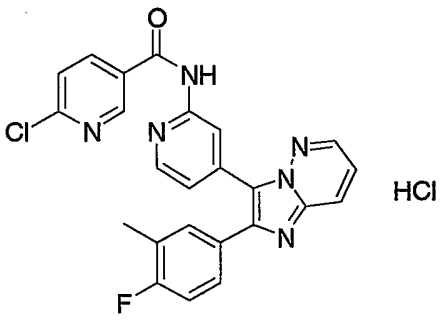
^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ：2.25 (3H, d, J=1.3Hz), 2.77 (3H, s), 7.13-7.22 (1H, m), 7.38-7.47 (3H, m), 7.69 (1H, dd, J=7.4, 1.8Hz), 8.15 (1H, dd, J=5.8, 1.1Hz), 8.26 (1H, s), 8.29 (1H, dd, J=9.2, 1.5Hz), 8.49-8.51 (1H, m), 8.54-8.58 (1H, m), 8.62 (1H, dd, J=4.5, 1.5Hz), 8.88 (1H, d, J=5.8Hz), 11.62 (1H, s), hidden (2H)。

元素分析値：$C_{25}H_{21}Cl_2FN_6O$・1.5H_2Oとして

計算値：C, 55.77; H, 4.49; N, 15.61; Cl, 13.17; F, 3.53。

実測値：C, 55.96; H, 4.47; N, 15.66; Cl, 12.95; F, 3.65。

実施例化合物６１－５：６－クロロ－Ｎ－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝ニコチンアミド　塩酸塩



融点　２５０－２５１℃（エタノール）

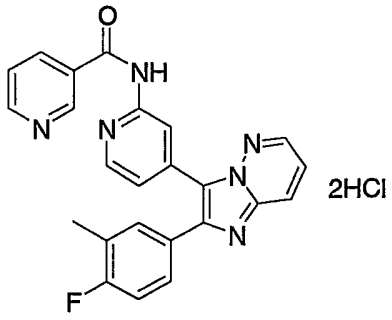
^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ：2.25 (3H, d, J=1.7Hz), 7.11-7.22 (1H, m), 7.34 (1H, dd, J=5.2, 1.7Hz), 7.36-7.47 (2H, m), 7.64-7.73 (2H, m), 8.28 (1H, dd, J=9.1, 1.7Hz), 8.37 (1H, dd, J=8.4, 2.6Hz), 8.48-8.55 (2H, m), 8.61 (1H, dd, J=4.4, 1.7 Hz), 8.94-9.00 (1H, m), 11.41 (1H, s), hidden (1H)。

元素分析値：$C_{24}H_{17}Cl_2FN_6O$として

計算値：C, 58.19; H, 3.46; N, 16.97; Cl, 14.31。

実測値：C, 57.96; H, 3.60; N, 16.90; Cl, 14.24。

実施例化合物６１－６：Ｎ－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝ニコチンアミド　二塩酸塩



^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ：2.26 (3H, d, J=1.4Hz), 7.16-7.25 (1H, m), 7.37-7.54 (3H, m), 7.70 (1H, dd, J=7.4, 1.7Hz), 7.95 (1H, dd, J=8.1, 5.4Hz), 8.34

(1H, dd, J=9.3, 1.7Hz), 8.53-8.59 (2H, m), 8.68 (1H, dd, J=4.4, 1.7Hz), 8.74-8.80 (1H, m), 8.98 (1H, dd, J=5.4, 1.5Hz), 9.34 (1H, d, J=1.9Hz), 11.72 (1H, s), hidden (2H)。

元素分析値：$C_{24}H_{19}Cl_2FN_6O \cdot 2H_2O$として

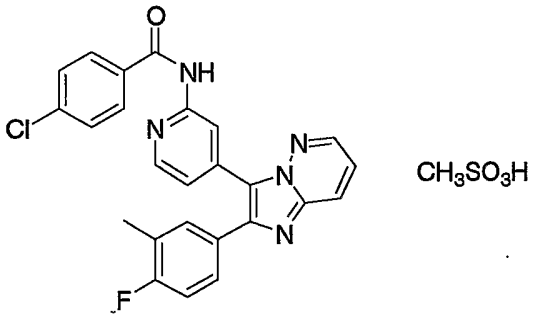
計算値：C, 54.04; H, 4.35; N, 15.76; Cl, 13.29。

実測値：C, 53.84; H, 4.55; N, 15.64; Cl, 13.14。

（実施例６２）

４－クロロ－Ｎ－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝ベンズアミド　メタンスルホン酸塩

実施例６０に準じ、４Ｎ塩化水素－酢酸エチル溶液の代わりにメタンスルホン酸を用いて合成した。



融点　２３９－２４１℃（エタノール）

MS (ESI+): 458 (M+H)。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 2.26 (3H, s), 2.36 (3H, s), 7.16-7.22 (1H, m), 7.37-7.49 (3H, m), 7.62 (2H, d, J=8.7Hz), 7.69 (1H, dd, J=7.5, 1.5Hz), 8.04 (2H, d, J=8.7Hz), 8.31 (1H, dd, J=9.0, 1.5Hz), 8.47 (1H, s), 8.52 (1H, d, J=5.5Hz), 8.65 (1H, dd, J=4.5, 1.5Hz), 11.32 (1H, s), hidden (1H)。

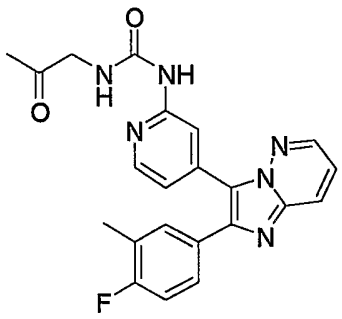
元素分析値：$C_{26}H_{21}ClFN_5O_4S \cdot 0.5H_2O$として

