

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-503531

(P2008-503531A)

(43) 公表日 平成20年2月7日 (2008. 2. 7)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 401/12 (2006.01)	C O 7 D 401/12 C S P	4 C O 6 3
A 6 1 K 31/501 (2006.01)	A 6 1 K 31/501	4 C O 7 1
C O 7 D 401/14 (2006.01)	C O 7 D 401/14	4 C O 8 4
C O 7 D 405/14 (2006.01)	C O 7 D 405/14	4 C O 8 6
C O 7 D 409/14 (2006.01)	C O 7 D 409/14	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 136 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2007-517186 (P2007-517186)	(71) 出願人	598032139
(86) (22) 出願日	平成17年6月21日 (2005. 6. 21)		ラボラトリオス・アルミラル・ソシエダッ
(85) 翻訳文提出日	平成19年1月24日 (2007. 1. 24)		ド・アノニマ
(86) 国際出願番号	PCT/EP2005/006712		Laboratorios Almiran
(87) 国際公開番号	W02005/123693		tl, S. A.
(87) 国際公開日	平成17年12月29日 (2005. 12. 29)		スペイン、エー08022バルセロナ、ロ
(31) 優先権主張番号	P200401512		ンダ・デル・ヘネラル・ミトレ151番
(32) 優先日	平成16年6月21日 (2004. 6. 21)	(74) 代理人	100081422
(33) 優先権主張国	スペイン (ES)		弁理士 田中 光雄
		(74) 代理人	100101454
			弁理士 山田 卓二
		(74) 代理人	100067035
			弁理士 岩崎 光隆

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ピリダジン-3 (2H) - オン誘導体およびPDE4の阻害剤としてのそれらの使用

(57) 【要約】

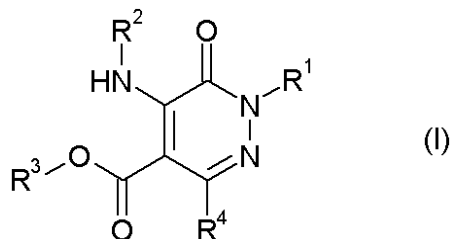
本発明は、新しい治療的に有用なピリダジン - 3 (2H) - オン誘導体に、それらの製造のための方法におよびそれらを含む医薬組成物に関する。これらの化合物は、ホスホジエステラーゼ4 (PDE4) の強力かつ選択的な阻害剤であって、かくして関連する病的状態、疾患および障害、特に喘息、慢性閉塞性肺疾患、関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、乾癬もしくは過敏性大腸疾患の処置、予防および抑制に有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)

【化 1】



10

{ 式中

R¹ は、

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

20

を表し；

R² は、

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

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

30

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

R³ は式：G-L1-(CRR')_n-

[式中、

40

n は 0 ~ 6 の整数であり

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

L 1 は直接結合、-CO-、-NR''-、-NR''-CO-、-O(CO)NR''-、-NR''(CO)O-、-O(CO)-、-O(CO)O-、-(CO)O- および -O(R''O)(PO)O- 基(式中、R'' は水素原子および低級アルキル基からなる群より選択される)からなる群より選択されるリンカーであり

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

- ・ ハロゲン原子；

50

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

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

から選択される一つまたはそれ以上の置換基で所望により置換されていてよい。

10

ただし、R³ が水素原子では無い]

基を表し、

R⁴ は、

・ ハロゲン原子；

・ ハロゲン原子およびフェニル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アルキルチオ、アリールチオ、オキソ、アミノ、モノ - もしくはジ - アルキルアミノ、アシルアミノ、ヒドロキシカルボニル、アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ - もしくはジ - アルキルカルバモイル基から選択される一つまたはそれ以上の置換基により所望により置換されていてよいアルキルのならびにアルケニル基；そして

20

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

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

の化合物ならびにそれらの薬学的に許容される塩またはN - オキシド。

30

【請求項 2】

R¹ が水素原子ならびにハロゲン原子ならびにヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、ヒドロキシカルボニルおよびアルコキシカルボニル基から選択される一つもしくはそれ以上の置換基により所望により置換されていてよい低級アルキル基からなる群より選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R² がハロゲン原子およびヒドロキシ、低級アルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシカルボニル、アルコキシ、アルキレンジオキシ、アルコキシカルボニル、アリールオキシ、アシル、アシルオキシ、アルキルチオ、アリールチオ、アミノ、ニトロ、シアノ、モノ - もしくはジ - アルキルアミノ、アシルアミノ、カルバモイルまたはモノ - もしくはジ - アルキルカルバモイル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシまたはトリフルオロメトキシ基から選択される一つまたはそれ以上の置換基により所望により置換されていてよいヘテロアリール基である、請求項 1 ~ 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

40

【請求項 4】

R² がNを含むヘテロアリール基である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 5】

R² がハロゲン原子および低級アルキル基から選択される一つもしくはそれ以上の置換基により所望により置換されていてよい、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 6】

50

R^3 が、

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

[式中、

n は 0 ~ 3 の整数であり

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

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

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

- ・ ハロゲン原子；

10

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

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

から選択される一つまたはそれ以上の置換基で所望により置換されていてよい]

20

を表す、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 7】

R^3 が、

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

[式中、

n は 0 ~ 3 の整数であり

R および R' は水素原子およびメチル基からなる群より独立して選択されて

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

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

30

を表す、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 8】

請求項 7 に記載の化合物であって、 R^3 が、

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

[式中、

n は 0 もしくは 1 であり

R は水素原子であり

R' は水素原子もしくはメチル基であり

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

40

G はアルキルのおよびシクロアルキル基から選択され、当該基は一つのハロゲン原子で所望により置換されていてよい]

を表す、化合物。

【請求項 9】

R^4 が、

- ・ ハロゲン原子；

- ・ ハロゲン原子およびヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、モノ - もしくはジ - アルキルアミノ、アシルアミノ、ヒドロキシカルボニル、アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ - もしくはジ - アルキルカルバモイル基から選択され

50

る一つまたはそれ以上の置換基により所望により置換されていてよいアルキル基；そして
 ・ ヒドロキシ、アルキレンジオキシ、アルコキシ、シクロアルキルオキシ、アルキル
 チオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルスルファモイル、アミノ、
 モノ - もしくはジ - アルキルアミノ、アシルアミノ、ニトロ、アシル、ヒドロキシカルボ
 ニル、アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ - もしくはジ - アルキルカルバモイル、
 ウレイド、N' - アルキルウレイド、N', N' - ジアルキルウレイド、アルキルスルファ
 ミド、アミノスルホニル、モノ - もしくはジ - アルキルアミノスルホニル、シアノ、ジフ
 ルオロメトキシまたはトリフルオロメトキシ基；

から選択される一つまたはそれ以上の置換基により所望により置換されていてよいフェニ
 ル、ピリジルまたはチエニル基を表す、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

10

【請求項 10】

R⁴ がハロゲン原子および低級アルキル基から選択される一つもしくはそれ以上の置換
 基により所望により置換されていてよい、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 11】

R⁴ がフェニル基である、請求項 10 に記載の化合物。

【請求項 12】

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

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

20

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

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

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

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

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

30

1 - エチル - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 5 - (キノリン - 5 - イルアミノ) - 1, 6 -
 ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 2 - [(tert - ブトキシカルボニル)アミノ]エチ
 ル

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

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

1 - エチル - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 5 - (キノリン - 5 - イルアミノ) - 1, 6 -
 ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸[(2, 2 - ジメチルプロパノイル)オキシ]メチル

40

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

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

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

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

1 - エチル - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 6 -
 ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 2 - (ベンジルオキシ) - 2 - オキソエチル

50

1 - エチル - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 6 -

ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸(ブチリルオキシ)メチル

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

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

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

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

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

1 - エチル - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 6 -
ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸[(2, 2 - ジメチルプロパノイル)オキシ]メチル

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

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

1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 3 - フェニ
ル - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸[(2, 2 - ジメチルプロパノイル)オキ
シ]メチル

1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 3 - フェニ
ル - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 1 - [(エトキシカルボニル)オキシ]エ
チル

1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 3 - フェニ
ル - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 2 - (ベンジルオキシ) - 2 - オキソエ
チル

1 - エチル - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 6 -
ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 1 - [(エトキシカルボニル)オキシ]エチル

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

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 1,
6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸[(2, 2 - ジメチルプロパノイル)オキシ]メチ
ル

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

([1 - エチル - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 6 -
ジヒドロピリダジン - 4 - イル]カルボニル)オキシ)酢酸

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

1 - エチル - 3 - (3 - メチルフェニル) - 6 - オキソ - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミ
ノ) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸[(2, 2 - ジメチルプロパノイル)オキ
シ]メチル

1 - エチル - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 6 - オキソ - 5 - (ピリジン - 3 - イルア
ミノ) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸エチル

1 - エチル - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 6 - オキソ - 5 - (ピリジン - 3 - イルア
ミノ) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸(ブチリルオキシ)メチル

1 - エチル - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - オキソ - 5 - (ピリジン - 3 - イルア
ミノ) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸エチル

1 - エチル - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - オキソ - 5 - (ピリジン - 3 - イルア

10

20

30

40

50

[illegible]

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

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

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 3 - (2 - チエニル)
- 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 4 - (メトキシカルボニル)ベンジル

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

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

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

1 - エチル - 3 - (4 - メチルフェニル) - 6 - オキソ - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミ
ノ) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸[(2, 2 - ジメチルプロパノイル)オキ
シ]メチル

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 3 - (4 - メチルフェニル) - 6 -
オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸[(2, 2 - ジメチルプロパノイル)
オキシ]メチル

1 - エチル - 3 - (4 - メチルフェニル) - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミ
ノ] - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸[(2, 2 - ジメチルプロ
パノイル)オキシ]メチル

1 - エチル - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 6 -
ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 1 - [(イソプロボキシカルボニル)オキシ]エチル

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 1,
6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 1 - [(イソプロボキシカルボニル)オキシ]エチ
ル

1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 3 - フェニ
ル - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 1 - [(イソプロボキシカルボニル)オキ
シ]エチル

1 - エチル - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 6 -
ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 1 - {[(シクロヘキシルオキシ)カルボニル]オキシ}
エチル

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

1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 3 - フェニ
ル - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 1 - {[(シクロヘキシルオキシ)カルボ
ニル]オキシ}エチル

1 - エチル - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 5 - (チエノ[2, 3 - c]ピリジン - 3 - イル
アミノ) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸エチル

1 - エチル - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 5 - (チエノ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - イル
アミノ) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸エチル

1 - エチル - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 5 - (チエノ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - イル
アミノ) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸[(2, 2 - ジメチルプロパノイル)
オキシ]メチル

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 3 - (3 - チエニル)
- 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 7 - エトキシ - 7 - オキソヘブチル

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

10

20

30

40

50

- 1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 3 - (3 - チエニル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 3 - アミノ - 3 - オキソプロピル
- 1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 3 - (2 - チエニル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル
- 1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 3 - (2 - チエニル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 2 - (ベンジルオキシ) - 2 - オキソエチル
- 1 - エチル - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 1 - {[(1 - エチルプロボキシ)カルボニル]オキシ}エチル 10
- 1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 1 - {[(1 - エチルプロボキシ)カルボニル]オキシ}エチル
- 1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 1 - {[(1 - エチルプロボキシ)カルボニル]オキシ}エチル
- 1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸(ブチリルオキシ)メチル
- 1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸(アセチルオキシ)メチル 20
- 1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 3 - (2 - チエニル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸ベンジル
- 1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 3 - (2 - チエニル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 4 - (メトキシカルボニル)ベンジル
- 1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸(イソブチリルオキシ)メチル
- 1 - エチル - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸エチル(イソブチリルオキシ)メチル 30
- 1 - エチル - 6 - オキソ - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 3 - (2 - チエニル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 4 - フルオロベンジル
- 1 - エチル - 6 - オキソ - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 3 - (2 - チエニル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 4 - (メトキシカルボニル)ベンジル
- 1 - エチル - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸[(イソプロボキシカルボニル)オキシ]メチル
- 1 - エチル - 6 - オキソ - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 3 - (2 - チエニル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 7 - エトキシ - 7 - オキソヘプチル
- 1 - エチル - 6 - オキソ - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 3 - (2 - チエニル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 6 - エトキシ - 6 - オキソヘキシル 40
- 1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 3 - (2 - チエニル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 4 - フルオロベンジル
- 1 - エチル - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸(5 - メチル - 2 - オキソ - 1, 3 - ジオキソール - 4 - イル)メチル
- 1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 3 - (3 - チエニル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸エチル
- 1 - エチル - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸クロロメチル
- 1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 3 - フェニ 50

ル - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸{[(シクロヘキシルオキシ)カルボニル]オキシ}メチル

1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸(5 - メチル - 2 - オキソ - 1, 3 - ジオキソール - 4 - イル)メチル

1 - エチル - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸[(2, 2 - ジメチルブタノイル)オキシ]メチル

1 - エチル - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸({N - [(ベンジルオキシ)カルボニル] - L - バリル}オキシ)メチル

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

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

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

1 - エチル - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸{[(シクロヘキシルオキシ)カルボニル]オキシ}メチル

1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 3 - (3 - チエニル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 2 - (アセチルオキシ)エチル

1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 3 - (3 - チエニル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 2 - [(tert - ブトキシカルボニル)アミノ]エチル

1 - エチル - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸{[(1 - エチルプロポキシ)カルボニル]オキシ}メチル

1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸(イソブチリルオキシ)メチル

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

1 - エチル - 6 - オキソ - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 3 - (3 - チエニル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 2 - [(tert - ブトキシカルボニル)アミノ]エチル

1 - エチル - 6 - オキソ - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 3 - (3 - チエニル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸[(イソプロポキシカルボニル)オキシ]メチル

1 - エチル - 6 - オキソ - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 3 - (3 - チエニル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 2 - (ベンジルオキシ) - 2 - オキソエチル

1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 3 - (3 - チエニル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル

1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 3 - (3 - チエニル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 2 - (ベンジルオキシ) - 2 - オキソエチル

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸{[(1 - エチルプロポキシ)カルボニル]オキシ}

10

20

30

40

50

メチル

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

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

1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸[(イソプロポキシカルボニル)オキシ]

メチル

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 3 - (2 - チエニル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 6 - エトキシ - 6 - オキソヘキシル

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 3 - (2 - チエニル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 7 - エトキシ - 7 - オキソヘブチル

N - (tert - ブトキシカルボニル) - L - ロイシン酸([1 - エチル - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - イル]カルボニル)オキシ)メチル

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

1 - エチル - 6 - オキソ - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 3 - (3 - チエニル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 4 - フルオロベンジル

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

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

1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 3 - (2 - チエニル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 6 - エトキシ - 6 - オキソヘキシル

1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸{[(1 - エチルプロポキシ)カルボニル]オキシ}メチル

1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 3 - (2 - チエニル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 7 - エトキシ - 7 - オキソヘブチル

L - ロイシン酸([1 - エチル - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - イル]カルボニル)オキシ)メチル

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

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

1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 3 - (3 - チエニル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 4 - フルオロベンジル

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

1 - エチル - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸[(2 - メチルブタノイル)オキシ]メチル

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

1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 3 - (3 - チエニル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 7 - エトキシ - 7 - オキソヘブ

10

20

30

40

50

チル

1 - エチル - 6 - オキソ - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 3 - (3 - チエニル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 7 - エトキシ - 7 - オキソヘブチル

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

1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 3 - (3 - チエニル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 6 - エトキシ - 6 - オキソヘキシル

1 - エチル - 6 - オキソ - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 3 - (3 - チエニル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 6 - エトキシ - 6 - オキソヘキシル

1 - エチル - 5 - (1, 7 - ナフチリジン - 5 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 1 - {[(1 - シクロヘキシルオキシ)カルボニル]オキシ}エチル

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

モルホリン - 4 - カルボン酸 {[(1 - エチル - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - イル)カルボニル]オキシ}メチル

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

1 - エチル - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 {[(ジメチルアミノ)カルボニル]オキシ}メチル

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

1 - エチル - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 [(ジブトキシホスホリル)オキシ]メチル

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

1 - エチル - 6 - オキソ - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 3 - (2 - チエニル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 [(イソプロポキシカルボニル)オキシ]メチル

1 - エチル - 6 - オキソ - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 3 - (2 - チエニル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 {[(1 - シクロヘキシルオキシ)カルボニル]オキシ}メチル

1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 3 - (2 - チエニル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 (アセチルオキシ)メチル

1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 3 - (2 - チエニル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 [(イソプロポキシカルボニル)オキシ]メチル

1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 3 - (2 - チエニル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 {[(シクロヘキシルオキシ)カルボニル]オキシ}メチル

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

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 3 - (2 - チエニル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 [(イソプロポキシカルボニル)オキシ]メチル

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 3 - (2 - チエニル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 {[(シクロヘキシルオキシ)カルボニル]オキシ}メチル

1 - エチル - 6 - オキソ - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 3 - (3 - チエニル) - 1

10

20

30

40

50

, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸{[(シクロヘキシルオキシ)カルボニル]オキシ}メチル

1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 1 - {[(シクロヘキシルオキシ)カルボニル]オキシ}エチル - 鏡像異性体 1

1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 1 - {[(シクロヘキシルオキシ)カルボニル]オキシ}エチル - 鏡像異性体 2

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

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

1 - エチル - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - オキソ - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸{[(1 - エチルプロボキシ)カルボニル]オキシ}メチル

1 - エチル - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - オキソ - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸{[(シクロヘキシルオキシ)カルボニル]オキシ}メチル

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

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

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

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

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

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

1 - エチル - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 1 - {[(シクロヘキシルオキシ)カルボニル]オキシ}エチル - 鏡像異性体 1

1 - エチル - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 1 - {[(シクロヘキシルオキシ)カルボニル]オキシ}エチル - 鏡像異性体 2

およびそれらの薬学的に許容される塩；
の一つである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 13】

薬学的に許容される賦形剤もしくは担体と混合して請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の化合物を含んでいる医薬組成物。

【請求項 14】

ホスホジエステラーゼ 4 の阻害による改善に感受性である病的状態もしくは疾患の処置または予防のための医薬品の製造における、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 15】

医薬品が喘息、慢性閉塞性肺疾患、関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、乾癬もしくは過敏性大腸疾患である障害の処置または予防において使用するためである、請求項 14 に記載の使用。

【請求項 16】

10

20

30

40

50

ホスホジエステラーゼ 4 の阻害による改善に感受性である病的状態もしくは疾患を有する対象を処置するための方法であって、当該対象に請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の化合物の有効量を投与することを含む、方法。

【請求項 17】

病的状態または疾患が喘息、慢性閉塞性肺疾患、関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、乾癬もしくは過敏性大腸疾患である、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 18】

ヒトもしくは動物の処置において同時の、別々のまたは逐次的な使用のために、

(i) 請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の化合物；ならびに

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

を含んでいる併用製品。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

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

【背景技術】

【0002】

ホスホジエステラーゼ類 (PDE) は、セカンドメッセンジャーのサイクリックアデノシンーリン酸 (cAMP) およびサイクリックグアノシンーリン酸 (cGMP) の加水分解ならびに不活性化の役割を担う酵素のスーパーファミリーを含む。基質優先度、触媒活性、内在性活性化物質および阻害剤に対する感受性、ならびにコードしている遺伝子を異にする 11 種の異なる PDE ファミリーが、現在までに同定されてきている (PDE 1 ~ PDE 11)。

【0003】

PDE 4 イソ酵素ファミリーは、サイクリック AMP に対して高い親和性を呈示するがサイクリック GMP に対しては弱い親和性を有する。PDE 4 の阻害により引き起こされる上昇したサイクリック AMP レベルは、リンパ球、マクロファージ、好塩基球、好中球、および好酸球を含んでいる広範囲の炎症性のならびに免疫性の細胞での細胞活性化の抑制に関連している。さらに、PDE 4 の阻害は、サイトカインの腫瘍壊死因子 (TNF) の放出を減少させる。PDE 4 の生物学は、いくつかの最近の総説、例えば、M. D. Houslay, Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol. 2001, 69, 249-315; J. E. Souness et al. Immunopharmacol. 2000 47, 127-162; もしくは M. Conti and S. L. Jin, Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol. 1999, 63, 1-38 に記述されている。

【0004】

これらの生理学的作用を考慮して、PDE 4 の阻害による改善に感受性であると知られている慢性のおよび急性の炎症性疾患のならびに他の病的状態、疾患および障害の処置もしくは予防のために、種々の化学構造の PDE 4 の阻害剤が最近開示されてきている。例えば、US 5449686、US 5710170、WO 98/45268、WO 99/06404、WO 01/57025、WO 01/57036、WO 01/46184、WO 97/05105、WO 96/40636、WO 03/097613、US 5786354、US 5773467、US 5753666、US 5728712、US 5693659、US 5679696、US 5596013、US 5541219、US 5508300、US 5502072 もしくは H. J. Dyke and J. G. Montana, Exp. Opin. Invest. Drugs 1999, 8, 1301-1325 を参照されたい。

【0005】

ホスホジエステラーゼ4を選択的に阻害する能力を有する若干の化合物が、積極的に開発中である。これらの化合物の例は、シバムフェリン、アロフィリン、シロミラスト、ロフルミラスト、メゾプラムおよびブマフェントリンである。

【0006】

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

【0007】

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

【0008】

本発明の化合物を、これらの疾患の処置に有効であると知られている他の薬物と併用してまた使用することができる。例えば、それらを、ステロイドまたはサイクロスポリンA、ラパマイシン、T細胞受容体ブロッカー、 β_2 アドレナリンアゴニストもしくはM3ムスカリン受容体のアンタゴニストのような、免疫抑制剤と併用して使用することができる。この場合には、化合物の投与は、他の薬物の投与量の低減を許容し、かくしてステロイドおよび免疫抑制剤の両方に関連する望ましくない副作用の出現を予防している。

【0009】

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

【0010】

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

【発明の開示】

【0011】

したがって、本発明は、式(I)：

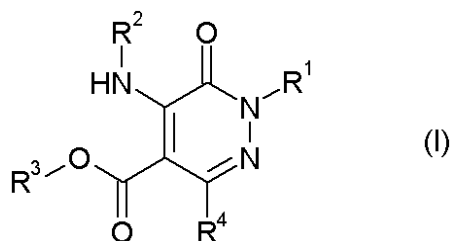
10

20

30

40

【化 1】



{ 式中

R¹ は、

10

・ 水素原子；

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

を表し；

R² は、

・ ハロゲン原子；

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

20

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

30

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

【 0 0 1 2】

R³ は式：G-L1-(CRR')_n-

[式中、

n は 0 ~ 6 の整数であり

40

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

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

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

・ ハロゲン原子；

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

50

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

から選択される一つまたはそれ以上の置換基で所望により置換されていてよい。

ただし、R³ が水素原子ではない]

基を表し、

【0013】

R⁴ は、

・ ハロゲン原子；

・ ハロゲン原子およびフェニル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アルキルチオ、アリールチオ、オキソ、アミノ、モノ - もしくはジ - アルキルアミノ、アシルアミノ、ヒドロキシカルボニル、アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ - もしくはジ - アルキルカルバモイル基から選択される一つまたはそれ以上の置換基により所望により置換されていてよいアルキルのならびにアルケニル基；そして

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

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

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

【0014】

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

【0015】

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

【0016】

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

【0017】

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

10

20

30

40

50

級アルケニル”ラジカルである。特に、アルケニルラジカルはモノもしくはジ不飽和であることが好ましい。

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

【0018】

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

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

【0019】

アルキル、アルケニルもしくはアルキニルのラジカルが所望により置換され得ると言われるときには、それは、未置換であるかまたは一つまたはそれ以上の置換基により、例えば1、2もしくは3 個の置換基により、任意の位置で置換され得る、上で規定される直鎖もしくは分枝鎖アルキル、アルケニルまたはアルキニルのラジカルを含むことを意味する。二つもしくはそれ以上の置換基が存在するときには、それぞれの置換基は同一かもしくは異なり得る。

【0020】

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

【0021】

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

【0022】

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

【0023】

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

【0024】

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

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

【 0 0 2 5 】

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

【 0 0 2 6 】

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

【 0 0 2 7 】

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

【 0 0 2 8 】

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

【 0 0 2 9 】

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

【 0 0 3 0 】

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

【 0 0 3 1 】

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

【 0 0 3 2 】

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

【 0 0 3 3 】

好ましい所望により置換されたモノアルキルアミノラジカルには、メチルアミノ、エチルアミノ、n - プロピルアミノ、i - プロピルアミノ、n - ブチルアミノ、sec - ブチ

10

20

30

40

50

ルアミノ、*t*-ブチルアミノ、トリフルオロメチルアミノ、ジフルオロメチルアミノ、ヒドロキシメチルアミノ、2-ヒドロキシエチルアミノおよび2-ヒドロキシプロピルアミノが含まれる。

【0034】

本明細書中で使用される用語ジアルキルアミノは、それらに結合した1～10個の炭素原子の二つの所望により置換された、直鎖もしくは分枝鎖アルキルラジカルを持つ三価の窒素原子を含むラジカルを包含する。さらに好ましいジアルキルアミノラジカルは、それぞれのアルキルラジカルの中に1～8個の、好ましくは1～6個のそしてさらに好ましくは1～4個の炭素原子を有する“低級ジアルキルアミノ”ラジカルである。

【0035】

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

【0036】

好ましい所望により置換されたジアルキルアミノラジカルには、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、メチル(エチル)アミノ、ジ(*n*-プロピル)アミノ、*n*-プロピル(メチル)アミノ、*n*-プロピル(エチル)アミノ、ジ(*i*-プロピル)アミノ、*i*-プロピル(メチル)アミノ、*i*-プロピル(エチル)アミノ、ジ(*n*-ブチル)アミノ、*n*-ブチル(メチル)アミノ、*n*-ブチル(エチル)アミノ、*n*-ブチル(*i*-プロピル)アミノ、ジ(*sec*-ブチル)アミノ、*sec*-ブチル(メチル)アミノ、*sec*-ブチル(エチル)アミノ、*sec*-ブチル(*n*-プロピル)アミノ、*sec*-ブチル(*i*-プロピル)アミノ、ジ(*t*-ブチル)アミノ、*t*-ブチル(メチル)アミノ、*t*-ブチル(エチル)アミノ、*t*-ブチル(*n*-プロピル)アミノ、*t*-ブチル(*i*-プロピル)アミノ、トリフルオロメチル(メチル)アミノ、トリフルオロメチル(エチル)アミノ、トリフルオロメチル(*n*-プロピル)アミノ、トリフルオロメチル(*i*-プロピル)アミノ、トリフルオロメチル(*n*-ブチル)アミノ、トリフルオロメチル(*sec*-ブチル)アミノ、ジフルオロメチル(メチル)アミノ、ジフルオロメチル(エチル)アミノ、ジフルオロメチル(*n*-プロピル)アミノ、ジフルオロメチル(*i*-プロピル)アミノ、ジフルオロメチル(*n*-ブチル)アミノ、ジフルオロメチル(*sec*-ブチル)アミノ、ジフルオロメチル(*t*-ブチル)アミノ、ジフルオロメチル(トリフルオロメチル)アミノ、ヒドロキシメチル(メチル)アミノ、エチル(ヒドロキシメチル)アミノ、ヒドロキシメチル(*n*-プロピル)アミノ、ヒドロキシメチル(*i*-プロピル)アミノ、*n*-ブチル(ヒドロキシメチル)アミノ、*sec*-ブチル(ヒドロキシメチル)アミノ、*t*-ブチル(ヒドロキシメチル)アミノ、ジフルオロメチル(ヒドロキシメチル)アミノ、ヒドロキシメチル(トリフルオロメチル)アミノ、ヒドロキシエチル(メチル)アミノ、エチル(ヒドロキシエチル)アミノ、ヒドロキシエチル(*n*-プロピル)アミノ、ヒドロキシエチル(*i*-プロピル)アミノ、*n*-ブチル(ヒドロキシエチル)アミノ、*sec*-ブチル(ヒドロキシエチル)アミノ、*t*-ブチル(ヒドロキシエチル)アミノ、ジフルオロメチル(ヒドロキシエチル)アミノ、ヒドロキシエチル(トリフルオロメチル)アミノ、ヒドロキシプロピル(メチル)アミノ、エチル(ヒドロキシプロピル)アミノ、ヒドロキシプロピル(*n*-プロピル)アミノ、ヒドロキシプロピル(*i*-プロピル)アミノ、*n*-ブチル(ヒドロキシプロピル)アミノ、*sec*-ブチル(ヒドロキシプロピル)アミノ、*t*-ブチル(ヒドロキシプロピル)アミノ、ジフルオロメチル(ヒドロキシプロピル)アミノ、ヒドロキシプロピル(トリフルオロメチル)アミノが含まれる。

【0037】

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

そのようなラジカルの例には、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロ

10

20

30

40

50

ピル、ヒドロキシブチルおよびヒドロキシヘキシルが含まれる。

【 0 0 3 8 】

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

【 0 0 3 9 】

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

【 0 0 4 0 】

好ましい所望により置換されたアルコキシカルボニルラジカルには、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n - プロポキシカルボニル、i - プロポキシカルボニル、n - ブトキシカルボニル、sec - ブトキシカルボニル、t - ブトキシカルボニル、トリフルオロメトキシカルボニルシ、ジフルオロメトキシカルボニル、ヒドロキシメトキシカルボニル、2 - ヒドロキシエトキシカルボニルおよび 2 - ヒドロキシプロポキシカルボニルが含まれる。

【 0 0 4 1 】

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

【 0 0 4 2 】

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

【 0 0 4 3 】

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

【 0 0 4 4 】

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

【 0 0 4 5 】

ジアルキルカルバモイル基は、典型的に未置換かまたは同一かもしくは異なり得る 1、2 または 3 個の置換基で置換される。置換基は、ハロゲン原子、好ましくはフッ素原子、

ヒドロキシ基および 1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルコキシ基から好ましくは選択される。典型的には、ジアルキルカルバモイル基の上の置換基は、それら自身未置換である。

【 0 0 4 6 】

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

【 0 0 4 7 】

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

【 0 0 4 8 】

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

【 0 0 4 9 】

好ましい所望により置換されたアルキルスルフィニルラジカルには、メチルスルフィニ

ル、エチルスルフィニル、*n*-プロピルスルフィニル、*i*-プロピルスルフィニル、*n*-ブチルスルフィニル、*sec*-ブチルスルフィニル、*t*-ブチルスルフィニル、トリフルオロメチルスルフィニル、ジフルオロメチルスルフィニル、ヒドロキシメチルスルフィニル、2-ヒドロキシエチルスルフィニルおよび2-ヒドロキシプロピルスルフィニルが含まれる。

【0050】

本明細書中で使用される用語アルキルスルホニルは、二価の $-SO_2$ -ラジカルに結合した1~10個の炭素原子の所望により置換された、直鎖もしくは分枝鎖アルキルラジカルを含むラジカルを包含する。さらに好ましいアルキルスルホニルラジカルは、1~8個の、好ましくは1~6個のそしてさらに好ましくは1~4個の炭素原子を有する“低級アルキルスルホニル”ラジカルである。

10

【0051】

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

【0052】

本明細書中で使用される用語モノアルキルアミノスルホニルは、1~10個の炭素原子の、そして $-NH-SO_2$ -ラジカルの窒素に結合した所望により置換された、直鎖もしくは分枝鎖アルキルラジカルを含むラジカルを包含する。さらに好ましいモノアルキルアミノスルホニルラジカルは、1~8個の、好ましくは1~6個のそしてさらに好ましくは1~4個の炭素原子を有する“低級モノアルキルアミノスルホニル”ラジカルである。

