(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第5301558号
(P5301558)

(45)発行日　平成25年9月25日(2013.9.25)　(24)登録日　平成25年6月28日(2013.6.28)

(51)Int.Cl.　F I
C07D 413/12 (2006.01)　C07D 413/12　CSP
C07D 413/14 (2006.01)　C07D 413/14
A61K 31/501 (2006.01)　A61K 31/501
A61K 31/5377 (2006.01)　A61K 31/5377
A61K 31/541 (2006.01)　A61K 31/541

請求項の数 15　(全 77 頁)　最終頁に続く

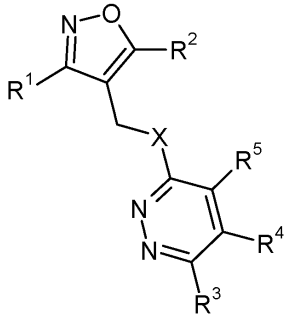
(21)出願番号　特願2010-536410 (P2010-536410)
(86)(22)出願日　平成20年11月26日 (2008.11.26)
(65)公表番号　特表2011-505402 (P2011-505402A)
(43)公表日　平成23年2月24日 (2011.2.24)
(86)国際出願番号　PCT/EP2008/066226
(87)国際公開番号　WO2009/071477
(87)国際公開日　平成21年6月11日 (2009.6.11)
審査請求日　平成22年8月2日 (2010.8.2)
(31)優先権主張番号　07122293.9
(32)優先日　平成19年12月4日 (2007.12.4)
(33)優先権主張国　欧州特許庁 (EP)

(73)特許権者　591003013
エフ．ホフマン－ラ　ロシュ　アーゲー
F．　HOFFMANN－LA　ROCHE　AKTIENGESELLSCHAFT
スイス・シーエイチ－４０７０バーゼル・グレンツアーヘルストラツセ１２４
(74)代理人　100078662
弁理士　津国　肇
(74)代理人　100116919
弁理士　齋藤　房幸
(72)発明者　ビュッテルマン，ベルント
ドイツ国、７９６５０　ショップフハイム、アムゼルヴェーク　１０

最終頁に続く

(54)【発明の名称】イソオキサゾロ－ピリダジン誘導体

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）：
【化２８】



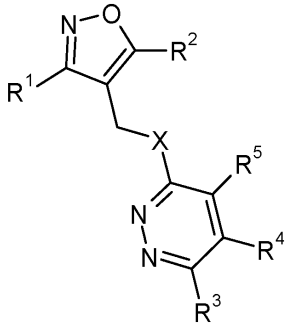
I

［式中、
Ｘは、Ｏ又はＮＨであり；
Ｒ^{1}は、フェニル、ピリジニル、又はピリミジニル（それぞれ場合により１、２又は３個のハロで置換されている）であり；
Ｒ^{2}は、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｈ又はＣ$_{1-4}$ハロアルキルであり；

R^3、R^4、及びR^5は、それぞれ独立して、
H、
C_{1-7}アルキル（場合により１個以上のハロ、シアノ、又はヒドロキシで置換されている）、
C_{1-7}アルコキシ（場合により１個以上のハロで置換されている）、
ＣＮ、
ハロ、
NO_2、
－Ｃ（Ｏ）－R^a（ここで、R^aは、ヒドロキシ、C_{1-7}アルコキシ、C_{1-7}アルキル、フェノキシ又はフェニルである）、
－NR^bR^c｛ここで、R^b及びR^cは、それぞれ独立して、
水素、
C_{1-7}アルキル、
－Ｃ（Ｏ）C_{1-7}アルキル（場合により１個以上のハロで置換されている）、
－Ｃ（Ｏ）（CH_2）$_m$－Ｏ－C_{1-7}アルキル（ここで、ｍは、０、１、２、３、４、５又は６である）、
－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）ＯC_{1-7}－アルキル、
－Ｃ（Ｏ）CH_2Ｃ（Ｏ）ＯC_{1-7}－アルキル、
－Ｃ（Ｏ）R^i（ここで、R^iは、フェニル又は５～６員ヘテロアリール（それぞれ場合により１個以上のＥで置換されている）である）、
－Ｃ（Ｏ）－C_{3-7}シクロアルキル（場合により１個以上のＢで置換されている）、
－Ｃ（Ｏ）－R^{ii}（ここで、R^{ii}は、場合により１個以上のＡにより置換されている３～７員ヘテロシクリルである）である｝
３～７員ヘテロシクリル（場合により１個以上のＡで置換されている）、
５～６員ヘテロアリール（場合により１個以上のＥで置換されている）、
－Ｃ（Ｏ）－NR^dR^e｛ここで、R^d及びR^eは、それぞれ独立して、
Ｈ、
C_{1-7}アルキル（場合により１個以上のハロ、ヒドロキシ、又はシアノで置換されている）、
－（CH_2）$_t$－C_{3-7}シクロアルキル（場合により１個以上のＢにより置換されて、ｔは、０、１、２、３又は４である）、
－（CH_2）$_u$－Ｏ－C_{1-7}アルキル（ここで、ｕは、２、３、４、５又は６である）、
－（CH_2）$_x$－ヘテロシクリル（ここで、ｘは、０、１、２、３又は４であり、ヘテロシクリルは、場合により１個以上のＡにより置換されている）であるか、
R^d及びR^eは、それらが結合している窒素と一緒になって、ヘテロシクリル部分（場合により１個以上のＡで置換されている）を形成する｝
であるか、あるいは、
R^3は、隣接ピリダジン－窒素と一緒になって２個のさらなる環窒素原子を有する５員環化芳香族環を形成し、その環化環は、場合によりR^f｛ここで、R^fは、C_{1-7}－アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＯC_{1-7}アルキル、－Ｃ（Ｏ）C_{1-7}アルキル、５もしくは６員ヘテロアリール、又はフェニル（それぞれ場合により１個以上のＥにより置換されている）である｝により置換されており、
Ａは、ヒドロキシ、オキソ、C_{1-7}アルキル、C_{1-7}アルコキシ、C_{1-7}ハロアルキル、C_{1-7}ヒドロキシアルキル、ハロ、又はＣＮであり、
Ｂは、ハロ、ヒドロキシ、ＣＮ、C_{1-4}アルキル、又はC_{1-4}ハロアルキルであり、
Ｅは、ハロ、ＣＮ、NO_2、ヒドロキシ、C_{1-7}アルキル、C_{1-7}アルコキシ、C_{1-7}ハロアルキル、C_{1-7}ヒドロキシアルキル、C_{1-7}シアノアルキル、C_{1-7}

ハロアルコキシ、又はC_{3-7}シクロアルキルである］
で示される化合物又は薬学的に許容しうるその塩。
【請求項２】
R^4及びR^5が、それぞれ独立して、Ｈ、又はC_{1-7}アルキルである、請求項１記載の化合物。
【請求項３】
R^3が、
Ｈ、
C_{1-7}アルキル（場合により１個以上のハロ、シアノ、又はヒドロキシで置換されている）、
C_{1-7}アルコキシ（場合により１個以上のハロで置換されている）、
ハロ、
－Ｃ（Ｏ）－R^a（ここで、R^aは、ヒドロキシ、又はC_{1-7}アルコキシ、C_{1-7}アルキルである）、
－ＮＲ^{b}Ｒ^c｛ここで、R^b及びR^cは、それぞれ独立して、
水素、
C_{1-7}アルキル、
－Ｃ（Ｏ）C_{1-7}アルキル（場合により１個以上のハロで置換されている）、
－Ｃ（Ｏ）（CH_2）$_m$－Ｏ－C_{1-7}アルキル（ここで、ｍは、０又は１である）、
－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）ＯC_{1-7}－アルキル、
－Ｃ（Ｏ）CH_2Ｃ（Ｏ）ＯC_{1-7}－アルキル、
－Ｃ（Ｏ）Ｒ^i（ここで、R^iは、フェニル、フラニル、又はイソオキサゾリル（それぞれ場合により１個以上のＥで置換されている）である）、
－Ｃ（Ｏ）－C_{3-7}シクロアルキル（場合により１個以上のＢで置換されている）、
－Ｃ（Ｏ）－Ｒ^{ii}（ここで、Ｒ^{ii}は、場合により１個以上のＡで置換されているテトラヒドロピラニルである）である｝、
ピロリジニル又はモルホリニル（それぞれ場合により１個以上のＡで置換されている）、
ピラゾリル（場合により１個以上のＥで置換されている）、
－Ｃ（Ｏ）－ＮＲ^{d}Ｒ^e｛ここで、R^d及びR^eは、それぞれ独立して、
Ｈ、
C_{1-7}アルキル（場合により１個以上のハロ、又はヒドロキシで置換されている）、
－（CH_2）$_t$－C_{3-7}シクロアルキル（場合により１個以上のＢにより置換され、ｔは０又は１である）；
－（CH_2）$_2$－Ｏ－C_{1-7}アルキル、
テトラヒドロピラニル（場合により１個以上のＡにより置換されている）であるか、
R^d及びR^eは、それらが結合している窒素と一緒になって、モルホリニル、チオモルホリニル（それぞれ場合により１個以上のＡで置換されている）を形成する｝
であるか、あるいは
R^3が、隣接ピリダジン－窒素と一緒になって２個のさらなる環窒素原子を有する５員環化芳香族環を形成し、その環化環は、場合によりR^f（ここで、R^fは、C_{1-7}－アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＯC_{1-7}アルキル、又はフラニルである）により置換されており、
Ａは、ヒドロキシ、オキソ、C_{1-7}アルキル、C_{1-7}アルコキシ、C_{1-7}ハロアルキル、C_{1-7}ヒドロキシアルキル、ハロ、又はＣＮであり、
Ｂは、ハロ、ヒドロキシ、ＣＮ、C_{1-4}アルキル、又はC_{1-4}ハロアルキルであり

、
Ｅは、ハロ、ＣＮ、ＮＯ$_2$、ヒドロキシ、Ｃ$_{1-7}$アルキル、Ｃ$_{1-7}$アルコキシ、Ｃ$_{1-7}$ハロアルキル、Ｃ$_{1-7}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1-7}$シアノアルキル、Ｃ$_{1-7}$ハロアルコキシ、又はＣ$_{3-7}$シクロアルキル
である、請求項１又は２記載の化合物。
【請求項４】
式（Ｉ）：
【化２９】



Ｉ

［式中、
Ｘは、Ｏ又はＮＨであり；
Ｒ^{1}は、フェニル、ピリジニル、又はピリミジニル（１個のハロでそれぞれ場合により置換されている）であり；
Ｒ^{2}は、Ｈ又はＣ$_{1-4}$アルキルであり；
Ｒ^{4}は、Ｈ又はＣ$_{1-7}$アルキルであり；
Ｒ^{5}は、Ｈ又はＣ$_{1-7}$アルキルであり；
Ｒ^{3}は、Ｈ、
Ｃ$_{1-7}$アルキル、
Ｃ$_{1-7}$アルコキシ；
ハロ、
－Ｃ（Ｏ）－Ｒ^a（ここで、Ｒ^{a}は、ヒドロキシ、Ｃ$_{1-7}$アルコキシであり）；
－ＮＲ^{b}Ｒ^c｛Ｒ^{b}及びＲ^{c}は、それぞれ独立して、
水素、
Ｃ$_{1-7}$アルキル、
－Ｃ（Ｏ）Ｃ$_{1-7}$アルキル（１個以上のハロで場合により置換されている）、
－Ｃ（Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$－Ｏ－Ｃ$_{1-7}$アルキル（ｍが、０又は１である）；
－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）ＯＣ$_{1-7}$－アルキル、
－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）ＯＣ$_{1-7}$－アルキル、
－Ｃ（Ｏ）Ｒ^i（ここで、Ｒ^{i}は、フェニル又は５～６員ヘテロアリール（１個のＥでそれぞれ場合により置換されている）である）、
－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル；
－Ｃ（Ｏ）－Ｒ^{ii}（ここで、Ｒ^{ii}は、３～７員ヘテロシクリルである）である｝
３～７員ヘテロシクリル（１個のＡで場合により置換されている）；
５～６員ヘテロアリール；
－Ｃ（Ｏ）－ＮＲ^{d}Ｒ^e｛ここで、Ｒ^{d}及びＲ^{e}は、それぞれ独立して、
Ｈ、
Ｃ$_{1-7}$アルキル（１個以上のハロ又はヒドロキシで場合により置換されている）；
－（ＣＨ$_2$）$_t$－Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル（ここで、ｔは０、１である）；
－（ＣＨ$_2$）$_u$－Ｏ－Ｃ$_{1-7}$アルキル（ここで、ｕは２である）；

－ヘテロシクリルであるか；
R^d及びR^eは、それらが結合している窒素と一緒になってヘテロシクリル部分を形成する}
であるか、あるいは、
R^3は、隣接ピリダジン－窒素と一緒になって２個のさらなる環窒素原子を有する５員環化芳香族環を形成し、その環化環は、場合によりR^f（ここで、R^fは、C_{1-7}－アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＯC_{1-7}アルキル、又は５もしくは６員ヘテロアリールである）により置換されており、
Ａは、オキソであり；
Ｅは、C_{1-7}アルキルである］
で示される請求項１、２もしくは３記載の式（Ｉ）の化合物又は薬学的に許容しうるその塩。
【請求項５】
化合物が、
３－クロロ－６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン、
３－ブロモ－６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン、
３－メチル－６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン、
６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸エチルエステル、
６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸（２－メトキシ－エチル）－アミド、
６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸イソプロピルアミド、
６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸シクロプロピルアミド、
６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－アミド、
６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸（２－ヒドロキシ－エチル）－アミド、
６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸（２－ヒドロキシ－１，１－ジメチル－エチル）－アミド、
３－メトキシ－６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン、
６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－イルアミン、
Ｎ－［６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－イル］－アセトアミド、
Ｎ－［６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－イル］－イソブチルアミド、
シクロプロパンカルボン酸［６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－イル］－アミド、
シクロブタンカルボン酸［６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－イル］－アミド、
テトラヒドロ－ピラン－４－カルボン酸［６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－イル］－アミド、
１－［６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－イル］－ピロリジン－２－オン、

Ｎ－［６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－イル］－オキサルアミド酸メチルエステル、
Ｎ－［６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－イル］－ベンズアミド、
フラン－２－カルボン酸［６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－イル］－アミド、
イソオキサゾール－５－カルボン酸［６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－イル］－アミド、
［６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－イル］－カルバミン酸エチルエステル、
４－［６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－イル］－モルホリン、
メチル－［６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－イル］－アミン、
ジメチル－［６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－イル］－アミン、
３－（３，５－ジメチル－ピラゾール－１－イル）－６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン、
５－メチル－６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸エチルエステル、
３－クロロ－４－メチル－６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン、
４－メチル－６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸エチルエステル、
４－メチル－６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－アミド、
４－メチル－６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸シクロプロピルアミド、
４－メチル－６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸イソプロピルアミド、
６－［３－（３－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジン－３－カルボン酸エチルエステル、
６－［３－（３－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジン－３－カルボン酸メチルアミド、
６－［３－（３－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジン－３－カルボン酸エチルアミド、
６－［３－（３－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジン－３－カルボン酸（２－ヒドロキシ－エチル）－アミド、
６－［３－（３－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジン－３－カルボン酸イソプロピルアミド、
６－［３－（３－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジン－３－カルボン酸シクロプロピルアミド、
３－クロロ－６－［３－（４－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジン、
６－［３－（４－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジン－３－カルボン酸エチルエステル、
６－［３－（４－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジン－３－カルボン酸シクロプロピルメチル－アミド、
６－［３－（４－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジン－３－カルボン酸（２，２，２－トリフルオロ－エチル）－アミド

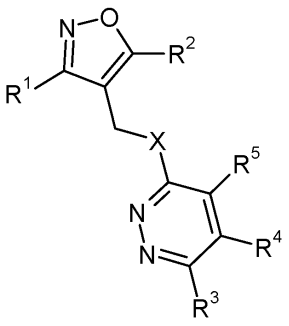
、
６－［３－（４－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジン－３－カルボン酸イソプロピルアミド、
６－［３－（４－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジン－３－カルボン酸シクロプロピルアミド、
６－［３－（４－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジン－３－カルボン酸（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－アミド、
（１，１－ジオキソ－１λ６－チオモルホリン－４－イル）－｛６－［３－（４－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジン－３－イル｝－メタノン、
６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ｂ］ピリダジン、
６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ｂ］ピリダジン－３－カルボン酸エチルエステル、
６－［３－（４－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ｂ］ピリダジン、
３－クロロ－６－（５－メチル－３－ピリジン－２－イル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン、
６－（５－メチル－３－ピリジン－２－イル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸エチル、
６－（５－メチル－３－ピリジン－２－イル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－アミド、
６－（５－メチル－３－ピリジン－２－イル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸イソプロピルアミド、
［６－（５－メチル－３－ピリジン－２－イル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－イル］－モルホリン－４－イル－メタノン、
６－（５－メチル－３－ピリジン－２－イル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸シクロプロピルアミド、
６－（５－メチル－３－ピリジン－２－イル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸（２，２，２－トリフルオロ－エチル）－アミド、
（１，１－ジオキソ－１λ６－チオモルホリン－４－イル）－［６－（５－メチル－３－ピリジン－２－イル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－イル］－メタノン、
６－（５－メチル－３－ピリジン－２－イル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸シクロプロピルメチル－アミド、
６－（５－メチル－３－ピリジン－２－イル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸（２－ヒドロキシ－エチル）－アミド、
６－（５－メチル－３－ピリジン－２－イル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸メチルアミド、
６－（５－メチル－３－ピリジン－２－イル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸エチルアミド、
［６－（５－メチル－３－ピリジン－２－イル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－イル］－チオモルホリン－４－イル－メタノン、
６－（５－メチル－３－ピリジン－２－イル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸（２－ヒドロキシ－１，１－ジメチル－エチル）－アミド、
６－（５－メチル－３－ピリジン－２－イル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸（２－メトキシ－エチル）－アミド、
６－（５－メチル－３－ピリジン－４－イル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸（２－ヒドロキシ－エチル）－アミド、

６－（５－メチル－３－ピリジン－４－イル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸メチルアミド、
６－（５－メチル－３－ピリジン－４－イル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸エチルアミド、
３－クロロ－６－［３－（５－フルオロ－ピリジン－２－イル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジン、
６－［３－（５－フルオロ－ピリジン－２－イル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジン－３－カルボン酸エチルエステル、
６－［３－（５－フルオロ－ピリジン－２－イル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジン－３－カルボン酸（２－ヒドロキシ－１，１－ジメチル－エチル）－アミド、
６－［３－（５－クロロ－ピリジン－２－イル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジン－３－カルボン酸、
６－（５－メチル－３－ピリミジン－４－イル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸（２－ヒドロキシ－エチル）－アミド、
６－（５－メチル－３－ピリミジン－４－イル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸（２－ヒドロキシ－１，１－ジメチル－エチル）－アミド、
６－｛［３－（３－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメチル］－アミノ｝－ピリダジン－３－カルボン酸シクロプロピルアミド、
６－｛［３－（３－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメチル］－アミノ｝－ピリダジン－３－カルボン酸シクロプロピルメチル－アミド、
６－｛［３－（３－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメチル］－アミノ｝－ピリダジン－３－カルボン酸（２，２，２－トリフルオロ－エチル）－アミド、
６－｛［３－（５－クロロ－ピリジン－２－イル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメチル］－アミノ｝－ピリダジン－３－カルボン酸（２－ヒドロキシ－１，１－ジメチル－エチル）－アミド、
６－［３－（４－フルオロ－フェニル）－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジン－３－カルボン酸エチルエステル、
６－［３－（４－フルオロ－フェニル）－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジン－３－カルボン酸イソプロピルアミド、
６－［３－（４－フルオロ－フェニル）－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジン－３－カルボン酸（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－アミド、
６－（３－ピリジン－２－イル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸イソプロピルアミド、
６－（３－ピリジン－２－イル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸シクロプロピルアミド、
６－（３－ピリジン－２－イル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸シクロプロピルメチル－アミド、
６－（３－ピリジン－２－イル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸（２，２，２－トリフルオロ－エチル）－アミド、又は、
６－［３－（５－フルオロ－ピリジン－２－イル）－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジン－３－カルボン酸（２－ヒドロキシ－１，１－ジメチル－エチル）－アミド
である、請求項１～４のいずれか一項記載の化合物。

【請求項６】

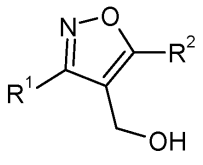
式（Ｉ）：

【化３０】



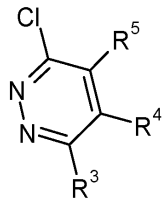
I

（式中、ＸはＯであり、そしてＲ[1]～Ｒ[5]は請求項１に定義したとおりである）
で示される化合物を製造する方法であって、
ａ）式（VIII）：
【化３１】



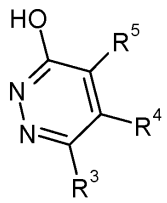
VIII

で示される化合物を、塩基の存在下、溶媒中で、
式（IX）：
【化３２】



IX

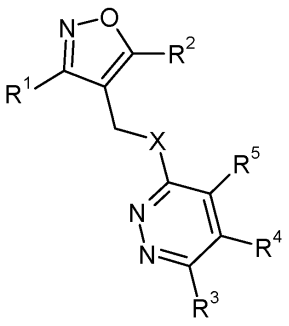
で示される化合物と反応させるか、又は
ｂ）式（VIII）で示される化合物を、トリフェニルホスフィン及びアゾジカルボン酸ジエチルの存在下、溶媒中で、
式（Ｘ）：
【化３３】



X

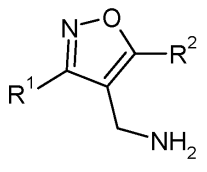
で示される化合物と反応させる
工程を含む、方法。
【請求項７】
式（Ｉ）：

【化３４】



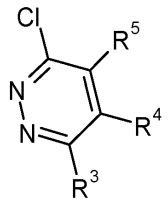
I

（式中、ＸはＮＨであり、そしてＲ[1]～Ｒ[5]は請求項１に定義したとおりである）
で示される化合物を製造する方法であって、
ａ）式（XII）：
【化３５】



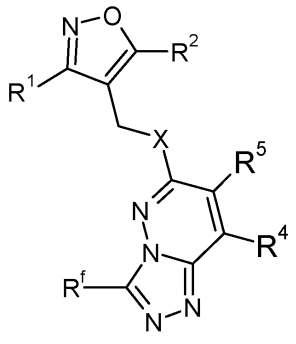
XII

で示される化合物を、塩基の存在下、溶媒中で、
式（IX）：
【化３６】



IX

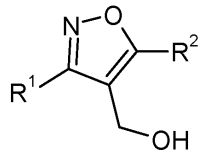
で示される化合物と反応させる
工程を含む、方法。
【請求項８】
式（Ｉ－ｃ）：
【化３７】



I-c

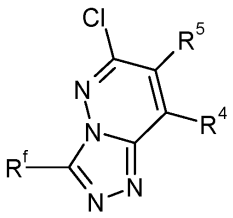
（式中、ＸはＯであり、そしてＲ[1]、Ｒ[2]、Ｒ[4]、Ｒ[5]及びＲ[f]は請求項１に定義したとおりである）

で示される化合物を製造する方法であって、
ａ）式（VIII）
【化３８】



VIII

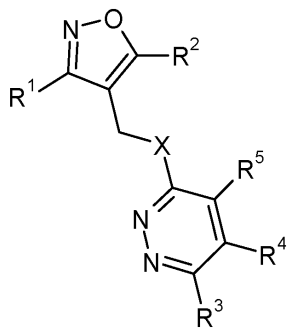
で示される化合物を、塩基の存在下、適切な溶媒中で、
式（XIII）：
【化３９】



XIII

で示される化合物と反応させる
工程を含む、方法。
【請求項９】
請求項６～８のいずれか一項記載の方法により得られる式（Ｉ）の化合物。
【請求項１０】
請求項１～５のいずれか一項記載の少なくとも１つの式（Ｉ）の化合物を含有する医薬。
【請求項１１】
ＧＡＢＡ　Ａａ５受容体結合部位に関連する疾患の処置のための請求項１０記載の医薬。
【請求項１２】
認知障害の処置のため又は認識促進薬としての請求項１１記載の医薬。
【請求項１３】
アルツハイマー病の処置のための請求項１１記載の医薬。
【請求項１４】
認識促進薬として有用な医薬を調製するための又は認知障害の処置のための医薬を調製するための請求項１～５のいずれか一項記載の式（Ｉ）の化合物の使用。
【請求項１５】
アルツハイマー病の処置用の医薬を調製するための、請求項１４記載の式（Ｉ）の化合物の使用。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、ＧＡＢＡ　Ａα５受容体結合部位に対する親和性及び選択性を有するイソオキサゾロ－ピリダジン誘導体、それらの製造、それらを含有する医薬組成物、及び医薬としてのそれらの使用に関する。本発明の活性化合物は、認識促進薬として、又はアルツハイマー病のような認識障害の処置のために有用である。
【０００２】
特に、本発明は、式（Ｉ）：
【０００３】

【化１】



I

（式中、Ｒ[1]～Ｒ[5]及びＸは、請求項１に記載のとおりである）
で示されるイソオキサゾロ－ピリダジン誘導体に関する。

【０００４】

主要な抑制性の神経伝達物質であるγ－アミノ酪酸（ＧＡＢＡ）の受容体は、２つの主な分類に分けられる：（１）ＧＡＢＡ　Ａ受容体（これらは、リガンド依存性イオンチャネルスーパーファミリーの構成要素である）、及び（２）ＧＡＢＡ　Ｂ受容体（これらは、Ｇタンパク質連結型受容体ファミリーの構成要素である）。ＧＡＢＡ　Ａ受容体複合体は、主にα、β及びγサブユニットからなる膜結合ヘテロ五量体タンパク質ポリマーである。