計算値：C, 55.47; H, 3.94; N, 12.44。

実測値：C, 55.62; H, 3.97; N, 12.40。

（実施例６３）

Ｎ－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝－Ｎ’－（２－オキソプロピル）尿素



ジメチルスルホキシド（１４０μｌ，１．９ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１．０ｍｌ）溶液にオキサリルクロリド（７８μｌ，０．８９ｍｍｏｌ）を－５０℃で加えて、－５０℃で２分間撹拌した。この反応液に実施例５１－１３で得られたＮ－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝－Ｎ’－（２－ヒドロキシプロピル）尿素（１７０ｍｇ，０．４０ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（２．０ｍｌ）溶液を－５０℃で加えて、０℃で１５分間さらに撹拌した。この反応液にトリエチルアミン（５６０μｌ，４．０ｍｍｏｌ）を０℃で加えて、室温でさらに１時間撹拌した。反応液に水を加えて酢酸エチル－テトラヒドロフラン（１：１）混合溶媒で抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール＝１０：０～８．５：１．５）で精製し、エタノールから再結晶することにより表題化合物（収量 ８６ｍｇ，収率 ５１％）を得た。

融点 ２０８－２０９℃（エタノール）

MS (ESI+): 419 (M+H)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.23 (3H, s), 2.30 (3H, d, J=1.7Hz), 4.29 (2H, d, J=5.1Hz), 6.95-7.03 (1H, m, J=9.0Hz), 7.11 (1H, dd, J=5.2, 1.4Hz), 7.13-7.19 (2H, m), 7.31-7.39 (1H, m), 7.60 (1H, dd, J=7.4, 1.6Hz), 7.65 (1H,

s), 8.03 (1H, dd, J=9.0, 1.7Hz), 8.27 (1H, d, J=5.2Hz), 8.37 (1H, dd, J=4.4, 1.7Hz), 9.81 (1H, s)。

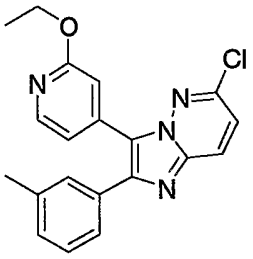
元素分析値：$C_{22}H_{19}FN_6O_2$として

計算値：C, 63.15; H, 4.58; N, 20.08。

実測値：C, 62.92; H, 4.63; N, 20.01。

（実施例６４）

６－クロロ－３－（２－エトキシピリジン－４－イル）－２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン



参考例１で得られた２－ブロモ－２－（２－フルオロピリジン－４－イル）－１－（３－メチルフェニル）エタノン（１．１ｇ，２．８ｍｍｏｌ）、３－アミノ－６－クロロピリダジン（０．３０ｇ，２．３ｍｍｏｌ）をエタノール（２０ｍＬ）中で２４時間加熱還流した。反応液を室温まで放冷した後、減圧下溶媒を留去した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝１：９～３：７）で精製することにより表題化合物（収量３０ｍｇ，収率３％）および６－クロロ－３－（２－フルオロピリジン－４－イル）－２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン（実施例化合物１，収量２００ｍｇ，収率２１％）を得た。

融点 １４４－１４６℃（酢酸エチル）

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ：1.34 (3H, t, J=7.0Hz), 2.31 (3H, s), 4.36 (2H, q, J=7.0Hz), 7.03 (1H, s), 7.03-7.05 (1H, m), 7.19-7.21 (1H, m), 7.27 (1H, t,

J=7.7Hz), 7.29-7.31 (1H, m), 7.49 (1H, d, J=9.4Hz), 7.52 (1H, s), 8.27 (1H, d, J=5.3Hz), 8.32 (1H, d, J=9.4Hz)。

(製剤例１)

（１）実施例化合物２８－３	５０ｍｇ
（２）ラクトース	３４ｍｇ
（３）トウモロコシ澱粉	１０．６ｍｇ
（４）トウモロコシ澱粉（のり状）	５ｍｇ
（５）ステアリン酸マグネシウム	０．４ｍｇ
（６）カルボキシメチルセルロースカルシウム	２０ｍｇ
計	１２０ｍｇ

常法に従い上記（１）～（６）を混合し、打錠機により打錠し、錠剤を得る。

(製剤例２)

（１）実施例化合物２８－３	１０．０ｍｇ
（２）乳糖	６０．０ｍｇ
（３）コーンスターチ	３５．０ｍｇ
（４）ゼラチン	３．０ｍｇ
（５）ステアリン酸マグネシウム	２．０ｍｇ

実施例化合物２８－３（１０．０ｍｇ）、乳糖（６０．０ｍｇ）およびコーンスターチ（３５．０ｍｇ）の混合物を１０％ゼラチン水溶液（０．０３ｍｌ、ゼラチンとして３．０ｍｇ）を用い、１ｍｍメッシュの篩を通して顆粒化した後、４０℃で乾燥し再び篩過する。かくして得られる顆粒をステアリン酸マグネシウム２．０ｍｇと混合し、圧縮する。得られる中心錠を、蔗糖、二酸化チタン、タ

ルクおよびアラビアゴムの水懸液による糖衣でコーティングする。コーティングが施された錠剤をミツロウで艶出してコート錠を得る。

(製剤例３)

（１）実施例化合物２８－３	１０．０ｍｇ
（２）乳糖	７０．０ｍｇ
（３）コーンスターチ	５０．０ｍｇ
（４）可溶性デンプン	７．０ｍｇ
（５）ステアリン酸マグネシウム	３．０ｍｇ

実施例化合物２８－３（１０．０ｍｇ）およびステアリン酸マグネシウム（３．０ｍｇ）を可溶性デンプンの水溶液（０．０７ｍｌ、可溶性デンプンとして７．０ｍｇ）で顆粒化した後、乾燥し、乳糖（７０．０ｍｇ）およびコーンスターチ（５０．０ｍｇ）と混合する。混合物を圧縮して錠剤を得る。

(実験例１)

以下に記載の遺伝子操作法は、成書（Ｍａｎｉａｔｉｓら、モレキュラー・クローニング、ＣｏｌｄＳｐｒｉｎｇ　Ｈａｒｂｏｒ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ、１９８９年）に記載されている方法又は試薬の添付プロトコールに記載の方法に従った。