20

【0053】

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

【0054】

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

30

【0055】

本明細書中で使用される用語ジアルキルアミノスルホニルは、1~10個の炭素原子の二つの所望により置換された、直鎖もしくは分枝鎖アルキルラジカルに窒素が結合した、 $N-SO_2$ -ラジカルを含むラジカルを包含する。さらに好ましいジアルキルアミノスルホニルラジカルは、それぞれのアルキルラジカルの中に1~8個の、好ましくは1~6個の、そしてさらに好ましくは1~4個の、炭素原子を有する“低級ジアルキルアミノスルホニル”ラジカルである。

40

【0056】

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

【0057】

好ましい所望により置換されたジアルキルアミノスルホニルラジカルには、ジメチルア

50

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

10

20

30

40

50

【0058】

本明細書中で使用される用語アルキルスルファモイルは、1～10個の炭素原子の、および - N S O₂ - ラジカルの窒素に結合した所望により置換された、直鎖もしくは分枝鎖アルキルラジカルを含むラジカルを包含する。さらに好ましいアルキルスルファモイルラジカルは、1～8個の、好ましくは1～6個のそしてさらに好ましくは1～4個の炭素原子を有する“低級アルキルスルファモイル”ラジカルである。

【0059】

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

【0060】

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

イル、n - ブチルスルファモイル、sec - ブチルスルファモイル、t - ブチルスルファモイル、トリフルオロメチルスルファモイル、ジフルオロメチルスルファモイル、ヒドロキシメチルスルファモイル、2 - ヒドロキシエチルスルファモイルおよび2 - ヒドロキシプロピルスルファモイルが含まれる。

【0061】

本明細書中で使用される用語アルキルスルファミドは、1 ~ 10 個の炭素原子の、および - NHSO₂NH - ラジカル窒素原子の一つに結合した所望により置換された、直鎖もしくは分枝鎖アルキルラジカルを含むラジカルを包含する。さらに好ましいアルキルスルファミドラジカルは、1 ~ 8 個の、好ましくは1 ~ 6 個のそしてさらに好ましくは1 ~ 4 個の炭素原子を有する“低級アルキルスルファミド”ラジカルである。

10

【0062】

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

【0063】

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

20

【0064】

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

【0065】

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

30

【0066】

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

【0067】

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

40

【0068】

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

50

される。典型的には、N', N' - ジアルキルウレイド基の上の置換基は、それら自身未置換である。

【 0 0 6 9 】

好ましい所望により置換された N', N' - ジアルキルウレイドラジカルには、N', N' - ジメチルウレイド、N', N' - ジエチルウレイド、N' - メチル、N' - エチルウレイド、N', N' - ジ(n - プロピル)ウレイド、N' - n - プロピル、N' - メチルウレイド、N' - n - プロピル、N' - エチルウレイド、N', N' - ジ(i - プロピル)ウレイド、N' - i - プロピル、N' - メチルウレイド、N' - i - プロピル、N' - エチルウレイド、N', N' - ジ(n - ブチル)ウレイド、N' - n - ブチル、N' - メチルウレイド、N' - n - ブチル、N' - エチルウレイド、N' - n - ブチル、N' - (i - プロピル)ウレイド、N', N' - ジ(sec - 10
ブチル)ウレイド、N' - sec - ブチル、N' - メチルウレイド、N' - sec - ブチル、N' - エチルウレイド、N' - sec - ブチル、N' - (n - プロピル)ウレイド、N' - sec - ブチル、N' - (i - プロピル)ウレイド、N', N' - ジ(t - ブチル)ウレイド、N' - t - ブチル、N' - メチルウレイド、N' - t - ブチル、N' - エチルウレイド、N' - t - ブチル、N' - (n - プロピル)ウレイド、N' - t - ブチル、N' - (i - プロピル)ウレイド、N' - トリフルオロメチル、N' - メチルウレイド、N' - トリフルオロメチル、N' - エチルウレイド、N' - トリフルオロメチル、N' - (n - プロピル)ウレイド、N' - トリフルオロメチル、N' - (i - プロピル)ウレイド、N' - トリフルオロメチル、N' - (n - ブチル)ウレイド、N' - トリフルオロメチル、N' - (sec - 20
ブチル)ウレイド、N' - ジフルオロメチル、N' - メチルウレイド、N' - ジフルオロメチル、N' - エチルウレイド、N' - ジフルオロメチル、N' - (n - プロピル)ウレイド、N' - ジフルオロメチル、N' - (i - プロピル)ウレイド、N' - ジフルオロメチル、N' - (n - ブチル)ウレイド、N' - ジフルオロメチル、N' - (sec - ブチル)ウレイド、N' - ジフルオロメチル、N' - (t - ブチル)ウレイド、N' - ジフルオロメチル、N' - トリフルオロメチルウレイド、N' - ヒドロキシメチル、N' - メチルウレイド、N' - エチル、N' - ヒドロキシメチルウレイド、N' - ヒドロキシメチル、N' - (n - プロピル)ウレイド、N' - ヒドロキシメチル、N' - (i - プロピル)ウレイド、N' - n - ブチル、N' - ヒドロキシメチルウレイド、N' - sec - ブチル、N' - ヒドロキシメチルウレイド、N' - t - ブチル、N' - ヒドロキシメチルウレイド、N' - ジフルオロメチル、N' - ヒドロキシメチル、N' - トリフルオロメチルウレイド、N' - ヒドロキシエチル、N' - メチルウレイド、N' - エチル、N' - ヒドロキシエチルウレイド、N' - ヒドロキシエチル、N' - (n - プロピル)ウレイド、N' - ヒドロキシエチル、N' - (i - プロピル)ウレイド、N' - (n - ブチル)、N' - ヒドロキシエチルウレイド、N' - (sec - 30
ブチル)、N' - ヒドロキシエチルウレイド、N' - (t - ブチル)、N' - ヒドロキシエチルウレイド、N' - ジフルオロメチル、N' - ヒドロキシエチルウレイド、N' - ヒドロキシエチル、N' - トリフルオロメチルウレイド、N' - ヒドロキシプロピル、N' - メチルウレイド、N' - エチル、N' - ヒドロキシプロピルウレイド、N' - ヒドロキシプロピル、N' - (n - プロピル)ウレイド、N' - ヒドロキシプロピル、N' - (i - プロピル)ウレイド、N' - (n - ブチル)、N' - ヒドロキシプロピルウレイド、N' - (sec - 40
ブチル)、N' - ヒドロキシプロピルウレイド、N' - (t - ブチル)、N' - ヒドロキシプロピルウレイド、N' - ジフルオロメチル、N' - ヒドロキシプロピルウレイド、N' - ヒドロキシプロピル、N' - トリフルオロメチルウレイドが含まれる。

【 0 0 7 0 】

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

【 0 0 7 1 】

アシル基は、典型的に未置換かまたは同一かもしくは異なり得る 1、2 または 3 個の置換基で置換される。置換基は、ハロゲン原子、好ましくはフッ素原子、ヒドロキシ基およ

10

20

30

40

50

び 1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルコキシ基から好ましくは選択される。典型的には、アシル基の上の置換基は、それら自身未置換である。

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

【 0 0 7 2 】

本明細書中で使用される用語アリアルラジカルは、フェニル、ナフチル、アントラニル、フェナントリルのような $C_5 \sim C_{14}$ の単環式のもしくは多環式のアリアルラジカルを典型的に包含する。フェニルが好ましい。

【 0 0 7 3 】

10

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

【 0 0 7 4 】

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

20

【 0 0 7 5 】

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

30

【 0 0 7 6 】

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

40

【 0 0 7 7 】

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

【 0 0 7 8 】

50

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

【0079】

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

10

例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチルが含まれる。それは好ましくは、シクロプロピル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルである。

【0080】

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

【0081】

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

20

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

【0082】

本明細書中で使用される用語複素環式ラジカルは、一つもしくはそれ以上の、例えば、1、2、3もしくは4個の炭素原子、好ましくは1もしくは2個の炭素原子がN、OおよびSから選択されるヘテロ原子により置換される、5、6もしくは7員環のラジカルのような、非芳香族の、飽和のまたは不飽和のC₃～C₁₀炭素環式環系を典型的に包含する。飽和の複素環式ラジカルが好ましい。複素環式ラジカルは、単環であるか、または少なくとも一つの環がヘテロ原子を含有する、二つもしくはそれ以上の縮合環であり得る。複素環式ラジカルが2個もしくはそれ以上の置換基を保持するときには、置換基は同一かもしくは異なり得る。

30

【0083】

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

40

【0084】

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

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

50

【 0 0 8 5 】

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

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

10

【 0 0 8 6 】

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

【 0 0 8 7 】

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

20

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

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

【 0 0 8 8 】

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

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

30

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

【 0 0 8 9 】

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

40

【 0 0 9 0 】

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

【 0 0 9 1 】

本発明の一つの態様にしたがって、式(I)の化合物では、R¹は、水素原子ならびにハロゲン原子ならびにヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、ヒドロキシカルボニルおよびアルコキシカルボニル基から選択される一つもしくはそれ以上の置換基により所望により置換されていてよい低級アルキル基からなる群より選択される。

【 0 0 9 2 】

50

本発明のもう一つの態様にしたがって、式(I)の化合物では、 R^2 は、ハロゲン原子およびヒドロキシ、低級アルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロシカルボニル、アルコキシ、アルキレンジオキシ、アルコシカルボニル、アリーロキシ、アシル、アシルオキシ、アルキルチオ、アリールチオ、アミノ、ニトロ、シアノ、モノ - もしくはジ - アルキルアミノ、アシルアミノ、カルバモイルまたはモノ - もしくはジ - アルキルカルバモイル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシまたはトリフルオロメトキシ基から選択される一つまたはそれ以上の置換基により所望により置換されていてよいヘテロアリール基である。 R^2 が、ハロゲン原子およびヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ヒドロシカルボニル、アルコキシ、アルキレンジオキシ、アルコシカルボニル、アリーロキシ、アシル、アシルオキシ、アルキルチオ、アリールチオ、アミノ、ニトロ、シアノ、モノ - もしくはジ - アルキルアミノ、アシルアミノ、カルバモイルまたはモノ - もしくはジ - アルキルカルバモイル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシまたはトリフルオロメトキシ基から選択される一つまたはそれ以上の置換基により所望により置換されていてよいヘテロアリール基であることが好ましい。 R^2 が、Nを含むヘテロアリール基であることがさらに好ましく、そして R^2 が、ハロゲン原子および低級アルキル基から選択される一つもしくはそれ以上の置換基により所望により置換されていることがなおさらに好ましい。

【0093】

本発明のなもう一つの態様にしたがって、式(I)の化合物では、 R^3 が、
G-L1-(CRR')_n-

[式中、

nは0～3、好ましくは1～3、の整数であり

RおよびR'は水素原子および低級アルキル基からなる群より独立して選択されて

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

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

- ・ ハロゲン原子；

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

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

から選択される一つまたはそれ以上の置換基で所望により置換されていてよい]

を表す。

nがゼロであるときには、L1は直接結合であって、Gは水素原子とは異なることが特に有利である。

【0094】

本発明のなもう一つの態様にしたがって、式(I)の化合物では、 R^3 が、
G-L1-(CRR')_n-

[式中、

nは1～3の整数であり

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

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

Gは、アルキル、シクロアルキル、複素環、アリーロおよびヘテロアリール基から選択さ

れ、当該基は、一つもしくはそれ以上のハロゲン原子で所望により置換されていてよい]を表す。

【 0 0 9 5 】

本発明のなもう一つの態様にしたがって、式(I)の化合物では、 R^3 が、 $G-L1-(CRR')_n-$

[式中、

n は 0 もしくは 1、好ましくは 1 であり

R は水素原子であり、

R' は水素原子もしくはメチル基であり

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

G はアルキルのおよびシクロアルキル基から選択され、当該基は一つのハロゲン原子で所望により置換されていてよい]

を表す。

【 0 0 9 6 】

本発明のもう一つの態様にしたがって、式(I)の化合物では、 R^4 が、

・ ハロゲン原子；

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

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

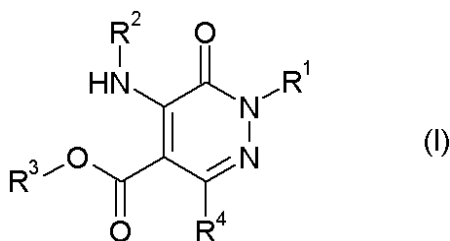
から選択される一つまたはそれ以上の置換基により所望により置換されていてよいフェニル、ピリジルまたはチエニル基を表す。

R^4 がハロゲン原子および低級アルキル基から選択される一つもしくはそれ以上の置換基により所望により置換されていてよいことが好ましい。最も好ましくは、 R^4 はフェニル基である。

【 0 0 9 7 】

本発明のもう一つの態様では、式(I)の化合物：

【化 2】



[式中

R^1 はエチル基を表し、

R^2 は、ハロゲン原子および低級アルキル基から選択される一つの置換基により所望により置換されていてよいNを含むヘテロアリール基である。

R^3 は：

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

(式中、

n は 0 もしくは 1、好ましくは 1 であり

R は水素原子であり

R' は水素原子もしくはメチル基であり

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

G はアルキルのおよびシクロアルキル基から選択され、当該基は一つのハロゲン原子で所望により置換されていてよいを表し；そして

R⁴ はフェニル基を表す]

ならびに薬学的に許容される塩または N - オキシドは、局所適用用製剤における使用に好ましい。

10

【0098】

本発明の特定の個別の化合物には：

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

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

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

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

20

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

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

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

1 - エチル - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 5 - (キノリン - 5 - イルアミノ) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 2 - [(tert - ブトキシカルボニル)アミノ]エチル

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

30

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

1 - エチル - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 5 - (キノリン - 5 - イルアミノ) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 [(2, 2 - ジメチルプロパノイル)オキシ]メチル

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

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

40

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

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

1 - エチル - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 2 - (ベンジルオキシ) - 2 - オキソエチル

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

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

50

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

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

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

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

1 - エチル - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 6 -
ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸[(2, 2 - ジメチルプロパノイル)オキシ]メチル

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

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

1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 1, 6 -
ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸[(2, 2 - ジメチルプロパノイル)オキシ]メチル

【0099】

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

1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 1, 6 -
ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 2 - (ベンジルオキシ) - 2 - オキソエチル

1 - エチル - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 6 -
ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 1 - [(エトキシカルボニル)オキシ]エチル

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

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 1, 6 -
ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸[(2, 2 - ジメチルプロパノイル)オキシ]メチル

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

([1 - エチル - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 6 -
ジヒドロピリダジン - 4 - イル]カルボニル)オキシ)酢酸

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

1 - エチル - 3 - (3 - メチルフェニル) - 6 - オキソ - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 6 -
ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸[(2, 2 - ジメチルプロパノイル)オキシ]メチル

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

1 - エチル - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 6 - オキソ - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 6 -
ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸(ブチリルオキシ)メチル

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

1 - エチル - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - オキソ - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 6 -
ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸(ブチリルオキシ)メチル

5 - [(2 - クロロピリジン - 3 - イル)アミノ] - 1 - エチル - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 1, 6 -
ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸エチル

10

20

30

40

50

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

50

ル

- 1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 3 - (2 - チエニル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 4 - フルオロベンジル
- 1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 3 - (2 - チエニル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 4 - (メトキシカルボニル)ベンジル
- 1 - エチル - 3 - (4 - メチルフェニル) - 6 - オキソ - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸エチル
- 1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 3 - (4 - メチルフェニル) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸エチル
- 1 - エチル - 3 - (4 - メチルフェニル) - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸エチル 10
- 【0101】
- 1 - エチル - 3 - (4 - メチルフェニル) - 6 - オキソ - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸[(2, 2 - ジメチルプロパノイル)オキシ]メチル
- 1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 3 - (4 - メチルフェニル) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸[(2, 2 - ジメチルプロパノイル)オキシ]メチル
- 1 - エチル - 3 - (4 - メチルフェニル) - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸[(2, 2 - ジメチルプロパノイル)オキシ]メチル 20
- 1 - エチル - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 1 - [(イソプロポキシカルボニル)オキシ]エチル
- 1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 1 - [(イソプロポキシカルボニル)オキシ]エチル
- 1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 1 - [(イソプロポキシカルボニル)オキシ]エチル
- 1 - エチル - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 1 - {(シクロヘキシルオキシ)カルボニル}オキシ}エチル 30
- 1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 1 - {(シクロヘキシルオキシ)カルボニル}オキシ}エチル
- 1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 1 - {(シクロヘキシルオキシ)カルボニル}オキシ}エチル
- 1 - エチル - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 5 - (チエノ[2, 3 - c]ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸エチル 40
- 1 - エチル - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 5 - (チエノ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸エチル
- 1 - エチル - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 5 - (チエノ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸[(2, 2 - ジメチルプロパノイル)オキシ]メチル
- 1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 3 - (3 - チエニル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 7 - エトキシ - 7 - オキソヘプチル
- 1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 3 - (3 - チエニル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 6 - エトキシ - 6 - オキソヘキシル
- 1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 3 - (3 - チエニル) 50

- 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 3 - アミノ - 3 - オキシプロピル

1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキシ - 3 - (2 - チエニル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 2 - エトキシ - 2 - オキシエチル

1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキシ - 3 - (2 - チエニル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 2 - (ベンジルオキシ) - 2 - オキシエチル

【0102】

1 - エチル - 6 - オキシ - 3 - フェニル - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 1 - {[(1 - エチルプロボキシ)カルボニル]オキシ}エチル

1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキシ - 3 - フェニル - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 1 - {[(1 - エチルプロボキシ)カルボニル]オキシ}エチル

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキシ - 3 - フェニル - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 1 - {[(1 - エチルプロボキシ)カルボニル]オキシ}エチル

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

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

1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキシ - 3 - (2 - チエニル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸ベンジル

1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキシ - 3 - (2 - チエニル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 4 - (メトキシカルボニル)ベンジル

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

1 - エチル - 6 - オキシ - 3 - フェニル - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸エチル(イソブチリルオキシ)メチル

1 - エチル - 6 - オキシ - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 3 - (2 - チエニル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 4 - フルオロベンジル

1 - エチル - 6 - オキシ - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 3 - (2 - チエニル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 4 - (メトキシカルボニル)ベンジル

1 - エチル - 6 - オキシ - 3 - フェニル - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸[(イソプロボキシカルボニル)オキシ]メチル

1 - エチル - 6 - オキシ - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 3 - (2 - チエニル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 7 - エトキシ - 7 - オキシヘプチル

1 - エチル - 6 - オキシ - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 3 - (2 - チエニル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 6 - エトキシ - 6 - オキシヘキシル

1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキシ - 3 - (2 - チエニル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 4 - フルオロベンジル

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

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

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

【0103】

10

20

30

40

50

1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸{[(シクロヘキシルオキシ)カルボニル]オキシ}メチル

1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸(5 - メチル - 2 - オキソ - 1, 3 - ジオキソール - 4 - イル)メチル

1 - エチル - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸[(2, 2 - ジメチルブタノイル)オキシ]メチル

1 - エチル - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸({N - [(ベンジルオキシ)カルボニル] - L - バリル}オキシ)メチル

10

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

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

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

1 - エチル - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸{[(シクロヘキシルオキシ)カルボニル]オキシ}メチル

20

1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 3 - (3 - チエニル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 2 - (アセチルオキシ)エチル

1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 3 - (3 - チエニル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 2 - [(tert - ブトキシカルボニル)アミノ]エチル

1 - エチル - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸{[(1 - エチルプロボキシ)カルボニル]オキシ}メチル

30

1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸(イソブチリルオキシ)メチル

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

1 - エチル - 6 - オキソ - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 3 - (3 - チエニル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 2 - [(tert - ブトキシカルボニル)アミノ]エチル

【0104】

1 - エチル - 6 - オキソ - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 3 - (3 - チエニル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル

40

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸[(イソプロボキシカルボニル)オキシ]メチル

1 - エチル - 6 - オキソ - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 3 - (3 - チエニル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 2 - (ベンジルオキシ) - 2 - オキソエチル

1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 3 - (3 - チエニル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル

1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 3 - (3 - チエニル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 2 - (ベンジルオキシ) - 2 - オキソエチル

50

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 1 ,
6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸{[(1 - エチルプロボキシ)カルボニル]オキシ}
メチル

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

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

1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 3 - フェニ
ル - 1 , 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸[(イソプロボキシカルボニル)オキシ]
メチル

10

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 3 - (2 - チエニル)
- 1 , 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 6 - エトキシ - 6 - オキソヘキシル

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 3 - (2 - チエニル)
- 1 , 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 7 - エトキシ - 7 - オキソヘブチル

N - (tert - ブトキシカルボニル) - L - ロイシン酸({[1 - エチル - 6 - オキソ -
3 - フェニル - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1 , 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - イ
ル]カルボニル}オキシ)メチル

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

1 - エチル - 6 - オキソ - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 3 - (3 - チエニル) - 1
, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 4 - フルオロベンジル

20

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

1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 3 - フェニ
ル - 1 , 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸(ブチリルオキシ)メチル

【0105】

1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 3 - (2 -
チエニル) - 1 , 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 6 - エトキシ - 6 - オキソヘキ
シル

1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 3 - フェニ
ル - 1 , 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸{[(1 - エチルプロボキシ)カルボニル]
オキシ}メチル

30

1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 3 - (2 -
チエニル) - 1 , 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 7 - エトキシ - 7 - オキソヘブ
チル

L - ロイシン酸({[1 - エチル - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 5 - (ピリジン - 3 - イル
アミノ) - 1 , 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - イル]カルボニル}オキシ)メチル

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

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

40

1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 3 - (3 -
チエニル) - 1 , 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 4 - フルオロベンジル

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

1 - エチル - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1 , 6 -
ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸[(2 - メチルブタノイル)オキシ]メチル

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 3 - (3 - チエニル)

50

- 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 4 - (メトキシカルボニル)ベンジル

1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 3 - (3 - チエニル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 7 - エトキシ - 7 - オキソヘブチル

1 - エチル - 6 - オキソ - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 3 - (3 - チエニル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 7 - エトキシ - 7 - オキソヘブチル

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

1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 3 - (3 - チエニル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 6 - エトキシ - 6 - オキソヘキシル

【 0 1 0 6 】

1 - エチル - 6 - オキソ - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 3 - (3 - チエニル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 6 - エトキシ - 6 - オキソヘキシル

1 - エチル - 5 - (1, 7 - ナフチリジン - 5 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 1 - {[(1 - シクロヘキシルオキシ)カルボニル]オキシ}エチル

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

モルホリン - 4 - カルボン酸 {[(1 - エチル - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - イル]カルボニル}オキシ)メチル

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

1 - エチル - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 {[(ジメチルアミノ)カルボニル]オキシ}メチル

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

1 - エチル - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 [(ジブトキシホスホリル)オキシ]メチル

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

1 - エチル - 6 - オキソ - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 3 - (2 - チエニル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 [(イソプロポキシカルボニル)オキシ]メチル

1 - エチル - 6 - オキソ - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 3 - (2 - チエニル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 {[(1 - シクロヘキシルオキシ)カルボニル]オキシ}メチル

1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 3 - (2 - チエニル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 (アセチルオキシ)メチル

1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 3 - (2 - チエニル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 [(イソプロポキシカルボニル)オキシ]メチル

1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 3 - (2 - チエニル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 {[(シクロヘキシルオキシ)カルボニル]オキシ}メチル

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

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 3 - (2 - チエニル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 [(イソプロポキシカルボニル)オキシ]メチル

10

20

30

40

50

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 3 - (2 - チエニル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸{[(シクロヘキシルオキシ)カルボニル]オキシ}メチル

1 - エチル - 6 - オキソ - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 3 - (3 - チエニル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸{[(シクロヘキシルオキシ)カルボニル]オキシ}メチル

1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 1 - {[(シクロヘキシルオキシ)カルボニル]オキシ}エチル - 鏡像異性体 1

【0107】

1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 1 - {[(シクロヘキシルオキシ)カルボニル]オキシ}エチル - 鏡像異性体 2

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

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

1 - エチル - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - オキソ - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸{[(1 - エチルプロボキシ)カルボニル]オキシ}メチル

1 - エチル - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - オキソ - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸{[(シクロヘキシルオキシ)カルボニル]オキシ}メチル

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

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

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

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

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

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

1 - エチル - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 1 - {[(シクロヘキシルオキシ)カルボニル]オキシ}エチル - 鏡像異性体 1

1 - エチル - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 1 - {[(シクロヘキシルオキシ)カルボニル]オキシ}エチル - 鏡像異性体 2

およびそれらの薬学的に許容される塩が含まれる。

【0108】

顕著な興味があるのは：

1 - エチル - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸[(2, 2 - ジメチルプロパノイル)オキシ]メチル

1 - エチル - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸[(2, 2 - ジメチルプロパノイル)オキシ]メチル

1 - エチル - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 6 -

10

20

30

40

50

ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 2 - (ベンジルオキシ) - 2 - オキソエチル

1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 2 - (ベンジルオキシ) - 2 - オキソエチル

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

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

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

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

1 - エチル - 3 - (3 - メチルフェニル) - 6 - オキソ - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸[(2, 2 - ジメチルプロパノイル)オキシ]メチル

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

1 - エチル - 3 - (3 - メチルフェニル) - 6 - オキソ - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸[(2, 2 - ジメチルプロパノイル)オキシ]メチル

1 - エチル - 3 - (3 - メチルフェニル) - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸[(2, 2 - ジメチルプロパノイル)オキシ]メチル

1 - エチル - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 5 - (チエノ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸[(2, 2 - ジメチルプロパノイル)オキシ]メチル

1 - エチル - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 1 - [(イソプロボキシカルボニル)オキシ]エチル

1 - エチル - 6 - オキソ - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 3 - (2 - チエニル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 2 - (ベンジルオキシ) - 2 - オキソエチル

1 - エチル - 6 - オキソ - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 3 - (2 - チエニル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル

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

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

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 3 - (4 - メチルフェニル) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸[(2, 2 - ジメチルプロパノイル)オキシ]メチル

【0109】

1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 1 - [(イソプロボキシカルボニル)オキシ]エチル

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

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

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 3 - (3 - チエニル)

- 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル

1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 1 - {[(シクロヘキシルオキシ)カルボニル]オキシ}エチル

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

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

1 - エチル - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 1 - [(エトキシカルボニル)オキシ]エチル

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 1 - [(イソプロポキシカルボニル)オキシ]エチル

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

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

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

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

1 - エチル - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 {[(シクロヘキシルオキシ)カルボニル]オキシ}メチル

1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 1 - {[(シクロヘキシルオキシ)カルボニル]オキシ}エチル - 鏡像異性体 1

1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 1 - {[(シクロヘキシルオキシ)カルボニル]オキシ}エチル - 鏡像異性体 2

1 - エチル - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 1 - {[(シクロヘキシルオキシ)カルボニル]オキシ}エチル - 鏡像異性体 1

1 - エチル - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 1 - {[(シクロヘキシルオキシ)カルボニル]オキシ}エチル - 鏡像異性体 2 :

およびそれらの薬学的に許容される塩である。

【0110】

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

【0111】

なおもう一つの態様にしたがって、本発明は、ヒトもしくは動物の体の処置において同時の、別々のまたは逐次的な使用のために、(i)上記の通りの、式(I)の化合物、ならびに(ii)(a)ステロイド、(b)免疫抑制薬剤、(c)T細胞受容体ブロッカー、(d)抗炎症性薬物、(e) 2-アドレナリンアゴニストおよび(f)M3ムスカリン受容体のアンタゴニスト；から選択されるもう一つの化合物を含んでいる併用製品をカバーする。

【 0 1 1 2 】

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

【 0 1 1 3 】

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

10

【 0 1 1 4 】

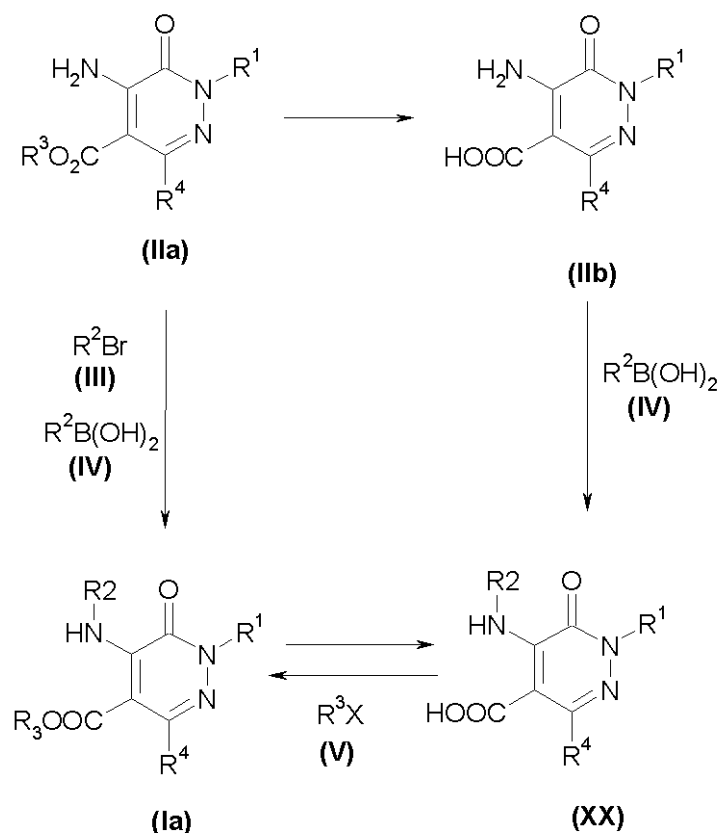
本発明の化合物は、下記の方法の一つにより作成され得る。

式 (I) の化合物は、スキーム 1 に示される反応経路を通して式 (II a) もしくは (II b) の中間体から得ることができる。

【 化 3 】

スキーム 1

20



30

40

【 0 1 1 5 】

式 (II a) (式中、R¹、R³ および R⁴ は上記で定義の通りである) の 5 - アミノ - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸エステルと臭化ヘテロアリール (II I) (式中、R² は上記で定義の通りである) を縮合させ、最終化合物 (I a) を得る。反応は、トルエン、ジオキサンもしくはジメチルホルムアミドのような不活性溶媒の中でヨウ化第一銅のような銅塩の存在下に、有機塩基、好ましくは N, N' - ジメチルエチレンジアミンのようなジアミン塩基の、および炭酸カリウムのような無機塩基の存在下に、- 20 から溶媒の沸点までの温度において行われる。

50

【 0 1 1 6 】

式(IIa)の5 - アミノ - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸エステルの加水分解は、5 - アミノ - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸(IIb)(式中、 R^1 および R^4 は上記で定義の通りである)を生じる。

【 0 1 1 7 】

あるいは、式(IIa)(式中、 R^1 、 R^3 および R^4 は上記で定義の通りである)の5 - アミノ - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸エステルとホウ素酸(IV)(式中、 R^2 は上記で定義の通りである)を縮合させ、化合物(Ia)を得る。化合物(IIb)(式中、 R^1 、 R^3 および R^4 は上記で定義の通りである)を用いる同一の反応は、化合物(XX)を生じる。反応は、ジオキサン、塩化メチレンもしくはテトラヒドロフランのような不活性溶媒の中で酢酸第二銅のような銅塩の存在下に、有機塩基、好ましくはトリエチルアミンのようなアミン塩基の存在下に、- 20 から溶媒の沸点までの温度において行われる。

