(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第5894540号
(P5894540)
(45)発行日　平成28年3月30日(2016.3.30)　(24)登録日　平成28年3月4日(2016.3.4)

(51)Int.Cl.		F I		
C07D 401/12	(2006.01)	C07D	401/12	CSP
C07D 403/14	(2006.01)	C07D	403/14	
C07D 413/14	(2006.01)	C07D	413/14	
C07D 401/14	(2006.01)	C07D	401/14	
C07D 405/14	(2006.01)	C07D	405/14	

請求項の数 26　(全 146 頁)　最終頁に続く

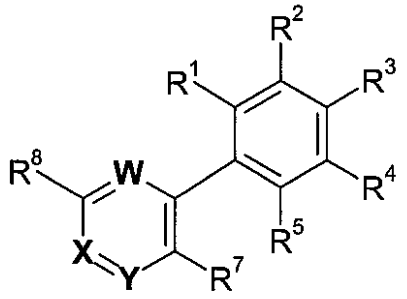
(21)出願番号	特願2012-553968(P2012-553968)
(86)(22)出願日	平成23年2月15日(2011.2.15)
(65)公表番号	特表2013-520425(P2013-520425A)
(43)公表日	平成25年6月6日(2013.6.6)
(86)国際出願番号	PCT/US2011/024886
(87)国際公開番号	WO2011/103091
(87)国際公開日	平成23年8月25日(2011.8.25)
審査請求日	平成26年2月17日(2014.2.17)
(31)優先権主張番号	61/305,572
(32)優先日	平成22年2月18日(2010.2.18)
(33)優先権主張国	米国(US)

(73)特許権者　515293333
ブイティーブイ・セラピューティクス・エルエルシー
アメリカ合衆国ノース・カロライナ州２７２６５，ハイ・ポイント，メンデンホール・オークス・パークウェイ　４１７０
(74)代理人　100140109
弁理士　小野　新次郎
(74)代理人　100075270
弁理士　小林　泰
(74)代理人　100101373
弁理士　竹内　茂雄
(74)代理人　100118902
弁理士　山本　修

最終頁に続く

(54)【発明の名称】フェニル－ヘテロアリール誘導体とその使用の方法

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）：
【化１】



(I)

［式中、ＷはＣ－Ｒ^{6}であり、ＸおよびＹはＮであり、Ｒ^{6}は－Ｈであり；
Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{4}、及びＲ^{5}は、－Ｈ、－ハロゲン、－シアノ、－ＮＯ$_{2}$、－ＯＲ^{9}、－ＳＲ^{9}、－Ｓ（Ｏ）$_{s}$Ｒ^{9}、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＯＲ^{9}、－Ｓ（Ｏ）$_{s}$ＮＲ^{9}Ｒ^{10}、－ＮＲ^{9}Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{10}、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨＲ^{9}、－ＮＲ^{9}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{10}、－（ＣＲ^{11}Ｒ^{12}）$_{t}$ＮＲ^{9}Ｒ^{10}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{9}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{9}、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（ＣＲ^{11}

$R^{12})_tCONR^9R^{10}$、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{9}Ｒ^{10}、－（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、－フェニル、－（Ｃ$_3$－Ｃ$_{10}$）シクロアルキル、－ピラゾリル、－イソオキサゾリル、－テトラゾリル、－オキサゾリル、－ジヒドロ－オキサゾリルからなる群より独立して選択され、ここで該アルキル、アルケニル、フェニル、シクロアルキル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、及びジヒドロ－オキサゾリル基は、Ｒ^{39}より独立して選択される置換基で１回以上置換されていてもよく、ここで

Ｒ^{9}とＲ^{10}は、－Ｈ、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_3$－Ｃ$_{10}$）シクロアルキル、－フェニル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキレン－（Ｃ$_3$－Ｃ$_{10}$）シクロアルキル、及び－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキレン－フェニル（ここでＲ^{9}及びＲ^{10}のアルキル、アルキレン、シクロアルキル、フェニル基は、Ｒ^{39}より独立して選択される置換基で１回以上置換されていてもよい）からなる群より独立して選択されるか又はＲ^{9}とＲ^{10}は、それらが付く原子と一緒に、酸素、イオウ、及び窒素より独立して選択される０～２の追加ヘテロ原子を含有する５～７員環を形成して、該環は、Ｒ^{39}より独立して選択される置換基で１回以上置換されていてもよい、そして

Ｒ^{11}とＲ^{12}は、－Ｈ、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_3$－Ｃ$_{10}$）シクロアルキル、－フェニル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキレン－（Ｃ$_3$－Ｃ$_{10}$）シクロアルキル、及び－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキレン－フェニル（ここでＲ^{11}及びＲ^{12}のアルキル、アルキレン、シクロアルキル、フェニル基は、Ｒ^{39}より独立して選択される置換基で１回以上置換されていてもよい）からなる群より独立して選択されるか又はＲ^{11}とＲ^{12}は、それらが付く炭素と一緒に、酸素、イオウ、及び窒素より独立して選択される０～２のヘテロ原子を含有する５～７員の環を形成して、該環は、Ｒ^{39}より独立して選択される置換基で１回以上置換されていてもよい；

Ｒ^{3}は、－Ｘ^1－Ｌ^1－Ｒ^{13}と－Ｌ^1－Ｘ^1－Ｒ^{13}からなる群より選択され、ここで、

Ｘ^{1}は、直結合、－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＨ－、－ＮＨＳ（Ｏ）$_2$－、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－、及び－ＮＨＣ（Ｏ）－からなる群より選択され、

Ｌ^{1}は、直結合と－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキレン－からなる群より選択され、そして

Ｒ^{13}は、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_3$－Ｃ$_{10}$）シクロアルキル、－（Ｃ$_5$－Ｃ$_{10}$）シクロアルケニル、－フェニル、－ピリジル、－ピリダジニル、－ピペリジニル、及び－テトラヒドロピラニルからなる群より選択され、ここでＲ^{13}のアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、フェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル基は、Ｒ^{14}で１回以上置換されていてもよく（ここでそれぞれのＲ^{14}は、Ｒ^{39}基より独立して選択される）；

Ｒ^{7}は、基：－Ｌ^2－Ｘ^2－Ｒ^{15}であり、ここで、

Ｌ^{2}は、直結合と－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキレン－からなる群より選択され、

Ｘ^{2}は、直結合と－Ｏ－からなる群より選択され、そして

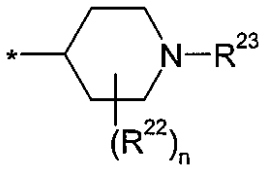
Ｒ^{15}は、Ｒ^{16}で１回以上置換されていてもよい－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルであり、ここでＲ^{16}はそれぞれ独立に、ハロゲン及び－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）ハロアルキルからなる群から選択され；または

Ｒ^{15}は、Ｒ^{16}で１回以上置換されていてもよい－（Ｃ$_3$－Ｃ$_6$）シクロアルキルであり、ここでＲ^{16}はそれぞれ独立に、ハロゲン、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）アルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）ハロアルキル、－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）アルキル、及び－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）ハロアルキルからなる群から選択され；

Ｒ^{8}は、－Ｘ^3－Ｌ^3－Ｒ^{17}であり、そしてここで、

Ｘ^{3}は、直結合、－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{18}）－、－ＮＨＣ（Ｏ）－、及び－Ｎ（Ｒ^{18}）Ｃ（Ｏ）－からなる群より選択され、ここでＲ^{18}は、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_3$－Ｃ$_6$）シクロアルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキレン－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アル

キレン－（Ｃ３－Ｃ６）シクロアルキルからなる群より選択され、
Ｌ３は、直結合と－（Ｃ１－Ｃ６）アルキレンからなる群より選択され、ここで該アルキレン基は、Ｒ１９で１回以上置換されていてもよく、ここでそれぞれのＲ１９は、－ＯＨ、－ＮＨ２、－Ｏ－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキレン－ＮＨ２、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキレン－ＮＨ（（Ｃ１－Ｃ６）アルキル）、及び－（Ｃ１－Ｃ６）アルキレン－Ｎ（（Ｃ１－Ｃ６）アルキル）２からなる群より独立して選択され、ここでＲ１９のアルキル及びアルキレン基は、－ハロゲンで１回以上置換されていてもよく、
Ｒ１７は、
【化２】



で表され、式中：
それぞれのＲ２２は、Ｒ１７の環炭素原子のいずれに付いてもよく、そしてここで
それぞれのＲ２２は、－シアノ、－ハロゲン、－Ｘ４－Ｒ２４、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキレン－Ｒ２４、－Ｘ４－（Ｃ１－Ｃ６）アルキレン－Ｒ２４、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキレン－Ｘ５－Ｒ２４、－Ｘ４－（Ｃ１－Ｃ６）アルキレン－Ｘ５－Ｒ２４、及び－Ｘ４－（Ｃ１－Ｃ６）アルキレン－ＮＲ２５Ｒ２６からなる群より独立して選択され、ここで
Ｘ４とＸ５は、直結合、－Ｏ－、－Ｎ（Ｒ２７）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）２－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ２７）－、－Ｎ（Ｒ２７）Ｃ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）２Ｎ（Ｒ２７）－、－Ｎ（Ｒ２７）Ｓ（Ｏ）２－、及び－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ２７）－Ｓ（Ｏ）２－からなる群より独立して選択され（ここでＲ２７は、－Ｈと－（Ｃ１－Ｃ６）アルキルからなる群より選択される）、
Ｒ２４は、－Ｈ、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－フェニル、及び－（Ｃ３－Ｃ１０）シクロアルキルからなる群より選択され、ここでＲ２４のアルキル、フェニル、及びシクロアルキル基は、Ｒ２８で１回以上置換されていてもよく（ここでそれぞれのＲ２８は、Ｒ３９より独立して選択される）、
Ｒ２５とＲ２６は、－Ｈ、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、及び－（Ｃ１－Ｃ６）ハロアルキルからなる群より独立して選択され、
ここでＲ２２のアルキレン基は、Ｒ２９で１回以上置換されていてもよく、ここでそれぞれのＲ２９は、－ハロゲン、－ＯＨ、－ＮＨ２、－Ｏ－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキレン－ＮＨ２、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキレン－ＮＨ（（Ｃ１－Ｃ６）アルキル）、及び－（Ｃ１－Ｃ６）アルキレン－Ｎ（（Ｃ１－Ｃ６）アルキル）２からなる群より独立して選択され、ここでＲ２９のアルキル及びアルキレン基は、ハロゲンで１回以上置換されていてもよい；
Ｒ２３は、－Ｈ、－Ｒ３０、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキレン－Ｒ３１、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキレン－ＮＲ３２Ｒ３３、－Ｘ６－（Ｃ２－Ｃ６）アルキレン－ＮＲ３２Ｒ３３、及び－（Ｃ１－Ｃ６）アルキレン－Ｘ７－Ｒ３１からなる群より選択され、ここで
Ｘ６は、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）２－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ３４）－、及び－Ｓ（Ｏ）２Ｎ（Ｒ３４）－からなる群より選択され（ここでＲ３４は、－Ｈ、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、及び－（Ｃ１－Ｃ６）ハロアルキルからなる群より選択される）、
Ｘ７は、－Ｏ－、－Ｎ（Ｒ３５）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ３５）－、－Ｎ（Ｒ３５）Ｃ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）２Ｎ（Ｒ３５）－、及び－Ｎ（Ｒ３５）Ｓ（Ｏ）２－からなる群より選択され（ここでＲ３５は、－Ｈ、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、及び－（Ｃ１－Ｃ６）ハロアルキルからなる群より選択される）、
Ｒ３０は、－Ｈ、－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－フェニル、及び－（Ｃ３－Ｃ１０）シ

クロアルキルからなる群より選択され、ここでR^{30}のアルキル、フェニル、及びシクロアルキル基は、R^{36}で１回以上置換されていてもよく（ここでそれぞれのR^{36}は、R^{39}より独立して選択される）、

R^{31}は、－Ｈ、－（C_1－C_6）アルキル、－フェニル、－（C_3－C_{10}）シクロアルキル、－テトラゾリル、－１，３－ジオキサニル、１，３，４－オキサジアゾリル、及びピペリジニルからなる群より選択され、ここでR^{31}のアルキル、フェニル、シクロアルキル、テトラゾリル、１，３－ジオキサニル、１，３，４－オキサジアゾリル、及びピペリジニル基は、R^{37}で１回以上置換されていてもよく（ここでそれぞれのR^{37}は、R^{39}より独立して選択される）、

R^{32}とR^{33}は、－Ｈ、－（C_1－C_6）アルキル、及び－（C_1－C_6）ハロアルキルからなる群より独立して選択され、

ここでR^{23}のアルキレン基は、R^{38}で１回以上置換されていてもよく（ここでそれぞれのR^{38}は、ハロゲン、－ＯＨ、－NH_2、－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキレン－NH_2、－（C_1－C_6）アルキレン－ＮＨ（（C_1－C_6）アルキル）、及び－（C_1－C_6）アルキレン－Ｎ（（C_1－C_6）アルキル）$_2$からなる群より独立して選択され、ここでR^{38}のアルキル及びアルキレン基は、ハロゲンで１回以上置換されていてもよい）；

それぞれのR^{39}は、－ハロゲン、－（C_1－C_6）ハロアルキル、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－（C_1－C_6）アルキル、－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル、－Ｏ－（C_1－C_6）ハロアルキル、－Ｃ（Ｏ）－（C_1－C_6）アルキル、－（C_3－C_{10}）シクロアルキル、－Ｏ－（C_3－C_{10}）シクロアルキル、－ＯＨ、－NH_2、－（C_1－C_6）アルキレン－ＯＨ、－（C_1－C_6）アルキレン－NH_2、－ＮＨ（（C_1－C_6）アルキル）、－Ｎ（（C_1－C_6）アルキル）$_2$、－（C_1－C_6）アルキレン－ＮＨ（（C_1－C_6）アルキル）、－（C_1－C_6）アルキレン－Ｎ（（C_1－C_6）アルキル）$_2$、－フェニル、－Ｏ－フェニル、－（C_1－C_6）アルキレン－フェニル、－Ｏ－（C_1－C_6）アルキレン－フェニル、－Ｃ（Ｏ）NH_2、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（C_1－C_6）アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（（C_1－C_6）アルキル）$_2$、－Ｓ（Ｏ）$_2$－（C_1－C_6）アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（C_1－C_6）アルキル、及び－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（C_1－C_6）アルキレン－フェニルからなる群より独立して選択され、

ｎは、０～５の整数であり、

ｓは、１～２の整数であり、そして

ｔは、１～１０の整数である］の化合物又はその医薬的に許容される塩。

【請求項２】

R^1、R^2、R^4、およびR^5が－Ｈである、請求項１に記載の式（Ｉ）の化合物又はその医薬的に許容される塩。

【請求項３】

R^3が基：－X^1－L^1－R^{13}であり、ここで

X^1は、直結合、－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＨ－、－ＮＨＳ（Ｏ）$_2$－、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－、及び－ＮＨＣ（Ｏ）－からなる群より選択され、

L^1は、直結合と－（C_1－C_6）アルキレン－からなる群より選択され、そして

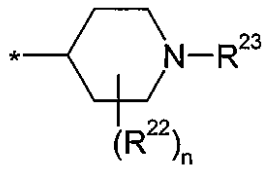
R^{13}は、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_3－C_6）シクロアルキル、－（C_5－C_6）シクロアルケニル、－フェニル、－ピリジル、－ピリダジニル、－ピペリジニル、及び－テトラヒドロピラニルからなる群より選択され、ここでR^{13}のアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、フェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル基は、R^{14}で１回以上置換されていてもよい（ここでそれぞれのR^{14}は、R^{39}基より独立して選択される）、請求項１に記載の式（Ｉ）の化合物又はその医薬的に許容される塩。

【請求項４】

X^1が－Ｏ－である、請求項１に記載の式（Ｉ）の化合物又はその医薬的に許容される

塩。
【請求項５】
L^1が直結合である、請求項３または４に記載の式（Ｉ）の化合物又はその医薬的に許容される塩。
【請求項６】
R^{13}が、R^{14}で１回以上置換されていてもよい－（C_3－C_6）シクロアルキルであり、ここでそれぞれのR^{14}は、R^{39}基より独立して選択される、請求項３～５のいずれか１項に記載の式（Ｉ）の化合物又はその医薬的に許容される塩。
【請求項７】
X^2が直結合である、請求項１～６のいずれか１項に記載の式（Ｉ）の化合物又はその医薬的に許容される塩。
【請求項８】
R^{15}が、R^{16}で１回以上置換されていてもよい－（C_1－C_6）アルキルであり、ここでそれぞれのR^{16}は、ハロゲンと－（C_1－C_3）ハロアルキルからなる群より独立して選択される、請求項７に記載の式（Ｉ）の化合物又はその医薬的に許容される塩。
【請求項９】
R^{15}が－$CH_2CH_2CH_2CH_3$である、請求項８に記載の式（Ｉ）の化合物又はその医薬的に許容される塩。
【請求項１０】
X^3が－Ｏ－である、請求項１に記載の式（Ｉ）の化合物又はその医薬的に許容される塩。
【請求項１１】
L^3が直結合である、請求項１０に記載の式（Ｉ）の化合物又はその医薬的に許容される塩。
【請求項１２】
それぞれのR^{22}が、－ハロゲン、－X^4－R^{24}、－（C_1－C_6）アルキレン－R^{24}、－X^4－（C_1－C_6）アルキレン－R^{24}、－（C_1－C_6）アルキレン－X^5－R^{24}、－X^4－（C_1－C_6）アルキレン－X^5－R^{24}、及び－X^4－（C_1－C_6）アルキレン－$NR^{25}R^{26}$からなる群より独立して選択され、ここで
X^4とX^5は、直結合、－Ｏ－、－Ｎ（R^{27}）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{27}）－、－Ｎ（R^{27}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（R^{27}）－、－Ｎ（R^{27}）Ｓ（Ｏ）$_2$－、及び－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{27}）－Ｓ（Ｏ）$_2$－からなる群より独立して選択され（ここでR^{27}は、－Ｈと－（C_1－C_6）アルキルからなる群より選択される）、
R^{24}は、－Ｈ、－（C_1－C_6）アルキル、－フェニル、及び－（C_3－C_6）シクロアルキルからなる群より選択され、ここでR^{24}のアルキル、フェニル、及びシクロアルキル基は、R^{28}で１回以上置換されていてもよく（ここでそれぞれのR^{28}は、R^{39}より独立して選択される）、
R^{25}とR^{26}は、－Ｈ、－（C_1－C_6）アルキル、及び－（C_1－C_6）ハロアルキルからなる群より独立して選択され、
ここでR^{22}のアルキレン基は、R^{29}で１回以上置換されていてもよく、ここでそれぞれのR^{29}は、－ハロゲン、－ＯＨ、－NH_2、－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキレン－NH_2、－（C_1－C_6）アルキレン－ＮＨ（（C_1－C_6）アルキル）、及び－（C_1－C_6）アルキレン－Ｎ（（C_1－C_6）アルキル）$_2$からなる群より独立して選択され、ここでR^{29}のアルキル及びアルキレン基は、ハロゲンで１回以上置換されていてもよい、請求項１に記載の式（Ｉ）の化合物又はその医薬的に許容される塩。
【請求項１３】
ｎが０である、請求項１に記載の式（Ｉ）の化合物又はその医薬的に許容される塩。
【請求項１４】

R^3は、基：－X^1－L^1－R^{13}であり、ここで
X^1は、直結合と－Ｏ－からなる群より選択され、
L^1は、直結合、－CH_2－、及び－CH_2CH_2－からなる群より選択され、そして
R^{13}は、－フェニル及び－シクロヘキシルからなる群より選択され、ここでR^{13}のシクロヘキシル及びフェニル基は、R^{14}で１回以上置換されていてもよく（ここでそれぞれのR^{14}は、－ハロゲン、－（C_1－C_6）アルキル、及び－（C_1－C_6）ハロアルキルからなる群より独立して選択される）；
R^7は、基：－L^2－X^2－R^{15}であり、ここで
L^2は、－（C_1－C_4）アルキレン－であり、
X^2は、直結合と－Ｏ－からなる群より選択され、そして
R^{15}は、R^{16}で１回以上置換されていてもよい－（C_1－C_4）アルキルからなる群より選択され（ここでそれぞれのR^{16}は、－ハロゲンからなる群より独立して選択される）、
R^8は、基：－X^3－L^3－R^{17}であり、ここで
X^3は、直結合、－Ｏ－、及び－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－からなる群より選択され、
L^3は、直結合と－CH_2－からなる群より選択され、
R^{17}は、
【化３】



｛式中、
それぞれのR^{22}は、R^{17}の環炭素原子のいずれに付いてもよく、そしてここで
それぞれのR^{22}は、－ハロゲン、－X^4－R^{24}、－（C_1－C_6）アルキレン－R^{24}、－（C_1－C_6）アルキレン－X^5－R^{24}、及び－X^4－（C_1－C_6）アルキレン－Ｎ$R^{25}R^{26}$からなる群より独立して選択され、ここで
X^4とX^5は、直結合、－Ｏ－、及び－Ｎ（R^{27}）－からなる群より独立して選択され（ここでR^{27}は、－Ｈと－（C_1－C_6）アルキルからなる群より選択される）、
R^{24}は、－Ｈ、－（C_1－C_6）アルキルからなる群より選択され、ここでR^{24}のアルキル基は、R^{28}で１回以上置換されていてもよく（ここでそれぞれのR^{28}は、ハロゲンからなる群より独立して選択される）、
R^{25}とR^{26}は、－Ｈと－（C_1－C_6）アルキルからなる群より独立して選択され、
R^{23}は、－Ｈと－（C_1－C_6）アルキルからなる群より選択され、そして
ｎは、０、１、２、又は３である｝により表される、請求項１に記載の式（Ｉ）の化合物又はその医薬的に許容される塩。
【請求項１５】
４－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－６－（１－メチル－ピペリジン－４－イルオキシ）－３－プロピル－ピリダジン；
３－ブチル－４－［４－（４，４－ジフルオロ－シクロヘキシルオキシ）－フェニル］－６－（１－メチル－ピペリジン－４－イルオキシ）－ピリダジン；
シス－（±）－４－［６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－イルオキシメチル］－１－メチル－ピペリジン－３－オール
シス－（±）－３－ブチル－４－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－６－（３－メトキシ－１－メチル－ピペリジン－４－イルメトキシ）－ピリダジン
トランス－（±）－３－ブチル－４－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－６－（３－メトキシ－１－メチル－ピペリジン－４－イルメトキシ）－ピリダジン
｛４－［６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３

－イルオキシ］－１－メチル－ピペリジン－３－イル｝－メタノール
トランス－（±）－３－ブチル－４－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－６－（３－フルオロ－１－メチルピペリジン－４－イルオキシ）－ピリダジン；
シス－（±）－３－ブチル－４－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－６－（３－フルオロ－１－メチル－ピペリジン－４－イルオキシ）－ピリダジン；
３－ブチル－４－［４－（４－クロロ－ベンジルオキシ）－フェニル］－６－（１－メチル－ピペリジン－４－イルオキシ）－ピリダジン；
３－ブチル－４－［４－（２－シクロヘキシルエトキシ）－フェニル］－６－（１－メチル－ピペリジン－４－イルオキシ）－ピリダジン；
５－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－６－ブチル－ピリダジン－３－カルボン酸（１－メチル－ピペリジン－４－イルメチル）－アミド；
６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－カルボン酸（１－メチル－ピペリジン－４－イル）－アミド；
６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－カルボン酸（１－メチル－ピペリジン－４－イルメチル）－アミド；
（±）－シス－６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－カルボン酸（３－メトキシ－１－メチル－ピペリジン－４－イルメチル）－アミド；
６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－カルボン酸（３－メトキシ－１－メチル－ピペリジン－４－イルメチル）－アミド；
６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－カルボン酸（４－フルオロ－１－メチル－ピペリジン－４－イルメチル）－アミド；
（±）－シス－６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－カルボン酸（３－フルオロ－１－メチル－ピペリジン－４－イルメチル）－アミド；及び
（±）－シス－６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－カルボン酸（３－ヒドロキシ－１－メチル－ピペリジン－４－イルメチル）－アミド；
からなる群から選択される化合物、又はその医薬的に許容される塩である、請求項１に記載の化合物。

【請求項１６】
４－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－３－ブチル－６－（１－メチル－ピペリジン－４－イルオキシ）－ピリダジン、又はその医薬的に許容される塩である、請求項１に記載の化合物。

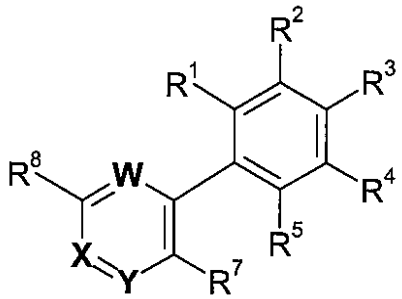
【請求項１７】
４－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－３－ブチル－６－（１－メチル－ピペリジン－４－イルメトキシ）－ピリダジン、又はその医薬的に許容される塩である、請求項１に記載の化合物。

【請求項１８】
３－ブチル－４－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－６－（１－メチル－ピペリジン－４－イルオキシ）－ピリダジン、又はその医薬的に許容される塩である、請求項１に記載の化合物。

【請求項１９】
３－ブチル－４－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－６－（ピペリジン－４－イルオキシ）－ピリダジン、又はその医薬的に許容される塩である、請求項１に記載の化合物。

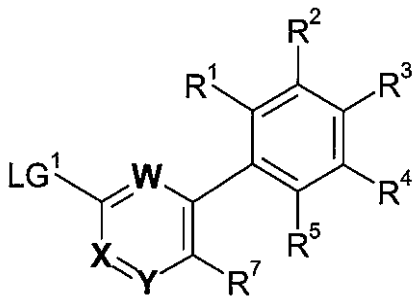
【請求項２０】
２－｛４－［６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－イルオキシ］－ピペリジン－１－イル｝－エタノール、又はその医薬的に許容される塩である、請求項１に記載の化合物。

