

(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2006-509748

(P2006-509748A)

(43) 公表日 平成18年3月23日(2006.3.23)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 237/24 (2006.01)	C O 7 D 237/24 C S P	4 C O 6 3
A 6 1 K 31/50 (2006.01)	A 6 1 K 31/50	4 C O 7 2
A 6 1 K 31/501 (2006.01)	A 6 1 K 31/501	4 C O 8 6
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 116 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2004-552660 (P2004-552660)	(71) 出願人	397056695
(86) (22) 出願日	平成15年11月19日 (2003.11.19)		サノフィーアベンティス・ドイチュラン
(85) 翻訳文提出日	平成17年6月30日 (2005.6.30)		・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンク
(86) 国際出願番号	PCT/EP2003/012950		テル・ハフツング
(87) 国際公開番号	W02004/046117		ドイツ連邦共和国デー 6 5 9 2 9 フラン
(87) 国際公開日	平成16年6月3日 (2004.6.3)		クフルト・アム・マイン、ブリュニングシ
(31) 優先権主張番号	0214443		ユトラーセ 5 0
(32) 優先日	平成14年11月19日 (2002.11.19)	(74) 代理人	100091731
(33) 優先権主張国	フランス (FR)		弁理士 高木 千嘉
		(74) 代理人	100127926
			弁理士 結田 純次
		(74) 代理人	100105290
			弁理士 三輪 昭次
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 GSK-3ベータ阻害剤としてのピリダジノン誘導体

(57) 【要約】

本発明は、一般式 (I) の新規なピリダジノン誘導体に関し、式中、Aは、A1またはA2であり；Rは、非置換または少なくとも一置換のC₁-C₁₀-アルキル、アリール、アリール-(C₁-C₁₀-アルキル)-、ヘテロアリール、ヘテロアリール-(C₁-C₁₀-アルキル)-、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル-(C₁-C₁₀-アルキル)-、C₃-C₁₀-シクロアルキル、ポリシクロアルキル、C₂-C₁₀-アルケニルまたはC₂-C₁₀-アルキニルであり、そしてArは、非置換または少なくとも一置換のアリールまたはヘテロアリールである。

【化1】

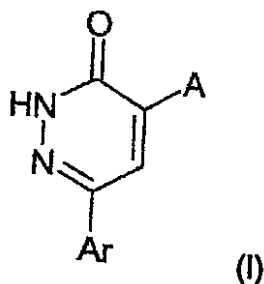


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】

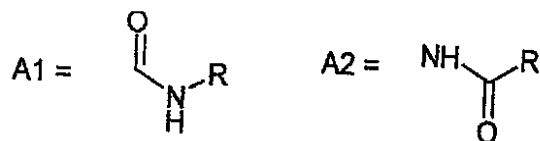


10

の化合物またはそのラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオイソマーおよび混合物、それらの互変異性体もしくは生理的に許容される塩。

式中、A は、A 1 または A 2

【化 2】



20

を示し；

R は、非置換または少なくとも一置換の $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ -アルキル、アリール、アリール - ($\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ -アルキル) -、ヘテロアリール、ヘテロアリール - ($\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ -アルキル) -、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル - ($\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ -アルキル) -、 $\text{C}_3 - \text{C}_{10}$ -シクロアルキル、ポリシクロアルキル、 $\text{C}_2 - \text{C}_{10}$ -アルケニルまたは $\text{C}_2 - \text{C}_{10}$ -アルキニルであり、

ここで、置換基は、ハロゲン、-CN、 $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ -アルキル、-NO₂、-OR₁、-C(O)OR₁、-O-C(O)R₁、-NR₁R₂、-NHC(O)R₁、-C(O)NR₁R₂、-SR₁、-S(O)R₁、-SO₂R₁、-NH₂SO₂R₁、-SO₂NR₁R₂、-C(S)NR₁R₂、-NHC(S)R₁、-O-SO₂R₁、-SO₂-O-R₁、オキソ、-C(O)R₁、-C(NH)NH₂、ヘテロシクリル、 $\text{C}_3 - \text{C}_{10}$ -シクロアルキル、アリール - ($\text{C}_1 - \text{C}_6$ -アルキル) -、アリール、ヘテロアリール、トリフルオロメチル、トリフルオロメチルスルファニルおよびトリフルオロメトキシから選択され、

30

そしてアリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールは、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ -アルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ -アルコキシ、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシまたはOHで少なくとも一置換されていてもよく；

Ar は、非置換または少なくとも一置換のアリールまたはヘテロアリールであり、

ここで、置換基は、ハロゲン、-CN、-NO₂、 $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ -アルキル、-OR₁、-C(O)OR₁、-O-C(O)R₁、-NR₁R₂、-NHC(O)R₁、-C(O)NR₁R₂、-NHC(S)R₁、-C(S)NR₁R₂、-SR₁、-S(O)R₁、-SO₂R₁、-NH₂SO₂R₁、-SO₂NR₁R₂、-O-SO₂R₁、-SO₂-O-R₁、アリール、ヘテロアリール、アリール - ($\text{C}_1 - \text{C}_6$ -アルキル) -、ホルミル、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシから選択され、

40

そしてアリールおよびヘテロアリールは、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ -アルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ -アルコキシ、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシまたはOHで少なくとも一置換されていてもよく；

R₁ および R₂ は、互いに独立して、

水素；

50

非置換または少なくとも一置換の $C_1 - C_{10}$ - アルキル、 $C_3 - C_{10}$ - シクロアルキル、アリール、アリール - ($C_1 - C_{10}$ - アルキル) -、 $C_2 - C_{10}$ - アルケニル、 $C_2 - C_{10}$ - アルキニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル - ($C_1 - C_{10}$ - アルキル) - またはヘテロアリールであり、ここで、置換基は、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ - アルキル、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ、 CN 、 NO_2 、 NH_2 、($C_1 - C_6$ - アルキル) アミノ -、ジ($C_1 - C_6$ - アルキル) アミノ -、 OH 、 $COOH$ 、 $-COO-$ ($C_1 - C_6$ - アルキル)、 $-CONH_2$ 、ホルミル、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシから選択され；

ヘテロアリールは、 N 、 O および S から選択される 1 個またはそれ以上のヘテロ原子を含む 5 ~ 10 員の芳香族の単環式または二環式のヘテロ環であり；

アリールは、フェニル、インダニル、インデニルまたはナフチルであり；

ヘテロシクリルは、 N 、 O および S から選択される 1 個またはそれ以上のヘテロ原子を含む 5 ~ 10 員の脂肪族の単環式または二環式のヘテロ環であり、

ただし、 Ar が窒素を含むヘテロシクリルまたはヘテロアリールで少なくとも一置換されたフェニルである場合には、 A は $-C(O)NH(C_1 - C_6 - \text{アルキル})$ ではないものとする。

【請求項 2】

式 (I) において、

A が、 A_1 であり；

R が、非置換または少なくとも一置換の $C_1 - C_{10}$ - アルキル、アリール、アリール - ($C_1 - C_{10}$ - アルキル) -、ヘテロアリール、ヘテロアリール - ($C_1 - C_{10}$ - アルキル) -、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル - ($C_1 - C_{10}$ - アルキル) -、 $C_3 - C_{10}$ - シクロアルキル、ポリシクロアルキル、 $C_2 - C_{10}$ - アルケニルまたは $C_2 - C_{10}$ - アルキニルであり、

ここで、置換基は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $C_1 - C_{10}$ - アルキル、 $-NO_2$ 、 $-OR_1$ 、 $-C(O)OR_1$ 、 $-O-C(O)R_1$ 、 $-NR_1R_2$ 、 $-NHC(O)R_1$ 、 $-C(O)NR_1R_2$ 、 $-SR_1$ 、 $-S(O)R_1$ 、 $-SO_2R_1$ 、 $-NH_2SO_2R_1$ 、 $-SO_2NR_1R_2$ 、 $-C(S)NR_1R_2$ 、 $-NHC(S)R_1$ 、 $-O-SO_2R_1$ 、 $-SO_2-O-R_1$ 、オキソ、 $-C(O)R_1$ 、 $-C(NH)NH_2$ 、ヘテロシクリル、 $C_3 - C_{10}$ - シクロアルキル、アリール - ($C_1 - C_6$ - アルキル) -、アリール、ヘテロアリール、トリフルオロメチル、トリフルオロメチルスルファニルおよびトリフルオロメトキシから選択され、

そしてアリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールは、 $C_1 - C_6$ - アルキル、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシまたは OH で少なくとも一置換されていてもよく；

R_1 および R_2 が、互いに独立して、

水素；

非置換または少なくとも一置換の $C_1 - C_{10}$ - アルキル、 $C_3 - C_{10}$ - シクロアルキル、アリール、アリール - ($C_1 - C_{10}$ - アルキル) -、 $C_2 - C_{10}$ - アルケニル、 $C_2 - C_{10}$ - アルキニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル - ($C_1 - C_{10}$ - アルキル) - またはヘテロアリールであり、ここで、置換基は、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ - アルキル、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ、 CN 、 NO_2 、 NH_2 、($C_1 - C_6$ - アルキル) アミノ -、ジ($C_1 - C_6$ - アルキル) アミノ -、 OH 、 $COOH$ 、 $-COO-$ ($C_1 - C_6$ - アルキル)、 $-CONH_2$ 、ホルミル、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシから選択され；

ヘテロアリールが、 N 、 O および S から選択される 1 個またはそれ以上のヘテロ原子を含む 5 ~ 10 員の芳香族の単環式または二環式のヘテロ環であり；

アリールが、フェニル、インダニル、インデニルまたはナフチルであり；

ヘテロシクリルが、 N 、 O および S から選択される 1 個またはそれ以上のヘテロ原子を含む 5 ~ 10 員の脂肪族の単環式または二環式のヘテロ環である、

請求項 1 に記載の化合物、またはそのラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオイソマーおよび混合物、それらの互変異性体もしくは生理的に許容される塩。

10

20

30

40

50

【請求項 3】

式 (I) において、

R が、非置換または少なくとも一置換の $C_1 - C_{10}$ -アルキル、アリール、アリール - ($C_1 - C_{10}$ -アルキル) -、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル - ($C_1 - C_{10}$ -アルキル) -、 $C_3 - C_{10}$ -シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリール - ($C_1 - C_{10}$ -アルキル) - であり、

ここで、置換基は、ハロゲン、-CN、 $C_1 - C_{10}$ -アルキル、-NO₂、-OR₁、-C(O)OR₁、-O-C(O)R₁、-NR₁R₂、-NHC(O)R₁、-C(O)NR₁R₂、-SR₁、-S(O)R₁、-SO₂R₁、-NH₂SO₂R₁、-SO₂NR₁R₂、-C(S)NR₁R₂、-NHC(S)R₁、-O-SO₂R₁、-SO₂-O-R₁、オキソ、-C(O)R₁、-C(NH)NH₂、ヘテロシクリル、 $C_3 - C_{10}$ -シクロアルキル、アリール - ($C_1 - C_6$ -アルキル) -、アリール、ヘテロアリール、トリフルオロメチル、トリフルオロメチルスルファニルおよびトリフルオロメトキシから選択され、

そしてアリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリール、 $C_1 - C_6$ -アルキル、 $C_1 - C_6$ -アルコキシ、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロエトキシまたはOHで少なくとも一置換されていてもよく；

R₁ および R₂ が、互いに独立して、

水素；

非置換または少なくとも一置換の $C_1 - C_{10}$ -アルキル、 $C_3 - C_{10}$ -シクロアルキル、アリール、アリール - ($C_1 - C_{10}$ -アルキル) -、 $C_2 - C_{10}$ -アルケニル、 $C_2 - C_{10}$ -アルキニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル - ($C_1 - C_{10}$ -アルキル) - またはヘテロアリールであり、ここで、置換基は、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ -アルキル、 $C_1 - C_6$ -アルコキシ、CN、NO₂、NH₂、($C_1 - C_6$ -アルキル)アミノ -、ジ($C_1 - C_6$ -アルキル)アミノ -、OH、COOH、-COO- ($C_1 - C_6$ -アルキル)、-CONH₂、ホルミル、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシから選択され；

ヘテロアリールが、N、O および S から選択される 1 個またはそれ以上のヘテロ原子を含む 5 ~ 10 員の芳香族の単環式または二環式のヘテロ環であり；

アリールが、フェニル、インダニル、インデニルまたはナフチルであり；

ヘテロシクリルが、N、O および S から選択される 1 個またはそれ以上のヘテロ原子を含む 5 ~ 10 員の脂肪族の単環式または二環式のヘテロ環である、

請求項 1 または 2 に記載の化合物、またはそのラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオイソマーおよび混合物、それらの互変異性体もしくは生理的に許容される塩。

【請求項 4】

式 (I) において、

Ar が、非置換または少なくとも一置換のフェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、チオフェニル、イソキサゾリル、ベンゾ [b] チオフェニル、ベンゾジオキソリルまたはチアゾロ [3, 2-b] [1, 2, 4] - チアゾリルであり、

ここで、置換基は、ハロゲン、-CN、NO₂、 $C_1 - C_{10}$ -アルキル、-OR₁、-C(O)OR₁、-O-C(O)R₁、-NR₁R₂、-NHC(O)R₁、-C(O)NR₁R₂、-NHC(S)R₁、-C(S)NR₁R₂、-SR₁、-S(O)R₁、-SO₂R₁、-NH₂SO₂R₁、-SO₂NR₁R₂、-O-SO₂R₁、-SO₂-O-R₁、アリール、ヘテロアリール、アリール - ($C_1 - C_6$ -アルキル) -、ホルミル、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシから選択され、

そしてアリールおよびヘテロアリールは、 $C_1 - C_6$ -アルキル、 $C_1 - C_6$ -アルコキシ、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシまたはOHで少なくとも一置換されていてもよく；

R₁ および R₂ が、互いに独立して、

水素；

非置換または少なくとも一置換の $C_1 - C_{10}$ -アルキル、 $C_3 - C_{10}$ -シクロアルキル

、アリール、アリール - (C₁ - C₁₀ - アルキル) - 、C₂ - C₁₀ - アルケニル、C₂ - C₁₀ - アルキニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル - (C₁ - C₁₀ - アルキル) - またはヘテロアリールであり、ここで、置換基は、ハロゲン、C₁ - C₆ - アルキル、C₁ - C₆ - アルコキシ、CN、NO₂、NH₂、(C₁ - C₆ - アルキル) アミノ - 、ジ(C₁ - C₆ - アルキル) アミノ - 、OH、COOH、-COO - (C₁ - C₆ - アルキル)、-CONH₂、ホルミル、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシから選択され；

ヘテロアリールが、N、OおよびSから選択される1個またはそれ以上のヘテロ原子を含む5～10員の芳香族の単環式または二環式のヘテロ環であり；

アリールが、フェニル、インダニル、インデニルまたはナフチルであり；

ヘテロシクリルが、N、OおよびSから選択される1個またはそれ以上のヘテロ原子を含む5～10員の脂肪族の単環式または二環式のヘテロ環である、

請求項1～3の何れかに記載の化合物、またはそのラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオイソマーおよび混合物、それらの互変異性体もしくは生理的に許容される塩。

10

【請求項5】

式(I)において、

Aが、A1であり；

Rが、非置換または少なくとも一置換のアリール - (C₁ - C₆ - アルキル) - またはヘテロアリール - (C₁ - C₆ - アルキル) - であり、

ここで、置換基は、ハロゲン、C₁ - C₆ - アルキル、-OH、-O - アリール、C₁ - C₆ - アルコキシ、-O - (C₁ - C₆ - アルキレン) - N(C₁ - C₆ - アルキル)₂、-C(O)OH、-C(O)O - (C₁ - C₆ - アルキル)、-NH₂、-N(C₁ - C₆ - アルキル)₂、-NH(C₁ - C₆ - アルキル)、-NH(C₁ - C₁₀ - シクロアルキル)、-C(O)NH₂、-C(O)NH - ヘテロアリール、-C(O)NH - (C₁ - C₆ - アルキル)、-SO₂(C₁ - C₆ - アルキル)、-SO₂NH₂、-C(O) - ヘテロシクリル、-C(NH)NH₂、ヘテロシクリル、アリール - (C₁ - C₆ - アルキル) - 、アリール、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシから選択され、

20

そしてアリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールは、C₁ - C₃ - アルキル、C₁ - C₃ - アルコキシ、フッ素、塩素、臭素、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシまたはOHで少なくとも一置換されている；

ヘテロアリールが、イミダゾリル、チオフェニル、フラニル、イソキサゾリル、ピリジン、ピリミジン、ベンゾイミダゾリル、インドリルまたはベンゾジオキサリルであり；

30

アリールが、フェニルまたはナフチルであり；

ヘテロシクリルが、モルホリル、ピペラジニルまたはピペリジニルである、

請求項1～4の何れかに記載の化合物、またはそのラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオイソマーおよび混合物、それらの互変異性体もしくは生理的に許容される塩。

【請求項6】

式(I)において、

Aが、A1であり；

Arが、非置換または少なくとも一置換のフェニル、ピリジン - 4 - イルまたはピリミジン - 4 - イルであり、

40

ここで、置換基は、ハロゲン、C₁ - C₆ - アルキル、-OH、C₁ - C₆ - アルコキシ、-C(O)OH、-C(O)O - (C₁ - C₆ - アルキル)、-NH₂、-N(C₁ - C₆ - アルキル)₂、-NH(C₁ - C₆ - アルキル)、-NH(C₁ - C₁₀ - シクロアルキル)、-NH(ヘテロシクリル - (C₁ - C₆ - アルキル -))、-NH(アリール - (C₁ - C₆ - アルキル -))、-C(O)NH₂、-C(O)NH - (C₁ - C₆ - アルキル)、アリールおよびヘテロアリールから選択され、

そしてアリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールは、C₁ - C₃ - アルキル、C₁ - C₃ - アルコキシ、フッ素、塩素、臭素、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシまたはOHで少なくとも一置換されている；

50

ヘテロアリールが、ピリジニルまたはピリミジニルであり；

アリールが、フェニルまたはナフチルであり；

ヘテロシクリルが、モルホリニル、ピペラジニルまたはピペリジニルである、

請求項 1 ～ 5 の何れかに記載の化合物、またはそのラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオイソマーおよび混合物、それらの互変異性体もしくは生理的に許容される塩。

【請求項 7】

式 (I) において、

A が、A 1 であり；

R が、非置換または少なくとも一置換のベンジル、フェニルエチル - 、フェニルプロピル - 、ピリジニルメチル - 、ピリジニルエチル - またはピリジニルプロピル - であり、

ここで、置換基は、塩素、臭素、フッ素、トリフルオロメチルおよびカルボキシから選択され；

Ar が、非置換または少なくとも一置換のピリジン - 4 - イル、ピリミジン - 4 - イルまたはフェニルであり、

ここで、置換基は、メチルアミノ - 、エチルアミノ - 、プロピルアミノ - 、ブチルアミノ - 、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、メチル、エチル、プロピル、(フェニルエチル)アミノ - 、ベンジルアミノ - および(モルホリニルエチル)アミノ - から選択される、

請求項 1 ～ 6 の何れかに記載の化合物、またはそのラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオイソマーおよび混合物、それらの互変異性体もしくは生理的に許容される塩。

【請求項 8】

下記のもの：

6 - (2 - ブチルアミノ - ピリミジン - 4 - イル) - 3 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - ピリダジン - 4 - カルボン酸 (3 - ピリジン - 3 - イル - プロピル) - アミド、

6 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - フェニル) - 3 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - ピリダジン - 4 - カルボン酸 (3 - ピリジン - 3 - イル - プロピル) - アミド、

6 - (4 - ヒドロキシ - 3, 5 - ジメチル - フェニル) - 3 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - ピリダジン - 4 - カルボン酸 (3 - ピリジン - 3 - イル - プロピル) - アミド、

6 - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - 3 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - ピリダジン - 4 - カルボン酸 (3 - ピリジン - 3 - イル - プロピル) - アミド、

6 - (2 - エチルアミノ - ピリミジン - 4 - イル) - 3 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - ピリダジン - 4 - カルボン酸 4 - クロロ - ベンジルアミド、

6 - (3 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - フェニル) - 3 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - ピリダジン - 4 - カルボン酸 4 - クロロ - ベンジルアミド、

6 - (4 - ヒドロキシ - 3, 5 - ジメチル - フェニル) - 3 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - ピリダジン - 4 - カルボン酸 4 - クロロ - ベンジルアミド、

4 - ({ [6 - (4 - ヒドロキシ - 3, 5 - ジメチル - フェニル) - 3 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - ピリダジン - 4 - カルボニル] - アミノ } - メチル) - 安息香酸、

4 - ({ [6 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - フェニル) - 3 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - ピリダジン - 4 - カルボニル] - アミノ } - メチル) - 安息香酸、

6 - (2 - ブチルアミノ - ピリミジン - 4 - イル) - 3 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - ピリダジン - 4 - カルボン酸 (ピリジン - 3 - イルメチル) - アミド、

6 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシ - フェニル) - 3 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - ピリダジン - 4 - カルボン酸 4 - クロロ - ベンジルアミド、

6 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - フェニル) - 3 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - ピリダジン - 4 - カルボン酸 4 - クロロ - ベンジルアミド、

6 - [2 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エチルアミノ) - ピリミジン - 4 - イル] - 3 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - ピリダジン - 4 - カルボン酸 4 - クロロ - ベンジルアミド、

6 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - フェニル) - 3 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ

- ピリダジン - 4 - カルボン酸 4 - クロロ - ベンジルアミド、
 6 - (2 - メチルアミノ - ピリミジン - 4 - イル) - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ
 - ピリダジン - 4 - カルボン酸 4 - クロロ - ベンジルアミド、
 R - 3 - オキソ - 6 - [2 - (1 - フェニル - エチルアミノ) - ピリミジン - 4 - イ
 ル] - 2 , 3 - ジヒドロ - ピリダジン - 4 - カルボン酸 (3 - フェニル - プロピル) - ア
 ミド、

6 - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - ピリダジン -
 4 - カルボン酸 4 - クロロ - ベンジルアミド、

3 - オキソ - 6 - ピリジン - 4 - イル - N - [4 - (トリフルオロメチル) ベンジル
] - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボキサミド、

3 - オキソ - 6 - ピリジン - 4 - イル - 2 , 3 - ジヒドロ - ピリダジン - 4 - カルボ
 ン酸 4 - ブロモ - ベンジルアミド、

3 - オキソ - 6 - ピリジン - 4 - イル - N - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 2 , 3
 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボキサミド、

N - (2 , 4 - ジクロロベンジル) - 3 - オキソ - 6 - ピリジン - 4 - イル - 2 , 3
 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボキサミド、

3 - オキソ - 6 - ピリジン - 4 - イル - 2 , 3 - ジヒドロ - ピリダジン - 4 - カルボ
 ン酸 4 - クロロ - 2 - フルオロ - ベンジルアミド、および

N - (4 - クロロベンジル) - 3 - オキソ - 6 - ピリジン - 4 - イル - 2 , 3 - ジヒ
 ドロピリダジン - 4 - カルボキサミド；

からなる群から選択される、請求項 1 ~ 7 の何れかに記載の化合物、またはそのラセミ体
 、エナンチオマー、ジアステレオイソマーおよび混合物、それらの互変異性体もしくは生
 理的に許容される塩。

【請求項 9】

医薬として使用するための請求項 1 ~ 8 の何れか 1 項に記載の化合物またはその生理的
 に許容される塩。

【請求項 10】

タウタンパク質のリン酸化が認められる疾患を予防および / または治療する薬剤を製造
 するための、請求項 1 ~ 8 の何れか 1 項に記載の化合物またはその生理的に許容される塩
 の使用。

【請求項 11】

GSK - 3 の阻害剤である薬剤を製造するための、請求項 1 ~ 8 の何れか 1 項に記載
 の化合物またはその生理的に許容される塩の使用。

【請求項 12】

神経変性性疾患、卒中、頭蓋および脊髄外傷および末梢性ニューロパシー、肥満、代謝
 性疾患、II 型糖尿病、本態性高血圧、アテローム性動脈硬化症、多嚢胞性卵巣症候群、
 X 症候群、免疫不全または癌を予防および / または治療する薬剤を製造するための、請求
 項 1 ~ 8 の何れか 1 項に記載の化合物またはその生理的に許容される塩の使用。

【請求項 13】

神経変性性疾患が、アルツハイマー病、パーキンソン病、前頭頭頂性認知症、大脳皮質
 基底核変性症またはピック病である、請求項 12 に記載の使用。

【請求項 14】

II 型糖尿病またはアルツハイマー病を予防および / または治療するための、請求項 1
 2 に記載の使用。

【請求項 15】

請求項 1 ~ 8 の何れか 1 項で定義した化合物またはその生理的に許容される塩の少なく
 とも 1 種の有効量、および生理的に許容される担体を含む医薬調製物。

【請求項 16】

医薬調製物が、ピル、錠剤、ロゼンジ、被覆錠剤、顆粒、カプセル、硬質もしくは軟質
 ゼラチンカプセル、水性溶液、アルコール性溶液、油性溶液、シロップ、エマルジョン、

10

20

30

40

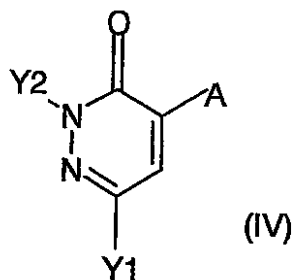
50

懸濁液、香錠、坐剤、注射もしくは注入用溶液、軟膏、チンキ、クリーム、ローション、粉末、スプレー、経皮治療システム、鼻内スプレー、エアゾール混合物、マイクロカプセル、インプラント、ロッドまたは硬膏の形態にある、請求項 15 に記載の医薬調製物。

【請求項 17】

a) 式 (IV)

【化 3】



10

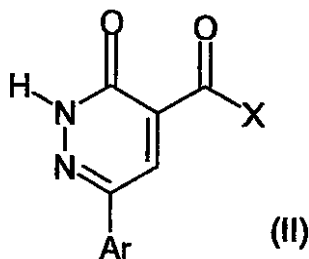
[式中、Y1 は、ハロゲン、 $B(OH)_2$ または $Sn(C_1 - C_{10} - \text{アルキル})$ であり、そして Y2 は、H または保護基である] の化合物を、パラジウム錯体の存在下に $Ar - Z$ [ここで、Z は、 $B(OH)_2$ 、 $B(C_1 - C_{10} - \text{アルコキシ})_2$ 、 $Sn(C_1 - C_{10} - \text{アルキル})_3$ 、 $Zn(C_1 - C_{10} - \text{アルキル})$ またはハロゲンである] を用いて変換するか、

または

b) 式 (I) において、A が A1 であることを条件として、式 (II)

20

【化 4】



[式中、X は、 $-OH$ 、 $C_1 - C_{10} - \text{アルコキシ}$ 、塩素または $-O-C(O)O-(C_1 - C_{10} - \text{アルキル})$ である] の化合物を、 RNH_2 を用いて変換する、
請求項 1 ~ 8 の何れか 1 項に記載の式 (I) の化合物の合成方法。

30

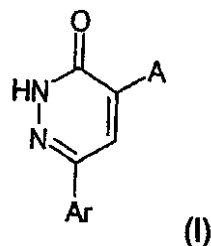
【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本願は、置換基 A および Ar が本文中で以下に記載される定義を有する一般式 (I) による化合物、ならびにそれらの生理的に許容される塩、これらの化合物の製造方法および医薬としてのそれらの使用に関する。

【化 1】



40

これらの化合物は、キナーゼ阻害剤、特にキナーゼ GSK-3 (グリコーゲンシンターゼキナーゼ-3) の阻害剤である。

【背景技術】

【0002】

50

代謝性疾患、例えば糖尿病または神経変性性疾患、例えばアルツハイマー病の場合、該疾患の治療法と G S K - 3 またはタウタンパク質のリン酸化の阻害との間に関係があることは、文献から知られている (S.E. Nikoulina. Diabetes 51, 2190-2198, 2002; Henrikson. Am. K. Pysiol. 284, E892-900, 2003)。該疾患を治療するために、それぞれ多くの化合物または医薬が採用されることが既に知られており、これらの化合物は、各疾患の原因となる生化学的過程の異なる箇所では妨げる。しかしながら、G S K - 3 の阻害を行うことが知られている化合物は、現在まで存在しない。

【 0 0 0 3 】

ピリダジノン誘導体は周知の医薬であるが、ピリダジノン誘導体がそれぞれ G S K - 3 またはタウリン酸化の阻害のために採用できることは、これまでは報告されていない。文献に記載されたピリダジノン誘導体は、異なる置換パターンおよび（部分的に）異なる適応症のため、本発明のものとは異なる。

10

【 0 0 0 4 】

W O 0 3 / 0 5 9 8 9 1 は、無秩序な p 3 8 M A P キナーゼ活性および / または T N F 活性により引き起こされるかまたは悪化する疾患および症状を治療するために有用であるピリダジノン誘導体を開示している。そこに記載された化合物は、例えば、炎症症状、糖尿病、アルツハイマー病または癌を治療するために用いることができる。それらは、本発明の化合物とはピリダジノン環の置換が異なる。なぜならば、該環の 2 位の窒素が大部分アルキル、アリールまたはヘテロアリールで置換されており、そして該環の 4 位には置換基として定義されたアミド基（本発明の化合物の置換基 A に相当する）が存在しないからである。

20

【 0 0 0 5 】

文献 E P - A 0 7 5 3 4 6、U S 4, 7 3 4, 4 1 5 および U S 4, 3 5 3, 9 0 5 は、ピリダジノン誘導体を抗高血圧剤として、また心収縮性を増大する作用物として開示している。これらのピリダジノン誘導体は、ピリダジノン環の 6 位にフェニル残基を有し、該フェニル残基は少なくとも 1 個の窒素原子を含むヘテロ環でさらに置換されている。文献 E P - A 0 7 5 3 4 6 および U S 4, 3 5 3, 9 0 5 に記載されたピリダジノン誘導体は、ピリダジノン環の 4 位に置換基を有さないが、U S 4, 7 3 4, 4 1 5 に開示されたものは、この位置が低級アルキルで置換されたアミド基を有してもよい。U S 4, 7 3 4, 4 1 5 により明確に開示された化合物はそれら自体として、本発明の対象ではない。

30

【 発明の開示 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 0 6 】

従って、G S K - 3 および / またはタウタンパク質のリン酸化に対する阻害効果を有する化合物への強い必要性が存在している。本発明の目的は、この能力を示す化合物を提供することである。

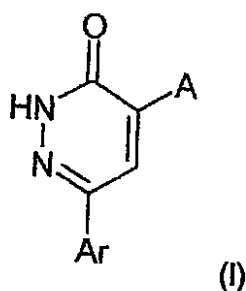
【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 0 7 】

この目的は、下記の式 (I) によるピリダジノン誘導体

40

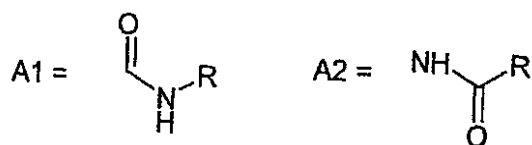
【 化 2 】



50

(式中、A は、A 1 または A 2

【化 3】



を示し；

【0008】

R は、非置換または少なくとも一置換の $C_1 - C_{10}$ -アルキル、アリール、アリール - ($C_1 - C_{10}$ -アルキル) -、ヘテロアリール、ヘテロアリール - ($C_1 - C_{10}$ -アルキル) -、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル - ($C_1 - C_{10}$ -アルキル) -、 $C_3 - C_{10}$ -シクロアルキル、ポリシクロアルキル、 $C_2 - C_{10}$ -アルケニルまたは $C_2 - C_{10}$ -アルキニルであり、

ここで、置換基は、ハロゲン、-CN、 $C_1 - C_{10}$ -アルキル、-NO₂、-OR₁、-C(O)OR₁、-O-C(O)R₁、-NR₁R₂、-NHC(O)R₁、-C(O)NR₁R₂、-SR₁、-S(O)R₁、-SO₂R₁、-NH₂SO₂R₁、-SO₂NR₁R₂、-C(S)NR₁R₂、-NHC(S)R₁、-O-SO₂R₁、-SO₂-O-R₁、オキソ、-C(O)R₁、-C(NH)NH₂、ヘテロシクリル、 $C_3 - C_{10}$ -シクロアルキル、アリール - ($C_1 - C_6$ -アルキル) -、アリール、ヘテロアリール、トリフルオロメチル、トリフルオロメチルスルファニルおよびトリフルオロメトキシから選択され、

そしてアリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールはあるいはまた、 $C_1 - C_6$ -アルキル、 $C_1 - C_6$ -アルコキシ、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシまたはOHで少なくとも一置換されていてもよく；

【0009】

Ar は、非置換または少なくとも一置換のアリールまたはヘテロアリールであり、

ここで、置換基は、ハロゲン、-CN、-NO₂、 $C_1 - C_{10}$ -アルキル、-OR₁、-C(O)OR₁、-O-C(O)R₁、-NR₁R₂、-NHC(O)R₁、-C(O)NR₁R₂、-NHC(S)R₁、-C(S)NR₁R₂、-SR₁、-S(O)R₁、-SO₂R₁、-NH₂SO₂R₁、-SO₂NR₁R₂、-O-SO₂R₁、-SO₂-O-R₁、アリール、ヘテロアリール、アリール - ($C_1 - C_6$ -アルキル) -、ホルミル、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシから選択され、

そしてアリールおよびヘテロアリールはあるいはまた、 $C_1 - C_6$ -アルキル、 $C_1 - C_6$ -アルコキシ、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシまたはOHで少なくとも一置換されていてもよく；

【0010】

R₁ および R₂ は、互いに独立して、

水素；

非置換または少なくとも一置換の $C_1 - C_{10}$ -アルキル、 $C_3 - C_{10}$ -シクロアルキル、アリール、アリール - ($C_1 - C_{10}$ -アルキル) -、 $C_2 - C_{10}$ -アルケニル、 $C_2 - C_{10}$ -アルキニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル - ($C_1 - C_{10}$ -アルキル) - またはヘテロアリールであり、ここで、置換基は、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ -アルキル、 $C_1 - C_6$ -アルコキシ、CN、NO₂、NH₂、($C_1 - C_6$ -アルキル)アミノ -、ジ($C_1 - C_6$ -アルキル)アミノ -、OH、COOH、-COO- ($C_1 - C_6$ -アルキル)、-CONH₂、ホルミル、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシから選択され；

