

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4679154号
(P4679154)

(45) 発行日 平成23年4月27日 (2011. 4. 27)

(24) 登録日 平成23年2月10日 (2011. 2. 10)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 401/04 (2006. 01)

C O 7 D 401/04 C S P

C O 7 D 409/04 (2006. 01)

C O 7 D 409/04

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

C O 7 D 401/12

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

C O 7 D 403/12

C O 7 D 417/12 (2006. 01)

C O 7 D 417/12

請求項の数 21 (全 141 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2004-562819 (P2004-562819)
(86) (22) 出願日 平成15年12月22日 (2003. 12. 22)
(65) 公表番号 特表2006-515302 (P2006-515302A)
(43) 公表日 平成18年5月25日 (2006. 5. 25)
(86) 国際出願番号 PCT/EP2003/014722
(87) 国際公開番号 W02004/058729
(87) 国際公開日 平成16年7月15日 (2004. 7. 15)
審査請求日 平成18年11月9日 (2006. 11. 9)
(31) 優先権主張番号 P200203003
(32) 優先日 平成14年12月26日 (2002. 12. 26)
(33) 優先権主張国 スペイン (ES)

(73) 特許権者 598032139
アルミラル・ソシエダッド・アノニマ
A l m i r a l l , 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 100062144
弁理士 青山 篠
(74) 代理人 100067035
弁理士 岩崎 光隆
(74) 代理人 100064610
弁理士 中嶋 正二
(72) 発明者 ヴィットリオ・ダル・ピアツ
イタリア、イー50015インプルネータ
、ヴィーア・ポッジョ・ウゴリーノ7/A
番

最終頁に続く

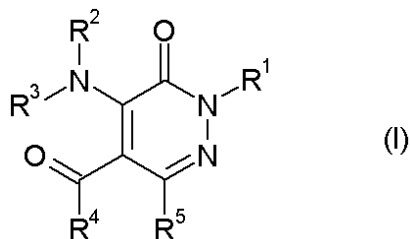
(54) 【発明の名称】 新規ピリダジン-3 (2 H) -オン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



[式中、

R¹ は、・ 所望により、1 個またはそれ以上のヒドロキシ基により置換されていてもよい、(C₁ - C₄) アルキル基；および・ 式-(CH₂)_n-R⁶(式中、n は 0 ~ 3 の整数であり、R⁶ は (C₃ - C₆) シクロアルキル基を表す)

から選択される基を表し、

R² は水素原子であり、R³ は、所望により、

・ハロゲン原子；

・所望により、ハロゲン原子、およびフェニル、ヒドロキシ、 C_1-C_{10} ヒドロキシアルキル、 C_1-C_{10} アルコキシ、 C_5-C_{14} アリールオキシ、 C_1-C_{10} アルキルチオ、オキソ、アミノ、モノーまたはジー (C_1-C_{10} アルキル) アミノ、アシルアミノ、ヒドロキシカルボニル、(C_1-C_{10} アルコキシ) カルボニル、カルバモイル、モノーまたはジー (C_1-C_{10} アルキル) カルバモイル基から選択される1個またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい、 C_1-C_{20} アルキルおよび C_1-C_6 アルキレン基、

・フェニル、ヒドロキシ、 C_1-C_{10} ヒドロキシアルキル、 C_1-C_{10} アルコキシ、 C_3-C_7 シクロアルコキシ、ニトロ、 C_5-C_{14} アリールオキシ、 C_1-C_{10} アルキルチオ、 C_1-C_{10} アルキルスルフィニル、 C_1-C_{10} アルキルスルホニル、 C_1-C_{10} アルキルスルファモイル、アシル、アミノ、モノーまたはジー (C_1-C_{10} アルキル) アミノ、アシルアミノ、ヒドロキシカルボニル、(C_1-C_{10} アルコキシ) カルボニル、カルバモイル、モノーまたはジー (C_1-C_{10} アルキル) カルバモイル、ウレイド、 N' -(C_1-C_{10} アルキル) ウレイド、 N',N' -ジ- (C_1-C_{10} アルキル) ウレイド、(C_1-C_{10}) アルキルスルファミド、アミノスルホニル(aminosuphonyl)、モノーまたはジ- (C_1-C_{10} 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1個またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい、単環式または多環式 C_5-C_{14} アリールまたはO、SおよびNから選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含む5ないし14員のヘテロアリール基を表し、

R^5 は、基- $COOR^7$ であるか、または単環式または多環式 C_5-C_{14} アリールまたはO、SおよびNから選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含む5ないし14員のヘテロアリール基であって、当該アリールまたはヘテロアリール基は所望により

・ハロゲン原子；

・所望により、ハロゲン原子およびフェニル、ヒドロキシ、 C_1-C_{10} ヒドロキシアルキル、 C_1-C_{10} アルコキシ、 C_5-C_{14} アリールオキシ、 C_1-C_{10} アルキルチオ、オキソ、アミノ、モノーまたはジ- (C_1-C_{10} アルキル) アミノ、アシルアミノ、ヒドロキシカルボニル、 C_1-C_{10} アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノーまたはジ- (C_1-C_{10} アルキル) カルバモイル基から選択される1個またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい、 C_1-C_{20} アルキルおよび C_2-C_{20} アルケニル基、および

・フェニル、ヒドロキシ、 C_1-C_6 アルキレンジオキシ、 C_1-C_{10} アルコキシ、 C_3-C_7 シクロアルキルオキシ、 C_1-C_{10} アルキルチオ、 C_1-C_{10} アルキルスルフィニル、 C_1-C_{10} アルキルスルホニル、 C_1-C_{10} アルキルスルファモイル、アミノ、モノーまたはジ- (C_1-C_{10} 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、(C_1-C_{10} アルコキシ) カルボニル、カルバモイル、モノーまたはジ- (C_1-C_{10} アルキル) カルバモイル、ウレイド、 N' -(C_1-C_{10} アルキル) ウレイド、 N',N' -ジ- (C_1-C_{10} アルキル) ウレイド、 C_1-C_{10} アルキルスルファミド、アミノスルホニル(aminosuphonyl)、モノーまたはジ- (C_1-C_{10} 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1個またはそれ以上の置換基により置換されていてもよく、

ここで、 R^7 は、所望によりハロゲン原子およびヒドロキシ、 C_1-C_{10} アルコキシ、 C_5-C_{14} アリールオキシ、 C_1-C_{10} アルキルチオ、オキソ、アミノ、モノーまたはジ- (C_1-C_{10} アルキル) アミノ、アシルアミノ、ヒドロキシカルボニル、(C_1-C_{10} アルコキシ) カルボニル、カルバモイル、モノーまたはジ- (C_1-C_{10} アルキル) カルバモイル基から選択される1個またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい C_1-C_{20} アルキルであるか、または式-(CH_2)_m- R^{11}

(式中、mは0～4の整数であり、 R^{11} は、

10

20

30

40

50

・ $C_3 - C_7$ シクロアルキルまたは $C_3 - C_7$ シクロアルケニル基；
 ・ 所望により、ハロゲン原子および $C_1 - C_{20}$ アルキル、ヒドロキシ、 $C_1 - C_{10}$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ アルキレンジオキシ、 $C_1 - C_{10}$ アルキルチオ、アミノ、モノーまたはジー ($C_1 - C_{10}$ アルキル) アミノ、ニトロ、アシル、ヒドロキシカルボニル、($C_1 - C_{10}$ アルコキシ) カルボニル、カルバモイル、モノーまたはジー ($C_1 - C_{10}$ アルキル) カルバモイル、シアノ、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 1 個またはそれ以上の置換基により置換されていてよい $C_5 - C_{14}$ アリール基；または

・ 所望により、ハロゲン原子および $C_1 - C_{20}$ アルキル、ヒドロキシ、 $C_1 - C_{10}$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ アルキレンジオキシ、アミノ、モノーまたはジー ($C_1 - C_{10}$ アルキル) アミノ、ニトロ、シアノまたはトリフルオロメチル基から選択される 1 個またはそれ以上の置換基により置換されていてよい、窒素、酸素および硫黄から選択される 1 ～ 4 個のヘテロ原子を含む、3 ～ 7 員ヘテロ環基を示す)

の基を表し、

R^4 は、

・ 所望により、ハロゲン原子およびヒドロキシ基から選択される 1 個またはそれ以上の置換基により置換されていてよい $C_1 - C_6$ アルキル基；

・ 非置換モノー ($C_1 - C_4$ アルキル) アミノまたはジー ($C_1 - C_4$ アルキル) アミノ基；

・ 非置換か、またはヒドロキシ、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、アミノ、モノー ($C_1 - C_4$ アルキル) アミノおよびジー ($C_1 - C_4$ アルキル) アミノ基から選択される 1 個またはそれ以上の置換基により置換されていてよい、 $C_1 - C_4$ アルキル基；

・ 非置換フェニル ($C_1 - C_4$ アルキル) 基；または

・ 式 $-(CH_2)_p - R^{12}$

(式中、 p は 2 であり、 R^{12} は、所望によりハロゲン原子および $C_1 - C_{20}$ アルキル、ヒドロキシ、 $C_1 - C_{10}$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ アルキレンジオキシ、アミノ、モノーまたはジー ($C_1 - C_{10}$ アルキル) アミノ、ニトロ、シアノまたはトリフルオロメチル基から選択される 1 個またはそれ以上の置換基により置換されていてよい、フェニル、ピリジルおよびチエニルを示す)

の基を表し、

R^3 、 R^5 および R^{11} における各アシル基は、カルボニル基に結合した $C_2 - C_{20}$ 炭化水素基である]

で示されるピリダジン-3(2H)-オン誘導体、または R^3 のヘテロアリール基が N 原子を含むとき、該構造中に存在する該ヘテロアリール基から得られる N-酸化物、またはその医薬上許容される塩(ただし、 R^5 が所望により置換されていてよいヘテロアリール基でも基 $COOR^7$ でもないとき、 R^3 は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ものとする)。

【請求項 2】

R^1 が、非置換 $C_1 - C_4$ アルキル、非置換 $C_1 - C_4$ ヒドロシアルキルまたは非置換シクロプロピル ($C_1 - C_4$ アルキル) 基である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

R^3 が、単環式または多環式 $C_5 - C_{14}$ アリールまたは O、S および N から選択される少なくとも 1 個のヘテロ原子を含む 5 ないし 14 員のヘテロアリール基であって、所望により

・ ハロゲン原子；

・ 所望により、ハロゲン原子から選択される 1 個またはそれ以上の置換基により置換されていてよい、 $C_1 - C_{20}$ アルキルおよび $C_1 - C_6$ 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、 $C_1 - C_{10}$ ヒドロシアルキル、($C_1 - C_{10}$ アルコキシ) カルボニル、 $C_1 - C_{10}$ アルコキシ、 $C_3 - C_7$ シクロアルコキシ、ニトロ、 $C_5 - C_{14}$ アリールオキシ、 $C_1 - C_{10}$ アルキルチオ、 $C_1 - C_1$

10

20

30

40

50

C_0 アルキルスルフィニル、 $C_1 - C_{10}$ アルキルスルホニル、 $C_1 - C_{10}$ アルキルスルファモイル、アシル、アミノ、モノーまたはジー ($C_1 - C_{10}$ アルキル) アミノ、アシルアミノ、カルバモイル、モノーまたはジー ($C_1 - C_{10}$ アルキル) カルバモイル、ウレイド、 $N' - (C_1 - C_{10}$ アルキル) ウレイド、 $N', N' -$ ジ ($C_1 - C_{10}$ アルキル) ウレイド、 $C_1 - C_{10}$ アルキルスルファミド、アミノスルホニル(aminosuphonyl)、モノーまたはジ ($C_1 - C_{10}$ 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 1 個またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

R^3 が、所望により

- ・ハロゲン原子；
- ・所望により、1 個またはそれ以上のヒドロキシ基により置換されていてもよい、($C_1 - C_4$) アルキル基、
- ・および ($C_1 - C_4$) アルコキシ、ニトロ、ヒドロキシ、ヒドロキシカルボニル、カルバモイル、($C_1 - C_4$ アルコキシ) - カルボニルまたはシアノ基

から選択される 1 個またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい、単環式または多環式 $C_5 - C_{14}$ アリールまたは O、S および N から選択される少なくとも 1 個のヘテロ原子を含む 5 ないし 14 員のヘテロアリール基から選択される基を表す、請求項 3 記載の化合物。

【請求項 5】

R^3 が、フェニル基、ナフチル基または N、O および S から選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子を含む 5 ~ 14 員の単環式または多環式ヘテロアリール基を表し、該フェニル、ナフチルおよびヘテロアリール基が、非置換または

- ・ハロゲン原子；
- ・ $C_1 - C_4$ アルキルおよび $C_1 - C_4$ ヒドロキシアルキル基；および、
- ・ $C_1 - C_4$ アルコキシ、ニトロ、ヒドロキシ、ヒドロキシカルボニル、カルバモイル、($C_1 - C_4$ アルコキシ) - カルボニルおよびシアノ基

から選択される 1 個または 2 個の非置換置換基により置換されている、請求項 4 記載の化合物。

【請求項 6】

R^3 が、フェニル基、ナフチル基または置換または非置換オキサジアゾリル、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基から選択される置換または非置換ヘテロアリール基を表す、請求項 5 記載の化合物。

【請求項 7】

R^5 が、所望によりハロゲン原子、 $C_1 - C_4$ アルキル基、 $C_1 - C_4$ アルコキシカルボニル基、ヒドロキシカルボニル基および $C_1 - C_4$ アルコキシ基から選択される 1 個またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい、基 $COOR^7$ または単環式もしくは多環式 $C_5 - C_{14}$ アリールまたは O、S および N から選択される少なくとも 1 個のヘテロ原子を含む 5 ないし 14 員のヘテロアリール基を表す、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

R^5 が、所望によりハロゲン原子および $C_1 - C_4$ アルコキシ基から選択される 1 個またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい、基 $COOR^7$ (式中、 R^7 は請求項 1 に定義の通りである) または単環式もしくは多環式 $C_5 - C_{14}$ アリールまたは O、S および N から選択される少なくとも 1 個のヘテロ原子を含む 5 ないし 14 員のヘテロアリール基を表す、請求項 7 記載の化合物。

【請求項 9】

R⁵ が -CO₂R⁷ (R⁷ が非置換 C₁-C₄ アルキル基を表す) を表すか、または R⁵ が、フェニル基または N、O および S から選択される 1 または 2 個のヘテロ原子を含む 5~10 員の単環式または多環式ヘテロアリール基を表し、該フェニルおよびヘテロアリール基が、非置換または C₁-C₄ アルコキシ基およびハロゲン原子から選択される 1 または 2 個の置換基により置換されている、請求項 7 または 8 記載の化合物。

【請求項 10】

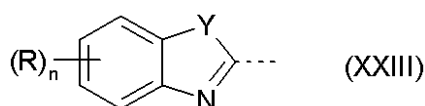
R⁵ が、フェニル基、または置換もしくは非置換オキサジアゾリル、オキサゾリル、ピリジル、ピロリル、イミダゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、チエニル、フラニル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、ベンゾオキサゾリル、ナフチリジニル、ベンゾフラニル、ピラジニル、ピリミジニルおよび種々のピロロピリジル基から選択される置換または非置換ヘテロアリール基を表す、請求項 9 記載の化合物。

10

【請求項 11】

R⁵ が、式 (XXIII) :

【化 2】



(式中、Y は O 原子、S 原子または -NH- 基を表し、n は 0、1 または 2 であり、各 R は同一または異なり、C₁-C₄ アルコキシ基またはハロゲン原子である) で示される多環式ヘテロアリール基を表す、請求項 1~10 のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項 12】

5-アセチル-2-エチル-4-[(3-フルオロフェニル)アミノ]-6-ピリジン-3-イルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-4-[(3-クロロフェニル)アミノ]-2-エチル-6-ピリジン-3-イルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-4-[(3,5-ジクロロフェニル)アミノ]-2-エチル-6-ピリジン-3-イルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-4-(1-ナフチルアミノ)-6-ピリジン-3-イルピリダジン-3(2H)-オン、

30

4-[(5-アセチル-2-エチル-3-オキソ-6-ピリジン-3-イル-2,3-ジヒドロピリダジン-4-イル)アミノ]安息香酸メチル、

5-アセチル-2-エチル-4-[(2-フルオロフェニル)アミノ]-6-ピリジン-3-イルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-4-[(2-クロロフェニル)アミノ]-2-エチル-6-ピリジン-3-イルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-4-{[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]アミノ}-6-ピリジン-3-イルピリダジン-3(2H)-オン、

3-[(5-アセチル-2-エチル-3-オキソ-6-ピリジン-3-イル-2,3-ジヒドロピリダジン-4-イル)アミノ]ベンゾニトリル、

40

5-アセチル-4-[(3-クロロフェニル)アミノ]-2-(シクロプロピルメチル)-6-ピリジン-3-イルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-(シクロプロピルメチル)-4-[(3,5-ジクロロフェニル)アミノ]-6-ピリジン-3-イルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-(シクロプロピルメチル)-4-[(2-フルオロフェニル)アミノ]-6-ピリジン-3-イルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-4-[(2-クロロフェニル)アミノ]-2-(シクロプロピルメチル)-6-ピリジン-3-イルピリダジン-3(2H)-オン、

3-{[5-アセチル-2-(シクロプロピルメチル)-3-オキソ-6-ピリジン-3

50

- イル-2,3-ジヒドロピリダジン-4-イル] アミノ} ベンゾニトリル、
 4- { [5-アセチル-2-(2-ヒドロキシエチル)-3-オキソ-6-ピリジン-3-
 -イル-2,3-ジヒドロピリダジン-4-イル] アミノ} 安息香酸メチル、
 5-アセチル-4- [(2-フルオロフェニル)アミノ] -2-(2-ヒドロキシエチル)-
 6-ピリジン-3-イルピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-4- [(2-クロロフェニル)アミノ] -2-(2-ヒドロキシエチル)-
 6-ピリジン-3-イルピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-4- [(3-クロロフェニル)アミノ] -2-(2-ヒドロキシエチル)-
 6-ピリジン-3-イルピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-4- [(3-クロロフェニル)アミノ] -2-エチル-6-ピリジン-2-
 -イルピリダジン-3(2H)-オン、
 3- [(5-アセチル-2-エチル-3-オキソ-6-ピリジン-2-イル-2,3-ジ
 ヒドロピリダジン-4-イル)アミノ] ベンゾニトリル、
 5-アセチル-2-エチル-4- { [4-(ヒドロキシメチル)フェニル] アミノ} -6-
 -ピリジン-2-イルピリダジン-3(2H)-オン、
 3- { [5-アセチル-2-(シクロプロピルメチル)-3-オキソ-6-ピリジン-2-
 -イル-2,3-ジヒドロピリダジン-4-イル] アミノ} ベンゾニトリル、
 5-アセチル-4- [(3-クロロフェニル)アミノ] -2-(シクロプロピルメチル)-
 6-ピリジン-2-イルピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-2-(シクロプロピルメチル)-4- { [4-(ヒドロキシメチル)フェニ
 ル] アミノ} -6-ピリジン-2-イルピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-2-(シクロプロピルメチル)-4- [(3,5-ジクロロフェニル)アミ
 ノ] -6-ピリジン-2-イルピリダジン-3(2H)-オン、
 3- { [5-アセチル-2-(2-ヒドロキシエチル)-3-オキソ-6-ピリジン-2-
 -イル-2,3-ジヒドロピリダジン-4-イル] アミノ} ベンゾニトリル、
 5-アセチル-4- [(3-クロロフェニル)アミノ] -2-(2-ヒドロキシエチル)-
 6-ピリジン-2-イルピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-4- [(3,5-ジクロロフェニル)アミノ] -2-(2-ヒドロキシエチ
 ル)-6-ピリジン-2-イルピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-2-(2-ヒドロキシエチル)-4- { [4-(ヒドロキシメチル)フェニ
 ル] アミノ} -6-ピリジン-2-イルピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-2-エチル-4- [(3-フルオロフェニル)アミノ] -6-ピリジン-
 4-イルピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-4- [(3-クロロフェニル)アミノ] -2-エチル-6-ピリジン-4-
 -イルピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-2-エチル-4-(1-ナフチルアミノ)-6-ピリジン-4-イルピリ
 ダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-2-エチル-4- [(2-メチルフェニル)アミノ] -6-ピリジン-4-
 -イルピリダジン-3(2H)-オン、
 4- [(5-アセチル-2-エチル-3-オキソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジ
 ヒドロピリダジン-4-イル)アミノ] 安息香酸メチル、
 5-アセチル-2-エチル-4- [(2-メトキシフェニル)アミノ] -6-ピリジン-
 4-イルピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-2-エチル-4- [(3-メトキシフェニル)アミノ] -6-ピリジン-
 4-イルピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-2-エチル-4- [(2-フルオロフェニル)アミノ] -6-ピリジン-
 4-イルピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-4- [(2-クロロフェニル)アミノ] -2-エチル-6-ピリジン-4-
 -イルピリダジン-3(2H)-オン、
 3- [(5-アセチル-2-エチル-3-オキソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジ

10

20

30

40

50

- ヒドロピリダジン-4-イル)アミノ] ベンゾニトリル、
 5-アセチル-2-エチル-4- { [4-(ヒドロキシメチル)フェニル] アミノ} -6-
 -ピリジン-4-イルピリダジン-3(2H)-オン、
 4- [(5-アセチル-2-エチル-3-オキソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジ
 ヒドロピリダジン-4-イル)アミノ] 安息香酸、
 5-アセチル-2-(シクロプロピルメチル)-4- [(2-フルオロフェニル)アミノ]
 -6-ピリジン-4-イルピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-4- [(2-クロロフェニル)アミノ] -2-(シクロプロピルメチル)-
 6-ピリジン-4-イルピリダジン-3(2H)-オン、
 3- { [5-アセチル-2-(シクロプロピルメチル)-3-オキソ-6-ピリジン-4-
 -イル-2,3-ジヒドロピリダジン-4-イル] アミノ} ベンゾニトリル、
 5-アセチル-2-(シクロプロピルメチル)-4- { [4-(ヒドロキシメチル)フェニ
 ル] アミノ} -6-ピリジン-4-イルピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-4- [(3-クロロフェニル)アミノ] -2-(シクロプロピルメチル)-
 6-ピリジン-4-イルピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-4- [(2-フルオロフェニル)アミノ] -2-(2-ヒドロキシエチル)
 -6-ピリジン-4-イルピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-4- [(2-クロロフェニル)アミノ] -2-(2-ヒドロキシエチル)-
 6-ピリジン-4-イルピリダジン-3(2H)-オン、
 3- { [5-アセチル-2-(2-ヒドロキシエチル)-3-オキソ-6-ピリジン-4-
 -イル-2,3-ジヒドロピリダジン-4-イル] アミノ} ベンゾニトリル、
 5-アセチル-2-(2-ヒドロキシエチル)-4- { [4-(ヒドロキシメチル)フェニ
 ル] アミノ} -6-ピリジン-4-イルピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-4- [(3-クロロフェニル)アミノ] -2-(2-ヒドロキシエチル)-
 6-ピリジン-4-イルピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-4- [(3-クロロフェニル)アミノ] -2-エチル-6-チエン-2-
 イルピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-2-エチル-6-フェニル-4-(ピリジン-3-イルアミノ)ピリダジ
 ン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-4- [(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)アミノ] -2-エチル-
 6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-2-エチル-6-フェニル-4-(ピラジン-2-イルアミノ)ピリダジ
 ン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-2-エチル-6-フェニル-4-(ピリミジン-2-イルアミノ)ピリダ
 ジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-2-エチル-6-フェニル-4-(キノリン-8-イルアミノ)ピリダジ
 ン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-2-エチル-4- [(5-ニトロピリジン-2-イル)アミノ] -6-フ
 ェニルピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-2-エチル-4-(1H-インドール-4-イルアミノ)-6-フェニル
 ピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-4-(1,3-ベンゾチアゾール-6-イルアミノ)-2-エチル-6-
 フェニルピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-2-エチル-6-フェニル-4-(チアントレン-1-イルアミノ)ピリ
 ダジン-3(2H)-オン、
 3- [(5-アセチル-2-エチル-3-オキソ-6-フェニル-2,3-ジヒドロピリ
 ダジン-4-イル)アミノ] チオフェン-2-カルボン酸メチル、
 5-アセチル-2-エチル-4- [(4-メチルピリジン-2-イル)アミノ] -6-フ
 ェニルピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-2-エチル-6-フェニル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-5

10

20

30

40

50

- イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-2-エチル-4-[(6-メトキシピリジン-3-イル)アミノ]-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-2-エチル-4-(2H-インダゾール-5-イルアミノ)-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン、
 4-[(5-アセチル-2-エチル-3-オキソ-6-フェニル-2,3-ジヒドロピリダジン-4-イル)アミノ]チオフェン-3-カルボン酸メチル、
 5-アセチル-2-エチル-6-フェニル-4-(ピリジン-2-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン、
 3-[(5-アセチル-2-エチル-3-オキソ-6-フェニル-2,3-ジヒドロピリダジン-4-イル)アミノ]チオフェン-2-カルボン酸、
 5-アセチル-2-エチル-4-[(3-メチルキノリン-5-イル)アミノ]-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-2-エチル-4-[(2-メチルキノリン-8-イル)アミノ]-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-2-エチル-6-フェニル-4-(キノリン-5-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-2-エチル-4-(1H-インドール-5-イルアミノ)-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-2-エチル-4-(イソキノリン-5-イルアミノ)-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-2-エチル-4-[(6-メトキシキノリン-8-イル)アミノ]-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-4-[(5-ブロモキノリン-8-イル)アミノ]-2-エチル-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-2-エチル-4-[(4-メチルピリミジン-2-イル)アミノ]-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-6-(3-クロロフェニル)-2-エチル-4-(ピリジン-3-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-6-(3-クロロフェニル)-2-(シクロプロピルメチル)-4-(ピリジン-3-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-2-エチル-6-(3-フルオロフェニル)-4-(ピリジン-3-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-6-(3-フルオロフェニル)-2-イソプロピル-4-(ピリジン-3-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-2-(シクロプロピルメチル)-6-(3-フルオロフェニル)-4-(ピリジン-3-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-2-エチル-6-(4-フルオロフェニル)-4-(ピリジン-3-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-6-(1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-4-[(3-クロロフェニル)アミノ]-2-エチルピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-6-(1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4-[(3-クロロフェニル)アミノ]-2-エチルピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-6-(1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-エチル-4-[(3-フルオロフェニル)アミノ]ピリダジン-3(2H)-オン、
 3-[(5-アセチル-2-エチル-3-オキソ-6-ピリジン-3-イル-2,3-ジヒドロピリダジン-4-イル)アミノ]ベンズアミド、
 5-アセチル-2-エチル-4-(イソキノリン-1-イルアミノ)-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-4-[(2-ブチルキナゾリン-4-イル)アミノ]-2-エチル-6-

10

20

30

40

50

- フェニルピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-4-(1,2-ベンズイソチアゾール-3-イルアミノ)-2-エチル-
 6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-2-エチル-6-フェニル-4-(ピリジン-4-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-2-エチル-4-[(2-ヒドロキシ-7h-プリン-6-イル)アミノ]-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-2-エチル-6-フェニル-4-(キナゾリン-4-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-4-[(4-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ]-2-エチル-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-4-[(7-クロロキノリン-4-イル)アミノ]-2-エチル-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-4-[(4,6-ジクロロピリミジン-2-イル)アミノ]-2-エチル-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-2-エチル-4-[(6-ヒドロキシ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ]-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-2-エチル-4-[(2-メチルキノリン-4-イル)アミノ]-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-2-エチル-4-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ)-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-2-エチル-6-フェニル-4-(キノリン-4-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-4-(シノリン-4-イルアミノ)-2-エチル-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-2-エチル-6-フェニル-4-(1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-2-エチル-6-フェニル-4-(チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-2-エチル-4-(1H-インダゾール-6-イルアミノ)-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-4-[(3-クロロフェニル)アミノ]-2-エチル-6-(2-メトキシピリジン-4-イル)ピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-2-エチル-4-{[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]アミノ}-6-(6-メトキシピリジン-3-イル)ピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-2-エチル-4-[(3-メトキシフェニル)アミノ]-6-チエン-3-イルピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-6-(1-ベンゾフラン-5-イル)-2-エチル-4-[(3-フルオロフェニル)アミノ]ピリダジン-3(2H)-オン、
 1-エチル-5-[(3-メトキシフェニル)アミノ]-n,n-ジメチル-6-オキソ-3-ピリジン-3-イル-1,6-ジヒドロピリダジン-4-カルボキサミド、
 5-[(3-クロロフェニル)アミノ]-1-エチル-n-メチル-6-オキソ-3-ピリジン-4-イル-1,6-ジヒドロピリダジン-4-カルボキサミド、
 2-エチル-4-[(3-フルオロフェニル)アミノ]-5-グリコイル-6-ピリジン-4-イルピリダジン-3(2H)-オン、
 2-エチル-4-[(3-フルオロフェニル)アミノ]-5-(メトキシアセチル)-6-ピリジン-3-イルピリダジン-3(2H)-オン、
 5-[(ジメチルアミノ)アセチル]-2-エチル-4-[(3-メトキシフェニル)アミノ]-6-ピリジン-3-イルピリダジン-3(2H)-オン、
 2-エチル-4-[(3-フルオロフェニル)アミノ]-5-[(メチルアミノ)アセチル]

10

20

30

40

50

-] - 6 - ピリジン - 4 - イルピリダジン - 3 (2H) - オン、
 3 - { [2 - エチル - 3 - オキソ - 5 - (3 - フェニルプロパノイル) - 6 - ピリジン - 4 - イル - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 4 - イル] アミノ } ベンズアミド、
 4 - アセチル - 5 - [(3 - クロロフェニル) 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、
 5 - アセチル - 6 - (1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 2 - イル) - 2 - エチル - 4 - [(3 - メトキシフェニル) アミノ] ピリダジン - 3 (2H) - オン、
 5 - アセチル - 2 - エチル - 4 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - フェニルピリダジン - 3 (2H) - オン、
 5 - アセチル - 2 - エチル - 4 - (1 , 6 - ナフチリジン - 8 - イルアミノ) - 6 - フェニルピリダジン - 3 (2H) - オン、
 5 - アセチル - 2 - エチル - 4 - [(5 - メトキシピリジン - 3 - イル) アミノ] - 6 - フェニルピリダジン - 3 (2H) - オン、
 5 - アセチル - 2 - エチル - 6 - ピリジン - 4 - イル - 4 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) ピリダジン - 3 (2H) - オン、
 5 - アセチル - 2 - エチル - 4 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル) アミノ] - 6 - ピリジン - 4 - イルピリダジン - 3 (2H) - オン、
 5 - アセチル - 2 - エチル - 4 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - ピリジン - 4 - イルピリダジン - 3 (2H) - オン、
 5 - アセチル - 2 - エチル - 6 - ピリジン - 4 - イル - 4 - [(3 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) アミノ] ピリダジン - 3 (2H) - オン、
 5 - アセチル - 2 - エチル - 4 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル) アミノ] - 6 - ピリジン - 3 - イルピリダジン - 3 (2H) - オン、
 5 - アセチル - 2 - エチル - 4 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - ピリジン - 3 - イルピリダジン - 3 (2H) - オン、
 5 - アセチル - 2 - エチル - 6 - ピリジン - 3 - イル - 4 - [(3 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) アミノ] ピリダジン - 3 (2H) - オン、
 5 - アセチル - 2 - エチル - 4 - (キノリン - 5 - イルアミノ) - 6 - チエン - 2 - イルピリダジン - 3 (2H) - オン、
 5 - アセチル - 2 - エチル - 4 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 6 - チエン - 2 - イルピリダジン - 3 (2H) - オン、
 4 - [(5 - アセチル - 2 - エチル - 3 - オキソ - 6 - チエン - 2 - イル - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 4 - イル) アミノ] ベンズニトリル、
 5 - アセチル - 2 - エチル - 6 - チエン - 2 - イル - 4 - [(3 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) アミノ] ピリダジン - 3 (2H) - オン、
 5 - アセチル - 2 - (シクロプロピルメチル) - 4 - (キノリン - 5 - イルアミノ) - 6 - チエン - 2 - イルピリダジン - 3 (2H) - オン、
 5 - アセチル - 2 - (シクロプロピルメチル) - 4 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 6 - チエン - 2 - イルピリダジン - 3 (2H) - オン、
 5 - アセチル - 2 - エチル - 4 - (キノリン - 5 - イルアミノ) - 6 - チエン - 3 - イルピリダジン - 3 (2H) - オン、
 5 - アセチル - 4 - [(3 - クロロフェニル) アミノ] - 2 - エチル - 6 - チエン - 3 - イルピリダジン - 3 (2H) - オン、
 5 - アセチル - 2 - エチル - 4 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 6 - チエン - 3 - イルピリダジン - 3 (2H) - オン、
 4 - [(5 - アセチル - 2 - エチル - 3 - オキソ - 6 - チエン - 3 - イル - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 4 - イル) アミノ] ベンズニトリル、
 5 - アセチル - 2 - エチル - 6 - チエン - 3 - イル - 4 - [(3 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) アミノ] ピリダジン - 3 (2H) - オン、
 2 - エチル - 6 - フェニル - 5 - (3 - フェニルプロパノイル) - 4 - (キノリン - 5 -

- イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン、
- 2-エチル-6-フェニル-5-(3-フェニルプロパノイル)-4-(ピリジン-3-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン、
- 2-エチル-4-(イソキノリン-4-イルアミノ)-6-フェニル-5-(3-フェニルプロパノイル)ピリダジン-3(2H)-オン、
- 2-エチル-6-フェニル-4-(キノリン-5-イルアミノ)-5-(3-チエン-3-イルプロパノイル)ピリダジン-3(2H)-オン、
- 2-エチル-6-フェニル-4-(ピリジン-3-イルアミノ)-5-(3-チエン-3-イルプロパノイル)ピリダジン-3(2H)-オン、
- 5-アセチル-4-[(3-クロロフェニル)アミノ]-2-エチル-6-(1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピリダジン-3(2H)-オン、 10
- 5-アセチル-6-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)-4-[(3-クロロフェニル)アミノ]-2-エチルピリダジン-3(2H)-オン、
- 5-アセチル-6-(1-ベンゾフラン-2-イル)-4-[(3-クロロフェニル)アミノ]-2-エチルピリダジン-3(2H)-オン、
- 5-アセチル-2-エチル-6-ピリジン-3-イル-4-(ピリジン-3-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン、
- 4-[(5-アセチル-2-エチル-3-オキソ-6-ピリジン-3-イル-2,3-ジヒドロピリダジン-4-イル)アミノ]安息香酸、
- 5-アセチル-2-エチル-4-[(1-オキシドピリジン-3-イル)アミノ]-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン、 20
- 3-(5-アセチル-2-エチル-3-オキソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロピリダジン-4-イルアミノ)安息香酸エチル、
- 3-[(5-アセチル-2-エチル-3-オキソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロピリダジン-4-イル)アミノ]ベンズアミド、
- 5-アセチル-2-エチル-6-フェニル-4-(チエノ[2,3-b]ピリジン-3-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン、
- 5-アセチル-2-エチル-4-[(6-フルオロピリジン-3-イル)アミノ]-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン、
- 5-アセチル-2-エチル-4-[(2-メチルピリジン-3-イル)アミノ]-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン、 30
- 5-アセチル-4-{[2-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル]アミノ}-2-エチル-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン、
- 5-[(5-アセチル-2-エチル-3-オキソ-6-フェニル-2,3-ジヒドロピリダジン-4-イル)アミノ]ピリジン-2-カルボン酸、
- 5-アセチル-2-エチル-4-[(2-メトキシピリジン-3-イル)アミノ]-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン、
- 5-アセチル-2-エチル-4-(1H-インダゾール-4-イルアミノ)-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン、
- 5-アセチル-4-[(2-クロロピリジン-3-イル)アミノ]-2-エチル-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン、 40
- 5-アセチル-4-[(5-クロロピリジン-3-イル)アミノ]-2-エチル-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン、
- 5-[(5-アセチル-2-エチル-3-オキソ-6-フェニル-2,3-ジヒドロピリダジン-4-イル)アミノ]ニコチンアミド、
- 5-アセチル-2-エチル-4-(1,7-ナフチリジン-8-イルアミノ)-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン、
- 2-エチル-5-グリコイル-4-[(2-メチルピリジン-3-イル)アミノ]-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン、
- 5-[(5-アセチル-2-エチル-3-オキソ-6-フェニル-2,3-ジヒドロピリ 50

ダジン-4-イル)アミノ]ニコチン酸メチル、

5-[(5-アセチル-2-エチル-3-オキソ-6-フェニル-2,3-ジヒドロピリダジン-4-イル)アミノ]ニコチン酸、

5-アセチル-2-エチル-4-(1,5-ナフチリジン-3-イルアミノ)-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-4-[(8-ヒドロキシ-1,7-ナフチリジン-5-イル)アミノ]-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-6-フェニル-4-(チエン-2-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-6-フェニル-4-[(2-フェニルピリジン-3-イル)アミノ]ピリダジン-3(2H)-オン、 10

{5-[(5-アセチル-2-エチル-3-オキソ-6-フェニル-2,3-ジヒドロピリダジン-4-イル)アミノ]ピリジン-2-イル}酢酸エチル、

5-アセチル-2-エチル-4-[(6-メチルピリジン-3-イル)アミノ]-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-4-[(6-ヒドロキシピリジン-3-イル)アミノ]-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-4-[(2-フルオロピリジン-3-イル)アミノ]-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-4-[(6-クロロ-4-メチルピリジン-3-イル)アミノ]-2-エチル-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン、 20

5-アセチル-2-エチル-4-[(3-ヒドロキシピリジン-2-イル)アミノ]-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-4-[(4-メトキシピリジン-3-イル)アミノ]-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-4-(イソキノリン-8-イルアミノ)-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-6-フェニル-4-(キノリン-7-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-4-[(5-クロロピリジン-3-イル)アミノ]-2-エチル-6-(3-フルオロフェニル)ピリダジン-3(2H)-オン、 30

5-アセチル-2-エチル-6-(4-フルオロフェニル)-4-[(2-メトキシピリジン-3-イル)アミノ]ピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-6-(4-フルオロフェニル)-4-[(2-メチルピリジン-3-イル)アミノ]ピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-4-[(2-クロロピリジン-3-イル)アミノ]-2-エチル-6-(4-フルオロフェニル)ピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-6-(4-フルオロフェニル)-4-[(4-メチルピリジン-3-イル)アミノ]ピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-6-(4-フルオロフェニル)-4-[(2-フルオロピリジン-3-イル)アミノ]ピリダジン-3(2H)-オン、 40

5-アセチル-4-[(2-クロロピリジン-3-イル)アミノ]-2-(シクロプロピルメチル)-6-(4-フルオロフェニル)ピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-(シクロプロピルメチル)-6-(4-フルオロフェニル)-4-[(2-メトキシピリジン-3-イル)アミノ]ピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-(シクロプロピルメチル)-6-(4-フルオロフェニル)-4-[(2-メチルピリジン-3-イル)アミノ]ピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-(シクロプロピルメチル)-6-(4-フルオロフェニル)-4-[(2-フルオロピリジン-3-イル)アミノ]ピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-(シクロプロピルメチル)-6-(4-フルオロフェニル)-4-[(50

- 4-メチルピリジン-3-イル)アミノ] ピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-2-(シクロプロピルメチル)-6-(4-フルオロフェニル)-4-[(ピリジン-3-イル)アミノ] ピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-6-(3-クロロフェニル)-2-エチル-4-[(2-メチルピリジン-3-イル)アミノ] ピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-6-(3-クロロフェニル)-4-[(2-クロロピリジン-3-イル)アミノ]-2-エチルピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-6-(3-クロロフェニル)-2-エチル-4-[(4-メチルピリジン-3-イル)アミノ] ピリダジン-3(2H)-オン、
 5-[(5-アセチル-2-エチル-3-オキソ-6-フェニル-2,3-ジヒドロピリダジン-4-イル)アミノ] キノリン-8-カルボン酸メチル、
 5-アセチル-2-エチル-4-[(4-メチルピリジン-3-イル)アミノ]-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-2-エチル-4-(イソキノリン-4-イルアミノ)-6-(4-メトキシフェニル)ピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-2-エチル-6-(4-メトキシフェニル)-4-(ピリジン-3-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-2-エチル-6-(4-メトキシフェニル)-4-(キノリン-5-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-2-エチル-6-(4-メトキシフェニル)-4-(1-オキシキノリン-5-イルアミノ)-2H-ピリダジン-3-オン、
 5-アセチル-2-エチル-4-(イソキノリン-4-イルアミノ)-6-(3-メトキシフェニル)ピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-2-エチル-6-(3-メトキシフェニル)-4-(ピリジン-3-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-2-エチル-6-(3-メトキシフェニル)-4-(キノリン-5-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-2-エチル-6-(3-メトキシフェニル)-4-[(1-オキシドキノリン-5-イル)アミノ] ピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-2-エチル-4-(イソキノリン-4-イルアミノ)-6-(4-メチルフェニル)ピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-2-エチル-6-(4-メチルフェニル)-4-(ピリジン-3-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-2-エチル-6-(4-メチルフェニル)-4-(キノリン-5-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-2-エチル-6-(4-メチルフェニル)-4-[(1-オキシドキノリン-5-イル)アミノ] ピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-2-エチル-6-(4-メチルフェニル)-4-[(4-メチルピリジン-3-イル)アミノ] ピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-2-エチル-4-(イソキノリン-4-イルアミノ)-6-(3-メチルフェニル)ピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-2-エチル-6-(3-メチルフェニル)-4-(ピリジン-3-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-2-エチル-6-(3-メチルフェニル)-4-(キノリン-5-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-2-エチル-6-(3-メチルフェニル)-4-[(4-メチルピリジン-3-イル)アミノ] ピリダジン-3(2H)-オン、
 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-イル] 安息香酸メチル、
 4-[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

10

20

30

40

50

- , 6-ジヒドロピリダジン-3-イル] 安息香酸メチル、
 4- [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-イル] 安息香酸、
 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-イル} 安息香酸メチル、
 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-イル} 安息香酸、
 3- [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-イル] 安息香酸メチル、
 3- [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-イル] 安息香酸、
 5-アセチル-4- [(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ] -2-エチル-6-ピリジン-4-イルピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-4- [(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ] -2-エチル-6-ピリジン-3-イルピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-2-エチル-4- [(3-メチルピリジン-2-イル)アミノ] -6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-2-エチル-6-フェニル-4-(1H-ピラゾール-3-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-2-エチル-6-フェニル-4-(9H-プリン-6-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-2-エチル-4- [(3-メチルイソオキサゾール-5-イル)アミノ] -6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-2-エチル-4- [(8-ヒドロキシキノリン-5-イル)アミノ] -6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-2-エチル-4-(1H-インダゾール-7-イルアミノ)-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-4- [(6-プロモキノリン-8-イル)アミノ] -2-エチル-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-2-エチル-4- [(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)アミノ] -6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-2-エチル-4-(イソオキサゾール-3-イルアミノ)-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-2-(シクロプロピルメチル)-6-フェニル-4-(キノリン-5-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-2-(シクロプロピルメチル)-6-フェニル-4-(キノリン-8-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-2-エチル-4- [(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ] -6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-2-エチル-4- [(1-オキシドキノリン-5-イル)アミノ] -6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-2-エチル-4- [(2-オキシドイソキノリン-5-イル)アミノ] -6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-6-(3-クロロフェニル)-2-エチル-4-(キノリン-5-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-6-(3-クロロフェニル)-2-エチル-4-(キノリン-8-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-2-エチル-6-ピリジン-4-イル-4-(キノリン-5-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-2-エチル-6-ピリジン-3-イル-4-(キノリン-5-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン、

ノ)ピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-4-[(8-フルオロキノリン-5-イル)アミノ]-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-(シクロプロピルメチル)-6-(4-フルオロフェニル)-4-(キノリン-8-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-6-(4-フルオロフェニル)-4-(キノリン-5-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-6-(4-フルオロフェニル)-4-(キノリン-8-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-(シクロプロピルメチル)-6-(4-フルオロフェニル)-4-(キノリン-5-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-6-(3-クロロフェニル)-2-エチル-4-[(1-オキシドキノリン-5-イル)アミノ]ピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-4-[(2-メチルキノリン-5-イル)アミノ]-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-6-(3-クロロフェニル)-2-エチル-4-(イソキノリン-5-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-6-(4-フルオロフェニル)-4-[(1-オキシドキノリン-5-イル)アミノ]ピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-6-(3-フルオロフェニル)-4-(キノリン-5-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-6-(3-フルオロフェニル)-4-[(1-オキシドキノリン-5-イル)アミノ]ピリダジン-3(2H)-オン、

5-[(5-アセチル-2-エチル-3-オキソ-6-フェニル-2,3-ジヒドロピリダジン-4-イル)アミノ]キノリン-8-カルボン酸

またはそれらの医薬上許容される塩

のうちの一つである、請求項1～11のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項13】

5-アセチル-2-エチル-4-[(3-フルオロフェニル)アミノ]-6-ピリジン-3-イルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-4-(1-ナフチルアミノ)-6-ピリジン-3-イルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-4-[(3-クロロフェニル)アミノ]-2-エチル-6-ピリジン-4-イルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-4-(1-ナフチルアミノ)-6-ピリジン-4-イルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-4-[(2-メチルフェニル)アミノ]-6-ピリジン-4-イルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-4-[(3-メトキシフェニル)アミノ]-6-ピリジン-4-イルピリダジン-3(2H)-オン、

4-[(5-アセチル-2-エチル-3-オキソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロピリダジン-4-イル)アミノ]安息香酸、

5-アセチル-4-[(3-クロロフェニル)アミノ]-2-(2-ヒドロキシエチル)-6-ピリジン-4-イルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-4-[(3-クロロフェニル)アミノ]-2-エチル-6-チエン-2-イルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-6-フェニル-4-(ピリジン-3-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-6-フェニル-4-(キノリン-8-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン、

10

20

30

40

50

5-アセチル-2-エチル-4-(1H-インドール-4-イルアミノ)-6-フェニル
ピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-6-フェニル-4-(キノリン-5-イルアミノ)ピリダジ
ン-3(2H)-オン、

5-アセチル-6-(3-フルオロフェニル)-2-イソプロピル-4-(ピリジン-3-
イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-(シクロプロピルメチル)-6-(3-フルオロフェニル)-4-(ピ
リジン-3-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-6-(4-フルオロフェニル)-4-(ピリジン-3-イル
アミノ)ピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-4-(イソキノリン-5-イルアミノ)-6-フェニルピリ
ダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-6-(1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-エチル-4-[(3-
フルオロフェニル)アミノ]ピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-4-[(1-オキシドキノリン-5-イル)アミノ]-6-
フェニルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-4-(イソキノリン-4-イルアミノ)-6-フェニルピリ
ダジン-3(2H)-オン、