【請求項２１】
５－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－６－ブチル－ピリダジン－３－カルボン酸（１－メチル－ピペリジン－４－イル）－アミド、又はその医薬的に許容される塩である、請求項１に記載の化合物。
【請求項２２】
請求項１～２１のいずれか１項に記載の式（Ｉ）の化合物又はその医薬的に許容される塩と医薬的に許容される担体を含んでなる医薬組成物。
【請求項２３】
請求項１～２１のいずれか１項に記載の式（Ｉ）の化合物又はその医薬的に許容される塩の、ＲＡＧＥ媒介性疾患を治療するための医薬品の製造のための使用。
【請求項２４】
ＲＡＧＥ媒介性疾患が、乾癬、アトピー性皮膚炎、皮膚炎症、臓器、組織、又は細胞移植に関連した炎症、喘息、慢性閉塞性肺疾患、肺炎症、急性及び慢性の炎症、敗血症、糖尿病、糖尿病関連合併症、腎不全、糖尿病に関連した高脂血性アテローム性動脈硬化症、神経細胞障害、再狭窄、ダウン症候群、頭部外傷に関連した認知症、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、アミロイドーシス、自己免疫疾患、創傷治癒、歯周疾患、神経障害、神経変性、血管透過性、腎障害、アテローム性動脈硬化症、網膜障害、勃起不全、腫瘍浸潤及び転移、及び骨粗鬆症からなる群より選択される、請求項２３の使用。
【請求項２５】
請求項１～２１のいずれか１項の式（Ｉ）の化合物又はその医薬的に許容される塩の、被検者の認知機能の喪失速度を遅らせるための医薬品の製造のための使用。
【請求項２６】
式（Ｉ）：
【化４】



(I)

の化合物又はその医薬的に許容される塩を合成する方法であって、塩基、式：ＨＯ－Ｌ^{3}－Ｒ^{17}の化合物、及び式（Ｉａ）：
【化５】



(Ia)

［式中、
R^1、R^2、R^3、R^4、R^6、R^7、R^{17}、W、X、及びYは、請求項１に定義される通りであり、
R^8は、基：－O－L^3－R^{17}であり、
L^3は、直結合又は－（C_1－C_6）アルキレン－からなる群より選択され、そして
LG^1は、脱離基である］の化合物を混合する工程を含んでなる、前記方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願への相互参照
本出願は、３５ ＵＳＣ １１９（ｅ）の下で、その全体が参照により本明細書に組み込まれる米国仮特許出願番号６１／３０５，５７２（２０１０年２月１８日出願）からの優先権の利益を主張する。
【０００２】
連邦支援研究に関する陳述
適用なし
発明の分野
本発明は、終末糖化産物受容体（ＲＡＧＥ）と終末糖化産物（ＡＧＥ）、Ｓ１００／カルグラニュリン／ＥＮ－ＲＡＧＥ、β－アミロイド、及びアンフォテリンのようなその生理学的リガンドとの間の相互作用の阻害剤である、ＲＡＧＥ媒介性疾患の治療用の化合物に関する。
【背景技術】
【０００３】
終末糖化産物受容体（ＲＡＧＥ）は、細胞表面分子の免疫グロブリンスーパーファミリーのメンバーである。ＲＡＧＥの細胞外（Ｎ末端）ドメインには、３つの免疫グロブリン型領域：１つのＶ（可変）型ドメインとそれに続く２つのＣ型（定常）ドメインが含まれる（Neeper et al., J. Biol. Chem. 267: 14998-15004 (1992)）。この細胞外ドメインに、単一の膜貫通ドメインと短くて高電荷の細胞質テールが続く。このＮ末端細胞外ドメインをＲＡＧＥのタンパク分解によって単離して、ＶドメインとＣドメインからなる可溶性ＲＡＧＥ（ｓＲＡＧＥ）を産生することができる。
【０００４】
ＲＡＧＥは、ほとんどの組織において発現されて、特に、胚発生の間の皮質ニューロンにおいて見出される（Hori et al. (1995)）。老化組織（Schleicher et al., J. Clin. Invest. 99 (3): 457-468 (1997)）と糖尿病性の網膜、脈管構造、及び腎臓（Schmidt et al., Nature Med. 1:1002-1004 (1995)）においても、増加レベルのＲＡＧＥが見出される。異なる組織及び臓器におけるＲＡＧＥの活性化は、いくつかの病態生理学的な結果をもたらす。ＲＡＧＥは、急性及び慢性の炎症（Hofmann et al., Cell 97:889-901 (1999)）と、血管透過性の亢進（Wautier et al., J. Clin. Invest. 97:238-243 (1996)）、腎障害（Teillet et al., J. Am. Soc. Nephrol. 11:1488-1497 (2000)）、アテローム性動脈硬化症（Vlassara et. al., The Finnish Medical Society DUODECIM, Ann. Med. 28:419-426 (1996)）、及び網膜障害（Hammes et al., Diabetologia 42:603-607 (1999)）のような糖尿病の後期合併症の進展が含まれる、多様な状態との関連が示唆されてきた。ＲＡＧＥはまた、アルツハイマー病（Yan et al., Nature 382: 685-691 (1996)）、勃起不全において、そして腫瘍の浸潤及び転移（Taguchi et al., Nature 405: 354-357 (2000)）においても関連が示唆されてきた。
【０００５】
糖尿病に関連した合併症が含まれる多様な障害と正常な老化において、終末糖化産物（ＡＧＥ）の関連が示唆されてきた。タンパク質又は脂質とアルドース糖のインキュベーションは、タンパク質上のアミノ基の非酵素的糖化及び酸化をもたらして、アマドリ（Amadori）付加物を生じる。時間が経つと、この付加物は、さらなる転移、脱水、及び他のタ

ンパク質との架橋形成を受けて、ＡＧＥとして知られる複合体を形成する。ＡＧＥの形成を促進する因子には、タンパク質代謝回転の遅延（例えば、アミロイドーシスにおけるような）、高リジン含量を有する巨大分子の蓄積、及び高い血糖値（例えば、糖尿病におけるような）が含まれる（Hori et al., J. Biol. Chem. 270: 25752-761 (1995)）。

【０００６】

ＡＧＥは、微小血管系の内皮細胞、単球及びマクロファージ、平滑筋細胞、血管間膜細胞、及び神経細胞上の細胞表面受容体への特異的で飽和性の結合を示す。

ＡＧＥに加えて、他の化合物もＲＡＧＥへ結合して、それと生理学的リガンドとの相互作用を阻害することができる。正常発生において、ＲＡＧＥは、培養胚性ニューロン中の神経突起伸長に媒介するポリペプチドである、アンフォテリシンと相互作用する（Hori et al., (1995)）。ＲＡＧＥはまた、カルグラニュリンへの実質的な類似性を有するタンパク質である、ＥＮ－ＲＡＧＥと相互作用することが示されている（Hofmann et al. (1999)）。ＲＡＧＥは、β－アミロイドと相互作用することも示されてきた（Yan et al., Nature 389:689-695 (1997); Yan et al., Nature 382:685-691 (1996); Yan et al., Proc. Natl. Acad. Sci., 94:5296-5301 (1997)）。

【０００７】

ＡＧＥ、Ｓ１００／カルグラニュリン／ＥＮ－ＲＡＧＥ、β－アミロイド、ＣＭＬ（Ｎε－カルボキシメチルリジン）、及びアンフォテリシンのようなリガンドのＲＡＧＥへの結合は、多様な遺伝子の発現を修飾することが示されてきた。例えば、多くの細胞種において、ＲＡＧＥとそのリガンド間の相互作用は、酸化ストレスを生じて、それによりフリーラジカル感受性の転写因子であるＮＦ－κＢの活性化と、サイトカインのＩＬ－１β、ＴＮＦ－α、等のようなＮＦ－κＢ調節遺伝子の活性化をもたらす。

【０００８】

加えて、ｐ２１ｒａｓ、ＭＡＰキナーゼ、ＥＲＫ１及びＥＲＫ２が関与する経路のようないくつかの他の調節経路も、ＡＧＥと他のリガンドのＲＡＧＥへの結合によって活性化されることが示されてきた。実のところ、ＲＡＧＥの転写それ自体がＮＦ－κＢによって少なくとも一部調節されている。従って、リガンド結合によって始動されるポジティブフィードバックループによって、上行性でしばしば有害なスパイラルが誘発されるのである。生理学的リガンドのＲＡＧＥへの結合を阻害することは、ＡＧＥと上記に記載したような他のＲＡＧＥリガンドの過剰濃度によって引き起こされる病態生理学的変化のダウンレギュレーションをもたらす。

【０００９】

このように、生理学的リガンドのＲＡＧＥへの結合を阻害する化合物の開発へのニーズがある。

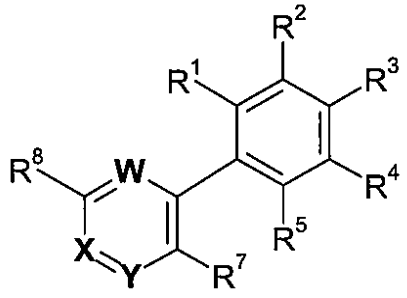
【発明の概要】

【００１０】

本発明は、本明細書に記載のような式（Ｉ）：

【００１１】

【化１】



式（Ｉ）

【００１２】

の化合物、又はその医薬的に許容される塩に関する。本発明はまた、式（Ｉ）の化合物又はその医薬的に許容される塩の製造の方法、式（Ｉ）の化合物又はその医薬的に許容される塩を含んでなる医薬組成物；及び、ＲＡＧＥによって媒介される疾患を治療することにおける式（Ｉ）の化合物又はその塩の使用の方法を提供する。

【００１３】

式（Ｉ）の化合物又はその医薬的に許容される塩は、終末糖化産物（ＡＧＥ）、Ｓ１００／カルグラニュリン／ＥＮ－ＲＡＧＥ、β－アミロイド、及びアンフォテリシンのようなリガンドと終末糖化産物受容体（ＲＡＧＥ）の相互作用の阻害剤として有用である。該化合物はまた、ＲＡＧＥの阻害に応答する可能性がある、ヒトの多様な疾患又は状態を治療するのに有用である。そのような疾患又は状態には、限定されないが、急性及び慢性の炎症、血管透過性の亢進、腎障害、アテローム性動脈硬化症、及び網膜障害のような糖尿病の後期合併症の進展、アルツハイマー病と関連障害、勃起機能不全、腫瘍の浸潤及び転移、及び骨粗鬆症の進展が含まれる。

【００１４】

本発明の範囲には、本明細書に記載のような様々な側面、態様、及び優先項目（preferences）の組合せが含まれる。

【図面の簡単な説明】

【００１５】

該当なし

【発明を実施するための形態】

【００１６】

以下の諸定義は、定義される用語を明確化するためのものであって、限定するものではない。本明細書に使用する特別な用語が具体的に定義されないとしても、そのような用語が不明確であるとみなしてはならない。むしろ、そのような用語は、その簡明かつ通常の意味内で使用される。

【００１７】

本明細書に使用するように、「アルキル」という用語は、本明細書においてさらに記載されるように、多重度の置換が許容されて置換されていてもよい、１～１０の炭素原子を有する直鎖又は分岐鎖の炭化水素を意味する。本明細書に使用する「アルキル」の例には、限定されないが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、ｎ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、イソペンチル、及びｎ－ペンチルが含まれる。

【００１８】

本明細書を通して使用するように、アルキル基中の炭素原子のような原子の数は、「C_x－C_yアルキル」という句によって表されるものであり、これは、ｘ～ｙを含む炭素原子を含有する、本明細書に定義されるようなアルキル基を意味する。同様の用語法が他の用語及び範囲にも適用される。従って、C_1－C_6アルキルは、上記に記載のように、１～６の炭素を有するアルキル鎖を表す。

【００１９】

本明細書に使用するように、「アルケニル」という用語は、本明細書においてさらに記載されるように、多重度の置換が許容されて置換されていてもよい、２～１０の炭素原子を有して１以上の炭素－炭素二重結合を含有する直鎖又は分岐鎖の脂肪族炭化水素を意味する。本明細書に使用する「アルケニル」の例には、限定されないが、ビニル、及びアリルが含まれる。

【００２０】

本明細書に使用するように、「アルキニル」という用語は、本明細書においてさらに記載されるように、多重度の置換が許容されて置換されていてもよい、２～１０の炭素原子を有して１以上の炭素－炭素三重結合を含有する直鎖又は分岐鎖の脂肪族炭化水素を意味する。本明細書に使用する「アルキニル」の例には、限定されないが、アセチレンが含まれる。

【００２１】

本明細書に使用するように、「アルキレン」という用語は、本明細書においてさらに記載されるように、多重度の置換が許容されて置換されていてもよい、１～１０の炭素原子を有する直鎖又は分岐鎖の二価炭化水素残基を意味する。本明細書に使用する「アルキレン」の例には、限定されないが、メチレン、エチレン、ｎ－プロピレン、及びｎ－ブチレンが含まれる。

【００２２】

本明細書に使用するように、「シクロアルキル」という用語は、本明細書においてさらに記載されるように、多重度の置換が許容されて置換されていてもよい、飽和、３～１０員で環式の炭化水素環を意味する。本明細書に使用する例示の「シクロアルキル」基には、限定されないが、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、及びシクロヘプチルが含まれる。

【００２３】

本明細書に使用するように、「シクロアルケニル」という用語は、本明細書においてさらに記載されるように、多重度の置換が許容されて置換されていてもよい、１以上の不飽和度を含有する、非芳香族、３～１２員で環式の炭化水素環を意味する。本明細書に使用する「シクロアルケニル」の例には、限定されないが、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、及びシクロヘプテニルが含まれる。

【００２４】

本明細書に使用するように、「複素環」又は「ヘテロシクリル」という用語は、本明細書においてさらに記載されるように、多重度の置換が許容されて置換されていてもよい、１以上の不飽和度を含有してもよくてまた１以上のヘテロ原子を含有する、置換されていてもよい単環式又は多環式の環系を意味する。例示のヘテロ原子には、Ｎ－オキシド、酸化イオウ、及び二酸化イオウを含めて、窒素、酸素、又はイオウの原子が含まれる。典型的には、該環は、３～１２員であり、完全に飽和しているか又は１以上の不飽和度を有する。このような環は、１以上の別の複素環式環（複数）、シクロアルキル環（複数）、アリール基（下記に定義する）、又はヘテロアリール基（下記に定義する）へ縮合してもよい。本明細書に使用する「複素環式」基の例には、限定されないが、テトラヒドロフラン、ピラン、１，４－ジオキサン、１，３－ジオキサン、ピペリジン、ピロリジン、モルホリン、テトラヒドロチオピラン、及びテトラヒドロチオフェンが含まれる。

【００２５】

本明細書に使用するように、「ハロゲン」という用語は、フッ素、塩素、臭素、又はヨウ素を意味する。

本明細書に使用するように、「ハロアルキル」という用語は、少なくとも１つのハロゲンで置換されている、本明細書に定義されるようなアルキル基を意味する。本明細書に使用する分岐鎖又は直鎖「ハロアルキル」基の例には、限定されないが、１以上のハロゲン、例えば、フルオロ、クロロ、ブロモ、及びヨードで独立して置換された、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、及びｔ－ブチルが含まれる。「ハロアルキル」という用語には、－CF_3、－CH_2－CF_3、及び－CF_2Clのような基が含まれると解釈されたい。

【００２６】

本明細書に使用するように、「直結合」という用語は、構造可変基（a structural variable）の指定内容の一部である場合、隣接する（先行する、及び後続する）置換基の直接的な結合を意味し、この可変基は、「直結合」とみなされる。２以上の連続した可変基がそれぞれ「直結合」と指定される場合、「直結合」と指定された２以上の連続した置換基に隣接する（先行する、及び後続する）置換基は、直接的に連結している。

【００２７】

本明細書に使用するように、「置換（された）」という用語は、指定部分の１以上の水素が列挙された単数又は複数の置換基で置換されていることを意味し、他に述べなければ、多重度の置換が許容されるが、但し、この置換が安定しているか又は化学的に実現可能な化合物をもたらすことが条件である。安定した化合物、又は化学的に実現可能な化合物

とは、湿気や他の化学的に反応性の条件の非存在下に、約－８０℃～約＋４０℃の温度で、少なくとも１週間保管されるときに、その化学構造が実質的には変化しないもの、又は患者への療法的又は予防的投与に有用であるのに十分長い間その完全性を維持する化合物である。本明細書に使用するように、「１以上の・・・で置換された」という句は、利用可能な結合部位の数に基づいて、１～可能な最大数の置換基に等しい置換基の数に関連する（但し、安定性及び化学的実現可能性の上記条件は、満たされる）。

【００２８】

本明細書に使用するように、提示される様々な官能基は、ハイフン又はダッシュ（－）又はアステリスク（＊）を有する官能基に付加点を有すると理解されよう。言い換えると、－$CH_2CH_2CH_3$の場合、付加点は、左端のCH_2基であると理解される。

【００２９】

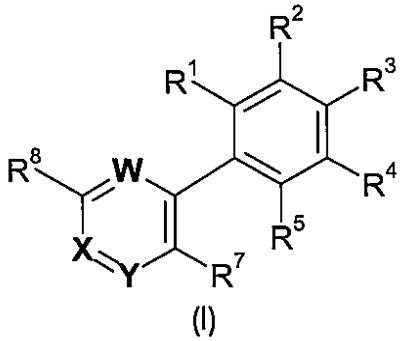
どの可変基も、どの１つの構成要素（例、R^{22}）又は多数の構成要素において１回より多く出現する場合、それぞれの出現でのその定義は、他のあらゆる出現での定義とは無関係である。

【００３０】

第一の態様において、本発明は、式（Ｉ）：

【００３１】

【化２】



(I)

【００３２】

［式中、W、X、及びYは、CR^6、N、及びN（O）からなる群より独立して選択され、

ここでW、X、及びYの少なくとも１つは、N又はN（O）であり、そしてR^6は、－H、－ハロゲン、－（C_1－C_6）アルキル、及び－（C_1－C_6）ハロアルキルからなる群より選択される；

R^1、R^2、R^4、及びR^5は、－H、－ハロゲン、－シアノ、－NO_2、－OR^9、－SR^9、－$S(O)_sR^9$、－$S(O)_2OR^9$、－$S(O)_sNR^9R^{10}$、－$NR^9S(O)_2R^{10}$、－$NHC(O)NHR^9$、－$NR^9C(O)R^{10}$、－$(CR^{11}R^{12})_tNR^9R^{10}$、－$C(O)R^9$、－$C(O)OR^9$、－$C(O)O(CR^{11}R^{12})_tCONR^9R^{10}$、－$C(O)NR^9R^{10}$、－（$C_1$－$C_{10}$）アルキル、－（$C_2$－$C_{10}$）アルケニル、－（$C_2$－$C_{10}$）アルキニル、－フェニル、－（$C_3$－$C_{10}$）シクロアルキル、－ピラゾリル、－イソオキサゾリル、－テトラゾリル、－オキサゾリル、－ジヒドロ－オキサゾリルからなる群より独立して選択され、ここで該アルキル、アルケニル、フェニル、シクロアルキル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、及びジヒドロ－オキサゾリル基は、R^{39}より独立して選択される置換基で１回以上置換されていてもよく、ここで

R^9とR^{10}は、－H、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_3－C_{10}）シクロアルキル、－フェニル、－（C_1－C_6）アルキレン－（C_3－C_{10}）シクロアルキル、及び－（C_1－C_6）アルキレン－フェニル（ここでR^9及びR^{10}のアルキル、アルキレン、シクロアルキル、フェニル基は、R^{39}より独立して選択される置換基で１回以上置換されていてもよい）からなる群より独立して選択されるか又はR^9とR^{10}は、それらが

付く原子と一緒に、酸素、イオウ、及び窒素より独立して選択される０～２の追加ヘテロ原子を含有する５～７員の複素環式環を形成して、該環は、R^{39}より独立して選択される置換基で１回以上置換されていてもよい、そして

R^{11}とR^{12}は、－Ｈ、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_3－C_{10}）シクロアルキル、－フェニル、－（C_1－C_6）アルキレン－（C_3－C_{10}）シクロアルキル、及び－（C_1－C_6）アルキレン－フェニル（ここでR^{11}及びR^{12}のアルキル、アルキレン、シクロアルキル、フェニル基は、R^{39}より独立して選択される置換基で１回以上置換されていてもよい）からなる群より独立して選択されるか又はR^{11}とR^{12}は、それらが付く炭素と一緒に、酸素、イオウ、及び窒素より独立して選択される０～２のヘテロ原子を含有する５～７員環を形成して、該環は、R^{39}より独立して選択される置換基で１回以上置換されていてもよい；

R^3は、－X^1－L^1－R^{13}と－L^1－X^1－R^{13}からなる群より選択され、ここで

X^1は、直結合、－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＨ－、－ＮＨＳ（Ｏ）$_2$－、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－、及び－ＮＨＣ（Ｏ）－からなる群より選択され、

L^1は、直結合と－（C_1－C_6）アルキレン－からなる群より選択され、そして

R^{13}は、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_3－C_{10}）シクロアルキル、－（C_5－C_{10}）シクロアルケニル、－フェニル、－ピリジル、－ピリダジニル、－ピペリジニル、及び－テトラヒドロピラニルからなる群より選択され、ここでR^{13}のアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、フェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル基は、R^{14}で１回以上置換されていてもよく（ここでそれぞれのR^{14}は、R^{39}基より独立して選択される）；

R^7は、基：－L^2－X^2－R^{15}であり、ここで

L^2は、直結合と－（C_1－C_6）アルキレン－からなる群より選択され、

X^2は、直結合と－Ｏ－からなる群より選択され、そして

R^{15}は、－（C_1－C_{10}）アルキル、－（C_3－C_{10}）シクロアルキル、－（C_1－C_6）アルキレン－（C_3－C_{10}）シクロアルキル、－フェニル、及び－（C_1－C_6）アルキレン－フェニルからなる群より選択され、ここでR^{15}のアルキル、アルキレン、シクロアルキル、及びフェニル基は、R^{16}で１回以上置換されていてもよく、ここでそれぞれのR^{16}は、R^{39}基より独立して選択される；

R^8は、－X^3－L^3－R^{17}と－L^3－X^3－R^{17}からなる群より選択され、ここで

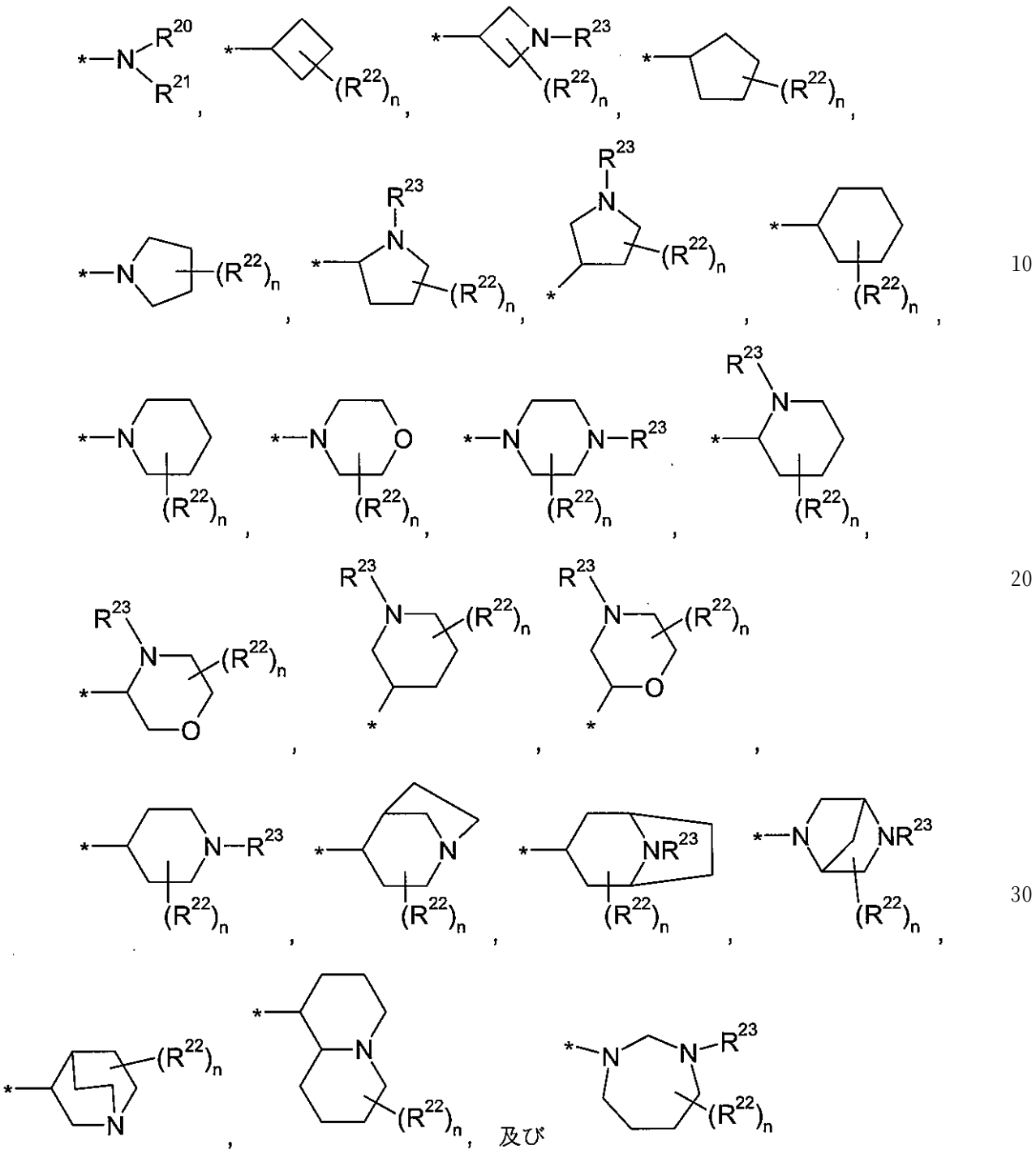
X^3は、直結合、－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{18}）－、－ＮＨＣ（Ｏ）－、及び－Ｎ（R^{18}）Ｃ（Ｏ）－からなる群より選択され、ここでR^{18}は、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_3－C_6）シクロアルキル、－（C_1－C_6）アルキレン－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキレン－（C_3－C_6）シクロアルキルからなる群より選択され、