ヘテロアリールは、N、O および S から選択される 1 個またはそれ以上のヘテロ原子を含む 5 ~ 10 員の芳香族の単環式または二環式のヘテロ環であり；

アリールは、フェニル、インダニル、インデニルまたはナフチルであり；

ヘテロシクリルは、N、O および S から選択される 1 個またはそれ以上のヘテロ原子を

10

20

30

40

50

含む 5 ~ 10 員の脂肪族の単環式または二環式のヘテロ環である) ;

またはそのラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオイソマーおよび混合物、それらの互変異性体もしくは生理的に許容される塩 ;

ただし、Ar が窒素を含むヘテロシクリルまたはヘテロアリールで少なくとも一置換されたフェニルである場合には、A は - C (O) N H (C₁ - C₆ - アルキル) ではないものとする、

によって達成される。

【 0 0 1 1 】

式 (I) の化合物に、基、フラグメント、残基または置換基、例えば、アリール、ヘテロアリール、アルキルなどが数個存在できるならば、それらは全て互いに独立して、指示された意味を有することができ、従って、それぞれの個々の場合に、互いに同一でも異なってもよい。下記の注釈は、(例えば) アリールならびに他の全ての残基に、アリール基、- 置換基、- フラグメントまたは - 残基としてのその分類から独立して適用される。一つの例はジ (C₁ - C₁₀ - アルキル) アミノ基であり、この場合のアルキル置換基は同一でも異なってもよい (例えば、2 個のエチル、または 1 個のプロピルと 1 個のヘプチル) 。

10

【 0 0 1 2 】

式 (I) による化合物の上記の定義において、置換基、例えばアリールが非置換であってよい、またはさらなる置換基、例えば C₁ - C₆ - アルキル、C₁ - C₆ - アルコキシ、ハロゲンなどで少なくとも一置換されていてもよいならば、それは、アリールの多置換が存在するときに、さらなる置換基の群からの選択が互いに独立しているような場合に適用される。このように、さらなる置換基の全ての組み合わせは、例えば、アリールの二置換の場合に含まれる。従って、アリールはエチルで二置換されていてよい、アリールはメチルもしくはエトキシでそれぞれ一置換されていてよい、アリールはエチルもしくはフルオロでそれぞれ一置換されていてよい、アリールはメトキシで二置換されていてよい、その他であってよい。

20

【 0 0 1 3 】

アルキル、アルケニルおよびアルキニル残基は、直鎖状でも分枝状でもよい。このことは、それらが他の基、例えばアルコキシ基 (C₁ - C₁₀ - アルキル - O -)、アルコシカルボニル基もしくはアミノ基の部分である場合、またはそれらが置換されている場合にも適用される。

30

【 0 0 1 4 】

アルキル基の例は次のもの : メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルである。これは、これらの残基の n - 異性体、およびイソプロピル、イソブチル、イソペンチル、sec - ブチル、tert - ブチル、ネオペンチル、3, 3 - ジメチルブチルなどの両方を含む。さらに、別に述べない限り、ここでアルキルという用語は、非置換のアルキル残基、ならびに 1 個またはそれ以上の、例えば 1 個、2 個、3 個または 4 個の、同じまたは異なる残基、例えばアリール、ヘテロアリール、アルコキシまたはハロゲンで置換されているアルキル残基をも包含する。置換基はアルキル基の任意の所望の位置に存在することができる。

40

【 0 0 1 5 】

シクロアルキル基の例は次のもの : 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、シクロヘプチルおよびシクロオクチルである。全てのシクロアルキル基は、アルキル基の場合に上記で説明したように、非置換であってよい、または場合により 1 個またはそれ以上のさらなる残基で置換されていてもよい。

【 0 0 1 6 】

アルケニルおよびアルキニル基の例は、ビニル残基、1 - プロペニル残基、2 - プロペニル残基 (アリル残基)、2 - ブテニル残基、2 - メチル - 2 - プロペニル残基、3 - メチル - 2 - ブテニル残基、エチニル残基、2 - プロピニル残基 (プロパルギル残基)、2 - ブチニル残基または 3 - ブチニル残基である。ここでアルケニルという用語は、少なく

50

とも 3 個の炭素原子を含むシクロアルケニル残基およびシクロアルケニル - アルキル - 残基（シクロアルケニルで置換されたアルキル）をも明確に包含する。シクロアルケニル残基の例は、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニルおよびシクロオクテニルである。

【 0 0 1 7 】

アルケニル残基は、直鎖または分枝鎖中に 1 ~ 3 個の共役または非共役二重結合を有することができる；同じことは三重結合に関してアルキニル残基に適用される。アルケニルおよびアルキニル残基は、アルキル基の場合に上記で説明したように、非置換であってよい、または場合により 1 個またはそれ以上のさらなる残基で置換されていてもよい。

【 0 0 1 8 】

ポリシクロアルキル残基の例は次のもの：アダマンチル、キヌクリジニル、ボルナニル、ノルボルナニル、ボルネニルおよびノルボルネニルである。

【 0 0 1 9 】

別に述べない限り、上記のアリール、ヘテロアリールおよびヘテロ環式残基は、非置換であってよい、または上記の定義で示した置換基の 1 個またはそれ以上、例えば 1 個、2 個、3 個または 4 個を有していてもよく、これらの置換基は任意の所望の位置に存在することができる。一置換のフェニル残基において、例えば、置換基は 2 - 位、3 - 位または 4 - 位にあってよく、二置換のフェニル残基において、置換基は 2 , 3 - 位、2 , 4 - 位、2 , 5 - 位、2 , 6 - 位、3 , 4 - 位または 3 , 5 - 位にあってよい。三置換のフェニル残基において、置換基は 2 , 3 , 4 - 位、2 , 3 , 5 - 位、2 , 3 , 6 - 位、2 , 4 , 5 - 位、2 , 4 , 6 - 位または 3 , 4 , 5 - 位にあってよい。四置換のフェニル残基において、置換基は 2 , 3 , 4 , 5 - 位、2 , 3 , 4 , 6 - 位または 2 , 3 , 5 , 6 - 位にあってよい。

【 0 0 2 0 】

一価残基に関する上記の定義ならびに下記の定義は、二価残基であるフェニレン、ナフチレンおよびヘテロアリーレンにも同様に適用される。これらの二価残基（フラグメント）は、任意の環炭素原子により隣接基に結合してよい。フェニレン残基の場合、これらは 1 , 2 - 位（オルト - 位）、1 , 3 - 位（メタ - 位）または 1 , 4 - 位（パラ - 位）にあってよい。1 個のヘテロ原子を含む 5 員環芳香族化合物、例えば、チオフェンまたはフランなどの場合、2 個の自由結合手は 2 , 3 - 位、2 , 4 - 位、2 , 5 - 位または 3 , 4 - 位にあってよい。ピリジンから誘導される二価残基は、2 , 3 - 、2 , 4 - 、2 , 5 - 、2 , 6 - 、3 , 4 - または 3 , 5 - ピリジンジイル残基であってよい。非対称の二価残基の場合、本発明は全ての位置異性体を包含し、すなわち、例えば 3 , 4 - ピリジンジイル残基の場合、それは、一方の隣接基が 2 - 位に存在し、他方の隣接基が 3 - 位に存在する化合物、ならびに一方の隣接基が 3 - 位に存在し、他方の隣接基が 2 - 位に存在する化合物を包含する。

【 0 0 2 1 】

別に述べない限り、ヘテロアリール残基、ヘテロアリーレン残基、ヘテロシクリル残基、ヘテロシクリレン残基および窒素に結合した 2 個の基で形成される環は、好ましくは、完全飽和、部分飽和または環全不飽和の、同一でも異なってもよい 1 個、2 個、3 個または 4 個のヘテロ原子を含むヘテロ環（すなわち、ヘテロシクロアルカン、ヘテロシクロアルケン、ヘテロ芳香族化合物）から誘導され；より好ましくは、それらは、同一でも異なってもよい 1 個、2 個または 3 個、特に 1 個または 2 個のヘテロ原子を含むヘテロ環から誘導される。別に述べない限り、ヘテロ環は、単環式または多環式、例えば単環式、二環式または三環式であってよい。好ましくは、それらは単環式または二環式である。これらの環は、好ましくは 5 員環、6 員環または 7 員環である。式 (I) の化合物に存在する残基を誘導できる単環式および二環式ヘテロ環系は、ピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、ピラゾール、1 , 2 , 3 - トリアゾール、1 , 2 , 4 - トリアゾール、1 , 3 - ジオキサゾール、1 , 3 - オキサゾール（＝オキサゾール）、1 , 2 - オキサゾール（＝イソキサゾール）、1 , 3 - チアゾール（＝チアゾール）、1 , 2 - チアゾール（＝イソ

10

20

30

40

50

チアゾール)、テトラゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、ピラン、チオピラン、1, 4 - ジオキシン、1, 2 - オキサジン、1, 3 - オキサジン、1, 4 - オキサジン、1, 2 - チアジン、1, 3 - チアジン、1, 4 - チアジン、1, 2, 3 - トリアジン、1, 2, 4 - トリアジン、1, 3, 5 - トリアジン、1, 2, 4, 5 - テトラジン、アゼピン、1, 2 - ジアゼピン、1, 3 - ジアゼピン、1, 4 - ジアゼピン、1, 3 - オキサアゼピン、1, 3 - チアゼピン、インドール、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、ベンゾチアゾール、ベンズイミダゾール、ベンゾジオキソール、キノリン、イソキノリン、キナゾリン、キノキサリン、フタラジン、チエノチオフェン、1, 8 - ナフチリジンおよび他のナフチリジン、プテリジンまたはフェノチアジンであり、それらの各々は、それぞれの形態が公知かつ安定である場合に、飽和形態(ペルヒドロ形態)または部分不飽和形態(例えばジヒドロ形態またはテトラヒドロ形態)または最大不飽和形態にある。本明細書で用いられるように、「アリアル」という用語または「ヘテロアリアル」という用語は、両方の環が芳香族である二環式残基、ならびに一方の環だけが芳香族である二環式残基を含む。好適な脂肪族ヘテロ環は、例えば、飽和ヘテロ環であるピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、イソチアゾリジン、チアゾリジン、イソオキサゾリジン、オキサゾリジン、テトラヒドロフラン、ジオキソラン、2 - オキソ - アゼパン、モルホリンおよびチオモルホリン、ならびに部分不飽和ヘテロ環であるイソクロマニル、クロマニル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリルおよび1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリルを包含する。ヘテロ環式基の不飽和度は、それらの個々の定義で示される。

10

20

【0022】

これらのヘテロ環から誘導できる置換基は、任意の好適な炭素原子を介して結合することができる。窒素ヘテロ環から誘導される残基は、環窒素原子上に水素または置換基を有することができ、その例は、ピロール、イミダゾール、ピロリジン、モルホリン、ピペラジン残基などを包含する。これらの窒素ヘテロ環式残基は、特に個々のヘテロ環式残基が炭素原子に結合しているならば、環窒素原子を介して結合することもできる。例えば、チエニル残基は2 - チエニルまたは3 - チエニルとして、ピペリジニル残基は1 - ピペリジニル(=ピペリジノ)、2 - ピペリジニル、3 - ピペリジニルまたは4 - ピペリジニルとして存在することができる。好適な窒素ヘテロ環は、N - オキシドとして、または生理的に許容される酸から誘導される対イオンを含む四級塩として存在することもできる。ピリジニル残基は、例えば、ピリジン - N - オキシドとして存在することができる。

30

【0023】

アリアルアルキルは、アルキル残基であって、このアルキル基それ自体がアリアル残基で置換されているものを意味する。ヘテロアリアルアルキルは、アルキル残基であって、このアルキル基それ自体がヘテロアリアル残基で置換されているものを意味する。ヘテロシクリルアリアルアルキルは、アルキル残基であって、このアルキル基それ自体がヘテロシクリル残基で置換されているものを意味する。アルキル、ヘテロアリアル、ヘテロシクリルおよびアリアルの定義および可能な置換については、上記の定義が参照される。

【0024】

ハロゲンは、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素、好ましくはフッ素、塩素または臭素、最も好ましくはフッ素または塩素である。

40

【0025】

本発明は、式(I)の化合物の全ての立体異性体形態を包含する。式(I)の化合物に存在する不斉中心は全て互いに独立して、S配置またはR配置を有する。本発明は、全ての可能なエナンチオマーおよびジアステレオマーならびに2種またはそれ以上の立体異性体の全ての比率の混合物、例えばエナンチオマーおよび/またはジアステレオマーの混合物を包含する。従って、エナンチオマーとして存在しうる本発明に係る化合物は、エナンチオマー的に純粋な形態で、左旋性および右旋性対掌体の両者として、ラセミ体形態として、および2種のエナンチオマーの全ての比率の混合物の形態で存在することができる。シス/トランス異性の場合、本発明は、シス形態およびトランス形態の両者、ならびにこ

50

これらの形態の全ての比率の混合物を包含する。これらの全ての形態は本発明の目的である。個々の立体異性体の製造は、所望により、慣用方法、例えばクロマトグラフィーもしくは結晶化により混合物を分離するか、合成のために立体化学的に一様な出発材料を使用するか、または立体選択的合成によって行うことができる。場合により、立体異性体を分離する前に誘導体化を行うことができる。立体異性体の混合物の分離は、式(Ⅰ)の化合物の段階または合成中の中間体の段階で行うことができる。本発明はまた、式(Ⅰ)の化合物の全ての互変異性体形態、特にケト-エノール互変異性を包含し、すなわち、個々の化合物はそれらのケト形態またはそれらのエノール形態またはそれらの全ての比率の混合物の何れとしても存在することができる。

【0026】

10

式(Ⅰ)による化合物が1個またはそれ以上の酸性または塩基性基を含む場合には、本発明はまた、それらの相当する生理的または毒物学的に許容される塩を含む。

【0027】

生理的に許容される塩は、それらが出発または塩基化合物と比較して大きな水溶性を有するため、医療用途に特に適している。これらの塩は生理的に許容されるアニオンまたはカチオンを有するべきである。本発明の化合物の生理的に許容される好適な酸付加塩は、無機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、リン酸、メタリン酸、硝酸、スルホン酸および硫酸の塩、そしてまた有機酸、例えば酢酸、テオフィリン酢酸、メチレン-ビス-b-オキシナフトエ酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、クエン酸、エタンスルホン酸、サリチル酸、フマル酸、グルコン酸、グリコール酸、イセチオン酸、乳酸、ラクチオン酸、マレイン酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、コハク酸、p-トルエンスルホン酸、酒石酸およびトリフルオロ酢酸などの塩である。好適な製薬上許容される塩基塩は、アンモニウム塩、アルカリ金属塩(例えばナトリウム塩およびカリウム塩)およびアルカリ土類金属塩(例えばマグネシウム塩およびカルシウム塩)である。

20

【0028】

製薬上許容されないアニオンを有する塩も、製薬上許容される塩を製造または精製するための有用な中間体として、そして/または非治療的用途、例えばインビトロ用途に使用するために、同様に本発明の範囲内に包含される。

【0029】

式(Ⅰ)の化合物が分子中に酸性および塩基性基を同時に含む場合には、本発明はまた、上記の塩に加えて、内部塩またはベタイン(双性イオン)を包含する。

30

【0030】

式(Ⅰ)によるそれぞれの塩は、当業者に公知である慣用方法、例えばこれらを溶剤または分散剤中で有機または無機の酸または塩基と接触させるか、または他の塩を用いてアニオン交換もしくはカチオン交換することにより得ることができる。

【0031】

本発明はさらに、式(Ⅰ)の化合物の全ての溶媒和物、例えば水和物またはアルコールとの付加物、式(Ⅰ)の化合物の活性代謝物、そしてまた生理的に耐容性および切断可能な基を含む誘導体、例えばエステルまたはアミドを包含する。

【0032】

40

本明細書で用いられる「生理的機能性誘導体」という用語は、式Ⅰの本発明の化合物の任意の生理的に許容される誘導体、例えば、哺乳類、例えばヒトに投与したときに式Ⅰの化合物またはその活性代謝物を(直接的または間接的に)形成できるエステルに関する。

【0033】

生理的機能性誘導体はまた、本発明の化合物のプロドラッグを包含する。このようなプロドラッグは、インビボで代謝されて本発明の化合物になることができる。これらのプロドラッグは、それら自体が活性でも活性でなくてもよく、そして同様に本発明の目的である。

【0034】

本発明の化合物は、種々の多形形態、例えば非晶質形態および結晶質形態で存在するこ

50

ともできる。本発明の化合物の全ての多形形態は、本発明の範囲内に包含され、そして本発明の別の態様である。

【0035】

好ましい化合物は、

A が、A 1 であり；

R が、非置換または少なくとも一置換の $C_1 - C_{10}$ - アルキル、アリール、アリール - ($C_1 - C_{10}$ - アルキル) - 、ヘテロアリール、ヘテロアリール - ($C_1 - C_{10}$ - アルキル) - 、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル - ($C_1 - C_{10}$ - アルキル) - 、 $C_3 - C_{10}$ - シクロアルキル、ポリシクロアルキル、 $C_2 - C_{10}$ - アルケニルまたは $C_2 - C_{10}$ - アルキニルであり、

10

ここで、置換基は、ハロゲン、-CN、 $C_1 - C_{10}$ - アルキル、-NO₂、-OR₁、-C(O)OR₁、-O-C(O)R₁、-NR₁R₂、-NHC(O)R₁、-C(O)NR₁R₂、-SR₁、-S(O)R₁、-SO₂R₁、-NH₂SO₂R₁、-SO₂NR₁R₂、-C(S)NR₁R₂、-NHC(S)R₁、-O-SO₂R₁、-SO₂-O-R₁、オキソ、-C(O)R₁、-C(NH)NH₂、ヘテロシクリル、 $C_3 - C_{10}$ - シクロアルキル、アリール - ($C_1 - C_6$ - アルキル) - 、アリール、ヘテロアリール、トリフルオロメチル、トリフルオロメチルスルファニルおよびトリフルオロメトキシから選択され、

そしてアリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールはあるいはまた、 $C_1 - C_6$ - アルキル、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシまたはOHで少なくとも一置換されていてもよく；

20

R₁ および R₂ が、互いに独立して、

水素；

非置換または少なくとも一置換の $C_1 - C_{10}$ - アルキル、 $C_3 - C_{10}$ - シクロアルキル、アリール、アリール - ($C_1 - C_{10}$ - アルキル) - 、 $C_2 - C_{10}$ - アルケニル、 $C_2 - C_{10}$ - アルキニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル - ($C_1 - C_{10}$ - アルキル) - またはヘテロアリールであり、ここで、置換基は、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ - アルキル、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ、CN、NO₂、NH₂、($C_1 - C_6$ - アルキル) アミノ - 、ジ($C_1 - C_6$ - アルキル) アミノ - 、OH、COOH、-COO- ($C_1 - C_6$ - アルキル)、-CONH₂、ホルミル、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシから選択され；

30

ヘテロアリールが、N、O および S から選択される 1 個またはそれ以上のヘテロ原子を含む 5 ~ 10 員の芳香族の単環式または二環式のヘテロ環であり；

アリールが、フェニル、インダニル、インデニルまたはナフチルであり；

ヘテロシクリルが、N、O および S から選択される 1 個またはそれ以上のヘテロ原子を含む 5 ~ 10 員の脂肪族の単環式または二環式のヘテロ環である式 (I) 化合物である。

【0036】

別の実施形態において、好ましい化合物は、

R が、非置換または少なくとも一置換の $C_1 - C_{10}$ - アルキル、アリール、アリール - ($C_1 - C_{10}$ - アルキル) - 、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル - ($C_1 - C_{10}$ - アルキル) - 、 $C_3 - C_{10}$ - シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリール - ($C_1 - C_{10}$ - アルキル) - であり、

40

ここで、置換基は、ハロゲン、-CN、 $C_1 - C_{10}$ - アルキル、-NO₂、-OR₁、-C(O)OR₁、-O-C(O)R₁、-NR₁R₂、-NHC(O)R₁、-C(O)NR₁R₂、-SR₁、-S(O)R₁、-SO₂R₁、-NH₂SO₂R₁、-SO₂NR₁R₂、-C(S)NR₁R₂、-NHC(S)R₁、-O-SO₂R₁、-SO₂-O-R₁、オキソ、-C(O)R₁、-C(NH)NH₂、ヘテロシクリル、 $C_3 - C_{10}$ - シクロアルキル、アリール - ($C_1 - C_6$ - アルキル) - 、アリール、ヘテロアリール、トリフルオロメチル、トリフルオロメチルスルファニルおよびトリフルオロメトキシから選択され、

そしてアリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールはあるいはまた、 $C_1 - C_6$ -

50

アルキル、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロエトキシまたはOHで少なくとも一置換されていてもよく；

R 1 および R 2 が、互いに独立して、

水素；

非置換または少なくとも一置換の $C_1 - C_{10}$ - アルキル、 $C_3 - C_{10}$ - シクロアルキル、アリール、アリール - ($C_1 - C_{10}$ - アルキル) - 、 $C_2 - C_{10}$ - アルケニル、 $C_2 - C_{10}$ - アルキニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル - ($C_1 - C_{10}$ - アルキル) - またはヘテロアリールであり、ここで、置換基は、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ - アルキル、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ、CN、 NO_2 、 NH_2 、($C_1 - C_6$ - アルキル) アミノ - 、ジ($C_1 - C_6$ - アルキル) アミノ - 、OH、 $COOH$ 、 $-COO-$ ($C_1 - C_6$ - アルキル)、 $-CONH_2$ 、ホルミル、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシから選択され；

10

ヘテロアリールが、N、O および S から選択される 1 個またはそれ以上のヘテロ原子を含む 5 ~ 10 員の芳香族の単環式または二環式のヘテロ環であり；

アリールが、フェニル、インダニル、インデニルまたはナフチルであり；

ヘテロシクリルが、N、O および S から選択される 1 個またはそれ以上のヘテロ原子を含む 5 ~ 10 員の脂肪族の単環式または二環式のヘテロ環である式 (I) 化合物である。

【0037】

別の実施形態において、好ましい化合物は、

Ar が、非置換または少なくとも一置換のフェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、チオフェニル、イソキサゾリル、ベンゾ [b] チオフェニル、ベンゾジオキサリルまたはチアゾロ [3, 2-b] [1, 2, 4] - チアゾリルであり、

20

ここで、置換基は、ハロゲン、 $-CN$ 、 NO_2 、 $C_1 - C_{10}$ - アルキル、 $-OR_1$ 、 $-C(O)OR_1$ 、 $-O-C(O)R_1$ 、 $-NR_1R_2$ 、 $-NHC(O)R_1$ 、 $-C(O)NR_1R_2$ 、 $-NHC(S)R_1$ 、 $-C(S)NR_1R_2$ 、 $-SR_1$ 、 $-S(O)R_1$ 、 $-SO_2R_1$ 、 $-NH-SO_2R_1$ 、 $-SO_2NR_1R_2$ 、 $-O-SO_2R_1$ 、 $-SO_2-O-R_1$ 、アリール、ヘテロアリール、アリール - ($C_1 - C_6$ - アルキル) - 、ホルミル、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシから選択され、

そしてアリールおよびヘテロアリールはあるいはまた、 $C_1 - C_6$ - アルキル、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシまたはOHで少なくとも一置換されていてもよく；

30

R 1 および R 2 が、互いに独立して、

水素；

非置換または少なくとも一置換の $C_1 - C_{10}$ - アルキル、 $C_3 - C_{10}$ - シクロアルキル、アリール、アリール - ($C_1 - C_{10}$ - アルキル) - 、 $C_2 - C_{10}$ - アルケニル、 $C_2 - C_{10}$ - アルキニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル - ($C_1 - C_{10}$ - アルキル) - またはヘテロアリールであり、ここで、置換基は、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ - アルキル、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ、CN、 NO_2 、 NH_2 、($C_1 - C_6$ - アルキル) アミノ - 、ジ($C_1 - C_6$ - アルキル) アミノ - 、OH、 $COOH$ 、 $-COO-$ ($C_1 - C_6$ - アルキル)、 $-CONH_2$ 、ホルミル、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシから選択され；

ヘテロアリールが、N、O および S から選択される 1 個またはそれ以上のヘテロ原子を含む 5 ~ 10 員の芳香族の単環式または二環式のヘテロ環であり；

40

アリールが、フェニル、インダニル、インデニルまたはナフチルであり；

ヘテロシクリルが、N、O および S から選択される 1 個またはそれ以上のヘテロ原子を含む 5 ~ 10 員の脂肪族の単環式または二環式のヘテロ環である式 (I) 化合物である。

【0038】

より好ましい化合物は、

A が、A 1 であり；

R が、非置換または少なくとも一置換の $C_1 - C_{10}$ - アルキル、アリール、アリール - ($C_1 - C_{10}$ - アルキル) - 、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル - ($C_1 - C_{10}$ - アルキル) - 、 $C_3 - C_{10}$ - シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリール - ($C_1 - C_{10}$

50

- アルキル) - であり、

ここで、置換基は、ハロゲン、 $C_1 - C_{10}$ -アルキル、-OR1、-C(O)OR1、-NR1R2、-C(O)NR1R2、-SR1、-SO₂R1、-SO₂NR1R2、オキソ、-C(O)R1、-C(NH)NH₂、ヘテロシクリル、 $C_3 - C_{10}$ -シクロアルキル、アリール-($C_1 - C_6$ -アルキル)-、アリール、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシから選択され、

そしてアリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールはあるいはまた、 $C_1 - C_6$ -アルキル、 $C_1 - C_6$ -アルコキシ、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシまたはOHで少なくとも一置換されていてもよく；

ヘテロアリールが、イミダゾリル、チオフェニル、フラニル、イソオキサゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ベンゾイミダゾリル、インドリルまたはベンゾジオキサリルであり；

Ar が、非置換または少なくとも一置換のフェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、チオフェニル、イソオキサゾリル、ベンゾ[*b*]チオフェニル、ベンゾジオキサリルまたはチアゾロ[3, 2-*b*][1, 2, 4]-チアゾリルであり、

ここで、置換基は、ハロゲン、 $C_1 - C_{10}$ -アルキル、-OR1、-C(O)OR1、-NR1R2、-C(O)NR1R2、アリール、ヘテロアリール、アリール-($C_1 - C_6$ -アルキル)-、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシから選択され、

そしてアリールおよびヘテロアリールはあるいはまた、 $C_1 - C_6$ -アルキル、 $C_1 - C_6$ -アルコキシ、ハロゲン、トリフルオロメチルまたはOHで少なくとも一置換されていてもよく；

【0039】

R1 および R2 が、互いに独立して、

水素；

非置換または少なくとも一置換の $C_1 - C_{10}$ -アルキル、 $C_3 - C_{10}$ -シクロアルキル、アリール、アリール-($C_1 - C_{10}$ -アルキル)-、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル-($C_1 - C_{10}$ -アルキル)-またはヘテロアリールであり、ここで、置換基は、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ -アルキル、 $C_1 - C_6$ -アルコキシ、NH₂、($C_1 - C_6$ -アルキル)アミノ-、ジ($C_1 - C_6$ -アルキル)アミノ-、OH、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシから選択され；

ヘテロアリールが、N、OおよびSから選択される1個またはそれ以上のヘテロ原子を含む5～10員の芳香族の単環式または二環式のヘテロ環であり；ヘテロアリールが、好ましくはイミダゾリル、チオフェニル、フラニル、イソオキサゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル、ベンゾイミダゾリル、インドリルまたはベンゾジオキサリルであり；

アリールが、フェニル、インダニル、インデニルまたはナフチルであり；アリールが、好ましくはフェニルまたはナフチルであり；

ヘテロシクリルが、N、OおよびSから選択される1個またはそれ以上のヘテロ原子を含む5～10員の脂肪族の単環式または二環式のヘテロ環であり；ヘテロシクリルが、好ましくは2-オキソ-アゼパニル、テトラヒドロフラニル、1, 3-ジオキサニル、モルホリニル、ピペラジニルまたはピペリジニルである式(I)化合物である。

【0040】

よりいっそう好ましい化合物は、

A が、A1 であり；

R が、非置換または少なくとも一置換の $C_1 - C_{10}$ -アルキル、アリール、アリール-($C_1 - C_{10}$ -アルキル)-、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル-($C_1 - C_{10}$ -アルキル)-、 $C_3 - C_{10}$ -シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリール-($C_1 - C_{10}$ -アルキル)-であり、

ここで、置換基は、ハロゲン、 $C_1 - C_{10}$ -アルキル、-OR1、-C(O)OR1、-NR1R2、-C(O)NR1R2、-SR1、-SO₂R1、-SO₂NR1R2、

10

20

30

40

50

オキソ、 $-C(O)R_1$ 、 $-C(NH)NH_2$ 、ヘテロシクリル、 C_3-C_{10} -シクロアルキル、アリール- $(C_1-C_6$ -アルキル)-、アリール、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシから選択され、

そしてアリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールはあるいはまた、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシまたはOHで少なくとも一置換されていてもよく；

A_rが、非置換または少なくとも一置換のフェニル、ピリジニルまたはピリミジニであり、

ここで、置換基は、ハロゲン、 C_1-C_{10} -アルキル、 $-OR_1$ 、 $-C(O)OR_1$ 、 $-NR_1R_2$ 、 $-C(O)NR_1R_2$ 、アリール、ヘテロアリール、アリール- $(C_1-C_6$ -アルキル)-、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシから選択され、

そしてアリールおよびヘテロアリールはそれら自体が、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、ハロゲン、トリフルオロメチルまたはOHで少なくとも一置換されていてもよく；

【0041】

R₁およびR₂が、互いに独立して、

水素；

非置換または少なくとも一置換の C_1-C_{10} -アルキル、 C_3-C_{10} -シクロアルキル、アリール、アリール- $(C_1-C_{10}$ -アルキル)-、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル- $(C_1-C_{10}$ -アルキル)-またはヘテロアリールであり、ここで、置換基は、ハロゲン、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、 NH_2 、 $(C_1-C_6$ -アルキル)アミノ-、ジ $(C_1-C_6$ -アルキル)アミノ-、OH、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシから選択され；

ヘテロアリールが、N、OおよびSから選択される1個またはそれ以上のヘテロ原子を含む5～10員の芳香族の単環式または二環式のヘテロ環であり；ヘテロアリールが、好ましくはイミダゾリル、チオフェニル、フラニル、イソオキサゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル、ベンゾイミダゾリル、インドリルまたはベンゾジオキサリルであり；

アリールが、フェニル、インダニル、インデニルまたはナフチルであり；アリールが、好ましくはフェニルまたはナフチルであり；

ヘテロシクリルが、N、OおよびSから選択される1個またはそれ以上のヘテロ原子を含む5～10員の脂肪族の単環式または二環式のヘテロ環であり；ヘテロシクリルが、好ましくは2-オキソ-アゼパニル、テトラヒドロフラニル、1,3-ジオキサニル、モルホリニル、ピペラジニルまたはピペリジニルである、式(I)化合物である。

【0042】

さらによりいっそう好ましい化合物は、

Aが、A₁であり；

Rが、非置換または少なくとも一置換のアリール- $(C_1-C_6$ -アルキル)-またはヘテロアリール- $(C_1-C_6$ -アルキル)-であり、

ここで、置換基は、ハロゲン、 C_1-C_6 -アルキル、 $-OH$ 、 $-O$ -アリール、 C_1-C_6 -アルコキシ、 $-O$ -(C_1-C_6 -アルキレン)- $N(C_1-C_6$ -アルキル)₂、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O$ -(C_1-C_6 -アルキル)、 $-NH_2$ 、 $-N(C_1-C_6$ -アルキル)₂、 $-NH(C_1-C_6$ -アルキル)、 $-NH(C_1-C_{10}$ -シクロアルキル)、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH$ -ヘテロアリール、 $-C(O)NH$ -(C_1-C_6 -アルキル)、 $-SO_2(C_1-C_6$ -アルキル)、 $-SO_2NH_2$ 、 $-C(O)$ -ヘテロシクリル、 $-C(NH)NH_2$ 、ヘテロシクリル、アリール- $(C_1-C_6$ -アルキル)-、アリール、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシから選択され、

そしてアリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールはあるいはまた、 C_1-C_3 -アルキル、 C_1-C_3 -アルコキシ、フッ素、塩素、臭素、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシまたはOHで少なくとも一置換されていてもよく；

ヘテロアリールが、イミダゾリル、チオフェニル、フラニル、イソオキサゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ベンゾイミダゾリル、インドリルまたはベンゾジオキサソリルであり；

アリールが、フェニルまたはナフチルであり；

ヘテロシクリルが、モルホリニル、ピペラジニルまたはピペリジニルである式 (I) の化合物である。

【 0 0 4 3 】

別の実施形態において、特に好ましい化合物は、

A が、A 1 であり；

A r が、非置換または少なくとも一置換のフェニル、ピリジン - 4 - イルまたはピリミジン - 4 - イルであり、 10

ここで、置換基は、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ - アルキル、 $-OH$ 、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O - (C_1 - C_6 - \text{アルキル})$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(C_1 - C_6 - \text{アルキル})_2$ 、 $-NH(C_1 - C_6 - \text{アルキル})$ 、 $-NH(C_1 - C_{10} - \text{シクロアルキル})$ 、 $-NH(\text{ヘテロシクリル} - (C_1 - C_6 - \text{アルキル} -))$ 、 $-NH(\text{アリール} - (C_1 - C_6 - \text{アルキル} -))$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH - (C_1 - C_6 - \text{アルキル})$ 、アリールおよびヘテロアリールから選択され、

そしてアリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールはあるいはまた、 $C_1 - C_3$ - アルキル、 $C_1 - C_3$ - アルコキシ、フッ素、塩素、臭素、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシまたはOHで少なくとも一置換されていてもよく； 20

ヘテロアリールが、ピリジニルまたはピリミジニルであり；

アリールが、フェニルまたはナフチルであり；

ヘテロシクリルが、モルホリニル、ピペラジニルまたはピペリジニルである式 (I) の化合物である。

【 0 0 4 4 】

特に好ましい化合物は、

A が、A 1 であり；

R が、非置換または少なくとも一置換のベンジル、フェニルエチル - 、フェニルプロピル - 、ピリジニルメチル - 、ピリジニルエチル - またはピリジニルプロピル - であり、

