

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6669868号  
(P6669868)

(45) 発行日 令和2年3月18日 (2020.3.18)

(24) 登録日 令和2年3月2日 (2020.3.2)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 487/04 (2006.01)

C O 7 D 487/04 1 4 5

C O 7 D 519/00 (2006.01)

C O 7 D 487/04 C S P

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

C O 7 D 519/00 3 0 1

A 6 1 K 31/5025 (2006.01)

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 K 31/541 (2006.01)

A 6 1 K 31/5025

請求項の数 24 (全 135 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2018-530763 (P2018-530763)  
 (86) (22) 出願日 平成28年12月8日 (2016.12.8)  
 (65) 公表番号 特表2018-537480 (P2018-537480A)  
 (43) 公表日 平成30年12月20日 (2018.12.20)  
 (86) 国際出願番号 PCT/CN2016/108975  
 (87) 国際公開番号 W02017/097217  
 (87) 国際公開日 平成29年6月15日 (2017.6.15)  
 審査請求日 平成30年6月13日 (2018.6.13)  
 (31) 優先権主張番号 201510900083.4  
 (32) 優先日 平成27年12月8日 (2015.12.8)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関  
 中国 (CN)

(73) 特許権者 518202460  
 シャンハイ エスアイエムアール バイオ  
 テク カンパニー リミテッド  
 中華人民共和国 201203 シャンハ  
 イ, プードン ニュー エリア, チャ  
 ンジャン ハイテク パーク, ツァイ  
 ルン ロード 781, ルーム 130  
 4  
 (74) 代理人 110000914  
 特許業務法人 安富国際特許事務所

最終頁に続く

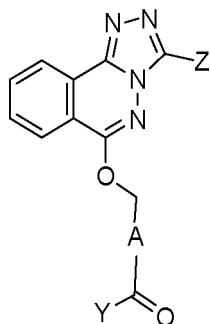
(54) 【発明の名称】 フタラジン誘導体、その製造方法、医薬組成物および使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記の一般式 I I

【化 1】



式 I I

(式中、

Z は、オキサジアゾリル、フリル、チエニル又はイソオキサゾリルを表し、前記イソオキサゾリルが、H、C 1 - 6 アルキル又はヒドロキシ C 1 - 6 アルキルから選ばれる 1 つ又は複数の置換基によって任意に置換されており；

A は、フェニレン、ピリジニレン、イソキサゾリレンを表し、独立してハロゲン、シアノ、C 1 - 6 アルキルから選ばれる 1 つ、2 つ又は 3 つの置換基によって任意に置換されて

おり；

Y は - N Y 1 Y 2 又は - N H - N Y 3 Y 4 を表し；

Y 1 は、H、C 1 - 6 アルキル、又は独立してアミノ、水酸基、C 1 - 6 アルコキシ、(C 1 - 6 アルキル、C 1 - 6 アルキル) N -、(C 1 - 6 アルキル、H) N - 及び C 1 - 6 アルキル - S ( O ) 2 - から選ばれる 1 - 5 個の置換基によって置換された C 1 - 6 アルキルを表し；

Y 2 は、下記の基から選ばれており：即ち、

C 1 - 6 アルキル；独立してアミノ、置換されたアミノ、水酸基、C 1 - 6 アルコキシ、カルボキシル、ハロゲン、シクロアルキル、(C 1 - 6 アルキル、C 1 - 6 アルキル) N -、(C 1 - 6 アルキル、H) N - 及び C 1 - 6 アルキル - S ( O ) 2 - から選ばれる 1 - 5 個の置換基によって置換された C 1 - 6 アルキル；ヘテロシクロアルキル、又は独立してアセトアミド、アセチル、C 1 - 6 アルコキシ、C 1 - 6 アルキルから選ばれる 1 - 4 個の置換基によって置換されたヘテロシクロアルキル；

H；C 1 - 6 アルキル - S ( O ) 2 -；アミノ；N H - S ( O ) 2 -；C 1 - 6 アルコキシ；

N、O 又は S から選ばれるヘテロ原子を 1 - 3 個含む C 5 - C 6 ヘテロアリール；C 1 - 6 アルキルによって置換されかつ N、O 又は S から選ばれるヘテロ原子を 1 - 3 個含む C 5 - C 6 ヘテロアリール；

C 3 - 6 シクロアルキル；独立してアミノ、水酸基、ヒドロキシ - C 1 - 6 アルキル、C 1 - 6 アルコキシ、C 1 - 6 アルコキシ - C 1 - 6 アルキル、C 1 - 6 アルキル、(C 1 - 6 アルキル、C 1 - 6 アルキル) N -、(C 1 - 6 アルキル、H) N - 及び C 1 - 6 アルキル - S ( O ) 2 - から選ばれる 1 - 4 個の置換基によって置換された C 3 - 6 シクロアルキル；

N、O 又は S から選ばれるヘテロ原子を 1 - 3 個含む C 4 - C 6 - ヘテロシクロアルキル；独立してアミノ、水酸基、ヒドロキシ - C 1 - 6 アルキル、C 1 - 6 アルコキシ、アセチル、ジオキソチオ基、C 1 - 6 アルコキシ - C 1 - 6 アルキル、C 1 - 6 アルキル及び C 1 - 6 アルキル - S ( O ) 2 - から選ばれる 1 - 4 個の置換基によって置換されかつ N、O 又は S から選ばれるヘテロ原子を 1 - 3 個含む C 4 - C 6 ヘテロシクロアルキル；

或いは、Y 1、Y 2 は、それらが結合する N 原子と共に 4 - 6 員ヘテロシクロアルキルを形成し、前記ヘテロシクロアルキルが、窒素原子の他、O 及び S から選ばれるヘテロ原子をゼロ、1 個又は複数個含み、かつ前記 S 原子がその酸化物形態であってもよく；

或いは、Y 1、Y 2 は一緒になってそれらが結合する N 原子と共に 1 - 4 個の置換基によって置換されかつ N、O 又は S から選ばれるヘテロ原子を 1 - 3 個含む 4 - 6 員ヘテロシクロアルキルを形成し、かつ前記 S 原子がその酸化物形態であってもよく、前記置換基が独立して C 1 - 6 アルキル、C 1 - 6 アルキル - S ( O ) 2 -、C 1 - 6 アルコキシ、ハロ C 1 - 6 アルキル、N H <sub>2</sub> C ( = O ) -、ハロゲンから選ばれており；

或いは、Y 1 と Y 2 は一緒になってそれらが結合する窒素原子と共に C 5 - 10 オキサザピシクロアルキルを形成し；

Y 3、Y 4 は各々独立して水素、C 1 - C 6 アルキル、S O <sub>2</sub> - C 1 - C 6 アルキルから選ばれ、或いは、Y 3 と Y 4 が一緒になってそれらが結合する窒素原子と共にヘテロシクリルを形成し、前記ヘテロシクリルがピペリジニル、モルホリニル、ジオキソチオモルホリニル及びオキソチオモルホリニルから選ばれる。)

を有する化合物、そのシス/トランス異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ体、溶媒和物、水和物、またはその医薬上許容される塩。

#### 【請求項 2】

Z は、オキサジアゾリル、フリル、チエニル又はイソオキサゾリルを表し、前記イソオキサゾリルが、H、C 1 - 6 アルキル又はヒドロキシ C 1 - 6 アルキルから選ばれる 1 つ又は複数の置換基によって任意に置換されており；

A は、フェニレン、ピリジニレン、イソキサゾリレンを表し、独立してハロゲン、シアノ、C 1 - 6 アルキルから選ばれる 1 つ、2 つ又は 3 つの置換基によって任意に置換されて

10

20

30

40

50

おり；

Y は - N Y 1 Y 2 又は - N H - N Y 3 Y 4 を表し；

Y 1 は H 又は C 1 - 6 アルキルを表し；

Y 2 は、下記の基から選ばれており：即ち、

C 1 - 6 アルキル；独立してアミノ、置換されたアミノ、水酸基、C 1 - 6 アルコキシ、カルボキシル、ハロゲン、C 1 - 6 アルキル - S ( O ) 2 - から選ばれる 1 - 5 個の置換基によって置換された C 1 - 6 アルキル；シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、又は独立してアセトアミド、アセチル、C 1 - 6 アルコキシ、C 1 - 6 アルキルから選ばれる 1 - 4 個の置換基によって置換されたヘテロシクロアルキル；

H；C 1 - 6 アルキル - S ( O ) 2 -；アミノ；N H - S ( O ) 2 -；C 1 - 6 アルコキシ；

10

N、O 又は S から選ばれるヘテロ原子を 1 - 3 個含む C 5 - C 6 ヘテロアリール；アルキルによって置換されかつ N、O 又は S から選ばれるヘテロ原子を 1 - 3 個含む C 5 - C 6 ヘテロアリール；

C 4 - 6 シクロアルキル、シクロプロピル、独立して水酸基、C 1 - 6 アルキル、C 1 - 6 アルコキシから選ばれる 1 - 4 個の置換基によって置換された C 3 - 6 シクロアルキル；

N、O 又は S から選ばれるヘテロ原子を 1 - 3 個含む C 4 - C 6 ヘテロシクロアルキル；独立して C 1 - 6 アルキル、アセチル、ジオキソチオ基から選ばれる 1 - 4 個の置換基によって置換されかつ N、O 又は S から選ばれるヘテロ原子を 1 - 3 個含む C 4 - C 6 ヘテロシクロアルキル；

20

或いは、Y 1、Y 2 は、それらが結合する N 原子と共に 4 - 6 員ヘテロシクロアルキルを形成し、前記ヘテロシクロアルキルが、窒素原子の他、O 及び S から選ばれるヘテロ原子をゼロ、1 個又は複数個含み、かつ前記 S 原子がその酸化物形態であってもよく；

或いは、Y 1、Y 2 は一緒になってそれらが結合する N 原子と共に 1 - 4 個の置換基によって置換されかつ N、O 又は S から選ばれるヘテロ原子を 1 - 3 個含む 4 - 6 員ヘテロシクロアルキルを形成し、かつ前記 S 原子がその酸化物形態であってもよく；前記置換基が独立して C 1 - 6 アルキル、C 1 - 6 アルキル - S ( O ) 2 -、C 1 - 6 アルコキシ、ハロ C 1 - 6 アルキル、N H<sub>2</sub> C ( = O ) -、ハロゲンから選ばれており；

或いは、Y 1 と Y 2 は一緒になってそれらが結合する窒素原子と共に C 5 - 10 オキサザビシクロアルキルを形成し；

30

Y 3 及び Y 4 は、互いに独立して水素、メチル及び - S O 2 - メチルから選ばれ、或いは Y 3 と Y 4 が一緒になってそれらが結合する窒素原子と共にモルホリニル、ピペリジニル及びジオキソチオモルホリニルから選ばれるヘテロシクリルを形成することを特徴とする請求項 1 に記載の化合物。

### 【請求項 3】

Z は、オキサジアゾリル、フリル、チエニル又はイソオキサゾリルを表し、前記イソオキサゾリルが、H、C 1 - 6 アルキル又はヒドロキシ C 1 - 6 アルキルから選ばれる 1 つ又は複数の置換基によって任意に置換されており；

A は、フェニレン、ピリジニレン、イソキサゾリレンを表し、独立してハロゲン、シアノ、C 1 - 6 アルキルから選ばれる 1 つ、2 つ又は 3 つの置換基によって任意に置換されており；

40

Y は - N Y 1 Y 2 又は - N H - N Y 3 Y 4 を表し；

Y 1 は H 又は C 1 - 6 アルキルを表し；

Y 2 は、下記の基から選ばれており：即ち、

C 1 - 6 アルキル；独立して水酸基、C 1 - 6 アルコキシ、アミド、ハロゲン、カルボキシル、C 3 - 6 シクロアルキル、N、O もしくは S から選ばれるヘテロ原子を 1 - 3 個含む C 4 - C 6 - ヘテロシクロアルキル、C 1 - 6 アルキル - S ( O ) 2 - から選ばれる 1 - 5 個の置換基によって置換された C 1 - 6 アルキル；

H 基；C 1 - 6 アルキル - S ( O ) 2 -；アミノ；N H - S ( O ) 2 -；C 1 - 6 アルコ

50

キシ；

N、O又はSから選ばれるヘテロ原子を1 - 3個含むC5 - C6ヘテロアリール；アルキルによって置換されかつN、O又はSから選ばれるヘテロ原子を1 - 3個含むC5 - C6ヘテロアリール；

C4 - 6シクロアルキル、シクロプロピル、独立して水酸基、C1 - 6アルキル、C1 - 6アルコキシから選ばれる1 - 4個の置換基によって置換されたC3 - 6シクロアルキル；

N、O又はSから選ばれるヘテロ原子を1 - 3個含むC4 - C6ヘテロシクロアルキル；独立してC1 - 6アルキル、アセチル、ジオキソチオ基から選ばれる1 - 4個の置換基によって置換されかつN、O又はSから選ばれるヘテロ原子を1 - 3個含むC4 - C6ヘテロシクロアルキル；

10

或いは、Y1とY2は、一緒になってそれらが結合する窒素原子と共にモルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、アゼチジニル、オキサアザビシクロヘプタンを形成しており；前記モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、アゼチジニル、オキサアザビシクロヘプタンが、C1 - 6アルキル、C1 - 6アルキル - S(O)2 - 、C1 - 6アルコキシ、ハロゲン、NH<sub>2</sub>C(=O) - から選ばれる1 - 4個の置換基によって任意に置換されており；前記モルホリニルにおけるS原子がその酸化物形態であってもよく；

Y3及びY4は、各々独立して水素、メチル及びSO<sub>2</sub> - メチルから選ばれ、Y3とY4が一緒になってそれらが結合する窒素原子と共にモルホリン - 4 - イル、ピペリジン - 1 - イル及び1,1 - ジオキソチオモルホリン - 4 - イルから選ばれるヘテロシクリルを形成することを特徴とする請求項1に記載の化合物。

20

#### 【請求項4】

Zは、オキサジアゾリル、フリル、チエニル又はイソオキサゾリルを表し、前記イソオキサゾリルが、H、C1 - 6アルキル又はヒドロキシC1 - 6アルキルから選ばれる1つ又は複数の置換基によって任意に置換されており；

Aは、フェニレン、ピリジニレン、イソキサゾリレンを表し、独立してハロゲン、シアノ、C1 - 6アルキルから選ばれる1つ、2つ又は3つの置換基によって任意に置換されており；

Yは - NY<sub>1</sub>Y<sub>2</sub>又は - NH - NY<sub>3</sub>Y<sub>4</sub>を表し；

Y<sub>1</sub>はH又はメチルを表し；

30

Y<sub>2</sub>は、下記の基から選ばれており：即ち、

C1 - 6アルキル；独立して水酸基、C1 - 6アルコキシ、アセトアミド、フルオロ、カルボキシル、モルホリニル、シクロプロピル、テトラヒドロフランから選ばれる1 - 5個の置換基によって置換されたC1 - 6アルキル；

H基；C1 - 6アルキル - S(O)2 - ；アミノ；NH - S(O)2 - ；C1 - 6アルコキシ；

N、O又はSから選ばれるヘテロ原子を1 - 3個含むC5 - C6ヘテロアリール；アルキルによって置換されかつN、O又はSから選ばれるヘテロ原子を1 - 3個含むC5 - C6ヘテロアリール；

C3 - 6シクロアルキル；独立して水酸基、メトキシ、メチルから選ばれる1 - 4個の置換基によって置換されたC3 - 6シクロアルキル；

40

N、O又はSから選ばれるヘテロ原子を1 - 3個含むC4 - C6ヘテロシクロアルキル；独立してメチル、アセチルから選ばれる1 - 4個の置換基によって置換されかつN、O又はSから選ばれるヘテロ原子を1 - 3個含むC4 - C6ヘテロシクロアルキル；

或いは、Y1とY2は、一緒になってそれらが結合する窒素原子と共にモルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、アゼチジニル、オキサアザビシクロヘプタンを形成しており；前記モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、アゼチジニル、オキサアザビシクロヘプタンが、メチル、メトキシ、フルオロ、NH<sub>2</sub>C(=O) - から選ばれる1 - 4個の置換基によって任意に置換されており；前記モルホリニルにおけるS原子がその酸化物形態であってもよく；

50

Y 3 及び Y 4 は、互いに独立して水素及びメチルから選ばれ、Y 3 と Y 4 が一緒になってそれらが結合する窒素原子と共にモルホリン - 4 - イル、ピペリジン - 1 - イル及び 1, 1 - ジオキソチオモルホリン - 4 - イルから選ばれるヘテロシクリルを形成することを特徴とする請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

Z は、オキサジアゾリル、フリル、チエニル又はイソオキサゾリルを表し、前記イソオキサゾリルが、H、C 1 - 6 アルキル又はヒドロキシ C 1 - 6 アルキルから選ばれる 1 つ又は複数の置換基によって任意に置換されており；

A は、フェニレン、ピリジニレン、イソキサゾリレンを表し、独立してハロゲン、シアノ、C 1 - 6 アルキルから選ばれる 1 つ、2 つ又は 3 つの置換基によって任意に置換されており；

Y は - NY 1 Y 2 又は - NH - NY 3 Y 4 を表し；

Y 1 は H 又はメチルを表し；

Y 2 は、メチル、エチル、メトキシエチル、ヒドロキシプロピル、アセトアミノエチル、H、- CH<sub>2</sub>COOH、ヒドロキシシクロペンチル、シクロプロピル、メチルピラゾリル、モルホリニル、ヒドロキシアセチル、ブチル、メチルピペリジニル、モルホリニルエチル、テトラヒドロフラニル、メトキシシクロペンチル、アセチルピロリジニル、テトラヒドロフラニルメチレン、ジフルオロエチル、シクロプロピルメチル、メタンスルホニルエチル、トリフルオロエチル、イソプロピル、テトラヒドロピラン、シクロブチル、アミノ、ピペリジニル、メタンスルホニル、ジオキソチオモルホリニル、ヒドロキシメチルエチルから選ばれており；

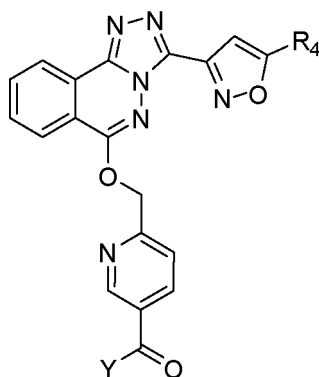
或いは、Y 1 と Y 2 は、一緒になってそれらが結合する窒素原子と共にメチルピペラジニル、ホルムアミドピペリジニル、メトキシピペリジニル、ジフルオロピペリジニル、オキサアザビシクロヘプタン、ジオキソチオモルホリニル、モルホリニル、アゼチジニル、オキソチオモルホリニルを形成し；

Y 3 及び Y 4 は、互いに独立して水素及びメチルから選ばれ、Y 3 と Y 4 が一緒になってそれらが結合する窒素原子と共にモルホリン - 4 - イル、ピペリジン - 1 - イル及び 1, 1 - ジオキソチオモルホリン - 4 - イルから選ばれるヘテロシクリルを形成することを特徴とする請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

下記の一般式 I I I

【化 2】



式 III

(式中、

R 4 は C 1 - C 4 アルキル、水酸基で置換された C 1 - C 4 アルキルを表し；

Y は - NY 1 Y 2 又は - NH - NY 3 Y 4 を表し；

Y 1 は、H、C 1 - 6 アルキル、又は独立してアミノ、水酸基、C 1 - 6 アルコキシ、(C 1 - 6 アルキル, C 1 - 6 アルキル)N -、(C 1 - 6 アルキル, H)N - 及び C 1 - 6 アルキル - S(O)2 - から選ばれる 1 - 5 個の置換基によって置換された C 1 - 6 ア

ルキルを表し；

Y 2 は、下記の基から選ばれており：即ち、

C 1 - 6 アルキル；独立してアミノ、置換されたアミノ、水酸基、C 1 - 6 アルコキシ、カルボキシル、ハロゲン、シクロアルキル、(C 1 - 6 アルキル, C 1 - 6 アルキル) N -、(C 1 - 6 アルキル, H) N - 及び C 1 - 6 アルキル - S (O) 2 - から選ばれる 1 - 5 個の置換基によって置換された C 1 - 6 アルキル；

ヘテロシクロアルキル、又は独立してアセトアミド、アセチル、C 1 - 6 アルコキシ、C 1 - 6 アルキルから選ばれる 1 - 4 個の置換基によって置換されたヘテロシクロアルキル；

H；C 1 - 6 アルキル - S (O) 2 -；アミノ；NH - S (O) 2 -；C 1 - 6 アルコキシ；

10

N、O 又は S から選ばれるヘテロ原子を 1 - 3 個含む C 5 - C 6 ヘテロアリール；C 1 - 6 アルキルによって置換されかつ N、O 又は S から選ばれるヘテロ原子を 1 - 3 個含む C 5 - C 6 ヘテロアリール；

C 3 - 6 シクロアルキル；独立してアミノ、水酸基、ヒドロキシ - C 1 - 6 アルキル、C 1 - 6 アルコキシ、C 1 - 6 アルコキシ - C 1 - 6 アルキル、C 1 - 6 アルキル、(C 1 - 6 アルキル, C 1 - 6 アルキル) N -、(C 1 - 6 アルキル, H) N - 及び C 1 - 6 アルキル - S (O) 2 - から選ばれる 1 - 4 個の置換基によって置換された C 3 - 6 シクロアルキル；

N、O 又は S から選ばれるヘテロ原子を 1 - 3 個含む C 4 - C 6 - ヘテロシクロアルキル；独立してアミノ、水酸基、ヒドロキシ - C 1 - 6 アルキル、C 1 - 6 アルコキシ、アセチル、ジオキソチオ基、C 1 - 6 アルコキシ - C 1 - 6 アルキル、C 1 - 6 アルキル及び C 1 - 6 アルキル - S (O) 2 - から選ばれる 1 - 4 個の置換基によって置換されかつ N、O 又は S から選ばれるヘテロ原子を 1 - 3 個含む C 4 - C 6 ヘテロシクロアルキル；

20

或いは、Y 1、Y 2 は、それらが結合する N 原子と共に 4 - 6 員ヘテロシクロアルキルを形成し、前記ヘテロシクロアルキルが、窒素原子の他、O 及び S から選ばれるヘテロ原子をゼロ、1 個又は複数個含み、かつ前記 S 原子がその酸化物形態であってもよく；

或いは、Y 1、Y 2 は一緒になってそれらが結合する N 原子と共に 1 - 4 個の置換基によって置換されかつ N、O 又は S から選ばれるヘテロ原子を 1 - 3 個含む 4 - 6 員ヘテロシクロアルキルを形成し、かつ前記 S 原子がその酸化物形態であってもよく、前記置換基が独立して C 1 - 6 アルキル、C 1 - 6 アルキル - S (O) 2 -、C 1 - 6 アルコキシ、ハロ C 1 - 6 アルキル、NH<sub>2</sub>C(=O)-、ハロゲンから選ばれており；

30

或いは、Y 1 と Y 2 は一緒になってそれらが結合する窒素原子と共に C 5 - 10 オキサザピシクロアルキルを形成し；

Y 3、Y 4 は各々独立して水素、C 1 - C 6 アルキル、SO<sub>2</sub> - C 1 - C 6 アルキルから選ばれ、或いは、Y 3 と Y 4 が一緒になってそれらが結合する窒素原子と共にヘテロシクリルを形成し、前記ヘテロシクリルがピペリジニル、モルホリニル、ジオキソチオモルホリニル及びオキソチオモルホリニルから選ばれる。)

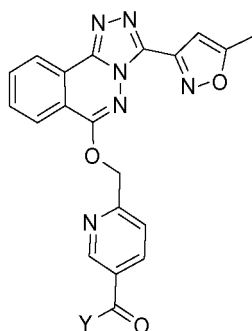
を有することを特徴とする請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

40

下記の一般式 I V

## 【化 3】



10

式 I V

(式中、

Y は - N Y 1 Y 2 又は - N H - N Y 3 Y 4 を表し；

Y 1 は、H、C 1 - 6 アルキル、又は独立してアミノ、水酸基、C 1 - 6 アルコキシ、(C 1 - 6 アルキル, C 1 - 6 アルキル) N -、(C 1 - 6 アルキル, H) N - 及び C 1 - 6 アルキル - S ( O ) 2 - から選ばれる 1 - 5 個の置換基によって置換された C 1 - 6 アルキルを表し；

Y 2 は、下記の基から選ばれており：即ち、

C 1 - 6 アルキル；独立してアミノ、置換されたアミノ、水酸基、C 1 - 6 アルコキシ、カルボキシル、ハロゲン、シクロアルキル、(C 1 - 6 アルキル, C 1 - 6 アルキル) N -、(C 1 - 6 アルキル, H) N - 及び C 1 - 6 アルキル - S ( O ) 2 - から選ばれる 1 - 5 個の置換基によって置換された C 1 - 6 アルキル；

20

ヘテロシクロアルキル；又は独立してアセトアミド、アセチル、C 1 - 6 アルコキシ、C 1 - 6 アルキルから選ばれる 1 - 4 個の置換基によって置換されたヘテロシクロアルキル；

H；C 1 - 6 アルキル - S ( O ) 2 -；アミノ；N H - S ( O ) 2 -；C 1 - 6 アルコキシ；

N、O 又は S から選ばれるヘテロ原子を 1 - 3 個含む C 5 - C 6 ヘテロアリール；C 1 - 6 アルキルによって置換されかつ N、O 又は S から選ばれるヘテロ原子を 1 - 3 個含む C 5 - C 6 ヘテロアリール；

30

C 3 - 6 シクロアルキル；独立してアミノ、水酸基、ヒドロキシ - C 1 - 6 アルキル、C 1 - 6 アルコキシ、C 1 - 6 アルコキシ - C 1 - 6 アルキル、C 1 - 6 アルキル、(C 1 - 6 アルキル, C 1 - 6 アルキル) N -、(C 1 - 6 アルキル, H) N - 及び C 1 - 6 アルキル - S ( O ) 2 - から選ばれる 1 - 4 個の置換基によって置換された C 3 - 6 シクロアルキル；

N、O 又は S から選ばれるヘテロ原子を 1 - 3 個含む C 4 - C 6 - ヘテロシクロアルキル；独立してアミノ、水酸基、ヒドロキシ - C 1 - 6 アルキル、C 1 - 6 アルコキシ、アセチル、ジオキソチオ基、C 1 - 6 アルコキシ - C 1 - 6 アルキル、C 1 - 6 アルキル及び C 1 - 6 アルキル - S ( O ) 2 - から選ばれる 1 - 4 個の置換基によって置換されかつ N、O 又は S から選ばれるヘテロ原子を 1 - 3 個含む C 4 - C 6 ヘテロシクロアルキル；

40

或いは、Y 1、Y 2 は、それらが結合する N 原子と共に 4 - 6 員ヘテロシクロアルキルを形成し、前記ヘテロシクロアルキルが、窒素原子の他、O 及び S から選ばれるヘテロ原子をゼロ、1 個又は複数個含み、かつ前記 S 原子がその酸化物形態であってもよく；

或いは、Y 1、Y 2 は一緒になってそれらが結合する N 原子と共に 1 - 4 個の置換基によって置換されかつ N、O 又は S から選ばれるヘテロ原子を 1 - 3 個含む 4 - 6 員ヘテロシクロアルキルを形成し、かつ前記 S 原子がその酸化物形態であってもよく、前記置換基が独立して C 1 - 6 アルキル、C 1 - 6 アルキル - S ( O ) 2 -、C 1 - 6 アルコキシ、ハロ C 1 - 6 アルキル、N H <sub>2</sub> C ( = O ) -、ハロゲンから選ばれており；

或いは、Y 1 と Y 2 は一緒になってそれらが結合する窒素原子と共に C 5 - 10 オキサザピシクロアルキルを形成し；

50

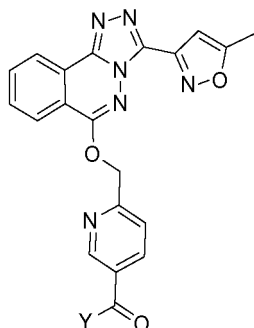
Y 3、Y 4 は各々独立して水素、C 1 - C 6 アルキル、S O 2 - C 1 - C 6 アルキルから選ばれ、或いは、Y 3 と Y 4 が一緒になってそれらが結合する窒素原子と共にヘテロシクリルを形成し、前記ヘテロシクリルがピペリジニル、モルホリニル、ジオキソチオモルホリニル及びオキソチオモルホリニルから選ばれる。) )

を有することを特徴とする請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

下記の一般式 I V

【化 4】



10

式 I V

(式中、

Y は - N Y 1 Y 2 又は - N H - N Y 3 Y 4 を表し；

20

Y 1 は、H、C 1 - 6 アルキル、又は独立してアミノ、水酸基、C 1 - 6 アルコキシ、(C 1 - 6 アルキル、C 1 - 6 アルキル) N -、(C 1 - 6 アルキル、H) N - 及び C 1 - 6 アルキル - S ( O ) 2 - から選ばれる 1 - 5 個の置換基によって置換された C 1 - 6 アルキルを表し；

Y 2 は、下記の基から選ばれており：即ち、C 1 - 6 アルキル；独立してアミノ、置換されたアミノ、水酸基、C 1 - 6 アルコキシ、ハロゲン、カルボキシル、C 3 - 6 シクロアルキル、又は N、O もしくは S から選ばれるヘテロ原子を 1 - 3 個含む C 4 - C 6 - ヘテロシクロアルキルから選ばれる 1 - 5 個の置換基によって置換された C 1 - 6 アルキル；H；C 1 - 6 アルキル - S ( O ) 2 -；アミノ；N H - S ( O ) 2 -；C 1 - 6 アルコキシ；

30

N、O 又は S から選ばれるヘテロ原子を 1 - 3 個含む C 5 - C 6 ヘテロアリール；C 1 - 6 アルキルによって置換されかつ N、O 又は S から選ばれるヘテロ原子を 1 - 3 個含む C 5 - C 6 ヘテロアリール；

C 4 - 6 シクロアルキル；シクロプロピル；独立して水酸基、C 1 - 6 アルキル、C 1 - 6 アルコキシから選ばれる 1 - 4 個の置換基によって置換された C 3 - 6 シクロアルキル；

N、O 又は S から選ばれるヘテロ原子を 1 - 3 個含む C 4 - C 6 ヘテロシクロアルキル；独立して C 1 - 6 アルキル、アセチル、ジオキソチオ基から選ばれる 1 - 4 個の置換基によって置換されかつ N、O 又は S から選ばれるヘテロ原子を 1 - 3 個含む C 4 - C 6 ヘテロシクロアルキル；

40

Y 1 と Y 2 は、一緒になってそれらが結合する窒素原子と共にモルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、アゼチジニル、オキサアザピシクロヘプタンを形成しており；前記モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、アゼチジニル、オキサアザピシクロヘプタンが、C 1 - 6 アルキル、C 1 - 6 アルキル - S ( O ) 2 -、C 1 - 6 アルコキシ、ハロゲン、N H 2 C ( = O ) - から選ばれる 1 - 4 個の置換基によって任意に置換されており；前記モルホリニルにおける S 原子がその酸化物形態であってもよく；

Y 3 及び Y 4 は、互いに独立して水素、メチル及び S O 2 - メチルから選ばれ、Y 3 と Y 4 が一緒になってそれらが結合する窒素原子と共にモルホリニル、ピペリジニル及びジオキソチオモルホリニルから選ばれるヘテロシクリルを形成する。) )

を有することを特徴とする請求項 1 に記載の化合物。

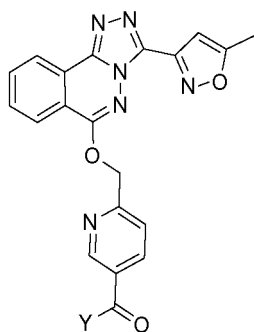
50



## 【請求項 9】

下記的一般式 I V

## 【化 5】



10

式 I V

(式中、

Y は - N Y 1 Y 2 又は - N H - N Y 3 Y 4 を表し；

Y 1 は H 又は C 1 - 6 アルキルを表し；

Y 2 は、下記の基から選ばれており：即ち、

C 1 - 6 アルキル；独立して水酸基、C 1 - 6 アルコキシ、アセトアミド、フルオロ、カルボキシル、C 3 - 6 シクロアルキル、又は N、O もしくは S から選ばれるヘテロ原子を 1 - 3 個含む C 4 - C 6 ヘテロシクロアルキルから選ばれる 1 - 5 個の置換基によって置換された C 1 - 6 アルキル；

20

H；C 1 - 6 アルキル - S ( O ) 2 - ；アミノ；N H - S ( O ) 2 - ；C 1 - 6 アルコキシ；

N、O 又は S から選ばれるヘテロ原子を 1 - 3 個含む C 5 - C 6 ヘテロアリール；メチルによって置換されかつ N、O 又は S から選ばれるヘテロ原子を 1 - 3 個含む C 5 - C 6 ヘテロアリール；

C 4 - 6 シクロアルキル；シクロプロピル；独立して水酸基、C 1 - 6 アルキル、C 1 - 6 アルコキシから選ばれる 1 - 4 個の置換基によって置換された C 3 - 6 シクロアルキル；

N、O 又は S から選ばれるヘテロ原子を 1 - 3 個含む C 4 - C 6 ヘテロシクロアルキル；独立して C 1 - 6 アルキル、アセチル、ジオキソチオ基から選ばれる 1 - 4 個の置換基によって置換されかつ N、O 又は S から選ばれるヘテロ原子を 1 - 3 個含む C 4 - C 6 ヘテロシクロアルキル；

30

Y 1 と Y 2 は、一緒になってそれらが結合する窒素原子と共にモルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、アゼチジニル、オキサアザビシクロヘプタンを形成しており；前記モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、アゼチジニル、オキサアザビシクロヘプタンが、C 1 - 6 アルキル、C 1 - 6 アルキル - S ( O ) 2 - 、C 1 - 6 アルコキシ、ハロゲン、N H <sub>2</sub> C ( = O ) - から選ばれる 1 - 4 個の置換基によって任意に置換されており；前記モルホリニルにおける S 原子がその酸化物形態であってもよく；

Y 3 及び Y 4 は、互いに独立して水素、メチル及び S O 2 - メチルから選ばれ、Y 3 と Y 4 が一緒になってそれらが結合する窒素原子と共にモルホリン - 4 - イル、ピペリジン - 1 - イル及び 1 , 1 - ジオキソチオモルホリン - 4 - イルから選ばれるヘテロシクリルを形成する。)

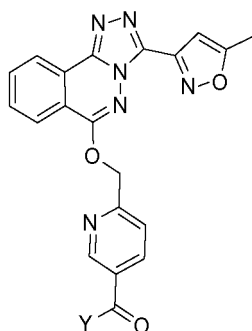
40

を有することを特徴とする請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 10】

下記的一般式 I V

## 【化 6】



10

式 I V

(式中、

Y は - N Y 1 Y 2 又は - N H - N Y 3 Y 4 を表し；

Y 1 は H 又はメチルを表し；

Y 2 は、下記の基から選ばれており：即ち、

C 1 - 6 アルキル；独立して水酸基、C 1 - 6 アルコキシ、アセトアミド、フルオロ、カルボキシル、モルホリニル、シクロプロピル、テトラヒドロフランから選ばれる 1 - 5 個の置換基によって置換された C 1 - 6 アルキル；

H；C 1 - 6 アルキル - S ( O ) 2 - ；アミノ；N H - S ( O ) 2 - ；C 1 - 6 アルコキシ；

20

C 3 - 6 シクロアルキル；独立して水酸基、メトキシ、メチルから選ばれる 1 - 4 個の置換基によって置換された C 3 - 6 シクロアルキル；

N、O 又は S から選ばれるヘテロ原子を 1 - 3 個含む C 5 - C 6 ヘテロアリール；メチルによって置換されかつ N、O 又は S から選ばれるヘテロ原子を 1 - 3 個含む C 5 - C 6 ヘテロアリール；

N、O 又は S から選ばれるヘテロ原子を 1 - 3 個含む C 4 - C 6 ヘテロシクロアルキル；独立してメチル、アセチル、ジオキソチオ基から選ばれる 1 - 4 個の置換基によって置換されかつ N、O 又は S から選ばれるヘテロ原子を 1 - 3 個含む C 4 - C 6 ヘテロシクロアルキル；

Y 1 と Y 2 は、一緒になってそれらが結合する窒素原子と共にモルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、アゼチジニル、オキサアザビシクロヘプタンを形成しており；前記モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、アゼチジニル、オキサアザビシクロヘプタンが、C 1 - 6 アルキル、C 1 - 6 アルキル - S ( O ) 2 - 、C 1 - 6 アルコキシ、ハロゲン、N H <sub>2</sub> C ( = O ) - から選ばれる 1 - 4 個の置換基によって任意に置換されており；前記モルホリニルにおける S 原子がその酸化物形態であってもよく；

30

Y 3 及び Y 4 は、互いに独立して水素及びメチルから選ばれ、Y 3 と Y 4 が一緒になってそれらが結合する窒素原子と共にモルホリン - 4 - イル、ピペリジン - 1 - イル及び 1 , 1 - ジオキソチオモルホリン - 4 - イルから選ばれるヘテロシクリルを形成する。）

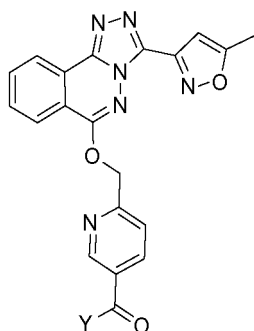
を有することを特徴とする請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 1 1】

40

下記的一般式 I V

## 【化 7】



10

式 I V

(式中、

Y は - N Y 1 Y 2 又は - N H - N Y 3 Y 4 を表し；

Y 1 は H 又はメチルを表し；

Y 2 は、メチル、エチル、2 - メトキシエチル、ヒドロキシプロピル、アセトアミノエチル、H、- C H <sub>2</sub> C O O H、ヒドロキシシクロペンチル、シクロプロピル、メチルピラゾリル、モルホリニル、ヒドロキシエチル、ブチル、メチルピペリジニル、モルホリニルエチル、テトラヒドロフラニル、メトキシシクロペンチル、アセチルピロリジニル、テトラヒドロフラニルメチレン、ジフルオロエチル、シクロプロピルメチル、メタンスルホニルエチル、トリフルオロエチル、イソプロピル、テトラヒドロピラン、シクロブチル、アミノ、ピペリジニル、メタンスルホニル、ジオキソチオモルホリニル、ヒドロキシメチルエチルから選ばれており；

20

或いは、Y 1 と Y 2 は、一緒になってそれらが結合する窒素原子と共にメチルピペラジニル、ホルムアミドピペリジニル、メトキシピペリジニル、ジフルオロピペリジニル、オキサザピシクロヘプタン、ジオキソチオモルホリニル、モルホリニル、アゼチジニル、オキソチオモルホリニルを形成し；

Y 3 及び Y 4 は、互いに独立して水素及びメチルから選ばれ、又は Y 3 と Y 4 が一緒になってそれらが結合する窒素原子と共にモルホリン - 4 - イル、ピペリジン - 1 - イル及び 1 , 1 - ジオキソチオモルホリン - 4 - イルから選ばれるヘテロシクリルを形成する。)

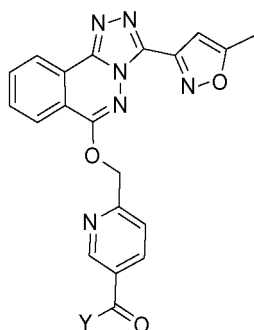
を有することを特徴とする請求項 1 に記載の化合物。

30

## 【請求項 1 2】

下記的一般式 I V

## 【化 8】



40

式 I V

(式中、

Y は - N Y 1 Y 2 を表し；

Y 1 は H 基を表し；

Y 2 は、メチル、エチル、メトキシエチル、ヒドロキシプロピル、アセトアミノエチル、H、- C H <sub>2</sub> C O O H、ヒドロキシシクロペンチル、シクロプロピル、メチルピラゾリル、モルホリニル、ヒドロキシエチル、ブチル、メチルピペリジニル、モルホリニルエチル、テトラヒドロフラニル、メトキシシクロペンチル、アセチルピロリジニル、テトラヒド

50

ロフラニルメチレン、ジフルオロエチル、シクロプロピルメチル、メタンスルホニルエチル、トリフルオロエチルから選ばれており；

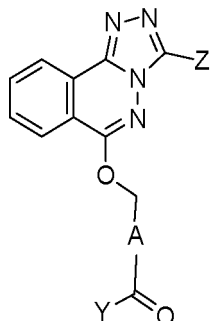
或いは、Y 1 と Y 2 は、一緒になってそれらが結合する窒素原子と共にメチルピペラジニル、ホルムアミドピペリジニル、メトキシピペリジニル、ジフルオロピペリジニル、オキサザビスクロヘプタンを形成する。）

を有することを特徴とする請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 3】

下記の一般式 I I

【化 9】



10

式 I I

(式中、

20

Z は、メチルイソオキサゾリルを表し；

A は、シアノフェニレン、ピリジレンから選ばれており；

Y は - N Y 1 Y 2 を表し；

Y 1 は H 基を表し；

Y 2 は、C 1 - 6 アルキル；1 - 3 個の C 3 - 6 シクロアルキル又は C 1 - 6 アルコキシによって置換された C 1 - 6 アルキル；C 1 - 6 アルコキシから選ばれる。）

を有することを特徴とする請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 4】

Z は、C 1 - 6 アルキル又はヒドロキシ C 1 - 6 アルキルによって置換されたオキサジアゾリルを表し；

30

A は、フェニレン、ピリジニレン又はイソキサゾリレンを表し、ハロゲン、シアノ、C 1 - 6 アルキルから選ばれる 1 つ、2 つ又は 3 つの置換基によって任意に置換されており；

Y は - N Y 1 Y 2 又は - N H - N Y 3 Y 4 を表し；

Y 1 は H 又はメチルを表し；

Y 2 は C 1 - 6 アルキル、又は水酸基によって置換された C 1 - 6 アルキルを表す、ことを特徴とする

請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 5】

Z は、C 1 - 6 アルキルによって置換されたオキサジアゾリルを表し；

A は、フェニレン、ピリジニレン又はイソキサゾリレンを表し、ハロゲン、シアノ、C 1 - 6 アルキルから選ばれる 1 つ、2 つ又は 3 つの置換基によって任意に置換されており；

40

Y は - N Y 1 Y 2 を表し；

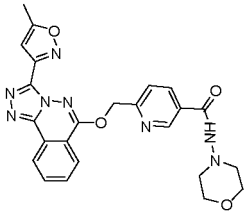
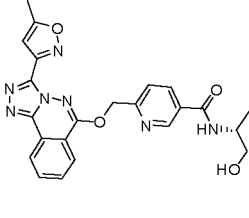
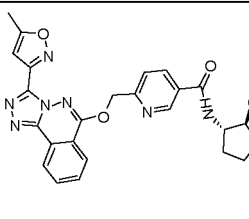
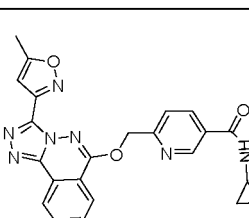
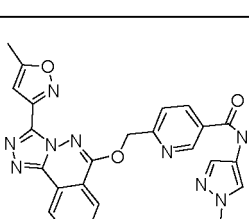
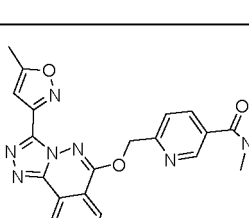
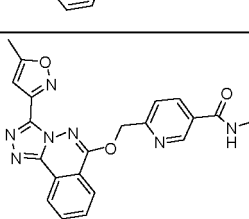
Y 1 は H 又はメチルを表し；

Y 2 は C 1 - 6 アルキル、又は水酸基によって置換された C 1 - 6 アルキルを表す、ことを特徴とする請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 6】

次の化合物から独立して選ばれることを特徴とする請求項 1 ~ 1 3 のいずれかに記載の化合物。

【表 1 - 1】

| 番号  | 構造式   | 化学名  |
|-----|---|--|
| 0 1 |    | 6 - ((3 - (5 - メチルイソオキサゾール - 3 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4 - a] フタラジン - 6 - オキシ) メチレン) - N - モルフォリノニコチンアミド                                   |
| 0 2 |    | (R) - N - (1 - ヒドロキシ - n - プロパノール - 2 - イル) - 6 - ((3 - (5 - メチルイソオキサゾール - 3 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4 - a] フタラジン - 6 - オキシ) メチレン) ニコチンアミド |
| 0 3 |    | N - ((1 S, 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル) - 6 - ((3 - (5 - メチルイソオキサゾール - 3 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4 - a] フタラジン - 6 - オキシ) メチレン) ニコチンアミド         |
| 0 4 |   | N - シクロプロピル - 6 - ((3 - (5 - メチルイソオキサゾール - 3 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4 - a] フタラジン - 6 - オキシ) メチレン) ニコチンアミド                                 |
| 0 5 |  | N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 - ((3 - (5 - メチルイソオキサゾール - 3 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4 - a] フタラジン - 6 - オキシ) メチレン) ニコチンアミド        |
| 0 6 |  | N, N - (ジメチル) - 6 - ((3 - (5 - メチルイソオキサゾール - 3 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4 - a] フタラジン - 6 - オキシ) メチレン) ニコチンアミド                               |
| 0 7 |  | N - エチル - 6 - ((3 - (5 - メチルイソオキサゾール - 3 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4 - a] フタラジン - 6 - オキシ) メチレン) ニコチンアミド                                     |

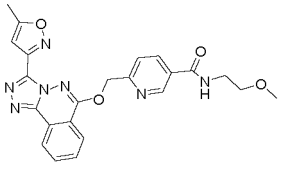
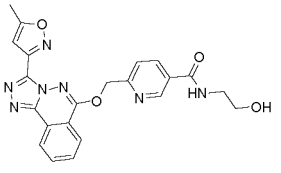
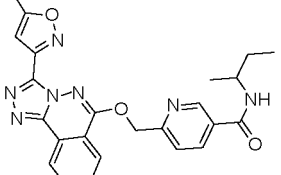
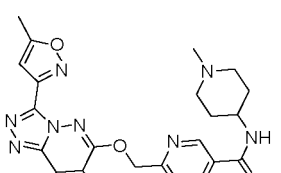
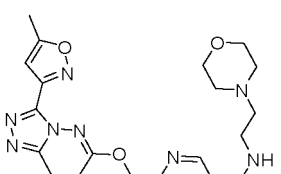
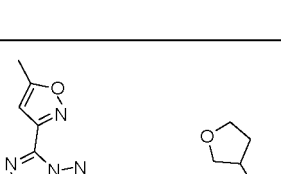
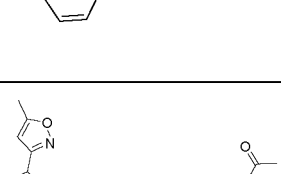
10

20

30

40

【表 1 - 2】

| 番号  | 構造式   | 化学名   |
|-----|---|---|
| 0 8 |    | N- (2-メトキシエチル) - 6- ((3- (5-メチルイソキサゾール-3-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン-6-オキシ) メチレン) ニコチンアミド                                |
| 0 9 |    | N- (2-ヒドロキシエチル) - 6- ((3- (5-メチルイソキサゾール-3-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン-6-オキシ) メチレン) ニコチンアミド                               |
| 1 0 |    | 6- [3- (5-メチルイソキサゾール-3-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン-6-オキシメチレン] - N- (2-ブチル) - ニコチンアミド                                     |
| 1 1 |   | 6- [3- (5-メチルイソキサゾール-3-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン-6-オキシメチレン] - N- (1-メチル-ピペリジン-4-イル) - ニコチンアミド                          |
| 1 2 |  | 6- [3- (5-メチルイソキサゾール-3-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン-6-オキシメチレン] - N- (2-モルホリン-4-イル-エチル) - ニコチンアミド                          |
| 1 3 |  | 6- [3- (5-メチルイソキサゾール-3-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン-6-オキシメチレン] - N- (テトラヒドロフラン-3-イル) - ニコチンアミド                            |
| 1 4 |  | N- (2-アセトアミノエチル) - 6- [3- (5-メチルイソキサゾール-3-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン-6-オキシメチレン] - N- (1S, 2S-2-ヒドロキシ-シクロペンチル) - ニコチンアミド |

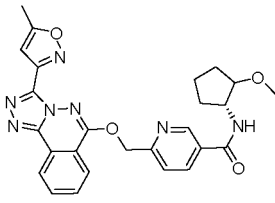
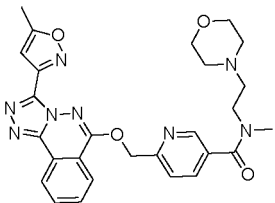
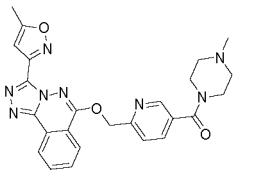
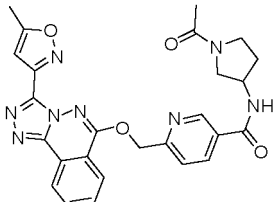
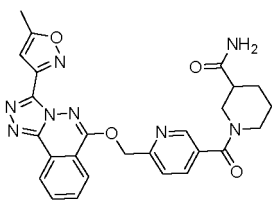
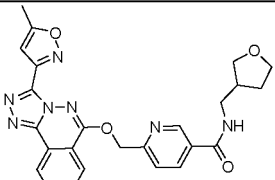
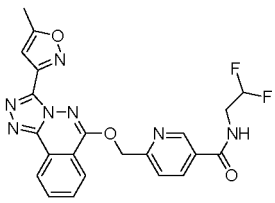
10

20

30

40

【表 1 - 3】

| 番号 | 構造式   | 化学名   |
|----|---|---|
| 15 |    | 6-[3-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-オキシメチレン]-N-(1S-2-ヒドロキシメチル-シクロペンチル)-ニコチンアミド    |
| 16 |    | N-メチル-6-[3-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-オキシメチレン]-N-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-ニコチンアミド   |
| 17 |    | (6-(((3-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-イル)オキシ)メチレン)ピリジン-3-イル)(4-メチルピペラジン-1-イル)ケトン |
| 18 |  | N-(1-アセチルピロリジン-3-イル)-6-(((3-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-イル)オキシ)メチレン)-ニコチンアミド   |
| 19 |  | 1-(6-(((3-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-イル)オキシ)メチレン)ニコチン-1-イル)ピペリジン-3-ホルムアミド     |
| 20 |  | 6-[3-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-オキシメチレン]-N-(テトラヒドロフラン-3-イル)メチレン)-ニコチンアミド      |
| 21 |  | N-(2,2-ジフルオロエチル)-6-[3-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-オキシメチレン]ニコチンアミド              |

10

20

30

40

【表 1 - 4】

| 番号  | 構造式 | 化学名   |
|-----|-----|---|
| 2 2 |     | (4-メトキシピペリジン-1-イル)(6-(((3-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-イル)オキシ)メチレン)ピリジン-3-イル)ケトン                      |
| 2 3 |     | (4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)(6-(((3-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-イル)オキシ)メチレン)ピリジン-3-イル)ケトン                   |
| 2 4 |     | N-(シクロプロピルメチル)-6-[3-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-オキシメチレン]ニコチンアミド                                      |
| 2 5 |     | (1R,4R)-2-オキサー-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル(6-(((3-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-イル)オキシ)メチレン)ピリジン-3-イル)ケトン |
| 2 6 |     | 6-[3-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-オキシメチレン]-N-((テトラヒドロフラン-2-イル)メチレン)ニコチンアミド                            |
| 2 7 |     | 6-[3-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-オキシメチレン]-N-(2-(メタンサルホニル)エチル)ニコチンアミド                                 |
| 2 8 |     | 6-[3-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-オキシメチレン]ニコチンアミド   |

10

20

30

40



【表 1 - 5】

| 番号 | 構造式 | 化学名   |
|----|-----|---|
| 29 |     | 2-((6-((3-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-オキシメチレン)ニコチンアミド)酢酸                                 |
| 30 |     | 6-((3-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-オキシメチレン)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ニコチンアミド                    |
| 31 |     | (R)-3-シアノ-N-(1-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-((3-(5-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-オキシメチレン)ベンズアミド |
| 32 |     | (R)-3-ブロモ-N-(1-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-(((3-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-オキシ)メチレン)ベンズアミド        |
| 33 |     | 6-((3-(5-(ヒドロキシメチル)イソオキサゾール-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-オキシ)メチレン)-N-モルホリン-4-ニコチンアミド                    |
| 34 |     | N-[(R)-1-ヒドロキシプロパノール-2-イル]-6-{3-[[5-(ヒドロキシメチル)イソオキサゾール-3-イル]-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-オキシ)メチレン}ニコチンアミド    |
| 35 |     | N-((1S,2S)-2-ヒドロキシシクロペンチル)-6-(((3-(5-(ヒドロキシメチル)イソオキサゾール-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-オキシ)メチレン)ニコチンアミド   |

10

20

30

40

【表 1 - 6】

| 番号 | 構造式 | 化学名   |
|----|-----|---|
| 36 |     | N-シクロプロピル-6- {3- [5 (ヒドロキシメチル) イソオキサゾール-3-イル] - [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン-6-オキシ) メチレン} ニコチンアミド                   |
| 37 |     | N- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) -6- {3- [5 (ヒドロキシメチル) イソオキサゾール-3-イル] - [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン-6-オキシ) メチレン} ニコチンアミド   |
| 38 |     | 6- {3- [5 (ヒドロキシメチル) イソオキサゾール-3-イル] - [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン-6-オキシメチル} N-イソプロピルニコチンアミド                        |
| 39 |     | N- (2-ヒドロキシエチル) -6- {3- [5 (ヒドロキシメチル) イソオキサゾール-3-イル] - [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン-6-オキシ) メチレン} ニコチンアミド            |
| 40 |     | (6- {3- [5 (ヒドロキシメチル) イソオキサゾール-3-イル] - [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン-6-オキシ) メチレン} N- (1, 1-ジオキソチオモルホリン-4-イル) ニコチンアミド |
| 41 |     | (6- {3- [5 (ヒドロキシメチル) イソオキサゾール-3-イル] - [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン-6-オキシ) メチレン} N-モルホリンニコチンアミド                     |
| 42 |     | 6- {3- [5 (ヒドロキシメチル) イソオキサゾール-3-イル] - [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン-6-オキシ) メチレン} -N- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) ニコチンアミド     |

10

20

30

40

【表 1 - 7】

| 番号  | 構造式 | 化学名   |
|-----|-----|---|
| 4 3 |     | N-(2-メトキシエチル)-6-{3-[5(ヒドロキシメチル)イソオキサゾール-3-イル]-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジシン-6-オキシ)メチレン}ニコチンアミド      |
| 4 4 |     | N-(テトラヒドロピラン-4-イル)-6-{3-[5(ヒドロキシメチル)イソオキサゾール-3-イル]-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジシン-6-オキシ)メチレン}ニコチンアミド |
| 4 5 |     | N,N-ジメチル-6-{3-[5(ヒドロキシメチル)イソオキサゾール-3-イル]-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジシン-6-オキシ)メチレン}ニコチンアミド           |
| 4 6 |     | N-エチル-6-{3-[5(ヒドロキシメチル)イソオキサゾール-3-イル]-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジシン-6-オキシ)メチレン}ニコチンアミド              |
| 4 7 |     | N-(テトラヒドロフラン-3-イル)-6-{3-[5(ヒドロキシメチル)イソオキサゾール-3-イル]-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジシン-6-オキシ)メチレン}ニコチンアミド |
| 4 8 |     | N-シクロブチル-6-{3-[5(ヒドロキシメチル)イソオキサゾール-3-イル]-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジシン-6-オキシ)メチレン}ニコチンアミド           |
| 4 9 |     | アゼチジニル-1-イル-(6-{3-[5(ヒドロキシメチル)イソオキサゾール-3-イル]-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジシン-6-オキシ)メチレン}-3-ニコチンアミド    |

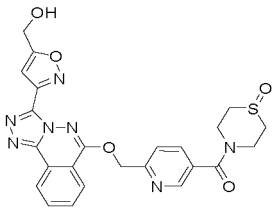
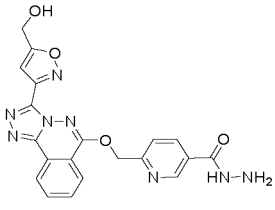
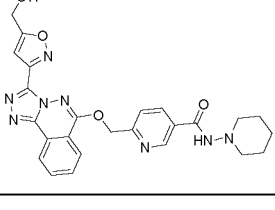
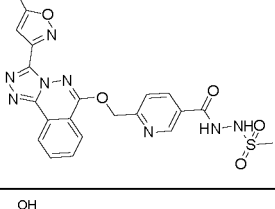
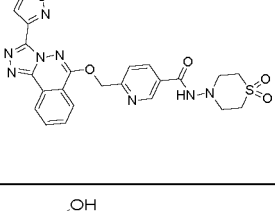
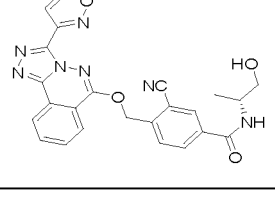
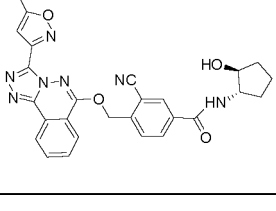
10

20

30

40

【表 1 - 8】

| 番号 | 構造式   | 化学名   |
|----|---|---|
| 50 |    | (6 - {3 - [5 (ヒドロキシメチル) イソオキサゾール-3-イル] - [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン-6-オキシ) メチレン} N-(1-オキソチオモルホリン-4-イル) ニコチンアミド    |
| 51 |    | 6 - {3 - [5 (ヒドロキシメチル) イソオキサゾール-3-イル] - [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン-6-オキシ) メチレン} ニコチノヒドラジド                         |
| 52 |    | N-ピペリジン-1-イル-6 - {3 - [5 (ヒドロキシメチル) イソオキサゾール-3-イル] - [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン-6-オキシ) メチレン} ニコチンアミド              |
| 53 |  | 6 - {3 - [5 (ヒドロキシメチル) イソオキサゾール-3-イル] - [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン-6-オキシ) メチレン} ニコチノイルメタンスルホニルヒドラジド               |
| 54 |  | N-(1,1-ジオキソチオモルホリン-4-イル)-6 - {3 - [5 (ヒドロキシメチル) イソオキサゾール-3-イル] - [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン-6-オキシメチル} ニコチンアミド     |
| 55 |  | 3-シアノ-(R)-N-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-4-{3-[5-(ヒドロキシメチル)-イソオキサゾール-3-イル]-[1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン-6-オキシメチル} ベンズアミド     |
| 56 |  | 3-シアノ-N-(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロペンチル)-4-{3-[5-(ヒドロキシメチル)-イソオキサゾール-3-イル]-[1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン-6-オキシ) メチレン} ベンズアミド |

10

20

30

40

【表 1 - 9】

| 番号 | 構造式 | 化学名   |
|----|-----|---|
| 57 |     | (R) -N- (1-ヒドロキシ-2-プロピル) -<br>(6- {3- [5-メチル-1, 2, 4-オキサジ<br>アゾール-3-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ<br>[3, 4-a] フタラジン-6-オキシ) メチレン}<br>ニコチンアミド   |
| 58 |     | (R) -N- (1-ヒドロキシ-2-プロピル) -<br>3- (((3- (5-メチルイソオキサゾール-3-<br>イル) - [1, 2, 4] トリアゾール [3, 4] フ<br>タラジン-6-オキシ) メチレン] -イソオキサゾ<br>ール-5-アミド  |
| 59 |     | R-6- (((3-フラン-3-イル- [1, 2, 4]<br>トリアゾール [3, 4-a] フタラジン-6-イル<br>オキシ) メチレン) -N- (1-ヒドロキシプロパ<br>ン-2-イル) -ニコチンアミド                         |
| 60 |     | R-6- (((3-チオフェン-3-イル- [1, 2,<br>4] トリアゾール [3, 4-a] フタラジン-6-<br>イルオキシ) メチレン) -N- (1-ヒドロキシプロ<br>パン-2-イル) -ニコチンアミド                       |
| 61 |     | R-6- (((3- (5-ヒドロキシメチル-イソオ<br>キサゾール-3-イル) - [1, 2, 4] トリアゾ<br>ロ [3, 4] フタラジン-6-オキシ) メチレン}<br>-N- (1-ヒドロキシプロパン-2-イル) -2<br>-メチルニコチンアミド |
| 62 |     | 3-シアノ-N-エチル-4- {3- [5-メチル<br>-イソオキサゾール-3-イル] - [1, 2, 4]<br>トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン-6-オキシ<br>メチル} ベンズアミド                                 |