（１）ヒトｐ３８ＭＡＰキナーゼ遺伝子のクローニングと組換えバキュロウイルスの調製

ヒトｐ３８ＭＡＰキナーゼ遺伝子のクローニングは、腎臓ｃＤＮＡ（東洋紡，ＱＵＩＣＫ－Ｃｌｏｎｅ　ｃＤＮＡ）を鋳型とし、Ｈａｎらの報告（Ｓｃｉｅｎｃｅ　２６５（５１７３），８０８－８１１（１９９４））のｐ３８ＭＡＰキナーゼ遺伝子の塩基配列を参考に作製したプライマーセット

Ｐ３８－Ｕ：

5’－ＡＣＣＡＣＴＣＧＡＧＡＴＧＧＡＣＴＡＣＡＡＧＧＡＣＧＡＣＧＡＴＧＡＣＡＡＧＴＣＴＣＡＧＧＡＧＡＧＧＣＣＣＡＣＧＴＴＣＴＡＣＣ－３’

〔配列番号１〕

ＰＡＧ－Ｌ：

5’－ＡＣＣＣＧＧＴＡＣＣＡＣＣＡＧＧＴＧＣＴＣＡＧＧＡＣＴＣＣＡＴＣＴＣＴ－３’

〔配列番号２〕

を用いたＰＣＲ法により行った。

ＰＣＲ反応はＡｍｐｌｉＷａｘ ＰＣＲ Ｇｅｍ １００（宝酒造）を用いたＨｏｔ Ｓｔａｒｔ法で行った。下層混液として、１０ｘＬＡ ＰＣＲ Ｂｕｆｆｅｒ ２μＬ、２．５ｍＭ ｄＮＴＰ溶液３μＬ、１２．５μＭプライマー溶液各２．５μＬ、滅菌蒸留水１０μＬを混合した。上層混液としては、鋳型としてヒト心臓ｃＤＮＡ（１ｎｇ／ｍＬ）を１μＬ、１０ｘＬＡ ＰＣＲ Ｂｕｆｆｅｒ ３μＬ、２．５ｍＭ ｄＮＴＰ溶液１μＬ、ＴａＫａＲａ ＬＡ Ｔａｑ ＤＮＡ ｐｏｌｙｍｅｒａｓｅ（宝酒造）０．５μＬ、滅菌蒸留水２４．５μＬを混合した。調製した下層混液にＡｍｐｌｉＷａｘ ＰＣＲ Ｇｅｍ １００（宝酒造）を１個添加し、７０℃ で５分間、氷中で５分間処理後、上層混液を加えＰＣＲの反応液を調製した。反応液の入ったチューブをサーマルサイクラー（パーキンエルマー社）にセットした後、９５℃で２分間処理した。さらに、９５℃で１５秒間、６８℃で２分間のサイクルを３５回繰り返した後、７２℃で８分間処理した。得られたＰＣＲ産物をアガロースゲル（１％）電気泳動し、ｐ３８ＭＡＰキナーゼ遺伝子を含む１．１ｋｂのＤＮＡ断片をゲルから回収した後、ｐＴ７Ｂｌｕｅ－Ｔ ｖｅｃｔｏｒ（宝酒造）に挿入することによりプラスミドｐＨＰ３８を作製した。

プラスミドｐＦＡＳＴＢＡＣ１（ＣＩＢＣＯＢＲＬ）の４．８ｋｂ ＸｈｏＩ－ＫｐｎＩ断片と上記プラスミドｐＨＰ３８の１．１ｋｂ ＸｈｏＩ－Ｋｐｎ断片とを連結し、プラスミドｐＦＢＨＰ３８を作製した。

プラスミドｐＦＢＨＰ３８及びＢＡＣ－ＴＯ－ＢＡＣ Ｂａｃｕｌｏｖｉｒｕｓ Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ Ｓｙｓｔｅｍ（ＧＩＢＣＯＢＲＬ）を用いて組換えバキュロウイルスのウイルスストックＢＡＣ－ＨＰ３８を調製した。

（2）ヒトMKK３遺伝子のクローニングと組換えバキュロウイルスの調製

ヒトMKK３遺伝子のクローニングは、腎臓ｃDNA（東洋紡，QUICK－Clone cDNA）を鋳型とし、Derijard，B．らの報告（Science 267（5198），682－685（1995））のMKK３遺伝子の塩基配列を参考に作製したプライマーセット

MKK－U：

5’－ACAAGAATTCATAACATATGGCTCATCATCATCATCATCATTCCAAGCCACCCGCACCCAA－3’

〔配列番号３〕

MKK－L：

5’－TCCCGTCTAGACTATGAGTCTTCTCCCAGGAT－3’

〔配列番号４〕

を用いたＰＣＲ法により行った。

ＰＣＲ反応はAmpliWax PCR Gem １００（宝酒造）を用いたＨｏｔ Ｓｔａｒｔ法で行った。下層混液として、１０ｘLA PCR Buffer ２μｌ、２．５mM dNTP溶液３μＬ、１２．５μMプライマー溶液各２．５μＬ、滅菌蒸留水１０μＬを混合した。上層混液としては、鋳型としてヒト腎臓ｃDNA（１ｎｇ／mL）を１μＬ、１０ｘLA PCR Buffer ３μＬ、２．５mM dNTP溶液１μＬ、TaKaRa LA Taq DNA polymerase（宝酒造）０．５μＬ、滅菌蒸留水２４．５μＬを混合した。調製した下層混液にAmpliWax PCR Gem １００（宝酒造）を１個添加し、７０℃で５分間、氷中で５分間処理後、上層混液を加えＰＣＲの反応液を調製した。反応液の入ったチューブをサーマルサイクラー（パーキンエルマー社）にセットした後、９５℃で２分間処理した。さらに、９５℃で１５秒間、６８℃で２分間のサイクルを３５回繰り返した後、７２℃で８分間処理した。得られたＰＣＲ産物をアガロースゲル（１％）電気泳動し、ＭＫＫ３遺伝子を含む１．