ここで、置換基は、塩素、臭素、フッ素、トリフルオロメチルおよびカルボキシから 30

A r が、非置換または少なくとも一置換のピリジン - 4 - イル、ピリミジン - 4 - イルまたはフェニルであり、

ここで、置換基は、メチルアミノ - 、エチルアミノ - 、プロピルアミノ - 、ブチルアミノ - 、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、メチル、エチル、プロピル、(フェニルエチル)アミノ - 、ベンジルアミノ - および(モルホリニルエチル)アミノ - から選択される式 (I) の化合物である。

【 0 0 4 5 】

下記のものからなる群から選択される式 (I) の化合物が格別に好ましい：

6 - (2 - ブチルアミノ - ピリミジン - 4 - イル) - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 40
- ピリダジン - 4 - カルボン酸 (3 - ピリジン - 3 - イル - プロピル) - アミド、

6 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - フェニル) - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ
- ピリダジン - 4 - カルボン酸 (3 - ピリジン - 3 - イル - プロピル) - アミド、

6 - (4 - ヒドロキシ - 3 , 5 - ジメチル - フェニル) - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒ
ドロ - ピリダジン - 4 - カルボン酸 (3 - ピリジン - 3 - イル - プロピル) - アミド、

6 - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - ピリダジン -
4 - カルボン酸 (3 - ピリジン - 3 - イル - プロピル) - アミド、

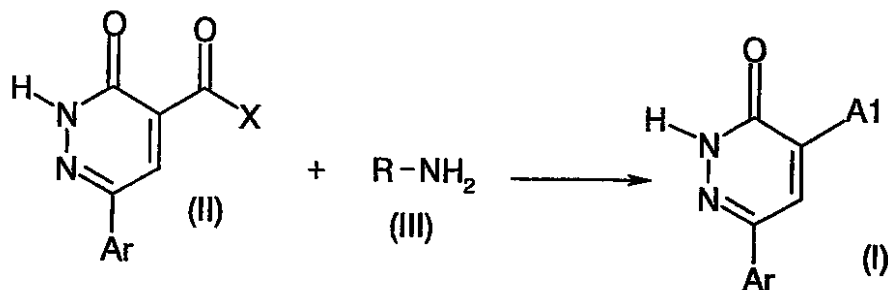
6 - (2 - エチルアミノ - ピリミジン - 4 - イル) - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ
- ピリダジン - 4 - カルボン酸 4 - クロロ - ベンジルアミド、

6 - (3 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - フェニル) - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 50

- ピリダジン - 4 - カルボン酸 4 - クロロ - ベンジルアミド、
 6 - (4 - ヒドロキシ - 3 , 5 - ジメチル - フェニル) - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - ピリダジン - 4 - カルボン酸 4 - クロロ - ベンジルアミド、
 4 - ({ [6 - (4 - ヒドロキシ - 3 , 5 - ジメチル - フェニル) - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - ピリダジン - 4 - カルボニル] - アミノ } - メチル) - 安息香酸、
 4 - ({ [6 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - フェニル) - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - ピリダジン - 4 - カルボニル] - アミノ } - メチル) - 安息香酸、
 6 - (2 - ブチルアミノ - ピリミジン - 4 - イル) - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - ピリダジン - 4 - カルボン酸 (ピリジン - 3 - イルメチル) - アミド、
 6 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシ - フェニル) - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - ピリダジン - 4 - カルボン酸 4 - クロロ - ベンジルアミド、
 6 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - フェニル) - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - ピリダジン - 4 - カルボン酸 4 - クロロ - ベンジルアミド、
 6 - [2 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エチルアミノ) - ピリミジン - 4 - イル] - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - ピリダジン - 4 - カルボン酸 4 - クロロ - ベンジルアミド、
 【 0 0 4 6 】
 6 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - フェニル) - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - ピリダジン - 4 - カルボン酸 4 - クロロ - ベンジルアミド、
 6 - (2 - メチルアミノ - ピリミジン - 4 - イル) - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - ピリダジン - 4 - カルボン酸 4 - クロロ - ベンジルアミド、
 R - 3 - オキソ - 6 - [2 - (1 - フェニル - エチルアミノ) - ピリミジン - 4 - イル] - 2 , 3 - ジヒドロ - ピリダジン - 4 - カルボン酸 (3 - フェニル - プロピル) - アミド、
 6 - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - ピリダジン - 4 - カルボン酸 4 - クロロ - ベンジルアミド、
 3 - オキソ - 6 - ピリジン - 4 - イル - N - [4 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボキサミド、
 3 - オキソ - 6 - ピリジン - 4 - イル - 2 , 3 - ジヒドロ - ピリダジン - 4 - カルボン酸 4 - プロモ - ベンジルアミド、
 3 - オキソ - 6 - ピリジン - 4 - イル - N - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボキサミド、
 N - (2 , 4 - ジクロロベンジル) - 3 - オキソ - 6 - ピリジン - 4 - イル - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボキサミド、
 3 - オキソ - 6 - ピリジン - 4 - イル - 2 , 3 - ジヒドロ - ピリダジン - 4 - カルボン酸 4 - クロロ - 2 - フルオロ - ベンジルアミド、および
 N - (4 - クロロベンジル) - 3 - オキソ - 6 - ピリジン - 4 - イル - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボキサミド。
 【 0 0 4 7 】
 好ましい、より好ましい、よりいっそう好ましい、さらによりいっそう好ましい、特に好ましい、および格別に好ましい、式 (I) による化合物の場合にも、上記の説明は、塩、立体異性体、プロドラッグ、N - オキシドなどに関しても適用され；特に、それぞれの生理的に許容される塩が包含されることが、もう一度明確に指摘される。
 【 0 0 4 8 】
 A = A 1 = C O N H R である式 (I) の誘導体は、X が官能基、好ましくは - O H、C₁ - C₁₀ - アルコキシ、クロロまたは - O - C (O) - (C₁ - C₁₀ - アルキル) である式 (I I) による化合物から得ることができる。アミン (I I I) による変換は、不活性溶剤を用いて 0 ~ 1 5 0 °C で行うことができる。
 【 0 0 4 9 】
 X が O H である場合、式 (I) の化合物は、予め添加した酸クロリドの使用または活性

化剤の存在下での反応の何れかにより、アミン誘導体のアシル化によって得ることができる。

【化 4】



10

【0050】

反応は、当業者に公知の任意の方法により酸クロリドを生成させることによって、より正確には、トルエン、ジクロロメタン中で塩化オキサリルを作用させることによって (R. D. MILLER, J. Org. Chem. 56, (4) 1453, (1991)) 行うことができ、こうして生成した酸クロリドは、塩基、例えばピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンの存在下にアミン (I I I) と反応するだろう；反応を 0 で開始することができ、酸クロリドの添加が終了したとき、媒質を室温で攪拌状態に保つか (G. DAIDONE, Heterocycles, 43, (11), 2385-96 (1996))、または必要に応じて加熱する。

20

【0051】

反応は、カルボジイミド型の活性化剤 (DCC、EDAC) 単独の存在下に (M. C. DE SAI, Tetrahedron Lett., 34, 7685, (1993))、またはヒドロキシベンゾトリアゾールおよびジメチルアミノピリジンの存在下に (J. P. GAMET, Tetrahedron 40, 1995, (1984), K. BARLOS, J. Org. Chem. 50, 696, (1985))、またはペプチド化学において結合させる (M. BODANSZKY, Principles of Peptide Synthesis; Springer-Verlag, New York, NY, pages 9-58, (1984)) もしくはアミド結合を形成する周知の方法により行うことができる。

【0052】

式 (I I) の誘導体は、フランス特許 2 4 8 1 2 8 4 および Y. Shojiro, Chem. Pharm. Bull., 19 (11) p 2354 に記載された方法により得ることができる。反応性官能基を保護する必要がある。保護基は当業者に公知の任意の方法、特に T.W. GREENE, Protective groups in Organic Synthesis, J. Wiley-Interscience Publication (1991) に記載された方法により導入される。フェノールに関しては、より特別には、無機塩基、例えば炭酸ナトリウムの存在下にアセトンおよびアセトニトリルの還流温度で導入されるベンジル基を選択することが好ましいだろう (A. R Mac Kenzie, Tetrahedron, 42, 3259, (1986))。次いで、保護基は接触水素化によるか、またはより特別には特許 WO 9 7 2 8 4 6 に記載された還流下でのトリフルオロ酢酸の使用により除去することができる。

30

【0053】

一般式 (I I I) の生成物は、商業的に得ることができるか、または Larock, Comprehensive Organic Transformation, VCH, New York, 1999 に記載された方法により、市販の生成物の反応性官能基の官能化および / または保護により得ることができる。ニトリル官能基は、触媒である BH_3 またはより正確には水素化リチウムアルミニウムの存在下に溶剤、例えばジオキサンまたは THF 中で水素により還元される (T.M. Koenig, Tetrahedron Letters, 35, 1339, (1994))。フェノール官能基は、溶剤、例えばジメチルホルムアミド中で水素化ナトリウムの存在下に出発化合物をトリメチルシリルエトキシメチルクロリドと室温で反応させることにより、トリメチルシリルエトキシメチルで保護される (J. P. WHITTEN, J. Org. Chem., 51, 1891, (1986); M P. DEWARDS, Tetrahedron, 42, 3723, (1986))。脱保護は、当業者に公知の、T.W. GREENE, Protective groups in Organic Synthesis, J. Wiley-Interscience Publication (1991) に記載された方法により行わ

40

50

れる。

【 0 0 5 4 】

保護基がトリメチルシリルエトキシメチルである式 (I) の誘導体は、溶剤、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン中で還流下にテトラブチルアンモニウムフルオリドと反応させることにより脱保護される。(J. P. WHITTEN, J. Org. Chem., 51, 1891, (1986); B. H. LIPSHUTZ, Tetrahedron Lett., 4095, (1986))。

【 0 0 5 5 】

保護基がエステルである式 (I) の誘導体は、当業者に公知の任意の方法により、特に還流状態で水酸化ナトリウムを作用させることにより鹼化することができる (L. Anzalone, J. Org. Chem., 50, 2128, (1985)).

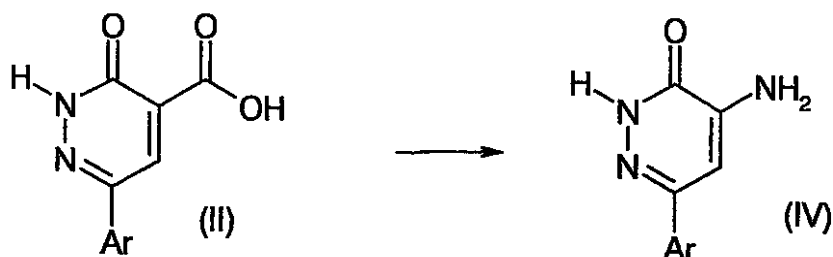
10

【 0 0 5 6 】

A = A₂ = NHCO₂R である式 (I) の誘導体に関しては、式 (I I) の誘導体を、Larock, Comprehensive Organic Transformation, VCH, New York, 1999、またはより正確には B. Singh, HETEROCYCLES, 31, (12), 2163, (1990)) に記載された方法により転位反応に付する必要がある。

【 0 0 5 7 】

【 化 5 】



20

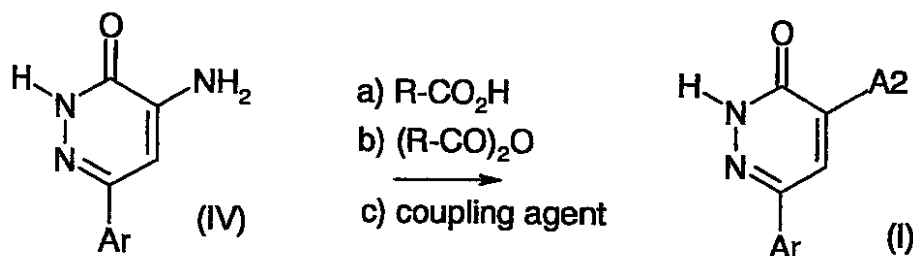
【 0 0 5 8 】

式 (I) の誘導体は、酸クロリドを用いる式 (I V) の誘導体のアシル化による経路 a)、もしくは無水物を用いる式 (I V) の誘導体のアシル化による経路 b) の何れか、または活性化剤の存在下での酸の反応による経路 c) によって得ることができる。

【 0 0 5 9 】

30

【 化 6 】



【 0 0 6 0 】

40

経路 (a) によれば、反応は、塩基、例えばピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンの存在下に行われ；反応を 0 で開始することができ、酸クロリドの添加が終了したとき、媒質を室温で攪拌状態に保つか (G. DAIDONE, Heterocycles, 43, (11), 2385-96 (1996))、または必要に応じて加熱する。

【 0 0 6 1 】

経路 (b) によれば、反応は、不活性溶剤、例えばキシレンもしくはテトラヒドロフラン (F. ALBERICIO, Synth. Commun., 31, (2), 225-32, (2001))もしくはジクロロメタン (G. PROCTER, Tetrahedron, 51, (47), 12837-842, (1995))の還流温度で、または無水物それ自体の中で行われる。

【 0 0 6 2 】

50

経路(c)によれば、反応は、カルボジイミド型の活性化剤(DCC、EDAC)単独の存在下に(M. C. DESAI, Tetrahedron Lett., 34, 7685, (1993))、またはヒドロキシベンゾトリアゾールおよびジメチルアミノピリジンの存在下に(J. P. GAMET, Tetrahedron 40, 1995, (1984), K. BARLOS, J. Org. Chem. 50, 696, (1985))、またはペプチド化学において結合させる(M. BODANSZKY, Principles of Peptide Synthesis; Springer-Verlag, New York, NY, pages 9-58, (1984))もしくはアミド結合を形成する周知の方法により行われる。

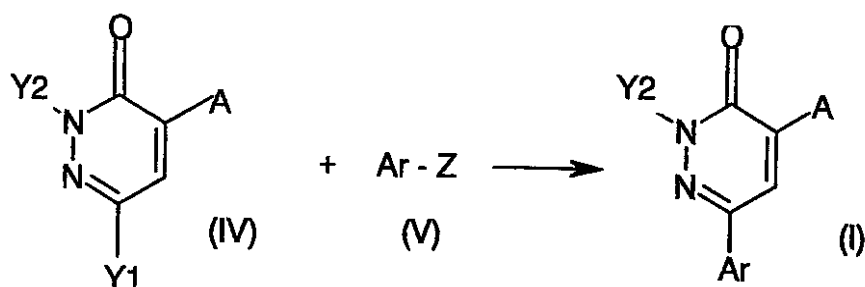
【0063】

さらに、一般式(I)による化合物は、Suzukiの反応によるパラジウム触媒作用結合によって製造することができる(I. Parrot ら, Synthesis; 7; 1999; 1163-1168)。これによって、Y1がハロゲン、B(OH)₂またはSn(C₁-C₁₀-アルキル)であり、そしてY2がHまたは保護基である式(IV)の化合物は、式(V)の化合物を用いて変換される。

10

【0064】

【化7】



20

【0065】

Zは、例えばB(OH)₂、B(C₁-C₁₀-アルキル)₂、Sn(C₁-C₁₀-アルキル)₃、Zn(C₁-C₁₀-アルキル)またはハロゲンであってよい。Y2が保護基である場合、この保護基は(IV)と(V)との反応後に当業者に公知の方法を用いて除去される。当業者に公知の全ての保護基、好ましくはトリメチルシリルエトキシメチル-を保護基として用いることができる。パラジウム触媒作用結合を行うために、当業者に公知の全てのパラジウム錯体、好ましくはPd(トリフェニルホスフィン)₄(Pd-テトラキス-触媒)を採用することができ、これは好ましくは酢酸パラジウムからその場所で得られる。

30

【0066】

式(I)の化合物は単離され、そして公知方法、例えば結晶化、クロマトグラフィーまたは抽出により精製することができる。

【0067】

本発明の対象はまた、それぞれ医薬または薬剤としての一般式(I)による化合物の使用である。置換基AおよびAr(ならびに前記の置換基により定義された全てのさらなる置換基)の定義に関して、化合物について上記の文脈において提示したのと同じ説明が、そのまま適用される。

40

【0068】

一般式(I)による化合物であって、該化合物が上記の好ましい、より好ましい、よりいっそう好ましい、さらによりいっそう好ましい、特に好ましい、および格別に好ましい意味を有するものの、医薬としての使用もまた、本発明の対象である。

【0069】

一般式(I)の化合物はキナーゼ阻害剤であり、従ってキナーゼの異常活性に起因することのある疾患の治療に採用することができる。異常キナーゼ活性としては、例えば、PI3K、Akt、GSK-3などのものを挙げることができる。

【0070】

50

特に、本発明に係る化合物は、キナーゼ GSK-3 の阻害のために用いることができる。この効果は、代謝性疾患、例えばⅠⅠ型糖尿病または神経変性性疾患、例えばアルツハイマー病の治療にとって特に有意義である。

【0071】

さらに、一般式 (I) による化合物は、タウタンパク質のリン酸化に関して阻害効果を有する。この効果は、神経変性性疾患、例えばアルツハイマー病の治療にとって特に有意義である。

【0072】

本発明に係る化合物により治療できる疾患の例は、次のもの：神経変性性疾患、卒中、頭蓋および脊髄外傷ならびに末梢性ニューロパシー、肥満、代謝性疾患、ⅠⅠ型糖尿病、本態性高血圧、アテローム性動脈硬化症、多嚢胞性卵巣症候群、X 症候群、免疫不全または癌を包含する。神経変性性疾患は、好ましくは次のもの：アルツハイマー病、パーキンソン病、前頭頭頂性認知症、大脳皮質基底核変性症およびピック病である。

【0073】

本発明に係る化合物は、好ましくは代謝性疾患、特にⅠⅠ型糖尿病の治療に採用される。

【0074】

本発明の別の実施形態において、一般式 (I) による化合物は、好ましくは神経変性性疾患、特にアルツハイマー病の治療に採用される。

【0075】

上記の説明において、アイテム治療はまた、上記の疾患の予防、治療または治癒をも包含する。

【0076】

「式 (I) による化合物」についての全ての言及は、以下、上記の式 (I) の 1 種の化合物 / 数種の化合物、そしてまた、本明細書に記載したそれらの塩、溶媒和物および生理的機能性誘導体を指す。

【0077】

式 (I) の化合物は、動物、好ましくは哺乳類、特にヒトに投与することができる。式 (I) の化合物は、それら単独で、相互の混合物として、もしくは他の医薬との混合物として、または医薬調製物の形態で投与することができる。従って、本発明のさらなる対象はまた、上記の疾患を予防および / または治療する 1 種またはそれ以上の医薬を製造するための式 (I) の化合物の使用、式 (I) の化合物の少なくとも 1 種の有効量を含む医薬調製物（または医薬組成物）、ならびに上記の疾患を予防および / または治療するための式 (I) の化合物の少なくとも 1 種の有効量を含む医薬調製物である。

【0078】

所望の生物学的効果を達成するために必要とされる式 (I) による化合物の量は、多数の要因、例えば選択した特定の化合物、意図する用途、投与の種類および患者の臨床状態に依存する。一般的に、一日量は、体重 1 kg 当たり毎日 0.3 mg ~ 100 mg（典型的には 3 mg ~ 50 mg）、例えば 3 ~ 10 mg / kg / 日の範囲にある。静脈内用量は、例えば 0.3 mg ~ 1.0 mg / kg の範囲にあつてよく、好適な方法により 1 kg 当たり毎分 10 ng ~ 100 ng の注入液として投与することができる。この目的に好適な注入液は、例えば、1 ミリリットル当たり 0.1 ng ~ 10 mg、典型的には 1 ng ~ 10 mg を含むことができる。それぞれの用量は、例えば 1 mg ~ 10 g の活性化化合物を含んでよい。従って、注射用アンプルは、例えば 1 mg ~ 100 mg を含むことができ、経口投与可能な個々の用量製剤、例えば錠剤またはカプセルなどは、例えば 1.0 ~ 1000 mg、典型的には 10 ~ 600 mg を含むことができる。製薬上許容される塩の場合、上記の量は、塩の基礎となる遊離化合物の質量に関する。上記の症状の予防または治療に用いられる化合物は、式 (I) による化合物それら自体であつてよいが、それらは許容される担体と一緒にした医薬組成物の形態で存在することが好ましい。担体は、それが該組成物の他の成分と適合性であり、かつ患者の健康に有害でないという意味で、当然な

10

20

30

40

50

がら許容性でなければならない。担体は固体もしくは液体または両者であってよく、化合物と共に個々の用量として、例えば0.05%~95重量%の活性化合物を含みうる錠剤として製剤化されることが好ましい。他の医薬活性物質が存在していてもよく、これらは他の式(I)による化合物を包含する。本発明の医薬組成物は、成分を製薬上許容される担体および/または賦形剤と混合することを本質的に含む任意の公知の製薬方法により製造することができる。

【0079】

少なくとも1種の式(I)による化合物ならびに1種またはそれ以上の担体のほかに、医薬調製物は添加物を含むこともできる。添加物としては、例えば次のもの：充填剤、結合剤、滑沢剤、湿潤剤、安定剤、乳化剤、分散剤、保存剤、甘味料、着色剤、矯味矯臭剤、芳香剤、増粘剤、希釈剤、緩衝物質、溶剤、可溶化剤、デポー効果を達成するための物質、浸透圧を変更するための塩、被覆剤または抗酸化剤を採用することができる。

10

【0080】

本発明の医薬組成物は、ビル、錠剤、ロゼンジ、被覆錠剤、顆粒、カプセル、硬質もしくは軟質ゼラチンカプセル、水性溶液、アルコール性溶液、油性溶液、シロップ、エマルジョン、懸濁液、トローチ、坐剤、注射もしくは注入用溶液、軟膏、チンキ、クリーム、ローション、粉末、スプレー、経皮治療システム、鼻内スプレー、エアゾール混合物、マイクロカプセル、インプラント、ロッドまたは硬膏の形態にあってよい。

【0081】

本発明の医薬組成物は、経口、直腸、局所、口腔（例えば舌下）および非経口（例えば皮下、筋肉内、皮内または静脈内）投与に適するものであるが、最適の投与方法は、それぞれの個々の場合に、治療すべき症状の性質および重症度、ならびに各場合に用いられる式(I)による化合物の性質に依存する。糖衣錠剤および糖衣遅延放出錠剤もまた、本発明の範囲内に包含される。耐酸性および腸溶性錠剤が好ましい。好適な腸溶性被覆は、酢酸フタル酸セルロース、ポリ酢酸フタル酸ビニル、フタル酸ヒドロキシプロピル-メチルセルロースおよびメタクリル酸とメタクリル酸メチルとのポリマーを包含する。

20

【0082】

経口投与に適する医薬配合物は、個別単位で、例えば、個々の場合に特定量の式(I)による化合物を含むカプセル、カシェ剤、ロゼンジもしくは錠剤として；粉末（ゼラチンカプセルもしくはカシェ剤）もしくは顆粒として；水性もしくは非水性液体中の溶液もしくは懸濁液として；または水中油滴型もしくは油中水滴型エマルジョンとして存在することができる。既に述べたように、該組成物は、活性化合物と担体（これは1種またはそれ以上の追加の成分を含んでもよい）とを接触させる段階を含む任意の好適な製薬方法により製造することができる。一般的に、組成物は、活性化合物を液体および/または微細分散固体の担体と一様かつ均質に混合し、その後に必要な応じて生成物を成形することにより製造される。従って、例えば錠剤は、化合物の粉末または顆粒を、適切ならば1種またはそれ以上の追加の成分と共に圧縮または成形することにより製造することができる。圧縮錠剤は、適切ならば、結合剤、滑剤、不活性希釈剤および/または1種またはそれ以上の界面活性剤/分散剤と混合した、自由流動性形態の化合物、例えば粉末または顆粒を好適な機械で打錠することにより製造することができる。成形錠剤は、不活性液体希釈剤で湿らせた粉末状化合物を好適な機械で成形することにより製造することができる。希釈剤としては、例えば澱粉、セルロース、ショ糖、乳糖またはシリカを用いることができる。本発明の医薬組成物は、希釈剤以外の物質、例えば1種またはそれ以上の滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウムもしくはタルク、着色剤、被覆剤（糖衣錠）またはワニスを含むこともできる。

30

40

【0083】

口腔（舌下）投与に適する医薬組成物は、式(I)による化合物を矯味矯臭剤、普通はショ糖およびアラビアゴムまたはトラガントと共に含むロゼンジ、ならびに化合物を不活性基剤、例えばゼラチンおよびグリセロールまたはショ糖およびアラビアゴム中にトローチを包含する。

50

【 0 0 8 4 】

非経口投与に適する医薬組成物は、好ましくは意図する患者の血液と等張性である式（Ⅰ）による化合物の滅菌水性調製物を含むことが好ましい。これらの調製物は、好ましくは静脈内に投与されるが、それらは皮下、筋肉内または皮内に注射液として投与することもできる。該調製物は、化合物を水と混合し、得られた溶液を滅菌し、そして血液と等張性にするにより好ましく製造することができる。本発明の注射可能な組成は、一般的に 0 . 1 ~ 5 重量 % の活性化化合物を含む。

【 0 0 8 5 】

非経口投与のためのこれらの滅菌組成物は、好ましくは、水性もしくは非水性である溶液、懸濁液またはエマルジョンであってよい。溶剤またはビヒクルとしては、水、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、植物油、特にオリーブ油、注射用有機エステル、例えばオレイン酸エチル、または他の好適な有機溶剤を用いることができる。これらの組成物は、助剤、特に湿潤用、等張化用、乳化用、分散用および安定化用の媒質を含むこともできる。滅菌は幾つかの方法により、例えば無菌濾過、組成物中への殺菌剤の導入、照射または加熱により行うことができる。それらは、使用時に滅菌水または注射用の他の任意の滅菌媒質に溶解できる滅菌固体組成物の形態で製造することもできる。

【 0 0 8 6 】

直腸投与に適する医薬組成物は、好ましくは個別用量坐剤として存在する。これらは、式（Ⅰ）による化合物を 1 種またはそれ以上の慣用固体担体、例えばカカオ脂と混合し、得られた混合物を成形することにより製造することができる。

【 0 0 8 7 】

皮膚への局所適用に適する医薬組成物は、好ましくは軟膏、クリーム、ローション、ペースト、スプレー、エアゾールまたはオイルとして存在する。使用できる担体は、ワセリン、ラノリン、ポリエチレングリコール、アルコールおよびこれらの物質の 2 種またはそれ以上の組み合わせである。一般的に、活性化化合物は組成物の重量により、0 . 1 ~ 1 5 %、例えば 0 . 5 ~ 2 % の濃度で存在する。

【 0 0 8 8 】

経皮投与も可能である。経皮投与に適する医薬組成物は、患者の上皮との密接な長期接触に適する個別パッチとして存在することができる。このようなパッチは、好適には、接着剤に溶解および／もしくは分散したか、またはポリマーに分散した、場合により緩衝化した水溶液中に活性化化合物を含む。好適な活性化化合物濃度は、約 1 % ~ 3 5 %、好ましくは約 3 % ~ 1 5 % である。特別の可能性は、例えば Pharmaceutical Research, 2(6): 31 8 (1986) に記載されたように、電気輸送法またはイオン導入法により活性化化合物を放出させることである。

【 0 0 8 9 】

下記の例により本発明に係る組成物を説明する。

例 A

1 回量 5 0 m g の活性生成物を含み、そして下記の組成を有するゼラチンカプセルを通常の技術により製造する：

- 式（Ⅰ）の化合物	5 0 m g	40
- セルロース	1 8 m g	
- 乳糖	5 5 m g	
- コロイド状シリカ	1 m g	
- カルボキシメチル澱粉ナトリウム	1 0 m g	
- タルク	1 0 m g	
- ステアリン酸マグネシウム	1 m g	

【 0 0 9 0 】

例 B

1 回量 5 0 m g の活性生成物を含み、そして下記の組成を有する錠剤を通常の技術により製造する：

- 式 (I) の化合物	5 0 m g
- 乳糖	1 0 4 m g
- セルロース	4 0 m g
- ポリビドン	1 0 m g
- カルボキシメチル澱粉ナトリウム	2 2 m g
- タルク	1 0 m g
- ステアリン酸マグネシウム	2 m g
- コロイド状シリカ	2 m g
- ヒドロキシメチルセルロース、グリセリン、酸化チタンの混合物 (7 2 - 3 . 5 - 2 4 . 5)、2 4 5 m g の完成フィルムコート錠	
1 錠までの適量	

10

【 0 0 9 1 】

例 C

1 0 m g の活性生成物を含み、そして下記の組成を有する注射用溶液を製造する：

- 式 (I) の化合物	1 0 m g
- 安息香酸	8 0 m g
- ベンジルアルコール	0 . 0 6 m l
- 安息香酸ナトリウム	8 0 m g
- 9 5 % エタノール	0 . 4 m l
- 水酸化ナトリウム	2 4 m g
- プロピレングリコール	1 . 6 m l
- 水	適量 4 m l

20

【 0 0 9 2 】

本発明の別の対象は、式 (I) の化合物と、式 (I) により包含されない他の医薬活性物質との組み合わせである。

【 0 0 9 3 】

式 (I) の化合物は、脂質の代謝に対する有益な作用によって優れており、それらは哺乳類において体重を減少させるため、および体重減少後に減少した体重を維持するため、ならびに食欲抑制剤として特に適している。本化合物は、それらの低い毒性およびそれらの少ない副作用によって優れている。

30

【 0 0 9 4 】

本化合物は、単独でまたは他の体重減少もしくは食欲抑制活性化合物と組み合わせて採用することができる。この種の他の食欲抑制活性化合物は、例えば、Rote Liste, Chapter 01 に体重減少剤 / 食欲抑制剤の項に記載されており、生物のエネルギーターンオーバーを増大し、従って体重減少に導く活性化合物、またはそのほかに、増大したカロリー摂取が脂肪貯蔵の拡大を生じさせないように、また正常カロリー摂取が該生物の脂肪貯蔵の減少を生じさせるように、該生物の全身的代謝に影響を与えるものを包含する。本化合物は体重過剰または肥満の問題の予防および特に治療に適している。

【 0 0 9 5 】

式 (I) の化合物は、ブドウ糖代謝に対して有益な作用を有し、それらは血糖値を特に低下させ、そして I 型および II 型糖尿病の治療に用いることができる。従って、本化合物は、単独でまたは他の血糖低下活性化合物 (抗糖尿病剤) と組み合わせて用いることができる。本発明のもう一つの態様において、式 I の化合物は 1 種またはそれ以上の他の薬理的活性物質と組み合わせて投与することができ、それらは例えば、抗糖尿病剤、抗脂肪症剤、血圧低下活性化合物、脂質減少剤、ならびに糖尿病に起因するかまたは糖尿病に関連する合併症を治療および / または予防するための活性化合物からなる群から選択することができる。

40

【 0 0 9 6 】

好適な抗糖尿病剤は、インスリン、アミリン、G L P - 1 および G L P - 2 誘導、例えば、Novo Nordix A / S により WO 9 8 / 0 8 8 7 1 に開示されたもの、

50

そしてまた経口血糖降下活性化合物を包含する。

【0097】

これらの経口血糖降下活性化合物は、好ましくは、スルホニル尿素、ピクアニジン、メグリチニド、オキサジアゾリジンジオン、チアゾリジンジオン、グルコシダーゼ阻害剤、グルカゴン受容体拮抗剤、GLP-1作用剤、カリウムチャンネル開放剤、例えば、Novo Nordisk A/SによりWO 97/26265およびWO 99/03861に開示されたもの、インスリン増感剤、インスリン受容体キナーゼの活性化剤、グルコース新生および/またはグリコーゲン分解の刺激に關与する肝臓酵素の阻害剤など、例えばグリコーゲンホスホラーゼ阻害剤、グルコース取り込みおよびグルコース排除のモジュレーター、脂質代謝修飾化合物、例えば抗高脂血症活性化合物および抗高脂血症活性化合物、例えばHMGCoA-レダクターゼ阻害剤、コレステロール輸送/コレステロール取り込みの阻害剤、胆汁酸の再吸収の阻害剤もしくはミクロソームトリグリセリド輸送タンパク質(MTP)の阻害剤、食品摂取を減少させる化合物、PPARおよびRXR作用剤、ならびにベータ細胞のATP依存性カリウムチャンネルに作用する活性化合物を包含する。

10

【0098】

本発明の一つの実施形態において、本発明の化合物はインスリンと組み合わせて投与される。

【0099】

別の実施形態において、本発明の化合物は、スルホニル尿素、例えばトルブタミド、グリベンクラミド、グリメピリド、グリピジド、グリキドン、グリソキセピド、グリボルヌリドまたはグリクラジドなどと組み合わせて投与される。別の実施形態において、本発明の化合物は、ピグアニジン、例えばメトホルミンなどと組み合わせて投与される。別の実施形態において、本発明の化合物は、メグリチニド、例えばレパグリニドなどと組み合わせて投与される。さらに別の実施形態において、本発明の化合物は、チアゾリジンジオン、例えばトログリタゾン、シグリタゾン、ピオグリタゾン、ロシグリタゾン、またはDr. Reddy's Research FoundationによりWO 97/41097に記載された化合物、特に5-[[4-(3,4-ジヒドロ-3-メチル-4-オキソ-2-キナゾリニルメトキシ)フェニル]メチル)-2,4-チアゾリジンジオンなどと組み合わせて投与される。

20

30

【0100】

別の実施形態において、本発明の化合物は、-グルコシダーゼ阻害剤、例えばミグリトールまたはアカルボースなどと組み合わせて投与される。

【0101】

別の実施形態において、本発明の化合物は、ベータ細胞のATP依存性カリウムチャンネルに作用する化合物、例えばトルブタミド、グリベンクラミド、グリメピリド、グリピジド、グリクラジドまたはレパグリニドなどと組み合わせて投与される。さらに別の実施形態において、本発明の化合物は、抗高脂血症活性化合物または抗高脂血症活性化合物、例えばコレステラミン、コレステポール、クロフィブラート、フェノフィブラート、ジェムフィブロジル、ロバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチン、アトルバスタチン、セリバスタチン、フルバスタチン、プロブコール、エゼチミベまたはデキストロチロキシなどなどと組み合わせて投与される。