10

【 0 1 1 8 】

式(Ia)の5 - ヘテロアリアルアミノ - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸エステルの加水分解は、5 - ヘテロアリアルアミノ - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸(XX)(式中、 R^1 および R^4 は上記で定義の通りである)を生じる。

【 0 1 1 9 】

あるいは、式(XX)の5 - ヘテロアリアルアミノ - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸の式(V)(式中、 R^3 は上記で定義の通りであり、そしてXは塩素のもしくは臭素の原子またはメタンスルホネート、p - トルエンスルホネートもしくはベンゼンスルホネートのような脱離基である)のアルキル化剤との反応により、最終生成物(Ia)を得る。反応は、DMF、アセトンもしくはテトラヒドロフランのような不活性溶媒の中で有機塩基、好ましくはジイソプロピルエチルアミンのようなアミン塩基の、もしくは炭酸カリウムのような無機塩基の存在下に、- 20 から溶媒の沸点までの温度において行われる。

20

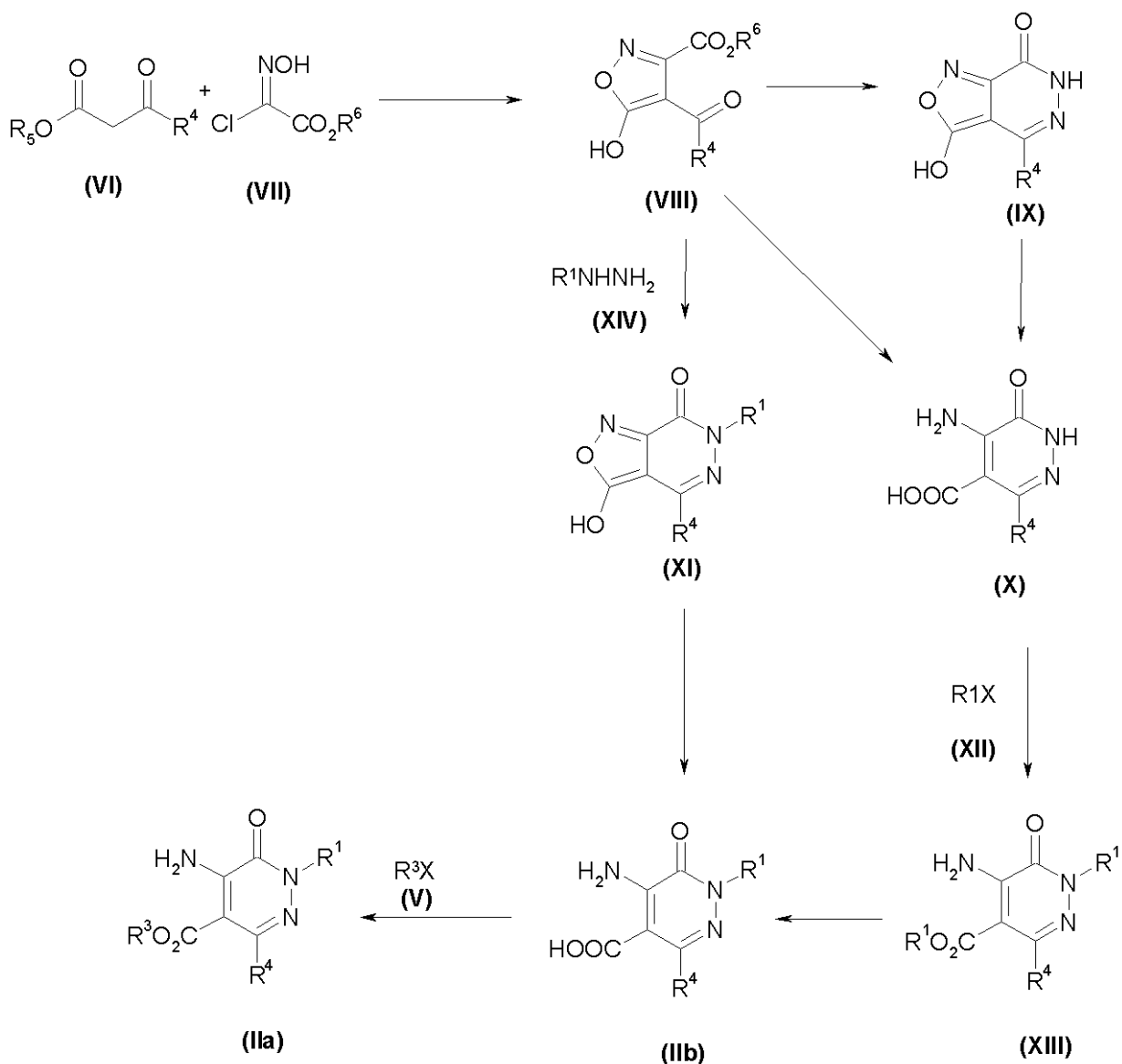
【 0 1 2 0 】

式(II)の5 - アミノ - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸エステルは、スキーム2に示される通りに得ることができる。

30

【化 4】

スキーム 2



10

20

30

【 0 1 2 1 】

それ自体公知の、例えば、G. Renzi et al., Gazz. Chim. Ital. 1965, 95, 1478の方法に従って、一般式(VI)(式中、 R^4 は上記で定義の通りであり、 R^5 は $C_1 \sim C_6$ のアルキル基である)の1,3-ジカルボニル化合物および式(VII)(式中、 R^6 は $C_1 \sim C_6$ のアルキル基である)の2-クロロ-2-(ヒドロキシイミノ)酢酸エステル誘導体の反応により、式(VIII)のイソオキサゾール誘導体を得る。

【 0 1 2 2 】

それ自体公知の、例えば、G. Renzi et al., Gazz. Chim. Ital. 1965, 95, 1478およびV. Dal Piaz et al. Heterocycles 1991, 32, 1173の方法により、式(VIII)のイソオキサゾール誘導体をヒドラジンと縮合して、式(IX)(式中、 R^4 は上記で定義の通りである)のイソオキサゾロ[3,4-d]ピリダジン-7(6H)-オンを得る。

【 0 1 2 3 】

イソオキサゾロ[3,4-d]ピリダジン-7-オン(IX)(式中、 R^4 は上記で定義の通りである)を還元して、5-アミノ-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸(X)を生じる。反応は、その沸点でのエタノールのような溶媒中のヒドラジンと共に実施され得る。この反応は、それ自体公知の、例えば、V. Dal Piaz et al. Heterocycles 1991, 32, 1173の方法により、触媒の存在下で例えば水素を用いる水素化によりまた

40

50

実施され得る。あるいは、反応は、それ自体公知の、例えば、V.Dal Piaz et al. Heterocycles 1991, 32, 1173の方法により、ギ酸アンモニウムもしくはヒドラジンのような、有機の水素供与体および移動剤を用いる移動水素化により達成され得る。

【0124】

あるいは、イソオキサゾロ誘導体(VIII)からヒドラジンとの処理により、5 - アミノ - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロ - ピリダジン - 4 - カルボン酸(X)を直接に取得することができる。反応は、エタノールのような不活性溶媒の中で - 20 から溶媒の沸点までの温度において行われる。

【0125】

それ自体公知の、例えば、V.Dal Piaz et al. Drug Des. Discovery 1996, 14, 53の方法により、式(X)の5 - アミノ - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸の式(XII)(式中、 R^1 は上記で定義の通りであり、そしてXは塩素のもしくは臭素の原子またはメタンスルホネート、p - トルエンスルホネートもしくはベンゼンスルホネート基のような脱離基である)のアルキル化剤との次の反応により、式(XIII)の5 - アミノ - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸エステルを得る。

10

【0126】

式(XIII)の5 - アミノ - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸エステルの加水分解は、5 - アミノ - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸(IIb)(式中、 R^1 および R^5 は上記で定義の通りである)を生じる。

【0127】

20

式(IIb)の5 - アミノ - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸の式(V)(式中、 R^3 は上記で定義の通りであり、そしてXは塩素のもしくは臭素の原子またはメタンスルホネート、p - トルエンスルホネートもしくはベンゼンスルホネートのような脱離基である)のアルキル化剤との反応により、5 - アミノ - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸エステル(IIa)(式中、 R^1 、 R^3 および R^4 は上記で定義の通りである)を得る。反応は、DMF、アセトンもしくはテトラヒドロフランのような不活性溶媒の中で有機塩基、好ましくはジイソプロピルエチルアミンのようなアミン塩基、もしくは炭酸カリウムのような無機塩基の存在下に、- 20 から溶媒の沸点までの温度において行われる。

【0128】

30

あるいは、式(XI)(式中、 R^1 および R^4 は上記で定義の通りである)のイソオキサゾロ[3, 4 - d]ピリダジン - 7(6H) - オンを得るための、それ自体公知の、例えば、V.Dal Piaz et al., Gazz. Chim. Ital. 1965, 95, 1478の方法により、イソオキサゾール(VII I)(式中、 R^4 および R^6 は上記で定義の通りである)から式(XIV)(式中、 R^1 は上記で定義の通りである)のヒドラジンと縮合させ、5 - アミノ - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸(IIb)(式中、 R^1 および R^4 は上記で定義の通りである)を得ることができる。それ自体公知の、例えば、V.Dal Piaz et al. Heterocycles 1991, 32, 1173の方法により、触媒の存在下で例えば水素を用いる次の水素化は、5 - アミノ - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸(IIb)(式中、 R^1 および R^4 は上記で定義の通りである)を生じる。あるいは、それ自体公知の、例えば、V.Dal Piaz et al. Heterocycles 1991, 32, 1173の方法により、ギ酸アンモニウムもしくはヒドラジンのような、有機の水素供与体および移動剤を用いる移動水素化により、反応を達成し得る。

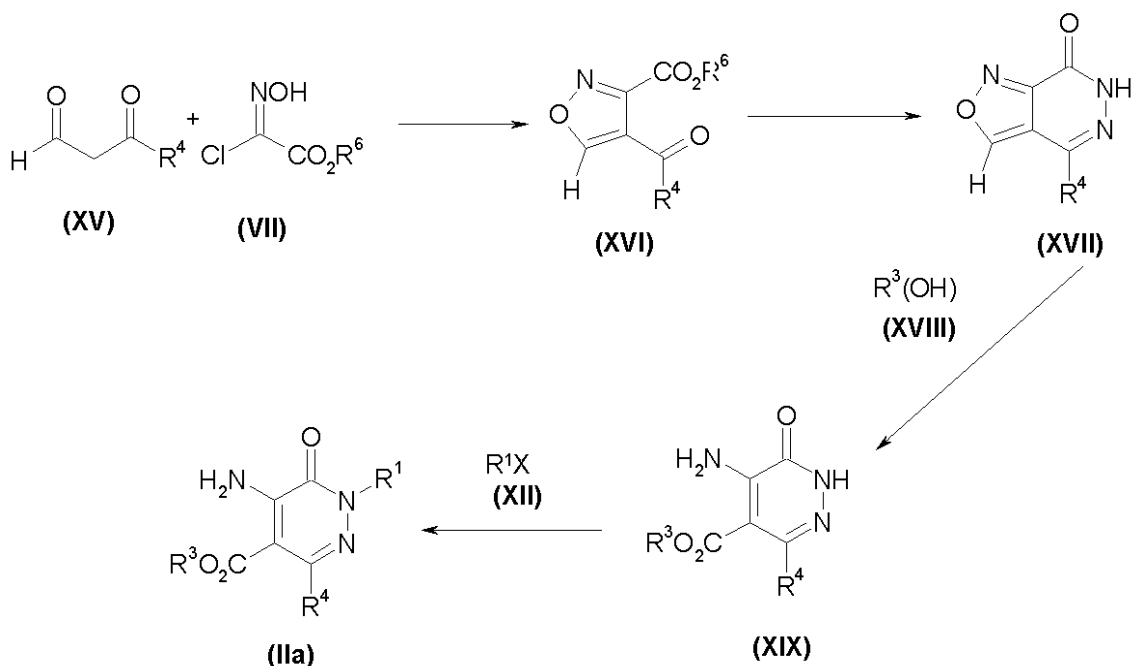
40

【0129】

あるいは、式(II)の5 - アミノ - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸エステルは、スキーム3に示される通りに得ることができる。

【化 5】

スキーム 3



10

20

【0130】

それ自体公知の、例えば、G. Renzi et al., Gazz. Chim. Ital. 1965, 95, 1478の方法に従って、一般式(XV)(式中、R⁴は上記で定義の通りである)の1,3-ジカルボニル化合物および式(VII)(式中、R⁶はC₁~C₆のアルキル基である)の2-クロロ-2-(ヒドロキシイミノ)酢酸エステル誘導体の反応により、式(XVI)のイソオキサゾール誘導体を得る。

【0131】

それ自体公知の、例えば、G. Renzi et al., Gazz. Chim. Ital. 1965, 95, 1478およびV. Dal Piaz et al. Heterocycles 1991, 32, 1173の方法により、式(XVI)のイソオキサゾール誘導体をヒドラジンと縮合して、式(XVII)(式中、R⁴は上記で定義の通りである)のイソオキサゾロ[3,4-d]ピリダジン-7(6H)-オンを得る。

30

【0132】

化合物(XVII)を一般式(XVIII)(式中、R³は上記で定義の通りである)のアルコールと反応して、式(XIX)の5-アミノ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-4-カルボン酸エステルを得る。反応は、有機塩基、好ましくはトリエチルアミンもしくはピペリジンのようなアミン塩基の存在下に、室温からアルコールの沸点までの温度において行われる。

【0133】

それ自体公知の、例えば、V. Dal Piaz et al. Drug Des. Discovery 1996, 14, 53の方法により、式(XIX)の5-アミノ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-4-カルボン酸エステルの式(XII)(式中、R¹は上記で定義の通りであり、そしてXは塩素のもしくは臭素の原子またはメタンスルホネート、p-トルエンスルホネートもしくはベンゼンスルホネート基のような脱離基である)のアルキル化剤との次の反応により、式(IIa)の5-アミノ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-4-カルボン酸エステルを得る。

40

【0134】

定義の基R¹~R⁵が上記の方法の条件下での化学反応に感受性であるかもしくは当該方法に不適合であるときには、標準的な手法にしたがって、従来の保護基を使用し得、例えば、「有機化学における保護基、第3版」(Protective Groups in Organic Chemistry, 3rd edition), John Wiley & Sons (1999)におけるT. W. Greene and P. G. M. Wutsを参照のこと。脱保護は式(I)の化合物の合成での最終工程を形成するであろう。

50

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

【0135】

実験

血漿安定性アッセイ

血漿安定性アッセイについては、アセトニトリルもしくはジメチルスルホキシドの溶液の中の化合物を、37℃で予熱した血漿1 mLに1 µg/mLの最終濃度で(1%以下の有機溶媒を加えた)デュプリケートで加える。化合物の添加および混合の直後に($t = 0$ 時間)、試料100 µLを収集して、反応を停止するために、氷浴の中でアセトニトリル中の0.5%トリフルオロ酢酸300 µLを含む管に移入する。アッセイの間37℃での水浴の中に、試料を保つ。異なる時間間隔で(即ち、 $t = 0.5$ 、1、3および24時間)、試料を収集して、反応を上記の通りに停止する。アリコートをして4000 rpmで10分間遠心分離し、上澄み液100 µLをMilli-Q水100 µLで希釈して、5 µLをHPLC/MSシステムの中に注入する。親化合物および可能な副生成物の両方をモニターする。得られた化合物の応答を0時間での応答と比較することにより、安定性を計算する。

10

【0136】

薬理学的活性

PDE4アッセイ手順

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

20

【0137】

希釈された化合物10 µLを“低結合”アッセイプレートの中に注いだ。50 mMのトリスpH 7.5、8.3 mMのMgCl₂、1.7 mMのEGTA、および15 nMの[3H]-cAMPを含む反応混合液80 µLをそれぞれの穴に加えた。PDE4を含む溶液10 µLを加えることにより、反応を開始した。次いで、プレートを1時間室温で攪拌下にインキュベートした。インキュベーション後に、反応をSPAビーズ50 µLで停止して、反応液を新たに20分間室温でインキュベートさせた後に、標準的な機器を用いて放射能を測定した。

30

【0138】

10 mLの10Xアッセイ緩衝液(500 mMのトリスpH 7.5、8.3 mMのMgCl₂、1.7 mMのEGTA)、および40 µLの1 µCi/µL [3H]-cAMPにH₂O 90 mLを加えることにより、反応混合液を調製した。20 mg/mLのビーズおよび18 mMの硫酸亜鉛の最終濃度のために28 mLのH₂Oに500 mgを加えることによりSPAビーズ溶液を調製した。

結果を表1に示す。

【0139】

【表 1】

番号	HPDE 4 Bもしくは は IC ₅₀ PDE 4 (nM)
1 6	0.2 2
1 7	3. 6
1 8	2. 1
1 9	1 1
2 3	0. 9 4
2 6	2. 3
2 7	9. 1
3 1	0. 0 7
3 5	2. 2
6 8	5. 7
7 6	4. 6
9 4	0. 5
1 2 2	3. 4
1 3 2	0. 3
1 3 3	0. 8
1 4 2	1. 2
1 6 4	0. 1

10

20

【0 1 4 0】

式(I)の化合物はホスホジエステラーゼ4(PDE4)の強力な阻害剤であることを表1から見るができる。本発明の好ましいピリダジン-3(2H)-オン誘導体は、100 nM以下の、好ましくは50 nM以下の、最も好ましくは30 nM以下の、PDE4の阻害についてのIC₅₀値(上記の通りに決定)を有する。化合物は、例えば、TNFのような幾らかの炎症誘発性サイトカインの生産をブロックする能力がまたある。

30

【0 1 4 1】

かくして、それらを、アレルギー性、炎症性および免疫性疾患、ならびに炎症誘発性サイトカインのブロックもしくはPDE4の選択的阻害が有益であり得る疾患または状態の処置に使用することができる。これらの病態としては、喘息、慢性閉塞性肺疾患、アレルギー性鼻炎、関節リウマチ、変形性関節炎、骨粗鬆症、骨形成障害、糸球体腎炎、多発性硬化症、強直性脊椎炎、グレーブス眼症、重症筋無力症、尿崩症、移植片拒絶、過敏性大腸疾患、潰瘍性大腸炎もしくはクローン病のような消化管障害、敗血症性ショック、成人呼吸窮迫症候群、ならびにアトピー性皮膚炎、接触皮膚炎、急性皮膚筋炎および乾癬のような皮膚疾患が含まれる。それらを、脳血管機能の改善剤として、ならびに痴呆症、アルツハイマー病、鬱病のような他の中枢神経系関連疾患の治療に、および向知性薬として、また使用することができる。

40

【0 1 4 2】

本発明の化合物は、血漿中で短い半減期を示し、それは好ましくは5時間より更に短く、さらに好ましくは3時間より更に短く、そして最も好ましくは1時間より更に短い。本発明の化合物の-COOR³基の加水分解から発生する遊離酸の誘導体は、加水分解されていない化合物のIC₅₀値より更に数倍高いPDE4の阻害に対するIC₅₀値を有する。

【0 1 4 3】

その結果、それらの短い血漿中半減期およびそれらの加水分解物の低減されたPDE4阻害能力の両方の結果として、本発明のピリダジン-3(2H)-オン誘導体を、比較的高

50

用量でそれを必要とする対象に望ましくない全身作用を引き起こすこと無しに投与することができる。

【0144】

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

【0145】

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

10

【0146】

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

【0147】

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

20

【0148】

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

30

【0149】

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

【0150】

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

40

【0151】

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

【0152】

経口投与用の組成物は、全て本発明の化合物を含む、錠剤、遅延錠剤、舌下錠、カプセ

50

ル、吸入エアロゾル、液体吸入薬、乾燥粉末吸入薬、または水剤、エリキシル剤、シロップもしくは懸濁剤のような、液体製剤の形を取り得て；そのような製剤は当分野で周知の方法により作られ得る。

【0153】

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

【0154】

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

10

【0155】

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

【0156】

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

【0157】

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

20

【0158】

本発明は、以下の実施例によりさらに例示される。実施例は、例示のみの目的で提供し、限定するとして解釈されるべきでない。

【0159】

本発明の化合物の合成およびその中での使用する中間体の合成は、決して本発明の範囲を限定しない以下の実施例(製造実施例(製造例1 ~ 52))を含んでいる)により例示されている。

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

30

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

融点は、Perkin Elmer DSC-7装置を用いて記録された。

【0160】

クロマトグラフィーの分離(標準法)は、Symmetry C18 (2.1 × 10 mm、3.5 μm)カラムを備えたWaters 2690システムを用いて取得された。移動相は、ギ酸(0.4 mL)、アンモニア(0.1 mL)、メタノール(500 mL)およびアセトニトリル(500 mL)(B)ならびにギ酸(0.46 mL)、アンモニア(0.115 mL)および水(1000 mL)(A)であって：最初は18分で0% ~ 95%のB、そして次いで95%のBで4分、であった。二つの注入の間の再平衡時間は5分であった。流速は0.4 mL / 分であった。注入容積は5 μLであった。ダイオードアレイクロマトグラムを210 nMで収集した。

40

【0161】

クロマトグラフィーの分離(B法)は、Symmetry C18 (2.1 × 10 mm、3.5 μm)カラムを備えたWaters 2690システムを用いて取得された。移動相は、ギ酸(0.4 mL)、アンモニア(0.1 mL)、メタノール(500 mL)およびアセトニトリル(500 mL)(B)ならびにギ酸(0.46 mL)、アンモニア(0.115 mL)および水(1000 mL)(A)であって：最初は26分で0% ~ 95%のB、そして次いで95%のBで4分、であった。二つの注入の間の再平衡時間は5分であった。流速は0.4 mL / 分であった。注入容積は5 μLであった。ダイオードアレイクロマトグラムを210 nMで収集した。

【実施例】

50

【 0 1 6 2 】

製造実施例

製造例 1

4 - ベンゾイル - 5 - ヒドロキシイソオキサゾール - 3 - カルボン酸エチル

ナトリウム (2.3 g、0.1 mol) および無水 EtOH (60 ml) から得られた、ナトリウムエトキシドの冷却して、攪拌した溶液に、同一溶媒 (5 ml) 中のベンゾイル酢酸エチル (9.6 g、0.05 mol) の溶液をゆっくりと加えた。無水 EtOH (10 ml) 中のクロロ (ヒドロキシイミノ) 酢酸エチル (7.55 g、0.05 mol) の溶液を滴下様式で (1 時間の期間にわたり) 加えた。混合液を 6 N HCl で中和して、アルコール層を蒸発させた。冷水 (150 ~ 200 ml) で希釈後に、懸濁液をエチルエーテルで抽出して、水層を 6 N HCl で酸性化し、ろ過により回収された生成物を得た (45 % 収率)。

10

(DMSO- d_6): 1.25 (t, 3H), 4.15 (q, 2H), 7.50 (m, 3H), 7.80 (m, 2H), 10.80 (s, 1H)。

【 0 1 6 3 】

製造例 2

4 - フェニル - 1, 6 - ジヒドロ - イソオキサゾロ [3, 4 - d] ピリダジン - 3, 7 - ジオン

乾燥エタノール (150 ml) 中の製造例 1 の表題生成物 (15.0 g、0.057 mol) の攪拌した溶液に、ヒドラジン水和物 (10.2 ml、0.203 mol) を滴下して加えて、生じた混合液を室温で終夜攪拌した。かくして生成した固体をろ過して、冷エタノールおよびエチルエーテルで洗浄して、表題生成物 13.6 g を得た (92 % 収率)。

20

(DMSO- d_6): 7.37 (m, 3H), 7.82 (m, 2H)。

【 0 1 6 4 】

製造例 3

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

乾燥エタノール (80 ml) 中の製造例 2 の表題生成物 (6.0 g、0.026 mol) の攪拌した溶液に、ヒドラジン水和物 (5 ml、0.10 mol) を滴下して加えて、生じた混合液を終夜還流した。次いで、それを冷却させて、かくして生成した固体をろ過して、冷エタノールおよびエチルエーテルで洗浄した。表題生成物 5.0 g が得られた (83 % 収率)。

30

(DMSO- d_6): 6.62 (bs, 2H), 7.27 (m, 3H), 7.37 (m, 2H)。

【 0 1 6 5 】

製造例 4

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

乾燥 DMF (160 ml) 中の製造例 3 の表題生成物 (13.3 g、0.057 mol) の攪拌した溶液に、炭酸カリウム (31.6 g、0.228 mol) を少しずつ加えて、生じた混合液を 70 °C で 1 時間攪拌した。次いで、それを冷却させて、乾燥 DMF (30 ml) 中の臭化エチル (17.1 ml、0.229 mol) を 15 分間で滴下して加えた。最後の混合液を 70 °C で 6 時間攪拌して、次いで溶媒を減圧下に除去した。かくして得られた粗製混合物を氷 - 水の中に懸濁して、ジクロロメタンで二回抽出した。次いで、有機層を飽和 NaHCO₃、水および食塩水で洗浄した。それを乾燥させて、溶媒を減圧下に除去して、表題生成物 (75 % 収率) を得た。

40

(DMSO- d_6): 0.78 (t, 3H), 1.25 (t, 3H), 3.90 (q, 2H), 4.10 (q, 2H), 7.28 (m, 2H), 7.37 (m, 3H), 7.55 (s, 2H)。

【 0 1 6 6 】

製造例 5

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

50

メタノール(78 ml)中の製造例4の表題生成物(6.1 g、0.021 mol)の攪拌した懸濁液に、2N NaOH(31.6 ml、0.63 mol)を滴下して加えて、生じた混合液を室温で終夜、そして次いで80℃で1時間攪拌した。次いで、それを冷却させて、メタノールの半分を減圧下に除去した。それを1N HClでpH 6~7に中和した。かくして得られた固体をろ過し、エチルエーテルで洗浄して、乾燥させて、表題生成物(71%収率)を得た。

(DMSO-d₆): 1.24 (t, 3H), 4.05 (q, 2H), 7.33 (m, 3H), 7.42 (m, 2H), 12.95 (s, 1H)。

【0167】

製造例6

5 - アミノ - 1 - エチル - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 1,6 - ジヒドロ - ピリダジン - 4 - カルボン酸ベンジルオキシカルボニルメチル

乾燥DMF(40 ml)中の製造例5の表題生成物(1.0 g、3.86 mmol)の攪拌した混合液に、炭酸カリウム(0.64 g、4.62 mmol)を少しずつ加え、生じた混合液を暫く攪拌した。次いで、プロモ酢酸ベンジル(0.74 ml、4.62 mmol)を滴下して加えて、最後の混合液を室温で終夜攪拌した。粗製反応物を水の上に注いで、エチルエーテルで抽出した。合併した有機層を食塩水で洗浄して、乾燥させた。次いで、溶媒を減圧下に除去して、表題生成物(1.48 g、98%収率)を得た。

LRMS: m/Z 408 (M+1)⁺。

(CDCl₃): 1.38 (t, 3H), 4.26 (q, 2H), 4.45 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 7.30 (m, 12H)。

【0168】

製造例7

4 - (3 - メチルベンゾイル) - 5 - オキソ - 2,5 - ジヒドロ - イソオキサゾール - 3 - カルボン酸エチル

製造例1の実験手順に従って、3 - オキソ - 3 - m - トリル - プロピオン酸エチルから固体(40%)として得られた。

LRMS: m/Z 276 (M+1)⁺。

(DMSO-d₆): 1.18 (t, 3H), 2.25 (s, 3H), 4.10 (q, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.50 (m, 3H)。

【0169】

製造例8

4 - m - トリル - 1,6 - ジヒドロ - イソオキサゾロ[3,4-d]ピリダジン - 3,7 - ジオン

製造例2の実験手順に従って、製造例7の表題化合物から固体(64%)として得られた。

LRMS: m/Z 244 (M+1)⁺。

(DMSO-d₆): 2.25 (s, 3H), 7.25 (m, 2H), 7.60 (m, 2H), 11.5 (s, 1H)。

【0170】

製造例9

5 - アミノ - 6 - オキソ - 3 - m - トリル - 1,6 - ジヒドロ - ピリダジン - 4 - カルボン酸

製造例3の実験手順に従って、製造例8の表題化合物から固体(35%)として得られた。

LRMS: m/Z 244 (M+1)⁺。

(DMSO-d₆): 2.45 (s, 3H), 6.95 (bs, 2H), 7.30 (m, 4H)。

【0171】

製造例10

5 - アミノ - 1 - エチル - 6 - オキソ - 3 - m - トリル - 1,6 - ジヒドロ - ピリダジン - 4 - カルボン酸エチルエステル

10

20

30

40

50

製造例 4 の実験手順に従って、製造例 9 の表題化合物から固体 (90%) として得られた。

LRMS: m/z 302 ($M+1$)⁺。

(CDCl₃): 0.79 (t, 3H), 1.38 (t, 3H), 2.38 (s, 3H), 3.92 (q, 2H), 4.22 (q, 2H), 7.20 (m, 4H)。

【0172】

製造例 11

4 - (3 - フルオロベンゾイル) - 5 - オキソ - 2,5 - ジヒドロ - イソオキサゾール - 3 - カルボン酸エチル

製造例 39 の実験手順に従って、表題化合物の 3 - (3 - フルオロフェニル) - 3 - オキソプロピオン酸エチルエステルから固体 (65%) として得られた。

LRMS: m/z 279 ($M+1$)⁺。

(CDCl₃): 1.00 (t, 3H), 3.82 (q, 2H), 7.25 (m, 4H)。

【0173】

製造例 12

5 - アミノ - 3 - (3 - フルオロ - フェニル) - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロ - ピリダジン - 4 - カルボン酸

乾燥エタノール (25 ml) 中の製造例 11 の表題生成物 (2.45 g, 8.8 mmol) の攪拌した溶液に、ヒドラジン水和物 (2.5 ml, 53 mmol) を滴下して加えて、生じた混合液を終夜還流した。次いで、それを冷却させて、かくして生成した固体をろ過して、冷エタノールおよびエチルエーテルで洗浄した。表題生成物 1.7 g が得られた (77% 収率)。

LRMS: m/z 250 ($M+1$)⁺。

保持時間: 5.3 分。

【0174】

製造例 13

5 - アミノ - 1 - エチル - 3 - (3 - フルオロ - フェニル) - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロ - ピリダジン - 4 - カルボン酸エチルエステル

製造例 4 の実験手順に従って、製造例 12 の表題化合物から固体 (22%) として得られた。

LRMS: m/z 306 ($M+1$)⁺。

(CDCl₃): 0.82 (t, 3H), 1.19 (t, 3H), 3.98 (q, 2H), 4.22 (q, 2H), 7.10 (m, 3H), 7.38 (m, 1H)。

【0175】

製造例 14

4 - (4 - フルオロベンゾイル) - 5 - オキソ - 2,5 - ジヒドロ - イソオキサゾール - 3 - カルボン酸エチル

製造例 39 の実験手順に従って、表題化合物の 3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - オキソプロピオン酸エチルエステルから固体 (62%) として得られた。

LRMS: m/z 279 ($M+1$)⁺。

(DMSO-d₃): 1.18 (t, 3H), 4.17 (q, 2H), 7.17 (t, 2H), 7.82 (m, 2H)。

【0176】

製造例 15

5 - アミノ - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロ - ピリダジン - 4 - カルボン酸