【０００５】

現在、ＧＡＢＡ　Ａ受容体の総数２１種のサブユニットが、クローン化され、そして配列決定されている。３つのタイプのサブユニット（α、β及びγ）は、哺乳類の脳細胞から得られる天然ＧＡＢＡ　Ａ受容体の生化学的、電気生理学的及び薬理学的機能を最も厳密に模倣する、組換えＧＡＢＡ　Ａ受容体の構築に必要である。ベンゾジアゼピン結合部位が、α及びγサブユニットの間にあるという強力な証拠が存在する。組換えＧＡＢＡ　Ａ受容体のうち、α１β２γ２は、古典的なＩ型ＢｚＲサブタイプの多数の作用を模倣するが、一方、α２β２γ２、α３β２γ２及びα５β２γ２イオンチャネルは、II型ＢｚＲと呼ばれる。

【０００６】

McNamara及びSkeltonによりPsychobiology, 21:101-108において、ベンゾジアゼピン受容体逆アゴニストのβ－ＣＣＭは、Morrisの水迷路における空間学習を増強することが示されている。しかしながら、β－ＣＣＭ及び他の従来のベンゾジアゼピン受容体逆アゴニストは、痙攣誘発性又は痙攣性であり、これが、ヒトにおける認識促進剤としてのそれらの使用を妨げる。さらに、これらの化合物は、ＧＡＢＡ　Ａ受容体サブユニットの中で非選択的であるが、一方、ＧＡＢＡ　Ａα１及び／又はα２及び／又はα３受容体結合部位での活性が比較的ないＧＡＢＡ　Ａα５受容体の部分又は完全逆アゴニストは、痙攣誘発活性が減少しているか又はこれがない、認識を促進するのに有用である医薬を提供するために使用することができる。また、ＧＡＢＡ　Ａα１及び／又はα２及び／又はα３受容体結合部位での活性がないわけではないが、α５含有サブユニットに対して機能的に選択的である、ＧＡＢＡ　Ａα５逆アゴニストを使用することも可能である。しかしながら、ＧＡＢＡ　Ａα５サブユニットに対して選択的であり、かつＧＡＢＡ　Ａα１、α２及びα３受容体結合部位での活性が比較的ない逆アゴニストが好ましい。

【０００７】

本発明の目的は、式（Ｉ）の化合物及び薬学的に許容しうる塩、上記化合物の製造、それらを含有する医薬及びそれらの製造、ならびに病気の、特に前述の種類の病気及び障害の制御又は予防における、あるいは対応する医薬の製造における、上記化合物の使用である。

【０００８】

本発明による最も好ましい適応症は、アルツハイマー病である。

【０００９】
本明細書において使用される一般用語の以下の定義は、問題の用語が単独で出現するか、組合せで出現するかに関わりなく適用される。
【００１０】
本明細書において使用されるとおり、用語「アルキル」は、１～７個の炭素原子を含有する飽和の直鎖又は分岐鎖基、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、イソブチル、sec－ブチル、tert－ブチル等を意味する。好ましいアルキル基は、１～４個の炭素原子を有する基である。
【００１１】
用語「ハロ－C_{1-7}－アルキル」、「C_{1-7}－ハロアルキル」又は「場合によりハロで置換されているC_{1-7}－アルキル」は、そのアルキル基の少なくとも１個の水素原子が、ハロゲン原子、好ましくはフルオロ又はクロロ、最も好ましくはフルオロにより置き換えられている、上記と同義のC_{1-7}－アルキル基を意味する。ハロ－C_{1-7}－アルキルの例は、特に限定されないが、１個以上のＣｌ、Ｆ、Ｂｒ又はＩ原子、特に１、２又は３個のフルオロ又はクロロにより置換されている、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、sec－ブチル、tert－ブチル、ペンチル又はｎ－ヘキシル、ならびに本明細書に後述の実施例により具体的に例証されるこれらの基を包含する。好ましいハロ－C_{1-7}－アルキル基の中には、ジフルオロ－又はトリフルオロ－メチル又は－エチルがある。
【００１２】
用語「ヒドロキシ－C_{1-7}－アルキル」、「C_{1-7}－ヒドロキシアルキル」又は「場合によりヒドロキシで置換されているC_{1-7}－アルキル」は、そのアルキル基の少なくとも１個の水素原子が、ヒドロキシ基により置き換えられている、上記と同義のC_{1-7}－アルキル基を意味する。ヒドロキシ－C_{1-7}－アルキルの例は、特に限定されないが、１個以上のヒドロキシ基により、特に１、２又は３個のヒドロキシ基で、好ましくは１個のヒドロキシ基で置換されている、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、sec－ブチル、tert－ブチル、ペンチル又はｎ－ヘキシル、ならびに本明細書に後述の実施例により具体的に例証されるこれらの基を包含する。
【００１３】
用語「シアノ－C_{1-7}－アルキル」、「C_{1-7}－シアノアルキル」又は「場合によりシアノで置換されているC_{1-7}－アルキル」は、そのアルキル基の少なくとも１個の水素原子が、シアノ基により置き換えられている、上記と同義のC_{1-7}－アルキル基を意味する。シアノ－C_{1-7}－アルキルの例は、特に限定されないが、１個以上のシアノ基により、好ましくは１、２又は３個により、そしてより好ましくは１個のシアノ基により置換されている、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、sec－ブチル、tert－ブチル、ペンチル又はｎ－ヘキシル、ならびに本明細書に後述の実施例により具体的に例証されるこれらの基を包含する。
【００１４】
用語「アルコキシ」は、－Ｏ－Ｒ基（ここで、Ｒは、上記と同義のアルキルである）を意味する。
【００１５】
用語「アリール」は、一価の芳香族炭素環系、好ましくはフェニル又はナフチル、そしてより好ましくはフェニルのことをいう。アリールは、場合により本明細書に記載のとおり置換されている。
【００１６】
用語「芳香族」は、ヒュッケル則による芳香族を意味する。環状分子は、そのπ電子の数が、４ｎ＋２（ここで、ｎは、ゼロ又は任意の正の整数である）に等しいとき、ヒュッケル則にしたがう。
【００１７】
用語「ハロ」又は「ハロゲン」は、クロロ、ヨード、フルオロ及びブロモを意味する。

【００１８】
用語「C_{1-7}－ハロアルコキシ」又は「ハロ－C_{1-7}－アルコキシ」は、そのアルコキシ基の少なくとも１個の水素原子が、ハロゲン原子、好ましくはフルオロ又はクロロ、最も好ましくはフルオロにより置き換えられている、上記と同義のC_{1-7}－アルコキシ基を意味する。ハロ－C_{1-7}－アルコキシの例は、特に限定されないが、１個以上のＣｌ、Ｆ、Ｂｒ又はＩ原子、特に１、２又は３個のフルオロ又はクロロ原子により置換されている、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、sec－ブチル、tert－ブチル、ペンチル又はｎ－ヘキシル、ならびに本明細書に後述の実施例により具体的に例証されるこれらの基を包含する。好ましいハロ－C_{1-7}－アルコキシ基の中には、上述のように置換されているジフルオロ－又はトリフルオロ－メトキシ又は－エトキシ、好ましくは－OCF_3がある。

【００１９】
用語「シクロアルキル」は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、又はシクロヘキシルのような、３～７個の環炭素原子、好ましくは３～６個の炭素原子の一価の飽和環状炭化水素基のことをいう。

【００２０】
用語「ヘテロシクロアルキル」は、Ｎ、Ｏ又はＳから選択される１、２又は３個の環ヘテロ原子を含有する、一価の３～７員飽和単環式環のことをいう。１又は２個の環ヘテロ原子が好ましい。好ましいものは、４～６員ヘテロシクロアルキル又は５～６員ヘテロシクロアルキルであって、それぞれＮ、Ｏ又はＳから選択される１又は２個の環ヘテロ原子を含有している。それ故に、「ヘテロシクロアルキル」は、後述される「ヘテロシクリル」のサブグループである。ヘテロシクロアルキル部分の例は、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピロリジニル、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、ピペリジニル、又はピペラジニルである。好ましいヘテロシクロアルキルは、テトラヒドロピラニル、ピロリジニル、モルホリニル、又はチオモルホリニルである。ヘテロシクロアルキルは、場合により本明細書に記載されるように置換されている。

【００２１】
用語「ヘテロアリール」は、Ｎ、Ｏ、又はＳから選択される１、２、又は３個の環ヘテロ原子を含有し、残りの環原子がＣである、一価の芳香族５又は６員単環式環のことをいう。好ましくは、この５又は６員ヘテロアリール環は、１又は２個の環ヘテロ原子を含有する。６員ヘテロアリールが好ましい。ヘテロアリール部分の例は、特に限定されないが、フラニル、チオフェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、１，２，４－オキサジアゾリル、又は１，３，４－オキサジアゾリルを包含する。好ましいヘテロアリール基は、フラニル、ピラゾリル、又はイソオキサゾリルである。

【００２２】
用語「ヘテロシクリル」又は「ヘテロシクリル部分」は、１、２、３又は４個の環炭素原子が、Ｎ、Ｏ又はＳにより置き換えられている、一価の飽和又は部分飽和３～７員単環式又は９～１０員二環式環系のことをいい、そして該環系の飽和又は部分不飽和環上に結合点を有する。それ故に、このような二環式ヘテロシクリル部分は、飽和環に環化した芳香環を包含する。適用される場合、「ヘテロシクリル部分」はさらに、２個の残基Ｒ’及びＲ”が、それらが結合している窒素と一緒になって、このようなヘテロシクリル部分を形成する場合を包含する。ヘテロシクリルの例は、特に限定されないが、テトラヒドロピリジニル、オキセタニル、イソオキサゾリジニル、ジヒドロピリダジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、モルホリニル、又はチオモルホリニルを包含する。好ましいヘテロシクリルは、テトラヒドロピラニル、ピロリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル又は１，１－ジオキソ－チオモルホリニルである。ヘテロシクリルは、場合により本明細書に記載されるように置換されている。置換されているヘテロシクリルの例は、特に限定さ

れないが、ピロリジノニル又はジオキソチオモルホリニルを包含する。

【００２３】

用語「オキソ」は、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクリル又は複素環上の置換基に関するとき、１個の酸素原子が、環に結合していることを意味する。それ故に、この「オキソ」は、炭素原子上の２個の水素原子を置き換えるか、又は硫黄が酸化型で存在する（即ち、１又は２個の酸素を有する）ことができるように単に硫黄に結合するかのいずれかであってよい。

【００２４】

置換基の数を指示するとき、用語「１個以上」は、１個の置換基から置換の可能な最大数まで、即ち、置換基による１個の水素の置換から全ての水素の置換までを意味する。それによって、１、２又は３個の置換基が好ましい。

【００２５】

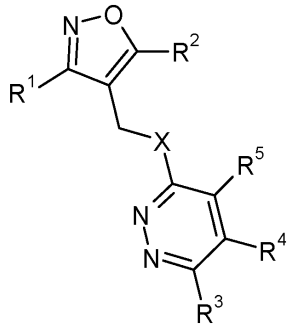
用語「薬学的に許容しうる塩」又は「薬学的に許容しうる酸付加塩」は、塩酸、硝酸、硫酸、リン酸、クエン酸、ギ酸、フマル酸、マレイン酸、酢酸、コハク酸、酒石酸、メタンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸などのような、無機及び有機酸との塩を包含する。

【００２６】

詳細には、本発明は、一般式（Ｉ）：

【００２７】

【化２】



Ｉ

［式中、

Ｘは、Ｏ又はＮＨであり；

R^1は、フェニル、ピリジニル、又はピリミジニル（それぞれ場合により１、２又は３個のハロで置換されている）であり；

R^2は、C_{1-4}アルキル、Ｈ又はC_{1-4}ハロアルキルであり；

R^3、R^4、及びR^5は、それぞれ独立して、

Ｈ、

C_{1-7}アルキル（場合により１個以上のハロ、シアノ、又はヒドロキシで置換されている）、

C_{1-7}アルコキシ（場合により１個以上のハロで置換されている）、

ＣＮ、

ハロ、

NO_2、

－Ｃ（Ｏ）－R^a（ここで、R^aは、ヒドロキシ、C_{1-7}アルコキシ、C_{1-7}アルキル、フェノキシ又はフェニルである）、

－ＮＲ^{b}Ｒ^c｛ここで、R^b及びR^cは、それぞれ独立して、

水素、

C_{1-7}アルキル、

－Ｃ（Ｏ）C_{1-7}アルキル（場合により１個以上のハロで置換されている）、

－Ｃ（Ｏ）（CH_2）$_m$－Ｏ－C_{1-7}アルキル（ここで、ｍは、０、１、２、３

、４、５又は６である）、
－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）ＯＣ$_{1-7}$－アルキル、
－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）ＯＣ$_{1-7}$－アルキル、
－Ｃ（Ｏ）Ｒ^i（ここで、Ｒ^{i}は、フェニル又は５～６員ヘテロアリール（それぞれ場合により１個以上のＥで置換されている）である）、
－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル（場合により１個以上のＢで置換されている）、
－Ｃ（Ｏ）－Ｒ^{ii}（ここで、Ｒ^{ii}は、場合により１個以上のＡにより置換されている３～７員ヘテロシクリルである）である}
３～７員ヘテロシクリル（場合により１個以上のＡで置換されている）、
５～６員ヘテロアリール（場合により１個以上のＥで置換されている）、
－Ｃ（Ｏ）－ＮＲ^{d}Ｒ^e｛ここで、Ｒ^{d}及びＲ^{e}は、それぞれ独立して、
Ｈ、
Ｃ$_{1-7}$アルキル（場合により１個以上のハロ、ヒドロキシ、又はシアノで置換されている）、
－（ＣＨ$_2$）$_t$－Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル（場合により１個以上のＢにより置換されて、ｔは、０、１、２、３又は４である）、
－（ＣＨ$_2$）$_u$－Ｏ－Ｃ$_{1-7}$アルキル（ここで、ｕは、２、３、４、５又は６である）、
－（ＣＨ$_2$）$_x$－ヘテロシクリル（ここで、ｘは、０、１、２、３又は４であり、ヘテロシクリルは、場合により１個以上のＡにより置換されている）であるか、
Ｒ^{d}及びＲ^{e}は、それらが結合している窒素と一緒になって、ヘテロシクリル部分（場合により１個以上のＡで置換されている）を形成する}
であるか、あるいは、
Ｒ^{3}は、隣接ピリダジン－窒素と一緒になって２個のさらなる環窒素原子を有する５員環化芳香族環を形成し、その環化環は、場合によりＲ^f｛ここで、Ｒ^{f}は、Ｃ$_{1-7}$－アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＯＣ$_{1-7}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｃ$_{1-7}$アルキル、５もしくは６員ヘテロアリール又はフェニル（それぞれ場合により１個以上のＥにより置換されている）である｝により置換されており、
Ａは、ヒドロキシ、オキソ、Ｃ$_{1-7}$アルキル、Ｃ$_{1-7}$アルコキシ、Ｃ$_{1-7}$ハロアルキル、Ｃ$_{1-7}$ヒドロキシアルキル、ハロ、又はＣＮであり、
Ｂは、ハロ、ヒドロキシ、ＣＮ、Ｃ$_{1-4}$アルキル、又はＣ$_{1-4}$ハロアルキルであり、
Ｅは、ハロ、ＣＮ、ＮＯ$_2$、ヒドロキシ、Ｃ$_{1-7}$アルキル、Ｃ$_{1-7}$アルコキシ、Ｃ$_{1-7}$ハロアルキル、Ｃ$_{1-7}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1-7}$シアノアルキル、Ｃ$_{1-7}$ハロアルコキシ、又はＣ$_{3-7}$シクロアルキルである］
で示される化合物又は薬学的に許容しうるその塩に関する。

【００２８】

式（Ｉ）の化合物の特定の実施態様において、ＸはＯ又はＮＨである。これらの代替のそれぞれは、本明細書に開示されている他のいかなる実施態様と組み合わせ得る。

【００２９】

さらに、本明細書に開示されている特定の残基Ｒ^1～Ｒ^{5}に関連するすべての実施態様が、本明細書に開示されている別の残基Ｒ^1～Ｒ^{5}に関連する他のいかなる実施態様と組み合わせ得ることは理解できる。

【００３０】

式（Ｉ)の化合物の特定の実施態様において、Ｒ^{1}は、フェニル、ピリジニル、又はピリミジニル（それぞれ場合により１、２、または３個のハロで置換されている）である。好ましいハロ置換基は、クロロ及びフルオロである。好ましくは、フェニルは、場合により１、２又は３個、より好ましくは、１又は２個、そして特にクロロ又はフルオロ、好ましくはフルオロから選択される１個のハロ置換基で置換されている。それによって、ハロ

置換基は、イソオキサゾロへの結合に対して、フェニル環のオルト、メタ又はパラ位に、そして好ましくは、メタ又はパラ位に位置する。

【００３１】

式（Ｉ)の化合物のの特定の実施態様において、R^2は、C_{1-4}アルキル又はC_{1-4}ハロアルキルである。好ましくは、R^2は、メチル又はトリフルオロメチル、より好ましくはメチルである。

【００３２】

式（Ｉ）の化合物の特定の実施態様において、R^3は、上記と同義である。

【００３３】

式（Ｉ）の化合物の特定の実施態様において、R^4は、Ｈ、又はC_{1-7}アルキルである。好ましくは、R^4は、Ｈ又はC_{1-4}アルキルである。より好ましくは、R^4は、Ｈ又はメチルである。

【００３４】

式（Ｉ）の化合物の特定の実施態様において、R^5は、Ｈ、又はC_{1-7}アルキルである。好ましくは、R^5は、Ｈ又はC_{1-4}アルキルである。より好ましくは、R^5は、Ｈ又はメチルである。

【００３５】

式（Ｉ）の化合物の特定の実施態様において、R^4及びR^5は、それぞれ独立してＨ、又はC_{1-7}アルキル、好ましくは、Ｈ又はメチル、そしてR^3は、上記と同義である。

【００３６】

式（Ｉ）の化合物の特定の実施態様において、R^3は、

Ｈ、

C_{1-7}アルキル（場合により１個以上のハロ、シアノ、又はヒドロキシで置換されている）、

C_{1-7}アルコキシ（場合により１個以上のハロで置換されている）、

ハロ、

－Ｃ（Ｏ）－R^a（ここで、R^aは、ヒドロキシ、C_{1-7}アルコキシ、又はC_{1-7}アルキルである）、

－NR^bR^c｛ここで、R^b及びR^cは、それぞれ独立して、

水素、

C_{1-7}アルキル、

－Ｃ（Ｏ）C_{1-7}アルキル（場合により１個以上のハロで置換されている）、

－Ｃ（Ｏ）（CH_2）$_m$－Ｏ－C_{1-7}アルキル（ここで、ｍは、０、１、２、３、４、５又は６、好ましくは、０又は１である）、

－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）ＯC_{1-7}－アルキル、

－Ｃ（Ｏ）CH_2Ｃ（Ｏ）ＯC_{1-7}－アルキル、

－Ｃ（Ｏ）R^i（ここで、R^iは、フェニル又は５～６員ヘテロアリール（それぞれ場合により１個以上のＥで置換されている）である）、

－Ｃ（Ｏ）－C_{3-7}シクロアルキル（それぞれ場合により１個以上のＢで置換されている）、

－Ｃ（Ｏ）－R^{ii}（ここで、R^{ii}は、場合により１個以上のＡにより置換されている３～７員ヘテロシクリルである）である｝

３～７員ヘテロシクリル（場合により１個以上のＡで置換されている）、

５～６員ヘテロアリール（場合により１個以上のＥで置換されている）、

－Ｃ（Ｏ）－NR^dR^e｛ここで、R^d及びR^eは、それぞれ独立して、

Ｈ、

C_{1-7}アルキル（場合により１個以上のハロ、ヒドロキシ、又はシアノで置換されている）、

－（CH_2）$_t$－C_{3-7}シクロアルキル（場合により１個以上のＢにより置換されて、ｔは、０、１、２、３又は４であり、好ましくは、０又は１である）；

－（ＣＨ$_2$）$_u$－Ｏ－Ｃ$_{1－7}$アルキル（ここで、ｕは、２、３、４、５又は６であり、好ましくは、２である）、
－（ＣＨ$_2$）$_x$－ヘテロシクリル（ここで、ｘは、０、１、２、３又は４、好ましくは０であり、ヘテロシクリルは、場合により１個以上のＡにより置換されている）であるか、
Ｒ^{d}及びＲ^{e}は、それらが結合している窒素と一緒になって、ヘテロシクリル部分（場合により１個以上のＡで置換されている）を形成する｝
であるか、あるいは、
Ｒ^{3}は、隣接ピリダジン－窒素と一緒になって２個のさらなる環窒素原子を有する５員環化芳香族環を形成し、その環化環は、場合によりＲ^f（ここで、Ｒ^{f}は、Ｃ$_{1－7}$－アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＯＣ$_{1－7}$アルキル、又は５員ヘテロアリールである）により置換されており、
Ａは、ヒドロキシ、オキソ、Ｃ$_{1－7}$アルキル、Ｃ$_{1－7}$アルコキシ、Ｃ$_{1－7}$ハロアルキル、Ｃ$_{1－7}$ヒドロキシアルキル、ハロ、又はＣＮであり、
Ｂは、ハロ、ヒドロキシ、ＣＮ、Ｃ$_{1－4}$アルキル、又はＣ$_{1－4}$ハロアルキルであり、
Ｅは、ハロ、ＣＮ、ＮＯ$_2$、ヒドロキシ、Ｃ$_{1－7}$アルキル、Ｃ$_{1－7}$アルコキシ、Ｃ$_{1－7}$ハロアルキル、Ｃ$_{1－7}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1－7}$シアノアルキル、Ｃ$_{1－7}$ハロアルコキシ、又はＣ$_{3－7}$シクロアルキルである。

【００３７】

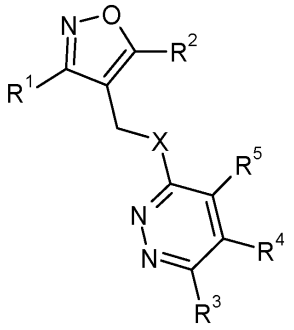
式（Ｉ）の化合物の特定の実施態様において、Ｒ^{3}は、
Ｈ、
Ｃ$_{1－7}$アルキル（場合により１個以上のハロ、シアノ、又はヒドロキシで置換されている）、
Ｃ$_{1－7}$アルコキシ（場合により１個以上のハロで置換されている）、
ハロ、
－Ｃ（Ｏ）－Ｒ^a（ここで、Ｒ^{a}は、ヒドロキシ、又はＣ$_{1－7}$アルコキシ、Ｃ$_{1－7}$アルキルである）、
－ＮＲ^{b}Ｒ^c｛ここで、Ｒ^{b}及びＲ^{c}は、それぞれ独立して、
水素、
Ｃ$_{1－7}$アルキル、
－Ｃ（Ｏ）Ｃ$_{1－7}$アルキル（場合により１個以上のハロで置換されている）、
－Ｃ（Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$－Ｏ－Ｃ$_{1－7}$アルキル（ここで、ｍは、０又は１である）、
－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）ＯＣ$_{1－7}$－アルキル、
－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）ＯＣ$_{1－7}$－アルキル、
－Ｃ（Ｏ）Ｒ^i（ここで、Ｒ^{i}は、フェニル、フラニル、又はイソオキサゾリル（それぞれ場合により１個以上のＥで置換されている）である）、
－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{3－7}$シクロアルキル（それぞれ場合により１個以上のＢで置換されている）、
－Ｃ（Ｏ）－Ｒ^{ii}（ここで、Ｒ^{ii}は、場合により１個以上のＡにより置換されているテトラヒドロピラニルである）である｝、
ピロリジニル又はモルホリニル（場合により１個以上のＡで置換されている）、
ピラゾリル（場合により１個以上のＥで置換されている）、
－Ｃ（Ｏ）－ＮＲ^{d}Ｒ^e｛ここで、Ｒ^{d}及びＲ^{e}は、それぞれ独立して、
Ｈ、
Ｃ$_{1－7}$アルキル（場合により１個以上のハロ、又はヒドロキシで置換されている）、
－（ＣＨ$_2$）$_t$－Ｃ$_{3－7}$シクロアルキル（場合により１個以上のＢにより置換されて、ｔは、０又は１である）；

－（ＣＨ$_2$）$_2$－Ｏ－Ｃ$_{1-7}$アルキル
テトラヒドロピラニル（場合により１個以上のＡにより置換されている）であるか、
Ｒ^{d}及びＲ^{e}は、それらが結合している窒素と一緒になって、モルホリニル、チオモルホリニル（場合により１個以上のＡで置換されている）を形成する｝
であるか、あるいは、
Ｒ^{3}は、隣接ピリダジン－窒素と一緒になって２個のさらなる環窒素原子を有する５員環化芳香族環を形成し、その環化環は、場合によりＲ^f（ここで、Ｒ^{f}は、Ｃ$_{1-7}$－アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＯＣ$_{1-7}$アルキル、又はフラニルである）により置換されており、
Ａは、ヒドロキシ、オキソ、Ｃ$_{1-7}$アルキル、Ｃ$_{1-7}$アルコキシ、Ｃ$_{1-7}$ハロアルキル、Ｃ$_{1-7}$ヒドロキシアルキル、ハロ、又はＣＮであり、
Ｂは、ハロ、ヒドロキシ、ＣＮ、Ｃ$_{1-4}$アルキル、又はＣ$_{1-4}$ハロアルキルであり、
Ｅは、ハロ、ＣＮ、ＮＯ$_2$、ヒドロキシ、Ｃ$_{1-7}$アルキル、Ｃ$_{1-7}$アルコキシ、Ｃ$_{1-7}$ハロアルキル、Ｃ$_{1-7}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1-7}$シアノアルキル、Ｃ$_{1-7}$ハロアルコキシ、又はＣ$_{3-7}$シクロアルキルである。