2-エチル-6-フェニル-5-(3-フェニルプロパノイル)-4-(ピリジン-3-
イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-4-(イソキノリン-4-イルアミノ)-6-(3-メチル
フェニル)ピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-4-(イソキノリン-4-イルアミノ)-6-ピリジン-4-
イルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-4-(イソキノリン-4-イルアミノ)-6-(4-メチル
フェニル)ピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-6-(4-フルオロフェニル)-4-[(4-メチルピリジ
ン-3-イル)アミノ]ピリダジン-3(2H)-オン、

5-[(5-アセチル-2-エチル-3-オキソ-6-フェニル-2,3-ジヒドロピリ
ダジン-4-イル)アミノ]キノリン-8-カルボン酸、

5-アセチル-2-エチル-4-[(4-メチルピリジン-3-イル)アミノ]-6-フ
ェニルピリダジン-3(2H)-オン、

3-[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-イル]安息香酸メチル、

5-アセチル-2-エチル-6-(3-メチルフェニル)-4-[(4-メチルピリジン
-3-イル)アミノ]ピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-4-(ピリジン-3-イルアミノ)-6-チエン-3-イル
ピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-4-[(2-メチルピリジン-3-イル)アミノ]-6-フ
ェニルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-6-(3-メチルフェニル)-4-(ピリジン-3-イルア
ミノ)ピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-6-(3-フルオロフェニル)-4-(ピリジン-3-イル
アミノ)-ピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-4-[(4-メチルピリジン-3-イル)アミノ]-6-ピ
リジン-4-イルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-4-[(4-メチルピリジン-3-イル)アミノ]-6-ピ
リジン-3-イルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-4-[(2-クロロピリジン-3-イル)アミノ]-2-エチル-6-フ
ェニルピリダジン-3(2H)-オン、

10

20

30

40

50

5-アセチル-2-エチル-6-ピリジン-3-イル-4-(ピリジン-3-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-6-(4-メチルフェニル)-4-[(4-メチルピリジン-3-イル)アミノ]ピリダジン-3(2H)-オン、

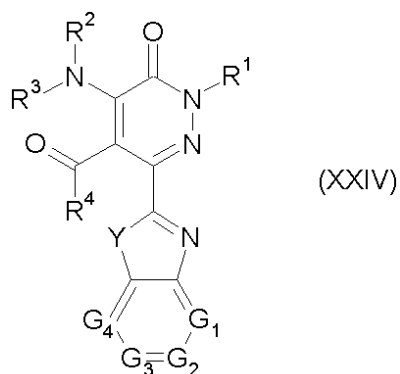
5-アセチル-2-エチル-6-フェニル-4-(チエノ[2,3-b]ピリジン-3-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン

のうちの一つである、請求項12記載の化合物。

【請求項14】

式(XXIV)：

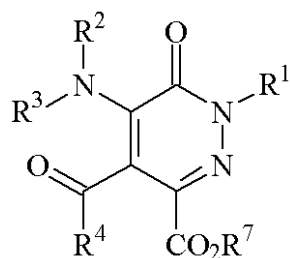
【化3】



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 は、請求項1～6のいずれか一項に記載の意味を有し、 G_1 、 G_2 、 G_3 および G_4 は、それぞれ独立して窒素または炭素原子を表し、Yは、O原子、S原子または-NH-基を表し、ベンゼン環は、所望により1個またはそれ以上の置換基により置換され得る)

で示される化合物の製造方法であって、式(VII)

【化4】

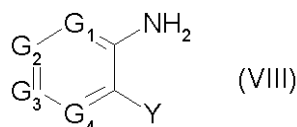


VII

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は、請求項1～6のいずれか一項記載の意味であり、そして R^7 は C_1-C_{20} アルキル基である)

で示されるカルボン酸エステルを、脱水剤の存在下、式(VIII)

【化5】



(式中、 G_1 、 G_2 、 G_3 および G_4 は、それぞれ独立して窒素または炭素原子を表し、Yは、アミノ、メルカプトまたはヒドロキシ基を表す)

で示されるオルト置換アニリンと反応させることを含む方法。

【請求項15】

式(XXV)

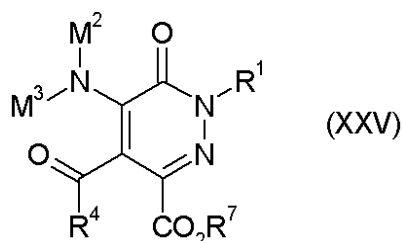
10

20

30

40

【化 6】



(式中、 M^2 は水素原子であり、 M^3 は水素原子または基 R^3 であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^7 は、請求項 1～6 のいずれか一項に記載の意味である) 10
で示される化合物。

【請求項 1 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-カルボン酸エチルである、請求項 15 記載の化合物。

【請求項 1 7】

ヒトまたは動物体の処置に使用される、請求項 1～13 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 1 8】

医薬上許容される希釈剤または担体と混合した形で請求項 1～13 のいずれか一項記載の化合物を含む医薬組成物。

【請求項 1 9】

ホスホジエステラーゼ 4 の阻害により改善可能な病理学的状態または疾患の処置または予防を目的とする医薬の製造における、請求項 1～13 のいずれか一項記載の化合物の使用。 20

【請求項 2 0】

医薬が、喘息、慢性閉塞性肺疾患、慢性関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、乾癬または過敏性腸疾患である疾患の処置または予防に使用される、請求項 19 記載の使用。

【請求項 2 1】

ヒトまたは動物体の処置において同時、個別または連続使用される、
(i) 請求項 1～13 のいずれか一項記載の化合物、および
(ii) (a)ステロイド、(b)免疫抑制剤、(c) T細胞受容体遮断薬および(d)抗炎症 30
性薬剤から選択される別の化合物
を含む組合せ製品。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、新規の治療上有用なピリダジン-3(2H)-オン誘導体、それらの製造方法およびそれらを含む医薬組成物に関するものである。これらの化合物は、ホスホジエステラーゼ 4 (PDE 4) の強力かつ選択的な阻害剤であるため、PDE 4 の阻害により改善可能なことが知られている病理学的状態、疾患および障害の処置、予防または抑制に有用である。 40

【0002】

ホスホジエステラーゼ (PDE) は、第二メッセンジャー環状アデノシン-リン酸 (cAMP) および環状グアノシン-リン酸 (cGMP) の加水分解および不活化に関与する酵素のスーパーファミリーを含む。基質優先性、触媒活性、内在性活性化因子および阻害剤に対する感受性およびコード遺伝子が異なる 11 の異なる PDE ファミリー (PDE 1～PDE 11) が現在までに同定されている。

【0003】

PDE 4 イソ酵素ファミリーは、環状AMPについては高い親和性を示すが、環状GMPについての親和性は弱い。PDE 4 阻害により誘発される環状AMPレベルの増加は、リンパ球、マクロファージ、好塩基性細胞、好中球および好酸球を含む、広い範囲の炎症 50

および免疫細胞における細胞活性化の抑制を伴う。さらに、P D E 4 阻害により、サイトカイン腫瘍壊死因子 α (T N F α) の放出が減少する。P D E 4 の生物学的作用は、幾つかの最近の概説、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; またはM. Conti およびS. L. Jin, Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol. 1999, 63, 1-38で報告されている。

【0004】

これらの生理学的作用故に、最近では、様々な化学的構造のP D E 4 阻害剤が、慢性および急性炎症疾患並びにP D E 4 の阻害により改善可能なことが知られている他の病理学的状態、疾患および障害の処置または予防について開示されている。例えば、米国特許第5449686号、米国特許第5710170号、国際公開第98/45268号、国際公開第99/06404号、国際公開第01/57025号、国際公開第01/57036号、国際公開第01/46184号、国際公開第97/05105号、国際公開第96/40636号、米国特許第5786354号、米国特許第5773467号、米国特許第5753666号、米国特許第5728712号、米国特許第5693659号、米国特許第5679696号、米国特許第5596013号、米国特許第5541219号、米国特許第5508300号、米国特許第5502072号またはH. J. Dyke およびJ. G. Montana, Exp. Opin. Invest. Drugs 1999, 8, 1301-1325参照。

【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幾つかの化合物が意欲的に開発されている。これらの化合物の例は、シバムフィリン(欧州特許番号0389282B1)、アロフィリン(欧州特許番号0435811B1)、シロミラスト、ロフルミラスト(欧州特許番号0706513B1)、メソプラム(欧州特許番号0859766B1)およびプマフェントリン(PCT特許出願番号98/21208A1)である。

【0006】

我々は、一連の新規ピリダジーン3(2H)-オン誘導体が、P D E 4 の強力で選択的な阻害剤であるため、これらの病理学的状態、病気および障害、特に喘息、慢性閉塞性肺炎、慢性関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、乾癬または過敏性腸疾患の処置または予防において有用であることを発見した。

【0007】

本発明化合物はまた、これらの病気の処置に有効であることが知られている他の薬剤と組合わせても使用され得る。例えば、それらは、ステロイドまたは免疫抑制剤、例えばシクロスポリンA、ラパマイシンまたはT細胞受容体遮断薬と組合わせて使用され得る。この場合、本化合物の投与により、他薬剤の投与量を減少できるため、ステロイドおよび免疫抑制剤の両方に伴う望ましくない副作用の出現が阻止される。

【0008】

他のP D E 4 阻害剤(上記参考文献参照)同様、本発明化合物はまた、様々な病因となる因子、例えば抗炎症薬剤(ステロイドまた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縮酸により誘発される潰瘍誘発作用を遮断するのに使用され得る。それらは、胃腸の病状、例えば薬剤誘発性潰瘍、胃潰瘍、ヘリコバクター・ピロリ(H. Pylori)関連潰瘍、食道炎および胃食道逆流疾患の予防的および／または治療的処置において単独で、または制酸剤および／または分泌抑制剤と組合わせて使用され得る。

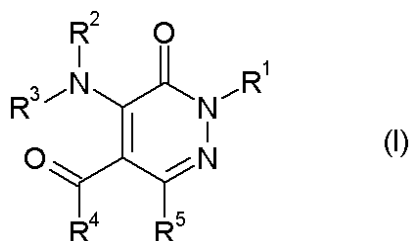
【0009】

それらはまた、細胞または組織への損傷が酸素欠乏または過剰のフリーラジカルの生産といった条件を通してもたらされる病的状況の処置で使用され得る。上記の有益な効果の例は、冠動脈閉塞後における心臓組織の保護または移植臓器または体液、例えば血液または精液の貯蔵用保存液へ本発明化合物を加えたときの細胞および組織生存能の延長である。それらはまた、組織修復または創傷治癒についても有益である。

【0010】

従って、本発明は、式(I)：

【化 1】

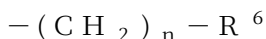


〔式中、

R¹ および R² は、互いに独立して：

- ・水素原子；
- ・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、モノアルキルカルバモイルまたはジアルキルカルバモイルから選択される基；
- ・所望により、ハロゲン原子およびヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、アルキルチオ、オキソ、アミノ、モノーまた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ーまたはジアルキルカルバモイル基から選択される 1 個またはそれ以上、例えば 1、2、3 または 4 個の置換基により置換されていてもよい、アルキル、アルケニルまたはアルキニル基；
- ・所望により、ハロゲン原子およびヒドロキシ、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、アルコシシアシル、アリールオキシ、アシル、アシルオキシ、アルキルチオ、アミノ、ニトロ、シアノ、モノーまた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ーまた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 1 個またはそれ以上、例えば 1、2、3 または 4 個の置換基により置換されていてもよい、アリールまたはヘテロアリール基；
- ・所望により、ハロゲン原子およびヒドロキシ、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、アルコシシアシル、アリールオキシ、アシル、アシルオキシ、アルキルチオ、オキソ、アミノ、ニトロ、シアノ、モノーまたはジアルキルアミノ、アシルアミノ、カルバモイル、モノーまた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 1 個またはそれ以上、例えば 1、2、3 または 4 個の置換基により置換されていてもよい、飽和または不飽和複素環基；

・式

(式中、n は 0 ～ 4 の整数であり、R⁶ は、

- ・シクロアルキルまたはシクロアルケニル基；
- ・ハロゲン原子およびアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキレンジオキシ、アルキルチオ、アミノ、モノーまたはジアルキルアミノ、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、モノーまたはジアルキルカルバモイル、シアノ、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 1 個またはそれ以上、例えば 1、2、3 または 4 個の置換基により置換されていてもよい、アリール基；
- ・または窒素、酸素および硫黄から選択される 1 ～ 4 個のヘテロ原子を含む 3 員～7 員環であって、所望によりハロゲン原子およびアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキレンジオキシ、アミノ、モノーまたはジアルキルアミノ、ニトロ、シアノまたはトリフルオロメチル基から選択される 1 個またはそれ以上、例えば 1、2、3 または 4 個の置換基により置換されていてもよい環

を表す)

で示される基

を表し、

10

20

30

40

50

【0011】

R³ は、所望により、

- ・ハロゲン原子；
- ・所望により、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、アリーールオキシ、アルキルチオ、オキソ、アミノ、モノーまたはジールキルアミノ、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、モノーまたはジールキルカルバモイル基から選択される1個またはそれ以上、例えば1、2、3または4個の置換基により置換されていてもよい、アルキルおよびアルキレン基、
- ・フェニル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、ニトロ、アリーールオキシ、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、アシル、アミノ、モノーまたはジールキルアミノ、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、モノーまたはジー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(aminosuphonyl)、モノーまたはジー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1個またはそれ以上、例えば1、2、3または4個の置換基により置換されていてもよい、単環式または多環式アリーールまたはヘテロアリーール基を表し、

10

R⁵ は、基-COOR⁷ または単環式または多環式アリーールまたはヘテロアリーール基であって、所望により

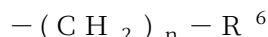
- ・ハロゲン原子；
- ・所望により、ハロゲン原子およびフェニル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アリーールオキシ、アルキルチオ、オキソ、アミノ、モノーまたはジールキルアミノ、アシルアミノ、ヒドロキシカルボニル、アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノーまたはジールキルカルバモイル基から選択される1個またはそれ以上、例えば1、2、3または4個の置換基により置換されていてもよい、アルキルおよびアルケニル基、および
- ・フェニル、ヒドロキシ、アルキレンジオキシ、アルコキシ、シクロアルキルオキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルスルファモイル、アミノ、モノーまたはジールキルアミノ、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、モノーまたはジー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(aminosuphonyl)、モノーまたはジー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1個またはそれ以上、例えば1、2、3または4個の置換基により置換されていてもよく、

20

30

R⁷ は、所望によりハロゲン原子およびヒドロキシ、アルコキシ、アリーールオキシ、アルキルチオ、オキソ、アミノ、モノーまたはジールキルアミノ、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、カルバモイルおよびモノーまたはジールキルカルバモイル基から選択される1個またはそれ以上、例えば1、2、3または4個の置換基により置換されていてもよいアルキル基または式

40



(式中、nおよびR⁶は前記の意味である)

で示される基を表すものとし、

【0012】

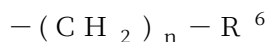
R⁴ は、

- ・水素原子；
- ・ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、モノーまたはジールキルアミノ基；
- ・所望により、ハロゲン原子およびヒドロキシ、アルコキシ、アリーールオキシ、アルキルチオ、オキソ、アミノ、モノーまたはジールキルアミノ、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、カルバモイルおよびモノーまたはジールキルカルバ

50

モイル基から選択される1個またはそれ以上、例えば1、2、3または4個の置換基により置換されていてもよいアルキル、アルケニルまたはアルキニル基；

・または式



(式中、nおよびR⁶は前記の意味である)

で示される基

を表す]

で示される新規化合物、並びにヘテロアリール基がN原子を含むときその構造に存在するこれらのヘテロ基から得られるN-酸化物およびその医薬上許容される塩類を提供する(ただし、R⁵が所望により置換されていてもよいヘテロアリール基でも基COOR⁷でもないとき、R³は所望により置換されていてもよいヘテロアリール基であるものとする)。

10

【0013】

本発明の範囲内には含まれない類似構造のある種のピリダジン-3(2H)-オン誘導体は、J. Pharm. Sci. 1991, 80, 341-348およびJ. Med. Chem. 1999, 42, 1894-1900に開示されている。

【0014】

本発明のさらなる目的は、上記化合物の製造方法、上記化合物の有効量を含む医薬組成物、PDE4の阻害により改善可能な病気の処置を目的とする医薬の製造における化合物の使用；およびPDE4の阻害により改善可能な病気の処置方法であって、処置を必要とする対象への本発明化合物の投与を含む方法を提供することである。

20

【0015】

本明細書で使用されているアルキルの語は、所望により置換されていてもよい、1~20個の炭素原子または好ましくは1~12個の炭素原子を有する線状または分枝状基を包含する。さらに好ましくは、アルキル基は、1~8個、好ましくは1~6個およびさらに好ましくは1~4個の炭素原子を有する「低級アルキル」基である。

【0016】

例としては、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、sec-ブチル、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基がある。

30

【0017】

本明細書で使用されているアルケニルの語は、所望により置換されていてもよい、1~20個の炭素原子または、好ましくは1~12個の炭素原子を有する線状または分枝状の、モノまたはポリ不飽和基を包含する。さらに好ましくは、アルケニル基は、2~8個、好ましくは2~6個およびさらに好ましくは2~4個の炭素原子を有する「低級アルケニル」基である。特に、アルケニル基はモノまたはジ不飽和であるのが好ましい。

【0018】

例としては、ビニル、アリール、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-ペンテニル基がある。

40

【0019】

本明細書で使用されているアルキニルの語は、所望により置換されていてもよい、1~20個の炭素原子または、好ましくは1~12個の炭素原子を有する線状または分枝状の、モノまたはポリ不飽和基を包含する。さらに好ましくは、アルキニル基は、2~8個、好ましくは2~6個およびさらに好ましくは2~4個の炭素原子を有する「低級アルキニル」基である。特に、アルキニル基はモノまたはジ不飽和であるのが好ましい。

【0020】

50

例としては、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-ブチニル基がある。

【0021】

アルキル、アルケニルまたはアルキニル基が所望により置換され得るという場合、それは、上記線状または分枝状アルキル、アルケニルまたはアルキニル基を包含するものとし、それらは非置換であるか、またはいずれかの位置が1個またはそれ以上の置換基、例えば1、2または3個の置換基により置換され得る。2個またはそれ以上の置換基が存在するとき、各置換基は同一または異なり得る。

【0022】

上記の所望により置換されていてもよいアルケニル基は、典型的には非置換であるかまたは同一または異なり得る1、2または3個の置換基により置換されている。置換基は、好ましくはハロゲン原子、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選択される。典型的には、アルケニル基における置換基は、それら自体非置換である。

10

【0023】

上記の所望により置換されていてもよいアルキニル基は、典型的には非置換であるかまたは同一または異なり得る1、2または3個の置換基により置換されている。置換基は、好ましくはハロゲン原子、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選択される。典型的には、アルキニル基における置換基は、それら自体非置換である。

20

【0024】

上記の所望により置換されていてもよいアルキル基は、典型的には非置換であるかまたは同一または異なり得る1、2または3個の置換基により置換されている。置換基は、好ましくはハロゲン原子、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選択される。典型的には、アルキル基における置換基は、それら自体非置換である。所望により置換されていてもよい好ましいアルキル基は、非置換であるかまたは1、2または3個のフッ素原子により置換されている。

【0025】

本明細書で使用されているアルキレンの語は、典型的には1～6個、例えば1～4個の炭素原子を有する二価アルキル部分を包含する。C₁ - C₄アルキレン基の例には、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基がある。

30

【0026】

上記の所望により置換されていてもよいアルキレン基は、典型的には非置換であるかまたは同一または異なり得る1、2または3個の置換基により置換されている。置換基は、好ましくはハロゲン原子、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選択される。

【0027】

アルキレン基が別の基における置換基として存在するとき、それは2個の置換基により形成される基ではなく、単一置換基であると思われる。

【0028】

40

本明細書で使用されているアルコキシ(またはアルキルオキシ)基の語は、各々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ていてもよい、線状または分枝状オキシ含有基を包含する。さらに好ましいアルコキシ基は、1～8個、好ましくは1～6個およびさらに好ましくは1～4個の炭素原子を有する「低級アルコキシ」基である。

【0029】

アルコキシ基は、典型的には非置換であるかまたは同一または異なり得る1、2または3個の置換基により置換されている。置換基は、好ましくはハロゲン原子、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選択される。典型的には、アルコキシ基における置換基は、それら自体非置換である。

50

【0030】

好ましいアルコキシ基には、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-ヒドロキシプロポキシがある。

【0031】

本明細書で使用されているアルキルチオの語は、二価硫黄原子に結合された1～10個の炭素原子を有する、所望により置換されていてもよい、線状または分枝状アルキル基を含む基を包含する。さらに好ましいアルキルチオ基は、1～8個、好ましくは1～6個およびさらに好ましくは1～4個の炭素原子を有する「低級アルキルチオ」基である。

10

【0032】

アルキルチオ基は、典型的には非置換であるかまたは同一または異なり得る1、2または3個の置換基により置換されている。置換基は、好ましくはハロゲン原子、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選択される。典型的には、アルキルチオ基における置換基は、それら自体非置換である。

【0033】

好ましい所望により置換されていてもよいアルキルチオ基には、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ある。

20

【0034】

本明細書で使用されているモノアルキルアミノの語は、二価-NH-基に結合された1～10個の炭素原子を有する、所望により置換されていてもよい、線状または分枝状アルキル基を含む基を包含する。さらに好ましいモノアルキルアミノ基は、1～8個、好ましくは1～6個およびさらに好ましくは1～4個の炭素原子を有する「低級モノアルキルアミノ」基である。

【0035】

モノアルキルアミノ基は、典型的には非置換であるかまたは同一または異なり得る1、2または3個の置換基により置換されているアルキル基を含む。置換基は、好ましくはハロゲン原子、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選択される。典型的には、モノアルキルアミノ基における置換基は、それら自体非置換である。

30

【0036】

好ましい所望により置換されていてもよいモノアルキルアミノ基には、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ある。

【0037】

本明細書で使用されているジアルキルアミノの語は、三価窒素原子とそれに結合した、2個の所望により置換されていてもよい、1～10個の炭素原子を有する線状または分枝状アルキル基を含む基を包含する。さらに好ましいジアルキルアミノ基は、1～8個、好ましくは1～6個およびさらに好ましくは1～4個の炭素原子を有する「低級ジアルキルアミノ」基である。

40

【0038】

ジアルキルアミノ基は、典型的には、各々非置換であるかまたは同一または異なり得る1、2または3個の置換基により置換されている2個のアルキル基を含む。置換基は、好ましくはハロゲン原子、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選択される。典型的には、ジアルキルアミノ基における置換基は、それら自体非置換である。

50

【0039】

所望により置換されていてもよい好ましいジアルキルアミノ基には、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)アミノがある。

10

20

30

【0040】

本明細書で使用されているヒドロシアルキルの語は、1～10個の炭素原子、好ましくは1～6個の炭素原子を有し、いずれか一つが1個またはそれ以上のヒドロキシル基により置換され得る、線状または分枝状アルキル基を包含する。

【0041】

上記基の例には、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ある。

【0042】

本明細書で使用されているアルコシカルボニルの語は、各々1～10個の炭素原子のアルキル部分を有し、オキシカルボニル基に結合した、所望により置換されていてもよい線状または分枝状基を包含する。さらに好ましいアルコシカルボニル基は、アルキル部分が1～8個、好ましくは1～6個およびさらに好ましくは1～4個の炭素原子を有する、「低級アルコシカルボニル」基である。

40

【0043】

アルコシカルボニル基は、典型的には、非置換であるかまたは同一または異なり得る1、2または3個の置換基により置換されている。置換基は、好ましくはハロゲン原子、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シ基から選択される。典型的には、アルコシカルボニル基における置換基は、それら自体非置換である。

【0044】

50

好ましい所望により置換されていてもよいアルコキシカルボニル基には、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、*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、トリフルオロメトキシカルボニル、ジフルオロメトキシカルボニル、ヒドロキシメトキシカルボニル、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ある。

【0045】

本明細書で使用されているモノアルキルカルバモイルの語は、1～10個の炭素原子を有し、 -NHCO- 基の窒素に結合した、所望により置換されていてもよい線状または分枝状アルキル基を含む基を包含する。さらに好ましいモノアルキルカルバモイル基は、アルキル部分が1～8個、好ましくは1～6個およびさらに好ましくは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」基である。

10

【0046】

モノアルキルカルバモイル基は、典型的には、非置換であるかまたは同一または異なり得る1、2または3個の置換基により置換されている。置換基は、好ましくはハロゲン原子、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選択される。典型的には、モノアルキルカルバモイル基における置換基は、それら自体非置換である。

【0047】

好ましい所望により置換されていてもよいモノアルキルカルバモイル基には、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、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ある。

20

【0048】

本明細書で使用されているジアルキルカルバモイルの語は、基 NCO- (ただし、窒素は、2個の所望により置換されていてもよい、1～10個の炭素原子を有する線状または分枝状アルキル基に結合されている)を含む基を包含する。さらに好ましいジアルキルカルバモイル基は、各アルキル基に1～8個、好ましくは1～6個およびさらに好ましくは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」基である。

30

【0049】

ジアルキルカルバモイル基は、典型的には、非置換であるかまたは同一または異なり得る1、2または3個の置換基により置換されている。置換基は、好ましくはハロゲン原子、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選択される。典型的には、ジアルキルカルバモイル基における置換基は、それら自体非置換である。

【0050】

好ましい所望により置換されていてもよいジアルキルカルバモイル基には、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

40

50

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)カルバモイルがある。

10

20

【0051】

本明細書で使用されているアルキルスルフィニルの語は、二価-SO-基に結合された1～10個の炭素原子を有する、所望により置換されていてもよい、線状または分枝状アルキル基を含む基を包含する。さらに好ましいアルキルスルフィニル基は、1～8個、好ましくは1～6個およびさらに好ましくは1～4個の炭素原子を有する「低級アルキルスルフィニル」基である。

【0052】

アルキルスルフィニル基は、典型的には非置換であるかまたは同一または異なり得る1、2または3個の置換基により置換されている。置換基は、好ましくはハロゲン原子、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選択される。典型的には、アルキルスルフィニル基における置換基は、それら自体非置換である。

30

【0053】

好ましい所望により置換されていてもよいアルキルスルフィニル基には、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ある。

40

【0054】

本明細書で使用されているアルキルスルホニルの語は、二価-SO₂-基に結合された1～10個の炭素原子を有する、所望により置換されていてもよい、線状または分枝状アルキル基を含む基を包含する。さらに好ましいアルキルスルホニル基は、1～8個、好ましくは1～6個およびさらに好ましくは1～4個の炭素原子を有する「低級アルキルスルホニル」基である。

【0055】

アルキルスルホニル基は、典型的には非置換であるかまたは同一または異なり得る1、2または3個の置換基により置換されている。置換基は、好ましくはハロゲン原子、好ま

50

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における置換基は、それら自体非置換である。

【0056】

本明細書で使用されているモノアルキルアミノスルホニルの語は、1～10個の炭素原子を有し、 $\text{-NHSO}_2\text{-}$ 基の窒素に結合された、所望により置換されていてもよい、線状または分枝状アルキル基を含む基を包含する。さらに好ましいモノアルキルアミノスルホニル基は、1～8個、好ましくは1～6個およびさらに好ましくは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」基である。

【0057】

モノアルキルアミノスルホニル基は、典型的には非置換であるかまたは同一または異なり得る1、2または3個の置換基により置換されている。置換基は、好ましくはハロゲン原子、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における置換基は、それら自体非置換である。

【0058】

好ましい所望により置換されていてもよいモノアルキルアミノスルホニル基には、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、 $tert$ -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ある。

【0059】

本明細書で使用されているジアルキルアミノスルホニルの語は、窒素が、1～10個の炭素原子を有する、2個の所望により置換されていてもよい線状または分枝状アルキル基に結合されている基 $\text{N SO}_2\text{-}$ を含む基を包含する。さらに好ましいジアルキルアミノスルホニル基は、各アルキル基に1～8個、好ましくは1～6個およびさらに好ましくは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」基である。

【0060】

ジアルキルアミノスルホニル基は、典型的には非置換であるかまたは同一または異なり得る1、2または3個の置換基により置換されている。置換基は、好ましくはハロゲン原子、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選択される。典型的には、ジアルキルアミノスルホニル基における置換基は、それら自体非置換である。

【0061】

好ましい所望により置換されていてもよいジアルキルアミノスルホニル基には、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($tert$ -ブチル)アミノスルホニル、 $tert$ -ブチル(メチル)アミノスルホニル、 $tert$ -ブチル(エチル)アミノスルホニル、 $tert$ -ブチル(n -プロピル)アミノスルホニル、 $tert$ -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

10

20

30

40

50

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ある。

【0062】

本明細書で使用されているアルキルスルファモイルの語は、1～10個の炭素原子を有し、 $-NSO_2-$ 基の窒素に結合された、所望により置換されていてもよい、線状または分枝状アルキル基を含む基を包含する。さらに好ましいアルキルスルファモイル基は、1～8個、好ましくは1～6個およびさらに好ましくは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」基である。

【0063】

アルキルスルファモイル基は、典型的には非置換であるかまたは同一または異なり得る1、2または3個の置換基により置換されている。置換基は、好ましくはハロゲン原子、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選択される。典型的には、アルキルスルファモイル基における置換基は、それら自体非置換である。

【0064】

好ましい所望により置換されていてもよいアルキルスルファモイル基には、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ある。

【0065】

本明細書で使用されているアルキルスルファミドの語は、1～10個の炭素原子を有し、 $-NH SO_2 NH-$ 基の窒素原子の1個に結合された、所望により置換されていてもよい、線状または分枝状アルキル基を含む基を包含する。さらに好ましいアルキルスルファミド基は、1～8個、好ましくは1～6個およびさらに好ましくは1～4個の炭素原子を有する「低級アルキルスルファミド」基である。

【0066】

アルキルスルファミド基は、典型的には非置換であるかまたは同一または異なり得る1、2または3個の置換基により置換されている。置換基は、好ましくはハロゲン原子、好

10

20

30

40

50

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選択される。典型的には、アルキルスルファミド基における置換基は、それら自体非置換である。

【0067】

好ましい所望により置換されていてもよいアルキルスルファミド基には、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、*tert*-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ある。

【0068】

本明細書で使用されているN'-アルキルウレイドの語は、1～10個の炭素原子を有し、-NHCONH-基の末端窒素に結合された、所望により置換されていてもよい、線状または分枝状アルキル基を含む基を包含する。さらに好ましいN'-アルキルウレイド基は、アルキル部分が、1～8個、好ましくは1～6個およびさらに好ましくは1～4個の炭素原子を有する「低級N'-アルキルウレイド」基である。

【0069】

N'-アルキルウレイド基は、典型的には非置換であるかまたは同一または異なり得る1、2または3個の置換基により置換されている。置換基は、好ましくはハロゲン原子、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選択される。典型的には、N'-アルキルウレイド基における置換基は、それら自体非置換である。

【0070】

好ましい所望により置換されていてもよいN'-アルキルウレイド基には、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'-*tert*-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ある。

【0071】

本明細書で使用されているN', N'-ジアルキルウレイドの語は、末端窒素が、2個の所望により置換されていてもよい、1～10個の炭素原子を有する線状または分枝状アルキル基に結合している基-NHCON-を含む基を包含する。さらに好ましいN', N'-ジアルキルウレイド基は、各アルキル基に1～8個、好ましくは1～6個およびさらに好ましくは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」基である。

【0072】

N', N'-ジアルキルウレイド基は、典型的には非置換であるかまたは同一または異なり得る1、2または3個の置換基により置換されている。置換基は、好ましくはハロゲン原子、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選択される。典型的には、N', N'-ジアルキルウレイド基における置換基は、それら自体非置換である。

【0073】

好ましい所望により置換されていてもよいN', N'-ジアルキルウレイド基には、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'-*s*

e c-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)ウレイド、N'-トリフルオロメチル, N'-(sec-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'-(sec-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'-sec-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'-(sec-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'-(sec-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および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ある。

【0074】

本明細書で使用されているアシルの語は、カルボニル基に結合された、2～20個の炭素原子、または好ましくは2～12個の炭素原子を有する、所望により置換されていてもよい、線状または分枝状基を包含する。さらに好ましくは、アシル基は、式-COR(式中、Rは、2～8個、好ましくは2～6個、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)で示される「低級アシル」基である。

【0075】

アシル基は、典型的には非置換であるかまたは同一または異なり得る1、2または3個の置換基により置換されている。置換基は、好ましくはハロゲン原子、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選択される。典型的には、アシル基における置換基は、それら自体非置換である。

【0076】

好ましい、所望により置換されていてもよいアシル基には、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、イソバレリル、ピバロイル、バレリル、ラウリル、ミリスチル、ステアリルおよびパルミチルがある。

【0077】

本明細書で使用されているアリール基の語は、典型的にはC₅-C₁₄単環式または多環式アリール基、例えばフェニル、ナフチル、アントラニルおよびフェナントリルを包含する。フェニルが好ましい。

【0078】

上記の所望により置換されていてもよいアリール基は、典型的には非置換であるかまた

は同一または異なり得る1、2または3個の置換基により置換されている。置換基は、好ましくはハロゲン原子、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_1-C_4 アルキル基、 C_1-C_4 アルコキシ基および C_1-C_4 ヒドロキシアルキル基から選択される。アリール基が2個またはそれ以上の置換基をもつとき、置換基は同一または異なり得る。特記しない場合、アリール基における置換基は、典型的にはそれら自体非置換である。

【0079】

本明細書で使用されているヘテロアリール基の語は、典型的には、少なくとも1個のヘテロ芳香族環を含み、O、SおよびNから選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含む、5～14員環系、好ましくは5～10員環系を包含する。ヘテロアリール基は、単環または少なくとも1個の環が一ヘテロ原子を含む2個またはそれ以上の縮合環であり得る。

【0080】

上記の所望により置換されていてもよいヘテロアリール基は、典型的には非置換であるかまたは同一または異なり得る1、2または3個の置換基により置換されている。置換基は、好ましくはハロゲン原子、好ましくはフッ素、塩素または臭素原子、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-C_4 アルキル基および C_1-C_4 アルコキシ基から選択される。ヘテロアリール基が2個またはそれ以上の置換基をもつとき、置換基は同一または異なり得る。特記しない場合、ヘテロアリール基における置換基は、典型的にはそれら自体非置換である。

【0081】

例としては、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、イソオキサゾリル、ベンゾオキサゾリル、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、キノオキサリニル、キナゾリニル、キノリジニル、シンノリニル、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様々なピロロピリジル基がある。

【0082】

本発明の範囲内に含まれる所望により置換されていてもよいヘテロアリール基または残基(rest)についていう場合、これらの基がN-原子を含むときにはそれらから得られるN-酸化物も包含されるものとする。

【0083】

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様々なピロロピリジル基が好ましい。

【0084】

本明細書で使用されているシクロアルキルの語は、飽和炭素環式基を包含し、特記しない場合シクロアルキル基は、典型的には3～7個の炭素原子を有する。

【0085】

シクロアルキル基は、典型的には非置換であるかまたは同一または異なり得る1、2または3個の置換基により置換されている。置換基は、好ましくはハロゲン原子、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選択される。シクロアルキル基が2個またはそれ以上の置換基をもつとき、置換基は同一または異なり得る。典型的には、シクロアルキル基における置換基は、それら自体非置換である。

【0086】

例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチルがある。好ましいのは、シクロプロピル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルである。

【0087】

本明細書で使用されているシクロアルケニルの語は、部分不飽和炭素環式基を包含し、特記しない場合、シクロアルケニル基は、典型的には3～7個の炭素原子を有する。

【0088】

シクロアルケニル基は、典型的には非置換であるかまたは同一または異なり得る1、2または3個の置換基により置換されている。置換基は、好ましくはハロゲン原子、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選択される。シクロアルケニル基が2個またはそれ以上の置換基をもつとき、置換基は同一または異なり得る。典型的には、シクロアルケニル基における置換基は、それら自体非置換である。

10

【0089】

例としては、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ある。シクロペンテニルおよびシクロヘキセニルが好ましい。

【0090】

本明細書で使用されているヘテロシクリル基の語は、典型的には、非芳香族の、飽和または不飽和C₃～C₁₀炭素環式環、例えば5、6または7員基を包含するもので、炭素原子の1個またはそれ以上、例えば1、2、3または4個、好ましくは炭素原子の1または2個は、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ている。飽和ヘテロシクリル基が好ましい。複素環基は、単環または少なくとも1個の環が一ヘテロ原子を含む2個またはそれ以上の縮合環であり得る。ヘテロシクリル基が2個またはそれ以上の置換基をもつとき、置換基は同一または異なり得る。

20

【0091】

上記の所望により置換されていてもよいヘテロシクリル基は、典型的には非置換であるかまたは同一または異なり得る1、2または3個の置換基により置換されている。置換基は、好ましくはハロゲン原子、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選択される。典型的には、ヘテロシクリル基における置換基は、それら自体非置換である。

30

【0092】

複素環基の例には、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および3-アザ-テトラヒドロフラニルがある。

【0093】

ヘテロシクリル基が2個またはそれ以上の置換基をもつとき、置換基は同一または異なり得る。

40

【0094】

本明細書で使用されている、本発明の一般構造に存在する原子、基、部分、鎖および環の中には、「所望により置換されていてもよい」ものもある。これは、これらの原子、基、部分、鎖および環が、非置換であるかまたはいずれかの位置が1個またはそれ以上、例えば1、2、3または4個の置換基により置換され得、すなわち非置換の原子、基、部分、鎖および環に結合している水素原子が、化学的に許容される原子、基、部分、鎖および環により置換されることを意味する。2個またはそれ以上の置換基が存在する場合、各置換基は同一または異なり得る。置換基は、典型的にはそれら自体非置換である。

【0095】

典型的には、環状基がアルキレンまたはアルキレンジオキシ基により架橋を形成してい

50

るとき、架橋アルキレン基は、非隣接原子のところで環に結合している。

【0096】

本明細書で使用されているハロゲン原子の語は、塩素、フッ素、臭素およびヨウ素原子を包含する。ハロゲン原子は、典型的にはフッ素、塩素または臭素原子、最も好ましくは塩素またはフッ素である。ハロの語は、接頭辞として使用された場合、同じ意味を有する。

【0097】

本明細書で使用されているアシルアミノ基は、典型的にはアミノ基に結合された上記アシル基である。

【0098】

本明細書で使用されているアルキレンジオキシ基は、典型的には $-O-R-O-$ であり、Rは上記アルキレン基である。

【0099】

本明細書で使用されているアルコキシアシル基は、典型的には上記アシル基に結合した上記アルコキシ基である。

【0100】

本明細書で使用されているアシルオキシ基は、典型的には酸素原子に結合した上記アシル基である。

【0101】

本明細書で使用されているシクロアルコキシ基は、典型的には酸素原子に結合した上記シクロアルキル基である。

【0102】

1個またはそれ以上のキラル中心を含む化合物は、鏡像体的またはジアステレオマー的純粋形態または異性体の混合物形態で使用され得る。

【0103】

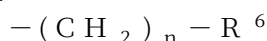
本明細書で使用されている医薬上許容される塩の語は、医薬上許容される酸または塩基による塩類を包含する。医薬上許容される酸には、無機酸、例えば塩酸、硫酸、リン酸、二リン酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸および硝酸並びに有機酸、例えばクエン酸、フマル酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、アスコルビン酸、しゅう酸、コハク酸、酒石酸、安息香酸、酢酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸またはp-トルエンスルホン酸の両方がある。医薬上許容される塩基には、アルカリ金属(例、ナトリウムまたはカリウム)およびアルカリ土類金属(例、カルシウムまたはマグネシウム)水酸化物および有機塩基、例えばアルキルアミン、アリアルアルキルアミンおよび複素環アミンがある。

【0104】

式(I)の化合物における本発明の一実施態様によると、 R^2 は、水素原子またはアリアル基、例えばフェニル基を表し、それは、所望によりハロゲン原子およびニトロ、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 ヒドロキシアルキルおよび $-CO_2-(C_1-C_4$ アルキル)基から選択される1個またはそれ以上、例えば1、2、3または4個の置換基により置換されていてもよい。さらに好ましくは、 R^2 は、水素原子または非置換であるかまたはフッ素、塩素、ニトロ、 C_1-C_4 ヒドロキシアルキルおよび $-CO_2-(C_1-C_4$ アルキル)置換基から選択される1または2個の非置換置換基により置換されたフェニル基である。最も好ましくは、 R^2 は水素である。

【0105】

式(I)の化合物における本発明の別の実施態様において、 R^1 は、
・ 所望により、1個またはそれ以上、例えば1、2、3または4個のヒドロキシ基により置換されていてもよい(C_1-C_4)アルキル基；
・ 式



(式中、nは1～3の整数であり、Rは、(C_3-C_6)シクロアルキル基を表す)

で示される基
から選択される基を表す。

【0106】

さらに好ましくは、 R^1 は、非置換 $C_1 - C_4$ アルキル、非置換 $C_1 - C_4$ ヒドロキシアルキルまたは非置換シクロプロピル- ($C_1 - C_4$ アルキル)-基である。

【0107】

式(I)の化合物における本発明のさらに別の実施態様において、 R^3 は、所望により

- ・ハロゲン原子；
- ・所望により、1個またはそれ以上、例えば1、2、3または4個のヒドロキシ基により置換されていてもよい、($C_1 - C_4$)アルキル基、
- ・および($C_1 - C_4$)アルコキシ、ニトロ、ヒドロキシ、ヒドロキシカルボニル、カルバモイル、($C_1 - C_4$ アルコキシ)-カルボニルおよびシアノ基

から選択される1個またはそれ以上、例えば1、2、3または4個の置換基により置換されていてもよい、単環式または多環式アリールまたはヘテロアリール基から選択される基を表す。

10

【0108】

式(I)の化合物における本発明の別の実施態様において、 R^3 は、所望により、

- ・ハロゲン原子；
- ・所望により、ハロゲン原子から選択される1個またはそれ以上、例えば1、2、3または4個の置換基により置換されていてもよい、アルキルおよびアルキレン基、および
- ・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、アリールオキシ、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、アシル、アミノ、モノーまたはジ-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、モノーまたはジ-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(aminosulphonyl)、モノーまたはジ-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1個またはそれ以上、例えば1、2、3または4個の置換基により置換されていてもよい、単環式または多環式アリールまたはヘテロアリール基を表す。

20

30

【0109】

さらに好ましくは、 R^3 は、フェニル基、ナフチル基またはN、OおよびSから選択される1、2または3個のヘテロ原子を含む5-~14-員単環式または多環式ヘテロアリール基を表し、フェニル、ナフチルおよびヘテロアリール基は、非置換または

- ・ハロゲン原子、例えばフッ素および塩素原子；
- ・ $C_1 - C_4$ アルキルおよび $C_1 - C_4$ ヒドロキシアルキル基；および、
- ・ $C_1 - C_4$ アルコキシ、ニトロ、ヒドロキシ、ヒドロキシカルボニル、カルバモイル、($C_1 - C_4$ アルコキシ)-カルボニルおよびシアノ基

から選択される1個または2個の非置換置換基により置換されている。

【0110】

さらに好ましくは、 R^3 は、フェニル基、ナフチル基または置換または非置換オキサジアゾリル、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様々なピロピリジル基から選択される置換または非置換ヘテロアリール基を表す。

40

【0111】

式(I)の化合物における本発明のさらに別の実施態様において、 R^4 は、

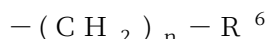
- ・非置換モノ- ($C_1 - C_4$ アルキル)アミノまたはジ- ($C_1 - C_4$ アルキル)アミノ基；
- ・非置換またはヒドロキシ、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、アミノ、モノ- ($C_1 - C_4$ アルキル)アミノおよびジ- ($C_1 - C_4$ アルキル)アミノ基から選択される1個またはそれ以上

50

、例えば1または2個の置換基により置換されている $C_1 - C_4$ アルキル基；

・非置換フェニル- ($C_1 - C_4$ アルキル)-基；または

・式



[式中、 n は2であり、 R^6 は、所望によりハロゲン原子およびアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキレンジオキシ、アミノ、モノ-またはジ-アルキルアミノ、ニトロ、シアノおよびトリフルオロメチル基から選択される1個またはそれ以上の置換基により置換されていてもよいフェニル、ピリジルおよびチエニルから選択される基を表す]

で示される基

を表す。

10

【0112】

さらに好ましくは、 R^4 は、1～6個の炭素原子を有し、非置換であるかまたはハロゲン原子およびヒドロキシ基から選択される1個またはそれ以上、例えば1、2、3または4個の置換基により置換されたアルキル基を表す。

【0113】

式(I)の化合物における本発明のさらに別の実施態様において、 R^5 は、基 $COOR^7$ (式中、 R^7 は前記の意味である)または単環式または多環式アリールまたはヘテロアリール基であって、所望によりハロゲン原子、 $C_1 - C_4$ アルキル基、 $C_1 - C_4$ アルコキシカルボニル基、ヒドロキシカルボニル基および $C_1 - C_4$ アルコキシ基から選択される1個またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい基を表す。

20

【0114】

式(I)の化合物における本発明の別の好ましい実施態様において、 R^5 は、基 $COOR^7$ (式中、 R^7 は前記の意味である)または単環式または多環式アリールまたはヘテロアリール基であって、所望によりハロゲン原子および $C_1 - C_4$ アルコキシ基から選択される1個またはそれ以上、例えば1、2、3または4個の置換基により置換されていてもよい基を表す。

【0115】

さらに好ましくは、 R^5 は $-CO_2R^7$ を表し、 R^7 は非置換 $C_1 - C_4$ アルキル基を表すか、または R^5 は、フェニル基またはN、OおよびSから選択される1または2個のヘテロ原子を含む5～10員単環式または多環式ヘテロアリール基を表し、フェニルおよびヘテロアリール基は、非置換であるかまたは $C_1 - C_4$ アルコキシ基およびハロゲン原子、例えば塩素およびフッ素原子から選択される1または2個の置換基により置換されている。

30

【0116】

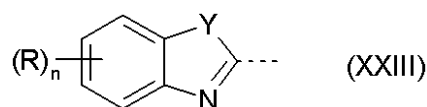
さらに好ましくは、 R^5 は、フェニル基、または置換または非置換オキサジアゾリル、オキサゾリル、ピリジル、ピロリル、イミダゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、チエニル、フラニル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、ベンゾオキサゾリル、ナフチリジニル、ベンゾフラニル、ピラジニル、ピリミジニルおよび様々なピロロピリジル基から選択される置換または非置換ヘテロアリール基を表す。

【0117】

最後に、本発明の別の実施態様において、 R^5 が多環式ヘテロアリール基を表すとき、それは、典型的には式(XXIII)：

40

【化2】



(式中、YはO原子、S原子または-NH-基であり、 n は0、1または2であり、各Rは同一または異なり、ハロゲン原子または $C_1 - C_4$ アルコキシ基である)