【請求項 17】

独立して次の化合物から選ばれるいずれかである請求項 1 ~ 13 のいずれかに記載の化合物。

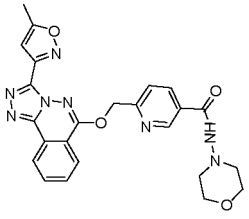
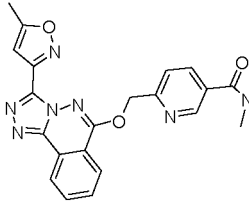
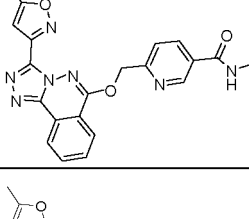
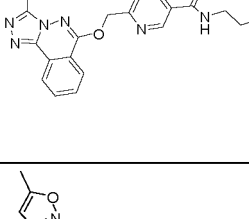
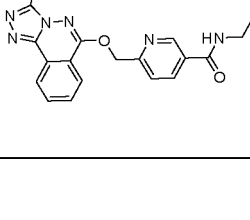
10

20

30

40

【表 2】

| 番号  | 構造式   | 化学名   |
|-----|---|---|
| 0 1 |    | 6-((3-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-オキシ)メチレン)-N-モルフォリノニコチンアミド      |
| 0 6 |    | N,N-(ジメチル)-6-((3-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-オキシ)メチレン)ニコチンアミド    |
| 0 7 |    | N-エチル-6-((3-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-オキシ)メチレン)ニコチンアミド         |
| 0 8 |  | N-(2-メトキシエチル)-6-((3-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-オキシ)メチレン)ニコチンアミド |
| 2 4 |  | N-(シクロプロピルメチル)-6-[[3-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-オキシメチレン]ニコチンアミド |

## 【請求項 1 8】

請求項 1 ~ 1 7 のいずれかに記載の化合物又はその医薬的に許容される塩を含む組成物。

## 【請求項 1 9】

医薬の製造のための請求項 1 ~ 1 7 のいずれかに記載の化合物又は請求項 1 8 に記載の組成物の使用。

## 【請求項 2 0】

5 - G A B A<sub>A</sub> 受容体に関連する疾患の治療又は予防に有用な医薬の製造のための請求項 1 ~ 1 7 のいずれかに記載の化合物又は請求項 1 8 に記載の組成物の使用。

## 【請求項 2 1】

疼痛、アルツハイマー病、多発梗塞性認知症及び脳卒中の治療又は予防に有用な医薬の製造のための請求項 1 ~ 1 7 のいずれかに記載の化合物又は請求項 1 8 に記載の組成物の使用。

## 【請求項 2 2】

前記疼痛が神経障害性疼痛、炎症性疼痛およびがん性疼痛であることを特徴とする請求項 2 1 に記載の使用。

## 【請求項 2 3】

前記疼痛が、頭痛；顔面痛；頸部痛；肩の痛み；背痛；胸痛；腹痛；背部痛；腰痛；下肢

10

20

30

40

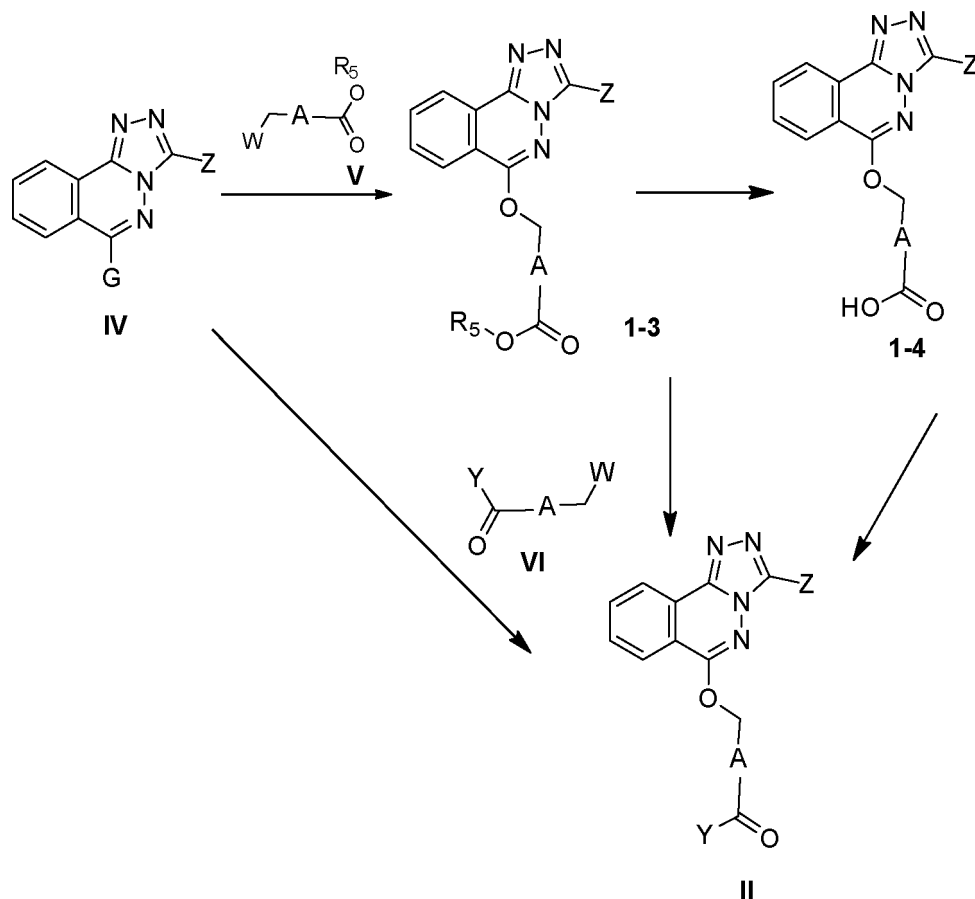
50

痛；筋骨格痛；血管痛；痛風；関節炎の痛み；内臓痛；感染症（エイズや帯状疱疹後神経痛）による痛み；骨の痛み；鎌状赤血球貧血、自己免疫疾患、多発性硬化症または炎症に関連する疼痛；傷害または外科手術誘発慢性疼痛；侵害受容性疼痛；疼痛性糖尿病；三叉神経痛；ウエストまたは子宮頸神経根の痛み；舌咽神経痛；自律神経反射痛；反射性交感神経性ジストロフィー、神経根裂傷、癌、化学的損傷、毒素、栄養欠乏症、ウイルス性または細菌性感染、変形性関節症に関連する疼痛から選ばれることを特徴とする請求項 2 1 に記載の使用。

【請求項 2 4】

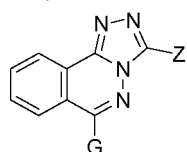
次の方法から選ばれるいずれかの方法であることを特徴とする請求項 1 ～ 1 7 のいずれかに記載の化合物の製造方法：

【化 1 0】



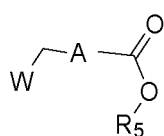
a) 式 (I V) の化合物である

【化 1 1】



を、式 V の化合物である

【化 1 2】

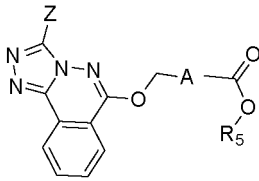


と反応させることにより、式 (1-3) の化合物を得ることができ、式中、G 及び W は、Cl、Br、I、OH、OTs、OTf 及び OMs から選ばれ、R5 は、アルキル、メチル、エチル、tert-ブチル、及びベンジルを表し；Z、Y、A は、請求項 1 ～ 1 7 の

定義と同じ意味を表し；

その後、式（１－３）の化合物である

【化１３】

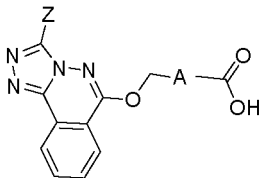


を、Yと反応させ、式中、Z、Y、Aは、請求項１～１７の定義と同じ意味を表し；或いは、

10

b) 式（１－４）の化合物である

【化１４】



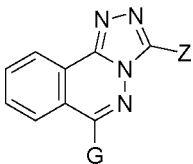
を、Yと反応させ、式中、Z、Y、Aは、請求項１～１７の定義と同じ意味を表し；

c) 式（１－３）の化合物を式（１－４）の化合物にけん化した後に、Yと反応させ、式中、Z、Y、Aは、請求項１～１７の定義と同じ意味を表し；或いは、

20

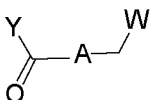
d) 式 I V の化合物である

【化１５】



を、式 V I の化合物である

【化１６】



30

と反応させる。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、５－GABA<sub>A</sub>受容体に対して調整機能を有するフトラジン（PHthalazine）誘導体、その製造方法、それを含有する医薬組成物、及び医薬としてのその使用に関するものである。

40

【背景技術】

【０００２】

－アミノ酪酸（GABA）は、哺乳動物の中樞神経系における重要な抑制性神経伝達物質であり、自然界に２種類が存在し、その一種類がリガンド開口型イオンチャネルスーパーファミリーのメンバーであるGABA<sub>A</sub>受容体であり、もう一種類がGタンパク質共役受容体スーパーファミリーのメンバーであるGABA<sub>B</sub>受容体である。哺乳動物におけるGABA<sub>A</sub>受容体サブユニットには、 $\alpha$ １－ $\alpha$ ６、 $\beta$ １－ $\beta$ ４、 $\gamma$ １－ $\gamma$ ３、 $\delta$ 、 $\epsilon$ 及び $\theta$ １－ $\theta$ ２などのサブユニットが存在することが見出され、そのうち、 $\alpha$ サブユニット、 $\beta$ サブユニット及び $\gamma$ サブユニットは、完全な機能性GABA<sub>A</sub>受容体を形成することによって不可欠であり、そして $\alpha$ サブユニットはベンゾジアゼピンとGABA<sub>A</sub>受容体との結

50



合にとって不可欠である。

【0003】

5 含有 GABA<sub>A</sub> 受容体 ( 5 - GABA<sub>A</sub> 受容体 ) は、哺乳動物の脳における GABA<sub>A</sub> 受容体に占める割合が 5 % 未満であり、大脳皮質に発現するレベルが非常に低いが、脳の海馬組織における GABA<sub>A</sub> 受容体に占める割合が 20 % 超であり、他の脳領域にはほとんど発現しない。脳の海馬組織における 5 - GABA<sub>A</sub> 受容体の特異的分布及び機能研究を考慮すると、Roche を含む多くの製薬会社が 5 - GABA<sub>A</sub> 受容体リガンドの研究に従事しており、多数の化合物が連続して合成されている。特に、脳の海馬組織に対する 5 サブユニット含有 GABA<sub>A</sub> 受容体のインバースアゴニストは、そのうちの

5 IA 及び MRK - 016 が、動物疾患モデル及びヒト試験において認知症疾患、特にアルツハイマー病の治療に有効であることが示されている。5 サブユニット含有 GABA<sub>A</sub> 受容体のインバースアゴニストは、認知症疾患、特にアルツハイマー病の治療に使用できることが一般に認められている。特許文献 1 には、5 サブユニット含有 GABA<sub>A</sub> 受容体のインバースアゴニストは多発梗塞性認知症及び脳卒中関連疾患の治療に使用できることを開示している。

【0004】

最近十年間の研究 ( 非特許文献 1 ) によれば、多くの病気状態、特に神経変性疾患、アルツハイマー病及び脳卒中などでは、血液脳関門が破壊され、本来脳に入ることができない物質でさえそれらの薬理作用を発揮することができるので、本来血液脳関門を透過することができない 5 サブユニット含有 GABA<sub>A</sub> 受容体のインバースアゴニストも、アルツ

【0005】

2002 年、張旭の研究室では、5 - GABA<sub>A</sub> 受容体は主に小さなニューロンで発現し、神経切除モデルで発現が増加していると報告した ( 非特許文献 2 ) 。特許文献 2 には、下記内容を公開した。即ち、5 - GABA<sub>A</sub> 受容体は末梢神経系で発現され、その発現は部分神経損傷モデルにおいて非常に顕著であり、かつ 5 - GABA<sub>A</sub> 受容体のインバースアゴニストは末梢神経系の 5 - GABA<sub>A</sub> 受容体に選択的に結合し、あらゆる種類の疼痛を抑制する役割を果たしており、動物実験モデルデータは、インバースアゴニストのインバースアゴニスト効果が強いほど、疼痛抑制効果が良好であることを示す。

【0006】

ある化合物が 5 サブユニット含有 GABA<sub>A</sub> 受容体に対するインバースアゴニストまたはアンタゴニストであるかどうかを試験するために、この分野の研究が多く行われている。例えば、特許文献 3 及び特許文献 4 には、GABA<sub>A</sub> 受容体の 5、3、および 2 の組み合わせを使用して化合物が受容体と組み合わせられるかどうかを試験する。また、医薬スクリーニングの過程において、Goeders らが記載した方法 ( 非特許文献 3 ) を使用することが一般的である。GABA<sub>A</sub> 受容体の 5 サブユニットに結合可能なリガンドがアンタゴニスト、アゴニストまたはインバースアゴニストであるかどうかを試験するために、この分野の研究も多く行われており、Wafford らが記載した方法 ( 非特許文献 4 ) を参照できる。

【0007】

薬物が血液脳関門を透過するかどうかをスクリーニングする方法は、比較的に広汎であり、文献 ( 非特許文献 5 ) には、下記内容が報告されている。即ち、化合物が ( <sup>3</sup>H ) RO - 15 - 1788 ( 5 - GABA<sub>A</sub> 受容体で標記された特異的インバースアゴニスト ) の脳における結合を抑制すること、MRK016 が ( <sup>3</sup>H ) RO - 15 - 1788 の神経中心における結合を効果的に抑制すること、及び MRK016 - M3 が ( <sup>3</sup>H ) RO - 15 - 1788 の神経中心における結合をほとんど顕著に抑制できないことが検出された。異なる組織における薬物の存在を検出する方法によっても検出することができ、例えば、脳及び血漿における薬物の分布割合を検出することで、薬物が血液脳関門を効果的に透過するかどうかを決定する。

【0008】

従来の研究では、薬物や遺伝子方法を使用して  $\delta$ -GABA<sub>A</sub> 受容体媒介の優れた外抑制効果を抑制させ或いは低下させることで、認知と学習能力を改善できるが、同時に軽い不安のような行動を起こすことができる。(非特許文献6;非特許文献7;非特許文献8;非特許文献9)。研究によれば、恐怖と不安の特性はGabra5 mRNAの低下と関連していると発見された。(非特許文献10;非特許文献11)。Paolo Bottaらは、 $\delta$ -GABA<sub>A</sub> 受容体が不安及び恐怖に関与する機序を明らかにした。脳において領域特異的に  $\delta$ -GABA<sub>A</sub> 受容体発現をノックアウトすると、動物において恐怖および不安の行動が生じることになる。よって、従来公開された  $\delta$ -GABA<sub>A</sub> インバーサゴニストは、脳に入って恐怖および不安を生じさせる副作用があり、医薬品分野に直接適用することができず、改造する必要がある。

10

【先行技術文献】

【特許文献】

【0009】

【特許文献1】米国特許出願公開第20110224278号明細書

【特許文献2】中国特許出願公開第103239720号明細書

【特許文献3】国際公開第92/22652号

【特許文献4】国際公開第94/13799号

【非特許文献】

【0010】

【非特許文献1】Zlokovic et al. "Nat Rev Neurosci.;12(12):723-738

20

【非特許文献2】Xiao HS et al., Identification of gene expression profile of dorsal root ganglion in the rat peripheral axotomy model of neuropathic pain. "Proc Natl Acad Sci U S A.2002年6月11日;99(12)

【非特許文献3】Goeders N E and Kuhar M J (1985) Benzodiazepine binding in vivo with [<sup>3</sup>H]Ro 15-1788. Life Sci 37:345-355

【非特許文献4】Wafford K A,Whiting P J and Kemp J A (1993) Differences in affinity and efficacy of benzodiazepine receptor ligands on recombinant GABA<sub>A</sub> receptor subtypes. Mol. Pharmacol 43:240-244

【非特許文献5】Jones et al., Pharmacokinetics and metabolism studies on (3-tert-butyl-7-(5-methylisoxazol-3-yl)-2-(1-methyl-1H-1,2,4-triazol-5-ylmethoxy) pyrazolo[1,5-d][1,2,4]triazine, a functionally selective GABA<sub>A</sub>  $\delta$  inverse agonist for cognitive dysfunction. Bioorg Med Chem Lett. 2006 Feb 15;16(4):872-5

30

【非特許文献6】Brickley, S.G. & Mody, I. Extrasynaptic GABA<sub>A</sub> receptors: their function in the CNS and implications for disease. Neuron 73, 23-34 (2012).

【非特許文献7】Harris, D. et al. Selective influence on contextual memory: physiochemical properties associated with selectivity of benzodiazepine ligands at GABA<sub>A</sub> receptors containing the  $\alpha$ 5 subunit. J. Med. Chem. 51, 3788-3803 (2008).

【非特許文献8】Savic, M.M. et al. PWZ-029, a compound with moderate inverse agonist functional selectivity at GABA<sub>A</sub> receptors containing  $\delta$  subunits, improves passive, but not active, avoidance learning in rats. Brain Res. 1208, 150-159 (2008)

40

【非特許文献9】Clement, Y. et al. Gabra5-gene haplotype block associated with behavioral properties of the full agonist benzodiazepine chlordiazepoxide. Behav. Brain Res. 233,474-482 (2012).

【非特許文献10】Heldt, S.A. & Ressler, K.J. Training-induced changes in the expression of GABA<sub>A</sub> associated genes in the amygdala after the acquisition and extinction of Pavlovian fear. Eur. J. Neurosci. 26, 3631-3644 (2007).

【非特許文献11】Tasan, R.O. et al. Altered GABA transmission in a mouse model of increased trait anxiety. Neuroscience 183, 71-80 (2011).

50

## 【発明の概要】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0011】

本発明の1つの目的は、一般式(I)、(II)、(III)又は(IV)で表される化合物、そのシス/トランス異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ体、溶媒和物、水和物、またはその医薬的に許容される塩およびエステルを提供することにある。

## 【0012】

本発明のもう1つの目的は、一般式(I)、(II)、(III)又は(IV)で表される化合物の製造方法を提供することにある。

## 【0013】

本発明のもう1つの目的は、一般式(I)、(II)、(III)又は(IV)で表される化合物が、5-GABA<sub>A</sub>受容体モジュレーターとしての使用、及び、5-GABA<sub>A</sub>受容体に関連する疾患(認知症、アルツハイマー病、記憶障害、ダウン症候群、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、薬物中毒、下肢静止不能症候群、認知欠損、多発梗塞性認知症、疼痛、ストローク及び注意欠陥)の予防、治療又は改善に有用な医薬の製造のための使用、又は疼痛を和らげる医薬の製造のための使用を提供することにある。

## 【0014】

本発明のもう1つの目的は、一種または複数種の有効治療量の一般式(I)、(II)、(III)又は(IV)で表される化合物又はその医薬的に許容される塩、及び医薬的に許容される担体および/または補助剤を含む医薬組成物を提供することにある。

## 【0015】

本発明のもう1つの目的は、本発明に記載の一般式(I)、(II)、(III)又は(IV)で表される化合物又はその医薬的に許容される塩、又は本発明に記載の組成物を投与することを含む5-GABA<sub>A</sub>受容体に関連する疾患の予防、治療又は改善方法を提出することにある。

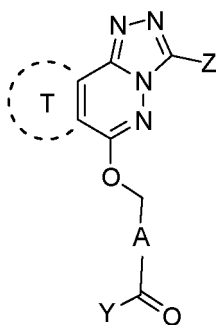
## 【課題を解決するための手段】

## 【0016】

本発明の第一の観点は、一般式(I)で表される化合物、そのシス/トランス異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ体、溶媒和物、水和物、またはその医薬上許容される塩およびエステルを提供することにある。

## 【0017】

## 【化1】



式I

## 【0018】

式中、

Tは、C3-7シクロアルキル、C4-7シクロアルケニル、C6-8ビスシクロアルキル、C6-10アリール、C3-7ヘテロシクロアルキルを表し、好ましくはフェニルを表し；

Zは、独立して酸素、窒素及び硫黄から選ばれるヘテロ原子を1個、2個又は3個含む5員ヘテロ芳香環を表し、前記5員ヘテロ芳香環が、水酸基、ハロゲン、-R<sub>1</sub>、-OR<sub>1</sub>、-OC(O)R<sub>1</sub>、-NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub>、CN、シアノ(C1-6)アルキル-或いはR<sub>2</sub>か

10

20

30

40

50

ら選ばれる1つ又は複数の置換基によって任意に置換されており；好ましくは、Zは独立して酸素、窒素及び硫黄から選ばれるヘテロ原子を1個、2個又は3個含む5員ヘテロ芳香環を表し、そのうち、1個までのヘテロ原子が酸素又は硫黄であり、かつ、1個のヘテロ原子が窒素である場合、少なくとも1個の酸素又は硫黄も存在しており、前記5員ヘテロ芳香環が、C1 - C4アルキル、水酸基、ハロゲン、水酸基もしくはアミノ基で置換されたC1 - C4アルキル、C2 - C4アルケニル、C2 - C4アルキニル、C1 - C4アルコキシから選ばれる1つ又は複数の置換基によって任意に置換されており；より好ましくは、Zは独立して酸素、窒素及び硫黄から選ばれるヘテロ原子を1個又は2個含む5員ヘテロ芳香環を表し、かつ、1個までのヘテロ原子が酸素又は硫黄であり、また、1個のヘテロ原子が窒素である場合、少なくとも1個の酸素又は硫黄も存在しており；好ましくは、Zは独立して酸素、窒素及び硫黄から選ばれるヘテロ原子を2個含む5員ヘテロ芳香環を表し、かつ、1個のヘテロ原子が酸素又は硫黄であり、もう1個のヘテロ原子が窒素であり；前記5員ヘテロ芳香環が、C1 - C6アルキル、又はヒドロキシC1 - C6アルキルから選ばれる1つ又は複数の置換基によって任意に置換されており；好ましくは、Zはオキサジアゾリル、フリル、チエニル又はイソオキサゾリルを表し、前記オキサジアゾリル、フリル、チエニル又はイソオキサゾリルが、C1 - C6アルキル、又はヒドロキシC1 - C6アルキルから選ばれる1つ又は複数の置換基によって任意に置換されており；R1はC1 - 6アルキル、C2 - 6アルケニル、C2 - 6アルキニル、C3 - 6シクロアルキル、C3 - 6シクロアルキル(C1 - 6)アルキル、シアノ(C1 - 6)アルキル、水酸基もしくはアミノ基で置換されたC1 - 6アルキルを表し、かつ、R1は1個、2個又は3個のフッ素によって任意に置換されており；

R2又はR3は、独立して水素、C1 - 6アルキル、C2 - 6アルケニル、C2 - 6アルキニル、C3 - 6シクロアルキル又はCF3を表し、或いは、R2とR3は一緒になってそれらが結合する窒素原子と共に4 - 7員ヘテロ脂環式環を形成し、当該ヘテロ脂環式環が前記窒素原子、及びO、N又はSから選ばれる1個の他のヘテロ原子を含み、前記ヘテロ脂環式環が1つ又は複数のR1基によって任意に置換されており；

Aは-NR2-を表し；或いは、Aは独立して酸素、窒素及び硫黄から選ばれるヘテロ原子を1個、2個、3個又は4個含む5員ヘテロアリーレン基を表し、かつ1個までのヘテロ原子が酸素又は硫黄であり；或いは、窒素原子を1個、2個又は3個含む6員ヘテロアリーレン基を表し、或いは、前記5員又は6員ヘテロアリーレン基がベンゼン環又はピリジン環に任意に融合しており、前記5員又は6員ヘテロアリーレン基がRx及び/又はRy及び/又はRzによって任意に置換されており、そのうち、Rxがハロゲン、-R1、-OR1、-OC(O)R1、-C(O)OR1、-NR2R3、-NR2C(O)R3、-OH、-CNを表し、Ryがハロゲン、-R1、-OR1、-OC(O)R1、-NR2R3、-NR2C(O)R3又はCNを表し、Rzが-R1、-OR1又は-OC(O)R1を表し、前提としてAがピリジン誘導体である場合、当該ピリジン環が任意にN-オキシド形態であり；或いは、Aは独立してハロゲン、シアノ、C1 - 6アルキル、C2 - 6アルケニル、C2 - 6アルキニル及びC3 - 6シクロアルキルから選ばれる1つ、2つ又は3つの基によって任意に置換されたフェニレン基を表し；好ましくは、Aは独立して酸素、窒素及び硫黄から選ばれるヘテロ原子を1個、2個又は3個含む5員ヘテロアリーレン基を表し、かつ1個までのヘテロ原子が酸素又は硫黄であり、或いは、窒素原子を1個、2個又は3個含む6員ヘテロアリーレン基又はフェニレン基を表し；前記5員ヘテロアリーレン基、6員ヘテロアリーレン基又はフェニレン基がハロゲン、シアノ、C1 - 6アルキルから選ばれる置換基によって任意に置換されており；好ましくは、Aはフェニレン、ピリジニレン、イソキサゾリレンを表し、独立してハロゲン、シアノ、C1 - 6アルキルから選ばれる1つ、2つ又は3つの置換基によって任意に置換されており；

Yは-NY1Y2又は-NH-NY3Y4を表し；

Y1はH；C1 - 6アルキル；独立してアミノ、ハロゲン、ハロ-C1 - 6アルコキシ、ヒドロキシ、C1 - 6アルコキシ、(C1 - 6アルキル、C1 - 6アルキル)N-、(C1 - 6アルキル、H)N-、ニトロ及びC1 - 6アルキル-S(O)2-から選ばれる1

10

20

30

40

50

- 5 個の置換基によって置換された C 1 - 6 アルキルから選ばれており、  
 Y 2 は下記の基から選ばれており：即ち、H；C 1 - 6 アルキル；独立してアミノ、ハロゲン、ハロ - C 1 - 6 アルコキシ、水酸基、C 1 - 6 アルコキシ、シクロアルキル、(C 1 - 6 アルキル, C 1 - 6 アルキル) N -、(C 1 - 6 アルキル, H) N -、ニトロ及び C 1 - 6 アルキル - S (O) 2 - から選ばれる 1 - 5 個の置換基によって置換された C 1 - 6 アルキル；ヘテロアリール、又は、独立してアセトアミド、アセチル、アセチルアミノ、アミド、アミノ、カルボキシル、シアノ、ハロゲン、ハロ - C 1 - 6 アルコキシ、ハロ - C 1 - 6 アルキル、水酸基、ヒドロキシ - C 1 - 6 アルキル、C 1 - 6 アルコキシ、C 1 - 6 アルコキシ - C 1 - 6 アルキル、C 1 - 6 アルキル、(C 1 - 6 アルキル, C 1 - 6 アルキル) N -、(C 1 - 6 アルキル, H) N -、ニトロ及び C 1 - 6 アルキル - S (O) 2 - から選ばれる 1 - 4 の置換基によって置換されたヘテロアリール；シクロアルキル、又は独立してアセトアミド、アセチル、アセチルアミノ、アミド、アミノ、カルボキシル、シアノ、ハロゲン、ハロ - C 1 - 6 アルコキシ、ハロ - C 1 - 6 アルキル、水酸基、ヒドロキシ - C 1 - 6 アルキル、C 1 - 6 アルコキシ、C 1 - 6 アルコキシ - C 1 - 6 アルキル、C 1 - 6 アルキル、(C 1 - 6 アルキル, C 1 - 6 アルキル) N -、(C 1 - 6 アルキル, H) N -、ニトロ及び C 1 - 6 アルキル - S (O) 2 - から選ばれる 1 - 4 個の置換基によって置換されたシクロアルキル；ヘテロシクロアルキル、又は、独立してアセトアミド、アセチル、アセチルアミノ、アミド、アミノ、カルボキシル、シアノ、ハロゲン、ハロ - C 1 - 6 アルコキシ、ハロ - C 1 - 6 アルキル、水酸基、ヒドロキシ - C 1 - 6 アルキル、C 1 - 6 アルコキシ、C 1 - 6 アルコキシ - C 1 - 6 アルキル、C 1 - 6 アルキル、(C 1 - 6 アルキル, C 1 - 6 アルキル) N -、(C 1 - 6 アルキル, H) N -、ニトロ及び C 1 - 6 アルキル - S (O) 2 - から選ばれる 1 - 4 個の置換基によって置換されたヘテロシクロアルキル；  
 Y 2 は下記の基であることが好ましく、即ち、  
 C 1 - 6 アルキル；独立してアミノ、ハロゲン、ハロ - C 1 - 6 アルコキシ、水酸基、C 1 - 6 アルコキシ、C 3 - C 6 シクロアルキル、(C 1 - 6 アルキル, C 1 - 6 アルキル) N -、(C 1 - 6 アルキル, H) N -、ニトロ及び C 1 - 6 アルキル - S (O) 2 - から選ばれる 1 - 5 個の置換基によって置換された C 1 - 6 アルキル；  
 N、O 又は S から選ばれるヘテロ原子を 1 - 3 個含む C 3 - C 7 ヘテロアリール；独立してアセトアミド、アセチル、アセチルアミノ、アミド、アミノ、カルボキシル、シアノ、ハロゲン、ハロ - C 1 - 6 アルコキシ、ハロ - C 1 - 6 アルキル、水酸基、ヒドロキシ - C 1 - 6 アルキル、C 1 - 6 アルコキシ、C 1 - 6 アルコキシ - C 1 - 6 アルキル、C 1 - 6 アルキル、(C 1 - 6 アルキル, C 1 - 6 アルキル) N -、(C 1 - 6 アルキル, H) N -、ニトロ及び C 1 - 6 アルキル - S (O) 2 - から選ばれる 1 - 4 個の置換基によって置換されかつ N、O 又は S から選ばれるヘテロ原子を 1 - 3 個含む C 3 - C 7 ヘテロアリール；  
 C 3 - 7 シクロアルキル；独立してアセトアミド、アセチル、アセチルアミノ、アミド、アミノ、カルボキシル、シアノ、ハロゲン、ハロ - C 1 - 6 アルコキシ、ハロ - C 1 - 6 アルキル、水酸基、ヒドロキシ - C 1 - 6 アルキル、C 1 - 6 アルコキシ、C 1 - 6 アルコキシ - C 1 - 6 アルキル、C 1 - 6 アルキル、(C 1 - 6 アルキル, C 1 - 6 アルキル) N -、(C 1 - 6 アルキル, H) N -、ニトロ及び C 1 - 6 アルキル - S (O) 2 - から選ばれる 1 - 4 個の置換基によって置換された C 3 - 7 シクロアルキル；  
 N、O 又は S から選ばれるヘテロ原子を 1 - 3 個含む C 3 - C 7 ヘテロシクロアルキル；独立してアセトアミド、アセチル、アセチルアミノ、アミド、アミノ、カルボキシル、シアノ、ハロゲン、ハロ - C 1 - 6 アルコキシ、ハロ - C 1 - 6 アルキル、水酸基、ヒドロキシ - C 1 - 6 アルキル、C 1 - 6 アルコキシ、C 1 - 6 アルコキシ - C 1 - 6 アルキル、C 1 - 6 アルキル、ニトロ及び C 1 - 6 アルキル - S (O) 2 - から選ばれる 1 - 4 個の置換基によって置換され、かつ N、O 又は S から選ばれるヘテロ原子を 1 - 3 個含む C 3 - C 7 ヘテロシクロアルキル；  
 好ましくは、Y 2 は C 1 - 6 アルキル；水酸基、ハロゲンもしくは C 1 - 6 アルコキシに

10

20

30

40

50

よって置換された C 1 - 6 アルキル；モルホリニル；C 3 - 6 シクロアルキル；水酸基によって置換された C 3 - 6 シクロアルキル；C 1 - 6 アルキルによって任意に置換されたピラゾリル；テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニルを表し；

或いは、Y 1、Y 2 は、一緒になってそれらが結合する N 原子と共に 4 - 6 員ヘテロシクロアルキルを形成し、前記ヘテロシクロアルキルが、窒素原子の他、O 及び S から選ばれるヘテロ原子をゼロ、1 個又は複数個含み、かつ前記 S 原子がその酸化物形態であってもよく；

好ましくは、Y 1、Y 2 は、一緒になってそれらが結合する N 原子と共にアゼチジニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピロリジニル、ジオキソチオモルホリニル、オキソチオモルホリニルを形成し；Y 1、Y 2 は、一緒になってそれらが結合する N 原子と共にアゼチジン - 1 - イル、モルホリン - 4 - イル、ピペリジン - 1 - イル、ピロリジン - 1 - イル、1 - オキソチオモルホリン - 4 - イル及び 1, 1 - ジオキソチオモルホリン - 4 - イルから選ばれる基を形成し；

Y 3、Y 4 は各々独立して水素、C 1 - C 6 アルキル、SO<sub>2</sub> - C 1 - C 6 アルキル、シクロアルキル及びヘテロシクリルから選ばれ、かつ独立してハロゲン、シアノ、水酸基、C 1 - C 6 アルキル及び C 1 - C 6 アルコキシから選ばれる 1 - 4 個の置換基によって任意に置換されており、或いは、そのうち Y 3、Y 4 は一緒になってそれらが結合する窒素原子と共にヘテロシクリルを形成し、前記ヘテロシクリルが独立してハロゲン、シアノ、水酸基、オキソ、C 1 - C 6 アルキル及び C 1 - C 6 アルコキシから選ばれる 1 - 4 個の置換基によって任意に置換されており；

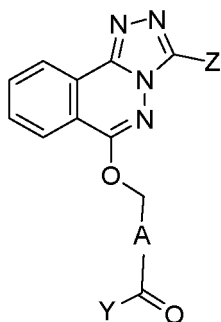
好ましくは、Y 3、Y 4 は各々独立して水素、C 1 - C 6 アルキル、SO<sub>2</sub> - C 1 - C 6 アルキル、C 3 - 7 シクロアルキル及び C 3 - 7 ヘテロシクリルから選ばれ、かつ独立してハロゲン、シアノ、水酸基、C 1 - C 6 アルキル及び C 1 - C 6 アルコキシから選ばれる 1 - 4 個の置換基によって任意に置換されており、或いは、そのうち Y 3、Y 4 は一緒になってそれらが結合する窒素原子と共に C 3 - C 7 ヘテロシクリルを形成し、より好ましくは、前記 C 3 - C 7 ヘテロシクリルがピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジオキソチオモルホリニル、オキソチオモルホリニル及びピロリジニルであり、前記ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジオキソチオモルホリニル、オキソチオモルホリニル及びピロリジニルが独立してハロゲン、シアノ、水酸基、オキソ、C 1 - 6 アルキル及び C 1 - 6 アルコキシから選ばれる 1 - 4 個の置換基によって任意に置換されており、さらに好ましくは、Y 3、Y 4 は各々独立して水素、C 1 - C 6 アルキル及び SO<sub>2</sub> - C 1 - C 6 アルキルから選ばれ、或いは、Y 3 と Y 4 が一緒になってそれらが結合する窒素原子と共にモルホリン - 4 - イル、ピペリジン - 1 - イル、ピロリジン - 1 - イル及び 1, 1 - ジオキソチオモルホリン - 4 - イルを形成する。

【0019】

本発明はさらに下記の一般式 II で表される化合物を提供する。

【0020】

【化 2】



式II

【0021】

式中、

10

20

30

40

50

Zは独立して酸素、窒素及び硫黄から選ばれるヘテロ原子を1個、2個又は3個含む5員ヘテロ芳香環を表し、そのうち、1個までのヘテロ原子が酸素又は硫黄であり、かつ、1個のヘテロ原子が窒素である場合、少なくとも1個の酸素又は硫黄も存在しており、前記5員ヘテロ芳香環が、C1-C4アルキル、水酸基、ハロゲン、水酸基もしくはアミノ基で置換されたC1-C4アルキル、C2-C4アルケニル、C2-C4アルキニル、C1-C4アルコキシから選ばれる1つ又は複数の置換基によって任意に置換されており；

Aは、独立して酸素、窒素及び硫黄から選ばれるヘテロ原子を1、2又は3個含む5員ヘテロアリーレン基であり、かつ1個までのヘテロ原子が酸素又は硫黄であり、或いは、窒素原子を1、2又は3個含む6員ヘテロアリーレン基又はフェニレン基であり；前記5員ヘテロアリーレン基、6員ヘテロアリーレン基及びフェニレン基がハロゲン、シアノ、C1-6アルキルから選ばれる置換基によって任意に置換されており；

10

Yは-NY<sub>1</sub>Y<sub>2</sub>又は-NH-NY<sub>3</sub>Y<sub>4</sub>を表し；

Y<sub>1</sub>は、H、C1-6アルキル、又は独立してアミノ、水酸基、C1-6アルコキシ、(C1-6アルキル、C1-6アルキル)N-、(C1-6アルキル、H)N-及びC1-6アルキル-S(O)<sub>2</sub>-から選ばれる1-5個の置換基によって置換されたC1-6アルキルを表し；

Y<sub>2</sub>は、下記の基から選ばれており：即ち、

C1-6アルキル；独立してアミノ、水酸基、C1-6アルコキシ、シクロアルキル、(C1-6アルキル、C1-6アルキル)N-、(C1-6アルキル、H)N-及びC1-6アルキル-S(O)<sub>2</sub>-から選ばれる1-5個の置換基によって置換されたC1-6アルキル；

20

N、O又はSから選ばれるヘテロ原子を1-3個含むC5-C6ヘテロアリール；C1-6アルキルによって置換されかつN、O又はSから選ばれるヘテロ原子を1-3個含むC5-C6ヘテロアリール；

C3-6シクロアルキル；独立してアミノ、水酸基、ヒドロキシ-C1-6アルキル、C1-6アルコキシ、C1-6アルコキシ-C1-6アルキル、C1-6アルキル、(C1-6アルキル、C1-6アルキル)N-、(C1-6アルキル、H)N-及びC1-6アルキル-S(O)<sub>2</sub>-から選ばれる1-4個の置換基によって置換されたC3-6シクロアルキル；

N、O又はSから選ばれるヘテロ原子を1-3個含むC4-C6ヘテロシクロアルキル；独立してアミノ、水酸基、ヒドロキシ-C1-6アルキル、C1-6アルコキシ、C1-6アルコキシ-C1-6アルキル、C1-6アルキル及びC1-6アルキル-S(O)<sub>2</sub>-から選ばれる1-4個の置換基によって置換されかつN、O又はSから選ばれるヘテロ原子を1-3個含むC4-C6ヘテロシクロアルキル；

30

或いは、Y<sub>1</sub>、Y<sub>2</sub>は、それらが結合するN原子と共に4-6員ヘテロシクロアルキルを形成し、前記ヘテロシクロアルキルが、窒素原子の他、O及びSから選ばれるヘテロ原子をゼロ、1個又は複数個含み、かつ前記S原子がその酸化物形態であってもよく；

Y<sub>3</sub>、Y<sub>4</sub>は各々独立して水素、C1-C6アルキル、SO<sub>2</sub>-C1-C6アルキルから選ばれ、或いは、Y<sub>3</sub>とY<sub>4</sub>が一緒になってそれらが結合する窒素原子と共にヘテロシクリルを形成し、前記ヘテロシクリルがピペリジニル、モルホリニル、ジオキソチオモルホリニル及びオキソチオモルホリニルから選ばれる。

40

#### 【0022】

好ましい一実施形態において、一般式I又はIIにおけるZは、独立して酸素、窒素及び硫黄から選ばれるヘテロ原子を2個含む5員ヘテロ芳香環を表し、かつ1個のヘテロ原子が酸素又は硫黄であり、もう1個の原子が窒素であり；前記5員ヘテロ芳香環が、C1-6アルキル又はヒドロキシC1-6アルキルから選ばれる1つ又は複数の置換基によって任意に置換されている。

#### 【0023】

好ましい一実施形態において、一般式I又はIIにおけるZは、オキサジアゾリル、フリル、チエニル又はイソオキサゾリルを表し、前記イソオキサゾリルが、H、C1-6アル

50

キル又はヒドロキシ C 1 - 6 アルキルから選ばれる 1 つ又は複数の置換基によって任意に置換されている。

【 0 0 2 4 】

好ましい一実施形態において、一般式 I 又は I I における A は、フェニレン、ピリジニレン、イソキサゾリレンを表し、独立してハロゲン、シアノ、C 1 - 6 アルキルから選ばれる 1 つ、2 つ又は 3 つの置換基によって任意に置換されている。

【 0 0 2 5 】

好ましい一実施形態において、一般式 I 又は I I における Z は、オキサジアゾリル、フリル、チエニル又はイソオキサゾリルを表し、前記イソオキサゾリルが、H、C 1 - 6 アルキル又はヒドロキシ C 1 - 6 アルキルから選ばれる 1 つ又は複数の置換基によって任意に置換されており；A はフェニレン、ピリジニレン、イソキサゾリレンを表し、独立してハロゲン、シアノ、C 1 - 6 アルキルから選ばれる 1 つ、2 つ又は 3 つの置換基によって任意に置換されている。

【 0 0 2 6 】

好ましい一実施形態において、一般式 I 又は I I における Z は、オキサジアゾリル、フリル、チエニル又はイソオキサゾリルを表し、前記イソオキサゾリルが、H、C 1 - 6 アルキル又はヒドロキシ C 1 - 6 アルキルから選ばれる 1 つ又は複数の置換基によって任意に置換されており；A は、フェニレン、ピリジニレン、イソキサゾリレンを表し、独立してハロゲン、シアノ、C 1 - 6 アルキルから選ばれる 1 つ、2 つ又は 3 つの置換基によって任意に置換されており；Y は、- N Y 1 Y 2 又は - N H - N Y 3 Y 4 を表し；Y 1 は H 又は C 1 - 6 アルキルを表し；

Y 2 は、下記の基から選ばれており：即ち、

C 1 - 6 アルキル；独立してアミノ、水酸基、C 1 - 6 アルコキシから選ばれる 1 - 5 個の置換基によって置換された C 1 - 6 アルキル；

N、O 又は S から選ばれるヘテロ原子を 1 - 3 個含む C 5 - C 6 ヘテロアリール；C 1 - 6 アルキルによって置換されかつ N、O 又は S から選ばれるヘテロ原子を 1 - 3 個含む C 5 - C 6 ヘテロアリール；

C 4 - 6 シクロアルキル；独立して水酸基から選ばれる 1 - 4 個の置換基によって置換された C 3 - 6 シクロアルキル；

N、O 又は S から選ばれるヘテロ原子を 1 - 3 個含む C 4 - C 6 ヘテロシクロアルキル；1 - 4 個の置換基によって置換されかつ N、O 又は S から選ばれるヘテロ原子を 1 - 3 個含む C 4 - C 6 ヘテロシクロアルキル；

或いは、Y 1 と Y 2 は、一緒になってそれらが結合する窒素原子と共にモルホリニル、ピペリジニル、オキソチオモルホリニル及びジオキソチオモルホリニルを形成し；

Y 3 及び Y 4 は、各々独立して水素、メチル及び S O 2 - メチルから選ばれ、或いは Y 3 と Y 4 が一緒になってそれらが結合する窒素原子と共にモルホリニル、ピペリジニル及びジオキソチオモルホリニルから選ばれるヘテロシクリルを形成する。

【 0 0 2 7 】

好ましい一実施形態において、一般式 I 又は I I における Z は、オキサジアゾリル、フリル、チエニル又はイソオキサゾリルを表し、前記イソオキサゾリルが、H、C 1 - 6 アルキル又はヒドロキシ C 1 - 6 アルキルから選ばれる 1 つ又は複数の置換基によって任意に置換されており；

A は、フェニレン、ピリジニレン、イソキサゾリレンを表し、独立してハロゲン、シアノ、C 1 - 6 アルキルから選ばれる 1 つ、2 つ又は 3 つの置換基によって任意に置換されており；

Y は - N Y 1 Y 2 又は - N H - N Y 3 Y 4 を表し；

Y 1 は H 又は C 1 - 6 アルキルを表し；

Y 2 は、下記の基から選ばれており：即ち、

C 1 - 6 アルキル；独立して水酸基、C 1 - 6 アルコキシから選ばれる 1 - 5 個の置換基によって置換された C 1 - 6 アルキル；



N、O又はSから選ばれるヘテロ原子を1 - 3個含むC 5 - C 6ヘテロアリール；C 1 - 6アルキルによって置換されかつN、O又はSから選ばれるヘテロ原子を1 - 3個含むC 5 - C 6ヘテロアリール；

C 4 - 6シクロアルキル；独立して水酸基から選ばれる1 - 4個の置換基によって置換されたC 3 - 6シクロアルキル；

N、O又はSから選ばれるヘテロ原子を1 - 3個含むC 4 - C 6ヘテロシクロアルキル；1 - 4個の置換基によって置換されかつN、O又はSから選ばれるヘテロ原子を1 - 3個含むC 4 - C 6ヘテロシクロアルキル；

或いは、Y 1とY 2は一緒になってそれらが結合する窒素原子と共にモルホリニル及びピペリジニルを形成し；

10

Y 3及びY 4は、各々独立して水素、メチル及びSO<sub>2</sub>-メチルから選ばれ、或いはY 3とY 4が一緒になってそれらが結合する窒素原子と共にモルホリン-4-イル、ピペリジン-1-イル及び1,1-ジオキソチオモルホリン-4-イルから選ばれるヘテロシクリルを形成する。

#### 【0028】

好ましい一実施形態において、一般式I又はIIにおけるZは、オキサジアゾリル、フリル、チエニル又はイソオキサゾリルを表し、前記イソオキサゾリルが、H、C 1 - 6アルキル又はヒドロキシC 1 - 6アルキルから選ばれる1つ又は複数の置換基によって任意に置換されている。

Aは、フェニレン、ピリジニレン、イソキサゾリレンを表し、独立してハロゲン、シアノ、C 1 - 6アルキルから選ばれる1つ、2つ又は3つの置換基によって任意に置換されている。

20

Yは-NY<sub>1</sub>Y<sub>2</sub>又は-NH-NY<sub>3</sub>Y<sub>4</sub>を表し；

Y<sub>1</sub>はH又はメチルを表し；

Y<sub>2</sub>は、C 1 - 6アルキル；独立して水酸基、C 1 - 6アルコキシから選ばれる1 - 5個の置換基によって置換されたC 1 - 6アルキルから選ばれており；

Y<sub>3</sub>及びY<sub>4</sub>は、各々独立して水素及びメチルから選ばれ、或いはY<sub>3</sub>とY<sub>4</sub>が一緒になってそれらが結合する窒素原子と共にモルホリン-4-イル、ピペリジン-1-イル及び1,1-ジオキソチオモルホリン-4-イルから選ばれるヘテロシクリルを形成する。

#### 【0029】

30

好ましい一実施形態において、一般式I又はIIにおけるZは、オキサジアゾリル、フリル、チエニル又はイソオキサゾリルを表し、前記イソオキサゾリルが、H、C 1 - 6アルキル又はヒドロキシC 1 - 6アルキルから選ばれる1つ又は複数の置換基によって任意に置換されており；

Aは、フェニレン、ピリジニレン、イソキサゾリレンを表し、独立してハロゲン、シアノ、C 1 - 6アルキルから選ばれる1つ、2つ又は3つの置換基によって任意に置換されており；

Yは-NY<sub>1</sub>Y<sub>2</sub>又は-NH-NY<sub>3</sub>Y<sub>4</sub>を表し；

Y<sub>1</sub>はH又はメチルを表し；

Y<sub>2</sub>はメチル、エチル、メトキシエチル又はヒドロキシプロピルから選ばれており；

40

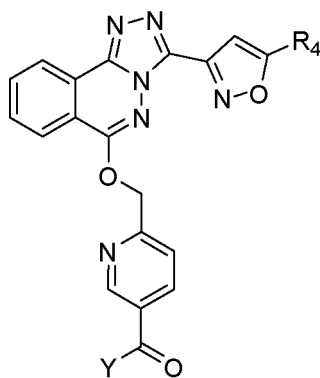
Y<sub>3</sub>及びY<sub>4</sub>は、各々独立して水素及びメチルから選ばれ、或いはY<sub>3</sub>とY<sub>4</sub>が一緒になってそれらが結合する窒素原子と共にモルホリン-4-イル、ピペリジン-1-イル及び1,1-ジオキソチオモルホリン-4-イルから選ばれるヘテロシクリルを形成する。

#### 【0030】

本発明はさらに下記の一般式IIIで表される化合物を提供する。

#### 【0031】

## 【化 3】



式 III

10

## 【0032】

式中、

R 4 は C 1 - C 4 アルキル、水酸基で置換された C 1 - C 4 アルキルを表し；

Y は - NY 1 Y 2 又は - NH - NY 3 Y 4 を表し；

Y 1 は、H、C 1 - 6 アルキル、又は独立してアミノ、水酸基、C 1 - 6 アルコキシ、(C 1 - 6 アルキル, C 1 - 6 アルキル)N -、(C 1 - 6 アルキル, H)N - 及び C 1 - 6 アルキル - S(O) 2 - から選ばれる 1 - 5 個の置換基によって置換された C 1 - 6 アルキルを表し；

20

Y 2 は、下記の基から選ばれており：即ち、

C 1 - 6 アルキル；独立してアミノ、水酸基、C 1 - 6 アルコキシ、シクロアルキル、(C 1 - 6 アルキル, C 1 - 6 アルキル)N -、(C 1 - 6 アルキル, H)N - 及び C 1 - 6 アルキル - S(O) 2 - から選ばれる 1 - 5 個の置換基によって置換された C 1 - 6 アルキル；

N、O 又は S から選ばれるヘテロ原子を 1 - 3 個含む C 5 - C 6 ヘテロアリール；C 1 - 6 アルキルによって置換されかつ N、O 又は S から選ばれるヘテロ原子を 1 - 3 個含む C 5 - C 6 ヘテロアリール；C 3 - 6 シクロアルキル；独立してアミノ、水酸基、ヒドロキシ - C 1 - 6 アルキル、C 1 - 6 アルコキシ、C 1 - 6 アルコキシ - C 1 - 6 アルキル、C 1 - 6 アルキル、(C 1 - 6 アルキル, C 1 - 6 アルキル)N -、(C 1 - 6 アルキル, H)N - 及び C 1 - 6 アルキル - S(O) 2 - から選ばれる 1 - 4 個の置換基によって置換された C 3 - 6 シクロアルキル；

30

N、O 又は S から選ばれるヘテロ原子を 1 - 3 個含む C 4 - C 6 ヘテロシクロアルキル；独立してアミノ、水酸基、ヒドロキシ - C 1 - 6 アルキル、C 1 - 6 アルコキシ、C 1 - 6 アルコキシ - C 1 - 6 アルキル、C 1 - 6 アルキル及び C 1 - 6 アルキル - S(O) 2 - から選ばれる 1 - 4 個の置換基によって置換されかつ N、O 又は S から選ばれるヘテロ原子を 1 - 3 個含む C 4 - C 6 ヘテロシクロアルキル；

或いは、Y 1、Y 2 は、それらが結合する N 原子と共に 4 - 6 員ヘテロシクロアルキルを形成し、前記ヘテロシクロアルキルが、窒素原子の他、O 及び S から選ばれるヘテロ原子をゼロ、1 個又は複数個含み、かつ前記 S 原子がその酸化物形態であってもよい。

40

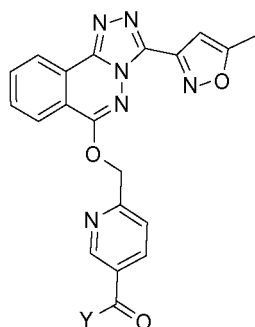
Y 3、Y 4 は各々独立して水素、C 1 - C 6 アルキル、SO 2 - C 1 - C 6 アルキルから選ばれ、或いは、Y 3 と Y 4 が一緒になってそれらが結合する窒素原子と共にヘテロシクリルを形成し、前記ヘテロシクリルがピペリジニル、モルホリニル、ジオキソチオモルホリニル及びオキソチオモルホリニルから選ばれる。

## 【0033】

本発明はさらに下記的一般式 IV で表される化合物を提供する。

## 【0034】

## 【化 4】



10

式 I V

## 【 0 0 3 5 】

Y は - N Y<sub>1</sub> Y<sub>2</sub> 又は - N H - N Y<sub>3</sub> Y<sub>4</sub> を表し；

Y<sub>1</sub> は、H、C 1 - 6 アルキル、又は独立してアミノ、水酸基、C 1 - 6 アルコキシ、(C 1 - 6 アルキル, C 1 - 6 アルキル) N -、(C 1 - 6 アルキル, H) N - 及び C 1 - 6 アルキル - S ( O ) 2 - から選ばれる 1 - 5 個の置換基によって置換された C 1 - 6 アルキルを表し；

Y<sub>2</sub> は、下記の基から選ばれており：即ち、

C 1 - 6 アルキル；独立してアミノ、水酸基、C 1 - 6 アルコキシ、シクロアルキル、(C 1 - 6 アルキル, C 1 - 6 アルキル) N -、(C 1 - 6 アルキル, H) N - 及び C 1 - 6 アルキル - S ( O ) 2 - から選ばれる 1 - 5 個の置換基によって置換された C 1 - 6 アルキル；

20

N、O 又は S から選ばれるヘテロ原子を 1 - 3 個含む C 5 - C 6 ヘテロアリール；C 1 - 6 アルキルによって置換されかつ N、O 又は S から選ばれるヘテロ原子を 1 - 3 個含む C 5 - C 6 ヘテロアリール；

C 3 - 6 シクロアルキル；独立してアミノ、水酸基、ヒドロキシ - C 1 - 6 アルキル、C 1 - 6 アルコキシ、C 1 - 6 アルコキシ - C 1 - 6 アルキル、C 1 - 6 アルキル、(C 1 - 6 アルキル, C 1 - 6 アルキル) N -、(C 1 - 6 アルキル, H) N - 及び C 1 - 6 アルキル - S ( O ) 2 - から選ばれる 1 - 4 個の置換基によって置換された C 3 - 6 シクロアルキル；

30

N、O 又は S から選ばれるヘテロ原子を 1 - 3 個含む C 4 - C 6 ヘテロシクロアルキル；独立してアミノ、水酸基、ヒドロキシ - C 1 - 6 アルキル、C 1 - 6 アルコキシ、C 1 - 6 アルコキシ - C 1 - 6 アルキル、C 1 - 6 アルキル及び C 1 - 6 アルキル - S ( O ) 2 - から選ばれる 1 - 4 個の置換基によって置換されかつ N、O 又は S から選ばれるヘテロ原子を 1 - 3 個含む C 4 - C 6 ヘテロシクロアルキル；

或いは、Y<sub>1</sub>、Y<sub>2</sub> は、それらが結合する N 原子と共に 4 - 6 員ヘテロシクロアルキルを形成し、前記ヘテロシクロアルキルが、窒素原子の他、O 及び S から選ばれるヘテロ原子をゼロ、1 個又は複数個含み、かつ前記 S 原子がその酸化物形態であってもよく；

Y<sub>3</sub>、Y<sub>4</sub> は各々独立して水素、C 1 - C 6 アルキル、S O 2 - C 1 - C 6 アルキルから選ばれ、或いは、Y<sub>3</sub> と Y<sub>4</sub> が一緒になってそれらが結合する窒素原子と共にヘテロシクリルを形成し、前記ヘテロシクリルがピペリジニル、モルホリニル、ジオキソチオモルホリニル及びオキソチオモルホリニルから選ばれる。

40

## 【 0 0 3 6 】

好ましい一実施形態において、一般式 I V で表される化合物において、Y は - N Y<sub>1</sub> Y<sub>2</sub> 又は - N H - N Y<sub>3</sub> Y<sub>4</sub> を表し；

Y<sub>1</sub> は、H、C 1 - 6 アルキル、又は独立してアミノ、水酸基、C 1 - 6 アルコキシ、(C 1 - 6 アルキル, C 1 - 6 アルキル) N -、(C 1 - 6 アルキル, H) N - 及び C 1 - 6 アルキル - S ( O ) 2 - から選ばれる 1 - 5 個の置換基によって置換された C 1 - 6 アルキルを表し；

Y<sub>2</sub> は、下記の基から選ばれており：即ち、

50

C 1 - 6 アルキル；独立してアミノ、水酸基、C 1 - 6 アルコキシから選ばれる 1 - 5 個の置換基によって置換された C 1 - 6 アルキル；

N、O 又は S から選ばれるヘテロ原子を 1 - 3 個含む C 5 - C 6 ヘテロアリール；C 1 - 6 アルキルによって置換されかつ N、O 又は S から選ばれるヘテロ原子を 1 - 3 個含む C 5 - C 6 ヘテロアリール；

C 4 - 6 シクロアルキル；独立して水酸基から選ばれる 1 - 4 個の置換基によって置換された C 3 - 6 シクロアルキル；

N、O 又は S から選ばれるヘテロ原子を 1 - 3 個含む C 4 - C 6 ヘテロシクロアルキル；1 - 4 個の置換基によって置換されかつ N、O 又は S から選ばれるヘテロ原子を 1 - 3 個含む C 4 - C 6 ヘテロシクロアルキル；

或いは、Y 1 と Y 2 は、一緒になってそれらが結合する窒素原子と共にモルホリニル、ピペリジニル、オキソチオモルホリニル及びジオキソチオモルホリニルを形成し；

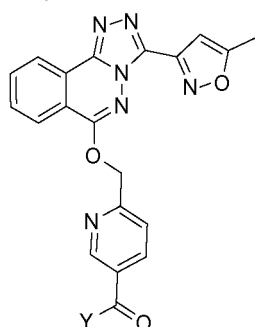
Y 3 及び Y 4 は、各々独立して水素、メチル及び S O 2 - メチルから選ばれ、或いは Y 3 と Y 4 が一緒になってそれらが結合する窒素原子と共にモルホリニル、ピペリジニル及びジオキソチオモルホリニルから選ばれるヘテロシクリルを形成する。

【 0 0 3 7 】

好ましい一実施形態において、前記化合物は下記の一般式 I V を有する。

【 0 0 3 8 】

【 化 5 】



式 I V

【 0 0 3 9 】

式中、

Y は - N Y 1 Y 2 又は - N H - N Y 3 Y 4 を表し；

Y 1 は H 又は C 1 - 6 アルキルを表し；

Y 2 は、下記の基から選られており：即ち、C 1 - 6 アルキル；独立して水酸基、C 1 - 6 アルコキシから選ばれる 1 - 5 個の置換基によって置換された C 1 - 6 アルキル；N、O 又は S から選ばれるヘテロ原子を 1 - 3 個含む C 5 - C 6 ヘテロアリール；C 1 - 6 アルキルによって置換されかつ N、O 又は S から選ばれるヘテロ原子を 1 - 3 個含む C 5 - C 6 ヘテロアリール；

C 4 - 6 シクロアルキル；独立して水酸基から選ばれる 1 - 4 個の置換基によって置換された C 3 - 6 シクロアルキル；

N、O 又は S から選ばれるヘテロ原子を 1 - 3 個含む C 4 - C 6 ヘテロシクロアルキル；1 - 4 個の置換基によって置換されかつ N、O 又は S から選ばれるヘテロ原子を 1 - 3 個含む C 4 - C 6 ヘテロシクロアルキル；

或いは、Y 1 と Y 2 は一緒になってそれらが結合する窒素原子と共にモルホリニル及びピペリジニルを形成し；

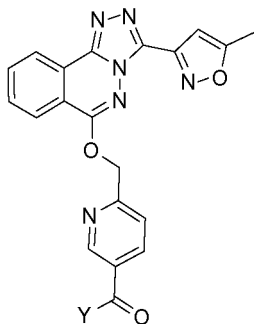
Y 3 及び Y 4 は、各々独立して水素、メチル及び S O 2 - メチルから選ばれ、或いは Y 3 と Y 4 が一緒になってそれらが結合する窒素原子と共にモルホリン - 4 - イル、ピペリジン - 1 - イル及び 1, 1 - ジオキソチオモルホリン - 4 - イルから選ばれるヘテロシクリルを形成する。

