

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6847844号
(P6847844)

(45) 発行日 令和3年3月24日 (2021.3.24)

(24) 登録日 令和3年3月5日 (2021.3.5)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 237/20 (2006.01)

A 6 1 K 31/50 (2006.01)

C O 7 D 237/22 (2006.01)

A 6 1 K 31/501 (2006.01)

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

C O 7 D 237/20 C S P

A 6 1 K 31/50

C O 7 D 237/22

A 6 1 K 31/501

A 6 1 K 31/5377

請求項の数 48 (全 300 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-544916 (P2017-544916)
 (86) (22) 出願日 平成28年2月24日 (2016.2.24)
 (65) 公表番号 特表2018-510851 (P2018-510851A)
 (43) 公表日 平成30年4月19日 (2018.4.19)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2016/019328
 (87) 国際公開番号 W02016/138114
 (87) 国際公開日 平成28年9月1日 (2016.9.1)
 審査請求日 平成31年1月24日 (2019.1.24)
 (31) 優先権主張番号 62/120,732
 (32) 優先日 平成27年2月25日 (2015.2.25)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)

(73) 特許権者 509012625
 ジェネンテック, インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サウ
 ス サンフランシスコ ディーエヌエー
 ウェイ 1
 (73) 特許権者 513137422
 コンステレーション・ファーマシューティ
 カルズ・インコーポレイテッド
 CONSTELLATION PHARM
 ACEUTICALS, INC.
 アメリカ合衆国、マサチューセッツ 02
 142、ケンブリッジ、ファースト・スト
 リート 215、スイート200
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策

最終頁に続く

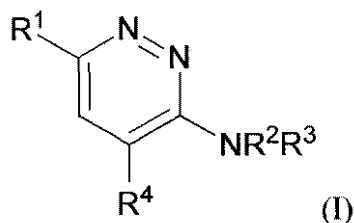
(54) 【発明の名称】 治療用ピリダジン化合物およびその使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 (I) :

【化 1 1 9】



(I)

10

の化合物またはその塩であって、式中、

R¹ は、ヒドロキシで置換され、ハロ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメ
 トキシ、C₁ ~ 3 アルキル、および C₁ ~ 3 アルコキシからなる群から独立して選択され
 る1つまたは複数の基で任意に置換されたフェニルであり；

R² は、H、C₁ ~ 6 アルキル、または -C(=O)-C₁ ~ 6 アルキルであり；

R³ は、Hまたは C₁ ~ 6 アルキルであり；

R⁴ は、-R^b、-O-R^b、-N(R^b)₂、-S(O)₂R^b、および -C(O)
 -N(R^b)₂ からなる群から選択され；

各 R^b は、水素、C₁ ~ 6 アルキル、C₂ ~ 6 アルケニル、C₂ ~ 6 アルキニル、3

20

～15員カルボシクリル、および3～15員ヘテロシクリルからなる群から独立して選択され、ここで、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、3～15員カルボシクリル、および3～15員ヘテロシクリルの各々は、 R^c 、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^c)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^c)_2$ 、 $-S(O)-N(R^c)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^c)_2$ 、 $-O-R^c$ 、 $-S-R^c$ 、 $-O-C(O)-R^c$ 、 $-C(O)-R^c$ 、 $-C(O)-OR^c$ 、 $-S(O)-R^c$ 、 $-S(O)_2-R^c$ 、 $-N(R^c)-C(O)-R^c$ 、 $-N(R^c)-S(O)-R^c$ 、 $-N(R^c)-C(O)-N(R^c)_2$ 、および $-N(R^c)-S(O)_2-R^c$ からなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換され；

各 R^c は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、3～15員カルボシクリル、および3～15員ヘテロシクリルからなる群から独立して選択され、ここで、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、3～15員カルボシクリル、および3～15員ヘテロシクリルの各々は、 R^d から独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換されるか；または、2つの R^c が、それらが結合する窒素とともに、オキソ、ハロ、ならびにオキソおよびハロからなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換された $C_1 \sim 3$ アルキルからなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換されたヘテロシクリルを形成し；

各 R^d は、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^e)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^e)_2$ 、 $-S(O)-N(R^e)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^e)_2$ 、 $-O-R^e$ 、 $-S-R^e$ 、 $-O-C(O)-R^e$ 、 $-C(O)-R^e$ 、 $-C(O)-OR^e$ 、 $-S(O)-R^e$ 、 $-S(O)_2-R^e$ 、 $-N(R^e)-C(O)-R^e$ 、 $-N(R^e)-S(O)-R^e$ 、 $-N(R^e)-C(O)-N(R^e)_2$ 、 $-N(R^e)-S(O)_2-R^e$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、3～15員カルボシクリル、および3～15員ヘテロシクリルからなる群から独立して選択され、ここで、任意の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、3～15員カルボシクリル、および3～15員ヘテロシクリルは、 R^e 、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^e)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^e)_2$ 、 $-S(O)-N(R^e)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^e)_2$ 、 $-O-R^e$ 、 $-S-R^e$ 、 $-O-C(O)-R^e$ 、 $-C(O)-R^e$ 、 $-C(O)-OR^e$ 、 $-S(O)-R^e$ 、 $-S(O)_2-R^e$ 、 $-N(R^e)-C(O)-R^e$ 、 $-N(R^e)-S(O)-R^e$ 、 $-N(R^e)-C(O)-N(R^e)_2$ 、および $-N(R^e)-S(O)_2-R^e$ からなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換され；

各 R^e は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、カルボシクリル、およびカルボシクリル($C_1 \sim 3$ アルキル)からなる群から独立して選択され；

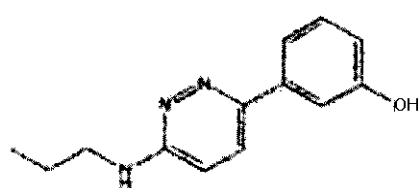
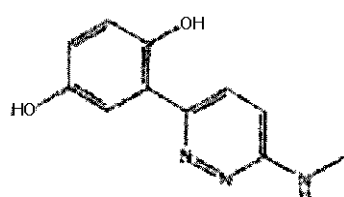
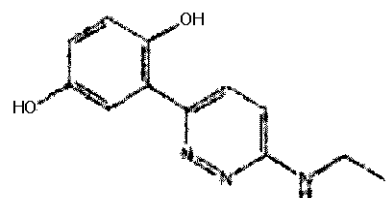
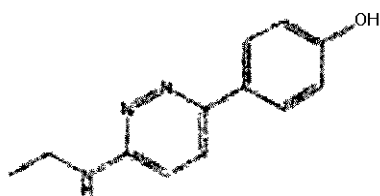
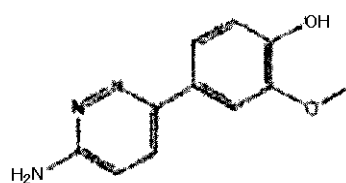
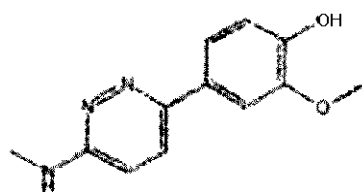
但し、式(I)の化合物は、2-(6-アミノピリダジン-3-イル)フェノール、2-(6-(メチルアミノ)ピリダジン-3-イル)フェノール、

10

20

30

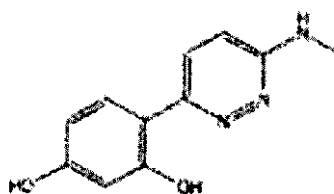
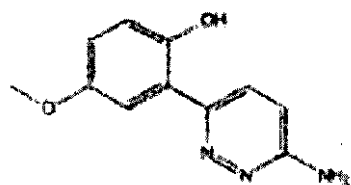
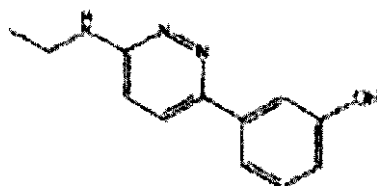
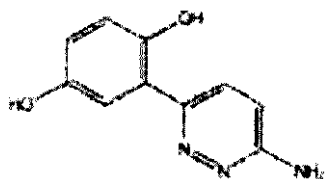
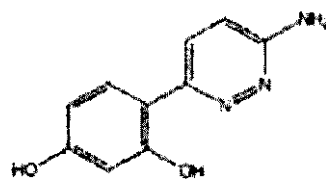
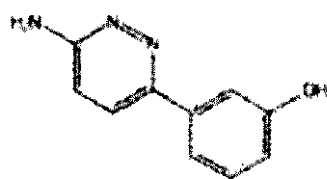
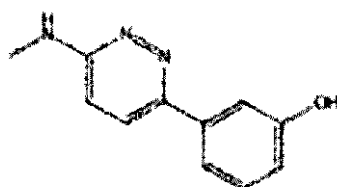
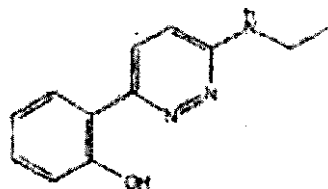
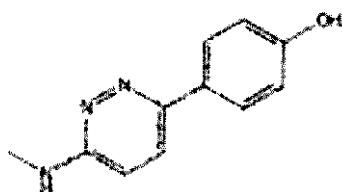
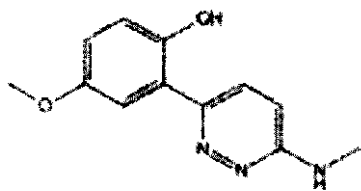
【化 1】



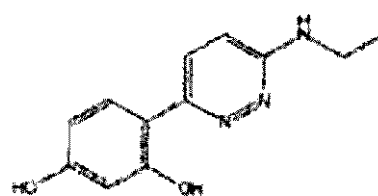
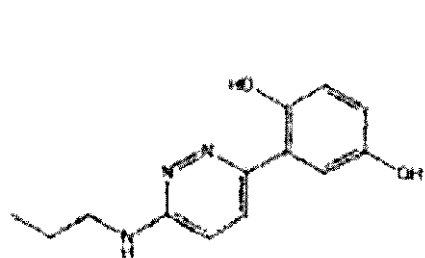
10

20

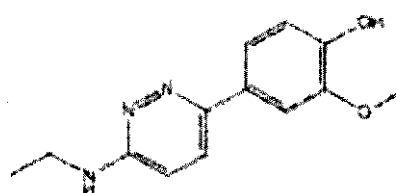
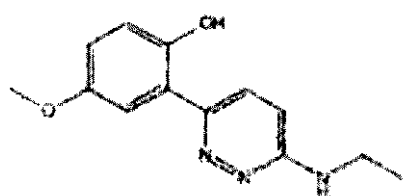
【化 2】



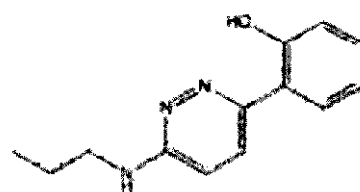
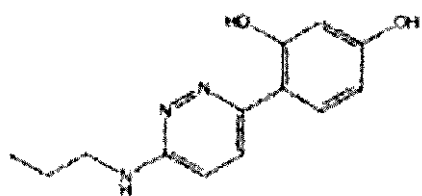
【化 3】



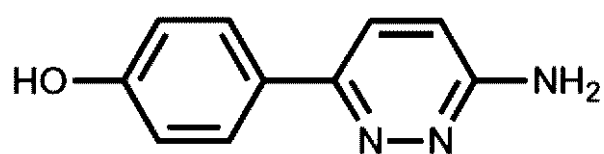
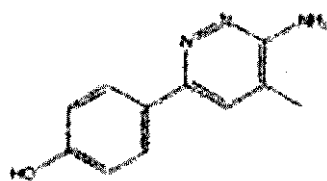
10



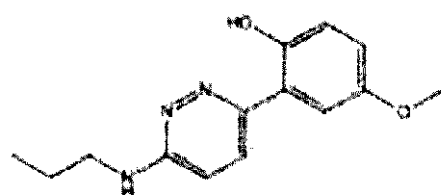
20



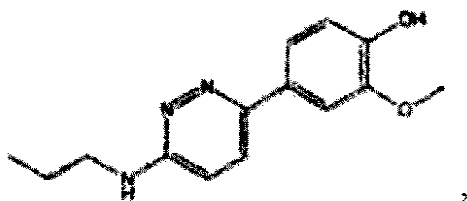
30



40

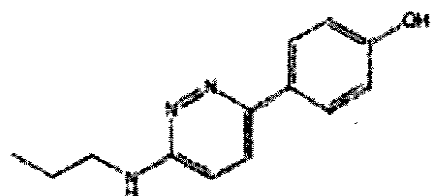


【化 4】



または

【化 5】



ではないことを条件とする、
化合物またはその塩。

【請求項 2】

R^1 は、ハロからなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意に置換された 2-ヒドロキシフェニルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R^1 は、1 つまたは複数のフルオロで任意に置換された 2-ヒドロキシフェニルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

R^1 は、2-ヒドロキシフェニル、3-フルオロ 2-ヒドロキシフェニル、4-フルオロ 2-ヒドロキシフェニル、5-フルオロ 2-ヒドロキシフェニル、または 3, 5-ジフルオロ 2-ヒドロキシフェニルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

R^2 は、H、メチル、またはアセチルであり； R^3 は H である、請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 6】

R^2 は H であり、 R^3 は H である、請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 7】

R^4 は、 R^c 、オキソ、ハロ、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^c)_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^c)_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^c)_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{R}^c)_2$ 、 $-\text{O}-\text{R}^c$ 、 $-\text{S}-\text{R}^c$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^c$ 、 $-\text{S}(\text{O})-\text{R}^c$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^c$ 、 $-\text{N}(\text{R}^c)-\text{C}(\text{O})-\text{R}^c$ 、 $-\text{N}(\text{R}^c)-\text{S}(\text{O})-\text{R}^c$ 、 $-\text{N}(\text{R}^c)-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^c)_2$ 、および $-\text{N}(\text{R}^c)-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^c$ からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意に置換された 3 ～ 15 員ヘテロシクリルである、請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 8】

R^4 は、H、

This image displays 40 chemical structures, each featuring a wavy line to indicate a point of attachment. The structures are organized into five rows:

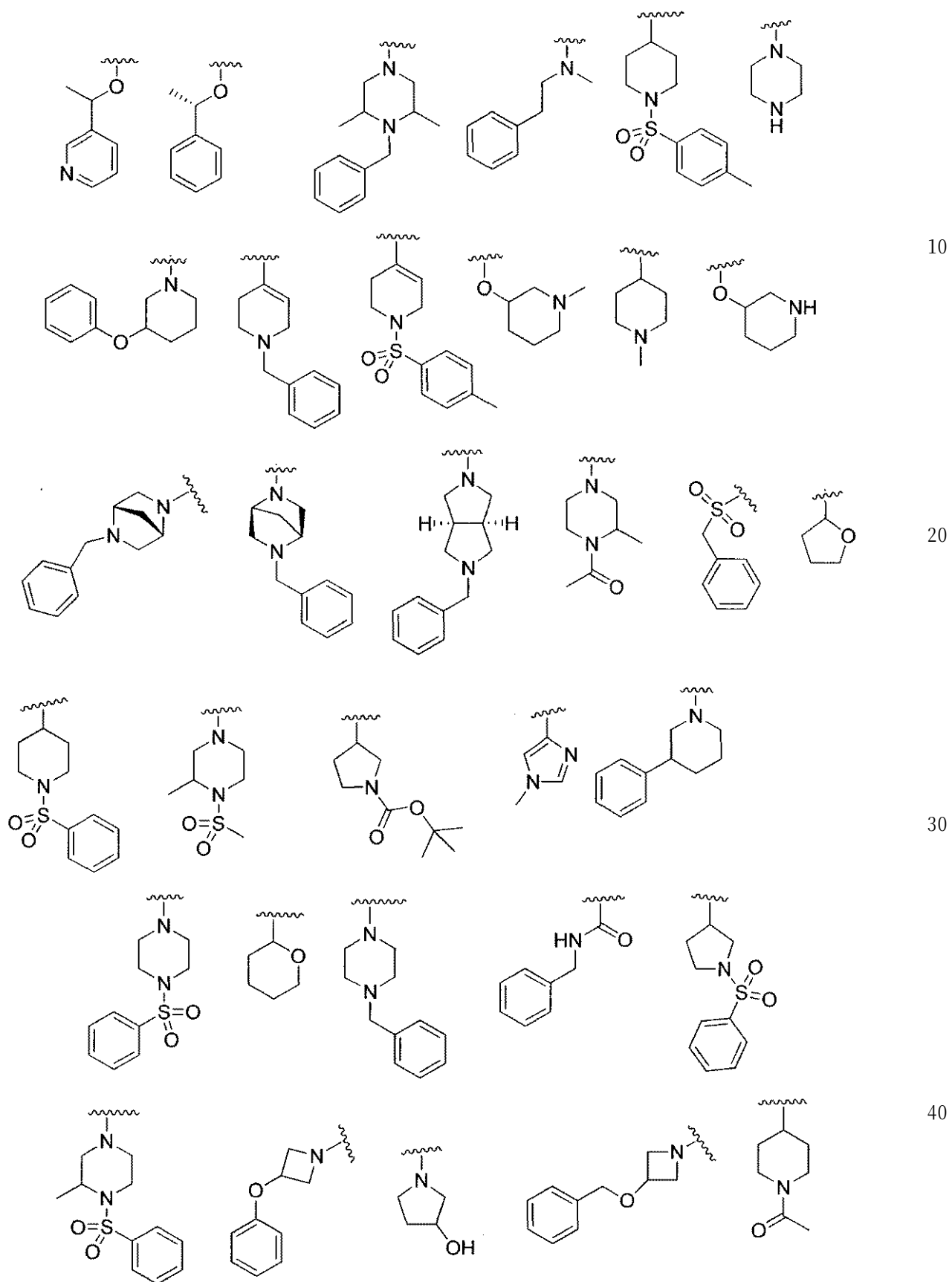
- Row 1:** A phenyl ring; a benzene ring with an isopropoxy group; a piperazine ring with a tert-butoxycarbonyl group; a morpholine ring; a piperidine ring; and a 1,2,4-triazole ring.
- Row 2:** A piperazine ring with a 2-pyridylmethyl group; a benzene ring with a dimethylaminomethyl group; a 7-membered azepane ring; a dimethylamino group attached to a wavy line; and a benzyl group attached to a wavy line.
- Row 3:** A cyclopentyl group; a cyclohexyl group; a piperidine ring with a wavy line on the nitrogen; a piperazine ring with a carbonyl group; a dimethylamino group attached to a wavy line; a 1,2,4-triazole ring with a wavy line; a benzene ring with an isopropoxy group; and a piperazine ring with a wavy line on the nitrogen.
- Row 4:** A 6-membered cyclic acetal; a hydantoin derivative; a tert-butyl group with a wavy line; a piperazine ring with a dimethylaminomethyl group; a bicyclic system with a wavy line; a cyclohexane ring with a wavy line; and a tert-butyl alcohol derivative with a wavy line.
- Row 5:** A benzyl group attached to a wavy line; a piperidine ring with a wavy line on the nitrogen; a benzene ring with an isopropoxy group; a benzene ring with a dimethylaminomethyl group; a benzene ring with a wavy line; a benzene ring with a wavy line; a cyclopentyl group with a wavy line; a piperazine ring with a wavy line on the nitrogen; a benzene ring with a wavy line; a piperidine ring with a wavy line on the nitrogen; a morpholine ring; a cyclohexane ring with a wavy line; and a piperazine ring with a wavy line on the nitrogen.

20

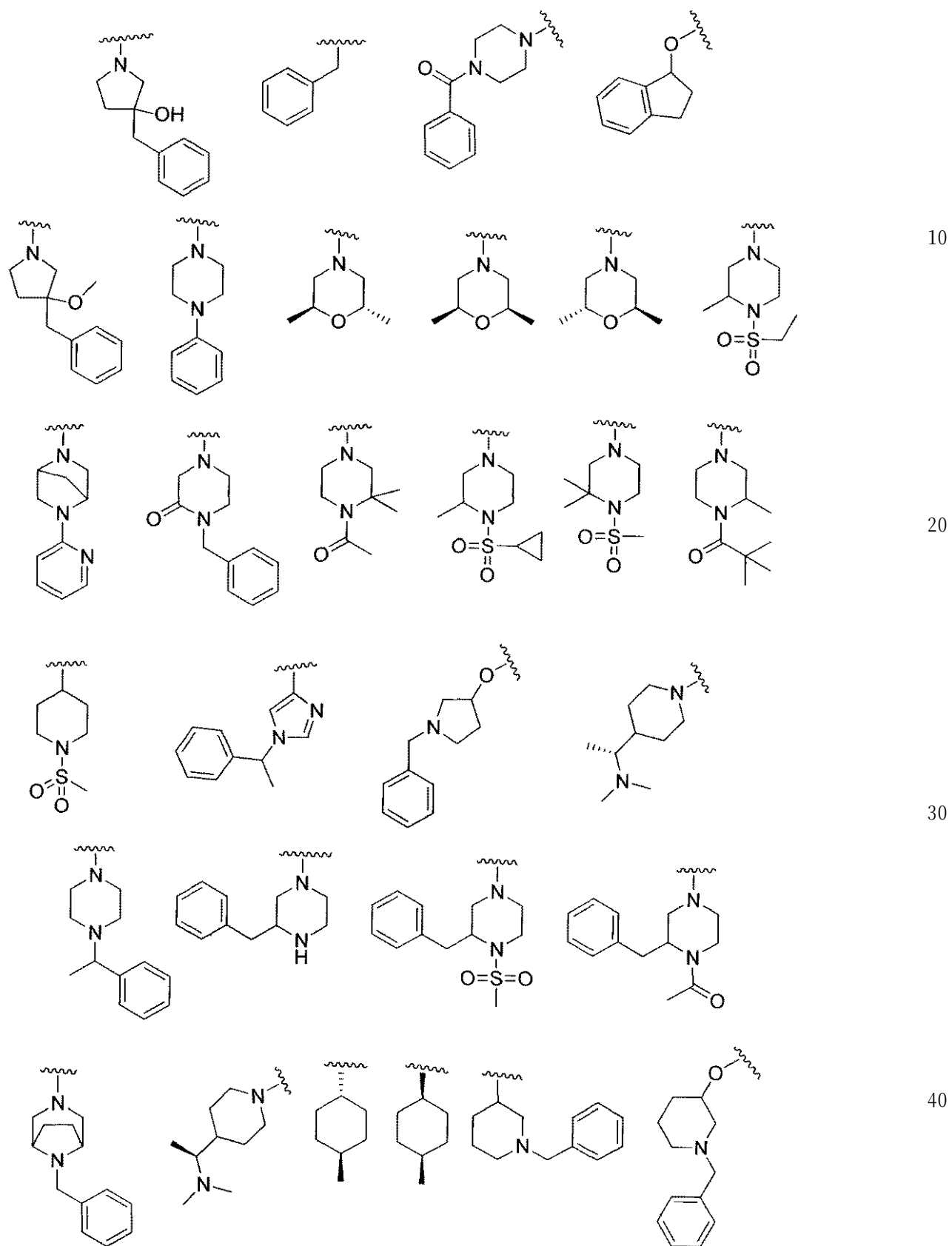
30

40

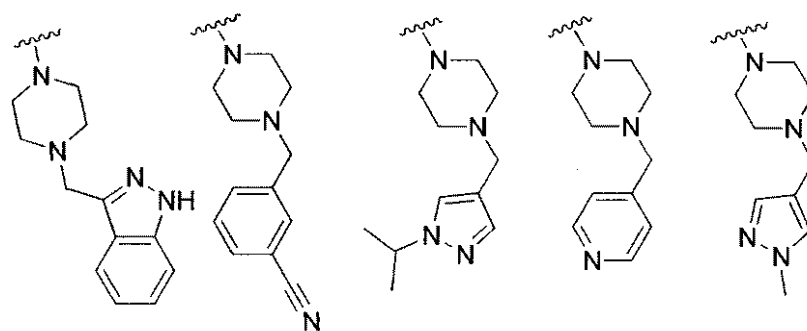
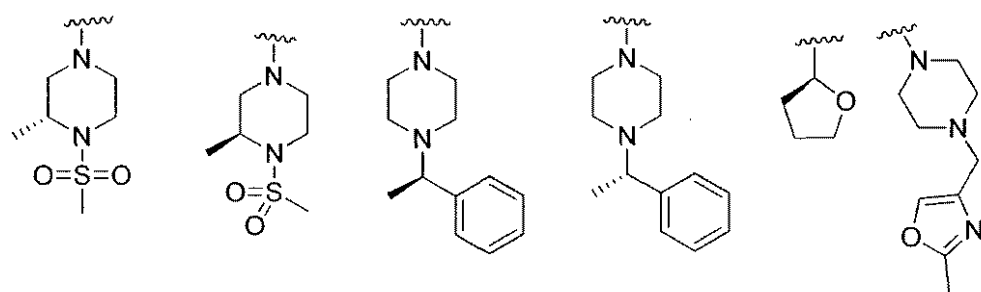
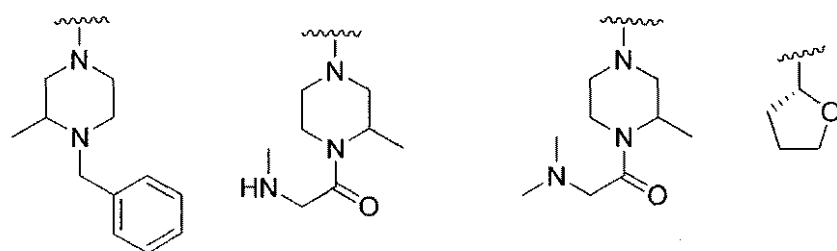
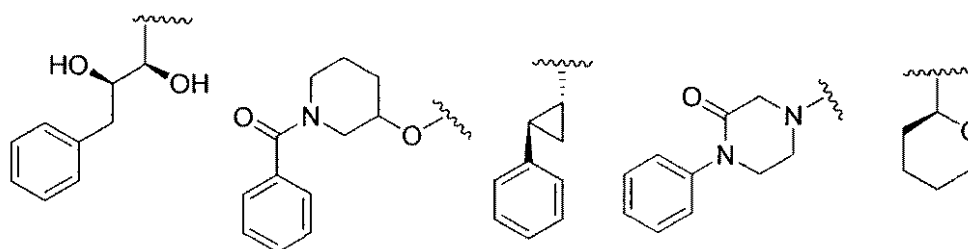
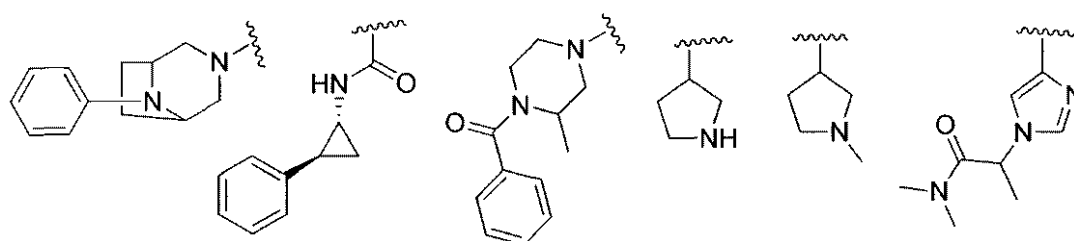
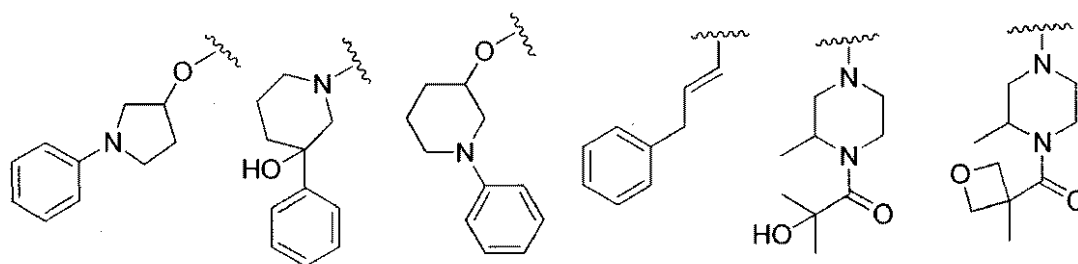
【化 1 2 1】



【化 1 2 2】



【化 1 2 3】



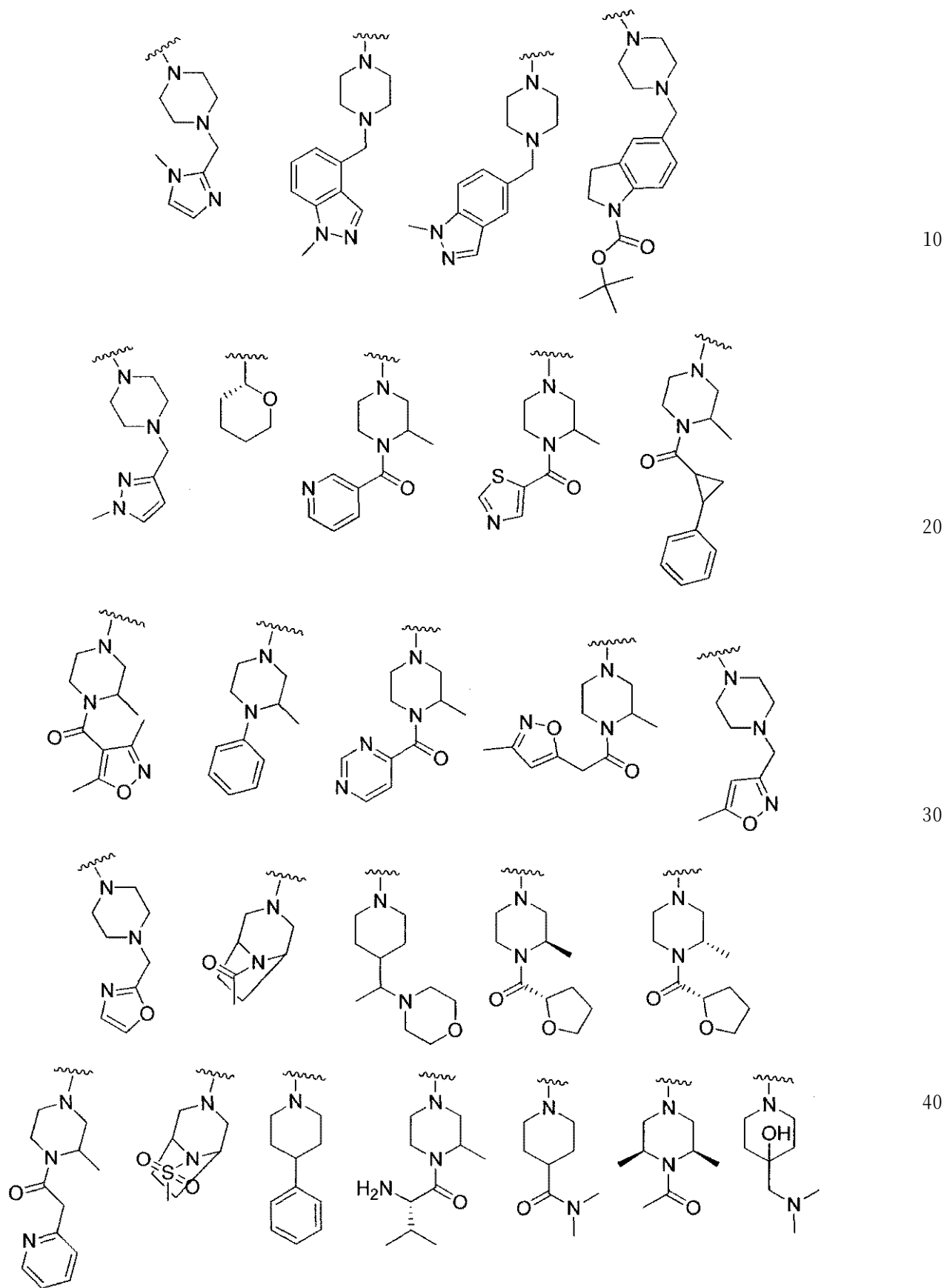
10

20

30

40

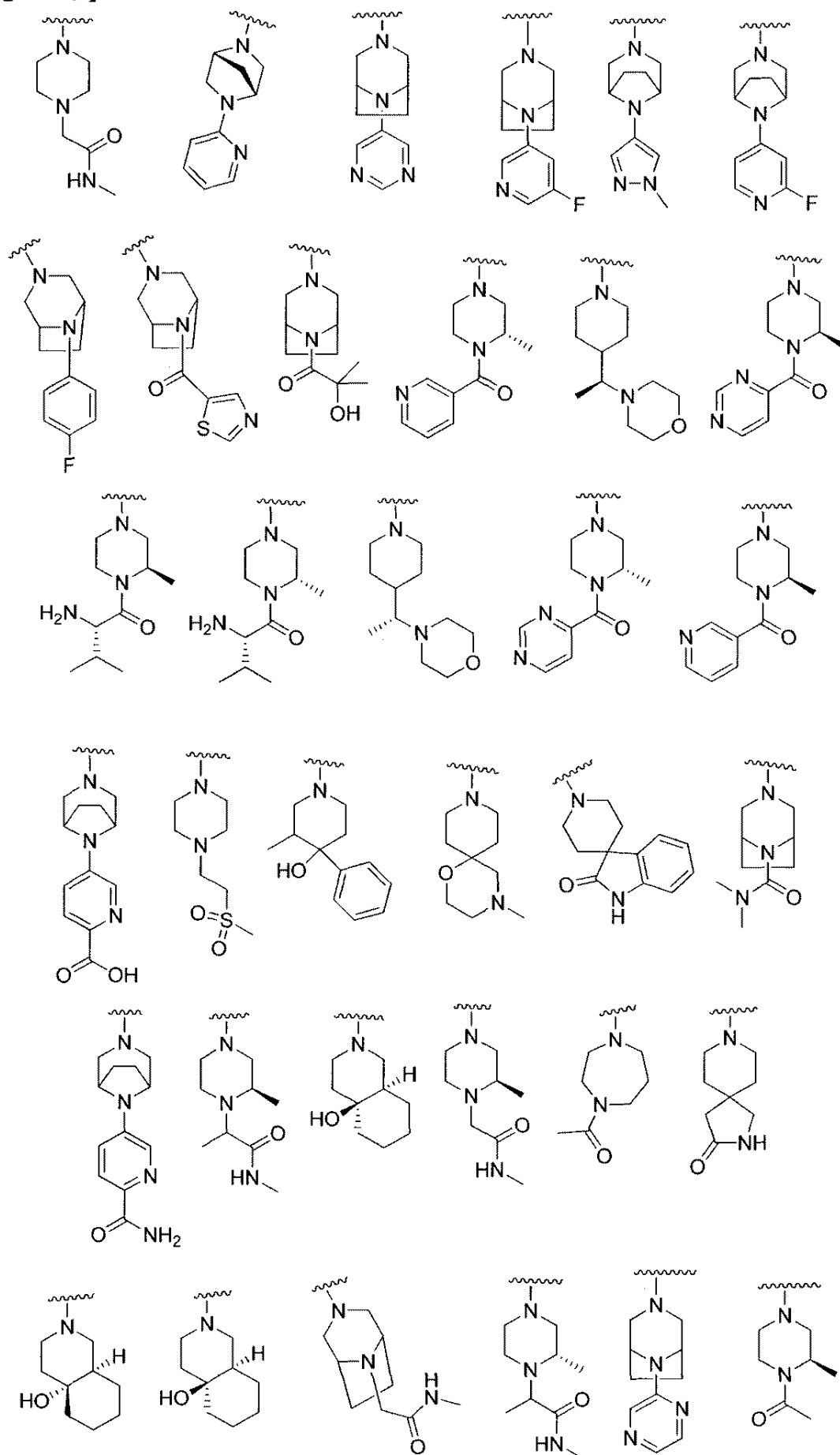
【化 1 2 4】



【化 1 2 5】



【化 1 2 6】



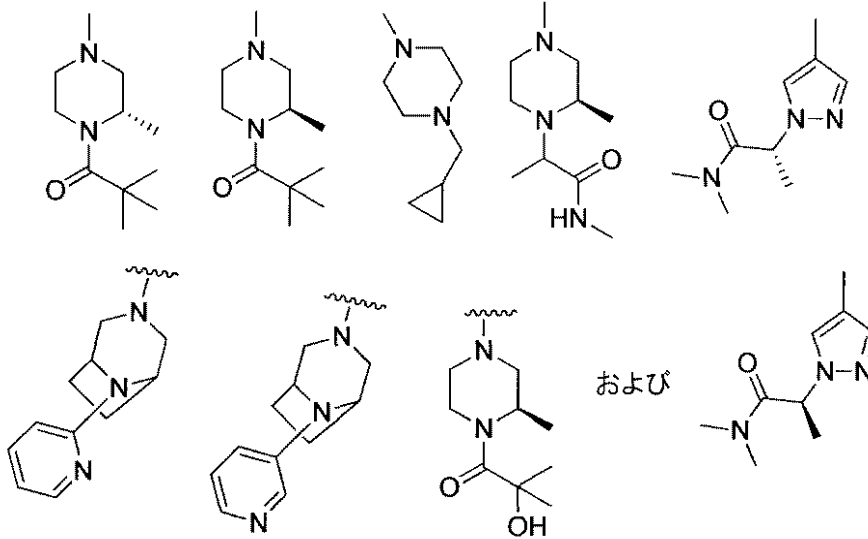
10

20

30

40

【化 1 2 7】



10

からなる群から選択される、請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 9】

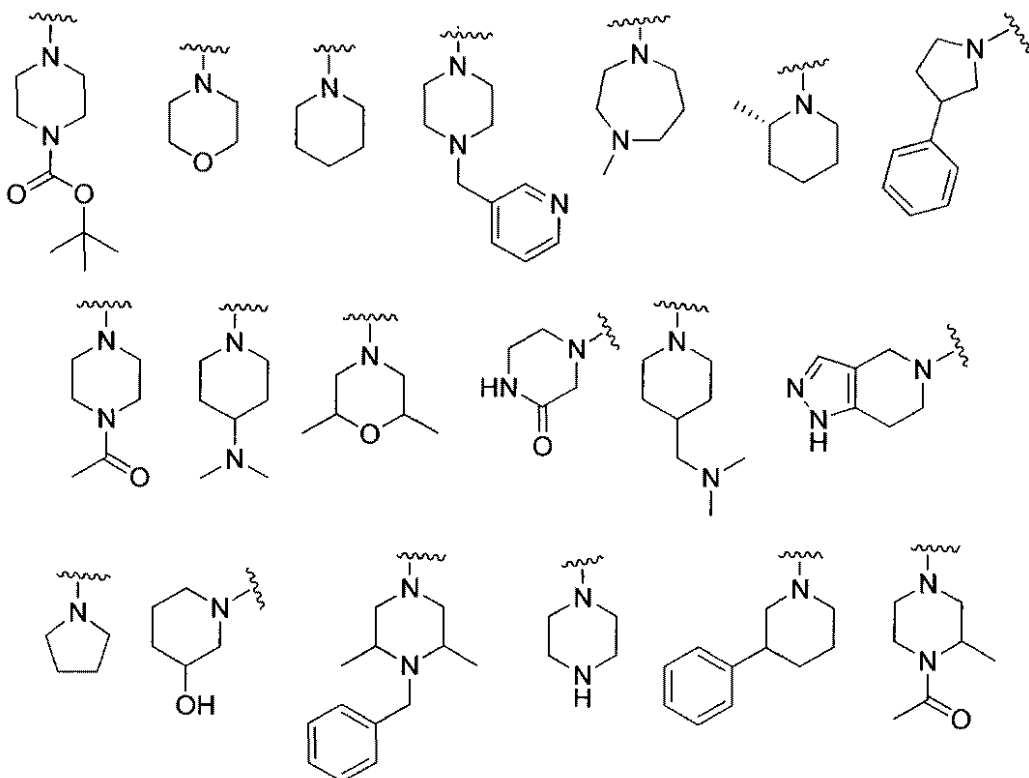
R^4 は、 R^c 、オキソ、ハロ、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^c)_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^c)_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^c)_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{R}^c)_2$ 、 $-\text{O}-\text{R}^c$ 、 $-\text{S}-\text{R}^c$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^c$ 、 $-\text{S}(\text{O})-\text{R}^c$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^c$ 、 $-\text{N}(\text{R}^c)-\text{C}(\text{O})-\text{R}^c$ 、 $-\text{N}(\text{R}^c)-\text{S}(\text{O})-\text{R}^c$ 、 $-\text{N}(\text{R}^c)-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^c)_2$ 、および $-\text{N}(\text{R}^c)-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^c$ からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意に置換された N 結合 3～15 員ヘテロシクリルである、請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

【請求項 10】

R^4 は、

【化 1 2 8】

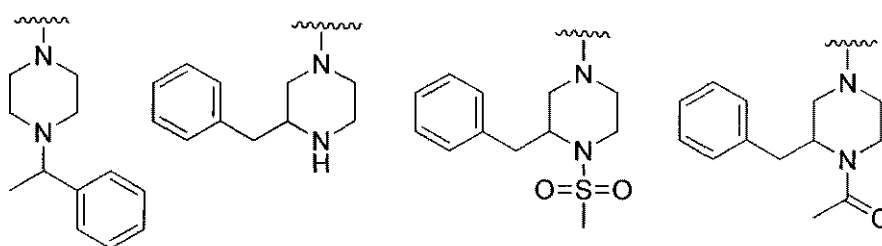
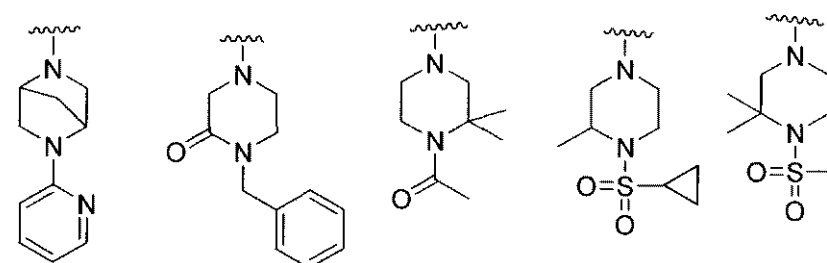
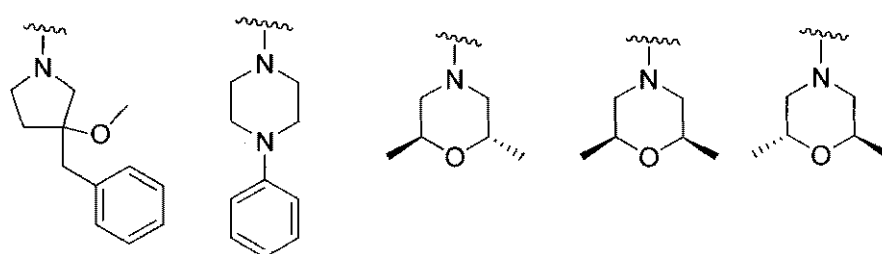
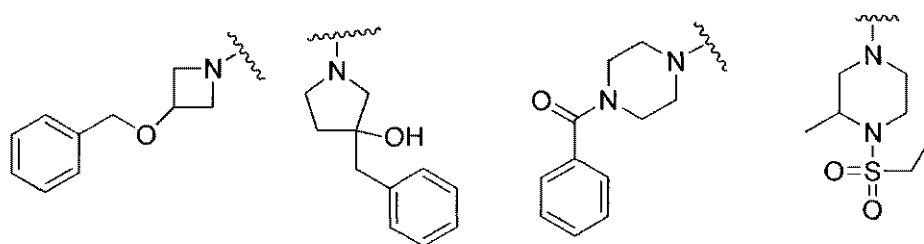
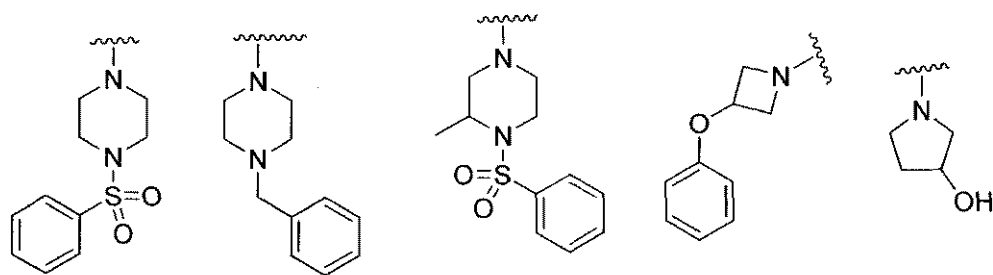
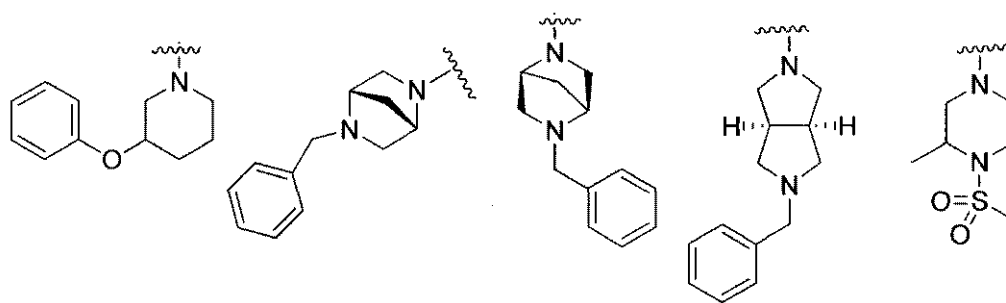


30

40

50

【化 1 2 9】



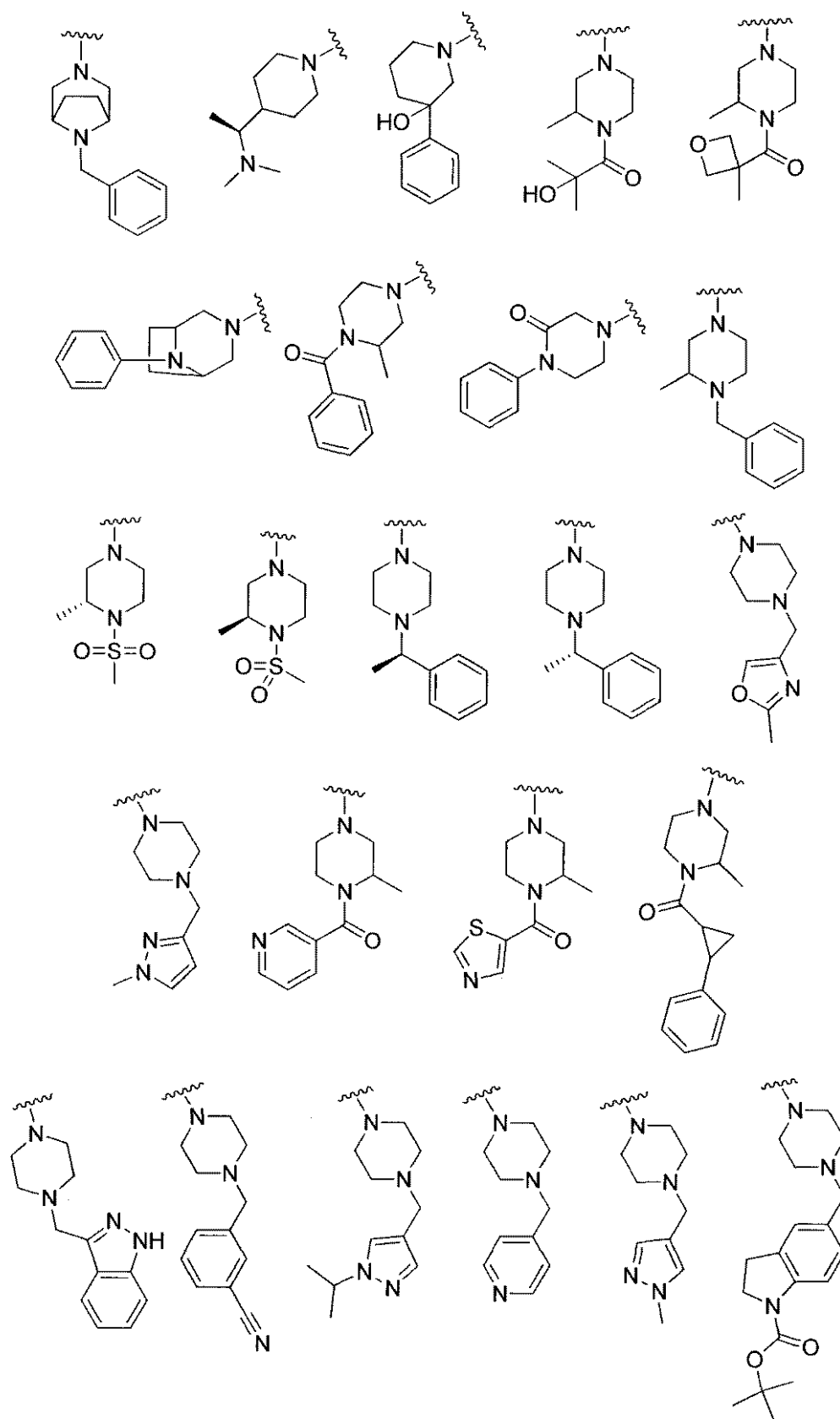
10

20

30

40

【化 1 3 0】



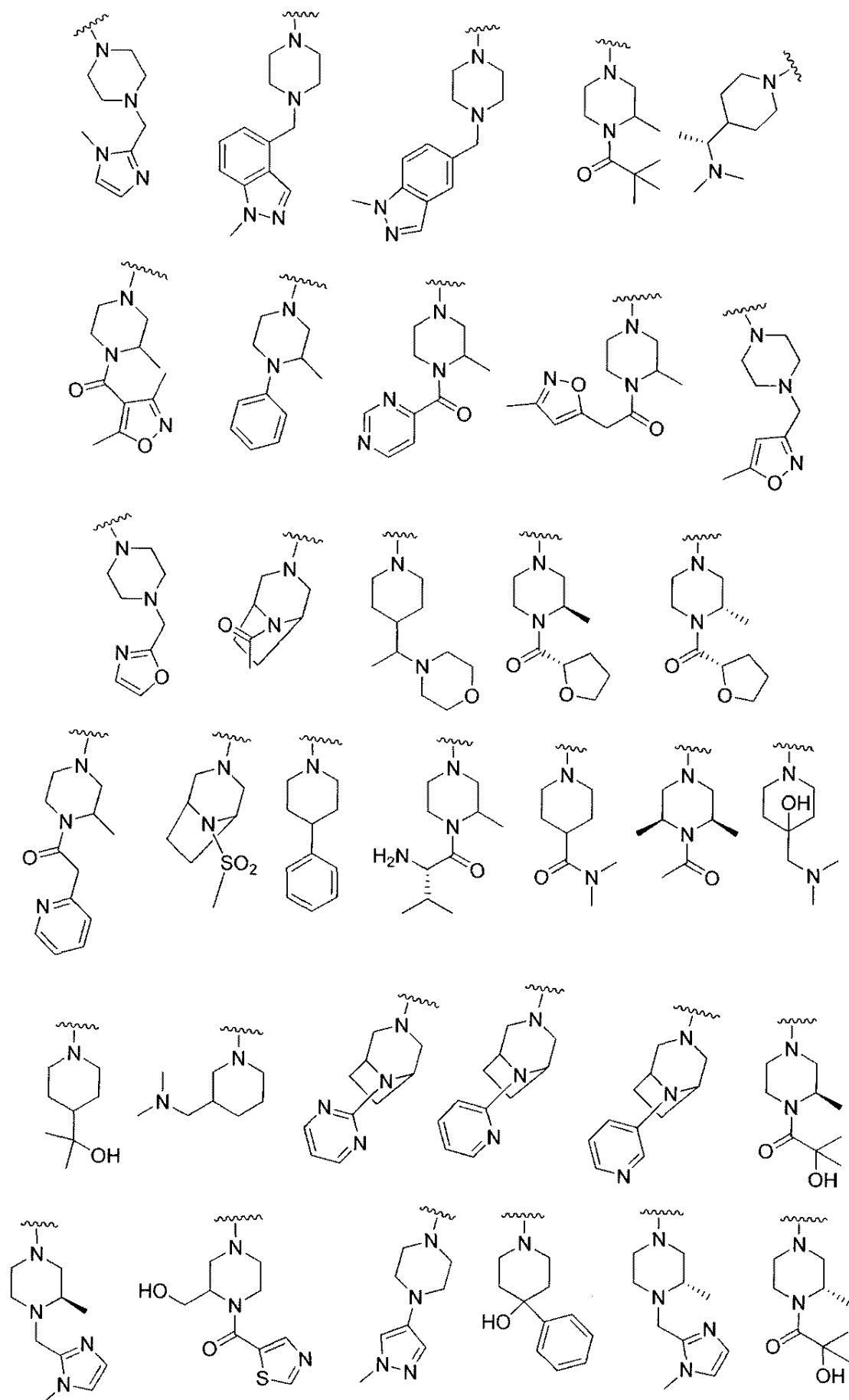
10

20

30

40

【化 1 3 1】



The image displays five chemical structures of piperazine derivatives. From left to right: 1) A piperazine ring with a wavy line on the top nitrogen, a dashed bond to the bottom nitrogen, a methyl group on the left carbon (wedge), and an acetyl group on the right carbon. 2) A bicyclic piperazine system fused to a thiophene ring, with a wavy line on the top nitrogen. 3) A piperazine ring with a wavy line on the top nitrogen, a dashed bond to the bottom nitrogen, a methyl group on the left carbon (dash), and an acetyl group on the right carbon. 4) A piperazine ring with a wavy line on the top nitrogen, a dashed bond to the bottom nitrogen, and a benzyl group on the left carbon (wedge). 5) A piperazine ring with a wavy line on the top nitrogen, a dashed bond to the bottom nitrogen, a methyl group on the left carbon (dash), and a sulfonamide group on the right carbon.

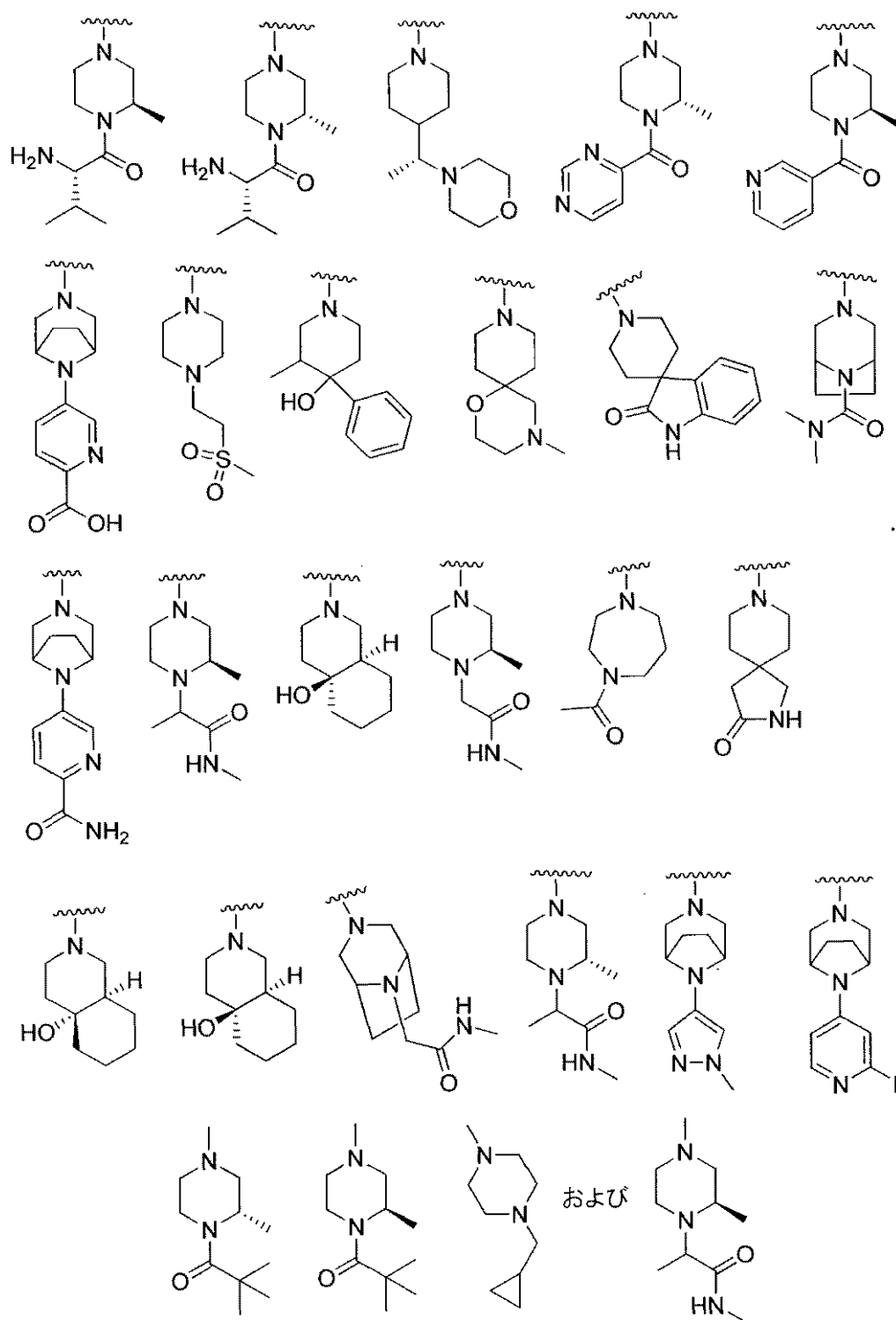
Chemical structures of various piperazine derivatives are shown, including:

- 1-phenylpiperazine
- 1-methyl-4-(methylsulfonyl)piperazine
- 1-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethyl)piperazine
- 1-methyl-4-(2-aminopropanoyl)piperazine
- 1-methyl-4-(2-dimethylaminopropanoyl)piperazine

Chemical structures of various piperazine derivatives are shown, including substituted piperazines, a sulfonamide, and a benzyl-substituted piperazine.

[illegible]

【化 1 3 3】



10

20

30

40

からなる群から選択される、請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 1】

R^4 は $-O-R^b$ である、請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 2】

R^4 は、

[illegible]


 および
 

50

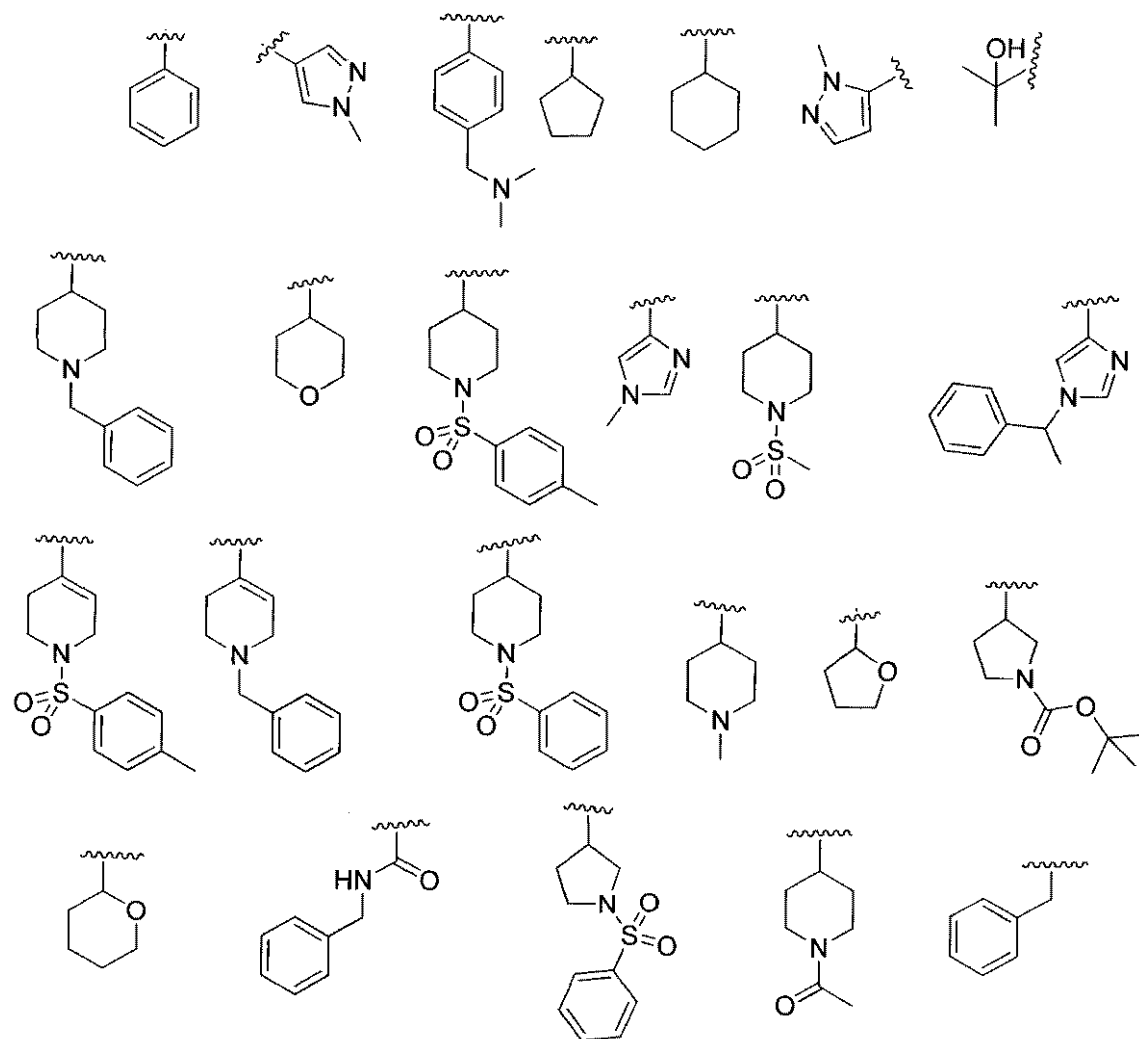
【請求項 15】

R^4 は、 $-R^b$ および $-C(O)-N(R^b)_2$ からなる群から選択される、請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 16】

R^4 は、

【化 136】



10

20

30

Chemical structures of various substituted cyclohexanes and cyclohexenes:

- 1,2-dimethylcyclohexane (trans isomer)
- 1,2-dimethylcyclohexane (cis isomer)
- N-benzylcyclohexylamine
- Styrene (vinylbenzene)
- 3,4-dihydro-2H-pyran
- 3,4-dihydro-2H-pyran (with a wavy line indicating a substituent)

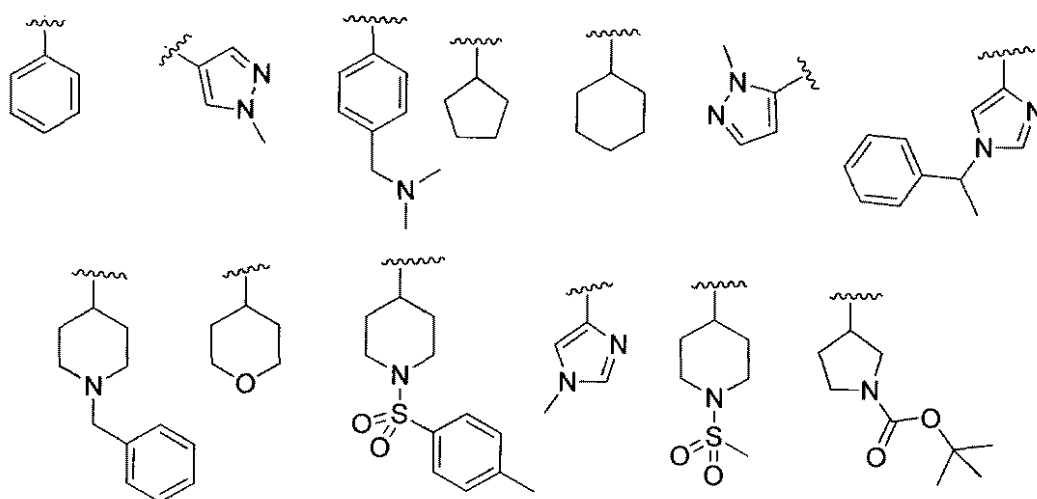
Chemical structures of various amine derivatives used in the synthesis of compound 1:

- Structure 1: A benzyl group attached to a cyclopropyl ring, which is further attached to an amine group (HN) via a wavy line.
- Structure 2: A cyclopentyl ring attached to an amine group (NH) via a wavy line.
- Structure 3: A cyclopentyl ring attached to a nitrogen atom (N) via a wavy line.
- Structure 4: A pyridine ring attached to a nitrogen atom (N) via a wavy line.
- Structure 5: A benzyl group attached to a cyclopropyl ring, which is further attached to a nitrogen atom (N) via a wavy line.

The image displays seven chemical structures, each with a wavy line indicating a point of attachment. From left to right: 1. Tetrahydrofuran (a five-membered ring with one oxygen atom). 2. Tetrahydropyran (a six-membered ring with one oxygen atom). 3. A bicyclic amine (a 7-membered ring fused to a 5-membered ring, with a nitrogen atom at the bridgehead and an acetyl group attached to the 5-membered ring). 4. Piperidine (a six-membered ring with one nitrogen atom and an acetyl group attached to the nitrogen). 5. A bicyclic amine (a 7-membered ring fused to a 5-membered ring, with a nitrogen atom at the bridgehead and an acetyl group attached to the 5-membered ring). 6. Cyclopropane (a three-membered carbon ring). 7. A pyrazole derivative (a pyrazole ring substituted with a wavy line, a methyl group, and a dimethylamino group).

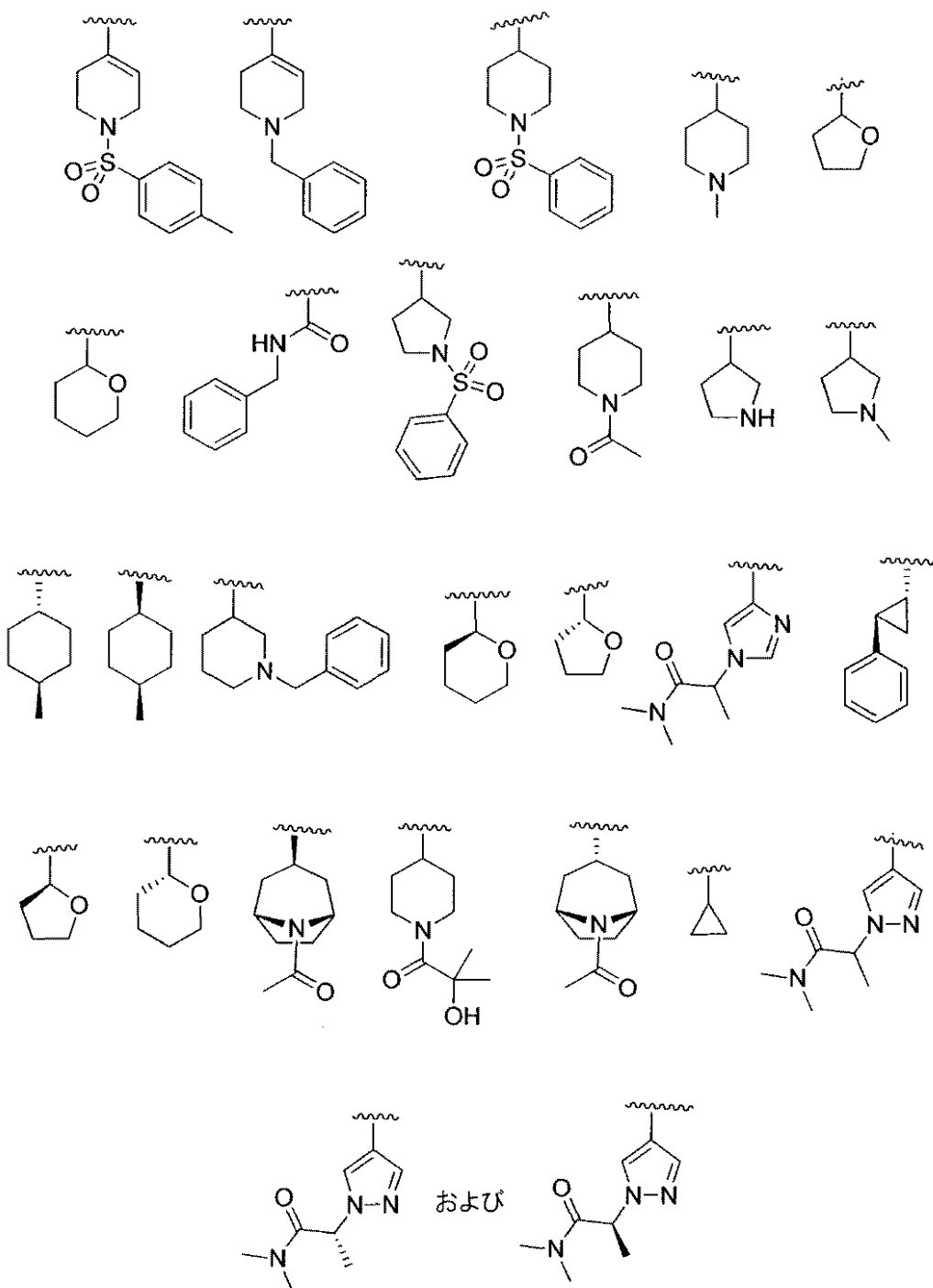


【化 1 3 8】



40

【化 1 3 9】

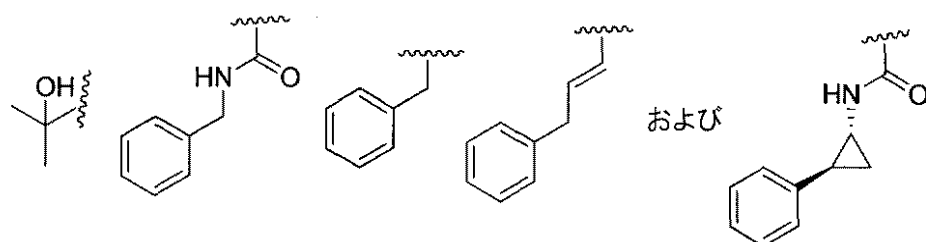


からなる群から選択される、請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 8】

R⁴ は、

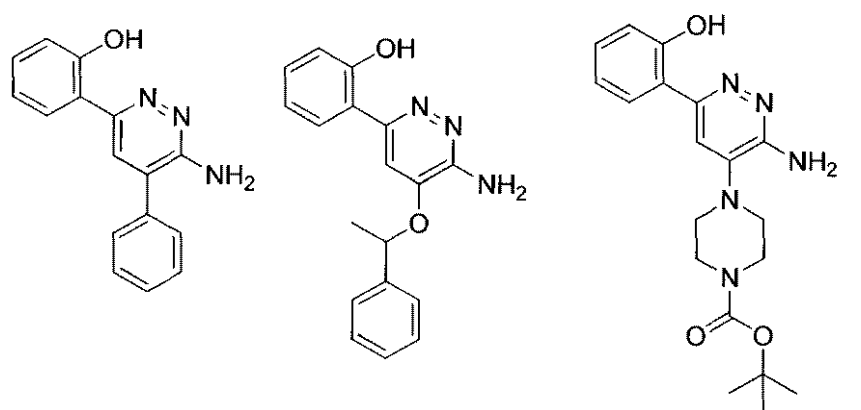
【化 1 4 0】



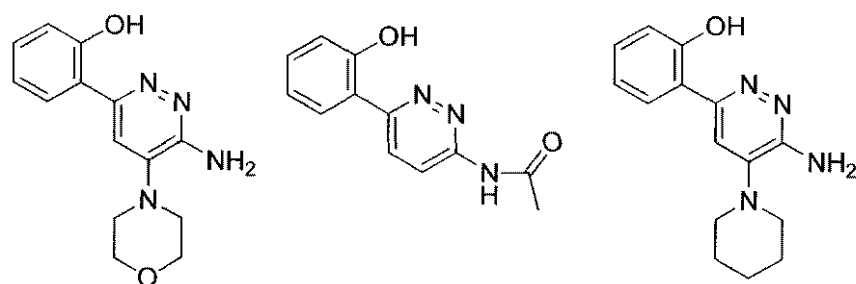
からなる群から選択される、請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 19】

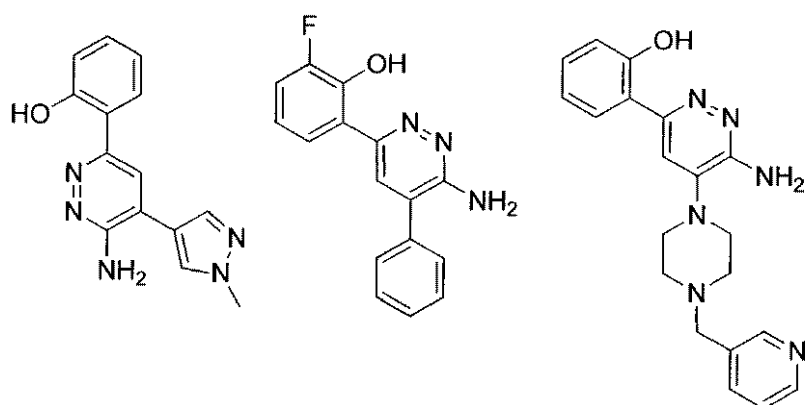
【化 141】



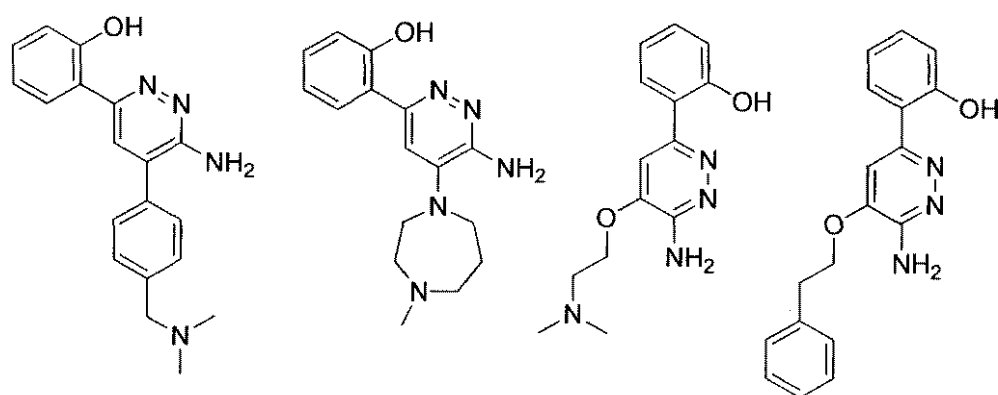
10



20

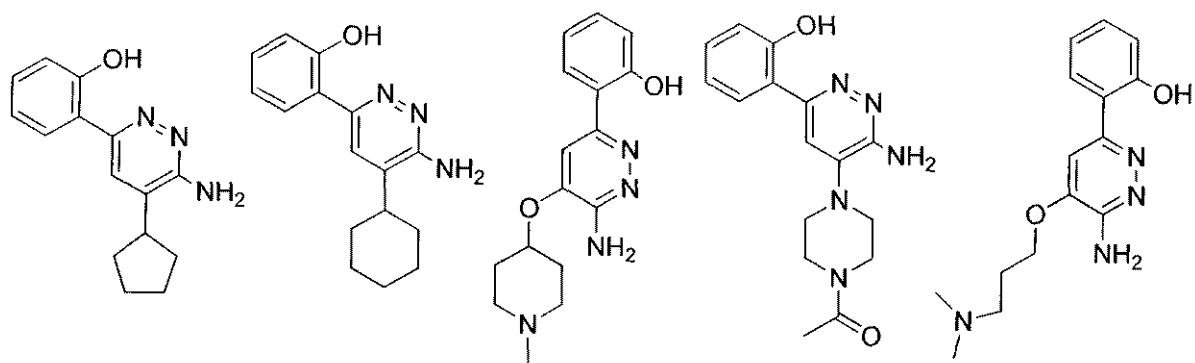


30

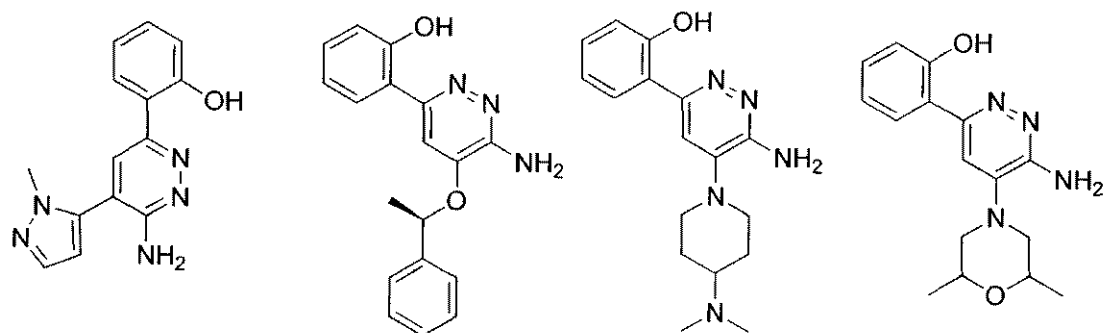


40

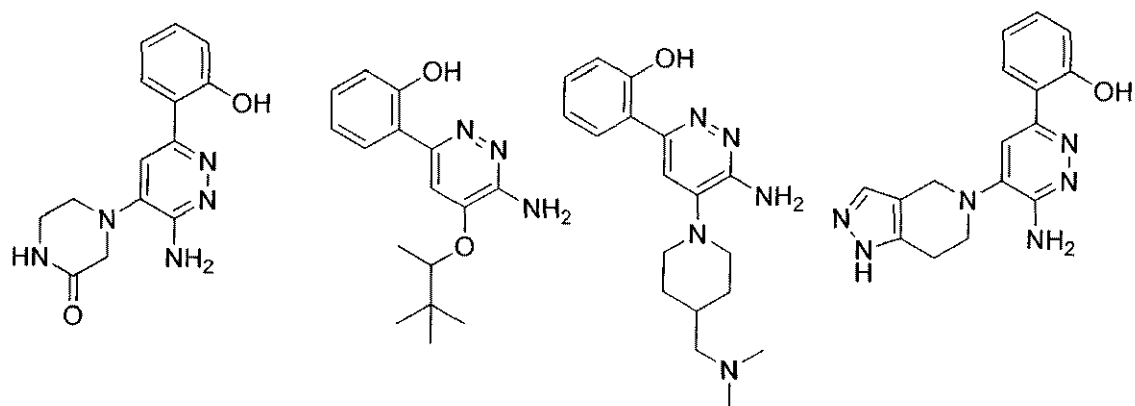
【化 1 4 2】



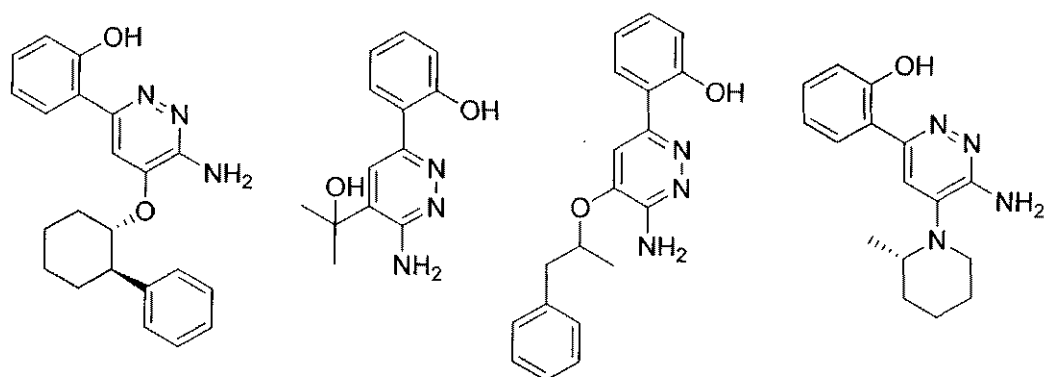
10



20

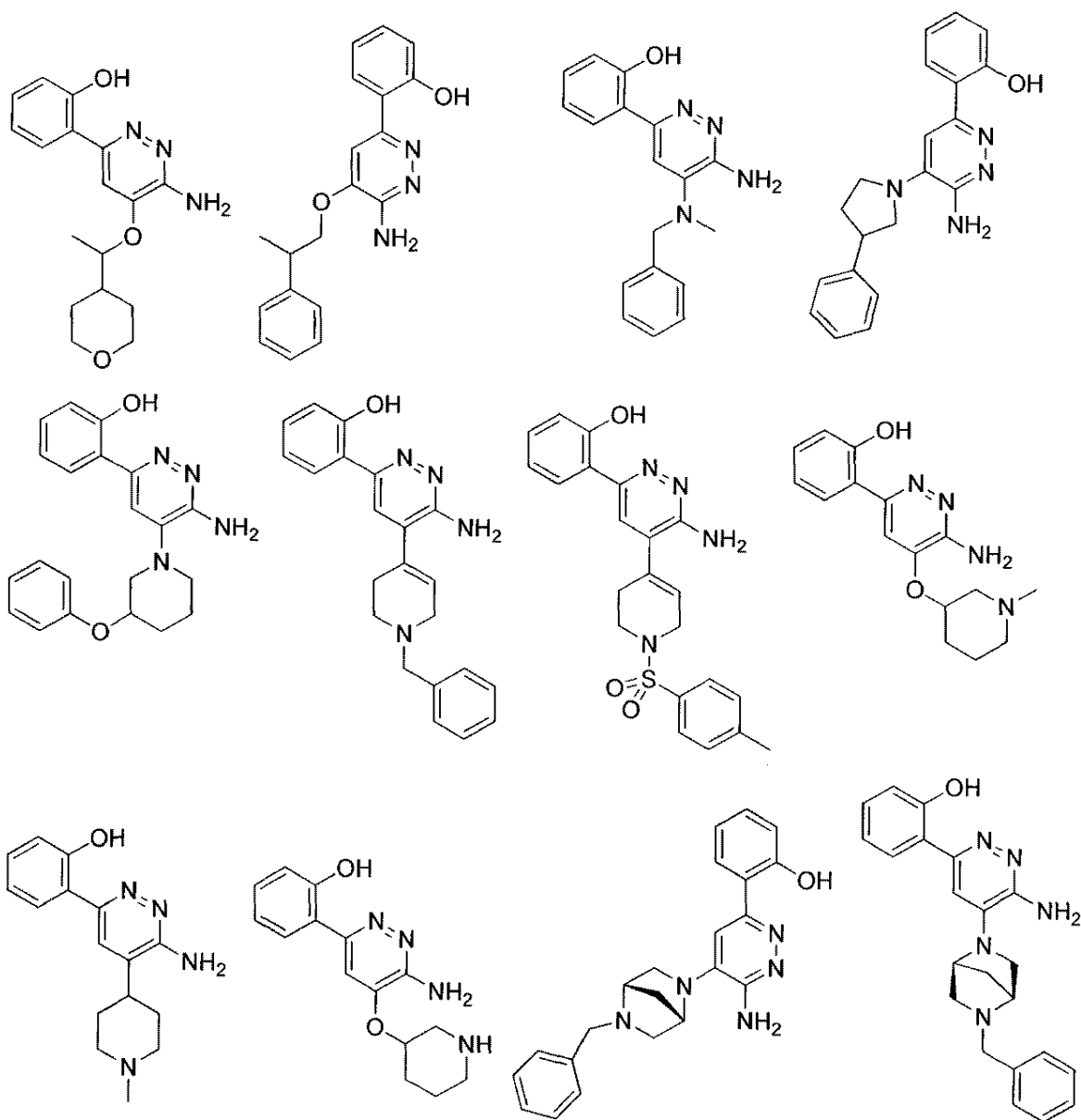


30

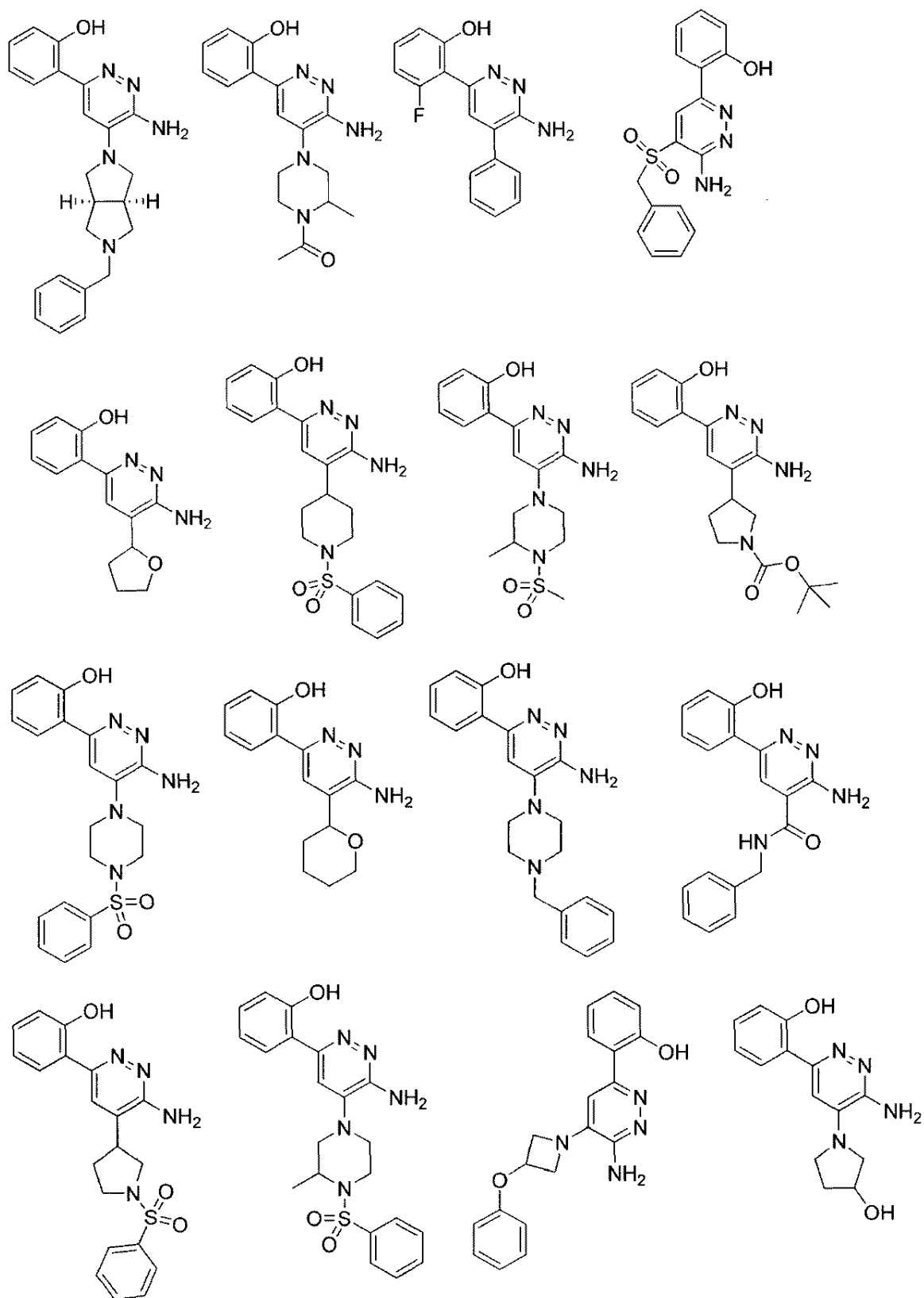


40

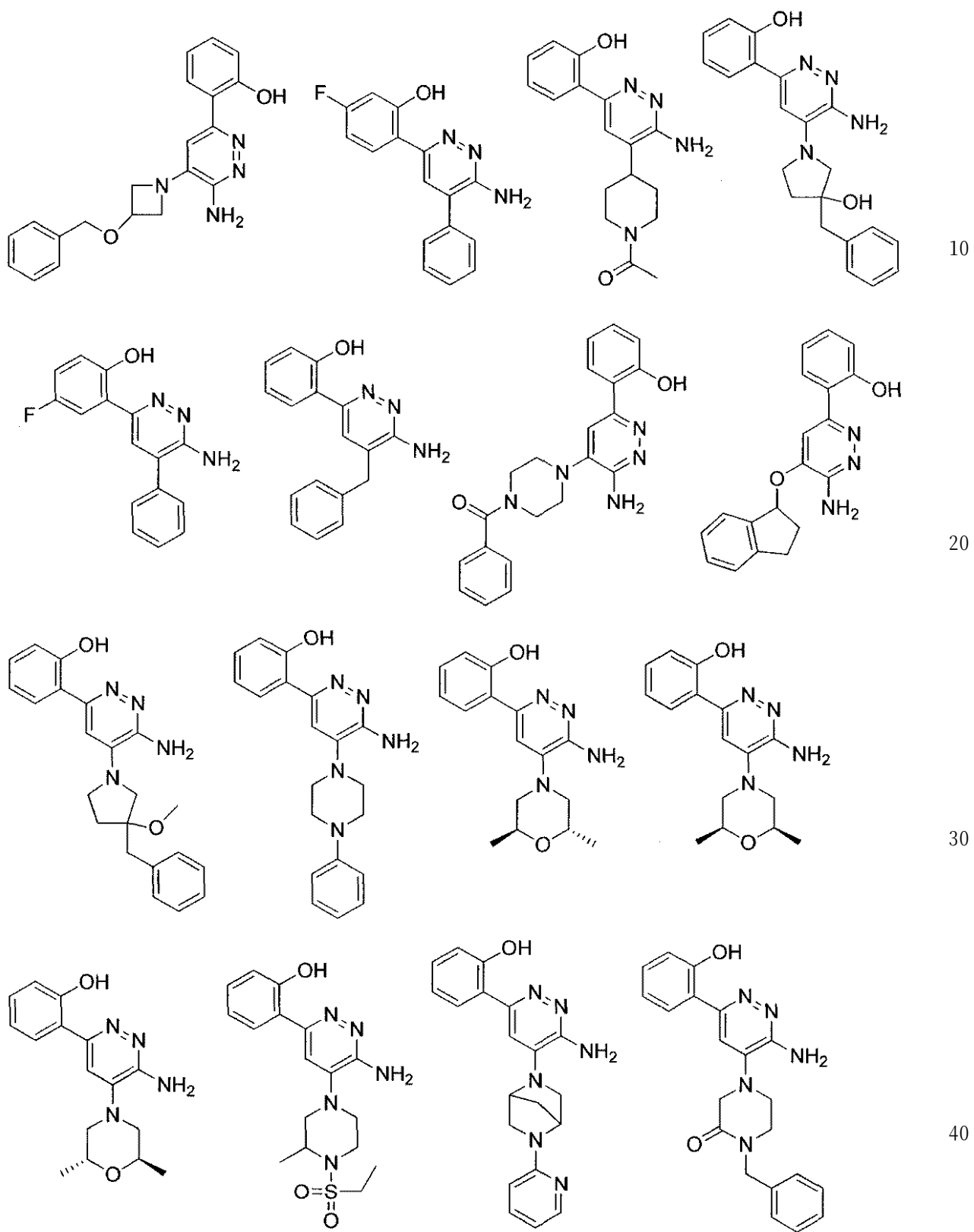
【化 1 4 3】



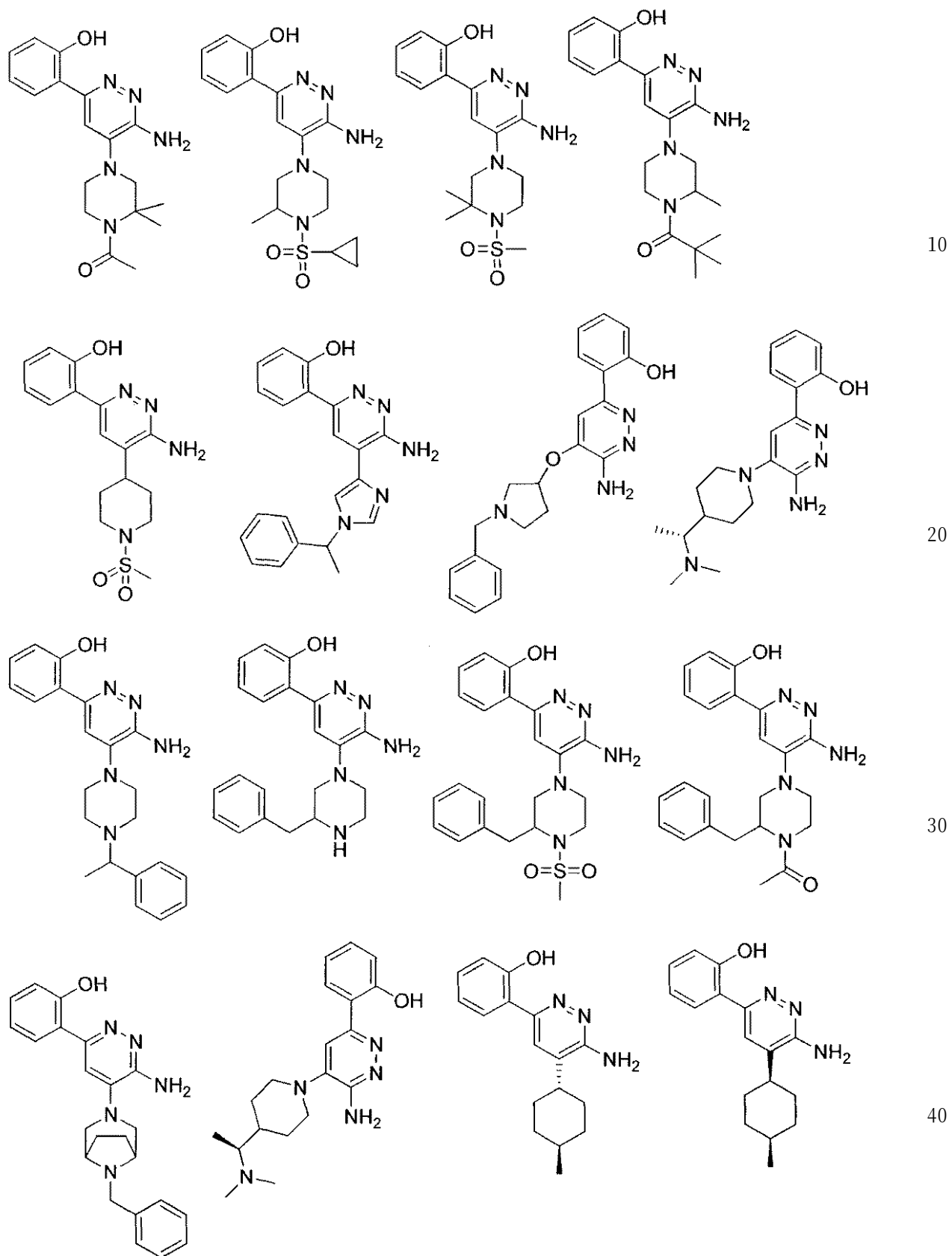
【化 1 4 4】



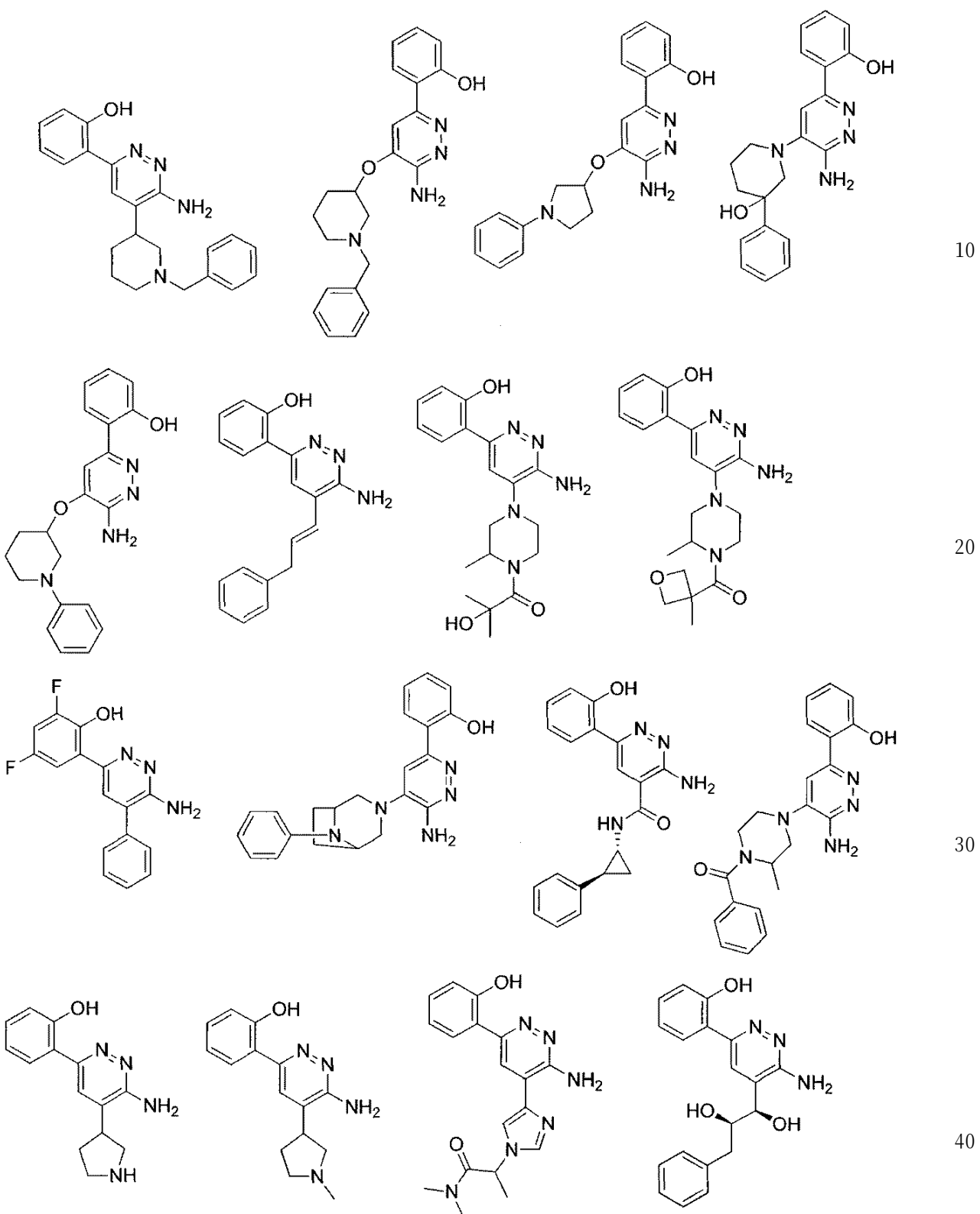
【化 1 4 5】



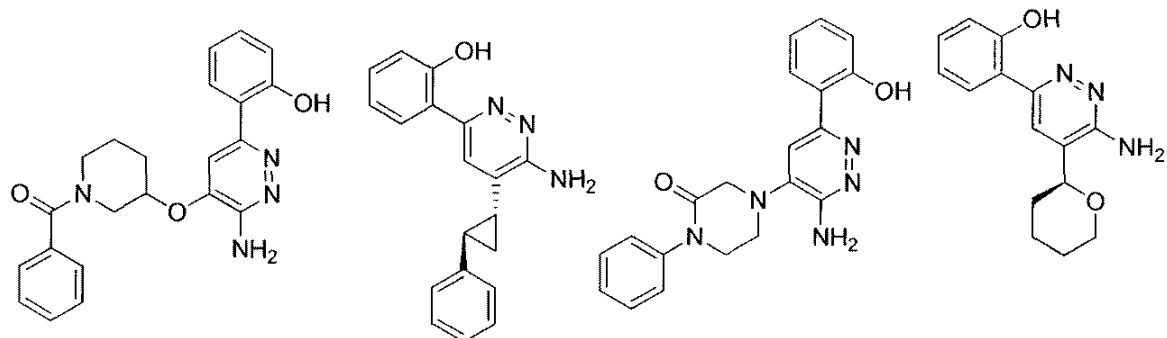
【化 1 4 6】



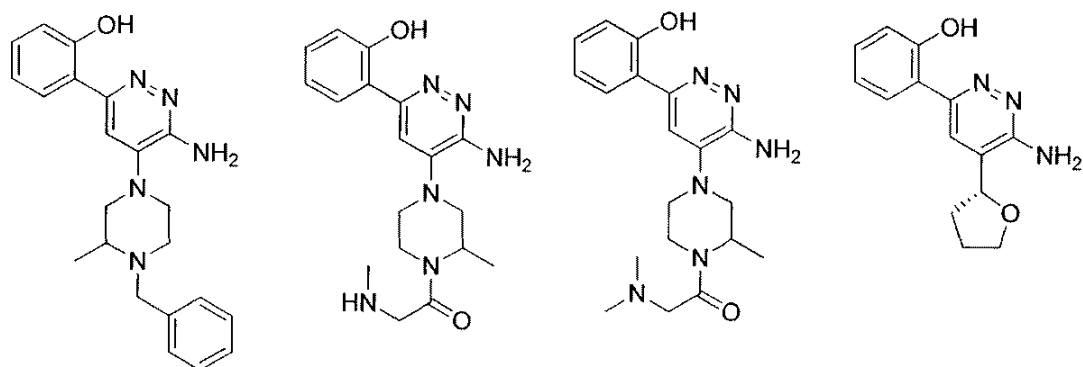
【化 1 4 7】



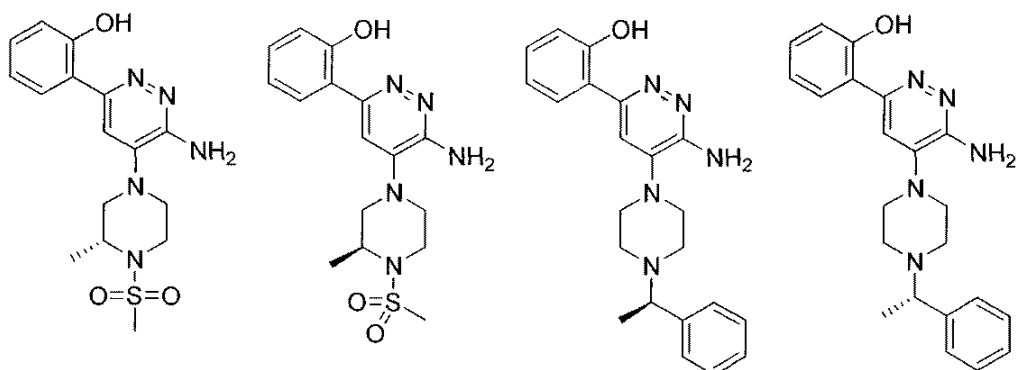
【化 1 4 8】



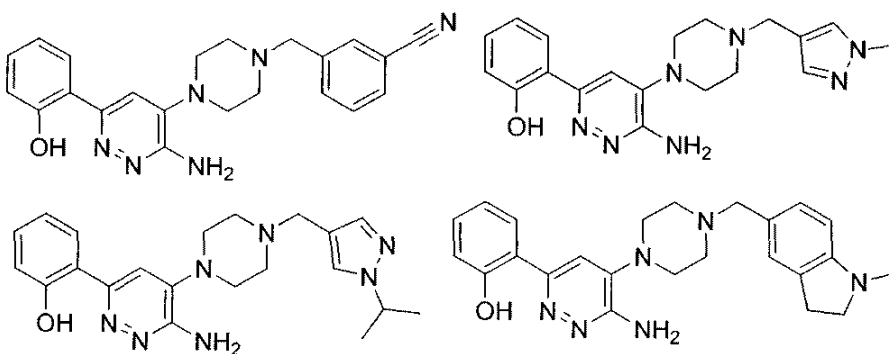
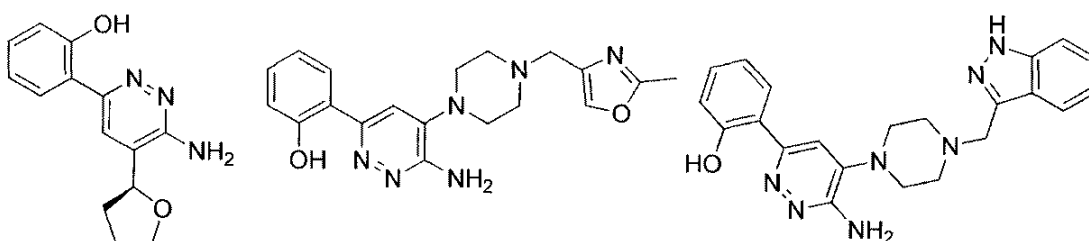
10



20

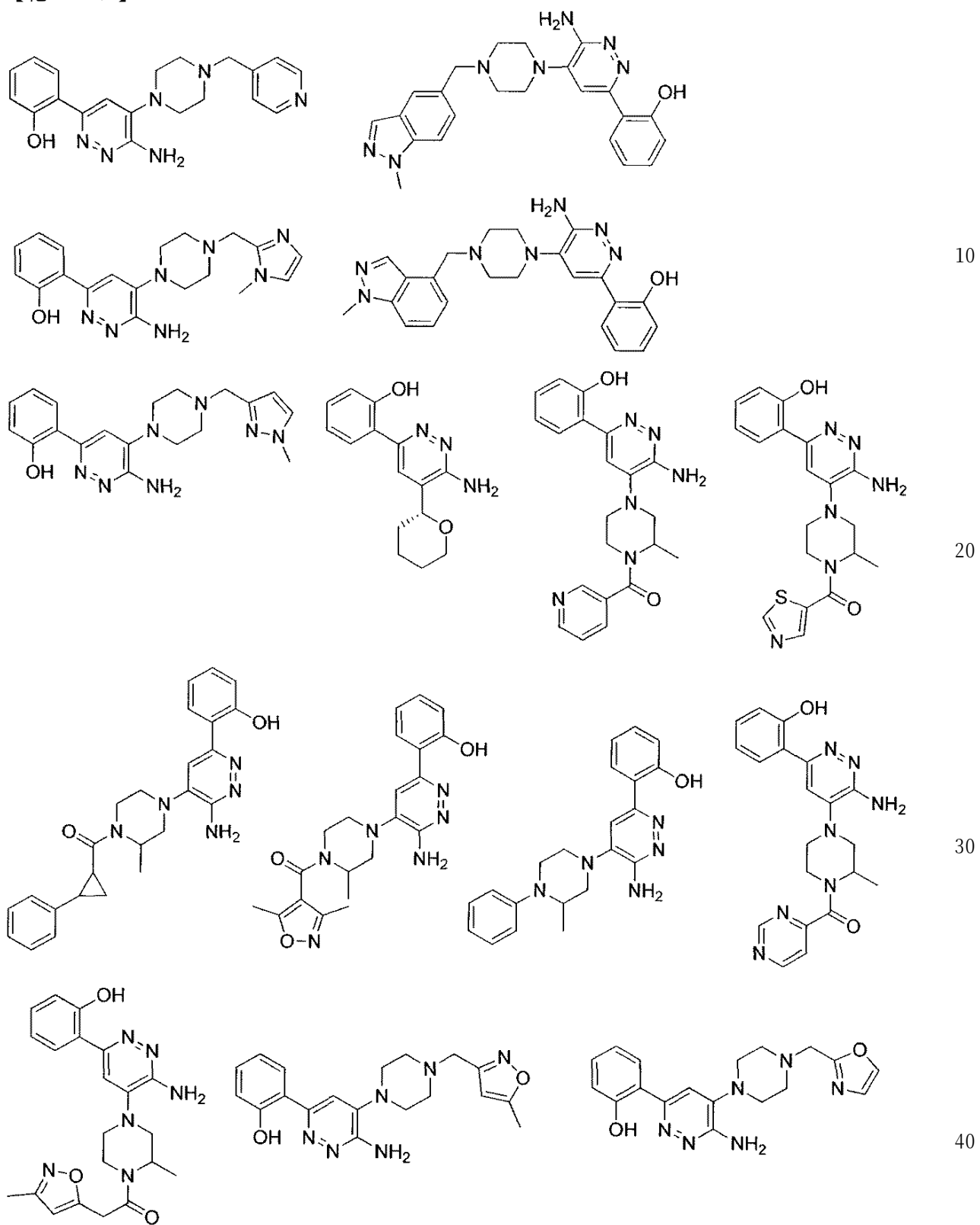


30

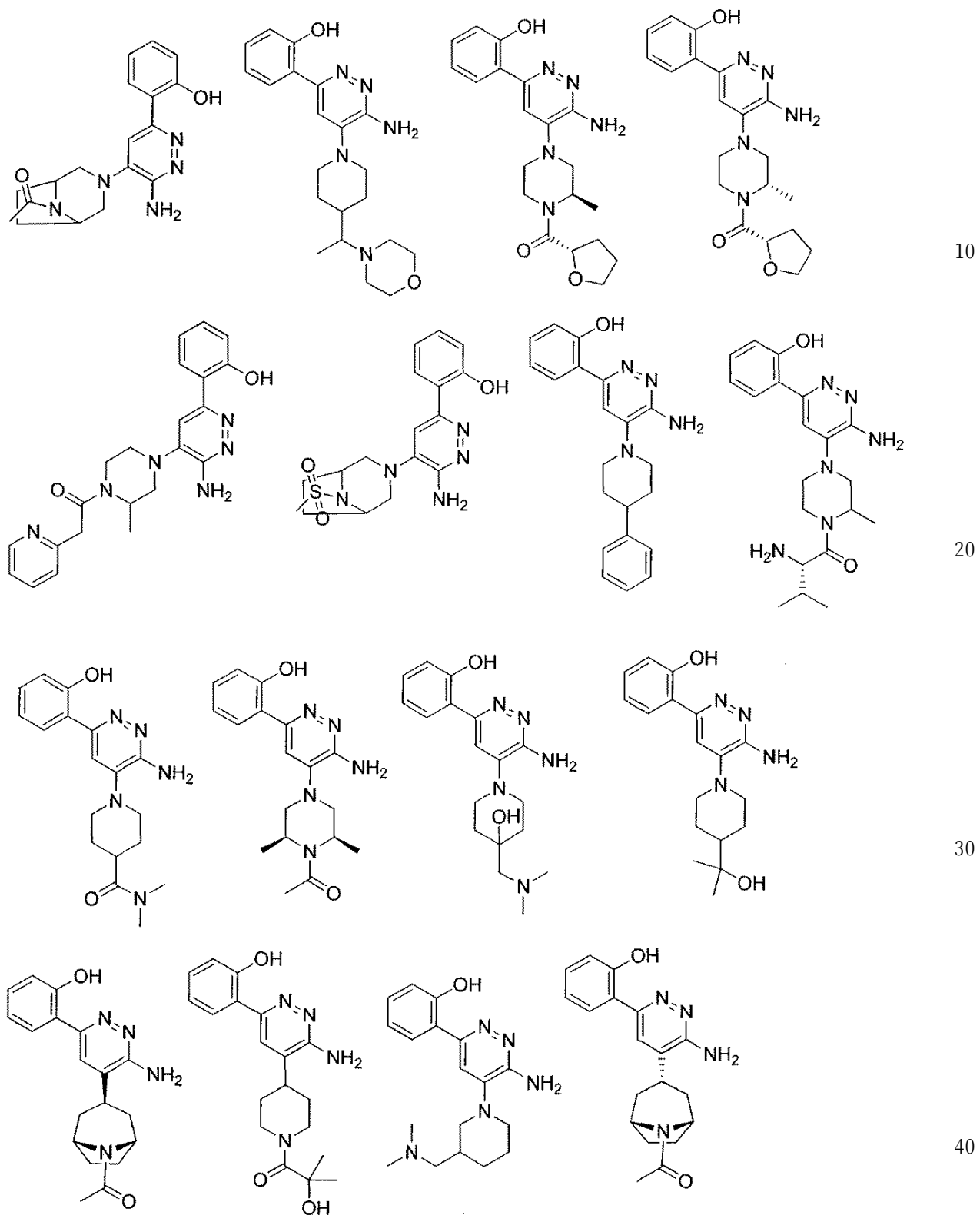


40

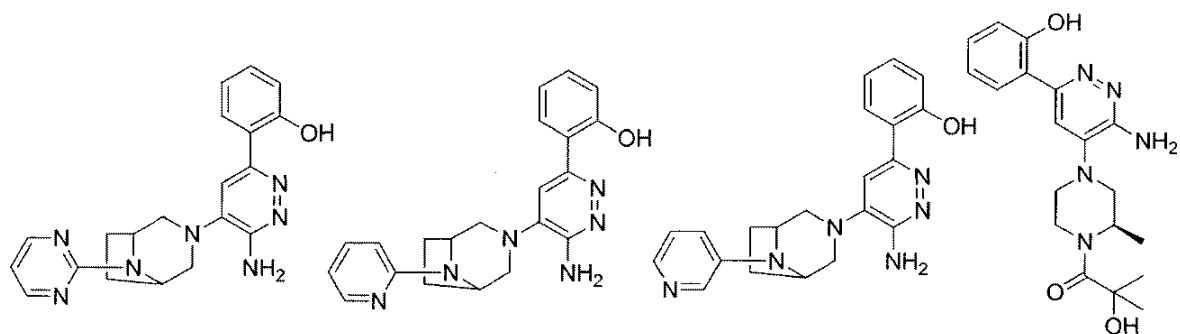
【化 1 4 9】



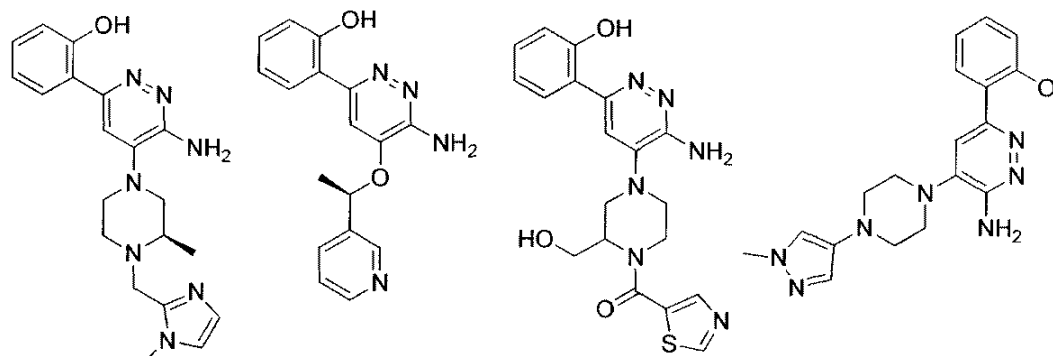
【化 1 5 0】



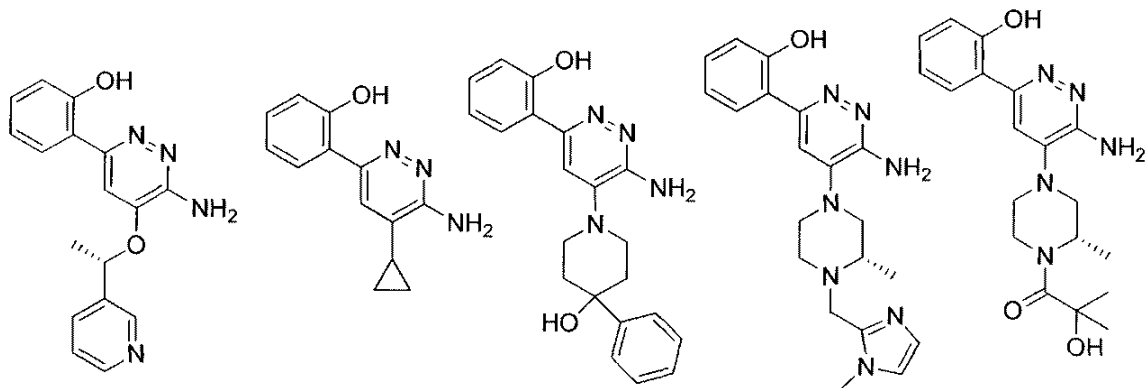
【化 1 5 1】



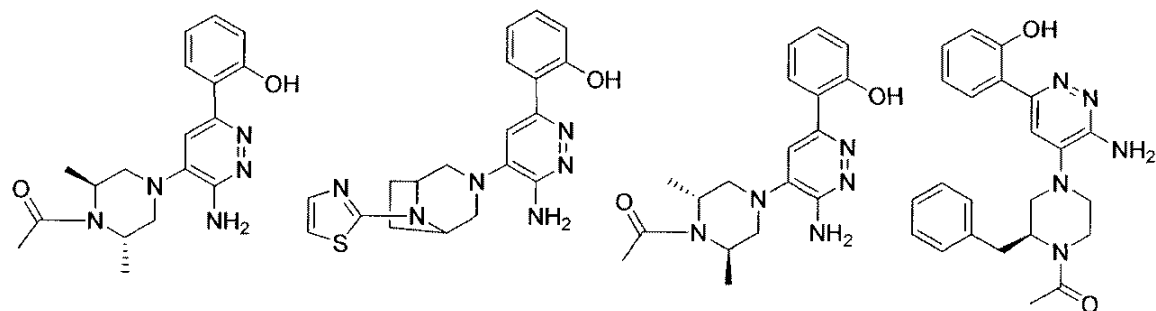
10



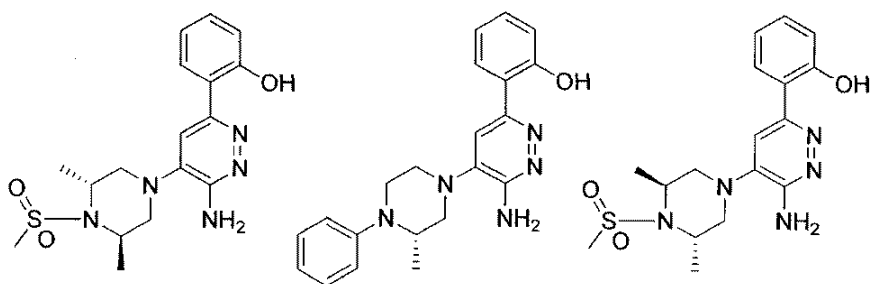
20



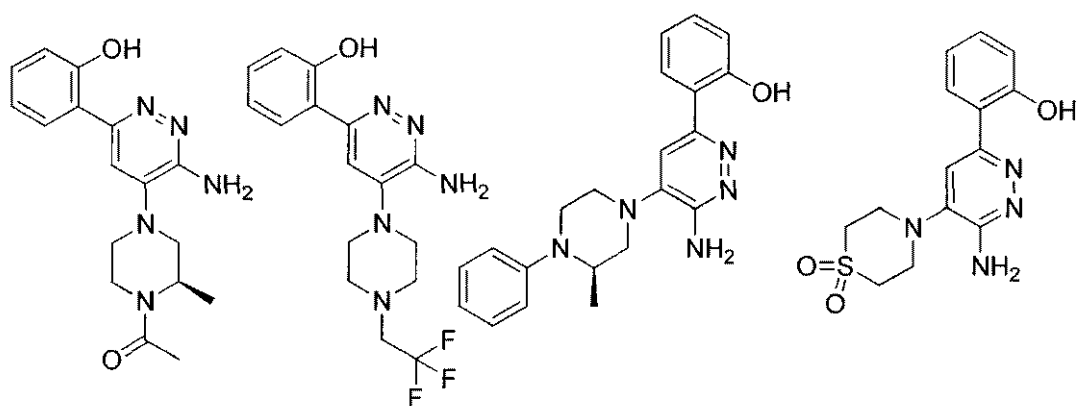
30



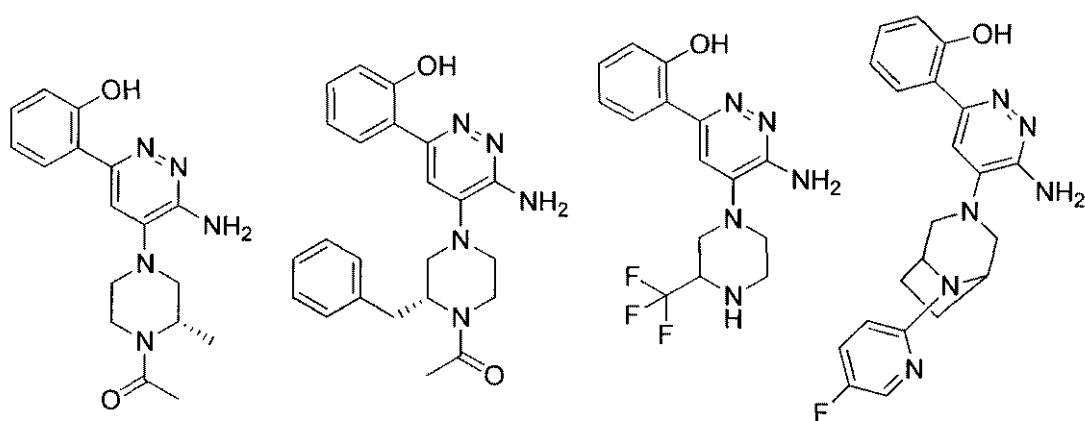
40



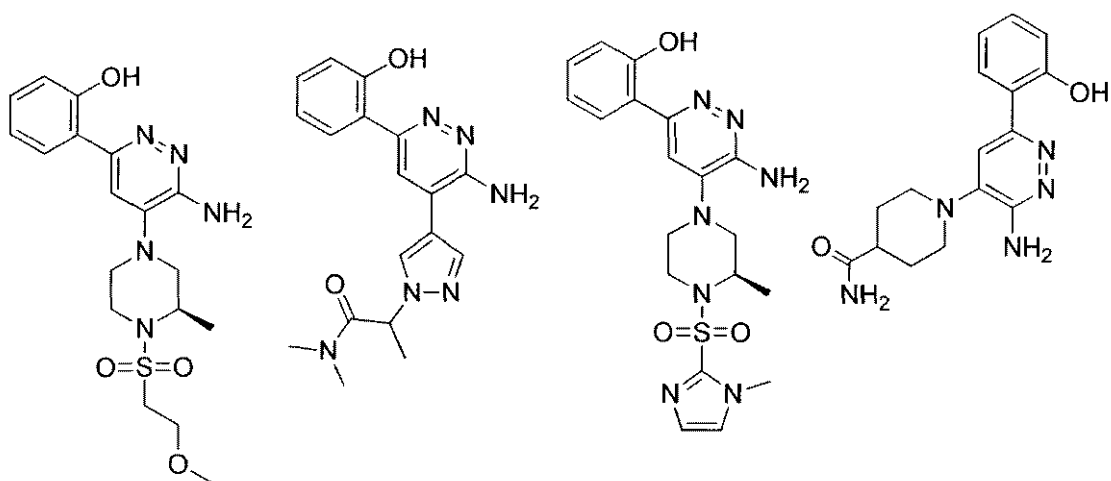
【化 1 5 2】



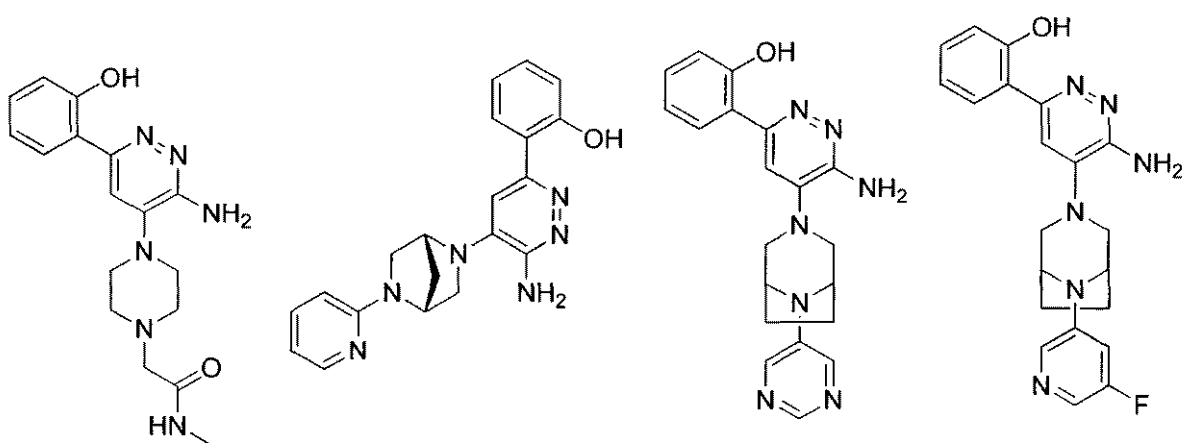
10



20

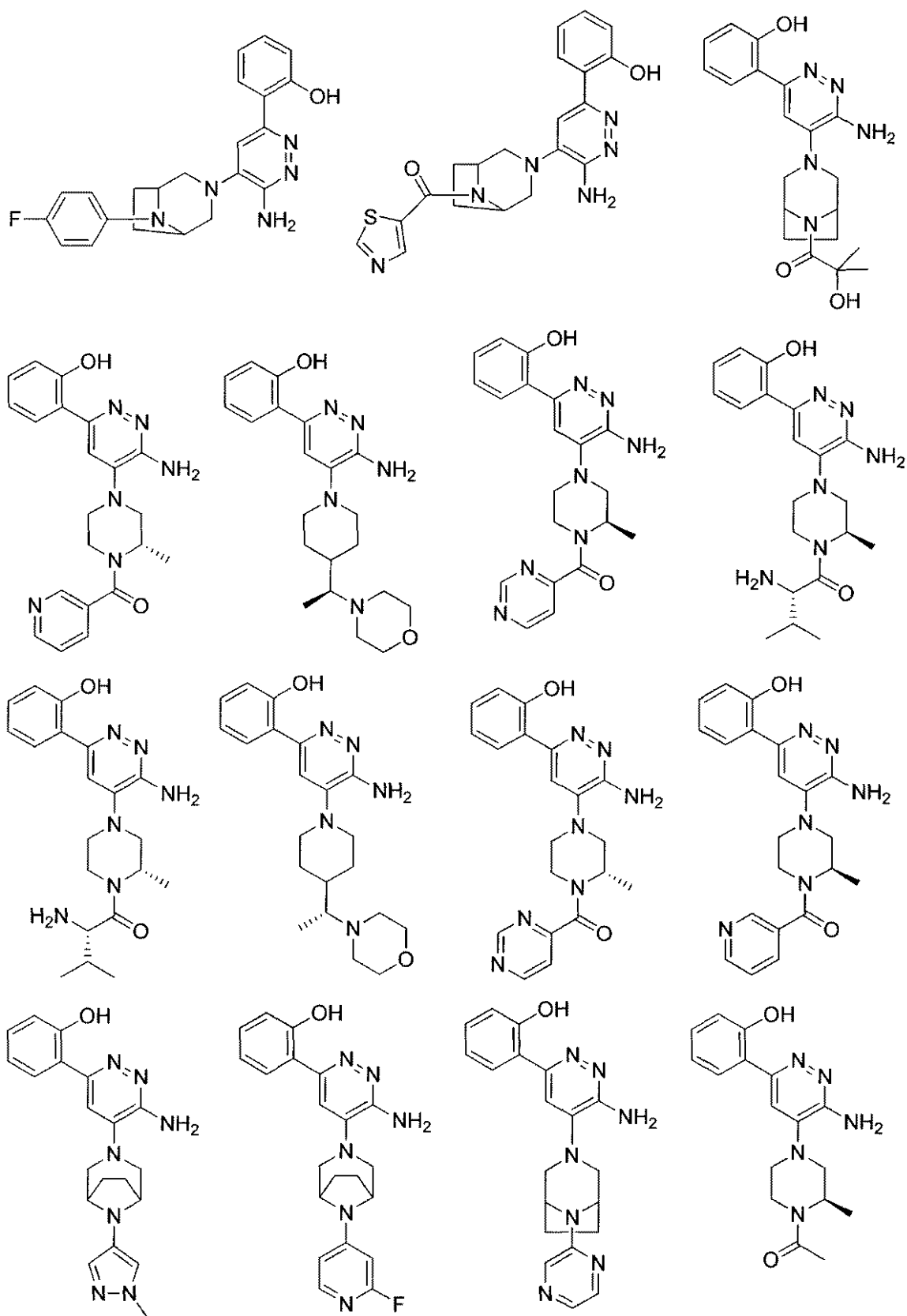


30

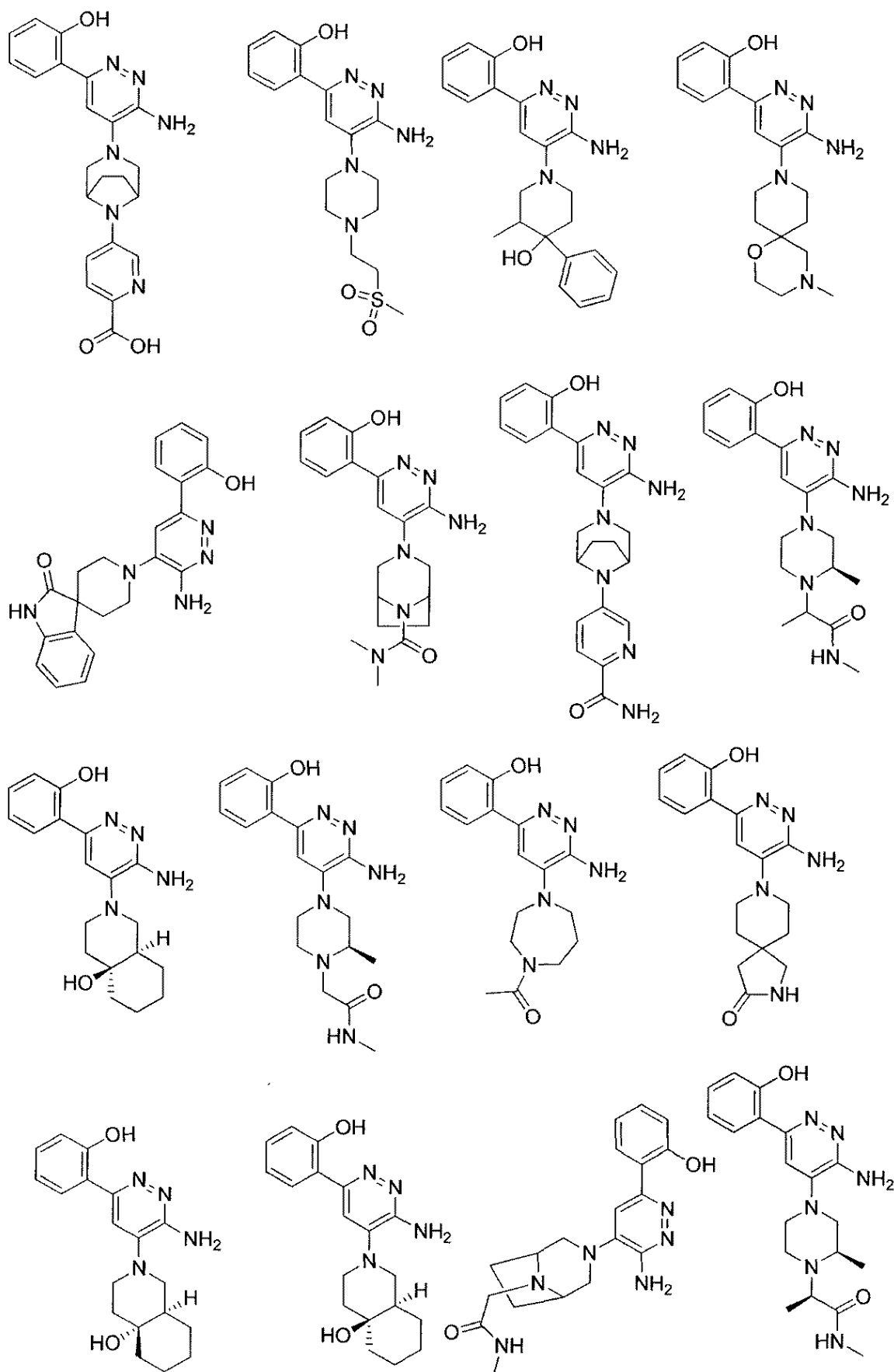


40

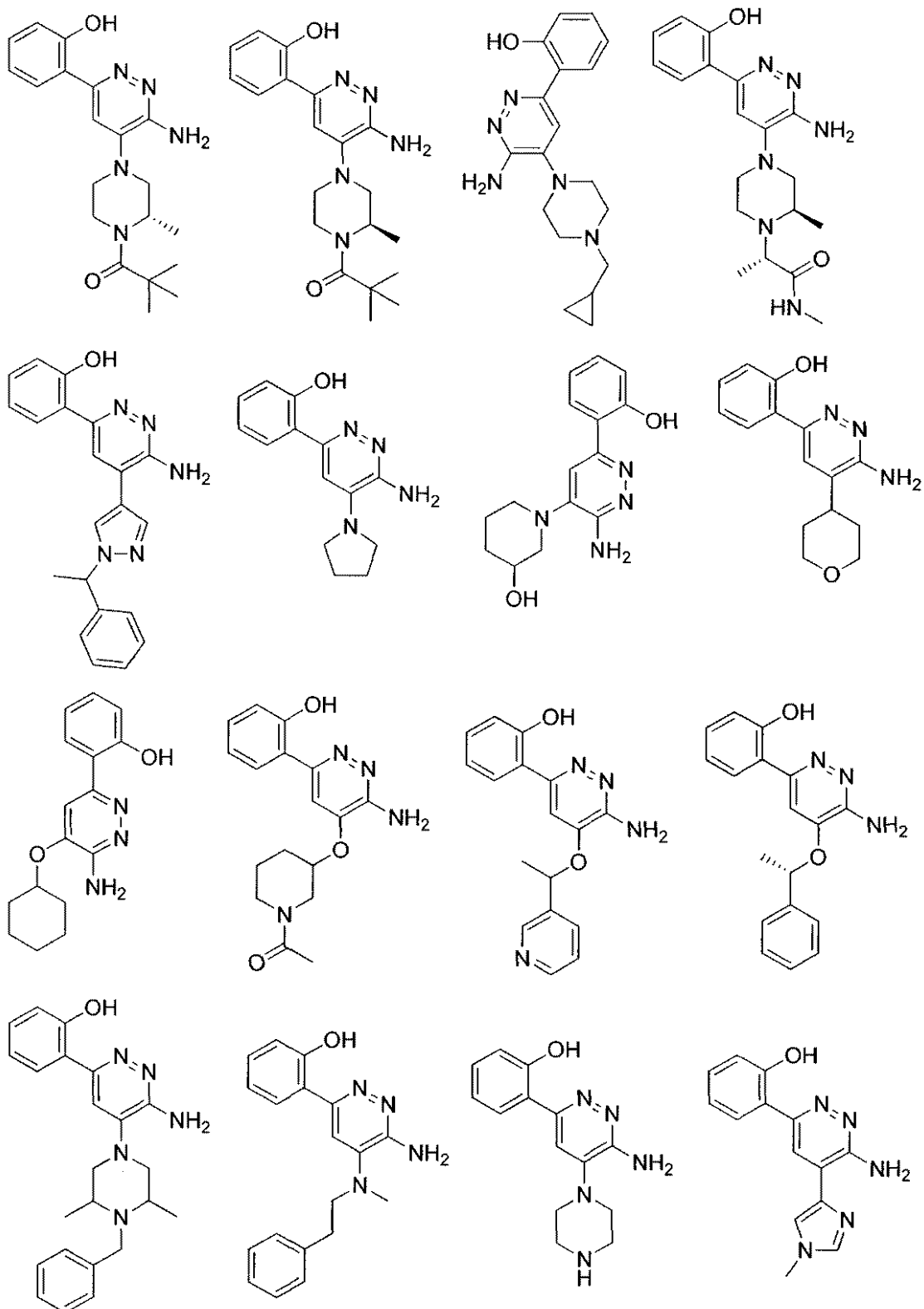
【化 1 5 3】



【化 1 5 4】



【化 1 5 5】



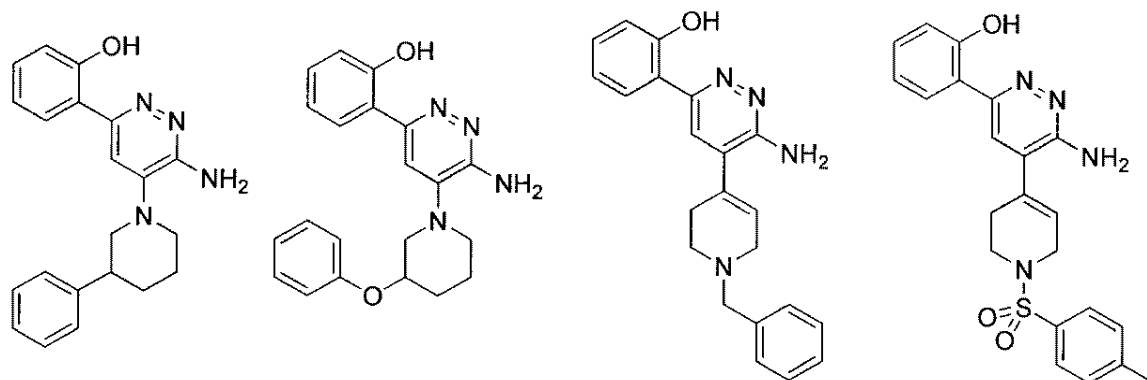
10

20

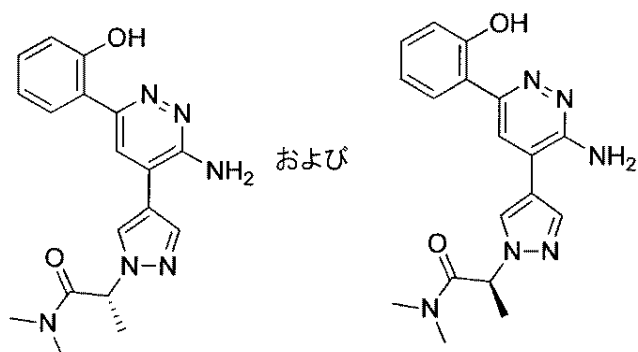
30

40

【化 1 5 6】



10



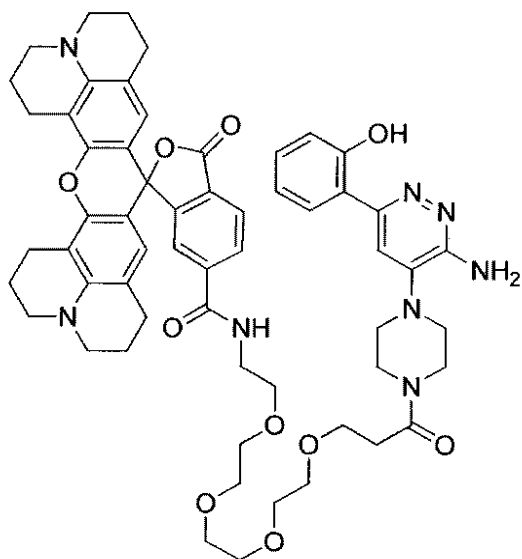
20

またはそれらの塩からなる群から選択される化合物である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 2 0】