で示される基である。

50

【0118】

個々の具体的な本発明化合物には以下のものがある：

5-アセチル-2-エチル-4-[(3-フルオロフェニル)アミノ]-6-ピリジン-3-イルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-4-[(3-クロロフェニル)アミノ]-2-エチル-6-ピリジン-3-イルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-4-[(3,5-ジクロロフェニル)アミノ]-2-エチル-6-ピリジン-3-イルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-4-(1-ナフチルアミノ)-6-ピリジン-3-イルピリダジン-3(2H)-オン、

4-[(5-アセチル-2-エチル-3-オキソ-6-ピリジン-3-イル-2,3-ジヒドロピリダジン-4-イル)アミノ]安息香酸メチル、

5-アセチル-2-エチル-4-[(2-フルオロフェニル)アミノ]-6-ピリジン-3-イルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-4-[(2-クロロフェニル)アミノ]-2-エチル-6-ピリジン-3-イルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-4-{[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]アミノ}-6-ピリジン-3-イルピリダジン-3(2H)-オン、

3-[(5-アセチル-2-エチル-3-オキソ-6-ピリジン-3-イル-2,3-ジヒドロピリダジン-4-イル)アミノ]ベンゾニトリル、

5-アセチル-4-[(3-クロロフェニル)アミノ]-2-(シクロプロピルメチル)-6-ピリジン-3-イルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-(シクロプロピルメチル)-4-[(3,5-ジクロロフェニル)アミノ]-6-ピリジン-3-イルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-(シクロプロピルメチル)-4-[(2-フルオロフェニル)アミノ]-6-ピリジン-3-イルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-4-[(2-クロロフェニル)アミノ]-2-(シクロプロピルメチル)-6-ピリジン-3-イルピリダジン-3(2H)-オン、

3-{[5-アセチル-2-(シクロプロピルメチル)-3-オキソ-6-ピリジン-3-イル-2,3-ジヒドロピリダジン-4-イル]アミノ}ベンゾニトリル、

4-{[5-アセチル-2-(2-ヒドロキシエチル)-3-オキソ-6-ピリジン-3-イル-2,3-ジヒドロピリダジン-4-イル]アミノ}安息香酸メチル、

5-アセチル-4-[(2-フルオロフェニル)アミノ]-2-(2-ヒドロキシエチル)-6-ピリジン-3-イルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-4-[(2-クロロフェニル)アミノ]-2-(2-ヒドロキシエチル)-6-ピリジン-3-イルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-4-[(3-クロロフェニル)アミノ]-2-(2-ヒドロキシエチル)-6-ピリジン-3-イルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-4-[(3-クロロフェニル)アミノ]-2-エチル-6-ピリジン-2-イルピリダジン-3(2H)-オン、

3-[(5-アセチル-2-エチル-3-オキソ-6-ピリジン-2-イル-2,3-ジヒドロピリダジン-4-イル)アミノ]ベンゾニトリル、

5-アセチル-2-エチル-4-{[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]アミノ}-6-ピリジン-2-イルピリダジン-3(2H)-オン、

3-{[5-アセチル-2-(シクロプロピルメチル)-3-オキソ-6-ピリジン-2-イル-2,3-ジヒドロピリダジン-4-イル]アミノ}ベンゾニトリル、

5-アセチル-4-[(3-クロロフェニル)アミノ]-2-(シクロプロピルメチル)-6-ピリジン-2-イルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-(シクロプロピルメチル)-4-{[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]アミノ}-6-ピリジン-2-イルピリダジン-3(2H)-オン、

10

20

30

40

50

【0119】

5-アセチル-2-(シクロプロピルメチル)-4-[(3,5-ジクロロフェニル)アミノ]-6-ピリジン-2-イルピリダジン-3(2H)-オン、
 3-{[5-アセチル-2-(2-ヒドロキシエチル)-3-オキソ-6-ピリジン-2-イル-2,3-ジヒドロピリダジン-4-イル]アミノ}ベンゾニトリル、
 5-アセチル-4-[(3-クロロフェニル)アミノ]-2-(2-ヒドロキシエチル)-6-ピリジン-2-イルピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-4-[(3,5-ジクロロフェニル)アミノ]-2-(2-ヒドロキシエチル)-6-ピリジン-2-イルピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-2-(2-ヒドロキシエチル)-4-{[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]アミノ}-6-ピリジン-2-イルピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-2-エチル-4-[(3-フルオロフェニル)アミノ]-6-ピリジン-4-イルピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-4-[(3-クロロフェニル)アミノ]-2-エチル-6-ピリジン-4-イルピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-2-エチル-4-(1-ナフチルアミノ)-6-ピリジン-4-イルピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-2-エチル-4-[(2-メチルフェニル)アミノ]-6-ピリジン-4-イルピリダジン-3(2H)-オン、
 4-[(5-アセチル-2-エチル-3-オキソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロピリダジン-4-イル)アミノ]安息香酸メチル、
 5-アセチル-2-エチル-4-[(2-メトキシフェニル)アミノ]-6-ピリジン-4-イルピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-2-エチル-4-[(3-メトキシフェニル)アミノ]-6-ピリジン-4-イルピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-2-エチル-4-[(2-フルオロフェニル)アミノ]-6-ピリジン-4-イルピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-4-[(2-クロロフェニル)アミノ]-2-エチル-6-ピリジン-4-イルピリダジン-3(2H)-オン、
 3-[(5-アセチル-2-エチル-3-オキソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロピリダジン-4-イル)アミノ]ベンゾニトリル、
 5-アセチル-2-エチル-4-{[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]アミノ}-6-ピリジン-4-イルピリダジン-3(2H)-オン、
 4-[(5-アセチル-2-エチル-3-オキソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロピリダジン-4-イル)アミノ]安息香酸、
 5-アセチル-2-(シクロプロピルメチル)-4-[(2-フルオロフェニル)アミノ]-6-ピリジン-4-イルピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-4-[(2-クロロフェニル)アミノ]-2-(シクロプロピルメチル)-6-ピリジン-4-イルピリダジン-3(2H)-オン、
 3-{[5-アセチル-2-(シクロプロピルメチル)-3-オキソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロピリダジン-4-イル]アミノ}ベンゾニトリル、
 5-アセチル-2-(シクロプロピルメチル)-4-{[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]アミノ}-6-ピリジン-4-イルピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-4-[(3-クロロフェニル)アミノ]-2-(シクロプロピルメチル)-6-ピリジン-4-イルピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-4-[(2-フルオロフェニル)アミノ]-2-(2-ヒドロキシエチル)-6-ピリジン-4-イルピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-4-[(2-クロロフェニル)アミノ]-2-(2-ヒドロキシエチル)-6-ピリジン-4-イルピリダジン-3(2H)-オン、

10

20

30

40

【0120】

50

3- { [5-アセチル-2-(2-ヒドロキシエチル)-3-オキソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロピリダジン-4-イル] アミノ} ベンゾニトリル、

5-アセチル-2-(2-ヒドロキシエチル)-4- { [4-(ヒドロキシメチル)フェニル] アミノ} -6-ピリジン-4-イルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-4- [(3-クロロフェニル)アミノ] -2-(2-ヒドロキシエチル)-6-ピリジン-4-イルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-4- [(3-クロロフェニル)アミノ] -2-エチル-6-チエン-2-イルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-4- [ビス(3-フルオロフェニル)アミノ] -2-エチル-6-ピリジン-3-イルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-4- [ビス-(4-メトキシカルボニルフェニル)-アミノ] -2-エチル-6-ピリジン-3-イルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-4- {ビス [4-(ヒドロキシメチル)フェニル] アミノ} -2-エチル-6-ピリジン-3-イルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-4- [ビス(3-ニトロフェニル)アミノ] -2-エチル-6-ピリジン-4-イルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-4- [ビス(3-フルオロフェニル)アミノ] -2-エチル-6-ピリジン-4-イルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-4- [ビス(3-クロロフェニル)アミノ] -2-(シクロプロピルメチル)-6-ピリジン-3-イルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-4- [ビス(3,5-ジクロロフェニル)アミノ] -2-(シクロプロピルメチル)-6-ピリジン-3-イルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-4- [ビス(4-メトキシカルボニルフェニル)アミノ] -2-(2-ヒドロキシエチル)-6-ピリジン-3-イルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-4- [ビス(3-クロロフェニル)アミノ] -2-(2-ヒドロキシエチル)-6-ピリジン-2-イルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-4- [ビス(3-クロロフェニル)アミノ] -2-(シクロプロピルメチル)-6-ピリジン-4-イルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-6-フェニル-4-(ピリジン-3-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-4- [(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)アミノ] -2-エチル-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-6-フェニル-4-(ピラジン-2-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-6-フェニル-4-(ピリミジン-2-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-6-フェニル-4-(キノリン-8-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-4- [(5-ニトロピリジン-2-イル)アミノ] -6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-4-(1h-インドール-4-イルアミノ)-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-4-(1,3-ベンゾチアゾール-6-イルアミノ)-2-エチル-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-6-フェニル-4-(チアントレン-1-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン、

3- [(5-アセチル-2-エチル-3-オキソ-6-フェニル-2,3-ジヒドロピリダジン-4-イル)アミノ] チオフェン-2-カルボン酸メチル、

5-アセチル-2-エチル-4- [(4-メチルピリジン-2-イル)アミノ] -6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン、

10

20

30

40

50

【0121】

- 5-アセチル-2-エチル-6-フェニル-4-(1h-1,2,4-トリアゾール-5-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-2-エチル-4-[(6-メトキシピリジン-3-イル)アミノ]-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-2-エチル-4-(2H-インダゾール-5-イルアミノ)-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン、
 4-[(5-アセチル-2-エチル-3-オキソ-6-フェニル-2,3-ジヒドロピリダジン-4-イル)アミノ]チオフェン-3-カルボン酸メチル、
 5-アセチル-2-エチル-6-フェニル-4-(ピリジン-2-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン、
 3-[(5-アセチル-2-エチル-3-オキソ-6-フェニル-2,3-ジヒドロピリダジン-4-イル)アミノ]チオフェン-2-カルボン酸、
 5-アセチル-2-エチル-4-[(3-メチルシノリン-5-イル)アミノ]-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-2-エチル-4-[(2-メチルキノリン-8-イル)アミノ]-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-2-エチル-6-フェニル-4-(キノリン-5-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-2-エチル-4-(1h-インドール-5-イルアミノ)-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-2-エチル-4-(イソキノリン-5-イルアミノ)-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-2-エチル-4-[(6-メトキシキノリン-8-イル)アミノ]-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-4-[(5-ブromoキノリン-8-イル)アミノ]-2-エチル-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-2-エチル-4-[(4-メチルピリミジン-2-イル)アミノ]-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-6-(3-クロロフェニル)-2-エチル-4-(ピリジン-3-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-6-(3-クロロフェニル)-2-(シクロプロピルメチル)-4-(ピリジン-3-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-2-エチル-6-(3-フルオロフェニル)-4-(ピリジン-3-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-6-(3-フルオロフェニル)-2-イソプロピル-4-(ピリジン-3-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-2-(シクロプロピルメチル)-6-(3-フルオロフェニル)-4-(ピリジン-3-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-2-エチル-6-(4-フルオロフェニル)-4-(ピリジン-3-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-6-(1h-ベンズイミダゾール-2-イル)-4-[(3-クロロフェニル)アミノ]-2-エチルピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-6-(1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4-[(3-クロロフェニル)アミノ]-2-エチルピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-6-(1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-エチル-4-[(3-フルオロフェニル)アミノ]ピリダジン-3(2H)-オン、
 5-アセチル-6-ベンゾオキサゾール-2-イル-4-[ビス-(3-クロロフェニル)-アミノ]-2-エチル-ピリダジン-3(2H)-オン、

【0122】

10

20

30

40

50

5-アセチル-6-ベンゾオキサゾール-2-イル-4-[ビス-(3-フルオロフェニル)-アミノ]-2-エチル-ピリダジン-3(2H)-オン、

3-[(5-アセチル-2-エチル-3-オキソ-6-ピリジン-3-イル-2,3-ジヒドロピリダジン-4-イル)アミノ]ベンズアミド、

5-アセチル-2-エチル-4-(イソキノリン-1-イルアミノ)-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-4-[(2-ブチルキナゾリン-4-イル)アミノ]-2-エチル-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-4-(1,2-ベンズイソチアゾール-3-イルアミノ)-2-エチル-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-6-フェニル-4-(ピリジン-4-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-4-[(2-ヒドロキシ-7h-プリン-6-イル)アミノ]-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-6-フェニル-4-(キナゾリン-4-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-4-[(4-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ]-2-エチル-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-4-[(7-クロロキノリン-4-イル)アミノ]-2-エチル-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-4-[(4,6-ジクロロピリミジン-2-イル)アミノ]-2-エチル-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-4-[(6-ヒドロキシ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ]-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-4-[(2-メチルキノリン-4-イル)アミノ]-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-4-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ)-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-6-フェニル-4-(キノリン-4-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-4-(シノリン-4-イルアミノ)-2-エチル-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-6-フェニル-4-(1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-6-フェニル-4-(チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-4-(1H-インダゾール-6-イルアミノ)-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-4-[(3-クロロフェニル)アミノ]-2-エチル-6-(2-メトキシピリジン-4-イル)ピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-4-{[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]アミノ}-6-(6-メトキシピリジン-3-イル)ピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-4-[(3-メトキシフェニル)アミノ]-6-チエン-3-イルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-6-(1-ベンゾフラン-5-イル)-2-エチル-4-[(3-フルオロフェニル)アミノ]ピリダジン-3(2H)-オン、

1-エチル-5-[(3-メトキシフェニル)アミノ]-n,n-ジメチル-6-オキソ-3-ピリジン-3-イル-1,6-ジヒドロピリダジン-4-カルボキサミド、

5-[(3-クロロフェニル)アミノ]-1-エチル-n-メチル-6-オキソ-3-ピリジン-4-イル-1,6-ジヒドロピリダジン-4-カルボキサミド、

10

20

30

40

50

【0123】

2-エチル-4-[(3-フルオロフェニル)アミノ]-5-グリコイル-6-ピリジン-4-イルピリダジン-3(2H)-オン、

2-エチル-4-[(3-フルオロフェニル)アミノ]-5-(メトキシアセチル)-6-ピリジン-3-イルピリダジン-3(2H)-オン、

5-[(ジメチルアミノ)アセチル]-2-エチル-4-[(3-メトキシフェニル)アミノ]-6-ピリジン-3-イルピリダジン-3(2H)-オン、

2-エチル-4-[(3-フルオロフェニル)アミノ]-5-[(メチルアミノ)アセチル]-6-ピリジン-4-イルピリダジン-3(2H)-オン、

3-{[2-エチル-3-オキソ-5-(3-フェニルプロパノイル)-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロピリダジン-4-イル]アミノ}ベンズアミド、

4-アセチル-5-[(3-クロロフェニル)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、

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、

5-アセチル-6-(1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-エチル-4-[(3-メトキシフェニル)アミノ]ピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-6-(1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-エチル-4-{[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]アミノ}ピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-4-(イソキノリン-4-イルアミノ)-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-4-(1,6-ナフチリジン-8-イルアミノ)-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-4-[(5-メトキシピリジン-3-イル)アミノ]-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-6-ピリジン-4-イル-4-(ピリジン-3-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-4-[(4-メチルピリジン-3-イル)アミノ]-6-ピリジン-4-イルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-4-(イソキノリン-4-イルアミノ)-6-ピリジン-4-イルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-6-ピリジン-4-イル-4-[(3,4,5-トリフルオロフェニル)アミノ]ピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-4-[(4-メチルピリジン-3-イル)アミノ]-6-ピリジン-3-イルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-4-(イソキノリン-4-イルアミノ)-6-ピリジン-3-イルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-6-ピリジン-3-イル-4-[(3,4,5-トリフルオロフェニル)アミノ]ピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-4-(キノリン-5-イルアミノ)-6-チエン-2-イルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-4-(ピリジン-3-イルアミノ)-6-チエン-2-イルピリダジン-3(2H)-オン、

4-[(5-アセチル-2-エチル-3-オキソ-6-チエン-2-イル-2,3-ジヒドロピリダジン-4-イル)アミノ]ベンズニトリル、

5-アセチル-2-エチル-6-チエン-2-イル-4-[(3,4,5-トリフルオロフェニル)アミノ]ピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-4-(ビス(4-シアノフェニル)アミノ)-2-エチル-6-チエン-2-イルピリダジン-3(2H)-オン、

【0124】

10

20

30

40

50

5-アセチル-2-(シクロプロピルメチル)-4-(キノリン-5-イルアミノ)-6-チエン-2-イルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-(シクロプロピルメチル)-4-(ピリジン-3-イルアミノ)-6-チエン-2-イルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-4-(キノリン-5-イルアミノ)-6-チエン-3-イルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-4-[(3-クロロフェニル)アミノ]-2-エチル-6-チエン-3-イルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-4-(ピリジン-3-イルアミノ)-6-チエン-3-イルピリダジン-3(2H)-オン、

4-[(5-アセチル-2-エチル-3-オキソ-6-チエン-3-イル-2,3-ジヒドロピリダジン-4-イル)アミノ]ベンゾニトリル、

5-アセチル-2-エチル-6-チエン-3-イル-4-[(3,4,5-トリフルオロフェニル)アミノ]ピリダジン-3(2H)-オン、

2-エチル-6-フェニル-5-(3-フェニルプロパノイル)-4-(キノリン-5-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン、

2-エチル-6-フェニル-5-(3-フェニルプロパノイル)-4-(ピリジン-3-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン、

2-エチル-4-(イソキノリン-4-イルアミノ)-6-フェニル-5-(3-フェニルプロパノイル)ピリダジン-3(2H)-オン、

2-エチル-6-フェニル-4-(キノリン-5-イルアミノ)-5-(3-チエン-3-イルプロパノイル)ピリダジン-3(2H)-オン、

2-エチル-6-フェニル-4-(ピリジン-3-イルアミノ)-5-(3-チエン-3-イルプロパノイル)ピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-4-[(3-クロロフェニル)アミノ]-2-エチル-6-(1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-6-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)-4-[(3-クロロフェニル)アミノ]-2-エチルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-6-(1-ベンゾフラン-2-イル)-4-[(3-クロロフェニル)アミノ]-2-エチルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-6-ピリジン-3-イル-4-(ピリジン-3-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン、

4-[(5-アセチル-2-エチル-3-オキソ-6-ピリジン-3-イル-2,3-ジヒドロピリダジン-4-イル)アミノ]安息香酸、

5-アセチル-2-エチル-4-[(1-オキシドピリジン-3-イル)アミノ]-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン、

3-(5-アセチル-2-エチル-3-オキソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロピリダジン-4-イルアミノ)安息香酸エチル、

3-[(5-アセチル-2-エチル-3-オキソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロピリダジン-4-イル)アミノ]ベンズアミド、

5-アセチル-2-エチル-6-フェニル-4-(チエノ[2,3-b]ピリジン-3-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-4-[(6-フルオロピリジン-3-イル)アミノ]-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-4-[(2-メチルピリジン-3-イル)アミノ]-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-4-{[2-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル]アミノ}-2-エチル-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン、

【0125】

5-[(5-アセチル-2-エチル-3-オキソ-6-フェニル-2,3-ジヒドロピリ

10

20

30

40

50

ダジン-4-イル)アミノ]ピリジン-2-カルボン酸、

5-アセチル-2-エチル-4-[(2-メトキシピリジン-3-イル)アミノ]-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-4-(1H-インダゾール-4-イルアミノ)-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-4-[(2-クロロピリジン-3-イル)アミノ]-2-エチル-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-4-[(5-クロロピリジン-3-イル)アミノ]-2-エチル-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン、

5-[(5-アセチル-2-エチル-3-オキソ-6-フェニル-2,3-ジヒドロピリダジン-4-イル)アミノ]ニコチンアミド、 10

5-アセチル-2-エチル-4-(1,7-ナフチリジン-8-イルアミノ)-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン、

2-エチル-5-グリコイル-4-[(2-メチルピリジン-3-イル)アミノ]-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン、

5-[(5-アセチル-2-エチル-3-オキソ-6-フェニル-2,3-ジヒドロピリダジン-4-イル)アミノ]ニコチン酸メチル、

5-[(5-アセチル-2-エチル-3-オキソ-6-フェニル-2,3-ジヒドロピリダジン-4-イル)アミノ]ニコチン酸、

5-アセチル-2-エチル-4-(1,5-ナフチリジン-3-イルアミノ)-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン、 20

5-アセチル-2-エチル-4-[(8-ヒドロキシ-1,7-ナフチリジン-5-イル)アミノ]-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-6-フェニル-4-(チエン-2-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-6-フェニル-4-[(2-フェニルピリジン-3-イル)アミノ]ピリダジン-3(2H)-オン、

{5-[(5-アセチル-2-エチル-3-オキソ-6-フェニル-2,3-ジヒドロピリダジン-4-イル)アミノ]ピリジン-2-イル}酢酸エチル、

5-アセチル-2-エチル-4-[(6-メチルピリジン-3-イル)アミノ]-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン、 30

5-アセチル-2-エチル-4-[(6-ヒドロキシピリジン-3-イル)アミノ]-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-4-[(2-フルオロピリジン-3-イル)アミノ]-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-4-[(6-クロロ-4-メチルピリジン-3-イル)アミノ]-2-エチル-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-4-[(3-ヒドロキシピリジン-2-イル)アミノ]-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-4-[(4-メトキシピリジン-3-イル)アミノ]-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン、 40

5-アセチル-2-エチル-4-(イソキノリン-8-イルアミノ)-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-6-フェニル-4-(キノリン-7-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-4-[(5-クロロピリジン-3-イル)アミノ]-2-エチル-6-(3-フルオロフェニル)ピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-6-(4-フルオロフェニル)-4-[(2-メトキシピリジン-3-イル)アミノ]ピリダジン-3(2H)-オン、

【0126】

5-アセチル-2-エチル-6-(4-フルオロフェニル)-4-[(2-メチルピリジン-3-イル)アミノ]ピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-4-[(2-クロロピリジン-3-イル)アミノ]-2-エチル-6-(4-フルオロフェニル)ピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-6-(4-フルオロフェニル)-4-[(4-メチルピリジン-3-イル)アミノ]ピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-6-(4-フルオロフェニル)-4-[(2-フルオロピリジン-3-イル)アミノ]ピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-4-[(2-クロロピリジン-3-イル)アミノ]-2-(シクロプロピルメチル)-6-(4-フルオロフェニル)ピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-(シクロプロピルメチル)-6-(4-フルオロフェニル)-4-[(2-メトキシピリジン-3-イル)アミノ]ピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-(シクロプロピルメチル)-6-(4-フルオロフェニル)-4-[(2-メチルピリジン-3-イル)アミノ]ピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-(シクロプロピルメチル)-6-(4-フルオロフェニル)-4-[(2-フルオロピリジン-3-イル)アミノ]ピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-(シクロプロピルメチル)-6-(4-フルオロフェニル)-4-[(4-メチルピリジン-3-イル)アミノ]ピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-(シクロプロピルメチル)-6-(4-フルオロフェニル)-4-[(ピリジン-3-イル)アミノ]ピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-6-(3-クロロフェニル)-2-エチル-4-[(2-メチルピリジン-3-イル)アミノ]ピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-6-(3-クロロフェニル)-4-[(2-クロロピリジン-3-イル)アミノ]-2-エチルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-6-(3-クロロフェニル)-2-エチル-4-[(4-メチルピリジン-3-イル)アミノ]ピリダジン-3(2H)-オン、

5-[(5-アセチル-2-エチル-3-オキソ-6-フェニル-2,3-ジヒドロピリダジン-4-イル)アミノ]キノリン-8-カルボン酸メチル、

5-アセチル-2-エチル-4-[(4-メチルピリジン-3-イル)アミノ]-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-4-(イソキノリン-4-イルアミノ)-6-(4-メトキシフェニル)ピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-6-(4-メトキシフェニル)-4-(ピリジン-3-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-6-(4-メトキシフェニル)-4-(キノリン-5-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-6-(4-メトキシフェニル)-4-(1-オキシキノリン-5-イルアミノ)-2H-ピリダジン-3-オン、

5-アセチル-2-エチル-4-(イソキノリン-4-イルアミノ)-6-(3-メトキシフェニル)ピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-6-(3-メトキシフェニル)-4-(ピリジン-3-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-6-(3-メトキシフェニル)-4-(キノリン-5-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-6-(3-メトキシフェニル)-4-[(1-オキシドキノリン-5-イル)アミノ]ピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-4-(イソキノリン-4-イルアミノ)-6-(4-メチルフェニル)ピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-6-(4-メチルフェニル)-4-(ピリジン-3-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン、

10

20

30

40

50

【0127】

5-アセチル-2-エチル-6-(4-メチルフェニル)-4-(キノリン-5-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-6-(4-メチルフェニル)-4-[(1-オキシドキノリン-5-イル)アミノ]ピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-6-(4-メチルフェニル)-4-[(4-メチルピリジン-3-イル)アミノ]ピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-4-(イソキノリン-4-イルアミノ)-6-(3-メチルフェニル)ピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-6-(3-メチルフェニル)-4-(ピリジン-3-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン、 10

5-アセチル-2-エチル-6-(3-メチルフェニル)-4-(キノリン-5-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-6-(3-メチルフェニル)-4-[(4-メチルピリジン-3-イル)アミノ]ピリダジン-3(2H)-オン、

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-イル]安息香酸メチル、

4-[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-イル]安息香酸メチル、

4-[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-イル]安息香酸、 20

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-イル}安息香酸メチル、

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-イル}安息香酸、

3-[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-イル]安息香酸メチル、

3-[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-イル]安息香酸、

5-アセチル-4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-2-エチル-6-ピリジン-4-イルピリダジン-3(2H)-オン、 30

5-アセチル-4-[ビス(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-2-エチル-6-ピリジン-4-イルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-2-エチル-6-ピリジン-3-イルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-4-[ビス(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-2-エチル-6-ピリジン-3-イルピリダジン-3(2H)-オン、

[4-アセチル-6-オキソ-3-フェニル-5-(キノリン-5-イルアミノ)ピリダジン-1(6H)-イル]酢酸メチル、

[4-アセチル-6-オキソ-3-フェニル-5-(キノリン-5-イルアミノ)ピリダジン-1(6H)-イル]酢酸、 40

5-アセチル-2-エチル-4-[(3-メチルピリジン-2-イル)アミノ]-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-6-フェニル-4-(1H-ピラゾール-3-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-6-フェニル-4-(9H-プリン-6-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-4-[(3-メチルイソオキサゾール-5-イル)アミノ]-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン、

【0128】

5-アセチル-2-エチル-4-[(8-ヒドロキシキノリン-5-イル)アミノ]-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-4-(1H-インダゾール-7-イルアミノ)-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-4-[(6-ブロモキノリン-8-イル)アミノ]-2-エチル-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-4-[(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)アミノ]-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-4-(イソオキサゾール-3-イルアミノ)-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-(シクロプロピルメチル)-6-フェニル-4-(キノリン-5-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-(シクロプロピルメチル)-6-フェニル-4-(キノリン-8-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-4-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-4-[(1-オキシドキノリン-5-イル)アミノ]-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-4-[(2-オキシドイソキノリン-5-イル)アミノ]-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-6-(3-クロロフェニル)-2-エチル-4-(キノリン-5-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-6-(3-クロロフェニル)-2-エチル-4-(キノリン-8-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-6-ピリジン-4-イル-4-(キノリン-5-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-6-ピリジン-3-イル-4-(キノリン-5-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-4-[(8-フルオロキノリン-5-イル)アミノ]-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-(シクロプロピルメチル)-6-(4-フルオロフェニル)-4-(キノリン-8-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-6-(4-フルオロフェニル)-4-(キノリン-5-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-6-(4-フルオロフェニル)-4-(キノリン-8-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-(シクロプロピルメチル)-6-(4-フルオロフェニル)-4-(キノリン-5-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-6-(3-クロロフェニル)-2-エチル-4-[(1-オキシドキノリン-5-イル)アミノ]ピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-4-[(2-メチルキノリン-5-イル)アミノ]-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-6-(3-クロロフェニル)-2-エチル-4-(イソキノリン-5-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-6-(4-フルオロフェニル)-4-[(1-オキシドキノリン-5-イル)アミノ]ピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-6-(3-フルオロフェニル)-4-(キノリン-5-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-6-(3-フルオロフェニル)-4-[(1-オキシドキノリン-5-イル)アミノ]ピリダジン-3(2H)-オン、

10

20

30

40

50

5-[(5-アセチル-2-エチル-3-オキソ-6-フェニル-2,3-ジヒドロピリダジン-4-イル)アミノ]キノリン-8-カルボン酸
およびそれらの医薬上許容される塩類。

【0129】

著しく興味深いのは、以下のものである：

5-アセチル-2-エチル-4-[(3-フルオロフェニル)アミノ]-6-ピリジン-3-イルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-4-(1-ナフチルアミノ)-6-ピリジン-3-イルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-4-[(3-クロロフェニル)アミノ]-2-エチル-6-ピリジン-4-イルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-4-(1-ナフチルアミノ)-6-ピリジン-4-イルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-4-[(2-メチルフェニル)アミノ]-6-ピリジン-4-イルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-4-[(3-メトキシフェニル)アミノ]-6-ピリジン-4-イルピリダジン-3(2H)-オン、

4-[(5-アセチル-2-エチル-3-オキソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロピリダジン-4-イル)アミノ]安息香酸、

5-アセチル-4-[(3-クロロフェニル)アミノ]-2-(2-ヒドロキシエチル)-6-ピリジン-4-イルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-4-[(3-クロロフェニル)アミノ]-2-エチル-6-チエン-2-イルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-6-フェニル-4-(ピリジン-3-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-6-フェニル-4-(キノリン-8-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-4-(1H-インドール-4-イルアミノ)-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-6-フェニル-4-(キノリン-5-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-6-(3-フルオロフェニル)-2-イソプロピル-4-(ピリジン-3-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-(シクロプロピルメチル)-6-(3-フルオロフェニル)-4-(ピリジン-3-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-6-(4-フルオロフェニル)-4-(ピリジン-3-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-2-エチル-4-(イソキノリン-5-イルアミノ)-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン、

5-アセチル-6-(1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-エチル-4-[(3-フルオロフェニル)アミノ]ピリダジン-3(2H)-オン

およびそれらの医薬上許容される塩類。

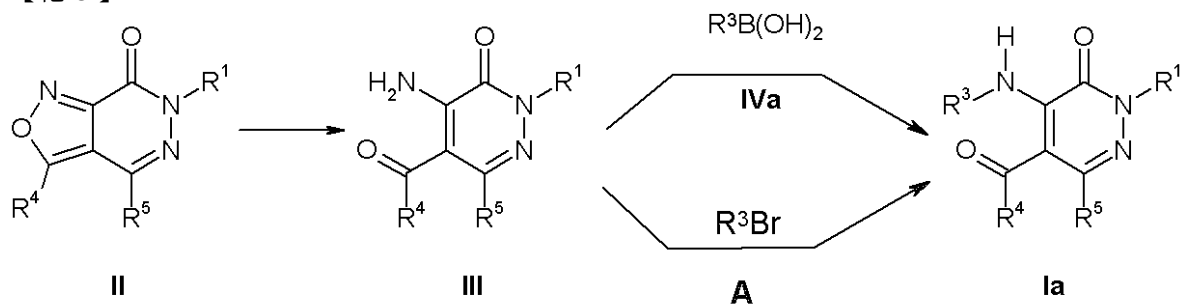
【0130】

本発明化合物は、下記の製法の一つにより製造され得る。

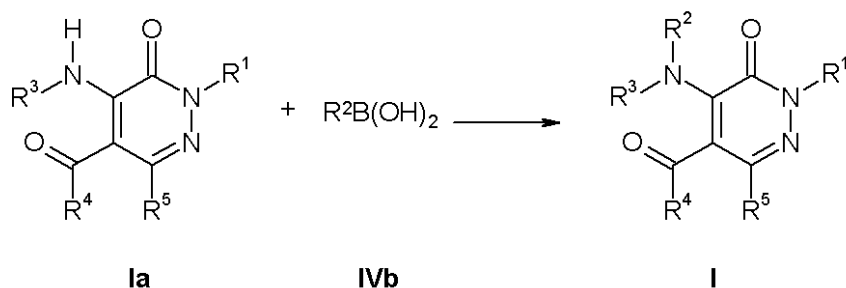
化合物(I)は、スキーム1に示されている要領で得られる。

スキーム1

【化 3】



10



20

【0131】

式(II)(ただし、 R^1 、 R^4 および R^5 は前記の意味である)で示されるイソオキサゾロ[3,4-d]ピリダジン-7(6H)-オンを水素化することにより、4-アミノピリダジン-3(2H)-オン誘導体(III)(ただし、 R^1 、 R^4 および R^5 は前記の意味である)を得る。水素化は、自体公知の方法、例えばV. Dal Piaz et al. Heterocycles, 1991, 32, 1173による方法で、例えば触媒の存在下で水素を用いることにより実施され得る。別法として、これは、自体公知の方法、例えばV. Dal Piaz et al. Heterocycles, 1991, 32, 1173による方法で、有機水素供与体および移動剤、例えば蟻酸アンモニウムまたはヒドラジンを用いる水素移動反応により実施され得る。

【0132】

30

4-アミノピリダジン-3(2H)-オン(III)と式(A)(式中、 R^3 は前記の意味である)のアリールまたはヘテロアリールブロミドとの縮合により、化合物(Ia)(式中、 R^1 、 R^4 および R^5 は前記の意味である)を得る。この反応は、銅塩、例えばヨウ化第一銅および無機塩基、例えばリン酸カリウム、炭酸カリウムまたは炭酸ナトリウムの存在下で実施され、 -20°C から溶媒の沸点までの温度で、不活性溶媒、例えばトルエン、ジオキサンまたはジメチルホルムアミド中、有機塩基、好ましくはジアミン塩基、例えばN,N'-ジメチルエチレンジアミンの存在下でも実施され得る。それはまたニートで実施され得る。

【0133】

40

別法として、4-アミノピリダジン-3(2H)-オン誘導体(III)(式中、 R^1 、 R^4 および R^5 は前記の意味である)と、式(IVa)(式中、 R^3 は前記の意味である)のボロン酸の縮合により、化合物(Ia)(式中、 R^1 、 R^3 、 R^4 および R^5 は前記の意味である)を得る。この反応は、 -20°C から溶媒の沸点までの温度で、不活性溶媒、例えばジオキサン、メチレンクロリドまたはテトラヒドロフラン中、銅塩、例えば酢酸銅および有機塩基、好ましくはアミン塩基、例えばトリエチルアミンの存在下で実施される。 R^2 が水素であるとき、化合物(Ia)は、化合物(I)と等しい。

【0134】

4-アミノピリダジン-3(2H)-オン誘導体(Ia)(式中、 R^1 、 R^3 、 R^4 および R^5 は前記の意味である)とボロン酸(IVb)(式中、 R^2 は前記の意味である)の縮合により、化合物(I)(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は、前記の意味である)を得る

50

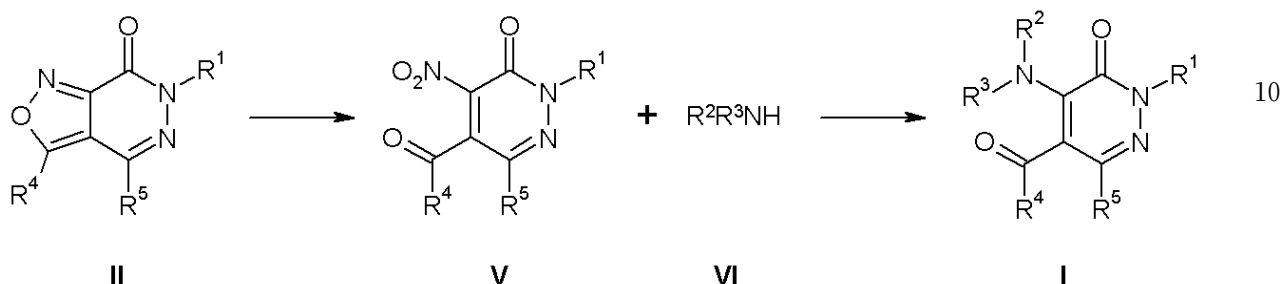
。この反応は、 -20°C から溶媒の沸点までの温度で、不活性溶媒、例えばジオキサン、メチレンクロリドまたはテトラヒドロフラン中、銅塩、例えば酢酸銅および有機塩基、好ましくはアミン塩基、例えばトリエチルアミンの存在下で実施される。

【0135】

別法として、化合物(I)は、スキーム2に示された要領で得られる。

スキーム2

【化4】



【0136】

式(II)(式中、 R^1 、 R^4 および R^5 は前記の意味である)で示されるイソオキサゾロ[3,4-d]ピリダジン-7(6H)-オンの酸化により、式(V)(式中、 R^1 、 R^4 および R^5 は前記の意味である)で示される4-ニトロピリダジン-3(2H)-オン誘導体を得る。この反応は、自体公知の方法、例えばV. Dal Piaz et al. Synthesis, 1989, 213による方法により、酸性条件下、酸化剤、例えば硝酸アンモニウムセシウムを用いて実施され得る。

【0137】

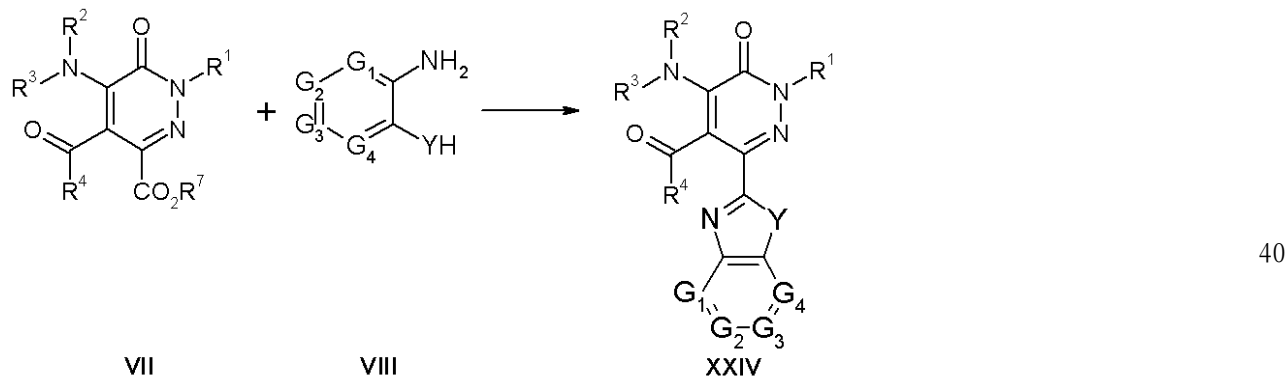
自体公知の方法、例えばG. Ciciani et al. Farmaco 1991, 46, 873による方法に従って、式(V)(式中、 R^1 、 R^4 および R^5 は、前記の意味である)で示される4-ニトロピリダジン-3(2H)-オン誘導体と対応するアミン(VI)(式中、 R^2 および R^3 は、前記の意味である)の縮合により、化合物(I)(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は、前記の意味である)を得る。

【0138】

本発明の一局面によると、式(I)で示される若干の特定化合物および特に式(XXIV)の化合物はまた、スキーム3に示された要領で得られる。

スキーム3

【化5】



【0139】

脱水剤、例えばトリメチルアルミニウムの存在下、化合物(VII)(式中、 R^7 はアルキル基である)と、式(VIII)(式中、各 G_1 、 G_2 、 G_3 および G_4 は、独立して窒素または炭素原子を表し、 $-YH$ は、アミノ、メルカプトまたはヒドロキシ置換基を表す)で示されるオルト置換アリアルまたはヘテロアリアルアミンの縮合により、式(I)(式中、 R^1 、 R^4 および R^5 は、前記の意味であり、 Y は、硫黄原子、酸素原子または $-NH-$ 基を表す)で示されるピリダジン-3(2H)-オンを得る。この反応は、好ましくは -78°C ～

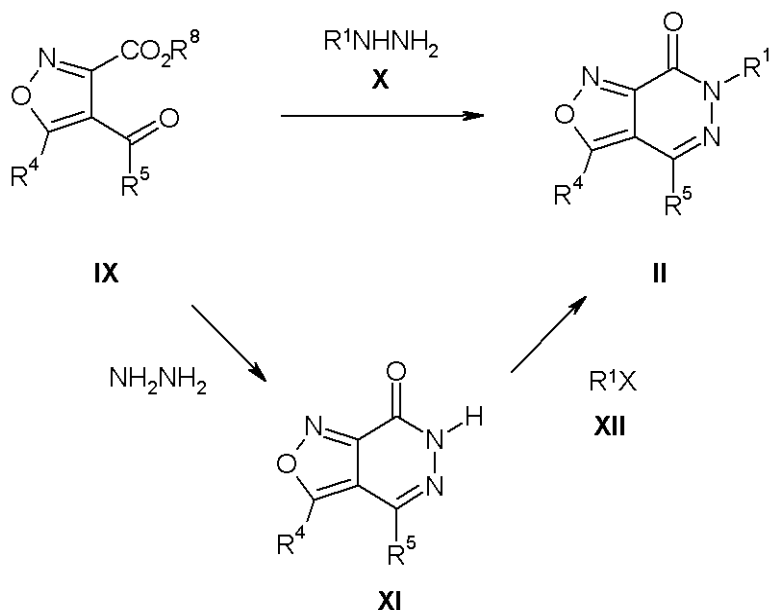
室温間の温度で溶媒、例えばトルエン中において実施される。

【0140】

式(II)で示されるイソオキサゾロ〔3,4-d〕ピリダジン-7(6H)-オンは、スキーム4に示した要領で得られる。

スキーム4

【化6】



10

20

【0141】

自体公知の方法、例えばG. Renzi et al., Gazz. Chim. Ital. 1965, 95, 1478の方法に従って、式(IX)(式中、 R^4 および R^5 は前記の意味であり、 R^8 はアルキル基である)で示されるイソオキサゾール誘導体を、式(X)(式中、 R^1 は前記の意味である)で示されるヒドラジンと縮合することにより、式(II)(式中、 R^1 、 R^4 および R^5 は、前記の意味である)で示されるイソオキサゾロ〔3,4-d〕ピリダジン-7(6H)-オンを得る。

【0142】

別法として、自体公知の方法、例えばG. Renzi et al., Gazz. Chim. Ital. 1965, 95, 1478の方法に従って、式(IX)(式中、 R^4 および R^5 は前記の意味であり、 R^8 はアルキル基である)で示されるイソオキサゾール誘導体を、ヒドラジンと縮合することにより、式(XI)(式中、 R^4 および R^5 は、前記の意味である)で示されるイソオキサゾロ〔3,4-d〕ピリダジン-7(6H)-オンを得る。自体公知の方法、例えばV. Dal Piaz et al., Drug Des. Discovery 1996, 14, 53の方法による、式(XII)(式中、 R^1 は前記の意味であり、Xは、脱離基、例えば塩素または臭素原子またはメタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸またはベンゼンスルホン酸基である)で示されるアルキル化剤との後続の反応、または自体公知の方法、例えばG. O. Mitsunobu et al., J. Am. Chem. Soc., 1972, 94, 679の方法による、トリフェニルホスフィンおよびジエチルアゾジカルボキシレートとの存在下での、式(XII)(式中、 R^1 は前記の意味であり、Xはヒドロキシ基である)で示されるアルコールとの縮合により、式(II)(式中、 R^1 、 R^4 および R^5 は、前記の意味である)で示されるイソオキサゾロ〔3,4-d〕ピリダジン-7(6H)-オンを得る。

30

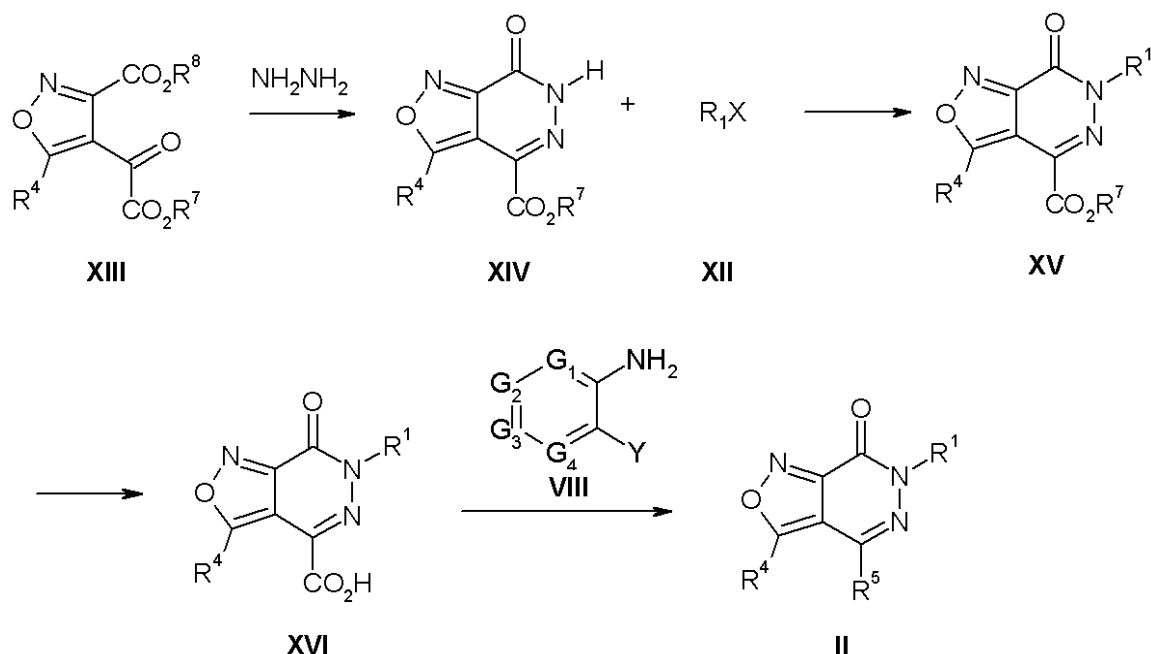
40

【0143】

式(II)で示されるイソオキサゾロ〔3,4-d〕ピリダジン-7(6H)-オンはまた、スキーム5に示された要領で得られる。

スキーム5

【化 7】



10

【0144】

自体公知の方法、例えばG. Renzi et al., Gazz. Chim. Ital. 1965, 95, 1478の方法に従って、式(XIII)(式中、 R^4 は前記の意味であり、 R^7 および R^8 はアルキル基である)で示されるイソオキサゾール誘導体を、ヒドラジンと縮合することにより、式(XIV)(式中、 R^4 は前記の意味であり、 R^7 はアルキル基である)で示されるイソオキサゾロ[3,4-d]ピリダジン-7(6H)-オンを得る。自体公知の方法、例えばV. Dal Piaz et al., Drug Des. Discovery 1996, 14, 53の方法による、式(XII)(式中、 R^1 は前記の意味であり、Xは、脱離基、例えば塩素または臭素原子またはメタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸またはベンゼンスルホン酸基である)で示されるアルキル化剤との後続の反応、または自体公知の方法、例えばO. Mitsunobu et al., J. Am. Chem. Soc., 1972, 94, 679の方法による、トリフェニルホスフィンおよびジエチルアゾジカルボキシレート存在下での、式(XII)(式中、 R^1 は前記の意味であり、Xはヒドロキシ基である)で示されるアルコールとの縮合により、式(XV)(式中、 R^1 および R^4 は、前記の意味であり、 R^7 はアルキル基である)で示されるイソオキサゾロ[3,4-d]ピリダジン-7(6H)-オンを得る。化合物(XV)を水酸化ナトリウムまたはカリウムで処理し、さらに無機酸、例えば塩酸または硫酸で中和することにより、式(XVI)(式中、 R^1 および R^4 は前記の意味である)の対応するカルボン酸誘導体を得る。この反応は、好ましくは溶媒、例えばメタノール、エタノール、テトラヒドロフランまたは上記溶媒の一つの水性混合物中において、その沸点で実施される。脱水剤、例えばポリリン酸またはトリメチルシリルポリホスホネートの存在下での、化合物(XVI)と式(VIII)(式中、各 G_1 、 G_2 、 G_3 および G_4 は、独立して窒素または炭素原子を表し、Yは、アミノ、メルカプトまたはヒドロキシ置換基を表す)で示されるオルト置換アリアルまたはヘテロアリアルアミンとの縮合により、式(II)(式中、 R^1 、 R^4 および R^5 は、前記の意味である)で示されるイソオキサゾロ[3,4-d]ピリダジン-7(6H)-オンを得る。この反応は、好ましくは高沸点溶媒、例えば1,2-ジクロロベンゼン中においてその沸点で実施される。

