

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-502628

(P2008-502628A)

(43) 公表日 平成20年1月31日 (2008.1.31)

|                                     |                      |             |
|-------------------------------------|----------------------|-------------|
| (51) Int. Cl.                       | F I                  | テーマコード (参考) |
| <b>C O 7 D 401/12</b> (2006.01)     | C O 7 D 401/12 C S P | 4 C O 6 3   |
| <b>C O 7 D 401/14</b> (2006.01)     | C O 7 D 401/14       | 4 C O 8 6   |
| <b>C O 7 D 409/14</b> (2006.01)     | C O 7 D 409/14       |             |
| <b>A 6 1 K 31/501</b> (2006.01)     | A 6 1 K 31/501       |             |
| <b>A 6 1 P 43/00</b> (2006.01)      | A 6 1 P 43/00 1 1 1  |             |
| 審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 79 頁) 最終頁に続く |                      |             |

(21) 出願番号 特願2007-515846 (P2007-515846)  
 (86) (22) 出願日 平成17年6月13日 (2005. 6. 13)  
 (85) 翻訳文提出日 平成19年1月24日 (2007. 1. 24)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2005/006304  
 (87) 国際公開番号 W02005/123692  
 (87) 国際公開日 平成17年12月29日 (2005. 12. 29)  
 (31) 優先権主張番号 P200401500  
 (32) 優先日 平成16年6月18日 (2004. 6. 18)  
 (33) 優先権主張国 スペイン (ES)

(71) 出願人 598032139  
 ラボラトリオス・アルミラル・ソシエダッ  
 ド・アノニマ  
 Laboratorios Almiran  
 tes, S. A.  
 スペイン、エー08022バルセロナ、ロ  
 ンダ・デル・ヘネラル・ミトレ151番  
 (74) 代理人 100081422  
 弁理士 田中 光雄  
 (74) 代理人 100101454  
 弁理士 山田 卓二  
 (74) 代理人 100067035  
 弁理士 岩崎 光隆

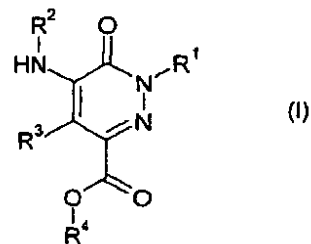
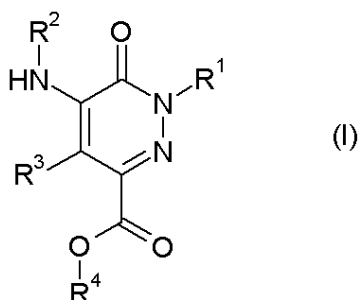
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ピリダジン-3 (2 H) - オン誘導体およびP D E 4 の阻害剤としてのそれらの使用

## (57) 【要約】

本発明は、新しい治療的に有用な式 (I) のピリダジン - 3 (2 H) - オン誘導体およびそれらを含む医薬組成物に関する。これらの化合物は、ホスホジエステラーゼ4 (P D E 4) の強力かつ選択的な阻害剤であって、かくして、喘息、慢性閉塞性肺疾患、関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、乾癬もしくは過敏性大腸疾患のような、P D E 4 の阻害による改善に感受性であると知られている病的状態、疾患および障害の処置、予防または抑制に有用である。

## 【化1】

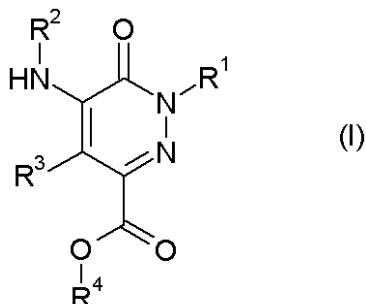


## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 (I)

## 【化 1】



10

{ 式中

R<sup>1</sup> は、

- ・ 水素原子；
- ・ ハロゲン原子およびヒドロキシ、アルコキシ、アリアルオキシ、アルキルチオ、アリアルチオ、オキソ、アミノ、モノ - もしくはジ - アルキルアミノ、アシルアミノ、ヒドロキシカルボニル、アルコキシカルボニル、カルバモイルまたはモノ - もしくはジ - アルキルカルバモイル基から選択される一つまたはそれ以上の置換基により所望により置換されてよいアルキル、アルケニルまたはアルキニル基；

20

を表し；

R<sup>2</sup> は、

- ・ ハロゲン原子；
- ・ ハロゲン原子およびフェニル、ヒドロキシ、アルコキシ、アリアルオキシ、アルキルチオ、アリアルチオ、オキソ、アミノ、モノ - もしくはジ - アルキルアミノ、アシルアミノ、ヒドロキシカルボニル、アルコキシカルボニル、カルバモイルまたはモノ - もしくはジ - アルキルカルバモイル基から選択される一つまたはそれ以上の置換基により所望により置換されてよいアルキルおよびアルキレン基

30

- ・ フェニル、ヒドロキシ、ヒドロキシカルボニル、ヒドロキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシ、シクロアルコキシ、ニトロ、シアノ、アリアルオキシ、アルキルチオ、アリアルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルスルファモイル、アシル、アミノ、モノ - もしくはジ - アルキルアミノ、アシルアミノ、ヒドロキシカルボニル、アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ - もしくはジ - アルキルカルバモイル、ウレイド、N' - アルキルウレイド、N', N' - ジアルキルウレイド、アルキルスルファミド、アミノスルホニル、モノ - もしくはジ - アルキルアミノスルホニル、シアノ、ジフルオロメトキシまたはトリフルオロメトキシ基；

から選択される一つまたはそれ以上の置換基により所望により置換されてよい単環式のまたは多環式のヘテロアリアル基を表し；

R<sup>3</sup> は水素原子またはアルキル基がハロゲン原子およびフェニル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アリアルオキシ、アルキルチオ、アリアルチオ、オキソ、アミノ、モノ - もしくはジ - アルキルアミノ、アシルアミノ、ヒドロキシカルボニル、アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ - もしくはジ - アルキルカルバモイル基から選択される一つまたはそれ以上の置換基により置換され得る、アルキルカルボニル基を表し

40

R<sup>4</sup> は式：G-L1-(CRR')<sub>n</sub>-

[ 式中、

n は 0 ~ 3 の整数であり

R および R' は水素原子および低級アルキル基からなる群より独立して選択されて

L 1 は直接結合、- O -、- CO -、- NR'' -、- O(CO)NR'' -、- O(CO)O -

50

、 $-O-(CO)-$ 、 $-(CO)O-$ 、 $-NR''-(CO)-$  および  $-O(R''O)(PO)O-$  基 (式中、 $R''$  は水素原子および低級アルキル基からなる群より選択される) からなる群より選択されるリンカーであり

G は水素原子ならびにアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環、アリール、アリールアルキルおよびヘテロアリール基から選択され、当該基は、

- ・ ハロゲン原子；
- ・ ハロゲン原子から選択される一つもしくはそれ以上の置換基により所望により置換されていてよいアルキルおよびアルケニル基；そして
- ・ ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルキルオキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルスルファモイル、アミノ、モノ - もしくはジ - アルキルアミノ、アシルアミノ、ニトロ、アシル、ヒドロキシカルボニル、アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ - もしくはジ - アルキルカルバモイル、ウレイド、 $N'$  - アルキルウレイド、 $N'$ ,  $N'$  - ジアルキルウレイド、アルキルスルファミド、アミノスルホニル、モノ - もしくはジ - アルキルアミノスルホニル、シアノ、ジフルオロメトキシまたはトリフルオロメトキシ基；

から選択される一つまたはそれ以上の置換基で所望により置換されていてよい]

基を表す}

の化合物ならびにそれらの薬学的に許容される塩または N - オキシド。

#### 【請求項 2】

$R^1$  が水素原子ならびにハロゲン原子ならびにヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、ヒドロキシカルボニルおよびアルコキシカルボニル基から選択される一つもしくはそれ以上の置換基により所望により置換されていてよい低級アルキル基からなる群より選択される、請求項 1 に記載の化合物。

#### 【請求項 3】

$R^2$  がハロゲン原子およびアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシカルボニル、アルコキシ、アルキレンジオキシ、アルコキシカルボニル、アリールオキシ、アシル、アシルオキシ、アルキルチオ、アリールチオ、アミノ、ニトロ、シアノ、モノ - もしくはジ - アルキルアミノ、アシルアミノ、カルバモイルまたはモノ - もしくはジ - アルキルカルバモイル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシまたはトリフルオロメトキシ基から選択される一つまたはそれ以上の置換基により所望により置換されていてよいヘテロアリール基である、請求項 1 ~ 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

#### 【請求項 4】

$R^2$  が N を含有するヘテロアリール基である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

#### 【請求項 5】

$R^2$  がハロゲン原子および低級アルキル基から選択される一つもしくはそれ以上の置換基により所望により置換されていてよい、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

#### 【請求項 6】

$R^4$  が、

$G-L1-(CRR')_n-$

[式中、

n は 1 ~ 3 の整数であり

R および  $R'$  は水素原子および低級アルキル基からなる群より独立して選択されて

L 1 は直接結合、 $-O-$ 、 $-O(CO)-$ 、 $-(CO)O-$  および  $-O(CO)O-$  基からなる群より選択されるリンカーであり

G はアルキル、シクロアルキル、複素環、アリールおよびヘテロアリール基から選択され、当該基は、

- ・ ハロゲン原子；

10

20

30

40

50

・ ハロゲン原子から選択される一つもしくはそれ以上の置換基により所望により置換されていてよいアルキルおよびアルケニル基；そして

・ ヒドロキシ、アルコキシ、シアノおよびシクロアルキルオキシ基；  
から選択される一つまたはそれ以上の置換基で所望により置換されていてよい]  
を表す、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 7】

$R^4$  が、

$G-L1-(CRR')_n-$

[式中、

$n$  は 1 ~ 3 の整数であり

$R$  および  $R'$  は水素原子および低級アルキル基からなる群より独立して選択されて

$L1$  は直接結合、 $-O-$ 、 $-O(CO)-$  および  $-O(CO)O-$  基からなる群より選択されるリンカーであり

$G$  はアルキル、シクロアルキル、複素環、アリールおよびヘテロアリール基から選択され、当該基は、

・ ハロゲン原子；

・ ハロゲン原子から選択される一つもしくはそれ以上の置換基により所望により置換されていてよいアルキルおよびアルケニル基；そして

・ ヒドロキシ、アルコキシおよびシクロアルキルオキシ基；

から選択される一つまたはそれ以上の置換基で所望により置換されていてよい]  
を表す、請求項 6 に記載の化合物化合物。

【請求項 8】

請求項 7 に記載の化合物であって、 $R^4$  が、

$G-L1-(CRR')_n-$

[式中、

$n$  は 1 ~ 2 の整数であり

$R$  および  $R'$  は水素原子およびメチル基からなる群より独立して選択されて

$L1$  は直接結合ならびに  $-O-$ 、 $-O(CO)O-$  および  $-(CO)O-$  基から選択されて；そして

$G$  はアルキル、シクロアルキル、アリールおよびヘテロアリール基から選択され、当該基は一つもしくはそれ以上のハロゲン原子またはアルコキシ、シアノ、アルキルもしくは  $-CF_3$  で所望により置換されていてよい]

を表す、化合物。

【請求項 9】

$R^3$  が水素原子もしくはアシル基を表す、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物

。

【請求項 10】

4 - アセチル - 1 - エチル - 6 - オキソ - 5 - (キノリン - 5 - イルアミノ) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸エチル

4 - アセチル - 1 - エチル - 6 - オキソ - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸エチル

4 - アセチル - 1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸エチル

4 - アセチル - 1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸エチル

4 - アセチル - 1 - エチル - 6 - オキソ - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸イソプロピル

4 - アセチル - 1 - エチル - 6 - オキソ - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸ベンジル

4 - アセチル - 1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1,

- 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸イソプロピル  
 4 - アセチル - 1 - エチル - 6 - オキソ - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 6 -  
 ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 3 - メチルブチル  
 4 - アセチル - 1 - エチル - 6 - オキソ - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 6 -  
 ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 2 - メトキシエチル  
 4 - アセチル - 1 - エチル - 6 - オキソ - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 6 -  
 ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸シクロプロピルメチル  
 4 - アセチル - 1 - エチル - 6 - オキソ - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 6 -  
 ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸メチル  
 4 - アセチル - 1 - エチル - 6 - オキソ - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 6 - 10  
 ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 2 - フェニルエチル  
 4 - アセチル - 1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1,  
 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸ベンジル  
 4 - アセチル - 1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1,  
 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸シクロヘキシル  
 4 - アセチル - 1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1,  
 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 t e r t - ブチル  
 4 - アセチル - 1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1,  
 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸シクロブチル  
 4 - アセチル - 1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキ 20  
 ソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸シクロヘキシル  
 4 - アセチル - 1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1,  
 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 1 - メチル - 2 - フェニルエチル  
 4 - アセチル - 1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1,  
 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 1 - フェニルエチル  
 4 - アセチル - 1 - エチル 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ  
 - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 t e r t - ブチル  
 4 - アセチル - 1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキ 30  
 ソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 1 - フェニルエチル  
 4 - アセチル - 1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1,  
 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 s e c - ブチル  
 4 - アセチル - 1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1,  
 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキソエチル  
 4 - アセチル - 1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1,  
 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 2 - メトキシ - 1 - メチル - 2 - オキソエチル  
 1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 1, 6 - ジ  
 ヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸ベンジル  
 1 - エチル - 6 - オキソ - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 6 - ジヒドロピリダ  
 ジン - 3 - カルボン酸エチル  
 1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 1, 6 - ジ 40  
 ヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸エチル  
 1 - エチル - 6 - オキソ - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 6 - ジヒドロピリダ  
 ジン - 3 - カルボン酸イソプロピル  
 1 - エチル - 6 - オキソ - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 6 - ジヒドロピリダ  
 ジン - 3 - カルボン酸ピリジン - 2 - イルメチル  
 1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 1, 6 - ジ  
 ヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸イソプロピル  
 1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピ  
 リダジン - 3 - カルボン酸エチル  
 1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピ 50

リダジン - 3 - カルボン酸イソプロピル

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピ

リダジン - 3 - カルボン酸 3 - チエニルメチル

1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 1, 6 - ジ

ヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 3 - チエニルメチル

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピ

リダジン - 3 - カルボン酸 3 - メトキシベンジル

1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 1, 6 - ジ

ヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 3 - メトキシベンジル

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピ

リダジン - 3 - カルボン酸 3 - クロロベンジル

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピ

リダジン - 3 - カルボン酸 1 - フェニルエチル

1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 1, 6 - ジ

ヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 1 - フェニルエチル

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピ

リダジン - 3 - カルボン酸 1 - ピリジン - 4 - イルエチル

1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 1, 6 - ジ

ヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 1 - ピリジン - 4 - イルエチル

1 - エチル - 6 - オキソ - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 6 - ジヒドロピリダ

ジン - 3 - カルボン酸 1 - ピリジン - 4 - イルエチル

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピ

リダジン - 3 - カルボン酸 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル

1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 1, 6 - ジ

ヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル

4 - アセチル - 1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1,

6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 1, 3, 3 - トリメチルブチル

4 - アセチル - 1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1,

6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 3 - クロロベンジル

4 - アセチル - 1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1,

6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 3 - メトキシベンジル

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピ

リダジン - 3 - カルボン酸ベンジル

4 - アセチル - 1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1,

6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸オクチル

4 - アセチル - 1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1,

6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 1, 5 - ジメチルヘキス - 4 - エン - 1 - イル

4 - アセチル - 1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1,

6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸アリル

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピ

リダジン - 3 - カルボン酸ベンジルオキシカルボニルメチル

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピ

リダジン - 3 - カルボン酸 2 - オキソ - 2 - フェニルエチル

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピ

リダジン - 3 - カルボン酸ジメチルカルバモイルメチル

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピ

リダジン - 3 - カルボン酸 2 - フェノキシエチル

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピ

リダジン - 3 - カルボン酸 2 - ジメチルアミノエチル

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピ

10

20

30

40

50

リダジン - 3 - カルボン酸 4 - プロモベンジル

1 - エチル - 5 - (4 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 4 - プロモベンジル

1 - エチル - 6 - オキソ - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 4 - プロモベンジル

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 2 - クロロベンジル

1 - エチル - 5 - (4 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 2 - クロロベンジル

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 3 - メチルベンジル 10

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 3 - トリフルオロメチルベンジル

1 - エチル - 5 - (4 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 3 - トリフルオロメチルベンジル

1 - エチル - 6 - オキソ - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 3 - トリフルオロメチルベンジル

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 2 - (ベンジルメチルアミノ) - エチル

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 4 - メトキシベンジル 20

1 - エチル - 5 - (4 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 3 - シアノベンジル

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 3 - シアノベンジル

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸シクロヘキシルオキシカルボニルオキシメチル

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 1 - シクロヘキシルオキシカルボニルオキシエチル

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 2, 2 - ジメチルブチリルオキシメチル 30

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸(S) - 2 - アミノ - 4 - メチルペンタノイルオキシメチル

およびそれらの薬学的に許容される塩；

の一つである、請求項 1 に記載の化合物。

#### 【請求項 1 1】

薬学的に許容される賦形剤もしくは担体と混合して請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物を含んでいる医薬組成物。

#### 【請求項 1 2】

ホスホジエステラーゼ 4 の阻害による改善に感受性である病的状態もしくは疾患の処置または予防のための医薬品の製造における、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。 40

#### 【請求項 1 3】

医薬品が喘息、慢性閉塞性肺疾患、関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、乾癬もしくは過敏性大腸疾患である障害の処置または予防において使用するためである、請求項 1 2 に記載の使用。

#### 【請求項 1 4】

ホスホジエステラーゼ 4 の阻害による改善に感受性である病的状態もしくは疾患を有する対象を処置するための方法であって、当該対象に請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物の有効量を投与することを含む、方法。 50

## 【請求項 15】

病的状態または疾患が喘息、慢性閉塞性肺疾患、関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、乾癬もしくは過敏性大腸疾患である、請求項 14 に記載の方法。

## 【請求項 16】

ヒトもしくは動物の身体の処置において同時の、別々のまたは逐次的な使用のために、  
(i) 請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物；ならびに

(ii) (a) ステロイド、(b) 免疫抑制薬剤、(c) T 細胞受容体ブロッカー、(d) 抗炎症性薬物、(e)  $\beta$  2 - アドレナリンアゴニストおよび (f) M3 ムスカリン受容体のアンタゴニストから選択されるもう一つの化合物；

を含んでいる併用製品。

10

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、新しい治療的に有用なピリダジン - 3 (2H) - オン誘導体に、それらの製造のための方法およびそれらを含む医薬組成物に関する。これらの化合物は、ホスホジエステラーゼ 4 (PDE4) の強力かつ選択的な阻害剤であって、かくして PDE4 の阻害による改善に感受性であると知られている病的状態、疾患および障害の処置、予防もしくは抑制に有用である。

## 【背景技術】

## 【0002】

20

ホスホジエステラーゼ類 (PDE) は、セカンドメッセンジャーのサイクリックアデノシンーリン酸 (cAMP) およびサイクリックグアノシンーリン酸 (cGMP) の加水分解ならびに不活性化の役割を担う酵素のスーパーファミリーを含む。基質優先度、触媒活性、内在性活性化物質および阻害剤に対する感受性、ならびにコードしている遺伝子を異にする 11 種の異なる PDE ファミリーが、現在までに同定されてきている (PDE1 ~ PDE11)。

## 【0003】

PDE4 イソ酵素ファミリーは、サイクリック AMP に対して高い親和性を呈示するがサイクリック GMP に対しては弱い親和性を有する。PDE4 の阻害により引き起こされる上昇したサイクリック AMP レベルは、リンパ球、マクロファージ、好塩基球、好中球、および好酸球を含んでいる広範囲の炎症性のならびに免疫性の細胞での細胞活性化の抑制に関連している。さらに、PDE4 の阻害は、サイトカインの腫瘍壊死因子  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) の放出を減少させる。PDE4 の生物学は、いくつかの最近の総説、例えば、M. D. Houslay, Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol. 2001, 69, 249-315; J. E. Souness et al. Immunopharmacol. 2000 47, 127-162; もしくは M. Conti and S. L. Jin, Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol. 1999, 63, 1-38 に記述されている。

30

## 【0004】

これらの生理学的作用を考慮して、PDE4 の阻害による改善に感受性であると知られている慢性のおよび急性の炎症性疾患のならびに他の病的状態、疾患および障害の処置もしくは予防のために、種々の化学構造の PDE4 の阻害剤が最近開示されてきている。例えば、US 5449686、US 5710170、WO 98/45268、WO 99/06404、WO 01/57025、WO 01/57036、WO 01/46184、WO 97/05105、WO 96/40636、WO 03/097613、US 5786354、US 5773467、US 5753666、US 5728712、US 5693659、US 5679696、US 5596013、US 5541219、US 5508300、US 5502072 もしくは H. J. Dyke and J. G. Montana, Exp. Opin. Invest. Drugs 1999, 8, 1301-1325 を参照されたい。

40

## 【0005】

ホスホジエステラーゼ 4 を選択的に阻害する能力を有する若干の化合物が、積極的に開発中である。これらの化合物の例は、シバムフェリン、アロフィリン、シロミラスト、ロ

50

フルミラスト、メゾプラムおよびブマフェントリンである。

【0006】

国際出願のWO 03/097613 A1、WO 2004/058729 A1およびWO 2005/049581は、PDE4の強力かつ選択的な阻害剤としてピリダジン-3(2H)-オン誘導体を記述している。我々は今回、以下に詳細に記述される式(I)の化合物が驚くべきかつ特別に優れた性質を有することを見出した。

【0007】

ロリプラムのような初期のPDE4の阻害剤の人における臨床開発が、治療的血漿レベルにおいて悪心および嘔吐のような副作用の出現により妨げられてきていることが知られている(Curr. Pharm. Des. 2002, 8, 1255-96)。本発明に記述される化合物は、全身で加水分解される強力かつ選択的なPDE4の阻害剤である。この特有の性質は、化合物に高い局所的活性を提供し、全身作用が殆どか全く無く、望ましくない全身的副作用の危険性を避けるかまたは低減し、そしてこれらの病的状態、疾病および障害、特に喘息、慢性閉塞性肺疾患、関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、乾癬または過敏性大腸疾患の処置または予防にそれらの化合物を有用とする。

10

【0008】

本発明の化合物を、これらの疾患の処置に有効であると知られている他の薬物と併用してまた使用することができる。例えば、それらを、ステロイドまたはサイクロスポリンA、ラパマイシン、T細胞受容体ブロッカー、β2アドレナリンアゴニストもしくはM3ムスカリン受容体のアンタゴニストのような、免疫抑制剤と併用して使用することができる。この場合には、化合物の投与は、他の薬物の投与量の低減を許容し、かくしてステロイドおよび免疫抑制剤の両方に関連する望ましくない副作用の出現を予防している。

20

【0009】

他のPDE4の阻害剤(上の参考文献を参照)の様に、本発明の化合物を、抗炎症性薬物(ステロイド系のまたは非ステロイド系の抗炎症性薬剤)、ストレス、アンモニア、エタノールおよび濃厚な酸のような、種々の病因薬剤により誘発される潰瘍誘発作用をブロックするためにまた使用することができる。それらを、薬物誘発性潰瘍、消化性潰瘍、H. Pylori関連潰瘍、食道炎、および胃食道逆流性疾患の様な消化管の病態の予防的および/もしくは治療的処置に、単独でまたは制酸剤および/もしくは分泌阻害薬物と併用して使用することができる。

30

【0010】

それらを、細胞もしくは組織に対する損傷が酸素欠乏症または過剰のフリーラジカルの生産の様な状態を通してもたらされる、病理学的状態の処置にまた使用することができる。そのような有益な作用の例は、冠動脈閉塞後の心臓組織の保護、または移植用臓器の貯蔵用に意図される保存液または血液もしくは精液のような液体に本発明の化合物を添加したときの細胞および組織の生存の延長である。それらは、組織修復および創傷治癒に対してまた有益である。

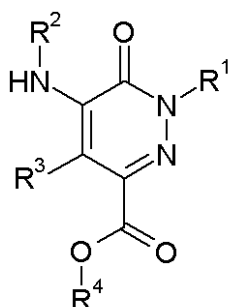
【発明の開示】

【0011】

したがって、本発明は、式(I)

40

【化1】



(I)

50

{ 式中

R<sup>1</sup> は、

- ・ 水素原子；
- ・ ハロゲン原子およびヒドロキシ、アルコキシ、アリーロキシ、アルキルチオ、アリーロチオ、オキソ、アミノ、モノ - もしくはジ - アルキルアミノ、アシルアミノ、ヒドロキシカルボニル、アルコキシカルボニル、カルバモイルまたはモノ - もしくはジ - アルキルカルバモイル基から選択される一つまたはそれ以上の置換基により所望により置換されていてよいアルキル、アルケニルまたはアルキニル基；

を表し；

R<sup>2</sup> は、

- ・ ハロゲン原子；
- ・ ハロゲン原子およびフェニル、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーロキシ、アルキルチオ、アリーロチオ、オキソ、アミノ、モノ - もしくはジ - アルキルアミノ、アシルアミノ、ヒドロキシカルボニル、アルコキシカルボニル、カルバモイルまたはモノ - もしくはジ - アルキルカルバモイル基から選択される一つまたはそれ以上の置換基により所望により置換されていてよいアルキルおよびアルキレン基

- ・ フェニル、ヒドロキシ、ヒドロキシカルボニル、ヒドロキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシ、シクロアルコキシ、ニトロ、シアノ、アリーロキシ、アルキルチオ、アリーロチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルスルファモイル、アシル、アミノ、モノ - もしくはジ - アルキルアミノ、アシルアミノ、ヒドロキシカルボニル、アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ - もしくはジ - アルキルカルバモイル、ウレイド、N' - アルキルウレイド、N', N' - ジアルキルウレイド、アルキルスルファミド、アミノスルホニル、モノ - もしくはジ - アルキルアミノスルホニル、シアノ、ジフルオロメトキシまたはトリフルオロメトキシ基；

から選択される一つまたはそれ以上の置換基により所望により置換されていてよい単環式のまたは多環式のヘテロアリール基を表し；

R<sup>3</sup> は、水素原子またはアルキル基がハロゲン原子およびフェニル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アリーロキシ、アルキルチオ、アリーロチオ、オキソ、アミノ、モノ - もしくはジ - アルキルアミノ、アシルアミノ、ヒドロキシカルボニル、アルコキシカルボニル、カルバモイルまたはモノ - もしくはジ - アルキルカルバモイル基から選択される一つまたはそれ以上の置換基により置換され得る、アルキルカルボニル基を表し

【 0 0 1 2 】

R<sup>4</sup> は式：

G-L1-(CRR')<sub>n</sub>-

[ 式中、

n は 0 ~ 3 の整数であり

R および R' は、水素原子および低級アルキル基からなる群より独立して選択されて

L 1 は、直接結合、- O -、- C O -、- N R'' -、- O ( C O ) N R'' -、- O ( C O ) O -、- O - ( C O ) -、- ( C O ) O -、- N R'' ( C O ) - および - O ( R'' O ) ( P O ) O - 基 ( 式中、R'' は水素原子および低級アルキル基からなる群より選択される ) からなる群より選択されるリンカーであり、好ましくは、L 1 は、直接結合、酸素原子、- C O -、- N R'' -、- O ( C O ) N R'' -、- O ( C O ) O -、- O - ( C O ) -、R'' N - ( C O ) - および - O ( R'' O ) ( P O ) O - 基から選択され、

G は、水素原子ならびにアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環、アリール、アリールアルキルおよびヘテロアリール基から選択され、当該基は、

- ・ ハロゲン原子；
- ・ ハロゲン原子から選択される一つもしくはそれ以上の置換基により所望により置換されていてよいアルキルおよびアルケニル基；そして

10

20

30

40

50

・ ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルキルオキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルスルファモイル、アミノ、モノ - もしくはジ - アルキルアミノ、アシルアミノ、ニトロ、アシル、ヒドロキシカルボニル、アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ - もしくはジ - アルキルカルバモイル、ウレイド、N' - アルキルウレイド、N', N' - ジアルキルウレイド、アルキルスルファミド、アミノスルホニル、モノ - もしくはジ - アルキルアミノスルホニル、シアノ、ジフルオロメトキシまたはトリフルオロメトキシ基：

から選択される一つまたはそれ以上の置換基で所望により置換されていてよい]  
基を表す }

の新規の化合物およびそれらの薬学的に許容される塩もしくはN - オキシドを提供する。

10

【0013】

本発明のさらなる目的は、当該化合物の製造方法；有効量の当該化合物を含んでいる医薬組成物；PDE 4の阻害による改善に感受性である疾患の処置のための医薬品の製造における化合物の使用；ならびに、処置の必要な対象に本発明の化合物を投与することを含む、PDE 4の阻害による改善に感受性のある疾患の処置の方法を提供することである。

【0014】

本明細書中で使用される用語アルキルは、1～20個の炭素原子もしくは、好ましくは1～12個の炭素原子を有する所望により置換された、直鎖もしくは分枝鎖ラジカルを包含する。さらに好ましくは、アルキルラジカルは、1～8個の、好ましくは1～6個のそしてさらに好ましくは1～4個の炭素原子を有する“低級アルキル”ラジカルである。

20

【0015】

例には、メチル、エチル、n - プロピル、i - プロピル、n - ブチル、sec - ブチルおよびt - ブチル、n - ペンチル、1 - メチルブチル、2 - メチルブチル、イソペンチル、1 - エチルプロピル、1, 1 - ジメチルプロピル、1, 2 - ジメチルプロピル、n - ヘキシル、1 - エチルブチル、2 - エチルブチル、1, 1 - ジメチルブチル、1, 2 - ジメチルブチル、1, 3 - ジメチルブチル、2, 2 - ジメチルブチル、2, 3 - ジメチルブチル、2 - メチルペンチル、3 - メチルペンチルおよびイソ - ヘキシルのラジカルが含まれる。

【0016】

本明細書中で使用される用語アルケニルは、1～20個の炭素原子もしくは、好ましくは1～12個の、炭素原子を有する所望により置換された、直鎖もしくは分枝鎖、モノまたはポリ不飽和のラジカルを包含する。さらに好ましくは、アルケニルラジカルは、2～8個の、好ましくは2～6個のそしてさらに好ましくは2～4個の炭素原子を有する“低級アルケニル”ラジカルである。特に、アルケニルラジカルはモノもしくはジ不飽和であることが好ましい。

30

例には、ビニル、アリル、1 - プロペニル、イソプロペニル、1 - ブテニル、2 - ブテニル、3 - ブテニル、1 - ペンテニル、2 - ペンテニル、3 - ペンテニルおよび4 - ペンテニルのラジカルが含まれる。