【 0 0 4 0 】

好ましい一実施形態において、前記化合物は下記の一般式 I V を有する。

【 0 0 4 1 】

【 化 6 】



10

式 I V

【 0 0 4 2 】

式中、

Y は - N Y 1 Y 2 又は - N H - N Y 3 Y 4 を表し；

Y 1 は H 又はメチルを表し；

Y 2 は、C 1 - 6 アルキル；独立して水酸基、C 1 - 6 アルコキシから選ばれる 1 - 5 個の置換基によって置換された C 1 - 6 アルキルから選ばれており；

Y 3 及び Y 4 は、各々独立して水素及びメチルから選ばれ、或いは Y 3 と Y 4 が一緒になってそれらが結合する窒素原子と共にモルホリン - 4 - イル、ピペリジン - 1 - イル及び 1, 1 - ジオキソチオモルホリン - 4 - イルから選ばれるヘテロシクリルを形成する。

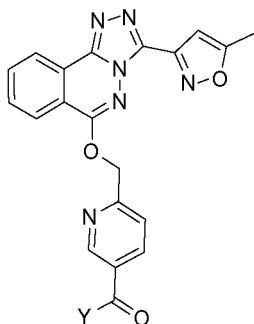
20

【 0 0 4 3 】

好ましい一実施形態において、前記化合物は下記の一般式 I V を有する。

【 0 0 4 4 】

【 化 7 】



30

式 I V

【 0 0 4 5 】

Y は - N Y 1 Y 2 又は - N H - N Y 3 Y 4 を表し；

Y 1 は H 又はメチルを表し；

Y 2 はメチル、エチル、2 - メトキシエチル又はヒドロキシプロピルから選ばれており；

40

Y 3 及び Y 4 は、各々独立して水素及びメチルから選ばれ、或いは Y 3 と Y 4 が一緒になってそれらが結合する窒素原子と共にモルホリン - 4 - イル、ピペリジン - 1 - イル及び 1, 1 - ジオキソチオモルホリン - 4 - イルから選ばれるヘテロシクリルを形成する。

【 0 0 4 6 】

好ましい一実施形態において、前記一般式 I で表される化合物は下記の化合物から選ばれる。

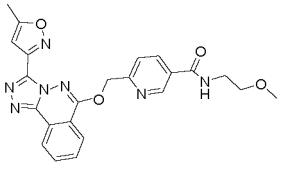
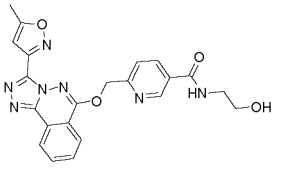
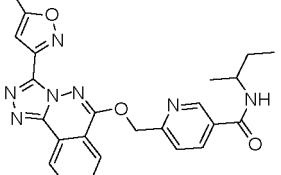
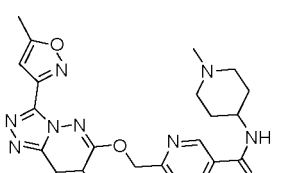
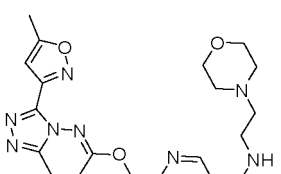
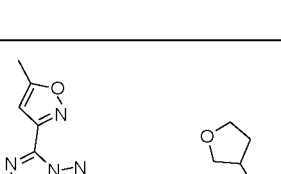
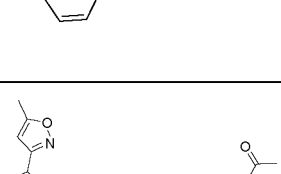
【 0 0 4 7 】

【表 1 - 1】

| 番号  | 構造式 | 化学名  |
|-----|-----|--|
| 0 1 |     | 6 - ((3 - (5 - メチルイソオキサゾール - 3 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4 - a] フタラジン - 6 - オキシ) メチレン) - N - モルフォリノニコチンアミド                                   |
| 0 2 |     | (R) - N - (1 - ヒドロキシ - n - プロパノール - 2 - イル) - 6 - ((3 - (5 - メチルイソオキサゾール - 3 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4 - a] フタラジン - 6 - オキシ) メチレン) ニコチンアミド |
| 0 3 |     | N - ((1 S, 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル) - 6 - ((3 - (5 - メチルイソオキサゾール - 3 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4 - a] フタラジン - 6 - オキシ) メチレン) ニコチンアミド         |
| 0 4 |     | N - シクロプロピル - 6 - ((3 - (5 - メチルイソオキサゾール - 3 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4 - a] フタラジン - 6 - オキシ) メチレン) ニコチンアミド                                 |
| 0 5 |     | N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 - ((3 - (5 - メチルイソオキサゾール - 3 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4 - a] フタラジン - 6 - オキシ) メチレン) ニコチンアミド        |
| 0 6 |     | N, N - (ジメチル) - 6 - ((3 - (5 - メチルイソオキサゾール - 3 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4 - a] フタラジン - 6 - オキシ) メチレン) ニコチンアミド                               |
| 0 7 |     | N - エチル - 6 - ((3 - (5 - メチルイソオキサゾール - 3 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4 - a] フタラジン - 6 - オキシ) メチレン) ニコチンアミド                                     |

【 0 0 4 8 】

【表 1 - 2】

| 番号  | 構造式   | 化学名  |
|-----|---|--|
| 0 8 |    | N- (2-メトキシエチル) - 6 - ((3- (5-メチルイソキサゾール-3-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン-6-オキシ) メチレン) ニコチンアミド                              |
| 0 9 |    | N- (2-ヒドロキシエチル) - 6 - ((3- (5-メチルイソキサゾール-3-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン-6-オキシ) メチレン) ニコチンアミド                             |
| 1 0 |    | 6- [3- (5-メチルイソキサゾール-3-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン-6-オキシメチレン] -N- (2-ブチル) -ニコチンアミド                                      |
| 1 1 |   | 6- [3- (5-メチルイソキサゾール-3-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン-6-オキシメチレン] -N- (1-メチル-ピペリジン-4-イル) -ニコチンアミド                           |
| 1 2 |  | 6- [3- (5-メチルイソキサゾール-3-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン-6-オキシメチレン] -N- (2-モルホリン-4-イル-エチル) -ニコチンアミド                           |
| 1 3 |  | 6- [3- (5-メチルイソキサゾール-3-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン-6-オキシメチレン] -N- (テトラヒドロフラン-3-イル) -ニコチンアミド                             |
| 1 4 |  | N- (2-アセトアミノエチル) - 6 - [3- (5-メチルイソキサゾール-3-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン-6-オキシメチレン] -N- (1S, 2S-2-ヒドロキシーシクロペンチル) -ニコチンアミド |

【表 1 - 3】

| 番号 | 構造式 | 化学名   |
|----|-----|---|
| 15 |     | 6-[3-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-オキシメチレン]-N-(1S-2-ヒドロキシメチル-シクロペンチル)-ニコチンアミド    |
| 16 |     | N-メチル-6-[3-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-オキシメチレン]-N-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-ニコチンアミド   |
| 17 |     | (6-(((3-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-イル)オキシ)メチレン)ピリジン-3-イル)(4-メチルピペラジン-1-イル)ケトン |
| 18 |     | N-(1-アセチルピロリジン-3-イル)-6-(((3-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-イル)オキシ)メチレン)-ニコチンアミド   |
| 19 |     | 1-(6-(((3-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-イル)オキシ)メチレン)ニコチン-1-イル)ピペリジン-3-ホルムアミド     |
| 20 |     | 6-[3-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-オキシメチレン]-N-(テトラヒドロフラン-3-イル)メチレン)-ニコチンアミド      |
| 21 |     | N-(2,2-ジフルオロエチル)-6-[3-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-オキシメチレン]ニコチンアミド              |

【0050】

10

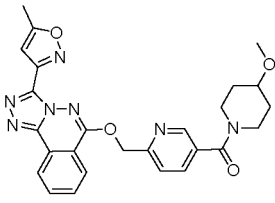
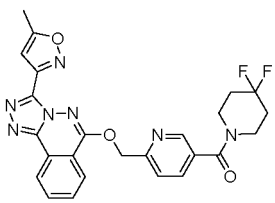
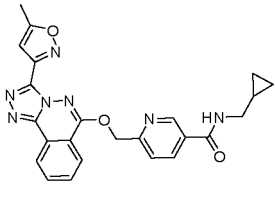
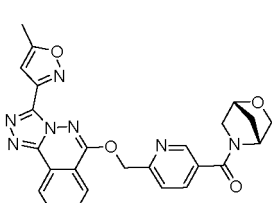
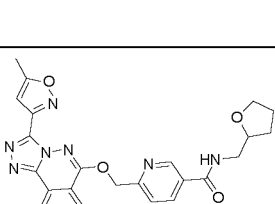
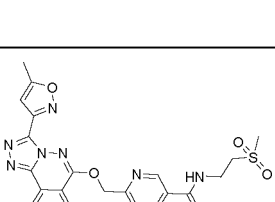
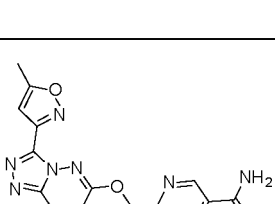
20

30

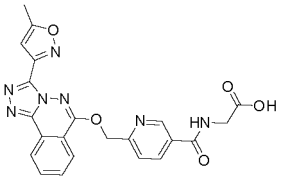
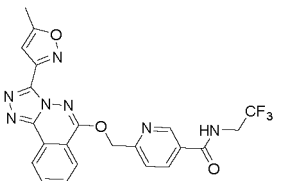
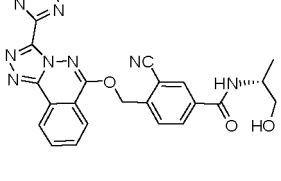
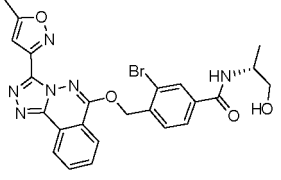
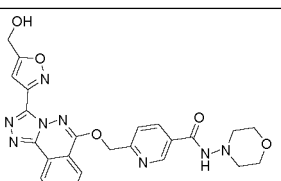
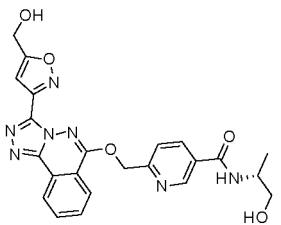
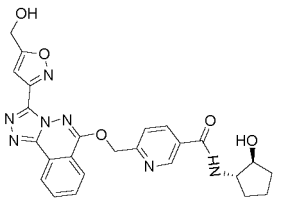
40



【表 1 - 4】

| 番号  | 構造式   | 化学名  |
|-----|---|--|
| 2 2 |    | (4-メトキシピペリジン-1-イル)(6-(((3-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-イル)オキシ)メチレン)ピリジン-3-イル)ケトン                     |
| 2 3 |    | (4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)(6-(((3-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-イル)オキシ)メチレン)ピリジン-3-イル)ケトン                  |
| 2 4 |    | N-(シクロプロピルメチル)-6-[3-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-オキシメチレン]ニコチンアミド                                     |
| 2 5 |  | (1R,4R)-2-オキサー5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル(6-(((3-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-イル)オキシ)メチレン)ピリジン-3-イル)ケトン |
| 2 6 |  | 6-[3-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-オキシメチレン]-N-((テトラヒドロフラン-2-イル)メチレン)ニコチンアミド                           |
| 2 7 |  | 6-[3-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-オキシメチレン]-N-(2-(メタン sulホニル)エチル)ニコチンアミド                              |
| 2 8 |  | 6-[3-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-オキシメチレン]ニコチンアミド  |

【表 1 - 5】

| 番号 | 構造式   | 化学名  |
|----|---|--|
| 29 |    | 2- (6- [3- (5-メチルイソキサゾール-3-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン-6-オキシメチレン] ニコチンアミド) 酢酸   |
| 30 |    | 6- [3- (5-メチルイソキサゾール-3-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン-6-オキシメチレン] -N- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) ニコチンアミド                         |
| 31 |    | (R) - 3-シアノ-N (1-ヒドロキシプロパン-2-イル) - 4- [3- (5-メチル- [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン-6-オキシメチレン] ベンズアミド  |
| 32 |   | (R) - 3-ブロモ-N (1-ヒドロキシプロパン-2-イル) - 4- ((3- (5-メチルイソキサゾール-3-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン-6-オキシ) メチレン) ベンズアミド            |
| 33 |  | 6- [3- (5- (ヒドロキシメチル) イソオキサゾール-3-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン-6-オキシ) メチレン] -N-モルホリン-4-ニコチンアミド                          |
| 34 |  | N- [(R) - 1-ヒドロキシプロパノール-2-イル] - 6- {3- [5 (ヒドロキシメチル) イソオキサゾール-3-イル] - [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン-6-オキシ) メチレン} ニコチンアミド      |
| 35 |  | N- ((1 S, 2 S) - 2-ヒドロキシシクロペンチル) - 6- ((3- (5- (ヒドロキシメチル) イソオキサゾール-3-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン-6-オキシ) メチレン) ニコチンアミド |

10

20

30

40

【表 1 - 6】

| 番号 | 構造式 | 化学名   |
|----|-----|---|
| 36 |     | N-シクロプロピル-6- {3- [5 (ヒドロキシメチル) イソオキサゾール-3-イル] - [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン-6-オキシ) メチレン} ニコチンアミド                   |
| 37 |     | N- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) -6- {3- [5 (ヒドロキシメチル) イソオキサゾール-3-イル] - [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン-6-オキシ) メチレン} ニコチンアミド   |
| 38 |     | 6- {3- [5 (ヒドロキシメチル) イソオキサゾール-3-イル] - [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン-6-オキシメチル} N-イソプロピルニコチンアミド                        |
| 39 |     | N- (2-ヒドロキシエチル) -6- {3- [5 (ヒドロキシメチル) イソオキサゾール-3-イル] - [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン-6-オキシ) メチレン} ニコチンアミド            |
| 40 |     | (6- {3- [5 (ヒドロキシメチル) イソオキサゾール-3-イル] - [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン-6-オキシ) メチレン} N- (1, 1-ジオキソチオモルホリン-4-イル) ニコチンアミド |
| 41 |     | (6- {3- [5 (ヒドロキシメチル) イソオキサゾール-3-イル] - [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン-6-オキシ) メチレン} N-モルホリンニコチンアミド                     |
| 42 |     | 6- {3- [5 (ヒドロキシメチル) イソオキサゾール-3-イル] - [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン-6-オキシ) メチレン} -N- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) ニコチンアミド     |

【表 1 - 7】

| 番号  | 構造式 | 化学名  |
|-----|-----|--|
| 4 3 |     | N-(2-メトキシエチル)-6-{3-[5(ヒドロキシメチル)イソオキサゾール-3-イル]-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-オキシ)メチレン}ニコチンアミド      |
| 4 4 |     | N-(テトラヒドロピラン-4-イル)-6-{3-[5(ヒドロキシメチル)イソオキサゾール-3-イル]-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-オキシ)メチレン}ニコチンアミド |
| 4 5 |     | N,N-ジメチル-6-{3-[5(ヒドロキシメチル)イソオキサゾール-3-イル]-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-オキシ)メチレン}ニコチンアミド           |
| 4 6 |     | N-エチル-6-{3-[5(ヒドロキシメチル)イソオキサゾール-3-イル]-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-オキシ)メチレン}ニコチンアミド              |
| 4 7 |     | N-(テトラヒドロフラン-3-イル)-6-{3-[5(ヒドロキシメチル)イソオキサゾール-3-イル]-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-オキシ)メチレン}ニコチンアミド |
| 4 8 |     | N-シクロブチル-6-{3-[5(ヒドロキシメチル)イソオキサゾール-3-イル]-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-オキシ)メチレン}ニコチンアミド           |
| 4 9 |     | アゼチジニル-1-イル-(6-{3-[5(ヒドロキシメチル)イソオキサゾール-3-イル]-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-オキシ)メチレン}-3-ニコチンアミド    |

【 0 0 5 4 】

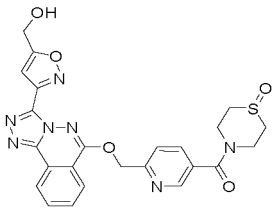
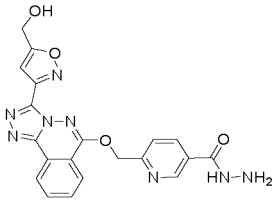
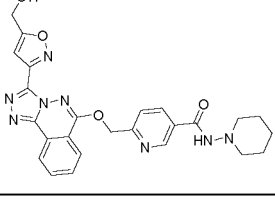
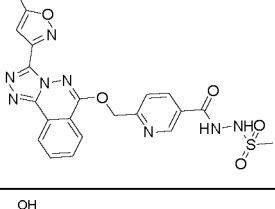
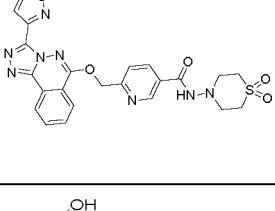
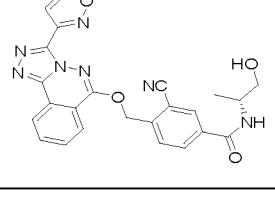
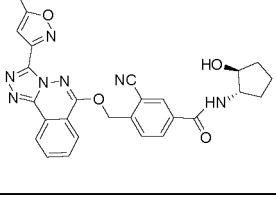
10

20

30

40

【表 1 - 8】

| 番号  | 構造式   | 化学名   |
|-----|---|---|
| 5 0 |    | (6 - { 3 - [ 5 (ヒドロキシメチル) イソオキサゾール-3-イル] - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 3, 4-a ] フタラジン-6-オキシ) メチレン} N- (1-オキソチオモルホリン-4-イル) ニコチンアミド                   |
| 5 1 |    | 6 - { 3 - [ 5 (ヒドロキシメチル) イソオキサゾール-3-イル] - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 3, 4-a ] フタラジン-6-オキシ) メチレン} ニコチノヒドラジド   |
| 5 2 |    | N-ピペリジン-1-イル-6 - { 3 - [ 5 (ヒドロキシメチル) イソオキサゾール-3-イル] - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 3, 4-a ] フタラジン-6-オキシ) メチレン} ニコチンアミド                              |
| 5 3 |  | 6 - { 3 - [ 5 (ヒドロキシメチル) イソオキサゾール-3-イル] - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 3, 4-a ] フタラジン-6-オキシ) メチレン} ニコチノイルメタンスルホニルヒドラジド                               |
| 5 4 |  | N- (1, 1-ジオキソチオモルホリン-4-イル) - 6 - { 3 - [ 5 (ヒドロキシメチル) イソオキサゾール-3-イル] - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 3, 4-a ] フタラジン-6-オキシメチル} ニコチンアミド                 |
| 5 5 |  | 3-シアノ- (R) -N- (2-ヒドロキシ-1-メチル-エチル) - 4 - { 3 - [ 5 - (ヒドロキシメチル) -イソオキサゾール-3-イル] - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 3, 4-a ] フタラジン-6-オキシメチル} ベンズアミド       |
| 5 6 |  | 3-シアノ-N- (1 S, 2 S) - 2-ヒドロキシシクロペンチル) - 4 - { 3 - [ 5 - (ヒドロキシメチル) -イソオキサゾール-3-イル] - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 3, 4-a ] フタラジン-6-オキシ) メチレン} ベンズアミド |

【 0 0 5 5 】

10

20

30

40

【表 1 - 9】

| 番号 | 構造式 | 化学名   |
|----|-----|---|
| 57 |     | (R) - N - (1 - ヒドロキシ - 2 - プロピル) - (6 - { 3 - [ 5 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 3, 4 - a ] フタラジシン - 6 - オキシ) メチレン} ニコチンアミド |
| 58 |     | (R) - N - (1 - ヒドロキシ - 2 - プロピル) - 3 - ((( 3 - (5 - メチルイソオキサゾール - 3 - イル) - [ 1, 2, 4 ] トリアゾール [ 3, 4 ] フタラジシン - 6 - オキシ) メチレン) - イソオキサゾール - 5 - アミド    |
| 59 |     | R - 6 - ((( 3 - フラン - 3 - イル - [ 1, 2, 4 ] トリアゾール [ 3, 4 - a ] フタラジシン - 6 - イル オキシ) メチレン) - N - (1 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - ニコチンアミド                      |
| 60 |     | R - 6 - ((( 3 - チオフェン - 3 - イル - [ 1, 2, 4 ] トリアゾール [ 3, 4 - a ] フタラジシン - 6 - イル オキシ) メチレン) - N - (1 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - ニコチンアミド                    |
| 61 |     | R - 6 - ((( 3 - (5 - ヒドロキシメチル - イソオキサゾール - 3 - イル) - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 3, 4 ] フタラジシン - 6 - オキシ) メチレン} - N - (1 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 2 - メチルニコチンアミド |
| 62 |     | 3 - シアノ - N - エチル - 4 - { 3 - [ 5 - メチル - イソオキサゾール - 3 - イル] - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 3, 4 - a ] フタラジシン - 6 - オキシメチル} ベンズアミド                               |

【 0 0 5 6 】

好ましい一実施形態において、前記一般式 I で表される化合物は下記の化合物から選ばれる。

【 0 0 5 7 】

10

20

30

40



式中、

Tは、C 3 - 7シクロアルキル、C 4 - 7シクロアルケニル、C 6 - 8ピシクロアルキル、C 6 - 10アリール、C 3 - 7ヘテロシクロアルキルを表し、好ましくはフェニルを表し；

Zは、独立して酸素、窒素及び硫黄から選ばれるヘテロ原子を1、2又は3個含む5員ヘテロ芳香環を表し；前記5員ヘテロ芳香環が水酸基、ハロゲン、- R 1、- O R 1、- O C ( O ) R 1、- N R 2 R 3、C N、シアノ ( C 1 - 6 ) アルキル - 或いはR 2から選ばれる1つ又は複数の置換基によって任意に置換されており；好ましくは、Zは、独立して酸素、窒素及び硫黄から選ばれるヘテロ原子を1、2又は3個含む5員ヘテロ芳香環を表し、そのうち、1個までのヘテロ原子が酸素又は硫黄であり、かつ1個のヘテロ原子が窒素原子である場合、少なくとも1個の酸素又は硫黄原子も存在し、前記5員ヘテロ芳香環がC 1 - C 4アルキル、水酸基、ハロゲン、水酸基もしくはアミノ基で置換されたC 1 - C 4アルキル、C 2 - C 4アルケニル、C 2 - C 4アルキニル、C 1 - C 4アルコキシから選ばれる1つ又は複数の置換基によって任意に置換されており；より好ましくは、Zは、独立して酸素、窒素及び硫黄から選ばれる2個のヘテロ原子を含む5員ヘテロ芳香環を表し、かつ1個のヘテロ原子が酸素又は硫黄であり、もう1個の原子が窒素であり；前記5員ヘテロ芳香環がC 1 - 6アルキル又はヒドロキシC 1 - 6アルキルから選ばれる1つ又は複数の置換基によって任意に置換されており；

R 1はC 1 - 6アルキル、C 2 - 6アルケニル、C 2 - 6アルキニル、C 3 - 6シクロアルキル、C 3 - 6シクロアルキル ( C 1 - 6 ) アルキル、シアノ ( C 1 - 6 ) アルキル、水酸基もしくはアミノ基で置換されたC 1 - 6アルキルを表し、かつ、R 1は1個、2個又は3個のフッ素によって任意に置換されており；

R 2又はR 3は、独立して水素、C 1 - 6アルキル、C 2 - 6アルケニル、C 2 - 6アルキニル、C 3 - 6シクロアルキル又はC F 3を表し、或いは、R 2とR 3は一緒になってそれらが結合する窒素原子と共に4 - 7員ヘテロ脂環式環を形成し、当該ヘテロ脂環式環が前記窒素原子、及びO、N又はSから選ばれる1個の他のヘテロ原子を含み、前記ヘテロ脂環式環が1つ又は複数のR 1基によって任意に置換されており；

Aは- N R 2 - を表し；或いは、Aは独立して酸素、窒素及び硫黄から選ばれるヘテロ原子を1個、2個、3個又は4個含む5員ヘテロアリーレン基を表し、かつ1個までのヘテロ原子が酸素又は硫黄であり；或いは、窒素原子を1個、2個又は3個含む6員ヘテロアリーレン基を表し、或いは、前記5員又は6員ヘテロアリーレン基がベンゼン環又はピリジン環に任意に融合しており、前記5員又は6員ヘテロアリーレン基がR x及び/又はR y及び/又はR zによって任意に置換されており、そのうち、R xがハロゲン、- R 1、- O R 1、- O C ( O ) R 1、- C ( O ) O R 1、- N R 2 R 3、- N R 2 C ( O ) R 3、- O H、- C Nを表し、R yがハロゲン、- R 1、- O R 1、- O C ( O ) R 1、- N R 2 R 3、- N R 2 C ( O ) R 3又はC Nを表し、R zが- R 1、- O R 1又は- O C ( O ) R 1を表し、前提としてAがピリジン誘導体である場合、当該ピリジン環が任意にN - オキシド形態であり；或いは、Aは独立してハロゲン、シアノ、C 1 - 6アルキル、C 2 - 6アルケニル、C 2 - 6アルキニル及びC 3 - 6シクロアルキルから選ばれる1つ、2つ又は3つの基によって任意に置換されたフェニレン基を表し；好ましくは、Aは独立して酸素、窒素及び硫黄から選ばれるヘテロ原子を1個、2個又は3個含む5員ヘテロアリーレン基を表し、かつ1個までのヘテロ原子が酸素又は硫黄であり、或いは、窒素原子を1個、2個又は3個含む6員ヘテロアリーレン基又はフェニレン基を表し；前記5員ヘテロアリーレン基、6員ヘテロアリーレン基又はフェニレン基がハロゲン、シアノ、C 1 - 6アルキルから選ばれる置換基によって任意に置換されており；

Yは- N Y 1 Y 2又は- N H - N Y 3 Y 4を表し；

Y 1はH；C 1 - 6アルキル；独立してアミノ、ハロゲン、ハロ - C 1 - 6アルコキシ、ヒドロキシ、C 1 - 6アルコキシ、( C 1 - 6アルキル、C 1 - 6アルキル ) N -、( C 1 - 6アルキル、H ) N -、ニトロ及びC 1 - 6アルキル - S ( O ) 2 - から選ばれる1 - 5個の置換基によって置換されたC 1 - 6アルキルから選ばれており、



Y 2 は、下記の基から選ばれており：即ち、

H ; C 1 - 6 アルキル - S ( O ) 2 - ; アミノ ; NH - S ( O ) 2 - ; C 1 - 6 アルコキシ ; C 1 - 6 アルキル、又は独立してアミノ、置換されたアミノ、ハロゲン、ハロ - C 1 - 6 アルコキシ、水酸基、C 1 - 6 アルコキシ、カルボキシル、シクロアルキル、( C 1 - 6 アルキル , C 1 - 6 アルキル ) N - 、( C 1 - 6 アルキル , H ) N - 、ニトロ、C 1 - 6 アルキル - S ( O ) 2 - から選ばれる 1 - 5 個の置換基によって置換された C 1 - 6 アルキル ; ヘテロシクロアルキル、又は独立してアセトアミド、アセチル、アセチルアミノ、アミド、アミノ、カルボキシル、シアノ、ハロゲン、ハロ - C 1 - 6 アルコキシ、ハロ - C 1 - 6 アルキル、水酸基、ヒドロキシ - C 1 - 6 アルキル、C 1 - 6 アルコキシ、C 1 - 6 アルコキシ - C 1 - 6 アルキル、C 1 - 6 アルキル、( C 1 - 6 アルキル , C 1 - 6 アルキル ) N - 、( C 1 - 6 アルキル , H ) N - 、ニトロ及び C 1 - 6 アルキル - S ( O ) 2 - から選ばれる 1 - 4 個の置換基によって置換されたヘテロシクロアルキル ; ヘテロアリール、又は独立してアセトアミド、アセチル、アセチルアミノ、アミド、アミノ、カルボキシル、シアノ、ハロゲン、ハロ - C 1 - 6 アルコキシ、ハロ - C 1 - 6 アルキル、水酸基、ヒドロキシ - C 1 - 6 アルキル、C 1 - 6 アルコキシ、C 1 - 6 アルコキシ - C 1 - 6 アルキル、C 1 - 6 アルキル、( C 1 - 6 アルキル , C 1 - 6 アルキル ) N - 、( C 1 - 6 アルキル , H ) N - 、ニトロ及び C 1 - 6 アルキル - S ( O ) 2 - から選ばれる 1 - 4 個の置換基によって置換されたヘテロアリール ; シクロアルキル、又は独立してアセトアミド、アセチル、アセチルアミノ、アミド、アミノ、カルボキシル、シアノ、ハロゲン、ハロ - C 1 - 6 アルコキシ、ハロ - C 1 - 6 アルキル、水酸基、ヒドロキシ - C 1 - 6 アルキル、C 1 - 6 アルコキシ、C 1 - 6 アルコキシ - C 1 - 6 アルキル、C 1 - 6 アルキル、( C 1 - 6 アルキル , C 1 - 6 アルキル ) N - 、( C 1 - 6 アルキル , H ) N - 、ニトロ及び C 1 - 6 アルキル - S ( O ) 2 - から選ばれる 1 - 4 個の置換基によって置換されたシクロアルキル ; ヘテロシクロアルキル、又は独立してアセトアミド、アセチル、アセチルアミノ、アミド、アミノ、カルボキシル、シアノ、ハロゲン、ハロ - C 1 - 6 アルコキシ、ハロ - C 1 - 6 アルキル、水酸基、ヒドロキシ - C 1 - 6 アルキル、C 1 - 6 アルコキシ、C 1 - 6 アルコキシ - C 1 - 6 アルキル、C 1 - 6 アルキル、( C 1 - 6 アルキル , C 1 - 6 アルキル ) N - 、( C 1 - 6 アルキル , H ) N - 、ニトロ及び C 1 - 6 アルキル - S ( O ) 2 - から選ばれる 1 - 4 個の置換基によって置換されたヘテロシクロアルキル ; 好ましくは、Y 2 は、下記の基から選ばれており：即ち、C 1 - 6 アルキル ; 独立してアミノ、置換されたアミノ、水酸基、C 1 - 6 アルコキシ、カルボキシル、ハロゲン、シクロアルキル、( C 1 - 6 アルキル , C 1 - 6 アルキル ) N - 、( C 1 - 6 アルキル , H ) N - 及び C 1 - 6 アルキル - S ( O ) 2 - から選ばれる 1 - 5 個の置換基によって置換された C 1 - 6 アルキル ; ヘテロシクロアルキル、又は独立してアセトアミド、アセチル、C 1 - 6 アルコキシ、C 1 - 6 アルキルから選ばれる 1 - 4 個の置換基によって置換されたヘテロシクロアルキル ;

H ; C 1 - 6 アルキル - S ( O ) 2 - ; アミノ ; NH - S ( O ) 2 - ; C 1 - 6 アルコキシ ;

N、O 又は S から選ばれるヘテロ原子を 1 - 3 個含む C 5 - C 6 ヘテロアリール ; C 1 - 6 アルキルによって置換されかつ N、O 又は S から選ばれるヘテロ原子を 1 - 3 個含む C 5 - C 6 ヘテロアリール ;

C 3 - 6 シクロアルキル ; 独立してアミノ、水酸基、ヒドロキシ - C 1 - 6 アルキル、C 1 - 6 アルコキシ、C 1 - 6 アルコキシ - C 1 - 6 アルキル、C 1 - 6 アルキル、( C 1 - 6 アルキル , C 1 - 6 アルキル ) N - 、( C 1 - 6 アルキル , H ) N - 及び C 1 - 6 アルキル - S ( O ) 2 - から選ばれる 1 - 4 個の置換基によって置換された C 3 - 6 シクロアルキル ;

N、O 又は S から選ばれるヘテロ原子を 1 - 3 個含む C 4 - C 6 ヘテロシクロアルキル ; 独立してアミノ、水酸基、ヒドロキシ - C 1 - 6 アルキル、C 1 - 6 アルコキシ、アセチル、ジオキソチオ基、C 1 - 6 アルコキシ - C 1 - 6 アルキル、C 1 - 6 アルキル及び C 1 - 6 アルキル - S ( O ) 2 - から選ばれる 1 - 4 個の置換基によって置換されかつ N、

Ｏ又はＳから選ばれるヘテロ原子を１－３個含むＣ４－Ｃ６ヘテロシクロアルキル；  
 或いは、Ｙ１、Ｙ２は、それらが結合するＮ原子と共に４－６員ヘテロシクロアルキルを  
 形成し、前記ヘテロシクロアルキルが、窒素原子の他、Ｏ及びＳから選ばれるヘテロ原子  
 をゼロ、１個又は複数個含み、かつ前記Ｓ原子がその酸化物形態であってもよく；

或いは、Ｙ１、Ｙ２は一緒になってそれらが結合するＮ原子と共に１－４個の置換基によ  
 って置換されかつＮ、Ｏ又はＳから選ばれるヘテロ原子を１－３個含む４－６員ヘテロシ  
 クロアルキルを形成し、かつ前記Ｓ原子がその酸化物形態であってもよく；前記置換基が  
 独立してＣ１－６アルキル、Ｃ１－６アルキル－Ｓ（Ｏ）２－、Ｃ１－６アルコキシ、ハ  
 ロゲン、Ｃ１－６アルキル、 $\text{NH}_2\text{C}(=\text{O})-$ 、ハロゲンから選ばれており；

或いは、Ｙ１とＹ２は一緒になってそれらが結合する窒素原子と共にＣ５－１０オキサ  
 ザピシクロアルキルを形成し；

10

好ましくは、Ｙ１とＹ２は、一緒になってそれらが結合する窒素原子と共にモルホリニル  
 、ピペリジニル、ピペラジニル、アゼチジニル、オキサザピシクロヘプタンを形成して  
 おり；前記モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、アゼチジニル、オキサザピシ  
 クロヘプタンが、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６アルキル－Ｓ（Ｏ）２－、Ｃ１－６アルコ  
 キシ、ハロゲン、 $\text{NH}_2\text{C}(=\text{O})-$ から選ばれる１－４個の置換基によって任意に置換  
 されており；前記モルホリニルにおけるＳ原子がその酸化物形態であってもよく；

Ｙ３、Ｙ４は、各々独立して水素、Ｃ１－Ｃ６アルキル、 $\text{SO}_2$ －Ｃ１－Ｃ６アルキル、  
 シクロアルキル及びヘテロシクリルから選ばれ、かつ独立してハロゲン、シアノ、水酸基  
 、Ｃ１－Ｃ６アルキル及びＣ１－Ｃ６アルコキシから選ばれる１－４個の置換基によって  
 任意に置換されており；

20

或いは、Ｙ３とＹ４は一緒になってそれらが結合する窒素原子と共にヘテロシクリルを形  
 成し、前記ヘテロシクリルが独立してハロゲン、シアノ、水酸基、オキソ、Ｃ１－Ｃ６ア  
 ルキル及びＣ１－Ｃ６アルコキシから選ばれる１－４個の置換基によって任意に置換され  
 ており；

好ましくは、Ｙ３、Ｙ４は各々独立して水素、Ｃ１－Ｃ６アルキル、 $\text{SO}_2$ －Ｃ１－Ｃ６  
 アルキル、Ｃ３－７シクロアルキル及びＣ３－７ヘテロシクリルから選ばれ、かつ独立し  
 てハロゲン、シアノ、水酸基、Ｃ１－Ｃ６アルキル及びＣ１－Ｃ６アルコキシから選ばれ  
 る１－４個の置換基によって任意に置換され、或いは、そのうちＹ３、Ｙ４は一緒になっ  
 てそれらが結合する窒素原子と共にＣ３－Ｃ７ヘテロシクリルを形成し、より好ましくは  
 、前記Ｃ３－Ｃ７ヘテロシクリルがピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジ  
 オキソチオモルホリニル、オキソチオモルホリニル及びピロリジニルであり、前記ピペリ  
 ジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジオキソチオモルホリニル、オキソチオモル  
 ホリニル及びピロリジニルが独立してハロゲン、シアノ、水酸基、オキソ、Ｃ１－６アル  
 キル及びＣ１－６アルコキシから選ばれる１－４個の置換基によって任意に置換され、さ  
 らに好ましくは、Ｙ３、Ｙ４は各々独立して水素、Ｃ１－Ｃ６アルキル及び $\text{SO}_2$ －Ｃ１  
 －Ｃ６アルキルから選ばれ、又は、Ｙ３とＹ４が一緒になってそれらが結合する窒素原子  
 と共にモルホリン－４－イル、ピペリジン－１－イル、ピロリジン－１－イル及び１，１  
 －ジオキソチオモルホリン－４－イルを形成する。

30

【００６１】

40

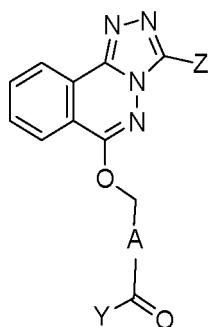
上記の置換基の中の水素原子の全ては、重水素によって置き換えられてもよい。

【００６２】

好ましい一実施形態において、前記化合物は下記の一般式ⅠⅠを有する。

【００６３】

## 【化 9】



式 I I

## 【 0 0 6 4 】

式中、

Zは独立して酸素、窒素及び硫黄から選ばれるヘテロ原子を1個、2個又は3個含む5員ヘテロ芳香環を表し、そのうち、1個までのヘテロ原子が酸素又は硫黄であり、かつ、1個のヘテロ原子が窒素である場合、少なくとも1個の酸素又は硫黄も存在しており、前記5員ヘテロ芳香環が、C1 - C4アルキル、水酸基、ハロゲン、水酸基もしくはアミノ基で置換されたC1 - C4アルキル、C2 - C4アルケニル、C2 - C4アルキニル、C1 - C4アルコキシから選ばれる1つ又は複数の置換基によって任意に置換されており；

Aは、独立して酸素、窒素及び硫黄から選ばれるヘテロ原子を1、2又は3個含む5員ヘテロアリーレン基であり、かつ1個までのヘテロ原子が酸素又は硫黄であり、或いは、窒素原子を1、2又は3個含む6員ヘテロアリーレン基又はフェニレン基であり；前記5員ヘテロアリーレン基、6員ヘテロアリーレン基及びフェニレン基がハロゲン、シアノ、C1 - 6アルキルから選ばれる置換基によって任意に置換されており；

Yは - NY<sub>1</sub>Y<sub>2</sub>又は - NH - NY<sub>3</sub>Y<sub>4</sub>を表し；

Y<sub>1</sub>は、H、C1 - 6アルキル、又は独立してアミノ、水酸基、C1 - 6アルコキシ、(C1 - 6アルキル, C1 - 6アルキル)N -、(C1 - 6アルキル, H)N - 及びC1 - 6アルキル - S(O)<sub>2</sub> - から選ばれる1 - 5個の置換基によって置換されたC1 - 6アルキルを表し；

Y<sub>2</sub>は、下記の基から選ばれており：即ち、C1 - 6アルキル；独立してアミノ、置換されたアミノ、水酸基、C1 - 6アルコキシ、カルボキシル、ハロゲン、シクロアルキル、(C1 - 6アルキル, C1 - 6アルキル)N -、(C1 - 6アルキル, H)N - 及びC1 - 6アルキル - S(O)<sub>2</sub> - から選ばれる1 - 5個の置換基によって置換されたC1 - 6アルキル；ヘテロシクロアルキル、又は独立してアセトアミド、アセチル、C1 - 6アルコキシ、C1 - 6アルキルから選ばれる1 - 4個の置換基によって置換されたヘテロシクロアルキル；

H；C1 - 6アルキル - S(O)<sub>2</sub> - ；アミノ；NH - S(O)<sub>2</sub> - ；C1 - 6アルコキシ；

N、O又はSから選ばれるヘテロ原子を1 - 3個含むC5 - C6ヘテロアリール；C1 - 6アルキルによって置換されかつN、O又はSから選ばれるヘテロ原子を1 - 3個含むC5 - C6ヘテロアリール；

C3 - 6シクロアルキル；独立してアミノ、水酸基、ヒドロキシ - C1 - 6アルキル、C1 - 6アルコキシ、C1 - 6アルコキシ - C1 - 6アルキル、C1 - 6アルキル、(C1 - 6アルキル, C1 - 6アルキル)N -、(C1 - 6アルキル, H)N - 及びC1 - 6アルキル - S(O)<sub>2</sub> - から選ばれる1 - 4個の置換基によって置換されたC3 - 6シクロアルキル；

N、O又はSから選ばれるヘテロ原子を1 - 3個含むC4 - C6ヘテロシクロアルキル；独立してアミノ、水酸基、ヒドロキシ - C1 - 6アルキル、C1 - 6アルコキシ、アセチル、ジオキソチオ基、C1 - 6アルコキシ - C1 - 6アルキル、C1 - 6アルキル及びC1 - 6アルキル - S(O)<sub>2</sub> - から選ばれる1 - 4個の置換基によって置換されかつN、

10

20

30

40

50

O又はSから選ばれるヘテロ原子を1 - 3個含むC 4 - C 6ヘテロシクロアルキル；  
 或いは、Y 1、Y 2は、それらが結合するN原子と共に4 - 6員ヘテロシクロアルキルを  
 形成し、前記ヘテロシクロアルキルが、窒素原子の他、O及びSから選ばれるヘテロ原子  
 をゼロ、1個又は複数個含み、かつ前記S原子がその酸化物形態であってもよく；  
 或いは、Y 1、Y 2は一緒になってそれらが結合するN原子と共に1 - 4個の置換基によ  
 って置換されかつN、O又はSから選ばれるヘテロ原子を1 - 3個含む4 - 6員ヘテロシ  
 クロアルキルを形成し、かつ前記S原子がその酸化物形態であってもよく、前記置換基が  
 独立してC 1 - 6アルキル、C 1 - 6アルキル - S ( O ) 2 - , C 1 - 6アルコキシ、ハ  
 ロC 1 - 6アルキル、NH<sub>2</sub>C ( = O ) -、ハロゲンから選ばれており；  
 或いは、Y 1とY 2は一緒になってそれらが結合する窒素原子と共にC 5 - 10オキサ  
 ザビシクロアルキルを形成し；  
 Y 3、Y 4は各々独立して水素、C 1 - C 6アルキル、SO<sub>2</sub> - C 1 - C 6アルキルから  
 選ばれ、或いは、Y 3とY 4が一緒になってそれらが結合する窒素原子と共にヘテロシク  
 リルを形成し、前記ヘテロシクリルがピペリジニル、モルホリニル、ジオキソチオモルホ  
 リニル及びオキソチオモルホリニルから選ばれる。

10

#### 【0065】

好ましい一実施形態において、一般式I又はIIにおけるZは、独立して酸素、窒素及び  
 硫黄から選ばれるヘテロ原子を2個含む5員ヘテロ芳香環を表し、かつ1個のヘテロ原子  
 が酸素又は硫黄であり、もう1個の原子が窒素であり；前記5員ヘテロ芳香環が、C 1 -  
 6アルキル又はヒドロキシC 1 - 6アルキルから選ばれる1つ又は複数の置換基によって

20

#### 【0066】

好ましい一実施形態において、一般式I又はIIにおけるZは、オキサジアゾリル、フリ  
 ル、チエニル又はイソオキサゾリルを表し、前記イソオキサゾリルがH、C 1 - 6アル  
 キル又はヒドロキシC 1 - 6アルキルから選ばれる1つ又は複数の置換基によって任意に置  
 換されている。

#### 【0067】

好ましい一実施形態において、一般式I又はIIにおけるAは、フェニレン、ピリジニ  
 レン、イソキサゾリレンを表し、独立してハロゲン、シアノ、C 1 - 6アルキルから選ば  
 れる1つ、2つ又は3つの置換基によって任意に置換されている。

30

#### 【0068】

好ましい一実施形態において、一般式I又はIIにおけるZは、オキサジアゾリル、フリ  
 ル、チエニル又はイソオキサゾリルを表し、前記イソオキサゾリルが、H、C 1 - 6アル  
 キル又はヒドロキシC 1 - 6アルキルから選ばれる1つ又は複数の置換基によって任意に  
 置換されており；

Aは、フェニレン、ピリジニレン、イソキサゾリレンを表し、独立してハロゲン、シア  
 ノ、C 1 - 6アルキルから選ばれる1つ、2つ又は3つの置換基によって任意に置換され  
 ている。

#### 【0069】

好ましい一実施形態において、一般式I又はIIにおけるZは、オキサジアゾリル、フリ  
 ル、チエニル又はイソオキサゾリルを表し、前記イソオキサゾリルが、H、C 1 - 6アル  
 キル又はヒドロキシC 1 - 6アルキルから選ばれる1つ又は複数の置換基によって任意に  
 置換されており；

40

Aは、フェニレン、ピリジニレン、イソキサゾリレンを表し、独立してハロゲン、シア  
 ノ、C 1 - 6アルキルから選ばれる1つ、2つ又は3つの置換基によって任意に置換され  
 ており；

Yは - NY 1 Y 2又は - NH - NY 3 Y 4を表し；

Y 1はH又はC 1 - 6アルキルを表し；

Y 2は、下記の基から選ばれており：即ち、

C 1 - 6アルキル；独立してアミノ、置換されたアミノ、水酸基、C 1 - 6アルコキシ、

50

カルボキシル、ハロゲン、C 1 - 6 アルキル - S ( O ) 2 - から選ばれる 1 - 5 個の置換基によって置換された C 1 - 6 アルキル；シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、又は独立してアセトアミド、アセチル、C 1 - 6 アルコキシ、C 1 - 6 アルキルから選ばれる 1 - 4 個の置換基によって置換されたヘテロシクロアルキル；

H；C 1 - 6 アルキル - S ( O ) 2 - ；アミノ；NH - S ( O ) 2 - ；C 1 - 6 アルコキシ；

N、O 又は S から選ばれるヘテロ原子を 1 - 3 個含む C 5 - C 6 ヘテロアリール；アルキルによって置換されかつ N、O 又は S から選ばれるヘテロ原子を 1 - 3 個含む C 5 - C 6 ヘテロアリール；

C 4 - 6 シクロアルキル、シクロプロピル、独立して水酸基、C 1 - 6 アルキル、C 1 - 6 アルコキシから選ばれる 1 - 4 個の置換基によって置換された C 3 - 6 シクロアルキル；

N、O 又は S から選ばれるヘテロ原子を 1 - 3 個含む C 4 - C 6 ヘテロシクロアルキル；独立して C 1 - 6 アルキル、アセチル、ジオキソチオ基から選ばれる 1 - 4 個の置換基によって置換されかつ N、O 又は S から選ばれるヘテロ原子を 1 - 3 個含む C 4 - C 6 ヘテロシクロアルキル；

或いは、Y 1、Y 2 は、それらが結合する N 原子と共に 4 - 6 員ヘテロシクロアルキルを形成し、前記ヘテロシクロアルキルが、窒素原子の他、O 及び S から選ばれるヘテロ原子をゼロ、1 個又は複数個含み、かつ前記 S 原子がその酸化物形態であってもよく；

或いは、Y 1、Y 2 は一緒になってそれらが結合する N 原子と共に 1 - 4 個の置換基によって置換されかつ N、O 又は S から選ばれるヘテロ原子を 1 - 3 個含む 4 - 6 員ヘテロシクロアルキルを形成し、かつ前記 S 原子がその酸化物形態であってもよく；前記置換基が独立して C 1 - 6 アルキル、C 1 - 6 アルキル - S ( O ) 2 - 、C 1 - 6 アルコキシ、ハロ C 1 - 6 アルキル、NH<sub>2</sub> C ( = O ) - 、ハロゲンから選ばれており；

或いは、Y 1 と Y 2 は一緒になってそれらが結合する窒素原子と共に C 5 - 10 オキサザビシクロアルキルを形成し；

Y 3 及び Y 4 は、各々独立して水素、メチル及び - SO<sub>2</sub> - メチルから選ばれ、或いは Y 3 と Y 4 が一緒になってそれらが結合する窒素原子と共にモルホリニル、ピペリジニル及びジオキソチオモルホリニルから選ばれるヘテロシクリルを形成する。

#### 【 0 0 7 0 】

好ましい一実施形態において、一般式 I 又は II における Z は、オキサジアゾリル、フリル、チエニル又はイソオキサゾリルを表し、前記イソオキサゾリルが、H、C 1 - 6 アルキル又はヒドロキシ C 1 - 6 アルキルから選ばれる 1 つ又は複数の置換基によって任意に置換されており；

A は、フェニレン、ピリジニレン、イソキサゾリレンを表し、独立してハロゲン、シアノ、C 1 - 6 アルキルから選ばれる 1 つ、2 つ又は 3 つの置換基によって任意に置換されており；

Y は - NY<sub>1</sub>Y<sub>2</sub> 又は - NH - NY<sub>3</sub>Y<sub>4</sub> を表し；

Y<sub>1</sub> は H 又は C 1 - 6 アルキルを表し；

Y<sub>2</sub> は、下記の基から選ばれており：即ち、C 1 - 6 アルキル；独立して水酸基、C 1 - 6 アルコキシ、アミド、ハロゲン、カルボキシル、C 3 - 6 シクロアルキル、N、O もしくは S から選ばれるヘテロ原子を 1 - 3 個含む C 4 - C 6 ヘテロシクロアルキル、C 1 - 6 アルキル - S ( O ) 2 - から選ばれる 1 - 5 個の置換基によって置換された C 1 - 6 アルキル；

H 基；C 1 - 6 アルキル - S ( O ) 2 - ；アミノ；NH - S ( O ) 2 - ；C 1 - 6 アルコキシ；

N、O 又は S から選ばれるヘテロ原子を 1 - 3 個含む C 5 - C 6 ヘテロアリール；アルキルによって置換されかつ N、O 又は S から選ばれるヘテロ原子を 1 - 3 個含む C 5 - C 6 ヘテロアリール；

C 4 - 6 シクロアルキル、シクロプロピル、独立して水酸基、C 1 - 6 アルキル、C 1 -

10

20

30

40

50

6 アルコキシから選ばれる 1 - 4 個の置換基によって置換された C 3 - 6 シクロアルキル ;

N、O 又は S から選ばれるヘテロ原子を 1 - 3 個含む C 4 - C 6 ヘテロシクロアルキル ;  
独立して C 1 - 6 アルキル、アセチル、ジオキソチオ基から選ばれる 1 - 4 個の置換基によって置換されかつ N、O 又は S から選ばれるヘテロ原子を 1 - 3 個含む C 4 - C 6 ヘテロシクロアルキル ;

或いは、Y 1 と Y 2 は、一緒になってそれらが結合する窒素原子と共にモルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、アゼチジニル、オキサアザピシクロヘプタンを形成しており ; 前記モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、アゼチジニル、オキサアザピシクロヘプタンが、C 1 - 6 アルキル、C 1 - 6 アルキル - S ( O ) 2 - 、C 1 - 6 アルコキシ、ハロゲン、NH<sub>2</sub>C ( = O ) - から選ばれる 1 - 4 個の置換基によって任意に置換されており ; 前記モルホリニルにおける S 原子がその酸化物形態であってもよく ;

Y 3 及び Y 4 は、各々独立して水素、メチル及び S O 2 - メチルから選ばれ、Y 3 と Y 4 が一緒になってそれらが結合する窒素原子と共にモルホリン - 4 - イル、ピペリジン - 1 - イル及び 1 , 1 - ジオキソチオモルホリン - 4 - イルから選ばれるヘテロシクリルを形成する。

#### 【 0 0 7 1 】

好ましい一実施形態において、一般式 I 又は I I における Z は、オキサジアゾリル、フリル、チエニル又はイソオキサゾリルを表し、前記イソオキサゾリルが、H、C 1 - 6 アルキル又はヒドロキシ C 1 - 6 アルキルから選ばれる 1 つ又は複数の置換基によって任意に置換されており ;

A は、フェニレン、ピリジニレン、イソキサゾリレンを表し、独立してハロゲン、シアノ、C 1 - 6 アルキルから選ばれる 1 つ、2 つ又は 3 つの置換基によって任意に置換されており ;

Y は - N Y 1 Y 2 又は - N H - N Y 3 Y 4 を表し ;

Y 1 は H 又はメチルを表し ;

Y 2 は、下記の基から選ばれており : 即ち、

C 1 - 6 アルキル ;

独立して水酸基、C 1 - 6 アルコキシ、アセトアミド、フルオロ、カルボキシル、モルホリニル、シクロプロピル、テトラヒドロフランから選ばれる 1 - 5 個の置換基によって置換された C 1 - 6 アルキル ;

H 基 ; C 1 - 6 アルキル - S ( O ) 2 - ; アミノ ; N H - S ( O ) 2 - ; C 1 - 6 アルコキシ ;

N、O 又は S から選ばれるヘテロ原子を 1 - 3 個含む C 5 - C 6 ヘテロアリール ; アルキルによって置換されかつ N、O 又は S から選ばれるヘテロ原子を 1 - 3 個含む C 5 - C 6 ヘテロアリール ;

C 3 - 6 シクロアルキル ; 独立して水酸基、メトキシ、メチルから選ばれる 1 - 4 個の置換基によって置換された C 3 - 6 シクロアルキル ;

N、O 又は S から選ばれるヘテロ原子を 1 - 3 個含む C 4 - C 6 ヘテロシクロアルキル ; 独立してメチル、アセチルから選ばれる 1 - 4 個の置換基によって置換されかつ N、O 又は S から選ばれるヘテロ原子を 1 - 3 個含む C 4 - C 6 ヘテロシクロアルキル ;

或いは、Y 1 と Y 2 は、一緒になってそれらが結合する窒素原子と共にモルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、アゼチジニル、オキサアザピシクロヘプタンを形成しており ; 前記モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、アゼチジニル、オキサアザピシクロヘプタンが、メチル、メトキシ、フルオロ、NH<sub>2</sub>C ( = O ) - から選ばれる 1 - 4 個の置換基によって任意に置換されており ; 前記モルホリニルにおける S 原子がその酸化物形態であってもよく ;

Y 3 及び Y 4 は、各々独立して水素及びメチルから選ばれ、Y 3 と Y 4 が一緒になってそれらが結合する窒素原子と共にモルホリン - 4 - イル、ピペリジン - 1 - イル及び 1 , 1 - ジオキソチオモルホリン - 4 - イルから選ばれるヘテロシクリルを形成する。

## 【 0 0 7 2 】

好ましい一実施形態において、一般式 I 又は I I における Z は、オキサジアゾリル、フリル、チエニル又はイソオキサゾリルを表し、前記イソオキサゾリルが、H、C 1 - 6 アルキル又はヒドロキシ C 1 - 6 アルキルから選ばれる 1 つ又は複数の置換基によって任意に置換されており；

A は、フェニレン、ピリジニレン、イソキサゾリレンを表し、独立してハロゲン、シアノ、C 1 - 6 アルキルから選ばれる 1 つ、2 つ又は 3 つの置換基によって任意に置換されており；

Y は - N Y 1 Y 2 又は - N H - N Y 3 Y 4 を表し；

Y 1 は H 又はメチルを表し；

Y 2 は、メチル、エチル、メトキシエチル、ヒドロキシプロピル、アセトアミノエチル、H、- C H <sub>2</sub> C O O H、ヒドロキシシクロペンチル、シクロプロピル、メチルピラゾリル、モルホリニル、ヒドロキシエチル、ブチル、メチルピペリジニル、モルホリニルエチル、テトラヒドロフラニル、メトキシシクロペンチル、アセチルピロリジニル、テトラヒドロフラニルメチレン、ジフルオロエチル、シクロプロピルメチル、メタンスルホニルエチル、トリフルオロエチル、イソプロピル、テトラヒドロピラン、シクロブチル、アミノ、ピペリジニル、メタンスルホニル、ジオキソチオモルホリニル、ヒドロキシメチルエチルから選ばれており；

或いは、Y 1 と Y 2 は、一緒になってそれらが結合する窒素原子と共にメチルピペラジニル、ホルムアミドピペリジニル、メトキシピペリジニル、ジフルオロピペリジニル、オキサアザピシクロヘプタン、ジオキソチオモルホリニル、モルホリニル、アゼチジニル、オキソチオモルホリニルを形成し；

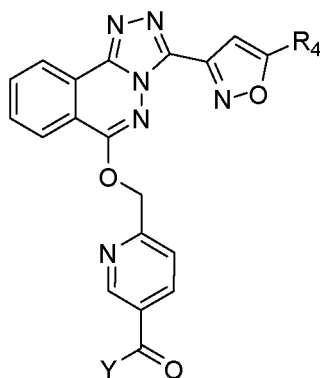
Y 3 及び Y 4 は、各々独立して水素及びメチルから選ばれ、Y 3 と Y 4 が一緒になってそれらが結合する窒素原子と共にモルホリン - 4 - イル、ピペリジン - 1 - イル及び 1 , 1 - ジオキソチオモルホリン - 4 - イルから選ばれるヘテロシクリルを形成する。

## 【 0 0 7 3 】

好ましい一実施形態において、化合物は下記の一般式 I I I を有する。

## 【 0 0 7 4 】

## 【 化 1 0 】



式 III

## 【 0 0 7 5 】

式中、

R 4 は C 1 - C 4 アルキル、水酸基で置換された C 1 - C 4 アルキルを表し；

Y は - N Y 1 Y 2 又は - N H - N Y 3 Y 4 を表し；

Y 1 は、H、C 1 - 6 アルキル、又は独立してアミノ、水酸基、C 1 - 6 アルコキシ、( C 1 - 6 アルキル , C 1 - 6 アルキル ) N - 、( C 1 - 6 アルキル , H ) N - 及び C 1 - 6 アルキル - S ( O ) 2 - から選ばれる 1 - 5 個の置換基によって置換された C 1 - 6 アルキルを表し；

Y 2 は、下記の基から選ばれており：即ち、

C 1 - 6 アルキル；独立してアミノ、置換されたアミノ、水酸基、C 1 - 6 アルコキシ、カルボキシル、ハロゲン、シクロアルキル、(C 1 - 6 アルキル, C 1 - 6 アルキル) N -、(C 1 - 6 アルキル, H) N - 及び C 1 - 6 アルキル - S (O) 2 - から選ばれる 1 - 5 個の置換基によって置換された C 1 - 6 アルキル；

ヘテロシクロアルキル、又は独立してアセトアミド、アセチル、C 1 - 6 アルコキシ、C 1 - 6 アルキルから選ばれる 1 - 4 個の置換基によって置換されたヘテロシクロアルキル；

H；C 1 - 6 アルキル - S (O) 2 -；アミノ；NH - S (O) 2 -；C 1 - 6 アルコキシ；

N、O 又は S から選ばれるヘテロ原子を 1 - 3 個含む C 5 - C 6 ヘテロアリール；C 1 - 6 アルキルによって置換されかつ N、O 又は S から選ばれるヘテロ原子を 1 - 3 個含む C 5 - C 6 ヘテロアリール；

C 3 - 6 シクロアルキル；独立してアミノ、水酸基、ヒドロキシ - C 1 - 6 アルキル、C 1 - 6 アルコキシ、C 1 - 6 アルコキシ - C 1 - 6 アルキル、C 1 - 6 アルキル、(C 1 - 6 アルキル, C 1 - 6 アルキル) N -、(C 1 - 6 アルキル, H) N - 及び C 1 - 6 アルキル - S (O) 2 - から選ばれる 1 - 4 個の置換基によって置換された C 3 - 6 シクロアルキル；

N、O 又は S から選ばれるヘテロ原子を 1 - 3 個含む C 4 - C 6 ヘテロシクロアルキル；独立してアミノ、水酸基、ヒドロキシ - C 1 - 6 アルキル、C 1 - 6 アルコキシ、アセチル、ジオキソチオ基、C 1 - 6 アルコキシ - C 1 - 6 アルキル、C 1 - 6 アルキル及び C 1 - 6 アルキル - S (O) 2 - から選ばれる 1 - 4 個の置換基によって置換されかつ N、O 又は S から選ばれるヘテロ原子を 1 - 3 個含む C 4 - C 6 ヘテロシクロアルキル；

或いは、Y 1、Y 2 は、それらが結合する N 原子と共に 4 - 6 員ヘテロシクロアルキルを形成し、前記ヘテロシクロアルキルが、窒素原子の他、O 及び S から選ばれるヘテロ原子をゼロ、1 個又は複数個含み、かつ前記 S 原子がその酸化物形態であってもよく；