０ｋｂのＤＮＡ断片をゲルから回収した後、ｐＴ７Ｂｌｕｅ－Ｔ　ｖｅｃｔｏｒ（宝酒造）に挿入し、プラスミドｐＨＭＫＫ３を得た。

ＭＫＫ３を構成的活性型（１８９番目のＳｅｒをＧｌｕ、１９３番目のＴｈｒをＧｌｕ）に変異させるためにプライマーセット

ＳＥＲ－Ｕ：

５’－ＧＧＣＴＡＣＴＴＧＧＴＧＧＡＣＧＡＧＧＴＧＧＣＣＡＡＧＧＡＧＡＴＧＧＡＴＧＣＣＧＧＣＴＧＣ－３’

〔配列番号５〕

ＳＥＲ－Ｌ：

５’－ＧＣＡＧＣＣＧＧＣＡＴＣＣＡＴＣＴＣＣＴＴＧＧＣＣＡＣＣＴＣＧＴＣＣＡＣＣＡＡＧＴＡＧＣＣ－３’

〔配列番号６〕

を用いて、ＱｕｉｋＣｈａｎｇｅ　Ｓｉｔｅ－Ｄｉｒｅｃｔｅｄ　Ｍｕｔａｇｅｎｅｓｉｓ　Ｋｉｔ（Ｓｔｒａｔａｇｅｎｅ）により変異を導入し、ｐｃａＭＫＫ３を得た。

プラスミドｐＦＡＳＴＢＡＣ１（ＣＩＢＣＯＢＲＬ）の４．８ｋｂ　ＥｃｏＲＩ－ＸｂａＩ断片と上記プラスミドｐｃａＭＫＫ３の１．０ｋｂ　ＥｃｏＲＩ－ＸｂａＩ断片を連結し、プラスミドｐＦＢｃａＭＫＫ３を作製した。

プラスミドｐＦＢｃａＭＫＫ３とＢＡＣ－ＴＯ－ＢＡＣ　Ｂａｃｕｌｏｖｉｒｕｓ　Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ　Ｓｙｓｔｅｍ（ＧＩＢＣＯＢＲＬ）を用いて組換えバキュロウイルスのウイルスストックＢＡＣ－ｃａＭＫＫ３を調製した。

（３）活性型ｐ３８ＭＡＰキナーゼの調製

Ｓｆ－２１細胞を１ｘ１０６　ｃｅｌｌｓ／ｍＬとなるように１００ｍｌ　Ｓｆ－９００ＩＩ　ＳＦＭ培地（ＧＩＢＣＯＢＲＬ）に播種した後、２７℃で２４時間培養した。組換えバキュロウイルスのウイルスストックＢＡＣ－ＨＰ３８とＢＡＣ－ｃａＭＫＫ３をそれぞれ０．２ｍＬ添加した後、さらに４８時間培養した。培養液から遠心分離（３０００ｒｐｍ、１０ｍｉｎ）により、細胞を分離した後、ＰＢＳで細胞を２回洗浄した。細胞を１０ｍＬ　Ｌｙｓｉｓ　ｂｕｆｆｅｒ（２

5mM HEPES（pH7．5），1% TritonX，130mM NaCl，1mM EDTA，1mM DTT，25mM β－glycerophosphate，20mM leupeptin，1mM APMSF，1mM Sodium orthovanadate）に懸濁した後、ホモジナイザー（POLYTRON）で20000rpm、2分間処理を2回行うことで細胞を破砕した。遠心分離（40000rpm、45分間）して得た上清からAnti－FLAG M2 Affinity Gel（イーストマン・ケミカル社）を用いて、活性型p38 MAPキナーゼを精製した。

（4）p38MAPキナーゼ阻害活性の測定

260ngの活性型p38MAPキナーゼ及び1μgのMyelin Basic Proteinを含む37．5μL反応溶液（25mM HEPES（pH7．5），10mM Magnesium Acetate）にDMSOに溶解した供試化合物を2．5μL添加した後、30℃で5分間保温した。ATP溶液（2．5μM ATP，0．1μCi［g－32P］ATP）を10μL添加することにより反応を開始した。30℃で60分間反応させた後、20%TCA溶液を50μL添加することで反応を停止した。反応溶液を0℃、20分間放置した後、セルハーベスター（パッカードジャパン）を用いて、GF／C filter（パッカードジャパン）に酸不溶画分をトランスファーし、250mM H3PO4で洗浄した。45℃で60分間乾燥させた後、Microscint 0（パッカードジャパン）を40μL添加し、トップカウント（パッカードジャパン）で放射活性を測定した。32Pの酸不溶画分への取り込みを50%阻害するのに必要な供試化合物の濃度（IC_{50}値）をPRISM2．01（グラフパッドソフトウェア社）にて算出した。

結果を表1に示す。

表１

実施例化合物	IC_{50}（μM）
１	０．１１
２	０．１９
４	０．１６
５	０．００２５
６－１０	０．００２６
７	０．００８７
１７	０．０２３
１９	０．００８４
２０－１	０．００８４
２０－１０	０．００９７
２０－１１	０．０１４
２１－１６	０．００１２
２６	０．０２２
２８－３	０．００７９
２８－５	０．０１４
４１－１	０．００８１
４２－３	０．００８７
４２－６	０．００７７
４２－２３	０．００６７
４２－２７	０．００３５
４２－３５	０．００３９
４２－３６	０．００３４
５１－１１	０．００７０
５１－１４	０．００４９
５８	０．００３９
５９	０．００４５

これより、化合物（Ｉ）は優れたｐ３８ＭＡＰキナーゼ阻害活性を有することがわかる。

（実験例２）

ＴＮＦ－α産生阻害活性の測定

１％非働化ウシ胎児血清（ライフテクノロジー社（Ｌｉｆｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ，Ｉｎｃ．）製、国名：アメリカ）及び１０ｍＭ ＨＥＰＥＳ（ｐＨ７．５）を含むＰＲＭＩ１６４０培地（ライフテクノロジー社（Ｌｉｆｅ　Ｔｅｃｈ