【0017】

本明細書中で使用される用語アルキニルは、1～20個の炭素原子もしくは、好ましくは1～12個の、炭素原子を有する所望により置換された、直鎖もしくは分枝鎖、モノまたはポリ不飽和のラジカルを包含する。さらに好ましくは、アルキニルラジカルは、2～8個の、好ましくは2～6個のそしてさらに好ましくは2～4個の炭素原子を有する“低級アルキニル”ラジカルである。特に、アルキニルラジカルはモノもしくはジ不飽和であることが好ましい。

40

例には、1 - プロピニル、2 - プロピニル、1 - ブチニル、2 - ブチニルおよび3 - ブチニルのラジカルが含まれる。

【0018】

アルキル、アルケニルもしくはアルキニルのラジカルが所望により置換され得ると言われるときには、それは、未置換であるかまたは一つまたはそれ以上の置換基により、例えば1、2もしくは3個の置換基により、任意の位置で置換され得る、上で規定される直鎖

50

もしくは分枝鎖アルキル、アルケニルまたはアルキニルのラジカルを含むことを意味する。二つもしくはそれ以上の置換基が存在するときには、それぞれの置換基は同一かもしくは異なり得る。

【0019】

当該所望により置換されていてよいアルケニル基は、典型的に未置換かまたは同一かもしくは異なり得る1、2または3個の置換基で置換される。置換基は、ハロゲン原子、好ましくはフッ素原子、ヒドロキシ基および1～4個の炭素原子を有するアルコキシ基から好ましくは選択される。典型的には、アルケニル基の上の置換基は、それら自身未置換である。

【0020】

当該所望により置換されていてよいアルキニル基は、典型的に未置換かまたは同一かもしくは異なり得る1、2または3個の置換基で置換される。置換基は、ハロゲン原子、好ましくはフッ素原子、ヒドロキシ基および1～4個の炭素原子を有するアルコキシ基から好ましくは選択される。典型的には、アルキニル基の上の置換基は、それら自身未置換である。

10

【0021】

当該所望により置換されていてよいアルキル基は、典型的に未置換かまたは同一かもしくは異なり得る1、2または3個の置換基で置換される。置換基は、ハロゲン原子、好ましくはフッ素原子、ヒドロキシ基および1～4個の炭素原子を有するアルコキシ基から好ましくは選択される。典型的には、アルキル基の上の置換基は、それら自身未置換である。好ましい所望により置換されたアルキル基は、未置換かまたは1、2もしくは3個のフッ素原子で置換される。

20

【0022】

本明細書中で使用される用語アルキレンは、1～6個の、例えば、1～4個の炭素原子を典型的に有する二価のアルキル部分を包含する。 $C_1 \sim C_4$ アルキレンラジカルの例には、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレンおよびヘキシレンのラジカルが含まれる。

【0023】

当該所望により置換されていてよいアルキレン基は、典型的に未置換かまたは同一かもしくは異なり得る1、2または3個の置換基で置換される。置換基は、ハロゲン原子、好ましくはフッ素原子、ヒドロキシ基および1～4個の炭素原子を有するアルコキシ基から好ましくは選択される。

30

アルキレンラジカルがもう一つのラジカルの上の置換基として存在するときには、それは、二つの置換基により形成されるラジカルよりはむしろ、単一の置換基であると考えられるものとする。

【0024】

本明細書中で使用される用語低級アルコキシ(またはアルキルオキシ)は、それぞれが1～10個の炭素原子のアルキル部分を有する所望により置換された、直鎖もしくは分枝鎖オキシを含むラジカルを包含する。さらに好ましいアルコキシラジカルは、1～8個の、好ましくは1～6個の、そしてさらに好ましくは1～4個の、炭素原子を有する“低級アルコキシ”ラジカルである。

40

【0025】

アルコキシ基は、典型的に未置換かまたは同一かもしくは異なり得る1、2または3個の置換基で置換される。置換基は、ハロゲン原子、好ましくはフッ素原子、ヒドロキシ基および1～4個の炭素原子を有するアルコキシ基から好ましくは選択される。典型的には、アルコキシ基の上の置換基は、それら自身未置換である。

【0026】

好ましいアルコキシラジカルには、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、sec-ブトキシ、t-ブトキシ、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、ヒドロキシメトキシ、2-ヒドロキシエトキシおよび2-ヒドロキシプロ

50

ボキシが含まれる。

【 0 0 2 7 】

本明細書中で使用される用語アルキルチオは、二価の硫黄原子に結合した 1 ~ 1 0 個の炭素原子の所望により置換された、直鎖もしくは分枝鎖アルキルラジカルを含むラジカルを包含する。さらに好ましいアルキルチオラジカルは、1 ~ 8 個の、好ましくは 1 ~ 6 個のそしてさらに好ましくは 1 ~ 4 個の炭素原子を有する“低級アルキルチオ”ラジカルである。

【 0 0 2 8 】

アルキルチオ基は、典型的に未置換かまたは同一かもしくは異なり得る 1、2 または 3 個の置換基で置換される。置換基は、ハロゲン原子、好ましくはフッ素原子、ヒドロキシ基および 1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルコキシ基から好ましくは選択される。典型的には、アルキルチオ基の上の置換基は、それら自身未置換である。

10

【 0 0 2 9 】

好ましい所望により置換されたアルキルチオラジカルには、メチルチオ、エチルチオ、n - プロピルチオ、i - プロピルチオ、n - ブチルチオ、sec - ブチルチオ、t - ブチルチオ、トリフルオロメチルチオ、ジフルオロメチルチオ、ヒドロキシメチルチオ、2 - ヒドロキシエチルチオおよび 2 - ヒドロキシプロピルチオが含まれる。

【 0 0 3 0 】

本明細書中で使用される用語モノアルキルアミノは、二価の - NH - ラジカルに結合した 1 ~ 1 0 個の炭素原子の所望により置換された、直鎖もしくは分枝鎖アルキルラジカルを含むラジカルを包含する。さらに好ましいモノアルキルアミノラジカルは、1 ~ 8 個の、好ましくは 1 ~ 6 個のそしてさらに好ましくは 1 ~ 4 個の炭素原子を有する“低級モノアルキルアミノ”ラジカルである。

20

【 0 0 3 1 】

モノアルキルアミノ基は典型的に、未置換かまたは同一かもしくは異なり得る 1、2 または 3 個の置換基で置換されるアルキル基を含有する。置換基は、ハロゲン原子、好ましくはフッ素原子、ヒドロキシ基および 1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルコキシ基から好ましくは選択される。典型的には、モノアルキルアミノ基の上の置換基は、それら自身未置換である。

【 0 0 3 2 】

好ましい所望により置換されたモノアルキルアミノラジカルには、メチルアミノ、エチルアミノ、n - プロピルアミノ、i - プロピルアミノ、n - ブチルアミノ、sec - ブチルアミノ、t - ブチルアミノ、トリフルオロメチルアミノ、ジフルオロメチルアミノ、ヒドロキシメチルアミノ、2 - ヒドロキシエチルアミノおよび 2 - ヒドロキシプロピルアミノが含まれる。

30

【 0 0 3 3 】

本明細書中で使用される用語ジアルキルアミノは、それらに結合した 1 ~ 1 0 個の炭素原子の二つの所望により置換された、直鎖もしくは分枝鎖アルキルラジカルを持つ三価の窒素原子を含むラジカルを包含する。さらに好ましいジアルキルアミノラジカルは、それぞれのアルキルラジカルの中に 1 ~ 8 個の、好ましくは 1 ~ 6 個のそしてさらに好ましくは 1 ~ 4 個の炭素原子を有する“低級ジアルキルアミノ”ラジカルである。

40

【 0 0 3 4 】

ジアルキルアミノ基は典型的に、二つのアルキル基を含有して、それらのそれぞれが未置換かまたは同一かもしくは異なり得る 1、2 または 3 個の置換基で置換される。置換基は、ハロゲン原子、好ましくはフッ素原子、ヒドロキシ基および 1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルコキシ基から好ましくは選択される。典型的には、ジアルキルアミノ基の上の置換基は、それら自身未置換である。

【 0 0 3 5 】

好ましい所望により置換されたジアルキルアミノラジカルには、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、メチル(エチル)アミノ、ジ(n - プロピル)アミノ、n - プロピル(メチル)ア

50

ミノ、n - プロピル(エチル)アミノ、ジ(i - プロピル)アミノ、i - プロピル(メチル)アミノ、i - プロピル(エチル)アミノ、ジ(n - ブチル)アミノ、n - ブチル(メチル)アミノ、n - ブチル(エチル)アミノ、n - ブチル(i - プロピル)アミノ、ジ(sec - ブチル)アミノ、sec - ブチル(メチル)アミノ、sec - ブチル(エチル)アミノ、sec - ブチル(n - プロピル)アミノ、sec - ブチル(i - プロピル)アミノ、ジ(t - ブチル)アミノ、t - ブチル(メチル)アミノ、t - ブチル(エチル)アミノ、t - ブチル(n - プロピル)アミノ、t - ブチル(i - プロピル)アミノ、トリフルオロメチル(メチル)アミノ、トリフルオロメチル(エチル)アミノ、トリフルオロメチル(n - プロピル)アミノ、トリフルオロメチル(i - プロピル)アミノ、トリフルオロメチル(n - ブチル)アミノ、トリフルオロメチル(sec - ブチル)アミノ、ジフルオロメチル(メチル)アミノ、ジフルオロメチル(エチル)アミノ、ジフルオロメチル(n - プロピル)アミノ、ジフルオロメチル(i - プロピル)アミノ、ジフルオロメチル(n - ブチル)アミノ、ジフルオロメチル(sec - ブチル)アミノ、ジフルオロメチル(t - ブチル)アミノ、ジフルオロメチル(トリフルオロメチル)アミノ、ヒドロキシメチル(メチル)アミノ、エチル(ヒドロキシメチル)アミノ、ヒドロキシメチル(n - プロピル)アミノ、ヒドロキシメチル(i - プロピル)アミノ、n - ブチル(ヒドロキシメチル)アミノ、sec - ブチル(ヒドロキシメチル)アミノ、t - ブチル(ヒドロキシメチル)アミノ、ジフルオロメチル(ヒドロキシメチル)アミノ、ヒドロキシメチル(トリフルオロメチル)アミノ、ヒドロキシエチル(メチル)アミノ、エチル(ヒドロキシエチル)アミノ、ヒドロキシエチル(n - プロピル)アミノ、ヒドロキシエチル(i - プロピル)アミノ、n - ブチル(ヒドロキシエチル)アミノ、sec - ブチル(ヒドロキシエチル)アミノ、t - ブチル(ヒドロキシエチル)アミノ、ジフルオロメチル(ヒドロキシエチル)アミノ、ヒドロキシエチル(トリフルオロメチル)アミノ、ヒドロキシプロピル(メチル)アミノ、エチル(ヒドロキシプロピル)アミノ、ヒドロキシプロピル(n - プロピル)アミノ、ヒドロキシプロピル(i - プロピル)アミノ、n - ブチル(ヒドロキシプロピル)アミノ、sec - ブチル(ヒドロキシプロピル)アミノ、t - ブチル(ヒドロキシプロピル)アミノ、ジフルオロメチル(ヒドロキシプロピル)アミノ、ヒドロキシプロピル(トリフルオロメチル)アミノが含まれる。

10

20

30

40

50

#### 【0036】

本明細書中で使用される用語ヒドロシアルキルは、それらの任意の一つが、一つもしくはそれ以上のヒドロシラジカルで置換され得る、1 ~ 10 個の炭素原子、好ましくは1 ~ 6 個の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝鎖アルキルラジカルを包含する。

そのようなラジカルの例には、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、ヒドロキシブチルおよびヒドロキシヘキシルが含まれる。

#### 【0037】

本明細書中で使用される用語アルコシカルボニルは、それぞれが1 ~ 10 個の炭素原子のアルキル部分を有していて、オキシカルボニルラジカルに結合している所望により置換された、直鎖もしくは分枝鎖ラジカルを包含する。さらに好ましいアルコシカルボニルラジカルは、その中でアルキル部分が1 ~ 8 個の、好ましくは1 ~ 6 個の、そしてさらに好ましくは1 ~ 4 個の、炭素原子を有する、“低級アルコシカルボニル”ラジカルである。

#### 【0038】

アルコシカルボニル基は、典型的に未置換かまたは同一かもしくは異なり得る1、2または3 個の置換基で置換される。置換基は、ハロゲン原子、好ましくはフッ素原子、ヒドロキシ基および1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルコキシ基から好ましくは選択される。典型的には、アルコシカルボニル基の上の置換基は、それら自身未置換である。

#### 【0039】

好ましい所望により置換されたアルコシカルボニルラジカルには、メトシカルボニル、エトシカルボニル、n - プロポキシカルボニル、i - プロポキシカルボニル、n - ブトキシカルボニル、sec - ブトキシカルボニル、t - ブトキシカルボニル、トリフルオロメトシカルボニルシ、ジフルオロメトシカルボニル、ヒドロキシメトシカルボニ

ル、2 - ヒドロキシエトキシカルボニルおよび2 - ヒドロキシプロポキシカルボニルが含まれる。

【0040】

本明細書中で使用される用語モノアルキルカルバモイルは、1 ~ 10 個の炭素原子のそして - N H C O - ラジカルの窒素に結合した所望により置換された、直鎖もしくは分枝鎖アルキルラジカルを含むラジカルを包含する。さらに好ましいモノアルキルカルバモイルラジカルは、その中でアルキル部分が1 ~ 8 個の、好ましくは1 ~ 6 個の、そしてさらに好ましくは1 ~ 4 個の、炭素原子を有する“低級モノアルキルカルバモイル”ラジカルである。

【0041】

モノアルキルカルバモイル基は、典型的に未置換かまたは同一かもしくは異なり得る1、2または3個の置換基で置換される。置換基は、ハロゲン原子、好ましくはフッ素原子、ヒドロキシ基および1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルコキシ基から好ましくは選択される。典型的には、モノアルキルカルバモイル基の上の置換基は、それら自身未置換である。

10

【0042】

好ましい所望により置換されたモノアルキルカルバモイルラジカルには、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、n - プロピルカルバモイル、i - プロピルカルバモイル、n - ブチルカルバモイル、sec - ブチルカルバモイル、t - ブチルカルバモイル、トリフルオロメチルカルバモイルシ、ジフルオロメチルカルバモイル、ヒドロキシメチルカルバモイル、2 - ヒドロキシエチルカルバモイルおよび2 - ヒドロキシプロピルカルバモイルが含まれる。

20

【0043】

本明細書中で使用される用語ジアルキルカルバモイルは、1 ~ 10 個の炭素原子の二つの所望により置換された、直鎖もしくは分枝鎖アルキルラジカルに窒素が結合した、N C O - ラジカルを含むラジカルを包含する。さらに好ましいジアルキルカルバモイルラジカルは、それぞれのアルキルラジカルの中に1 ~ 8 個の、好ましくは1 ~ 6 個の、そしてさらに好ましくは1 ~ 4 個の、炭素原子を有する“低級ジアルキルカルバモイル”ラジカルである。

【0044】

ジアルキルカルバモイル基は、典型的に未置換かまたは同一かもしくは異なり得る1、2または3個の置換基で置換される。置換基は、ハロゲン原子、好ましくはフッ素原子、ヒドロキシ基および1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルコキシ基から好ましくは選択される。典型的には、ジアルキルカルバモイル基の上の置換基は、それら自身未置換である。

30

【0045】

好ましい所望により置換されたジアルキルカルバモイルラジカルには、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、メチル(エチル)カルバモイル、ジ(n - プロピル)カルバモイル、n - プロピル(メチル)カルバモイル、n - プロピル(エチル)カルバモイル、ジ(i - プロピル)カルバモイル、i - プロピル(メチル)カルバモイル、i - プロピル(エチル)カルバモイル、ジ(n - ブチル)カルバモイル、n - ブチル(メチル)カルバモイル、n - ブチル(エチル)カルバモイル、n - ブチル(i - プロピル)カルバモイル、ジ(sec - ブチル)カルバモイル、sec - ブチル(メチル)カルバモイル、sec - ブチル(エチル)カルバモイル、sec - ブチル(n - プロピル)カルバモイル、sec - ブチル(i - プロピル)カルバモイル、ジ(t - ブチル)カルバモイル、t - ブチル(メチル)カルバモイル、t - ブチル(エチル)カルバモイル、t - ブチル(n - プロピル)カルバモイル、t - ブチル(i - プロピル)カルバモイル、トリフルオロメチル(メチル)カルバモイル、トリフルオロメチル(エチル)カルバモイル、トリフルオロメチル(n - プロピル)カルバモイル、トリフルオロメチル(i - プロピル)カルバモイル、トリフルオロメチル(n - ブチル)カルバモイル、トリフルオロメチル(sec - ブチル)カルバモイル、ジフルオロメチル(メチル)カルバモイル、ジフルオロメチル(エチル)カルバモイル、ジフルオロメチル(n - プロピル)カ

40

50

ルバモイル、ジフルオロメチル(i - プロピル)カルバモイル、ジフルオロメチル(n - ブチル)カルバモイル、ジフルオロメチル(sec - ブチル)カルバモイル、ジフルオロメチル(t - ブチル)カルバモイル、ジフルオロメチル(トリフルオロメチル)カルバモイル、ヒドロキシメチル(メチル)カルバモイル、エチル(ヒドロキシメチル)カルバモイル、ヒドロキシメチル(n - プロピル)カルバモイル、ヒドロキシメチル(i - プロピル)カルバモイル、n - ブチル(ヒドロキシメチル)カルバモイル、sec - ブチル(ヒドロキシメチル)カルバモイル、t - ブチル(ヒドロキシメチル)カルバモイル、ジフルオロメチル(ヒドロキシメチル)カルバモイル、ヒドロキシメチル(トリフルオロメチル)カルバモイル、ヒドロキシエチル(メチル)カルバモイル、エチル(ヒドロキシエチル)カルバモイル、ヒドロキシエチル(n - プロピル)カルバモイル、ヒドロキシエチル(i - プロピル)カルバモイル、n - ブチル(ヒドロキシエチル)カルバモイル、sec - ブチル(ヒドロキシエチル)カルバモイル、t - ブチル(ヒドロキシエチル)カルバモイル、ジフルオロメチル(ヒドロキシエチル)カルバモイル、ヒドロキシエチル(トリフルオロメチル)カルバモイル、ヒドロキシプロピル(メチル)カルバモイル、エチル(ヒドロキシプロピル)カルバモイル、ヒドロキシプロピル(n - プロピル)カルバモイル、ヒドロキシプロピル(i - プロピル)カルバモイル、n - ブチル(ヒドロキシプロピル)カルバモイル、sec - ブチル(ヒドロキシプロピル)カルバモイル、t - ブチル(ヒドロキシプロピル)カルバモイル、ジフルオロメチル(ヒドロキシプロピル)カルバモイル、ヒドロキシプロピル(トリフルオロメチル)カルバモイルが含まれる。

10

20

#### 【0046】

本明細書中で使用される用語アルキルスルフィニルは、二価の - SO - ラジカルに結合した 1 ~ 10 個の炭素原子の所望により置換された、直鎖もしくは分枝鎖アルキルラジカルを含むラジカルを包含する。さらに好ましいアルキルスルフィニルラジカルは、1 ~ 8 個の、好ましくは 1 ~ 6 個のそしてさらに好ましくは 1 ~ 4 個の炭素原子を有する“低級アルキルスルフィニル”ラジカルである。

#### 【0047】

アルキルスルフィニル基は、典型的に未置換かまたは同一かもしくは異なり得る 1、2 または 3 個の置換基で置換される。置換基は、ハロゲン原子、好ましくはフッ素原子、ヒドロキシ基および 1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルコキシ基から好ましくは選択される。典型的には、アルキルスルフィニル基の上の置換基は、それら自身未置換である。

30

#### 【0048】

好ましい所望により置換されたアルキルスルフィニルラジカルには、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、n - プロピルスルフィニル、i - プロピルスルフィニル、n - ブチルスルフィニル、sec - ブチルスルフィニル、t - ブチルスルフィニル、トリフルオロメチルスルフィニル、ジフルオロメチルスルフィニル、ヒドロキシメチルスルフィニル、2 - ヒドロキシエチルスルフィニルおよび 2 - ヒドロキシプロピルスルフィニルが含まれる。

#### 【0049】

本明細書中で使用される用語アルキルスルホニルは、二価の - SO<sub>2</sub> - ラジカルに結合した 1 ~ 10 個の炭素原子の所望により置換された、直鎖もしくは分枝鎖アルキルラジカルを含むラジカルを包含する。さらに好ましいアルキルスルホニルラジカルは、1 ~ 8 個の、好ましくは 1 ~ 6 個のそしてさらに好ましくは 1 ~ 4 個の炭素原子を有する“低級アルキルスルホニル”ラジカルである。

40

#### 【0050】

アルキルスルホニル基は、典型的に未置換かまたは同一かもしくは異なり得る 1、2 または 3 個の置換基で置換される。置換基は、ハロゲン原子、好ましくはフッ素原子、ヒドロキシ基および 1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルコキシ基から好ましくは選択される。典型的には、モノアルキルアミノスルホニル基の上の置換基は、それら自身未置換である。

#### 【0051】

本明細書中で使用される用語モノアルキルアミノスルホニルは、1 ~ 10 個の炭素原子

50

の、そして - N H S O<sub>2</sub> - ラジカルは窒素に結合した所望により置換された、直鎖もしくは分枝鎖アルキルラジカルを含むラジカルを包含する。さらに好ましいモノアルキルアミノスルホニルラジカルは、1～8個の、好ましくは1～6個のそしてさらに好ましくは1～4個の炭素原子を有する“低級モノアルキルアミノスルホニル”ラジカルである。

#### 【0052】

モノアルキルアミノスルホニル基は、典型的に未置換かまたは同一かもしくは異なり得る1、2または3個の置換基で置換される。置換基は、ハロゲン原子、好ましくはフッ素原子、ヒドロキシ基および1～4個の炭素原子を有するアルコキシ基から好ましくは選択される。典型的には、モノアルキルアミノスルホニル基の上の置換基は、それら自身未置換である。

10

#### 【0053】

好ましい所望により置換されたモノアルキルアミノスルホニルラジカルには、メチルアミノスルホニル、エチルアミノスルホニル、n - プロピルアミノスルホニル、i - プロピルアミノスルホニル、n - ブチルアミノスルホニル、sec - ブチルアミノスルホニル、t - ブチルアミノスルホニル、トリフルオロメチルアミノスルホニル、ジフルオロメチルアミノスルホニル、ヒドロキシメチルアミノスルホニル、2 - ヒドロキシエチルアミノスルホニルおよび2 - ヒドロキシプロピルアミノスルホニルが含まれる。

#### 【0054】

本明細書中で使用される用語ジアルキルアミノスルホニルは、1～10個の炭素原子の二つの所望により置換された、直鎖もしくは分枝鎖アルキルラジカルに窒素が結合した、N S O<sub>2</sub> - ラジカルを含むラジカルを包含する。さらに好ましいジアルキルアミノスルホニルラジカルは、それぞれのアルキルラジカルの中に1～8個の、好ましくは1～6個の、そしてさらに好ましくは1～4個の、炭素原子を有する“低級ジアルキルアミノスルホニル”ラジカルである。

20

#### 【0055】

ジアルキルアミノスルホニル基は、典型的に未置換かまたは同一かもしくは異なり得る1、2または3個の置換基で置換される。置換基は、ハロゲン原子、好ましくはフッ素原子、ヒドロキシ基および1～4個の炭素原子を有するアルコキシ基から好ましくは選択される。典型的には、ジアルキルアミノスルホニル基の上の置換基は、それら自身未置換である。

30

#### 【0056】

好ましい所望により置換されたジアルキルアミノスルホニルラジカルには、ジメチルアミノスルホニル、ジエチルアミノスルホニル、メチル(エチル)アミノスルホニル、ジ(n - プロピル)アミノスルホニル、n - プロピル(メチル)アミノスルホニル、n - プロピル(エチル)アミノスルホニル、ジ(i - プロピル)アミノスルホニル、i - プロピル(メチル)アミノスルホニル、i - プロピル(エチル)アミノスルホニル、ジ(n - ブチル)アミノスルホニル、n - ブチル(メチル)アミノスルホニル、n - ブチル(エチル)アミノスルホニル、n - ブチル(i - プロピル)アミノスルホニル、ジ(sec - ブチル)アミノスルホニル、sec - ブチル(メチル)アミノスルホニル、sec - ブチル(エチル)アミノスルホニル、sec - ブチル(n - プロピル)アミノスルホニル、sec - ブチル(i - プロピル)アミノスルホニル、ジ(t - ブチル)アミノスルホニル、t - ブチル(メチル)アミノスルホニル、t - ブチル(エチル)アミノスルホニル、t - ブチル(n - プロピル)アミノスルホニル、t - ブチル(i - プロピル)アミノスルホニル、トリフルオロメチル(メチル)アミノスルホニル、トリフルオロメチル(エチル)アミノスルホニル、トリフルオロメチル(n - プロピル)アミノスルホニル、トリフルオロメチル(i - プロピル)アミノスルホニル、トリフルオロメチル(n - ブチル)アミノスルホニル、トリフルオロメチル(sec - ブチル)アミノスルホニル、ジフルオロメチル(メチル)アミノスルホニル、ジフルオロメチル(エチル)アミノスルホニル、ジフルオロメチル(n - プロピル)アミノスルホニル、ジフルオロメチル(i - プロピル)アミノスルホニル、ジフルオロメチル(n - ブチル)アミノスルホニル、ジフルオロメチル(sec - ブチル)アミノスルホニル、ジフルオロメチル(t - ブチル)アミノス

40

50

ルホニル、ジフルオロメチル(トリフルオロメチル)アミノスルホニル、ヒドロキシメチル(メチル)アミノスルホニル、エチル(ヒドロキシメチル)アミノスルホニル、ヒドロキシメチル(*n* - プロピル)アミノスルホニル、ヒドロキシメチル(*i* - プロピル)アミノスルホニル、*n* - ブチル(ヒドロキシメチル)アミノスルホニル、*sec* - ブチル(ヒドロキシメチル)アミノスルホニル、*t* - ブチル(ヒドロキシメチル)アミノスルホニル、ジフルオロメチル(ヒドロキシメチル)アミノスルホニル、ヒドロキシメチル(トリフルオロメチル)アミノスルホニル、ヒドロキシエチル(メチル)アミノスルホニル、エチル(ヒドロキシエチル)アミノスルホニル、ヒドロキシエチル(*n* - プロピル)アミノスルホニル、ヒドロキシエチル(*i* - プロピル)アミノスルホニル、*n* - ブチル(ヒドロキシエチル)アミノスルホニル、*sec* - ブチル(ヒドロキシエチル)アミノスルホニル、*t* - ブチル(ヒドロキシエチル)アミノスルホニル、ジフルオロメチル(ヒドロキシエチル)アミノスルホニル、ヒドロキシエチル(トリフルオロメチル)アミノスルホニル、ヒドロキシプロピル(メチル)アミノスルホニル、エチル(ヒドロキシプロピル)アミノスルホニル、ヒドロキシプロピル(*n* - プロピル)アミノスルホニル、ヒドロキシプロピル(*i* - プロピル)アミノスルホニル、*n* - ブチル(ヒドロキシプロピル)アミノスルホニル、*sec* - ブチル(ヒドロキシプロピル)アミノスルホニル、*t* - ブチル(ヒドロキシプロピル)アミノスルホニル、ジフルオロメチル(ヒドロキシプロピル)アミノスルホニルおよびヒドロキシプロピル(トリフルオロメチル)アミノスルホニルが含まれる。

10

20

30

40

50

**【0057】**

本明細書中で使用される用語アルキルスルファモイルは、1～10個の炭素原子の、および -  $\text{NSO}_2$  - ラジカルの窒素に結合した所望により置換された、直鎖もしくは分枝鎖アルキルラジカルを含むラジカルを包含する。さらに好ましいアルキルスルファモイルラジカルは、1～8個の、好ましくは1～6個のそしてさらに好ましくは1～4個の炭素原子を有する“低級アルキルスルファモイル”ラジカルである。

**【0058】**

アルキルスルファモイル基は、典型的に未置換かまたは同一かもしくは異なり得る1、2または3個の置換基で置換される。置換基は、ハロゲン原子、好ましくはフッ素原子、ヒドロキシ基および1～4個の炭素原子を有するアルコキシ基から好ましくは選択される。典型的には、アルキルスルファモイル基の上の置換基は、それら自身未置換である。

**【0059】**

好ましい所望により置換されたアルキルスルファモイルラジカルには、メチルスルファモイル、エチルスルファモイル、*n* - プロピルスルファモイル、*i* - プロピルスルファモイル、*n* - ブチルスルファモイル、*sec* - ブチルスルファモイル、*t* - ブチルスルファモイル、トリフルオロメチルスルファモイル、ジフルオロメチルスルファモイル、ヒドロキシメチルスルファモイル、2 - ヒドロキシエチルスルファモイルおよび2 - ヒドロキシプロピルスルファモイルが含まれる。

**【0060】**

本明細書中で使用される用語アルキルスルファミドは、1～10個の炭素原子の、および -  $\text{NHSO}_2\text{NH}$  - ラジカルの窒素原子の一つに結合した所望により置換された、直鎖もしくは分枝鎖アルキルラジカルを含むラジカルを包含する。さらに好ましいアルキルスルファミドラジカルは、1～8個の、好ましくは1～6個のそしてさらに好ましくは1～4個の炭素原子を有する“低級アルキルスルファミド”ラジカルである。

**【0061】**

アルキルスルファミド基は、典型的に未置換かまたは同一かもしくは異なり得る1、2または3個の置換基で置換される。置換基は、ハロゲン原子、好ましくはフッ素原子、ヒドロキシ基および1～4個の炭素原子を有するアルコキシ基から好ましくは選択される。典型的には、アルキルスルファミド基の上の置換基は、それら自身未置換である。

**【0062】**

好ましい所望により置換されたアルキルスルファミドラジカルには、メチルスルファミド、エチルスルファミド、*n* - プロピルスルファミド、*i* - プロピルスルファミド、*n* -

ブチルスルファミド、sec-ブチルスルファミド、t-ブチルスルファミド、トリフルオロメチルスルファミド、ジフルオロメチルスルファミド、ヒドロキシメチルスルファミド、2-ヒドロキシエチルスルファミドおよび2-ヒドロキシスルファミドが含まれる。

【0063】

本明細書中で使用される用語N'-アルキルウレイドは、-NHCONH-ラジカルの末端窒素に結合した1~10個の炭素原子の所望により置換された、直鎖もしくは分枝鎖アルキルラジカルを含むラジカルを包含する。さらに好ましいN'-アルキルウレイドラジカルは、その中でアルキル部分が1~8個の、好ましくは1~6個のそしてさらに好ましくは1~4個の炭素原子を有する“低級N'-アルキルウレイド”ラジカルである。

【0064】

10

N'-アルキルウレイド基は、典型的に未置換かまたは同一かもしくは異なり得る1、2または3個の置換基で置換される。置換基は、ハロゲン原子、好ましくはフッ素原子、ヒドロキシ基および1~4個の炭素原子を有するアルコキシ基から好ましくは選択される。典型的には、N'-アルキルウレイド基の上の置換基は、それら自身未置換である。