化合物：

【化 1 5 7】



30

40

またはその塩。

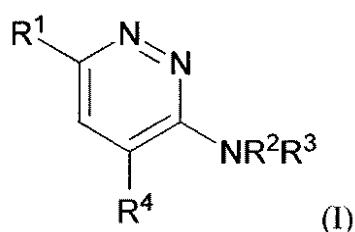
【請求項 2 1】

化合物：

Nc1cc(ccc1N2CCN(CC2)C(=O)CCOCCOCCOCCOCCOCCNC(=O)CCCC[C@H]3S[C@@H](C(=N4CNC(=O)N4)[C@H]3N)C5=CC=CC=C5O

10

【化 1 5 9】



20

30

40

50

$S-R^e$ 、 $-O-C(O)-R^e$ 、 $-C(O)-R^e$ 、 $-C(O)-OR^e$ 、 $-S(O)-R^e$ 、 $-S(O)_2-R^e$ 、 $-N(R^e)-C(O)-R^e$ 、 $-N(R^e)-S(O)-R^e$ 、 $-N(R^e)-C(O)-N(R^e)_2$ 、 $-N(R^e)-S(O)_2-R^e$ 、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、3～15員カルボシクリル、および3～15員ヘテロシクリルからなる群から独立して選択され、ここで、任意の $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、3～15員カルボシクリル、および3～15員ヘテロシクリルは、 R^e 、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^e)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^e)_2$ 、 $-S(O)-N(R^e)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^e)_2$ 、 $-O-R^e$ 、 $-S-R^e$ 、 $-O-C(O)-R^e$ 、 $-C(O)-R^e$ 、 $-C(O)-OR^e$ 、 $-S(O)-R^e$ 、 $-S(O)_2-R^e$ 、 $-N(R^e)-C(O)-R^e$ 、 $-N(R^e)-S(O)-R^e$ 、 $-N(R^e)-C(O)-N(R^e)_2$ 、および $-N(R^e)-S(O)_2-R^e$ からなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換され；

10

各 R^e は、水素、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、カルボシクリル、およびカルボシクリル($C_{1\sim3}$ アルキル)からなる群から独立して選択され、

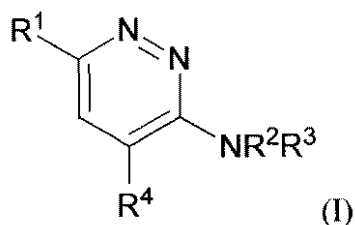
但し、該式(I)の化合物は、4-(6-アミノ-5-メチルピリダジン-3-イル)フェノールではない、
 薬学的組成物。

【請求項23】

20

請求項1～19のいずれか1項に記載の化合物、もしくは式(I)：

【化119-1】



30

の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩、および薬学的に許容され得るアジュバント、担体、またはビヒクルを含む薬学的組成物であって、式中、

R^1 は、ヒドロキシで置換され、ハロ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $C_{1\sim3}$ アルキル、および $C_{1\sim3}$ アルコキシからなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換されたフェニルであり；

R^2 は、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、または $-C(=O)-C_{1\sim6}$ アルキルであり；

R^3 は、Hまたは $C_{1\sim6}$ アルキルであり；

R^4 は、 $-R^b$ 、 $-O-R^b$ 、 $-N(R^b)_2$ 、 $-S(O)_2R^b$ 、および $-C(O)-N(R^b)_2$ からなる群から選択され；

各 R^b は、水素、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、3～15員カルボシクリル、および3～15員ヘテロシクリルからなる群から独立して選択され、ここで、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、3～15員カルボシクリル、および3～15員ヘテロシクリルの各々は、 R^c 、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^c)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^c)_2$ 、 $-S(O)-N(R^c)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^c)_2$ 、 $-O-R^c$ 、 $-S-R^c$ 、 $-O-C(O)-R^c$ 、 $-C(O)-R^c$ 、 $-C(O)-OR^c$ 、 $-S(O)-R^c$ 、 $-S(O)_2-R^c$ 、 $-N(R^c)-C(O)-R^c$ 、 $-N(R^c)-S(O)-R^c$ 、 $-N(R^c)-C(O)-N(R^c)_2$ 、および $-N(R^c)-S(O)_2-R^c$ からなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換され；

40

各 R^c は、水素、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、

50

C₁ ~ 6 アルコキシ、3 ~ 15 員カルボシクリル、および3 ~ 15 員ヘテロシクリルからなる群から独立して選択され、ここで、C₁ ~ 6 アルキル、C₂ ~ 6 アルケニル、C₂ ~ 6 アルキニル、C₁ ~ 6 アルコキシ、3 ~ 15 員カルボシクリル、および3 ~ 15 員ヘテロシクリルの各々は、R^d から独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換されるか；または、2つのR^c が、それらが結合する窒素とともに、オキソ、ハロ、ならびにオキソおよびハロからなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換されたC₁ ~ 3 アルキルからなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換されたヘテロシクリルを形成し；

各R^d は、オキソ、ハロ、-NO₂、-N(R^e)₂、-CN、-C(O)-N(R^e)₂、-S(O)-N(R^e)₂、-S(O)₂-N(R^e)₂、-O-R^e、-S-R^e、-O-C(O)-R^e、-C(O)-R^e、-C(O)-OR^e、-S(O)-R^e、-S(O)₂-R^e、-N(R^e)-C(O)-R^e、-N(R^e)-S(O)-R^e、-N(R^e)-C(O)-N(R^e)₂、-N(R^e)-S(O)₂-R^e、C₁ ~ 6 アルキル、C₂ ~ 6 アルケニル、C₂ ~ 6 アルキニル、3 ~ 15 員カルボシクリル、および3 ~ 15 員ヘテロシクリルからなる群から独立して選択され、ここで、任意のC₁ ~ 6 アルキル、C₂ ~ 6 アルケニル、C₂ ~ 6 アルキニル、3 ~ 15 員カルボシクリル、および3 ~ 15 員ヘテロシクリルは、R^e、オキソ、ハロ、-NO₂、-N(R^e)₂、-CN、-C(O)-N(R^e)₂、-S(O)-N(R^e)₂、-S(O)₂-N(R^e)₂、-O-R^e、-S-R^e、-O-C(O)-R^e、-C(O)-R^e、-C(O)-OR^e、-S(O)-R^e、-S(O)₂-R^e、-N(R^e)-C(O)-R^e、-N(R^e)-S(O)-R^e、-N(R^e)-C(O)-N(R^e)₂、および-N(R^e)-S(O)₂-R^e からなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換され；

各R^e は、水素、C₁ ~ 6 アルキル、C₂ ~ 6 アルケニル、C₂ ~ 6 アルキニル、カルボシクリル、およびカルボシクリル(C₁ ~ 3 アルキル)-からなる群から独立して選択され、

但し、式(I)の化合物は、2-(6-アミノピリダジン-3-イル)フェノール、2-(6-(メチルアミノ)ピリダジン-3-イル)フェノールまたは4-(6-アミノ-5-メチルピリダジン-3-イル)フェノールではない、
薬学的組成物。

【請求項24】

さらなる治療剤をさらに含む請求項22または23に記載の組成物。

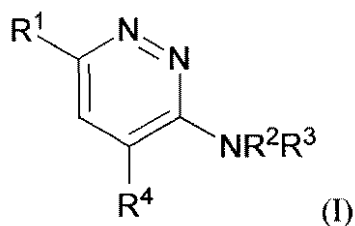
【請求項25】

前記さらなる治療剤が化学療法剤である、請求項24に記載の組成物。

【請求項26】

動物におけるBRG1媒介障害、BRM媒介障害、および／またはPB1媒介障害を処置するための組成物であって、請求項1 ~ 19および22のいずれか1項に記載の化合物、もしくは式(I)：

【化119-2】



の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩を含み、式中、

R¹ は、ヒドロキシで置換され、ハロ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、C₁ ~ 3 アルキル、およびC₁ ~ 3 アルコキシからなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換されたフェニルであり；

R^2 は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、または $-C(=O)-C_1 \sim 6$ アルキルであり；

R^3 は、H または $C_1 \sim 6$ アルキルであり；

R^4 は、 $-R^b$ 、 $-O-R^b$ 、 $-N(R^b)_2$ 、 $-S(O)_2 R^b$ 、および $-C(O)-N(R^b)_2$ からなる群から選択され；

各 R^b は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、3～15員カルボシクリル、および3～15員ヘテロシクリルからなる群から独立して選択され、ここで、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、3～15員カルボシクリル、および3～15員ヘテロシクリルの各々は、 R^c 、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^c)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^c)_2$ 、 $-S(O)-N(R^c)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^c)_2$ 、 $-O-R^c$ 、 $-S-R^c$ 、 $-O-C(O)-R^c$ 、 $-C(O)-R^c$ 、 $-C(O)-OR^c$ 、 $-S(O)-R^c$ 、 $-S(O)_2-R^c$ 、 $-N(R^c)-C(O)-R^c$ 、 $-N(R^c)-S(O)-R^c$ 、 $-N(R^c)-C(O)-N(R^c)_2$ 、および $-N(R^c)-S(O)_2-R^c$ からなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換され；

各 R^c は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、3～15員カルボシクリル、および3～15員ヘテロシクリルからなる群から独立して選択され、ここで、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、3～15員カルボシクリル、および3～15員ヘテロシクリルの各々は、 R^d から独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換されるか；または、2つの R^c が、それらが結合する窒素とともに、オキソ、ハロ、ならびにオキソおよびハロからなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換された $C_1 \sim 3$ アルキルからなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換されたヘテロシクリルを形成し；

各 R^d は、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^e)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^e)_2$ 、 $-S(O)-N(R^e)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^e)_2$ 、 $-O-R^e$ 、 $-S-R^e$ 、 $-O-C(O)-R^e$ 、 $-C(O)-R^e$ 、 $-C(O)-OR^e$ 、 $-S(O)-R^e$ 、 $-S(O)_2-R^e$ 、 $-N(R^e)-C(O)-R^e$ 、 $-N(R^e)-S(O)-R^e$ 、 $-N(R^e)-C(O)-N(R^e)_2$ 、 $-N(R^e)-S(O)_2-R^e$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、3～15員カルボシクリル、および3～15員ヘテロシクリルからなる群から独立して選択され、ここで、任意の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、3～15員カルボシクリル、および3～15員ヘテロシクリルは、 R^e 、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^e)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^e)_2$ 、 $-S(O)-N(R^e)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^e)_2$ 、 $-O-R^e$ 、 $-S-R^e$ 、 $-O-C(O)-R^e$ 、 $-C(O)-R^e$ 、 $-C(O)-OR^e$ 、 $-S(O)-R^e$ 、 $-S(O)_2-R^e$ 、 $-N(R^e)-C(O)-R^e$ 、 $-N(R^e)-S(O)-R^e$ 、 $-N(R^e)-C(O)-N(R^e)_2$ 、および $-N(R^e)-S(O)_2-R^e$ からなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換され；

各 R^e は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、カルボシクリル、およびカルボシクリル ($C_1 \sim 3$ アルキル) からなる群から独立して選択される、組成物。

【請求項 27】

前記障害ががんである、請求項 26 に記載の組成物。

【請求項 28】

前記がんが、聴神経腫、急性白血病、急性リンパ球性白血病、急性骨髄球性白血病、急性T細胞白血病、基底細胞癌、胆管癌、膀胱がん、脳がん、乳がん、気管支原性癌、子宮頸がん、軟骨肉腫、脊索腫、絨毛癌、慢性白血病、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄球性白血病、慢性骨髄性白血病、結腸がん、結腸直腸がん、頭蓋咽頭腫、嚢胞腺癌、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、増殖異常性変化、胎児性癌、子宮内膜がん、内皮肉腫、上衣腫、

10

20

30

40

50

上皮癌、赤白血病、食道がん、エストロゲン受容体陽性乳がん、本態性血小板血症、ユーイング腫瘍、線維肉腫、濾胞性リンパ腫、胚細胞精巣がん、神経膠腫、膠芽腫、神経膠肉腫、重鎖病、頭頸部がん、血管芽細胞腫、ヘパトーマ、肝細胞がん、ホルモン非感受性前立腺がん、平滑筋肉腫、白血病、脂肪肉腫、肝臓がん、肺がん、リンパ管内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ芽球性白血病、リンパ腫、バーキットリンパ腫、T細胞またはB細胞起源のリンパ系悪性疾患、髄様癌、髄芽腫、黒色腫、髄膜腫、中皮腫、多発性骨髄腫、骨髄性白血病、骨髄腫、粘液肉腫、神経芽細胞腫、NUTミッドラインカルシノーマ（NMC）、非小細胞肺がん、乏突起膠腫、口腔がん、骨原性肉腫、卵巣がん、膵臓がん、乳頭腺癌、乳頭状癌、松果体腫、真性赤血球増加症、前立腺がん、直腸がん、腎細胞癌、網膜芽細胞腫、悪性ラブドイド腫瘍（MR T）、横紋筋肉腫、肉腫、脂腺癌、セミノーマ、皮膚がん、小細胞性肺癌、固形腫瘍（癌腫および肉腫）、小細胞肺がん、胃がん、扁平上皮癌、滑膜腫、汗腺癌、甲状腺がん、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、精巣腫瘍、子宮がん、およびウィルムス腫瘍から選択される、請求項 27 に記載の組成物。

10

【請求項 29】

前記がんが BRG1 欠乏がんである、請求項 27 に記載の組成物。

【請求項 30】

前記がんが、肺がん（例えば、非小細胞肺がん）、卵巣がん、肝臓がん、子宮内膜がん、膵臓がん、皮膚がん、バーキットリンパ腫、または脳がんである、請求項 27～29 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 31】

前記がんが、肺がん（例えば、小細胞肺がん）、乳がん、白血病、および悪性ラブドイド腫瘍（MR T）から選択される、請求項 27 に記載の組成物。

20

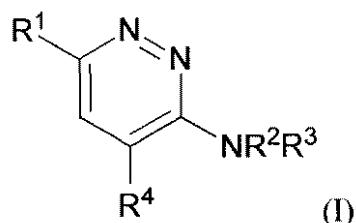
【請求項 32】

医薬療法における使用のための、請求項 1～19 および 22 のいずれか 1 項に記載の式（I）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含む組成物。

【請求項 33】

BRG1 媒介障害、BRM 媒介障害、および／または PB1 媒介障害の予防的処置または治療的処置のための、請求項 1～19 および 22 のいずれか 1 項に記載の化合物、もしくは式（I）：

【化 119-2】



30

の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩を含む組成物であって、式中、

R¹ は、ヒドロキシで置換され、ハロ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、C₁～3 アルキル、および C₁～3 アルコキシからなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意に置換されたフェニルであり；

40

R² は、H、C₁～6 アルキル、または -C(=O)-C₁～6 アルキルであり；

R³ は、H または C₁～6 アルキルであり；

R⁴ は、-R^b、-O-R^b、-N(R^b)₂、-S(O)₂R^b、および -C(O)-N(R^b)₂ からなる群から選択され；

各 R^b は、水素、C₁～6 アルキル、C₂～6 アルケニル、C₂～6 アルキニル、3～15 員カルボシクリル、および 3～15 員ヘテロシクリルからなる群から独立して選択され、ここで、C₁～6 アルキル、C₂～6 アルケニル、C₂～6 アルキニル、3～15 員カルボシクリル、および 3～15 員ヘテロシクリルの各々は、R^c、オキソ、ハロ、-NO₂、-N(R^c)₂、-CN、-C(O)-N(R^c)₂、-S(O)-N(R^c)

50

$_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^c)_2$ 、 $-O-R^c$ 、 $-S-R^c$ 、 $-O-C(O)-R^c$ 、 $-C(O)-R^c$ 、 $-C(O)-OR^c$ 、 $-S(O)-R^c$ 、 $-S(O)_2-R^c$ 、 $-N(R^c)-C(O)-R^c$ 、 $-N(R^c)-S(O)-R^c$ 、 $-N(R^c)-C(O)-N(R^c)_2$ 、および $-N(R^c)-S(O)_2-R^c$ からなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換され；

各 R^c は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、3～15員カルボシクリル、および3～15員ヘテロシクリルからなる群から独立して選択され、ここで、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、3～15員カルボシクリル、および3～15員ヘテロシクリルの各々は、 R^d から独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換されるか；または、2つの R^c が、それらが結合する窒素とともに、オキソ、ハロ、ならびにオキソおよびハロからなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換された $C_1 \sim 3$ アルキルからなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換されたヘテロシクリルを形成し；

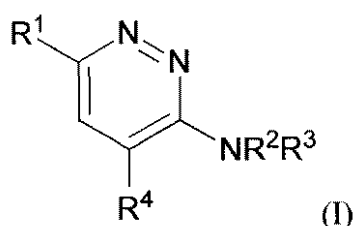
各 R^d は、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^e)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^e)_2$ 、 $-S(O)-N(R^e)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^e)_2$ 、 $-O-R^e$ 、 $-S-R^e$ 、 $-O-C(O)-R^e$ 、 $-C(O)-R^e$ 、 $-C(O)-OR^e$ 、 $-S(O)-R^e$ 、 $-S(O)_2-R^e$ 、 $-N(R^e)-C(O)-R^e$ 、 $-N(R^e)-S(O)-R^e$ 、 $-N(R^e)-C(O)-N(R^e)_2$ 、 $-N(R^e)-S(O)_2-R^e$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、3～15員カルボシクリル、および3～15員ヘテロシクリルからなる群から独立して選択され、ここで、任意の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、3～15員カルボシクリル、および3～15員ヘテロシクリルは、 R^e 、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^e)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^e)_2$ 、 $-S(O)-N(R^e)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^e)_2$ 、 $-O-R^e$ 、 $-S-R^e$ 、 $-O-C(O)-R^e$ 、 $-C(O)-R^e$ 、 $-C(O)-OR^e$ 、 $-S(O)-R^e$ 、 $-S(O)_2-R^e$ 、 $-N(R^e)-C(O)-R^e$ 、 $-N(R^e)-S(O)-R^e$ 、 $-N(R^e)-C(O)-N(R^e)_2$ 、および $-N(R^e)-S(O)_2-R^e$ からなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換され；

各 R^e は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、カルボシクリル、およびカルボシクリル($C_1 \sim 3$ アルキル)一からなる群から独立して選択される、組成物。

【請求項34】

動物におけるBRG1媒介障害、BRM媒介障害、および／またはPB1媒介障害の処置のための医薬を調製するための、請求項1～19および22のいずれか1項に記載の化合物、もしくは式(I)：

【化119-3】



の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩の使用であって、式中、

R^1 は、ヒドロキシで置換され、ハロ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $C_1 \sim 3$ アルキル、および $C_1 \sim 3$ アルコキシからなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換されたフェニルであり；

R^2 は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、または $-C(=O)-C_1 \sim 6$ アルキルであり；

10

20

30

40

50

R^3 は、H または $C_1 \sim 6$ アルキルであり；

R^4 は、 $-R^b$ 、 $-O-R^b$ 、 $-N(R^b)_2$ 、 $-S(O)_2R^b$ 、および $-C(O)-N(R^b)_2$ からなる群から選択され；

各 R^b は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、3～15員カルボシクリル、および3～15員ヘテロシクリルからなる群から独立して選択され、ここで、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、3～15員カルボシクリル、および3～15員ヘテロシクリルの各々は、 R^c 、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^c)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^c)_2$ 、 $-S(O)-N(R^c)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^c)_2$ 、 $-O-R^c$ 、 $-S-R^c$ 、 $-O-C(O)-R^c$ 、 $-C(O)-R^c$ 、 $-C(O)-OR^c$ 、 $-S(O)-R^c$ 、 $-S(O)_2-R^c$ 、 $-N(R^c)-C(O)-R^c$ 、 $-N(R^c)-S(O)-R^c$ 、 $-N(R^c)-C(O)-N(R^c)_2$ 、および $-N(R^c)-S(O)_2-R^c$ からなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換され；

各 R^c は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、3～15員カルボシクリル、および3～15員ヘテロシクリルからなる群から独立して選択され、ここで、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、3～15員カルボシクリル、および3～15員ヘテロシクリルの各々は、 R^d から独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換されるか；または、2つの R^c が、それらが結合する窒素とともに、オキソ、ハロ、ならびにオキソおよびハロからなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換された $C_1 \sim 3$ アルキルからなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換されたヘテロシクリルを形成し；

各 R^d は、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^e)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^e)_2$ 、 $-S(O)-N(R^e)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^e)_2$ 、 $-O-R^e$ 、 $-S-R^e$ 、 $-O-C(O)-R^e$ 、 $-C(O)-R^e$ 、 $-C(O)-OR^e$ 、 $-S(O)-R^e$ 、 $-S(O)_2-R^e$ 、 $-N(R^e)-C(O)-R^e$ 、 $-N(R^e)-S(O)-R^e$ 、 $-N(R^e)-C(O)-N(R^e)_2$ 、 $-N(R^e)-S(O)_2-R^e$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、3～15員カルボシクリル、および3～15員ヘテロシクリルからなる群から独立して選択され、ここで、任意の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、3～15員カルボシクリル、および3～15員ヘテロシクリルは、 R^e 、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^e)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^e)_2$ 、 $-S(O)-N(R^e)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^e)_2$ 、 $-O-R^e$ 、 $-S-R^e$ 、 $-O-C(O)-R^e$ 、 $-C(O)-R^e$ 、 $-C(O)-OR^e$ 、 $-S(O)-R^e$ 、 $-S(O)_2-R^e$ 、 $-N(R^e)-C(O)-R^e$ 、 $-N(R^e)-S(O)-R^e$ 、 $-N(R^e)-C(O)-N(R^e)_2$ 、および $-N(R^e)-S(O)_2-R^e$ からなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換され；

各 R^e は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、カルボシクリル、およびカルボシクリル ($C_1 \sim 3$ アルキル) からなる群から独立して選択される、

【請求項35】

個体におけるがんを処置するための組成物であって、請求項1～19および22のいずれか1項に記載の化合物、もしくは式(I)：

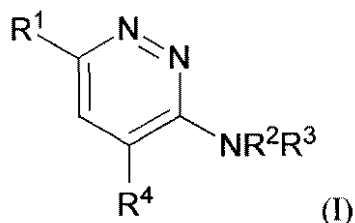
10

20

30

40

【化 1 1 9 - 4】



の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩を含み、該組成物が細胞毒性剤と共に投与されることを特徴とし、式中、

R^1 は、ヒドロキシで置換され、ハロ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $\text{C}_1 \sim 3$ アルキル、および $\text{C}_1 \sim 3$ アルコキシからなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意に置換されたフェニルであり；

R^2 は、 H 、 $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、または $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_1 \sim 6$ アルキルであり；

R^3 は、 H または $\text{C}_1 \sim 6$ アルキルであり；

R^4 は、 $-\text{R}^b$ 、 $-\text{O}-\text{R}^b$ 、 $-\text{N}(\text{R}^b)_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$ 、および $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^b)_2$ からなる群から選択され；

各 R^b は、水素、 $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim 6$ アルケニル、 $\text{C}_2 \sim 6$ アルキニル、3 ~ 15 員カルボシクリル、および 3 ~ 15 員ヘテロシクリルからなる群から独立して選択され、ここで、 $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim 6$ アルケニル、 $\text{C}_2 \sim 6$ アルキニル、3 ~ 15 員カルボシクリル、および 3 ~ 15 員ヘテロシクリルの各々は、 R^c 、オキソ、ハロ、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^c)_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^c)_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^c)_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{R}^c)_2$ 、 $-\text{O}-\text{R}^c$ 、 $-\text{S}-\text{R}^c$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^c$ 、 $-\text{S}(\text{O})-\text{R}^c$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^c$ 、 $-\text{N}(\text{R}^c)-\text{C}(\text{O})-\text{R}^c$ 、 $-\text{N}(\text{R}^c)-\text{S}(\text{O})-\text{R}^c$ 、 $-\text{N}(\text{R}^c)-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^c)_2$ 、および $-\text{N}(\text{R}^c)-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^c$ からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意に置換され；

各 R^c は、水素、 $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim 6$ アルケニル、 $\text{C}_2 \sim 6$ アルキニル、 $\text{C}_1 \sim 6$ アルコキシ、3 ~ 15 員カルボシクリル、および 3 ~ 15 員ヘテロシクリルからなる群から独立して選択され、ここで、 $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim 6$ アルケニル、 $\text{C}_2 \sim 6$ アルキニル、 $\text{C}_1 \sim 6$ アルコキシ、3 ~ 15 員カルボシクリル、および 3 ~ 15 員ヘテロシクリルの各々は、 R^d から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意に置換されるか；または、2 つの R^c が、それらが結合する窒素とともに、オキソ、ハロ、ならびにオキソおよびハロからなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意に置換された $\text{C}_1 \sim 3$ アルキルからなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意に置換されたヘテロシクリルを形成し；

各 R^d は、オキソ、ハロ、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^e)_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^e)_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^e)_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{R}^e)_2$ 、 $-\text{O}-\text{R}^e$ 、 $-\text{S}-\text{R}^e$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^e$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^e$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^e$ 、 $-\text{S}(\text{O})-\text{R}^e$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^e$ 、 $-\text{N}(\text{R}^e)-\text{C}(\text{O})-\text{R}^e$ 、 $-\text{N}(\text{R}^e)-\text{S}(\text{O})-\text{R}^e$ 、 $-\text{N}(\text{R}^e)-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^e)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^e)-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^e$ 、 $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim 6$ アルケニル、 $\text{C}_2 \sim 6$ アルキニル、3 ~ 15 員カルボシクリル、および 3 ~ 15 員ヘテロシクリルからなる群から独立して選択され、ここで、任意の $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim 6$ アルケニル、 $\text{C}_2 \sim 6$ アルキニル、3 ~ 15 員カルボシクリル、および 3 ~ 15 員ヘテロシクリルは、 R^e 、オキソ、ハロ、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^e)_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^e)_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^e)_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{R}^e)_2$ 、 $-\text{O}-\text{R}^e$ 、 $-\text{S}-\text{R}^e$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^e$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^e$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^e$ 、 $-\text{S}(\text{O})-\text{R}^e$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^e$ 、 $-\text{N}(\text{R}^e)-\text{C}(\text{O})-\text{R}^e$ 、 $-\text{N}(\text{R}^e)-\text{S}(\text{O})-\text{R}^e$ 、 $-\text{N}(\text{R}^e)-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^e)_2$ 、および $-\text{N}(\text{R}^e)-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^e$ からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任

意に置換され；

各 R^e は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、カルボシクリル、およびカルボシクリル ($C_1 \sim 3$ アルキル) - からなる群から独立して選択される、組成物。

【請求項 36】

前記細胞毒性剤が、抗微小管剤、白金配位錯体、アルキル化剤、抗生物質製剤、トポイソメラーゼ II インヒビター、代謝拮抗物質、トポイソメラーゼ I インヒビター、ホルモンおよびホルモンアナログ、シグナル伝達経路インヒビター、非受容体チロシンキナーゼ血管形成インヒビター、免疫治療剤、アポトーシス促進剤、LDH-A のインヒビター、脂肪酸生合成のインヒビター、細胞周期シグナル伝達インヒビター、HDAC インヒビター、プロテアソームインヒビター、およびがん代謝のインヒビターから選択される、請求項 35 に記載の組成物。

10

【請求項 37】

前記細胞毒性剤がタキサンである、請求項 35 に記載の組成物。

【請求項 38】

前記タキサンがパクリタキセルまたはドセタキセルである、請求項 37 に記載の組成物。

【請求項 39】

前記細胞毒性剤が白金製剤である、請求項 35 に記載の組成物。

【請求項 40】

前記細胞毒性剤が EGFR のアンタゴニストである、請求項 35 に記載の組成物。

20

【請求項 41】

前記 EGFR のアンタゴニストが、N- (3-エチニルフェニル) -6, 7-ビス (2-メトキシエトキシ) キナゾリン-4-アミンまたはその薬学的に許容され得る塩である、請求項 40 に記載の組成物。

【請求項 42】

前記細胞毒性剤が RAF インヒビターである、請求項 35 に記載の組成物。

【請求項 43】

前記 RAF インヒビターが、BRAFINHIBITIN または CRAFINHIBITIN である、請求項 42 に記載の組成物。

30

【請求項 44】

前記 RAF インヒビターがベムラフェニブである、請求項 42 に記載の組成物。

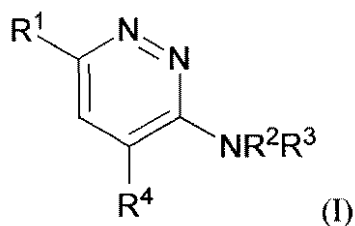
【請求項 45】

前記細胞毒性剤が PI3K インヒビターである、請求項 35 に記載の組成物。

【請求項 46】

BRG1、BRM、および／または PB1 の阻害を必要とする動物において BRG1、BRM、および／または PB1 を阻害するための組成物であって、請求項 1～19 および 22 のいずれか 1 項に記載の化合物、もしくは式 (I)：

【化 119-5】



40

の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩を含み、式中、

R¹ は、ヒドロキシで置換され、ハロ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $C_1 \sim 3$ アルキル、および $C_1 \sim 3$ アルコキシからなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意に置換されたフェニルであり；

50

R^2 は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、または $-C(=O)-C_1 \sim 6$ アルキルであり；

R^3 は、H または $C_1 \sim 6$ アルキルであり；

R^4 は、 $-R^b$ 、 $-O-R^b$ 、 $-N(R^b)_2$ 、 $-S(O)_2R^b$ 、および $-C(O)-N(R^b)_2$ からなる群から選択され；

各 R^b は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、3～15員カルボシクリル、および3～15員ヘテロシクリルからなる群から独立して選択され、ここで、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、3～15員カルボシクリル、および3～15員ヘテロシクリルの各々は、 R^c 、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^c)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^c)_2$ 、 $-S(O)-N(R^c)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^c)_2$ 、 $-O-R^c$ 、 $-S-R^c$ 、 $-O-C(O)-R^c$ 、 $-C(O)-R^c$ 、 $-C(O)-OR^c$ 、 $-S(O)-R^c$ 、 $-S(O)_2-R^c$ 、 $-N(R^c)-C(O)-R^c$ 、 $-N(R^c)-S(O)-R^c$ 、 $-N(R^c)-C(O)-N(R^c)_2$ 、および $-N(R^c)-S(O)_2-R^c$ からなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換され；

10

各 R^c は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、3～15員カルボシクリル、および3～15員ヘテロシクリルからなる群から独立して選択され、ここで、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、3～15員カルボシクリル、および3～15員ヘテロシクリルの各々は、 R^d から独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換されるか；または、2つの R^c が、それらが結合する窒素とともに、オキソ、ハロ、ならびにオキソおよびハロからなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換された $C_1 \sim 3$ アルキルからなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換されたヘテロシクリルを形成し；

20

各 R^d は、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^e)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^e)_2$ 、 $-S(O)-N(R^e)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^e)_2$ 、 $-O-R^e$ 、 $-S-R^e$ 、 $-O-C(O)-R^e$ 、 $-C(O)-R^e$ 、 $-C(O)-OR^e$ 、 $-S(O)-R^e$ 、 $-S(O)_2-R^e$ 、 $-N(R^e)-C(O)-R^e$ 、 $-N(R^e)-S(O)-R^e$ 、 $-N(R^e)-C(O)-N(R^e)_2$ 、 $-N(R^e)-S(O)_2-R^e$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、3～15員カルボシクリル、および3～15員ヘテロシクリルからなる群から独立して選択され、ここで、任意の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、3～15員カルボシクリル、および3～15員ヘテロシクリルは、 R^e 、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^e)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^e)_2$ 、 $-S(O)-N(R^e)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^e)_2$ 、 $-O-R^e$ 、 $-S-R^e$ 、 $-O-C(O)-R^e$ 、 $-C(O)-R^e$ 、 $-C(O)-OR^e$ 、 $-S(O)-R^e$ 、 $-S(O)_2-R^e$ 、 $-N(R^e)-C(O)-R^e$ 、 $-N(R^e)-S(O)-R^e$ 、 $-N(R^e)-C(O)-N(R^e)_2$ 、および $-N(R^e)-S(O)_2-R^e$ からなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換され；

30

各 R^e は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、カルボシクリル、およびカルボシクリル ($C_1 \sim 3$ アルキル) からなる群から独立して選択される、

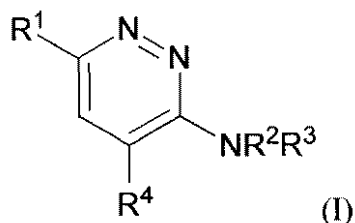
40

組成物。

【請求項47】

BRG1、BRM、および／またはPB1を阻害するための、請求項1～19および22のいずれか1項に記載の化合物、もしくは式(I)：

【化 1 1 9 - 4】



の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩を含む組成物であって、式中、

R¹ は、ヒドロキシで置換され、ハロ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメ
トキシ、C₁ ~ 3 アルキル、および C₁ ~ 3 アルコキシからなる群から独立して選択され
る 1 つまたは複数の基で任意に置換されたフェニルであり；

R² は、H、C₁ ~ 6 アルキル、または -C(=O) - C₁ ~ 6 アルキルであり；

R³ は、H または C₁ ~ 6 アルキルであり；

R⁴ は、-R^b、-O-R^b、-N(R^b)₂、-S(O)₂R^b、および -C(O)
-N(R^b)₂ からなる群から選択され；

各 R^b は、水素、C₁ ~ 6 アルキル、C₂ ~ 6 アルケニル、C₂ ~ 6 アルキニル、3
~ 15 員カルボシクリル、および 3 ~ 15 員ヘテロシクリルからなる群から独立して選択
され、ここで、C₁ ~ 6 アルキル、C₂ ~ 6 アルケニル、C₂ ~ 6 アルキニル、3 ~ 15
員カルボシクリル、および 3 ~ 15 員ヘテロシクリルの各々は、R^c、オキソ、ハロ、
NO₂、-N(R^c)₂、-CN、-C(O)-N(R^c)₂、-S(O)-N(R^c)
2、-S(O)₂-N(R^c)₂、-O-R^c、-S-R^c、-O-C(O)-R^c、-
C(O)-R^c、-C(O)-OR^c、-S(O)-R^c、-S(O)₂-R^c、-N(
R^c)-C(O)-R^c、-N(R^c)-S(O)-R^c、-N(R^c)-C(O)-N
(R^c)₂、および -N(R^c)-S(O)₂-R^c からなる群から独立して選択される
1 つまたは複数の基で任意に置換され；

各 R^c は、水素、C₁ ~ 6 アルキル、C₂ ~ 6 アルケニル、C₂ ~ 6 アルキニル、
C₁ ~ 6 アルコキシ、3 ~ 15 員カルボシクリル、および 3 ~ 15 員ヘテロシクリルから
なる群から独立して選択され、ここで、C₁ ~ 6 アルキル、C₂ ~ 6 アルケニル、C₂ ~
6 アルキニル、C₁ ~ 6 アルコキシ、3 ~ 15 員カルボシクリル、および 3 ~ 15 員ヘ
テロシクリルの各々は、R^d から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意に置換され
るか；または、2 つの R^c が、それらが結合する窒素とともに、オキソ、ハロ、ならびに
オキソおよびハロからなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意に置換
された C₁ ~ 3 アルキルからなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意に置
換されたヘテロシクリルを形成し；

各 R^d は、オキソ、ハロ、-NO₂、-N(R^e)₂、-CN、-C(O)-N
(R^e)₂、-S(O)-N(R^e)₂、-S(O)₂-N(R^e)₂、-O-R^e、-
S-R^e、-O-C(O)-R^e、-C(O)-R^e、-C(O)-OR^e、-S(O)
-R^e、-S(O)₂-R^e、-N(R^e)-C(O)-R^e、-N(R^e)-S(O)
-R^e、-N(R^e)-C(O)-N(R^e)₂、-N(R^e)-S(O)₂-R^e、C
1 ~ 6 アルキル、C₂ ~ 6 アルケニル、C₂ ~ 6 アルキニル、3 ~ 15 員カルボシクリル
、および 3 ~ 15 員ヘテロシクリルからなる群から独立して選択され、ここで、任意の C
1 ~ 6 アルキル、C₂ ~ 6 アルケニル、C₂ ~ 6 アルキニル、3 ~ 15 員カルボシクリル
、および 3 ~ 15 員ヘテロシクリルは、R^e、オキソ、ハロ、-NO₂、-N(R^e)₂
、-CN、-C(O)-N(R^e)₂、-S(O)-N(R^e)₂、-S(O)₂-N(
R^e)₂、-O-R^e、-S-R^e、-O-C(O)-R^e、-C(O)-R^e、-C(
O)-OR^e、-S(O)-R^e、-S(O)₂-R^e、-N(R^e)-C(O)-R^e
、-N(R^e)-S(O)-R^e、-N(R^e)-C(O)-N(R^e)₂、および -N
(R^e)-S(O)₂-R^e からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任
意に置換され；

10

20

30

40

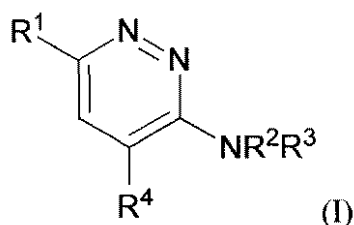
50

各 R^e は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、カルボシクリル、およびカルボシクリル ($C_1 \sim 3$ アルキル) からなる群から独立して選択される、組成物。

【請求項 48】

B R G 1、B R M、および／または P B 1 の阻害を必要とする動物において B R G 1、B R M、および／または P B 1 を阻害するための医薬を調製するための、請求項 1 ～ 19 および 22 のいずれか 1 項に記載の化合物、もしくは式 (I)：

【化 119-4】



の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩の使用であって、式中、

R^1 は、ヒドロキシで置換され、ハロ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $C_1 \sim 3$ アルキル、および $C_1 \sim 3$ アルコキシからなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意に置換されたフェニルであり；

R^2 は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、または $-C(=O)-C_1 \sim 6$ アルキルであり；

R^3 は、H または $C_1 \sim 6$ アルキルであり；

R^4 は、 $-R^b$ 、 $-O-R^b$ 、 $-N(R^b)_2$ 、 $-S(O)_2 R^b$ 、および $-C(O)-N(R^b)_2$ からなる群から選択され；

各 R^b は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、3 ～ 15 員カルボシクリル、および 3 ～ 15 員ヘテロシクリルからなる群から独立して選択され、ここで、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、3 ～ 15 員カルボシクリル、および 3 ～ 15 員ヘテロシクリルの各々は、 R^c 、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^c)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^c)_2$ 、 $-S(O)-N(R^c)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^c)_2$ 、 $-O-R^c$ 、 $-S-R^c$ 、 $-O-C(O)-R^c$ 、 $-C(O)-R^c$ 、 $-C(O)-OR^c$ 、 $-S(O)-R^c$ 、 $-S(O)_2-R^c$ 、 $-N(R^c)-C(O)-R^c$ 、 $-N(R^c)-S(O)-R^c$ 、 $-N(R^c)-C(O)-N(R^c)_2$ 、および $-N(R^c)-S(O)_2-R^c$ からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意に置換され；

各 R^c は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、3 ～ 15 員カルボシクリル、および 3 ～ 15 員ヘテロシクリルからなる群から独立して選択され、ここで、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、3 ～ 15 員カルボシクリル、および 3 ～ 15 員ヘテロシクリルの各々は、 R^d から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意に置換されるか；または、2 つの R^c が、それらが結合する窒素とともに、オキソ、ハロ、ならびにオキソおよびハロからなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意に置換された $C_1 \sim 3$ アルキルからなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意に置換されたヘテロシクリルを形成し；

各 R^d は、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^e)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^e)_2$ 、 $-S(O)-N(R^e)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^e)_2$ 、 $-O-R^e$ 、 $-S-R^e$ 、 $-O-C(O)-R^e$ 、 $-C(O)-R^e$ 、 $-C(O)-OR^e$ 、 $-S(O)-R^e$ 、 $-S(O)_2-R^e$ 、 $-N(R^e)-C(O)-R^e$ 、 $-N(R^e)-S(O)-R^e$ 、 $-N(R^e)-C(O)-N(R^e)_2$ 、 $-N(R^e)-S(O)_2-R^e$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、3 ～ 15 員カルボシクリル、および 3 ～ 15 員ヘテロシクリルからなる群から独立して選択され、ここで、任意の C

$C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、3～15員カルボシクリル、および3～15員ヘテロシクリルは、 R^e 、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^e)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^e)_2$ 、 $-S(O)-N(R^e)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^e)_2$ 、 $-O-R^e$ 、 $-S-R^e$ 、 $-O-C(O)-R^e$ 、 $-C(O)-R^e$ 、 $-C(O)-OR^e$ 、 $-S(O)-R^e$ 、 $-S(O)_2-R^e$ 、 $-N(R^e)-C(O)-R^e$ 、 $-N(R^e)-S(O)-R^e$ 、 $-N(R^e)-C(O)-N(R^e)_2$ 、および $-N(R^e)-S(O)_2-R^e$ からなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換され；

各 R^e は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、カルボシクリル、およびカルボシクリル($C_1 \sim 3$ アルキル)からなる群から独立して選択される、

10

使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本願は、2015年2月25日に出願された米国仮出願第62/120,732号の優先権を主張する。これにより、この仮出願の全内容が本明細書において参考として援用される。

【0002】

20

発明の技術分野

本発明は、BRG1、BRM、および／またはPB1のインヒビターとして有用な化合物に関する。

【背景技術】

【0003】

発明の背景

クロマチンは、染色体を構成するDNAとタンパク質の複雑な組み合わせである。クロマチンは真核細胞の核内に見出され、ヘテロクロマチン形態（凝集型）とユークロマチン（弛緩型）形態に分類される。クロマチンの主な成分はDNAおよびタンパク質である。ヒストンは、クロマチンの主なタンパク質成分であり、DNAが巻き付くスプールとして作用する。クロマチンの機能は、細胞内で適合するようにDNAをより小さな体積にパッケージングし、DNAを強化して有糸分裂および減数分裂を可能にし、発現およびDNA複製の調節機構としての機能を果たすことである。クロマチン構造は、ヒストンタンパク質（特に、ヒストンH3およびH4、最も一般的にはコアヌクレオソーム構造を超えて伸長する「ヒストンテール」内）に対する一連の翻訳後修飾によって調節される。ヒストンテールは、タンパク質間相互作用を受けない傾向があり、最も翻訳後修飾を受ける傾向のあるヒストン部分でもある。これらの修飾には、アセチル化、メチル化、リン酸化、ユビキチン化、およびSUMO化が含まれる。これらのエピジェネティックマークは、ヒストンテール内の特異的残基上にタグを配置する特異的酵素によって書き込まれ、かつ消去され、それにより、エピジェネティック暗号を形成し、次いで、細胞によってクロマチン構造が遺伝子特異的に制御され、それにより転写されるように解釈される。

30

40

【0004】

全てのタンパク質クラスのうち、ヒストンは、翻訳後修飾に対する感受性が最も高い。ヒストン修飾は、特異的刺激に応答して付加または除去することができるので動的な修飾であり、この修飾は、クロマチンの構造を変化させ、遺伝子転写を変化させる。別の酵素クラス（すなわち、ヒストンアセチルトランスフェラーゼ（HAT）およびヒストンデアセチラーゼ（HDAC）は、特定のヒストンリジン残基をアセチル化または脱アセチル化する（Struhl K., Genes Dev., 1989, 12, 5, 599-606）。

【0005】

50

プロモドメインは、およそ110アミノ酸長であり、多数のクロマチン関連タンパク質に見出され、およそ70種のヒトタンパク質中で同定されており、しばしば、他のタンパク質モチーフに隣接する (Jeanmougin F. ら、Trends Biochem. Sci., 1997, 22, 5, 151-153; および Tamkun J. W. ら、Cell, 1992, 7, 3, 561-572)。プロモドメインと修飾ヒストンとの間の相互作用は、クロマチン構造の変化および遺伝子制御の根底にある重要な機構であり得る。プロモドメイン含有タンパク質は、疾患過程 (がん、炎症、およびウイルス複製が含まれる) に関与している。例えば、Prinjha ら、Trends Pharm. Sci., 33 (3): 146-153 (2012) および Muller ら、Expert Rev., 13 (29): 1-20 (September 2011) を参照のこと。

10

【0006】

細胞型に応じて特異性を付与し、組織が適切に機能するためには、その環境に密接に影響を受ける異なる転写プログラムを厳格に調節する必要がある。この転写ホメオスタシスの変化は、多数の疾患状態 (最も注目すべきはがん、免疫性炎症、神経学的障害、および代謝性疾患) に直接関連する。プロモドメインは、特徴的な疾患関連転写経路を調節する働きをする重要なクロマチン修飾複合体内に存在する。かかる複合体の例は、SWI/SNF クロマチンリモデリング複合体であり、この複合体は、遺伝子制御、細胞系譜の特異化、および発生に関与することが報告されており、いくつかのプロモドメイン含有サブユニット (BRG1 (SMARCA4 としても公知)、BRM (SMARCA2 としても公知)、および PBL (PBRM1 としても公知) が含まれる) を含む (Hohmann ら、Trends in Genetics, 30 (8): 356-363 (2014) を参照のこと)。SWI/SNF サブユニットの不活性化変異は、ほぼ20%のヒトがんで見出されることが報告されており、最近の研究により、ある特定のサブユニット間で合成致死性の相互作用があることが明らかとなっている (同上)。例えば、BRMは、BRG1 欠乏がんにおける合成致死性標的として同定されている (Hoffman ら、PNAS, 111 (8): 3128-3133 (2014); Oike ら、Cancer Research, 73 (17): 5508-5518 (2013))。さらに、他の研究では、SWI/SNF 変異を欠くある特定のがんが BRG1 阻害に感受性を示すことが示されている。それ故、ある特定の SWI/SNF サブユニット (BRG1、BRM、および PBL が含まれる) の選択的阻害により、ヒト機能障害 (がんが含まれる) の処置のための新規の治療剤の開発において様々な機会が生まれる。

20

30

【0007】

したがって、がんなどの疾患の処置のための BRG1、BRM、および/または PBL を阻害する化合物、ならびにこれらのプロモドメイン含有サブユニットの薬理学を研究するためのツールとして使用するための BRG1、BRM、および/または PBL を阻害する化合物が必要である。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0008】

40

【非特許文献1】Struhl K., Genes Dev., 1989, 12, 5, 599-606

【非特許文献2】Jeanmougin F. ら、Trends Biochem. Sci., 1997, 22, 5, 151-153

【非特許文献3】Tamkun J. W. ら、Cell, 1992, 7, 3, 561-572

【非特許文献4】Prinjha ら、Trends Pharm. Sci., 33 (3): 146-153 (2012)

【非特許文献5】Muller ら、Expert Rev., 13 (29): 1-20 (September 2011)

50

【非特許文献6】Hohmannら, Trends in Genetics, 30 (8) : 356-363 (2014)

【非特許文献7】Hoffmanら, PNAS, 111 (8) : 3128-3133 (2014)

【非特許文献8】Oikeら, Cancer Research, 73 (17) : 5508-5518 (2013)

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

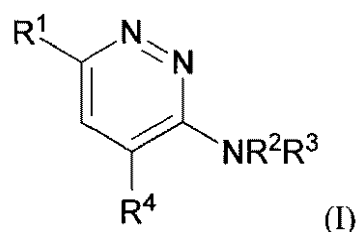
【0009】

発明の概要

10

1つの態様は、式 (I) :

【化1】



(式中、

20

R¹ は、ヒドロキシで置換され、ハロ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、C₁ ~ 3 アルキル、および C₁ ~ 3 アルコキシからなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換されたフェニルであり；

R² は、H、C₁ ~ 6 アルキル、または -C(=O) - C₁ ~ 6 アルキルであり；

R³ は、Hまたは C₁ ~ 6 アルキルであり；

R⁴ は、-R^b、-O-R^b、-N(R^b)₂、-S(O)₂R^b、および -C(O)-N(R^b)₂ からなる群から選択され；

各 R^b は、水素、C₁ ~ 6 アルキル、C₂ ~ 6 アルケニル、C₂ ~ 6 アルキニル、3 ~ 15 員カルボシクリル、および 3 ~ 15 員ヘテロシクリルからなる群から独立して選択され、ここで、C₁ ~ 6 アルキル、C₂ ~ 6 アルケニル、C₂ ~ 6 アルキニル、3 ~ 15 員カルボシクリル、および 3 ~ 15 員ヘテロシクリルの各々は、R^c、オキソ、ハロ、-NO₂、-N(R^c)₂、-CN、-C(O)-N(R^c)₂、-S(O)-N(R^c)₂、-S(O)₂-N(R^c)₂、-O-R^c、-S-R^c、-O-C(O)-R^c、-C(O)-R^c、-C(O)-OR^c、-S(O)-R^c、-S(O)₂-R^c、-N(R^c)-C(O)-R^c、-N(R^c)-S(O)-R^c、-N(R^c)-C(O)-N(R^c)₂、および -N(R^c)-S(O)₂-R^c からなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され；

30

各 R^c は、水素、C₁ ~ 6 アルキル、C₂ ~ 6 アルケニル、C₂ ~ 6 アルキニル、C₁ ~ 6 アルコキシ、3 ~ 15 員カルボシクリル、および 3 ~ 15 員ヘテロシクリルからなる群から独立して選択され、ここで、C₁ ~ 6 アルキル、C₂ ~ 6 アルケニル、C₂ ~ 6 アルキニル、C₁ ~ 6 アルコキシ、3 ~ 15 員カルボシクリル、および 3 ~ 15 員ヘテロシクリルの各々は、R^d から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換されるか；または、2つの R^c が、それらが結合する窒素とともに、オキソ、ハロ、ならびにオキソおよびハロからなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された C₁ ~ 3 アルキルからなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換されたヘテロシクリルを形成し；

40

各 R^d は、オキソ、ハロ、-NO₂、-N(R^e)₂、-CN、-C(O)-N(R^e)₂、-S(O)-N(R^e)₂、-S(O)₂-N(R^e)₂、-O-R^e、-S-R^e、-O-C(O)-R^e、-C(O)-R^e、-C(O)-OR^e、-S(O)-R^e、-S(O)₂-R^e、-N(R^e)-C(O)-R^e、-N(R^e)-S(O)

50

$-R^e$ 、 $-N(R^e)-C(O)-N(R^e)_2$ 、 $-N(R^e)-S(O)_2-R^e$ 、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、3～15員カルボシクリル、および3～15員ヘテロシクリルからなる群から独立して選択され、ここで、任意の $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、3～15員カルボシクリル、および3～15員ヘテロシクリルは、 R^e 、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^e)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^e)_2$ 、 $-S(O)-N(R^e)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^e)_2$ 、 $-O-R^e$ 、 $-S-R^e$ 、 $-O-C(O)-R^e$ 、 $-C(O)-R^e$ 、 $-C(O)-OR^e$ 、 $-S(O)-R^e$ 、 $-S(O)_2-R^e$ 、 $-N(R^e)-C(O)-R^e$ 、 $-N(R^e)-S(O)-R^e$ 、 $-N(R^e)-C(O)-N(R^e)_2$ 、および $-N(R^e)-S(O)_2-R^e$ からなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され；

10

各 R^e は、水素、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、カルボシクリル、およびカルボシクリル($C_{1\sim3}$ アルキル)からなる群から独立して選択される)の化合物またはその塩を含む。

【0010】

別の態様は、式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩、および薬学的に許容され得るアジュバント、担体、またはビヒクルを含む組成物を含む。

【0011】

別の態様は、動物におけるBRG1媒介障害、BRM媒介障害、および／またはPB1媒介障害を処置する方法であって、式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を動物に投与する工程を含む方法を含む。

20

【0012】

別の態様は、医薬療法における使用のための式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含む。

【0013】

別の態様は、BRG1媒介障害、BRM媒介障害、および／またはPB1媒介障害の予防的処置または治療的処置のための式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含む。

【0014】

別の態様は、動物(例えば、ヒトなどの哺乳動物)におけるBRG1媒介障害、BRM媒介障害、および／またはPB1媒介障害の処置のための医薬を調製するための式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩の使用を含む。

30

【0015】

別の態様は、BRG1、BRM、および／またはPB1の研究のための化合物を含む。

【0016】

別の態様は、式(I)の化合物またはその塩の調製に有用な本明細書中に開示の合成中間体および合成プロセスを含む。

【発明を実施するための形態】

【0017】

詳細な説明

40

化合物および定義

定義および用語を以下により詳細に記載する。化学元素を、元素周期表、CASバージョン、Handbook of Chemistry and Physics, 75th Edに従って同定する。

【0018】

別段の定めがある場合を除き、式Iの化合物には、所与の構造の鏡像異性体、ジアステレオマー、および幾何異性体(または配座異性体)の形態が含まれる。例えば、各不斉中心に対してR型およびS型の立体配置、Z型およびE型の二重結合異性体、Z型およびE型の配座異性体、単一の立体化学異性体、ならびに鏡像異性体、ジアステレオマー、および幾何異性体(または配座異性体)の混合物が含まれる。別段の定めがある場合を除き、

50

本明細書中に記載の構造の全ての互変異性型が含まれる。さらに、別段の定めがある場合を除き、本明細書中に記載の構造は、1つまたは複数の同位体が豊富な原子の存在のみが異なる化合物が含まれることも意味する。例えば、1つまたは複数の水素を重水素またはトリチウムで、炭素を ^{13}C 炭素または ^{14}C 炭素で、窒素を ^{15}N 窒素で、硫黄を ^{33}S 硫黄、 ^{34}S 硫黄、または ^{36}S 硫黄で、または酸素を ^{17}O 酸素または ^{18}O 酸素で独立して置き換えまたは富化した式 I の化合物が含まれる。かかる化合物は、例えば、分析ツールとして、生物学的アッセイにおけるプローブとして、または治療剤として有用である。

【0019】

特定の鏡像異性体を記載する場合、ある特定の実施形態では、この特定の鏡像異性体を、対応する鏡像異性体を実質的に含まないで提供することができ、この特定の鏡像異性体を、「光学的に富化された」ということもできる。「光学的に富化された」は、本明細書中で使用する場合、鏡像異性体の混合物が一方の鏡像異性体の比率が有意により高いように構成されていることを意味し、鏡像体過剰率 (e e %) で記載することができる。ある特定の実施形態では、鏡像異性体の混合物は、少なくとも約90重量%の所与の鏡像異性体 (約90% e e) から構成されている。他の実施形態では、鏡像異性体の混合物は、少なくとも約95重量%、98重量%、または99重量%の所与の鏡像異性体 (約95%、98%、または99% e e) から構成されている。鏡像異性体およびジアステレオマーを、当業者に公知の任意の方法 (一方の立体異性体が他方より溶解性が高い溶媒からの再結晶、キラル高圧液体クロマトグラフィ (HPLC)、超臨界流体クロマトグラフィ (SFC)、キラル塩の形成および結晶化が含まれる) によってラセミ混合物から単離し、次いで、任意の上記方法によって分離するか、または不斉合成によって調製し、任意選択的にさらに富化することができる。例えば、Jacquesら、Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilenら、Tetrahedron 33: 2725 (1977); Eliel, E. L. Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, S. H. Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E. L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972) を参照のこと。

【0020】

用語「ヘテロ原子」は、炭素または水素以外の原子 (例えば、1つまたは複数の、酸素、硫黄、窒素、リン、またはケイ素 (窒素、硫黄、リン、またはケイ素の任意の酸化形態; および任意の窒素の四級化形態を含む)) から独立して選択される任意の原子を意味する。

【0021】

用語「ハロ」および「ハロゲン」は、本明細書中で使用する場合、フッ素 (フルオロ、-F)、塩素 (クロロ、-Cl)、臭素 (ブロモ、-Br)、およびヨウ素 (ヨード、-I) から選択される原子をいう。

【0022】

用語「オキシ」は、=Oまたは(=O)₂をいう。

【0023】

用語「不飽和」は、本明細書中で使用する場合、ある部分が1つまたは複数の不飽和単位を有することを意味する。

【0024】

単独またはより大きな部分の一部として使用される用語「カルボシクリル」は、3~20個の炭素原子を有する飽和、部分不飽和、または芳香族の環系をいう。カルボシクリルという用語には、単環系、二環系、三環系、縮合環系、架橋環系、およびスピロ環系、ならびにそれらの組合せが含まれる。1つの実施形態では、カルボシクリルは、3~15個

の炭素原子 ($C_3 \sim C_{15}$) を含む。1つの実施形態では、カルボシクリルは、3～12個の炭素原子 ($C_3 \sim C_{12}$) を含む。別の実施形態では、カルボシクリルは、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_{10}$ 、または $C_5 \sim C_{10}$ を含む。他の実施形態では、カルボシクリルは、単環として、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、または $C_5 \sim C_6$ を含む。別の実施形態では、カルボシクリルは、二環として、 $C_7 \sim C_{12}$ を含む。別の実施形態では、カルボシクリルは、スピロ系として、 $C_5 \sim C_{12}$ を含む。単環式カルボシクリルの例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、1-シクロペンター1-エニル、1-シクロペンター2-エニル、1-シクロペンター3-エニル、シクロヘキシル、ペルジユウテリオシクロヘキシル、1-シクロヘキサ-1-エニル、1-シクロヘキサ-2-エニル、1-シクロヘキサ-3-エニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル、シクロウンデシル、フェニル、およびシクロドデシルが含まれ；7～12個の環原子を有する二環式カルボシクリルには、[4, 3]、[4, 4]、[4, 5]、[5, 5]、[5, 6]、または [6, 6] 環系（例えば、ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン、ビシクロ [2. 2. 2] オクタン、ナフタレン、およびビシクロ [3. 2. 2] ノナン）が含まれ；スピロカルボシクリルには、スピロ [2. 2] ペンタン、スピロ [2. 3] ヘキサン、スピロ [2. 4] ヘプタン、スピロ [2. 5] オクタン、およびスピロ [4. 5] デカンが含まれる。用語カルボシクリルには、本明細書中で定義のアリール環系が含まれる。用語カルボシクリル (carbocycl) には、シクロアルキル環（例えば、飽和または部分不飽和の単環、二環、またはスピロ環の炭素環）も含まれる。

【0025】

用語「アルキル」は、本明細書中で使用する場合、飽和した直鎖または分枝鎖の一価の炭化水素ラジカルをいう。1つの実施形態では、アルキルラジカルは、1～18個の炭素原子 ($C_1 \sim C_{18}$) である。他の実施形態では、アルキルラジカルは、 $C_0 \sim C_6$ 、 $C_0 \sim C_5$ 、 $C_0 \sim C_3$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_{10}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_5$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、または $C_1 \sim C_3$ である。 C_0 アルキルは、結合をいう。アルキル基の例には、メチル (Me、 $-CH_3$)、エチル (Et、 $-CH_2CH_3$)、1-プロピル ($n-Pr$ 、 n -プロピル、 $-CH_2CH_2CH_3$)、2-プロピル ($i-Pr$ 、 i -プロピル、 $-CH(CH_3)_2$)、1-ブチル ($n-Bu$ 、 n -ブチル、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-メチル-1-プロピル ($i-Bu$ 、 i -ブチル、 $-CH_2CH(CH_3)_2$)、2-ブチル ($s-Bu$ 、 s -ブチル、 $-CH(CH_3)CH_2CH_3$)、2-メチル-2-プロピル ($t-Bu$ 、 t -ブチル、 $-C(CH_3)_3$)、1-ペンチル (n -ペンチル、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-ペンチル ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$)、3-ペンチル ($-CH(CH_2CH_3)_2$)、2-メチル-2-ブチル ($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$)、3-メチル-2-ブチル ($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$)、3-メチル-1-ブチル ($-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$)、2-メチル-1-ブチル ($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$)、1-ヘキシル ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-ヘキシル ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$)、3-ヘキシル ($-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$)、2-メチル-2-ペンチル ($-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$)、3-メチル-2-ペンチル ($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$)、4-メチル-2-ペンチル ($-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$)、3-メチル-3-ペンチル ($-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$)、2-メチル-3-ペンチル ($-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$)、2, 3-ジメチル-2-ブチル ($-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$)、3, 3-ジメチル-2-ブチル ($-CH(CH_3)C(CH_3)_3$)、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、およびドデシルが含まれる。

【0026】

用語「アルケニル」は、本明細書中で使用する場合、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を有する直鎖または分枝鎖の一価の炭化水素ラジカルを指す。アルケニルには、「シス」および「トランス」配向、あるいは、「E」および「Z」配向を有するラジカルが含

10

20

30

40

50

まれる。一例では、アルケニルラジカルは、2～18個の炭素原子 ($C_2 \sim C_{18}$) である。他の例では、アルケニルラジカルは、 $C_2 \sim C_{12}$ 、 $C_2 \sim C_{10}$ 、 $C_2 \sim C_8$ 、 $C_2 \sim C_6$ 、または $C_2 \sim C_3$ である。例には、エテニルまたはビニル ($-CH=CH_2$)、プロパー1-エニル ($-CH=CHCH_3$)、プロパー2-エニル ($-CH_2CH=CH_2$)、2-メチルプロパー1-エニル、ブター1-エニル、ブター2-エニル、ブター3-エニル、ブター1, 3-ジエニル、2-メチルブター1, 3-ジエン、ヘキサー1-エニル、ヘキサー2-エニル、ヘキサー3-エニル、ヘキサー4-エニル、およびヘキサー1, 3-ジエニルが含まれるが、これらに限定されない。

【0027】

用語「アルキニル」は、本明細書中で使用する場合、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を有する直鎖または分枝鎖の一価の炭化水素ラジカルをいう。一例では、アルキニルラジカルは、2～18個の炭素原子 ($C_2 \sim C_{18}$) である。他の例では、アルキニルラジカルは、 $C_2 \sim C_{12}$ 、 $C_2 \sim C_{10}$ 、 $C_2 \sim C_8$ 、 $C_2 \sim C_6$ 、または $C_2 \sim C_3$ である。例には、エチニル ($-C \equiv CH$)、プロパー1-イニル ($-C \equiv CCH_3$)、プロパー2-イニル (プロパルギル、 $-CH_2C \equiv CH$)、ブター1-イニル、ブター2-イニル、およびブター3-イニルが含まれるが、これらに限定されない。

【0028】

用語「アルコキシ」は、式-OR (式中、Rは、アルキル、アルケニル、アルキニル、またはカルボシクリル (carbocycl) である) によって表される直鎖または分枝鎖の一価のラジカルをいう。アルコキシ基には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、およびシクロプロポキシが含まれる。

【0029】

用語「ハロアルキル」は、本明細書中で使用する場合、1つまたは複数の (例えば、1、2、3、または4個の) ハロ基で置換された本明細書中に定義のアルキルをいう。

【0030】

単独または「アリアルアルキル」、「アリアルアルコキシ」、または「アリアルオキシアルキル」などのより大きな部分の一部として使用される用語「アリアル」は、系内の少なくとも1つの環が芳香族である、単環、二環、または三環の炭素環系 (縮合環が含まれる) をいう。用語「アリアル」を、用語「アリアル環」と互換的に使用することができる。1つの実施形態では、アリアルには、6～18個の炭素原子を有する基が含まれる。別の実施形態では、アリアルには、6～10個の炭素原子を有する基が含まれる。アリアル基の例には、1つまたは複数の本明細書中に記載の置換基で置換されても、独立して置換されてもよいフェニル、ナフチル、アントラセニル (anthracyl)、ビフェニル、フェナントレニル、ナフタセニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレニル、1H-インデニル、および2, 3-ジヒドロ-1H-インデニルなどが含まれる。特定のアリアルはフェニルである。別の実施形態では、アリアルには、1つまたは複数の炭素環式環と縮合し、ラジカルまたは結合点が芳香環上に存在する、アリアル環 (インダニルまたはテトラヒドロナフチルなど) が含まれる。

【0031】

単独またはより大きな部分 (例えば、「ヘテロアリアルアルキル」または「ヘテロアリアルアルコキシ」) の一部として使用される用語「ヘテロアリアル」は、少なくとも1つの環が芳香族であり、かつ、少なくとも1つのヘテロ原子を含む、5～14個の環原子を有する単環系、二環系、または三環系をいう。1つの実施形態では、ヘテロアリアルには、1つまたは複数の環原子が、独立して任意選択的に置換された窒素、硫黄、または酸素である4～6員の単環式芳香族基が含まれる。別の実施形態では、ヘテロアリアルには、1つまたは複数の環原子が、独立して任意選択的に置換された窒素、硫黄、または酸素である5～6員の単環式芳香族基が含まれる。例示的なヘテロアリアル基には、チエニル、フリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、チアトリアゾリル、オキサトリアゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル

、トリアジニル、テトラジニル、テトラゾロ〔1, 5-b〕ピリダジニル、イミダゾール〔1, 2-a〕ピリミジニル、プリニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾイミダゾリル、インドリル、1, 3-チアゾール-2-イル、1, 3, 4-トリアゾール-5-イル、1, 3-オキサゾール-2-イル、1, 3, 4-オキサジアゾール-5-イル、1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、1, 3, 4-チアジアゾール-5-イル、1H-テトラゾール-5-イル、1, 2, 3-トリアゾール-5-イル、およびピリド-2-イルN-オキシドが含まれる。用語「ヘテロアリール」には、ヘテロアリールが1つまたは複数のアリール環、カルボシクリル環、またはヘテロシクリル環と縮合し、ラジカルまたは結合点がヘテロアリール環上に存在する基も含まれる。制限されない例には、インドリル、イソインドリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ジベンゾフラニル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、4H-キノリジニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、およびピリド〔2, 3-b〕-1, 4-オキサジン-3(4H)-オンが含まれる。ヘテロアリール基は、単環、二環、または三環であり得る。

【0032】

本明細書中で使用する場合、用語「ヘテロシクリル」は、1つまたは複数の（例えば、1, 2, 3, または4個の）炭素原子がヘテロ原子（例えば、O、N、N(O)、S、S(O)、またはS(O)₂）で置き換えられている、本明細書中に定義の「カルボシクリル」をいう。ヘテロシクリルという用語には、単環系、二環系、三環系、縮合環系、架橋環系、およびスピロ環系、ならびにそれらの組合せが含まれる。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリルは、3~15員ヘテロシクリル環系をいう。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリルは、3~12員ヘテロシクリル環系をいう。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリルは、飽和環系（3~12員飽和ヘテロシクリル環系など）をいう。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリルは、ヘテロアリール環系（5~14員ヘテロアリール環系など）をいう。ヘテロシクリルは、本明細書中に定義の置換基から独立して選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換されてよい。ヘテロシクリルという用語には、3~8個の炭素および1つまたは複数の（1, 2, 3, または4個の）ヘテロ原子を含む飽和または部分不飽和の単環系、二環系、またはスピロ環系であるC₃~C₈ヘテロシクロアルキルも含まれる。

【0033】

一例では、ヘテロシクリルは、3~12個の環原子を含み、かつ、単環系、二環系、三環系、およびスピロ環系を含み、ここで、環原子が炭素であり、かつ、1~5個の環原子が窒素、硫黄、または酸素から選択されるヘテロ原子であり、1つまたは複数の基で独立して任意選択的に置換される。一例では、ヘテロシクリルは、1~4個のヘテロ原子を含む。別の例では、ヘテロシクリルは、窒素、硫黄、または酸素から選択される1つまたは複数のヘテロ原子を有する3~7員単環を含む。別の例では、ヘテロシクリルは、窒素、硫黄、または酸素から選択される1つまたは複数のヘテロ原子を有する4~6員単環を含む。別の例では、ヘテロシクリルは、3員単環を含む。別の例では、ヘテロシクリルは、4員単環を含む。別の例では、ヘテロシクリルは、5~6員単環を含む。一例では、ヘテロシクリル基は、0~3の二重結合を含む。任意の窒素または硫黄ヘテロ原子は、任意選択的に酸化型（例えば、NO、SO、SO₂）であってよく、任意の窒素ヘテロ原子は、任意選択的に四級化型（例えば、[NR₄]⁺C1⁻、[NR₄]⁺OH⁻）であってよい。ヘテロシクリルの例には、オキシラニル、アジリジニル、チイラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、1, 2-ジチエタニル、1, 3-ジチエタニル、ピロリジニル、ジヒドロ-1H-ピロリル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロチエニル、テトラヒドロチエニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、1, 1-ジオキソ-チオモルホリニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル、ヘキサヒドロチオピラニル、ヘキサヒドロピリミジニル、オ

キサジナニル、チアジナニル、チオキサニル、ホモピペラジニル、ホモピペリジニル、アゼパニル、オキセパニル、チエパニル、オキサゼピニル、オキサゼパニル、ジアゼパニル、1, 4-ジアゼパニル、ジアゼピニル、チアゼピニル、チアゼパニル、テトラヒドロチオピラニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、1, 1-ジオキソイソチアゾリジノニル、オキサゾリジノニル、イミダゾリジノニル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロ [2H] インダゾリル、テトラヒドロベンゾイミダゾリル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ [d] イミダゾリル、1, 6-ジヒドロイミダゾール [4, 5-d] ピロロ [2, 3-b] ピリジニル、チアジニル、オキサジニル、チアジアジニル、オキサジアジニル、ジチアジニル、ジオキサジニル、オキサチアジニル、チアトリアジニル、オキサトリアジニル、ジチアジアジニル、イミダゾリニル、ジヒドロピリミジル、テトラヒドロピリミジル、1-ピロリニル、2-ピロリニル、3-ピロリニル、インドリニル、チアピラニル、2H-ピラニル、4H-ピラニル、ジオキサニル、1, 3-ジオキソラニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、ジチアニル、ジチオラニル、ピリミジノニル、ピリミジンジオニル、ピリミジン-2, 4-ジオニル、ピペラジノニル、ピペラジンジオニル、ピラゾリジニルイミダゾリニル、3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサニル、3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタニル、6-アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタニル、3-アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタニル、3-アザビシクロ [4. 1. 0] ヘプタニル、アザビシクロ [2. 2. 2] ヘキサニル、2-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタニル、8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタニル、2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタニル、8-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタニル、7-オキサビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン、アザスピロ [3. 5] ノナニル、アザスピロ [2. 5] オクタニル、アザスピロ [4. 5] デカニル、1-アザスピロ [4. 5] デカン-2-オンイル、アザスピロ [5. 5] ウンデカニル、テトラヒドロインドリル、オクタヒドロインドリル、テトラヒドロイソインドリル、テトラヒドロインダゾリル、1, 1-ジオキソヘキサヒドロチオピラニルが含まれる。硫黄原子または酸素原子および1~3個の窒素原子を含む5員ヘテロシクリルの例は、チアゾリル（チアゾール-2-イルおよびチアゾール-2-イルN-オキシドが含まれる）、チアジアゾリル（1, 3, 4-チアジアゾール-5-イルおよび1, 2, 4-チアジアゾール-5-イルが含まれる）、オキサゾリル（例えば、オキサゾール-2-イル）、およびオキサジアゾリル（1, 3, 4-オキサジアゾール-5-イルおよび1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イルなど）である。2~4個の窒素原子を含む5員環ヘテロシクリルの例には、イミダゾリル（イミダゾール-2-イルなど）；トリアゾリル（1, 3, 4-トリアゾール-5-イル；1, 2, 3-トリアゾール-5-イル、1, 2, 4-トリアゾール-5-イルなど）、およびテトラゾリル（1H-テトラゾール-5-イルなど）が含まれる。ベンゾ縮合5員ヘテロシクリルの例は、ベンゾオキサゾール-2-イル、ベンゾチアゾール-2-イル、およびベンゾイミダゾール-2-イルである。1~3個の窒素原子および任意選択的な硫黄原子または酸素原子を含む6員ヘテロシクリルの例は、例えば、ピリジル（ピリド-2-イル、ピリド-3-イル、およびピリド-4-イルなど）；ピリミジル（ピリミド-2-イルおよびピリミド-4-イルなど）；トリアジニル（1, 3, 4-トリアジン-2-イルおよび1, 3, 5-トリアジン-4-イルなど）；ピリダジニル（特に、ピリダジン-3-イル）、およびピラジニル）である。ピリジンN-オキシドおよびピリダジンN-オキシドならびにピリジル、ピリミド-2-イル、ピリミド-4-イル、ピリダジニル、および1, 3, 4-トリアジン-2-イルの各基は、ヘテロシクリル基の他の例である。

【0034】

本明細書中で使用する場合、用語「部分不飽和」は、環原子の間に少なくとも1つの二重結合または三重結合を含む環部分をいうが、この環部分は芳香族ではない。

【0035】

本明細書中で使用する場合、用語「多環」は、縮合していても、架橋していても、スピロの関係であってもよい2個またはそれより多くの（例えば、2、3、4、または5個の）環を有する環系をいう。

10

20

30

40

50

【0036】

本明細書中で使用する場合、用語「インヒビター」は、測定可能な親和性および活性で BRG1、BRM および／または PB1 ブロモドメインに結合して阻害する化合物をいう。ある特定の実施形態では、インヒビターの IC₅₀ または結合定数は、約 50 μM 未満 (less about)、約 1 μM 未満、約 500 nM 未満、約 100 nM 未満、または約 10 nM 未満である。

【0037】

用語「測定可能な親和性」および「測定可能に阻害する」は、本明細書中で使用する場合、(i) 式 I の化合物またはその組成物およびかかるブロモドメインを含むサンプルと、(ii) 前記化合物およびその組成物の非存在下でかかるブロモドメインを含む等価なサンプルとの間の BRG1、BRM および／または PB1 ブロモドメイン活性の測定可能な低下をいう。

10

【0038】

「薬学的に許容され得る塩」には、酸付加塩および塩基付加塩の両方が含まれる。本明細書中の化合物または実施例を特定の塩として示す場合、対応する遊離塩基および対応する遊離塩基の他の塩（対応する遊離塩基の薬学的に許容され得る塩が含まれる）が意図されたと理解されたい。

【0039】

「薬学的に許容され得る酸付加塩」は、遊離塩基の生物学的な有効性および性質を保持し、かつ生物学的にもまたはその他の点でも望ましくないことがない塩をいい、これは無機酸（塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、炭酸、およびリン酸など）ならびに脂肪族、脂環式、芳香族、芳香脂肪族 (araliphatic)、複素環式、カルボン酸、およびスルホン酸の有機酸クラスから選択することができる有機酸（ギ酸、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、グルコン酸、乳酸、ピルビン酸、シュウ酸、リンゴ酸、マレイン酸、マロン酸 (malonic acid)、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、アスパラギン酸、アスコルビン酸、グルタミン酸、アントラニル酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、エンボン酸、フェニル酢酸、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、p-トルエンスルホン酸、およびサリチル酸など）を用いて形成される。

20

【0040】

「薬学的に許容され得る塩基付加塩」には、無機塩基から誘導された塩（ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、およびアルミニウムの各塩など）が含まれる。特に、塩基付加塩は、アンモニウム塩、カリウム塩、ナトリウム塩、カルシウム塩、およびマグネシウム塩である。薬学的に許容され得る非毒性の有機塩基から誘導される塩には、第一級、第二級、および第三級アミンの塩、置換アミン（天然に存在する置換アミンが含まれる）の塩、環状アミンの塩、および塩基性イオン交換樹脂（イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、2-ジエチルアミノエタノール、トロメタミン、ジシクロヘキシルアミン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオブロミン、プリン、ペペリジン (piperizine)、ペペリジン、N-エチルペペリジン、およびポリアミンの樹脂など）の塩が含まれる。特定の非毒性有機塩基は、イソプロピルアミン、ジエチルアミン、エタノールアミン、トロメタミン、ジシクロヘキシルアミン、コリン、およびカフェインである。

30

40

【0041】

用語「互変異性体」または「互変異性型」は、低エネルギー障壁を介して相互転換可能な異なるエネルギーの構造異性体をいう。例えば、プロトン互変異性体（プロトトロピー互変異性体としても公知）には、プロトンの移動による相互変換（ケト-エノール異性化およびイミン-エナミン異性化など）が含まれる。原子価互変異性体には、いくつかの結合電子の再編成による相互変換が含まれる。

【0042】

50

「溶媒和物」は、1つまたは複数の溶媒分子と本発明の化合物との会合物または複合体をいう。溶媒の例には、水、イソプロパノール、エタノール、メタノール、DMSO、酢酸エチル、酢酸、およびエタノールアミンが含まれる。用語「水和物」は、溶媒分子が水である複合体をいう。

【0043】

「治療有効量」は、(i) 特定の疾患、状態、または障害を処置するか、(ii) 特定の疾患、状態、または障害の1つまたは複数の症状を弱くするか、改善させるか、または除去するか、あるいは(iii) 本明細書中に記載の特定の疾患、状態、または障害の1つまたは複数の症状の発生を遅延させる本発明の化合物の量をいう。がんの場合、治療有効量の薬物は、がん細胞数を減少させ；腫瘍サイズを減少させ；末梢器官へのがん細胞の浸潤を阻害し（すなわち、いくらかの程度まで遅延させ、好ましくは停止させる）；腫瘍転移を阻害し（すなわち、いくらかの程度まで遅延させ、好ましくは停止させる）；腫瘍成長をいくらかの程度まで阻害し；かつ／または1つまたは複数のがんに関連する症状をいくらかの程度まで和らげることができる。がん治療のために、有効性を、例えば、疾患進行までの時間(TTP)の評価および／または応答率(RR)の決定によって測定することができる。免疫障害の場合、治療有効量は、アレルギー性障害、自己免疫疾患および／もしくは炎症性疾患の症状、または急性炎症反応の症状（例えば、喘息）を軽減させるか、または緩和するのに十分な量である。いくつかの実施形態では、治療有効量は、薬物耐性がん細胞または薬物耐性持続がん細胞の活性または数を有意に減少させるのに十分な本明細書中に記載の化学物質(chemical entity)の量である。

【0044】

「処置」（および「処置する(treat)」または「処置している(treating)」などのバリエーション）は、処置される個体または細胞の自然経過を変化させることを試みた臨床的介入をいい、予防のためにまたは臨床病理の過程のいずれかで行うことができる。処置の望ましい効果には、疾患の出現または再発の防止、症状の緩和、疾患の任意の直接的または間接的な病理的帰結の縮小、疾患状態の安定化（すなわち、悪化しない）、転移の防止、疾患の進行速度の低下、病状の改善または寛解、処置を受けていない場合および緩解または改善された予後の場合に期待される生存期間を比較したときの生存期間の延長のうちの1つまたは複数が含まれる。ある特定の実施形態では、式Iの化合物を、疾患または障害の発症を遅延させるか、疾患または障害の進行を緩慢にするために使用する。処置を必要とする個体には、既に状態または障害を有する個体および（例えば、遺伝子もしくはタンパク質の遺伝的な変異または異常な発現によって）状態または障害を有する傾向のある個体または状態または障害を防止すべき個体が含まれる。

【0045】

本明細書中で使用する場合、「1つの(a)」または「1つの(an)」は、明確に別段の指示がない限り、1つまたは複数を意味する。

典型的な意義(value)

【0046】

1つの実施形態では、R¹は、ハロからなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された2-ヒドロキシフェニルである。

【0047】

1つの実施形態では、R¹は、1つまたは複数のフルオロで任意選択的に置換された2-ヒドロキシフェニルである。

【0048】

1つの実施形態では、R¹は、2-ヒドロキシフェニル、3-フルオロ2-ヒドロキシフェニル、4-フルオロ2-ヒドロキシフェニル、5-フルオロ2-ヒドロキシフェニル、または3, 5-ジフルオロ2-ヒドロキシフェニルである。

【0049】

1つの実施形態では、R²は、H、メチル、またはアセチルであり；R³はHである。

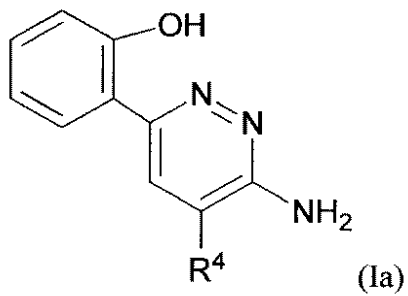
【0050】

1つの実施形態では、 R^2 はHであり； R^3 はHである。

【0051】

1つの実施形態では、化合物は、式（Ia）：

【化2】



10

（式中、示した2-ヒドロキシフェニル基は、1つまたは複数のフルオロで任意選択的に置換される）の化合物である。

【0052】

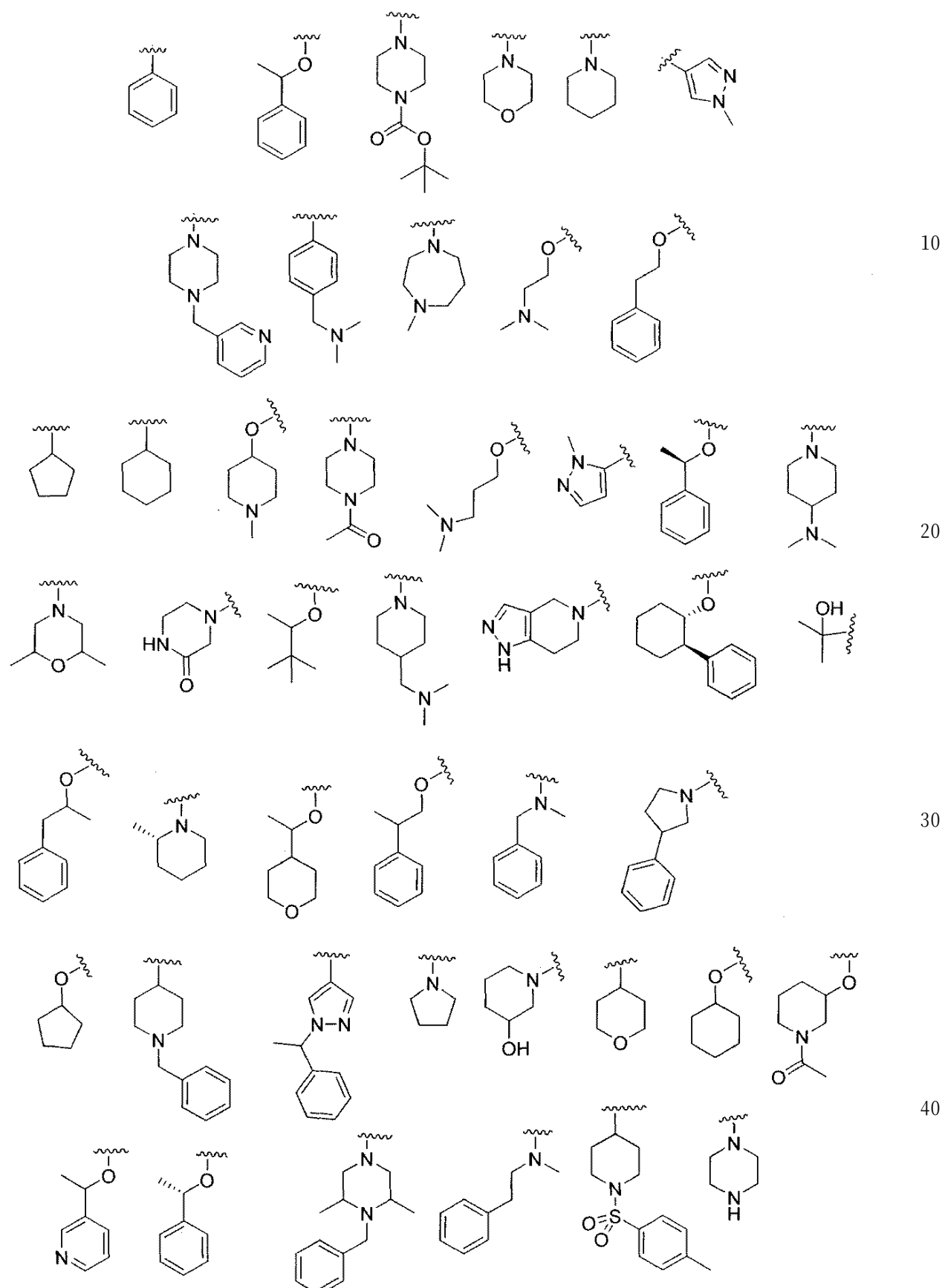
1つの実施形態では、 R^4 は、 R^c 、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^c)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^c)_2$ 、 $-S(O)-N(R^c)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^c)_2$ 、 $-O-R^c$ 、 $-S-R^c$ 、 $-O-C(O)-R^c$ 、 $-C(O)-R^c$ 、 $-C(O)-OR^c$ 、 $-S(O)-R^c$ 、 $-S(O)_2-R^c$ 、 $-N(R^c)-C(O)-R^c$ 、 $-N(R^c)-S(O)-R^c$ 、 $-N(R^c)-C(O)-N(R^c)_2$ 、および $-N(R^c)-S(O)_2-R^c$ からなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された3～15員ヘテロシリルである。

20

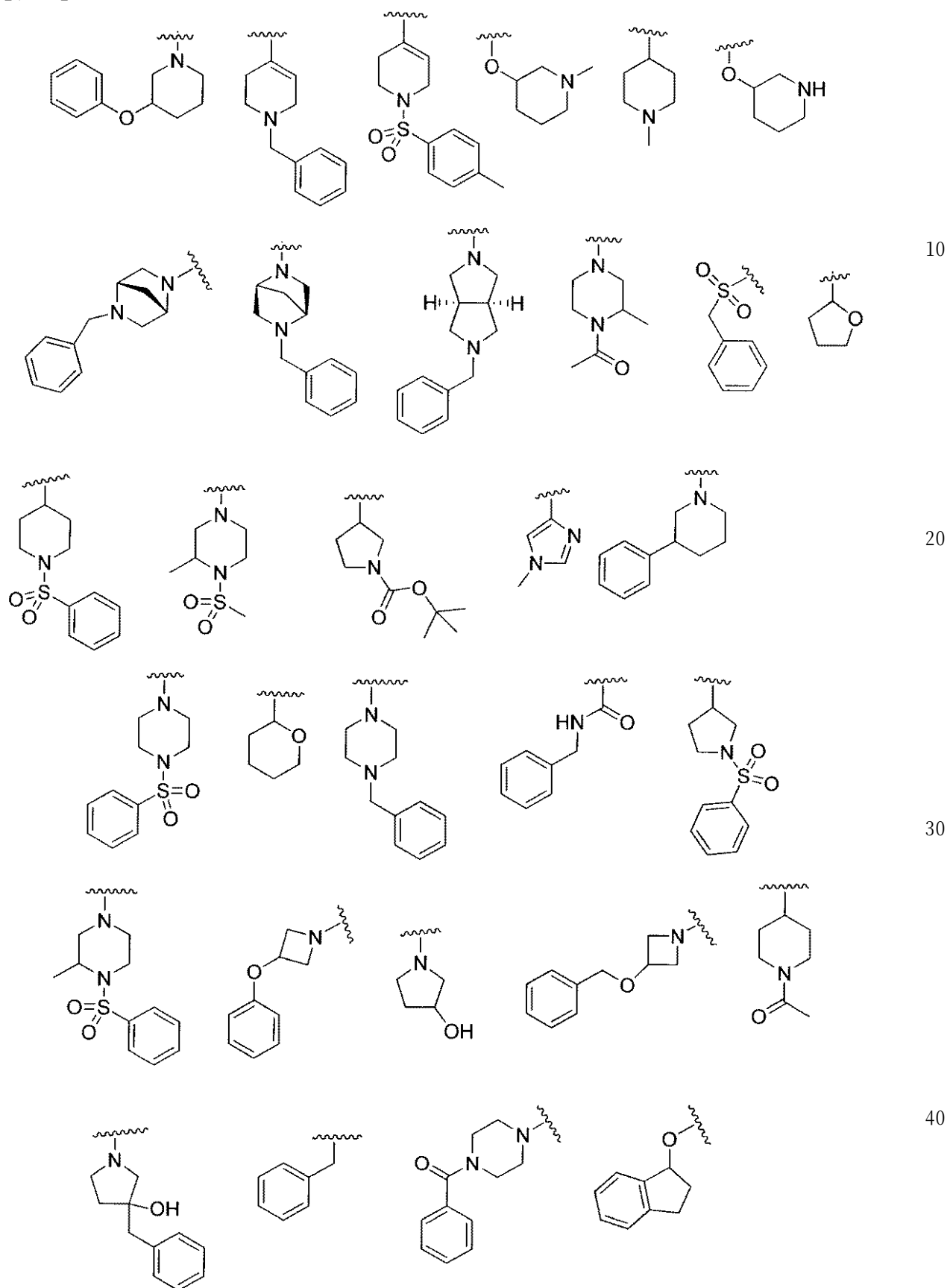
【0053】

1つの実施形態では、 R^4 は、H、

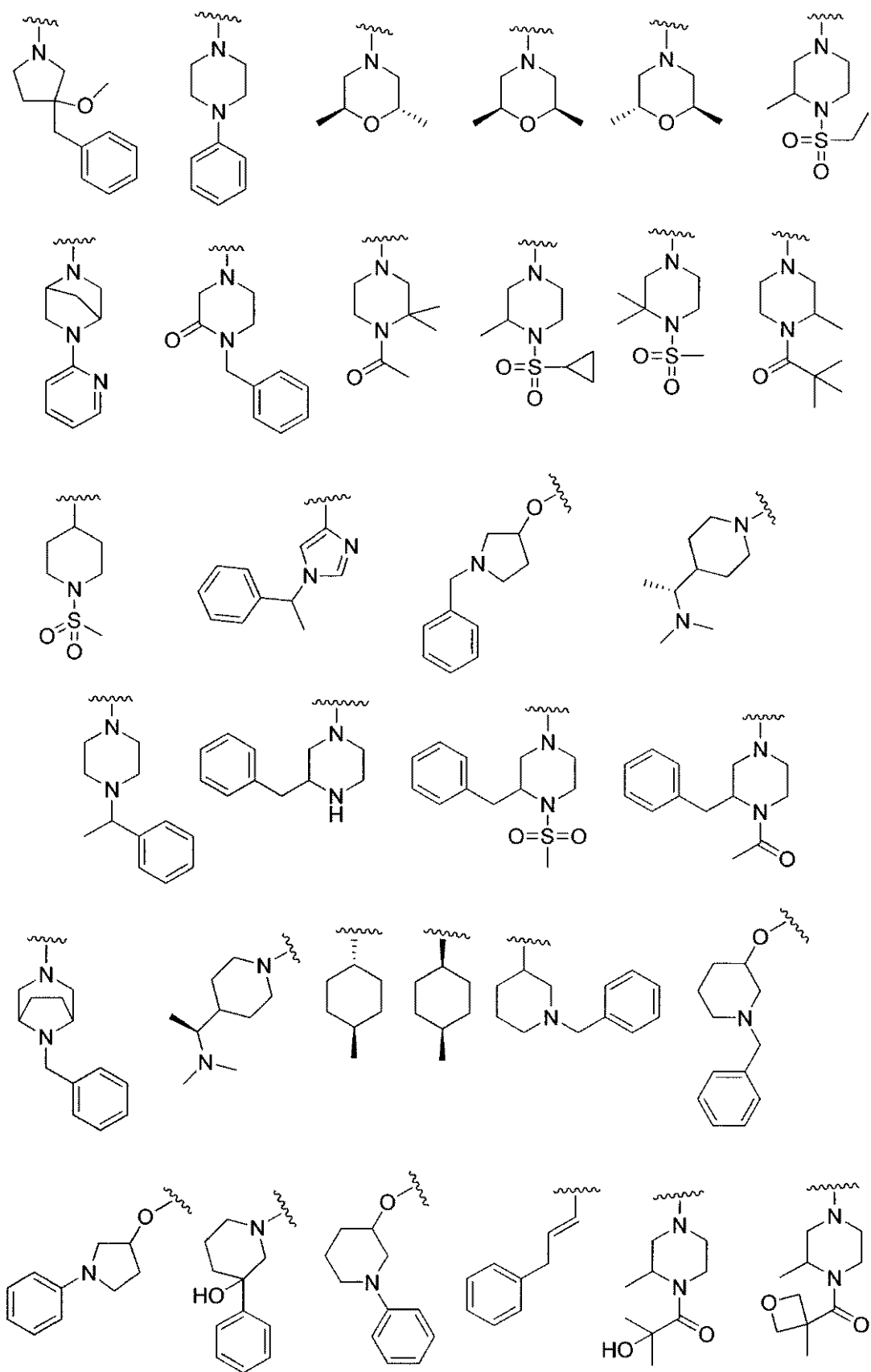
【化 3】



【化 4】



【化 5】



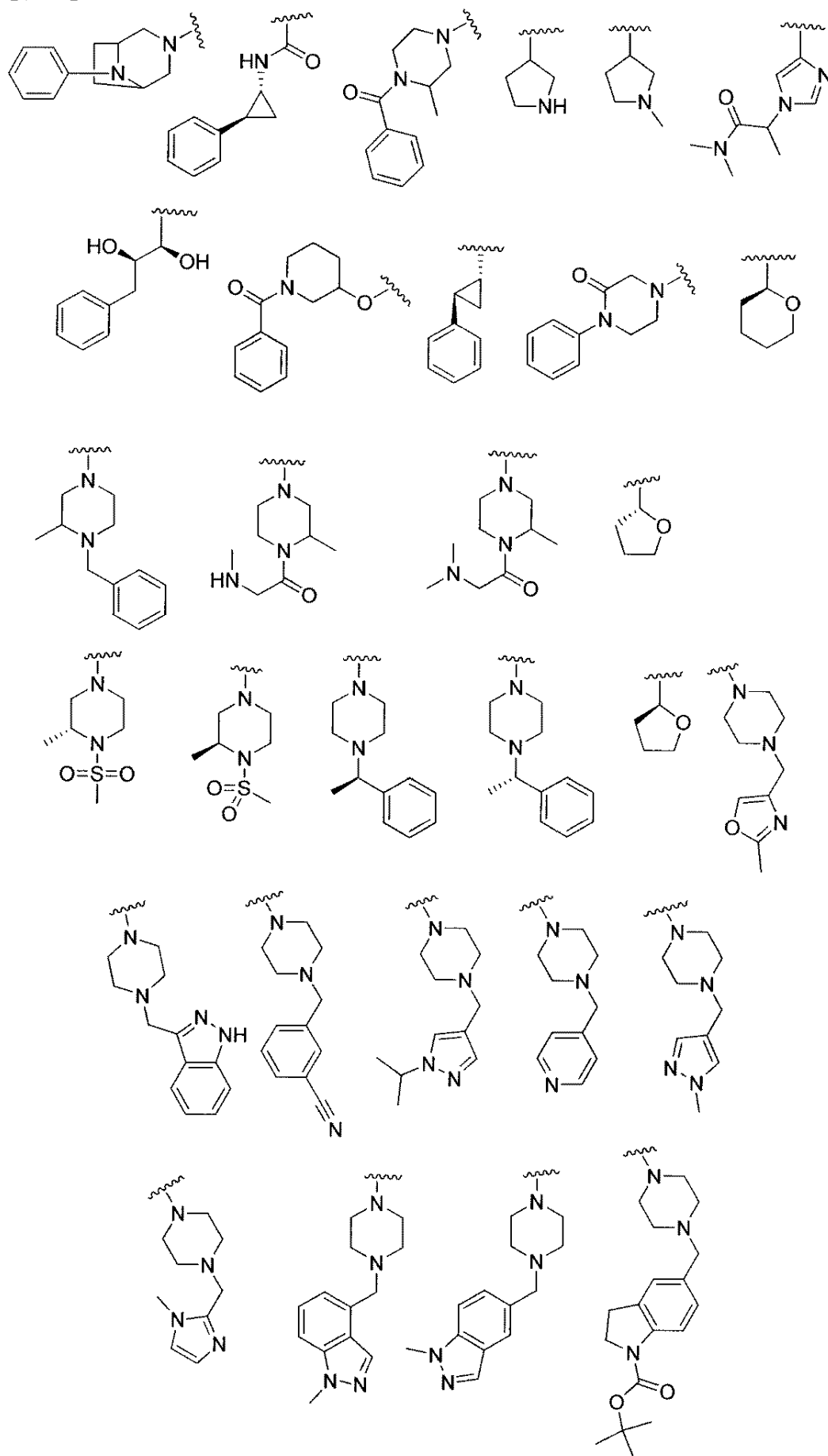
10

20

30

40

【化 6】



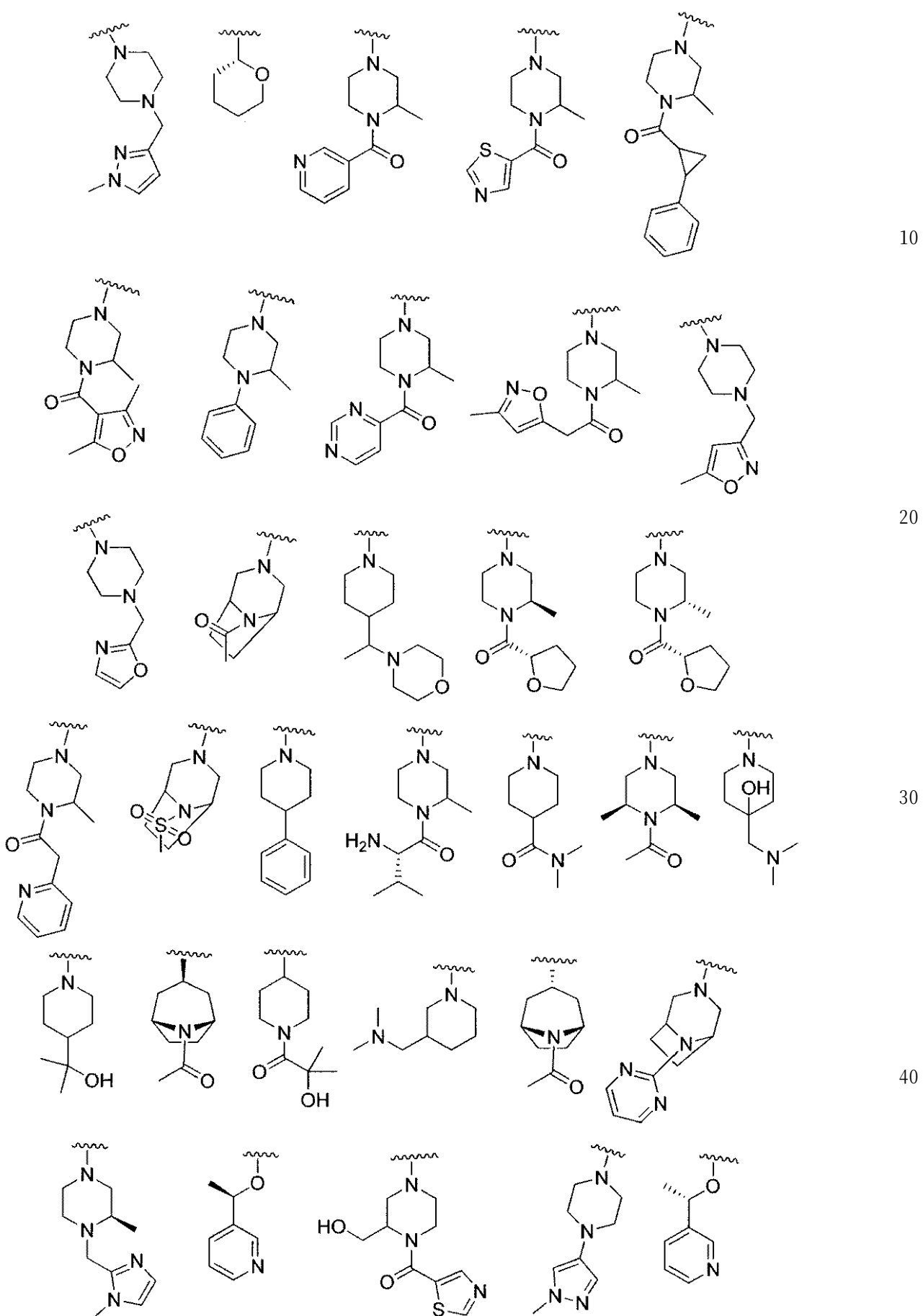
10

20

30

40

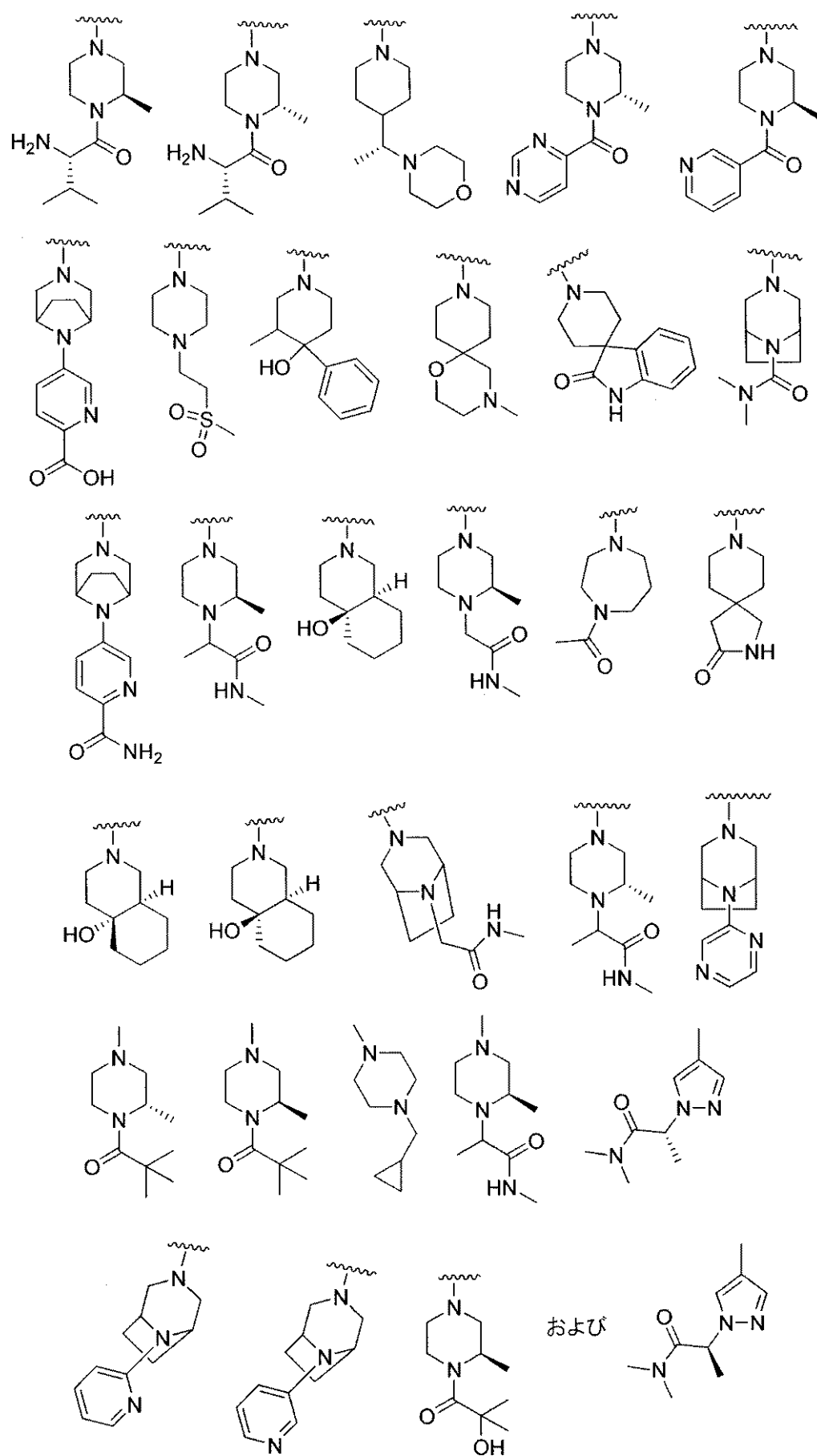
【化 7】



【化 8】



【化 9】



からなる群から選択される。

10

20

30

40

50

【0054】

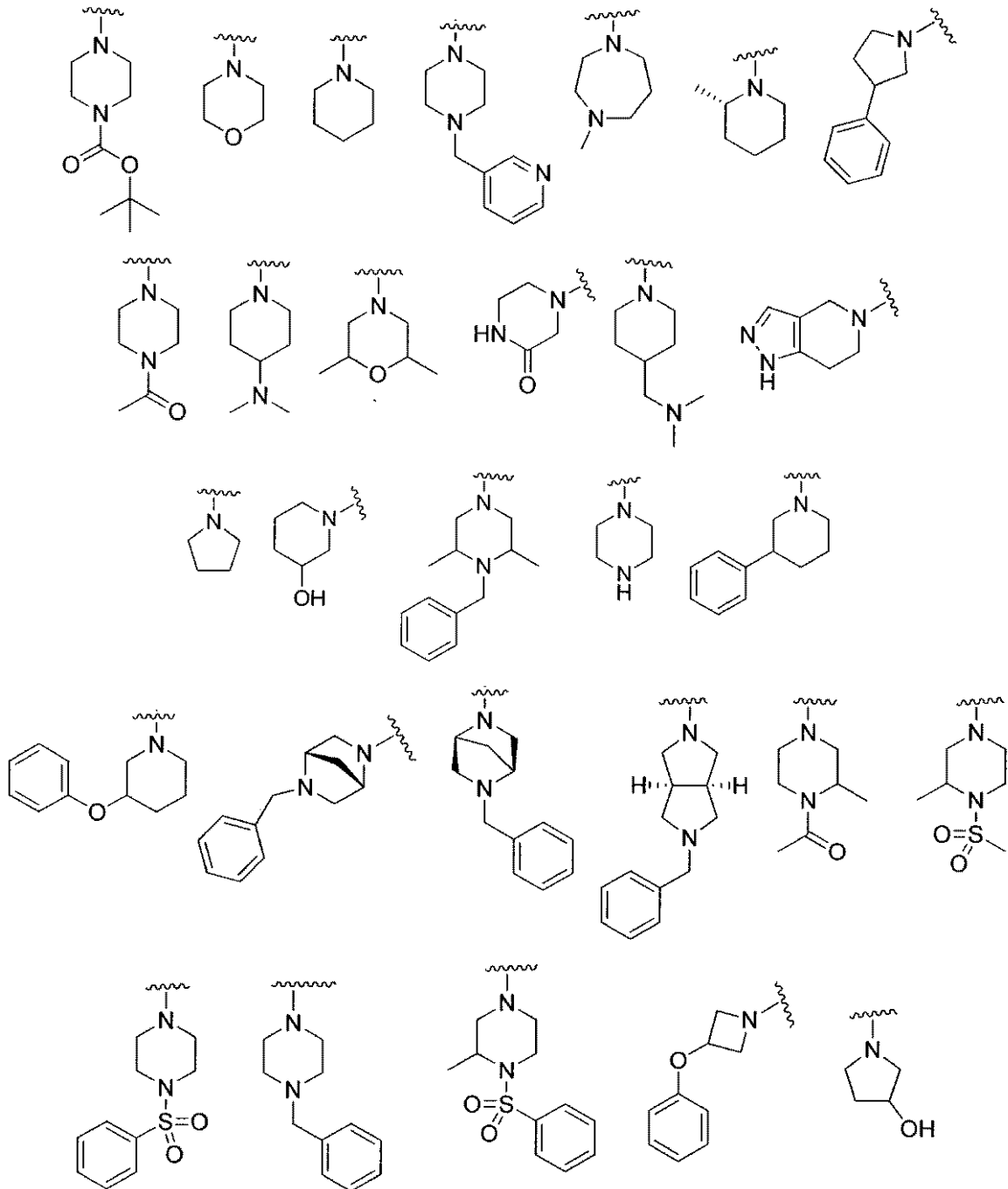
1つの実施形態では、 R^4 は、 R^c 、オキソ、ハロ、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^c)_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^c)_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^c)_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{R}^c)_2$ 、 $-\text{O}-\text{R}^c$ 、 $-\text{S}-\text{R}^c$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^c$ 、 $-\text{S}(\text{O})-\text{R}^c$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^c$ 、 $-\text{N}(\text{R}^c)-\text{C}(\text{O})-\text{R}^c$ 、 $-\text{N}(\text{R}^c)-\text{S}(\text{O})-\text{R}^c$ 、 $-\text{N}(\text{R}^c)-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^c)_2$ 、および $-\text{N}(\text{R}^c)-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^c$ からなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された3～15員N結合ヘテロシクリルである。