ｎｏｌｏｇｉｅｓ，Ｉｎｃ．）製）で培養したＴＨＰ－１細胞を９６ウェルプレートへ1ｘ１０５ｃｅｌｌｓ／ｗｅｌｌとなるように播種した後、ＤＭＳＯに溶解した供試化合物を１μＬ添加した。３７℃で１時間炭酸ガスインキュベーター中で培養した後、ＬＰＳ（和光純薬）を最終濃度５μｇ／ｍＬとなるように添加した。３７℃で４時間炭酸ガスインキュベーター中で培養した後、遠心分離により上清を得た。上清中のＴＮＦα濃度をＥＬＩＳＡ（Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ社、Ｑｕａｎｔｉｋｉｎｅ　Ｋｉｔ）により測定した。ＴＮＦα産生を５０％阻害するのに必要な供試化合物の濃度（IC_{50}値）をＰＲＩＳＭ２．０１（グラフパッド　ソフトウェア社）にて算出した。

結果を表２に示す。

表２

実施例化合物	IC_{50}（μM）
１	０．９５
２	０．０２８
４	０．３２
５	０．００３９
６－１０	０．００９８
７	０．０００１０
１７	０．１２
１９	０．０１８
２０－１	０．０１８
２０－１０	０．００５４
２０－１１	０．００３８
２１－１６	０．０１４
２６	０．３３
２８－３	０．０４５
２８－５	０．０６４
４１－１	０．０１５
４２－３	０．００９５
４２－６	０．００６１
４２－２３	０．０１０
４２－２７	０．００１５
４２－３５	０．００２５
４２－３６	０．００７１
５１－１１	０．０１０
５１－１４	０．００１０
５８	０．００２２
５９	０．００２９

これより、化合物（Ｉ）は優れたＴＮＦ－α産生阻害活性を有することがわかる。

（実験例３）

ＭＭＰ－１３産生阻害活性の測定

ヒト正常関節軟骨細胞（キャンブレックス）を軟骨細胞増殖培地（ＣＧＭ:キャンブレックス）で増殖させた後，細胞を軟骨細胞分化培地（ＣＤＭ:キャンブレッ

クス）懸濁し９６ｗｅｌｌ　ｐｌａｔｅに２×１０^{4}ｃｅｌｌｓ／ｗｅｌｌ（１５０μＬ／ｗｅｌｌ）で播種した。３７℃，５％　CO_2条件下で３日間培養後、培養液を０．１％ＢＳＡ添加α－ｍｏｄｉｆｉｃａｔｉｏｎ　ｏｆ　Ｅａｇｌｅ’ｓ（α－ＭＥＭ:ギブコ)に交換し、４時間培養した。化合物を添加し、１時間培養後にＲｅｃｏｍｂｉｎａｎｔ　ｈｕｍａｎ　ＩＬ－１β（ｒｈＩＬ－１β：Ｒ&Ｄシステムズ）を０．１ｎｇ／ｍＬで添加した。培養２４時間後に培養上清を回収し，培養上清中のＭＭＰ－１３濃度をＥＬＩＳＡ法（アマシャム）により測定した。結果を表３に示す。

表３

実施例化合物	IC_{50}（μM）
１	０．６０
２	０．０１１
４	１．５２
５	０．０１１
６－１０	０．０８２
７	０．００５１
１７	０．２２
１９	０．０７３
２０－１	０．０７３
２０－１０	０．０２５
２０－１１	０．０４０
２１－１６	０．０４１
２６	０．０７７
２８－３	０．５７
２８－５	０．０６４
４１－１	０．０３５
４２－３	０．０３５
４２－６	０．０１１
４２－２３	０．０１４
４２－２７	０．０１６
４２－３５	０．００６２
４２－３６	０．０１１
５１－１１	０．０６４
５１－１４	０．０３２
５８	０．０４１
５９	０．０２０

これより、化合物（Ｉ）は優れたＭＭＰ－１３産生阻害活性を有することがわかる。

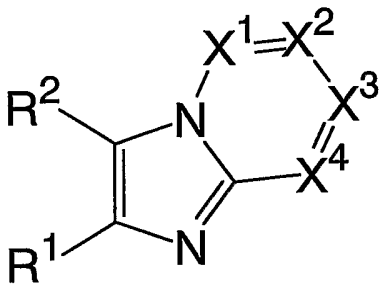
産業上の利用可能性

本発明化合物（Ｉ）および（Ｉ’）は、優れたｐ３８ＭＡＰキナーゼ阻害作用、ＴＮＦ－α阻害作用（ＴＮＦ－α産生阻害作用、ＴＮＦ－α作用阻害作用）、ＭＭＰ－１３産生阻害作用（例、ＩＬ－１誘発ＭＭＰ－１３産生阻害作用等）等、特に、優れたｐ３８ＭＡＰキナーゼ阻害作用およびＭＭＰ－１３産生阻害作用を示すことから、これらの作用に基づく安全な医薬の原料として有用である。また化合物（Ｉ）または（Ｉ’）を含有してなる本発明の医薬は、毒性が低く、経口的または非経口的に安全に投与することができる。

本出願は日本で出願された特願２００４－３８１９４７を基礎としており、その内容は本明細書にすべて包含される。また、本明細書で引用した特許文献および非特許文献は、引用したことによってその内容の全てが開示されたと同程度に本明細書中に組み込まれるものである。

請求の範囲

1．式［I］



[I]

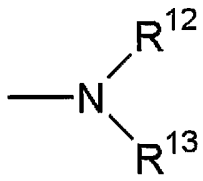
〔式中、X^1、X^2およびX^3はそれぞれ置換されていてもよいＣＨまたは窒素原子であっていずれか一つが窒素原子であり、
X^4は置換されていてもよいＣＨ、
R^1は置換されていてもよいフェニル基または置換されていてもよい複素環基、
R^2は置換されていてもよいピリジン－４－イル基、置換されていてもよいピリジン－Ｎ－オキシド－４－イル基または置換されていてもよいピリミジン－４－イル基を示す。〕
で表される化合物またはその塩。

2．X^1、X^2およびX^3がそれぞれ置換されていてもよいＣＨまたは窒素原子であっていずれか一つが窒素原子であり、
X^4がＣＨ、
R^1が置換されていてもよいフェニル基または置換されていてもよい複素環基、
R^2が置換されていてもよいピリジン－４－イル基または置換されていてもよいピリミジン－４－イル基である請求項１記載の化合物。