20

30

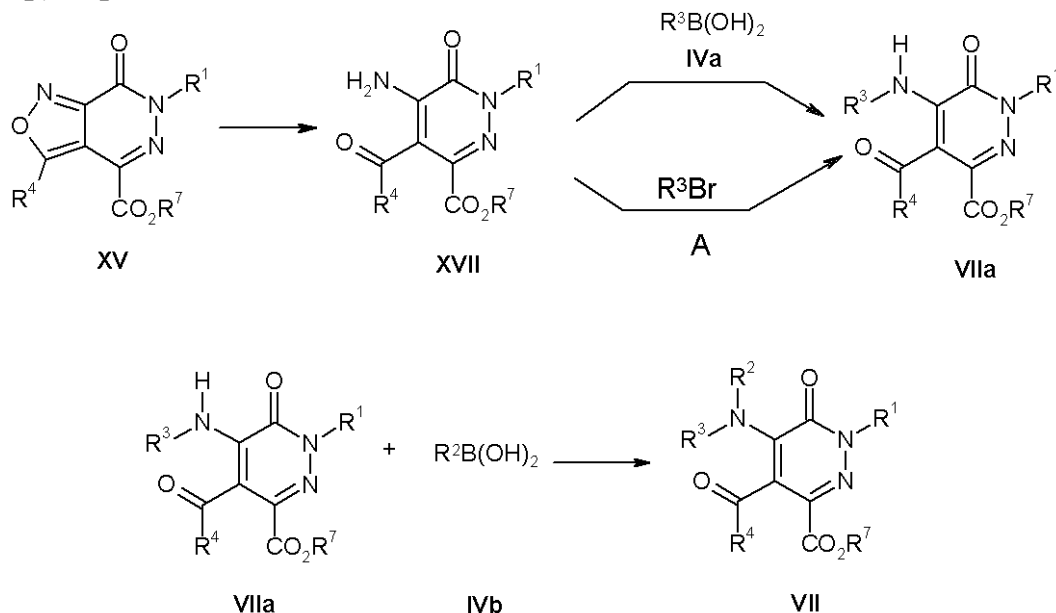
40

【0145】

式(VII)で示されるピリダジン-3(2H)-オンは、スキーム6に示された要領で得られる。

スキーム 6

【化 8】



【0146】

式(XV)(式中、 R^1 および R^4 は前記の意味であり、 R^7 はアルキル基である)で示されるイソオキサゾロ[3,4-d]ピリダジン-7(6H)-オンを水素化することにより、4-アミノピリダジン-3(2H)-オン誘導体(XVII)(式中、 R^1 および R^4 は前記の意味であり、 R^7 はアルキル基である)を得る。水素化は、自体公知の方法、例えばV. Dal Piaz et al. Heterocycles, 1991, 32, 1173による方法で、例えば触媒の存在下で水素を用いることにより実施され得る。別法として、これは、自体公知の方法、例えばV. Dal Piaz et al. Heterocycles, 1991, 32, 1173による方法で、有機水素供与体および移動剤、例えば蟻酸アンモニウムまたはヒドラジンを用いる水素移動反応により実施され得る。4-アミノピリダジン-3(2H)-オン誘導体(XVII)(式中、 R^1 、 R^3 および R^4 は前記の意味であり、 R^7 はアルキル基である)と式(A)(式中、 R^3 は前記の意味である)のアリールまたはヘテロアリールブロミドとの縮合により、化合物(VIIa)(式中、 R^1 、 R^3 、 R^4 および R^5 は前記の意味である)を得る。この反応は、銅塩、例えばヨウ化第一銅および無機塩基、例えばリン酸カリウム、炭酸カリウムまたは炭酸ナトリウムの存在下で実施され、 -20°C から溶媒の沸点までの温度で、不活性溶媒、例えばトルエン、ジオキサンまたはジメチルホルムアミド中、または溶媒を用いずに、有機塩基、好ましくはジアミン塩基、例えばN,N'-ジメチルエチレンジアミンの存在下でも実施され得る。別法として、4-アミノピリダジン-3(2H)-オン誘導体(XVII)(式中、 R^1 、 R^3 および R^4 は前記の意味であり、 R^7 はアルキル基である)と、ボロン酸(IVa)(式中、 R^3 は前記の意味である)の縮合により、化合物(VIIa)(式中、 R^1 、 R^3 および R^4 は前記の意味であり、 R^7 はアルキル基である)を得る。この反応は、 -20°C から溶媒の沸点までの温度で、不活性溶媒、例えばジオキサン、メチレンクロリドまたはテトラヒドロフラン中、銅塩、例えば酢酸銅の存在下、および有機塩基、好ましくはアミン塩基、例えばトリエチルアミンの存在下で実施される。 R^2 が水素であるとき、化合物(VIIa)は、化合物(VII)と等しい。4-アミノピリダジン-3(2H)-オン誘導体(VIIa)(式中、 R^1 、 R^3 および R^4 は前記の意味であり、 R^7 はアルキル基である)とボロン酸(IVb)(式中、 R^2 は前記の意味である)の縮合により、化合物(VII)(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は前記の意味であり、 R^7 はアルキル基である)を得る。この反応は、 -20°C から溶媒の沸点までの温度で、不活性溶媒、例えばジオキサン、メチレンクロリドまたはテトラヒドロフラン中、銅塩、例えば酢酸銅の存在下、および有機塩基、好ましくはアミン塩基、例えばトリエチルアミンの存在下で実施される。

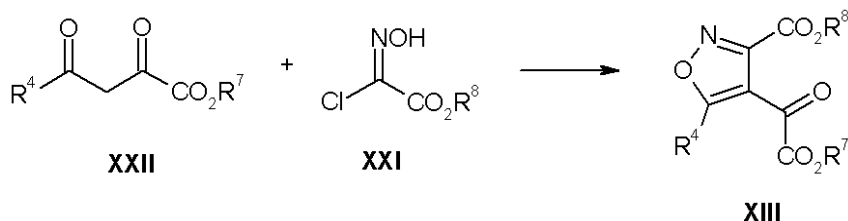
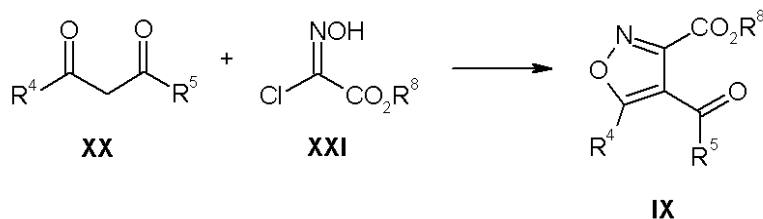
【0147】

式(IX)および(XIII)で示されるイソオキサゾール誘導体は、スキーム7に示された要領

で得られる。

スキーム 7

【化 9】



【0148】

自体公知の方法、例えばG. Renzi et al., Gazz. Chim. Ital. 1965, 95, 1478の方法に従って、一般式(XX)(式中、 R^4 および R^5 は前記の意味である)で示される1,3-ジカルボニル化合物、および式(XXI)(式中、 R^8 は前記の意味である)の2-クロロ-2-(ヒドロキシイミノ)アセテート誘導体の反応により、式(IX)(式中、 R^4 および R^5 は前記の意味であり、 R^8 はアルキル基である)で示されるイソオキサゾール誘導体を得る。

【0149】

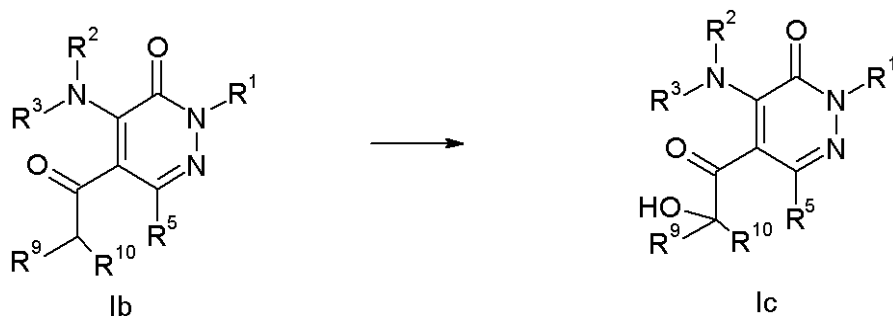
自体公知の方法、例えばG. Renzi et al., Gazz. Chim. Ital. 1965, 95, 1478の方法に従って、一般式(XXII)(式中、 R^4 は前記の意味であり、 R^7 はアルキル基である)で示される2,4-ジオキソエステル誘導体、および式(XXI)(式中、 R^8 は前記の意味である)の2-クロロ-2-(ヒドロキシイミノ)アセテート誘導体の反応により、式(XIII)(式中、 R^4 は前記の意味であり、 R^7 および R^8 はアルキル基である)で示されるイソオキサゾール誘導体を得る。

【0150】

スキーム 8

本発明の一局面によると、式(I)で示される若干の特定化合物および特に式(Ic)で示される化合物もまたスキーム 8 に示された要領で得られる。

【化 10】



【0151】

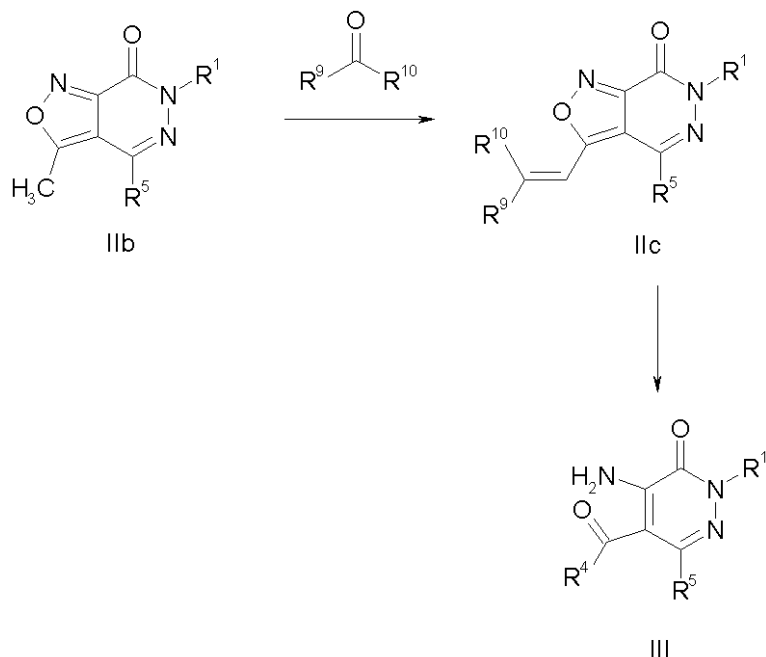
自体公知の方法(Moriarty, R. M.; Hu, H; Gupta S. C., Tetrahedron Lett., 1981, 22, 1283-86)に従って、式(Ib)(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^5 は前記の意味であり、 R^4 は $-CH(R^9)R^{10}$ であり、 R^9 および R^{10} はアルキルまたはアリール基である)で示されるピリジジノンと超原子価ヨウ素化合物の反応により、 α -ヒドロキシ化誘導体(Ic)(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^5 は前記の意味である)を得る。

【0152】

スキーム 9

4-アミノピリダジン-3(2H)-オンもまたスキーム9に示された要領で得られる。

【化11】



10

20

【0153】

自体公知の方法、例えばG. Ciciani et al. 11 Farmaco 1991, 46, 873の方法に従って、式(IIb)(式中、 R^1 および R^5 は前記の意味である)で示されるイソオキサゾロ[3,4-d]ピリダジン-7(6H)-オンと式 R^9COR^{10} で示されるアルデヒドまたはケトンとの縮合により、式(IIc)の置換ビニル誘導体を得、次いで溶媒、例えばメタノール、エタノールまたは酢酸エチル中、例えば触媒、例えばパラジウム・炭素の存在下で水素を用いて還元することにより、対応する4-アミノピリダジン-3(2H)-オンを得る。

【0154】

特定された基 $R^1 \sim R^5$ が前記製造工程の条件下で化学反応を受け易いかまたは上記製造工程と不適合性であるとき、慣用的保護基が標準実施法に従って使用され得る。例えばT. W. GreeneおよびP. G. M. Wuts、Protective Groups in Organic Chemistry、第3版、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ(1999)参照。脱保護が式(I)の化合物の合成における最終工程を形成することもあり得る。

30

【0155】

さらに別の局面において、本発明は、式(I)の化合物の合成において有用である式(XVI I)、(VII a)および(VII)で示される中間体化合物を包含する。

【0156】

式(IVa)、(IVb)、(VI)、(X)、(XII)、(VIII)、(XX)および(XXII)で示される化合物は、公知化合物であるかまたは公知方法と類似した方法により製造され得る。

40

【0157】

薬理学的活性

PDE4 検定手順

試験すべき化合物を、1 mMのストック濃度でDMSOに再懸濁した。10 μ Mから10 pMの範囲で変化する異なる濃度で化合物を試験することによりIC₅₀を計算した。これらの希釈を96ウェルプレートで行った。場合によっては、希釈化合物を含むプレートを検定前に冷凍した。これらの場合、プレートを室温で解凍し、15分間攪拌した。

【0158】

10マイクロリットルの希釈化合物を、「低結合性」検定プレートに注いだ。50 mMのトリスpH 7.5、8.3 mMのMgCl₂、1.7 mMのEGTAおよび15 nMの[3H]-

50

cAMPを含む反応混合物80マイクロリットルを各ウェルに加えた。PDE4含有溶液10マイクロリットルを加えることにより、反応を開始させた。次いで、プレートを室温で1時間攪拌しながらインキュベーションした。インキュベーション後、反応を50マイクロリットルのSPAビーズで停止させ、反応物を室温でさらに20分間インキュベーションした後、標準的器具を用いて放射能を測定した。

【0159】

90mlのH₂Oを10×検定緩衝液(500mMのトリスpH7.5、83mMのMgCl₂、17mMのEGTA)10ml、および10マイクロリットルの1μCi/μLの[³H]-cAMPに加えることにより、反応混合物を調製した。28mlのH₂Oに500mgを加えて最終濃度20mg/mlのビーズおよび18mMの硫酸亜鉛とすることにより、SPAビーズ溶液を調製した。

10

【0160】

結果を表1に示す。

【表1】

実施例	IC ₅₀ PDE4 (nM)
1	2.3
4	6.8
31	4.5
32	0.59
33	0.11
36	6.4
41	16
51	29
52	5.2
63	24
67	10
69	2
82	0.3
84	2.6
91	9.4
92	11
93	8.3
96	5.1

20

30

【0161】

表1から、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ることがわかる。本発明の好ましいピリダジーン-3(2H)-オン誘導体は、100nM未満、好ましくは50nM未満および最も好ましくは30nM未満のPDE4阻害についてのIC₅₀値(上記要領で測定)を有する。化合物はまた、炎症性(proinflammatory)サイトカイン、例えばTNFαの生産を遮断し得る。

40

【0162】

すなわち、それらは、アレルギー性、炎症性および免疫学的疾患、並びに炎症性サイトカインの遮断またはPDE4の選択的阻害が有益であり得る病気または状態の処置で使用され得る。これらの病的状態には、喘息、慢性閉塞性肺疾患、アレルギー性鼻炎、慢性関節リウマチ、骨関節症、オステオポロシス、骨形成障害、糸球体腎炎、多発性硬化症、強直性脊髄炎、グレーブス眼症、重症筋無力症、尿崩症、移植拒絶、胃腸疾患、例えば過敏性腸疾患、潰瘍性大腸炎またはクローン病、敗血症性ショック、成人呼吸窮迫症候群、および皮膚疾患、例えばアトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎、急性皮膚筋炎および乾癬がある。それらはまた、脳血管機能の改良剤として、並びに他のCNS関連疾患、例えば認知

50

症、アルツハイマー病、うつ病の処置において、および向知性薬として使用され得る。

【0163】

本発明化合物はまた、他の薬剤、例えばステロイドおよび免疫抑制剤、例えばシクロスポリンA、ラパマイシンまたはT細胞受容体遮断薬と組合わせて投与されると有益である。この場合、本化合物の投与により、他の薬剤の用量を減少できるため、ステロイドおよび免疫抑制剤の両方に伴う望ましくない副作用の出現が阻止される。

【0164】

他のPDE4阻害剤(上記参考文献参照)と同様、本発明化合物はまた、予防的および／または治療的処置後、様々な病因、例えば抗炎症剤(ステロイド系また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縮酸により誘発されるびらん性および潰瘍発生作用を遮断するのに使用され得る。

10

【0165】

それらは、胃腸病状、例えば薬剤誘発性潰瘍、胃潰瘍、ヘリコバクター・ピロリ(H. Pylori)関連潰瘍、食道炎および胃食道逆流疾患の予防的および／または治療的処置において単独または制酸剤および／または分泌抑制剤と組合わせて使用され得る。

【0166】

それらはまた、細胞または組織への損傷が、無酸素状態または過剰のフリーラジカルの生産といった状態を通して誘発される病理学的状況の処置において使用され得る。上記の有益な効果の例は、冠動脈閉塞後の心臓組織の保護または本発明化合物を移植臓器または体液、例えば血液または精液の貯蔵を意図した保存液に加えたときの細胞および組織生存能の延長である。それらはまた組織修復および創傷治癒に対して有益である。

20

【0167】

従って、本発明のピリダジーン-3(2H)-オン誘導体およびその医薬上許容される塩類、並びに上記化合物および／またはその塩を含む医薬組成物は、人体の疾患の処置方法であって、処置を必要とする患者に本発明のピリダジーン-3(2H)-オン誘導体またはその医薬上許容される塩の有効量を投与することを含む方法で使用され得る。

【0168】

表1の結果は、式(I)の化合物がホスホジエステラーゼ4(PDE4)の強力な阻害剤であるため、PDE4の阻害により改善され易いことが知られている病理学的状態、病気および障害、例えば喘息、慢性閉塞性肺疾患、慢性関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、乾癬または過敏性腸疾患の処置または予防に有用であることを示している。

30

【0169】

本発明化合物はまた、これらの病気の処置において有効であることが知られている他の薬剤と組合わせて使用され得る。例えば、ステロイド、免疫抑制剤、T細胞受容体遮断薬および／または抗炎症剤と組合わせて、ヒトまたは動物体の処置において同時、個別または連続的に使用される。

【0170】

従って、本発明の別の実施態様は、PDE4の阻害により改善可能なことが知られている病理学的状態、病気および障害の処置または予防を目的とする医薬の製造における式(I)で示される化合物の使用、並びにPDE4の阻害により改善可能な病理学的状態または病気に罹患した対象の処置方法であって、対象に式(I)の化合物の有効量を投与することを含む方法である。

40

【0171】

本発明はまた、有効成分として、式(I)で示される少なくともピリダジーン-3(2H)-オン誘導体またはその医薬上許容される塩を、少なくとも1種の医薬上許容される賦形剤、例えば担体または希釈剤と共に含む医薬組成物を提供する。有効成分は、処方物の性質および適用前にさらなる希釈をするか否か次第で、重量にして0.001%~99%、好ましくは重量にして0.01%~90%の割合で組成物に含まれ得る。好ましくは、組成物は、経口、局所、鼻腔、直腸、皮下または注射可能液投与に適切な形態で形成される。

【0172】

50

活性化化合物または上記化合物の塩と混合されることにより、本発明組成物を形成する医薬上許容される賦形剤は自体公知であり、実際に使用される賦形剤は、特に意図された組成物投与方法により異なる。

【0173】

経口投与用組成物は、全て本発明化合物を含む、錠剤、遅延放出型錠剤、舌下錠、カプセル剤、吸入エアロゾル、吸入溶液、乾燥粉末吸入、または液体調製物、例えば混合物、エリキシル、シロップまたは懸濁液の形態をとり得る。上記調製物は、当業界で公知の方法により製造され得る。

【0174】

組成物の調製で使用され得る希釈剤には、所望ならば着色料または調味料と一緒に、有効成分と適合し得る液体および固体希釈剤が含まれる。錠剤またはカプセル剤は、好都合には2～500mgの有効成分またはその塩の相当量を含み得る。

10

【0175】

経口用に適量化された液体組成物は、溶液または懸濁液の形態であり得る。溶液は、例えばショ糖と共に活性化化合物の可溶性塩または他の誘導体を含む水溶液であり、シロップを形成し得る。懸濁液は、懸濁剤または香味剤と一緒に、本発明の不溶性活性化化合物またはその医薬上許容される塩を水と共に含み得る。

【0176】

非経口注射用組成物は、凍結乾燥状態または非凍結乾燥状態であり得、発熱物質不含有水性媒質または他の適切な非経口注射液に溶解されたものであり得る、可溶性塩から調製され得る。

20

【0177】

局所投与用組成物は、全て本発明化合物を含有する、軟膏、クリームまたはローションの形態をとり得る。上記調製物は、当業界で公知の方法により製造され得る。

【0178】

有効用量は、通常一日当たり有効成分10～600mgの範囲である。一日用量は、一日当たり、1回またはそれ以上の処置、好ましくは1～4回の処置で投与され得る。

【0179】

以下の実施例により本発明のさらなる説明を行う。実施例は説明を目的としているに過ぎず、限定としてみなされるべきではない。

30

【0180】

本発明化合物の合成およびそこで使用される中間体を、以下の実施例(製造例(製造例1～99)を含む)により説明するが、それらはいかなる意味にせよ本発明の範囲を制限するものではない。

【0181】

¹H核磁気共鳴スペクトルを、バリアン・ジェミニ300分光計で記録した。

低解像能マスマスペクトル(m/z)を、ESIイオン化を用いるマイクロマスZMD質量分析計で記録した。

パーキン・エルマーDSC-7装置を用いて、融点を記録した。

【0182】

40

以下の方法の一つを用いることにより、シンメトリC18(2.1×10mm、3.5mM)カラムを備えたウォーターズ2695または2795システムを用いてクロマトグラフィー分離を達成した。

【0183】

方法A)移動相は、蟻酸(0.4mL)、アンモニア(0.1mL)、メタノール(500mL)およびアセトニトリル(500mL)(B)および蟻酸(0.46mL)、アンモニア(0.115mL)および水(1000mL)(A)であった：最初、流速0.4ml/分、10.5分でBの0%～95%、10.5～11.0分で流速を0.8ml/分に直線的に増加させ、12.0分までこれらの条件で維持した。2回の注入間の再平衡時間は2分であった。注射量は5マイクロリットルであった。ダイオード・アレイ・クロマトグラムを210nmで集めた。

50

【0184】

方法B)移動相は、蟻酸(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)および蟻酸(0.46 mL)、アンモニア(0.115 mL)および水(1000 mL)(A)であった：最初、20分でBの0%~95%、次いで4分間、Bの95%であった。2回の注入間の再平衡時間は5分であった。流速は0.4 mL/分であった。注射量は5マイクロリットルであった。ダイオード・アレイ・クロマトグラムを210 nmで集めた。

【0185】

製造実施例

製造例1(スキーム7)

5-メチル-4-(ピリジン-3-イルカルボニル)イソキサゾール-3-カルボン酸エチル

無水エタノール(150 mL)中のナトリウムエトキシド(5.9 g、110 mmol)の氷冷溶液に、1-ピリジン-3-イル-ブタン-1,3-ジオン(Ohta, S. et al., Chem. Pharm. Bull., 1981, 29, 2762)(16.4 g、100 mmol)を滴下し、混合物を0℃で30分間攪拌した。無水エタノール(50 mL)中のクロロ(ヒドロキシイミノ)酢酸エチル(16.7 g、110 mmol)の溶液を滴下し、最終混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を濃縮し、かくして得られた残さを酢酸エチルに懸濁し、飽和NH₄Cl溶液、水およびブラインで洗浄し、乾燥し、濃縮することにより、黄色固体として標記化合物(25.7 g、98%収率)を得た。

δ (CDCl₃): 1.15 (t, 3H), 2.58 (s, 3H), 4.18 (q, 2H), 7.42 (m, 1H), 8.10 (m, 1H), 8.81 (m, 1H), 8.95 (m, 1H)。

【0186】

製造例2(スキーム7)

5-メチル-4-(ピリジン-2-イルカルボニル)イソキサゾール-3-カルボン酸エチル

製造例1記載の実験手順に従って、1-ピリジン-2-イル-ブタン-1,3-ジオン(Chiswell et al., Inorg. Chim. Acta 1972, 6, 629)およびクロロ(ヒドロキシイミノ)酢酸エチルから黄色固体(99%)として得た。

LRMS: m/z 261 (M+1)⁺。

【0187】

製造例3(スキーム4)

3-メチル-4-ピリジン-3-イルイソキサゾロ[3,4-d]ピリダジン-7(6H)-オン

ヒドラジン-水和物(6.0 g、120 mmol)を、乾燥エタノール(500 mL)中の製造例1の標記化合物(26.0 g、100 mmol)の溶液に滴下し、生成した混合物を一晩攪拌した。氷浴により冷却後、形成した沈澱物を濾過により集め、ジエチルエーテルで洗浄することにより、黄色固体として標記化合物(17.2 g、76%収率)を得た。

δ (DMSO-d₆): 2.57 (s, 3H), 7.58 (m, 1H), 8.10 (m, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.80 (s, 1H)。

【0188】

製造例4(スキーム4)

3-メチル-4-ピリジン-2-イルイソキサゾロ[3,4-d]ピリダジン-7(6H)-オン

製造例3記載の実験手順を用いて、製造例2の標記化合物から黄色固体(60%)として得た。

δ (DMSO-d₆): 2.92 (s, 3H), 7.58 (m, 1H), 7.98 (m, 2H), 8.77 (m, 1H)。

【0189】

製造例5(スキーム4)

6-エチル-3-メチル-4-ピリジン-3-イルイソキサゾロ[3,4-d]ピリ

10

20

30

40

50

ダジン-7 (6H)-オン

乾燥ジメチルホルムアミド (100 mL) 中の製造例 3 の標記化合物 (17.2 g、75.6 mmol) および無水炭酸カリウム (62 g、453 mmol) の懸濁液に、臭化エチル (57.0 g、525 mmol) を加え、生成した混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を濃縮し、かくして得た残さをジクロロメタンに懸濁し、水およびブラインで洗浄し、乾燥し、濃縮することにより、黄色固体として標記化合物 (8.44 g、44% 収率) を得た。

δ (CDCl₃): 1.42 (t, 3H), 2.58 (s, 3H), 4.23 (q, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.92 (m, 1H), 8.80 (m, 2H)。

【0190】

製造例 6 (スキーム 4)

6-エチル-3-メチル-4-ピリジン-2-イルイソオキサゾロ [3,4-d] ピリダジン-7 (6H)-オン

製造例 5 記載の実験手順を用いて、製造例 4 の標記化合物から得た (27%)。

δ (CDCl₃): 1.41 (t, 3H), 2.98 (s, 3H), 4.33 (q, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.92 (m, 1H), 8.05 (m, 1H), 8.68 (m, 1H)。

【0191】

製造例 7 (スキーム 4)

6-エチル-3-メチル-4-ピリジン-4-イルイソオキサゾロ [3,4-d] ピリダジン-7 (6H)-オン

製造例 5 記載の実験手順に従って、3-メチル-4-ピリジン-4-イル-6H-イソオキサゾロ [3,4-d] ピリダジン-7-オン (V. Dal Piaz et al., J. Pharmac. Sci., 1991, 80, 341-348) から得た (82%)。

δ (CDCl₃): 1.39 (t, 3H), 2.58 (s, 3H), 4.31 (q, 2H), 7.52 (d, 2H), 8.80 (d, 2H)。

【0192】

製造例 8 (スキーム 4)

6-(シクロプロピルメチル)-3-メチル-4-ピリジン-3-イルイソオキサゾロ [3,4-d] ピリダジン-7 (6H)-オン

製造例 5 記載の実験手順に従って、製造例 3 の標記化合物およびシクロプロピルメチルブロミドから得た (44%)。

δ (DMSO-d₆): 0.40 (m, 4H), 1.32 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 4.00 (d, 2H), 7.60 (m, 1H), 8.10 (m, 1H), 8.78 (m, 1H), 8.11 (m, 1H)。

【0193】

製造例 9 (スキーム 4)

6-(シクロプロピルメチル)-3-メチル-4-ピリジン-2-イルイソオキサゾロ [3,4-d] ピリダジン-7 (6H)-オン

製造例 5 記載の実験手順に従って、製造例 4 の標記化合物およびシクロプロピルメチルブロミドから得た (98%)。

δ (CDCl₃): 0.55 (m, 4H), 1.42 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 4.03 (d, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 8.01 (m, 1H), 8.72 (m, 1H)。

【0194】

製造例 10 (スキーム 4)

6-(シクロプロピルメチル)-3-メチル-4-ピリジン-4-イルイソオキサゾロ [3,4-d] ピリダジン-7 (6H)-オン

製造例 5 記載の実験手順に従って、3-メチル-4-ピリジン-4-イル-6H-イソオキサゾロ [3,4-d] ピリダジン-7-オン (V. Dal Piaz et al., J. Pharmac. Sci., 1991, 80, 341-348) およびシクロプロピルメチルブロミドから得た (85%)。

δ (DMSO-d₆): 0.54 (m, 4H), 1.35 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 4.01 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 8.78 (d, 2H)。

【0195】

製造例 1 1 (スキーム 4)

6-(2-ヒドロキシエチル)-3-メチル-4-ピリジン-3-イルイソオキサゾロ [3,4-d] ピリダジン-7(6H)-オン

製造例 5 記載の実験手順に従って、製造例 3 からの標記化合物および 2-ブロモエタノールから得た(66%)。

δ (DMSO- d_6): 2.60 (s, 3H), 4.05 (m, 2H), 4.41 (t, 3H), 7.52 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 8.10 (m, 1H), 8.60 (m, 2H)。

【0196】

製造例 1 2 (スキーム 4)

6-(2-ヒドロキシエチル)-3-メチル-4-ピリジン-2-イルイソオキサゾロ [3,4-d] ピリダジン-7(6H)-オン

製造例 5 記載の実験手順に従って、製造例 4 からの標記化合物および 2-ブロモエタノールから得た(92%)。

δ (CDCl₃): 2.41 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 4.13 (m, 2H), 4.43 (m, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 8.00 (m, 1H), 8.70 (m, 1H)。

【0197】

製造例 1 3 (スキーム 4)

6-(2-ヒドロキシエチル)-3-メチル-4-ピリジン-4-イルイソオキサゾロ [3,4-d] ピリダジン-7(6H)-オン

製造例 5 記載の実験手順に従って、3-メチル-4-ピリジン-4-イル-6H-イソオキサゾロ [3,4-d] ピリダジン-7-オン(V. Dal Piaz et al., J. Pharmac. Sci., 1991, 80, 341-348)および 2-ブロモエタノールから得た(70%)。

δ (DMSO- d_6): 2.60 (s, 3H), 3.78 (q, 2H), 4.18 (t, 2H), 4.83 (t, 1H), 7.68 (d, 2H), 8.78 (d, 2H)。

【0198】

製造例 1 4 (スキーム 1)

5-アセチル-4-アミノ-2-エチル-6-ピリジン-3-イルピリダジン-3(2H)-オン

エタノール(400mL)中の製造例 5 の標記化合物(8.44 g、33mmol)および 10% パラジウム・炭素(1.7 g)の混合物を、6 時間室温および 2 バールで水素下において振とうした。触媒を濾過し、溶媒を減圧下で除去することにより、標記化合物(6.43 g、76%収率)を得た。

δ (CDCl₃): 1.42 (t, 3H), 1.82 (s, 3H), 4.25 (q, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 8.70 (m, 2H)。

【0199】

製造例 1 5 (スキーム 1)

5-アセチル-4-アミノ-2-エチル-6-ピリジン-2-イルピリダジン-3(2H)-オン

製造例 1 4 記載の手順に従って、製造例 6 の標記生成物からカラムクロマトグラフィー精製後に得た(40%)。

δ (CDCl₃): 1.41 (t, 3H), 1.80 (s, 3H), 4.30 (q, 2H), 7.05 (bs, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.82 (m, 2H), 8.62 (m, 1H)。

【0200】

製造例 1 6 (スキーム 1)

5-アセチル-4-アミノ-2-エチル-6-ピリジン-4-イルピリダジン-3(2H)-オン

製造例 1 4 記載の手順に従って、製造例 7 の標記生成物から得た(92%)。

δ (CDCl₃): 1.37 (t, 3H), 1.82 (s, 3H), 4.24 (q, 2H), 7.44 (d, 2H), 8.70 (d, 2H)。

【0201】

10

20

30

40

50

製造例 17 (スキーム 1)

5-アセチル-4-アミノ-2-(シクロプロピルメチル)-6-ピリジン-3-イルピリダジン-3(2H)-オン

メタノール(30 mL)中の製造例 9 の標記化合物(1.0 g、3.50 mmol)、10%パラジウム・炭素(56 mg)および蟻酸アンモニウム(3.97 g、63 mmol)から成る混合物を2時間還流した。次いで、触媒を濾過し、溶媒を減圧下で除去した。生成した残さをジクロロメタンおよび水間に分配し、有機層を水で2回洗浄した。それを乾燥し、溶媒を減圧下で除去することにより、標記化合物(471 mg、47%)を得た。

δ (CDCl₃): 0.45 (m, 4H), 1.37 (m, 1H), 1.81 (s, 3H), 4.02 (d, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 8.72 (m, 2H)。

10

【0202】

製造例 18 (スキーム 1)

5-アセチル-4-アミノ-2-(シクロプロピルメチル)-6-ピリジン-2-イルピリダジン-3(2H)-オン

製造例 17 記載の手順に従って製造例 9 の標記生成物から得た(90%)。

δ (CDCl₃): 0.45 (m, 4H), 1.38 (m, 1H), 1.80 (s, 3H), 4.03 (d, 2H), 7.01 (bs, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.83 (m, 2H), 8.62 (m, 1H)。

【0203】

製造例 19 (スキーム 1)

5-アセチル-4-アミノ-2-(シクロプロピルメチル)-6-ピリジン-4-イルピリダジン-3(2H)-オン

製造例 14 記載の手順に従って製造例 10 の標記生成物から得た(96%)。

δ (DMSO-d₆): 0.41 (m, 4H), 1.28 (m, 1H), 1.82 (s, 3H), 3.97 (d, 2H), 7.42 (d, 2H), 7.82 (bs, 2H), 8.65 (d, 2H)。

20

【0204】

製造例 20 (スキーム 1)

5-アセチル-4-アミノ-2-(2-ヒドロキシエチル)-6-ピリジン-3-イルピリダジン-3(2H)-オン

製造例 17 記載の手順に従って製造例 11 の標記生成物から得た(50%)。それを2時間還流し、次いで室温で一晩攪拌した。

δ (CDCl₃): 1.78 (s, 3H), 4.22 (m, 2H), 4.41 (m, 3H), 7.45 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 8.78 (m, 2H)。

30

【0205】

製造例 21 (スキーム 1)

5-アセチル-4-アミノ-2-(2-ヒドロキシエチル)-6-ピリジン-2-イルピリダジン-3(2H)-オン

製造例 17 記載の手順に従って製造例 12 の標記生成物から得た(64%)。

δ (CDCl₃): 1.78 (s, 3H), 4.13 (t, 2H), 4.40 (t, 2H), 7.10 (bs, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.82 (m, 2H), 8.62 (m, 1H)。

40

【0206】

製造例 22 (スキーム 1)

5-アセチル-4-アミノ-2-(2-ヒドロキシエチル)-6-ピリジン-4-イルピリダジン-3(2H)-オン

製造例 14 記載の手順に従って、製造例 13 の標記生成物から得た(55%)。

δ (DMSO-d₆): 1.82 (s, 3H), 3.75 (m, 2H), 4.18 (t, 2H), 4.81 (bs, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.85 (bs, 1H), 8.63 (d, 2H)。

【0207】

製造例 23 (スキーム 7)

5-メチル-4-(チエン-2-イルカルボニル)イソオキサゾール-3-カルボン酸エチル

50

製造例 1 記載の実験手順に従って、1-チオフエン-2-イルブタン-1,3-ジオン(Gash, V. W.; Can J. Chem., 1967, 45, 2109-12)およびクロロ(ヒドロキシイミノ)酢酸エチルから固体として(50%)得た。

δ (CDCl₃): 1.15 (t, 3H), 2.55 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 7.20-7.70 (m, 3H)。

【0208】

製造例 24 (スキーム 4)

3-メチル-4-チエン-2-イルイソオキサゾロ [3,4-d] ピリダジン-7(6H)-オン

製造例 3 記載の実験手順を用いて、製造例 23 の標記化合物から固体として(57%)得た。

δ (CDCl₃): 2.78 (s, 3H), 7.18-7.59 (m, 3H), 9.62 (s, 1H)。

【0209】

製造例 25 (スキーム 4)

6-エチル-3-メチル-4-チエン-2-イルイソオキサゾロ [3,4-d] ピリダジン-7(6H)-オン

製造例 5 記載の実験手順に従って、製造例 24 の標記化合物から得た(83%)。

δ (CDCl₃): 1.41 (t, 3H), 2.78 (s, 3H), 4.28 (q, 2H), 7.18-7.59 (m, 3H)。

【0210】

製造例 26 (スキーム 1)

5-アセチル-4-アミノ-2-エチル-6-チエン-2-イルピリダジン-3(2H)-オン

製造例 14 記載の手順に従って、製造例 25 の標記生成物から得た(50%)。

δ (CDCl₃): 1.41 (t, 3H), 1.98 (s, 3H), 4.22 (q, 2H), 7.10-7.41 (m, 3H)。

【0211】

製造例 27 (スキーム 7)

4-(4-フルオロベンゾイル)-5-メチルイソオキサゾール-3-カルボン酸エチル
製造例 1 記載の実験手順に従って、1-(4-フルオロフェニル)ブタン-1,3-ジオン(Joshi, K. C.; Pathak, V. N.; Garg, U. J. Indian Chem. Soc. 1983, 60, 1074-1076)およびクロロ(ヒドロキシイミノ)酢酸エチルから得た(95%)。

δ (CDCl₃): 1.1 (t, 3H), 2.50 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.80 (m, 2H)。

【0212】

製造例 28 (スキーム 4)

4-(4-フルオロフェニル)-3-メチルイソオキサゾロ [3,4-d] ピリダジン-7(6H)-オン

製造例 3 記載の実験手順を用いて、製造例 27 の標記化合物から得た(87%)。

δ (CDCl₃): 2.55 (s, 3H), 7.30 (m, 2H), 7.60 (m, 2H)。

【0213】

製造例 29 (スキーム 4)

6-エチル-4-(4-フルオロフェニル)-3-メチルイソオキサゾロ [3,4-d] ピリダジン-7(6H)-オン

乾燥ジメチルホルムアミド(5.3 mL)中の製造例 28 の標記化合物(0.49 g、2.0 mmol)および無水炭酸カリウム(0.55 g、4.0 mmol)の懸濁液に、臭化エチル(0.44 g、4.03 mmol)を加え、生成した混合物を110℃で40分間加熱した。次いで、氷水を加え(30 mL)、生成した沈澱を濾過により集めて標記化合物(0.47 g、86%)を黄色固体として得た。

δ (CDCl₃): 1.40 (t, 3H), 2.58 (s, 3H), 4.23 (q, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.58 (m, 2H)。

【0214】

製造例 30 (スキーム 2)

10

20

30

40

50

5-アセチル-2-エチル-6-(4-フルオロフェニル)-4-ニトロピリダジン-3(2H)-オン

酢酸(7.3 mL)、水(7.3 mL)および硝酸(2.5 mL)から成る混合物中の製造例29の標記化合物(0.5 g、1.83 mmol)の攪拌懸濁液に、硝酸アンモニウムセリウム(6.0 g、11 mmol)を40分間かけて分割して加えた。氷冷水を加えることにより粗沈澱物が生じ、これを濾過し、冷水で洗浄することにより、標記生成物を得た(45%収率)。

δ (CDCl₃): 1.43 (t, 3H), 2.20 (s, 3H), 4.40 (q, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.48 (m, 2H)。

【0215】

製造例31(スキーム7)

10

4-(3-フルオロベンゾイル)-5-メチルイソオキサゾール-3-カルボン酸エチル
製造例1記載の実験手順に従って、1-(3-フルオロフェニル)ブタン-1,3-ジオン(Joshi, K. C.; Pathak, V. N.; Garg, U. J. Indian Chem. Soc. 1983, 60, 1074-1076)およびクロロ(ヒドロキシイミノ)酢酸エチルから得た(79%)。

δ (CDCl₃): 1.10 (t, 3H), 2.60 (s, 3H), 4.15 (q, 2H), 7.30 (m, 4H)。

【0216】

製造例32(スキーム4)

4-(3-フルオロフェニル)-3-メチルイソオキサゾロ[3,4-d]ピリダジン-7(6H)-オン

製造例3記載の実験手順に従って、製造例31の標記化合物から得た(81%)。

20

δ (CDCl₃): 2.60 (s, 3H), 7.3 (m, 4H), 9.90 (s, 1H)。

【0217】

製造例33(スキーム4)

6-エチル-4-(3-フルオロフェニル)-3-メチルイソオキサゾロ[3,4-d]ピリダジン-7(6H)-オン

製造例5記載の実験手順に従って、製造例32からの標記化合物から得た(84%)。

δ (CDCl₃): 1.40 (t, 3H), 2.58 (s, 3H), 4.30 (q, 2H), 7.30 (m, 3H), 7.50 (m, 1H)。

【0218】

製造例34(スキーム4)

30

6-(シクロプロピルメチル)-4-(3-フルオロフェニル)-3-メチルイソオキサゾロ[3,4-d]ピリダジン-7(6H)-オン

製造例5記載の実験手順に従って、製造例32からの標記化合物およびシクロプロピルメチルプロミドから得た(37%)。生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製した。

δ (CDCl₃): 0.52 (m, 4H), 1.38 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 4.07 (d, 2H), 7.30 (m, 3H), 7.55 (m, 1H)。

【0219】

製造例35(スキーム4)

4-(3-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-3-メチルイソオキサゾロ[3,4-d]ピリダジン-7(6H)-オン

40

30 mLの乾燥THF中の製造例32の標記化合物(2.0 g、8.16 mmol)の攪拌溶液に、トリフェニルホスフィン(2.16 g、8.24 mmol)およびイソプロパノール(0.68 mL、8.97 mmol)を加えた。混合物を0℃に冷却し、次いでジエチルアザジカルボキシレート(1.3 mL、8.24 mmol)を滴下した。最終混合物をそのまま室温まで温め、24時間攪拌した。最後に溶媒を除去し、最終生成物をカラムクロマトグラフィーにより収率37%で単離した。

δ (CDCl₃): 1.38 (d, 6H), 2.58 (s, 3H), 5.41 (h, 1H), 7.32 (m, 3H), 7.52 (m, 1H)。

【0220】

製造例36(スキーム2)

50

5-アセチル-2-エチル-6-(3-フルオロフェニル)-4-ニトロピリダジン-3(2H)-オン

製造例30記載の実験手順に従って、製造例33の標記生成物から得た(40%)。

δ (CDCl₃): 1.50 (t, 3H), 2.20 (s, 3H), 4.40 (q, 2H), 7.20 (m, 3H), 7.46 (m, 1H)。

【0221】

製造例37(スキーム2)

5-アセチル-2-(シクロプロピルメチル)-6-(3-フルオロフェニル)-4-ニトロピリダジン-3(2H)-オン

製造例30記載の実験手順に従って、製造例34の標記化合物から得た(23%)。

δ (CDCl₃): 0.54 (m, 4H), 1.51 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 4.16 (d, 2H), 7.22 (m, 3H), 7.45 (m, 1H)。

【0222】

製造例38(スキーム2)

5-アセチル-6-(3-フルオロフェニル)-2-イソプロピル-4-ニトロピリダジン-3(2H)-オン

製造例30記載の実験手順に従って、製造例35の標記化合物から得た(40%)。

δ (CDCl₃): 1.44 (d, 6H), 2.20 (s, 3H), 5.45 (h, 1H), 7.16 (m, 3H), 7.50 (m, 1H)。

【0223】

製造例39(スキーム4)

4-(3-クロロフェニル)-6-(シクロプロピルメチル)-3-メチルイソオキサゾロ[3,4-d]ピリダジン-7(6H)-オン

製造例5記載の実験手順に従って、4-(3-クロロフェニル)-3-メチル-6H-イソオキサゾロ[3,4-d]ピリダジン-7-オン(Dal Piaz, V et al. J. Med. Chem., 1997, 40, 1417)およびシクロプロピルメチルブロミドから得た(97%)。生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製した。

LRMS: m/z 316 (M+1)⁺。

【0224】

製造例40(スキーム2)

5-アセチル-6-(3-クロロフェニル)-2-(シクロプロピルメチル)-4-ニトロピリダジン-3(2H)-オン

製造例30記載の実験手順に従って、製造例39の標記化合物から得た(21%)。

LRMS: m/z 348 (M+1)⁺。

【0225】

製造例41(スキーム7)

4-[エトキシ(オキシ)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

100mLの乾燥エタノール中のナトリウムメトキシド(10.5g、0.15mol)の充分に攪拌した溶液に、ジエチルオキサレート(21mL、0.15mol)を滴下し、混合物を45℃に温めた。次いで、乾燥アセトン(45mL、0.60mol)を加え、30分後、最終混合物を3時間還流させ、室温で一晩攪拌した。最後に溶媒を除去し、100mLの新しい乾燥エタノールを加えた。混合物を0℃に冷却し、乾燥エタノール25mL中のクロロ(ヒドロキシイミノ)酢酸エチル(27.2g、0.18mol)の溶液を滴下した。次いで、それを0℃で30分間および室温で3日間攪拌した。最後に溶媒を除去し、かくして得た粗生成物を酢酸エチルおよび水間に分配した。それを乾燥し、溶媒を除去することにより、オレンジ色油状物として目的生成物を得た(90%)。