【0055】

1つの実施形態では、 R^4 は、

10

【化10】

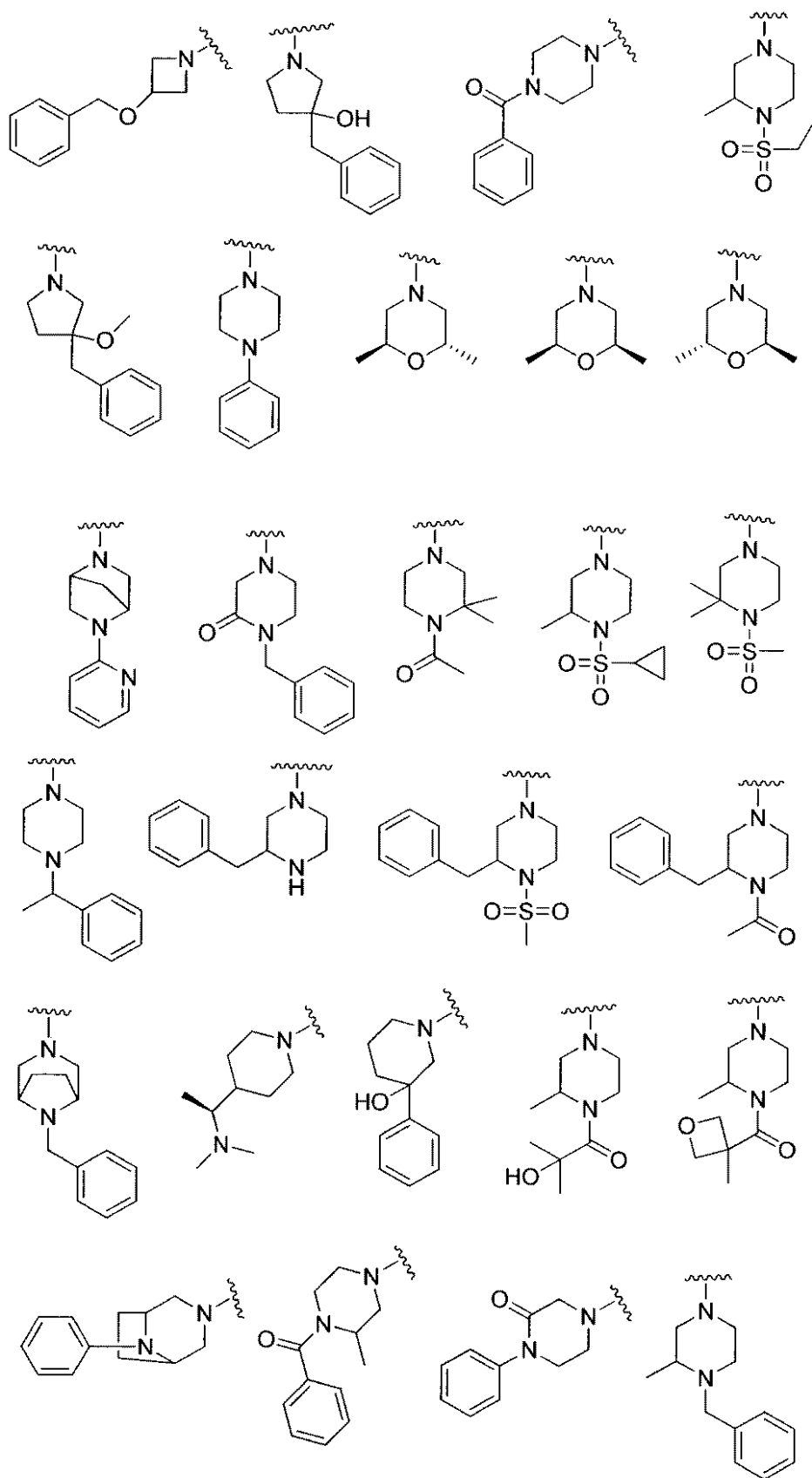


20

30

40

【化 1 1】



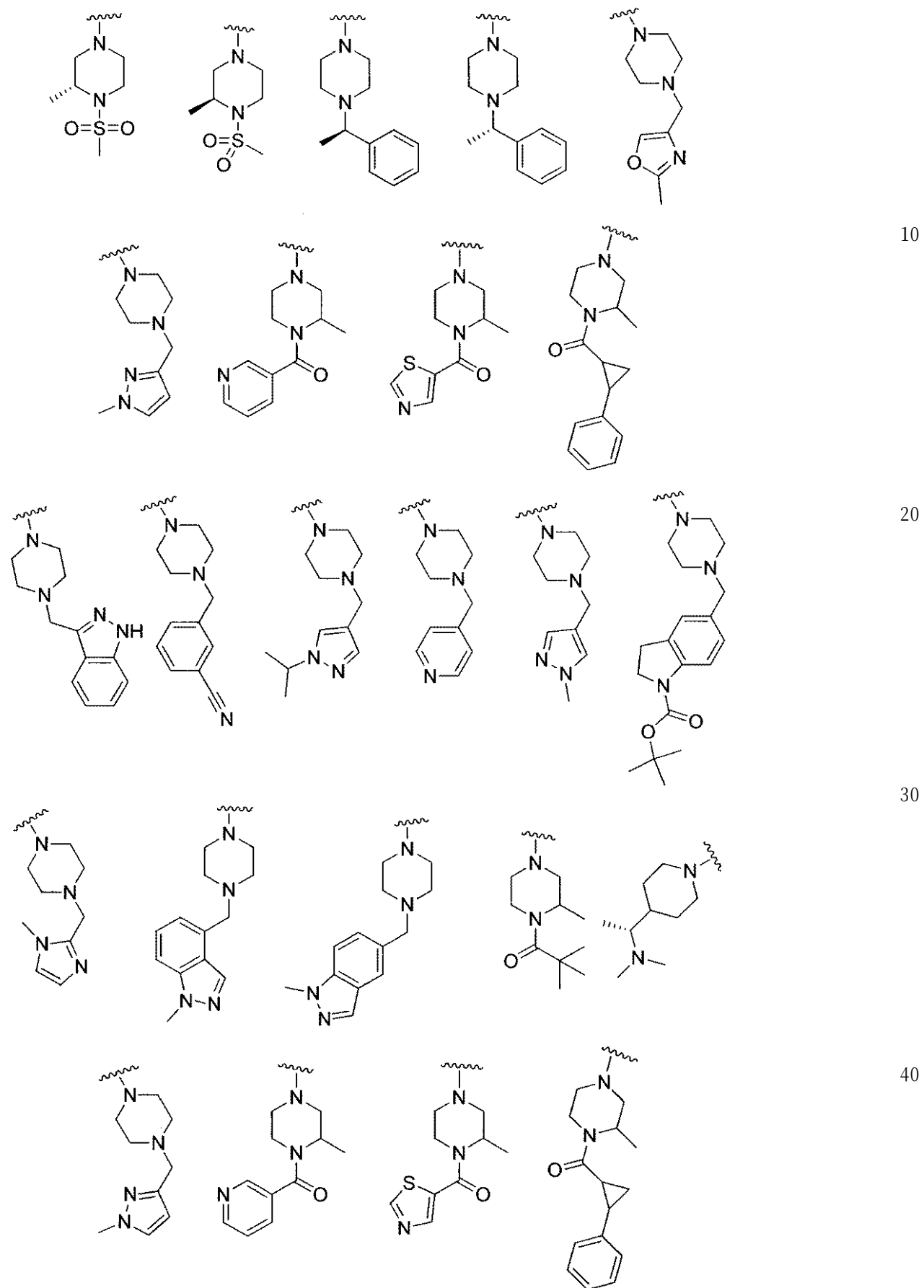
10

20

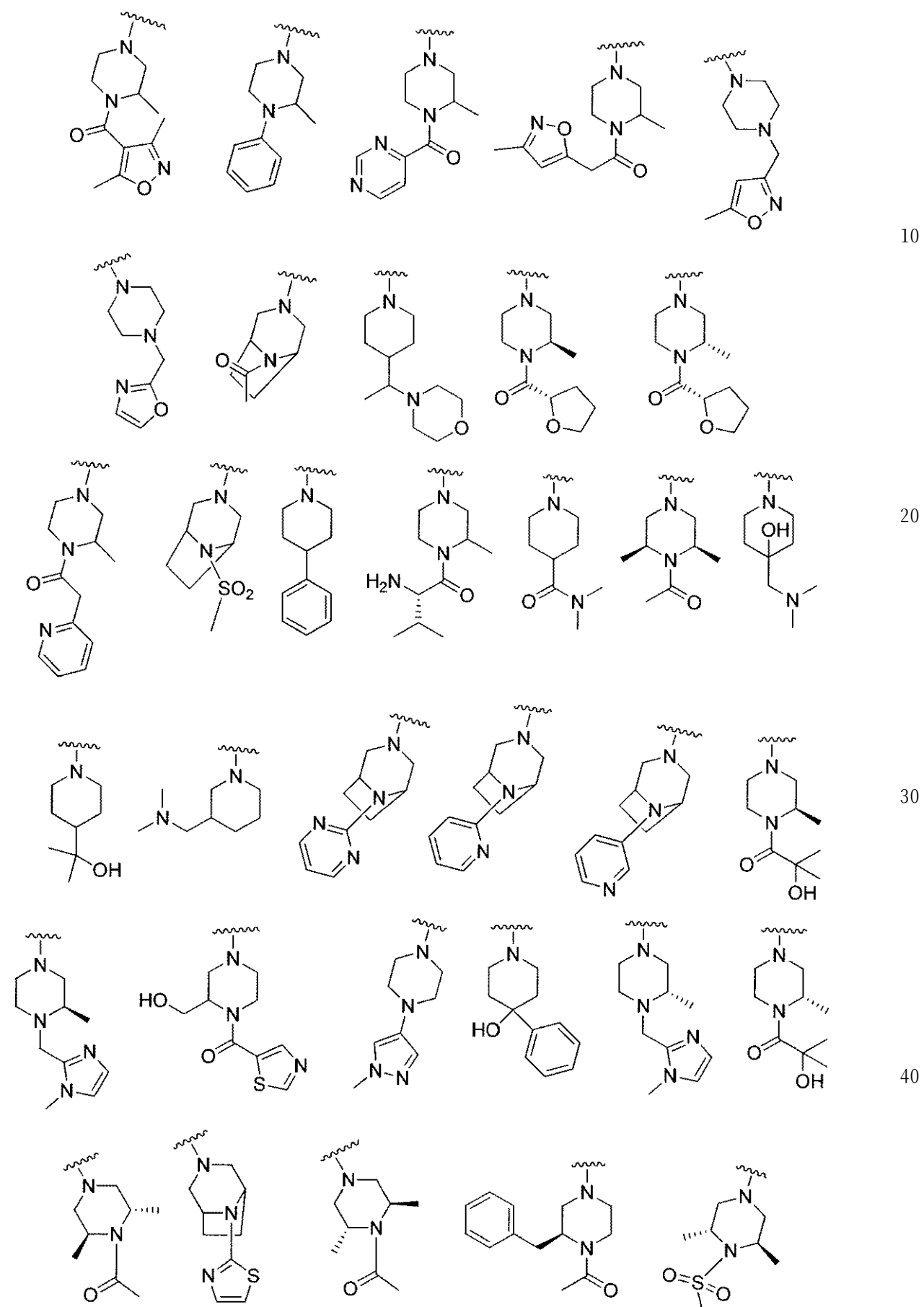
30

40

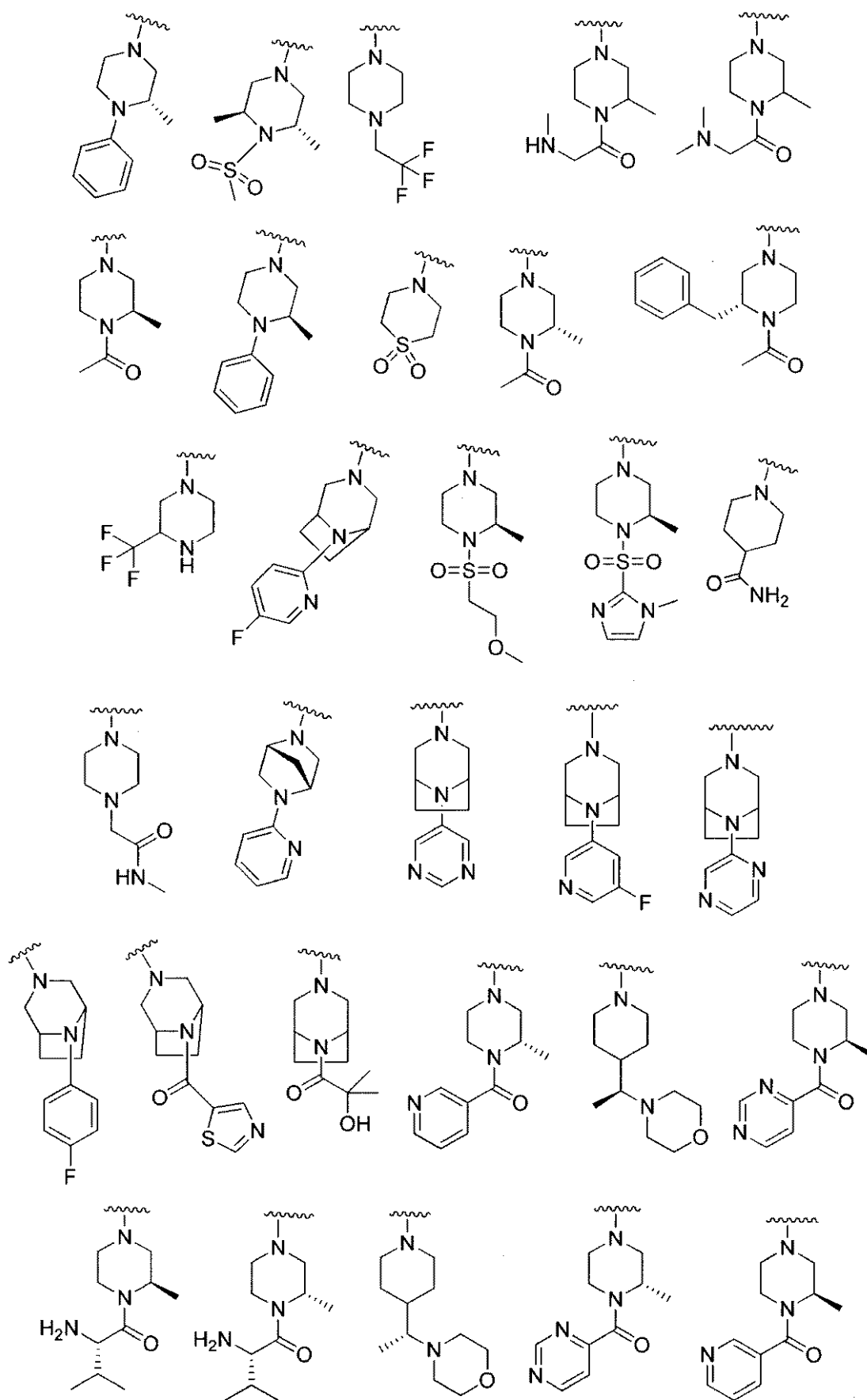
【化 1 2】



【化 1 3】



【化 1 4】



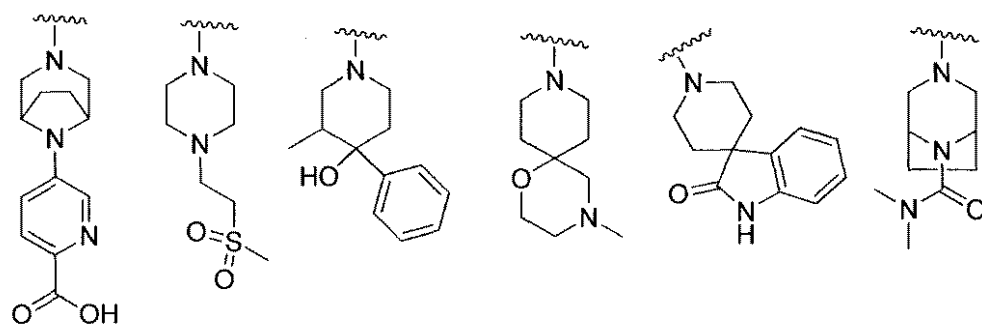
10

20

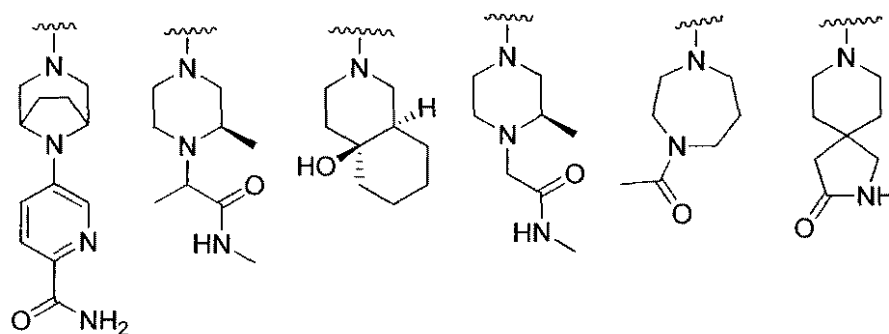
30

40

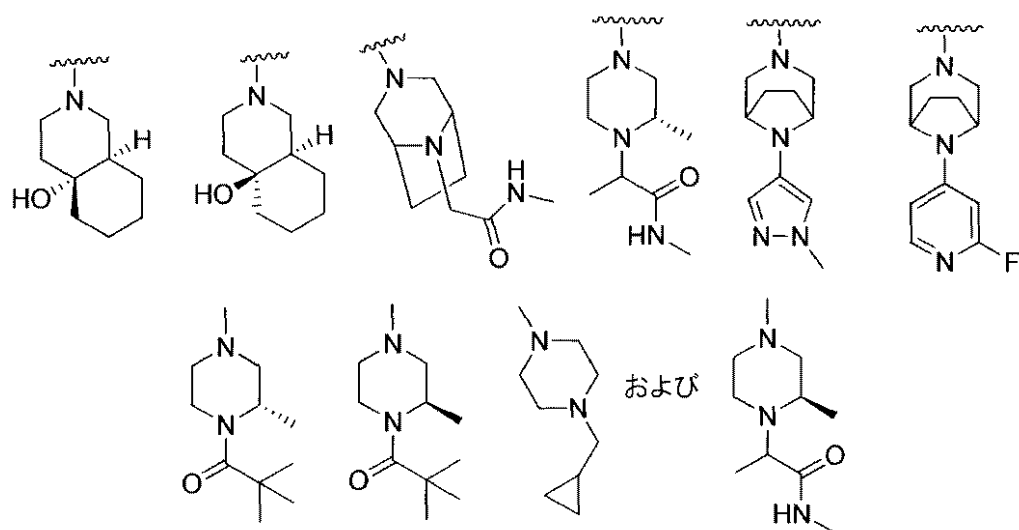
【化 15】



10



20



30

からなる群から選択される。

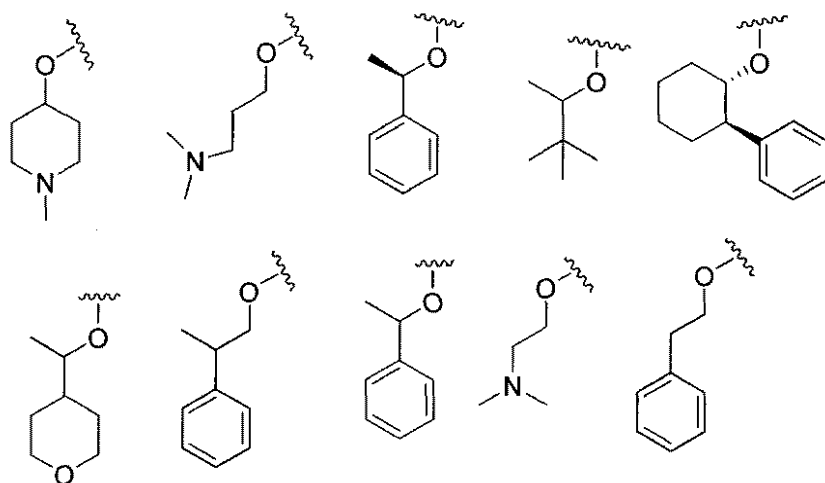
【0056】

1つの実施形態では、 R^4 は $-O-R^b$ である。

【0057】

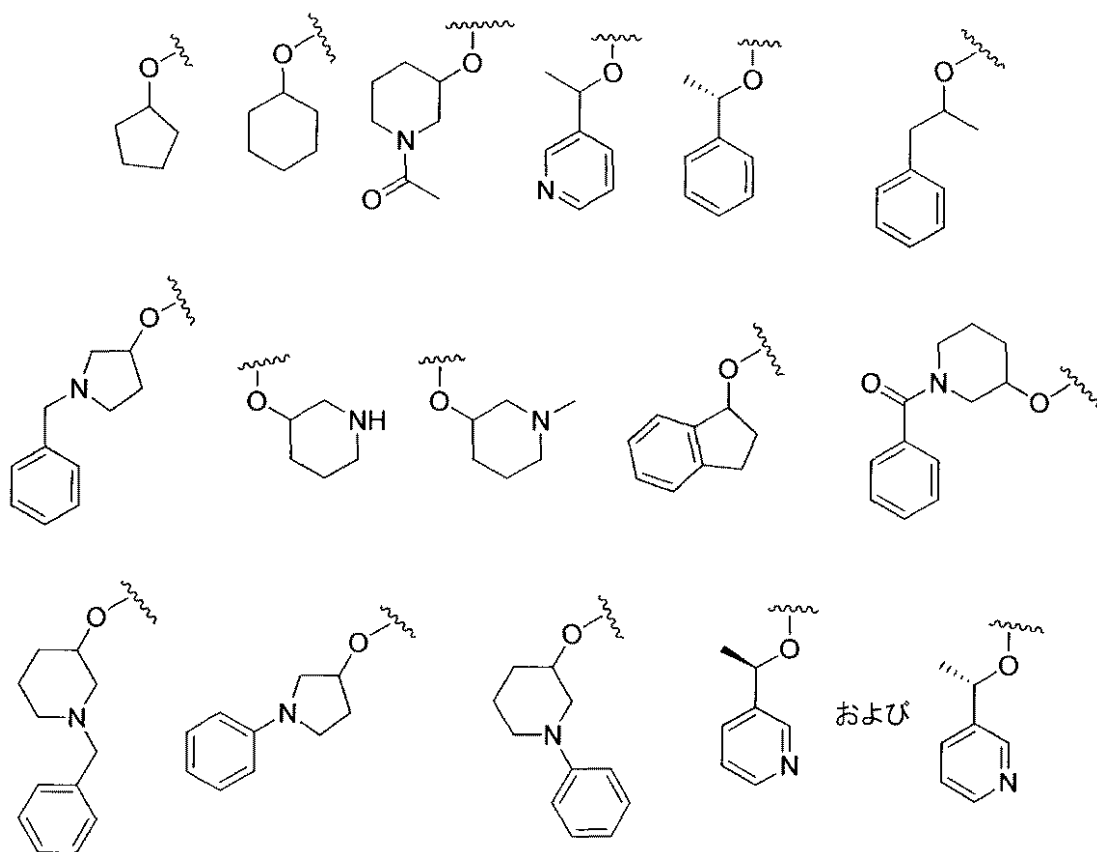
1つの実施形態では、 R^4 は、

【化 1 6】



10

【化 1 7】



20

30

からなる群から選択される。

40

【0058】

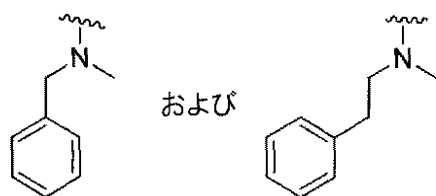
1つの実施形態では、 R^4 は $-N(R^b)_2$ である。

【0059】

1つの実施形態では、 R^4 は、

および

【化 1 8】



からなる群から選択される。

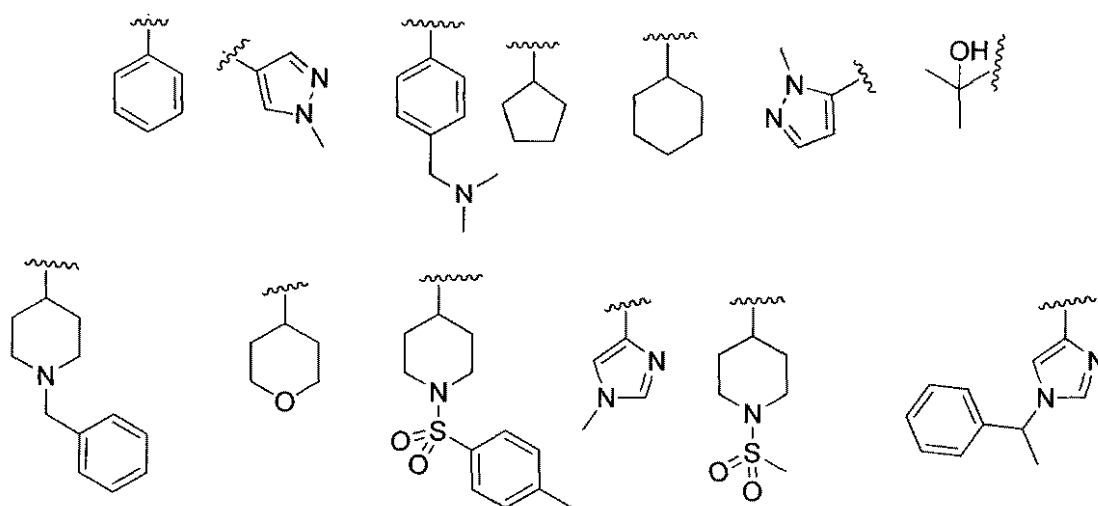
【0060】

1つの実施形態では、 R^4 は、 $-R^b$ および $-C(O)-N(R^b)_2$ からなる群から 10
 選択される。

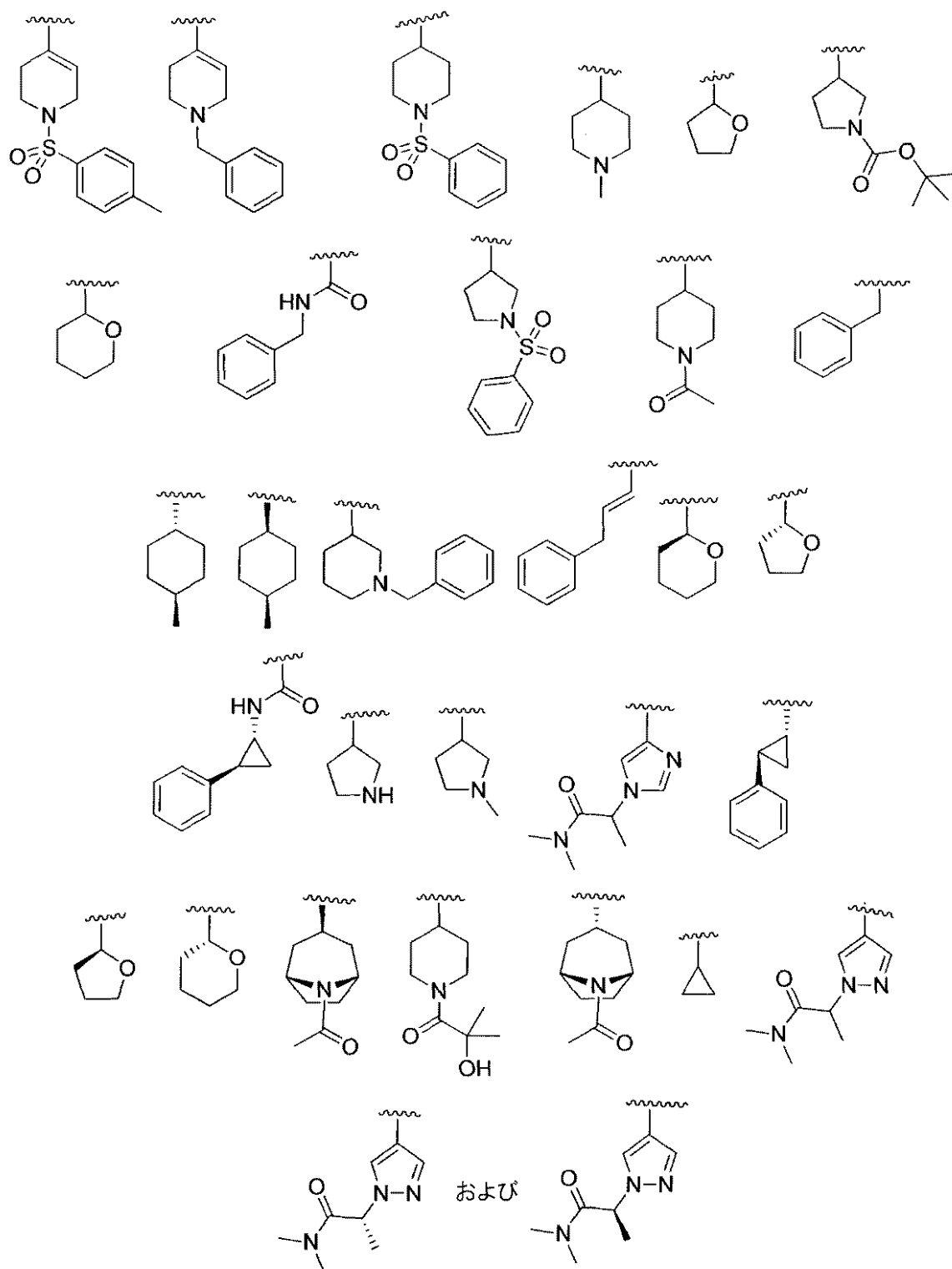
【0061】

1つの実施形態では、 R^4 は、

【化 1 9】



【化 20】



10

20

30

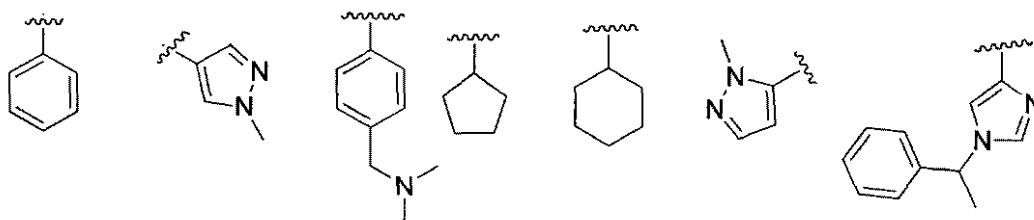
40

からなる群から選択される。

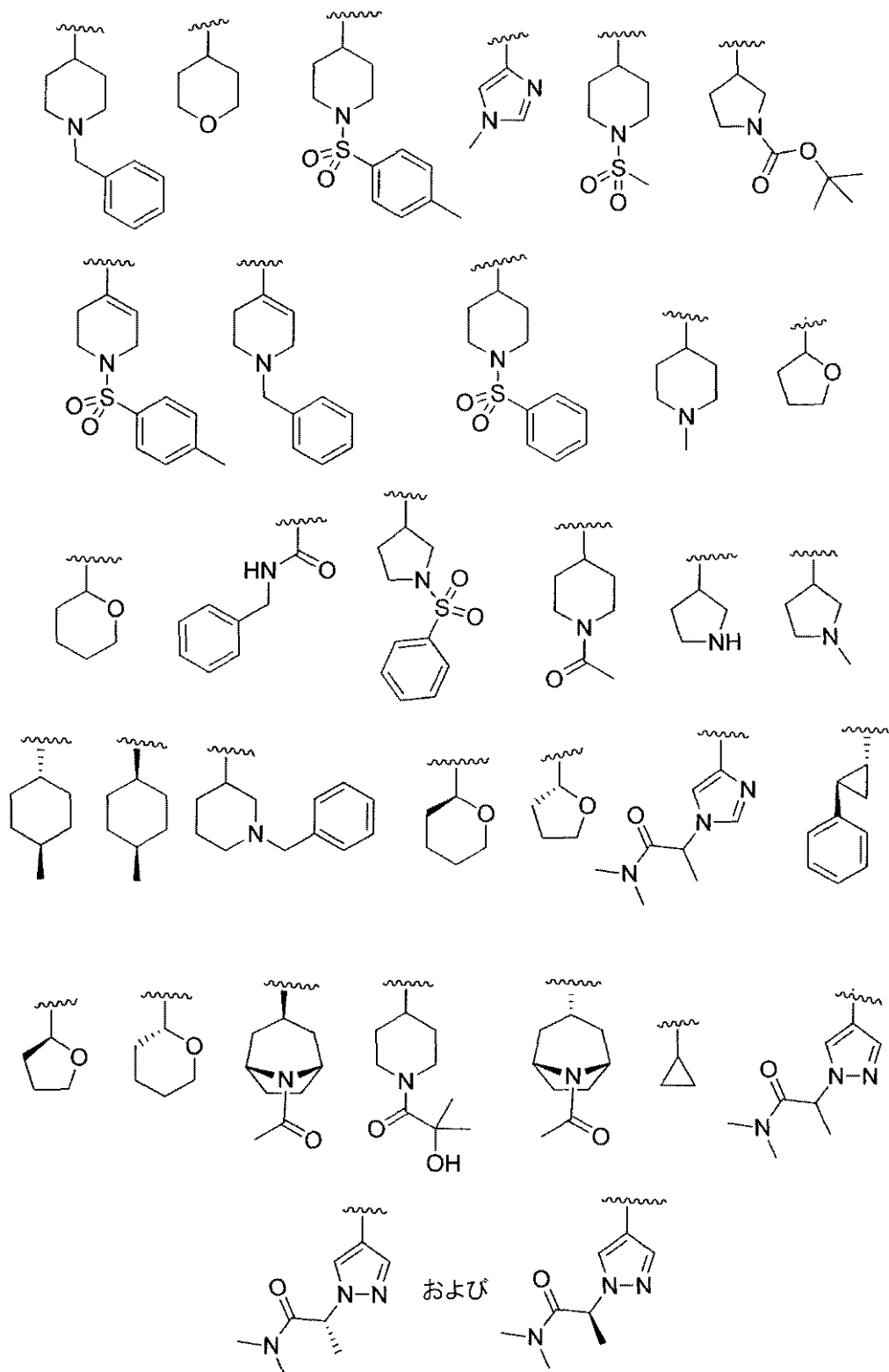
【0062】

1つの実施形態では、 R^4 は、

【化 2 1】



【化 2 2】



10

20

30

40

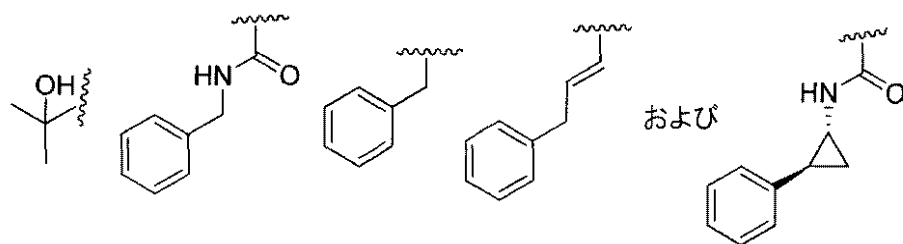
50

からなる群から選択される。

【0063】

1つの実施形態では、 R^4 は、

【化23】



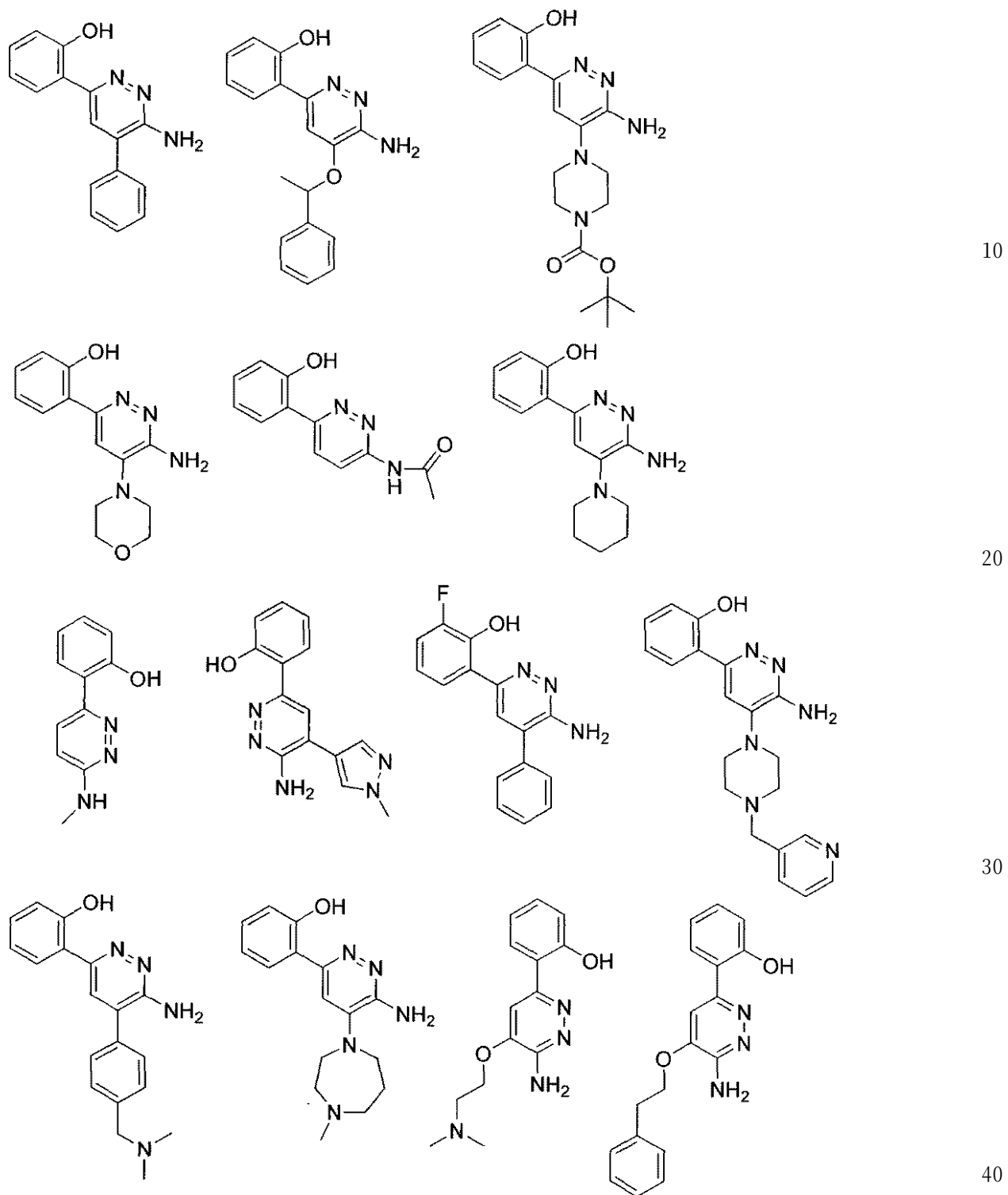
10

からなる群から選択される。

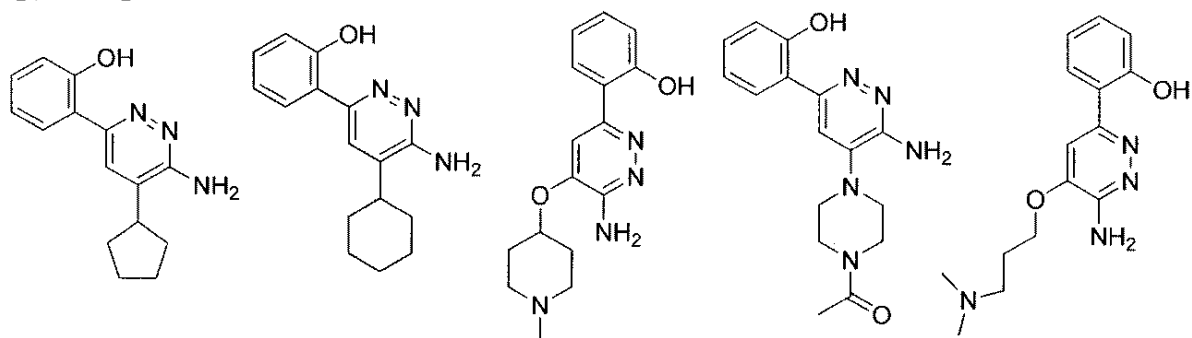
【0064】

1つの実施形態では、化合物は、

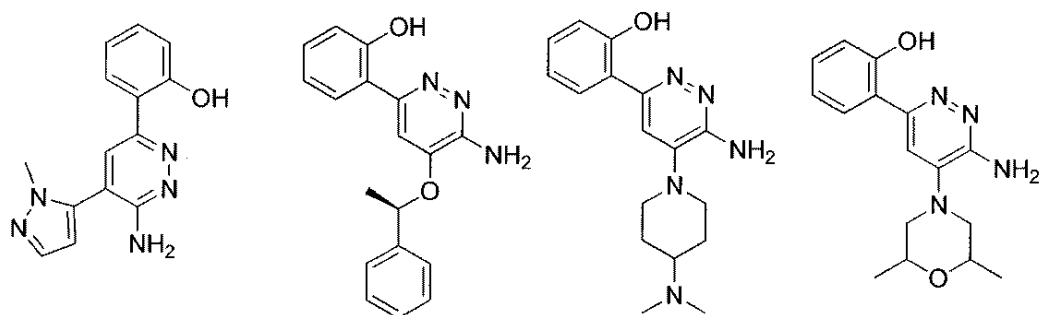
【化 2 4】



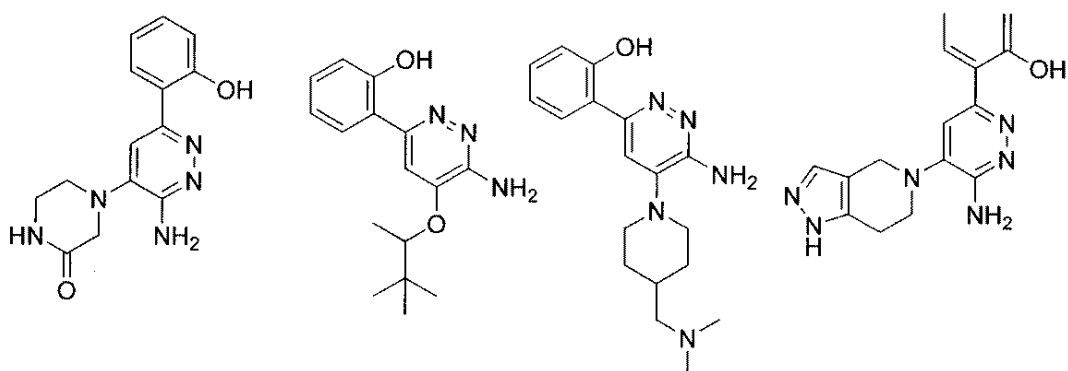
【化 25】



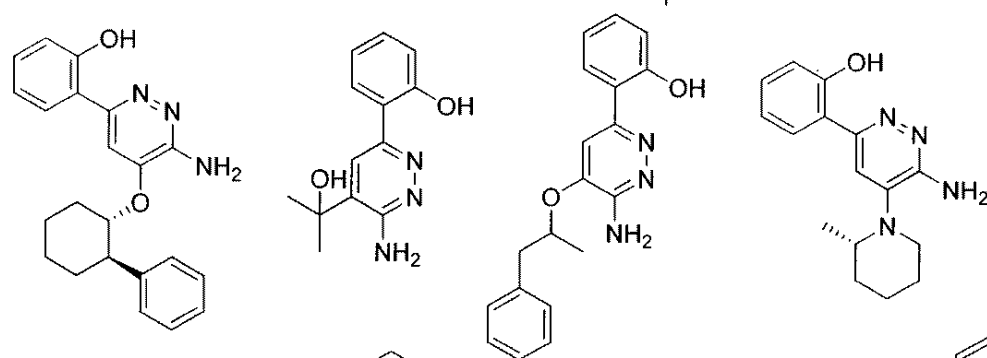
10



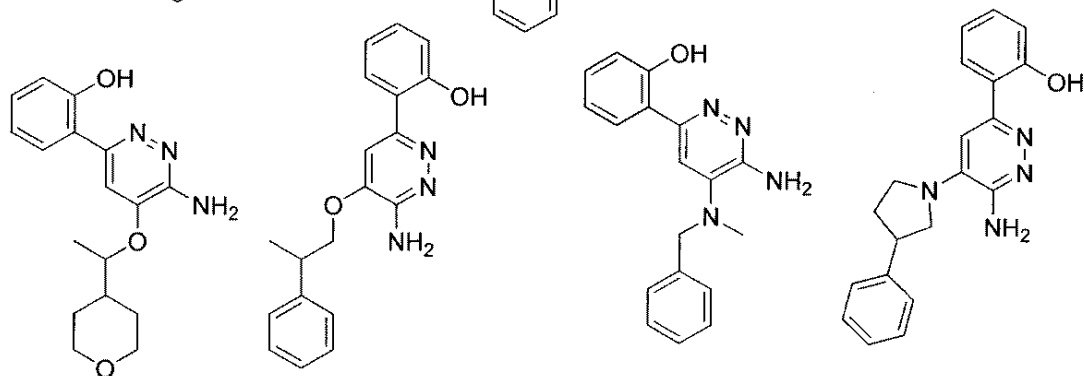
20



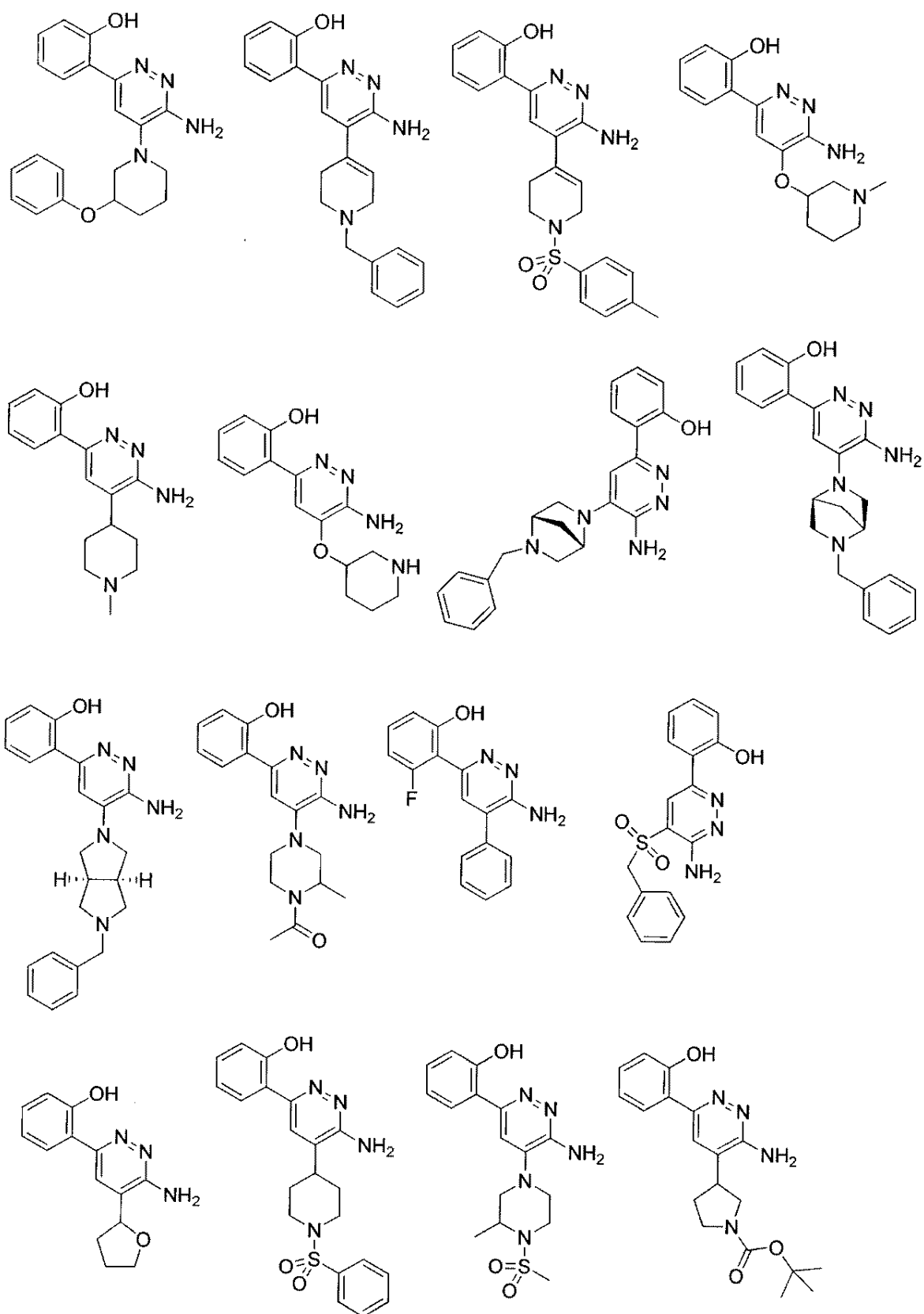
30



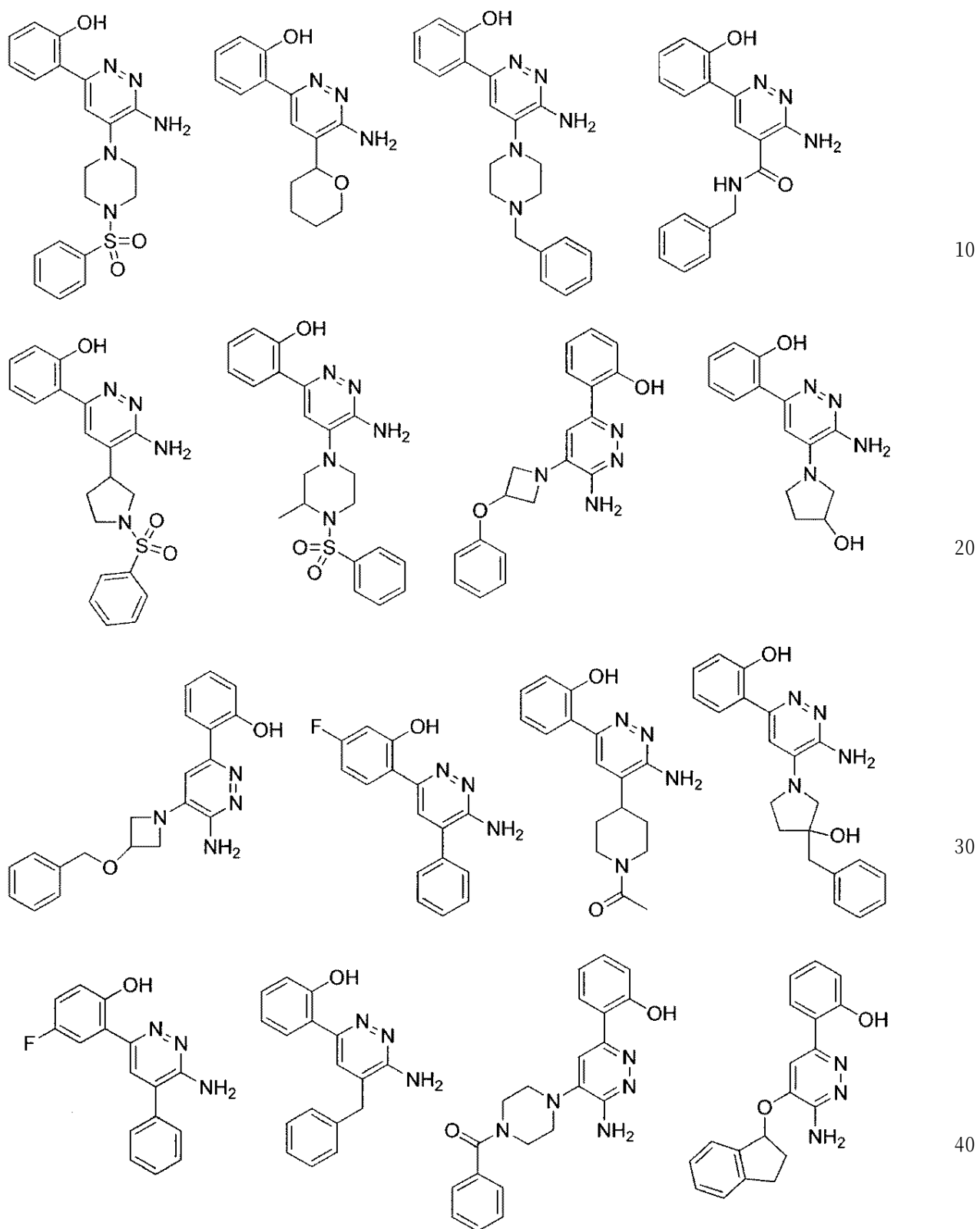
40



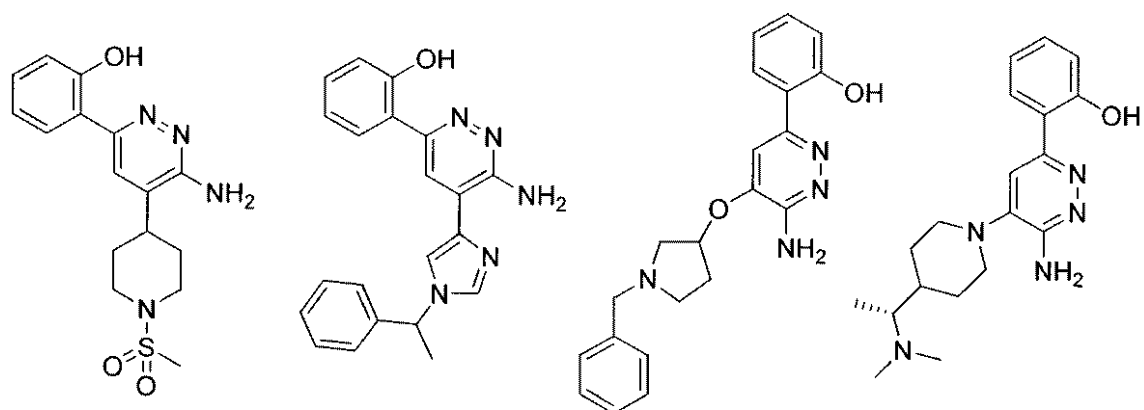
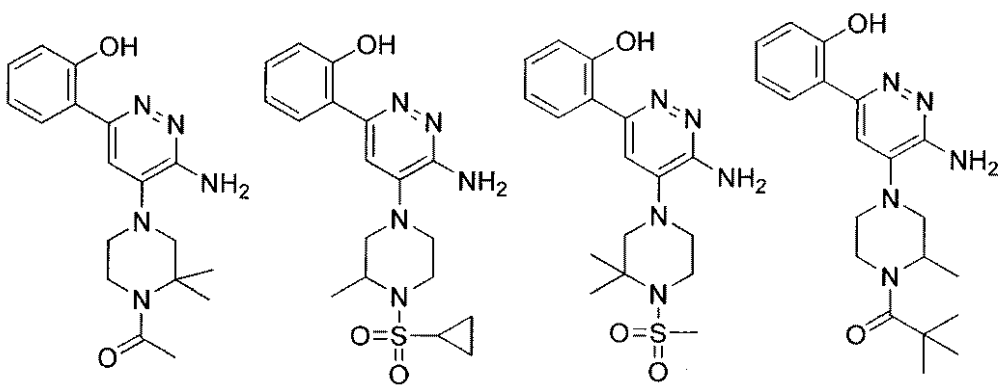
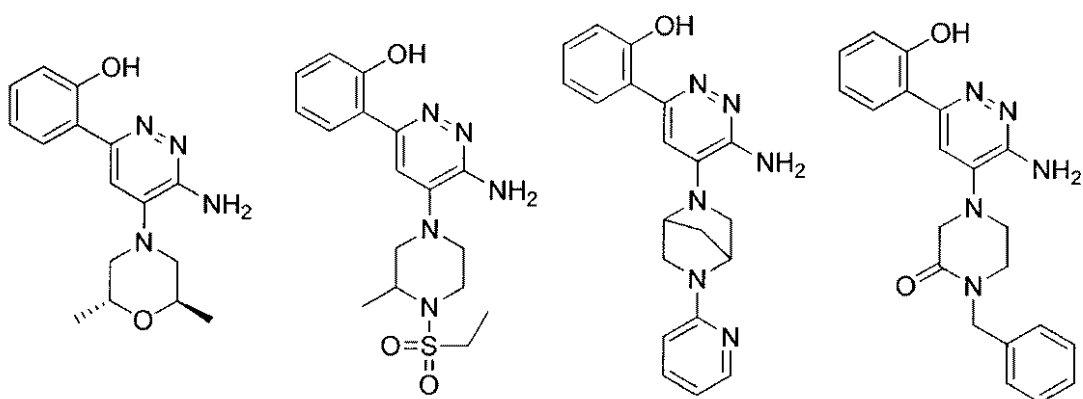
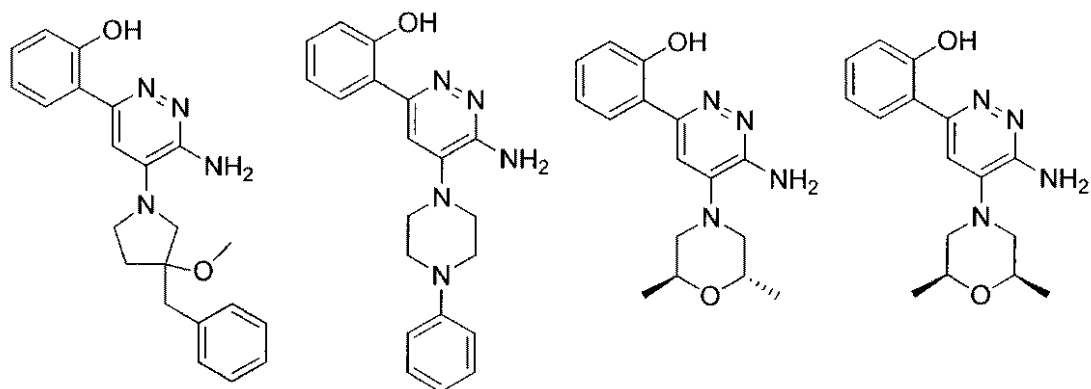
【化 2 6】

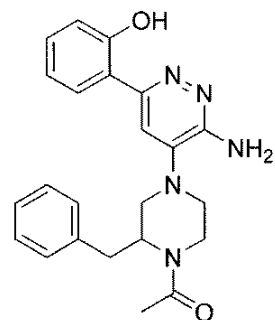
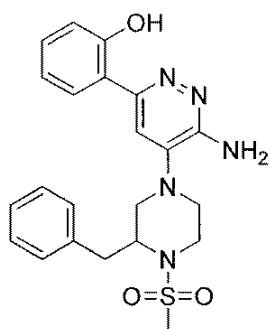
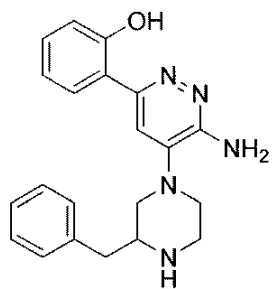


【化 27】

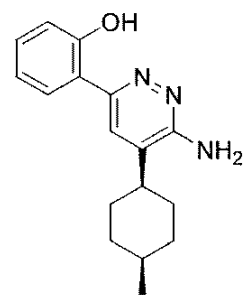
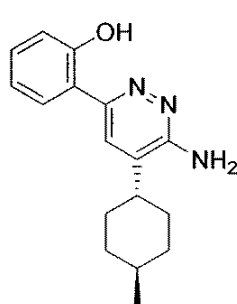
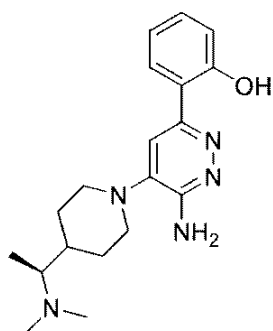
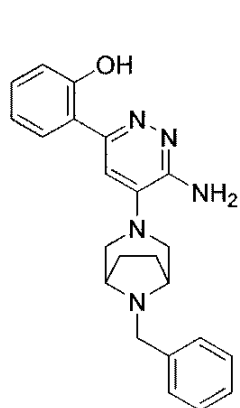


【化 2 8】

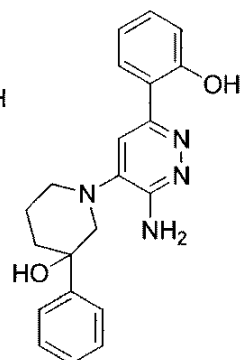
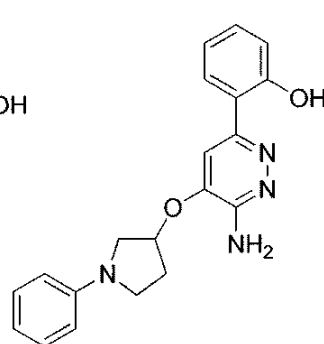
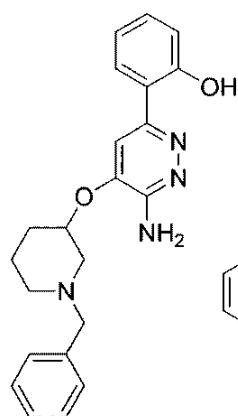
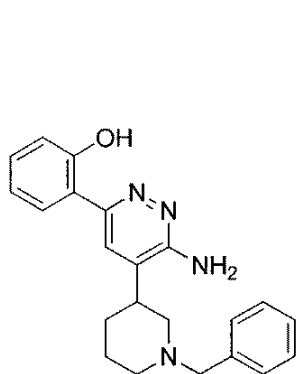


CN1CCN(CC1c2nc(N)nc(c2)c3ccccc3O)C(c4ccccc4)C

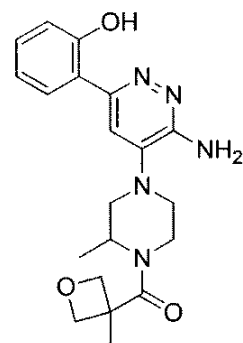
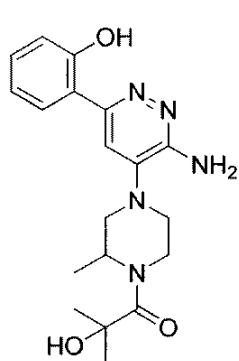
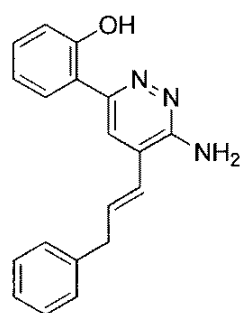
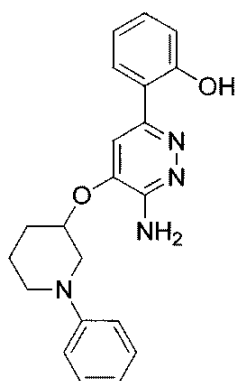
10



20

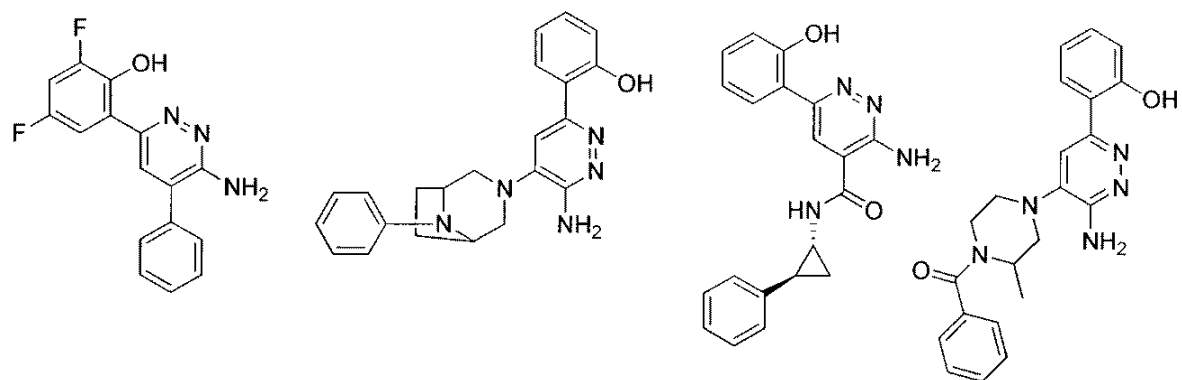


30

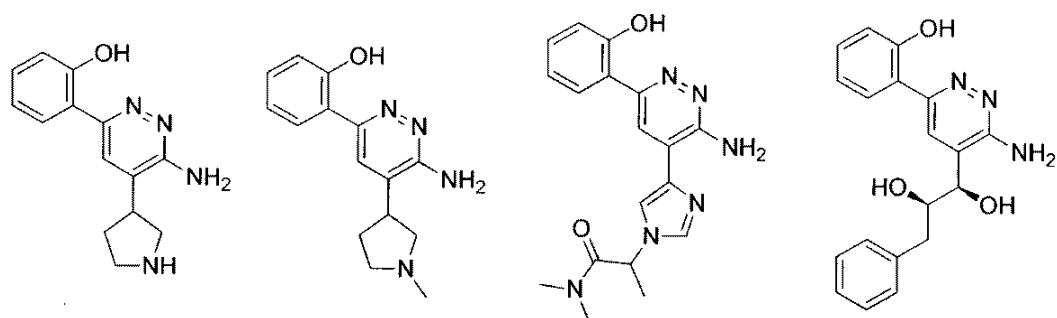


40

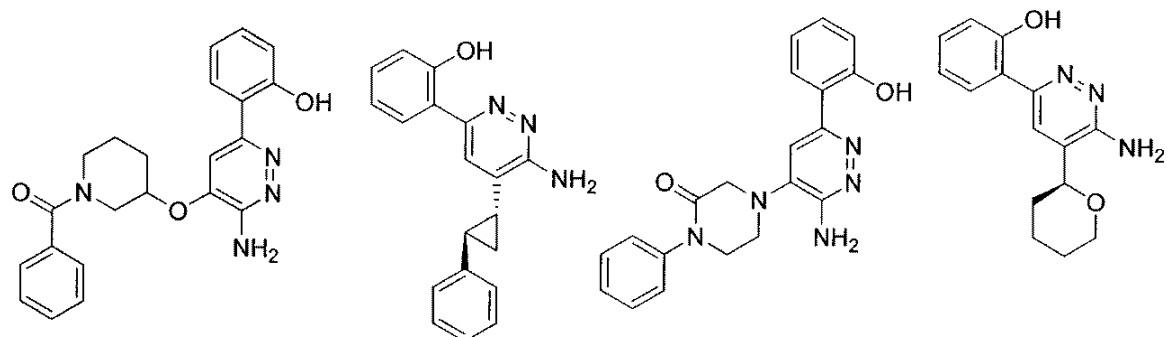
【化 3 0】



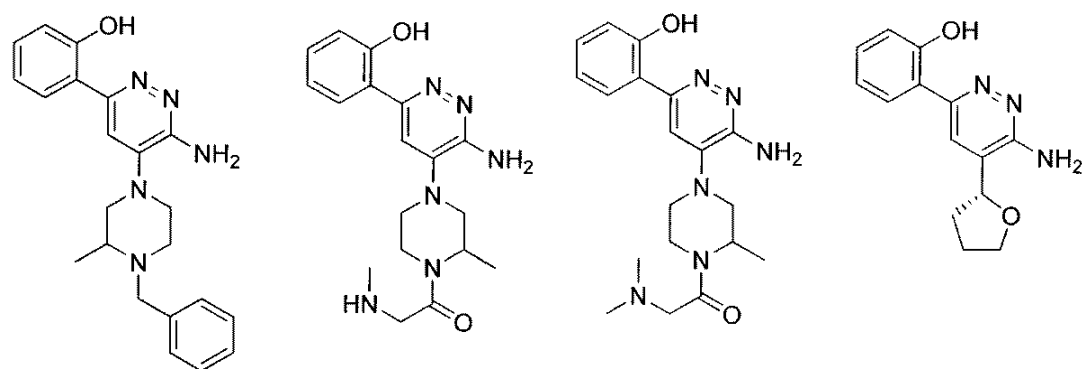
10



20

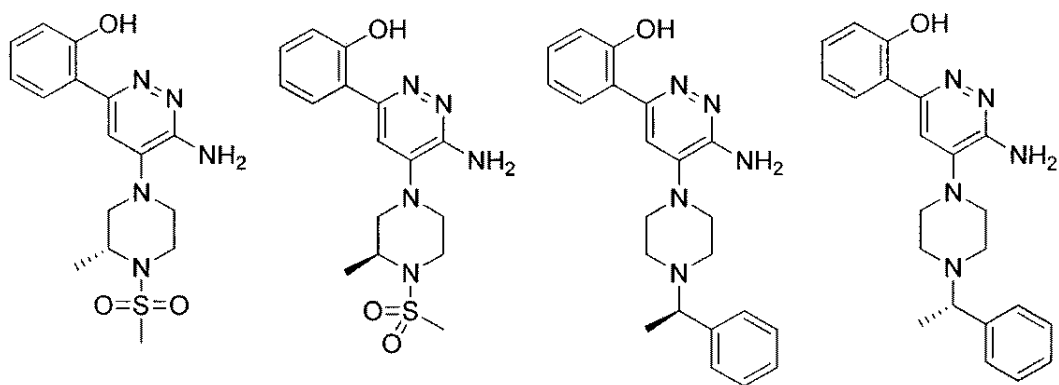


30

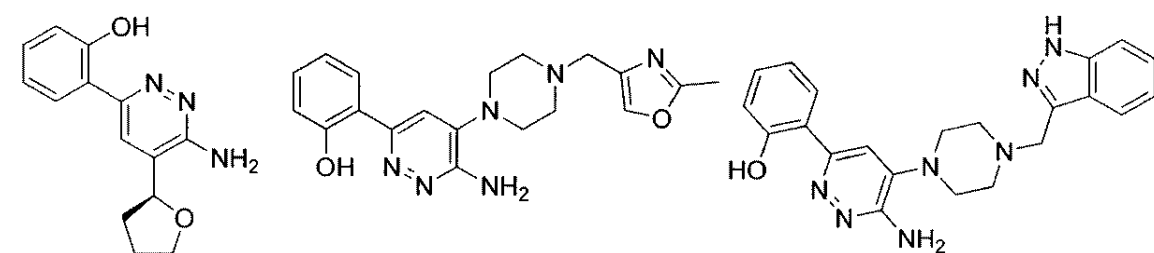


40

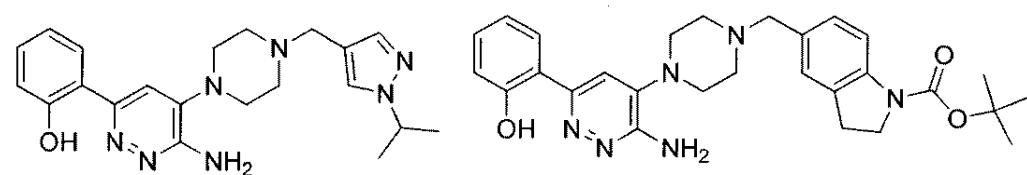
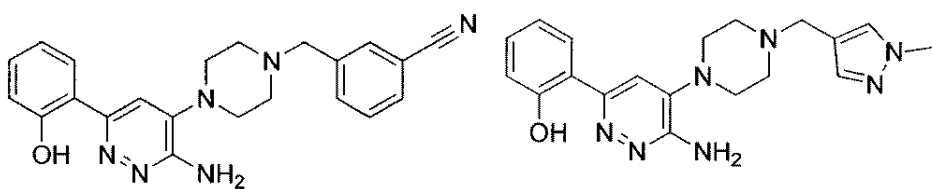
【化 3 1】



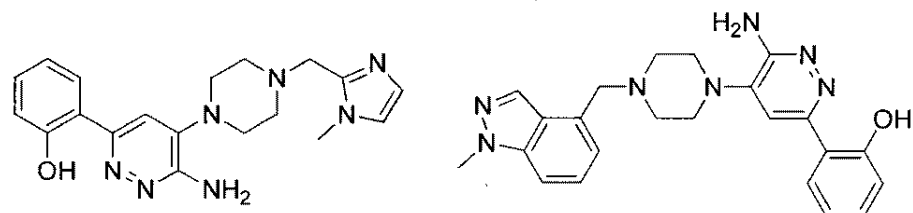
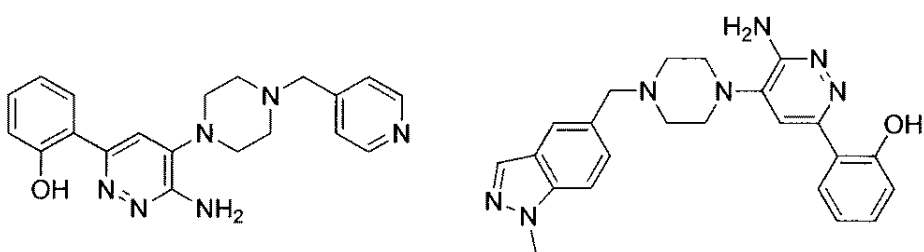
10



20

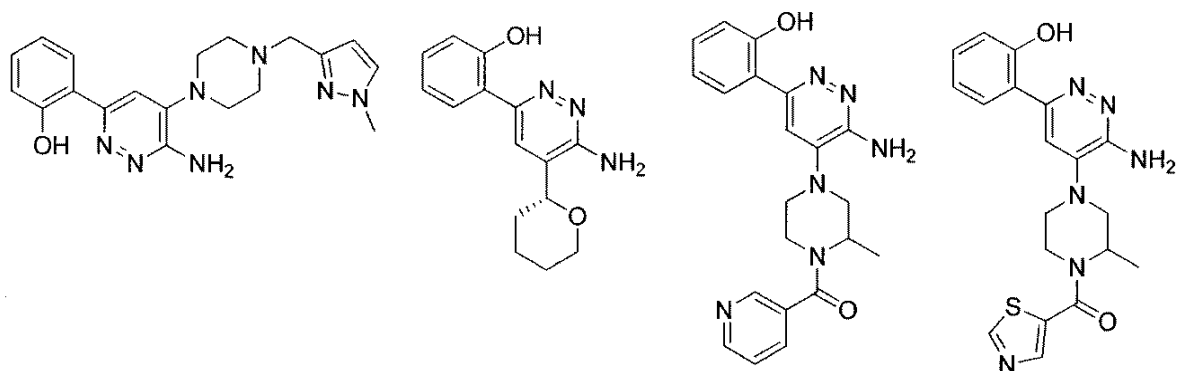


30

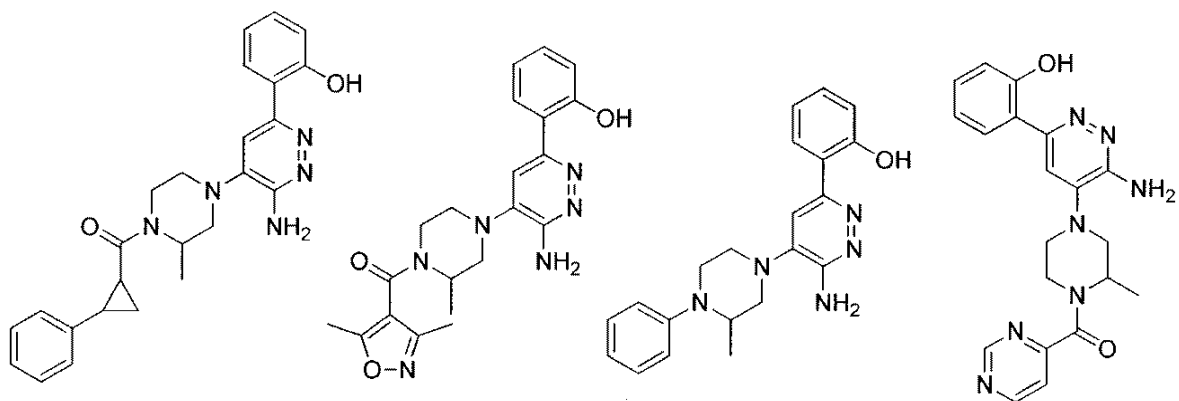


40

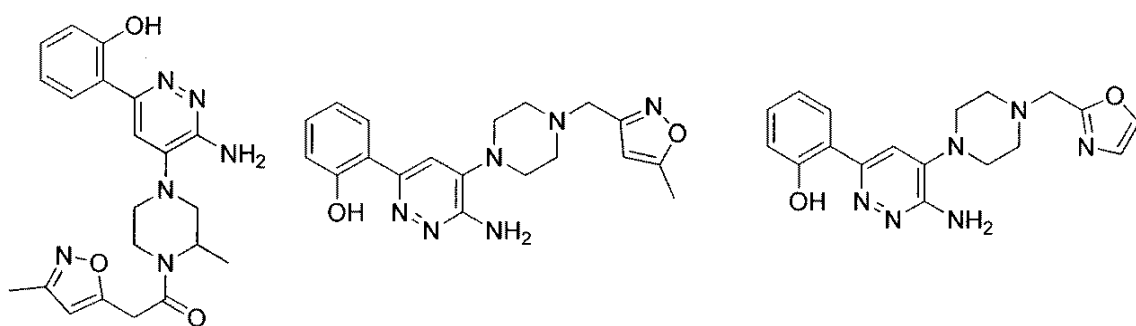
【化 3 2】



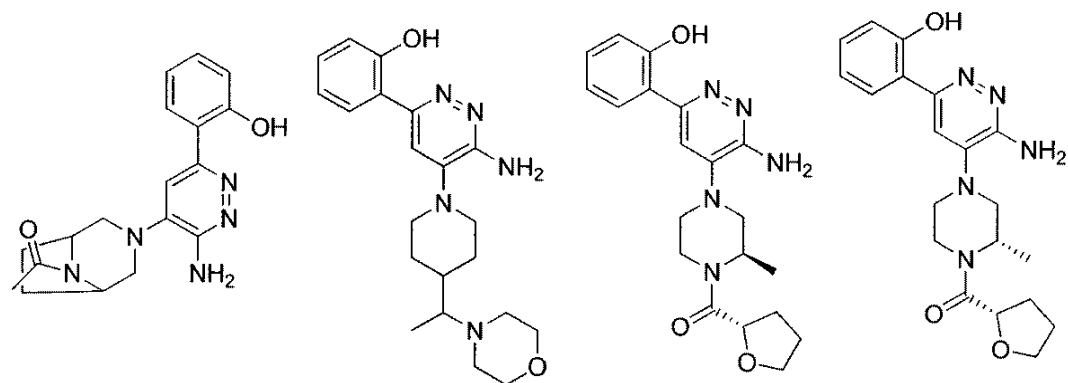
10



20

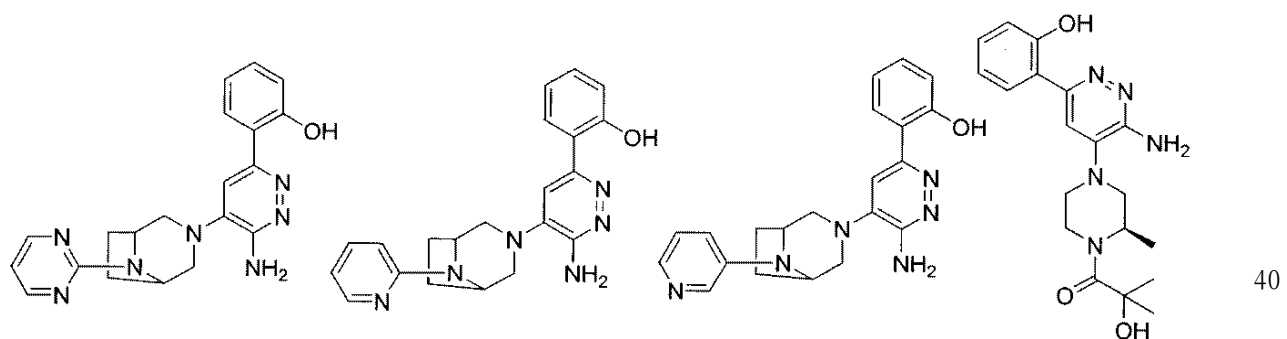
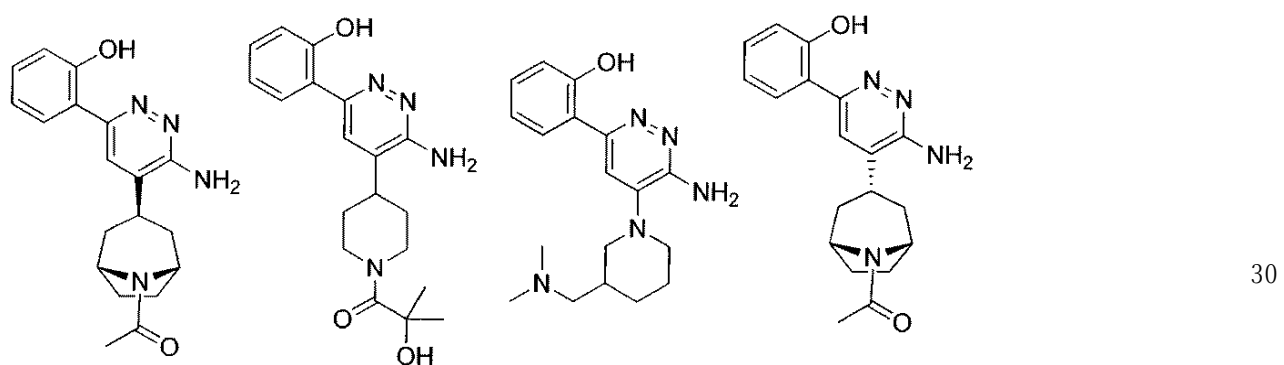
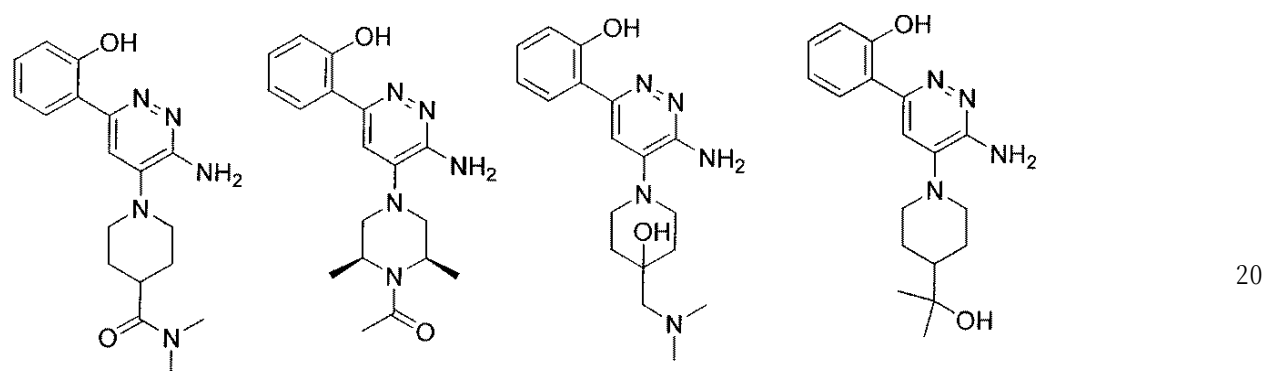
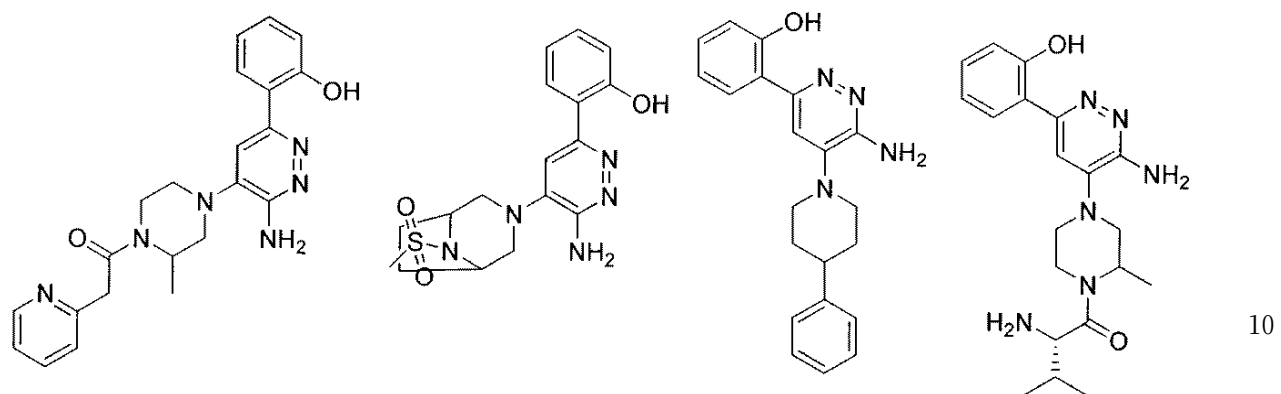


30

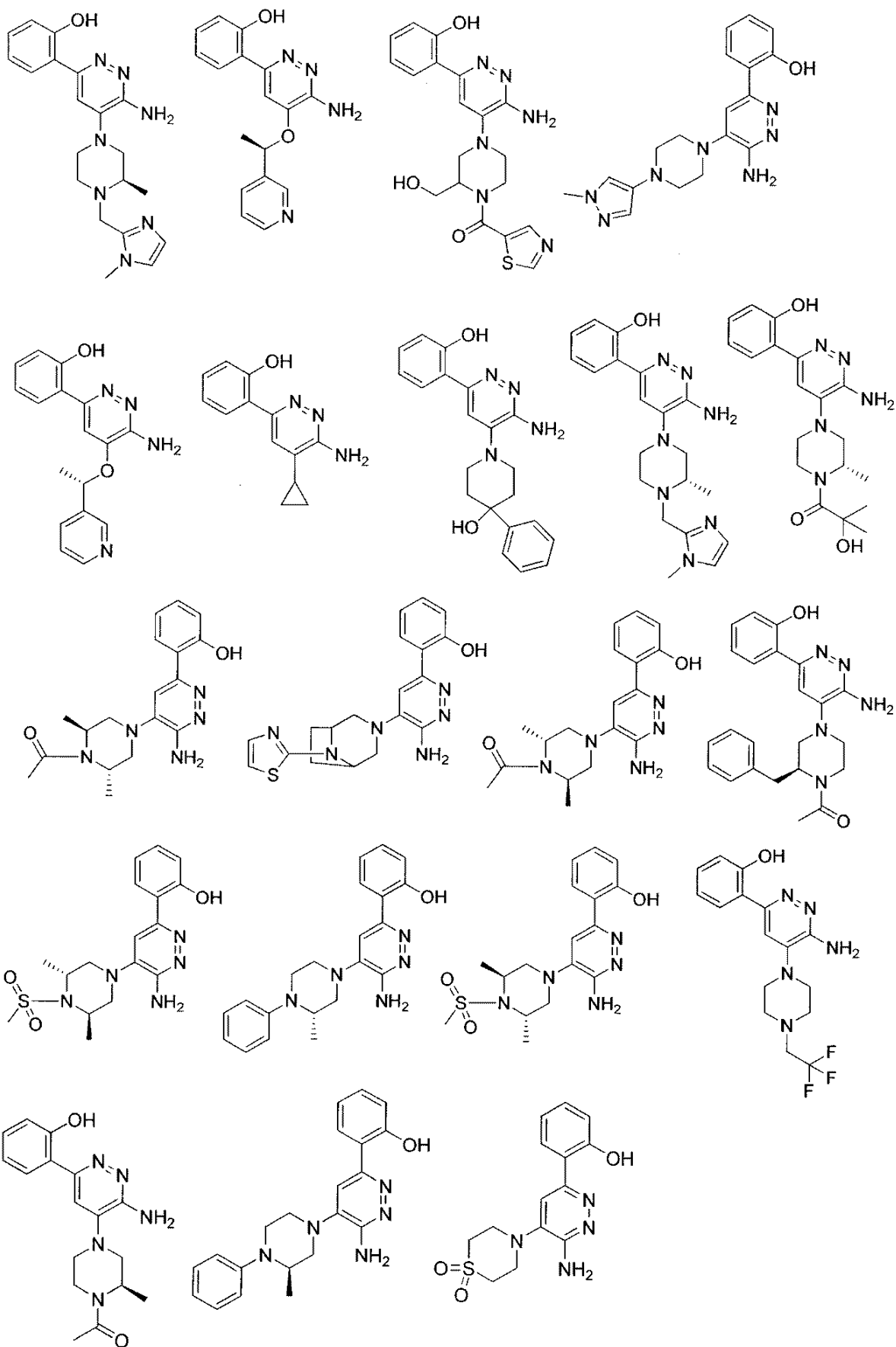


40

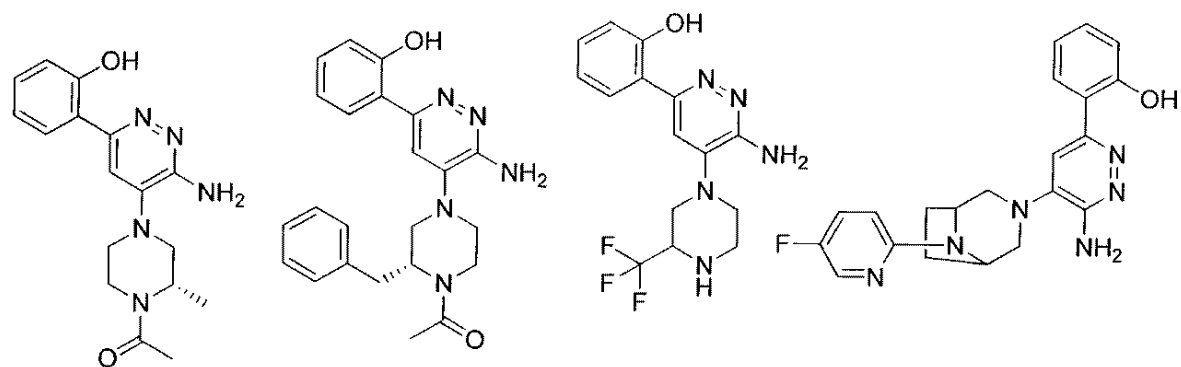
【化 3 3】



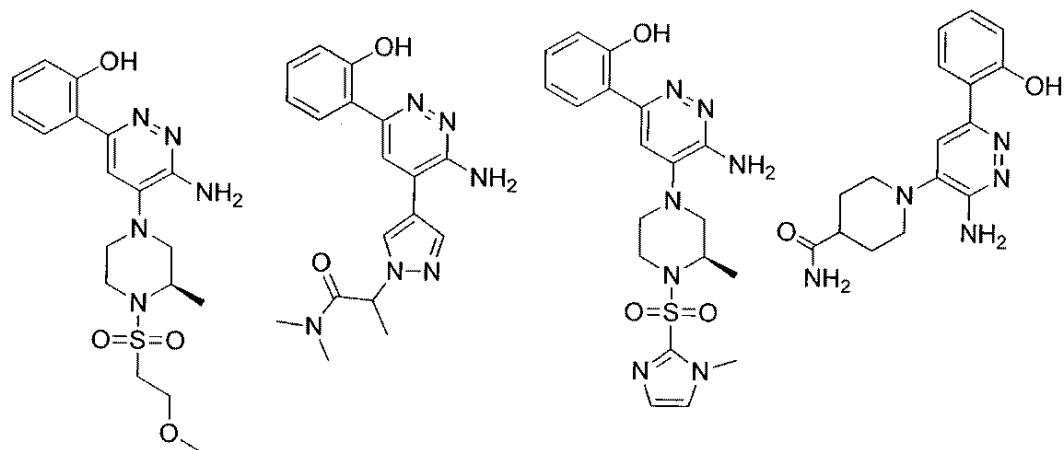
【化 3 4】



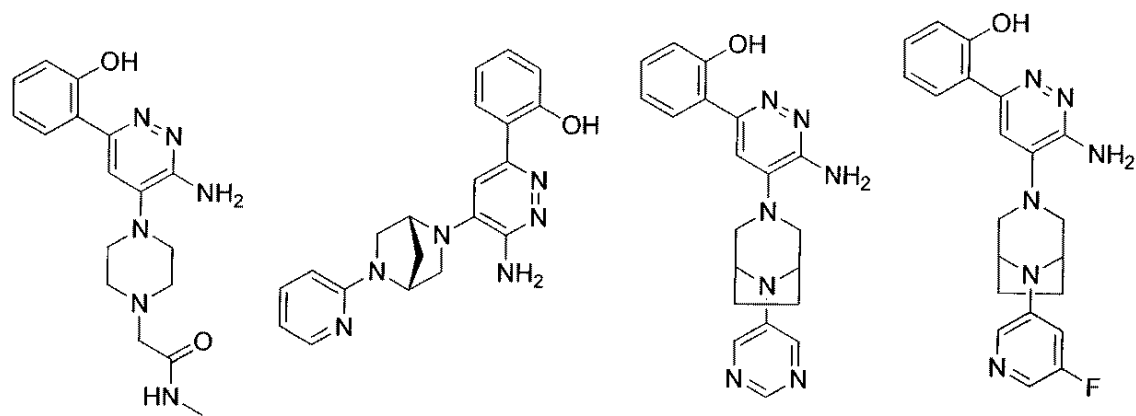
【化 3 5】



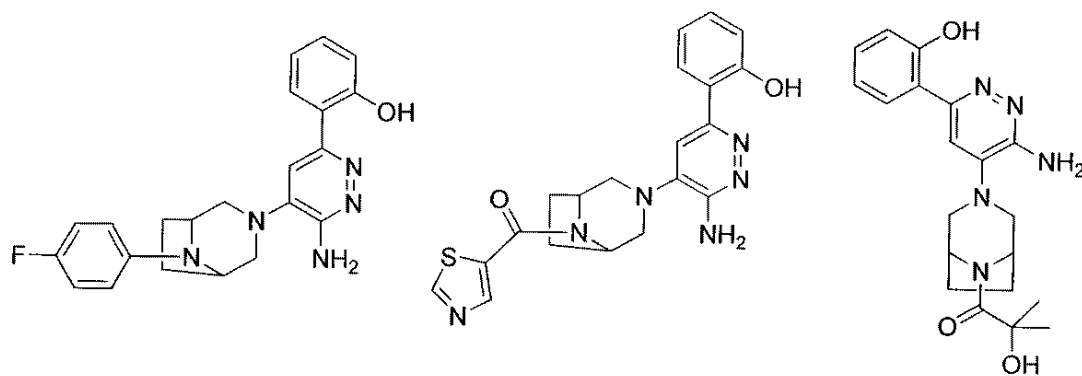
10



20

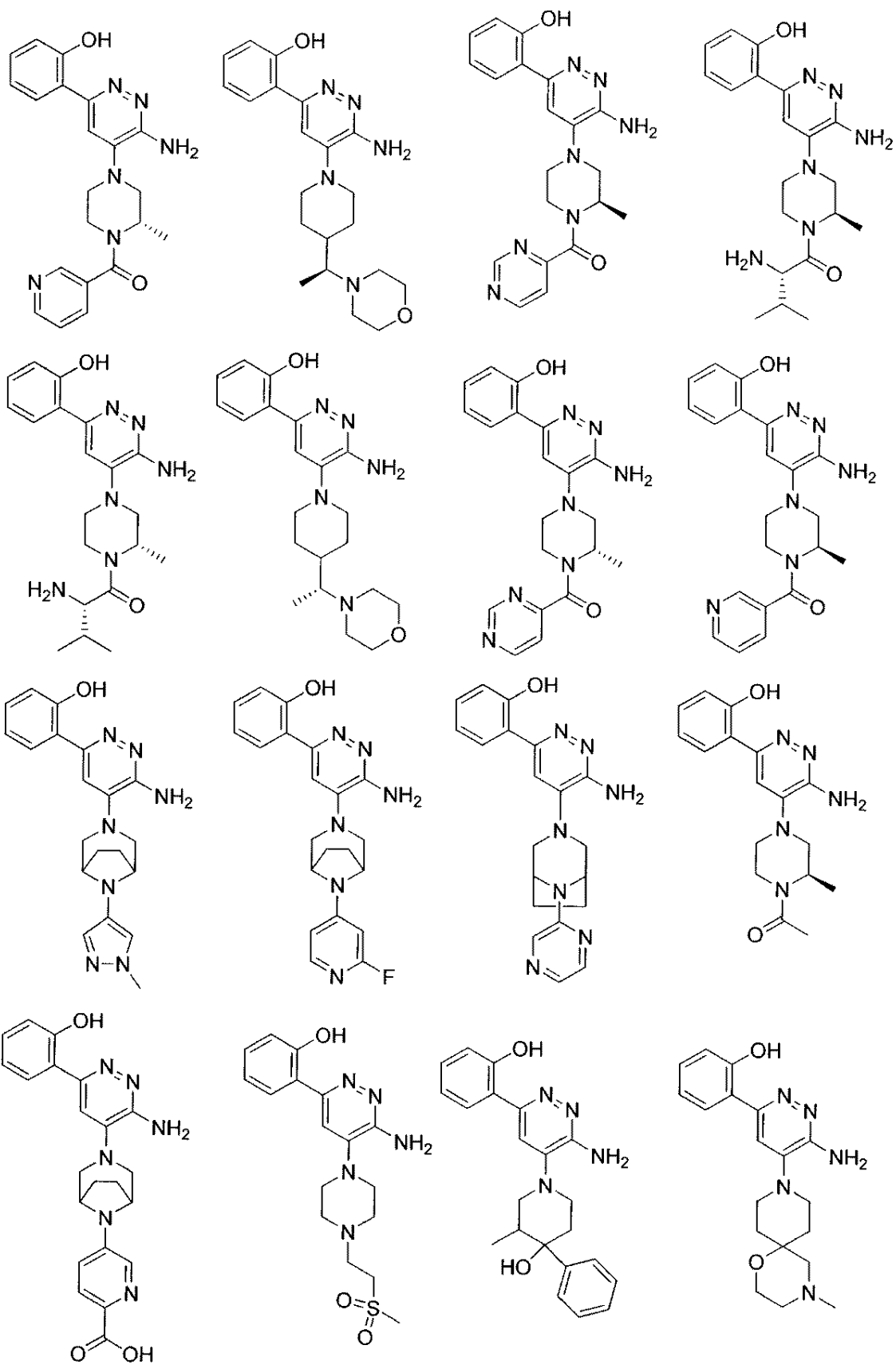


30



40

【化 3 6】



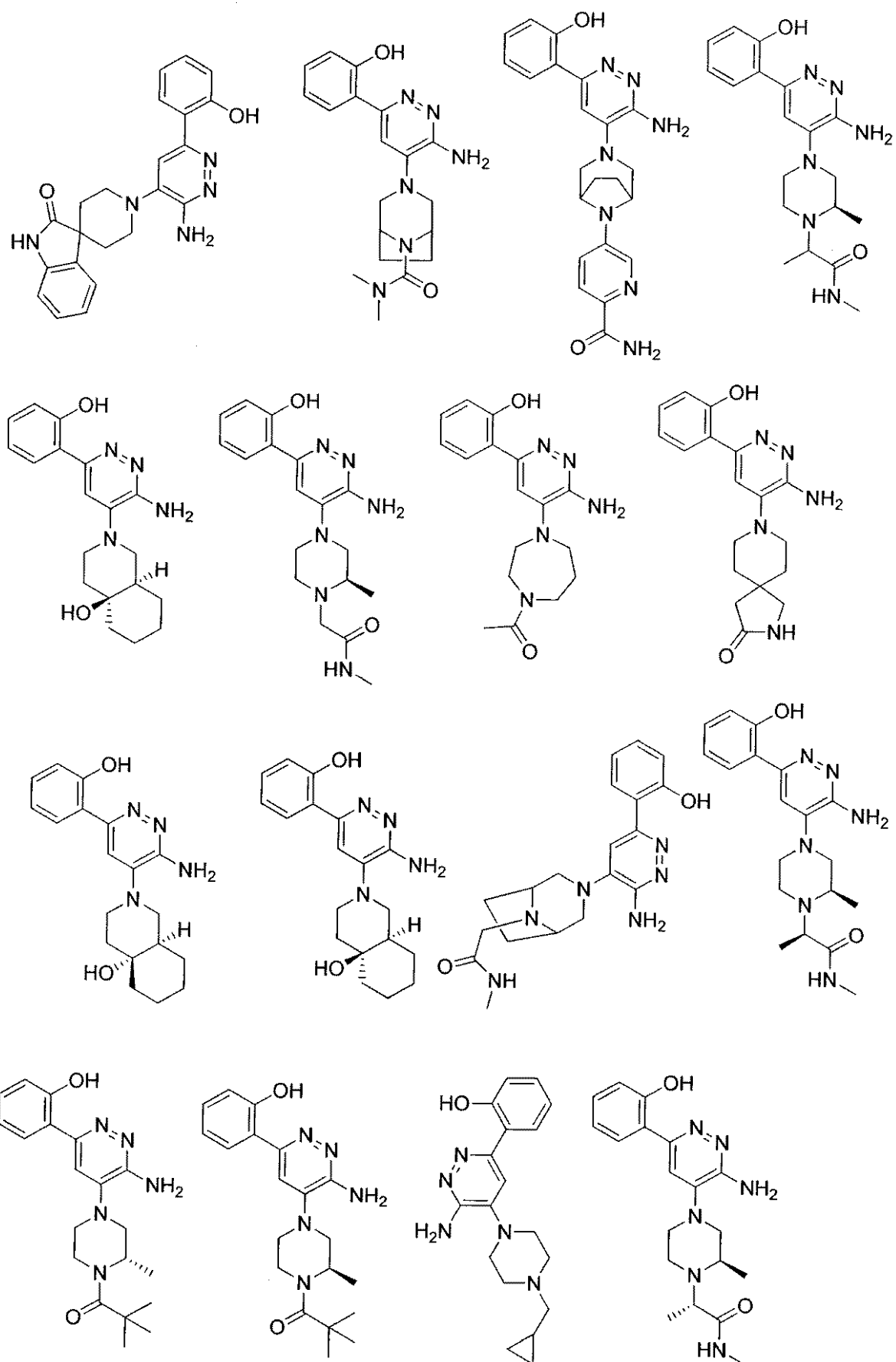
10

20

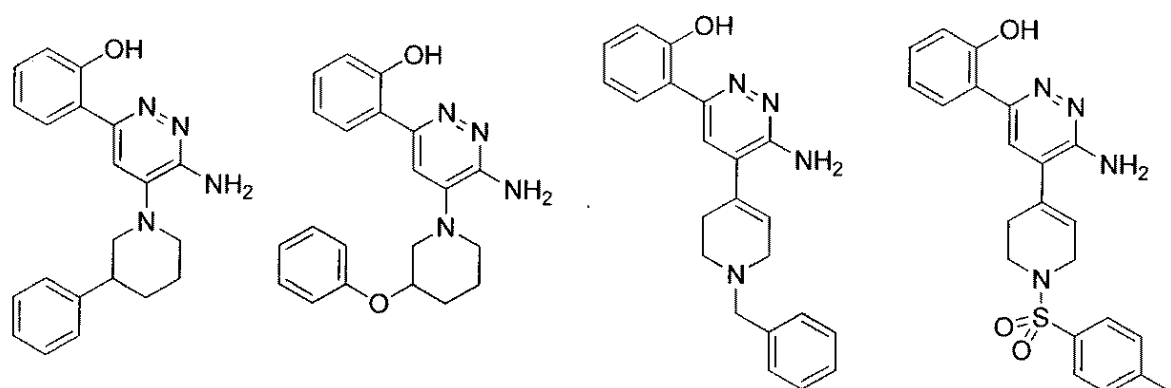
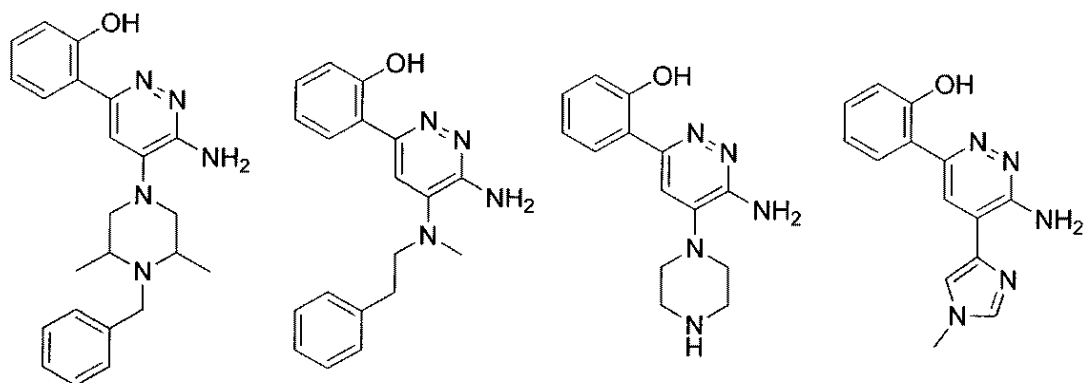
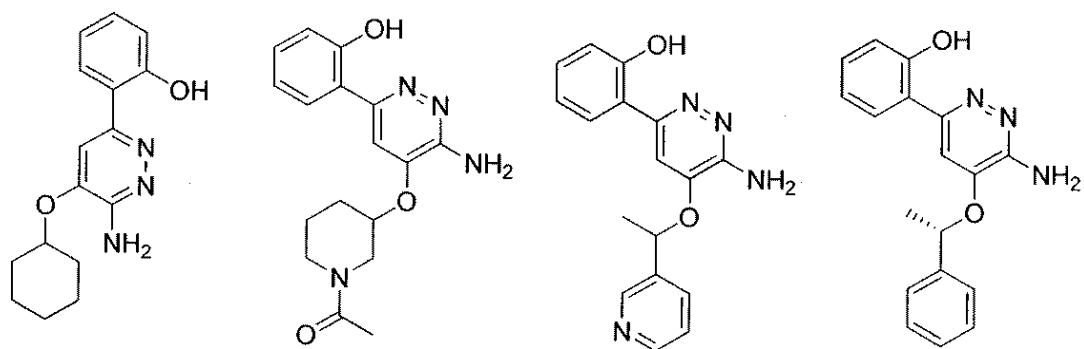
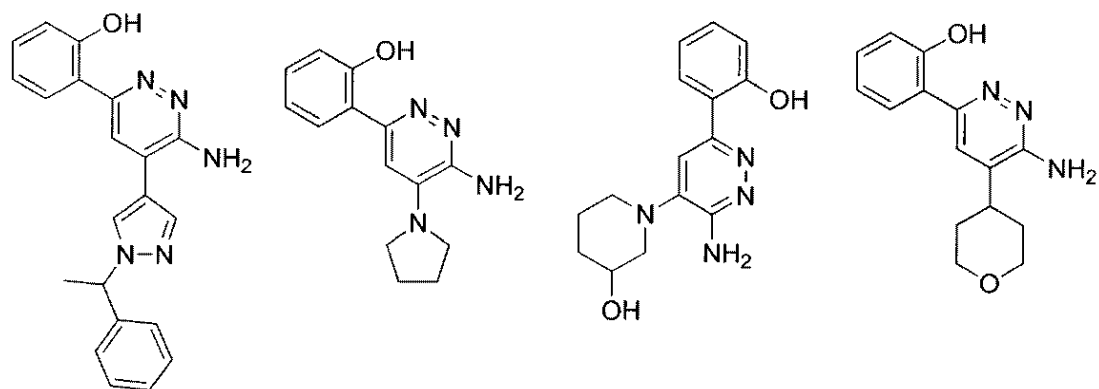
30

40

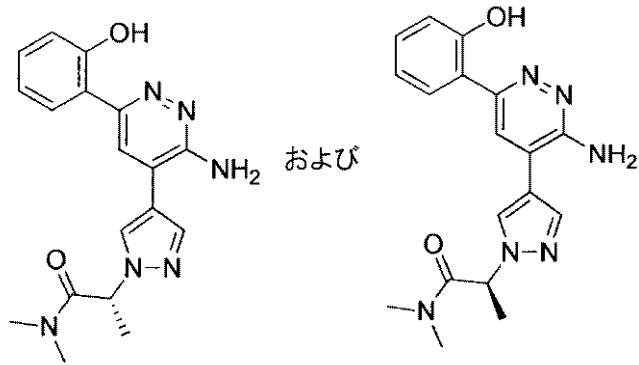
【化 3 7】



【化 3 8】



【化 3 9】



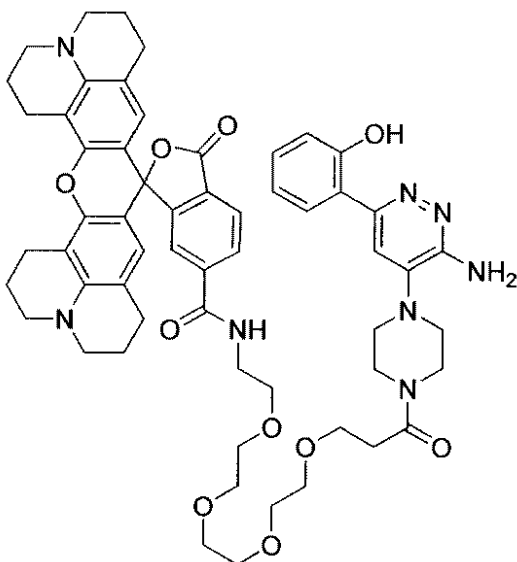
10

ならびにその塩からなる群から選択される化合物である。

【0065】

1つの実施形態では、化合物は、

【化 4 0】



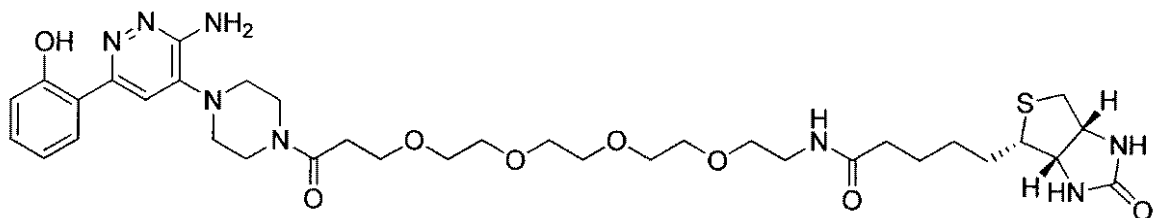
20

またはその塩である。

【0066】

1つの実施形態では、化合物は、

【化 4 1】



40

またはその塩である。

【0067】

1つの実施形態では、式 (I) の化合物は、2-(6-アミノピリダジン-3-イル)フェノールでも、2-(6-(メチルアミノ)ピリダジン-3-イル)フェノールでもない。

【0068】

1つの実施形態では、 R^2 および R^3 のうちの1つはH以外である。

【0069】

1つの実施形態では、 R^4 は、水素でも、 $C_{1 \sim 2}$ アルキルでもない。

50

【0070】

1つの実施形態では、 R^4 は、水素でも、 $C_1 \sim 6$ アルキルでもない。

【0071】

1つの実施形態では、 R^4 が水素である場合、 R^2 および R^3 は、各々がHであることはない。

【0072】

1つの実施形態では、 R^4 が水素または $C_1 \sim 2$ アルキルである場合、 R^2 および R^3 は、各々がHであることはない。

【0073】

1つの実施形態では、 R^2 が水素でありかつ R^3 がメチルである場合、 R^4 は水素ではない。

10

【0074】

1つの実施形態では、 R^2 が水素でありかつ R^3 がメチルである場合、 R^4 は水素でも、 $C_1 \sim 2$ アルキルでもない。

【0075】

1つの実施形態では、 R^2 が水素でありかつ R^3 が $C_1 \sim 2$ アルキルである場合、 R^4 は水素ではない。

【0076】

1つの実施形態では、 R^2 が水素でありかつ R^3 が $C_1 \sim 2$ アルキルである場合、 R^4 は水素でも、 $C_1 \sim 2$ アルキルでもない。

20

【0077】

使用、製剤化、および投与

薬学的に許容され得る組成物

別の態様は、式(I)の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩または本明細書中に開示の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩を含む薬学的組成物を含む。1つの実施形態では、組成物は、薬学的に許容され得る担体、アジュバント、またはビヒクルをさらに含む。別の実施形態では、組成物は、BRG1、BRMおよび／またはPB1プロモドメインを測定可能に阻害するのに有効な量の化合物をさらに含む。ある特定の実施形態では、組成物を、必要とする患者へ投与するために製剤化する。

【0078】

30

用語「患者」または「個体」は、本明細書中で使用する場合、動物（ヒトなどの哺乳動物など）をいう。1つの実施形態では、患者または個体はヒトをいう。

【0079】

用語「薬学的に許容され得る担体、アジュバント、またはビヒクル」は、製剤化された化合物の薬理学的活性を壊さない非毒性の担体、アジュバント、またはビヒクルをいう。本発明の組成物中で使用することができる薬学的に許容され得る担体、アジュバント、またはビヒクルには、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質（ヒト血清アルブミンなど）、緩衝物質（ホスファートなど）、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物脂肪酸の部分的なグリセリド混合物、水、塩または電解質（硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩など）、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロース系物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリラート、ワックス、ポリエチレンーポリオキシプロピレンーブロック重合体、ポリエチレングリコール、および羊毛脂が含まれるが、これらに限定されない。

40

【0080】

式Iの化合物またはその塩を含む組成物を、経口、非経口（吸入噴霧、局所、経皮、直腸、経鼻、口内、舌下、腔、腹腔内、肺内、皮内、硬膜外による）、または埋め込み型リザーバを介して投与することができる。用語「非経口」には、本明細書中で使用する場合、皮下、静脈内、筋肉内、関節内、滑液嚢内、胸骨内、髄腔内、肝臓内、病巣内、および頭蓋内への注射または注入技術が含まれる。

50

【0081】

1つの実施形態では、式 I の化合物もしくはその塩または本明細書中に開示の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩を含む組成物を、経口投与のための固体投薬形態として製剤化する。経口投与のための固体投薬形態には、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤、および顆粒剤が含まれる。ある特定の実施形態では、式 (I) の化合物もしくはその塩さらにまたは本明細書中に開示の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩を含む固体経口投薬形態は、1つまたは複数の、(i) 不活性で薬学的に許容され得る賦形剤または担体（クエン酸ナトリウムまたは第二リン酸カルシウムなど）、および(ii) 充填剤または増量剤（デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、またはケイ酸など）、(iii) 結合剤（カルボキシメチルセルロース、アルギナート、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、スクロース、またはアカシアなど）、(iv) 保水剤（グリセロールなど）、(v) 崩壊剤（寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモデンプンもしくはタピオカデンプン、アルギン酸、ある特定のシリケート、または炭酸ナトリウムなど）、(vi) 溶解遅延剤（パラフィンなど）、(vii) 吸収加速剤（第四級アンモニウム塩など）、(viii) 湿潤剤（セチルアルコールまたはグリセロールモノステアレートなど）、(ix) 吸収剤（カオリンまたはベントナイト粘土など）、および(x) 滑沢剤（タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール、またはラウリル硫酸ナトリウムなど）をさらに含む。ある特定の実施形態では、固体経口投薬形態を、カプセル剤、錠剤、または丸剤として製剤化する。ある特定の実施形態では、固体経口投薬形態は、緩衝剤をさらに含む。ある特定の実施形態では、固体経口投薬形態のためのかかる組成物を、1つまたは複数の賦形剤（ラクトースまたは乳糖、およびポリエチレングリコールなど）を含む軟ゼラチンカプセルおよび硬ゼラチンカプセル中の充填剤として製剤化することができる。

10

20

【0082】

ある特定の実施形態では、式 I の化合物もしくはその塩または本明細書中に開示の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩を含む組成物の錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤、および顆粒剤は、腸溶コーティングなどのコーティングまたはシェルを任意選択的に含む。コーティングまたはシェルは、乳白剤を任意選択的に含むことができ、有効成分を、腸管のある特定の部分のみにおいて、または腸管のある特定の部分において優先的に、任意選択的に遅延様式で放出する組成物であり得る。包埋組成物の例には、高分子物質およびワックスが含まれ、この高分子物質およびワックスは、ラクトースまたは乳糖ならびに高分子量のポリエチレングリコール (polyethylene glycol) などの賦形剤を使用した軟ゼラチンカプセルおよび硬ゼラチンカプセル中の充填剤として使用することもできる。

30

【0083】

別の実施形態では、組成物は、マイクロカプセル化された式 (I) の化合物もしくはその塩または本明細書中に開示の化合物もしくはその塩を含み、任意選択的に、1つまたは複数の賦形剤をさらに含む。

【0084】

別の実施形態では、組成物は、経口投与のための式 I の化合物またはその塩を含む液体投薬製剤を含み、1つまたは複数の薬学的に許容され得るエマルジョン、マイクロエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップ、およびエリキシルを任意選択的にさらに含む。ある特定の実施形態では、液体投薬形態は、任意選択的に、1つまたは複数の不活性希釈剤（水または他の溶媒など）、溶解補助剤、および乳化剤（エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油類（特に、綿実油、落花生油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール、またはソルビタンの脂肪酸エステルなど）、ならびにその混合物をさらに含む。ある特定の実施形態では、液体経口組成物は、1つまたは複数のアジュバント（湿潤剤、懸濁化剤、甘味剤、香

40

50

味物質、および芳香剤など）を任意選択的にさらに含む。

【0085】

注射用調製物（例えば、滅菌注射用水性懸濁液または油性懸濁液）を、適切な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤を使用して、公知の技術に従って製剤化することができる。滅菌注射用調製物はまた、非毒性の非経口で許容可能な希釈剤または溶媒の滅菌注射用溶液、懸濁液、またはエマルジョン（例えば、1，3-ブタンジオール溶液として）であり得る。使用することができる許容可能なビヒクルおよび溶媒は、水、リンゲル液，U．S．P．、および等張塩化ナトリウム溶液である。さらに、従来のように溶媒または懸濁媒質として滅菌固定油を使用する。この目的のために、任意の低刺激性の固定油（合成モノグリセリドまたはジグリセリドが含まれる）を使用することができる。さらに、オレイン酸などの脂肪酸を、注射液の調製で使用する。

10

【0086】

注射用製剤を、例えば、細菌保持フィルターでの濾過または使用前に滅菌水もしくは他の滅菌注射用媒質に溶解または分散させることができる滅菌固体組成物の形態での安定剤を含むことによって滅菌することができる。

【0087】

式（I）の化合物または本明細書中に開示の化合物の効果を延長させるために、皮下注射または筋肉内注射からの化合物の吸収を緩慢させることが望ましくあり得る。水溶性の低い結晶性または無定形の材料の液体懸濁液を使用して実行することができる。次いで、化合物の吸収速度は、その溶解速度に依存し、同様に、結晶のサイズおよび結晶形態に依存し得る。あるいは、非経口投与型の化合物形態の吸収を、化合物を油ビヒクル中に溶解または懸濁させることによって遅延させる。注射用デポー形態を、ポリラクチド-ポリグリコリドなどの生分解性ポリマー中での化合物のマикроカプセルマトリクスの形成によって作製する。化合物対ポリマーの比および使用される特定のポリマーの性質に応じて、化合物の放出速度を調節することができる。他の生分解性ポリマーの例には、ポリ（オルトエステル）およびポリ（無水物）が含まれる。また、デポー注射製剤を、身体組織に適合するリポソームまたはマイクロエマルジョン中に化合物を捕捉することによって調製する。

20

【0088】

ある特定の実施形態では、直腸投与または腔投与のための組成物を、式（I）の化合物もしくはその塩または本明細書中に開示の化合物もしくはその塩を適切な非刺激性の賦形剤または担体（カカオバター、ポリエチレングリコール、または坐剤用ワックス（例えば、周囲温度で固体であるが体温で液体であり、したがって、直腸または腔で融解して式（I）の化合物または本明細書中に開示の化合物を放出するもの）など）と混合することによって調製することができる坐剤として製剤化する。

30

【0089】

式（I）の化合物または本明細書中に開示の化合物の局所投与または経皮投与のための例示的な投薬形態には、軟膏剤、ペースト、クリーム剤、ローション剤、ゲル剤、散剤、液剤、スプレー剤、吸入剤、または貼付剤が含まれる。式（I）の化合物もしくはその塩または本明細書中に開示の化合物もしくはその塩を、滅菌条件下で薬学的に許容され得る担体、および任意選択的な防腐剤または緩衝液と混合する。さらなる製剤例には、眼科用製剤、点耳薬、点眼薬、経皮貼布剤が含まれる。経皮投薬形態を、式（I）の化合物またはその塩を媒質（例えば、エタノールまたはジメチルスルホキシド）に溶解または分配（dispensing）させることによって作製することができる。吸収促進薬もまた、皮膚を通過する化合物の流動を増大させるために使用することができる。律速膜を提供するか、またはポリマーマトリクスもしくはゲル中に化合物を分散させるかのいずれかによって速度を調節することができる。

40

【0090】

式（I）の化合物もしくはその塩または本明細書中に開示の化合物もしくはその塩の鼻エアロゾルまたは吸入製剤を、ベンジルアルコールまたは他の適切な防腐剤、生物学的利

50

用能を増強するための吸収促進剤、フッ化炭素、および／または他の従来の溶解補助剤もしくは分散剤を使用して生理食塩水溶液として調製することができる。

【0091】

ある特定の実施形態では、薬学的組成物を、食品を使用するか、または使用せずに投与することができる。ある特定の実施形態では、薬学的に許容され得る組成物を、食品を使用せずに投与する。ある特定の実施形態では、本発明の薬学的に許容され得る組成物を、食品を使用して投与する。

【0092】

任意の特定の患者についての具体的な投薬レジメンおよび処置レジメンは、種々の要因（年齢、体重、健康全般、性別、食事、投与時期、排泄速度、薬物の組合せ、担当医の処置判断、および処置される特定の疾患の重症度が含まれる）に依存する。組成物中の式 I の化合物またはその塩が提供される量はまた、組成物中の特定の化合物に依存する。

10

【0093】

1つの実施形態では、用量あたりで非経口投与される本発明の化合物の治療有効量は、約 0.01～100 mg/kg、あるいは約 0.1～20 mg/kg 患者体重/日の範囲である。化合物の典型的な初期使用範囲は 0.3～15 mg/kg/日である。別の実施形態では、経口単位投薬形態（錠剤およびカプセル剤など）は、約 5～約 100 mg の本発明の化合物を含む。

【0094】

例示的な錠剤の経口投薬形態は、約 2 mg、5 mg、25 mg、50 mg、100 mg、250 mg、または 500 mg の式 (I) の化合物またはその塩を含み、約 5～30 mg の無水ラクトース、約 5～40 mg のクロスカルメロースナトリウム、約 5～30 mg のポリビニルピロリドン (PVP) K30、および約 1～10 mg のステアリン酸マグネシウムをさらに含む。錠剤の製剤化プロセスは、粉末化した成分を共に混合し、PVP 溶液をさらに混合することを含む。得られた組成物を、乾燥させ、顆粒化し、ステアリン酸マグネシウムと混合し、従来の装置を使用して打錠することができる。一例としてのエアロゾル製剤は、約 2～500 mg の式 I の化合物またはその塩を適切な緩衝液（例えば、リン酸緩衝液）へ溶解させ、必要に応じて等張化剤（例えば、塩化ナトリウムのような塩）を添加することによって調製することができる。溶液を、例えば、0.2 ミクロンのフィルターを使用して濾過して不純物および夾雑物を除去することができる。

20

化合物および薬学的に許容され得る組成物の使用

30

【0095】

別の態様は、(in vitro または in vivo での) BRG1、BRM、および／または PB1 の阻害のための式 (I) の化合物もしくはその塩または本明細書中に開示の化合物もしくはその塩の使用を含む。

【0096】

別の実施形態は、動物における BRG1 媒介障害、BRM 媒介障害、および／または PB1 媒介障害を処置する方法であって、式 (I) の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩または本明細書中に開示の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩を動物に投与する工程を含む、方法を含む。BRG1 媒介障害、BRM 媒介障害、および PB1 媒介障害には、本明細書中に記載の障害が含まれるがこれらに限定されない。

40

【0097】

別の実施形態は、動物における細胞毒性剤を含むがん処置の有効性を増大させる方法であって、有効量の式 (I) の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩または本明細書中に開示の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩を動物に投与する工程を含む、方法を含む。

【0098】

別の実施形態は、動物における細胞毒性剤に対するがん耐性の発生を遅延させるか防止する方法であって、式 (I) の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩または本明細書中に開示の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩を動物に投与する工程を含む、

50

方法を含む。

【0099】

別の実施形態は、動物におけるがん治療に対する応答の持続時間を延長させる方法であって、式(I)の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩または本明細書中に開示の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩を、がん治療を受けている動物に投与する工程を含み、式(I)の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩または本明細書中に開示の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩を投与したときのがん治療に対する応答の持続時間が、式(I)の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩または本明細書中に開示の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩を投与しないがん治療に対する応答の持続時間を超えて延長される、方法を含む。

10

【0100】

別の実施形態は、個体におけるがんを処置する方法であって、(a)式(I)の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩または本明細書中に開示の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩、および(b)細胞毒性剤を個体に投与することを含む、方法を含む。1つの実施形態では、細胞毒性剤は、抗微小管剤、白金配位錯体、アルキル化剤、抗生物質製剤、トポイソメラーゼIIインヒビター、代謝拮抗物質、トポイソメラーゼIインヒビター、ホルモンおよびホルモンアナログ、シグナル伝達経路インヒビター、非受容体チロシンキナーゼ血管形成インヒビター、免疫治療剤、アポトーシス促進剤(proapoptotic agent)、LDH-Aのインヒビター、脂肪酸生合成のインヒビター、細胞周期シグナル伝達インヒビター、HDACインヒビター、プロテアソームインヒビター、ならびにがん代謝のインヒビターから選択される。1つの実施形態では、細胞毒性剤はタキサンである。1つの実施形態では、タキサンは、パクリタキセルまたはドセタキセルである。1つの実施形態では、細胞毒性剤は白金製剤である。1つの実施形態では、細胞毒性剤は、EGFRのアンタゴニストである。1つの実施形態では、EGFRのアンタゴニストは、N-(3-エチニルフェニル)-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-アミンまたはその薬学的に許容され得る塩(例えば、エルロチニブ)である。1つの実施形態では、細胞毒性剤はRAFインヒビターである。1つの実施形態では、RAFインヒビターは、BRAFインヒビターまたはCRAFインヒビターである。1つの実施形態では、RAFインヒビターはベムラフェニブである。1つの実施形態では、細胞毒性剤はPI3Kインヒビターである。

20

30

【0101】

ある特定の実施形態では、1つまたは複数の症状を生じた後に処置を施すことができる。他の実施形態では、無症状で処置を施すことができる。例えば、(例えば、症状の経歴および/または遺伝的因子もしくは他の感受性因子を考慮して)症状の発生前に感受性個体に処置を施すことができる。症状が治まった後、例えば、その再発を防止または遅延させるために処置を継続することもできる。

BRG1媒介障害、BRM媒介障害、およびPB1媒介障害

【0102】

「BRG1媒介障害」は、障害の1つまたは複数の症状もしくは疾患マーカーの初発、発現、重症度、または進行におけるBRG1の関与によって特徴付けられる。

40

【0103】

「BRM媒介障害」は、障害の1つまたは複数の症状もしくは疾患マーカーの初発、発現、重症度、または進行におけるBRMの関与によって特徴付けられる。

【0104】

「PB1媒介障害」は、障害の1つまたは複数の症状もしくは疾患マーカーの初発、発現、重症度、または進行におけるPB1の関与によって特徴付けられる。

【0105】

BRG1媒介障害、BRM媒介障害およびPB1媒介障害にはがんが含まれ、がんには、聴神経腫、急性白血病、急性リンパ球性白血病、急性骨髄球性白血病(acute myelocytic leukemia)(単球性、骨髄芽球性、腺癌、血管肉腫、星状