【００３８】
本発明の特定の実施態様において、Ｒ^3、Ｒ^{4}及びＲ^{5}は、同時に水素ではない。

【００３９】
本発明の特定の実施態様は、上述の組合せのもの、すなわち、一般式（Ｉ）：

【００４０】
【化３】



Ｉ

［式中、
Ｘは、Ｏ又はＮＨであり；
Ｒ^{1}は、フェニル、ピリジニル又はピリミジニル（それぞれ場合により１又は２個のクロロ又はフルオロで置換されている）であり、
Ｒ^{2}は、メチル、Ｈ又はトリフルオロメチル、好ましくはメチルであり、
Ｒ^{3}は、
Ｈ、
Ｃ$_{1-7}$アルキル（場合により１個以上のハロ、シアノ、又はヒドロキシで置換されている）、
Ｃ$_{1-7}$アルコキシ（場合により１個以上のハロで置換されている）、
ハロ、
－Ｃ（Ｏ）－Ｒ^a（ここで、Ｒ^{a}は、ヒドロキシ、又はＣ$_{1-7}$アルコキシ、Ｃ$_{1-7}$アルキルである）、
－ＮＲ^{b}Ｒ^c｛ここで、Ｒ^{b}及びＲ^{c}は、それぞれ独立して、
水素、
Ｃ$_{1-7}$アルキル、
－Ｃ（Ｏ）Ｃ$_{1-7}$アルキル（場合により１個以上のハロで置換されている）、

－Ｃ（Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$－Ｏ－Ｃ$_{1－7}$アルキル（ここで、ｍは、０、１、２、３、４、５又は６、好ましくは、０又は１である）、
－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）ＯＣ$_{1－7}$－アルキル、
－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）ＯＣ$_{1－7}$－アルキル、
－Ｃ（Ｏ）Ｒ^i（ここで、Ｒ^{i}は、フェニル又は５～６員ヘテロアリール（それぞれ場合により１個以上のＥで置換されている）である）、
－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{3－7}$シクロアルキル（場合により１個以上のＢで置換されている）、
－Ｃ（Ｏ）－Ｒ^{ii}（ここで、Ｒ^{ii}は、場合により１個以上のＡにより置換されている３～７員ヘテロシクリルである）である｝
３～７員ヘテロシクリル（場合により１個以上のＡで置換されている）、
５～６員ヘテロアリール（場合により１個以上のＥで置換されている）、
－Ｃ（Ｏ）－ＮＲ^{d}Ｒ^e｛ここで、Ｒ^{d}及びＲ^{e}は、それぞれ独立して、
Ｈ、
Ｃ$_{1－7}$アルキル（場合により１個以上のハロ、ヒドロキシ、又はシアノで置換されている）、
－（ＣＨ$_2$）$_t$－Ｃ$_{3－7}$シクロアルキル（場合により１個以上のＢにより置換されて、ｔは、０、１、２、３又は４、好ましくは、０又は１である）；
－（ＣＨ$_2$）$_u$－Ｏ－Ｃ$_{1－7}$アルキル（ここで、ｕは、２、３、４、５又は６、好ましくは、２である）、
－（ＣＨ$_2$）$_x$－ヘテロシクリル（ここで、ｘは、０、１、２、３又は４、好ましくは、０であり、ヘテロシクリルは、場合により１個以上のＡにより置換されている）であるか、
Ｒ^{d}及びＲ^{e}は、それらが結合している窒素と一緒になって、ヘテロシクリル部分（場合により１個以上のＡで置換されている）を形成する｝
であるか、あるいは、
Ｒ^{3}は、隣接ピリダジン－窒素と一緒になって２個のさらなる環窒素原子を有する５員環化芳香族環を形成し、その環化環は、場合によりＲ^f（ここで、Ｒ^{f}は、Ｃ$_{1－7}$－アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＯＣ$_{1－7}$アルキル、又は５員ヘテロアリールである）により置換されており、
Ｒ^{4}及びＲ^{5}は、それぞれ独立してＨ又はＣ$_{1－7}$－アルキルであり、
Ａは、ヒドロキシ、オキソ、Ｃ$_{1－7}$アルキル、Ｃ$_{1－7}$アルコキシ、Ｃ$_{1－7}$ハロアルキル、Ｃ$_{1－7}$ヒドロキシアルキル、ハロ、又はＣＮであり、
Ｂは、ハロ、ヒドロキシ、ＣＮ、Ｃ$_{1－4}$アルキル、又はＣ$_{1－4}$ハロアルキルであり、
Ｅは、ハロ、ＣＮ、ＮＯ$_2$、ヒドロキシ、Ｃ$_{1－7}$アルキル、Ｃ$_{1－7}$アルコキシ、Ｃ$_{1－7}$ハロアルキル、Ｃ$_{1－7}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1－7}$シアノアルキル、Ｃ$_{1－7}$ハロアルコキシ、又はＣ$_{3－7}$シクロアルキルである］
で示される化合物又は薬学的に許容しうるその塩を含む。

【００４１】

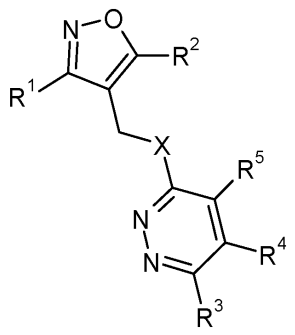
さらに、当然のことながら、本明細書において定義されたようなＲ^1～Ｒ^5、Ｘ、Ａ、Ｂ及びＥのほかのすべての組合せは、本明細書で開示されている。

【００４２】

本発明の好ましい実施態様は、式（Ｉ）：

【００４３】

【化４】



I

［式中、
Ｘは、Ｏ又はＮＨであり；
Ｒ^{1}は、フェニル、ピリジニル又はピリミジニル（それぞれ場合により１個のハロで置換されている）であり；
Ｒ^{2}は、Ｈ又はＣ$_{1-4}$アルキルであり；
Ｒ^{4}は、Ｈ又はＣ$_{1-7}$アルキルであり；
Ｒ^{5}は、Ｈ又はＣ$_{1-7}$アルキルであり；
Ｒ^{3}は、
Ｈ、
Ｃ$_{1-7}$アルキル、
Ｃ$_{1-7}$アルコキシ；
ハロ、
－Ｃ（Ｏ）－Ｒ^{a}（ここで、Ｒ^{a}は、ヒドロキシ、又はＣ$_{1-7}$アルコキシである）；
－ＮＲ^{b}Ｒ^{c}｛ここで、Ｒ^{b}及びＲ^{c}は、それぞれ独立して、
水素、
Ｃ$_{1-7}$アルキル、
－Ｃ（Ｏ）Ｃ$_{1-7}$アルキル（場合により１個以上のハロで置換されている）、
－Ｃ（Ｏ）（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－Ｏ－Ｃ$_{1-7}$アルキル（ここで、ｍは、０又は１である）；
－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）ＯＣ$_{1-7}$－アルキル、
－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｏ）ＯＣ$_{1-7}$－アルキル、
－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{i}（ここで、Ｒ^{i}は、フェニル又は５～６員ヘテロアリール（それぞれ場合により１個のＥで置換されている）である）、
－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル；
－Ｃ（Ｏ）－Ｒ^{ii}（ここで、Ｒ^{ii}は、３～７員ヘテロシクリルである）である｝、
３～７員ヘテロシクリル（場合により１個のＡで置換されている）；
５～６員ヘテロアリール；
－Ｃ（Ｏ）－ＮＲ^{d}Ｒ^{e}｛ここで、Ｒ^{d}及びＲ^{e}は、それぞれ独立して、
Ｈ、
Ｃ$_{1-7}$アルキル（場合により１個以上のハロ又はヒドロキシで置換されている）；
－（ＣＨ$_{2}$）$_{t}$－Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル（そして、ｔは、０又は１である）；
－（ＣＨ$_{2}$）$_{u}$－Ｏ－Ｃ$_{1-7}$アルキル（ここで、ｕは、２である）；
ヘテロシクリルであるか；
Ｒ^{d}及びＲ^{e}は、それらが結合している窒素と一緒になって、ヘテロシクリル部分を形成する｝
であるか、あるいは、

R^3は、隣接ピリダジン－窒素と一緒になって２個のさらなる環窒素原子を有する５員環化芳香族環を形成し、その環化環は、場合によりR^f（ここで、R^fは、C_{1-7}－アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＯC_{1-7}アルキル、又は５もしくは６員ヘテロアリールである）により置換されており；

Ａは、オキソであり；

Ｅは、C_{1-7}アルキルである］

で示される化合物又は薬学的に許容しうるその塩を含む。

【００４４】

本発明の好ましい化合物は、下記の実施例に挙げられるものである。特に好ましいものは、以下の化合物である：

３－クロロ－６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン、

３－ブロモ－６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン、

３－メチル－６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン、

６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸エチルエステル、

６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸（２－メトキシ－エチル）－アミド、

６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸イソプロピルアミド、

６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸シクロプロピルアミド、

６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－アミド、

６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸（２－ヒドロキシ－エチル）－アミド、

６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸（２－ヒドロキシ－１，１－ジメチル－エチル）－アミド、

３－メトキシ－６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン、

６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－イルアミン、

Ｎ－［６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－イル］－アセトアミド、

Ｎ－［６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－イル］－イソブチルアミド、

シクロプロパンカルボン酸［６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－イル］－アミド、

シクロブタンカルボン酸［６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－イル］－アミド、

テトラヒドロ－ピラン－４－カルボン酸［６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－イル］－アミド、

１－［６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－イル］－ピロリジン－２－オン、

Ｎ－［６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－イル］－オキサルアミド酸メチルエステル、

Ｎ－［６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－イル］－ベンズアミド、

フラン－２－カルボン酸［６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－イル］－アミド、
イソオキサゾール－５－カルボン酸［６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－イル］－アミド、
［６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－イル］－カルバミン酸エチルエステル、
４－［６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－イル］－モルホリン、
メチル－［６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－イル］－アミン、
ジメチル－［６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－イル］－アミン、
３－（３，５－ジメチル－ピラゾール－１－イル）－６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン、
５－メチル－６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸エチルエステル、
３－クロロ－４－メチル－６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン、
４－メチル－６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸エチルエステル、
４－メチル－６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－アミド、
４－メチル－６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸シクロプロピルアミド、
４－メチル－６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸イソプロピルアミド、
６－［３－（３－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジン－３－カルボン酸エチルエステル、
６－［３－（３－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジン－３－カルボン酸メチルアミド、
６－［３－（３－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジン－３－カルボン酸エチルアミド、
６－［３－（３－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジン－３－カルボン酸（２－ヒドロキシ－エチル）－アミド、
６－［３－（３－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジン－３－カルボン酸イソプロピルアミド、
６－［３－（３－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジン－３－カルボン酸シクロプロピルアミド、
３－クロロ－６－［３－（４－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジン、
６－［３－（４－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジン－３－カルボン酸エチルエステル、
６－［３－（４－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジン－３－カルボン酸シクロプロピルメチル－アミド、
６－［３－（４－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジン－３－カルボン酸（２，２，２－トリフルオロ－エチル）－アミド、
６－［３－（４－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジン－３－カルボン酸イソプロピルアミド、
６－［３－（４－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメ

トキシ］－ピリダジン－３－カルボン酸シクロプロピルアミド、
６－［３－（４－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジン－３－カルボン酸（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－アミド、
（１，１－ジオキソ－１λ６－チオモルホリン－４－イル）－｛６－［３－（４－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジン－３－イル｝－メタノン、
６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ｂ］ピリダジン、
６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ｂ］ピリダジン－３－カルボン酸エチルエステル、
６－［３－（４－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ｂ］ピリダジン、
３－クロロ－６－（５－メチル－３－ピリジン－２－イル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン、
６－（５－メチル－３－ピリジン－２－イル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸エチル、
６－（５－メチル－３－ピリジン－２－イル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－アミド、
６－（５－メチル－３－ピリジン－２－イル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸イソプロピルアミド、
［６－（５－メチル－３－ピリジン－２－イル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－イル］－モルホリン－４－イル－メタノン、
６－（５－メチル－３－ピリジン－２－イル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸シクロプロピルアミド、
６－（５－メチル－３－ピリジン－２－イル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸（２，２，２－トリフルオロ－エチル）－アミド、
（１，１－ジオキソ－１λ６－チオモルホリン－４－イル）－［６－（５－メチル－３－ピリジン－２－イル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－イル］－メタノン、
６－（５－メチル－３－ピリジン－２－イル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸シクロプロピルメチル－アミド、
６－（５－メチル－３－ピリジン－２－イル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸（２－ヒドロキシ－エチル）－アミド、
６－（５－メチル－３－ピリジン－２－イル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸メチルアミド、
６－（５－メチル－３－ピリジン－２－イル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸エチルアミド、
［６－（５－メチル－３－ピリジン－２－イル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－イル］－チオモルホリン－４－イル－メタノン、
６－（５－メチル－３－ピリジン－２－イル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸（２－ヒドロキシ－１，１－ジメチル－エチル）－アミド、
６－（５－メチル－３－ピリジン－２－イル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸（２－メトキシ－エチル）－アミド、
６－（５－メチル－３－ピリジン－４－イル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸（２－ヒドロキシ－エチル）－アミド、
６－（５－メチル－３－ピリジン－４－イル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸メチルアミド、
６－（５－メチル－３－ピリジン－４－イル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸エチルアミド、

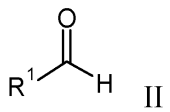
３－クロロ－６－［３－（５－フルオロ－ピリジン－２－イル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジン、
６－［３－（５－フルオロ－ピリジン－２－イル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジン－３－カルボン酸エチルエステル、
６－［３－（５－フルオロ－ピリジン－２－イル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジン－３－カルボン酸（２－ヒドロキシ－１，１－ジメチル－エチル）－アミド、
６－［３－（５－クロロ－ピリジン－２－イル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジン－３－カルボン酸、
６－（５－メチル－３－ピリミジン－４－イル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸（２－ヒドロキシ－エチル）－アミド、
６－（５－メチル－３－ピリミジン－４－イル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸（２－ヒドロキシ－１，１－ジメチル－エチル）－アミド、
６－｛［３－（３－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメチル］－アミノ｝－ピリダジン－３－カルボン酸シクロプロピルアミド、
６－｛［３－（３－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメチル］－アミノ｝－ピリダジン－３－カルボン酸シクロプロピルメチル－アミド、
６－｛［３－（３－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメチル］－アミノ｝－ピリダジン－３－カルボン酸（２，２，２－トリフルオロ－エチル）－アミド、
６－｛［３－（５－クロロ－ピリジン－２－イル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメチル］－アミノ｝－ピリダジン－３－カルボン酸（２－ヒドロキシ－１，１－ジメチル－エチル）－アミド、
６－［３－（４－フルオロ－フェニル）－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジン－３－カルボン酸エチルエステル、
６－［３－（４－フルオロ－フェニル）－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジン－３－カルボン酸イソプロピルアミド、
６－［３－（４－フルオロ－フェニル）－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジン－３－カルボン酸（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－アミド、
６－（３－ピリジン－２－イル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸イソプロピルアミド、
６－（３－ピリジン－２－イル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸シクロプロピルアミド、
６－（３－ピリジン－２－イル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸シクロプロピルメチル－アミド、
６－（３－ピリジン－２－イル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸（２，２，２－トリフルオロ－エチル）－アミド、又は、
６－［３－（５－フルオロ－ピリジン－２－イル）－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジン－３－カルボン酸（２－ヒドロキシ－１，１－ジメチル－エチル）－アミド。

【００４５】

本発明の式（Ｉ）（Ｘ＝Ｏ）で示される化合物及びそれらの薬学的に許容しうる塩は：
ａ）　式（II）：

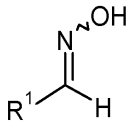
【００４６】

【化５】



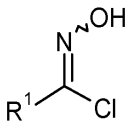
II

【００４７】
で示される化合物を、ヒドロキシルアミン塩酸塩と、エタノール及び水のような適切な溶媒中で、水酸化ナトリウム水溶液のような塩基の存在下で反応させて、式（III）：
【００４８】
【化６】



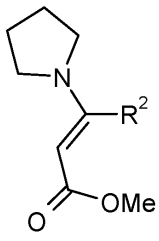
III

【００４９】
で示される化合物を得て、
【００５０】
ｂ） 式（III）で示される化合物を、Ｎ－クロロスクシンイミドのような塩素化剤と、ＤＭＦのような適切な溶媒中で反応させて、式（IV）：
【００５１】
【化７】



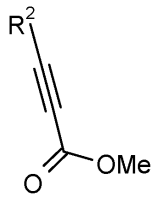
IV

【００５２】
で示される化合物を得て、
【００５３】
ｃ１） その後、式（IV）で示される化合物を、式（Ｖ）：
【００５４】
【化８】



V

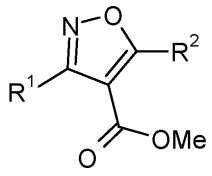
【００５５】
で示される化合物と、トリエチルアミンのような適切な塩基の存在下、クロロホルムのような適切な溶媒中で反応させるか、あるいは、
【００５６】
ｃ２） 式（IV）で示される化合物を、式（VI）：
【００５７】
【化９】



VI

【００５８】
で示される化合物と、トリエチルアミンのような適切な塩基の存在下、ジエチルエーテルのような適切な溶媒中で反応させるいずれかで、式（VII）：
【００５９】

【化１０】



VII

【００６０】

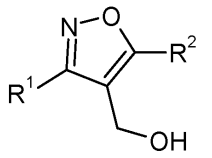
で示される化合物を得て、

【００６１】

ｄ）　式（VII）で示される化合物を、水素化アルミニウムリチウムのような還元剤と、ＴＨＦのような適切な溶媒中で反応させて、式（VIII）：

【００６２】

【化１１】



VIII

【００６３】

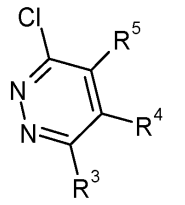
で示される化合物を得て、

【００６４】

ｅ１）　式（VIII）で示される化合物を、式（IX）：

【００６５】

【化１２】



IX

【００６６】

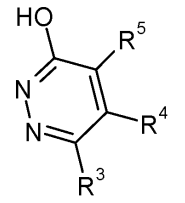
で示される化合物と、水素化ナトリウムのような適切な塩基の存在下、ＴＨＦのような適切な溶媒中で反応させるか、あるいは

【００６７】

ｅ２）　式（VIII）で示される化合物を、式（Ｘ）：

【００６８】

【化１３】



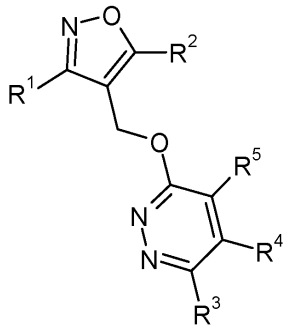
X

【００６９】

で示される化合物と、トリフェニルホスフィン及びアゾジカルボン酸ジエチルの存在下、ＴＨＦのような適切な溶媒中で反応させて、式（Ｉ－ａ）：

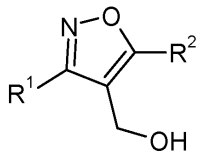
【００７０】

【化１４】



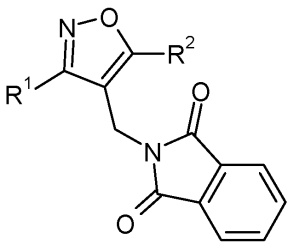
I-a

【００７１】
（式中、Ｒ^{1}～Ｒ^{5}が本明細書において上記の式（Ｉ）に関して記載したとおりである）で示される化合物を得て、そして、所望であれば、式（Ｉ）で示された化合物を薬学的に許容しうる塩に変換する
工程を含む方法により製造することができる。
【００７２】
本発明の式（Ｉ）（Ｘ＝ＮＨ）で示される化合物及びそれらの薬学的に許容しうる塩は：
ｆ） 式（VIII）：
【００７３】
【化１５】



VIII

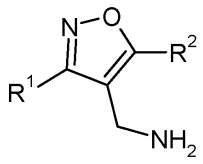
【００７４】
で示される化合物を、フタルイミドと、トリフェニルホスフィン及びアゾジカルボン酸ジエチルの存在下、ＴＨＦのような適切な溶媒中で反応させて、式（XI）：
【００７５】
【化１６】



XI

【００７６】
で示される化合物を得て、
【００７７】
ｇ） 式（XI）で示される化合物を、ヒドラジンと反応させて、式（XII）：
【００７８】

【化１７】



XII

【００７９】

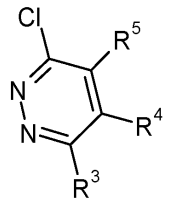
で示される化合物を得て、

【００８０】

ｈ）　式（XII）で示される化合物を、式（IX）：

【００８１】

【化１８】



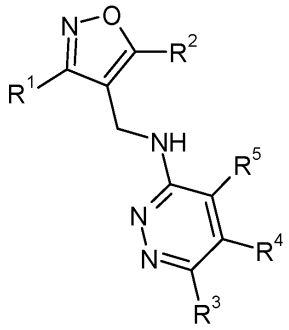
IX

【００８２】

で示される化合物と、水素化ナトリウム、又はＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミンのような適切な塩基の存在下、ＴＨＦ又はＤＭＳＯのような適切な溶媒中で、従来の加熱又はマイクロ波照射下で、例えば１６０℃の高温で反応させて、式（Ｉ－ｂ）：

【００８３】

【化１９】



I-b

【００８４】

で示される化合物を得る

工程を含む方法により製造することができる。

【００８５】

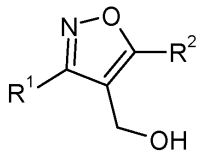
本発明の式（Ｉ－ｃ）（Ｘ＝Ｏ）で示される化合物及びそれらの薬学的に許容しうる塩は：