δ (CDCl₃): 1.39 (m, 6H), 2.68 (s, 3H), 4.40 (m, 4H)。

【0226】

製造例42(スキーム5)

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

製造例3記載の実験手順を用いて、製造例41の標記化合物から固体として(57%)得た。

δ (CDCl₃): 1.41 (t, 3H), 3.01 (s, 3H), 4.50 (q, 2H), 6.30 (s, 1H)。

【0227】

製造例43(スキーム5)

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] ピリダジーン-4-カルボン酸エチル

製造例5記載の実験手順に従って、製造例42の標記化合物から得た(90%)。

δ (CDCl₃): 1.42 (m, 6H), 3.00 (s, 3H), 4.25 (q, 2H), 4.48 (q, 2H)。

【0228】

製造例44(スキーム6)

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

製造例14記載の手順に従って、製造例43の標記生成物から得た(98%)。

δ (CDCl₃): 1.38 (m, 6H), 2.30 (s, 3H), 4.22 (q, 2H), 4.42 (q, 2H), 7.50 (bs, 2H)。

【0229】

製造例45(スキーム6)

4-アセチル-5-[(3-クロロフェニル)アミノ]-1-エチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジーン-3-カルボン酸エチル

乾燥ジクロロメタン(25mL)中の製造例44の標記化合物(506mg、2.0mmol)、3-クロロフェニルボロン酸(626mg、4.0mmol)、無水酢酸銅(540mg、3.0mmol)、トリエチルアミン(0.56mL、4.0mmol)および活性化分子ふるい(1.6g、4Å)から成る混合物を、室温で48時間、曝気下で攪拌した。反応物を濾過し、溶媒を減圧下で除去した。生成した残さを酢酸エチルから再結晶化した(202mg、64%収率)。

δ (CDCl₃): 1.38 (t, 3H), 1.42 (t, 3H), 2.01 (s, 3H), 4.42 (m, 4H), 6.97 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.05 (s, 1H)。

【0230】

製造例46(スキーム5)

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] ピリダジーン-4-カルボン酸

2:1メタノール/THF混合物90mL中の製造例43の標記化合物(2.73g、11mmol)の攪拌溶液に、水6mL中の水酸化リチウム(1.87g、45mmol)の溶液を滴下した。最終混合物を室温で5時間攪拌し、次いで水で希釈し、2NのHClにより酸性化した。それを酢酸エチルで抽出し、乾燥し、溶媒を除去することにより、標記生成物を得た(89%)。

δ (DMSO-d₃): 1.35 (t, 3H), 2.98 (s, 3H), 4.15 (q, 2H)。

【0231】

製造例47(スキーム5)

4-(1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-6-エチル-3-メチルイソオキサゾロ [3,4-d] ピリダジーン-7(6H)-オン

1,2-ジクロロベンゼン10mL中のPPE(6g)の100℃予熱懸濁液に、1,2-ジクロロベンゼン10mL中の2-アミノフェノール(0.48g、4.4mmol)の溶液を加え、混合物を暫くの間攪拌した。次いで、製造例46の標記化合物(1.08g、4.84mmol)を分割して加え、混合物を一晩還流させた。次いで、それを放冷し、激しく攪拌しながら氷水へ注いだ。それを炭酸カリウムで中和し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を乾燥し、溶媒を除去して粗生成物を得、これをカラムクロマトグラフィーにより精製した。標記生成物を単離した(44%)。

δ (CDCl₃): 1.42 (t, 3H), 3.25 (s, 3H), 4.38 (q, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.70 (m, 1H), 7.82 (m, 1H)。

【0232】

製造例48(スキーム1)

5-アセチル-4-アミノ-6-(1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-エチルピリダジン-3(2H)-オン

製造例14記載の手順に従って、製造例47の標記生成物から得た(98%)。

【0233】

製造例49

5-アセチル-4-アミノ-2-エチル-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン
エタノール(400ml)中の6-エチル-3-メチル-4-フェニルイソオキサゾロ[3,4-d]ピリダジン-7(6H)-オン(Dal Piaz, V et al. J. Med. Chem., 1997, 40, 1417)(2.0g、7.83mmol)および10%パラジウム・炭素(400mg)から成る混合物を、水素下室温および2バールで3時間振とうした。触媒を濾過し、溶媒を減圧下で除去することにより、標記化合物を得た(1.97g、98%収率)。

m.p.150.8-152.7°C。

δ (CDCl₃): 1.43 (t, 3H), 1.67 (bs, 2H), 1.78 (s, 3H), 4.26 (q, 2H), 7.45 (s, 5H)。

【0234】

製造例50

5-アセチル-4-アミノ-6-チオフエン-2-イル-2H-ピリダジン-3-オン
製造例17記載の手順に従って、製造例24の標記化合物から得た(78%)。

δ (CDCl₃): 2.00 (s, 3H), 7.07-7.50 (m, 3H)。

【0235】

製造例51

5-アセチル-4-アミノ-2-シクロプロピルメチル-6-チオフエン-2-イル-2H-ピリダジン-3-オン

製造例5記載の手順に従って、製造例50の標記化合物およびシクロプロピルメチルプロミドから得た(60%)。

δ (CDCl₃): 0.42-0.62 (m, 4H), 1.40 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 4.06 (d, 2H), 7.04-7.50 (m, 3H)。

【0236】

製造例52

5-メチル-4-(チエン-3-イルカルボニル)イソオキサゾール-3-カルボン酸エチル

製造例1記載の実験手順に従って、1-チオフエン-3-イル-ブタン-1,3-ジオン(Harris, J; Levine, H; J. Am. Chem. Soc., 1948, 70, 3360)およびクロロ(ヒドロキシイミノ)酢酸エチルから固体(70%)として得た。

δ (CDCl₃): 1.17 (t, 3H), 2.58 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 7.36-7.70 (m, 3H)。

【0237】

製造例53

3-メチル-4-チエン-3-イルイソオキサゾロ[3,4-d]ピリダジン-7(6H)-オン

製造例3記載の実験手順を用いて、製造例52の標記化合物から固体(78%)として得た。

δ (CDCl₃): 2.60 (s, 3H), 7.36-8.00 (m, 3H), 12.62 (s, 1H)。

【0238】

製造例54

6-エチル-3-メチル-4-チエン-3-イルイソオキサゾロ[3,4-d]ピリダジン-7(6H)-オン

製造例 5 記載の実験手順に従って、製造例 5 3 の標記化合物から得た (71%)。

δ (CDCl_3): 1.42 (t, 3H), 2.67 (s, 3H), 4.26 (q, 2H), 7.30-7.62 (m, 3H)。

【0239】

製造例 5 5

5-アセチル-4-アミノ-2-エチル-6-チエン-3-イルピリダジン-3(2H)-オン

製造例 1 4 記載の手順に従って、製造例 5 4 の標記生成物から得た (84%)。

δ (CDCl_3): 1.41 (t, 3H), 1.88 (s, 3H), 4.26 (q, 2H), 7.17-7.48 (m, 3H)。

【0240】

製造例 5 6

6-エチル-4-フェニル-3-スチリル-6H-イソキサゾロ [3,4-d] ピリダジン-7-オン

メタノール (2ml) 中のナトリウムメトキシド (108mg、1.96mmol) の新たに調製した溶液に、乾燥メタノール (2ml) 中の 6-エチル-3-メチル-4-フェニル-6H-イソキサゾロ [3,4-d] ピリダジン-7-オン (500mg、1.96mmol) (Dal Piaz, V.; Giovannoni, M. P.; Castellana, C.; et al, J. Med. Chem.1997, 40, 1417-1421) の溶液を加え、混合物を暫くの間攪拌した。次いで、ベンズアルデヒド (0.40ml、3.92mmol) を滴下し、最終混合物を 2 時間還流させた。生成した懸濁液を放冷し、最終生成物 (514mg、76% 収率) を濾過により集めた。

δ (CDCl_3): 1.40 (t, 3H), 4.31 (q, 2H), 6.80 (d, 1H), 7.35 (m, 5H), 7.68 (m, 6H))。

【0241】

製造例 5 7

6-エチル-4-フェニル-3-(2-チオフェン-3-イル-ビニル)-6H-イソキサゾロ [3,4-d] ピリダジン-7-オン

製造例 5 6 記載の手順に従って、6-エチル-3-メチル-4-フェニル-6H-イソキサゾロ [3,4-d] ピリダジン-7-オン (500mg、1.96mmol) (Dal Piaz, V.; Giovannoni, M. P.; Castellana, C.; et al, J. Med. Chem.1997, 40, 1417-1421) およびチオフェン-3-カルボアルデヒドから得た (75%)。

δ (CDCl_3): 1.42 (t, 3H), 4.30 (q, 2H), 6.58 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.28 (m, 1H) , 7.42 (m, 1H), 7.63 (m, 6H)。

【0242】

製造例 5 8

4-アミノ-2-エチル-6-フェニル-5-(3-フェニルプロピオニル)ピリダジン-3(2H)-オン

エタノール (100ml) 中の製造例 5 6 の標記化合物 (514mg、1.50mmol) および 10% パラジウム・炭素 (100mg) から成る混合物を、水素下、室温および 2 バールで一晩振とうした。触媒を濾過し、溶媒を減圧下で除去することにより、標記化合物を得た (487mg、95% 収率)。

m. p. 115.1 ~ 116.1 °C。

δ (CDCl_3): 1.40 (t, 3H), 2.28 (t, 2H), 2.68 (t, 2H), 4.25 (q, 2H), 6.78 (m, 2H) , 7.05 (m, 3H), 7.45 (m, 5H)。

【0243】

製造例 5 9

4-アミノ-2-エチル-6-フェニル-5-(3-チエン-3-イルプロパノイル)ピリダジン-3(2H)-オン

製造例 5 8 記載の手順に従って、製造例 5 7 の標記生成物から得た (67%)。

δ (CDCl_3): 1.41 (t, 3H), 2.30 (t, 2H), 2.70 (t, 2H), 4.25 (q, 2H), 6.08 (d, 1H) , 6.54-6.62 (m, 2H), 7.08-7.58 (m, 7H)。

【0244】

10

20

30

40

50

製造例 6 0

4-(ベンゾフラン-2-カルボニル)-5-メチル-イソキサゾール-3-カルボン酸エチルエステル

製造例 1 記載の実験手順に従って、1-ベンゾフラン-2-イル-ブタン-1,3-ジオン(Richard, F.; Carreyre, H.; Coustard, J. M.; Bachmann, C.; Perot, G., Tetrahedron 1998, 54(49), 14757-14766)およびクロロ(ヒドロキシイミノ)酢酸エチルから固体(80%)として得た。

δ (CDCl₃): 1.10 (t, 3H), 2.21 (s, 3H), 4.15 (q, 2H), 7.16-7.80 (m, 5H)。

【0245】

製造例 6 1

10

4-ベンゾフラン-2-イル-3-メチル-6H-イソキサゾロ[3,4-d]ピリダジン-7-オン

製造例 3 記載の実験手順を用いて、製造例 6 0 の標記化合物から固体(65%)として得た。

δ (CDCl₃): 2.99 (s, 3H), 7.29-7.49 (m, 3H), 7.70-7.080 (m, 2H)。

【0246】

製造例 6 2

4-ベンゾフラン-2-イル-6-エチル-3-メチル-6H-イソキサゾロ[3,4-d]ピリダジン-7-オン

製造例 5 記載の実験手順に従って、製造例 6 1 の標記化合物から得た(67%)。

20

δ (CDCl₃): 1.44 (t, 3H), 3.07 (s, 3H), 4.32 (q, 2H), 7.27-7.76 (m, 5H)。

【0247】

製造例 6 3

5-アセチル-4-アミノ-6-ベンゾフラン-2-イル-2-エチル-2H-ピリダジン-3-オン

製造例 1 7 記載の手順に従って、製造例 6 2 の標記生成物から得た(90%)。

δ (CDCl₃): 1.44 (t, 3H), 1.99 (s, 3H), 4.27 (q, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.27-7.72 (m, 6H)。

【0248】

製造例 6 4

30

6-(シクロプロピルメチル)-4-(4-フルオロフェニル)-3-メチルイソキサゾロ[3,4-d]ピリダジン-7(6H)-オン

製造例 5 記載の実験手順に従って、製造例 2 8 の標記化合物およびシクロプロピルメチルブロミドから得た(46%)。生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製した。

δ (CDCl₃): 0.54 (m, 4H), 1.38 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 4.08 (d, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.57 (dd, 2H)。

【0249】

製造例 6 5

40

5-アセチル-2-(シクロプロピルメチル)-6-(4-フルオロフェニル)-4-ニトロピリダジン-3(2H)-オン

製造例 3 0 記載の実験手順に従って、製造例 6 4 の標記生成物から得た(37%)。

δ (CDCl₃): 0.46 (m, 2H), 0.62 (m, 2H), 1.45 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 4.18 (d, 2H), 7.21 (m, 2H), 7.45 (m, 2H)。

【0250】

製造例 6 6

4-ニトロ-[2,7]ナフチリジン-1-オール

98%硫酸(2ml)中の2H-[2,7]ナフチリジン-1-オン(300mg、2.05mmol)(Baldwin, J. J.; Mensler, K.; Ponticello, G. S, J. Org. Chem, 1978, 43(25), 4878-80)の攪拌溶液に、60%硝酸(0.30ml)を滴下し、混合物を3時間にわたって85℃まで温めた。氷冷水を加え、pH7に塩基性化することにより沈澱物が生じ、これを濾

50

過し、エチルエーテルで洗浄することにより標記生成物を黄色固体(87%)として得た。

δ (DMSO- d_6): 8.23 (d, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.88 (s, 1H), 9.18 (d, 1H)。

【0251】

製造例67

4-アミノ-[2,7]ナフチリジン-1-オール

メタノール(15ml)中の製造例66の標記化合物(100mg、0.52mmol)およびラネーニッケル(10mg)から成る混合物を、水素下、室温および1気圧で一晩振とうした。次いで、触媒を濾過し、溶媒を減圧下で除去することにより、標記化合物を得た(100%)。

LRMS: m/z 162 ($M+1$)⁺

10

【0252】

製造例68

4-(4-メトキシベンゾイル)-5-メチル-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルエステル

製造例1記載の実験手順に従って、1-(4-メトキシフェニル)-ブタン-1,3-ジオン(Popic, V. V. et al., Synthesis 1991(3), 195)およびクロロ(ヒドロキシイミノ)酢酸エチルから黄色固体(63%)として得た。最終生成物を、カラムクロマトグラフィー($n\text{-Hex}/\text{EtOAc}$ 9:1~1:1)により精製した。

δ (CDCl_3): 1.18 (t, 3H), 2.58 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 6.95 (d, 2H), 7.80 (d, 2H)。

20

【0253】

製造例69

4-(4-メトキシフェニル)-3-メチル-6H-イソオキサゾロ[3,4-d]ピリダジン-7-オン

製造例3記載の実験手順を用いて、製造例68の標記化合物から白色固体(91%)として得た。

δ (DMSO- d_6): 2.54 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 7.09 (d, 2H), 7.56 (d, 2H)。

LRMS (m/z): 258 ($M+1$)⁺。

【0254】

製造例70

6-エチル-4-(4-メトキシフェニル)-3-メチル-6H-イソオキサゾロ[3,4-d]ピリダジン-7-オン

製造例5記載の実験手順に従って、製造例69からの標記化合物から黄色固体(79%)として得た。

δ (DMSO- d_6): 1.30 (t, 3H), 2.57 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.13 (q, 2H), 7.10 (d, 2H), 7.60 (d, 2H)。

LRMS (m/z): 286 ($M+1$)⁺。

【0255】

製造例71

5-アセチル-4-アミノ-2-エチル-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン

40

製造例14記載の手順に従って、製造例70の標記生成物から得た(84%)。

δ (DMSO- d_6): 1.29 (t, 3H), 1.75 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.10 (q, 2H), 7.03 (d, 2H), 7.35 (d, 2H)。

【0256】

製造例72

4-(3-メトキシベンゾイル)-5-メチル-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルエステル

標記化合物は、製造例1記載の手順に従って、1-(3-メトキシフェニル)-ブタン-1,3-ジオン(Popic, V. V. et al., Synthesis 1991(3), 195)から合成された(76

50

%)。

δ (DMSO- d_6): 1.00 (t, 3H), 2.57 (s, 3H), 3.8 (s, 3H), 4.08 (q, 2H), 7.25-7.35 (m, 3H), 7.45 (m, 1H)。

【0257】

製造例 73

4-(3-メトキシフェニル)-3-メチル-6H-イソオキサゾロ[3,4-d]ピリダジン-7-オン

製造例 3 記載の実験手順を用いて、製造例 72 の標記化合物から固体(69%)として得た。

δ (DMSO- d_6): 2.57 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 7.10 (d, 1H), 7.15-7.20 (m, 2H), 7.45 (t, 1H), 12.75 (s, NH)。 10

【0258】

製造例 74

6-エチル-4-(3-メトキシフェニル)-3-メチル-6H-イソオキサゾロ[3,4-d]ピリダジン-7-オン

製造例 5 記載の実験手順を用いて、製造例 73 の標記化合物から固体(80%)として得た。

δ (DMSO- d_6): 1.35 (t, 3H), 2.57 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.15 (q, 2H), 7.10-7.25 (m, 3H), 7.45 (t, 1H)。 20

【0259】

製造例 75

5-アセチル-4-アミノ-2-エチル-6-(3-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン

製造例 14 記載の実験手順を用いて、製造例 74 の標記化合物から固体(72%)として得た。

δ (DMSO- d_6): 1.35 (t, 3H), 1.78 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.10 (q, 2H), 6.90-7.10 (m, 3H), 7.40 (t, 1H), 7.78 (bs, 2H, NH₂)。

【0260】

製造例 76

5-メチル-4-(4-メチルベンゾイル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルエステル 30

標記化合物は、製造例 1 記載の手順に従って、1-p-トリル-ブタン-1,3-ジオン(Popic, V. V. et al., Synthesis 1991(3), 195)から合成された(83%)。

δ (CDCl₃): 1.10 (t, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 4.18 (q, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.70 (d, 2H)。

【0261】

製造例 77

3-メチル-4-p-トリル-6H-イソオキサゾロ[3,4-d]ピリダジン-7-オン

製造例 3 記載の実験手順を用いて、製造例 76 の標記化合物から固体(38%)として得た。 40

δ (CDCl₃): 2.48 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 7.35 (d, 2H), 7.42 (d, 2H)。

【0262】

製造例 78

6-エチル-3-メチル-4-p-トリル-6H-イソオキサゾロ[3,4-d]ピリダジン-7-オン

製造例 5 記載の実験手順を用いて、製造例 77 の標記化合物から固体(89%)として得た。

δ (CDCl₃): 1.42 (t, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 4.30 (q, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.45 (d, 2H)。 50

LRMS (m/z): 270 (M+1)⁺。

保持時間: 9.60分。

【0263】

製造例79

5-アセチル-4-アミノ-2-エチル-6-p-トリル-2H-ピリダジン-3-オン

製造例14記載の実験手順を用いて、製造例78の標記化合物から固体(91%)として得た。

δ (CDCl₃): 1.42 (t, 3H), 1.80 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 4.28 (q, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.38 (d, 2H)。

10

LRMS (m/z): 272 (M+1)⁺。

保持時間: 9.27分。

【0264】

製造例80

5-メチル-4-(3-メチル-ベンゾイル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルエステル

標記化合物は、製造例1記載の手順に従って、1-m-トリル-ブタン-1,3-ジオン(Popic, V. V. et al., Synthesis 1991(3), 195)から合成された(73%)。

δ (CDCl₃): 1.10 (t, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 4.15 (q, 2H), 7.30-7.50 (m, 3H), 7.58 (m, 1H)。

20

【0265】

製造例81

3-メチル-4-m-トリル-6H-イソオキサゾロ [3,4-d] ピリダジン-7-オン

製造例3記載の実験手順を用いて、製造例80の標記化合物から固体(73%)として得た。

δ (CDCl₃): 2.45 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 7.30-7.50 (m, 4H), 10.05 (bs, 1H, NH)。

【0266】

製造例82

6-エチル-3-メチル-4-m-トリル-6H-イソオキサゾロ [3,4-d] ピリダジン-7-オン

30

製造例5記載の実験手順を用いて、製造例81の標記化合物から固体(88%)として得た。

δ (CDCl₃): 1.42 (t, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 4.30 (q, 2H), 7.30-7.50 (m, 4H)。

【0267】

製造例83

5-アセチル-4-アミノ-2-エチル-6-m-トリル-2H-ピリダジン-3-オン

製造例14記載の実験手順を用いて、製造例82の標記化合物から固体(80%)として得た。

40

δ (CDCl₃): 1.42 (t, 3H), 1.80 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 4.28 (q, 2H), 7.20-7.40 (m, 4H)。

LRMS (m/z): 272 (M+1)⁺。

保持時間: 9.25分。

【0268】

製造例84

4-(3-オキサ-ブチル)-安息香酸メチルエステル

トルエン/ジメトキシエタン(75mL/25mL)から成る混合物中のジメチルテレフタレート(10g、51.5mmol)およびアセトン(4.15mL、56.6mmol)の溶液を、アルゴ

50

ン下、乾燥トルエン(25 mL)中の60% NaH(2.68 g、66.9 mmol)の懸濁液に加えた。混合物を4時間100℃で加熱した。反応混合物を室温に冷却し、25 mLの水を加えた。pHを2 NのHClで3~4に調節し、混合物を水(300 mL)中に注いだ。水性混合物を酢酸エチル(3×150 mL)で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させることにより黄色固体を得、これをカラムクロマトグラフィー(n-Hex/EtOAc 9:1~7:3)により精製して、標記化合物(2.78 g、25%収率)を黄色固体として得た。

δ (CDCl₃): 2.25 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.20 (s, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.10 (d, 2H)。

LRMS (m/z): 221 (M+1)⁺。

保持時間: 9.42分。

10

【0269】

製造例85

4-(4-メトキシカルボニル-ベンゾイル)-5-メチル-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルエステル

標記化合物は、製造例1記載の手順に従って製造例84の標記化合物から合成された(64%)。

δ (CDCl₃): 1.10 (t, 3H), 2.58 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.18 (q, 2H), 7.80 (d, 2H), 8.15 (d, 2H)。

【0270】

製造例86

20

4-(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-イル)-安息香酸メチルエステル

製造例3記載の実験手順を用いて、製造例85の標記化合物から固体(91%)として得た。

δ (CDCl₃): 2.58 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 7.62 (d, 2H), 8.20 (d, 2H), 9.85 (bs, 1H, NH)。

【0271】

製造例87

4-(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-イル)-安息香酸メチルエステル

30

製造例5記載の実験手順を用いて、製造例86の標記化合物から固体(70%)として得た。

δ (CDCl₃): 1.42 (t, 3H), 2.58 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.30 (q, 2H), 7.62 (d, 2H), 8.20 (d, 2H)。

【0272】

製造例88

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-イル)-安息香酸メチルエステル

製造例14記載の実験手順を用いて、製造例87の標記化合物から固体(97%)として得た。

40

δ (CDCl₃): 1.42 (t, 3H), 1.78 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.26 (q, 2H), 7.55 (d, 2H), 8.14 (d, 2H)。

LRMS (m/z): 316 (M+1)⁺。

保持時間: 8.80分。

【0273】

製造例89

3-(3-オキソ-ブチリル)-安息香酸メチルエステル

トルエン/ジメトキシエタン(90 mL/30 mL)から成る混合物中のジメチルイソフタレート(12 g、61.85 mmol)およびアセトン(5 mL、68 mmol)の溶液を、アルゴン下、乾燥トルエン(30 mL)中の60% NaH(2.97 g、74.23 mmol)の懸濁液に加えた。

50

混合物を100℃で4時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、25mLの水を加えた。混合物を水(250mL)中に注ぎ、pHを2NのHClで3～4に調節した。水性混合物を酢酸エチル(2×250mL)で抽出し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させて黄色固体を得、これをカラムクロマトグラフィー(n-Hex/EtOAc 9:1～8:2)で精製することにより、黄色固体として標記化合物(1.78g、11%収率)を得た。

δ (CDCl₃): 2.23 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 6.25 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 8.20 (m, 2H), 8.51 (s, 1H)。

LRMS (m/z): 221 (M+1)⁺。

保持時間: 9.32分。

10

【0274】

製造例90

4-(3-メトキシカルボニル-ベンゾイル)-5-メチル-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルエステル

標記化合物は、製造例1記載の手順に従って製造例89の標記化合物から合成された(62%)。

LRMS (m/z): 318 (M+1)⁺。

保持時間: 9.07分。

【0275】

製造例91

3-(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-イル)-安息香酸メチルエステル

製造例3記載の実験手順を用いて、製造例90の標記化合物から固体(80%)として得た。

LRMS (m/z): 286 (M+1)⁺。

保持時間: 7.73分。

20

【0276】

製造例92

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-イル)-安息香酸メチルエステル

製造例5記載の実験手順を用いて、製造例91の標記化合物から固体(99%)として得た。

δ (CDCl₃): 1.42 (t, 3H), 2.58 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.26 (q, 2H), 7.65 (dd, 1H), 7.80 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.25 (s, 1H)。

LRMS (m/z): 314 (M+1)⁺。

保持時間: 9.02分。

30

【0277】

製造例93

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-イル)-安息香酸メチルエステル

製造例14記載の実験手順を用いて、製造例92の標記化合物から固体(98%)として得た。

δ (CDCl₃): 1.42 (t, 3H), 1.78 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.26 (q, 2H), 7.45-7.70 (m, 4H), 8.15 (d, 1H), 8.18 (s, 1H)。

LRMS (m/z): 316 (M+1)⁺。

保持時間: 8.68分。

40

【0278】

製造例94

(3-メチル-7-オキソ-4-フェニル-7H-イソオキサゾロ[3,4-d]ピリダジン-6-イル)-酢酸メチルエステル

50

製造例 5 記載の実験手順に従って、3-メチル-4-フェニルイソオキサゾロ [3, 4-d] ピリダジン-7(6H)-オン(Renzi, G.; Pinzauti, S., Il Farmaco Ed. Sci.1969, 24, 885-889)およびブromo酢酸メチルから白色固体(89%)として得た。

δ (CDCl₃): 2.55 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.98 (s, 2H), 7.57 (m, 5H)。

【0279】

製造例 95

(4-アセチル-5-アミノ-6-オキソ-3-フェニル-6H-ピリダジン-1-イル)-酢酸メチルエステル

製造例 14 記載の実験手順を用いて、製造例 94 の標記化合物から白色固体(99%)として得た。

δ (CDCl₃): 1.80 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.92 (s, 2H), 7.42 (m, 5H)。

【0280】

製造例 96

6-シクロプロピルメチル-3-メチル-4-フェニル-6H-イソオキサゾロ [3, 4-d] ピリダジン-7-オン

製造例 5 記載の実験手順に従って、3-メチル-4-フェニル-6H-イソオキサゾロ [3, 4-d] ピリダジン-7-オン(Dal Piaz, V. et al., J. Med. Chem., 1997, 40, 1417)およびシクロプロピルメチルブロミドから得た(91%)。

δ (CDCl₃): 0.50 (m, 4H), 1.4 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 4.10 (q, 2H), 7.50 (m, 5H)。

【0281】

製造例 97

5-アセチル-2-シクロプロピルメチル-4-ニトロ-6-フェニル-2H-ピリダジン-3-オン

製造例 30 記載の実験手順に従って、製造例 96 の標記化合物から得た(15.4%)。粗生成物を、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 8:1)により精製した。

δ (CDCl₃): 0.50 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 1.4 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 7.50 (m, 5H)。

【0282】

製造例 98

5-ニトロキノリン-8-カルボン(carboxylic)酸メチルエステル

DMF (6 mL)中の5-ニトロキノリン-8-カルボン酸(Breckenridge, J. G. Et al., Canadian J. of Research Sect. B, 1947, 25, 49) 300 mg (1.35 mmol)の攪拌溶液に、546 mg (3.85 mmol)のヨードメタンおよび190 mg (1.375 mmol)の炭酸カリウムを加えた。生成した混合物を室温で1時間攪拌した。水(10 mL)を加え、生成物を濾過により集めた。残さを水で洗浄し、乾燥することにより、標記化合物を得た(250 mg, 78.4%)。

LRMS: m/Z 233 (M+1)⁺

δ (CDCl₃): 4.05 (s, 3H), 7.70 (m, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 9.00 (d, 1H), 9.15 (m, 1H)。

【0283】

製造例 99

5-アミノキノリン-8-カルボン酸メチルエステル

エタノール(5 mL)中の製造例 98 の標記化合物(100 mg, 0.431 mmol)および10%パラジウム・炭素(46 mg)から成る混合物を、水素下、室温および1バールで15分間振とうした。触媒を濾過し、溶媒を減圧下で除去することにより、標記化合物を得た(84 mg, 96%)。

LRMS: m/Z 203 (M+1)⁺

【0284】

実施例

下表において、頭字語は以下の意味を有するものとして使用されている。

【表 2】

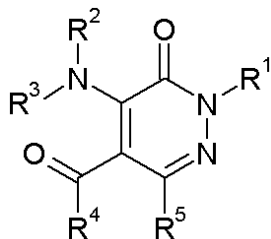
頭字語	意味	
2-P y r	2-ピリジル	
3-P y r	3-ピリジル	
4-P y r	4-ピリジル	
P h	フェニル	
(2-F) P h	2-フルオロフェニル	
(3-F) P h	3-フルオロフェニル	10
(4-F) P h	4-フルオロフェニル	
(2-Cl) P h	2-クロロフェニル	
(3-Cl) P h	3-クロロフェニル	
(2-Me) P h	2-メチルフェニルまたはo-トリル	
(3-Me) P h	3-メチルフェニルまたはm-トリル	
(4-Me) P h	4-メチルフェニルまたはp-トリル	
(2-MeO) P h	2-メトキシフェニル	
(3-MeO) P h	3-メトキシフェニル	
(4-MeO) P h	4-メトキシフェニル	
(3-CO ₂ Me) P h	3-メトキシカルボニルフェニル	20
(4-CO ₂ Me) P h	4-メトキシカルボニルフェニル	
(4-CO ₂ H) P h	4-ヒドロキシカルボニルフェニル	
(4-CO ₂ OH) P h	4-ヒドロキシメチルフェニル	
(3-CN) P h	3-シアノフェニル	
(4-CN) P h	4-シアノフェニル	
(3-NO ₂) P h	3-ニトロフェニル	
1-N a p h	1-ナフチル	
(3, 5-ジCl) P h	3, 5-ジクロロフェニル	
C ₃ H ₅ CH ₂	シクロプロピルメチル	30

【0285】

さらに、表に描かれた基 R³ または R⁵ の式において、記号 X は、原子を表すものではなく、基の結合点を表すのに使用されているに過ぎない。

【0286】

【化 12】



【表 3】

表 2

実施例	R1	R2	R3	R4	R5
1	Et	H	(3-F) Ph	Me	3-Pyr
2	Et	H	(3-Cl) Ph	Me	3-Pyr
3	Et	H	(3, 5-ジ Cl) Ph	Me	3-Pyr
4	Et	H	1-Naph	Me	3-Pyr
5	Et	H	(4-CO ₂ Me) Ph	Me	3-Pyr
6	Et	H	(2-F) Ph	Me	3-Pyr
7	Et	H	(2-Cl) Ph	Me	3-Pyr
8	Et	H	(4-CH ₂ OH) Ph	Me	3-Pyr
9	Et	H	(3-CN) Ph	Me	3-Pyr
10	C ₃ H ₅ CH ₂	H	(3-Cl) Ph	Me	3-Pyr
11	C ₃ H ₅ CH ₂	H	(3, 5-ジ Cl) Ph	Me	3-Pyr
12	C ₃ H ₅ CH ₂	H	(2-F) Ph	Me	3-Pyr
13	C ₃ H ₅ CH ₂	H	(2-Cl) Ph	Me	3-Pyr
14	C ₃ H ₅ CH ₂	H	(3-CN) Ph	Me	3-Pyr
15	HOCH ₂ CH ₂	H	(4-CO ₂ Me) Ph	Me	3-Pyr
16	HOCH ₂ CH ₂	H	(2-F) Ph	Me	3-Pyr
17	HOCH ₂ CH ₂	H	(2-Cl) Ph	Me	3-Pyr
18	HOCH ₂ CH ₂	H	(3-Cl) Ph	Me	3-Pyr
19	Et	H	(3-Cl) Ph	Me	2-Pyr
20	Et	H	(3-CN) Ph	Me	2-Pyr
21	Et	H	(4-CH ₂ OH) Ph	Me	2-Pyr
22	C ₃ H ₅ CH ₂	H	(3-CN) Ph	Me	2-Pyr
23	C ₃ H ₅ CH ₂	H	(3-Cl) Ph	Me	2-Pyr
24	C ₃ H ₅ CH ₂	H	(4-CH ₂ OH) Ph	Me	2-Pyr
25	C ₃ H ₅ CH ₂	H	(3, 5-ジ Cl) Ph	Me	2-Pyr
26	HOCH ₂ CH ₂	H	(3-CN) Ph	Me	2-Pyr
27	HOCH ₂ CH ₂	H	(3-Cl) Ph	Me	2-Pyr
28	HOCH ₂ CH ₂	H	(3, 5-ジ Cl) Ph	Me	2-Pyr
29	HOCH ₂ CH ₂	H	(4-CH ₂ OH) Ph	Me	2-Pyr
30	Et	H	(3-F) Ph	Me	4-Pyr
31	Et	H	(3-Cl) Ph	Me	4-Pyr
32	Et	H	1-Naph	Me	4-Pyr
33	Et	H	(2-Me) Ph	Me	4-Pyr
34	Et	H	(4-CO ₂ Me) Ph	Me	4-Pyr
35	Et	H	(2-MeO) Ph	Me	4-Pyr
36	Et	H	(3-MeO) Ph	Me	4-Pyr
37	Et	H	(2-F) Ph	Me	4-Pyr
38	Et	H	(2-Cl) Ph	Me	4-Pyr
39	Et	H	(3-CN) Ph	Me	4-Pyr

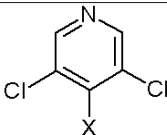
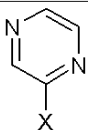
10

20

30

40

【表 4】

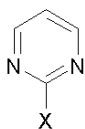
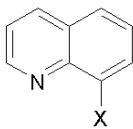
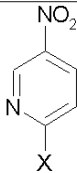
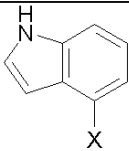
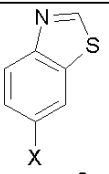
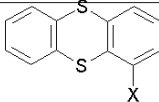
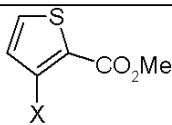
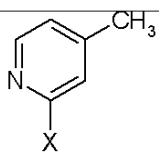
実施例	R1	R2	R3	R4	R5
40	Et	H	(4-CH ₂ OH) Ph	Me	4-Pyr
41	Et	H	(4-CO ₂ H) Ph	Me	4-Pyr
42	C ₃ H ₅ CH ₂	H	(2-F) Ph	Me	4-Pyr
43	C ₃ H ₅ CH ₂	H	(2-Cl) Ph	Me	4-Pyr
44	C ₃ H ₅ CH ₂	H	(3-CN) Ph	Me	4-Pyr
45	C ₃ H ₅ CH ₂	H	(4-CH ₂ OH) Ph	Me	4-Pyr
46	C ₃ H ₅ CH ₂	H	(3-Cl) Ph	Me	4-Pyr
47	HOCH ₂ CH ₂	H	(2-F) Ph	Me	4-Pyr
48	HOCH ₂ CH ₂	H	(2-Cl) Ph	Me	4-Pyr
49	HOCH ₂ CH ₂	H	(3-CN) Ph	Me	4-Pyr
50	HOCH ₂ CH ₂	H	(4-CH ₂ OH) Ph	Me	4-Pyr
51	HOCH ₂ CH ₂	H	(3-Cl) Ph	Me	4-Pyr
52	Et	H	(3-Cl) Ph	Me	2-チエニル
53	Et	(3-F) Ph	(3-F) Ph	Me	3-Pyr
54	Et	(4-CO ₂ Me) Ph	(4-CO ₂ Me) Ph	Me	3-Pyr
55	Et	(4-CH ₂ OH) Ph	(4-CH ₂ OH) Ph	Me	3-Pyr
56	Et	(3-NO ₂) Ph	(3-NO ₂) Ph	Me	4-Pyr
57	Et	(3-F) Ph	(3-F) Ph	Me	4-Pyr
58	C ₃ H ₅ CH ₂	(3-Cl) Ph	(3-Cl) Ph	Me	3-Pyr
59	C ₃ H ₅ CH ₂	(3, 5-ジ Cl) Ph	(3, 5-ジ Cl) Ph	Me	3-Pyr
60	HOCH ₂ CH ₂	(4-CO ₂ Me) Ph	(4-CO ₂ Me) Ph	Me	3-Pyr
61	HOCH ₂ CH ₂	(3-Cl) Ph	(3-Cl) Ph	Me	2-Pyr
62	C ₃ H ₅ CH ₂	(3-Cl) Ph	(3-Cl) Ph	Me	4-Pyr
63	Et	H	3-Pyr	Me	Ph
64	Et	H		Me	Ph
65	Et	H		Me	Ph

10

20

30

【表 5】

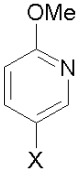
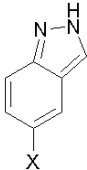
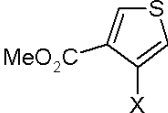
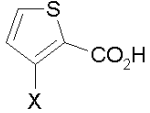
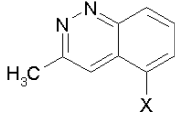
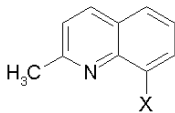
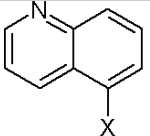
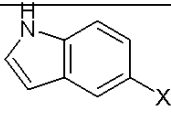
実施例	R1	R2	R3	R4	R5
66	Et	H		Me	Ph
67	Et	H		Me	Ph
68	Et	H		Me	Ph
69	Et	H		Me	Ph
70	Et	H		Me	Ph
71	Et	H		Me	Ph
72	Et	H		Me	Ph
73	Et	H		Me	Ph
74	Et	H		Me	Ph

10

20

30

【表 6】

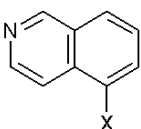
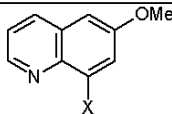
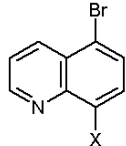
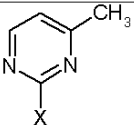
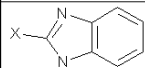
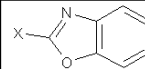
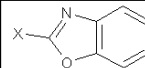
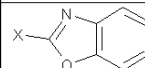
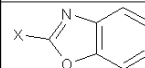
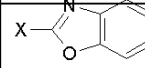
実施例	R1	R2	R3	R4	R5
75	Et	H		Me	Ph
76	Et	H		Me	Ph
77	Et	H		Me	Ph
78	Et	H	2-Pyr	Me	Ph
79	Et	H		Me	Ph
80	Et	H		Me	Ph
81	Et	H		Me	Ph
82	Et	H		Me	Ph
83	Et	H		Me	Ph

10

20

30

【表 7】

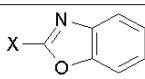
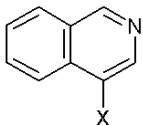
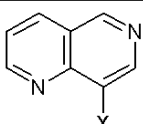
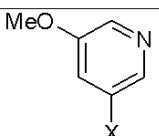
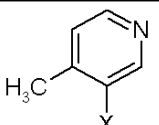
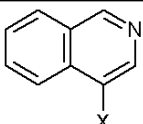
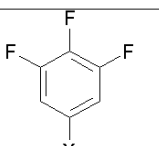
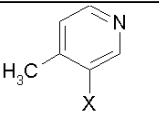
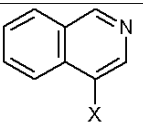
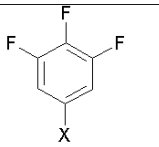
実施例	R1	R2	R3	R4	R5
84	Et	H		Me	Ph
85	Et	H		Me	Ph
86	Et	H		Me	Ph
87	Et	H		Me	Ph
88	Et	H	3-Pyr	Me	(3-Cl)Ph
89	C3H5CH2	H	3-Pyr	Me	(3-Cl)Ph
90	Et	H	3-Pyr	Me	(3-F)Ph
91	iPr	H	3-Pyr	Me	(3-F)Ph
92	C3H5CH2	H	3-Pyr	Me	(3-F)Ph
93	Et	H	3-Pyr	Me	(4-F)Ph
94	Et	H	(3-Cl)Ph	Me	
95	Et	H	(3-Cl)Ph	Me	
96	Et	H	(3-F)Ph	Me	
97	Et	(3-Cl)Ph	(3-Cl)Ph	Me	
98	Et	(3-F)Ph	(3-F)Ph	Me	
99	Et	H	(3-MeO)Ph	Me	

10

20

30

【表 8】

実施例	R1	R2	R3	R4	R5
100	Et	H	(4-CH ₂ OH)Ph	Me	
101	Et	H		Me	Ph
102	Et	H		Me	Ph
103	Et	H		Me	Ph
104	Et	H	3-Pyr	Me	4-Pyr
105	Et	H		Me	4-Pyr
106	Et	H		Me	4-Pyr
107	Et	H		Me	4-Pyr
108	Et	H		Me	3-Pyr
109	Et	H		Me	3-Pyr
110	Et	H		Me	3-Pyr

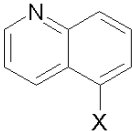
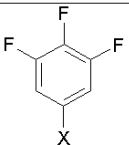
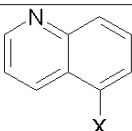
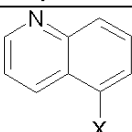
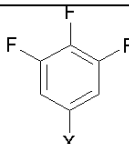
10

20

30

40

【表 9】

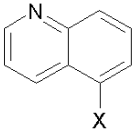
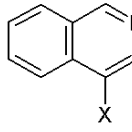
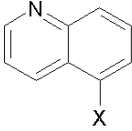
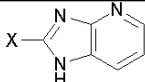
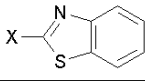
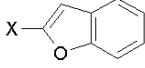
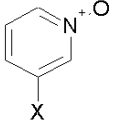
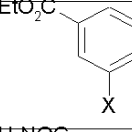
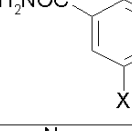
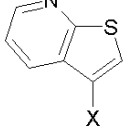
実施例	R1	R2	R3	R4	R5
111	Et	H		Me	2-チエニル
112	Et	H	3-Pyr	Me	2-チエニル
113	Et	H	(4-CN)Ph	Me	2-チエニル
114	Et	H		Me	2-チエニル
115	Et	(4-CN)Ph	(4-CN)Ph	Me	2-チエニル
116	C3H5CH2	H		Me	2-チエニル
117	C3H5CH2	H	3-Pyr	Me	2-チエニル
118	Et	H		Me	3-チエニル
119	Et	H	(3-Cl)Ph	Me	3-チエニル
120	Et	H	3-Pyr	Me	3-チエニル
121	Et	H	(4-CN)Ph	Me	3-チエニル
122	Et	H		Me	3-チエニル

10

20

30

【表 10】

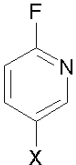
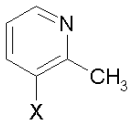
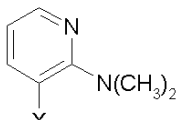
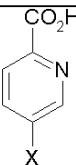
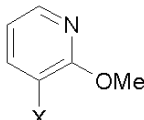
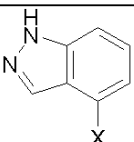
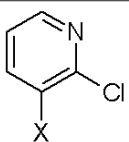
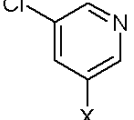
実施例	R1	R2	R3	R4	R5
123	Et	H		Ph(CH ₂) ₂	Ph
124	Et	H	3-Pyr	Ph(CH ₂) ₂	Ph
125	Et	H		Ph(CH ₂) ₂	Ph
126	Et	H			Ph
127	Et	H	3-Pyr		Ph
128	Et	H	(3-Cl)Ph	Me	
129	Et	H	(3-Cl)Ph	Me	
130	Et	H	(3-Cl)Ph	Me	
131	Et	H	3-Pyr	Me	3-Pyr
132	Et	H	(4-CO ₂ H)Ph	Me	3-Pyr
133	Et	H		Me	Ph
134	Et	H		Me	4-Pyr
135	Et	H		Me	4-Pyr
136	Et	H		Me	Ph

10

20

30

【表 1 1】

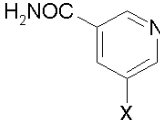
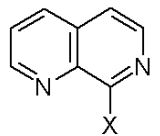
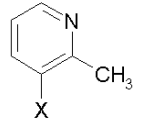
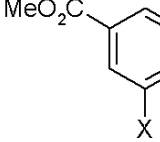
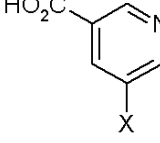
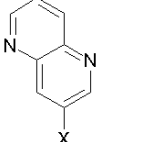
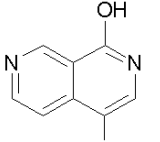
実施例	R1	R2	R3	R4	R5
137	Et	H		Me	Ph
138	Et	H		Me	Ph
139	Et	H		Me	Ph
140	Et	H		Me	Ph
141	Et	H		Me	Ph
142	Et	H		Me	Ph
143	Et	H		Me	Ph
144	Et	H		Me	Ph

10

20

30

【表 1 2】

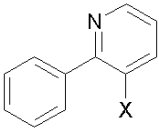
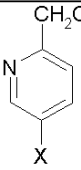
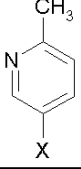
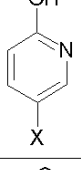
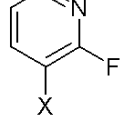
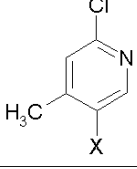
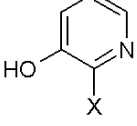
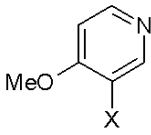
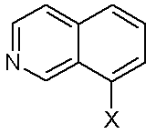
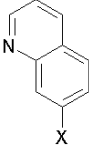
実施例	R1	R2	R3	R4	R5
145	Et	H		Me	Ph
146	Et	H		Me	Ph
147	Et	H		CH2OH	Ph
148	Et	H		Me	Ph
149	Et	H		Me	Ph
150	Et	H		Me	Ph
151	Et	H		Me	Ph

10

20

30

【表 1 3】

実施例	R1	R2	R3	R4	R5
152	Et	H	2-チエニル	Me	Ph
153	Et	H		Me	Ph
154	Et	H		Me	Ph
155	Et	H		Me	Ph
156	Et	H		Me	Ph
157	Et	H		Me	Ph
158	Et	H		Me	Ph
159	Et	H		Me	Ph
160	Et	H		Me	Ph
161	Et	H		Me	Ph
162	Et	H		Me	Ph