【0065】

好ましい所望により置換されたN'-アルキルウレイドラジカルには、N'-メチルウレイド、N'-エチルウレイド、N'-n-プロピルウレイド、N'-i-プロピルウレイド、N'-n-ブチルウレイド、N'-sec-ブチルウレイド、N'-t-ブチルウレイド、N'-トリフルオロメチルウレイド、N'-ジフルオロメチルウレイド、N'-ヒドロキシメチルウレイド、N'-2-ヒドロキシエチルウレイドおよびN'-2-ヒドロキシプロピルウレイドが含まれる。

20

【0066】

本明細書中で使用される用語N',N'-ジアルキルウレイドは、1~10個の炭素原子の二つの所望により置換された、直鎖もしくは分枝鎖アルキルラジカルに末端窒素が結合した、-NHCONHラジカルを含むラジカルを包含する。さらに好ましいN',N'-ジアルキルウレイドラジカルは、それぞれのアルキルラジカルの中で1~8個の、好ましくは1~6個のそしてさらに好ましくは1~4個の炭素原子を有する、“低級N',N'-ジアルキルウレイド”ラジカルである。

【0067】

30

N',N'-ジアルキルウレイド基は、典型的に未置換かまたは同一かもしくは異なり得る1、2または3個の置換基で置換される。置換基は、ハロゲン原子、好ましくはフッ素原子、ヒドロキシ基および1~4個の炭素原子を有するアルコキシ基から好ましくは選択される。典型的には、N',N'-ジアルキルウレイド基の上の置換基は、それら自身未置換である。

【0068】

好ましい所望により置換されたN',N'-ジアルキルウレイドラジカルには、N',N'-ジメチルウレイド、N',N'-ジエチルウレイド、N'-メチル,N'-エチルウレイド、N',N'-ジ(n-プロピル)ウレイド、N'-n-プロピル,N'-メチルウレイド、N'-n-プロピル,N'-エチルウレイド、N',N'-ジ(i-プロピル)ウレイド、N'-i-プロピル,N'-メチルウレイド、N'-i-プロピル,N'-エチルウレイド、N',N'-ジ(n-ブチル)ウレイド、N'-n-ブチル,N'-メチルウレイド、N'-n-ブチル,N'-エチルウレイド、N'-n-ブチル,N'-(i-プロピル)ウレイド、N',N'-ジ(sec-ブチル)ウレイド、N'-sec-ブチル,N'-メチルウレイド、N'-sec-ブチル,N'-エチルウレイド、N'-sec-ブチル,N'-(n-プロピル)ウレイド、N'-sec-ブチル,N'-(i-プロピル)ウレイド、N',N'-ジ(t-ブチル)ウレイド、N'-t-ブチル,N'-メチルウレイド、N'-t-ブチル,N'-エチルウレイド、N'-t-ブチル,N'-(n-プロピル)ウレイド、N'-t-ブチル,N'-(i-プロピル)ウレイド、N'-トリフルオロメチル,N'-メチルウレイド、N'-トリフルオロメチル,N'-エチルウレイド、N'-トリフルオロメチル,N'-(n-プロピル)ウレイド、N'-トリフルオロメチル,N'-(i-プロピル)ウレイド、N'-トリフルオロメチル,N'-(n-ブチル)ウレ

40

50

イド、N' - トリフルオロメチル、N' - (s e c - ブチル)ウレイド、N' - ジフルオロメチル、N' - メチルウレイド、N' - ジフルオロメチル、N' - エチルウレイド、N' - ジフルオロメチル、N' - (n - プロピル)ウレイド、N' - ジフルオロメチル、N' - (i - プロピル)ウレイド、N' - ジフルオロメチル、N' - (n - ブチル)ウレイド、N' - ジフルオロメチル、N' - (s e c - ブチル)ウレイド、N' - ジフルオロメチル、N' - (t - ブチル)ウレイド、N' - ジフルオロメチル、N' - トリフルオロメチルウレイド、N' - ヒドロキシメチル、N' - メチルウレイド、N' - エチル、N' - ヒドロキシメチルウレイド、N' - ヒドロキシメチル、N' - (n - プロピル)ウレイド、N' - ヒドロキシメチル、N' - (i - プロピル)ウレイド、N' - n - ブチル、N' - ヒドロキシメチルウレイド、N' - s e c - ブチル、N' - ヒドロキシメチルウレイド、N' - t - ブチル、N' - ヒドロキシメチルウレイド、N' - ジフルオロメチル、N' - ヒドロキシメチルウレイド、N' - ヒドロキシメチル、N' - トリフルオロメチルウレイド、N' - ヒドロキシエチル、N' - メチルウレイド、N' - エチル、N' - ヒドロキシエチルウレイド、N' - ヒドロキシエチル、N' - (n - プロピル)ウレイド、N' - ヒドロキシエチル、N' - (i - プロピル)ウレイド、N' - (n - ブチル)、N' - ヒドロキシエチルウレイド、N' - (s e c - ブチル)、N' - ヒドロキシエチルウレイド、N' - (t - ブチル)、N' - ヒドロキシエチルウレイド、N' - ジフルオロメチル、N' - ヒドロキシエチルウレイド、N' - ヒドロキシエチル、N' - トリフルオロメチルウレイド、N' - ヒドロキシプロピル、N' - メチルウレイド、N' - エチル、N' - ヒドロキシプロピルウレイド、N' - ヒドロキシプロピル、N' - (n - プロピル)ウレイド、N' - ヒドロキシプロピル、N' - (i - プロピル)ウレイド、N' - (n - ブチル)、N' - ヒドロキシプロピルウレイド、N' - (s e c - ブチル)、N' - ヒドロキシプロピルウレイド、N' - (t - ブチル)、N' - ヒドロキシプロピルウレイド、N' - ジフルオロメチル、N' - ヒドロキシプロピルウレイド、N' - ヒドロキシプロピル、N' - トリフルオロメチルウレイドが含まれる。

10

20

30

40

50

#### 【0069】

本明細書中で使用される用語アシルは、カルボニルラジカルに結合した2～20個の炭素原子もしくは、好ましくは2～12個の炭素原子を有する所望により置換された、直鎖もしくは分枝鎖ラジカルを包含する。さらに好ましくは、アシルラジカルは、Rが2～8個の、好ましくは2～6個の、そしてさらに好ましくは2～4個の、炭素原子を有する炭化水素基、好ましくはアルキル基である、式 - C O R の“低級アシル”ラジカルである。

#### 【0070】

アシル基は、典型的に未置換かまたは同一かもしくは異なり得る1、2または3個の置換基で置換される。置換基は、ハロゲン原子、好ましくはフッ素原子、ヒドロキシ基および1～4個の炭素原子を有するアルコキシ基から好ましくは選択される。典型的には、アシル基の上の置換基は、それら自身未置換である。

好ましい所望により置換されたアシルラジカルには、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、イソパレリル、ピパロイル、パレリル、ラウリル、ミリスチル、ステアリルおよびパルミチルが含まれる。

#### 【0071】

本明細書中で使用される用語アリールラジカルは、フェニル、ナフチル、アントラニル、フェナントリルのようなC<sub>5</sub>～C<sub>14</sub>の単環式もしくは多環式のアリールラジカルを典型的に包含する。フェニルが好ましい。

#### 【0072】

当該所望により置換されていてよいアリールラジカルは、典型的に未置換かまたは同一かもしくは異なり得る1、2または3個の置換基で置換される。置換基は、ハロゲン原子、好ましくはフッ素原子、ヒドロキシ基、アルキル部分が1～4個の炭素原子を有するアルコキシカルボニル基、ヒドロキシカルボニル基、カルバモイル基、ニトロ基、シアノ基、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル基、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルコキシ基およびC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>ヒドロキシアルキル基から好ましくは選択される。アリールラジカルが2個もしくはそれ以上の置換基を保持するときには、置換基は同一かもしくは異なり得る。それ以外の指示が無い限り、アリール基の上の置換基は、典型的にはそれら自身未置換である。

## 【0073】

本明細書中で使用される用語ヘテロアリールラジカルは、少なくとも一つの複素環式芳香族環を含んで、O、SおよびNから選択される少なくとも一つのヘテロ原子を含む、5～14員の環系、好ましくは5～10員の環系を典型的に包含する。ヘテロアリールラジカルは、少なくとも一つの環がヘテロ原子を含有する、単環または二つもしくはそれ以上の縮合環であり得る。

## 【0074】

当該所望により置換されていてよいヘテロアリールラジカルは、典型的に未置換かまたは同一かもしくは異なり得る1、2または3個の置換基で置換される。置換基は、ハロゲン原子、好ましくはフッ素、塩素もしくは臭素の原子、その中でアルキル部分が1～4個の炭素原子を有するアルコキシカルボニル基、ニトロ基、ヒドロキシ基、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基および $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基から好ましくは選択される。ヘテロアリールラジカルが2個もしくはそれ以上の置換基を保持するときには、置換基は同一かもしくは異なり得る。それ以外の指示が無い限り、ヘテロアリール基の上の置換基は、典型的にはそれら自身未置換である。

10

## 【0075】

例には、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、フリル、ベンゾフラニル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ベンゾキサゾリル、イミダゾリル、ベンズイミダゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、チエニル、ピロリル、ピリジニル、ベンゾチアゾリル、インドリル、インダゾリル、プリニル、キノリル、イソキノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、キノリジニル、シノリニル、トリアゾリル、インドリジニル、インドリニル、イソインドリニル、イソインドリル、イミダゾリジニル、プテリジニル、チアントレニル、ピラゾリル、2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジニル、1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジニル、チエノ[2,3-d]ピリミジニルおよび種々のピロロピリジルのラジカルが含まれる。

20

## 【0076】

オキサジアゾリル、オキサゾリル、ピリジル、ピロリル、イミダゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、チエニル、フラニル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、ベンゾオキサゾリル、ナフチリジニル、ベンゾフラニル、ピラジニル、ピリミジニルおよび種々のピロロピリジルのラジカルが好ましい。

30

## 【0077】

本明細書中で使用される用語シクロアルキルは、飽和炭素環式ラジカルを包含し、そして、それ以外の指示が無い限り、シクロアルキルラジカルは典型的に3～7個の炭素原子を有する。

## 【0078】

シクロアルキルラジカルは、典型的に未置換であるかまたは同一かもしくは異なり得る1、2または3個の置換基で置換される。置換基は、ハロゲン原子、好ましくはフッ素原子、ヒドロキシ基および1～4個の炭素原子を有するアルコキシ基から好ましくは選択される。シクロアルキルラジカルが2個もしくはそれ以上の置換基を保持するときには、置換基は同一かもしくは異なり得る。典型的には、シクロアルキル基の上の置換基は、それら自身未置換である。本発明のシクロアルキルラジカルはまた、フェニル基に縮合される単環式の $C_3 \sim 7$ 炭素環を含む。

40

例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチル、テトラヒドロベンズアヌレン、テトラヒドロナフチル、ビシクロ[4.2.0]オクタ-1,3,5-トリエンならびにインダニルが含まれる。それは好ましくは、シクロプロピル、シクロペンチル、インダニルおよびシクロヘキシルである。

## 【0079】

本明細書中で使用される用語シクロアルケニルは、部分的に不飽和の炭素環式ラジカルを包含し、そして、それ以外の指示が無い限り、シクロアルケニルラジカルは典型的に、3～7個の炭素原子を有する。

50

## 【0080】

シクロアルケニルラジカルは、典型的に未置換であるかまたは同一かもしくは異なり得る1、2または3個の置換基で置換される。置換基は、ハロゲン原子、好ましくはフッ素原子、ヒドロキシ基および1～4個の炭素原子を有するアルコキシ基から好ましくは選択される。シクロアルケニルラジカルが2個もしくはそれ以上の置換基を保持するときには、置換基は同一かもしくは異なり得る。典型的には、シクロアルケニル基の上の置換基は、それら自身未置換である。

例には、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニルおよびシクロヘプテニルが含まれる。シクロペンテニルおよびシクロヘキセニルが好ましい。

## 【0081】

本明細書中で使用される用語複素環式ラジカルは、一つもしくはそれ以上の、例えば、1、2、3もしくは4個の炭素原子、好ましくは1もしくは2個の炭素原子がN、OおよびSから選択されるヘテロ原子により置換される、5、6もしくは7員環のラジカルのような、非芳香族の、飽和のまたは不飽和のC<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>炭素環式環系を典型的に包含する。飽和の複素環式ラジカルが好ましい。複素環式ラジカルは、単環であるか、または少なくとも一つの環がヘテロ原子を含有する、二つもしくはそれ以上の縮合環であり得る。複素環式ラジカルが2個もしくはそれ以上の置換基を保持するときには、置換基は同一かもしくは異なり得る。

## 【0082】

当該所望により置換されていてよい複素環式ラジカルは、典型的に未置換であるかまたは同一かもしくは異なり得る1、2または3個の置換基で置換される。置換基はハロゲン原子、好ましくはフッ素原子、ヒドロキシ基、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ基から好ましくは選択される。典型的には、複素環式ラジカルの上の置換基は、それら自身未置換である。

## 【0083】

複素環式ラジカルの例には、ピペリジル、ピロリジル、ピロリニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピロリル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、キヌクリジニル、トリアゾリル、ピラゾリル、テトラゾリル、クロマニル、イソクロマニル、イミダゾリジニル、イミダゾリル、オキシラニル、アザリジニル、4,5-ジヒドロ-オキサゾリル、2-ベンゾフラン-1(3H)-オン、1,3-ジオキソール-2-オンおよび3-アザ-テトラヒドロフラニルが含まれる。

複素環式ラジカルが2個もしくはそれ以上の置換基を保持する場合には、置換基は同一かもしくは異なり得る。

## 【0084】

本明細書中で使用される本発明の一般構造に存在する原子、ラジカル、部分、鎖および環の幾らかは、“所望により置換されていてよい”。これは、これらの原子、ラジカル、部分、鎖および環が、未置換であるかまたは一つもしくはそれ以上の、例えば、1、2、3または4個の置換基により任意の位置で置換されるかのいずれかであり得ることを意味して、それにより未置換の原子、ラジカル、部分、鎖および環に結合した水素原子は、化学的に許容される原子、ラジカル、部分、鎖および環により置換される。二つもしくはそれ以上の置換基が存在するときには、それぞれの置換基は、同一かもしくは異なり得る。置換基は、典型的にはそれら自身未置換である。

環状ラジカルがアルキレンもしくはアルキレンジオキシラジカルにより架橋されるときには典型的に、架橋するアルキレンラジカルは、非隣接の原子における環に結合している。

## 【0085】

本明細書中で使用される用語ハロゲン原子は、塩素、フッ素、臭素およびヨウ素の原子を包含する。ハロゲン原子は、典型的にはフッ素、塩素もしくは臭素の原子、最も好ましくは塩素もしくはフッ素である。用語のハロは、接頭語として用いられるときには、同一の意味を有する。

10

20

30

40

50

## 【0086】

本明細書中で使用されるアシルアミノ基は、アミノ基に結合した当該アシル基で典型的にある。

本明細書中で使用されるアルキレンジオキシ基は、典型的には - O - R - O - (式中、R は当該アルキレン基である)である。

本明細書中で使用されるアルコキシカルボニル基は、当該カルボニル基に結合した当該アルコキシ基で典型的にある。

## 【0087】

本明細書中で使用されるアシルオキシ基は、酸素原子に結合した当該アシル基で典型的にある。

本明細書中で使用されるシクロアルコキシ基は、酸素原子に結合した当該シクロアルキル基で典型的にある。

一つもしくはそれ以上のキラル中心を含む化合物は、鏡像異性体的にもしくはジアステレオマー的に純粋な形で、または異性体の混合物の形で使用され得る。

## 【0088】

本明細書中で使用される用語薬学的に許容される塩は、薬学的に許容される酸もしくは塩基との塩を包含する。薬学的に許容される酸には、無機酸、例えば、塩酸、硫酸、リン酸、二リン酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸および硝酸、ならびに有機酸、例えば、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、アスコルビン酸、シュウ酸、コハク酸、酒石酸、安息香酸、酢酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸もしくは p - トルエンスルホン酸の両方が含まれる。薬学的に許容される塩基には、アルカリ金属(例えば、ナトリウムもしくはカリウム)およびアルカリ土金属(例えば、カルシウムもしくはマグネシウム)の水酸化物ならびに有機塩基、例えば、アルキルアミン、アリールアルキルアミンおよび複素環式アミンが含まれる。

## 【0089】

本明細書中で使用される N - オキシドは、分子の中に存在する第三級の塩基性アミンもしくはイミンから、便利な酸化剤を用いて、形成される。

## 【0090】

本発明の一つの態様にしたがって、式(I)の化合物では、R<sup>1</sup> は、水素原子ならびにハロゲン原子ならびにヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、ヒドロキシカルボニルおよびアルコキシカルボニル基から選択される一つもしくはそれ以上の置換基により所望により置換されていてよい低級アルキル基からなる群より選択される。

## 【0091】

本発明のもう一つの態様にしたがって、式(I)の化合物では、R<sup>2</sup> は、ハロゲン原子およびアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシカルボニル、アルコキシ、アルキレンジオキシ、アルコキシカルボニル、アリールオキシ、アシル、アシルオキシ、アルキルチオ、アリールチオ、アミノ、ニトロ、シアノ、モノ - もしくはジ - アルキルアミノ、アシルアミノ、カルバモイルまたはモノ - もしくはジ - アルキルカルバモイル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシまたはトリフルオロメトキシ基から選択される一つまたはそれ以上の置換基により所望により置換されていてよいヘテロアリール基である。

## 【0092】

本発明のもう一つの態様にしたがって、式(I)の化合物では、R<sup>2</sup> は、Nを含有するヘテロアリール基である。R<sup>2</sup> が、ハロゲン原子および低級アルキル基から選択される一つもしくはそれ以上の置換基により所望により置換されていてよいことがまた好ましい。

## 【0093】

本発明のなもう一つの態様にしたがって、式(I)の化合物では、R<sup>4</sup> は、  
G-L1-(CRR')<sub>n</sub> -

[式中、

n は 1 ~ 3 の整数であり

10

20

30

40

50

R および R' は、水素原子および低級アルキル基からなる群より独立して選択されて  
L 1 は、直接結合、- O -、- O (C O) -、- (C O) O - および - O (C O) O - 基からなる群より選択されるリンカーであり

G は、アルキル、シクロアルキル、複素環、アリールおよびヘテロアリール基から選択され、当該基は：

- ・ ハロゲン原子；
  - ・ ハロゲン原子から選択される一つもしくはそれ以上の置換基により所望により置換されていてよいアルキルおよびアルケニル基；そして
  - ・ ヒドロキシ、アルコキシ、シアノおよびシクロアルキルオキシ基；
- から選択される一つまたはそれ以上の置換基で所望により置換されていてよい]

10

n がゼロであるときには、L 1 は直接結合であって、G は水素原子とは異なることが特に有利である。

【0094】

式(I)の化合物では、R<sup>4</sup> が式、

G-L1-(CRR')<sub>n</sub>-

[式中、

n は 1 ~ 3 の整数であり

R および R' は、水素原子および低級アルキル基からなる群より独立して選択されて

L 1 は、直接結合、- C O -、- O (C O) - および - O (C O) O - 基からなる群より選択されるリンカーであり

20

G は、アルキル、シクロアルキル、複素環、アリールおよびヘテロアリール基から選択され、当該基は、

- ・ ハロゲン原子；
  - ・ ハロゲン原子から選択される一つもしくはそれ以上の置換基により所望により置換されていてよいアルキルおよびアルケニル基；そして
  - ・ ヒドロキシ、アルコキシおよびシクロアルキルオキシ基；
- から選択される一つまたはそれ以上の置換基で所望により置換されていてよい]
- を表すことは、本発明のなおさらに好ましい態様である。

【0095】

30

本発明のなおもう一つの態様にしたがって、式(I)の化合物では、R<sup>4</sup> は、

G-L1-(CRR')<sub>n</sub>-

[式中、

n は 1 ~ 2 の整数であり

R および R' は、水素原子およびメチル基からなる群より任意に置換され

L 1 は、直接結合ならびに - O -、- (C O) O - および - O (C O) O - 基から選択され；そして

G はアルキルおよびシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリール基から選択され、当該基は一つもしくはそれ以上のハロゲン原子またはアルコキシ、シアノ、アルキルもしくは - C F<sub>3</sub> で所望により置換されていてよい]

40

を表す。

【0096】

式(I)の化合物では、R<sup>4</sup> が、

G-L1-(CRR')<sub>n</sub>-

[式中、

n は 1 ~ 2 の整数であり

R および R' は、水素原子およびメチル基からなる群より任意に置換され

L 1 は直接結合であり；そして

G はアルキルおよびシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリール基から選択され、当該基は一つもしくはそれ以上のハロゲン原子で所望により置換されていてよい]

50

を表すことは、本発明のなおさらに好ましい態様である。

【 0 0 9 7 】

本発明のもう一つの態様にしたがって、式( I )の化合物では、 $R^3$  は、水素原子もしくはアシル基を表わす。

【 0 0 9 8 】

本発明の特殊な個別の化合物には：

4 - アセチル - 1 - エチル - 6 - オキソ - 5 - (キノリン - 5 - イルアミノ) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸エチル

4 - アセチル - 1 - エチル - 6 - オキソ - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸エチル

4 - アセチル - 1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸エチル

4 - アセチル - 1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸エチル

4 - アセチル - 1 - エチル - 6 - オキソ - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸イソプロピル

4 - アセチル - 1 - エチル - 6 - オキソ - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸ベンジル

4 - アセチル - 1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸イソプロピル

4 - アセチル - 1 - エチル - 6 - オキソ - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 3 - メチルブチル

4 - アセチル - 1 - エチル - 6 - オキソ - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 2 - メトキシエチル

4 - アセチル - 1 - エチル - 6 - オキソ - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸シクロプロピルメチル

4 - アセチル - 1 - エチル - 6 - オキソ - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸メチル

4 - アセチル - 1 - エチル - 6 - オキソ - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 2 - フェニルエチル

4 - アセチル - 1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸ベンジル

4 - アセチル - 1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸シクロヘキシル

4 - アセチル - 1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 t e r t - ブチル

4 - アセチル - 1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸シクロブチル

4 - アセチル - 1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸シクロヘキシル

4 - アセチル - 1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 1 - メチル - 2 - フェニルエチル

4 - アセチル - 1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 1 - フェニルエチル

4 - アセチル - 1 - エチル 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 t e r t - ブチル

4 - アセチル - 1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 1 - フェニルエチル

4 - アセチル - 1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 s e c - ブチル

4 - アセチル - 1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1 ,  
 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキソエチル  
 4 - アセチル - 1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1 ,  
 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 2 - メトキシ - 1 - メチル - 2 - オキソエチル  
 【 0 0 9 9 】

1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジ  
 ヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸ベンジル

1 - エチル - 6 - オキソ - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1 , 6 - ジヒドロピリダ  
 ジン - 3 - カルボン酸エチル

1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジ  
 ヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸エチル

1 - エチル - 6 - オキソ - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1 , 6 - ジヒドロピリダ  
 ジン - 3 - カルボン酸イソプロピル

1 - エチル - 6 - オキソ - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1 , 6 - ジヒドロピリダ  
 ジン - 3 - カルボン酸ピリジン - 2 - イルメチル

1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジ  
 ヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸イソプロピル

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピ  
 リダジン - 3 - カルボン酸エチル

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピ  
 リダジン - 3 - カルボン酸イソプロピル

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピ  
 リダジン - 3 - カルボン酸 3 - チエニルメチル

1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジ  
 ヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 3 - チエニルメチル

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピ  
 リダジン - 3 - カルボン酸 3 - メトキシベンジル

1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジ  
 ヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 3 - メトキシベンジル

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピ  
 リダジン - 3 - カルボン酸 3 - クロロベンジル

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピ  
 リダジン - 3 - カルボン酸 1 - フェニルエチル

1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジ  
 ヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 1 - フェニルエチル

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピ  
 リダジン - 3 - カルボン酸 1 - ピリジン - 4 - イルエチル

1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジ  
 ヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 1 - ピリジン - 4 - イルエチル

1 - エチル - 6 - オキソ - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1 , 6 - ジヒドロピリダ  
 ジン - 3 - カルボン酸 1 - ピリジン - 4 - イルエチル

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピ  
 リダジン - 3 - カルボン酸 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル

1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジ  
 ヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル

【 0 1 0 0 】

4 - アセチル - 1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1 ,  
 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 1 , 3 , 3 - トリメチルブチル

4 - アセチル - 1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1 ,  
 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 3 - クロロベンジル

10

20

30

40

50

4 - アセチル - 1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1 ,  
6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 3 - メトキシベンジル

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピ  
リダジン - 3 - カルボン酸ベンジル

4 - アセチル - 1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1 ,  
6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸オクチル

4 - アセチル - 1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1 ,  
6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 1, 5 - ジメチルヘキス - 4 - エン - 1 - イル

4 - アセチル - 1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1 ,  
6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸アリル

10

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピ  
リダジン - 3 - カルボン酸ベンジルオキシカルボニルメチル

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピ  
リダジン - 3 - カルボン酸 2 - オキソ - 2 - フェニルエチル

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピ  
リダジン - 3 - カルボン酸ジメチルカルバモイルメチル

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピ  
リダジン - 3 - カルボン酸 2 - フェノキシエチル

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピ  
リダジン - 3 - カルボン酸 2 - ジメチルアミノエチル

20

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピ  
リダジン - 3 - カルボン酸 4 - プロモベンジル

1 - エチル - 5 - (4 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒ  
ドロピリダジン - 3 - カルボン酸 4 - プロモベンジル

1 - エチル - 6 - オキソ - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1 , 6 - ジヒドロピリダ  
ジン - 3 - カルボン酸 4 - プロモベンジル

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピ  
リダジン - 3 - カルボン酸 2 - クロロベンジル

1 - エチル - 5 - (4 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒ  
ドロピリダジン - 3 - カルボン酸 2 - クロロベンジル

30

【 0 1 0 1 】

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピ  
リダジン - 3 - カルボン酸 3 - メチルベンジル

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピ  
リダジン - 3 - カルボン酸 3 - トリフルオロメチルベンジル

1 - エチル - 5 - (4 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒ  
ドロピリダジン - 3 - カルボン酸 3 - トリフルオロメチルベンジル

1 - エチル - 6 - オキソ - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1 , 6 - ジヒドロピリダ  
ジン - 3 - カルボン酸 3 - トリフルオロメチルベンジル

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピ  
リダジン - 3 - カルボン酸 2 - (ベンジルメチルアミノ) - エチル

40

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピ  
リダジン - 3 - カルボン酸 4 - メトキシベンジル

1 - エチル - 5 - (4 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒ  
ドロピリダジン - 3 - カルボン酸 3 - シアノベンジル

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピ  
リダジン - 3 - カルボン酸 3 - シアノベンジル

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピ  
リダジン - 3 - カルボン酸シクロヘキシルオキシカルボニルオキシメチル

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピ

50

リダジン - 3 - カルボン酸 1 - シクロヘキシルオキシカルボニルオキシエチル

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピ  
リダジン - 3 - カルボン酸 2, 2 - ジメチルブチリルオキシメチル

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピ  
リダジン - 3 - カルボン酸 (S) - 2 - アミノ - 4 - メチルペンタノイルオキシメチル

およびそれらの薬学的に許容される塩が含まれる。

# 【 0 1 0 2 】

顕著な興味があるのは：

1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 1, 6 - ジ  
ヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸ベンジル

10

1 - エチル - 6 - オキソ - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 6 - ジヒドロピリダ  
ジン - 3 - カルボン酸ピリジン - 2 - イルメチル

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピ  
リダジン - 3 - カルボン酸エチル

1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 1, 6 - ジ  
ヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 3 - チエニルメチル

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピ  
リダジン - 3 - カルボン酸 3 - メトキシベンジル

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピ  
リダジン - 3 - カルボン酸 3 - クロロベンジル

20

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピ  
リダジン - 3 - カルボン酸 1 - フェニルエチル

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピ  
リダジン - 3 - カルボン酸 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル

4 - アセチル - 1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1,  
6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸エチル

4 - アセチル - 1 - エチル - 6 - オキソ - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 6 -  
ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸ベンジル

4 - アセチル - 1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1,  
6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸イソプロピル

30

4 - アセチル - 1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1,  
6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸ベンジル

4 - アセチル - 1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1,  
6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸シクロブチル

4 - アセチル - 1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1,  
6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 1 - メチル - 2 - フェニルエチル

4 - アセチル - 1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1,  
6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 1 - フェニルエチル

4 - アセチル - 1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキ  
ソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 1 - フェニルエチル

40

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピ  
リダジン - 3 - カルボン酸 2 - フェノキシエチル

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピ  
リダジン - 3 - カルボン酸 4 - プロモベンジル

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピ  
リダジン - 3 - カルボン酸 3 - メチルベンジル

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピ  
リダジン - 3 - カルボン酸 4 - メトキシベンジル

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピ  
リダジン - 3 - カルボン酸 3 - シアノベンジル

50

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸シクロヘキシルオキシカルボニルオキシメチル

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 2, 2 - ジメチルブチリルオキシメチル

およびそれらの薬学的に許容される塩である。

【0103】

もう一つの態様にしたがって、本発明は、薬学的に許容される賦形剤もしくは担体と混合して、上記の通りの、一つもしくはそれ以上の式(I)の化合物を含んでいる医薬組成物をカバーする。

【0104】

10

なおもう一つの態様にしたがって、本発明は、ヒトもしくは動物の体の処置において同時の、別々のまたは逐次的な使用のために、(i)上記の通りの、式(I)の化合物、ならびに(ii)(a)ステロイド、(b)免疫抑制薬剤、(c)T細胞受容体ブロッカー、(d)抗炎症性薬物、(e)β2-アドレナリンアゴニストおよび(f)M3ムスカリン受容体のアンタゴニスト；から選択されるもう一つの化合物を含んでいる併用製品をカバーする。

【0105】

なおもう一つの態様にしたがって、本発明は、ホスホジエステラーゼ4の阻害による改善に感受性である病的状態もしくは疾患の処置または予防のための医薬品の製造における、上記の通りの、式(I)の化合物の使用に関する。喘息、慢性閉塞性肺疾患、関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、乾癬もしくは過敏性大腸疾患である障害の処置または予防における使用のための医薬品の製造に式(I)の化合物を使用することは、好ましい態様である。

20

【0106】

なおもう一つの態様にしたがって、本発明は、ホスホジエステラーゼ4の阻害による改善に感受性である病的状態もしくは疾患を有する対象を処置するための方法をカバーして、その方法は、当該対象に、上記の通りの、式(I)の化合物の有効量を投与することを含む。好ましい態様では、喘息、慢性閉塞性肺疾患、関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、乾癬もしくは過敏性大腸疾患である病的状態または疾患を有する対象を処置するために方法を使用する。