【００８６】

ｉ）　式（VIII）：

【００８７】

【化２０】



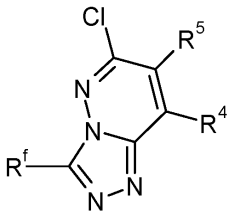
VIII

【００８８】

で示される化合物を、式（XIII）：

【００８９】

【化２１】



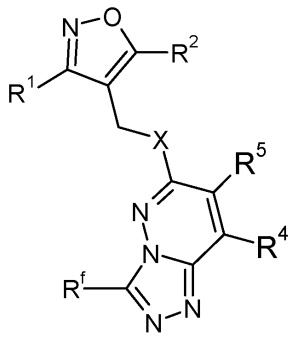
XIII

【００９０】

で示される化合物と、水素化ナトリウムのような適切な塩基の存在下、ＴＨＦのような適切な溶媒中で反応させて、式（Ｉ－ｃ）：

【００９１】

【化２２】



I-c

【００９２】

で示される化合物を得る

工程を含む方法により製造することができる。

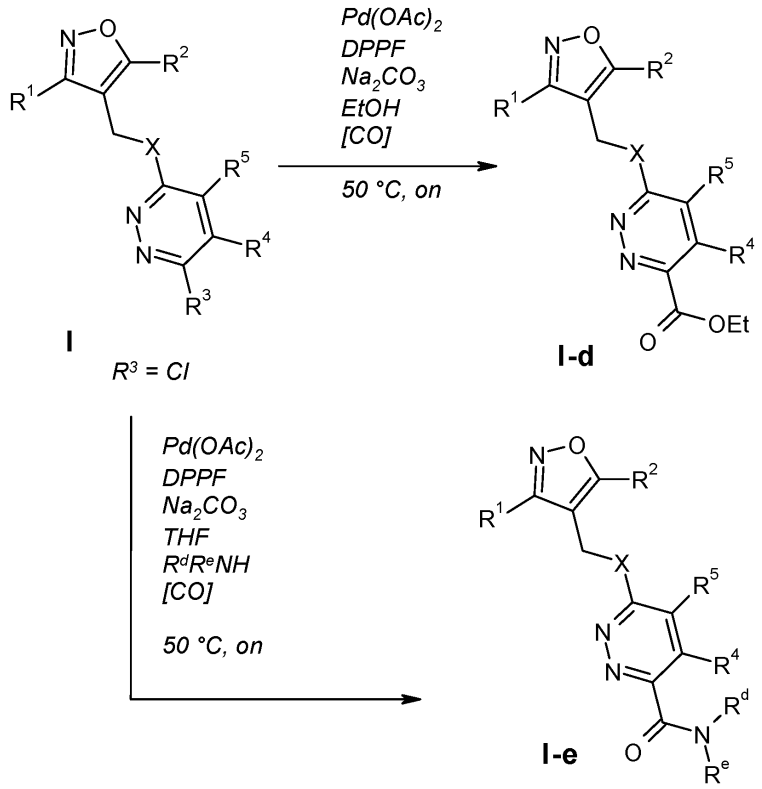
【００９３】

スキーム１～５によって、式（Ｉ）の化合物は、以下の標準法で製造することができる。

【００９４】

【化２３】

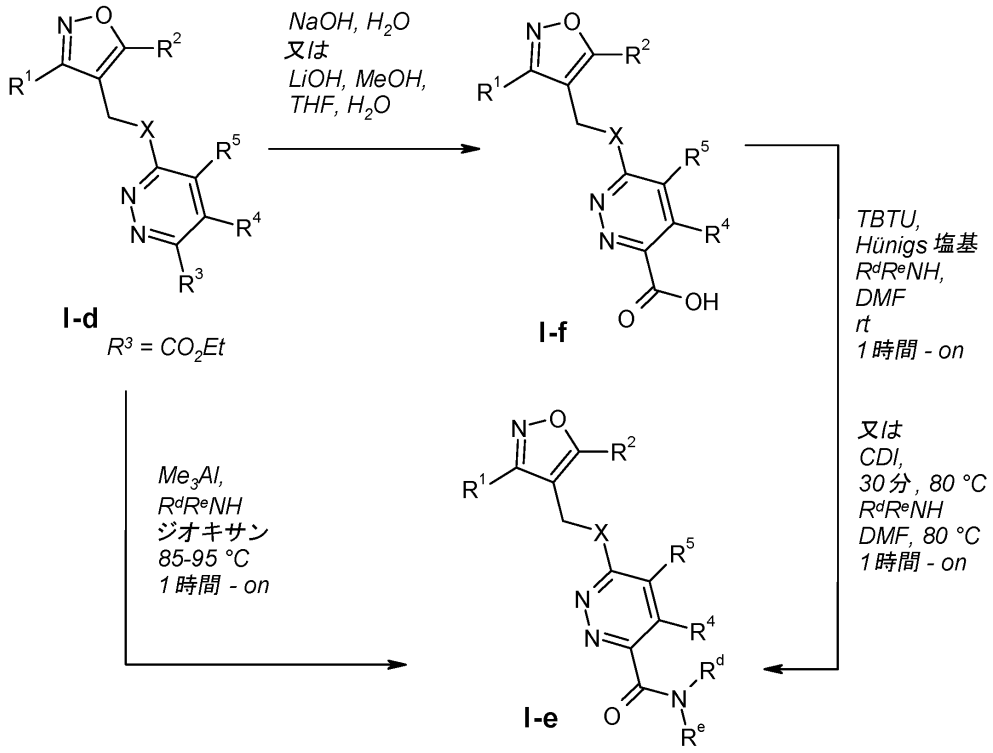
スキーム１



【００９５】

【化２４】

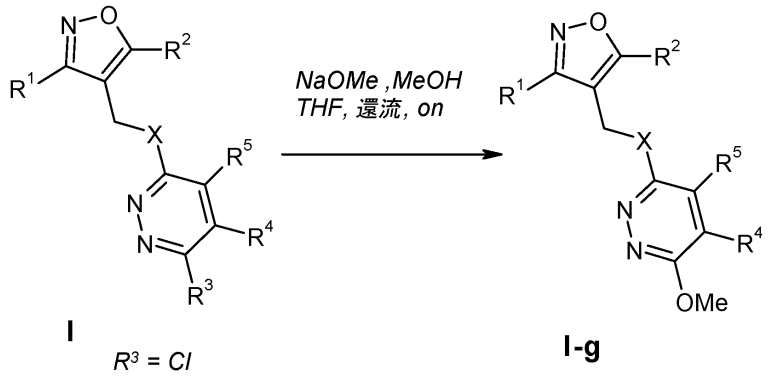
スキーム２



【００９６】

【化２５】

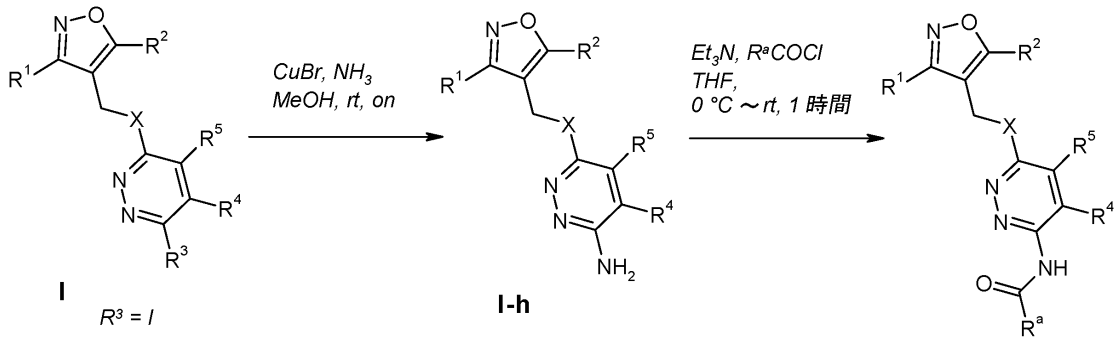
スキーム３



【００９７】

【化２６】

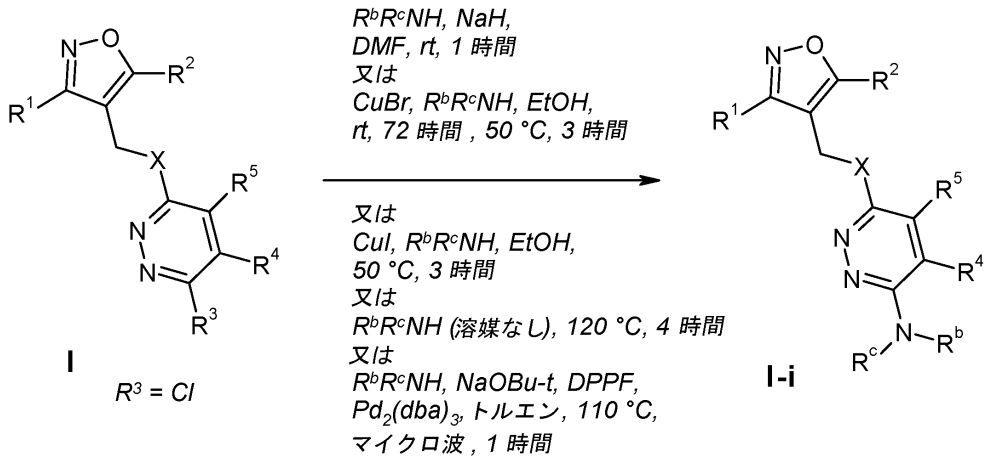
スキーム４



【００９８】

【化２７】

スキーム５



【００９９】

ｏｎ＝一晩

ｒｔ＝室温

ＤＭＦ＝Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド

ＴＢＴＵ＝Ｏ－（ベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウム・テトラフルオロホウ酸塩

【０１００】

前述のとおり、式（Ｉ）の化合物及びそれらの薬学的に利用しうる塩は、有用な薬理学的特性を有する。本発明の化合物は、α５サブユニットを含有するＧＡＢＡ　Ａ受容体のリガンドであり、それ故に、認識促進が必要である治療において有用であることが見出された。

【０１０１】

本化合物を、本明細書に後述の試験法によって研究した：

【０１０２】

膜調製及び結合アッセイ

ＧＡＢＡ　Ａ受容体サブタイプでの化合物の親和性は、組成α１β３γ２、α２β３γ２、α３β３γ２及びα５β３γ２のラット（安定にトランスフェクトした）又はヒト（一時的にトランスフェクトした）受容体を発現するＨＥＫ２９３細胞への［３Ｈ］フルマゼニル（８５Ci/mmol；Roche）の結合に対する競合により測定した。

【０１０３】

細胞ペレットは、Krebs-トリス緩衝液（４．８mM　ＫＣｌ、１．２mM　$CaCl_2$、１．２mM　$MgCl_2$、１２０mM　ＮａＣｌ、１５mMトリス；ｐＨ７．５；結合アッセイ緩衝液）に懸濁して、ポリトロンにより約２０秒間氷上でホモジナイズして、４℃で６０分間遠心分離（５００００ｇ；Sorvall、ローター：ＳＭ２４＝２００００rpm）した。細胞ペレットを、Krebs-トリス緩衝液に再懸濁して、ポリトロンにより約１５秒間氷上でホモジナイズした。タンパク質を測定（Bradford法、Bio-Rad）し、そして１mLのアリコートを調製して－８０℃で貯蔵した。

【０１０４】

放射リガンド結合アッセイは、細胞膜を１００μL、［３Ｈ］フルマゼニルをα１、α２、α３サブユニットには１nM、そしてα５サブユニットには０．５nMの濃度で、及び試験化合物を10×10^{-3}～10^{-6}Mの範囲で含有する、２００μLの容量（９６ウェルプレート）中で実施した。非特異結合は、10^{-5}Mジアゼパムにより規定され、典型的には総結合の５％未満に相当した。アッセイ試料は、４℃で１時間平衡化するまでインキュベートして、Packard採取器を使用して、氷冷洗浄緩衝液（５０mMトリス；ｐＨ７．５）で洗浄する濾過により、ＧＦ／Ｃユニフィルター（Packard）上に採取した。乾燥後、フィルター保持放射活性を液体シンチレーション計数により検出した。Ｋｉ値は、Excel-Fit（Microsoft）を使用して算出し、２回の測定の平均とした。

【０１０５】

添付の実施例の化合物は、上述のアッセイで試験して、好ましい化合物は、ラットＧＡＢＡ　Ａ受容体のα５サブユニットからの［３Ｈ］フルマゼニルの置換について１００nM以下のＫｉ値を有することが見出された。最も好ましいものは、Ｋｉ（nM）＜３５の化合物である。好ましい実施態様において、本発明の化合物は、α１、α２及びα３サブユニットと比較してα５サブユニットに対して結合選択的である。

【０１０６】

代表の試験結果を、下記の表に示す：

【０１０７】

【表１】

表 1:

実施例	hKi [nM]	実施例	hKi [nM]	実施例	hKi [nM]	実施例	hKi [nM]	実施例	hKi [nM]
1	9.6	25	8.7	46	3.6	91	7.5	107	23.3
2	7.6	27	4	49	9.6	92	3.8	108	9
4	6.2	28	5.1	50	4.1	93	2.9	109	14.2
5	5.5	30	13.7	51	6.1	94	2.9	110	1.6
6	5.4	32	6.9	52	6.6	95	2.7	111	1.2
7	5.9	33	5.4	54	8.4	96	25.9	112	1.5
8	3.5	34	8.6	55	6.7	97	1.6	113	2.1
9	4.8	36	9.4	57	4.6	98	2.8	114	4.7
12	3.4	37	6.3	58	3.3	99	18.1	115	14.8
13	7.7	38	8.4	59	4.6	100	4.1	118	28.9
14	12.3	39	5.1	60	3.5	101	1.4	119	7.3
15	4.1	40	2.2	61	3.4	102	0.9	121	27.6
17	3.9	41	2.3	62	1.7	103	1.5	122	34.7
20	7.9	42	1.9	63	2.4	104	27.8	124	31.5
21	5.3	44	3.4	66	11.7	105	4.0		
22	10.1	45	1.4	86	6.6	106	1.6		

【０１０８】

式（Ｉ）の化合物及び薬学的に使用されうる酸付加塩は、医薬として、例えば、医薬製剤の形態で使用することができる。医薬製剤は、例えば、錠剤、コーティング錠、糖衣錠、硬及び軟ゼラチンカプセル剤、液剤、乳剤又は懸濁剤の剤形で、経口投与することができる。しかし、投与はまた、例えば、坐剤の剤形で直腸内に、又は、例えば、注射液の剤形で非経口的に行うこともできる。

【０１０９】

式（Ｉ）の化合物及び薬学的に使用されうるその酸付加塩は、錠剤、コーティング錠、糖衣錠及び硬ゼラチンカプセル剤の製造のために、薬学的に不活性な無機又は有機の賦形剤と一緒に加工することができる。乳糖、トウモロコシデンプン又はその誘導体、タルク、ステアリン酸又はその塩等は、例えば、錠剤、糖衣錠及び硬ゼラチンカプセル剤のためのそのような賦形剤として使用することができる。軟ゼラチンカプセル剤に適切な賦形剤は、例えば、植物油、ロウ、脂肪、半固体及び液体ポリオール等である。

【０１１０】

液剤及びシロップ剤の製造に適切な賦形剤は、例えば、水、ポリオール、ショ糖、転化糖、グルコース等である。

【０１１１】

注射液に適切な賦形剤は、例えば、水、アルコール、ポリオール、グリセリン、植物油等である。

【０１１２】

坐剤に適切な賦形剤は、例えば、天然又は硬化油、ロウ、脂肪、半液体又は液体ポリオ

ール等である。

【０１１３】

さらに、医薬製剤は、防腐剤、可溶化剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤、甘味料、着色料、香味料、浸透圧を変えるための塩類、緩衝液、マスキング剤又は抗酸化剤を含有することができる。それらはまた、その他の治療上価値のある物質もさらに含有することができる。

【０１１４】

投与量は、広い限度内で変更することができ、当然、それぞれの特定の症例ごとに個々の要件に適合されるであろう。一般的に、経口投与の場合、一般式（Ｉ）の化合物の、１人当たり約０．１～１０００mgの１日投与量が適切であるが、必要であれば上記の上限を超えることもできる。

【０１１５】

以下の実施例は、本発明を限定することなく例示する。全ての温度は摂氏で示される。

【０１１６】

実施例Ａ

通常の方法で、以下の組成の錠剤を製造する：

	mg／錠剤
活性物質	5
乳糖	４５
トウモロコシデンプン	１５
微晶質セルロース	３４
ステアリン酸マグネシウム	1
錠剤重量	１００

【０１１７】

実施例Ｂ

以下の組成のカプセル剤を製造する：

	mg／カプセル
活性物質	１０
乳糖	１５５
トウモロコシデンプン	３０
タルク	5
カプセル充填重量	２００

【０１１８】

活性物質、乳糖及びトウモロコシデンプンを、最初にミキサーで、次に、微粉砕機で混合する。混合物をミキサーに戻し、それにタルクを加えて、十分に混合する。混合物を機械により硬ゼラチンカプセルに充填する。

【０１１９】

実施例Ｃ

以下の組成の坐剤を製造する：

	mg／坐剤
活性物質	１５
坐剤用錬剤	１２８５
合計	１３００

【０１２０】

坐薬用錬剤をガラス又はスチール容器で溶解し、十分に混合し、４５℃に冷却する。その後、微粉砕した活性物質をそこに加え、それが完全に分散するまで撹拌する。混合物を適切な大きさの坐剤成形型に注ぎ、放置して冷却し、次に坐剤を成形型から取り外し、ワックスペーパー又は金属箔で個別に包む。

【０１２１】

以下の実施例１～１２７は、本発明の例示のため提供される。それらは、本発明の範囲

を制限するものと見なされるべきではなく、単に本発明の代表的なものとして見なされるべきである。

【０１２２】

実施例１

３－クロロ－６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン

ＴＨＦ（５０ml）中の（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イル）－メタノール（５．０ｇ、２６．４mmol）の溶液に、水素化ナトリウム（鉱油中の５５％分散液、１．２７ｇ、２９．１mmol）を加えた。混合物を室温で３０分間撹拌した。３，６－ジクロロピリダジン（４．３３ｇ、２９．１mmol）の添加後、混合物を室温で更に５時間撹拌した。次に、混合物を蒸発させ、抽出し（酢酸エチル／水）、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させて、濃縮した。クロマトグラフィー（SiO_2、ヘプタン：酢酸エチル＝１００：０～７０：３０）に付して、標記化合物（６．６２ｇ、８３％）を白色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３０２．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０１２３】

実施例２

３－ブロモ－６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン

実施例１に関して記載したように、（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イル）－メタノール（２．４６ｇ、１３mmol）を、３，６－ジクロロピリダジンの代わりに３，６－ジブロモピリダジンを使用して、標記化合物（３．９９ｇ、８９％）に変換して、白色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３４８．０／３４６．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０１２４】

実施例３

３－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン

ギ酸アンモニウム（０．２０ｇ、３．２mmol）を、エタノール（８ml）中の３－ブロモ－６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン（０．５４ｇ、１．６mmol）の溶液に加えた。反応フラスコをアルゴンでフラッシュした。パラジウム担持炭（１０％、０．０５ｇ）を加え、混合物を４０℃に加熱した。１６時間後、追加のギ酸アンモニウム（０．２０ｇ、３．２mmol）及びパラジウム担持炭（１０％、０．０５ｇ）を加え、混合物を４０℃に更に２４時間加熱した。混合物を濾過し、濃縮して、抽出した（酢酸エチル／重炭酸ナトリウム溶液）。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、クロマトグラフィー（SiO_2、ヘプタン：酢酸エチル＝１００：０～６０：４０）に付して、標記化合物（１６０mg、３８％）を無色の油状物として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝２６８．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０１２５】

実施例４

３－メチル－６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン

ＴＨＦ（８ml）中の（５－メチル－３－フェニル－４－イソオキサゾリル）メタノール（０．５０ｇ、２．６４mmol）の溶液に、水素化ナトリウム（鉱油中の５５％分散液、０．１６ｇ、３．１７mmol）を０℃で加えた。反応混合物を３０分間撹拌し、それを室温に温まるにまかせた。３－クロロ－６－メチルピリダジン（０．３６ｇ、２．７７mmol）を加え、２時間撹拌し続けた。水（１０ml）を加え、混合物を酢酸エチル（４０ml）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１０ml）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。濃縮し、残留物を、クロマトグラフィー（SiO_2、ヘプタン：酢酸エチル＝１００：０～５０：５０）により精製して、標記化合物（２２０mg、３０％）を黄色の油状物として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝２８２．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０１２６】

実施例５

６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸エチルエステル
エタノール（３ml）中の３－クロロ－６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン（２００mg、０．６６mmol）の溶液に、炭酸ナトリウム（７０mg、０．６６mmol）、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン（３７mg、０．０６mmol）及びパラジウム（ＩＩ）アセタート（１５mg、０．０６mmol）を加えた。得られた混合物を、一酸化炭素雰囲気下、５０℃で１時間撹拌した。室温に冷却した後、それをセライト（登録商標）を通して濾過し、濃縮した。クロマトグラフィー（SiO_2、ヘプタン：酢酸エチル＝１００：０～６０：４０）により精製して、標記化合物（１９６mg、８７％）を明黄色の油状物として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３４０．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０１２７】
実施例６
６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸（２－メトキシ－エチル）－アミド
ＴＨＦ（５ml）中の３－クロロ－６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン（２００mg、０．６６mmol）の溶液に、２－メトキシエチルアミン（０．２９ml、３．３０mmol）、炭酸ナトリウム（７０mg、０．６６mmol）、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン（３７mg、０．０６mmol）及びパラジウム（ＩＩ）アセタート（１５mg、０．０６mmol）を加えた。得られた混合物を、一酸化炭素雰囲気下、５０℃で１８時間撹拌し、次に、セライト（登録商標）を通して濾過した。濃縮し、クロマトグラフィー（SiO_2、ヘプタン：酢酸エチル＝１００：０～５０：５０）により精製して、標記化合物（６１mg、２５％）を明黄色の油状物として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３６９．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０１２８】
実施例７
６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸イソプロピルアミド
実施例６に関して記載したように、３－クロロ－６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン（２００mg、０．６６mmol）を、２－メトキシエチルアミンの代わりにイソプロピルアミンを使用して、標記化合物（５０mg、２１％）に変換して、これを白色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３５３．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０１２９】
実施例８
６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸シクロプロピルアミド
実施例６に関して記載したように、３－クロロ－６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン（２００mg、０．６６mmol）を、２－メトキシエチルアミンの代わりにシクロプロピルアミンを使用して、標記化合物（３１mg、１３％）に変換して、これを白色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３５１．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０１３０】
実施例９
６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－アミド
実施例６に関して記載したように、３－クロロ－６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン（２００mg、０．６６mmol）を、２－メトキシエチルアミンの代わりに４－アミノテトラヒドロピランを使用して、標記化合物（５０mg、１９％）に変換して、これをオフホワイトの固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝

３９５．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０１３１】
実施例１０
［６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－イル］－モルホリン－４－イル－メタノン
実施例６に関して記載したように、３－クロロ－６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン（２００ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ）を、２－メトキシエチルアミンの代わりにモルホリンを使用して、標記化合物（１６ｍｇ、６％）に変換して、これを無色の結晶質固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３８１．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０１３２】
実施例１１
（１，１－ジオキソ－１λ６－チオモルホリン－４－イル）－［６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－イル］－メタノン
ａ）６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸
エタノール（１５ｍｌ）中の６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸エチルエステル（３．１ｇ、９．０ｍｍｏｌ）の溶液に、水酸化ナトリウム水溶液（１Ｎ、２７．５ｍｌ）を加えた。６０℃で３０分間加熱した後、それを周囲温度に冷却し、炭酸ナトリウム水溶液（２Ｍ、５０ｍｌ）を加えた。水酸化ナトリウム水溶液（１Ｍ、５０ｍｌ）を添加し、続いてtert－ブチルメチルエーテルで抽出した。水相を塩化水素水溶液（２５％）でｐＨ＝２に酸性化し、tert－ブチルメチルエーテル及び酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、標記化合物（２．８ｇ、１００％）を白色の固体として得て、tert－ブチルメチルエーテルで粉砕した。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３０９．３［Ｍ－Ｈ］$^{-}$。
【０１３３】
ｂ）（１，１－ジオキソ－１λ６－チオモルホリン－４－イル）－［６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－イル］－メタノン
ＤＭＦ（８ｍｌ）中の６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸（２００ｍｇ、０．６４ｍｍｏｌ）の溶液に、２－（１Ｈ－ベンゾトリアゾール－１－イル）－１，１，３，３－テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラート（２２７ｍｇ、０．７０ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（５５０ｍｌ、３．２ｍｍｏｌ）及びチオモルホリン１，１－ジオキシド（０．１０４ｇ、０．７７ｍｍｏｌ）を加えた。得られた反応混合物を室温で３０分間撹拌し、水で希釈した。次に、混合物を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を炭酸ナトリウム水溶液（飽和）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。濃縮して、クロマトグラフィー（SiO_2、ヘプタン：酢酸エチル＝１００：０～６：４）により精製して、標記化合物（１７６ｍｇ、６３％）白色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝４２９．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０１３４】
実施例１２
６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸（２－ヒドロキシ－エチル）－アミド
ＤＭＦ（８ｍｌ）中の６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸（２００ｍｇ、０．６４ｍｍｏｌ）の溶液に、１，１－カルボニル－ジイミダゾール（１３５ｍｇ、０．８３ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で４時間撹拌した。エタノールアミン（０．２７ｍｌ、４．５０ｍｍｏｌ）を加え、１時間撹拌し続けた。水（２０ｍｌ）を加え、混合物を酢酸エチル（９０ｍｌ）で抽出した。合わせた有機層を水（６０ｍｌ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。濃縮し、クロマトグラフィー（SiO_2、ヘプタン：酢酸エチル＝９５：５～３０：７０）により精製して、標記化合物（２

１５mg、９４％）を白色の泡状物として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３５５．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１３５】

実施例１３

６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸（２－ヒドロキシ－１，１－ジメチル－エチル）－アミド

実施例１２に関して記載したように、６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸（２００mg、０．６４mmol）を、エタノールアミンの代わりに２－アミノ－２－メチル－プロパノールを使用して、標記化合物（SiO_2、ヘプタン：酢酸エチル＝９５：５～５０：５０、２０２mg、８２％）に変換して、これを白色の泡状物として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３８３．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１３６】

実施例１４

３－メトキシ－６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン

メタノール（３ml）とＴＨＦ（１ml）の混合物中の３－クロロ－６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン（２００mg、０．６６mmol）の溶液に、ナトリウムメトキシド（ＭｅＯＨ中の５．４Ｍ、０．１６ml、０．８６mmol）を滴下し、反応混合物を２４時間加熱還流した。tert－ブチルメチルエーテル（４ml）及び水（２ml）で希釈した後、それをtert－ブチルメチルエーテル（１５ml）で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。濃縮し、クロマトグラフィー（SiO_2、ヘプタン：酢酸エチル＝１００：０～５０：５０）により精製して、標記化合物（５６mg、２７％）を無色の油状物として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝２９８．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１３７】

実施例１５

６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－イルアミン

ａ）３－ヨード－６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン

実施例１に関して記載したように、（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イル）－メタノール（１０．０ｇ、５３mmol）を、３，６－ジクロロピリダジンの代わりに３－クロロ－６－ヨードピリダジン（Goodman, A. J.; Stanforth, S. P.; Tarbit, B. Tetrahedron 1999, 55, 15067）を使用して、標記化合物（１６．９ｇ、８１％）に変換したが、これには３－クロロ－６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジンが約２０％混入していた。生成物をオフホワイトの固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３９４．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

ｂ）６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－イルアミン

３－ヨード－６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン（実施例１５ａ）（２００mg、０．５mmol）を、メタノール（７Ｍ、３ml）中のアンモニアの溶液に溶解した。銅（Ｉ）ブロミド（８８mg、０．６mmol）を添加した後、混合物で室温で１６時間撹拌した。沈殿物を濾過し、有機相をシリカに吸収させた。クロマトグラフィー（SiO_2、ジクロロメタン：メタノール＝１００：０～９５：５）に付して、標記化合物（６６mg、４６％）を明黄色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝２８３．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１３８】

実施例１６

Ｎ－アセチル－Ｎ－［６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－イル］－アセトアミド

ＴＨＦ（４ml）中の６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－イルアミン（２００mg、０．７mmol）の溶液に、トリエチル

アミン（０．１２ml、０．８５mmol）を加えた。混合物を氷浴で冷却し、ＴＨＦ（１ml）中のアセチルクロリド（０．０６７ml、０．８５mmol）の溶液を滴下した。室温で１時間撹拌した後、沈殿物を濾過し、有機相を蒸発させた。クロマトグラフィー（SiO_2、ジクロロメタン：メタノール＝１００：０～９８：２）に付して、標記化合物（１６０mg、６２％）を明黄色の油状物として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３６７．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０１３９】

実施例１７

Ｎ－［６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－イル］－アセトアミド

メタノール（２ml）中のＮ－アセチル－Ｎ－［６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－イル］－アセトアミド（７０mg、０．１９mmol）の溶液を、重炭酸ナトリウム（１へら）で処理し、室温で１６時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、残留物を抽出した（ジクロロメタン／水）。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残留物をジイソプロピルエーテルで結晶化して、標記化合物を明褐色の固体（４０mg、６５％）として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３２５．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０１４０】

実施例１８

２－メトキシ－Ｎ－［６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－イル］－アセトアミド

ＴＨＦ（４ml）中の６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－イルアミン（２００mg、０．７mmol）の溶液に、トリエチルアミン（０．１２ml、０．８５mmol）を加えた。混合物を氷浴で冷却し、ＴＨＦ（１ml）中のメトキシアセチルクロリド（０．０９２ml、０．８５mmol）の溶液を滴下した。室温で１時間撹拌した後、沈殿物を濾過し、有機相を蒸発させた。残留物をメタノール（５ml）に溶解し、重炭酸ナトリウム（１へら）を加え、混合物を室温で２時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、残留物を抽出した（ジクロロメタン／水）。次に、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。クロマトグラフィー（SiO_2、ジクロロメタン：メタノール＝１００：０～９８：２）に付して、標記化合物（１８０mg、７３％）を白色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３５５．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０１４１】

実施例１９

Ｎ－［６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－イル］－ブチルアミド

実施例１８に関して記載したように、６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－イルアミン（２００mg、０．７mmol）を、メトキシアセチルクロリドの代わりにブチリルクロリドを使用して、標記化合物（１５５mg、６２％）に変換して、これを白色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３５３．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０１４２】

実施例２０

Ｎ－［６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－イル］－イソブチルアミド

実施例１８に関して記載したように、６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－イルアミン（２００mg、０．７mmol）を、メトキシアセチルクロリドの代わりにイソブチリルクロリドを使用して、標記化合物（１８０mg、７２％）に変換して、これを白色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３５３．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０１４３】