製造例 12 の実験手順に従って、製造例 14 の表題生成物から固体 (89%) として得られた。

LRMS: m/z 250 ($M+1$)⁺。

(DMSO-d₃): 7.25 (t, 2H), 7.62 (m, 2H)。

【0177】

10

20

30

40

50

製造例 16 a

5 - アミノ - 1 - エチル - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロ - ピリダジン - 4 - カルボン酸エチル

製造例 4 の実験手順に従って、製造例 15 の表題化合物から固体 (30%) として得られた。

LRMS: m/z 306 ($M+1$)⁺。

保持時間: 8.6 分 (クロマトグラフィー B 法)。

(CDCl₃): 0.82 (t, 3H), 1.38 (t, 3H), 3.98 (q, 2H), 4.22 (q, 2H), 7.05 (t, 2H), 7.36 (m, 2H)。

【0178】

製造例 16 b

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

製造例 6 の実験手順に従って、製造例 5 の表題化合物およびヨウ化メチルから固体 (88%) として得られた。

LRMS: m/z 274 ($M+1$)⁺。

(CDCl₃): 1.38 (t, 3H), 3.41 (s, 3H), 4.22 (q, 2H), 7.40 (s, 5H)。

【0179】

製造例 17

3 - オキソ - 3 - チオフェン - 2 - イルプロピオン酸エチル

トルエン (20 ml) 中の炭酸ジエチル (39.6 ml、327 mmol) を 60 に加熱した。この温度において、カリウム *tert* - ブトキシド (14.3 g、128 mmol) を部分的に加え、そして、一旦添加が終わると、65 で半時間加熱した。次いで、温度を 75 に上げて、トルエン (20 ml) 中の 2 - アセチルチオフェン (10.0 g、79 mmol) を滴下して加えた。反応混合液を 80 で 45 分間加熱し、次いで、室温に達せさせて、最後に水の中に注いだ。酢酸エチルでの逐次的な抽出の後で、有機相を硫酸ナトリウムの上で乾燥させ、ろ過して、蒸発させた。暗色の油 14.2 g が望ましい最終生成物 (90% 収率) として得られた。

(CDCl₃): 1.25 (t, 3H), 3.90 (s, 2H), 4.20 (q, 2H), 7.1 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.75 (m, 1H)。

【0180】

製造例 18

5 - オキソ - 4 - (チオフェン - 2 - カルボニル) - 2,5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - カルボン酸エチル

ナトリウム (6.4 g、0.28 mol) をエタノール (165 ml) 中に室温で溶解した。この溶液を氷浴の中で冷却して、エタノール (20 ml) 中の製造例 17 の表題生成物 (27.5 g、0.14 mol) を滴下して加えた。0 で攪拌下に 15 分後に、エタノール (40 ml) 中のクロロキシミド酢酸エチル (21.1 g、0.14 mol) を滴下して加えた。0 で攪拌下に 15 時間後に、反応混合液を室温に達せさせて、これらの条件下に終夜放置した。エタノールを減圧下に除去して、残渣を水の中に懸濁した。次いで、この反応混合液を 2 N HCl で中和して、Et₂O で一度洗浄した。次いで、水相を 5 N HCl で酸性化して、黄色の固体を沈殿させ、それをろ過して、Et₂O で洗浄した。望ましい最終生成物 16.4 g が単離された (44% 収率)。

(CDCl₃): 1.50 (t, 3H), 2.20 (bs, 1H), 4.60 (q, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 9.0 (bs, 1H)。

【0181】

製造例 19

4 - チオフェン - 2 - イル - 1,6 - ジヒドロイソオキサゾロ [3,4 - d] ピリダジン - 3,7 - ジオン

製造例 18 の表題生成物をエタノール (65 ml) の中に懸濁して、ヒドラジノー水和物

10

20

30

40

50

(4.3 ml、89.7 mmol)を滴下して加えた。室温で攪拌下に18時間後に、黄色の固体をろ過して(6.4 g)、エタノール(65 ml)中に再懸濁した。この混合液を還流下に18時間加熱して、溶媒を減圧下に蒸発させた。残渣をEt₂Oで粉末化し、ろ過して、乾燥させた。望ましい最終生成物5.6 gが得られた(94%収率)。

(CDCl₃): 6.60 (bs, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 8.80 (m, 1H), 11.6 (bs, 1H)。

【0182】

製造例20

5 - アミノ - 6 - オキソ - 3 - チオフェン - 2 - イル - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸

製造例19の表題生成物(12.5 g、53.3 mmol)をエタノール(160 ml)の中に懸濁して、ヒドラジノー水和物(9.9 ml、0.20 mol)を加えた。混合液を18時間還流後に、懸濁した固体をろ過して、Et₂Oで洗浄した。望ましい最終化合物11.3 gが得られた(90%収率)。

(DMSO-d₆): 6.20 (s, 2H), 7.0 (m, 1H), 7.40 (m, 4H)。

【0183】

製造例21

5 - アミノ - 1 - エチル - 6 - オキソ - 3 - チオフェン - 2 - イル - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸エチル

製造例20の表題生成物(11.3 g、47.8 mmol)をジメチルホルムアミド(135 ml)の中に溶解して、炭酸カリウム(26.4 g、190.9 mmol)を加えた。この混合液を70℃に1時間加熱した。次いで、それを室温に再び冷却して、DMF(25 ml)中のプロモエタン(14.3 g、242.2 mmol)を混合液に滴下して加えた。70℃に72時間加熱の後で、反応混合液を水の中に注いで、Et₂Oで繰り返し抽出した。この有機相を4% NaHCO₃、水および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムの上で乾燥させ、ろ過して、蒸発乾固した。望ましい最終化合物12.2 g(87%収率)が油として得られた。

(CDCl₃): 0.95 (t, 3H), 1.40 (t, 3H), 4.10 (q, 2H), 4.25 (q, 2H), 7.05 (m, 4H), 7.40 (m, 1H)。

【0184】

製造例22

3 - オキソ - 3 - (3 - チエニル)プロピオン酸エチル

トルエン(18 ml)中の炭酸ジエチル(36.3 ml、300 mmol)を60℃に加熱した。この温度において、カリウムtert - ブトキシド(13.0 g、120 mmol)を部分的に加え、そして、一旦添加が終わると、65℃で半時間加熱した。次いで、温度を75℃に上げて、トルエン(18 ml)中の3 - アセチルチオフェン(9.2 g、73 mmol)を滴下して加えた。反応混合液を80℃で90分間加熱し、次いで、室温に達せさせて、沈殿した固体をろ過して、エーテルで十分に洗浄した。この固体を水の中に溶解した。酢酸エチルでの逐次的な抽出の後で、有機相を食塩水で洗浄して、硫酸ナトリウムの上で乾燥させ、ろ過して、蒸発させた。暗色の油が望ましい最終生成物として得られた(12.0 g、83%収率)。

(CDCl₃): 1.25 (t, 3H), 3.90 (s, 2H), 4.20 (q, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 8.10 (m, 1H)。

【0185】

製造例23

5 - オキソ - 4 - (チオフェン - 3 - カルボニル) - 2, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - カルボン酸エチル

ナトリウム(2.5 g、0.11 mol)をエタノール(65 ml)中に室温で溶解した。この溶液を氷浴の中で冷却して、エタノール(12 ml)中の製造例22の表題生成物(12.0 g、6.6 mmol)を滴下して加えた。0℃で攪拌下に15分後に、エタノール(12

10

20

30

40

50

m l)中のクロロキシミド酢酸エチル(8.4 g、55.4 mmol)を滴下して加えた。0

で攪拌下に1時間後に、反応混合液を室温に達せさせて、これらの条件下に終夜放置した。エタノールを減圧下に除去して、残渣を水の中に再溶解した。次いで、この反応混合液を2N HClで中和して、Et₂Oで一度洗浄した。次いで、水相を5N HClで酸性化して、Et₂Oで抽出した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過して、減圧下に蒸発させて、表題生成物を油(9.2 g、62%)として得た。

(CDCl₃): 1.50 (t, 3H), 4.55 (q, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.75 (m, 1H), 8.85 (bs, 1H)。

【0186】

製造例24

4-チオフエン-3-イル-1,6-ジヒドロイソオキサゾロ[3,4-d]ピリダジン-3,7-ジオン

製造例23の表題生成物(9.2 g、34.4 mmol)をエタノール(90 ml)の中に懸濁して、ヒドラジーン水和物(5.9 ml、122.1 mmol)を滴下して加えた。室温で攪拌下に48時間後に、黄色の固体をろ過して、エタノールおよびエーテルで十分に洗浄した。一旦乾燥させて、望ましい最終生成物6.21 gが得られた。(77%収率)。

(CDCl₃): 7.40 (bs, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 9.0 (s, 1H), 11.6 (bs, 1H)。

【0187】

製造例25

5-アミノ-6-オキソ-3-チオフエン-3-イル-1,6-ジヒドロピリダジン-4-カルボン酸

製造例24の表題生成物(6.2 g、26.4 mmol)をエタノールの中に懸濁して、ヒドラジーン水和物(4.9 ml、100.7 mmol)を加えた。生じた混合液を18時間還流して、かくして生成した固体をろ過して、Et₂Oで洗浄した。一旦乾燥させて、望ましい最終固体3.8 gが得られた。(60%収率)。

(DMSO-d₆): 6.60 (s, 2H), 7.20-7.80 (bs, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.75 (s, 1H)。

【0188】

製造例26

5-アミノ-1-エチル-6-オキソ-3-チオフエン-3-イル-1,6-ジヒドロピリダジン-4-カルボン酸エチル

ジメチルホルムアミド(45 ml)中の製造例25の表題生成物(3.8 g、15.9 mmol)の溶液に、炭酸カリウム(8.8 g、63.6 mmol)を加えた。この混合液を70に1時間加熱した。次いで、それを室温に再び冷却して、DMF(9 ml)中のプロモエタン(4.8 ml、63.9 mmol)を滴下して加えた。70で18時間加熱の後で、反応混合液を水の中に注いで、Et₂Oで繰り返し抽出した。この有機相を4% NaHCO₃、水および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムの上で乾燥させ、ろ過して、蒸発乾固した。望ましい最終化合物3.8 gが固体(81%収率)として得られた。

(CDCl₃): 0.95 (t, 3H), 1.40 (t, 3H), 4.10 (q, 2H), 4.25 (q, 2H), 7.05 (m, 4H), 7.30 (m, 1H)。

【0189】

製造例27

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

乾燥ジクロロメタン(40 ml)中の製造例5の表題化合物(1.0 g、3.8 mmol)、キノリン-5-ホウ素酸(1.33 g、7.7 mmol)、無水の酢酸第二銅(1.05 g、7.7 mmol)、トリエチルアミン(2.12 ml、15.4 mmol)および活性化分子篩(2 g、4)の混合液を、空気暴露下に室温で24時間攪拌した。次いで、酢酸(0.88 ml、15.4 mmol)を加えて、反応混合液をろ過した。最後に、溶媒を減圧下に除去

10

20

30

40

50

した。生じた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、ジクロロメタン - 酢酸エチル - メタノール)により精製して、表題生成物(586 mg、35%収率)を得た。

LRMS: m/z 387 ($M+1$)⁺。

保持時間: 9 分。

(DMSO- d_6): 1.36 (t, 3H), 4.20 (q, 2H), 7.33 (m, 6H), 7.63 (m, 2H), 7.88 (m, 1H), 8.41 (m, 1H), 8.90 (m, 1H), 9.13 (m, 1H), 12.46 (s, 1H)。

【0190】

製造例 28

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

エタノール(50 ml)中の実施例 15 の表題生成物(1.1 g、3.02 mmol)の攪拌した懸濁液に、2 N NaOH(2.3 ml、4.6 mmol)を滴下して加えて、生じた黄色の溶液を 60 °C で 4 時間攪拌した。次いで、それを冷却させて、溶媒を減圧下に除去した。かくして得られた固体を水の中に懸濁して、2 N HCl で pH 2 に酸性化した。かくして得られた固体をろ過し、エチルエーテルで洗浄して、乾燥させて、表題生成物(62%)を得た。

融点 255.1 - 256.7 °C

(DMSO- d_6): 1.33 (t, 3H), 4.17 (q, 2H), 7.26 (m, 1H), 7.38 (s, 5H), 7.46 (m, 1H), 8.29 (m, 2H), 9.02 (s, 1H), 13.00 (s, 1H)。

【0191】

製造例 29

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

製造例 28 の実験手順に従って、実施例 25 の表題化合物から固体(50%)として得られた。

LRMS: m/z 351 ($M+1$)⁺。

保持時間: 8 分。

(DMSO- d_6): 1.34 (t, 3H), 2.20 (s, 3H), 4.17 (q, 2H), 7.21 (m, 1H), 7.36 (m, 5H), 8.18 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.72 (s, 1H)。

【0192】

製造例 30

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

製造例 28 の実験手順に従って、実施例 30 の表題化合物から固体(86%)として得られた。

融点 269.5 - 270.4 °C

(DMSO- d_6): 1.37 (t, 3H), 4.20 (q, 2H), 7.35 (m, 5H), 7.68 (t, 1H), 7.78 (t, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 12.5 (s, 1H)。

【0193】

製造例 31

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

製造例 28 の実験手順に従って、実施例 34 の表題化合物から固体(57%)として得られた。

LRMS: m/z 351 ($M+1$)⁺。

保持時間: 6.0 分(クロマトグラフィー B 法)。

(DMSO- d_6): 1.33 (t, 3H), 2.31 (s, 3H), 4.16 (q, 2H), 7.20 (m, 5H), 7.46 (m, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 12.98 (bs, 1H)。

【 0 1 9 4 】

製造例 3 2

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

製造例 2 8 の実験手順に従って、実施例 3 6 の表題化合物から固体 (8 0 %) として得られた。

LRMS: m/z 355 ($M+1$)⁺。

保持時間 : 8 分。

(DMSO- d_6): 1.33 (t, 3H), 4.18 (q, 2H), 7.28 (m, 3H), 7.47 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.91 (m, 1H), 8.42 (m, 1H), 8.52 (s, 1H), 9.42 (s, 1H)。

10

【 0 1 9 5 】

製造例 3 3

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

製造例 2 8 の実験手順に従って、実施例 3 8 の表題化合物から固体 (9 0 %) として得られた。

LRMS: m/z 355 ($M+1$)⁺。

保持時間 : 8 分。

(DMSO- d_6): 1.30 (t, 3H), 4.16 (q, 2H), 7.22 (m, 3H), 7.42 (m, 3H), 8.27 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 13.07 (bs, 1H)。

20

【 0 1 9 6 】

製造例 3 4

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

メタノール (1 6 m l) 中の実施例 4 3 の表題生成物 (1 . 6 g 、 4 . 3 m m o l) の懸濁液に、2 N 水酸化ナトリウム (4 . 3 m l 、 8 . 7 m m o l) を滴下して加えた。反応混合液を 8 0 で終夜加熱した。次いで、それを室温で 2 N H C l で $pH = 5$ まで酸性化して、白色の固体を沈殿した。氷浴の中で冷却後、望ましい最終化合物 0 . 7 7 g がろ過により単離された。(5 2 % 収率)。

(CDCl₃): 1.33 (t, 3H), 4.15 (q, 2H), 7.04 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.36 (m, 1H), 8.96 (s, 1H)。

30

【 0 1 9 7 】

製造例 3 5

1 - エチル - 5 - (4 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 3 - チオフェン - 2 - イル - 1 , 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸

製造例 3 4 に記述された実験手順に従って、実施例 4 9 の表題生成物から固体 (9 3 %) として得られた。

(DMSO- d_6): 1.35 (t, 3H), 2.20 (s, 3H), 4.15 (q, 2H), 7.05 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.30 (m, 1H), 8.70 (s, 1H)。

40

【 0 1 9 8 】

製造例 3 6

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

製造例 3 4 に記述された実験手順に従って、実施例 5 2 の表題生成物から固体 (4 5 %) として得られた。

(DMSO- d_6): 1.40 (t, 3H), 4.20 (q, 2H), 7.00 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 8.05 (m, 1H), 8.25 (m, 1H), 8.45 (bs, 1H), 9.20 (s, 1H), 9.40 (bs, 1H)。

【 0 1 9 9 】

製造例 3 7

50

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

製造例 34 に記述された実験手順に従って、実施例 58 の表題生成物から固体 (57%) として得られた。

(DMSO-d₆): 1.40 (t, 3H), 4.20 (q, 2H), 7.10 (m, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.70 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.30 (bs, 1H), 9.05 (s, 1H), 9.20 (bs, 1H)。

【0200】

製造例 38

3 - (4 - メチルフェニル) - 3 - オキソプロパン酸エチル

10

炭酸ジエチル (75 ml) 中の水素化ナトリウム (3.13 g、78.25 mmol) の氷冷した溶液に、炭酸ジエチル (3 ml) 中の 4 - メチルアセトフェノン (5 g、37.3 mmol) の溶液を滴下して加えた。混合液を室温で 30 分間そして 85 で 2 時間攪拌し、次いで、氷 - 水 - 酢酸 (50 : 50 : 1 容積) の中に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄し、乾燥させて、濃縮して、油を生じ、それを蒸留して (120 , 0.1 mbar)、無色の油 (6.98 g、91% 収率) を得た。

(CDCl₃): 1.26 (t, 3H), 2.42 (s, 3H), 3.97 (s, 2H), 4.21 (q, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.84 (d, 2H)。

【0201】

製造例 39

20

4 - (4 - メチルベンゾイル) - 5 - オキソ - 2,5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - カルボン酸エチル

テトラヒドロフラン (200 ml) 中の水素化ナトリウム (3.46 g、144.1 mmol) の氷冷した懸濁液に、テトラヒドロフラン 70 ml 中の製造例 38 の表題化合物 (14.1 g、68.6 mmol) を滴下して加えて、混合液を 0 で 20 分間攪拌した。テトラヒドロフラン (70 ml) 中のクロロ(ヒドロキシイミノ)酢酸エチル (11.4 g、75.5 mmol) の溶液をゆっくりと加えて、最終混合液を 0 で 30 分間そして室温でさらにもう 1 時間攪拌した。反応を水 (1.23 ml、68.3 mmol) の添加により失活し、混合液を濃縮して、かくして得られた残渣を水 (200 ml) の中に懸濁し、2N HCl で pH = 1 に酸性化して、酢酸エチル (150 ml × 4) で抽出した。合併した有機層を食塩水で洗浄し、乾燥させて、減圧下に濃縮して、表題生成物を帯黄色の油 (19.6 g、95% 収率) として得た。

30

(DMSO-d₆): 1.18 (t, 3H), 2.35 (s, 3H), 4.10 (q, 2H), 7.18 (d, 2H), 7.60 (d, 2H)。

LRMS: m/Z 276 (M+1)⁺。

保持時間: 6.62 分 (クロマトグラフィー B 法)。

【0202】

製造例 40

40

4 - (4 - メチルフェニル) - 1,6 - ジヒドロ - イソオキサゾロ[3,4 - d]ピリダジン - 3,7 - ジオン

ヒドラジーン水和物 (12.17 g、243 mmol) を、乾燥エタノール (171 ml) 中の製造例 39 の表題化合物 (19.6 g、68.5 mmol) の溶液に滴下して加えて、生じた混合液を終夜攪拌した。氷浴で冷却後に、沈殿を生成し、それをろ過により収集して、冷エタノールで洗浄して、表題化合物 (18.6 g、95% 収率) を淡褐色の固体として得た。

(DMSO-d₆): 2.35 (s, 3H), 7.18 (d, 2H), 7.80 (d, 2H)

LRMS: m/Z 244 (M+1)⁺。

保持時間: 5.82 分 (クロマトグラフィー B 法)。

【0203】

製造例 41

50

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

ヒドラジン-水和物(13.1 g、263 mmol)を、乾燥エタノール(210 ml)中の製造例40の表題化合物(16.8 g、68.5 mmol)の懸濁液に滴下して加えて、生じた混合液を終夜還流した。室温に冷却後に、混合液をさらに氷浴で冷却して、沈殿を形成し、それをろ過により収集して、冷エタノールおよびジエチルエーテルで洗浄して、表題化合物(10.1 g、60%収率)を黄色の固体として得た。

(DMSO-d6): 2.30 (s, 3H), 6.60 (bs, 2H), 7.10 (d, 2H), 7.30 (d, 2H)。

LRMS: m/Z 346 (M+1)⁺。

保持時間: 6.02分。

10

【0204】

製造例42

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

乾燥ジメチルホルムアミド(116 ml)中の製造例41の表題化合物(8.5 g、34.7 mmol)および無水炭酸カリウム(28.7 g、208 mmol)の懸濁液に、臭化エチル(22.69 g、208 mmol)を加えて、生じた混合液を60℃で終夜攪拌した。混合液を冷却し、ろ過し、濃縮して、かくして得られた残渣をジクロロメタン(350 ml)で希釈し、水および食塩水で洗浄し、乾燥させて、濃縮して、固体13.4 gを生じ、それをEtOHから再結晶して、表題化合物(6.96 g、75%収率)を黄色の結晶として得た。

20

(DMSO-d6): 0.8 (t, 3H), 1.28 (t, 3H), 2.38 (s, 3H), 3.98 (q, 2H), 4.10 (q, 2H), 7.20 (s, 4H), 7.38 (bs, 2H)

LRMS: m/Z 302 (M+1)⁺。

保持時間: 9.67分。

【0205】

製造例43

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

エタノール(3 ml)中の実施例65の表題生成物(350 mg、0.92 mmol)の攪拌した懸濁液に、2N NaOH(0.78 ml、1.5 mmol)を滴下して加えて、生じた混合液を60℃で3時間攪拌した。次いで、それを冷却させて、溶媒を減圧下に除去した。残渣を水(20 ml)の中に再溶解して、溶液を2N HClでpH=2に調整した。かくして得られた固体をろ過し、エチルエーテルで洗浄して、乾燥させて、表題生成物(48%)を得た。

30

(DMSO-d6): 1.32 (t, 3H), 2.32 (s, 3H), 4.16 (q, 2H), 7.18 (d, 2H), 7.26 (m, 1H), 7.28 (d, 2H), 7.45 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.98 (s, 1H)。

LRMS: m/Z 351 (M+1)⁺。

保持時間: 9分。

【0206】

40

製造例44

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

製造例43の実験手順に従って、実施例66の表題化合物から固体(62%)として得られた。

(DMSO-d6): 1.37 (t, 3H), 2.28 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 7.13 (d, 2H), 7.24 (d, 2H), 7.69 (t, 1H), 7.78 (t, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 9.18 (s, 1H)

LRMS: m/Z 401 (M+1)⁺。

保持時間: 11分。

50

【 0 2 0 7 】

製造例 4 5

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

製造例 4 3 の手順に従って、実施例 6 7 の表題化合物から固体(8 5 %)として得られた。

(DMSO-d₆): 1.34 (t, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 4.17 (q, 2H), 7.15 (d, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.26 (d, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.67 (s, 1H)。

LRMS: m/Z 365 (M+1)⁺。

保持時間: 9 分。

10

【 0 2 0 8 】

製造例 4 6

炭酸 1 - クロロエチルイソプロピル

ジクロロメタン(3 0 m l)中のイソプロパノール(1 . 0 9 g、 1 8 . 2 7 m m o l)およびピリジン(1 . 4 5 g、 1 8 . 3 5 m m o l)の溶液に - 7 8 で、クロロギ酸 1 - クロロエチル(2 . 6 6 g、 1 8 . 6 0 m m o l)をアルゴン下に滴下して加えた。添加後に、冷却浴を除去して、混合液を室温に暖めさせて、その温度で終夜攪拌した。反応液をさらに別のジクロロメタン(2 0 m l)で希釈し、食塩水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムの上で乾燥させた。溶媒の減圧下の除去は、表題化合物を無色の油(3 g、 9 7 % 収率)として得た。

20

(CDCI₃): 1.33 (d, 3H), 1.35 (d, 3H), 1.84 (d, 3H), 4.95 (m, 1H), 6.43 (q, 1H)。

【 0 2 0 9 】

製造例 4 7

炭酸 1 - クロロエチルシクロヘキシル

製造例 4 6 の手順に従って、シクロヘキサノールおよびクロロギ酸 1 - クロロエチルから油(9 6 %)として得られた。

(CDCI₃): 1.23-2.0 (m, 10H), 1.84 (d, 3H), 4.69 (m, 1H), 6.43 (q, 1H)

【 0 2 1 0 】

製造例 4 8

炭酸エチル 1 - クロロエチル

製造例 4 6 の手順に従って、エタノールおよびクロロギ酸 1 - クロロエチルから油(9 0 %)として得られた。

(CDCI₃): 1.27 (t, 3H), 1.82 (d, 3H), 4.22 (q, 2H), 6.42 (q, 1H)。

30

【 0 2 1 1 】

製造例 4 9

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

製造例 2 8 の実験手順に従って、実施例 7 8 の表題化合物から固体(5 8 %)として得られた。

40

LRMS: m/Z 393 (M+1)⁺。

【 0 2 1 2 】

製造例 5 0

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

製造例 3 4 に記述された実験手順に従って、実施例 1 0 8 の表題生成物から固体(9 0 %)として得られた。

LRMS: m/Z 343 (M+1)⁺。

保持時間: 7 分。

50

【 0 2 1 3 】

製造例 5 1

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

製造例 3 4 に記述された実験手順に従って、実施例 1 1 9 の表題生成物から固体 (9 3 %) として得られた。

LRMS: m/z 357 (M+1)⁺。

保持時間: 7 分。

【 0 2 1 4 】

製造例 5 2

1 - エチル - 5 - ([1 , 7]ナフチリジン - 5 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 3 - フェニル
- 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸

製造例 3 4 に記述された実験手順に従って、実施例 1 7 7 の表題生成物から固体 (4 5 %) として得られた。

LRMS: m/z 388 (M+1)⁺。

保持時間: 7 . 1 分。

【 0 2 1 5 】

実施例

以下の表において、幾らかの頭字語が以下の意味と共に使用される。

【表 2】

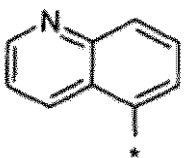
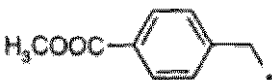
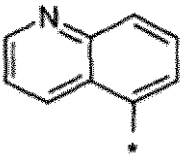
頭字語	意味
AcO	アセチルオキシ
Et	エチル
Bn	ベンジル
BoC	t e r t -ブトキシカルボニル
Me	メチル
Ph	フェニル

20

【 0 2 1 6 】

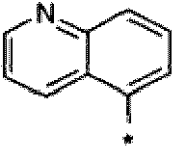
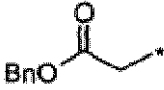
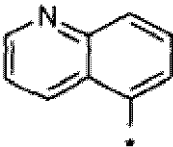
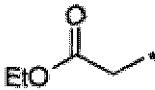
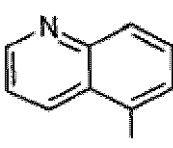
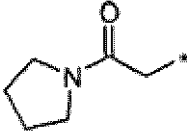
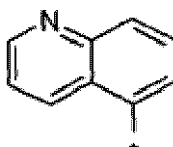

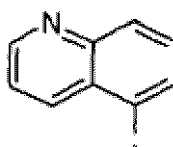
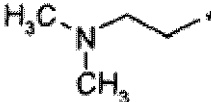
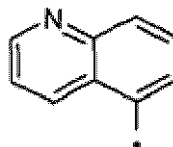

【表 3】

30

実施例	R1	R2	R3	R4
1	Et			Ph
2	Et		Bn	Ph

40

【表 4】

3	Et			Ph
4	Et			Ph
5	Et			Ph
6	Et			Ph
7	Et			Ph
8	Et			Ph

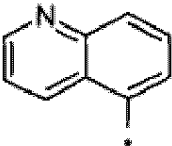

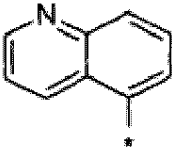
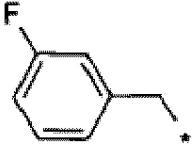
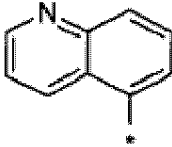
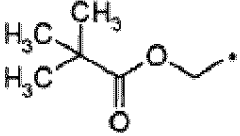
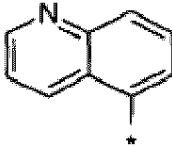
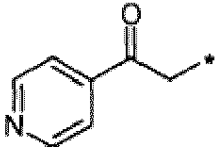
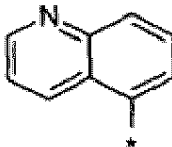
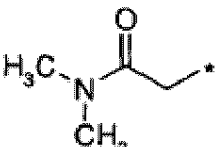
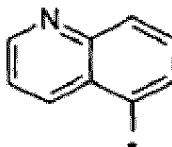

10

20

30

40

【表 5】

9	Et			Ph
10	Et			Ph
11	Et			Ph
12	Et			Ph
13	Et			Ph
14	Et			Ph



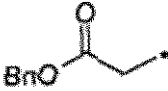



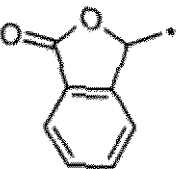

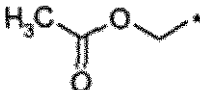
10

20

30

40

【表 6】

15	Et		Et	Ph
16	Et			Ph
17	Et			Ph
18	Et			Ph
19	Et			Ph

10

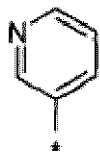
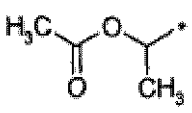

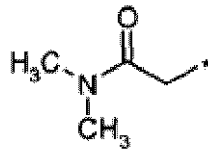


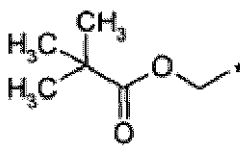
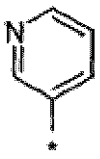
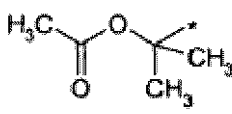
20

30

40

【 0 2 1 8 】

【表 7】

20	Et			Ph
21	Et			Ph
22	Et		Bn	Ph
23	Et			Ph
24	Et			Ph

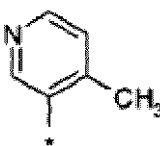
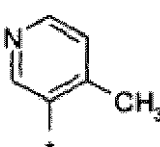
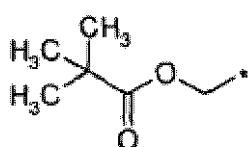
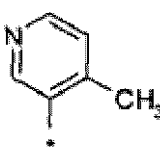
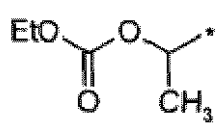
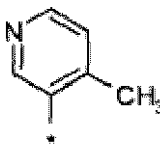
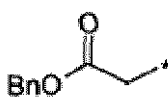
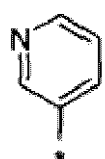
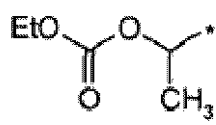
10

20

30

40

【表 8】

25	Et		Et	Ph
26	Et			Ph
27	Et			Ph
28	Et			Ph
29	Et			Ph

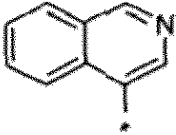
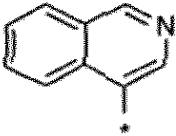
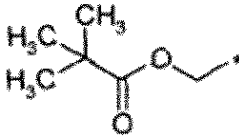
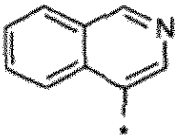
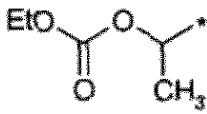