L^3は、直結合と－（C_1－C_6）アルキレンからなる群より選択され、ここで該アルキレン基は、R^{19}で１回以上置換されていてもよく、ここでそれぞれのR^{19}は、－ＯＨ、－NH_2、－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキレン－NH_2、－（C_1－C_6）アルキレン－ＮＨ（（C_1－C_6）アルキル）、及び－（C_1－C_6）アルキレン－Ｎ（（C_1－C_6）アルキル）$_2$からなる群より独立して選択され、ここでR^{19}のアルキル及びアルキレン基は、－ハロゲンで１回以上置換されていてもよく、

R^{17}は、

【００３３】

【化３】



【００３４】

からなる群より選択され、式中：

それぞれのＲ^{22}は、Ｒ^{17}の環炭素原子のいずれに付いてもよく、そしてここで

Ｒ^{20}とＲ^{21}は、－Ｈ、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、及び－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）ハロアルキルからなる群より独立して選択され、

それぞれのＲ^{22}は、－シアノ、－ハロゲン、－Ｘ^4－Ｒ^{24}、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキレン－Ｒ^{24}、－Ｘ^4－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキレン－Ｒ^{24}、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキレン－Ｘ^5－Ｒ^{24}、－Ｘ^4－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキレン－Ｘ^5－Ｒ^{24}、及び－Ｘ^4－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキレン－ＮＲ^{25}Ｒ^{26}からなる群より独立して選択され、ここで

Ｘ^{4}とＸ^{5}は、直結合、－Ｏ－、－Ｎ（Ｒ^{27}）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{27}）－、－Ｎ（Ｒ^{27}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ^{27}）－、－Ｎ（Ｒ^{27}）Ｓ（Ｏ）$_2$－、及び－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ

^{27}）－Ｓ（Ｏ）$_2$－からなる群より独立して選択され（ここでＲ^{27}は、－Ｈと－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキルからなる群より選択される）、
Ｒ^{24}は、－Ｈ、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－フェニル、及び－（Ｃ$_3$－Ｃ$_{10}$）シクロアルキルからなる群より選択され、ここでＲ^{24}のアルキル、フェニル、及びシクロアルキル基は、Ｒ^{28}で１回以上置換されていてもよく（ここでそれぞれのＲ^{28}は、Ｒ^{39}より独立して選択される）、
Ｒ^{25}とＲ^{26}は、－Ｈ、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、及び－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）ハロアルキルからなる群より独立して選択され、
ここでＲ^{22}のアルキレン基は、Ｒ^{29}で１回以上置換されていてもよく、ここでそれぞれのＲ^{29}は、－ハロゲン、－ＯＨ、－ＮＨ$_2$、－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキレン－ＮＨ$_2$、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキレン－ＮＨ（（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル）、及び－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキレン－Ｎ（（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル）$_2$からなる群より独立して選択され、ここでＲ^{29}のアルキル及びアルキレン基は、ハロゲンで１回以上置換されていてもよい；
Ｒ^{23}は、－Ｈ、－Ｒ^{30}、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキレン－Ｒ^{31}、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキレン－ＮＲ^{32}Ｒ^{33}、－Ｘ^{6}－（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$）アルキレン－ＮＲ^{32}Ｒ^{33}、及び－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキレン－Ｘ^{7}－Ｒ^{31}からなる群より選択され、ここで
Ｘ^{6}は、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{34}）－、及び－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ^{34}）－からなる群より選択され（ここでＲ^{34}は、－Ｈ、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、及び－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）ハロアルキルからなる群より選択される）、
Ｘ^{7}は、－Ｏ－、－Ｎ（Ｒ^{35}）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{35}）－、－Ｎ（Ｒ^{35}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ^{35}）－、及び－Ｎ（Ｒ^{35}）Ｓ（Ｏ）$_2$－からなる群より選択され（ここでＲ^{35}は、－Ｈ、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、及び－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）ハロアルキルからなる群より選択される）、
Ｒ^{30}は、－Ｈ、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－フェニル、及び－（Ｃ$_3$－Ｃ$_{10}$）シクロアルキルからなる群より選択され、ここでＲ^{30}のアルキル、フェニル、及びシクロアルキル基は、Ｒ^{36}で１回以上置換されていてもよく（ここでそれぞれのＲ^{36}は、Ｒ^{39}より独立して選択される）、
Ｒ^{31}は、－Ｈ、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－フェニル、－（Ｃ$_3$－Ｃ$_{10}$）シクロアルキル、－テトラゾリル、－１，３－ジオキサニル、１，３，４－オキサジアゾリル、及びピペリジニルからなる群より選択され、ここでＲ^{31}のアルキル、フェニル、シクロアルキル、テトラゾリル、１，３－ジオキサニル、１，３，４－オキサジアゾリル、及びピペリジニル基は、Ｒ^{37}で１回以上置換されていてもよく（ここでそれぞれのＲ^{37}は、Ｒ^{39}より独立して選択される）、
Ｒ^{32}とＲ^{33}は、－Ｈ、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、及び－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）ハロアルキルからなる群より独立して選択され、
ここでＲ^{23}のアルキレン基は、Ｒ^{38}で１回以上置換されていてもよく（ここでそれぞれのＲ^{38}は、ハロゲン、－ＯＨ、－ＮＨ$_2$、－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキレン－ＮＨ$_2$、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキレン－ＮＨ（（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル）、及び－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキレン－Ｎ（（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル）$_2$からなる群より独立して選択され、ここでＲ^{38}のアルキル及びアルキレン基は、ハロゲンで１回以上置換されていてもよい）；
それぞれのＲ^{39}は、－ハロゲン、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）ハロアルキル、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）ハロアルキル、－Ｃ（Ｏ）－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－（Ｃ$_3$－Ｃ$_{10}$）シクロアルキル、－Ｏ－（Ｃ$_3$－Ｃ$_{10}$）シクロアルキル、－ＯＨ、－ＮＨ$_2$、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキレン－ＯＨ、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキレン－ＮＨ$_2$、－ＮＨ（（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル）、－Ｎ（（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル）$_2$、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキレン－ＮＨ（（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$

）アルキル）、－（C_1－C_6）アルキレン－Ｎ（（C_1－C_6）アルキル）$_2$、－フェニル、－Ｏ－フェニル、－（C_1－C_6）アルキレン－フェニル、－Ｏ－（C_1－C_6）アルキレン－フェニル、－Ｃ（Ｏ）NH_2、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（C_1－C_6）アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（（C_1－C_6）アルキル）$_2$、－Ｓ（Ｏ）$_2$－（C_1－C_6）アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（C_1－C_6）アルキル、及び－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（C_1－C_6）アルキレン－フェニルからなる群より独立して選択され、

ｎは、０～５の整数であり、

ｓは、１～２の整数であり、そして

ｔは、１～１０の整数である］の化合物又はその医薬的に許容される塩を提供する。

【００３５】

本発明の他の態様を以下の態様のリストに例示する。

態様２：ＷがＣＲ^{6}であり、ＸがＣＲ^{6}であり、そしてＹがＮである、態様１に従う化合物。

【００３６】

態様３：ＷがＣＲ^{6}であり、ＸがＣＲ^{6}であり、そしてＹがＮ（Ｏ）である、態様１に従う化合物。

態様４：ＷがＣＲ^{6}であり、ＸがＮであり、そしてＹがＣである、態様１に従う化合物。

【００３７】

態様５：ＷがＣＲ^{6}であり、ＸがＮであり、そしてＹがＮである、態様１に従う化合物。

態様６：ＷがＣＲ^{6}であり、ＸがＮであり、そしてＹがＮ（Ｏ）である、態様１に従う化合物。

【００３８】

態様７：ＷがＣＲ^{6}であり、ＸがＮ（Ｏ）であり、そしてＹがＣＲ^{6}である、態様１に従う化合物。

態様８：ＷがＣＲ^{6}であり、ＸがＮ（Ｏ）であり、そしてＹがＮである、態様１に従う化合物。

【００３９】

態様９：ＷがＮであり、ＸがＣＲ^{6}であり、そしてＹがＣＲ^{6}である、態様１に従う化合物。

態様１０：ＷがＮであり、ＸがＣＲ^{6}であり、そしてＹがＮである、態様１に従う化合物。

【００４０】

態様１１：ＷがＮであり、ＸがＣＲ^{6}であり、そしてＹがＮ（Ｏ）である、態様１に従う化合物。

態様１２：ＷがＮであり、ＸがＮであり、そしてＹがＣＲ^{6}である、態様１に従う化合物。

【００４１】

態様１３：ＷがＮであり、ＸがＮであり、そしてＹがＮである、態様１に従う化合物。

態様１４：ＷがＮであり、ＸがＮであり、そしてＹがＮ（Ｏ）である、態様１に従う化合物。

【００４２】

態様１５：ＷがＮであり、ＸがＮ（Ｏ）であり、そしてＹがＣＲ^{6}である、態様１に従う化合物。

態様１６：ＷがＮであり、ＸがＮ（Ｏ）であり、そしてＹがＮである、態様１に従う化合物。

【００４３】

態様１７：ＷがＮ（Ｏ）であり、ＸがＣＲ^{6}であり、そしてＹがＣＲ^{6}である、態様１に従う化合物。

態様１８：ＷがＮ（Ｏ）であり、ＸがＣＲ^{6}であり、そしてＹがＮである、態様１に従う化合物。

【００４４】

態様１９：ＷがＮ（Ｏ）であり、ＸがＮであり、そしてＹがＣＲ^{6}である、態様１に従う化合物。

態様２０：ＷがＮ（Ｏ）であり、ＸがＮであり、そしてＹがＮである、態様１に従う化合物。

【００４５】

態様２１：Ｒ^{6}が－Ｈ及び－ＣＦ$_{3}$からなる群より選択される、態様１～２０のいずれの１つにも従う化合物。

態様２２：Ｒ^{6}が－Ｈである、態様１～２１のいずれの１つにも従う化合物。

【００４６】

態様２３：Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{4}、及びＲ^{5}が、－Ｈ、－ハロゲン、－シアノ、－ＯＲ^{9}、－Ｓ（Ｏ）$_{s}$Ｒ^{9}、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＯＲ^{9}、－Ｓ（Ｏ）$_{s}$ＮＲ^{9}Ｒ^{10}、－ＮＲ^{9}Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{10}、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨＲ^{9}、－ＮＲ^{9}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{10}、－（ＣＲ^{11}Ｒ^{12}）$_{t}$ＮＲ^{9}Ｒ^{10}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{9}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{9}、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（ＣＲ^{11}Ｒ^{12}）$_{t}$ＣＯＮＲ^{9}Ｒ^{10}、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{9}Ｒ^{10}、－（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、－フェニル、－（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{10}$）シクロアルキル、－ピラゾール－５－イル、－ピラゾール－４－イル、－イソオキサゾール－４－イル、－テトラゾール－５－イル、－オキサゾール－２－イル、及び－４，５－ジヒドロ－オキサゾール－２－イルからなる群より独立して選択され、ここで該アルキル、アルケニル、フェニル、シクロアルキル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、及びジヒドロ－オキサゾリル基は、Ｒ^{39}より独立して選択される置換基で１回以上置換されていてもよい、態様１～２２のいずれの１つにも従う化合物。

【００４７】

態様２４：Ｒ^{1}とＲ^{5}が、－Ｈ、－ハロゲン、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、－ＯＲ^{9}からなる群より独立して選択され、ここでＲ^{9}は、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、－（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$）シクロアルキル、－フェニル、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキレン－（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$）シクロアルキル、及び－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキレン－フェニルからなる群より選択され、ここでＲ^{9}のアルキル、アルキレン、シクロアルキル、及びフェニル基は、Ｒ^{39}より独立して選択される置換基で１回以上置換されていてもよく、そしてここでＲ^{1}及びＲ^{5}のアルキル基は、Ｒ^{39}より独立して選択される置換基で１回以上置換されていてもよい、態様２３に従う化合物。

【００４８】

態様２５：Ｒ^{1}とＲ^{5}が、－Ｈ、－ハロゲン、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、－ＯＲ^{9}からなる群より独立して選択され、ここでＲ^{9}は、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、－（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$）シクロアルキル、－フェニル、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキレン－（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$）シクロアルキル、及び－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキレン－フェニルからなる群より選択され、ここでＲ^{9}のアルキル、アルキレン、シクロアルキル、フェニル基は、ハロゲンより独立して選択される置換基で１回以上置換されていてもよく、そしてここでＲ^{1}及びＲ^{5}のアルキル基は、Ｒ^{39}より独立して選択される置換基で１回以上置換されていてもよい、態様２４に従う化合物。

【００４９】

態様２６：Ｒ^{1}とＲ^{5}が、－Ｈ及び－ハロゲンからなる群より独立して選択される、態様２５に従う化合物。

態様２７：Ｒ^{1}とＲ^{5}が－Ｈである、態様２６に従う化合物。

【００５０】

態様２８：Ｒ^{2}とＲ^{4}が－Ｈである、態様１～２７のいずれの１つにも従う化合物。

態様２９：Ｒ^{2}が－Ｈであり、そしてＲ^{4}が、－ハロゲン、－ＯＲ^{9}、－ＳＲ^{9}、－Ｓ（Ｏ）$_{s}$Ｒ^{9}、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＯＲ^{9}、－Ｓ（Ｏ）$_{s}$ＮＲ^{9}Ｒ^{10}、－ＮＲ^{9}Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ

^{10}、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨＲ^{9}、－ＮＲ^{9}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{10}、－（ＣＲ^{11}Ｒ^{12}）$_{t}$ＮＲ^{9}Ｒ^{10}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{9}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{9}、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（ＣＲ^{11}Ｒ^{12}）$_{t}$ＣＯＮＲ^{9}Ｒ^{10}、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{9}Ｒ^{10}、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、－（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$）アルケニル、－（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$）アルキニル、－フェニル、－（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$）シクロアルキル、－ピラゾール－５－イル、－ピラゾール－４－イル、－イソオキサゾール－４－イル、－テトラゾール－５－イル、－オキサゾール－２－イル、及び－４，５－ジヒドロ－オキサゾール－２－イルからなる群より選択され、ここで該アルキル、アルケニル、フェニル、シクロアルキル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、及びジヒドロ－オキサゾリル基は、Ｒ^{39}より独立して選択される置換基で１回以上置換されていてもよく、ここで

Ｒ^{9}とＲ^{10}は、－Ｈ、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、－（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$）シクロアルキル、－フェニル、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキレン－（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$）シクロアルキル、及び－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキレン－フェニル（ここでＲ^{9}及びＲ^{10}のアルキル、アルキレン、シクロアルキル、フェニル基は、Ｒ^{39}より独立して選択される置換基で１回以上置換されていてもよい）からなる群より独立して選択されるか又はＲ^{9}とＲ^{10}は、それらが付く原子と一緒に、酸素、イオウ、及び窒素より独立して選択される０～２の追加ヘテロ原子を含有する５～７員の複素環式環を形成して、該環は、Ｒ^{39}より独立して選択される置換基で１回以上置換されていてもよい、そして

Ｒ^{11}とＲ^{12}は、－Ｈ、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、－（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$）シクロアルキル、－フェニル、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキレン－（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$）シクロアルキル、及び－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキレン－フェニル（ここでＲ^{11}及びＲ^{12}のアルキル、アルキレン、シクロアルキル、フェニル基は、Ｒ^{39}より独立して選択される置換基で１回以上置換されていてもよい）からなる群より独立して選択されるか又はＲ^{11}とＲ^{12}は、それらが付く炭素と一緒に、酸素、イオウ、及び窒素より独立して選択される０～２のヘテロ原子を含有する５～７員の環を形成して、該環は、Ｒ^{39}より独立して選択される置換基で１回以上置換されていてもよい、態様１～２７のいずれの１つにも従う化合物。

【００５１】

態様３０：Ｒ^{2}が－Ｈであり、そしてＲ^{4}が、－ハロゲン、－ＯＲ^{9}、－ＳＲ^{9}、－Ｓ（Ｏ）$_{s}$Ｒ^{9}、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＯＲ^{9}、－Ｓ（Ｏ）$_{s}$ＮＲ^{9}Ｒ^{10}、－ＮＲ^{9}Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{10}、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨＲ^{9}、－ＮＲ^{9}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{10}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{9}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{9}、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{9}Ｒ^{10}、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、－（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$）アルケニル、－（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$）アルキニル、－フェニル、－（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$）シクロアルキル、－ピラゾール－５－イル、－ピラゾール－４－イル、－イソオキサゾール－４－イル、－テトラゾール－５－イル、－オキサゾール－２－イル、及び－４，５－ジヒドロ－オキサゾール－２－イルからなる群より選択され、ここで該アルキル、アルケニル、フェニル、シクロアルキル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、及びジヒドロ－オキサゾリル基は、Ｒ^{39}より独立して選択される置換基で１回以上置換されていてもよく、ここで

Ｒ^{9}とＲ^{10}は、－Ｈ、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、－（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$）シクロアルキル、－フェニル、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキレン－（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$）シクロアルキル、及び－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキレン－フェニル（ここでＲ^{9}及びＲ^{10}のアルキル、アルキレン、シクロアルキル、フェニル基は、Ｒ^{39}より独立して選択される置換基で１回以上置換されていてもよい）からなる群より独立して選択されるか又はＲ^{9}とＲ^{10}は、それらが付く原子と一緒に、酸素、イオウ、及び窒素より独立して選択される０～２の追加ヘテロ原子を含有する５～７員の複素環式環を形成して、該環は、Ｒ^{39}より独立して選択される置換基で１回以上置換されていてもよい、態様２９に従う化合物。

【００５２】

態様３１：Ｒ^{2}が－Ｈであり、そしてＲ^{4}が、－ハロゲン、－ＯＲ^{9}、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、－フェニル、－（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$）シクロアルキル、－ピラゾール－５－イル、－ピラゾール－４－イル、－イソオキサゾール－４－イル、－テトラゾール－５－イル、

－オキサゾール－２－イル、及び－４，５－ジヒドロ－オキサゾール－２－イルからなる群より選択され、ここで該アルキル、アルケニル、フェニル、シクロアルキル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、及びジヒドロ－オキサゾリル基は、R^{39}より独立して選択される置換基で１回以上置換されていてもよく、ここで

R^9は、－Ｈ、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_3－C_6）シクロアルキル、－フェニル、－（C_1－C_6）アルキレン－（C_3－C_6）シクロアルキル、及び－（C_1－C_6）アルキレン－フェニルからなる群より選択され、ここでR^9のアルキル、アルキレン、シクロアルキル、フェニル基は、R^{39}より独立して選択される置換基で１回以上置換されていてもよい、態様２９に従う化合物。

【００５３】

態様３２：R^2が－Ｈであり、そしてR^4が、－ハロゲン、－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキル、－フェニル、－（C_3－C_6）シクロアルキル、－ピラゾール－５－イル、－ピラゾール－４－イル、－イソオキサゾール－４－イル、－テトラゾール－５－イル、－オキサゾール－２－イル、及び－４，５－ジヒドロ－オキサゾール－２－イルからなる群より選択され、ここで該アルキル、アルケニル、フェニル、シクロアルキル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、及びジヒドロ－オキサゾリル基は、ハロゲン、－（C_1－C_6）ハロアルキル、及び－（C_1－C_6）アルキルからなる群より独立して選択される置換基で１回以上置換されていてもよい、態様２９に従う化合物。

【００５４】

態様３３：R^2が－Ｈであり、そしてR^4が、－SR^9、－S（O）$_s$$R^9$、－S（O）$_2$$OR^9$、－S（O）$_s$$NR^9R^{10}$、－$NR^9$S（O）$_2$$R^{10}$、－NHC（O）$NHR^9$、－$NR^9$C（O）$R^{10}$、－（$CR^{11}R^{12}$）$_t$$NR^9R^{10}$、－C（O）$R^9$、－C（O）$OR^9$、及び－C（O）$NR^9R^{10}$からなる群より選択される、態様２９に従う化合物。

【００５５】

態様３４：R^9とR^{10}が、－Ｈ、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_3－C_6）シクロアルキル、－フェニル、－（C_1－C_6）アルキレン－（C_3－C_6）シクロアルキル、及び－（C_1－C_6）アルキレン－フェニルからなる群より独立して選択され、ここでR^9及びR^{10}のアルキル、アルキレン、シクロアルキル、フェニル基は、R^{39}より独立して選択される置換基で１回以上置換されていてもよい、態様３３に従う化合物。

【００５６】

態様３５：R^9とR^{10}が、－Ｈ、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_3－C_6）シクロアルキル、－フェニル、－（C_1－C_6）アルキレン－（C_3－C_6）シクロアルキル、及び－（C_1－C_6）アルキレン－フェニルからなる群より独立して選択され、ここでR^9及びR^{10}のアルキル、アルキレン、シクロアルキル、フェニル基は、ハロゲンで１回以上置換されていてもよい、態様３４に従う化合物。

【００５７】

態様３６：R^4が、－S（O）$_s$$NR^9R^{10}$、－$NR^9$S（O）$_2$$R^{10}$、－$NR^9$C（O）$R^{10}$、－（$CH_2$）$_t$$NR^9R^{10}$、及び－C（O）$NR^9R^{10}$からなる群より選択され、ここで

R^9とR^{10}は、それらが付く原子と一緒に、酸素、イオウ、及び窒素より独立して選択される０～２の追加ヘテロ原子を含有する５～７員の複素環式環を形成して、該環は、R^{39}より独立して選択される置換基で１回以上置換されていてもよい、態様３３に従う化合物。

【００５８】

態様３７：R^9とR^{10}が、それらが付く原子と一緒に、０の追加ヘテロ原子を含有する５～６員の複素環式環を形成し、該環は、－ハロゲン、－（C_1－C_6）アルキル、及び－（C_1－C_6）ハロアルキルより独立して選択される置換基で１回以上置換されていてもよい、態様３６に従う化合物。

【００５９】
態様３８：R^3が基：$-X^1-L^1-R^{13}$であり、ここで
X^1は、直結合、－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＨ－、－ＮＨＳ（Ｏ）$_2$－、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－、及び－ＮＨＣ（Ｏ）－からなる群より選択され、
L^1は、直結合と－（C_1－C_6）アルキレン－からなる群より選択され、そして
R^{13}は、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_3－C_6）シクロアルキル、－（C_5－C_6）シクロアルケニル、－フェニル、－ピリジル、－ピリダジニル、－ピペリジニル、及び－テトラヒドロピラニルからなる群より選択され、ここでR^{13}のアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、フェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル基は、R^{14}で１回以上置換されていてもよい（ここでそれぞれのR^{14}は、R^{39}基より独立して選択される）、態様１～３７のいずれの１つにも従う化合物。

【００６０】
態様３９：X^1が直結合である、態様３８に従う化合物。
態様４０：X^1が－Ｏ－である、態様３８に従う化合物。
態様４１：X^1が－SO_2－である、態様３８に従う化合物。

【００６１】
態様４２：X^1が、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＨ－、－ＮＨＳ（Ｏ）$_2$－、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－、及び－ＮＨＣ（Ｏ）－からなる群より選択される、態様３８に従う化合物。

【００６２】
態様４３：L^1が直結合である、態様３８～４２のいずれの１つにも従う化合物。
態様４４：L^1が－（C_1－C_6）アルキレン－である、態様３８～４２のいずれの１つにも従う化合物。

【００６３】
態様４５：L^1が－CH_2－である、態様３８～４２のいずれの１つにも従う化合物。
態様４６：R^{13}が、R^{14}で１回以上置換されていてもよい－（C_1－C_6）アルキルであり、ここでそれぞれのR^{14}は、R^{39}基より独立して選択される、態様３８～４５のいずれの１つにも従う化合物。

【００６４】
態様４７：R^{13}が、R^{14}で１回以上置換されていてもよい－（C_1－C_6）アルキルであり、ここでそれぞれのR^{14}は、ハロゲン及び－（C_1－C_6）ハロアルキルからなる群より独立して選択される、態様４６に従う化合物。

【００６５】
態様４８：R^{13}が、R^{14}で１回以上置換されていてもよい－（C_3－C_6）シクロアルキルであり、ここでそれぞれのR^{14}は、R^{39}基より独立して選択される、態様３８～４５のいずれの１つにも従う化合物。

【００６６】
態様４９：R^{13}が、R^{14}で１回以上置換されていてもよい－（C_3－C_6）シクロアルキルであり、ここでそれぞれのR^{14}は、ハロゲン、－（C_1－C_6）ハロアルキル、－（C_1－C_6）アルキル、－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル、及び－Ｏ－（C_1－C_6）ハロアルキルからなる群より独立して選択される、態様４８に従う化合物。

【００６７】
態様５０：R^{13}が－シクロヘキシルである、態様４９に従う化合物。
態様５１：R^{13}が、R^{14}で１回以上置換されていてもよい－（C_5－C_6）シクロアルケニルであり、ここでそれぞれのR^{14}は、R^{39}基より独立して選択される、態様３８～４５のいずれの１つにも従う化合物。

【００６８】
態様５２：R^{13}が、R^{14}で１回以上置換されていてもよい－シクロヘキセニルであ

り、ここでそれぞれのR^{14}は、ハロゲン、－（C$_1$－C$_6$）ハロアルキル、－（C$_1$－C$_6$）アルキル、－O－（C$_1$－C$_6$）アルキル、及び－O－（C$_1$－C$_6$）ハロアルキルからなる群より独立して選択される、態様５１に従う化合物。

【００６９】

態様５３：R^{13}が、R^{14}で１回以上置換されていてもよい－フェニルであり、ここでそれぞれのR^{14}は、R^{39}基より独立して選択される、態様３８～４５のいずれの１つにも従う化合物。