3．R^1が置換されていてもよいフェニル基である請求項１記載の化合物。

4．X^1が窒素原子；

X^2が（a）ハロゲン原子、（b）C_{1-6}アルキルチオ基、（c）C_{1-6}アルキルスルホニル基、（d）C_{1-6}アルコキシ基、または（e）式



〔式中、R^{12}およびR^{13}はそれぞれ（i）水素原子、（ii）C_{1-6}アルキル基、（iii）C_{7-16}アラルキル基、または（iv）C_{3-10}シクロアルキル基を示す。〕で表される基で置換されていてもよいCH；

X^3がC_{1-6}アルキル基で置換されていてもよいCH；

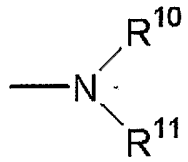
X^4がC_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシ基、C_{1-6}アルキルチオ基またはC_{1-6}アルキルスルフィニル基で置換されていてもよいCH；

R^1がハロゲン原子およびC_{1-6}アルキル基から選ばれる1または2個の置換基で置換されていてもよいフェニル基；

R^2が

（I）ハロゲン原子、C_{1-6}アルコキシ基およびC_{1-6}アルキル基から選ばれる置換基で置換されたピリジン－4－イル基、

（II）式



〔式中、R^{10}およびR^{11}はそれぞれ

（a）水素原子、

（b）（i）C_{1-6}アルコキシ基、

（ii）C_{1-6}アルキル基を1ないし2個有していてもよいアミノ基、

（iii）水酸基、

（iv）C_{3-10}シクロアルキル基、

（v）5ないし10員複素環基および

（vi）5ないし7員飽和環状アミノ基、

から選ばれる基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、

（ｃ）C_{7-16}アラルキル基、

（ｄ）C_{6-14}アリール環と縮合していてもよいC_{3-10}シクロアルキル基、

（ｅ）ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル基およびC_{1-6}アルコキシ基から選ばれる置換基で置換されていてもよいC_{6-14}アリール基、または

（ｆ）式－（Ｃ＝Ｏ）－Ｒ^{5}、－（Ｃ＝Ｏ）－ＮＲ^{6}Ｒ$^{6'}$もしくは

－ＳＯ$_{2}$－Ｒ^{7}

（式中、

Ｒ^{5}は

（ｉ）C_{1-6}アルキル－カルボニルオキシ基、水酸基、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキルチオ基およびC_{1-6}アルキルスルホニル基から選ばれる置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基；

（ｉｉ）C_{3-10}シクロアルキル基；

（ｉｉｉ）ハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基、ハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキルチオ基、C_{1-6}アルキルスルホニル基およびジC_{1-6}アルキルアミノ基から選ばれる置換基で置換されていてもよいC_{6-14}アリール基；

（ｉｖ）C_{1-6}アルコキシ基で置換されていてもよいC_{7-16}アラルキル基；

（ｖ）ハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基；または

（ｖｉ）ハロゲン原子およびハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基から選ばれる置換基で置換されていてもよい５ないし１０員複素環基であり、

Ｒ^{6}は

（ｉ）水素原子；

（ｉｉ）ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシ基、C_{1-6}アルキル－カルボニル基、C_{1-6}アルキルチオ基およびシアノ基から選ばれる置換基で置換されていてもよいC_{6-14}アリール基；

（ｉｉｉ）水酸基、C_{1-6}アルキルスルホニル基、オキソ基、シアノ基およびハロゲン原子から選ばれる置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基；

（ｉｖ）水酸基で置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキル基；または

（ｖ）C_{1-6}アルキル基で置換されていてもよい５ないし１０員複素環基；

$R^{6'}$は水素原子またはC_{1-6}アルキル基；あるいは

R^{6}および$R^{6'}$は、それらが結合する窒素原子と共に、水酸基で置換されていてもよいC_{6-14}アリール環と縮合していてもよい５ないし７員飽和環状アミノ基を形成する；

R^{7}はC_{6-14}アリール基を示す。）で示される基を示すか；あるいは

R^{10}およびR^{11}は、それらが結合する窒素原子と共に、オキソ基で置換されていてもよい５ないし７員飽和環状アミノ基を形成する。］で表される置換基で置換されたピリジン－４－イル基、

（ＩＩＩ）C_{1-6}アルキルスルホニル基で置換されていてもよいC_{6-14}アリール－カルボニルアミノ基で置換されたピリジン－Ｎ－オキシド－４－イル基、または

（ＩＶ）（１）アミノ基、（２）アリール部がC_{1-6}アルキル基またはC_{1-6}アルコキシ基で置換されていてもよいC_{6-14}アリール－カルボニルアミノ基および（３）５ないし１０員複素環基－カルボニルアミノ基から選ばれる置換基で置換されたピリミジン－４－イル基

である請求項１記載の化合物。

５．４－メチル－Ｎ－｛４－［２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝ベンズアミド、

Ｎ－｛４－［２－（３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝シクロプロパンカルボキサミド、

4－フルオロ－N－｛4－［2－（3－メチルフェニル）イミダゾ［1，2－b］ピリダジン－3－イル］ピリジン－2－イル｝ベンズアミド、
N－｛4－［2－（4－フルオロ－3－メチルフェニル）イミダゾ［1，2－b］ピリダジン－3－イル］ピリジン－2－イル｝－4－メトキシベンズアミド、
N－エチル－N’－｛4－［2－（4－フルオロ－3－メチルフェニル）イミダゾ［1，2－b］ピリダジン－3－イル］ピリジン－2－イル｝尿素、
4－フルオロ－N－｛4－［2－（4－フルオロ－3－メチルフェニル）イミダゾ［1，2－b］ピリダジン－3－イル］ピリジン－2－イル｝ベンズアミド、
N－｛4－［2－（4－フルオロ－3－メチルフェニル）イミダゾ［1，2－b］ピリダジン－3－イル］ピリジン－2－イル｝シクロプロパンカルボキサミド、
N－｛4－［2－（4－フルオロ－3－メチルフェニル）イミダゾ［1，2－b］ピリダジン－3－イル］ピリジン－2－イル｝－2－（メチルチオ）アセトアミド、
N－｛4－［2－（4－フルオロ－3－メチルフェニル）イミダゾ［1，2－b］ピリダジン－3－イル］ピリジン－2－イル｝イソニコチンアミド、
N－｛4－［2－（4－フルオロ－3－メチルフェニル）イミダゾ［1，2－b］ピリダジン－3－イル］ピリジン－2－イル｝－6－メチルニコチンアミド、
N－｛4－［2－（4－フルオロ－3－メチルフェニル）イミダゾ［1，2－b］ピリダジン－3－イル］ピリジン－2－イル｝－1，3－ベンゾチアゾール－6－カルボキサミド、
N－｛4－［2－（4－フルオロ－3－メチルフェニル）イミダゾ［1，2－b］ピリダジン－3－イル］ピリジン－2－イル｝－6－キノリンカルボキサミド、
N－｛4－［2－（4－フルオロ－3－メチルフェニル）イミダゾ［1，2－b］ピリダジン－3－イル］ピリジン－2－イル｝－N’－（2－ヒドロキシエチル）尿素、