40

【0102】

別の実施形態において、本発明の化合物は、上記の化合物の2種以上と組み合わせて、例えばスルホニル尿素およびメトホルミンと、スルホニル尿素およびアカルボースと、レパグリニドおよびメトホルミンと、インスリンおよびスルホニル尿素と、インスリンおよびメトホルミンと、インスリンおよびトログリタゾンと、インスリンおよびロバスタチンと、その他と組み合わせて投与される。

【0103】

さらに、本発明の化合物は、1種またはそれ以上の抗脂肪剤または食欲制御活性化合物

50

と組み合わせて投与される。

【0104】

このような活性化合物は、CART作用剤、NPY拮抗剤、MC4作用剤、オーレキシン拮抗剤、H3作用剤、TNF作用剤、CRF作用剤、CRFBP拮抗剤、ウロコルチン作用剤、 β 作用剤、MSH（メラニン細胞刺激ホルモン）作用剤、CCK作用剤、セロトニン再取り込み阻害剤、混合セロトニンおよびノルアドレナリン再取り込み阻害剤、5HTモジュレーター、MAO阻害剤、ボンベシン作用剤、ガラニン拮抗剤、成長ホルモン、成長ホルモン放出化合物、TRH作用剤、脱共役タンパク質2または3モジュレーター、レプチン作用剤、ドーパミン作用剤（プロモクリプチン、ドブレキシ）、リパーゼ/アミラーゼ阻害剤、カンナビノイド受容体1拮抗剤、アシル化刺激タンパク質（ASPT）のモジュレーター、PPARモジュレーター、RXRモジュレーター、hCNTFミメティックスまたはTR-作用剤からなる群から選択することができる。

10

【0105】

本発明の一つの実施形態において、抗脂肪剤は、レプチンまたは修飾レプチンである。別の実施形態において、抗脂肪剤は、デクスアンフェタミンまたはアンフェタミンである。別の実施形態において、抗脂肪剤は、フェンフルラミンまたはデクスフェンフルラミンである。さらに別の実施形態において、抗脂肪剤は、シブトラミン、またはシブトラミンのモノ-およびビス-脱メチル化活性代謝物である。別の実施形態において、抗脂肪剤はオルリスタートである。別の実施形態において、抗脂肪剤は、マジンドール、ジエチルプロピオンまたはフェンテルミンである。

20

【0106】

さらに、本発明の化合物は、1種またはそれ以上の抗高血圧活性化合物と組み合わせて投与される。抗高血圧活性化合物の例は、ベータ遮断剤、例えばアルプレノロール、アテノール、チモロール、ピンドロール、プロプラノロールおよびメトプロロール、ACE（アンギオテンシン変換酵素）阻害剤、例えばベナゼプリル、カプトプリル、エナラプリル、フォシノプリル、リシノプリル、キナプリルおよびラムプリルなど、カルシウムチャンネル遮断剤、例えばニフェジピン、フェロジピン、ニカルジピン、イスラジピン、ニモジピン、ジルチアゼムおよびベラパミル、そしてまた、アルファ遮断剤、例えばドキサゾシン、ウラビジル、プラゾシンおよびテラゾシンである。さらに、The Remington: Science and Practice of Pharmacy, 19th edition, Gennaro, editor, Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995を参照することができる。

30

【0107】

本発明の化合物と、1種またはそれ以上の上記の化合物および場合により1種またはそれ以上の他の薬理的活性化合物との全ての好適な組み合わせが本発明の保護範囲により包含されることは、自明である。

【0108】

下記の非限定的実施例により、本発明をさらに説明する。

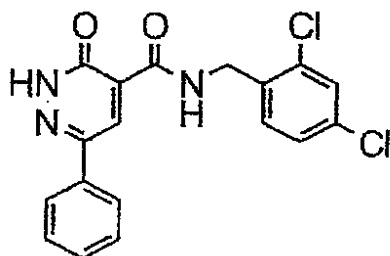
【0109】

実施例 1

N - (2 , 4 - ジクロロベンジル) - 3 - オキソ - 6 - ピリジン - 4 - イル - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボキサミド

40

【化8】



50

0.14 g の 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール、0.14 cm³ の 2, 4 - ジクロロベンジルアミンおよび 0.14 cm³ のトリエチルアミンを、10 cm³ のジクロロメタン中の、Y. Shojiro ら, Chem. Pharm. Bull; 19, (11), p. 2354 に記載されたように製造した 0.2 g の 3 - オキソ - 6 - フェニル - 2, 3 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸に加える。次いで、0.2 g の 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミドを加える。この混合物を 19 で 48 時間攪拌する。10 cm³ の蒸留水を加える。有機相を再び 10 cm³ の 1 規定塩酸水溶液で 3 回、次いで 10 cm³ の飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄する。次いで、有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥する。この混合物を焼結ロートに通して濾過し、次いで減圧下に蒸発させる (2 kPa; 45)。残留物を 10 cm³ のジイソプロピルエーテルで溶解する。不溶性材料を焼結ロートに通して濾過し、次いで 10 cm³ ジイソプロピルエーテルで再びすすぐ。乾燥した後 (10 kPa; 20)、28 mg の N - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 3 - オキソ - 6 - ピリジン - 4 - イル - 2, 3 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボキサミドを約 258 で溶融するクリーム色固体の形態で得る。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, in ppm): 4.64 (d, J = 6 Hz: 2H); 7.40 - 7.60 (mt: 5H); 7.66 (broad s: 1H); 7.92 (mt: 2H); 8.55 (s: 1H); 10.04 (broad t, J = 6 Hz: 1H); 13.80 - 14.15 (broad unresolved peak: 1H)。

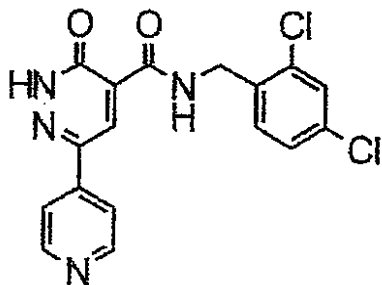
[M+1]-ピーク: 374

【0110】

実施例 2

N - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 3 - オキソ - 6 - ピリジン - 4 - イル - 2, 3 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボキサミド

【化 9】



10 cm³ のジクロロメタンに溶解した、フランス特許 2 481 284 に記載されたように製造した 0.3 g の 3 - オキソ - (6 - ピリジン - 4 - イル) - 2, 3 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸に、0.02 cm³ のジメチルホルムアミド、次いで 0.12 cm³ の塩化オキサリルを加える。反応媒質を 19 で 3 時間攪拌する。次いで、さらに 0.12 cm³ の塩化オキサリルを加え、この混合物を 19 でさらに 1 時間攪拌する。次いで、反応混合物を、0.19 cm³ のトリエチルアミンおよび 0.21 cm³ の 2, 4 - ジクロロベンジルアミンを含む 10 cm³ のジクロロメタンの溶液上に注ぐ。反応媒質を 19 で 12 時間攪拌し、次いで焼結ロートに通して濾過し、10 cm³ のジクロロメタン、10 cm³ の蒸留水および 10 cm³ の 1 規定塩酸水溶液ですすぐ。乾燥した後 (10 kPa; 20)、0.25 g の N - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 3 - オキソ - 6 - ピリジン - 4 - イル - 2, 3 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボキサミドを 233 で溶融する白色固体の形態で得る。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, in ppm): 4.64 (d, J = 6 Hz: 2H); 7.45 (mt: 2H); 7.66 (broad s: 1H); 7.91 (broad d, J = 5 Hz: 2H); 8.62 (s: 1H); 8.73 (broad d, J = 5 Hz: 2H); 9.95 (broad t, J = 6 Hz: 1H); 14.25 (unresolved peak: 1H)。

[M+1]-ピーク: 375.03

【0111】

10

20

30

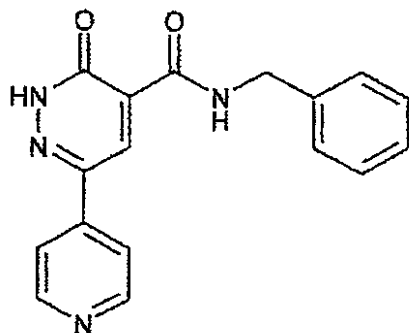
40

50

実施例 3

N - ベンジル - 3 - オキソ - 6 - ピリジン - 4 - イル - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボキサミド

【化 1 0】



10

N - (2 , 4 - ジクロロベンジル) - 3 - オキソ - 6 - ピリジン - 4 - イル - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボキサミドを製造するための実施例 2 と同様に操作するが、0.3 g の 3 - オキソ - 6 - ピリジン - 4 - イル - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸、10 cm³ のジクロロメタン、0.02 cm³ のジメチルホルムアミド、0.12 cm³ の塩化オキサリル、0.17 cm³ のベンジルアミンおよび 0.19 cm³ のトリエチルアミンから出発して、0.22 g の N - ベンジル - 3 - オキソ - 6 - ピリジン - 4 - イル - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボキサミドを 258 で溶解するクリーム色固体の形態で得る。

20

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, in ppm): 4.61 (d, J = 6 Hz: 2H); 7.25 - 7.45 (mt: 5H); 7.92 (broad d, J = 6 Hz: 2H); 8.64 (s: 1H); 8.73 (broad d, J = 6 Hz: 2H); 9.93 (broad t, J = 6 Hz: 1H)。

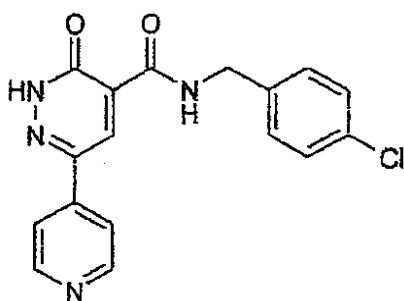
[M+1]-ピーク: 307

【 0 1 1 2 】

実施例 4

N - (4 - クロロベンジル) - 3 - オキソ - 6 - ピリジン - 4 - イル - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボキサミド

【化 1 1】



40

N - (2 , 4 - ジクロロベンジル) - 3 - オキソ - 6 - ピリジン - 4 - イル - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボキサミドを製造するための実施例 2 と同様に操作するが、0.3 g の 3 - オキソ - 6 - ピリジン - 4 - イル - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸、10 cm³ のジクロロメタン、0.02 cm³ のジメチルホルムアミド、0.12 cm³ の塩化オキサリル、0.19 cm³ の 4 - クロロベンジルアミンおよび 0.19 cm³ のトリエチルアミンから出発して、0.2 g の N - (4 - クロロベンジル) - 3 - オキソ - 6 - ピリジン - 4 - イル - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボキサミドを 250 で溶解するクリーム色固体の形態で得る。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, in ppm): 4.60 (d, J = 6 Hz: 2H); 7.41 (mt: 4H); 7.92 (broad d, J = 6 Hz: 2H); 8.64 (s: 1H); 8.73 (broad d, J = 6 Hz:

50

2H); 9.91 (broad t, J = 6 Hz: 1H)。

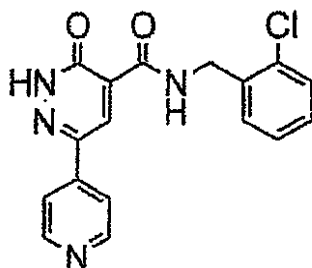
[M+1]-ピーク: 341

【0 1 1 3】

実施例 5

N - (2 - クロロベンジル) - 3 - オキソ - 6 - ピリジン - 4 - イル - 2 , 3 - ジヒドロ
ピリダジン - 4 - カルボキサミド

【化 1 2】



10

N - (2 , 4 - ジクロロベンジル) - 3 - オキソ - 6 - ピリジン - 4 - イル - 2 , 3 -
ジヒドロピリダジン - 4 - カルボキサミドを製造するための実施例 2 と同様に操作するが
、 0 . 3 g の 3 - オキソ - 6 - ピリジン - 4 - イル - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 4 -
カルボン酸、 1 0 c m³ のジクロロメタン、 0 . 0 2 c m³ のジメチルホルムアミド、 0 .
1 2 c m³ の塩化オキサリル、 0 . 1 9 c m³ の 2 - クロロベンジルアミンおよび 0 . 1 9
c m³ のトリエチルアミンから出発して、 0 . 2 5 g の N - (2 - クロロベンジル) - 3
- オキソ - 6 - ピリジン - 4 - イル - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボキサミド
を 2 6 0 より高い温度で溶融する白色固体の形態で得る。

20

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, in ppm): 4.67 (d, J = 6 Hz: 2H); 7.35
(mt: 2H); 7.40 - 7.55 (mt: 2H); 7.92 (broad d, J = 6 Hz: 2H); 8.63 (s: 1H); 8.72
(broad d, J = 6 Hz: 2H); 9.95 (broad t, J = 6 Hz: 1H); 14.25 (s: 1H)。

[M+1]-ピーク: 341

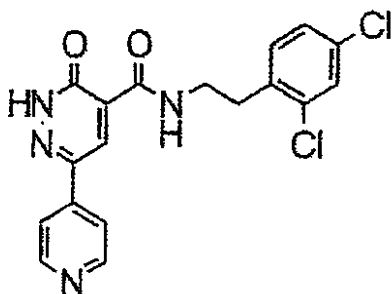
【0 1 1 4】

実施例 6

N - [2 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) エチル] - 3 - オキソ - 6 - ピリジン - 4 - イ
ル - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボキサミド

30

【化 1 3】



40

N - (2 , 4 - ジクロロベンジル) - 3 - オキソ - 6 - ピリジン - 4 - イル - 2 , 3 -
ジヒドロピリダジン - 4 - カルボキサミドを製造するための実施例 2 と同様に操作するが
、 0 . 3 g の 3 - オキソ - 6 - ピリジン - 4 - イル - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 4 -
カルボン酸、 1 0 c m³ のジクロロメタン、 0 . 0 2 c m³ のジメチルホルムアミド、 0 .
1 2 c m³ の塩化オキサリル、 0 . 2 3 c m³ の 2 , 4 - ジクロロフェニルエチルアミンお
よび 0 . 1 9 c m³ のトリエチルアミンから出発して、 0 . 2 3 g の N - [2 - (2 , 4
- ジクロロフェニル) エチル] - 3 - オキソ - 6 - ピリジン - 4 - イル - 2 , 3 - ジヒド
ロピリダジン - 4 - カルボキサミドを 2 0 2 で溶融するクリーム色固体の形態で得る。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, in ppm): 3.00 (t, J = 7 Hz: 2H); 3.63

50

(q, J = 7 Hz: 2H); 7.38 (dd, J = 8.5 および 2 Hz: 1H); 7.44 (d, J = 8 Hz: 1H); 7.60 (d, J = 2 Hz: 1H); 7.90 (d mt, J = 6 Hz: 2H); 8.49 (s: 1H); 8.68 (d mt, J = 6 Hz: 2H); 9.96 (unresolved peak: 1H); 13.50 - 14.50 (very broad unresolved peak: 1H)。

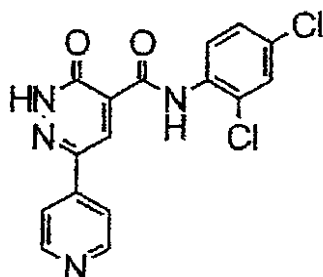
[M+1]-ピーク: 389

【 0 1 1 5 】

実施例 7

N - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - オキソ - 6 - ピリジン - 4 - イル - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボキサミド

【 化 1 4 】



N - (2 , 4 - ジクロロベンジル) - 3 - オキソ - 6 - ピリジン - 4 - イル - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボキサミドを製造するための実施例 2 と同様に操作するが、0.3 g の 3 - オキソ - 6 - ピリジン - 4 - イル - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸、10 cm³ のジクロロメタン、0.02 cm³ のジメチルホルムアミド、0.12 cm³ の塩化オキサリル、0.036 g の 2 , 4 - ジクロロアニリンおよび 0.19 cm³ のトリエチルアミンから出発して、0.16 g の N - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - オキソ - 6 - ピリジン - 4 - イル - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボキサミドを 260 より高い温度で溶融するクリーム色固体の形態で得る。

¹H NMR スペクトル (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆ with addition of a few drops of CD₃COOD d₄, in ppm): 7.52 (dd, J = 8.5 および 2.5 Hz: 1H); 7.75 (d, J = 2.5 Hz: 1H); 7.96 (d mt, J = 6 Hz: 2H); 8.60 (d, J = 8.5 Hz: 1H); 8.75 (broad d, J = 6 Hz: 2H); 8.77 (s: 1H)。

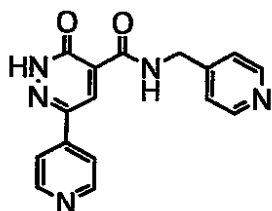
[M+1]-ピーク: 361

【 0 1 1 6 】

実施例 8

3 - オキソ - 6 - ピリジン - 4 - イル - N - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボキサミド

【 化 1 5 】



N - (2 , 4 - ジクロロベンジル) - 3 - オキソ - 6 - ピリジン - 4 - イル - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボキサミドを製造するための実施例 2 と同様に操作するが、0.3 g の 3 - オキソ - 6 - ピリジン - 4 - イル - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸、10 cm³ のジクロロメタン、0.02 cm³ のジメチルホルムアミド、0.12 cm³ の塩化オキサリル、0.15 cm³ の 4 - (アミノメチル) ピリジンおよび 0.19 cm³ のトリエチルアミンから出発して、0.14 g の 3 - オキソ - 6 - ピリジン - 4 - イル - N - (ピリジン - 4 - イルメチル) - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボキサミドを 254 で溶融するクリーム色固体の形態で得る。

^1H NMR スペクトル (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, in ppm): 4.63 (d, $J = 6$ Hz: 2H); 7.35 (broad d, $J = 6$ Hz: 2H); 7.92 (d mt, $J = 6$ Hz: 2H); 8.53 (broad d, $J = 6$ Hz: 2H); 8.62 (s: 1H); 8.72 (broad d, $J = 6$ Hz: 2H); 9.99 (t, $J = 6$ Hz: 1H); 14.26 (unresolved peak: 1H)。

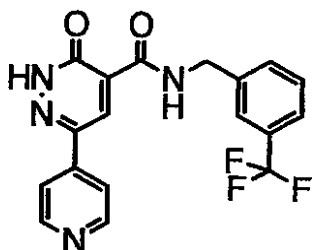
[M+1]-ピーク: 308

【 0 1 1 7 】

実施例 9

3 - オキソ - 6 - ピリジン - 4 - イル - N - [3 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボキサミド

【 化 1 6 】



N - (2 , 4 - ジクロロベンジル) - 3 - オキソ - 6 - ピリジン - 4 - イル - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボキサミドを製造するための実施例 2 と同様に操作するが、0.3 g の 3 - オキソ - 6 - ピリジン - 4 - イル - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸、10 cm³ のジクロロメタン、0.02 cm³ のジメチルホルムアミド、0.12 cm³ の塩化オキサリル、0.21 cm³ の 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルアミンおよび 0.19 cm³ のトリエチルアミンから出発して、0.22 g の 3 - オキソ - 6 - ピリジン - 4 - イル - N - [3 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボキサミドを 224 で溶解するクリーム色固体の形態で得る。

^1H NMR スペクトル (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, in ppm): 4.68 (d, $J = 6$ Hz: 2H); 7.55 - 7.75 (mt: 3H); 7.74 (broad s: 1H); 7.91 (d mt, $J = 6$ Hz: 2H); 8.63 (s: 1H); 8.72 (d mt, $J = 6$ Hz: 2H); 9.96 (broad t, $J = 6$ Hz: 1H); 14.21 (unresolved peak: 1H)。

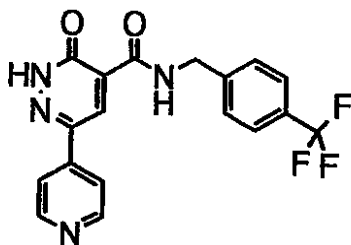
[M+1]-ピーク: 375

【 0 1 1 8 】

実施例 10

3 - オキソ - 6 - ピリジン - 4 - イル - N - [4 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボキサミド

【 化 1 7 】



N - (2 , 4 - ジクロロベンジル) - 3 - オキソ - 6 - ピリジン - 4 - イル - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボキサミドを製造するための実施例 2 と同様に操作するが、0.3 g の 3 - オキソ - 6 - ピリジン - 4 - イル - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸、10 cm³ のジクロロメタン、0.02 cm³ のジメチルホルムアミド、0.12 cm³ の塩化オキサリル、0.21 cm³ の 4 - (トリフルオロメチル) ベンジルアミンおよび 0.19 cm³ のトリエチルアミンから出発して、0.22 g の 3 - オキソ - 6 - ピリジン - 4 - イル - N - [4 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 2 , 3 - ジヒド

ロピリダジン - 4 - カルボキサミドを 227 で溶融するクリーム色固体の形態で得る。

^1H NMR スペクトル (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, in ppm): 4.69 (d, $J = 6$ Hz: 2H); 7.59 (broad d, $J = 8$ Hz: 2H); 7.73 (broad d, $J = 8$ Hz: 2H); 7.91 (d mt, $J = 6$ Hz: 2H); 8.62 (s: 1H); 8.72 (d mt, $J = 6$ Hz: 2H); 10.04 (very broad t, $J = 6$ Hz: 1H); 14.24 (unresolved peak: 1H)。

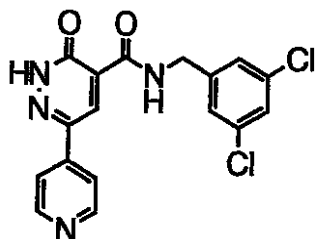
[M+1]-ピーク: 375

【0119】

実施例 11

N - (3 , 5 - ジクロロベンジル) - 3 - オキソ - 6 - ピリジン - 4 - イル - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボキサミド

【化 18】



N - (2 , 4 - ジクロロベンジル) - 3 - オキソ - 6 - ピリジン - 4 - イル - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボキサミドを製造するための実施例 2 と同様に操作するが、0.3 g の 3 - オキソ - 6 - ピリジン - 4 - イル - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸、 10 cm^3 のジクロロメタン、 0.02 cm^3 のジメチルホルムアミド、 0.12 cm^3 の塩化オキサリル、 0.19 cm^3 の 3 , 5 - ジクロロベンジルアミンおよび 0.19 cm^3 のトリエチルアミンから出発して、0.025 g の N - (3 , 5 - ジクロロベンジル) - 3 - オキソ - 6 - ピリジン - 4 - イル - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボキサミドを 260 より高い温度で溶融する白色固体の形態で得る。

^1H NMR スペクトル (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, in ppm): 4.59 (d, $J = 6$ Hz: 2H); 7.43 (mt: 2H); 7.51 (mt: 1H); 7.91 (d mt, $J = 6$ Hz: 2H); 8.57 (s: 1H); 8.70 (d mt, $J = 6$ Hz: 2H); 10.14 (unresolved peak: 1H); 14.18 (broad unresolved ピーク: 1H)。

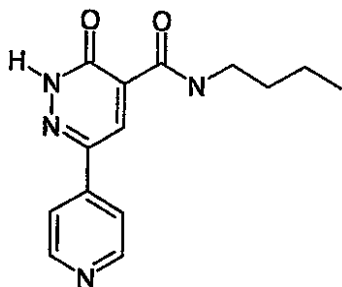
[M+1]-ピーク: 375

【0120】

実施例 12

3 - オキソ - 6 - ピリジン - 4 - イル - N - (n - ブチル) - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボキサミド

【化 19】



N - (2 , 4 - ジクロロベンジル) - 3 - オキソ - 6 - ピリジン - 4 - イル - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボキサミドを製造するための実施例 2 と同様に操作するが、0.3 g の 3 - オキソ - 6 - ピリジン - 4 - イル - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸、 10 cm^3 のジクロロメタン、 0.02 cm^3 のジメチルホルムアミド、 0.12 cm^3 の塩化オキサリル、 0.15 cm^3 の n - ブチルアミンおよび 0.19 cm^3 のトリエチルアミンから出発し、そしてシリカゲル上のクロマトグラフィー (粒径 $40 \sim 63\text{ }\mu\text{m}$ 、 150 kPa のアルゴン圧) によりジクロロメタンおよびメタノールの混合物 (

体積で 97.5 / 2.5) を用いて溶出して精製した後、0.23 g の 3 - オキソ - 6 - ピリジン - 4 - イル - N - (n - ブチル) - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボキサミドを 209 で溶融する白色固体の形態で得る。

^1H NMR スペクトル (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, in ppm): 0.93 (t, $J = 7$ Hz: 3H); 1.38 (mt: 2H); 1.55 (mt: 2H); 3.37 (mt: 2H); 7.90 (d mt, $J = 6$ Hz: 2H); 8.60 (s: 1H); 8.72 (broad d, $J = 6$ Hz: 2H); 9.50 (t, $J = 6$ Hz: 1H); 14.20 (unresolved peak: 1H)。

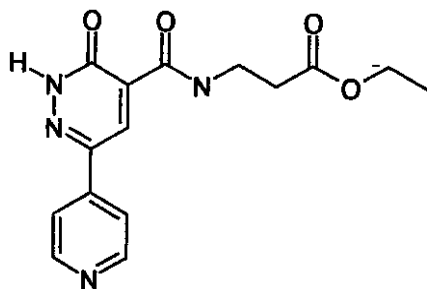
[M+1]-ピーク: 273

【0121】

実施例 13

3 - [(3 - オキソ - 6 - ピリジン - 4 - イル - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボニル) アミノ] プロピオン酸エチル

【化20】



0.733 g の 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール、0.833 g の α - アラニンエチルエステル塩酸塩、0.96 cm³ の N , N - ジイソプロピルエチルアミンおよび 2.06 g の O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェートを順次に、100 cm³ の N , N - ジメチルホルムアミドに溶解した 0.94 g の 3 - オキソ - 6 - ピリジン - 4 - イル - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸に加える。反応媒質を 19 で 12 時間攪拌する。溶剤を減圧下に蒸発させる (2 kPa ; 55)。固体残留物を 20 cm³ のジクロロメタン中で磨砕し、吸引濾過し、減圧下にオープン乾燥する (10 kPa ; 20)。シリカゲル上のクロマトグラフィー (粒径 40 ~ 63 μm 、150 kPa のアルゴン圧) によりジクロロメタンを用いて溶出して精製した後、0.45 g の 3 - [(3 - オキソ - 6 - ピリジン - 4 - イル - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボニル) アミノ] プロピオン酸エチルを 180 で溶融する白色固体の形態で得る。

^1H NMR スペクトル (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, in ppm): 1.22 (t, $J = 7$ Hz: 3H); 2.63 (broad t, $J = 6.5$ Hz: 2H); 3.62 (q, $J = 6.5$ Hz: 2H); 4.12 (q, $J = 7$ Hz: 2H); 7.92 (broad d, $J = 6$ Hz: 2H); 8.61 (s: 1H); 8.73 (broad d, $J = 6$ Hz: 2H); 9.69 (broad t, $J = 6.5$ Hz: 1H)。

[M+1]-ピーク: 317

【0122】

実施例 14

3 - オキソ - 6 - ピリジン - 4 - イル - N - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボキサミド

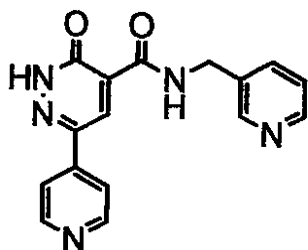
10

20

30

40

【化 2 1】



3 - [(3 - オキソ - 6 - ピリジン - 4 - イル - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 4 - カ
 ルボニル) アミノ] プロピオン酸エチルを製造するための実施例 1 3 と同様に操作するが
 、 0 . 3 g の 3 - オキソ - 6 - ピリジン - 4 - イル - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 4 -
 カルボン酸、 3 0 c m³ の N , N - ジメチルホルムアミド、 0 . 2 3 3 g の 1 - ヒドロキ
 シベンゾトリアゾール、 0 . 1 8 c m³ の 3 - (アミノメチル) ピリジン、 0 . 3 1 c m³
 の N , N - ジイソプロピルエチルアミンおよび 0 . 6 5 g の O - (7 - アザベンゾトリア
 ザール - 1 - イル) - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホス
 フェートから出発して、 0 . 0 4 6 g の 3 - オキソ - 6 - ピリジン - 4 - イル - N - (ピ
 リジン - 3 - イルメチル) - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボキサミドを 2 6 2
 で溶融する黄色固体の形態で得る。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, in ppm): 4.62 (d, J = 6 Hz: 2H); 7.38
 (broad dd, J = 8 and 5 Hz: 1H); 7.79 (very broad d, J = 8 Hz: 1H); 7.91 (broad
 d, J = 6 Hz: 2H); 8.48 (broad d, J = 5 Hz: 1H); 8.60 (broad s: 1H); 8.62 (s: 1H)
 ; 8.72 (broad d, J = 6 Hz: 2H); 9.94 (broad t, J = 6 Hz: 1H); 14.15 (unresolved
 peak: 1H)。

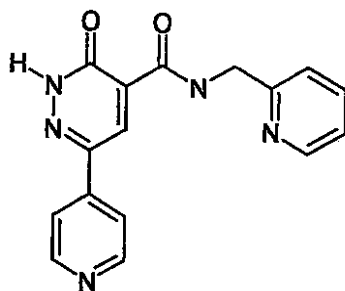
[M+1]-ピーク: 308

【 0 1 2 3 】

実施例 1 5

3 - オキソ - 6 - ピリジン - 4 - イル - N - (ピリジン - 2 - イルメチル) - 2 , 3 - ジ
 ヒドロピリダジン - 4 - カルボキサミド

【化 2 2】



3 - [(3 - オキソ - 6 - ピリジン - 4 - イル - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 4 - カ
 ルボニル) アミノ] プロピオン酸エチルを製造するための実施例 1 3 と同様に操作するが
 、 0 . 3 g の 3 - オキソ - 6 - ピリジン - 4 - イル - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 4 -
 カルボン酸、 3 0 c m³ の N , N - ジメチルホルムアミド、 0 . 2 3 3 g の 1 - ヒドロキ
 シベンゾトリアゾール、 0 . 1 8 c m³ の 2 - (アミノメチル) ピリジン、 0 . 3 1 c m³
 の N , N - ジイソプロピルエチルアミンおよび 0 . 6 5 g の O - (7 - アザベンゾトリア
 ザール - 1 - イル) - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホス
 フェートから出発して、 0 . 1 2 5 g の 3 - オキソ - 6 - ピリジン - 4 - イル - N - (ピ
 リジン - 2 - イルメチル) - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボキサミドを 2 4 2
 で溶融する白色固体の形態で得る。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, in ppm): 4.71 (d, J = 6 Hz: 2H); 7.33
 (broad dd, J = 8 および 5.5 Hz: 1H); 7.42 (broad d, J = 8 Hz: 1H); 7.81 (resolv
 30

ed t, J = 8 および 2 Hz: 1H); 7.93 (broad d, J = 6 Hz: 2H); 8.57 (broad d, J = 5.5 Hz: 1H); 8.63 (s: 1H); 8.73 (broad d, J = 6 Hz: 2H); 10.24 (broad t, J = 6 Hz: 1H); 14.00 - 14.50 (very broad unresolved peak: 1H)。

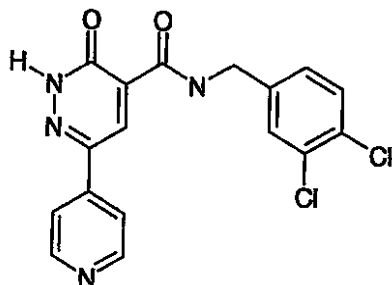
[M+1]-ピーク: 308

【 0 1 2 4 】

実施例 1 6

N - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 3 - オキソ - 6 - ピリジン - 4 - イル - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボキサミド

【 化 2 3 】



3 - [(3 - オキソ - 6 - ピリジン - 4 - イル - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボニル) アミノ] プロピオン酸エチルを製造するための実施例 1 3 と同様に操作するが、0.3 g の 3 - オキソ - 6 - ピリジン - 4 - イル - 2 , 3 - ジヒドロ - ピリダジン - 4 - カルボン酸、30 cm³ の N , N - ジメチルホルムアミド、0.233 g の 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール、0.19 cm³ の 3 , 4 - ジクロロベンジルアミン、0.31 cm³ の N , N - ジイソプロピルエチルアミンおよび 0.65 g の O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェートから出発して、0.28 g の N - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 3 - オキソ - 6 - ピリジン - 4 - イル - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボキサミドを 265 で溶融するクリーム色固体の形態で得る。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, in ppm): 4.58 (d, J = 6 Hz: 2H); 7.37 (dd, J = 8 および 1.5 Hz: 1H); 7.62 (d, J = 8 Hz: 1H); 7.64 (mt: 1H); 7.91 (broad d, J = 6 Hz: 2H); 8.62 (s: 1H); 8.72 (broad d, J = 6 Hz: 2H); 9.92 (broad t, J = 6 Hz: 1H); 14.00 - 14.40 (very broad unresolved peak: 1H)。

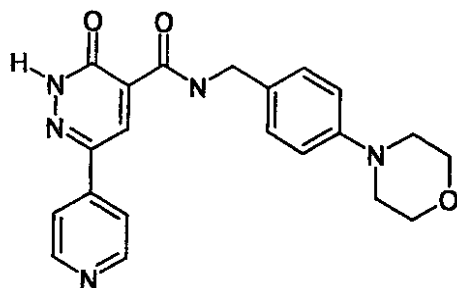
[M+1]-ピーク: 375

【 0 1 2 5 】

実施例 1 7

N - (4 - モルホリン - 4 - イルベンジル) - 3 - オキソ - 6 - ピリジン - 4 - イル - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボキサミド

【 化 2 4 】



3 - [(3 - オキソ - 6 - ピリジン - 4 - イル - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボニル) アミノ] プロピオン酸エチルを製造するための実施例 1 3 と同様に操作するが、0.3 g の 3 - オキソ - 6 - ピリジン - 4 - イル - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸、30 cm³ の N , N - ジメチルホルムアミド、0.233 g の 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール、0.265 g の 4 - モルホリノ - ベンジルアミン、0.31 cm