実施例２１

シクロプロパンカルボン酸［６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－

イルメトキシ）－ピリダジン－３－イル］－アミド
実施例１８に関して記載したように、６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－イルアミン（２００mg、０．７mmol）を、メトキシアセチルクロリドの代わりにシクロプロパンカルボニルクロリドを使用して、標記化合物（１８５mg、７５％）に変換して、これを白色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３５１．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０１４４】
実施例２２
シクロブタンカルボン酸［６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－イル］－アミド
実施例１８に関して記載したように、６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－イルアミン（２００mg、０．７mmol）を、メトキシアセチルクロリドの代わりにシクロブタンカルボニルクロリドを使用して、標記化合物（１６５mg、６４％）に変換して、これを白色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３６５．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０１４５】
実施例２３
２，２－ジメチル－Ｎ－［６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－イル］－プロピオンアミド
実施例１８に関して記載したように、６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－イルアミン（２８０mg、１mmol）を、メトキシアセチルクロリドの代わりに塩化ピバロイルを使用して、標記化合物（３２０mg、８７％）に変換して、これを白色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３６７．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０１４６】
実施例２４
シクロペンタンカルボン酸［６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－イル］－アミド
実施例１８に関して記載したように、６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－イルアミン（２８０mg、１mmol）を、メトキシアセチルクロリドの代わりにシクロペンタンカルボニルクロリドを使用して、標記化合物（２９５mg、７８％）に変換して、これを白色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３７９．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０１４７】
実施例２５
テトラヒドロ－ピラン－４－カルボン酸［６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－イル］－アミド
実施例１８に関して記載したように、６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－イルアミン（２８０mg、１mmol）を、メトキシアセチルクロリドの代わりにテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルボニルクロリドを使用して、標記化合物（３６０mg、９１％）に変換して、これを白色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３９５．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０１４８】
実施例２６
４－クロロ－Ｎ－［６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－イル］－ブチルアミド
ＴＨＦ（１５ml）中の６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－イルアミン（１．０g、３．５mmol）の溶液に、トリエチルアミン（０．５９ml、４．３mmol）を加えた。混合物を氷浴で冷却し、ＴＨＦ（５ml）中の４－クロロブチリルクロリド（０．４８ml、４．３mmol）の溶液を滴下した。室温で

１時間撹拌した後、沈殿物を濾過し、有機相を蒸発させた。残留物をメタノール（２０ml）に溶解し、重炭酸ナトリウム（１へら）を加え、混合物を室温で１時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、残留物を抽出した（ジクロロメタン／水）。次に、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。クロマトグラフィー（SiO_2、ヘプタン／酢酸エチル＝１００：０～６０：４０）により精製して、標記化合物（７４０mg、５４％）（反応中２つの最小極性成分として形成した）を得て、これを白色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３８７．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０１４９】

実施例２７

１－［６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－イル］－ピロリジン－２－オン

ＴＨＦ（１５ml）中の６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－イルアミン（１．０ｇ、３．５mmol）の溶液に、トリエチルアミン（０．５９ml、４．３mmol）を加えた。混合物を氷浴で冷却し、ＴＨＦ（５ml）中の４－クロロブチリルクロリド（０．４８ml、４．３mmol）の溶液を滴下した。室温で１時間撹拌した後、沈殿物を濾過し、有機相を蒸発させた。残留物をメタノール（２０ml）に溶解し、重炭酸ナトリウム（１へら）を加え、混合物を室温で１時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、残留物を抽出した（ジクロロメタン／水）。次に、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。クロマトグラフィー（SiO_2、ヘプタン／酢酸エチル＝１００：０～６０：４０）により精製して、標記化合物（２５０mg、２０％）（反応中で２つの最大極性成分として形成した）を得て、これを白色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３５１．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０１５０】

実施例２８

Ｎ－［６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－イル］－オキサルアミド酸メチルエステル

実施例１８に関して記載したように、６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－イルアミン（２００mg、０．７mmol）を、メトキシアセチルクロリドの代わりにクロロ－オキソ－酢酸メチルエステルを使用して、標記化合物（８８mg、４４％）に変換して、これを白色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３６９．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０１５１】

実施例２９

Ｎ－［６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－イル］－マロンアミド酸メチルエステル

実施例１８に関して記載したように、６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－イルアミン（２００mg、０．７mmol）を、メトキシアセチルクロリドの代わりにクロロカルボニル－酢酸メチルエステルを使用して、標記化合物（８８mg、３２％）に変換して、これを白色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３８３．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０１５２】

実施例３０

Ｎ－［６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－イル］－ベンズアミド

実施例１８に関して記載したように、６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－イルアミン（２８０mg、１mmol）を、メトキシアセチルクロリドの代わりにベンゾイルクロリドを使用して、標記化合物（２５０mg、６５％）に変換して、これを白色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３８７．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０１５３】

実施例３１
４－メチル－Ｎ－［６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－イル］－ベンズアミド
実施例１８に関して記載したように、６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－イルアミン（２８０mg、１mmol）を、メトキシアセチルクロリドの代わりにｐ－トルオイルクロリドを使用して、標記化合物（３２０mg、８０％）に変換して、これを白色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝４０１．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１５４】
実施例３２
フラン－２－カルボン酸［６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－イル］－アミド
実施例１８に関して記載したように、６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－イルアミン（２８０mg、１mmol）を、メトキシアセチルクロリドの代わりに２－フロイルクロリドを使用して、標記化合物（３３０mg、８６％）に変換して、これを白色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３７７．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１５５】
実施例３３
イソオキサゾール－５－カルボン酸［６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－イル］－アミド
実施例１８に関して記載したように、６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－イルアミン（２８０mg、１mmol）を、メトキシアセチルクロリドの代わりにイソオキサゾール－５－カルボニルクロリドを使用して、標記化合物（２９０mg、７７％）に変換して、これを白色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３７８．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１５６】
実施例３４
［６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－イル］－カルバミン酸エチルエステル
ピリジン（５ml）中の６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－イルアミン（２８０mg、１mmol）及びｐ－Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノピリジン（６１mg、０．５mmol）の溶液に、クロロギ酸エチル（０．１１ml、１．２mmol）を室温で加えた。得られた混合物を室温で５時間撹拌した。蒸発させた後、残留物を酢酸エチル／水で抽出し、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させて、濃縮した。クロマトグラフィー（SiO_2、ヘプタン／酢酸エチル＝１００：０～７０：３０）に付して、標記化合物（２６０mg、７３％）を白色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３５５．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１５７】
実施例３５
３－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－６－ピロリジン－１－イル－ピリダジン
トルエン（５ml）中の３－クロロ－６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン（３００mg、１．０mmol）の溶液に、ピロリジン（０．１０ml、１．２mmol）、tert－ブトキシドナトリウム（１１５mg、１．２mmol）、（＋／－）－２，２’－ビス（ジフェニルホスフィノ）－１，１－ビナフタレン（１９mg、０．０３mmol）及びトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウムクロロホルム錯体（１０mg、０．０１mmol）を加えた。得られた混合物をマイクロ波熱で１１０℃にて５５分間加熱した。次に、反応混合物を濃縮し、抽出した（酢酸エチル／ブライン）。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、クロマトグラフィー（SiO_2、ジクロロメタン：

メタノール＝１００：０～９９：１）に付して、標記化合物を明黄色の油状物（８０mg、２４％）として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３３７．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１５８】

実施例３６

４－［６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－イル］－モルホリン

３－クロロ－６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン（１５０mg、０．５mmol）とモルホリン（０．１７ml、２mmol）の混合物を１１６℃で４時間撹拌した。酢酸エチル／水で抽出した後、有機相を濃縮し、クロマトグラフィー（SiO_2、ヘプタン／酢酸エチル＝１００：０～７０：３０）に付して、標記化合物を白色の固体（４０mg、２３％）として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３５３．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１５９】

実施例３７

メチル－［６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－イル］－アミン ＨＣｌ

３－ヨード－６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン（５００mg、１．３mmol）を、メチルアミン（３３％溶液の７．５ml、過剰）のエタノール性溶液に溶解した。ヨウ化銅（Ｉ）（２９１mg、１．５mmol）を添加した後、混合物を５０℃で３時間撹拌した。次に、溶媒を蒸発させ、残留物を酢酸エチル及び飽和セニエット塩水溶液で撹拌した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させた。クロマトグラフィー（SiO_2、ヘプタン／酢酸エチル＝１００：０～０：１００）に付して、標記化合物の遊離塩基を明黄色の油状物として得た。それを、メタノール／エーテル（２２０mg、５３％）で白色の塩酸塩として結晶化した。ＭＳ：ｍ／ｅ＝２９７．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１６０】

実施例３８

ジメチル－［６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－イル］－アミン

３－ヨード－６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン（５００mg、１．３mmol）を、ジメチルアミン（３３％溶液の７．５ml、過剰）のエタノール性溶液に溶解した。銅（Ｉ）ブロミド（２１９mg、１．５mmol）を添加した後、混合物を室温で７２時間撹拌し、続いて５０℃に３時間加熱した。次に、溶媒を蒸発させ、残留物を酢酸エチル及び飽和セニエット塩水溶液で撹拌した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させた。クロマトグラフィー（SiO_2、ヘプタン／酢酸エチル＝１００：０～１０：９０）に付して、標記化合物（３０mg、８％）を明黄色の油状物として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３１１．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１６１】

実施例３９

３－（３，５－ジメチル－ピラゾール－１－イル）－６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン

０℃に冷却したＤＭＦ（０．８ml）中の（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イル）－メタノール（７６mg、０．４０mmol）の溶液に、水素化ナトリウム（鉱油中の５５％分散液、１９．２g、０．４４mmol）を加えた。混合物を室温で１時間撹拌した。３－クロロ－６－（３，５－ジメチルピラゾル－１－イル）－ピリダジン（９１．８mg、０．４４mmol）を添加した後、混合物を室温で一晩撹拌した。次に、混合物を蒸発させ、抽出し（酢酸エチル／水）、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させて、濃縮した。クロマトグラフィー（SiO_2、ヘプタン：エタノール＝１００：０～９５：５）に付して、標記化合物（５．０mg、３％）を白色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３６２．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１６２】
実施例４０
５－メチル－６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸エチルエステル
実施例５に関して記載したように、３－クロロ－６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジンの代わりに、３－クロロ－５－メチル－６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジンと３－クロロ－４－メチル－６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン（３：２、３４７mg、１．１０mmol）の混合物を、標記化合物（SiO_2、ヘプタン：酢酸エチル＝１００：０～６０：４０、１０６mg、４６％）に変換して、これを明黄色の油状物として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３５４．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０１６３】
実施例４１
３－クロロ－４－メチル－６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン
実施例４に関して記載したように、（５－メチル－３－フェニル－４－イソオキサゾリル）メタノール（５．００ｇ、２６．４mmol）を、３－クロロ－６－メチルピリダジンの代わりに３，６－ジクロロ－４－メチルピリダジンを使用して、標記化合物（４．５９ｇ、５５％）に変換して、これを黄色の油状物として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３１６．１［Ｍ］$^+$。

【０１６４】
実施例４２
４－メチル－６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸エチルエステル
実施例５に関して記載したように、３－クロロ－６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジンの代わりに、３－クロロ－５－メチル－６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジンと３－クロロ－４－メチル－６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン（３：２、３４７mg、１．１０mmol）の混合物を、標記化合物（SiO_2、ヘプタン：酢酸エチル＝１００：０～６０：４０、１１４mg、４９％）に変換して、　これを明黄色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３５４．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０１６５】
実施例４３
４－メチル－６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸
実施例１１ａに関して記載したように、６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸エチルエステルの代わりに４－メチル－６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸エチルエステル（２．３０ｇ、６．５２mmol）を、標記化合物（１．７３ｇ、８２％）に変換して、これをオフホワイトの固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３２４．４［Ｍ－Ｈ］$^-$。

【０１６６】
実施例４４
４－メチル－６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－アミド
実施例１１ｂに関して記載したように、６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸の代わりに４－メチル－６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３

－カルボン酸（２００mg、０．６１mmol）を、チオモルホリン１，１－ジオキシドの代わりに４－アミノ－テトラヒドロピランを使用して、標記化合物（SiO_2、ヘプタン：酢酸エチル＝１００：０～６０：４０、１５６mg、６２％）に変換して、これを白色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝４０９．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０１６７】

実施例４５

４－メチル－６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸シクロプロピルアミド

実施例４４に関して記載したように、４－メチル－６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸（２００mg、０．６１mmol）を、４－アミノ－テトラヒドロピランの代わりにシクロプロピルアミンを使用して、標記化合物（SiO_2、ヘプタン：酢酸エチル＝１００：０～６０：４０、１２２mg、５４％）に変換して、これを白色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３６５．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０１６８】

実施例４６４－メチル－６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸イソプロピルアミド

実施例４４に関して記載したように、４－メチル－６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸（２００mg、０．６１mmol）を、４－アミノ－テトラヒドロピランの代わりにイソプロピルアミンを使用して、標記化合物（SiO_2、ヘプタン：酢酸エチル＝１００：０～６０：４０、９０mg、４０％）に変換して、これを白色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３６７．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０１６９】

実施例４７

（１，１－ジオキソ－１λ６－チオモルホリン－４－イル）－［４－メチル－６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－イル］－メタノン

実施例４４に関して記載したように、４－メチル－６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸（２００mg、０．６１mmol）を、４－アミノ－テトラヒドロピランの代わりにチオモルホリン１，１－ジオキシドを使用して、標記化合物（SiO_2、ヘプタン：酢酸エチル＝１００：０～６０：４０、１９５mg、７２％）に変換して、これを無色の結晶質固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝４４３．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０１７０】

実施例４８

３－クロロ－６－［３－（３－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジン

ａ）（Ｅ）－及び／又は（Ｚ）－３－フルオロ－ベンズアルデヒドオキシム

エタノール（４．３ml）及び水（１３ml）中の３－フルオロベンズアルデヒド（６．７５ｇ、５４mmol）及びヒドロキシルアミン塩酸塩（４．１６ｇ、６０mmol）の懸濁液に、氷（２５ｇ）を加えた。次に、水（６．５ml）中の水酸化ナトリウム（５．５ｇ、１３８mmol）の溶液を１０分間かけて（温度が－８℃から＋７℃に上昇した）滴下すると、固体のほとんどを溶解した。室温で３０分間撹拌した後、白色の固体が沈殿し、次に、得られた混合物を水で希釈し、ＨＣｌ（４Ｎ）で酸性化した。次に、白色の沈殿物を濾別し、水で洗浄し、高真空下で乾燥させて、標記化合物（７．０ｇ、９３％）を得て、これを白色の固体として得た。ＭＳｍ／ｅ（ＥＩ）：１３９．１［Ｍ］。

【０１７１】

ｂ）（Ｅ）－及び／又は（Ｚ）－Ｎ－ヒドロキシ－３－フルオロ－ベンゼンカルボキシイミドイルクロリド

ＤＭＦ（５０ml）中の（Ｅ）－及び／又は（Ｚ）－３－フルオロ－ベンズアルデヒドオキシム（６．９ｇ、５０mmol）の溶液に、Ｎ－クロロスクシンイミド（６．６ｇ、５０mmol）を少量ずつ温度を３５℃以下に保ちながら１時間かけて加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌した。次に、混合物を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。次に、合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させて、標記化合物（６．３ｇ、７３％）を得て、これをオフホワイトの固体として得た。ＭＳｍ／ｅ（ＥＩ）：１７３．１［Ｍ］。

【０１７２】

ｃ）３－（３－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－カルボン酸エチルエステル

ジエチルエーテル（１５１ml）中の（Ｅ）－及び／又は（Ｚ）－Ｎ－ヒドロキシ－３－フルオロ－ベンゼンカルボキシイミドイルクロリド（１１．１ｇ、６４mmol）の溶液に、２－ブチン酸エチル（７．２ｇ、７．５ml、６４mmol）を０℃で加え、続いてトリエチルアミン（７．８ｇ、１０．７ml、７７mmol）を滴下して、得られた混合物を室温に一晩温まるにまかせた。次に、混合物に氷水に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。次に、合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて、蒸発させた。クロマトグラフィー（SiO_2、ヘプタン：酢酸エチル＝１００：０～１：１）により精製して、標記化合物（６．３ｇ、３９％）を得て、これを白色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝２５０．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０１７３】

ｄ）［３－（３－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イル］－メタノール

ＴＨＦ（３２０ml）中の３－（３－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－カルボン酸エチルエステル（６．１８ｇ、２５mmol）の溶液に、リチウムアルミニウムヒドリド（５２８mg、１４mmol）を少量ずつ０℃で加え、反応混合物を室温で３時間撹拌した。次に、混合物を０℃に冷却し、水（５１８　・Ｌ）を加え、続いて水酸化ナトリウム（１５％溶液、５１８・Ｌ）を加え、次に、再び水（１．５ml）を加え、次に、混合物を室温で一晩撹拌した。次に、沈殿物を濾別し、ＴＨＦで洗浄した。次に、合わせた洗浄液及び濾液を蒸発させた。クロマトグラフィー（SiO_2、ヘプタン：酢酸エチル＝１００：０～１：１）により精製して、標記化合物（３．９ｇ、７５％）を得て、これを黄色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝２０８．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０１７４】

ｅ）３－クロロ－６－［３－（３－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジン

ＴＨＦ（２１ml）中の水素化ナトリウム（鉱油中の５５％分散液、６３２mg、１４mmol）の懸濁液に、ＴＨＦ（４２ml）中の［３－（３－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イル］－メタノール（３．０ｇ、１４mmol）の溶液を０℃で加え、反応混合物を室温に３０分間かけて温め、次に、ＴＨＦ（４２ml）中の３，６－ジクロロピリダジン（２．２ｇ、１４mmol）の溶液を０℃で滴下し、反応混合物を室温で３時間撹拌した。次に、反応混合物を塩化ナトリウム水溶液（飽和）に注ぎ、混合物を酢酸エチルで抽出した。次に、合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、次に、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して、蒸発させた。クロマトグラフィー（SiO_2、ヘプタン：酢酸エチル＝１００：０～１：１）により精製して、標記化合物（４．３ｇ、９２％）を得て、これをオフホワイトの固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３２０．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０１７５】

実施例４９

６－［３－（３－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジン－３－カルボン酸エチルエステル

エタノール（６５ml）中の３－クロロ－６－［３－（３－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジン（４．１ｇ、１３mmol）の

溶液に、炭酸ナトリウム（１．３７ｇ、１３mmol）、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン（７１６mg、１．３mmol）及びパラジウム（ＩＩ）アセタート（２９０mg、１．３mmol）を加えた。得られた混合物を、一酸化炭素雰囲気下、５０℃で一晩加熱した。室温に冷ました後、混合物をエタノール（１００ml）で希釈し、セライト（登録商標）を通して濾過し、濃縮した。クロマトグラフィー（SiO_2、ヘプタン：酢酸エチル＝１００：０～１：１）により精製して、標記化合物（３．２ｇ、７０％）をオフホワイトの固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３５８．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０１７６】

実施例５０

６－［３－（３－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジン－３－カルボン酸　メチルアミド

トリメチルアルミニウム（トルエン中の２Ｍ、８００・Ｌ、１．６mmol）の溶液を、ジオキサン（１０ml）中のメチルアミン（ＴＨＦ中の２Ｍ、８００・Ｌ、１．６mmol）の溶液に滴下し（発熱）、得られた混合物を室温で１時間撹拌した。次に、ジオキサン（５ml）中の６－［３－（３－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジン－３－カルボン酸エチルエステル（１４３mg、０．４mmol）の溶液を加えた。得られた混合物を８５～９５℃で１８時間加熱し、室温に冷まし、酒石酸ナトリウムカリウム溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、次に、これをブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて、蒸発させた。クロマトグラフィー（SiO_2、ヘプタン：酢酸エチル＝１００：０～１：１）により精製して、標記化合物（１２２mg、９９％）を得て、これを白色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３４３．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０１７７】

実施例５１

６－［３－（３－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジン－３－カルボン酸エチルアミド

実施例５０に関して記載したように、６－［３－（３－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジン－３－カルボン酸エチルエステル（１４３mg、０．４mmol）を、メチルアミンの代わりにエチルアミンを使用して、標記化合物（８７mg、６１％）に変換して、これを白色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３５７．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０１７８】

実施例５２

６－［３－（３－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジン－３－カルボン酸（２－ヒドロキシ－エチル）－アミド

トリメチルアルミニウム（トルエン中の２Ｍ、８００μＬ、１．６mmol）の溶液を、ジオキサン（１０ml）中のエタノールアミン（９６μＬ、１．６mmol）の溶液に滴下し（発熱）、得られた混合物を室温で１時間撹拌した。次に、ジオキサン（５ml）中の６－［３－（３－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジン－３－カルボン酸エチルエステル（１４３mg、０．４mmol）の溶液を加えた。次に、得られた混合物を８５～９５℃で２時間加熱し、室温に冷まし、酒石酸ナトリウムカリウム溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、次に、これをブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させた。クロマトグラフィー（SiO_2、ヘプタン：酢酸エチル＝１００：０～０：１００）により精製して、標記化合物（３６mg、２４％）を得て、これを白色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３７３．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０１７９】

実施例５３

６－［３－（３－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジン－３－カルボン酸　（２，２，２－トリフルオロ－エチル）－アミド

実施例５２に関して記載したように、６－［３－（３－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジン－３－カルボン酸エチルエス

テル（１４３mg、０．４mmol）を、エタノールアミンの代わりに２，２，２－トリフルオロエチルアミンを使用して、標記化合物（１２７mg、７７％）に変換して、これをオフホワイトの固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝４１１．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１８０】

実施例５４

６－［３－（３－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジン－３－カルボン酸イソプロピルアミド

実施例５２に関して記載したように、６－［３－（３－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジン－３－カルボン酸エチルエステル（１４３mg、０．４mmol）を、エタノールアミンの代わりにイソプロピルアミンを使用して、標記化合物（５８mg、３９％）に変換して、これを白色の固体として得て、ヘプタン：酢酸エチルで結晶化した。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３７１．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１８１】

実施例５５

６－［３－（３－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジン－３－カルボン酸シクロプロピルアミド

実施例５２に関して記載したように、６－［３－（３－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジン－３－カルボン酸エチルエステル（１４３mg、０．４mmol）を、エタノールアミンの代わりにシクロプロピルアミンを使用して、標記化合物（１２２mg、８３％）に変換して、これをオフホワイトの固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３６９．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１８２】

実施例５６

６－［３－（３－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジン－３－カルボン酸（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－アミド

トリメチルアルミニウム（トルエン中の２Ｍ、８００μＬ、１．６mmol）の溶液を、ジオキサン（１０ml）中の４－アミノテトラヒドロフラン（１６２mg、１．６mmol）の溶液に滴下し（発熱）、得られた混合物を室温で１時間撹拌した。次に、ジオキサン（５ml）中の６－［３－（３－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジン－３－カルボン酸エチルエステル（１４３mg、０．４mmol）の溶液を加えた。次に、得られた混合物を８５～９５℃で４時間加熱し、室温に冷まし、酒石酸ナトリウムカリウム溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、次に、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて、蒸発させた。クロマトグラフィー（SiO_2、ヘプタン：酢酸エチル＝１００：０～０：１００）により精製して、標記化合物（１４６mg、８９％）を得て、これをオフホワイトの固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝４１３．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１８３】

実施例５７

３－クロロ－６－［３－（４－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジン

ａ）（Ｅ）－及び／又は（Ｚ）－４－フルオロ－ベンズアルデヒドオキシム

実施例４８ａに関して記載したように、３－フルオロベンズアルデヒドの代わりに４－フルオロベンズアルデヒド（２４．８ｇ、２００mmol）を、標記化合物（２３．３ｇ、８４％）に変換して、これを白色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝１３９．１［Ｍ］$^{+}$。

【０１８４】

ｂ）（Ｅ）－及び／又は（Ｚ）－Ｎ－ヒドロキシ－４－フルオロ－ベンゼンカルボキシイミドイルクロリド

実施例４８ｂに関して記載したように、（Ｅ）－及び／又は（Ｚ）－４－フルオロ－ベンズアルデヒドオキシム４－フルオロベンズアルデヒド（２３．３ｇ、１６７mmol）を、（Ｅ）－及び／又は（Ｚ）－３－フルオロ－ベンズアルデヒドオキシムの代わりに、標記化合物（２５．９ｇ、８９％）に変換して、これをオフホワイトの固体として得た。ＭＳ

：ｍ／ｅ＝１７３．０［Ｍ］＋。
【０１８５】
ｃ）３－（４－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－カルボン酸エチルエステル
実施例４８ｃに関して記載したように、（Ｅ）－及び／又は（Ｚ）－Ｎ－ヒドロキシ－３－フルオロ－ベンゼンカルボキシイミドイルクロリドの代わりに（Ｅ）－及び／又は（Ｚ）－Ｎ－ヒドロキシ－４－フルオロ－ベンゼンカルボキシイミドイルクロリド（１５．４ｇ、８９ｍｍｏｌ）を、標記化合物（９．８ｇ、４４％）に変換して、これをオフホワイトの固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝２５０．１［Ｍ＋Ｈ］＋。
【０１８６】
ｄ）［３－（４－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イル］－メタノール
実施例４８ｄに関して記載したように、３－（３－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－カルボン酸エチルエステルの代わりに３－（４－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－カルボン酸エチルエステル（３．０ｇ、１２ｍｍｏｌ）を、標記化合物（１．８ｇ、７１％）に変換して、これを白色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝２０８．１［Ｍ＋Ｈ］＋。
【０１８７】
ｅ）３－クロロ－６－［３－（４－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジン
実施例４８ｅに関して記載したように、［３－（３－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イル］－メタノールの代わりに［３－（４－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イル］－メタノール（２．８ｇ、１４ｍｍｏｌ）を、標記化合物（３．２ｇ、７４％）に変換して、これを白色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３１９．９［Ｍ＋Ｈ］＋。
【０１８８】
実施例５８
６－［３－（４－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジン－３－カルボン酸エチルエステル
実施例４９に関して記載したように、３－クロロ－６－［３－（３－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジンの代わりに３－クロロ－６－［３－（４－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジン（３０８ｍｇ、９．６ｍｍｏｌ）を、標記化合物（２８１ｍｇ、８２％）に変換して、これを白色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３５８．０［Ｍ＋Ｈ］＋。
【０１８９】
実施例５９
６－［３－（４－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジン－３－カルボン酸シクロプロピルメチル－アミド
実施例５０に関して記載したように、６－［３－（３－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジン－３－カルボン酸エチルエステルの代わりに６－［３－（４－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジン－３－カルボン酸エチルエステル（１４３ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）を、メチルアミンの代わりにアミノメチルシクロプロパンを使用して、標記化合物（３９ｍｇ、２６％）に変換して、これを白色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３８３．１［Ｍ＋Ｈ］＋。
【０１９０】
実施例６０
６－［３－（４－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジン－３－カルボン酸（２，２，２－トリフルオロ－エチル）－アミド