【００７０】

態様５４：R^{13}が、R^{14}で１回以上置換されていてもよい－フェニルであり、ここでそれぞれのR^{14}は、－ハロゲン、－（C$_1$－C$_6$）ハロアルキル、－（C$_1$－C$_6$）アルキル、－O－（C$_1$－C$_6$）アルキル、及び－O－（C$_1$－C$_6$）ハロアルキルからなる群より独立して選択される、態様５３に従う化合物。

【００７１】

態様５５：R^{13}が、R^{14}で１回以上置換されていてもよい－フェニルであり、ここでそれぞれのR^{14}は、ハロゲンからなる群より独立して選択される、態様５４に従う化合物。

【００７２】

態様５６：R^{13}が、R^{14}で１回以上置換されていてもよい－ピリジルであり、ここでそれぞれのR^{14}は、R^{39}基より独立して選択される、態様３８～４５のいずれの１つにも従う化合物。

【００７３】

態様５７：R^{13}が、R^{14}で１回以上置換されていてもよい、－ピリド－２－イル、－３－イル、又は－４－イルからなる群より選択され、ここでそれぞれのR^{14}は、－ハロゲン、－（C$_1$－C$_6$）ハロアルキル、－（C$_1$－C$_6$）アルキル、－O－（C$_1$－C$_6$）アルキル、及び－O－（C$_1$－C$_6$）ハロアルキルからなる群より独立して選択される、態様５６に従う化合物。

【００７４】

態様５８：R^{13}が、R^{14}で１回以上置換されていてもよい－ピリダジニルであり、ここでそれぞれのR^{14}は、R^{39}基より独立して選択される、態様３８～４５のいずれの１つにも従う化合物。

【００７５】

態様５９：R^{13}が、R^{14}で１回以上置換されていてもよい－ピリダジニルであり、ここでそれぞれのR^{14}は、－ハロゲン、－（C$_1$－C$_6$）ハロアルキル、－（C$_1$－C$_6$）アルキル、－O－（C$_1$－C$_6$）アルキル、及び－O－（C$_1$－C$_6$）ハロアルキルからなる群より独立して選択される、態様５８に従う化合物。

【００７６】

態様６０：R^{13}が、R^{14}で１回以上置換されていてもよい－ピペリジニルであり、ここでそれぞれのR^{14}は、R^{39}基より独立して選択される、態様３８～４５のいずれの１つにも従う化合物。

【００７７】

態様６１：R^{13}が、R^{14}で１回以上置換されていてもよい－ピペリジン－４－イルであり、ここでそれぞれのR^{14}は、－ハロゲン、－（C$_1$－C$_6$）ハロアルキル、－（C$_1$－C$_6$）アルキル、－O－（C$_1$－C$_6$）アルキル、及び－O－（C$_1$－C$_6$）ハロアルキルからなる群より独立して選択される、態様６０に従う化合物。

【００７８】

態様６２：R^{13}が、R^{14}で１回以上置換されていてもよいテトラヒドロピラニルであり、ここでそれぞれのR^{14}は、R^{39}基より独立して選択される、態様３８～４５のいずれの１つにも従う化合物。

【００７９】

態様６３：R^{13}がテトラヒドロピラン－４－イルである、態様６２に従う化合物。

態様６４：R^7が基：－L^2－X^2－R^{15}であり、ここで
L^2は、直結合及び－（C_1－C_6）アルキレン－からなる群より選択され、
X^2は、直結合及び－Ｏ－からなる群より選択され、そして
R^{15}は、－（C_1－C_6）アルキル、－（C_3－C_6）シクロアルキル、－（C_1－C_6）アルキレン－（C_3－C_6）シクロアルキル、－フェニル、及び－（C_1－C_6）アルキレン－フェニルからなる群より選択され、ここでR^{15}のアルキル、アルキレン、シクロアルキル、及びフェニル基は、R^{16}で１回以上置換されていてもよく、ここでそれぞれのR^{16}は、R^{39}基より独立して選択される、態様１～６３のいずれの１つにも従う化合物。

【００８０】

態様６５：L^2が直結合である、態様６４に従う化合物。
態様６６：L^2が－（C_1－C_6）アルキレン－である、態様６４に従う化合物。
態様６７：X^2が直結合である、態様６４～６６のいずれの１つにも従う化合物。

【００８１】

態様６８：X^2が－Ｏ－である、態様６４～６６のいずれの１つにも従う化合物。
態様６９：R^{15}が、R^{16}で１回以上置換されていてもよい－（C_1－C_6）アルキルであり、ここでそれぞれのR^{16}は、R^{39}基より独立して選択される、態様６４～６８のいずれの１つにも従う化合物。

【００８２】

態様７０：R^{15}が、R^{16}で１回以上置換されていてもよい－（C_1－C_6）アルキルであり、ここでそれぞれのR^{16}は、ハロゲン及び－（C_1－C_3）ハロアルキルからなる群より独立して選択される、態様６９に従う化合物。

【００８３】

態様７１：R^{15}が－$CH_2CH_2CH_2CH_3$である、態様７０に従う化合物。
態様７２：R^{15}が、R^{16}で１回以上置換されていてもよい－（C_3－C_6）シクロアルキルであり、ここでそれぞれのR^{16}は、R^{39}基より独立して選択される、態様６４～６８のいずれの１つにも従う化合物。

【００８４】

態様７３：R^{15}が、R^{16}で１回以上置換されていてもよい－（C_3－C_6）シクロアルキルであり、ここでそれぞれのR^{16}は、－ハロゲン、－（C_1－C_3）アルキル、－（C_1－C_3）ハロアルキル、－Ｏ－（C_1－C_3）アルキル、及び－Ｏ－（C_1－C_3）ハロアルキルからなる群より独立して選択される、態様６４～６８のいずれの１つにも従う化合物。

【００８５】

態様７４（Ｒ８）：R^8が基：－X^3－L^3－R^{17}である、態様１～７３のいずれの１つにも従う化合物。
態様７５：X^3が直結合である、態様７４に従う化合物。

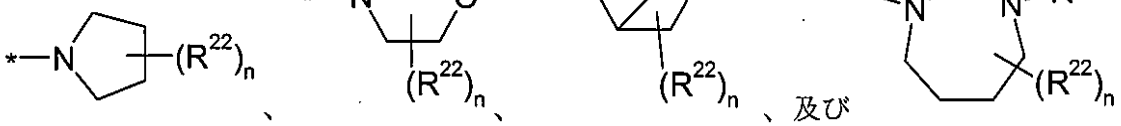
【００８６】

態様７６：X^3が－Ｏ－である、態様７４に従う化合物。
態様７７：X^3が－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－である、態様７４に従う化合物。
態様７８：X^3が－Ｃ（Ｏ）－である、態様７４に従う化合物。

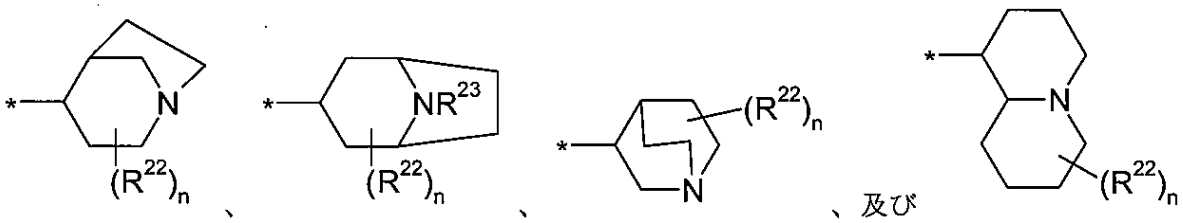
【００８７】

態様７９：L^3が直結合である、態様７４～７８のいずれの１つにも従う化合物。
態様８０：L^3が－（C_2－C_6）アルキレン－であり、ここで該アルキレン基は、R^{19}で１回以上置換されていてもよく、ここでそれぞれのR^{19}は、－ＯＨ、－NH_2、－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキレン－NH_2、－（C_1－C_6）アルキレン－ＮＨ（（C_1－C_6）アルキル）、及び－（C_1－C_6）アルキレン－Ｎ（（C_1－C_6）アルキル）$_2$からなる群より独立して選択され、ここでR^{19}のアルキル及びアルキレン基は、－ハロゲンで１回以上置換されていてもよい、態様７４～７８のいずれの１つにも従う化合物。

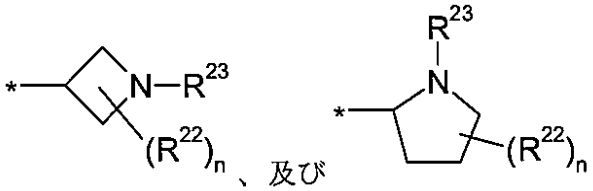
【００８８】
態様８１：Ｌ^{3}が、Ｒ^{19}で１回置換されていてもよい－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$－基であり、ここでＲ^{19}は、－ＯＨ、－Ｏ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキレン－ＮＨ（（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル）、及び－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキレン－Ｎ（（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル）$_{2}$からなる群より選択される、態様８０に従う化合物。
【００８９】
態様８２：Ｒ^{17}が、
【００９０】
【化４】



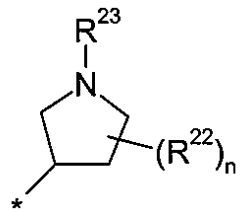
【００９１】
からなる群より選択される、態様７４～８１に従う化合物。
態様８３：Ｒ^{17}が、
【００９２】
【化５】



【００９３】
からなる群より選択される、態様７４～８１のいずれの１つにも従う化合物。
態様８４：Ｒ^{17}が、
【００９４】
【化６】

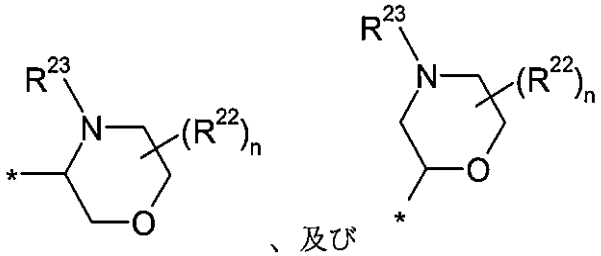


【００９５】
からなる群より選択される、態様７４～８１のいずれの１つにも従う化合物。
態様８５：Ｒ^{17}が
【００９６】
【化７】



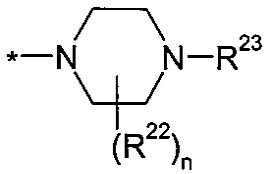
【００９７】

である、態様７４～８１のいずれの１つにも従う化合物。
態様８６：Ｒ１７が、
【００９８】
【化８】

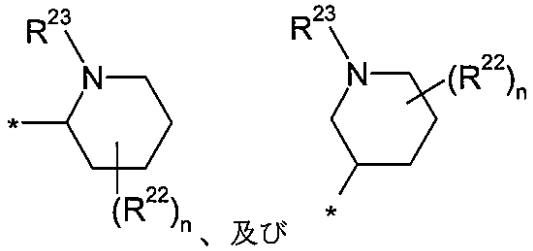


、及び

【００９９】
からなる群より選択される、態様７４～８１のいずれの１つにも従う化合物。
態様８７：Ｒ１７が
【０１００】
【化９】

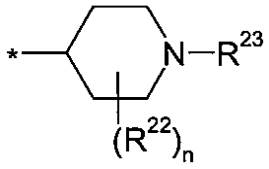


【０１０１】
である、態様７４～８１のいずれの１つにも従う化合物。
態様８８：Ｒ１７が
【０１０２】
【化１０】



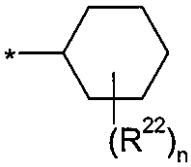
、及び

【０１０３】
である、態様７４～８１のいずれの１つにも従う化合物。
態様８９：Ｒ１７が
【０１０４】
【化１１】



【０１０５】
である、態様７４～８１のいずれの１つにも従う化合物。
態様９０：Ｒ１７が
【０１０６】

【化１２】



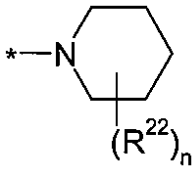
【０１０７】

である、態様７４～８１のいずれの１つにも従う化合物。

態様９１：Ｒ^{17}が

【０１０８】

【化１３】



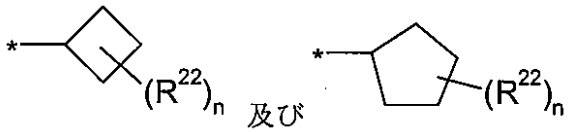
【０１０９】

である、態様７４～８１のいずれの１つにも従う化合物。

態様９２：Ｒ^{17}が、

【０１１０】

【化１４】



【０１１１】

からなる群より選択される、態様７４～８１のいずれの１つにも従う化合物。

態様９３：Ｒ^{23}が、－Ｈ、－Ｒ^{30}、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキレン－Ｒ^{31}、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキレン－ＮＲ^{32}Ｒ^{33}、－Ｘ^6－（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$）アルキレン－ＮＲ^{32}Ｒ^{33}、及び－（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$）アルキレン－Ｘ^7－Ｒ^{31}からなる群より選択され、ここで

Ｘ^{6}は、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{34}）－、及び－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ^{34}）－からなる群より選択され（ここでＲ^{34}は、－Ｈ、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、及び－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）ハロアルキルからなる群より選択される）、

Ｘ^{7}は、－Ｏ－、－Ｎ（Ｒ^{35}）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{35}）－、－Ｎ（Ｒ^{35}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ^{35}）－、及び－Ｎ（Ｒ^{35}）Ｓ（Ｏ）$_2$－からなる群より選択され（ここでＲ^{35}は、－Ｈ、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、及び－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）ハロアルキルからなる群より選択される）、

Ｒ^{30}は、－Ｈ、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－フェニル、及び－（Ｃ$_3$－Ｃ$_6$）シクロアルキルからなる群より選択され、ここでＲ^{30}のアルキル、フェニル、及びシクロアルキル基は、Ｒ^{36}で１回以上置換されていてもよく（ここでそれぞれのＲ^{36}は、Ｒ^{39}より独立して選択される）、

Ｒ^{31}は、－Ｈ、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－フェニル、－（Ｃ$_3$－Ｃ$_6$）シクロアルキル、－テトラゾリル、－１，３－ジオキソラニル、１，３，４－オキサジアゾリル、及びピペリジニルからなる群より選択され、ここでＲ^{31}のアルキル、フェニル、シクロアルキル、テトラゾリル、１，３－ジオキソラニル、１，３，４－オキサジアゾリル、及びピペリジニル基は、Ｒ^{37}で１回以上置換されていてもよく（ここでそれぞれのＲ^{37}は、Ｒ^{39}より独立して選択される）、

R^{32}とR^{33}は、－H、－（C_1－C_6）アルキル、及び－（C_1－C_6）ハロアルキルからなる群より独立して選択され、
ここでR^{23}のアルキレン基は、R^{38}で１回以上置換されていてもよい（ここでそれぞれのR^{38}は、ハロゲン、－OH、－NH_2、－O－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキレン－NH_2、－（C_1－C_6）アルキレン－NH（（C_1－C_6）アルキル）、及び－（C_1－C_6）アルキレン－N（（C_1－C_6）アルキル）$_2$からなる群より独立して選択され、ここでR^{38}のアルキル及びアルキレン基は、ハロゲンで１回以上置換されていてもよい）、態様７４～８９のいずれの１つにも従う化合物。

【０１１２】

態様９４：R^{23}が－Hである、態様７４～８９のいずれの１つにも従う化合物。

態様９５：R^{23}が－（C_1－C_3）アルキルである、態様７４～８９のいずれの１つにも従う化合物。

【０１１３】

態様９６：R^{23}が、－（C_1－C_6）アルキレン－$NR^{32}R^{33}$、及び－X^6－（C_2－C_6）アルキレン－$NR^{32}R^{33}$からなる群より選択され、ここで
X^6は、－C（O）－、－C（O）O－、－S（O）$_2$－、－C（O）N（R^{34}）－、及び－S（O）$_2$N（R^{34}）－からなる群より選択され（ここでR^{34}は、－H、－（C_1－C_6）アルキル、及び－（C_1－C_6）ハロアルキルからなる群より選択される）、
R^{32}とR^{33}は、－H、－（C_1－C_6）アルキル、及び－（C_1－C_6）ハロアルキルからなる群より独立して選択され、
ここでR^{23}のアルキレン基は、R^{38}で１回以上置換されていてもよい（ここでそれぞれのR^{38}は、ハロゲン、－OH、－NH_2、－O－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキレン－NH_2、－（C_1－C_6）アルキレン－NH（（C_1－C_6）アルキル）、及び－（C_1－C_6）アルキレン－N（（C_1－C_6）アルキル）$_2$からなる群より独立して選択され、ここでR^{38}のアルキル及びアルキレン基は、ハロゲンで１回以上置換されていてもよい）、態様７４～８９のいずれの１つにも従う化合物。

【０１１４】

態様９７：R^{23}が、－（C_1－C_6）アルキレン－$NR^{32}R^{33}$である（ここでR^{32}とR^{33}は、－H、－（C_1－C_6）アルキル、及び－（C_1－C_6）ハロアルキルからなる群より独立して選択される）、態様７４～８９のいずれの１つにも従う化合物。

【０１１５】

態様９８：R^{23}が、－R^{30}、－（C_1－C_6）アルキレン－R^{31}、及び－（C_2－C_6）アルキレン－X^7－R^{31}からなる群より選択され、ここで
X^7は、－O－、－N（R^{35}）－、－C（O）－、－C（O）O－、－O－C（O）－、－C（O）N（R^{35}）－、－N（R^{35}）C（O）－、－S（O）$_2$N（R^{35}）－、及び－N（R^{35}）S（O）$_2$－からなる群より選択され（ここでR^{35}は、－H、－（C_1－C_6）アルキル、及び－（C_1－C_6）ハロアルキルからなる群より選択される）、
R^{30}は、－H、－（C_1－C_6）アルキル、－フェニル、及び－（C_3－C_6）シクロアルキルからなる群より選択され、ここでR^{30}のアルキル、フェニル、及びシクロアルキル基は、R^{36}で１回以上置換されていてもよく（ここでそれぞれのR^{36}は、－ハロゲン、－（C_1－C_6）アルキル、及び－（C_1－C_6）ハロアルキルより独立して選択される）、
R^{31}は、－H、－（C_1－C_6）アルキル、－フェニル、－（C_3－C_6）シクロアルキル、－テトラゾリル、－１，３－ジオキサン－２－イル、１，３，４－オキサジアゾール－２－イル、及びピペリジニルからなる群より選択され、ここでR^{31}のアルキル、フェニル、シクロアルキル、テトラゾリル、１，３－ジオキソラニル、１，３，４－オキサジアゾリル、及びピペリジニル基は、R^{37}で１回以上置換されていてもよく（ここでそれぞれのR^{37}は、R^{39}より独立して選択される）、

ここでR^{23}のアルキレン基は、R^{38}で１回以上置換されていてもよい（ここでそれぞれのR^{38}は、ハロゲン、－ＯＨ、－NH_2、－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキレン－NH_2、－（C_1－C_6）アルキレン－ＮＨ（（C_1－C_6）アルキル）、及び－（C_1－C_6）アルキレン－Ｎ（（C_1－C_6）アルキル）$_2$からなる群より独立して選択され、ここでR^{38}のアルキル及びアルキレン基は、ハロゲンで１回以上置換されていてもよい）、態様７４～８９のいずれの１つにも従う化合物。

【０１１６】

態様９９：R^{23}が、－R^{30}、－（C_1－C_6）アルキレン－R^{31}、及び－（C_2－C_6）アルキレン－X^7－R^{31}からなる群より選択され、ここで

X^7は、－Ｏ－、－Ｎ（R^{35}）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{35}）－、－Ｎ（R^{35}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（R^{35}）－、及び－Ｎ（R^{35}）Ｓ（Ｏ）$_2$－からなる群より選択され（ここでR^{35}は、－Ｈ、－（C_1－C_6）アルキル、及び－（C_1－C_6）ハロアルキルからなる群より選択される）、

R^{30}は、－Ｈ、－（C_1－C_6）アルキル、－フェニル、及び－（C_3－C_6）シクロアルキルからなる群より選択され、ここで、R^{30}のアルキル、フェニル、及びシクロアルキル基は、R^{36}で１回以上置換されていてもよく（ここでそれぞれのR^{36}は、－ハロゲン、－（C_1－C_6）アルキル、及び－（C_1－C_6）ハロアルキルより独立して選択される）、

R^{31}は、－Ｈ、－（C_1－C_6）アルキル、－フェニル、－（C_3－C_6）シクロアルキル、－テトラゾリル、－１，３－ジオキサン－２－イル、１，３，４－オキサジアゾール－２－イル、及びピペリジニルからなる群より選択され、ここでR^{31}のアルキル、フェニル、シクロアルキル、テトラゾリル、１，３－ジオキソラニル、１，３，４－オキサジアゾリル、及びピペリジニル基は、R^{37}で１回以上置換されていてもよい（ここでそれぞれのR^{37}は、－ハロゲン、－（C_1－C_6）アルキル、及び－（C_1－C_6）ハロアルキルより独立して選択される）、態様７４～８９のいずれの１つにも従う化合物。

【０１１７】

態様１００：R^{23}が、－R^{30}と－（C_1－C_6）アルキレン－R^{31}からなる群より選択され、ここで

R^{30}は、－Ｈ、－（C_1－C_6）アルキル、－フェニル、及び－（C_3－C_6）シクロアルキルからなる群より選択され、ここでR^{30}のアルキル、フェニル、及びシクロアルキル基は、R^{36}で１回以上置換されていてもよく（ここでそれぞれのR^{36}は、－ハロゲン、－（C_1－C_6）アルキル、及び－（C_1－C_6）ハロアルキルより独立して選択される）、

R^{31}は、－Ｈ、－（C_1－C_6）アルキル、－フェニル、－（C_3－C_6）シクロアルキル、－テトラゾリル、－１，３－ジオキサン－２－イル、１，３，４－オキサジアゾール－２－イル、及びピペリジニルからなる群より選択され、ここでR^{31}のアルキル、フェニル、シクロアルキル、テトラゾリル、１，３－ジオキソラニル、１，３，４－オキサジアゾリル、及びピペリジニル基は、R^{37}で１回以上置換されていてもよい（ここでそれぞれのR^{37}は、－ハロゲン、－（C_1－C_6）アルキル、及び－（C_1－C_6）ハロアルキルより独立して選択される）、態様７４～８９のいずれの１つにも従う化合物。

【０１１８】

態様１０１：R^{23}が－（C_2－C_6）アルキレン－X^7－R^{31}からなる群より選択され、ここで

X^7は、－Ｏ－であり、そして

R^{31}は、－Ｈと－（C_1－C_6）アルキルからなる群より選択される、態様７４～８９のいずれの１つにも従う化合物。

【０１１９】

態様１０２：それぞれのR^{22}が、－ハロゲン、－X^4－R^{24}、－（C_1－C_6）アルキレン－R^{24}、－X^4－（C_1－C_6）アルキレン－R^{24}、－（C_1－C_6）アル

キレン－X^5－R^{24}、－X^4－（C_1－C_6）アルキレン－X^5－R^{24}、及び－X^4－（C_1－C_6）アルキレン－$NR^{25}R^{26}$からなる群より独立して選択され、ここで
X^4とX^5は、直結合、－O－、－N（R^{27}）－、－C（O）－、－C（O）O－、－OC（O）－、－S（O）$_2$－、－C（O）N（R^{27}）－、－N（R^{27}）C（O）－、－S（O）$_2$N（R^{27}）－、－N（R^{27}）S（O）$_2$－、及び－C（O）N（R^{27}）－S（O）$_2$－からなる群より独立して選択され（ここでR^{27}は、－Hと－（C_1－C_6）アルキルからなる群より選択される）、
R^{24}は、－H、－（C_1－C_6）アルキル、－フェニル、及び－（C_3－C_6）シクロアルキルからなる群より選択され、ここでR^{24}のアルキル、フェニル、及びシクロアルキル基は、R^{28}で１回以上置換されていてもよく（ここでそれぞれのR^{28}は、R^{39}より独立して選択される）、
R^{25}とR^{26}は、－H、－（C_1－C_6）アルキル、及び－（C_1－C_6）ハロアルキルからなる群より独立して選択され、
ここでR^{22}のアルキレン基は、R^{29}で１回以上置換されていてもよい（ここでそれぞれのR^{29}は、－ハロゲン、－OH、－NH_2、－O－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキレン－NH_2、－（C_1－C_6）アルキレン－NH（（C_1－C_6）アルキル）、及び－（C_1－C_6）アルキレン－N（（C_1－C_6）アルキル）$_2$からなる群より独立して選択され、ここでR^{29}のアルキル及びアルキレン基は、ハロゲンで１回以上置換されていてもよい）、態様７４～１０１のいずれの１つにも従う化合物。

【０１２０】

態様１０３：それぞれのR^{22}が、－ハロゲンと－X^4－（C_1－C_6）アルキレン－$NR^{25}R^{26}$からなる群より独立して選択され、ここで
X^4は、直結合、－O－、－N（R^{27}）－、－C（O）－、－C（O）O－、－OC（O）－、－S（O）$_2$－、－C（O）N（R^{27}）－、及び－S（O）$_2$N（R^{27}）－からなる群より選択され（ここでR^{27}は、－Hと－（C_1－C_6）アルキルからなる群より選択される）、
R^{25}とR^{26}は、－H、－（C_1－C_6）アルキル、及び－（C_1－C_6）ハロアルキルからなる群より独立して選択され、
ここでR^{22}のアルキレン基は、R^{29}で１回置換されていてもよい（ここでR^{29}は、－ハロゲン、－OH、－NH_2、－O－（C_1－C_6）アルキル、－（C_1－C_6）アルキレン－NH_2、－（C_1－C_6）アルキレン－NH（（C_1－C_6）アルキル）、及び－（C_1－C_6）アルキレン－N（（C_1－C_6）アルキル）$_2$からなる群より選択され、ここでR^{29}のアルキル及びアルキレン基は、ハロゲンで１回以上置換されていてもよい）、態様７４～１０１のいずれの１つにも従う化合物。