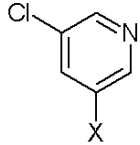
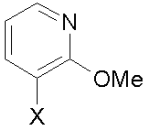
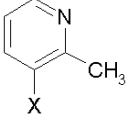
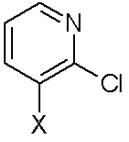
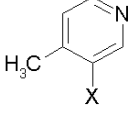
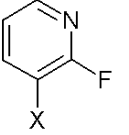
10

20

30

40

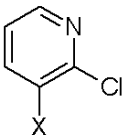
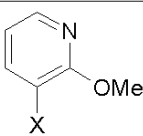
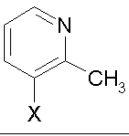
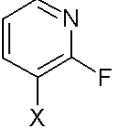
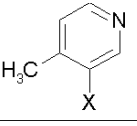
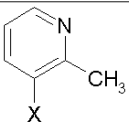
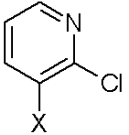
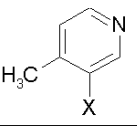
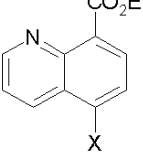
【表 1 4】

実施例	R1	R2	R3	R4	R5
163	Et	H		Me	(3-F) Ph
164	Et	H		Me	(4-F) Ph
165	Et	H		Me	(4-F) Ph
166	Et	H		Me	(4-F) Ph
167	Et	H		Me	(4-F) Ph
168	Et	H		Me	(4-F) Ph

10

20

【表 1 5】

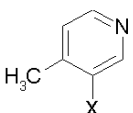
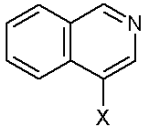
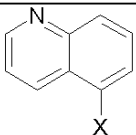
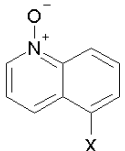
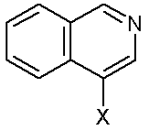
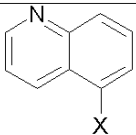
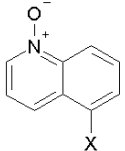
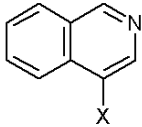
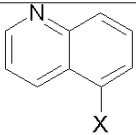
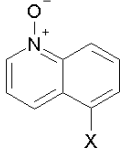
実施例	R1	R2	R3	R4	R5
169	C ₃ H ₅ CH ₂	H		Me	(4-F)Ph
170	C ₃ H ₅ CH ₂	H		Me	(4-F)Ph
171	C ₃ H ₅ CH ₂	H		Me	(4-F)Ph
172	C ₃ H ₅ CH ₂	H		Me	(4-F)Ph
173	C ₃ H ₅ CH ₂	H		Me	(4-F)Ph
174	C ₃ H ₅ CH ₂	H	3-Pyr	Me	(4-F)Ph
175	Et	H		Me	(3-Cl)Ph
176	Et	H		Me	(3-Cl)Ph
177	Et	H		Me	(3-Cl)Ph
178	Et	H		Me	Ph

10

20

30

【表 1 6】

実施例	R1	R2	R3	R4	R5
179	Et	H		Me	Ph
180	Et	H		Me	(4-MeO)Ph
181	Et	H	3-Pyr	Me	(4-MeO)Ph
182	Et	H		Me	(4-MeO)Ph
183	Et	H		Me	(4-MeO)Ph
184	Et	H		Me	(3-MeO)Ph
185	Et	H	3-Pyr	Me	(3-MeO)Ph
186	Et	H		Me	(3-MeO)Ph
187	Et	H		Me	(3-MeO)Ph
188	Et	H		Me	(4-Me)Ph
189	Et	H	3-Pyr	Me	(4-Me)Ph
190	Et	H		Me	(4-Me)Ph
191	Et	H		Me	(4-Me)Ph

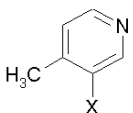
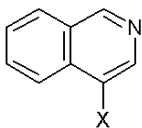
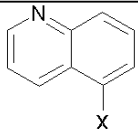
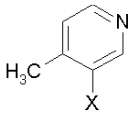
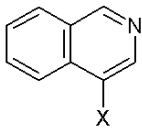
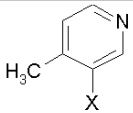
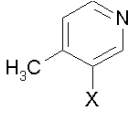
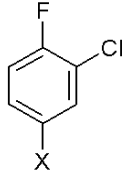
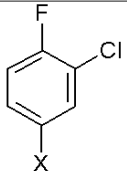
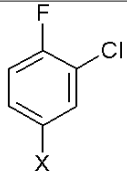
10

20

30

40

【表 1 7】

実施例	R1	R2	R3	R4	R5
192	Et	H		Me	(4-Me)Ph
193	Et	H		Me	(3-Me)PH
194	Et	H	3-Pyr	Me	(3-Me)PH
195	Et	H		Me	(3-Me)PH
196	Et	H		Me	(3-Me)PH
197	Et	H		Me	(4-CO2Me)Ph
198	Et	H	3-Pyr	Me	(4-CO2Me)Ph
199	Et	H	3-Pyr	Me	(4-CO2H)Ph
200	Et	H		Me	(4-CO2Me)Ph
201	Et	H		Me	(4-CO2H)Ph
202	Et	H	3-Pyr	Me	(3-CO2Me)Ph
203	Et	H	3-Pyr	Me	(3-CO2H)Ph
204	Et	H		Me	4-Pyr
205	Et			Me	4-Pyr

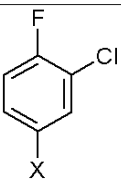
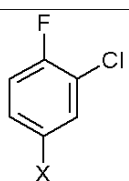
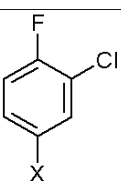
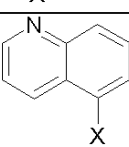
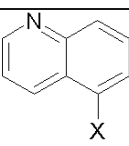
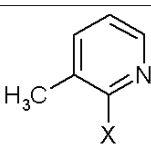
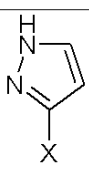
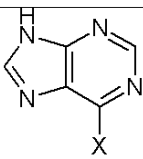
10

20

30

40

【表 18】

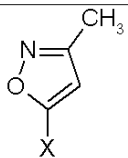
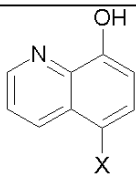
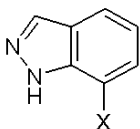
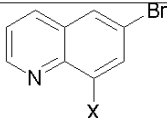
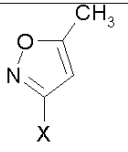
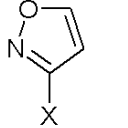
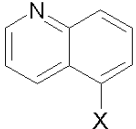
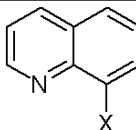
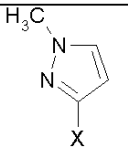
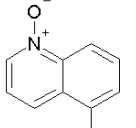
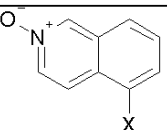
実施例	R1	R2	R3	R4	R5
206	Et	H		Me	3-Pyr
207	Et			Me	3-Pyr
208	CH ₂ CO ₂ Me	H		Me	Ph
209	CH ₂ CO ₂ H	H		Me	Ph
210	Et	H		Me	Ph
211	Et	H		Me	Ph
212	Et	H		Me	Ph

10

20

30

【表 19】

実施例	R1	R2	R3	R4	R5
213	Et	H		Me	Ph
214	Et	H		Me	Ph
215	Et	H		Me	Ph
216	Et	H		Me	Ph
217	Et	H		Me	Ph
218	Et	H		Me	Ph
219	C3H5CH2	H		Me	Ph
220	C3H5CH2	H		Me	Ph
221	Et	H		Me	Ph
222	Et	H		Me	Ph
223	Et	H		Me	Ph

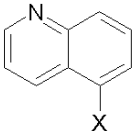
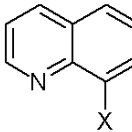
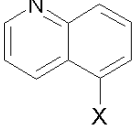
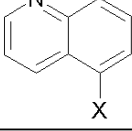
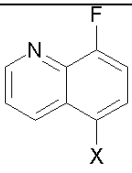
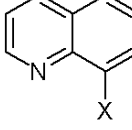
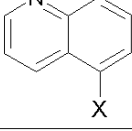
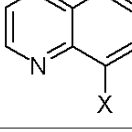
10

20

30

40

【表 20】

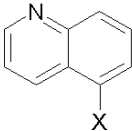
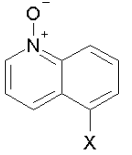
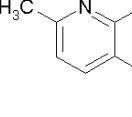
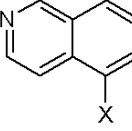
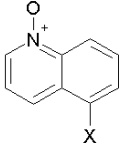
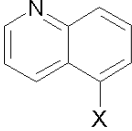
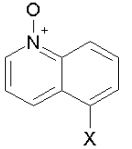
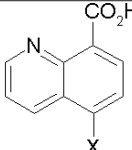
実施例	R1	R2	R3	R4	R5
224	Et	H		Me	(3-Cl)Ph
225	Et	H		Me	(3-Cl)Ph
226	Et	H		Me	4-Pyr
227	Et	H		Me	3-Pyr
228	Et	H		Me	Ph
229	C3H5CH2	H		Me	(4-F)Ph
230	Et	H		Me	(4-F)Ph
231	Et	H		Me	(4-F)Ph

10

20

30

【表 2 1】

実施例	R1	R2	R3	R4	R5
232	C3H5CH2	H		Me	(4-F)Ph
233	Et	H		Me	(3-Cl)Ph
234	Et	H		Me	Ph
235	Et	H		Me	(3-Cl)Ph
236	Et	H		Me	(4-F)Ph
237	Et	H		Me	(3-F)Ph
238	Et	H		Me	(3-F)Ph
239	Et	H		Me	Ph

【0 2 8 7】

実施例 1 (スキーム 1)

5-アセチル-2-エチル-4-[(3-フルオロフェニル)アミノ]-6-ピリジン-3-イルピリダジン-3(2H)-オン

乾燥ジクロロメタン(25 mL)中の製造例 14 の標記化合物(520 mg、2.0 mmol)、3-フルオロフェニルボロン酸(560 mg、4.0 mmol)、無水酢酸銅(540 mg、3.0 mmol)、トリエチルアミン(0.56 mL、4.0 mmol)および活性化分子ふるい(1.6 g、4 Å)から成る混合物を、室温で48時間、曝気下で攪拌した。反応物を濾過し、溶媒を減圧下で除去した。生じた残さを酢酸エチルから再結晶化した(202 mg、30%収率)。

m.p. 196.6-197.7°C。

δ (CDCl₃): 1.46 (t, 3H), 1.82 (s, 3H), 4.32 (q, 2H), 6.83 (m, 3H), 7.31 (m, 1H), 7.49 (bs, 1H), 7.87 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.68 (bs, 2H)。

【0 2 8 8】

実施例 2 (スキーム 1)

5-アセチル-4-[(3-クロロフェニル)アミノ]-2-エチル-6-ピリジン-3

－イルピリダジン－3(2H)－オン

実施例1の手順に従って、製造例14の標記化合物および3－クロロフェニルボロン酸から固体(27%)として得た。

m.p. 180.2-180.8°C。

δ (CDCl₃): 1.46 (t, 3H), 1.80 (s, 3H), 4.31 (q, 2H), 6.98 (d, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.41 (bs, 1H), 7.78 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.67 (bs, 2H)。

【0289】

実施例3(スキーム1)

5－アセチル－4－[(3,5－ジクロロフェニル)アミノ]－2－エチル－6－ピリジン－3－イルピリダジン－3(2H)－オン

10

実施例1の手順に従って、製造例14の標記化合物および3,5－ジクロロフェニルボロン酸から固体(30%)として得た。

m.p. 219.9-220.4°C。

δ (CDCl₃): 1.46 (t, 3H), 1.88 (s, 3H), 4.31 (q, 2H), 6.98 (s, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.60 (bs, 1H), 8.03 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.72 (bs, 2H)。

【0290】

実施例4～9(スキーム1)

4. 5－アセチル－2－エチル－4－(1－ナフチルアミノ)－6－ピリジン－3－イルピリダジン－3(2H)－オン

20

5. 4－[(5－アセチル－2－エチル－3－オキソ－6－ピリジン－3－イル－2,3－ジヒドロピリダジン－4－イル)アミノ]安息香酸メチル

6. 5－アセチル－2－エチル－4－[(2－フルオロフェニル)アミノ]－6－ピリジン－3－イルピリダジン－3(2H)－オン

7. 5－アセチル－4－[(2－クロロフェニル)アミノ]－2－エチル－6－ピリジン－3－イルピリダジン－3(2H)－オン

8. 5－アセチル－2－エチル－4－{[4－(ヒドロキシメチル)フェニル]アミノ}－6－ピリジン－3－イルピリダジン－3(2H)－オン

9. 3－[(5－アセチル－2－エチル－3－オキソ－6－ピリジン－3－イル－2,3－ジヒドロピリダジン－4－イル)アミノ]ベンゾニトリル

30

実施例1の手順に従って、製造例14の標記化合物および対応するボロン酸から標記化合物を合成した。ESI/MSデータおよびHPLC保持時間を表2に要約する。

【表22】

表2

実施例	ESI/MS m/e (M+H) ⁺	保持時間(分)
4	385	8.1
5	393	7.2
6	353	7.1
7	369	7.7
8	365	5.7
9	360	6.8

40

【0291】

実施例10～14(スキーム1)

10. 5－アセチル－4－[(3－クロロフェニル)アミノ]－2－(シクロプロピルメチル)－6－ピリジン－3－イルピリダジン－3(2H)－オン

11. 5－アセチル－2－(シクロプロピルメチル)－4－[(3,5－ジクロロフェニル)アミノ]－6－ピリジン－3－イルピリダジン－3(2H)－オン

12. 5－アセチル－2－(シクロプロピルメチル)－4－[(2－フルオロフェニル)アミノ]－6－ピリジン－3－イルピリダジン－3(2H)－オン

50

13. 5-アセチル-4-[(2-クロロフェニル)アミノ]-2-(シクロプロピルメチル)-6-ピリジン-3-イルピリダジン-3(2H)-オン

14. 3-{[5-アセチル-2-(シクロプロピルメチル)-3-オキソ-6-ピリジン-3-イル-2,3-ジヒドロピリダジン-4-イル]アミノ}ベンゾニトリル

実施例1の手順に従って、製造例17の標記化合物および対応するボロン酸から標記化合物を合成した。ESI/MSデータおよびHPLC保持時間を表3に要約する。

【表23】

表3

実施例	ESI/MS m/e (M+H) ⁺	保持時間(分)
10	395	8.6
11	430	9.4
12	379	7.9
13	395	8.5
14	386	7.6

10

【0292】

実施例15～18(スキーム1)

15. 4-{[5-アセチル-2-(2-ヒドロキシエチル)-3-オキソ-6-ピリジン-3-イル-2,3-ジヒドロピリダジン-4-イル]アミノ}安息香酸メチル

16. 5-アセチル-4-[(2-フルオロフェニル)アミノ]-2-(2-ヒドロキシエチル)-6-ピリジン-3-イルピリダジン-3(2H)-オン

20

17. 5-アセチル-4-[(2-クロロフェニル)アミノ]-2-(2-ヒドロキシエチル)-6-ピリジン-3-イルピリダジン-3(2H)-オン

18. 5-アセチル-4-[(3-クロロフェニル)アミノ]-2-(2-ヒドロキシエチル)-6-ピリジン-3-イルピリダジン-3(2H)-オン

実施例1の手順に従って、製造例20の標記化合物および4-メトキシカルボニルフェニルボロン酸から標記化合物を合成した。ESI/MSデータおよびHPLC保持時間を表4に要約する。

【表24】

表4

実施例	ESI/MS m/e (M+H) ⁺	保持時間(分)
15	408	6.1
16	368	5.9
17	384	6.5
18	384	6.9

30

【0293】

実施例19(スキーム1)

5-アセチル-4-[(3-クロロフェニル)アミノ]-2-エチル-6-ピリジン-2-イルピリダジン-3(2H)-オン

40

実施例1の手順に従って、製造例15の標記化合物および3-クロロフェニルボロン酸から固体(27%)として得た。

LRMS: m/z 369 (M+1)⁺。

δ (CDCl₃): 1.42 (t, 3H), 2.01 (s, 3H), 4.38 (q, 2H), 6.90 (m, 1H), 7.20 (m, 4H), 7.82 (m, 3H), 8.42 (d, 1H)。

【0294】

実施例20(スキーム1)

3-[(5-アセチル-2-エチル-3-オキソ-6-ピリジン-2-イル-2,3-ジヒドロピリダジン-4-イル)アミノ]ベンゾニトリル、

50

実施例 1 の手順に従って、製造例 15 の標記化合物および 3-シアノフェニルボロン酸から固体 (53%) として得た。

δ (DMSO- d_3): 1.37 (t, 3H), 2.09 (s, 3H), 4.22 (q, 2H), 7.42 (m, 5H), 7.92 (m, 2H), 8.49 (m, 1H), 8.89 (s, 1H)。

【0295】

実施例 21 (スキーム 1)

5-アセチル-2-エチル-4- { [4-(ヒドロキシメチル)フェニル] アミノ } -6-ピリジン-2-イルピリダジン-3 (2H)-オン

実施例 1 の手順に従って、製造例 15 の標記化合物および 4-ヒドロキシメチルフェニルボロン酸から固体 (13%) として得た。

LRMS: m/z 364 ($M+1$)⁺。

保持時間: 4.9 分。

【0296】

実施例 22 (スキーム 1)

3- { [5-アセチル-2-(シクロプロピルメチル)-3-オキソ-6-ピリジン-2-イル-2,3-ジヒドロピリダジン-4-イル] アミノ } ベンゾニトリル

実施例 1 の手順に従って、製造例 18 の標記化合物および 3-シアノフェニルボロン酸から固体 (40%) として得た。

m.p. 168.1-169.6°C.

δ (CD₃OD): 0.49 (m, 2H), 0.59 (m, 2H), 1.36 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 4.13 (d, 2H), 7.38 (m, 5H), 7.92 (m, 32H), 8.44 (m, 1H)。

【0297】

実施例 23 ~ 25 (スキーム 1)

23. 5-アセチル-4- [(3-クロロフェニル)アミノ] -2-(シクロプロピルメチル)-6-ピリジン-2-イルピリダジン-3 (2H)-オン

24. 5-アセチル-2-(シクロプロピルメチル)-4- { [4-(ヒドロキシメチル)フェニル] アミノ } -6-ピリジン-2-イルピリダジン-3 (2H)-オン

25. 5-アセチル-2-(シクロプロピルメチル)-4- [(3,5-ジクロロフェニル)アミノ] -6-ピリジン-2-イルピリダジン-3 (2H)-オン

実施例 1 の手順に従って、製造例 18 の標記化合物および対応するボロン酸から標記化合物を合成した。ESI/MS データおよび HPLC 保持時間を表 5 に要約する。

【表 25】

表 5

実施例	ESI/MS m/e ($M+H$) ⁺	保持時間(分)
23	394	8.5
24	390	8.9
25	429	9.7

【0298】

実施例 26 (スキーム 1)

3- { [5-アセチル-2-(2-ヒドロキシエチル)-3-オキソ-6-ピリジン-2-イル-2,3-ジヒドロピリダジン-4-イル] アミノ } ベンゾニトリル

実施例 1 の手順に従って、製造例 21 の標記化合物および 3-シアノフェニルボロン酸から固体 (26%) として得た。

m.p. 194.3-195.0°C.

δ (CD₃OD): 2.10 (s, 3H), 4.01 (t, 2H), 4.40 (t, 2H), 6.90 (m, 1H), 7.35 (m, 6H), 7.92 (m, 2H), 8.46 (d, 1H)。

【0299】

実施例 27 (スキーム 1)

5-アセチル-4-[(3-クロロフェニル)アミノ]-2-(2-ヒドロキシエチル)-6-ピリジン-2-イルピリダジン-3(2H)-オン

実施例1の手順に従って、製造例21の標記化合物および3-クロロフェニルボロン酸から固体(22%)として得た。

LRMS: m/z 385(M+1)⁺。

保持時間: 6.0分。

【0300】

実施例28~29(スキーム1)

28. 5-アセチル-4-[(3,5-ジクロロフェニル)アミノ]-2-(2-ヒドロキシエチル)-6-ピリジン-2-イルピリダジン-3(2H)-オン

29. 5-アセチル-2-(2-ヒドロキシエチル)-4-{[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]アミノ}-6-ピリジン-2-イルピリダジン-3(2H)-オン

実施例1の手順に従って、製造例21の標記化合物および対応するボロン酸から標記化合物を合成した。ESI/MSデータおよびHPLC保持時間を表6に要約する。

【表26】

表6

実施例	ESI/MS m/e (M+H) ⁺	保持時間(分)
28	420	7.2
29	381	4.0

【0301】

実施例30(スキーム1)

5-アセチル-2-エチル-4-[(3-フルオロフェニル)アミノ]-6-ピリジン-4-イルピリダジン-3(2H)-オン

実施例1の手順に従って、製造例16の標記化合物および3-フルオロフェニルボロン酸から固体(15%)として得た。

m.p. 195.1-195.9°C.

δ(DMSO-d₆): 1.33 (t, 3H), 1.87 (s, 3H), 4.18 (q, 2H), 6.88 (m, 3H), 7.28 (m, 1H), 7.31 (d, 2H), 8.58 (d, 2H), 9.24 (s, 1H)。

【0302】

実施例31(スキーム1)

5-アセチル-4-[(3-クロロフェニル)アミノ]-2-エチル-6-ピリジン-4-イルピリダジン-3(2H)-オン

実施例1の手順に従って、製造例16の標記化合物および3-クロロフェニルボロン酸から固体(68%)として得た。

m.p. 176.4-177.0°C.

δ(DMSO-d₆): 1.33 (t, 3H), 1.87 (s, 3H), 4.18 (q, 2H), 7.01 (m, 3H), 7.29 (m, 3H), 8.60 (m, 2H), 9.24 (s, 1H)。

【0303】

実施例32(スキーム1)

5-アセチル-2-エチル-4-(1-ナフチルアミノ)-6-ピリジン-4-イルピリダジン-3(2H)-オン

実施例1の手順に従って、製造例16の標記化合物およびナフタレン-1-ボロン酸から固体(53%)として得た。

m.p. 177.6-179.3°C.

δ(DMSO-d₆, 75°C): 1.37 (m, 6H), 4.23 (q, 2H), 7.23 (m, 3H), 7.37 (m, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.70 (m, 1H), 7.92 (m, 1H), 8.01 (m, 1H), 8.55 (m, 2H), 8.89 (s, 1H)。

【0304】

実施例 33 (スキーム 1)

5-アセチル-2-エチル-4-[(2-メチルフェニル)アミノ]-6-ピリジン-4-イルピリダジン-3(2H)-オン

実施例 1 の手順に従って、製造例 16 の標記化合物および 2-メチルフェニルボロン酸から固体 (17%) として得た。

m.p. 187.8-189.4°C。

δ (CD₃OD): 1.42 (t, 3H), 1.60 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 4.30 (q, 2H), 7.02 (m, 1H), 7.14 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.40 (m, 2H), 8.54 (m, 2H)。

【0305】

実施例 34~40 (スキーム 1)

34. 4-[(5-アセチル-2-エチル-3-オキソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロピリダジン-4-イル)アミノ]安息香酸メチル

35. 5-アセチル-2-エチル-4-[(2-メトキシフェニル)アミノ]-6-ピリジン-4-イルピリダジン-3(2H)-オン

36. 5-アセチル-2-エチル-4-[(3-メトキシフェニル)アミノ]-6-ピリジン-4-イルピリダジン-3(2H)-オン

37. 5-アセチル-2-エチル-4-[(2-フルオロフェニル)アミノ]-6-ピリジン-4-イルピリダジン-3(2H)-オン

38. 5-アセチル-4-[(2-クロロフェニル)アミノ]-2-エチル-6-ピリジン-4-イルピリダジン-3(2H)-オン

39. 3-[(5-アセチル-2-エチル-3-オキソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロピリダジン-4-イル)アミノ]ベンゾニトリル

40. 5-アセチル-2-エチル-4-{[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]アミノ}-6-ピリジン-4-イルピリダジン-3(2H)-オン

実施例 1 の手順に従って、製造例 16 の標記化合物および対応するボロン酸から標記化合物を合成した。ESI/MS データおよび HPLC 保持時間を表 7 に要約する。

【表 27】

表 7

実施例	ESI/MS m/e (M+H) ⁺	保持時間(分)
34	392	7.0
35	364	6.9
36	364	6.9
37	352	6.8
38	368	7.5
39	359	6.4
40	364	5.4

【0306】

実施例 41 (加水分解: スキーム無し)

4-[(5-アセチル-2-エチル-3-オキソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロピリダジン-4-イル)アミノ]安息香酸

3:2 MeOH/THF 混合物 40 mL 中の実施例 34 の標記生成物 (0.38 g、0.97 mmol) の攪拌溶液に、水 4 mL 中の水酸化リチウム (0.25 g、5.88 mmol) の溶液を加え、混合物を室温で一晩攪拌した。それを 2 N の HCl で pH 6 まで酸性化し、それをジクロロメタンで抽出し、水およびブラインで洗浄した。それを Na₂SO₄ で乾燥し、溶媒を除去することにより、粗生成物を得、これを、溶離剤として CH₂Cl₂/MeOH を用いる SiO₂ でのカラムクロマトグラフィーにより精製した。標記生成物を 16% の収率で得た。

m.p. 251.6-252.6°C。

δ (DMSO- d_6): 1.34 (m, 3H), 1.93 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 7.08 (d, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.79 (d, 2H), 8.60 (d, 2H), 9.38 (s, 1H)。

【0307】

実施例42～46(スキーム1)

42. 5-アセチル-2-(シクロプロピルメチル)-4-[(2-フルオロフェニル)アミノ]-6-ピリジン-4-イルピリダジン-3(2H)-オン

43. 5-アセチル-4-[(2-クロロフェニル)アミノ]-2-(シクロプロピルメチル)-6-ピリジン-4-イルピリダジン-3(2H)-オン

44. 3-{[5-アセチル-2-(シクロプロピルメチル)-3-オキソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロピリダジン-4-イル]アミノ}ベンゾニトリル

45. 5-アセチル-2-(シクロプロピルメチル)-4-{[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]アミノ}-6-ピリジン-4-イルピリダジン-3(2H)-オン

46. 5-アセチル-4-[(3-クロロフェニル)アミノ]-2-(シクロプロピルメチル)-6-ピリジン-4-イルピリダジン-3(2H)-オン

実施例1の手順に従って、製造例19の標記化合物および対応するボロン酸から標記化合物を合成した。ESI/MSデータおよびHPLC保持時間を表8に要約する。

【表28】

表8

	ESI/MS m/e (M+H) ⁺	保持時間(分)
42	378	7.8
43	394	8.5
44	385	7.4
45	390	6.4
46	394	8.4

【0308】

実施例47～51(スキーム1)

47. 5-アセチル-4-[(2-フルオロフェニル)アミノ]-2-(2-ヒドロキシエチル)-6-ピリジン-4-イルピリダジン-3(2H)-オン

48. 5-アセチル-4-[(2-クロロフェニル)アミノ]-2-(2-ヒドロキシエチル)-6-ピリジン-4-イルピリダジン-3(2H)-オン

49. 3-{[5-アセチル-2-(2-ヒドロキシエチル)-3-オキソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロピリダジン-4-イル]アミノ}ベンゾニトリル

50. 5-アセチル-2-(2-ヒドロキシエチル)-4-{[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]アミノ}-6-ピリジン-4-イルピリダジン-3(2H)-オン

51. 5-アセチル-4-[(3-クロロフェニル)アミノ]-2-(2-ヒドロキシエチル)-6-ピリジン-4-イルピリダジン-3(2H)-オン

実施例1の手順に従って、製造例22の標記化合物および対応するボロン酸から標記化合物を合成した。ESI/MSデータおよびHPLC保持時間を表9に要約する。

【表29】

表9

	ESI/MS m/e (M+H) ⁺	保持時間(分)
47	368	5.5
48	384	6.2
49	375	5.2
50	380	4.3
51	384	6.4

【0309】

実施例52(スキーム1)

5-アセチル-4-[(3-クロロフェニル)アミノ]-2-エチル-6-チエン-2-イルピリダジン-3(2H)-オン

実施例1の手順に従って、製造例26の標記化合物および3-クロロフェニルボロン酸から固体(20%)として得た。

LRMS: m/z 374 (M+1)⁺。

δ (CDCl₃): 1.46 (t, 3H), 1.88 (s, 3H), 4.29 (q, 2H), 7.00 (m, 3H), 7.08 (m, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.27 (m, 1H), 7.98 (m, 1H)。

【0310】

実施例53～55(スキーム1)

53. 5-アセチル-4-[ビス(3-フルオロフェニル)アミノ]-2-エチル-6-ピリジン-3-イルピリダジン-3(2H)-オン

54. 5-アセチル-4-[ビス(4-メトキシカルボニルフェニル)-アミノ]-2-エチル-6-ピリジン-3-イルピリダジン-3(2H)-オン

55. 5-アセチル-4-{ビス[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]アミノ}-2-エチル-6-ピリジン-3-イルピリダジン-3(2H)-オン

実施例1の実験手順に従って、製造例14の標記化合物および過剰の対応するアリールボロン酸から標記化合物を合成した。ESI/MSデータおよびHPLC保持時間を表10に要約する。

【表30】

表10

実施例	ESI/MS m/e (M+H) ⁺	保持時間(分)
53	446	8.9
54	526	8.7
55	470	6.2

【0311】

実施例56～57(スキーム1)

56. 5-アセチル-4-[ビス(3-ニトロフェニル)アミノ]-2-エチル-6-ピリジン-4-イルピリダジン-3(2H)-オン

57. 5-アセチル-4-[ビス(3-フルオロフェニル)アミノ]-2-エチル-6-ピリジン-4-イルピリダジン-3(2H)-オン

実施例1記載の実験手順に従って、製造例16の標記化合物および過剰の対応するアリールボロン酸から標記化合物を合成した。ESI/MSデータおよびHPLC保持時間を表11に要約する。

【表31】

表11

実施例	ESI/MS m/e (M+H) ⁺	保持時間(分)
56	501	8.5
57	447	8.9

【0312】

実施例58～59(スキーム1)

58. 5-アセチル-4-[ビス(3-クロロフェニル)アミノ]-2-(シクロプロピルメチル)-6-ピリジン-3-イルピリダジン-3(2H)-オン

59. 5-アセチル-4-[ビス(3,5-ジクロロフェニル)アミノ]-2-(シクロプロピルメチル)-6-ピリジン-3-イルピリダジン-3(2H)-オン

実施例1記載の実験手順に従って、製造例17の標記化合物および過剰の対応するアリールボロン酸から標記化合物を合成した。ESI/MSデータおよびHPLC保持時間を

表 1 2 に要約する。

【表 3 2】

表 1 2

実施例	ESI/MS m/e (M+H) ⁺	保持時間(分)
58	505	10.2
59	574	11.0

【0 3 1 3】

実施例 6 0 (スキーム 1)

10

5-アセチル-4-[ビス(4-メトキシカルボニルフェニル)アミノ]-2-(2-ヒドロキシエチル)-6-ピリジン-3-イルピリダジン-3(2H)-オン

実施例 1 記載の実験手順に従って、製造例 2 0 の標記化合物および過剰の 4-メトキシカルボニルフェニルボロン酸から標記化合物を合成した。

LRMS: m/Z 542 (M+1)⁺。

保持時間: 8.0 分。

【0 3 1 4】

実施例 6 1 (スキーム 1)

5-アセチル-4-[ビス(3-クロロフェニル)アミノ]-2-(2-ヒドロキシエチル)-6-ピリジン-2-イルピリダジン-3(2H)-オン

20

実施例 1 記載の実験手順に従って、製造例 2 1 の標記化合物および過剰の 3-クロロフェニルボロン酸から標記化合物を合成した。

LRMS: m/Z 495 (M+1)⁺。

保持時間: 9.6 分。

【0 3 1 5】

実施例 6 2 (スキーム 1)

5-アセチル-4-[ビス(3-クロロフェニル)アミノ]-2-(シクロプロピルメチル)-6-ピリジン-4-イルピリダジン-3(2H)-オン

実施例 1 記載の実験手順に従って、製造例 1 9 の標記化合物および過剰の 3-クロロフェニルボロン酸から標記化合物を合成した。

30

LRMS: m/Z 505 (M+1)⁺。

保持時間: 10.2 分。

【0 3 1 6】

実施例 6 3 (スキーム 1)

5-アセチル-2-エチル-6-フェニル-4-(ピリジン-3-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン

エタノール(10mL)中の 5-アセチル-2-エチル-4-ニトロ-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン(Dal Piaz, V et al., J. Med. Chem. 1997, 40, 1417) 200mg(0.7mmol)の攪拌溶液に、3-アミノピリジン(0.098mg、1.04mmol)を分割して加えた。生成した混合物を室温で5時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残さをカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール 97:3)で精製することにより、標記化合物を得た(60mg、26%収率)。

40

m.p. 185.6-186.3°C。

δ (DMSO-d₆): 1.34 (m, 3H), 1.72 (s, 3H), 4.18 (q, 2H), 7.29 (m, 3H), 7.41 (m, 4H) 8.26 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 9.10 (s, 1H)。

【0 3 1 7】

実施例 6 4 (スキーム 2)

5-アセチル-4-[(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)アミノ]-2-エチル-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン

5mlのTHF中の水素化ナトリウム50mg(1.25mmol)の攪拌懸濁液に、THF 5ml

50

中の100mg(0.62mmol)の4-アミノ-3,5-ジクロロピリジンを加えた。混合物を室温で30分間攪拌を続け、次いで0℃に冷却した。THF10ml中の5-アセチル-2-エチル-4-ニトロ-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン(Dal Piaz, V et al., J. Med. Chem. 1997, 40, 1417)150mg(0.52mmol)を加えた。反応物を室温まで温め、12時間攪拌を続行した。混合物を2NのHClによりpH2に酸性化した。酢酸エチルを加え、有機層を水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄無水物で乾燥し、蒸発させた。生じた残さ(210mg)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)で精製することにより、標記化合物を得た(35mg、16.7%収率)。

m.p. 195.5-197.1℃。

δ(CDCl₃): 1.40 (m, 3H), 1.85 (s, 3H), 4.10 (q, 2H), 7.45 (bs, 5H), 8.40 (s, 2H), 8.80 (s, 1H)。

【0318】

実施例65(スキーム2)

5-アセチル-2-エチル-6-フェニル-4-(ピラジン-2-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン

エタノール4ml中の5-アセチル-2-エチル-4-ニトロ-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン(Dal Piaz, V et al., J. Med. Chem. 1997, 40, 1417)75mg(0.261mmol)の攪拌溶液に、37mg(0.392mmol)のアミノピラジンを加えた。生じた混合物を室温で3日間攪拌し、最終生成物を濾過により集め、ジエチルエーテルで洗浄することにより、標記化合物を得た(12mg、13.6%収率)。

m.p. 228.9-229.7℃。

δ(DMSO-d₆): 1.34 (m, 3H), 1.84 (s, 3H), 4.21 (q, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.48 (m, 3H), 8.12 (m, 2H), 8.67 (s, 1H), 9.93 (s, 1H)。

【0319】

実施例66(スキーム2)

5-アセチル-2-エチル-6-フェニル-4-(ピリミジン-2-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン

エタノール5ml中の5-アセチル-2-エチル-4-ニトロ-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン(Dal Piaz, V et al., J. Med. Chem. 1997, 40, 1417)100mg(0.348mmol)の攪拌溶液に、430mg(4.524mmol)の2-アミノピリミジンを加えた。生じた混合物を50℃で5日間攪拌し、最終生成物を濾過により集め、ジエチルエーテルで洗浄することにより、標記化合物を得た(42mg、35.6%収率)。

m.p. 197.1-198.3℃。

δ(DMSO-d₆): 1.33 (m, 3H), 1.96 (s, 3H), 4.19 (q, 2H), 7.02 (m, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.49 (m, 3H), 8.52 (m, 2H), 9.02 (s, 1H)。

【0320】

実施例67(スキーム2)

5-アセチル-2-エチル-6-フェニル-4-(キノリン-8-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン

エタノール5ml中の5-アセチル-2-エチル-4-ニトロ-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン(Dal Piaz, V et al., J. Med. Chem. 1997, 40, 1417)100mg(0.348mmol)の攪拌溶液に、75mg(0.522mmol)の8-アミノキノリンを加えた。生じた混合物を室温で2時間攪拌し、最終生成物を濾過により集め、ジエチルエーテルで洗浄することにより、標記化合物を得た(100mg、74.6%収率)。

m.p. 179.2-180.3℃。

δ(CDCl₃): 1.49 (m, 3H), 1.75 (s, 3H), 4.34 (q, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.45 (m, 7H), 7.56 (m, 1H), 8.17 (dd, 1H), 8.92 (d, 1H), 9.55 (s, 1H)。

【0321】

実施例68(スキーム2)

5-アセチル-2-エチル-4-[(5-ニトロピリジン-2-イル)アミノ]-6-フ

エニルピリダジン-3(2H)-オン

エタノール 4 ml 中の 5-アセチル-2-エチル-4-ニトロ-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン(Dal Piaz, V et al., J. Med. Chem. 1997, 40, 1417) 80 mg (0.278 mmol) の溶液に、77 mg (0.556 mmol) の 2-アミノ-5-ニトロピリジンを加えた。生じた混合物を 120 °C で 7 時間、電子レンジ中で照射した。最終生成物を濾過により集め、ジエチルエーテルで洗浄することにより、標記化合物を得た(36 mg、34.3% 収率)。

m.p. 200.3-201.1 °C。

δ (DMSO- d_6): 1.35 (m, 3H), 1.92 (s, 3H), 4.22 (q, 2H), 7.39 (m, 3H), 7.49 (m, 3H), 8.41-8.45 (dd, 1H), 8.92 (d, 1H), 10.34 (s, 1H)。

10

【0322】

実施例 69 (スキーム 2)

5-アセチル-2-エチル-4-(1H-インドール-4-イルアミノ)-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン

エタノール 4 ml 中の 5-アセチル-2-エチル-4-ニトロ-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン(Dal Piaz, V et al., J. Med. Chem. 1997, 40, 1417) 80 mg (0.278 mmol) の攪拌溶液に、55 mg (0.417 mmol) の 4-アミノインドールを加えた。生じた混合物を室温で 1 時間攪拌し、最終生成物を濾過により集め、ジエチルエーテルで洗浄することにより、標記化合物を得た(83 mg、79.8% 収率)。

m.p. 223.2-224.9 °C。

20

δ (CDCl₃): 1.27 (s, 3H), 1.36 (m, 3H), 4.19 (q, 2H), 6.33 (s, 1H), 6.66-6.67 (d, 1H), 6.95 (m, 1H), 7.25 (m, 3H), 7.31-7.37 (m, 4H), 8.76 (s, 1H), 11.20 (s, 1H)。

【0323】

実施例 70 ~ 78 (スキーム 2)

70. 5-アセチル-4-(1,3-ベンゾチアゾール 6-イルアミノ)-2-エチル-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン

71. 5-アセチル-2-エチル-6-フェニル-4-(チアントレン-1-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン

72. 3-[(5-アセチル-2-エチル-3-オキソ-6-フェニル-2,3-ジヒドロピリダジン-4-イル)アミノ]チオフェン-2-カルボン酸メチル

30

73. 5-アセチル-2-エチル-4-[(4-メチルピリジン-2-イル)アミノ]-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン

74. 5-アセチル-2-エチル-6-フェニル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-5-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン

75. 5-アセチル-2-エチル-4-[(6-メトキシピリジン-3-イル)アミノ]-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン

76. 5-アセチル-2-エチル-4-(2H-インダゾール-5-イルアミノ)-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン

77. 4-[(5-アセチル-2-エチル-3-オキソ-6-フェニル-2,3-ジヒドロピリダジン-4-イル)アミノ]チオフェン-3-カルボン酸メチル

40

78. 5-アセチル-2-エチル-6-フェニル-4-(ピリジン-2-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン

実施例 67 の手順に従って、5-アセチル-2-エチル-4-ニトロ-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン(Dal Piaz, V et al., J. Med. Chem. 1997, 40, 1417) および対応するアニリンまたはアミノピリジンから標記化合物を合成した。ESI / MS データおよび HPLC 保持時間を表 13 に要約する。

【表 3 3】

表 1 3

実施例	ESI/MS m/e (M+H) ⁺	保持時間(分)
70	390	8.2
71	471	10.5
72	397	9.1
73	348	5.0
74	324	7.5
75	364	8.3
76	373	7.7
77	398	8.8
78	335	4.8

10

【0 3 2 4】

実施例 7 9 (加水分解：スキーム無し)

3-[(5-アセチル-2-エチル-3-オキソ-6-フェニル-2,3-ジヒドロピリダジン-4-イル)アミノ]チオフェン-2-カルボン酸

実施例 4 1 記載の実験手順に従って、実施例 7 2 の標記化合物から標記化合物を合成した。

LRMS: m/Z383(M+1)⁺。

20

保持時間：8.5 分。

【0 3 2 5】

実施例 8 0 (スキーム 2)

5-アセチル-2-エチル-4-[(3-メチルシノリン-5-イル)アミノ]-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン

エタノール 4 ml 中の 5-アセチル-2-エチル-4-ニトロ-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン(Dal Piaz, V et al., J. Med. Chem. 1997, 40, 1417) 80 mg(0.278 mmol) の攪拌溶液に、66 mg(0.417 mmol) の 3-メチルシノリン-5-アミンを加えた。生じた混合物を室温で 1 日間攪拌した。最終生成物を濾過により集め、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン 2:1)で精製することにより、標記化合物を得た(65 mg、58.6%収率)。

30

m.p. 235.4-237.7°C。

δ(DMSO-d₆): 1.37 (m, 3H), 1.41 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 4.22 (q, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.35-7.40 (m, 3H), 7.53 (d, 1H), 7.67-7.72 (t, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 9.19 (s, 1H)。

【0 3 2 6】

実施例 8 1 (スキーム 2)

5-アセチル-2-エチル-4-[(2-メチルキノリン-8-イル)アミノ]-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン

エタノール 4 ml 中の 5-アセチル-2-エチル-4-ニトロ-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン(Dal Piaz, V et al., J. Med. Chem. 1997, 40, 1417) 80 mg(0.278 mmol) の攪拌溶液に、66 mg(0.417 mmol) の 2-メチルキノリン-8-アミンを加えた。生じた混合物を室温で 1 時間攪拌し、最終生成物を濾過により集め、ジエチルエーテルで洗浄することにより標記化合物を得た(97 mg、93.3%収率)。

40

m.p. 172.2-172.6°C。

δ(DMSO-d₆): 1.22 (m, 3H), 1.52 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 4.07 (q, 2H), 7.02 (d, 1H), 7.21-7.30 (m, 6H), 7.35 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 9.15 (s, 1H)。

【0 3 2 7】

実施例 8 2 (スキーム 2)

5-アセチル-2-エチル-6-フェニル-4-(キノリン-5-イルアミノ)ピリダジ

50

ン-3(2H)-オン

エタノール4ml中の5-アセチル-2-エチル-4-ニトロ-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン(Dal Piaz, V et al., J. Med. Chem. 1997, 40, 1417) 80mg(0.278mmol)の攪拌溶液に、60mg(0.417mmol)の5-アミノキノリンを加えた。生じた混合物を室温で4時間攪拌し、最終生成物を濾過により集め、ジエチルエーテルで洗浄することにより標記化合物を得た(80mg、74.8%収率)。

m.p. 219.9-221.1°C。

δ (DMSO- d_6): 1.31 (s, 3H), 1.38 (m, 3H), 4.22 (q, 2H), 7.24 (m, 2H) 7.34-7.38 (m, 4H), 7.55-7.63 (m, 2H), 7.86 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.92 (d, 1H), 9.19 (s, 1H)。

10

【0328】

実施例83(スキーム2)

5-アセチル-2-エチル-4-(1H-インドール-5-イルアミノ)-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン

エタノール4ml中の5-アセチル-2-エチル-4-ニトロ-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン(Dal Piaz, V et al., J. Med. Chem. 1997, 40, 1417) 80mg(0.278mmol)の攪拌溶液に、55mg(0.417mmol)の5-アミノインドールを加えた。生じた混合物を室温で1時間攪拌し、最終生成物を濾過により集め、ジエチルエーテルで洗浄することにより標記化合物を得た(97mg、93.3%収率)。

m.p. 242.6-243.1°C。

δ (DMSO- d_6): 1.34 (m, 3H), 1.47 (s, 3H), 4.17 (q, 2H), 6.33 (bs, 1H), 6.83 (d, 1H), 7.24-7.37 (m, 8H), 8.77 (s, 1H), 11.09 (s, 1H)。

20

【0329】

実施例84(スキーム2)

5-アセチル-2-エチル-4-(イソキノリン-5-イルアミノ)-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン

エタノール4ml中の5-アセチル-2-エチル-4-ニトロ-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン(Dal Piaz, V et al., J. Med. Chem. 1997, 40, 1417) 80mg(0.278mmol)の攪拌溶液に、60mg(0.417mmol)の5-イソキノリンアミンを加えた。生じた混合物を室温で3日間攪拌した。最終生成物を濾過により集め、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン 7:3)で精製することにより、標記化合物を得た(20mg、12.4%収率)。

30

δ (DMSO- d_6): 1.31 (s, 3H), 1.38 (m, 3H), 4.22 (q, 2H), 7.24 (m, 2H) 7.38 (m, 3H), 7.53 (m, 2H), 7.85 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.53 (d, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.32 (s, 1H)。

【0330】

実施例85(スキーム2)

5-アセチル-2-エチル-4-[(6-メトキシキノリン-8-イル)アミノ]-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン

エタノール4ml中の5-アセチル-2-エチル-4-ニトロ-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン(Dal Piaz, V et al., J. Med. Chem. 1997, 40, 1417) 80mg(0.278mmol)の攪拌溶液に、73mg(0.417mmol)の8-アミノ-6-メトキシキノリンを加えた。生じた混合物を室温で2時間攪拌し、最終生成物を濾過により集め、ジエチルエーテルで洗浄することにより標記化合物を得た(88mg、76.5%収率)。

40

m.p. 183.1-184.0°C。

δ (DMSO- d_6): 1.34 (m, 3H), 1.68 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.21 (q, 2H), 6.81 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.36-7.46 (m, 5H), 7.53-7.57 (m, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.73 (d, 1H), 9.31 (s, 1H)。

【0331】

実施例86(スキーム2)

50

5-アセチル-4-[(5-ブロモキノリン-8-イル)アミノ]-2-エチル-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン

エタノール(4ml)中の5-アセチル-2-エチル-4-ニトロ-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン(Dal Piaz, V et al., J. Med. Chem. 1997, 40, 1417) 80mg(0.278mmol)の攪拌溶液に、8-アミノ-5-ブロモキノリン(47mg、0.209mmol)を加えた。生じた混合物を室温で5日間攪拌し、50℃で4日間加熱した。溶媒を蒸発させ、残さ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 4:1)で精製することにより、標記化合物を得た(16mg、25%収率)。

m.p. 148.1-149.0℃。

δ (DMSO- d_6): 1.35 (m, 3H), 1.70 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 7.13 (d, 1H), 7.39-7.46 (m, 5H) 7.76 (m, 1H), 7.84 (d, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.99 (d, 1H), 9.41 (s, 1H)。

【0332】

実施例87(スキーム2)

5-アセチル-2-エチル-4-[(4-メチルピリミジン-2-イル)アミノ]-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン

エタノール(4ml)中の5-アセチル-2-エチル-4-ニトロ-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン(Dal Piaz, V et al., J. Med. Chem. 1997, 40, 1417) 80mg(0.278mmol)の攪拌溶液に、2-アミノ-4-メチルピリミジン(46mg、0.417mmol)を加えた。生じた混合物を50℃で5日間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残さ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 2:1)で精製することにより、標記化合物を得た(11mg、11.3%収率)。

LRMS: m/Z350(M+1)⁺。

保持時間: 7.4分。

【0333】

実施例88(スキーム2)

5-アセチル-6-(3-クロロフェニル)-2-エチル-4-(ピリジン-3-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン

実施例67の手順に従って、5-アセチル-2-エチル-4-ニトロ-6-(3-クロロフェニル)ピリダジン-3(2H)-オン(Dal Piaz, V et al., J. Med. Chem. 1997, 40, 1417)およびピリジン-3-イルアミンから得た。生成物を分取HPLC/MSにより精製した。

LRMS: m/Z369(M+1)⁺。

保持時間: 8.2分。

【0334】

実施例89(スキーム2)

5-アセチル-6-(3-クロロフェニル)-2-シクロプロピルメチル-4-(ピリジン-3-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン

実施例67の手順に従って、製造例40の標記化合物およびピリジン-3-イルアミンから得た。生成物を分取HPLC/MSにより精製した。

LRMS: m/Z 395(M+1)⁺。

保持時間: 9.1分。

【0335】

実施例90(スキーム2)

5-アセチル-2-エチル-6-(3-フルオロフェニル)-4-(ピリジン-3-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン

実施例67の手順に従って、製造例36の標記化合物およびピリジン-3-イルアミンから得た。生成物を分取HPLC/MSにより精製した。

LRMS: m/Z 353(M+1)⁺。

保持時間: 7.4分。

【0336】

10

20

30

40

50

実施例 9 1 (スキーム 2)

5-アセチル-6-(3-フルオロフェニル)-2-イソプロピル-4-(ピリジン-3-イルアミノ)-ピリダジン-3(2H)-オン

実施例 6 7 の手順に従って、製造例 3 8 の標記化合物およびピリジン-3-イルアミンから得た。生成物を分取 H P L C / M S により精製した。

LRMS: m/Z 367(M+1)⁺。

保持時間: 8.3 分。

【0337】

実施例 9 2 (スキーム 2)

5-アセチル-2-シクロプロピルメチル-6-(3-フルオロフェニル)-4-(ピリジン-3-イルアミノ)-ピリダジン-3(2H)-オン

10

実施例 6 7 の手順に従って、製造例 3 7 の標記化合物およびピリジン-3-イルアミンから得た。生成物を分取 H P L C / M S により精製した。

LRMS: m/Z 379(M+1)⁺。

保持時間: 8.4 分。

【0338】

実施例 9 3 (スキーム 2)

5-アセチル-6-(4-フルオロフェニル)-2-エチル-4-(ピリジン-3-イルアミノ)-ピリダジン-3(2H)-オン

実施例 6 7 の手順に従って、製造例 3 0 の標記化合物およびピリジン-3-イルアミンから得た。生成物を分取 H P L C / M S により精製した。

20

LRMS: m/Z 353(M+1)⁺。

保持時間: 7.4 分。

【0339】

実施例 9 4

5-アセチル-6-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-4-(3-クロロフェニルアミノ)-2-エチル-2H-ピリダジン-3-オン

窒素下 10 mL の乾燥トルエンに、トリメチルアルミニウム (トルエン中の 2 M 溶液 1.05 mL) を加え、溶液を 0 °C に冷却した。次いで、1,2-ジアミノベンゼン (68 mg, 0.63 mmol) を分割して加え、混合物を 0 °C で 30 分間および 15 °C で 1 時間攪拌した。次いで、製造例 4 5 の標記生成物 (150 mg, 0.42 mmol) を一度に加え、最終混合物を 1.5 時間還流させた。次いで、それをそのまま室温まで温め、水およびメタノールを注意深く加えた。かくして形成された白色沈澱を濾過し、母液を 2 N の H C l で中和し、溶媒を除去した。最後に、残さを水およびジクロロメタン間に分配し、有機層をブラインで洗浄した。乾燥し、溶媒を除去して得た粗生成物を、カラムクロマトグラフィーにより精製した。

30

LRMS: m/Z 408(M+1)⁺。

保持時間: 8.0 分。

δ (CDCl₃): 1.41 (t, 3H), 2.01 (s, 3H), 4.38 (q, 2H), 6.85 (m, 2H), 7.10 (m, 5H), 7.38 (s, 1H), 7.78 (s, 1H)。

40

【0340】

実施例 9 5 ~ 9 6 (スキーム 1)

9 5. 5-アセチル-6-ベンゾオキサゾール-2-イル-4-(3-クロロフェニルアミノ)-2-エチル-ピリダジン-3(2H)-オン

9 6. 5-アセチル-6-ベンゾオキサゾール-2-イル-4-(3-フルオロフェニルアミノ)-2-エチル-ピリダジン-3(2H)-オン

実施例 1 の手順に従って、製造例 4 8 の標記化合物および対応するボロン酸から標記化合物を合成した。E S I / M S データおよび H P L C 保持時間を表 1 4 に要約する。

【表 3 4】

表 1 4

実施例	ESI/MS m/e (M+H) ⁺	保持時間(分)
95	408	9.7
96	392	9.4

【0 3 4 1】

実施例 9 7 ~ 9 8 (スキーム 1)

9 7. 5-アセチル-6-ベンゾオキサゾール-2-イル-4-[ビス-(3-クロロフェニル)-アミノ]-2-エチル-ピリダジン-3(2H)-オン

9 8. 5-アセチル-6-ベンゾオキサゾール-2-イル-4-[ビス-(3-フルオロフェニル)-アミノ]-2-エチル-ピリダジン-3(2H)-オン

実施例 1 記載の実験手順に従って、製造例 4 8 の標記化合物および過剰の対応するアリールボロン酸から標記化合物を合成した。ESI/MS データおよび HPLC 保持時間を表 1 5 に要約する。

【表 3 5】

表 1 5

実施例	ESI/MS m/e (M+H) ⁺	保持時間(分)
97	519	10.9
98	486	10.4

【0 3 4 2】

実施例 9 9 ~ 1 0 0

9 9. 5-アセチル-6-(1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-エチル-4-[(3-メトキシフェニル)アミノ]ピリダジン-3(2H)-オン

1 0 0. 5-アセチル-6-(1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-エチル-4-{[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]アミノ}ピリダジン-3(2H)-オン

実施例 1 の手順に従って、製造例 4 8 の標記化合物および対応するボロン酸から標記化合物を合成した。ESI/MS データおよび HPLC 保持時間を表 1 6 に要約する。

【表 3 6】

表 1 6

実施例	ESI/MS m/e (M+H) ⁺	保持時間(分)
99	405	9.4
100	405	8.2

【0 3 4 3】

実施例 1 0 1

5-アセチル-2-エチル-4-(イソキノリン-4-イルアミノ)-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン

アルゴン下、乾燥ジオキサン中の製造例 4 9 の標記化合物(2.2 g、8.56 mmol)、4-ブロモイソキノリン(2.14 g、10.3 mmol)、無水ヨウ化銅(170 mg、0.89 mmol)、N,N'-ジメチレンジアミン(0.185 ml、0.89 mmol)および炭酸カリウム(1.73 g、12.5 mmol)から成る混合物を、密閉管中において 130℃で 24 時間攪拌した。反応物を濾過し、溶媒を減圧下で除去した。生じた残さをフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO₂、ジクロロメタン-酢酸エチル)で精製することにより、標記生成物を得た(450 mg、14%収率)。

m.p. 215.9-216.5℃。

δ (CDCl₃): 1.43 (s, 3H), 1.48 (t, 3H), 4.34 (q, 2H), 7.35 (m, 5H), 7.70 (m, 1H), 7.79 (m, 1H), 8.08 (m, 2H), 8.29 (m, 2H), 9.16 (s, 1H)。

【0344】

実施例102～103

102. 5-アセチル-2-エチル-4-(1,6-ナフチリジン-8-イルアミノ)-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン

103. 5-アセチル-2-エチル-4-[(5-メトキシピリジン-3-イル)アミノ]-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン

実施例101の手順に従って、製造例49の標記化合物および対応する臭化物から標記化合物を合成した。ESI/MSデータおよびHPLC保持時間を表17に要約する。

10

【表37】

表17

実施例	ESI/MS m/e (M+H) ⁺	保持時間(分)
102	386	15*
103	365	7.9

*クロマトグラフィー方法B。

【0345】

実施例104

20

5-アセチル-2-エチル-6-ピリジン-4-イル-4-(ピリジン-3-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン

実施例101の手順に従って、製造例16の標記化合物および3-ブロモピリジンから黄色固体(69%)として得た。

LRMS: m/z 336 (M+1)⁺。

保持時間: 6分*。

δ (CDCl₃): 1.45 (t, 3H), 1.79 (s, 3H), 4.30 (q, 2H), 7.30 (m, 3H), 7.41 (m, 1H), 8.42 (m, 3H), 8.68 (m, 2H)。

*クロマトグラフィー方法B。

【0346】

30

実施例105

5-アセチル-2-エチル-4-[(4-メチルピリジン-3-イル)アミノ]-6-ピリジン-4-イルピリダジン-3(2H)-オン

実施例101の手順に従って、製造例16の標記化合物および3-ブロモ-4-メチルピリジンから固体(31%)として得た。

m.p. 207.8-208.9°C。

δ (DMSO-d₃): 1.33 (t, 3H), 1.68 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 4.16 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 7.27 (m, 2H), 8.17 (m, 2H), 8.57 (m, 2H), 8.82 (m, 1H)。

【0347】

実施例106～107

40

106. 5-アセチル-2-エチル-4-(イソキノリン-4-イルアミノ)-6-ピリジン-4-イルピリダジン-3(2H)-オン

107. 5-アセチル-2-エチル-6-ピリジン-4-イル-4-[(3,4,5-トリフルオロフェニル)アミノ]ピリダジン-3(2H)-オン

実施例101の手順に従って、製造例16の標記化合物および対応する臭化物から標記化合物を合成した。ESI/MSデータおよびHPLC保持時間を表18に要約する。

【表 3 8】

表 1 8

実施例	ESI/MS m/e (M+H) ⁺	保持時間(分)
106	386	6.4
107	388	7.9

【0 3 4 8】

実施例 1 0 8

5-アセチル-2-エチル-4-[(4-メチルピリジン-3-イル)アミノ]-6-ピ
リジン-3-イルピリダジン-3(2H)-オン 10

実施例 1 0 1 の手順に従って、製造例 1 4 の標記化合物および 3-ブロモ-4-メチル
ピリジンから固体(21%)として得た。

m.p. 194.7-195.4°C。

δ(DMSO-d₃): 1.35 (t, 3H), 1.52 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 8.25 (m, 2H), 8.48 (s, 1H), 8.58 (m, 1H), 8.87 (s, 1H)。

【0 3 4 9】

実施例 1 0 9 ~ 1 1 0

1 0 9. 5-アセチル-2-エチル-4-(イソキノリン-4-イルアミノ)-6-ピ
リジン-3-イルピリダジン-3(2H)-オン 20

1 1 0. 5-アセチル-2-エチル-6-ピリジン-3-イル-4-[(3,4,5-トリ
フルオロフェニル)アミノ]ピリダジン-3(2H)-オン

実施例 1 0 1 の手順に従って、製造例 1 4 の標記化合物および対応する臭化物から標記
化合物を合成した。ESI/MS データおよび HPLC 保持時間を表 1 9 に要約する。

【表 3 9】

表 1 9

実施例	ESI/MS m/e (M+H) ⁺	保持時間(分)
109	386	6.6
110	389	15*

30

*クロマトグラフィー方法 B。

【0 3 5 0】

実施例 1 1 1

5-アセチル-2-エチル-4-(キノリン-5-イルアミノ)-6-チエン-2-イル
ピリダジン-3(2H)-オン

実施例 1 の手順に従って、製造例 2 6 の標記化合物およびキノリン-5-ボロン酸から
固体(50%)として得た。

m.p. 214.2-215.0°C。

δ(CDCl₃): 1.43 (t, 3H), 1.51 (s, 3H), 4.32 (q, 2H), 6.85 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 8.05 (m, 2H), 8.42 (m, 1H), 9.00 (m, 1H)。

40

【0 3 5 1】

実施例 1 1 2 ~ 1 1 4

1 1 2. 5-アセチル-2-エチル-4-(ピリジン-3-イルアミノ)-6-チエン-
2-イルピリダジン-3(2H)-オン

1 1 3. 4-[(5-アセチル-2-エチル-3-オキソ-6-チエン-2-イル-2,
3-ジヒドロピリダジン-4-イル)アミノ]ベンゾニトリル

1 1 4. 5-アセチル-2-エチル-6-チエン-2-イル-4-[(3,4,5-トリ 50

フルオロフェニル)アミノ] ピリダジン-3(2H)-オン

実施例1の手順に従って、製造例26の標記化合物および対応するボロン酸から標記化合物を合成した。ESI/MSデータおよびHPLC保持時間を表20に要約する。

【表40】

表20

実施例	ESI/MS m/e (M+H) ⁺	保持時間(分)
112	341	12*
113	365	8.9
114	394	10.2

10

【0352】

実施例115

5-アセチル-4-(ビス(4-シアノフェニル)アミノ)-2-エチル-6-チエン-2-イルピリダジン-3(2H)-オン

実施例1記載の実験手順に従って、製造例26の標記化合物および過剰の4-シアノフェニルボロン酸から固体として得た。

LRMS: m/Z 466 (M+1)⁺。

保持時間: 9.9分。

【0353】

実施例116~117

116. 5-アセチル-2-(シクロプロピルメチル)-4-(キノリン-5-イルアミノ)-6-チエン-2-イルピリダジン-3(2H)-オン

117. 5-アセチル-2-(シクロプロピルメチル)-4-(ピリジン-3-イルアミノ)-6-チエン-2-イルピリダジン-3(2H)-オン

実施例1の手順に従って、製造例51の標記化合物および対応するボロン酸から標記化合物を合成した。ESI/MSデータおよびHPLC保持時間を表21に要約する。

【表41】

表21

実施例	ESI/MS m/e (M+H) ⁺	保持時間(分)
116	417	15*
117	367	14*

30

*クロマトグラフィー方法B。

【0354】

実施例118

5-アセチル-2-エチル-4-(キノリン-5-イルアミノ)-6-チエン-3-イルピリダジン-3(2H)-オン

実施例1の手順に従って、製造例55の標記化合物およびキノリン-5-ボロン酸から固体(52%)として得た。

m.p. 186.6-187.3°C。

δ(CDCl₃): 1.45 (s, 3H), 1.51 (t, 3H), 4.34 (q, 2H), 7.11 (m, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.52 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 8.08 (m, 2H), 8.43 (m, 1H), 8.99 (m, 1H)。

【0355】

実施例119~122

119. 5-アセチル-4-[(3-クロロフェニル)アミノ]-2-エチル-6-チエン-3-イルピリダジン-3(2H)-オン

120. 5-アセチル-2-エチル-4-(ピリジン-3-イルアミノ)-6-チエン-3-イルピリダジン-3(2H)-オン

50

40

121. 4-[(5-アセチル-2-エチル-3-オキソ-6-チエン-3-イル-2,3-ジヒドロピリダジン-4-イル)アミノ]ベンゾニトリル

122. 5-アセチル-2-エチル-6-チエン-3-イル-4-[(3,4,5-トリフルオロフェニル)アミノ]ピリダジン-3(2H)-オン

実施例1の手順に従って、製造例55の標記化合物および対応するボロン酸から標記化合物を合成した。ESI/MSデータおよびHPLC保持時間を表22に要約する。

【表42】

表22

実施例	ESI/MS m/e (M+H) ⁺	保持時間(分)
119	374	9.4
120	341	6.9
121	365	9.3
122	394	10.1

10

【0356】

実施例123

2-エチル-6-フェニル-5-(3-フェニルプロパノイル)-4-(キノリン-5-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン

実施例1の手順に従って、製造例58の標記化合物およびキノリン-5-ボロン酸から固体(50%)として得た。

m.p. 164.0-165.8°C。

δ(CDCl₃): 1.48 (t, 3H), 1.79 (t, 2H), 2.01 (t, 2H), 4.35 (q, 2H), 6.42 (m, 2H), 7.05 (m, 3H), 7.32 (m, 6H), 7.51 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 8.09 (m, 2H), 8.46 (m, 1H), 9.00 (m, 1H)。

【0357】

実施例124~125

124. 2-エチル-6-フェニル-5-(3-フェニルプロパノイル)-4-(ピリジン-3-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン

125. 2-エチル-4-(イソキノリン-4-イルアミノ)-6-フェニル-5-(3-フェニルプロパノイル)ピリダジン-3(2H)-オン

実施例101の手順に従って、製造例58の標記化合物および対応する臭化物から標記化合物を合成した。ESI/MSデータおよびHPLC保持時間を表23に要約する。

【表43】

表23

実施例	ESI/MS m/e (M+H) ⁺	保持時間(分)
124	425	17*
125	475	17*

30

*クロマトグラフィー方法B。

【0358】

実施例126~127

126. 2-エチル-6-フェニル-4-(キノリン-5-イルアミノ)-5-(3-チエン-3-イルプロパノイル)ピリダジン-3(2H)-オン

127. 2-エチル-6-フェニル-4-(ピリジン-3-イルアミノ)-5-(3-チエン-3-イルプロパノイル)ピリダジン-3(2H)-オン

実施例1の手順に従って、製造例59の標記化合物および対応するボロン酸から標記化合物を合成した。ESI/MSデータおよびHPLC保持時間を表24に要約する。

40

【表 4 4】

表 2 4

実施例	ESI/MS m/e (M+H) ⁺	保持時間(分)
126	481	17*
127	431	16*

*クロマトグラフィー方法 B。

【0 3 5 9】

実施例 1 2 8

5-アセチル-4-[(3-クロロフェニル)アミノ]-2-エチル-6-(1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピリダジン-3(2H)-オン

実施例 9 4 記載の実験手順に従って、製造例 4 5 の標記化合物および 2,3-ジアミノピリジン酸から固体(7%)として得た。

LRMS: m/Z 409 (M+1)⁺。

保持時間: 6.3 分。

【0 3 6 0】

実施例 1 2 9

5-アセチル-6-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)-4-[(3-クロロフェニル)アミノ]-2-エチルピリダジン-3(2H)-オン

実施例 9 4 記載の実験手順に従って、製造例 4 5 の標記化合物および 2-アミノベンゼンチオールから固体(22%)として得た。

LRMS: m/Z 425 (M+1)⁺。

保持時間: 10.5 分。

【0 3 6 1】

実施例 1 3 0

5-アセチル-6-(1-ベンゾフラン-2-イル)-4-[(3-クロロフェニル)アミノ]-2-エチルピリダジン-3(2H)-オン

実施例 1 の手順に従って、製造例 6 3 の標記化合物および 3-クロロフェニルボロン酸から固体(31%)として得た。

LRMS: m/Z 408 (M+1)⁺。

保持時間: 10.2 分。

【0 3 6 2】

実施例 1 3 1

5-アセチル-2-エチル-6-ピリジン-3-イル-4-(ピリジン-3-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン

実施例 1 記載の手順に従って、製造例 1 4 の標記化合物および 3-ピリジンボロン酸から固体として得た。

LRMS: m/Z 334 (M+1)⁺。

保持時間: 4.9 分。

【0 3 6 3】

実施例 1 3 2

4-[(5-アセチル-2-エチル-3-オキソ-6-ピリジン-3-イル-2,3-ジヒドロピリダジン-4-イル)アミノ]安息香酸

実施例 4 1 の手順に従って、実施例 5 の標記化合物から固体として得た。

LRMS: m/Z 379 (M+1)⁺。

保持時間: 6.1 分。

【0 3 6 4】

実施例 1 3 3

5-アセチル-2-エチル-4-[(1-オキシドピリジン-3-イル)アミノ]-6-

10

20

30

40

50

フェニルピリダジン-3(2H)-オン

ジクロロメタン(2ml)中の50～55% m-クロロ過安息香酸(130mg、0.38mmol前後)の攪拌溶液に、ジクロロメタン(2ml)中の実施例63の標記生成物(126mg、0.38mmol)の溶液を滴下し、生成した混合物を室温で一晩攪拌した。次いで、それをジクロロメタンで希釈し、10%亜硫酸ナトリウム溶液へ注いだ。有機層を飽和重炭酸ナトリウム溶液およびブラインでさらに洗浄した。次いで、それを乾燥し、溶媒を除去して粗生成物を得、分取HPLC/MSにより精製した。

LRMS: m/Z 351 (M+1)⁺。

保持時間: 6.9分。

【0365】

10

実施例134

3-(5-アセチル-2-エチル-3-オキソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロピリダジン-4-イルアミノ)安息香酸エチル

実施例1記載の手順に従って、製造例16の標記化合物および3-エトキシカルボニルフェニルボロン酸から固体(67%)として得た。

LRMS: m/Z 407 (M+1)⁺。

δ (CDCl₃): 1.38 (t, 3H), 1.46 (t, 3H), 1.58 (s, 3H), 4.35 (m, 4H), 7.28 (m, 3H), 7.41 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.88 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.63 (m, 2H)。

【0366】

20

実施例135

3-[(5-アセチル-2-エチル-3-オキソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロピリダジン-4-イル)アミノ]ベンズアミド

アルゴン下、THF(2ml)中の飽和アンモニアの0℃予冷溶液に、トリメチルアルミニウム(0.307mL、0.615mmol)を加え、混合物を30分間攪拌した。次いで、乾燥THF(1mL)中の実施例134の標記化合物(50mg、0.123mmol)の溶液を滴下し、最終混合物を室温で一晩攪拌した。さらなるトリメチルアルミニウム(0.307mL、0.615mmol)を加え、混合物を一晩還流させた。次いでそれを放冷し、水を加えた。かくして形成された固体を濾過により除去し、母液を水で希釈し、0.1MのHClで中和し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水およびブラインで洗浄し、乾燥した。最後に、溶媒を除去して粗生成物を得、分取HPLC/MSにより精製した(20%収率)。

30

LRMS: m/Z 78 (M+1)⁺。

保持時間: 5.1分。

【0367】

実施例136

5-アセチル-2-エチル-6-フェニル-4-(チエノ[2,3-b]ピリジン-3-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン

実施例67の手順に従って、5-アセチル-2-エチル-4-ニトロ-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン(Dal Piaz, V et al., J. Med. Chem. 1997, 40, 1417)およびチエノ[2,3-b]ピリジン-3-イルアミン(Klemm, L. H., Zell, R., Barnish, I. T., Klemm, R. A., J. Het. Chem., 1970, 373-379)から得た(27%)。

40

LRMS: m/Z 391 (M+1)⁺。

保持時間: 1.4分。

【0368】

実施例137

5-アセチル-2-エチル-4-[(6-フルオロピリジン-3-イル)アミノ]-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン

実施例67の手順に従って、5-アセチル-2-エチル-4-ニトロ-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン(Dal Piaz, V et al., J. Med. Chem. 1997, 40, 1417)および6-フルオロピリジン-3-イルアミン(Rewcastle, G. W., Denny, W.A, Winters, R.T, J. Chem Soc, Perkin Trans.1, 1996, 2221-2226)から得た(65%)。

50

m.p. 183.1-184.3°C。

δ (CDCl₃): 1.43 (t, 3H), 1.68 (s, 3H), 4.26 (q, 2H), 6.92 (dd, 1H), 7.42 (m, 5H), 7.54 (m, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.61 (s, 1H)。

【0369】

実施例138

5-アセチル-2-エチル-4-[(2-メチルピリジン-3-イル)アミノ]-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン

実施例63の手順に従って、5-アセチル-2-エチル-4-ニトロ-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン(Dal Piaz, V et al., J. Med. Chem. 1997, 40, 1417)および2-メチルピリジン-3-イルアミン(Nantka-Namirski, P., Kaczmarczyk, C., Toba, L., Acta Poloniae Pharmaceutica., 1967, 24(3), 231-237)から得た(17%)。生成物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)により精製した。

。

m.p. 167.9-168.6°C。

δ (CDCl₃): 1.42 (t, 3H), 1.64 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 4.27 (q, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.42 (m, 5H), 8.25 (s, 1H), 8.39 (m, 1H)。

【0370】

実施例139

5-アセチル-4-{[2-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル]アミノ}-2-エチル-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン

実施例63の手順に従って、5-アセチル-2-エチル-4-ニトロ-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン(Dal Piaz, V et al., J. Med. Chem. 1997, 40, 1417)および3-アミノ-2-ジメチルアミノピリジンから得た(20%)。生成物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 5:1)により精製した。

m.p. 135.1-137.0°C。

δ (CDCl₃): 1.42 (t, 3H), 1.64 (s, 3H), 2.93 (s, 6H), 4.31 (q, 2H), 6.88 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.42 (m, 5H), 8.05 (m, 1H), 8.19 (m, 1H)。

【0371】

実施例140

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

実施例67の手順に従って、5-アセチル-2-エチル-4-ニトロ-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン(Dal Piaz, V et al., J. Med. Chem. 1997, 40, 1417)および5-アミノピリジン-2-カルボン酸(De Waal, A., Hartog, A. F., De Jong, L., Biochimica et Biophysica Acta, 1988, 953(1), 20-25)から得た(43%)。

m.p. 226.1-226.8°C。

δ (DMSO-d₆): 1.38 (m, 3H), 1.92 (s, 3H), 4.18 (q, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.42 (m, 5H), 7.86 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 12.92 (1H, s)。

【0372】

実施例141

5-アセチル-2-エチル-4-[(2-メトキシピリジン-3-イル)アミノ]-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン

実施例67の手順に従って、5-アセチル-2-エチル-4-ニトロ-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン(Dal Piaz, V et al., J. Med. Chem. 1997, 40, 1417)および2-メトキシピリジン-3-イルアミン(Hwu, J.R., Wong, F.F., Shiao, M.J., J. Org. Chem, 1992, 57(19), 5254-5255)から得た(43%)。

m.p. 170.2-170.5°C。

δ (CDCl₃): 1.42 (t, 3H), 1.68 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.29 (q, 2H), 6.86 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.39 (m, 5H), 7.98 (m, 1H), 8.32 (s, 1H)。

【0373】

実施例 1 4 2

5-アセチル-2-エチル-4-(1H-インダゾール-4-イルアミノ)-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン

実施例 6 7 の手順に従って、5-アセチル-2-エチル-4-ニトロ-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン(Dal Piaz, V et al., J. Med. Chem. 1997, 40, 1417)および1H-インダゾール-4-イルアミン(Gamage, S. A.; Spicer, J. A.; Rewcastle, G. W.; Milton, J.; J. Med. Chem., 2002, 45(3), 740-743)から得た(83%)。

m.p. 217.8-219.0°C。

δ (CDCl₃): 1.48 (t, 3H), 1.58 (s, 3H), 4.34 (q, 2H), 6.82 (dd, 1H), 7.35 (m, 7H), 8.22 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 10.22 (s, 1H)。

10

【0374】

実施例 1 4 3

5-アセチル-4-[(2-クロロピリジン-3-イル)アミノ]-2-エチル-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン

実施例 6 3 の手順に従って、5-アセチル-2-エチル-4-ニトロ-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン(Dal Piaz, V et al., J. Med. Chem. 1997, 40, 1417)および2-クロロピリジン-3-イルアミンから得た(30%)。生成物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 2:1)により精製した。

m.p. 153.0-153.6°C。

δ (CDCl₃): 1.43 (t, 3H), 1.81 (s, 3H), 4.30 (q, 2H), 7.22 (m, 1H), 7.39 (m, 6H), 8.45 (m, 1H), 8.2 (s, 1H)。

20

【0375】

実施例 1 4 4

5-アセチル-4-[(5-クロロピリジン-3-イル)アミノ]-2-エチル-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン

実施例 6 3 の手順に従って、5-アセチル-2-エチル-4-ニトロ-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン(Dal Piaz, V et al., J. Med. Chem. 1997, 40, 1417)および5-クロロピリジン-3-イルアミン(Heindl, J., Kessler, H. J., DE2607012)から得た。生成物を分取HPLC/MSにより精製した。

LRMS: m/z 369 (M+1)⁺

30

保持時間: 15.0分*。

*クロマトグラフィー方法B。

【0376】

実施例 1 4 5

5-[(5-アセチル-2-エチル-3-オキソ-6-フェニル-2,3-ジヒドロピリダジン-4-イル)アミノ]ニコチンアミド

実施例 6 7 の手順に従って、5-アセチル-2-エチル-4-ニトロ-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン(Dal Piaz, V et al., J. Med. Chem. 1997, 40, 1417)および5-アミノニコチンアミド(Ueno, Y. Chemica Scripta, 1984, 24(4-5), 185-7)から得た(54%)。

40

m.p. 235.8-236.8°C。

δ (CDCl₃): 1.43 (t, 3H), 1.82 (s, 3H), 4.30 (q, 2H), 5.64 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 7.41 (m, 5H), 7.73 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.76 (d, 1H)。

【0377】

実施例 1 4 6

5-アセチル-2-エチル-4-(1,7-ナフチリジン-8-イルアミノ)-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン

実施例 6 3 の手順に従って、5-アセチル-2-エチル-4-ニトロ-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン(Dal Piaz, V et al., J. Med. Chem. 1997, 40, 1417)および[1,7]ナフチリジン-8-イルアミン(Van den Haak, H.J. W.; Van der Plas, H.C.;

50

Van Veldhuizen, B. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 1981, 18(7), 1349-52)から得た。生成物を分取H P L C / M Sにより精製した。

LRMS: m/Z 386 (M+1)⁺

保持時間: 10.0分*。

*クロマトグラフィー方法B。

【0378】

実施例147

2-エチル-5-グリコイル-4-[(2-メチルピリジン-3-イル)アミノ]-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン

メタノール(15mL)中の水酸化カリウム(510mg、9mmol)の0℃攪拌溶液に、実施例138の標記化合物(348mg、1mmol)の溶液を10分以内に滴下した。次いで、ジアセトキシードベンゼン(644mg、2mmol)を分割して加え、最終混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残さを酢酸エチルに懸濁し、飽和NH₄Cl溶液およびブラインで洗浄した。有機層を乾燥し、溶媒を除去して粗生成物を得、カラムクロマトグラフィーにより精製した(10%収率)。

LRMS: m/Z 365 (M+1)⁺

保持時間: 13分*。

*クロマトグラフィー方法B。

【0379】

実施例148

5-[(5-アセチル-2-エチル-3-オキソ-6-フェニル-2,3-ジヒドロピリダジン-4-イル)アミノ]ニコチン酸メチル

実施例63の手順に従って、5-アセチル-2-エチル-4-ニトロ-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン(Dal Piaz, V et al., *J. Med. Chem.* 1997, 40, 1417)および5-アミノニコチン酸メチルエステル(Jensen, H. H.; Lyngbye, L.; Jensen, A.; Bols, M. *Chemistry-A European Journal*, 2002, 8(5), 1218-1226)から得た(21%)。生成物を分取H P L C / M Sにより精製した。

m.p. 144.6-145.8℃。

δ(CDCl₃): 1.44 (t, 3H), 1.77 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.29 (q, 2H), 7.43 (m, 5H), 7.92 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.85 (s, 1H), 9.05 (d, 1H)。

【0380】

実施例149

5-[(5-アセチル-2-エチル-3-オキソ-6-フェニル-2,3-ジヒドロピリダジン-4-イル)アミノ]ニコチン酸

実施例63の手順に従って、5-アセチル-2-エチル-4-ニトロ-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン(Dal Piaz, V et al., *J. Med. Chem.* 1997, 40, 1417)および5-アミノニコチン酸(Delarge, J. *Pharmaceutica Acta Helvetiae*(1969), 44(10), 637-43)から得た。生成物を分取H P L C / M Sにより精製した。

LRMS: m/Z 379 (M+1)⁺

保持時間: 12.0分*。

*クロマトグラフィー方法B。

【0381】

実施例150

5-アセチル-2-エチル-4-(1,5-ナフチリジン-3-イルアミノ)-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン

実施例63の手順に従って、5-アセチル-2-エチル-4-ニトロ-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン(Dal Piaz, V et al., *J. Med. Chem.* 1997, 40, 1417)および[1,5]ナフチリジン-3-イルアミン(Czuba W., Akad, M., Wroclaw, P., *Roczniki Chemii*, 1967, 41(2), 289-297), 44(10), 637-43)から得た。生成物を分取H P L C / M Sにより精製した。

LRMS: m/Z 386 (M+1)⁺

保持時間: 13.0分*。

*クロマトグラフィー方法B。

【0382】

実施例151

5-アセチル-2-エチル-4-[(8-ヒドロキシ-1,7-ナフチリジン-5-イル)アミノ]-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン

実施例67の手順に従って、5-アセチル-2-エチル-4-ニトロ-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン(Dal Piaz, V et al., J. Med. Chem. 1997, 40, 1417)および製造例67の標記化合物から得た(43%)。

m.p. 269.5-271.3°C。

δ(DMSO-d₆): 1.35 (m, 3H), 1.48 (s, 3H), 4.19 (q, 2H), 7.44 (m, 6H), 8.59 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 9.28 (s, 1H), 11.66 (s, 1H)。

【0383】

実施例152

5-アセチル-2-エチル-6-フェニル-4-(チエン-2-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン

エチルエーテル(6.5ml)中のチオフェン-2-イルカルバミン酸tert-ブチルエステル(157mg, 0.78mmol)(Binder, D., Habison, G., Noe, C.R., Synthesis, 1977, 4, 255-256)の溶液に、12Nの塩酸(chlorhidric acid)(2.8mL)を加えた。混合物を30分間攪拌し、溶媒を除去することにより、脱保護チオフェン-2-イルアンモニウムクロリドを得た。次いで、エタノール(9ml)およびトリエチルアミン(0.26ml, 3.6mmol)中の5-アセチル-2-エチル-4-ニトロ-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン(150mg, 0.52mmol)(Dal Piaz, V et al., J. Med. Chem. 1997, 40, 1417)の溶液を加えた。生成した混合物を室温で3時間攪拌した。最終生成物を濾過により集め、ジエチルエーテルで洗浄することにより、黄色固体(38%)として標記化合物を得た。

m.p. 182.6-183.5

δ(DMSO-d₆): 1.33 (m, 3H), 1.62 (s, 3H), 4.16 (q, 2H), 6.73 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 7.27 (m, 3H), 7.40 (m, 3H), 8.89 (s, 1H)

【0384】

実施例153

5-アセチル-2-エチル-6-フェニル-4-[(2-フェニルピリジン-3-イル)アミノ]ピリダジン-3(2H)-オン

実施例67の手順に従って、5-アセチル-2-エチル-4-ニトロ-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン(Dal Piaz, V et al., J. Med. Chem. 1997, 40, 1417)および2-フェニルピリジン-3-イルアミン(Miller, J.A, Farrell, R.P., Tetrahedron Lett, 1998, 39(36), 6441-6444)から得た(46%)。

m.p. 181.8-182.4°C

δ(DMSO-d₆): 1.25 (m, 3H), 1.54 (s, 3H), 4.08 (q, 2H), 7.21 (m, 2H), 7.37 (m, 7H), 7.67 (m, 3H), 8.48 (m, 1H), 8.95 (s, 1H)

【0385】

実施例154

{5-[(5-アセチル-2-エチル-3-オキソ-6-フェニル-2,3-ジヒドロピリダジン-4-イル)アミノ]ピリジン-2-イル}酢酸エチル

実施例67の手順に従って、5-アセチル-2-エチル-4-ニトロ-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン(Dal Piaz, V et al., J. Med. Chem. 1997, 40, 1417)および5-アミノピリジン-2-カルボン酸エチルエステル(Cooper, G. H.; Rickard, R. L, J. Chem. Soc, 1971, 19, 3257-3260)から得た。

LRMS: m/Z 421 (M+1)⁺

10

20

30

40

50

保持時間：14.0分*。

*クロマトグラフィー方法B。

【0386】

実施例155

5-アセチル-2-エチル-4-[(6-メチルピリジン-3-イル)アミノ]-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン

エタノール2ml中の実施例154の標記化合物(77mg、0.18mmol)の攪拌溶液に、1MのNaOH溶液(0.5ml)を加え、混合物を室温で1時間および60℃で1時間攪拌した。次いで、それを冷却し、pH6に酸性化し、3日間還流させた。それをpH8に塩基性化し、ジクロロメタンで抽出した。最後に有機層を水およびブラインで洗浄し、溶媒を除去することにより、標記生成物を得た(20%)。

LRMS: m/z 349 (M+1)⁺

保持時間：12.0分*。

【0387】

実施例156～162

156. 5-アセチル-2-エチル-4-[(6-ヒドロキシピリジン-3-イル)アミノ]-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン

157. 5-アセチル-2-エチル-4-[(2-フルオロピリジン-3-イル)アミノ]-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン

158. 5-アセチル-4-[(6-クロロ-4-メチルピリジン-3-イル)アミノ]-2-エチル-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン

159. 5-アセチル-2-エチル-4-[(3-ヒドロキシピリジン-2-イル)アミノ]-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン

160. 5-アセチル-2-エチル-4-[(4-メトキシピリジン-3-イル)アミノ]-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン

161. 5-アセチル-2-エチル-4-(イソキノリン-8-イルアミノ)-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン

162. 5-アセチル-2-エチル-6-フェニル-4-(キノリン-7-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン

実施例67の手順に従って、5-アセチル-2-エチル-4-ニトロ-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン(Dal Piaz, V et al., J. Med. Chem. 1997, 40, 1417)および対応するアミンから標記化合物を合成した。ESI/MSデータおよびHPLC保持時間を表25に要約する。

【表45】

表25

実施例	ESI/MS m/e (M+H) ⁺	保持時間(分)
156	351	6.9
157	353	8.3
158	383	9.0
159	351	8.5
160	365	6.5
161	385	6.5
162	385	9.6

【0388】

実施例163

5-アセチル-4-[(5-クロロピリジン-3-イル)アミノ]-2-エチル-6-(3-フルオロフェニル)ピリダジン-3(2H)-オン

実施例67の手順に従って、製造例36の標記化合物および5-クロロピリジン-3-

イルアミン(Heindl, J.; Kessler, H.J. DE 2607012)から固体(54%)として得た。

m.p. 146.3-147.3°C.

δ (DMSO- d_3): 1.33 (t, 3H), 1.90 (s, 3H), 4.17 (q, 2H), 7.18 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 8.27 (m, 2H), 9.25 (m, 1H).

【0389】

実施例164

5-アセチル-2-エチル-6-(4-フルオロフェニル)-4-[(2-メトキシピリジン-3-イル)アミノ]ピリダジン-3(2H)-オン

実施例67の手順に従って、製造例30の標記化合物および2-メトキシピリジン-3-イルアミン(Hwu, J. R; Wong, F. F.; Shiao, M. J., J. Org. Chem., 1992, 57, 5254-5)から固体(54%)として得た。

m.p. 168.8-169.7°C.

δ (CDCl₃): 1.44 (t, 3H), 1.71 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.29 (q, 2H), 6.87 (m, 1H), 7.10 (m, 2H), 7.27 (m, 1H), 7.39 (m, 2H), 8.00 (m, 1H), 8.22 (s, 1H).

【0390】

実施例165~168

165. 5-アセチル-2-エチル-6-(4-フルオロフェニル)-4-[(2-メチルピリジン-3-イル)アミノ]ピリダジン-3(2H)-オン

166. 5-アセチル-4-[(2-クロロピリジン-3-イル)アミノ]-2-エチル-6-(4-フルオロフェニル)ピリダジン-3(2H)-オン

167. 5-アセチル-2-エチル-6-(4-フルオロフェニル)-4-[(4-メチルピリジン-3-イル)アミノ]ピリダジン-3(2H)-オン

168. 5-アセチル-2-エチル-6-(4-フルオロフェニル)-4-[(2-フルオロピリジン-3-イル)アミノ]ピリダジン-3(2H)-オン

実施例93の手順に従って、製造例30の標記化合物および対応するピリジニルアミンから標記化合物を合成した。ESI/MSデータおよびHPLC保持時間を表26に要約する。

【表46】

表26

実施例	ESI/MS m/e (M+H) ⁺	保持時間(分)
165	367	7.4
166	387	8.7
167	367	8.4
168	371	8.9

【0391】

実施例169

5-アセチル-4-[(2-クロロピリジン-3-イル)アミノ]-2-(シクロプロピルメチル)-6-(4-フルオロフェニル)ピリダジン-3(2H)-オン

実施例67の手順に従って、製造例65の標記化合物および2-クロロピリジン-3-アミンから固体(20%)として得た。

LRMS: m/Z 413 (M+1)⁺

保持時間: 16分*。

δ (CDCl₃): 0.47 (m, 2H), 0.57 (m, 2H), 1.42 (m, 1H), 1.84 (s, 3H), 4.09 (d, 2H), 7.09 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 7.41 (m, 3H), 8.21 (m, 1H), 8.63 (s, 1H).

*クロマトグラフィー方法B。

【0392】

実施例170

5-アセチル-2-(シクロプロピルメチル)-6-(4-フルオロフェニル)-4-[(

2-メトキシピリジン-3-イル)アミノ]ピリダジン-3(2H)-オン

実施例67の手順に従って、製造例65の標記化合物および2-メトキシピリジン-3-イルアミン(Hwu, J. R; Wong, F. F.; Shiao, M. J., J. Org. Chem., 1992, 57, 5254-5)から固体(54%)として得た。

m.p. 148.1-148.8°C.