実施例５９に関して記載したように、６－［３－（４－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジン－３－カルボン酸エチルエステル（１４３mg、０．４mmol）を、アミノメチルシクロプロパンの代わりに２，２，２－トリフルオロエチルアミンを使用して、標記化合物（１１９mg、７３％）に変換して、これを白色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝４１１．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１９１】

実施例６１

６－［３－（４－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジン－３－カルボン酸イソプロピルアミド

トリメチルアルミニウム（トルエン中の２Ｍ、８００μＬ、１．６mmol）の溶液を、ジオキサン（１０ml）中のイソプロピルアミン（９５mg、１３７μＬ、１．６mmol）の溶液に滴下し（発熱）、得られた混合物を室温で１時間撹拌した。次に、ジオキサン（５ml）中の６－［３－（３－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジン－３－カルボン酸エチルエステル（１４３mg、０．４mmol）の溶液を加えた。得られた混合物を８５～９５℃で６時間加熱し、室温に冷まし、酒石酸ナトリウムカリウム溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、次に、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて、蒸発させた。クロマトグラフィー（SiO_2、ヘプタン：酢酸エチル＝１００：０～０：１００）により精製して、標記化合物（１０５mg、７１％）を得て、これを白色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３７１．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１９２】

実施例６２

６－［３－（４－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジン－３－カルボン酸シクロプロピルアミド

実施例５９に関して記載したように、６－［３－（４－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジン－３－カルボン酸エチルエステル（１４３mg、０．４mmol）を、アミノメチルシクロプロパンの代わりにシクロプロピルアミンを使用して、標記化合物（１１８mg、８０％）に変換して、これを白色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３６９．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１９３】

実施例６３

６－［３－（４－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジン－３－カルボン酸　（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－アミド

実施例５９に関して記載したように、６－［３－（４－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジン－３－カルボン酸エチルエステル（１４３mg、０．４mmol）を、アミノメチルシクロプロパンの代わりに４－アミノテトラヒドロピランを使用して、標記化合物（１２０mg、７３％）に変換して、これを白色の固体として得て、ヘプタン：酢酸エチルで再結晶化した。ＭＳ：ｍ／ｅ＝４１３．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１９４】

実施例６４

｛６－［３－（４－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジン－３－イル｝－モルホリン－４－イル－メタノン

実施例５９に関して記載したように、６－［３－（４－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジン－３－カルボン酸エチルエステル（１４３mg、０．４mmol）を、アミノメチルシクロプロパンの代わりにモルホリンを使用して、標記化合物（１３２mg、８３％）に変換して、これを明黄色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３９９．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１９５】

実施例６５

｛６－［３－（４－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメ

トキシ］－ピリダジン－３－イル｝－チオモルホリン－４－イル－メタノン
実施例５９に関して記載したように、６－［３－（４－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジン－３－カルボン酸エチルエステル（１４３mg、０．４mmol）を、アミノメチルシクロプロパンの代わりにチオモルホリンを使用して、標記化合物（１４０mg、８５％）に変換して、これをオフホワイトの固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝４１５．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１９６】

実施例６６

（１，１－ジオキソ－１λ６－チオモルホリン－４－イル）－｛６－［３－（４－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジン－３－イル｝－メタノン
実施例５９に関して記載したように、６－［３－（４－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジン－３－カルボン酸エチルエステル（１４３mg、０．４mmol）を、アミノメチルシクロプロパンの代わりにチオモルホリン－Ｓ，Ｓ－ジオキシドを使用して、標記化合物（１３１mg、７３％）に変換して、これをオフホワイトの固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝４４７．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１９７】

実施例６７

６－（５－メチル－３－ピリジン－４－イル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸シクロプロピルメチル－アミド
ａ）５－メチル－３－ピリジン－４－イル－イソオキサゾール－４－カルボン酸エチルエステル
クロロホルム（５０ml）中のＮ－クロロスクシンイミド（１０．９ｇ、８１．９mmol）の懸濁液に、クロロホルム（１５０ml）中のピリジン（０．６６ml、８．２mmol）及びピリジン－４－カルボキシアルドキシム（１０．０ｇ、８１．２mmol）の溶液を周囲温度で１５分間加えた。３０分間この温度で撹拌した後、クロロホルム（１０ml）中の（Ｅ）－３－（１－ピロリジノ）－２－ブテン酸エチル（１５．０ｇ、８１．９mmol）の溶液を加えた。得られた懸濁液を５０℃に温め、クロロホルム（１０ml）中のトリエチルアミン（１２ml、８６mmol）の溶液を１時間かけて滴下した。撹拌を５０℃で０．５時間続け、周囲温度で３０時間続けた。暗褐色の溶液を水（１００ml）で洗浄し、水層をジクロロメタン（５０ml）で抽出して、硫酸ナトリウムで乾燥させた。濃縮し、続いてtert－ブチルメチルエーテルとヘプタン（１：１、２０ml）の混合物中の残留物を粉砕して、標記化合物（８．１ｇ、２４％）を褐色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝２３３．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１９８】

ｂ）（５－メチル－３－ピリジン－４－イル－イソオキサゾール－４－イル）－メタノール
ＴＨＦ（３５０ml）中の５－メチル－３－ピリジン－４－イル－イソオキサゾール－４－カルボン酸エチルエステル（７．１ｇ、１７．３mmol）の溶液に、水素化アルミニウムリチウム（６３５mg、１６．７mmol）を５℃で加えた。この温度で２時間撹拌した後、更に水素化アルミニウムリチウム（３１８mg、８．４mmol）を加え、５℃で１時間撹拌した。水（１．９ml）を注意深く加え、続いて水酸化ナトリウム水溶液（１５％、１．９ml）及び水（０．５４ml）を加えた。得られた懸濁液を周囲温度で１５分間撹拌し、Ｈｙｆｌｏ（登録商標）で濾過した。濃縮し、クロマトグラフィー（SiO_2、ヘプタン：酢酸エチル＝５０：５０～０：１００）により精製して、標記化合物（２．１５ｇ、６５％）を明黄色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝１９１．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１９９】

ｃ）３－クロロ－６－（５－メチル－３－ピリジン－４－イル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン
実施例４８ｅに関して記載したように、［３－（３－フルオロ－フェニル）－５－メチ

ル－イソオキサゾール－４－イル］－メタノールの代わりに（５－メチル－３－ピリジン－４－イル－イソオキサゾール－４－イル）－メタノール（２．８ｇ、１４mmol）を、標記化合物（３．２ｇ、７４％）に変換して、これを白色の固体としてを得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３０３．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２００】

ｄ）６－（５－メチル－３－ピリジン－４－イル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸エチルエステル

実施例４９に関して記載したように、３－クロロ－６－［３－（３－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジンの代わりに３－クロロ－６－（５－メチル－３－ピリジン－４－イル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン（３．８ｇ、１２mmol）を、標記化合物（１．５ｇ、３５％）に変換して、これを橙色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３４１．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２０１】

ｅ）６－（５－メチル－３－ピリジン－４－イル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸シクロプロピルメチル－アミド

トリメチルアルミニウム（トルエン中の２Ｍ、５８７μＬ、１．２mmol）の溶液を、ジオキサン（６ml）中のアミノメチルシクロプロパン（８５mg、１０１μＬ、１．２mmol）の溶液に滴下し（発熱）、得られた混合物を室温で１時間撹拌した。次に、ジオキサン（４ml）中の６－（５－メチル－３－ピリジン－４－イル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸エチルエステル（１００mg、０．２９mmol）の溶液を加えた。得られた混合物を８５～９５℃で３時間加熱し、室温に冷まし、酒石酸ナトリウムカリウム溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、次に、これをブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて、蒸発させた。クロマトグラフィー（SiO_2、ヘプタン：酢酸エチル＝１００：０～０：１００）により精製して、標記化合物（７８mg、７３％）を明黄色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３６６．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２０２】

実施例６８

６－（５－メチル－３－ピリジン－４－イル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸（２，２，２－トリフルオロ－エチル）－アミド

実施例６７ｅに関して記載したように、６－（５－メチル－３－ピリジン－４－イル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸エチルエステル（１００mg、０．２９mmol）を、アミノメチルシクロプロパンの代わりに２，２，２－トリフルオロエチルアミンを使用して、標記化合物（７６mg、６６％）に変換し、これを白色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３９４．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２０３】

実施例６９

６－（５－メチル－３－ピリジン－４－イル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸イソプロピルアミド

実施例５０に関して記載したように、６－［３－（３－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジン－３－カルボン酸エチルエステルの代わりに６－（５－メチル－３－ピリジン－４－イル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸エチルエステル（１００mg、０．２９mmol）を、メチルアミンの代わりにイソプロピルアミンを使用して、標記化合物（１９mg、１８％）に変換して、これを白色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３５４．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２０４】

実施例７０

６－（５－メチル－３－ピリジン－４－イル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸シクロプロピルアミド

実施例６９に関して記載したように、６－（５－メチル－３－ピリジン－４－イル－イ

ソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸エチルエステル（１００mg、０．２９mmol）を、イソプロピルアミンの代わりにシクロプロピルアミンを使用して、標記化合物（８５mg、８２％）に変換して、これを明褐色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３５２．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２０５】

実施例７１

６－（５－メチル－３－ピリジン－４－イル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－アミド

実施例６９に関して記載したように、６－（５－メチル－３－ピリジン－４－イル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸エチルエステル（１００mg、０．２９mmol）を、イソプロピルアミンの代わりに４－アミノテトラヒドロピランを使用して、標記化合物（３９mg、３４％）に変換して、これを白色の泡状物として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３９６．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２０６】

実施例７２

（６－クロロ－ピリダジン－３－イル）－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメチル）－アミン

エタノール（５ml）中の（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イル）－メチルアミン（１９０mg、１mmol）及び３，６－ジクロロピリダジン（１５０mg、１mmol）の溶液を、９６時間加熱還流した。混合物を蒸発させ、抽出し（ジクロロメタン／水）、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させて、濃縮した。クロマトグラフィー（SiO_2、ヘプタン：酢酸エチル＝１００：０～４０：６０）に付し、ヘキサンで粉砕し、標記化合物（４０mg、１３％）を白色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３０１．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２０７】

実施例７３

６－［（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメチル）－アミノ］－ピリダジン－３－カルボン酸シクロプロピルメチル－アミド

ａ）（６－ヨード－ピリダジン－３－イル）－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４イルメチル）－アミン

実施例７２に関して記載したように、（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イル）－メチルアミン（２．０ｇ、１０．６mmol）を、３，６－ジクロロピリダジンの代わりに３－クロロ－６－ヨードピリダジン（Goodman, A. J.; Stanforth, S. P.; Tarbit, B. Tetrahedron 1999, 55, 15067）を使用して、標記化合物（１．０ｇ、２４％）に変換したが、これには（６－クロロ－ピリダジン－３－イル）－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメチル）－アミン（実施例７２）が約３３％混入していた。生成物を白色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３９３．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２０８】

ｂ）６－［（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメチル）－アミノ］－ピリダジン－３－カルボン酸メチルエステル

メタノール（３ml）中の（６－ヨード－ピリダジン－３－イル）－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４イルメチル）－アミン（１．０ｇ、２．６mmol）の溶液に、炭酸ナトリウム（２７０mg、２．６mmol）、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン（１４１mg、０．２６mmol）及びパラジウム（ＩＩ）アセタート（５７mg、０．２６mmol）を加えた。得られた混合物を、一酸化炭素雰囲気下、５０℃で１６時間加熱した。室温に冷ました後、それをセライト（登録商標）を通して濾過し、濃縮した。クロマトグラフィー（SiO_2、ヘプタン：酢酸エチル＝１００：０～２０：８０）により精製し、標記化合物（７２０mg、８７％）を明褐色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３２５．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２０９】

ｃ）６－［（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメチル）－アミノ］－ピリダジン－３－カルボン酸シクロプロピルメチル－アミド

ジオキサン（５ml）中のアミノメチルシクロプロパン（０．１１ml、１．２mmol）の溶液に、トリメチルアルミニウム溶液（ヘキサン中の２M溶液、０．６２ml、１．２４mmol）を滴下した。室温で１時間撹拌した後、ジオキサン（５ml）中の６－［（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメチル）－アミノ］－ピリダジン－３－カルボン酸メチルエステル（１００mg、０．３mmol）の懸濁液を加えた。反応混合物を９０℃で２時間撹拌し、室温に冷まして、水に注いだ。抽出し（酢酸エチル／飽和セニエット塩水溶液）、続いて有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させて、油状物を得た。クロマトグラフィー（SiO_2、ヘプタン：酢酸エチル＝１００：０～０：１００）により精製して、標記化合物（６０mg、５４％）を得て、これを明黄色の泡状物として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３６４．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２１０】

実施例７４

６－［（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメチル）－アミノ］－ピリダジン－３－カルボン酸（２，２，２－トリフルオロ－エチル）－アミド

実施例７３ｃに関して記載したように、６－［（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメチル）－アミノ］－ピリダジン－３－カルボン酸メチルエステル（１００mg、０．３mmol）を、アミノメチルシクロプロパンの代わりに２，２，２－トリフルオロエチルアミンを使用して、標記化合物（８６mg、７１％）に変換して、これを明黄色の泡状物として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝４２８．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２１１】

実施例７５

６－［（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメチル）－アミノ］－ピリダジン－３－カルボン酸イソプロピルアミド

ＤＭＦ（３ml）中の（６－ヨード－ピリダジン－３－イル）－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４イルメチル）－アミン（３００mg、０．７６mmol）の溶液に、イソプロピルアミン（０．６６ml、７．６mmol）、トリフェニルホスフィン（２０mg、０．０８mmol）及びパラジウム（ＩＩ）アセタート（１７mg、０．０８mmol）を加えた。得られた混合物を、一酸化炭素雰囲気下、室温で１６時間撹拌した。溶媒を蒸発させた後、残留物を抽出した（酢酸エチル／水）。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。クロマトグラフィー（SiO_2、ヘプタン：酢酸エチル＝１００：０～２０：８０）により精製して、標記化合物（５５mg、２０％）を明黄色の油状物として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３５２．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２１２】

実施例７６

６－［（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメチル）－アミノ］－ピリダジン－３－カルボン酸シクロプロピルアミド

実施例７５に関して記載したように、（６－ヨード－ピリダジン－３－イル）－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４イルメチル）－アミン（３００mg、０．７６mmol）を、イソプロピルアミンの代わりにシクロプロピルアミンを使用して、標記化合物（６５mg、２４％）に変換して、これを明黄色の泡状物として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３５０．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２１３】

実施例７７

６－［（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメチル）－アミノ］－ピリダジン－３－カルボン酸（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－アミド

実施例７３ｃに関して記載したように、６－［（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメチル）－アミノ］－ピリダジン－３－カルボン酸メチルエステル（１００mg、０．３mmol）を、アミノメチルシクロプロパンの代わりに４－アミノテトラヒド

ロピランを使用して、標記化合物（９５mg、７８％）に変換して、これを明黄色の泡状物として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３９４．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２１４】

実施例７８

（６－クロロ－ピリダジン－３－イル）－［３－（４－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメチル］－アミン

ａ）２－［３－（４－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメチル］－イソインドール－１，３－ジオン

ＴＨＦ（２９０ml）中の［３－（４－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イル］－メタノール（５．０ｇ、２４mmol）の溶液に、フタルイミド（４．７ｇ、３２mmol）及びトリフェニルホスフィン（８．４ｇ、３２mmol）を、アルゴン雰囲気下、周囲温度で加えた。次に、ジエチルアゾジカルボキシラート（トルエン中の４０％、１２．５ml、３２mmol）の溶液を加え、反応混合物を１時間室温で撹拌した。濃縮し、繰り返し粉砕し、次に、クロマトグラフィー（SiO_2、ヘプタン：酢酸エチル＝１００：０～１：１）により精製して、標記化合物（６．０ｇ、７４％）を白色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３３７．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２１５】

ｂ）Ｃ－［３－（４－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イル］－メチルアミン

ＴＨＦ（２４８ml）及びエタノール（２１ml）中の２－［３－（４－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメチル］－イソインドール－１，３－ジオン（５．９ｇ、１８mmol）の溶液に、ヒドラジン水和物（６．７ｇ、６．５ml、１３４mmol）を０℃で加え、得られた混合物を室温で一晩撹拌した。次に、混合物を濾過し、濾液をＨＣｌ（１Ｎ）で希釈し、酢酸エチルで抽出した。次に、合わせた有機抽出物をＨＣｌ（１Ｎ）で洗浄し、水層をＮａＯＨ（６Ｎ）で塩基性化した。水層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥させた。濃縮し、標記化合物（２．０ｇ、５４％）を明黄色の油状物として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝１９０．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２１６】

ｃ）（６－クロロ－ピリダジン－３－イル）－［３－（４－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメチル］－アミン

Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（２５９mg、３４２μＬ、２．０mmol）を含有するＤＭＳＯ（２ml）中のＣ－［３－（４－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イル］－メチルアミン（２０６mg、１．０mmol）及び３，６－ジクロロピリダジン（１４９mg、１．０mmol）の溶液を、１６０℃にマイクロ波照射して１時間加熱した。室温に冷ました後、反応混合物を（酢酸エチル／水）で抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。クロマトグラフィー（SiO_2、ヘプタン：酢酸エチル＝１００：０～１：１）により精製して、標記化合物（９９mg、３１％）をオフホワイトの固体として得て、ヘプタン：酢酸エチルで再結晶化した。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３１９．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２１７】

実施例７９

６－｛［３－（４－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメチル］－アミノ｝－ピリダジン－３－カルボン酸エチルエステル

実施例４９に関して記載したように、３－クロロ－６－［３－（３－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジンの代わりに（６－クロロ－ピリダジン－３－イル）－［３－（４－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメチル］－アミン（１．１ｇ、３．５mmol）を、標記化合物（１．１ｇ、９１％）に変換して、これを明赤色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３５７．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２１８】
実施例８０
６－｛［３－（４－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメチル］－アミノ｝－ピリダジン－３－カルボン酸（２－ヒドロキシ－エチル）－アミド
トリメチルアルミニウム（トルエン中の２Ｍ、５００μＬ、１．０mmol）の溶液を、ジオキサン（６ml）中のエタノールアミン（６１mg、６０μＬ、１．０mmol）の溶液に滴下し（発熱）、得られた混合物を室温で１時間撹拌した。次に、ジオキサン（３ml）中の６－｛［３－（４－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメチル］－アミノ｝－ピリダジン－３－カルボン酸エチルエステル（８９mg、０．２５mmol）の溶液を加えた。次に、得られた混合物を８５～９５℃で４時間加熱し、次に、室温に冷まし、次に、酒石酸ナトリウムカリウム溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出し次に、これをブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて、蒸発させた。クロマトグラフィー（SiO_2、ジクロロメタン：メタノール＝１００：０～９：１）により精製して、標記化合物（１９mg、２０％）を得て、これを明黄色の泡状物として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３７２．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０２１９】
実施例８１
６－｛［３－（４－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメチル］－アミノ｝－ピリダジン－３－カルボン酸　シクロプロピルメチル－アミド
実施例７３ｃに関して記載したように、６－［（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメチル）－アミノ］－ピリダジン－３－カルボン酸メチルエステルの代わりに６－｛［３－（４－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメチル］－アミノ｝－ピリダジン－３－カルボン酸エチルエステル（８９mg、０．２５mmol）を、標記化合物（８７mg、９１％）に変換して、これをオフホワイトの泡状物として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３８２．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０２２０】
実施例８２
６－｛［３－（４－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメチル］－アミノ｝－ピリダジン－３－カルボン酸（２，２，２－トリフルオロ－エチル）－アミド
実施例８１に関して記載したように、６－｛［３－（４－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメチル］－アミノ｝－ピリダジン－３－カルボン酸エチルエステル（８９mg、０．２５mmol）を、アミノメチルシクロプロパンの代わりに２，２，２－トリフルオロエチルアミンを使用して、標記化合物（９１mg、８９％）に変換して、これをオフホワイトの固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝４１０．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０２２１】
実施例８３
６－｛［３－（４－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメチル］－アミノ｝－ピリダジン－３－カルボン酸イソプロピルアミド
実施例８１に関して記載したように、６－｛［３－（４－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメチル］－アミノ｝－ピリダジン－３－カルボン酸エチルエステル（８９mg、０．２５mmol）を、アミノメチルシクロプロパンの代わりにイソプロピルアミンを使用して、標記化合物（４９mg、５３％）に変換して、これを白色の泡状物として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３７０．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０２２２】
実施例８４
６－｛［３－（４－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメチル］－アミノ｝－ピリダジン－３－カルボン酸シクロプロピルアミド
実施例８１に関して記載したように、６－｛［３－（４－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメチル］－アミノ｝－ピリダジン－３－カルボン酸

エチルエステル（８９mg、０．２５mmol）を、アミノメチルシクロプロパンの代わりにシクロプロピルアミンを使用して、標記化合物（６１mg、６６％）に変換して、これを白色の泡状物として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３６８．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２２３】

実施例８５

６－｛［３－（４－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメチル］－アミノ｝－ピリダジン－３－カルボン酸（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－アミド

実施例８１に関して記載したように、６－｛［３－（４－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメチル］－アミノ｝－ピリダジン－３－カルボン酸エチルエステル（８９mg、０．２５mmol）を、アミノメチルシクロプロパンの代わりに４－アミノテトラヒドロピランを使用して、標記化合物（６４mg、６２％）に変換して、これを白色の泡状物として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝４１２．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２２４】

実施例８６

６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ｂ］ピリダジン

ＤＭＦ（２ml）中の（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イル）－メタノール（１００mg、０．５３mmol）の溶液に、水素化ナトリウム（鉱油中の５５％分散液、２５．４mg、０．５８mmol）を加えた。混合物を室温で１５分間撹拌した。６－クロロ－１，２，４－トリアゾロ［４，３－ｂ］ピリダジン（９０mg、０．５８mmol）を添加した後、混合物を室温で更に２時間撹拌した。次に、混合物を蒸発させ、抽出し（酢酸エチル／水）、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させて、濃縮した。クロマトグラフィー（SiO_2、ジクロロメタン：メタノール＝１００：０～９：１）に付して、標記化合物（８０mg、５１％）を白色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３０８．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２２５】

実施例８７

３－メチル－６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ｂ］ピリダジン

実施例８６に関して記載したように、（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イル）－メタノール（１００mg、０．５３mmol）を、６－クロロ－１，２，４－トリアゾロ［４，３－ｂ］ピリダジンの代わりに６－クロロ－３－メチル－１，２，４－トリアゾロ［４，３－ｂ］ピリダジンを使用して、標記化合物（７０mg、４１％）に変換して、これを白色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３２２．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２２６】

実施例８８

６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ｂ］ピリダジン－３－カルボン酸エチルエステル

ＤＭＦ（２ml）中の（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イル）－メタノール（６０mg、０．３２mmol）の溶液に、水素化ナトリウム（鉱油中の５５％分散液、１５mg、０．３５mmol）を加えた。混合物を室温で一晩撹拌した。ＤＭＦ（２ml）中の６－クロロ－１，２，４－トリアゾロ［４，３－ｂ］ピリダジン－３－カルボン酸エチルエステル（７９mg、０．３５mmol）の溶液を添加した後、混合物を室温で一晩撹拌した。次に、混合物を蒸発させ、抽出し（酢酸エチル／水）、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。逆相分取ＨＰＬＣにより精製して、アセトニトリル／水［０．１％　NH_3（２５％）水溶液］で溶離して、標記化合物（２０mg、１４％）を白色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３８０．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２２７】

実施例８９

３－フラン－２－イル－６－（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イル

メトキシ）－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ｂ］ピリダジン
ＤＭＦ（２ml）中の（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イル）－メタノール（６０mg、０．３２mmol）の溶液に、水素化ナトリウム（鉱油中の５５％分散液、１５mg、０．３５mmol）を加えた。混合物を室温で一晩撹拌した。ＤＭＦ（２ml）中の６－クロロ－３－（２－フラニル）－１，２，４－トリアゾロ［４，３－ｂ］ピリダジン（７７mg、０．３５mmol）の溶液を添加した後、混合物を室温で一晩撹拌した。次に、混合物を蒸発させ、抽出し（酢酸エチル／水）、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。クロマトグラフィー（SiO_2、ヘプタン：酢酸エチル＝１００：０～１：１）に付して、標記化合物（１０５mg、６７％）を白色の泡状物として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３７４．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２２８】
実施例９０
６－［３－（３－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ｂ］ピリダジン
ＤＭＦ（２ml）中の［３－（３－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イル］－メタノール（１００mg、０．４８mmol）の溶液に、水素化ナトリウム（鉱油中の５５％分散液、２３．２mg、０．５３mmol）を加えた。混合物を室温で１５分間撹拌した。ＤＭＦ（３ml）中の６－クロロ－１，２，４－トリアゾロ［４，３－ｂ］ピリダジン（８２mg、０．５３mmol）の溶液を添加した後、混合物を室温で一晩撹拌した。次に、混合物を水に注ぎ、抽出し（酢酸エチル／水）、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させて、濃縮した。クロマトグラフィー（SiO_2、ヘプタン：酢酸エチル＝１００：０～９：１）に付して、標記化合物（８０mg、５１％）を白色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３２６．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２２９】
実施例９１
６－［３－（４－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ｂ］ピリダジン
実施例９０に関して記載したように、［３－（３－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イル］－メタノールの代わりに［３－（４－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イル］－メタノール（１００mg、０．５３mmol）を、標記化合物（９９mg、６３％）に変換して、これを白色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３２６．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２３０】
実施例９２
３－クロロ－６－（５－メチル－３－ピリジン－２－イル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン
ａ）ピリジン－２－カルボキシアルドキシム
実施例９０に関して記載したように、３－フルオロベンズアルデヒドの代わりに２－ピリジンカルボキシアルデヒド（５３．６g、５００mmol）を、標記化合物（４７．７g、７８％）に変換して、これを白色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝１２３．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２３１】
ｂ）５－メチル－３－ピリジン－２－イル－イソオキサゾール－４－カルボン酸エチルエステル
実施例６７ａに関して記載したように、ピリジン－４－カルボキシアルドキシムの代わりにピリジン－２－カルボキシアルドキシム（４２．６g、３４９mmol）を、標記化合物（５８．９g、７３％）に変換して、これを黄色の油状物として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝２３３．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２３２】
ｃ）（５－メチル－３－ピリジン－２－イル－イソオキサゾール－４－イル）－メタノー