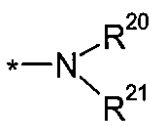
【０１２１】

態様１０４：それぞれのR^{22}が、－ハロゲンと－X^4－（C_1－C_6）アルキレン－$NR^{25}R^{26}$からなる群より独立して選択され、ここで
X^4は、直結合と－O－からなる群より選択され、
R^{25}とR^{26}は、－H、－（C_1－C_6）アルキル、及び－（C_1－C_6）ハロアルキルからなる群より独立して選択される、態様７４～１０１のいずれの１つにも従う化合物。

【０１２２】

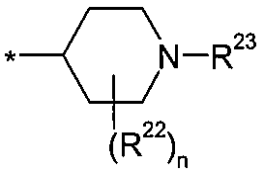
態様１０５：それぞれのR^{22}が、－ハロゲン、－X^4－R^{24}、－（C_1－C_6）アルキレン－R^{24}、－X^4－（C_1－C_6）アルキレン－R^{24}、－（C_1－C_6）アルキレン－X^5－R^{24}、及び－X^4－（C_1－C_6）アルキレン－X^5－R^{24}からなる群より独立して選択され、ここで
X^4とX^5は、直結合、－O－、－N（R^{27}）－、－C（O）－、－C（O）O－、－OC（O）－、－S（O）$_2$－、－C（O）N（R^{27}）－、－N（R^{27}）C（O）－、－S（O）$_2$N（R^{27}）－、－N（R^{27}）S（O）$_2$－、及び－C（O）N（R^{27}）－S（O）$_2$－からなる群より独立して選択され（ここでR^{27}は、－Hと－（C

$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキルからなる群より選択される）、
Ｒ^{24}は、－Ｈ、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、－フェニル、及び－（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{10}$）シクロアルキルからなる群より選択され、ここでＲ^{24}のアルキル、フェニル、及びシクロアルキル基は、Ｒ^{28}で１回以上置換されていてもよく（ここでそれぞれのＲ^{28}は、Ｒ^{39}より独立して選択される）、
ここでＲ^{22}のアルキレン基は、Ｒ^{29}で１回以上置換されていてもよい（ここでそれぞれのＲ^{29}は、－ハロゲン、－ＯＨ、－ＮＨ$_{2}$、－Ｏ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキレン－ＮＨ$_{2}$、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキレン－ＮＨ（（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル）、及び－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキレン－Ｎ（（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル）$_{2}$からなる群より独立して選択され、ここでＲ^{29}のアルキル及びアルキレン基は、ハロゲンで１回以上置換されていてもよい）、態様７４～１０１のいずれの１つにも従う化合物。
【０１２３】
態様１０６：それぞれのＲ^{22}が、－ハロゲン、－Ｘ^{4}－Ｒ^{24}、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキレン－Ｒ^{24}、－Ｘ^{4}－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキレン－Ｒ^{24}、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキレン－Ｘ^{5}－Ｒ^{24}、及び－Ｘ^{4}－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキレン－Ｘ^{5}－Ｒ^{24}からなる群より独立して選択され、ここで
Ｘ^{4}とＸ^{5}は、直結合、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、－Ｃ（Ｏ）－、及び－Ｃ（Ｏ）Ｏ－からなる群より独立して選択され、
Ｒ^{24}は、－Ｈと－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキルからなる群より選択され、ここでＲ^{24}のアルキル基は、Ｒ^{28}で１回以上置換されていてもよい（ここでそれぞれのＲ^{28}は、ハロゲンより独立して選択される）、態様７４～１０１のいずれの１つにも従う化合物。
【０１２４】
態様１０７：それぞれのＲ^{22}が、ハロゲン、－Ｘ^{4}－Ｒ^{24}、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキレン－Ｘ^{5}－Ｒ^{24}、及び－Ｘ^{4}－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキレン－ＮＲ^{25}Ｒ^{26}からなる群より独立して選択され、ここで
Ｘ^{4}とＸ^{5}は、直結合、－Ｏ－、及び－Ｎ（Ｒ^{27}）－からなる群より独立して選択され（ここでＲ^{27}は、－Ｈと－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキルからなる群より選択される）、
Ｒ^{24}は、－Ｈと－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキルからなる群より選択され、ここでＲ^{24}のアルキル基は、Ｒ^{28}で１回以上置換されていてもよく（ここでそれぞれのＲ^{28}は、ハロゲンより独立して選択される）、
Ｒ^{25}とＲ^{26}は、－Ｈと－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキルからなる群より独立して選択される、態様７４～１０１のいずれの１つにも従う化合物。
【０１２５】
態様１０８：ｎが０である、態様７４～１０２のいずれの１つにも従う化合物。
態様１０９：ｎが、１、２、又は３である、態様７４～１０７のいずれの１つにも従う化合物。
【０１２６】
態様１１０：Ｒ^{17}が
【０１２７】
【化１５】



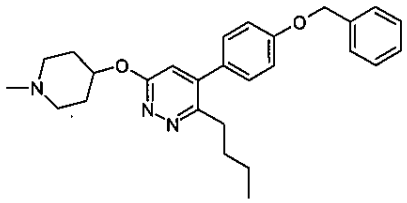
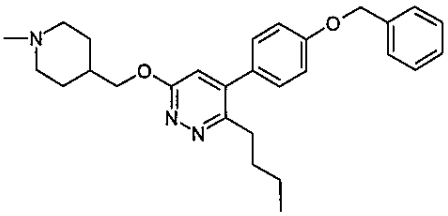
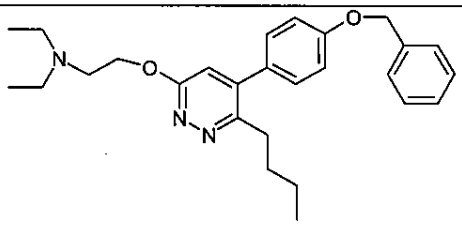
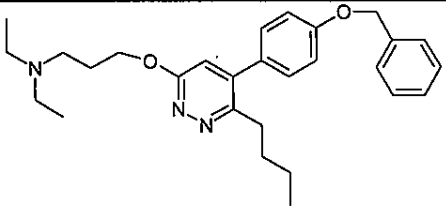
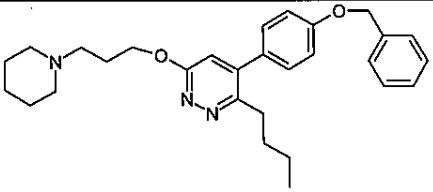
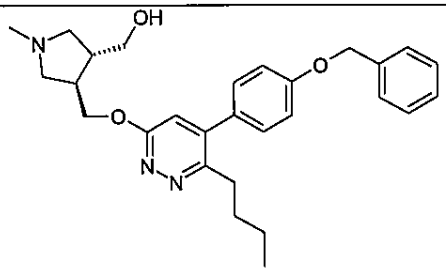
【０１２８】
である、態様７４～８１のいずれの１つにも従う化合物
態様１１１：ＷがＣＲ^{6}であり、そしてＸとＹがＮであり、そしてＲ^{6}が－Ｈであり、
Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{4}、及びＲ^{5}が、－Ｈであり、
Ｒ^{3}が基：Ｘ^{1}－Ｌ^{1}－Ｒ^{13}であり、ここで
Ｘ^{1}は、直結合と－Ｏ－からなる群より選択され、

L^1は、直結合、－CH_2－、及び－CH_2CH_2－からなる群より選択され、そして
R^{13}は、－フェニルと－シクロヘキシルからなる群より選択され、ここでR^{13}のシクロヘキシル及びフェニル基は、R^{14}で１回以上置換されていてもよく（ここでそれぞれのR^{14}は、－ハロゲン、－（C_1－C_6）アルキル、及び－（C_1－C_6）ハロアルキルからなる群より独立して選択される）、
R^7が基：－L^2－X^2－R^{15}であり、ここで
L^2は、－（C_1－C_4）アルキレン－であり、
X^2は、直結合と－Ｏ－からなる群より選択され、そして
R^{15}は、R^{16}で１回以上置換されていてもよい－（C_1－C_4）アルキルからなる群より選択され（ここでそれぞれのR^{16}は、－ハロゲンからなる群より独立して選択される）、
R^8が基：X^3－L^3－R^{17}であり、ここで
X^3は、直結合、－Ｏ－、及び－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－からなる群より選択され、
L^3は、直結合と－CH_2－からなる群より選択され、
R^{17}は、
【０１２９】
【化１６】



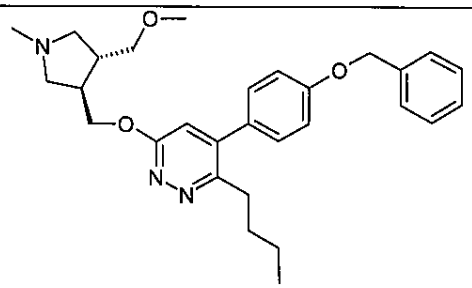
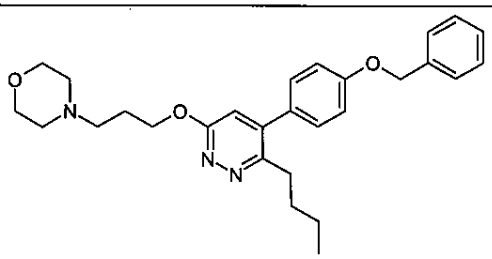
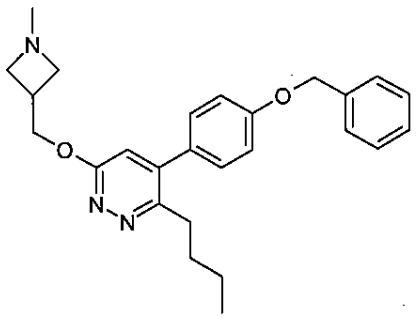
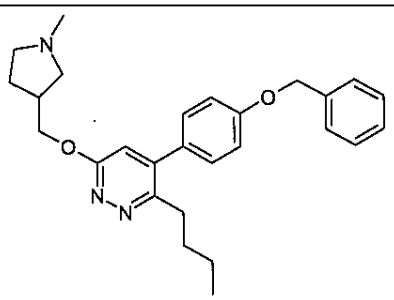
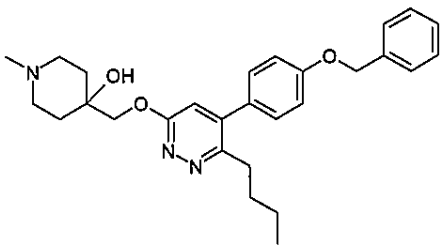
【０１３０】
｛式中、
それぞれのR^{22}は、R^{17}の環炭素原子のいずれにも付いてよく、そしてここで
それぞれのR^{22}は、－ハロゲン、－X^4－R^{24}、－（C_1－C_6）アルキレン－R^{24}、－（C_1－C_6）アルキレン－X^5－R^{24}、及び－X^4－（C_1－C_6）アルキレン－$NR^{25}R^{26}$からなる群より独立して選択され、ここで
X^4とX^5は、直結合、－Ｏ－、及び－Ｎ（R^{27}）－からなる群より独立して選択され（ここでR^{27}は、－Ｈと－（C_1－C_6）アルキルからなる群より選択される）、
R^{24}は、－Ｈ、－（C_1－C_6）アルキルからなる群より選択され、ここでR^{24}のアルキル基は、R^{28}で１回以上置換されていてもよく（ここでそれぞれのR^{28}は、ハロゲンからなる群より独立して選択される）、
R^{25}とR^{26}は、－Ｈと－（C_1－C_6）アルキルからなる群より独立して選択され、
R^{23}は、－Ｈと－（C_1－C_6）アルキルからなる群より選択され、そして
ｎは、０、１、２、又は３である｝からなる群より選択される、態様１に従う化合物。
【０１３１】
式（Ｉ）の化合物又はその医薬的に許容される塩の具体的な態様には：
【０１３２】

【表１－１】

実施例	構造	名称
1		4-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-3-ブチル-6-(1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-ピリダジン
2		4-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-3-ブチル-6-(1-メチル-ピペリジン-4-イルメトキシ)-ピリダジン
3		{2-[5-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-6-ブチル-ピリダジン-3-イルオキシ]-エチル}-ジエチル-アミン
4		{3-[5-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-6-ブチル-ピリダジン-3-イルオキシ]-プロピル}-ジエチル-アミン
5		4-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-3-ブチル-6-(3-ピペリジン-1-イル-プロポキシ)-ピリダジン
6		[トランス-(±)-4-[5-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-6-ブチル-ピリダジン-3-イルオキシメチル]-1-メチル-ピロリジン-3-イル}-メタノール

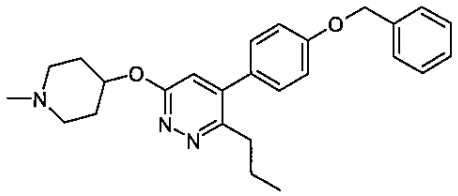
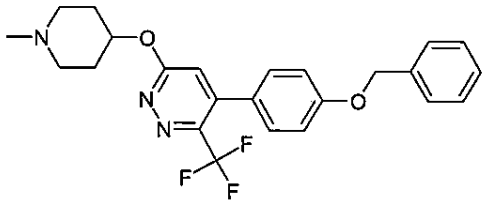
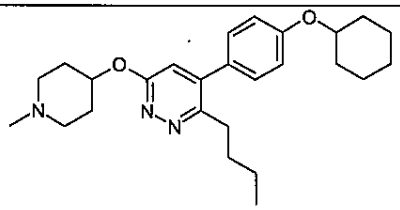
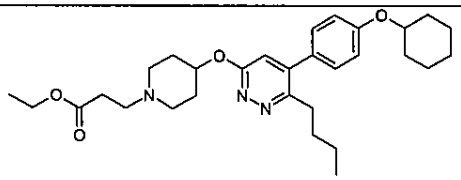
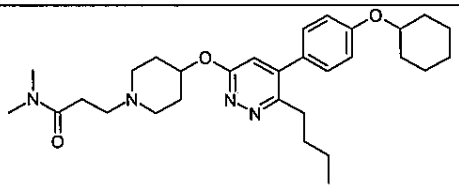
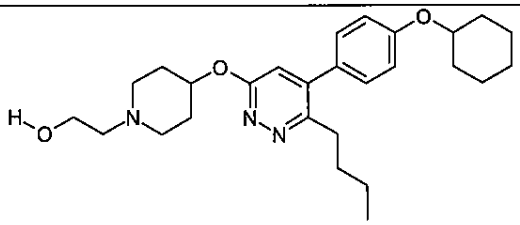
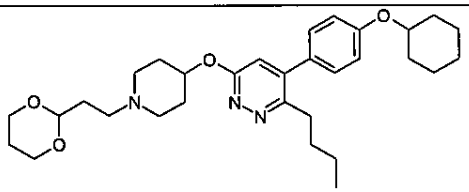
【０１３３】

【表１－２】

実施例	構造	名称
7		トランス-(±)-4-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-3-ブチル-6-(4-メトキシメチル-1-メチル-ピロリジン-3-イルメトキシ)-ピリダジン
8		4-{3-[5-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-6-ブチル-ピリダジン-3-イルオキシ]-プロピル}-モルホリン
9		4-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-3-ブチル-6-(1-メチル-アゼチジン-3-イルメトキシ)-ピリダジン
10		4-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-3-ブチル-6-(1-メチル-ピロリジン-3-イルメトキシ)-ピリダジン
11		4-[5-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-6-ブチル-ピリダジン-3-イルオキシメチル]-1-メチル-ピペリジン-4-オール

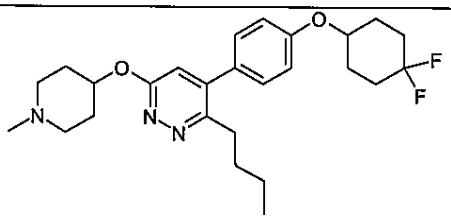
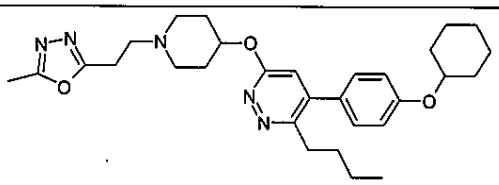
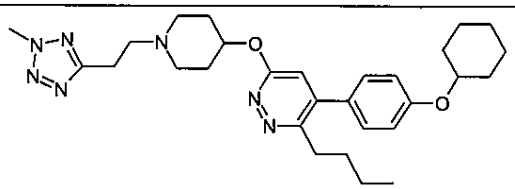
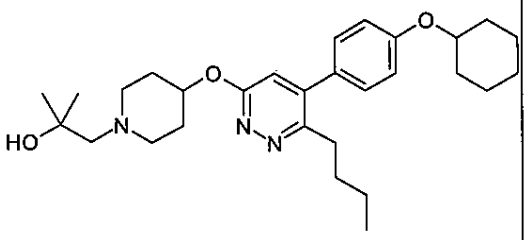
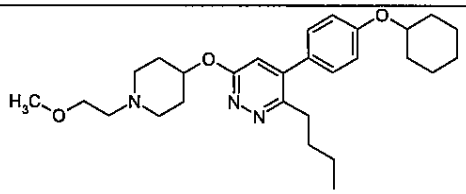
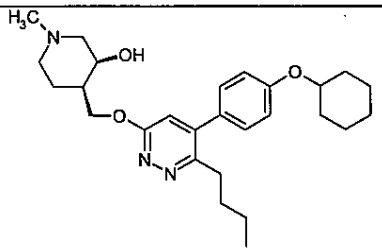
【０１３４】

【表１－３】

実施例	構造	名称
12		4-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-6-(1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-3-プロピル-ピリダジン
13		4-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-6-(1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-3-トリフルオロメチル-ピリダジン
14		3-ブチル-4-(4-シクロヘキシルオキシ-フェニル)-6-(1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-ピリダジン
15		3-[4-[6-ブチル-5-(4-シクロヘキシルオキシ-フェニル)-ピリダジン-3-イルオキシ]-ピペリジン-1-イル]-プロピオン酸エチルエステル
16		3-[4-[6-ブチル-5-(4-シクロヘキシルオキシ-フェニル)-ピリダジン-3-イルオキシ]-ピペリジン-1-イル]-N,N-ジメチル-プロピオンアミド
17		2-[4-[6-ブチル-5-(4-シクロヘキシルオキシ-フェニル)-ピリダジン-3-イルオキシ]-ピペリジン-1-イル]-エタノール
18		3-ブチル-4-(4-シクロヘキシルオキシ-フェニル)-6-[1-(2-[1,3]ジオキサン-2-イル-エチル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-ピリダジン

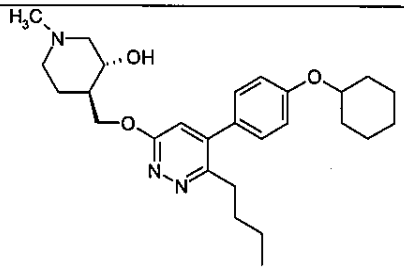
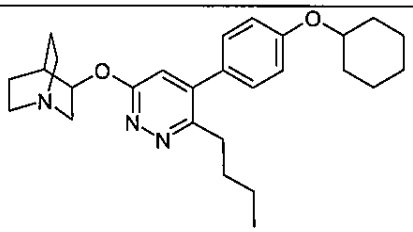
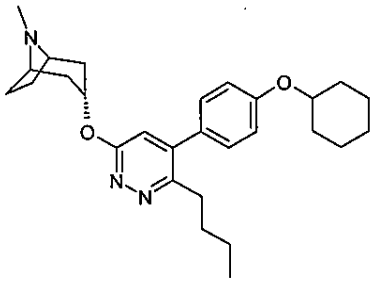
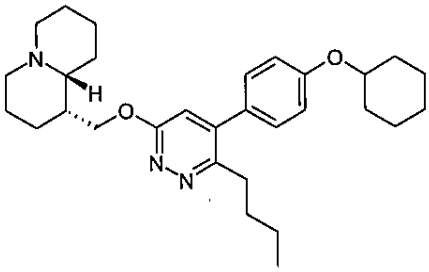
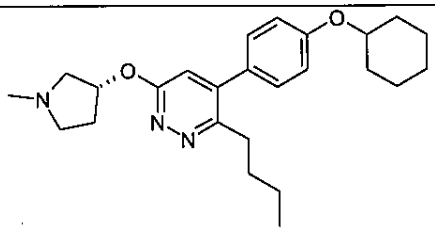
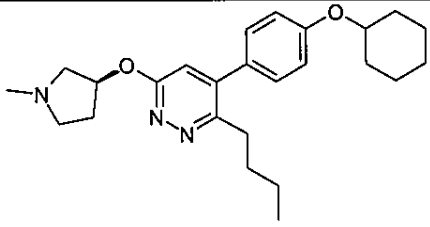
【０１３５】

【表１－４】

実施例	構造	名称
19		3-ブチル-4-[4-(4,4-ジフルオロ-シクロヘキシルオキシ)-フェニル]-6-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)-ピリダジン
20		3-ブチル-4-(4-シクロヘキシルオキシ-フェニル)-6-{1-[2-(5-メチル-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)-エチル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-ピリダジン
21		3-ブチル-4-(4-シクロヘキシルオキシ-フェニル)-6-{1-[2-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-ピリダジン
22		1-{4-[6-ブチル-5-(4-シクロヘキシルオキシ-フェニル)-ピリダジン-3-イルオキシ]-ピペリジン-1-イル}-2-メチル-プロパン-2-オール
23		3-ブチル-4-(4-シクロヘキシルオキシ-フェニル)-6-[1-(2-メトキシ-エチル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-ピリダジン
24		シス-(±)-4-[6-ブチル-5-(4-シクロヘキシルオキシ-フェニル)-ピリダジン-3-イルオキシメチル]-1-メチル-ピペリジン-3-オール

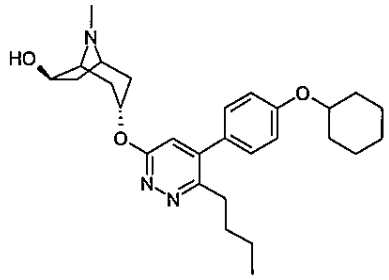
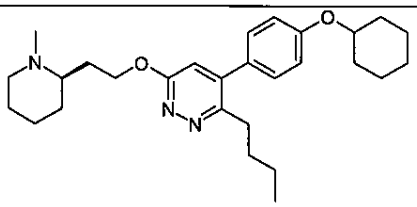
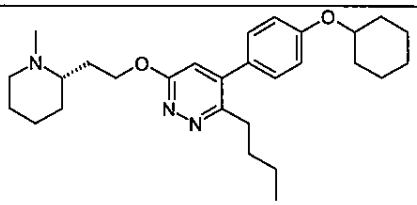
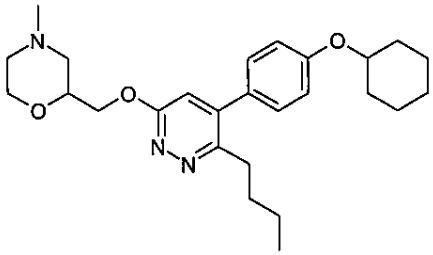
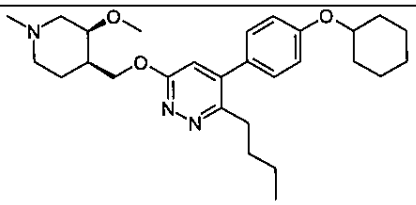
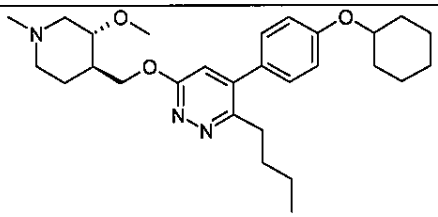
【０１３６】

【表１－５】

実施例	構造	名称
25		トランス-(±)-4-[6-ブチル-5-(4-シクロヘキシルオキシ-フェニル)-ピリダジン-3-イルオキシメチル]-1-メチル-ピペリジン-3-オール
26		3-[6-ブチル-5-(4-シクロヘキシルオキシ-フェニル)-ピリダジン-3-イルオキシ]-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン
27		3-[6-ブチル-5-(4-シクロヘキシルオキシ-フェニル)-ピリダジン-3-イルオキシ]-8-メチル-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン
28		(1R,9aR)-1-[6-ブチル-5-(4-シクロヘキシルオキシ-フェニル)-ピリダジン-3-イルオキシメチル]-オクタヒドロ-キノリジン
29		3-ブチル-4-(4-シクロヘキシルオキシ-フェニル)-6-((R)-1-メチル-ピロリジン-3-イルオキシ)-ピリダジン
30		3-ブチル-4-(4-シクロヘキシルオキシ-フェニル)-6-((S)-1-メチル-ピロリジン-3-イルオキシ)-ピリダジン