10

20

30

40

50

³のN,N-ジイソプロピルエチルアミンおよび0.65gのO-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェートから出発し、そしてシリカゲル上のクロマトグラフィー(粒径40~63μm、150kPaのアルゴン圧)によりジクロロメタンを用いて溶出して精製した後、0.13gのN-(4-モルホリン-4-イルベンジル)-3-オキソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロピリダジン-4-カルボキサミドを252で溶融する黄色固体の形態で得る。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, in ppm): 3.09 (t, J = 5 Hz: 4H); 3.74 (t, J = 5 Hz: 4H); 4.48 (d, J = 6 Hz: 2H); 6.93 (d, J = 8 Hz: 2H); 7.24 (d, J = 8 Hz: 2H); 7.91 (broad d, J = 6 Hz: 2H); 8.62 (s: 1H); 8.72 (broad d, J = 6 Hz: 2H); 9.85 (very broad t, J = 6 Hz: 1H); 14.22 (unresolved peak: 1H)。 10

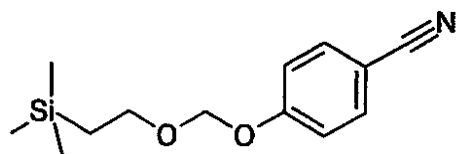
[M+1]-ピーク: 392,16

【0126】

実施例 18

(トリメチルシリル)-2-エトキシメトキシ-4-ベンゾニトリル

【化25】



20

0.085gの4-ジメチルアミノピリジンおよび4.9cm³のクロロメチルシエトキシ(トリメチルシリル)を順次に、60cm³のジクロロメタンに溶解した3gの4-ヒドロキシベンゾニトリルに加え、次いで5.62cm³のトリエチルアミンを加える。反応媒質を19で12時間攪拌した後、10cm³の1規定塩酸水溶液で3回、次いで10cm³の水、次いで10cm³の1規定水酸化ナトリウム、最後に10cm³の飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄する。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥し、焼結ロートに通して濾過し、次いで減圧下に蒸発させる(2kPa; 45)。シリカゲル上のクロマトグラフィー(粒径40~63μm、150kPaのアルゴン圧)によりジクロロメタンを用いて溶出して精製した後、3.5gの(トリメチルシリル)-2-エトキシメトキシ-4-ベンゾニトリルを無色油状物の形態で得る。 30

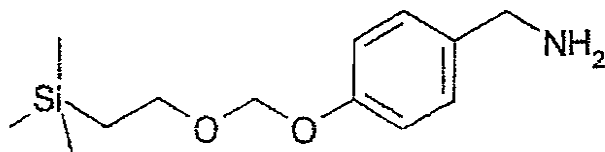
質量 スペクトル: EI, m/z = 206 (M - SiCH₃)⁺, m/z = 191 (M - Si(CH₃)₂)⁺, m/z = 176 (M - Si(CH₃)₃)⁺ ベースピーク, m/z = 103 (PhCN)⁺, m/z = 73 (Si(CH₃)₃)⁺

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, in ppm): -0.03 (s: 9H); 0.89 (t, J = 8 Hz: 2H); 3.72 (t, J = 8 Hz: 2H); 5.35 (s: 2H); 7.18 (d, J = 9 Hz: 2H); 7.79 (d, J = 9 Hz: 2H)。

【0127】

(トリメチルシリル)-2-エトキシメトキシ-4-ベンジルアミン

【化26】



40

15.5cm³の1モル水素化リチウムアルミニウム溶液を19付近の温度で、70cm³のテトラヒドロフランに溶解した3.5gの(トリメチルシリル)-2-エトキシメトキシ-4-ベンゾニトリルに加える。反応媒質を加熱し、テトラヒドロフランの還流点に4時間保持する。19付近の温度に冷却した後、0.6cm³の水を反応媒質に加え、次いで0.6cm³の0.5N水酸化ナトリウム水溶液および1.8cm³の水を加え 50

る。得られた懸濁液を焼結ロートに通して濾過し、残留物を 1.8 cm^3 のテトラヒドロフランで5回洗浄する。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥し、焼結ロートに通して濾過し、次いで減圧下に蒸発させる (2 kPa ; 45°C)。 3.3 g の (トリメチルシリル) - 2 - エトキシメトキシ - 4 - ベンジルアミンを黄色油状物の形態で得る。

質量 スペクトル: EI, $m/z = 253 \text{ M}^+$, $m/z = 194 \text{ (M - CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2)^+$ ベースピーク, $m/z = 180 \text{ (M - Si(CH}_3)_3)^+$, $m/z = 73 \text{ (Si(CH}_3)_3)^+$

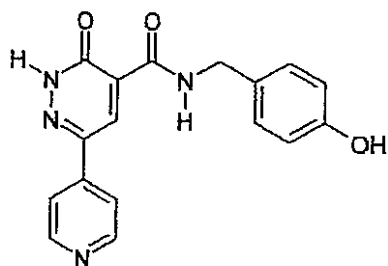
$^1\text{H NMR}$ スペクトル (400 MHz , $(\text{CD}_3)_2\text{SO d}_6$, in ppm): 0.00 (s: 9H) ; $0.90 \text{ (t, J = 8 Hz: 2H)}$; 3.66 (s: 2H) ; $3.71 \text{ (t, J = 8 Hz: 2H)}$; 5.20 (s: 2H) ; $6.95 \text{ (broad d, J = 8.5 Hz: 2H)}$; $7.24 \text{ (broad d, J = 8.5 Hz: 2H)}$ 。

【0128】

10

N - (4 - ヒドロキシベンジル) - 3 - オキソ - 6 - ピリジン - 4 - イル - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボキサミド

【化27】



20

3 - [(3 - オキソ - 6 - ピリジン - 4 - イル - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボニル) アミノ] プロピオン酸エチルを製造するための実施例 13 と同様に操作するが、 0.6 g の 3 - オキソ - 6 - ピリジン - 4 - イル - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸、 60 cm^3 の N , N - ジメチルホルムアミド、 0.466 g の 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール、 0.91 cm^3 の (トリメチルシリル) - 2 - エトキシメトキシ - 4 - ベンジルアミン、 0.6 cm^3 の N , N - ジイソプロピルエチルアミンおよび 1.31 g の O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N , N , N' , N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェートから出発し、そして $100 \times 30 \text{ mm}$ の H y P U R I T Y (登録商標) $5 \mu\text{m}$ カラム上の高速液体クロマトグラフィーにより、 25% から 95% まで増加するアセトニトリル / 水の混合物 (0.05% のトリフルオロ酢酸を含む) を用いて溶出して精製した後、 0.16 g の N - (4 - ヒドロキシベンジル) - 3 - オキソ - 6 - ピリジン - 4 - イル - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボキサミドを 260°C より高い温度で溶融するクリーム色固体の形態で得る。

30

$^1\text{H NMR}$ スペクトル (300 MHz , $(\text{CD}_3)_2\text{SO d}_6$, in ppm): $4.48 \text{ (d, J = 6 Hz: 2H)}$; $6.75 \text{ (d, J = 8 Hz: 2H)}$; $7.19 \text{ (d, J = 8 Hz: 2H)}$; $8.05 \text{ (broad d, J = 6 Hz: 2H)}$; 8.69 (s: 1H) ; $8.79 \text{ (broad d, J = 6 Hz: 2H)}$; $9.00 - 9.60 \text{ (broad unresolved peak: 1H)}$; $9.74 \text{ (t, J = 6 Hz: 1H)}$; $14.28 \text{ (broad s: 1H)}$ 。

[M+1]-ピーク: 323.11

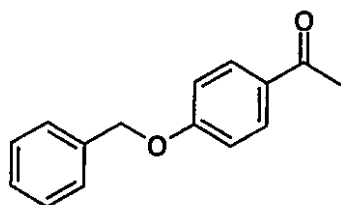
【0129】

40

実施例 19

4 - ベンジルオキシアセトフェノン

【化28】



14.5 cm^3 の臭化ベンジルおよび 16.75 g の炭酸カリウムを 19°C 付近の温度

50

で、 180 cm^3 のアセトンに溶解した 15 g の4-ヒドロキシアセトフェノンに加える。反応媒質を加熱し、アセトンの還流温度に4時間保持する。19 付近の温度に冷却した後、反応媒質を焼結ロートに通して吸引濾過し、不溶性材料を 10 cm^3 のアセトンで再びすすぐ。有機相を減圧下に蒸発させ(2 kPa ; 45°C)、得られた固体を 300 cm^3 の酢酸エチルに溶解する。有機溶液を 100 cm^3 の水で2回、次いで 100 cm^3 の飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄する。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥し、焼結ロートに通して濾過し、次いで減圧下に蒸発させる(2 kPa ; 45°C)。固体残留物を 20 cm^3 のペンタン中で磨砕し、焼結ロートに通して吸引濾過し、減圧下にオープン乾燥する(10 kPa ; 20°C)。23.1 gの4-ベンジルオキシアセトフェノンを99 で溶解する白色固体の形態で得る。

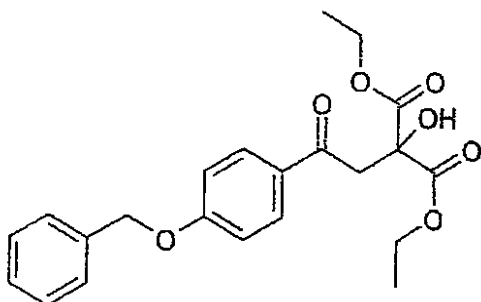
10

^1H NMR スペクトル (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, in ppm): 2.52 (s: 3H); 5.21 (s: 2H); 7.13 (d, $J = 9\text{ Hz}$: 2H); 7.30 - 7.55 (mt: 5H); 7.95 (d, $J = 9\text{ Hz}$: 2H)。

【0130】

ヒドロキシ[2-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-オキソエチル]マロン酸ジエチル

【化29】



20

19 cm^3 のケトマロン酸エチルおよび 2.5 cm^3 のピリジンを、23.1 gの4-ベンジルオキシアセトフェノンに加える。反応媒質を加熱し、還流で12時間保持する。冷却した後、反応媒質をシリカゲル上のクロマトグラフィー(粒径 $40\sim63\text{ }\mu\text{m}$ 、 150 kPa のアルゴン圧)によりジクロロメタンおよびメタノールの混合物(体積で99/1)を用いて溶出して精製する。生成物を含む分画を併せ、次いで減圧下に濃縮する(45°C ; 2 kPa)。得られた生成物を 150 cm^3 のエタノール中で磨砕し、焼結ロートに通して濾過し、 50 cm^3 のエタノールで2回、 50 cm^3 のイソプロピルエーテルで洗浄し、減圧下に乾燥した後(2 kPa ; 55°C)、80 で溶解する5.6 gのヒドロキシ[2-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-オキソエチル]マロン酸ジエチルを得る。

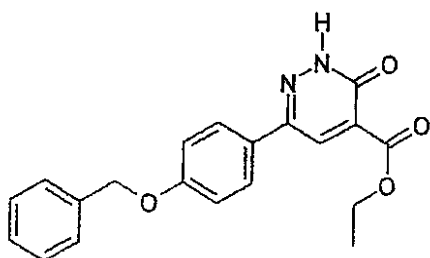
30

^1H NMR スペクトル (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, in ppm): 1.21 (t, $J = 7\text{ Hz}$: 6H); 3.65 (s: 2H); 4.18(q, $J = 7\text{ Hz}$: 4H); 5.22 (s: 2H); 6.25 (s: 1H); 7.14 (d, $J = 9\text{ Hz}$: 2H); 7.30 - 7.55 (mt: 5H); 7.94 (d, $J = 9\text{ Hz}$: 2H)。

【0131】

6-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-3-オキソ-2,3-ジヒドロピリダジン-4-カルボン酸エチル

【化30】



40

1.69 gのヒドラジン二塩酸塩を19 付近の温度で、 180 cm^3 のエタノールに

50

溶解した 5.6 g のヒドロキシ [2 - (4 - ベンジルオキシフェニル) - 2 - オキソエチル] マロン酸ジエチルに加える。反応媒質を加熱し、還流で 12 時間保持する。冷却した後、溶剤を減圧下に除去する (2 k P a ; 55)。得られた固体を 20 c m³ のエタノール中で磨砕し、焼結ロートに通して吸引濾過し、減圧下にオープン乾燥する (10 k P a ; 50)。3.85 g の 6 - [4 - (ベンジルオキシ) フェニル] - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸エチルを 239 で溶融する緑色固体の形態で得る。

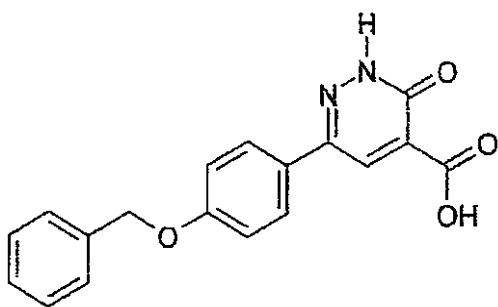
¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, in ppm): 1.32 (t, J = 7 Hz: 3H); 4.32 (q, J = 7 Hz: 2H); 5.19 (s: 2H); 7.14 (d, J = 9 Hz: 2H); 7.30 - 7.55 (mt: 5H); 7.84 (d, J = 9 Hz: 2H); 8.30 (s: 1H); 13.51 (broad s: 1H)。

10

【 0 1 3 2 】

6 - [4 - (ベンジルオキシ) フェニル] - 3 - オキソ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸

【 化 3 1 】



20

33 c m³ の 1 モル水酸化ナトリウム溶液を、3.85 g の 6 - [4 - (ベンジルオキシ) フェニル] - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸エチルに加える。反応媒質を加熱し、還流で 30 分間保持する。冷却した後、33 c m³ の 1 モル塩酸溶液を加える。

得られた懸濁液を焼結ロートに通して濾過し、残留物を 25 c m³ の水で 2 回洗浄し、減圧下にオープン乾燥する (10 k P a ; 50)。3.05 g の 6 - [4 - (ベンジルオキシ) フェニル] - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸を 260 より高い温度で溶融する黄色固体の形態で得る。

30

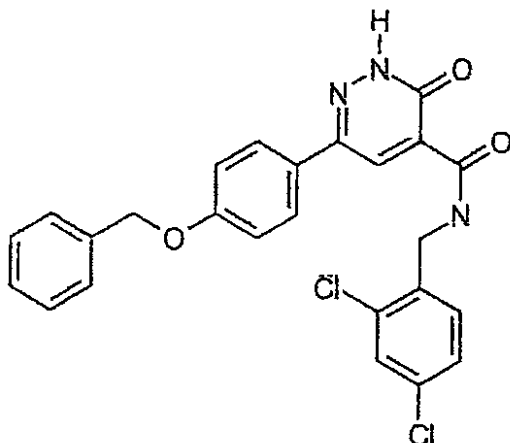
¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, in ppm): 5.20 (s: 2H); 7.15 (d, J = 9 Hz: 2H); 7.30 - 7.55 (mt: 5H); 7.92 (d, J = 9 Hz: 2H); 8.42 (s: 1H)。

【 0 1 3 3 】

N - (2 , 4 - ジクロロベンジル) - 3 - オキソ - 6 - [4 - (ベンジルオキシ) フェニル] - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボキサミド

【 0 1 3 4 】

【化 3 2】



10

3 - [(3 - オキソ - 6 - ピリジン - 4 - イル - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボニル) アミノ] プロピオン酸エチルを製造するための実施例 13 と同様に操作するが、1 g の 6 - [4 - (ベンジルオキシ) フェニル] - 3 - オキソ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸、100 cm³ の N , N - ジメチルホルムアミド、0.523 g の 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール、0.56 cm³ の 2 , 4 - ジクロロベンジルアミン、1.1 cm³ の N , N - ジイソプロピルエチルアミンおよび 1.47 g の O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェートから出発して、1.02 g の N - (2 , 4 - ジクロロベンジル) - 3 - オキソ - 6 - [4 - (ベンジルオキシ) フェニル] - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボキサミドを 225 で溶解する黄色固体の形態で得る。

20

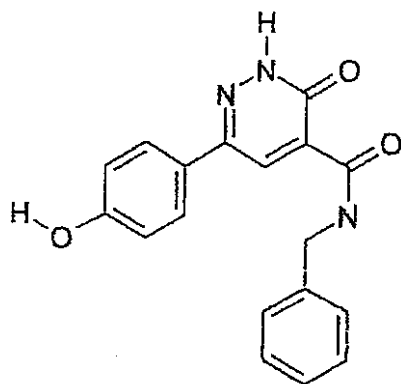
¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, in ppm): 4.53 (d, J = 6 Hz: 2H); 5.19 (s: 2H); 7.15 (d, J = 9 Hz: 2H); 7.30 - 7.55 (mt: 7H); 7.66 (broad s: 1H); 7.86 (d, J = 9 Hz: 2H); 8.47 (s: 1H); 10.24 (unresolved peak: 1H); 13.75 - 13.95 (broad unresolved peak: 1H)。

【 0 1 3 5 】

N - ベンジル - 3 - オキソ - 6 - [4 - (ヒドロキシ) フェニル] - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボキサミド

30

【化 3 3】



40

0.525 g のギ酸アンモニウムおよび 0.022 g の水酸化パラジウムを、10 cm³ のメタノールに溶解した 0.4 g の N - (2 , 4 - ジクロロベンジル) - 3 - オキソ - 6 - [4 - (ベンジルオキシ) フェニル] - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボキサミドに加える。反応媒質を加熱し、還流で 2 時間保持する。冷却した後、反応媒質を焼結ロートに通して吸引濾過し、不溶性材料を再び 10 cm³ の熱メタノールで 3 回すすぐ。有機相を減圧下に蒸発させる (2 kPa; 45)。残留物をメタノールから再結晶する。焼結ロートに通して濾過し、10 cm³ のメタノールで 2 回洗浄し、減圧下にオーブ

50

ン乾燥した後 (10 kPa; 50)、0.022 g の N - ベンジル - 3 - オキソ - 6 - [4 - (ヒドロキシ)フェニル] - 2, 3 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボキサミドを 260 より高い温度で溶融する黄色固体の形態で得る。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, in ppm): 4.53 (d, J = 6 Hz: 2H); 6.89 (broad d, J = 9 Hz: 2H); 7.20 - 7.45 (mt: 5H); 7.75 (broad d, J = 9 Hz: 2H); 8.50 (s: 1H); 10.02 (t, J = 6 Hz: 1H)。

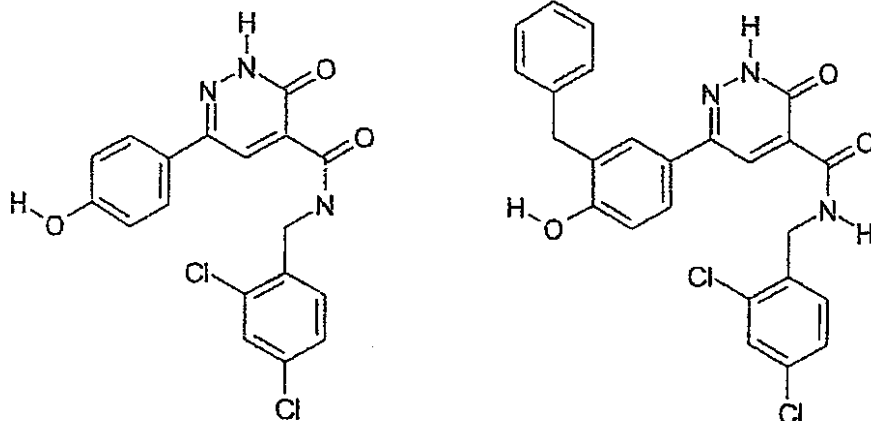
[M+1]-ピーク: 322

【0136】

N - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 3 - オキソ - 6 - [4 - (ヒドロキシ)フェニル] - 2, 3 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボキサミドおよび N - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 3 - オキソ - 6 - [3 - ベンジル - 4 - ヒドロキシフェニル] - 2, 3 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボキサミド

10

【化34】



20

5 cm³ のトリフルオロ酢酸を、0.4 g の N - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 3 - オキソ - 6 - [4 - (ベンジルオキシ)フェニル] - 2, 3 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボキサミドに加える。反応媒質を加熱し、還流で2時間保持する。冷却した後、溶剤を減圧下に除去する (2 kPa; 55)。残留物を 100 × 30 mm の HYPURITY (登録商標) 5 μm カラム上の高速液体クロマトグラフィーにより、5% から 95% まで増加するアセトニトリル / 水の混合物 (0.05% のトリフルオロ酢酸を含む) を用いて溶出して精製する。

30

【0137】

0.021 g の N - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 3 - オキソ - 6 - [4 - (ヒドロキシ)フェニル] - 2, 3 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボキサミドを 260 より高い温度で溶融する黄色固体の形態で得る。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, in ppm): 4.63 (d, J = 6 Hz: 2H); 6.88 (d, J = 8 Hz: 2H); 7.45 (s: 2H); 7.65 (s: 1H); 7.75 (d, J = 8 Hz: 2H); 8.47 (s: 1H); 9.90 (unresolved peak: 1H); 10.11 (broad t, J = 6 Hz: 1H); 13.78 (broad unresolved ピーク: 1H)。

40

【0138】

0.040 g の N - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 3 - オキソ - 6 - [3 - ベンジル - 4 - ヒドロキシフェニル] - 2, 3 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボキサミドも、270 付近の温度で溶融する黄色固体の形態で得る。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, in ppm): 3.95 (s: 2H); 4.62 (d, J = 6 Hz: 2H); 6.94 (d, J = 8.5 Hz: 1H); 7.10 - 7.35 (mt: 5H); 7.44 (mt: 2H); 7.60 (dd, J = 8.5 および 2 Hz: 1H); 7.65 (mt: 2H); 8.45 (s: 1H); 9.95 (broad s: 1H); 10.07 (broad t, J = 6 Hz: 1H); 13.81 (unresolved peak: 1H)。

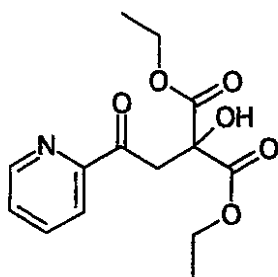
【0139】

実施例 20

50

ヒドロキシ（ピリジン - 2 - オキシエチル）マロン酸ジエチル

【化 3 5】



10

ヒドロキシ〔2 - (4 - ベンジルオキシフェニル) - 2 - オキシエチル〕マロン酸ジエチルを製造するための実施例 19 と同様に操作するが、 13 cm^3 の 2 - アセチルピリジン、 21 cm^3 のケトマロン酸エチルおよび 2.5 cm^3 のピリジンから出発し、そしてシリカゲル上のクロマトグラフィー（粒径 $40 \sim 63 \mu\text{m}$ 、 150 kPa のアルゴン圧）によりジクロロメタンを用いて溶出して精製した後、 31.1 g のヒドロキシ（ピリジン - 2 - オキシエチル）マロン酸ジエチルを褐色油状物として得る。

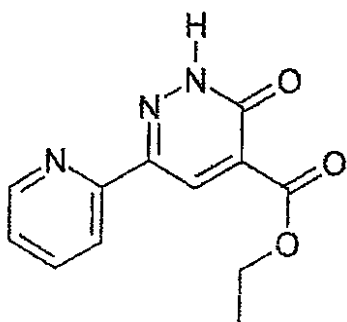
^1H NMR スペクトル (300 MHz , $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, in ppm): 1.20 (t, $J = 7 \text{ Hz}$: 6H); 3.90 (s: 2H); 4.19 (q, $J = 7 \text{ Hz}$: 4H); 6.38 (s: 1H); 7.71 (ddd, $J = 7.5 - 5$ および 1.5 Hz : 1H); 7.97 (broad d, $J = 7.5 \text{ Hz}$: 1H); 8.04 (resolved t, $J = 7.5$ および 1.5 Hz : 1H); 8.76 (broad d, $J = 5 \text{ Hz}$: 1H).

20

【0140】

6 - ピリジン - 2 - イル - 3 - オキシ - 2, 3 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸エチル

【化 3 6】



30

6 - [4 - (ベンジルオキシ)フェニル] - 3 - オキシ - 2, 3 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸エチルを製造するための実施例 19 と同様に操作するが、 31.1 g のヒドロキシ（ピリジン - 2 - オキシエチル）マロン酸ジエチル、 11.55 g のヒドラジン二塩酸塩および 700 cm^3 のエタノールから出発し、そしてシリカゲル上のクロマトグラフィー（粒径 $40 \sim 63 \mu\text{m}$ 、 150 kPa のアルゴン圧）によりジクロロメタンを用いて溶出して精製し、次いでエタノールから再結晶した後、 6.9 g の 6 - ピリジン - 2 - イル - 3 - オキシ - 2, 3 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸エチルを 182 で溶解する黄色固体として得る。

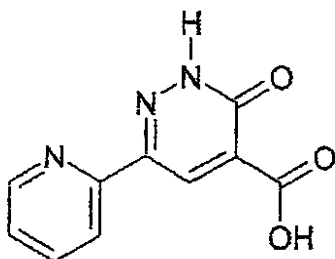
40

^1H NMR スペクトル (300 MHz , $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, in ppm): 1.33 (t, $J = 7 \text{ Hz}$: 3H); 4.33 (q, $J = 7 \text{ Hz}$: 2H); 7.50 (ddd, $J = 8 - 5$ および 1.5 Hz : 1H); 7.97 (resolved t, $J = 8$ および 2 Hz : 1H); 8.08 (broad d, $J = 8 \text{ Hz}$: 1H); 8.67 (s: 1H); 8.70 (ddd, $J = 5 - 2$ および 1.5 Hz : 1H); 13.72 (broad s: 1H).

【0141】

6 - ピリジン - 2 - イル - 3 - オキシ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸

【化 3 7】



6 - [4 - (ベンジルオキシ) フェニル] - 3 - オキソ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒド
ロピリダジン - 4 - カルボン酸を製造するための実施例 19 と同様に操作するが、4 g の
6 - ピリジン - 2 - イル - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸エ
チル、49 cm³ の 1 モル水酸化ナトリウム溶液および 50 cm³ の 1 モル塩酸溶液から出
発して、3.44 g の 6 - ピリジン - 2 - イル - 3 - オキソ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒ
ドロピリダジン - 4 - カルボン酸を 260 より高い温度で溶融するベージュ色固体の形
態で得る。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, in ppm): 7.53 (broad dd, J = 7.5 およ
び 5 Hz: 1H); 7.99 (resolved t, J = 7.5 および 1.5 Hz: 1H); 8.13 (broad d, J = 7
.5 Hz: 1H); 8.72 (broad d, J = 5 Hz: 1H); 8.83 (s: 1H); from 13.55 to 14.30 (unr
esolved ピーク: 2H)。

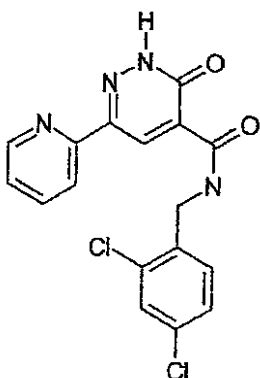
10

20

【0142】

N - (2 , 4 - ジクロロベンジル) - 3 - オキソ - 6 - ピリジン - 2 - イル - 2 , 3 - ジ
ヒドロピリダジン - 4 - カルボキサミド

【化 3 8】



30

N - (2 , 4 - ジクロロベンジル) - 3 - オキソ - 6 - ピリジン - 4 - イル - 2 , 3 -
ジヒドロピリダジン - 4 - カルボキサミドを製造するための実施例 2 と同様に操作するが
、0.3 g の 3 - オキソ - 6 - ピリジン - 2 - イル - 2 , 3 - ジヒドロ - ピリダジン - 4
- カルボン酸、10 cm³ のジクロロメタン、1 cm³ のジメチルホルムアミド、0.12
cm³ の塩化オキサリル、0.21 cm³ の 2 , 4 - ジクロロベンジルアミンおよび 0.2
2 cm³ のトリエチルアミンから出発して、0.22 g の N - (2 , 4 - ジクロロベンジ
ル) - 3 - オキソ - 6 - ピリジン - 2 - イル - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボ
キサミドを 260 より高い温度で溶融するクリーム色固体の形態で得る。

40

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, in ppm): 4.65 (d, J = 6 Hz: 2H); 7.46
(s: 2H); 7.55 (broad dd, J = 8 および 5 Hz: 1H); 7.67 (broad s: 1H); 8.31 (ddd,
J = 8 - 2.5 および 2 Hz: 1H); 8.59 (s: 1H); 8.68 (dd, J = 5 および 2 Hz: 1H); 9
.10 (broad d, J = 2.5 Hz: 1H); 10.09 (t, J = 6 Hz: 1H)。

[M+1]-ピーク: 375

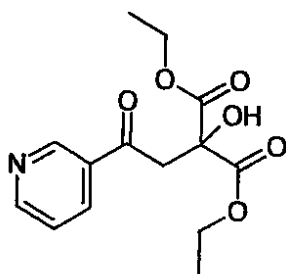
【0143】

実施例 2 1

50

ヒドロキシ（ピリジン - 3 - オキシエチル）マロン酸ジエチル

【化 3 9】



10

ヒドロキシ〔2 - (4 - ベンジルオキシフェニル) - 2 - オキシエチル〕マロン酸ジエチルを製造するための実施例 19 と同様に操作するが、 8 cm^3 の 3 - アセチルピリジン、 14 cm^3 のケトマロン酸エチルおよび 2 cm^3 のピリジンから出発し、シリカゲル（粒径 $40 \sim 63 \mu\text{m}$ 、 150 kPa のアルゴン圧）上のクロマトグラフィーによりジクロロメタンを用いて溶出して精製した後、 8.85 g のヒドロキシ（ピリジン - 3 - オキシエチル）マロン酸ジエチルを褐色油状物として得る。

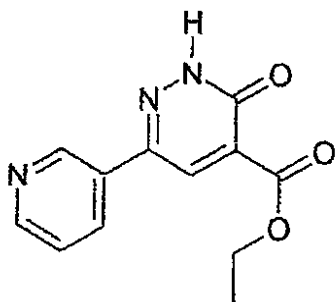
^1H NMR スペクトル (300 MHz , $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, in ppm): 1.21 (t, $J = 7 \text{ Hz}$: 6H); 3.76 (s: 2H); 4.20 (q, $J = 7 \text{ Hz}$: 4H); 6.44 (s: 1H); 7.59 (broad dd, $J = 8$ および 5 Hz : 1H); 8.31 (ddd, $J = 8 - 2.5$ および 2 Hz : 1H); 8.83 (dd, $J = 5$ および 2 Hz : 1H); 9.12 (broad d, $J = 2.5 \text{ Hz}$: 1H)。

20

【0 1 4 4】

6 - ピリジン - 3 - イル - 3 - オキシ - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸エチル

【化 4 0】



30

6 - [4 - (ベンジルオキシ)フェニル] - 3 - オキシ - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸エチルを製造するための実施例 19 と同様に操作するが、 8.85 g のヒドロキシ（ピリジン - 3 - オキシエチル）マロン酸ジエチル、 3.67 g のヒドラジン二塩酸塩および 250 cm^3 のエタノールから出発し、そしてエタノールから再結晶した後、 3.6 g の 6 - ピリジン - 3 - イル - 3 - オキシ - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸エチルを 150°C 付近の温度で熔融する緑色固体として得る。

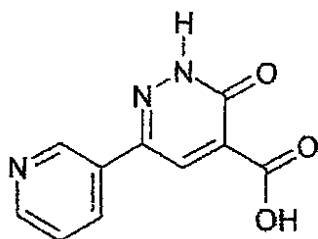
^1H NMR スペクトル (300 MHz , $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, in ppm): 1.33 (t, $J = 7 \text{ Hz}$: 3H); 4.34 (q, $J = 7 \text{ Hz}$: 2H); 7.54 (broad dd, $J = 8$ および 5 Hz : 1H); 8.28 (ddd, $J = 8 - 2.5$ および 2 Hz : 1H); 8.41 (s: 1H); 8.67 (dd, $J = 5$ および 2 Hz : 1H); 9.09 (broad d, $J = 2.5 \text{ Hz}$: 1H); 13.75 (unresolved peak: 1H)。

40

【0 1 4 5】

6 - ピリジン - 3 - イル - 3 - オキシ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸

【化 4 1】



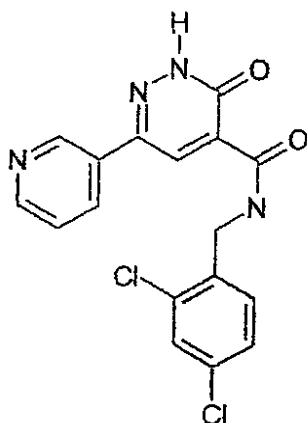
6 - [4 - (ベンジルオキシ) フェニル] - 3 - オキソ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸を製造するための実施例 19 と同様に操作するが、2 g の 6 - ピリジン - 3 - イル - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸エチル、24.5 cm³ の 1 モル水酸化ナトリウム溶液および 25 cm³ の 1 モル塩酸溶液から出発して、1.65 g の 6 - ピリジン - 3 - イル - 3 - オキソ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸を 260 より高い温度で溶融するクリーム色固体の形態で得る。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, in ppm): 7.55 (broad dd, J = 8 および 5 Hz: 1H); 8.33 (ddd, J = 8 - 2.5 および 2 Hz: 1H); 8.56 (s: 1H); 8.68 (dd, J = 5 および 2 Hz: 1H); 9.12 (broad d, J = 2.5 Hz: 1H); 13.50 - 14.80 (very broad unresolved peak: 2H)。

【 0 1 4 6 】

N - (2 , 4 - ジクロロベンジル) - 3 - オキソ - 6 - ピリジン - 3 - イル - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボキサミド

【化 4 2】



N - (2 , 4 - ジクロロベンジル) - 3 - オキソ - 6 - ピリジン - 4 - イル - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボキサミドを製造するための実施例 2 と同様に操作するが、0.3 g の 3 - オキソ - 6 - ピリジン - 3 - イル - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸、10 cm³ のジクロロメタン、1 cm³ のジメチルホルムアミド、0.12 cm³ の塩化オキサリル、0.21 cm³ の 2 , 4 - ジクロロベンジルアミンおよび 0.22 cm³ のトリエチルアミンから出発し、そしてシリカゲル上のクロマトグラフィー (粒径 40 ~ 63 μm、150 kPa のアルゴン圧) によりジクロロメタンおよびメタノールの混合物 (体積で 90 / 10) を用いて溶出して精製した後、0.204 g の N - (2 , 4 - ジクロロベンジル) - 3 - オキソ - 6 - ピリジン - 3 - イル - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボキサミドを 260 付近の温度で溶融するクリーム色固体の形態で得る。