50

細胞腫、骨髄単球性、および前骨芽球性)、急性T細胞白血病、基底細胞癌、胆管癌、膀胱がん、脳がん、乳がん、気管支原性癌、子宮頸がん、軟骨肉腫、脊索腫、絨毛癌、慢性白血病、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄球性(顆粒球性)白血病(chronic myelocytic (granulocytic) leukemia)、慢性骨髄性白血病(chronic myelogenous leukemia)、結腸がん、結腸直腸がん、頭蓋咽頭腫、嚢胞腺癌、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、増殖異常性変化(dysproliferative change)(異形成および化生)、胎児性癌、子宮内膜がん、内皮肉腫(endotheliosarcoma)、上衣腫、上皮癌、赤白血病、食道がん、エストロゲン受容体陽性乳がん、本態性血小板血症、ユーイング腫瘍、線維肉腫、濾胞性リンパ腫、胚細胞精巣がん(germ cell testicular cancer)、神経膠腫、膠芽腫、神経膠肉腫、重鎖病、血管芽細胞腫、ヘパトーマ、肝細胞がん、ホルモン非感受性前立腺がん、平滑筋肉腫、白血病、脂肪肉腫、肝臓がん、肺がん、リンパ管内皮肉腫(lymphagioendtheliosarcoma)、リンパ管肉腫、リンパ芽球性白血病、リンパ腫(ホジキンリンパ腫および非ホジキンリンパ腫; バーキットリンパ腫)、膀胱、乳房、結腸、肺、卵巣、膵臓、前立腺、皮膚、および子宮の悪性疾患および過剰増殖性障害、T細胞またはB細胞起源のリンパ系悪性疾患、髄様癌、髄芽腫、黒色腫、髄膜腫、中皮腫、多発性骨髄腫、骨髄性白血病、骨髄腫、粘液肉腫、神経芽細胞腫、NUTミッドラインカルシノーマ(midline carcinoma)(NMC)、非小細胞肺がん、乏突起膠腫、口腔がん、骨原性肉腫、卵巣がん、膵臓がん、乳頭腺癌、乳頭状癌、松果体腫、真性赤血球増加症、前立腺がん、直腸がん、腎細胞癌、網膜芽細胞腫、悪性ラブドイド腫瘍(MRT)、横紋筋肉腫、肉腫、脂腺癌、セミノーマ、皮膚がん、小細胞性肺癌、固形腫瘍(癌腫および肉腫)、小細胞肺がん、胃がん、扁平上皮癌、滑膜腫、汗腺癌、甲状腺がん、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、精巣腫瘍、子宮がん、ならびにウィルムス腫瘍が含まれるが、これらに限定されない。

【0106】

ある特定の実施形態では、がんは、肺がん、乳がん、膵臓がん、結腸直腸がん、および/または黒色腫である。ある特定の実施形態では、がんは肺がんである。ある特定の実施形態では、肺がんはNSCLCである。ある特定の実施形態では、がんは乳がんである。ある特定の実施形態では、がんは黒色腫である。

【0107】

BRMは、最近、BRG1欠乏がん(例えば、(例えば、エピジェネティックな変化に起因して)BRG1機能喪失型変異を含むがんおよび/または発現が低下しているか発現しないがん)における合成致死性標的と報告されている(Hoffmanら, PNAS, 111(8):3128-3133(2014); Oikeら, Cancer Res, 73(17):5508-5518(2013))。具体的には、BRM枯渇は、BRG1-変異がん細胞の成長を選択的に阻害することが示されている(同上)。

【0108】

したがって、ある特定の実施形態では、本明細書中に記載の化合物またはその塩はBRMインヒビターであり(例えば、BRMプロモドメインを阻害する)、がんはBRG1欠乏がん(例えば、機能喪失型変異を有し、そして/またはBRG1発現が減少しているか存在しないがん)である。ある特定の実施形態では、がんは、肺がん(例えば、非小細胞肺がん(肺腺癌など)または扁平上皮癌)、卵巣がん、肝臓がん、子宮内膜がん、膵臓がん、皮膚がん、バーキットリンパ腫、または脳がん(例えば、髄芽腫)である。

【0109】

逆に、ある特定のがん(ある特定の急性白血病および小細胞肺がんが含まれる)が疾患の進行に関してBRG1に依存し、且つBRG1阻害に対して脆弱であることも示されている(Hohmannら, Trends in Genetics, 30(8):356-363(2014))。ある特定の実施形態では、がんは、白血病(例えば、急性白血病、例えば、急性骨髄白血病(acute myeloid leukemia))、

10

20

30

40

50

乳がん、小細胞肺癌、または悪性ラブドイド腫瘍（MRT）（例えば、SNF5欠乏性悪性ラブドイド腫瘍）である。

【0110】

B RG1媒介障害、B RM媒介障害およびP B1媒介障害には、炎症性疾患、炎症状態、および自己免疫疾患（アジソン病、急性痛風、強直性脊椎炎、喘息、アテローム性動脈硬化症、ベーチェット病、水疱性皮膚疾患、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、クローン病、皮膚炎、湿疹、巨細胞動脈炎、糸球体腎炎、肝炎、下垂体炎、炎症性腸疾患、川崎病、ループス腎炎、多発性硬化症、心筋炎、筋炎、腎炎、移植臓器拒絶、骨関節炎、脾臓炎、心膜炎、結節性多発性動脈炎、肺臓炎、原発性胆汁性肝硬変、乾癬、乾癬性関節炎、関節リウマチ、強膜炎、硬化性胆管炎、敗血症、全身性エリテマトーデス、高安動脈炎、中毒性ショック、甲状腺炎、I型糖尿病、潰瘍性大腸炎、ブドウ膜炎、白斑、脈管炎、およびウェゲナー肉芽腫症が含まれるが、これらに限定されない）も含まれる。

10

【0111】

B RG1媒介障害、B RM媒介障害およびP B1媒介障害には、AIDS；慢性腎疾患（糖尿病性腎症、高血圧性腎症、HIV関連腎症、糸球体腎炎、ループス腎炎、IgA腎症、巣状分節性糸球体硬化症、膜性糸球体腎炎、微小変化群、多発性嚢胞腎、および尿細管間質性腎炎が含まれるが、これらに限定されない）；急性の腎臓の損傷または疾患または状態（虚血一再灌流誘導性、心臓手術および大手術誘導性、経皮的冠動脈インターベンション誘導性、造影剤誘導性、敗血症誘導性、肺炎誘導性、ならびに薬物毒性誘導性）が含まれるが、これらに限定されない）；肥満；異常脂質血症；高コレステロール血症；アルツハイマー病；代謝症候群；肝脂肪症；II型糖尿病；インスリン抵抗性；ならびに糖尿病性網膜症も含まれる。

20

【0112】

化合物および他の薬剤の共投与

式（I）の化合物もしくはその塩または本明細書中に開示の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩を、単独または他の処置用薬剤と組み合わせて使用することができる。例えば、薬学的併用製剤または投薬レジメンの第2の薬剤は、式（I）の化合物に対して、相互に悪影響を及ぼさないような補完的活性を有し得る。化合物を、1単位の薬学的組成物で共に投与するか、または個別に投与することができる。1つの実施形態では、化合物または薬学的に許容され得る塩を、増殖性疾患およびがんを処置するために細胞毒性剤と共投与することができる。

30

【0113】

用語「共投与」は、式（I）の化合物もしくはその塩または本明細書中に開示の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩およびさらに活性な薬学的成分（複数可）（細胞毒性剤および放射線処置が含まれる）の同時投与または任意の個別の連続的投与様式のいずれかをいう。投与が同時でない場合、化合物を、相互に近い時間に投与する。さらに、化合物を同一の投薬形態で投与するかどうかは問わない（例えば、ある化合物を局所的に投与することができ、別の化合物を経口投与することができる）。

【0114】

典型的には、処置される疾患または状態に対する活性を有する任意の薬剤を、共投与することができる。かかる薬剤の例を、Cancer Principles and Practice of Oncology by V. T. Devita and S. Hellman (editors), 6th edition (February 15, 2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishersに見出すことができる。当業者は、関連する薬物および疾患の特定の特徴に基づいてどの薬剤の組合せが有用であるかを判別することができる。

40

【0115】

1つの実施形態では、処置方法は、式（I）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩および少なくとも1つの細胞毒性剤の共投与を含む。用語「細胞毒性剤」は、本明細書中で使用する場合、細胞機能を阻害または防止し、かつ／または細胞死もしくは細胞破壊

50

を引き起こす物質をいう。細胞毒性剤には、放射性同位体（例えば、 At^{211} 、 I^{131} 、 I^{125} 、 Y^{90} 、 Re^{186} 、 Re^{188} 、 Sm^{153} 、 Bi^{212} 、 P^{32} 、 Pb^{212} 、および Lu の放射性同位体）；化学療法剤；成長抑制剤；酵素およびそのフラグメント（核酸分解酵素など）；および毒素（小分子毒素または細菌、真菌、植物、もしくは動物に由来する酵素活性毒素（そのフラグメントおよび／またはバリエーションが含まれる）など）が含まれるが、これらに限定されない。

【0116】

例示的な細胞毒性剤を、抗微小管剤、白金配位錯体、アルキル化剤、抗生物質製剤、トポイソメラーゼ II インヒビター、代謝拮抗物質、トポイソメラーゼ I インヒビター、ホルモンおよびホルモンアナログ、シグナル伝達経路インヒビター、非受容体チロシンキナーゼ血管形成インヒビター、免疫治療剤、アポトーシス促進剤、LDH-A のインヒビター；脂肪酸生合成のインヒビター；細胞周期シグナル伝達インヒビター；HDAC インヒビター、プロテアソームインヒビター；およびがん代謝のインヒビターから選択することができる。

【0117】

「化学療法剤」には、がん処置で有用な化合物が含まれる。化学療法剤の例には、エルロチニブ（タルセバ（登録商標）、Genentech/OSI Pharm.）、ボルテゾミブ（ベルケイド（登録商標）、Millennium Pharm.）、ジスルフィラム、没食子酸エピガロカテキン、サリノスポラミド A、カルフィルゾミブ、17-AAG（ゲルダナマイシン）、ラジシコール、乳酸デヒドロゲナーゼ A（LDH-A）、フルベストラント（ファスロデックス（登録商標）、AstraZeneca）、スニチブ（スーテント（登録商標）、Pfizer/Sugen）、レトロゾール（フェマラ（登録商標）、Novartis）、メシル酸イマチニブ（グリベック（登録商標）、Novartis）、フィナスナート（パタラニブ（登録商標）、Novartis）、オキサリプラチン（エロキサチン（登録商標）、Sanofi）、5-FU（5-フルオロウラシル）、ロイコボリン、ラパマイシン（シロリムス、ラパミューン（登録商標）、Wyeth）、ラパチニブ（タイケルブ（登録商標）、GSK572016、Glaxo Smith Kline）、ロナファミブ（SCH66336）、ソラフェニブ（ネクサバル（登録商標）、Bayer Labs）、ゲフィチニブ（イレッサ（登録商標）、AstraZeneca）、AG1478、アルキル化剤（チオテパおよびサイトキサン（登録商標）シクロホスファミド（cyclophosphamide）など）；スルホン酸アルキル（ブスルファン、インプロスルファン、およびピボスルファンなど）；アジリジン（ベンゾドーパ、カルボコン、メツレドーパ、およびウレドーパなど）；エチレンイミンおよびメチルメラミン（methylmelamine）（アルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホラミド、トリエチレンチオホスホラミド、およびトリメチルメラミン（trimethylmelamine）が含まれる）；アセトゲニン（特に、ブタラシンおよびブタラシノン）；カンプトテシン（トポテカンおよびイリノテカンが含まれる）；ブリオスタチン；カリストアチン；CC-1065（そのアドゼレシン、カルゼレシン、およびビセレシンの合成アナログが含まれる）；クリプトフィシン（特に、クリプトフィシン1およびクリプトフィシン8）；副腎皮質ステロイド（プレドニゾンおよびプレドニゾロンが含まれる）；酢酸シプロテロン；5 α -レダクターゼ（フィナステリドおよびデュタステリドが含まれる）；ボリノスタット、ロミデプシン、パノビノスタット、バルプロ酸、モセチノスタットドラスタチン；アルデスロイキン、タルクデュオカルマイシン（合成アナログのKW-2189、およびCB1-TM1が含まれる）；エロイテロビン；パンクラチスタチン；サルコジクチン；スポンギスタチン；ナイトロジェンマスタード（クロラムブシル、クロマファジン、クロロホスファミド、エストラムスチン、イフォスファミド、メクロレタミン、メクロレタミンオキシド塩酸塩、メルファラン、ノブエンピキン、フェネステリン、プレドニムスチン、トロホスファミド、ウラシルマスタードなど）；ニトロソ尿素（カルムスチン、クロロゾトシン、ホテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、およびラニムスチン（ranimustine）など）；

10

20

30

40

50

抗生物質（エンジイン抗生物質（例えば、カリチアマイシン、特に、カリチアマイシン γ 1 I およびカリチアマイシン ω 1 I（Angew Chem. Intl. Ed. Engl. 1994 33:183-186）など）；ジネミシン（ジネミシンAが含まれる）；ビスホスホナート（クロドロナートなど）；エスペラミシン；ならびにネオカルチノスタチン発色団および関連色素タンパク質エンジイン抗生物質発色団）、アクラシノマイシン、アクチノマイシン、アウスラマイシン、アザセリン、ブレオマイシン、カクチノマイシン、カラビシン、カミノマイシン、カルジノフィリン、クロモマイシニス、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デトルビシン、6-ジアゾ-5-オキソ-L-ノルロイシン、アドリアマイシン（登録商標）（ドキシソルビシン）、モルホリノードキシソルビシン、シアノモルホリノードキシソルビシン、2-ピロリノードキシソルビシン、およびデオキシドキシソルビシン）、エピルビシン、エソルビシン、イダルビシン、マルセロマイシン、マイトマイシン（マイトマイシンCなど）、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペプロマイシン、ポルフィロマイシン、ピューロマイシン、クエラマイシン、ロドルビシン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ウベニメクス、ジノスタチン、ゾルビシン；代謝拮抗物質（メトトレキサートおよび5-フルオロウラシル（5-FU）など）；葉酸アナログ（デノプテリン、メトトレキサート、プテロプテリン、トリメトレキサートなど）；プリンアナログ（フルダラビン、6-メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニンなど）；ピリミジンアナログ（アンシタビン、アザシチジン、6-アザウリジン、カルモフル、シタラビン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタビン、フロクスウリジンなど）；アンドロゲン（カルステロン、ドロモスタノロンプロピオナート、エピチオスタノール、メピチオスタン、テストラクトンなど）；抗アドレナル（アミノグルテチミド、ミトタン、トリロスタンなど）；葉酸補給剤（フォリン酸（frolinic acid）など）；アセグラトン；アルドホスファミドグリコシド；アミノレブリン酸；エニルウラシル；アムサクリン；ベストラブシル；ビスアントレン；エダトラキサート；デフォファミン；デメコルシン；ジアジクオン；エルフォミチン；エリプチニウムアセタート；エポチロン；エトグルシド；硝酸ガリウム；ヒドロキシ尿素；レンチナン；ロニダイニン；メイタンシノイド（メイタンシンおよびアンサミトシンなど）；ミトグアゾン；ミトキサントロン；モピダムノール；ニトラエリン；ペントスタチン；フェナメット；ピラルビシン；ロソキサントロン；ポドフィリン酸；2-エチルヒドラジド；プロカルバジン；PSK（登録商標）ポリサッカリド複合体（JHS Natural Products, Eugene, Oreg.）；ラゾキサン；リゾキシン；シゾフラン；スピログルマニウム；テヌアゾン酸；トリアジコン；2, 2', 2''-トリクロロトリエチルアミン；トリコテセン（特に、T-2毒素、ベラクリンA、ロリジンA、およびアングイジン）；ウレタン；ビンデシン；ダカルバジン；マンノムスチン；ミトブロニトール；ミトラクトール；ピポプロマン；ガシトシン；アラビニノシド（「Ara-C」）；シクロホスファミド；チオテパ；タキソイド（例えば、タキソール（パクリタキセル；Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N. J.）、アブラキサン（登録商標）（クレモフォル非含有）、パクリタキセルのアルブミン結合ナノ粒子製剤（American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Ill.）、およびタキソテル（登録商標）（ドセタキセル、ドキシタキセル；Sanofi-Aventis））；クロランムブシル；ジェムザール（登録商標）（ゲムシタビン）；6-チオグアニン；メルカプトプリン；メトトレキサート；白金アナログ（シスプラチンおよびカルボプラチンなど）；ビンブラスチン；エトポシド（VP-16）；イフォスファミド；ミトキサントロン；ピンクリスチン；ナベルピン（登録商標）（ビノレルビン）；ノバントロン；テニポシド；エダトラキサート；ダウノマイシン；アミノプテリン；カペシタビン（ゼローダ（登録商標））；イバンドロナート；CPT-11；トポイソメラーゼインヒビターRFS2000；ジフルオロメチルオルニチン（DMFO）；レチノイド（レチノイン酸など）；ならびに上記のいずれかの薬学的に許容され得る塩、酸、および誘導体が含まれる。

【0118】

10

20

30

40

50

化学療法剤には、(i) 腫瘍に対するホルモン作用を制御または阻害するように作用する抗ホルモン剤（抗エストロゲンおよび選択的エストロゲン受容体調節因子（SERM）（例えば、タモキシフェン（ノルバデックス（登録商標）；クエン酸タモキシフェンが含まれる）、ラロキシフェン、ドロロキシフェン、ヨードキシフェン、4-ヒドロキシタモキシフェン、トリオキシフェン、ケオキシフェン、LY117018、オナプリストン、およびフェアストン（登録商標）（クエン酸トレミフィン）が含まれる）など）；(ii) 副腎内のエストロゲン産生を制御する酵素アロマターゼを阻害するアロマターゼインヒビター（例えば、4(5)-イミダゾール、アミノグルテチミド、メガーゼ（登録商標）（酢酸メゲストロール）、アロマシン（登録商標）（エキセメスタン；Pfizer）、ホルメスタニエ、ファドロゾール、リビサー（登録商標）（ボロゾール）、フェマラ（登録商標）（レトロゾール；Novartis）、およびアリミデックス（登録商標）（アナストロゾール；AstraZeneca）など）；(iii) 抗アンドロゲン（フルタミド、ニルタミド、ピカルタミド、ロイプロリド、およびゴセレリン；ブセレリン、トリプテレリン、酢酸メドロキシprogesteron、ジエチルスチルベストロール、プレマリン、フルオキシメステロン、全てのトランスレチノイン酸（transretinoic acid）、フェンレチニド、ならびにトロキサシタピン（1,3-ジオキサランスクレオシドシトシンアナログ）など）；(iv) プロテインキナーゼインヒビター；(v) 脂質キナーゼインヒビター；(vi) アンチセンスオリゴヌクレオチド（特に、異常な細胞増殖に關与するシグナル伝達経路における遺伝子発現を阻害するもの）（例えば、PKC- α 、Ral f、およびH-Rasなど）；(vii) リボザイム（VEGF発現インヒビター（例えば、アンギオザイム（登録商標））およびHER2発現インヒビターなど）；(viii) ワクチン（遺伝子療法ワクチン（例えば、アロベクチン（登録商標）、ロイベクチン（登録商標）、およびバキシド（登録商標））；プロリュウキン（登録商標）、rIL-2；トポイソメラーゼ1インヒビター（ルルトテカン（登録商標）など）；アバレリクス（登録商標）rmRHなど）；ならびに(ix) 上記のいずれかの薬学的に許容され得る塩、酸、および誘導体も含まれる。

【0119】

化学療法剤には、抗体（アテムツズマブ（キャンパス）、ベバシズマブ（アバスチン（登録商標）、Genentech）；セツキシマブ（エルビタックス（登録商標）、Imclone）；パニツムマブ（ベクチビックス（登録商標）、Amgen）、リツキシマブ（リツキサン（登録商標）、Genentech/Biogen Idec）、ベルツズマブ（オムニターグ（登録商標）、2C4、Genentech）、トラスツズマブ（ハーセプチン（登録商標）、Genentech）、トシツモマブ（ベキサール、Corixa）、および抗体薬物コンジュゲート、ゲムツズマブオゾガマイシン（マイロターグ（登録商標）、Wyeth）など）も含まれる。本発明の化合物と組み合わせた薬剤としての治療可能性を有するさらなるヒトモノクローナル抗体には、以下が含まれる：アポリズマブ、アセリズマブ、アトリズマブ、バピノイズマブ、ビバツズマブメルタンシン、カンツズマブメルタンシン、セデリズマブ、セルトリズマブペゴール、シドフシツズマブ、シドツズマブ、ダクリズマブ、エクリズマブ、エファリズマブ、エブラツズマブ、エルリズマブ、フェルビズマブ、フォントリズマブ、ゲムツズマブオゾガマイシン、イノツズマブオゾガマイシン、イピリムマブ、ラベツズマブ、リンツズマブ、マツズマブ、メポリズマブ、モタビズマブ、モトビズマブ、ナタリズマブ、ニモツズマブ、ノロビズマブ、ヌマビズマブ、オクレリズマブ、オマリズマブ、パリビズマブ、バスコリズマブ、ベクフシツズマブ、ペクツズマブ、ペキセリズマブ、ラリビズマブ、ラニビズマブ、レスリビズマブ、レスリズマブ、レシビズマブ、ロベリズマブ、ルプリズマブ、シブロツズマブ、シプリズマブ、ソンツズマブ、タカツズマブテトラキセタン、タドシズマブ、タリズマブ、テフィバズマブ、トシリズマブ、トラリズマブ、ツコツズマブセルモロイキン、ツクシツズマブ、ウマビズマブ、ウルトキサズマブ、ウステキヌマブ、ビジリズマブ、およびインターロイキン-12 p40タンパク質を認識するように遺伝子改変された、排他的な組換えヒト配列の全長IgG₁抗体である抗インターロイキン-12（ABT-874/J

695、Wyeth Research and Abbott Laboratories)。

【0120】

化学療法剤には、「EGFRインヒビター」も含まれ、このEGFRインヒビターは、EGFRに結合するか、またはそうでなければ直接相互作用してそのシグナル伝達活性を防止または低下させる化合物をいい、代替的に「EGFRアンタゴニスト」ともいう。かかる薬剤の例には、EGFRに結合する抗体および小分子が含まれる。EGFRに結合する抗体の例には、MAb579(ATCC CRL HB 8506)、MAb455(ATCC CRL HB8507)、MAb225(ATCC CRL 8508)、MAb528(ATCC CRL 8509)(Mendelsohnらの米国特許第4, 943, 533号を参照のこと)およびそのバリエーション(キメラ化225(C225またはセツキシマブ; エルブチック(登録商標))および再形成ヒト225(H225)(WO96/40210号、Imclone Systems Inc.を参照のこと)など); IMC-11F8、完全ヒトEGFR標的化抗体(Imclone); タイプII変異体EGFRに結合する抗体(米国特許第5, 212, 290号); 米国特許第5, 891, 996号に記載のEGFRに結合するヒト化抗体およびキメラ抗体; およびEGFRに結合するヒト抗体(ABX-EGFまたはパニツムマブ(WO98/50433号、Abgenix/Amgenを参照のこと)など); EMD55900(Stragliottoら、Eur. J. Cancer 32A:636-640(1996)); EMD7200(マツズマブ)(EGFおよびTGF- α の両方とEGFR結合を競合するEGFRに指向するヒト化EGFR抗体)(EMD/Merck); ヒトEGFR抗体、HuMax-EGFR(GenMab); E1. 1、E2. 4、E2. 5、E6. 2、E6. 4、E2. 11、E6. 3、およびE7. 6. 3として公知であり、米国特許第6, 235, 883号に記載の完全ヒト抗体; MDX-447(Medarex Inc); ならびにmAb806またはヒト化mAb806(Johnsら、J. Biol. Chem. 279(29):30375-30384(2004))が含まれる。抗EGFR抗体を、細胞毒性剤とコンジュゲートさせ、それにより、免疫コンジュゲートを生成することができる(例えば、欧州特許第659, 439A2号、Merck Patent GmbHを参照のこと)。EGFRアンタゴニストには、小分子(米国特許第5, 616, 582号、同第5, 457, 105号、同第5, 475, 001号、同第5, 654, 307号、同第5, 679, 683号、同第6, 084, 095号、同第6, 265, 410号、同第6, 455, 534号、同第6, 521, 620号、同第6, 596, 726号、同第6, 713, 484号、同第5, 770, 599号、同第6, 140, 332号、同第5, 866, 572号、同第6, 399, 602号、同第6, 344, 459号、同第6, 602, 863号、同第6, 391, 874号、同第6, 344, 455号、同第5, 760, 041号、同第6, 002, 008号、および同第5, 747, 498号、ならびに以下のPCT公開:WO98/14451号、WO98/50038号、WO99/09016号、およびWO99/24037に記載の化合物など)が含まれる。特定の小分子EGFRアンタゴニストには、OSI-774(CP-358774、エルロチニブ、タルセバ(登録商標)Genentech/OSI Pharmaceuticals); PD183805(CI1033、2-プロペンアミド、N-[4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-7-[3-(4-モルホリニル)プロポキシ]-6-キナゾリニル]-, ジヒドロクロリド, Pfizer Inc.); ZD1839、ゲフィチニブ(イレッサ(登録商標))4-(3'-クロロ-4'-フルオロアニリノ)-7-メトキシ-6-(3-モルホリノプロポキシ)キナゾリン、AstraZeneca); ZM105180((6-アミノ-4-(3-メチルフェニル-アミノ)-キナゾリン、Zeneca); BIBX-1382(N8-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-N2-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ピリミド[5, 4-d]ピリジン-2, 8-ジアミン、Boehringer Ingelheim); PKI-166((R)-4-[4-[(1-フェニルエチル)アミノ]-1H-ピロロ[2, 3-d

10

20

30

40

50

〕ピリミジン-6-イル〕-フェノール) ; (R)-6-(4-ヒドロキシフェニル)-4-[(1-フェニルエチル) アミノ]-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン) ; CL-387785 (N-[4-[(3-ブロモフェニル) アミノ]-6-キナゾリニル]-2-ブチンアミド) ; EKB-569 (N-[4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル) アミノ]-3-シアノ-7-エトキシ-6-キノリニル]-4-(ジメチルアミノ)-2-ブテンアミド) (Wyeth) ; AG1478 (Pfizer) ; AG1571 (SU5271; Pfizer) ; デュアルEGFR/HER2チロシンキナーゼインヒビター (ラパチニブ (タイケルブ (登録商標)、GSK572016、またはN-[3-クロロ-4-[(3フルオロフェニル) メトキシ] フェニル]-6-[5[[[2メチルスルホニル) エチル] アミノ] メチル]-2-フラニル]-4-キナゾリンアミン) など) が含まれる。

10

【0121】

化学療法剤には、「チロシンキナーゼインヒビター」(前の段落に記載のEGFR標的化薬物が含まれる) ; 小分子HER2チロシンキナーゼインヒビター (Takedaから入手可能なTAK165など) ; CP-724, 714 (ErbB2受容体チロシンキナーゼの経口選択性インヒビター) (Pfizer and OSI) ; デュアル-HERインヒビター (EGFRに優先的に結合するが、HER2およびEGFRの両方を過剰発現する細胞を阻害するEKB-569 (Wyethから入手可能) など) ; ラパチニブ (GSK572016; Glaxo-SmithKlineから入手可能)、経口HER2およびEGFRチロシンキナーゼインヒビター ; PKI-166 (Novartisから入手可能) ; pan-HERインヒビター (カネルチニブ (CI-1033; Pharmacia) など) ; Raf-1インヒビター (Raf-1シグナル伝達を阻害するISIS Pharmaceuticalsから入手可能なアンチセンス剤ISIS-5132など) ; 非HER標的化TKインヒビター (メシル酸イマチニブ (グリベック (登録商標)、Glaxo SmithKlineから入手可能) など) ; 多標的化チロシンキナーゼインヒビター (スニチニブ (スーテント (登録商標)、Pfizerから入手可能) など) ; VEGF受容体チロシンキナーゼインヒビター (パタラニブ (PTK787/ZK222584、Novartis/Schering AGから入手可能) など) ; MAPK細胞外制御キナーゼIインヒビターCI-1040 (Pharmaciaから入手可能) ; キナゾリン (PD153035、4-(3-クロロアニリノ) キナゾリンなど) ; ピリドピリミジン ; ピリミドピリミジン ; ピロロピリミジン (CGP59326、CGP60261、およびCGP62706など) ; ピラゾロピリミジン、4-(フェニルアミノ)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン ; クルクミン (ジフェルロイルメタン、4, 5-ビス(4-フルオロアニリノ) フタルイミド) ; ニトロチオフェン部分を含むチロホスチン ; PD-0183805 (Warner-Lambert) ; アンチセンス分子 (例えば、HERコード核酸に結合するもの) ; キノキサリン (米国特許第5, 804, 396号) ; トリホスチン (米国特許第5, 804, 396号) ; ZD6474 (AstraZeneca) ; PTK-787 (Novartis/Schering AG) ; pan-HERインヒビター (CI-1033 (Pfizer) など) ; アフィニタク (ISIS 3521; Isis/Lilly) ; メシル酸イマチニブ (グリベック (登録商標)) ; PKI166 (Novartis) ; GW2016 (Glaxo SmithKline) ; CI-1033 (Pfizer) ; EKB-569 (Wyeth) ; セマキシニブ (Pfizer) ; ZD6474 (AstraZeneca) ; PTK-787 (Novartis/Schering AG) ; INC-1C11 (Imclone) ; ラパマイシン (シロリムス、ラパミューン (登録商標)) ; または以下の特許公報のいずれかに記載のもの : 米国特許第5, 804, 396号 ; WO1999/09016号 (American Cyanamid) ; WO1998/43960号 (American Cyanamid) ; WO1997/38983号 (Warner Lambert) ; WO1999/06378号 (Warner Lambert) ; WO1999/06396号 (Warner Lambert) ; WO1996/30347号 (Pfizer)

20

30

40

50

er、Inc) ; WO1996/33978号 (Zeneca) ; WO1996/3397号 (Zeneca) 、およびWO1996/33980号 (Zeneca) も含まれる。

【0122】

化学療法剤には、デキサメタゾン、インターフェロン、コルヒチン、メトプリン、シクロスポリン、アンホテリシン、メトロニダゾール、アレムツズマブ、アリトレチノイン、アロプリノール、アミホスチン、三酸化ヒ素、アスパラギナーゼ、BCG生菌、ベバクジマブ、ベキサロテン、クラドリビン、クロファラビン、ダルベポエチンアルファ、デニロイキン、デクスラゾキササン、エポエチンアルファ、エロチニブ、フィルグラスチム、酢酸ヒストレリン、イブリットモマブ、インターフェロン α -2a、インターフェロン α -2b、レナリドミド、レバミソール、メスナ、メトキサレン、ナンドロロン、ネララビン、ノフェツモマブ、オプレルベキン、パリフェルミン、パミドロナート、ペガデマーズ、ペガスパルガーゼ、ペグフィルグラスチム、ペメトレキセドジナトリウム、プリカマイシン、ポルフィマーナトリウム、キナクリン、ラスブリカーゼ、サルグラモスチム、テモゾロミド、VM-26、6-TG、トレミフェン、トレチノイン、ATRA、バルルピシン、ゾレドロナート、およびゾレドロ酸、およびその薬学的に許容され得る塩も含まれる。

【0123】

化学療法薬には、ヒドロコルチゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、酢酸コルチゾン、ピバリン酸チキソコルトール、トリウムシノロンアセトニド、トリウムシノロンアルコール、モメタゾン、アムシノニド、ブデソニド、デソニド、フルオシノニド、フルオシノロンアセトニド、ベタメタゾン、リン酸ベタメタゾンナトリウム、デキサメタゾン、リン酸デキサメタゾンナトリウム、フルオコルトロン、ヒドロコルチゾン-17-ブチラート、ヒドロコルチゾン-17-バレラート、アクロメタゾンジプロピオナート、吉草酸ベタメタゾン、ジプロピオン酸ベタメタゾン、プレドニカルバート、クロベタゾン-17-ブチラート、クロベタゾール-17-プロピオナート、カプロン酸フルオコルトロン、ピバリン酸フルオコルトロン、および酢酸フルプレドニデン；免疫選択性抗炎症性ペプチド (ImSAID) (フェニルアラニン-グルタミン-グリシン (FEG) およびそのDイソ型 (feg)) (IMULAN BioTherapeutics, LLC) など；抗リウマチ薬 (アザチオプリン、シクロスポリン (シクロスポリンA)、D-ペニシラミン、金塩、ヒドロキシクロロキン、レフルノミドミノサイクリン、スルファサラジンなど)、腫瘍壊死因子 α (TNF α) 遮断薬 (エタネルセプト (エンブレ)、インフリキシマブ (レミケード)、アダリムマブ (ヒューミラ)、セルトリズマブペゴール (シムジア)、ゴリムマブ (シムボニ) など)、インターロイキン1 (IL-1) 遮断薬 (アナキンラ (Kineret) など)、T細胞共刺激遮断薬 (アバタセプト (オレンシア) など)、インターロイキン6 (IL-6) 遮断薬 (トシリズマブ (アクテメラ (登録商標)) など)；インターロイキン13 (IL-13) 遮断薬 (レブリキズマブなど)；インターフェロン α (IFN) 遮断薬 (ロンタリズマブなど)； β 7インテグリン遮断薬 (rhuma β 7など)；IgE経路遮断薬 (抗M1プライムなど)；分泌型ホモ三量体LTa3および膜結合型ヘテロ三量体LTa1/ β 2遮断薬 (抗リンホトキシン α (LTa) など)；放射性同位体 (例えば、At²¹¹、I¹³¹、I¹²⁵、Y⁹⁰、Re¹⁸⁶、Re¹⁸⁸、Sm¹⁵³、Bi²¹²、P³²、Pb²¹²、およびLuの放射性同位体)；種々の治験剤 (チオプラチン、PS-341、フェニルブチラート、ET-18-OCH3、またはファルネシルトランスフェラーゼインヒビター (L-739749、L-744832) など)；ポリフェノール (ケルセチン、レスベラトロール、ピセアタンノール、没食子酸エピガロカテキン、テアフラビン、フラバノール、プロシアニジン、ベツリン酸、およびその誘導体など)；オートファジーインヒビター (クロロキンなど)； δ -9-テトラヒドロカンナビノール (ドロナビノール、マリノール (登録商標))； β -ラパコン；ラパコール；コルヒチン；ベツリン酸；アセチルカンプトテシン、スコボレクチン、および9-アミノカンプトテシン)；ポドフィロトキシン；テガフル (ウフトラル (登録商標))；ベキサロテン (タルグレチン (登録商標))；ビスホスホナート (クロドロナート (例

10

20

30

40

50

例えば、ボネフォス（登録商標）、またはオスタック（登録商標）、エチドロナート（ジドロカル（登録商標））、NE-58095、ゾレドロン酸／ゾレドロナート（ゾメタ（登録商標））、アレンドロナート（フォサマックス（登録商標））、パミドロナート（アレディア（登録商標））、チルドロナート（スケリド（登録商標））、またはリセドロナート（アクトネル（登録商標））など）；および上皮成長因子受容体（EGF-R）；ワクチン（セラトープ（登録商標）ワクチンなど）；ペリホシン、COX-2インヒビター（例えば、セレコキシブまたはエトリコキシブ）、プロテオソームインヒビター（例えば、PS341）；CCI-779；チピファルニブ（R11577）；オラフェニブ、ABT510；Bcl-2インヒビター（オブリメルセンナトリウム（ゲナセン（登録商標））など）；ピキサントロン；ファルネシルトランスフェラーゼインヒビター（ロナファルニブ（SCH6636、サラサルTM）など）；および上記のいずれかの薬学的に許容され得る塩、酸、または誘導体；ならびに上記の2つまたはそれを超える物質の組合せ（CHOP（シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、およびプレドニゾロンの併用療法の略語）；およびFOLFEX（5-FUおよびロイコボリンを組み合わせたオキサリプラチン（エロキサチンTM）を使用した処置レジメンの略語）など）も含まれる。

【0124】

化学療法剤には、鎮痛効果、解熱効果、および抗炎症効果を有する非ステロイド性抗炎症薬も含まれる。NSAIDには、酵素シクロオキシゲナーゼの非選択性インヒビターが含まれる。NSAIDの具体例には、アスピリン、プロピオン酸誘導体（イブプロフェン、フェノプロフェン、ケトプロフェン、フルビプロフェン、オキサプロジン、およびナプロキセンなど）、酢酸誘導体（インドメタシン、スリンダク、エトドラク、ジクロフェナクなど）、エノール酸誘導体（ピロキシカム、メロキシカム、テノキシカム、ドロキシカム、ロルノキシカム、およびイソキシカムなど）、フェナム酸誘導体（メフェナム酸、メクロフェナム酸、フルフェナム酸、トルフェナム酸など）、およびCOX-2インヒビター（セレコキシブ、エトリコキシブ、ルミラコキシブ、パレコキシブ、ロフェコキシブ、ロフェコキシブ、およびバルデコキシブなど）が含まれる。NSAIDは、関節リウマチ、骨関節炎、炎症性関節症、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、ライター症候群、急性痛風、月経困難症、転移性骨痛、頭痛および片頭痛、術後疼痛、炎症および組織傷害に起因する軽度から中程度の疼痛、発熱、腸閉塞、ならびに腎臓痛などの状態の症状軽減に適応することができる。

【0125】

化学療法剤には、アルツハイマー病処置薬（treatment）（塩酸ドネペジルおよびリバスチグミンなど）；パーキンソン病処置薬（L-DOPA／カルビドパ、エンタカポン、ロピンロール、プラミベキソール、プロモクリプチン、ベルゴリド、トリヘキセフェンジル、およびアマンタジンなど）；多発性硬化症（MS）処置剤（βインターフェロン（例えば、アボネックス（登録商標）およびレビフ（登録商標））、酢酸グラチラマー、およびミトキサントロンなど）；喘息処置薬（アルブテロールおよびモンテルカストナトリウムなど）；統合失調症処置剤（ジプレキサ、リスパダール、セロクエル、およびハロペリドールなど）；抗炎症剤（コルチコステロイド、TNF遮断薬、IL-1RA、アザチオプリン、シクロホスファミド、およびスルファサラジンなど）；免疫調節剤および免疫抑制剤（シクロスポリン、タクロリムス、ラパマイシン、ミコフェノール酸モフェチル、インターフェロン、コルチコステロイド、シクロホスファミド、アザチオプリン、およびスルファサラジンなど）；神経栄養因子（アセチルコリンエステラーゼインヒビター、MAOインヒビター、インターフェロン、抗痙攣薬、イオンチャネル遮断薬、リルゾール、および抗パーキンソン病薬剤など）；心血管疾患処置剤（β遮断薬、ACEインヒビター、利尿薬、ニトラート、カルシウムチャネル遮断薬、およびスタチンなど）；肝臓疾患処置剤（コルチコステロイド、コレスチラミン、インターフェロン、および抗ウイルス剤など）；血液障害処置剤（コルチコステロイド、抗白血病薬剤、および成長因子など）；および免疫不全障害処置剤（γグロブリンなど）も含まれる。

【0126】

さらに、化学療法剤には、本明細書中に記載の任意の化学療法剤の薬学的に許容され得る塩、酸、または誘導体、ならびに2つまたはそれを超えるこれらの組合せが含まれる。

【0127】

炎症性疾患または自己免疫疾患の処置のために、式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を、メトトレキサート、トファシチニブ、6-メルカプトプリン、アザチオプリンスルファサラジン、メサラジン、オルサラジンクロロキニン/ヒドロキシクロロキニン、ペニシラミン、金チオリンゴ酸塩(aurothiomalate)(筋肉内および経口)、アザチオプリン、コチシン、コルチコステロイド(経口、吸入、および局所注射)、 β -2アドレナリン受容体アゴニスト(サルブタモール、テルブタリン、サルメテラル)、キサンチン(テオフィリン、アミノフィリン)、クロモグリカート、ネドクロミル、ケトチフェン、イプラトロピウムおよびオキシトロピウム、シクロスポリン、FK506、ラパマイシン、ミコフェノール酸モフェチル、レフルノミド、NSAID(例えば、イブプロフェン)、コルチコステロイド(例えば、プレドニゾロン)、ホスホジエステラーゼインヒビター、アデノシンアゴニスト(adenosine agonist)、抗血栓剤、補体インヒビター、アドレナリン作動剤、TNFまたはIL-1などの炎症誘発性サイトカインによるシグナル伝達を干渉する薬剤(例えば、NIK、IKK、p38、またはMAPキナーゼインヒビター)、IL-1変換酵素インヒビター、T細胞シグナル伝達インヒビター(例えば、キナーゼインヒビター)、メタロプロテインナーゼインヒビター、スルファサラジン、6-メルカプトプリン、アンギオテンシン変換酵素インヒビター、可溶性サイトカイン受容体(例えば、可溶性p55TNF受容体またはp75TNF受容体ならびに誘導体p75TNFRigG(エタネルセプト)およびp55TNFRigG(レネルセプト)、sIL-1RI、sIL-1RII、sIL-6R)、抗炎症性サイトカイン(例えば、IL-4、IL-10、IL-11、IL-13、およびTGF)、セレコキシブ、葉酸、硫酸ヒドロキシクロロキニン、ロフェコキシブ、エタネルセプト、インフリキシマブ、アダリムマブ、セルトリズマブ、トシリズマブ、アバタセプト、ナプロキセン、バルデコキシブ、スルファサラジン、メチルプレドニゾロン、メロキシカム、酢酸メチルプレドニゾロン、金チオリンゴ酸ナトリウム、アスピリン、トリアムシノロンアセトニド、ナプシル酸プロポキシフェン/apap、フォラート(folate)、ナブメトン、ジクロフェナク、ピロキシカム、エトドラク、ジクロフェナクナトリウム、オキサプロジン、オキシコドンHCl、重酒石酸ヒドロコドン/apap、ジクロフェナクナトリウム/ミソプロストール、フェンタニル、アナキンラ、トラマドールHCl、サルサラート、スリンダク、シアノコバラミン/fa/ピリドキシン、アセトアミノフェン、アレンドロネートナトリウム、プレドニゾロン、コルチゾン、ベタメタゾン、硫酸モルヒネ、塩酸リドカイン、インドメタシン、グルコサミンスルフ(glucosamine sulf)/コンドロイチン、アミトリプチリンHCl、スルファジアジン、オキシコドンHCVアセトアミノフェン、オロパタジンHClミソプロストール、ナプロキセンナトリウム、オメプラゾール、シクロホスファミド、リツキシマブ、IL-1 TRAP、MRA、CTLA4-Ig、IL-18BP、抗IL-12、抗IL1S、BIRB-796、SCIO-469、VX-702、AMG-548、VX-740、ロフルミラスト、IC-485、CDC-801、SLPIアゴニスト(FTY720など)、PKCファミリーインヒビター(例えば、ルボキシスタウリン、またはAEB-071)、またはメソプラムと共投与することができる。ある特定の実施形態では、式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を、メトトレキサートまたはレフルノミドと共投与することができる。中程度または重症な関節リウマチの症例では、式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を、上記のシクロスポリンおよび抗TNF抗体と共投与することができる。式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を、以下と共投与することもできる：ブデノシド；上皮成長因子；コルチコステロイド；シクロスポリン、スルファサラジン；アミノサリチラート；6-メルカプトプリン；アザチオプリン；メトロニダゾール；リボキシゲナーゼインヒビター；メサラミン；オルサラジン；バルサラジ

10

20

30

40

50

ド；抗酸化剤；トロンボキサンインヒビター；IL-1受容体アンタゴニスト；抗IL-1モノクローナル抗体；抗IL-6モノクローナル抗体；成長因子；エラスターゼインヒビター；ピリジニルイミダゾール化合物；他のヒトサイトカインまたは成長因子（例えば、TNF、LT、IL-1、IL-2、IL-6、IL-7、IL-8、IL-12、IL-15、IL-16、IL-23、EMAP-11、GM-CSF、FGF、およびPDGF）の抗体またはアンタゴニスト；細胞表面分子（例えば、CD2、CD3、CD4、CD8、CD25、CD28、CD30、CD40、CD45、CD69、もしくはCD90またはそのリガンド）；メトトレキサート；シクロスポリン；FK506；ラパマイシン；ミコフェノール酸モフェチル；レフルノミド；NSAID（例えば、イブプロフェン）；コルチコステロイド（例えば、プレドニゾロン）；ホスホジエステラーゼインヒビター；アデノシンアゴニスト；抗血栓剤；補体インヒビター；アドレナリン作動剤；TNF5またはIL-1などの炎症誘発性サイトカインによるシグナル伝達を干渉する薬剤（例えば、NIK、IKK、またはMAPキナーゼインヒビター）；IL-1変換酵素インヒビター；TNF変換酵素インヒビター；T細胞シグナル伝達インヒビター（キナーゼインヒビターなど）；メタロプロテイナーゼインヒビター；スルファサラジン；アザチオプリン；6-メルカプトプリン；アンギオテンシン変換酵素インヒビター；可溶性サイトカイン受容体（例えば、可溶性p55TNF受容体またはp75TNF受容体、sIL-1RI、sIL-1RII、sIL-6R）、および抗炎症性サイトカイン（例えば、IL-4、IL-10、IL-11、IL-13、またはTGF）。

10

【0128】

20

クローン病の処置のために、式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を、TNFアンタゴニスト（例えば、抗TNF抗体）、D2E7（アダリムマブ）、CA2（インフリキシマブ）、CDP571、TNFR-Ig構築物、（p75TNFRigG（エタネルセプト））、p55TNFRigG（レネルセプトTM）インヒビター、またはPDE4インヒビターと共投与することができる。

【0129】

炎症性腸疾患の処置のために、式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を、コルチコステロイド（例えば、プレドニドまたはデキサメタゾン）；スルファサラジン、5-アミノサリチル酸；オルサラジン；IL-1などの炎症誘発性サイトカインの合成または作用を干渉する薬剤（例えば、IL-1変換酵素インヒビターまたはIL-1ra）；T細胞シグナル伝達インヒビター（例えば、チロシンキナーゼインヒビター）；6-メルカプトプリン；IL-11；メサラミン；プレドニゾン；アザチオプリン；メルカプトプリン；インフリキシマブ；コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム；ジフェノキシラート／アトロプスルファート；塩酸ロペラミド；メトトレキサート；オメプラゾール；フォラート；シプロフロキサシン／デキストロース水；重酒石酸ヒドロコドン／apap；塩酸テトラサイクリン；フルオシノニド；メトロニダゾール；チロメサル／ホウ酸；コレスチラミン／スクロース；塩酸シプロフロキサシン；硫酸ヒヨスチアミン；塩酸メペリジン；塩酸ミダゾラム；オキシコドンHCl／アセトアミノフェン；塩酸プロメタジン；リン酸ナトリウム；スルファメトキサゾール／トリメトプリム；セレコキシブ；ポリカルボフィル；ナプシル酸プロボキシフェン；ヒドロコルチゾン；マルチビタミン；バルサラジドジナトリウム；リン酸コデイン／apap；コレセベラムHCl；シアノコバラミン；葉酸；レボフロキサシン；メチルプレドニゾロン；ナタリズマブ、またはインターフェロン-γと共投与することができる。

30

40

【0130】

多発性硬化症の処置のために、式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を、コルチコステロイド；プレドニゾロン；メチルプレドニゾロン；アザチオプリン；シクロホスファミド；シクロスポリン；メトトレキサート；4-アミノピリジン；チザニジン；インターフェロン-1a（アボネックス（登録商標）；Biogen）；インターフェロン-1b（ベタセロン（登録商標）；Chiron／Berlex）；インターフェロン-n3（Interferon Sciences／Fujimoto）、インター

50

フェロン（Alfa Wassermann/J&J）、インターフェロン1A-IF（Serono/Inhale Therapeutics）、ペグインターフェロン2b（Enzon/Schering-Plough）、コポリマー1（Cop-1；コパキソン（登録商標）；Teva Pharmaceutical Industries、Inc.）；高圧酸素；静脈内免疫グロブリン；クラドリビン；他のヒトサイトカインまたは成長因子およびその受容体（例えば、TNF、LT、IL-1、IL-2、IL-6、IL-7、IL-8、IL-12、IL-23、IL-15、IL-16、EMAP-11、GM-CSF、FGF、またはPDGF）の抗体またはアンタゴニストと共投与することができる。

【0131】

AIDSの処置のために、式（I）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を、CD2、CD3、CD4、CD8、CD19、CD20、CD25、CD28、CD30、CD40、CD45、CD69、CD80、CD86、CD90またはそのリガンドなどの細胞表面分子の抗体と共投与することができる。式（I）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を、メトトレキサート、シクロスポリン、FK506、ラパマイシン、ミコフェノール酸モフェチル、レフルノミド、SLPIアゴニスト、NSAID（例えば、イブプロフェン）、コルチコステロイド（例えば、プレドニゾロン）、ホスホジエステラーゼインヒビター、アデノシンアゴニスト、抗血栓剤、補体インヒビター、アドレナリン作動剤、TNFまたはIL-1などの炎症誘発性サイトカインによるシグナル伝達を干渉する薬剤（例えば、NIK、IKK、p38、またはMAPキナーゼインヒビター）、IL-1変換酵素インヒビター、TACEインヒビター、T細胞シグナル伝達インヒビター（例えば、キナーゼインヒビター）、メタロプロテイナーゼインヒビター、スルファサラジン、アザチオプリン、6-メルカプトプリン、アンギオテンシン変換酵素インヒビター、可溶性サイトカイン受容体（例えば、可溶性のp55TNF受容体またはp75TNF受容体、sIL-1RI、sIL-1RII、またはsIL-6R）、または抗炎症性サイトカイン（例えば、IL-4、IL-10、IL-13、またはTGF）と共投与することもできる。

【0132】

式（I）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を、アテムツズマブ、ドロナビノール、ダクリズマブ、ミトキサントロン、塩酸キサリプロデン、ファンプリジン、酢酸グラチラマー、ナタリズマブ、シンナビドール、イムノカインNNS03、ABR-215062、Anergix MS、ケモカイン受容体アンタゴニスト、BBR-2778、カラグアリン、CPI-1189、LEM（リボソームカプセル化ミトキサントロン）、THC CBD（カンナビノイドアゴニスト）、MBP-8298、メソプラム（PDE4インヒビター）、MNA-715、抗IL-6受容体抗体、ノイロバックス、ピルフェニドンアロトラップ1258（RDP-1258）、sTNF-R1、タランパネル、テリフルノミド、TGF-β2、チプリモチド、VLA-4アンタゴニスト（例えば、TR-14035、VLA4 Ultrahaler、またはAntegran-ELAN/Biogen）、インターフェロンγアンタゴニスト、またはIL-4アゴニストなどの薬剤と共投与することもできる。

【0133】

強直性脊椎炎の処置のために、式（I）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を、イブプロフェン、ジクロフェナク、ミソプロストール、ナプロキセン、メロキシカム、インドメタシン、ジクロフェナク、セレコキシブ、ロフェコキシブ、スルファサラジン、メトトレキサート、アザチオプリン、ミノサイクリン、プレドニゾン、抗TNF抗体、D2E7（ヒューミラ（登録商標））、CA2（インフリキシマブ）、CDP571、TNFR-Ig構築物、（p75TNFRigG（エンブレル（登録商標））、またはp55TNFRigG（レネルセプト（登録商標））と共投与することができる。

【0134】

喘息の処置のために、式（I）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を、アルブ

10

20

30

40

50

テロール、サルメテロール／フルチカゾン、モンテルカストナトリウム、プロピオン酸フルチカゾン、ブデソニド、プレドニゾン、キシナホ酸サルメテロール、レバルブテロール HCl、硫酸アルブテロール／イプラトロピウム、プレドニゾロンリン酸ナトリウム、トリウムシノロンアセトニド、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、臭化イプラトロピウム、アジスロマイシン、酢酸ピルブテロール、プレドニゾン、テオフィリン無水物、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム、クラリスロマイシン、ザフィルルカスト、フマル酸ホルモテロール、インフルエンザウイルスワクチン、アモキシシリン三水合物、フルニソリド、クロモリンナトリウム、塩酸フェノキソフェナジン、フルニソリド／メントール、アモキシシリン／クラブラナート、レボフロキサシン、グアイフェネシン、リン酸デキサメタゾンナトリウム、モキシフロキサシン HCl、ドキシサイクリンヒクラー、グアイフェネシン／d-メトトルファン、p-エフェドリン／cod-クロルフェニル、ガチフロキサシン、塩酸セチリジン、モメタゾンフロアート、キシナホ酸サルメテロール、ベンゾナタート、セファレキシン、p-ヒドロコドン／クロルフェニル、セチリジン HCl／プソイドエフェド、フェニレフリン／cod／プロメタジン、コデイン／プロメタジン、セフprozil、デキサメタゾン、グアイフェネシン／プソイドエフェドリン、クロルフェニラミン／ヒドロコドン、ネドクロミルナトリウム、硫酸テルブタリン、エピネフリン、メチルプレドニゾン、抗 IL-13 抗体、または硫酸メタプロテレノールと共投与することができる。

【0135】

COPD の処置のために、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を、硫酸アルブテロール／イプラトロピウム、臭化イプラトロピウム、サルメテロール／フルチカゾン、アルブテロール、キシナホ酸サルメテロール、プロピオン酸フルチカゾン、プレドニゾン、テオフィリン無水物、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム、モンテルカストナトリウム、ブデソニド、フマル酸ホルモテロール、トリウムシノロンアセトニド、レボフロキサシン、グアイフェネシン、アジスロマイシン、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、レバルブテロール HCl、フルニソリド、セフトリアキソンナトリウム、アモキシシリン三水合物、ガチフロキサシン、ザフィルルカスト、アモキシシリン／クラブラナート、フルニソリド／メントール、クロルフェニラミン／ヒドロコドン、硫酸メタプロテレノール、メチルプレドニゾン、モメタゾンフロアート、p-エフェドリン／cod／クロルフェニル、酢酸ピルブテロール、p-エフェドリン／ロラタジン、硫酸テルブタリン、臭化チオトロピウム、(R, R)-ホルモテロール、TgAAT、シロミラスト、またはロフルミラストと共投与することができる。

【0136】

乾癬の処置のために、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を、カルシポトリエン、プロピオン酸クロベタゾール、トリウムシノロンアセトニド、プロピオン酸ハロベタゾール、タザロテン、メトトレキサート、フルオシノニド、増強型ベタメタゾンジプロブ (betamethasone diprop augmented)、フルオシノロンアセトニド、アシトレチン、タールシャンプー、吉草酸ベタメタゾン、モメタゾンフロアート、ケトコナゾール、プラモキシシン／フルオシノロン、吉草酸ヒドロコルチゾン、フルランドレノリド、尿素、ベタメタゾン、プロピオン酸クロベタゾール／エモル、プロピオン酸フルチカゾン、アジスロマイシン、ヒドロコルチゾン、保湿剤 (moisturizing formula)、葉酸、デソニド、ピメクロリムス、コールタール、ジフロラゾンジアセタート、葉酸エタネルセプト、乳酸、メトキサレン、he/次没食子酸ビスマス (bismuth subgal) /znox/resor、酢酸メチルプレドニゾン、プレドニゾン、遮光薬 (sunscreen)、ハルシノニド、サリチル酸、アントラリン、クロコルトロンピバラート、石炭抽出物、コールタール／サリチル酸、コールタール／サリチル酸／硫黄、デスオキシメタゾン、ジアゼパム、軟化薬、フルオシノニド／軟化薬、鉱油／ヒマシ油 /nallact、鉱油／ピーナッツ油、石油／ミリスチン酸イソプロピル、ソラレン、サリチル酸、セッケン／トリブロムサラ、チロメサル／ホウ酸、セレコキシブ、インフリキシマブ、シクロスポリン、アレファセプト、エ

10

20

30

40

50

ファリズマブ、タクロリムス、ピメクロリムス、PUVA、UVB、スルファサラジン、ABT-874、またはウステキナマブと共投与することができる。

【0137】

乾癬性関節炎の処置のために、式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を、メトトレキサート、エタネルセプト、ロフェコキシブ、セレコキシブ、葉酸、スルファサラジン、ナプロキセン、レフルノミド、酢酸メチルプレドニゾロン、インドメタシン、硫酸ヒドロキシクロロキン、プレドニゾン、スリンダク、増強型ベタメタゾンジプロブ、インフリキシマブ、メトトレキサート、フォラート、トリアムシノロンアセトニド、ジクロフェナク、ジメチルスルホキシド、ピロキシカム、ジクロフェナクナトリウム、ケトプロフェン、メロキシカム、メチルプレドニゾロン、ナブメトン、トルメチンナトリウム、カルシポトリエン、シクロスポリン、ジクロフェナクナトリウム/ミソプロストール、フルオシノニド、硫酸グルコサミン、金チオリンゴ酸ナトリウム、重酒石酸ヒドロコドン/apap、イブプロフェン、リセドロン酸ナトリウム、スルファジアジン、チオグアニン、バルデコキシブ、アレファセプト、D2E7（アダリムマブ）、またはエファリズマブと共投与することができる。

10

【0138】

狼瘡の処置のために、式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を、NSAID（例えば、ジクロフェナク、ナプロキセン、イブプロフェン、ピロキシカム、またはインドメタシン）；COX2インヒビター（例えば、セレコキシブ、ロフェコキシブ、またはバルデコキシブ）；抗マラリア薬（例えば、ヒドロキシクロロキン）；ステロイド（例えば、プレドニゾン、プレドニゾロン、ブデノシド、またはデキサメタゾン）；細胞傷害薬（例えば、アザチオプリン、シクロホスファミド、ミコフェノール酸モフェチル、またはメトトレキサート）；PDE4のインヒビター、またはプリン合成インヒビター（例えば、セルセプト（登録商標））と共投与することができる。例えば、式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を、スルファサラジン、5-アミノサリチル酸、オルサラジン、イムラン（登録商標）、炎症誘発性サイトカイン（例えば、IL-1）の合成、産生、または作用を干渉する薬剤、またはカスパーゼインヒビター（例えば、IL-1変換酵素インヒビターまたはIL-1ra）と共投与することができる。

20

【0139】

式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を、T細胞シグナル伝達インヒビター（例えば、チロシンキナーゼインヒビター）、またはT細胞活性化を標的にする分子（例えば、CTLA-4-IgG、抗B7ファミリー抗体、または抗PD-1ファミリー抗体）と共投与することもできる。

30

【0140】

式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を、IL-11抗体、抗サイトカイン抗体（例えば、ホノトリズマブ（抗IFN γ 抗体））、または抗受容体受容体抗体（anti-receptor receptor antibodies）（例えば、抗IL-6受容体抗体またはB細胞表面分子の抗体）と共投与することもできる。

【0141】

式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を、LJP394（アベチムス）、B細胞を枯渇または不活化する薬剤（例えば、リツキシマブ（抗CD20抗体）またはリンホスタット-B（抗BlyS抗体））、TNFアンタゴニスト（例えば、抗TNF抗体）、D2E7（アダリムマブ）、CA2（インフリキシマブ）、CDP571、TNFR-Ig構築物、（p75TNFRigG（エタネルセプト）、またはp55TNFRigG（レネルセプトTM））と共投与することもできる。

40

【0142】

式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を、以下の1つまたは複数のAIDSの予防または処置で使用される薬剤と共投与することもできる：HIV逆転写酵素インヒビター、HIVプロテアーゼインヒビター、免疫調節薬、または別のレトロウイルス薬。逆転写酵素インヒビターの例には、アバカビル、アデホビル、ジダノシン、ジビボキ

50

シルデラビルジン、エファビレンツ、エムトリシタビン、ラミブジン、ネビラピン、リルピビルン、スタブジン、テノホビル、ザルシタビン、およびジドブジンが含まれるが、これらに限定されない。プロテアーゼインヒビターの例には、アンプレナビル、アタザナビル、ダルナビル、インジナビル、ホスアンプレナビル、ロピナビル、ネルフィナビル、リトナビル、サキナビル、およびチプラナビルが含まれるが、これらに限定されない。他のレトロウイルス薬の例には、エルビテグラビル、エンフビルチド、マラビロク、およびラルテグラビルが含まれるが、これらに限定されない。

【0143】

II型糖尿病、肝脂肪症、インスリン抵抗性、代謝症候群、または関連障害の処置のために、式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を、体内の作用持続時間を改良するように改変されたインスリン；インスリン分泌を刺激する薬剤（アセトヘキサミド、クロルプロパミド、グリブリド、グリメピリド、グリピジド、グリカジド、グリコピラミド、グリキドン、ラパグリニド、ナタグリニド、トラザミド、またはトルブタミドなど）；グルカゴン様ペプチドアゴニストである薬剤（エキサナチド、リラグルチド、またはタスポグルチドなど）；ジペプチジルペプチダーゼIVを阻害する薬剤（ビルダグリプチン、シタグリプチン、サキサグリプチン、リナグリプチン、アログリプチン、またはセプタグリプチンなど）；ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 γ に結合する薬剤（ロシグリタゾンまたはピオグリタゾンなど）；インスリン抵抗性を減少させる薬剤（メトホルミンなど）；または小腸内のグルコース吸収を低下させる薬剤（アカルボース、ミグリトールまたはボグリボースなど）と共投与することができる。

【0144】

急性腎臓障害または慢性腎疾患の処置のために、式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を、ドーパミン、利尿薬（例えば、フロセミド）、ブメタニド、チアジド、マンニトール、グルコン酸カルシウム、重炭酸ナトリウム、アルブテロール、パリカルシトール、ドキシセルカルシフェロール、シナルカルセト、またはバルドキサロンメチルと共投与することができる。

【0145】

単回投薬形態を生成するために担体材料と組み合わせることができる（上記のさらなる治療剤を含む組成物中の）式(I)の化合物もしくはその塩または本明細書中に開示の化合物もしくはその塩およびさらなる薬剤の両方の量は、処置される宿主および特定の投与様式に応じて変動する。ある特定の実施形態では、本発明の組成物を、0.01~100 mg/kg体重/日の投薬量の本発明の化合物を投与することができるように製剤化する。

【0146】

さらなる治療剤および式(I)の化合物または本明細書中に開示の化合物は、相乗的に作用し得る。したがって、かかる組成物中のさらなる治療剤の量は、その治療剤のみを利用する単剤療法における必要量未満であり得るか、またはより低い用量を使用することを考慮すると患者に対する副作用を抑えることができる。ある特定の実施形態では、かかる組成物中において0.01~1,000 μ g/kg体重/日の投薬量のさらなる治療剤を投与することができる。

【0147】

がんを有する個体における細胞毒性剤への応答の持続時間を延長させる方法であって、(a)有効量の式(I)の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩または本明細書中に開示の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩および(b)有効量の細胞毒性剤を個体に投与することを含む、方法を本明細書中に提供する。

【0148】

任意の方法のある特定の実施形態では、細胞毒性剤は標的療法薬(targeted therapy)である。ある特定の実施形態では、標的療法薬は、1つまたは複数のEGFRアンタゴニスト、RAFインヒビター、および/またはPI3Kインヒビターである。

【0149】

任意の方法のある特定の実施形態では、標的療法薬はEGFRアンタゴニストである。任意の方法のある特定の実施形態では、EGFRアンタゴニストは、N-（3-エチニルフェニル）-6, 7-ビス（2-メトキシエトキシ）-4-キナゾリンアミンおよび／またはその薬学的に（pharmaceutical）許容され得る塩である。ある特定の実施形態では、EGFRアンタゴニストは、N-（3-エチニルフェニル）-6, 7-ビス（2-メトキシエトキシ）-4-キナゾリンアミンである。ある特定の実施形態では、EGFRアンタゴニストは、N-（4-（3-フルオロベンジルオキシ）-3-クロロフェニル）-6-（5-（（2-（メチルスルホニル）エチルアミノ）メチル）フラン-2-イル）キナゾリン-4-アミン，ジ4-メチルベンゼンスルホナートまたはその薬学的に許容され得る塩（例えば、ラパチニブ）である。

10

【0150】

任意の方法のある特定の実施形態では、標的療法薬はRAFインヒビターである。ある特定の実施形態では、RAFインヒビターはBRAFインヒビターである。ある特定の実施形態では、RAFインヒビターはCRAFインヒビターである。ある特定の実施形態では、BRAFインヒビターはベムラフェニブである。ある特定の実施形態では、RAFインヒビターは、3-（2-シアノプロパン-2-イル）-N-（4-メチル-3-（3-メチル-4-オキシ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イルアミノ）フェニル）ベンズアミドまたはその薬学的に許容され得る塩（例えば、AZ628（CAS番号878739-06-1））である。

20

【0151】

任意の方法のある特定の実施形態では、標的療法薬はPI3Kインヒビターである。

【0152】

任意の方法のある特定の実施形態では、細胞毒性剤は化学療法薬（chemotherapy）である。任意の方法のある特定の実施形態では、化学療法薬はタキサンである。ある特定の実施形態では、タキサンはパクリタキセルである。ある特定の実施形態では、タキサンはドセタキセルである。

【0153】

任意の方法のある特定の実施形態では、細胞毒性剤は白金製剤である。ある特定の実施形態では、白金製剤はカルボプラチンである。ある特定の実施形態では、白金製剤はシスプラチンである。任意の方法のある特定の実施形態では、細胞毒性剤はタキサンおよび白金製剤である。ある特定の実施形態では、タキサンはパクリタキセルである。ある特定の実施形態では、タキサンはドセタキセルである。ある特定の実施形態では、白金製剤はカルボプラチンである。ある特定の実施形態では、白金製剤はシスプラチンである。

30

【0154】

任意の方法のある特定の実施形態では、細胞毒性剤はビンカアルカロイド（vincaalkaloid）である。ある特定の実施形態では、ビンカアルカロイドはビノレルビンである。任意の方法のある特定の実施形態では、化学療法薬はヌクレオシドアナログである。ある特定の実施形態では、ヌクレオシドアナログはゲムシタビンである。

【0155】

任意の方法のある特定の実施形態では、細胞毒性剤は放射線療法薬（radiotherapy）である。

40

【0156】

任意の方法のある特定の実施形態では、式（I）の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩または本明細書中に開示の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩を、細胞毒性剤（例えば、標的療法薬、化学療法薬、および／または放射線療法薬）と同時に投与する。ある特定の実施形態では、式（I）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を、細胞毒性剤（例えば、標的療法薬、化学療法薬、および／または放射線療法薬）の投与前および／または同時に投与する。

【実施例】

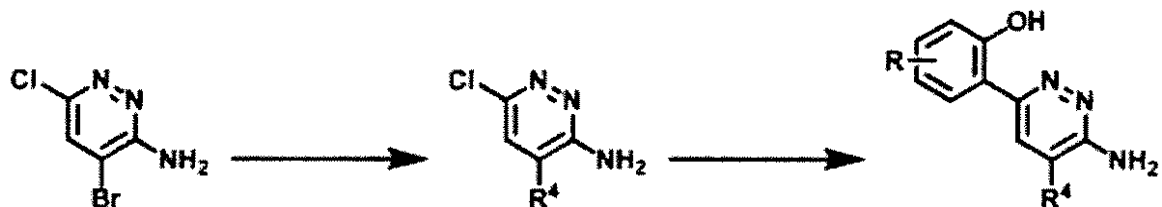
50

【0157】

以下の実施例に示すように、ある特定の例示的な実施形態では、化合物をスキーム1に例示の一般的手順に従って調製することができる。本明細書中に記載のように、一般的方法には本発明のある特定の化合物の合成を示しているが、以下の一般的方法および当業者に公知の他の方法を全ての化合物ならびにこれらの各化合物のサブクラスおよび種に適用することができる。と理解されたい。

スキーム1

【化42】



10

【0158】

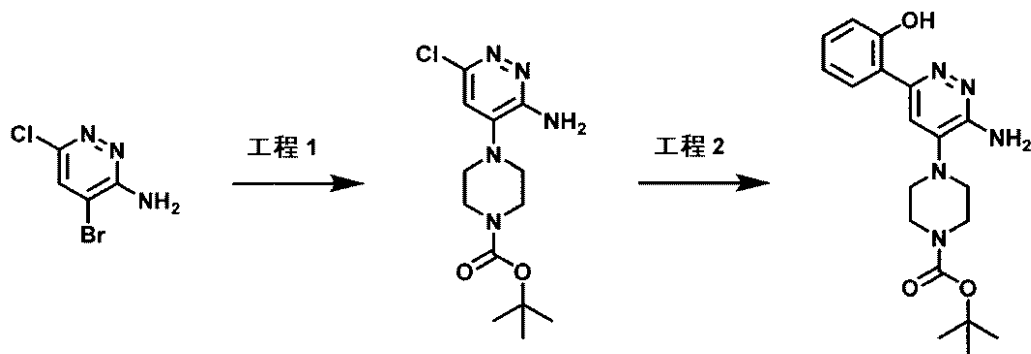
一般に、化合物を、4-ブロモ-6-クロロピリダジン-3-アミンから調製することができる。パラジウム触媒クロスカップリングまたは芳香族求核置換によってC-4に置換基を導入し、その後に適切に置換されたオルトフェノールボロン酸とC-6でパラジウム触媒クロスカップリングを行うことができる。

20

実施例1

tert-ブチル4-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【化43】



30

【0159】

工程1：tert-ブチル4-(3-アミノ-6-クロロピリダジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート

パイレックス（登録商標）バイアル中で、4-ブロモ-6-クロロピリダジン-3-アミン（100mg、0.48mmol）をテトラヒドロフラン（1mL）に溶解させた。tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート（447mg、2.4mmol）を添加し、反応物を80℃で一晩撹拌した。粗反応物を濃縮乾固し、シリカゲル上に置き、シリカゲルクロマトグラフィ（酢酸エチルで溶離）によって精製して、tert-ブチル4-(3-アミノ-6-クロロピリダジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート（97.6mg、65%）を黄色固体として得た。LCMS M/Z (M+H) 314.

40

工程2：tert-ブチル4-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【0160】

マイクロ波用バイアルに、tert-ブチル4-(3-アミノ-6-クロロピリダジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート（97.6mg、0.31mmol）、

50

1, 1ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセンパラジウムジクロリド(20 mg、0.03 mmol)、(2-ヒドロキシフェニル)ボロン酸(86 mg、0.62 mmol)、および炭酸カリウム(86 mg、0.62 mmol)を入れた。バイアルを密閉し、1:1のアセトニトリル:水を添加し(1.5 mL)、反応物から排気し、窒素(g)(3×)でパージし、次いで、120℃で0.5時間マイクロ波中で加熱した。反応物を周囲温度に冷却し、濃縮乾固し、シリカゲル上にのせ、シリカゲルクロマトグラフィ(ヘキサン/酢酸エチルで溶離)によって精製して、tert-ブチル4-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(8 mg、7%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14.21 - 14.11 (m, 1 H), 7.93 (dd, J = 1.3, 8.3 Hz, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.29 - 7.19 (m, 1 H), 6.93 - 6.84 (m, 2 H), 6.38 (s, 2 H), 3.55 (br.s., 4 H), 3.08 - 2.99 (m, 4 H), 1.50 - 1.34 (m, 9 H). LCMS M/Z (M+H) 372.

10

【0161】

実施例2～79を、実施例1に類似の様式で(場合によっては工程1でテトラヒドロフランの代わりにアセトニトリルを使用し、場合によっては工程2で1, 1ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセンパラジウムジクロリドの代わりにメタンスルホナト(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリ-*i*-プロピル-1, 1'-ビフェニル)(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル-2-イル)パラジウム(II)を使用する)調製した。これらの実施例の調製で使用した市販されていない中間体の合成を、以下の表に記載する。

20

【表 1 - 1】

実施例	化合物名	NMR	m/z
2	2-(6-アミノ-5-(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール		300
3	2-(6-アミノ-5-(4-(ピリジン-3-イルメチル)ピペラジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール		363
4	1-(4-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタン-1-オン		314
5	2-(6-アミノ-5-(4-((ジメチルアミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.50 - 13.84 (m, 1H), 7.80 (d, J = 7.81 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.17 - 7.28 (m, 1H), 6.82 - 6.96 (m, 2H), 5.67 (br. s., 2H), 3.48 (d, J = 12.21 Hz, 2H), 2.80 (t, J = 11.84 Hz, 2H), 2.14 - 2.24 (m, 8H), 1.87 (d, J = 12.70 Hz, 2H), 1.62 - 1.77 (m, 1H), 1.35 - 1.50 (m, 2H)	328
6	(S)-2-(6-アミノ-5-(2-メチルピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール		285
7	2-(6-アミノ-5-(ピペラジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.82 (dd, J = 1.34, 7.69 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.20 - 7.28 (m, 1H), 6.82 - 6.94 (m, 2H), 5.77 (br. s., 3H), 3.14 - 3.20 (m, 4H), 3.05 - 3.10 (m, 4H)	272
8	2-(6-アミノ-5-(3-フェノキシピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 14.21 (br. s., 1H), 7.91 (d, J = 7.57 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.29 (t, J = 7.69 Hz, 2H), 7.24 (t, J = 7.69 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.55 Hz, 2H), 6.91 - 6.98 (m, 1H), 6.85 - 6.91 (m, 2H), 6.28 (s, 2H), 4.73 (td, J = 4.03, 7.57 Hz, 1H), 3.54 (br. s., 1H), 3.28 (d, J = 4.88 Hz, 1H), 2.87 - 3.03 (m, 2H), 2.09 (d, J = 6.84 Hz, 1H), 1.91 (dd, J = 4.03, 9.16 Hz, 1H), 1.78 (td, J = 9.37, 13.25 Hz, 1H), 1.58 - 1.71 (m, 1H)	363
9	2-(6-アミノ-5-((3aR,6aS)-5-ベンジルヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 14.46 (br. s., 1H), 7.93 (d, J = 7.81 Hz, 1H), 7.27 - 7.36 (m, 5H), 7.19 - 7.26 (m, 2H), 6.84 - 6.91 (m, 2H), 6.15 (s, 2H), 3.58 - 3.69 (m, 4H), 2.96 (d, J = 9.52 Hz, 2H), 2.87 (br. s., 2H), 2.58 (d, J = 8.79 Hz, 2H), 2.50 (br. s., 2H)	388
10	2-(6-アミノ-5-(3-フェニルピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 14.26 (s, 1H), 7.88 - 7.96 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.30 - 7.38 (m, 4H), 7.19 - 7.26 (m, 2H), 6.83 - 6.91 (m, 2H), 6.27 (s, 2H), 3.52 (d, J = 6.84 Hz, 2H), 3.07 (br. s., 1H), 2.64 - 2.82 (m, 2H), 1.80 - 2.02 (m, 3H), 1.57 - 1.73 (m, 1H)	347

10

20

30

40

【表 1 - 2】

11	2-(6-アミノ-5-(4-(フェニルスルホニル)ピペラジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール		412	
12	2-(6-アミノ-5-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 14.23 (br. s., 1H), 7.91 (d, J = 7.57 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.32 - 7.40 (m, 4H), 7.20 - 7.31 (m, 2H), 6.85 - 6.99 (m, 2H), 6.25 (s, 2H), 2.89 - 3.46 (m, 6H), 2.60 (br. s., 4H)	362	
13	2-(6-アミノ-5-(4-(フェニルピペラジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 14.21 (br. s., 1H), 7.95 (d, J = 7.81 Hz, 1H), 7.58 (br. s., 1H), 7.25 (br. s., 3H), 7.02 (d, J = 8.06 Hz, 2H), 6.86 - 6.95 (m, 2H), 6.77 - 6.85 (m, 1H), 6.35 (br. s., 2H), 3.38 (br. s., 4H), 3.25 (br. s., 4H)	348	10
14	4-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-1-ベンジルピペラジン-2-オン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 14.10 (s, 1H), 7.93 (dd, J = 1.59, 8.42 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.22 - 7.37 (m, 6H), 6.88 - 6.94 (m, 2H), 6.46 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.43 (d, J = 3.66 Hz, 4H)	376	
15	2-(6-アミノ-5-(4-(1-フェニルエチル)ピペラジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 14.23 (s, 1H), 7.91 (dd, J = 1.46, 8.30 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.31 - 7.38 (m, 4H), 7.20 - 7.29 (m, 2H), 6.85 - 6.91 (m, 2H), 6.21 (s, 2H), 3.50 (q, J = 6.51 Hz, 1H), 3.09 (br. s., 4H), 2.52 - 2.71 (m, 4H), 1.34 (d, J = 6.84 Hz, 3H)	376	20
16	2-(6-アミノ-5-(8-ベンジル-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール		388	
17	2-(6-アミノ-5-((1S, 4S)-5-ベンジル-2, 5-ジアザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-2-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 14.71 (br. s., 1H), 7.90 (dd, J = 1.46, 7.81 Hz, 2H), 7.25 - 7.34 (m, 5H), 7.16 - 7.24 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.81 - 6.88 (m, 2H), 5.90 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 3.68 - 3.77 (m, 1H), 3.47 - 3.55 (m, 3H), 2.84 (dd, J = 2.20, 10.01 Hz, 1H), 2.71 (d, J = 10.01 Hz, 1H), 1.96 (d, J = 9.28 Hz, 1H), 1.77 (d, J = 9.28 Hz, 1H)	374	
18	2-(6-アミノ-5-(4-(フェニルピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 14.29 (s, 1H), 7.94 (dd, J = 1.34, 8.18 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.30 - 7.36 (m, 4H), 7.18 - 7.27 (m, 2H), 6.85 - 6.93 (m, 2H), 6.29 (s, 2H), 3.60 (d, J = 12.21 Hz, 2H), 2.68 - 2.87 (m, 3H), 2.01 (dq, J = 3.42, 12.37 Hz, 2H), 1.83 - 1.92 (m, 2H)	347	30
19	1-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-N, N-ジメチルピペリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 14.24 (s, 1H), 7.90 (dd, J = 1.6, 8.2 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.28 - 7.15 (m, 1H), 6.91 - 6.82 (m, 2H), 6.23 (s, 2H), 3.56 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 3.51 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.78 - 2.67 (m, 2H), 1.96 - 1.81 (m, 2H), 1.74 (d, J = 10.7 Hz, 2H)	342	
20	2-(6-アミノ-5-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 14.29 (s, 1H), 7.90 (dd, J = 1.59, 8.18 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.23 (dt, J = 1.71, 7.69 Hz, 1H), 6.85 - 6.92 (m, 2H), 6.18 (s, 2H), 4.17 (s, 1H), 3.50 - 3.60 (m, 2H), 2.59 (t, J = 11.47 Hz, 2H), 1.79 (d, J = 11.47 Hz, 2H), 1.54 (dd, J = 3.42, 12.45 Hz, 2H), 1.38 (d, J = 12.21 Hz, 1H), 1.06 - 1.13 (m, 6H)	329	40

【表 1 - 3】

21	2-(6-アミノ-5-(3-((ジメチルアミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 14.25 - 14.41 (m, 1H), 7.89 (dd, J = 1.34, 8.18 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.22 (s, 2H), 6.85 - 6.91 (m, 2H), 6.82 (br. s., 2H), 3.11 - 3.23 (m, 1H), 3.01 (br. s., 2H), 2.86 - 2.94 (m, 1H), 2.57 - 2.70 (m, 1H), 2.15 - 2.21 (m, 5H), 1.95 - 2.08 (m, 2H), 1.73 (br. s., 4H), 1.25 - 1.37 (m, 1H)	328
22	2-(6-アミノ-5-(4-ベンジル-3-メチルピペラジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 14.23 (s, 1H), 7.84 - 8.00 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.31 - 7.37 (m, 4H), 7.20 - 7.28 (m, 2H), 6.85 - 6.92 (m, 2H), 6.23 (s, 2H), 3.99 - 4.10 (m, 1H), 3.36 (d, J = 11.23 Hz, 1H), 3.24 (d, J = 13.43 Hz, 2H), 2.85 (t, J = 9.89 Hz, 1H), 2.69 - 2.79 (m, 2H), 2.60 - 2.68 (m, 1H), 2.38 (t, J = 9.52 Hz, 1H), 1.14 - 1.22 (m, 3H)	376
23	2-(6-アミノ-5-(3-(トリフルオロメチル)ピペラジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 14.15 (br. s., 1H), 7.96 (dd, J = 1.46, 8.30 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.20 - 7.28 (m, 1H), 6.85 - 6.94 (m, 2H), 6.37 (s, 2H), 3.72 - 3.84 (m, 1H), 3.52 - 3.60 (m, 1H), 3.28 (d, J = 11.23 Hz, 1H), 2.88 - 3.08 (m, 3H), 2.79 (dt, J = 3.30, 10.93 Hz, 1H), 2.65 (t, J = 10.74 Hz, 1H)	340
24	2-(4-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-N-メチルアセトアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 14.21 (br. s., 1H), 7.91 (d, J = 8.30 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 4.39 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.23 (t, J = 7.69 Hz, 1H), 6.83 - 6.93 (m, 2H), 6.25 (s, 2H), 3.14 (br. s., 4H), 2.98 (s, 2H), 2.64 (t, J = 4.88 Hz, 7H)	343
25	2-(6-アミノ-5-(4-メチル-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ[5. 5]ウンデカン-9-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 14.24 - 14.37 (m, 1H), 7.88 - 8.03 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.88 (d, J = 7.57 Hz, 2H), 6.23 (s, 2H), 3.66 (br. s., 2H), 3.11 - 3.20 (m, 2H), 2.94 - 3.05 (m, 2H), 2.12 - 2.30 (m, 7H), 1.93 - 2.03 (m, 2H), 1.71 - 1.83 (m, 2H)	356
26	2-(6-アミノ-5-(4-(2-(メチルスルホニル)エチル)ピペラジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 14.22 (s, 1H), 7.93 (dd, J = 1.34, 8.18 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.20 - 7.27 (m, 1H), 6.85 - 6.92 (m, 2H), 6.26 (s, 2H), 3.35 (t, J = 6.71 Hz, 2H), 3.11 (br. s., 4H), 3.07 (s, 3H), 2.79 (t, J = 6.71 Hz, 2H), 2.67 (br. s., 4H)	378
27	2-(6-アミノ-5-(4-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピペラジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール		354
28	(trans-4a, 8a)-2-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)オクタヒドロイソキノリン-4a(2H)-オール	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 14.25-14.38 (m, 1H), 7.90 - 7.97 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.19 - 7.28 (m, 1H), 6.84 - 6.91 (m, 2H), 6.12 (s, 2H), 4.31 (s, 1H), 3.37 - 3.44 (m, 1H), 3.14-3.29 (m, 1H), 2.83-3.08 (m, 2H), 1.13-1.91 (m, 11H)	341
29	8-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4. 5]デカン-3-オン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 14.26 (br. s., 1H), 7.91 (d, J = 7.81 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 13.67 Hz, 2H), 7.24 (t, J = 7.45 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 7.08 Hz, 2H), 6.24 (br. s., 2H), 2.97 - 3.18 (m, 6H), 2.13 (s, 2H), 1.78 (br. s., 4H)	340

10

20

30

40

【表 1 - 4】

30	1-(4-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-1,4-ジアゼパイン-1-イル)エタン-1-オン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 14.25 (br. s., 1H), 7.85 - 7.94 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.19 - 7.27 (m, 1H), 6.84 - 6.92 (m, 2H), 6.15 (d, J = 10.25 Hz, 2H), 3.70 (t, J = 5.37 Hz, 1H), 3.61 - 3.66 (m, 1H), 3.54 - 3.61 (m, 2H), 3.44 - 3.49 (m, 1H), 3.34 - 3.39 (m, 2H), 3.28 - 3.33 (m, 1H), 1.89 - 2.06 (m, 5H)	329
31	1-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-4-((ジメチルアミノ)メチル)ピペリジン-4-オール		344
32	2-(6-アミノ-5-(4-(1-ホルキノエチル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 14.29 (s, 1 H), 7.89 (dd, J= 1.5, 8.3 Hz, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 7.34 - 7.07 (m, 1 H), 6.97 - 6.71 (m, 2 H), 6.19 (s, 2 H), 3.46 - 3.63 (m, 6H), 2.57 - 2.69 (m, 2H), 2.52 - 2.56 (m, 2H), 2.20 - 2.37 (m, 3H), 2.07 (d, J = 13.18 Hz, 1H), 1.75 (d, J = 12.21 Hz, 1H), 1.34 - 1.58 (m, 3H), 0.93 (d, J = 6.59 Hz, 3H)	384
33	2-(6-アミノ-5-(2,6-ジメチルホルキノ)ピリダジン-3-イル)フェノール (ジアステレオマー (diastereomer) のラセミ混合物)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 14.22 (s, 1 H), 7.97 - 7.90 (m, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.28 - 7.22 (m, 1 H), 6.93 - 6.85 (m, 2 H), 6.35 (s, 2 H), 3.94 - 3.81 (m, 2 H), 3.38 (d, J= 11.5 Hz, 2 H), 2.38 (dd, J= 10.5, 12.0 Hz, 2 H), 1.17 - 1.08 (m, 6 H)	301
34	2-(6-アミノ-5-(ベンジル(メチル)アミノ)ピリダジン-3-イル)フェノール	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 14.32 (s, 1H), 7.83 (d, J= 7.32 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.27 - 7.36 (m, 4H), 7.19 - 7.27 (m, 2H), 6.82 - 6.91 (m, 2H), 6.37 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 2.76 (s, 3H)	307
35	2-(6-アミノ-5-(ピロリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール		257
36	2-(6-アミノ-5-(メチル(フェネチル)アミノ)ピリダジン-3-イル)フェノール	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 14.33 (br. s., 1 H), 7.89 (dd, J= 1.5, 8.3 Hz, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 7.30 - 7.13 (m, 6 H), 6.93 - 6.84 (m, 2 H), 6.09 (s, 2 H), 3.46 - 3.36 (m, 2 H), 2.94 (s, 3 H), 2.86 - 2.76 (m, 2 H)	321

10

20

30

40

【表 1 - 5】

37	2-(6-アミノ-5-(4-ベンジル-3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 14.24 (s, 1 H), 7.94 (dd, J = 1.5, 8.3 Hz, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.45 - 7.37 (m, 2 H), 7.35 - 7.16 (m, 4 H), 6.94 - 6.84 (m, 2 H), 6.25 (s, 2 H), 3.82 (s, 2 H), 3.39 (d, J = 11.5 Hz, 2 H), 2.95 - 2.84 (m, 2 H), 2.59 - 2.52 (m, 2 H), 1.03 (d, J = 5.9 Hz, 6 H)	390
38	1-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)ピロリジン-3-オール		273
38	1-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-3-ベンジルピロリジン-3-オール		363
40	2-(6-アミノ-5-(3-ベンジル-3-メトキシピロリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール		377
41	2-(6-アミノ-5-(5-(ピリジン-2-イル)-2, 5-ジアザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-2-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 14.59 (s, 1 H), 8.04 - 7.99 (m, 1 H), 7.96 (dd, J = 1.5, 7.8 Hz, 1 H), 7.48 - 7.40 (m, 1 H), 7.28 - 7.16 (m, 2 H), 6.95 - 6.79 (m, 2 H), 6.62 - 6.49 (m, 2 H), 5.89 (s, 2 H), 4.88 (s, 2 H), 4.00 (dd, J = 1.7, 9.3 Hz, 1 H), 3.57 (s, 2 H), 3.28 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 2.12 - 1.99 (m, 2 H)	361
42	1-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-4-フェニルピペリジン-4-オール	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 14.34 (br. s., 1 H), 7.97 (dd, J = 1.5, 8.3 Hz, 1 H), 7.61 - 7.52 (m, 3 H), 7.36 (t, J = 7.7 Hz, 2 H), 7.28 - 7.19 (m, 2 H), 6.93 - 6.83 (m, 2 H), 6.31 (s, 2 H), 5.05 (s, 1 H), 3.35 (d, J = 11.7 Hz, 2 H), 3.16 (t, J = 11.4 Hz, 2 H), 2.31 (dt, J = 4.0, 12.8 Hz, 2 H), 1.72 (d, J = 12.7 Hz, 2 H)	363

10

20

30

40

【表 1 - 6】

43	2-(6-アミノ-5-(8-(ピリミジン-5-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 14.13 (s, 1 H), 8.54 - 8.46 (m, 3 H), 7.89 (dd, J = 1.3, 7.9 Hz, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 7.22 (ddd, J = 1.5, 7.1, 8.3 Hz, 1 H), 6.90 - 6.80 (m, 2 H), 5.99 (s, 2 H), 4.59 (br. s., 2 H), 3.24 (d, J = 10.5 Hz, 2 H), 3.10 (d, J = 11.5 Hz, 2 H), 2.21 (d, J = 7.3 Hz, 2 H), 2.04 - 1.92 (m, 2 H)	376
44	1-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-3-メチル-4-フェニルピペリジン-4-オール	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 14.36 (s, 1 H), 7.97 (dd, J = 1.5, 8.3 Hz, 1 H), 7.58 - 7.50 (m, 3 H), 7.35 (t, J = 7.7 Hz, 2 H), 7.28 - 7.17 (m, 2 H), 6.94 - 6.84 (m, 2 H), 6.32 (s, 2 H), 4.90 (s, 1 H), 3.41 - 3.33 (m, 1 H), 3.27 - 3.18 (m, 1 H), 3.09 (s, 1 H), 2.96 - 2.85 (m, 1 H), 2.38 (d, J = 3.9 Hz, 2 H), 1.68 (d, J = 13.4 Hz, 1 H), 0.57 (d, J = 6.6 Hz, 3 H)	377
45	2-(6-アミノ-5-モルホリノピリダジン-3-イル)フェノール	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 14.20 (s, 1 H), 7.93 (dd, J = 1.4, 8.4 Hz, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.28 - 7.18 (m, 1 H), 6.95 - 6.83 (m, 2 H), 6.36 (s, 2 H), 3.87 - 3.76 (m, 4 H), 3.14 - 3.04 (m, 4 H)	273
46	4-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)チオモルホリン 1, 1-ジオキシド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 14.05 (s, 1H), 7.96 (dd, J = 1.59, 8.18 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.25 (dt, J = 1.71, 7.69 Hz, 1H), 6.85 - 6.93 (m, 2H), 6.51 (br. s, 2H), 3.49 - 3.55 (m, 4H), 3.38 - 3.45 (m, 4H)	321
47	2-(6-アミノ-5-(8-(2-フルオロピリジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 14.11 (s, 1H), 7.90 (dd, J = 1.47, 8.06 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 6.10 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.23 (ddd, J = 1.50, 7.20, 8.20 Hz, 1H), 6.82 - 6.89 (m, 2H), 6.79 (td, J = 1.60, 5.86 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 1.71 Hz, 1H), 6.00 (br. s, 2H), 4.58 (br. s., 2H), 3.27 (d, J = 10.01 Hz, 2H), 3.02 (d, J = 11.48 Hz, 2H), 2.21 (q, J = 6.80 Hz, 2H), 1.93 - 2.04 (m, 2H)	393
48	2-(6-アミノ-5-(8-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール		378
49	2-(6-アミノ-5-(3-ベンジルピペラジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (s, 1H), 7.81 - 7.91 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.13 - 7.34 (m, 5H), 6.78 - 6.95 (m, 2H), 6.19 (s, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.20 - 3.38 (m, 1H), 3.06 - 3.15 (m, 1H), 2.82 - 3.01 (m, 2H), 2.54 - 2.78 (m, 3H), 2.36 - 2.48 (m, 1H)	362
50	2-(6-アミノ-5-(8-(ピラジン-2-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 14.14 (s, 1H), 8.33 (d, J = 1.22 Hz, 1H), 8.11 (dd, J = 1.46, 2.69 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 1.46, 8.06 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 2.69 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.17-7.26 (m, 1H), 6.81-6.90 (m, 2H), 6.00 (s, 2H), 4.79 (br. s, 2H), 3.35 (d, J = 11.48 Hz, 2H), 3.06 (d, J = 11.48 Hz, 2H), 2.21 (d, J = 7.32 Hz, 2H), 1.97 (m, 2H)	376

10

20

30

40

【表 1 - 7】

51	2-(6-アミノ-5-(8-(5-フルオロピリジン-3-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 14.14 (s, 1H), 8.17 (t, J = 1.95 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 1.34, 7.93 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 2.44 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.16 - 7.30 (m, 2H), 6.77 - 6.93 (m, 2H), 5.98 (s, 2H), 4.55 (br. s., 2H), 3.24 (d, J = 10.50 Hz, 2H), 3.09 (d, J = 11.48 Hz, 2H), 2.11 - 2.27 (m, 2H), 1.86 - 2.09 (m, 2H)	393
52	2-(6-アミノ-5-(1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-5H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール		309
53	4-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)ピペラジン-2-オン		286
54	1-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)ピペラジン-3-オール		287
55	2-(6-アミノ-5-(3-フェニルピロリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール		333
56	2-(6-アミノ-5-(5-ベンジル-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 14.70 (br. s., 1H), 7.89 (d, J = 8.06 Hz, 1H), 7.25 - 7.37 (m, 4H), 7.15 - 7.24 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.77 - 6.90 (m, 2H), 5.90 (s, 2H), 3.66 - 3.80 (m, 2H), 3.43 - 3.59 (m, 2H), 2.84 (d, J = 10.25 Hz, 1H), 2.71 (d, J = 10.25 Hz, 1H), 1.95 (br. s., 1H), 1.77 (d, J = 9.28 Hz, 1H)	374
57	2-(6-アミノ-5-(3-フェノキシアゼチジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.31 (s, 1H), 8.11 (d, J = 8.06 Hz, 1H), 7.18 - 7.78 (m, 3H), 7.11 (s, 1H), 6.93 - 7.04 (m, 2H), 6.77 - 6.90 (m, 2H), 6.57 - 6.70 (m, 1H), 6.12 (br. s., 2H), 5.12 (br. s., 1H), 4.84 (d, J = 8.30 Hz, 2H), 4.42 (br. s., 2H)	335
58	2-(6-アミノ-5-(3-(ベンジルオキシ)アゼチジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 14.51 - 14.85 (m, 1H), 7.80 - 8.01 (m, 1H), 7.37 (d, J = 4.15 Hz, 5H), 7.14 - 7.25 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.78 - 6.90 (m, 2H), 5.91 (s, 2H), 4.55 - 4.64 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.40 (d, J = 8.79 Hz, 2H), 3.95 - 4.09 (m, 2H)	349
59	1-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-3-フェニルピペラジン-3-オール	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 14.32 (s, 1H), 7.90 (d, J = 7.57 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 1.34, 8.42 Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.32 - 7.40 (m, 2H), 7.27 (d, J = 7.32 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 1.46, 7.08 Hz, 1H), 6.79 - 6.90 (m, 2H), 6.39 (s, 2H), 5.46 (s, 1H), 3.56 (s, 1H), 3.19 - 3.29 (m, 1H), 3.05 (d, J = 12.45 Hz, 1H), 2.76 - 2.89 (m, 1H), 2.14 - 2.28 (m, 1H), 1.95 - 2.10 (m, 1H), 1.62 - 1.84 (m, 2H)	363

10

20

30

40

【表 1 - 8】

60	(S)-2-(6-アミノ-5-(4-(1-(ジメチルアミノ)エチル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 14.28 (s, 1H), 7.89 (dd, J = 1.71, 8.30 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.22 (dt, J = 1.71, 7.69 Hz, 1H), 6.69 - 6.99 (m, 2H), 6.17 (s, 2H), 3.49 (t, J = 12.57 Hz, 2H), 2.57 - 2.68 (m, 2H), 2.19 - 2.27 (m, 1H), 2.09 - 2.16 (m, 6H), 2.00 (d, J = 13.18 Hz, 1H), 1.74 (d, J = 10.99 Hz, 1H), 1.33 - 1.49 (m, 3H), 0.75 - 0.94 (m, 3H)	342
61	(4-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)(フェニル)メタノン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 14.16 (s, 1H), 7.92 (dd, J = 1.46, 8.30 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.36 - 7.51 (m, 5H), 7.15 - 7.30 (m, 1H), 6.78 - 6.98 (m, 2H), 6.43 (s, 2H), 3.87 (br. s., 2H), 3.56 (br. s., 2H), 2.99 - 3.22 (m, 4H)	376
62	(4-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-2-メチルピペラジン-1-イル)(フェニル)メタノン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 14.13 (s, 1H), 7.90 (dd, J = 1.59, 8.18 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.44 - 7.50 (m, 3H), 7.37 - 7.44 (m, 2H), 7.18 - 7.28 (m, 1H), 6.81 - 6.94 (m, 2H), 6.37 (br. s., 2H), 3.50 - 3.75 (m, 4H), 3.10-3.16 (m, 3H), 1.37 (d, J = 6.84 Hz, 3H)	390
63	2-(6-アミノ-5-(8-フェニル-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 14.15 (s, 1H), 7.85 - 7.93 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.13 - 7.25 (m, 3H), 6.90 (d, J = 7.81 Hz, 1H), 6.86 (s, 3H), 6.62 - 6.70 (m, 1H), 5.94 (s, 2H), 4.42 (br. s., 2H), 3.24 (s, 2H), 3.10 (s, 2H), 2.14 (s, 2H), 1.82 - 2.01 (m, 2H)	374
64	4-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-1-フェニルピペラジン-2-オン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 14.12 (s, 1H), 7.88 - 8.05 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.35 - 7.47 (m, 4H), 7.29 (s, 2H), 6.85 - 6.94 (m, 2H), 6.51 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.55 (d, J = 2.69 Hz, 2H)	362
65	(R)-2-(6-アミノ-5-(4-(1-(ジメチルアミノ)エチル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 14.15 - 14.47 (m, 1H), 7.74 - 8.02 (m, 1H), 7.37 - 7.56 (m, 1H), 7.08 - 7.31 (m, 1H), 6.62 - 6.94 (m, 2H), 6.03 - 6.30 (m, 2H), 3.42 - 3.55 (m, 2H), 2.56 - 2.70 (m, 2H), 2.19 - 2.26 (m, 1H), 2.12 (s, 6H), 1.91 - 2.04 (m, 1H), 1.69 - 1.80 (m, 2H), 1.33 - 1.49 (m, 2H), 0.87 (d, J = 6.59 Hz, 3H)	342
66	1-(3-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル)エタン-1-オン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 14.11 (s, 1H), 7.93 (dd, J = 1.59, 8.42 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.15 - 7.28 (m, 1H), 6.76 - 6.94 (m, 2H), 6.02 (s, 2H), 4.58 (d, J = 7.08 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 6.10 Hz, 1H), 3.24 - 3.42 (m, 3H), 2.97 (d, J = 10.25 Hz, 1H), 2.86 (d, J = 10.25 Hz, 1H), 2.07 - 2.20 (m, 1H), 1.99 - 2.05 (m, 3H), 1.89 - 1.98 (m, 1H), 1.70 - 1.84 (m, 1H)	340
67	2-(6-アミノ-5-(8-(メチルスルホニル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 14.10 (s, 1H), 7.95 (dd, J = 1.59, 8.42 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.24 (dt, J = 1.46, 7.69 Hz, 1H), 6.77 - 6.99 (m, 2H), 6.01 (s, 2H), 4.26 (br. s., 2H), 3.41 (dd, J = 2.44, 11.72 Hz, 2H), 3.01 - 3.06 (m, 3H), 2.97 (d, J = 10.99 Hz, 2H), 2.05 - 2.13 (m, 2H), 1.93 - 2.00 (m, 2H)	376
68	2-(6-アミノ-5-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピペラジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 14.08 - 14.31 (m, 1H), 7.87 - 7.98 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.31 (d, J = 0.98 Hz, 1H), 7.21 - 7.27 (m, 1H), 7.20 (d, J = 0.73 Hz, 1H), 6.86 - 6.92 (m, 2H), 6.30 (s, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.13 - 3.25 (m, 4H), 3.00 - 3.12 (m, 4H)	352

10

20

30

40

【表 1 - 9】

69	2-(6-アミノ-5-(8-(ピリジン-2-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 14.15 (s, 1H), 8.07 - 8.18 (m, 1H), 7.91 (dd, J = 1.46, 8.06 Hz, 1H), 7.53 (ddd, J = 1.95, 7.02, 8.61 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.21 (dt, J = 1.71, 7.69 Hz, 1H), 6.78 - 6.88 (m, 3H), 6.58 - 6.65 (m, 1H), 5.96 (s, 2H), 4.70 (br. s., 2H), 3.31 - 3.35 (m, 2H), 3.02 (d, J = 11.23 Hz, 2H), 2.13-2.18 (m, 2H), 1.88 - 1.97 (m, 2H)	375	10
70	2-(6-アミノ-5-(8-(ピリジン-3-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 14.14 (s, 1H), 8.29 (d, J = 2.69 Hz, 1H), 7.81 - 7.97 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.29 (ddd, J = 1.34, 2.93, 8.42 Hz, 1H), 7.15 - 7.24 (m, 2H), 6.78 - 6.88 (m, 2H), 5.96 (s, 2H), 4.51 (br. s., 2H), 3.25 (d, J = 10.01 Hz, 2H), 3.08 (d, J = 11.48 Hz, 2H), 2.18 (d, J = 7.32 Hz, 2H), 1.89 - 2.01 (m, 2H)	375	
71	2-(6-アミノ-5-(8-(ピリミジン-2-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 14.14 (s, 1H), 8.39 (d, J = 4.88 Hz, 2H), 7.93 (dd, J = 1.34, 7.93 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.08 - 7.29 (m, 1H), 6.79 - 6.93 (m, 2H), 6.67 (t, J = 4.76 Hz, 1H), 5.99 (s, 2H), 4.83 (br. s., 2H), 3.38 (dd, J = 2.20, 11.72 Hz, 2H), 3.00 (d, J = 10.74 Hz, 2H), 2.17 (d, J = 7.32 Hz, 2H), 1.85 - 2.08 (m, 2H)	376	
72	2-(6-アミノ-5-(3-メチル-4-フェニルピペラジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 14.17 (s, 1H), 7.94 (d, J = 6.84 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.17 - 7.34 (m, 3H), 6.96 (d, J = 8.06 Hz, 2H), 6.86 - 6.92 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.27 (s, 2H), 4.08 - 4.22 (m, 1H), 3.58 - 3.65 (m, 1H), 3.37 (br. s., 2H), 3.26 (d, J = 2.93 Hz, 2H), 2.70 - 2.84 (m, 1H), 1.11 (d, J = 6.59 Hz, 3H)	376	20
73	1-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 14.14 - 14.41 (m, 1H), 7.86 - 7.95 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.28 - 7.33 (m, 1H), 7.18 - 7.27 (m, 1H), 6.83 - 6.93 (m, 2H), 6.75 - 6.81 (m, 1H), 6.21 (s, 2H), 3.42 - 3.52 (m, 2H), 2.60 - 2.72 (m, 2H), 2.19 - 2.35 (m, 1H), 1.82 (d, J = 4.64 Hz, 4H)	314	30
74	2-(6-アミノ-5-((1R, 4R)-5-(ピリジン-2-イル)-2, 5-ジアザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-2-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 14.31 - 14.78 (m, 1H), 7.98 - 8.04 (m, 1H), 7.92 - 7.97 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.80 - 6.90 (m, 2H), 6.38 - 6.62 (m, 2H), 5.88 (s, 2H), 3.90 - 4.03 (m, 2H), 3.21 - 3.29 (m, 2H), 1.95 - 2.18 (m, 2H), 1.49 - 1.70 (m, 1H), 0.99 - 1.12 (m, 1H)	361	
75	2-(6-アミノ-5-(8-(5-フルオロピリジン-2-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 14.14 (s, 1H), 8.12 (dd, J = 5.62, 9.77 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 1.46, 8.06 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.21 (ddd, J = 1.46, 7.02, 8.36 Hz, 1H), 6.80 - 6.88 (m, 2H), 6.72 (dd, J = 2.08, 12.82 Hz, 1H), 6.52 (ddd, J = 2.20, 5.98, 8.42 Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 4.70 (br. s., 2H), 3.29 (m, 2H), 3.02 (d, J = 11.23 Hz, 2H), 2.16 (d, J = 7.08 Hz, 2H), 1.87 - 1.99 (m, 2H)	393	
76	2-(6-アミノ-5-(8-(4-フルオロフェニル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 14.14 (s, 1H), 7.89 (dd, J = 1.34, 7.93 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.15 - 7.28 (m, 1H), 6.98 - 7.06 (m, 2H), 6.79 - 6.94 (m, 4H), 5.94 (s, 2H), 4.36 (br. s., 2H), 3.24 (d, J = 10.25 Hz, 2H), 3.07 (d, J = 11.47 Hz, 2H), 2.07 - 2.19 (m, 2H), 1.85 - 1.99 (m, 2H)	392	40

【表 1 - 1 0】

77	2-(6-アミノ-5-(8-(チアゾール-2-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 14.11 (br. s., 1H), 7.93 (d, J = 7.81 Hz, 1H), 7.53 (br. s., 1H), 7.11 - 7.36 (m, 2H), 6.57 - 6.97 (m, 3H), 5.99 (br. s., 2H), 4.37 (br. s., 2H), 3.37 (d, J = 11.72 Hz, 2H), 3.12 (d, J = 11.47 Hz, 2H), 2.16 (d, J = 7.32 Hz, 2H), 1.97 (br. s., 2H)	381
78	1'-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)スピロ[インドリン-3, 4'-ペリジン]-2-オン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 14.04 - 14.44 (m, 1H), 10.30-10.54 (m, 1H), 7.91 - 8.04 (m, 1H), 7.61 - 7.68 (m, 1H), 7.50 - 7.57 (m, 1H), 7.16 - 7.28 (m, 2H), 6.95 - 7.04 (m, 1H), 6.82 - 6.91 (m, 3H), 6.19 - 6.36 (m, 2H), 3.46 - 3.55 (m, 2H), 3.32 - 3.39 (m, 2H), 1.83 - 2.08 (m, 4H)	388
79	2-(3-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル)-N-メチルアセトアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 14.10 - 14.31 (m, 1H), 7.88 - 7.96 (m, 1H), 7.80 - 7.87 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.13 - 7.31 (m, 1H), 6.76 - 6.98 (m, 2H), 5.82 - 5.98 (m, 2H), 3.24 (s, 4H), 3.00 - 3.10 (m, 2H), 2.94 (s, 2H), 2.66 (d, J = 4.88 Hz, 3H), 1.90 (s, 4H)	369

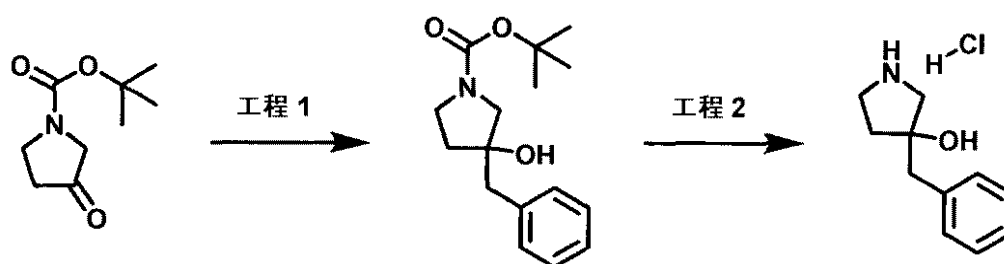
10

【0162】

前の表中の化合物を調製するために使用した中間体の合成

3-ベンジルピロリジン-3-オール塩酸塩

【化 4 4】



20

【0163】

工程 1: tert-ブチル 3-ベンジル-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシラート

30

50 mL 丸底フラスコに tert-ブチル 3-オキソピロリジン-1-カルボキシラート (4.35 g, 23.5 mmol) を入れ、次いで、それから排気し、窒素 (g) (3×) でパージした。テトラヒドロフラン (70 mL) を添加し、溶液を氷浴中で 0℃ に冷却した。ベンジルマグネシウムクロリド (テトラヒドロフラン中 2 M, 15.29 mL, 30.5 mmol) を添加し、反応物を 0℃ で 10 分間混合し、次いで、周囲温度に加熱した。次いで、反応物を 40℃ で 12 時間加熱した。反応物を周囲温度に冷却し、1:1 (150 mL) の 1 N 塩酸、ブライン、水でクエンチし、酢酸エチル (3×) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (ヘキサン/酢酸エチルで溶離) によって精製して、生成物 tert-ブチル 3-ベンジル-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシラート (1.841 g, 28%) を淡黄色油状物として得た。LCMS M/Z (M+Na) 300.

40

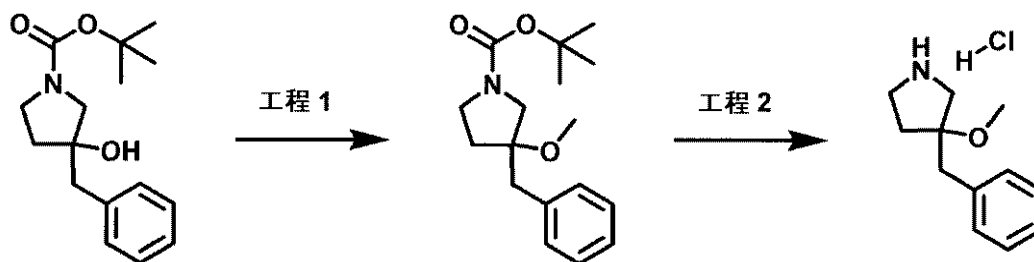
【0164】

工程 2: 3-ベンジルピロリジン-3-オール塩酸塩

100 mL 丸底フラスコ中で、tert-ブチル 3-ベンジル-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシラート (1.84 g, 6.64 mmol) をメタノール (16 mL) に溶解させた。次いで、塩酸 (ジオキサン中 4 M, 16.6 mL, 66.4 mmol) を添加し、反応物を周囲温度で 12 時間混合した。反応物を、ベンゼン (3×) を使用して濃縮乾固した。塩化メチレン (2×) での濃縮によって固体が形成された。残存溶媒を 1 時間にわたって高真空下で除去して、3-ベンジルピロリジン-3-オール塩酸塩 (1.161 g, 82%) を褐色固体として得た。これを、以下の反応で粗生成物のままで使

50

用した。LCMS M/Z (M+H) 178.
3-ベンジル-3-メトキシピロリジン塩酸塩
【化45】



10

【0165】

工程1: tert-ブチル 3-ベンジル-3-メトキシピロリジン-1-カルボキシラート

250 mL 丸底フラスコ中で、tert-ブチル 3-ベンジル-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシラート (1.598 g、5.76 mmol) を、無水ジメチルホルムアミド (15 mL) に溶解させた。水素化ナトリウム (鉱油中60%、345 mg、8.6 mmol) を添加し、反応物を50℃で1時間加熱し、次いで、0℃に冷却した。次いで、ヨードメタン (0.43 mL、6.9 mmol) を添加し、反応物を周囲温度で12時間混合した。反応物を水 (140 mL) およびブライン (10 mL) でクエンチし、次いで、酢酸エチル (3×) で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、tert-ブチル 3-ベンジル-3-メトキシピロリジン-1-カルボキシラート (1.68 g、100%) を油状物として得た。これを以下の反応で直接使用した。

20

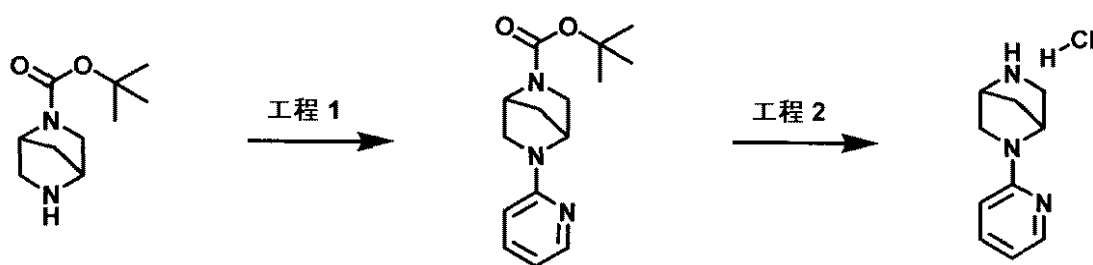
【0166】

工程2: tert-ブチル 3-ベンジル-3-メトキシピロリジン-1-カルボキシラート

100 mL 丸底フラスコ中で、tert-ブチル 3-ベンジル-3-メトキシピロリジン-1-カルボキシラート (1.70 g、5.83 mmol) をメタノール (14 mL) に溶解させた。次いで、塩酸 (ジオキサン中4M、14.6 mL、58.3 mmol) を添加し、反応物を周囲温度で12時間混合した。反応物を、ベンゼン (2×) を使用して濃縮乾固 (concentrated to dryness) し、塩化メチレンを使用したロータリーエバポレーションによって粉碎した。塩化メチレン (2×) での濃縮によって固体が形成された。残存溶媒を1時間にわたって高真空下で除去して、3-ベンジル-3-メトキシピロリジン塩酸塩 (500 mg、38%) を褐色固体として得た。これを粗生成物のまま使用した。LCMS M/Z (M+H) 192.

30

2-(ピリジン-2-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン塩酸塩
【化46】



40

【0167】

工程1: tert-ブチル 5-(ピリジン-2-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボキシラート

パイレックス (登録商標) バイアル中に、tert-ブチル 2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボキシラート

50

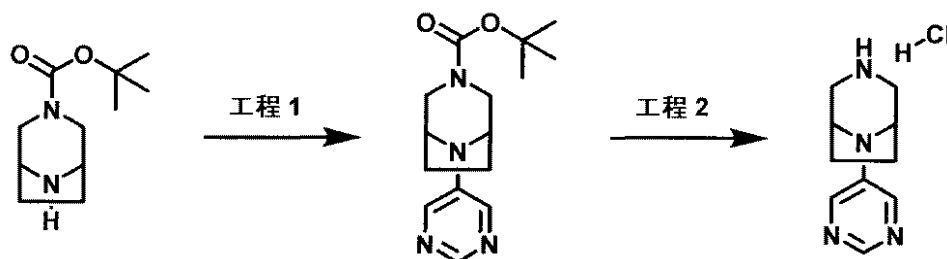
2. 2. 1] ヘプタン-2-カルボキシラート (500 mg、2.5 mmol)、2-クロロピリジン (0.29 mL、3.0 mmol)、ナトリウム *tert*-ブトキシド (364 mg、3.8 mmol)、およびメタンスルホナト (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジ-*i*-プロポキシ-1, 1'-ビフェニル) (2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル-2-イル) パラジウム (II) (105 mg、0.13 mmol) を添加した。バイアルを密閉し、それから排気し、窒素 (g) (3×) でパージした。無水ジオキサン (6 mL) を添加し、反応物を 100 °C で 12 時間加熱した。反応物を周囲温度に冷却し、酢酸エチルで希釈し、セライトパッドで濾過し、次いで、濃縮乾固し、塩化メチレンを用いてシリカゲル上に置いた。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (ヘキサン/酢酸エチルで溶離) によって精製して、*tert*-ブチル 5-(ピリジン-2-イル)-2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-カルボキシラート (603 mg、87%) を白色固体として得た。LCMS M/Z (M+H) 276.

【0168】

工程 2: 2-(ピリジン-2-イル)-2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン塩酸塩

50 mL 丸底フラスコに、*tert*-ブチル 5-(ピリジン-2-イル)-2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-カルボキシラート (603 mg、2.19 mmol) を入れ、メタノール (5.5 mL) で希釈した。塩酸 (ジオキサン中 4 M、5.48 mL、21.9 mmol) を添加し、溶液を周囲温度で 12 時間混合した。反応物を濃縮乾固し、次いで、残存溶媒を高真空下で除去して、2-(ピリジン-2-イル)-2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン塩酸塩 (421 mg、91%) を固体として得た。これをさらに精製せずに使用した。LCMS M/Z (M+H) 176.

8-(ピリミジン-5-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン塩酸塩【化 47】



【0169】

工程 1: *tert*-ブチル 8-(ピリミジン-5-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボキシラート

パイレックス (登録商標) バイアル中に、*tert*-ブチル 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボキシラート (300 mg、1.41 mmol)、5-プロモピリミジン (270 mg、1.70 mmol)、ナトリウム *tert*-ブトキシド (204 mg、2.12 mmol)、およびメタンスルホナト (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジ-*i*-プロポキシ-1, 1'-ビフェニル) (2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル-2-イル) パラジウム (II) (59 mg、0.07 mmol) を添加した。バイアルを密閉し、それから排気し、窒素 (g) (3×) でパージした。無水ジオキサン (4 mL) を添加し、反応物を 100 °C で 12 時間加熱した。反応物を周囲温度に冷却し、酢酸エチルで希釈し、セライトパッドで濾過し、次いで、濃縮乾固し、塩化メチレンを用いてシリカゲル上に置いた。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (ヘキサン/酢酸エチルで溶離) によって精製して、*tert*-ブチル 8-(ピリミジン-5-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボキシラート (100 mg、24%) を黄色油状物として得た。LCMS M/Z (M+H) 291.

【0170】

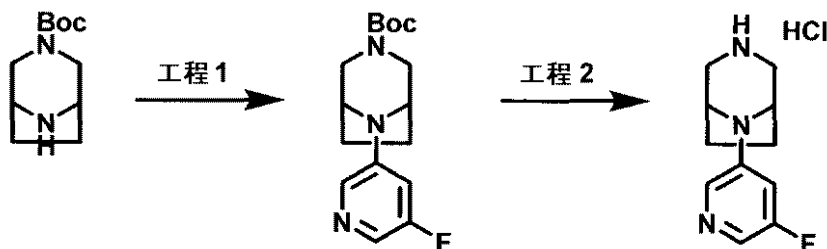
工程 2: 8-(ピリミジン-5-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オク

タン塩酸塩

50 mL 丸底フラスコに、tert-ブチル 8- (ピリジン-5-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボキシラート (100 mg、0. 34 mmol) を入れ、メタノール (1 mL) で希釈した。塩酸 (ジオキサン中 4 M、0. 85 mL、3. 4 mmol) を添加し、溶液を周囲温度で 12 時間混合した。反応物を濃縮乾固し、次いで、残存溶媒を高真空下で除去して、8- (ピリジン-5-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン塩酸塩 (80 mg、100%) を固体として得た。これをさらに精製せずに使用した。LCMS M/Z (M+H) 191.

(1R, 5S) -8- (5-フルオロピリジン-3-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン二塩酸塩

【化 48】



【0171】

工程 1: (1R, 5S) -tert-ブチル 8- (5-フルオロピリジン-3-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボキシラート

丸底フラスコに、(1R, 5S) -tert-ブチル 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボキシラート (250 mg、1. 1776 mmol)、3-ブromo-5-フルオロピリジン (0. 2176 g、1. 2365 mmol)、ナトリウム 2-メチルプロパン-2-オレート (0. 1698 g、1. 7664 mmol)、およびスターラーバーを入れた。メタンスルホナト (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジ-*i*-プロポキシ-1, 1'-ビフェニル) (2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル-2-イル) パラジウム (II) (0. 0985 g、0. 1178 mmol) を添加し、その後にジオキサン (5 mL) を添加し、混合物を 90 °C で 18 時間攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、セライトを用いて真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィ (ヘキサンおよび酢酸エチルで溶離) によって精製して、表題化合物 (0. 32 g、1. 0411 mmol) を得た。LCMS M/Z (M+H) 308.

【0172】

工程 2: (1R, 5S) -8- (5-フルオロピリジン-3-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン二塩酸塩

(1R, 5S) -tert-ブチル 8- (5-フルオロピリジン-3-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボキシラート (320 mg、1. 04 mmol) を 1, 4-ジオキサンに溶解させ、塩酸 (ジオキサン中 4 M) (1. 04 mL、4. 16 mmol) を添加し、混合物を 16 時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、高真空下で乾燥させて、表題化合物 (0. 28 g、1 mmol) を得た。これを粗生成物のまま使用した。

8- (ピラジン-2-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン塩酸塩

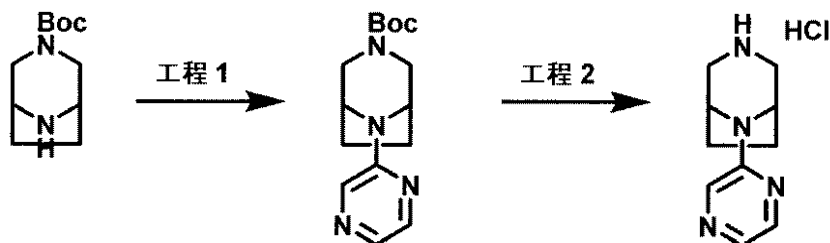
10

20

30

40

【化 4 9】



【0173】

工程 1：(1R, 5S)-tert-butyl 8-(pyridin-2-yl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl carbamate

10

丸底フラスコに、(1R, 5S)-tert-butyl 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl carbamate (250 mg, 1.1776 mmol)、2-プロモピラジン (0.1872 g, 1.1776 mmol)、ナトリウム 2-メチルプロパン-2-オレート (0.1698 g, 1.7664 mmol)、およびスターラーバーを入れた。メタンスルホナト (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジ-*i*-プロポキシ-1, 1'-ビフェニル) (2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル-2-イル)パラジウム (II) (0.0985 g, 0.1178 mmol) を添加し、その後にジオキサン (5 mL) を添加し、混合物を 90℃ で 18 時間攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、濾過し、セライトを用いて濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィ (ヘキサンおよび酢酸エチル (ethyl acetate) で溶離) によって精製して、表題化合物 (0.21 g, 0.7232 mmol, 61%) を得た。LCMS M/Z (M+H) 291.

20

【0174】

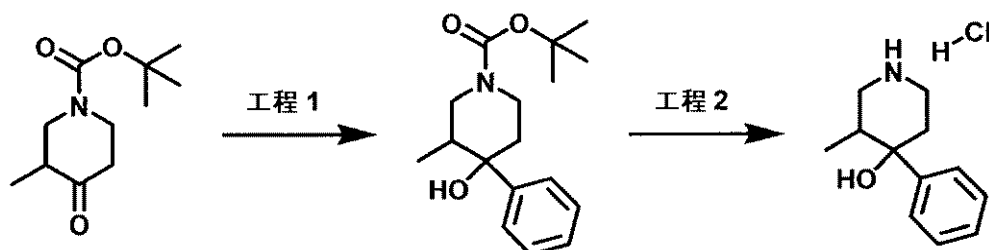
工程 2：8-(pyridin-2-yl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl hydrochloride

ジオキサン (1 mL) に溶解させた (1R, 5S)-tert-butyl 8-(pyridin-2-yl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl carbamate (0.24 g, 0.83 mmol) に塩酸 (ジオキサン中 4 M, 0.83 mL, 3.32 mmol) を添加し、溶液を 12 時間攪拌した。反応物を真空中で濃縮して、表題化合物 (180 mg, 0.7 mmol) を得た。これを粗生成物のまま使用した。LCMS M/Z (M+H) 191.

30

3-メチル-4-フェニルピペリジン-4-オール塩酸塩

【化 5 0】



40

【0175】

工程 1：tert-butyl 4-hydroxy-3-methyl-4-phenylpiperidine-1-carboxylate

100 mL 丸底フラスコ中で、tert-butyl 3-methyl-4-oxopiperidine-1-carboxylate (988 mg, 4.63 mmol) をテトラヒドロフラン (20 mL) に溶解させ、0℃ に冷却した。フェニルマグネシウムブロミド (7.72 mL, 23.17 mmol) を添加し、溶液を周囲温度に加温し、24 時間混合した。反応物を 0℃ に冷却し、次いで、1 N 塩酸を添加し (75 mL)、水溶液を酢酸エチル (3×) で抽出

50

した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィ（ヘキサン／酢酸エチルで溶離）によって精製して、*tert*-ブチル4-ヒドロキシ-3-メチル-4-フェニルピペリジン-1-カルボキシラート（1.133 g、84%）を白色固体として得た。LCMS M/Z（M-OH, *t*-Bu）218.

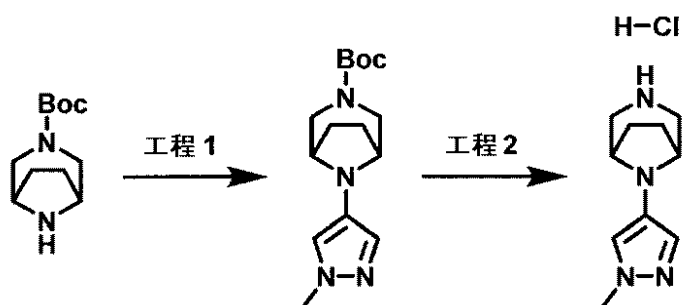
【0176】

工程2：3-メチル-4-フェニルピペリジン-4-オール塩酸塩

tert-ブチル4-ヒドロキシ-3-メチル-4-フェニルピペリジン-1-カルボキシラート（1.133 g、3.89 mmol）を含む100 mL丸底フラスコに、塩酸（ジオキサン中4 M、9.72 mL、38.88 mmol）を添加した。反応物を周囲温度で12時間混合した。反応物を濃縮乾固して、3-メチル-4-フェニルピペリジン-4-オール塩酸塩（200 mg、26%）を固体として得た。これを以下の反応で直接使用した。LCMS M/Z（M+H）192.

8-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン塩酸塩

【化51】



【0177】

工程1：*tert*-ブチル8-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシラート

tert-ブチル3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシラート（250 mg、1.18 mmol）、4-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール（0.32 g、1.5 mmol）、ナトリウム2-メチルプロパン-2-オレート（0.17 g、1.8 mmol）、メタンスルホナト（2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジ-*i*-プロポキシ-1,1'-ビフェニル）（2'-アミノ-1,1'-ビフェニル-2-イル）パラジウム（II）（0.10 g、0.12 mmol）、およびトルエン（4 mL）をバイアルに入れた。上部の空間を窒素でフラッシュし、反応混合物を、真空および窒素補充の4サイクルを使用して脱気した。反応物を110℃で24時間加熱し、次いで、室温に冷却した。シリカゲルを添加し、溶媒を真空下で除去した。所望の生成物を、シリカゲルクロマトグラフィ（ヘキサン／酢酸エチル／メタノールで溶離）で精製した。表題化合物を固体として得た（350 mg）。LCMS M/Z（M+H）293.