δ (CDCl₃): 0.46 (m, 2H), 0.57 (m, 2H), 1.43 (m, 1H), 1.73 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.10 (d, 2H), 6.85 (m, 1H), 7.09 (m, 2H), 7.27 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.99 (m, 1H), 8.22 (s, 1H)。

【0393】

実施例171

5-アセチル-2-(シクロプロピルメチル)-6-(4-フルオロフェニル)-4-[(2-メチルピリジン-3-イル)アミノ]ピリダジン-3(2H)-オン

実施例67の手順に従って、製造例65の標記化合物および2-メチルピリジン-3-イルアミン(Nantka-Namirski, P.; Kaczmarczyk, C.; Toba, L., Acta Poloniae Pharmaceutica, 1967, 24, 231-7)から固体(23%)として得た。

LRMS: m/z 393 (M+1)⁺

保持時間: 14分*。

δ (CDCl₃): 0.50 (m, 2H), 0.58 (m, 2H), 1.43 (m, 1H), 1.65 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 4.10 (d, 2H), 7.09 (m, 3H), 7.35 (m, 3H), 8.12 (s, 1H), 8.38 (m, 1H)。

【0394】

実施例172~174

172. 5-アセチル-2-(シクロプロピルメチル)-6-(4-フルオロフェニル)-4-[(2-フルオロピリジン-3-イル)アミノ]ピリダジン-3(2H)-オン

173. 5-アセチル-2-(シクロプロピルメチル)-6-(4-フルオロフェニル)-4-[(4-メチルピリジン-3-イル)アミノ]ピリダジン-3(2H)-オン

174. 5-アセチル-2-(シクロプロピルメチル)-6-(4-フルオロフェニル)-4-[(ピリジン-3-イル)アミノ]ピリダジン-3(2H)-オン

実施例93の手順に従って、製造例65の標記化合物および対応するピリジニルアミンから標記化合物を合成した。ESI/MSデータおよびHPLC保持時間を表27に要約する。

【表47】

表27

実施例	ESI/MS m/e (M+H) ⁺	保持時間(分)
172	397	9.2
173	393	9.2
174	379	8.3

【0395】

実施例175~177

175. 5-アセチル-6-(3-クロロフェニル)-2-エチル-4-[(2-メチルピリジン-3-イル)アミノ]ピリダジン-3(2H)-オン

176. 5-アセチル-6-(3-クロロフェニル)-4-[(2-クロロピリジン-3-イル)アミノ]-2-エチルピリダジン-3(2H)-オン

177. 5-アセチル-6-(3-クロロフェニル)-2-エチル-4-[(4-メチルピリジン-3-イル)アミノ]ピリダジン-3(2H)-オン

実施例93の手順に従って、5-アセチル-2-エチル-4-ニトロ-6-(3-クロロフェニル)ピリダジン-3(2H)-オン(Dal Piaz, V et al., J. Med. Chem. 1997, 40, 1417)および対応するピリジニルアミンから標記化合物を合成した。ESI/MSデータおよびHPLC保持時間を表28に要約する。

【表 48】

表 28

実施例	ESI/MS m/e (M+H) ⁺	保持時間(分)
175	383	8.3
176	404	9.3
177	383	9.1

【0396】

実施例 178

5-[(5-アセチル-2-エチル-3-オキソ-6-フェニル-2,3-ジヒドロピリダジン-4-イル)アミノ]キノリン-8-カルボン酸メチル

(160 mg、0.556 mmol)の5-アセチル-2-エチル-4-ニトロ-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン(Dal Piaz, V et al., J. Med. Chem. 1997, 40, 1417)、5-アミノキノリン-8-カルボン酸メチルエステル(226 mg、1.114 mmol)(製造例99)およびエタノール(8 mL)から成る混合物を、電子レンジに入れた。混合物を45分間120℃で攪拌した。溶媒を蒸発させ、残さをカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール 100:1)および分取HPLC/MSで精製することにより、標記化合物(7 mg、3%収率)を得た。

LRMS: m/z 443 (M+1)⁺

保持時間: 13分*。

*クロマトグラフィー方法B。

【0397】

実施例 179

5-アセチル-2-エチル-4-[(4-メチルピリジン-3-イル)アミノ]-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン

製造例49の標記化合物(2.0 g、7.77 mmol)3-ブロモ-4-メチルピリジン(1.8 mL、15.5 mmol)、無水ヨウ化銅(100 mg、0.52 mmol)および炭酸カリウム(1.60 g、11.6 mmol)から成る混合物を12時間145℃で攪拌した。それを放冷し、酢酸エチルおよび水間に分配した。有機層を水およびブラインで洗浄し、乾燥し、溶媒を真空中で除去した。かくして得られた固体を温エチルエーテルで十分に洗浄し、メタノールから再結晶化することにより、クリーム状固体として最終生成物を得た(0.97 g、34%収率)。

m.p. 215.9-216.3℃。

δ(DMSO-d₃): 1.18 (t, 3H), 1.28 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 4.04 (q, 2H), 7.15 (m, 3H), 7.28 (m, 3H), 8.12 (m, 2H), 8.62 (s, 1H)。

【0398】

実施例 180

5-アセチル-2-エチル-4-(イソキノリン-4-イルアミノ)-6-(4-メトキシフェニル)ピリダジン-3(2H)-オン

実施例101の手順に従って、製造例71の標記化合物および4-ブロモイソキノリンから固体(13%)として得た。

m.p. 210.8-212.7℃。

δ(DMSO-d₆): 1.28 (s, 3H), 1.37 (t, 3H), 3.7 (s, 3H), 4.2 (q, 2H), 6.9 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 7.7 (t, 1H), 7.8 (t, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.29 (s, 1H), 9.17 (s, 1H)。

【0399】

実施例 181

5-アセチル-2-エチル-6-(4-メトキシフェニル)-4-(ピリジン-3-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン

実施例 101 の手順に従って、製造例 71 の標記化合物および 3-ブロモピリジンから固体 (33%) として得た。

m.p. 175.0-175.7°C。

δ (DMSO- d_6): 1.3 (t, 3H), 1.7 (s, 3H), 3.8 (s, 3H), 4.16 (q, 2H), 6.97 (d, 2H), 7.23 (d, 2H), 7.27 (m, 1H), 7.43 (d, 1H), 8.27 (bs, 1H), 8.32 (s, 1H), 9.04 (s, 1H, NH)。

【0400】

実施例 182

5-アセチル-2-エチル-6-(4-メトキシフェニル)-4-(キノリン-5-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン

10

実施例 1 の手順に従って、製造例 71 の標記化合物および 5-キノリルボロン酸から固体 (15%) として得た。

m.p. 233.2-233.9°C。

δ (DMSO- d_6): 1.33 (s, 3H), 1.37 (t, 3H), 3.74 (s, 3H), 4.21 (q, 2H), 6.91 (d, 2H), 7.16 (d, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.86 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.92 (m, 1H), 9.13 (s, 1H, NH)。

【0401】

実施例 183

5-アセチル-2-エチル-6-(4-メトキシフェニル)-4-(1-オキシキノリン-5-イルアミノ)-ピリダジン-3(2H)-オン

20

乾燥ジクロロメタン (1 mL) 中の m-クロロ過安息香酸 (36.4 mg、0.16 mmol) の溶液を、ジクロロメタン 2 mL 中の実施例 182 の標記化合物 (70 mg、0.16 mmol) の溶液に加え、混合物を室温で一晩アルゴン下において攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残さをカラムクロマトグラフィー (C-18 逆相バイオテージ (Biotage、著作権) カートリッジ (水 (0.1 M 酢酸アンモニウム) / アセトニトリル 99 : 1 ~ 1 : 99)) で精製することにより、標記化合物を固体として得た (43 mg、62% 収率)。

m.p. 259.7-261.3°C。

δ (DMSO- d_6): 1.37 (t, 3H), 1.43 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 6.94 (d, 2H), 7.18 (d, 2H), 7.48 (m, 2H), 7.66 (t, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.61 (d, 1H), 9.19 (s, 1H, NH)。

30

【0402】

実施例 184

5-アセチル-2-エチル-4-(イソキノリン-4-イルアミノ)-6-(3-メトキシフェニル)ピリダジン-3(2H)-オン

実施例 101 の手順に従って、製造例 75 の標記化合物および 4-ブロモイソキノリンから固体 (24%) として得た。

m.p. 190.0-190.5°C。

δ (DMSO- d_6): 1.28 (s, 3H), 1.38 (t, 3H), 3.70 (s, 3H), 4.22 (q, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.28 (t, 1H), 7.71 (t, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 9.17 (s, 1H, NH), 9.18 (s, 1H)。

40

【0403】

実施例 185

5-アセチル-2-エチル-6-(3-メトキシフェニル)-4-(ピリジン-3-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン

実施例 101 の手順に従って、製造例 75 の標記化合物および 3-ブロモピリジンから固体 (33%) として得た。

m.p. 152.7-153.8°C。

δ (DMSO- d_6): 1.33 (t, 3H), 1.73 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 4.16 (q, 2H), 6.85 (m, 2H), 6.98 (d, 1H), 7.27-7.31 (m, 2H), 7.42 (d, 1H), 8.27 (m, 1H), 8.32 (s, 1H), 9.08 (s, 1H, NH)。

50

【0404】

実施例186

5-アセチル-2-エチル-6-(3-メトキシフェニル)-4-(キノリン-5-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン

実施例1の手順に従って、製造例75の標記化合物および5-キノリルボロン酸から固体(28%)として得た。

m.p. 194.3-195.8°C。

δ (DMSO- d_6): 1.32 (s, 3H), 1.37 (t, 3H), 3.70 (s, 3H), 4.21 (q, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.54-7.63 (m, 2H), 7.86 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.92 (m, 1H), 9.18 (s, 1H, NH)。

10

【0405】

実施例187

5-アセチル-2-エチル-6-(3-メトキシフェニル)-4-[(1-オキシドキノリン-5-イル)アミノ]ピリダジン-3(2H)-オン

実施例183の手順に従って、実施例186の標記化合物から黄色固体(58%)として得た。

m.p. 215.5-216.1°C。

δ (DMSO- d_6): 1.37 (t, 3H), 1.43 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 4.21 (q, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.66 (t, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.61 (d, 1H), 9.24 (s, 1H, NH)。

20

【0406】

実施例188

5-アセチル-2-エチル-4-(イソキノリン-4-イルアミノ)-6-(4-メチルフェニル)ピリダジン-3(2H)-オン

実施例101の手順に従って、製造例79の標記化合物および4-ブロモイソキノリンから固体(18%)として得た。

m.p. 201.7-202.1°C。

δ (DMSO- d_6): 1.27 (s, 3H), 1.37 (t, 3H), 2.29 (s, 3H), 4.21 (q, 2H), 7.12 (d, 2H), 7.17 (d, 2H), 7.72 (t, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 9.15 (s, 1H, NH), 9.17 (s, 1H)。

30

【0407】

実施例189

5-アセチル-2-エチル-6-(4-メチルフェニル)-4-(ピリジン-3-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン

実施例101の手順に従って、製造例79の標記化合物および3-ブロモピリジンから固体(18%)として得た。

m.p. 187.8-189.1°C。

δ (DMSO- d_6): 1.33 (t, 3H), 1.72 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 4.17 (q, 2H), 7.20 (q, 4H), 7.27 (m, 1H), 7.43 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.32 (s, 1H), 9.05 (s, 1H, NH)。

40

【0408】

実施例190

5-アセチル-2-エチル-6-(4-メチルフェニル)-4-(キノリン-5-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン

実施例1の手順に従って、製造例79の標記化合物および5-キノリルボロン酸から固体(40%)として得た。

LRMS: m/z 399 (M+1)⁺

保持時間: 15分*。

m.p. 269.8-271.6°C。

*クロマトグラフィー方法B。

【0409】

50

実施例 191

5-アセチル-2-エチル-6-(4-メチルフェニル)-4-[(1-オキシキノリン-5-イル)アミノ]ピリダジン-3(2H)-オン

実施例 183 の手順に従って、実施例 190 の標記化合物から固体(48%)として得た。

m.p. 231.7-232.5°C。

δ (MeOH- d_4): 1.44 (t, 3H), 1.47 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 4.29 (q, 2H), 7.20 (s, 4H), 7.52 (d, 1H), 7.6 (dd, 1H), 7.80 (t, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.72 (d, 1H)。

【0410】

10

実施例 192

5-アセチル-2-エチル-6-(4-メチルフェニル)-4-[(4-メチルピリジン-3-イル)アミノ]ピリダジン-3(2H)-オン

実施例 101 の手順に従って、製造例 79 の標記化合物および 4-メチル-3-ブロモピリジンから固体(9%)として得た。

m.p. 196.1-197.3°C。

δ (DMSO- d_6): 1.34 (t, 3H), 1.43 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 4.17 (q, 2H), 7.15 (d, 2H), 7.19 (d, 2H), 7.24 (d, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.72 (s, 1H, NH)。

【0411】

20

実施例 193

5-アセチル-2-エチル-4-(イソキノリン-4-イルアミノ)-6-(3-メチルフェニル)ピリダジン-3(2H)-オン

実施例 101 の手順に従って、製造例 83 の標記化合物および 4-ブロモイソキノリンから固体(27%)として得た。

保持時間: 15分*。

δ (DMSO- d_6): 1.26 (s, 3H), 1.37 (t, 3H), 2.27 (s, 3H), 4.22 (q, 2H), 6.99 (d, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.18-7.26 (m, 2H), 7.72 (t, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.29 (s, 1H), 9.17 (s, 2H)。

*クロマトグラフィー方法 B。

30

【0412】

実施例 194

5-アセチル-2-エチル-6-(3-メチルフェニル)-4-(ピリジン-3-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン

実施例 101 の手順に従って、製造例 83 の標記化合物および 3-ブロモピリジンから固体(21%)として得た。

m.p. 134.9-136.1°C。

δ (DMSO- d_6): 1.33 (t, 3H), 1.72 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 4.17 (q, 2H), 7.06 (d, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.22-7.31 (m, 3H), 7.43 (dd, 1H), 8.26 (dd, 1H), 8.32 (s, 1H), 9.08 (s, 1H, NH)。

40

【0413】

実施例 195

5-アセチル-2-エチル-6-(3-メチルフェニル)-4-(キノリン-5-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン

実施例 1 の手順に従って、製造例 83 の標記化合物および 5-キノリルボロン酸から固体(25%)として得た。

LRMS: m/z 399 (M+1)⁺

保持時間: 14分*。

m.p. 245.0-246.1°C。

*クロマトグラフィー方法 B。

50

【0414】

実施例196

5-アセチル-2-エチル-6-(3-メチルフェニル)-4-[(4-メチルピリジン-3-イル)アミノ]ピリダジン-3(2H)-オン

実施例1の手順に従って、製造例83の標記化合物および4-メチル-3-ブロモピリジンから固体(24%)として得た。

m.p. 171.1-172.0°C。

δ (DMSO- d_6): 1.34 (t, 3H), 1.43 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 4.18 (q, 2H), 7.02 (d, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.20-7.28 (m, 3H), 8.21 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.75 (s, 1H, NH)。

10

【0415】

実施例197

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-イル]安息香酸メチル

実施例101の手順に従って、製造例88の標記化合物および4-ブロモイソキノリンから固体(18%)として得た。

m.p. 182.9-183.6°C。

δ (DMSO- d_6): 1.28 (s, 3H), 1.36 (t, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 7.37 (d, 2H), 7.72 (t, 1H), 7.80 (t, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.97 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 9.22 (s, 1H, NH)。

20

【0416】

実施例198

4-[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-イル]安息香酸メチル

実施例101の手順に従って、製造例88の標記化合物および3-ブロモピリジンから固体(15%)として得た。

δ (DMSO- d_6): 1.3 (t, 3H), 1.7 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 7.27 (m, 1H), 7.44 (d, 3H), 7.97 (d, 2H), 8.27 (d, 1H), 8.32 (s, 1H), 9.18 (s, 1H, NH)。

LRMS (m/z): 393 (M+1)⁺。

保持時間: 13分*。

30

*クロマトグラフィー方法B。

【0417】

実施例199

4-[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-イル]安息香酸

実施例41の手順に従って、実施例198の標記化合物から固体(46%)として得た。

m.p. 237.5-238.8°C。

δ (DMSO- d_6): 1.34 (t, 3H), 1.77 (s, 3H), 4.19 (q, 2H), 7.27 (m, 1H), 7.44 (d, 3H), 7.95 (d, 2H), 8.27 (d, 1H), 8.32 (s, 1H), 9.16 (s, 1H, NH), 13.09 (s, 1H, COOH)。

40

【0418】

実施例200

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-イル}安息香酸メチル

実施例101の手順に従って、製造例88の標記化合物および4-メチル-3-ブロモピリジンから固体(32%)として得た。

m.p. 195.5-197.0°C。

δ (DMSO- d_6): 1.35 (t, 3H), 1.48 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.19 (q, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.96 (d, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.80 (s, 1H, NH)。

50

【0419】

実施例201

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-イル〕安息香酸

実施例41の手順に従って、実施例200の標記化合物から固体(13%)として得た。
m.p. 242.7-243.3°C。

δ (DMSO- d_6): 1.35 (t, 3H), 1.48 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 4.19 (q, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.96 (d, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.80 (s, 1H, NH)。

【0420】

実施例202

10

3-〔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-イル〕安息香酸メチル

実施例101の手順に従って、製造例93の標記化合物および3-ブロモピリジンから固体(20%)として得た。

m.p. 148.8-150.2°C。

δ (MeOH- d_4): 1.33 (t, 3H), 1.68 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.19 (q, 2H), 7.27 (m, 1H), 7.44-7.52 (m, 3H), 7.93 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.20 (dd, 1H), 8.25 (s, 1H)。

【0421】

実施例203

20

3-〔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-イル〕安息香酸

実施例41の手順に従って、実施例202の標記化合物から固体(42%)として得た。

m.p. 269.1-270.3°C。

δ (DMSO- d_6): 1.34 (t, 3H), 1.75 (s, 3H), 4.19 (q, 2H), 7.27 (m, 1H), 7.44-7.51 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 9.13 (s, 1H, NH), 13.13 (s, 1H, COOH)。

【0422】

実施例204

30

5-アセチル-4-〔(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ〕-2-エチル-6-ピリジン-4-イルピリダジン-3(2H)-オン

実施例1の手順に従って、製造例16の標記化合物および3-クロロ-4-フルオロ-ボロン酸から固体(12%)として得た。

m.p. 168.6-169.6°C。

δ (DMSO- d_6): 1.33 (t, 3H), 1.85 (s, 3H), 4.18 (q, 2H), 7.08 (m, 1H), 7.29-7.35 (m, 4H), 8.60 (d, 2H), 9.19 (s, 1H, NH)。

【0423】

実施例205

40

5-アセチル-4-〔ビス(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ〕-2-エチル-6-ピリジン-4-イルピリダジン-3(2H)-オン

実施例1の手順に従って、製造例16の標記化合物および過剰の3-クロロ-4-フルオロ-ボロン酸から固体(4%)として得た。

m.p. 155.7-156.2°C。

δ (DMSO- d_6): 1.33 (t, 3H), 2.18 (s, 3H), 4.16 (q, 2H), 7.06 (m, 2H), 7.31-7.41 (m, 6H), 8.65 (bs, 2H)。

【0424】

実施例206

50

5-アセチル-4-〔(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ〕-2-エチル-6-ピリジン-3-イルピリダジン-3(2H)-オン

実施例1の手順に従って、製造例14の標記化合物および3-クロロ-4-フルオロ-

ボロン酸から固体(10%)として得た。

m.p. 159.8-160.3°C。

δ (DMSO- d_6): 1.34 (t, 3H), 1.82 (s, 3H), 4.18 (q, 2H), 7.08 (m, 1H), 7.29-7.35 (m, 3H), 7.43 (bs, 1H), 7.73 (d, 1H), 8.61 (bs, 1H), 9.18 (s, 1H, NH)。

【0425】

実施例207

5-アセチル-4-[ビス(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-2-エチル-6-ピリジン-3-イルピリダジン-3(2H)-オン

実施例1の手順に従って、製造例14の標記化合物および3-クロロ-4-フルオロ-ボロン酸から固体(11%)として得た。

δ (DMSO- d_6): 1.33 (t, 3H), 2.14 (s, 3H), 4.16 (q, 2H), 7.06 (m, 2H), 7.32-7.38 (m, 4H), 7.48 (bs, 1H), 7.80 (d, 1H), 8.61 (bs, 2H)。

LRMS (m/z): 515 (M+1)⁺。

保持時間: 18分*。

*クロマトグラフィー方法B。

【0426】

実施例208

[4-アセチル-6-オキソ-3-フェニル-5-(キノリン-5-イルアミノ)ピリダジン-1(6H)-イル] 酢酸メチル

実施例1の手順に従って、製造例95の標記化合物およびキノリン-5-ボロン酸から固体(44%)として得た。

m.p. 193.6-194.3°C。

δ (CDCl₃): 1.40 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.98 (s, 2H), 7.32 (m, 6H), 7.48 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 8.06 (m, 1H), 8.41 (m, 2H), 8.98 (m, 1H)。

【0427】

実施例209

[4-アセチル-6-オキソ-3-フェニル-5-(キノリン-5-イルアミノ)ピリダジン-1(6H)-イル] 酢酸

実施例41の手順に従って、実施例208の標記化合物から得た。

LRMS (m/z): 415 (M+1)⁺。

保持時間: 7.7分。

【0428】

実施例210

5-アセチル-2-エチル-4-[(3-メチルピリジン-2-イル)アミノ]-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン

エタノール(4mL)中の5-アセチル-2-エチル-4-ニトロ-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン(Dal Piaz, V et al., J. Med. Chem. 1997, 40, 1417) 80mg(0.278mmol)の攪拌溶液に、2-アミノ-3-メチルピリジン(45mg、0.417mmol)を滴下した。生成した混合物を室温で5日間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残さ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 2:1)で精製することにより、標記化合物を得た(26mg、27%収率)。

δ (DMSO- d_6): 1.35 (t, 3H), 1.80 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 4.22 (q, 2H), 6.95 (m, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.47 (m, 3H), 7.60 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.50 (s, 1H)。

【0429】

実施例211

5-アセチル-2-エチル-6-フェニル-4-(1H-ピラゾール-3-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン

窒素雰囲気下、エタノール(4mL)中の5-アセチル-2-エチル-4-ニトロ-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン(Dal Piaz, V et al., J. Med. Chem. 1997, 40, 1417) 80mg(0.278mmol)の攪拌溶液に、3-アミノピラゾール(35mg、0.417mmol)

10

20

30

40

50

を加えた。生成した混合物を室温で30分間攪拌し、最終生成物を濾過により集め、ジエチルエーテルで洗浄することにより、標記化合物を得た(50mg、55.7%収率)。

δ (DMSO- d_6): 1.29 (t, 3H), 1.55 (s, 3H), 4.15 (q, 2H), 5.73 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.38-7.52 (m, 6H), 10.80 (s, 1H)。

【0430】

実施例212

5-アセチル-2-エチル-6-フェニル-4-(9H-プリン-6-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン

エタノール(12mL)中の5-アセチル-2-エチル-4-ニトロ-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン(Dal Piaz, V et al., J. Med. Chem. 1997, 40, 1417) 250mg(0.870mmol)の攪拌溶液に、アデニン(235mg、1.740mmol)を加えた。生成した混合物を2日間攪拌および還流した。溶媒を蒸発させ、残さをカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール 95:5)および分取HPLC/MSで精製することにより、標記化合物を得た(4.4mg、1.4%収率)。

LRMS: m/Z 376 (M+1)*。

保持時間: 7.5分。

【0431】

実施例213

5-アセチル-2-エチル-4-[(3-メチルイソオキサゾール-5-イル)アミノ]-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン

エタノール(10mL)中の5-アセチル-2-エチル-4-ニトロ-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン(Dal Piaz, V et al., J. Med. Chem. 1997, 40, 1417) 200mg(0.696mmol)の攪拌溶液に、5-アミノ-3-メチルイソオキサゾール(204mg、2.088mmol)を加えた。生成した混合物を50℃で4日間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残さ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 2:1)で精製することにより、標記化合物を得た(35mg、14.9%収率)。

m.p. 177.6-178.7℃。

δ (DMSO- d_6): 1.33 (t, 3H), 1.82 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 4.19 (q, 2H), 5.71 (s, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.47 (m, 3H), 10.02 (s, 1H)。

【0432】

実施例214

5-アセチル-2-エチル-4-[(8-ヒドロキシキノリン-5-イル)アミノ]-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン

エタノール(4mL)中の5-アセチル-2-エチル-4-ニトロ-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン(Dal Piaz, V et al., J. Med. Chem. 1997, 40, 1417) 80mg(0.278mmol)の攪拌溶液に、5-アミノ-8-キノリノール(67mg、0.417mmol)を加えた。生成した混合物を室温で40時間攪拌し、最終生成物を濾過により集め、ジエチルエーテルで洗浄することにより、標記化合物を得た(100mg、90%収率)。

m.p. 261.9-262.6℃。

δ (DMSO- d_6): 1.25 (s, 3H), 1.37 (t, 3H), 4.20 (q, 2H), 6.90 (d, 1H), 7.22-7.36 (m, 6H), 7.60 (m, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.80 (m, 2H), 9.97 (s, 1H)。

【0433】

実施例215

5-アセチル-2-エチル-4-(1H-インダゾール-7-イルアミノ)-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン

エタノール(4mL)中の5-アセチル-2-エチル-4-ニトロ-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン(Dal Piaz, V et al., J. Med. Chem. 1997, 40, 1417) 80mg(0.278mmol)の攪拌溶液に、1H-インダゾール-7-アミン(56mg、0.417mmol)を加えた。生成した混合物を室温で1時間攪拌し、最終生成物を濾過により集め、ジエチルエーテルで洗浄することにより、標記化合物を得た(90mg、86.5%収率)。

m.p. 262.6-263.8°C。

δ (DMSO- d_6): 1.12 (s, 3H), 1.37 (t, 3H), 4.20 (q, 2H), 7.03 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.38 (m, 3H), 7.57 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 13.08 (s, 1H)。

【0434】

実施例 216

5-アセチル-4-[(6-ブロモキノリン-8-イル)アミノ]-2-エチル-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン

エタノール(4mL)中の5-アセチル-2-エチル-4-ニトロ-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン(Dal Piaz, V et al., J. Med. Chem. 1997, 40, 1417) 80mg(0.279mmol)の攪拌溶液に、8-アミノ-6-ブロモキノリン(93mg、0.417mmol)を加えた。生成した混合物を室温で1日間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残さ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 3:1)で精製することにより、標記化合物を得た(110mg、85.3%収率)。

m.p. 146.8-147.5°C

δ (DMSO- d_6): 1.35 (t, 3H), 1.76 (s, 3H), 4.21 (q, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.40-7.48 (m, 5H), 7.65 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.93 (m, 1H), 9.36 (s, 1H)。

【0435】

実施例 217

5-アセチル-2-エチル-4-[(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)アミノ]-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン

エタノール(4mL)中の5-アセチル-2-エチル-4-ニトロ-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン(Dal Piaz, V et al., J. Med. Chem. 1997, 40, 1417) 80mg(0.278mmol)の攪拌溶液に、3-アミノ-5-メチルイソオキサゾール(96mg、0.978mmol)を加えた。生成した混合物を室温で4日間攪拌し、最終生成物を濾過により集め、ジエチルエーテルで洗浄することにより、標記化合物を得た(35mg、37.2%収率)。

m.p. 170.1-170.8°C。

δ (DMSO- d_6): 1.33 (t, 3H), 1.82 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 4.19 (q, 2H), 6.12 (s, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.45 (m, 3H), 9.36 (s, 1H)。

【0436】

実施例 218

5-アセチル-2-エチル-4-(イソオキサゾール-3-イルアミノ)-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン

エタノール(4mL)中の5-アセチル-2-エチル-4-ニトロ-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン(Dal Piaz, V et al., J. Med. Chem. 1997, 40, 1417) 80mg(0.278mmol)の攪拌溶液に、3-アミノイソオキサゾール(70mg、0.834mmol)を加えた。生成した混合物を室温で4日間攪拌し、最終生成物を濾過により集め、ジエチルエーテルで洗浄することにより、標記化合物を得た(58mg、63.7%収率)。

m.p. 176.4-177.1°C。

δ (DMSO- d_6): 1.34 (t, 3H), 1.84 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 6.43 (s, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.46 (m, 3H), 8.67 (s, 1H), 9.45 (s, 1H)。

【0437】

実施例 219

5-アセチル-2-(シクロプロピルメチル)-6-フェニル-4-(キノリン-5-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン

エタノール(4mL)中の製造例97の標記化合物100mg(0.319mmol)の攪拌溶液に、5-アミノキノリン(69mg、0.479mmol)を加えた。生成した混合物を室温で1日間攪拌し、最終生成物を濾過により集め、ジエチルエーテルで洗浄することにより、標記化合物を得た(53mg、40.4%収率)。

m.p. 203.9-205.1°C。

δ (DMSO- d_6): 0.46 (m, 2H), 0.55 (m, 2H), 1.33 (m, 4H), 4.06 (q, 2H), 7.24 (m,

10

20

30

40

50

2H), 7.35 (m, 4H), 7.58 (m, 2H), 7.86 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.93 (m, 1H), 9.21 (s, 1H)。

【0438】

実施例220

5-アセチル-2-(シクロプロピルメチル)-6-フェニル-4-(キノリン-8-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン

エタノール(4 mL)中の製造例97の標記化合物100 mg(0.319 mmol)の攪拌溶液に、8-アミノキノリン(69 mg、0.479 mmol)を加えた。生成した混合物を室温で22時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残さ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 3:1)で精製することにより、標記化合物を得た(110 mg、84.6% 10収率)。

m.p. 123.1-124.7°C。

δ (DMSO- d_6): 0.45 (m, 2H), 0.53 (m, 2H), 1.30 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 4.05 (q, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.37-7.49 (m, 6H), 7.61 (m, 1H), 7.71 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.93 (m, 1H), 9.35 (s, 1H)。

【0439】

実施例221

5-アセチル-2-エチル-4-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン

エタノール(4 mL)中の5-アセチル-2-エチル-4-ニトロ-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン(Dal Piaz, V et al., J. Med. Chem. 1997, 40, 1417) 80 mg(0.278 mmol)の攪拌溶液に、3-アミノ-1-メチルピラゾール(40 mg、0.417 mmol)を加えた。生成した混合物を室温で3時間攪拌し、最終生成物を濾過により集め、ジエチルエーテルで洗浄することにより、標記化合物を得た(56 mg、59.6%収率)。 20

m.p. 202.8-203.9°C。

δ (DMSO- d_6): 1.32 (t, 3H), 1.72 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 4.16 (q, 2H), 5.94 (m, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.43 (m, 3H), 7.52 (s, 1H), 8.84 (s, 1H)。

【0440】

実施例222

5-アセチル-2-エチル-4-[(1-オキシドキノリン-5-イル)アミノ]-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン 30

ジクロロメタン(3 mL)中の実施例82で合成された化合物(210 mg、0.546 mmol)の溶液を、ジクロロメタン(7 mL)中の3-クロロペルオキシ安息香酸(111 mg、0.546 mmol)の冷却溶液に滴下した。混合物を室温で27時間攪拌し、KHSO₄水溶液(20 mL、25%)に加えた。有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウム無水物で乾燥し、蒸発させた。

【0441】

得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール 110:5)で精製することにより、標記化合物160 mg(0.399 mmol)を得た(73%)。 40

m.p. 264.0-264.8°C。

δ (DMSO- d_6): 1.37 (t, 3H), 1.41 (s, 3H), 4.21 (q, 2H), 7.26 (bs, 2H), 7.39 (bs, 3H), 7.48 (m, 2H), 7.65 (m, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.61 (m, 1H), 9.24 (s, 1H)。

【0442】

実施例223

5-アセチル-2-エチル-4-[(2-オキシドイソキノリン-5-イル)アミノ]-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン

実施例222の手順に従って、実施例84の標記化合物から標記化合物を合成した。得られた粗生成物を分取HPLC/MSで精製することにより、標記化合物を得た(24% 50

収率)。

LRMS:m/Z 401(M+1)⁺。

保持時間：7.3分。

【0443】

実施例224

5-アセチル-6-(3-クロロフェニル)-2-エチル-4-(キノリン-5-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン

エタノール(5mL)中の5-アセチル-2-エチル-4-ニトロ-6-(3-クロロフェニル)ピリダジン-3(2H)-オン(Dal Piaz, V et al., J. Med. Chem. 1997, 40, 1417) 100mg(0.311mmol)の攪拌溶液に、5-アミノキノリン(67mg、0.467mmol)を加えた。生成した混合物を室温で2時間攪拌し、最終生成物を濾過により集め、ジエチルエーテルで洗浄することにより、標記化合物を得た(67mg、51.5%収率)。

m.p. 186.2-186.9°C。

δ(DMSO-d₆): 1.37 (m, 6H), 4.22 (q, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.33-7.45 (m, 4H), 7.60 (m, 2H), 7.87 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.93 (m, 1H), 9.28 (s, 1H)。

【0444】

実施例225

5-アセチル-6-(3-クロロフェニル)-2-エチル-4-(キノリン-8-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン

エタノール(4mL)中の5-アセチル-2-エチル-4-ニトロ-6-(3-クロロフェニル)ピリダジン-3(2H)-オン(Dal Piaz, V et al., J. Med. Chem. 1997, 40, 1417) 100mg(0.311mmol)の攪拌溶液に、8-アミノキノリン(67mg、0.467mmol)を加えた。生成した混合物を室温で2時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残さをカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキササン/酢酸エチル 2:1)で精製することにより、標記化合物を得た(65mg、50%収率)。

m.p. 127.0-127.7°C

δ(DMSO-d₆): 1.36 (t, 3H), 1.65 (s, 3H), 4.22 (q, 2H), 7.27 (m, 2H), 7.41-7.51 (m, 4H), 7.62 (m, 1H), 7.72 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.93 (m, 1H), 9.36 (s, 1H)。

【0445】

実施例226

5-アセチル-2-エチル-6-ピリジン-4-イル-4-(キノリン-5-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン

実施例1の手順に従って、製造例16の標記化合物および対応するボロン酸から標記化合物を合成した。生じた残さをカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール 96:4)で精製することにより、標記化合物を得た(62.6%収率)。

m.p. 214.0-215.5°C

δ(DMSO-d₆): 1.38 (m, 6H), 4.23 (q, 2H), 7.26 (m, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.86 (d, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.56 (m, 2H), 8.92 (m, 1H), 9.35 (s, 1H)。

【0446】

実施例227

5-アセチル-2-エチル-6-ピリジン-3-イル-4-(キノリン-5-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン

実施例1の手順に従って、製造例14の標記化合物および対応するボロン酸から標記化合物を合成した。生じた残さをカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール 97:3)で精製することにより、標記化合物を得た(32%収率)。

m.p. 180.7-181.6°C

δ(DMSO-d₆): 1.38 (m, 6H), 4.23 (q, 2H), 7.33-7.41 (m, 2H), 7.56-7.67 (m, 3H), 7.87 (d, 1H), 8.46 (m, 2H), 8.56 (m, 1H), 8.93 (m, 1H), 9.32 (s, 1H)。

【0447】

実施例228

10

20

30

40

50

5-アセチル-2-エチル-4-[(8-フルオロキノリン-5-イル)アミノ]-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン

エタノール(8mL)中の5-アセチル-2-エチル-4-ニトロ-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン(Dal Piaz, V et al., J. Med. Chem. 1997, 40, 1417) 150mg(0.522mmol)の攪拌溶液に、5-アミノ-8-フルオロキノリン(127mg、0.783mmol)(Lee, Jae Keun et al., Bull. Korean Chem. Soc., 1996, 17(1), 90)を加えた。生成した混合物を室温で5時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残さ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 3:1)で精製することにより、標記化合物を得た(140mg、66.7%収率)。

m.p. 245.7-246.6°C

10

δ (DMSO- d_6): 1.36 (m, 6H), 4.22 (q, 2H), 7.23 (m, 2H), 7.37-7.47 (m, 5H), 7.70 (m, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.99 (m, 1H), 9.16 (s, 1H)。

【0448】

実施例229

5-アセチル-2-(シクロプロピルメチル)-6-(4-フルオロフェニル)-4-(キノリン-8-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン

エタノール(8mL)中の製造例65の標記化合物150mg(0.453mmol)の攪拌溶液に、8-アミノキノリン(98mg、0.680mmol)を加えた。生成した混合物を室温で4時間攪拌し、最終生成物を濾過により集め、ジエチルエーテルで洗浄することにより、標記化合物を得た(115mg、59.3%収率)。

20

m.p. 149.7-150.6°C。

δ (DMSO- d_6): 0.44 (m, 2H), 0.53 (m, 2H), 1.35 (m, 1H), 1.63 (s, 3H), 4.05 (q, 2H), 7.27 (m, 3H), 7.38 (m, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.70 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.93 (m, 1H), 9.35 (s, 1H)。

【0449】

実施例230

5-アセチル-2-エチル-6-(4-フルオロフェニル)-4-(キノリン-5-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン

エタノール(8mL)中の製造例30の標記化合物150mg(0.491mmol)の攪拌溶液に、5-アミノキノリン(106mg、0.737mmol)を加えた。生成した混合物を室温で2時間攪拌し、最終生成物を濾過により集め、ジエチルエーテルで洗浄することにより、標記化合物を得た(140mg、70.7%収率)。

30

m.p. 217.5-218.3°C

δ (DMSO- d_6): 1.37 (m, 6H), 4.21 (q, 2H), 7.17-7.36 (m, 5H), 7.58 (m, 2H), 7.87 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.92 (m, 1H), 9.23 (s, 1H)。

【0450】

実施例231

5-アセチル-2-エチル-6-(4-フルオロフェニル)-4-(キノリン-8-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン

エタノール(8mL)中の製造例30の標記化合物150mg(0.491mmol)の攪拌溶液に、8-アミノキノリン(106mg、0.737mmol)を加えた。生成した混合物を室温で1時間攪拌し、最終生成物を濾過により集め、ジエチルエーテルで洗浄することにより、標記化合物を得た(130mg、65.6%収率)。

40

m.p. 153.5-154.3°C

δ (DMSO- d_6): 1.36 (t, 3H), 1.62 (s, 3H), 4.21 (q, 2H), 7.26 (m, 3H), 7.38-7.51 (m, 3H), 7.61 (m, 1H), 7.70 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.92 (m, 1H), 9.35 (s, 1H)。

【0451】

実施例232

5-アセチル-2-(シクロプロピルメチル)-6-(4-フルオロフェニル)-4-(キノリン-5-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン

50

エタノール(8 mL)中の製造例30の標記化合物150 mg(0.453 mmol)の攪拌溶液に、5-アミノキノリン(98 mg、0.680 mmol)を加えた。溶媒を蒸発させ、残さ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)で精製することにより、標記化合物を得た(174 mg、89.7%収率)。

m.p. 169.2-170.0°C

δ (DMSO- d_6): 0.45 (m, 2H), 0.55 (m, 2H), 1.36 (m, 4H), 4.05 (q, 2H), 7.18-7.37 (m, 5H), 7.55-7.64 (m, 2H), 7.87 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), .92 (m, 1H), 9.23 (s, 1H)。

【0452】

実施例233

5-アセチル-6-(3-クロロフェニル)-2-エチル-4-[(1-オキシドキノリン-5-イル)アミノ]ピリダジン-3(2H)-オン

実施例222の手順に従って、実施例224の標記化合物(390 mg、0.931 mmol)から標記化合物を合成した。得られた粗生成物を、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール 160:5)で精製することにより、標記化合物を得た(300 mg、74.1%収率)。

m.p. 244.0-244.9°C

δ (DMSO- d_6): 1.37 (t, 3H), 1.48 (s, 3H), 4.21 (q, 2H), 7.19 (d, 1H), 7.35-7.52 (m, 5H), 7.66 (t, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.61 (d, 1H), 9.32 (s, 1H)。

【0453】

実施例234

5-アセチル-2-エチル-4-[(2-メチルキノリン-5-イル)アミノ]-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン

エタノール(5 mL)中の5-アセチル-2-エチル-4-ニトロ-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン(Dal Piaz, V et al., J. Med. Chem. 1997, 40, 1417) 100 mg(0.348 mmol)の攪拌溶液に、5-アミノ-2-メチルキノリン(83 mg、0.522 mmol)を加えた。生成した混合物を室温で3時間攪拌し、最終生成物を濾過により集め、ジエチルエーテルで洗浄することにより、標記化合物を得た(80 mg、57.6%収率)。

m.p. 204.5-205.1°C。

δ (DMSO- d_6): 1.30 (s, 3H), 1.37 (t, 3H), 2.66 (s, 3H), 4.21 (q, 2H), 7.25 (m, 3H), 7.36 (m, 3H), 7.45 (d, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.76 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 9.16 (s, 1H)。

【0454】

実施例235

5-アセチル-6-(3-クロロフェニル)-2-エチル-4-(イソキノリン-5-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン

エタノール(4 mL)中の5-アセチル-2-エチル-4-ニトロ-6-(3-クロロフェニル)ピリダジン-3(2H)-オン(Dal Piaz, V et al., J. Med. Chem. 1997, 40, 1417) 100 mg(0.311 mmol)の攪拌溶液に、5-アミノ-イソキノリン(67 mg、0.467 mmol)を加えた。生成した混合物を室温で2時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残さ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 1:2)で精製することにより、標記化合物を得た(28 mg、21.5%収率)。

m.p. 189.2-190.6°C。

δ (DMSO- d_6): 1.37 (m, 6H), 4.22 (q, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.34-7.58 (m, 5H), 7.86 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 9.25 (s, 1H), 9.33 (s, 1H)。

【0455】

実施例236

5-アセチル-2-エチル-6-(4-フルオロフェニル)-4-[(1-オキシドキノリン-5-イル)アミノ]ピリダジン-3(2H)-オン

実施例222の手順に従って、実施例230の標記化合物(430 mg、1.069 mmol)

10

20

30

40

50

から標記化合物を合成した。得られた粗生成物を、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール 110：5)で精製することにより、標記化合物を得た(360mg、80.5%収率)。

m.p. 245.1-246.0°C

δ (DMSO- d_6): 1.37 (t, 3H), 1.44 (s, 3H), 4.21 (q, 2H), 7.20-7.31 (m, 4H), 7.46-7.50 (m, 2H), 7.64 (m, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.62 (d, 1H), 9.28 (s, 1H)。

【0456】

実施例237

5-アセチル-2-エチル-6-(3-フルオロフェニル)-4-(キノリン-5-イルアミノ)ピリダジン-3(2H)-オン

10

エタノール(20mL)中の製造例36の標記化合物400mg(1.31mmol)の攪拌溶液に、5-アミノキノリン(283mg、1.965mmol)を加えた。生成した混合物を室温で2時間攪拌し、最終生成物を濾過により集め、ジエチルエーテルで洗浄することにより、標記化合物を得た(320mg、60.7%収率)。

m.p. 205.3-206.7°C

δ (DMSO- d_6): 1.38 (m, 6H), 4.20 (q, 2H), 7.10 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.60 (m, 2H), 7.85 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.95 (m, 1H), 9.25 (s, 1H)。

【0457】

実施例238

20

5-アセチル-2-エチル-6-(3-フルオロフェニル)-4-[(1-オキシドキノリン-5-イル)アミノ]ピリダジン-3(2H)-オン

実施例222の手順に従って、実施例237の標記化合物(200mg、0.497mmol)から標記化合物を合成した。得られた粗生成物を、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール 200：5)で精製することにより、標記化合物を得た(150mg、72.1%収率)。

m.p. 249.4-250.6°C。

δ (DMSO- d_6): 1.23 (t, 3H), 1.33 (s, 3H), 4.07 (q, 2H), 6.92-7.00 (m, 2H), 7.11 (m, 1H), 7.25-7.38 (m, 3H), 7.51 (m, 1H), 7.82 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.48 (d, 1H), 9.17 (s, 1H)。

30

【0458】

実施例239

5-[(5-アセチル-2-エチル-3-オキソ-6-フェニル-2,3-ジヒドロピリダジン-4-イル)アミノ]キノリン-8-カルボン酸

(160mg、0.556mmol)の5-アセチル-2-エチル-4-ニトロ-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン(Dal Piaz, V et al., J. Med. Chem. 1997, 40, 1417)、5-アミノキノリン-8-カルボン酸(210mg、1.114mmol)(Breckenridge, J. G. et al. Canadian J. of Research Sect. B, 1947, 25, 49)およびエタノール(8mL)から成る混合物を、電子レンジに入れた。混合物を120°Cで45分間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残さをカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール 300：1)で精製することにより、標記化合物を得た(50mg、41.7%収率)。

40

LRMS: m/Z 429 (M+1)⁺。

保持時間：14分*。

*クロマトグラフィー方法B。

【0459】

以下の実施例により、本発明による医薬組成物について説明する。

組成例

組成例1

錠剤の製造

処方：

50

【表 4 9】

本発明化合物	5.0 mg
乳糖	113.6 mg
微晶性セルロース	28.4 mg
軽質無水珪酸	1.5 mg
ステアリン酸マグネシウム	1.5 mg

【0460】

混合機を用いて、本発明化合物 15 g を 340.8 g の乳糖および 85.2 g の微晶性セルロースと混合する。ローラーコンパクターを用いて混合物を圧縮成型することにより、フレック様圧縮材料を得る。ハンマーミルを用いてフレック様圧縮材料を粉碎し、粉碎材料を 20 メッシュのスクリーンに通してふるい分けする。4.5 g 分量の軽質無水珪酸および 4.5 g のステアリン酸マグネシウムを、ふるい分けした材料に加え、混合する。混合生成物を、直径 7.5 mm の金型／杵システムを備えた錠剤製造機にかけることにより、各々 150 mg の重量を有する 3000 個の錠剤を得る。

10

【0461】

組成例 2

コーティング錠剤の製造

処方：

【表 5 0】

本発明化合物	5.0 mg
乳糖	95.2 mg
	g
コーンスターチ	40.8 mg
	g
ポリビニルピロリドン K25	7.5 mg
ステアリン酸マグネシウム	1.5 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	2.3 mg
ポリエチレングリコール 6000	0.4 mg
二酸化チタン	1.1 mg
精製タルク	0.7 mg

20

30

【0462】

流動床式造粒機を用いて、15 g の本発明化合物を、285.6 g の乳糖および 122.4 g のコーンスターチと混合する。それとは別に、22.5 g のポリビニルピロリドンと 127.5 g の水に溶かして結合液を調製する。流動床式造粒機を用いて、結合溶液を上記混合物に噴霧することにより、顆粒を得る。生成された顆粒に 4.5 g 分量のステアリン酸マグネシウムを加え、混合する。得られた混合物を、直径 6.5 mm の金型／杵両凹システムを備えた錠剤製造機にかけることにより、各々 150 mg の重量を有する 3000 個の錠剤を得る。

40

【0463】

それとは別に、6.9 g のヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910、1.2 g のポリエチレングリコール 6000、3.3 g の二酸化チタンおよび 2.1 g の精製タルクを 72.6 g の水に懸濁することにより、コーティング溶液を調製する。ハイ・コーティッドを用いて、上記で製造された 3000 錠剤を、コーティング溶液でコーティングすることにより、各々 154.5 mg の重量を有する、フィルムコーティング錠剤を得る。

【0464】

組成例 3

カプセル剤の製造

処方：

50

【表 5 1】

本発明化合物	5.0 mg
乳糖一水和物	200 mg
コロイド状二酸化珪素	2 mg
コーンスターチ	20 mg
ステアリン酸マグネシウム	4 mg

【0 4 6 5】

25 g の活性化化合物、1 Kg の乳糖一水和物、10 g のコロイド状二酸化珪素、100 g のコーンスターチおよび20 g のステアリン酸マグネシウムを混合する。混合物を60

10

メッシュのふるいに通してふるい分けし、次いで5000個のゼラチンカプセルに充填する。

【0 4 6 6】

組成例 4

クリーム の製造

処方：

【表 5 2】

本発明化合物	1 %
セチルアルコール	3 %
ステアリルアルコール	4 %
グリセリルモノステアレート	4 %
ソルビタンモノステアレート	0.8 %
ソルビタンモノステアレート P O E	0.8 %
液体ワセリン	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 csp.	100 %

20

【0 4 6 7】

慣用的方法を用いて、水中油エマルジョンクリームを、上記で列挙した成分により製造する。

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

C 0 7 D 409/12	(2006.01)	C 0 7 D 409/12	
C 0 7 D 403/04	(2006.01)	C 0 7 D 403/04	
C 0 7 D 413/04	(2006.01)	C 0 7 D 413/04	
C 0 7 D 471/04	(2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 1 3
C 0 7 D 401/14	(2006.01)	C 0 7 D 401/14	
C 0 7 D 409/14	(2006.01)	C 0 7 D 409/14	
C 0 7 D 417/04	(2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 7 Z
C 0 7 D 405/04	(2006.01)	C 0 7 D 417/04	
C 0 7 D 495/04	(2006.01)	C 0 7 D 405/04	
C 0 7 D 473/34	(2006.01)	C 0 7 D 495/04	1 0 5 Z
C 0 7 D 413/12	(2006.01)	C 0 7 D 473/34	3 6 1
A 6 1 K 31/501	(2006.01)	C 0 7 D 413/12	
A 6 1 K 31/506	(2006.01)	A 6 1 K 31/501	
A 6 1 K 31/52	(2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 K 31/52	
A 6 1 P 11/06	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 11/00	(2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 19/02	(2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 17/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 17/06	(2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 1/00	(2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 K 45/00	(2006.01)	A 6 1 P 1/00	
		A 6 1 K 45/00	

- (72)発明者 スリア・アギラル・イスキエルド
スペイン、エー０８００５バルセロナ、カリェ／エスプロンセダ３１－３７番、エスク２・クアルト・３ア
- (72)発明者 マリア・アントニア・ブイル・アルベロ
スペイン、エー０８０２９バルセロナ、カリェ／パリス５０番、プリメロ・４ア
- (72)発明者 マルタ・カラスカル・リエラ
スペイン、エー０８０２２バルセロナ、パセオ・サント・ヘルバシ１番、テルセロ・２ア
- (72)発明者 ジョルディ・グラシア・フェレル
スペイン、エー０８００４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 マリア・パオラ・ジョヴァンノーニ
イタリア、イー５００１８スカンディッチ、ヴィーア・ポンテ・ディ・フォルミコーラ９１番
- (72)発明者 クラウディア・ヴェルジェッリ
イタリア、イー５００１２グラッシーナ、ヴィーア・ボッカチオ１１番

審査官 岡部 佐知子

(56)参考文献 国際公開第００／０２４７１９ (WO, A1)

特表２００５－５３３０２４ (JP, A)

Journal of Pharmaceutical Science, １９９１年, vol.80, No.4, 341-348

Farmaco, １９９１年, vol.46, No.7-8, 873-885

Journal of Medicinal Chemistry, ２００１年, No.15, 2403-10

(58)調査した分野(Int.Cl., D B名)

C07D 401/04
C07D 401/12
C07D 401/14
C07D 403/04
C07D 403/12
C07D 405/04
C07D 409/04
C07D 409/12
C07D 409/14
C07D 413/04
C07D 413/12
C07D 417/04
C07D 417/12
C07D 471/04
C07D 473/34
C07D 495/04
A61K 31/501
A61K 31/506
A61K 31/52
A61K 45/00
A61P 1/00
A61P 11/00
A61P 11/06
A61P 17/00
A61P 17/06
A61P 19/02
A61P 29/00
A61P 43/00
WPI
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)