¹H NMR スペクトル (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, in ppm): 4.65 (d, J = 6 Hz: 2H); 7.46 (s: 2H); 7.55 (broad dd, J = 8 および 5 Hz: 1H); 7.67 (broad s: 1H); 8.31 (ddd, J = 8 - 2.5 および 2 Hz: 1H); 8.59 (s: 1H); 8.68 (dd, J = 5 および 2 Hz: 1H); 9.10 (broad d, J = 2.5 Hz: 1H); 10.09 (t, J = 6 Hz: 1H)。

[M+1]-ピーク：375

【0 1 4 7】

別に述べない限り、以下の表に列記する実施例は、上記の方法により合成される。

【0 1 4 8】

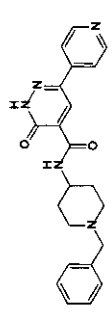
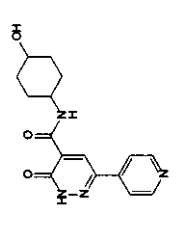
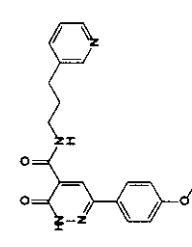
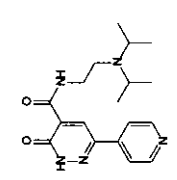
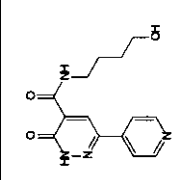
【表 1】

表 1

実施例	構造式	名称	M+1 ピーク	実施例による合成
22		N-(2,4-ジクロロベンジル)-3-オキソ-6-[4-(ヒドロキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロピリダジン 4-カルボン酸	390	13
23		R-3-オキソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン 4-カルボン酸 [1-(4-クロロフェニル)-エチル]-アミド	355,09	13
24		3-オキソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン 4-カルボン酸 (5-メチル-3-フェニルエチル)-アミド	388,13	13
25		S-3-オキソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン 4-カルボン酸 [1-(4-クロロフェニル)-エチル]-アミド	355,09	13
26		3-オキソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン 4-カルボン酸 [1-(2,4-ジクロロフェニル)-エチル]-アミド	389,05	13

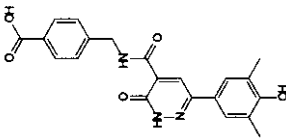
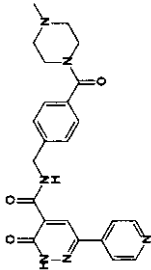
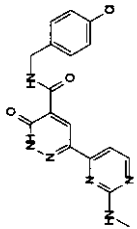
【表 2】

(表 1 続き)

実施例	構造式	名称	M+1 ピーク	実施例による合成
27		3-オキソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン 4-カルボン酸 (1-ベンジル-ピペリジン-4-イル)-アミド	390,19	13
28		3-オキソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン 4-カルボン酸 (4-ヒドロキシ-シクロヘキシル)-アミド	315,14	13
29		6-(4-メトキシ-フェニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-ピリダジン 4-カルボン酸 (3-ピリジン-3-イル-プロピル)-アミド	365,15	13
30		3-オキソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン 4-カルボン酸 (2-ジイソプロピルアミノ-エチル)-アミド	344,2	13
31		3-オキソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン 4-カルボン酸 (4-ヒドロキシ-ブチル)-アミド	289,12	13

【表 3】

(表 1 続き)

実施例	構造式	名称	M+1 ピーク	実施例による合成
32		4-((6-(4-ヒドロキシ-3-メチル-5-ピリジン-フェニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-ピリダジン 4-カルボニル)-アミノ)-N-メチル)-安息香酸	394, 13	13
33		3-オキソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン 4-カルボニル)-4-(4-メチル-1-ピリジン-カルボニル)-ベンジルアミド; トリフルオロ酢酸との化合物	433, 19	13
34		6-(2-メチルアミノ-3-ピリミジン-4-イル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-ピリダジン 4-カルボニル)-4-クロロ-ベンジルアミド	371, 1	13

10

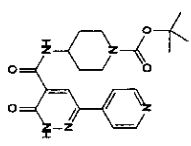
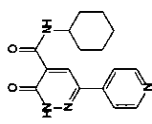
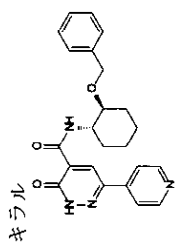
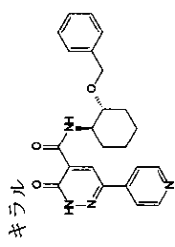
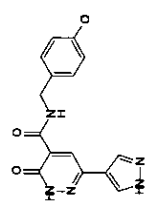
20

30

40

【表 4】

(表 1 続き)

実施例	構造式	名称	M+1 ピーク	実施例による合成
35		4-[(3-オキソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン 4-カルボニル)-アミノ]-1-フェニルブタン-1-オン	400,19	13
36		3-オキソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン 4-カルボニル シクロヘキシルアミド	299,14	13
37		S,S-3-オキソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン 4-カルボニル (2-ベンジルオキシシクロヘキシル)-アミド	405,19	13
38		R,R-3-オキソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン 4-カルボニル (2-ベンジルオキシシクロヘキシル)-アミド	405,19	13
39		3-オキソ-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-2,3-ジヒドロ-ピリダジン 4-カルボニル 4-クロロベンジルアミド	330,07	41

10

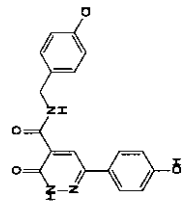
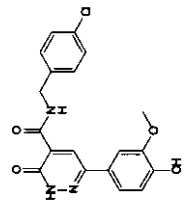
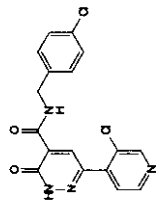
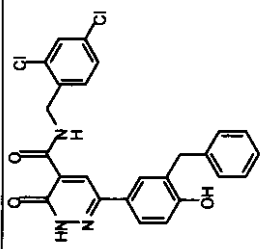
20

30

40

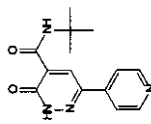
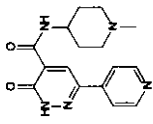
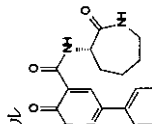
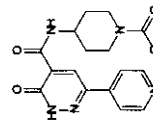
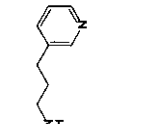
【表 5】

(表 1 続き)

実施例	構造式	名称	M+1 ピーク	実施例による合成
40		6-(4-ヒドロキシ-フェニル)-3-オキシソ-2,3-ジヒドロ-ピリダジン 4-カルボン酸 4-クロロベンジルアミド	356,07	41
41		6-(4-ヒドロキシ-3-メトキシ-フェニル)-3-オキシソ-2,3-ジヒドロ-ピリダジン 4-カルボン酸 4-クロロベンジルアミド	386,08	本表の終わりに合成の説明あり
42		6-(3-クロロ-ピリジン-4-イル)-3-オキシソ-2,3-ジヒドロ-ピリダジン 4-カルボン酸 4-クロロベンジルアミド	375,03	41
43		6-クロロ-3-オキシソ-2,3-ジヒドロ-ピリダジン 4-カルボン酸 4-クロロベンジルアミド	298,01	13

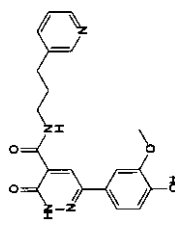
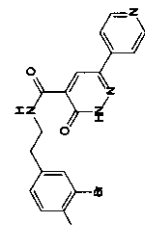
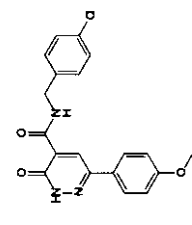
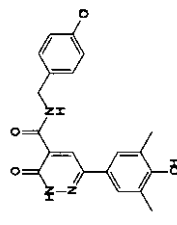
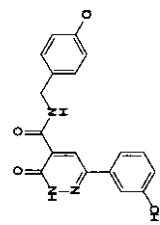
【表 6】

(表 1 続き)

実施例	構造式	名称	M+1 ピーク	実施例による合成
44		3-オキソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン 4-カルボン酸 tert-ブチルアミド	273, 13	13
45		3-オキソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン 4-カルボン酸 (1-メチル-ピペリジン-4-イル)-アミド	314, 15	13
46	 キラル	3-オキソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン 4-カルボン酸 (2-オキソ-アゼパネ-3-イル)-アミド	328, 13	13
47		4-[(3-オキソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン 4-カルボニル)-アミノ]-1-ピペリジン-1-カルボン酸 エチル エステル	372, 16	13
48		6-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメチル-フェニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-ピリダジン 4-カルボン酸 (3-ピリジン-3-イル-プロピル)-アミド	379, 17	13

【表 7】

(表 1 続き)

実施例	構造式	名称	M+1 ピーク	実施例による合成
49		6-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)-3-オキシソ-2,3-ジヒドロ-ピリダジン 4-カルボン酸 (3-ピリジン-3-イル-プロピル)-アミド	381,15	13
50		3-オキシソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン 4-カルボン酸 [2-(3-ブロモ-4-メトキシフェニル)-エチル]-アミド; トリフルオロ酢酸との化合物	429,05	13
51		6-(4-メトキシフェニル)-3-オキシソ-2,3-ジヒドロ-ピリダジン 4-カルボン酸 4-クロロベンジルアミド	370,09	41
52		6-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメチルフェニル)-3-オキシソ-2,3-ジヒドロ-ピリダジン 4-カルボン酸 4-クロロベンジルアミド	384,1	41
53		6-(3-ヒドロキシフェニル)-3-オキシソ-2,3-ジヒドロ-ピリダジン 4-カルボン酸 4-クロロベンジルアミド	356,07	41

10

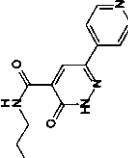
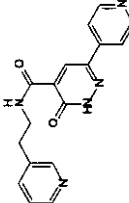
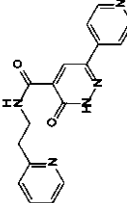
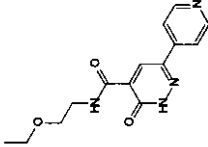
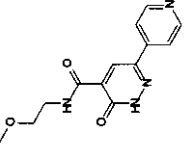
20

30

40

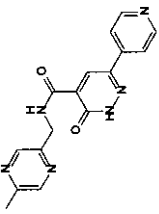
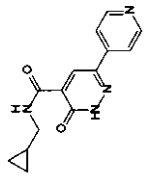
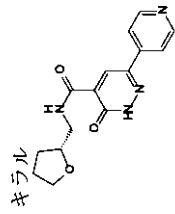
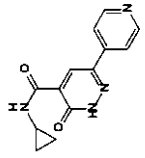
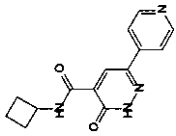
【表 8】

(表 1 続き)

実施例	構造式	名称	M+1 ピーク	実施例による合成
54		3-オキソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン 4-カルボン酸 プロピルアミド; トリフルオロ酢酸との化合物	259,11	13
55		3-オキソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン 4-カルボン酸 (2-ピリジン-3-イル-エチル)-アミド; トリフルオロ酢酸との化合物	322,12	13
56		3-オキソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン 4-カルボン酸 (2-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド; トリフルオロ酢酸との化合物	322,12	13
57		3-オキソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン 4-カルボン酸 (2-エトキシ-エチル)-アミド; トリフルオロ酢酸との化合物	289,12	13
58		3-オキソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン 4-カルボン酸 (2-メトキシ-エチル)-アミド; トリフルオロ酢酸との化合物	275,11	13

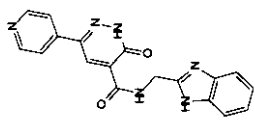
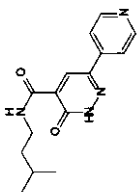
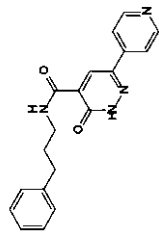
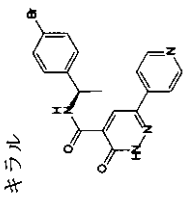
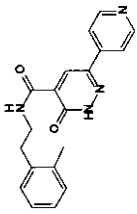
【表 9】

(表 1 続き)

実施例	構造式	名称	M+1 ピーク	実施例による合成
59		3-オキソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン 4-カルボン酸 (5-メチル-ピラジン-2-イルメチル)-アミド; トリフルオロ酢酸との化合物	323,12	13
60		3-オキソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン 4-カルボン酸 シクロプロピルメチル-アミド; トリフルオロ酢酸との化合物	271,11	13
61	 キラル	3-オキソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン 4-カルボン酸 [(R)-1-(テトラヒドロフラン-2-イル)メチル]-アミド; トリフルオロ酢酸との化合物	301,12	13
62		3-オキソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン 4-カルボン酸 シクロプロピルアミド; トリフルオロ酢酸との化合物	257,1	13
63		3-オキソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン 4-カルボン酸 シクロブチルアミド; トリフルオロ酢酸との化合物	271,11	13

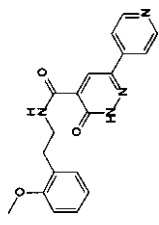
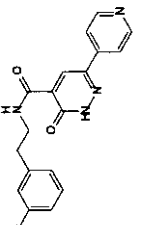
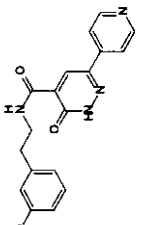
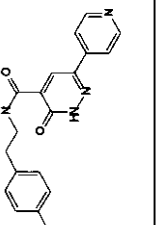
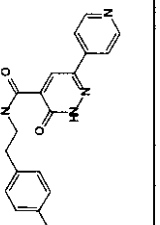
【表 10】

(表 1 続き)

実施例	構造式	名称	M+1 ピーク	実施例による合成
64		3-オキソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン 4-カルボン酸 (1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル)-アミド; トリフルオロ酢酸との化合物	347,12	13
65		3-オキソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン 4-カルボン酸 (3-メチル-2-フェニルプロパノイル)-アミド; トリフルオロ酢酸との化合物	287,14	13
66		3-オキソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン 4-カルボン酸 (3-フェニル-2-プロパノイル)-アミド; トリフルオロ酢酸との化合物	335,14	13
67	 キラル	3-オキソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン 4-カルボン酸 [(R)-1-(4-ブロモフェニル)-2-モルフォエチル]-アミド; トリフルオロ酢酸との化合物	399,04	13
68		3-オキソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン 4-カルボン酸 (2-0-トリル-エチル)-アミド; トリフルオロ酢酸との化合物	335,14	13

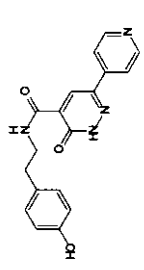
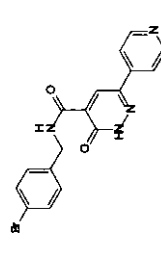
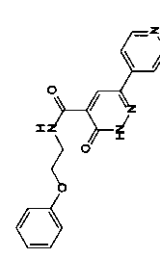
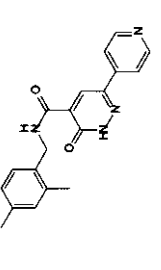
【表 1 1】

(表 1 続き)

実施例	構造式	名称	M+1 ピーク	実施例による合成
69		3-オキソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン 4-カルボン酸 [2-(2-メトキシベンチル)-エチル]-アミド; トリフルオロ酢酸との化合物	351,14	13
70		3-オキソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン 4-カルボン酸 [2-(3-メトキシベンチル)-エチル]-アミド; トリフルオロ酢酸との化合物	351,14	13
71		3-オキソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン 4-カルボン酸 [2-(3-ヒドロキシベンチル)-エチル]-アミド; トリフルオロ酢酸との化合物	337,12	13
72		3-オキソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン 4-カルボン酸 [2-(4-ブロモベンチル)-エチル]-アミド; トリフルオロ酢酸との化合物	399,04	13
73		3-オキソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン 4-カルボン酸 [2-(4-メトキシベンチル)-エチル]-アミド; トリフルオロ酢酸との化合物	351,14	13

【表 1 2】

(表 1 続き)

実施例	構造式	名称	M+1 ピーク	実施例による合成
74		3-オキシソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン 4-カルボン酸 [2-(4-ヒドロキシ-フェニル)-エチル]-アミド; トリフルオロ酢酸との化合物	337,12	13
75		3-オキシソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン 4-カルボン酸 4-ブromo-ベンジルアミド; トリフルオロ酢酸との化合物	385,02	13
76		3-オキシソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン 4-カルボン酸 (2-フェノキシ-エチル)-アミド; トリフルオロ酢酸との化合物	337,12	13
77		3-オキシソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン 4-カルボン酸 2,4-ジメチル-ベンジルアミド; トリフルオロ酢酸との化合物	335,14	13

10

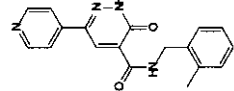
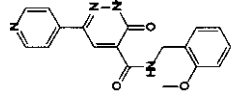
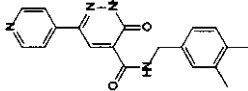
20

30

40

【表 1 3】

(表 1 続き)

実施例	構造式	名称	M+1 ピーク	実施例による合成
78		3-オキソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン 4-カルボン酸 2-メチルベンジルアミド; トリフルオロ酢酸との化合物	321, 13	13
79		3-オキソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン 4-カルボン酸 2-メトキシベンジルアミド; トリフルオロ酢酸との化合物	337, 12	13
80		3-オキソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン 4-カルボン酸 3,4-ジメチルベンジルアミド; トリフルオロ酢酸との化合物	335, 14	13

10

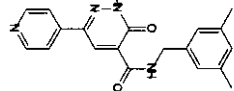
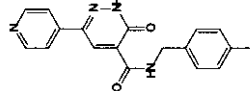
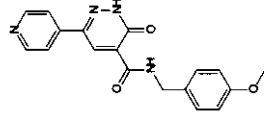
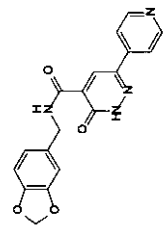
20

30

40

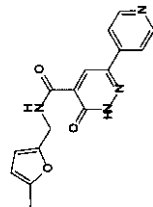
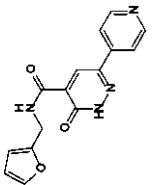
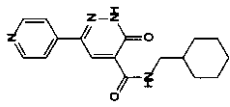
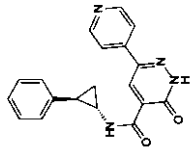
【表 1 4】

(表 1 続き)

実施例	構造式	名称	M+1 ピーク	実施例による合成
81		3-オキソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン 4-カルボン酸 3,5-ジメチル-ベンジルアミド; トリフルオロ酢酸との化合物	335, 14	13
82		3-オキソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン 4-カルボン酸 4-メチル-ベンジルアミド; トリフルオロ酢酸との化合物	321, 13	13
83		3-オキソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン 4-カルボン酸 4-メトキシ-ベンジルアミド; トリフルオロ酢酸との化合物	337, 12	13
84		3-オキソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン 4-カルボン酸 (ベンゾ[1,3]ジオキサソール-5-イルメチル)-アミド; トリフルオロ酢酸との化合物	351, 1	13

【表 15】

(表 1 続き)

実施例	構造式	名称	M+1 ピーク	実施例による合成
85		3-オキソン-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン 4-カルボン酸 (5-メチル-フラン-2-イルメチル)-アミド; トリフルオロ酢酸との化合物	311,11	13
86		3-オキソン-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン 4-カルボン酸 (フラン-2-イルメチル)-アミド; トリフルオロ酢酸との化合物	297,09	13
87		3-オキソン-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン 4-カルボン酸 シクロヘキシルメチル-アミド; トリフルオロ酢酸との化合物	313,16	13
88		3-オキソン-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン 4-カルボン酸 ((1S,2R)-2-フェニルシクロプロピル)-アミド; トリフルオロ酢酸との化合物	333,13	13

10

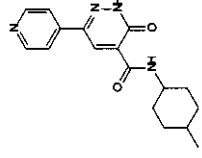
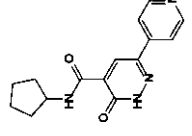
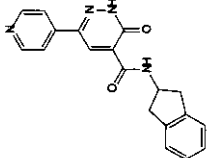
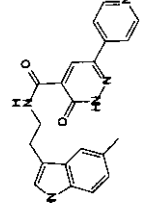
20

30

40

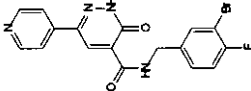
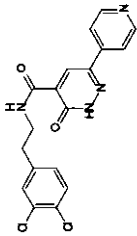
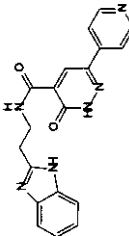
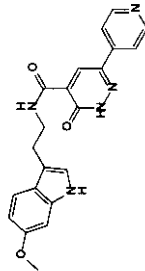
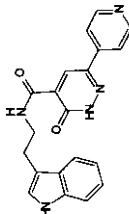
【表 16】

(表 1 続き)

実施例	構造式	名称	M+1 ピーク	実施例による合成
89		3-オキソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン 4-カルボン酸 (4-メチル-シクロヘキシル)-アミド; トリフルオロ酢酸との化合物	313, 16	13
90		3-オキソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン 4-カルボン酸 シクロペンチルアミド; トリフルオロ酢酸との化合物	285, 13	13
91		3-オキソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン 4-カルボン酸 インダン-2-イルアミド; トリフルオロ酢酸との化合物	333, 13	13
92		3-オキソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン 4-カルボン酸 [2-(5-メチル-1H-インドール-3-イル)-エチル]-アミド; トリフルオロ酢酸との化合物	374, 15	13

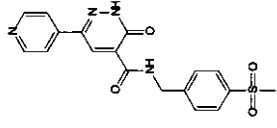
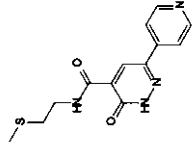
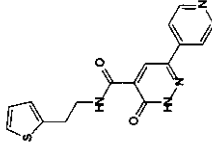
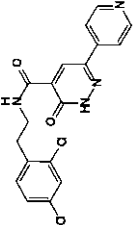
【表 17】

(表 1 続き)

実施例	構造式	名称	M+1 ピーク	実施例による合成
93		3-オキソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン 4-カルボン酸 3-ブromo-4-フルオロ-ベンジルアミド; トリフルオロ酢酸との化合物	403,01	13
94		3-オキソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン 4-カルボン酸 [2-(3,4-ジクロロ-フェニル)-エチル]-アミド; トリフルオロ酢酸との化合物	389,05	13
95		3-オキソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン 4-カルボン酸 [2-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-エチル]-アミド	361,13	13
96		3-オキソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン 4-カルボン酸 [2-(6-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-エチル]-アミド; トリフルオロ酢酸との化合物	390,15	13
97		3-オキソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン 4-カルボン酸 [2-(1H-インドール-3-イル)-エチル]-アミド; トリフルオロ酢酸との化合物	360,14	13

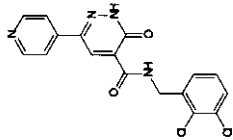
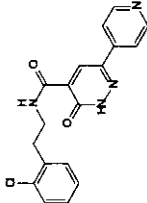
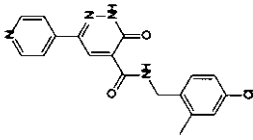
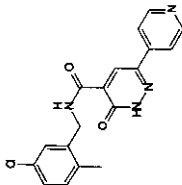
【表 18】

(表 1 続き)

実施例	構造式	名称	M+1 ピーク	実施例による合成
98		3-オキシソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 4-メタンスルホニル-ベンジルアミド; トリフルオロ酢酸との化合物	385,09	13
99		3-オキシソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 (2-メチルスルファニル-エチル)-アミド; トリフルオロ酢酸との化合物	291,08	13
100		3-オキシソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 (2-チオフェン-2-イル-エチル)-アミド; トリフルオロ酢酸との化合物	327,08	13
101		3-オキシソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 [2-(2,4-ジクロロフェニル)-エチル]-アミド; トリフルオロ酢酸との化合物	389,05	13

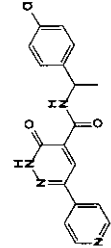
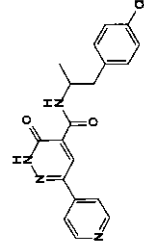
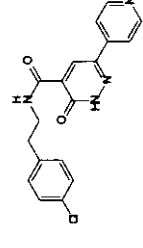
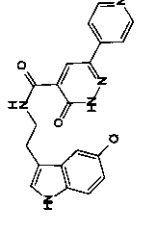
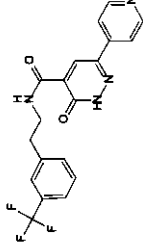
【表 19】

(表1 続き)

実施例	構造式	名称	M+1 ピーク	実施例による合成
102		3-オキソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 2,3-ジクロロ-ベンジルアミド; トリフルオロ酢酸との化合物	375,03	13
103		3-オキソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 [2-(2-クロロ-フェニル)-エチル]-アミド; トリフルオロ酢酸との化合物	355,09	13
104		3-オキソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 4-クロロ-2-メチル-ベンジルアミド; トリフルオロ酢酸との化合物	355,09	13
105		3-オキソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 5-クロロ-2-メチル-ベンジルアミド; トリフルオロ酢酸との化合物	355,09	13

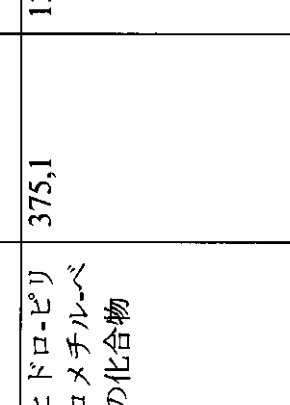
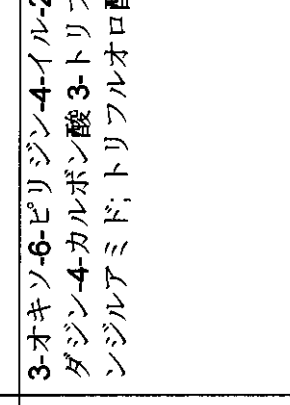
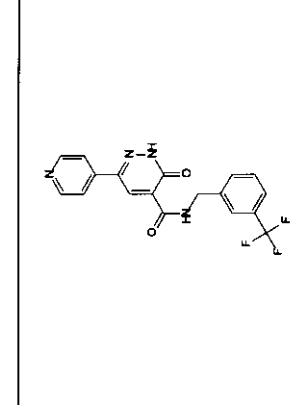
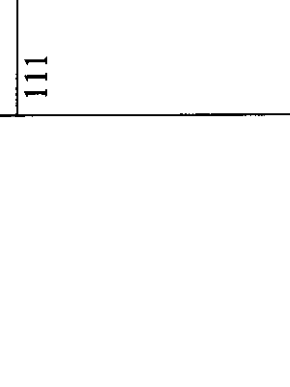
【表 20】

(表 1 続き)

実施例	構造式	名称	M+1 ピーク	実施例による合成
106		3-オキソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 [1-(4-クロロ-フェニル)-エチル]-アミド; トリフルオロ酢酸との化合物	355,09	13
107		3-オキソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 [2-(4-クロロ-フェニル)-1-メチル-エチル]-アミド; トリフルオロ酢酸との化合物	369,1	13
108		3-オキソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 [2-(4-クロロ-フェニル)-エチル]-アミド; トリフルオロ酢酸との化合物	355,09	13
109		3-オキソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 [2-(5-クロロ-1H-インドル-3-イル)-エチル]-アミド; トリフルオロ酢酸との化合物	394,1	13
110		3-オキソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 [2-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-エチル]-アミド; トリフルオロ酢酸との化合物	389,12	13

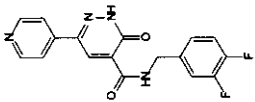
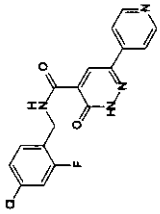
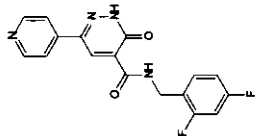
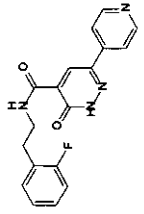
【表 2 1】

(表1 続き)

実施例	構造式	名称	M+1 ピーク	実施例による合成
111		3-オキソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 3-トリフルオロ酢酸との化合物 ンジルアミド; トリフルオロ酢酸との化合物	375,1	13
112		3-オキソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 4-トリフルオロ酢酸との化合物 ンジルアミド; トリフルオロ酢酸との化合物	375,1	13
113		3-オキソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 2-トリフルオロ酢酸トキシベンジルアミド; トリフルオロ酢酸との化合物	391,09	13
114		3-オキソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 3-トリフルオロ酢酸トキシベンジルアミド; トリフルオロ酢酸との化合物	391,09	13

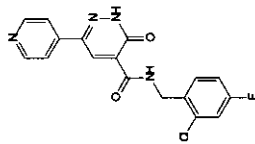
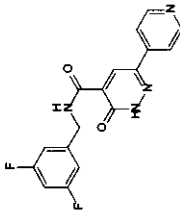
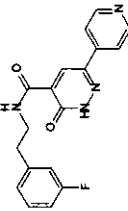
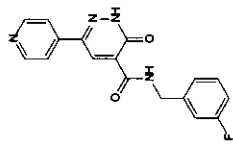
【表 2 2】

(表 1 続き)

実施例	構造式	名称	M+1 ピーク	実施例による合成
115		3-オキソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 3,4-ジフルオロ-ベンジルアミド; トリフルオロ酢酸との化合物	343,09	13
116		3-オキソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 4-クロロ-2-フルオロ-ベンジルアミド; トリフルオロ酢酸との化合物	359,06	13
117		3-オキソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 2,4-ジフルオロ-ベンジルアミド; トリフルオロ酢酸との化合物	343,09	13
118		3-オキソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 [2-(2-フルオロ-フェニル)-エチル]-アミド; トリフルオロ酢酸との化合物	339,12	13

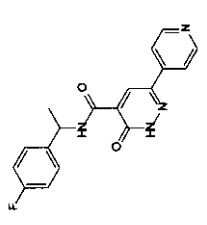
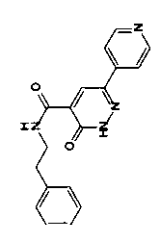
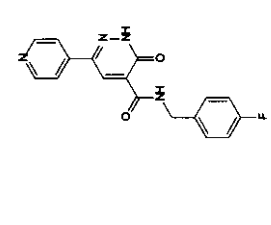
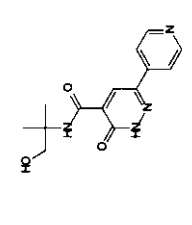
【表 2 3】

(表 1 続き)

実施例	構造式	名称	M+1 ピーク	実施例による合成
119		3-オキシソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 2-クロロ-4-フルオロ-ベンジルアミド; トリフルオロ酢酸との化合物	359,06	13
120		3-オキシソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 3,5-ジフルオロ-ベンジルアミド; トリフルオロ酢酸との化合物	343,09	13
121		3-オキシソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 [2-(3-フルオロ-フェニル)-エチル]-アミド; トリフルオロ酢酸との化合物	339,12	13
122		3-オキシソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 3-フルオロ-ベンジルアミド; トリフルオロ酢酸との化合物	325,1	13

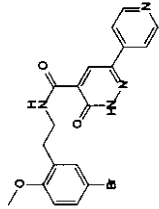
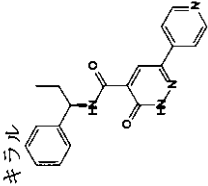
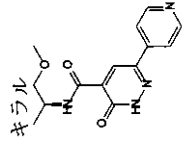
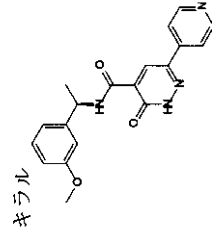
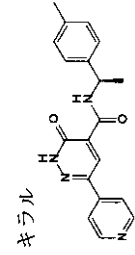
【表 2 4】

(表 1 続き)

実施例	構造式	名称	M+1 ピーク	実施例による合成
123		3-オキシソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 [1-(4-フルオロ-フェニル)-エチル]-アミド; トリフルオロ酢酸との化合物	339,12	13
124		3-オキシソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 [2-(4-フルオロ-フェニル)-エチル]-アミド; トリフルオロ酢酸との化合物	339,12	13
125		3-オキシソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 4-フルオロ-ベンジルアミド; トリフルオロ酢酸との化合物	325,1	13
126		3-オキシソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 (2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)-アミド; トリフルオロ酢酸との化合物	289,12	13

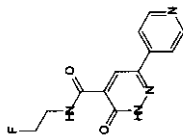
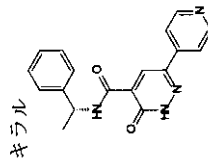
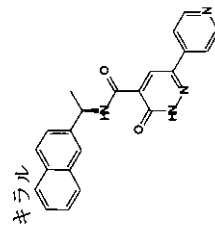
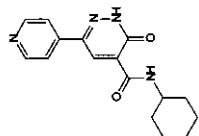
【表 2 5】

(表 1 続き)

実施例	構造式	名称	M+1 ピーク	実施例による合成
127		3-オキシソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 [2-(5-ブロモ-2-メトキシフェニル)-エチル]-アミド; トリフルオロ酢酸との化合物	429,05	13
128		3-オキシソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 ((R)-1-フェニル-プロピル)-アミド; トリフルオロ酢酸との化合物	335,14	13
129		3-オキシソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 ((S)-2-メトキシ-1-メチル-エチル)-アミド; トリフルオロ酢酸との化合物	289,12	13
130		3-オキシソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 [(R)-1-(3-メトキシフェニル)-エチル]-アミド; トリフルオロ酢酸との化合物	351,14	13
131		3-オキシソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 ((R)-1-p-トリル-エチル)-アミド; トリフルオロ酢酸との化合物	335,14	13