【0178】

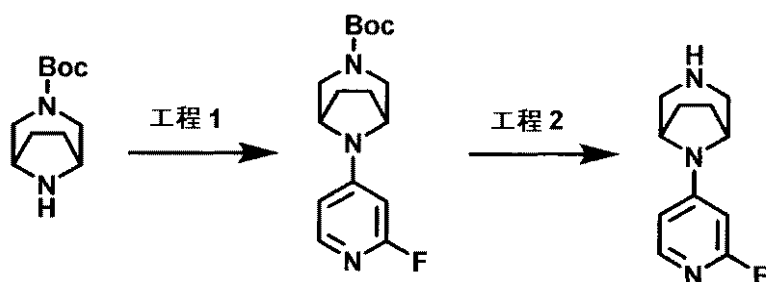
工程2：8-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン塩酸塩

tert-ブチル8-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシラート（350 mg、1.2 mmol）を含むメタノール（6 mL）の溶液に、塩化水素（1,4-ジオキサン中4 M）（0.9 g、24.6 mmol）を室温で添加した。2時間後、反応物を濃縮乾固した。生成物を重炭酸ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチル（3回繰り返す）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮乾固した。表題化合物を精製せずに使用した。LCMS M/Z（M+H）193.

8-（2-フルオロピリジン-4-イル）-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オク

タン

【化 5 2】



10

【0179】

工程 1: tert-ブチル (1R, 5S) - 8 - (2-フルオロピリジン-4-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボキシラート

tert-ブチル 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボキシラート (250 mg, 1.178 mmol)、4-ブロモ-2-フルオロピリジン (0.2694 g, 1.5309 mmol)、ナトリウム 2-メチルプロパン-2-オラート (0.170 g, 1.77 mmol)、メタンスルホナト (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジ-*i*-プロポキシ-1, 1'-ビフェニル) (2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル-2-イル) パラジウム (II) (0.049 g, 0.059 mmol)、および 1, 4-ジオキサン (4 mL) をバイアルに入れた。上部の空間を窒素でフラッシュし、反応混合物を、真空および窒素補充の 4 サイクルを使用して脱気した。反応物を 110 °C で 5 時間加熱し、次いで、室温に冷却した。シリカゲルを添加し、溶媒を真空下で除去した。所望の生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチルで溶離) によって精製した。表題化合物を固体として得た (137 mg; 収率 38%)。LCMS M/Z (M+H) 308.

20

【0180】

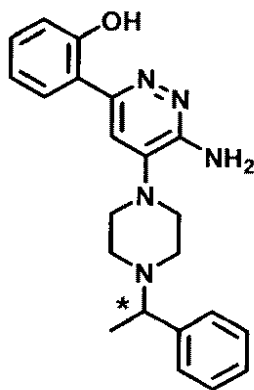
工程 2: 8 - (2-フルオロピリジン-4-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン

tert-ブチル 8 - (2-フルオロピリジン-4-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボキシラート (688.5 mg, 2.24 mmol) を含むメタノール (5 mL) の溶液に、塩化水素 (1, 4-ジオキサン中 4 M) (5.6 mL, 22.4 mmol) を室温で添加した。1 時間後、反応物を真空下で濃縮乾固した。生成物を重炭酸ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチル (3 回繰り返す) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮乾固した。表題化合物を精製せずに次の工程で使用した。LCMS M/Z (M+H) 208.

30

2 - (6-アミノ-5 - (4 - (1-フェニルエチル) ピペラジン-1-イル) ピリダジン-3-イル) フェノールを、その各鏡像異性体 (実施例 80 および 81) に分離した 2 - (6-アミノ-5 - (4 - (1-フェニルエチル) ピペラジン-1-イル) ピリダジン-3-イル) フェノールの鏡像異性体 1 および鏡像異性体 2

【化 5 3】



10

【0181】

Chiralpak ADカラムを使用したSFCクロマトグラフィ（二酸化炭素およびメタノール、0.1%水酸化アンモニウムでの溶離）によって分離した。

【0182】

実施例80：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14.22 (s, 1H), 7.91 (dd, J = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.42 - 7.31 (m, 3H), 7.23 (ddd, J = 8.2, 7.4, 1.8 Hz, 2H), 6.95 - 6.64 (m, 2H), 6.20 (s, 2H), 3.50 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.73 - 2.54 (m, 3H), 1.34 (d, J = 6.6 Hz, 3H). LCMS M/Z (M+H) 376.

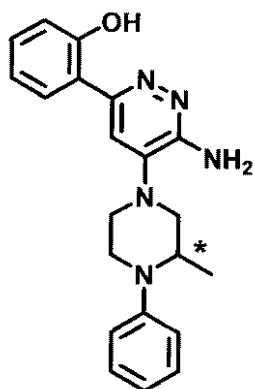
20

【0183】

実施例81：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14.22 (s, 1H), 7.91 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.41 - 7.29 (m, 4H), 7.29 - 7.18 (m, 2H), 6.93 - 6.75 (m, 2H), 6.20 (s, 2H), 3.50 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 3.08 (d, J = 10.1 Hz, 4H), 2.59 (dd, J = 31.5, 6.4 Hz, 4H), 1.34 (d, J = 6.7 Hz, 3H). LCMS M/Z (M+H) 376.

2-(6-アミノ-5-(3-メチル-4-フェニルピペラジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)フェノールを、その各鏡像異性体（実施例82および83）に分離した

【化 5 4】



30

【0184】

Chiralpak ASカラムを使用したSFCクロマトグラフィ（二酸化炭素およびメタノール、0.1%水酸化アンモニウムでの溶離）によって分離した。

【0185】

実施例82：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14.18 (s, 1H), 7.94 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.25 (ddd, J = 8.4, 7.2, 1.4 Hz, 3H), 7.02 - 6.94 (m, 2H), 6.94 - 6.85 (m, 2H), 6.85 - 6.71 (m, 1H), 6.28 (s, 2H), 4.16 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 3.62 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.44 - 3.32 (m, 2H), 2.79 (ddd, J = 11.7, 9.4, 4.4 Hz, 50

40

1H), 1.12 (d, J = 6.4 Hz, 3H).LCMS M/Z (M+H) 362.

【0186】

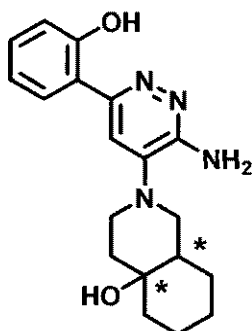
実施例83：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14.18 (s, 1H), 7.94 (dd, J = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.32 - 7.19 (m, 3H), 7.00 - 6.94 (m, 2H), 6.93 - 6.87 (m, 2H), 6.83 - 6.75 (m, 1H), 6.28 (s, 2H), 4.23 - 4.08 (m, 1H), 3.62 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.42 - 3.36 (m, 2H), 3.27 (d, J = 3.1 Hz, 2H), 2.85 - 2.72 (m, 1H), 1.12 (d, J = 6.4 Hz, 3H).LCMS M/Z (M+H) 362.

(trans-4a, 8a)-2-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)デカヒドロイソキノリン-4a-オールを、その各鏡像異性体(実施例84および85)に分離した

10

(trans-4a, 8a)-2-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)デカヒドロイソキノリン-4a-オールの鏡像異性体1および鏡像異性体2

【化55】



20

【0187】

Chiralpak IAカラムを使用したSFCクロマトグラフィ(二酸化炭素およびメタノール、0.1%水酸化アンモニウムでの溶解)によって分離した。

【0188】

実施例84：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14.31 (s, 1H), 7.93 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.23 (ddd, J = 8.2, 7.3, 1.6 Hz, 1H), 6.95 - 6.79 (m, 2H), 6.11 (s, 2H), 4.31 (s, 1H), 3.39 (s, 1H), 2.91 (dd, J = 12.1, 3.7 Hz, 2H), 1.64 (d, J = 24.6 Hz, 6H), 1.39 (d, J = 10.6 Hz, 5H).LCMS M/Z (M+H) 341.

30

【0189】

実施例85：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14.31 (s, 1H), 7.93 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.32 - 7.15 (m, 1H), 6.94 - 6.81 (m, 2H), 6.11 (s, 2H), 4.31 (s, 1H), 3.37 (s, 1H), 3.04 - 2.85 (m, 2H), 1.63 (d, J = 25.5 Hz, 6H), 1.33 (d, J = 52.9 Hz, 5H).LCMS M/Z (M+H) 341.

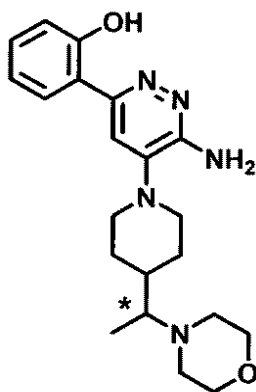
40

【0190】

2-(6-アミノ-5-(4-(1-モルホリノエチル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)フェノールを、その各鏡像異性体(実施例86および87)に分離した。

2-(6-アミノ-5-(4-(1-モルホリノエチル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)フェノールの鏡像異性体1および鏡像異性体2

【化 5 6】



10

【0191】

C e l-1 カラムを使用した S F C クロマトグラフィ (二酸化炭素およびメタノール、0.1% 水酸化アンモニウムでの溶離) によって分離した。

【0192】

実施例 86: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 14.28 (s, 1H), 7.90 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.23 (ddd, J = 8.2, 7.2, 1.6 Hz, 1H), 6.98 - 6.74 (m, 2H), 6.17 (s, 2H), 3.66 - 3.44 (m, 6H), 2.69 - 2.56 (m, 3H), 2.37 - 2.18 (m, 3H), 2.15 - 1.96 (m, 1H), 1.84 - 1.71 (m, 1H), 1.62 - 1.31 (m, 3H), 0.93 (d, J = 6.5 Hz, 3H). LCMS M/Z ($M+H$) 384.

20

【0193】

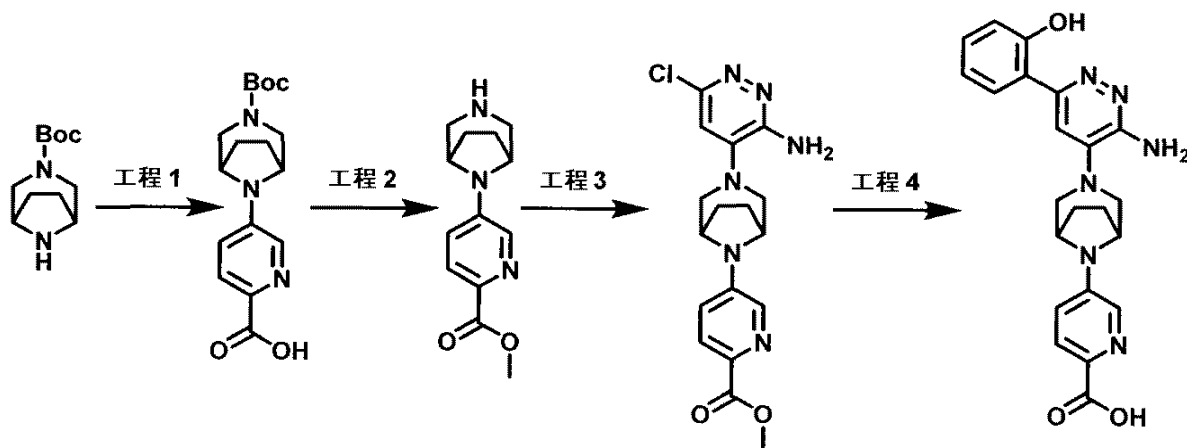
実施例 87: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 14.28 (s, 1H), 7.90 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.23 (ddd, J = 8.2, 7.2, 1.6 Hz, 1H), 6.96 - 6.71 (m, 2H), 6.17 (s, 2H), 3.69 - 3.44 (m, 6H), 2.70 - 2.59 (m, 3H), 2.39 - 2.17 (m, 3H), 2.12 - 2.01 (m, 1H), 1.76 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.43 (dd, J = 10.0, 2.3 Hz, 3H), 0.93 (d, J = 6.5 Hz, 3H). LCMS M/Z ($M+H$) 384.

実施例 88

30

5-(3-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)ピコリン酸

【化 5 7】



40

【0194】

工程 1: 5-(3-(tert-ブトキシカルボニル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)ピコリン酸

tert-ブチル 3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシラ

50

ート (250 mg、1.18 mmol)、5-ブロモピコリン酸 (0.309 g、1.53 mmol)、ナトリウム 2-メチルプロパン-2-オレート (0.283 g、2.94 mmol)、メタンスルホナト (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジ-*i*-プロポキシ-1, 1'-ビフェニル) (2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル-2-イル) パラジウム (II) (0.049 g、0.059 mmol)、および 1, 4-ジオキサン (4 mL) をバイアルに入れた。上部の空間を窒素でフラッシュし、反応混合物を、真空および窒素補充の 4 サイクルを使用して脱気した。反応物を 110 °C で 36 時間加熱し、次いで、室温に冷却した。シリカゲルを添加し、溶媒を真空下で除去した。所望の生成物をシリカゲルクロマトグラフィ (ヘキサン/酢酸エチル/メタノールで溶離) によって精製した。LCMS M/Z (M+H) 334.

10

【0195】

工程 2: メチル 5- (3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル) ピコリナート

5- (3- (tert-ブトキシカルボニル)-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル) ピコリン酸 (666 mg、2.00 mmol) を含むメタノール (6 mL) の溶液に、塩化水素 (1, 4-ジオキサン中 4 M) (12.5 mL、50.0 mmol) を添加した。反応物を室温で 1 時間攪拌し、次いで、真空下で濃縮乾固した。生成物を重炭酸ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチル (3 回繰り返す) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮乾固した。表題化合物を精製せずに次の工程で使用了。LCMS M/Z (M+H) 248.

20

【0196】

工程 3: メチル 5- ((1R, 5S)-3- (3-アミノ-6-クロロピリダジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル) ピコリナート

メチル 5- (3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル) ピコリナート (230 mg、0.986 mmol)、4-ブロモ-6-クロロピリダジン-3-アミン (0.247 g、1.183 mmol)、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (0.765 g、5.92 mmol)、およびアセトニトリル (3 mL) を密閉したバイアルに入れ、100 °C に加熱した。24 時間後、シリカゲルを添加し、溶媒を真空下で除去した。所望の生成物をシリカゲルクロマトグラフィ (ヘキサン/酢酸エチルで溶離) によって精製した。表題化合物を、不純物が混入した状態であるが、次の工程で使用了。LCMS M/Z (M+H) 375.

30

【0197】

工程 4: 5- (3- (3-アミノ-6- (2-ヒドロキシフェニル) ピリダジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル) ピコリン酸

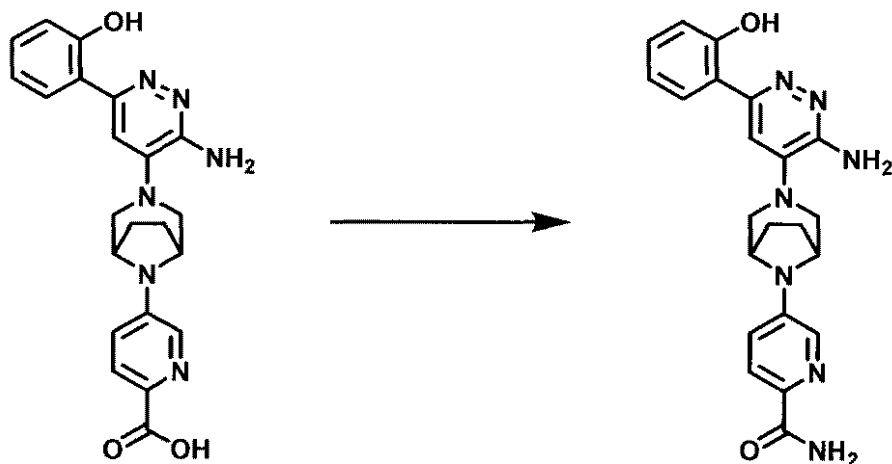
メチル 5- (3- (3-アミノ-6-クロロピリダジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル) ピコリナート (75 mg、0.20 mmol)、(2-ヒドロキシフェニル) ボロン酸 (0.036 g、0.26 mmol)、炭酸カリウム (0.055 g、0.40 mmol)、メタンスルホナト (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリ-*i*-プロピル-1, 1'-ビフェニル) (2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル-2-イル) パラジウム (II) (0.017 g、0.020 mmol)、1, 4-ジオキサン (4 mL)、および水 (0.2 mL) をバイアルに入れた。上部の空間を窒素でフラッシュし、反応混合物を、真空および窒素補充の 4 サイクルを使用して脱気した。反応物を 90 °C で 3 時間加熱し、次いで、水酸化ナトリウム水溶液 (2 M; 1 mL、2 mmol) を添加した。90 °C でさらに 2 時間後、酢酸 (0.5 mL) およびシリカゲルを室温で添加し、溶媒を真空下で除去した。所望の生成物をシリカゲルクロマトグラフィ (塩化メチレン/メタノールで溶離) および逆相分取 HPLC (水/アセトニトリル/0.1% トリフルオロ酢酸で溶離) によって精製して、表題化合物をオフホワイト色の固体 (58 mg; 収率 54%) として得た。LCMS M/Z (M+H) 419.

40

実施例 89

50

5-(3-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-3,8-ジアザビスクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)ピコリンアミド
【化58】



10

【0198】

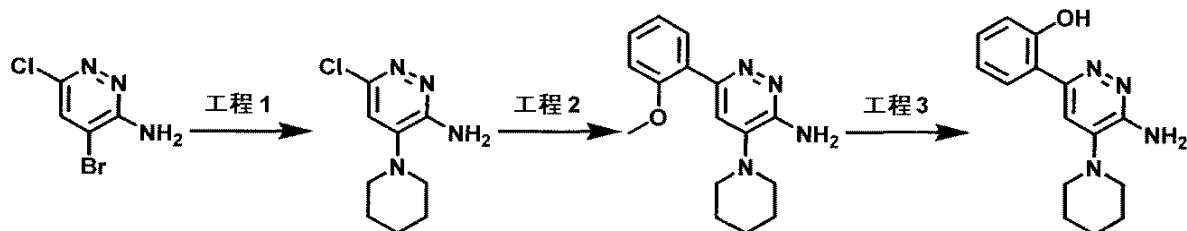
5-((1R,5S)-3-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-3,8-ジアザビスクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)ピコリン酸(50mg、0.12mmol)(実施例G02944759などで調製)、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(0.15g、1.2mmol)、塩化アンモニウム(0.064g、1.2mmol)、およびジメチルホルムアミド(5mL)をバイアルに入れ、次いで、COMU(0.077g、0.18mmol)を室温で添加した。6時間後、追加のCOMU(0.102g、0.239mmol)および塩化アンモニウム(0.064g、1.2mmol)を添加し、反応物を一晩攪拌した。翌朝に、反応物を塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、所望の生成物を塩化メチレン(2回繰り返す)で抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮乾固した。所望の生成物を、シリカゲルクロマトグラフィ(塩化メチレン/メタノールで溶離)および逆相分取HPLC(水/アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸で溶離)によって精製して、表題化合物をオフホワイト色の固体(2mg;収率3%)として得た。LCMS M/Z (M+H) 418.

20

30

実施例90

2-(6-アミノ-5-(ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール
【化59】



40

【0199】

工程1: 6-クロロ-4-(ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-アミン

4-ブロモ-6-クロロピリダジン-3-アミン(500mg、2.4mmol)を含むジオキサン(30mL)の溶液に、ピペリジン(410mg、4.8mmol)を添加した。得られた混合物を100℃に16時間加熱した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(酢酸エチルおよび石油エーテルで溶離)によって精製して、表題化合物(400mg、収率78%)を黄色固体として得た。

【0200】

工程2: 6-(2-メトキシフェニル)-4-(ピペリジン-1-イル)ピリダジン-

50

3-アミン

6-クロロ-4-(ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-アミン (200 mg、0.94 mmol)、(2-メトキシフェニル)ボロン酸 (215 mg、1.41 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (100 mg、0.09 mmol)、および炭酸セシウム (613 mg、1.88 mmol)を含むジオキサン/水 (30 mL/5 mL)の混合物を、110℃で5時間加熱した。溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(酢酸エチルおよび石油エーテルで溶離)によって精製して、表題化合物 (150 mg、56%)を黄色固体として得た。

【0201】

工程3: 2-(6-アミノ-5-(ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール

6-(2-メトキシフェニル)-4-(ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-アミン (150 mg、0.53 mmol)を含むジクロロメタン (20 mL)の溶液に、三臭化ホウ素 (0.2 mL)を-78℃で添加した。添加後、得られた混合物を室温に加熱し、16時間撹拌した。次いで、混合物を0℃に冷却し、メタノール (1.0 mL)の添加によってクエンチした。溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣を逆相クロマトグラフィ(アセトニトリル/水/0.1%塩酸で溶離)によって精製して、表題化合物 (35 mg、収率25%)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.56 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.44-7.39 (m, 2H), 7.04-7.01 (m, 2H), 3.41-3.33 (m, 4H), 1.85-1.76 (m, 4H), 1.75-1.68 (m, 2H). LCMS M/Z (M+H) 271.

【0202】

以下の化合物を、実施例90に類似の様式で調製した。

【表2】

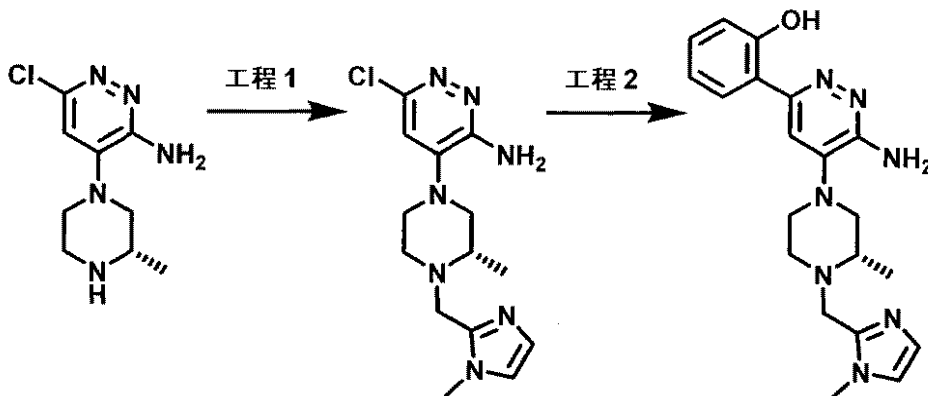
実施例	化合物名	NMR	m/z
91	2-(6-アミノ-5-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.79-7.77 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.25-7.23 (m, 1H), 6.94-6.90 (m, 2H), 3.61-3.54 (m, 2H), 2.75-2.67 (m, 2H), 2.43-2.39 (m, 1H), 2.35 (s, 6H), 2.04-1.96 (m, 2H), 1.76-1.72 (m, 2H)	314

【0203】

実施例92

(S)-2-(6-アミノ-5-(3-メチル-4-((1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール

【化60】



【0204】

工程1: (S)-6-クロロ-4-(3-メチル-4-((1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ピリダジン-3-アミン

(S)-6-クロロ-4-(3-メチルピペラジン-1-イル)ピラジン-3-アミン

10

20

30

40

50

(145 mg、0.61 mmol) (以下の実施例 G02939250 に記載のように調製) を含むテトラヒドロフラン (3 mL) の溶液に、1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボアルデヒド (90 mg、0.82 mmol) および酢酸 (180 mg、3.05 mmol) を室温で添加した。20 分後、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (260 mg、1.22 mmol) を添加し、反応物を 40 °C に加熱した。2 時間後、反応物を真空下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィ (ヘキサン/酢酸エチルで溶離) によって精製した。表題化合物をオフホワイト色の固体 (115 mg、56%) として得た。

【0205】

工程 2: (S)-2-(6-アミノ-5-(3-メチル-4-((1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール

10

(2-ヒドロキシフェニル) ボロン酸との Suzuki カップリングを、実施例 G02861551 の工程 2 などメタンスルホナト (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリ-*i*-プロピル-1, 1'-ビフェニル) (2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル-2-イル) パラジウム (II) を使用して 90 °C で 5 時間行った。表題化合物をオフホワイト色の固体 (97 mg; 収率 72%) として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 14.18 (br.s., 1H), 7.91 (d, J = 7.32 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.23 (t, J = 5.00 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.88 (d, J = 8.06 Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.24 (br.s., 2H), 4.08 (d, J = 13.67 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 3.23 (d, J = 11.48 Hz, 1H), 2.80 (t, J = 9.89 Hz, 1H), 2.55 - 2.74 (m, 3H), 2.41 (t, J = 9.40 Hz, 1H), 1.20 (d, J = 5.62 Hz, 3H). LCMS M/Z (M+H) 380.

20

【0206】

以下の化合物を、(R)-2-メチルピペラジンから出発して、実施例 92 に類似の様式で調製した。

【表 3】

93	(R)-2-(6-アミノ-5-(3-メチル-4-((1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 14.23 (br. s., 1H), 7.91 (d, J = 8.06 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.23 (t, J = 7.57 Hz, 1H), 7.03 - 7.11 (m, 1H), 6.88 (d, J = 7.08 Hz, 1H), 6.72 - 6.80 (m, 1H), 6.24 (br. s., 2H), 5.23 (br. s., 1H), 4.45 (d, J = 2.20 Hz, 2H), 4.08 (d, J = 13.67 Hz, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.30 (br. s., 2H), 3.23 (d, J = 10.99 Hz, 1H), 2.80 (t, J = 10.38 Hz, 1H), 2.56 - 2.74 (m, 3H), 2.35 - 2.47 (m, 1H), 1.20 (d, J = 5.37 Hz, 3H)	380
----	--	---	-----

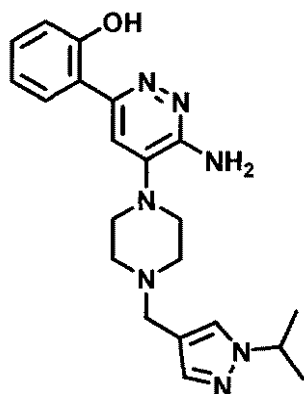
30

【0207】

実施例 94

2-[6-アミノ-5-[4-[(1-イソプロピルピラゾール-4-イル)メチル]ピペラジン-1-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール

【化 61】



40

50

【0208】

4 mL バイアルに 2- (6-アミノ-5-ピペラジン-1-イル-ピリダジン-3-イル) フェノール (65 mg, 0.24 mmol) (上記、例えば、実施例 G02938881 に記載のように調製) に、ジクロロメタン (1.5 mL) を添加し、その後に 1-イソプロピルピラゾール-4-カルボアルデヒド (33 mg, 0.24 mmol) を添加した。反応物に蓋をし、50 °C で 2 時間振盪し、次いで、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (152 mg, 0.72 mmol) を添加し、反応物に蓋をし、50 °C で一晩振盪した。翌朝に反応物を室温に冷却し、2 mL のジクロロメタンで希釈した。有機物を飽和炭酸ナトリウムで洗浄し、次いで、抽出し、減圧下で乾燥させた。粗残渣を HPLC (アセトニトリル/水/0.1% 水酸化アンモニウムで溶離) によって精製して、表題化合物 (17 mg, 18 を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14.22 (s, 1H), 7.90 (dd, J = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.28 - 7.19 (m, 1H), 6.93 - 6.84 (m, 2H), 6.21 (s, 2H), 4.45 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 3.42 (s, 2H), 3.10 (s, 4H), 2.58 (s, 4H), 1.40 (d, J = 6.7 Hz, 6H). LCMS M/Z (M+H) 394.

10

【0209】

以下の化合物を、実施例 94 に類似の様式で調製した。

【表 4 - 1】

実施例95~107

実施 例 番号	IUPAC 名	NMR	M/Z
95	2-[6-アミノ-5-[4-(シクロプロピルメチル)ピペラジン-1-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール		326
96	3-[[4-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]ピペラジン-1-イル]メチル]ベンゾニトリル	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 14.22 (s, 1H), 7.91 (dd, J = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 7.83 - 7.68 (m, 3H), 7.62 - 7.49 (m, 2H), 7.28 - 7.19 (m, 1H), 6.93 - 6.84 (m, 2H), 6.25 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.16 - 3.03 (m, 3H), 2.72 - 2.59 (m, 4H)	387
97	2-[6-アミノ-5-[4-(オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.10 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.28 - 7.17 (m, 2H), 6.95 - 6.84 (m, 2H), 6.24 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.14 - 3.09 (m, 4H), 2.73 - 2.65 (m, 4H)	353
98	2-[6-アミノ-5-[4-(4-ピリジルメチル)ピペラジン-1-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール		363
99	2-[6-アミノ-5-[4-[(1-メチルイミダゾール-2-イル)メチル]ピペラジン-1-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 14.22 (s, 1H), 7.90 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.32 - 7.20 (m, 1H), 7.10 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.92 - 6.85 (m, 2H), 6.77 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.24 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 3.25 - 2.98 (m, 4H), 2.69 - 2.56 (m, 6H)	366
100	2-[6-アミノ-5-[4-[(1-メチルピラゾール-3-イル)メチル]ピペラジン-1-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 14.22 (s, 1H), 7.90 (dd, J = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.28 - 7.19 (m, 1H), 6.93 - 6.84 (m, 2H), 6.21 (s, 2H), 6.15 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.50 (s, 2H), 3.10 (s, 0H), 2.64 - 2.59 (m, 4H)	366
101	2-[6-アミノ-5-[4-[(5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチル]ピペラジン-1-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 14.21 (s, 1H), 7.91 (dd, J = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.28 - 7.19 (m, 1H), 6.93 - 6.84 (m, 2H), 6.27 - 6.18 (m, 3H), 3.59 (d, J = 3.0 Hz, 2H), 3.13 - 3.01 (m, 0H), 2.71 - 2.59 (m, 4H), 2.40 (s, 3H)	367
102	2-[6-アミノ-5-[4-(1H-インダゾール-3-イルメチル)ピペラジン-1-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 14.23 (s, 1H), 12.84 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.27 - 7.18 (m, 1H), 7.10 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.91 - 6.83 (m, 2H), 6.22 (s, 0H), 3.93 (s, 2H), 3.11 (s, 4H), 2.81 - 2.61 (m, 4H)	402
103	2-[6-アミノ-5-[4-[(1-メチルインダゾール-4-イル)メチル]ピペラジン-1-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 14.23 (s, 1H), 8.25 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.57 - 7.49 (m, 2H), 7.35 (dd, J = 8.4, 7.0 Hz, 1H), 7.23 (td, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.92 - 6.83 (m, 2H), 6.23 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.88 (s, 2H), 3.36 (s, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.65 (s, 4H)	416

10

20

30

40

【表 4 - 2】

104	2-[6-アミノ-5-[4-[(2-メチルオキサゾール-4-イル)メチル]ピペラジーン-1-イル]ピリダジーン-3-イル]フェノール	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 14.21 (s, 1H), 7.90 (dd, J = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 7.84 (s, 0H), 7.50 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.28 - 7.19 (m, 1H), 6.93 - 6.84 (m, 2H), 6.22 (s, 1H), 3.43 (s, 2H), 3.20 - 3.00 (m, 4H), 2.74 - 2.57 (m, 4H), 2.38 (s, 3H)	367
105	2-[6-アミノ-5-[4-[(1-メチルインダゾール-5-イル)メチル]ピペラジーン-1-イル]ピリダジーン-3-イル]フェノール	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 14.22 (s, 1H), 8.00 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.41 (dd, J = 8.7, 1.4 Hz, 1H), 7.28 - 7.19 (m, 1H), 6.94 - 6.84 (m, 2H), 6.22 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.65 - 2.60 (m, 4H)	416
106	tert-ブチル5-[[4-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジーン-4-イル]ピペラジーン-1-イル]メチル]インドリン-1-カルボキシレート	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 14.22 (s, 1H), 7.91 (dd, J = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.28 - 7.14 (m, 2H), 7.09 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.93 - 6.84 (m, 2H), 6.22 (s, 2H), 3.91 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.13 - 3.01 (m, 6H), 2.61 - 2.56 (m, 4H), 1.51 (s, 9H)	503
107	2-[6-アミノ-5-[4-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]ピペラジーン-1-イル]ピリダジーン-3-イル]フェノール	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 14.21 (s, 1H), 7.90 (dd, J = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.35 - 7.30 (m, 1H), 7.24 (td, J = 7.7, 7.2, 1.5 Hz, 1H), 6.93 - 6.84 (m, 2H), 6.21 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.42 (s, 2H), 3.13 - 3.00 (m, 0H), 2.60 - 2.55 (m, 4H)	366

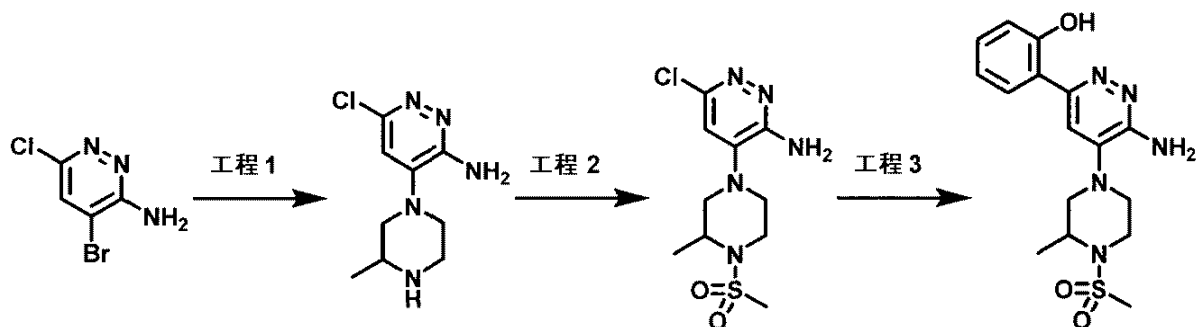
10

20

実施例 108

2-(6-アミノ-5-(3-メチル-4-(メチルスルホニル)ピペラジーン-1-イル)ピリダジーン-3-イル)フェノール

【化 6 2】



30

【0210】

工程 1: 6-クロロ-4-(3-メチルピペラジーン-1-イル)ピリダジーン-3-アミン

パイレックス (登録商標) バイアル中で、4-ブロモ-6-クロロピリダジーン-3-アミン (1 g、4.80 mmol) を、アセトニトリル (5 mL、5 体積) に溶解させた。2-メチルピペラジン (1.2 mL、12.0 mmol) を添加し、反応物を 90 °C で 12 時間加熱した。粗反応物を濃縮乾固し、シリカゲル上に置き、シリカゲルクロマトグラフィ (塩化メチレン/メタノール/水酸化アンモニウムで溶離) によって精製して、6-クロロ-4-(3-メチルピペラジーン-1-イル)ピリダジーン-3-アミン (733.1 mg、67%) を黄色固体として得た。LCMS M/Z (M+H) 292.

40

【0211】

工程 2: 6-クロロ-4-(3-メチル-4-(メチルスルホニル)ピペラジーン-1-イル)ピリダジーン-3-アミン

50 mL 丸底フラスコ中で、6-クロロ-4-(3-メチルピペラジーン-1-イル)ピリダジーン-3-アミン (207 mg、0.91 mmol) を塩化メチレン (10 mL) に溶解させ、ジイソプロピルエチルアミン (0.237 mL、1.36 mmol) を添加し

50

た。溶液を 0℃ に冷却し、メタンスルホニルクロリド (78 μL、1 mmol) を滴下して添加した。反応物を 0℃ で 1 時間混合した。粗反応物を、シリカゲルクロマトグラフィ (酢酸エチルで溶離) によって精製して、6-クロロ-4-(3-メチル-4-(メチルスルホニル) ピペラジン-1-イル) ピリダジン-3-アミン (236.2 mg、85%) を黄色固体として得た。LCMS M/Z (M+H) 306.

【0212】

工程 3: 2-(6-アミノ-5-(3-メチル-4-(メチルスルホニル) ピペラジン-1-イル) ピリダジン-3-イル) フェノール

バイレックス (登録商標) バイアル中に、6-クロロ-4-(3-メチル-4-(メチルスルホニル) ピペラジン-1-イル) ピリダジン-3-アミン (236.2 mg、0.77 mmol)、(2-ヒドロキシフェニル) ボロン酸 (138 mg、1.0 mmol)、メタンスルホナト (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジメトキシー-1, 1'-ビフェニル) (2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル-2-イル) パラジウム (II) (60 mg、0.08 mmol)、および炭酸カリウム (213 mg、1.4 mmol) を添加した。バイアルを密閉し、雰囲気を排気し、窒素 (g) (3×) でパージした。ジオキサン (4 mL) および水 (0.2 mL、ジオキサン: 水の比は 20:1) を添加し、バイアルから排気し、窒素 (g) (3×) でパージし、次いで、90℃ で 12 時間加熱した。反応物を周囲温度に冷却し、2 当量の塩酸水溶液でクエンチし、15 分間攪拌し、次いで、真空中で濃縮乾固した。次いで、残渣をセライト上に置き、シリカゲルクロマトグラフィ (酢酸エチルで溶離) によって精製した。生成物画分をプールし、濃縮し、凍結乾燥させて、2-(6-アミノ-5-(3-メチル-4-(メチルスルホニル) ピペラジン-1-イル) ピリダジン-3-イル) フェノール (169 mg、60%) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14.11 (br.s., 1 H), 7.91 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.54 (br.s., 1 H), 7.29 - 7.19 (m, 1 H), 6.90 (br.s., 2 H), 6.36 (br.s., 2 H), 4.11 (br.s., 1 H), 3.73 - 3.60 (m, 1 H), 3.52 (d, J = 11.0 Hz, 2 H), 3.18 (br.s., 2 H), 3.01 (br.s., 3 H), 2.63 - 2.53 (m, 1 H), 1.39 (d, J = 5.6 Hz, 3 H). LCMS M/Z (M+H) 364.

【0213】

以下の化合物を、実施例 108 に類似の様式で調製した。

【表 5 - 1】

実施例109~119

実施例	化合物名	NMR	m/z
109	2-(6-アミノ-5-(3-メチル-4-(フェニルスルホニル)ピペラジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 14.08 (s, 1 H), 7.93 - 7.80 (m, 3 H), 7.75 - 7.59 (m, 3 H), 7.47 (s, 1 H), 7.29 - 7.19 (m, 1 H), 6.93 - 6.83 (m, 2 H), 6.33 (s, 2 H), 4.16 (dd, J = 2.8, 6.2 Hz, 1 H), 3.62 (d, J = 6.8 Hz, 2 H), 3.55 (d, J = 12.2 Hz, 1 H), 3.16 - 3.01 (m, 2 H), 2.42 (td, J = 7.3, 12.2 Hz, 1 H), 1.16 - 1.09 (m, 3 H)	426
110	2-(6-アミノ-5-(4-(エチルスルホニル)-3-メチルピペラジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 14.12 (s, 1 H), 7.92 (dd, J = 1.3, 8.2 Hz, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.28 - 7.21 (m, 1 H), 6.93 - 6.85 (m, 2 H), 6.36 (s, 2 H), 4.14 - 4.04 (m, 1 H), 3.73 - 3.63 (m, 1 H), 3.52 (t, J = 11.8 Hz, 2 H), 3.21 - 3.04 (m, 4 H), 2.56 - 2.51 (m, 1 H), 1.40 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.23 (t, J = 7.3 Hz, 3 H)	378
111	2-(6-アミノ-5-(4-(シクロプロピルスルホニル)-3-メチルピペラジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 14.11 (s, 1 H), 7.91 (dd, J = 1.5, 8.3 Hz, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.30 - 7.19 (m, 1 H), 6.94 - 6.84 (m, 2 H), 6.37 (s, 2 H), 4.18 - 4.07 (m, 1 H), 3.80 - 3.66 (m, 1 H), 3.60 - 3.47 (m, 2 H), 3.26 - 3.13 (m, 2 H), 2.69 - 2.52 (m, 2 H), 1.42 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 1.09 - 0.92 (m, 4 H)	390
112	2-(6-アミノ-5-(3, 3-ジメチル-4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 14.15 (s, 1 H), 7.94 (dd, J = 1.6, 8.4 Hz, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.29 - 7.20 (m, 1 H), 6.94 - 6.85 (m, 2 H), 6.35 (s, 2 H), 3.66 - 3.57 (m, 2 H), 3.11 (br. s., 2 H), 3.05 - 2.97 (m, 5 H), 1.52 (s, 6 H)	378
113	2-(6-アミノ-5-((3S, 5S)-3, 5-ジメチル-4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 14.00 - 14.26 (m, 1H), 7.84 - 8.02 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.80 - 6.96 (m, 2H), 6.57 - 6.75 (m, 1H), 6.32 (s, 2H), 4.02 - 4.17 (m, 2H), 3.37 - 3.47 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.76 - 2.87 (m, 2H), 1.32 - 1.41 (m, 6H)	378
114	2-(6-アミノ-5-((3R, 5R)-3, 5-ジメチル-4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 14.15 (s, 1H), 7.91 (d, J = 6.84 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.64 - 6.96 (m, 2H), 6.32 (s, 2H), 3.97 - 4.17 (m, 2H), 3.42 (dd, J = 3.17, 11.96 Hz, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.85 (d, J = 6.10 Hz, 2H), 1.36 (d, J = 6.59 Hz, 6H)	378
115	(S)-2-(6-アミノ-5-(3-メチル-4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 14.10 (s, 1H), 7.89 (dd, J = 1.59, 8.42 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.24 (ddd, J = 1.46, 7.08, 8.30 Hz, 1H), 6.79 - 6.99 (m, 2H), 6.35 (s, 2H), 4.02 - 4.17 (m, 1H), 3.59 - 3.71 (m, 1H), 3.51 (d, J = 9.52 Hz, 2H), 3.17 (d, J = 3.17 Hz, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.56 (br. s., 1H), 1.37 (d, J = 6.84 Hz, 3H)	354
116	(R)-2-(6-アミノ-5-(3-メチル-4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 14.10 (s, 1H), 7.89 (d, J = 6.84 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.16 - 7.33 (m, 1H), 6.72 - 6.93 (m, 2H), 6.35 (s, 2H), 4.04 - 4.17 (m, 1H), 3.61 - 3.71 (m, 1H), 3.44 - 3.54 (m, 2H), 3.17 (d, J = 2.93 Hz, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.52 - 2.62 (m, 1H), 1.37 (d, J = 6.84 Hz, 3H)	354

10

20

30

40

【表 5 - 2】

117	(R)-2-(6-アミノ-5-(4-((2-メトキシエチル)スルホニル)-3-メチルピペラジーン-1-イル)ピリダジーン-3-イル)フェノール	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 14.11 (s, 1 H), 7.91 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.28 - 7.20 (m, 1 H), 6.95 - 6.84 (m, 2 H), 6.35 (s, 2 H), 4.15 - 4.07 (m, 1 H), 3.73 - 3.63 (m, 3 H), 3.56 - 3.48 (m, 2 H), 3.41 (d, J = 7.8 Hz, 2 H), 3.31 - 3.23 (m, 3 H), 3.17 (s, 2 H), 2.58 - 2.51 (m, 1 H), 1.39 (d, J = 6.8 Hz, 3 H)	408
118	(R)-2-(6-アミノ-5-(3-メチル-4-((1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)スルホニル)ピペラジーン-1-イル)ピリダジーン-3-イル)フェノール	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 14.10 (s, 1 H), 7.91 (dd, J = 1.2, 8.3 Hz, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.47 (d, J = 0.7 Hz, 1 H), 7.27 - 7.19 (m, 1 H), 7.09 (d, J = 1.0 Hz, 1 H), 6.95 - 6.82 (m, 2 H), 6.35 (s, 2 H), 4.23 - 4.12 (m, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 3.86 - 3.74 (m, 1 H), 3.68 - 3.47 (m, 2 H), 3.25 - 3.10 (m, 2 H), 2.55 (dt, J = 2.9, 11.8 Hz, 1 H), 1.31 - 1.18 (m, 3 H)	430
119	2-(6-アミノ-5-(3-ベンジル-4-(メチルスルホニル)ピペラジーン-1-イル)ピリダジーン-3-イル)フェノール	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 14.13 (s, 1H), 7.88 (dd, J = 1.46, 7.81 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.10 - 7.34 (m, 6H), 6.76 - 6.93 (m, 2H), 6.56 (s, 2H), 4.15 - 4.31 (m, 1H), 3.78 - 3.92 (m, 1H), 3.50 - 3.69 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.12 - 3.28 (m, 3H), 3.02 - 3.12 (m, 1H), 2.44 (m, 1H)	440

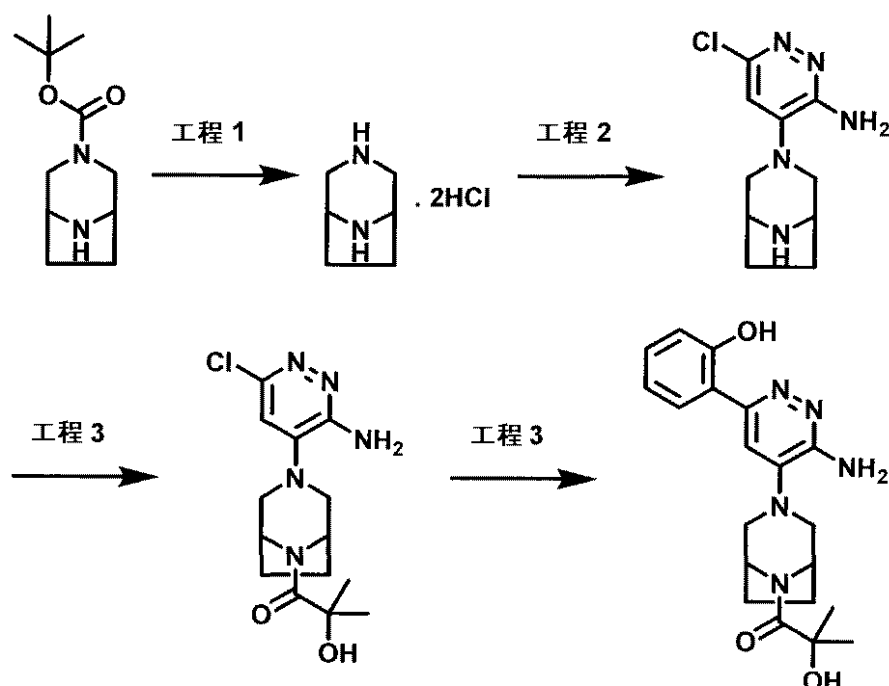
10

実施例 1 2 0

1-(3-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジーン-4-イル)-8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-1-オン

20

【化 6 3】



30

40

【0 2 1 4】

工程 1 : 3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン二塩酸塩

tert-ブチル 3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシレート (500 mg, 2.36 mmol) をメタノール (9 ml) に溶解させ、塩酸 (ジオキサン中 4 M, 2.95 mL, 11.8 mmol) を添加した。反応混合物を 16 時間攪拌し、次いで、真空中で濃縮し、高真空下で乾燥させて、表題化合物 (0.44 g, 2.38 mmol) を定量的収率で得た。LCMS M/Z (M+H) 113.

【0 2 1 5】

50

工程 2: 4-(3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル)-6-クロロピリダジン-3-アミン

4-ブロモ-6-クロロピリダジン-3-アミン (0. 45 g、2. 16 mmol) および 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン二塩酸塩 (400 mg、2. 16 mmol) を、アセトニトリルに溶解/懸濁した。ジイソプロピルエチルアミン (1. 54 mL、8. 64 mmol) を添加し、反応混合物を 85 °C で 24 時間攪拌した。ジメチルホルムアミド (2 mL) を添加して溶解度を増大させ、反応物を 85 °C で 100 時間攪拌した。揮発物を減圧下で除去した後、反応混合物をシリカ上に置き、シリカゲルクロマトグラフィ (塩化メチレン、メタノール、および水酸化アンモニウムで溶離) によって精製した。純粋な画分をプールし、真空中で濃縮して、表題化合物 (0. 36 g、1. 49 mmol、69%) を得た。LCMS M/Z (M+H, Cl パターン) 240/242. 【0216】

10

工程 3: 1-(3-(3-アミノ-6-クロロピリダジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-1-オン

4-(3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル)-6-クロロピリダジン-3-アミン (199 mg、0. 83 mmol) をジメチルホルムアミド (3 mL) に溶解させ、2-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸 (0. 12 g、1. 15 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (0. 28 mL、1. 66 mmol) を添加した。反応混合物を 0 °C に冷却し、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート (0. 38 g、1 mmol) を添加した。反応物を 15 分間攪拌し、次いで、酢酸エチルと飽和重炭酸ナトリウム水溶液との間で分配した。有機相を真空中で濃縮して、表題化合物 (0. 15 g、0. 46 mmol、55%) を得た。LCMS M/Z (M+H, Cl パターン) 326/328

20

【0217】

工程 4: 1-(3-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-1-オン

1-(3-(3-アミノ-6-クロロピリダジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-1-オン (150 mg、0. 4604 mmol)、炭酸カリウム (0. 1273 g、0. 9208 mmol)、(2-ヒドロキシフェニル) ボロン酸 (0. 0794 g、0. 5755 mmol)、およびメタンスルホナト (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリ-*i*-プロピル-1, 1'-ビフェニル) (2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル-2-イル) パラジウム (II) (0. 0311 g、0. 0368 mmol) を密閉可能な管に入れ、窒素でパージした。ジオキサネ (2 mL) および水 (0. 7 mL) を添加した。反応混合物を窒素気流で脱気し、混合物を 95 °C で 16 時間攪拌した。反応混合物をシリカ上に浸透させ、シリカゲルクロマトグラフィ (酢酸エチルおよびメタノールで溶離) によって精製した。純粋な画分を真空中で濃縮し、残渣をアセトニトリルおよび水から凍結乾燥させて、表題化合物 (0. 055 g、0. 1434 mmol、31%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 14.05 - 14.22 (m, 1H), 7.88 - 7.99 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.16 - 7.31 (m, 1H), 6.82 - 6.97 (m, 2H), 6.00 (s, 2H), 5.34 (s, 1H), 5.12 - 5.28 (m, 1H), 4.59 - 4.71 (m, 1H), 3.33 - 3.42 (m, 2H), 2.95 - 3.03 (m, 1H), 2.82 - 2.94 (m, 1H), 2.00 - 2.14 (m, 2H), 1.86 - 1.97 (m, 1H), 1.68 - 1.80 (m, 1H), 1.32 (br.s., 6H). LCMS M/Z (M+H) 384.

30

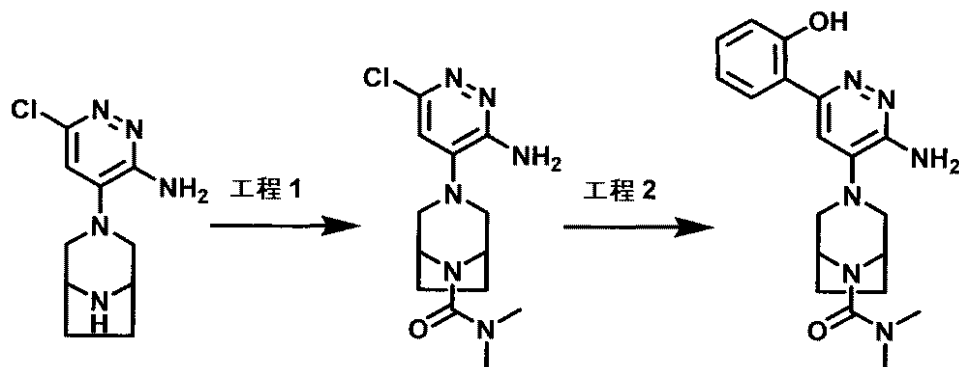
40

実施例 121

3-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-N, N-ジメチル-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキサミド

50

【化 6 4】



10

【0218】

工程 1：3-（3-アミノ-6-クロロピリダジン-4-イル）-N，N-ジメチル-3，8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキサミド

4-（3，8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル）-6-クロロピリダジン-3-アミン（145mg、0.58mmol）（実施例G02943766に記載のように調製）を、テトラヒドロフラン（3mL）に溶解させ、ジイソプロピルエチルアミン（0.11mL、0.61mmol）を添加し、その後にジメチルカルバミン酸クロリド（0.06g、0.58mmol）を添加した。反応混合物を25℃で30分間攪拌し、次いで、50℃に16時間加熱した。揮発物を減圧下で除去し、粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ（酢酸エチルおよびメタノールで溶離）によって精製した。純粋な画分をプールし、真空中で濃縮して、表題化合物（0.17g、0.56mmol、96%）を得た。LCMS M/Z（M+H、Clパターン）311/313.

20

【0219】

工程 2：3-（3-アミノ-6-（2-ヒドロキシフェニル）ピリダジン-4-イル）-N，N-ジメチル-3，8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキサミド

3-（3-アミノ-6-クロロピリダジン-4-イル）-N，N-ジメチル-3，8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキサミド（173mg、0.55mmol）、（2-ヒドロキシフェニル）ボロン酸（0.08g、0.58mmol）、炭酸カリウム（0.15g、1.1mmol）、およびメタンスルホナト（2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'，4'，6'-トリ-*i*-プロピル-1，1'-ビフェニル）（2'-アミノ-1，1'-ビフェニル-2-イル）パラジウム（II）（0.03g、0.04mmol）を密閉可能な管に入れ、窒素でパージした。ジオキサン（2mL）および水（0.7mL）を添加し、反応混合物を窒素気流で脱気し、混合物を95℃で16時間攪拌した。反応混合物をシリカ上に浸透させ、シリカゲルクロマトグラフィ（酢酸エチルおよびメタノールで溶離）によって精製して、表題化合物（0.04g、0.12mmol、22%）を得た。¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）δ 14.15（s，1H），7.94（dd，J = 1.34，8.42 Hz，1H），7.56（s，1H），7.24（dt，J = 1.71，7.69 Hz，1H），6.83 - 6.93（m，2H），5.97（s，2H），4.09（br.s.，2H），3.36（dd，J = 2.56，11.60 Hz，2H），3.00（d，J = 11.23 Hz，2H），2.86（s，6H），1.92 - 2.04（m，2H），1.66 - 1.87（m，2H）。LCMS M/Z（M+H）369.

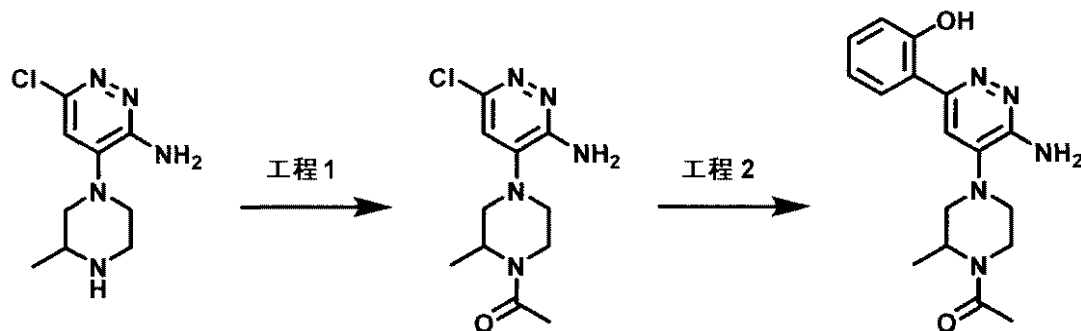
30

40

実施例 122

1-（4-（3-アミノ-6-（2-ヒドロキシフェニル）ピリダジン-4-イル）-2-メチルピペラジン-1-イル）エタノン

【化 6 5】



10

【0220】

工程 2：1-(4-(3-アミノ-6-クロロピリダジン-4-イル)-2-メチルピペラジン-1-イル)エタノン

6-クロロ-4-(3-メチルピペラジン-1-イル)ピリダジン-3-アミン (96 mg、0.44 mmol) (実施例 G02861551 に記載のように 2-メチルピペラジン (methyloiperazine) から調製) をテトラヒドロフラン (4.4 mL) に溶解させ、ジイソプロピルエチルアミン (0.32 mL、1.76 mmol) を添加し、その後に無水酢酸 (0.04 g、0.44 mmol) を添加した。反応混合物を 25℃ で 30 分間攪拌した。反応混合物を減圧下で蒸発させ、粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (ヘキサンおよび酢酸エチルで溶離) によって精製して、表題化合物 (0.07 g、0.26 mmol、59%) を得た。LCMS M/Z (M+H、Cl パターン) 270/272.

20

【0221】

工程 3：1-(4-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-2-メチルピペラジン-1-イル)エタノン

1-(4-(3-アミノ-6-クロロピリダジン-4-イル)-2-メチルピペラジン-1-イル)エタノン (81 mg、0.3003 mmol)、(2-ヒドロキシフェニル)ボロン酸 (0.0497 g、0.3604 mmol)、炭酸カリウム (0.0913 g、0.6607 mmol)、およびメタンスルホナト (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジメトキシ-1, 1'-ビフェニル) (2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル-2-イル)パラジウム (II) (0.0234 g、0.03 mmol) を密閉可能な管に入れた。反応容器を窒素でパージした。ジオキサン (2 mL) および水 (0.7 mL) を添加し、反応混合物を窒素気流で脱気した。反応容器を 95℃ で 16 時間攪拌した。粗反応混合物をシリカゲルカラム上に置き、シリカゲルクロマトグラフィ (酢酸エチルおよびメタノールで溶離) によって精製した。純粋な画分をプールし、真空中で濃縮した。固体残渣をアセトニトリルおよび水から凍結乾燥させて、表題化合物 (0.025 g、0.0764 mmol、25%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14.12 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.22-7.25 (m, 1H), 6.87-6.90 (m, 2H), 6.33 (s, 2H), 4.72-4.77 (m, 1H), 4.22-4.25 (m, 1H), 3.70-3.79 (m, 2H), 3.59-3.59 (m, 1H), 3.21-3.25 (m, 1H), 3.07-3.17 (m, 1H), 2.01-2.06 (m, 3H), 1.23-1.37 (m, 3H). LCMS M/Z (M+H) 328.

30

40

【0222】

以下の化合物を、実施例 122 に類似の様式で調製した (適切に置換したピペリジンを使用し、および場合によってアシル化剤としての適切な酸塩化物を使用するか、またはアミド結合形成のための HATU および適切なカルボン酸を使用する)。

【表 6 - 1】

実施例123~146

実施例	化合物名	NMR	m/z
123	(4-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-2-メチルピペラジン-1-イル)(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)メタノン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 14.11 (s, 1H), 7.90 (dd, J = 1.59, 8.18 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.07 - 7.32 (m, 1H), 6.72 - 7.00 (m, 2H), 6.38 (s, 2H), 3.65 - 3.80 (m, 2H), 3.57 - 3.64 (m, 2H), 3.07 - 3.28 (m, 3H), 2.37 - 2.44 (m, 3H), 2.16 - 2.25 (m, 3H), 1.36 (d, J = 6.84 Hz, 3H)	409
124	(4-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-2-メチルピペラジン-1-イル)(2-フェニルシクロプロピル)メタノン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 14.12 (d, J = 3.91 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 1.59, 8.18 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.11 - 7.34 (m, 6H), 6.88 (d, J = 8.06 Hz, 2H), 6.34 (d, J = 4.15 Hz, 2H), 4.70 - 4.86 (m, 1H), 4.50 - 4.67 (m, 1H), 4.17 - 4.31 (m, 1H), 4.09 - 4.16 (m, 1H), 3.71 - 3.88 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.34 - 3.43 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 2.98 - 3.15 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 1.42 (br. s., 1H), 1.29 (br. s., 3H)	430
125	1-(4-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-2-メチルピペラジン-1-イル)-2-(ピリジン-2-イル)エタン-1-オン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.88 - 14.27 (m, 1H), 8.41 - 8.66 (m, 1H), 7.83 - 7.96 (m, 1H), 7.67 - 7.79 (m, 1H), 7.41 - 7.53 (m, 1H), 7.11 - 7.37 (m, 3H), 6.78 - 6.96 (m, 2H), 6.24 - 6.43 (m, 2H), 4.66 - 4.88 (m, 1H), 4.43 - 4.59 (m, 1H), 4.17 - 4.36 (m, 1H), 3.95 - 4.07 (m, 1H), 3.79 - 3.94 (m, 2H), 3.11 - 3.25 (m, 1H), 2.93 - 3.09 (m, 1H), 2.21 - 2.42 (m, 1H), 1.13 - 1.36 (m, 3H)	405
126	(3-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)(チアゾール-5-イル)メタノン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.93 - 14.21 (m, 1H), 9.11 - 9.37 (m, 1H), 8.39 (d, J = 0.73 Hz, 1H), 7.84 - 8.04 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.13 - 7.29 (m, 1H), 6.89 (d, J = 8.06 Hz, 2H), 6.05 (s, 2H), 4.50 - 4.91 (m, 2H), 3.37 - 3.52 (m, 2H), 2.91 - 3.22 (m, 2H), 2.07 - 2.24 (m, 2H), 1.77 - 2.04 (m, 2H)	409
127	1-((2S, 6S)-4-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-2,6-ジメチルピペラジン-1-イル)エタン-1-オン		342
128	1-((2R, 6R)-4-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-2,6-ジメチルピペラジン-1-イル)エタン-1-オン		342
129	1-(4-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-2-メチルピペラジン-1-イル)-2,2-ジメチルプロパン-1-オン	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 14.16 (br. s., 1 H), 7.92 (dd, J = 1.5, 8.3 Hz, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.24 (dt, J = 1.7, 7.7 Hz, 1 H), 7.01 - 6.74 (m, 2H), 6.35 (s, 2 H), 4.69 (br. s., 1 H), 4.15 (d, J = 13.2 Hz, 1 H), 3.58 (d, J = 12.2 Hz, 2 H), 3.19 (d, J = 11.7 Hz, 1 H), 3.11 - 2.95 (m, 1 H), 2.40 (t, J = 10.9 Hz, 1 H), 1.33 (d, J = 6.1 Hz, 3 H), 1.23 (s, 9 H)	370

10

20

30

40

【表 6 - 2】

130	1-(4-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-2,2-ジメチルピペラジン-1-イル)エタノン	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 14.32 (s, 1 H), 7.94 (dd, J = 1.3, 8.4 Hz, 1 H), 7.43 (s, 1 H), 7.32 - 7.09 (m, 1 H), 7.00 - 6.67 (m, 2 H), 6.22 (s, 2H), 3.76 - 3.54 (m, 2 H), 3.43 - 3.33 (m, 2 H), 3.19 (s, 2 H), 2.02 (s, 3 H), 1.49 (s, 6 H)	342
131	(R)-1-(4-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-2-メチルピペラジン-1-イル)エタノン	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 14.11 (br. s., 1 H), 7.89 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.33 - 7.10 (m, 1 H), 7.00 - 6.75 (m, 2 H), 6.33 (s, 2 H), 4.73 (br. s., 1 H), 4.37 - 4.09 (m, 1 H), 3.87 - 3.63 (m, 1 H), 3.57 (d, J = 11.5 Hz, 1 H), 3.28 - 3.12 (m, 1 H), 3.11 - 2.90 (m, 1 H), 2.46 - 2.24 (m, 1 H), 2.04 (d, J = 19.0 Hz, 3 H), 1.48 - 1.18 (m, 3 H)	328
132	(S)-1-(4-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-2-メチルピペラジン-1-イル)エタノン	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 14.12 (br. s., 1 H), 7.90 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 7.31 - 7.10 (m, 1 H), 7.02 - 6.76 (m, 2 H), 6.34 (br. s., 2 H), 4.74 (br. s., 1 H), 4.37 - 4.05 (m, 1 H), 3.73 (s, 1 H), 3.58 (d, J = 11.7 Hz, 1 H), 3.21 (t, J = 12.5 Hz, 1 H), 3.12 - 2.90 (m, 1 H), 2.47 - 2.28 (m, 1 H), 2.17 - 1.79 (m, 3 H), 1.47 - 1.10 (m, 3 H)	328
133	(4-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-2-メチルピペラジン-1-イル)(3-メチルオキサタン-3-イル)メタノン		384
134	1-(4-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-2-メチルピペラジン-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-1-オン		372
135	(4-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-2-メチルピペラジン-1-イル)(ピリジン-3-イル)メタノン		391
136	1-(4-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-2-メチルピペラジン-1-イル)-2-(3-メチルイソオキサゾール-5-イル)エタン-1-オン		409
137	(4-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-2-メチルピペラジン-1-イル)(ピリミジン-4-イル)メタノン		362

10

20

30

40

【表 6 - 3】

138	(4-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-2-メチルピペラジン-1-イル)(チアゾール-5-イル)メタノン	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 14.11 (s, 1 H), 9.27 (d, J = 0.5 Hz, 1 H), 8.22 (d, J = 0.7 Hz, 1 H), 7.90 (dd, J = 1.6, 8.4 Hz, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.24 (dt, J = 1.5, 7.7 Hz, 1 H), 7.02 - 6.72 (m, 2 H), 6.41 (s, 2 H), 4.62 (br. s., 1 H), 4.27 - 3.96 (m, 1 H), 3.89 - 3.71 (m, 1 H), 3.63 (d, J = 10.7 Hz, 1 H), 3.29 - 3.03 (m, 2 H), 2.60 - 2.51 (m, 1 H), 1.44 (d, J = 6.8 Hz, 3 H)	397	10
139	1-((2S, 6R)-4-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-2, 6-ジメチルピペラジン-1-イル)エタン-1-オン	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 13.99 (s, 1 H), 7.93 (dd, J = 1.5, 8.3 Hz, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.26 (dt, J = 1.5, 7.7 Hz, 1 H), 7.03 - 6.78 (m, 2 H), 5.99 (s, 2 H), 4.61 - 4.01 (m, 2 H), 3.37 (d, J = 12.0 Hz, 2 H), 2.82 (dd, J = 4.0, 11.8 Hz, 2 H), 2.08 (s, 3 H), 1.40 (d, J = 4.4 Hz, 6 H)	342	
140	(2S)-2-アミノ-1-(4-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-2-メチルピペラジン-1-イル)-3-メチルブタン-1-オン		385	
141	((R)-4-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-2-メチルピペラジン-1-イル)((S)-テトラヒドロフラン-2-イル)メタノン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.98 - 14.19 (m, 1H), 7.83 - 7.96 (m, 1H), 7.46 - 7.55 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 6.80 - 6.93 (m, 2H), 6.33 (br. s., 2H), 4.55 - 4.81 (m, 1H), 4.30 - 4.41 (m, 0.5H), 4.15 - 4.26 (m, 0.5H), 3.86 - 3.94 (m, 0.5H), 3.62 - 3.84 (m, 2.5H), 3.49 - 3.61 (m, 1H), 3.34 - 3.39 (m, 0.5H), 3.15 - 3.26 (m, 1H), 2.91 - 3.14 (m, 1H), 2.28 - 2.40 (m, 0.5H), 2.03 - 2.11 (m, 1H), 1.98 (s, 1H), 1.72 - 1.89 (m, 2H), 1.35 - 1.45 (m, 1.4H), 1.25 (d, J = 6.84 Hz, 1.8H)	384	20
142	((S)-4-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-2-メチルピペラジン-1-イル)((S)-テトラヒドロフラン-2-イル)メタノン	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 14.13 (s, 1 H), 7.91 (br. s., 1 H), 7.52 (br. s., 1 H), 7.30 - 7.09 (m, 1 H), 7.02 - 6.72 (m, 2 H), 6.35 (m, 2 H), 4.70 (m, 0.5 H), 4.65 (t, J = 6.5 Hz, 1 H), 4.54 (m, 0.5 H), 4.20 (m, 1 H), 3.85-3.81 (m, 0.5H), 3.78 - 3.74 (m, 2 H), 3.58 (d, J = 11.5 Hz, 1 H), 3.37 (m, 0.5 H), 3.20 (d, J = 11.7 Hz, 1 H), 3.16 - 2.83 (m, 1 H), 2.44 - 2.24 (m, 1 H), 2.24 - 1.92 (m, 2 H), 1.93 - 1.71 (m, 2 H), 1.56 - 1.00 (m, 3 H)	384	30
143	(4-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-イル)(チアゾール-5-イル)メタノン	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 14.14 (br. s., 1 H), 9.27 (s, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 7.91 (dd, J = 1.6, 8.4 Hz, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.24 (dt, J = 1.5, 7.7 Hz, 1 H), 7.03 - 6.72 (m, 2 H), 6.52 (s, 2 H), 5.29 (br. s., 1 H), 4.40 - 4.05 (m, 2 H), 3.96 - 3.79 (m, 2 H), 3.75 - 3.41 (m, 3 H), 3.08 - 2.87 (m, 1 H), 2.71-2.75 (m, 1 H)	413	40
144	1-(4-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-2-ベンジルピペラジン-1-イル)エタン-1-オン		404	

【表 6 - 4】

145	(R)-1-(4-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-2-メチルピペラジン-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-1-オン	372
146	(S)-1-(4-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-2-メチルピペラジン-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-1-オン	372

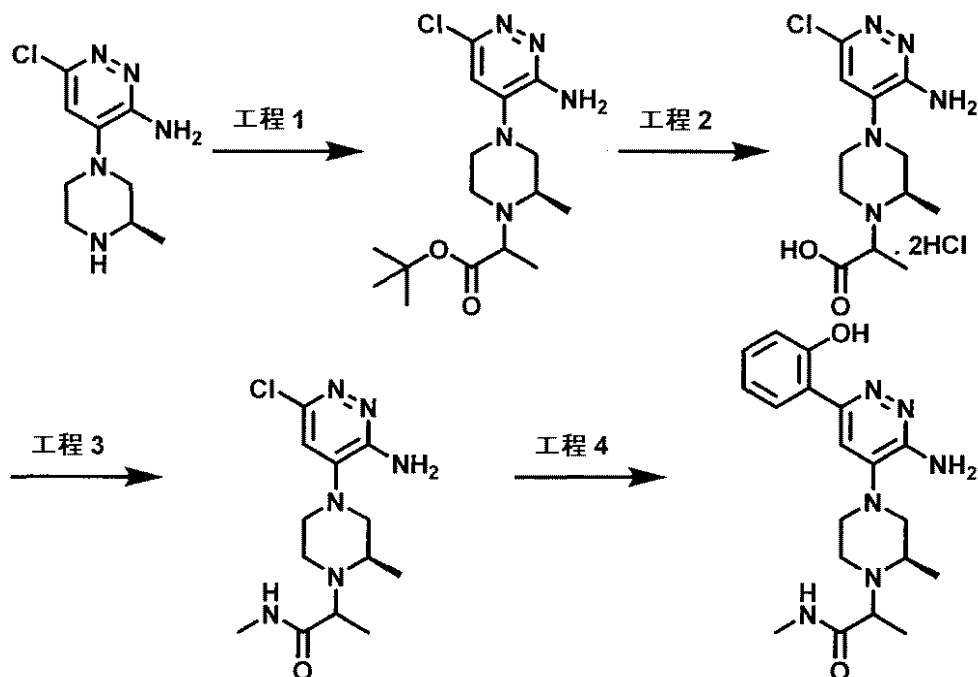
10

【0223】

実施例 147

2-((R)-4-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-2-メチルピペラジン-1-イル)-N-メチルプロパンアミド

【化 6 6】



20

30

【0224】

工程 1: tert-ブチル 2-((R)-4-(3-アミノ-6-クロロピリダジン-4-イル)-2-メチルピペラジン-1-イル)プロパノアート

40

(R)-6-クロロ-4-(3-メチルピペラジン-1-イル)ピリダジン-3-アミン (370 mg, 1.62 mmol) (実施例 G02939250 に記載のように調製) をジメチルホルムアミド (8 mL) に溶解させ、tert-ブチル 2-ブロモプロパノアート (0.44 g, 2.11 mmol) を添加し、その後に炭酸カリウム (0.45 g, 3.24 mmol) を添加した。溶液を 60℃ に 72 時間加熱した。反応混合物を、酢酸エチルと重炭酸ナトリウム (飽和水溶液) との間で分配した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (ヘキサンおよび酢酸エチルで溶離) によって精製して、表題化合物 (0.42 g, 1.19 mmol, 73%) を得た。LCMS M/Z (M+H) 356.

【0225】

50

工程 2: 2-((R)-4-(3-アミノ-6-クロロピリダジン-4-イル)-2-メチルピペラジン-1-イル)プロパン酸二塩酸塩

tert-ブチル 2-((R)-4-(3-アミノ-6-クロロピリダジン-4-イル)-2-メチルピペラジン-1-イル)プロパノアート (360 mg、1.01 mmol) をジオキサンに溶解させ、塩酸 (ジオキサン中 4 M、1.01 mL、4.04 mmol) を添加し、反応混合物を 4 時間攪拌した。揮発物を減圧下で蒸発させて、表題化合物 (380 mg、1.01 mmol) を定量的収率で得た。LCMS M/Z (M+H, C1 パターン) 300/302.

【0226】

工程 3: 2-((R)-4-(3-アミノ-6-クロロピリダジン-4-イル)-2-メチルピペラジン-1-イル)-N-メチルプロパンアミド

2-((R)-4-(3-アミノ-6-クロロピリダジン-4-イル)-2-メチルピペラジン-1-イル)プロパン酸二塩酸塩 (380 mg、1.02 mmol) をジメチルホルムアミド (4 mL) に溶解させ、ジイソプロピルエチルアミン (0.89 mL、5.1 mmol) を添加した。反応混合物を 0 °C に冷却し、HATU (430 mg、1.12 mmol) を添加し、混合物を 10 分間攪拌した。メタンアミン (テトラヒドロフラン中 2 M、1.02 mL、2.04 mmol) を添加し、反応物を 25 °C に 1 時間加温した。反応混合物を酢酸エチルと重炭酸ナトリウムとの間で分配し、有機層を単離し、減圧下で蒸発させた。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (酢酸エチルおよびメタノールで溶離) によって精製し、純粋な画分を真空中で濃縮して、表題化合物 (121 mg、386 μmol) をジアステレオマーの混合物として収率 38 % で得た。LCMS M/Z (M+H) 313.0/315.0.

【0227】

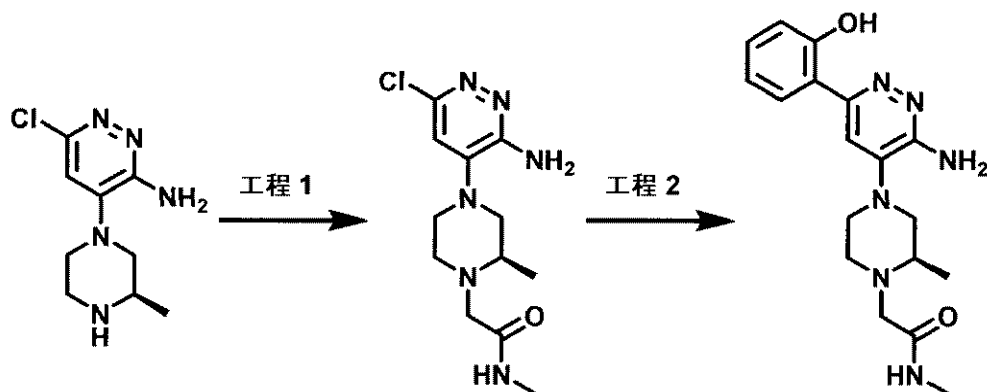
工程 4: 2-((R)-4-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-2-メチルピペラジン-1-イル)-N-メチルプロパンアミド

2-((R)-4-(3-アミノ-6-クロロピリダジン-4-イル)-2-メチルピペラジン-1-イル)-N-メチルプロパンアミド (0.12 g、0.38 mmol)、(2-ヒドロキシフェニル)ボロン酸 (0.06 g、0.46 mmol)、炭酸カリウム (0.11 g、0.76 mmol)、およびメタンスルホナト (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリ-*i*-プロピル-1, 1'-ビフェニル) (2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル-2-イル)パラジウム (II) (0.03 g、0.03 mmol) を密閉可能な管に入れ、窒素でパージした。ジオキサン (3 mL) および水 (1 mL) を添加し、反応混合物を 95 °C で 16 時間攪拌した。有機上清を真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィ (酢酸エチルおよびメタノールで溶離) によって精製した。揮発物の蒸発後、回収した材料をアセトニトリルおよび水から凍結乾燥させて、表題化合物 (0.04 g、0.1 mmol) をジアステレオマーの混合物として収率 26 % で得た。LCMS M/Z (M+H) 371.

実施例 148

(R)-2-(4-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-2-メチルピペラジン-1-イル)-N-メチルアセトアミド

【化 67】



10

【0228】

工程 1：(R)-2-(4-(3-アミノ-6-クロロピリダジン-4-イル)-2-メチルピペラジン-1-イル)-N-メチルアセトアミド

(R)-6-クロロ-4-(3-メチルピペラジン-1-イル)ピリダジン-3-アミン (270 mg、1.19 mmol) (実施例 G02939250 に記載のように調製) をアセトニトリル (5 mL) に溶解させ、2-クロロ-N-メチルアセトアミド (0.16 g、1.49 mmol) を添加し、その後に炭酸カリウム (0.33 g、2.38 mmol) を添加した。反応混合物を 60℃ で 16 時間攪拌した。揮発物を減圧下で除去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (塩化メチレンおよび酢酸エチルで溶離) によって精製して、表題化合物 (387 mg、1.31 mmol) を得た。

20

【0229】

工程 2：(R)-2-(4-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-2-メチルピペラジン-1-イル)-N-メチルアセトアミド

(R)-2-(4-(3-アミノ-6-クロロピリダジン-4-イル)-2-メチルピペラジン-1-イル)-N-メチルアセトアミド (387 mg、1.31 mmol)、(2-ヒドロキシフェニル) ボロン酸 (0.19 g、1.38 mmol)、炭酸カリウム (0.36 g、2.62 mmol)、およびメタンスルホナト (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリ-*i*-プロピル-1, 1'-ビフェニル) (2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル-2-イル) パラジウム (II) (0.08 g、0.09 mmol) を、マグネチックスターラーを備えた 50 mL フラスコに入れた。フラスコを窒素でパージした。ジオキサン (6 mL) および水 (2 mL) を添加し、反応混合物を窒素で脱気した。反応容器に冷却器を取り付け、95℃ で 16 時間攪拌した。反応混合物をシリカ上に浸透させ、シリカゲルクロマトグラフィ (酢酸エチルおよびメタノールで溶離) によって精製した。残渣をアセトニトリルおよび水から凍結乾燥させて、表題化合物 (0.12 g、0.35 mmol、2 工程で 29%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 14.21 (br.s., 1H), 7.92 (dd, *J* = 1.59, 8.42 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.23 (dt, *J* = 1.46, 7.69 Hz, 1H), 6.70 - 6.98 (m, 2H), 6.23 (s, 2H), 3.32 - 3.37 (m, 1H), 3.23 (d, *J* = 16.11 Hz, 1H), 2.93 (t, *J* = 10.13 Hz, 1H), 2.79 - 2.89 (m, 2H), 2.74 (s, 1H), 2.52 - 2.70 (m, 6H), 1.04 (d, *J* = 6.10 Hz, 3H). LCMS *M/Z* (*M*+*H*) 357.

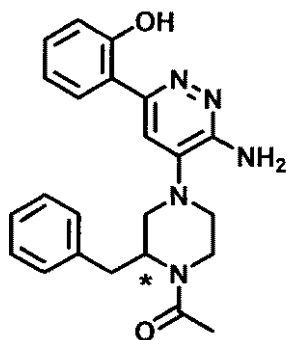
30

40

1-(4-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-2-ベンジルピペラジン-1-イル)エタノンを、その各鏡像異性体 (実施例 149 および 150) に分離した

1-(4-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-2-ベンジルピペラジン-1-イル)エタノンの鏡像異性体 1 および鏡像異性体 2

【化 6 8】



10

【0 2 3 0】

Wheelkoo-1 (S, S) カラムを使用した SFC クロマトグラフィ (二酸化炭素およびエタノール、0.1% 水酸化アンモニウムで溶離) によって分離した。

【0 2 3 1】

実施例 149: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.14 (d, $J = 22.6$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.35 - 7.12 (m, 6H), 6.94 - 6.75 (m, 2H), 6.53 (d, $J = 9.4$ Hz, 2H), 4.87 (s, OH), 4.35 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 4.23 (s, 1H), 4.00 - 3.87 (m, OH), 3.79 - 3.62 (m, 1H), 3.62 - 3.48 (m, 1H), 3.47 - 3.37 (m, 1H), 3.26 - 3.12 (m, 1H), 3.10 - 2.85 (m, 2H), 2.42 - 2.28 (m, 1H), 1.98 (s, 1H), 1.59 (s, 2H). LCMS M/Z ($M+H$) 404.

20

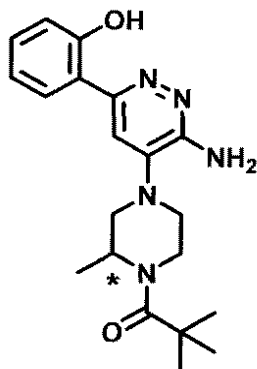
【0 2 3 2】

実施例 150: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.14 (d, $J = 22.5$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.39 - 7.02 (m, 5H), 6.95 - 6.76 (m, 2H), 6.53 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 5.01 - 4.25 (m, 2H), 4.08 (d, $J = 115.6$ Hz, 1H), 3.84 - 3.55 (m, 2H), 3.62 - 3.48 (m, 1H), 3.49 - 3.40 (m, OH), 3.23 - 3.11 (m, 1H), 3.07 - 2.88 (m, 2H), 2.45 - 2.22 (m, 1H), 1.98 (s, 1H), 1.59 (s, 1H). LCMS M/Z ($M+H$) 404.

1 - (4 - (3 - アミノ - 6 - (2 - ヒドロキシフェニル) ピリダジン - 4 - イル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 2, 2 - ジメチルプロパン - 1 - オンを、その各鏡像異性体 (実施例 151 および 152) に分離した

30

【化 6 9】



40

【0 2 3 3】

Chiralpak AS カラムを使用した SFC クロマトグラフィ (二酸化炭素およびメタノール、0.1% 水酸化アンモニウムでの溶離) によって分離した。

【0 2 3 4】

実施例 151: LCMS M/Z ($M+H$) 370.

【0 2 3 5】

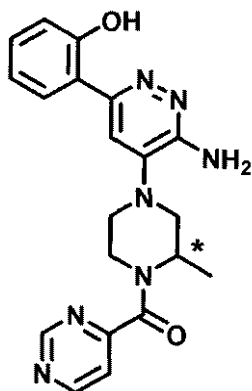
実施例 152: LCMS M/Z ($M+H$) 370.

50

(4-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-2-メチルピペラジン-1-イル)(ピリミジン-4-イル)メタノンを、その各鏡像異性体(実施例153および154)に分離した

(4-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-2-メチルピペラジン-1-イル)(ピリミジン-4-イル)メタノンの鏡像異性体1および鏡像異性体2

【化70】



10

【0236】

Chiralpak ASカラムを使用したSFCクロマトグラフィ(二酸化炭素およびメタノール、0.1%水酸化アンモニウムでの溶離)によって分離した。

20

【0237】

実施例153: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.10 (s, 1H), 9.40 - 9.12 (m, 1H), 9.00 (dd, $J = 9.2, 5.1$ Hz, 1H), 7.91 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.81 - 7.67 (m, 1H), 7.55 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 7.24 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 6.39 (d, $J = 28.5$ Hz, 2H), 4.89 (s, 1H), 4.37 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 3.91 (d, $J = 49.5$ Hz, 1H), 3.76 - 3.57 (m, 1H), 3.57 - 3.42 (m, 1H), 3.25 - 3.08 (m, 2H), 1.42 (dd, $J = 9.6, 6.7$ Hz, 3H). LCMS M/Z ($M+H$) 392.

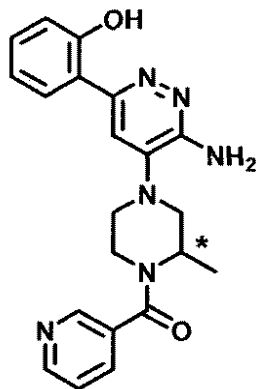
【0238】

30

実施例154: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.10 (s, 1H), 9.36 - 9.16 (m, 1H), 9.00 (dd, $J = 9.2, 5.1$ Hz, 1H), 7.91 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.79 - 7.65 (m, 1H), 7.55 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 7.24 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.39 (d, $J = 28.5$ Hz, 2H), 4.89 (s, 1H), 4.37 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.91 (d, $J = 49.5$ Hz, 1H), 3.79 - 3.59 (m, 1H), 3.49 (t, $J = 11.3$ Hz, 1H), 3.24 - 3.06 (m, 2H), 1.42 (dd, $J = 9.6, 6.7$ Hz, 3H). LCMS M/Z ($M+H$) 392.
4-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-2-メチルピペラジン-1-イル(ピリジン-3-イル)メタノンを、その各鏡像異性体(実施例155および156)に分離した

40

【化 7 1】



10

【0 2 3 9】

Chiralpak ASカラムを使用したSFCクロマトグラフィ（二酸化炭素およびメタノール、0.1%水酸化アンモニウムでの溶離）によって分離した。

【0 2 4 0】

実施例 155: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 14.11 (s, 1H), 8.74 - 8.57 (m, 2H), 7.96 - 7.80 (m, 2H), 7.60 - 7.44 (m, 2H), 7.24 (ddd, J = 8.2, 7.2, 1.5 Hz, 1H), 6.95 - 6.81 (m, 2H), 6.38 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.27 - 3.04 (m, 2H), 2.59 - 2.52 (m, 2H), 1.41 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS M/Z ($M+H$) 391.

20

【0 2 4 1】

実施例 156: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 14.11 (s, 1H), 8.75 - 8.49 (m, 2H), 7.98 - 7.75 (m, 2H), 7.63 - 7.43 (m, 2H), 7.24 (ddd, J = 8.2, 7.3, 1.6 Hz, 1H), 7.01 - 6.72 (m, 2H), 6.38 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.19 (s, 2H), 2.53 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 1.41 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS M/Z ($M+H$) 391.

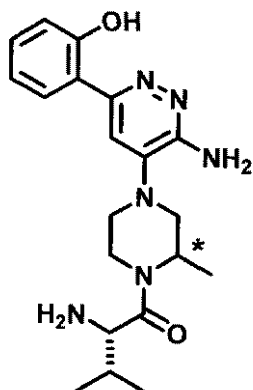
【0 2 4 2】

2-アミノ-1-((R)-4-((3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-2-メチルピペラジン-1-イル)-3-メチルブタン-1-オン

30

を、その各鏡像異性体（実施例 157 および 158）に分離した。

【化 7 2】



40

【0 2 4 3】

Cel-1カラムを使用したSFCクロマトグラフィ（二酸化炭素およびメタノール、0.1%水酸化アンモニウムでの溶離）によって分離した。

【0 2 4 4】

実施例 157: LCMS M/Z ($M+H$) 385.

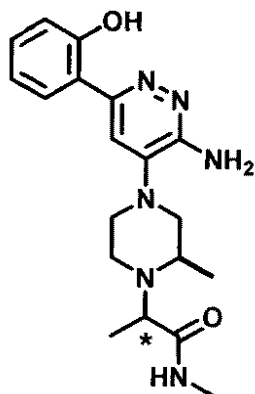
【0 2 4 5】

実施例 158: LCMS M/Z ($M+H$) 385.

50

2-((R)-4-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-2-メチルピペラジン-1-イル)-N-メチルプロパンアミドを、その各ジアステレオマー（実施例159および160）に分離した

【化73】



10

【0246】

Chiralpak IAカラムを使用したSFCクロマトグラフィ（二酸化炭素およびメタノール、0.1%水酸化アンモニウムでの溶離）によって分離した。

【0247】

実施例159：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14.22 (s, 1H), 7.93 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.24 (ddd, J = 8.2, 7.2, 1.6 Hz, 1H), 6.94 - 6.82 (m, 2H), 6.24 (s, 2H), 3.57 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 3.37 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 3.00 - 2.85 (m, 2H), 2.64 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.62 - 2.55 (m, 2H), 1.07 (dd, J = 9.2, 6.5 Hz, 6H). LCMS M/Z (M+H) 371.

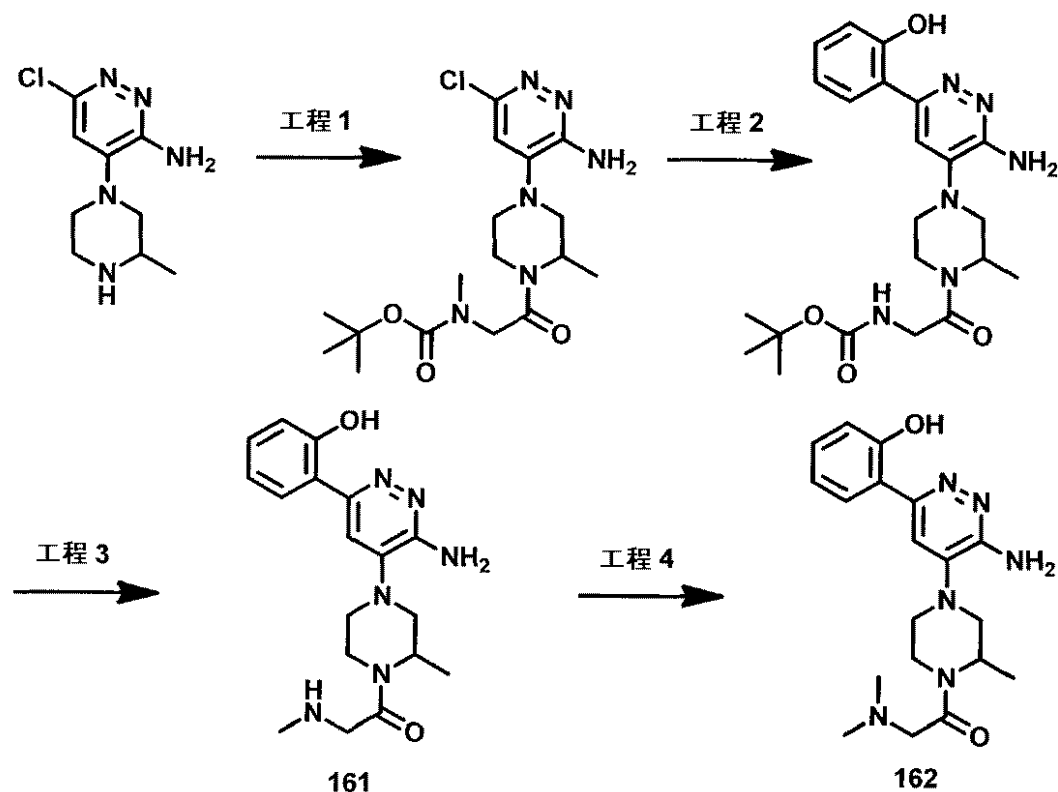
【0248】

実施例160：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14.22 (s, 1H), 7.91 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.24 (ddd, J = 8.2, 7.2, 1.6 Hz, 1H), 6.97 - 6.80 (m, 2H), 6.21 (s, 2H), 3.46 - 3.38 (m, 2H), 2.99 - 2.79 (m, 4H), 2.61 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.60 - 2.54 (m, 2H), 1.18 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.04 (d, J = 6.3 Hz, 3H). LCMS M/Z (M+H) 371.

実施例161および162

1-(4-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-2-メチルピペラジン-1-イル)-2-(メチルアミノ)エタノンおよび1-(4-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-2-メチルピペラジン-1-イル)-2-(ジメチルアミノ)エタノン

【化 7 4】



【0249】

工程 1: tert-ブチル (2- (4- (3-アミノ-6-クロロピリダジン-4-イル) -2-メチルピペラジン-1-イル) -2-オキソエチル) (メチル) カルバマートジメチルホルムアミドに溶解させた 6-クロロ-4- (3-メチルピペラジン-1-イル) ピリダジン-3-アミン (360 mg、1.58 mmol) (実施例 G02939250などで調製) に、2- ((tert-ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ) 酢酸 (0.4 g、2.13 mmol) を添加し、その後にジイソプロピルエチルアミン (0.55 mL、3.16 mmol) を添加した。反応混合物を 0℃ に冷却し、HATU (0.81 g、2.13 mmol) を添加した。反応物を 15 分間攪拌した後、酢酸エチルと重炭酸ナトリウム (飽和水溶液) との間で分配した。有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (酢酸エチルおよびメタノールで溶離) によって精製して、表題化合物 (0.51 g、1.28 mmol、81%) を得た。LCMS M/Z (M+H、Cl パターン) 399/401.

【0250】

工程 2: tert-ブチル (2- (4- (3-アミノ-6- (2-ヒドロキシフェニル) ピリダジン-4-イル) -2-メチルピペラジン-1-イル) -2-オキソエチル) (メチル) カルバマート

tert-ブチル (2- (4- (3-アミノ-6-クロロピリダジン-4-イル) -2-メチルピペラジン-1-イル) -2-オキソエチル) (メチル) カルバマート (510 mg、1.2786 mmol)、(2-ヒドロキシフェニル) ボロン酸 (0.194 g、1.4065 mmol)、炭酸カリウム (0.4418 g、3.1965 mmol)、およびメタンスルホナト (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリ-イ-プロピル-1, 1'-ビフェニル) (2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル-2-イル) パラジウム (II) (0.0813 g、0.1023 mmol) を密閉可能な管に入れ、窒素でパージした。ジオキサン (6 mL) および水 (2 mL) を添加した。反応混合物を窒素気流で脱気し、95℃ で 16 時間加熱した。反応混合物をシリカ上に浸透させ、シリカゲルクロマトグラフィ (酢酸エチルおよびメタノールで溶離) によって精製して、表

題化合物 (0.401 g、0.8783 mmol、69%) を得た。LCMS M/Z (M+H) 457

【0251】

工程3: 1-(4-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-2-メチルピペラジン-1-イル)-2-(メチルアミノ)エタノン

tert-ブチル(2-(4-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-2-メチルピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル)(メチル)カルバマート(401 mg、0.878 mmol)をメタノール(5 mL)に溶解させ、ジオキサン中の塩酸(4 M、1 mL、4 mmol)を添加した。混合物を45分間攪拌した。材料の一部をシリカゲルクロマトグラフィ(塩化メチレン、メタノール、および水酸化アンモニウムで溶離)によって精製した。純粋な画分を回収し、真空中で濃縮した。残渣をアセトニトリルおよび水から凍結乾燥させて、表題化合物(実施例161)(50 mg、0.14 mmol)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14.12 (br.s., 1H), 7.78 - 7.95 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.15 - 7.30 (m, 1H), 6.76 - 6.95 (m, 2H), 6.34 (s, 2H), 4.61 - 4.82 (m, 1H), 4.27 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.57 (d, J = 11.96 Hz, 1H), 3.24 - 3.50 (m, 2H), 3.20 (d, J = 11.72 Hz, 1H), 3.04 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.85 - 2.20 (m, 1H), 1.12 - 1.47 (m, 3H). LCMS M/Z (M+H) 357.

【0252】

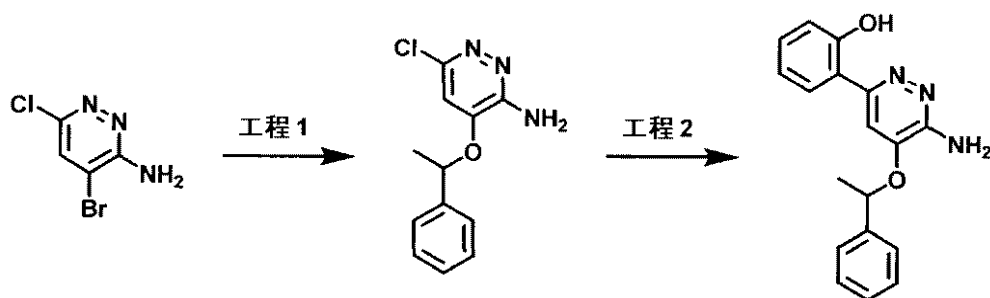
工程4: 1-(4-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-2-メチルピペラジン-1-イル)-2-(ジメチルアミノ)エタノン

1-(4-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-2-メチルピペラジン-1-イル)-2-(メチルアミノ)エタノン二塩酸塩(100 mg、0.23 mmol)(前の反応由来)をメタノールに溶解させた。ホルムアルデヒド(0.01 g、0.46 mmol)を添加し、混合物を5分間攪拌後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(0.01 g、0.23 mmol)を添加した。反応混合物を2時間攪拌後、真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィ(塩化メチレン、メタノール、および水酸化アンモニウムで溶離)によって精製した。純粋な画分を回収し、真空中で濃縮し、アセトニトリルおよび水から凍結乾燥させて、表題化合物(実施例162)(0.07 g、0.19 mmol、83%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14.15 (s, 1H), 7.93 (dd, J = 1.47, 8.30 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.24 (ddd, J = 1.46, 7.20, 8.18 Hz, 1H), 6.81 - 6.94 (m, 2H), 6.33 (br.s., 2H), 4.65 - 4.75 (m, 1H), 4.14 - 4.29 (m, 1H), 3.87 - 4.03 (m, 1H), 3.64 - 3.76 (m, 1H), 3.58 (br.s., 1H), 2.89 - 3.26 (m, 4H), 2.19 (br.s., 6H), 1.16 - 1.49 (m, 3H). LCMS M/Z (M+H) 371.

実施例163

2-(6-アミノ-5-(1-フェニルエトキシ)ピリダジン-3-イル)フェノール

【化75】



【0253】

工程1: 6-クロロ-4-(1-フェニルエトキシ)ピリダジン-3-アミン

パイレックス(登録商標)バイアル中で、水素化ナトリウム(鉱油中60重量%、28

10

20

30

40

50

mg、0.72 mmol) をテトラヒドロフラン (3 mL) に溶解させた。1-フェニルエタノール (87 μ L、0.72 mmol) を添加し、反応物を 50 °C で 0.5 時間加熱した。4-ブロモ-6-クロロピリダジン-3-アミン (100 mg、0.48 mmol) を添加し、反応物を 70 °C で 12 時間攪拌した。粗反応物を濃縮乾固し、シリカゲル上に置き、シリカゲルクロマトグラフィ (酢酸エチルで溶離) によって精製して、6-クロロ-4-(1-フェニルエトキシ)ピリダジン-3-アミン (60.8 mg、51%) を無色透明の油状物として得た。LCMS M/Z (M+H) 250.

【0254】

工程2: 2-(6-アミノ-5-(1-フェニルエトキシ)ピリダジン-3-イル)フェノール

マイクロ波用バイアルに6-クロロ-4-(1-フェニルエトキシ)ピリダジン-3-アミン (60.8 mg、0.24 mmol)、1,1ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセンパラジウムジクロリド (16 mg、0.024 mmol)、(2-ヒドロキシフェニル)ボロン酸 (67 mg、0.49 mmol)、および炭酸カリウム (67 mg、0.49 mmol) を入れた。バイアルを密閉し、1:1のアセトニトリル:水を添加した (1.5 mL)。反応物から排気し、窒素 (g) (3 $\times$) でパージした後、マイクロ波中にて 120 °C で 0.5 時間加熱した。反応物をブラインに注ぎ、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィ (酢酸エチル/ヘキサンで溶離) によって精製して、2-(6-アミノ-5-(1-フェニルエトキシ)ピリダジン-3-イル)フェノール (13.1 mg、17%) を淡褐色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14.24 (s, 1 H), 7.74 (dd, J = 1.4, 7.9 Hz, 1 H), 7.61 - 7.47 (m, 3 H), 7.43 - 7.34 (m, 2 H), 7.32 - 7.17 (m, 2 H), 6.92 - 6.82 (m, 2 H), 6.67 (s, 2 H), 6.03 (q, J = 6.2 Hz, 1 H), 1.66 (d, J = 6.2 Hz, 3 H). LCMS M/Z (M+H) 308.

【0255】

以下の化合物を、類似の様式で調製した (場合により、メタンスルホナト (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリ-*i*-プロピル-1, 1'-ビフェニル) (2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル-2-イル)パラジウム (II) を、工程2で、1,1ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセンパラジウムジクロリドの代わりに使用した)。

【0256】

【表 7 - 1】

実施例164~185.

実施例	化合物名	NMR	m/z
164	2-(6-アミノ-5-(((3,3-ジメチルブタン-2-イル)オキシ)ピリダジン-3-イル)フェノール	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.22 (d, J = 13.7 Hz, 1 H), 8.25 (t, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.90 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 7.74 (ddd, J = 1.8, 4.3, 7.3 Hz, 1 H), 7.47 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.34 - 7.27 (m, 1 H), 7.24 - 7.17 (m, 1 H), 6.70 - 6.63 (m, 1 H), 4.94 - 4.85 (m, 1 H), 1.31 - 1.22 (m, 3 H), 1.00 (d, J = 4.4 Hz, 9 H)	288
165	2-(6-アミノ-5-(((1,2-trans)-2-フェニルシクロヘキシル)オキシ)ピリダジン-3-イル)フェノール	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 14.35 (br. s., 1H), 7.91 (d, J = 7.32 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.38 (d, J = 7.32 Hz, 2H), 7.03 - 7.27 (m, 4H), 6.78 - 6.95 (m, 2H), 6.26 (br. s., 2H), 5.08 (dt, J = 4.03, 10.32 Hz, 1H), 2.89 (t, J = 9.64 Hz, 1H), 2.23 (d, J = 10.01 Hz, 1H), 1.57 - 1.95 (m, 5H), 1.32 - 1.55 (m, 2H)	362
166	(R)-2-(6-アミノ-5-(1-(ピリジン-3-イル)エトキシ)ピリダジン-3-イル)フェノール	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 14.21 (s, 1H), 8.79 - 8.87 (m, 1H), 8.51 (dd, J = 1.46, 4.64 Hz, 1H), 7.96 - 8.04 (m, 1H), 7.83 (d, J = 8.06 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.41 (dd, J = 4.88, 7.57 Hz, 1H), 7.18 - 7.28 (m, 1H), 6.84 - 6.95 (m, 2H), 6.72 (br. s., 2H), 6.14 (q, J = 6.10 Hz, 1H), 1.68 (d, J = 6.10 Hz, 3H)	309
167	(S)-2-(6-アミノ-5-(1-(ピリジン-3-イル)エトキシ)ピリダジン-3-イル)フェノール	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 14.21 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.48 - 8.54 (m, 1H), 8.00 (d, J = 7.81 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.81 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.41 (dd, J = 4.88, 7.57 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 7.69 Hz, 1H), 6.84 - 6.95 (m, 2H), 6.72 (br. s., 2H), 6.14 (q, J = 5.94 Hz, 1H), 1.68 (d, J = 6.10 Hz, 3H)	309
168	2-(6-アミノ-5-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エトキシ)ピリダジン-3-イル)フェノール		316
169	(R)-2-(6-アミノ-5-(1-フェニルエトキシ)ピリダジン-3-イル)フェノール	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.54-7.51 (m, 2H), 7.49-7.46 (m, 1H), 7.44-7.39 (m, 2H), 7.35-7.32 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.22-7.18 (m, 1H), 6.90-6.87 (m, 2H), 5.85-5.79 (m, 1H), 1.78 (d, J = 6.4 Hz, 3H)	308
170	(S)-2-(6-アミノ-5-(1-フェニルエトキシ)ピリダジン-3-イル)フェノール	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.54-7.51 (m, 2H), 7.49-7.46 (m, 1H), 7.44-7.39 (m, 2H), 7.35-7.32 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.23-7.18 (m, 1H), 6.90-6.87 (m, 2H), 5.85-5.79 (m, 1H), 1.78 (d, J = 6.4 Hz, 3H)	308
171	2-(6-アミノ-5-(1-(ピリジン-3-イル)エトキシ)ピリダジン-3-イル)フェノール	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.76 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.54-8.51 (m, 1H), 8.04 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.63-7.60 (m, 1H), 7.52-7.50 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.25-7.22 (m, 1H), 6.92-6.89 (m, 2H), 6.03-5.98 (m, 1H), 1.82 (d, J = 7.0 Hz, 3H)	309

10

20

30

40

【表 7-2】

172	2-(6-アミノ-5-((1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)ピリダジン-3-イル)フェノール	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 14.35 (s, 1H), 7.91 – 8.01 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.18 – 7.29 (m, 1H), 6.80 – 6.94 (m, 2H), 6.42 (br. s., 2H), 4.88 (td, J = 3.94, 8.00 Hz, 1H), 2.56 – 2.72 (m, 2H), 2.25 (t, J = 8.79 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.97 (d, J = 4.88 Hz, 2H), 1.67 – 1.82 (m, 2H)	301
173	2-(6-アミノ-5-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)ピリダジン-3-イル)フェノール	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 14.36 (br. s., 1H), 7.95 (d, J = 7.32 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.17 – 7.32 (m, 1H), 6.82 – 6.93 (m, 2H), 6.54 (br. s., 2H), 4.37 (br. s., 2H), 2.88 (br. s., 2H), 2.36 (br. s., 6H)	275
174	2-(6-アミノ-5-フェネトキシ)ピリダジン-3-イル)フェノール	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 14.37 (s, 1H), 7.94 (d, J = 7.32 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.37 – 7.43 (m, 2H), 7.32 (t, J = 7.57 Hz, 2H), 7.16 – 7.27 (m, 2H), 6.78 – 6.91 (m, 2H), 6.49 (s, 2H), 4.37 – 4.52 (m, 2H), 3.07 – 3.20 (m, 2H)	308
175	2-(6-アミノ-5-(3-(ジメチルアミノ)プロポキシ)ピリダジン-3-イル)フェノール	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 14.38 (br. s., 1H), 7.94 (d, J = 8.06 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.23 (t, J = 7.57 Hz, 1H), 6.76 – 6.96 (m, 2H), 6.51 (br. s., 2H), 4.27 (t, J = 6.23 Hz, 2H), 2.41 (t, J = 7.08 Hz, 2H), 2.16 (s, 6H), 1.85 – 1.98 (m, 2H)	289
176	2-(6-アミノ-5-(シクロペンチルオキシ)ピリダジン-3-イル)フェノール	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 14.41 (s, 1H), 7.93 (d, J = 7.57 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.23 (t, J = 7.57 Hz, 1H), 6.71 – 6.97 (m, 2H), 6.48 (s, 2H), 5.20 (br. s., 1H), 2.01 (d, J = 5.62 Hz, 2H), 1.71 – 1.87 (m, 4H), 1.61 (br. s., 2H)	272
177	2-(6-アミノ-5-((1-フェニルプロパン-2-イル)オキシ)ピリダジン-3-イル)フェノール	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 14.36 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.06 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.31 – 7.39 (m, 2H), 7.13 – 7.30 (m, 4H), 6.81 – 6.94 (m, 2H), 6.46 (s, 2H), 5.09 – 5.24 (m, 1H), 3.09 (dd, J = 7.32, 13.43 Hz, 1H), 2.88 – 3.03 (m, 1H), 1.24 – 1.54 (m, 3H)	322
178	2-(6-アミノ-5-(2-フェニルプロポキシ)ピリダジン-3-イル)フェノール	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 14.36 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.06 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.38 – 7.47 (m, 2H), 7.33 (t, J = 7.45 Hz, 2H), 7.12 – 7.25 (m, 2H), 6.77 – 6.96 (m, 2H), 6.45 (br. s., 2H), 4.12 – 4.43 (m, 3H), 1.41 (d, J = 7.08 Hz, 3H)	322
179	2-(6-アミノ-5-(シクロヘキシルオキシ)ピリダジン-3-イル)フェノール	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 14.41 (s, 1H), 7.96 (d, J = 7.81 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.23 (t, J = 7.57 Hz, 1H), 6.75 – 6.97 (m, 2H), 6.44 (br. s., 2H), 4.87 (br. s., 1H), 1.93 (br. s., 2H), 1.76 (br. s., 2H), 1.55 (d, J = 9.03 Hz, 3H), 1.37 – 1.50 (m, 2H), 1.21 – 1.36 (m, 2H)	286
180	2-(6-アミノ-5-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)オキシ)ピリダジン-3-イル)フェノール	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 14.36 (br. s., 1H), 8.03 (d, J = 7.08 Hz, 1H), 7.88 (br. s., 1H), 7.42 – 7.54 (m, 1H), 7.36 (br. s., 2H), 7.26 (br. s., 2H), 6.91 (d, J = 7.81 Hz, 2H), 6.41 (br. s., 2H), 6.33 (br. s., 1H), 3.56 (s, 1H), 3.08 – 3.24 (m, 2H), 2.84 – 2.99 (m, 2H), 2.69 (d, J = 6.10 Hz, 2H), 2.15 (br. s., 2H)	363
181	2-(6-アミノ-5-((1-ベンジルピペリジン-3-イル)オキシ)ピリダジン-3-イル)フェノール		377

10

20

30

40

【表 7 - 3】

182	2-(6-アミノ-5-((2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ)ピリダジン-3-イル)フェノール	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 14.36 (br. s., 1H), 8.03 (d, J = 7.08 Hz, 1H), 7.88 (br. s., 1H), 7.42 - 7.54 (m, 1H), 7.36 (br. s., 2H), 7.26 (br. s., 2H), 6.91 (d, J = 7.81 Hz, 2H), 6.41 (br. s., 2H), 3.56 (s, 1H), 3.07 - 3.25 (m, 1H), 2.84 - 3.00 (m, 1H), 2.69 (d, J = 6.10 Hz, 1H), 2.15 (br. s., 1H)	320
183	2-(6-アミノ-5-((1-フェニルピペリジン-3-イル)オキシ)ピリダジン-3-イル)フェノール	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 14.37 (s, 1H), 7.98 (dd, J = 1.46, 8.30 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.08 - 7.33 (m, 3H), 6.95 (d, J = 7.81 Hz, 2H), 6.83 - 6.91 (m, 2H), 6.75 (t, J = 7.32 Hz, 1H), 6.36 (s, 2H), 5.02 (br. s., 1H), 3.69 (d, J = 3.91 Hz, 1H), 3.38 - 3.51 (m, 1H), 3.19 (dd, J = 7.81, 12.45 Hz, 1H), 2.93 - 3.06 (m, 1H), 2.08 - 2.20 (m, 1H), 1.84 - 1.99 (m, 1H), 1.69 (br. s., 2H)	363
184	2-(6-アミノ-5-((1-フェニルピロリジン-3-イル)オキシ)ピリダジン-3-イル)フェノール	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 14.35 (s, 1H), 7.84 - 8.10 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.21 - 7.30 (m, 1H), 7.16 (dd, J = 7.20, 8.67 Hz, 2H), 6.85 - 6.96 (m, 2H), 6.57 - 6.65 (m, 3H), 6.56 (s, 2H), 3.69 - 3.83 (m, 1H), 3.45-3.50 (m, 3H), 3.38-3.41 (m, 1H), 2.37 - 2.46 (m, 1H), 2.25 - 2.35 (m, 1H)	349
185	(3-((3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)オキシ)ピペリジン-1-イル)(フェニル)メタノン		391

10

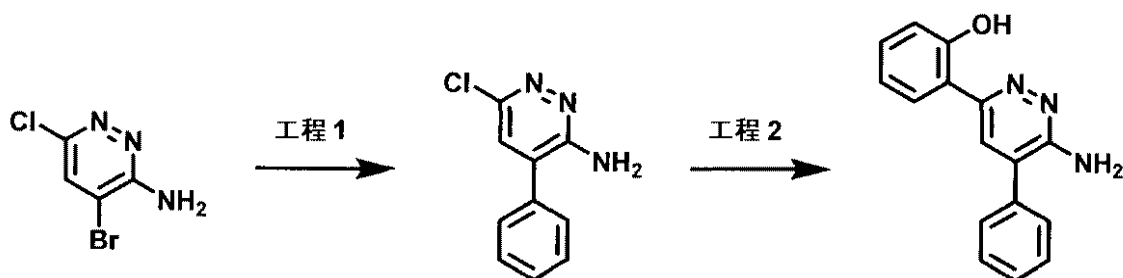
20

【0257】

実施例 186

2-(6-アミノ-5-フェニルピリダジン-3-イル)フェノール

【化 76】



30

【0258】

工程 1: 6-クロロ-4-フェニルピリダジン-3-アミン

フェニルボロン酸 (380 mg、3.1 mmol)、4-ブロモ-6-クロロピリダジン-3-アミン (500 mg、2.4 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム(0) (140 mg、0.12 mmol)、炭酸カリウム (660 mg、4.8 mmol)、1,4-ジオキサン (9.5 mL)、および水 (0.5 mL) を使い捨てる反応管に入れた。上部の空間を窒素でフラッシュし、反応混合物を、真空および窒素補充の4サイクルを使用して脱気した。反応物を 100 °C で 5 時間加熱し、次いで、室温に冷却した。粗混合物をシリカゲルクロマトグラフィ (ヘキサン/酢酸エチルで溶離) によって精製して、表題化合物をベージュ色の固体 (355 mg; 収率 72%) として得た。LCMS M/Z (M+H) 206.

40

【0259】

工程 2: 2-(6-アミノ-5-フェニルピリダジン-3-イル)フェノール

マイクロ波用バイアルに、6-クロロ-4-フェニルピリダジン-3-アミン (150 mg、0.7294 mmol)、(2-ヒドロキシフェニル)ボロン酸 (0.2012 g

50

、1.4588 mmol)、(0.0475 g、0.0729 mmol)、炭酸カリウム (0.2016 g、1.4588 mmol)、およびスターラーバーを入れた。1:1のアセトニトリル:水(2 mL)を添加し、混合物をマイクロ波中で120℃に20分間加熱した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、ブラインで洗浄し、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を、セライトを用いて真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィ(ヘキサン、酢酸エチル、およびメタノールで溶離)によって精製して、表題化合物を黄色無定形固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.59 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.95 (dd, J = 1.56, 8.04 Hz, 1H), 7.61 - 7.66 (m, 2H), 7.51 - 7.59 (m, 3H), 7.23 - 7.29 (m, 1H), 6.86 - 6.96 (m, 2H), 6.45 (s, 2H). LCMS M/Z (M+H) 264.

10

【0260】

以下の化合物を、適切なボロン酸またはトリブチルスタナンカップリング試薬およびビス(トリ-tert-ブチルホスフィン)パラジウム(0)を使用して、実施例186に類似の様式で調製した。

【表 8】

実施例187～194

実施例	化合物名	NMR	m/z
187	2-(6-アミノ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.80 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.00 (dd, J = 1.46, 8.05 Hz, 1H), 7.22 – 7.29 (m, 1H), 6.89 – 6.95 (m, 2H), 6.48 (s, 2H), 3.93 (s, 3H)	268
188	2-(6-アミノ-5-(1-(1-フェニルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.83 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.21 (d, J = 11.23 Hz, 2H), 8.01 (d, J = 7.08 Hz, 1H), 7.31 – 7.40 (m, 4H), 7.22 – 7.30 (m, 2H), 6.88 – 6.97 (m, 2H), 6.52 (s, 2H), 5.69 (q, J = 7.08 Hz, 1H), 1.88 (d, J = 6.84 Hz, 3H)	358
189	2-(6-アミノ-5-(4-(ジメチルアミノ)メチル)フェニル)ピリダジン-3-イル)フェノール		321
190	2-(6-アミノ-5-シクロプロピルピリダジン-3-イル)フェノール	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.98 (br. s., 1H), 7.93 (dd, J = 1.59, 8.42 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.12 – 7.29 (m, 1H), 6.82 – 6.94 (m, 2H), 6.74 (s, 2H), 1.86 (tt, J = 5.43, 8.24 Hz, 1H), 0.98 – 1.10 (m, 2H), 0.86 – 0.95 (m, 2H)	228
191	2-(6-アミノ-5-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール		280
192	2-(6-アミノ-5-(1-(1-フェニルエチル)-1H-イミダゾール-4-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.96 (s, 1H), 8.61 (d, J = 1.22 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.15 (d, J = 1.22 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 1.59, 8.42 Hz, 1H), 7.80 (br. s., 2H), 7.28 – 7.44 (m, 5H), 7.14 – 7.28 (m, 1H), 6.77 – 7.02 (m, 2H), 5.68 (q, J = 7.00 Hz, 1H), 1.88 (d, J = 7.08 Hz, 3H)	358
193	2-(6-アミノ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.31 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.91 (dd, J = 1.59, 7.93 Hz, 1H), 7.56 – 7.67 (m, 1H), 7.25 (ddd, J = 1.71, 7.08, 8.30 Hz, 1H), 6.81 – 7.00 (m, 2H), 6.59 (s, 2H), 6.56 (d, J = 1.95 Hz, 1H), 3.62 – 4.02 (m, 3H)	268
194	2-(4-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-N, N-ジメチルプロパンアミド	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 13.81 (s, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 8.16 (d, J = 0.7 Hz, 1 H), 8.02 (dd, J = 1.5, 8.3 Hz, 1 H), 7.26 (dt, J = 1.5, 7.7 Hz, 1 H), 7.00 – 6.82 (m, 2 H), 6.49 (s, 2 H), 5.64 (q, J = 6.9 Hz, 1 H), 3.06 (s, 3 H), 2.85 (s, 3 H), 1.63 (d, J = 6.8 Hz, 3 H)	353

実施例 187～194 中の化合物を調製するために使用した中間体の調製

tert-ブチル 2-(4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボ
ロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンアート

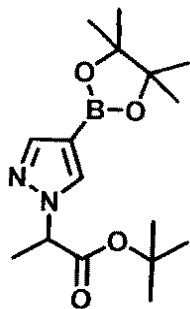
10

20

30

40

【化 77】

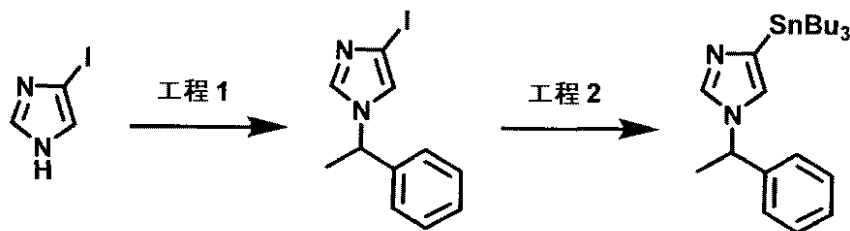


【0261】

ジメチルホルムアミド（30 mL）に溶解させた4-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-1H-ピラゾール（2.5 g、12.8 mmol）に炭酸セシウム（5.25 g、16.1 mmol）を添加し、その後にtert-ブチル2-ブロモプロパノアート（2.83 g、13.52 mmol）を添加し、反応混合物を5日間攪拌した。反応混合物をブラインと酢酸エチルとの間で分配した。有機層をブラインで2回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ（ヘキサンおよび酢酸エチルで溶離）によって精製して、表題化合物（2.43 g、7.54 mmol、59%）を得た。LCMS M/Z（M+H）323.

1-（1-フェニルエチル）-4-（トリブチルスタンニル）-1H-イミダゾール

【化 78】



【0262】

工程1：4-ヨード-1-（1-フェニルエチル）-1H-イミダゾール

丸底フラスコに、4-ヨード-1H-イミダゾール（0.884 g、4.557 mmol）および炭酸セシウム（3.113 g、9.554 mmol）を添加した。フラスコに蓋をし、ジメチルホルムアミド（20 mL）を添加し、雰囲気真空にして窒素で3回パージした。（1-ブロモエチル）ベンゼン（884 mg、4.777 mmol）を添加し、反応物を80℃で2時間加熱した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ（ヘキサンおよび酢酸エチルで溶離）によって精製して、4-ヨード-1-（1-フェニルエチル）-1H-イミダゾール（0.954 g、3.2 mmol、67%）を透明な黄色油状物として得た。LCMS M/Z（M+H）298.8.

【0263】

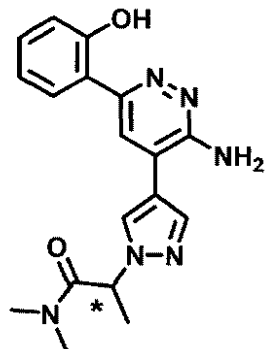
工程2：1-（1-フェニルエチル）-4-（トリブチルスタンニル）-1H-イミダゾール

テトラヒドロフラン中1.3 Mのイソプロピルマグネシウムクロリド-塩化リチウム（3.07 mL、3.99 mmol）を、4-ヨード-1-（1-フェニルエチル）-1H-イミダゾール（954 mg、3.19 mmol）を含むテトラヒドロフラン（30 mL）の溶液に-78℃で滴下して添加した。2時間の攪拌後、トリブチルクロロスタンナン（1.3 g、3.99 mmol）を添加した。さらに2時間の攪拌後、溶液を減圧下で濃縮して、表題化合物を粗残渣として得た。これを次の工程で直接使用した。LCMS

M/Z (M+H) 459.0 / 461.0 / 463.0 / 465.0 (M+H、Snパターン)。

2-(4-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-N,N-ジメチルプロパンアミドを、その各鏡像異性体(実施例195および196)に分離した

【化79】



10

【0264】

Chiralpak ADカラムを使用したSFCクロマトグラフィ(二酸化炭素およびイソプロパノール、0.1%水酸化アンモニウムでの溶離)によって分離した。

【0265】

実施例195: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.82 (s, 1H), 8.56 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.17 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.27 (ddd, J = 8.2, 7.2, 1.6 Hz, 1H), 6.96 - 6.86 (m, 2H), 6.49 (s, 2H), 5.65 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 1.65 (d, J = 7.0 Hz, 3H). LCMS M/Z (M+H) 353.

【0266】

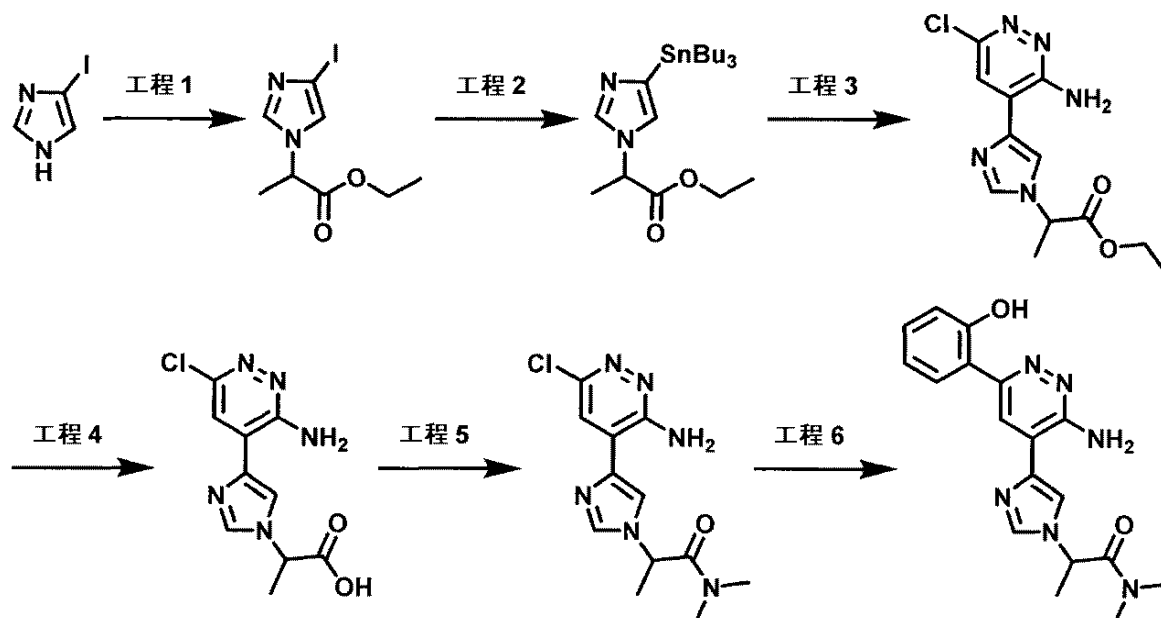
実施例196: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.82 (s, 1H), 8.56 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.17 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.27 (ddd, J = 8.2, 7.2, 1.6 Hz, 1H), 6.99 - 6.86 (m, 2H), 6.49 (s, 2H), 5.65 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 1.65 (d, J = 7.0 Hz, 3H). LCMS M/Z (M+H) 353.

30

実施例197

2-(4-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)-N,N-ジメチルプロパンアミド

【化 8 0】



10

【0267】

工程1：(rac)-エチル2-(4-ヨード-1H-イミダゾール-1-イル)プロパノアート

20

丸底フラスコに、4-ヨード-1H-イミダゾール(2.29g、11.806mmol)およびジメチルホルムアミド(20mL)を添加した。雰囲気排气し、窒素で3回パージした。水素化ナトリウム(0.59g、14.757mmol)を添加し、反応混合物25℃で10分間攪拌した。エチル2-ブロモプロパノアート(2.201g、12.16mmol)を添加し、反応物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチル(2×125mL)で2回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(ヘキサンおよび酢酸エチルで溶離)によって精製して、表題化合物を透明な黄色油状物として得た(2.829g、9.62mmol、81%)。LCMS M/Z (M+H) 295.