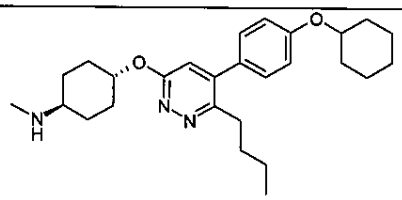
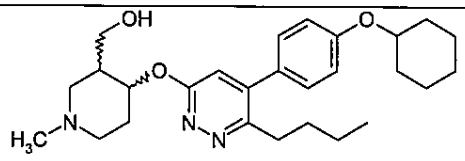
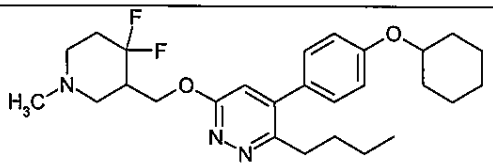
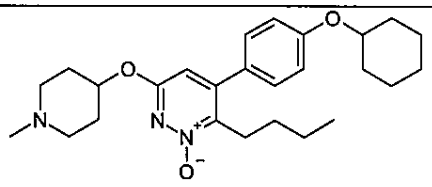
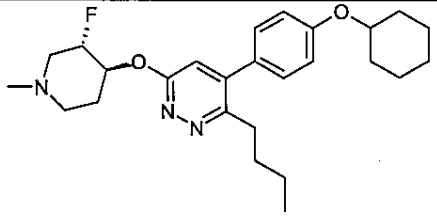
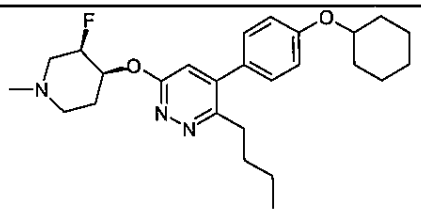
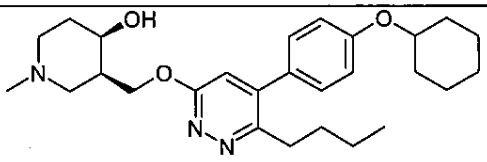
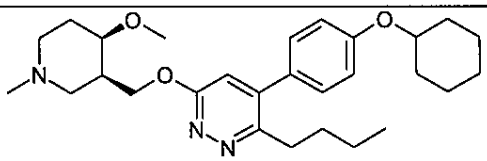
【０１３７】

【表１－６】

実施例	構造	名称
31		(3S, 6R)-3-[6-ブチル-5-(4-シクロヘキシルオキシ-フェニル)-ピリダジン-3-イルオキシ]-8-メチル-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン-6-オール
32		3-ブチル-4-(4-シクロヘキシルオキシ-フェニル)-6-[2-((R)-1-メチル-ピペリジン-2-イル)-エトキシ]-ピリダジン
33		3-ブチル-4-(4-シクロヘキシルオキシ-フェニル)-6-[2-((S)-1-メチル-ピペリジン-2-イル)-エトキシ]-ピリダジン
34		2-[6-ブチル-5-(4-シクロヘキシルオキシ-フェニル)-ピリダジン-3-イルオキシメチル]-4-メチル-モルホリン
35		シス-(±)-3-ブチル-4-(4-シクロヘキシルオキシ-フェニル)-6-(-3-メトキシ-1-メチル-ピペリジン-4-イルメトキシ)-ピリダジン
36		トランス-(±)-3-ブチル-4-(4-シクロヘキシルオキシ-フェニル)-6-(3-メトキシ-1-メチル-ピペリジン-4-イルメトキシ)-ピリダジン

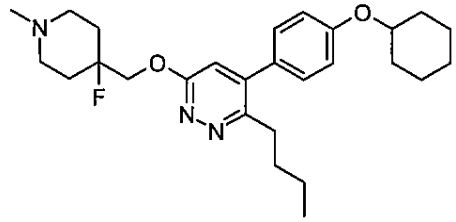
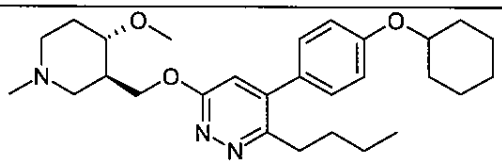
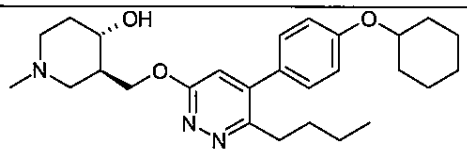
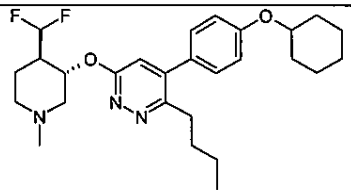
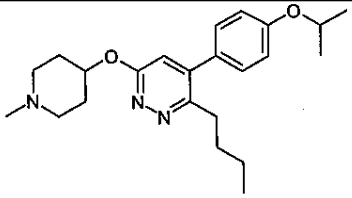
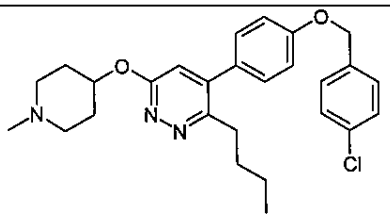
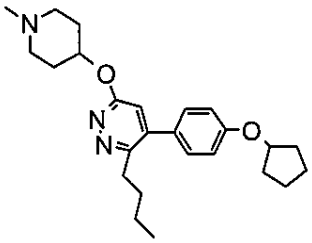
【０１３８】

【表１－７】

実施例	構造	名称
37		トランス-{4-[6-ブチル-5-(4-シクロヘキシルオキシ-フェニル)-ピリダジン-3-イルオキシ]-シクロヘキシル}-メチル-アミン
38		{4-[6-ブチル-5-(4-シクロヘキシルオキシ-フェニル)-ピリダジン-3-イルオキシ]-1-メチル-ピペリジン-3-イル}-メタノール
39		3-ブチル-4-(4-シクロヘキシルオキシ-フェニル)-6-(4,4-ジフルオロ-1-メチル-ピペリジン-3-イルメトキシ)-ピリダジン
40		3-ブチル-4-(4-シクロヘキシルオキシ-フェニル)-6-(1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-ピリダジン 2-オキシド
41		トランス-(±)-3-ブチル-4-(4-シクロヘキシルオキシ-フェニル)-6-(3-フルオロ-1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-ピリダジン
42		シス-(±)-3-ブチル-4-(4-シクロヘキシルオキシ-フェニル)-6-(-3-フルオロ-1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-ピリダジン
43		シス-(±)-3-[6-ブチル-5-(4-シクロヘキシルオキシ-フェニル)-ピリダジン-3-イルオキシメチル]-1-メチル-ピペリジン-4-オール
44		シス-(±)-3-ブチル-4-(4-シクロヘキシルオキシ-フェニル)-6-(4-メトキシ-1-メチル-ピペリジン-3-イルメトキシ)-ピリダジン

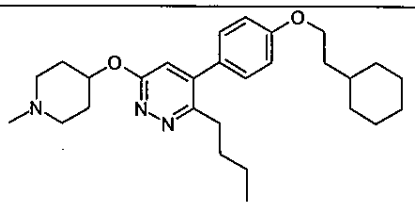
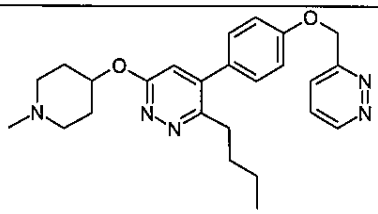
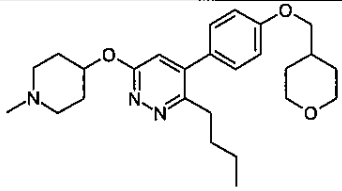
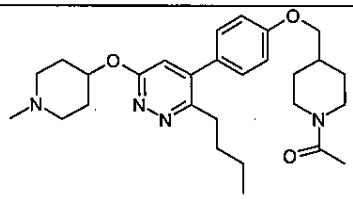
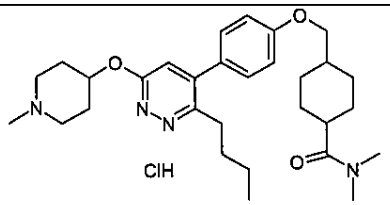
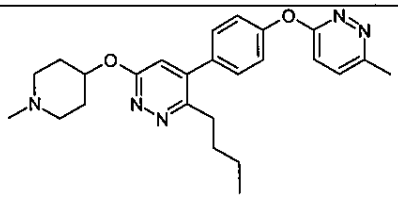
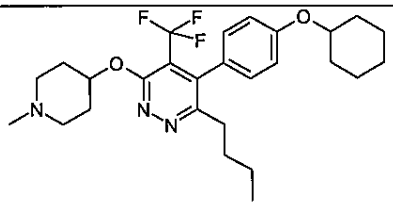
【０１３９】

【表１－８】

実施例	構造	名称
45		3-ブチル-4-(4-シクロヘキシルオキシ-フェニル)-6-(4-フルオロ-1-メチル-ピペリジン-4-イルメトキシ)-ピリダジン
46		トランス-(±)-3-ブチル-4-(4-シクロヘキシルオキシフェニル)-6-(4-メトキシ-1-メチル-ピペリジン-3-イルメトキシ)-ピリダジン
47		トランス-(±)-3-[6-ブチル-5-(4-シクロヘキシルオキシ-フェニル)-ピリダジン-3-イルオキシメチル]-1-メチル-ピペリジン-4-オール
48		トランス-(±)-3-ブチル-4-(4-シクロヘキシルオキシ-ヘキシル)-6-(4-ジフルオロメチル-1-メチル-ピペリジン-3-イルオキシ)-ピリダジン
49		3-ブチル-4-(4-イソプロポキシ-フェニル)-6-(1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-ピリダジン
50		3-ブチル-4-[4-(4-クロロ-ベンジルオキシ)-フェニル]-6-(1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-ピリダジン
51		3-ブチル-4-(4-シクロペンチルオキシ-フェニル)-6-(1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-ピリダジン

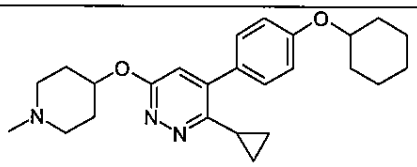
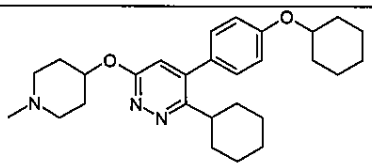
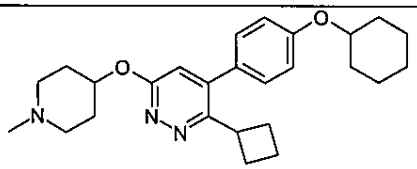
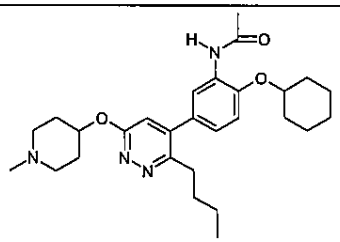
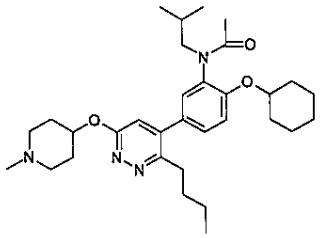
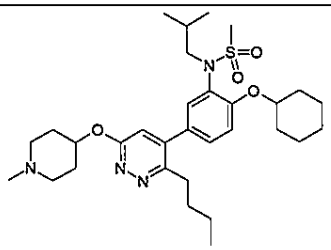
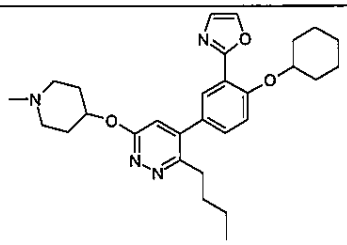
【０１４０】

【表１－９】

実施例	構造	名称
52		3-ブチル-4-[4-(2-シクロヘキシル-エトキシ)-フェニル]-6-(1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-ピリダジン
53		3-ブチル-6-(1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-4-[4-(ピリダジン-3-イルメトキシ)-フェニル]-ピリダジン
54		3-ブチル-6-(1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-4-[4-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルメトキシ)-フェニル]-ピリダジン
55		1-(4-{4-[3-ブチル-6-(1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-ピリダジン-4-イル]-フェノキシメチル}-ピペリジン-1-イル)-エタノン
56		4-{4-[3-ブチル-6-(1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-ピリダジン-4-イル]-フェノキシメチル}-シクロヘキサンカルボン酸ジメチルアミド
57		3-ブチル-6-(1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-4-[4-(6-メチル-ピリダジン-3-イルオキシ)-フェニル]-ピリダジン
58		3-ブチル-4-(4-シクロヘキシルオキシ-フェニル)-6-(1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-5-トリフルオロメチル-ピリダジン

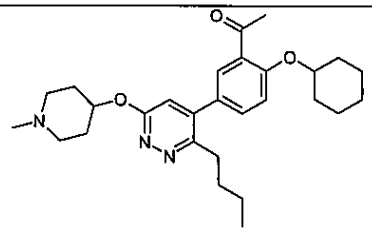
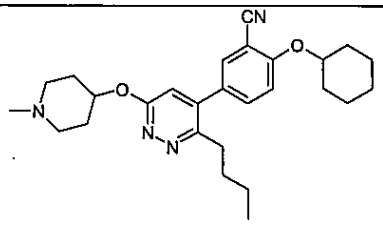
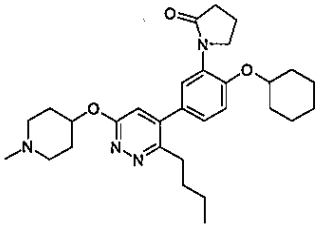
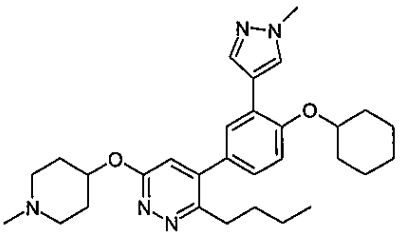
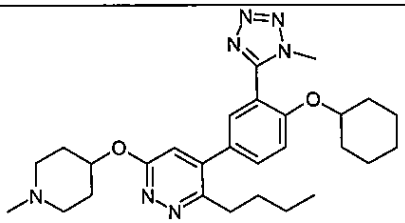
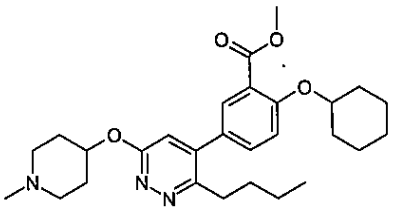
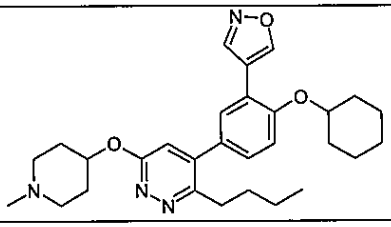
【０１４１】

【表１－１０】

実施例	構造	名称
59		4-(4-シクロヘキシルオキシ-フェニル)-3-シクロプロピル-6-(1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-ピリダジン
60		3-シクロヘキシル-4-(4-シクロヘキシルオキシ-フェニル)-6-(1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-ピリダジン
61		3-シクロブチル-4-(4-シクロヘキシルオキシ-フェニル)-6-(1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-ピリダジン
62		N-{5-[3-ブチル-6-(1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-ピリダジン-4-イル]-2-シクロヘキシルオキシ-フェニル}-アセトアミド
63		N-{5-[3-ブチル-6-(1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-ピリダジン-4-イル]-2-シクロヘキシルオキシ-フェニル}-N-イソブチル-アセトアミド
64		N-{5-[3-ブチル-6-(1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-ピリダジン-4-イル]-2-シクロヘキシルオキシ-フェニル}-N-イソブチル-メタンスルホンアミド
65		3-ブチル-4-(4-シクロヘキシルオキシ-3-オキサゾール-2-イル-フェニル)-6-(1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-ピリダジン

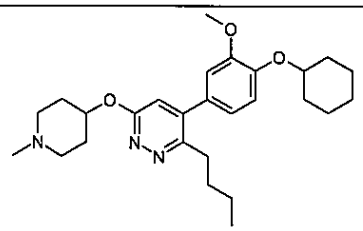
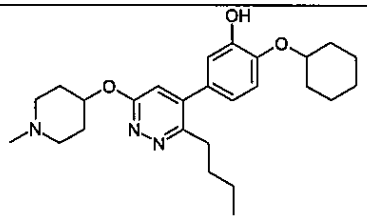
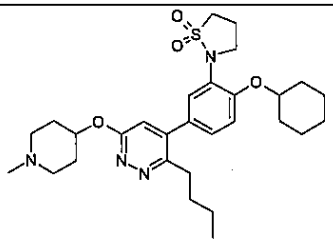
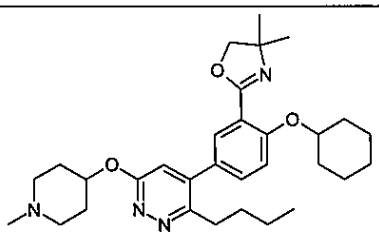
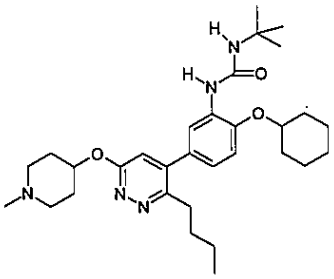
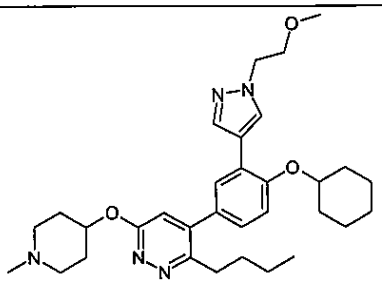
【０１４２】

【表１－１１】

実施例	構造	名称
66		1-[5-[3-ブチル-6-(1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-ピリダジン-4-イル]-2-シクロヘキシルオキシ-フェニル]-エタノン
67		5-[3-ブチル-6-(1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-ピリダジン-4-イル]-2-シクロヘキシルオキシ-ベンゾニトリル
68		1-[5-[3-ブチル-6-(1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-ピリダジン-4-イル]-2-シクロヘキシルオキシ-フェニル]-ピロリジン-2-オン
69		3-ブチル-4-[4-シクロヘキシルオキシ-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-6-(1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-ピリダジン
70		3-ブチル-4-[4-シクロヘキシルオキシ-3-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-フェニル]-6-(1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-ピリダジン
71		5-[3-ブチル-6-(1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-ピリダジン-4-イル]-2-シクロヘキシルオキシ-安息香酸メチルエステル
72		3-ブチル-4-(4-シクロヘキシルオキシ-3-イソオキサゾール-4-イル-フェニル)-6-(1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-ピリダジン

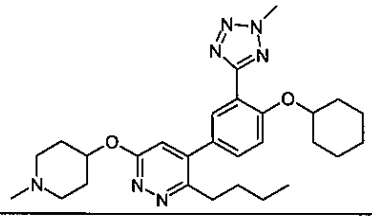
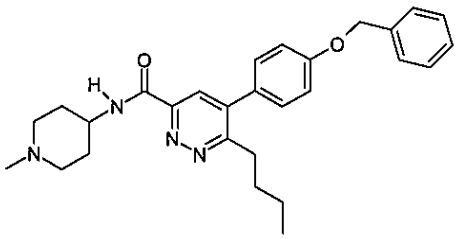
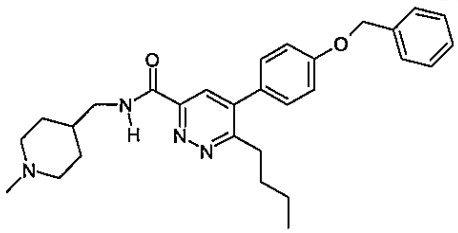
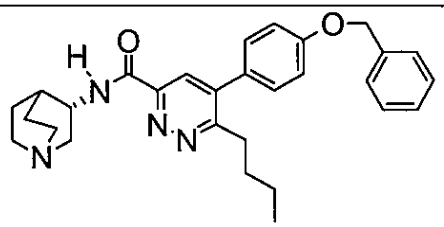
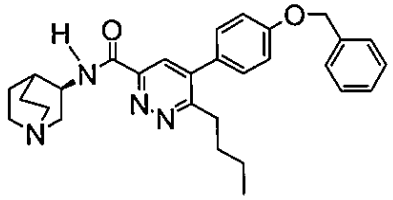
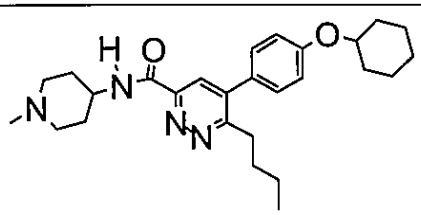
【０１４３】

【表１－１２】

実施例	構造	名称
73		3-ブチル-4-[4-シクロヘキシルオキシ-3-メトキシ-フェニル]-6-(1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-ピリダジン
74		5-[3-ブチル-6-(1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-ピリダジン-4-イル]-2-シクロヘキシルオキシ-フェノール
75		3-ブチル-4-[4-シクロヘキシルオキシ-3-(1,1-ジオキソ-1λ*6*-イソチアゾリジン-2-イル)-フェニル]-6-(1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-ピリダジン
76		3-ブチル-4-[4-シクロヘキシルオキシ-3-(4,4-ジメチル-4,5-ジヒドロ-オキサゾール-2-イル)-フェニル]-6-(1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-ピリダジン
77		1-tert-ブチル-3-[5-[3-ブチル-6-(1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-ピリダジン-4-イル]-2-シクロヘキシルオキシ-フェニル]-尿素
78		3-ブチル-4-[4-シクロヘキシルオキシ-3-[1-(2-メトキシ-エチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-フェニル]-6-(1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-ピリダジン

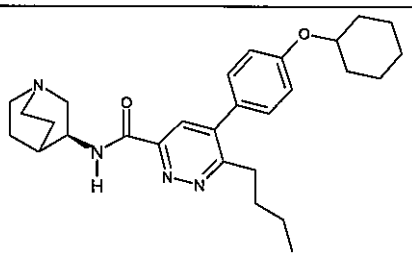
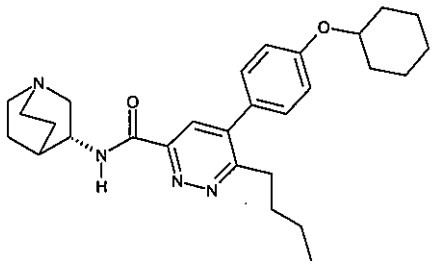
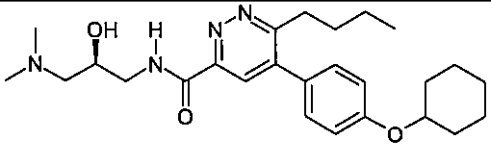
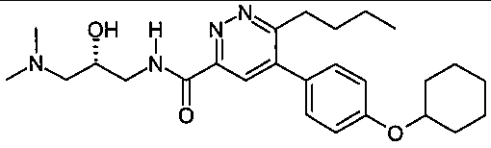
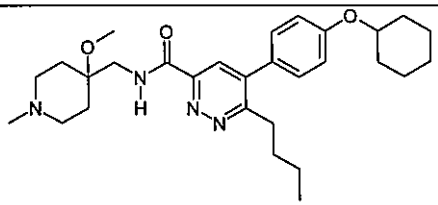
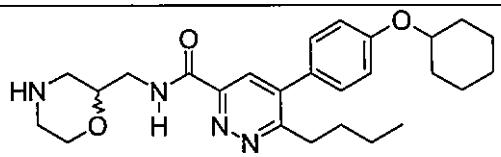
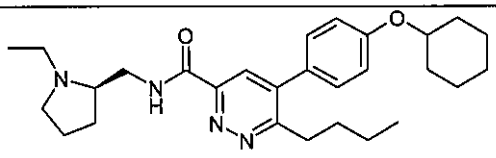
【０１４４】

【表１－１３】

実施例	構造	名称
79		3-ブチル-4-[4-シクロヘキシルオキシ-3-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-フェニル]-6-(1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-ピリダジン
80		5-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-6-ブチル-ピリダジン-3-カルボン酸(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-アミド
81		5-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-6-ブチル-ピリダジン-3-カルボン酸(1-メチル-ピペリジン-4-イルメチル)-アミド
82		5-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-6-ブチル-ピリダジン-3-カルボン酸(S)-(1-アザ-ビシクロ[2.2.2]oct-3-イル)-アミド
83		5-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-6-ブチル-ピリダジン-3-カルボン酸(R)-(1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル)-アミド
84		6-ブチル-5-(4-シクロヘキシルオキシ-フェニル)-ピリダジン-3-カルボン酸(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-アミド

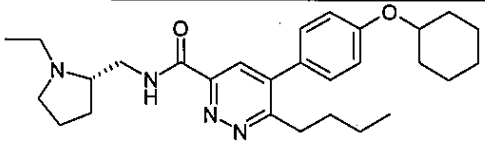
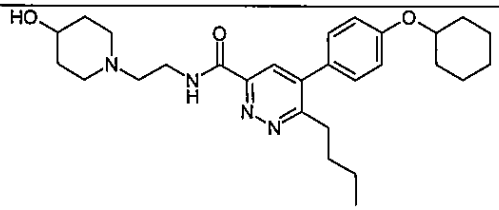
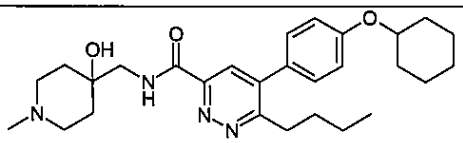
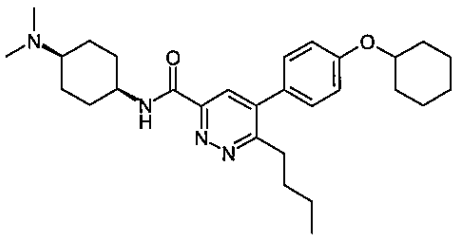
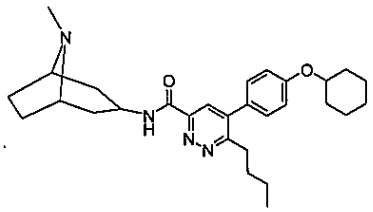
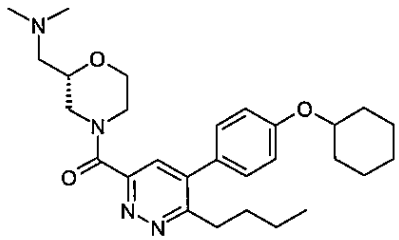
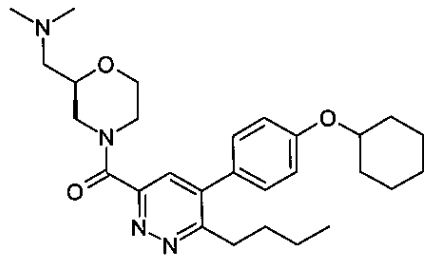
【０１４５】