ル
実施例６７ｂに関して記載したように、５－メチル－３－ピリジン－４－イル－イソオキサゾール－４－カルボン酸エチルエステルの代わりに５－メチル－３－ピリジン－２－イル－イソオキサゾール－４－カルボン酸エチルエステル（２５ｇ、１０８mmol）を、標記化合物（１９．８ｇ、９７％）に変換して、これを明黄色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝１９１．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０２３３】
ｄ）３－クロロ－６－（５－メチル－３－ピリジン－２－イル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン
実施例４８ｅに関して記載したように、［３－（３－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イル］－メタノールの代わりに（５－メチル－３－ピリジン－２－イル－イソオキサゾール－４－イル）－メタノール（５．０ｇ、２６mmol）を、標記化合物（５．７ｇ、７２％）に変換して、これをオフホワイトの固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３０３．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０２３４】
実施例９３
６－（５－メチル－３－ピリジン－２－イル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸エチルエステル
実施例４９に関して記載したように、３－クロロ－６－［３－（３－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジンの代わりに３－クロロ－６－（５－メチル－３－ピリジン－２－イル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン（５．６ｇ、１８mmol）を、標記化合物（５．３ｇ、８３％）に変換して、これをオフホワイトの固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３４１．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０２３５】
実施例９４
６－（５－メチル－３－ピリジン－２－イル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－アミド
トリメチルアルミニウム（トルエン中の２Ｍ、６００μＬ、１．２mmol）の溶液を、ジオキサン（６ml）中の４－アミノテトラヒドロピラン（１２１mg、１．２mmol）の溶液に滴下し（発熱）、得られた混合物を室温で１時間撹拌した。次に、ジオキサン（３ml）中の６－（５－メチル－３－ピリジン－２－イル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸エチルエステル（１０２mg、０．３mmol）の溶液を加えた。得られた混合物を８５～９５℃で５時間加熱し、室温に冷まし、酒石酸ナトリウムカリウム溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、次に、これをブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて、蒸発させた。クロマトグラフィー（SiO_2、ヘプタン：酢酸エチル＝１００：０～１：１）により精製して、標記化合物（６２mg、５２％）を得て、これを白色の固体として得て、酢酸エチル：ヘプタンで再結晶化した。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３９６．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０２３６】
実施例９５
６－（５－メチル－３－ピリジン－２－イル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸イソプロピルアミド
実施例９４に関して記載したように、（５－メチル－３－ピリジン－２－イル－イソオキサゾール－４－イル）－メタノール（１０２mg、０．３mmol）を、４－アミノテトラヒドロピランの代わりにイソプロピルアミンを使用して、標記化合物（８６mg、８１％）に変換して、これを白色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３５４．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０２３７】
実施例９６
［６－（５－メチル－３－ピリジン－２－イル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－イル］－モルホリン－４－イル－メタノン

実施例９４に関して記載したように、（５－メチル－３－ピリジン－２－イル－イソオキサゾール－４－イル）－メタノール（１０２mg、０．３mmol）を、４－アミノテトラヒドロピランの代わりにモルホリンを使用して、標記化合物（８５mg、７４％）に変換して、これを白色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３８２．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２３８】

実施例９７

６－（５－メチル－３－ピリジン－２－イル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸シクロプロピルアミド

実施例９４に関して記載したように、（５－メチル－３－ピリジン－２－イル－イソオキサゾール－４－イル）－メタノール（１０２mg、０．３mmol）を、４－アミノテトラヒドロピランの代わりにシクロプロピルアミンを使用して、標記化合物（７４mg、７０％）に変換して、これを白色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３５２．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２３９】

実施例９８

６－（５－メチル－３－ピリジン－２－イル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸（２，２，２－トリフルオロ－エチル）－アミド

実施例９４に関して記載したように、（５－メチル－３－ピリジン－２－イル－イソオキサゾール－４－イル）－メタノール（１０２mg、０．３mmol）を、４－アミノテトラヒドロピランの代わりに２，２，２－トリフルオロエチルアミンを使用して、標記化合物（１１０mg、９３％）に変換して、これを白色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３９４．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２４０】

実施例９９

（１，１－ジオキソ－１λ６－チオモルホリン－４－イル）－［６－（５－メチル－３－ピリジン－２－イル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－イル］－メタノン

実施例９４に関して記載したように、（５－メチル－３－ピリジン－２－イル－イソオキサゾール－４－イル）－メタノール（１０２mg、０．３mmol）を、４－アミノテトラヒドロピランの代わりにチオモルホリン１，１－ジオキシドを使用して、標記化合物（１０１mg、７８％）に変換して、これを明黄色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝４３０．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２４１】

実施例１００

６－（５－メチル－３－ピリジン－２－イル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸シクロプロピルメチル－アミド

実施例９４に関して記載したように、（５－メチル－３－ピリジン－２－イル－イソオキサゾール－４－イル）－メタノール（１０２mg、０．３mmol）を、４－アミノテトラヒドロピランの代わりにアミノメチルシクロプロパンを使用して、標記化合物（８５mg、７８％）に変換して、これを白色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３６６．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２４２】

実施例１０１

６－（５－メチル－３－ピリジン－２－イル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸（２－ヒドロキシ－エチル）－アミド

実施例９４に関して記載したように、（５－メチル－３－ピリジン－２－イル－イソオキサゾール－４－イル）－メタノール（１０２mg、０．３mmol）を、４－アミノテトラヒドロピランの代わりにアミノエタノールを使用して、標記化合物（２３mg、２２％）に変換して、これを白色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３５６．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２４３】

実施例１０２

６－（５－メチル－３－ピリジン－２－イル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸メチルアミド
実施例９４に関して記載したように、（５－メチル－３－ピリジン－２－イル－イソオキサゾール－４－イル）－メタノール（１０２mg、０．３mmol）を、４－アミノテトラヒドロピランの代わりにメチルアミン（ＴＨＦ中の２Ｍ溶液）を使用して、標記化合物（７７mg、７９％）に変換して、これを白色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３２６．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２４４】

実施例１０３
６－（５－メチル－３－ピリジン－２－イル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸エチルアミド
実施例９４に関して記載したように、（５－メチル－３－ピリジン－２－イル－イソオキサゾール－４－イル）－メタノール（１０２mg、０．３mmol）を、４－アミノテトラヒドロピランの代わりにエチルアミン（ＴＨＦ中の２Ｍ溶液）を使用して、標記化合物（７５mg、７４％）に変換して、これを白色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３４０．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２４５】

実施例１０４
［６－（５－メチル－３－ピリジン－２－イル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－イル］－チオモルホリン－４－イル－メタノン
実施例９４に関して記載したように、（５－メチル－３－ピリジン－２－イル－イソオキサゾール－４－イル）－メタノール（１０２mg、０．３mmol）を、４－アミノテトラヒドロピランの代わりにチオモルホリンを使用して、標記化合物（９７mg、８１％）に変換して、これを明黄色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３９８．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２４６】

実施例１０５
６－（５－メチル－３－ピリジン－２－イル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸（２－ヒドロキシ－１，１－ジメチル－エチル）－アミド
実施例９４に関して記載したように、（５－メチル－３－ピリジン－２－イル－イソオキサゾール－４－イル）－メタノール（１０２mg、０．３mmolを、４－アミノテトラヒドロピランの代わりに２－アミノ－２－メチル－１－プロパノールを使用して、標記化合物（１０mg、９％）に変換して、これを白色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３８４．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２４７】

実施例１０６
６－（５－メチル－３－ピリジン－２－イル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸（２－メトキシ－エチル）－アミド
実施例９４に関して記載したように、（５－メチル－３－ピリジン－２－イル－イソオキサゾール－４－イル）－メタノール（１０２mg、０．３mmol）を、４－アミノテトラヒドロピランの代わりに２－メトキシエチルアミンを使用して、標記化合物（５０mg、４５％）に変換して、これをオフホワイトの固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３７０．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２４８】

実施例１０７
６－（５－メチル－３－ピリジン－４－イル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸（２－ヒドロキシ－エチル）－アミド
実施例６９に関して記載したように、６－（５－メチル－３－ピリジン－４－イル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸エチルエステル（１００mg、０．２９mmol）を、イソプロピルアミンの代わりに２－アミノエタノールを使用して、標記化合物（２４mg、２３％）に変換して、これを明黄色の固体として得た。ＭＳ

：ｍ／ｅ＝３５６．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０２４９】
実施例１０８
６－（５－メチル－３－ピリジン－４－イル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸メチルアミド
実施例６９に関して記載したように、６－（５－メチル－３－ピリジン－４－イル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸エチルエステル（１００mg、０．２９mmol）を、イソプロピルアミンの代わりにメチルアミン（ＴＨＦ中の２Ｍ溶液）を使用して、標記化合物（１６mg、１７％）に変換して、これを白色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３２６．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０２５０】
実施例１０９
６－（５－メチル－３－ピリジン－４－イル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸エチルアミド
実施例６９に関して記載したように、６－（５－メチル－３－ピリジン－４－イル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸エチルエステル（１００mg、０．２９mmol）を、イソプロピルアミンの代わりにエチルアミン（ＴＨＦ中の２Ｍ溶液）を使用して、標記化合物（３３mg、３３％）に変換して、これを白色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３４０．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０２５１】
実施例１１０
３－クロロ－６－［３－（５－フルオロ－ピリジン－２－イル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジン
ａ）５－フルオロ－ピリジン－２－カルバルデヒドオキシム
エタノール（３．２ml）及び水（９．６ml）中の５－フルオロ－２－ホルミルピリジン（５．０ｇ、４１mmol）及びヒドロキシルアミン塩酸塩（３．０６ｇ、４４mmol）の溶液に、氷（１８．６ｇ）を加えた。次に、水（４．６ml）中のＮａＯＨ（４．０ｇ、１００mmol）の溶液を、温度を－５℃と５℃の間に保ちながら１０分間かけて滴下した。次に、反応混合物を室温で３０分間撹拌した。次に、ＨＣｌ（４Ｎ）を酸性化した混合物に加え、得られた沈殿物を濾別し、水で洗浄して、標記化合物（４．４１ｇ、７９％）を明褐色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝１４１．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０２５２】
ｂ）３－（５－フルオロ－ピリジン－２－イル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－カルボン酸エチルエステル
クロロホルム（２１ml）中のＮ－クロロスクシンイミド（４．６３ｇ、３５mmol）の懸濁液に、クロロホルム（１１０ml）中のピリジン（０．２８ml、３．５mmol）及び５－フルオロ－ピリジン－２－カルバルデヒドオキシム（４．８６ｇ、３５mmol）の溶液を１５分間の間に室温で加えた。この温度で３０分間撹拌した後、クロロホルム（４．４ml）中の（Ｅ）－３－（１－ピロリジノ）－２－ブテン酸エチル（６．３６ｇ、３５mmol）の溶液を加えた。得られた懸濁液を５０℃に温め、クロロホルム（４．４ml）中のトリエチルアミン（４．８３ml、３５mmol）の溶液を３０分間かけて滴下した。撹拌を５０℃で１．５時間続け、次に、周囲温度に冷却した。次に、溶液を氷水（２００ml）で希釈し、水層をジクロロメタン（５０ml）で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させて、暗褐色の油状物を得た。クロマトグラフィー（SiO_2、ヘプタン：酢酸エチル＝１００：０～２０：８０）により精製して、標記化合物（５．８３ｇ、６７％）を黄色の油状物として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝２５１．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０２５３】
ｃ）［３－（５－フルオロ－ピリジン－２－イル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イル］－メタノール
０℃に冷却した無水ＴＨＦ（３４ml）中の３－（５－フルオロ－ピリジン－２－イル）

－５－メチル－イソオキサゾール－４－カルボン酸エチルエステル（２．５ｇ、１０mmol）の溶液に、リチウムアルミニウムヒドリド（２０９mg、２．３mmol）を少量ずつ加えた。１時間かけて室温に温めた後、混合物を０℃に冷却し、水（０．２ml）を注意深く加え、続いて水酸化ナトリウム水溶液（１５％、０．２ml）及び水（０．６ml）を加えた。得られた懸濁液を周囲温度で４時間撹拌し、Ｈｙｆｌｏ（登録商標）で濾過した。次に、濾液を濃縮し、クロマトグラフィー（SiO_2、ヘプタン：酢酸エチル＝５０：５０～０：１００）により精製して、標記化合物（１．４７ｇ、７１％）を明黄色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝２０９．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２５４】

ｄ）３－クロロ－６－［３－（５－フルオロ－ピリジン－２－イル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジン

実施例９２に関して記載したように、（５－メチル－３－ピリジン－２－イル－イソオキサゾール－４－イル）－メタノールの代わりに［３－（５－フルオロ－ピリジン－２－イル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イル］－メタノール（８０３mg、３．９mmol）を、標記化合物（５２１ｇ、４２％）に変換して、これをオフホワイトの固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３２１．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２５５】

実施例１１１

６－［３－（５－フルオロ－ピリジン－２－イル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジン－３－カルボン酸エチルエステル

実施例９３に関して記載したように、３－クロロ－６－（５－メチル－３－ピリジン－２－イル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジンの代わりに３－クロロ－６－［３－（５－フルオロ－ピリジン－２－イル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジン（４８９mg、１．５mmol）を、標記化合物（４３６mg、８０％）に変換して、これを白色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３５９．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２５６】

実施例１１２

６－［３－（５－フルオロ－ピリジン－２－イル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジン－３－カルボン酸（２－ヒドロキシ－１，１－ジメチル－エチル）－アミド

ａ）６－［３－（５－フルオロ－ピリジン－２－イル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジン－３－カルボン酸

ＴＨＦ（２．６ml）、水（２．６ml）及びメタノール（０．５ml）中の６－［３－（５－フルオロ－ピリジン－２－イル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジン－３－カルボン酸エチルエステル（３７９mg、１．１mmol）の溶液に、水酸化リチウム一水和物（８８．８mg、２．１mmol）を加え、得られた混合物を室温で一晩撹拌し、次に、ＨＣｌ（４Ｎ）で酸性化し、酢酸エチルで抽出した。次に、合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させて、標記生成物（３２９mg、９４％）を得て、これを白色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３２９．１［Ｍ－Ｈ］$^-$。

【０２５７】

ｂ）６－［３－（５－フルオロ－ピリジン－２－イル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジン－３－カルボン酸（２－ヒドロキシ－１，１－ジメチル－エチル）－アミド

ＤＭＦ（１．１ml）中の６－［３－（５－フルオロ－ピリジン－２－イル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジン－３－カルボン酸（６９．４mg、０．２１mmol）の溶液に、２－（１Ｈ－ベンゾトリアゾール－１－イル）－１，１，３，３－テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラート（７４．１mg、０．２３mmol）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１７９μＬ、１．０５mmol）及び２－アミノ－２

－メチル－１－プロパノール（２０．６mg、０．２３mmol）を加えた。得られた反応混合物を室温で３０分間撹拌し、水で希釈した。次に、混合物を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を炭酸ナトリウム水溶液（飽和）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。濃縮し、クロマトグラフィー（SiO_2、ヘプタン：酢酸エチル＝１：０～３：７）により精製して、標記化合物（７４mg、８８％）を得て、これをオフホワイトの固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝４０２．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２５８】

実施例１１３

６－［３－（５－クロロ－ピリジン－２－イル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジン－３－カルボン酸

ａ）５－クロロ－ピリジン－２－カルバルデヒド

ＴＨＦ（３８．５ml）中の２－ブロモ－５－クロロピリジン（１４．８ｇ、７７mmol）の溶液に、ｉ－ＰｒMgＣｌ・ＬｉＣｌ（ＴＨＦ中の１４％、８１ml、８５mmol）の溶液を０～５℃で滴下し、得られた混合物を０℃で１時間撹拌した。次に、ＤＭＦ（７．７ml、１００mmol）を－５℃で滴下し、温度を０℃で２時間保持した。次に、反応混混合物を、氷冷した飽和ブライン（５００ml）に注ぎ、次に、酢酸エチル（２×３００ml）で抽出した。合わせた有機層を、飽和炭酸水素ナトリウム溶液、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して、蒸発させた。クロマトグラフィー（SiO_2、ヘプタン：酢酸エチル＝１：０～９：１）により精製して、標記化合物（６．２４ｇ、５７％）を得て、これを褐色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝１４１．０［Ｍ］$^+$。

【０２５９】

ｂ）５－クロロ－ピリジン－２－カルバルデヒドオキシム

実施例１１０ａに関して記載したように、５－フルオロ－２－ホルミルピリジンの代わりに５－クロロ－ピリジン－２－カルバルデヒド（６．９ｇ、４．８mmol）を、標記化合物（６．７ｇ、８９％）に変換して、これを明褐色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝１５７．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２６０】

ｃ）３－（５－クロロ－ピリジン－２－イル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－カルボン酸エチルエステル

実施例１１０ｂに関して記載したように、５－フルオロ－ピリジン－２－カルバルデヒドオキシムの代わりに５－クロロ－ピリジン－２－カルバルデヒドオキシム（５．６ｇ、３６mmol）を、標記化合物（７．７ｇ、８０％）に変換して、これを黄色の油状物として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝２６７．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２６１】

ｄ）［３－（５－クロロ－ピリジン－２－イル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イル］－メタノール

実施例１１０ｃに関して記載したように、３－（５－フルオロ－ピリジン－２－イル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－カルボン酸エチルエステルの代わりに３－（５－クロロ－ピリジン－２－イル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－カルボン酸エチルエステル（１．２６ｇ、４．７mmol）を、標記化合物（７７３mg、７３％）に変換して、これをオフホワイトの固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝２２４．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２６２】

ｅ）３－クロロ－６－［３－（５－クロロ－ピリジン－２－イル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジン

実施例１１０ｄに関して記載したように、［３－（５－フルオロ－ピリジン－２－イル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イル］－メタノールの代わりに［３－（５－クロロ－ピリジン－２－イル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イル］－メタノール（２．０ｇ、８．９mmol）を、標記化合物（２．４７ｇ、８３％）に変換して、これを明褐色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３３７．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２６３】

ｆ）６－［３－（５－クロロ－ピリジン－２－イル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジン－３－カルボン酸エチルエステル

実施例１１１に関して記載したように、３－クロロ－６－［３－（５－フルオロ－ピリジン－２－イル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジンの代わりに３－クロロ－６－［３－（５－クロロ－ピリジン－２－イル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジン（２．３６ｇ、７．０mmol）を、標記化合物（１．８９ｇ、７２％）に変換して、これを白色の固体として得た。ＭＳ：　ｍ／ｅ＝３７５．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２６４】

ｇ）６－［３－（５－クロロ－ピリジン－２－イル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジン－３－カルボン酸

実施例１１２ａに関して記載したように、５－［３－（４－クロロ－フェニル）－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピラジン－２－カルボン酸メチルエステルの代わりに６－［３－（５－クロロ－ピリジン－２－イル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジン－３－カルボン酸エチルエステル（１．８２ｇ、４．９mmol）を、標記化合物（１．５７ｇ、９３％）に変換し、これを白色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３４５．３［Ｍ－Ｈ］$^{-}$。

【０２６５】

実施例１１４

６－（５－メチル－３－ピリミジン－４－イル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸（２－ヒドロキシ－エチル）－アミド

ａ）（Ｅ）－４－ジメチルアミノ－１，１－ジメトキシ－ブタ－３－エン－２－オン

イソブタノール（５００ml）中のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミドジメチルアセタール（８６．０ｇ、５８４mmol）及びメチルグリオキサール１，１－ジメチルアセタール（８５．６ｇ、７２４mmol）の混合物を１００℃で一晩加熱した。次に、混合物を冷却し、蒸発させた。蒸留により精製して、標記生成物（４９．９ｇ、４８％）を橙色の液体として得た。０．９ｍｂａｒで沸点１２３－１２４℃。ＭＳ：ｍ／ｅ＝１７４．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２６６】

ｂ）４－ジメトキシメチル－ピリミジン

（Ｅ）－４－ジメチルアミノ－１，１－ジメトキシ－ブタ－３－エン－２－オン（４９．６ｇ、２８６mmol）及びホルムアミジンアセタート（４４．７ｇ、４２９mmol）の混合物を、１２０℃にて４時間で加熱した。室温に冷ました後、混合物を水に注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。次に、合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して、蒸発させた。蒸留により精製して、標記生成物（３１ｇ、７０％）を無色の液体として得た。１．３ｍｂａｒで沸点５９～６０℃。ＭＳ：ｍ／ｅ＝１５５．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２６７】

ｃ）ピリミジン－４－カルバルデヒド

水（２３５ml）中の４－ジメトキシメチル－ピリミジン（３０．６ｇ、１９９mmol）の溶液及び濃縮した硫酸（２．９ｇ、３０mmol）を、６０℃で２４時間加熱した。室温に冷ました後、ｐＨを飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で８にした。次に、混合物を一晩抽出し、続いてクロロホルムで４８時間抽出（Ｋｅｂｅｒｌｅ）した。クロロホルムを抽出し、次に、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して、蒸発させた。クロマトグラフィー（SiO_2、ジクロロメタン：メタノール＝１：０～９５：５）により精製して、標記化合物（８．１ｇ、２６％）を得て、これを褐色の油状物として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝１０８．０［Ｍ］$^{+}$。

【０２６８】

ｄ）ピリミジン－４－カルバルデヒド　オキシム

実施例１１０ａに関して記載したように、５－フルオロ－２－ホルミルピリジンの代わりにピリミジン－４－カルバルデヒド（８．１ｇ、５１mmol）を、標記化合物（２．２ｇ、３５％）に変換して、これを明褐色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝１２４．０［Ｍ

＋Ｈ］$^{+}$。

【０２６９】

ｅ）５－メチル－３－ピリミジン－４－イル－イソオキサゾール－４－カルボン酸エチルエステル

実施例１１０ｂに関して記載したように、５－フルオロ－ピリジン－２－カルバルデヒドオキシムの代わりにピリミジン－４－カルバルデヒドオキシム（２．２ｇ、１８mmol）を、標記化合物（２．６ｇ、６３％）に変換して、これを明褐色の油状物として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝２３３．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２７０】

ｆ）５－メチル－３－ピリミジン－４－イル－イソオキサゾール－４－カルボン酸

実施例１１２ａに関して記載したように、５－［３－（４－クロロ－フェニル）－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピラジン－２－カルボン酸メチルエステルの代わりに５－メチル－３－ピリミジン－４－イル－イソオキサゾール－４－カルボン酸エチルエステル（５００mg、２．１mmol）を、標記化合物（３２１mg、７３％）に変換して、これをオフホワイトの固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝２０４．１［Ｍ－Ｈ］$^{-}$。

【０２７１】

ｇ）（５－メチル－３－ピリミジン－４－イル－イソオキサゾール－４－イル）－メタノール

ＴＨＦ（４ml）中の５－メチル－３－ピリミジン－４－イル－イソオキサゾール－４－カルボン酸（３００mg、１．４６mmol）の溶液に、トリエチルアミン（２０３μＬ、１．４６mmol）を－１０℃で加え、次に、ＴＨＦ（１ml）中のギ酸エチルクロロ（１３９μＬ、１．４６mmol）の溶液を、温度を－５℃に保ちながら加えた。１時間後、混合物を濾過し、濾液を－１０℃に冷却し、水（１．５ml）中の水素化ホウ素ナトリウム（１３８mg、３．６６mmol）の懸濁液を、温度を－５℃以下に保ちながら１５分間かけて加えた。次に、混合物を室温に２時間かけて温まるにまかせ、水酸化ナトリウム水溶液（１Ｎ）で希釈して、酢酸エチルで抽出した。次に、合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて、　蒸発させた。クロマトグラフィー（SiO_2、ジクロロメタン：メタノール＝９：１）により精製して、標記生成物（５２．５mg、１９％）を得て、これを白色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝１９０．０［Ｍ－Ｈ］$^{-}$。

【０２７２】

ｈ）３－クロロ－６－（５－メチル－３－ピリミジン－４－イル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン

実施例１１０ｄに関して記載したように、［３－（５－フルオロ－ピリジン－２－イル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イル］－メタノールの代わりに（５－メチル－３－ピリミジン－４－イル－イソオキサゾール－４－イル）－メタノール（４００mg、２．１mmol）を、標記化合物（４９７mg、７８％）に変換して、これを白色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３０４．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２７３】

ｉ）６－（５－メチル－３－ピリミジン－４－イル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸エチルエステル

実施例１１１に関して記載したように、３－クロロ－６－［３－（５－フルオロ－ピリジン－２－イル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジンの代わりに３－クロロ－６－（５－メチル－３－ピリミジン－４－イル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン（６５４mg、２．２mmol）を、標記化合物（６６１mg、９１％）に変換して、これを明褐色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３４２．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２７４】

ｊ）６－（５－メチル－３－ピリミジン－４－イル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸

実施例１１２ａに関して記載したように、５－［３－（４－クロロ－フェニル）－イソ

オキサゾール－４－イルメトキシ］－ピラジン－２－カルボン酸メチルエステルの代わりに６－（５－メチル－３－ピリミジン－４－イル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸エチルエステル（６１６mg、１．８mmol）を、標記化合物（５２０mg、９２％）に変換して、これを白色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３１２．３［Ｍ－Ｈ］$^-$。