30

【0268】

工程2：エチル2-(4-(トリブチルスタンニル)-1H-イミダゾール-1-イル)プロパノアート

イソプロピルマグネシウムクロリド塩化リチウム錯体(THF中1.3M、1.2mL、1.56mmol)を、エチル2-(4-ヨード-1H-イミダゾール-1-イル)プロパノアート(2.85g、9.7mmol)を含むテトラヒドロフラン(12mL)の溶液に-78℃で滴下して添加した。2時間の攪拌後、トリブチルクロロスタナン(3.3mL、12.17mmol)を添加した。さらに2時間の攪拌後、溶液を真空中で濃縮した。エチル2-(4-(トリブチルスタンニル)-1H-イミダゾール-1-イル)プロパノアートを得た。粗生成物を、その後の工程でさらに精製せずに直接使用した。LCMS M/Z (M+H、Snパターン) 457.0/459.0/461.0.

40

【0269】

工程3：エチル2-(4-(3-アミノ-6-クロロピリダジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)プロパノアート

4-ブロモ-6-クロロピリダジン-3-アミン(2.0059g、9.623mmol)および粗エチル2-(4-(トリブチルスタンニル)-1H-イミダゾール-1-イル)プロパノアート(4.4g、9.623mmol)をジメチルホルムアミド(20mL)に溶解させた。反応混合物を、窒素を使用して脱気した。ヨウ化銅(I)(0.1833g、0.9623mmol)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.8891g、0.7698mmol)を反応混合物に添加し、混合物を9

50

5℃で18時間撹拌した。粗反応混合物をシリカ上に浸透させ、シリカゲルクロマトグラフィ（酢酸エチルおよびメタノールで溶離）によって精製して、表題化合物（0.457 g、1.5454 mmol、16%）を得た。LCMS M/Z（M+H、Snパターン）296/298.

【0270】

工程4：2-（4-（3-アミノ-6-クロロピリダジン-4-イル）-1H-イミダゾール-1-イル）プロパン酸

エチル2-（4-（3-アミノ-6-クロロピリダジン-4-イル）-1H-イミダゾール-1-イル）プロパノアート（260 mg、0.88 mmol）をメタノール：テトラヒドロフラン（1：1 ml）に溶解させた。水酸化ナトリウム（6 M水溶液、0.88 mL、5.28 mmol）を添加し、反応混合物を25℃で3時間撹拌した。溶液をHCl水溶液（1 M）で中和し、ブラインと酢酸エチルとの間で分配した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物（0.2 g、0.73 mmol、83%）を得た。

工程5：2-（4-（3-アミノ-6-クロロピリダジン-4-イル）-1H-イミダゾール-1-イル）-N,N-ジメチルプロパンアミド

【0271】

2-（4-（3-アミノ-6-クロロピリダジン-4-イル）-1H-イミダゾール-1-イル）プロパン酸（96 mg、0.37 mmol）をジメチルホルムアミドに溶解させ、ジイソプロピルエチルアミン（0.13 mL、0.74 mmol）を添加した。反応混合物を0℃に冷却し、HATU（170 mg、0.46 mmol）を添加した。反応混合物を10分間撹拌した。ジメチルアミン（THF中2 M、0.37 mL、0.74 mmol）を添加し、反応混合物を25℃に加温し、1時間撹拌した。粗反応混合物を、酢酸エチルと重炭酸ナトリウム（飽和水溶液）との間で分配した。有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ（酢酸エチルおよびメタノールで溶離）によって精製した。純粋な画分を真空中で濃縮して、表題化合物（0.027 g、0.09 mmol、24%）を得た。LCMS M/Z（M+H、Snパターン）295/297.

【0272】

工程6：2-（4-（3-アミノ-6-（2-ヒドロキシフェニル）ピリダジン-4-イル）-1H-イミダゾール-1-イル）-N,N-ジメチルプロパンアミド

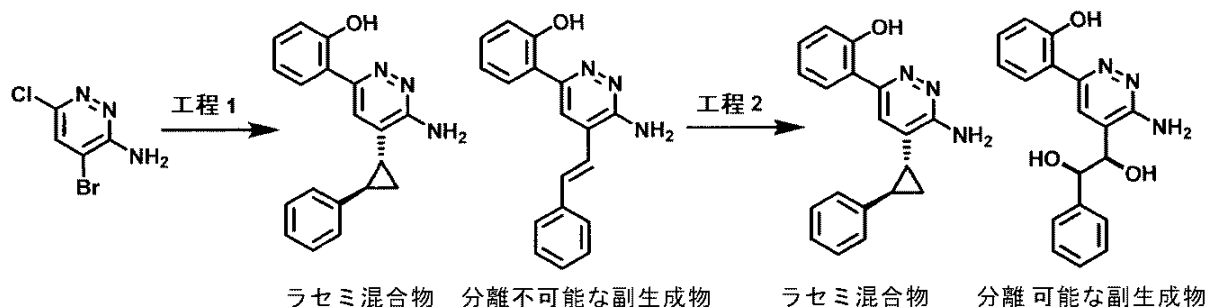
2-（4-（3-アミノ-6-クロロピリダジン-4-イル）-1H-イミダゾール-1-イル）-N,N-ジメチルプロパンアミド（27 mg、0.0916 mmol）、（2-ヒドロキシフェニル）ボロン酸（0.0171 g、0.1237 mmol）、炭酸カリウム（0.0278 g、0.2015 mmol）、およびメタンスルホナト（2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリ-*i*-プロピル-1,1'-ビフェニル）（2'-アミノ-1,1'-ビフェニル-2-イル）パラジウム（II）（0.0073 g、0.0092 mmol）を、密閉可能な管に入れた。反応容器の雰囲気窒素でパージした。ジオキサソ（2 ml）および水（0.7 ml）を添加し、反応混合物を窒素で脱気後、95℃で16時間撹拌した。有機上清を単離し、シリカ上に置き、シリカゲルクロマトグラフィ（酢酸エチルおよびメタノールで溶離）によって精製した。純粋な画分を回収し、真空中で濃縮した。残渣をアセトニトリルおよび水から凍結乾燥させて、表題化合物（0.005 g、0.014 mmol、16%）を得た。LCMS M/Z（M+H）353.

実施例198

2-（6-アミノ-5-（trans-2-フェニルシクロプロピル）ピリダジン-3-イル）フェノール

【0273】

【化 8 1】



10

工程 1：2-（6-アミノ-5-（（1R, 2R）-2-フェニルシクロプロピル）ピリダジン-3-イル）フェノール

4-ブロモ-6-クロロピリダジン-3-アミン（100mg、0.480mmol）、4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-（trans-2-フェニルシクロプロピル）-1, 3-ジオキソラン（0.177g、0.720mmol）（（E）-4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-スチリル-1, 3, 2-ジオキサボロランが混入）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（0.056g、0.048mmol）、炭酸カリウム（0.1989g、0.4391mmol）、1, 4-ジオキサン（2mL）、および水（0.2mL）をバイアルに入れた。上部の空間を窒素でフラッシュし、反応混合物を、真空および窒素補充の4サイクルを使用して脱気した。反応物を100℃で一晩加熱し、次いで、メタンスルホナト（2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリ-*i*-プロピル-1, 1'-ビフェニル）（2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル-2-イル）パラジウム（II）（0.020g、0.024mmol）および（2-ヒドロキシフェニル）ボロン酸（0.132g、0.959mmol）を添加した。上部の空間を窒素でフラッシュし、反応物を100℃に90分間加熱した。反応物を室温に冷却後、所望の生成物を、シリカゲルクロマトグラフィ（ヘキサン／酢酸エチルで溶離）および逆相分取HPLC（水／アセトニトリル／0.1%トリフルオロ酢酸で溶離）によって精製した。スチルベン副生成物を表題化合物から分離することができなかった。

20

【0274】

工程 2：2-（6-アミノ-5-（（1R, 2R）-2-フェニルシクロプロピル）ピリダジン-3-イル）フェノール

30

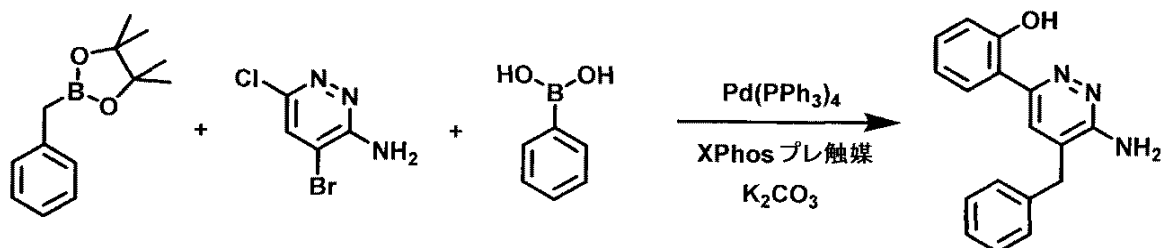
（E）-2-（6-アミノ-5-スチリルピリダジン-3-イル）フェノール／2-（6-アミノ-5-（（1R, 2R）-2-フェニルシクロプロピル）ピリダジン-3-イル）フェノール（分離不可能な混合物）を含む塩化メチレン／*t*-ブタノール（1：3）（4mL）の溶液に、4-メチルモルホリン 4-オキシド（0.081g、0.691mmol）を添加し、次いで、オスミウム（VIII）オキシド（2滴の4w/w%水溶液）を添加した。反応物を室温で一晩攪拌し、次いで、シリカゲルクロマトグラフィ（塩化メチレン／メタノールで溶離）によって2回精製した。表題化合物をオフホワイト色の固体として得た（3.8mg；収率3%）。LCMS M/Z（M+H）304。

実施例 199

40

2-（6-アミノ-5-ベンジルピリダジン-3-イル）フェノール

【化 8 2】



【0275】

50

2-ベンジル-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (188 mg、864 μmol)、4-ブロモ-6-クロロピリダジン-3-アミン (150 mg、0.720 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (83.15 mg、71.96 μmol)、炭酸カリウム (298 mg、2.16 mmol)、1, 4-ジオキサン (3 mL)、および水 (0.2 mL) をバイアルに入れた。上部の空間を窒素でフラッシュし、反応混合物を、真空および窒素補充の4サイクルを使用して脱気した。反応物を100℃で一晩加熱した。翌朝に、追加のテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (83.15 mg、71.96 μmol) を添加した。2日後、追加の2-ベンジル-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (188.3 mg、863.5 μmol) を添加し、反応物を4時間加熱し、次いで、(2-ヒドロキシフェニル)ボロン酸 (0.198 g、1.44 mmol) およびメタンスルホナト(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリ-*i*-プロピル-1, 1'-ビフェニル)(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル-2-イル)パラジウム(II) (61 mg、0.072 mmol) を添加した。上部の空間を窒素でフラッシュし、反応物を100℃に加熱した。5時間後、反応物を室温に冷却し、濾過し、シリカゲルクロマトグラフィ(ヘキサン/酢酸エチルで溶離)によって精製した。残渣を逆相分取HPLCによって精製して、表題化合物を淡褐色固体として得た(2 mg; 収率1%)。LCMS M/Z (M+H) 278.

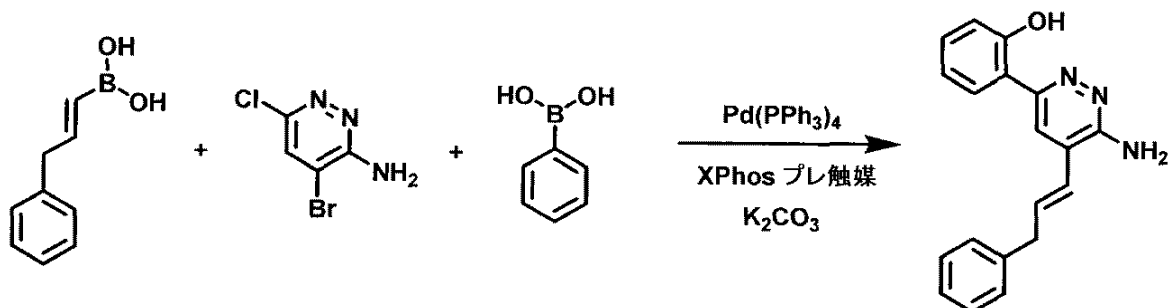
10

実施例200

(E)-2-(6-アミノ-5-(3-フェニルプロパー-1-エン-1-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール

20

【化83】



30

【0276】

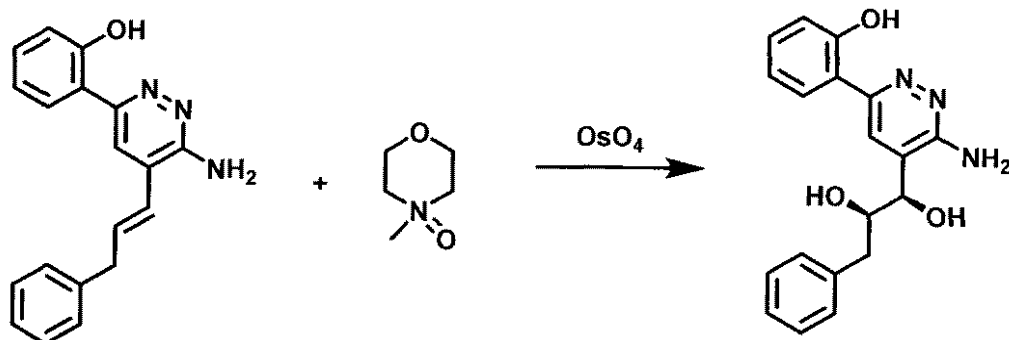
(E)-2-(3-フェニルプロパー-1-エン-1-イル)ボロン酸 (0.466 g、2.88 mmol)、4-ブロモ-6-クロロピリダジン-3-アミン (400 mg、1.92 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0.111 g、0.096 mmol)、炭酸カリウム (1.06 g、7.68 mmol)、1, 4-ジオキサン (3 mL)、および水 (0.15 mL) をバイアルに入れた。上部の空間を窒素でフラッシュし、反応混合物を、真空および窒素補充の3サイクルを使用して脱気した。反応物を90℃で加熱した。3時間後、メタンスルホナト(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリ-*i*-プロピル-1, 1'-ビフェニル)(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル-2-イル)パラジウム(II) (0.081 g、0.096 mmol) および(2-ヒドロキシフェニル)ボロン酸 (0.529 g、3.84 mmol) を添加した。上部の空間を窒素でフラッシュし、反応物を90℃に加熱した。2時間後、反応物を室温に冷却し、シリカゲルクロマトグラフィ(塩化メチレン/メタノールで溶離)によって精製した。表題化合物を淡褐色固体として得た(34 mg; 収率6%)。LCMS M/Z (M+H) 304.

40

実施例201

1-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-3-フェニルプロパン-1, 2-ジオール

【化 8 4】



10

【0277】

(E)-2-(6-amino-5-(3-phenylprop-1-en-1-yl)pyridin-3-yl)phenol (25 mg, 0.1 mmol) (実施例 G02940346 に記載のように調製) および 4-メチルモルホリン 4-オキシド (0.02 g, 0.2 mmol) を含むテトラヒドロフラン (5 mL) / 水 (2 mL) の溶液に、オスミウム (VII) オキシド (5 滴の 4 w/w % 水溶液) を室温で添加した。2 時間後、追加のオスミウム (VII) オキシド (5 滴) を添加した。室温でさらに 3 時間後、反応物をチオ硫酸ナトリウム水溶液でクエンチした。所望の生成物を酢酸エチル (3 回繰り返す) で抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮乾固した。反応を繰り返し、2 バッチを合わせた後、シリカゲルクロマトグラフィ (ヘキサン/酢酸エチルで溶離) によって精製した。表題化合物をオフホワイト色の固体として得た (25 mg; 収率 35%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.92 (br.s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 1.34, 8.42 Hz, 1H), 7.59 - 7.67 (m, 3H), 7.52 - 7.59 (m, 2H), 7.24 (dt, J = 1.80, 7.80 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 7.57 Hz, 2H), 6.48 (br.s, 2H), 5.48 (d, J = 4.88 Hz, 1H), 4.96 (d, J = 6.59 Hz, 1H), 4.62 (t, J = 4.39 Hz, 1H), 3.91 - 4.00 (m, 1H), 2.70 (dd, J = 2.32, 14.77 Hz, 1H), 2.51 - 2.58 (m, 1H). LCMS M/Z (M+H) 338.

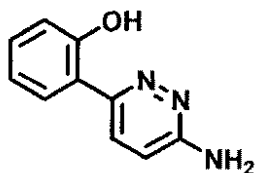
20

実施例 203

30

2-(6-アミノピリダジン-3-イル)フェノール

【化 8 5】



【0278】

6-クロロピリダジン-3-アミン (0.15 g, 1.16 mmol)、(2-ヒドロキシフェニル)ボロン酸 (0.32 g, 2.32 mmol)、炭酸カリウム (0.32 g, 2.32 mmol)、およびジクロロ 1,1-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンパラジウム (II) (0.08 g, 0.12 mmol) を含む 2 mL のアセトニトリルおよび 2 mL の水の混合物を、マイクロ波の下、120 °C で 20 分間加熱した。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、シリカゲルクロマトグラフィ (酢酸エチルで溶離) によって精製して、表題化合物を得た (60 mg)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.77 (s, 1H), 8.13 (d, J = 9.60 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 1.30, 7.78 Hz, 1H), 7.25 (ddd, J = 1.69, 7.07, 8.37 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 9.60 Hz, 1H), 6.85 - 6.94 (m, 2H), 6.74 (s, 2H). LCMS M/Z (M+H) 188.

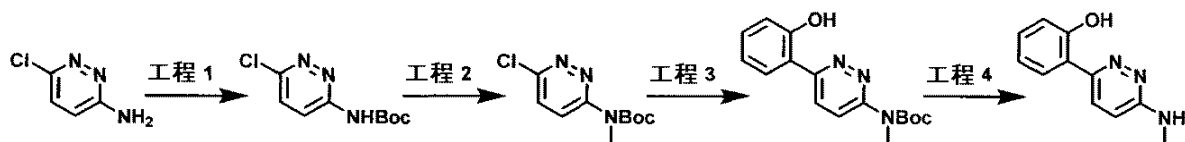
40

実施例 204

50

2- (6- (メチルアミノ) ピリダジン-3-イル) フェノール

【化86】



【0279】

工程1: tert-ブチル (6-クロロピリダジン-3-イル) カルバマート

6-クロロピリダジン-3-アミン (1.00 g、7.72 mmol) を含む 20 mL の 1, 4-ジオキサンに、触媒量のジメチルアミノピリジンおよびジ-tert-ブチルジカルボナート (2.53 g、11.58 mmol) を添加した。得られた混合物を 80 °C で 2 時間加熱した。アセトニトリルおよびさらなるジ-tert-ブチルジカルボナートを添加した。80 °C で 18 時間後、反応混合物を酢酸エチルで抽出し、シリカゲルクロマトグラフィ (ヘキサン/酢酸エチルで溶離) によって精製して、モノ保護アミンおよびビス保護アミンを得た。混合物をメタノール (20 mL) に溶解させ、これに炭酸カリウム (200 mg) を添加した。LCMS によってビス保護材料が認められなくなるまで、混合物を室温で撹拌した。混合物を酢酸エチルと水との間で分配し、有機層を真空中で濃縮し、次の工程で粗生成物のまま使用した。

【0280】

工程2: tert-ブチル (6-クロロピリダジン-3-イル) (メチル) カルバマート

tert-ブチル (6-クロロピリダジン-3-イル) カルバマート (0.15 g、0.65 mmol) を含む 3 mL のテトラヒドロフランに、水素化ナトリウム (油中 60 %、0.030 g、0.78 mmol) を添加し、その後にヨードメタン (0.12 g、0.85 mmol) を添加した。1 時間後、反応混合物を酢酸エチル/塩化アンモニウム (飽和水溶液) で抽出し、シリカゲルクロマトグラフィ (ヘキサン/酢酸エチルで溶離) によって精製して、表題化合物 (120 mg) を白色固体として得た。

【0281】

工程3: tert-ブチル (6- (2-ヒドロキシフェニル) ピリダジン-3-イル) (メチル) カルバマート

tert-ブチル (6-クロロピリダジン-3-イル) (メチル) カルバマート (0.06 g、0.25 mmol) を含む 1 mL の 1, 4-ジオキサンに、(2-ヒドロキシフェニル) ボロン酸 (0.07 g、0.50 mmol)、炭酸カリウム (0.07 g、0.50 mmol)、メタンスルホナト (2-ジシクロヘキシルホスフィノー 2', 6'-ジメトキシ-1, 1'-ビフェニル) (2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル-2-イル) パラジウム (II) (4 mg)、および水 (50 μL) を添加した。混合物を窒素でパージし、90 °C で 1.5 時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、シリカゲル (silica gel) クロマトグラフィ (ヘキサン/酢酸エチルで溶離) によって精製して、表題化合物 (48 mg) を得た。

【0282】

工程4: 2- (6- (メチルアミノ) ピリダジン-3-イル) フェノール

tert-ブチル (6- (2-ヒドロキシフェニル) ピリダジン-3-イル) (メチル) カルバマート (0.048 g、0.16 mmol) を含む塩化メチレンに、過剰量のトリフルオロ酢酸を添加した。0.5 時間後、反応混合物を真空中で濃縮し、酢酸エチルと重炭酸ナトリウム (飽和水溶液) との間で分配し、酢酸エチルで抽出した。有機層を真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィ (ヘキサン/酢酸エチルで溶離) によって精製して、表題化合物 (11 mg) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.88 (br.s., 1H), 8.10 (d, J = 9.63 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.32 Hz, 1H), 7.21 - 7.27 (m, 1H), 7.15 - 7.21 (m, 1H), 7.05 (d, J = 9.63 Hz,

10

20

30

40

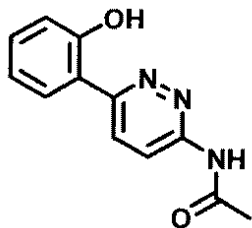
50

1H), 6.84 - 6.95 (m, 2H), 2.91 (d, J = 5.04 Hz, 3H). LCMS M/Z (M+H) 202.

実施例 205

N-(6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-3-イル)アセトアミド

【化 87】



10

【0283】

工程 1: N-(6-クロロピリダジン-3-イル)アセトアミド

6-クロロピリダジン-3-アミン (0.20 g, 1.74 mmol) を含む 2 mL の塩化メチレンに、過剰量の無水酢酸、ピリジン、および触媒量のジメチルアミノピリジンを添加した。3日後、酢酸エチルを添加し、固体を濾過して表題化合物を白色固体 (187 mg) として得た。LCMS M/Z (M+H) 172.

【0284】

工程 2: N-(6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-3-イル)アセトアミド

N-(6-クロロピリダジン-3-イル)アセトアミド (0.15 g, 0.87 mmol)、(2-ヒドロキシフェニル)ボロン酸 (0.24 g, 1.74 mmol)、炭酸カリウム (0.24 g, 1.74 mmol)、およびジクロロ 1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウム(II) (0.06 g, 0.09 mmol) を含む 2 mL のアセトニトリルおよび 2 mL の水の混合物を、マイクロ波の下、120℃で20分間加熱した。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、シリカゲルクロマトグラフィ(ヘキサン/酢酸エチルで溶離)によって2回精製して、表題化合物 (10 mg) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.46 (s, 1H), 11.24 (s, 1H), 8.45 (d, J = 3.37 Hz, 2H), 7.91 (dd, J = 1.56, 8.04 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 1.56, 8.30 Hz, 1H), 6.74 - 7.08 (m, 2H), 2.18 (s, 3H). LCMS M/Z (M+H) 230.

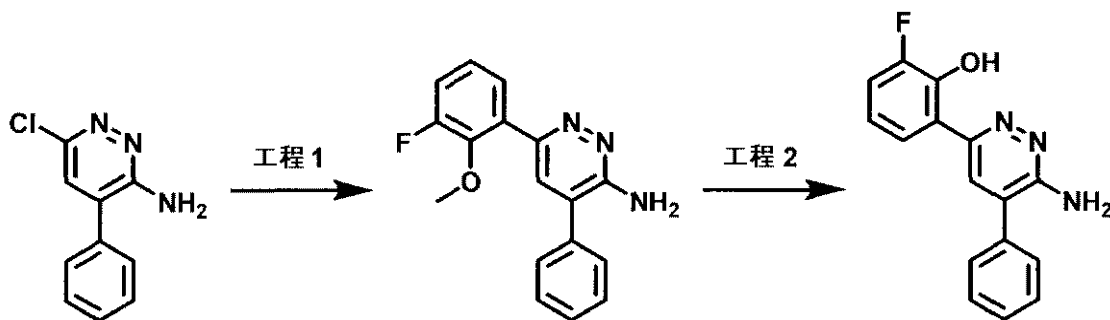
20

30

実施例 206

2-(6-アミノ-5-フェニルピリダジン-3-イル)-6-フルオロフェノール

【化 88】



40

【0285】

工程 1: 6-(3-フルオロ-2-メトキシフェニル)-4-フェニルピリダジン-3-アミン

6-クロロ-4-フェニルピリダジン-3-アミン (206 mg, 1.0 mmol) (実施例 G02858925 に記載のように調製)、(3-フルオロ-2-メトキシフェニル)ボロン酸 (204 mg, 1.2 mmol)、炭酸セシウム (652 mg, 2.0 mmol)、およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (115.4 m

50

g、0.1 mmol)を含むジオキサン/水(14 mL、6/1)の混合物を、110℃で12時間加熱した。冷却後、混合物をショートセライトパッドで濾過した。濾液をジクロロメタン(3×25 mL)で抽出した。合わせた有機層を水(30 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(酢酸エチルおよび石油エーテルで溶離)によって精製して、表題化合物(280 mg、収率95%)を淡緑色油状物として得た。

【0286】

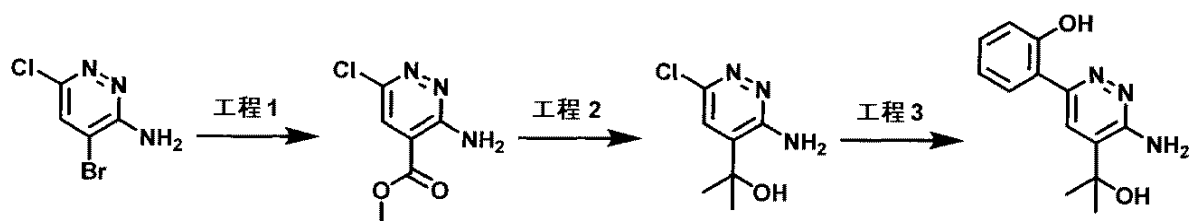
工程2：2-(6-アミノ-5-フェニルピリダジン-3-イル)-6-フルオロフェノール

6-(3-フルオロ-2-メトキシフェニル)-4-フェニルピリダジン-3-アミン(280 mg、0.95 mmol)を含むジクロロメタン(25 mL)の溶液に、三臭化ホウ素(1 mL)を-78℃で添加した。添加後、混合物を周囲温度で2時間攪拌し、次いで、メタノール(5 mL)の添加によってクエンチした。溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣を逆相クロマトグラフィ(アセトニトリル/水/0.1%塩酸で溶離)によって精製して、表題化合物(45 mg、収率16.9%)を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.28 (s, 1H), 7.63-7.61 (m, 5H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.35-7.19 (m, 1H), 7.06-6.88 (m, 1H); LCMS M/Z (M+H) 282.

実施例207

2-(6-アミノ-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール

【化89】



【0287】

工程1：メチル3-アミノ-6-クロロピリダジン-4-カルボキシラート

4-ブロモ-6-クロロピリダジン-3-アミン(1.00 g、4.80 mmol)を含む20 mLのメタノールに、XanPhos precat G3(100 mg)およびトリエチルアミン(0.97 g、9.60 mmol)を添加した。反応混合物から排気し、一酸化炭素で充填し戻した後、70℃で攪拌した。18時間後、混合物を、セライトを用いて真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィ(ヘキサン/酢酸エチルで溶離)によって精製して、表題化合物および出発物質の混合物を得た。

【0288】

工程2：2-(3-アミノ-6-クロロピリダジン-4-イル)プロパン-2-オール

メチル3-アミノ-6-クロロピリダジン-4-カルボキシラート(0.05 g、0.27 mmol)を含む2 mLのテトラヒドロフランに、-78℃でメチルマグネシウムクロリドの3 Mテトラヒドロフラン溶液(0.27 mL、0.81 mmol)を添加した。室温で10分後、反応混合物を、酢酸エチルと飽和塩化アンモニウムとの間で分割した。得られた混合物を抽出し、有機層をシリカゲルクロマトグラフィ(ヘキサン/酢酸エチルで溶離)によって精製して表題化合物(15 mg)を得た。

【0289】

工程3：2-(6-アミノ-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール

2-(3-アミノ-6-クロロピリダジン-4-イル)プロパン-2-オール(0.014 g、0.05 mmol)を含む1,4-ジオキサン(1.5 mL)に、(2-ヒドロキシフェニル)ボロン酸(0.01 g、0.10 mmol)、炭酸カリウム(0.01 g

10

20

30

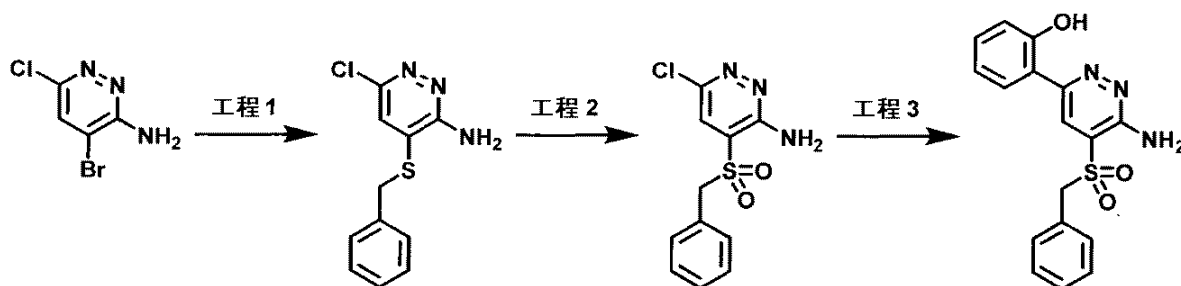
40

50

、0.10 mmol)、メタンスルホナト(2-ジシクロヘキシルホスフィノー2',6'-ジメトキシ-1,1'-ビフェニル)(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル-2-イル)パラジウム(II)(10 mg)、および水(75 μ L)を添加した。得られた混合物を窒素でパージし、90℃で1.5時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィ(ヘキサン/酢酸エチルで溶離)によって精製して表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.61 (s, 1H), 7.86 - 7.94 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.16 - 7.29 (m, 1H), 6.86 - 6.96 (m, 1H), 6.78 (s, 2H), 5.84 (s, 1H), 3.47 (s, 1H), 1.57 (s, 6H). LCMS M/Z (M+H) 246.

実施例208

2-(6-アミノ-5-(ベンジルスルホニル)ピリダジン-3-イル)フェノール
【化90】



【0290】

工程1: 4-(ベンジルチオ)-6-クロロピリダジン-3-アミン

フェニルメタントール(0.29 g、2.30 mmol)を含む5 mLのアセトニトリルに、4-ブロモ-6-クロロピリダジン-3-アミン(0.40 g、1.92 mmol)および炭酸カリウム(0.27 g、1.92 mmol)を添加した。得られた混合物を90℃で加熱した。18時間後、反応混合物を、セライトを用いて真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィ(ヘキサン/酢酸エチルで溶離)によって精製して、親化合物(220 mg)を得た。

【0291】

工程2: 4-(ベンジルスルホニル)-6-クロロピリダジン-3-アミン

4-(ベンジルスルホニル)-6-クロロピリダジン-3-アミン(0.220 g、0.87 mmol)を含む塩化メチレン/メタノールの1/1混合物に、出発物質の残存が認められなくなるまで(LCMSによって決定した場合)、過剰量のオキソン水溶液を添加した。得られた混合物を酢酸エチルおよび水で抽出し、有機層を真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィ(ヘキサン/酢酸エチルで溶離)による精製によって表題化合物(17 mg)を得た。

【0292】

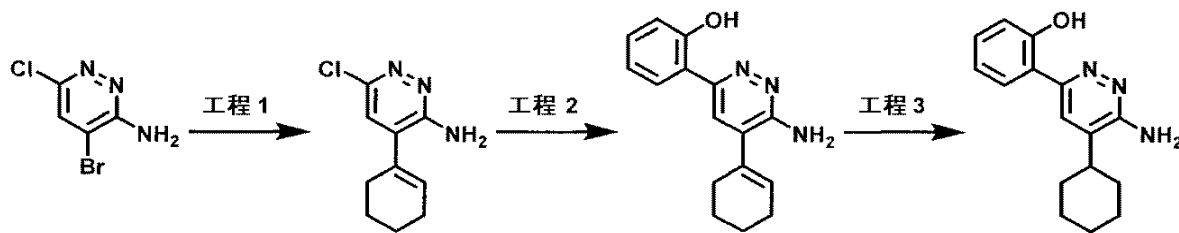
工程3: 2-(6-アミノ-5-(ベンジルスルホニル)ピリダジン-3-イル)フェノール

4-(ベンジルスルホニル)-6-クロロピリダジン-3-アミン(0.017 g、0.07 mmol)を含む1.5 mLの1,4-ジオキサンに、(2-ヒドロキシフェニル)ボロン酸(0.02 g、0.14 mmol)、炭酸カリウム(0.02 g、0.14 mmol)、メタンスルホナト(2-ジシクロヘキシルホスフィノー2',6'-ジメトキシ-1,1'-ビフェニル)(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル-2-イル)パラジウム(II)(5 mg)、および水(75 μ L)を添加した。混合物を窒素でパージし、90℃で攪拌した。2時間後、反応混合物をシリカゲルクロマトグラフィ(ヘキサン/酢酸エチルで溶離)によって精製して、表題化合物(20 mg)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.19 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.63 - 7.85 (m, 1H), 7.21 - 7.39 (m, 6H), 7.18 (br.s., 2H), 6.94 (d, J = 8.30 Hz, 2H), 4.84 (s, 2H). LCMS M/Z (M+H) 342.

実施例 209

2-(6-アミノ-5-シクロヘキシルピリダジン-3-イル)フェノール

【化91】



10

【0293】

工程1：6-クロロ-4-(シクロヘキサ-1-エン-1-イル)ピリダジン-3-アミン

4-ブロモ-6-クロロピリダジン-3-アミン (500 mg、2.42 mmol)、シクロヘキサ-1-エン-1-イルボロン酸 (304 mg、2.42 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (252 mg、0.22 mmol)、および炭酸ナトリウム (513 mg、4.84 mmol)を含むジオキサン/水 (30 mL/5 mL)の混合物を、110℃で5時間加熱した。混合物を真空中で濃縮し、残渣を塩酸水溶液 (1 N、20 mL)で希釈後、酢酸エチル (3×10 mL)で洗浄した。分離した水層を炭酸ナトリウムで中和し、塩化メチレン (3×20 mL)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、粗表題化合物 (350 mg、収率69%)を黄色固体として得た。

20

【0294】

工程2：2-(6-アミノ-5-(シクロヘキサ-1-エン-1-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール

6-クロロ-4-(シクロヘキサ-1-エン-1-イル)ピリダジン-3-アミン (350 mg、1.67 mmol)、(2-ヒドロキシフェニル)ボロン酸 (650 mg、4.74 mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (125 mg、0.17 mmol)、および炭酸カリウム (461 mg、3.34 mmol)を含むアセトニトリル/水 (5 mL/5 mL)の混合物を、マイクロ波条件下、120℃で20分間加熱した。溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣を分取TLC (石油エーテル中50%酢酸エチル)によって精製して、表題化合物 (100 mg、22%)を黄色油状物として得た。

30

【0295】

工程3：2-(6-アミノ-5-シクロヘキシルピリダジン-3-イル)フェノール

2-(6-アミノ-5-(シクロヘキサ-1-エン-1-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール (100.0 mg、0.37 mmol)および10%水酸化パラジウム (20 mg)炭素を含むメタノール (20 mL)の混合物を、室温で16時間水素化した (15 psi)。混合物をショートセライトパッドで濾過し、減圧下で蒸発させた。残渣を逆相クロマトグラフィ (アセトニトリル/水/0.1%塩酸で溶離)によって精製して、表題化合物 (45 mg、収率45%)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.22 (s, 1H), 7.67-7.65 (m, 1H), 7.40-7.31 (m, 1H), 7.01-6.98 (m, 2H), 2.81-2.75 (m, 1H), 2.05-1.87 (m, 4H), 1.85-1.78 (m, 1H), 1.59-1.38 (m, 5H); LCMS M/Z (M+H) 270.

40

以下の化合物を、実施例209に類似の様式で調製した。

【表 9】

実施例210~214

実施例	化合物名	NMR	m/z
210	2-(6-アミノ-5-シクロペンチルピリダジーン-3-イル)フェノール	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.67-7.65 (m, 1H), 7.39-7.35 (m, 1H), 7.01-6.98 (m, 2H), 3.26-3.16 (m, 1H), 2.23-2.13 (m, 2H), 1.88-1.76 (m, 4H), 1.72-1.62 (m, 2H)	256
211	2-(6-アミノ-5-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピリダジーン-3-イル)フェノール	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.72 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.91 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.13-3.10 (m, 2H), 2.42-2.15 (m, 4H), 2.19-2.15 (m, 2H), 2.05 (s, 1H), 1.96-1.87(m, 4H).	285
212	tert-ブチル3-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジーン-4-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.71 (d, J = 14.2 Hz, 1 H), 7.95 - 7.84 (m, 2 H), 7.30 - 7.19 (m, 1 H), 6.94 - 6.84 (m, 2 H), 6.75 (s, 2 H), 3.74 (d, J = 4.6 Hz, 1 H), 3.52 - 3.33 (m, 4 H), 2.31 - 2.02 (m, 2 H), 1.42 (s, 9 H)	357
213	2-(6-アミノ-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリダジーン-3-イル)フェノール	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.87 (s, 1 H), 7.97 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 7.32 - 7.05 (m, 1 H), 6.94 - 6.80 (m, 2 H), 6.73 (s, 2 H), 3.97 (d, J = 11.0 Hz, 2 H), 3.66 - 3.38 (m, 2 H), 2.99 - 2.77 (m, 1 H), 1.85 - 1.64 (m, 4 H)	272
214	2-(6-アミノ-5-(1-ベンジルピペリジン-3-イル)ピリダジーン-3-イル)フェノール	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 13.81 (s, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.89 - 7.83 (m, 1 H), 7.40 - 7.28 (m, 4 H), 7.28 - 7.17 (m, 2 H), 6.98 - 6.82 (m, 2H), 6.65 (s, 2 H), 3.56 (d, J = 12.9 Hz, 1 H), 3.52 (d, J = 12.9 Hz, 1 H), 3.02 - 2.89 (m, 1 H), 2.82 (d, J = 10.3 Hz, 1 H), 2.76 - 2.62 (m, 1 H), 2.41 (t, J = 10.0 Hz, 1 H), 2.21 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 1.95 - 1.76 (m, 1 H), 1.75 - 1.57 (m, 2 H), 1.58 - 1.40 (m, 1 H)	361

10

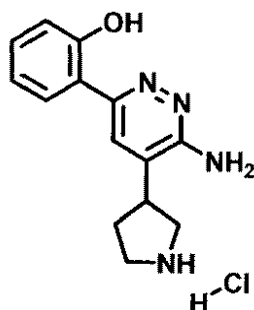
20

【0296】

実施例 2 1 5

2-(6-アミノ-5-(ピロリジン-3-イル)ピリダジーン-3-イル)フェノール塩酸塩

【化 9 2】



40

【0297】

tert-ブチル3-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジーン-4-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート (252 mg, 0.71 mmol) (実施例 G02939245に記載のように調製)を、メタノール (10 mL) に溶解させた。塩酸 (ジオキサン中 4 M、1.77 mL、7.07 mmol) を添加し、反応物を周囲温度で 3 時間攪拌した。反応物をベンゼンと共に 2 回濃縮し、次いで、エーテルと共に濃縮した。残存溶媒を真空中で除去して、表題化合物 (207 mg, 100%) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.65 (br.s., 2 H), 8.43 (br.s.,

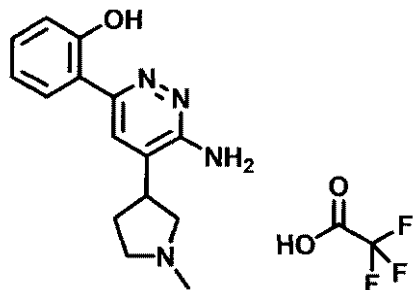
50

2 H), 8.21 (s, 1 H), 7.64 (dd, $J = 1.2$, 7.8 Hz, 1 H), 7.39 - 7.31 (m, 2 H), 7.06 (dd, $J = 0.7$, 8.3 Hz, 1 H), 6.99 - 6.91 (m, 1 H), 3.76 - 3.58 (m, 2 H), 3.34 (qd, $J = 5.9$, 11.7 Hz, 2 H), 3.28 - 3.18 (m, 1 H), 2.48 - 2.38 (m, 1 H), 1.97 (qd, $J = 7.9$, 13.0 Hz, 1 H). LCMS M/Z ($M+H$) 257.

実施例 216

2-(6-アミノ-5-(1-メチルピロリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール 2, 2, 2-トリフルオロアセタート

【化 93】



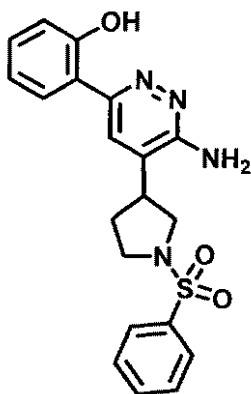
【0298】

バイレックス（登録商標）バイアル中で、2-(6-アミノ-5-(ピロリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール塩酸塩（51.5 mg、0.18 mmol）（実施例 G02940683 に記載のように調製）を、ホルムアルデヒド（37 重量%水溶液、0.13 mL、1.78 mmol）およびギ酸（0.5 mL、13.25 mmol）で希釈した。溶液を 65℃ で 12 時間加熱した。次いで、反応物を、6 M 水酸化ナトリウム（0.5 mL）にて周囲温度で 12 時間処理した。粗混合物を濃縮し、残渣を、塩化メチレンを用いてシリカゲル上に置き、次いで、シリカゲルクロマトグラフィ（塩化メチレン/メタノール/水酸化アンモニウムで溶離）および逆相 HPLC（アセトニトリル/水/水酸化アンモニウムで溶離）によって精製した。生成物の画分をプールし、凍結乾燥させて、2-(6-アミノ-5-(1-メチルピロリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール 2, 2, 2-トリフルオロアセタート（12 mg、18%）を白色固体として得た。LCMS M/Z ($M+H$) 271.

実施例 217

2-(6-アミノ-5-(1-(フェニルスルホニル)ピロリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール

【化 94】



【0299】

50 mL 丸底フラスコ中で、2-(6-アミノ-5-(ピロリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール塩酸塩（75 mg、0.26 mmol）（実施例 G02940683 に記載のように調製）をジクロロメタン（8 mL）に溶解させた。ジイソプロピルエチルアミン（112 μ L、0.64 mmol）を添加し、溶液を 0℃ に冷却した。ベ

10

20

30

40

50

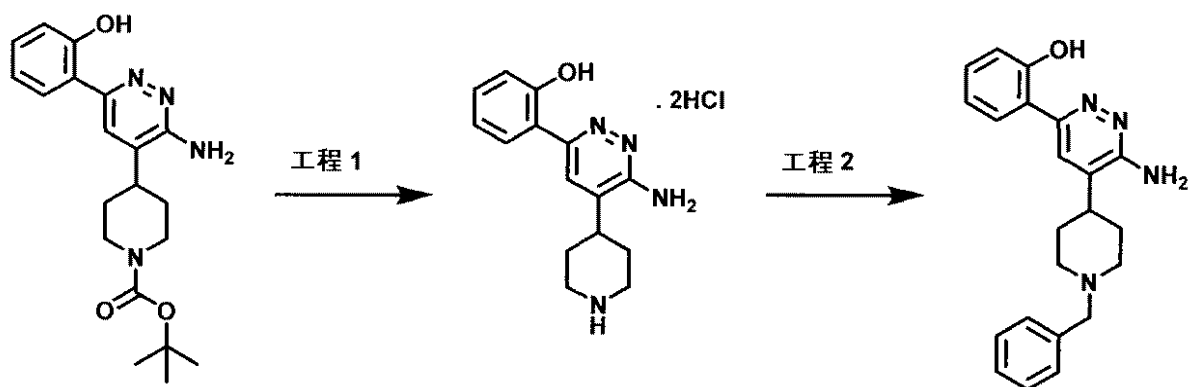
ンゼンスルホニルクロリド (35 μ L、0.27 mmol) を添加し、混合物を周囲温度で1時間攪拌した。粗生成物を、シリカゲルと共に真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィ (酢酸エチルで溶離) によって精製した。生成物を含む画分を濃縮し、次いで、凍結乾燥させて、2-(6-アミノ-5-(1-(フェニルスルホニル)ピロリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール (69 mg、68%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.66 (br.s., 1 H), 7.86 - 7.76 (m, 3 H), 7.72 (s, 1 H), 7.66 - 7.48 (m, 3 H), 7.30 - 7.19 (m, 1 H), 6.96 - 6.84 (m, 2 H), 6.71 (s, 2 H), 3.68 (dd, J = 7.0, 9.9 Hz, 1 H), 3.48 - 3.23 (m, 4 H), 2.28 - 2.15 (m, 1 H), 2.04 - 1.90 (m, 1 H). LCMS M/Z (M+H) 397.

10

実施例 218

2-(6-アミノ-5-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール

【化95】



20

【0300】

工程1: 2-(6-アミノ-5-(ピペリジン-4-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール塩酸塩

tert-ブチル 4-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (195 mg、0.54 mmol) (実施例 G02925685 のために使用した様式に類似の様式で tert-ブチル 4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-3, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレートから調製) を含むメタノールの溶液に、塩酸 (ジオキサン中 4M) (0.16 g、4.32 mmol) を添加し、反応混合物を 25℃ で4時間攪拌した。揮発物を減圧下で蒸発させ、固体残渣を高真空に供して、表題化合物 (0.1 g、0.31 mmol) を得た。LCMS M/Z (M+H) 271.

30

工程2: 2-(6-アミノ-5-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール 2, 2, 2-トリフルオロアセタート

【0301】

2-(6-アミノ-5-(ピペリジン-4-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール二塩酸塩 (45 mg、0.16 mmol) をテトラヒドロフランに溶解させ、ベンズアルデヒド (0.02 g、0.16 mmol) を添加し、混合物を15分間攪拌した。シアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.02 g、0.32 mmol) を添加し、混合物を1時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、メタノールに再度溶解させ、分取逆相 HPLC (アセトニトリル/水/0.1% トリフルオロ酢酸で溶離) によって精製した。純粋な画分をプールし、凍結し、凍結乾燥させて、表題化合物をトリフルオロ酢酸塩として得た (0.01 g、0.03 mmol、19%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.66 (br.s, 1 H), 7.86 (s, 1H), 7.71-7.74 (m, 1H), 7.50-7.58 (m, 5H), 7.28-7.32 (m, 1H), 6.91-6.97 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.53-3.57 (m, 1H), 3.28-3.32 (m, 1H), 3.00-3.03 (m, 2H), 2.86-2.88 (m, 1H), 2.07-2.11 (m, 2H), 1.8

40

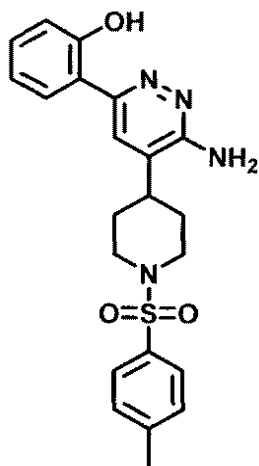
50

5-1.91 (m, 2H).LCMS M/Z (M+H) 361.

実施例 219

2-(6-アミノ-5-(1-トシルピペリジン-4-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール

【化96】



10

【0302】

テトラヒドロフラン (2 mL) に溶解させた 2-(6-アミノ-5-(ピペリジン-4-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール二塩酸塩 (49 mg、0.15 mmol) (実施例 G02938491 に記載のように調製) に、ジイソプロピルエチルアミン (0.11 mL、0.64 mmol) を添加し、その後に 4-メチルベンゼン-1-スルホニルクロリド (0.03 g、0.16 mmol) を添加した。反応混合物を 60℃ で 30 分間攪拌した。揮発物を減圧下で蒸発させた。粗残渣を塩化メチレンに溶解させ、予めコンディショニングを行ったシリカカラム (酢酸エチルおよびメタノールで溶離) に注入した。純粋な画分をプールし、真空中で濃縮して、残渣を得た。これをアセトニトリルおよび水から凍結乾燥させて、表題化合物 (0.03 g、0.06 mmol) を得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.85 (s, 1 H), 7.98 (dd, J = 1.3, 8.4 Hz, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.68 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.50 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.27 - 7.14 (m, 1 H), 6.83 - 6.95 (m, 2 H), 6.63 (s, 2 H), 3.78 (d, J = 11.2 Hz, 2 H), 2.57 (t, J = 10.9 Hz, 1 H), 2.43 (s, 3 H), 2.13 - 2.36 (m, 2 H), 1.74 - 2.03 (m, 4 H).LCMS M/Z (M+H) 425.

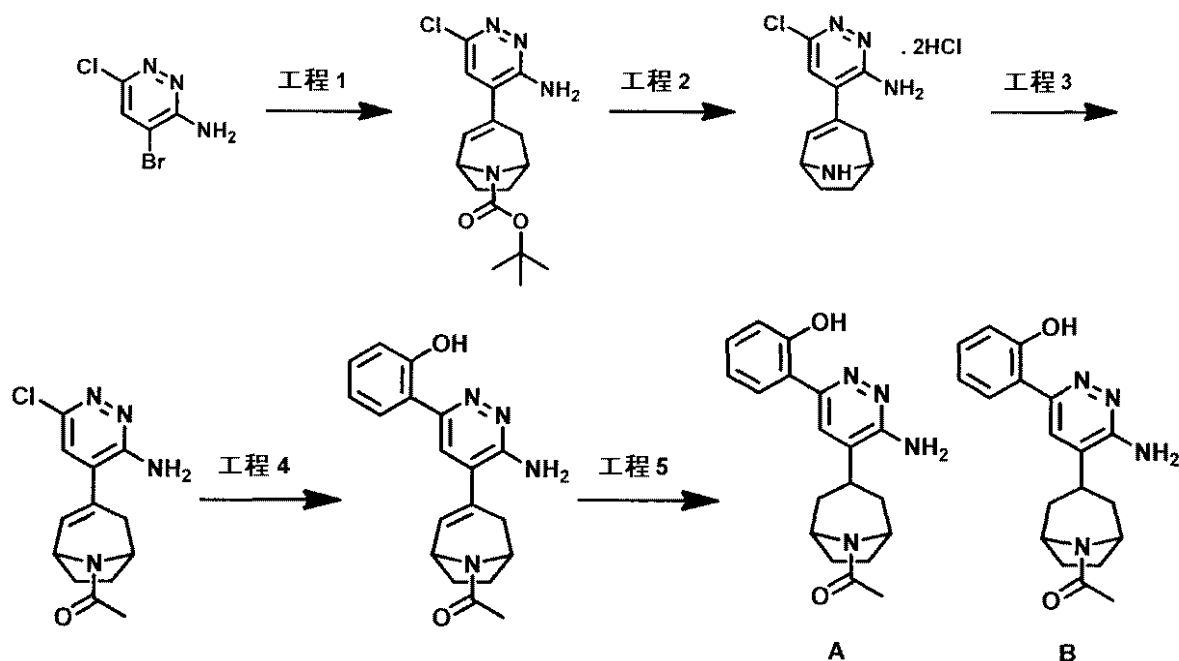
20

30

実施例 220 および 221

cis-および trans-1-(3-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-イル)エタノン

【化 97】



10

【0303】

20

工程1: tert-ブチル 3-((3-アミノ-6-クロロピリダジン-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-エン-8-カルボキシラート

4-ブロモ-6-クロロピリダジン-3-アミン (0.155 g、0.7436 mmol)、tert-ブチル 3-((4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-エン-8-カルボキシラート (0.245 g、0.7308 mmol)、および炭酸カリウム (0.1028 g、0.7436 mmol) を密閉可能な管に入れた。反応容器を窒素でパージした。ジオキサン (3 mL) および水 (1 mL) を添加した。テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.0859 g、0.0744 mmol) を添加した。反応混合物を窒素気流で脱気後、密閉し、95℃で16時間攪拌した。有機上清を減圧下で濃縮し、粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (酢酸エチルおよびメタノールで溶離) によって精製した。純粋な画分をプールし、真空中で濃縮して、表題化合物 (0.15 g、0.4453 mmol、60%) を得た。LCMS M/Z (M+H、クロリドパターン) 337/339。

30

【0304】

工程2: 4-((8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-エン-3-イル)-6-クロロピリダジン-3-アミン二塩酸塩

tert-ブチル 3-((3-アミノ-6-クロロピリダジン-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-エン-8-カルボキシラート (150 mg、0.45 mmol) をメタノールに溶解させ、塩酸 (ジオキサン中 4 M) (0.9 mL、3.6 mmol) を添加した。反応物を室温で2時間攪拌後、真空中で濃縮し、高真空下で乾燥させて、表題化合物 (0.14 g、0.46 mmol) を得た。LCMS M/Z (M+H、Clパターン) 237/239。

40

【0305】

工程3: 1-((3-((3-アミノ-6-クロロピリダジン-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-エン-8-イル)エタノン

4-((8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-エン-3-イル)-6-クロロピリダジン-3-アミン二塩酸塩 (0.14 g、0.46 mmol) をテトラヒドロフラン (4.6 mL) に溶解させ、ジイソプロピルエチルアミン (0.28 mL、1.52 mmol) を添加し、その後に無水酢酸 (0.1 g、0.99 mmol) を添加した。反応混

50

合物を50℃で30分間攪拌した。揮発物を減圧下で除去し、粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ（酢酸エチルおよびメタノールで溶離）によって精製して、表題化合物（0.09g、0.34mmol、74%）を得た。LCMS M/Z（M+H、Clパターン）279/281.

【0306】

工程4：1-（3-（3-アミノ-6-（2-ヒドロキシフェニル）ピリダジン-4-イル）-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-エン-8-イル）エタノン

1-（3-（3-アミノ-6-クロロピリダジン-4-イル）-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-エン-8-イル）エタノン（0.09g、0.34mmol）、（2-ヒドロキシフェニル）ボロン酸（0.062g、0.449mmol）、炭酸カリウム（0.099g、0.718mmol）、およびメタンスルホナト（2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリ-*i*-プロピル-1,1'-ビフェニル）（2'-アミノ-1,1'-ビフェニル-2-イル）パラジウム（II）（0.030g、0.0359mmol）を密閉可能な管に入れ、その管を窒素でパージした。ジオキサン（2ml）および水（0.7ml）を添加した。反応混合物を窒素気流で脱気し、95℃で16時間攪拌した。有機上清を真空中で濃縮し、粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ（酢酸エチルおよびメタノールで溶離）によって精製して、表題化合物（0.12g、0.34mmol、99%）を得た。LCMS M/Z（M+H）357.

【0307】

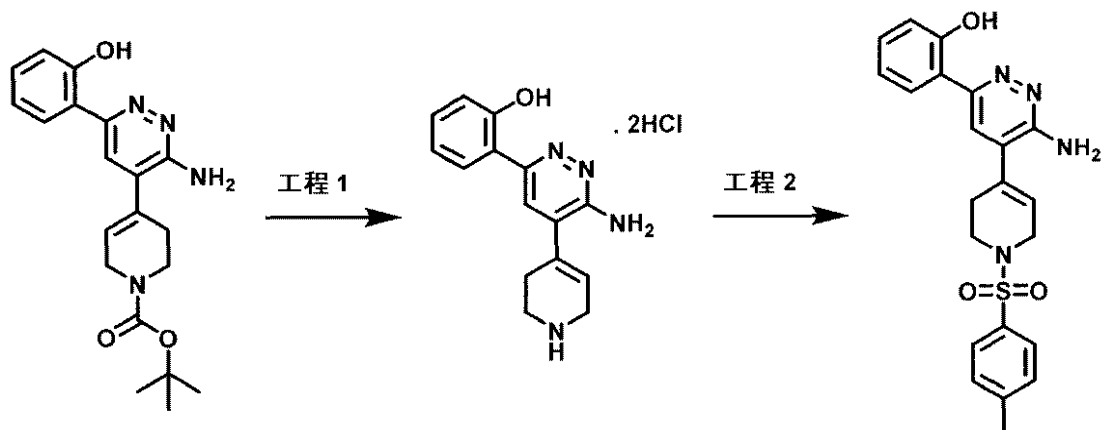
工程5：1-（3-（3-アミノ-6-（2-ヒドロキシフェニル）ピリダジン-4-イル）-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル）エタノン（2異性体）

1-（3-（3-アミノ-6-（2-ヒドロキシフェニル）ピリダジン-4-イル）-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-エン-8-イル）エタノンをメタノール：酢酸エチル（1mL：1mL）に溶解させた。パラジウム担持チャコール（5%湿気添加）を添加し、反応容器を密閉し、反応容器を密閉し、真空/水素サイクルを使用して水素雰囲気下においた。反応混合物を16時間攪拌後、反応混合物をセライトで濾過し、真空中で濃縮し、シリカゲル（silicagel）クロマトグラフィ（酢酸エチルおよびメタノールで溶離）によって精製した。第1の溶離ピーク：実施例220（0.01g、0.04mmol）（立体化学の任意の割り当て）、収率11%。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 13.79 (br.s., 1H), 7.96 (dd, J = 1.22, 8.30 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.17 - 7.27 (m, 1H), 6.81 - 6.93 (m, 2H), 6.66 (s, 2H), 4.50 - 4.60 (m, 1H), 4.22 - 4.33 (m, 1H), 3.11 - 3.27 (m, 1H), 2.04 - 2.08 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 2.00 - 2.04 (m, 1H), 1.94 - 2.00 (m, 1H), 1.84 - 1.93 (m, 1H), 1.56 - 1.85 (m, 4H) LCMS M/Z (M+H) 339.第2の溶離ピーク：実施例221（0.02g、0.07mmol）（立体化学の任意の割り当て）、収率19%。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 13.79 (s, 1H), 7.95 - 8.03 (m, 2H), 7.18 - 7.28 (m, 1H), 6.84 - 6.96 (m, 2H), 6.59 (s, 2H), 4.57 (t, J = 7.57 Hz, 1H), 4.25 (t, J = 7.32 Hz, 1H), 2.68 (s, 1H), 2.38 - 2.47 (m, 1H), 2.19 - 2.33 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.61 - 1.99 (m, 5H), 1.45 - 1.58 (m, 1H).LCMS M/Z (M+H) 339.

実施例222

2-（6-アミノ-5-（1-トシル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル）ピリダジン-3-イル）フェノール

【化 9 8】



10

工程 1：2-（6-アミノ-5-（1，2，3，6-テトラヒドロピリジン-4-イル）ピリダジン-3-イル）フェノール二塩酸塩

【0308】

tert-ブチル 4-（3-アミノ-6-（2-ヒドロキシフェニル）ピリダジン-4-イル）-3，6-ジヒドロピリジン-1（2H）-カルボキシレート（195mg、0.54mmol）（tert-ブチル 4-（4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロラン-2-イル）-3，6-ジヒドロピリジン-1（2H）-カルボキシレートを使用して実施例 G02925685 に記載のように調製）をメタノール（4mL）に溶解させ、塩酸（ジオキサン中 4M）（1.08mL、4.32mmol）を添加した。反応混合物を 30 分間攪拌後、減圧下で蒸発させた。固体を高真空下で 2 時間乾燥させて、表題化合物（0.25g、0.74mmol）を定量的収率で得た。LCMS M/Z（M+H）269.0

20

【0309】

工程 2：2-（6-アミノ-5-（1-トシル-1，2，3，6-テトラヒドロピリジン-4-イル）ピリダジン-3-イル）フェノール

2-（6-アミノ-5-（1，2，3，6-テトラヒドロピリジン-4-イル）ピリダジン-3-イル）フェノール二塩酸塩（87mg、0.34mmol）をテトラヒドロフラン（1.6mL）に溶解させ、ジイソプロピルエチルアミン（0.25mL、1.36mmol）を添加し、その後に 4-メチルベンゼン-1-スルホニルクロリド（0.06g、0.34mmol）を添加した。溶液を 60℃で 45 分間攪拌した。粗反応混合物をシリカ上に置き、シリカゲルクロマトグラフィ（酢酸エチルおよびメタノールで溶離）によって精製した。純粋な画分を真空中で濃縮した。固体残渣をアセトニトリルおよび水から凍結乾燥させて、表題化合物（0.025g、0.06mmol、18%）を得た。¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆）δ = 13.64（s，1H），7.78 - 7.94（m，2H），7.73（d，J = 8.3 Hz，2H），7.49（d，J = 8.3 Hz，2H），7.24（t，J = 7.7 Hz，1H），6.72 - 7.03（m，2H），6.51（s，2H），5.94（br.s.，1H），3.66（d，J = 2.7 Hz，2H），3.26（t，J = 5.5 Hz，2H），2.45 - 2.48（m，2H），2.29 - 2.46（s，3H）。LCMS M/Z（M+H）423.

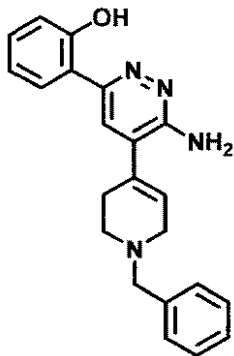
30

40

実施例 223

2-（6-アミノ-5-（1-ベンジル-1，2，3，6-テトラヒドロピリジン-4-イル）ピリダジン-3-イル）フェノール

【化 9 9】



10

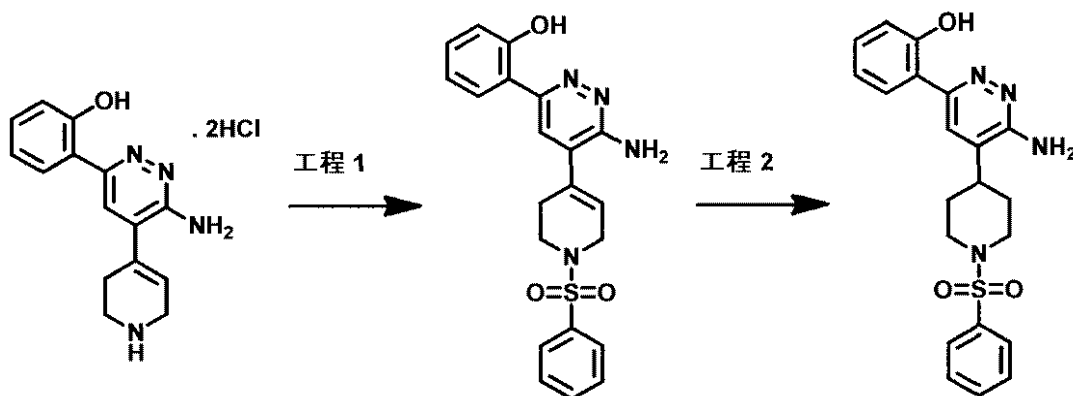
【0310】

2-(6-アミノ-5-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール (86 mg、0.34 mmol) (実施例 G02938890 に記載のように調製) をテトラヒドロフラン (1.5 ml) に溶解させ、ジイソプロピルエチルアミン (0.25 mL、1.36 mmol) を添加し、その後に (ブロモメチル) ベンゼン (0.06 g、0.34 mmol) を添加した。反応混合物を 70℃ で 24 時間攪拌した。揮発物を蒸発させ、粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (塩化メチレン、メタノール、および水酸化アンモニウムで溶離) によって精製した。純粋な画分を真空中で濃縮し、アセトニトリルおよび水から凍結乾燥させて、表題化合物 (12 mg、0.03 mmol、10%) を得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.74 (s, 1 H), 7.77 - 8.02 (m, 2 H), 7.29 - 7.41 (m, 3 H), 7.15 - 7.29 (m, 2 H), 6.79 - 6.98 (m, 2 H), 6.47 (s, 3 H), 6.05 (br.s., 1 H), 3.62 (s, 2 H), 3.11 (d, J = 2.9 Hz, 2 H), 2.69 (t, J = 5.4 Hz, 2 H), 2.45 (br.s., 2 H). LCMS M/Z (M+H) 359.

20

実施例 224

【化 100】



30

【0311】

工程 1: 2-(6-アミノ-5-(1-(フェニルスルホニル)ピペリジン-4-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール

40

2-(6-アミノ-5-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール二塩酸塩 (99.5 mg、0.32 mmol) (実施例 G02938890 に従って調製) をテトラヒドロフランに溶解させ、ジイソプロピルエチルアミン (0.23 mL、1.32 mmol) およびベンゼンスルホニルクロリド (0.06 g、0.33 mmol) を添加した。反応混合物を反応が完了するまで 60℃ で攪拌した。反応物を真空中で濃縮し、残渣をその後の反応で粗生成物として使用した。

【0312】

工程 2: 2-(6-アミノ-5-(1-(フェニルスルホニル)ピペリジン-4-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール

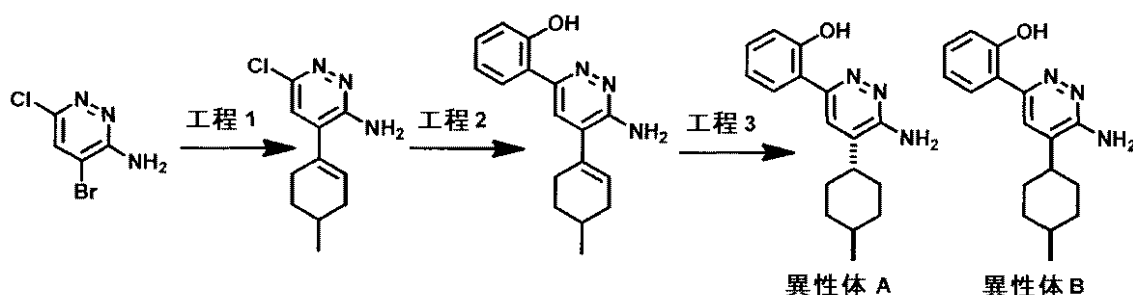
50

2-(6-アミノ-5-(1-(フェニルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)ピリダジン-3-イル)フェノールの粗残渣をテトラヒドロフラン：メタノール：酢酸エチル(1：1：1)に溶解させ、パラジウム担持チャコール(5%、湿性)を添加した(100mg)。反応フラスコをセプタムで栓をし、真空／水素サイクル(3×)を使用して水素雰囲気下に置き、水素雰囲気下で16時間激しく攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィ(ヘキサンおよび酢酸エチルで溶離)によって精製して表題化合物を得た。これをアセトニトリルおよび水から凍結乾燥させた(35mg、0.085mmol、27%)。LCMS M/Z (M+H) 411

実施例225および226

2-(6-アミノ-5-(1,4-trans)-4-メチルシクロヘキシル)ピリダジン-3-イル)フェノールおよびcis-2-(6-アミノ-5-(1,4-cis-4-メチルシクロヘキシル)ピリダジン-3-イル)フェノール

【化101】



【0313】

工程1：6-クロロ-4-(4-メチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)ピリダジン-3-アミン

4-ブromo-6-クロロピリダジン-3-アミン(0.3688g、1.7692mmol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4-メチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン(393mg、1.7692mmol)(特許WO2005092863号および同第2011032277号に見出される手順を使用して4-メチルシクロヘキサノンから調製)、およびリン酸カリウム(0.7511g、3.5384mmol)を密閉可能な管に入れた。反応容器の雰囲気のを窒素でパージした。ジオキサン(2mL)および水(0.7mL)を添加した。反応混合物を窒素気流で脱気した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(200mg、0.173mmol)を添加した。反応混合物を95℃で16時間攪拌した。冷却後、有機上清を単離し、シリカ上に置き、シリカゲルクロマトグラフィ(酢酸エチル／メタノールで溶離)によって精製した。純粋な画分の真空中での濃縮により、6-クロロ-4-(4-メチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)ピリダジン-3-アミン(0.264g、1.1801mmol、収率67%)を得た。LCMS M/Z (M+H) 224.

【0314】

工程4：2-(6-アミノ-5-(4-メチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール

1-(4-(3-アミノ-6-クロロピリダジン-4-イル)-2-メチルピペラジン-1-イル)エタノン(81mg、0.3003mmol)、(2-ヒドロキシフェニル)ボロン酸(0.0497g、0.3604mmol)、炭酸カリウム(0.0913g、0.6607mmol)、およびメタンスルホナト(2-ジシクロヘキシルホスフィン-2',6'-ジメトキシ-1,1'-ビフェニル)(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル-2-イル)パラジウム(II)(0.0234g、0.03mmol)を密閉可能な管に入れた。反応容器の雰囲気のを窒素でパージした。ジオキサン(2mL)および水(0.7mL)を添加した。反応混合物を窒素気流で脱気した。反応混合物を95℃で16時間加熱した。反応混合物を、酢酸エチルと重炭酸ナトリウム(飽和水溶液)との間で分

配した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物を得た。これを、その後の反応で粗生成物として使用した。

【0315】

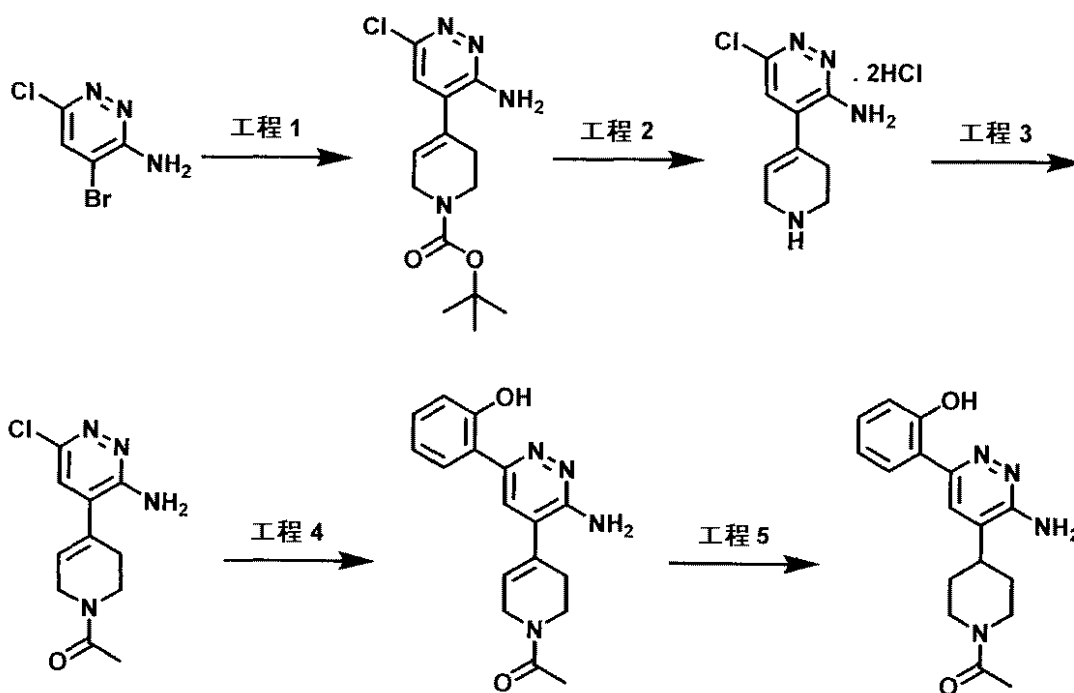
工程5：2-（6-アミノ-5-（4-メチルシクロヘキシル）ピリダジン-3-イル）フェノール；2異性体

前の工程由来の粗残渣（2-（6-アミノ-5-（4-メチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル）ピリダジン-3-イル）フェノール）を酢酸エチル（2 mL）に溶解させた。水酸化パラジウム（チャコール上に20%）を添加した（20 mg）。反応容器から排気し、水素を複数回充填し戻した。不均一な混合物を4時間攪拌した。反応混合物をセライトで濾過し、濾液を真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィ（酢酸エチル／メタノールで溶離）によって2つの親化合物が得られ、これらを任意に割り当てた。早い方の溶離画分：2-（6-アミノ-5-（（1, 4-*trans*）-4-メチルシクロヘキシル）ピリダジン-3-イル）フェノール（12.00 mg、42.34 μ mol、2工程で収率3.5%）として任意に割り当てた。¹H NMR（400 MHz, DMSO-*d*₆） δ 13.91（s, 1H），7.95-7.99（m, 1H），7.86（s, 1H），7.21（dt, *J* = 1.95, 7.69 Hz, 1H），6.87-6.93（m, 2H），6.62（s, 2H），1.97-1.99（m, 1H），1.64-1.85（m, 4H），1.38-1.62（m, 4H），1.12-1.21（m, 1H），0.92（d, *J* = 6.35 Hz, 3H）。LCMS *M/Z*（*M*+*H*）284。遅い方の溶離画分：2-（6-アミノ-5-（（1, 4-*cis*）-4-メチルシクロヘキシル）ピリダジン-3-イル）フェノール（37.00 mg、130.5 μ mol、2工程で収率11%）として任意に割り当てた。¹H NMR（400 MHz, DMSO-*d*₆） δ 13.94（s, 1H），7.94-7.98（m, 1H），7.91（s, 1H），7.21-7.25（dt, *J* = 1.95 Hz, 7.96 Hz, 1H），6.87-6.93（m, 2H），6.61（s, 2H），2.52-2.61（m, 1H），1.72-1.83（m, 4H），1.48-1.59（m, 4H），1.06-1.11（m, 1H），1.06（d, *J* = 6.35 Hz, 3H）。LCMS *M/Z*（*M*+*H*）284。

実施例227

1-（4-（3-アミノ-6-（2-ヒドロキシフェニル）ピリダジン-4-イル）ピペリジン-1-イル）エタノン

【化102】



【0316】

工程1：tert-ブチル4-（3-アミノ-6-クロロピリダジン-4-イル）-5

10

20

30

40

50

， 6-ジヒドロピリジン-1 (2H) -カルボキシラート

4-ブromo-6-クロロピリダジン-3-アミン (0.5323 g、2.5536 mmol)、tert-ブチル4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-5, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H) -カルボキシラート (0.987 g、3.192 mmol)、およびリン酸カリウム (1.0841 g、5.1072 mmol) を密閉可能な管に入れ、ジオキサン (3 mL) および水 (1 mL) に溶解させた。管を密閉し、窒素雰囲気下においた。テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.2066 g、0.1788 mmol) を添加し、反応混合物を90℃で16時間加熱した。有機上清を単離し、真空中で濃縮して粗残渣を得た。これをシリカゲルクロマトグラフィ (ヘキサンおよび酢酸エチルで溶離) によって精製した。純粋な画分をプールし、真空中で濃縮して、表題化合物 (0.45 g、1.448 mmol、57%) を得た。LCMS M/Z (M+H) 310.9.

10

【0317】

工程2: 6-クロロ-4-(1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)ピリダジン-3-アミン二塩酸塩

tert-ブチル4-(3-アミノ-6-クロロピリダジン-4-イル)-5, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H) -カルボキシラート (450 mg、1.45 mmol) をジオキサン (1 mL) に溶解させ、攪拌し、ジオキサン中の塩酸 (4 M、1.45 mL、5.8 mmol) を添加した。混合物を12時間攪拌した。揮発物を減圧下で除去して、表題化合物 (0.43 g、1.51 mmol) を得た。LCMS M/Z (M+H) 211/213.

20

【0318】

工程3: 1-(4-(3-アミノ-6-クロロピリダジン-4-イル)-5, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H) -イル)エタノン

6-クロロ-4-(1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)ピリダジン-3-アミン二塩酸塩 (250 mg、0.88 mmol) をテトラヒドロフランに溶解させ、ジイソプロピルエチルアミン (0.47 mL、2.64 mmol) を添加し、その後に無水酢酸 (0.09 g、0.88 mmol) を添加した。反応物を室温で30分間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (酢酸エチルおよびメタノールで溶離) によって精製して、表題化合物 (0.175 g、0.69 mmol、78%) を得た。LCMS M/Z (M+H) 253/255

30

【0319】

工程4: 1-(4-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-5, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H) -イル)エタノン

1-(4-(3-アミノ-6-クロロピリダジン-4-イル)-5, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H) -イル)エタノン (175 mg、0.6925 mmol)、(2-ヒドロキシフェニル)ボロン酸 (0.1146 g、0.831 mmol)、炭酸カリウム (0.1914 g、1.385 mmol)、およびメタンスルホナト (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリ-*i*-プロピル-1, 1'-ビフェニル) (2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル-2-イル)パラジウム (II) (0.0469 g、0.0554 mmol) を密閉可能な管に入れ、その管を窒素でパージした。ジオキサン (3 mL) および水 (1 mL) を添加し、混合物を窒素で脱気した。反応混合物を95℃で16時間攪拌した。有機上清を単離し、シリカ上に浸透させ、シリカゲルクロマトグラフィ (酢酸エチル/メタノールで溶離) によって精製した。純粋な画分を真空中で濃縮して、表題化合物 (0.097 g、0.3125 mmol、45%) を得た。LCMS M/Z (M+H) 311.

40

【0320】

工程5: 1-(4-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)ピペリジン-1-イル)エタノン

マグネチックスターラーを備えた25 mL丸底フラスコ中で、1-(4-(3-ア

50

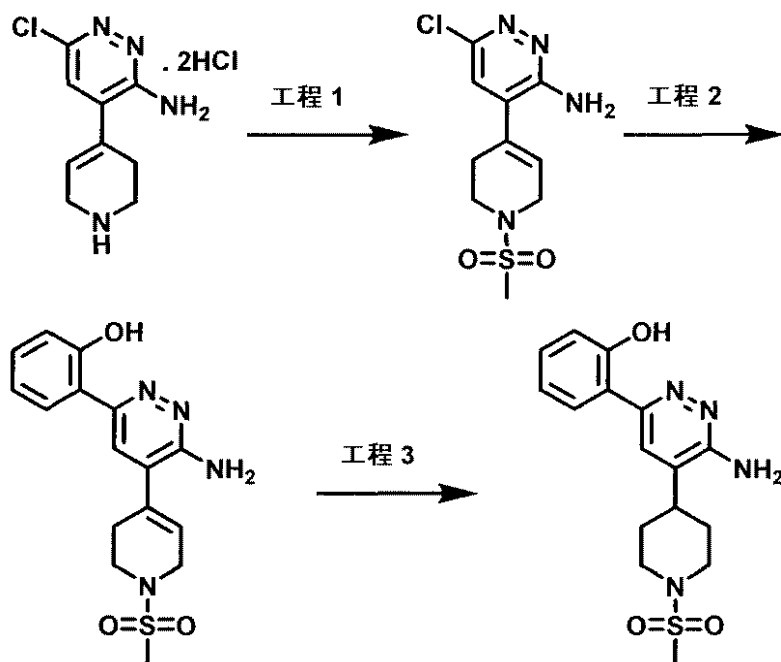
ミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)エタノン(95mg、0.32mmol)を1:1:1のメタノール:酢酸エチル:テトラヒドロフラン(3mL)に溶解させた。パラジウム担持チャコール(5%、湿性)を添加し(90mg)、反応容器を密閉し、真空/水素サイクルを使用して水素雰囲気下においた。反応混合物を16時間攪拌後、セライトで濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲル(silicagel)クロマトグラフィ(酢酸エチルおよびメタノールで溶離)によって精製した。純粋な画分を真空中で濃縮し、アセトニトリル/水から凍結乾燥させて、表題化合物(0.08g、0.26mmol、81%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.88 (s, 1H), 7.96 (dd, J = 1.34, 7.93 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.18-7.28 (m, 1H), 6.83-6.93 (m, 2H), 6.75 (br.s, 2H), 4.57 (d, J = 13.18 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 13.67 Hz, 1H), 3.08-3.25 (m, 1H), 2.81-2.97 (m, 1H), 2.54-2.70 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.76-1.91 (m, 2H), 1.69 (dd, J = 3.78, 12.09 Hz, 1H), 1.56 (dd, J = 4.15, 12.21 Hz, 1H). LCMS M/Z (M+H) 313.

10

実施例 228

2-(6-アミノ-5-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール

【化103】



20

30

【0321】

工程 1: 6-クロロ-4-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)ピリダジン-3-アミン

2-(6-アミノ-5-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール二塩酸塩(189mg、0.67mmol)(実施例 G02939675 に従って調製)をテトラヒドロフラン(3mL)に溶解させ、ジイソプロピルエチルアミン(0.48mL、1.76mmol)およびメタンスルホニルクロリド(50μL、0.44mmol)を添加した。混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(酢酸エチルおよびメタノールで溶離)によって精製して、表題化合物(0.089g、0.31mmol、52%)を得た。LCMS M/Z (M+H) 288.9.

40

【0322】

工程 2: 2-(6-アミノ-5-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール

50

6-クロロ-4-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)ピリダジン-3-アミン(89mg、0.3082mmol)、(2-ヒドロキシフェニル)ボロン酸(0.0425g、0.3082mmol)、炭酸カリウム(0.0426g、0.3082mmol)、およびメタンスルホナト(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリ-*i*-プロピル-1,1'-ビフェニル)(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル-2-イル)パラジウム(II)(0.026g、0.0308mmol)を密閉可能な管に入れ、窒素でパージした。ジオキサン(2ml)および水(0.7ml)を添加し、容器を窒素で脱気し、95℃で16時間攪拌した。有機上清をシリカ上に浸透させ、シリカゲルクロマトグラフィ(酢酸エチルおよびメタノールで溶離)によって精製して、表題化合物(0.088g、0.254mmol、82%)を得た。LCMS M/Z (M+H) 346.9.

【0323】

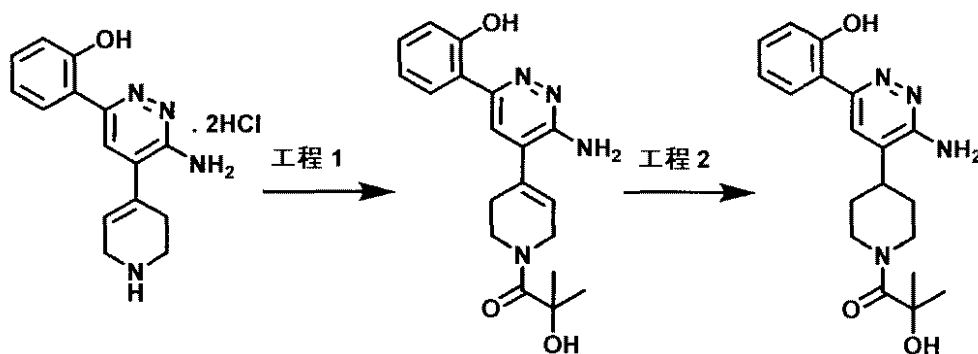
工程3: 2-(6-アミノ-5-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール

1:1:1の(メタノール:酢酸エチル:テトラヒドロフラン、総量3mL)に溶解させた2-(6-アミノ-5-(1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール(10mg、0.03mmol)に、パラジウム担持チャコール(5%負荷、湿性)を添加した。容器を、真空/水素サイクルを使用して水素雰囲気下に置き、16時間攪拌した。混合物をセライトで濾過し、真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィ(酢酸エチルおよびメタノールで溶離)によって精製して、表題化合物(5mg、33%)を得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.86 (s, 1H), 8.07 - 7.82 (m, 2H), 7.30 - 7.11 (m, 1H), 6.97 - 6.80 (m, 2H), 6.74 (s, 2H), 3.73 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.92 - 2.80 (m, 2H), 2.78 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 2.05 - 1.96 (m, 1H), 1.96 - 1.87 (m, 1H), 1.90 - 1.70 (m, 2H). LCMS M/Z (M+H) 349.

実施例229

1-(4-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)ピペリジン-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-1-オン

【化104】



【0324】

工程1: 1-(4-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-1-オン

2-(6-アミノ-5-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール二塩酸塩(0.123g、0.35mmol)(実施例G02939675に従って調製)をジメチルホルムアミド(1.7mL)に溶解させ、2-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸(0.11g、1.06mmol)を添加し、その後ジイソプロピルエチルアミン(0.36mL、2.09mmol)を添加した。反応混合物を0℃に冷却し、HATU(0.4g、1.05mmol)を添加した。反応混合物

を15分間攪拌した。反応混合物を、酢酸エチルと重炭酸ナトリウムとの間で分配した。有機層を単離し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ（酢酸エチルおよびメタノールで溶離）によって精製して、表題化合物（0.095 g、0.27 mmol）を得た。LCMS M/Z (M+H) 355.

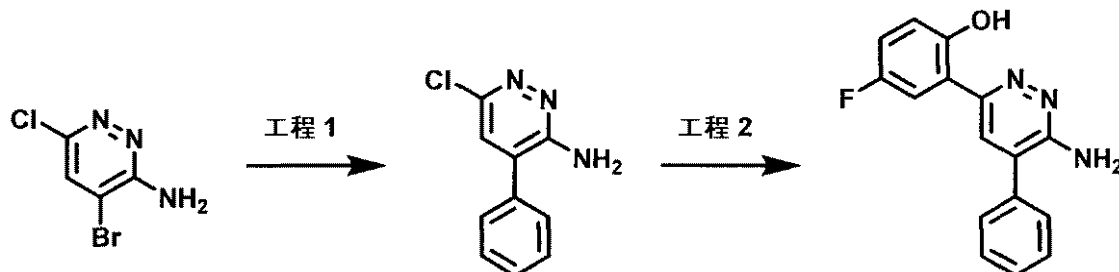
【0325】

工程2：1-（4-（3-アミノ-6-（2-ヒドロキシフェニル）ピリダジン-4-イル）ピペリジン-1-イル）-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-1-オン

1-（4-（3-アミノ-6-（2-ヒドロキシフェニル）ピリダジン-4-イル）-5,6-ジヒドロピリジン-1（2H）-イル）-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-1-オン（95 mg、0.28 mmol）をテトラヒドロフランおよびメタノールに溶解させ、パラジウム（チャコール上に5%、55 mg）を添加した。反応容器を、真空/水素サイクルを使用して水素雰囲気下に置き、16時間攪拌した。反応混合物をセライトで濾過し、濾液を真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィ（酢酸エチルおよびメタノールで溶離）によって精製した。純粋な画分をプールし、真空中で濃縮し、アセトニトリルおよび水から凍結乾燥させて、表題化合物（0.075 g、0.21 mmol、75%）を得た。¹H-NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 13.85 (s, 1 H), 7.99 - 7.92 (m, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.29 - 7.17 (m, 1 H), 6.96 - 6.84 (m, 2 H), 6.74 (s, 2 H), 5.36 (s, 1 H), 5.15 - 4.28 (m, 4 H), 2.99 - 2.80 (m, 1 H), 1.85 (d, J = 12.5 Hz, 2 H), 1.76 - 1.52 (m, 2 H), 1.35 (s, 6 H). LCMS M/Z (M+H) 357.

実施例230

【化105】



【0326】

工程1：6-クロロ-4-フェニルピリダジン-3-アミン

フェニルボロン酸（380 mg、3.1 mmol）、4-ブロモ-6-クロロピリダジン-3-アミン（500 mg、2.4 mmol）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（140 mg、0.12 mmol）、炭酸カリウム（660 mg、4.8 mmol）、1,4-ジオキサン（9.5 mL）、および水（0.5 mL）を使い捨ての反応管に入れた。上部の空間を窒素でフラッシュし、反応混合物を、真空および窒素補充の4サイクルを使用して脱気した。反応物を100℃で5時間加熱し、次いで、室温に冷却した。粗混合物をシリカゲルクロマトグラフィ（ヘキサン/酢酸エチルで溶離）によって精製して、表題化合物をベージュ色の固体として得た（355 mg；収率72%）。LCMS M/Z (M+H) 206.

【0327】

工程2：2-（6-アミノ-5-フェニルピリダジン-3-イル）-4-フルオロフェノール

6-クロロ-4-フェニルピリダジン-3-アミン（75 mg、0.36 mmol）、（5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル）ボロン酸（0.085 g、0.55 mmol）、炭酸カリウム（0.10 g、0.73 mmol）、メタンスルホナト（2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリ-*i*-プロピル-1,1'-ビフェニル）（2'-アミノ-1,1'-ビフェニル-2-イル）パラジウム（II）（0.31 g、

0.36 mmol)、1,4-ジオキサン(2 mL)、および水(0.1 mL)をバイアルに入れた。上部の空間を窒素でフラッシュし、反応混合物を、真空および窒素補充の3サイクルを使用して脱気した。反応物を90℃で3時間加熱し、次いで、室温に冷却した。シリカゲルを添加し、溶媒を真空下で除去した。所望の生成物をシリカゲルクロマトグラフィ(ヘキサン/酢酸エチルで溶離)によって精製した。表題化合物を淡褐色固体として得た(67 mg; 収率65%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.39 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.87 (dd, J = 3.17, 10.50 Hz, 1H), 7.61 - 7.67 (m, 2H), 7.49 - 7.60 (m, 3H), 7.09 (dt, J = 3.05, 8.48 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 5.13, 9.03 Hz, 1H), 6.55 (br.s, 2H). LCMS M/Z (M+H) 282

10

以下の化合物を、実施例230に類似の様式で調製した。

【表10】

実施例231~232

実施例	化合物名	NMR	m/z
231	2-(6-アミノ-5-フェニルピリダジン-3-イル)-5-フルオロフェノール	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 14.24 (s, 1H), 7.98 - 8.06 (m, 2H), 7.60 - 7.65 (m, 2H), 7.49 - 7.59 (m, 3H), 6.73 (s, 2H), 6.47 (br. s, 2H)	282
232	2-(6-アミノ-5-フェニルピリダジン-3-イル)-4,6-ジフルオロフェノール	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 14.06 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.79 (td, J = 2.38, 10.38 Hz, 1H), 7.61 - 7.67 (m, 2H), 7.49 - 7.60 (m, 3H), 7.29 (ddd, J = 2.93, 8.42, 11.11 Hz, 1H), 6.68 (br. s, 2H)	300

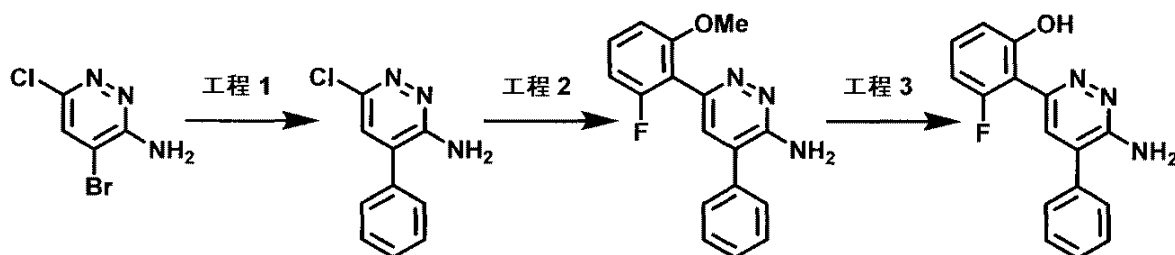
20

【0328】

実施例233

2-(6-アミノ-5-フェニルピリダジン-3-イル)-3-フルオロフェノール

【化106】



30

【0329】

工程1: 6-クロロ-4-フェニルピリダジン-3-アミン

フェニルボロン酸(380 mg, 3.1 mmol)、4-ブロモ-6-クロロピリダジン-3-アミン(500 mg, 2.4 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム(0)(140 mg, 0.12 mmol)、炭酸カリウム(660 mg, 4.8 mmol)、1,4-ジオキサン(9.5 mL)、および水(0.5 mL)を使い捨ての反応管に入れた。上部の空間を窒素でフラッシュし、反応混合物を、真空および窒素補充の4サイクルを使用して脱気した。反応物を100℃で5時間加熱し、次いで、室温に冷却した。粗混合物をシリカゲルクロマトグラフィ(ヘキサン/酢酸エチルで溶離)によって精製した。表題化合物をベージュ色の固体として得た(355 mg; 収率72%)。LCMS M/Z (M+H) 206。

40

【0330】

工程2: 6-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)-4-フェニルピリダジン-3-アミン

(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ボロン酸(0.093 g, 0.55 mmol)、6-クロロ-4-フェニルピリダジン-3-アミン(75 mg, 0.36 mmol)

50

、炭酸カリウム (0.10 g、0.73 mmol)、メタンスルホナト (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリ-*i*-プロピル-1, 1'-ビフェニル) (2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル-2-イル) パラジウム (II) (0.015 g、0.018 mmol)、1, 4-ジオキサン (2 mL)、および水 (0.1 mL) を使い捨ての反応管に入れた。上部の空間を窒素でフラッシュし、反応混合物を、真空および窒素補充の3サイクルを使用して脱気した。反応物を100℃で2時間加熱し、次いで、室温に冷却した。粗混合物をシリカゲルクロマトグラフィ (ヘキサン/酢酸エチルで溶離) によって精製した。表題化合物をベージュ色の固体として得た (105 mg; 収率97%)。LCMS M/Z (M+H) 296。

【0331】

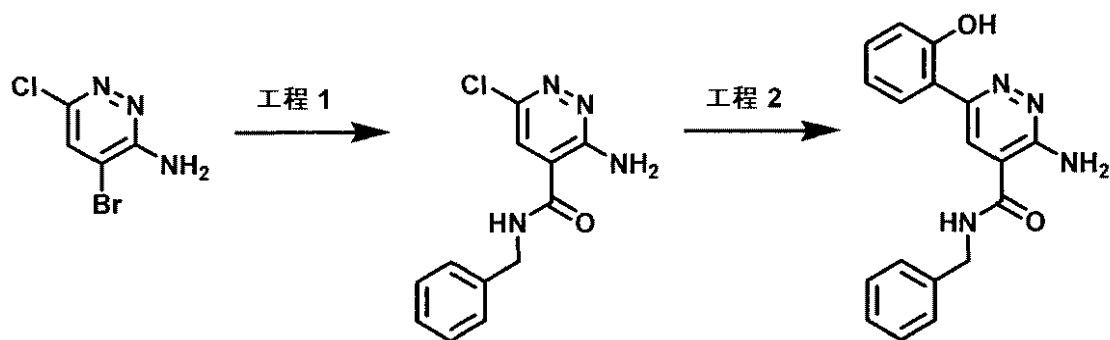
工程3: 2-(6-アミノ-5-フェニルピリダジン-3-イル)-3-フルオロフェノール

-78℃の6-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)-4-フェニルピリダジン-3-アミン (105 mg、0.356 mmol) を含む塩化メチレン (3.5 mL) の溶液に、三臭化ホウ素溶液 (塩化メチレン中1M) (1.8 mL、1.8 mmol) を添加した。反応物を-78℃で30分間攪拌し、次いで、室温に加熱した。室温で3時間後、反応物を水でクエンチし、所望の生成物を酢酸エチル (3回繰り返す) で抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮乾固した。所望の生成物をシリカゲルクロマトグラフィ (ヘキサン/酢酸エチルで溶離) によって精製した。表題化合物を淡褐色固体として得た (74 mg; 収率74%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.59 (br.s., 1H), 7.41 - 7.69 (m, 6H), 7.26 (q, J = 7.60 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.76 (dd, J = 8.55, 11.23 Hz, 1H), 6.49 (br.s., 2H)。LCMS M/Z (M+H) 282。

実施例234

3-アミノ-N-ベンジル-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-カルボキサミド

【化107】



【0332】

工程2: 3-アミノ-N-ベンジル-6-クロロピリダジン-4-カルボキサミド

フェニルメタンアミン (0.31 g、2.9 mmol)、4-ブromo-6-クロロピリダジン-3-アミン (200 mg、0.96 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.12 g、0.1 mmol)、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (0.19 g、1.4 mmol)、およびジメチルアセトアミド (4 mL) をバイアルに入れた。反応物を、一酸化炭素の連続流下 (反応混合物中にバブリング)、100℃で加熱し、2時間後に反応物を室温に冷却した。粗混合物を次の工程で使用した。LCMS M/Z (M+H) 263。

【0333】

工程2: 3-アミノ-N-ベンジル-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-カルボキサミド

3-アミノ-N-ベンジル-6-クロロピリダジン-4-カルボキサミドの粗混合物に

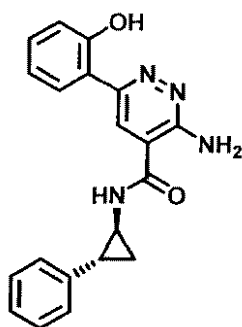
、(2-ヒドロキシフェニル)ボロン酸(0.158 g、1.14 mmol)、炭酸カリウム(0.210 g、1.52 mmol)、メタンスルホナト(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリ-*i*-プロピル-1, 1'-ビフェニル)(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル-2-イル)パラジウム(II)(0.032 g、0.038 mmol)、1, 4-ジオキサン(3 mL)、および水(0.15 mL)を添加した。上部の空間を窒素でフラッシュし、反応混合物を、真空および窒素補充の3サイクルを使用して脱気した。反応物を100℃で2時間加熱し、次いで、室温に冷却した。粗混合物をシリカゲルクロマトグラフィ(ヘキサン/酢酸エチルで溶離)によって精製した。表題化合物を黄色固体として得た(43 mg; 収率14%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.00 (s, 1H), 9.59 (t, J = 5.74 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.88 (dd, J = 1.34, 8.18 Hz, 1H), 7.43 (s, 2H), 7.32 - 7.40 (m, 4H), 7.24 - 7.31 (m, 2H), 6.92 - 6.99 (m, 2H), 4.53 (d, J = 5.86 Hz, 2H). LCMS M/Z (M+H) 321.

10

実施例 235

3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)-N-(*trans*-2-フェニルシクロプロピル)ピリダジン-4-カルボキサミド

【化108】



20

【0334】

4-ブロモ-6-クロロピリダジン-3-アミン(300 mg、1.44 mmol)、*trans*-2-フェニルシクロプロパンアミン(0.767 g、5.76 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.166 g、0.144 mmol)、およびジメチルホルムアミド(10 mL)を使い捨ての反応管に入れた。上部の空間を窒素でフラッシュし、反応混合物を、真空および窒素補充の3サイクルを使用して脱気した。反応物を、一酸化炭素の連続流下(反応混合物中にバブリング)、85℃で加熱し、90分後に反応物を室温に冷却した。上部の空間を窒素でフラッシュし、次いで、(2-ヒドロキシフェニル)ボロン酸(0.397 g、2.88 mmol)、メタンスルホナト(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリ-*i*-プロピル-1, 1'-ビフェニル)(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル-2-イル)パラジウム(II)(60 mg)、および水(0.3 mL)を添加した。反応混合物を、真空および窒素補充の3サイクルを使用して脱気し、100℃で加熱した。3時間後、塩化アンモニウム水溶液を添加し、所望の生成物を酢酸エチル(3回繰り返す)で抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮乾固した。所望の生成物を逆相分取HPLC(アセトニトリル/水/0.1%トリフルオロ酢酸で溶離)によって精製して、表題化合物を淡黄色固体として得た(16 mg、収率3%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.00 (s, 1H), 9.24 (d, J = 3.91 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.89 (dd, J = 1.59, 7.93 Hz, 1H), 7.36 (br.s, 2H), 7.26 - 7.32 (m, 3H), 7.16 - 7.21 (m, 3H), 6.93 - 6.99 (m, 2H), 3.05 (sxt, J = 4.00 Hz, 1H), 2.13 - 2.21 (m, 1H), 1.34 - 1.42 (m, 1H), 1.25 - 1.33 (m, 1H). LCMS M/Z (M+H) 347.

30

40

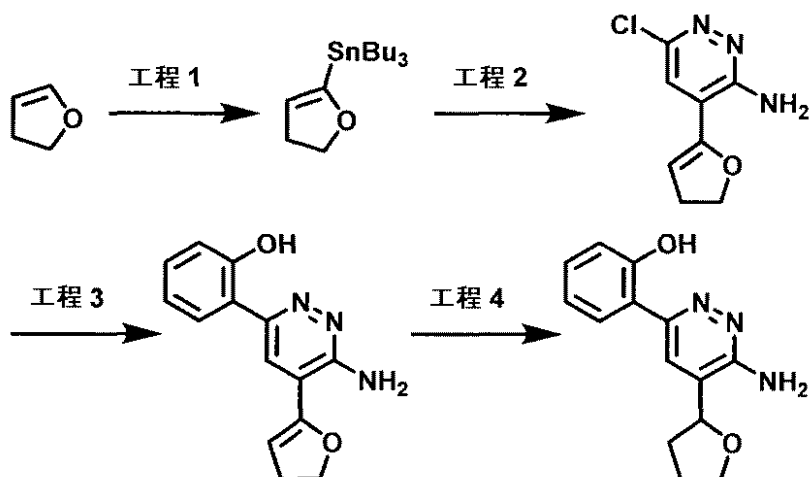
実施例 236

(*rac*)-2-(6-アミノ-5-(テトラヒドロフラン-2-イル)ピリダジン-3

50

ーイル) フェノール

【化109】



10

【0335】

工程1：トリブチル(4,5-ジヒドロフラン-2-イル)スタナン

2,3-ジヒドロフラン(0.42g、5.94mmol)をテトラヒドロフラン(30mL)に溶解させ、窒素雰囲気下に置き、 -78°C に冷却した。ペンタン中のtert-ブチルリチウム(1.7M、3.49mL、5.94mmol)を、攪拌しながら滴下して添加した。無色から黄色への変色が観察された。反応混合物を 0°C に加熱し、その温度で1時間攪拌し、次いで、 -78°C に冷却した。トリブチルクロロスタナン(1.93g、5.94mmol)を反応混合物に滴下して添加し、その反応混合物を -78°C で1時間攪拌した。反応混合物を 0°C に加熱し、揮発物を減圧下で除去して表題化合物を粗残渣として得た。これを次の工程で直接使用した。

20

【0336】

工程2：6-クロロ-4-(4,5-ジヒドロフラン-2-イル)ピリダジン-3-アミン

4-ブロモ-6-クロロピリダジン-3-アミン(0.46g、2.22mmol)をジメチルホルムアミド(10mL)に溶解させ、塩化リチウム(0.14g、3.36mmol)を添加し、その後にトリブチル(4,5-ジヒドロフラン-2-イル)スタナン(1.21g、3.36mmol)を添加した。反応混合物を、窒素気流を使用して脱気した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.39g、0.34mmol)を添加した。フラスコを密閉し、 90°C に一晩加熱した。反応混合物を、酢酸エチルと重炭酸ナトリウム(飽和水溶液)との間で分配した。有機相を単離し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。シリカゲルクロマトグラフィ(酢酸エチルおよびメタノールで溶離)によって精製して、表題化合物を得た(0.36g、1.82mmol)。LCMS M/Z (M+H, Clパターン)。

30

【0337】

工程3：2-(6-アミノ-5-(4,5-ジヒドロフラン-2-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール

40

6-クロロ-4-(4,5-ジヒドロフラン-2-イル)ピリダジン-3-アミン(367mg、1.8571mmol)、(2-ヒドロキシフェニル)ボロン酸(0.3074g、2.285mmol)、炭酸カリウム(0.5133g、3.7142mmol)、およびメタンスルホナト(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシ-1,1'-ビフェニル)(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル-2-イル)パラジウム(II)(0.1448g、0.1857mmol)を密閉可能な管に入れた。反応容器を窒素でパージした。ジオキサン(5mL)および水(1.2mL)を添加し、反応混合物を窒素で脱気した。反応容器を密閉し、 95°C で16時間攪拌した。反応混合物をシリカ上に置き、シリカゲルクロマトグラフィ(酢酸エチル/メタノールで溶離)によ

50

て精製して表題化合物を得た。

【0338】

工程4：(rac)-2-(6-アミノ-5-(テトラヒドロフラン-2-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール

2-(6-アミノ-5-(4,5-ジヒドロフラン-2-イル)ピリダジン-3-イル)フェノールをメタノール：酢酸エチル：テトラヒドロフラン(1：1：1)に溶解させ、パラジウム(チャコール上の5%)を添加し(80mg)、混合物を、真空／水素ガスサイクルを使用して水素雰囲気下においた。4時間の攪拌後、混合物をセライトで濾過し、真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィ(酢酸エチルおよびメタノールで溶離)によって精製した。アセトニトリルおよび水からの凍結乾燥により、表題化合物を得た(0.099g、0.3848mmol)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.68 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.70 - 7.89 (m, 1H), 7.07 - 7.29 (m, 1H), 6.79 - 6.95 (m, 2H), 6.59 (s, 2H), 4.90 (t, J = 6.96 Hz, 1H), 4.15 (dt, J = 5.74, 7.63 Hz, 1H), 3.68 - 4.02 (m, 1H), 2.28 - 2.48 (m, 1H), 1.78 - 2.13 (m, 2H), 1.49 - 1.76 (m, 1H). LCMS M/Z (M+H) 258.

10

【0339】

以下の化合物を、実施例236に類似の様式で調製した。

【表11】

実施例	化合物名	NMR	m/z
237	2-(6-アミノ-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.59 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.79 (dd, J = 1.34, 8.42 Hz, 1H), 7.11 - 7.39 (m, 1H), 6.77 - 7.00 (m, 2H), 6.63 (s, 2H), 4.34 - 4.61 (m, 1H), 4.09 (d, J = 11.48 Hz, 1H), 3.58 (dt, J = 3.17, 11.11 Hz, 1H), 1.80 - 1.97 (m, 2H), 1.51 - 1.80 (m, 3H), 1.29 - 1.51 (m, 1H)	372

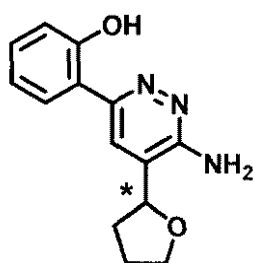
20

【0340】

2-(6-アミノ-5-(テトラヒドロフラン-2-イル)ピリダジン-3-イル)フェノールを、その各鏡像異性体(実施例238および239)に分離した

30

【化110】



【0341】

Chiralpak IDカラムを使用したSFCクロマトグラフィ(二酸化炭素およびメタノール、0.1%水酸化アンモニウムでの溶離)によって分離した。

40

【0342】

実施例238：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.67 (s, 1H), 7.93 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.25 (ddd, J = 8.2, 7.3, 1.6 Hz, 1H), 6.58 (s, 2H), 4.90 (ddd, J = 7.5, 6.7, 1.0 Hz, 1H), 4.19 - 4.09 (m, 1H), 3.86 (dt, J = 8.1, 7.1 Hz, 1H), 2.48 - 2.40 (m, 1H), 2.01 - 1.84 (m, 2H), 1.64 (ddt, J = 12.1, 7.8, 6.7 Hz, 1H). LCMS M/Z (M+H) 258.

【0343】

50

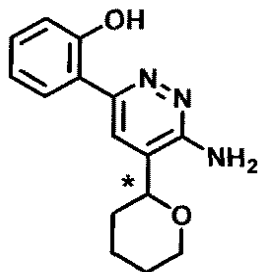
実施例 239: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.67 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.82 (dd, $J = 8.3, 1.6$ Hz, 1H), 7.25 (ddd, $J = 8.2, 7.2, 1.6$ Hz, 1H), 7.00 - 6.85 (m, 2H), 6.58 (s, 2H), 4.96 - 4.82 (m, 1H), 4.22 - 4.08 (m, 1H), 3.86 (dt, $J = 8.1, 7.1$ Hz, 1H), 2.06 - 1.82 (m, 2H), 1.64 (dd, $J = 12.3, 7.8$ Hz, 1H). LCMS M/Z (M+H) 258.

2-(6-アミノ-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)ピリダジン-3-イル)フェノールを、その各鏡像異性体(実施例 240 および 241)に分離した。

2-(6-アミノ-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)ピリダジン-3-イル)フェノールの鏡像異性体 1 および鏡像異性体 2

10

【化 111】



【0344】

20

Chiralpak ADカラムを使用したSFCクロマトグラフィ(二酸化炭素およびメタノール、0.1%水酸化アンモニウムでの溶離)によって分離した。

【0345】

実施例 240: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.59 (s, 1H), 8.01 - 7.88 (m, 1H), 7.79 (dd, $J = 8.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.31 - 7.18 (m, 1H), 7.03 - 6.77 (m, 2H), 6.62 (s, 2H), 4.50 - 4.39 (m, 1H), 4.10 (dt, $J = 11.5, 2.0$ Hz, 1H), 3.63 - 3.52 (m, 1H), 1.99 - 1.82 (m, 2H), 1.82 - 1.51 (m, 3H), 1.51 - 1.28 (m, 1H). LCMS M/Z (M+H) 272.

【0346】

実施例 241: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.58 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.79 (dd, $J = 8.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.25 (ddd, $J = 8.2, 7.3, 1.6$ Hz, 1H), 6.98 - 6.83 (m, 2H), 6.62 (s, 2H), 4.47 (dd, $J = 11.2, 2.0$ Hz, 1H), 4.16 - 3.95 (m, 1H), 3.59 (td, $J = 11.4, 3.6$ Hz, 1H), 2.03 - 1.79 (m, 2H), 1.79 - 1.54 (m, 3H), 1.54 - 1.29 (m, 1H). LCMS M/Z (M+H) 272.

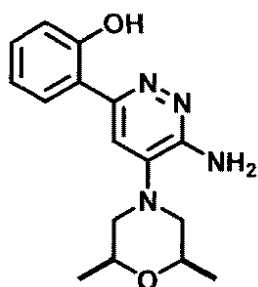
30

2-(6-アミノ-5-((2S, 6R)-2, 6-ジメチルモルホリノ)ピリダジン-3-イル)フェノールを、その各ジアステレオマーおよび鏡像異性体(実施例 242、243、および 244)に分離した。

2-(6-アミノ-5-((2S, 6R)-2, 6-ジメチルモルホリノ)ピリダジン-3-イル)フェノール

40

【化 112】



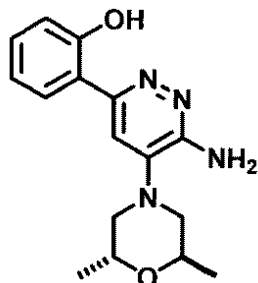
【0347】

50

実施例 2 4 2 : ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.17 (s, 1H), 7.92 (dd, $J = 8.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.24 (ddd, $J = 8.2, 7.2, 1.6$ Hz, 1H), 6.98 - 6.72 (m, 2H), 6.24 (s, 2H), 4.21 (td, $J = 6.2, 3.1$ Hz, 2H), 3.30 - 3.22 (m, 2H), 2.71 - 2.59 (m, 2H), 1.23 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H). LCMS M/Z ($\text{M}+\text{H}$) 301.

2 - (6 - アミノ - 5 - ((trans - 2, 6) - 2, 6 - ジメチルモルホリノ) ピリダジン - 3 - イル) フェノールの鏡像異性体 1 および鏡像異性体 2

【化 1 1 3】



10

【0 3 4 8】

実施例 2 4 3 : ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.22 (s, 1H), 7.94 (dd, $J = 8.4, 1.7$ Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.24 (ddd, $J = 8.2, 7.2, 1.5$ Hz, 1H), 6.98 - 6.74 (m, 2H), 6.34 (s, 2H), 3.99 - 3.81 (m, 2H), 3.38 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 2.38 (dd, $J = 12.1, 10.1$ Hz, 2H), 1.14 (d, $J = 6.2$ Hz, 6H). LCMS M/Z ($\text{M}+\text{H}$) 301.

20

【0 3 4 9】

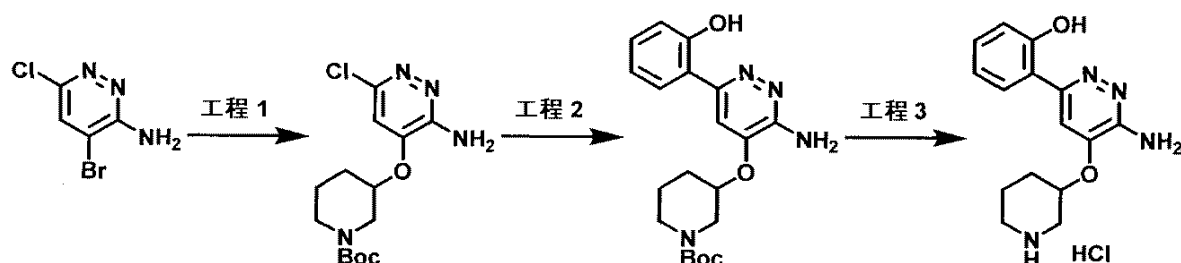
実施例 2 4 4 : ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.17 (s, 1H), 7.92 (dd, $J = 8.3, 1.6$ Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.34 - 7.17 (m, 1H), 6.98 - 6.77 (m, 2H), 6.24 (s, 2H), 4.21 (td, $J = 6.2, 3.2$ Hz, 2H), 3.27 (dd, $J = 12.0, 3.1$ Hz, 2H), 2.72 - 2.61 (m, 2H), 1.23 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H). LCMS M/Z ($\text{M}+\text{H}$) 301.

実施例 2 4 5

2 - (6 - アミノ - 5 - (ピペリジン - 3 - イルオキシ) ピリダジン - 3 - イル) フェノール

30

【化 1 1 4】



40

【0 3 5 0】

工程 1 : tert - ブチル 3 - ((3 - アミノ - 6 - クロロピリダジン - 4 - イル) オキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

tert - ブチル 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボキシレート (1.00 g、5.0 mmol) を含むテトラヒドロフラン (30 mL) の溶液に、水素化ナトリウム (60%、0.32 g、8.0 mmol) を 0℃ で添加した。混合物を 30 分間攪拌後、4 - ブロモ - 6 - クロロピリダジン - 3 - アミン (0.50 g、2.4 mmol) を添加した。次いで、得られた混合物を 70℃ で 12 時間加熱した。冷却後、反応物を飽和塩化アンモニウム水溶液 (10 mL) の添加によってクエンチし、酢酸エチル (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を分

50

取TLC（酢酸エチルを含む石油エーテルで溶離）によって精製して、表題化合物（400mg、51%）を淡赤色固体として得た。

【0351】

工程2：tert-ブチル3-（（3-アミノ-6-（2-ヒドロキシフェニル）ピリダジン-4-イル）オキシ）ピペリジン-1-カルボキシラート

tert-ブチル3-（（3-アミノ-6-クロロピリダジン-4-イル）オキシ）ピペリジン-1-カルボキシラート（400mg、1.21mmol）、（2-ヒドロキシフェニル）ボロン酸（205mg、1.50mmol）、[1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウム（58mg、0.08mmol）、および炭酸カリウム（276mg、2.00mmol）を含むジオキサン/水（10mL、1:1）の混合物を、マイクロ波条件下、100℃で30分間攪拌した。冷却後、混合物を酢酸エチル（3×20mL）で抽出した。合わせた有機層を真空中で濃縮して、粗表題化合物（400mg、86%）を褐色油状物として得た。これをさらに精製せずに次の工程で使用した。

【0352】

工程3：2-（6-アミノ-5-（ピペリジン-3-イルオキシ）ピリダジン-3-イル）フェノール

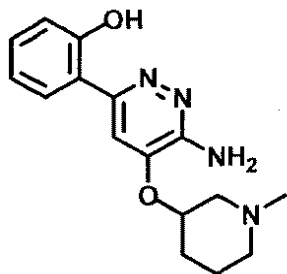
tert-ブチル3-（（3-アミノ-6-（2-ヒドロキシフェニル）ピリダジン-4-イル）オキシ）ピペリジン-1-カルボキシラート（400mg、1.04mmol）を含む酢酸エチル（10mL）の溶液に、塩酸（酢酸エチル中4N、3.5mL、14.0mmol）を添加した。混合物を室温で2時間攪拌後、真空中で濃縮して、粗表題化合物を塩酸塩として得た（200mg、67%）。粗材料の一部（50mg）を逆相クロマトグラフィ（アセトニトリル/水/水酸化アンモニウムで溶離）によって精製して、表題化合物（6mg、収率12%）を白色固体として得た。¹H NMR（400 MHz, CD₃OD）

δ 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.93-6.90 (m, 2H), 5.06 (s, 1H), 3.36-3.33 (m, 2H), 3.20-3.16 (m, 1H), 3.03-3.00 (m, 1H), 2.15 -2.03 (m, 1H), 2.00-1.95 (m, 2H), 1.75-1.72 (m, 1H). LCMS M/Z (M+H) 287.

実施例246

2-（6-アミノ-5-（（1-メチルピペリジン-3-イル）オキシ）ピリダジン-3-イル）フェノール

【化115】



【0353】

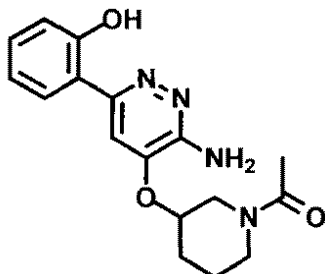
2-（6-アミノ-5-（ピペリジン-3-イルオキシ）ピリダジン-3-イル）フェノール塩酸塩（55mg、0.17mmol）（実施例G02938763に記載のように調製）およびホルムアルデヒド（1mL、30%水溶液）を含む塩化メチレン（10mL）の混合物に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（33mg、0.52mmol）を一度に添加した。得られた混合物を室温で5時間攪拌し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液（10mL）の添加によってクエンチした。混合物を塩化メチレン（3×15mL）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を逆相クロマトグラフィ（アセトニトリル/水/0.1%水酸化アンモニウムで溶離）によって精製して、表題化合物（7mg、収率14%）を白色固体として得た。¹H NMR（400 MHz, CD₃

OD) δ 7.82 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.24 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.97-6.89 (m, 2H), 5.16 (s, 1H), 3.36-3.33 (m, 1H), 3.20-3.16 (m, 2H), 2.75-2.65 (m, 4H), 2.09-1.98 (m, 2H), 1.86-1.79 (m, 2H). LCMS M/Z ($M+H$) 301.

実施例 247

1-(3-((3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)オキシ)ピペリジン-1-イル)エタノン

【化 116】



10

【0354】

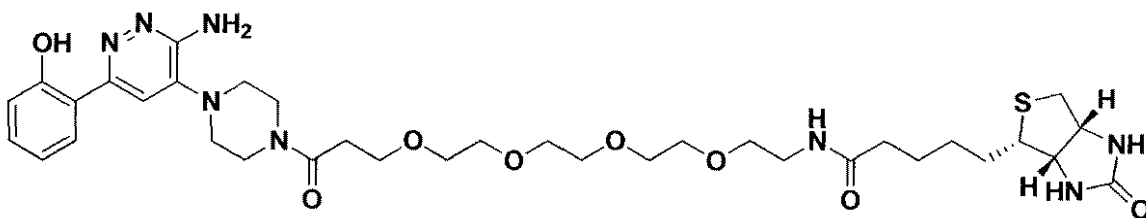
2-(6-アミノ-5-(ピペリジン-3-イルオキシ)ピリダジン-3-イル)フェノール塩酸塩 (75 mg, 0.23 mmol) (実施例 G02938763 に記載のように調製) およびトリエチルアミン (79 mg, 0.79 mmol) を含むジクロロメタン (10 mL) の溶液に、無水酢酸 (40 mg, 0.39 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で 3 時間攪拌し、次いで、真空中で濃縮した。残渣を逆相クロマトグラフィ (アセトニトリル/水/0.1% 水酸化アンモニウムで溶離) によって精製して、表題化合物 (13 mg, 収率 15%) を白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.30-7.25 (m, 1H), 6.98-6.93 (m, 2H), 3.93-3.81 (m, 2H), 3.63-3.60 (m, 2H), 3.44-3.38 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.07-2.00 (m, 2H), 1.96-1.74 (m, 2H). LCMS M/Z ($M+Na$) 351.

20

実施例 248

N-(15-(4-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-15-オキソ-3, 6, 9, 12-テトラオキサペンタデシル)-5-((3aS, 4S, 6aR)-2-オキソヘキサヒドロ-1H-チエノ[3, 4-d]イミダゾール-4-イル)ペンタンアミド 2, 2, 2トリフルオロアセタート

30



40

【0355】

密閉可能な管に、2-(6-アミノ-5-(ピペラジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール (0.0662 g, 0.2441 mmol) (実施例 G02938881 に記載のように調製) および 17-オキソ-21-((3aS, 4S, 6aR)-2-オキソヘキサヒドロ-1H-チエノ[3, 4-d]イミダゾール-4-イル)-4, 7, 10, 13-テトラオキサ-16-アザヘニコサン-1-酸 (100 mg, 0.2034 mmol) を含むジメチルホルムアミド (4 mL) を入れ、N-イソプロピル-N-メチルプロパン-2-アミン (0.0634 mL, 0.4068 mmol) を添加した。溶液を 0℃ に冷却し、1-((ジメチルアミノ)(ジメチルイミノ)メチル)-1H-ベン

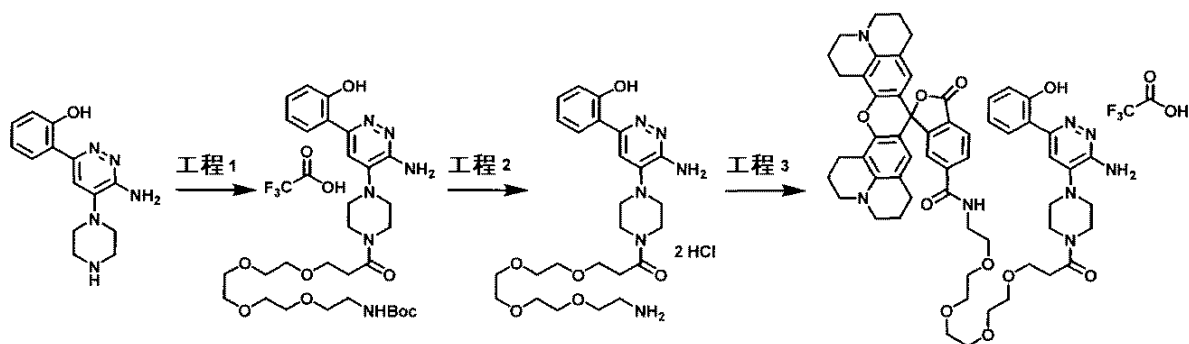
50

ゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール 3-オキシドヘキサフルオロホスファート (V) (0.0926 g、0.2441 mmol) を添加した。混合物を室温に加温し、18 時間攪拌した。溶液を水で希釈し、逆相 HPLC (水/アセトニトリル/0.1% トリフルオロ酢酸で溶離) によって精製した。純粋な生成物を含む画分を凍結し、凍結乾燥させて、表題化合物 (73 mg) を得た。LCMS M/Z (M+H) 745.

実施例 249

N-(15-(4-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-15-オキソ-3, 6, 9, 12-テトラオキサペンタデシル)-6-カルボキサミド-X-ローダミン

【化 118】



【0356】

工程 1: tert-ブチル (15-(4-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-15-オキソ-3, 6, 9, 12-テトラオキサペンタデシル)カルバマート 2, 2, 2-トリフルオロアセタート

使い捨ての反応管に、2-(6-アミノ-5-(ピペラジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール (68 mg、0.2488 mmol)、2,2-ジメチル-4-オキソ-3, 8, 11, 14, 17-ペンタオキサ-5-アザイコサン-20-酸 (100 mg、0.2737 mmol)、およびスターラーバーを入れ、ジメチルホルムアミド (2 mL) を添加した。N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (0.086 mL、0.498 mmol) を添加し、その後 2-(3H-[1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-b] ピリジン-3-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルイソウロニウムヘキサフルオロホスファート (V) (114 mg、0.299 mmol) を添加し、溶液を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、分取 HPLC (水/アセトニトリル/0.1% トリフルオロ酢酸の勾配で溶離) によって精製した。純粋な画分をプールし、凍結乾燥させて、表題化合物をオフホワイト色の無定形固体 (70 mg) として得た。LCMS M/Z (M+H) 619.

【0357】

工程 2: 1-アミノ-15-(4-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3, 6, 9, 12-テトラオキサペンタデカン-15-オン

使い捨ての管に、tert-ブチル (15-(4-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-15-オキソ-3, 6, 9, 12-テトラオキサペンタデシル)カルバマート 2, 2, 2-トリフルオロアセタート (70 mg、0.1 mmol) を含むメタノール (3 mL) を入れた後、ジオキサン中塩化水素 (4 N、0.25 mL、1 mmol) を添加した。溶液を室温で 18 時間攪拌後、溶媒を真空中で除去した。残渣をジオキサンから凍結乾燥させて、表題化合物を無定形固体 (定量的収率) として得た。LCMS M/Z (M+H) 519.

【0358】

工程 3: N-(15-(4-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-15-オキソ-3, 6, 9, 12-テトラオキ

10

20

30

40

50

サペンタデシル) - 6 - カルボキサミド - X - ローダミン 使い捨ての反応管に、1 - アミノ - 15 - (4 - (3 - アミノ - 6 - (2 - ヒドロキシフェニル) ピリダジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3, 6, 9, 12 - テトラオキサペンタデカン - 15 - オン二塩酸塩 (23 mg 0.0395 mmol)、6 - カルボキシ - X - ローダミン、スクシンイミジルエステル (5 mg、0.0079 mmol)、およびスターラーバーを入れ、ジメチルホルムアミド (2 mL) を添加した。N - エチル - N - イソプロピルプロパン - 2 - アミン (0.014 mL、0.079 mmol) を添加し、溶液を室温で72時間攪拌後、反応混合物を水で希釈し、分取HPLC (水/アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸の勾配で溶離) によって精製した。純粋な画分をプールし、凍結乾燥させて、表題化合物を濃紫色の無定形固体 (3 mg) として得た。LCMS M/Z (M+2H/2) 518.