【表１－１４】

実施例	構造	名称
85		(S)-6-ブチル-5-(4-シクロヘキシルオキシ-フェニル)-ピリダジン-3-カルボン酸 (1-アザ-ビシクロ[2.2.2]oct-3-イル)-アミド
86		(R)-6-ブチル-5-(4-シクロヘキシルオキシ-フェニル)-ピリダジン-3-カルボン酸 (1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル)-アミド
87		6-ブチル-5-(4-シクロヘキシルオキシ-フェニル)-ピリダジン-3-カルボン酸((S)-3-ジメチルアミノ-2-ヒドロキシ-プロピル)-アミド
88		6-ブチル-5-(4-シクロヘキシルオキシ-フェニル)-ピリダジン-3-カルボン酸((R)-3-ジメチルアミノ-2-ヒドロキシ-プロピル)-アミド
89		6-ブチル-5-(4-シクロヘキシルオキシ-フェニル)-ピリダジン-3-カルボン酸(4-メトキシ-1-メチル-ピペリジン-4-イルメチル)-アミド
90		6-ブチル-5-(4-シクロヘキシルオキシ-フェニル)-ピリダジン-3-カルボン酸(モルホリン-2-イルメチル)-アミド
91		6-ブチル-5-(4-シクロヘキシルオキシ-フェニル)-ピリダジン-3-カルボン酸((R)-1-エチル-ピロリジン-2-イルメチル)-アミド

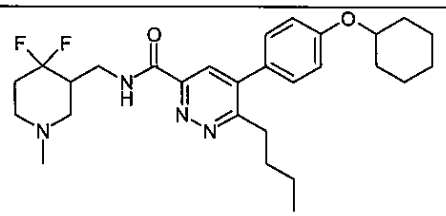
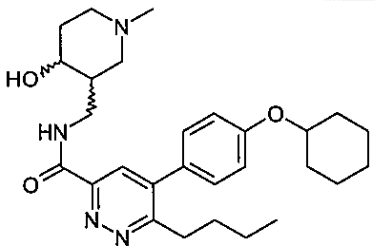
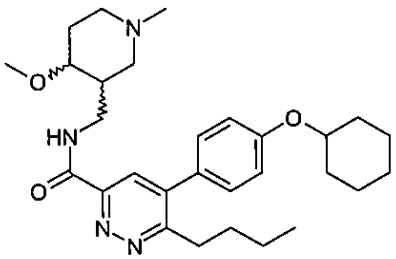
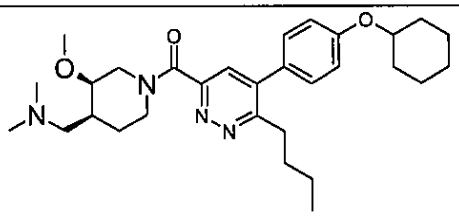
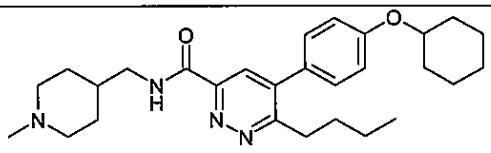
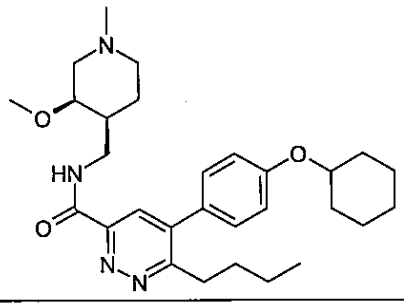
【０１４６】

【表１－１５】

実施例	構造	名称
92		6-ブチル-5-(4-シクロヘキシルオキシ-フェニル)-ピリダジン-3-カルボン酸((S)-1-エチル-ピロリジン-2-イルメチル)-アミド二塩酸塩
93		6-ブチル-5-(4-シクロヘキシルオキシ-フェニル)-ピリダジン-3-カルボン酸[2-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-エチル]-アミド
94		6-ブチル-5-(4-シクロヘキシルオキシ-フェニル)-ピリダジン-3-カルボン酸(4-ヒドロキシ-1-メチル-ピペリジン-4-イルメチル)-アミド
95		(±)-(シス)-6-ブチル-5-(4-シクロヘキシルオキシ-フェニル)-ピリダジン-3-カルボン酸(4-ジメチルアミノ-シクロヘキシル)-アミド
96		6-ブチル-5-(4-シクロヘキシルオキシ-フェニル)-ピリダジン-3-カルボン酸(8-メチル-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル)-アミド
97		[6-ブチル-5-(4-シクロヘキシルオキシ-フェニル)-ピリダジン-3-イル]-((S)-2-ジメチルアミノメチル-モルホリン-4-イル)-メタノン
98		[6-ブチル-5-(4-シクロヘキシルオキシ-フェニル)-ピリダジン-3-イル]-((R)-2-ジメチルアミノメチル-モルホリン-4-イル)-メタノン

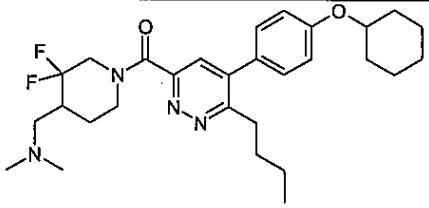
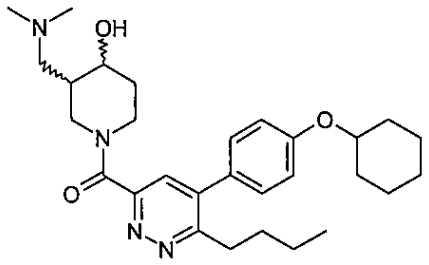
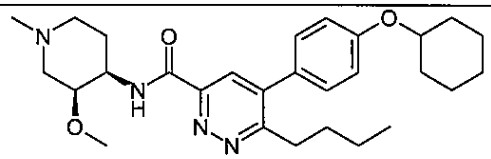
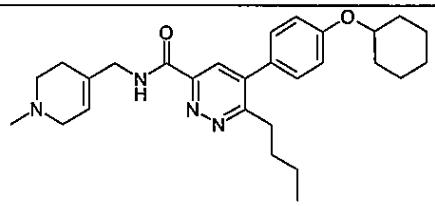
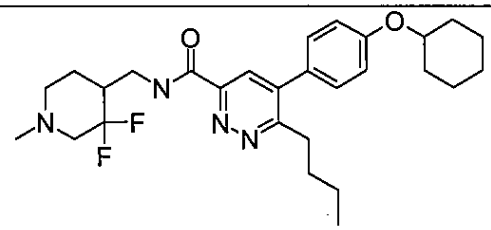
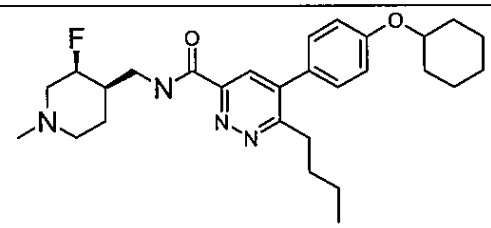
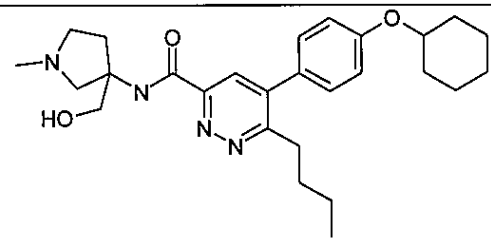
【０１４７】

【表１－１６】

実施例	構造	名称
99		6-ブチル-5-(4-シクロヘキシルオキシ-フェニル)-ピリダジン-3-カルボン酸(4,4-ジフルオロ-1-メチル-ピペリジン-3-イルメチル)-アミド
100		6-ブチル-5-(4-シクロヘキシルオキシ-フェニル)-ピリダジン-3-カルボン酸(4-ヒドロキシ-1-メチル-ピペリジン-3-イルメチル)-アミド
101		6-ブチル-5-(4-シクロヘキシルオキシ-フェニル)-ピリダジン-3-カルボン酸(4-メトキシ-1-メチル-ピペリジン-3-イルメチル)-アミド
102		(±)-シス-[6-ブチル-5-(4-シクロヘキシルオキシ-フェニル)-ピリダジン-3-イル]-((3R,4S)-4-ジメチルアミノメチル-3-メトキシ-ピペリジン-1-イル)-メタノン
103		6-ブチル-5-(4-シクロヘキシルオキシ-フェニル)-ピリダジン-3-カルボン酸 (1-メチル-ピペリジン-4-イルメチル)-アミド
104		(±)-シス-6-ブチル-5-(4-シクロヘキシルオキシ-フェニル)-ピリダジン-3-カルボン酸(3-メトキシ-1-メチル-ピペリジン-4-イルメチル)-アミド

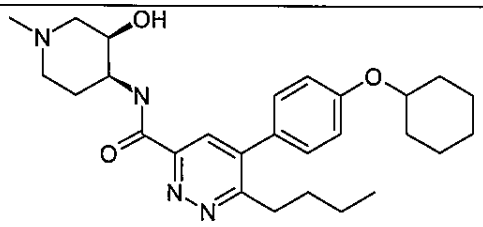
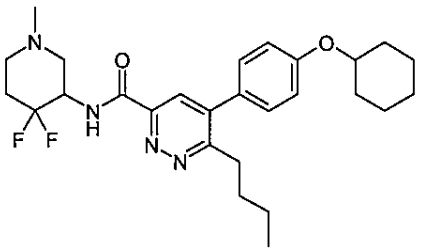
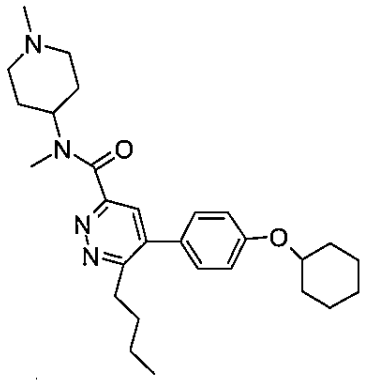
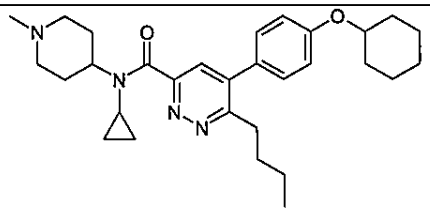
【０１４８】

【表１－１７】

実施例	構造	名称
105		[6-ブチル-5-(4-シクロヘキシルオキシ-フェニル)-ピリダジン-3-イル]-(4-ジメチルアミノメチル-3,3-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル)-メタノン
106		[6-ブチル-5-(4-シクロヘキシルオキシ-フェニル)-ピリダジン-3-イル]-(3-ジメチルアミノメチル-4-ヒドロキシオキシ-ピペリジン-1-イル)-メタノン
107		6-ブチル-5-(4-シクロヘキシルオキシ-フェニル)-ピリダジン-3-カルボン酸(3-メトキシ-1-メチル-ピペリジン-4-イル)-アミド
108		6-ブチル-5-(4-シクロヘキシルオキシ-フェニル)-ピリダジン-3-カルボン酸(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イルメチル)-アミド
109		6-ブチル-5-(4-シクロヘキシルオキシ-フェニル)-ピリダジン-3-カルボン酸(4-フルオロ-1-メチル-ピペリジン-4-イルメチル)-アミド
110		(±)-シス-6-ブチル-5-(4-シクロヘキシルオキシ-フェニル)-ピリダジン-3-カルボン酸(3-フルオロ-1-メチル-ピペリジン-4-イルメチル)-アミド
111		6-ブチル-5-(4-シクロヘキシルオキシ-フェニル)-ピリダジン-3-カルボン酸(3-ヒドロキシメチル-1-メチル-ピロリジン-3-イル)-アミド

【０１４９】

【表１－１８】

実施例	構造	名称
112		(±)-シス-6-ブチル-5-(4-シクロヘキシルオキシ-フェニル)-ピリダジン-3-カルボン酸(3-ヒドロキシ-1-メチル-ピペリジン-4-イル)-アミド
113		6-ブチル-5-(4-シクロヘキシルオキシ-フェニル)-ピリダジン-3-カルボン酸(3,3-ジフルオロ-1-メチル-ピペリジン-4-イル)-アミド
114		6-ブチル-5-(4-シクロヘキシルオキシ-フェニル)-ピリダジン-3-カルボン酸メチル-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-アミド
115		6-ブチル-5-(4-シクロヘキシルオキシ-フェニル)-ピリダジン-3-カルボン酸 シクロプロピル-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-アミド

【０１５０】

が含まれる。

本発明の別の態様には、式（Ｉ）の化合物又はその医薬的に許容される塩と医薬的に許容される担体を含んでなる医薬組成物が含まれる。

【０１５１】

本発明の１つの態様には、式（Ｉ）の化合物又はその医薬的に許容される塩を被検者へ投与することを含んでなる、ＲＡＧＥ媒介性疾患を治療するための方法が含まれる。本発明の別の態様には、式（Ｉ）の化合物又はその医薬的に許容される塩の、ＲＡＧＥ媒介性疾患を治療するための医薬品の製造への使用が含まれる。なおさらなる態様には、ＲＡＧＥ媒介性疾患の治療における使用のための、式（Ｉ）の化合物又はその医薬的に許容される塩が含まれる。１つの態様において、該疾患は、アルツハイマー病である。１つの態様において、そのような治療は、アルツハイマー病の症状を変化させる。別の態様において、そのような治療は、軽症から中等度のアルツハイマー病に罹患している被検者の認知パフォーマンスを改善する。

【０１５２】

本発明の化合物の医薬的に許容される塩も、本発明の範囲内に含まれる。本明細書に使用する「医薬的に許容される塩（複数）」という用語は、遊離塩基を好適な有機酸又は無

機酸と反応させることによるか又はその酸を好適な有機塩基又は無機塩基と反応させることによって一般に製造される、式（Ｉ）の化合物の無害な塩を意味する。代表的な塩には、以下の塩が含まれる：酢酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重炭酸塩、重硫酸塩、重酒石酸塩、ホウ酸塩、臭化物、エデト酸カルシウム、カンシラート、炭酸塩、塩化物、クラブラン酸塩、クエン酸塩、二塩酸塩、エデト酸塩、エジシル酸塩、エストレート、エシレート、フマル酸塩、グルセプテート、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコリルアルサニル酸塩、ヘキシルレゾルシン酸塩、ヒドラバミン、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシナフト酸塩、ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシレート、メチル臭化物、メチル硝酸塩、メチル硫酸塩、マレイン酸一カリウム、ムコ酸塩、ナプシレート、硝酸塩、Ｎ－メチルグルカミン、シュウ酸塩、パモ酸塩（エンボン酸塩）、パルミチン酸塩、パントテン酸塩、リン酸塩／二リン酸塩、ポリガラクツロン酸塩、カリウム、サリチル酸塩、ナトリウム、ステアリン酸塩、亜酢酸塩、コハク酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩、トシラート、トリエチオジド、トリメチルアンモニウム、及び吉草酸塩。－ＣＯＯＨのような酸性置換基が存在する場合、アンモニウム、モルホリニウム、ナトリウム、カリウム、バリウム、カルシウム、等の塩を剤形としての使用のために生成することができる。アミノ又は塩基性ヘテロアリール残基（ピリジルのような）のような塩基性の基が存在している場合、塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、硫酸塩、トリフルオロ酢酸塩、トリクロロ酢酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、ピルビン酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、マンデル酸塩、安息香酸塩、桂皮酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ピクリン酸塩、等のような酸性塩を生成することができて、酸性塩には、Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977) p. 1-19 に収載された医薬的に許容される塩に関連した酸が含まれる。

【０１５３】

他に述べなければ、本明細書に図示する構造には、１以上の同位体が濃縮した原子の存在においてのみ異なる化合物も含まれることを意味する。例えば、水素原子の重水素又はトリチウムによる置換、又は炭素原子の^{13}Ｃ若しくは^{14}Ｃ濃縮炭素による置換があること以外は当該構造を有する化合物も本発明の範囲内にある。

【０１５４】

式（Ｉ）の化合物は、１以上のキラル中心を含有する場合がある。本発明の範囲には、立体異性体の混合物だけでなく、精製された鏡像異性体、又は鏡像異性的／ジアステレオ異性的に濃縮された混合物も含まれる。本発明の範囲内にまた含まれるのは、本発明の式によって表される化合物の個別の異性体、並びにその全部又は一部が平衡化したあらゆる混合物である。本発明にはまた、上記の式によって表される化合物のあらゆる互変異性体が含まれる。

【０１５５】

潜在的に有用な生物学的活性を有する式（Ｉ）の化合物又はその医薬的に許容される塩の例を本明細書に記載する。ＲＡＧＥのその生理学的リガンドとの相互作用を阻害する、式（Ｉ）の化合物又はその医薬的に許容される塩の能力は、代表的な式（Ｉ）の化合物又はその医薬的に許容される塩で、下記の「実施例」セクションに記載のアッセイ（複数）を使用して確認した。

【０１５６】

さらに本発明は、式（Ｉ）の化合物又はその医薬的に許容される塩を含んでなる医薬組成物を提供する。「医薬組成物」という用語は、本明細書において、慣用の無害な担体、希釈剤、アジュバント、媒体、等を含有する単位投与量製剤において、例えば、経口的、局所的、非経口的に、吸入スプレーによって、又は直腸より哺乳動物の宿主へ投与され得る組成物を意味するために使用される。本明細書に使用する「非経口」という用語には、皮下注射、静脈内、筋肉内、嚢内注射、又は注入技術によるものが含まれる。

【０１５７】

本発明の化合物を含有する医薬組成物は、例えば、錠剤、トローチ剤、口内錠剤、水性

又は油性懸濁液剤、分散性の散剤又は顆粒剤、乳剤、硬カプセル剤又は軟カプセル剤、又はシロップ剤又はエリキシル剤として、経口使用に適した形態であり得る。経口使用に企図される組成物は、既知のどの方法に従っても製造し得て、そのような組成物は、医薬的に洗練されて美味な調製物を提供するために、甘味剤、香味剤、着色剤、及び保存剤からなる群より選択される１以上の薬剤を含有してよい。錠剤は、錠剤の製造に適した、無害な医薬的に許容される賦形剤と混合して有効成分を含有してよい。これらの賦形剤は、例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、乳糖、リン酸カルシウム、又はリン酸ナトリウムのような不活性希釈剤；造粒剤及び崩壊剤、例えば、トウモロコシデンプン又はアルギン酸；結合剤、例えば、デンプン、ゼラチン、又はアカシア；及び、滑沢剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、又はタルクであってよい。錠剤は、被覆しなくても、胃腸管における崩壊及び吸収を遅らせて、それにより持続作用をより長い期間にわたり提供するために、既知の技術によって被覆してもよい。例えば、グリセリルモノステアレート又はグリセリルジステアレートのような時間遅延材料を利用してよい。それらはまた、制御放出用の浸透圧療法錠剤を生成するために、米国特許第４，３５６，１０８号；４，１６６，４５２号；及び４，２６５，８７４号に記載の技術によって被覆してよい。

【０１５８】

経口使用のための製剤はまた、不活性な固体希釈剤、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、又はカオリンと有効成分が混合された硬ゼラチンカプセル剤として、又は水又は油性媒体、例えば、落花生油、流動パラフィン、又はオリーブ油と有効成分が混合された軟ゼラチンカプセル剤として提示してよい。

【０１５９】

水性懸濁液剤は、水性懸濁液剤の製造に適した賦形剤と混合して活性化合物を含有してよい。そのような賦形剤は、懸濁剤、例えば、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントガム、及びアカシアガムであり；分散剤又は湿潤剤は、レシチンのような天然に存在するホスファチド、又は脂肪酸と酸化アルキレンの縮合生成物、例えば、ポリオキシエチレンステアレート、又は長鎖脂肪族アルコールと酸化エチレンの縮合生成物、例えば、ヘプタデカエチレンオキシセタノール、又は脂肪酸及びヘキシトールより誘導される部分エステルと酸化エチレンの縮合生成物（ポリオキシエチレンソルビトールモノオレエートのような）、又は脂肪酸及びヘキシトール無水物より誘導される部分エステルと酸化エチレンの縮合生成物（例えば、ポリエチレンソルビタンモノオレエート）であってよい。水性懸濁液剤は、１以上の着色剤、１以上の香味剤、及びショ糖又はサッカリンのような１以上の甘味剤も含有してよい。

【０１６０】

油性懸濁液剤は、有効成分を植物油、例えば、ヒマシ油、オリーブ油、ゴマ油、又はヤシ油に、又は流動パラフィンのような鉱油に懸濁させることによって製剤化してよい。油性懸濁液剤は、濃化剤、例えば、ミツロウ、固形パラフィン、又はセチルアルコールを含有してよい。美味な経口調製物を提供するために、上記に示したような甘味剤と香味剤を加えてよい。これらの組成物は、アスコルビン酸のような抗酸化剤の添加によって保存してよい。

【０１６１】

水の添加による水性懸濁液剤の調製に適した分散性の散剤及び顆粒剤は、活性化合物を、分散又は湿潤剤、懸濁剤、及び１以上の保存剤と混合して提供する。好適な分散又は湿潤剤と懸濁剤は、すでに上記で言及したものによって例示される。追加の賦形剤、例えば、甘味剤、香味剤、及び着色剤も存在してよい。

【０１６２】

本発明の医薬組成物はまた、水中油型乳剤の形態であってよい。油相は、植物油、例えば、オリーブ油又はヒマシ油、又は鉱油、例えば、流動パラフィン、又はこれらの混合物であってよい。好適な乳化剤は、天然に存在するゴム、例えば、アカシアゴム又はトラガ

カントゴム、天然に存在するホスファチド、例えば、ダイズ、レシチン、及び脂肪酸及びヘキシトール無水物より誘導されるエステル又は部分エステル、例えば、ソルビタンモノオレエート、及び前記部分エステルの酸化エチレンとの縮合生成物、例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートであってよい。乳剤は、甘味剤と香味剤も含有してよい。

【０１６３】

シロップ剤とエリキシル剤は、甘味剤、例えば、グリセロール、プロピレングリコール、ソルビトール、又はショ糖とともに製剤化してよい。そのような製剤は、粘滑剤、保存剤、香味剤、及び着色剤も含有してよい。この医薬組成物は、無菌の注射可能な水性又は油性懸濁液剤の形態であってよい。この懸濁液剤は、上記に記載した好適な分散剤又は湿潤剤と懸濁剤を使用して、既知の方法に従って製剤化してよい。無菌の注射可能な調製物はまた、無害な非経口的に許容される希釈剤又は溶媒中の無菌の注射可能な溶液剤又は懸濁液剤（例えば、１，３－ブタンジオール中の溶液剤）であってよい。利用することができる、許容される媒体及び溶媒には、水、リンゲル溶液、及び等張塩化ナトリウム溶液がある。加えて、簡便には、無菌の不揮発性油剤を溶媒又は懸濁媒体として利用する。この目的のためには、合成のモノ若しくはジグリセリドを使用して、どの低刺激性の不揮発性油も利用してよい。加えて、注射用製剤の調製には、オレイン酸のような脂肪酸も有用である。

【０１６４】

当該組成物はまた、本発明の化合物の直腸投与用坐剤の形態であってよい。これらの組成物は、常温で固体であるが直腸温度では液体であるので、直腸で融けて薬物を放出する、好適な非刺激性の賦形剤と薬物を混合することによって調製することができる。このような材料には、例えば、ココア脂とポリエチレングリコールが含まれる。

【０１６５】

局所使用には、本発明の化合物を含有する、クリーム剤、軟膏剤、ゼリー剤、溶液剤又は懸濁液剤、ローション剤、眼軟膏剤と点眼剤又は点鼻剤、浸透性の包帯剤及びエアゾール剤、等が考慮される。これらの局所製剤は、保存剤、薬物浸透を促進する溶媒、及び軟膏剤及びクリーム剤中の皮膚軟化剤といった、適正な慣用の添加剤を含有してよい。この製剤は、クリーム又は軟膏基剤とローション剤用のエタノール又はオレイルアルコールといった、適合可能な慣用の担体も含有してよい。このような担体は、製剤の約０．１％～約９９％までとして存在してよい。より通常には、それらは、製剤の約８０％までを形成するものである。この適用の目的では、局所適用製剤には、洗口剤と含漱剤が含まれよう。

【０１６６】

本発明の化合物は、小型単層小胞、大型単層小胞、及び多層小胞といった、リポソーム送達系の形態でも投与してよい。リポソーム剤は、コレステロール、ステアリルアミン、又はホスファチジルコリンのような、多様なリン脂質より生成し得る。

【０１６７】

本発明の化合物はまた、標的指向可能な薬物担体として、可溶性ポリマーと共役させてよい。そのようなポリマーには、ポリビニルピロリドン、ピラン共重合体、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミド－フェノール、ポリヒドロキシエチルアスパルタミドフェノール、又はパルミトイル残基で置換されたポリエチレンオキシドポリリジンを含めることができる。さらに、本発明の化合物は、薬物の制御放出を達成するのに有用な一群の生分解性ポリマー（例えば、ポリ乳酸、ポリ－ε－カプロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル、ポリアセタール、ポリジヒドロピラン、ポリシアノアクリレート、及びヒドロゲルの架橋連結又は両親媒性ブロック共重合体）へ共役させてよい。

【０１６８】

吸入による投与では、本発明による化合物は、簡便には、好適な推進剤（例、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、テトラフルオロエタン、ヘプタフルオロプロパン、二酸化炭素、又は他の好適なガス）を利用し

て、加圧パック又はネブライザーからのエアゾールスプレー提示の形態で送達される。加圧エアゾール剤の場合、投与量単位は、目盛り量を送達するための栓を提供することによって決定してよい。吸入器又は通気器における使用のための（例えば、ゼラチンの）カプセル剤及びカートリッジ剤は、本発明の化合物と乳糖又はデンプンのような好適な粉末基剤の粉末混合物を含有して製剤化してよい。