或いは、Y 1、Y 2 は一緒になってそれらが結合する N 原子と共に 1 - 4 個の置換基によって置換されかつ N、O 又は S から選ばれるヘテロ原子を 1 - 3 個含む 4 - 6 員ヘテロシクロアルキルを形成し、かつ前記 S 原子がその酸化物形態であってもよく、前記置換基が独立して C 1 - 6 アルキル、C 1 - 6 アルキル - S (O) 2 -、C 1 - 6 アルコキシ、ハロ C 1 - 6 アルキル、NH<sub>2</sub> C (=O) -、ハロゲンから選ばれており；

或いは、Y 1 と Y 2 は一緒になってそれらが結合する窒素原子と共に C 5 - 10 オキサザピシクロアルキルを形成し；

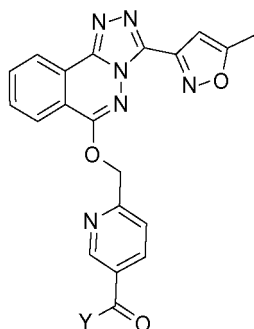
Y 3、Y 4 は各々独立して水素、C 1 - C 6 アルキル、SO<sub>2</sub> - C 1 - C 6 アルキルから選ばれ、或いは、Y 3 と Y 4 が一緒になってそれらが結合する窒素原子と共にヘテロシクリルを形成し、前記ヘテロシクリルがピペリジニル、モルホリニル、ジオキソチオモルホリニル及びオキソチオモルホリニルから選ばれる。

【0076】

好ましい一実施形態において、化合物は下記の一般式 I V を有する。

【0077】

【化 11】



式 I V



## 【 0 0 7 8 】

式中、

Y は - N Y 1 Y 2 又は - N H - N Y 3 Y 4 を表し；

Y 1 は、H、C 1 - 6 アルキル、又は独立してアミノ、水酸基、C 1 - 6 アルコキシ、(C 1 - 6 アルキル、C 1 - 6 アルキル) N -、(C 1 - 6 アルキル、H) N - 及び C 1 - 6 アルキル - S ( O ) 2 - から選ばれる 1 - 5 個の置換基によって置換された C 1 - 6 アルキルを表し；

Y 2 は、下記の基から選ばれており：即ち、

C 1 - 6 アルキル；独立してアミノ、置換されたアミノ、水酸基、C 1 - 6 アルコキシ、カルボキシル、ハロゲン、シクロアルキル、(C 1 - 6 アルキル、C 1 - 6 アルキル) N -、(C 1 - 6 アルキル、H) N - 及び C 1 - 6 アルキル - S ( O ) 2 - から選ばれる 1 - 5 個の置換基によって置換された C 1 - 6 アルキル；

ヘテロシクロアルキル；又は独立してアセトアミド、アセチル、C 1 - 6 アルコキシ、C 1 - 6 アルキルから選ばれる 1 - 4 個の置換基によって置換されたヘテロシクロアルキル；

H；C 1 - 6 アルキル - S ( O ) 2 -；アミノ；N H - S ( O ) 2 -；C 1 - 6 アルコキシ；

N、O 又は S から選ばれるヘテロ原子を 1 - 3 個含む C 5 - C 6 ヘテロアリール；C 1 - 6 アルキルによって置換されかつ N、O 又は S から選ばれるヘテロ原子を 1 - 3 個含む C 5 - C 6 ヘテロアリール；

C 3 - 6 シクロアルキル；独立してアミノ、水酸基、ヒドロキシ - C 1 - 6 アルキル、C 1 - 6 アルコキシ、C 1 - 6 アルコキシ - C 1 - 6 アルキル、C 1 - 6 アルキル、(C 1 - 6 アルキル、C 1 - 6 アルキル) N -、(C 1 - 6 アルキル、H) N - 及び C 1 - 6 アルキル - S ( O ) 2 - から選ばれる 1 - 4 個の置換基によって置換された C 3 - 6 シクロアルキル；

N、O 又は S から選ばれるヘテロ原子を 1 - 3 個含む C 4 - C 6 ヘテロシクロアルキル；独立してアミノ、水酸基、ヒドロキシ - C 1 - 6 アルキル、C 1 - 6 アルコキシ、アセチル、ジオキソチオ基、C 1 - 6 アルコキシ - C 1 - 6 アルキル、C 1 - 6 アルキル及び C 1 - 6 アルキル - S ( O ) 2 - から選ばれる 1 - 4 個の置換基によって置換されかつ N、O 又は S から選ばれるヘテロ原子を 1 - 3 個含む C 4 - C 6 ヘテロシクロアルキル；

或いは、Y 1、Y 2 は、それらが結合する N 原子と共に 4 - 6 員ヘテロシクロアルキルを形成し、前記ヘテロシクロアルキルが、窒素原子の他、O 及び S から選ばれるヘテロ原子をゼロ、1 個又は複数個含み、かつ前記 S 原子がその酸化物形態であってもよく；

或いは、Y 1、Y 2 は一緒になってそれらが結合する N 原子と共に 1 - 4 個の置換基によって置換されかつ N、O 又は S から選ばれるヘテロ原子を 1 - 3 個含む 4 - 6 員ヘテロシクロアルキルを形成し、かつ前記 S 原子がその酸化物形態であってもよく、前記置換基が独立して C 1 - 6 アルキル、C 1 - 6 アルキル - S ( O ) 2 -、C 1 - 6 アルコキシ、ハロ C 1 - 6 アルキル、N H <sub>2</sub> C ( = O ) -、ハロゲンから選ばれており；

或いは、Y 1 と Y 2 は一緒になってそれらが結合する窒素原子と共に C 5 - 10 オキサザピシクロアルキルを形成し；

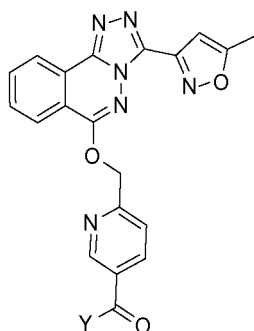
Y 3、Y 4 は各々独立して水素、C 1 - C 6 アルキル、S O <sub>2</sub> - C 1 - C 6 アルキルから選ばれ、或いは、Y 3 と Y 4 が一緒になってそれらが結合する窒素原子と共にヘテロシクロアルキルを形成し、前記ヘテロシクロアルキルがピペリジニル、モルホリニル、ジオキソチオモルホリニル及びオキソチオモルホリニルから選ばれる。

## 【 0 0 7 9 】

好ましい実施形態において、化合物は下記の一般式 I V を有する。

## 【 0 0 8 0 】

## 【化 1 2】



10

式 I V

## 【 0 0 8 1】

式中、

Y は - N Y 1 Y 2 又は - N H - N Y 3 Y 4 を表し；

Y 1 は、H、C 1 - 6 アルキル、又は独立してアミノ、水酸基、C 1 - 6 アルコキシ、(C 1 - 6 アルキル、C 1 - 6 アルキル) N -、(C 1 - 6 アルキル、H) N - 及び C 1 - 6 アルキル - S ( O ) 2 - から選ばれる 1 - 5 個の置換基によって置換された C 1 - 6 アルキルを表し；

Y 2 は、下記の基から選ばれており：即ち、C 1 - 6 アルキル；独立してアミノ、置換されたアミノ、水酸基、C 1 - 6 アルコキシ、ハロゲン、カルボキシル、C 3 - 6 シクロアルキル、又は N、O もしくは S から選ばれるヘテロ原子を 1 - 3 個含む C 4 - C 6 ヘテロシクロアルキルから選ばれる 1 - 5 個の置換基によって置換された C 1 - 6 アルキル；

20

H；C 1 - 6 アルキル - S ( O ) 2 -；アミノ；N H - S ( O ) 2 -；C 1 - 6 アルコキシ；

N、O 又は S から選ばれるヘテロ原子を 1 - 3 個含む C 5 - C 6 ヘテロアリール；C 1 - 6 アルキルによって置換されかつ N、O 又は S から選ばれるヘテロ原子を 1 - 3 個含む C 5 - C 6 ヘテロアリール；

C 4 - 6 シクロアルキル；シクロプロピル；独立して水酸基、C 1 - 6 アルキル、C 1 - 6 アルコキシから選ばれる 1 - 4 個の置換基によって置換された C 3 - 6 シクロアルキル；

30

N、O 又は S から選ばれるヘテロ原子を 1 - 3 個含む C 4 - C 6 ヘテロシクロアルキル；独立して C 1 - 6 アルキル、アセチル、ジオキソチオ基から選ばれる 1 - 4 個の置換基によって置換されかつ N、O 又は S から選ばれるヘテロ原子を 1 - 3 個含む C 4 - C 6 ヘテロシクロアルキル；

Y 1 と Y 2 は、一緒になってそれらが結合する窒素原子と共にモルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、アゼチジニル、オキサアザビシクロヘプタンを形成しており；前記モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、アゼチジニル、オキサアザビシクロヘプタンが、C 1 - 6 アルキル、C 1 - 6 アルキル - S ( O ) 2 -、C 1 - 6 アルコキシ、ハロゲン、N H <sub>2</sub> C ( = O ) - から選ばれる 1 - 4 個の置換基によって任意に置換されており；前記モルホリニルにおける S 原子がその酸化物形態であってもよく；

40

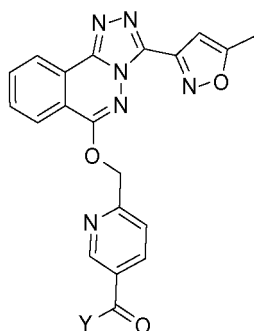
Y 3 及び Y 4 は、各々独立して水素、メチル及び S O 2 - メチルから選ばれ、Y 3 と Y 4 が一緒になってそれらが結合する窒素原子と共にモルホリニル、ピペリジニル及びジオキソチオモルホリニルから選ばれるヘテロシクリルを形成する。

## 【 0 0 8 2】

好ましい一実施形態において、化合物は下記の一般式 I V を有する。

## 【 0 0 8 3】

## 【化 1 3】



10

式 I V

## 【 0 0 8 4 】

式中、

Y は - N Y 1 Y 2 又は - N H - N Y 3 Y 4 を表し；

Y 1 は H 又は C 1 - 6 アルキルを表し；

Y 2 は、下記の基から選ばれており：即ち、

C 1 - 6 アルキル；

独立して水酸基、C 1 - 6 アルコキシ、アセトアミド、フルオロ、カルボキシル、C 3 - 6 シクロアルキル、又は N、O もしくは S から選ばれるヘテロ原子を 1 - 3 個含む C 4 - C 6 ヘテロシクロアルキルから選ばれる 1 - 5 個の置換基によって置換された C 1 - 6 アルキル；

20

H；C 1 - 6 アルキル - S ( O ) 2 - ；アミノ；N H - S ( O ) 2 - ；C 1 - 6 アルコキシ；

N、O 又は S から選ばれるヘテロ原子を 1 - 3 個含む C 5 - C 6 ヘテロアリール；メチルによって置換されかつ N、O 又は S から選ばれるヘテロ原子を 1 - 3 個含む C 5 - C 6 ヘテロアリール；

C 4 - 6 シクロアルキル；シクロプロピル；独立して水酸基、C 1 - 6 アルキル、C 1 - 6 アルコキシから選ばれる 1 - 4 個の置換基によって置換された C 3 - 6 シクロアルキル；

N、O 又は S から選ばれるヘテロ原子を 1 - 3 個含む C 4 - C 6 ヘテロシクロアルキル；独立して C 1 - 6 アルキル、アセチル、ジオキソチオ基から選ばれる 1 - 4 個の置換基によって置換されかつ N、O 又は S から選ばれるヘテロ原子を 1 - 3 個含む C 4 - C 6 ヘテロシクロアルキル；

30

Y 1 と Y 2 は、一緒になってそれらが結合する窒素原子と共にモルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、アゼチジニル、オキサアザビシクロヘプタンを形成しており；前記モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、アゼチジニル、オキサアザビシクロヘプタンが、C 1 - 6 アルキル、C 1 - 6 アルキル - S ( O ) 2 - 、C 1 - 6 アルコキシ、ハロゲン、N H 2 C ( = O ) - から選ばれる 1 - 4 個の置換基によって任意に置換されており；前記モルホリニルにおける S 原子がその酸化物形態であってもよく；

Y 3 及び Y 4 は、各々独立して水素、メチル及び S O 2 - メチルから選ばれ、Y 3 と Y 4 が一緒になってそれらが結合する窒素原子と共にモルホリン - 4 - イル、ピペリジン - 1 - イル及び 1, 1 - ジオキソチオモルホリン - 4 - イルから選ばれるヘテロシクリルを形成する。

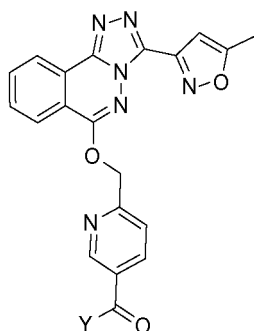
40

## 【 0 0 8 5 】

好ましい一実施形態において、化合物は下記の一般式 I V を有する。

## 【 0 0 8 6 】

## 【化 1 4】



10

式 I V

## 【 0 0 8 7 】

式中、

Y は - N Y 1 Y 2 又は - N H - N Y 3 Y 4 を表し；

Y 1 は H 又はメチルを表し；

Y 2 は、下記の基から選ばれており：即ち、

C 1 - 6 アルキル；

独立して水酸基、C 1 - 6 アルコキシ、アセトアミド、フルオロ、カルボキシル、モルホリニル、シクロプロピル、テトラヒドロフランから選ばれる 1 - 5 個の置換基によって置換された C 1 - 6 アルキル；

20

H；C 1 - 6 アルキル - S ( O ) 2 - ；アミノ；N H - S ( O ) 2 - ；C 1 - 6 アルコキシ；

C 3 - 6 シクロアルキル；独立して水酸基、メトキシ、メチルから選ばれる 1 - 4 個の置換基によって置換された C 3 - 6 シクロアルキル；

N、O 又は S から選ばれるヘテロ原子を 1 - 3 個含む C 5 - C 6 ヘテロアリール；メチルによって置換されかつ N、O 又は S から選ばれるヘテロ原子を 1 - 3 個含む C 5 - C 6 ヘテロアリール；

N、O 又は S から選ばれるヘテロ原子を 1 - 3 個含む C 4 - C 6 ヘテロシクロアルキル；独立してメチル、アセチル、ジオキソチオ基から選ばれる 1 - 4 個の置換基によって置換されかつ N、O 又は S から選ばれるヘテロ原子を 1 - 3 個含む C 4 - C 6 ヘテロシクロアルキル；

30

Y 1 と Y 2 は、一緒になってそれらが結合する窒素原子と共にモルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、アゼチジニル、オキサアザビシクロヘプタンを形成しており；前記モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、アゼチジニル、オキサアザビシクロヘプタンが、C 1 - 6 アルキル、C 1 - 6 アルキル - S ( O ) 2 - 、C 1 - 6 アルコキシ、ハロゲン、N H <sub>2</sub> C ( = O ) - から選ばれる 1 - 4 個の置換基によって任意に置換されており；前記モルホリニルにおける S 原子がその酸化物形態であってもよく；

Y 3 及び Y 4 は、各々独立して水素及びメチルから選ばれ、Y 3 と Y 4 が一緒になってそれらが結合する窒素原子と共にモルホリン - 4 - イル、ピペリジン - 1 - イル及び 1 , 1 - ジオキソチオモルホリン - 4 - イルから選ばれるヘテロシクリルを形成する。

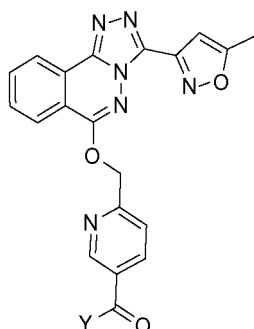
40

## 【 0 0 8 8 】

好ましい一実施形態において、化合物は下記の一般式 I V を有する。

## 【 0 0 8 9 】

## 【化 1 5】



10

式 I V

## 【 0 0 9 0 】

式中、

Y は - N Y 1 Y 2 又は - N H - N Y 3 Y 4 を表し；

Y 1 は H 又はメチルを表し；

Y 2 は、メチル、エチル、2 - メトキシエチル、ヒドロキシプロピル、アセトアミノエチル、H、- C H <sub>2</sub> C O O H、ヒドロキシシクロペンチル、シクロプロピル、メチルピラゾリル、モルホリニル、ヒドロキシエチル、ブチル、メチルピペリジニル、モルホリニルエチル、テトラヒドロフラニル、メトキシシクロペンチル、アセチルピロリジニル、テトラヒドロフラニルメチレン、ジフルオロエチル、シクロプロピルメチル、メタンスルホニルエチル、トリフルオロエチル、イソプロピル、テトラヒドロピラン、シクロブチル、アミノ、ピペリジニル、メタンスルホニル、ジオキソチオモルホリニル、ヒドロキシメチルエチルから選ばれており；

20

或いは、Y 1 と Y 2 は、一緒になってそれらが結合する窒素原子と共にメチルピペラジニル、ホルムアミドピペリジニル、メトキシピペリジニル、ジフルオロピペリジニル、オキサザピシクロヘプタン、ジオキソチオモルホリニル、モルホリニル、アゼチジニル、オキソチオモルホリニルを形成し；

Y 3 及び Y 4 は、各々独立して水素及びメチルから選ばれ、又は Y 3 と Y 4 が一緒になってそれらが結合する窒素原子と共にモルホリン - 4 - イル、ピペリジン - 1 - イル及び 1 , 1 - ジオキソチオモルホリン - 4 - イルから選ばれるヘテロシクリルを形成する。

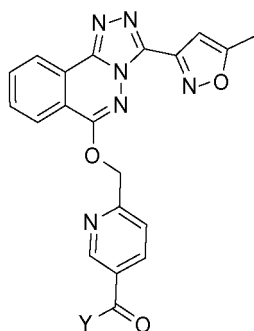
30

## 【 0 0 9 1 】

好ましい一実施形態において、化合物は下記の一般式 I V を有する。

## 【 0 0 9 2 】

## 【化 1 6】



40

式 I V

## 【 0 0 9 3 】

式中、

Y は - N Y 1 Y 2 を表し；

Y 1 は H 基を表し；

Y 2 は、メチル、エチル、メトキシエチル、ヒドロキシプロピル、アセトアミノエチル、H、- C H <sub>2</sub> C O O H、ヒドロキシシクロペンチル、シクロプロピル、メチルピラゾリル

50

、モルホリニル、ヒドロキシエチル、ブチル、メチルピペリジニル、モルホリニルエチル、テトラヒドロフラニル、メトキシシクロペンチル、アセチルピロリジニル、テトラヒドロフラニルメチレン、ジフルオロエチル、シクロプロピルメチル、メタンスルホニルエチル、トリフルオロエチルから選ばれており；

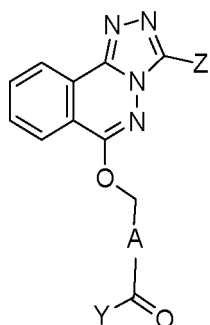
或いは、Y 1 と Y 2 は、一緒になってそれらが結合する窒素原子と共にメチルピペラジニル、ホルムアミドピペリジニル、メトキシピペリジニル、ジフルオロピペリジニル、オキサザビシクロヘプタンを形成する。

【 0 0 9 4 】

好ましい一実施形態において、化合物は下記の一般式 I I を有する。

【 0 0 9 5 】

【 化 1 7 】



式 I I

【 0 0 9 6 】

式中、

Z は、メチルイソオキサゾリルを表し；

A は、シアノフェニレン、ピリジレンから選ばれており；

Y は - N Y 1 Y 2 を表し；

Y 1 は H 基を表し；

Y 2 は、C 1 - 6 アルキル；1 - 3 個の C 3 - 6 シクロアルキル又は C 1 - 6 アルコキシによって置換された C 1 - 6 アルキル；C 1 - 6 アルコキシから選ばれる。

【 0 0 9 7 】

本発明の第三の観点で、本発明は、前記化合物又はその医薬的に許容される塩を含む組成物を提供する。

【 0 0 9 8 】

本発明の第四の観点で、本発明は、医薬の製造のための前記化合物又は組成物の使用を提供する。

【 0 0 9 9 】

本発明の第五の観点で、本発明は、さらに、有効治療量の前記化合物又は組成物を患者に投与することを含む疾患の治療又は予防方法を提供する。

【 0 1 0 0 】

本発明の第六の観点で、本発明は、さらに、本明細書に記載の化合物又は組成物が、5 - G A B A<sub>A</sub> 受容体に関連する疾患の治療又は予防に有用な医薬の製造のための使用を提供する。

【 0 1 0 1 】

本発明の第七の観点で、本発明は、さらに、有効治療量の本明細書に記載の化合物又は組成物を患者に投与することを含む 5 - G A B A<sub>A</sub> 受容体に関連する疾患の治療又は予防方法を提供することを特徴とする。

【 0 1 0 2 】

本発明の第八の観点で、本発明は、さらに、本明細書に記載の化合物又は組成物が、疼痛、アルツハイマー病、多発梗塞性認知症及び脳卒中の治療又は予防に有用な医薬の製造のための使用を提供する。

## 【0103】

好ましい一実施形態において、前記疼痛が、神経障害性疼痛、炎症性疼痛およびがん性疼痛である。

## 【0104】

好ましい一実施形態において、前記疼痛が、頭痛；顔面痛；頸部痛；肩の痛み；背痛；胸痛；腹痛；背部痛；腰痛；下肢痛；筋骨格痛；血管痛；痛風；関節炎の痛み；内臓痛；感染症（エイズや帯状疱疹後神経痛）による痛み；骨の痛み；鎌状赤血球貧血、自己免疫疾患、多発性硬化症または炎症に関連する疼痛；傷害または外科手術誘発慢性疼痛；侵害受容性疼痛；疼痛性糖尿病；三叉神経痛；ウエストまたは子宮頸神経根の痛み；舌咽神経痛；自律神経反射痛；反射性交感神経性ジストロフィー、神経根裂傷、癌、化学的損傷、毒素、栄養欠乏症、ウイルス性または細菌性感染、変形性関節症に関連する疼痛から選ばれる。

10

## 【0105】

本発明は、さらに、有効治療量の本明細書に記載の化合物又は組成物を患者に投与することを含む疼痛、アルツハイマー病、多発性硬化症、多発性脳梗塞性認知症及び脳卒中の治療又は予防の方法を提供する。

## 【0106】

好ましい一実施形態において、前記疼痛が、神経障害性疼痛、炎症性疼痛およびがん性疼痛である。

## 【0107】

好ましい一実施形態において、前記疼痛が、頭痛；顔面痛；頸部痛；肩の痛み；背痛；胸痛；腹痛；背部痛；腰痛；下肢痛；筋骨格痛；血管痛；痛風；関節炎の痛み；内臓痛；感染症（エイズや帯状疱疹後神経痛）による痛み；骨の痛み；鎌状赤血球貧血、自己免疫疾患、多発性硬化症または炎症に関連する疼痛；傷害または外科手術誘発慢性疼痛；侵害受容性疼痛；疼痛性糖尿病；三叉神経痛；ウエストまたは子宮頸神経根の痛み；舌咽神経痛；自律神経反射痛；反射性交感神経性ジストロフィー、神経根裂傷、癌、化学的損傷、毒素、栄養欠乏症、ウイルス性または細菌性感染、変形性関節症に関連する疼痛から選ばれる。

20

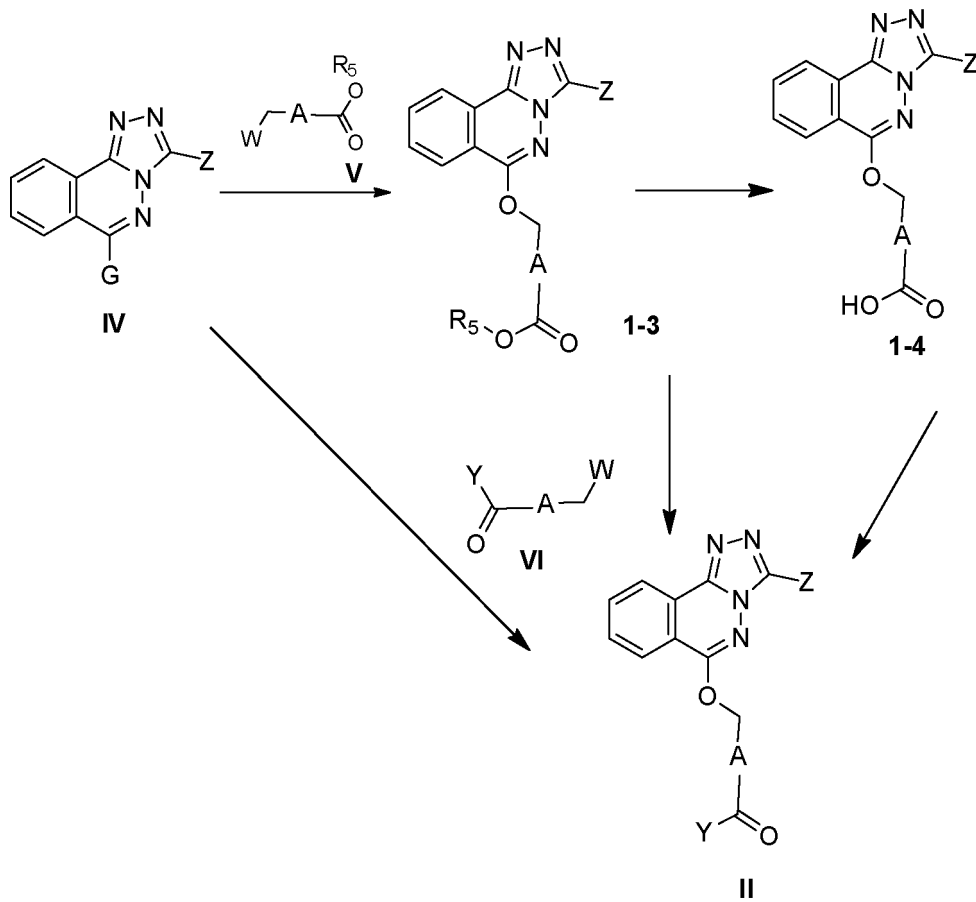
## 【0108】

本発明は、さらに前記一般式（I I）で表される化合物の製造方法に関し、当該方法は、下記のa)～d)を含む。

30

## 【0109】

## 【化 18】



10

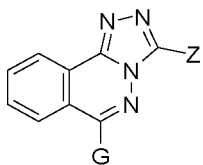
20

## 【 0 1 1 0 】

a) 式 ( I V ) の化合物である

## 【 0 1 1 1 】

## 【化 19】



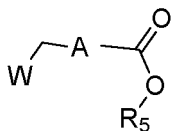
30

## 【 0 1 1 2 】

を、式 V の化合物である

## 【 0 1 1 3 】

## 【化 20】



40

## 【 0 1 1 4 】

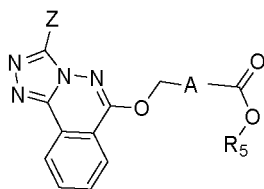
と反応させることにより、式 ( 1 - 3 ) の化合物を得ることができ、式中、G 及び W は、Cl、Br、I、OH、OTs、OTf 及び OMs から選ばれ、R<sub>5</sub> は、アルキル、メチル、エチル、tert-ブチル、及びベンジルを表し；Z、Y、A は、前記と同じ意味を表し；

その後、式 ( 1 - 3 ) の化合物である

## 【 0 1 1 5 】



## 【化 2 1】



## 【 0 1 1 6】

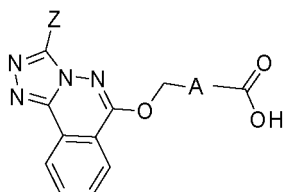
を、Yと反応させ、式中、Z、Y、Aは、前記と同じ意味を表し；或いは、

b) 式(1-4)の化合物である

## 【 0 1 1 7】

10

## 【化 2 2】



## 【 0 1 1 8】

を、Yと反応させ、式中、Z、Y、Aは、前記と同じ意味を表し；

c) 式(1-3)の化合物を式(1-4)の化合物にけん化した後に、Yと反応させ、

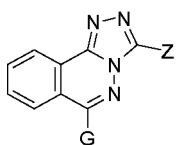
20

式中、Z、Y、Aは、前記と同じ意味を表し；或いは、

d) 式IVの化合物である

## 【 0 1 1 9】

## 【化 2 3】



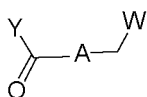
## 【 0 1 2 0】

を、式VIの化合物である

30

## 【 0 1 2 1】

## 【化 2 4】



## 【 0 1 2 2】

と反応させる。

## 【 0 1 2 3】

本発明の一般式Iで表される化合物において、Tは、C3-7シクロアルキル、C4-7シクロアルケニル、C6-8ビスシクロアルキル、C6-10アリール、C3-7ヘテロシクロアルキルを表し、好ましくはフェニルを表す。

40

## 【 0 1 2 4】

本発明の一般式I、IIで表される化合物において、Zは、独立して酸素、窒素及び硫黄から選ばれるヘテロ原子を1、2又は3個含む5員ヘテロ芳香環を表し、前記5員ヘテロ芳香環が、水酸基、ハロゲン、-R1、-OR1、-OC(O)R1、-NR2R3、CN、シアノ(C1-6)アルキル-又はR2から選ばれる1つ又は複数の置換基によって任意に置換されており；そのうち、R1は、C1-6アルキル、C2-6アルケニル、C2-6アルキニル、C3-6シクロアルキル、C3-6シクロアルキル(C1-6)アルキル、シアノ(C1-6)アルキル、水酸基もしくはアミノ基で置換されたC1-6アルキルを表し、かつR1は1個、2個又は3個のフッ素によって任意に置換されており；R

50

2又はR3は、独立して水素、C1-6アルキル、C2-6アルケニル、C2-6アルキニル、C3-6シクロアルキル又はCF3を表し、或いは、R2とR3は一緒になってそれらが結合する窒素原子と共に4-7員ヘテロ脂環式環を形成し、当該脂環式環が前記窒素原子、及びO、N又はSから選ばれる1個の他のヘテロ原子を含み、かつ前記環が1つ又は複数のR1基によって任意に置換されており；好ましくは、Zは、独立して酸素、窒素及び硫黄から選ばれるヘテロ原子を1、2又は3個含む5員ヘテロ芳香環を表し、そのうち、1個までのヘテロ原子が酸素又は硫黄であり、かつ、1個のヘテロ原子が窒素原子である場合、少なくとも1個の酸素又は硫黄原子も存在しており、前記5員ヘテロ芳香環がC1-C4アルキル、水酸基、ハロゲン、水酸基もしくはアミノ基で置換されたC1-C4アルキル、C2-C4アルケニル、C2-C4アルキニル、C1-C4アルコキシから選ばれる1つ又は複数の置換基によって任意に置換されており；さらに好ましくは、Zは、独立して酸素、窒素及び硫黄から選ばれるヘテロ原子を1個又は2個含む5員ヘテロ芳香環を表し、かつ1個までのヘテロ原子が酸素又は硫黄であり、かつ、1個のヘテロ原子が窒素原子である場合、1個の酸素原子又は1個の硫黄原子も存在しており；好ましくは、Zは、独立して酸素、窒素及び硫黄から選ばれるヘテロ原子を2個含む5員ヘテロ芳香環を表し、かつ1個のヘテロ原子が酸素又は硫黄であり、もう1個の原子が窒素であり；前記5員ヘテロ芳香環がC1-6アルキル又はヒドロキシC1-6アルキルから選ばれる1つ又は複数の置換基によって任意に置換されており；好ましくは、Zは、オキサジアゾリル、フリル、チエニル又はイソオキサゾリルを表し、前記オキサジアゾリル、フリル、チエニル又はイソオキサゾリルがC1-6アルキル又はヒドロキシC1-6アルキルから選ばれる1つ又は複数の置換基によって任意に置換されており；より好ましくは、Zは、オキサジアゾリル、フリル、チエニル又はイソオキサゾリルを表し、前記オキサジアゾリル、フリル、チエニル又はイソオキサゾリルがメチル又はヒドロキシメチルから選ばれる1つ又は複数の置換基によって任意に置換されている。

#### 【0125】

本発明の一般式I、IIで表される化合物において、Aは-NR2-を表し；或いは、Aは独立して酸素、窒素及び硫黄から選ばれるヘテロ原子を1個、2個、3個又は4個含む5員ヘテロアリーレン基を表し、かつ1個までのヘテロ原子が酸素又は硫黄であり；或いは、窒素原子を1個、2個又は3個含む6員ヘテロアリーレン基を表し、或いは、前記5員又は6員ヘテロアリーレン基がベンゼン環又はピリジン環に任意に融合しており、前記5員又は6員ヘテロアリーレン基がRx及び/又はRy及び/又はRzによって任意に置換されており、そのうち、Rxがハロゲン、-R1、-OR1、-OC(O)R1、-C(O)OR1、-NR2R3、-NR2C(O)R3、-OH、-CNを表し、Ryがハロゲン、-R1、-OR1、-OC(O)R1、-NR2R3、-NR2C(O)R3又はCNを表し、Rzが-R1、-OR1又は-OC(O)R1を表し、前提としてAがピリジン誘導体である場合、当該ピリジン環が任意にN-オキシド形態であり；或いは、Aは独立してハロゲン、シアノ、C1-6アルキル、C2-6アルケニル、C2-6アルキニル及びC3-6シクロアルキルから選ばれる1つ、2つ又は3つの基によって任意に置換されたフェニレン基を表し；好ましくは、Aは独立して酸素、窒素及び硫黄から選ばれるヘテロ原子を1個、2個又は3個含む5員ヘテロアリーレン基を表し、かつ1個までのヘテロ原子が酸素又は硫黄であり、或いは、窒素原子を1個、2個又は3個含む6員ヘテロアリーレン基又はフェニレン基を表し；前記5員ヘテロアリーレン基、6員ヘテロアリーレン基又はフェニレン基がハロゲン、シアノ、C1-6アルキルから選ばれる置換基によって任意に置換されており；さらに好ましくは、Aはフェニレン、ピリジニレン、イソキサゾリレンを表し、独立してハロゲン、シアノ、C1-6アルキルから選ばれる置換基によって任意に置換されている。

#### 【0126】

本発明の一般式I、II、III及びIVで表される化合物において、Yは、-NY1Y2又は-NH-NY3Y4を表し；

Y1は、H；C1-6アルキル；独立してアミノ、ハロゲン、ハロ-C1-6アルコキシ

10

20

30

40

50

、水酸基、C 1 - 6 アルコキシ、(C 1 - 6 アルキル, C 1 - 6 アルキル) N -、(C 1 - 6 アルキル, H) N -、ニトロ及びC 1 - 6 アルキル - S (O) 2 - から選ばれる 1 - 5 個の置換基によって置換されたC 1 - 6 アルキルから選ばれており；好ましくは、Y 1 はH；C 1 - 6 アルキル；又は独立してアミノ、水酸基、C 1 - 6 アルコキシ、(C 1 - 6 アルキル, C 1 - 6 アルキル) N -、(C 1 - 6 アルキル, H) N - 及びC 1 - 6 アルキル - S (O) 2 - から選ばれる 1 - 5 個の置換基によって置換されたC 1 - 6 アルキルを表し；より好ましくは、Y 1 はH又はC 1 - 6 アルキルを表し；さらに好ましくは、Y 1 はH又はメチルを表し；

Y 2 は下記の基から選ばれており：即ち、H；C 1 - 6 アルキル；独立してアミノ、ハロゲン、ハロ - C 1 - 6 アルコキシ、水酸基、C 1 - 6 アルコキシ、シクロアルキル、(C 1 - 6 アルキル, C 1 - 6 アルキル) N -、(C 1 - 6 アルキル, H) N -、ニトロ及びC 1 - 6 アルキル - S (O) 2 - から選ばれる 1 - 5 個の置換基によって置換されたC 1 - 6 アルキル；ヘテロアリール、又は、独立してアセトアミド、アセチル、アセチルアミノ、アミド、アミノ、カルボキシル、シアノ、ハロゲン、ハロ - C 1 - 6 アルコキシ、ハロ - C 1 - 6 アルキル、水酸基、ヒドロキシ - C 1 - 6 アルキル、C 1 - 6 アルコキシ、C 1 - 6 アルコキシ - C 1 - 6 アルキル、C 1 - 6 アルキル、(C 1 - 6 アルキル, C 1 - 6 アルキル) N -、(C 1 - 6 アルキル, H) N -、ニトロ及びC 1 - 6 アルキル - S (O) 2 - から選ばれる 1 - 4 の置換基によって置換されたヘテロアリール；シクロアルキル、又は独立してアセトアミド、アセチル、アセチルアミノ、アミド、アミノ、カルボキシル、シアノ、ハロゲン、ハロ - C 1 - 6 アルコキシ、ハロ - C 1 - 6 アルキル、水酸基、ヒドロキシ - C 1 - 6 アルキル、C 1 - 6 アルコキシ、C 1 - 6 アルコキシ - C 1 - 6 アルキル、C 1 - 6 アルキル、(C 1 - 6 アルキル, C 1 - 6 アルキル) N -、(C 1 - 6 アルキル, H) N -、ニトロ及びC 1 - 6 アルキル - S (O) 2 - から選ばれる 1 - 4 個の置換基によって置換されたシクロアルキル；ヘテロシクロアルキル、又は、独立してアセトアミド、アセチル、アセチルアミノ、アミド、アミノ、カルボキシル、シアノ、ハロゲン、ハロ - C 1 - 6 アルコキシ、ハロ - C 1 - 6 アルキル、水酸基、ヒドロキシ - C 1 - 6 アルキル、C 1 - 6 アルコキシ、C 1 - 6 アルコキシ - C 1 - 6 アルキル、C 1 - 6 アルキル、(C 1 - 6 アルキル, C 1 - 6 アルキル) N -、(C 1 - 6 アルキル, H) N -、ニトロ及びC 1 - 6 アルキル - S (O) 2 - から選ばれる 1 - 4 個の置換基によって置換されたヘテロシクロアルキル；

Y 2 は下記の基であることが好ましく、即ち、C 1 - 6 アルキル；独立してアミノ、ハロゲン、ハロ - C 1 - 6 アルコキシ、水酸基、C 1 - 6 アルコキシ、C 3 - C 6 シクロアルキル、(C 1 - 6 アルキル, C 1 - 6 アルキル) N -、(C 1 - 6 アルキル, H) N -、ニトロ及びC 1 - 6 アルキル - S (O) 2 - から選ばれる 1 - 5 個の置換基によって置換されたC 1 - 6 アルキル；

N、O又はSから選ばれるヘテロ原子を1 - 3 個含むC 3 - C 7 ヘテロアリール；独立してアセトアミド、アセチル、アセチルアミノ、アミド、アミノ、カルボキシル、シアノ、ハロゲン、ハロ - C 1 - 6 アルコキシ、ハロ - C 1 - 6 アルキル、水酸基、ヒドロキシ - C 1 - 6 アルキル、C 1 - 6 アルコキシ、C 1 - 6 アルコキシ - C 1 - 6 アルキル、C 1 - 6 アルキル、(C 1 - 6 アルキル, C 1 - 6 アルキル) N -、(C 1 - 6 アルキル, H) N -、ニトロ及びC 1 - 6 アルキル - S (O) 2 - から選ばれる 1 - 4 個の置換基によって置換されかつN、O又はSから選ばれるヘテロ原子を1 - 3 個含むC 3 - C 7 ヘテロアリール；

C 3 - 6 7 シクロアルキル；独立してアセトアミド、アセチル、アセチルアミノ、アミド、アミノ、カルボキシル、シアノ、ハロゲン、ハロ - C 1 - 6 アルコキシ、ハロ - C 1 - 6 アルキル、水酸基、ヒドロキシ - C 1 - 6 アルキル、C 1 - 6 アルコキシ、C 1 - 6 アルコキシ - C 1 - 6 アルキル、C 1 - 6 アルキル、(C 1 - 6 アルキル, C 1 - 6 アルキル) N -、(C 1 - 6 アルキル, H) N -、ニトロ及びC 1 - 6 アルキル - S (O) 2 - から選ばれる 1 - 4 個の置換基によって置換されたC 3 - 7 シクロアルキル；

N、O又はSから選ばれるヘテロ原子を1 - 3 個含むC 3 - C 7 - ヘテロシクロアルキル

10

20

30

40

50

；独立してアセトアミド、アセチル、アセチルアミノ、アミド、アミノ、カルボキシル、シアノ、ハロゲン、ハロ - C 1 - 6 アルコキシ、ハロ - C 1 - 6 アルキル、水酸基、ヒドロキシ - C 1 - 6 アルキル、C 1 - 6 アルコキシ、C 1 - 6 アルコキシ - C 1 - 6 アルキル、C 1 - 6 アルキル、ニトロ及びC 1 - 6 アルキル - S ( O ) 2 - から選ばれる 1 - 4 個の置換基によって置換され、かつN、O又はSから選ばれるヘテロ原子を 1 - 3 個含むC 3 - C 7 ヘテロシクロアルキル；

好ましくは、Y 2 は、下記の基から選ばれており：即ち、

C 1 - 6 アルキル；

独立してアミノ、水酸基、C 1 - 6 アルコキシ、シクロアルキル、( C 1 - 6 アルキル, C 1 - 6 アルキル ) N - 、( C 1 - 6 アルキル, H ) N - 及びC 1 - 6 アルキル - S ( O ) 2 - から選ばれる 1 - 5 個の置換基によって置換されたC 1 - 6 アルキル；

N、O又はSから選ばれるヘテロ原子を 1 - 3 個含むC 5 - C 6 ヘテロアリール；C 1 - 6 アルキルによって置換されかつN、O又はSから選ばれるヘテロ原子を 1 - 3 個含むC 5 - C 6 ヘテロアリール；

C 3 - 6 シクロアルキル；独立してアミノ、水酸基、ヒドロキシ - C 1 - 6 アルキル、C 1 - 6 アルコキシ、C 1 - 6 アルコキシ - C 1 - 6 アルキル、C 1 - 6 アルキル、( C 1 - 6 アルキル, C 1 - 6 アルキル ) N - 、( C 1 - 6 アルキル, H ) N - 及びC 1 - 6 アルキル - S ( O ) 2 - から選ばれる 1 - 4 個の置換基によって置換されたC 3 - 6 シクロアルキル；

N、O又はSから選ばれるヘテロ原子を 1 - 3 個含むC 4 - C 6 - ヘテロシクロアルキル；独立してアミノ、水酸基、ヒドロキシ - C 1 - 6 アルキル、C 1 - 6 アルコキシ、C 1 - 6 アルコキシ - C 1 - 6 アルキル、C 1 - 6 アルキル及びC 1 - 6 アルキル - S ( O ) 2 - から選ばれる 1 - 4 個の置換基によって置換されかつN、O又はSから選ばれるヘテロ原子を 1 - 3 個含むC 4 - C 6 ヘテロシクロアルキル；

より好ましくは、Y 2 は、下記の基から選ばれており：即ち、

C 1 - 6 アルキル；独立してアミノ、水酸基、C 1 - 6 アルコキシから選ばれる 1 - 5 個の置換基によって置換されたC 1 - 6 アルキル；

N、O又はSから選ばれるヘテロ原子を 1 - 3 個含むC 5 - C 6 ヘテロアリール；アルキルによって置換されかつN、O又はSから選ばれるヘテロ原子を 1 - 3 個含むC 5 - C 6 ヘテロアリール；

C 4 - 6 シクロアルキル；独立して水酸基から選ばれる 1 - 4 個の置換基によって置換されたC 3 - 6 シクロアルキル；

N、O又はSから選ばれるヘテロ原子を 1 - 3 個含むC 4 - C 6 ヘテロシクロアルキル；1 - 4 個の置換基によって置換されかつN、O又はSから選ばれるヘテロ原子を 1 - 3 個含むC 4 - C 6 ヘテロシクロアルキル；

好ましくは、Y 2 はC 1 - 6 アルキル；水酸基、ハロゲンもしくはC 1 - 6 アルコキシによって置換されたC 1 - 6 アルキル；モルホリニル；C 3 - 6 シクロアルキル；水酸基によって置換されたC 3 - 6 シクロアルキル；C 1 - 6 アルキルによって任意に置換されたピラゾリル；テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニルを表し；

好ましくは、Y 2 は、C 1 - 6 アルキル；独立して水酸基、C 1 - 6 アルコキシから選ばれる 1 - 5 個の置換基によって置換されたC 1 - 6 アルキルから選ばれており；

最も好ましくは、Y 2 はメチル、エチル、メトキシエチル又はヒドロキシプロピルから選ばれている。

#### 【 0 1 2 7 】

或いは、Y 1、Y 2 は、それらが結合するN原子と共に4 - 6 員ヘテロシクロアルキルを形成し、前記ヘテロシクロアルキルが、窒素原子の他、O及びSから選ばれるヘテロ原子をゼロ、1 個又は複数個含み、かつ前記S原子がその酸化物形態であってもよく；

好ましくは、Y 1、Y 2 は、一緒になってそれらが結合するN原子と共にアゼチジニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピロリジニル、ジオキソチオモルホリニル、オキソチオモルホリニルを形成し；Y 1、Y 2 は、一緒になってそれらが結合するN原子と共にアゼチ

10

20

30

40

50

ジン - 1 - イル、モルホリン - 4 - イル、ピペリジン - 1 - イル、ピロリジン - 1 - イル、1 - オキソチオモルホリン - 4 - イル及び 1, 1 - ジオキソチオモルホリン - 4 - イルから選ばれる基を形成し；

Y 3、Y 4 は各々独立して水素、C 1 - C 6 アルキル、SO<sub>2</sub> - C 1 - C 6 アルキル、シクロアルキル及びヘテロシクリルから選ばれ、かつ独立してハロゲン、シアノ、水酸基、C 1 - C 6 アルキル及び C 1 - C 6 アルコキシから選ばれる 1 - 4 個の置換基によって任意に置換されており、或いは、そのうち Y 3、Y 4 は一緒になってそれらが結合する窒素原子と共にヘテロシクリルを形成し、前記ヘテロシクリルが独立してハロゲン、シアノ、水酸基、オキソ、C 1 - C 6 アルキル及び C 1 - C 6 アルコキシから選ばれる 1 - 4 個の置換基によって任意に置換されており；

10

好ましくは、Y 3、Y 4 は、各々独立して水素、C 1 - C 6 アルキル、SO<sub>2</sub> - C 1 - C 6 アルキル、C 3 - 7 シクロアルキル及び C 3 - 7 ヘテロシクリルから選ばれ、かつ独立してハロゲン、シアノ、水酸基、C 1 - C 6 アルキル及び C 1 - C 6 アルコキシから選ばれる 1 - 4 個の置換基によって任意に置換されており；好ましくは、Y 3、Y 4 は、各々独立して水素、C 1 - C 6 アルキル、SO<sub>2</sub> - C 1 - C 6 アルキルから選ばれている。

【0128】

或いは、Y 3、Y 4 は一緒になってそれらが結合する窒素原子と共に C 3 - C 7 ヘテロシクリルを形成し、さらに好ましくは、前記 C 3 - C 7 ヘテロシクリルは、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジオキソチオモルホリニル、オキソチオモルホリニル及びピロリジニルを表し、前記ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジオキソチオモルホリニル及びピロリジニルが、独立してハロゲン、シアノ、水酸基、オキソ、C 1 - 6 アルキル及び C 1 - 6 アルコキシから選ばれる 1 - 4 個の置換基によって置換されており；

20

より好ましくは、Y 3、Y 4 は、各々独立して水素、C 1 - C 6 アルキル及び SO<sub>2</sub> - C 1 - C 6 アルキルから選ばれ、或いは、Y 3 と Y 4 が一緒になってそれらが結合する窒素原子と共にモルホリン - 4 - イル、ピペリジン - 1 - イル、ピロリジン - 1 - イル及び 1, 1 - ジオキソチオモルホリン - 4 - イルを形成する。

【0129】

より好ましくは、Y 3 及び Y 4 は、各々独立して水素、メチル及び SO<sub>2</sub> - メチルから選ばれ、或いは Y 3 と Y 4 が一緒になってそれらが結合する窒素原子と共にモルホリニル、ピペリジニル及びジオキソチオモルホリニルから選ばれるヘテロシクリルを形成する。

30

【0130】

好ましくは、Y 3 及び Y 4 は、互いに独立して水素、メチル及び SO<sub>2</sub> - メチルから選ばれ、Y 3 と Y 4 が一緒になってそれらが結合する窒素原子と共にモルホリン - 4 - イル、ピペリジン - 1 - イル及び 1, 1 - ジオキソチオモルホリン - 4 - イルから選ばれるヘテロシクリルを形成する。

【0131】

さらに好ましくは、Y 3 及び Y 4 は、互いに独立して水素及びメチルから選ばれ、Y 3 と Y 4 が一緒になってそれらが結合する窒素原子と共にモルホリン - 4 - イル、ピペリジン - 1 - イル及び 1, 1 - ジオキソチオモルホリン - 4 - イルから選ばれるヘテロシクリルを形成する。

40

【発明を実施するための形態】

【0132】

下記の定義は、特に言及しない限り、本明細書において本発明を説明する場合に使用される各種の用語の意味及び範囲の説明や定義に用いられる。

【0133】

通常用語は、単独でも、組み合わせでも出現する場合、下記の定義が適用される。

【0134】

本明細書で使用する命名規則は、AutoNom™ 2000 によるものであり、IUPAC 名を生成するための Beilstein Institute のコンピュータ化

50

システムである。本明細書に記載の化学構造は、ChemDraw V12を使用して得られるものである。本明細書に記載の構造における炭素、酸素、硫黄又は窒素原子に、任意の価数の開放結合が出現することは、水素原子が存在することを表明する。

【0135】

特に言及しない限り、用語の「置換され」とは、指定された基又は部分に1、2、3、4、5又は6個の置換基を有してもよいことを意味する。前記基に複数の置換基を有し、かつ複数種の可能な置換基が挙げられた場合、前記置換基は、独立して選択することができ、必ずしも同一なものにする必要がない。

【0136】

用語の「置換されていない」とは、指定された基に置換基を有さないことを意味する。

10

【0137】

用語の「任意に置換され」とは、指定された基が置換されないもの、或いは、独立して可能な置換基から選ばれる1つ又は複数の置換基によって置換されたものを意味する。

【0138】

置換基の個数に言及する場合、用語の「1つ又は複数」とは、1個から最大限に可能な置換される数量、即ち、水素の1個ないし全てが置換基に置換されたことを意味する。特に言及しない限り、置換基が1、2、3、4又は5個であることが好ましい。

【0139】

用語の「ハロゲン」とは、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素を意味し、そのうち、フッ素が好ましい。

20

【0140】

本明細書における用語の「低級アルキル」とは、炭素原子数が1～6個よりなる直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基を表し、本明細書に記載のC1-6アルキルと交換することができ、C1-6アルキルとしては、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、又はtert-ブチル、及び以下に特別に挙げられた基が挙げられる。「低級アルキル」がメチル及びn-ブチルであることが特に好ましい。

【0141】

用語の「低級アルコキシ」とは、-O-R基を意味し、そのうち、Rが上記のように定義された低級アルキルである。

30

【0142】

用語「シクロアルキル」とは、一価の飽和環状炭化水素基を意味し、3-7個の環炭素原子を有することが好ましく、3-6個の炭素原子を有する一価の飽和環状炭化水素基がより好ましく、例えば、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、及び以下に特別に挙げられた基が挙げられる。

【0143】

用語の「ヘテロシクリル」とは、ヘテロ原子を有する飽和又は部分的に不飽和の単環式又は多環式基を意味し、N、O又はSから選ばれる環ヘテロ原子を1個、2個又は3個含む一価の3-7員飽和又は部分的に不飽和の単環式環が好ましい。環ヘテロ原子を1個又は2個含むことが好ましい。N、O又はSから選ばれる環ヘテロ原子を1個又は2個含む4-6員ヘテロシクリルが好ましい。Sは、2個の酸素原子によって任意に置換される。ヘテロシクリルの例としては、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロピロリル、アゼチジニル、チアゾリジニル、オキサゾリジニル、ピペリジニル、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ン-4-イル、ピペラジニル、アザシクロヘプチル、ジアザシクロヘプチル、オキサアザシクロヘプチル、又はジヒドロ-オキサゾリル、及び以下に特別に挙げられた基が挙げられる。ヘテロシクリルとしては、モルホリン-4-イル、ピペリジン-1-イル、ピロリジン-1-イル、チオモルホリン-4-イル及び1,1-ジオキソチオモルホリン-4-イルが好ましく、モルホリン-4-イル、ピロリジン-1-イル及び1,1-ジオキソチオモルホリン-4-イルが特に好ましい。

40

50

用語の「アリール」とは、炭素原子を 6 - 14 個、好ましくは 6 - 10 個含み、かつ少なくとも 1 個の芳香環を有し、又は、そのうち、少なくとも 1 個の環が芳香環である多縮合環の一価の芳香族炭素環の環系を意味する。アリールの例としては、フェニル、ナフチル、ピフェニル又はインダニル、及び以下に特別に挙げられた基が挙げられる。アリールは、フェニルが好ましく、フェニルは、以下の記載及び請求の範囲に定義されたように置換されてもよい。

#### 【0144】

用語の「ヘテロアリール」とは、ヘテロ原子を含む芳香族基であり、窒素、酸素及び/又は硫黄から選ばれる原子を 1 個、2 個又は 3 個含む芳香族 5 - 6 員の単環又は 9 - 10 員の双環を意味し、例えば、フリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チエニル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、イミダゾリル、ピロリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ベンゾイミダゾリル、インドリル、インダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、キノリニル又はイソキノリニル、以下に特別に挙げられた基が挙げられる。ヘテロアリールは、以下の記載及び請求の範囲に定義されたように、置換されてもよい。好ましいヘテロアリールとしては、5 - フルオロ - ピリジン - 2 - イルがある。

#### 【0145】

用語の「ハロゲンによって置換された低級アルキル」とは、1 個又は複数個のハロゲン原子によって置換された低級アルキルを意味する。ハロゲンによって置換された低級アルキルの例としては、例えば、 $\text{CFH}_2$ 、 $\text{CF}_2\text{H}$ 、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{CF}_3\text{CH}_2$ 、 $\text{CF}_3(\text{CH}_2)_2$ 、 $(\text{CF}_3)_2\text{CH}$  又は  $\text{CF}_2\text{H} - \text{CF}_2$ 、及び以下の特別に挙げられた基が挙げられる。

#### 【0146】

用語の「水酸基によって置換された低級アルキル」とは、そのうち少なくとも 1 つのアルキルにおける水素原子が水酸基によって置換された、上記のように定義したアルキルを意味する。水酸基によって置換された低級アルキルの例としては、1 個又は複数個の水酸基、特に 1 個、2 個又は 3 個の水酸基、好ましくは 1 個又は 2 個の水酸基によって置換されたメチル、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 - ヘキシルが挙げられるが、これらに限定されることはない。

#### 【0147】

一般式 (I)、(II)、(III) 及び (IV) で表される化合物は、医薬的に許容される酸付加塩を形成できる。このような医薬的に許容される塩としては、一般式 (I)、(II)、(III) 及び (IV) で表される化合物と、生理学的に適合する無機酸又は有機酸とによって形成された塩が挙げられ；無機酸としては、例えば、塩酸、硫酸、亜硫酸又はリン酸が挙げられ；有機酸としては、例えば、メタンスルホン酸、p - トルエンシルホン酸、酢酸、乳酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、酒石酸、コハク酸、又はサリチル酸が挙げられる。用語の「医薬的に許容される塩」は、このような塩を意味する。 $\text{COOH}$  などの酸性基が含まれる一般式 (1) で表される化合物は、塩基と塩を形成することもできる。このような塩の例としては、アルカリ金属の塩、アルカリ土類金属の塩又はアルミニウムの塩が挙げられ、例えば、Na - 、K - 、Ca - 及びトリメチルアンモニウム塩がある。用語の「医薬的に許容される塩」は、このような塩も意味する。

#### 【0148】

用語の「医薬的に許容されるエステル」とは、一般式 (I)、(II)、(III) 及び (IV) で表される化合物の誘導体を含み、そのうちのカルボキシルがエステルに転化されたことを意味する。適当なエステルの例としては、低級アルキル、ヒドロキシで置換された低級アルキル、低級アルコキシで置換された低級アルキル、アミノ - 低級アルキル、モノ又はジ低級アルキル - アミノ - 低級アルキル、モルホリノ - 低級アルキル、ピロリジノ - 低級アルキル、ピペリジノ - 低級アルキル、ピペラジノ - 低級アルキル、低級アルキ

ル - ピペラジノ - 低級アルキル及びアリール - 低級アルキルのエステルがある。好ましくは、メチル、エチル、プロピル、ブチル及びベンジルのエステルとする。用語の「医薬的に許容されるエステル」は、一般式 (I) で表される化合物の誘導体をも含み、そのうち、水酸基が、無機酸又は有機酸によって対応するエステルに転化され、無機酸又は有機酸としては、例えば、硝酸、硫酸、リン酸、クエン酸、ギ酸、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が挙げられ、これらの酸は生物に対して毒性がない。

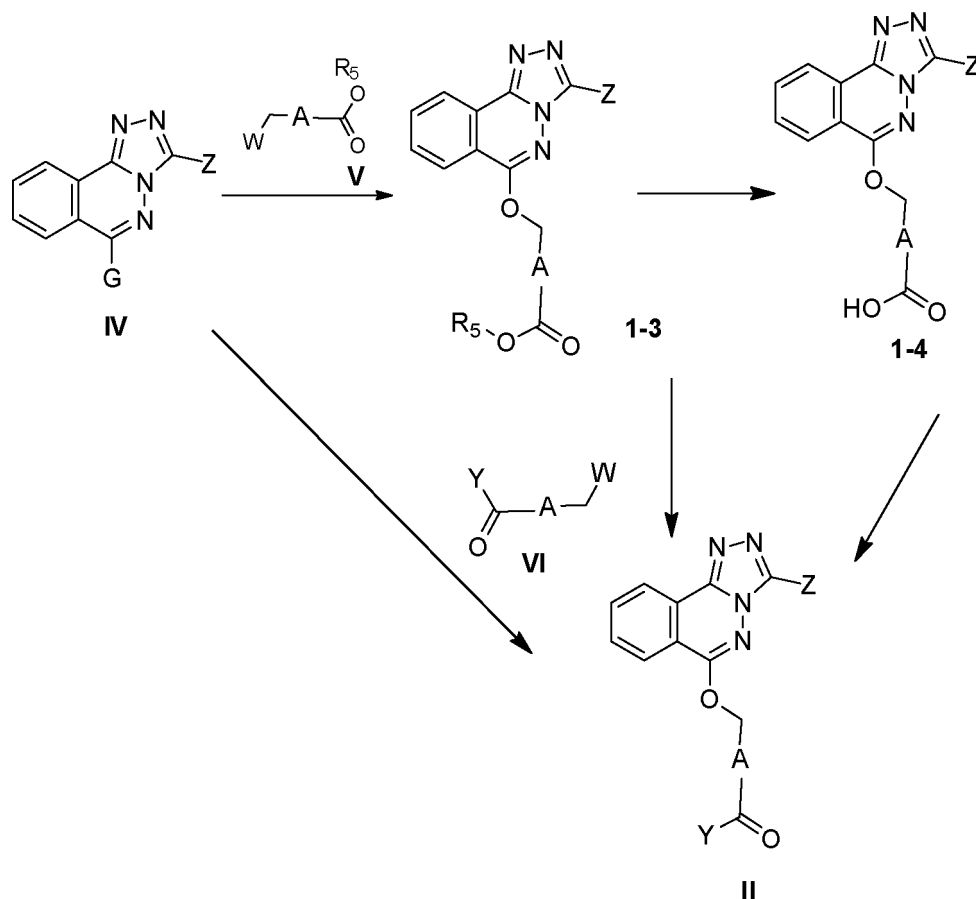
【0149】

#### 製造方法

本発明は、さらに前記一般式 (II) で表される化合物の製造方法に関し、当該方法は、  
下記の a) ~ d) を含む。

【0150】

【化25】

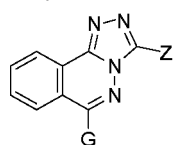


【0151】

a) 式 (IV) の化合物である

【0152】

【化26】



【0153】

を、式 V の化合物である

【0154】

10

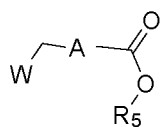
20

30

40



## 【化 27】



## 【0155】

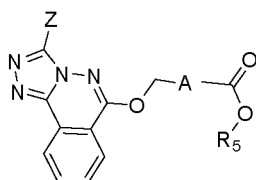
と反応させ、式中、G 及び W は、任意に Cl、Br、I、OH、OTs、OTf 及び OMs などであり、R5 は、アルキル、メチル、エチル、tert-ブチル、及びベンジルを表し；