10

実施例 250

生物学的アッセイ

【0359】

BRG1に対する代表的な化合物の阻害活性を、公知の方法または以下のアッセイプロトコルを使用して評価することができる。

BRG1 TR-FRET結合アッセイを使用したインヒビターのIC₅₀測定

【0360】

His-BRG1 (A1448-S1575; Swiss Prot P51532; mhhhhhhhgslvpr\gsAEKLSPPNPP NLTKKMKKIVDAVI KYKDS SSGRQLSEVFIQLPSRKE LPEYYELIRKPVDFKKI KERIRNHKYRSLNDLEKDVMLLCQNAQT FNLEGS LIYEDS IVLQSVFTSVRQKIEKEDDSEGEES 配列番号1) をクローン化し、発現させ、均一になるまで精製した。BRG1の結合および阻害を、TR-FRETアッセイテクノロジー (Perkin-Elmer) を使用したビオチン化小分子リガンド (実施例248) と標的との結合をモニタリングすることによって評価した。具体的には、384ウェルProxiPlate中で、DMSO (最終0.2%DMSO) または化合物のDMSO連続希釈物のいずれかの存在下、His-BRG1 (4 nM最終) をビオチン化リガンド (40 nM最終) を含む50 mM HEPES (pH7.5)、50 mM NaCl、1 mM TCEP、0.01% (w/v) BSA、および0.008% (w/v) Brj-35と合わせた。室温で20分間のインキュベーション後、Eu-W1024 Anti-6xHis抗体 (Perkin Elmer AD0110) と SureLightTM ストレプトアビジン-アロフィコシアニン (SA-APC、Perkin Elmer CR130-100) との混合物を、最終濃度が0.2 nMの抗体および50 nMのSA-APCにそれぞれ添加した。60分間の平衡後、プレートをEnvision装置で読み取り、4パラメーター非線形カーブフィットを使用してIC₅₀を算出した。上記の実施例248の化合物およびBRG1 TR-FRET結合アッセイは本発明のさらなる実施形態を示す。

20

30

【0361】

BRMに対する代表的な化合物の阻害活性を、公知の方法または以下のアッセイプロトコルを使用して評価することができる。

40

BRM SM TR-FRET結合アッセイを使用したインヒビターのIC₅₀測定

ヒスチジンエピトープタグ化BRM (イソ型2) プロモドメイン₁₃₇₇₋₁₄₈₆ (S1377-Q1486; Swiss Prot P51531-2; mhhhhhhhgslvpr\gsSPNPPKLTQMNAAIIDTVINYKDS SSGRQLSEVFIQLPSRKE LPEYYELIRKPVDFKKI KERIRNHKYRSLGDL EKDVMLLCCHNAQT FNLEGSQIYEDS IVLQSVFKSARQ 配列番号2) をクローン化し、発現させ、均一になるまで精製した。BRM-BDの結合および阻害を、TR-FRETアッセイテクノロジー (Perkin-Elmer) を使用したビオチン化小分子リガンド (実施例248) と標的との結合をモニタリングすることに

50

よって評価した。具体的には、384ウェルProxiPlate中で、DMSO（最終0.2% DMSO）または化合物のDMSO連続希釈物のいずれかの存在下、His-BRM-BD（0.3 nM最終）をビオチン化リガンド（30 nM最終）を含む50 mM HEPES（pH 7.5）、50 mM NaCl、1 mM TCEP、0.01%（w/v）BSA、および0.008%（w/v）Brij-35と合わせた。室温で20分間のインキュベーション後、Eu-W1024 Anti-6xHis抗体（Perkin Elmer AD0110）とSureLightTM ストレプトアビジン-アロフィコシアニン（SA-APC、Perkin Elmer CR130-100）との混合物を、最終濃度が0.2 nMの抗体および50 nMのSA-APCにそれぞれ添加した。60分間の平衡後、プレートをEnvision装置で読み取り、4パラメーター非線形カーブフィットを使用してIC₅₀を算出した。上記の実施例248の化合物およびBRM SM TR-FRET結合アッセイは本発明のさらなる実施形態を示す。

10

【0362】

PB1に対する代表的な化合物の阻害活性を、公知の方法または以下のアッセイプロトコルを使用して評価することができる。

ポリプロモドメイン-1 プロモドメイン-5（PB1-BD5）SM TR-FRET結合アッセイを使用したインヒビターのIC₅₀測定

ヒスチジン-Flag-PB1-BD5プロモドメイン₆₄₅₋₇₆₆（S645-D766；Swiss Prot Q86U86；mh h h h h h h a s d y k d d d d k g s l v p r \ g s S G I S P K K S K Y M T P M Q Q K L N E V Y E A V K N Y T D K R G R R L S A I F L R L P S R S E L P D Y Y L T I K K P M D M E K I R S H M M A N K Y Q D I D S M V E D F V M M F N N A C T Y N E P E S L I Y K D A L V L H K V L L E T R R D L E G D 配列番号3）をクローン化し、発現させ、均一になるまで精製した。PB1-BD5-BDの結合および阻害を、TR-FRETアッセイテクノロジー（Perkin-Elmer）を使用したビオチン化小分子リガンド（実施例248）と標的との結合をモニタリングすることによって評価した。具体的には、384ウェルProxiPlate中で、DMSO（最終0.2% DMSO）または化合物のDMSO連続希釈物のいずれかの存在下、His-Flag-PB1-BD5-BD（1 nM最終）をビオチン化リガンド（30 nM最終）を含む50 mM HEPES（pH 7.5）、50 mM NaCl、1 mM TCEP、0.01%（w/v）BSA、および0.008%（w/v）Brij-35と合わせた。室温で20分間のインキュベーション後、Eu-W1024 Anti-6xHis抗体（Perkin Elmer AD0110）とSureLightTM ストレプトアビジン-アロフィコシアニン（SA-APC、Perkin Elmer CR130-100）との混合物を、最終濃度が0.2 nMの抗体および50 nMのSA-APCにそれぞれ添加した。60分間の平衡後、プレートをEnvision装置で読み取り、4パラメーター非線形フィットを使用してIC₅₀を算出した。上記の実施例248の化合物およびPB1-BD5 SM TR-FRET結合アッセイは本発明のさらなる実施形態を示す。

20

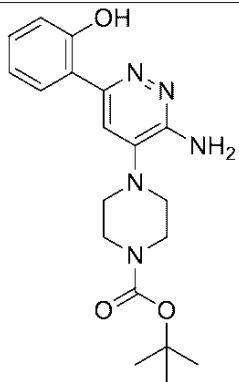
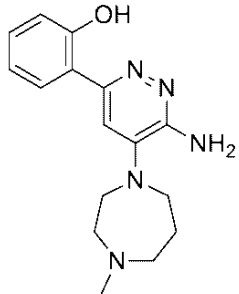
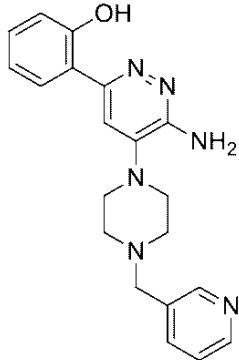
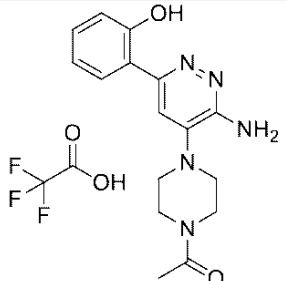
30

【0363】

3つの上記アッセイ由来の代表的な式（I）の化合物のデータを、以下の表に提供する。

40

【表 1 2 - 1】

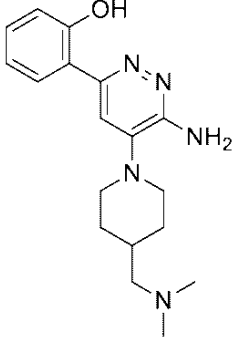
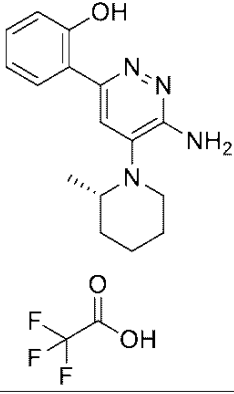
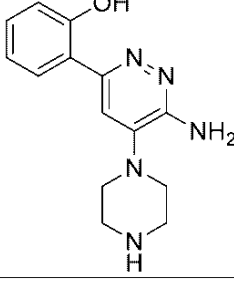
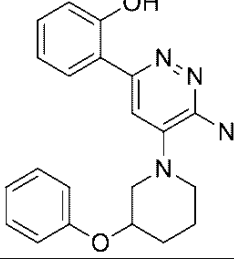
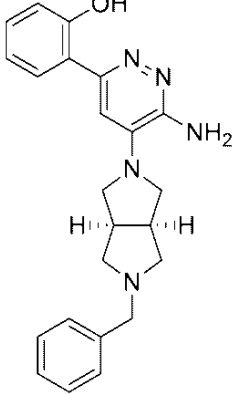
実施例	構造	名称	BRG1 HTRF IC ₅₀ (μ M)	BRM_iso2 HTRF CON (IC50)	PB1-BD5 HTRF CON (IC50)
1		tert-ブチル4-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]ピペラジン-1-カルボキシレート	0.0214		
2		2-[6-アミノ-5-(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)ピリダジン-3-イル]フェノール	0.2961		
3		2-[6-アミノ-5-[4-(3-ピリジルメチル)ピペラジン-1-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール	0.0373	0.0607	0.0252
4		1-[4-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]ピペラジン-1-イル]エタノン; 2, 2, 2-トリフルオロ酢酸	0.0659	0.0717	0.0246

10

20

30

【表 1 2 - 2】

5		2-[6-アミノ-5-[4-(ジメチルアミノ)メチル]-1-ピペリジル]ピリダジンを3-イルフェノール	0.0395	0.0225	0.0164
6		2-[6-アミノ-5-[(2S)-2-メチル-1-ピペリジル]ピリダジンを3-イル]フェノール; 2, 2, 2-トリフルオロ酢酸	0.0846		
7		2-(6-アミノ-5-ピペラジンを1-イル-ピリダジンを3-イル)フェノール	0.2137		
8		2-[6-アミノ-5-(3-フェノキシ-1-ピペリジル)ピリダジンを3-イル]フェノール	0.0498		
9		2-(6-アミノ-5-((3aR, 6aS)-5-ベンジルヘキサヒドロピロロ[3, 4-c]ピロール-2(1H)-イル)ピリダジンを3-イル)フェノール	0.0615	0.0476	0.0182

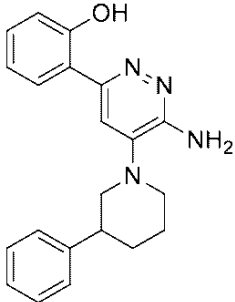
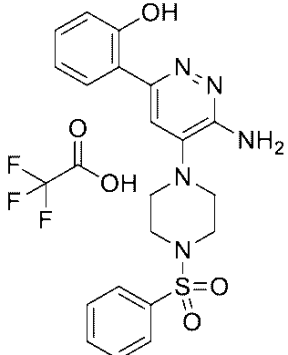
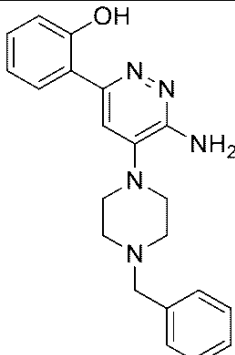
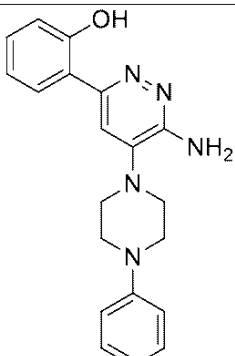
10

20

30

40

【表 1 2 - 3】

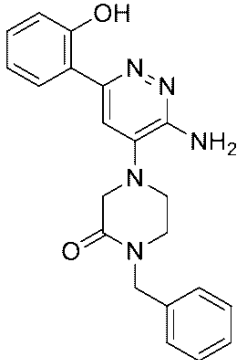
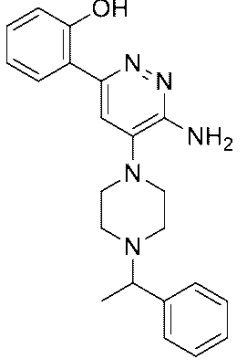
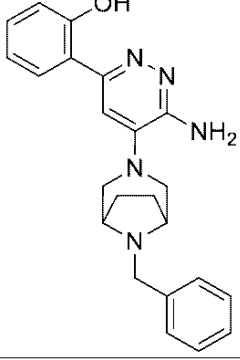
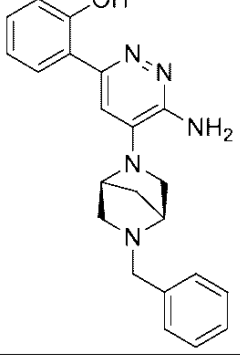
10		2-[6-アミノ-5-(3-フェニル-1-ピペリジル)ピリダジンを3-イル]フェノール	0.053		
11		2-[6-アミノ-5-[4-(ベンゼンスルホニル)ピペラジンを1-イル]ピリダジンを3-イル]フェノール; 2, 2, 2-トリフルオロ酢酸	0.0612		
12		2-[6-アミノ-5-(4-ベンジルピペラジンを1-イル)ピリダジンを3-イル]フェノール	0.0612		
13		2-[6-アミノ-5-(4-フェニルピペラジンを1-イル)ピリダジンを3-イル]フェノール	0.0321		

10

20

30

【表 1 2 - 4】

14		4-[3-アミノ-6-(2- ヒドロキシフェニル)ピリダ ジン-4-イル]-1-ベン ジル-ピペラジン-2- オン	0.0735		
15		2-[6-アミノ-5-[4 -(1-フェニルエチル)ピ ペラジン-1-イル]ピリダ ジン-3-イル]フェノール	0.0209	0.0361	0.0245
16		2-[6-アミノ-5-(8 -ベンジル-3, 8-ジア ザビシクロ[3. 2. 1]オクタ ン-3-イル)ピリダジン- 3-イル]フェノール	0.0563	0.079	0.0513
17		2-[6-アミノ-5-[(1 S, 4S)-5-ベンジル- 2, 5-ジアザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-2-イル] ピリダジン-3-イル]フェノ ール	0.1471		

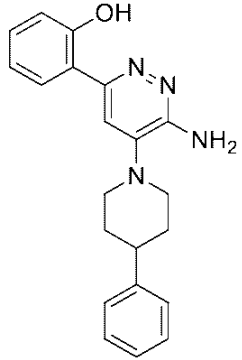
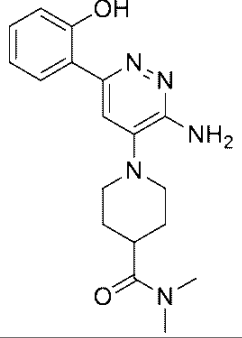
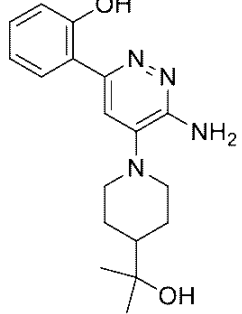
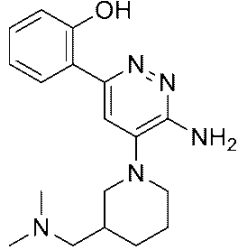
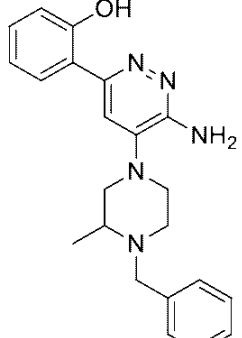
10

20

30

40

【表 1 2 - 5】

18		2-[6-アミノ-5-(4-フェニル-1-ピペリジル)ピリダジン-3-イル]フェノール	0.0967			
19		1-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-N,N-ジメチル-4-ピペリジン-4-カルボキサミド	0.0564			
20		2-(6-アミノ-5-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール	0.0358			
21		2-[6-アミノ-5-[3-(ジメチルアミノ)メチル]-1-ピペリジル]ピリダジン-3-イル]フェノール	0.1158			
22		2-[6-アミノ-5-(4-ベンジル-3-メチル-ピペラジン-1-イル)ピリダジン-3-イル]フェノール	0.0421			

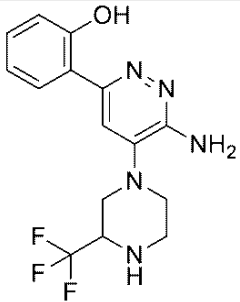
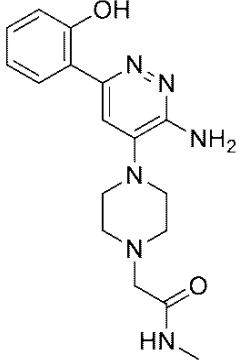
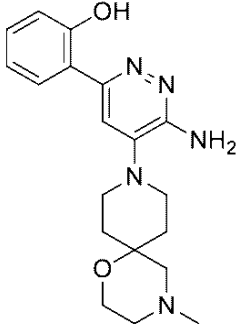
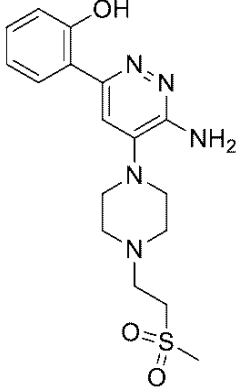
10

20

30

40

【表 1 2 - 6】

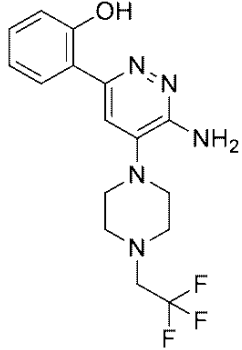
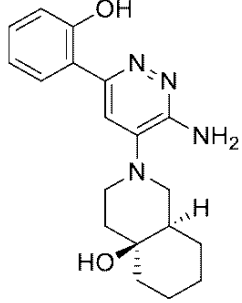
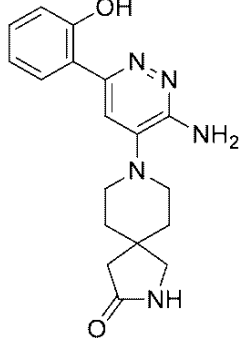
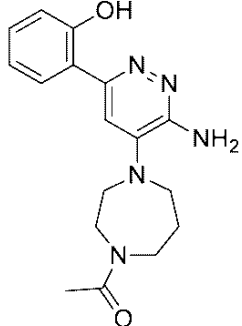
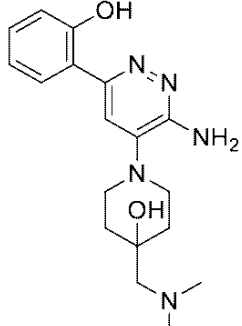
23		2-[6-アミノ-5-[3-(トリフルオロメチル)ピペラジーン-1-イル]ピリダジソン-3-イル]フェノール	0.1722		
24		2-[4-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジソン-4-イル]ピペラジソン-1-イル]-N-メチルーアセトアミド	0.0746		
25		2-[6-アミノ-5-(4-メチルー1-オキサー4, 9-ジアザスピロ[5. 5]ウンデカン-9-イル)ピリダジソン-3-イル]フェノール	0.0176		
26		2-[6-アミノ-5-[4-(2-メチルスルホニルエチル)ピペラジソン-1-イル]ピリダジソン-3-イル]フェノール	0.0978		

10

20

30

【表 1 2 - 7】

27		2-[6-アミノ-5-[4-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペラジン-1-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール	0.0755		
28		(4aS, 8aR)-2-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-1,3,4,5,6,7,8,8a-オクタヒドロイソキノリン-4a-オール	0.0172		
29		8-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン	0.0566		
30		1-[4-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-1,4-ジアゼパン-1-イル]エタノン	0.1116		
31		1-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-4-[(ジメチルアミノ)メチル]ピペリジン-4-オール	0.0208		

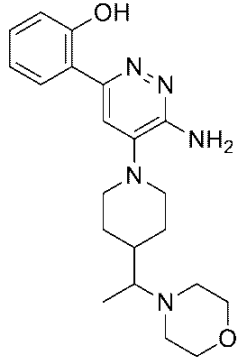
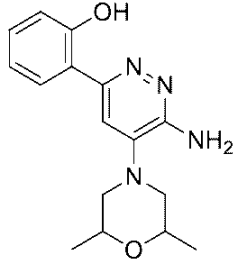
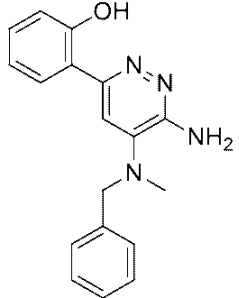
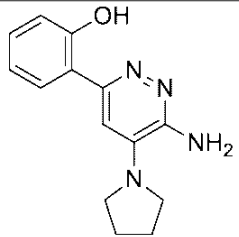
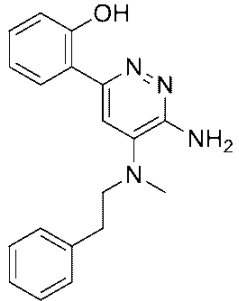
10

20

30

40

【表 1 2 - 8】

32		2-[6-アミノ-5-[4-(1-モルホリノエチル)-1-ピペリジル]ピリダジン-3-イル]フェノール	0.0309		
33		2-[6-アミノ-5-(2,6-ジメチルモルホリン-4-イル)ピリダジン-3-イル]フェノール	0.0721	0.0696	0.024
34		2-[6-アミノ-5-[ベンジル(メチル)アミノ]ピリダジン-3-イル]フェノール	0.072		
35		2-(6-アミノ-5-ピロリジン-1-イル-ピリダジン-3-イル)フェノール	0.0644		
36		2-[6-アミノ-5-[メチル(2-フェニルエチル)アミノ]ピリダジン-3-イル]フェノール	0.0962		

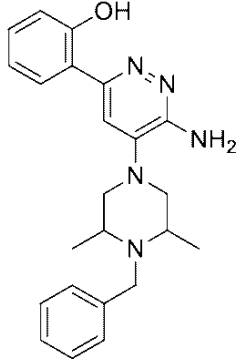
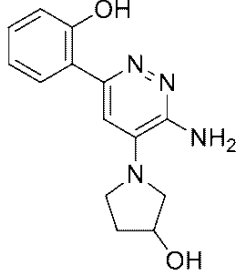
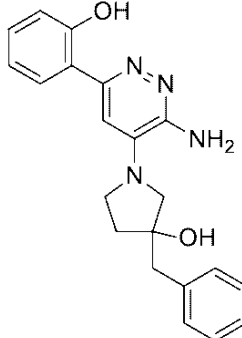
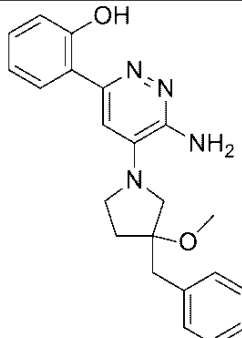
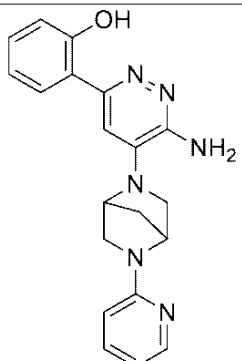
10

20

30

40

【表 1 2 - 9】

37		2-[6-アミノ-5-(4-ベンジル-3,5-ジメチル-ピペラジーン-1-イル)ピリダジン-3-イル]フェノール	0.1023		
38		1-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]ピロリジン-3-オール	0.0921		
39		1-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3-ベンジル-ピロリジン-3-オール	0.1127		
40		2-[6-アミノ-5-(3-ベンジル-3-メトキシ-ピロリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル]フェノール	0.0794		
41		2-[6-アミノ-5-[5-(2-ピリジル)-2,5-ジアザビスシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール	0.0282		

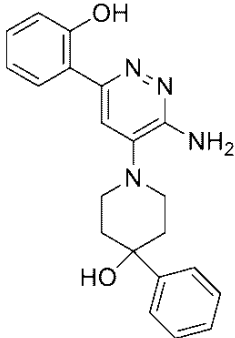
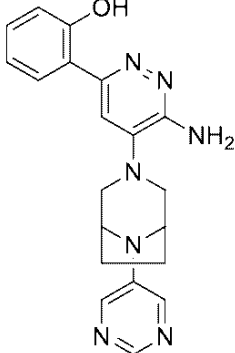
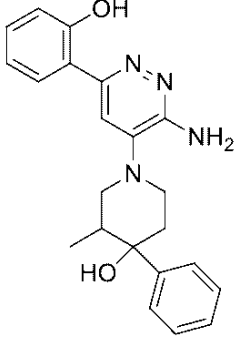
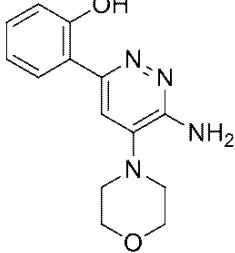
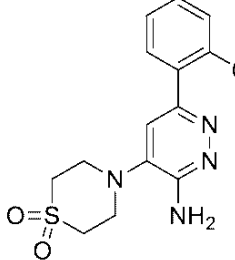
10

20

30

40

【表 1 2 - 1 0】

42		1-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-4-フェニル-ピペリジン-4-オール	0.0113		
43		2-[6-アミノ-5-(8-ピリミジン-5-イル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリダジン-3-イル]フェノール	0.0193		
44		1-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3-メチル-4-フェニル-ピペリジン-4-オール	0.0253		
45		2-(6-アミノ-5-モルホリノーピリダジン-3-イル)フェノール	0.1011	0.0715	0.0209
46		2-[6-アミノ-5-(1,1-ジオキソ-1,4-チアジナン-4-イル)ピリダジン-3-イル]フェノール	0.414		

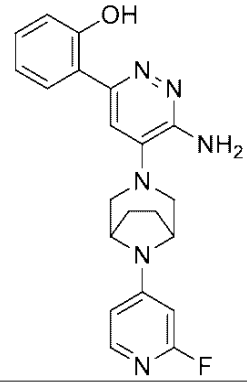
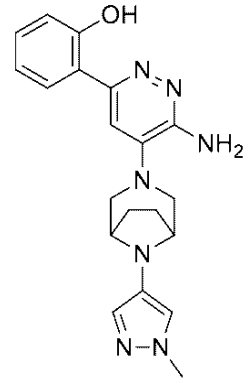
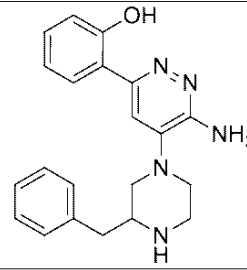
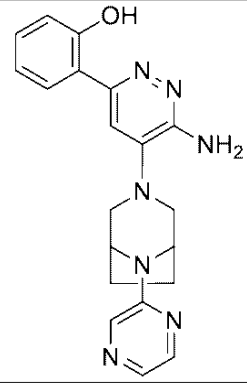
10

20

30

40

【表 1 2 - 1 1】

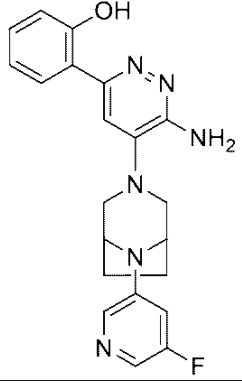
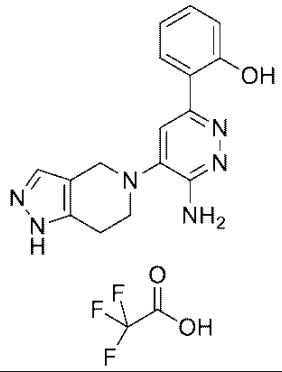
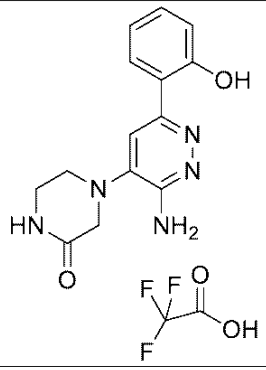
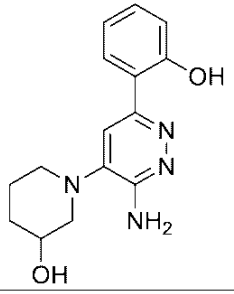
47		2-[6-アミノ-5-[8-(2-フルオロ-4-ピリジル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール	0.0045		
48		2-[6-アミノ-5-[8-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール	0.0309		
49		2-[6-アミノ-5-(3-ベンジルピペラジン-1-イル)ピリダジン-3-イル]フェノール	0.0848		
50		2-[6-アミノ-5-(8-ピラジン-2-イル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリダジン-3-イル]フェノール	0.0106		

10

20

30

【表 1 2 - 1 2】

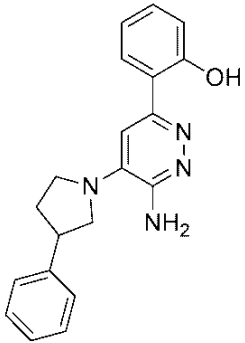
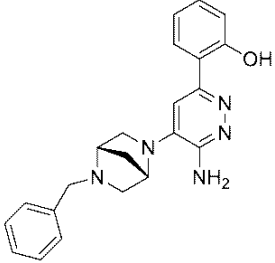
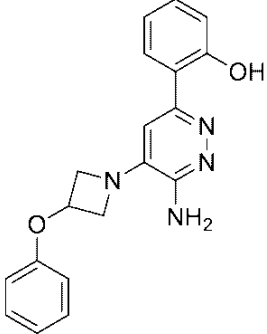
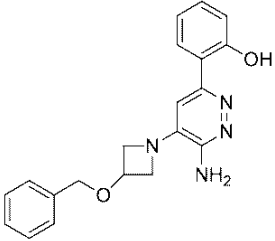
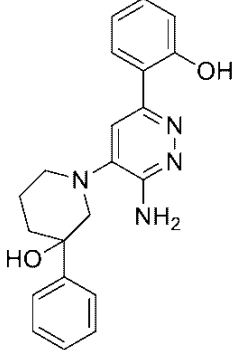
51		2-[6-アミノ-5-[(8-(5-フルオロ-3-ピリジル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール	0.0034		
52		2-[6-アミノ-5-(1,4,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル)ピリダジン-3-イル]フェノール; 2,2,2-トリフルオロ酢酸	0.1282		
53		4-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]ピペラジン-2-オン; 2,2,2-トリフルオロ酢酸	0.3159		
54		1-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]ピペリジン-3-オール	0.0952		

10

20

30

【表 1 2 - 1 3】

55		2-[6-アミノ-5-(3-フェニルピロリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル]フェノール	0.1225		
56		2-(6-アミノ-5-(5-ベンジル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール	0.1803		
57		2-[6-アミノ-5-(3-フェノキシアゼチジン-1-イル)ピリダジン-3-イル]フェノール	0.0177	0.0356	0.0133
58		2-[6-アミノ-5-(3-ベンジロキシアゼチジン-1-イル)ピリダジン-3-イル]フェノール	0.0252		
59		1-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3-フェニルピペリジン-3-オール	0.0158		

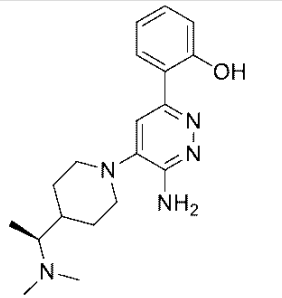
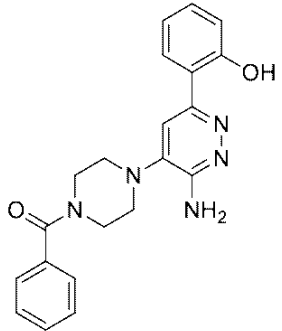
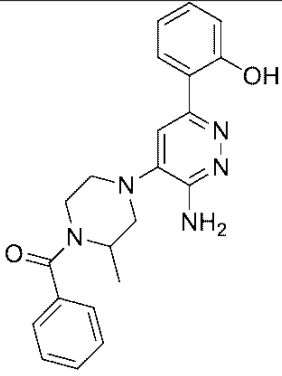
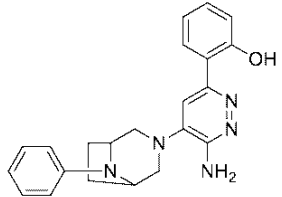
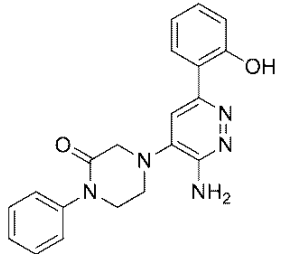
10

20

30

40

【表 1 2 - 1 4】

60		2-[6-アミノ-5-[4-[(1S)-1-(ジメチルアミノ)エチル]-1-ピペリジル]ピリダジン-3-イル]フェノール	0.0247		
61		[4-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]ピペラジン-1-イル]-フェニルメタノン	0.0348		
62		[4-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-2-メチルピペラジン-1-イル]-フェニルメタノン	0.0117		
63		2-[6-アミノ-5-(8-フェニル-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)ピリダジン-3-イル]フェノール	0.0043		
64		4-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-1-フェニルピペラジン-2-オン	0.2078		

10

20

30

40

【表 1 2 - 1 5】

65		2-[6-アミノ-5-[4-(1R)-1-(ジメチルアミノ)エチル]-1-ピペリジル]ピリダジン-3-イル]フェノール	0.0276		
66		1-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]エタノン	0.0713		
67		2-[6-アミノ-5-(8-メチルスルホニル-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)ピリダジン-3-イル]フェノール	0.0294		
68		2-[6-アミノ-5-[4-(1-メチルピラゾール-4-イル)ピペラジン-1-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール	0.0367		
69		2-[6-アミノ-5-[8-(2-ピリジル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール	0.0039		
70		2-[6-アミノ-5-[8-(3-ピリジル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール	0.0041		
71		2-[6-アミノ-5-(8-ピリミジン-2-イル-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)ピリダジン-3-イル]フェノール	0.005		

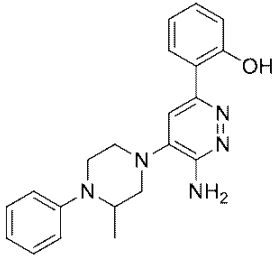
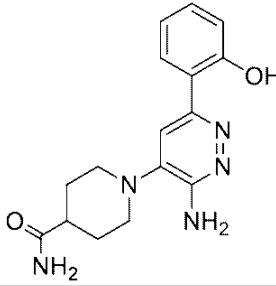
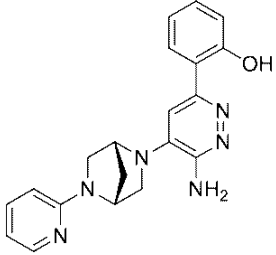
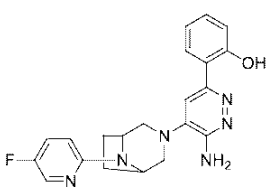
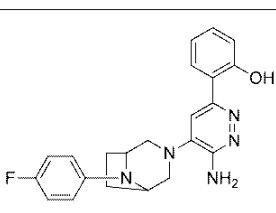
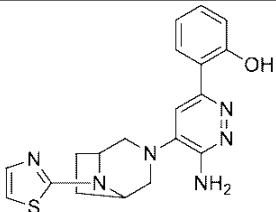
10

20

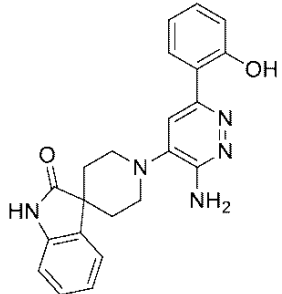
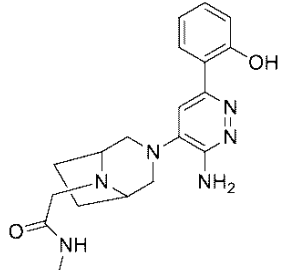
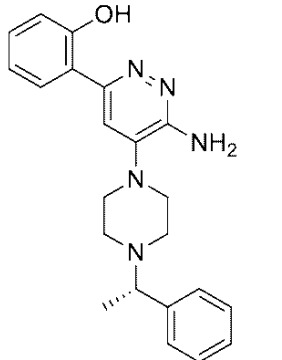
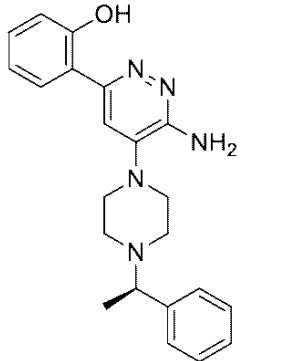
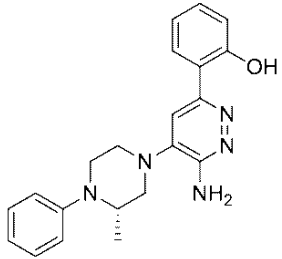
30

40

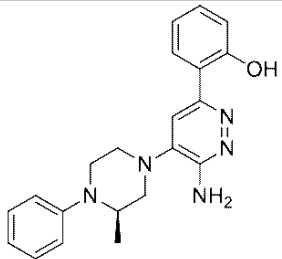
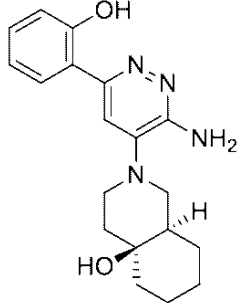
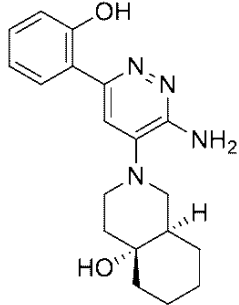
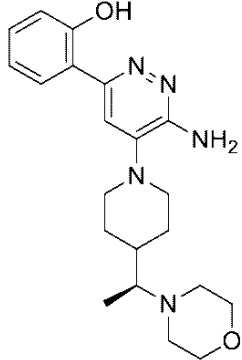
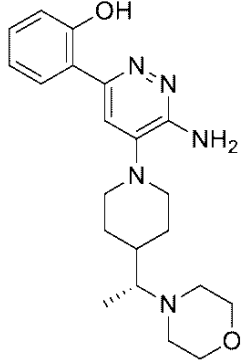
【表 1 2 - 1 6】

72		2-[6-アミノ-5-(3-メチル-4-フェニルピペラジン-1-イル)ピリダジン-3-イル]フェノール	0.0394		
73		1-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド	0.0824		10
74		2-[6-アミノ-5-[(1R,4R)-5-(2-ピリジル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール	0.0106		20
75		2-[6-アミノ-5-[8-(5-フルオロ-2-ピリジル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール	0.004		
76		2-[6-アミノ-5-[8-(4-フルオロフェニル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール	0.0067		30
77		2-[6-アミノ-5-(8-チアゾール-2-イル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリダジン-3-イル]フェノール	0.0065		

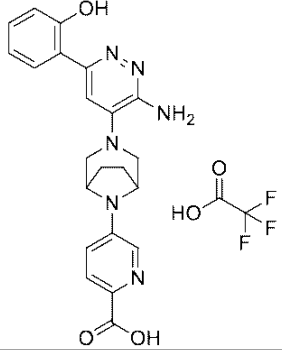
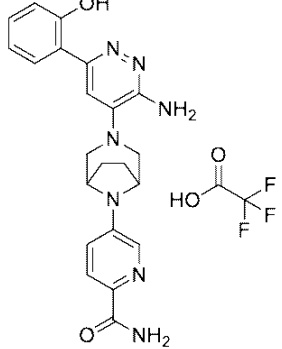
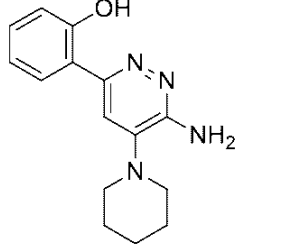
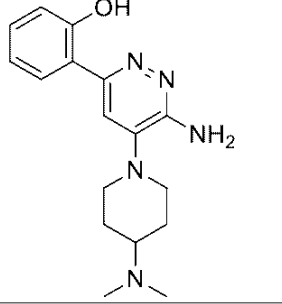
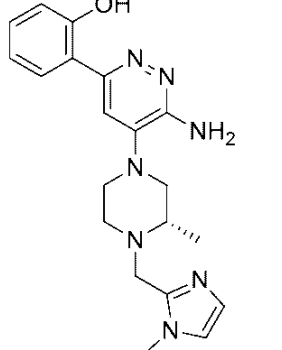
【表 1 2 - 1 7】

78		1'-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]スピロ[インドリン-3, 4'-ピペリジン]-2-オン	0.0758		
79		2-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-N-メチル-アセトアミド	0.1386		10
80		2-[6-アミノ-5-[4-[(1S)-1-フェニルエチル]ピペラジン-1-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール	0.0557		20
81		2-[6-アミノ-5-[4-[(1R)-1-フェニルエチル]ピペラジン-1-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール	0.0191		30
82		2-[6-アミノ-5-[(3S)-3-メチル-4-フェニルピペラジン-1-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール	0.0684		40

【表 1 2 - 1 8】

83		2-[6-アミノ-5-[(3R)-3-メチル-4-フェニル-ピペラジン-1-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール	0.0276		
84		(4aS, 8aR)-2-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-1,3,4,5,6,7,8,8a-オクタヒドロイソキノリン-4a-オール	0.0084		10
85		(4aR, 8aR)-2-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-1,3,4,5,6,7,8,8a-オクタヒドロイソキノリン-4a-オール	0.011		20
86		2-[6-アミノ-5-[4-[(1S)-1-モルホリノエチル]-1-ピペリジル]ピリダジン-3-イル]フェノール	0.0302		30
87		2-[6-アミノ-5-[4-[(1R)-1-モルホリノエチル]-1-ピペリジル]ピリダジン-3-イル]フェノール	0.0413		40

【表 1 2 - 1 9】

88		5-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]ピリジン-2-カルボン酸; 2,2,2-トリフルオロ酢酸	0.2176		
89		5-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]ピリジン-2-カルボキサミド; 2,2,2-トリフルオロ酢酸	0.0517		
90		2-[6-アミノ-5-(1-ピペリジル)ピリダジン-3-イル]フェノール	0.034	0.0459	0.0139
91		2-[6-アミノ-5-[4-(ジメチルアミノ)-1-ピペリジル]ピリダジン-3-イル]フェノール	0.0929		
92		2-[6-アミノ-5-[(3S)-3-メチル-4-[(1-メチルイミダゾール-2-イル)メチル]ピペラジン-1-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール	0.0185		

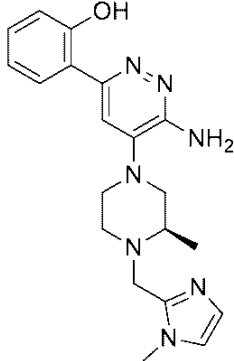
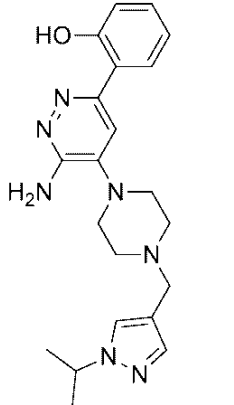
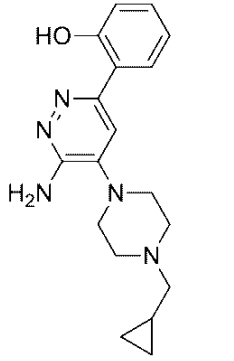
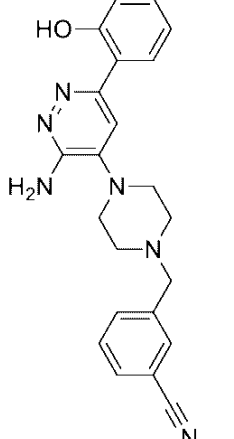
10

20

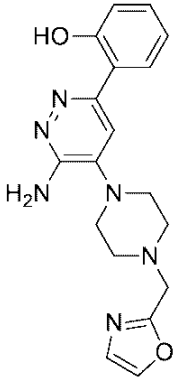
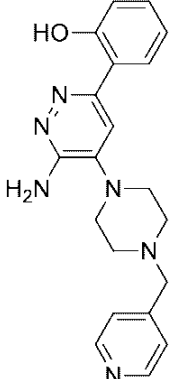
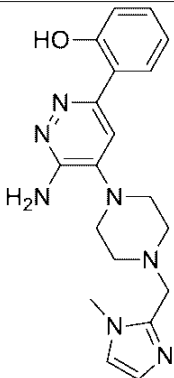
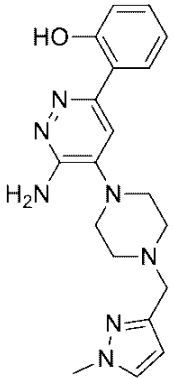
30

40

【表 1 2 - 2 0】

93		(R)-2-(6-アミノ-5- -(3-メチル-4-((1- メチル-1H-イミダゾ- ル-2-イル)メチル)ピペ ラジン-1-イル)ピリダジ ン-3-イル)フェノール	0.0238			10
94		2-[6-アミノ-5-[4- -[(1-イソプロピルピラ ゾール-4-イル)メチル] ピペラジン-1-イル]ピリ ダジン-3-イル]フェノー ル	0.1221			20
95		2-[6-アミノ-5-[4- -(シクロプロピルメチル)ピ ペラジン-1-イル]ピリダ ジン-3-イル]フェノール				30
96		3-[[4-[3-アミノ-6- -(2-ヒドロキシフェニル) ピリダジン-4-イル]ピペ ラジン-1-イル]メチル] ベンゾニトリル	0.0569			40

【表 1 2 - 2 1】

97		2-[6-アミノ-5-[4-(オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジーン-1-イル]ピリダジーン-3-イル]フェノール	0.0714		
98		2-[6-アミノ-5-[4-(4-ピリジルメチル)ピペラジーン-1-イル]ピリダジーン-3-イル]フェノール	0.0796		
99		2-[6-アミノ-5-[4-[(1-メチルイミダゾール-2-イル)メチル]ピペラジーン-1-イル]ピリダジーン-3-イル]フェノール	0.0324		
100		2-[6-アミノ-5-[4-[(1-メチルピラゾール-3-イル)メチル]ピペラジーン-1-イル]ピリダジーン-3-イル]フェノール	0.038		

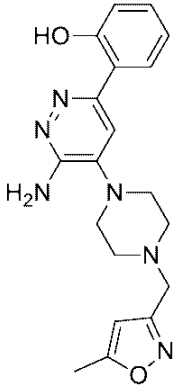
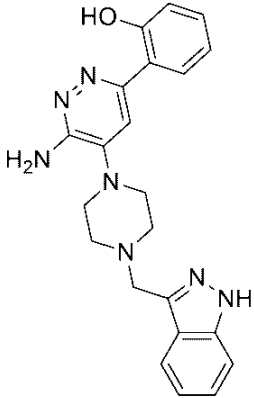
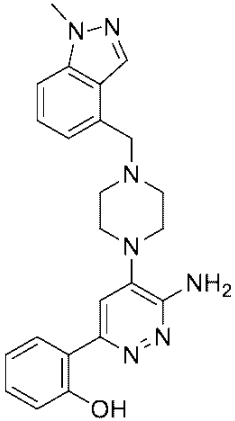
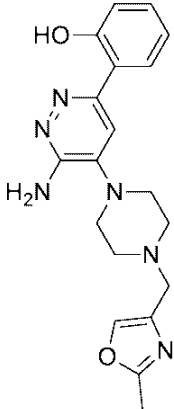
10

20

30

40

【表 1 2 - 2 2】

101		2-[6-アミノ-5-[4- -(5-メチルイソキサ ゾール-3-イル)メチル] ピペラジーン-1-イル]ピリ ダジーン-3-イル]フェノー ル	0.0653		
102		2-[6-アミノ-5-[4- (1H-インダゾール-3 -イルメチル)ピペラジーン 1-イル]ピリダジーン-3- イル]フェノール	0.0259		
103		2-[6-アミノ-5-[4- (1-メチルインダゾー ル-4-イル)メチル]ピペ ラジーン-1-イル]ピリダジ ン-3-イル]フェノール	0.0289		
104		2-[6-アミノ-5-[4- (2-メチルオキサゾー ル-4-イル)メチル]ピペ ラジーン-1-イル]ピリダジ ン-3-イル]フェノール	0.0569		

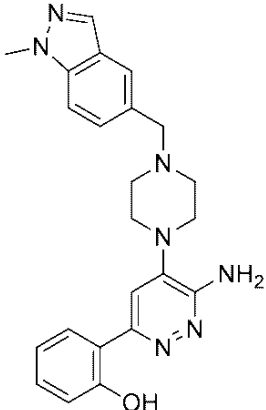
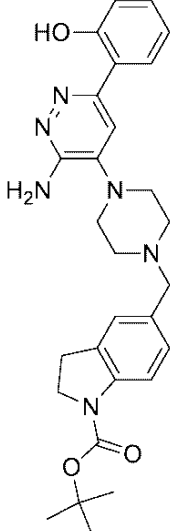
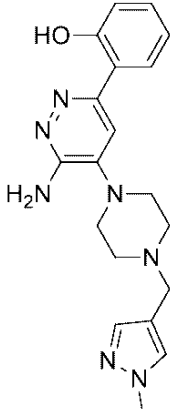
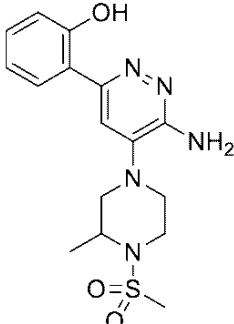
10

20

30

40

【表 1 2 - 2 3】

105		2-[6-アミノ-5-[4- -[(1-メチルインダゾ ル-5-イル)メチル]ピペ ラジン-1-イル]ピリダジ ン-3-イル]フェノール	0.0279		
106		tert-ブチル5-[[4- [3-アミノ-6-(2-ヒ ドロキシフェニル)ピリダジ ン-4-イル]ピペラジン-1 -イル]メチル]インドリ ン-1-カルボキシラート	0.6886		
107		2-[6-アミノ-5-[4- -[(1-メチルピラゾ ル-4-イル)メチル]ピペ ラジン-1-イル]ピリダジ ン-3-イル]フェノール	0.0877		
108		2-[6-アミノ-5-(3 -メチル-4-メチルスル ホニル-ピペラジン-1- イル)ピリダジン-3-イル] フェノール	0.031	0.0358	0.0159

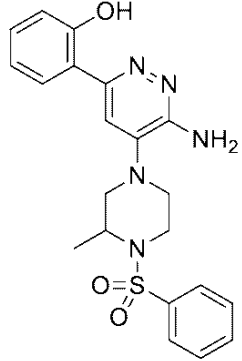
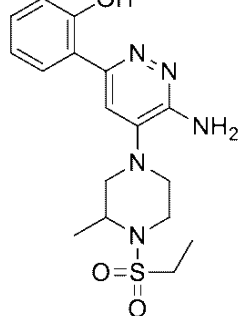
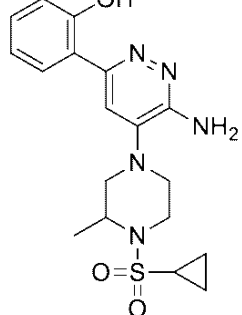
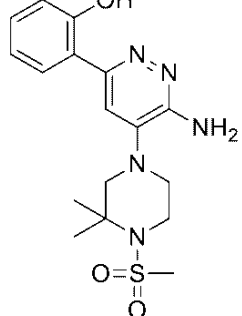
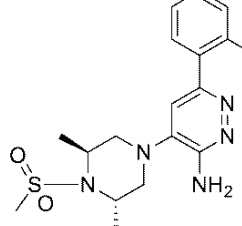
10

20

30

40

【表 1 2 - 2 4】

109		2-[6-アミノ-5-[4-(ベンゼンスルホニル)-3-メチル-ピペラジン-1-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール	0.0176		
110		2-[6-アミノ-5-(4-エチルスルホニル-3-メチル-ピペラジン-1-イル)ピリダジン-3-イル]フェノール	0.0219		
111		2-[6-アミノ-5-(4-シクロプロピルスルホニル-3-メチル-ピペラジン-1-イル)ピリダジン-3-イル]フェノール	0.0197		
112		2-[6-アミノ-5-(3,3-ジメチル-4-メチルスルホニル-ピペラジン-1-イル)ピリダジン-3-イル]フェノール	0.0307		
113		2-[6-アミノ-5-[(3S,5S)-3,5-ジメチル-4-メチルスルホニル-ピペラジン-1-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール	0.2633		

10

20

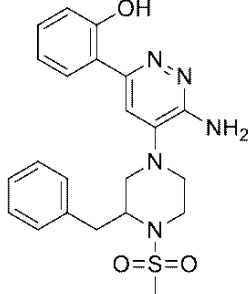
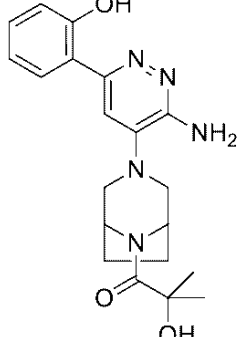
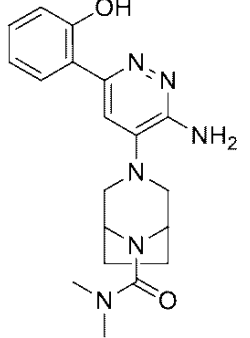
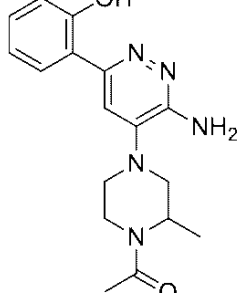
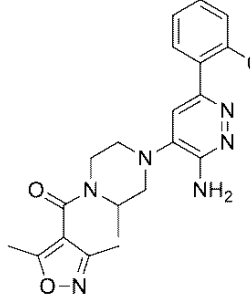
30

40

【表 1 2 - 2 5】

114		2-[6-アミノ-5-[(3R, 5R)-3, 5-ジメチル-4-メチルスルホニル-ピペラジーン-1-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール	0.0515		
115		2-[6-アミノ-5-[(3S)-3-メチル-4-メチルスルホニル-ピペラジーン-1-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール	0.0636		10
116		2-[6-アミノ-5-[(3R)-3-メチル-4-メチルスルホニル-ピペラジーン-1-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール	0.037		20
117		2-[6-アミノ-5-[(3R)-4-(2-メトキシエチルスルホニル)-3-メチル-ピペラジーン-1-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール	0.0535		30
118		2-[6-アミノ-5-[(3R)-3-メチル-4-(1-メチylimidazol-2-イル)スルホニル-ピペラジン-1-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール	0.0281		40

【表 1 2 - 2 6】

119		2-[6-アミノ-5-(3-ベンジル-4-メチルスルホニル-ピペラジン-1-イル)ピリダジン-3-イル]フェノール	0.0385	0.0468	0.0233
120		1-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-1-オン	0.0444		
121		3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-N,N-ジメチル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキサミド	0.0225		
122		1-[4-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-2-メチル-ピペラジン-1-イル]エタノン	0.0396	0.039	0.0163
123		[4-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-2-メチル-ピペラジン-1-イル]-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)メタノン	0.0879		

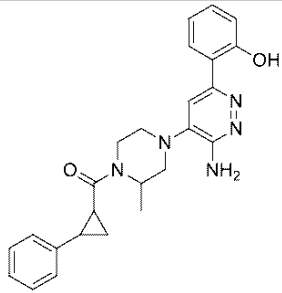
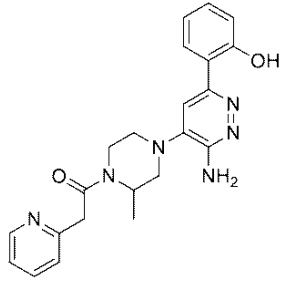
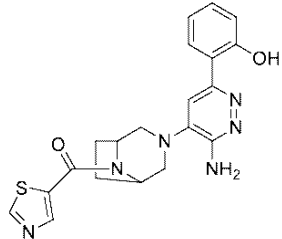
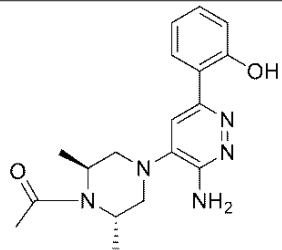
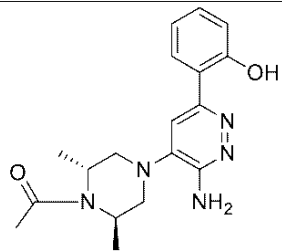
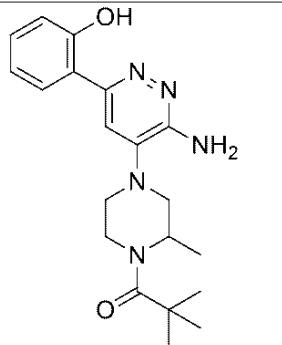
10

20

30

40

【表 1 2 - 2 7】

124		[4-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-2-メチル-ピペラジン-1-イル]-(2-フェニルシクロプロピル)メタノン	0.0258		
125		1-[4-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-2-メチル-ピペラジン-1-イル]-2-(2-ピリジル)エタノン	0.0426		
126		[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-チアゾール-5-イル-メタノン	0.0203		
127		1-[(2S, 6S)-4-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-2,6-ジメチル-ピペラジン-1-イル]エタノン	0.3694		
128		1-[(2R, 6R)-4-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-2,6-ジメチル-ピペラジン-1-イル]エタノン	0.5046		
129		1-[4-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-2-メチル-ピペラジン-1-イル]-2,2-ジメチル-プロパン-1-オン	0.0104	0.0184	0.0068

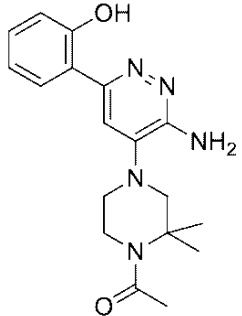
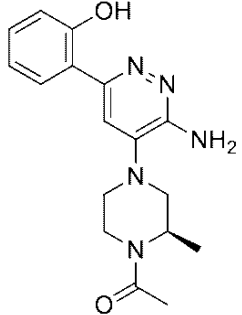
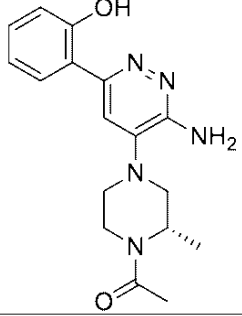
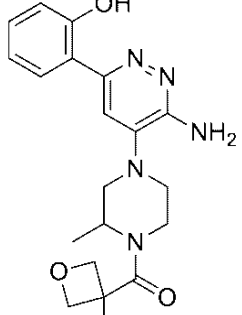
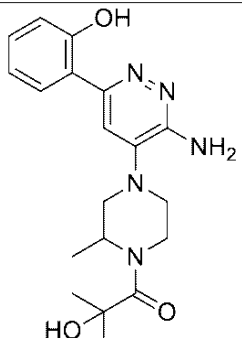
10

20

30

40

【表 1 2 - 2 8】

130		1-[4-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-2,2-ジメチル-ピペラジン-1-イル]エタノン	0.075		
131		1-[(2R)-4-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-2-メチル-ピペラジン-1-イル]エタノン	0.0346		
132		1-[(2S)-4-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-2-メチル-ピペラジン-1-イル]エタノン	0.1186		
133		[4-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-2-メチル-ピペラジン-1-イル]-(3-メチルオキサタン-3-イル)メタノン	0.067		
134		1-[4-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-2-メチル-ピペラジン-1-イル]-2-ヒドロキシ-2-メチル-プロパン-1-オン	0.0349		

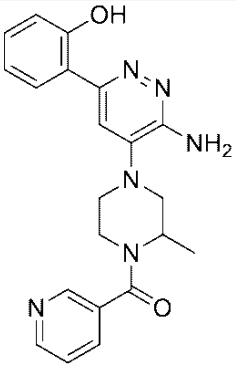
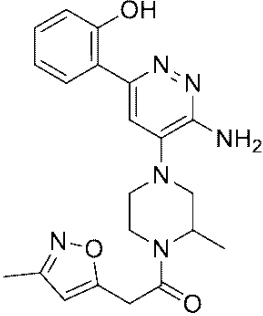
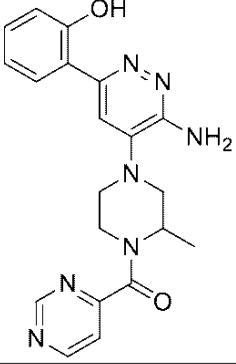
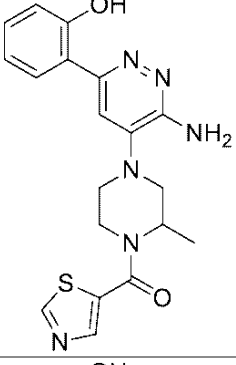
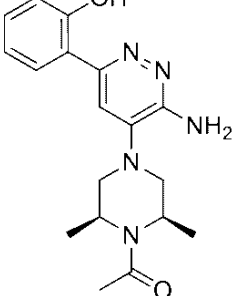
10

20

30

40

【表 1 2 - 2 9】

135		[4-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-2-メチルーピペラジン-1-イル]- (3-ピリジル)メタノン	0.0446		
136		1-[4-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-2-メチルーピペラジン-1-イル]-2-(3-メチルイソオキサゾール-5-イル)エタノン	0.0444		
137		[4-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-2-メチルーピペラジン-1-イル]-ピリミジン-4-イル-メタノン	0.0389		
138		[4-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-2-メチルーピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-イル-メタノン	0.0126		
139		1-[(2S, 6R)-4-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-2, 6-ジメチルーピペラジン-1-イル]エタノン	0.1063		

10

20

30

40

【表 1 2 - 3 0】

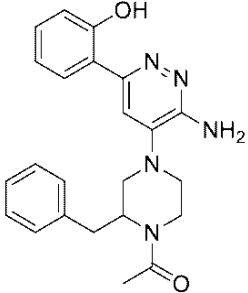
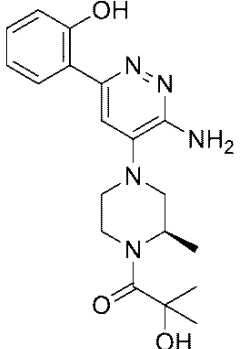
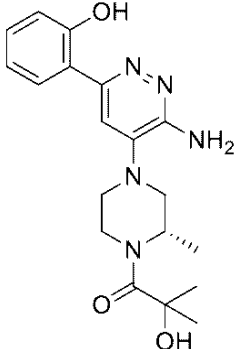
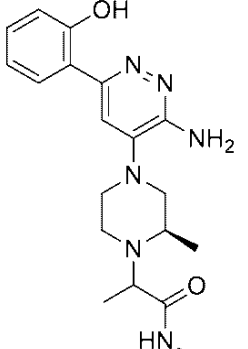
140		(2S)-2-アミノ-1-(4-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-2-メチルピペラジン-1-イル)-3-メチルブタン-1-オン	0.0475		
141		[(2R)-4-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-2-メチルピペラジン-1-イル]-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イル]メタノン	0.033		
142		[(2S)-4-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-2-メチルピペラジン-1-イル]-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イル]メタノン	0.0975		
143		[4-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-2-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-イル]-チアゾール-5-イルメタノン	0.0206		

10

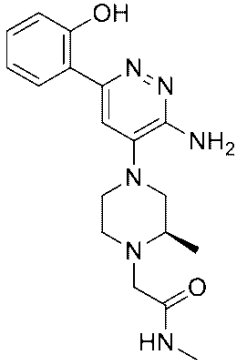
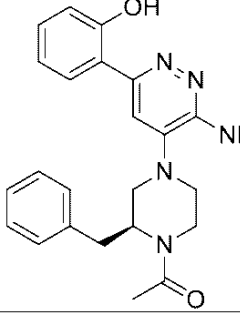
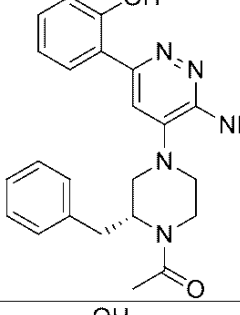
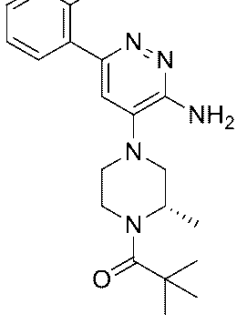
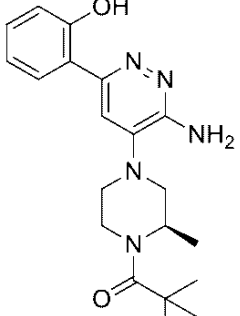
20

30

【表 1 2 - 3 1】

144		1-[4-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-2-ベンジル-ピペラジン-1-イル]エタノン	0.0297		
145		1-[(2R)-4-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-2-メチル-ピペラジン-1-イル]-2-ヒドロキシ-2-メチル-プロパン-1-オン	0.0642		10
146		1-[(2S)-4-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-2-メチル-ピペラジン-1-イル]-2-ヒドロキシ-2-メチル-プロパン-1-オン	0.0458		20
147		2-[(2R)-4-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-2-メチル-ピペラジン-1-イル]-N-メチル-プロパンアミド	0.0268		30

【表 1 2 - 3 2】

148		2-[(2R)-4-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-2-メチル-ピペラジン-1-イル]-N-メチル-アセトアミド	0.0613		
149		1-[(2S)-4-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-2-ベンジル-ピペラジン-1-イル]エタノン	0.0869		
150		1-[(2R)-4-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-2-ベンジル-ピペラジン-1-イル]エタノン	0.0584		
151		1-[(2S)-4-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-2-メチル-ピペラジン-1-イル]-2, 2-ジメチル-プロパン-1-オン			
152		1-[(2R)-4-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-2-メチル-ピペラジン-1-イル]-2, 2-ジメチル-プロパン-1-オン			

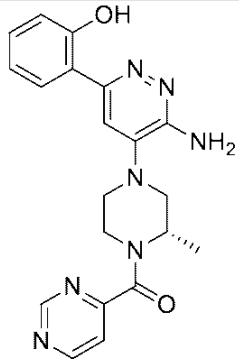
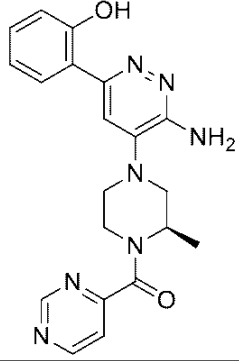
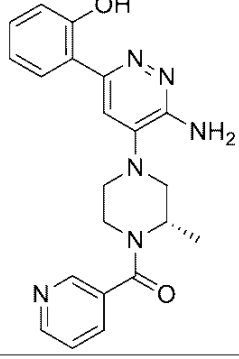
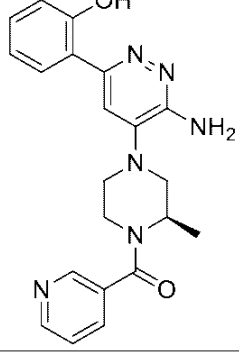
10

20

30

40

【表 1 2 - 3 3】

153		[(2S)-4-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-2-メチル-ピペラジン-1-イル]-4-イル-メタノン	0.2019		
154		[(2R)-4-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-2-メチル-ピペラジン-1-イル]-4-イル-メタノン	0.0496		
155		[(2S)-4-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-2-メチル-ピペラジン-1-イル]-(3-ピリジル)メタノン	0.1663		
156		[(2R)-4-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-2-メチル-ピペラジン-1-イル]-(3-ピリジル)メタノン	0.0435		

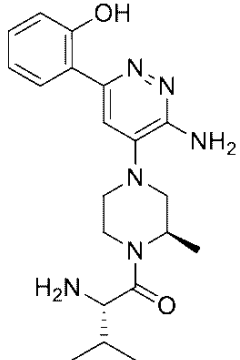
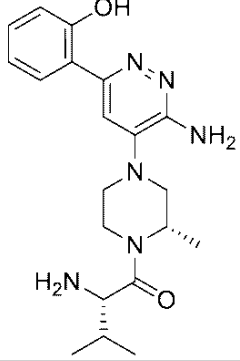
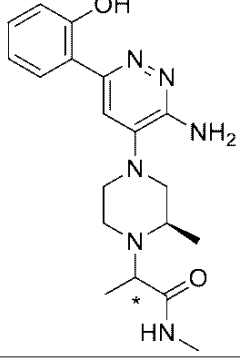
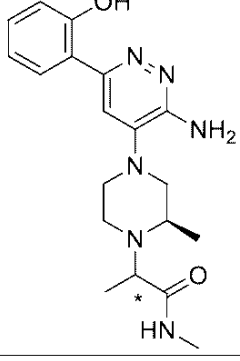
10

20

30

40

【表 1 2 - 3 4】

157		(2S)-2-アミノ-1- [(2R)-4-[3-アミノ -6-(2-ヒドロキシフェ ニル)ピリダジン-4-イ ル]-2-メチルーピペラジ ン-1-イル]-3-メチ ルーブタン-1-オン	0.0296		
158		(2S)-2-アミノ-1- [(2S)-4-[3-アミノ -6-(2-ヒドロキシフェ ニル)ピリダジン-4-イ ル]-2-メチルーピペラジ ン-1-イル]-3-メチ ルーブタン-1-オン	0.1125		
159		2-[(2R)-4-[3-ア ミノ-6-(2-ヒドロキシ フェニル)ピリダジン-4-イ ル]-2-メチルーピペラジ ン-1-イル]-N-メチ ループロパンアミド	0.027		
160		2-[(2S)-4-[3-ア ミノ-6-(2-ヒドロキシ フェニル)ピリダジン-4-イ ル]-2-メチルーピペラジ ン-1-イル]-N-メチ ループロパンアミド			

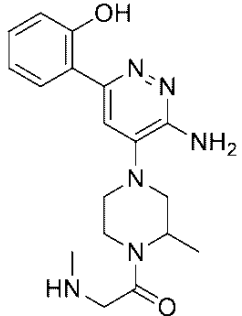
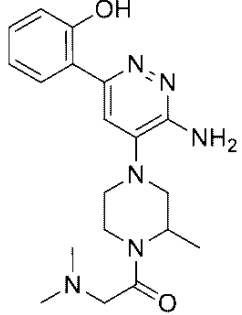
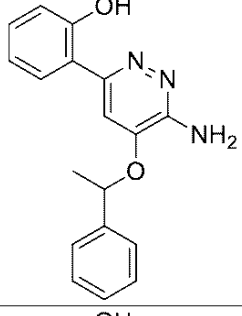
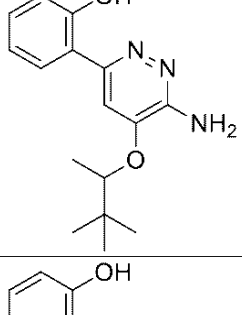
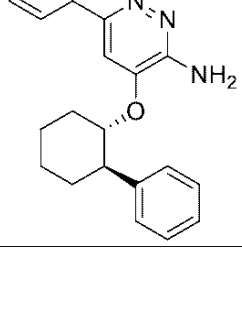
10

20

30

40

【表 1 2 - 3 5】

161		1-[4-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-2-メチル-ピペラジン-1-イル]-2-(メチルアミノ)エタノン	0.046		
162		1-[4-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-2-メチル-ピペラジン-1-イル]-2-(ジメチルアミノ)エタノン	0.0586		
163		2-[6-アミノ-5-(1-フェニルエトキシ)ピリダジン-3-イル]フェノール	0.0551		
164		2-[6-アミノ-5-(1,2,2-トリメチルプロポキシ)ピリダジン-3-イル]フェノール	0.1432		
165		2-(6-アミノ-5-(((1,2-trans)-2-フェニルシクロヘキシル)オキシ)ピリダジン-3-イル)フェノール	0.9766		

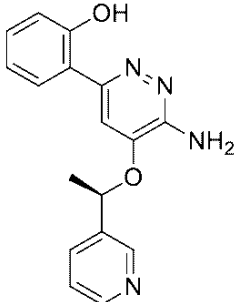
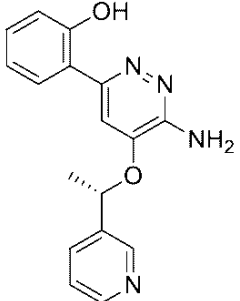
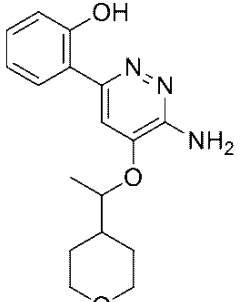
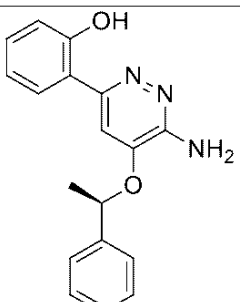
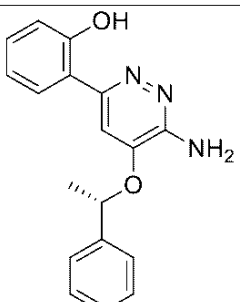
10

20

30

40

【表 1 2 - 3 6】

166		2-[6-アミノ-5-[(1R)-1-(3-ピリジル)エトキシ]ピリダジン-3-イル]フェノール	0.1315		
167		2-[6-アミノ-5-[(1S)-1-(3-ピリジル)エトキシ]ピリダジン-3-イル]フェノール	0.0251		
168		2-[6-アミノ-5-(1-テトラヒドロピラン-4-イルエトキシ)ピリダジン-3-イル]フェノール	0.1693	0.197	0.113
169		2-[6-アミノ-5-[(1R)-1-フェニルエトキシ]ピリダジン-3-イル]フェノール	0.2271		
170		2-[6-アミノ-5-[(1S)-1-フェニルエトキシ]ピリダジン-3-イル]フェノール	0.0368	0.0149	0.0096

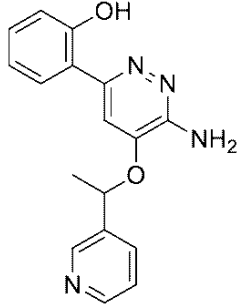
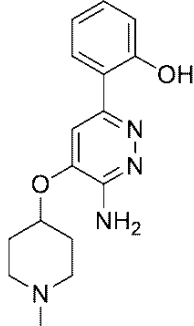
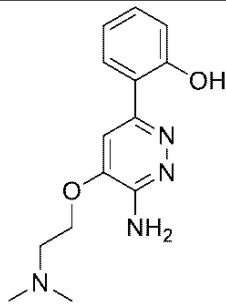
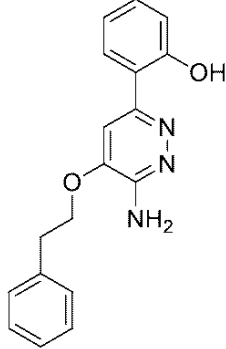
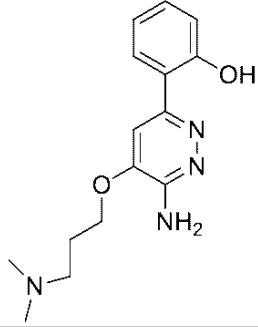
10

20

30

40

【表 1 2 - 3 7】

171		2-[6-アミノ-5-[1-(3-ピリジル)エトキシ]ピリダジン-3-イル]フェノール	0.0792		
172		2-[6-アミノ-5-[(1-メチル-4-ピペリジル)エトキシ]ピリダジン-3-イル]フェノール	0.161		
173		2-[6-アミノ-5-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]ピリダジン-3-イル]フェノール	0.2631	0.276	0.257
174		2-[6-アミノ-5-(2-フェニルエトキシ)ピリダジン-3-イル]フェノール	0.0148	0.019	0.0088
175		2-[6-アミノ-5-[3-(ジメチルアミノ)プロポキシ]ピリダジン-3-イル]フェノール	0.1167		

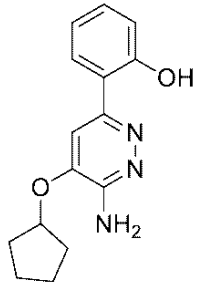
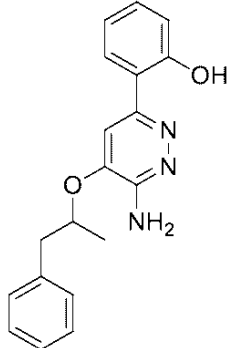
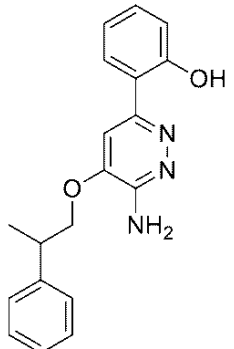
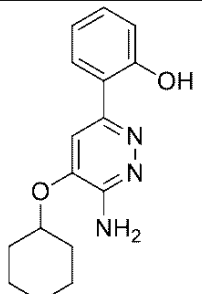
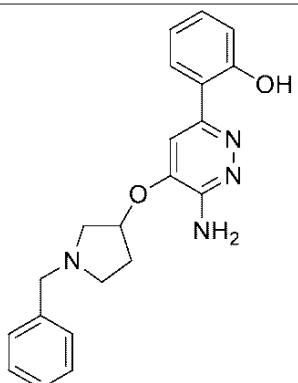
10

20

30

40

【表 1 2 - 3 8】

176		2-[6-アミノ-5-(シクロペントキシ)ピリダジン-3-イル]フェノール	0.0371		
177		2-[6-アミノ-5-(1-メチル-2-フェニル-エトキシ)ピリダジン-3-イル]フェノール	0.1002	0.0925	0.0292
178		2-[6-アミノ-5-(2-フェニルプロポキシ)ピリダジン-3-イル]フェノール	0.0122	0.0072	0.0053
179		2-[6-アミノ-5-(シクロヘキソキシ)ピリダジン-3-イル]フェノール	0.0451		
180		2-[6-アミノ-5-(1-ベンジルピロリジン-3-イル)オキシーピリダジン-3-イル]フェノール	0.0432	0.0597	0.0439

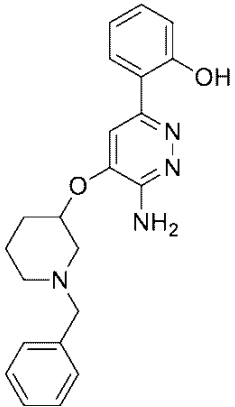
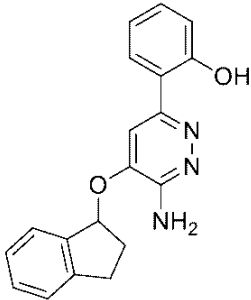
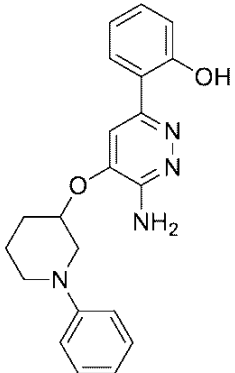
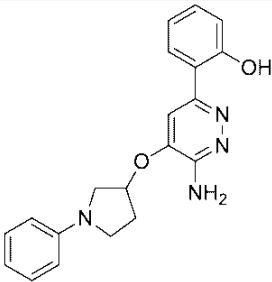
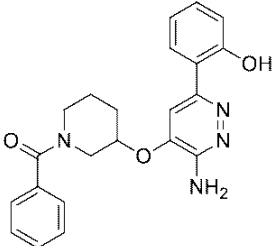
10

20

30

40

【表 1 2 - 3 9】

181		2-[6-アミノ-5-[(1-ベンジル-3-ピペリジル)オキシ]ピリダジン-3-イル]フェノール	0.0337		
182		2-(6-アミノ-5-((2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ)ピリダジン-3-イル)フェノール	0.6058		
183		2-[6-アミノ-5-[(1-フェニル-3-ピペリジル)オキシ]ピリダジン-3-イル]フェノール	0.0172		
184		2-[6-アミノ-5-(1-フェニルピロリジン-3-イル)オキシーピリダジン-3-イル]フェノール	0.1917		
185		[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]オキシー-1-ピペリジル]ーフェニルメタン	0.6409		

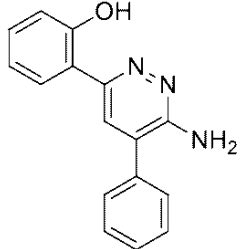
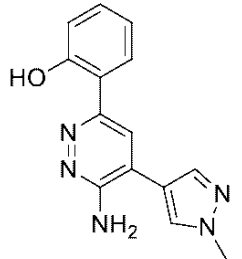
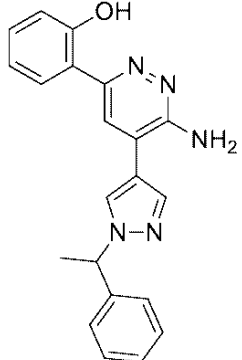
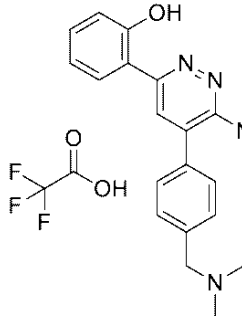
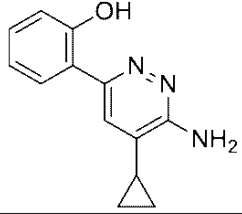
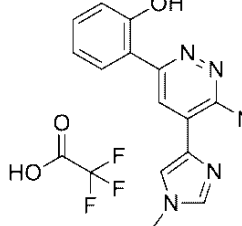
10

20

30

40

【表 1 2 - 4 0】

186		2-(6-アミノ-5-フェニル-ピリダジン-3-イル)フェノール	0.0387	0.0373	0.0089
187		2-[6-アミノ-5-(1-メチルピラゾール-4-イル)ピリダジン-3-イル]フェノール	0.0128	0.010	0.0037
188		2-[6-アミノ-5-[1-(1-フェニルエチル)ピラゾール-4-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール	0.0066	0.0057	0.0025
189		2-[6-アミノ-5-[4-[(ジメチルアミノ)メチル]フェニル]ピリダジン-3-イル]フェノール; 2, 2, 2-トリフルオロ酢酸	0.0222	0.0493	0.0288
190		2-(6-アミノ-5-シクロプロピル-ピリダジン-3-イル)フェノール	0.0176		
191		2-[6-アミノ-5-(1-メチルイミダゾール-4-イル)ピリダジン-3-イル]フェノール; 2, 2, 2-トリフルオロ酢酸	0.0293		

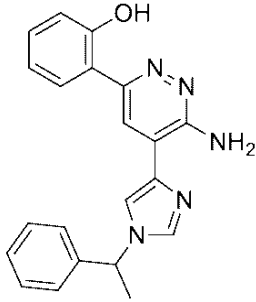
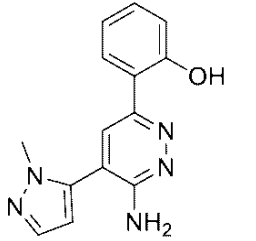
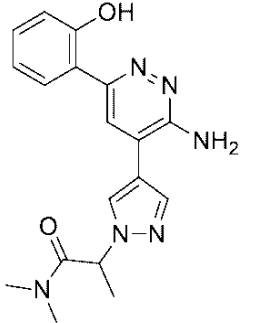
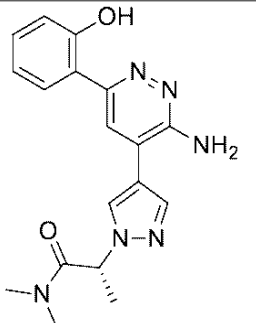
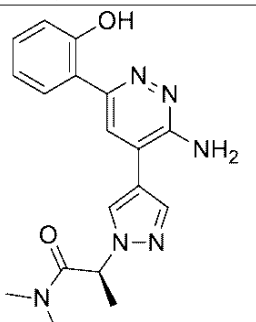
10

20

30

40

【表 1 2 - 4 1】

192		2-[6-アミノ-5-[1-(1-フェニルエチル)イミダゾール-4-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール	0.0063		
193		2-(6-アミノ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール	1.0786		
194		2-[4-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]ピラゾール-1-イル]-N, N-ジメチル-プロパンアミド	0.0247		
195		(2R)-2-[4-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]ピラゾール-1-イル]-N, N-ジメチル-プロパンアミド	0.0217		
196		(2S)-2-[4-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]ピラゾール-1-イル]-N, N-ジメチル-プロパンアミド	0.0247		

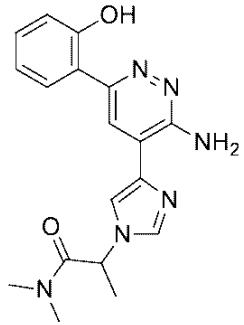
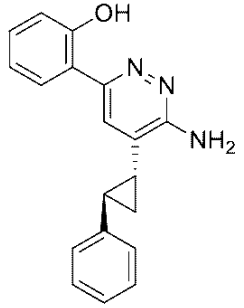
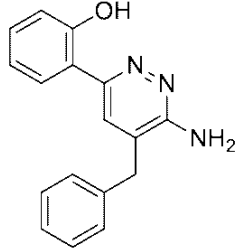
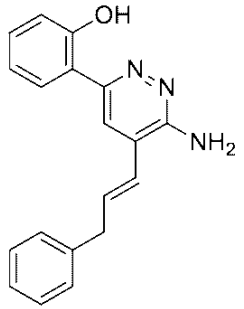
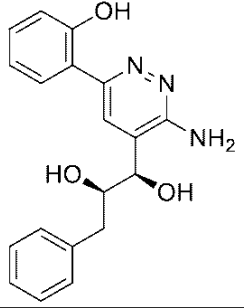
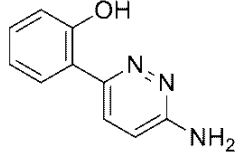
10

20

30

40

【表 1 2 - 4 2】

197		2-[4-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]イミダゾール-1-イル]-N, N-ジメチルプロパンアミド	0.0339		
198		2-[6-アミノ-5-[(1R, 2R)-2-フェニルシクロプロピル]ピリダジン-3-イル]フェノール	0.0121		
199		2-(6-アミノ-5-ベンジル-ピリダジン-3-イル)フェノール	0.995		
200		2-[6-アミノ-5-[(E)-3-フェニルプロパ-1-エニル]ピリダジン-3-イル]フェノール	0.0316		
201		(1R, 2R)-1-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3-フェニルプロパン-1, 2-ジオール	0.3116		
203		2-(6-アミノピリダジン-3-イル)フェノール	0.335		

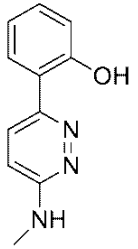
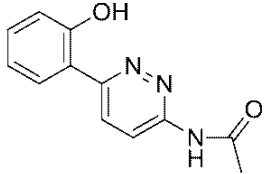
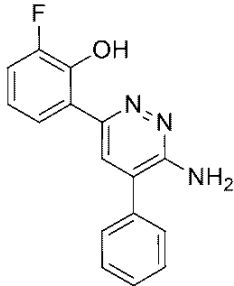
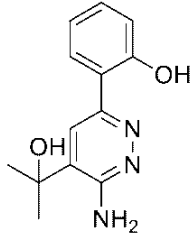
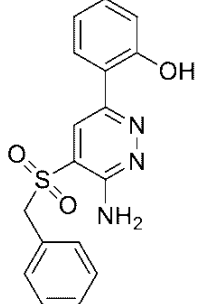
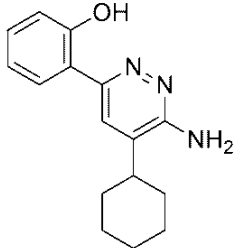
10

20

30

40

【表 1 2 - 4 3】

204		2-[6-(メチルアミノ)ピ リダジン-3-イル]フェノ ール	0.8935	1.04	0.349
205		N-[6-(2-ヒドロキシ フェニル)ピリダジン-3-イ ル]アセトアミド	1.0803		
206		2-(6-アミノ-5-フェ ニル-ピリダジン-3-イ ル)-6-フルオロ-フェノ ール	0.0982	0.32	0.0295
207		2-[6-アミノ-5-(1 -ヒドロキシ-1-メチ ル-エチル)ピリダジン-3- イル]フェノール	0.4488		
208		2-(6-アミノ-5-ベン ジルスルホニル-ピリダジ ン-3-イル)フェノール	0.995		
209		2-(6-アミノ-5-シク ロヘキシル-ピリダジン-3 -イル)フェノール	0.0145	0.0088	0.0052

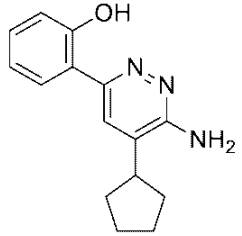
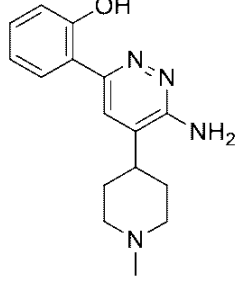
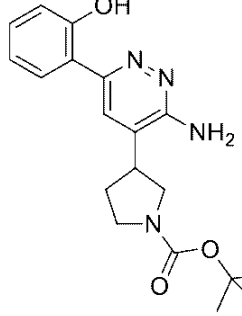
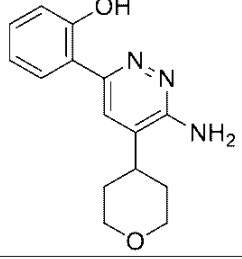
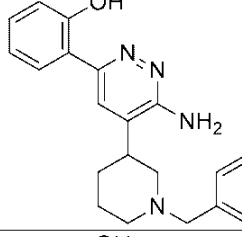
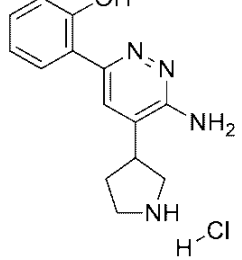
10

20

30

40

【表 1 2 - 4 4】

210		2-(6-アミノ-5-シクロペンチル-ピリダジン-3-イル)フェノール	0.0239	0.025	0.0149
211		2-[6-アミノ-5-(1-メチル-4-ピペリジル)ピリダジン-3-イル]フェノール	0.183		
212		tert-ブチル3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]ピロリジン-1-カルボキシレート	0.0694		
213		2-(6-アミノ-5-テトラヒドロピラン-4-イル-ピリダジン-3-イル)フェノール	0.0611		
214		2-[6-アミノ-5-(1-ベンジル-3-ピペリジル)ピリダジン-3-イル]フェノール	0.1119		
215		2-(6-アミノ-5-ピロリジン-3-イル-ピリダジン-3-イル)フェノール; 塩酸塩	0.7432		

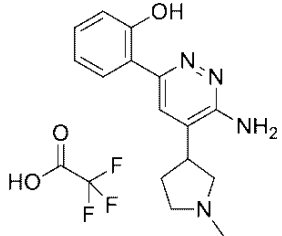
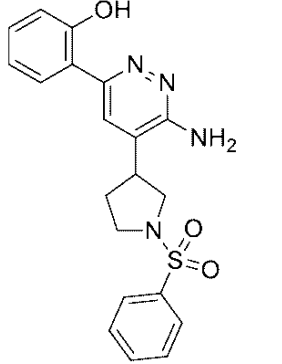
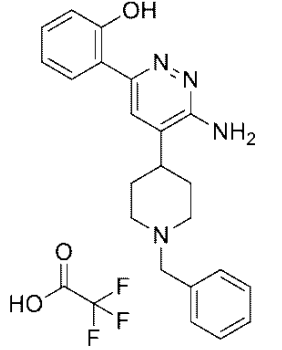
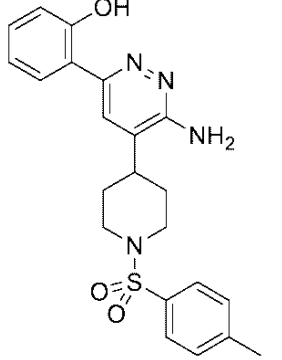
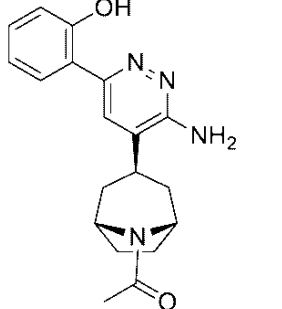
10

20

30

40

【表 1 2 - 4 5】

216		2-[6-アミノ-5-(1- メチルピロリジン-3-イ ル)ピリダジン-3-イル]フ ェノール; 2, 2, 2-トリフ ルオロ酢酸	0.7652		
217		2-[6-アミノ-5-[1- (ベンゼンスルホニル)ピ ロリジン-3-イル]ピリダ ジン-3-イル]フェノール	0.4122	0.466	0.268
218		2-[6-アミノ-5-(1- ベンジル-4-ピペリジ ル)ピリダジン-3-イル]フ ェノール; 2, 2, 2-トリフ ルオロ酢酸	0.0553	0.0393	0.0448
219		2-[6-アミノ-5-[1- (p-トリルスルホニル) -4-ピペリジル]ピリダジ ン-3-イル]フェノール	0.3601		
220		1-[(1R, 5S)-3- [3-アミノ-6-(2-ヒ ドロキシフェニル)ピリダジ ン-4-イル]-8-アザビ シクロ[3. 2. 1]オクタン -8-イル]エタノン	0.1094		

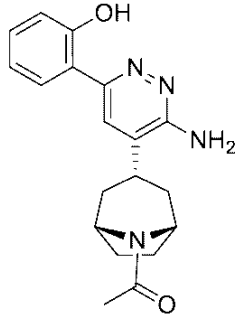
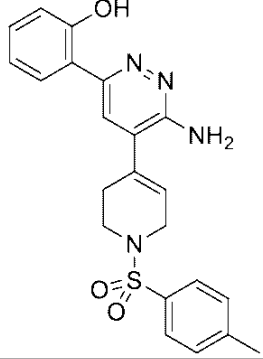
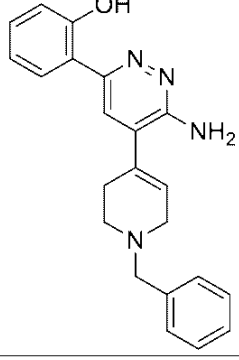
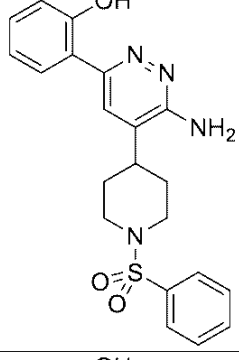
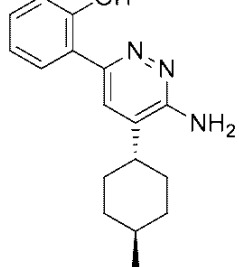
10

20

30

40

【表 1 2 - 4 6】

221		1-[(1R, 5S)-3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]エタノン	0.0898		
222		2-[6-アミノ-5-[1-(p-トリルスルホニル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-4-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール	0.0889		
223		2-[6-アミノ-5-(1-ベンジル-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-4-イル)ピリダジン-3-イル]フェノール	0.0205		
224		2-[6-アミノ-5-[1-(ベンゼンスルホニル)-4-ピペリジル]ピリダジン-3-イル]フェノール	0.0602		
225		2-[6-アミノ-5-(4-メチルシクロヘキシル)ピリダジン-3-イル]フェノール	0.019		

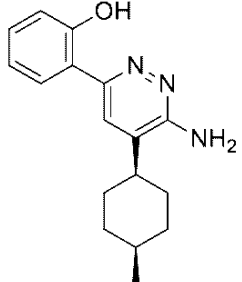
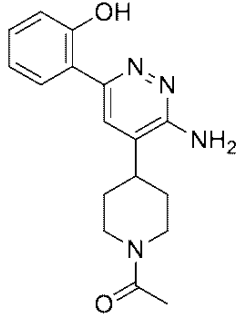
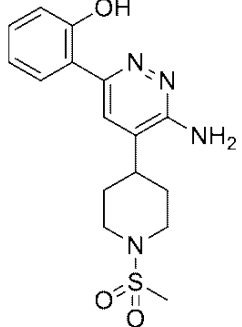
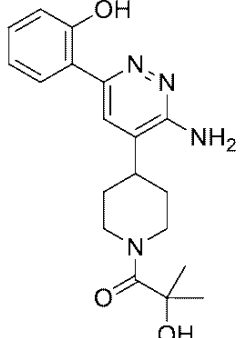
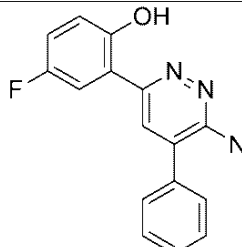
10

20

30

40

【表 1 2 - 4 7】

226		2-[6-アミノ-5-(4- メチルシクロヘキシル)ピ リダジン-3-イル]フェノ ール	0.0209		
227		1-[4-[3-アミノ-6 -(2-ヒドロキシフェニル) ピリダジン-4-イル]-1 -ピペリジル]エタノン	0.0848		
228		2-[6-アミノ-5-(1 -メチルスルホニル-4- ピペリジル)ピリダジン-3 -イル]フェノール	0.0537		
229		1-[4-[3-アミノ-6 -(2-ヒドロキシフェニル) ピリダジン-4-イル]-1 -ピペリジル]-2-ヒドロ キシ-2-メチル-プロパ ン-1-オン	0.0437		
230		2-(6-アミノ-5-フェ ニル-ピリダジン-3-イ ル)-4-フルオロ-フェノ ール	0.0549		

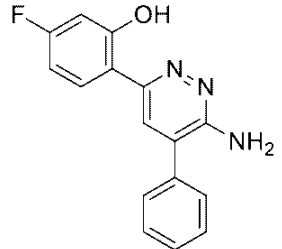
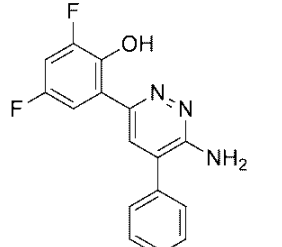
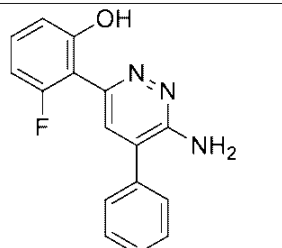
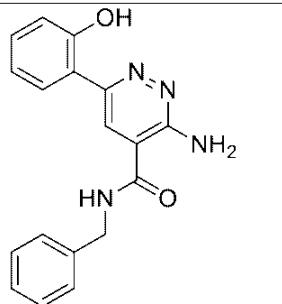
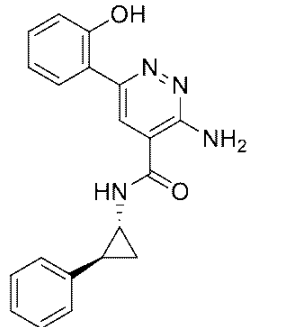
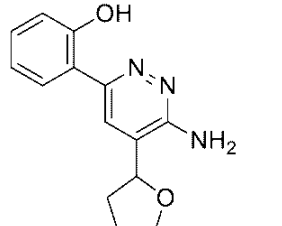
10

20

30

40

【表 1 2 - 4 8】

231		2-(6-アミノ-5-フェニル-ピリダジン-3-イル)-5-フルオロフェノール	0.995		
232		2-(6-アミノ-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-ピリダジン-3-イル)フェノール	0.1762		
233		2-(6-アミノ-5-(2-フルオロフェニル)-ピリダジン-3-イル)フェノール	0.4348		
234		3-アミノ-N-ベンジル-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-カルボキサミド	0.1023		
235		3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)-N-(trans-2-フェニルシクロプロピル)ピリダジン-4-カルボキサミド	0.2143		
236		2-(6-アミノ-5-テトラヒドロフラン-2-イル-ピリダジン-3-イル)フェノール	0.0764		

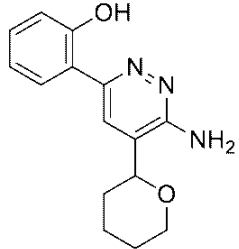
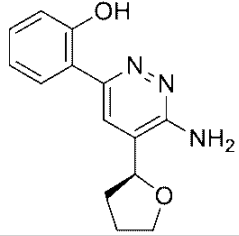
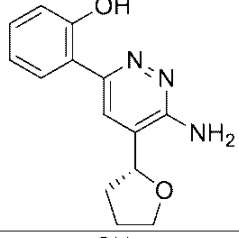
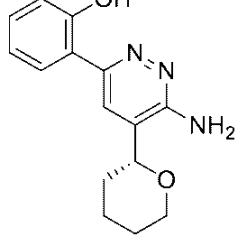
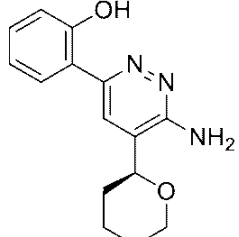
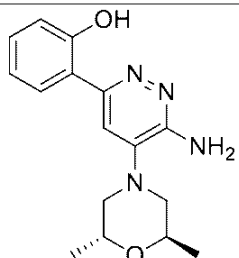
10

20

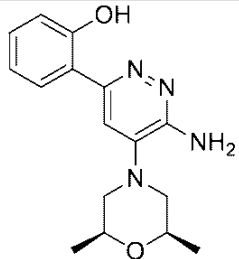
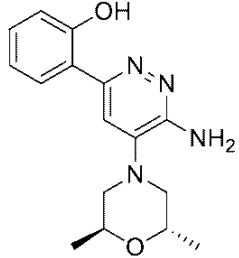
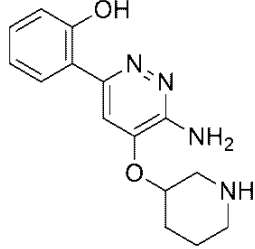
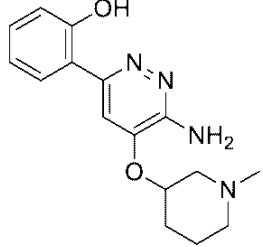
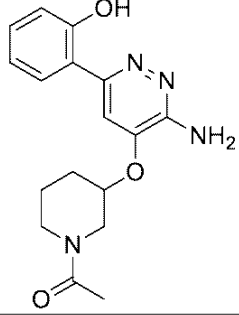
30

40

【表 1 2 - 4 9】

237		2-(6-アミノ-5-テトラヒドロピラン-2-イル-ピリダジン-3-イル)フェノール	0.0761		
238		2-[6-アミノ-5-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール	0.0405		10
239		2-[6-アミノ-5-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール	0.1792		20
240		2-[6-アミノ-5-[(2R)-テトラヒドロピラン-2-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール	0.0649		
241		2-[6-アミノ-5-[(2S)-テトラヒドロピラン-2-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール	0.1189		30
242		2-[6-アミノ-5-[(2R, 6R)-2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール	0.0589		40

【表 1 2 - 5 0】

243		2-[6-アミノ-5-[(2S, 6R)-2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール	0.0324		
244		2-[6-アミノ-5-[(2S, 6S)-2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール	0.0379		
245		2-[6-アミノ-5-(3-ピペリジルオキシ)ピリダジン-3-イル]フェノール	0.2808		
246		2-[6-アミノ-5-[(1-メチル-3-ピペリジル)オキシ]ピリダジン-3-イル]フェノール	0.2599		
247		1-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]オキシ-1-ピペリジル]エタノン	0.137		

【0 3 6 4】

多数の実施形態を記載しているが、これらの実施例を、本明細書中に記載の化合物および方法を利用する他の実施形態を得るために変更することができる。したがって、本発明の範囲を、例で示した特定の実施形態ではなく添付の特許請求の範囲によって定義すべきである。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目 1)

式 (I) :

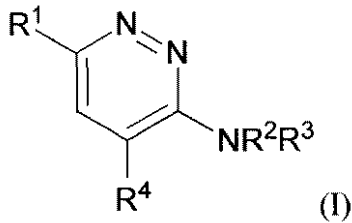
10

20

30

40

【化 1 1 9】



の化合物またはその塩であって、式中、

R^1 は、ヒドロキシで置換され、ハロ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $C_{1\sim 3}$ アルキル、および $C_{1\sim 3}$ アルコキシからなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換されたフェニルであり；

R^2 は、H、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、または $-C(=O)-C_{1\sim 6}$ アルキルであり；

R^3 は、H または $C_{1\sim 6}$ アルキルであり；

R^4 は、 $-R^b$ 、 $-O-R^b$ 、 $-N(R^b)_2$ 、 $-S(O)_2 R^b$ 、および $-C(O)-N(R^b)_2$ からなる群から選択され；

各 R^b は、水素、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、 $C_{2\sim 6}$ アルキニル、3～15 員カルボシクリル、および 3～15 員ヘテロシクリルからなる群から独立して選択され、ここで、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、 $C_{2\sim 6}$ アルキニル、3～15 員カルボシクリル、および 3～15 員ヘテロシクリルの各々は、 R^c 、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^c)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^c)_2$ 、 $-S(O)-N(R^c)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^c)_2$ 、 $-O-R^c$ 、 $-S-R^c$ 、 $-O-C(O)-R^c$ 、 $-C(O)-R^c$ 、 $-C(O)-OR^c$ 、 $-S(O)-R^c$ 、 $-S(O)_2-R^c$ 、 $-N(R^c)-C(O)-R^c$ 、 $-N(R^c)-S(O)-R^c$ 、 $-N(R^c)-C(O)-N(R^c)_2$ 、および $-N(R^c)-S(O)_2-R^c$ からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換され；

各 R^c は、水素、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、 $C_{2\sim 6}$ アルキニル、 $C_{1\sim 6}$ アルコキシ、3～15 員カルボシクリル、および 3～15 員ヘテロシクリルからなる群から独立して選択され、ここで、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、 $C_{2\sim 6}$ アルキニル、 $C_{1\sim 6}$ アルコキシ、3～15 員カルボシクリル、および 3～15 員ヘテロシクリルの各々は、 R^d から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換されるか；または、2 つの R^c が、それらが結合する窒素とともに、オキソ、ハロ、ならびにオキソおよびハロからなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換された $C_{1\sim 3}$ アルキルからなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換されたヘテロシクリルを形成し；

各 R^d は、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^e)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^e)_2$ 、 $-S(O)-N(R^e)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^e)_2$ 、 $-O-R^e$ 、 $-S-R^e$ 、 $-O-C(O)-R^e$ 、 $-C(O)-R^e$ 、 $-C(O)-OR^e$ 、 $-S(O)-R^e$ 、 $-S(O)_2-R^e$ 、 $-N(R^e)-C(O)-R^e$ 、 $-N(R^e)-S(O)-R^e$ 、 $-N(R^e)-C(O)-N(R^e)_2$ 、 $-N(R^e)-S(O)_2-R^e$ 、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、 $C_{2\sim 6}$ アルキニル、3～15 員カルボシクリル、および 3～15 員ヘテロシクリルからなる群から独立して選択され、ここで、任意の $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、 $C_{2\sim 6}$ アルキニル、3～15 員カルボシクリル、および 3～15 員ヘテロシクリルは、 R^e 、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^e)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^e)_2$ 、 $-S(O)-N(R^e)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^e)_2$ 、 $-O-R^e$ 、 $-S-R^e$ 、 $-O-C(O)-R^e$ 、 $-C(O)-R^e$ 、 $-C(O)-OR^e$ 、 $-S(O)-R^e$ 、 $-S(O)_2-R^e$ 、 $-N(R^e)-C(O)-R^e$ 、 $-N(R^e)-S(O)-R^e$ 、 $-N(R^e)-C(O)-N(R^e)_2$ 、および $-N(R^e)-S(O)_2-R^e$ からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任

10

20

30

40

50

意選択的に置換され；

各 R^e は、水素、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、 $C_{2\sim 6}$ アルキニル、カルボシクリル、およびカルボシクリル ($C_{1\sim 3}$ アルキル) - からなる群から独立して選択され；

但し、式 (I) の化合物は、2 - (6 - アミノピリダジン - 3 - イル) フェノールでも、2 - (6 - (メチルアミノ) ピリダジン - 3 - イル) フェノールでもないことを条件とする、

化合物またはその塩。

(項目 2)

R^1 は、ハロからなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換された 2 - ヒドロキシフェニルである、項目 1 に記載の化合物。

10

(項目 3)

R^1 は、1 つまたは複数のフルオロで任意選択的に置換された 2 - ヒドロキシフェニルである、項目 1 に記載の化合物。

(項目 4)

R^1 は、2 - ヒドロキシフェニル、3 - フルオロ 2 - ヒドロキシフェニル、4 - フルオロ 2 - ヒドロキシフェニル、5 - フルオロ 2 - ヒドロキシフェニル、または 3, 5 - ジフルオロ 2 - ヒドロキシフェニルである、項目 1 に記載の化合物。

(項目 5)

R^2 は、H、メチル、またはアセチルであり； R^3 は H である、項目 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

(項目 6)

R^2 は H であり、 R^3 は H である、項目 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 7)

R^4 は、 R^c 、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^c)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^c)_2$ 、 $-S(O)-N(R^c)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^c)_2$ 、 $-O-R^c$ 、 $-S-R^c$ 、 $-O-C(O)-R^c$ 、 $-C(O)-R^c$ 、 $-C(O)-OR^c$ 、 $-S(O)-R^c$ 、 $-S(O)_2-R^c$ 、 $-N(R^c)-C(O)-R^c$ 、 $-N(R^c)-S(O)-R^c$ 、 $-N(R^c)-C(O)-N(R^c)_2$ 、および $-N(R^c)-S(O)_2-R^c$ からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換された 3 ~ 15

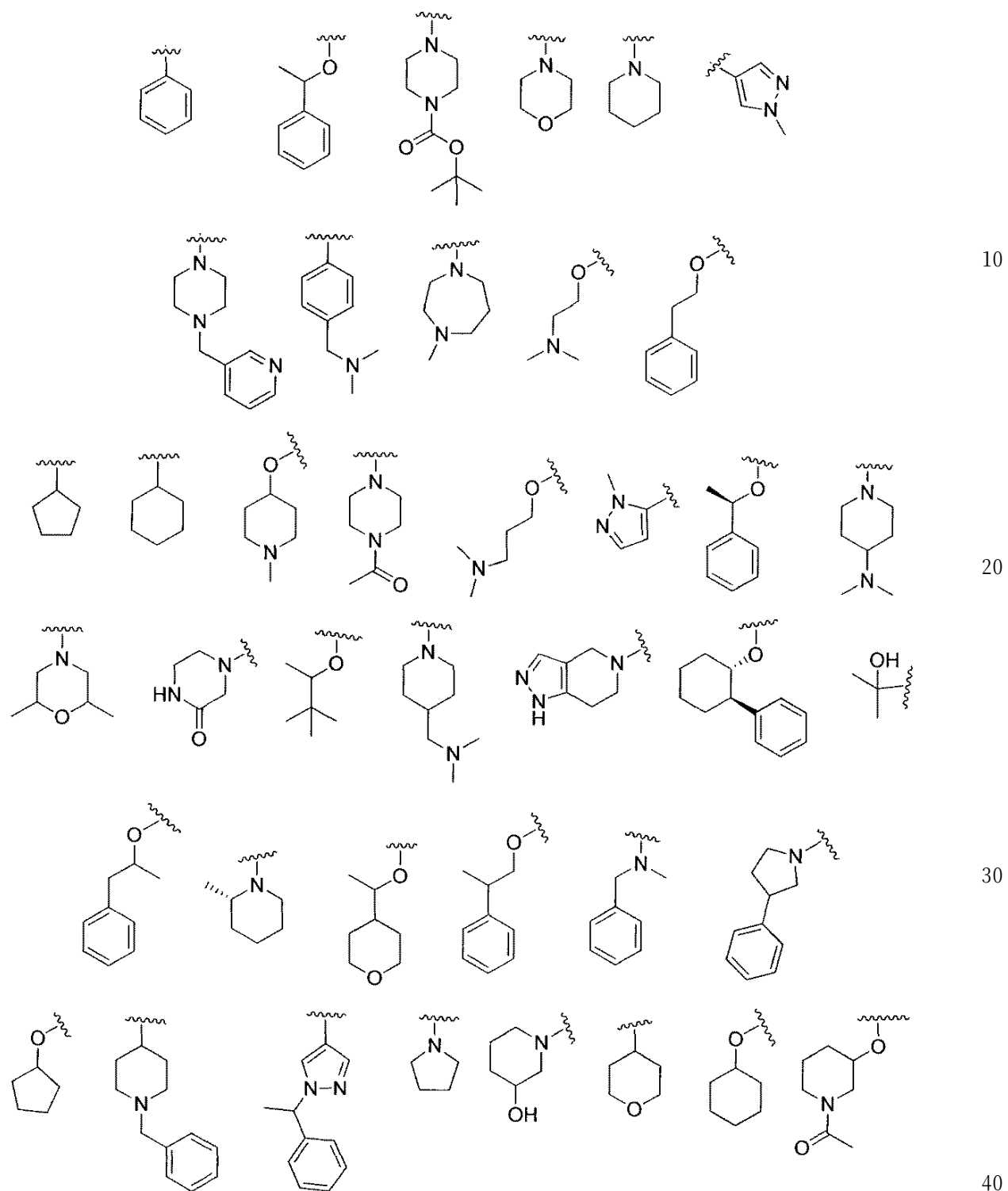
30

員ヘテロシクリルである、項目 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

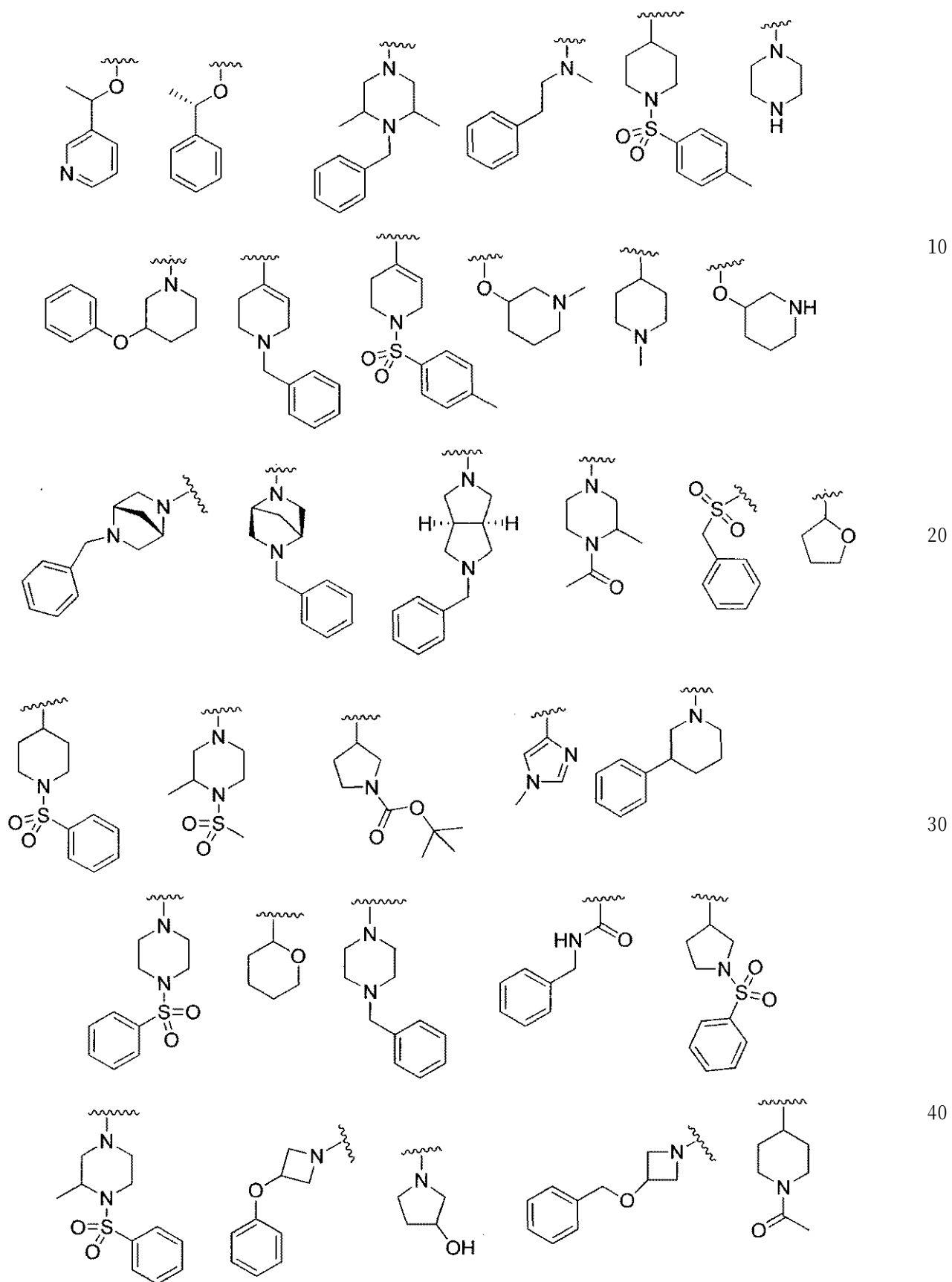
(項目 8)