【0107】

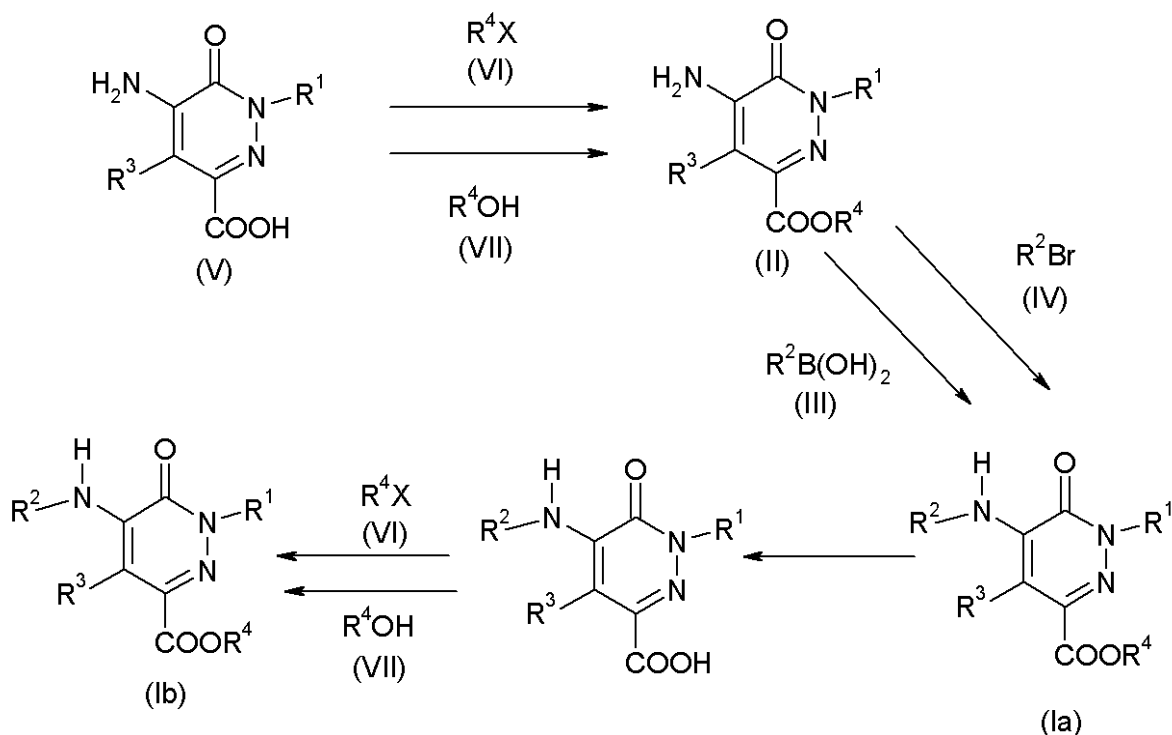
本発明の化合物は、下記の方法の一つにより作成され得る。

30

化合物(I)は、スキーム1に示されるように取得され得る。

## 【化 2】

## スキーム 1



10

20

## 【 0 1 0 8 】

それ自体公知の、例えば、D. A. White. Synthetic Communications, 1977, 7(8), 559-568の方法により、式(V)(式中、 $R^1$ および $R^3$ は上記で定義の通りである)の4 - アミノピリダジン - 3 (2 H) - オン誘導体を式(VI)(式中、 $R^4$ は上記で定義の通りであり、そしてXは塩素のもしくは臭素の原子のような脱離基である)のアルキル化剤と、非プロトン性溶媒の中で塩基の存在で反応させて、式(II)(式中、 $R^1$ 、 $R^3$ および $R^4$ は上記で定義の通りである)の化合物を得る。

30

## 【 0 1 0 9 】

あるいは、それ自体公知の、例えば、O. Mitsunobu. Synthesis, 1981, 1, 1-28の方法により、式(V)(式中、 $R^1$ および $R^3$ は上記で定義の通りである)を4 - アミノピリダジン - 3 (2 H) - オン誘導体を式(VII)(式中、 $R^4$ は上記で定義の通りである)とアルコールとトリフェニルホスフィンおよびアゾジカルボン酸ジエチルの存在で縮合させて、式(I)(式中、 $R^1$ 、 $R^3$ および $R^4$ は上記で定義の通りである)の化合物を得る。

## 【 0 1 1 0 】

4 - アミノピリダジン - 3 (2 H) - オン誘導体(II)(式中、 $R^1$ 、 $R^3$ 、および $R^4$ は上記で定義の通りである)を式(III)(式中、 $R^2$ は上記で定義の通りである)のホウ素酸と縮合させ、式(Ia)(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、および $R^4$ は上記で定義の通りである)の化合物を得る。反応は、ジオキサン、塩化メチレンもしくはテトラヒドロフランのような不活性溶媒の中で酢酸第二銅のような銅塩および有機塩基、好ましくはトリエチルアミンのようなアミン塩基の存在で、- 20 から溶媒の沸点までの温度において行われる。

40

## 【 0 1 1 1 】

あるいは、4 - アミノピリダジン - 3 (2 H) - オン(II)の式(IV)(式中、 $R^2$ は上記で定義の通りである)の臭化ヘテロアリ - ルとの縮合させ、式(Ia)(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、および $R^4$ は上記で定義の通りである)の化合物を得る。反応は、ヨウ化第一銅のような銅塩およびリン酸カリウム、炭酸カリウムもしくは炭酸ナトリウムのような無機塩基の存在で行われて、トルエン、ジオキサンもしくはジメチルホルムアミドのような不活性

50

溶媒の中で有機塩基、好ましくはN,N'-ジメチルエチレンジアミンのようなジアミン塩基の存在で、-20 から溶媒の沸点までの温度においてまた実施され得る。それは非希釈(neat)でまた実施され得る。

【0112】

化合物(I a)を、適当な塩基で任意に加水分解して、酸中間体を生じ得る。次いで、この中間体を公知の方法、例えば、D. A. White. Synthetic Communications, 1977, 7(8), 559-568、を用いて、非プロトン性溶媒の中で塩基の存在で、式(VI)(式中、R<sup>4</sup>は以上に規定されてきているようであり、そしてXは臭素のもしくは塩素の原子のような脱離基である)のアルキル化剤を用いてアルキル化して、式(I b)(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は上記で定義の通りである)の化合物を得る。

10

【0113】

代替えとして、これらの中間体の酸を、公知の方法、例えば、O. Mitsunobu. Synthesis, 1981, 1, 1-28、を用いて、トリフェニルホスフィンおよびアゾジカルボン酸ジエチルの存在で式(VII)のアルコールとの縮合により、(I b)にまた変換することができる。

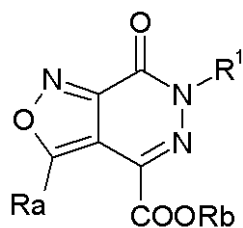
【0114】

式(V)のピリダジン-3(2H)-オン、特に、式(V a)[式中、R<sup>3</sup>はR a - CO - 基(式中、R aは、アルキル基がハロゲン原子およびフェニル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アリーロキシ、アルキルチオ、アリーロチオ、オキソ、アミノ、モノ-もしくはジ-アルキルアミノ、アシルアミノ、ヒドロキシカルボニル、アルコキシカルボニル、カルバモイルまたはモノ-もしくはジ-アルキルカルバモイル基から選択される一つまたはそれ以上の置換基により置換される、アルキルカルボニル基、を表す)のそれらならびに式(V b)(式中、R<sup>3</sup>は水素原子である)のそれらは、スキーム2に示されるように取得され得る。

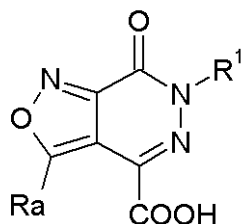
20

## 【化 3】

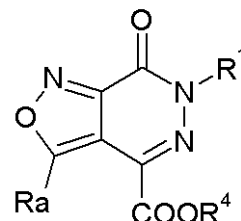
## スキーム 2



(XII)

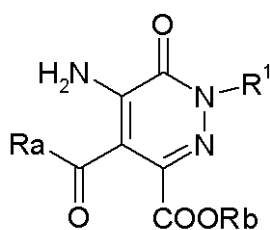


(VIII)

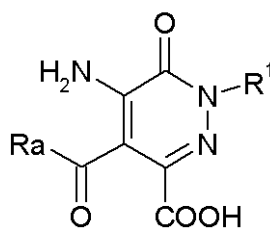


(IX)

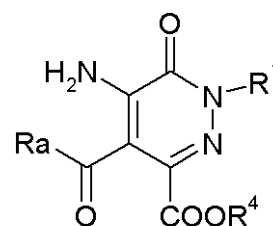
10



(IIa)

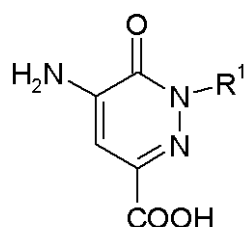


(Va)



(IIb)

20



(Vb)

30

## 【0115】

式(XII)(式中、R¹およびRaは以前に規定されるようであって、Rbは短鎖のアルキル残基である)のイソオキサゾロ[3,4-d]ピリダジン-7(6H)-オンを水素化して、4-アミノピリダジン-3(2H)-オン(IIa)(式中、R¹、RaおよびRbは上記で定義の通りである)を得る。水素化は、それ自体公知の、例えば、V. Dal Piaz et al. Heterocycles, 1991, 32, 1173の方法により、触媒の存在で例えば水素を用いて実施され得る。

## 【0116】

あるいは、式(XII)(式中、R¹、RaおよびRbは上記で定義の通りである)のイソオキサゾロ[3,4-d]ピリダジン-7(6H)-オンを水酸化ナトリウムもしくはカリウムで加水分解して、生じた生成物を塩酸もしくは硫酸のような無機酸で引き続いて中和して、式(VIII)(式中、R¹およびRaは上記で定義の通りである)の対応するカルボン酸誘導体を得る。反応は、メタノール、エタノール、テトラヒドロフランもしくは上述の溶媒の一つの水性混合液のような溶媒の中でその沸点で好ましく行われる。

## 【0117】

式(VIII)(式中、R¹およびRaは上記で定義の通りである)のイソオキサゾール誘導体を、上述(O. Mitsunobu. Synthesis, 1981, 1, 1-28)の方法にしたがって、式(VII)(式中、R⁴は上記で定義の通りである)のアルコールと縮合して、式(IX)(式中、R¹、Ra

40

50

および R b は上記で定義の通りである)の化合物を得る。

【0118】

式(I X)(式中、R<sup>1</sup>、R a および R<sup>4</sup> は上記で定義の通りである)のイソオキサゾロ[3,4-d]ピリダジン-7(6H)-オンを水素化して、4-アミノピリダジン-3(2H)-オン誘導体(II b)(式中、R<sup>1</sup>、R a および R<sup>4</sup> は上記で定義の通りである)を得る。水素化は、それ自体公知の、例えば、V. Dal Piaz et al. Heterocycles, 1991, 32, 1173の方法により、触媒の存在で例えば水素を用いて実施され得る。

【0119】

4-アミノピリダジン-3(2H)-オン誘導体(II b)(式中、R<sup>1</sup>、R a および R<sup>4</sup> は上記で定義の通りである)の水酸化ナトリウムもしくはカリウムでの加水分解および塩酸もしくは硫酸のような無機酸での引き続く中和は、式(V a)(式中、R<sup>1</sup> および R a は上記で定義の通りである)の対応するカルボン酸誘導体を提供する。反応は、メタノール、エタノール、テトラヒドロフランもしくは上述の溶媒の一つの水性混合液のような溶媒の中でその沸点で好ましく行われる。同一の手順に従って、式(II a)の化合物を加水分解し得る。

10

【0120】

4-アミノピリダジン-3(2H)-オン誘導体(II b)(式中、R<sup>1</sup>、R a および R b は上記で定義の通りである)もしくはカルボン酸誘導体(V a)(式中、R<sup>1</sup> および R a は上記で定義の通りである)の臭化水素酸との還流での処理は、化合物(V b)(式中、R<sup>1</sup> は上記で定義の通りである)を得る。

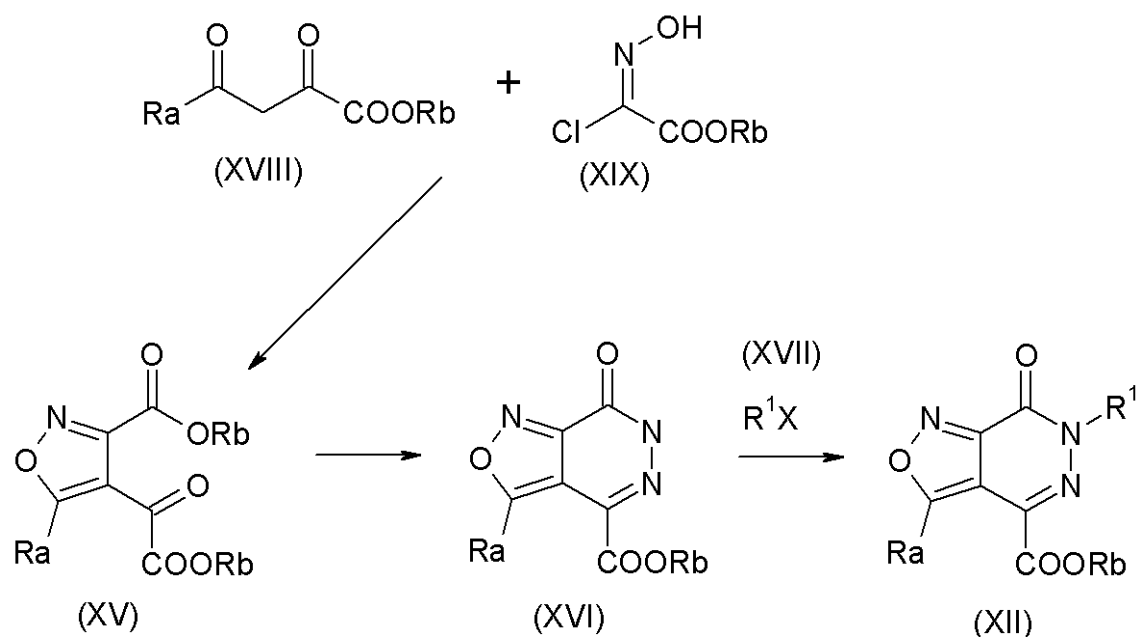
20

【0121】

式(XII)のイソオキサゾロ[3,4-d]ピリダジン-7(6H)-オンは、スキーム3に示されるように取得され得る。

【化4】

スキーム3



30

40

【0122】

それ自体公知の、例えば、G. Renzi et al., Gazz. Chim. Ital. 1965, 95, 1478の方法に従って、一般式(XVIII)(式中、R a および R b は上記で定義の通りである)の2,4-ジオキソエステル誘導体および式(XIX)(式中、R b は上記で定義の通りである)の2-クロロ-2-(ヒドロキシイミノ)酢酸エステル誘導体の反応は、式(XV)(式中、R a および R b は上記で定義の通りである)のイソオキサゾール誘導体を得る。

50

## 【 0 1 2 3 】

それ自体公知の、例えば、G. Renzi et al., Gazz. Chim. Ital. 1965, 95, 1478の方法により、式(XV)(式中、R<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>は上記で定義の通りである)のイソオキサゾール誘導体をヒドラジンと縮合して、式(XVI)(式中、R<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>は上記で定義の通りである)のイソオキサゾロ[3,4-d]ピリダジン-7(6H)-オンを得る。それ自体公知の、例えば、V. Dal Piaz et al. Drug Des. Discovery 1996, 14, 53の方法による、式(XVII)(式中、R<sup>1</sup>は上記で定義の通りであり、そしてXは塩素のもしくは臭素の原子またはメタンスルホネート、p-トルエンスルホネートもしくはベンゼンスルホネート基のような脱離基である)のアルキル化剤との次の反応；またはそれ自体公知の、例えば、O. Mitsunobu et al. J. Am. Chem. Soc. 1972, 94, 679の方法により、式(XVIII)(式中、R<sup>1</sup>は上記で定義の通りであり、そしてXはヒドロキシ基である)のアルコールとのトリフェニルホスフィンおよびアゾジカルボン酸ジエチルの存在での縮合は；式(XIX)(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>は上記で定義の通りである)のイソオキサゾロ[3,4-d]ピリダジン-7(6H)-オンを得る。

10

## 【 0 1 2 4 】

定義された基R<sup>1</sup>～R<sup>4</sup>が上記の方法の条件下での化学反応に感受性であるかもしくは当該方法に不適合であるときには、標準的な手法にしたがって、従来の保護基を使用し得、例えば、「有機化学における保護基、第3版」(Protective Groups in Organic Chemistry, 3<sup>rd</sup> edition), John Wiley & Sons (1999)におけるT. W. Greene and P. G. M. Wutsを参照のこと。脱保護は式(I)の化合物の合成での最終工程を形成するであろう。

20

式(III)、(IV)、(VI)、(VII)、(XVII)、(XVIII)および(XIX)の化合物は、既知の化合物であるかもしくは既知の方法に準じて製造され得る。

## 【 0 1 2 5 】

薬理学的活性

## PDE4アッセイ手順

試験されるべき化合物を、1 mMの原液濃度でDMSOの中に再懸濁した。10 μM～10 pMで変わる異なる濃度で、化合物を試験して、IC<sub>50</sub>を計算した。これらの希釈を96穴のプレートの中で行った。数例では、希釈された化合物を含むプレートをアッセイ前に凍結した。これらの場合には、プレートを室温で解凍して、15分間攪拌した。

30

## 【 0 1 2 6 】

希釈された化合物10 μLを“低結合”アッセイプレートの中に注いだ。50 mMのトリスpH 7.5、8.3 mMのMgCl<sub>2</sub>、1.7 mMのEGTA、および15 nMの[3H]-cAMPを含む反応混合液80 μLをそれぞれの穴に加えた。PDE4を含む溶液10 μLを加えることにより、反応を開始した。次いで、プレートを1時間室温で攪拌下にインキュベートした。インキュベーション後に、反応をSPAビーズ50 μLで停止して、反応液を新たに20分間室温でインキュベートさせた後に、標準的な機器を用いて放射能を測定した。

## 【 0 1 2 7 】

10 mlの10 Xアッセイ緩衝液(500 mMのトリスpH 7.5、8.3 mMのMgCl<sub>2</sub>、1.7 mMのEGTA)、および40 μLの1 μCi / μL [3H]-cAMPにH<sub>2</sub>O 90 mlを加えることにより、反応混合液を調製した。20 mg / mlのビーズおよび18 mMの硫酸亜鉛の最終濃度のために28 mlのH<sub>2</sub>Oに500 mgを加えることによりSPAビーズ溶液を調製した。

40

結果を表1に示す。

## 【 0 1 2 8 】

【表 1】

| 番号  | HPDE 4 BもしくはIC 50<br>PDE 4 (nM) |    |
|-----|---------------------------------|----|
| 1   | 5 2                             |    |
| 5   | 1 1 0                           |    |
| 7   | 1 0                             |    |
| 1 0 | 1 9                             |    |
| 1 1 | 1. 6                            |    |
| 1 3 | 2. 9                            |    |
| 1 4 | 2. 4                            | 10 |
| 1 9 | 9. 8                            |    |
| 2 3 | 1 4                             |    |
| 2 6 | 5. 1                            |    |
| 2 7 | 1 6                             |    |
| 3 3 | 1. 9                            |    |
| 3 6 | 4 4                             |    |
| 3 8 | 1 3                             |    |
| 3 9 | 1. 5                            |    |
| 4 1 | 6 9                             | 20 |
| 4 9 | 0. 7 3                          |    |
| 5 1 | 0. 4 8                          |    |
| 6 6 | 0. 3 6                          |    |
| 6 9 | 0. 4 9                          |    |
| 7 1 | 5. 0                            |    |

## 【 0 1 2 9 】

式(I)の化合物はホスホジエステラーゼ4(PDE 4)の強力な阻害剤であることを表1から見るができる。本発明の好ましいピリダジン - 3(2H) - オン誘導体は、120 nM以下の、好ましくは50 nM以下の、最も好ましくは30 nM以下の、PDE 4の阻害についてのIC<sub>50</sub>値((上記の通りに決定)を所有する。化合物は、例えば、TNF $\alpha$ のような幾らかの炎症誘発性サイトカインの生産をブロックする能力がまたある。

## 【 0 1 3 0 】

かくして、それらを、アレルギー性の、炎症性のおよび免疫の疾患、ならびに炎症誘発性サイトカインのブロックもしくはPDE 4の選択的阻害が有益であり得る、それらの疾患または状態の処置に使用することができる。これらの病態としては、喘息、慢性閉塞性肺疾患、アレルギー性鼻炎、関節リウマチ、変形性関節炎、骨粗鬆症、骨形成障害、糸球体腎炎、多発性硬化症、強直性脊椎炎、グレーブス眼症、重症筋無力症、尿崩症、移植片拒絶、過敏性大腸疾患、潰瘍性大腸炎もしくはクローン病のような消化管障害、敗血症性ショック、成人型呼吸窮迫症候群、ならびにアトピー性皮膚炎、接触皮膚炎、急性皮膚筋炎および乾癬のような皮膚疾患が含まれる。それらを、脳血管機能の改善剤として、ならびに痴呆症、アルツハイマー病、鬱病のような他の中枢神経系関連疾患の治療に、および向知性薬として、また使用することができる。

## 【 0 1 3 1 】

## 血漿安定性アッセイ

血漿安定性アッセイについては、アセトニトリルもしくはジメチルスルホキシドの溶液の中の化合物を、37 で予熱した血漿1 mLに1  $\mu$ g / mLの最終濃度で(1%以下の有機溶媒を加えた)デュプリケートで加える。化合物の添加および混合の直後に(t = 0 時間)、試料100  $\mu$ Lを収集して、反応を停止するために、氷浴の中でアセトニトリル中の0.5%トリフルオロ酢酸300  $\mu$ Lを含有する管に移入する。アッセイの間37 で

の水浴の中に、試料を保つ。異なる時間間隔で(即ち、 $t = 0.5$ 、 $1$ 、 $3$ および $24$ 時間)、試料を収集して、反応を以前に記述したように停止する。アリコート $4000\text{ rpm}$ で $10$ 分間遠心分離し、上澄み液 $100\text{ }\mu\text{L}$ をMilli-Q水 $100\text{ }\mu\text{L}$ で希釈して、 $5\text{ }\mu\text{L}$ をHPLC/MSシステムの中に注入する。親化合物および可能な副生成物の両方をモニターする。与えられた時間で得られた化合物の応答を時間 $=0$ 時間での応答と比較することにより、安定性を計算する。

#### 【0132】

本発明の化合物は、血漿中で短い半減期を示し、それは好ましくは $5$ 時間より更に短く、さらに好ましくは $3$ 時間より更に短く、そして最も好ましくは $1$ 時間より更に短い。本発明の化合物の $-\text{COOR}^4$ 基の加水分解から発生する遊離酸の誘導体は、加水分解されていない化合物の $\text{IC}_{50}$ 値より更に数倍高いPDE4の阻害に対する $\text{IC}_{50}$ 値を有する。

10

#### 【0133】

その結果、それらの短い血漿中半減期およびそれらの加水分解物の低減されたPDE4阻害能力の両方の結果として、本発明のピリダジン-3(2H)-オン誘導体を、比較的高用量でそれを必要とする対象に望ましくない全身作用を引き起こすこと無しに投与することができる。

#### 【0134】

本発明の化合物は、ステロイドおよびサイクロスポリンA、ラバマイシン、T細胞受容体ブロッカー、 $\beta 2$ -アドレナリンアゴニストもしくはM3ムスカリン受容体のアンタゴニストのような、免疫抑制薬剤のような他の薬物と併用して投与されるときに、また有益である。この場合には、化合物の投与は、他の薬物の投与量の低減を許容し、かくしてステロイドおよび免疫抑制剤の両方に関連する望ましくない副作用の出現を防止する。

20

#### 【0135】

他のPDE4阻害剤(上の参考文献を参照)の様に、本発明の化合物を、抗炎症薬物(ステロイド系もしくは非ステロイド系抗炎症剤)、ストレス、アンモニア、エタノールおよび濃厚な酸のような、種々の病因となる因子により誘発される糜爛性のかつ潰瘍誘発性の作用を、予防的ならびに/もしくは治療的処置の後で、ブロックするためにまた使用することができる。

#### 【0136】

それらを、薬物誘発性潰瘍、消化性潰瘍、H. Pylori関連潰瘍、食道炎、および胃食道逆流性疾患の様な消化管の病態の予防的ならびに/もしくは治療的処置に、単独でまたは制酸剤ならびに/または抗分泌薬物と併用して使用することができる。

30

#### 【0137】

それらを、細胞もしくは組織に対する損傷が酸素欠乏症または過剰のフリーラジカルの生産の様な状態を通してもたらされる、病的状態の処置にまた使用することができる。そのような有益な作用の例は、冠動脈閉塞後の心臓組織の保護、または移植用臓器の貯蔵用に意図される保存液または血液もしくは精液のような液体に本発明の化合物を添加するときに細胞および組織の生存の延長である。それらは、組織修復および創傷治癒に対してまた有益である。

40

#### 【0138】

したがって、本発明のピリダジン-3(2H)-オン誘導体およびそれらの薬学的に許容される塩、ならびにそのような化合物および/もしくはその塩を含んでいる医薬組成物を、ホスホジエステラーゼ4の阻害による改善に感受性である人体の障害の処置または予防の方法に使用し得て、それはそのような処置を必要とする患者に有効量の本発明のピリダジン-3(2H)-オン誘導体を投与することを含む。

#### 【0139】

表1の結果は、式(I)の化合物はホスホジエステラーゼ4(PDE4)の強力な阻害剤であって、それ故に喘息、慢性閉塞性肺疾患、関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、乾癬もしくは過敏性大腸疾患のような、PDE4の阻害による改善に感受性であると知られている

50

病的状態、疾患および障害の処置もしくは予防に有用である。

【0140】

本発明の化合物を、これらの疾患の処置に有効であると知られている他の薬物と併用してまた使用することができる。例えば、ヒトもしくは動物の身体の処置において同時の、別々のまたは逐次的な使用のために、ステロイド、免疫抑制薬剤、T細胞受容体ブロッカー、 $\beta$ 2-アドレナリンアゴニストおよび/またはM3ムスカリン受容体のアンタゴニストと併用して使用される。

【0141】

したがって、本発明のもう一つの態様は、PDE4の阻害による改善に感受性であると知られている病的状態、疾患および障害の処置もしくは予防のための医薬品の製造に式(I)の化合物の使用、ならびに、PDE4の阻害による改善に感受性である病的状態もしくは疾患を有する対象を処置するための方法であって、それは当該対象に有効量の式(I)の化合物を投与することを含む。

10

【0142】

本発明はまた、活性成分として、少なくとも式(I)のピリダジン-3(2H)-オン誘導体またはその薬学的に許容される塩を、担体もしくは賦形剤のような薬学的に許容される添加物と関連して含む医薬組成物を提供する。活性成分は、製剤の性質および適用前にさらなる希釈をするべきかどうか依存して、0.001~99重量%、好ましくは0.01~90重量%、の組成物を含み得る。好ましくは、組成物は、経口、局所、経鼻、直腸、経皮もしくは注射投与に適する形に作り上げられる。

20

【0143】

本発明の組成物を形成するために、活性化合物、もしくはそのような化合物の塩、と混和される薬学的に許容される添加物は、それ自体周知であって、使用される実際の添加物は、組成物を投与する意図される方法にとりわけ依存する。

【0144】

経口投与用の組成物は、全て本発明の化合物を含む、錠剤、遅延錠剤、舌下錠、カプセル、吸入エアロゾル、液体吸入薬、乾燥粉末吸入薬、または水剤、エリキシル剤、シロップもしくは懸濁剤のような、液体製剤の形を取り得て；そのような製剤は当分野で周知の方法により作られ得る。

【0145】

組成物の調製に使用され得る賦形剤には、望むならば、着色剤もしくは香味剤と一緒に、活性成分に適合性である液体および固体賦形剤が含まれる。錠剤またはカプセルは、2~500mgの活性成分もしくは当量のその塩を便利に含有し得る。

30

【0146】

経口使用に適応される液体組成物は、液剤もしくは懸濁剤の形であり得る。液剤は、例えば、シロップを形成するためにショ糖と共同して活性化合物の可溶性塩もしくは他の誘導体の水溶液剤であり得る。懸濁剤は、懸濁化剤もしくは香味剤と一緒に、水と共に本発明の不溶性活性化合物またはその薬学的に許容される塩を含み得る。

【0147】

非経口注射用の組成物は、凍結乾燥させてもしくてもよく、そして無発熱源の水性媒体もしくは他の適切な非経口注射液体の中に溶解され得る、可溶性塩から調製され得る。

40

【0148】

局所投与用の組成物は、全て本発明の化合物を含む、軟膏、クリームもしくはローションの形を取り得て；そのような製剤は当分野で周知の方法により作られ得る。

【0149】

有効な投与量は一般に一日当たり10~600mgの活性成分の範囲にある。一日投与量は、一日当たり、一回もしくはそれ以上の処置、好ましくは1~4回の処置で投与され得る。

【0150】

本発明の化合物の合成およびその中での使用する中間体の合成は、決して本発明の範囲

50

を限定しない以下の実施例(製造実施例(製造1~50)を含んでいる)により例示されている。

$^1\text{H}$ 核磁気共鳴スペクトルは、Varian Gemini 300分光計の上で記録された。

低分解能質量スペクトル(M/Z)は、電気スプレー電離イオン化を用いるMicromass ZMD質量分光計の上で記録された。

融点は、Perkin Elmer DSC-7装置を用いて記録された。

#### 【0151】

クロマトグラフィーの分離は、Symmetry C18 (2.1 × 10 mm、3.5 mM)カラムを備えたWaters 2690システムを用いて取得された。移動相は、ギ酸(0.4 mL)、アンモニア(0.1 mL)、メタノール(500 mL)およびアセトニトリル(500 mL)(B)ならびにギ酸(0.46 mL)、アンモニア(0.115 mL)および水(1000 mL)(A)であって：最初は20分で0%~95%のB、そして次いで95%のBで4分、であった。二つの注入の間の再平衡時間は5分であった。流速は0.4 mL/分であった。注入容積は5 μLであった。ダイオードアレイクロマトグラムを210 nmで収集した。

10

#### 【実施例】

#### 【0152】

#### 製造実施例

##### 製造例 1

4-[エトキシ(オキソ)アセチル]-5-メチルイソオキサゾール-3-カルボン酸エチル  
乾燥エタノール160 mL中のナトリウムエトキシド(12.92 g、0.19 mol)の  
氷冷した溶液に、2,4-ジオキソ吉草酸エチル(25.0 g、0.158 mol)を滴下し  
て加えて、混合液を0 で30分間攪拌した。乾燥エタノール50 mL中のクロロ(ヒド  
ロキシイミノ)酢酸エチル(28.79 g、0.190 mol)の溶液を滴下して加えた。次  
いで、それを0 で30分間そして室温で19時間攪拌した。最後に、溶媒を除去して、  
かくして得られた粗製の混合物を酢酸エチルおよび水の間に分配した。有機相を乾燥させ  
て、溶媒を除去して、オレンジ色の油として望ましい生成物(100%)を得た。