【表 2 6】

(表 1 続き)

実施例	構造式	名称	M+1 ピーク	実施例による合成
132		3-オキソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 (2-フルオロ-エチル)-アミド; トリフルオロ酢酸との化合物	263,09	13
133	 キラル	3-オキソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 ((R)-1-フェニル-エチル)-アミド; トリフルオロ酢酸との化合物	321,13	13
134	 キラル	3-オキソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 ((R)-1-ナフタレン-2-イル-エチル)-アミド; トリフルオロ酢酸との化合物	371,14	13
135		3-オキソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 シクロヘキシルアミド; トリフルオロ酢酸との化合物	299,14	13

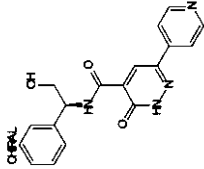
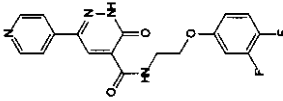
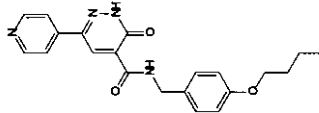
10

20

30

40

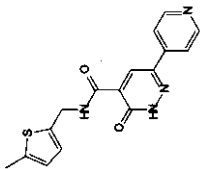
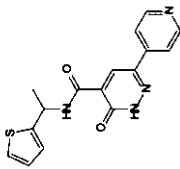
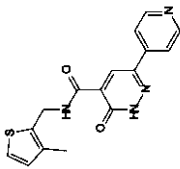
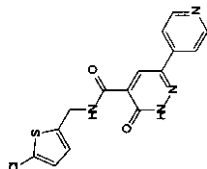
【表 27】

実施例	構造式	名称	M+1 ピーク	実施例による合成
136		3-オキソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 ((S)-2-ヒドロキシ-1-フェニル-エチル)-アミド; トリフルオロ酢酸との化合物	337,12	13
137		3-オキソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 [2-(3,4-ジフルオロフェノキシ)-エチル]-アミド; トリフルオロ酢酸との化合物	373,1	13
138		3-オキソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 4-ブトキシベンジルアミド; トリフルオロ酢酸との化合物	379,17	13

(表 1 続き)

【表 28】

(表 1 続き)

実施例	構造式	名称	M+1 ピーク	実施例による合成
139		3-オキシソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 (5-メチル-チオフェン-2-イルメチル)-アミド; トリフルオロ酢酸との化合物	327,08	13
140		3-オキシソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 (1-チオフェン-2-イル-エチル)-アミド; トリフルオロ酢酸との化合物	327,08	13
141		3-オキシソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 (3-メチル-チオフェン-2-イルメチル)-アミド; トリフルオロ酢酸との化合物	327,08	13
142		3-オキシソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 (5-クロロ-チオフェン-2-イルメチル)-アミド; トリフルオロ酢酸との化合物	347,03	13

10

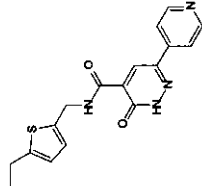
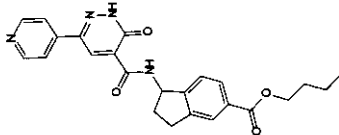
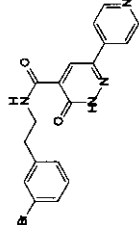
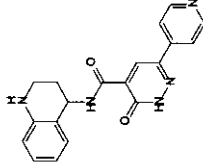
20

30

40

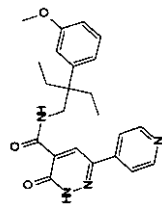
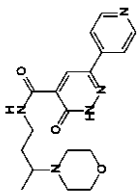
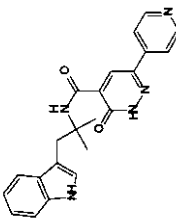
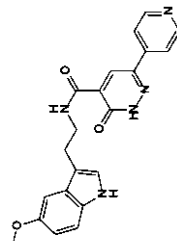
【表 2 9】

(表 1 続き)

実施例	構造式	名称	M+1 ピーク	実施例による合成
143		3-オキソソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 (5-エチル-チオフェン-2-イルメチル)-アミド; トリフルオロ酢酸との化合物	341,1	13
144		1-[(3-オキソソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボニル)-アミノ]-インダネン-5-カルボン酸 ブチル エステル; トリフルオロ酢酸との化合物	433,18	13
145		3-オキソソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 [2-(3-ブromo-フェニル)-エチル]-アミド; トリフルオロ酢酸との化合物	399,04	13
146		3-オキソソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 (1,2,3,4-テトラヒドロ-キノリン-4-イル)-アミド; トリフルオロ酢酸との化合物	348,14	13

【表 3 0】

(表 1 続き)

実施例	構造式	名称	M+1 ピーク	実施例による合成
147		3-オキソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 [2-エチル-2-(3-メトキシフェニル)-ブチル]-アミド; トリフルオロ酢酸との化合物	407,2	13
148		3-オキソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 (3-モルホリン-4-イル-ブチル)-アミド; トリフルオロ酢酸との化合物	358,18	13
149		3-オキソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 [2-(1H-インドル-3-イル)-1,1-ジメチル-エチル]-アミド; トリフルオロ酢酸との化合物	388,17	13
150		3-オキソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 [2-(5-メトキシ-1H-インドル-3-イル)-エチル]-アミド; トリフルオロ酢酸との化合物	390,15	13

10

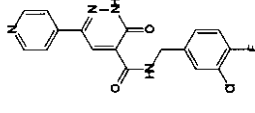
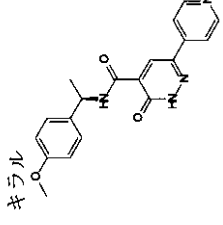
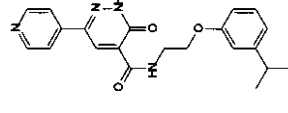
20

30

40

【表 3 1】

(表 1 続き)

実施例	構造式	名称	M+1 ピーク	実施例による合成
151		3-オキシソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 3-クロロ-4-フルオロ-ベンジルアミド; トリフルオロ酢酸との化合物	359,06	13
152		3-オキシソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 [(R)-1-(4-メトキシフェニル)-エチル]-アミド; トリフルオロ酢酸との化合物	351,14	13
153		3-オキシソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 [2-(3-イソプロピルフェノキシ)-エチル]-アミド; トリフルオロ酢酸との化合物	379,17	13

【表 3 2】

(表1 続き)

実施例	構造式	名称	M+1 ピーク	実施例による合成
154		3-オキシソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 [2-(2-tert-ブチル-フェノキシ)-エチル]-アミド; トリフルオロ酢酸との化合物	393,19	13
155		6-(4-ヒドロキシ-3-メチル-フェニル)-3-オキシソ-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 4-クロロ-ベンジルアミド	370,09	41
156		3-オキシソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 4-(ピリジン-4-イルカルバモイル)-ベンジルアミド; トリフルオロ酢酸との化合物	427,14	13
157		3-オキシソ-6-チオフェン-3-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 4-クロロ-ベンジルアミド	346,03	41

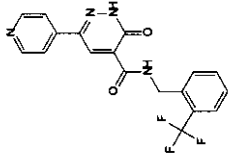
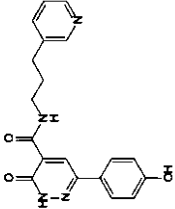
【表 3 3】

(表 1 続き)

実施例	構造式	名称	M+1 ピーク	実施例による合成
158		6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 4-クロロ-ベンジルアミド	359,08	41
159		6-1,3-ベンゾジオキサゾール-5-イル-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 4-クロロ-ベンジルアミド	384,07	41
160		6-(3,4-ジフルオロ-フェニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 4-クロロ-ベンジルアミド	376,06	41
161		6-(4-アミノ-フェニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 4-クロロ-ベンジルアミド	355,09	13
162		3-オキソ-6-ピリミジン-5-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 4-クロロ-ベンジルアミド	342,07	13

【表 3 4】

(表 1 続き)

実施例	構造式	名称	M+1 ピーク	実施例による合成
163		3-オキシソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 2-トリフルオロ酢酸との化合物	375,1	13
164		6-(4-ヒドロキシ-フェニル)-3-オキシソ-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 (3-ピリジン-3-イル-プロピル)-アミド	351,14	13

【表 3 5】

(表 1 続き)

実施例	構造	名称	M+1 ピーク	実施例による合成
165		6-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 4-クロロ-ベンジルアミド	356,08	13
166		3-オキソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 (2-[1,3]ジオキシソラン-2-イル-エチル)-アミド	317,12	13
167		R-3-オキソ-6-[2-(1-フェニル-エチルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 (3-ピリジン-3-イル-プロピル)-アミド	456,21	13
168		6-(6-メチル-チアゾロ[3,2-b][1,2,4]トリアゾール-5-イル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 4-クロロ-ベンジルアミド	401,05	13

10

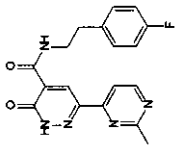
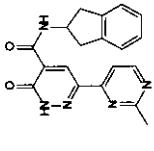
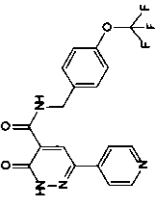
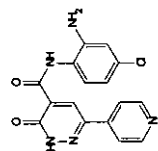
20

30

40

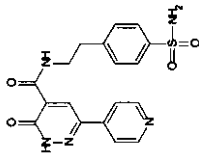
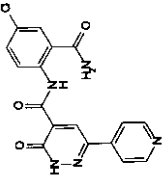
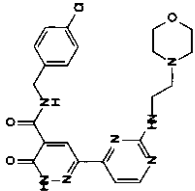
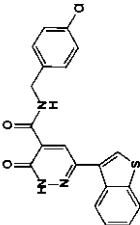
【表 3 6】

(表 1 続き)

実施例	構造	名称	M+1 ピーク	実施例による合成
169		6-(2-メチル-ピリダジン-4-イル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 [2-(4-フルオロフェニル)-エチル]-アミド	354,13	13
170		6-(2-メチル-ピリダジン-4-イル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 インダネン-2-イルアミド	348,14	13
171		3-オキソ-6-ピリダジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 4-トリフルオロメトキシベンジルアミド	391,09	13
172		3-オキソ-6-ピリダジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 (2-アミノ-4-クロロフェニル)-アミド	342,07	13

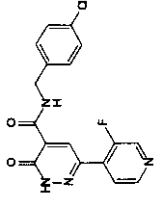
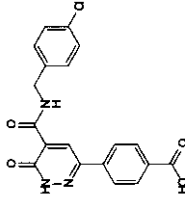
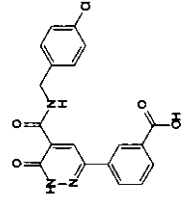
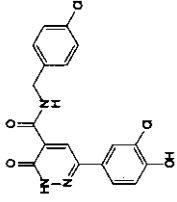
【表 3 7】

(表 1 続き)

実施例	構造	名称	M+1 ピーク	実施例による合成
173		3-オキソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 [2-(4-スルファモイル-フェニル)-エチル]-アミド	400,1	13
174		3-オキソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 (2-カルバモイル-4-クロロ-フェニル)-アミド	370,06	13
175		6-[2-(2-モルホリン-4-イル-エチルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 4-クロロ-ベンジルアミド; トリフルオロ酢酸との化合物	470,16	13
176		6-ベンゾ[b]チオフェン-3-イル-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 4-クロロ-ベンジルアミド	396,05	41

【表 3 8】

(表 1 続き)

実施例	構造	名称	M+1 ピーク	実施例による合成
177		6-(3-フルオロ-ピリジン-4-イル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 4-クロロ-ベンジルアミド	359,06	41
178		4-[5-(4-クロロ-ベンジルカルバモイル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリダジン-3-イル]-安息香酸	384,07	41
179		3-[5-(4-クロロ-ベンジルカルバモイル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリダジン-3-イル]-安息香酸	384,07	41
180		6-(3-クロロ-4-ヒドロキシ-フェニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 4-クロロ-ベンジルアミド	390,03	41

10

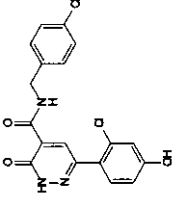
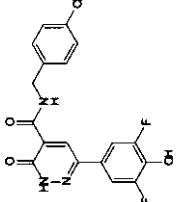
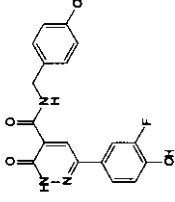
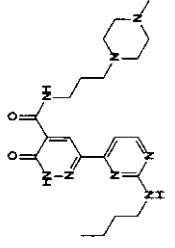
20

30

40

【表 3 9】

(表 1 続き)

実施例	構造	名称	M+1 ピーク	実施例による合成
181		6-(2-クロロ-4-ヒドロキシ-フェニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 4-クロロベンジルアミド	390,03	41
182		6-(3,5-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-フェニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 4-クロロベンジルアミド	392,05	41
183		6-(3-フルオロ-4-ヒドロキシ-フェニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 4-クロロベンジルアミド	374,06	41
184		6-(2-ブチルアミノ-ピリミジン-4-イル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 [3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-プロピル]-アミド	429,27	13

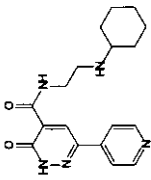
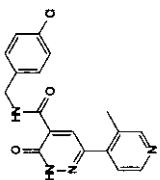
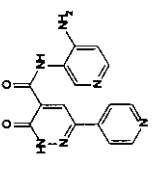
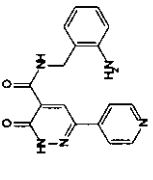
10

20

30

40

【表 40】

実施例	構造	名称	M+1 ピーク	実施例による合成
185		3-オキソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 (2-シクロヘキシルアミノ-エチル)-アミド	342,19	13
186		6-(3-メチル-ピリジン-4-イル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 4-クロロ-ベンジルアミド; トリフルオロ酢酸との化合物	355,09	13
187		3-オキソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 (4-アミノ-ピリジン-3-イル)-アミド	309,1	13
188		3-オキソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 2-アミノ-ベンジルアミド	322,12	13

10

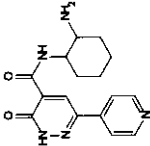
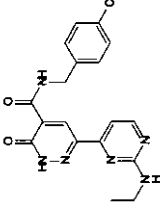
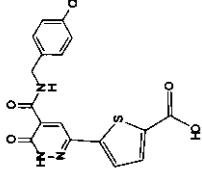
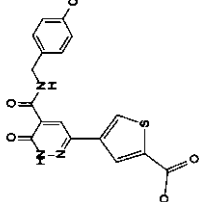
20

30

40

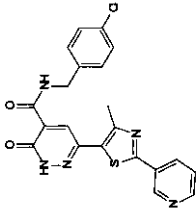
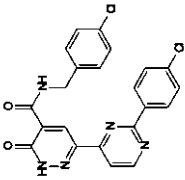
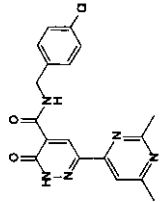
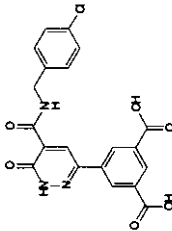
【表 4 1】

(表 1 続き)

実施例	構造	名称	M+1 ピーク	実施例による合成
189		3-オキシソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 (2-アミノ-シクロヘキシル)-アミド	314,15	13
190		6-(2-エチルアミノ-ピリミジン-4-イル)-3-オキシソ-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 4-クロロ-ベンジルアミド	385,11	13
191		5-[5-(4-クロロ-ベンジルカルバモイル)-6-オキシソ-1,6-ジヒドロ-ピリダジン-3-イル]-チオフェン-2-カルボン酸	390,02	41
192		4-[5-(4-クロロ-ベンジルカルバモイル)-6-オキシソ-1,6-ジヒドロ-ピリダジン-3-イル]-チオフェン-2-カルボン酸	390,02	41

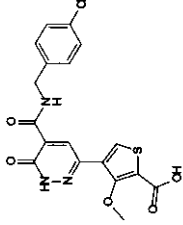
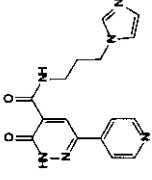
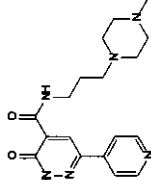
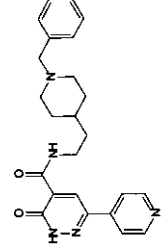
【表 4 2】

(表 1 続き)

実施例	構造	名称	M+1 ピーク	実施例による合成
193		6-(4-メチル-2-ピリジン-3-イル-チアゾール-5-イル)-3-オキシソ-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 4-クロロ-ベンジルアミド	438,07	13
194		6-[2-(4-クロロ-フェニル)-ピリミジン-4-イル]-3-オキシソ-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 4-クロロ-ベンジルアミド	452,06	13
195		6-(2,6-ジメチル-ピリミジン-4-イル)-3-オキシソ-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 4-クロロ-ベンジルアミド-塩酸塩	370,1	13
196		5-[5-(4-クロロ-ベンジルカルバモイル)-6-オキシソ-1,6-ジヒドロ-ピリダジン-3-イル]-イソフタル酸	428,06	13

【表 4 3】

(表 1 続き)

実施例	構造	名称	M+1 ピーク	実施例による合成
197		4-[5-(4-クロロベンジルカルバモイル)-6-オキシ-1,6-ジヒドロ-ピリダジン-3-イル]-3-メトキシ-チオフエン-2-カルボン酸	420,03	41
198		3-オキシソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 (3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-アミド	325,13	13
199		3-オキシソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 [3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-プロピル]-アミド	357,2	13
200		3-オキシソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 [2-(1-ベンジル-ピペリジン-4-イル)-エチル]-アミド	418,22	13

10

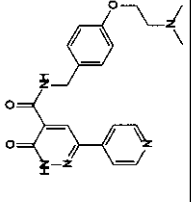
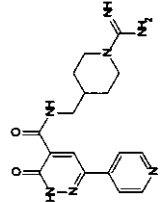
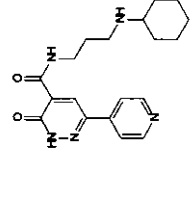
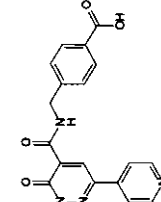
20

30

40

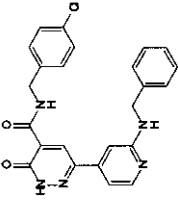
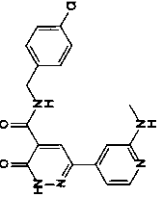
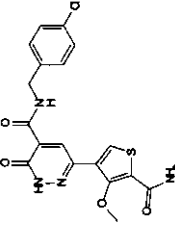
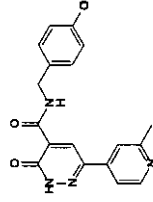
【表 4 4】

(表 1 続き)

実施例	構造	名称	M+1 ピーク	実施例による合成
201		3-オキソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 4-(2-ジメチルアミノエチル)-ベンジルアミド	394, 18	13
202		3-オキソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 (1-カルババミイミドイル-ペリジン-4-イルメチル)-アミド	356, 18	13
203		3-オキソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 (3-シクロヘキシルアミノ-プロピル)-アミド	356, 2	13
204		4-(((3-オキソ-6-ピリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボニル)-アミノ)-1-メチル)-安息香酸	351, 1	13

【表 4 5】

(表 1 続き)

実施例	構造	名称	M+1 ピーク	実施例による合成
205		6-(2-ベンジルアミノ-4-クロロフェニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸	446,13	41
206		6-(2-メチル-4-クロロフェニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸	370,1	41
207		6-(5-(4-クロロフェニル)-2-メチルチオ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸	419,05	41
208		6-(2-メチル-4-クロロフェニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸	355,09	41

10

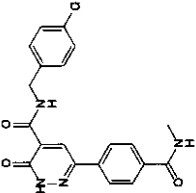
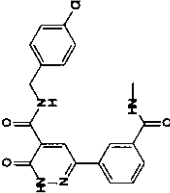
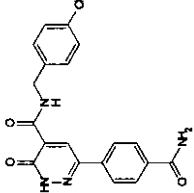
20

30

40

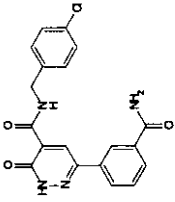
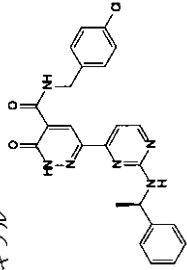
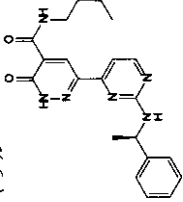
【表 4 6】

(表 1 続き)

実施例	構造	名称	M+1 ピーク	実施例による合成
209		6-(4-メチルカルバモイル-フェニル)-3-オキシ-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 4-クロロ-ベンジルアミド	397,1	41
210		6-(3-メチルカルバモイル-フェニル)-3-オキシ-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 4-クロロ-ベンジルアミド	397,1	41
211		6-(4-カルバモイル-フェニル)-3-オキシ-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 4-クロロ-ベンジルアミド	383,08	41

【表 47】

(表 1 続き)

実施例	構造	名称	M+1 ピーク	実施例による合成
212		6-(3-カルバモイル-フェニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 4-クロロ-ベンズアミド	383,08	41
213	キラル 	R-3-オキソ-6-[2-(1-フェニル-エチルアミノ)-ピリジン-4-イル]-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 4-クロロ-ベンズアミド	461,14	13
214	キラル 	R-3-オキソ-6-[2-(1-フェニル-エチルアミノ)-ピリジン-4-イル]-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 プラルアミド	461,14	13

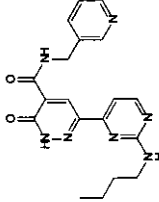
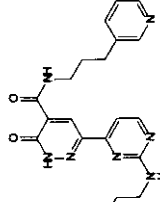
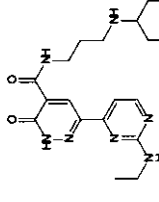
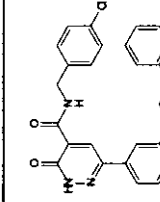
【表 48】

(表 1 続き)

実施例	構造	名称	M+1 ピーク	実施例による合成
215	キラル 	R-3-オキソ-6-[2-(1-フェニル-エチルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 (3-フェニル-プロピル)-アミド	455, 21	13
216		6-(2-ブチルアミノ-ピリミジン-4-イル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 4-クロロ-ベンジルアミド	413, 14	13
217		4-[[[(3-オキソ-6-ピリミジン-4-イル)-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボニル]-アミノ]-メチル]-安息香酸メチルエステル; トリフルオロ酢酸との化合物	365, 12	13
218		6-(2-ブチルアミノ-ピリミジン-4-イル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 [3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-プロピル]-アミド; トリフルオロ酢酸との化合物	429, 27	13

【表 4 9】

(表 1 続き)

実施例	構造	名称	M+1 ピーク	実施例による合成
219		6-(2-ブチルアミノ-ピリミジン-4-イル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 (ピリジン-3-イルメチル)-アミド	380,18	13
220		6-(2-ブチルアミノ-ピリミジン-4-イル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 (3-ピリジン-3-イル-プロピル)-アミド	408,21	13
221		6-(2-エチルアミノ-ピリミジン-4-イル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 (3-シクロヘキシルアミノ-プロピル)-アミド	400,24	13
222		3-オキソ-6-(2-フェネチルアミノ-ピリジン-4-イル)-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 4-クロロ-ベンジルアミド	460,15	41

10

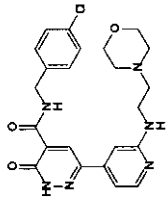
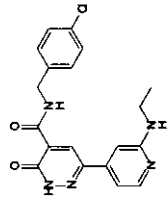
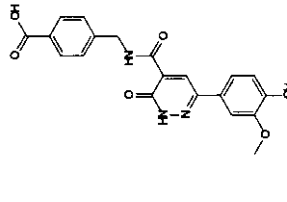
20

30

40

【表 5 0】

(表 1 続き)

実施例	構造	名称	M+1 ピーク	実施例による合成
223		6-[2-(2-ホルリン-4-イル-エチルアミノ)-ピリジン-4-イル]-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 4-クロロ-ベンジルアミド	469,17	41
224		6-(2-エチルアミノ-ピリジン-4-イル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 4-クロロ-ベンジルアミド	384,12	41
225		4-([6-(4-ヒドロキシ-3-メトキシ-フェニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボニル]-アミノ)-メチル)-安息香酸	396,11	41

10

20

30

40

50

6 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - フェニル) - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - ピリダジン - 4 - カルボン酸 4 - クロロ - ベンジルアミド

a) 3 , 6 - ジクロロ - ピリダジン - 4 - カルボン酸

250 ml の濃硫酸中の 24.9 g の 3 , 6 - ジクロロ - 4 - メチルピリダジンおよび 56.7 g のジクロム酸カリウムの溶液を、40 で 2 時間攪拌し、反応混合物を 1.5 l の氷 - 水上に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。有機層を水の次に NaCl の飽和溶液で抽出し、MgSO₄ 上で乾燥し、蒸発させる。粗生成物をさらに精製することなく用いる。

収量 : 27.1 g

MS : M + 1 = 193.1

【0199】

b) 6 - クロロ - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - ピリダジン - 4 - カルボン酸

27 g の 3 , 6 - ジクロロ - ピリダジン - 4 - カルボン酸を、濃硫酸および水の 1 : 1 混合物中で 50 で 6 時間攪拌する。純粋な生成物は反応混合物を冷却した後に結晶化し、これを濾過する。

収量 : 12.48 g

MS : M + 1 = 175.1

【0200】

c) 3 - クロロ - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - ピリダジン - 4 - カルボン酸 4 - クロロ - ベンジルアミド

250 ml の THF 中の 8.73 g の 6 - クロロ - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - ピリダジン - 4 - カルボン酸および 1 ml の DMF の溶液に、塩化オキサリルを 5 ~ 10 で加え、この混合物を室温で 2 時間攪拌する。その後、蒸発乾固し、残留物を 450 ml の THF に溶解し、13.8 g の炭酸カリウムおよび THF 中の 7.2 g の 4 - クロロ - ベンジルアミドの溶液を加える。室温で 2 時間攪拌した後、溶剤を蒸留除去し、残留物を 100 ml の水に懸濁させ、pH を 6.4 に調節する。得られた沈殿を吸引濾別し、再び 50 ml の水に懸濁させ、pH を 3 に調節する。その後、沈殿を吸引濾別し、デシケーター中の五酸化リン上で乾燥する。

収量 : 9.3 g

MS : M + 1 = 298

【0201】

d) 6 - クロロ - 3 - オキソ - 2 - (2 - トリメチルシリル - エトキシメチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - ピリダジン - 4 - カルボン酸 4 - クロロ - ベンジルアミド

8.6 g の 6 - クロロ - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - ピリダジン - 4 - カルボン酸 4 - クロロ - ベンジルアミドを 100 ml の無水 DMF に溶解し、4.8 g の N , N - ジイソプロピルエチルアミンを加え、次いで室温で 30 分間攪拌する。その後、5.9 g のトリメチルシリルエトキシメチルクロリドを滴下し、室温で 5 時間攪拌する。この混合物を仕上げ処理のために 1000 ml の水に加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を NaCl の飽和溶液で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥する。溶剤を蒸留除去した後、残留物をクロマトグラフィーにより精製する (シリカゲル、n - ヘプタン / 酢酸エチル)。

収量 : 7.6 g

MS : M + 1 = 428.18

【0202】

e) 6 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - フェニル) - 3 - オキソ - 2 - (2 - トリメチルシリル - エトキシメチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - ピリダジン - 4 - カルボン酸 4 - クロロ - ベンジルアミド

3.2 ml の DME / H₂O (2 / 1) 中の 128.5 mg の 6 - クロロ - 3 - オキソ - 2 - (2 - トリメチルシリル - エトキシメチル) - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 4 - クロロ - ベンジルアミド、91.8 mg の 2 - メトキシ - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - フェノール、82.9 mg の K₂CO₃ および 32.1 mg のトリフェニルホスフィンの溶液を、アルゴンの

10

20

30

40

50

導通により脱気する。その後、この混合物を酢酸エチルで希釈し、0.5 NのHClで洗浄する。MgSO₄上で乾燥した後、溶剤を蒸留除去し、粗生成物をHPLCにより精製する（カラム125×25、封入したPurospher Star RP18、5 μm；溶剤：A：水（0.05% HCOOH）、B：アセトニトリル（0.05% HCOOH））。

収量：70.7 mg

MS：M + 1 = 516.31

【0203】

f) 6 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - フェニル) - 3 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - ピリダジン - 4 - カルボン酸 4 - クロロ - ベンジルアミド 10

70.7 mgの6 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - フェニル) - 3 - オキソ - 2 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 2, 3 - ジヒドロ - ピリダジン - 4 - カルボン酸 4 - クロロ - ベンジルアミドおよび60 μlのエタンジチオールおよび60 μlの水を、750 μlのTFAに溶解し、室温で3時間攪拌する。その後、溶剤を蒸留除去し、粗生成物をHPLCにより精製する（カラム125×25、封入したPurospher Star RP18、5 μm；溶剤：A：水（0.05% HCOOH）、B：アセトニトリル（0.05% HCOOH））。

収量：19.7 mg

MS：M + 1 = 386.14

【0204】

IC₅₀値を決定するための機能測定

タウ - リン酸化

タウタンパク質のリン酸化の阻害を成体ラット大脳皮質切片で測定することにより、それらの活性を決定した。

300 μmの厚さを有する大脳皮質切片を、断頭により犠牲にした8 ~ 10週齢の雄OFFAラット（If fa - Credo）から作成する。それらを、ピルビン酸塩およびブドウ糖4.5 g/lを含む5 mlのDMEM培養液中で37 °Cで40分間インキュベートする。次いで切片を培養液で2回洗浄し、マイクロチューブに分配し（試験化合物を含むか含まない500 μlの培養液中に50 μl）、攪拌しながら37 °Cでインキュベートする。2時間後、遠心により実験を停止する。切片を洗浄し、音波処理し、18300 gで15分間4 °Cで遠心する。上澄み液中のタンパク質の濃縮を、Lowry法に基づく市販のアッセイ（BCA Protein Assay, Pierce）により決定する。 30

【0205】

予め70 °Cで10分間変性したサンプルを、4 ~ 12%のBis - Tris垂直ゲル上でMOPS - SDS緩衝液の存在下に分離し、ニトロセルロース膜上に電氣的に移動させる。それらの単クローン性抗体AD2（これは、タウタンパク質のリン酸化されたエピトープSer396/404を特異的に認識する）を用いて、免疫標識を行う。免疫活性タンパク質を、マウスIgGに対する第二抗体の添加により可視化し、ペルオキシダーゼおよび化学発光性基質に結合させる。得られたオートラジオグラムを、IC₅₀を決定するためにSynGene（GeneGnome, Ozyme）からの‘Gene Tools’ソフトウェアを用いて最終的に定量する。 40

【0206】

式（I）の化合物は極めて有利な活性を有し、特に若干の化合物は100 μM未満のIC₅₀を有する。

【0207】

【表 5 1】

実施例	IC ₅₀ [μM]
2	22
4	13
8	9.0
10	9.5
16	3.5
19	4.1
22	22
34	0.24
40	0.3
43	2.2
52	19
53	19
66	1.1

10

【0208】

20

GSK-3

ヒト組み換え GSK-3 および初回抗原刺激を受けた（前リン酸化した）基質ペプチド（グリコーゲンシンターゼに由来し、リン酸化部位 3a、b および c を含む）を用い、384 ウェルプレートフォーマット（少量用プレート、白色、GREINER）による AlphaScreen 技術に基づいて、GSK-3 活性を測定する。11 μl の最終体積において、キナーゼ用緩衝液（20 mM の HEPES、pH 7.4、10 mM の MgCl₂、200 mM の EDTA、1 mM の DTT、0.1 mg/ml の BSA、10 μl の ATP）中の、2 μl の化合物（キナーゼ用緩衝液中 1 nM ~ 100 mM、DMSO を 0.9 % で一定に保持）、2 μl の GSK-3 溶液（0.18 nM）および 2 μl のピオチン - ホスホ - グリコーゲンシンターゼペプチド（34 nM）を、室温で 60 分間インキュベートする。AlphaScreen 検出用緩衝液（20 mM の HEPES、pH 7.4、10 mM の MgCl₂、40 mM の EDTA、1 mM の DTT、0.1 mg/ml の BSA）中の、2.5 ml のドナービーズ（20 μg/ml）および 2.5 ml の抗体（抗ホスホ - グリコーゲンシンターゼ 1 : 2000）で被覆したアクセプタービーズ（40 μg/ml）を加えた後、プレートを室温（暗所！）で一夜インキュベートし、次いでリーダー（Alphaquest または Fusion）に装入して最終蛍光を測定する。ブランク値（GSK-3 が存在しない）に対して校正し、かつ三度重複して前形成した近似曲線から、IC₅₀ 値を計算する。

30

【0209】

【表 5 2】

実施例	IC ₅₀ [μM]
2	0,72
4	0,18
14	0,097
17	0,251
32	0,005
40	2,8
41	2,3
48	0,036
49	0,001
52	> 10
53	4,4
66	0,095
75	0,38
112	0,123
116	0,25
117	0,065
155	10,3
156	0,086
164	0,007
175	0,017
180	0,227
182	0,17
183	0,039
190	> 1
206	0,03
215	0,024
218	0,022
219	0,029
220	0,036
225	0,009

10

20

30

【手続補正書】

【提出日】平成16年10月13日(2004.10.13)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

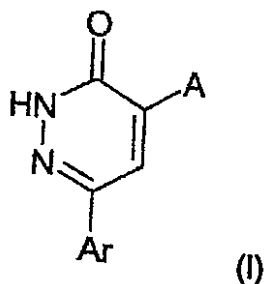
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)：