R^4 は、H、

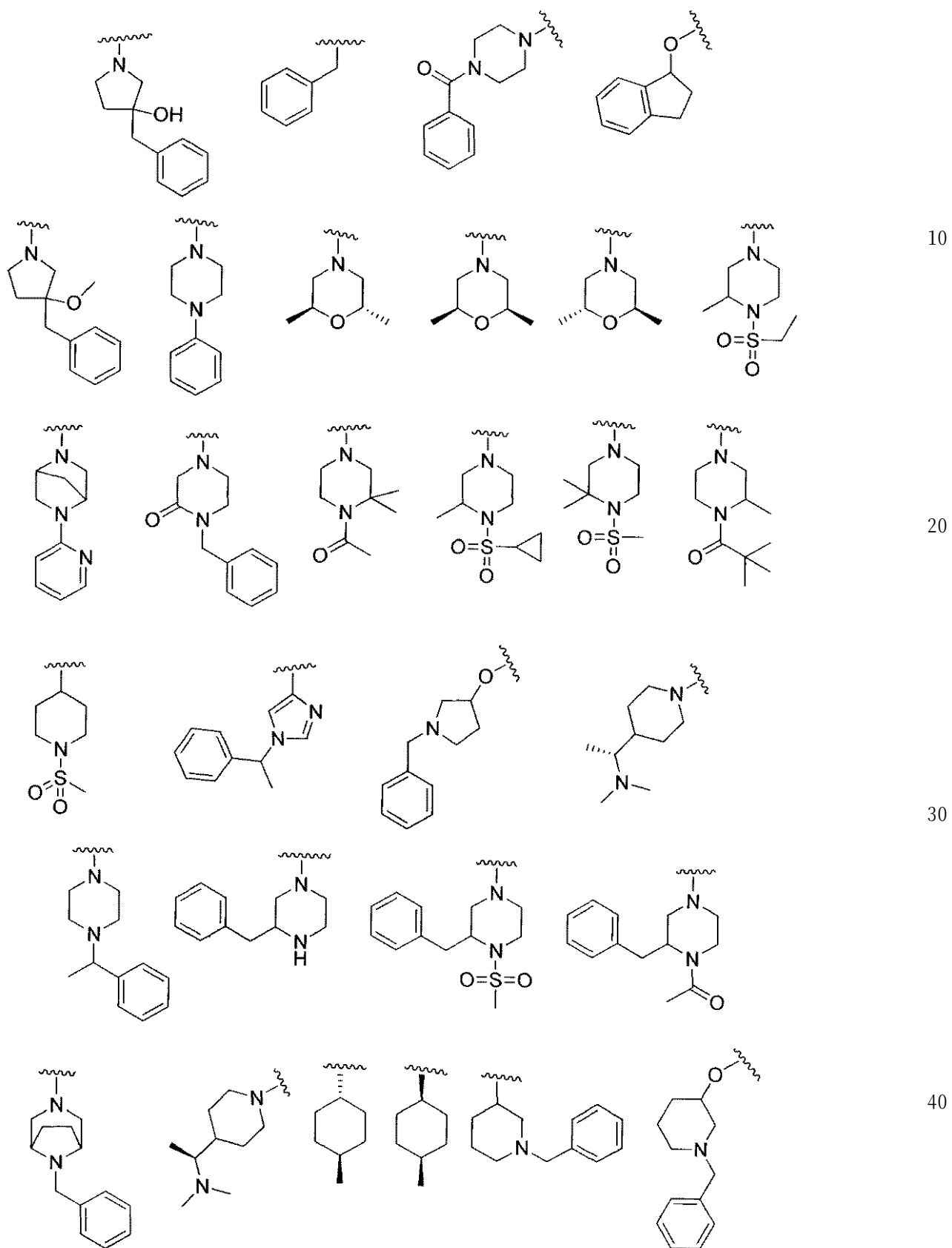
【化 1 2 0】



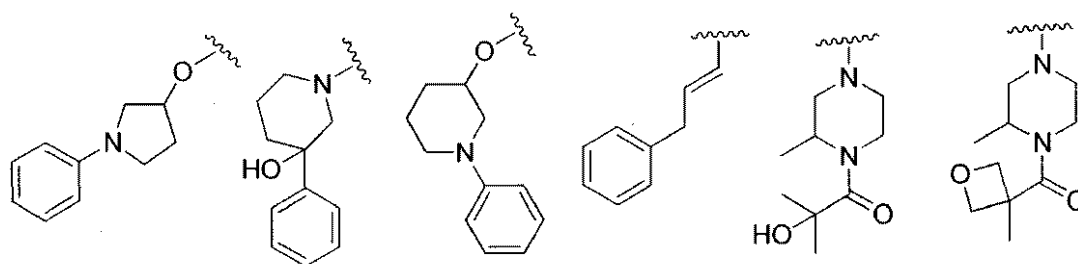
【化 1 2 1】



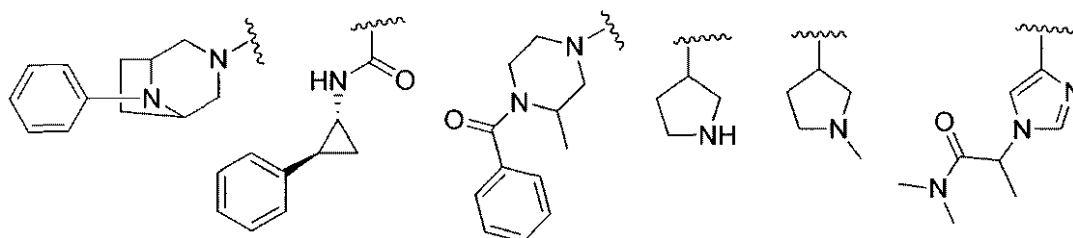
【化 1 2 2】



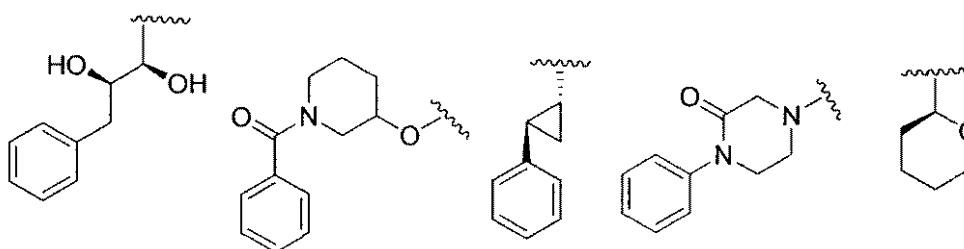
【化 1 2 3】



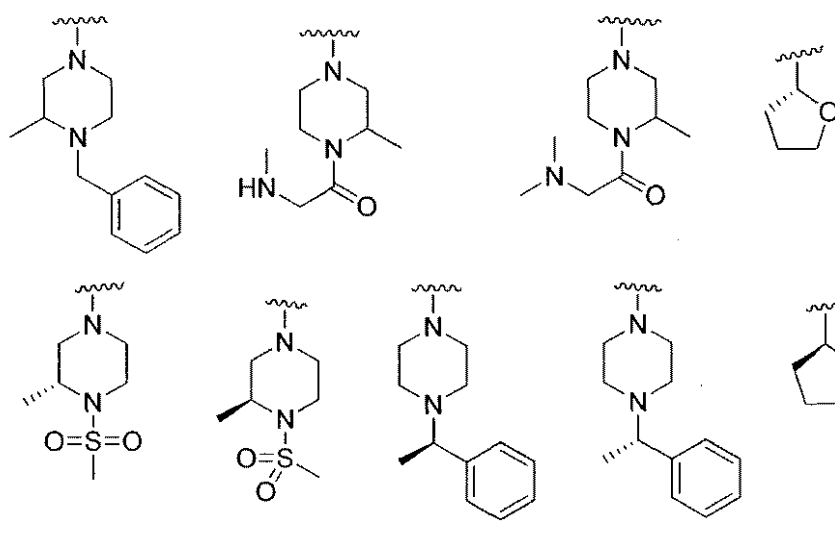
10



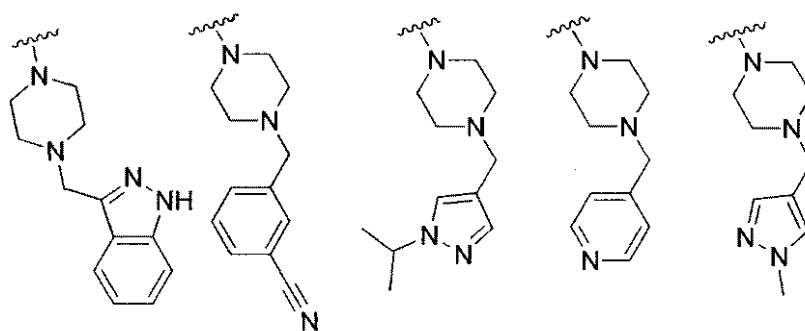
20



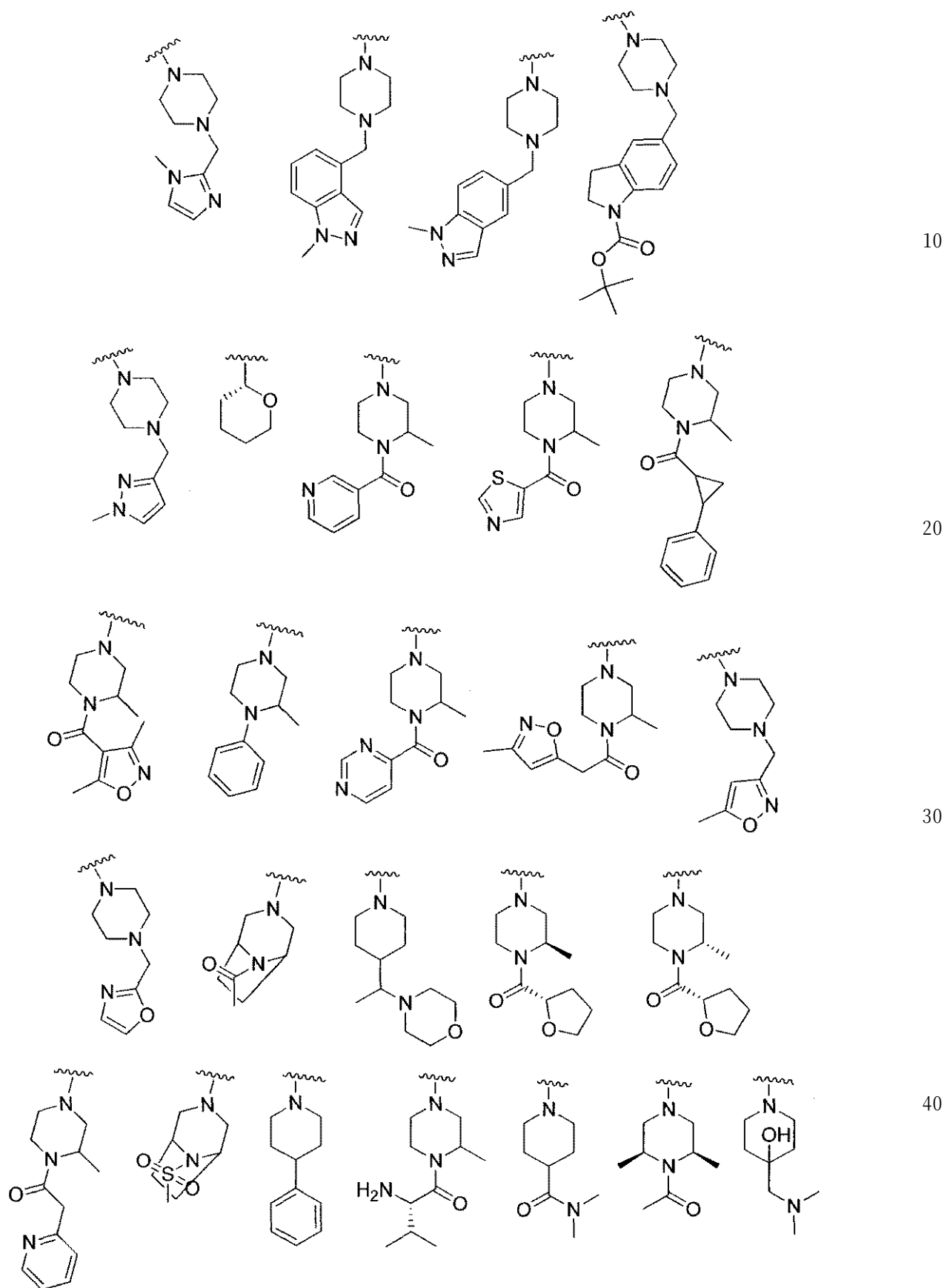
30



40



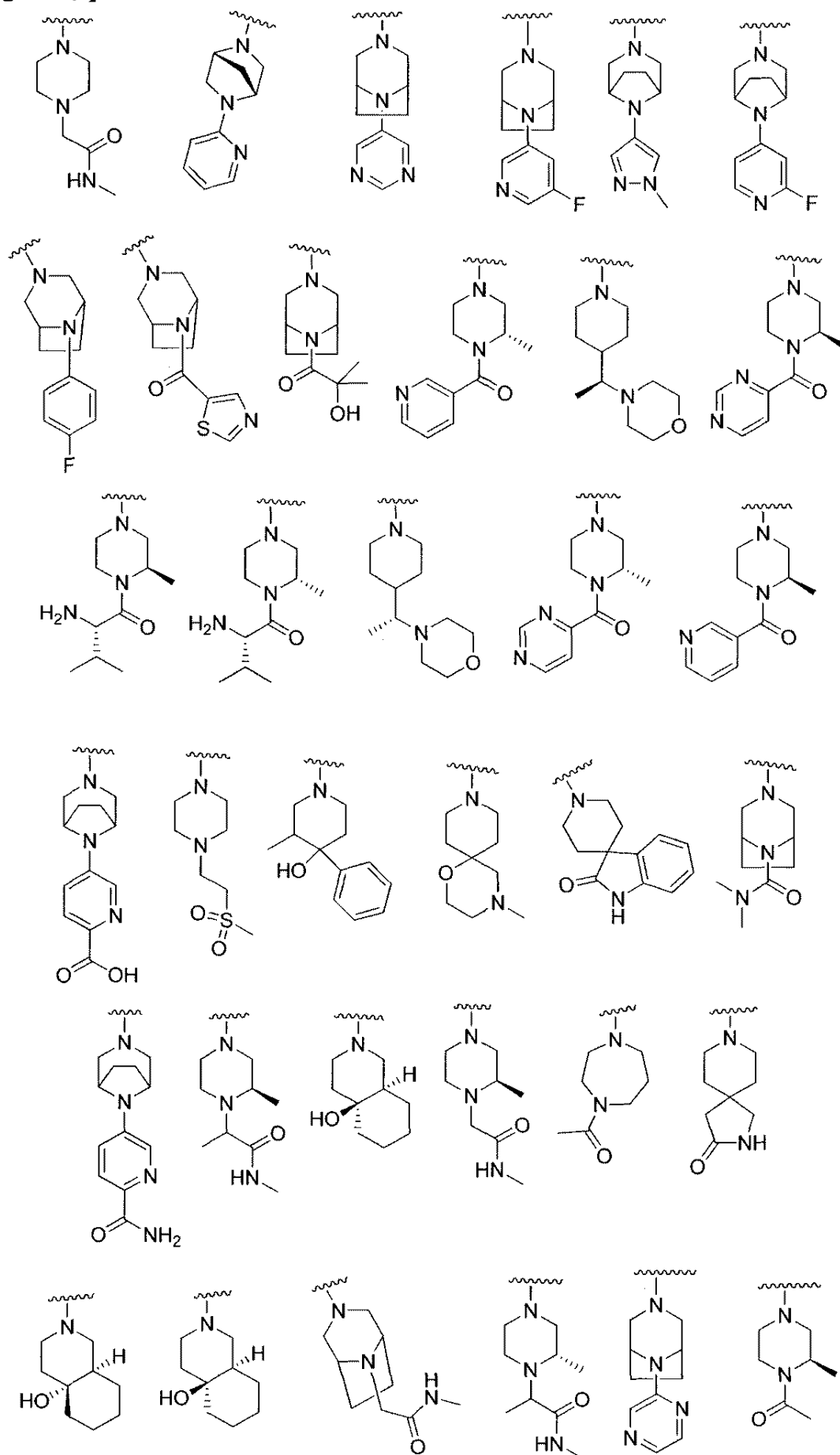
【化 1 2 4】



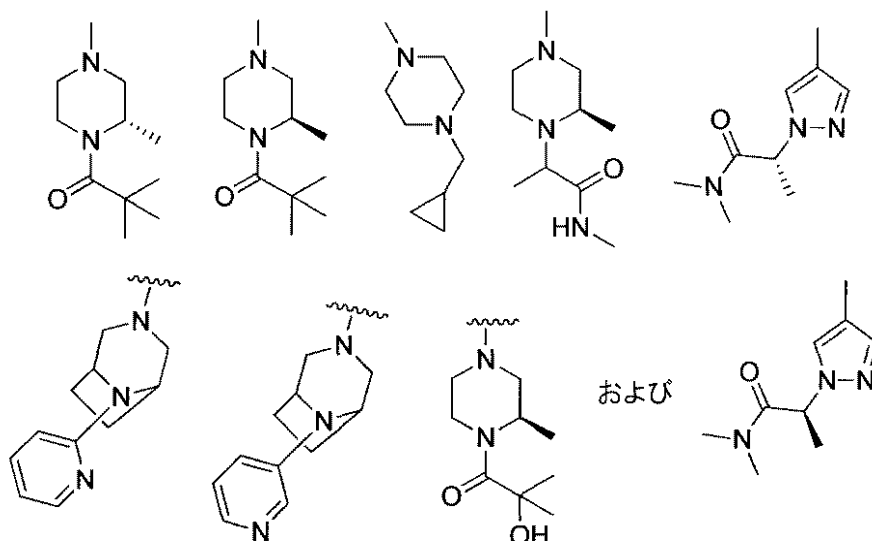
【化 1 2 5】



【化 1 2 6】



【化 1 2 7】



10

からなる群から選択される、項目 1 ～ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 9)

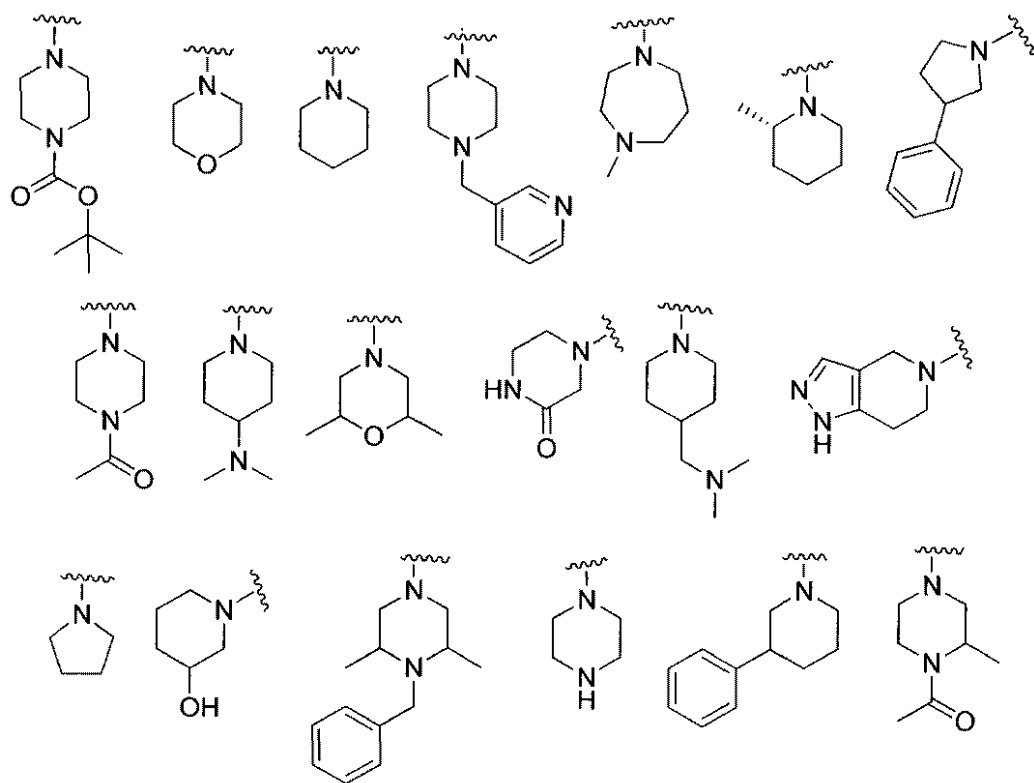
R^4 は、 R^c 、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^c)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^c)_2$ 、 $-S(O)-N(R^c)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^c)_2$ 、 $-O-R^c$ 、 $-S-R^c$ 、 $-O-C(O)-R^c$ 、 $-C(O)-R^c$ 、 $-C(O)-OR^c$ 、 $-S(O)-R^c$ 、 $-S(O)_2-R^c$ 、 $-N(R^c)-C(O)-R^c$ 、 $-N(R^c)-S(O)-R^c$ 、 $-N(R^c)-C(O)-N(R^c)_2$ 、および $-N(R^c)-S(O)_2-R^c$ からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換された N 結合 3 ～ 15 員ヘテロシクリルである、項目 1 ～ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

(項目 10)

R^4 は、

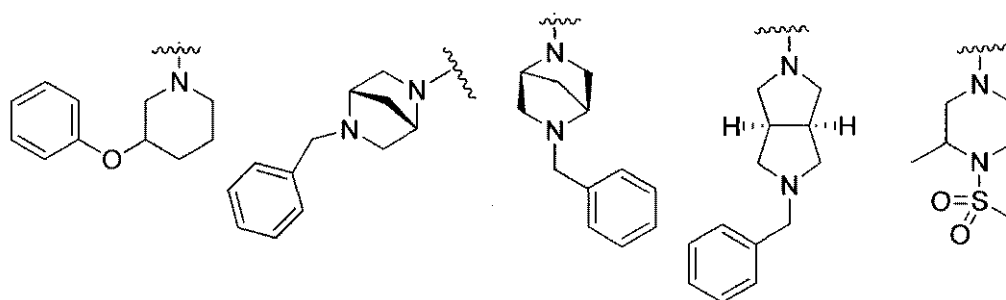
【化 1 2 8】



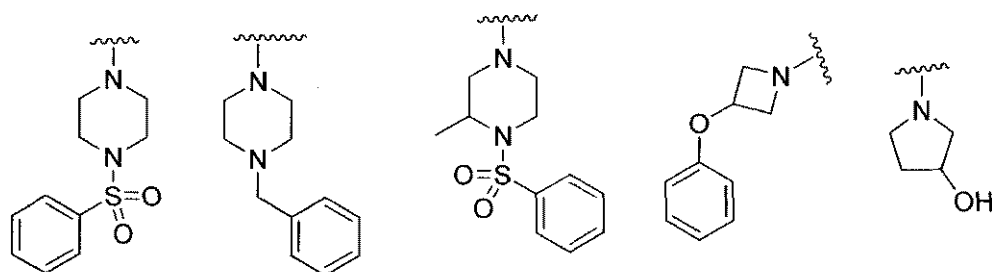
10

20

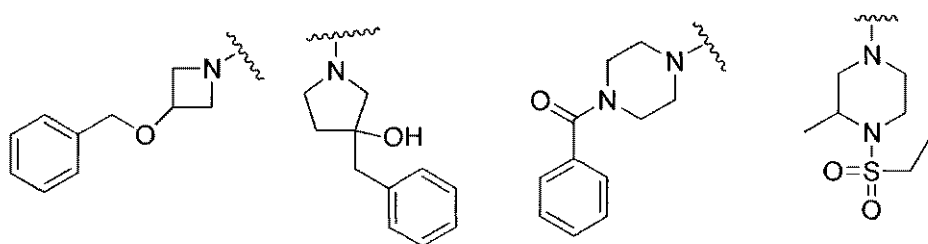
【化 1 2 9】



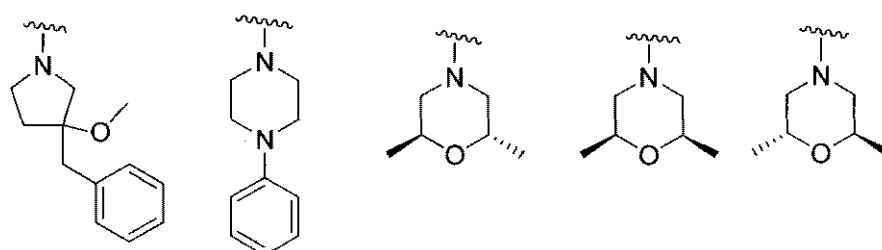
10



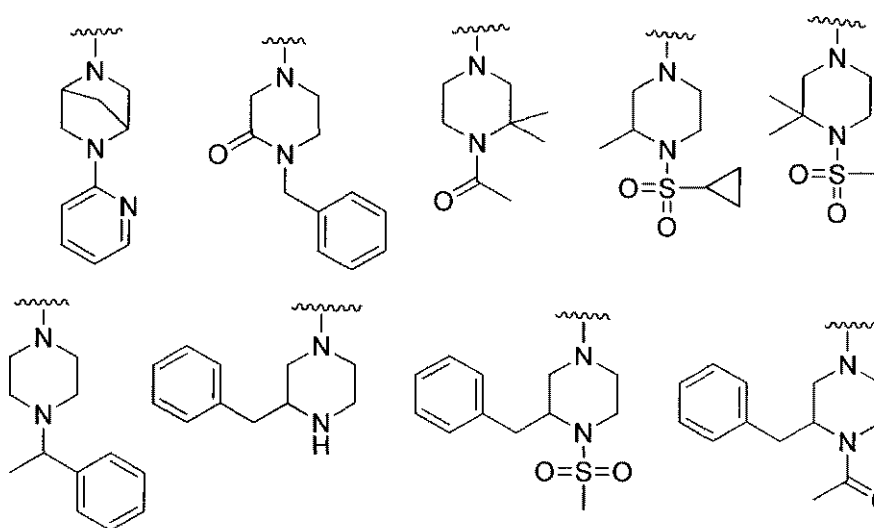
20



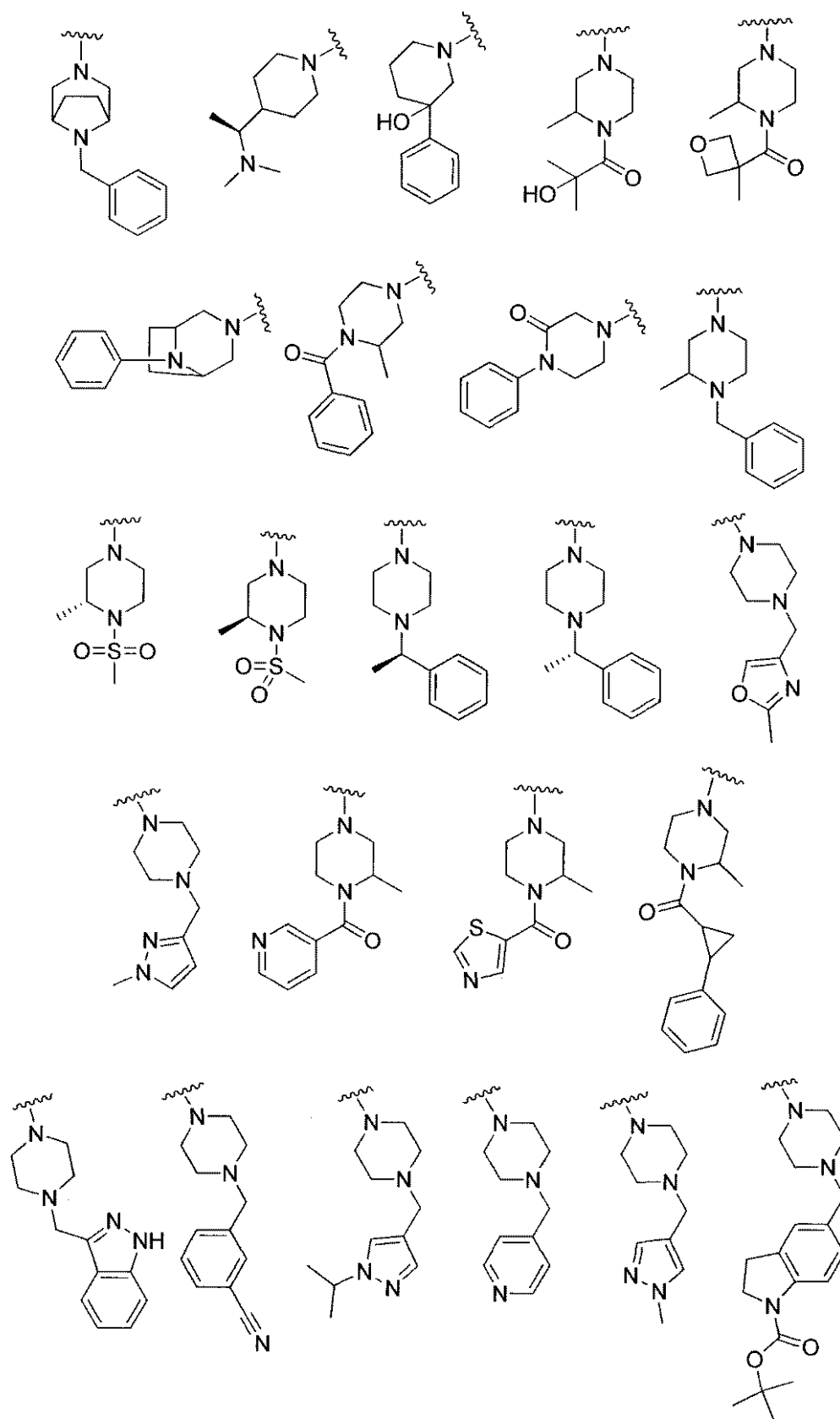
30



40



【化 1 3 0】



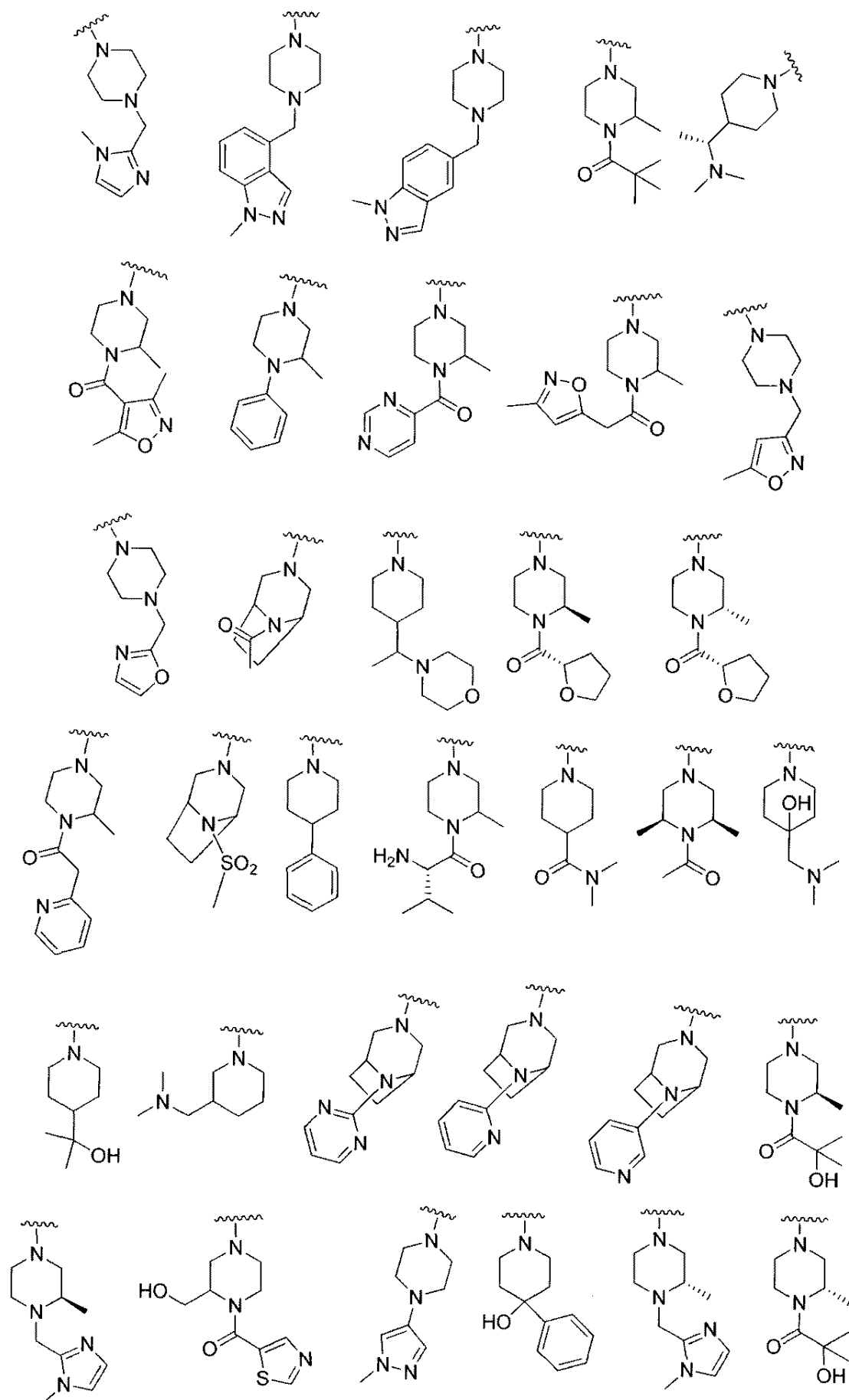
10

20

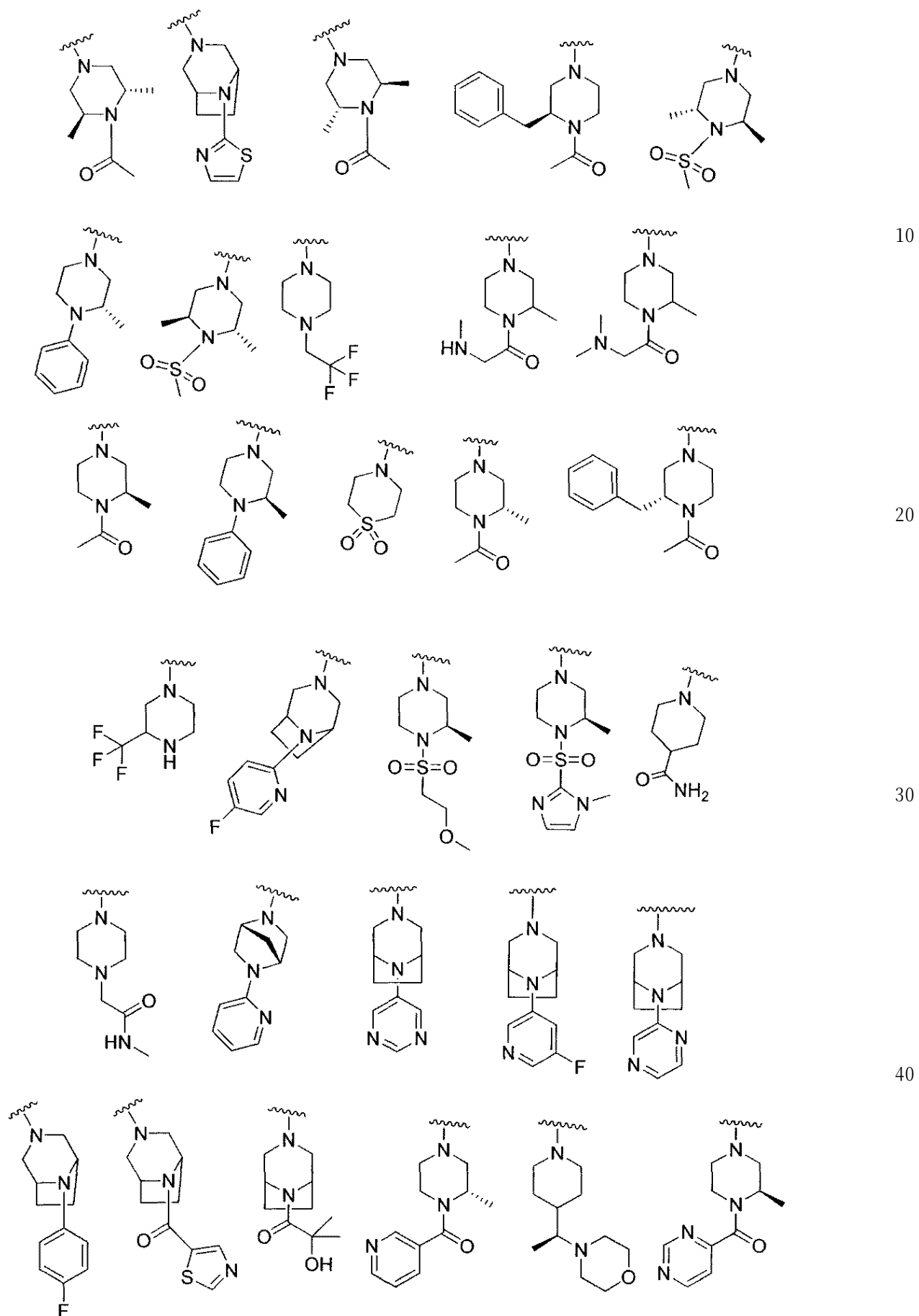
30

40

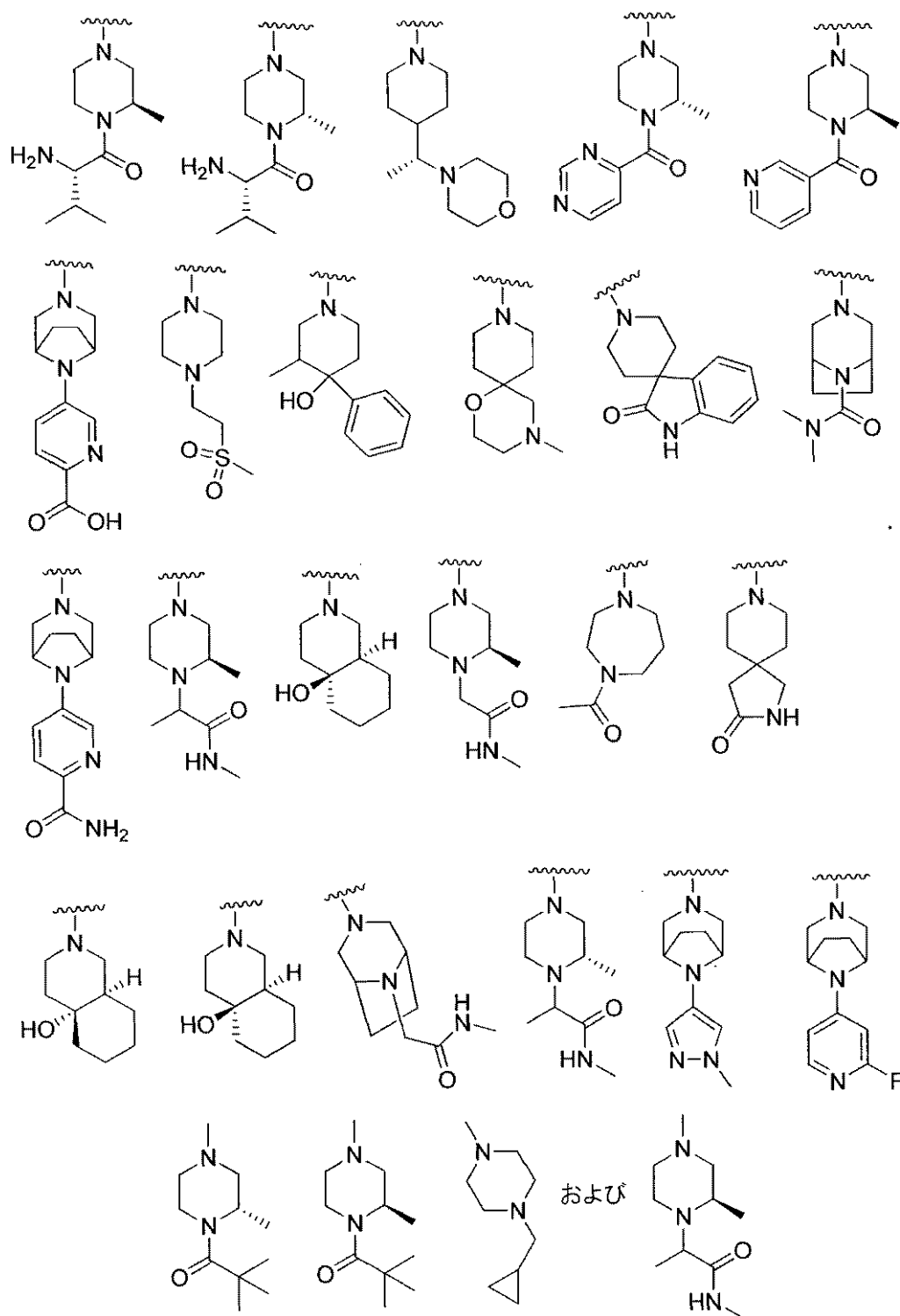
【化 1 3 1】



【化 1 3 2】



【化 1 3 3】



10

20

30

40

からなる群から選択される、項目 1 ～ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

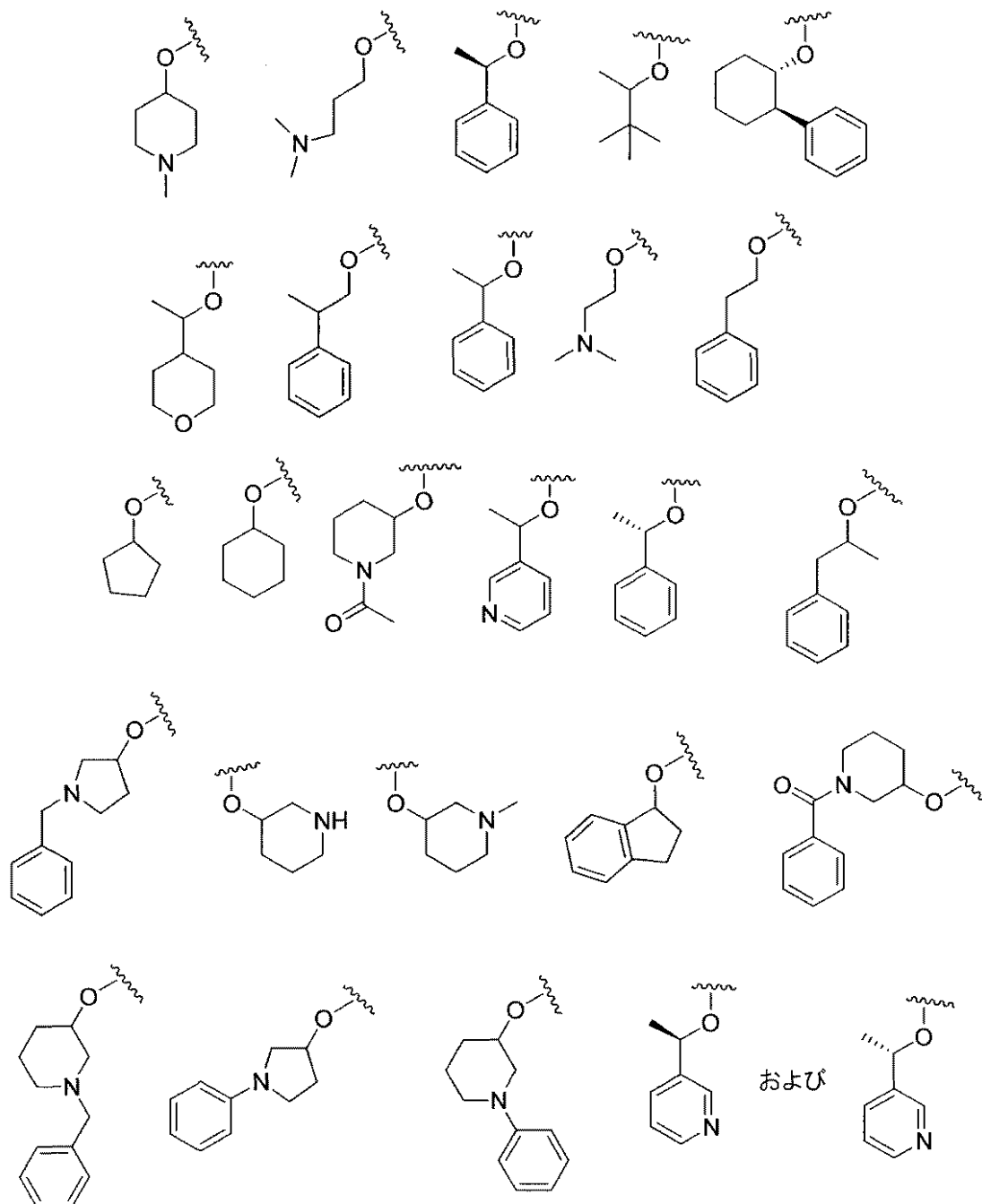
(項目 1 1)

R^4 は $-O-R^b$ である、項目 1 ～ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 2)

R^4 は、

【化 1 3 4】



からなる群から選択される、項目 1 ～ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

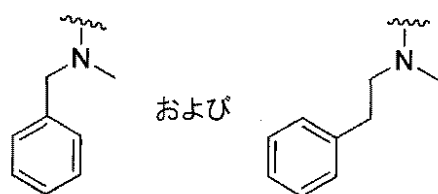
(項目 1 3)

R^4 は $-N(R^b)_2$ である、項目 1 ～ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 4)

R^4 は、

【化 1 3 5】



からなる群から選択される、項目 1 ～ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

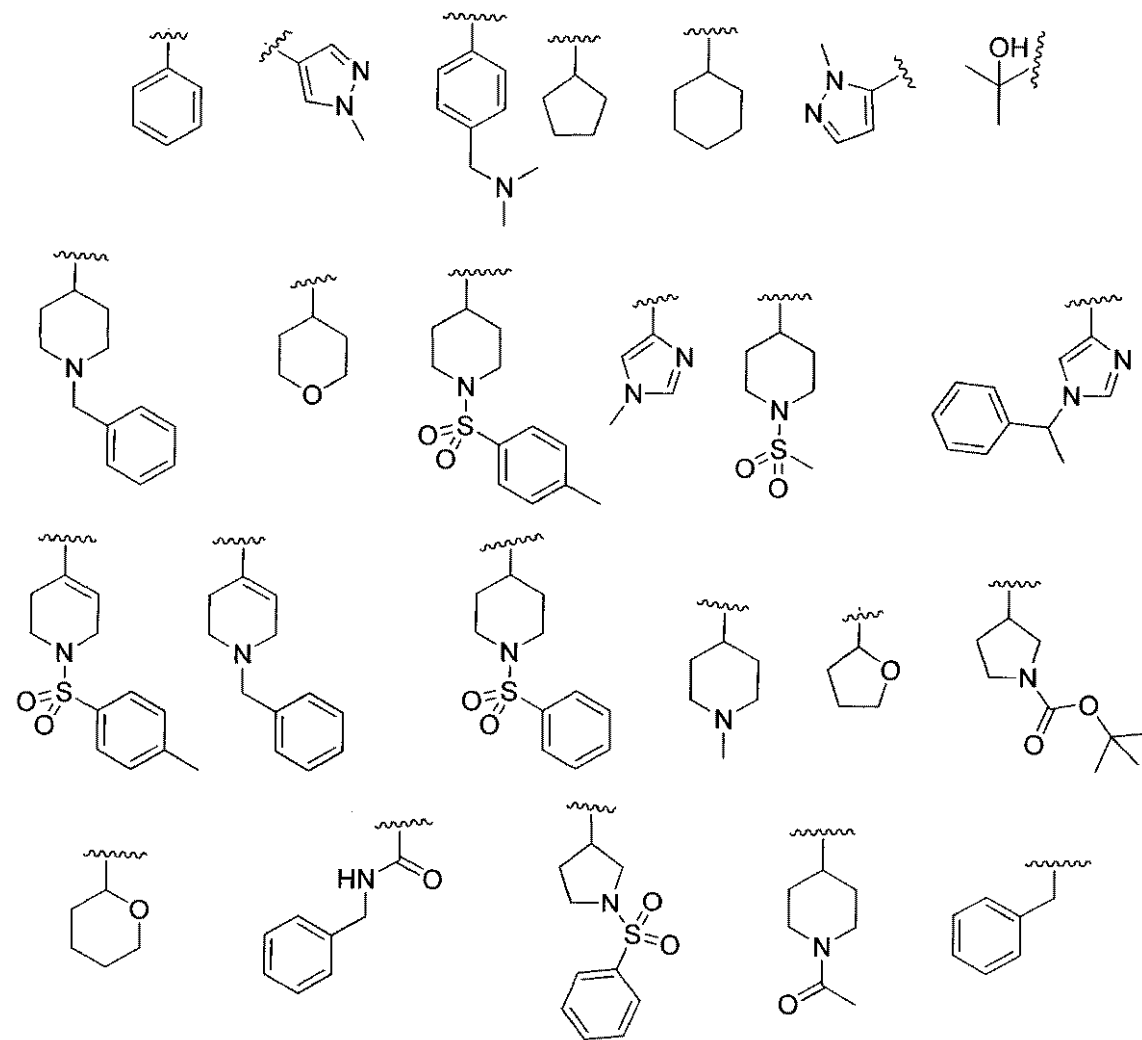
(項目 1 5)

R^4 は、 $-R^b$ および $-C(O)-N(R^b)_2$ からなる群から選択される、項目 1 ～ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 6)

R^4 は、

【化 1 3 6】

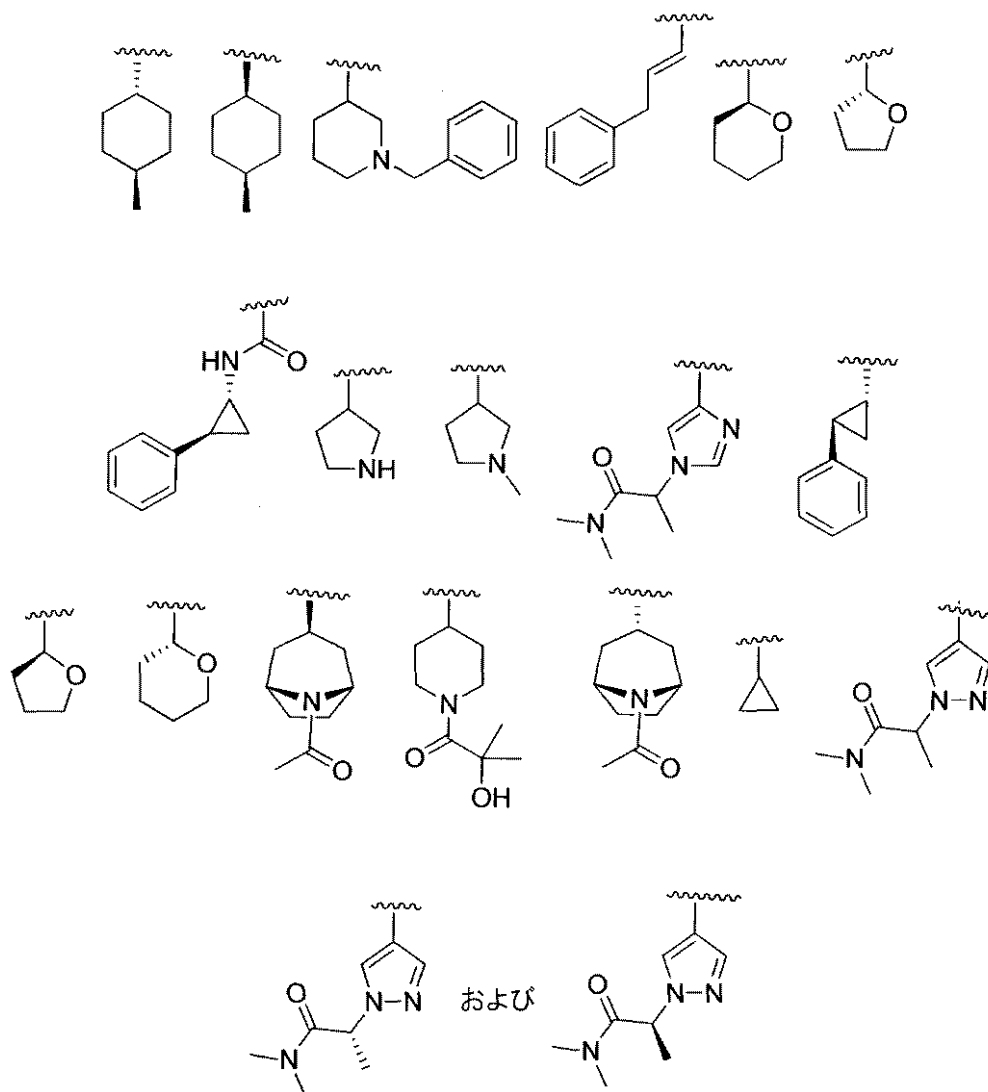


10

20

30

【化 1 3 7】

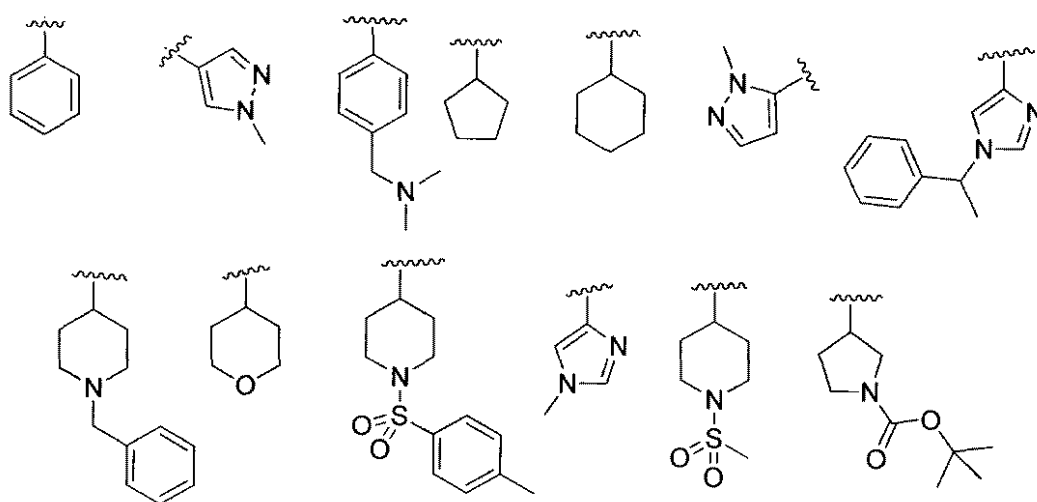


からなる群から選択される、項目 1 ～ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

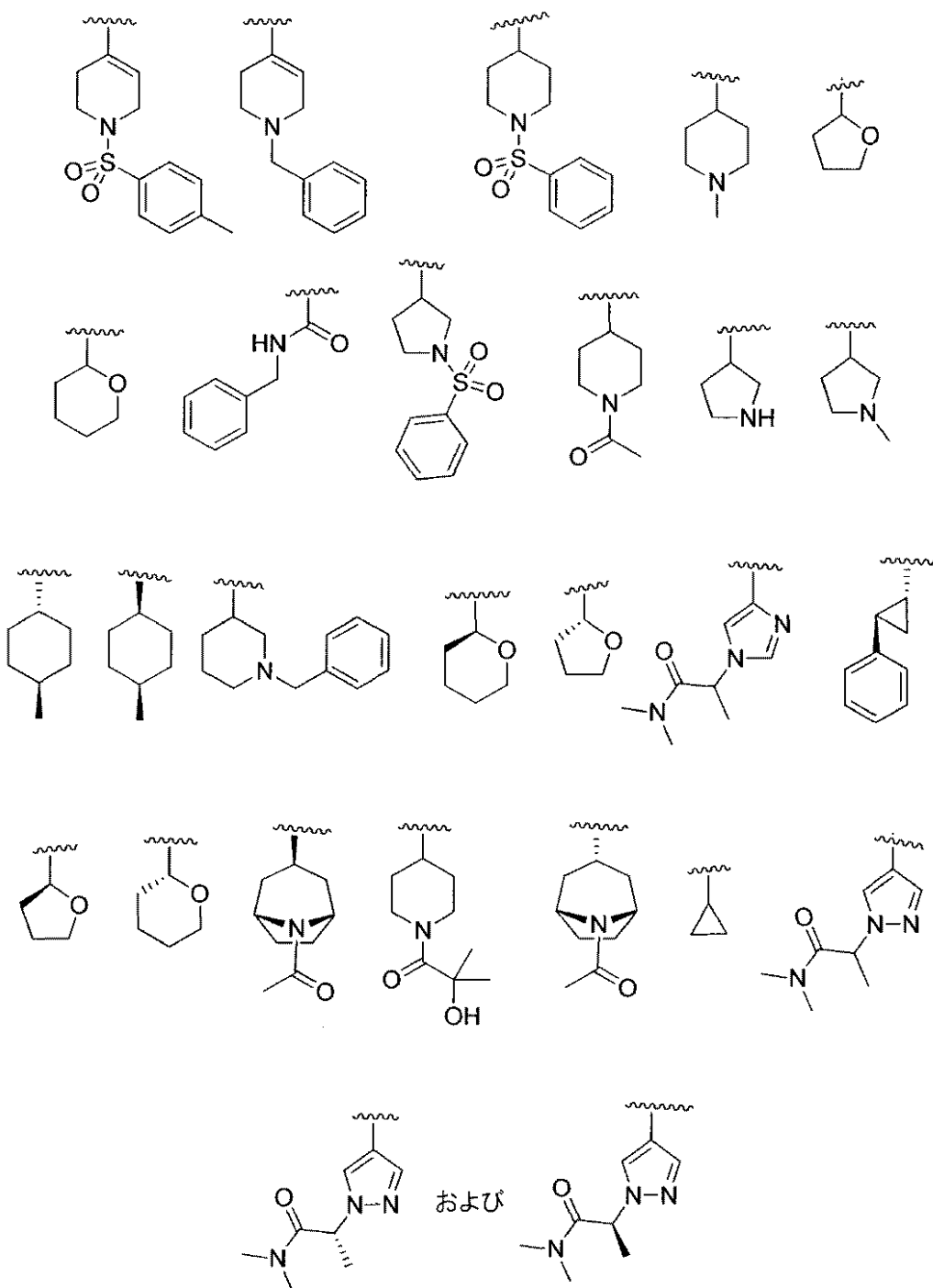
(項目 17)

R^4 は、

【化 1 3 8】



【化 1 3 9】

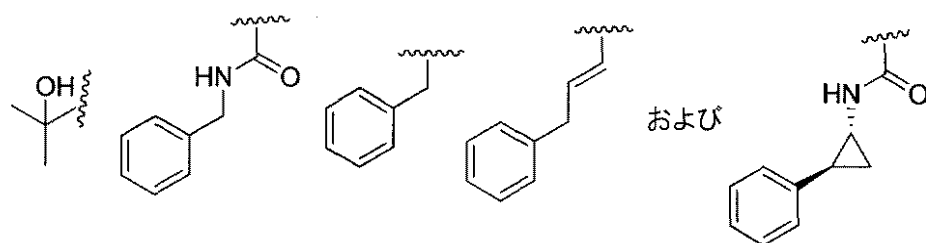


からなる群から選択される、項目 1 ～ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 8)

R⁴ は、

【化 1 4 0】



10

20

30

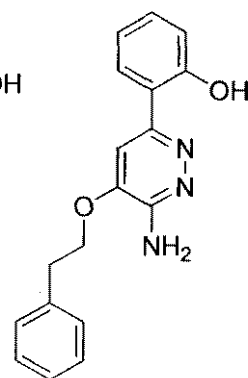
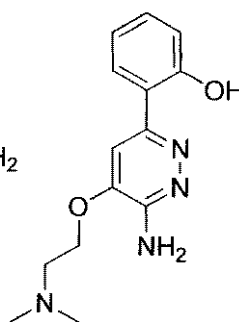
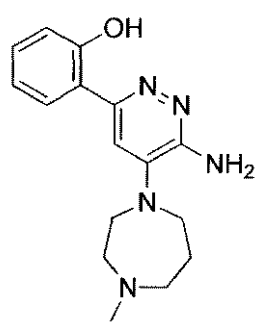
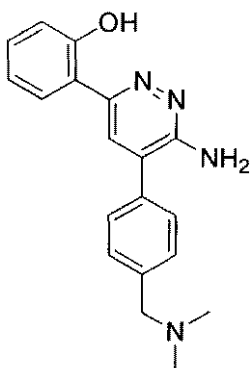
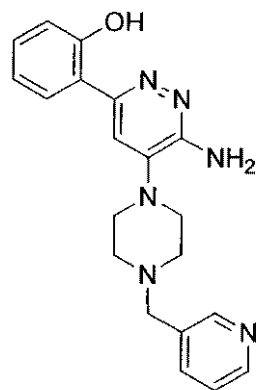
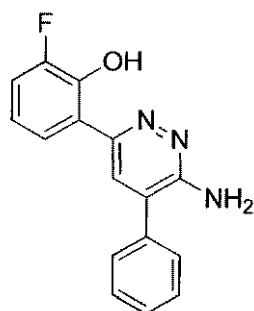
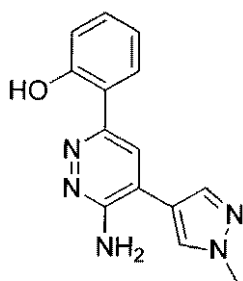
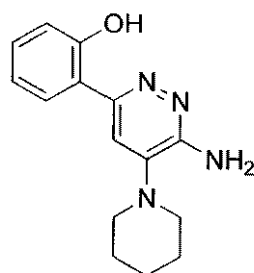
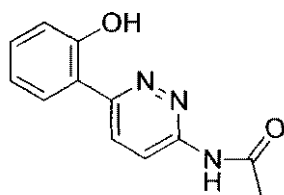
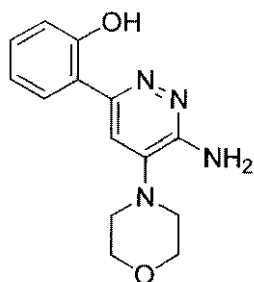
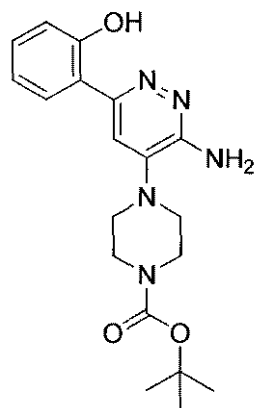
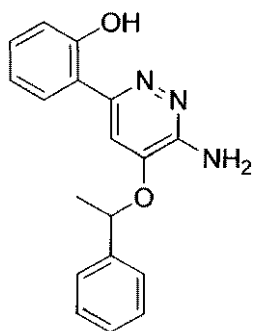
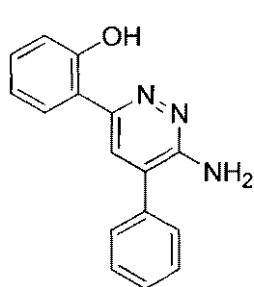
40

50

からなる群から選択される、項目 1 ～ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 19)

【化 141】



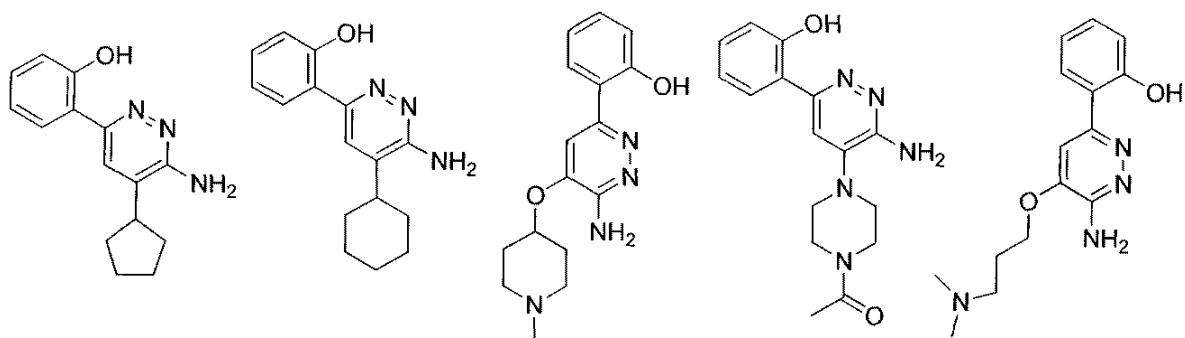
10

20

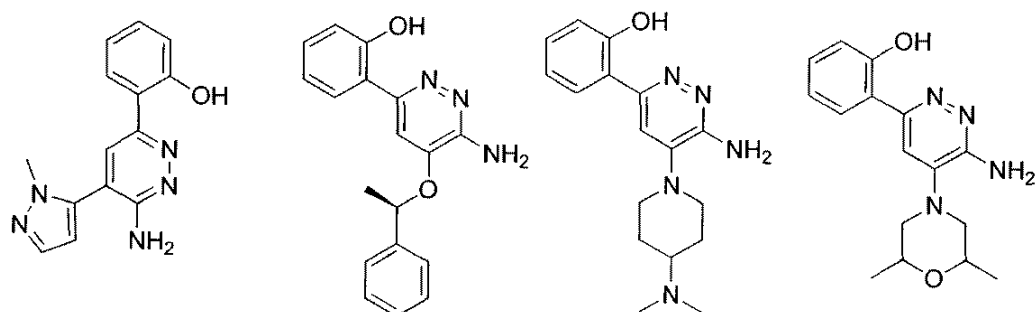
30

40

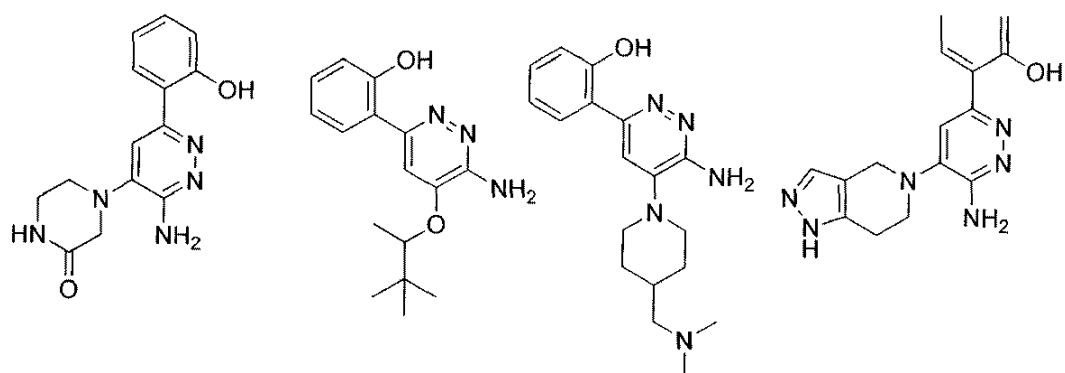
【化 1 4 2】



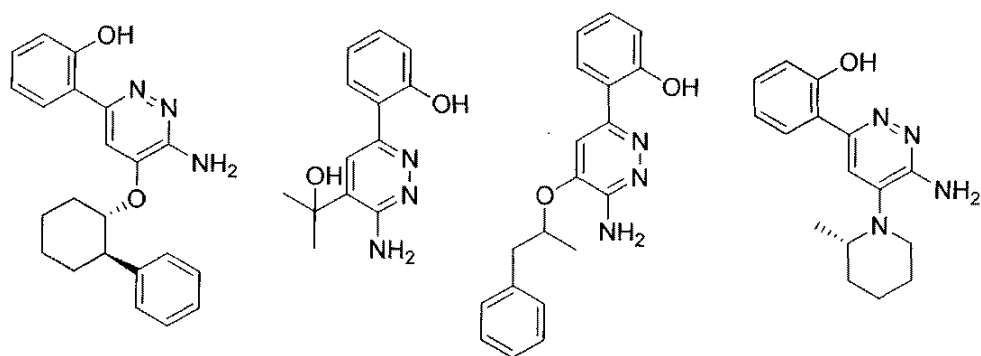
10



20

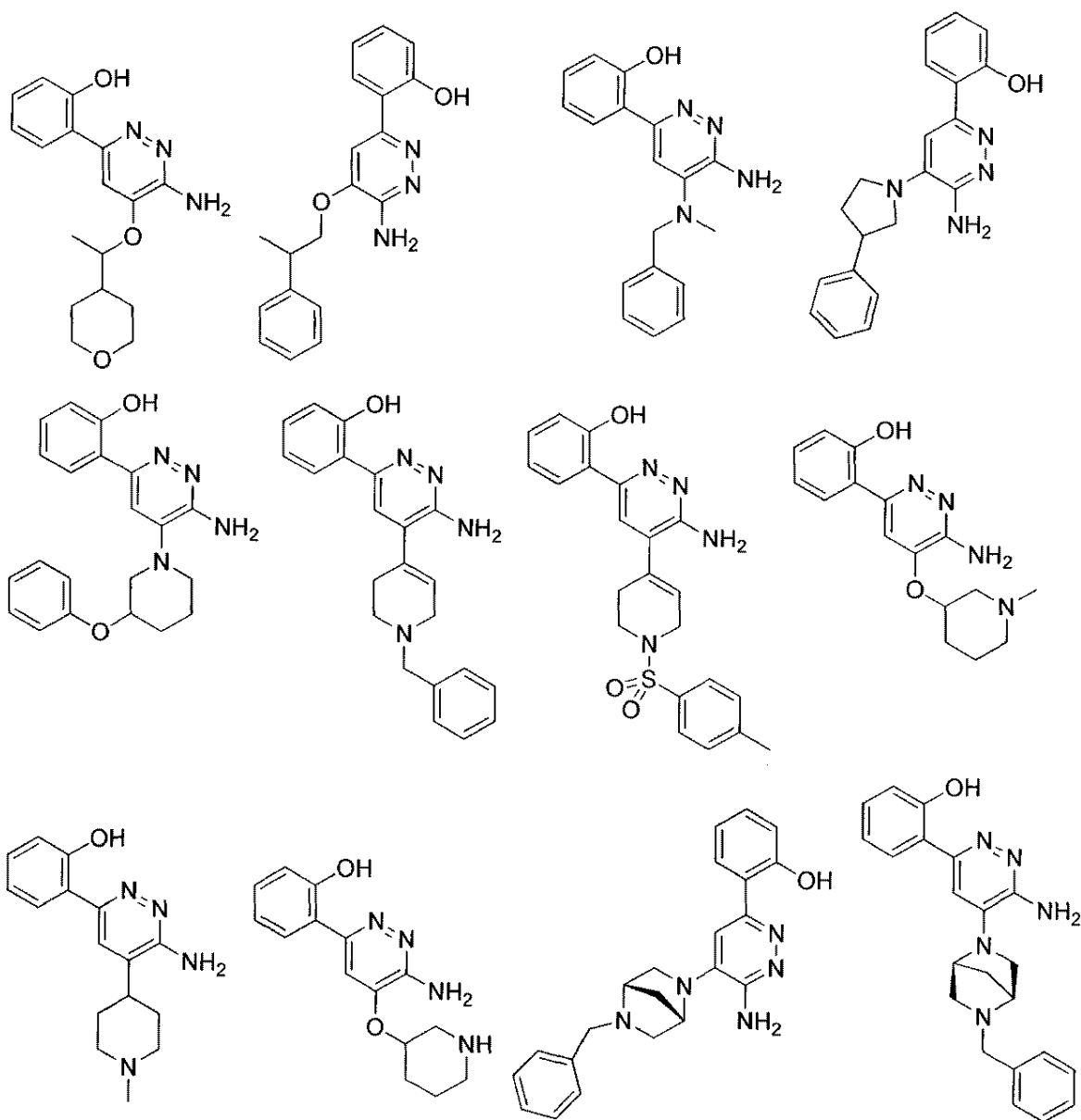


30

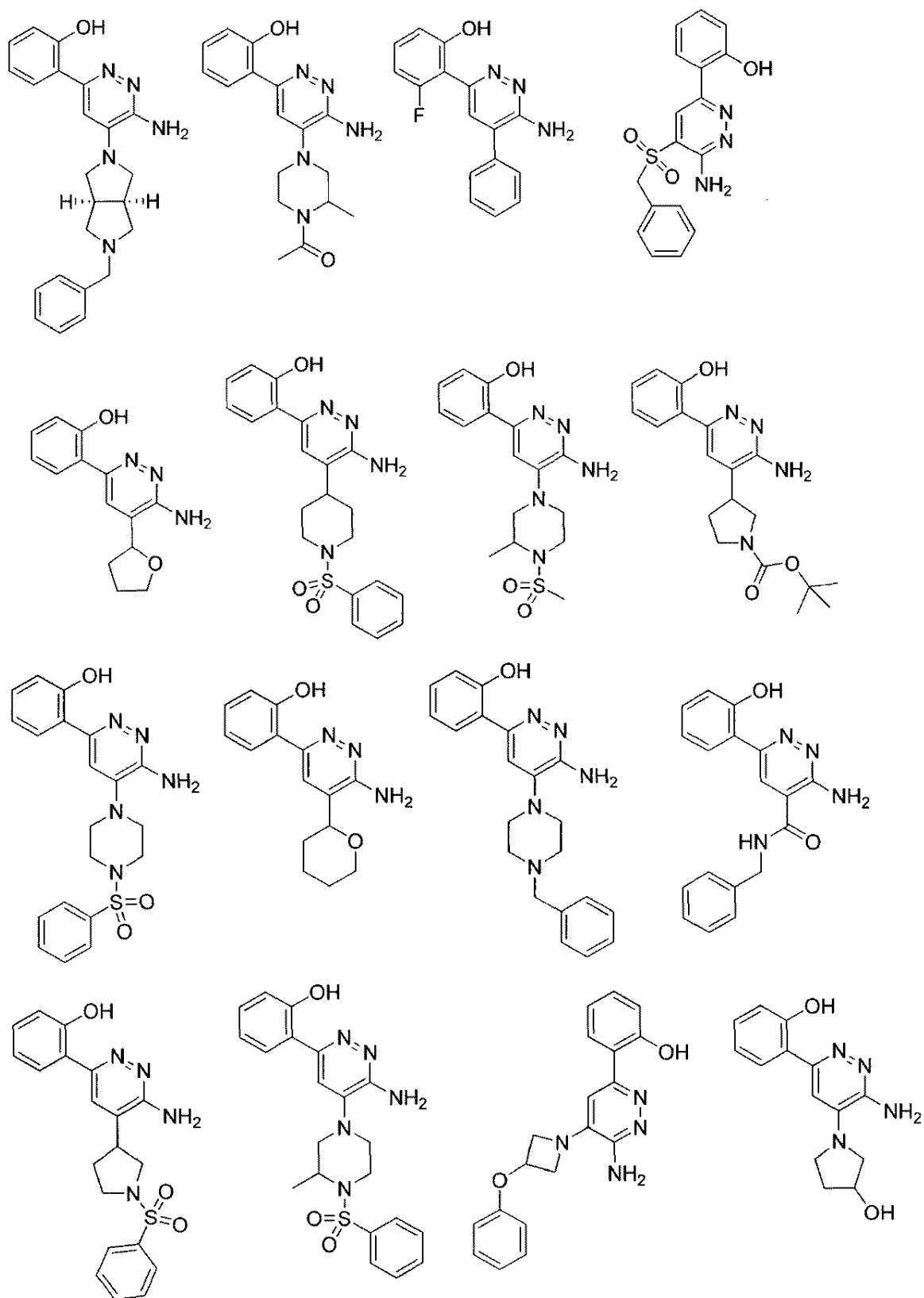


40

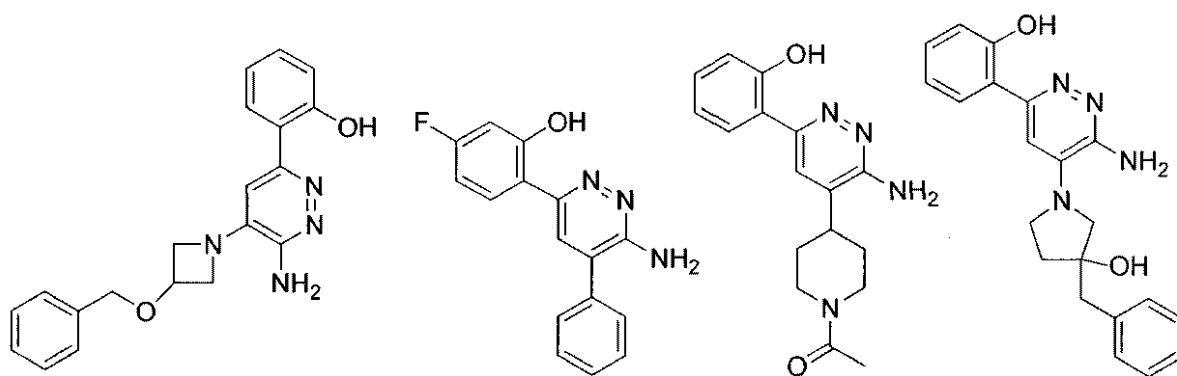
【化 1 4 3】



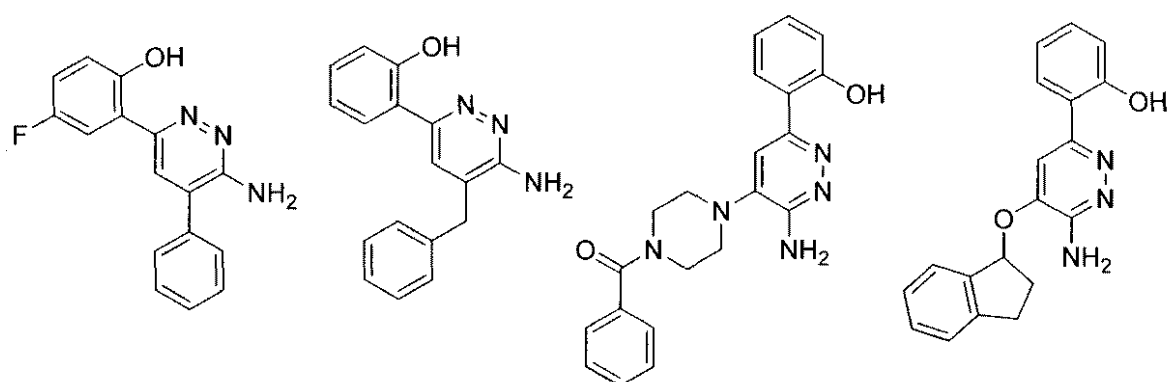
【化 1 4 4】



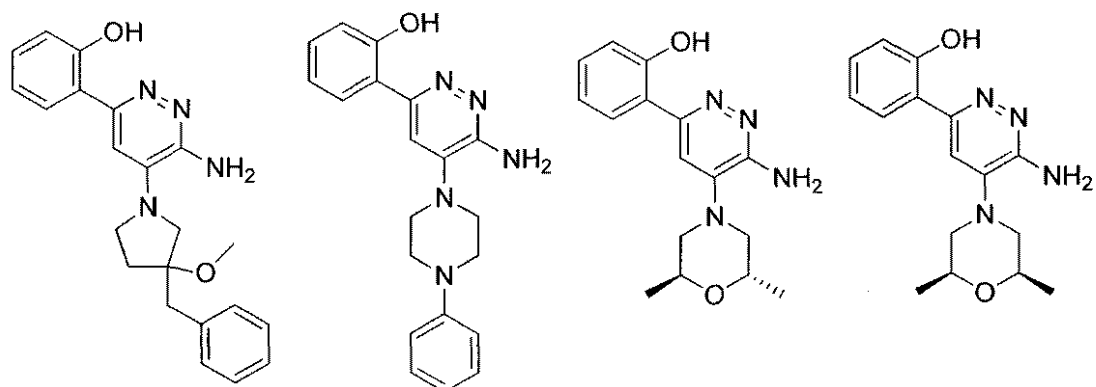
【化 1 4 5】



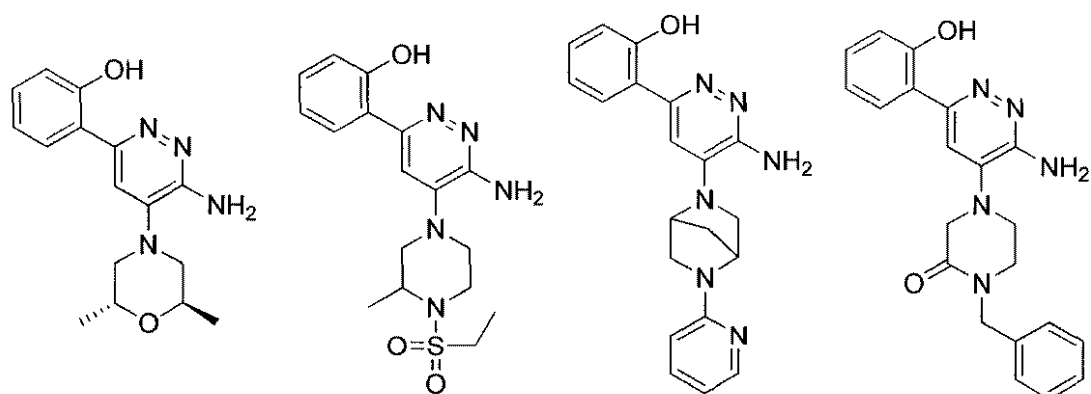
10



20

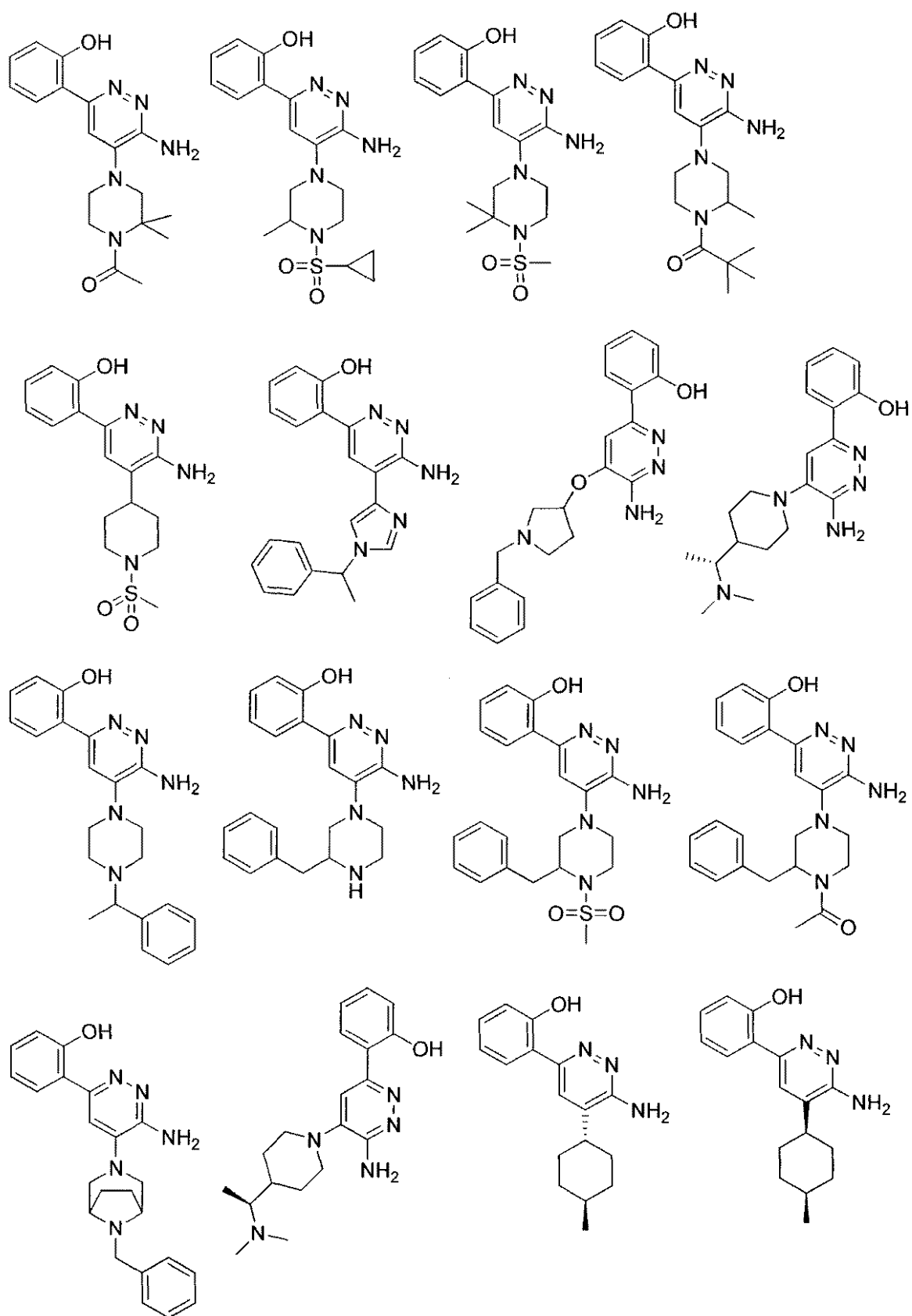


30

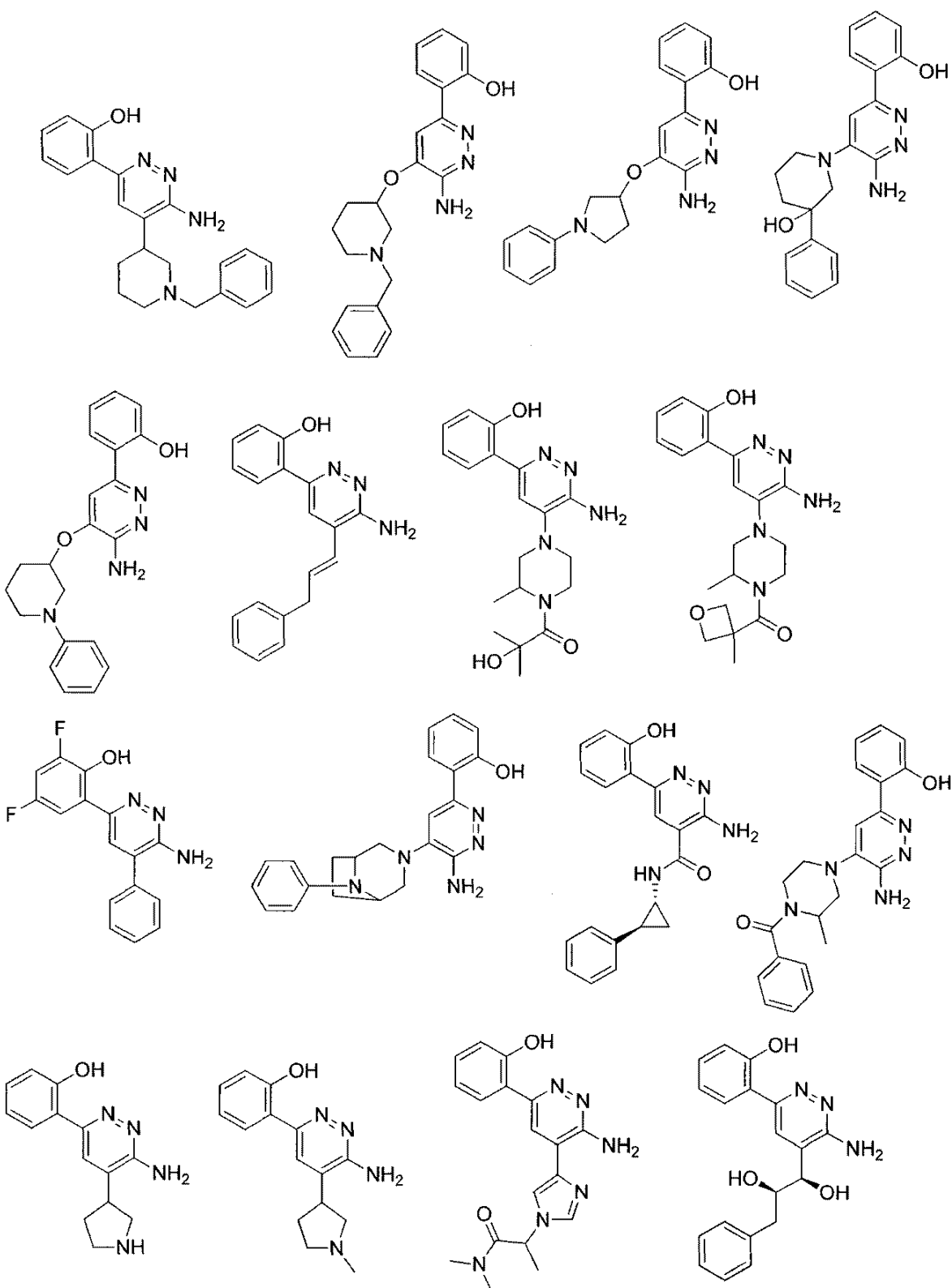


40

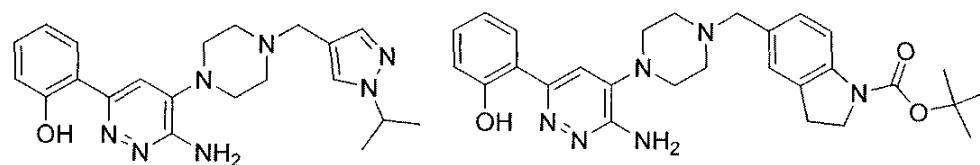
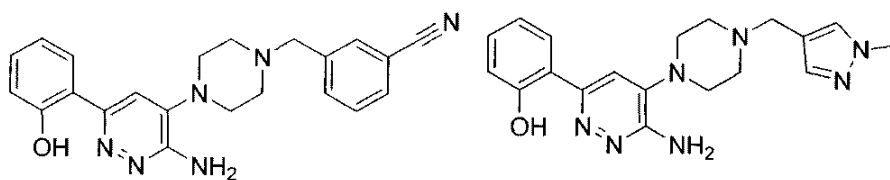
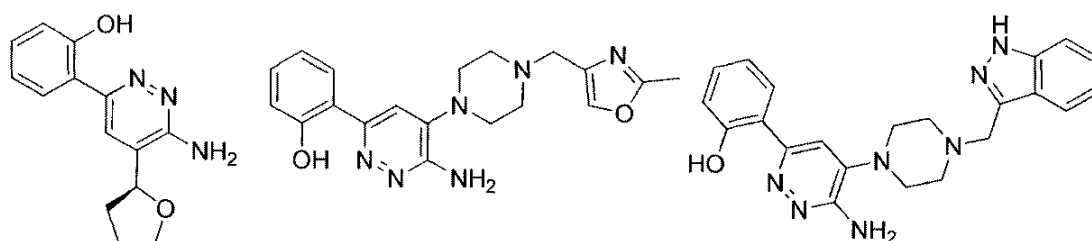
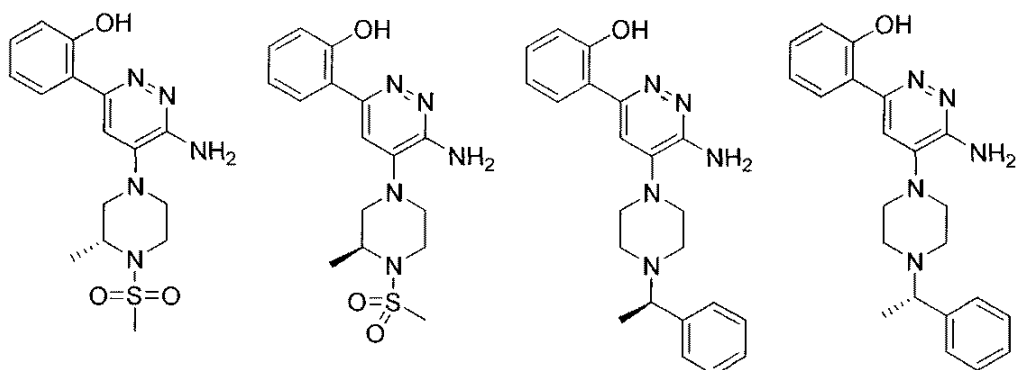
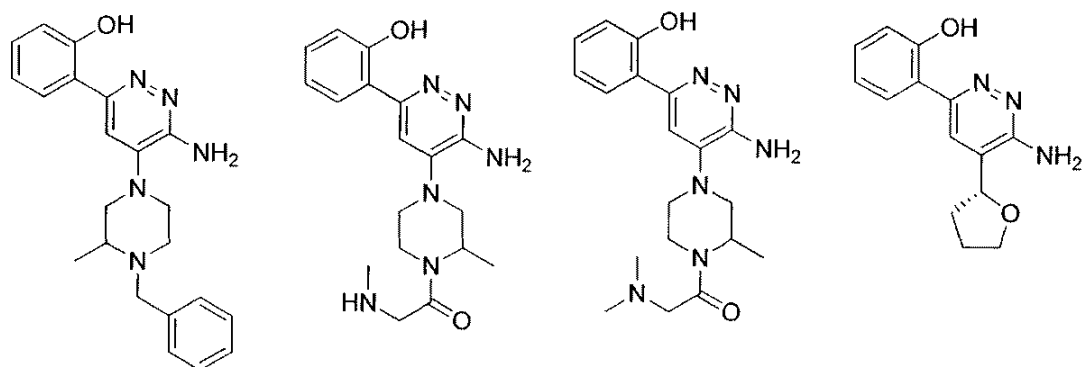
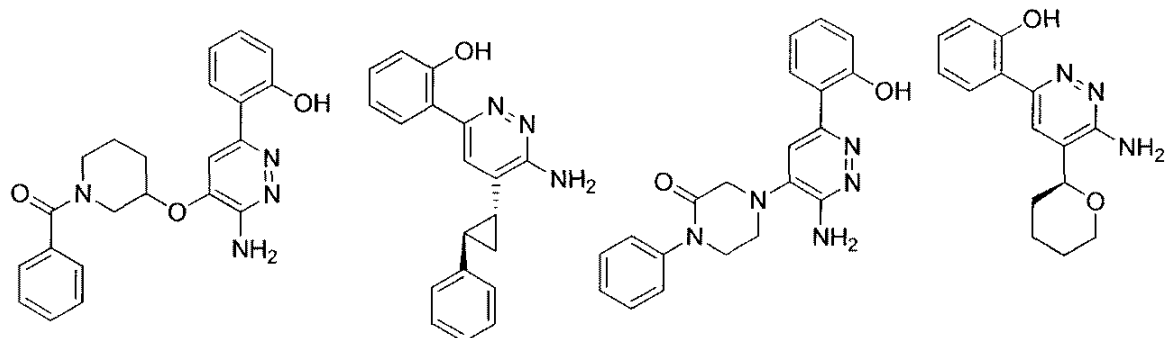
【化 1 4 6】



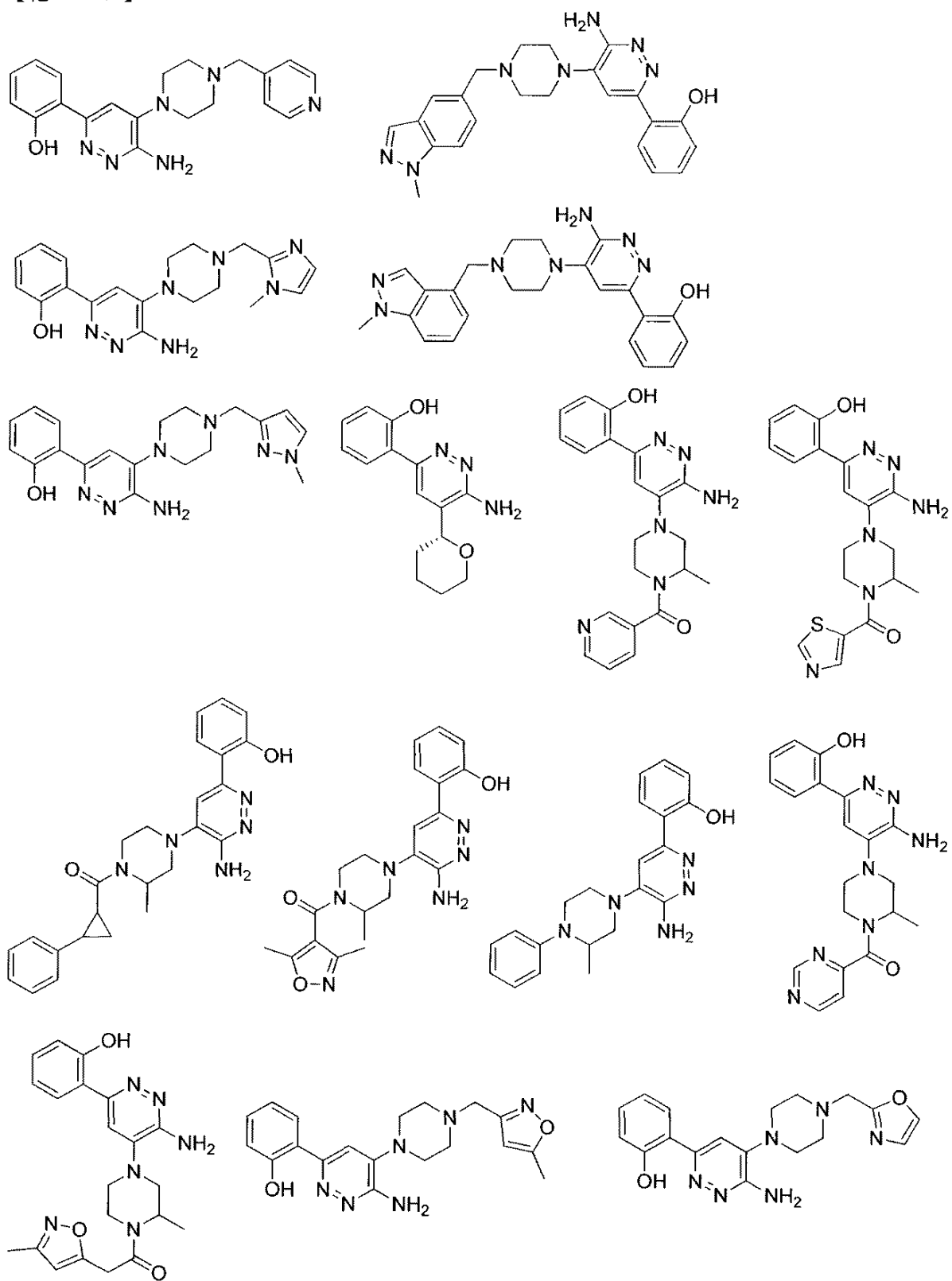
【化 1 4 7】



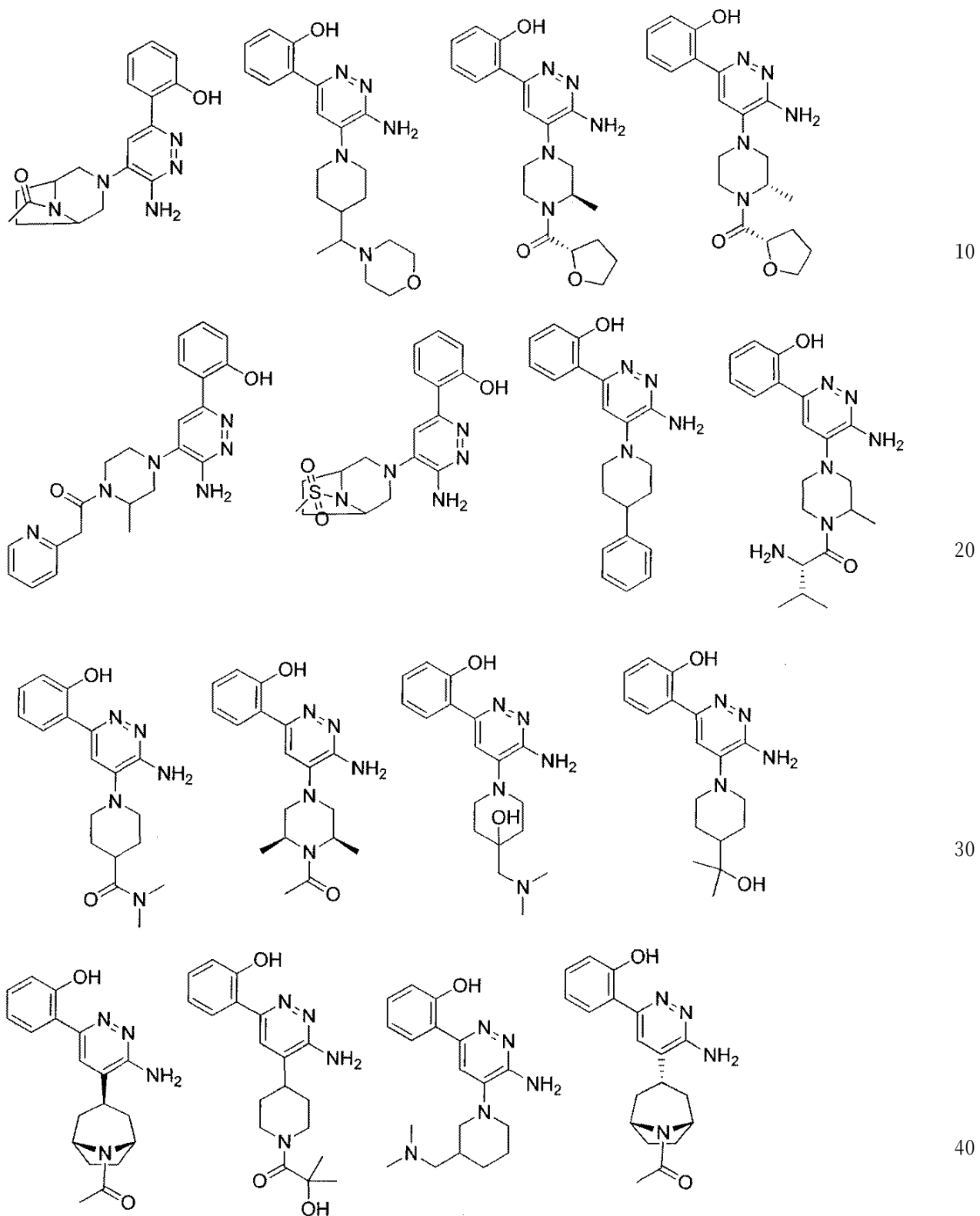
【化 1 4 8】



【化 1 4 9】

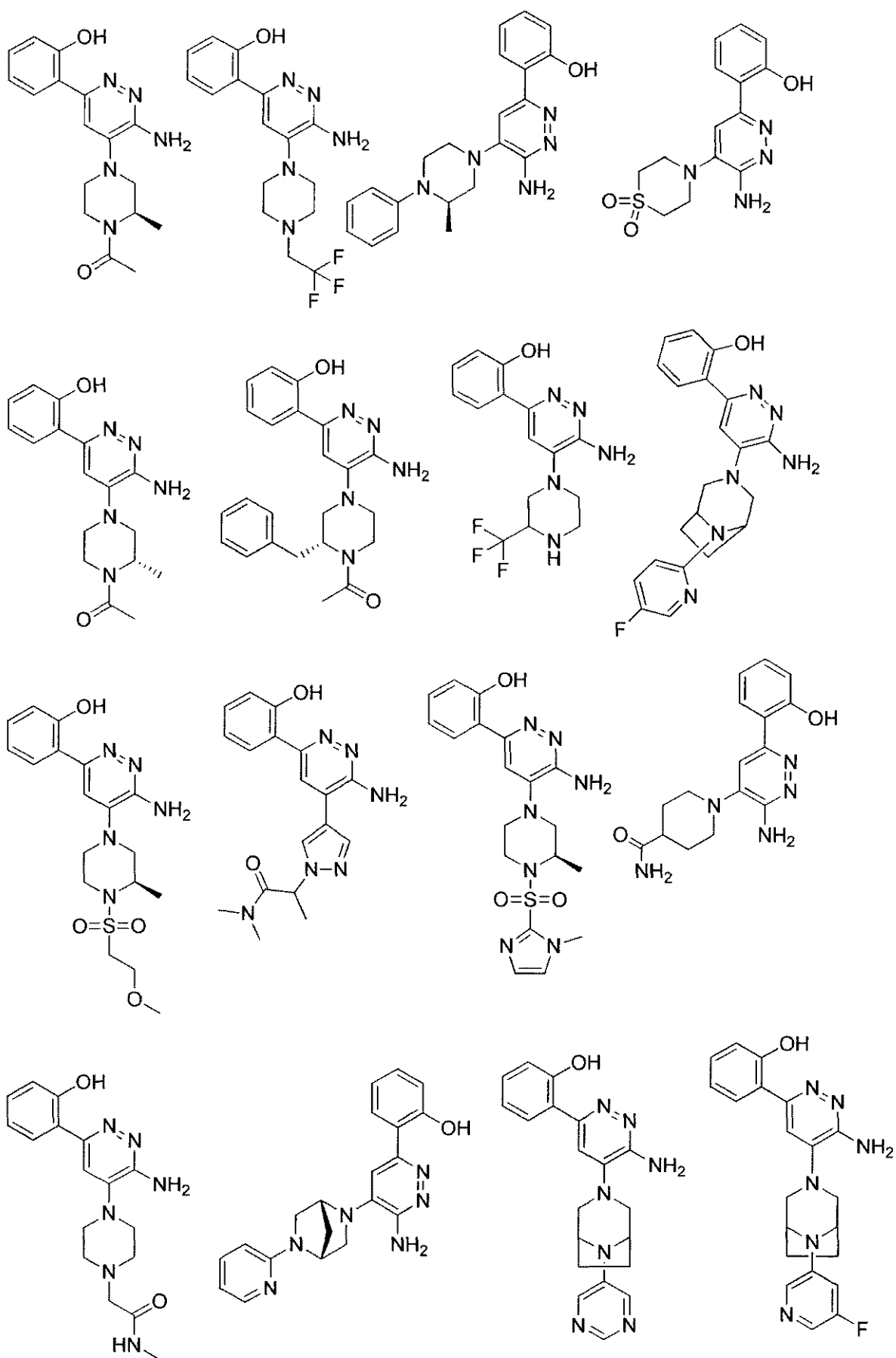


【化 1 5 0】



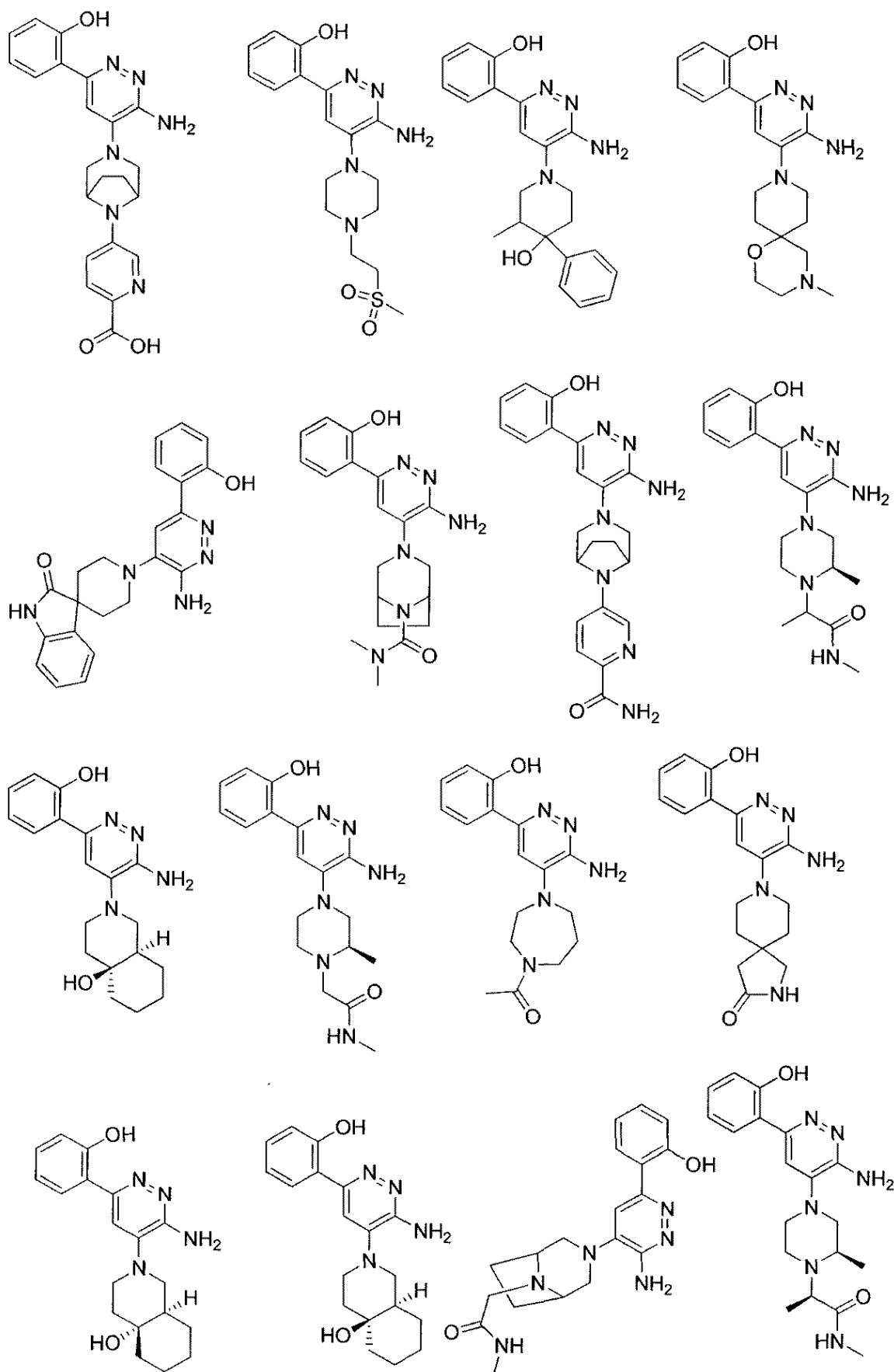
Chemical structures of the piperazine derivatives (1, 2, and 3) used in the study. Each structure features a piperazine ring substituted with a 4-amino-2-(3-hydroxyphenyl)pyridin-3-yl group and a 4-methyl-1-methylpiperazine-1-sulfonyl group. The piperazine ring is also substituted with a phenyl group at the 4-position.

【化 1 5 2】

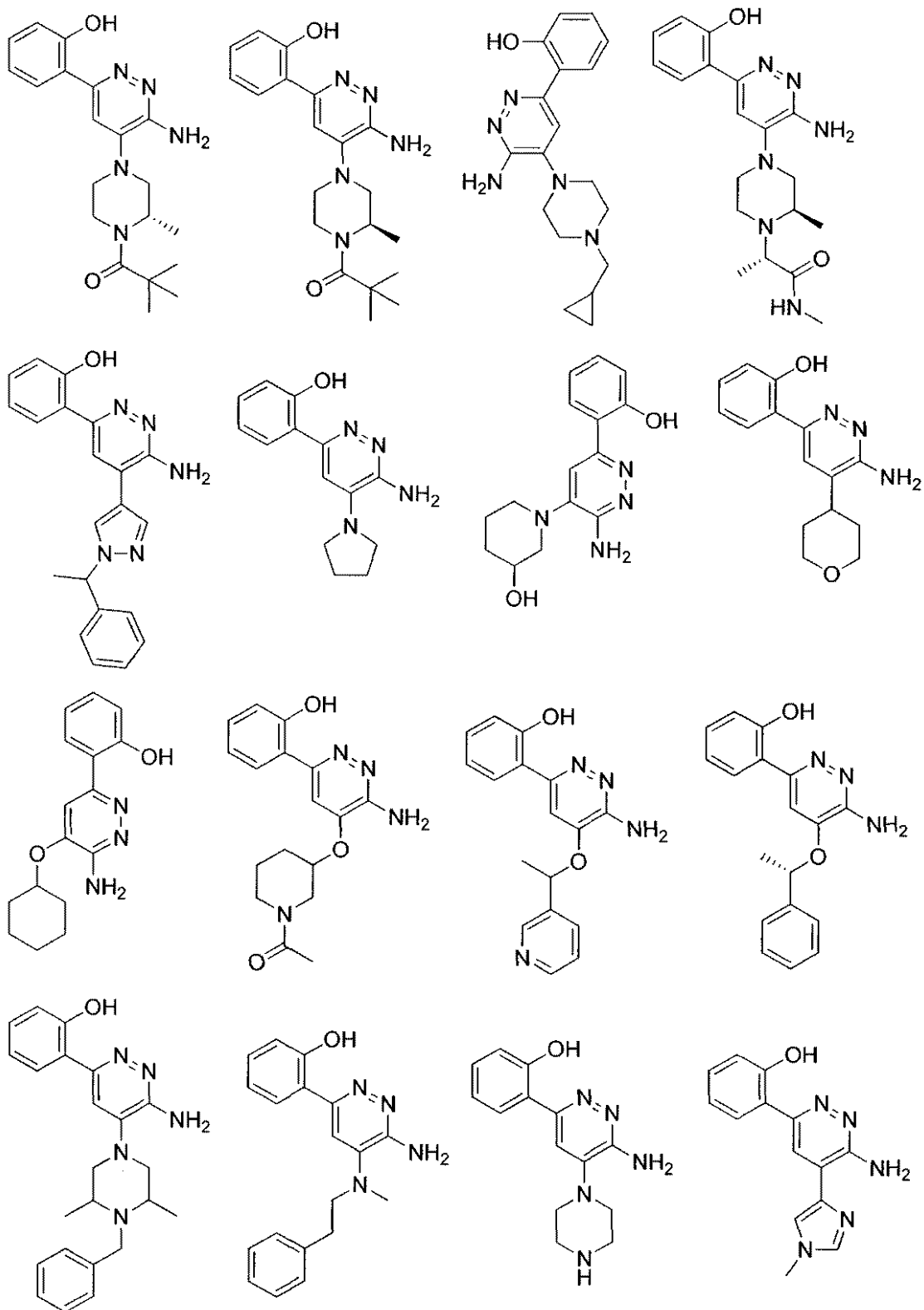


40

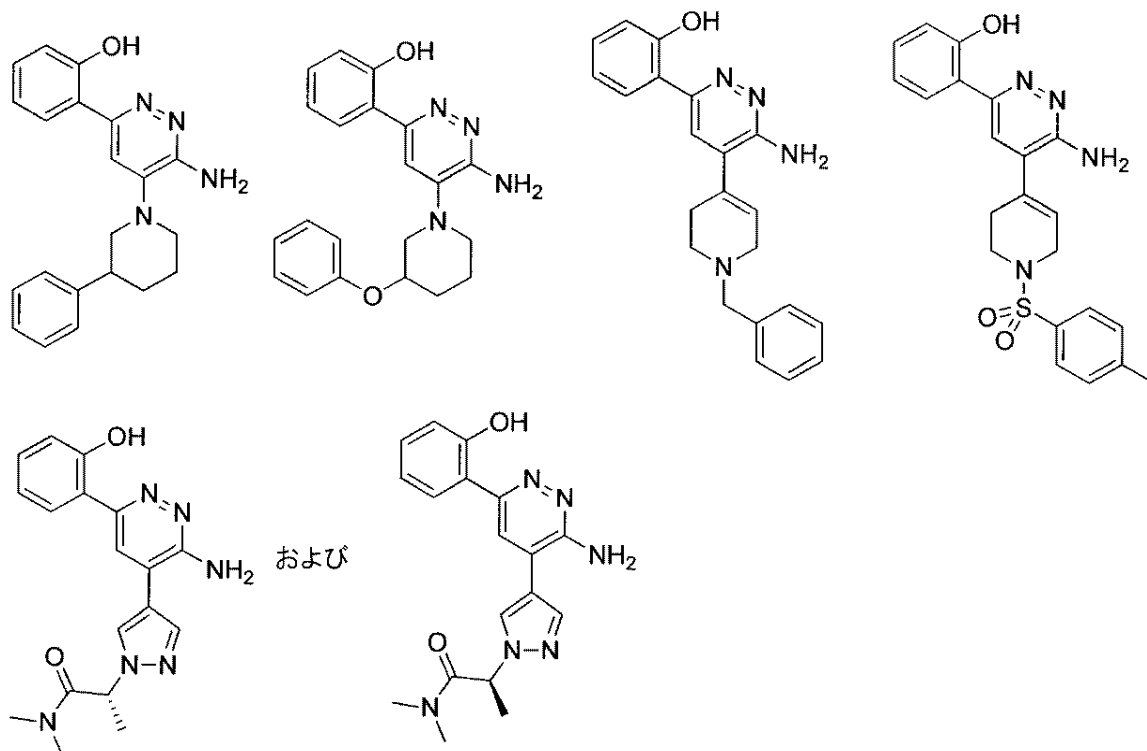
【化 1 5 4】



【化 1 5 5】



【化 1 5 6】

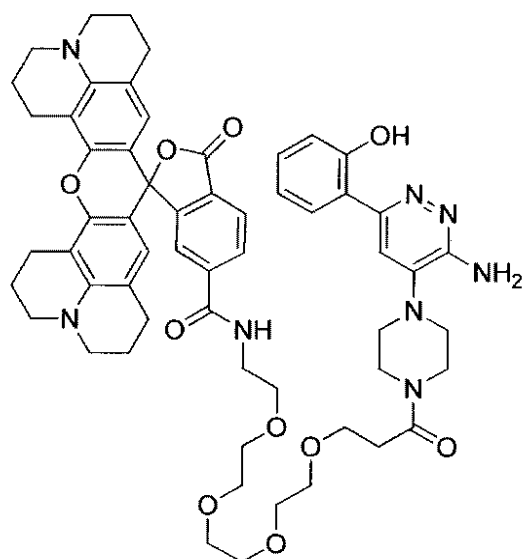


ならびにそれらの塩からなる群から選択される化合物である、項目 1 の化合物。

(項目 2 0)

化合物：

【化 1 5 7】



またはその塩。

(項目 2 1)

化合物：

Nc1nc(NC2CCN(CC2)C(=O)CCOCCOCCOCCOCCOCCNC(=O)CCCC[C@H]3S[C@@H]4[C@H](C(=O)N[C@@H]4C3)c5ccccc5O)c3ccccc13

10

式 (I) :

R1c1nc(NR2R3)c(R4)cc1 (I)

20

R^1 は、ヒドロキシで置換され、ハロ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $C_1 \sim 3$ アルキル、および $C_1 \sim 3$ アルコキシからなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換されたフェニルであり；

R^4 は、 $-R^b$ 、 $-O-R^b$ 、 $-N(R^b)_2$ 、 $-S(0)_2 R^b$ 、および $-C(O)-N(R^b)_2$ からなる群から選択され；

各R^bは、水素、C₁～₆アルキル、C₂～₆アルケニル、C₂～₆アルキニル、3～15員カルボシクリル、および3～15員ヘテロシクリルからなる群から独立して選択され、ここで、C₁～₆アルキル、C₂～₆アルケニル、C₂～₆アルキニル、3～15員カルボシクリル、および3～15員ヘテロシクリルの各々は、R^c、オキソ、ハロ、-NO₂、-N(R^c)₂、-CN、-C(O)-N(R^c)₂、-S(O)-N(R^c)₂、-S(O)₂-N(R^c)₂、-O-R^c、-S-R^c、-O-C(O)-R^c、-C(O)-R^c、-C(O)-OR^c、-S(O)-R^c、-S(O)₂-R^c、-N(R^c)-C(O)-R^c、-N(R^c)-S(O)-R^c、-N(R^c)-C(O)-N(R^c)₂、および-N(R^c)-S(O)₂-R^cからなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され；

30

各 R^c は、水素、C₁～₆ アルキル、C₂～₆ アルケニル、C₂～₆ アルキニル、C₁～₆ アルコキシ、3～15 員カルボシクリル、および 3～15 員ヘテロシクリルからなる群から独立して選択され、ここで、C₁～₆ アルキル、C₂～₆ アルケニル、C₂～₆ アルキニル、C₁～₆ アルコキシ、3～15 員カルボシクリル、および 3～15 員ヘテロシクリルの各々は、R^d から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換されるか；または、2 つの R^c が、それらが結合する窒素とともに、オキソ、ハロ、ならびにオキソおよびハロからなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換された C₁～₃ アルキルからなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換されたヘテロシクリルを形成し；

40

各 R^d は、オキソ、ハロ、-NO₂、-N(R^e)₂、-CN、-C(O)-N(R^e)₂、-S(O)-N(R^e)₂、-S(O)₂-N(R^e)₂、-O-R^e、-

50

$S-R^e$ 、 $-O-C(O)-R^e$ 、 $-C(O)-R^e$ 、 $-C(O)-OR^e$ 、 $-S(O)-R^e$ 、 $-S(O)_2-R^e$ 、 $-N(R^e)-C(O)-R^e$ 、 $-N(R^e)-S(O)-R^e$ 、 $-N(R^e)-C(O)-N(R^e)_2$ 、 $-N(R^e)-S(O)_2-R^e$ 、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、3～15員カルボシクリル、および3～15員ヘテロシクリルからなる群から独立して選択され、ここで、任意の $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、3～15員カルボシクリル、および3～15員ヘテロシクリルは、 R^e 、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^e)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^e)_2$ 、 $-S(O)-N(R^e)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^e)_2$ 、 $-O-R^e$ 、 $-S-R^e$ 、 $-O-C(O)-R^e$ 、 $-C(O)-R^e$ 、 $-C(O)-OR^e$ 、 $-S(O)-R^e$ 、 $-S(O)_2-R^e$ 、 $-N(R^e)-C(O)-R^e$ 、 $-N(R^e)-S(O)-R^e$ 、 $-N(R^e)-C(O)-N(R^e)_2$ 、および $-N(R^e)-S(O)_2-R^e$ からなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され；

10

各 R^e は、水素、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、カルボシクリル、およびカルボシクリル($C_{1\sim3}$ アルキル)からなる群から独立して選択される、

薬学的組成物。

(項目23)

項目1～19のいずれか1項に記載の式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩、および薬学的に許容され得るアジュバント、担体、またはビヒクルを含む組成物。

20

(項目24)

さらなる治療剤をさらに含む項目22または23に記載の組成物。

(項目25)

前記さらなる治療剤が化学療法剤である、項目24に記載の組成物。

(項目26)

動物におけるBRG1媒介障害、BRM媒介障害、および／またはPB1媒介障害を処置する方法であって、項目1～19および22のいずれか1項に記載の式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を該動物に投与する工程を含む、方法。

(項目27)

前記障害ががんである、項目26に記載の方法。

30

(項目28)

前記がんが、聴神経腫、急性白血病、急性リンパ球性白血病、急性骨髄球性白血病、急性T細胞白血病、基底細胞癌、胆管癌、膀胱がん、脳がん、乳がん、気管支原性癌、子宮頸がん、軟骨肉腫、脊索腫、絨毛癌、慢性白血病、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄球性白血病、慢性骨髄性白血病、結腸がん、結腸直腸がん、頭蓋咽頭腫、嚢胞腺癌、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、増殖異常性変化、胎児性癌、子宮内膜がん、内皮肉腫、上衣腫、上皮癌、赤白血病、食道がん、エストロゲン受容体陽性乳がん、本態性血小板血症、ユーイング腫瘍、線維肉腫、濾胞性リンパ腫、胚細胞精巣がん、神経膠腫、膠芽腫、神経膠肉腫、重鎖病、頭頸部がん、血管芽細胞腫、ヘパトーマ、肝細胞がん、ホルモン非感受性前立腺がん、平滑筋肉腫、白血病、脂肪肉腫、肝臓がん、肺がん、リンパ管内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ芽球性白血病、リンパ腫、バーキットリンパ腫、T細胞またはB細胞起源のリンパ系悪性疾患、髄様癌、髄芽腫、黒色腫、髄膜腫、中皮腫、多発性骨髄腫、骨髄性白血病、骨髄腫、粘液肉腫、神経芽細胞腫、NUTミッドラインカルシノーマ(NMC)、非小細胞肺癌、乏突起膠腫、口腔がん、骨原性肉腫、卵巣がん、膵臓がん、乳頭腺癌、乳頭状癌、松果体腫、真性赤血球増加症、前立腺がん、直腸がん、腎細胞癌、網膜芽細胞腫、悪性ラブドイド腫瘍(MRT)、横紋筋肉腫、肉腫、脂腺癌、セミノーマ、皮膚がん、小細胞性肺癌、固形腫瘍(癌腫および肉腫)、小細胞肺癌、胃がん、扁平上皮癌、滑膜腫、汗腺癌、甲状腺がん、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、精巣腫瘍、子宮がん、およびウィルムス腫瘍から選択される、項目26に記載の方法。

40

(項目29)

50

前記がんがBRG1欠乏がんである、項目27に記載の方法。

(項目30)

前記がんが、肺がん（例えば、非小細胞肺がん）、卵巣がん、肝臓がん、子宮内膜がん、膵臓がん、皮膚がん、パーキットリンパ腫、または脳がんである、項目27～29のいずれか1項に記載の方法。

(項目31)

前記がんが、肺がん（例えば、小細胞肺がん）、乳がん、白血病、および悪性ラブラドイド腫瘍(MRT)から選択される、項目27に記載の方法。

(項目32)

医薬療法における使用のための、項目1～19および22のいずれか1項に記載の式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

(項目33)

BRG1媒介障害、BRM媒介障害、および／またはPB1媒介障害の予防的処置または治療的処置のための、項目1～19および22のいずれか1項に記載の式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

(項目34)

動物におけるBRG1媒介障害、BRM媒介障害、および／またはPB1媒介障害の処置のための医薬を調製するための、項目1～19および22のいずれか1項に記載の式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩の使用。

(項目35)

動物における細胞毒性剤を含むがん処置の有効性を増大させる方法であって、有効量の項目1～19および22のいずれか1項に記載の式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を該動物に投与することを含む、方法。

(項目36)

前記細胞毒性剤を前記動物に投与することをさらに含む、項目35に記載の方法。

(項目37)

動物における細胞毒性剤に対するがん耐性の発生を遅延させるか防止する方法であって、項目1～19および22のいずれか1項に記載の式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を該動物に投与することを含む、方法。

(項目38)

動物におけるがん治療に対する応答の持続時間を延長させる方法であって、該方法は、項目1～19および22のいずれか1項に記載の式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を該がん治療を受けている動物に投与することを含み、該式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を投与したときの該がん治療に対する応答の持続時間が、該式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を投与しない該がん治療に対する応答の持続時間を超えて延長される、方法。

(項目39)

個体におけるがんを処置する方法であって、(a)項目1～19および22のいずれか1項に記載の式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩、および(b)細胞毒性剤を該個体に投与することを含む、方法。

(項目40)

前記細胞毒性剤が、抗微小管剤、白金配位錯体、アルキル化剤、抗生物質製剤、トポイソメラーゼIIインヒビター、代謝拮抗物質、トポイソメラーゼIインヒビター、ホルモンおよびホルモンアナログ、シグナル伝達経路インヒビター、非受容体チロシンキナーゼ血管形成インヒビター、免疫治療剤、アポトーシス促進剤、LDH-Aのインヒビター、脂肪酸生合成のインヒビター、細胞周期シグナル伝達インヒビター、HDACインヒビター、プロテアソームインヒビター、およびがん代謝のインヒビターから選択される、項目39に記載の方法。

(項目41)

前記細胞毒性剤がタキサンである、項目39に記載の方法。

10

20

30

40

50

- (項目 4 2)
前記タキサンがパクリタキセルまたはドセタキセルである、項目 4 1 に記載の方法。
- (項目 4 3)
前記細胞毒性剤が白金製剤である、項目 3 9 に記載の方法。
- (項目 4 4)
前記細胞毒性剤が E G F R のアンタゴニストである、項目 3 9 に記載の方法。
- (項目 4 5)
前記 E G F R のアンタゴニストが、N - (3 - エチニルフェニル) - 6 , 7 - ビス (2 - メトキシエトキシ) キナゾリン - 4 - アミンまたはその薬学的に許容され得る塩である、項目 4 4 に記載の方法。
- (項目 4 6)
前記細胞毒性剤が R A F インヒビターである、項目 3 9 に記載の方法。
- (項目 4 7)
前記 R A F インヒビターが、B R A F インヒビターまたは C R A F インヒビターである、項目 4 6 に記載の方法。
- (項目 4 8)
前記 R A F インヒビターがベムラフェニブである、項目 4 6 に記載の方法。
- (項目 4 9)
前記細胞毒性剤が P I 3 K インヒビターである、項目 3 8 に記載の方法。
- (項目 5 0)
B R G 1、B R M、および／または P B 1 の阻害を必要とする動物において B R G 1、B R M、および／または P B 1 を阻害する方法であって、項目 1 ～ 1 9 および 2 2 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を該動物に投与することを含む、方法。
- (項目 5 1)
B R G 1、B R M、および／または P B 1 を阻害するための、項目 1 ～ 1 9 および 2 2 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。
- (項目 5 2)
B R G 1、B R M、および／または P B 1 の阻害を必要とする動物において B R G 1、B R M、および／または P B 1 を阻害するための医薬を調製するための、項目 1 ～ 1 9 および 2 2 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩の使用。

10

20

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
C 0 7 D 403/04	(2006.01)	C 0 7 D 403/04	
C 0 7 D 401/12	(2006.01)	C 0 7 D 401/12	
A 6 1 K 31/551	(2006.01)	A 6 1 K 31/551	
C 0 7 D 401/04	(2006.01)	C 0 7 D 401/04	
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 0 6 H
C 0 7 D 405/12	(2006.01)	C 0 7 D 405/12	
C 0 7 D 487/08	(2006.01)	C 0 7 D 487/08	
C 0 7 D 487/04	(2006.01)	C 0 7 D 487/04	1 3 7
C 0 7 D 405/04	(2006.01)	C 0 7 D 405/04	
C 0 7 D 403/12	(2006.01)	C 0 7 D 403/12	
C 0 7 D 405/14	(2006.01)	C 0 7 D 405/14	
C 0 7 D 413/12	(2006.01)	C 0 7 D 413/12	
C 0 7 D 401/14	(2006.01)	C 0 7 D 401/14	
C 0 7 D 417/14	(2006.01)	C 0 7 D 417/14	
C 0 7 D 413/14	(2006.01)	C 0 7 D 413/14	
C 0 7 D 403/14	(2006.01)	C 0 7 D 403/14	
A 6 1 K 31/506	(2006.01)	A 6 1 K 31/506	
C 0 7 D 451/02	(2006.01)	C 0 7 D 451/02	
C 0 7 D 498/10	(2006.01)	C 0 7 D 498/10	S
A 6 1 K 31/5386	(2006.01)	A 6 1 K 31/5386	
C 0 7 D 471/10	(2006.01)	C 0 7 D 471/10	1 0 1
C 0 7 D 491/22	(2006.01)	C 0 7 D 491/22	
C 0 7 D 495/04	(2006.01)	C 0 7 D 495/04	1 0 3
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 0 5
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 35/02	(2006.01)	A 6 1 P 35/02	

(74)代理人 100113413

弁理士 森下 夏樹

(72)発明者 アルブレヒト, ブライアン ケー.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 4 2, ケンブリッジ, ファースト ストリート
2 1 5, スイート 2 0 0

(72)発明者 コート, アレクサンドル

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 4 2, ケンブリッジ, ファースト ストリート
2 1 5, スイート 2 0 0

(72)発明者 クローフォード, テリー

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 8 0-4 9 9 0, サウス サンフランシスコ, ディ
ーエヌエー ウェイ 1

(72)発明者 デュプレシス, マーティン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 4 2, ケンブリッジ, ファースト ストリート
2 1 5, スイート 2 0 0

(72)発明者 グッド, アンドリュー チャールズ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 4 2, ケンブリッジ, ファースト ストリート
2 1 5, スイート 2 0 0

(72)発明者 レブラン, イブ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 4 2, ケンブリッジ, ファースト ストリート

- 215, スイート 200
- (72)発明者 マグヌソン, スティーブン アール.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080-4990, サウス サンフランシスコ, ディー
ーエヌエー ウェイ 1
- (72)発明者 ナスヴェスチャック, クリストファー ジー.
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02142, ケンブリッジ, ファースト ストリート
215, スイート 200
- (72)発明者 ロメロ, エフ. アントニー
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080-4990, サウス サンフランシスコ, ディー
ーエヌエー ウェイ 1
- (72)発明者 タン, ヨン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02142, ケンブリッジ, ファースト ストリート
215, スイート 200
- (72)発明者 テイラー, アレクサンダー エム.
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02142, ケンブリッジ, ファースト ストリート
215, スイート 200

審査官 伊佐地 公美

- (56)参考文献 特表2009-533327 (JP, A)
特表2014-518884 (JP, A)
特表2006-519232 (JP, A)
特表2013-525476 (JP, A)
特開昭58-038262 (JP, A)
DATABASE REGISTRY [ONLINE] Retrieved from STN, 2013年12月17日, 検索日: 19 NO
V 2019, RN 1497183-25-1, 1496748-01-6, 1493693-41-6, 1491966-40-5, 1491575-81-5, 14869
66-52-2, 1486171-74-7, 1468636-08-9, 1409078-90-5, 1409078-85-8, 1406929-17-6, 1406256
-53-8, 1405741-66-3, 1405741-65-2, 1344358-47-9, 1344266-02-9, 1343274-63-4, 1342352-8
9-9, 1340404-75-2, 1284649-34-8, 1281999-04-9, 1274899-50-1, 1273787-76-0, 1272309-53-
1, 1271631-67-4, 766463-61-0
IQBAL, F. et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2011年, Vol. 21, pp.
4252-4254

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D
A61K
A61P
CAplus/REGISTRY (STN)