その後、式(1-3)の化合物である

10

## 【0156】

## 【化 28】



## 【0157】

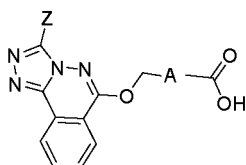
を、Y と反応させ、或いは、

b) 式(1-4)の化合物である

20

## 【0158】

## 【化 29】



## 【0159】

を、Y と反応させ、或いは、

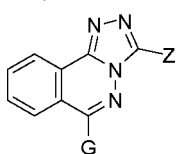
c) 式(1-3)の化合物を式(1-4)の化合物にけん化した後に、Y と反応させ、  
或いは、

30

d) 式IVの化合物である

## 【0160】

## 【化 30】



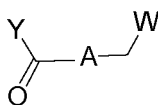
## 【0161】

を、式VIの化合物である

40

## 【0162】

## 【化 31】



## 【0163】

と反応させ、

そのうち、Z、Y、A は、前記と同じ意味を表す。

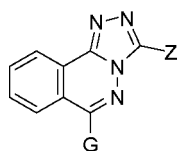
## 【0164】

式IVの化合物である

50

【 0 1 6 5 】

【 化 3 2 】

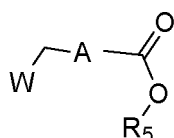


【 0 1 6 6 】

と、式 V の化合物である

【 0 1 6 7 】

【 化 3 3 】



【 0 1 6 8 】

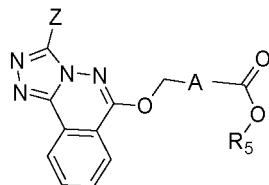
とを反応させ、そのうち、G 及び W は、Cl、Br、I、OH、OTs、OTf 及び OMs などから任意に選ばれる置換基である。反応は、実施例に記載の条件下で、又は当業者に公知の条件下で実施することができる。例えば、前記反応は、LDA、NaH、カリウム *tert*-ブトキシド又はナトリウム *tert*-ブトキシドなどの下で、適切な溶媒（例えば、ジオキサン）中、室温（例えば、20）で行うことができる。或いは、Mitsunobu 条件（PPh<sub>3</sub>、DEAD）、相間移動触媒（TBAB、クラウンエーテル）などのエーテル生成条件を利用して行うことができる。

【 0 1 6 9 】

式 1 - 3 の化合物である

【 0 1 7 0 】

【 化 3 4 】



【 0 1 7 1 】

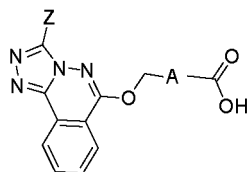
と、Y とを反応させることにより、式 (I) の化合物を得る反応は、実施例に記載の条件下で、又は当業者に公知の条件下で実施することができる。例えば、前記反応は、トリメチルアルミニウムの存在下、適当な溶媒（例えば、ジオキサン）中、高温（例えば 85 ~ 95）で実施することができる。

【 0 1 7 2 】

式 (1 - 4) の化合物である

【 0 1 7 3 】

【 化 3 5 】



【 0 1 7 4 】

と、Y とを反応させることにより、式 (II) の化合物を得る反応は、実施例に記載の条件下で、又は当業者に公知の条件下で実施することができる。例えば、前記反応は、ヒューニッヒ塩基（N、N - ジイソプロピルエチルアミン）及び 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ボラートの存

10

20

30

40

50

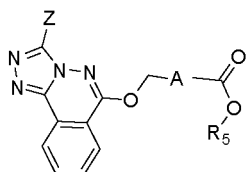
在下、適当な溶媒（例えば、ジメチルホルムアミド）中、室温で行うことができる。或いは、当該反応は、1, 1'-カルボニルジイミダゾールの存在下、適当な溶媒（例えばジメチルホルムアミド）中、高温（例えば80℃）で行うことができる。また、当該反応は、1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩、N1-ヒドロキシベンゾトリアゾール及びヒューニツヒ塩基（N、N-ジイソプロピルエチルアミン）の存在下、適当な溶媒（例えばジクロロメタン）中、室温で行うことができる。

【0175】

式（1-3）の化合物である

【0176】

【化36】



【0177】

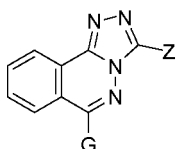
をけん化することにより、式（1-4）の化合物を形成する反応は、実施例に記載の条件下で、又は当業者に公知の条件下で実施することができる。例えば、前記反応は、水酸化ナトリウムの存在下、適当な溶媒（例えば、水）中、室温で行うことができる。或いは、前記反応は、水酸化ナトリウム又は水酸化リチウムの存在下、適切な溶媒（例えば、テトラヒドロフラン又は水）中、室温で行うことができる。或いは、他の条件下で、又は当業者に公知の条件下で行うことができ、例えば、水素化によるベンジルの除去、酸性条件でのtert-ブチルの加水分解などのような条件で行うことができる。

【0178】

式IVの化合物である

【0179】

【化37】

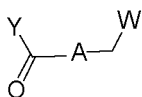


【0180】

と、式VIの化合物である

【0181】

【化38】



【0182】

とを反応させることにより、式（II）の化合物を得る反応は、実施例に記載の条件下で、又は当業者に公知の条件下で実施することができる。例えば、前記反応は、LDA、NaH、カリウムtert-ブトキシド又はナトリウムtert-ブトキシドなどの存在下、適当な溶媒（例えば、ジオキサン、THF及びDMFなど）中、室温（例えば、20℃）で行うことができる。或いは、Mitsunobu条件（PPh3、DEAD）、相間移動触媒（TBAB、クラウンエーテルなど）などのエーテル生成条件を利用して行うことができる。適当な溶媒（例えば、ジオキサン、THF、DMFなど）中、高温（例えば、80℃）で行い、対応する塩基又は触媒条件下で生成物が生成される。

【0183】

本発明は、さらに、前記方法によって製造された前記式（II）で表される化合物に関する。

10

20

30

40

50

## 【 0 1 8 4 】

本発明の式 ( I I ) で表される化合物及びその医薬的に許容される塩は、以下の方法によって製造される。

## 【 0 1 8 5 】

その製造方法が実施例に記載されていない場合、式 ( I I ) で表される化合物及びその中間生成物は、類似する方法又は前記方法によって製造される。当分野に公知の原料は、商業から入手でき、又は、当分野に既知の方法もしくは既知方法の類似方法によって製造される。

## 【 0 1 8 6 】

本発明の一般式 ( I I ) で表される化合物は、その官能基から誘導されることができ、体内で親化合物に転化可能な誘導体を得られると理解できる。

10

## 【 0 1 8 7 】

その製造方法が実施例に記載されていない場合、式 ( I I ) で表される化合物及びその中間生成物は、類似する方法又は前記方法によって製造される。当分野に公知の原料は、商業から入手でき、又は、当分野に既知の方法もしくは既知方法の類似方法によって製造される。

## 【 0 1 8 8 】

本発明の一般式 ( I I ) で表される化合物は、その官能基から誘導されることができ、体内で親化合物に転化可能な誘導体を得られると理解できる。

## 【 0 1 8 9 】

20

上述したように、本発明の新たな化合物及びその医薬的に許容される塩及びエステルは、重要な薬理学的性質を有し、 $5 - G A B A_A$  受容体のインバースアゴニストである。よって、本発明の化合物は、単独で使用してもよく、又は他の医薬と組み合わせて使用してもよく、 $5$  サブユニット含有  $G A B A_A$  受容体のリガンドの媒介による疾患の治療又は予防に用いられる。これらの疾患は、疼痛、アルツハイマー病、多発梗塞性認知症及び脳卒中を含むが、これらに限定されることはない。

## 【 0 1 9 0 】

よって、本発明は、医薬組成物にも関し、当該医薬組成物は、上述のように定義された化合物及び医薬的に許容される担体および／または補助剤を含む。

## 【 0 1 9 1 】

30

また、本発明は、上述のような該化合物が、 $5 - G A B A_A$  受容体に関連する疾患の治療又は予防に有用な医薬の製造のための使用に関し、特に、疼痛、アルツハイマー病、多発梗塞性認知症及び脳卒中の治療又は予防に使用される。

## 【 0 1 9 2 】

好ましくは、疼痛の治療又は予防に使用される。

## 【 0 1 9 3 】

特に好ましくは、神経障害性疼痛、炎症性疼痛及びがん性疼痛の治療又は予防に使用される。

## 【 0 1 9 4 】

本明細書において、「がん性疼痛」とは、悪性腫瘍の発症中に生じる疼痛を指す。がん性疼痛の発生には、現在、癌の発生によって直接惹起される疼痛、がん治療後の疼痛、及びがん患者に併発した疼痛性疾患の三種類のメカニズムがあると考えられる。

40

## 【 0 1 9 5 】

本明細書において、「神経障害性疼痛」とは、神経系の一次損傷又は機能不全によって誘発もしくは惹起される痛みを意味する。

## 【 0 1 9 6 】

本明細書において、「炎症性疼痛」とは、局所的な急性炎症又は慢性炎症による神経への刺激が惹起する疼痛を指す。

## 【 0 1 9 7 】

本明細書において、「治療」は、予防投与をも含み、一旦前記疾患が確立した後、前記疾

50

患を緩和もしくは排除する。

【0198】

本明細書において、「患者」とは、任意の温血動物を指し、例えば、マウス、モルモット、イヌ、ウマ又はヒトを含むが、これらに限定されることはない。前記患者は、ヒトであることが好ましい。

【0199】

本明細書において、「急性疼痛」とは、皮膚、身体構造又は内臓の損傷及び/又は疾患に起因する有害な刺激が惹起する疼痛、或いは、実際の組織損傷を引き起こさない筋肉又は内臓の異常機能によって引き起こされる疼痛を指す。

【0200】

本明細書において、「慢性疼痛」とは、急性疾患の通常の経過や創傷の治癒に要する妥当な時間を超えて痛みが持続し、或いは、持続性の痛みを引き起こす慢性病理過程に関連し、或いは、痛みが一定の間隔で数ヶ月もしくは数年間再発することを指し、治癒した後に、又は通常の治療に要すると期待される時間を超えて痛みが持続する場合、慢性疼痛と認定される。疼痛が経過するのにかかる時間は、疼痛の性質及び疼痛に関連する治療プロセスに依存しており、疼痛が通常の治療経過を超える場合、疼痛は慢性である。慢性疼痛は、頭痛、顔面痛、頸部痛、肩の痛み、胸痛、腹痛、背部痛、腰痛、下肢痛、筋骨格痛、身体表現性障害関連痛み、内臓痛、有痛性糖尿病性神経障害、血管痛、痛風、関節炎の痛み、癌性疼痛、自律神経反射痛、感染症（エイズや帯状疱疹後神経痛）による痛み、自己免疫疾患（リウマチ）による痛み、急性もしくは慢性炎症による疼痛、術後の痛みおよび火傷後の痛みを含むが、これらに限定されることはない。

【0201】

本発明に公開の医薬は、上記のように定義される慢性疼痛を効果的に治療でき、かつ、痛覚過敏、異痛症、痛覚増強及び疼痛記憶増強を含む他の疾患に伴う痛覚過敏を治療できる。本発明は、その疼痛の治療を改善できる。

【0202】

本明細書において、「頭痛」とは、一次性頭痛及び二次性頭痛に分類され、一次性頭痛は、緊張型頭痛、片頭痛及び群発頭痛を含み、二次性頭痛は、他の疾患によるものである。頭や顔の痛みに敏感な組織が発生したり、刺激されたりすると、さまざまな頭痛を引き起こす可能性がある。これらの痛みに敏感な組織は、頭皮、顔面、口腔、及び咽喉などに分布され、主に頭部の筋肉や血管であるため、豊富な神経線維を有し、疼痛に対して比較的

【0203】

本明細書において、「顔面痛」は、三叉神経痛、異型顔面痛、顔面麻痺及び顔面けいれんを含むが、これらに限定されることはない。

【0204】

本明細書において、「三叉神経痛」とは、ユニークな慢性疼痛障害であり、有痛性チックとも呼ばれ、三叉神経が分布される領域に、一過性、発作性及び反復的に発生する電撃のような激痛、又は同側の顔面筋けいれんを伴う疼痛を指す。三叉神経痛は、一次性と二次性との2種類に分けられ、一次性三叉神経痛とは、臨床的に神経学的徴候が認められず、器質的疾患も検出されないことを意味し；二次性三叉神経痛とは、臨床的に神経学的徴候が認められ、腫瘍及び炎症のような器質的疾患も検出されたことを意味する。

【0205】

本明細書において、「異型顔面痛」とは、様々な疾患に引き起された疼痛を意味する。持続的灼熱痛、非断続的かつ特定の行動又は刺激に関係ないと表現され、疼痛は、しばしば両側であり、三叉神経の分布領域を超えて頸部の皮膚まで及ぶ。病因は、鼻副鼻腔炎、悪性腫瘍、顎および頭蓋底感染または三叉神経への刺激によって引き起されうる。

【0206】

本明細書において、「頸部痛、背部痛、肩の痛み」とは、「首の痛み、背中の痛み、肩の痛み」は、急性又は慢性の筋肉の緊張及び骨関節の変性や外傷などによる痛みを指す。頸

10

20

30

40

50

部、肩及び上肢に痛みを引き起こす一般的な疾患には、頸部及び肩の筋肉筋膜炎、頸部靱帯炎、頸部脊椎症、肩こり、胸郭出口症候群、上腕骨外側上顆炎などが含まれ、或いは、自己免疫疾患が引き起こした疼痛は、関節リウマチ、強直性脊椎炎及びリウマチ性関節炎などの疾患によく見られ、頸部、背部及び肩に痛みを引き起こす他の疾患は、頸部や肩の腫瘍、神経炎、動静脈疾患及び様々な感染、並びに、腹部の器官の病変による疼痛などを含む。

#### 【0207】

本明細書において、「胸痛、腹痛及び背部痛」とは、胸腹部の内臓、胸腹部の壁組織の疾患が引き起こした疼痛を指し、肋間神経痛、肋間軟骨炎、狭心症、腹痛（急性腹部内臓痛）及び腰背部筋筋膜炎症候群を含むが、これらに限定されることはない。

10

#### 【0208】

本明細書において、「腰痛、下肢痛」とは、下背、腰仙、仙骨、骨盤、臀部及び下肢の痛みを指す。腰痛と下肢痛は、往々に独立して発生する疾患ではなく、多くの疾患が共有する特徴であり、臨床症状が様々であり、病因が非常に複雑であり、その多くが変性及び損傷であり、腰椎椎間板ヘルニア、急性腰椎捻挫、坐骨神経痛、骨粗鬆症、第3腰椎横突起症候群、梨状筋症候群、変形性膝関節症、尾骨痛及び踵痛などに関する疼痛を含むが、これらに限定されることはない。

#### 【0209】

本明細書において、「筋骨格痛」は、筋筋膜炎、外傷による疼痛及び慢性局所疼痛症候群を含むが、これらに限定されることはない。

20

#### 【0210】

本明細書において、「疼痛性糖尿病」とは、糖尿病による神経損傷が引き起こす疼痛を指し、糖尿病における神経損傷の少なくとも一部が血流低下及び高血糖によって引き起こされた。ある糖尿病患者は神経障害が起こらなく、他の患者は早期に発症する。糖尿病性神経障害は、1つ又は複数の病変部位に関わる単神経障害及び全身性多発神経障害に分けることができ、前記多発神経障害は拡散性又は対称性であることができ、通常に主に感覚方式に関わる（Merriott's Textbook of Neurology, 第9版, LPRowland LP編集）。糖尿病性神経障害の症状は、自律神経機能不全、又は、心臓、平滑筋及び腺の調節障害、又は低血圧、下痢、便秘及び性的不能を引き起こすことを含む。糖尿病性神経障害は、往々段階的に進化し、早期が神経終末領域に発症し、自律神経障害又は感覚ニューロパチーの場合は足に発症し、脳神経障害の場合は顔面部及び目の周りに発症し、断続的な痛みとうずきが起こり、その後の段階で、痛みがより強くなり、しばしば起こり、最後に、ある領域に痛覚がなくなると、無痛性神経障害になり、損傷を指示とする疼痛がなくなるので、組織をひどく損傷するリスクが大きく増加する。

30

#### 【0211】

本明細書において、「内臓疼痛」は、刺激性腸症候群(IRS)、慢性疲労に伴う又は伴わない症候群(CFS)、炎症性腸疾患(IRD)及び間質性膀胱炎の疼痛を含むが、これらに限定されることはない。

#### 【0212】

本明細書において、「血管疼痛」とは、下記要因の一種又は多種による疼痛を指す。第一、組織の不適切な灌流。一時的又は連続的な虚血が引き起こされ、例えば、運動中の四肢筋肉の局部虚血が発生される。第二、遅発性変化。例えば、皮膚又は腹部内臓に潰瘍又は壊疽がある。第三、大血管の直径の急激な変化又は加速された変化。例えば、動脈瘤の発症による変化。第四、大動脈破裂。その結果は、血液が流出し、腹膜又は胸膜の壁における侵害受容性繊維を刺激する。第五、動脈内への注射が動脈内皮を重度に刺激することによって引き起こされた強くけいらん。第六、静脈血還流による損傷。その結果は、筋膜区画を急速に拡張することによって大量浮腫が発生する（Bonicaら, The Management of Pain, 第一巻(第二版), Philadelphia; Lea&Febogger, 1990）。その実例としては、閉塞性動脈硬化症、閉塞性血栓性血管炎、急性動脈閉塞、塞栓症、先天性動静脈性瘤、血管攣縮病、レイノー病、肢端紫藍症、急性静脈閉鎖、血栓性静脈炎、静脈瘤及びリンパ浮腫を含む

40

50

が、これらに限定されることはない。

【0213】

本明細書において、「自律神経反射痛」とは、反射性交感神経性ジストロフィーによる疼痛を指す。反射性交感神経性ジストロフィーとは、機体が急慢性損傷を受けた後に、急激な自発疼痛が発生し、触覚と痛覚に対して過敏となり、浮腫や血液疾患を伴うことがあり、その後、皮膚と筋骨の栄養障害や委縮などの症状が発症しうることを指す。

【0214】

本明細書において、「術後の痛み」とは、機体が疾患自身及び手術による組織損傷に対する複雑な生理的反応であり、その表現は心理的と行動上の不愉快な経験である。

【0215】

本明細書において、「関節炎の痛み」は、骨関節炎、関節リウマチ、強直性脊椎炎、乾癬性関節症、痛風、偽痛風、感染性関節炎、腱炎、滑液包炎、骨損傷及び関節軟部組織炎症などの疾患に引き起された疼痛を含むが、これらに限定されることはない。

【0216】

本明細書において、「帯状疱疹後神経痛」とは、帯状疱疹の皮疹が治癒した後に、元の皮疹領域の皮下で長期間に亘って存在する激痛を指す。

【0217】

本明細書において、「侵害受容性疼痛」とは、侵害受容器を刺激することで伝達された組織損傷過程に引き起された疼痛、又は、侵害受容器の延長された興奮によって引き起された疼痛を指す。侵害受容器の延長された興奮によって引き起された疼痛は、侵害受容器への持続的有害刺激又はその感作又はこの双方に引き起されることができ、或いは、これらの要素に引き起され、かつその持続性、色々な反射メカニズム及び他の要素によって延長された疼痛である。

【0218】

医薬組成物

本発明は、有効治療量の 5 - G A B A<sub>A</sub> インバースアゴニストを含む医薬組成物の使用を提供する。本発明の治療に用いられる 5 - G A B A<sub>A</sub> インバースアゴニストは原料化合物の形態で投与されるが、好ましくは、有効成分が、任意に医薬的に許容される塩の形態で、添加剤、賦形剤、担体、緩衝剤及び/又は他の通常の医薬補助剤から選ばれる一種又は複数種と混合することで、医薬組成物を形成する。

【0219】

好ましい実施形態において、本発明は、5 - G A B A<sub>A</sub> インバースアゴニストを含む医薬組成物を提供し、そのうち、5 - G A B A<sub>A</sub> インバースアゴニストは、医薬的に許容される担体の一種又は複数種と、任意の他の当分野に公知の、又は使用される治療性及び/又は予防性の成分とを混合することができる。当該担体は、「許容される」ものである必要があり、即ち、製剤における他の成分との相溶性があり、かつその受容者にとって有害ではない。

【0220】

本発明に用いられる医薬組成物は、経口、直腸、気管支、鼻腔、肺、局所（頬内及び舌下を含む）、経皮、膣や腸胃外（皮膚、皮下、筋肉内、腹腔内、静脈内、動脈内、脳内、眼内注射又は注入を含む）の投与に適する組成物、或いは、吸入又はスプレーの投与に適する医薬組成物（粉末及び液体エアロゾル投与、又は徐放システム投与を含む）であってもよい。適切な徐放システムの例としては、本発明化合物の固体疎水性ポリマーの半透過性マトリックスを含み、そのうち、マトリックスが、例えば膜又はマイクロカプセルのような成形品の形態であってもよい。

【0221】

よって、本発明に用いられる化合物は、通常の添加剤又は希釈剤と共に医薬組成物及びその単位投与量の形態に調製することができる。このような形態は、固体（特に、錠剤、充填カプセル、粉末及び丸剤の形態）、液体（特に水溶液、又は非水溶液、懸濁液、乳剤、エリキシル剤）、上記形態を充填したカプセル、全ての経口投与の形態、直腸投与の坐剤

10

20

30

40

50

、及び腸胃外投与の注射可能な滅菌溶液を含む。このような医薬組成物及びその単位投与量形態は、通常比例の通常成分を含み、他の有効化合物又は成分を含みもしくは含まない。このような単位投与量形態は、毎日に所要の用量範囲に相当する任意の適当な有効量の有効成分を含有することができる。

【 0 2 2 2 】

本発明に用いられる化合物は、色々な経口及び胃腸外の剤形で投与できる。当分野の技術者にとって、下記の剤形は、有効成分としての本発明の化合物又はその医薬的に許容される塩を含むことができる。

【 0 2 2 3 】

本発明に用いられる化合物を医薬組成物に調製するために、医薬的に許容される担体は、固体又は液体であることができる。固体形態の製剤は、粉末、錠剤、丸剤、カプセル、カシエ剤 (cachet)、坐剤及び分散可能な顆粒剤を含む。固体担体は、希釈、香味剤、可溶化剤、潤滑剤、懸濁化剤、結合剤、防腐剤、錠剤崩壊剤又はカプセル化材料の一種又は複数種として機能できるものであってもよい。

【 0 2 2 4 】

粉末において、担体は、細分された固体であり、細分された有効成分と混合されている。

【 0 2 2 5 】

錠剤において、有効成分は、必要な結合性能を有する担体と適当な割合で混合し、所要の形状及びサイズに圧縮される。

【 0 2 2 6 】

粉末及び錠剤は、有効化合物を 5 % 又は 1 0 % から約 7 0 % まで含有することが好ましい。適当な担体としては、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク粉、砂糖、乳糖、ペクチン、デキストリン、デンプン、ゼラチン、トラガカントゴム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、低融点ワックス、ココアバターなどが挙げられる。用語の「製剤」は、担体としてのカプセル化材料と調製される有効化合物を含み、そのうち、担体を含み又は含まない有効成分は担体に囲まれ、一体になるように結合される。同様に、製剤は、カシエ剤及びロゼンジ剤 (lozenges) を含む。錠剤、散剤、カプセル剤、丸剤、カシエ剤及びロゼンジ剤は、経口投与に適する固体形態として使用される。

【 0 2 2 7 】

坐剤を調製するために、まず、脂肪酸グリセリド又はココアバターのような低融点ワックスを融解し、次に、攪拌することで有効成分を均一に分散させる。次に、当該融解された均一な混合物を適切な大きさの金型に注ぎ、冷却することで固化させる。

【 0 2 2 8 】

腔内投与に適する組成物は、腔坐剤、タンポン、クリーム剤、ゲル剤、ペースト剤、フォーム又はスプレー剤の形態で存在することができ、組成物には、有効成分以外、当分野に公知の適当な担体をも含む。

【 0 2 2 9 】

液体製剤は、溶液、懸濁液及び乳剤を含み、例えば、水溶液又は水 - プロピレングリコール溶液が挙げられる。例えば、腸胃外注射液体製剤は、水 - ポリエチレングリコール溶液に調製される。

【 0 2 3 0 】

よって、本発明の化合物は、腸胃外投与 (例えば、迅速な高濃度注射又は連続注入) 用の製剤に調製されることができ、添加される防腐剤と共に単位投与量の形態でアンプル瓶、予備充填注射器、小体積の輸液バッグ又は多投与量容器に存在することができる。当該組成物は、油性又は水性担体の懸濁液、溶液又は乳剤の形態とすることができ、懸濁剤、安定剤及び/又は分散剤のような製剤成分をも含むことができる。また、有効成分は、粉末の形態であってもよく、滅菌固体から無菌的に分離したり、溶液を凍結乾燥したりすることによって得ることができ、使用直前に適当な担体と、無菌的に、発熱原なく水再建することに用いられる。

10

20

30

40

50



## 【0231】

経口投与に適する水溶液は、有効成分を水に溶解し、所要の着色剤、調味剤、安定剤及び増粘剤を添加することで調製できる。

## 【0232】

経口投与に適する水懸濁液は、細分された有効成分を、天然もしくは合成ガム、樹脂、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムのような粘性含有物質、又は他の公知の懸濁剤の水に分散させて調製できる。

## 【0233】

さらに、使用直前に経口投与用の液体製剤に転化するように設計された固体製剤も含まれる。このような液体製剤は、溶液、懸濁液及び乳剤を含む。このような製剤は、有効成分以外に、着色剤、調味剤、安定剤、緩衝剤、人工的もしくは天然の甘味剤、分散剤、増粘剤、可溶化剤などを含むことができる。

10

## 【0234】

局所的に表皮に施すために、本発明の化合物は、軟膏剤、クリーム剤、ローション剤又は経皮パッチに調製される。例えば、軟膏剤及びクリーム剤は、水性又は油性のマトリックスに適当な増粘剤及び/又はゲル剤を添加することで調製できる。ローション剤は、水性又は油性のマトリックスを使用して調製でき、かつ通常に乳化剤、安定剤、分散剤、懸濁剤、増粘剤又は着色剤から選ばれる一種又は複数種を含む。

## 【0235】

口腔局所投与に適する組成物は、通常に調味マトリックスとしての蔗糖及びアカシアガムもしくはトラガントゴムに有効成分を含有するロゼンジ剤；ゼラチン及びグリセリンのような不活性のマトリックス、又は、蔗糖及びアカシアガムに有効成分を含有するトローチ (pastilles)；及び適当な液体の担体に有効成分を含有するガーグルを含む。

20

## 【0236】

溶液又は懸濁液は、通常の方法、例えば、ドロPPER、ピペット又はスプレーヤーによって鼻腔に直接に適用することができる。当該組成物は、単回投与又は複数投与の形態であってもよい。

## 【0237】

呼吸器投与は、エアロゾルによって達成でき、そのうち、有効成分は、適当な推進薬と共に加圧包装に仕込まれており、適当な推進薬は、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタンもしくはジクロロテトラフルオロエタンのようなクロロフルオロカーボン (CFC)、二酸化炭素、又は他の適切な気体を含む。エアロゾルには、レシチンのような界面活性剤を適切に含有することもできる。薬物の投与量は、量弁によって制御される、

30

## 【0238】

また、有効成分は、乾燥粉末の形態であってもよく、例えば、化合物と、適当な粉末マトリックス (例えば乳糖；デンプン；ヒドロキシプロピルメチルセルロース及びポリビニルピロリドン (PVP) のようなデンプン誘導体) との混合物が挙げられる。粉末担体は、鼻腔内にゲルを容易に形成できる。粉末組成物は、単位投与量の形態で存在することができる、例えば、カプセル又はカートリッジ (例えばゼラチン製のカプセル又はカートリッジ) に存在したり、粉末が吸入器を介して投与されるプリスターパックに存在したりする。

40

## 【0239】

呼吸器投与のための組成物 (鼻内用の組成物を含む) において、通常に化合物は小さな粒度を有し、例えば、5ミクロン又はより小さいオーダの粒度を有する。このような粒度は、当分野に公知の方法、例えば、微粉化によって得られる。

## 【0240】

必要に応じて、有効成分の徐放に適する組成物を使用できる。

## 【0241】

医薬製剤は、単位投与量の形態であることが好ましい。当該形態では、製剤は、適切な量の有効成分の単位投与量に細分される。単位投与量形態は、包装された製剤であってもよ

50

く、密封包装の中には、分離される大量の製剤が含まれ、例えば、包装される錠剤、カプセル、又はバイアルもしくはアンプル瓶に装入される粉末が含まれる。また、単位投与量形態は、カプセル、錠剤、カシェ剤又はロゼンジ剤自身であってもよく、任意の包装形態の適量の上記カプセル、錠剤などであってもよい。

【0242】

経口投与に用いられる錠剤又はカプセル、静脈投与に用いられる液体、及び連続注入液は、好ましい組成物である。

【0243】

製剤及び投与技術に関するより詳しい資料は、レミントン医薬科学 (Remington's Pharmaceutical Sciences) (Maack Publishing Co., Easton, PA) の最新版で調べられる。

10

【0244】

単位投与量における有効成分の量は、具体的な応用及び有効成分の効力に応じて変化でき、 $0.01\text{ mg} \sim$  約  $0.1\text{ g}$  の範囲に調節できる。例えば、医薬使用において、当該医薬は、 $0.01 \sim$  約  $100\text{ mg}$  のカプセルで1日3回投与することができ、必要に応じて、当該組成物は、さらに他の相容性治療薬を含むことができる。

【0245】

治療方法

治療使用において、本発明に用いられる化合物は、開始投与量として、1日あたり、 $0.001\text{ mg/kg}$  体重  $\sim 10\text{ mg/kg}$  体重で投与される。しかし、当該投与量は、患者の需要、治療される疾患の重篤度及び使用される化合物によって変化でき、一般的に、最初に当該化合物の最適投与量より少ない投与量で治療し、その後、投与量を少量で増加して最適効果に達し、便宜上、必要であれば、1日の総投与量を細分して、1日数回に分けて投与することができる。

20

【0246】

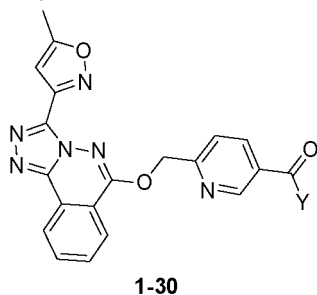
本発明の医薬組成物は、疼痛、アルツハイマー病、多発梗塞性認知症及び脳卒中を治療する他の医薬と併用することができ、このような他の医薬は、モルヒネ、ガバペンチンなどを含むが、これらに限定されることはない。よって、本発明は、疼痛、アルツハイマー病、多発梗塞性認知症及び脳卒中を治療するための医薬を提供し、当該医薬は、有効であり、明らかな副作用がない。本発明のもう1つの目的は、老人、肝臓又は腎臓の機能が低下している患者、又は心血管疾患のある患者のような特別な患者群に対して高度の安全性を有する医薬を提供する。

30

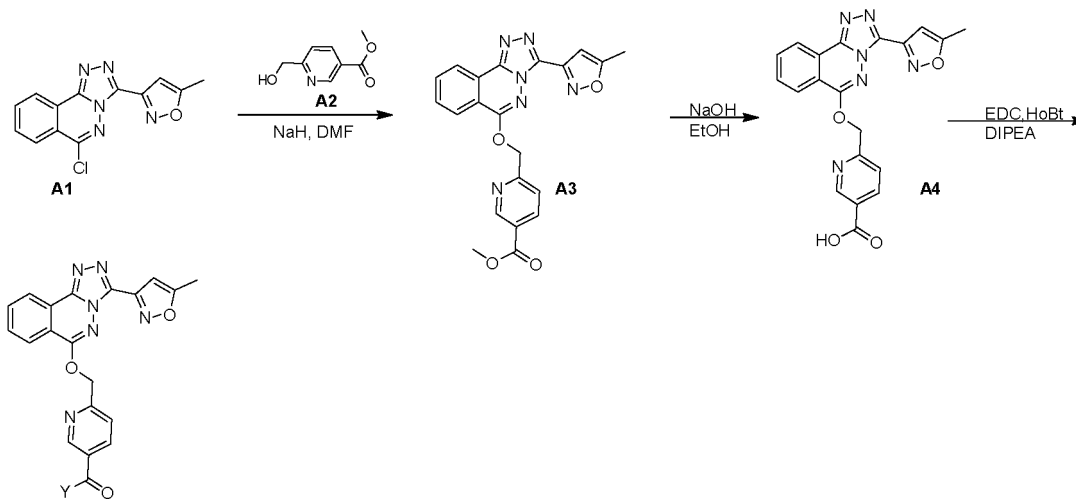
【実施例】

【0247】

## 【化 3 9】



## スキーム 1



1-30

## 【 0 2 4 8 】

## 実験操作

## ステップ 1

6 - [ 3 - ( 5 - メチル - イソオキサゾール - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 3 , 4 - a ] フタラジン 6 オキシ ) メチレン ] - ニコチン酸メチル ( A 3 )

DMF 150 mL に原料 A 2 ( 原料の製造は、Leslie J. Street, Francine Sternfeld, et al. J. Med. Chem. 2004, 47, 3642 - 3657 を参照 ) ( 1.75 g, 10.5 mmol ) を加え、アルゴンガス保護で 0 °C まで降温した後、さらに水素化ナトリウム ( 400 mg, 1.9 eq ) を加えて、当該温度で 15 分間攪拌した。次いで、化合物 A 1 ( 製造は、Sternfeld, Francine; Carling, Robert W, et al. J. Med. Chem., 2004, 47, 2176 - 2179 を参考 ) ( 1.5 g, 5.2 mmol ) を反応液に加えて、室温で 1.5 時間攪拌した。TLC ( 展開溶媒が塩化メチレン : メタノール = 20 : 1, R<sub>f</sub> = 0.3 ) によれば、原料が完全に反応したことを示す。氷水 30 mL を反応混合物に加え、2 N クエン酸を使用して pH 値を 5 ~ 6 に調整し、多くの溶媒 DMF を濃縮除去して、残留物が酢酸エチル 300 mL 及び水 300 mL に分散された。有機層を分離して、水 ( 200 mL × 3 回 ) で洗浄した。最後に、ブライン ( 50 mL ) で洗浄して、無水硫酸ナトリウムを使用して乾燥及び濃縮をした。残留物をカラムクロマトグラフィー ( 溶離剤が塩化メチレン ) に通過させ、生成物 1.19 g が得られ、収率が 54.2 % であった。

<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) : 9.24 ( d, 1 H ), 8.71 ~ 8.69 ( d, 1 H ), 8.36 ~ 8.32 ( m, 2 H ), 7.98 ( t, 1 H ), 7.87 ~ 7.85 ( t, 2 H ), 6.79 ( s, 1 H ), 5.82 ( s, 2 H ), 3.96 ( s, 3 H ), 2.58 ( s, 3 H ).

## 【 0 2 4 9 】

10

20

30

40

50

## ステップ 2

6 - [ 3 - ( 5 - メチル - イソオキサゾール - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 3 , 4 - a ] フタラジン 6 オキシ ) メチレン ] - ニコチン酸 ( A 4 )

室温で化合物 A 3 ( 1 . 8 g , 4 . 3 m m o l ) をエタノール ( 2 0 m L ) に溶解し、水酸化ナトリウム水溶液 ( 2 . 5 N , 2 . 5 m L ) を加えた後に、1 時間撹拌した。T L C ( 展開溶媒が塩化メチレン : メタノール = 1 0 : 1 , R f = 0 . 2 ) によれば、原料が完全に反応したことを示す。クエン酸 ( 2 N ) にて、p H 値を 5 ~ 6 に調整して、濾過し、濾液をエタノール ( 5 m L ) で一回洗浄して、さらに塩化メチレン ( 8 m L ) で一回洗浄した。ケーキを塩化メチレン 1 0 m L に加えて、1 時間撹拌し、吸引ろ過して、ケーキを塩化メチレン 2 m L で一回洗浄した。乾燥して、粗生成物 ( 5 5 0 m g , 3 1 . 6 % ) が得られた。

10

【 0 2 5 0 】

## ステップ 3

## 実施例 1

6 - ( ( 3 - ( 5 - メチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 3 , 4 - a ] フタラジン 6 オキシ ) メチレン ) - N - モルフォリノニコチンアミド ( 0 1 )

化合物 A 4 ( 1 0 0 m g , 0 . 2 4 8 m m o l ) 、 H O B t ( 6 8 m g , 0 . 4 9 6 m m o l ) 及び E D C I ( 9 5 m g , 0 . 4 9 6 m m o l ) を D M F 5 m L に順次加えて、室温で、アルゴンガス保護下で 1 0 分間撹拌した。4 - アミノモルホリン ( C A S : 4 3 1 9 - 4 9 - 7 ) ( 3 0 . 6 m g , 0 . 3 m m o l ) 及び N , N - ジイソプロピルエチルアミン ( 1 3 0 m g , 0 . 9 9 2 m m o l ) を混合物に順次加えた後に、室温で 1 2 時間撹拌した。T L C ( 展開溶媒が塩化メチレン : メタノール = 1 0 : 1 , R f = 0 . 4 ) によれば、原料が完全に反応したことを示す。塩化メチレン 2 5 m L を反応液に加え、そして反応液を水 3 0 m L に注ぎ、2 N のクエン酸を使用して p H 値を 5 ~ 6 に調整した。有機層を分離して、さらに水 ( 2 0 m L × 2 ) で洗浄して、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、残留物を分取板によって精製して、外観が白色固体である生成物 ( 3 6 m g , 2 9 . 7 % ) が得られた。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , D M S O - d 6 )

20

: 9 . 7 6 ( s , 1 H ) , 8 . 9 9 ( s , 1 H ) , 8 . 6 1 ~ 8 . 6 0 ( d , 1 H ) , 8 . 5 9 ( d , 1 H ) , 8 . 3 8 ~ 8 . 3 6 ( m , 2 H ) , 8 . 2 3 ~ 7 . 8 5 ( m , 2 H ) , 6 . 9 3 ( s , 1 H ) , 5 . 7 8 ( s , 2 H ) , 3 . 6 8 ( s , 4 H ) , 2 . 9 0 ( s , 4 H ) , 2 . 5 8 ( s , 3 H ) ; L C - M S : m / z ( E S + ) f o r C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>N<sub>8</sub>O<sub>4</sub> 4 8 7 . 1 5 [ M + 1 ]<sup>+</sup>.

30

【 0 2 5 1 】

## 実施例 2

( R ) - N - ( 1 - ヒドロキシ - n - プロパノール - 2 - イル ) - 6 - ( ( 3 - ( 5 - メチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 3 , 4 - a ] フタラジン - 6 - オキシ ) メチレン ) ニコチンアミド ( 0 2 )

実験操作は、実施例 1 と同様にして、原料として化合物 A 4 及び D - アミノプロパノール ( C A S : 3 5 3 2 0 - 2 3 - 1 ) を使用して、外観が白色固体である生成物 ( 0 2 ) ( 3 5 m g , 2 0 . 5 % ) が得られた。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , D M S O - d 6 )

40

: 9 . 0 6 ~ 9 . 0 5 ( d , 1 H ) , 8 . 6 0 ~ 8 . 5 8 ( d , 1 H ) , 8 . 3 7 ~ 8 . 3 5 ( d , 2 H ) , 8 . 2 7 ( d , 1 H ) , 8 . 1 3 ( t , 1 H ) , 8 . 0 0 ( t , 1 H ) , 7 . 8 7 ~ 7 . 8 5 ( d , 1 H ) , 6 . 9 3 ( s , 1 H ) , 5 . 7 7 ( s , 2 H ) , 4 . 7 7 ~ 4 . 7 4 ( t , 1 H ) , 4 . 0 5 ~ 4 . 0 2 ( m , 1 H ) , 3 . 4 5 ( m , 1 H ) , 3 . 3 7 ( m , 1 H ) , 3 . 3 3 ( s , 1 H ) , 2 . 5 8 ( s , 3 H ) , 2 . 0 1 ~ 1 . 9 9 ( m , 1 H ) , 1 . 1 5 ~ 1 . 1 3 ( d , 3 H ) ; L C - M S : m / z ( E S + ) f o r C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub> 4 6 0 . 1 4 [ M + 1 ]<sup>+</sup>.

【 0 2 5 2 】

## 実施例 3

50

N - ( ( 1 S , 2 S ) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル ) - 6 - ( ( 3 - ( 5 - メチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 3 , 4 - a ] フタラジン - 6 - オキシ ) メチレン ) ニコチンアミド ( 0 3 )

実験操作は、実施例 1 と同様にして、原料として化合物 A 4 及び TRANS - ( 1 S , 2 S ) - 2 - アミノ - シクロペンタノール塩酸塩 ( CAS : 6 8 3 2 7 - 0 4 - 8 ) を使用して、外観が白色固体である生成物 ( 7 5 m g , 6 5 . 8 % ) が得られた。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , D M S O - d 6 ) : 9 . 0 4 ( d , 1 H ) , 8 . 6 0 ~ 8 . 5 8 ( d , 1 H ) , 8 . 4 8 ~ 8 . 4 6 ( d , 1 H ) , 8 . 3 8 ~ 8 . 3 6 ( d , 1 H ) , 8 . 2 8 ~ 8 . 2 5 ( d , 1 H ) , 8 . 1 5 ~ 8 . 1 2 ( t , 1 H ) , 8 . 0 2 ~ 8 . 0 0 ( t , 1 H ) , 7 . 8 7 ~ 7 . 8 5 ( d , 1 H ) , 6 . 9 3 ( s , 1 H ) , 5 . 7 8 ( s , 2 H ) , 4 . 8 1 ~ 4 . 8 0 ( d , 1 H ) , 4 . 0 2 ~ 3 . 9 9 ( m , 2 H ) , 2 . 5 8 ( s , 3 H ) , 2 . 0 2 ~ 1 . 9 9 ( m , 2 H ) , 1 . 8 7 ~ 1 . 4 6 ( m , 4 H ) ; LC - MS : m / z ( ES + ) for C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub> 4 8 6 . 1 9 [ M + 1 ]<sup>+</sup>.

【 0 2 5 3 】

実施例 4

N - シクロプロピル - 6 - ( ( 3 - ( 5 - メチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 3 , 4 - a ] フタラジン - 6 - オキシ ) メチレン ) ニコチンアミド ( 0 4 )

実験操作は、実施例 1 と同様にして、原料として化合物 A 4 及びシクロプロピルアミン ( CAS : 7 6 5 - 3 0 - 0 ) を使用して、外観が白色固体である生成物 ( 5 4 m g , 5 0 % ) が得られた。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , D M S O - d 6 ) : 9 . 0 2 ~ 9 . 0 1 ( d , 1 H ) , 8 . 6 9 ~ 8 . 6 8 ( d , 1 H ) , 8 . 5 9 ~ 8 . 5 7 ( d , 1 H ) , 8 . 3 7 ~ 8 . 3 5 ( d , 1 H ) , 8 . 2 5 ~ 8 . 2 3 ( d , 1 H ) , 8 . 1 3 ~ 8 . 1 1 ( t , 1 H ) , 8 . 0 1 ~ 7 . 9 9 ( t , 1 H ) , 7 . 8 6 ~ 7 . 8 4 ( d , 1 H ) , 6 . 9 3 ( d , 1 H ) , 5 . 7 6 ( d , 2 H ) , 2 . 8 7 ~ 2 . 8 6 ( m , 1 H ) , 2 . 5 7 ( s , 3 H ) , 0 . 7 3 ~ 0 . 7 1 ( m , 2 H ) , 0 . 5 9 ~ 0 . 5 8 ( m , 2 H ) ; LC - MS : m / z ( ES + ) for C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub> 4 4 2 . 1 5 [ M + 1 ]<sup>+</sup>.

【 0 2 5 4 】

実施例 5

N - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - 6 - ( ( 3 - ( 5 - メチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 3 , 4 - a ] フタラジン - 6 - オキシ ) メチレン ) ニコチンアミド ( 0 5 )

実験操作は、実施例 1 と同様にして、原料として化合物 A 4 及び 1 - メチル - 4 - アミノピラゾール ( CAS : 6 9 8 4 3 - 1 3 - 6 ) を使用して、外観が白色固体である生成物 ( 5 3 m g , 4 4 . 3 % ) が得られた。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , D M S O - d 6 ) : 1 0 . 6 7 ( s , 1 H ) , 9 . 1 5 ( s , 1 H ) , 8 . 6 1 ~ 8 . 5 9 ( d , 1 H ) , 8 . 4 0 ~ 8 . 3 6 ( t , 2 H ) , 8 . 1 6 ~ 8 . 1 2 ( t , 1 H ) , 8 . 0 4 ~ 8 . 0 1 ( m , 2 H ) , 7 . 9 3 ~ 7 . 9 1 ( d , 1 H ) , 7 . 5 8 ( d , 1 H ) , 6 . 9 5 ( s , 1 H ) , 5 . 8 0 ( s , 2 H ) , 3 . 8 3 ( s , 3 H ) , 2 . 5 9 ( s , 3 H ) ; LC - MS : m / z ( ES + ) for C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>N<sub>9</sub>O<sub>3</sub> 4 8 2 . 1 3 [ M + 1 ]<sup>+</sup>.

【 0 2 5 5 】

実施例 6

N , N - ( ジメチル ) - 6 - ( ( 3 - ( 5 - メチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 3 , 4 - a ] フタラジン - 6 - オキシ ) メチレン ) ニコチンアミド ( 0 6 )

実験操作は、実施例 1 と同様にして、原料として化合物 A 4 及びジメチルアミン塩酸塩 ( CAS : 5 0 6 - 5 9 - 2 ) を使用して、外観が白色固体である生成物 ( 6 0 m g , 7 0 % ) が得られた。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , D M S O - d 6 ) : 8 . 6 7 ( s ,

1 H), 8.57 (d, 1H J = 8.0), 8.35 (d, 1H J = 8.0), 8.11 (t, 1H J = 7.6), 7.99 ~ 7.93 (m, 2H), 7.81 (d, 1H J = 8.0), 6.91 (s, 1H), 5.74 (s, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.57 (s, 3H)。LC-MS: m/z (ES+) for  $C_{22}H_{19}N_7O_3$  430.12 [M+1]<sup>+</sup>。

【0256】

#### 実施例 7

N-エチル-6-((3-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-オキシ)メチレン)ニコチンアミド(07)

実験操作は、実施例 1 と同様にして、原料として化合物 A 4 及びエチルアミン塩酸塩 (CAS: 557-66-4) を使用して、外観が白色固体である生成物 (105 mg, 75%) が得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 9.03 (d, 1H J = 1.6), 8.72 (t, 1H J = 5.2), 8.58 (d, 1H J = 8.0), 8.37 (d, 1H J = 8.0), 8.26 ~ 8.24 (m, 1H), 8.12 (t, 1H J = 7.2), 7.99 (t, 1H J = 7.2), 7.86 (d, 1H J = 8.0), 6.91 (s, 1H), 5.75 (s, 2H), 3.38 ~ 3.25 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.13 (t, 3H J = 7.2)。LC-MS: m/z (ES+) for  $C_{22}H_{19}N_7O_3$  430.0 [M+1]<sup>+</sup>。

【0257】

#### 実施例 8

N-(2-メトキシエチル)-6-((3-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-オキシ)メチレン)ニコチンアミド(08)

実験操作は、実施例 1 と同様にして、原料として化合物 A 4 及び 2-メトキシエチルアミン (CAS: 109-85-3) を使用して、外観が白色固体である生成物 (42 mg, 63%) が得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 9.03 (s, 1H), 8.80 (t, 1H J = 4.4), 8.55 (d, 1H J = 8.0), 8.34 (d, 1H J = 8.0), 8.28 ~ 8.25 (m, 1H), 8.10 (t, 1H J = 7.2), 7.97 (t, 1H J = 7.6), 7.84 (d, 1H J = 8.4), 6.87 (s, 1H), 5.73 (s, 2H), 3.50 ~ 3.30 (m, 4H), 3.26 (s, 3H), 2.55 (s, 3H)。LC-MS: m/z (ES+) for  $C_{23}H_{21}N_7O_4$  460.11 [M+1]<sup>+</sup>。

【0258】

#### 実施例 9

N-(2-ヒドロキシエチル)-6-((3-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-オキシ)メチレン)ニコチンアミド(09)

実験操作は、実施例 1 と同様にして、原料として化合物 A 4 及びエタノールアミン (CAS: 141-43-5) を使用して、外観が白色固体である生成物 (42 mg, 63%) が得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 9.04 (s, 1H), 8.72 (t, 1H J = 5.2), 8.57 (d, 1H J = 7.6), 8.36 (d, 1H J = 7.6), 8.28 ~ 8.24 (m, 1H), 8.11 (t, 1H J = 7.6), 7.96 (t, 1H J = 7.6), 7.85 (d, 1H J = 8.4), 6.90 (s, 1H), 5.75 (s, 2H), 4.80 (t, 1H J = 5.2), 3.55 ~ 3.48 (m, 2H), 3.31 ~ 3.38 (m, 2H), 2.56 (s, 3H)。LC-MS: m/z (ES+) for  $C_{22}H_{19}N_7O_4$  446.02 [M+1]<sup>+</sup>。

【0259】

#### 実施例 10

6-[3-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[3,

4 - a ] フタラジン - 6 - オキシメチレン ] - N - ( 2 - ブチル ) - ニコチンアミド ( 10 )

実験操作は、実施例 1 と同様にして、原料として化合物 A 4 及びイソブチルアミン ( C A S : 7 8 - 8 1 - 9 ) を使用して、外観が白色固体様である生成物 ( 0 1 ) ( 1 0 m g , 1 6 % ) が得られた。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , D M S O - d 6 ) 9 . 0 1 ( d , J = 1 . 6 H z , 1 H ) , 8 . 5 5 ( d , J = 7 . 8 H z , 1 H ) , 8 . 3 4 ( d d , J = 1 3 . 9 , 8 . 1 H z , 2 H ) , 8 . 2 3 ( d d , J = 8 . 2 , 2 . 2 H z , 1 H ) , 8 . 1 3 - 8 . 0 6 ( m , 1 H ) , 7 . 9 9 - 7 . 9 3 ( m , 1 H ) , 7 . 8 1 ( d , J = 8 . 0 H z , 1 H ) , 6 . 8 8 ( d , J = 0 . 9 H z , 1 H ) , 5 . 7 3 ( s , 2 H ) , 3 . 9 0 ( d t , J = 1 4 . 0 , 7 . 1 H z , 1 H ) , 2 . 5 4 ( d , J = 0 . 6 H z , 3 H ) , 1 . 4 8 ( t d , J = 1 3 . 5 , 6 . 7 H z , 2 H ) , 1 . 1 1 ( d , J = 6 . 6 H z , 3 H ) , 0 . 8 4 ( t , J = 7 . 4 H z , 3 H ) . L C - M S : m / z ( E S + ) f o r C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub> 4 5 8 [ M + 1 ]<sup>+</sup>.

【 0 2 6 0 】

実施例 1 1

6 - [ 3 - ( 5 - メチルイソキサゾール - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 3 , 4 - a ] フタラジン - 6 - オキシメチレン ] - N - ( 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル ) - ニコチンアミド ( 1 1 )

実験操作は、実施例 1 と同様にして、原料として化合物 A 4 及び 4 - アミノ - 1 - メチルピペリジン ( C A S : 4 1 8 3 8 - 4 6 - 4 ) を使用して、外観が灰白色固体である生成物 ( 7 5 m g , 6 5 . 8 % ) が得られた。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , D M S O - d 6 ) 9 . 0 1 ( d , J = 1 . 9 H z , 1 H ) , 8 . 6 0 - 8 . 4 7 ( m , 2 H ) , 8 . 3 0 ( d , J = 8 . 1 H z , 1 H ) , 8 . 2 4 ( d d , J = 8 . 2 , 2 . 0 H z , 1 H ) , 8 . 0 8 ( s , 1 H ) , 7 . 9 5 ( s , 1 H ) , 7 . 8 1 ( d , J = 8 . 2 H z , 1 H ) , 6 . 8 7 ( s , 1 H ) , 5 . 7 2 ( s , 2 H ) , 3 . 8 6 - 3 . 8 0 ( m , 1 H ) , 3 . 0 1 - 2 . 9 6 ( m , 2 H ) , 2 . 5 3 ( s , 3 H ) , 2 . 3 8 - 2 . 3 1 ( m , 5 H ) , 1 . 8 5 - 1 . 8 0 ( m , 2 H ) , 1 . 6 4 - 1 . 6 8 ( m , 2 H ) . L C - M S : m / z ( E S + ) f o r C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>N<sub>8</sub>O<sub>3</sub> 4 9 9 [ M + 1 ]<sup>+</sup>.

【 0 2 6 1 】

実施例 1 2

6 - [ 3 - ( 5 - メチルイソキサゾール - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 3 , 4 - a ] フタラジン - 6 - オキシメチレン ] - N - ( 2 - モルホリン - 4 - イル - エチル ) - ニコチンアミド ( 1 2 )

実験操作は、実施例 1 と同様にして、原料として化合物 A 4 及び N - ( 2 - アミノエチル ) モルホリン ( C A S : 2 0 3 8 - 0 3 - 1 ) を使用して、外観が白色固体である生成物 ( 5 4 m g , 5 0 % ) が得られた。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , D M S O - d 6 ) 9 . 0 1 ( s , 1 H ) , 8 . 6 9 ( s , 1 H ) , 8 . 5 3 ( s , 1 H ) , 8 . 2 7 ( d , J = 3 5 . 0 H z , 2 H ) , 8 . 0 8 ( s , 1 H ) , 7 . 9 5 ( s , 1 H ) , 7 . 8 2 ( s , 1 H ) , 6 . 8 7 ( s , 1 H ) , 5 . 7 2 ( s , 2 H ) , 4 . 0 2 - 3 . 9 5 ( m , 1 H ) , 3 . 5 8 - 3 . 5 1 ( m , 3 H ) , 3 . 2 4 - 3 . 0 1 ( m , 4 H ) , 2 . 5 3 ( s , 3 H ) , 2 . 4 3 - 2 . 2 8 ( m , 3 H ) , 1 . 9 8 - 1 . 9 2 ( m , 1 H ) . L C - M S : m / z ( E S + ) f o r C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>N<sub>8</sub>O<sub>4</sub> 5 1 5 [ M + 1 ]<sup>+</sup>.

【 0 2 6 2 】

実施例 1 3

6 - [ 3 - ( 5 - メチルイソキサゾール - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 3 , 4 - a ] フタラジン - 6 - オキシメチレン ] - N - ( テトラヒドロフラン - 3 - イル ) - ニコチンアミド ( 1 3 )

実験操作は、実施例 1 と同様にして、原料として化合物 A 4 及び 3 - アミノテトラヒドロフラン ( C A S : 8 8 6 7 5 - 2 4 - 5 ) を使用して、外観が白色固体様である生成物 ( 5 3 m g , 6 0 % ) が得られた。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , D M S O - d 6 )

9.02 (s, 1H), 8.75 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.34 - 8.20 (m, 2H), 8.08 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.94 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.72 (s, 2H), 4.44 (s, 1H), 3.88 - 3.76 (m, 2H), 3.68 (dd, J = 14.1, 8.1 Hz, 1H), 3.57 (dd, J = 8.9, 4.1 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.13 (dt, J = 14.9, 8.0 Hz, 1H), 1.96 - 1.83 (m, 1H). LC-MS: m/z (ES+) for  $C_{24}H_{21}N_7O_4$  472 [M+1]<sup>+</sup>.

【0263】

実施例 14

10

N-(2-アセトアミノエチル)-6-[3-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-オキシメチレン]-N-(1S,2S-2-ヒドロキシ-シクロペンチル)-ニコチンアミド(14)

実験操作は、実施例 1 と同様にして、原料として化合物 A4 及び N-アセチルエチレンジアミン(CAS:1001-53-2)を使用して、外観が白色固体である生成物(58 mg)が得られ、収率が 80%であった。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.00 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.73 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 8.1, 2.3 Hz, 1H), 8.09 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.96 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.73 (s, 2H), 3.29 - 3.24 (m, 2H), 3.18 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.76 (s, 3H). LC-MS: m/z (ES+) for  $C_{24}H_{22}N_8O_4$  487 [M+1]<sup>+</sup>.

20

【0264】

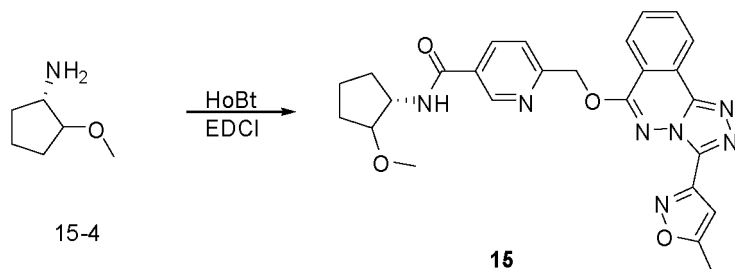
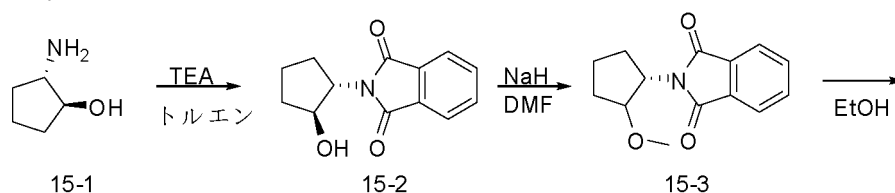
実施例 15

6-[3-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-オキシメチレン]-N-(1S-2-ヒドロキシメチル-シクロペンチル)-ニコチンアミド(15)

【0265】

【化 40】

30



40

【0266】

15-4の合成は、以下の通りに行った。

【0267】

1S,2S-2-(2-ヒドロキシル-シクロペンチル)-イソインドール-1,3-ジオン(15-2)

TRANS-(1S,2S)-2-アミノ-シクロペンタノール塩酸塩 15-1 (CAS: 68327-04-8) (1.37 g, 10 mmol) 及び Et<sub>3</sub>N (3 g, 30 mmol)

50



o 1) をそれぞれトルエン (40 mL) に加えて、室温で5分間攪拌し、攪拌しながら無水フタル酸 (1.48 g, 10 mmol) を加え、4時間攪拌還流した。TLCによれば、反応が完了したことを示し、水40ミリリットルを加えて洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、減圧下で乾燥し、カラムを透過させて、1.7 gの白色固体が得られ、収率が73.5%であった。

#### 【0268】

(S) - 2 - (2 - メトキシ - シクロペンチル) - イソインドール - 1, 3 - ジオン (15 - 3)

15 - 2 (850 mg, 3.68 mmol) をDMF (3 mL) に溶解して、0℃まで降温し、NaH (177 mg, 4.4 mmol) を分割添加し、気泡がないまで攪拌して、さらに約20分間でMeI (624 mg, 4.4 mmol) を加えて、自然的に室温まで昇温し、かつ2h反応した。TLC (PE : EA = 2 : 1, R<sub>f</sub> = 0.8) によれば、反応が完了したことを示し、水を加えて、EAで抽出し、有機相を乾燥した。シリカゲルカラムを透過させて精製を行い、600ミリグラムの白色固体が得られ、収率が66%であった。

#### 【0269】

(S) - 2 - メトキシ - シクロペンチルアミン (15 - 4)

15 - 3 (700 mg, 2.85 mmol) 及び水加ヒドラジン (500 mg, 8.49 mmol) をそれぞれエタノール (15ミリリットル) に加えて、攪拌しながら昇温して3時間還流した。TLC (PE : EA = 1 : 1) によれば、原料が完全に反応したことを示し、1Nの水酸化ナトリウム溶液を加えて、DCM (6 \* 20 mL) で抽出し、有機相を合わせて、ロータリー乾燥し、油状物200 mgが得られ、収率が61%であった。

#### 【0270】

6 - [3 - (5 - メチルイソキサゾール - 3 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4 - a] フタラジン - 6 - オキシメチレン] - N - (1S - 2 - ヒドロキシメチル - シクロペンチル) - ニコチンアミド (15)

実験操作は、実施例1と同様にして、原料として化合物A4及び中間体(15 - 4)を使用して、外観が白色固体である生成物(190 mg, 63%)が得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) : 9.03 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.56 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 8.34-8.24 (m, 2H), 8.10 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.97 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.75 (s, 2H), 4.22-4.15 (m, 1H), 3.72-3.67 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.04-1.83 (m, 2H), 1.75-1.48 (m, 4H)。LC - MS : m/z (E<sup>+</sup>) for C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub> 500.0 [M + 1]<sup>+</sup>。

#### 【0271】

##### 実施例16

N - メチル - 6 - [3 - (5 - メチルイソキサゾール - 3 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4 - a] フタラジン - 6 - オキシメチレン] - N - (2 - モルホリン - 4 - イル - エチル) - ニコチンアミド (16)

実験操作は、実施例1と同様にして、原料として化合物A4及びN - メチル - 2 - モルホリンエチルアミン (CAS : 41239 - 40 - 1) を使用して、外観が白色固体である生成物(45 mg, 71%)が得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) : 8.62 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.08 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.94 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.71 (s, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.29 - 3.18 (m, 3H), 2.92 (d, J = 23.7 Hz, 3H), 2.54 (s, 4H), 2.37 (d, J = 43.8 Hz, 3H), 2.01 (s, 2H)。LC - MS : m/z (E<sup>+</sup>) for C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>N<sub>8</sub>O<sub>4</sub> 529 [M + 1]<sup>+</sup>。

#### 【0272】

## 実施例 17

(6 - ((3 - (5 - メチルイソキサゾール - 3 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4 - a] フタラジン - 6 - イル) オキシ) メチレン) ピリジン - 3 - イル) (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ケトン (17)

実験操作は、実施例 1 と同様にして、原料として化合物 A 4 及び N - メチルピペラジン (CAS : 109 - 01 - 3) を使用して、外観が白色固体である生成物 (100 mg, 88%) が得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 8.62 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.09 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.96 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 8.0, 2.1 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 5.72 (s, 2H), 3.62 - 3.58 (m, 2H), 3.35 - 3.30 (s, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.37 - 2.33 (m, 2H), 2.26 - 2.22 (m, 2H), 2.17 (s, 3H). LC - MS : m/z (ES+) for C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>8</sub>O<sub>3</sub> 485 [M + 1]<sup>+</sup>.