20

$\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 1.40 (m, 6H), 2.70 (s, 3H), 4.40 (m, 4H)。

#### 【0153】

##### 製造例 2

3-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロイソオキサゾロ[3,4-d]ピリダジン-4-  
カルボン酸エチル

30

ヒドラジン-水和物(8.7 mL、180 mmol)を、乾燥エタノール(75 mL)中の  
製造例1の表題化合物(38.3 g、150 mmol)の溶液に滴下して加えて、生じた混  
合液を終夜攪拌した。氷浴で冷却後に、沈殿が形成し、それをろ過により収集して、ジエ  
チルエーテルで洗浄して、表題化合物(19.2 g、57%収率)を黄色の固体として生じ  
た。

$\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 1.41 (t, 3H), 3.01 (s, 3H), 4.50 (q, 2H), 6.30 (s, 1H)。

#### 【0154】

##### 製造例 3

6-エチル-3-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロイソオキサゾロ[3,4-d]ピリ  
ダジン-4-カルボン酸エチル

40

乾燥ジメチルホルムアミド(50 mL)中の製造例2の表題化合物(10.0 g、44 mm  
ol)および無水炭酸カリウム(30 g、220 mmol)の懸濁液に、臭化エチル(19.  
6 mL、264 mmol)を加えて、生じた混合液を室温で終夜攪拌した。混合液を濃縮  
して、かくして得られた残渣をジクロロメタンの中に懸濁し、水および食塩水で洗浄し、  
乾燥させて、濃縮して、表題化合物(9.72 g、75%収率)を黄色の固体として生じた  
。

$\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 1.42 (m, 6H), 3.00 (s, 3H), 4.25 (q, 2H), 4.48 (q, 2H)。

#### 【0155】

##### 製造例 4

50

4 - アセチル - 5 - アミノ - 1 - エチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸エチル

エタノール(100 mL)中の製造例3の表題化合物(1.0 g、4 mmol)および10%パラジウム炭(200 mg)の混合液を、水素下に室温および30 psiで6時間振とうした。触媒をろ去して、溶媒を減圧下に除去して、表題化合物(950 mg、98%収率)を得た。

$\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 1.38 (m, 6H), 2.30 (s, 3H), 4.22 (q, 2H), 4.42 (q, 2H), 7.50 (bs, 2H)。

【0156】

製造例5

10

5 - アミノ - 1 - エチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸

製造例4の表題化合物(0.25 g、0.99 mmol)および48%臭化水素酸(2 mL)の混合液を130 で3時間加熱する。非常にゆっくりと、この反応混合液を室温で8 N NaOHでおよび最後に固体の炭酸カリウムで中和する。一旦溶媒を減圧下に除去して、残渣を沸騰しているエタノールで処理して、ろ過する。この有機相を蒸発させて、最終生成物0.17 gを得る。収率 = 94%。

$\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.3 (t, J=7.2 Hz, 3 H) 4.1 (q, J=7.1 Hz, 2 H) 6.7 (s, 2 H) 6.8 (s, 1 H) 13.1 (s, 1 H)。

【0157】

製造例6

20

5 - アミノ - 1 - エチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸ベンジル

ジメチルホルムアミド(25 mL)中の製造例5の表題化合物(1.00 g、5.46 mmol)、臭化ベンジル(1.94 mL、16.4 mmol)および炭酸カリウム(0.76 g、5.46 mmol)の混合液を80 で24時間加熱する。一旦溶媒を減圧下に蒸発させて、残渣を水の中に懸濁して、クロロホルムで二回抽出する。有機相を水および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムの上で乾燥させ、ろ過して、蒸発する。フラッシュクロマトグラフィークラム(3:1~1:1のヘキサン/酢酸エチルを溶離液として)による精製は、望ましい最終化合物0.85 gを得る。収率 = 57%。

$\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 1.4 (t, J=7.1 Hz, 3 H) 4.3 (q, J=7.2 Hz, 2 H) 5.0 (s, 2 H) 5.4 (s, 2 H) 6.9 (s, 1 H) 7.4 (m, 5 H)。

30

【0158】

製造例7

5 - アミノ - 1 - エチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸エチル

ジメチルホルムアミド(30 mL)中の製造例5の表題化合物(1.00 g、5.46 mmol)、臭化エチル(1.51 mL、16.4 mmol)および炭酸カリウム(0.76 g、5.46 mmol)の混合液を50 で24時間加熱する。溶媒を減圧下に蒸発させて、残渣を水の中に懸濁して、クロロホルムで二回抽出する。有機相を水および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過して、溶媒を減圧下に蒸発する。2:1のヘキサン/酢酸エチルで溶離している、フラッシュクロマトグラフィークラムによる残渣の精製の後で、望ましい最終化合物0.86 gが単離される。収率 = 74%。

40

$\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 1.4 (m, 6 H) 4.3 (q, J=7.4 Hz, 2 H) 4.4 (q, J=7.0 Hz, 2 H) 5.1 (s, 2 H) 6.9 (s, 1 H)。

【0159】

製造例8

5 - アミノ - 1 - エチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸イソプロピル

製造例5の最終生成物(1.00 g、5.46 mmol)、イソプロパノール(0.42 mL、5.46 mmol)、DEAD(0.86 mL、5.46 mmol)およびトリフェニルホス

50

フィン(1.43 g、5.46 mmol)をテトラヒドロフラン(60 mL)の中に懸濁して、不活性雰囲気下に室温で終夜攪拌する。溶媒を減圧下に蒸発させて、残渣を2:1のヘキサン/酢酸エチルで溶離している、フラッシュクロマトグラフィーカラムにより精製する。望ましい最終化合物が定量的収率で得られる。

$\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) : 1.4 (m, 9 H) 4.3 (q, J=7.3 Hz, 2 H) 5.0 (s, 2 H) 5.2 (m, 1 H) 6.9 (s, 1 H)。

【0160】

製造例 9

5 - アミノ - 1 - エチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸ピリジン - 2 - イルメチル

10

臭化エチルの代わりに塩酸 2 - クロロメチルピリジンを用いることを除いて、製造例 7 に記述されるように得られる(29%)。

$\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) : 1.4 (t, J=7.2 Hz, 3 H) 4.3 (q, J=7.2 Hz, 2 H) 5.1 (s, 2 H) 5.5 (s, 2 H) 7.0 (s, 1 H) 7.3 (m, 1 H) 7.4 (d, J=8.1 Hz, 1 H) 7.7 (t, J=7.4 Hz, 1 H) 8.6 (d, J=3.0 Hz, 1 H)。

【0161】

製造例 10

5 - アミノ - 1 - エチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸チオフエン - 3 - イルメチル

20

イソプロパノールの代わりに 3 - ヒドロキシメチルチオフエンを用いることを除いて、製造例 8 に記述されるように得られる(90%)。

$\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) : 1.4 (t, J=7.2 Hz, 3 H) 4.3 (q, J=7.4 Hz, 2 H) 5.0 (s, 2 H) 5.4 (s, 2 H) 6.9 (s, 1 H) 7.2 (s, 1 H) 7.3 (s, 1 H) 7.4 (s, 1 H)。

【0162】

製造例 11

5 - アミノ - 1 - エチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 3 - メトキシベンジル

臭化エチルの代わりに塩化 3 - メトキシベンジルを用いることを除いて、製造例 7 に記述されるように得られる(32%)。

$\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) : 1.4 (t, J=7.1 Hz, 3 H) 3.8 (s, 3 H) 4.3 (q, J=7.1 Hz, 2 H) 5.0 (s, 2 H) 5.4 (s, 2 H) 6.9 (d, J=5.8 Hz, 1 H) 6.9 (s, 1 H) 7.0 (m, 2 H) 7.3 (t, J=7.8 Hz, 1 H)。

30

【0163】

製造例 12

5 - アミノ - 1 - エチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 3 - クロロベンジル

臭化エチルの代わりに臭化 3 - クロロベンジルを用いることを除いて、製造例 7 に記述されるように得られる(12%)。

$\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) : 1.4 (t, J=7.1 Hz, 3 H) 4.3 (q, J=7.1 Hz, 2 H) 5.1 (s, 2 H) 5.3 (s, 2 H) 6.9 (s, 1 H) 7.3 (s, 3 H) 7.4 (s, 1 H)。

40

【0164】

製造例 13

5 - アミノ - 1 - エチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 1 - フェニルエチル

臭化エチルの代わりに 3 - プロモエチルベンゼンを用いることを除いて、製造例 7 に記述されるように得られる(45%)。

$\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) : 1.4 (t, J=7.3 Hz, 3 H) 1.7 (d, J=6.6 Hz, 3 H) 4.3 (q, J=7.1 Hz, 2 H) 5.0 (s, 2 H) 6.1 (q, J=6.4 Hz, 1 H) 6.9 (s, 1 H) 7.4 (m, 5 H)。

【0165】

製造例 14

50

5 - アミノ - 1 - エチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 1 - ピリジン - 4 - イルエチル

イソプロパノールの代わりに 1 - ピリジン - 4 - イルエタノールを用いることを除いて、製造例 8 に記述されるように得られる (78%)。

$\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) : 1.4 (t, J=7.1 Hz, 3 H) 1.7 (d, J=6.6 Hz, 3 H) 4.3 (q, J=7.1 Hz, 2 H) 5.1 (s, 2 H) 6.1 (q, J=6.6 Hz, 1 H) 6.9 (s, 1 H) 7.3 (d, J=6.0 Hz, 2 H) 8.6 (d, J=5.8 Hz, 2 H)。

【0166】

製造例 15

5 - アミノ - 1 - エチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸インダン - 1 - イル

イソプロパノールの代わりにインダン - 1 - オールを用いることを除いて、製造例 8 に記述されるように得られる (50%)。

$\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) : 1.4 (t, J=7.1 Hz, 3 H) 2.3 (m, 1 H) 2.6 (m, 1 H) 2.9 (m, 1 H) 3.2 (m, 1 H) 4.3 (q, 2 H) 5.0 (s, 2 H) 6.4 (dd, J=7.0, 3.7 Hz, 1 H) 6.9 (s, 1 H) 7.2 (m, 1 H) 7.3 (m, 2 H) 7.5 (d, J=7.4 Hz, 1 H)。

【0167】

製造例 16

4 - アセチル - 5 - アミノ - 1 - エチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸

エタノール 120 mL 中の製造例 4 の表題化合物 (3.46 g、13.66 mmol) および 1 N 水酸化ナトリウム (60 mL) の混合液を室温で 30 分間攪拌した。溶媒を減圧下に除去して、粗製混合液を 1 N 塩酸 (60 mL) で酸性化した。溶液を酢酸エチルで抽出して、有機相を硫酸ナトリウム無水物の上で乾燥させて、濃縮して、表題化合物 (2.45 g、80% 収率) を白色の固体として生じた。

$\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) : 1.4 (t, 3 H), 2.4 (bs, 3 H), 4.2 (q, 2 H)。

【0168】

製造例 17

2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキソエチル - 4 - アセチル - 5 - アミノ - 1 - エチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸

乾燥ジメチルホルムアミド (10 mL) 中の製造例 16 の表題化合物 (400 mg、1.78 mmol) および無水炭酸カリウム (245 mg、1.78 mmol) の懸濁液に、2 - クロロ - N, N - ジメチルアセタミド (366 mg、3.55 mmol) を加えて、生じた混合液を 50 で 8 時間加熱した。残渣を水の中に懸濁して、酢酸エチルを加えた。有機層を水および食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 無水物で乾燥させて、蒸発させた。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル 1 : 1) により精製して、表題化合物 (310 mg、56% 収率) を得た。

LRMS: m/z 311 (M+1)<sup>+</sup>。

$\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) : 1.4 (t, 3 H) 2.4 (s, 3 H) 3.0 (m, 6 H) 4.2 (q, 2 H) 5.0 (s, 2 H) 7.3 (m, 2 H)。

【0169】

製造例 18

4 - アセチル - 5 - アミノ - 1 - エチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 2 - メトキシ - 1 - メチル - 2 - オキソエチル

乾燥ジメチルホルムアミド (10 mL) 中の製造例 16 の表題化合物 (300 mg、1.33 mmol) および無水炭酸カリウム (184 mg、1.33 mmol) の懸濁液に、2 - プロモプロピオン酸メチル (667 mg、3.99 mmol) を加えて、生じた混合液を室温で 4 時間攪拌した。残渣を水の中に懸濁して、酢酸エチルを加えた。有機層を水および食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 無水物で乾燥させて、蒸発させて、表題化合物 (270 mg、65% 収率) を得た。

LRMS:  $m/z$  312 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

$\delta$  ( $CDCl_3$ ): 1.2 (t, 3 H) 1.6 (d, 3 H) 2.4 (s, 3 H) 3.8 (s, 3 H) 4.2 (q, 2 H) 5.3 (m, 1 H) 7.4 (br.s, 2H)。

【 0 1 7 0 】

製造例 1 9

4 - アセチル - 5 - アミノ - 1 - エチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸ベンジル

製造例 1 8 に記述された実験手順に従って、製造例 1 6 からの表題化合物および臭化ベンジルから得られた (4 3 %)。

LRMS:  $m/z$  316 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

$\delta$  ( $CDCl_3$ ): 1.4 (t, 3 H) 2.2 (s, 3 H) 4.2 (q, 2 H) 5.4 (s, 2 H) 7.5 (m, 7 H)。

【 0 1 7 1 】

製造例 2 0

4 - アセチル - 5 - アミノ - 1 - エチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸メチル

製造例 1 8 に記述された実験手順に従って、製造例 1 6 からの表題化合物およびヨウ化メタンから得られた (5 0 %)。

LRMS:  $m/z$  240 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

$\delta$  ( $CDCl_3$ ): 1.4 (t, 3 H) 2.3 (s, 3 H) 4.0 (s, 3 H) 4.2 (q, 2 H) 7.5 (br.s, 2 H)。

。

【 0 1 7 2 】

製造例 2 1

4 - アセチル - 5 - アミノ - 1 - エチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸シクロプロピルメチル

製造例 1 7 に記述された実験手順に従って、製造例 1 6 からの表題化合物および(プロモメチル)シクロプロパンから得られた (6 8 %)。

$\delta$  ( $CDCl_3$ ): 0.4 (m, 2 H) 0.6 (m, 2 H), 1.2 (m, 1 H) 1.4 (t, 3 H) 2.4 (s, 3 H) 4.2 (m, 4 H) 7.5 (br.s, 2 H)。

【 0 1 7 3 】

製造例 2 2

4 - アセチル - 5 - アミノ - 1 - エチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 3 - メチルブチル

製造例 1 7 に記述された実験手順に従って、製造例 1 6 からの表題化合物および 1 - プロモ - 3 - メチルブタンから得られた (6 1 . 5 %)。

$\delta$  ( $CDCl_3$ ): 0.9 (m, 6 H) 1.4 (t, 3 H), 1.7 (m, 3 H) 2.4 (s, 3 H) 4.2 (q, 2 H) 4.4 (m, 2 H) 7.5 (br.s, 2 H)。

【 0 1 7 4 】

製造例 2 3

4 - アセチル - 5 - アミノ - 1 - エチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 2 - メトキシエチル

製造例 1 7 に記述された実験手順に従って、製造例 1 6 からの表題化合物および 1 - プロモ - 3 - メトキシエタンから得られた (4 8 %)。

$\delta$  ( $CDCl_3$ ): 0.9 (m, 6 H) 1.4 (t, 3 H), 1.7 (m, 3 H) 2.4 (s, 3 H) 4.2 (q, 2 H) 4.4 (m, 2 H) 7.5 (br.s, 2 H)。

【 0 1 7 5 】

製造例 2 4

4 - アセチル - 5 - アミノ - 1 - エチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 2 - フェニルエチル

製造例 1 7 に記述された実験手順に従って、製造例 1 6 からの表題化合物および (2 - プロモエチル)ベンゼンから得られた (6 5 . 5 %)。

$\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 1.4 (t, 3 H), 2.1 (s, 3 H) 3.1 (t, 2 H) 4.2 (q, 2 H) 4.6 (t, 2 H) 7.3 (m, 5 H) 7.5 (br.s, 2 H)。

【 0 1 7 6 】

#### 製造例 2 5

4 - アセチル - 5 - アミノ - 1 - エチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 1 - メチル - 2 - フェニルエチル

製造例 1 7 に記述された実験手順に従って、製造例 1 6 からの表題化合物および (2 - プロモプロピル)ベンゼンから得られた (5 2 %)。

$\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 1.4 (t, 3 H), 2.05 (s, 3 H) 2.9 (dd, 1 H) 3.1 (dd, 1H) 4.2 (q, 2 H) 5.4 (m, 1 H) 7.2 (m, 5 H) 7.5 (br.s, 2 H)。

10

【 0 1 7 7 】

#### 製造例 2 6

4 - アセチル - 5 - アミノ - 1 - エチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 1 - フェニルエチル

製造例 1 7 に記述された実験手順に従って、製造例 1 6 からの表題化合物および (1 - プロモエチル)ベンゼンから得られた (9 7. 7 %)。

$\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 1.4 (t, 3 H), 1.7 (d, 3 H) 2.1 (s, 3 H) 4.2 (q, 2 H) 6.1 (q, 1 H) 7.4 (m, 7 H)。

【 0 1 7 8 】

#### 製造例 2 7

20

4 - アセチル - 5 - アミノ - 1 - エチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸シクロブチル

乾燥 THF 10 mL 中の PPh<sub>3</sub> (349 mg、1.33 mmol)、シクロブタノール (0.104 mL、1.33 mmol) および製造例 1 6 の化合物 (300 mg、1.33 mmol) の溶液に窒素下で、DEAD (0.21 mL、1.33 mmol) を加えて、生じた混合液を室温で終夜攪拌した。次いで、溶媒を蒸発させて、残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン / 酢酸エチル 9 : 1) により精製して、表題化合物 (248 mg、6 7 % 収率) を得た。

LRMS: m/z 280 (M+1)<sup>+</sup>。

保持時間: 7. 4 分。

30

【 0 1 7 9 】

#### 製造例 2 8

4 - アセチル - 5 - アミノ - 1 - エチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸シクロヘキシル

製造例 2 7 に記述された実験手順に従って、製造例 1 6 からの表題化合物およびシクロヘキサノールから得られた (3 6 %)。

LRMS: m/z 308 (M+1)<sup>+</sup>。

$\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 1.2-2.0 (m, 13 H) 2.4 (s, 3 H) 4.2 (q, 2 H) 5.0 (m, 1 H) 7.5 (br.s, 2H)。

【 0 1 8 0 】

40

#### 製造例 2 9

4 - アセチル - 5 - アミノ - 1 - エチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 sec - ブチル

製造例 2 7 に記述された実験手順に従って、製造例 1 6 からの表題化合物および sec - ブタノールから得られた (9 1 %)。

LRMS: m/z 282 (M+1)<sup>+</sup>。

$\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 1.0 (t, 3 H) 1.4 (m, 6 H) 1.7 (m, 2 H) 2.4 (s, 3 H) 4.2 (q, 2 H) 5.1 (m, 1 H) 7.5 (br.s, 2H)。

【 0 1 8 1 】

#### 製造例 3 0

50

6 - エチル - 3 - メチル - 7 - オキソ - 6,7 - ジヒドロ - イソオキサゾロ[3,4 - d]ピリダジン - 4 - カルボン酸

2 : 1 メタノール / T H F 混合液 45 m L 中の製造例 3 の表題化合物 (1.5 g、5.97 m m o l) の攪拌した溶液に、水 8 m L 中の水酸化リチウム (0.57 g、23.88 m m o l) の溶液を滴下して加えた。最終混合液を室温で 1 時間攪拌して、次いで、幾らかの水で希釈して、2 N H C l で酸性化した。それを酢酸エチルで抽出し、乾燥させて、溶媒を除去して、表題生成物を得た (89%)。

$\delta$  (DMSO- $d_3$ ): 1.30 (t, 3H), 2.90 (s, 3H), 4.15 (q, 2H)。

【0182】

製造例 3 1

10

6 - エチル - 3 - メチル - 7 - オキソ - 6,7 - ジヒドロ - イソオキサゾロ[3,4 - d]ピリダジン - 4 - カルボン酸イソプロピル

乾燥 T H F 7 m L 中の P P h<sub>3</sub> (353 m g、1.34 m m o l)、プロパン - 2 - オール (0.103 m L、1.34 m m o l) および製造例 30 の化合物 (300 m g、1.34 m m o l) の溶液に窒素下で、D E A D (0.211 m L、1.34 m m o l) を加えて、生じた混合液を室温で終夜攪拌した。次いで、溶媒を蒸発させて、残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン / 酢酸エチル 6 : 4) により精製して、表題化合物 (220 m g、62% 収率) を得た。

LRMS: m/Z 266 (M+1)<sup>+</sup>。

$\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 1.4 (m, 9 H) 3.0 (s, 3 H) 4.3 (q, 2 H) 5.3 (q, 1 H)。

20

【0183】

製造例 3 2

4 - アセチル - 5 - アミノ - 1 - エチル - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸イソプロピル

エタノール (10 m L) 中の製造例 31 の表題化合物 (214 m g、0.8 m m o l) および 20% パラジウム炭 (43 m g) の混合液を、水素下に室温および 2 バールで 5 時間振とうした。触媒をろ去して、溶媒を減圧下に除去して、表題化合物 (214 m g、99% 収率) を得た。

LRMS: m/Z 268 (M+1)<sup>+</sup>。

$\delta$  (DMSO- $D_6$ ): 1.1 (m, 9 H) 2.2 (s, 3 H) 3.9 (q, 2 H) 4.9 (m, 1 H) 7.4 (m, 2H)。

30

【0184】

製造例 3 3

6 - エチル - 3 - メチル - 7 - オキソ - 6,7 - ジヒドロ - イソオキサゾロ[3,4 - d]ピリダジン - 4 - カルボン酸 t e r t - ブチル

製造例 30 の表題化合物 (300 m g、1.34 m m o l) を乾燥トルエン 30 m L の中に溶解して、還流して加熱した。次いで、N,N - ジメチルホルムアミドジ - t - ブチルアセタール (1.29 m L、5.38 m m o l) を還流している混合液に 20 分以内に滴下して加えた。溶液を更に 40 分間還流し、冷却して、水、飽和炭酸水素ナトリウム溶液および食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム無水物で乾燥させて、溶媒を蒸発させて、オレンジ色の固体 (204 m g、54% 収率) を得る。

40

LRMS: m/Z 280 (M+1)<sup>+</sup>。

$\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 1.4 (t, 3 H) 1.3 (m, 9 H) 3.0 (s, 3 H) 4.3 (q, 2 H)。

【0185】

製造例 3 4

4 - アセチル - 5 - アミノ - 1 - エチル - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 t e r t - ブチル

製造例 33 の表題化合物からおよび製造例 32 に記述された実験手順に従って、得られる (65%)。

LRMS: m/Z 282 (M+1)<sup>+</sup>。

$\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 1.4 (t, 3 H) 1.6 (m, 9 H) 2.4 (s, 3 H) 4.2 (q, 2 H) 7.4 (br.s, 2H)

50

。

## 【 0 1 8 6 】

## 製造例 3 5

5 - アミノ - 1 - エチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸ベンジルオキシカルボニルメチル

5 - アミノ - 1 - エチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 (0.6 g、3.3 mmol、製造例 5 を参照)、ブromo酢酸ベンジル (1.6 ml、4.8 mmol)、および炭酸カリウム (0.5 g、3.3 mmol) をジメチルホルムアミド (30 ml) の中に懸濁して、50 で終夜加熱した。溶媒を減圧下に蒸発させて、残渣をヘキサン / 酢酸エチル 3 : 2 で溶離している、シリカゲルカラムを通して通過して、望ましい最終生成物 1.0 g を得た。収率 = 92 %。

$\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 1.4 (t, J=7.3 Hz, 3 H) 4.3 (q, J=7.3 Hz, 2 H) 4.9 (s, 2 H) 5.1 (s, 2 H) 5.2 (s, 2 H) 7.0 (m, 1 H) 7.4 (s, 5 H)。

## 【 0 1 8 7 】

## 製造例 3 6

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸エチル

ジオキサ (10 ml) 中の製造例 7 の表題化合物 (1.9 g、9.1 mmol)、4 - ブロモイソキノリン (2.3 g、10.9 mmol)、ヨウ化第一銅 (173 mg、0.9 mmol)、炭酸カリウム (2.6 g、19.0 mmol) および 1, 1' - ジメチルエチレンジアミン (194  $\mu$ l、1.8 mmol) の混合液を、封管の中で窒素下に 120 で 48 時間加熱した。一旦室温で、無機塩をろ過して、溶媒を減圧下に蒸発させた。2 : 1 ~ 1 : 2 のヘキサン / 酢酸エチルで溶離しているフラッシュクロマトグラフィーカラムによる残渣の精製は、望ましい最終化合物 823 mg を得た。収率 = 27 %。

$\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 1.3 (t, J=7.3 Hz, 3 H) 1.5 (t, J=7.3 Hz, 3 H) 4.3 (q, J=7.3 Hz, 2 H) 4.4 (q, J=7.3 Hz, 2 H) 6.9 (s, 1 H) 7.8 (m, 3 H) 7.9 (d, 1 H) 8.1 (d, 1H) 8.6 (bs, 1H) 9.2 (bs, 1H)。

## 【 0 1 8 8 】

## 製造例 3 7

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸

製造例 3 6 の表題化合物 (823 mg、2.4 mmol) をエタノール (70 ml) の中に懸濁して、2 N NaOH (3.7 ml、7.3 mmol) を加えた。この混合液を室温で終夜攪拌した。溶媒を減圧下に蒸発させて、水の中に再溶解した。この溶液を 2 N HCl で中和した。固体が沈殿して、それをろ過し、水で洗浄して、減圧下に 50 で乾燥させた。望ましい最終生成物 637 mg が得られた。収率 = 84 %。

$\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 1.3 (t, J=7.3 Hz, 3 H) 4.3 (q, J=7.3 Hz, 2 H) 6.3 (s, 1 H) 7.8 (m, 3 H) 8.3 (d, 1H) 8.5 (s, 1H) 9.2 (s, 1H) 9.3 (s, 1H)。

## 【 0 1 8 9 】

## 製造例 3 8

5 - アミノ - 1 - エチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 4 - ブロモベンジル

ジメチルホルムアミド (30 ml) 中の製造例 5 の表題化合物 (0.5 g、2.73 mmol)、臭化 4 - ブロモベンジル (819 mg、3.27 mmol) および炭酸カリウム (377 mg、2.73 mmol) の混合液を 50 で 24 時間加熱した。一旦溶媒を減圧下に蒸発させて、残渣をフラッシュクロマトグラフィーカラム (2 : 3 のヘキサン / 酢酸エチルを溶離液として) により精製して、望ましい最終化合物 0.82 g を得た。収率 = 86 %。

$\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 1.4 (t, J=7.3 Hz, 3 H) 4.3 (q, J=7.1 Hz, 2 H) 5.0 (s, 2 H) 5.3 (s, 2 H) 6.9 (s, 1 H) 7.3 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.5 (d, J=8.5 Hz, 2 H)。

## 【 0 1 9 0 】

10

20

30

40

50

## 製造例 39

5 - アミノ - 1 - エチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 2 - クロロベンジル

ジメチルホルムアミド(30 ml)中の製造例 5 の表題化合物(0.5 g、2.73 mmol)、臭化 2 - クロロベンジル(425  $\mu$ l、3.27 mmol)および炭酸カリウム(377 mg、2.73 mmol)の混合液を 50 で 24 時間加熱した。一旦溶媒を減圧下に蒸発させて、残渣をフラッシュクロマトグラフィーカラム(1 : 1 のヘキサン / 酢酸エチルを溶離液として)により精製して、望ましい最終化合物 0.60 g を得た。収率 = 71 %。

$\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 1.4 (t, J=7.3 Hz, 3 H) 4.3 (q, J=7.1 Hz, 2 H) 5.0 (s, 2 H) 5.5 (s, 2 H) 6.9 (s, 1 H) 7.4 (m, 4 H)。

10

【0191】

## 製造例 40

5 - アミノ - 1 - エチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 3 - メチルベンジル

ジメチルホルムアミド(30 ml)中の製造例 5 の表題化合物(0.5 g、2.73 mmol)、塩化 2 - メチルベンジル(361  $\mu$ l、2.73 mmol)および炭酸カリウム(377 mg、2.73 mmol)の混合液を 50 で 24 時間加熱した。一旦溶媒を減圧下に蒸発させて、残渣をフラッシュクロマトグラフィーカラム(1 : 1 のヘキサン / 酢酸エチルを溶離液として)により精製して、望ましい最終化合物 0.12 g を得た。収率 = 16 %。

$\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 1.4 (t, J=7.1 Hz, 3 H) 2.4 (s, 3 H) 4.3 (q, J=7.1 Hz, 2 H) 5.0 (s, 2 H) 5.3 (s, 2 H) 6.9 (s, 1 H) 7.2 (m, 4 H)。

20

【0192】

## 製造例 41

5 - アミノ - 1 - エチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 3 - トリフルオロメチルベンジル

ジメチルホルムアミド(30 ml)中の製造例 5 の表題化合物(0.5 g、2.73 mmol)、臭化 3 - トリフルオロメチルベンジル(417  $\mu$ l、2.73 mmol)および炭酸カリウム(377 mg、2.73 mmol)の混合液を 50 で 24 時間加熱した。一旦溶媒を減圧下に蒸発させて、残渣をフラッシュクロマトグラフィーカラム(1 : 1 のヘキサン / 酢酸エチルを溶離液として)により精製して、望ましい最終化合物 0.74 g を得た。収率 = 79 %。

30

$\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 1.4 (t, J=7.3 Hz, 3 H) 4.3 (q, J=7.3 Hz, 2 H) 5.1 (s, 2 H) 5.4 (s, 2 H) 6.9 (s, 1 H) 7.5 (d, J=7.4 Hz, 1 H) 7.6 (m, 2 H) 7.7 (s, 1 H)。

【0193】

## 製造例 42

5 - アミノ - 1 - エチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 3 - シアノベンジル

ジメチルホルムアミド(20 ml)中の製造例 5 の表題化合物(0.3 g、1.64 mmol)、臭化 3 - シアノベンジル(385 mg、1.96 mmol)および炭酸カリウム(226 mg、1.64 mmol)の混合液を 50 で 24 時間加熱した。一旦溶媒を減圧下に蒸発させて、残渣をフラッシュクロマトグラフィーカラム(2 : 1 ~ 1 : 1 のヘキサン / 酢酸エチルを溶離液として)により精製して、望ましい最終化合物 391 mg を得た。収率 = 80 %。

40

LRMS: m/Z 299 (M+1)<sup>+</sup>。

【0194】

## 製造例 43

5 - アミノ - 1 - エチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 4 - メトキシベンジル