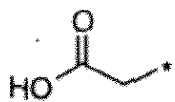

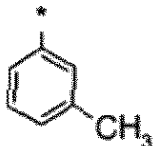

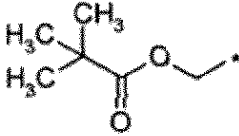
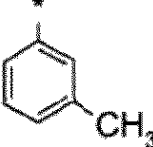
10

20

30

40

【表 9】

30	Et		Et	Ph
31	Et			Ph
32	Et			Ph
33	Et			Ph
34	Et		Et	
35	Et			

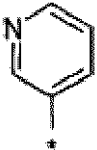
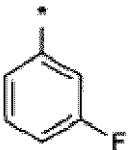
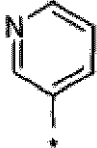
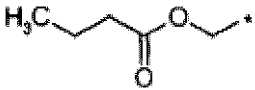
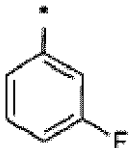



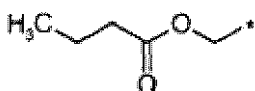
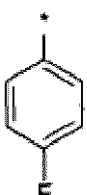
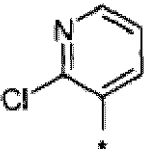
10

20

30

40

【表 10】

36	Et		Et	
37	Et			
38	Et		Et	
39	Et			
40	Et		Et	Ph


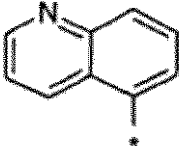

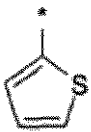

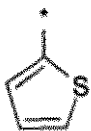

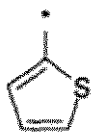
10

20

30

40

【表 1 1】

41	Et		Me	Ph
42	Et		Me	Ph
43	Et		Et	
44	Et		AcO-CH ₂ -CH ₂ -*	
45	Et		BocHN-CH ₂ -CH ₂ -*	


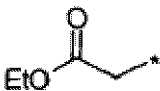
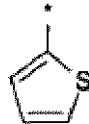

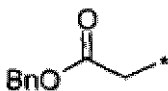
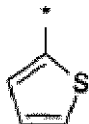


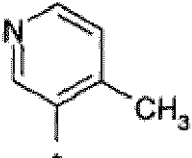

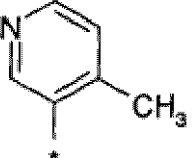

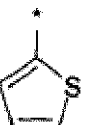
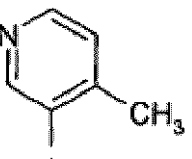

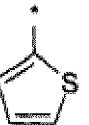
10

20

30

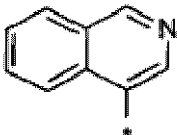
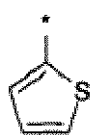
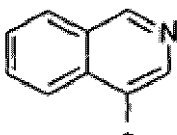
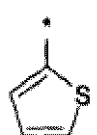
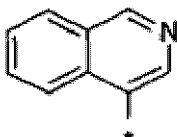
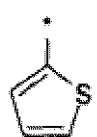
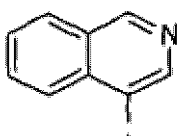
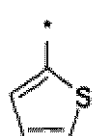
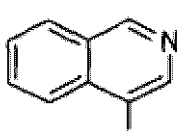
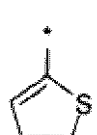
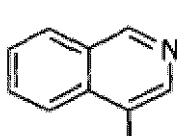
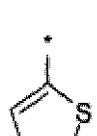
40

【表 1 2】

46	Et			
47	Et			
48	Et		Bn	
49	Et		Et	
50	Et			
51	Et			

【 0 2 2 1 】

【表 1 3】

52	Et		Et	
53	Et		AcO-CH ₂ -CH ₂ -*	
54	Et		BocHN-CH ₂ -CH ₂ -*	
55	Et		EtO-C(=O)-CH ₂ -*	
56	Et		BnO-C(=O)-CH ₂ -*	
57	Et		Bn	

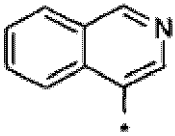
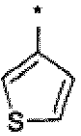
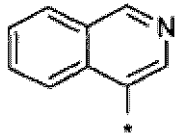
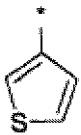
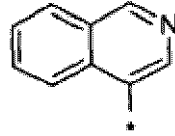

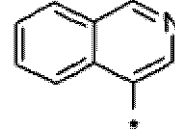

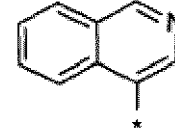

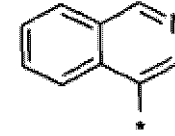

10

20

30

40

【表 1 4】

58	Et		Et	
59	Et		AcOCH ₂ CH ₂ *	
60	Et		BocHNCH ₂ CH ₂ *	
61	Et		EtO-C(=O)-CH ₂ CH ₂ *	
62	Et		BnO-C(=O)-CH ₂ CH ₂ *	
63	Et		F-C ₆ H ₄ -CH ₂ CH ₂ *	

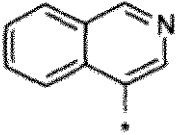
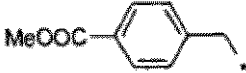
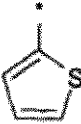


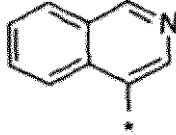

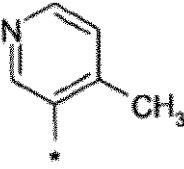

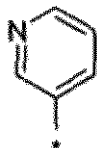
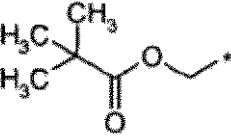

10

20

30

40

【表 15】

64	Et			
65	Et		Et	
66	Et		Et	
67	Et		Et	
68	Et			

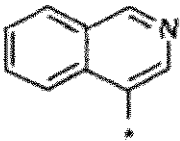
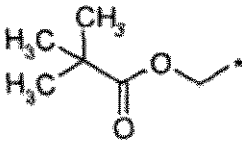

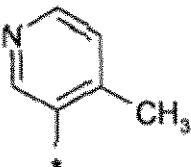
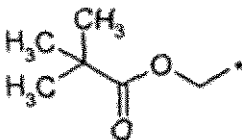
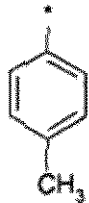

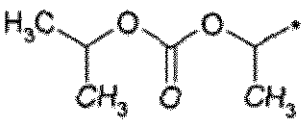
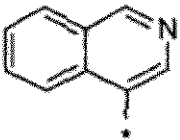
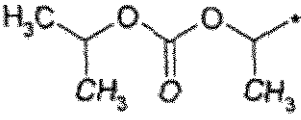
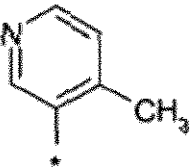
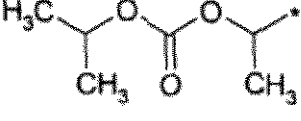
10

20

30

40

【表 16】

69	Et			
70	Et			
71	Et			Ph
72	Et			Ph
73	Et			Ph


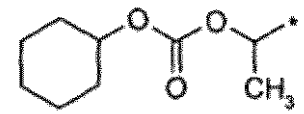
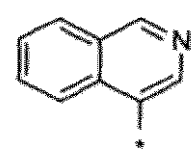
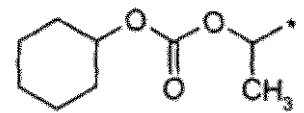
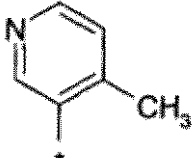
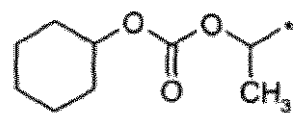
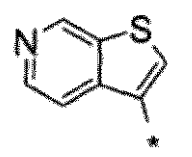
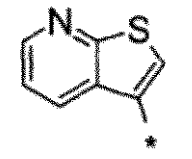
10

20

30

40

【表 17】

74	Et			Ph
75	Et			Ph
76	Et			Ph
77	Et		Et	Ph
78	Et		Et	Ph

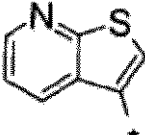
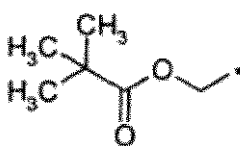
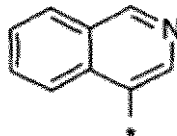


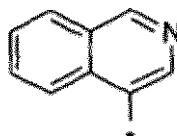


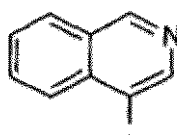
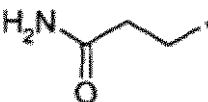

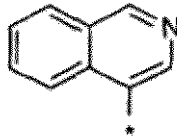

10

20

30

40

【表 18】

79	Et			Ph
80	Et			
81	Et			
82	Et			
83	Et		Bn	

10

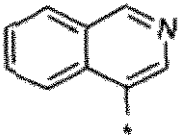
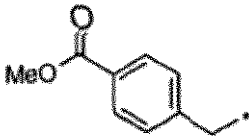
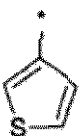
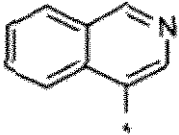
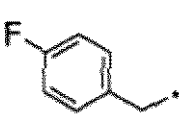

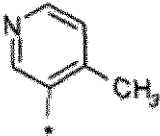
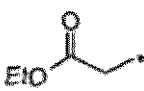
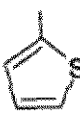
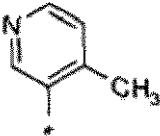
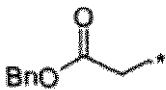
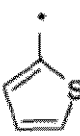
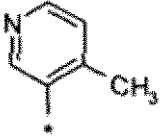
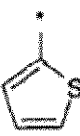
20

30

40

【 0 2 2 4 】

【表 19】

84	Et			
85	Et			
86	Et			
87	Et			
88	Et		Bn	

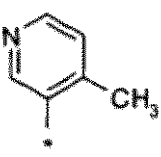
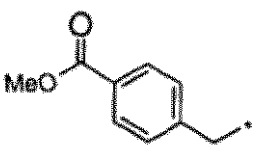
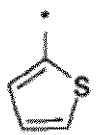
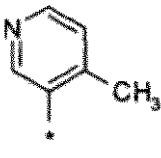
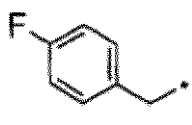
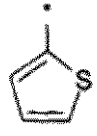
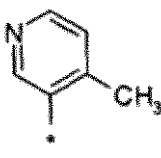
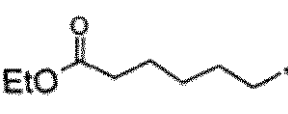
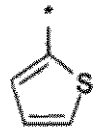
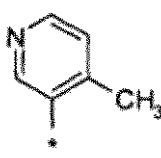
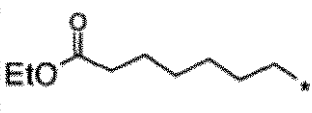
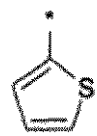
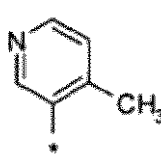
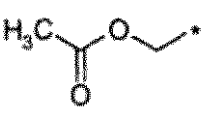
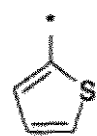
10

20

30

40

【表 2 0】

89	Et			
90	Et			
91	Et			
92	Et			
93	Et			

10

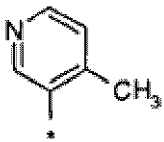

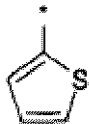
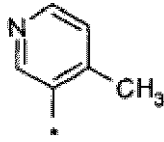
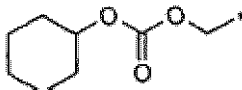
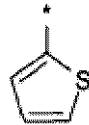
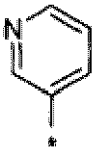
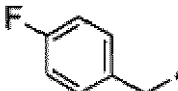
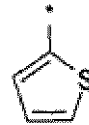

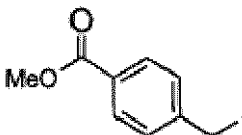
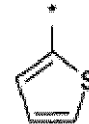
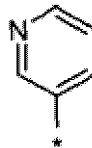

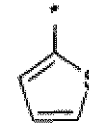
20

30

40

【 0 2 2 5 】

【表 2 1】

94	Et			
95	Et			
96	Et			
97	Et			
98	Et			



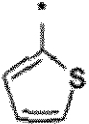

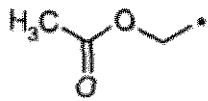
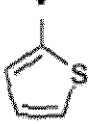

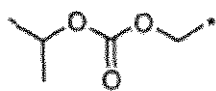
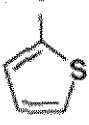

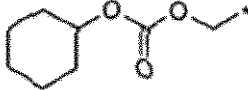

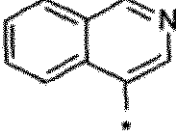

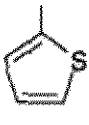
10

20

30

40

【表 2 2】

99	Et			
100	Et			
101	Et			
102	Et			
103	Et			

10

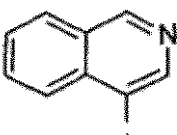

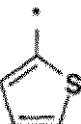
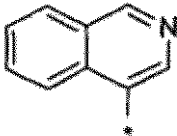
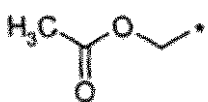
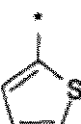
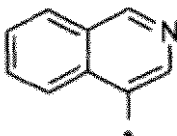
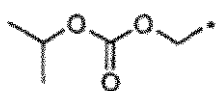
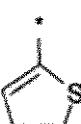
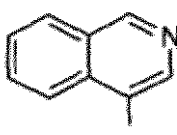
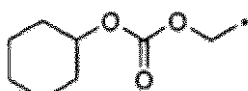
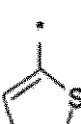
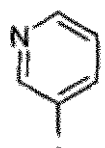

20

30

40

【 0 2 2 6 】

【表 2 3】

104	Et			
105	Et			
106	Et			
107	Et			
108	Et		Et	




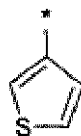

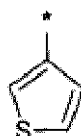

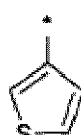
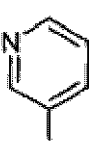

10

20

30

40

【表 2 4】

109	Et		$\text{AcO}-\text{CH}_2\text{CH}_2\cdot$	
110	Et		$\text{BocHN}-\text{CH}_2\text{CH}_2\cdot$	
111	Et		$\text{EtO}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2\cdot$	
112	Et		$\text{BnO}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2\cdot$	
113	Et		Bn	

10


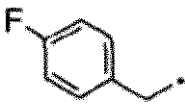
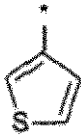
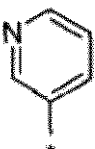
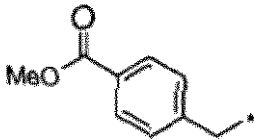







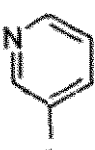
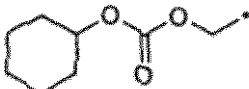

20

30

40

【 0 2 2 7 】

【表 2 5】

114	Et			
115	Et			
116	Et			
117	Et			
118	Et			

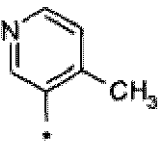

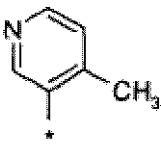
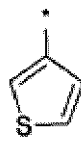
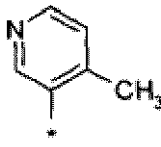

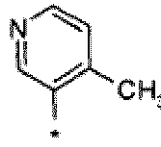

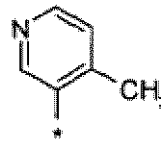

10

20

30

40

【表 2 6】

119	Et		Et	
120	Et		$\text{AcO}-\text{CH}_2\text{CH}_2\cdot$	
121	Et		$\text{BocHN}-\text{CH}_2\text{CH}_2\cdot$	
122	Et		$\text{EtO}-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\cdot$	
123	Et		$\text{BnO}-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\cdot$	

10

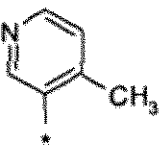
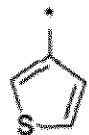
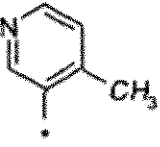
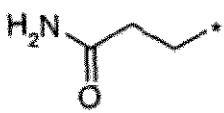
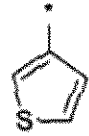
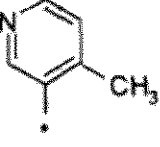
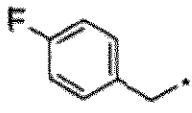

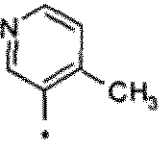
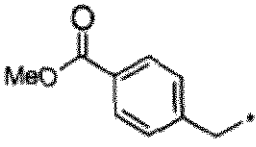
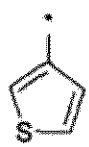
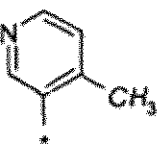
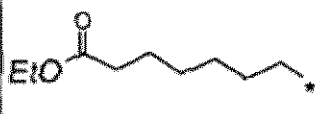
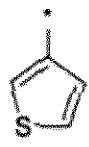
20

30

40

【 0 2 2 8 】

【表 2 7】

124	Et		Bn	
125	Et			
126	Et			
127	Et			
128	Et			

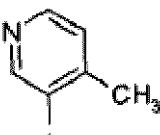


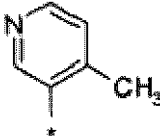
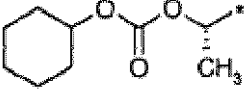
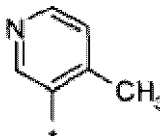
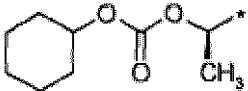

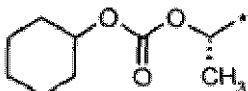

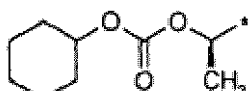
10

20

30

40

【表 2 8】

129	Et			
130	Et			Ph
131	Et			Ph
132	Et			Ph
133	Et			Ph

10

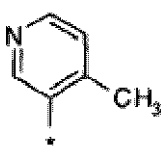
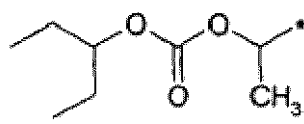
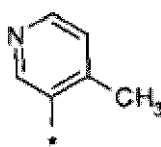
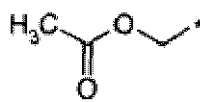
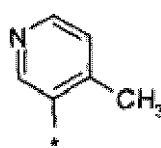
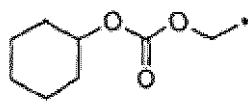
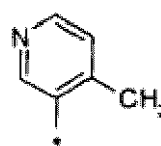
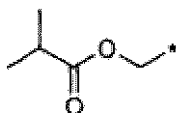
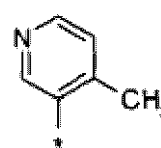
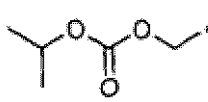
20

30

40

【 0 2 2 9 】

【表 2 9】

134	Et			Ph
135	Et			Ph
136	Et			Ph
137	Et			Ph
138	Et			Ph

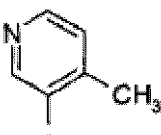
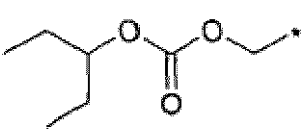
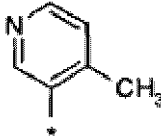
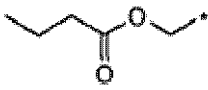
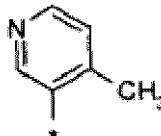
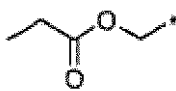
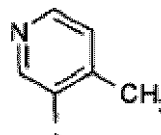
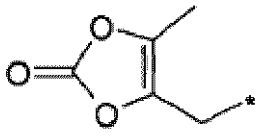
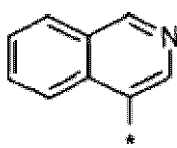
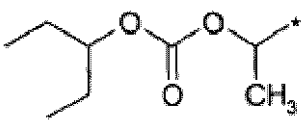
10

20

30

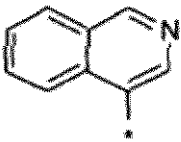
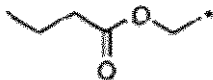
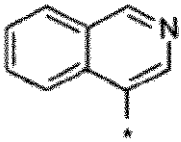
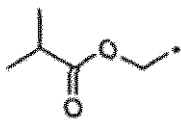
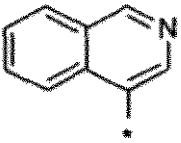
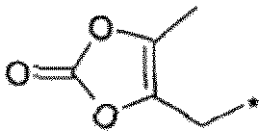
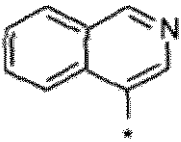
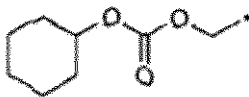
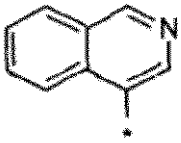

40

【表 3 0】

139	Et			Ph
140	Et			Ph
141	Et			Ph
142	Et			Ph
143	Et			Ph

【 0 2 3 0 】

【表 3 1】

144	Et			Ph
145	Et			Ph
146	Et			Ph
147	Et			Ph
148	Et			Ph

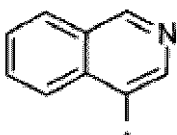
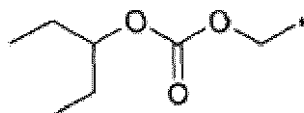
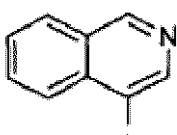
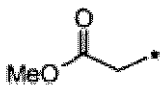
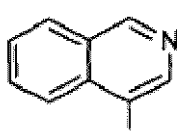
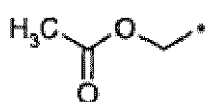
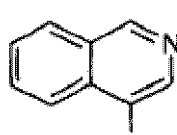
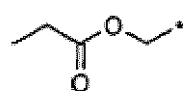

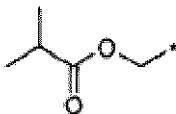
10

20

30

40

【表 3 2】

149	Et			Ph
150	Et			Ph
151	Et			Ph
152	Et			Ph
153	Et			Ph

10


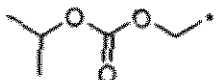

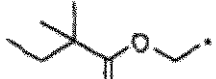
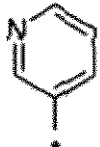
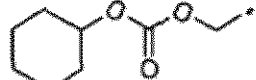
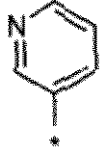
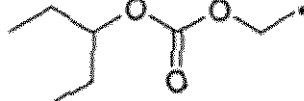

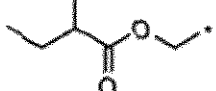
20

30

40

【 0 2 3 1 】

【表 3 3】

154	Et			Ph
155	Et			Ph
156	Et			Ph
157	Et			Ph
158	Et			Ph

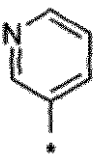
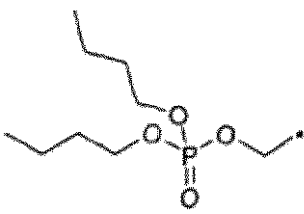

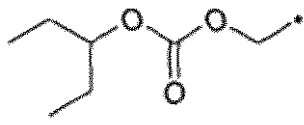
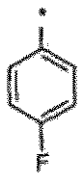

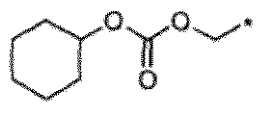



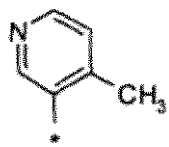

10

20

30

40

【表 3 4】

159	Et			Ph
160	Et			
161	Et			
162	Et			Ph
163	Et			Ph

10

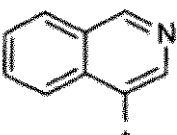

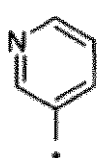



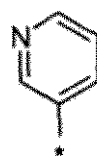
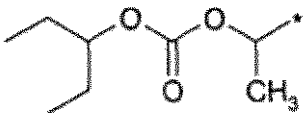

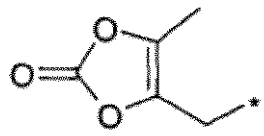
20

30

40

【 0 2 3 2 】

【表 3 5】

164	Et			Ph
165	Et			Ph
166	Et			Ph
167	Et			Ph
168	Et			Ph


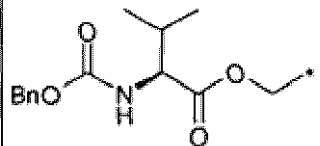

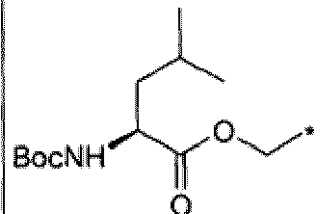
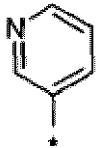
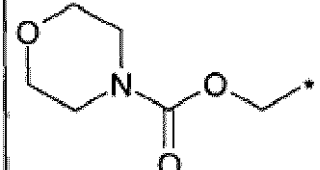

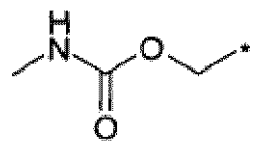

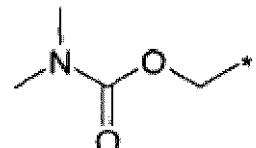
10

20

30

40

【表 3 6】

169	Et			Ph
170	Et			Ph
171	Et			Ph
172	Et			Ph
173	Et			Ph

10


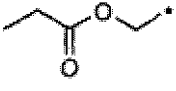
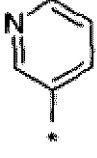
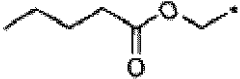

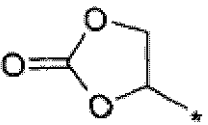
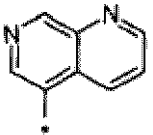

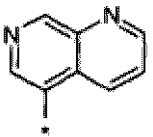
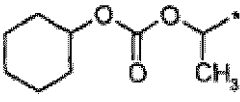
20

30

40

【 0 2 3 3 】

【表 3 7】

174	Et			Ph
175	Et			Ph
176	Et			Ph
177	Et		Et	
178	Et			Ph

【 0 2 3 4 】

実施例 1

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

乾燥アセトン(2 ml)中の製造例 27 の表題生成物(90 mg、0.23 mmol)の攪拌した混合液に、炭酸カリウム(36 mg、0.26 mmol)を少しずつ加え、生じた混合液を暫く攪拌した。次いで、4 - プロモメチル安息香酸メチル(47 mg、0.2 mmol)滴下して加えて、最終混合液を 40 で 20 時間攪拌した。次いで、溶媒を減圧下に

除去して、生じた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、ヘキサン - 酢酸エチル)により精製して、表題生成物(60 mg、50%収率)を得た。

LRMS: m/z 535 ($M+1$)⁺。

保持時間: 17分。

(CDCl_3): 1.49 (t, 3H), 3.90 (m, 4H), 4.36 (q, 2H), 6.55 (m, 2H), 7.30 (m, 6H), 7.37 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.78 (m, 2H), 8.05 (m, 2H), 8.43 (m, 1H), 8.94 (m, 1H)。

【0235】

実施例 2

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

実施例 1 の実験手順に従って、製造例 27 の表題生成物および臭化ベンジルから固体(57%)として得られた。

LRMS: m/z 477 ($M+1$)⁺。

保持時間: 17分。

(CDCl_3): 1.48 (t, 3H), 3.86 (s, 2H), 4.36 (q, 2H), 6.52 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 7.31 (m, 7H), 7.40 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 8.06 (m, 2H), 8.45 (m, 1H), 8.98 (m, 1H)。

【0236】

実施例 3

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

実施例 1 の実験手順に従って、製造例 27 の表題生成物およびプロモ酢酸ベンジルから固体(38%)として得られた。乾燥 DMF を溶媒として使用した。

LRMS: m/z 535 ($M+1$)⁺。

保持時間: 17分。

(CDCl_3): 1.50 (t, 3H), 3.27 (s, 2H), 4.36 (q, 2H), 4.95 (s, 2H), 7.26 (m, 10H), 7.43 (m, 2H), 7.54 (m, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.95 (m, 1H)。

【0237】

実施例 4

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

実施例 1 の実験手順に従って、製造例 27 の表題生成物およびプロモ酢酸エチルから固体(56%)として得られた。乾燥 DMF を溶媒として使用した。

LRMS: m/z 473 ($M+1$)⁺。

保持時間: 15分。

(CDCl_3): 1.12 (t, 3H), 1.50 (t, 3H), 3.22 (s, 2H), 3.98 (q, 2H), 4.36 (q, 2H), 7.32 (m, 4H), 7.43 (m, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.99 (s, 1H)

【0238】

実施例 5

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

実施例 1 の実験手順に従って、製造例 27 の表題生成物およびクロロ酢酸 2 - オキソ - 2 - ピロリジン - 1 - イル - エチルから固体(66%)として得られた。乾燥 DMF を溶媒として使用した。

LRMS: m/z 498 ($M+1$)⁺。

保持時間: 14分。

(CDCl_3): 1.50 (t, 3H), 1.77 (m, 4H), 2.79 (t, 2H), 3.25 (t, 2H), 3.37 (s, 2H

), 4.34 (q, 2H), 7.33 (m, 3H), 7.48 (m, 3H), 7.61 (m, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.95 (m, 1H)。

【0239】

実施例 6

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

実施例 1 の実験手順に従って、製造例 27 の表題生成物および塩酸 3 - クロロプロピオンアミドから固体 (29%) として得られた。乾燥 DMF を溶媒として使用した。

LRMS: m/Z 458 (M+1)⁺。

保持時間: 11 分。

(CDCl₃): 1.50 (m, 5H), 3.25 (t, 2H), 4.36 (q, 2H), 4.79 (m, 1H), 4.90 (m, 1H), 7.36 (m, 5H), 7.52 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 8.05 (m, 2H), 8.48 (d, 1H), 9.00 (m, 1H)。

【0240】

実施例 7

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

乾燥アセトン (2 ml) 中の製造例 27 の表題生成物 (80 mg、0.23 mmol) の攪拌した混合液に、炭酸カリウム (70 mg、0.50 mmol) を少しずつ加え、生じた混合液を暫く攪拌した。次いで、塩酸 (2 - クロロエチル)ジメチルアミン (36 mg、0.25 mmol) を滴下して加えて、最終混合液を 40℃ で 24 時間攪拌した。次いで、ヨウ化カリウム (42 mg、0.25 mmol) を加えて、最終混合液を室温で 3 日間攪拌した。次いで、溶媒を減圧下に除去して、生じた残渣を水および酢酸エチルの間に分配して、有機層を 4% NaHCO₃ および食塩水で洗浄した。最後に、それをフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂、ジクロロメタン - 酢酸エチル - メタノール) により精製して、表題生成物 (30 mg、29% 収率) を得た。

LRMS: m/Z 458 (M+1)⁺。

保持時間: 8 分。

【0241】

実施例 8

1 - エチル - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 5 - (キノリン - 5 - イルアミノ) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 2 - [(tert - ブトキシカルボニル)アミノ]エチル