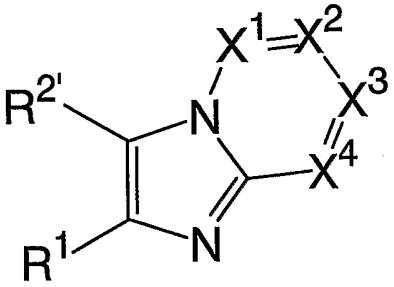
N－（２－シアノエチル）－N’－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝尿素、

N－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝－２－メチルイソニコチンアミド、

N－｛４－［２－（４－フルオロ－３－メチルフェニル）イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル］ピリジン－２－イル｝ニコチンアミドまたはそれらの塩。

６．請求項１記載の化合物のプロドラッグ。

７．式［Ｉ’］



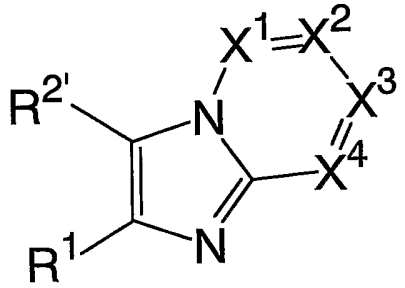
[I']

〔式中、$R^{2'}$は置換されていてもよいフェニル基または置換されていてもよい複素環基を示し、他の各記号は請求項１と同義である。〕で示される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含んでなる医薬。

８．ｐ３８ＭＡＰＫ阻害剤および／またはＭＭＰ－１３産生阻害剤である請求項７記載の医薬。

９．炎症性疾患、自己免疫性疾患、消耗性疾患、骨・関節変性疾患、神経変性疾患、血管性疾患、腫瘍性疾患または感染性疾患の予防・治療剤である請求項７記載の医薬。

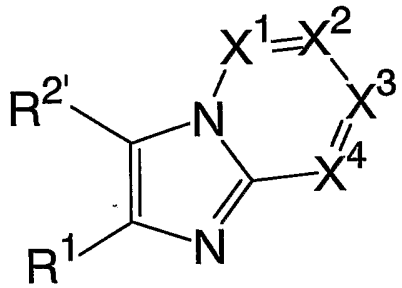
１０．哺乳動物に対して式［Ｉ’］



[I']

〔式中、$R^{2'}$は置換されていてもよいフェニル基または置換されていてもよい複素環基を示し、他の各記号は請求項１と同義である。〕で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする、炎症性疾患、自己免疫性疾患、消耗性疾患、骨・関節変性疾患、神経変性疾患、血管性疾患、腫瘍性疾患または感染性疾患の予防・治療方法。

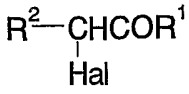
１１．炎症性疾患、自己免疫性疾患、消耗性疾患、骨・関節変性疾患、神経変性疾患、血管性疾患、腫瘍性疾患または感染性疾患の予防・治療剤を製造するための式［Ｉ’］



[I']

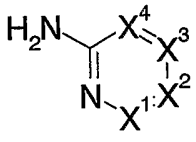
〔式中、$R^{2'}$は置換されていてもよいフェニル基または置換されていてもよい複素環基を示し、他の各記号は請求項１と同義である。〕で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの使用。

１２．式［ＩＩＩ］



[III]

〔式中、Ｈａｌはハロゲン原子、
Ｒ[1]は置換されていてもよいフェニル基または置換されていてもよい複素環基、
Ｒ[2]は置換されていてもよいピリジン－４－イル基、置換されていてもよいピリジン－Ｎ－オキシド－４－イル基、または置換されていてもよいピリミジン－４－イル基を示す。〕
で表される化合物またはその塩と、式［ＩＶ］



[IV]

〔式中、Ｘ[1]、Ｘ[2]およびＸ[3]はそれぞれ置換されていてもよいＣＨまたは窒素原子であっていずれか一つが窒素原子であり、Ｘ[4]は置換されていてもよいＣＨを示す。〕で表される化合物またはその塩とを縮合させ、所望により脱保護反応、アシル化反応、アルキル化反応、水素添加反応、酸化反応、還元反応、炭素鎖延長反応および／または置換基交換反応を行うことを特徴とする請求項１記載の化合物またはその塩の製造法。

SEQUENCE LISTING

<110> TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

<120> Fused imidazole compound and use thereof

<130> 09856

<150>JP 2004-381947
<151>2004-12-28

<160> 6

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1
<211> 62
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> primer