【0273】

## 実施例 18

N - (1 - アセチルピロリジン - 3 - イル) - 6 - ((3 - (5 - メチルイソキサゾール - 3 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4 - a] フタラジン - 6 - イル) オキシ) メチレン) - ニコチンアミド (18)

実験操作は、実施例 1 と同様にして、原料として化合物 A 4 及び 1 - アセチル - 3 - アミノピロリジン (CAS : 833483 - 45 - 7) を使用して、外観が白色固体である生成物 (100 mg, 87%) が得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 9.04 - 8.98 (m, 1H), 8.75 (dd, J = 17.7, 6.6 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.24 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 11.2, 4.0 Hz, 1H), 7.95 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.2, 3.1 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 5.72 (s, 2H), 4.44 (ddd, J = 30.1, 11.5, 5.9 Hz, 1H), 3.76 - 3.53 (m, 1H), 3.53 - 3.31 (m, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.14 - 2.08 (m, 1H), 2.00 - 1.83 (m, 4H). LC - MS : m/z (ES+) for C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>N<sub>8</sub>O<sub>4</sub> 513 [M + 1]<sup>+</sup>.

【0274】

## 実施例 19

1 - (6 - ((3 - (5 - メチルイソキサゾール - 3 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4 - a] フタラジン - 6 - イル) オキシ) メチレン) ニコチン) ピペリジン - 3 - ホルムアミド (19)

実験操作は、実施例 1 と同様にして、原料として化合物 A 4 及び 3 - ピペリジンカルボキサミド (CAS : 4138 - 26 - 5) を使用して、外観が白色固体である生成物 (75 mg, 60%) が得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 8.62 (s, 1H), 8.55 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.09 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.96 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.39 - 7.25 (m, 1H), 6.90 - 6.81 (m, 2H), 5.72 (s, 2H), 4.41 - 4.22 (m, 1H), 3.49 - 3.45 (m, 1H), 3.25 - 3.11 (m, 1H), 3.04 - 2.99 (s, 1H), 2.87 - 2.82 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.31 - 2.27 (m, 1H), 1.92 - 1.87 (m, 1H), 1.58 - 1.52 (m, 2H), 1.43 - 1.38 (m, 1H). LC - MS : m/z (ES+) for C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>N<sub>8</sub>O<sub>4</sub> 513 [M + 1]<sup>+</sup>.

【0275】

## 実施例 20

6 - [ 3 - ( 5 - メチルイソキサゾール - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 3 , 4 - a ] フタラジン - 6 - オキシメチレン ] - N - ( テトラヒドロフラン - 3 - イル ) メチレン ) - ニコチンアミド ( 20 )

実験操作は、実施例 1 と同様にして、原料として化合物 A 4 及び 3 - アミノメチル - テトラヒドロフラン ( C A S : 1 6 5 2 5 3 - 3 1 - 6 ) を使用して、外観が白色固体である生成物 ( 50 m g , 63 % ) が得られた。<sup>1</sup>H NMR ( 400 M H z , D M S O - d 6 ) 9 . 0 1 ( d , J = 2 . 1 H z , 1 H ) , 8 . 7 7 ( s , 1 H ) , 8 . 5 5 ( d , J = 7 . 7 H z , 1 H ) , 8 . 3 3 ( d , J = 8 . 0 H z , 1 H ) , 8 . 2 3 ( d d , J = 8 . 0 , 2 . 1 H z , 1 H ) , 8 . 1 0 ( t , J = 7 . 1 H z , 1 H ) , 7 . 9 6 ( t , J = 7 . 6 H z , 1 H ) , 7 . 8 3 ( d , J = 8 . 2 H z , 1 H ) , 6 . 8 8 ( s , 1 H ) , 5 . 7 4 ( s , 2 H ) , 3 . 7 5 - 3 . 5 4 ( m , 3 H ) , 3 . 4 6 - 3 . 4 2 ( m , 1 H ) , 3 . 2 5 - 3 . 2 1 ( m , 2 H ) , 2 . 5 4 ( s , 3 H ) , 1 . 9 3 - 1 . 8 9 ( m , 2 H ) , 1 . 5 9 - 1 . 5 5 ( m , 1 H ) . L C - M S : m / z ( E S + ) f o r C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub> 486 [ M + 1 ]<sup>+</sup>.

【 0 2 7 6 】

## 実施例 21

N - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) - 6 - [ 3 - ( 5 - メチルイソキサゾール - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 3 , 4 - a ] フタラジン - 6 - オキシメチレン ] ニコチンアミド ( 21 )

実験操作は、実施例 1 と同様にして、原料として化合物 A 4 及び 2 , 2 - ジフルオロエチルアミン ( C A S : 4 3 0 - 6 7 - 1 ) を使用して、外観が白色固体である生成物 ( 100 m g , 80 % ) が得られた。<sup>1</sup>H NMR ( 400 M H z , D M S O - d 6 ) 9 . 0 8 - 9 . 0 4 ( m , 2 H ) , 8 . 5 5 ( d , J = 7 . 5 H z , 1 H ) , 8 . 3 4 ( d , J = 8 . 3 H z , 1 H ) , 8 . 2 7 ( d d , J = 8 . 2 , 2 . 3 H z , 1 H ) , 8 . 1 2 - 8 . 0 7 ( m , 1 H ) , 7 . 9 7 ( t , J = 7 . 2 H z , 1 H ) , 7 . 8 5 ( d , J = 8 . 1 H z , 1 H ) , 6 . 8 8 ( d , J = 0 . 9 H z , 1 H ) , 6 . 1 1 ( t t , J = 5 5 . 4 , 4 . 1 H z , 1 H ) , 5 . 7 3 ( s , 2 H ) , 3 . 7 5 - 3 . 6 1 ( m , 2 H ) , 2 . 5 4 ( d , J = 0 . 8 H z , 3 H ) . L C - M S : m / z ( E S + ) f o r C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub> 466 [ M + 1 ]<sup>+</sup>.

【 0 2 7 7 】

## 実施例 22

( 4 - メトキシピペリジン - 1 - イル ) ( 6 - ( ( ( 3 - ( 5 - メチルイソキサゾール - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 3 , 4 - a ] フタラジン - 6 - イル ) オキシ ) メチレン ) ピリジン - 3 - イル ) ケトン ( 22 )

実験操作は、実施例 1 と同様にして、原料として化合物 A 4 及び 4 - メトキシピペリジン ( C A S : 4 0 4 5 - 2 4 - 3 ) を使用して、外観が白色固体である生成物 ( 50 m g , 56 % ) が得られた。<sup>1</sup>H NMR ( 400 M H z , D M S O - d 6 ) 8 . 6 6 ( d , J = 1 . 5 H z , 1 H ) , 8 . 5 9 ( d , J = 8 . 0 H z , 1 H ) , 8 . 3 7 ( d , J = 8 . 0 H z , 1 H ) , 8 . 1 2 ( d d , J = 1 1 . 2 , 4 . 2 H z , 1 H ) , 8 . 0 2 - 7 . 9 7 ( m , 1 H ) , 7 . 9 2 ( d d , J = 8 . 0 , 2 . 2 H z , 1 H ) , 7 . 8 1 ( d , J = 8 . 1 H z , 1 H ) , 6 . 9 4 ( d , J = 0 . 8 H z , 1 H ) , 5 . 7 6 ( s , 2 H ) , 3 . 9 6 - 3 . 8 7 ( m , 1 H ) , 3 . 4 9 - 3 . 3 9 ( m , 2 H ) , 3 . 2 6 ( s , 3 H ) , 3 . 2 2 - 3 . 0 9 ( m , 2 H ) , 2 . 5 8 ( d , J = 0 . 6 H z , 3 H ) , 1 . 9 2 - 1 . 7 5 ( m , 2 H ) , 1 . 5 3 - 1 . 3 9 ( m , 2 H ) . L C - M S : m / z ( E S + ) f o r C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub> 500 [ M + 1 ]<sup>+</sup>.

【 0 2 7 8 】

## 実施例 23

( 4 , 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル ) ( 6 - ( ( ( 3 - ( 5 - メチルイソキサゾール - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 3 , 4 - a ] フタラジン - 6 - イル ) オ

キシ)メチレン)ピリジン-3-イル)ケトン(23)

実験操作は、実施例1と同様にして、原料として化合物A4及び4,4-ジフルオロピペリジン塩酸塩(CAS:144230-52-4)を使用して、外観が白色固体である生成物(60mg,58%)が得られた。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)

8.69(d,J=1.5Hz,1H),8.55(d,J=7.8Hz,1H),8.33(d,J=8.0Hz,1H),8.09(t,J=7.6Hz,1H),7.95(dd,J=12.9,4.8Hz,2H),7.81(d,J=8.0Hz,1H),6.91(s,1H),5.73(s,2H),3.80-3.59(m,2H),3.47-3.33(m,2H),2.55(s,3H),2.12-1.93(m,4H). LC-MS:m/z(ES+) for C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub> 506 [M+1]<sup>+</sup>.

10

【0279】

実施例24

N-(シクロプロピルメチル)-6-[3-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-オキシメチレン]ニコチンアミド(24)

実験操作は、実施例1と同様にして、原料として化合物A4及びシクロプロピルメチルアミン(CAS:2516-47-4)を使用して、外観が白色固体である生成物(65mg,41%)が得られた。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)

9.07(d,J=1.8Hz,1H),8.83(t,J=5.6Hz,1H),8.60(d,J=8.0Hz,1H),8.38(d,J=8.0Hz,1H),8.29(dd,J=8.2,2.2Hz,1H),8.14(t,J=7.6Hz,1H),8.01(t,J=7.7Hz,1H),7.87(d,J=8.1Hz,1H),6.93(s,1H),5.78(s,2H),3.18(t,J=6.2Hz,2H),2.59(s,3H),1.09-0.96(m,1H),0.53-0.35(m,2H),0.24(q,J=4.9Hz,2H). LC-MS:m/z(ES+) for C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub> 456 [M+1]<sup>+</sup>.

20

【0280】

実施例25

(1R,4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル(6-(3-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-イル)オキシ)メチレン)ピリジン-3-イル)ケトン(25)

30

実験操作は、実施例1と同様にして、原料として化合物A4及び2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン(CAS:909186-56-7)を使用して、外観が白色固体である生成物(87mg,67%)が得られた。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)

8.62(d,J=1.5Hz,1H),8.55(d,J=8.0Hz,1H),8.33(d,J=7.9Hz,1H),8.09(t,J=7.1Hz,1H),7.96(t,J=7.2Hz,1H),7.87(d,J=8.1Hz,1H),6.93(s,1H),5.78(s,2H),3.18(t,J=6.2Hz,2H),2.59(s,3H),1.09-0.96(m,1H),0.53-0.35(m,2H),0.24(q,J=4.9Hz,2H). LC-MS:m/z(ES+) for C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub> 456 [M+1]<sup>+</sup>.

40

8.74(dd,J=21.3,1.5Hz,1H),8.55(d,J=7.7Hz,1H),8.33(d,J=8.1Hz,1H),8.09(t,J=7.2Hz,1H),8.05-7.93(m,2H),7.79(dd,J=11.2,8.2Hz,1H),6.89(d,J=14.0Hz,1H),5.73(d,J=4.6Hz,2H),4.83-4.31(m,2H),3.85(dd,J=40.0,7.4Hz,1H),3.68(dd,J=40.0,6.3Hz,1H),3.50(t,J=10.0Hz,1H),3.24(d,J=9.6Hz,1H),2.54(s,3H),1.91-1.69(m,2H). LC-MS:m/z(ES+) for C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub> 484 [M+1]<sup>+</sup>.

【0281】

実施例26

50

6 - [ 3 - ( 5 - メチルイソキサゾール - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 3 , 4 - a ] フタラジン - 6 - オキシメチレン ] - N - ( ( テトラヒドロフラン - 2 - イル ) メチレン ) ニコチンアミド ( 2 6 )

実験操作は、実施例 1 と同様にして、原料として化合物 A 4 及びフルフリルアミン ( C A S : 6 1 7 - 8 9 - 0 ) を使用して、外観が白色固体である生成物 ( 6 0 m g , 6 3 % ) が得られた。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , D M S O ) 9 . 0 2 ( d , J = 1 . 7 H z , 1 H ) , 8 . 7 7 ( t , J = 5 . 8 H z , 1 H ) , 8 . 5 5 ( d , J = 7 . 9 H z , 1 H ) , 8 . 3 3 ( d , J = 8 . 3 H z , 1 H ) , 8 . 2 4 ( d d , J = 8 . 2 , 2 . 2 H z , 1 H ) , 8 . 0 9 ( t , J = 7 . 6 H z , 1 H ) , 7 . 9 6 ( t , J = 7 . 6 H z , 1 H ) , 7 . 8 2 ( d , J = 8 . 1 H z , 1 H ) , 6 . 8 8 ( s , 1 H ) , 5 . 7 3 ( s , 2 H ) , 4 . 0 2 - 3 . 8 9 ( m , 1 H ) , 3 . 6 7 ( d d d , J = 5 8 . 7 , 1 4 . 5 , 7 . 4 H z , 2 H ) , 3 . 3 6 - 3 . 3 1 ( m , 2 H ) , 2 . 5 4 ( s , 3 H ) , 1 . 9 4 - 1 . 7 3 ( m , 3 H ) , 1 . 5 9 - 1 . 4 8 ( m , 1 H ) , L C - M S : m / z ( E S + ) f o r C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub> 4 8 6 [ M + 1 ]<sup>+</sup>.

【 0 2 8 2 】

実施例 2 7

6 - [ 3 - ( 5 - メチルイソキサゾール - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 3 , 4 - a ] フタラジン - 6 - オキシメチレン ] - N - ( 2 - ( メタンスルホニル ) エチル ) ニコチンアミド ( 2 7 )

実験操作は、実施例 1 と同様にして、原料として化合物 A 4 及び 2 - ( メタンスルホニル ) エチルアミン ( C A S : 4 9 7 7 3 - 2 0 - 8 ) を使用して、外観が白色固体である生成物 ( 1 0 0 m g , 8 0 % ) が得られた。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , D M S O )

9 . 0 5 ( d , J = 1 . 8 H z , 1 H ) , 9 . 0 1 ( t , J = 5 . 6 H z , 1 H ) , 8 . 5 9 ( d , J = 7 . 8 H z , 1 H ) , 8 . 3 8 ( d , J = 8 . 1 H z , 1 H ) , 8 . 2 7 ( d d , J = 8 . 2 , 2 . 2 H z , 1 H ) , 8 . 1 4 ( t , J = 7 . 2 H z , 1 H ) , 8 . 0 1 ( t , J = 7 . 2 H z , 1 H ) , 7 . 8 9 ( d , J = 8 . 2 H z , 1 H ) , 6 . 9 3 ( d , J = 0 . 7 H z , 1 H ) , 5 . 7 8 ( s , 2 H ) , 3 . 7 1 ( d d , J = 1 2 . 6 , 6 . 5 H z , 2 H ) , 3 . 4 1 ( t , J = 6 . 8 H z , 2 H ) , 3 . 0 6 ( s , 3 H ) , 2 . 5 8 ( s , 3 H ) . L C - M S : m / z ( E S + ) f o r C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub>S 5 0 8 [ M + 1 ]<sup>+</sup>.

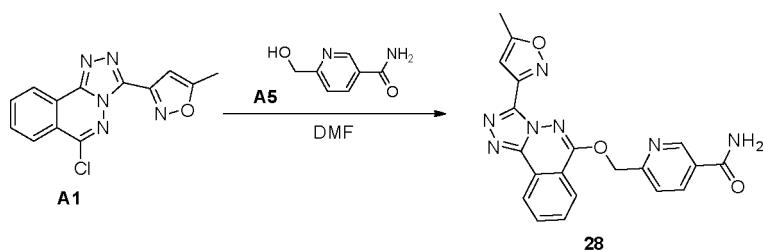
【 0 2 8 3 】

実施例 2 8

6 - [ 3 - ( 5 - メチルイソキサゾール - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 3 , 4 - a ] フタラジン - 6 - オキシメチレン ] ニコチンアミド ( 2 8 )

【 0 2 8 4 】

【 化 4 1 】



【 0 2 8 5 】

原料として A 1 ( 1 0 0 m g , 0 . 3 5 m m o l ) 、 6 - ( ヒドロキシメチル ) - 3 - ピリジンカルボキサミド ( A 5 ) ( C A S : 1 1 9 6 4 6 - 4 9 - 0 ) ( 4 0 m g , 0 . 3 5 m m o l ) 及び C s<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 2 2 7 m g , 0 . 7 0 m m o l ) を D M F 2 0 m L に加えて、アルゴンガス保護下で、室温で終夜攪拌して、黄色い懸濁液が得られた。T L C ( 展開溶媒が塩化メチレン : メタノール = 2 0 : 1 , R f = 0 . 3 ) によれば、原料が完全に反応したことを示す。D M F を乾燥して、カラムクロマトグラフィーによって白色固体

77 mg が得られ、収率が 55 % であった。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  
 9.04 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 8.54 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H),  
 8.33 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 8.26 (dd,  $J = 8.2, 2.2$  Hz, 1H),  
 8.17 (s, 1H), 8.08 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.95 (t,  
 $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.81 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.60 (s, 1H)  
 ), 6.87 (s, 1H), 5.73 (s, 2H), 2.54 (s, 3H). LC-MS:  
 $m/z$  (ES+) for  $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_7\text{O}_3$  402  $[M+1]^+$ .

【0286】

#### 実施例 29

2 - (6 - [3 - (5 - メチルイソキサゾール - 3 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ  
 [3, 4 - a] フタラジン - 6 - オキシメチレン] ニコチンアミド) 酢酸 (29)

10

実験操作は、実施例 1 と同様にして、原料として化合物 A4 及びグリシン tert - ブチ  
 ルエステル (CAS: 6456 - 74 - 2) を使用して、生成物が得られた後に、トリフ  
 ルオロ酢酸に室温で攪拌して、外観が白色固体である最終産品 (100 mg, 総収率 60  
 %) が得られた。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)

12.66 (s, 1H), 9.07 (dd,  $J = 12.8, 6.8$  Hz, 2H), 8.54 (d,  $J = 7.7$  Hz,  
 1H), 8.34 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 8.27 (dd,  $J = 8.3, 2.0$  Hz, 1H),  
 8.09 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.96 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.85 (d,  
 $J = 8.1$  Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.74 (s, 2H), 3.93 (d,  
 $J = 5.8$  Hz, 2H), 2.53 (s, 3H). LC-MS:  
 $m/z$  (ES+) for  $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_7\text{O}_5$  460  $[M+1]^+$ .

20

【0287】

#### 実施例 30

6 - [3 - (5 - メチルイソキサゾール - 3 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [3,  
 4 - a] フタラジン - 6 - オキシメチレン] - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル)  
 ニコチンアミド (30)

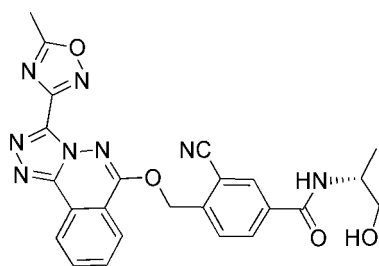
実験操作は、実施例 1 と同様にして、原料として化合物 A4 及び 2, 2, 2 - トリフルオ  
 ロエチルアミン (CAS: 753 - 90 - 2) を使用して、外観が白色固体である生成物  
 (56 mg, 48 %) が得られた。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)

9.32 (t,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 9.06 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 8.55 (d,  
 $J = 7.9$  Hz, 1H), 8.35 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.29 (dd,  
 $J = 8.2, 2.3$  Hz, 1H), 8.09 (dd,  $J = 11.2, 4.2$  Hz, 1H),  
 7.97 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.86 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H),  
 6.87 (d,  $J = 0.8$  Hz, 1H), 5.75 (s, 2H), 4.18 - 4.02 (m,  
 2H), 2.53 (s, 3H). LC-MS:  
 $m/z$  (ES+) for  $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_3$  484  $[M+1]^+$ .

30

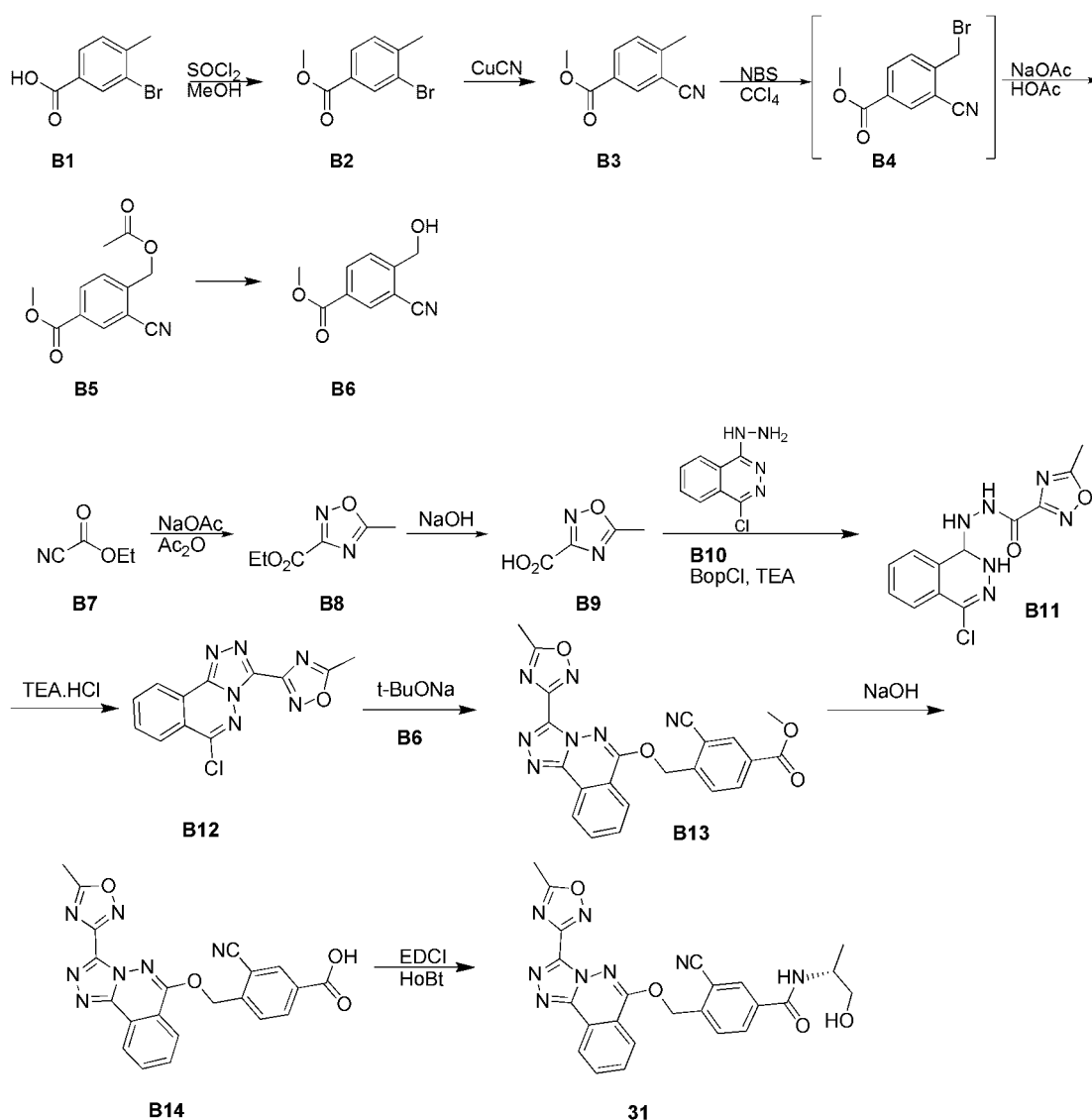
【0288】

## 【化 4 2】



31

## スキーム 2



## 【 0 2 8 9 】

## 実験過程

## ステップ 1

3 - プロモ - 4 - メチル安息香酸メチル ( B 2 )

3 - プロモ - 4 - メチル安息香酸 ( B 1 ) 4 . 5 g をメタノール 5 0 m L に溶解して、氷浴で攪拌する条件下で、塩化チオニル 7 . 4 7 g を滴下し、滴下が完了した後に、自然的に室温に昇温して、さらに 1 時間還流した。T L C 板 ( 石油エーテル : 酢酸エチル = 2 : 1 , R f = 0 . 9 ) によれば、原料が完全に反応したことを示し、減圧して溶媒を乾燥し、黄色い液体 ( 4 . 6 g , 収率 9 6 % ) が得られ、精製することなく次の反応に直接に投入

10

20

30

40

50

した。

【0290】

ステップ2

3 - シアノ - 4 - メチル安息香酸メチル (B3)

室温で化合物 B2 (2.4 g) 及びシアン化第一銅 (3.0 g) をそれぞれ DMF 50 mL に加えて、アルゴンガス保護下で、混合物を 140 °C に昇温して、16 時間反応した。TLC 板 (石油エーテル: 酢酸エチル = 2 : 1, R<sub>f</sub> = 0.5) によれば、原料が完全に反応したことを示し、反応混合物を水 150 mL に注ぎ、塩化メチレン 150 mL で抽出し、有機相を水 100 mL で三回洗浄して、さらにブライン 100 mL で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで溶媒を乾燥し、濃縮して、カラムクロマトグラフィーによって分離、精製して、目的物 B3 1.4 g が得られ、収率が 76.3 % であった。

10

【0291】

ステップ3

4 - プロモメチル - 3 - シアノ安息香酸メチル (B4)

常温で N - プロモスクシンイミド (1.56 g) 及び過酸化ベンゾイル (40 mg) をそれぞれ化合物 B3 (1.4 g) の四塩化炭素 (35 mL) 溶液に加えて、反応混合物を 3 日間加熱還流した。TLC 板 (石油エーテル: 酢酸エチル = 5 : 1, R<sub>f</sub> = 0.7) によれば、原料が完全に反応したことを示し、反応液を室温に降温して、水 40 mL を加え、反応をクエンチさせ、次に 10 % 重炭酸ナトリウム溶液 40 mL を添加して、分液し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧し、ロータリー乾燥して、黄色い液体が得られ、粗産品が 1.5 g、収率が 95 % であった。

20

【0292】

ステップ4 & 5

3 - シアノ - 4 - ヒドロキシメチル安息香酸メチル (B6)

室温で酢酸ナトリウム (3.3 g) を化合物 B4 (2.03 g) の酢酸溶液に添加し、反応混合物を 16 時間加熱還流した。TLC 板 (石油エーテル: 酢酸エチル = 3 : 1, R<sub>f</sub> = 0.4) によれば、原料が完全に反応したことを示し、反応液を室温に冷却して、水 100 mL 及び酢酸エチル 80 mL を添加して反応をクエンチさせ、分液し、有機相を 10 % 重炭酸ナトリウム溶液にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧乾燥して、黄色い液体である粗産品 B5 が得られた。粗産品をメタノール 60 mL に溶解し、炭酸ナトリウム 4.24 g を添加し、室温で 1 時間攪拌した。TLC 板 (石油エーテル: 酢酸エチル = 3 : 1, R<sub>f</sub> = 0.01) によれば、原料が完全に反応したことを示し、反応混合物を濾過して、ケーキを少量のメタノールで洗浄し、濾液を減圧乾燥し、カラムクロマトグラフィーによって分離させ、(石油エーテル: 酢酸エチル = 2 : 1) でシャワー洗浄して、白色固体 B6 0.6 g が得られ、収率が 39 % であった。

30

【0293】

ステップ6

5 - メチル - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 3 - ギ酸エチル (B8)

塩化アセチル (18 g) を酢酸 (10.5 g) に加え、室温で攪拌して、無水酢酸が得られ、備用する。

40

【0294】

ヒドロキシルアミン塩酸塩 (8.6 g)、酢酸 (48 mL) 及びエチルシアノホルメート B7 (10 g) をそれぞれ 100 mL の反応瓶に添加し、室温で攪拌し、さらに酢酸ナトリウム (10.1 g) を約 15 分間で分割添加した。18 ~ 28 °C で反応混合物を 2 時間攪拌して、15 °C まで冷却した後、無水酢酸を約 20 分間で前記反応液にゆっくり滴下した。添加が終わった時に温度が約 26 °C に昇温し、続いて反応混合物を 15 分間攪拌し、温度を 99 °C に昇温して、12 時間反応した。反応液を室温に冷却して、酢酸を減圧乾燥し、酢酸エチル 100 mL 及び水 20 mL を加えて、さらに 30 % 炭酸カリウム溶液 37 mL を添加し、pH 値を 7 に調整し、分液し、水相を酢酸エチル 30 mL \* 2 にて抽出して、有機相を合わせ、水 20 mL で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ロータリー

50



乾燥して白色固体 B 8 15 g が得られ、収率が 95 % であった。

【0295】

ステップ 7

5 - メチル - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 3 - ギ酸 ( B 9 )

室温で 2 mol / L の水酸化ナトリウム溶液 62 mL を B 8 ( 20 g ) の 100 mL エタノール溶液に滴下して、室温で 1 時間攪拌した。TLC 板 ( 石油エーテル : 酢酸エチル = 2 : 1 , R<sub>f</sub> = 0.5 ) によれば、原料が完全に反応したことを示し、反応混合物を飽和塩化アンモニウムでクエンチし、溶媒を減圧乾燥して、メタノールを加え、溶解まで攪拌し、濾過し、更にメタノールを減圧乾燥して、白色固体 B 9 8 g が得られ、収率が 49 % であった。

10

【0296】

ステップ 8

5 - メチル - ( 1 , 2 , 4 ) - オキサジアゾリル - 3 - 酢酸 N' - ( 4 - クロロ - 1 , 2 - ジヒドロ - フタラジン - 1 - イル ) - ヒドラジン ( B 11 )

B 9 ( 789 mg ) 及びトリエチルアミン ( 1.56 g ) を塩化メチレン 100 mL に溶解して、零度に降温し、ビス ( 2 - オキソ - 3 - オキサゾリジニル ) ホスフィン酸クロリド ( 1.57 g ) を加え、アルゴンガス保護下で攪拌し、零度で 20 分間攪拌し、( 4 - クロロ - 1 , 2 - ジヒドロ - フタラジン - 1 - イル ) - ヒドラジン B 10 ( 製造は文献 J. Med. Chem., 2004, 47, 2176 - 2179 を参照 ) ( 1 g ) を加えて、反応混合物を零度に維持して 1 時間攪拌し、自然的に室温に昇温して終夜攪拌した。TLC 板 ( 塩化メチレン : メタノール = 10 : 1 , R<sub>f</sub> = 0.5 ) によれば、原料が完全に反応したことを示し、反応混合物を濾過し、濾液を水 15 mL で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ロータリー乾燥し、カラムクロマトグラフィーによって生成物 300 mg が得られ、収率が 19 % であった。

20

【0297】

ステップ 9

6 - クロロ - 3 - ( 5 - メチル - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 3 , 4 - a ] フタラジン ( B 12 )

化合物 B 11 ( 800 mg ) 及びトリエチルアミン塩酸塩 ( 69 mg ) をキシレン 100 mL に添加して、30 分間加熱還流し、攪拌した。TLC 板 ( 塩化メチレン : メタノール = 20 : 1 , R<sub>f</sub> = 0.7 ) によれば、原料が完全に反応したことを示し、室温に冷却し、反応混合物を水 10 mL で洗浄し、水相を酢酸エチル 20 mL で二回抽出して、有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した後にカラムクロマトグラフィーによって分離し、( 石油エーテル : 酢酸エチル = 2 : 1 ) でシャワー洗浄して、黄色い固体 B 12 580 mg が得られた。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) : 8.82 ( d , 1H J = 8.0 ) , 8.35 ( d , 1H J = 8.4 ) , 8.13 ~ 8.06 ( m , 1H ) , 8.02 ~ 7.94 ( m , 1H ) , 2.79 ( s , 3H ) 。

30

【0298】

実施例 31

( R ) - 3 - シアノ - N ( 1 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) - 4 - [ 3 - ( 5 - メチル - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 3 , 4 - a ] フタラジン - 6 - オキサメチル ] ベンズアミド ( 31 )

40

実験操作は、実施例 1 と同様にして、B 13 ( B 12 から B 13 を製造する方法は A 3 を参照 ) をけん化した後に、D - アミノプロパノール ( CAS : 35320 - 23 - 1 ) と縮合反応させて、白色固体である生成物 40 mg が得られ、収率が 33 % であった。<sup>1</sup>H

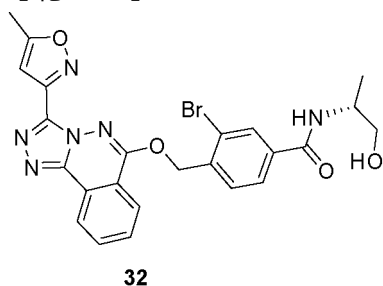
NMR ( 400 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) : 8.57 ( d , 1H J = 8.0 ) , 8.42 ~ 8.33 ( m , 2H ) , 8.28 ( d , 2H J = 8.0 ) , 8.19 ~ 7.98 ( m , 4H ) , 5.83 ( s , 2H ) , 4.80 ~ 4.70 ( m , 1H ) , 4.06 ~ 3.96 ( m , 1H ) , 3.48 ~ 3.41 ( m , 1H ) , 3.37 ~ 3.31 ( m , 1H ) , 2.80 ( s , 3H ) , 1.11 ( d , 3H J = 6.4 ) ; LC - MS : m /

50

$z(E S^+) \text{ for } C_{24}H_{20}N_8O_4 \quad 485.27 \quad [M+1]^+.$

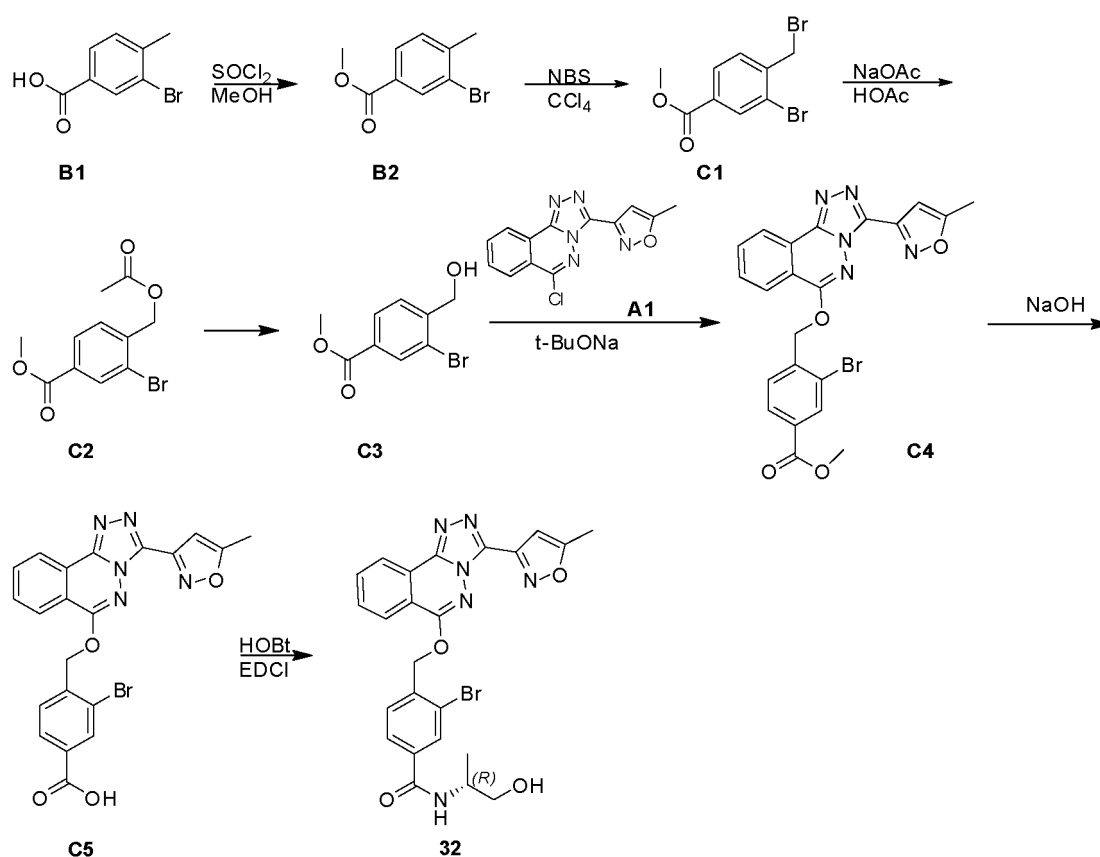
【0299】

【化43】



10

### スキーム3



20

30

【0300】

### 実験ステップ

#### 3 - プロモ - 4 - (プロモメチル) 安息香酸メチル (C1)

40

原料としてB2(3.6g, 15.7mmol)(製造はスキーム2を参照)を四塩化炭素(40mL)に溶解し、室温でNBS(3.2g, 18mmol)及び触媒量のAIBNを添加した。添加が終わった後に、還流まで昇温して、14時間反応した。TLC板(展開溶媒が石油エーテル:酢酸エチル=10:1, Rf=0.5)によれば、原料の約2/3が反応した。0.2当量のNBSを追加して、更に3時間還流した。反応は、変化がない。室温まで冷却し、反応液を水40mLで洗浄し、次いで10%の重炭酸ナトリウム溶液40mLで洗浄し、最後に有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、外観が黄色い液体である粗品生成物5.3gが得られ、収率が125%であった。

【0301】

#### 4 - (アセトキシメチル) - 3 - プロモ - 安息香酸メチル (C2)

50

室温でC 1 ( 4 . 5 g , 1 4 . 6 m m o l ) を酢酸 ( 2 0 m L ) に添加し、さらに無水酢酸ナトリウム ( 6 g , 7 3 m m o l ) を添加して、反応混合物を還流まで加熱し、1 4 時間反応した。T L C 板 ( 展開溶媒が石油エーテル : 酢酸エチル = 1 0 : 1 , R f = 0 . 3 ) によれば、原料が完全に反応したことを示す。反応液を室温に冷却し、水 2 0 0 m L 及び酢酸エチル 1 5 0 m L を添加して、有機層を 1 0 % の重炭酸ナトリウム溶液で一回洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥して、外観が黄色液体であるC 2 ( 粗品、5 . 3 g、収率が 1 2 5 % ) が得られた。粗品を精製せず、直接に次の反応に投入した。

#### 【 0 3 0 2 】

3 - プロモ - 4 - ( ヒドロキシメチル ) 安息香酸メチル ( C 3 )

前のステップにける粗品C 2 ( 粗品、5 . 3 g , 1 4 . 6 m m o l ) をメタノール 2 0 m L に添加し、無水炭酸ナトリウム ( 7 . 7 g , 7 3 m m o l ) を添加して、室温で1 時間撹拌した。T L C 板 ( 展開溶媒が石油エーテル : 酢酸エチル = 1 0 : 1 , R f = 0 . 1 ) によれば、原料が完全に反応したことを示す。濾過し、ケーキをメタノールで洗浄した。濾液を合わせて、濃縮し、生成物の粗品が得られた。粗品をカラムクロマトグラフィーによって精製して、外観が白色固体である生成物 ( 1 . 5 g , 4 1 . 9 % ) が得られた。

#### 【 0 3 0 3 】

3 - プロモ - 4 - ( ( 3 - ( 5 - メチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ]

トリアゾロ [ 3 , 4 - a ] フタラジン - 6 - オキシ ) メチレン ) 安息香酸メチル ( C 4 )  
原料A 1 ( 1 5 5 m g , 0 . 5 5 m m o l ) 及びC 3 ( 2 0 0 m g , 0 . 8 2 m m o l ) をテトラヒドロフラン ( 6 0 m L ) に添加して、0 及び窒素保護下でカリウム t e r t - ブトキシド ( 9 2 m g , 0 . 8 2 m m o l ) を 1 0 分間内で分割添加した。添加が終わった後に、反応液を 0 で 0 . 5 時間反応させ、さらに室温に昇温して 1 時間反応した。T L C ( 展開溶媒が塩化メチレン : メタノール = 2 0 : 1 , R f = 0 . 4 ) によれば、原料が完全に反応したことを示す。反応は、直接に乾燥して生成物粗品を得た。精製せず、直接に次の反応に投入した。

#### 【 0 3 0 4 】

3 - プロモ - 4 - ( ( 3 - ( 5 - メチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ]

トリアゾロ [ 3 , 4 - a ] フタラジン - 6 - オキシ ) メチレン ) 安息香酸 ( C 5 )  
前のステップにおける生成物C 4 ( 粗品、2 6 8 m g , 0 . 5 5 m m o l ) をエタノール 2 0 m L に添加し、さらに 1 0 % 水酸化ナトリウム水溶液 ( 5 m L ) を添加して、室温で 0 . 5 時間撹拌した。T L C ( 展開溶媒が塩化メチレン : メタノール = 2 0 : 1 , R f = 0 . 2 ) によれば、原料が完全に反応したことを示す。反応液を濃縮して、エタノールを除去した。残留物に水 2 0 m L を加え、不純物を酢酸エチル ( 3 0 m L x 2 ) で抽出した。水相をクエン酸によってp H 値 4 に調整し、濃縮した後に、カラムクロマトグラフィーによって精製して、外観が黄色固体である生成物 1 2 0 m g が得られ、収率が 4 6 . 1 % であった。

#### 【 0 3 0 5 】

実施例 3 2

( R ) - 3 - プロモ - N - ( 1 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) - 4 - ( ( 3 - ( 5 - メチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 3 , 4 - a ] フタラジン - 6 - オキシ ) メチレン ) ベンズアミド ( 3 2 )

D M F 3 m L に、原料としてC 5 ( 5 0 m g , 0 . 1 m m o l )、H O B t ( 1 8 m g , 0 . 1 3 m m o l ) 及びE D C I ( 2 6 m g , 0 . 1 3 m m o l ) を順次に添加し、室温及び窒素保護下で 1 0 分間撹拌した。( R ) - 2 - アミノプロパノール ( 1 0 m g , 0 . 1 3 m m o l ) 及びN , N - ジイソプロピルエチルアミン ( 4 0 m g , 0 . 3 m m o l ) を反応液に添加した。混合物を室温で 1 2 時間撹拌した。T L C 板 ( 展開溶媒が塩化メチレン : メタノール = 1 0 : 1 , R f = 0 . 4 ) によれば、原料が完全に反応したことを示す。反応液における多くのD M F を蒸留除去して、残留物に塩化メチレン ( 1 0 m L ) 及び水 ( 1 0 m L ) を添加し、塩酸でp H 値 = 5 ~ 6 に調整し、有機層を水 ( 5 m L x 2 回 ) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、残留物を分取板によ

10

20

30

40

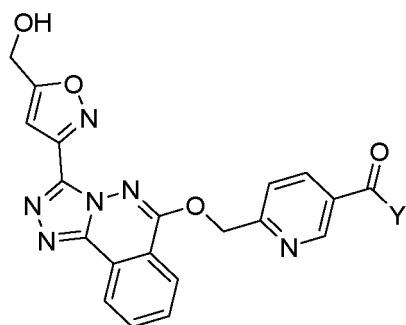
50

って精製して、外観が黄色固体である生成物 ( 10 m g , 収率 : 17.8% ) が得られた。

$^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz , DMSO -  $d_6$  ) : 8.59 ~ 8.57 ( d , 1 H ) , 8.31 ~ 8.26 ( m , 2 H ) , 8.21 ( s , 1 H ) , 8.14 ~ 8.10 ( t , 1 H ) , 7.99 ~ 7.95 ( t , 1 H ) , 7.90 ~ 7.87 ( t , 2 H ) , 6.99 ( s , 1 H ) , 5.74 ( s , 2 H ) , 4.75 ~ 4.72 ( t , 1 H ) , 4.04 ~ 3.97 ( m , 1 H ) , 3.46 ~ 3.42 ( m , 1 H ) , 3.37 ~ 3.30 ( m , 1 H ) , 2.58 ( s , 3 H ) , 1.13 ~ 1.11 ( d , 3 H ) ; LC - MS :  $m/z$  ( ES+ ) for  $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{BrN}_6\text{O}_4$  537.12 [  $M+1$  ]<sup>+</sup>.

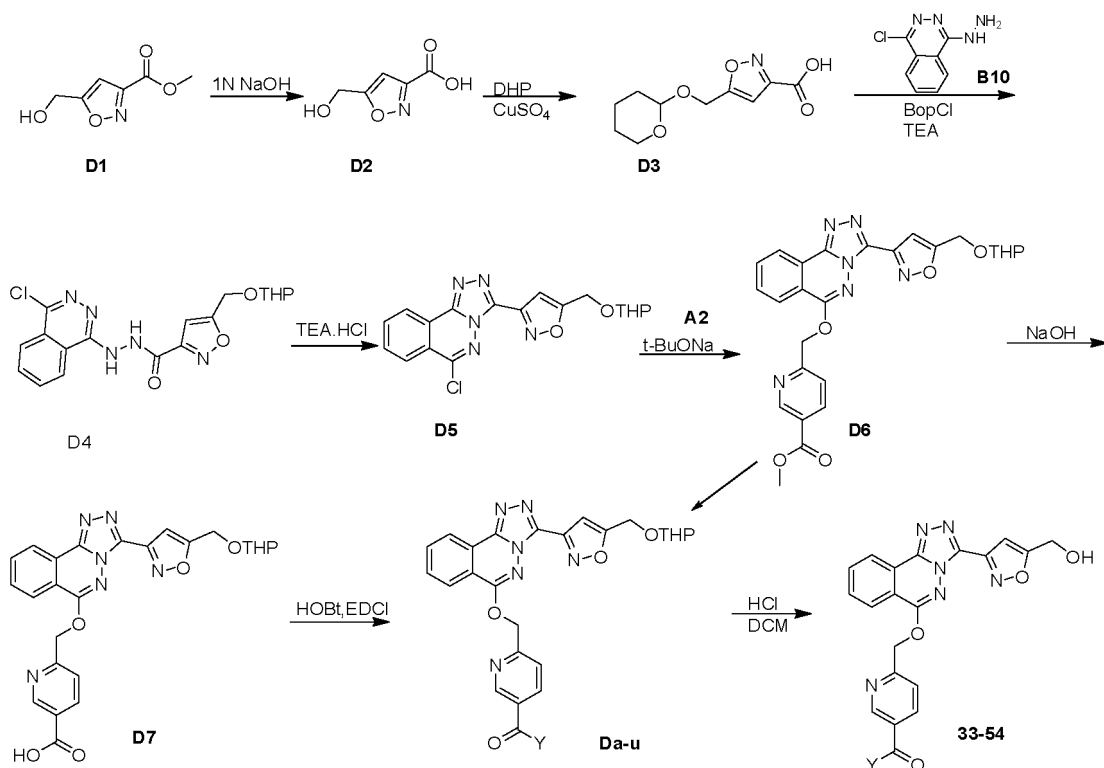
【 0306 】

【 化 44 】



33-54

#### スキーム 4



【 0307 】

#### 実験ステップ

5 - ( ヒドロキシメチル ) イソオキサゾール - 3 - カルボン酸 ( D2 )

D1 ( 1 g , 6.4 mmol ) を 1 N の水酸化ナトリウム水溶液 10 mL に添加し、室温で 1.5 時間撹拌した。TLC 板 ( 展開溶媒が石油エーテル : 酢酸エチル = 2 : 1 ,  $R_f$  = 0.01 ) によれば、原料が完全に反応したことを示す。飽和食塩水 20 mL を添加し、希塩酸で pH 2 に調整して、水相を毎回到酢酸エチル 60 mL で抽出して、合計 8

10

20

30

40

50

回の抽出を行った。有機相を合わせ、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮乾燥して、外観が白色固体である生成物 D 2 ( 0 . 8 g , 収率 : 9 0 % ) が得られた。

【 0 3 0 8 】

5 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オキシ ) メチル ) イソオキサゾール - 3 - カルボン酸 ( D 3 )

原料として D 2 ( 1 4 g , 9 8 m m o l ) 及び 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラン ( D H P , 9 g , 1 0 7 m m o l ) をアセトニトリル 2 0 0 m L に添加して、さらに硫酸銅五水和物 ( 1 . 2 g , 4 . 9 m m o l ) を添加し、室温で 1 h 撹拌した。T L C 板 ( 展開溶媒が塩化メチレン : メタノール = 1 0 : 1 , R f = 0 . 4 ) によれば、原料が完全に反応したことを示す。混合物を濾過し、濾液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、粗生成物が得られた。粗品を精製せず、直接に次のステップに投入した。

10

【 0 3 0 9 】

N ' - ( 4 - クロロフタラジン - 1 - イル ) - 5 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オキシ ) メチル ) イソオキサゾール - 3 - カルボヒドラジド ( D 4 )

前のステップにおける粗品 ( 9 . 1 g , 4 0 m m o l ) 及びトリエチルアミン ( 1 2 . 4 g , 1 2 3 m m o l ) を順次に塩化メチレン 9 0 0 m L に添加して、窒素保護下で、0 度でさらにビス ( 2 - オキソ - 3 - オキサゾリジニル ) ホスフィン酸クロリド ( B O P - C l , 1 0 . 2 g , 4 0 m m o l ) を添加した。混合物を 0 度で 2 0 分間撹拌した後に、B 1 0 ( 6 g , 3 0 . 8 m m o l ) を反応液に添加した。混合物を 0 度で 1 時間撹拌した後に、自然的に室温に昇温して、さらに終夜撹拌した。T L C 板 ( 展開溶媒が塩化メチレン : メタノール = 2 0 : 1 , R f = 0 . 5 ) によれば、原料が完全に反応したことを示す。反応液を水 5 0 0 m L に注ぎ、撹拌した後に分液し、有機層を水で 2 回洗浄し、毎回到水 5 0 0 m L を添加した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、粗品が得られた。粗品を精製することなく、直接に次の反応に投入した。

20

【 0 3 1 0 】

3 - ( 6 - クロロ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 3 , 4 - a ] フタラジン - 3 - イル ) - 5 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オキシ ) メチル ) イソオキサゾール ( D 5 )

前のステップにおける粗品 D 4 ( 2 0 g , 4 9 m m o l ) 及びトリエチルアミン塩酸塩 ( 2 g , 1 5 m m o l ) をキシレン 7 5 0 m L に添加し、0 . 5 時間加熱還流し撹拌した。T L C 板 ( 展開溶媒が塩化メチレン : メタノール = 2 0 : 1 , R f = 0 . 7 ) によれば、原料が完全に反応したことを示す。室温に冷却し、反応液を水 5 0 0 m L で一回洗浄した。水層を酢酸エチル ( 2 0 0 m L x 2 回 ) で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した後に、粗品をカラムクロマトグラフィーによって精製して、外観が黄色固体である純生成物 8 g が得られた。さらに、外観が赤い固体である粗品 4 g が得られた。

30

【 0 3 1 1 】

6 - ( ( 3 - ( 5 ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オキシ ) メチル ) イソオキサゾール - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 3 , 4 - a ] フタラジン - 6 - オキシ ) メチル ) ニコチン酸メチル ( D 6 )

原料として D 5 ( 2 g , 5 . 2 m m o l ) 及び 6 - ヒドロキシメチルニコチン酸メチル ( 1 . 7 3 g , 1 0 . 4 m m o l ) をテトラヒドロフラン ( 4 0 0 m L ) に添加し、窒素保護下で、0 度に降温し、カリウム t e r t - ブトキシド ( 1 . 1 6 g , 1 0 . 4 m m o l ) を 1 0 分間内で分割添加し、反応混合物を 0 度で半時間撹拌し、その後に室温に昇温し、さらに 1 時間撹拌した。T L C 板 ( 展開溶媒が塩化メチレン : メタノール = 2 0 : 1 , R f = 0 . 3 ) によれば、原料が完全に反応したことを示す。溶媒を蒸留除去し、残留物をさらに精製することなく、直接に次のステップに投入した。

40

【 0 3 1 2 】

6 - ( ( 3 - ( 5 ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オキシ ) メチル ) イソオキサゾール - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 3 , 4 - a ] フタラジン - 6 - オキシ ) メチル ) ニコチン酸 ( D 7 )

50

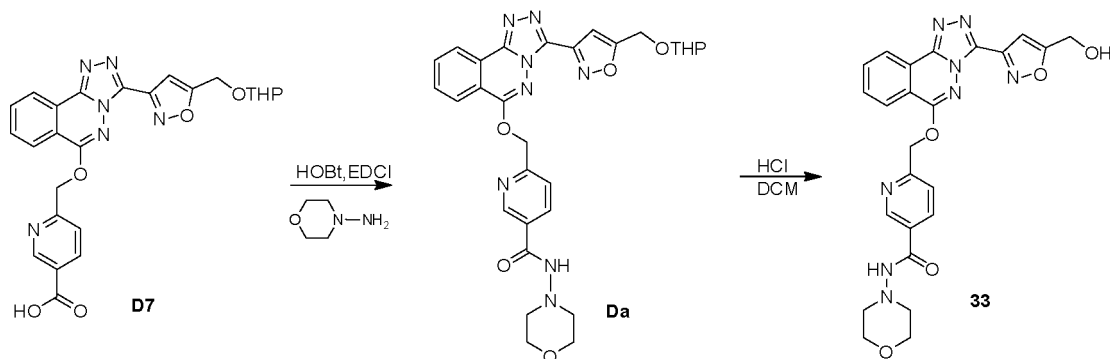
前のステップにおける粗品を直接にエタノール 30 mL に加え、さらに 10 % の水酸化ナトリウム水溶液 8 mL を加えて、室温で 0.5 時間撹拌した。TLC 板 (展開溶媒が塩化メチレン:メタノール = 20:1,  $R_f = 0.1$ ) によれば、原料が完全に反応したことを示す。反応液を濃縮してエタノールを除去し、残留物に水 20 mL を加え、不純物を酢酸エチル (30 mL  $\times$  2 回) で抽出した。希塩酸で水相を pH 値 = 4 に調整して、大量の固体が析出した。吸引ろ過し、ケーキを氷水 5 mL で一回洗浄した。ケーキを乾燥して、外観が黄色い固体である D7 (1.5 g, 収率: 46.1%) が得られた。

【0313】

実施例 33

【0314】

【化 45】



【0315】

6 - [3 - (5 - ヒドロキシメチル - イソオキサゾール - 3 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4 - a] フタラジン - 6 - オキシ) メチレン] - N - モルホリン - 4 - ニコチンアミド (33)

原料として D7 (105 mg)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (54 mg) 及び 1 - エチル (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (76.7 mg) を DMF 5 mL に順次に添加し、室温及び窒素保護下で 10 分間撹拌した。4 - アミノモルホリン (49 mg) (CAS: 4319-49-7) 及び N, N - ジイソプロピルエチルアミン (130 mg) を反応液に添加した。混合物を室温で 60 時間撹拌した。TLC 板 (展開溶媒が塩化メチレン:メタノール = 20:1,  $R_f = 0.3$ ) によれば、原料が完全に反応したことを示す。反応混合物を塩化メチレン (25 mL) 及び水 (30 mL) に添加し、有機層を水 (20 mL  $\times$  2 回) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、残留物をシリカカラムクロマトグラフィーによって精製し、外観が白色固体である生成物 (76.4 mg, 収率: 65%) としての N - モルホリン - 4 - イル - 6 - {3 - [5 (テトラヒドロピラン - 2 - オキサメチル) イソオキサゾール - 3 - イル] - [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4 - a] フタラジン - 6 - オキシメチル} ニコチンアミド (Da) が得られた。

【0316】

Da (76.4 mg) を DCM 5 mL に添加し、1 滴の塩酸を加えた後に、混合物を室温で 16 時間撹拌した。TLC 板 (展開溶媒が塩化メチレン:メタノール = 10:1,  $R_f = 0.3$ ) によれば、原料が完全に反応したことを示す。反応液を濾過し、ケーキを DCM (5 mL  $\times$  2 回) で洗浄した。外観が白色固体である生成物 12 48 mg が得られ、収率が 73.3% であった。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 9.73 (s, 1H), 8.96 (d, 1H  $J = 1.6$ ), 8.58 (d, 1H  $J = 8.0$ ), 8.35 (d, 1H  $J = 8.0$ ), 8.22 ~ 8.19 (m, 1H), 8.16 ~ 8.11 (m, 1H), 8.03 ~ 7.98 (m, 1H), 7.86 (d, 1H  $J = 8.0$ ), 7.11 (s, 1H), 5.85 (t, 1H  $J = 6.0$ ), 5.76 (s, 2H), 4.72 (d, 2H  $J = 6.0$ ), 3.8 ~ 3.65 (m, 4H), 2.94 ~ 2.87 (m, 4H);

10

20

30

40

50

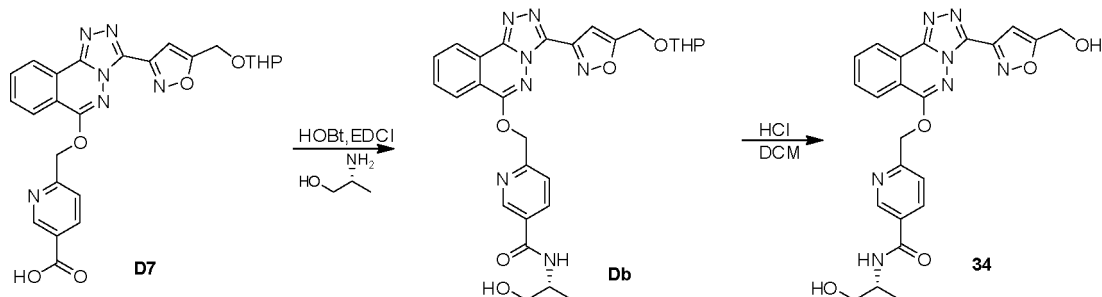
LC-MS:  $m/z$  (ES+) for  $C_{24}H_{22}N_8O_5$  503.25 [M+1]<sup>+</sup>.