実施例 1 の実験手順に従って、製造例 27 の表題生成物および (2 - ブロモエチル) - カルバミン酸 tert - ブチルエステルから固体 (29%) として得られた。

LRMS: m/Z 530 (M+1)⁺。

保持時間: 16 分。

(CDCl₃): 1.40 (s, 9H), 1.48 (t, 3H), 2.60 (m, 2H), 3.01 (m, 2H), 3.62 (m, 1H), 4.36 (q, 2H), 7.34 (m, 6H), 7.48 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 8.05 (m, 2H), 8.46 (d, 1H), 8.98 (s, 1H)。

【0242】

実施例 9

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

実施例 1 の実験手順に従って、製造例 27 の表題生成物および酢酸 2 - ブロモエチルから固体 (53%) として得られた。乾燥 DMF を溶媒として使用した。

LRMS: m/Z 473 (M+1)⁺。

保持時間: 14 分。

(CDCl₃): 1.50 (t, 3H), 1.91 (s, 3H), 3.06 (m, 2H), 3.44 (m, 2H), 4.36 (q, 2H), 7.34 (m, 6H), 7.53 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 8.04 (m, 2H), 8.49 (d, 1H), 9.00 (s, 1H)。

【 0 2 4 3 】

実施例 1 0 ~ 1 3

1 - エチル - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 5 - (キノリン - 5 - イルアミノ) - 1, 6 - ジ
ヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 3 - フルオロベンジル

1 - エチル - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 5 - (キノリン - 5 - イルアミノ) - 1, 6 - ジ
ヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 [(2, 2 - ジメチルプロパノイル)オキシ]メチル

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

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

10

これらの表題化合物を、実施例 1 の手順に従って、製造例 2 7 の表題化合物および対応する臭化物もしくは塩化物から合成した。E S I / M S データおよび H P L C の保持時間を表 1 に要約する。

【 0 2 4 4 】

【表 3 8】

表 1

実施例	E S I / M S m / e	保持時間 (分)
1 0	4 9 5	1 7
1 1	5 0 1	1 7
1 2	5 0 6	1 4
1 3	4 7 2	1 2

20

【 0 2 4 5 】

実施例 1 4

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

H C l で飽和されたエタノール中の実施例 8 の表題生成物 (2 0 m g、0 . 0 3 7 m m o l) の溶液を室温で 1 時間攪拌した。次いで、溶媒を減圧下に除去して、表題生成物 (2 3 m g、9 9 % 収率) を得た。

30

LRMS: m / Z 430 (M+1)⁺。

保持時間: 8 分。

【 0 2 4 6 】

実施例 1 5

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

乾燥ジオキサソ (2 0 m l) 中の製造例 4 の表題化合物 (6 . 0 g、2 0 . 9 m m o l)、3 - プロモピリジン (2 . 4 1 m l、2 5 . 1 m m o l)、無水ヨウ化第一銅 (3 9 8 m g、2 . 1 m m o l)、N, N' - ジメチルエチレンジアミン (0 . 4 4 m l、4 . 1 8 m m o l) および炭酸カリウム (6 . 1 g、4 3 . 9 m m o l) の混合液を、アルゴン下に 1 3 0 °C で 4 8 時間攪拌した。それを冷却させて、ろ過した。沈殿をジクロロメタンで十分に洗浄した。最後に、溶媒を減圧下に除去した。生じた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (S i O₂、ジクロロメタン - 酢酸エチル) により精製して、表題生成物 (1 . 2 2 g、1 8 % 収率) を得た。

40

LRMS: m / Z 365 (M+1)⁺。

保持時間: 1 4 分。

(C D C l₆): 0.75 (t, 3H), 1.45 (t, 3H), 3.43 (q, 2H), 4.31 (q, 2H), 7.24 (m, 1H), 7.37 (s, 5H), 7.47 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.44 (m, 1H), 8.47 (m, 1H)。

【 0 2 4 7 】

50

実施例 16

1 - エチル - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1,6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 2 - (ベンジルオキシ) - 2 - オキソエチル

乾燥 DMF (2 ml) 中の製造例 28 の表題生成物 (80 mg、0.24 mmol) の攪拌した混合液に、炭酸カリウム (66 mg、0.47 mmol) を少しずつ加え、生じた混合液を暫く攪拌した。次いで、プロモ酢酸ベンジル (42 μ l、0.26 mmol) を滴下して加えて、最終混合液を室温で 3 時間攪拌した。それを水の上に注いで、エチルエーテルで三回抽出した。合併した有機層を食塩水で洗浄して、乾燥させた。次いで、溶媒を減圧下に除去して、生じた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂、ジクロロメタン - 酢酸エチル) により精製して、表題生成物 (58 mg、50% 収率) を得た。

10

LRMS: m/Z 485 (M+1)⁺。

保持時間: 16 分。

(CDCl₃): 1.45 (t, 3H), 3.91 (s, 2H), 4.31 (q, 2H), 5.09 (s, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.35 (m, 7H), 7.44 (m, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.48 (m, 1H)。

【0248】

実施例 17

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

乾燥 DMF (1 ml) 中の製造例 28 の表題生成物 (30 mg、0.09 mmol) の攪拌した混合液に、ジプロピルエチルアミン (18 μ l、0.107 mmol) を滴下して加えて、生じた混合液を暫く攪拌した。次いで、酪酸クロロメチル (10 μ l、0.10 mmol) を滴下して加えて、最終混合液を 50 で 4 時間そして次いで、室温で 2 日間攪拌した。溶媒を減圧下に除去して、生じた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂、ヘキサン - 酢酸エチル) により精製して、表題生成物 (40 mg、52% 収率) を得た。

20

LRMS: m/Z 437 (M+1)⁺。

保持時間: 15 分。

(DMSO-d₆): 0.86 (t, 3H), 1.35 (t, 3H), 1.46 (m, 2H), 2.14 (t, 2H), 4.16 (q, 2H), 4.86 (s, 2H), 7.26 (m, 2H), 7.36 (m, 4H), 7.50 (m, 1H), 8.36 (m, 2H), 9.35 (s, 1H)。

30

【0249】

実施例 18

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

実施例 16 の実験手順に従って、製造例 28 の表題生成物および 3 - プロモフタリドから固体 (89%) として得られた。

LRMS: m/Z 469 (M+1)⁺。

保持時間: 15 分。

(DMSO-d₆): 1.32 (t, 3H), 4.16 (q, 2H), 6.55 (s, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.36 (m, 6H), 7.56 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.80 (m, 1H), 8.36 (m, 1H), 8.46 (s, 1H), 9.46 (s, 1H)。

40

【0250】

実施例 19

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

実施例 17 の実験手順に従って、製造例 28 の表題生成物および酢酸プロモメチルから固体 (74%) として得られた。

LRMS: m/Z 409 (M+1)⁺。

50

保持時間：13分。

(CDCl₃): 1.45 (t, 3H), 1.92 (s, 3H), 4.31 (q, 2H), 5.01 (s, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.37 (m, 5H), 7.56 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.49 (s, 2H)。

【0251】

実施例20

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

実施例17の実験手順に従って、製造例28の表題生成物および酢酸1-クロロエチル (Helv. Chim. Acta, 1978, 61, 192)から固体(49%)として得られた。

LRMS: m/Z 423 (M+1)⁺。

保持時間：14分。

(DMSO-d₆): 0.81 (d, 3H), 1.34 (t, 3H), 1.85 (s, 3H), 4.18 (q, 2H), 5.87 (q, 1H), 7.32 (m, 3H), 7.39 (m, 3H), 7.51 (m, 1H), 8.33 (m, 1H), 8.39 (m, 1H), 9.33 (s, 1H)。

【0252】

実施例21~24

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

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

1-エチル-6-オキソ-3-フェニル-5-(ピリジン-3-イルアミノ)-1,6-ジヒドロピリダジン-4-カルボン酸[(2,2-ジメチルプロパノイル)オキシ]メチル

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

これらの表題化合物を、実施例17の手順に従って、製造例28の表題化合物および対応する臭化物もしくは塩化物から合成した。ESI/MSデータおよびHPLCの保持時間を表2に要約する。

【0253】

【表39】

表2

実施例	ESI/MS m/e	保持時間 (分)
21	421	6.8*
22	427	9.2*
23	451	17
24	437	15

*：クロマトグラフィーB法

【0254】

実施例25

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

実施例15の実験手順に従って、製造例4の表題化合物および4-メチル-3-プロモピリジンから固体(20%)として得られた。

融点166.0-167.2。

(DMSO-d₆): 0.66 (t, 3H), 1.33 (t, 3H), 2.19 (s, 3H), 3.01 (q, 2H), 4.16 (q, 2H), 7.26 (m, 3H), 7.33 (m, 3H), 8.16 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.90 (s, 1H)。

【0255】

実施例26

1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸[(2, 2 - ジメチルプロパノイル)オキシ]メチル

実施例 17 の実験手順に従って、製造例 29 の表題生成物およびピバリン酸クロロメチルから固体(73%)として得られた。

LRMS: m/Z 465 (M+1)⁺。

保持時間: 17 分。

(DMSO-d₆): 1.012 (s, 9H), 1.34 (t, 3H), 2.24 (s, 3H), 4.18 (q, 2H), 4.68 (s, 2H), 7.32 (m, 6H), 8.24 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 9.07 (s, 1H)。

【0256】

10

実施例 27

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

実施例 17 の実験手順に従って、製造例 29 の表題生成物および炭酸エチル 1 - クロロエチル(製造例 48)から固体(9%)として得られた。

LRMS: m/Z 467 (M+1)⁺。

保持時間: 16 分。

【0257】

20

実施例 28

1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 2 - (ベンジルオキシ) - 2 - オキソエチル

乾燥ジオキサン(1.5 ml)中の製造例 6 の表題化合物(550 mg、1.35 mmol)、4 - メチル - 3 - プロモピリジン(0.18 ml、1.62 mmol)、無水ヨウ化第一銅(26 mg、0.13 mmol)、N,N' - ジメチルエチレンジアミン(29 μl、0.27 mmol)および炭酸カリウム(373 mg、2.7 mmol)の混合液を、アルゴン下に 130 で 24 時間攪拌した。それを冷却させて、ろ過した。沈殿をジクロロメタンで十分に洗浄した。最後に、溶媒を減圧下に除去した。生じた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO₂、ジクロロメタン - 酢酸エチル)により精製して、表題生成物(100 mg、15% 収率)を得た。

30

融点 114.9 - 115.6 。

(DMSO-d₆): 1.35 (t, 3H), 2.18 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 4.20 (q, 2H), 5.07 (s, 2H), 6.83 (m, 1H), 7.30 (m, 10H), 8.22 (m, 3H), 9.05 (m, 1H)。

【0258】

実施例 29

1 - エチル - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 1 - [(エトキシカルボニル)オキシ]エチル

実施例 17 の実験手順に従って、製造例 28 の表題生成物および炭酸 1 - クロロエチルエチル(製造例 48)から固体(47%)として得られた。

40

LRMS: m/Z 453 (M+1)⁺。

保持時間: 16 分。

(DMSO-d₆): 0.82 (d, 3H), 1.15 (t, 3H), 1.35 (t, 3H), 4.08 (q, 2H), 4.20 (q, 2H), 5.82 (q, 1H), 7.32 (m, 5H), 7.48 (m, 1H), 8.41 (m, 2H), 9.40 (s, 1H)。

【0259】

実施例 30

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

実施例 15 の実験手順に従って、製造例 4 の表題化合物および 4 - プロモイソキノリンから固体(34%)として得られた。

50

LRMS: m/z 415 ($M+1$)⁺。

保持時間: 8.9 分(クロマトグラフィー B 法)。

(CDCl₃): 0.46 (t, 3H), 1.43 (t, 3H), 3.10 (q, 2H), 4.36 (q, 2H), 7.36 (m, 5H), 7.78 (m, 3H), 8.16 (m, 4H)。

【0260】

実施例 3 1

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸[(2, 2 - ジメチルプロパノイル)オキシ]メチル
実施例 17 の実験手順に従って、製造例 30 の表題生成物およびピバリン酸クロロメチルから固体(60%)として得られた。

10

LRMS: m/z 501 ($M+1$)⁺。

保持時間: 19 分。

(DMSO-d₆): 0.91 (s, 9H), 1.34 (t, 3H), 2.24 (s, 3H), 4.15 (s, 2H), 4.23 (q, 2H), 7.28 (m, 5H), 7.75 (t, 1H), 7.82 (t, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.31 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 9.44 (s, 1H)。

【0261】

実施例 3 2

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 1 - (アセチルオキシ)エチル
実施例 17 の実験手順に従って、製造例 30 の表題生成物および 1 - クロロエチル酢酸 (Helv. Chim. Acta, 1978, 61, 192) から固体(50%)として得られた。

20

LRMS: m/z 473 ($M+1$)⁺。

保持時間: 16 分。

(DMSO-d₆): 0.40 (d, 3H), 1.38 (t, 3H), 1.71 (s, 3H), 4.23 (q, 2H), 5.39 (q, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.35 (m, 3H), 7.73 (t, 1H), 7.84 (t, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 9.43 (s, 1H)。

【0262】

実施例 3 3

([1 - エチル - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - イル]カルボニル)オキシ)酢酸

30

THF (5 ml) 中の実施例 16 の表題化合物(57 mg、0.1 mmol)および 10% パラジウム炭(6 mg)の混合液を、水素下に室温および大気圧で 1 時間振とうした。触媒をろ去して、溶媒を減圧下に除去して、表題化合物を生じ、それを分取 HPLC/MS により精製した。

LRMS: m/z 395 ($M+1$)⁺。

保持時間: 11 分。

【0263】

実施例 3 4

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

40

実施例 15 の実験手順に従って、製造例 10 の表題化合物および 3 - プロモピリジンから固体(42%)として得られた。

融点 130.8 - 131.9 。

(CDCl₃): 0.76 (t, 3H), 1.45 (t, 3H), 2.35 (s, 3H), 3.42 (q, 2H), 4.31 (q, 2H), 7.22 (m, 5H), 7.46 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.45 (m, 1H), 8.47 (m, 1H)。

【0264】

実施例 3 5

1 - エチル - 3 - (3 - メチルフェニル) - 6 - オキソ - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸[(2, 2 - ジメチルプロパノイル)オキシ]メチル

50

実施例 17 の実験手順に従って、製造例 31 の表題生成物およびピバリン酸クロロメチルから固体 (73%) として得られた。

LRMS: m/z 465 ($M+1$)⁺。

保持時間: 17 分。

(CDCl₃): 1.01 (s, 9H), 1.43 (t, 3H), 2.38 (s, 3H), 4.28 (q, 2H), 4.98 (s, 2H), 7.22 (m, 5H), 7.46 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.44 (m, 2H)。

【0265】

実施例 36

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

10

実施例 15 の実験手順に従って、製造例 13 の表題化合物および 3 - プロモピリジンから固体 (32%) として得られた。

LRMS: m/z 383 ($M+1$)⁺。

保持時間: 14 分。

(CDCl₃): 0.80 (t, 3H), 1.45 (t, 3H), 3.46 (q, 2H), 4.31 (q, 2H), 7.11 (m, 3H), 7.32 (m, 2H), 7.47 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.45 (m, 2H)。

【0266】

実施例 37

1 - エチル - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 6 - オキソ - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1,6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸(ブチリルオキシ)メチル

20

実施例 17 の実験手順に従って、製造例 32 の表題生成物および酪酸クロロメチルから固体 (36%) として得られた。

LRMS: m/z 455 ($M+1$)⁺。

保持時間: 16 分。

(CDCl₃): 0.90 (t, 3H), 1.45 (t, 3H), 1.50 (m, 2H), 2.18 (t, 2H), 4.30 (q, 2H), 5.03 (s, 2H), 7.08 (m, 2H), 7.17 (m, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.47 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.49 (m, 2H)。

【0267】

実施例 38

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

30

実施例 15 の実験手順に従って、製造例 16a の表題化合物および 3 - プロモピリジンから固体 (50%) として得られた。

LRMS: m/z 383 ($M+1$)⁺。

保持時間: 14 分。

(CDCl₃): 0.80 (t, 3H), 1.45 (t, 3H), 3.44 (q, 2H), 4.30 (q, 2H), 7.06 (t, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.46 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.47 (m, 2H)。

【0268】

実施例 39

1 - エチル - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - オキソ - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1,6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸(ブチリルオキシ)メチル

40

実施例 17 の実験手順に従って、製造例 33 の表題生成物および酪酸クロロメチルから固体 (19%) として得られた。

LRMS: m/z 455 ($M+1$)⁺。

保持時間: 16 分。

(CDCl₃): 0.91 (t, 3H), 1.44 (t, 3H), 1.50 (m, 2H), 2.15 (t, 2H), 4.30 (q, 2H), 5.03 (s, 2H), 7.05 (m, 2H), 7.31 (m, 3H), 7.47 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.49 (m, 2H)。

【0269】

実施例 40

50

5 - [(2 - クロロピリジン - 3 - イル)アミノ] - 1 - エチル - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸エチル

製造例 27 の実験手順に従って、製造例 4 の表題生成物および 2 - クロロピリジン - 3 - ホウ素酸から固体 (27 %) として得られた。

LRMS: m/Z 399 (M+1)⁺。

保持時間: 15 分。

(CDCl₃): 0.89 (t, 3H), 1.42 (t, 3H), 3.55 (q, 2H), 4.32 (q, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.38 (m, 5H), 7.42 (d, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.22 (m, 1H)。

【0270】

実施例 41

10

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

実施例 15 の実験手順に従って、製造例 16b の表題生成物および 3 - プロモピリジンから固体 (9 %) として得られた。

融点 180.0 - 180.6 。

(DMSO-d₆): 1.34 (t, 3H), 3.34 (s, 3H), 4.18 (q, 2H), 7.34 (m, 6H), 7.47 (m, 1H), 8.34 (m, 2H), 9.27 (s, 1H)。

【0271】

実施例 42

20

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

製造例 27 の実験手順に従って、製造例 16b の表題生成物および 5 - キノリンホウ素酸から固体 (56 %) として得られた。

LRMS: m/Z 401 (M+1)⁺。

保持時間: 14 分。

(CDCl₃): 1.61 (t, 3H), 2.69 (s, 3H), 4.48 (q, 2H), 7.45 (m, 6H), 7.61 (m, 1H), 7.74 (t, 1H), 8.14 (m, 2H), 8.62 (d, 1H), 9.11 (m, 1H)。

【0272】

実施例 43

30

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

圧力反応器の中に、製造例 21 の表題生成物 (1.0 g、3.41 mmol)、3 - プロモピリジン (0.65 g、4.09 mmol)、ヨウ化第一銅 (65 mg、0.34 mmol)、炭酸カリウム (0.99 g、7.2 mmol)、N, N' - ジメチルエチレンジアミン (60 mg、0.68 mmol) およびジオキサン (6 ml) を置いた。この混合液を、アルゴン下に 120 で 48 時間加熱した。一旦室温で、反応混合液をろ過して、溶媒を減圧下に除去した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ ~ CH₂Cl₂: MeOH 98:2 を溶離液として) により精製した。灰白色の固体として望ましい最終生成物 0.56 g (44 % 収率) が単離された。

融点 123.8 - 124.6

40

(DMSO-d₆): (t, J=7.0 Hz, 3H) 1.3 (t, J=7.3 Hz, 3H) 3.3 (m, 3H) 4.2 (q, J=7.3 Hz, 2H) 7.0 (d, J=3.7 Hz, 1H) 7.0 (m, 1H) 7.4 (dd, J=8.1, 4.8 Hz, 1H) 7.5 (m, 1H) 7.6 (d, J=4.1 Hz, 1H) 8.4 (m, 1H) 9.2 (s, 1H)。

【0273】

実施例 44

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

ジメチルホルムアミド (3 ml) 中の製造例 34 の表題生成物 (0.1 g、0.29 mmol)、炭酸カリウム (0.12 g、0.87 mmol) および酢酸 2 - プロモエチル (53 mg、0.32 mmol) の混合液を 50 で 4 時間加熱した。一旦室温で、それを水の中に注

50

いで、酢酸エチルで抽出した。有機相の 4 % NaHCO_3 水溶液、水および食塩水での引き続きの洗浄の後で、それを硫酸マグネシウムの上で乾燥させ、ろ過して、減圧下に蒸発させた。望ましい最終生成物 80 mg (67 % 収率) が得られた。

融点 137.9 - 139.5

(DMSO- d_6): 1.3 (t, $J=7.3$ Hz, 3 H) 2.0 (m, 3 H) 3.5 (m, 2 H) 3.9 (m, 2 H) 4.2 (q, $J=7.0$ Hz, 2 H) 7.0 (m, 2 H) 7.4 (s, 1 H) 7.6 (m, 4 H) 9.2 (s, 1 H)。

【0274】

実施例 45

1 - エチル - 6 - オキソ - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 3 - (2 - チエニル) - 1 ,
6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 2 - [(tert - ブトキシカルボニル)アミノ] エチル

10

実施例 44 に記述された実験手順に従って、製造例 34 の表題生成物および臭化 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ)エチルから固体 (29 %) として得られた。

融点 151.4 - 153.6 。

(DMSO- d_6): 1.3 (m, 12 H) 2.9 (m, 2 H) 3.3 (t, $J=5.8$ Hz, 2 H) 4.2 (q, $J=7.0$ Hz, 2 H) 6.8 (s, 1 H) 7.0 (m, 2 H) 7.4 (dd, $J=8.1, 4.8$ Hz, 1 H) 7.6 (m, 2 H) 8.4 (m, 2 H) 9.2 (s, 1 H)。

【0275】

実施例 46

1 - エチル - 6 - オキソ - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 3 - (2 - チエニル) - 1 ,
6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル

20

実施例 44 に記述された実験手順に従って、製造例 34 の表題生成物およびプロモ酢酸エチルから固体 (68 %) として得られた。

融点 125.8 - 127.0 。

(DMSO- d_6): 1.1 (t, $J=7.0$ Hz, 3 H) 1.3 (t, $J=7.3$ Hz, 3 H) 3.8 (s, 2 H) 4.1 (q, $J=7.0$ Hz, 2 H) 4.2 (q, $J=7.3$ Hz, 2 H) 7.0 (m, 1 H) 7.2 (d, $J=3.7$ Hz, 1 H) 7.4 (dd, $J=8.1, 4.8$ Hz, 1 H) 7.5 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H) 7.6 (d, $J=5.0$ Hz, 1 H) 8.4 (m, 2 H) 9.3 (s, 1 H)。

【0276】

実施例 47

1 - エチル - 6 - オキソ - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 3 - (2 - チエニル) - 1 ,
6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 2 - (ベンジルオキシ) - 2 - オキソエチル

30

実施例 44 に記述された実験手順に従って、製造例 34 の表題生成物およびプロモ酢酸ベンジルから固体 (77 %) として得られた。

融点 110.9 - 111.4 。

(DMSO- d_6): 1.3 (t, $J=7.0$ Hz, 3 H) 3.9 (s, 2 H) 4.2 (t, $J=7.3$ Hz, 2 H) 5.1 (s, 2 H) 6.9 (m, 1 H) 7.2 (d, $J=3.7$ Hz, 1 H) 7.3 (m, 6 H) 7.5 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H) 7.6 (d, $J=5.4$ Hz, 1 H) 8.4 (s, 2 H) 9.3 (s, 1 H)。

【0277】

実施例 48

1 - エチル - 6 - オキソ - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 3 - (2 - チエニル) - 1 ,
6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸ベンジル

40

実施例 44 に記述された実験手順に従って、製造例 34 の表題生成物および臭化ベンジルから固体 (42 %) として得られた。

融点 143.1 - 144.9 。

(DMSO- d_6): 1.3 (t, $J=7.3$ Hz, 3 H) 4.2 (q, $J=7.0$ Hz, 2 H) 4.3 (s, 2 H) 6.9 (d, $J=3.7$ Hz, 1 H) 6.9 (m, 1 H) 7.0 (m, 2 H) 7.3 (m, 4 H) 7.6 (m, 2 H) 8.4 (dd, $J=10.6, 2.7$ Hz, 2 H) 9.2 (s, 1 H)。

【0278】

実施例 49

50

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

実施例 4 3 に記述された実験手順に従って、製造例 2 1 の表題生成物および 4 - メチル
- 3 - プロモピリジンから固体 (4 1 %) として得られた。

融点 1 5 9 . 5 - 1 6 0 . 2 。

(DMSO- d_6): 0.87 (t, 3H), 1.35 (t, 3 H), 2.21 (s, 3H), 3.21 (q, 2H), 4.17 (q, 2 H), 6.94 (d, 1 H), 7.01 (m, 1 H), 7.30 (d, 1 H), 7.58 (d, 1 H), 8.24 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.90 (s, 1 H)。

【 0 2 7 9 】

実施例 5 0

1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 3 - (2 - チ
エニル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 2 - (アセチルオキシ)エチル

ジメチルホルムアミド (4 m l) 中の製造例 3 5 の表題生成物 (0 . 1 5 g、0 . 4 2 m m
o l)、炭酸カリウム (0 . 1 7 g、1 2 . 6 3 m m o l) および酢酸 2 - プロモエチル (7 7
. 2 m g、0 . 4 6 m m o l) の混合液を 5 0 に 4 時間加熱した。一旦室温で、溶媒を減
圧下に除去して、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (C H ₂ C l ₂ : M e O H 9 9 :
1 を溶離液として) により精製した。望ましい最終生成物 0 . 1 3 g (6 8 % 収率) が単離さ
れた。

融点 1 6 1 . 0 - 1 6 1 . 6

(DMSO- d_6): 1.4 (t, J=7.0 Hz, 3 H) 1.9 (s, 3 H) 2.2 (s, 2 H) 3.4 (m, 3 H) 3.9
(m, 2 H) 4.2 (q, J=7.0 Hz, 2 H) 7.0 (m, 2 H) 7.3 (d, J=5.0 Hz, 1 H) 7.6 (d, J=5
. 0 Hz, 1 H) 8.3 (s, 1 H) 8.3 (d, J=5.0 Hz, 1 H) 9.0 (s, 1 H)。

【 0 2 8 0 】

実施例 5 1

1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 3 - (2 - チ
エニル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 2 - [(t e r t - ブトキシカルボ
ニル)アミノ]エチル

実施例 5 0 に記述された実験手順に従って、製造例 3 5 の表題生成物および臭化 2 - (t
e r t - ブトキシカルボニルアミノ)エチルから固体 (6 2 %) として得られた。

融点 1 8 1 . 8 - 1 8 2 . 4 。

(DMSO- d_6): 1.3 (m, 12 H) 2.2 (s, 3 H) 2.9 (d, J=5.8 Hz, 2 H) 3.1 (t, J=6.0 H
z, 2 H) 4.2 (q, J=7.2 Hz, 2 H) 6.8 (s, 1 H) 7.0 (m, 2 H) 7.3 (d, J=5.0 Hz, 1 H)
7.6 (d, J=5.0 Hz, 1 H) 8.2 (s, 1 H) 8.3 (d, J=5.0 Hz, 1 H) 8.9 (s, 1 H)。

【 0 2 8 1 】

実施例 5 2

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

実施例 4 3 に記述された実験手順に従って、製造例 2 1 の表題生成物および 4 - プロモ
イソキノリンから固体 (3 2 %) として得られた。

融点 1 7 6 . 3 - 1 7 7 . 0 。

(DMSO- d_6): (t, J=7.0 Hz, 3 H) 1.4 (m, 3 H) 2.8 (d, J=7.0 Hz, 2 H) 4.2 (q, J=
7.2 Hz, 2 H) 6.9 (d, J=3.7 Hz, 1 H) 7.0 (m, 1 H) 7.6 (d, J=4.1 Hz, 1 H) 7.7 (t,
J=7.5 Hz, 1 H) 7.8 (t, J=7.0 Hz, 1 H) 8.0 (d, J=9.5 Hz, 1 H) 8.2 (d, J=7.9 Hz, 1
H) 8.3 (s, 1 H) 9.3 (d, J=14.5 Hz, 2 H)。

【 0 2 8 2 】

実施例 5 3

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

ジメチルホルムアミド (3 m l) 中の製造例 3 6 の表題生成物 (0 . 1 5 g、0 . 3 8 m m
o l)、炭酸カリウム (0 . 1 5 g、1 . 0 8 m m o l) および酢酸 2 - プロモエチル (6 6 .