ジメチルホルムアミド(20 ml)中の製造例 5 の表題化合物(0.3 g、1.64 mmol)、塩化 4 - メトキシベンジル(666  $\mu$ l、4.91 mmol)および炭酸カリウム(2

50

26 mg、1.64 mmol)の混合液を50 で24時間加熱した。一旦溶媒を減圧下に蒸発させて、残渣をフラッシュクロマトグラフィーカラム(1:1のヘキサン/酢酸エチルを溶離液として)により精製して、望ましい最終化合物180 mgを得た。収率=36%。

$\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 1.4 (t, J=7.1 Hz, 3 H) 3.8 (s, 3 H) 4.3 (q, J=7.1 Hz, 2 H) 5.0 (s, 2 H) 5.3 (s, 2 H) 6.9 (m, 3 H) 7.4 (d, J=8.5 Hz, 2 H)。

【0195】

製造例44

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸(S) - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 4 - メチル - ペンタノイルオキシメチル

10

製造例37の表題化合物(200 mg、0.64 mmol)、2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 4 - メチル - ペンタノン酸クロロメチル(540 mg、1.93 mmol)および炭酸カリウム(89 mg、0.64 mmol)をジメチルホルムアミド(5 ml)の中に懸濁して、50 で終夜加熱した。溶媒を減圧下に蒸発させて、残渣をヘキサン/酢酸エチル1:1で溶離している、シリカゲルカラムを通して通過して、望ましい最終生成物319 mgを得た。収率=87%。

$\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>): 0.8 (dd, J=15.3, 6.7 Hz, 6 H) 1.2 (s, 2 H) 1.3 (s, 9 H) 1.4 (t, J=7.0 Hz, 3 H) 1.5 (m, 2 H) 3.9 (m, 1 H) 4.3 (q, J=7.0 Hz, 2 H) 5.8 (d, J=5.9 Hz, 1 H) 5.9 (d, J=6.3 Hz, 1 H) 6.2 (s, 1 H) 7.3 (d, J=7.4 Hz, 1 H) 7.8 (m, 2 H) 8.3 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 8.5 (s, 1 H) 9.3 (m, 2 H)。

20

【0196】

製造例45

4 - アセチル - 5 - アミノ - 1 - エチル - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸1,3,3 - トリメチルブチル

製造例27に記述された実験手順に従って、製造例16からの表題化合物および4,4 - ジメチル - 2 - ペンタノールから得られた(50%)。

LRMS: m/Z 324 (M+1)<sup>+</sup>。

$\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 1.0 (s, 9 H) 1.4 (m, 6 H) 1.5 (m, 1 H) 1.8 (m, 1 H) 2.4 (s, 3 H) 4.2 (q, 2 H) 5.3 (m, 1 H) 7.4 (br.s, 2H)。

30

【0197】

製造例46

4 - アセチル - 5 - アミノ - 1 - エチル - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸3 - クロロベンジル

製造例17に記述された実験手順に従って、製造例16からの表題化合物および臭化3 - クロロベンジルから得られた(47%)。

LRMS: m/Z 350 (M+1)<sup>+</sup>。

$\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 1.4 (t, 3 H) 2.2 (s, 3 H) 4.2 (q, 2 H) 5.4 (s, 2 H) 7.3 (m, 2 H) 7.5 (br s, 2 H)。

40

【0198】

製造例47

4 - アセチル - 5 - アミノ - 1 - エチル - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸3 - メトキシベンジル

製造例17に記述された実験手順に従って、製造例16からの表題化合物および塩化3 - メトキシベンジルから得られた(37%)。

$\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 1.4 (t, 3 H) 2.2 (s, 3 H) 3.8 (s, 3 H) 4.2 (q, 2 H) 5.4 (s, 2 H) 6.9 (m, 1H) 7.0 (m, 2 H) 7.3 (m, 1H) 7.5 (br.s, 2 H)。

【0199】

製造例48

4 - アセチル - 5 - アミノ - 1 - エチル - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリダジン - 3

50

- カルボン酸オクチル

臭化エチルの代わりに 1 - ブロモオクタンを用いることを除いて、製造例 18 に記述されたように得られた (94%)。

$\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 0.9 (m, 3 H) 1.2 (m, 10 H) 1.4 (t, 3 H) 1.8 (m, 2 H) 2.3 (s, 3 H) 4.2 (q, 2 H) 4.4 (t, 2 H) 7.5 (br.s, 2 H)。

【0200】

製造例 49

4 - アセチル - 5 - アミノ - 1 - エチル - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 (4E) - 1,5 - ジメチルヘプト - 4 - エン - 1 - イル

製造例 27 に記述された通りであるが、6 - メチルヘプト - 5 - エン - 2 - オールを用いて得られた (75%)。

$\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 0.4 (m, 6 H) 0.6 (m, 4 H) 0.7 (m, 3 H) 0.8 (m, 1 H) 2.1 (m, 2 H) 2.4 (s, 3 H) 4.2 (q, 2 H) 5.2 (m, 2 H) 7.5 (br.s, 2 H)。

【0201】

製造例 50

4 - アセチル - 5 - アミノ - 1 - エチル - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸アリル

臭化エチルの代わりに 3 - ブロモプロペ - 1 - エンを用いることを除いて、製造例 18 に記述されたように得られた (42%)。

$\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 1.4 (t, 3 H) 2.4 (s, 3 H) 4.2 (q, 2 H) 4.8 (d, 2 H) 5.38 (d,d, 1 H) 5.42 (d,d, 1 H) 6.0 (m, 1 H) 7.5 (br.s, 2 H)。

【0202】

実施例

以下の表において、幾らかの頭字語が以下の意味と共に使用される。

【表 2】

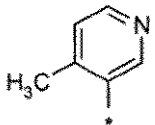
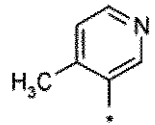
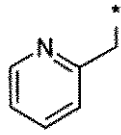
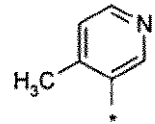
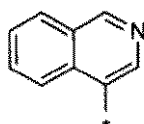
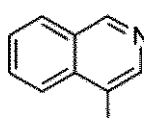
| 頭字語  | 意味       |
|------|----------|
| Et   | エチル      |
| iPr  | イソプロピル   |
| Bn   | ベンジル     |
| Ac   | アセチル     |
| Me   | メチル      |
| cHex | シクロヘキシル  |
| t-Bu | tert-ブチル |

30

【0203】

【表 3】

表 2

| 実施例 | R1 | R2                                                                                  | R3 | R4                                                                                    |
|-----|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 1   | Et |    | H  | Bn                                                                                    |
| 2   | Et |    | H  | Et                                                                                    |
| 3   | Et |    | H  | Et                                                                                    |
| 4   | Et |   | H  | iPr                                                                                   |
| 5   | Et |  | H  |  |
| 6   | Et |  | H  | iPr                                                                                   |
| 7   | Et |  | H  | Et                                                                                    |
| 8   | Et |  | H  | iPr                                                                                   |

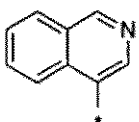
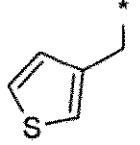
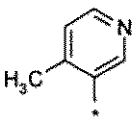
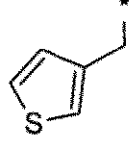
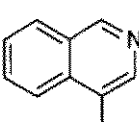
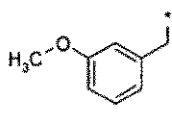
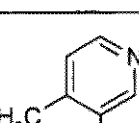
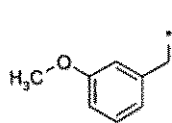
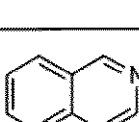
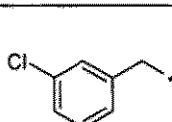
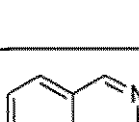
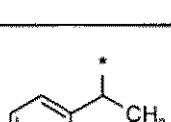
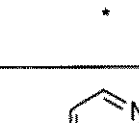
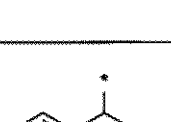
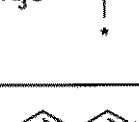
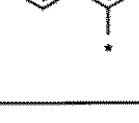
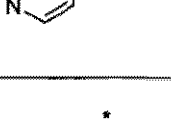
10

20

30

40

【表 4】

|    |    |                                                                                     |   |                                                                                       |
|----|----|-------------------------------------------------------------------------------------|---|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 9  | Et |    | H |    |
| 10 | Et |    | H |    |
| 11 | Et |    | H |    |
| 12 | Et |    | H |    |
| 13 | Et |   | H |   |
| 14 | Et |  | H |  |
| 15 | Et |  | H |  |
| 16 | Et |  | H |  |
| 17 | Et |  | H |  |

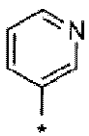
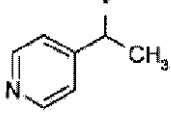
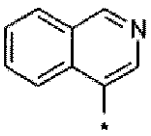
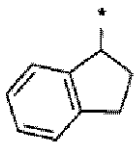
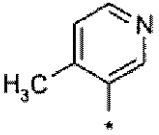
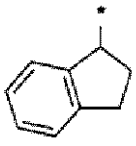
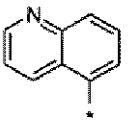
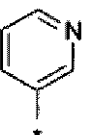
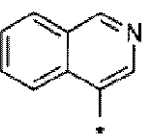
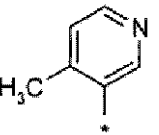
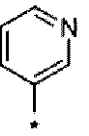
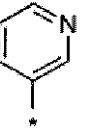
10

20

30

40

【表 5】

|    |    |                                                                                     |    |                                                                                     |
|----|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 18 | Et |    | H  |  |
| 19 | Et |    | H  |  |
| 20 | Et |    | H  |  |
| 21 | Et |    | Ac | Et                                                                                  |
| 22 | Et |  | Ac | Et                                                                                  |
| 23 | Et |  | Ac | Et                                                                                  |
| 24 | Et |  | Ac | Et                                                                                  |
| 25 | Et |  | Ac | iPr                                                                                 |
| 26 | Et |  | Ac | Bn                                                                                  |

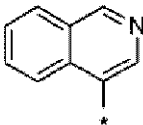
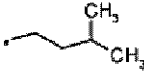
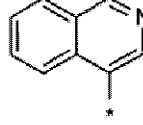
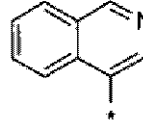
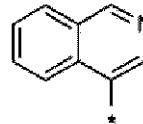
10

20

30

40

【表 6】

|    |    |                                                                                     |    |                                                                                       |
|----|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 27 | Et |    | Ac | iPr                                                                                   |
| 28 | Et |    | Ac |    |
| 29 | Et |    | Ac |    |
| 30 | Et |    | Ac |    |
| 31 | Et |  | Ac | Me                                                                                    |
| 32 | Et |  | Ac |  |
| 33 | Et |  | Ac | Bn                                                                                    |
| 34 | Et |  | Ac | cHex                                                                                  |
| 35 | Et |  | Ac | t-Bu                                                                                  |

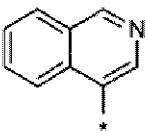
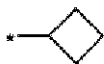
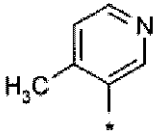
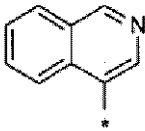
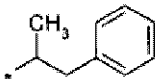
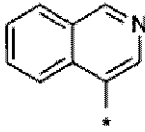
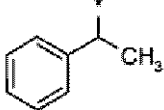
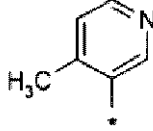
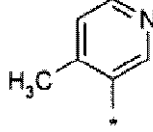
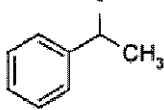
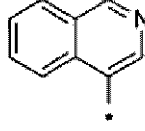
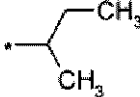
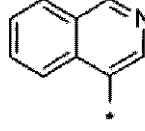
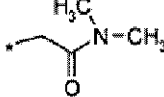
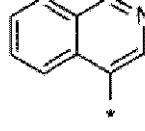
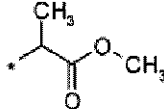
10

20

30

40

【表 7】

|    |    |                                                                                     |    |                                                                                       |
|----|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 36 | Et |    | Ac |    |
| 37 | Et |    | Ac | cHex                                                                                  |
| 38 | Et |    | Ac |    |
| 38 | Et |    | Ac |    |
| 40 | Et |  | Ac | t-Bu                                                                                  |
| 41 | Et |  | Ac |  |
| 42 | Et |  | Ac |  |
| 43 | Et |  | Ac |  |
| 44 | Et |  | Ac |  |

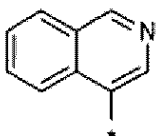
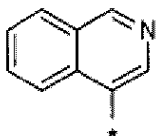
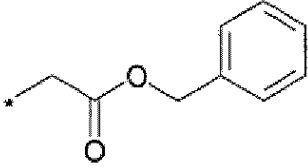
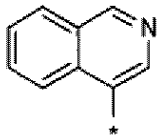
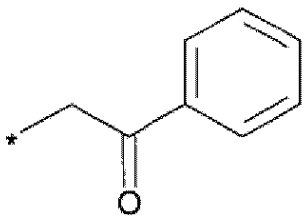
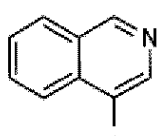
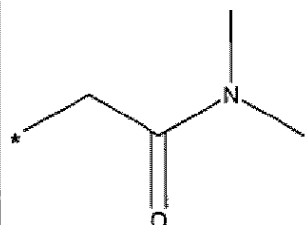
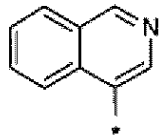
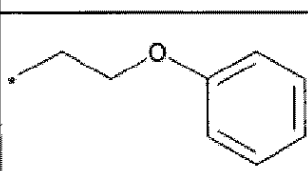
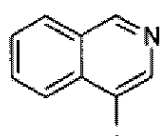
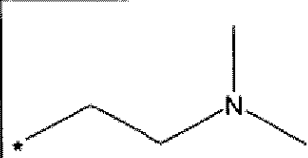
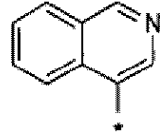
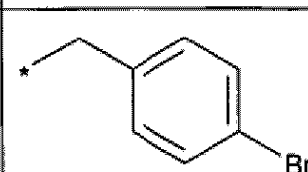
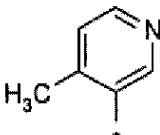
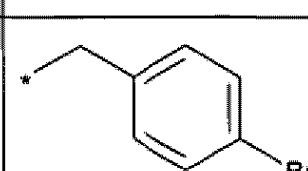
10

20

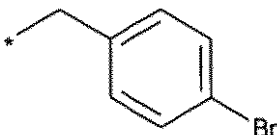
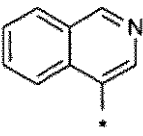
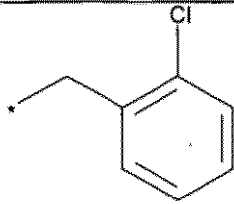
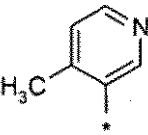
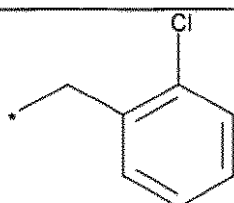
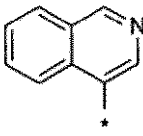
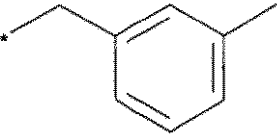
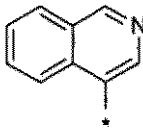
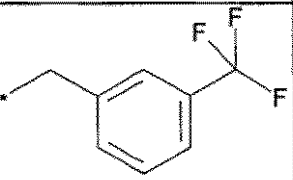
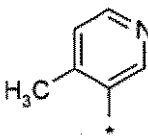
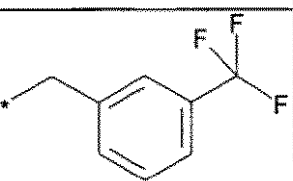
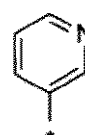
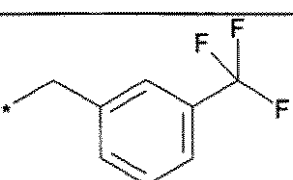
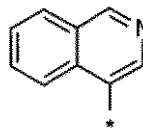
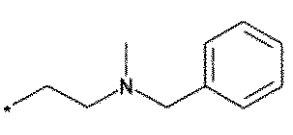
30

40

【表 8】

|    |    |                                                                                     |   |                                                                                       |
|----|----|-------------------------------------------------------------------------------------|---|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 45 | Et |    | H | Bn                                                                                    |
| 46 | Et |    | H |    |
| 47 | Et |    | H |    |
| 48 | Et |   | H |   |
| 49 | Et |  | H |  |
| 50 | Et |  | H |  |
| 51 | Et |  | H |  |
| 52 | Et |  | H |  |

【表 9】

|    |    |                                                                                     |   |                                                                                      |
|----|----|-------------------------------------------------------------------------------------|---|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 53 | Et |    | H |    |
| 54 | Et |    | H |    |
| 55 | Et |    | H |    |
| 56 | Et |   | H |   |
| 57 | Et |  | H |  |
| 58 | Et |  | H |  |
| 59 | Et |  | H |  |
| 60 | Et |  | H |  |

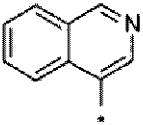
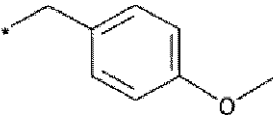
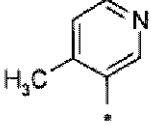
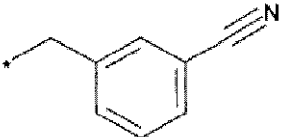
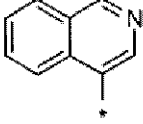
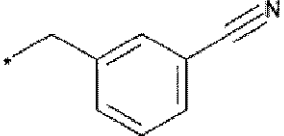
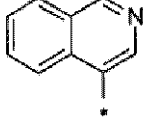
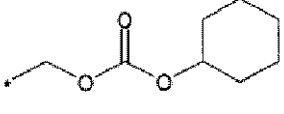
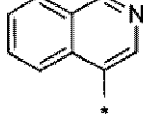
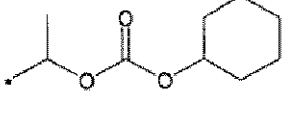
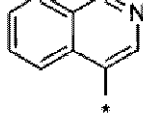
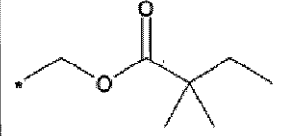
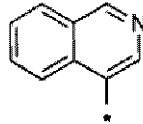
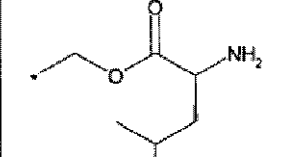
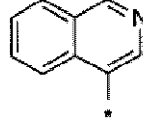
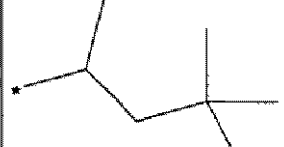
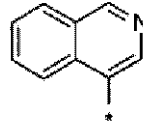
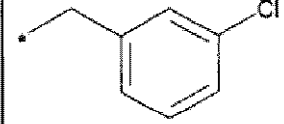
10

20

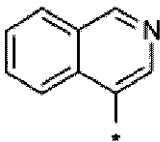
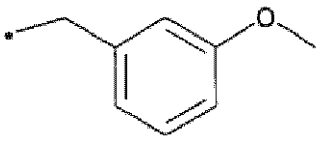
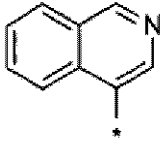
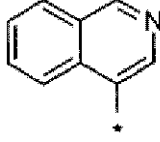
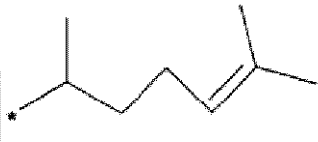
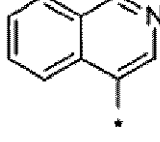
30

40

【表 10】

|    |    |                                                                                     |    |                                                                                      |
|----|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 61 | Et |    | H  |    |
| 62 | Et |    | H  |    |
| 63 | Et |    | H  |    |
| 64 | Et |    | H  |    |
| 65 | Et |  | H  |  |
| 66 | Et |  | H  |  |
| 67 | Et |  | H  |  |
| 68 | Et |  | Ac |  |
| 69 | Et |  | Ac |  |

【表 1 1】

|    |    |                                                                                    |    |                                                                                      |
|----|----|------------------------------------------------------------------------------------|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 70 | Et |   | Ac |   |
| 71 | Et |   | Ac |   |
| 72 | Et |   | Ac |   |
| 73 | Et |  | Ac |  |

10

20

## 【0208】

## 実施例 1

1 - エチル - 5 - (4 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸ベンジル

ジオキサン(2 mL)中の製造例 6 の表題化合物(0.30 g、1.10 mmol)、3 - ブロモ - 4 - メチルピリジン(0.15 mL、1.32 mmol)、ヨウ化第一銅(21 mg、0.11 mmol)、炭酸カリウム(0.32 g、2.31 mmol)および 1,1' - ジメチルエチレンジアミン(0.023 mL、0.22 mmol)の混合液を、封管の中で窒素下に 120 で 48 時間加熱する。一旦室温で、無機塩をろ過して、溶媒を減圧下に蒸発する。2 : 1 ~ 1 : 1 のヘキサン / 酢酸エチルで溶離しているフラッシュクロマトグラフィーカラムによる残渣の精製は、望ましい最終化合物 80 mg を得る。収率 = 20 %。

$\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 1.5 (t, J=7.3 Hz, 3 H) 2.3 (s, 3 H) 4.4 (q, J=7.3 Hz, 2 H) 5.4 (s, 2 H) 6.8 (s, 1 H) 7.2 (d, J=5.0 Hz, 1 H) 7.4 (m, 6 H) 8.4 (d, J=4.6 Hz, 1 H) 8.6 (s, 1 H)。

融点 137.4 - 138.1 。

## 【0209】

## 実施例 2

1 - エチル - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸エチル

ジオキサン(2 mL)中の製造例 7 の表題化合物(0.21 g、0.99 mmol)、3 - ブロモピリジン(0.12 mL、1.19 mmol)、ヨウ化第一銅(19 mg、0.10 mmol)、炭酸カリウム(0.29 g、2.09 mmol)および 1,1' - ジメチルエチレンジアミン(0.021 mL、0.20 mmol)の混合液を、封管の中で窒素下に 120 で 48 時間加熱する。一旦室温で、無機塩をろ過して、溶媒を減圧下に蒸発する。2 : 1 ~ 1 : 1 のヘキサン / 酢酸エチルで溶離しているフラッシュクロマトグラフィーカラムによる残

30

40

50

渣の精製は、望ましい最終化合物 97 mg を得る。収率 = 34 %。

$\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 1.4 (t, J=7.0 Hz, 3 H) 1.5 (t, J=7.3 Hz, 3 H) 4.4 (q, J=7.3 Hz, 2 H) 4.4 (q, J=7.0 Hz, 2 H) 7.3 (s, 1 H) 7.4 (dd, J=7.9, 4.6 Hz, 1 H) 7.6 (m, 2 H) 8.5 (d, J=6.2 Hz, 1 H) 8.6 (d, J=2.5 Hz, 1 H)。

融点 166.1 - 166.9 。

【0210】

#### 実施例 3

1 - エチル - 5 - (4 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸エチル

実施例 1 の手順に従って、製造例 7 の表題化合物および対応する臭化物から固体 (37 %) として得られる。 10

$\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 1.4 (t, J=7.0 Hz, 3 H) 1.5 (t, J=7.3 Hz, 3 H) 2.3 (s, 3 H) 4.4 (m, 4 H) 6.9 (s, 1 H) 7.3 (m, 2 H) 8.4 (d, J=5.0 Hz, 1 H) 8.6 (s, 1 H)。

融点 186.6 - 187.3 。

【0211】

#### 実施例 4

1 - エチル - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸イソプロピル

実施例 2 の手順に従って、製造例 8 の表題化合物および対応する臭化物から固体 (23 %) として得られる。 20

$\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 1.4 (d, J=6.2 Hz, 6 H) 1.5 (t, J=7.3 Hz, 3 H) 4.4 (q, J=7.5 Hz, 2 H) 5.2 (m, 1 H) 7.3 (s, 1 H) 7.4 (dd, J=8.3, 4.6 Hz, 1 H) 7.6 (m, 2 H) 8.4 (d, J=5.0 Hz, 1 H) 8.6 (d, J=2.5 Hz, 1 H)。

融点 131.8 - 133.1 。

【0212】

#### 実施例 5

1 - エチル - 5 - (4 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸イソプロピル

実施例 1 の手順に従って、製造例 8 の表題化合物および対応する臭化物から固体 (21 %) として得られる。 30

$\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.2 (d, J=6.2 Hz, 6 H) 1.3 (t, J=7.0 Hz, 3 H) 2.2 (s, 3 H) 4.2 (q, J=7.0 Hz, 2 H) 5.0 (m, 1 H) 6.3 (s, 1 H) 7.4 (d, J=5.0 Hz, 1 H) 8.4 (d, J=5.0 Hz, 1 H) 8.4 (s, 1 H) 8.8 (s, 1 H)。

融点 179.9 - 181.3 。

【0213】

#### 実施例 6

1 - エチル - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸ピリジン - 2 - イルメチル

実施例 2 の手順に従って、製造例 9 の表題化合物および対応する臭化物から固体 (16 %) として得られる。 40

$\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 1.5 (t, J=7.3 Hz, 3 H) 4.4 (t, J=7.5 Hz, 2 H) 5.5 (s, 2 H) 7.2 (m, 1 H) 7.4 (m, 2 H) 7.4 (d, J=7.9 Hz, 1 H) 7.6 (m, 2 H) 7.7 (m, 1 H) 8.4 (d, J=5.0 Hz, 1 H) 8.6 (m, 2 H)。

融点 146.3 - 147.5 。

【0214】

#### 実施例 7

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸イソプロピル

ジオキサン (2 mL) 中の製造例 8 の表題化合物 (0.40 g、1.78 mmol)、4 - ブロモイソキノリン (0.44 g、2.13 mmol)、ヨウ化第一銅 (34 mg、0.18 mmol) 50

o 1)、炭酸カリウム(0.52 g、3.73 mmol) および 1,1'-ジメチルエチレンジアミン(0.038 mL、0.36 mmol)の混合液を、封管の中で窒素下に120 で48時間加熱する。一旦室温で、無機塩をろ過して、溶媒を減圧下に蒸発する。2:1~1:1のヘキサン/酢酸エチルで溶離しているフラッシュクロマトグラフィーカラムによる残渣の精製は、望ましい最終化合物99 mgを得る。収率=28%。

$\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.2 (d, J=6.2 Hz, 6 H) 1.4 (t, J=7.3 Hz, 3 H) 4.3 (q, J=7.3 Hz, 2 H) 5.0 (m, 1 H) 6.3 (s, 1 H) 7.8 (m, 3 H) 8.3 (d, J=8.3 Hz, 1 H) 8.5 (s, 1 H) 9.3 (s, 1 H) 9.3 (s, 1 H)。

融点 191.6 - 193.0 。

#### 【0215】

10

#### 実施例 8

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸エチル

実施例 7 の手順に従って、製造例 7 の表題化合物および対応する臭化物から固体(48%)として得られる。

$\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 1.3 (t, J=7.0 Hz, 3 H) 1.5 (t, J=7.3 Hz, 3 H) 4.4 (q, J=7.0 Hz, 2 H) 4.4 (q, J=7.0 Hz, 2 H) 6.9 (s, 1 H) 7.7 (m, 2 H) 7.8 (m, 1 H) 7.9 (d, J=8.3 Hz, 1 H) 8.1 (d, J=7.9 Hz, 1 H) 8.7 (s, 1 H) 9.2 (s, 1 H)。

融点 193.7 - 194.2 。

#### 【0216】

20

#### 実施例 9

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸チオフエン - 3 - イルメチル

実施例 7 の手順に従って、製造例 10 の表題化合物および対応する臭化物から固体(16%)として得られた。

$\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.4 (t, J=7.0 Hz, 3 H) 4.2 (q, J=7.3 Hz, 2 H) 5.2 (s, 2 H) 6.3 (s, 1 H) 7.0 (d, J=5.0 Hz, 1 H) 7.5 (m, 1 H) 7.5 (dd, J=5.0, 2.9 Hz, 1 H) 7.8 (m, 3 H) 8.3 (d, J=7.9 Hz, 1 H) 8.5 (s, 1 H) 9.3 (s, 1 H) 9.3 (s, 1 H)。

融点 154.3 - 154.9 。

#### 【0217】

30

#### 実施例 10

1 - エチル - 5 - (4 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸チオフエン - 3 - イルメチル

実施例 1 の手順に従って、製造例 10 の表題化合物および対応する臭化物から固体(9%)として得られる。

$\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.3 (t, J=7.0 Hz, 3 H) 2.2 (s, 3 H) 4.2 (q, J=7.0 Hz, 2 H) 5.3 (s, 2 H) 6.3 (s, 1 H) 7.1 (d, J=5.0 Hz, 1 H) 7.4 (d, J=5.0 Hz, 1 H) 7.5 (m, 2 H) 8.4 (d, J=5.0 Hz, 1 H) 8.4 (s, 1 H) 8.9 (s, 1 H)。

融点 141.7 - 142.9 。

#### 【0218】

40

#### 実施例 11

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 3 - メトキシベンジル

実施例 7 の手順に従って、製造例 11 の表題化合物および対応する臭化物から固体(26%)として得られる。

$\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.4 (t, J=7.0 Hz, 3 H) 3.7 (s, 3 H) 4.3 (q, J=7.3 Hz, 2 H) 5.2 (s, 2 H) 6.3 (s, 1 H) 6.9 (m, 3 H) 7.2 (dd, J=8.9, 7.7 Hz, 1 H) 7.8 (m, 3 H) 8.3 (d, J=7.9 Hz, 1 H) 8.5 (s, 1 H) 9.3 (m, 2 H)。

融点 153.2 - 154.3 。

#### 【0219】

50

## 実施例 1 2

1 - エチル - 5 - (4 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 3 - メトキシベンジル

実施例 1 の手順に従って、製造例 1 1 の表題化合物および対応する臭化物から固体 (25%) として得られる。

$\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.3 (t, J=7.3 Hz, 3 H) 2.2 (s, 3 H) 3.7 (s, 3 H) 4.2 (q, J=7.3 Hz, 2 H) 5.2 (s, 2 H) 6.3 (s, 1 H) 6.9 (m, 3 H) 7.3 (t, J=8.1 Hz, 1 H) 7.4 (d, J=4.6 Hz, 1 H) 8.4 (d, J=5.0 Hz, 1 H) 8.4 (s, 1 H) 8.9 (s, 1 H)。