【0317】

実施例34

【0318】

【化46】



10

【0319】

N-[(R)-1-ヒドロキシプロパノール-2-イル]-6-{3-[5(ヒドロキシメチル)イソオキサゾール-3-イル]-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-オキシ}メチレン}ニコチンアミド(34)

実験操作は、実施例33を参照し、中間体D7と(R)-2-1-プロパノールとを縮合反応させて、Dbが得られ、次に、THP脱保護した後、外観が淡黄色固体である目標化合物78mgが得られ、収率が100%であった。

20

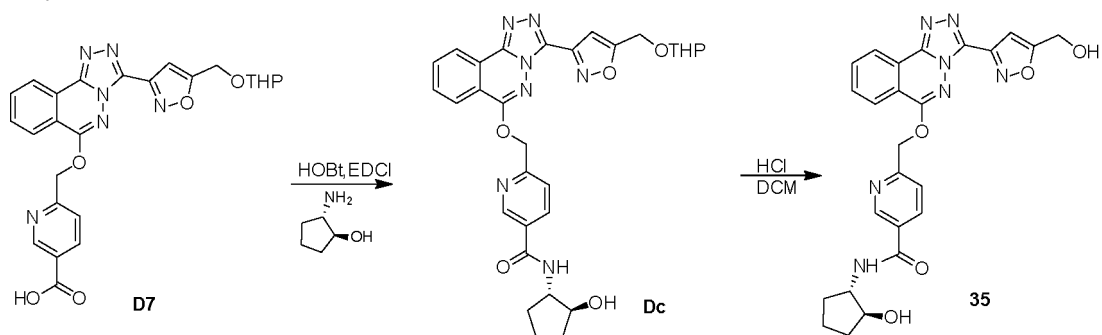
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 9.07 (d, 1H J = 1.6), 8.61 ~ 8.53 (m, 2H), 8.40 ~ 8.30 (m, 2H), 8.16 ~ 8.10 (m, 1H), 8.05 ~ 7.95 (m, 1H), 7.84 (d, 1H J = 8.4), 7.13 (s, 1H), 5.76 (s, 2H), 4.73 (s, 2H), 4.05 ~ 3.97 (m, 1H), 3.50 ~ 3.42 (m, 2H), 1.12 (d, 3H J = 6.4); LC-MS:  $m/z$  (ES+) for  $C_{23}H_{21}N_7O_5$  476.17 [M+1]<sup>+</sup>.

【0320】

実施例35

【0321】

【化47】



30

40

【0322】

N-((1S,2S)-2-ヒドロキシシクロペンチル)-6-((3-(5(ヒドロキシメチル)イソオキサゾール-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-オキシ)メチレン)ニコチンアミド(35)

実験操作は、実施例33を参照し、中間体D7とTRANS-(1S,2S)-2-アミノ-シクロペンタノール塩酸塩(CAS: 68327-04-8)を縮合反応させて、Dcが得られ、次に、THP脱保護した後、外観が黄色固体である目標生成物20mgが得られ、収率が46.9%であった。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

: 9.02 (d, 1H), 8.60 ~ 8.58 (d, 1H), 8.47 ~ 8.45 (d,

50

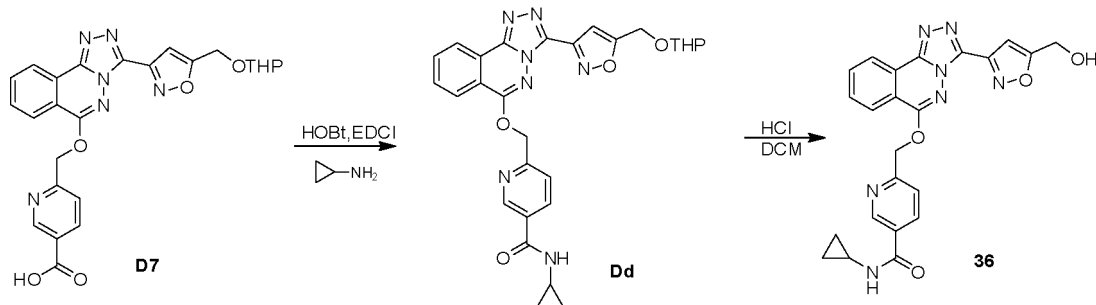
1 H), 8.37 ~ 8.35 (d, 1 H), 8.27 ~ 8.24 (m, 1 H), 8.15 ~ 8.11 (t, 1 H), 8.02 ~ 7.98 (t, 1 H), 7.87 ~ 7.85 (d, 1 H), 7.13 (s, 1 H) 5.76 (s, 2 H), 4.73 (s, 2 H), 4.01 ~ 3.97 (m, 2 H), 2.01 ~ 1.82 (m, 3 H), 1.68 ~ 1.62 (m, 2 H), 1.49 ~ 1.45 (m, 2 H); LC-MS: m/z (ES+) for  $C_{25}H_{23}N_7O_5$  502.19 [M+1]<sup>+</sup>.

【0323】

実施例 36

【0324】

【化48】



【0325】

N-シクロプロピル-6-{3-[5(ヒドロキシメチル)イソオキサゾール-3-イル]-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-オキシ}メチレン}ニコチンアミド(36)

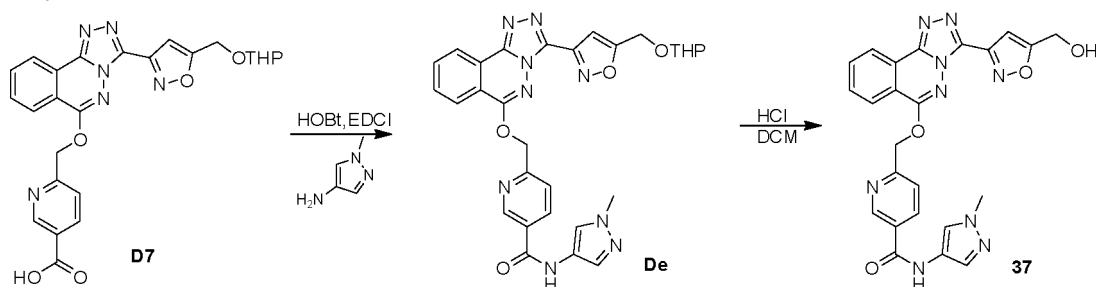
実験操作は、実施例 33 を参照し、中間体 D7 とシクロプロピルアミン (CAS: 765-30-0) とを縮合反応させて、Dd が得られ、次に、THP 脱保護した後、外観が白色固体である目標生成物 38 mg が得られ、収率が 50.8% であった。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 9.00 (d, 1 H J = 1.2), 8.65 (d, 1 H J = 4.0), 8.57 (d, 1 H J = 8.0), 8.35 (d, 1 H J = 8.0), 8.25 ~ 8.22 (m, 1 H), 8.15 ~ 8.10 (m, 1 H), 8.02 ~ 7.97 (m, 1 H), 7.85 (d, 1 H J = 8.0), 7.11 (s, 1 H), 5.85 (t, 1 H J = 6.0), 5.76 (s, 2 H), 4.72 (d, 2 H J = 6.0), 2.90 ~ 2.80 (m, 1 H), 0.75 ~ 0.69 (m, 2 H), 0.61 ~ 0.56 (m, 2 H); LC-MS: m/z (ES+) for  $C_{23}H_{19}N_7O_4$  458.21 [M+1]<sup>+</sup>.

【0326】

実施例 37

【0327】

【化49】



【0328】

N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-{3-[5(ヒドロキシメチル)イソオキサゾール-3-イル]-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-オキシ}メチレン}ニコチンアミド(37)

実験操作は、実施例 33 を参照し、中間体 D7 と 1-メチル-1H-ピラゾール-4-ア

10

20

30

40

50



ミン (CAS : 69843 - 13 - 6) とを縮合反応させて、D e が得られ、次に、T H P 脱保護した後、外観が白色固体様である目標生成物 4 1 m g が得られ、収率が 8 8 % であった。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 10.70 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.58 (d, 1H  $J = 7.6$ ), 8.37 (d, 2H  $J = 6.8$ ), 8.13 (t, 1H  $J = 6.4$ ), 8.06 ~ 7.91 (m, 3H), 7.58 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.88 (t, 1H  $J = 6.0$ ), 5.79 (s, 2H), 4.73 (d, 2H  $J = 6.0$ ), 3.82 (s, 3H); LC-MS:  $m/z$  (ES+) for  $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{N}_9\text{O}_4$  498.27 [M+1] $^+$ .

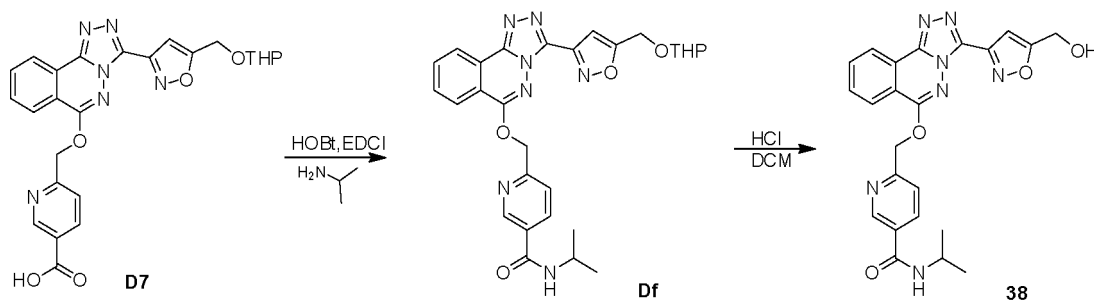
【0329】

10

実施例 38

【0330】

【化50】



20

【0331】

6 - { 3 - [ 5 ( ヒドロキシメチル ) イソオキサゾール - 3 - イル ] - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 3 , 4 - a ] フタラジン - 6 - オキシメチル } N - イソプロピルニコチンアミド ( 38 )

実験操作は、実施例 33 を参照し、中間体 D7 とイソプロピルアミン (CAS : 75 - 31 - 0) とを縮合反応させて、D f が得られ、次に、T H P 脱保護した後、外観が白色固体である目標生成物 6 6 m g が得られ、収率が 9 0 % であった。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 9.03 (d, 1H  $J = 1.6$ ), 8.60 (d, 1H  $J = 7.6$ ), 8.45 (d, 1H  $J = 7.6$ ), 8.35 (d, 1H  $J = 8.0$ ), 8.28 ~ 8.24 (m, 1H), 8.16 ~ 8.10 (m, 1H), 8.03 ~ 7.98 (m, 1H), 7.85 (d, 1H  $J = 8.0$ ), 7.13 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.76 (s, 2H), 4.73 (s, 2H), 4.16 ~ 4.05 (m, 1H), 1.16 (d, 6H  $J = 6.4$ ); LC-MS:  $m/z$  (ES+) for  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O}_4$  460.27 [M+1] $^+$ .

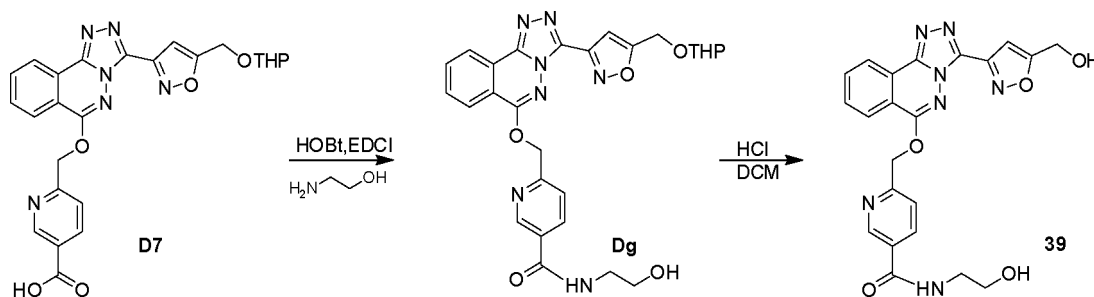
30

【0332】

実施例 39

【0333】

【化51】



40

【0334】

N - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 6 - { 3 - [ 5 ( ヒドロキシメチル ) イソオキサゾール - 3 - イル ] - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 3 , 4 - a ] フタラジン - 6 - オキシ ) メチ

50

レン}ニコチンアミド(39)

実験操作は、実施例33を参照し、中間体D7とエタノールアミン(CAS:141-43-5)とを縮合反応させて、Dgが得られ、次に、THP脱保護した後、外観が白色固体である目標生成物66mgが得られ、収率が90%であった。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 9.04(d, 1H J=1.6), 8.70(t, 1H J=5.6), 8.58(d, 1H J=8.0), 8.37(d, 1H J=7.6), 8.30~8.26(m, 1H), 8.16~8.10(m, 1H), 8.03~7.98(m, 1H), 7.86(d, 1H J=8.4), 7.13(s, 1H), 5.86(t, 1H J=6.4), 5.76(s, 2H), 4.78~4.72(m, 3H), 3.55~3.45(m, 2H), 3.38~3.32(m, 2H); LC-MS: m/z(ES+) for C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub> 462.25 [M+1]<sup>+</sup>.

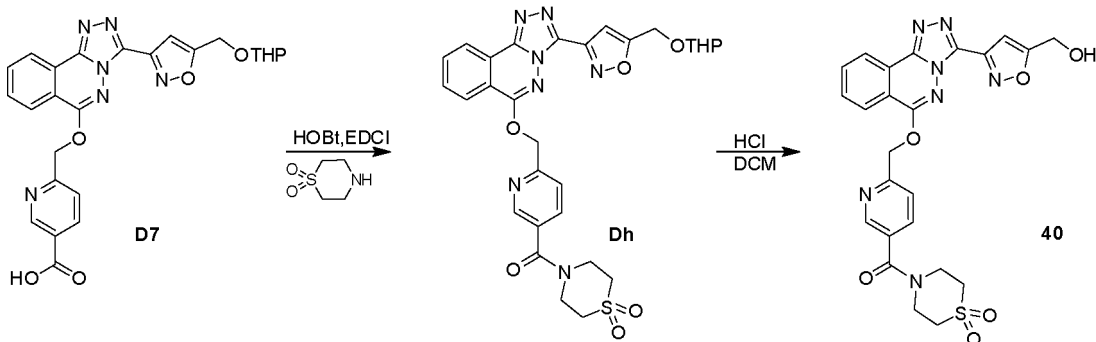
10

【0335】

実施例40

【0336】

【化52】



20

【0337】

(6-{3-[5(ヒドロキシメチル)イソオキサゾール-3-イル]-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-オキシ)メチレン)N-(1,1-ジオキシチオモルホリン-4-イル)ニコチンアミド(40)

実験操作は、実施例33を参照し、中間体D7とチオモルホリン1,1-ジオキシド塩酸塩(CAS:59801-62-6)とを縮合反応させて、Dhが得られ、次に、THP脱保護した後、外観が白色固体である目標生成物58mgが得られ、収率が83.9%であった。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 8.75(d, 1H J=1.2), 8.58(d, 1H J=8.0), 8.36(d, 1H J=8.4), 8.13(t, 1H J=7.6), 8.05~7.97(m, 2H), 7.85(d, 1H J=8.0), 7.12(s, 1H), 5.85(t, 1H J=6.0), 5.75(s, 2H), 4.73(d, 2H J=6.0), 4.12~3.95(m, 2H), 3.82~3.65(m, 2H), 3.22~3.35(m, 4H); LC-MS: m/z(ES+) for C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>N<sub>7</sub>O<sub>6</sub>S 536.24 [M+1]<sup>+</sup>.

30

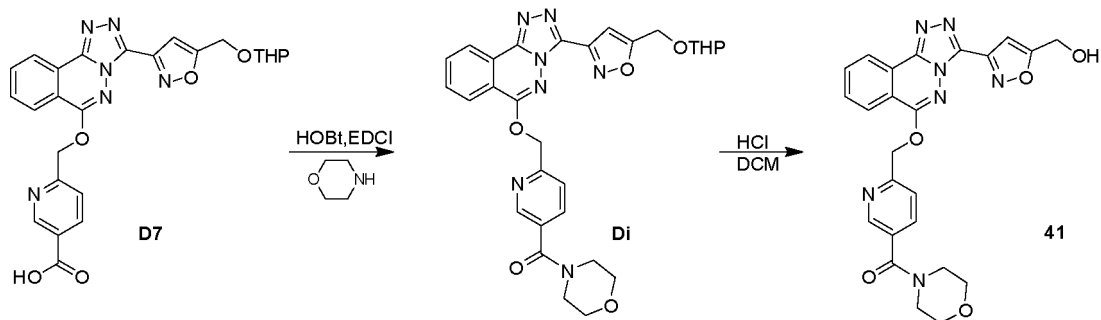
【0338】

実施例41

【0339】

40

## 【化 5 3】



10

## 【 0 3 4 0】

(6 - {3 - [5 (ヒドロキシメチル) イソオキサゾール - 3 - イル] - [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4 - a] フタラジン - 6 - オキシ) メチレン) N - モルホリンニコチンアミド (41)

実験操作は、実施例 33 を参照し、中間体 D7 とモルホリン (CAS : 110 - 91 - 8) とを縮合反応させて、Di が得られ、次に、THP 脱保護した後、外観が白色固体である目標生成物 70 mg が得られ、収率が 90.5 % であった。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO -  $d_6$ ) : 8.67 (d, 1H  $J = 1.6$ ), 8.60 (d, 1H  $J = 3.6$ ), 8.36 (d, 1H  $J = 8.0$ ), 8.13 (t, 1H  $J = 7.2$ ), 8.02 ~ 7.92 (m, 2H), 7.82 (d, 1H  $J = 8.0$ ), 7.11 (s, 1H), 5.85 (t, 1H  $J = 6.0$ ), 5.75 (s, 2H), 4.72 (d, 2H  $J = 6.0$ ), 3.70 ~ 3.5 (m, 6H), 3.35 ~ 3.25 (m, 2H); LC - MS :  $m/z$  (ES+) for  $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O}_5$  488.26 [M + 1]<sup>+</sup>.

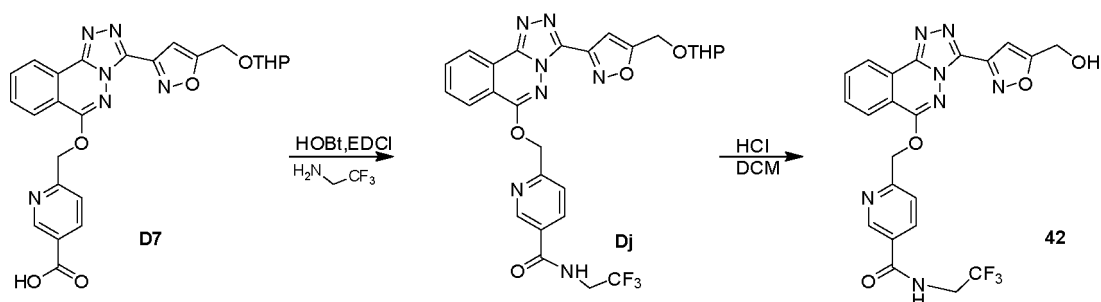
20

## 【 0 3 4 1】

実施例 42

## 【 0 3 4 2】

## 【化 5 4】



30

## 【 0 3 4 3】

6 - {3 - [5 (ヒドロキシメチル) イソオキサゾール - 3 - イル] - [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4 - a] フタラジン - 6 - オキシ) メチレン} - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ニコチンアミド (42)

実験操作は、実施例 33 を参照し、中間体 D7 と 2, 2, 2 - トリフルオロエチルアミン塩酸塩 (CAS : 373 - 88 - 6) とを縮合反応させて、Dj が得られ、次に、THP 脱保護した後、外観が白色固体である目標生成物 57 mg が得られ、収率が 88 % であった。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO -  $d_6$ ) : 9.34 (t, 1H  $J = 6.0$ ), 9.08 (d, 1H  $J = 1.6$ ), 8.56 (d, 1H  $J = 8.0$ ), 8.38 ~ 8.30 (m, 2H), 8.12 (t, 1H,  $J = 7.6$ ), 7.99 (t, 1H  $J = 8.0$ ), 7.92 (d, 2H,  $J = 8$ ), 7.11 (s, 1H), 5.86 (t, 1H  $J = 6.0$ ), 5.77 (s, 2H), 4.72 (d, 2H  $J = 6.0$ ), 4.20 ~ 4.08 (m, 2H); LC - MS :  $m/z$  (ES+) for  $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_4$  500.20 [M + 1]<sup>+</sup>.

40

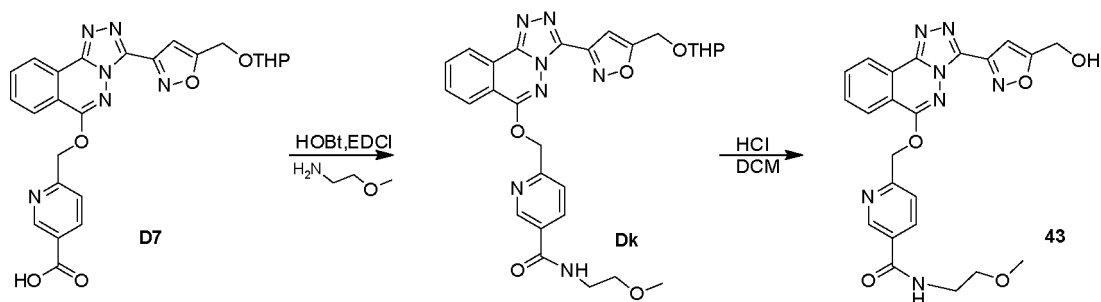
50

【 0 3 4 4 】

実施例 4 3

【 0 3 4 5 】

【 化 5 5 】



10

【 0 3 4 6 】

N - ( 2 - メトキシエチル ) - 6 - { 3 - [ 5 ( ヒドロキシメチル ) イソオキサゾール - 3 - イル ] - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 3 , 4 - a ] フタラジン - 6 - オキシ ) メチレン } ニコチンアミド ( 4 3 )

実験操作は、実施例 3 3 を参照し、中間体 D 7 と 2 - メトキシエチルアミン ( C A S : 1 0 9 - 8 5 - 3 ) とを縮合反応させて、D k が得られ、次に、T H P 脱保護した後、外観が白色固体である目標生成物 5 7 m g が得られ、収率が 8 5 % であった。  $^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 M H z , D M S O - d 6 ) : 9 . 0 4 ( d , 1 H J = 1 . 6 ) , 8 . 7 8 ( t , 1 H J = 4 . 8 ) , 8 . 5 8 ( d , 1 H J = 8 . 0 ) , 8 . 3 6 ( d , 1 H J = 8 . 0 ) , 8 . 3 0 ~ 8 . 2 6 ( m , 1 H ) , 8 . 1 6 ~ 8 . 1 0 ( m , 1 H ) , 8 . 0 3 ~ 7 . 9 8 ( m , 1 H ) , 7 . 8 6 ( d , 1 H J = 8 . 0 ) , 7 . 1 2 ( s , 1 H ) , 5 . 8 6 ( t , 1 H J = 6 . 4 ) , 5 . 7 6 ( s , 2 H ) , 4 . 7 2 ( d , 2 H J = 6 . 0 ) , 3 . 5 0 ~ 3 . 4 0 ( m , 4 H ) , 3 . 2 6 ( s , 3 H ) ; L C - M S : m / z ( E S + ) f o r C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> N <sub>7</sub> O <sub>5</sub> 4 7 6 . 2 6 [ M + 1 ] <sup>+</sup>.

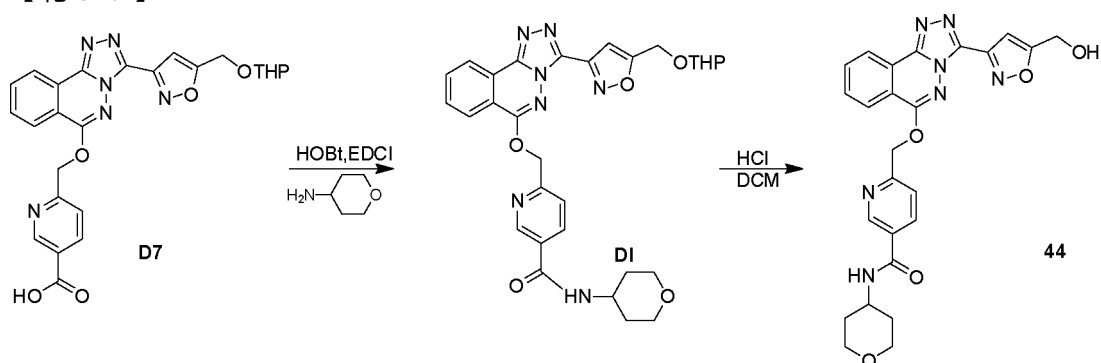
20

【 0 3 4 7 】

実施例 4 4

【 0 3 4 8 】

【 化 5 6 】



30

40

【 0 3 4 9 】

N - ( テトラヒドロピラン - 4 - イル ) - 6 - { 3 - [ 5 ( ヒドロキシメチル ) イソオキサゾール - 3 - イル ] - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 3 , 4 - a ] フタラジン - 6 - オキシ ) メチレン } ニコチンアミド ( 4 4 )

実験操作は、実施例 3 3 を参照し、中間体 D 7 と 4 - アミノテトラヒドロピラン塩酸塩 ( C A S : 3 3 0 2 4 - 6 0 - 1 ) とを縮合反応させて、D 1 が得られ、次に、T H P 脱保護した後、外観が白色固体である目標生成物 5 1 . 7 m g が得られ、収率が 6 3 . 8 % であった。  $^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 M H z , D M S O - d 6 ) : 9 . 0 3 ( s , 1 H ) , 8 . 5 8 ( d , 1 H J = 7 . 6 ) , 8 . 5 3 ( d , 1 H J = 7 . 6 ) , 8 . 3 5 ( d , 1 H J = 8 . 0 ) , 8 . 2 8 ~ 8 . 2 5 ( m , 1 H ) , 8 . 1 6 ~ 8 . 1 0 ( m

50

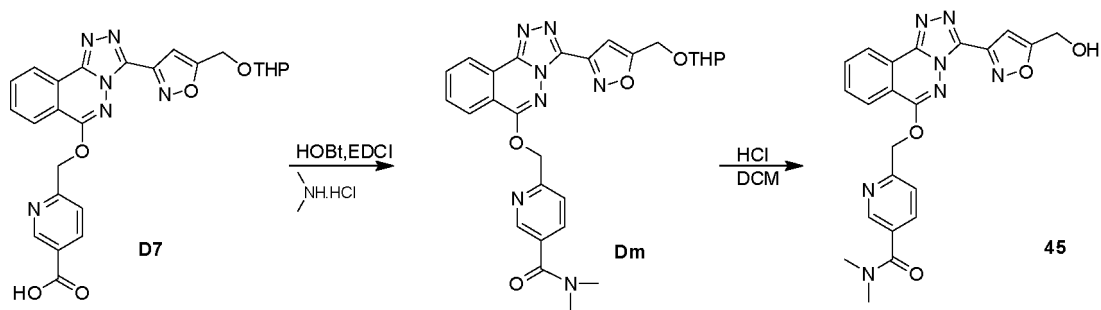
, 1 H), 8.03 ~ 7.98 (m, 1 H), 7.85 (d, 1 H J = 8.0), 7.12 (s, 1 H), 5.86 (t, 1 H J = 5.6), 5.76 (s, 2 H), 4.72 (d, 2 H J = 6.0), 4.07 ~ 3.83 (m, 4 H), 1.82 ~ 1.75 (m, 2 H), 1.62 ~ 1.52 (m, 2 H); LC - MS: m/z (ES+) for  $C_{25}H_{23}N_7O_5$  502.26 [M + 1]<sup>+</sup>.

【0350】

実施例 45

【0351】

【化57】



【0352】

N, N - ジメチル - 6 - { 3 - [ 5 ( ヒドロキシメチル ) イソオキサゾール - 3 - イル ] - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 3, 4 - a ] フタラジン - 6 - オキシ ) メチレン } ニコチンアミド ( 45 )

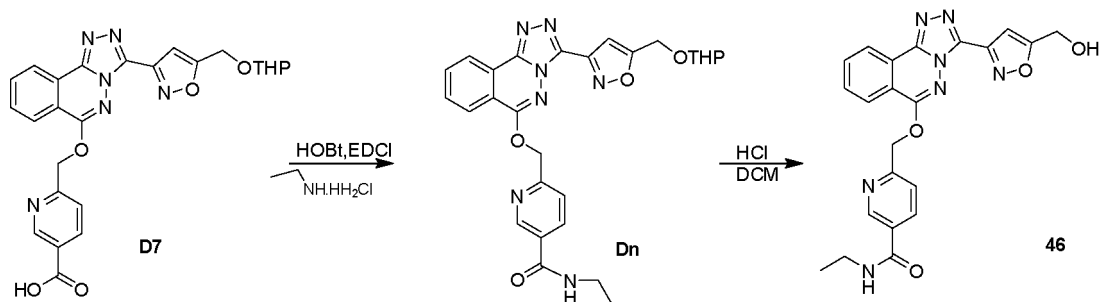
実験操作は、実施例 33 を参照し、中間体 D7 とジメチルアミン塩酸塩 (CAS : 506 - 59 - 2) とを縮合反応させて、Dm が得られ、次に、THP 脱保護した後、外観が白色固体である目標生成物 74 mg が得られ、収率が 96 % であった。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) : 8.67 (d, 1 H J = 1.6), 8.58 (d, 1 H J = 8.0), 8.36 (d, 1 H J = 8.0), 8.16 ~ 8.11 (m, 1 H), 8.02 ~ 7.92 (m, 2 H), 7.81 (d, 1 H J = 8.0), 7.12 (s, 1 H), 5.85 (t, 1 H J = 6.0), 5.75 (s, 2 H), 4.72 (d, 2 H J = 6.0), 3.00 (s, 3 H), 2.92 (s, 3 H); LC - MS: m/z (ES+) for  $C_{22}H_{19}N_7O_4$  446.28 [M + 1]<sup>+</sup>.

【0353】

実施例 46

【0354】

【化58】



【0355】

N - エチル - 6 - { 3 - [ 5 ( ヒドロキシメチル ) イソオキサゾール - 3 - イル ] - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 3, 4 - a ] フタラジン - 6 - オキシ ) メチレン } ニコチンアミド ( 46 )

実験操作は、実施例 33 を参照し、中間体 D7 とエチルアミン塩酸塩 (CAS : 557 - 66 - 4) とを縮合反応させて、Dn が得られ、次に、THP 脱保護した後、外観が白色固体である目標生成物 80 mg が得られ、収率が 92 % であった。<sup>1</sup>H NMR (40

【 0 3 5 6 】

10

【 0 3 5 7 】

【化 5 9】



【 0 3 5 8 】

実験操作は、実施例 33 を参照し、中間体 D7 と 3 - アミノテトラヒドロフラン塩酸塩（CAS：204512-94-7）とを縮合反応させて、Do が得られ、次に、THP 脱保護した後、外観が灰白色固体である目標生成物 79 mg が得られ、収率が 92 % であった。

30

【 0 3 5 9 】

40

【 0 3 6 0 】

【化 6 0】



【 0 3 6 1 】

N - シクロブチル - 6 - { 3 - [ 5 ( ヒドロキシメチル ) イソオキサゾール - 3 - イル ]  
- [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 3 , 4 - a ] フタラジン - 6 - オキシ ) メチレン } ニコチ  
ンアミド ( 4 8 )

実験操作は、実施例 3 3 を参照し、中間体 D 7 とシクロブチルアミン ( C A S : 2 5 1 6  
- 3 4 - 9 ) とを縮合反応させて、D p が得られ、次に、T H P 脱保護した後、外観が灰  
白色固体である目標生成物 6 1 m g が得られ、収率が 9 0 % であった。

$^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 M H z , D M S O - d 6 ) : 9 . 0 2 ( d , 1 H J = 1 . 6  
) , 8 . 8 2 ( d , 1 H J = 6 . 4 ) , 8 . 5 8 ( d , 1 H J = 7 . 6 ) , 8 . 3 6  
( d , 1 H J = 8 . 0 ) , 8 . 2 8 ~ 8 . 2 4 ( m , 1 H ) , 8 . 1 6 ~ 8 . 1 0 ( m  
, 1 H ) , 8 . 0 2 ~ 7 . 9 8 ( m , 1 H ) , 7 . 8 6 ( d , 1 H J = 8 . 4 ) , 7 .  
1 2 ( s , 1 H ) , 5 . 8 6 ( t , 1 H J = 6 . 4 ) , 5 . 7 6 ( s , 2 H ) , 4 . 7  
2 ( d , 2 H J = 6 . 0 ) , 4 . 4 6 ~ 4 . 3 8 ( m , 1 H ) , 2 . 2 7 ~ 2 . 1 8 ( m , 2 H ) , 2 . 1 0 ~ 2 . 0 3 ( m , 2 H ) , 1 . 7 3 ~ 1 . 6 5 ( m , 2 H ) ; L C  
- M S : m / z ( E S + ) f o r C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub> 4 7 2 . 3 3 [ M + 1 ]<sup>+</sup>.

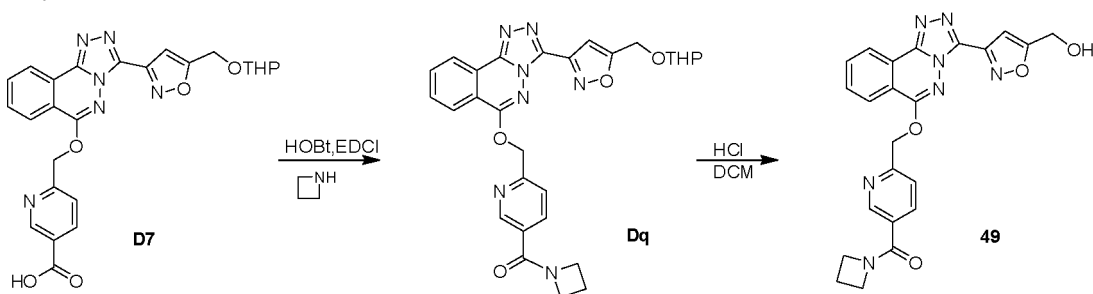
10

【 0 3 6 2 】

実施例 4 9

【 0 3 6 3 】

【 化 6 1 】



20

【 0 3 6 4 】

アゼチジニル - 1 - イル - ( 6 - { 3 - [ 5 ( ヒドロキシメチル ) イソオキサゾール - 3  
- イル ] - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 3 , 4 - a ] フタラジン - 6 - オキシ ) メチレン }  
- 3 - ニコチンアミド ( 4 9 )

30

実験操作は、実施例 3 3 を参照し、中間体 D 7 とアゼチジン ( C A S : 5 0 3 - 2 9 - 7  
) とを縮合反応させて、D q が得られ、次に、T H P 脱保護した後、外観が白色固体であ  
る生成物 5 4 m g が得られ、収率が 8 8 % であった。

$^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 M H z , D M S O - d 6 ) : 8 . 8 4 ( d , 1 H J = 1 . 6  
) , 8 . 5 8 ( d , 1 H J = 7 . 6 ) , 8 . 3 6 ( d , 1 H J = 8 . 0 ) , 8 . 1 6  
~ 8 . 0 5 ( m , 2 H ) , 8 . 0 2 ~ 7 . 9 8 ( m , 1 H ) , 7 . 8 3 ( d , 1 H J =  
8 . 0 ) , 7 . 1 1 ( s , 1 H ) , 5 . 8 6 ( t , 1 H J = 6 . 4 ) , 5 . 7 6 ( s ,  
2 H ) , 4 . 7 2 ( d , 2 H J = 6 . 0 ) , 4 . 3 3 ( t , 2 H J = 7 . 6 ) , 4 .  
0 7 ( t , 2 H J = 7 . 6 ) , 2 . 3 2 ~ 2 . 2 3 ( m , 2 H ) ; L C - M S : m / z  
( E S + ) f o r C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub> 4 5 8 . 2 9 [ M + 1 ]<sup>+</sup>.

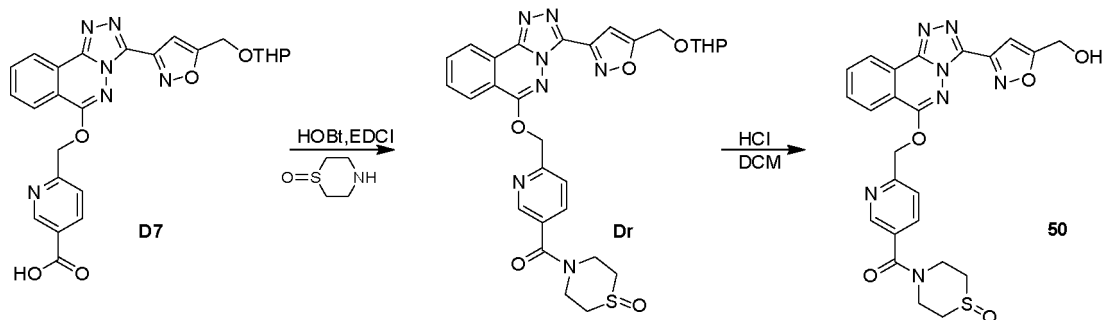
40

【 0 3 6 5 】

実施例 5 0

【 0 3 6 6 】

## 【化 6 2】



10

## 【 0 3 6 7】

(6 - {3 - [5 (ヒドロキシメチル) イソオキサゾール - 3 - イル] - [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4 - a] フタラジン - 6 - オキシ) メチレン} N - (1 - オキシチオモルホリン - 4 - イル) ニコチンアミド (50)

実験操作は、実施例 33 を参照し、原料としての 1 - オキシチオモルホリン - 4 - アミノ q (合成は文献 *Biodegradation*, 1998, 9, (6) 433 - 442 を参照) と D7 とを縮合反応させて、外観が白色固体である生成物 75 mg が得られ、収率が 90 % であった。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) : 8.71 (d, 1H  $J$  = 1.6), 8.55 (d, 1H  $J$  = 8.0), 8.33 (d, 1H  $J$  = 8.0), 8.13 ~ 8.08 (m, 1H), 8.00 ~ 7.95 (m, 2H), 7.85 (d, 1H  $J$  = 8.0), 7.11 (s, 1H), 5.89 (t, 1H  $J$  = 6.0), 5.74 (s, 2H), 4.74 (d, 2H,  $J$  = 5.6), 4.45 ~ 4.33 (m, 1H), 3.95 ~ 3.45 (m, 3H), 3.08 ~ 2.93 (m, 2H), 2.92 ~ 2.62 (m, 2H); LC - MS:  $m/z$  (ES+) for  $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O}_5\text{S}$  520.21 [M + 1]<sup>+</sup>.

20

## 【 0 3 6 8】

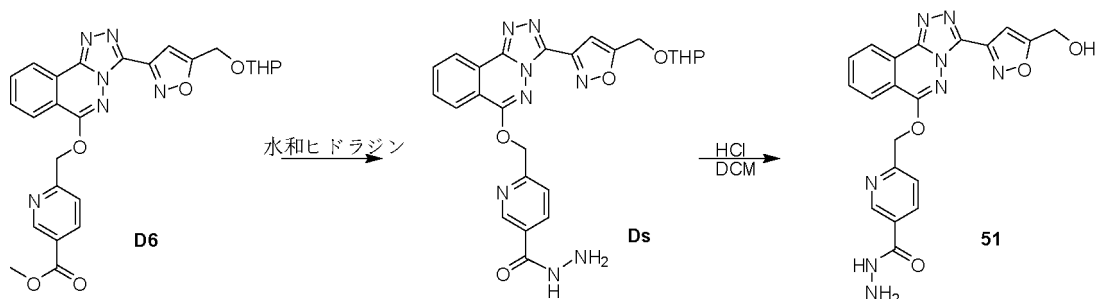
## 実施例 51

6 - {3 - [5 (ヒドロキシメチル) イソオキサゾール - 3 - イル] - [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4 - a] フタラジン - 6 - オキシ) メチレン} ニコチノヒドラジド (51)

30

## 【 0 3 6 9】

## 【化 6 3】



40

## 【 0 3 7 0】

N' - (6 - {3 - [5 (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オキシメチル) イソオキサゾール - 3 - イル] - [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4 - a] フタラジン - 6 - オキシメチル} - ピリジン - 3 - カルボニル) - ニコチノヒドラジド (Ds)

水和ヒドラジン 3 mL を溶解したエタノール 15 mL の溶液に、原料 D6 (375 mg) を添加し、室温で 5 h 攪拌した。反応液を濾過した。ケーキをエタノール及び少量の水で洗浄し、ケーキを乾燥した後に白色固体が得られた。さらなる精製をすることなく、次のステップの反応を直接に行った。

## 【 0 3 7 1】

50



6 - { 3 - [ 5 ( ヒドロキシメチル ) イソオキサゾール - 3 - イル ] - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 3 , 4 - a ] フタラジン - 6 - オキシメチル } ニコチノヒドラジド ( 5 1 )  
 D s ( 2 8 0 m g ) を塩化メチレン 2 5 m L に添加し、濃塩酸 ( 1 0 0 m g ) を加えた後に、混合物を室温で 1 6 時間撹拌した。T L C 板 ( 展開溶媒が塩化メチレン : メタノール = 1 0 : 1 , R f = 0 . 4 ) によれば、原料が完全に反応したことを示す。反応液を濾過し、ケーキをカラムクロマトグラフィーによって精製して、外観が白色固体である生成物 1 8 0 m g が得られ、収率が 9 1 . 7 % であった。

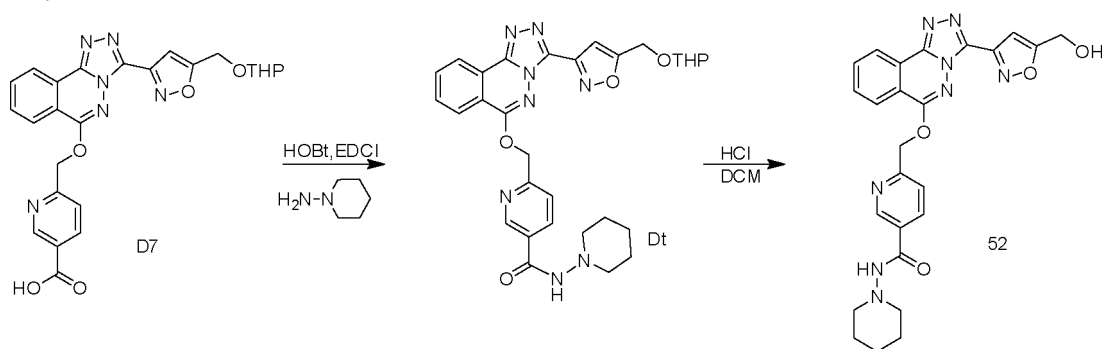
$^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 M H z , D M S O - d 6 ) : 1 1 . 8 6 ( m , 1 H ) , 9 . 1 1 ( s , 1 H ) , 8 . 5 9 ( d , 1 H J = 7 . 6 ) , 8 . 4 2 ~ 8 . 3 5 ( m , 2 H ) , 8 . 1 4 ( t , 1 H J = 7 . 6 ) , 8 . 0 1 ( t , 1 H J = 7 . 6 ) , 7 . 9 4 ( d , 1 H J = 8 . 4 ) , 7 . 1 0 ( s , 1 H ) , 5 . 8 0 ( s , 2 H ) , 4 . 7 3 ( s , 2 H ) ; L C - M S : m / z ( E S + ) f o r C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>N<sub>8</sub>O<sub>4</sub> 4 3 3 . 2 4 [ M + 1 ]<sup>+</sup>.

【 0 3 7 2 】

実施例 5 2

【 0 3 7 3 】

【 化 6 4 】



【 0 3 7 4 】

N - ピペリジン - 1 - イル - 6 - { 3 - [ 5 ( ヒドロキシメチル ) イソオキサゾール - 3 - イル ] - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 3 , 4 - a ] フタラジン - 6 - オキシ ) メチレン } ニコチンアミド ( 5 2 )

実験操作は、実施例 3 3 を参照し、中間体 D 7 と N - アミノピペリジン塩酸塩 ( C A S : 6 3 2 3 4 - 7 0 - 8 ) とを縮合反応させて、D t が得られ、次に、T H P 脱保護した後、外観が白色固体である目標生成物 4 2 m g が得られ、収率が 7 0 % であった。

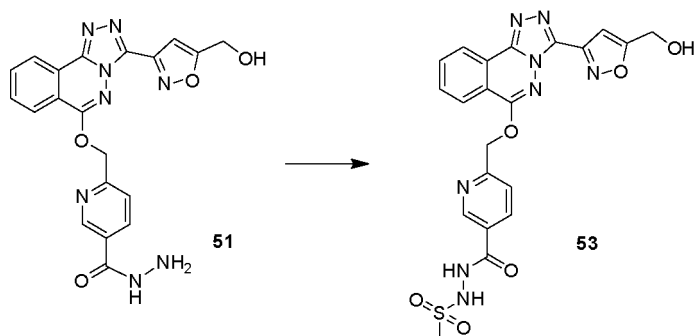
$^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 M H z , D M S O - d 6 ) : 9 . 5 9 ( s , 1 H ) 8 . 9 5 ( d , 1 H J = 1 . 6 ) , 8 . 5 8 ( d , 1 H J = 7 . 6 ) , 8 . 3 5 ( d , 1 H J = 8 . 0 ) , 8 . 2 1 ~ 8 . 1 0 ( m , 2 H ) , 8 . 0 3 ~ 7 . 9 7 ( m , 1 H ) , 7 . 8 4 ( d , 1 H J = 8 . 0 ) , 7 . 1 1 ( s , 1 H ) , 5 . 7 6 ( s , 2 H ) , 4 . 7 3 ( s , 2 H ) , 2 . 8 3 ( t , 4 H J = 5 . 2 ) , 1 . 6 3 ~ 1 . 5 6 ( m , 4 H ) , 1 . 4 0 ~ 1 . 3 3 ( m , 2 H ) ; L C - M S : m / z ( E S + ) f o r C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>8</sub>O<sub>4</sub> 5 0 1 . 3 6 [ M + 1 ]<sup>+</sup>.

【 0 3 7 5 】

実施例 5 3

【 0 3 7 6 】

## 【化 6 5】



10

## 【 0 3 7 7 】

6 - { 3 - [ 5 ( ヒドロキシメチル ) イソオキサゾール - 3 - イル ] - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 3 , 4 - a ] フタラジン - 6 - オキシ ) メチレン } ニコチノイルメタンスルホニルヒドラジド ( 5 3 )

将 3 0 ( 6 0 m g ) をピリジン 2 m L に添加し、塩化メタンスルホニル ( 2 1 . 3 m g ) を滴下した後に、混合物を室温で 1 6 時間攪拌した。T L C 板 ( 展開溶媒が塩化メチレン : メタノール = 1 0 : 1 , R f = 0 . 4 ) によれば、原料が完全に反応したことを示す。反応液を濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって精製して、外観が白色固体である生成物 4 m g が得られ、収率が 5 . 6 % であった。<sup>1</sup>H N M R ( 4 0 0 M H z , D M S O - d 6 ) : 1 0 . 9 8 ( s , 1 H ) 9 . 7 2 ( s , 1 H ) 9 . 0 7 ( d , 1 H J = 1 . 6 ) , 8 . 5 7 ( d , 1 H J = 8 . 0 ) , 8 . 3 7 ( d , 1 H J = 8 . 0 ) , 8 . 3 3 ~ 8 . 3 0 ( m , 1 H ) , 8 . 1 6 ~ 8 . 1 1 ( m , 1 H ) , 8 . 0 3 ~ 7 . 9 8 ( m , 1 H ) , 7 . 9 0 ( d , 1 H J = 8 . 4 ) , 7 . 1 2 ( s , 1 H ) , 5 . 8 7 ( t , 1 H J = 6 . 0 ) , 5 . 7 8 ( s , 2 H ) , 4 . 7 2 ( d , 2 H J = 5 . 6 ) , 3 . 0 3 ( s , 3 H ) ; L C - M S : m / z ( E S + ) f o r C <sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>8</sub>O<sub>6</sub>S 5 1 1 . 2 6 [ M + 1 ] <sup>+</sup>。

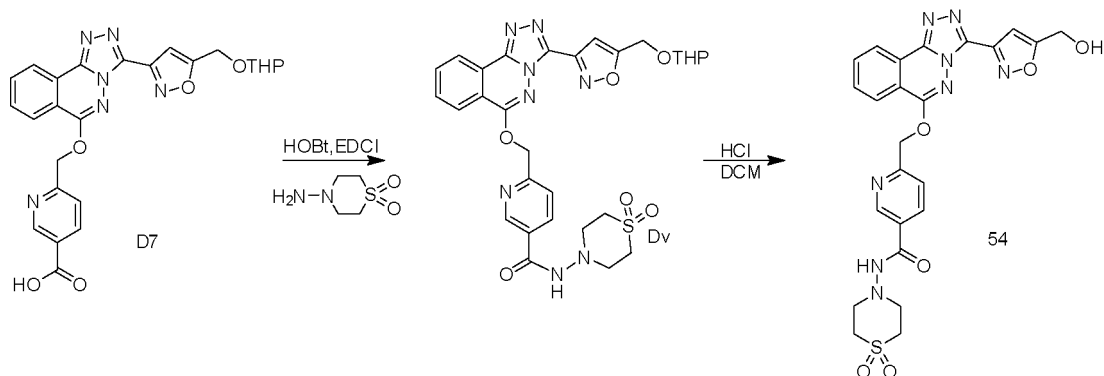
20

## 【 0 3 7 8 】

## 実施例 5 4

## 【 0 3 7 9 】

## 【化 6 6】



30

40

## 【 0 3 8 0 】

N - ( 1 , 1 - ジオキソチオモルホリン - 4 - イル ) - 6 - { 3 - [ 5 ( ヒドロキシメチル ) イソオキサゾール - 3 - イル ] - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 3 , 4 - a ] フタラジン - 6 - オキシメチル } ニコチンアミド ( 5 4 )

実験操作は、実施例 3 3 を参照し、中間体 D 7 と 4 - アミノチオモルホリン - 1 , 1 - ジオキシド ( C A S : 2 6 4 9 4 - 7 6 - 8 ) とを縮合反応させて、D v が得られ、次に、T H P 脱保護した後、外観が白色固体である目標生成物 3 0 m g が得られ、収率が 6 9 % であった。

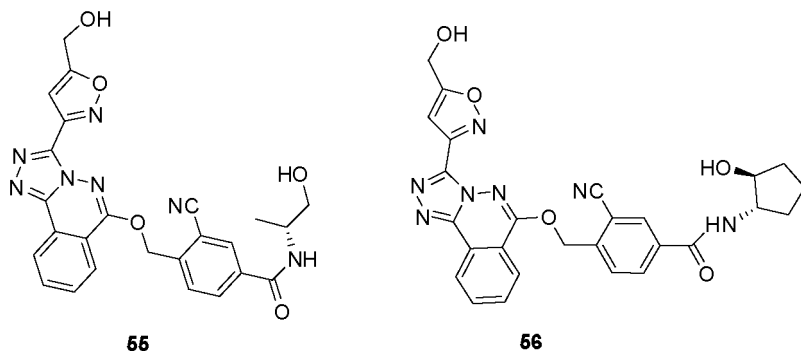
<sup>1</sup>H N M R ( 4 0 0 M H z , D M S O - d 6 ) : 1 0 . 0 8 ( s , 1 H ) 8 . 9 9 ( s , 1 H ) 8 . 5 8 ( d , 1 H J = 8 . 0 ) , 8 . 3 7 - 8 . 3 5 ( d , 1 H J

50

= 8.0), 8.22 (d, 1H J = 8.0), 8.16 ~ 8.10 (m, 1H), 8.03 ~ 7.98 (m, 1H), 7.86 (d, 1H J = 8.4), 7.11 (s, 1H), 5.88 (t, 1H J = 6.0), 5.76 (s, 2H), 4.72 (d, 2H J = 5.6), 3.44 ~ 3.39 (m, 4H), 3.30 ~ 3.25 (m, 4H); LC-MS: m/z (ES+) for C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>N<sub>8</sub>O<sub>6</sub>S 551.33 [M + 1]<sup>+</sup>.

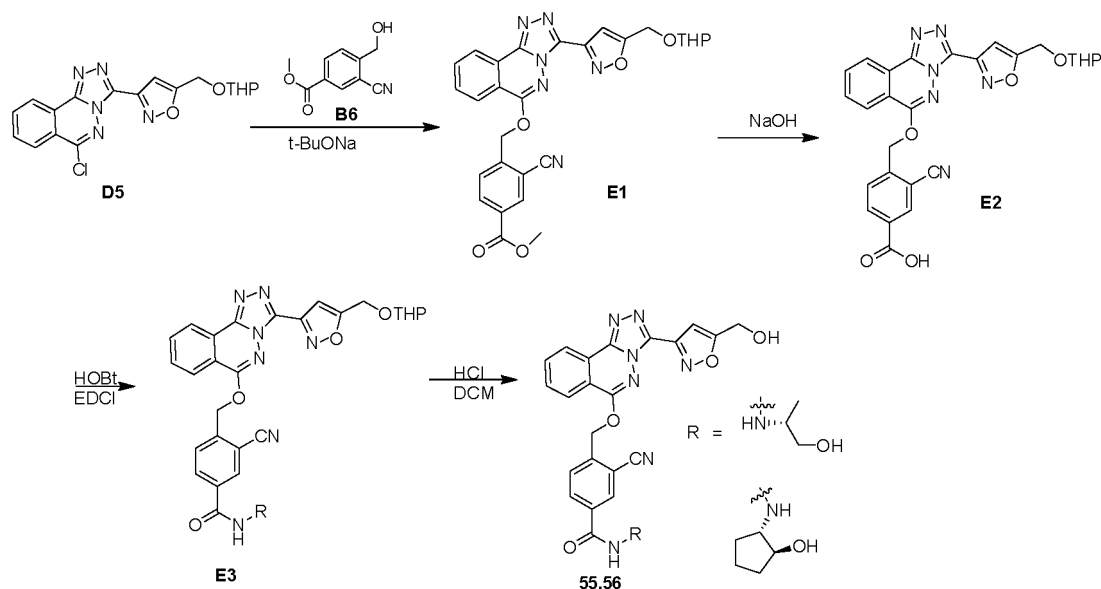
【0381】

【化67】



10

## スキーム5



20

30

【0382】

## 実験過程

3-シアノ-4-{3-[5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-オキシメチル)-イソオキサゾール-3-イル]-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-オキシメチル}-安息香酸メチル(E1)

40

アルゴンガス保護下で、D5(400mg)及びB6(400mg)の無水テトラヒドロフラン溶液をナトリウムtert-ブトキシド(200mg)に約10分間で分割添加し、零度に維持した。反応混合物を零度で30分間攪拌し、自然的に室温に昇温し、さらに1時間攪拌した。TLC板(塩化メチレン:メタノール=20:1, Rf=0.5)によれば、原料が完全に反応したことを示す。反応混合物を濃縮乾燥して、次の反応に直接に投入した。

【0383】

3-シアノ-4-{3-[5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-オキシメチル)-イソオキサゾール-3-イル]-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6

50

- オキシメチル } - 安息香酸 ( E 2 )

前のステップにおいてロータリー乾燥して得られた残渣に、エタノール 10 mL を添加し、さらに 10 % 水酸化ナトリウムを約 4 mL 添加し、室温で 30 分間攪拌した。TLC 板 ( 塩化メチレン : メタノール = 20 : 1 , R f = 0 . 1 ) によれば、原料が完全に反応したことを示し、反応混合物におけるエタノールを濃縮乾燥し、水 20 mL を加え、酢酸エチル 30 mL で二回抽出し、水相に飽和塩化アンモニウムを加え、固体が析出した。濾過し、ケーキを水で洗浄し、乾燥して白色固体 140 mg が得られ、収率が 25 . 7 % であった。

【 0384 】

実施例 55

10

3 - シアノ - N - ( R ) ( 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル ) - 4 - { 3 - [ 5 - ( ヒドロキシメチル ) - イソオキサゾール - 3 - イル ] - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 3 , 4 - a ] フタラジン - 6 - オキシメチル } ベンズアミド ( 55 )

実験操作は、実施例 31 を参照し、原料として化合物 E 3 及び D - アミノプロパノール ( CAS : 35320 - 23 - 1 ) を使用して、外観が白色固体である生成物 42 mg が得られ、収率が 81 . 8 % であった。

$^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz , DMSO - d 6 ) : 8 . 58 ( d , 1 H J = 7 . 6 ) , 8 . 42 ~ 8 . 36 ( m , 2 H ) , 8 . 27 ( d , 1 H J = 8 . 0 ) , 8 . 18 ( m , 1 H ) , 8 . 01 ~ 7 . 96 ( m , 1 H ) , 7 . 19 ( s , 1 H ) , 5 . 90 ~ 5 . 80 ( m , 3 H ) , 4 . 80 ~ 4 . 70 ( m , 3 H ) , 4 . 05 ~ 3 . 97 ( t , 1 H ) , 3 . 49 ~ 3 . 42 ( m , 1 H ) , 3 . 39 ~ 3 . 32 ( m , 1 H ) , 1 . 12 ( d , 3 H J = 6 . 8 ) ; LC - MS : m / z ( ES + ) for C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub> 500 . 31 [ M + 1 ]<sup>+</sup>.

20

【 0385 】

実施例 56

3 - シアノ - N - ( ( 1 S , 2 S ) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル 2 - ヒドロキシ - シクロペンチル ) - 4 - { 3 - [ 5 - ( ヒドロキシメチル ) - イソオキサゾール - 3 - イル ] - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 3 , 4 - a ] フタラジン - 6 - オキシ ) メチレン } ベンズアミド ( 56 )

実験操作は、実施例 35 を参照し、原料として化合物 E 3 及び TRANS - ( 1 S , 2 S ) - 2 - アミノ - シクロペンタノール塩酸塩 ( CAS : 68327 - 04 - 8 ) を使用して、外観が白色固体である生成物 44 mg が得られ、収率が 78 . 5 % であった。

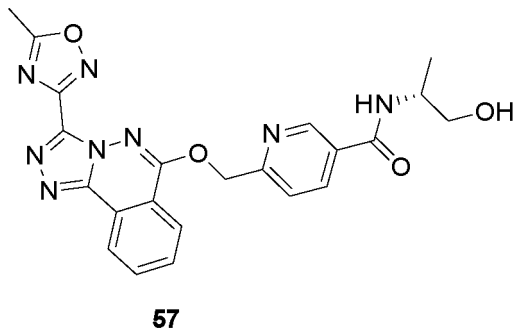
30

$^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz , DMSO - d 6 ) : 8 . 58 ( d , 1 H J = 8 . 0 ) , 8 . 45 ( d , 1 H J = 6 . 4 ) , 8 . 39 ( d , 1 H J = 1 . 6 ) , 8 . 27 ( d , 1 H J = 8 . 0 ) , 8 . 17 ( m , 1 H ) , 8 . 04 ( d , 1 H J = 8 . 0 ) , 8 . 01 ~ 7 . 96 ( m , 1 H ) , 7 . 19 ( s , 1 H ) , 5 . 90 ~ 5 . 80 ( m , 3 H ) , 4 . 81 ~ 4 . 73 ( m , 3 H ) , 4 . 03 ~ 3 . 96 ( t , 2 H ) , 2 . 04 ~ 1 . 96 ( m , 1 H ) , 1 . 89 ~ 1 . 81 ( m , 1 H ) , 1 . 70 ~ 1 . 62 ( m , 2 H ) , 1 . 52 ~ 1 . 44 ( m , 2 H ) ; LC - MS : m / z ( ES + ) for C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub> 526 . 31 [ M + 1 ]<sup>+</sup>.