8 mg、0.40 mmol)の混合液を50 で4時間加熱した。一旦室温で、溶媒を減圧下に除去して、残渣をフラッシュクロマトグラフィー(CH_2Cl_2 :MeOH 99:1を溶離液として)により精製した。望ましい最終生成物0.13 g(72%収率)が単離された。

融点 155.2 - 156.7

(DMSO- d_6): 1.4 (t, J=7.0 Hz, 3 H) 1.9 (s, 3 H) 3.0 (s, 2 H) 3.5 (s, 2 H) 4.2 (q, J=6.6 Hz, 2 H) 6.9 (s, 1 H) 7.0 (s, 1 H) 7.6 (d, J=5.0 Hz, 1 H) 7.7 (d, J=7.5 Hz, 1 H) 7.8 (m, 1 H) 7.9 (d, J=8.3 Hz, 1 H) 8.2 (d, J=8.3 Hz, 1 H) 8.3 (s, 1 H) 9.2 (s, 1 H) 9.4 (s, 1 H)。

【0283】

10

実施例 5 4

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 3 - (2 - チエニル) - 1,6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 2 - [(tert - ブトキシカルボニル)アミノ]エチル

実施例 5 3 に記述された実験手順に従って、製造例 3 6 の表題生成物および臭化 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ)エチルから固体(50%)として得られた。

融点 146.1 - 147.5

(DMSO- d_6): 1.3 (s, 9 H) 1.4 (t, J=7.3 Hz, 3 H) 2.8 (s, 2 H) 3.3 (m, 2 H) 4.2 (m, 2 H) 6.6 (s, 1 H) 6.9 (d, J=3.3 Hz, 1 H) 6.9 (m, 1 H) 7.6 (d, J=4.1 Hz, 1 H) 7.7 (d, J=7.9 Hz, 1 H) 7.8 (t, J=7.0 Hz, 1 H) 7.9 (d, J=7.9 Hz, 1 H) 8.2 (d, J=8.3 Hz, 1 H) 8.3 (s, 1 H) 9.2 (s, 1 H) 9.3 (s, 1 H)。

20

【0284】

実施例 5 5

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

実施例 5 3 に記述された実験手順に従って、製造例 3 6 の表題生成物およびプロモ酢酸エチルから固体(78%)として得られた。

融点 141.6 - 142.3

(DMSO- d_6): 1.1 (t, J=7.0 Hz, 3 H) 1.4 (t, J=7.3 Hz, 3 H) 3.2 (s, 2 H) 3.9 (q, J=7.3 Hz, 2 H) 4.2 (q, J=7.0 Hz, 2 H) 6.9 (m, 1 H) 7.1 (d, J=3.7 Hz, 1 H) 7.5 (d, J=6.2 Hz, 1 H) 7.7 (t, J=7.7 Hz, 1 H) 7.8 (t, J=7.7 Hz, 1 H) 8.0 (d, J=8.3 Hz, 1 H) 8.2 (d, J=8.3 Hz, 1 H) 8.3 (s, 1 H) 9.3 (s, 1 H) 9.4 (s, 1 H)。

30

【0285】

実施例 5 6

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

実施例 5 3 に記述された実験手順に従って、製造例 3 6 の表題生成物およびプロモ酢酸ベンジルから固体(57%)として得られた。

融点 148.2 - 149.6

(DMSO- d_6): 1.4 (m, 3 H) 3.3 (s, 2 H) 4.2 (q, J=7.0 Hz, 2 H) 5.0 (s, 2 H) 6.9 (m, 1 H) 7.1 (d, J=3.7 Hz, 1 H) 7.3 (m, 2 H) 7.4 (m, 3 H) 7.5 (d, J=4.1 Hz, 1 H) 7.7 (t, J=7.0 Hz, 1 H) 7.8 (t, J=7.0 Hz, 1 H) 7.9 (d, J=7.5 Hz, 1 H) 8.2 (d, J=7.9 Hz, 1 H) 8.3 (s, 1 H) 9.3 (s, 1 H) 9.4 (s, 1 H)。

40

【0286】

実施例 5 7

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

実施例 5 3 に記述された実験手順に従って、製造例 3 6 の表題生成物および臭化ベンジルから固体(44%)として得られた。

融点 195.7 - 196.7

50

(DMSO- d_6): 1.4 (t, J=7.0 Hz, 3 H) 3.8 (s, 2 H) 4.2 (q, J=7.3 Hz, 2 H) 6.7 (m, 2 H) 6.9 (m, 1 H) 7.2 (m, 4 H) 7.5 (d, J=5.0 Hz, 1 H) 7.8 (m, 2 H) 8.0 (d, J=8.3 Hz, 1 H) 8.2 (d, J=7.9 Hz, 1 H) 8.4 (s, 1 H) 9.3 (d, J=13.7 Hz, 2 H)。

【0287】

実施例 5 8

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

実施例 5 0 に記述された実験手順に従って、製造例 2 6 の表題生成物および 4 - プロモイソキノリンから固体 (39%) として得られた。

融点 140.2 - 141.8 。

10

(DMSO- d_6): 0.4 (t, J=7.0 Hz, 3 H) 1.4 (t, J=7.3 Hz, 3 H) 2.8 (q, J=7.0 Hz, 2 H) 4.2 (q, J=7.0 Hz, 2 H) 7.0 (d, J=5.0 Hz, 1 H) 7.4 (d, J=2.9 Hz, 1 H) 7.5 (dd, J=5.0, 2.9 Hz, 1 H) 7.7 (m, 1 H) 7.8 (t, J=7.7 Hz, 1 H) 8.0 (d, J=8.3 Hz, 1 H) 8.2 (d, J=8.3 Hz, 1 H) 8.3 (s, 1 H) 9.2 (s, 2 H)。

【0288】

実施例 5 9

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

ジメチルホルムアミド (3 ml) 中の製造例 3 7 の表題生成物 (0.15 g、0.38 mmol)、炭酸カリウム (0.15 g、1.08 mmol) および酢酸 2 - プロモエチル (66.8 mg、0.40 mmol) の混合液を 50 で 4 時間加熱した。一旦室温で、溶媒を減圧下に除去した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー ($CH_2Cl_2 \sim CH_2Cl_2$: MeOH 98:2 を溶離液として) により精製した。望ましい最終生成物 0.15 g が単離された (63% 収率)。

20

融点 175.8 - 177.1

(DMSO- d_6): 1.4 (t, J=7.0 Hz, 3 H) 1.9 (s, 3 H) 2.9 (s, 2 H) 3.5 (m, 2 H) 4.2 (q, J=7.0 Hz, 2 H) 7.1 (d, J=5.0 Hz, 1 H) 7.4 (d, J=1.7 Hz, 1 H) 7.5 (dd, J=5.0, 2.9 Hz, 1 H) 7.7 (d, J=7.0 Hz, 1 H) 7.8 (t, J=7.0 Hz, 1 H) 7.9 (d, J=8.7 Hz, 1 H) 8.2 (d, J=8.3 Hz, 1 H) 8.3 (s, 1 H) 9.2 (s, 1 H) 9.3 (s, 1 H)。

【0289】

30

実施例 6 0

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 3 - (3 - チエニル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 2 - [(tert - ブトキシカルボニル)アミノ]エチル

実施例 5 9 に記述された実験手順に従って、製造例 3 7 の表題生成物および臭化 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ)エチルから固体 (65%) として得られた。

融点 122.2 - 123.8

(DMSO- d_6): 1.3 (m, 12 H) 2.4 (d, J=5.4 Hz, 2 H) 2.7 (d, J=14.5 Hz, 2 H) 6.6 (s, 2 H) 7.0 (d, J=4.6 Hz, 1 H) 7.4 (s, 1 H) 7.5 (m, 1 H) 7.7 (d, J=7.5 Hz, 1 H) 7.8 (d, J=7.5 Hz, 1 H) 7.9 (d, J=7.9 Hz, 1 H) 8.2 (d, J=7.9 Hz, 1 H) 8.2 (d, J=7.9 Hz, 1 H) 8.3 (s, 1 H) 9.2 (s, 1 H) 9.3 (s, 1 H)。

40

【0290】

実施例 6 1

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

実施例 5 9 に記述された実験手順に従って、製造例 3 7 の表題生成物およびプロモ酢酸エチルから固体 (50%) として得られた。

融点 161.4 - 161.9 。

(DMSO- d_6): 1.1 (t, J=7.1 Hz, 3 H) 1.4 (t, J=7.1 Hz, 3 H) 3.1 (s, 2 H) 3.9 (q, J=7.1 Hz, 2 H) 4.2 (t, J=7.1 Hz, 2 H) 7.2 (dd, J=4.9, 1.4 Hz, 1 H) 7.5 (m, 2 H)

50

) 7.8 (m, 2 H) 8.0 (m, 1 H) 8.2 (d, J=8.0 Hz, 1 H) 8.3 (s, 1 H) 9.3 (s, 1 H) 9.4 (s, 1 H)。

【 0 2 9 1 】

実施例 6 2

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

実施例 5 9 に記述された実験手順に従って、製造例 3 7 の表題生成物およびプロモ酢酸ベンジルから固体 (4 9 %) として得られた。

融点 1 5 0 . 0 - 1 5 0 . 7 。

(DMSO-d₆): 1.4 (t, J=7.1 Hz, 3 H) 3.2 (s, 2 H) 4.2 (q, J=6.9 Hz, 2 H) 5.0 (s, 2 H) 7.2 (dd, J=4.9, 1.4 Hz, 2 H) 7.2 (dd, J=4.9, 1.4 Hz, 1 H) 7.3 (m, 2 H) 7.5 (m, 3 H) 7.7 (m, 1 H) 7.8 (m, 1 H) 8.0 (d, J=8.5 Hz, 1 H) 8.2 (d, J=8.0 Hz, 1 H) 8.3 (s, 1 H) 9.2 (s, 1 H) 9.4 (s, 1 H)。

【 0 2 9 2 】

実施例 6 3

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

実施例 5 9 に記述された実験手順に従って、製造例 3 6 の表題生成物および臭化 4 - フルオロベンジルから固体 (3 0 %) として得られた。

融点 1 9 6 . 8 - 1 9 7 . 4 。

(DMSO-d₆): 1.4 (t, J=7.1 Hz, 3 H) 3.8 (s, 2 H) 4.2 (q, J=7.2 Hz, 2 H) 6.8 (m, 3 H) 6.9 (dd, J=5.2, 3.6 Hz, 1 H) 7.0 (m, 2 H) 7.6 (dd, J=5.2, 1.1 Hz, 1 H) 7.8 (m, 2 H) 8.0 (d, J=8.2 Hz, 1 H) 8.2 (d, J=7.4 Hz, 1 H) 8.4 (s, 1 H) 9.3 (s, 1 H) 9.4 (s, 1 H)。

【 0 2 9 3 】

実施例 6 4

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 3 - (2 - チエニル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 4 - (メトキシカルボニル)ベンジル

実施例 5 9 に記述された実験手順に従って、製造例 3 6 の表題生成物および 4 - プロモメチル安息香酸メチルから固体 (9 1 %) として得られた。

融点 1 7 7 . 0 - 1 7 7 . 4 。

(DMSO-d₆): 1.4 (t, J=7.1 Hz, 3 H) 3.8 (s, 3 H) 3.9 (s, 2 H) 4.2 (q, J=7.3 Hz, 2 H) 6.8 (m, 5 H) 7.6 (dd, J=5.2, 1.1 Hz, 1 H) 7.8 (m, 3 H) 8.0 (d, J=8.5 Hz, 1 H) 8.2 (d, J=8.0 Hz, 1 H) 8.4 (s, 1 H) 9.3 (s, 1 H) 9.4 (s, 1 H)。

【 0 2 9 4 】

実施例 6 5

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

無水ジオキサン (8 m l) 中の製造例 4 2 の表題化合物 (8 0 0 m g、2 . 6 6 m m o l)、3 - プロモピリジン (5 0 4 m g、3 . 1 9 m m o l)、無水ヨウ化第一銅 (5 1 m g、0 . 2 6 6 m m o l)、N, N' - ジメチルエチレンジアミン (4 7 m g、0 . 5 3 1 m m o l) および炭酸カリウム (7 3 3 m g、5 . 3 1 m m o l) の攪拌した混合液を、封管の中で 1 3 5 で終夜加熱した。反応混合液を Celite [登録商標] のパッドを通してろ過し、溶媒を減圧下に除去して、残渣をカラムクロマトグラフィー (Biotage [登録商標] カートリッジ C H₂ C l₂ / E t O A c 5 0 : 5 0 ~ 0 : 1 0 0) により精製して、表題化合物を褐色の固体 (4 4 0 m g、4 4 % 収率) として得た。

LRMS: m/Z 379 (M+1)⁺。

保持時間: 1 5 分。

(DMSO-d₆): 0.72 (t, 3H), 1.34 (t, 3H), 2.31 (s, 3H), 3.24 (q, 2H), 4.16 (q, 2H), 7.19 (s, 4H), 7.32 (m, 1H), 7.48 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.36 (s, 1H), 9.17

10

20

30

40

50

(s, 1H)。

【 0 2 9 5 】

実施例 6 6

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

実施例 6 5 の手順に従って、製造例 4 2 の表題化合物および 4 - プロモイソキノリンから固体 (4 5 %) として得られた。

(DMSO-d6): 0.34 (t, 3H), 1.38 (t, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.70 (q, 2H), 4.22 (q, 2H), 7.13 (s, 4H), 7.73 (t, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 9.24 (s, 1H)。

10

LRMS: m/Z 429 (M+1)⁺。

保持時間: 1 6 分。

【 0 2 9 6 】

実施例 6 7

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

実施例 6 5 の手順に従って、製造例 4 2 の表題化合物および 4 - メチル - 3 - プロモピリジンから固体 (5 3 %) として得られた。

(DMSO-d6): 0.72 (t, 3H), 1.34 (t, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 3.10 (q, 2H), 4.18 (q, 2H), 7.17 (s, 4H), 7.28 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.85 (s, 1H)。

20

LRMS: m/Z 393 (M+1)⁺。

保持時間: 1 5 分。

【 0 2 9 7 】

実施例 6 8

1 - エチル - 3 - (4 - メチルフェニル) - 6 - オキソ - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸[(2, 2 - ジメチルプロパノイル)オキシ]メチル

D M F (2.5 m l) 中の製造例 4 3 の表題化合物 (124 m g、0.35 m m o l) の溶液に、ピバリン酸クロロメチル (63 m g、0.42 m m o l) およびジイソプロピルエチルアミン (58 m g、0.45 m m o l) を加えて、反応混合液を 60 で 3 時間攪拌した。混合液を水 (50 m l) の中に注いで、酢酸エチル (20 m l × 3) で抽出した。合併した有機相を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムの上で乾燥させて、減圧下に蒸発させて、油を与え、それをカラムクロマトグラフィー (Biotage[登録商標]カートリッジ C H₂ C l₂ / E t O A c 50 : 50 ~ 0 : 100) により精製して、表題化合物を固体 (73 m g、45 % 収率) として得た。

30

LRMS: m/Z 465 (M+1)⁺。

保持時間: 1 7 分。

(DMSO-d6): 1.01 (s, 9H), 1.33 (t, 3H), 2.30 (s, 3H), 4.17 (q, 2H), 4.82 (s, 2H), 7.16 (d, 2H), 7.18 (d, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.52 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.38 (s, 1H), 9.33 (s, 1H)。

40

【 0 2 9 8 】

実施例 6 9

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 3 - (4 - メチルフェニル) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸[(2, 2 - ジメチルプロパノイル)オキシ]メチル

実施例 6 8 の手順に従って、製造例 4 4 の表題化合物から固体 (4 1 %) として得られた。

LRMS: m/Z 515 (M+1)⁺。

保持時間: 1 8 分。

50

(DMSO-d₆): 0.90 (s, 9H), 1.38 (t, 3H), 2.26 (s, 3H), 4.18 (s, 2H), 4.21 (q, 2H), 7.10 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 7.75 (t, 1H), 7.85 (t, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.31 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 9.41 (s, 1H)。

【0299】

実施例 70

1 - エチル - 3 - (4 - メチルフェニル) - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸[(2, 2 - ジメチルプロパノイル)オキシ]メチル

実施例 68 の手順に従って、製造例 45 の表題化合物から固体(32%)として得られた。

LRMS: m/Z 479 (M+1)⁺。

保持時間: 18 分。

(DMSO-d₆): 1.00 (s, 9H), 1.34 (t, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 4.17 (q, 2H), 4.69 (s, 2H), 7.14 (d, 2H), 7.18 (d, 2H), 7.32 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 9.04 (s, 1H)。

【0300】

実施例 71

1 - エチル - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 1 - [(イソプロポキシカルボニル)オキシ]エチル

DMF 2 ml 中の製造例 28 の表題化合物(100 mg、0.298 mmol)および製造例 46 からの表題化合物(92 mg、0.356 mmol)の溶液に、炭酸カリウム(54 mg、0.387 mmol)を加えて、混合液を 60 で 3 時間攪拌した。反応混合液を酢酸エチル(100 ml)で希釈して、水、食塩水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムの上で乾燥させた。溶媒の減圧下の除去は、褐色の油 300 mg を与え、それをカラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂ / EtOAc 1 : 1)により精製して、表題化合物を黄色の油として得た。それをジイソプロピルエーテル(10 ml)中で結晶化して、白色の固体(45 mg、57% 収率)を得た。

LRMS: m/Z 467 (M+1)⁺。

保持時間: 16 分。

(DMSO-d₆): 0.84 (d, 3H), 1.19 (t, 6H), 1.34 (t, 3H), 4.17 (q, 2H), 4.67 (m, 1H), 5.80 (q, 1H), 7.28-7.40 (m, 6H), 7.49 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 9.36 (s, 1H)。

【0301】

実施例 72

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 1 - [(イソプロポキシカルボニル)オキシ]エチル

実施例 71 の手順に従って、製造例 30 の表題化合物および製造例 46 からの表題化合物から固体(50%)として得られた。

LRMS: m/Z 517 (M+1)⁺。

保持時間: 18 分。

(DMSO-d₆): 1.01 (d, 3H), 1.12 (t, 6H), 1.37 (t, 3H), 4.21 (q, 2H), 4.55 (m, 1H), 5.30 (q, 1H), 7.24-7.40 (m, 5H), 7.72 (t, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.28 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 9.38 (bs, 1H)。

【0302】

実施例 73

1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 1 - [(イソプロポキシカルボニル)オキシ]エチル

実施例 71 の手順に従って、製造例 29 の表題化合物および製造例 46 からの表題化合物から固体(73%)として得られた。

10

20

30

40

50

LRMS: m/Z 481 ($M+1$)⁺.

保持時間: 16分。

(DMSO-d₆): 0.87 (d, 3H), 1.18 (d, 3H), 1.19 (d, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.35 (t, 3H), 4.18 (q, 2H), 4.65 (m, 1H), 5.60 (q, 1H), 7.24-7.40 (m, 6H), 8.22 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 9.03 (s, 1H)。

【0303】

実施例 7 4

1 - エチル - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 1 - {[(シクロヘキシルオキシ) カルボニル] オキシ} エチル

10

実施例 7 1 の手順に従って、製造例 2 8 の表題化合物および製造例 4 7 の表題化合物から固体 (23%) として得られた。

LRMS: m/Z 507 ($M+1$)⁺.

保持時間: 18分。

(DMSO-d₆): 0.85 (d, 3H), 1.34 (t, 3H), 1.20-1.50 (m, 6H), 1.62 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 4.18 (q, 2H), 4.45 (m, 1H), 5.80 (q, 1H), 7.28-7.40 (m, 6H), 7.49 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 9.35 (s, 1H)。

【0304】

実施例 7 5

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

20

実施例 7 1 の手順に従って、製造例 3 0 の表題化合物および製造例 4 7 からの表題化合物から固体 (54%) として得られた。

LRMS: m/Z 557 ($M+1$)⁺.

保持時間: 19分。

(DMSO-d₆): 0.41 (d, 3H), 1.20-1.45 (m, 6H), 1.37 (t, 3H), 1.57 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 4.21 (q, 2H), 4.32 (m, 1H), 5.29 (q, 1H), 7.24-7.35 (m, 5H), 7.72 (t, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.28 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 9.38 (bs, 1H)。

30

【0305】

実施例 7 6

1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル) アミノ] - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 1 - {[(シクロヘキシルオキシ) カルボニル] オキシ} エチル

実施例 7 1 の手順に従って、製造例 2 9 の表題化合物および製造例 4 7 からの表題化合物から固体 (46%) として得られた。

LRMS: m/Z 521 ($M+1$)⁺.

保持時間: 19分。

(DMSO-d₆): 0.89 (d, 3H), 1.20-1.50 (m, 6H), 1.35 (t, 3H), 1.62 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 4.18 (q, 2H), 4.43 (m, 1H), 5.57 (q, 1H), 7.24-7.40 (m, 6H), 8.23 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 9.07 (s, 1H)。

40

【0306】

実施例 7 7

1 - エチル - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 5 - (チエノ[2, 3 - c]ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸エチル

実施例 1 5 の実験手順に従って、製造例 4 の表題化合物および 3 - プロモチエノ[2, 3 - c]ピリジン (S. Gronowitz, E. Sandberg. Arkiv foer Kemi Band 32 nr21, 1970) から固体 (10%) として得られた。

LRMS: m/Z 421 ($M+1$)⁺.

50

保持時間：13分。

(CDCl₃): 0.50 (t, 3H), 1.47 (t, 3H), 3.15 (q, 2H), 4.34 (q, 2H), 7.35 (m, 4H), 7.43 (m, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 9.12 (s, 1H)。

【0307】

実施例78

1-エチル-6-オキソ-3-フェニル-5-(チエノ[2,3-b]ピリジン-3-イルアミノ)-1,6-ジヒドロピリダジン-4-カルボン酸エチル

実施例15の実験手順に従って、製造例4の表題化合物および3-ブロモチエノ[2,3-b]ピリジン(Klemm L.H., Merrill R. E., Lee F.H.W., Klopfenstein, C.E. Journal of Heterocyclic Chemistry 1974, 11(2), 205-209)から固体(16%)として得られた。

10

LRMS: m/Z 421 (M+1)⁺。

保持時間：9.2分(クロマトグラフィーB法)。

(CDCl₃): 0.57 (t, 3H), 1.52 (t, 3H), 3.25 (q, 2H), 4.39 (q, 3H), 7.39 (m, 6H), 7.79 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.68 (s, 1H)。

【0308】

実施例79

1-エチル-6-オキソ-3-フェニル-5-(チエノ[2,3-b]ピリジン-3-イルアミノ)-1,6-ジヒドロピリダジン-4-カルボン酸[(2,2-ジメチルプロパノイル)オキシ]メチル

実施例17の手順に従って、製造例49の表題化合物から固体(10%)として得られた。

20

LRMS: m/Z 507 (M+1)⁺。

保持時間：18分。

(CDCl₃): 1.09 (s, 9H), 2.05 (t, 3H), 4.39 (q, 2H), 4.70 (s, 2H), 7.38 (m, 6H), 7.97 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.72 (s, 1H)。

【0309】

実施例80~85

1-エチル-5-(イソキノリン-4-イルアミノ)-6-オキソ-3-(3-チエニル)-1,6-ジヒドロピリダジン-4-カルボン酸7-エトキシ-7-オキソヘプチル

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

30

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

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

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

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

これらの表題化合物を、実施例59の手順に従って、製造例37の表題化合物および対応する臭化物もしくは塩化物から合成した。ESI/MSデータおよびHPLCの保持時間を表2に要約する。

40

【0310】

【表 4 0】

表 2

実施例	E S I / M S m / e	保持時間 (分)
8 0	5 4 9	1 8
8 1	5 3 4	1 7
8 2	4 6 4	1 1
8 3	4 8 3	1 7
8 4	5 4 1	1 7
8 5	5 0 1	1 4

10

【 0 3 1 1】

実施例 8 6 ~ 9 5

1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 3 - (2 - チ
 エニル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル
 1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 3 - (2 - チ
 エニル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 2 - (ベンジルオキシ) - 2 - オキ
 ソエチル

1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 3 - (2 - チ
 エニル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸ベンジル

20

1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 3 - (2 - チ
 エニル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 4 - (メトキシカルボニル)ベンジ
 ル

1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 3 - (2 - チ
 エニル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 4 - フルオロベンジル

1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 3 - (2 - チ
 エニル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 6 - エトキシ - 6 - オキソヘキシ
 ル

1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 3 - (2 - チ
 エニル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 7 - エトキシ - 7 - オキソヘプテ
 ル

30

1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 3 - (2 - チ
 エニル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸(アセチルオキシ)メチル

1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 3 - (2 - チ
 エニル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸[(イソプロポキシカルボニル)オ
 キシ]メチル

1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 3 - (2 - チ
 エニル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸{[(シクロヘキシルオキシ)カルボ
 ニル]オキシ}メチル

40

これらの表題化合物を、実施例 5 0 の手順に従って、製造例 3 5 の表題化合物および対
 応する臭化物もしくは塩化物から合成した。E S I / M S データおよび H P L C の保持時
 間を表 3 に要約する。

【 0 3 1 2】

【表 4 1】

表 3

実施例	E S I / M S m / e	保持時間 (分)
8 6	4 4 3	1 5
8 7	5 0 5	1 7
8 8	4 4 7	1 7
8 9	5 0 5	1 7
9 0	4 6 5	1 7
9 1	4 9 9	1 7
9 2	5 1 3	1 7
9 3	4 2 9	1 4
9 4	4 7 3	1 6
9 5	5 1 3	1 8

10

【 0 3 1 3 】

実施例 9 6 ~ 1 0 2

1 - エチル - 6 - オキソ - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 3 - (2 - チエニル) - 1 , 20

6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 4 - フルオロベンジル

1 - エチル - 6 - オキソ - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 3 - (2 - チエニル) - 1 ,

6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 4 - (メトキシカルボニル)ベンジル

1 - エチル - 6 - オキソ - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 3 - (2 - チエニル) - 1 ,

6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 7 - エトキシ - 7 - オキソヘプチル

1 - エチル - 6 - オキソ - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 3 - (2 - チエニル) - 1 ,

6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 6 - エトキシ - 6 - オキソヘキシル

1 - エチル - 6 - オキソ - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 3 - (2 - チエニル) - 1 ,

6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸(アセチルオキシ)メチル

1 - エチル - 6 - オキソ - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 3 - (2 - チエニル) - 1 , 30

6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸[(イソプロポキシカルボニル)オキシ]メチル

1 - エチル - 6 - オキソ - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 3 - (2 - チエニル) - 1 ,

6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸{[(シクロヘキシルオキシ)カルボニル]オキシ}
メチル

これらの表題化合物を、実施例 5 0 の手順に従って、製造例 5 0 の表題化合物および対応する臭化物もしくは塩化物から合成した。E S I / M S データおよび H P L C の保持時間を表 4 に要約する。

【 0 3 1 4 】

【表 4 2】

表 4

実施例	ESI/MS m/e	保持時間(分)
9 6	4 5 1	1 7
9 7	4 9 1	1 6
9 8	4 9 9	1 7
9 9	4 8 5	1 6
1 0 0	4 1 5	1 3
1 0 1	4 5 9	1 5
1 0 2	4 9 9	1 8

10

【0 3 1 5】

実施例 1 0 3 ~ 1 0 7

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 3 - (2 - チエニル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 6 - エトキシ - 6 - オキソヘキシル
 1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 3 - (2 - チエニル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 7 - エトキシ - 7 - オキソヘプチル
 1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 3 - (2 - チエニル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸(アセチルオキシ)メチル
 1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 3 - (2 - チエニル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸[(イソプロポキシカルボニル)オキシ]メチル
 1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 3 - (2 - チエニル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸{[(シクロヘキシルオキシ)カルボニル]オキシ}メチル

20

これらの表題化合物を、実施例 5 3 の手順に従って、製造例 3 6 の表題化合物および対応する臭化物もしくは塩化物から合成した。ESI/MS データおよび HPLC の保持時間を表 5 に要約する。

30

【0 3 1 6】

【表 4 3】

表 5

実施例	ESI/MS m/e	保持時間 (分)
1 0 3	5 3 5	1 7
1 0 4	5 4 9	1 8
1 0 5	4 6 5	1 4
1 0 6	5 0 9	1 6
1 0 7	5 4 9	1 8

40

【0 3 1 7】

実施例 1 0 8

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

実施例 4 3 に記述された実験手順に従って、製造例 2 6 の表題生成物および 3 - プロモピリジンから固体(39%)として得られた。

融点 1 4 7 . 5 - 1 4 8 . 2 。

50

LRMS: m/Z 471 ($M+1$)⁺。

保持時間: 13分。

【0318】

実施例 109 ~ 118

1 - エチル - 6 - オキソ - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 3 - (3 - チエニル) - 1 ,
6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 2 - (アセチルオキシ)エチル
1 - エチル - 6 - オキソ - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 3 - (3 - チエニル) - 1 ,
6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 2 - [(tert - ブトキシカルボニル)アミノ]
エチル

1 - エチル - 6 - オキソ - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 3 - (3 - チエニル) - 1 ,
6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル

1 - エチル - 6 - オキソ - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 3 - (3 - チエニル) - 1 ,
6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 2 - (ベンジルオキシ) - 2 - オキソエチル

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

1 - エチル - 6 - オキソ - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 3 - (3 - チエニル) - 1 ,
6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 4 - フルオロベンジル

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

1 - エチル - 6 - オキソ - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 3 - (3 - チエニル) - 1 ,
6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 7 - エトキシ - 7 - オキソヘプチル

1 - エチル - 6 - オキソ - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 3 - (3 - チエニル) - 1 ,
6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 6 - エトキシ - 6 - オキソヘキシル

1 - エチル - 6 - オキソ - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 3 - (3 - チエニル) - 1 ,
6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸{[(シクロヘキシルオキシ)カルボニル]オキシ}
メチル

これらの表題化合物を、実施例 50 の手順に従って、製造例 50 の表題化合物および対応する臭化物もしくは塩化物から合成した。ESI / MS データおよび HPLC の保持時間を表 6 に要約する。

【0319】

【表 44】

表 6

実施例	ESI / MS m/e	保持時間 (分)
109	429	13
110	486	15
111	429	14
112	491	16
113	433	16
114	451	16
115	491	16
116	499	17
117	485	16
118	499	17

【0320】

実施例 119

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

エニル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸エチル

実施例 43 に記述された実験手順に従って、製造例 26 の表題生成物および 3 - ブロモ - 4 - メチルピリジンから固体 (26%) として得られた。

融点 182.6 - 183.4 。

LRMS: m/Z 385 (M+1)⁺。

保持時間: 14 分。

【0321】

実施例 120 ~ 129

1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 3 - (3 - チ
エニル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 2 - (アセチルオキシ)エチル

10

1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 3 - (3 - チ
エニル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 2 - [(tert - ブトキシカルボ
ニル)アミノ]エチル

1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 3 - (3 - チ
エニル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル

1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 3 - (3 - チ
エニル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 2 - (ベンジルオキシ) - 2 - オキ
ソエチル

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

20

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

1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 3 - (3 - チ
エニル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 4 - フルオロベンジル

1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 3 - (3 - チ
エニル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 4 - (メトキシカルボニル)ベンジ
ル

1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 3 - (3 - チ
エニル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 7 - エトキシ - 7 - オキソヘプチ
ル

30

1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 3 - (3 - チ
エニル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 6 - エトキシ - 6 - オキソヘキシ
ル

これらの表題化合物を、実施例 50 の手順に従って、製造例 51 の表題化合物および対
応する臭化物もしくは塩化物から合成した。ESI/MS データおよび HPLC の保持時
間を表 7 に要約する。

【0322】

【表 4 5】

表 7

実施例	E S I / MS m / e	保持時間 (分)
1 2 0	4 4 3	1 3
1 2 1	5 0 0	1 5
1 2 2	4 4 3	1 4
1 2 3	5 0 5	1 7
1 2 4	4 4 7	1 6
1 2 5	4 2 8	1 0
1 2 6	4 6 5	1 6
1 2 7	5 0 5	1 6
1 2 8	5 1 3	1 7
1 2 9	4 9 9	1 6

10

【 0 3 2 3 】

実施例 1 3 0 および 1 3 1

1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 1 - {[(シクロヘキシルオキシ)カルボニル]オキシ}エチル鏡像異性体 1

20

1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 1 - {[(シクロヘキシルオキシ)カルボニル]オキシ}エチル鏡像異性体 2

メタノール (3 2 m L) 中の実施例 7 6 の表題生成物 (1 . 2 8 g) の溶液を、3 0 0 n m での U V 検出を持って 1 7 m L / 分でアセトニトリル (ギ酸 0 . 1 % を含む) / 水、9 : 1 で溶離している、Chiralpak AD-H 半分取 (2 5 0 × 2 0 m m、5 μ m) H P L C カラムの上に注入 (3 2 × 1 m L) した。4 . 8 分の保持時間を有する更に早く溶離している鏡像異性体 (鏡像異性体 1、実施例 1 3 0) および 6 . 6 分の保持時間を有する更に遅く溶離している鏡像異性体 (鏡像異性体 2、実施例 1 3 1) を持って、鏡像異性体を分離した。溶離液を濃縮して、鏡像異性体を白色の固体として得た：鏡像異性体 1 (3 3 5 m g)、鏡像異性体 2 (3 0 4 m g)。

30

実施例 1 3 0、鏡像異性体 1

LRMS: m/Z 521 (M+1)⁺。

保持時間 (1 m L / 分でアセトニトリル (0 . 1 % A c O H を含む) / 水、9 : 1 で溶離している、Chiralpak AD-H (2 5 0 × 4 . 6 m m) 分析用 H P L C カラムを用いるクロマトグラフィー分析) : 4 . 0 分。

e e : 1 0 0 %

実施例 1 3 1、鏡像異性体 2

LRMS: m/Z 521 (M+1)⁺。

保持時間 (1 m L / 分でアセトニトリル (0 . 1 % A c O H を含む) / 水、9 : 1 で溶離している、Chiralpak AD-H (2 5 0 × 4 . 6 m m) 分析用 H P L C カラムを用いるクロマトグラフィー分析) : 5 . 4 分。

e e : 9 9 . 5 %

40

【 0 3 2 4 】

実施例 1 3 2 および 1 3 3

(-) - 1 - エチル - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 (-) - 1 - {[(シクロヘキシルオキシ)カルボニル]オキシ}エチル