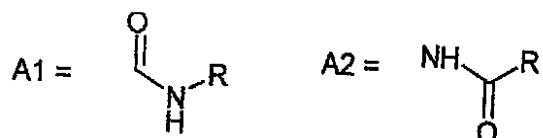
【化 1】



の化合物またはそのラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオイソマーおよび混合物、それらの互変異性体もしくは生理的に許容される塩。

式中、A は、A 1 または A 2

【化 2】



を示し；

R は、非置換または少なくとも一置換の $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ -アルキル、アリール、アリール- ($\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ -アルキル)-、ヘテロアリール、ヘテロアリール- ($\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ -アルキル)-、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル- ($\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ -アルキル)-、 $\text{C}_3 - \text{C}_{10}$ -シクロアルキル、ポリシクロアルキル、 $\text{C}_2 - \text{C}_{10}$ -アルケニルまたは $\text{C}_2 - \text{C}_{10}$ -アルキニルであり、

ここで、置換基は、ハロゲン、-CN、 $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ -アルキル、-NO₂、-OR₁、-C(O)OR₁、-O-C(O)R₁、-NR₁R₂、-NHC(O)R₁、-C(O)NR₁R₂、-SR₁、-S(O)R₁、-SO₂R₁、-NH₂SO₂R₁、-SO₂NR₁R₂、-C(S)NR₁R₂、-NHC(S)R₁、-O-SO₂R₁、-SO₂-O-R₁、オキソ、-C(O)R₁、-C(NH)NH₂、ヘテロシクリル、 $\text{C}_3 - \text{C}_{10}$ -シクロアルキル、アリール- ($\text{C}_1 - \text{C}_6$ -アルキル)-、アリール、ヘテロアリール、トリフルオロメチル、トリフルオロメチルスルファニルおよびトリフルオロメトキシから選択され、

そしてアリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールは、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ -アルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ -アルコキシ、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシまたはOHで少なくとも一置換されていてもよく；

Ar は、非置換または少なくとも一置換のアリールまたはヘテロアリールであり、

ここで、置換基は、ハロゲン、-CN、-NO₂、 $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ -アルキル、-OR₁、-C(O)OR₁、-O-C(O)R₁、-NR₁R₂、-NHC(O)R₁、-C(O)NR₁R₂、-NHC(S)R₁、-C(S)NR₁R₂、-SR₁、-S(O)R₁、-SO₂R₁、-NH₂SO₂R₁、-SO₂NR₁R₂、-O-SO₂R₁、-SO₂-O-R₁、アリール、ヘテロアリール、アリール- ($\text{C}_1 - \text{C}_6$ -アルキル)-、ホルミル、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシから選択され、

そしてアリールおよびヘテロアリールは、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ -アルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ -アルコキシ、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシまたはOHで少なくとも一置換されていてもよく；

R₁ および R₂ は、互いに独立して、

水素；

非置換または少なくとも一置換の $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ -アルキル、 $\text{C}_3 - \text{C}_{10}$ -シクロアルキル、アリール、アリール- ($\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ -アルキル)-、 $\text{C}_2 - \text{C}_{10}$ -アルケニル、 $\text{C}_2 - \text{C}_{10}$ -アルキニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル- ($\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ -アルキル)- またはヘ

テロアリールであり、ここで、置換基は、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ -アルキル、 $C_1 - C_6$ -アルコキシ、 CN 、 NO_2 、 NH_2 、($C_1 - C_6$ -アルキル)アミノ-、ジ($C_1 - C_6$ -アルキル)アミノ-、 OH 、 $COOH$ 、 $-COO-$ ($C_1 - C_6$ -アルキル)、 $-CONH_2$ 、ホルミル、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシから選択され；

ヘテロアリールは、 N 、 O および S から選択される1個またはそれ以上のヘテロ原子を含む5～10員の芳香族の単環式または二環式のヘテロ環であり；

アリールは、フェニル、インダニル、インデニルまたはナフチルであり；

ヘテロシクリルは、 N 、 O および S から選択される1個またはそれ以上のヘテロ原子を含む5～10員の脂肪族の単環式または二環式のヘテロ環であり、

ただし、 Ar が窒素を含むヘテロシクリルまたはヘテロアリールで少なくとも一置換されたフェニルである場合には、 A は $-C(O)NH(C_1 - C_6 - \text{アルキル})$ ではないものとし、そして次の化合物：3-{4-(3,4,5-トリメトキシアニリノ-カルボニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-6-イル}-2-フェニル-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン、3-{4-(N -カルボキシメチル)-カルバモイル-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-ピリダジン-6-イル}-2-フェニル-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン、6-(4-シアノフェニル)-4[(4-カルボキシブチル)-アミノカルボニル]-(2H)-ピリダジン-3-オンおよび6-(4-メトキシフェニル)-4-メチルカルバモイル-(2H)-ピリダジン-3-オンを除くものとする。

【請求項2】

式(I)において、

A が、 A_1 であり；

R が、非置換または少なくとも一置換の $C_1 - C_{10}$ -アルキル、アリール、アリール-($C_1 - C_{10}$ -アルキル)-、ヘテロアリール、ヘテロアリール-($C_1 - C_{10}$ -アルキル)-、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル-($C_1 - C_{10}$ -アルキル)-、 $C_3 - C_{10}$ -シクロアルキル、ポリシクロアルキル、 $C_2 - C_{10}$ -アルケニルまたは $C_2 - C_{10}$ -アルキニルであり、

ここで、置換基は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $C_1 - C_{10}$ -アルキル、 $-NO_2$ 、 $-OR_1$ 、 $-C(O)OR_1$ 、 $-O-C(O)R_1$ 、 $-NR_1R_2$ 、 $-NHC(O)R_1$ 、 $-C(O)NR_1R_2$ 、 $-SR_1$ 、 $-S(O)R_1$ 、 $-SO_2R_1$ 、 $-NH SO_2R_1$ 、 $-SO_2NR_1R_2$ 、 $-C(S)NR_1R_2$ 、 $-NHC(S)R_1$ 、 $-O-SO_2R_1$ 、 $-SO_2-O-R_1$ 、オキソ、 $-C(O)R_1$ 、 $-C(NH)NH_2$ 、ヘテロシクリル、 $C_3 - C_{10}$ -シクロアルキル、アリール-($C_1 - C_6$ -アルキル)-、アリール、ヘテロアリール、トリフルオロメチル、トリフルオロメチルスルファニルおよびトリフルオロメトキシから選択され、

そしてアリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールは、 $C_1 - C_6$ -アルキル、 $C_1 - C_6$ -アルコキシ、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシまたは OH で少なくとも一置換されていてもよく；

R_1 および R_2 が、互いに独立して、

水素；

非置換または少なくとも一置換の $C_1 - C_{10}$ -アルキル、 $C_3 - C_{10}$ -シクロアルキル、アリール、アリール-($C_1 - C_{10}$ -アルキル)-、 $C_2 - C_{10}$ -アルケニル、 $C_2 - C_{10}$ -アルキニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル-($C_1 - C_{10}$ -アルキル)-またはヘテロアリールであり、ここで、置換基は、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ -アルキル、 $C_1 - C_6$ -アルコキシ、 CN 、 NO_2 、 NH_2 、($C_1 - C_6$ -アルキル)アミノ-、ジ($C_1 - C_6$ -アルキル)アミノ-、 OH 、 $COOH$ 、 $-COO-$ ($C_1 - C_6$ -アルキル)、 $-CONH_2$ 、ホルミル、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシから選択され；

ヘテロアリールが、 N 、 O および S から選択される1個またはそれ以上のヘテロ原子を含む5～10員の芳香族の単環式または二環式のヘテロ環であり；

アリールが、フェニル、インダニル、インデニルまたはナフチルであり；

ヘテロシクリルが、 N 、 O および S から選択される1個またはそれ以上のヘテロ原子を

含む 5 ～ 10 員の脂肪族の単環式または二環式のヘテロ環である、
請求項 1 に記載の化合物、またはそのラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオイソマー
および混合物、それらの互変異性体もしくは生理的に許容される塩。

【請求項 3】

式 (I) において、

R が、非置換または少なくとも一置換の $C_1 - C_{10}$ -アルキル、アリール、アリール -
($C_1 - C_{10}$ -アルキル)-、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル - ($C_1 - C_{10}$ -アルキル)
-、 $C_3 - C_{10}$ -シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリール - ($C_1 - C_{10}$ -
アルキル)-であり、

ここで、置換基は、ハロゲン、-CN、 $C_1 - C_{10}$ -アルキル、-NO₂、-OR₁、
-C(O)OR₁、-O-C(O)R₁、-NR₁R₂、-NHC(O)R₁、-C(O)
NR₁R₂、-SR₁、-S(O)R₁、-SO₂R₁、-NH₂SO₂R₁、-SO₂N
R₁R₂、-C(S)NR₁R₂、-NHC(S)R₁、-O-SO₂R₁、-SO₂-O
-R₁、オキソ、-C(O)R₁、-C(NH)NH₂、ヘテロシクリル、 $C_3 - C_{10}$ -シ
クロアルキル、アリール - ($C_1 - C_6$ -アルキル)-、アリール、ヘテロアリール、トリ
フルオロメチル、トリフルオロメチルスルファニルおよびトリフルオロメトキシから選択
され、

そしてアリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリール、 $C_1 - C_6$ -アルキル、 C_1
- C_6 -アルコキシ、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロエトキシまたはOH
で少なくとも一置換されていてもよく；

R₁ および R₂ が、互いに独立して、

水素；

非置換または少なくとも一置換の $C_1 - C_{10}$ -アルキル、 $C_3 - C_{10}$ -シクロアルキル
、アリール、アリール - ($C_1 - C_{10}$ -アルキル)-、 $C_2 - C_{10}$ -アルケニル、 $C_2 - C_{10}$
- アルキニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル - ($C_1 - C_{10}$ -アルキル)-またはヘ
テロアリールであり、ここで、置換基は、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ -アルキル、 $C_1 - C_6$ -アル
コキシ、CN、NO₂、NH₂、($C_1 - C_6$ -アルキル)アミノ-、ジ($C_1 - C_6$ -アル
キル)アミノ-、OH、COOH、-COO- ($C_1 - C_6$ -アルキル)、-CONH₂、
ホルミル、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシから選択され；

ヘテロアリールが、N、O および S から選択される 1 個またはそれ以上のヘテロ原子を
含む 5 ～ 10 員の芳香族の単環式または二環式のヘテロ環であり；

アリールが、フェニル、インダニル、インデニルまたはナフチルであり；

ヘテロシクリルが、N、O および S から選択される 1 個またはそれ以上のヘテロ原子を
含む 5 ～ 10 員の脂肪族の単環式または二環式のヘテロ環である、

請求項 1 または 2 に記載の化合物、またはそのラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオ
イソマーおよび混合物、それらの互変異性体もしくは生理的に許容される塩。

【請求項 4】

式 (I) において、

Ar が、非置換または少なくとも一置換のフェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラ
ゾリル、チオフェニル、イソキサゾリル、ベンゾ[*b*]チオフェニル、ベンゾジオキサリ
ルまたはチアゾロ[3, 2-*b*][1, 2, 4]-チアゾリルであり、

ここで、置換基は、ハロゲン、-CN、NO₂、 $C_1 - C_{10}$ -アルキル、-OR₁、-
C(O)OR₁、-O-C(O)R₁、-NR₁R₂、-NHC(O)R₁、-C(O)
NR₁R₂、-NHC(S)R₁、-C(S)NR₁R₂、-SR₁、-S(O)R₁、
-SO₂R₁、-NH₂SO₂R₁、-SO₂NR₁R₂、-O-SO₂R₁、-SO₂-O-
R₁、アリール、ヘテロアリール、アリール - ($C_1 - C_6$ -アルキル)-、ホルミル、ト
リフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシから選択され、

そしてアリールおよびヘテロアリールは、 $C_1 - C_6$ -アルキル、 $C_1 - C_6$ -アルコキ
シ、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシまたはOHで少なくとも一置
換されていてもよく；

R 1 および R 2 が、互いに独立して、
水素；

非置換または少なくとも一置換の $C_1 - C_{10}$ - アルキル、 $C_3 - C_{10}$ - シクロアルキル、アリール、アリール - ($C_1 - C_{10}$ - アルキル) -、 $C_2 - C_{10}$ - アルケニル、 $C_2 - C_{10}$ - アルキニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル - ($C_1 - C_{10}$ - アルキル) - またはヘテロアリールであり、ここで、置換基は、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ - アルキル、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ、 CN 、 NO_2 、 NH_2 、($C_1 - C_6$ - アルキル) アミノ -、ジ($C_1 - C_6$ - アルキル) アミノ -、 OH 、 $COOH$ 、 $-COO-$ ($C_1 - C_6$ - アルキル)、 $-CONH_2$ 、ホルミル、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシから選択され；

ヘテロアリールが、N、O および S から選択される 1 個またはそれ以上のヘテロ原子を含む 5 ~ 10 員の芳香族の単環式または二環式のヘテロ環であり；

アリールが、フェニル、インダニル、インデニルまたはナフチルであり；

ヘテロシクリルが、N、O および S から選択される 1 個またはそれ以上のヘテロ原子を含む 5 ~ 10 員の脂肪族の単環式または二環式のヘテロ環である、
請求項 1 ~ 3 の何れかに記載の化合物、またはそのラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオイソマーおよび混合物、それらの互変異性体もしくは生理的に許容される塩。

【請求項 5】

式 (I) において、

A が、A 1 であり；

R が、非置換または少なくとも一置換のアリール - ($C_1 - C_6$ - アルキル) - またはヘテロアリール - ($C_1 - C_6$ - アルキル) - であり、

ここで、置換基は、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ - アルキル、 $-OH$ 、 $-O-$ アリール、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ、 $-O-$ ($C_1 - C_6$ - アルキレン) - $N(C_1 - C_6 - アルキル)_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O-$ ($C_1 - C_6$ - アルキル)、 $-NH_2$ 、 $-N(C_1 - C_6 - アルキル)_2$ 、 $-NH(C_1 - C_6 - アルキル)$ 、 $-NH(C_1 - C_{10} - シクロアルキル)$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH-$ ヘテロアリール、 $-C(O)NH-$ ($C_1 - C_6$ - アルキル)、 $-SO_2(C_1 - C_6 - アルキル)$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-C(O)-$ ヘテロシクリル、 $-C(NH)NH_2$ 、ヘテロシクリル、アリール - ($C_1 - C_6$ - アルキル) -、アリール、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシから選択され、

そしてアリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールは、 $C_1 - C_3$ - アルキル、 $C_1 - C_3$ - アルコキシ、フッ素、塩素、臭素、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシまたは OH で少なくとも一置換されていてもよく；

ヘテロアリールが、イミダゾリル、チオフェニル、フラニル、イソキサゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ベンゾイミダゾリル、インドリルまたはベンゾジオキサリルであり；

アリールが、フェニルまたはナフチルであり；

ヘテロシクリルが、モルホリニル、ピペラジニルまたはピペリジニルである、

請求項 1 ~ 4 の何れかに記載の化合物、またはそのラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオイソマーおよび混合物、それらの互変異性体もしくは生理的に許容される塩。

【請求項 6】

式 (I) において、

A が、A 1 であり；

A r が、非置換または少なくとも一置換のフェニル、ピリジン - 4 - イルまたはピリミジン - 4 - イルであり、

ここで、置換基は、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ - アルキル、 $-OH$ 、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O-$ ($C_1 - C_6$ - アルキル)、 $-NH_2$ 、 $-N(C_1 - C_6 - アルキル)_2$ 、 $-NH(C_1 - C_6 - アルキル)$ 、 $-NH(C_1 - C_{10} - シクロアルキル)$ 、 $-NH$ (ヘテロシクリル - ($C_1 - C_6$ - アルキル -))、 $-NH$ (アリール - ($C_1 - C_6$ - アルキル -))、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH-$ ($C_1 - C_6$ - アルキル)、アリールおよびヘテロアリールから選択され、

そしてアリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールは、 $C_1 - C_3$ -アルキル、 $C_1 - C_3$ -アルコキシ、フッ素、塩素、臭素、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシまたはOHで少なくとも一置換されていてもよく；

ヘテロアリールが、ピリジニルまたはピリミジニルであり；

アリールが、フェニルまたはナフチルであり；

ヘテロシクリルが、モルホリニル、ピペラジニルまたはピペリジニルである、

請求項 1 ~ 5 の何れかに記載の化合物、またはそのラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオイソマーおよび混合物、それらの互変異性体もしくは生理的に許容される塩。

【請求項 7】

式 (I) において、

A が、A 1 であり；

R が、非置換または少なくとも一置換のベンジル、フェニルエチル - 、フェニルプロピル - 、ピリジニルメチル - 、ピリジニルエチル - またはピリジニルプロピル - であり、

ここで、置換基は、塩素、臭素、フッ素、トリフルオロメチルおよびカルボキシから選択され；

A r が、非置換または少なくとも一置換のピリジン - 4 - イル、ピリミジン - 4 - イルまたはフェニルであり、

ここで、置換基は、メチルアミノ - 、エチルアミノ - 、プロピルアミノ - 、ブチルアミノ - 、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、メチル、エチル、プロピル、(フェニルエチル)アミノ - 、ベンジルアミノ - および(モルホリニルエチル)アミノ - から選択される、

請求項 1 ~ 6 の何れかに記載の化合物、またはそのラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオイソマーおよび混合物、それらの互変異性体もしくは生理的に許容される塩。

【請求項 8】

下記のもの：

6 - (2 - ブチルアミノ - ピリミジン - 4 - イル) - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - ピリダジン - 4 - カルボン酸 (3 - ピリジン - 3 - イル - プロピル) - アミド、

6 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - フェニル) - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - ピリダジン - 4 - カルボン酸 (3 - ピリジン - 3 - イル - プロピル) - アミド、

6 - (4 - ヒドロキシ - 3 , 5 - ジメチル - フェニル) - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - ピリダジン - 4 - カルボン酸 (3 - ピリジン - 3 - イル - プロピル) - アミド、

6 - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - ピリダジン - 4 - カルボン酸 (3 - ピリジン - 3 - イル - プロピル) - アミド、

6 - (2 - エチルアミノ - ピリミジン - 4 - イル) - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - ピリダジン - 4 - カルボン酸 4 - クロロ - ベンジルアミド、

6 - (3 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - フェニル) - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - ピリダジン - 4 - カルボン酸 4 - クロロ - ベンジルアミド、

6 - (4 - ヒドロキシ - 3 , 5 - ジメチル - フェニル) - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - ピリダジン - 4 - カルボン酸 4 - クロロ - ベンジルアミド、

4 - ({ [6 - (4 - ヒドロキシ - 3 , 5 - ジメチル - フェニル) - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - ピリダジン - 4 - カルボニル] - アミノ } - メチル) - 安息香酸、

4 - ({ [6 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - フェニル) - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - ピリダジン - 4 - カルボニル] - アミノ } - メチル) - 安息香酸、

6 - (2 - ブチルアミノ - ピリミジン - 4 - イル) - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - ピリダジン - 4 - カルボン酸 (ピリジン - 3 - イルメチル) - アミド、

6 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシ - フェニル) - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - ピリダジン - 4 - カルボン酸 4 - クロロ - ベンジルアミド、

6 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - フェニル) - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - ピリダジン - 4 - カルボン酸 4 - クロロ - ベンジルアミド、

6 - [2 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エチルアミノ) - ピリミジン - 4 - イル]

- 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - ピリダジン - 4 - カルボン酸 4 - クロロ - ベンジルアミド、

6 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - フェニル) - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - ピリダジン - 4 - カルボン酸 4 - クロロ - ベンジルアミド、

6 - (2 - メチルアミノ - ピリミジン - 4 - イル) - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - ピリダジン - 4 - カルボン酸 4 - クロロ - ベンジルアミド、

R - 3 - オキソ - 6 - [2 - (1 - フェニル - エチルアミノ) - ピリミジン - 4 - イル] - 2 , 3 - ジヒドロ - ピリダジン - 4 - カルボン酸 (3 - フェニル - プロピル) - アミド、

6 - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - ピリダジン - 4 - カルボン酸 4 - クロロ - ベンジルアミド、

3 - オキソ - 6 - ピリジン - 4 - イル - N - [4 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボキサミド、

3 - オキソ - 6 - ピリジン - 4 - イル - 2 , 3 - ジヒドロ - ピリダジン - 4 - カルボン酸 4 - ブロモ - ベンジルアミド、

3 - オキソ - 6 - ピリジン - 4 - イル - N - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボキサミド、

N - (2 , 4 - ジクロロベンジル) - 3 - オキソ - 6 - ピリジン - 4 - イル - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボキサミド、

3 - オキソ - 6 - ピリジン - 4 - イル - 2 , 3 - ジヒドロ - ピリダジン - 4 - カルボン酸 4 - クロロ - 2 - フルオロ - ベンジルアミド、および

N - (4 - クロロベンジル) - 3 - オキソ - 6 - ピリジン - 4 - イル - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボキサミド；

からなる群から選択される、請求項 1 ~ 7 の何れかに記載の化合物、またはそのラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオイソマーおよび混合物、それらの互変異性体もしくは生理的に許容される塩。

【請求項 9】

医薬として使用するための請求項 1 ~ 8 の何れか 1 項に記載の化合物またはその生理的に許容される塩。

【請求項 10】

タウタンパク質のリン酸化が認められる疾患を予防および/または治療する薬剤を製造するための、請求項 1 ~ 8 の何れか 1 項に記載の化合物またはその生理的に許容される塩の使用。

【請求項 11】

G S K - 3 の阻害剤である薬剤を製造するための、請求項 1 ~ 8 の何れか 1 項に記載の化合物またはその生理的に許容される塩の使用。

【請求項 12】

神経変性性疾患、卒中、頭蓋および脊髄外傷および末梢性ニューロパシー、肥満、代謝性疾患、I I 型糖尿病、本態性高血圧、アテローム性動脈硬化症、多嚢胞性卵巣症候群、X 症候群、免疫不全または癌を予防および/または治療する薬剤を製造するための、請求項 1 ~ 8 の何れか 1 項に記載の化合物またはその生理的に許容される塩の使用。

【請求項 13】

神経変性性疾患が、アルツハイマー病、パーキンソン病、前頭頭頂性認知症、大脳皮質基底核変性症またはピック病である、請求項 12 に記載の使用。

【請求項 14】

I I 型糖尿病またはアルツハイマー病を予防および/または治療するための、請求項 12 に記載の使用。

【請求項 15】

請求項 1 ~ 8 の何れか 1 項で定義した化合物またはその生理的に許容される塩の少なくとも 1 種の有効量、および生理的に許容される担体を含む医薬調製物。

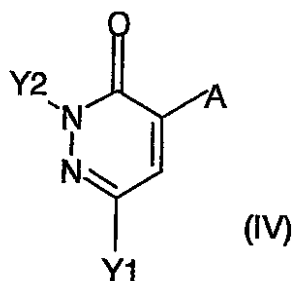
【請求項 16】

医薬調製物が、ビル、錠剤、ロゼンジ、被覆錠剤、顆粒、カプセル、硬質もしくは軟質ゼラチンカプセル、水性溶液、アルコール性溶液、油性溶液、シロップ、エマルジョン、懸濁液、香錠、坐剤、注射もしくは注入用溶液、軟膏、チンキ、クリーム、ローション、粉末、スプレー、経皮治療システム、鼻内スプレー、エアゾール混合物、マイクロカプセル、インプラント、ロッドまたは硬膏の形態にある、請求項 15 に記載の医薬調製物。

【請求項 17】

a) 式 (IV)

【化 3】

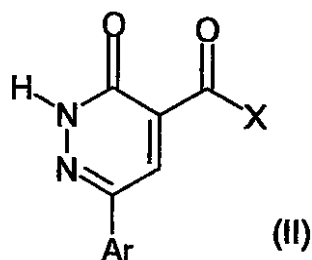


[式中、Y1 は、ハロゲン、 $B(OH)_2$ または $Sn(C_1 - C_{10} - \text{アルキル})$ であり、そして Y2 は、H または保護基である] の化合物を、パラジウム錯体の存在下に $Ar - Z$ [ここで、Z は、 $B(OH)_2$ 、 $B(C_1 - C_{10} - \text{アルコキシ})_2$ 、 $Sn(C_1 - C_{10} - \text{アルキル})_3$ 、 $Zn(C_1 - C_{10} - \text{アルキル})$ またはハロゲンである] を用いて変換するか、

または

b) 式 (I) において、A が A1 であることを条件として、式 (II)

【化 4】



[式中、X は、 $-OH$ 、 $C_1 - C_{10} - \text{アルコキシ}$ 、塩素または $-O - C(O)O - (C_1 - C_{10} - \text{アルキル})$ である] の化合物を、 RNH_2 を用いて変換する、
請求項 1 ~ 8 の何れか 1 項に記載の式 (I) の化合物の合成方法。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP 03/12950

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D237/24 C07D401/04 C07D401/14 C07D413/14 C07D401/12 C07D403/04 C07D405/14 C07D409/14 C07D409/04 C07D413/04 C07D513/04 C07D417/04 A61K31/50 A61P25/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbol(s)) IPC 7 C07D A61K		
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, PAJ, 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 02 22587 A (RIVERS LEANNE ;SMITH TERENCE (GB); GROOM ANTHONY JOHN (GB); HATAKE) 21 March 2002 (2002-03-21) example 12	1-4,6,9, 15
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 1997, no. 12, 25 December 1997 (1997-12-25) & JP 09 216883 A (FUJISAWA PHARMACEUT CO LTD), 19 August 1997 (1997-08-19) Cpd. XIX (R1=Ph, R3=H, R8=CH2CO2H) Cpd. XIX (R1=Ph, R3=H, R8=CH2CO2Et) CAS RN 195 827-03-3 and 195287-02-2 abstract	1-4,6,9, 15
X	US 5 418 233 A (HIMMELSBACH FRANK ET AL) 23 May 1995 (1995-05-23) column 21, line 61 - line 65; example XI	1-4,6,9, 15
-/-		
<input checked="" 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 "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 5 February 2004		Date of mailing of the international search report 16/02/2004
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Fritz, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/12950

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 ³/(C07D513/04, 277:00, 249:00)

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)

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)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 1 061 077 A (KOWA CO) 20 December 2000 (2000-12-20) Ex. 58 (1)	1-4, 6, 15
A	WO 02 50065 A (EVERITT SIMON ; KAY DAVID (GB); KNEGTEL RONALD (GB); PATEL SANJAY () 27 June 2002 (2002-06-27) the whole document	1-17

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ 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.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

5 February 2004

Date of mailing of the international search report

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2220 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fritz, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/EP 03/12950

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0222587	A	21-03-2002	AU 9022901 A CA 2422589 A1 CN 1458924 T EP 1319659 A1 HU 0302508 A2 WO 0222587 A1 NO 20031232 A US 2003225081 A1	26-03-2002 17-03-2003 26-11-2003 18-06-2003 29-12-2003 21-03-2002 19-05-2003 04-12-2003
JP 09216883	A	19-08-1997	NONE	
US 5418233	A	23-05-1995	DE 4134467 A1 AU 662930 B2 AU 2706292 A CA 2080748 A1 EP 0537696 A1 FI 924687 A HU 62272 A2 JP 5221992 A MX 9205908 A1 NO 924027 A NZ 244766 A US 5563268 A ZA 9207994 A	22-04-1993 21-09-1995 22-04-1993 19-04-1993 21-04-1993 19-04-1993 28-04-1993 31-08-1993 01-05-1993 19-04-1993 27-01-1995 08-10-1996 18-04-1994
EP 1061077	A	20-12-2000	AU 739431 B2 AU 2641499 A CA 2321254 A1 EP 1061077 A1 HU 0101461 A2 NO 20004353 A NZ 506144 A US 6403586 B1 CN 1291979 T WO 9944995 A1	11-10-2001 20-09-1999 10-09-1999 20-12-2000 28-03-2002 01-09-2000 30-11-2001 11-06-2002 18-04-2001 10-09-1999
WO 0250065	A	27-06-2002	AU 3116602 A AU 3404702 A AU 9091201 A AU 9091401 A AU 9094401 A AU 9101301 A AU 9267001 A AU 9455801 A AU 9687101 A AU 9687501 A BR 0114088 A BR 0116411 A BR 0116493 A CA 2422299 A1 CA 2422354 A1 CA 2422367 A1 CA 2422371 A1 CA 2422377 A1 CA 2422378 A1 CA 2422379 A1 CA 2422380 A1 CA 2432129 A1	01-07-2002 01-07-2002 26-03-2002 26-03-2002 26-03-2002 26-03-2002 26-03-2002 26-03-2002 26-03-2002 26-03-2002 17-06-2003 11-11-2003 30-09-2003 21-03-2002 21-03-2002 21-03-2002 21-03-2002 21-03-2002 21-03-2002 21-03-2002 21-03-2002 25-07-2002

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/EP 03/12950

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0250065	A	CA 2432131 A1	01-08-2002
		CA 2432132 A1	01-08-2002
		CA 2432222 A1	15-08-2002
		CA 2432223 A1	06-09-2002
		CA 2432303 A1	29-08-2002
		CA 2432799 A1	27-06-2002
		CA 2432872 A1	27-06-2002
		CN 1469874 T	21-01-2004
		CN 1469875 T	21-01-2004
		EP 1345922 A1	24-09-2003
		EP 1355905 A1	29-10-2003
		EP 1317447 A1	11-06-2003
		EP 1317444 A1	11-06-2003
		EP 1317448 A1	11-06-2003
		EP 1318997 A1	18-06-2003
		EP 1317449 A1	11-06-2003
		EP 1317450 A1	11-06-2003
		EP 1317452 A1	11-06-2003
		EP 1318814 A2	18-06-2003
		EP 1345925 A2	24-09-2003
		EP 1345928 A2	24-09-2003
		EP 1345926 A2	24-09-2003
		EP 1353916 A2	22-10-2003
		EP 1345929 A2	24-09-2003
		EP 1345927 A1	24-09-2003
		HU 0302172 A2	29-09-2003
		HU 0302173 A2	29-09-2003

フロントページの続き

(51) Int.Cl.			F I	テーマコード (参考)	
A 6 1 K	31/55	(2006.01)	A 6 1 K	31/55	
A 6 1 P	3/00	(2006.01)	A 6 1 P	3/00	
A 6 1 P	3/04	(2006.01)	A 6 1 P	3/04	
A 6 1 P	3/06	(2006.01)	A 6 1 P	3/06	
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	9/12	(2006.01)	A 6 1 P	9/12	
A 6 1 P	25/02	(2006.01)	A 6 1 P	25/02	
A 6 1 P	25/16	(2006.01)	A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	37/02	(2006.01)	A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
C 0 7 D	401/04	(2006.01)	C 0 7 D	401/04	
C 0 7 D	401/12	(2006.01)	C 0 7 D	401/12	
C 0 7 D	401/14	(2006.01)	C 0 7 D	401/14	
C 0 7 D	403/04	(2006.01)	C 0 7 D	403/04	
C 0 7 D	405/04	(2006.01)	C 0 7 D	405/04	
C 0 7 D	405/14	(2006.01)	C 0 7 D	405/14	
C 0 7 D	409/04	(2006.01)	C 0 7 D	409/04	
C 0 7 D	409/14	(2006.01)	C 0 7 D	409/14	
C 0 7 D	413/04	(2006.01)	C 0 7 D	413/04	
C 0 7 D	413/14	(2006.01)	C 0 7 D	413/14	
C 0 7 D	417/14	(2006.01)	C 0 7 D	417/14	
C 0 7 D	513/04	(2006.01)	C 0 7 D	513/04	3 2 1
			C 0 7 M	7:00	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, 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, IT, LU, MC, NL, 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, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

- (72) 発明者 スヴェン・ヘルダー
ドイツ連邦共和国 6 0 5 9 4 フランクフルト・シュールシュトラッセ 5 4
- (72) 発明者 トールシュテン・ナウマン
ドイツ連邦共和国 6 3 6 9 7 ヒルツェンハイン・ミュールシュトラッセ 1 1
- (72) 発明者 カール・シェーナフィンガー
ドイツ連邦共和国 6 3 7 5 5 アルツェナウ・ホルンダーヴェーク 8
- (72) 発明者 デイヴィッド・ウィリアム・ウィル
ドイツ連邦共和国 6 5 8 3 0 クリフテル・キルヒシュトラッセ 2 1
- (72) 発明者 ハンス・マター
ドイツ連邦共和国 6 3 5 0 5 ランゲンゼルボルト・フェルトベルクリング 3 7
- (72) 発明者 ギュンター・ミュラー
ドイツ連邦共和国 6 5 8 4 3 ズルツバッハ・イム・ハインデル 1 b
- (72) 発明者 ドミニク・ルスイス
フランス国 F - 9 3 1 0 0 モントレーイ・リュージェフェデレ 1 1

(72)発明者 ベルナール・ボードワン
フランス国F - 9 2 3 7 0 シャヴィール・リュウアナートル - フランス 3

(72)発明者 トマス・ルーニイ
フランス国F - 9 1 4 0 0 オルセ・プラスデュシャンデコルデ 2

(72)発明者 フランク・ハリー
フランス国F - 9 2 3 1 0 セーヴル・リュードゥラボルンデュディアブル 2 6

(72)発明者 ジール・ティラボースキ
フランス国F - 9 4 5 5 0 シェヴィリラリュウ・リュールベールテュレ 3 1

F ターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB01 BB09 CC28 CC29 CC34 CC62 CC73 CC75
CC81 CC92 CC94 DD06 DD10 DD12 DD22 DD28 EE01

4C072 AA01 BB02 CC03 CC16 EE13 FF01 GG01 HH02 HH07 JJ03

4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC41 BC42 BC50 BC67 BC73 BC82
CB27 GA02 GA04 GA07 GA08 GA09 GA10 GA12 GA16 MA01
MA04 MA13 MA16 MA17 MA22 MA23 MA28 MA31 MA35 MA37
MA38 MA41 MA43 MA52 MA56 MA59 MA60 MA63 MA66 MA67
NA14 ZA02 ZA15 ZA16 ZA20 ZA36 ZA42 ZA45 ZA70 ZA81
ZB07 ZB26 ZC20 ZC21 ZC33 ZC35