<400> 1
accactcgag atggactaca aggacgacga tgacaagtct caggagaggc ccacgttcta 60

cc 62

<210> 2
<211> 35
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> primer

<400> 2

acccggtacc accaggtgct caggactcca tctct 35

<210> 3
<211> 61
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> primer

<400> 3
acaagaattc ataacatatg gctcatcatc atcatcatca ttccaagcca cccgcaccca 60

a 61

<210> 4
<211> 32
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> primer

<400> 4
tcccgtctag actatgagtc ttctcccagg at 32

<210> 5
<211> 45
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> primer

<400> 5

ggctacttgg tggacgaggt ggccaaggag atggatgccg gctgc 45

<210> 6
<211> 45
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> primer

<400> 6
gcagccggca tccatctcct tggccacctc gtccaccaag tagcc 45

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2005/024279

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
C07D487/04(2006.01), ***A61K31/5025***(2006.01), ***A61P9/00***(2006.01), ***A61P19/00***(2006.01), ***A61P19/02***(2006.01), ***A61P25/00***(2006.01), ***A61P29/00***(2006.01), ***A61P31/00***(2006.01), ***A61P35/00***(2006.01), ***A61P37/00***(2006.01),
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D487/04(2006.01), ***A61K31/5025***(2006.01), ***A61P9/00***(2006.01), ***A61P19/00***(2006.01), ***A61P19/02***(2006.01), ***A61P25/00***(2006.01), ***A61P29/00***(2006.01), ***A61P31/00***(2006.01), ***A61P35/00***(2006.01), ***A61P37/00***(2006.01),

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2006
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2006 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2006

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAplus(STN), REGISTRY(STN), BIOSIS(STN), EMBASE(STN), MEDLINE(STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 2005/066177 A1 (SCHERING-PLOUGH LTD.), 31 July, 2005 (31.07.05), Claims; examples & US 2005/0182059 A1	6,7,9,11
X	WO 2004/021989 A2 (BIOGEN INC.), 18 March, 2004 (18.03.04),	1,2,6,7,9, 11,12
A	Claims; page 27, line 22 to page 28, line 13 & EP 1546112 A2 & JP 2006-502164 A	3-5,8
X	WO 2004/078110 A2 (PFIZER PRODUCTS INC.), 16 September, 2004 (16.09.04), Claims; examples & US 2004/0176390 A1	7,9,11
A		1-6,8,12

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
22 February, 2006 (22.02.06)	07 March, 2006 (07.03.06)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2005/024279

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2003-513977 A (Ortho-Mcneil Pharmaceutical Inc.), 15 April, 2003 (15.04.03), Full text & WO 2001/034605 A1	1-9,11,12
A	MAVEL, Sylvie et al., Synthesis of Imidazo [2,1-a]phthalazines, Potential Inhibitors of p38 MAP Kinase. Prediction of Binding Affinities of Protein Ligands, Arch.Pharm. Pharm.Med.Chem., 2002, Vol.335, pages 7 to 14	1-9,11,12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2005/024279

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

A61P43/00(2006.01)

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

A61P43/00(2006.01)

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2005/024279

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.: 10
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 10 pertains to methods for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

the

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee..

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２００５／０２４２７９

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　***C07D487/04*** (2006.01), ***A61K31/5025*** (2006.01), ***A61P9/00*** (2006.01), ***A61P19/00*** (2006.01), ***A61P19/02*** (2006.01), ***A61P25/00*** (2006.01), ***A61P29/00*** (2006.01), ***A61P31/00*** (2006.01), ***A61P35/00*** (2006.01), ***A61P37/00*** (2006.01), ***A61P43/00*** (2006.01)

Ｂ．　調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　***C07D487/04*** (2006.01), ***A61K31/5025*** (2006.01), ***A61P9/00*** (2006.01), ***A61P19/00*** (2006.01), ***A61P19/02*** (2006.01), ***A61P25/00*** (2006.01), ***A61P29/00*** (2006.01), ***A61P31/00*** (2006.01), ***A61P35/00*** (2006.01), ***A61P37/00*** (2006.01), ***A61P43/00*** (2006.01)

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２００６年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２００６年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２００６年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CAplus(STN)、REGISTRY(STN)、BIOSIS(STN)、EMBASE(STN)、MEDLINE(STN)

Ｃ．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求の範囲の番号
P,X	WO 2005/066177 A1 (SCHERING-PLOUGH LTD.) 2005.07.31, 特許請求の範囲、実施例 & US 2005/0182059 A1	6,7,9,11
X	WO 2004/021989 A2 (BIOGEN INC.) 2004.03.18, 特許請求の範囲、第２７頁第２２行－第２８頁第１３行 & EP 1546112 A2 & JP	1,2,6,7,9,11,12
A	2006-502164 A	3-5,8
X	WO 2004/078110 A2 (PFIZER PRODUCTS INC.) 2004.09.16, 特許請求の範囲、実施例 & US 2004/0176390 A1	7,9,11
A		1-6,8,12

☑ Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。　☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊　引用文献のカテゴリー
「Ａ」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「Ｅ」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「Ｌ」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「Ｏ」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「Ｐ」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
「Ｔ」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「Ｘ」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Ｙ」特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「＆」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
２２．０２．２００６	０７．０３．２００６

国際調査機関の名称及びあて先	特許庁審査官（権限のある職員）	４Ｐ	３５４２
日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ） 郵便番号１００－８９１５ 東京都千代田区霞が関三丁目４番３号	瀬下　浩一 電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４９０		

Ｃ（続き）．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求の範囲の番号
A	JP 2003-513977 A（オーソーマクニール・フアーマシユーチカル・インコーポレーテツド）2003.04.15, 文献全体 & WO 2001/034605 A1	1-9, 11, 12
A	MAVEL, Sylvie et al., Synthesis of Imidazo[2,1-a]phthalazines, Potential Inhibitors of p38 MAP Kinase. Prediction of Binding Affinities of Protein Ligands, Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem, 2002, Vol.335, p.7-14	1-9, 11, 12

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２００５／０２４２７９

第Ⅱ欄　請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第１ページの２の続き）

法第8条第3項（ＰＣＴ17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

１．☑ 請求の範囲＿＿＿１０＿＿＿は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲１０は、治療による人体の処置方法に関するものであって、ＰＣＴ１７条（２）（ａ）（ｉ）及びＰＣＴ規則３９．１（ｉｖ）の規定により、この国際調査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。

２．☐ 請求の範囲＿＿＿＿＿＿＿＿は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

３．☐ 請求の範囲＿＿＿＿＿＿＿＿は、従属請求の範囲であってＰＣＴ規則6.4(a)の第２文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄　発明の単一性が欠如しているときの意見（第１ページの３の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

１．☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。

２．☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。

３．☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。

４．☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。

☐ 追加調査手数料の納付を伴う異議申立てがなかった。