50

(+) - 1 - エチル - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 (+) - 1 - {[(シクロヘキシルオキシ) カルボニル] オキシ} エチル

メタノール (20 mL) 中の実施例 74 の表題生成物 (2.00 g) の溶液を、300 nm での UV 検出を持って 17 mL / 分でアセトニトリル (ギ酸 0.1 % を含む) / 水、9 : 1 で溶離している、Chiralpak AD-H 半分取 (250 × 20 mm、5 μm) HPLC カラムの上に注入 (20 × 1 mL) した。5.5 分の保持時間を有する更に早く溶離している鏡像異性体 (鏡像異性体 1、実施例 132) および 8.0 分の保持時間を有する更に遅く溶離している鏡像異性体 (鏡像異性体 2、実施例 133) を持って、鏡像異性体を分離した。溶離液を濃縮して、鏡像異性体を白色の固体として得た：鏡像異性体 1 (808 mg)、鏡像異性体 2 (767 mg)。

10

実施例 132、鏡像異性体 1

LRMS: m/Z 507 (M+1)⁺。

保持時間 (1 mL / 分でヘキサン / エタノール、6 : 4 で溶離している、Chiralpak AD-H (250 × 4.6 mm) 分析用 HPLC カラムを用いるクロマトグラフィー分析) : 9.7 分。

ee : 98.1 %

[α]_D = -52.6 (c 1.0, AcCN)

実施例 133、鏡像異性体 2

LRMS: m/Z 507 (M+1)⁺。

20

保持時間 (1 mL / 分でヘキサン / エタノール、6 : 4 で溶離している、Chiralpak AD-H (250 × 4.6 mm) 分析用 HPLC カラムを用いるクロマトグラフィー分析) : 15.1 分。

ee : 99.3 %

[α]_D = +57.9 (c 1.0, AcCN)

【0325】

実施例 134

1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル) アミノ] - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 1 - {[(1 - エチルプロポキシ) カルボニル] オキシ} エチル

30

実施例 71 の手順に従って、製造例 29 の表題化合物および炭酸 1 - クロロ - エチルエステル 1 - エチル - プロピルエステルから固体 (46 %) として得られた。

融点 95.8 - 96.1 °。

(DMSO-d₆): 0.74 (t, 3H), 0.81 (t, 3H), 0.91 (d, 3H), 1.35 (t, 3H), 1.53 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 4.18 (m, 2H), 4.38 (m, 1H), 5.52 (q, 1H), 7.26-7.37 (m, 6H), 8.23 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 9.03 (s, 1H)。

【0326】

実施例 135

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

40

実施例 71 の手順に従って、製造例 29 の表題化合物および酢酸プロモメチルエステルから固体 (71 %) として得られた。

LRMS: m/Z 423 (M+1)⁺。

保持時間 : 14 分。

【0327】

実施例 136

1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル) アミノ] - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 {[(シクロヘキシルオキシ) カルボニル] オキシ} メチル

実施例 71 の手順に従って、製造例 29 の表題化合物および炭酸クロロメチルエステル

50

シクロヘキシルエステルから固体(21%)として得られた。

融点 113.9 - 114.8 。

(DMSO-d₆): 1.20-1.40 (m, 9H), 1.62 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 4.18 (q, 2H), 4.48 (m, 1H), 4.71 (s, 2H), 7.25-7.36 (m, 6H), 8.22 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 9.07 (s, 1H)。

【0328】

実施例 137

1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 1,6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸(イソブチリルオキシ)メチル

実施例 71 の手順に従って、製造例 29 の表題化合物およびイソ酪酸クロロメチルエステルから固体(38%)として得られた。

融点 162.3 - 163.1 。

(DMSO-d₆): 0.95 (d, 6H), 1.33 (t, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.32 (quint, 1H), 4.16 (q, 2H), 4.68 (s, 2H), 7.25-7.36 (m, 6H), 8.21 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 9.05 (s, 1H)。

【0329】

実施例 138

1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 1,6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸[(イソプロポキシカルボニル)オキシ]メチル

実施例 71 の手順に従って、製造例 29 の表題化合物および炭酸クロロメチルエステルイソプロピルエステルから固体(20%)として得られた。

融点 145.6 - 147.0 。

(DMSO-d₆): 1.21 (d, 6H), 1.33 (t, 2H), 2.22 (s, 3H), 4.18 (q, 2H), 4.70 (m, 3H), 7.25-7.37 (m, 6H), 8.22 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 9.08 (s, 1H)。

【0330】

実施例 139

1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 1,6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 1 - {[(1 - エチルプロポキシ)カルボニル]オキシ}エチル

実施例 71 の手順に従って、製造例 29 の表題化合物および炭酸クロロメチルエステル 1 - エチル - プロピルエステルから固体(9%)として得られた。

融点 123.7 - 124.3 。

(DMSO-d₆): 0.81 (t, 6H), 1.33 (t, 3H), 1.55 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 4.18 (q, 2H), 4.46 (m, 1H), 4.72 (s, 1H), 7.26-7.37 (m, 6H), 8.23 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 9.09 (s, 1H)。

【0331】

実施例 140

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

実施例 71 の手順に従って、製造例 29 の表題化合物および酪酸クロロメチルエステルから固体(10%)として得られた。

融点 117.1 - 117.9 。

LRMS: m/Z 451 (M+1)⁺。

保持時間: 16 分。

【0332】

実施例 141

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

実施例 71 の手順に従って、製造例 29 の表題化合物およびプロピオン酸クロロメチル

10

20

30

40

50

エステルから固体(44%)として得られた。

融点 163.1 - 164.2 。

(DMSO- d_6): 0.92 (t, 3H), 1.34 (t, 3H), 2.21 (q, 2H), 2.22 (s, 3H), 4.18 (q, 2H), 4.71 (s, 2H), 7.26-7.37 (m, 6H), 8.22 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 9.05 (s, 1H)。

【0333】

実施例 142

1 - エチル - 5 - [(4 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 1,6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸(5 - メチル - 2 - オキソ - 1,3 - ジオキソール - 4 - イル)メチル

実施例 71 の手順に従って、製造例 29 の表題化合物および 4 - クロロメチル - 5 - メチル - [1,3]ジオキソール - 2 - オンから固体(82%)として得られた。

融点 197.3 - 198.1 。

LRMS: m/Z 463 (M+1)⁺。

保持時間: 14 分。

【0334】

実施例 143

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 1,6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 1 - {[(1 - エチルプロボキシ)カルボニル]オキシ}エチル

実施例 17 の実験手順に従って、製造例 30 の表題生成物および炭酸 1 - クロロ - エチルエステル 1 - エチル - プロピルエステルから固体(27%)として得られた。

融点 126.8 - 127.3 。

(DMSO- d_6): 0.41 (d, 3H), 0.67 (t, 3H), 0.75 (t, 3H), 1.38 (t, 3H), 1.47 (m, 4H), 4.25 (m, 2H), 4.30 (m, 1H), 5.22 (q, 1H), 7.32 (m, 5H), 7.74 (t, 1H), 7.82 (t, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.29 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 9.39 (s, 1H)。

【0335】

実施例 144

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

実施例 17 の実験手順に従って、製造例 30 の表題生成物および酪酸クロロメチルエステルから固体(38%)として得られた。

LRMS: m/Z 487 (M+1)⁺。

保持時間: 17 分。

(CDCl₃): 0.85 (t, 3H), 1.44 (m, 5H), 1.99 (t, 3H), 4.38 (q, 2H), 4.62 (s, 1H), 7.33 (m, 6H), 7.71 (t, 1H), 7.82 (t, 1H), 8.06 (m, 2H), 8.39 (s, 1H), 9.18 (s, 1H)。

【0336】

実施例 145

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

実施例 17 の実験手順に従って、製造例 30 の表題生成物およびイソ酪酸クロロメチルエステルから固体(36%)として得られた。ポリマー支持されたジイソプロピルエチルアミンをジイソプロピルエチルアミンの代わりに塩基として使用した。

LRMS: m/Z 487 (M+1)⁺。

保持時間: 17 分。

(CDCl₃): 0.97 (d, 6H), 1.49 (t, 3H), 2.24 (m, 1H), 4.36 (q, 2H), 4.59 (s, 2H), 7.33 (m, 6H), 7.73 (t, 1H), 7.83 (t, 1H), 8.07 (m, 2H), 8.40 (s, 1H), 9.19 (s, 1H)。

【0337】

実施例 146

10

20

30

40

50

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

実施例 17 の実験手順に従って、製造例 30 の表題生成物および 4 - クロロメチル - 5
- メチル - [1, 3]ジオキソール - 2 - オンから固体 (59%) として得られた。

融点 205.5 - 203.2

(DMSO-d₆): 1.38 (t, 3H), 1.70 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 4.22 (q, 2H), 7.19 (m,
2H), 7.28 (m, 3H), 7.71 (t, 1H), 7.83 (t, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.29
(s, 1H), 9.21 (s, 1H), 9.41 (s, 1H)。

【0338】

10

実施例 147

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

実施例 17 の実験手順に従って、製造例 30 の表題化合物および炭酸クロロメチルエ
ステルシクロヘキシルエステルから固体 (59%) として得られた。ポリマー支持されたジイ
ソプロピルエチルアミンを塩基として使用した。

融点 133.0 - 133.4

(DMSO-d₆): 1.20-1.40 (m, 9H), 1.62 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 4.22 (m, 4H), 4.37
(m, 1H), 7.20-7.35 (m, 5H), 7.40 (t, 1H), 7.83 (t, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.17 (d, 1
H), 8.30 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 9.45 (s, 1H)。

20

【0339】

実施例 148

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 1, 6
- ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸[(イソプロポキシカルボニル)オキシ]メチル

実施例 17 の実験手順に従って、製造例 30 の表題生成物および炭酸クロロメチルエ
ステルイソプロピルエステルから固体 (94%) として得られた。ポリマー支持されたジイ
ソプロピルエチルアミンを塩基として使用した。

融点 132.0 - 133.0

(DMSO-d₆): 1.17 (d, 6H), 1.38 (t, 3H), 4.25 (m, 4H), 4.61 (m, 1H), 7.21-7.36
(m, 5H), 7.74 (t, 1H), 7.84 (t, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.31 (s, 1H),
9.22 (s, 1H), 9.46 (s, 1H)。

30

【0340】

実施例 149

1 - エチル - 5 - (イソキノリン - 4 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 1, 6
- ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸{[(1 - エチルプロポキシ)カルボニル]オキシ}メ
チル

実施例 17 の実験手順に従って、製造例 30 の表題生成物および炭酸クロロメチルエ
ステル 1 - エチル - プロピルエステルから固体 (22%) として得られた。ポリマー支持され
たジイソプロピルエチルアミンを塩基として使用した。

40

融点 109.6 - 110.7

(DMSO-d₆): 0.77 (t, 6H), 1.38 (t, 3H), 1.48 (m, 4H), 4.22 (m, 4H), 4.35 (m,
1H), 7.21-7.33 (m, 5H), 7.72 (t, 1H), 7.84 (t, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.17 (d, 1H),
8.30 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 9.45 (s, 1H)。

【0341】

実施例 150

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

実施例 17 の実験手順に従って、製造例 30 の表題生成物およびクロロ - 酢酸メチルエ
ステルから固体 (10%) として得られた。ポリマー支持されたジイソプロピルエチルアミ

50

ンを塩基として使用した。

融点 175.0 - 176.2 。

(DMSO-d₆): 1.40 (t, 3H), 3.05 (s, 2H), 3.42 (s, 3H), 4.23 (m, 2H), 7.33 (m, 5H), 7.74 (t, 1H), 7.81 (t, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 9.41 (s, 1H)。

【0342】

実施例 151

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

実施例 17 の実験手順に従って、製造例 30 の表題生成物および酢酸プロモメチルエステルから固体 (13%) として得られた。ポリマー支持されたジイソプロピルエチルアミンを炭酸カリウムの代わりに塩基として使用した。

10

融点 133.5 - 134.4 。

(DMSO-d₆): 1.38 (t, 3H), 1.76 (s, 3H), 3.05 (s, 2H), 4.25 (m, 4H), 7.23 (m, 2H), 7.33 (m, 3H), 7.75 (t, 1H), 7.83 (t, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 9.44 (s, 1H)。

【0343】

実施例 152

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

20

実施例 17 の実験手順に従って、製造例 30 の表題生成物およびプロピオン酸クロロメチルエステルから固体 (54%) として得られた。ポリマー支持されたジイソプロピルエチルアミンを塩基として使用した。

融点 122.7 - 123.4 。

(DMSO-d₆): 0.85 (t, 3H), 1.37 (t, 3H), 2.02 (q, 2H), 4.25 (m, 4H), 7.22 (m, 2H), 7.33 (m, 3H), 7.74 (t, 1H), 7.84 (t, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 9.44 (s, 1H)。

【0344】

実施例 153

1 - エチル - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 (イソブチリルオキシ)メチル

30

実施例 17 の実験手順に従って、製造例 28 の表題生成物およびイソ酪酸クロロメチルエステルから固体 (8%) として得られた。

LRMS: m/Z 437 (M+1)⁺。

保持時間: 16 分。

【0345】

実施例 154

1 - エチル - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 [(イソプロポキシカルボニル)オキシ]メチル

40

実施例 17 の実験手順に従って、製造例 28 の表題生成物および炭酸クロロメチルエステルイソプロピルエステルから固体 (16%) として得られた。

LRMS: m/Z 453 (M+1)⁺。

保持時間: 16 分。

(DMSO-d₆): 1.22 (d, 6H), 1.34 (t, 3H), 4.18 (q, 2H), 4.70 (m, 1H), 4.86 (s, 2H), 7.35 (m, 7H), 8.37 (m, 2H), 9.37 (s, 1H)。

【0346】

実施例 155

1 - エチル - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 [(2, 2 - ジメチルブタノイル)オキシ]メチル

50

実施例 17 の実験手順に従って、製造例 28 の表題生成物および 2, 2 - ジメチル - 酪

酸クロロメチルエステルから固体 (2 7 %) として得られた。

LRMS: m/Z 493 (M+1)⁺。

保持時間 : 1 7 分。

(DMSO-d6): 0.67 (t, 3H), 0.98 (s, 6H), 1.34 (m, 5H), 4.18 (m, 2H), 4.81 (s, 2H), 7.32 (m, 6H), 7.45 (m, 2H), 8.39 (s, 1H), 9.38 (s, 1H)。

【 0 3 4 7 】

実施例 1 5 6

1 - エチル - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 6 - ジ
ヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸{[(シクロヘキシルオキシ)カルボニル]オキシ}メチル

実施例 1 7 の実験手順に従って、製造例 2 8 の表題生成物および炭酸クロロメチルエ
テルシクロヘキシルエステルから固体 (9 %) として得られた。

10

LRMS: m/Z 493 (M+1)⁺。

保持時間 : 1 7 分。

(DMSO-d6): 1.34 (m, 9H), 1.64 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 4.18 (q, 2H), 4.48 (m, 1H), 4.86 (s, 2H), 7.32 (m, 6H), 7.50 (m, 1H), 8.36 (m, 2H), 9.37 (s, 1H)。

【 0 3 4 8 】

実施例 1 5 7

1 - エチル - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 6 - ジ
ヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸{[(1 - エチルプロポキシ)カルボニル]オキシ}メチル

実施例 1 7 の実験手順に従って、製造例 2 8 の表題生成物および炭酸クロロメチルエ
テル 1 - エチル - プロピルエステルから固体 (3 3 %) として得られた。

20

LRMS: m/Z 481 (M+1)⁺。

保持時間 : 1 7 分。

(DMSO-d6): 0.82 (t, 6H), 1.34 (t, 3H), 1.55 (m, 4H), 4.18 (q, 2H), 4.45 (m, 1H), 4.85 (s, 2H), 7.34 (m, 6H), 7.51 (m, 1H), 8.37 (m, 2H), 9.38 (s, 1H)。

【 0 3 4 9 】

実施例 1 5 8

1 - エチル - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 6 - ジ
ヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸[(2 - メチルブタノイル)オキシ]メチル

実施例 1 7 の実験手順に従って、製造例 2 8 の表題生成物および 2 - メチル - 酪酸クロ
ロメチルエステルから固体 (4 7 %) として得られた。

30

LRMS: m/Z 451 (M+1)⁺。

保持時間 : 1 7 分。

【 0 3 5 0 】

実施例 1 5 9

1 - エチル - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 6 - ジ
ヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸[(ジブトキシホスホリル)オキシ]メチル

実施例 1 7 の実験手順に従って、製造例 2 8 の表題生成物およびリン酸ジブチルエス
テルクロロメチルエステルから固体 (4 3 %) として得られた。

40

LRMS: m/Z 559 (M+1)⁺。

保持時間 : 1 8 分。

(DMSO-d6): 0.82 (t, 6H), 1.26 (m, 4H), 1.33 (t, 3H), 1.50 (m, 4H), 3.85 (m, 4H), 4.17 (q, 2H), 4.68 (d, 2H), 7.34 (m, 6H), 7.48 (m, 1H), 8.35 (m, 2H), 9.40 (s, 1H)。

【 0 3 5 1 】

実施例 1 6 0

1 - エチル - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - オキソ - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミ
ノ) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸{[(1 - エチルプロポキシ)カルボニル]
オキシ}メチル

実施例 1 7 の実験手順に従って、製造例 3 3 の表題生成物および炭酸クロロメチルエス

50

テル 1 - エチル - プロピルエステルから固体 (44%) として得られた。

LRMS: m/Z 499 (M+1)⁺。

保持時間: 18 分。

(DMSO-d₆): 0.82 (t, 6H), 1.34 (t, 3H), 1.54 (m, 4H), 4.18 (q, 2H), 4.43 (m, 1H), 4.89 (s, 2H), 7.15 (m, 2H), 7.34 (m, 3H), 7.50 (m, 1H), 8.36 (m, 2H), 9.40 (s, 1H)。

【0352】

実施例 161

1 - エチル - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - オキソ - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1,6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸{[(シクロヘキシルオキシ)カルボニル]オキシ}メチル

実施例 17 の実験手順に従って、製造例 28 の表題生成物および炭酸クロロメチルエステルシクロヘキシルエステルから固体 (50%) として得られた。

LRMS: m/Z 511 (M+1)⁺。

保持時間: 18 分。

(DMSO-d₆): 1.34 (M, 7H), 1.48 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 4.17 (q, 2H), 4.45 (m, 1H), 4.90 (s, 2H), 7.16 (M, 2H), 7.33 (m, 3H), 7.51 (m, 1H), 8.35 (m, 2H), 9.40 (s, 1H)。

【0353】

実施例 162

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

水 15 ml およびジクロロメタン 15 ml 中の製造例 28 の表題化合物 (672 mg、2 mmol)、硫酸水素テトラブチルアンモニウム (68 mg、0.2 mmol) および炭酸水素ナトリウム (672 mg、8 mmol) の溶液に 0 で、クロロ硫酸クロロメチルエステル (247 μl、2.4 mmol) を加えた。混合液を 0 で 30 分そして室温で 5 時間攪拌した。有機層を分離し、水、食塩水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムの上で乾燥させた。溶媒の減圧下の除去は、褐色の固体 650 mg を与え、それをカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂) により精製して、表題化合物を黄色の固体 (520 mg、68% 収率) として得た。

LRMS: m/Z 385 (M+1)⁺。

保持時間: 14 分。

(DMSO-d₆): 1.35 (t, 3H), 4.18 (q, 2H), 5.01 (s, 2H), 7.28-7.41 (m, 5H), 7.50 (m, 2H), 8.36 (m, 2H), 9.44 (s, 1H)。

【0354】

実施例 163

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

実施例 162 の手順に従って、製造例 29 の表題生成物から固体 (56%) として得られた。

LRMS: m/Z 399 (M+1)⁺。

保持時間: 15 分。

(DMSO-d₆): 1.35 (t, 3H), 2.22 (s, 3H), 4.18 (q, 2H), 4.85 (s, 2H), 7.28-7.38 (m, 6H), 8.21 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 9.12 (s, 1H)。

【0355】

実施例 164

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

実施例 162 の手順に従って、製造例 30 の表題生成物から固体 (64%) として得られた。

10

20

30

40

50

LRMS: m/Z 435 ($M+1$)⁺。

保持時間: 16分。

(DMSO- d_6): 1.39 (t, 3H), 4.23 (q, 2H), 4.42 (s, 2H), 7.23-7.35 (m, 5H), 7.74 (ddd, 1H), 7.84 (ddd, 1H), 7.96 (dd, 1H), 8.17 (dd, 1H), 8.30 (d, 1H), 9.22 (d, 1H), 9.50 (s, 1H)。

【0356】

実施例 165

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

アセトン 8 ml 中の実施例 162 の表題化合物 (200 mg、0.52 mmol) およびヨウ化ナトリウム (130 mg、0.86 mmol) の溶液を、室温で 20 時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去して、ジクロロメタンを加えた。有機層を $Na_2S_2O_3$ 、水、食塩水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムの上で乾燥させた。溶媒の減圧下の除去は、黄色の生成物 100 mg を得た (30%)。

LRMS: m/Z 477 ($M+1$)⁺。

保持時間: 16分。

【0357】

実施例 166

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

アセトン 4 ml 中の実施例 14 の表題化合物 (200 mg、0.52 mmol) の溶液に、フッ化銀 (I) (98 mg、0.78) を部分的に加えた。混合液を室温で 20 時間攪拌した。混合液を酢酸エチル 30 ml で希釈して、Zelite[登録商標]を通してろ過した。溶媒を減圧下に除去した。逆相カラムクロマトグラフィー (Biotage[登録商標] 25M C18 分取クロマトグラフィーカラム 0% $AcCN$ ~ 100% $AcCN$ の H_2O : $AcCN$ グラジエント) による精製は、表題化合物を固体 (18 mg、11% 収率) として得た。

LRMS: m/Z 369 ($M+1$)⁺。

保持時間: 13分。

【0358】

実施例 167 ~ 176

1-エチル-6-オキソ-3-フェニル-5-(ピリジン-3-イルアミノ)-1,6-ジヒドロピリダジン-4-カルボン酸 1-[(1-エチルプロボキシ)カルボニル]オキシ}エチル

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

1-エチル-6-オキソ-3-フェニル-5-(ピリジン-3-イルアミノ)-1,6-ジヒドロピリダジン-4-カルボン酸 ({N-[(ベンジルオキシ)カルボニル]-L-バリル}オキシ)メチル

N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-ロイシン酸 ({[1-エチル-6-オキソ-3-フェニル-5-(ピリジン-3-イルアミノ)-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イル]カルボニル}オキシ)メチル

モルホリン-4-カルボン酸 ({[1-エチル-6-オキソ-3-フェニル-5-(ピリジン-3-イルアミノ)-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イル]カルボニル}オキシ)メチル

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

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

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

1 - エチル - 6 - オキソ - 3 - フェニル - 5 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1, 6 - ジ
ヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸(ペンタノイルオキシ)メチル

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

これらの表題化合物を、実施例 17 の手順に従って、製造例 28 の表題化合物および対
応する臭化物もしくは塩化物から合成した。ESI / MS データおよび HPLC の保持時
間を表 8 に要約する。

【 0 3 5 9 】

【表 4 6】

表 8

10

実施例	ESI / MS m / e	保持時間 (分)
1 6 7	4 9 5	1 8
1 6 8	4 4 9	1 3
1 6 9	6 0 0	1 7
1 7 0	5 8 0	1 8
1 7 1	4 8 0	1 2
1 7 2	4 2 4	1 1
1 7 3	4 3 8	1 3
1 7 4	4 2 3	1 4
1 7 5	4 5 1	1 6
1 7 6	4 2 2	1 2

20

【 0 3 6 0 】

実施例 1 7 7

1 - エチル - 5 - [(1, 7 - ナフチリジン - 5 - イルアミノ)] - 6 - オキソ - 3 - (3 - チ
エニル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸エチル

実施例 4 3 に記述された実験手順に従って、製造例 4 の表題生成物および 5 - プロモ -
[1, 7] - ナフチリジンから固体(48%)として得られた。

30

LRMS: m/Z 416 (M+1)⁺。

保持時間(クロマトグラフィー B 法): 9.2 分。

【 0 3 6 1 】

実施例 1 7 8

1 - エチル - 5 - (1, 7 - ナフチリジン - 5 - イルアミノ) - 6 - オキソ - 3 - フェニル
- 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 1 - {[(1 - シクロヘキシルオキシ)カル
ボニル]オキシ}エチル

実施例 1 7 の実験手順に従って、製造例 5 2 の表題生成物および炭酸シクロヘキシルエ
ステル 1 - クロロ - エチルエステルから固体(20%)として得られた。

40

融点 111.8 - 113.7 。

(DMSO-d₆): 0.51 (d, 3H), 1.25-1.39 (m, 9H), 1.62 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 4.18
(m, 2H), 4.32 (m, 1H), 5.42 (m, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.34 (m, 3H), 7.81 (m, 1H), 8
.41 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 9.08 (m, 1H), 9.26 (1H), 9.49 (s, 1H)。

【 0 3 6 2 】

以下の実施例は、本発明にしたがう医薬組成物を例示する。

【 0 3 6 3 】

組成物例

組成物例 1

錠剤の製造例

50

【表 4 7】

処方：

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

【0364】

10

混合機械を用いて、本発明の化合物 15 g を乳糖 340.8 g および微結晶セルロース 85.2 g と混合する。混合物をローラーコンパクターを用いる圧縮成形に付して、フレーク様圧縮物質を与える。フレーク様圧縮物質をハンマーミルを用いて粉碎して、粉碎された物質を 20 メッシュの篩を通してふるい分けする。無水軽ケイ酸の 4.5 g 部分およびステアリン酸マグネシウム 4.5 g をふるい分けした物質に加えて、混合する。混合生成物を直径 7.5 mm のうす / きねシステムを備えた錠剤製造機械に付して、それによりそれぞれが重量で 150 m g を有する 3,000 個の錠剤を得る。

【0365】

組成物例 2

コーティング錠剤の製造例

20

【表 4 8】

処方：

本発明の化合物	5.0 m g
乳糖	95.2 m g
トウモロコシでんぷん	40.8 m g
ポリビニルピロリドン K25	7.5 m g
ステアリン酸マグネシウム	1.5 m g
ヒドロキシプロピルセルロース	2.3 m g
ポリエチレングリコール 6000	0.4 m g
二酸化チタン	1.1 m g
精製タルク	0.7 m g

30

【0366】

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

40

【0367】

別に、水 72.6 g の中にヒドロキシプロピルメチルセルロース 291.0 g、ポリエチレングリコール 6000 1.2 g、二酸化チタン 3.3 g および精製タルク 2.1 g を懸濁することにより、コーティング溶液を調製する。High Coated を用いて、上で調製された 3,000 個の錠剤をコーティング溶液でコーティングして、それぞれが重量で 154.5 m g を有するフィルムコーティング錠剤を与える。

【0368】

組成物例 3

カプセルの製造例

50

【表 4 9】

処方：

本発明の化合物	5.0 m g
乳糖一水和物	2 0 0 m g
コロイド状二酸化ケイ素	2 m g
トウモロコシでんぷん	2 0 m g
ステアリン酸マグネシウム	4 m g

【 0 3 6 9】

10

活性化合物 2 5 g、乳糖一水和物 1 K g、コロイド状二酸化ケイ素 1 0 g、トウモロコシでんぷん 1 0 0 g およびステアリン酸マグネシウム 2 0 g を混合する。混合物を 6 0 メッシュの篩を通してふるい分けして、次いで、5,000 個のゼラチンカプセルの中に充填する。

【 0 3 7 0】

組成物例 4

クリーム製造例

【表 5 0】

処方：

本発明の化合物	1 %	20
セチルアルコール	3 %	
ステアリルアルコール	4 %	
モノステアリン酸グリセリン	4 %	
モノステアリン酸ソルビタン	0.8 %	
モノステアリン酸ソルビタン P O E	0.8 %	
流動ワセリン	5 %	
メチルパラベン	0.18 %	
プロピルパラベン	0.02 %	
グリセリン	15 %	
精製水 c s p.	100 %	30

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

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP2005/006712

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER					
IPC 7	C07D237/24	C07D401/12	C07D409/14	C07D401/14	C07D405/14
	C07D495/04	C07D471/04	A61K31/50	A61K31/501	A61P11/06
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC					
B. FIELDS SEARCHED					
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)					
IPC 7	C07D	A61K	A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched					
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)					
EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data					
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT					
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages				Relevant to claim No.
X	WO 03/097613 A (ALMIRALL PRODESFARMA SA) 27 November 2003 (2003-11-27) cited in the application the whole document, particularly examples 119 and 269-274 abstract -----				1-16
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.					
* Special categories of cited documents: 'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance 'E' earlier document but published on or after the international filing date 'L' document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) 'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means 'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed 'T' later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention 'X' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone 'Y' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. 'R' document member of the same patent family					
Date of the actual completion of the international search			Date of mailing of the international search report		
4 October 2005			16/11/2005		
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5318 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016			Authorized officer Allard, M		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2005/006712**Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 16 and 17 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP2005/006712

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

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 D 495/04 (2006.01)	C 0 7 D 495/04	1 0 5 A
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
	A 6 1 P 43/00	1 2 1

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,MC,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,L T,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

- (72)発明者 ヌリア・アギラル・イスキエルド
スペイン 0 8 0 0 5 バルセロナ、カリェノエスプロンセダ 3 1 - 3 7 番、エスク 2・クアルト 3 ア
- (72)発明者 マルタ・カラスカル・リエラ
スペイン、エ - 0 8 0 2 2 バルセロナ、カリェノパヴィア 7 2 - 7 4 番、エスク・ベ、セグンド 1 ア
- (72)発明者 ヴィットリオ・ダル・ピアツ
イタリア、イ - 5 0 0 1 5 インブルネータ、ヴィア・ボッジョ・ウゴリーノ 7 / ア番
- (72)発明者 ジョルディ・グラシア・フェレル
スペイン、エ - 0 8 0 0 4 バルセロナ、プラサ・デ・ラス・ナバス 5 番、クアルト 2 ア
- (72)発明者 ベンセスラオ・ルメラス・アマドル
スペイン、エフ - 0 8 9 6 0 サント・フスト・デスベルン、カリェノカンプレシオス 1 9 番、エスク・ベ・プリメロ 1 ア
- (72)発明者 マリア・デル・カルメン・マスデウ・マルガレフ
スペイン、エ - 0 8 0 1 4 バルセロナ、カリェノホアン・ガンペル 2 2 - 2 4 番、アティコ・キン ト
- (72)発明者 グレアム・ウォーレロウ
スペイン、エ - 0 8 0 1 7 バルセロナ、カリェノポリ・イ・フォンテスタ 4 5 - 4 7 番、セプティモ・ 1 ア

F ターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB08 CC28 CC92 DD12 DD14 DD15 EE01
4C071 AA01 BB01 CC01 CC21 DD13 EE13 FF06 HH17 JJ01 JJ05
KK14 LL01
4C084 AA19 MA02 MA13 MA17 MA23 MA28 MA35 MA37 MA52 MA59
MA60 MA63 MA66 NA05 NA14 ZA59 ZA68 ZA89 ZB15 ZC20
ZC75
4C086 AA01 AA02 BC41 CB29 GA03 GA07 GA08 MA01 MA02 MA04
MA13 MA17 MA23 MA28 MA35 MA37 MA52 MA59 MA60 MA63
MA66 NA05 NA14 ZA59 ZA68 ZA89 ZB15 ZC20 ZC75