融点 118.5 - 119.4 。

【0220】

10

## 実施例 1 3

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 3 - クロロベンジル

実施例 7 の手順に従って、製造例 1 2 の表題化合物および対応する臭化物から固体 (18%) として得られる。

$\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.4 (t, J=7.3 Hz, 3 H) 4.3 (q, J=7.0 Hz, 2 H) 5.2 (s, 2 H) 6.3 (s, 1 H) 7.2 (m, 1 H) 7.4 (m, 3 H) 7.8 (m, 3 H) 8.3 (d, J=7.9 Hz, 1 H) 8.5 (s, 1 H) 9.3 (m, 2 H)。

融点 147.6 - 148.4 。

【0221】

20

## 実施例 1 4

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 1 - フェニルエチル

実施例 7 の手順に従って、製造例 1 3 の表題化合物および対応する臭化物から固体 (37%) として得られる。

$\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.4 (t, J=7.3 Hz, 3 H) 1.5 (d, J=6.6 Hz, 3 H) 4.3 (q, J=7.3 Hz, 2 H) 5.9 (q, J=6.6 Hz, 1 H) 6.3 (s, 1 H) 7.3 (m, 5 H) 7.8 (m, 3 H) 8.3 (d, J=7.9 Hz, 1 H) 8.5 (s, 1 H) 9.3 (s, 1 H) 9.3 (s, 1 H)。

融点 166.7 - 167.6 。

【0222】

30

## 実施例 1 5

1 - エチル - 5 - (4 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 1 - フェニルエチル

実施例 1 の手順に従って、製造例 1 3 の表題化合物および対応する臭化物から固体 (37%) として得られる。

$\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.3 (t, J=7.0 Hz, 3 H) 1.5 (d, J=6.6 Hz, 3 H) 2.2 (s, 3 H) 4.2 (q, J=7.2 Hz, 2 H) 6.0 (q, J=6.4 Hz, 1 H) 6.3 (s, 1 H) 7.3 (m, 6 H) 8.4 (s, 1 H) 8.9 (s, 1 H)。

融点 170.3 - 171.3 。

【0223】

40

## 実施例 1 6

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 1 - ピリジン - 4 - イルエチル

実施例 7 の手順に従って、製造例 1 4 の表題化合物および対応する臭化物から固体 (32%) として得られる。

$\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.4 (t, J=7.3 Hz, 3 H) 1.5 (d, J=6.6 Hz, 3 H) 4.3 (q, J=7.3 Hz, 2 H) 5.9 (q, J=6.6 Hz, 1 H) 6.3 (s, 1 H) 7.2 (m, 2 H) 7.8 (m, 3 H) 8.3 (d, J=7.9 Hz, 1 H) 8.5 (m, 3 H) 9.3 (m, 2 H)。

融点 186.9 - 187.7 。

【0224】

50

## 実施例 17

1 - エチル - 5 - (4 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 1 - ピリジン - 4 - イルメチル

実施例 1 の手順に従って、製造例 14 の表題化合物および対応する臭化物から固体 (26%) として得られる。

$\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.4 (t, J=7.0 Hz, 3 H) 1.5 (d, J=6.6 Hz, 3 H) 2.2 (s, 3 H) 4.2 (q, J=7.0 Hz, 2 H) 5.9 (q, J=6.6 Hz, 1 H) 6.3 (s, 1 H) 7.4 (m, 2 H) 7.4 (d, J=5.0 Hz, 1 H) 8.4 (d, J=5.0 Hz, 1 H) 8.4 (s, 1 H) 8.6 (m, 2 H) 8.9 (s, 1 H)。

融点 167.6 - 168.8 。

【0225】

10

## 実施例 18

1 - エチル - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 1 - ピリジン - 4 - イルメチル

実施例 2 の手順に従って、製造例 14 の表題化合物および対応する臭化物から固体 (27%) として得られる。

$\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.4 (t, J=7.0 Hz, 3 H) 1.6 (d, J=6.7 Hz, 3 H) 4.2 (q, J=7.0 Hz, 2 H) 6.0 (q, J=6.7 Hz, 1 H) 7.1 (s, 1 H) 7.4 (m, 2 H) 7.5 (dd, J=8.4, 4.5 Hz, 1 H) 7.8 (m, 1 H) 8.4 (dd, J=4.7, 1.2 Hz, 1 H) 8.6 (m, 2 H) 8.6 (d, J=2.7 Hz, 1 H) 9.2 (s, 1 H)。

融点 98.8 - 99.9 。

【0226】

20

## 実施例 19

1 - エチル - 5 - (4 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸インダン - 1 - イル

実施例 1 の手順に従って、製造例 15 の表題化合物および対応する臭化物から固体 (7%) として得られる。

$\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.3 (t, J=7.0 Hz, 3 H) 2.0 (m, 1 H) 2.9 (m, 2 H) 4.2 (q, J=7.1 Hz, 2 H) 6.2 (m, 1 H) 6.3 (s, 1 H) 7.2 (m, 4 H) 7.8 (m, 3 H) 8.2 (d, J=7.9 Hz, 1 H) 8.5 (s, 1 H) 9.3 (m, 2 H)。

融点 174.9 - 176.2 。

【0227】

30

## 実施例 20

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸インダン - 1 - イル

実施例 7 の手順に従って、製造例 15 の表題化合物および対応する臭化物から固体 (18%) として得られる。

$\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.3 (t, J=7.3 Hz, 3 H) 2.0 (m, 1 H) 2.2 (s, 3 H) 2.9 (m, 1 H) 3.0 (m, 1 H) 4.2 (q, J=7.0 Hz, 2 H) 6.3 (dd, J=7.0, 4.1 Hz, 1 H) 6.3 (s, 1 H) 7.2 (m, 1 H) 7.3 (m, 4 H) 8.4 (d, J=5.0 Hz, 1 H) 8.4 (s, 1 H) 8.8 (s, 1 H)。

融点 180.2 - 182.1 。

【0228】

40

## 実施例 21

4 - アセチル - 1 - エチル - 6 - オキソ - 5 - (キノリン - 5 - イルアミノ) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸エチル

乾燥ジクロロメタン (25 mL) 中の製造例 4 の表題化合物 (500 mg、1.97 mmol)、5 - キノリンハウ素酸 (560 mg、4.0 mmol)、無水の酢酸第二銅 (683 mg、3.95 mmol)、トリエチルアミン (0.40 mg、3.95 mmol) および活性化分子篩 (1.46 g、4 ) の混合液を、空気暴露下に室温で 48 時間攪拌した。反応混合液をろ過して、溶媒を減圧下に除去した。生じた残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製した (53% 収率)。

50

LRMS:  $m/z$  381 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

$\delta$  (DMSO- $d_6$ ): 1.4 (t,  $J=7.3$  Hz, 3 H) 1.5 (s, 3 H) 4.2 (m, 4 H) 7.3 (d,  $J=7.3$  Hz, 1 H) 7.6 (dd,  $J=8.4, 4.1$  Hz, 1 H) 7.6 (dd, 1 H) 7.9 (d,  $J=8.6$  Hz, 1 H) 8.4 (d, 1 H) 8.9 (d, 1 H) 9.3 (s, 1 H)。

【 0 2 2 9 】

#### 実施例 2 2

4 - アセチル - 1 - エチル - 6 - オキソ - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸エチル

実施例 2 の手順に従って、製造例 4 の表題化合物および対応する 3 - プロモピリジンから固体 (12.5%) として得られた。

10

LRMS:  $m/z$  331 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

$\delta$  (DMSO- $d_6$ ): 1.2 (t,  $J=7.2$  Hz, 3 H) 1.3 (t,  $J=7.2$  Hz, 3 H) 1.9 (s, 3 H) 4.2 (m, 4 H) 7.3 (m, 1 H) 7.4 (m, 1 H) 8.3 (m, 1 H) 8.3 (d,  $J=2.3$  Hz, 1 H) 9.1 (s, 1 H)。

【 0 2 3 0 】

#### 実施例 2 3

4 - アセチル - 1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸エチル

実施例 7 の手順に従って、製造例 4 の表題化合物および対応する 4 - プロモイソキノリンから固体 (11%) として得られた。

20

LRMS:  $m/z$  381 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

$\delta$  (DMSO- $d_6$ ): 1.2 (t,  $J=7.2$  Hz, 3 H) 1.4 (t,  $J=7.2$  Hz, 3 H) 1.6 (s, 3 H) 4.2 (m, 4 H) 7.7 (dd, 1 H) 7.8 (dd, 1 H) 8.0 (d, 1 H) 8.2 (d, 1 H) 8.3 (s, 1 H) 9.2 (m, 1 H)。

【 0 2 3 1 】

#### 実施例 2 4

4 - アセチル - 1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸エチル

実施例 1 の手順に従って、製造例 4 の表題化合物および対応する 3 - プロモ - 4 - メチル - ピリジンから固体 (6%) として得られた。生成物を分取 HPLC / MS により精製した。

30

LRMS:  $m/z$  345 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

$\delta$  (DMSO- $d_6$ ): 1.2 (t,  $J=7.2$  Hz, 3 H) 1.3 (t,  $J=7.0$  Hz, 3 H) 1.7 (s, 3 H) 2.2 (s, 3 H) 4.2 (m, 5 H) 7.3 (d,  $J=4.7$  Hz, 1 H) 8.2 (s, 1 H) 8.3 (d,  $J=4.7$  Hz, 1 H)。

【 0 2 3 2 】

#### 実施例 2 5

4 - アセチル - 1 - エチル - 6 - オキソ - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸イソプロピル

実施例 2 1 の実験手順に従って、製造例 3 2 の表題化合物および対応するホウ素酸から固体 (14.5%) として得られた。

40

LRMS:  $m/z$  345 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

$\delta$  (DMSO- $d_6$ ): 1.2 (m, 6 H) 1.25 (t, 3 H) 1.9 (s, 3 H) 4.2 (q, 2 H) 5.0 (m, 1 H) 7.3 (m, 1 H) 7.4 (m, 1 H) 8.3 (br.s, 2 H) 9.2 (s, 1 H)。

【 0 2 3 3 】

#### 実施例 2 6

4 - アセチル - 1 - エチル - 6 - オキソ - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸ベンジル

実施例 2 1 の手順に従って、製造例 1 9 の表題化合物および対応するホウ素酸から固体 (20%) として得られた。

LRMS:  $m/z$  393 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

50

$\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.3 (t, J=7.0 Hz, 3 H) 1.9 (s, 3 H) 4.1 (q, J=7.0 Hz, 2 H) 5.2 (m, 2 H) 7.3 (m, 7 H) 8.3 (d, J=3.1 Hz, 1 H) 8.3 (d, J=2.3 Hz, 1 H) 9.1 (m, 1 H)。

【 0 2 3 4 】

#### 実施例 2 7

4 - アセチル - 1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸イソプロピル

実施例 2 1 の手順に従って、製造例 3 2 の表題化合物および対応するホウ素酸から固体 (5 %) として得られた。

LRMS: m/Z 395 (M+1)<sup>+</sup>。

保持時間: 1 3 分。

10

【 0 2 3 5 】

#### 実施例 2 8

4 - アセチル - 1 - エチル - 6 - オキソ - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 3 - メチルブチル

実施例 2 1 の手順に従って、製造例 2 2 の表題化合物および対応するホウ素酸から固体 (23.5 %) として得られた。

LRMS: m/Z 373 (M+1)<sup>+</sup>。

$\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>): 0.9 (s, 3 H) 0.9 (s, 3 H) 1.3 (t, J=7.3 Hz, 3 H) 1.5 (q, J=7.0 Hz, 2 H) 1.7 (m, 1 H) 1.9 (s, 3 H) 4.15 (q, 2H) 4.2 (t, 2H) 7.3 (m, 1 H) 7.4 (d, J=8.3 Hz, 1 H) 8.3 (br.s, 1 H) 9.1 (s, 1 H)。

20

【 0 2 3 6 】

#### 実施例 2 9

4 - アセチル - 1 - エチル - 6 - オキソ - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 2 - メトキシエチル

実施例 2 1 の手順に従って、製造例 2 3 の表題化合物および対応するホウ素酸から固体 (20 %) として得られた。

LRMS: m/Z 361 (M+1)<sup>+</sup>。

$\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.3 (t, J=7.3 Hz, 3 H) 1.9 (s, 3 H) 3.3 (s, 3 H) 3.5 (m, 2 H) 4.2 (q, J=7.0 Hz, 2 H) 4.3 (m, 2 H) 7.3 (m, 1 H) 7.4 (m, 1 H) 8.3 (d, J=4.1 Hz, 1 H) 8.3 (d, J=2.1 Hz, 1 H) 9.1 (s, 1 H)。

30

【 0 2 3 7 】

#### 実施例 3 0

4 - アセチル - 1 - エチル - 6 - オキソ - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸シクロプロピルメチル

実施例 2 1 の手順に従って、製造例 2 1 の表題化合物および対応するホウ素酸から固体 (24 %) として得られた。

LRMS: m/Z 357 (M+1)<sup>+</sup>。

$\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>): 0.3 (m, 2 H) 0.5 (m, 2 H) 1.1 (m, 1 H) 1.3 (t, J=7.1 Hz, 3 H) 1.9 (s, 3 H) 4.0 (d, J=7.5 Hz, 2 H) 4.2 (q, J=7.1 Hz, 2 H) 7.3 (m, 1 H) 7.4 (m, 1 H) 8.3 (m, 2 H) 9.1 (s, 1 H)。

40

【 0 2 3 8 】

#### 実施例 3 1

4 - アセチル - 1 - エチル - 6 - オキソ - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸メチル

実施例 2 1 の手順に従って、製造例 2 0 の表題化合物および対応するホウ素酸から固体 (16 %) として得られた。

LRMS: m/Z 317 (M+1)<sup>+</sup>。

$\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.3 (t, J=7.2 Hz, 3 H) 1.9 (s, 3 H) 3.7 (s, 3 H) 4.1 (q, J=7.2 Hz, 2 H) 7.3 (dd, J=8.2, 4.7 Hz, 1 H) 7.4 (dd, J=8.2, 1.6 Hz, 1 H) 8.3 (m, 2 H) 9.1 (br.s, 1 H)。

50

## 【 0 2 3 9 】

## 実施例 3 2

4 - アセチル - 1 - エチル - 6 - オキソ - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 6 - ジ  
ヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 2 - フェニルエチル

実施例 2 1 の手順に従って、製造例 2 4 の表題化合物および対応するハウ素酸から固体  
( 2 2 %)として得られた。

LRMS: m/Z 407 (M+1)<sup>+</sup>。

δ (DMSO-d6): 1.3 (t, J=7.2 Hz, 3 H) 1.9 (s, 3 H) 2.9 (t, J=6.8 Hz, 2 H) 4.2 (q  
, J=7.2 Hz, 2 H) 4.4 (t, J=6.8 Hz, 2 H) 7.3 (m, 6 H) 7.4 (m, 1 H) 8.3 (m, J=9.5  
Hz, 2 H) 9.1 (s, 1 H)。

10

## 【 0 2 4 0 】

## 実施例 3 3

4 - アセチル - 1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1, 6  
- ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸ベンジル

実施例 2 1 の手順に従って、製造例 1 9 の表題化合物および対応するハウ素酸から固体  
( 3 3 %)として得られた。

LRMS: m/Z 443 (M+1)<sup>+</sup>。

δ (DMSO-d6): 1.4 (t, J=7.0 Hz, 3 H) 1.5 (s, 3 H) 4.2 (q, J=7.0 Hz, 2 H) 5.2 (m  
, 2 H) 7.3 (m, 5 H) 7.8 (m, 2 H) 8.0 (d, J=8.2 Hz, 1 H) 8.2 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 8  
.3 (m, 1 H) 9.2 (m, 2 H)。

20

## 【 0 2 4 1 】

## 実施例 3 4

4 - アセチル - 1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1, 6  
- ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸シクロヘキシル

実施例 2 1 の手順に従って、製造例 2 8 の表題化合物および対応するハウ素酸から固体  
( 1 1 %)として得られた。

LRMS: m/Z 435 (M+1)<sup>+</sup>。

δ (DMSO-d6): 1.4 (m, 13 H) 1.6 (s, 3 H) 4.2 (q, J=7.2 Hz, 2 H) 4.7 (m, 1 H) 7.  
7 (dd, 1 H) 7.8 (dd, 1 H) 8.0 (d, J=8.3 Hz, 1 H) 8.2 (d, J=8.3 Hz, 1 H) 8.3 (s,  
1 H) 9.2 (m, 2 H)。

30

## 【 0 2 4 2 】

## 実施例 3 5

4 - アセチル - 1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1, 6  
- ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 t e r t - ブチル

実施例 2 1 の手順に従って、製造例 3 4 の表題化合物および対応するハウ素酸から固体  
( 1 6 %)として得られた。

LRMS: m/Z 409 (M+1)<sup>+</sup>。

δ (DMSO-d6): 1.4 (t, J=7.3 Hz, 3 H) 1.4 (s, 9 H) 1.6 (s, 3 H) 4.2 (q, J=7.3 Hz  
, 2 H) 7.7 (dd, 1 H) 7.8 (dd, 1 H) 8.0 (d, J=8.3 Hz, 1 H) 8.2 (d, J=7.9 Hz, 1 H)  
8.3 (s, 1 H) 9.2 (m, 2 H)。

40

## 【 0 2 4 3 】

## 実施例 3 6

4 - アセチル - 1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1, 6  
- ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸シクロブチル

実施例 2 1 の手順に従って、製造例 2 7 の表題化合物および対応するハウ素酸から固体  
( 5 %)として得られた。

LRMS: m/Z 407 (M+1)<sup>+</sup>。

保持時間: 1 4 分。

## 【 0 2 4 4 】

## 実施例 3 7

50

4 - アセチル - 1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸シクロヘキシル

実施例 1 の手順に従って、製造例 2 8 の表題化合物および 3 - プロモ - 4 - メチル - ピリジンから固体 (1 8 %) として得られた。

LRMS: m/Z 399 (M+1)<sup>+</sup>。

δ (DMSO-d6): 1.2 (s, 2 H) 1.3 (m, 5 H) 1.4 (m, 2 H) 1.7 (m, 2 H) 1.7 (s, 3 H) 1.8 (m, 2 H) 2.2 (s, 3 H) 4.2 (q, J=7.3 Hz, 2 H) 4.8 (q, 1 H) 7.3 (d, J=5.0 Hz, 1 H) 8.2 (s, 1 H) 8.3 (d, J=5.0 Hz, 1 H) 8.8 (s, 1 H)。

【 0 2 4 5 】

実施例 3 8

10

4 - アセチル - 1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 1 - メチル - 2 - フェニルエチル

実施例 2 1 の手順に従って、製造例 2 5 の表題化合物および対応するハウ素酸から固体 (2 3 %) として得られた。

LRMS: m/Z 471 (M+1)<sup>+</sup>。

δ (DMSO-d6): 1.2 (d, J=6.2 Hz, 3 H) 1.4 (t, J=7.0 Hz, 3 H) 1.5 (s, 3 H) 2.9 (m, 2 H) 4.2 (m, 2 H) 5.1 (m, 1 H) 7.2 (m, 5 H) 7.7 (dd, 1 H) 7.8 (dd, 1 H) 7.9 (d, J=7.5 Hz, 1 H) 8.2 (d, J=7.9 Hz, 1 H) 8.3 (s, 1 H) 9.2 (s, 2 H)。

【 0 2 4 6 】

実施例 3 9

20

4 - アセチル - 1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 1 - フェニルエチル

実施例 2 1 の手順に従って、製造例 2 6 の表題化合物および対応するハウ素酸から固体 (1 7 %) として得られた。

LRMS: m/Z 457 (M+1)<sup>+</sup>。

δ (DMSO-d6): 1.4 (t, J=7.3 Hz, 3 H) 1.5 (m, 6 H) 4.2 (m, 2 H) 5.9 (q, J=6.5 Hz, 1 H) 7.3 (m, 5 H) 7.7 (dd, 1 H) 7.8 (dd, 1 H) 8.0 (d, J=7.5 Hz, 1 H) 8.2 (d, J=7.9 Hz, 1 H) 8.3 (s, 1 H) 9.2 (m, 2 H)。

【 0 2 4 7 】

実施例 4 0

30

4 - アセチル - 1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 t e r t - ブチル

実施例 1 の手順に従って、製造例 3 4 の表題化合物および 3 - プロモ - 4 - メチル - ピリジンから固体 (2 1 %) として得られた。

LRMS: m/Z 373 (M+1)<sup>+</sup>。

δ (DMSO-d6): 1.3 (t, J=7.1 Hz, 3 H) 1.4 (s, 9 H) 1.7 (s, 3 H) 2.2 (s, 3 H) 4.2 (q, J=7.1 Hz, 2 H) 7.2 (d, J=5.0 Hz, 1 H) 8.2 (s, 1 H) 8.3 (d, J=5.0 Hz, 1 H) 8.8 (s, 1 H)。

【 0 2 4 8 】

実施例 4 1

40

4 - アセチル - 1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 1 - フェニルエチル

実施例 1 の手順に従って、製造例 2 6 の表題化合物および 3 - プロモ - 4 - メチル - ピリジンから固体 (9 . 6 %) として得られた。

LRMS: m/Z 421 (M+1)<sup>+</sup>。

δ (DMSO-d6): 1.3 (t, J=6.8 Hz, 3 H) 1.5 (d, J=6.7 Hz, 3 H) 1.7 (s, 3 H) 2.2 (s, 3 H) 4.2 (m, 2 H) 5.9 (q, J=6.8 Hz, 1 H) 7.2 (d, J=4.7 Hz, 1 H) 7.3 (m, 5 H) 8.2 (m, 1 H) 8.3 (m, J=3.9 Hz, 1 H) 8.8 (s, 1 H)。

【 0 2 4 9 】

実施例 4 2

50

4 - アセチル - 1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 s e c - ブチル

実施例 21 の手順に従って、製造例 29 の表題化合物および対応するホウ素酸から固体 (2 %) として得られた。生成物を分取 H P L C / M S により精製した。

LRMS: m/Z 409 (M+1)<sup>+</sup>。

保持時間: 15 分。

【0250】

実施例 43

4 - アセチル - 1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキソエチル

実施例 21 の手順に従って、製造例 17 の表題化合物および対応するホウ素酸から固体 (1.5 %) として得られた。生成物を分取 H P L C / M S により精製した。

LRMS: m/Z 438 (M+1)<sup>+</sup>。

保持時間: 10 分。

【0251】

実施例 44

4 - アセチル - 1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 2 - メトキシ - 1 - メチル - 2 - オキソエチル

実施例 21 の手順に従って、製造例 18 の表題化合物および対応するホウ素酸から固体 (19 %) として得られた。

LRMS: m/Z 439 (M+1)<sup>+</sup>。

δ (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.4 (t, J=6.9 Hz, 3 H) 1.4 (d, J=7.0 Hz, 3 H) 1.6 (s, 3 H) 3.6 (s, 3 H) 4.2 (q, J=6.9 Hz, 2 H) 5.1 (q, J=7.0 Hz, 1 H) 7.7 (dd, 1 H) 7.8 (dd, 1 H) 7.9 (d, J=8.6 Hz, 1 H) 8.2 (d, J=8.2 Hz, 1 H) 8.3 (s, 1 H) 9.2 (m, 2 H)。

【0252】

実施例 45

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸ベンジル

ジオキサン (2 ml) 中の製造例 35 の表題化合物 (330 mg、1.0 mmol)、4 - ブロモイソキノリン (249 mg、1.2 mmol)、ヨウ化第一銅 (19 mg、0.10 mmol)、炭酸カリウム (0.29 g、2.1 mmol) および 1, 1' - ジメチルエチレンジアミン (21 μl、0.20 mmol) の混合液を、封管の中で窒素下に 125 ° で 48 時間加熱する。一旦室温で、無機塩をろ過して、溶媒を減圧下に蒸発する。4 : 1 ~ 1 : 1 のヘキサン / 酢酸エチルで溶離しているフラッシュクロマトグラフィーカラムによる残渣の精製は、望ましい最終化合物 95 mg を得る。収率 = 24 %。

δ (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.4 (t, J=7.2 Hz, 3 H) 4.2 (q, J=7.2 Hz, 2 H) 5.2 (s, 2 H) 6.3 (s, 1 H) 7.3 (m, 5 H) 7.8 (m, 3 H) 8.3 (d, J=7.9 Hz, 1 H) 8.5 (s, 1 H) 9.3 (m, J=3.3 Hz, 2 H)。

【0253】

実施例 46

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸ベンジロキシカルボニルメチル

製造例 37 の表題化合物 (80 mg、0.26 mmol)、ブromo酢酸ベンジル (123 μl、0.77 mmol) および炭酸カリウム (36 mg、0.26 mmol) をジメチルホルムアミド (4 ml) の中に懸濁して、50 ° で終夜加熱する。溶媒を減圧下に蒸発させて、残渣をヘキサン / 酢酸エチル 1 : 1 ~ 2 : 3 で溶離している、シリカゲルカラムを通して通過して、望ましい最終生成物 34 mg を得る。収率 = 29 %。

δ (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.4 (t, J=7.0 Hz, 3 H) 4.3 (q, J=7.3 Hz, 2 H) 4.9 (s, 2 H) 5.1 (s, 2 H) 6.2 (s, 1 H) 7.3 (m, 5 H) 7.8 (m, 3 H) 8.3 (d, J=7.9 Hz, 1 H) 8.5 (s, 1 H) 9.3 (m, 2 H)。

## 【 0 2 5 4 】

## 実施例 4 7

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 2 - オキソ - 2 - フェニル - エチル

実施例 4 6 の手順に従って、製造例 3 7 の表題化合物および対応する臭化物から固体 (7 1 %) として得られる。

$\delta$  (DMSO- $d_6$ ): 1.4 (m, 3 H) 4.3 (q,  $J=7.2$  Hz, 2 H) 5.6 (s, 2 H) 6.3 (s, 1 H) 7.5 (t,  $J=7.8$  Hz, 2 H) 7.7 (m, 1 H) 7.7 (m, 1 H) 7.8 (m, 2 H) 7.9 (dd,  $J=8.2$ , 1.2 Hz, 2 H) 8.2 (d,  $J=7.8$  Hz, 1 H) 8.5 (s, 1 H) 9.3 (s, 1 H) 9.3 (s, 1 H)。

## 【 0 2 5 5 】

## 実施例 4 8

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸ジメチルカルバモイルメチル

実施例 4 6 の手順に従って、製造例 3 7 の表題化合物および対応する塩化物から固体 (3 0 %) として得られる。

$\delta$  (DMSO- $d_6$ ): 1.4 (t,  $J=7.0$  Hz, 3 H) 2.8 (s, 3 H) 2.9 (s, 3 H) 4.3 (q,  $J=7.0$  Hz, 2 H) 4.9 (s, 2 H) 6.2 (s, 1 H) 7.8 (m, 1 H) 7.8 (m,  $J=4.1$  Hz, 2 H) 8.3 (d,  $J=7.9$  Hz, 1 H) 8.5 (s, 1 H) 9.3 (s, 1 H) 9.3 (s, 1 H)。

## 【 0 2 5 6 】

## 実施例 4 9

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 2 - フェノキシエチル

実施例 4 6 の手順に従って、製造例 3 7 の表題化合物および対応する臭化物から固体 (4 9 %) として得られる。

$\delta$  (DMSO- $d_6$ ): 1.4 (t,  $J=7.3$  Hz, 3 H) 4.2 (m, 2 H) 4.3 (q,  $J=7.0$  Hz, 2 H) 4.5 (m, 2 H) 6.3 (s, 1 H) 6.8 (m,  $J=7.9$  Hz, 2 H) 6.9 (t,  $J=7.5$  Hz, 1 H) 7.3 (m, 2 H) 7.8 (m, 3 H) 8.2 (d,  $J=7.9$  Hz, 1 H) 8.5 (s, 1 H) 9.3 (s, 1 H) 9.3 (s, 1 H)。

## 【 0 2 5 7 】

## 実施例 5 0

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 2 - ジメチルアミノエチル

製造例 3 7 の最終生成物 (8 0 m g、0.2 6 m m o l)、ジメチルアミノエタノール (2 6  $\mu$  l、0.2 6 m m o l)、D E A D (4 0  $\mu$  l、0.2 6 m m o l) およびトリフェニルホスフィン (6 8 m g、0.2 6 m m o l) をテトラヒドロフラン (4 m l) の中に懸濁して、不活性雰囲気下に室温で終夜攪拌する。更に一当量のジメチルアミノエタノール、トリフェニルホスフィンおよび D E A D を加えて、反応混合液を新たな 2 4 時間攪拌する。溶媒を減圧下に蒸発させて、最初に酢酸エチルで、次いで、A c O E t / M e O H 7 : 3 で溶離している、フラッシュクロマトグラフィーカラムにより、残渣を精製する。望ましい最終化合物 7 4 m g が得られる。収率 = 7 6 %。

$\delta$  (DMSO- $d_6$ ): 1.4 (m, 3 H) 2.0 (s, 6 H) 2.4 (t,  $J=5.5$  Hz, 2 H) 4.2 (t,  $J=5.7$  Hz, 2 H) 4.3 (q,  $J=7.0$  Hz, 2 H) 6.2 (s, 1 H) 7.8 (m, 1 H) 7.8 (m, 2 H) 8.3 (d,  $J=7.8$  Hz, 1 H) 8.5 (s, 1 H) 9.3 (s, 1 H) 9.3 (s, 1 H)。

## 【 0 2 5 8 】

## 実施例 5 1

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 4 - プロモベンジル

実施例 7 の手順に従って、製造例 3 8 の表題化合物および対応する臭化物から固体 (1 0 %) として得られる。

$\delta$  (DMSO- $d_6$ ): 1.4 (t,  $J=7.3$  Hz, 3 H) 4.2 (q,  $J=7.5$  Hz, 2 H) 5.2 (s, 2 H) 6.3 (s, 1 H) 7.3 (d,  $J=8.3$  Hz, 2 H) 7.5 (d,  $J=8.3$  Hz, 2 H) 7.8 (m, 3 H) 8.3 (d,  $J=7.9$

10

20

30

40

50

Hz, 1 H) 8.5 (s, 1 H) 9.3 (s, 2 H)。

【 0 2 5 9 】

#### 実施例 5 2

1 - エチル - 5 - (4 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 4 - プロモベンジル

実施例 1 の実験手順に従って、製造例 3 8 の表題化合物および対応する臭化物から固体 (5 %)として得られる。

$\delta$  (DMSO- $d_6$ ): 1.3 (t,  $J=7.3$  Hz, 3 H) 2.2 (s, 3 H) 4.2 (q,  $J=7.2$  Hz, 2 H) 6.3 (s, 2 H) 7.4 (m, 3 H) 7.6 (d,  $J=8.7$  Hz, 2 H) 8.4 (m, 3 H) 8.9 (s, 1 H)。

【 0 2 6 0 】

#### 実施例 5 3

1 - エチル - 6 - オキソ - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 4 - プロモベンジル