【０２７５】

ｋ）６－（５－メチル－３－ピリミジン－４－イル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸（２－ヒドロキシ－エチル）－アミド

実施例１１２ｂに関して記載したように、６－［３－（５－フルオロ－ピリジン－２－イル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジン－３－カルボン酸の代わりに６－（５－メチル－３－ピリミジン－４－イル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸（３８mg、０．１２mmol）を、２－アミノ－２－メチル－１－プロパノールの代わりにエタノールアミンを使用して、標記化合物（１８mg、４２％）に変換して、これを明黄色の泡状物として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３５７．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２７６】

実施例１１５

６－（５－メチル－３－ピリミジン－４－イル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸（２－ヒドロキシ－１，１－ジメチル－エチル）－アミド

実施例１１４ｋに関して記載したように、６－（５－メチル－３－ピリミジン－４－イル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸（３８mg、０．１２mmol）を、エタノールアミンの代わりに２－アミノ－２－メチル－１－プロパノールを使用して、標記化合物（３６mg、７７％）に変換して、これをオフホワイトの泡状物として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３８５．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２７７】

実施例１１６

６－｛［３－（３－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメチル］－アミノ｝－ピリダジン－３－カルボン酸シクロプロピルアミド

ａ）２－［３－（３－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメチル］－イソインドール－１，３－ジオン

実施例７８ａに関して記載したように、［３－（４－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イル］－メタノールの代わりに［３－（３－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イル］－メタノール（５．８３ｇ、２８mmol）を、標記化合物（６．２６ｇ、６６％）に変換して、これを白色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３３７．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２７８】

ｂ）Ｃ－［３－（３－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イル］－メチルアミン

実施例７８ｂに関して記載したように、２－［３－（４－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメチル］－イソインドール－１，３－ジオンの代わりに２－［３－（３－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメチル］－イソインドール－１，３－ジオン（６．２６ｇ、１９mmol）を、標記化合物（２．９５ｇ、７７％）に変換して、これを黄色の油状物として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝２０７．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２７９】

ｃ）（６－クロロ－ピリダジン－３－イル）－［３－（３－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメチル］－アミン

実施例７８ｃに関して記載したように、Ｃ－［３－（４－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イル］－メチルアミンの代わりにＣ－［３－（３－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イル］－メチルアミン（１．４

ｇ、６．８mmol）を、標記化合物（１．１ｇ、５１％）に変換して、これを明黄色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３１９．１［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０２８０】

ｄ）６－｛［３－（３－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメチル］－アミノ｝－ピリダジン－３－カルボン酸エチルエステル

実施例４９に関して記載したように、３－クロロ－６－［３－（３－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジンの代わりに（６－クロロ－ピリダジン－３－イル）－［３－（３－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメチル］－アミン（９８０mg、３．１mmol）を、標記化合物（８９８mg、８２％）に変換して、これを明赤色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３５７．３［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０２８１】

ｅ）６－｛［３－（３－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメチル］－アミノ｝－ピリダジン－３－カルボン酸シクロプロピルアミド

実施例６７ｅに関して記載したように、６－［（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメチル）－アミノ］－ピリダジン－３－カルボン酸メチルエステルの代わりに６－｛［３－（３－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメチル］－アミノ｝－ピリダジン－３－カルボン酸エチルエステル（１０６mg、０．３　mmol）を、アミノメチルシクロプロパンの代わりにシクロプロピルアミンを使用して、標記化合物（８３mg、７５％）に変換して、これを白色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３６８．１［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０２８２】

実施例１１７

６－｛［３－（３－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメチル］－アミノ｝－ピリダジン－３－カルボン酸シクロプロピルメチル－アミド

実施例１１６ｅに関して記載したように、６－｛［３－（３－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメチル］－アミノ｝－ピリダジン－３－カルボン酸エチルエステル（１０７mg、０．３mmol）を、シクロプロピルアミンの代わりにアミノメチルシクロプロパンを使用して、標記化合物（７２mg、６３％）に変換して、これを白色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３８２．５［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０２８３】

実施例１１８

６－｛［３－（３－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメチル］－アミノ｝－ピリダジン－３－カルボン酸（２，２，２－トリフルオロ－エチル）－アミド

実施例１１６ｅに関して記載したように、６－｛［３－（３－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメチル］－アミノ｝－ピリダジン－３－カルボン酸エチルエステル（１０７mg、０．３mmol）を、シクロプロピルアミンの代わりに２，２，２－トリフルオロエチルアミンを使用して、標記化合物（７２mg、５９％）に変換して、これを白色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝４１０．１［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０２８４】

実施例１１９

６－｛［３－（５－クロロ－ピリジン－２－イル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメチル］－アミノ｝－ピリダジン－３－カルボン酸（２－ヒドロキシ－１，１－ジメチル－エチル）－アミド

ａ）２－［３－（５－クロロ－ピリジン－２－イル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメチル］－イソインドール－１，３－ジオン

実施例７８ａに関して記載したように、［３－（４－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イル］－メタノールの代わりに［３－（５－クロロ－ピリジン－２－イル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イル］－メタノール（１．０ｇ、

４．４５mmol）を、標記化合物（１．３５ｇ、８６％）に変換して、これを白色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３５４．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２８５】

ｂ）［３－（５－クロロ－ピリジン－２－イル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イル］－メチルアミン

実施例７８ｂに関して記載したように、２－［３－（４－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメチル］－イソインドール－１，３－ジオンの代わりに２－［３－（５－クロロ－ピリジン－２－イル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメチル］－イソインドール－１，３－ジオン（１．３ｇ、３．６８mmol）を、標記化合物（５７０mg、６９％）に変換して、これを白色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝２２４．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２８６】

ｃ）（６－クロロ－ピリダジン－３－イル）－［３－（５－クロロ－ピリジン－２－イル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメチル］－アミン

実施例７８ｃに関して記載したように、Ｃ－［３－（４－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イル］－メチルアミンの代わりに［３－（５－クロロ－ピリジン－２－イル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イル］－メチルアミン（１．０ｇ、４．４７mmol）を、標記化合物（１．０ｇ、６９％）に変換して、これを明黄色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３３６．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２８７】

ｄ）６－｛［３－（５－クロロ－ピリジン－２－イル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメチル］－アミノ｝－ピリダジン－３－カルボン酸エチルエステル

実施例４９に関して記載したように、３－クロロ－６－［３－（３－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジンの代わりに（６－クロロ－ピリダジン－３－イル）－［３－（５－クロロ－ピリジン－２－イル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメチル］－アミン（９３０mg、２．７６mmol）を、標記化合物（４４３mg、４３％）に変換して、これを明黄色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３７４．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２８８】

ｅ）６－｛［３－（５－クロロ－ピリジン－２－イル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメチル］－アミノ｝－ピリダジン－３－カルボン酸

実施例１１２ａに関して記載したように、５－［３－（４－クロロ－フェニル）－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピラジン－２－カルボン酸メチルエステルの代わりに６－｛［３－（５－クロロ－ピリジン－２－イル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメチル］－アミノ｝－ピリダジン－３－カルボン酸エチルエステル（４０５mg、１．１mmol）を、標記化合物（３４６mg、９２％）に変換して、これをオフホワイトの固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３４３．９［Ｍ－Ｈ］$^{-}$。

【０２８９】

ｆ）６－｛［３－（５－クロロ－ピリジン－２－イル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメチル］－アミノ｝－ピリダジン－３－カルボン酸（２－ヒドロキシ－１，１－ジメチル－エチル）－アミド

実施例１１２ｂに関して記載したように、６－［３－（５－フルオロ－ピリジン－２－イル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジン－３－カルボン酸の代わりに６－｛［３－（５－クロロ－ピリジン－２－イル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメチル］－アミノ｝－ピリダジン－３－カルボン酸（８６mg、０．２５mmol）を、標記化合物（７２mg、６９％）に変換して、これを白色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝４１７．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２９０】

実施例１２０

６－［３－（４－フルオロ－フェニル）－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリ

ダジン－３－カルボン酸エチルエステル

ａ）（Ｅ）－及び／又は（Ｚ）－４－フルオロ－ベンズアルデヒドオキシム

実施例１１０ａに関して記載したように、５－フルオロ－２－ホルミルピリジンの代わりに４－フルオロベンズアルデヒド（２４．８ｇ、２００mmol）を、標記化合物（２３．３ｇ、８４％）に変換して、これを白色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝１３９．１［Ｍ］$^{+}$。

【０２９１】

ｂ）（Ｅ）－及び／又は（Ｚ）－Ｎ－ヒドロキシ－４－フルオロ－ベンゼンカルボキシイミドイルクロリド

ＤＭＦ（５００ml）中の（Ｅ）－及び／又は（Ｚ）－４－フルオロ－ベンズアルデヒドオキシム（１００ｇ、７１９mmol）の溶液に、Ｎ－クロロスクシンイミド（１１０ｇ、７９１mmol）を、温度を７０℃以下に保ちながら少量ずつ加えた。反応混合物を室温で２．５時間撹拌し、次に、tert－ブチルメチルエーテルで抽出し、標記化合物（１２５ｇ、１００％）を得て、これを黄色の油状物として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝１７３．１［Ｍ］$^{+}$。

【０２９２】

ｃ）３－（４－フルオロ－フェニル）－イソオキサゾール－４－カルボン酸エチルエステル

ジエチルエーテル（１Ｌ）中の（Ｅ）－及び／又は（Ｚ）－Ｎ－ヒドロキシ－４－フルオロ－ベンゼンカルボキシイミドイルクロリド（５０ｇ、２４１mmol）の溶液に、ジエチルエーテル（１Ｌ）中の３－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）アクリラートエチル（８７ml、６０１mmol）及びトリエチルアミン（４９ml、３４９mmol）の溶液を加えた。次に、得られた混合物を室温で１４時間撹拌し、蒸発させた。クロマトグラフィー（SiO_2、ヘプタン：酢酸エチル＝１００：０～４：１）により精製して、標記生成物（５０．２ｇ、８８％）を得て、これを明黄色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝２３６．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２９３】

ｄ）３－（４－フルオロ－フェニル）－イソオキサゾール－４－カルボン酸

エタノール（２１５ml）中の３－（４－フルオロ－フェニル）－イソオキサゾール－４－カルボン酸エチルエステル（４９ｇ、２０８mmol）の溶液に、水酸化ナトリウム水溶液（２Ｎ、１６１ml、３２３mmol）を加え、得られた混合物を室温で一晩撹拌した。次に、混合物をＨＣｌ溶液（４Ｎ、８５ml）でｐＨ２～３に酸性化した。次に、沈殿物を濾別し、ＴＨＦ（７００ml）に溶解し、次に、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄した。次に、水相を酢酸エチル及びＴＨＦ（１：１、３００ml）で抽出し、合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させて、標記化合物（４０．８ｇ、９４％）を得て、これを橙色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝２０６．１［Ｍ－Ｈ］$^{-}$。

【０２９４】

ｅ）［３－（４－フルオロ－フェニル）－イソオキサゾール－４－イル］－メタノール

ＴＨＦ（４００ml）中の３－（４－フルオロ－フェニル）－イソオキサゾール－４－カルボン酸（４０ｇ、１９３mmol）の溶液に、トリエチルアミン（２７．１ml、１９３mmol）を－１０℃で加え、次に、ＴＨＦ（１２０ml）中のギ酸エチルクロロ（１８．８ml、１９３mmol）の溶液を、温度を－５℃以下に保ちながら加えた。１時間後、混合物を濾過し、濾液を－１０℃に冷却して、水（１２０ml）中の水素化ホウ素ナトリウム（１９ｇ、４８３mmol）の懸濁液を、温度を－５℃以下に保ちながら１５分間かけて加えた。次に、混合物を室温に２時間かけて温まるにまかせ、水酸化ナトリウム水溶液（１Ｎ、７００ml）で希釈して、tert－ブチルメチルエーテルで抽出した。次に、合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて、蒸発させた。クロマトグラフィー（SiO_2、ヘプタン：酢酸エチル＝１：１）により精製して、標記生成物（２０．１ｇ、５４％）を得て、これを白色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝１９４．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２９５】

ｆ）３－クロロ－６－［３－（４－フルオロ－フェニル）－イソオキサゾール－４－イル

メトキシ］－ピリダジン

実施例４８ｅに関して記載したように、［３－（３－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イル］－メタノールの代わりに［３－（４－フルオロ－フェニル）－イソオキサゾール－４－イル］－メタノール（２．０ｇ、１０．３５mmol）を、標記化合物（２．３８ｇ、７５％）に変換して、これを白色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３０６．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２９６】

ｇ）６－［３－（４－フルオロ－フェニル）－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジン－３－カルボン酸エチルエステル

実施例４９に関して記載したように、３－クロロ－６－［３－（３－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジンの代わりに３－クロロ－６－［３－（４－フルオロ－フェニル）－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジン（２．３ｇ、７．５２mmol）を、標記化合物（１．１ｇ、４２％）に変換して、これを白色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３４４．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２９７】

実施例１２１

６－［３－（４－フルオロ－フェニル）－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジン－３－カルボン酸イソプロピルアミド

実施例６７ｅに関して記載したように、６－［（５－メチル－３－フェニル－イソオキサゾール－４－イルメチル）－アミノ］－ピリダジン－３－カルボン酸メチルエステルの代わりに６－［３－（４－フルオロ－フェニル）－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジン－３－カルボン酸エチルエステル（２００mg、０．５８mmol）を、アミノメチルシクロプロパンの代わりにイソプロピルアミンを使用して、標記化合物（１７０mg、８２％）に変換して、これを白色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３５７．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２９８】

実施例１２２

６－［３－（４－フルオロ－フェニル）－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジン－３－カルボン酸　（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－アミド

実施例１２１に関して記載したように、６－［３－（４－フルオロ－フェニル）－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジン－３－カルボン酸エチルエステル（２００mg、０．５８mmol）を、イソプロピルアミンの代わりに４－アミノテトラヒドロピランを使用して、標記化合物（１９０mg、８２％）に変換して、これを白色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３９９．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２９９】

実施例１２３

６－（３－ピリジン－２－イル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸イソプロピルアミド

ａ）３－ピリジン－２－イル－イソオキサゾール－４－カルボン酸エチルエステル

ＤＭＦ（１Ｌ）中のＮ－クロロスクシンイミド（５４．７ｇ、４０９mmol）の溶液に、ピリジン－２－カルバルドキシム（５０ｇ、４０９mmol）を一滴ずつ加え、次に、得られた混合物を室温で６４時間撹拌した。次に、この溶液に、クロロホルム（１０ml）中の３－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）アクリラートエチル（５８．６ｇ、４０９mmol）及びトリエチルアミン（８２．９ml、８１９mmol）を加え、次に、得られた混合物を室温で１４時間撹拌し、氷水とＨＣｌ（４Ｎ、１００ml）の混合物に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。次に、有機抽出物を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して、蒸発させた。蒸留により精製して、標記生成物（５８．９ｇ、６６％）を得て、これを明褐色の液体として得た。０．４ｍｂａｒで沸点１２５～１２７℃。ＭＳ：ｍ／ｅ＝２１９．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３００】

ｂ）３－ピリジン－２－イル－イソオキサゾール－４－カルボン酸

実施例１１２ａに関して記載したように、６－［３－（５－フルオロ－ピリジン－２－イル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジン－３－カルボン酸エチルエステルの代わりに３－ピリジン－２－イル－イソオキサゾール－４－カルボン酸エチルエステル（９．６ｇ、４４mmol）を、標記化合物（６．５ｇ、７９％）に変換して、これをオフホワイトの固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝１８９．３［Ｍ－Ｈ］$^{-}$。

【０３０１】

ｃ）（３－ピリジン－２－イル－イソオキサゾール－４－イル）－メタノール

実施例１１４ｇに関して記載したように、５－メチル－３－ピリミジン－４－イル－イソオキサゾール－４－カルボン酸の代わりに３－ピリジン－２－イル－イソオキサゾール－４－カルボン酸（３９．０ｇ、２００mmol）を、標記化合物（２６．８ｇ、７６％）に変換して、これを白色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝１７７．２［Ｍ］$^{+}$。

【０３０２】

ｄ）３－クロロ－６－（３－ピリジン－２－イル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン

実施例４８ｅに関して記載したように、［３－（３－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イル］－メタノールの代わりに（３－ピリジン－２－イル－イソオキサゾール－４－イル）－メタノール（１．０ｇ、５．６８mmol）を、標記化合物（１．１６ｇ、７１％）に変換して、これを白色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝２８９．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３０３】

ｅ）６－（３－ピリジン－２－イル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸エチルエステル

実施例４９に関して記載したように、３－クロロ－６－（３－ピリジン－２－イル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン（１．１ｇ、３．８１mmol）を、３－クロロ－６－［３－（３－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジンの代わりに、標記化合物（７３６mg、５９％）に変換して、これを橙色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３２７．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３０４】

ｆ）６－（３－ピリジン－２－イル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸

実施例１１２ａに関して記載したように、５－［３－（４－クロロ－フェニル）－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピラジン－２－カルボン酸メチルエステルの代わりに６－（３－ピリジン－２－イル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸エチルエステル（６９３mg、２．１２mmol）を、標記化合物（５４４mg、８６％）に変換して、これを灰色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝２９７．５［Ｍ－Ｈ］$^{-}$。

【０３０５】

ｇ）６－（３－ピリジン－２－イル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸イソプロピルアミド

実施例１１２ｂに関して記載したように、６－［３－（５－フルオロ－ピリジン－２－イル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジン－３－カルボン酸の代わりに６－（３－ピリジン－２－イル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸（７０mg、０．２４mmol）を、２－アミノ－２－メチル－１－プロパノールの代わりにイソプロピルアミンを使用して、標記化合物（６４mg、８０％）に変換して、これを白色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３４０．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３０６】

実施例１２４

６－（３－ピリジン－２－イル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－

３－カルボン酸シクロプロピルアミド
実施例１２３ｇに関して記載したように、６－（３－ピリジン－２－イル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸（７０mg、０．２４mmol）を、イソプロピルアミンの代わりにシクロプロピルアミンを使用して、標記化合物（５２mg、６６％）に変換して、これを白色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３３８．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３０７】
実施例１２５
６－（３－ピリジン－２－イル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸シクロプロピルメチル－アミド
実施例１２３ｇに関して記載したように、６－（３－ピリジン－２－イル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸（７０mg、０．２４mmol）を、イソプロピルアミンの代わりにアミノメチルシクロプロパンを使用して、標記化合物（５０mg、６１％）に変換して、これをオフホワイトの固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３５２．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３０８】
実施例１２６
６－（３－ピリジン－２－イル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸（２，２，２－トリフルオロ－エチル）－アミド
実施例１２３ｇに関して記載したように、６－（３－ピリジン－２－イル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ）－ピリダジン－３－カルボン酸（７０mg、０．２４mmol）を、イソプロピルアミンの代わりにアミノメチルシクロプロパンを使用して、標記化合物（７７mg、８７％）に変換して、これをオフホワイトの固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３８０．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３０９】
実施例１２７
６－［３－（５－フルオロ－ピリジン－２－イル）－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジン－３－カルボン酸　（２－ヒドロキシ－１，１－ジメチル－エチル）－アミド
ａ）３－（５－フルオロ－ピリジン－２－イル）－イソオキサゾール－４－カルボン酸エチルエステル
ＤＭＦ（１２８ml）中のＮ－クロロスクシンイミド（１７．３４ｇ、１３０mmol）の溶液に、５－フルオロ－ピリジン－２－カルバルデヒドオキシム（１８．２ｇ、１３０mmol）を室温で２時間かけて少量ずつ加え、反応物を６０℃に温め、混合物を、氷水浴で再度室温に冷まし、次に、得られた混合物を室温で６４時間撹拌した。次に、この溶液をクロロホルム（６４ml）中の３－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）アクリル酸エチル（１８．６ｇ、１３０mmol）及びトリエチルアミン（３６．２ml、２６０mmol）に加え、次に、得られた混合物を室温で１時間撹拌し、氷水とＨＣｌ（４Ｎ、１Ｌ）の混合物に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。次に、有機抽出物を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して、蒸発させた。クロマトグラフィー（SiO_2、ヘプタン：酢酸エチル＝１００：０～１：１）により精製して、標記生成物（２１．９６ｇ、７２％）を得て、これを黄色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝２３７．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３１０】
ｂｉ）［３－（５－フルオロ－ピリジン－２－イル）－イソオキサゾール－４－イル］－メタノール
ＴＨＦ（５２ml）中の３－（５－フルオロ－ピリジン－２－イル）－イソオキサゾール－４－カルボン酸エチルエステル（１．０ｇ、４．２３mmol）の溶液に、リチウムアルミニウムヒドリド（８９mg、２．３３mmol）を０℃で少量ずつ加え、反応混合物を室温で１時間撹拌した。次に、混合物を０℃に冷却し、水（８８μＬ）を加え、続いて水酸化ナト

リウム（１５％溶液、８８・Ｌ）を加え、次に、再び水（２６４μＬ）を加え、次に、混合物を室温で一晩撹拌した。次に、沈殿物を濾別し、ＴＨＦで洗浄した。次に、合わせた洗浄液及び濾液を蒸発させた。クロマトグラフィー（SiO_2、ヘプタン：酢酸エチル＝１００：０～１：１）により精製して、標記化合物（２４９mg、３０％）を得て、これを明黄色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝１９５．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

あるいはまた、

【０３１１】

ｂｉｉ）３－（５－フルオロ－ピリジン－２－イル）－イソオキサゾール－４－カルボン酸

実施例１１２ａに関して記載したように、５－［３－（４－クロロ－フェニル）－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピラジン－２－カルボン酸メチルエステルの代わりに３－（５－フルオロ－ピリジン－２－イル）－イソオキサゾール－４－カルボン酸エチルエステル（１．０ｇ、４．２３mmol）を、標記化合物（５８７mg、６７％）に変換して、これを暗褐色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝２０７．１［Ｍ－Ｈ］$^-$。

【０３１２】

ｂｉｉｉ）［３－（５－フルオロ－ピリジン－２－イル）－イソオキサゾール－４－イル］－メタノール

実施例１１４ｇに関して記載したように、５－メチル－３－ピリミジン－４－イル－イソオキサゾール－４－カルボン酸の代わりに３－（５－フルオロ－ピリジン－２－イル）－イソオキサゾール－４－カルボン酸（５６２mg、２．７mmol）を、標記化合物（３６７mg、７０％）に変換して、これをオフホワイトの固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝１９５．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３１３】

ｃ）３－クロロ－６－［３－（５－フルオロ－ピリジン－２－イル）－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジン

実施例４８ｅに関して記載したように、［３－（３－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イル］－メタノールの代わりに［３－（５－フルオロ－ピリジン－２－イル）－イソオキサゾール－４－イル］－メタノール（１．０ｇ、５．１５mmol）を、標記化合物（１．０３ｇ、６５％）に変換して、これを白色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３０７．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３１４】

ｄ）６－［３－（５－フルオロ－ピリジン－２－イル）－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジン－３－カルボン酸エチルエステル

実施例４９に関して記載したように、３－クロロ－６－［３－（３－フルオロ－フェニル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジンの代わりに３－クロロ－６－［３－（５－フルオロ－ピリジン－２－イル）－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジン（１．０ｇ，、３．２６mmol）を、標記化合物（３４８mg、３１％）に変換して、これを白色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３４５．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３１５】

ｅ）６－［３－（５－フルオロ－ピリジン－２－イル）－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジン－３－カルボン酸

実施例１１２ａに関して記載したように、５－［３－（４－クロロ－フェニル）－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピラジン－２－カルボン酸メチルエステルの代わりに６－［３－（５－フルオロ－ピリジン－２－イル）－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジン－３－カルボン酸エチルエステル（４０５mg、１．１８mmol）を、標記化合物（３４９mg、９４％）に変換して、これをオフホワイトの固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３１５．１［Ｍ－Ｈ］$^-$。

【０３１６】

ｆ）６－［３－（５－フルオロ－ピリジン－２－イル）－イソオキサゾール－４－イルメ

トキシ］－ピリダジン－３－カルボン酸（２－ヒドロキシ－１，１－ジメチル－エチル）－アミド

実施例１１２ｂに関して記載したように、６－［３－（５－フルオロ－ピリジン－２－イル）－５－メチル－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジン－３－カルボン酸の代わりに６－［３－（５－フルオロ－ピリジン－２－イル）－イソオキサゾール－４－イルメトキシ］－ピリダジン－３－カルボン酸（７９mg、０．２５mmol）を、標記化合物（２９mg、３０％）に変換して、これを明黄色の固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝３８８．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI	
C07D 487/04	***(2006.01)***	C07D 487/04	145
A61K 31/5025	***(2006.01)***	A61K 31/5025	
A61P 25/28	***(2006.01)***	A61P 25/28	
A61P 43/00	***(2006.01)***	A61P 43/00	111

(72)発明者 ヤーコップールートネ，ローラント
ドイツ国 ７９５９４ インツリンゲン、オーベラー・バーゼルブリック ３７
(72)発明者 クヌスト，ヘンナー
ドイツ国、７９６１８ ラインフェルデン、イム・オルトゼッター ２６アー
(72)発明者 トーマス，アンドリュー
スイス国、ツェーハー－４１０２ ビニンゲン、ヴァインベルクシュトラーセ ２９

審査官 磯部 洋一郎

(56)参考文献 特表２００２－５２２４２５（ＪＰ，Ａ）
国際公開第０６／０３７４８０（WO，Ａ１）
国際公開第０６／０９５８２２（WO，Ａ１）
国際公開第０７／０３９３８９（WO，Ａ１）
国際公開第０７／００２６３５（WO，Ａ１）
国際公開第０５／１１３５１９（WO，Ａ１）
特表２００２－５２５２８２（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ０７Ｄ ４１３／１２
Ａ６１Ｋ ３１／５０１
Ａ６１Ｋ ３１／５０２５
Ａ６１Ｋ ３１／５３７７
Ａ６１Ｋ ３１／５４１
Ａ６１Ｐ ２５／２８
Ａ６１Ｐ ４３／００
Ｃ０７Ｄ ４１３／１４
Ｃ０７Ｄ ４８７／０４
ＣＡｐｌｕｓ（ＳＴＮ）
ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）