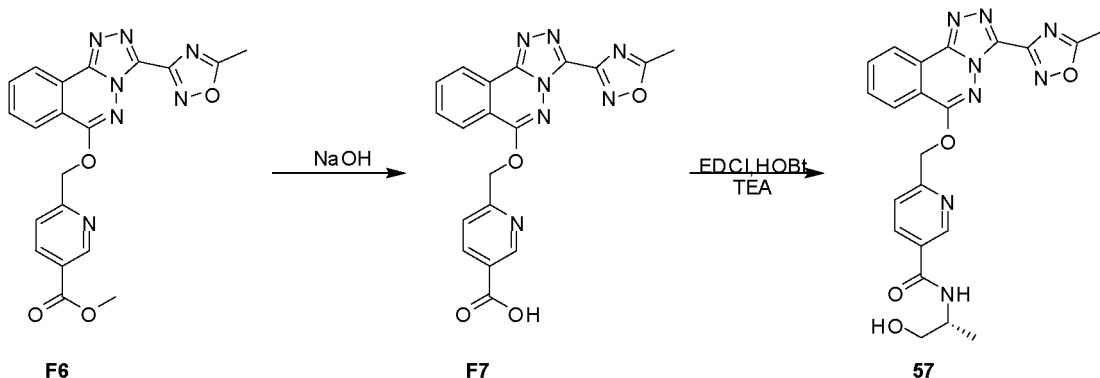
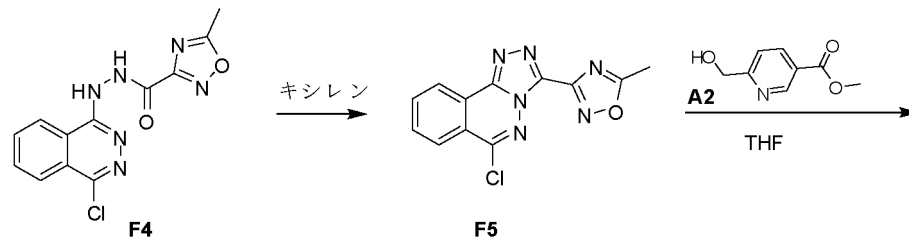
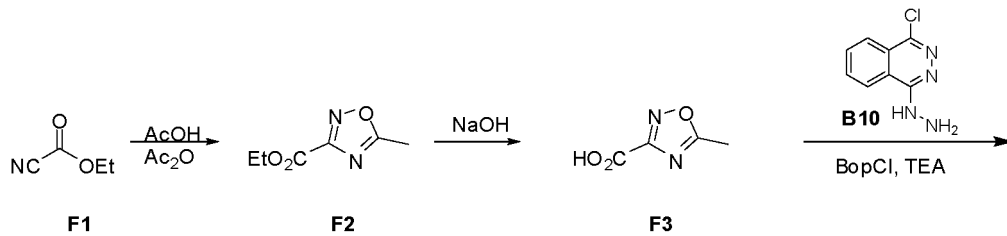
40

【 0386 】

## 【化 6 8】



スキーム 6



## 【 0 3 8 7 】

## 実験過程

## ステップ 1

5 - メチル - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 3 - ギ酸エチル ( F 2 )

塩化アセチル ( 1 8 g ) を酢酸 ( 1 0 . 5 g ) に加え、室温で撹拌して、無水酢酸が得られた。

## 【 0 3 8 8 】

ヒドロキシルアミン塩酸塩 ( 8 . 6 g )、酢酸 ( 4 8 m L ) 及びエチルシアノホルメート F 1 ( 1 0 g ) をそれぞれ 1 0 0 m L の反応瓶に添加し、室温で撹拌し、さらに酢酸ナトリウム ( 1 0 . 1 g ) を約 1 5 分間内で分割添加した。1 8 ~ 2 8 ℃ で反応混合物を 2 時間撹拌して、1 5 ℃ まで冷却した後、無水酢酸を約 2 0 分間で前記反応液にゆっくり滴下した。添加が終わった時に温度が約 2 6 ℃ に昇温し、続いて反応混合物を 1 5 分間撹拌し、温度を 9 9 ℃ に昇温して、1 2 時間反応した。反応液を室温に冷却して、酢酸を減圧乾燥し、酢酸エチル 1 0 0 m L 及び水 2 0 m L を加えて、さらに 3 0 % 炭酸カリウム溶液 3

10

20

30

40

50

7 mL を添加し、pH 値を 7 に調整し、分液し、水相を酢酸エチル 30 mL \* 2 にて抽出して、有機相を合わせ、水 20 mL で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ロータリー乾燥して白色固体 F 2 約 15 g が得られ、収率が 95 % であった。

#### 【0389】

##### ステップ 2

5 - メチル - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 3 - ギ酸 ( F 3 )

室温で 2 mol / L の水酸化ナトリウム溶液 62 mL を F 2 ( 20 g ) の 100 mL エタノール溶液に滴下して、室温で 1 時間撹拌した。TLC 板 ( 石油エーテル : 酢酸エチル = 2 : 1 , R f = 0 . 5 ) によれば、原料が完全に反応したことを示し、反応混合物を飽和塩化アンモニウムでクエンチし、溶媒を減圧乾燥して、メタノールを加え、溶解まで撹拌し、濾過し、更にメタノールを減圧乾燥して、白色固体 F 3 約 8 g が得られ、収率が 49 % であった。

10

#### 【0390】

##### ステップ 3

5 - メチル - ( 1 , 2 , 4 ) - オキサジアゾリル - 3 - カルボン酸 N ' - ( 4 - クロロ - 1 , 2 - ジヒドロ - フタラジン - 1 - イル ) - ヒドラジン ( F 4 )

F 3 ( 789 mg ) 及びトリエチルアミン ( 1.56 g ) を塩化メチレン 100 mL に溶解して、零度に降温し、ビス ( 2 - オキソ - 3 - オキサゾリジニル ) ホスフィン酸クロリド ( 1.57 g ) を加え、アルゴンガス保護下で撹拌し、零度で 20 分間撹拌し、( 4 - クロロ - 1 , 2 - ジヒドロ - フタラジン - 1 - イル ) - ヒドラジン ( 1 g ) を加えて、反応混合物を零度に維持して 1 時間撹拌し、自然的に室温に昇温して終夜撹拌した。TLC 板 ( 塩化メチレン : メタノール = 10 : 1 , R f = 0 . 5 ) によれば、原料が完全に反応したことを示し、反応混合物を濾過し、濾液を水 15 mL で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ロータリー乾燥し、カラムを透過させて生成物 300 mg が得られ、収率が 19 % であった。

20

#### 【0391】

##### ステップ 4

6 - クロロ - 3 - ( 5 - メチル - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 3 , 4 - a ] フタラジン ( F 5 )

F 4 ( 800 mg ) 及びトリエチルアミン塩酸塩 ( 69 mg ) をキシレン 100 mL に添加して、30 分間加熱還流し、撹拌した。TLC 板 ( 塩化メチレン : メタノール = 20 : 1 , R f = 0 . 7 ) によれば、原料が完全に反応したことを示し、室温に冷却し、反応混合物を水 10 mL で洗浄し、水相を酢酸エチル 20 mL で二回抽出して、有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した後にカラムを透過させ、( 石油エーテル : 酢酸エチル = 2 : 1 ) でシャワー洗浄して、黄色い固体 F 5 約 580 mg が得られた。

30

$^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz , DMSO - d 6 ) : 8 . 82 ( d , 1 H J = 8 . 0 ) , 8 . 35 ( d , 1 H J = 8 . 4 ) , 8 . 13 ~ 8 . 06 ( m , 1 H ) , 8 . 02 ~ 7 . 94 ( m , 1 H ) , 2 . 79 ( s , 3 H ) 。

#### 【0392】

##### ステップ 5

6 - { 3 - [ 5 - メチル - イソオキサゾール - 3 - イル ] - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 3 , 4 - a ] フタラジン - 6 - オキシメチル } ニコチン酸メチル ( F 6 )

アルゴンガス保護下で、F 5 ( 286 mg ) 及び 6 - ヒドロキシメチルニコチン酸メチル A 2 ( 334 mg ) の無水テトラヒドロフラン溶液をナトリウム tert - ブトキシド ( 192 mg ) に分割添加し、零度に維持して、約 10 分間で添加した。反応混合物を零度で 30 分間撹拌し、自然的に室温に昇温し、さらに 1 時間撹拌した。TLC 板 ( 塩化メチレン : メタノール = 20 : 1 , R f = 0 . 5 ) によれば、原料が完全に反応したことを示し、反応混合物を濃縮乾燥して、次の反応に直接に投入した。

40

#### 【0393】

##### ステップ 6

50

6 - { 3 - [ 5 - メチル - イソオキサゾール - 3 - イル ] - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 3 , 4 - a ] フタラジン - 6 - オキシメチル } ニコチン酸 ( F 7 )

前のステップにおいてロータリー乾燥して得られた残渣に、エタノール 10 mL を添加し、さらに 10 % 水酸化ナトリウムを約 1.6 mL 添加し、室温で 30 分間撹拌した。TLC 板 ( 塩化メチレン : メタノール = 20 : 1 , R f = 0.1 ) によれば、原料が完全に反応したことを示し、反応混合物におけるエタノールを濃縮乾燥し、飽和塩化アンモニウムを加え、固体が析出した。濾過し、ケーキを水で洗浄し、乾燥して白色固体様 240 mg が得られ、収率が 60 % であった。

【 0394 】

ステップ 7

10

実施例 57

( R ) - N - ( 1 - ヒドロキシ - 2 - プロピル ) - ( 6 - { 3 - [ 5 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル ] - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 3 , 4 - a ] フタラジン - 6 - オキシ } メチレン } ニコチンアミド ( 57 )

1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール ( 81 mg )、1 - エチル ( 3 - ジメチルアミノプロピル ) カルボジイミド塩酸塩 ( 115 mg )、F7 ( 120 mg ) をそれぞれ DMF 5 mL に溶解し、アルゴンガス保護下、室温で 10 分間撹拌し、( R ) - 2 - アミノプロパノール ( 45 mg ) と N , N' - ジイソプロピルエチルアミン ( 155 mg ) を反応混合物に添加して、室温で終夜撹拌した。TLC 板 ( 塩化メチレン : メタノール = 20 : 1 , R f = 0.3 ) によれば、原料が完全に反応したことを示し、反応混合物を塩化メチレン 25 mL 及び水 30 mL に添加し、分液し、有機相を水で二回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、コラムを透過させ、白色固体 54 mg が得られ、収率が 44.9 % であった。

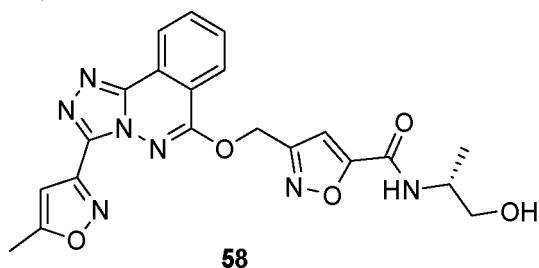
20

$^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) : 9.01 ( d , 1 H J = 1.2 ) , 8.63 ~ 8.56 ( m , 1 H ) , 8.38 ~ 8.33 ( m , 2 H ) , 8.24 ~ 8.28 ( m , 1 H ) , 8.17 ~ 8.11 ( m , 1 H ) , 8.05 ~ 7.95 ( m , 1 H ) , 7.89 ( d , 1 H J = 8.0 ) , 5.72 ( s , 2 H ) , 4.74 ( t , 2 H J = 6.0 ) , 4.08 ~ 3.98 ( m , 1 H ) , 3.49 ~ 3.42 ( m , 1 H ) , 3.38 ~ 3.32 ( m , 1 H ) , 2.78 ( s , 3 H ) , 1.12 ( d , 3 H J = 6.8 ) ; LC - MS : m / z ( ES + ) for C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>8</sub>O<sub>4</sub> 461.30 [ M + 1 ]<sup>+</sup>.

30

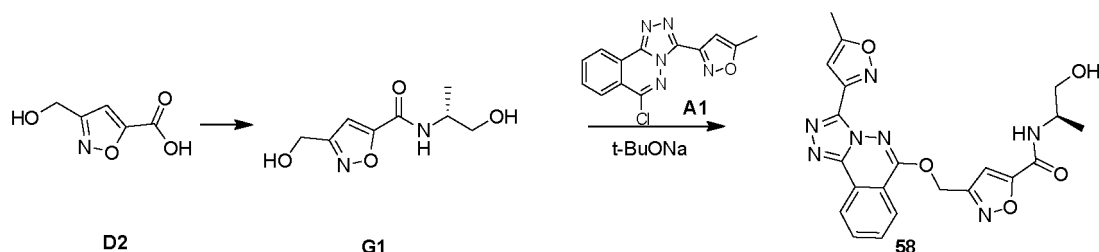
【 0395 】

【 化 69 】



40

スキーム 7



50

## 【0396】

## 実験ステップ

## ステップ1

3 - ヒドロキシメチルイソオキサゾール - 5 - カルボン酸 ( 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル ) - アミド ( G 1 )

50 mL 一口フラスコに HOBt ( 878 mg , 6.5 mmol )、EDCI ( 500 mg , 6.5 mmol )、D2 ( 715 mg , 5 mmol ) 及び DMF ( 30 mL ) を添加し、溶解まで攪拌し、アルゴンガス保護下で R - 2 - アミノプロパノール及び DIPEA を添加し、常温で終夜攪拌した。TLC によれば、反応が完了したことを示す。THF を添加して溶解し、飽和塩化ナトリウム水溶液で二回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧乾燥して黄色油状物 600 mg が得られ、収率が 60 % であった。

10

## 【0397】

## ステップ2

## 実施例58

( R ) - N - ( 1 - ヒドロキシ - 2 - プロピル ) - 3 - ( ( ( 3 - ( 5 - メチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール [ 3 , 4 ] フタラジン - 6 - オキシ ) メチレン ] - イソオキサゾール - 5 - アミド ( 58 )

100 mL 三口フラスコに G1 ( 105 mg , 0.53 mmol )、A1 ( 100 mg , 0.35 mmol ) 及び THF ( 50 mL ) を添加し、アルゴンガス保護下で溶解まで攪拌し、氷浴で 0 度に冷却し、t - BuONa ( 51 mg , 1.5 eq ) を添加した。添加が終わった後に攪拌し、自然的に昇温し、1.5 時間反応した。TLC ( DCM : MeOH = 20 : 1 , Rf = 0.4 ) によれば、反応が完了したことを示す。反応混合液を水溶液 30 mL に注ぎ、塩化メチレン ( 50 mL X 2 ) で抽出し、有機層を合わせて、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した後にシリカゲルカラムを透過させて精製を行い、白色固体 32 mg が得られ、収率が 22 % であった。

20

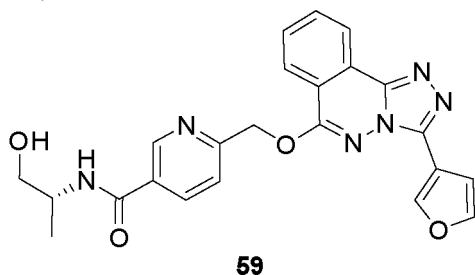
$^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz , DMSO - d6 ) : 8.58 ( d , J = 7.6 Hz , 1 H ) , 8.46 ( d , J = 8.0 Hz , 1 H ) , 8.27 ( d , J = 8.0 Hz , 1 H ) , 8.12 ( t , J = 7.2 Hz , 1 H ) , 7.98 ( t , 1 H ) , 7.20 ( s , 1 H ) , 7.12 ( s , 1 H ) , 5.87 ( s , 2 H ) , 4.78 ( t , J = 5.6 Hz , 1 H ) , 4.02 ~ 3.98 ( m , 1 H ) , 3.44 - 3.41 ( m , 1 H ) , 2.61 ( s , 3 H ) , 1.12 ( d , J = 6.8 Hz , 3 H ) ; LC - MS : m / z ( ES + ) for  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_7\text{O}_5$  450.24 [ M + 1 ]<sup>+</sup>.

30

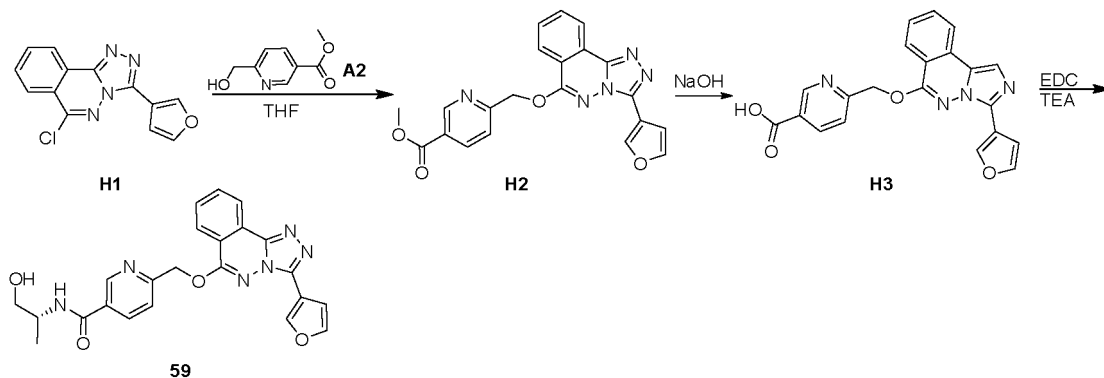
## 【0398】



## 【化 70】



## スキーム 8



## 【 0 3 9 9 】

## 実験過程

6 - ( 3 - フラン - 3 - イル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール [ 3 , 4 - a ] フタラジン - 6 - イルオキシメチレン ) - ニコチン酸メチル ( H 2 )

H 1 ( 8 1 2 m g ) ( 製造は U S 6 3 1 3 1 2 5 を参照 ) 及び 6 - ヒドロキシメチルニコチン酸メチル ( 8 1 2 m g ) を無水テトラヒドロフランに溶解した後に、0、アルゴンガス保護下でナトリウム *tert* - ブトキシド ( 5 7 6 m g ) を十分間内で分割添加した。反応液を 0 で半時間撹拌した後に、室温に昇温し、1 時間撹拌した。T L C ( 塩化メチレン : メタノール = 2 0 : 1 , R f = 0 . 5 ) によれば、原料が完全に反応したことを示す。反応液を濃縮乾燥して、直接に次の反応に使用する。

## 【 0 4 0 0 】

6 - ( 3 - フラン - 3 - イル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール [ 3 , 4 - a ] フタラジン - 6 - イルオキシメチレン ) - ニコチン酸 ( H 3 )

前のステップの H 2 をエタノール ( 1 0 m L ) に溶解した後に、室温で 1 0 % 水酸化ナトリウム水溶液 ( 4 . 8 m L ) を添加した。反応液を室温で半時間撹拌した。T L C ( 塩化メチレン : メタノール = 2 0 : 1 , R f = 0 . 1 ) によれば、原料が完全に反応したことを示す。反応液を濃縮し、水 2 0 m L を添加して溶解し、さらに酢酸エチル ( 3 0 m L × 2 ) で洗浄した。水相を飽和塩化アンモニウムでクエンチし、多量の固体が析出した。濾過し、ケーキを 5 m L 水で洗浄し、真空乾燥して灰白色固体 H 3 ( 5 0 0 m g , 4 3 % ) が得られた。

## 【 0 4 0 1 】

## 実施例 5 9

R - 6 - ( ( ( 3 - フラン - 3 - イル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール [ 3 , 4 - a ] フタラジン - 6 - イルオキシ ) メチレン ) - N - ( 1 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) - ニコチンアミド ( 5 9 )

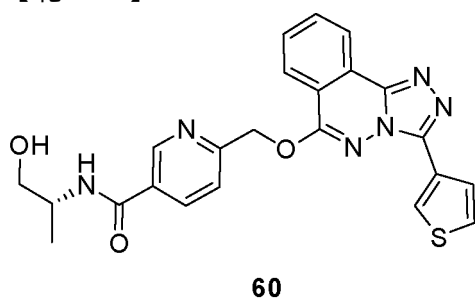
1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール ( 8 1 m g , 0 . 6 m m o l ) 、 1 - ( 3 - ジメチルアミノプロピル ) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 ( 1 1 5 m g , 0 . 6 m m o l ) 及び H 3 ( 1 1 6 m g , 0 . 3 m m o l ) を N、N - ジメチルホルムアミド ( 5 m L ) に溶

解し、室温で、アルゴンガス保護下で10分間撹拌した。(R)-2-アミノプロパノール(45mg)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(155mg)を順次に添加した。反応液を室温で16時間撹拌した。TLC(塩化メチレン:メタノール=20:1, R<sub>f</sub>=0.3)によれば、原料が完全に反応したことを示す。反応液に塩化メチレン(25mL)及び水(30mL)を添加した。有機相を水(20mL×2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、カラムクロマトグラフィーによって白色固体(23.8mg, 17.8%)が得られた。

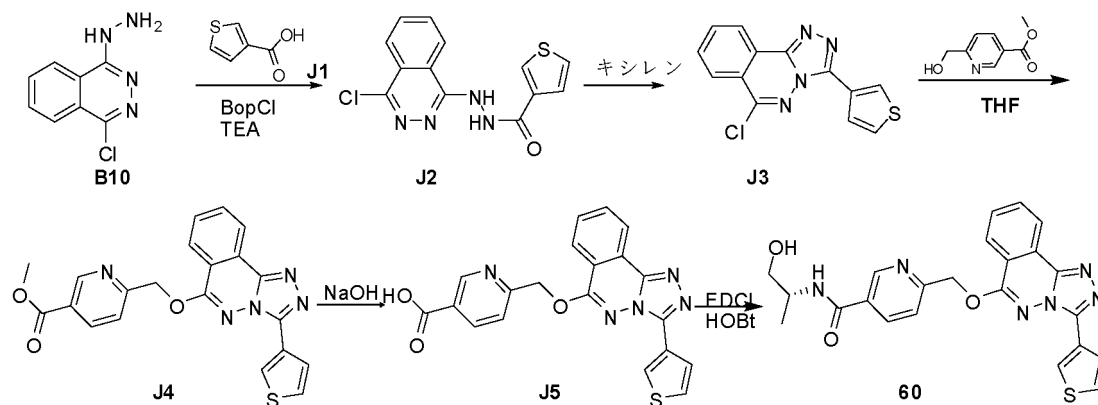
<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 9.04(d, 1H J=1.6), 8.61(s, 1H), 8.52(d, 1H J=8.0), 8.34(d, 2H J=8.0), 8.28~8.24(m, 1H), 8.09(t, 1H J=7.6), 7.99~7.92(m, 2H), 7.79(d, 1H J=8.0), 7.19(d, 1H J=1.2), 5.83(s, 2H), 4.74(t, 1H J=5.6), 4.06~3.98(m, 1H), 3.49~3.42(m, 1H), 3.38~3.35(m, 1H), 1.12(d, 3H J=6.8); LC-MS: m/z(E<sup>+</sup>) for C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub> 445.30 [M+1]<sup>+</sup>.

【0402】

【化71】



## スキーム9



【0403】

## 合成ステップ

チオフェン-3-カルボン酸 N'-(4-クロロ-フタラジン-1-イル)-ヒドラジン(J2)

B10(640mg, 5mmol)及びトリエチルアミン(1.58g, 15mmol)を塩化メチレン40mLに溶解した後に、0℃、アルゴンガス保護下でビス(2-オキシ-3-オキサゾリジニル)ホスフィン酸クロリド(BOP-Cl, 1.53g, 6mmol)を一括添加した。混合物を室温で20分間撹拌した。次に、J1(970mg, 4.98mmol)を添加し、反応液を0℃で1時間撹拌した後に、室温で終夜撹拌した。TLC(塩化メチレン:メタノール=10:1, R<sub>f</sub>=0.5)によれば、原料が完全に反応したことを示す。濾過し、水15mLで洗浄し、乾燥生成物(0.9g, 59%)が得られた。

## 【 0 4 0 4 】

6 - クロロ - 3 - チオフェン - 3 - イル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール [ 3 , 4 - a ] フタラジン ( J 3 )

J 2 ( 9 0 0 m g , 2 . 9 5 m m o l ) と トリエチルアミン塩酸塩 ( 6 9 m g , 0 . 5 m m o l ) をキシレン 1 0 0 m L に投入し、攪拌して、0 . 5 時間加熱還流した。T L C ( 塩化メチレン : メタノール = 2 0 : 1 , R f = 0 . 7 ) によれば、原料の大半が完全に反応したことを示す。室温に冷却し、水 1 0 m L を添加して希釈し、水相を酢酸エチル ( 2 0 m L \* 2 ) で抽出した。有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮して得られた粗生成物は、カラムクロマトグラフィーによって黄色固体 8 0 0 m g が得られた。

## 【 0 4 0 5 】

6 - ( 3 - チオフェン - 3 - イル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール [ 3 , 4 - a ] フタラジン - 6 - イルオキシメチレン ) - ニコチン酸メチル ( J 4 )

J 3 ( 7 1 7 m g ) 及び 6 - ヒドロキシメチルニコチン酸メチルを無水テトラヒドロフラン ( 1 0 0 m L ) に溶解し、0 、アルゴンガス保護下で、t - N a O B u ( 5 7 6 m g ) を 1 0 分間内で分割添加した。さらに混合物を 0 で 0 . 5 時間攪拌した後に、室温に昇温して 1 時間反応させた。T L C ( 塩化メチレン : メタノール = 2 0 : 1 , R f = 0 . 5 ) によれば、原料が完全に反応したことを示す。溶媒を除去して、粗生成物を得て、次の反応に直接使用する。

## 【 0 4 0 6 】

6 - ( 3 - チオフェン - 3 - イル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール [ 3 , 4 - a ] フタラジン - 6 - イルオキシメチレン ) - ニコチン酸 ( J 5 )

前のステップの生成物 J 4 をエタノール 1 0 m L に溶解した後に、1 0 % 水酸化ナトリウム水溶液 4 m L を添加して、室温で 0 . 5 時間攪拌した。T L C ( 塩化メチレン : メタノール = 2 0 : 1 , R f = 0 . 1 ) によれば、原料が完全に反応したことを示す。溶媒エタノールを除去して、水 2 0 m L を加え、さらに酢酸エチル ( 3 0 m L \* 2 ) で抽出した。水層は、飽和塩化アンモニウム水溶液によってクエンチされた。大量の固体が析出し、濾過して、ケーキを水 5 m L で洗浄し、真空乾燥して灰白色固体 J 5 ( 5 0 0 m g , 5 1 . 7 % ) が得られた。

## 【 0 4 0 7 】

## 実施例 6 0

R - 6 - ( ( 3 - チオフェン - 3 - イル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール [ 3 , 4 - a ] フタラジン - 6 - イルオキシ ) メチレン ) - N - ( 1 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) - ニコチンアミド ( 6 0 )

1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール ( 8 1 m g , 0 . 6 m m o l ) 、 1 - ( 3 - ジメチルアミノプロピル ) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 ( 1 1 5 m g , 0 . 6 m m o l ) 及び J 5 ( 1 2 1 m g , 0 . 3 m m o l ) を N 、 N - ジメチルホルムアミド ( 5 m L ) に溶解し、室温で、アルゴンガス保護下で 1 0 分間攪拌した。( R ) - 2 - アミノプロパノール ( 4 5 m g ) 及び N , N - ジイソプロピルエチルアミン ( 1 5 5 m g ) を順次に添加した。反応液を室温で 1 6 時間攪拌した。T L C ( 塩化メチレン : メタノール = 2 0 : 1 , R f = 0 . 3 ) によれば、原料が完全に反応したことを示す。反応液に塩化メチレン ( 2 5 m L ) 及び水 ( 3 0 m L ) を添加した。有機相を水 ( 2 0 m L \* 2 ) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、カラムクロマトグラフィーによって白色固体 ( 3 6 m g , 2 6 % ) が得られた。

$^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 M H z , DMSO - d 6 ) : 9 . 0 4 ( d , 1 H J = 1 . 6 ) , 8 . 5 5 ~ 8 . 5 2 ( m , 2 H ) , 8 . 3 7 ~ 8 . 3 3 ( m , 2 H ) , 8 . 2 9 ~ 8 . 2 5 ( m , 1 H ) , 8 . 1 2 ~ 8 . 0 6 ( m , 1 H ) , 7 . 9 8 ~ 7 . 9 3 ( m , 1 H ) , 7 . 9 3 ~ 7 . 8 7 ( m , 1 H ) , 7 . 8 4 ~ 7 . 7 7 ( m , 2 H ) , 5 . 8 2 ( s , 2 H ) , 4 . 7 5 ( t , 1 H J = 5 . 6 ) , 4 . 0 6 ~ 3 . 9 9 ( m , 1 H ) , 3 . 4 9 ~ 3 . 4 2 ( m , 1 H ) , 3 . 3 8 ~ 3 . 3 5 ( m , 1 H ) 1 . 1 2 ( d , 3 H J = 6 . 8 ) ; LC - MS : m / z ( ES + ) f o r C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S 4 6 1 . 3

10

20

30

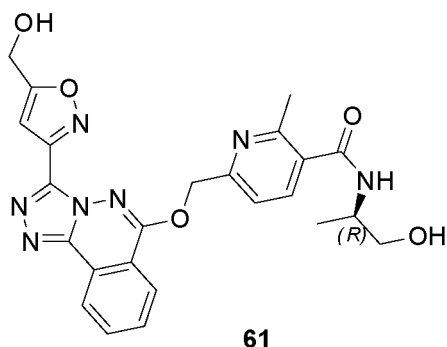
40

50

0 [M + 1]<sup>+</sup>.

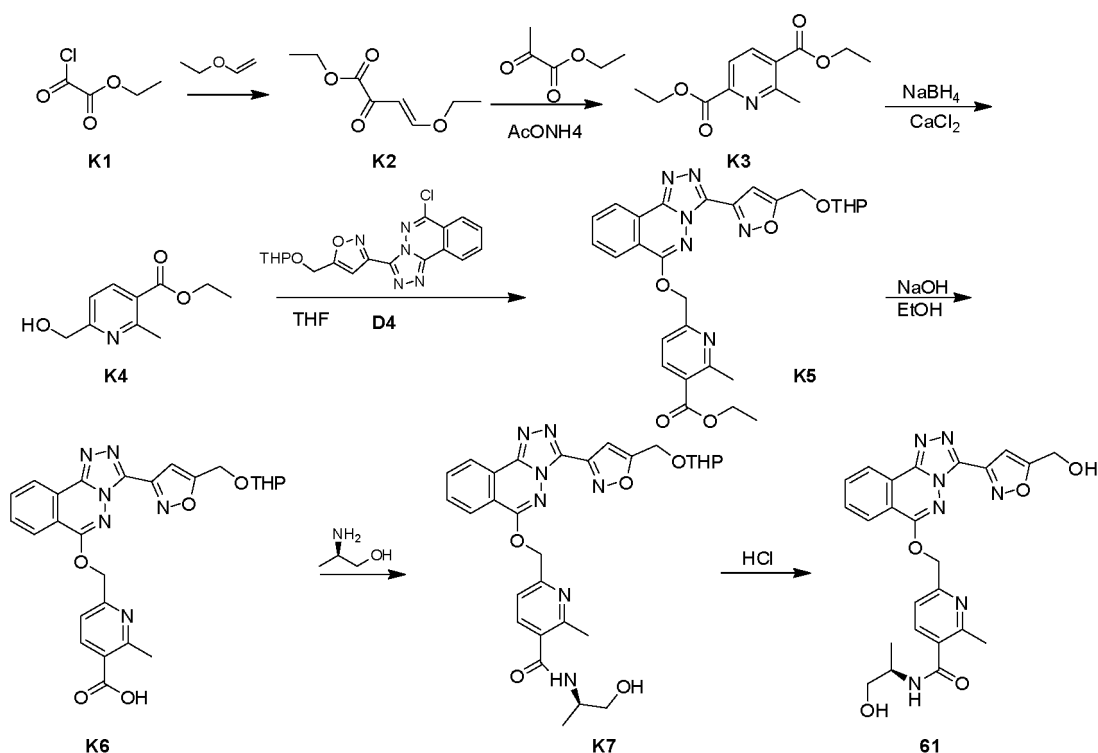
【0408】

【化72】



10

スキーム 10



20

30

【0409】

実験過程

4 - エトキシ - 2 - オキソ - 3 - ブテン酸エチル (K2)

室温で、ビニルエチルエーテル (14.4 g, 200 mmol)、TEA (12 g, 120 mmol) 及び Pd (AcO)<sub>2</sub> (3 mL) の混合物にクロログリオキシル酸エチル (5.5 g, 40 mmol) を滴下し、滴下が終わった後に、終夜撹拌した。TLC 検測によれば、原料が完全に反応したことを示す。反応混合物を濾過して、ケーキを MTBE (50 mL) で洗浄し、濾液を減圧濃縮して、黄色油状物である生成物 7.3 g が得られ、収率が 100% であった。

40

【0410】

6 - メチルピリジン - 2, 5 - ジカルボン酸ジエチル (K3)

反応瓶に K2 (1.7 g, 10 mmol)、ピルビン酸エチル (1.2 g, 10 mmol)、AcONH<sub>4</sub> (1.2 g, 15 mmol) 及び AcOH を添加して、均一に撹拌した後に、還流して終夜反応した。TLC 検測によれば、反応が完了したことを示す。反応混合物を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラム (PE : EA = 100 : 1 - 2 : 1) によって精製し、黒色油状物 1.0 g が得られ、収率が 42% であった。

50

## 【0411】

6 - ヒドロキシメチル - 2 - メチルニコチン酸エチル (K4)

0度で、K3 (1 g, 4 mmol)、CaCl<sub>2</sub> (0.88 g, 6 mmol)、EtOH (50 mL) 及び THF (50 mL) の混合物中に NaBH<sub>4</sub> (0.228 g, 8 mmol) を分割添加し、添加が終わった後に、常温で終夜撹拌した。TLC 検測によれば、反応が完了したことを示す。反応混合物を氷水に注ぎ、酢酸エチル (100 mL × 3) で抽出し、有機層を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して、シリカゲルカラムによって精製して、淡黄色固体 300 mg が得られ、収率が 38% であった。

## 【0412】

10

2 - メチル - 6 - { 3 - [ 5 - ( テトラヒドロピラン - 2 - オキシメチル ) - イソオキサゾール - 3 - イル ] - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 3 , 4 ] フタラジン - 6 - オキシメチル } - ニコチン酸メチル (K5)

D4 (193 mg, 0.5 mmol) 及び K4 (98 mg, 0.5 mmol) を THF (20 mL) に溶解し、窒素保護下、室温で t-BuONa (70 mg, 0.75 mmol) を添加し、1.5 時間撹拌反応した。TLC (DCM : MeOH = 20 : 1, R<sub>f</sub> = 0.4) によれば、反応が完了したことを示す。反応液は、直接に次のステップに使用された。

## 【0413】

20

2 - メチル - 6 - { 3 - [ 5 - ( テトラヒドロピラン - 2 - オキシメチル ) - イソオキサゾール - 3 - イル ] - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 3 , 4 ] フタラジン - 6 - オキシメチル } - ニコチン酸 (K6)

室温で、前のステップの反応液に 10% NaOH (0.5 mL) を添加し、半時間撹拌した。TLC (PE : EtOAc = 2 : 1, R<sub>f</sub> = 0.01) によれば、反応が完了したことを示す。テトラヒドロフランを減圧乾燥し、水 2 mL で溶解して、酢酸エチルで洗浄し、水層をクエン酸で pH = 4 に調整し、固体が析出し、濾過して、水で洗浄し、乾燥して、黄色固体 50 mg が得られ、収率が 19% であった。

## 【0414】

30

N - ( 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル ) - 2 - メチル - 6 - { 3 - [ 5 - ( テトラヒドロピラン - 2 - オキシメチル ) - イソオキサゾール - 3 - イル ] - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 3 , 4 ] フタラジン - 6 - オキシメチル } - ニコチンアミド (K7)

25 mL の一口フラスコに HOBt (18 mg, 0.13 mmol)、EDCI (26 mg, 0.13 mmol)、K6 (50 mg, 0.1 mmol) 及び DMF (3 mL) を添加し、溶解まで撹拌し、アルゴンガス保護下で R - 2 - アミノプロパノール及び DIPEA を添加し、常温で終夜撹拌した。TLC によれば、反応が完了したことを示す。塩化メチレン 25 mL を添加して希釈し、水で三回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧乾燥して、分取シリカゲル板によって精製して黄色固体 25 mg が得られ、収率が 42% であった。

## 【0415】

40

## 実施例 61

R - 6 - ( ( 3 - ( 5 - ヒドロキシメチル - イソオキサゾール - 3 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 3 , 4 ] フタラジン - 6 - オキシ ) メチレン } - N - ( 1 - ヒドロキシプロピル - 2 - ) - 2 - メチルニコチンアミド (61)

K7 (25 mg, 0.04 mmol) の DCM (5 mL) 溶液に濃塩酸 (0.1 mL) を加え、常温で 3 時間撹拌した。TLC によれば、反応が完了したことを示す。反応混合液を pH = 8 - 9 に調整し、減圧濃縮して、分取シリカゲル板によって精製して白色固体 8 mg が得られ、収率が 42% であった。

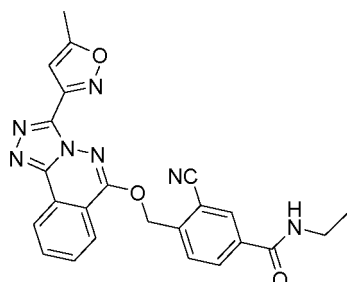
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) : 8.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H),

50

7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 5.87 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.69 (s, 2H), 4.76 - 4.73 (m, 3H), 4.02 - 3.95 (m, 1H), 3.46 - 3.36 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.01 - 2.00 (m, 1H), 1.11 (d, J = 6.4 Hz, 3H); LC-MS: m/z (ES+) for C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub> 490.29 [M+1]<sup>+</sup>.

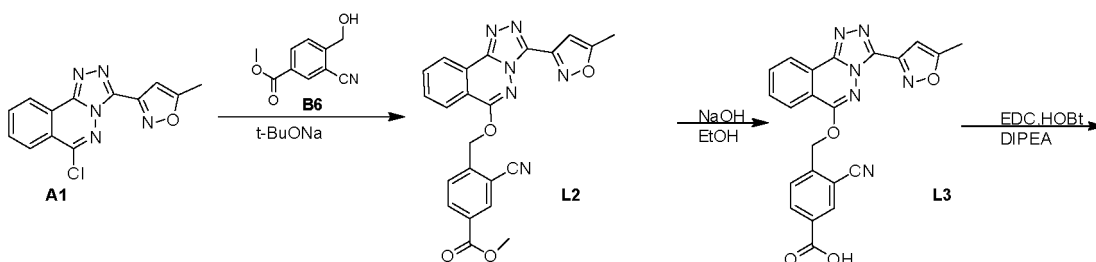
【0416】

【化73】



62

### スキーム 11



62

【0417】

### 実験過程

3-シアノ-4-{イソオキサゾール-3-メチル}-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-オキシメチル}-安息香酸メチル(L2)

アルゴンガス保護下で、A1(300mg)及びB6(300mg)の無水テトラヒドロフラン溶液をナトリウムtert-ブトキシド(180mg)に分割添加し、零度に維持して、約10分間で添加した。反応混合物を零度で30分間攪拌し、自然的に室温に昇温し、さらに1時間攪拌した。TLC板(塩化メチレン:メタノール=20:1, Rf=0.4)によれば、原料が完全に反応したことを示し、反応混合物を濃縮乾燥して、次の反応に直接に投入した。

【0418】

3-シアノ-4-{イソオキサゾール-3-メチル}-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-オキシメチル}-安息香酸(L3)

前のステップにおいてロータリー乾燥して得られた残渣に、エタノール8mLを添加し、さらに10%水酸化ナトリウムを約3mL添加し、室温で30分間攪拌した。TLC板(塩化メチレン:メタノール=20:1, Rf=0.1)によれば、原料が完全に反応したことを示し、反応混合物におけるエタノールを濃縮乾燥し、水20mLを加え、酢酸エチル30mLで二回抽出し、水相に飽和塩化アンモニウムを加え、固体が析出した。濾過し、ケーキを水で洗浄し、乾燥して白色固体100mgが得られ、収率が27%であった。

## 【0419】

## 実施例62

3 - シアノ - N - エチル - 4 - { 3 - [ 5 - メチル - イソオキサゾール - 3 - イル ] - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 3 , 4 - a ] フタラジン - 6 - オキシメチル } ベンズアミド ( 62 )

実験操作は、実施例1を参照し、原料として化合物L3及びエチルアミン塩酸塩 ( CAS : 557 - 66 - 4 ) を使用して、外観が白色固体である生成物32mgが得られ、収率が86%であった。

$^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz , DMSO - d6 ) :  $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz , DMSO ) 8.68 ( s , 1H ) , 8.55 ( d , J = 7.9 Hz , 1H ) , 8.34 ( d , J = 1.4 Hz , 1H ) , 8.26 ( d , J = 8.1 Hz , 1H ) , 8.18 - 8.12 ( m , 1H ) , 8.09 ( t , J = 7.6 Hz , 1H ) , 8.01 ( d , J = 8.1 Hz , 1H ) , 7.95 ( t , J = 7.2 Hz , 1H ) , 7.01 ( s , 1H ) , 5.85 ( s , 2H ) , 3.26 ( d , J = 7.5 Hz , 2H ) , 2.56 ( s , 3H ) , 1.10 ( t , J = 7.2 Hz , 3H ) ; LC - MS : m/z ( ES+ ) for  $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{N}_7\text{O}_3$  454 [ M+1 ]<sup>+</sup>.

## 【0420】

## 生物学実験方法

最近の研究結果によれば、GABA<sub>A</sub>受容体は、少なくとも2種類の抑制モードを介した。即ち、持続性抑制 ( tonic inhibition ) 及びシナプス抑制 ( phasic inhibition ) である。GABAは、mmolレベルで濃度が増やす場合、GABA<sub>A</sub>受容体が速やかに脱感作になり、GABAに対する親和性が低く、持続性抑制になる。GABAが数百ナノモル乃至数十マイクロモルの濃度でGABA<sub>A</sub>受容体を活性化すると、高親和性シナプス以外のGABA<sub>A</sub>受容体はシナプス抑制を介し、神経興奮性及びシグナル伝達を調節する。 ( Farrant M et al. ( 2005 ) Variations on an inhibitory theme : phasic and tonic activation of GABA ( A ) receptors . Nat Rev Neurosci 6 : 215 - 229 Y ) 。 Yeung JYらは、低濃度のGABAが5-GABA<sub>A</sub>受容体をより容易に活性化できると報告した ( Yeung JY et al ( 2003 ) . Tonically activated GABA<sub>A</sub> receptors in hippocampal neurons are high - affinity , low - conductance sensors for extracellular GABA . Mol Pharmacol ; 63 : 2 - 8 ) 。 K. Y. LEEは、24時間培養して分離されたDRG細胞に、低濃度のGABAによって活性化された持続的な高親和性のGABA<sub>A</sub>電流が検出され、20 μM GABAによって活性化された高親和性のGABA<sub>A</sub>電流が約100 pA / pFになると報告した。 ( Lee KY et al . Upregulation of high - affinity GABA ( A ) receptors in cultured rat dorsal root ganglion neurons . Neuroscience 208 ( 2012 ) 133 - 142 ) 。

## 【0421】

2013年に、I. Leckerらは、5-GABA<sub>A</sub>受容体インバースアゴニストL-655,708が、投与量依存的に低濃度GABA ( 5 , 50及び500 nM ) による電流を抑制でき、GABA濃度が1 μMに増加すると、最大濃度のL-655,708が電流の15%しか抑制できなく、GABA濃度が続いて増加すると、L-655,708がGABAによる電流に対して抑制作用がないと報告した。 ( I. Lecker et al ( 2013 ) . Potentiation of GABA<sub>A</sub> receptor activity by volatile anaesthetics is reduced by 5 - GABA<sub>A</sub> receptor - preferring inverse agonists . British Journal of Anaes

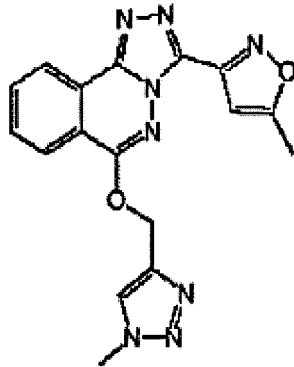
s t h e s i a 1 1 0 ( S 1 ) : i 7 3 - i 8 1 )。

【 0 4 2 2 】

5 I A ( U S 6 2 0 0 9 7 5 B 1 ) は、代表性を有する 5 - G A B A<sub>A</sub> 受容体のインバースアゴニストである。

【 0 4 2 3 】

【 化 7 4 】



α 5IA

【 0 4 2 4 】

1. 細胞レベルのスクリーニング

本発明者らは、電気生理学的方法によって被験物質のインバースアゴニズム効率を検出した。具体的な方法は、以下のものである。

【 0 4 2 5 】

1) G A B A<sub>A</sub> 受容体の異なるサブユニットをヒト腎上皮細胞系 H E K - 2 9 3 細胞系に表現させる。前記細胞を培地で培養し、疼痛抑制用医薬をスクリーニングするための細胞モデルとして使用する。サブユニット、サブユニット及びサブユニットは、完全な機能性 G A B A<sub>A</sub> 受容体を形成することによって不可欠である。当該実施例で、本発明者らは、下記の細胞モデルを確立した。即ち、( a ) 5 サブユニット ( タンパク質配列は g e n B a n k 登録番号 : N P \_ 0 0 1 1 5 8 5 0 9 を参照 )、3 サブユニット ( タンパク質配列は g e n B a n k 登録番号 : N P \_ 0 6 8 7 1 2 を参照 ) 及び 2 サブユニット ( タンパク質配列は g e n B a n k 登録番号 : N P \_ 9 4 4 4 9 4 を参照 ) を同時に H E K - 2 9 3 細胞系に表現し、5 サブユニットを含有する完全な機能性 G A B A<sub>A</sub> 受容体を形成する。

【 0 4 2 6 】

2) 細胞は、緑色蛍光タンパク質 ( G F P ) で標識され、かつ 5<sub>2</sub> 3 受容体を表現する H E K - 2 9 3 細胞の安定発現株である。2 9 3 細胞は、1 0 c m ペトリ皿で培養され、細胞が 8 0 % - 9 0 % に増殖するまで継代させる。継代する場合、まず、培地を吸引して、そして 3 m L の D M E M 培地 ( G i b c o<sup>T M</sup> ) をペトリ皿に添加し、ペトリ皿を軽く振って、さらに D M E M を吸引した。3 m L のパンクレアチン ( T r y p s i n - E D T A 0 . 0 5 % , G i b c o<sup>T M</sup> ) を添加し、3 7 ° C で 3 分間消化した。次に、3 m L の完全培地 ( D M E M + 1 0 % h o r s e s e r u m ( G i b c o<sup>T M</sup> ) ) を添加し、ペトリ皿の底にある細胞を吹き散らし、1 5 m L 遠心管 ( C o r n i n g ( R ) ) に転移して、2 0 0 g で 3 分間遠心した。上澄みを捨て、4 m L の完全培地を加え、軽くブローし、細胞を再懸濁した。細胞継代を行う場合、細胞懸濁液を 1 : 5 又は 1 : 1 0 の比例で希釈する。電気生理学用細胞を制作する場合、細胞懸濁液を 1 : 1 2 の比例で希釈した後に、予め P o l y - D - L y s i n e で処理されたスライドの 2 4 ウェルプレート ( C o r n i n g ( R ) ) に添加して、細胞が接着した後に試験を行う。電気生理学用細胞の培養時間は、2 4 時間以内とする。

【 0 4 2 7 】

3) 薬物濃度設定 : 薬物スクリーニングに使用される最終薬物濃度は、いずれも 1 0 0 n M とし、G A B A 濃度範囲を 0 . 0 5 ~ 0 . 1 μ M とする。投与量 - インバースアゴニズム効率 ( % ) 試験に使用される薬物の最終濃度は、1 n M、1 0 n M、5 0 n M、1 0

10

20

30

40

50



0 nM及び1000 nMとする。電気生理学試験は、全細胞膜パッチクランプ法を採用し、電気生理学用の細胞外液の成分が、150 mM NaCl、5 mM KCl、2.5 mM  $\text{CaCl}_2$ 、1 mM  $\text{MgCl}_2$ 、10 mM HEPES和10 mM glucose (pH 7.4)であり；電気生理学用の電極内液の組成が、140 mM KCl、5 mM EGTA、10 mM HEPES (KOHでpH 7.4に調節し、浸透圧が320 - 330 mOsm)である。電気生理学用の電極内液の組成が、140 mM KCl、5 mM EGTA、10 mM HEPES (KOHでpH 7.4に調節し、浸透圧が285 - 295 mOsm)である。信号取得には、EPC10増幅器及びPatchMasterソフトウェア (HEKA) が使用される。記録電極は、ホウ珪酸ガラス (Sutter) をドローして制作され、電極抵抗が5 ~ 6 MΩである。細胞外薬物投与は、OCTAFLOW II<sup>TM</sup> システムを採用する。記録する場合、GFP陽性かつ個々に独立して増殖した細胞を選択する。記録過程において、細胞膜電位を-60 mVに固定する。試験の場合、まず細胞外に細胞外液を約20秒施す。ベースラインが安定した後に、細胞外液をGABAに切り換える。この場合、GABAに引き起された電流を検出できる。約20 ~ 40秒を経て、電流が安定した後に、細胞外液を対応する薬物溶液に切り換え、薬物の効果を検測する。最後に、溶液を細胞外液に切り換え、ベースラインが投与前のレベルに回復する時に、試験を終止する。ベースラインが回復できるデータだけには、後続の分析を行う。GABAは、最終濃度が0.05 ~ 0.1 μMになるように細胞外液に希釈する。その後、薬物を所定濃度になるように、GABA含有細胞外液に希釈する。

10

【0428】

20

4) 実験結果の分析には、PatchMasterソフトウェアが使用される。分析する場合、薬物の投与前のGABA電流 ( $I_{pre}$ ) 及び投与後のGABA電流 ( $I_{post}$ ) をそれぞれ検測し、薬物効果は、下記の式から計算される。即ち、インバースアゴニズム効率 (%) =  $(I_{post} - I_{pre}) * 100 / I_{pre}$ 。Nは、試験回数である。

【0429】

5) 化合物のスクリーニング結果は以下の通りである。

【0430】

【表 3】

| 化合物            | インバースアゴニズム<br>効率 (%) | N | 化合物のインバースアゴニズ<br>ム効率/ $\alpha$ 5 I A インバース<br>アゴニズム効率 |    |
|----------------|----------------------|---|---|----|
| $\alpha$ 5 I A | -22.55               | 5 |   |    |
| 01             | -57.99389            | 1 | 2.57179   |    |
| 02             | -52.15548            | 1 | 2.31288   | 10 |
| 03             | -41.3058             | 1 | 1.83174   |    |
| 06             | -36                  | 1 | 1.59645   |    |
| 07             | -24.8                | 2 | 1.09978   |    |
| 08             | -34                  | 4 | 1.50776   |    |
| 31             | -47.75859            | 1 | 2.1179  |    |
| 32             | -39.21993            | 1 | 1.73924   |    |
| 33             | -33.0                | 2 | 1.46341   | 20 |
| 37             | -32.00046            | 1 | 1.41909   |    |
| 38             | -40.                 | 2 | 1.77384   |    |
| 39             | -49.01532            | 1 | 2.17363   |    |
| 40             | -29.0                | 2 | 1.28603   |    |
| 41             | -42.10972            | 1 | 1.86739   |    |
| 43             | -27.93319            | 1 | 1.23872   | 30 |
| 45             | -30.19802            | 1 | 1.33916   |    |
| 47             | -51.5                | 2 | 2.28381   |    |
| 48             | -43.17402            | 1 | 1.91459   |    |
| 51             | -30.457              | 1 | 1.35064   |    |
| 54             | -34.0                | 2 | 1.50776   |    |
| 55             | -33.295              | 1 | 1.4765  |    |
| 57             | -38.27404            | 1 | 1.6973  | 40 |
| 58             | -30                  | 1 | 1.33038   |    |
| 59             | -39.01163            | 1 | 1.73001   |    |
| 60             | -32.62113            | 1 | 1.44661   |    |
| 61             | -46.16142            | 1 | 2.04707   |    |

【0431】

6) 化合物 5 I A、06 及び 07 の投与量 - インバースアゴニズム効率 (%) の結果 :

【0432】

【表 4】

| 濃度<br>(nM) | log<br>M | インバースアゴニズム効率(%)    |       |            |       |       |       |            |       |       |
|------------|----------|--------------------|-------|------------|-------|-------|-------|------------|-------|-------|
|            |          | $\alpha$ 5IA (N=2) |       | 07 (N=3~4) |       |       |       | 06 (N=2~3) |       |       |
| 1          | -9       | -4.2               | -3.0  | -10.3      | -5.8  | -8.4  | -11.8 | -10.0      | -12.5 |       |
| 10         | -8       | -9.4               | -12.3 | -25.5      | -32.6 | -34.4 | -26.3 | -15.4      | -16.0 | -17.0 |
| 50         | -7.3     | -22.1              | -16   | -40.0      | -24.2 | -30.3 | -42.5 | -17.1      | -24.0 | -23.1 |
| 100        | -7       | -19.0              | -26.1 | -45.8      | -32.6 | -33.3 | -32.3 | -26.0      | -22.5 | -26.0 |
| 1000       | -6       | -20.7              | -22.6 | -39.1      | -42.9 | -40.3 |       | -28.0      | -35.7 | -32.3 |

## 【 0 4 3 3 】

## 2 . 薬物組織分布

血脳組織分布比は、ラットの血漿及び脳組織における化合物濃度のレベルを比較することで計算される。実験群動物は、血漿群と脳組織群との2群に分けられ、群毎に3匹が使用された。化合物検出には、それぞれ、薬物を10mg/kgの投与量で50%PEG400に溶解して、動物に経口投与した。投与した後の1時間に、血清及び脳のサンプルを採取し、LC-MS/MS-AJ(Triple Quad 5500)によって検出した。プログラムPhoenix WinNonlinを使用してデータを処理したところ、結果は以下の通りである。

## 【 0 4 3 4 】

【表 5】

| 化合物 | 脳／血清比 |
|-----|-------|
| 07  | < 1 % |
| 08  | < 1 % |

## 【 0 4 3 5 】

## 3 . 細胞レベルのスクリーニングの補充結果

本発明者らは、新たな電気生理学的方法によって被験物質の一部のインバースアゴニズム効率を改めて検証した。当該試験で、発明者らは、(I. Lecker, Y. Yin, D. S. Wang and B. A. Orser, (2013) Potentiation of GABA<sub>A</sub> receptor activity by volatile anaesthetics is reduced by 5-GABA<sub>A</sub> receptor-preferring inverse agonists, British Journal of Anaesthesia 110(S1): i73-i81)に報告された方法を参照し、電気生理学用細胞外液の成分を上記記載と同様にし、即ち、150mM NaCl, 5mM KCl, 2.5mM CaCl<sub>2</sub>、1mM MgCl<sub>2</sub>、10mM HEPES及び10mM glucose(NaOHでpH7.4に調節し、浸透圧が320 mOsm)である。電気生理学用電極内液の組成は、以下のように調製した。即ち、140mM CsCl、10mM HEPES、11mM EGTA、2mM MgCl<sub>2</sub>、1mM CaCl<sub>2</sub>、4mM MgATP、2mM TEA(CsOHでpH7.4に調節し、浸透圧が285-295 mOsm)である。GABA濃度の範囲は、0.1~0.3  $\mu$ Mに調整した。他の操作方法は、上記の実験要求を参照した。群ごとの実験において、被験化合物のインバースアゴニズム効率は、5IA

を対照化合物とする。２組の実験データは以下の通りである。

【 0 4 3 6 】

化合物のスクリーニングの補充結果は以下のよう示す。

【 0 4 3 7 】

【表 6 - 1】

| 化合物                    | インバースアゴニズム<br>効率 (%) | N | 化合物のインバースアゴニ<br>ズム効率／ $\alpha$ 5 I $\Lambda$ インバ<br>ースアゴニズム効率 |
|------------------------|----------------------|---|---|
| $\alpha$ 5 I $\Lambda$ | -17.369              | 9 |   |
| 01                     | -18.66667            | 3 | 1.075   |
| 02                     | -21.33333            | 3 | 1.229   |
| 03                     | -29.33333            | 3 | 1.689   |
| 04                     | -26.5                | 4 | 1.526   |
| 07                     | -21.1667             | 3 | 1.219   |
| 11                     | -17.71429            | 7 | 1.020   |
| 12                     | -19.0625             | 8 | 1.098   |
| 26                     | -21.5                | 7 | 1.238   |
| 28                     | -19.85714            | 7 | 1.143   |
| 36                     | -28.8                | 5 | 1.658   |
| 38                     | -52.5                | 4 | 3.023   |
| 39                     | -26                  | 6 | 1.497   |
| 40                     | -25.5                | 4 | 1.468   |
| 42                     | -32.5                | 6 | 1.871   |
| 43                     | -35                  | 5 | 2.015   |
| 44                     | -20.8                | 5 | 1.196   |
| 47                     | -26.875              | 8 | 1.547   |
| 48                     | -20                  | 7 | 1.151   |
| 49                     | -22.2                | 5 | 1.278   |
| 53                     | -22.8                | 5 | 1.313   |
| 55                     | -31.6                | 5 | 1.819   |
| 56                     | -27.6                | 5 | 1.589   |
| 57                     | -25                  | 4 | 1.439   |
| 58                     | -27                  | 3 | 1.554   |

【 0 4 3 8 】

10

20

30

40

【表 6 - 2】

| 化合物          | インバースアゴニズム<br>効率 (%) | N | 化合物のインバースアゴニ<br>ズム効率/ $\alpha 51A$ インバ<br>ースアゴニズム効率 |
|--------------|----------------------|---|---|
| $\alpha 51A$ | -18.6                | 5 |   |
| 08           | -35.375              | 4 | 1.902   |
| 22           | -33                  | 5 | 1.774   |
| 24           | -34.5                | 5 | 1.855   |
| 27           | -32.1                | 5 | 1.726   |
| 30           | -52                  | 1 | 2.796   |

10

## 【0439】

## 4. 薬物組織分布

血脳組織分布比は、ラットの血漿及び脳組織における化合物濃度のレベルを比較することで計算される。実験群動物は、血漿群と脳組織群との2群に分けられ、群毎に3匹が使用された。化合物検出には、それぞれ、薬物を10mg/kgの投与量で50%PEG400に溶解して、動物に経口投与した。投与した後の1時間に、血清及び脳のサンプルを採取し、LC-MS/MS-AJ(Triple Quad 5500)によって検出した。プログラムPhoenix WinNonlinを使用してデータを処理したところ、結果は以下の通りである。

20

## 【0440】

## 【表 7】

| 化合物 | 脳/血清比 |
|-----|-------|
| 07  | <1%   |
| 08  | <1%   |

30

## 【0441】

24番目の化合物がラットの血漿及び脳組織における化合物濃度のレベルについても検出した。実験群動物は、血漿群と脳組織群との2群に分けられ、群毎に3匹が使用された。化合物検出には、それぞれ、薬物を1mg/kgの投与量で5%DMSO+70%PEG400+25% $H_2O$ に溶解して、動物に経口投与した。投与した後の1時間に、血清及び脳のサンプルを採取し、LC-MS/MS-AJ(Triple Quad 5500)によって検出した。プログラムPhoenix WinNonlinを使用してデータを処理したところ、結果は以下の通りである。

40

## 【0442】

## 【表 8】

| 化合物 | 脳/血清比 |
|-----|-------|
| 24  | 4.4%  |

## 【0443】

上記結果から、本発明の化合物の生物学効果は、従来の5-GABA<sub>A</sub>受容体インバースアゴニストより明らかに優れ、かつ本発明の化合物が脳に進入することなく、従来の5-GABA<sub>A</sub>受容体インバースアゴニストが起こりうる恐怖及び不安の副作用を生じさ

50

せないと分かる。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

|         |       |           |         |        |       |
|---------|-------|-----------|---------|--------|-------|
| A 6 1 P | 25/04 | (2006.01) | A 6 1 K | 31/541 |       |
| A 6 1 P | 25/28 | (2006.01) | A 6 1 P | 25/04  |       |
| A 6 1 P | 9/00  | (2006.01) | A 6 1 P | 25/28  |       |
| A 6 1 P | 9/10  | (2006.01) | A 6 1 P | 9/00   |       |
| A 6 1 P | 43/00 | (2006.01) | A 6 1 P | 9/10   |       |
| A 6 1 P | 21/00 | (2006.01) | A 6 1 P | 43/00  | 1 1 1 |
| A 6 1 P | 25/36 | (2006.01) | A 6 1 P | 21/00  |       |
|         |       |           | A 6 1 P | 25/36  |       |

(72)発明者 リー, シュアイ

中華人民共和国 201203 シャンハイ, プードン ニュー エリア, チャンジャン ハイ - テク パーク, ツァイルン ロード 781, ルーム 1304

(72)発明者 スン, ヨン

中華人民共和国 201203 シャンハイ, プードン ニュー エリア, チャンジャン ハイ - テク パーク, ツァイルン ロード 781, ルーム 1304

審査官 早乙女 智美

(56)参考文献 米国特許出願公開第2004/0043982 (US, A1)

国際公開第02/042305 (WO, A1)

特表2001-525802 (JP, A)

特表2007-509150 (JP, A)

特表2002-525282 (JP, A)

特表2003-513975 (JP, A)

Lebsack, A. D. et al., Identification and synthesis of [1,2,4]triazolo[3,4-a]phthalazine derivatives as high-affinity ligands to the  $\alpha_2$ -1 subunit of voltage gated calcium channel, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2004年, 14(10), pp. 2463-2467

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D

A61K

CAplus / REGISTRY (STN)