実施例 2 の実験手順に従って、製造例 3 8 の表題化合物および対応する臭化物から固体 (7 %)として得られる。

$\delta$  (DMSO- $d_6$ ): 1.3 (t,  $J=7.2$  Hz, 3 H) 4.2 (q,  $J=7.0$  Hz, 2 H) 5.3 (s, 2 H) 7.1 (s, 1 H) 7.4 (m, 3 H) 7.6 (d,  $J=8.2$  Hz, 2 H) 7.8 (d,  $J=8.2$  Hz, 1 H) 8.4 (d,  $J=3.5$  Hz, 1 H) 8.6 (d,  $J=2.3$  Hz, 1 H) 9.2 (s, 1 H)。

【 0 2 6 1 】

#### 実施例 5 4

1 - エチル - 6 - オキソ - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 2 - クロロベンジル

実施例 7 の手順に従って、製造例 3 9 の表題化合物および対応する臭化物から固体 (16 %)として得られる。

$\delta$  (DMSO- $d_6$ ): 1.4 (t,  $J=7.0$  Hz, 3 H) 4.3 (q,  $J=7.0$  Hz, 2 H) 5.3 (s, 2 H) 6.3 (s, 1 H) 7.4 (m, 3 H) 7.5 (m, 1 H) 7.8 (m, 3 H) 8.3 (d,  $J=7.8$  Hz, 1 H) 8.5 (s, 1 H) 9.3 (m, 2 H)。

【 0 2 6 2 】

#### 実施例 5 5

1 - エチル - 5 - (4 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 4 - プロモベンジル

実施例 1 の実験手順に従って、製造例 3 9 の表題化合物および対応する臭化物から固体 (22 %)として得られる。

$\delta$  (DMSO- $d_6$ ): 1.3 (t,  $J=7.3$  Hz, 3 H) 2.2 (s, 3 H) 4.2 (q,  $J=7.1$  Hz, 2 H) 5.3 (s, 2 H) 6.3 (s, 1 H) 7.4 (m, 3 H) 7.5 (m, 2 H) 8.4 (m, 2 H) 8.9 (s, 1 H)。

【 0 2 6 3 】

#### 実施例 5 6

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 3 - メチルベンジル

実施例 7 の手順に従って、製造例 4 0 の表題化合物および対応する臭化物から固体 (37 %)として得られる。

$\delta$  (DMSO- $d_6$ ): 1.3 (t,  $J=7.0$  Hz, 3 H) 2.3 (s, 3 H) 4.2 (q,  $J=7.0$  Hz, 2 H) 5.1 (s, 2 H) 6.3 (s, 1 H) 7.1 (m, 3 H) 7.2 (t,  $J=7.6$  Hz, 1 H) 7.8 (m, 3 H) 8.2 (d,  $J=7.8$  Hz, 1 H) 8.5 (s, 1 H) 9.3 (d,  $J=6.3$  Hz, 2 H)。

【 0 2 6 4 】

#### 実施例 5 7

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 3 - トリフルオロメチルベンジル

実施例 7 の手順に従って、製造例 4 1 の表題化合物および対応する臭化物から固体 (21 %)として得られる。

10

20

30

40

50

$\delta$  (DMSO- $d_6$ ): 1.3 (t,  $J=7.0$  Hz, 3 H) 4.2 (q,  $J=7.0$  Hz, 2 H) 5.3 (s, 2 H) 6.2 (s, 1 H) 7.6 (d,  $J=7.0$  Hz, 2 H) 7.7 (m, 5 H) 8.2 (d,  $J=7.8$  Hz, 1 H) 8.5 (s, 1 H) 9.3 (m, 2 H)。

【0265】

#### 実施例 5 8

1 - エチル - 5 - (4 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 3 - トリフルオロメチルベンジル

実施例 1 の実験手順に従って、製造例 4 1 の表題化合物および対応する臭化物から固体 (25%) として得られる。

$\delta$  (DMSO- $d_6$ ): 1.3 (t,  $J=7.0$  Hz, 3 H) 2.2 (m, 3 H) 4.2 (q,  $J=7.0$  Hz, 2 H) 5.4 (s, 2 H) 6.3 (s, 1 H) 7.4 (d,  $J=5.1$  Hz, 1 H) 7.6 (t,  $J=7.6$  Hz, 1 H) 7.7 (m, 2 H) 7.8 (s, 1 H) 8.4 (m, 2 H) 8.9 (s, 1 H)。

【0266】

#### 実施例 5 9

1 - エチル - 6 - オキソ - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 3 - トリフルオロメチルベンジル

実施例 2 の実験手順に従って、製造例 4 1 の表題化合物および対応する臭化物から固体 (25%) として得られる。

$\delta$  (DMSO- $d_6$ ): 1.3 (t,  $J=7.0$  Hz, 3 H) 4.2 (q,  $J=7.3$  Hz, 2 H) 5.4 (s, 2 H) 7.1 (s, 1 H) 7.4 (dd,  $J=8.2, 4.7$  Hz, 1 H) 7.6 (t,  $J=7.6$  Hz, 1 H) 7.7 (t,  $J=7.8$  Hz, 2 H) 7.8 (d,  $J=9.8$  Hz, 2 H) 8.3 (dd,  $J=4.7, 1.6$  Hz, 1 H) 8.6 (d,  $J=2.7$  Hz, 1 H) 9.2 (s, 1 H)。

【0267】

#### 実施例 6 0

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 2 - (ベンジルメチルアミノ) - エチル

製造例 3 7 の表題化合物 (100 mg、0.32 mmol)、ベンジル - (2 - クロロエチル) - メチルアミン (212 mg、0.97 mmol) および炭酸カリウム (178 mg、1.29 mmol) をジメチルホルムアミド (5 ml) の中に懸濁して、50 で終夜加熱する。溶媒を減圧下に蒸発させて、残渣を最初にヘキサン / 酢酸エチル 1 : 1 ~ 1 : 2 で、最後に酢酸エチルで溶離している、シリカゲルカラムを通して通過して、望ましい最終生成物 38 mg を得る。収率 = 26%。

LRMS:  $m/z$  458 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

【0268】

#### 実施例 6 1

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 4 - メトキシベンジル

実施例 7 の手順に従って、製造例 4 3 の表題化合物および対応する臭化物から固体 (33%) として得られる。

$\delta$  (DMSO- $d_6$ ): 1.3 (t,  $J=7.0$  Hz, 3 H) 3.7 (t, 3 H) 4.2 (q,  $J=7.2$  Hz, 2 H) 5.1 (s, 2 H) 6.3 (s, 1 H) 6.9 (d,  $J=8.7$  Hz, 2 H) 7.2 (d,  $J=8.7$  Hz, 2 H) 7.8 (m, 3 H) 8.3 (d,  $J=7.9$  Hz, 1 H) 8.5 (s, 1 H) 9.3 (d,  $J=10.4$  Hz, 2 H)。

【0269】

#### 実施例 6 2

1 - エチル - 5 - (4 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 3 - シアノベンジル

実施例 1 の実験手順に従って、製造例 4 2 の表題化合物および対応する臭化物から固体 (23%) として得られる。

$\delta$  (DMSO- $d_6$ ): 1.3 (t,  $J=7.0$  Hz, 3 H) 2.2 (s, 3 H) 4.2 (q,  $J=7.0$  Hz, 2 H) 5.3 (s, 2 H) 6.3 (s, 1 H) 7.4 (d,  $J=5.0$  Hz, 1 H) 7.6 (t,  $J=7.9$  Hz, 1 H) 7.7 (d,  $J=8.3$

10

20

30

40

50

Hz, 1 H) 7.8 (m, 2 H) 8.4 (m, 2 H) 8.9 (s, 1 H)。

【 0 2 7 0 】

実施例 6 3

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリ  
ダジン - 3 - カルボン酸 3 - シアノベンジル

実施例 7 の手順に従って、製造例 4 2 の表題化合物および対応する臭化物から固体 (2  
5 %) として得られる。

$\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.4 (t, J=7.3 Hz, 3 H) 4.3 (q, J=7.0 Hz, 2 H) 5.3 (s, 2 H) 6.3 (s,  
1 H) 7.6 (t, J=7.9 Hz, 1 H) 7.6 (m, 1 H) 7.8 (m, 5 H) 8.2 (d, J=7.9 Hz, 1 H) 8  
.5 (s, 1 H) 9.3 (m, 2 H)。

10

【 0 2 7 1 】

実施例 6 4

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリ  
ダジン - 3 - カルボン酸シクロヘキシルオキシカルボニルオキシメチル

実施例 6 0 の手順に従って、製造例 3 7 の表題生成物および炭酸クロロメチルシクロヘ  
キシルから固体 (6 1 %) として得られる。

$\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.3 (m, 9 H) 1.6 (dd, J=9.3, 2.7 Hz, 2 H) 1.8 (dd, J=11.0, 4.4 Hz,  
2 H) 4.3 (q, J=7.3 Hz, 2 H) 4.5 (m, 1 H) 5.8 (s, 2 H) 6.2 (s, 1 H) 7.8 (m, 3 H)  
) 8.3 (d, J=7.9 Hz, 1 H) 8.5 (s, 1 H) 9.3 (m, 2 H)。

20

【 0 2 7 2 】

実施例 6 5

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリ  
ダジン - 3 - カルボン酸 1 - シクロヘキシルオキシカルボニルオキシエチル

実施例 6 0 の手順に従って、製造例 3 7 の表題生成物および炭酸 1 - クロロエチルシク  
ロヘキシルから固体 (9 0 %) として得られる。

$\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.3 (m, 6 H) 1.4 (d, J=5.5 Hz, 3 H) 1.6 (d, J=5.9 Hz, 4 H) 1.7 (m,  
4 H) 4.3 (m, 2 H) 4.5 (m, 1 H) 6.2 (s, 1 H) 6.7 (q, J=5.3 Hz, 1 H) 7.8 (m, 2 H)  
) 8.3 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 8.5 (m, 1 H) 9.3 (m, 2 H)。

【 0 2 7 3 】

実施例 6 6

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリ  
ダジン - 3 - カルボン酸 2, 2 - ジメチルブチリルオキシメチル

実施例 6 0 の手順に従って、製造例 3 7 の表題生成物および 2, 2 - ジメチル酪酸クロ  
ロメチルから固体 (8 9 %) として得られた。

$\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>): 0.6 (t, J=7.4 Hz, 3 H) 1.0 (m, 6 H) 1.4 (m, 5 H) 4.3 (q, J=7.3 Hz,  
2 H) 5.8 (s, 2 H) 6.2 (s, 1 H) 7.8 (m, 3 H) 8.3 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 8.5 (m, 1 H)  
) 9.3 (m, 2 H)。

30

【 0 2 7 4 】

実施例 6 7

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリ  
ダジン - 3 - カルボン酸 (S) - 2 - アミノ - 4 - メチルペンタノイルオキシメチル

製造例 4 4 の表題化合物 (0.2 g、0.36 mmol) を塩酸で飽和したジオキサン (5  
ml) の中に溶解して、室温で 90 分間攪拌する。溶媒を減圧下に蒸発する。エチルエー  
テルを加えて、減圧下に蒸発させ、この操作を更に三回繰り返す。残渣をエチルエーテル  
の中に再び懸濁して、室温で終夜放置する。沈殿する固体をろ過して、酢酸エチルで二回  
洗浄する。一旦乾燥させて、望ましい表題生成物 170 mg が二塩酸塩として得られる。  
収率 = 89 %。

40

$\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>): 0.8 (d, J=6.7 Hz, 6 H) 1.4 (t, J=7.0 Hz, 3 H) 1.6 (t, J=7.0 Hz, 2  
H) 1.7 (dd, J=13.3, 6.7 Hz, 1 H) 4.0 (d, J=5.1 Hz, 2 H) 4.3 (q, J=7.0 Hz, 2 H)  
5.9 (m, 2 H) 6.4 (s, 1 H) 7.9 (m, 1 H) 8.0 (d, J=3.9 Hz, 2 H) 8.4 (d, J=8.2 Hz,

50

1 H) 8.5 (s, 1 H) 8.6 (s, 1 H) 9.5 (m, 2 H)。

【 0 2 7 5 】

#### 実施例 6 8

4 - アセチル - 1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 1, 3, 3 - トリメチルブチル

実施例 2 1 の手順に従って、製造例 4 8 の表題化合物および対応するハウ素酸から固体 (23%) として得られる。

LRMS: m/Z 451 (M+1)<sup>+</sup>。

δ (DMSO-d<sub>6</sub>): 0.9 (m, 9 H) 1.16 (m, 3 H) 1.34 (m, 3 H) 1.4 (m, 1 H) 1.6 (s, 3 H) 1.62 (m, 1 H) 4.2 (q, 2 H) 5.0 (m, 1 H) 7.7 (m, 1 H) 7.8 (m, 1 H) 7.9 (d, 1 H) 8.1 (d, 1 H) 8.3 (s, 1 H) 9.2 (d, 2 H)。

【 0 2 7 6 】

#### 実施例 6 9

4 - アセチル - 1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 3 - クロロベンジル

実施例 2 1 の手順に従って、製造例 4 6 の表題化合物および対応するハウ素酸から固体 (27%) として得られる。

LRMS: m/Z 477 (M+1)<sup>+</sup>。

δ (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.3 (t, 3 H) 1.5 (s, 3 H) 4.1 (q, 2 H) 5.2 (s, 2 H) 7.3 (m, 1 H) 7.4 (m, 2 H) 7.5 (s, 1 H) 7.7-7.8 (m, 2 H) 7.9 (d, 1 H) 8.2 (d, 1 H) 8.3 (s, 1 H) 9.2 (m, 2 H)。

【 0 2 7 7 】

#### 実施例 7 0

4 - アセチル - 1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 3 - メトキシベンジル

実施例 2 1 の手順に従って、製造例 4 7 の表題化合物および対応するハウ素酸から固体 (30%) として得られる。

LRMS: m/Z 473 (M+1)<sup>+</sup>。

δ (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.3 (t, 3 H) 1.5 (s, 3 H) 4.2 (q, 2 H) 5.2 (s, 2 H) 6.9 (m, 3 H) 7.3 (m, 1 H) 7.7-7.8 (m, 2 H) 7.9 (d, 1 H) 8.2 (d, 1 H) 8.3 (s, 1 H) 9.2 (m, 2 H)。

【 0 2 7 8 】

#### 実施例 7 1

4 - アセチル - 1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 オクチル

実施例 2 1 の手順に従って、製造例 4 8 の表題化合物および対応するハウ素酸から固体 (12.5%) として得られる。

LRMS: m/Z 465 (M+1)<sup>+</sup>。

δ (DMSO-d<sub>6</sub>): 0.8 (t, J=6.6 Hz, 3 H) 1.2 (m, 10 H) 1.4 (t, J=7.3 Hz, 3 H) 1.6 (m, 5 H) 4.1 (t, J=6.6 Hz, 2 H) 4.2 (q, J=7.3 Hz, 2 H) 7.7 (dd, 1 H) 7.8 (dd, 1 H) 8.0 (d, 1 H) 8.2 (d, J=8.3 Hz, 1 H) 8.3 (s, 1 H) 9.2 (s, 2 H)。

【 0 2 7 9 】

#### 実施例 7 2

4 - アセチル - 1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 (4 E) - 1, 5 - ジメチルヘプト - 4 - エン - 1 - イル

実施例 7 の手順に従って、製造例 4 9 の表題化合物および対応する臭化物から固体 (16%) として得られる。

LRMS: m/Z 463 (M+1)<sup>+</sup>。

保持時間: 18 分。

## 【 0 2 8 0 】

## 実施例 7 3

4 - アセチル - 1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 1 , 6  
- ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸アリル

実施例 2 1 の手順に従って、製造例 5 0 の表題化合物および対応するホウ素酸から固体 ( 7 . 2 % ) として得られる。

LRMS: m/Z 393 (M+1)<sup>+</sup>。

$\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.4 (t, J=7.0 Hz, 3 H) 1.6 (s, 3 H) 4.2 (q, J=7.0 Hz, 2 H) 4.7 (m, 2 H) 5.2 (d, J=10.4 Hz, 1 H) 5.3 (d, J=17.4 Hz, 1 H) 5.9 (m, 1 H) 7.7 (dd, 1 H) 7.8 (dd, 1 H) 8.0 (d, J=8.3 Hz, 1 H) 8.2 (d, J=8.3 Hz, 1 H) 8.3 (s, 1 H) 9.2 (d, J=3.7 Hz, 2 H)。 10

## 【 0 2 8 1 】

以下の実施例は、本発明にしたがう医薬組成物を例示する。

## 【 0 2 8 2 】

## 組成物例

## 組成物例 1

## 錠剤の製造例

## 【 表 1 2 】

処方:

|              |           |    |
|--------------|-----------|----|
| 本発明の化合物      | 5.0 m g   | 20 |
| 乳糖           | 113.6 m g |    |
| 微結晶セルロース     | 28.4 m g  |    |
| 無水軽ケイ酸       | 1.5 m g   |    |
| ステアリン酸マグネシウム | 1.5 m g   |    |

## 【 0 2 8 3 】

混合機械を用いて、本発明の化合物 1 5 g を乳糖 3 4 0 . 8 g および微結晶セルロース 8 5 . 2 g と混合する。混合物をローラーコンパクターを用いる圧縮成形に付して、フレーク様圧縮物質を得る。フレーク様圧縮物質をハンマーミルを用いて粉砕して、粉砕された物質を 2 0 メッシュの篩を通してふるい分けする。無水軽ケイ酸の 4 . 5 g 部分およびステアリン酸マグネシウム 4 . 5 g をふるい分けした物質に加えて、混合する。混合生成物を直径 7 . 5 m m のうす / きねシステムを備えた錠剤製造機械に付して、それによりそれぞれが重量で 1 5 0 m g を有する 3 , 0 0 0 個の錠剤を得る。 30

## 【 0 2 8 4 】

## 組成物例 2

## コーティング錠剤の製造例

## 【 表 1 3 】

処方:

|                     |          |    |
|---------------------|----------|----|
| 本発明の化合物             | 5.0 m g  | 40 |
| 乳糖                  | 95.2 m g |    |
| トウモロコシでんぷん          | 40.8 m g |    |
| ポリビニルピロリドン K 2 5    | 7.5 m g  |    |
| ステアリン酸マグネシウム        | 1.5 m g  |    |
| ヒドロキシプロピルセルロース      | 2.3 m g  |    |
| ポリエチレングリコール 6 0 0 0 | 0.4 m g  |    |
| 二酸化チタン              | 1.1 m g  |    |
| 精製タルク               | 0.7 m g  |    |

## 【 0 2 8 5 】

流動床造粒機械を用いて、本発明の化合物 15 g を乳糖 285.6 g およびトウモロコシでんぷん 122.4 g と混合する。別に、ポリビニルピロリドン 22.5 g を水 127.5 g 中に溶解して、結合溶液を調製する。流動床造粒機械を用いて、結合溶液を上混合物の上に噴霧して、顆粒を得る。ステアリン酸マグネシウムの 4.5 g 部分を得られた顆粒に加えて、混合する。得られた混合物を直径 6.5 mm のうす / きね両凹面システムを備えた錠剤製造機械に付して、それによりそれぞれが重量で 150 mg を有する、3,000 個の錠剤を得る。

## 【 0 2 8 6 】

別に、水 72.6 g の中にヒドロキシプロピルメチル - セルロース 2910 6.9 g、ポリエチレングリコール 6000 1.2 g、二酸化チタン 3.3 g および精製タルク 2.1 g を懸濁することにより、コーティング溶液を調製する。High Coatedを用いて、上で調製された 3,000 個の錠剤をコーティング溶液でコーティングして、それぞれが重量で 154.5 mg を有するフィルムコーティング錠剤を得る。

## 【 0 2 8 7 】

組成物例 3

カプセルの製造例

## 【 表 1 4 】

処方：

|              |        |
|--------------|--------|
| 本発明の化合物      | 5.0 mg |
| 乳糖一水和物       | 200 mg |
| コロイド状二酸化ケイ素  | 2 mg   |
| トウモロコシでんぷん   | 20 mg  |
| ステアリン酸マグネシウム | 4 mg   |

10

20

## 【 0 2 8 8 】

活性化化合物 25 g、乳糖一水和物 1 Kg、コロイド状二酸化ケイ素 10 g、トウモロコシでんぷん 100 g およびステアリン酸マグネシウム 20 g を混合する。混合物を 60 メッシュの篩を通してふるい分けして、次いで、5,000 個のゼラチンカプセルの中に充填する。

30

## 【 0 2 8 9 】

組成物例 4

クリームの製造例

## 【 表 1 5 】

処方：

|                   |        |
|-------------------|--------|
| 本発明の化合物           | 1 %    |
| セチルアルコール          | 3 %    |
| ステアリルアルコール        | 4 %    |
| モノステアリン酸グリセリン     | 4 %    |
| モノステアリン酸ソルビタン     | 0.8 %  |
| モノステアリン酸ソルビタン POE | 0.8 %  |
| 流動ワセリン            | 5 %    |
| メチルパラベン           | 0.18 % |
| プロピルパラベン          | 0.02 % |
| グリセリン             | 15 %   |
| 精製水 c s p.        | 100 %  |

40

水中油エマルジョンクリームを、従来の方法を用いて、上でリストされる成分で調製す

50

る。

【手続補正書】

【提出日】平成19年2月20日(2007.2.20)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0114

【補正方法】変更

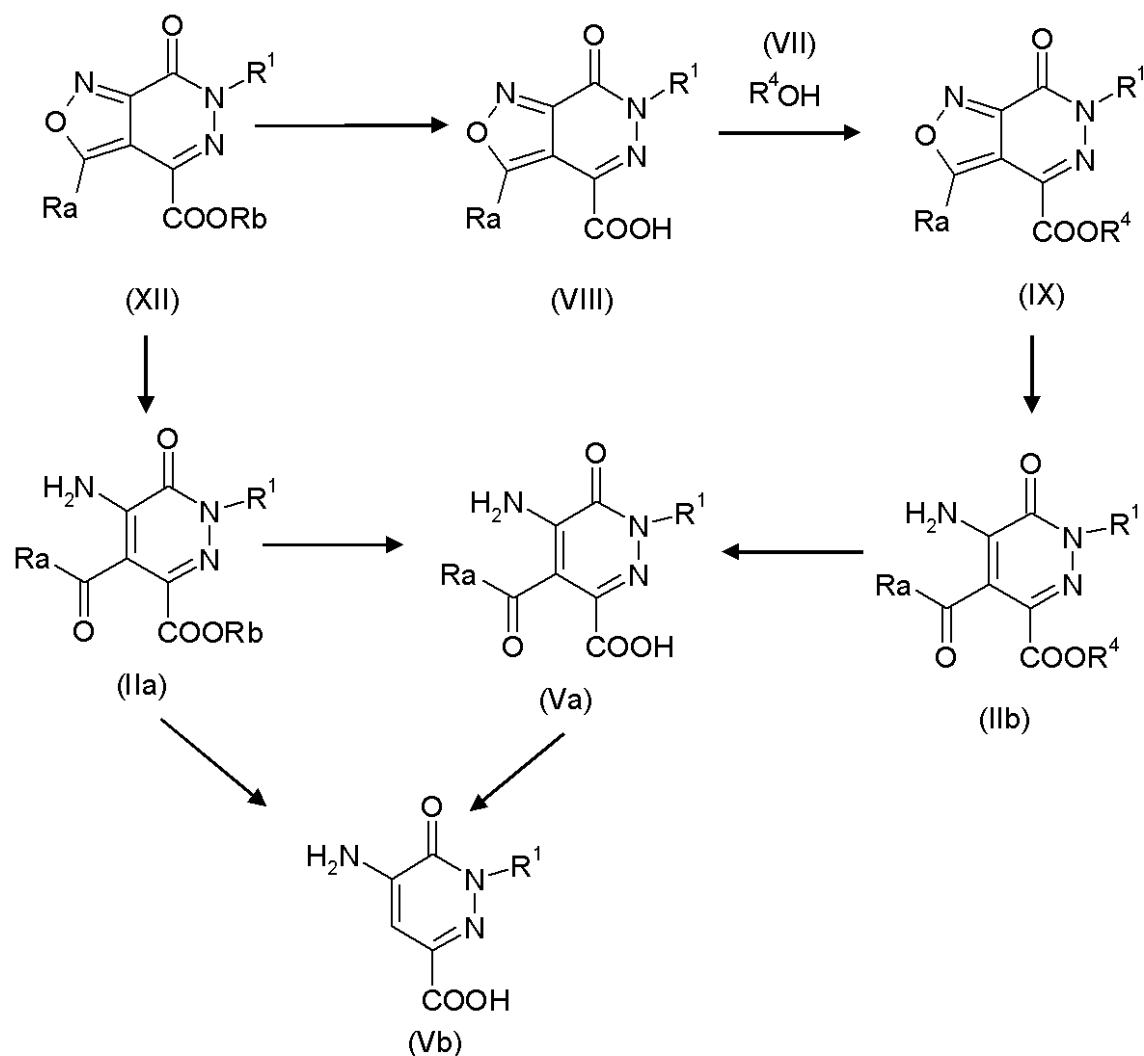
【補正の内容】

【0114】

式(V)のピリダジン-3(2H)-オン、特に、式(Va)[式中、 $R^3$ は $R^a-CO-$ 基(式中、 $R^a$ は、アルキル基がハロゲン原子およびフェニル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アリアルオキシ、アルキルチオ、アリアルチオ、オキソ、アミノ、モノ-もしくはジ-アルキルアミノ、アシルアミノ、ヒドロキシカルボニル、アルコキシカルボニル、カルバモイルまたはモノ-もしくはジ-アルキルカルバモイル基から選択される一つまたはそれ以上の置換基により置換される、アルキルカルボニル基、を表す)のそれらならびに式(Vb)(式中、 $R^3$ は水素原子である)のそれらは、スキーム2に示されるように取得され得る。

【化3】

スキーム2



## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.  
PCT/EP2005/006304

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                      |                                                                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b><br>IPC 7 C07D237/24 C07D401/12 C07D401/14 C07D409/14 A61K31/50<br>A61K31/501 A61P11/16                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                      |                                                                      |
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                      |                                                                      |
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b><br>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br>IPC 7 C07D A61K A61P                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                      |                                                                      |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                      |                                                                      |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)<br>EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                      |                                                                      |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                      |                                                                      |
| Category *                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                   | Relevant to claim No.                                                |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | WO 03/097613 A (ALMIRALL PRODESFARMA SA)<br>27 November 2003 (2003-11-27)<br>cited in the application<br>the whole document<br>----- | 1, 12                                                                |
| <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                      |                                                                      |
| * Special categories of cited documents :<br>'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br>'E' earlier document but published on or after the international filing date<br>'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)<br>'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br>'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed<br>'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<br>'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<br>'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.<br>'&' document member of the same patent family |                                                                                                                                      |                                                                      |
| Date of the actual completion of the international search<br><br>4 October 2005                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                      | Date of mailing of the international search report<br><br>07/11/2005 |
| Name and mailing address of the ISA<br>European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.<br>Fax: (+31-70) 340-3016                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                      | Authorized officer<br><br>Allard, M                                  |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/EP2005/006304

**Box 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. ☒ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Although claims 14 and 15 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
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 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 additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2005/006304

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 03097613 A                             | 27-11-2003          | AU 2003236648 A1           | 02-12-2003          |
|                                           |                     | BR 0310106 A               | 22-02-2005          |
|                                           |                     | CA 2485896 A1              | 27-11-2003          |
|                                           |                     | EP 1503992 A1              | 09-02-2005          |
|                                           |                     | ES 2195785 A1              | 01-12-2003          |

## フロントページの続き

| (51)Int.Cl.             |  | F I           | テーマコード(参考) |
|-------------------------|--|---------------|------------|
| A 6 1 P 11/06 (2006.01) |  | A 6 1 P 11/06 |            |
| A 6 1 P 19/02 (2006.01) |  | A 6 1 P 19/02 |            |
| A 6 1 P 29/00 (2006.01) |  | A 6 1 P 29/00 | 1 0 1      |
| A 6 1 P 17/00 (2006.01) |  | A 6 1 P 17/00 |            |
| A 6 1 P 37/08 (2006.01) |  | A 6 1 P 37/08 |            |
| A 6 1 P 17/06 (2006.01) |  | A 6 1 P 17/06 |            |
| A 6 1 P 1/00 (2006.01)  |  | A 6 1 P 1/00  |            |
| A 6 1 P 1/04 (2006.01)  |  | A 6 1 P 1/04  |            |
| A 6 1 P 39/06 (2006.01) |  | A 6 1 P 39/06 |            |
| A 6 1 P 17/02 (2006.01) |  | A 6 1 P 17/02 |            |
| A 6 1 P 37/00 (2006.01) |  | A 6 1 P 29/00 |            |
| A 6 1 P 11/02 (2006.01) |  | A 6 1 P 37/00 |            |
| A 6 1 P 19/10 (2006.01) |  | A 6 1 P 11/02 |            |
| A 6 1 P 19/00 (2006.01) |  | A 6 1 P 19/10 |            |
| A 6 1 P 13/12 (2006.01) |  | A 6 1 P 19/00 |            |
| A 6 1 P 25/00 (2006.01) |  | A 6 1 P 13/12 |            |
| A 6 1 P 27/02 (2006.01) |  | A 6 1 P 25/00 |            |
| A 6 1 P 21/04 (2006.01) |  | A 6 1 P 27/02 |            |
| A 6 1 P 7/12 (2006.01)  |  | A 6 1 P 21/04 |            |
| A 6 1 P 37/06 (2006.01) |  | A 6 1 P 7/12  |            |
| A 6 1 P 31/04 (2006.01) |  | A 6 1 P 37/06 |            |
| A 6 1 P 9/00 (2006.01)  |  | A 6 1 P 31/04 |            |
| A 6 1 P 25/28 (2006.01) |  | A 6 1 P 9/00  |            |
| A 6 1 P 25/24 (2006.01) |  | A 6 1 P 25/28 |            |
|                         |  | A 6 1 P 25/24 |            |

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,MC,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),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,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,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

- (72)発明者 マリア・アントニア・ブイル・アルベロ  
スペイン、エ - 0 8 0 2 9 バルセロナ、カリェノパリス 5 0 番、プリメロ 4 ア
- (72)発明者 ヴィットリオ・ダル・ピアツ  
イタリア、イ - 5 0 0 1 5 インブルネータ、ヴィア・ボッジョ・ウゴリーノ 7 / ア番
- (72)発明者 ヨランダ・ガリド・ルビオ  
スペイン、エ - 5 0 0 1 3 サラゴサ、カミノ・カバルドス 3 9 番、テルセロ・エフ
- (72)発明者 ジョルディ・グラシア・フェレル  
スペイン、エ - 0 8 0 0 4 バルセロナ、プラサ・デ・ラス・ナバス 5 番、クアルト 2 ア
- (72)発明者 ルイス・ミケル・パヘス・サンタカナ  
スペイン、エ - 0 8 0 2 9 バルセロナ、カラブリア 2 4 2 番、プリメロ 3 ア
- (72)発明者 ホアン・タルタブルモル  
スペイン、エ - 0 8 0 2 8 バルセロナ、ホアン・グエル 1 3 4 番、セグンド 3 ア

F ターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB08 BB09 CC28 CC92 DD12 DD14 DD15 DD28

EE01

ZC20    ZC37