【０１６９】

ＲＡＧＥのその生理学的リガンドとの相互作用に拮抗する化合物は、ＲＡＧＥ受容体の阻害に応答し得る疾患又は状態を治療するのに潜在的に有用である。本発明は、式（Ｉ）の化合物又はその医薬的に許容される塩を被検者へ投与することを含んでなる、治療の方法を提供する。この態様の１つの態様において、本発明は、ＲＡＧＥのその生理学的リガンドとの相互作用の阻害のための方法を提供する。この態様の別の態様において、本発明は、式（Ｉ）の化合物又はその医薬的に許容される塩の治療有効量を被検者へ投与することを含む、乾癬、アトピー性皮膚炎のような皮膚炎症、臓器、組織、又は細胞移植に関連した炎症、並びに喘息及び慢性閉塞性肺疾患が含まれる肺炎症が含まれる急性及び慢性炎症、敗血症、糖尿病、糖尿病関連合併症、腎不全、糖尿病に関連した高脂血症性アテローム性動脈硬化症、神経細胞傷害、再狭窄、ダウン症候群、頭部外傷に関連した認知症、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、アミロイドーシス、自己免疫疾患、創傷治癒、歯周病、神経障害、神経変性、血管透過性、腎障害、アテローム性動脈硬化症、網膜障害、アルツハイマー病、勃起不全、腫瘍の浸潤及び／又は転移、及び骨粗鬆症からなる群より選択される病態を治療するための方法を提供する。

【０１７０】

上記に述べたように、本発明の化合物は、糖尿病の合併症の治療に有用である。腎不全においては、高血糖症と全身又は局所の酸化ストレスに関連した他の状態の存在時に、炎症の部位で、終末糖化産物（ＡＧＥ）の形成を最終的に生じる巨大分子の非酵素的な糖酸化反応が高まっていることが示されてきた（Dyer, D., et al., J. Clin. Invest., 91: 2463-2469 (1993); Reddy, S., et al., Biochem., 34: 10872-10878 (1995); Dyer, D., et al., J. Biol. Chem., 266: 11654-11660 (1991); Degenhardt, T., et al., Cell Mol. Biol., 44: 1139-1145 (1998)）。ＡＧＥの脈管系での蓄積は、透析関連アミロイドーシスの患者で、ＡＧＥ－β２－ミクログロブリンからなるアミロイドが関節に見出される（Miyata, T., et al., J. Clin. Invest., 92: 1243-1252 (1993); Miyata, T., et al., J. Clin. Invest., 98: 1088-1094 (1996)）ように、局所的にも、又は糖尿病患者の脈管系及び組織によって例示される（Schmidt, A-M., et al., Nature Med., 1: 1002-1004 (1995)）ように、全身的にも起こり得る。糖尿病患者におけるＡＧＥの経時的な進行性の蓄積は、ＡＧＥ沈着の部位では、内因性のクリアランス機序が有効に機能し得ないことを示唆する。このように蓄積されたＡＧＥには、細胞の特性をいくつかの機序によって改変させる能力がある。正常な組織及び脈管系ではＲＡＧＥが低いレベルで発現されているが、その受容体のリガンドが蓄積する環境では、ＲＡＧＥがアップレギュレートされるようになることが示された（Li, J. et al., J. Biol. Chem., 272: 16498-16506 (1997); Li, J., et al., J. Biol. Chem., 273: 30870-30878 (1998); Tanaka, N., et al., J. Biol. Chem,. 275: 25781-25790 (2000)）。糖尿病患者の脈管系の内皮、平滑筋細胞、及び浸潤単核食細胞では、ＲＡＧＥ発現が増加している。また、細胞培養での諸研究により、ＡＧＥ－ＲＡＧＥの相互作用が血管系のホメオスタシスに重要な細胞の諸特性に変化を引き起こすことが証明された。

【０１７１】

また、上記に述べたように、本発明の化合物は、アミロイドーシス及び／又はアルツハイマー病を治療するのに有用である。ＲＡＧＥは、βシートの原線維物質へそのサブユニットの組成（アミロイド－βペプチド、Ａβ、アミリン、血清アミロイドＡ、プリオン由来ペプチド）に関わらず結合する細胞表面受容体であるらしい（Yan, S.-D., et al., Nature, 382: 685-691 (1996); Yan, S-D., et al., Nat. Med., 6: 643-651 (2000)）。アミロイドの沈着は、ＲＡＧＥの発現亢進をもたらすことが示されてきた。例えば、アルツ

ハイマー病（ＡＤ）患者の脳では、神経細胞と膠細胞においてＲＡＧＥの発現が増加している（Yan, S.-D., et al., Nature 382: 685-691 (1996)）。ＲＡＧＥとＡβ相互作用の結果は、神経細胞と膠細胞で全く異なるようである。Ａβ－ＲＡＧＥ相互作用の結果として、サイトカインの運動性及び発現の増加によって反映されるように、小膠細胞が活性化される一方で、初期のＲＡＧＥ媒介性の神経細胞活性化は、より後期の細胞傷害によって相殺される。Ａβの細胞相互作用におけるＲＡＧＥの役割についてのさらなる証拠は、この受容体が遮断されたときのＡβ誘発性脳血管収縮とそのペプチドの脳血管関門を介した脳実質への移動の阻害に関わる（Kumar, S., et al., Neurosci. Program, p 141 (2000)）。ＲＡＧＥ－アミロイド相互作用の阻害は、細胞性ＲＡＧＥと細胞ストレスマーカーの発現（並びに、ＮＦ－κＢ活性化）を減少させて、アミロイド沈着を減衰させる（Yan, S-D., et al., Nat. Med., 6: 643-651 (2000)）ことが示されたが、このことは、ＲＡＧＥ－アミロイド相互作用が（初期であっても）アミロイドの濃縮された環境とアミロイド蓄積のいずれにおいても、細胞の諸特性の混乱に役割があることを示唆する。

【０１７２】

アルツハイマー病のマウスモデルを使用する他の試験では、ＲＡＧＥアンタゴニストによりプラークの形成と認知の欠失を逆転させる可能性があることが示された。米国特許公開公報番号ＵＳ２００５／００２６８１１では、アルツハイマー病のマウスにおいて低分子のＲＡＧＥアンタゴニストを使用すると、Ａβ沈着の進行を阻害して、既存プラークの量を低下させた（ＵＳ２００５／００２６８１１，581-586 頁）。さらに、このような低分子ＲＡＧＥアンタゴニストでの処置は、これらのアルツハイマー病マウスモデルにおいて認知を改善した（ＵＳ２００５／００２６８１１，587-590 頁）。従って、アルツハイマー病のマウスモデルにおいて、すでにＡβプラークと認知欠失が進行して、低分子ＲＡＧＥアンタゴニストで処置されたマウスは、低分子ＲＡＧＥアンタゴニストで処置されないアルツハイマー病マウスに比較して、プラーク容量の低下と認知パフォーマンスの改善を示して、ＲＡＧＥアンタゴニスト化合物がアルツハイマー型認知症に罹患している被検者の認知パフォーマンスの欠失を遅くするか又は遅らせるか、又はその認知パフォーマンスを改善する可能性があることを示した。

【０１７３】

また、細胞アッセイと動物試験のいずれでも、循環性Ａβの血液脳関門（ＢＢＢ）を通る経細胞輸送にＲＡＧＥが媒介することが示された。このようなＡβの経細胞輸送の増加は、神経細胞の酸化ストレスと持続的な脳血流量の低下をもたらす。このＲＡＧＥの効果は、ＲＡＧＥモジュレーター（例、抗ＲＡＧＥ抗体又はｓＲＡＧＥ）によって阻害することができる（例えば、Mackic et al., J. Clin. Invest., 102: 734-743 (1998)を参照のこと；また、Kumar et al., Neurosci., Program, p141 (2000) も参照のこと）。これらの知見は、追加の研究によって確認された（例えば、米国特許第６，８２５，１６４号、１７列４８行～１８列４３行；Deane et al., Nature Medicine, 9: 907-913 (2003) を参照のこと）。脳潅流の低下は、Ａβと相乗的に作用し得る虚血性病変を促進して、認知症を増悪させる可能性がある。また、不十分な脳血流量は、脳血液関門を通るＡβ輸送を変化させて、それによってＡβクリアランスを低下させて、Ａβの脳中の蓄積を促進する場合がある（Girouard and Iadecola, J. Appl. Physiol., 100, 328-335 (2006) 332 頁を参照のこと）。従って、ＲＡＧＥアンタゴニストによって促進される脳血流の増加は、アルツハイマー病の諸症状を抑えるか又はその発症の開始を遅らせる、又はその両方をする可能性がある。例えば、ＲＡＧＥアンタゴニストは、アルツハイマー型認知症に罹患している被検者の認知パフォーマンスの欠失を遅らせるか又は遅くする、又はその認知機能を改善する、又はその両方をする可能性がある。

【０１７４】

上記に述べたように、本発明の化合物は、炎症を治療するのに有用である。例えば、Ｓ１００／カルグラニュリンは、接続ペプチドによって連結した２つのＥＦハンド領域を特徴とする、近縁のカルシウム結合ポリペプチドのファミリーを含むことが示された（Schafer, B. et al., TIBS, 21: 134-140 (1996); Zimmer, D., et al., Brain Res. Bull.,

37: 417-429 (1995); Rammes, A., et al., J. Biol. Chem., 272: 9496-9502 (1997); Lugering, N., et al., Eur. J. Clin. Invest., 25: 659-664 (1995))。Ｓ１００／カルグラニュリンは、シグナルペプチドを欠くが、嚢胞性線維症や慢性関節リウマチにおけるように、特に慢性免疫／炎症反応の部位で細胞外のスペースへ接近することが長く知られてきた。ＲＡＧＥは、Ｓ１００／カルグラニュリンファミリーの多くのメンバーの受容体であって、リンパ球や単核食細胞のような細胞に対するそれらの好炎症効果に媒介する。また、遅延型過敏反応、ＩＬ－１０ヌルマウスの大腸炎、コラーゲン誘導関節炎、及び実験自己免疫脳炎のモデルに関する諸研究は、ＲＡＧＥ－リガンド相互作用（おそらくはＳ１００／カルグラニュリンとの）が、限定されないが、慢性関節リウマチや多発性硬化症のような炎症性疾患において関連が示唆されるように、炎症カスケードにおいて近位の役割を担うことを示唆している。

【０１７５】

ＲＡＧＥは、限定されないが、アトピー性皮膚炎、湿疹、及び乾癬のような皮膚の炎症性疾患にも関連しているらしい。特に、乾癬は、炎症性の痒い病巣を特徴とする。乾癬には、慢性関節リウマチにおいて見られるものに類似した関節症性の症状を伴う場合がある。乾癬が多遺伝子性の自己免疫障害であるとするかなりの証拠がある。乾癬の病巣には、サイトカイン、特にＩＬ－１とＩＬ－８が豊富であり、そのいずれも強力な好炎症メディエーターである。特に、ＩＬ－８は、好中球の走化性因子であり；好中球はまた、Ｓ１００タンパク質（免疫及び炎症反応の伝播における関連が示唆されている、ＲＡＧＥのリガンドの１つ）を合成して分泌することが知られている。ソリアシン（Ｓ１００Ａ７）は、Ｓ１００遺伝子ファミリーの新たなメンバーであり、乾癬性の皮膚より単離された分泌タンパク質である。Semprini et al.（Hum. Genet. 2002 Oct, 111(4-5), 310-3）は、乾癬の遺伝的感受性と皮膚におけるＳ１００タンパク質の顕著な過剰発現との繋がりを示した。故に、ＲＡＧＥのモジュレーターには、乾癬の免疫応答を調節することが期待されよう。

【０１７６】

上記に述べたように、本発明の化合物は、腫瘍と腫瘍転移を治療するのに有用である。例えば、アンフォテリシンは、ＲＡＧＥと相互作用することが示された、高泳動群Ｉの非ヒストン染色体ＤＮＡ結合タンパク質である（Rauvala, H., et al., J. Biol. Chem., 262: 16625-16635 (1987); Parkikinen, J., et al., J. Biol. Chem. 268: 19726-19738 (1993)）。アンフォテリシンは、線溶系のプロテアーゼ複合体の組立ての表面として役立つだけでなく、神経突起伸長を促進することが示された（細胞可動性に貢献することも知られている）。加えて、原発腫瘍モデル（Ｃ６神経膠腫）、ルイス肺癌転移モデル（Taguchi, A., et al., Nature 405: 354-360 (2000)）、及びｖ－Ｈａ－ｒａｓ導入遺伝子を発現するマウスにおいて自然発生する乳頭腫（Leder, A., et al., Proc. Natl. Acad. Sci., 87: 9178-9182 (1990)）では、ＲＡＧＥを遮断することの局所的な腫瘍増殖阻害効果が観測されてきた。

【０１７７】

気道炎症は、喘息の発病機序において重要である。このような炎症は、喘息状態の衰退の主要因子であるだけでなく、喘息重症度の有意な増悪及び増加をもたらす場合がある。喘息の重篤な増悪では、好中球及び好酸球の蓄積及び活性化を伴う、強くて機序的に不均一な炎症反応がある。好中球は、Ｓ１００タンパク質（免疫応答及び炎症の伝播における関与が示唆される、ＲＡＧＥの主要なリガンド）の重要な供給源である。故に、ＲＡＧＥのモジュレーターは、喘息の治療において治療価値を保有することが期待される。

【０１７８】

さらに、Ｓ１００－ＲＡＧＥ相互作用によって推進される、肺における免疫応答の伝播工程は、肺気腫のような慢性閉塞性肺疾患では、傷害性プロテアーゼの重要な供給源である、好中球のような炎症性細胞の活性化及び／又は動員をもたらすと予測される。故に、ＲＡＧＥモジュレーターは、慢性閉塞性肺疾患の治療において潜在的な可能性を保有することが期待される。

【０１７９】
本明細書に使用するように、「治療有効量」という句は、求められている、被検者の治療応答を引き起こす薬物又は薬剤の量を意味するものとする。
上記の方法において、治療有効量を構成するものに影響を及ぼし得る因子には、限定されないが、被検者のサイズ及び体重、治療薬剤の生分解性、治療薬剤の活性、効果がある領域のサイズ、並びにそのバイオアベイラビリティが含まれる。この句には、そのような量を受けていない対応の被検者に比較した場合に、改善された治療、治癒、又は副作用の改善、又は疾患又は障害の進行速度の減少をもたらす量が含まれる。
【０１８０】
ある態様において、本発明は、式（Ｉ）の化合物又はその医薬的に許容される塩の治療有効量を被検者へ投与することを含んでなる、再狭窄を治療するための方法を提供する。ある態様において、被検者は、糖尿病に罹患している。
【０１８１】
ある態様において、本発明は、式（Ｉ）の化合物又はその医薬的に許容される塩の治療有効量を被検者へ投与することを含んでなる、急性又は慢性炎症を治療するための方法を提供する。
【０１８２】
ある態様において、本発明は、式（Ｉ）の化合物又はその医薬的に許容される塩の治療有効量を被検者へ投与することを含んでなる、頭部外傷に関連した認知症を治療するための方法を提供する。ある態様では、被検者の認知パフォーマンスが改善される。別の態様では、被検者の認知パフォーマンスが維持される。別の態様では、被検者の認知パフォーマンスの喪失速度が遅くなる。
【０１８３】
ある態様において、本発明は、式（Ｉ）の化合物又はその医薬的に許容される塩の治療有効量を被検者へ投与することを含んでなる、アルツハイマー病を治療するための方法を提供する。アルツハイマー病に関して、本発明は、根底にある認知喪失（dementing）プロセスの経過の改変に有用であると考えられている。アルツハイマー病は、ＮＩＮＣＤＳ及びＤＳＭ判定基準、「ミニメンタルステート検査」、及び「臨床的認知症尺度」によって、特定の限度内で診断することができる。本発明の１つの態様には、式（Ｉ）の化合物又はその医薬的に許容される塩を投与することを含んでなる、認知パフォーマンスを改善することが含まれる。認知パフォーマンスは、当該技術分野で知られているような「アルツハイマー病評価尺度（ＡＤＡＳ－ｃｏｇ）」（これは、認知機能を０～７０の尺度でスコア化して、スコアが高いほど認知障害が大きいことを示す）の認知サブスケールで評価してよい。従って、スコアの低下は、認知改善を明示する。本発明の１つの態様には、ＡＤＡＳ－ｃｏｇスコアを低下させることを必要とする被検者のそれを低下させるために式（Ｉ）の化合物又はその医薬的に許容される塩を被検者へ投与することが含まれる。そのような被検者は、アルツハイマー型の認知症、軽度～中等度のアルツハイマー病、又は重篤なアルツハイマー病に罹患しているヒトであろう。
【０１８４】
加えて、アルツハイマー病の進行はまた、ヒトにおける日常生活の全般、認知、行動、及び諸活動という４つの機能領域の検査を通して評価してよい。そのような評価は、「臨床面接に基づく認知症変化印象尺度（ＣＩＢＩＣ又はＣＩＢＩＣプラス）」を使用して実施してよい。本発明の１つの態様には、式（Ｉ）の化合物又はその医薬的に許容される塩を投与することを含んでなる、被検者の機能の改善が含まれる。１つの態様において、被検者の機能は、日常生活の全般、認知、行動、及び諸活動の１以上である。
【０１８５】
ある態様において、本発明は、被検者において創傷治癒の速度を未治療の創傷に比べて改善するように、式（Ｉ）の化合物又はその医薬的に許容される塩の治療有効量を被検者へ投与することを含んでなる、糖尿病被検者において創傷治癒を改善するための方法を提供する。

【０１８６】
ある態様において、本発明は、被検者において炎症を抑制するように、式（Ｉ）の化合物又はその医薬的に許容される塩の治療有効量を被検者へ投与することを含んでなる、臓器、組織、又は複数の細胞の第一部位から第二部位への移植に伴う炎症を被検者において治療するための方法を提供する。ある態様において、第一部位と第二部位は、異なる被検者にある。別の態様において、第一部位と第二部位は、同じ被検者にある。別の態様において、移植される臓器、細胞、又は組織は、膵臓、皮膚、肝臓、腎臓、心臓、骨髄、血液、骨、筋肉、動脈、静脈、軟骨、甲状腺、神経系の細胞又は組織、又は幹細胞を含む。
【０１８７】
別の態様では、少なくとも１つの式（Ｉ）の化合物又はその医薬的に許容される塩を単独で、又は１以上の既知の治療薬剤と組み合わせて利用する。
本明細書に使用するように、「被検者」という句は、前記の疾患又は病態の１以上に罹患しているか又はそのようなものへのリスク状態にある哺乳動物の被検者を意味し、態様の１群では、ヒトを意味する。
【０１８８】
本発明のさらなる態様において、本発明のＲＡＧＥ阻害剤は、アジュバント療法の治療において、又は他の既知の治療薬剤との組合せ療法の治療において使用してよい。
以下は、本発明のＲＡＧＥ阻害剤と組み合わせて利用し得るアジュバント及び追加治療薬剤の非網羅的なリストである：
抗癌剤の薬理学的分類：
１．アルキル化剤：シクロホスファミド、ニトロソ尿素、カルボプラチン、シスプラチン、プロカルバジン
２．抗生物質：ブレオマイシン、ダウノルビシン、ドキソルビシン
３．代謝拮抗薬：メトトレキセート、シタラビン、フルオロウラシル
４．植物アルカロイド：ビンブラスチン、ビンクリスチン、エトポシド、パクリタキセル
５．ホルモン剤：タモキシフェン、酢酸オクトレオチド、フィナステリド、フルタミド
６．生物学的応答調節剤：インターフェロン、インターロイキン、抗腫瘍抗体。
【０１８９】
慢性関節リウマチ（炎症）の治療薬の薬理学的分類
１．鎮痛薬：アスピリン
２．ＮＳＡＩＤ（非ステロイド性抗炎症薬）：イブプロフェン、ナプロキセン、ジクロフェナク；
３．ＤＭＡＲＤ（抗リウマチ薬）：メトトレキセート、金製剤、ヒドロキシクロロキン、スルファサラジン
４．生物学的応答調節剤、ＤＭＡＲＤ：エタネルセプト、インフリキシマブ、グルココルチコイド。
【０１９０】
糖尿病の治療薬の薬理学的分類
１．スルホニル尿素：トルブタミド、トラザミド、グリブリド、グリピジド
２．ビグアニド：ネトホルミン
３．他の経口剤：アカルボース、トログリタゾン
４．インスリン。
【０１９１】
アルツハイマー病の治療薬の薬理学的分類
１．コリンエステラーゼ阻害剤：タクリン、ドネペジル
２．抗精神病薬：ハロペリドール、チオリダジン
３．抗うつ薬：デシプラミン、フルオキセチン、トラゾドン、パロキセチン
４．抗痙攣薬：カルバマゼピン、バルプロ酸。
【０１９２】

さらなる態様において、本発明は、ＲＡＧＥ媒介性疾患を治療する方法を提供し、該方法は、式（Ｉ）の化合物又はその医薬的に許容される塩の治療有効量を、アルキル化剤、代謝拮抗薬、植物アルカロイド、抗生物質、ホルモン剤、生物学的応答調節剤、鎮痛薬、ＮＳＡＩＤ、ＤＭＡＲＤ、グルココルチコイド、スルホニル尿素、ビグアニド、インスリン、コリンエステラーゼ阻害剤、抗精神病薬、抗うつ薬、及び抗痙攣薬からなる群より選択される治療薬剤と組み合わせて被検者へ投与することを含んでなる。

【０１９３】

さらなる態様において、本発明は、アルキル化剤、代謝拮抗薬、植物アルカロイド、抗生物質、ホルモン剤、生物学的応答調節剤、鎮痛薬、ＮＳＡＩＤ、ＤＭＡＲＤ、グルココルチコイド、スルホニル尿素、ビグアニド、インスリン、コリンエステラーゼ阻害剤、抗精神病薬、抗うつ薬、及び抗痙攣薬からなる群より選択される１以上の治療薬剤をさらに含んでなる、上記に記載のような本発明の医薬組成物を提供する。

【０１９４】

このような他の治療薬剤は、式（Ｉ）の化合物又はその医薬的に許容される塩と同様の経路又は異なる経路によって投与してよい。式（Ｉ）の化合物又はその医薬的に許容される塩を別の治療薬剤と組み合わせて使用する場合、この組成物は、式（Ｉ）の化合物又はその医薬的に許容される塩を他の治療薬剤（複数）と組み合わせて含有してよい。あるいは、別々の投与製剤を使用する場合、式（Ｉ）の化合物又はその医薬的に許容される塩と１以上の追加の治療薬剤は、本質的に同じ時期（例えば、同時に）又は別々にずらした時期に（例えば、連続的に）投与してよい。

【０１９５】

一般的に言って、式（Ｉ）の化合物又はその医薬的に許容される塩は、治療される被検者の体重１ｋｇにつき約０．００３～５００ｍｇの投与量レベルで投与してよい。ある態様では、式（Ｉ）の化合物又はその医薬的に許容される塩を１日あたり体重１ｋｇにつき約０．００３ｍｇと２００ｍｇの間の投与量範囲で投与してよい。ある態様では、式（Ｉ）の化合物又はその医薬的に許容される塩を１日あたり体重１ｋｇにつき約０．１～１００ｍｇの間の投与量範囲で投与してよい。担体材料と組み合わせて単一の投与量をもたらし得る有効成分の量は、治療される宿主と特別な投与形式に依存して変動してよい。例えば、ヒトへの経口投与に企図される製剤は、全組成物の約５～９５パーセントで変動し得る適正で簡便な量の担体材料とともに１ｍｇ～２グラムの式（Ｉ）の化合物又はその医薬的に許容される塩を含有してよい。皮膚への局所投与に企図される剤形は、０．１％～９９％の化合物／局所賦形剤の比で調製してよい。吸入投与に企図される剤形は、化合物の吸入投与量を送達するのに適した担体に０．０１～２００ｍｇの化合物で調製してよい。全身的に送達される化合物の単位投与剤形は、一般に、約５ｍｇ～約５００ｍｇの間の有効成分を含有してよい。この投与量は、治療される被検者の具体的な臨床状態に基づいて臨床医が個別化してよい。このように、どの特別な被検者の具体的な投与量レベルも、利用される特定化合物の活性、被検者の年齢、体重、健康全般、性別、食事、投与時間、投与経路、排出速度、薬物組合せ、奏功領域のサイズ、及び療法を受ける特別な疾患の重症度が含まれる、様々な要因に依存するものであると理解されよう。

【０１９６】

本発明の化合物は、「実施例」において以下に示す方法を含めて、当業者によく知られた様々な方法によって作製することができる。

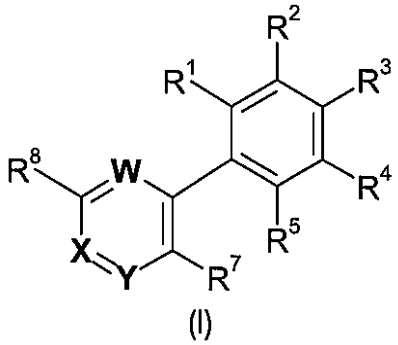
別の態様において、本発明は、本発明の化合物の製造の方法とともに、本発明の化合物の製造における中間体として有用な化合物の合成についての方法も提供する。

【０１９７】

ある態様において、本発明は、式（Ｉ）：

【０１９８】

【化１７】



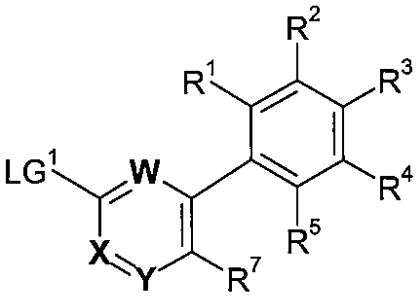
(I)

【０１９９】

の化合物又はその医薬的に許容される塩を合成する方法を提供し、該方法は、塩基、式：ＨＯ－Ｌ^{3}－Ｒ^{17}の化合物、及び式（Ｉａ）：

【０２００】

【化１８】



式 (Ia)

【０２０１】

［式中、

Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{6}、Ｒ^{7}、Ｗ、Ｘ、及びＹは、態様１～７３のいずれにも定義される通りであり、Ｒ^{8}は、基：－Ｘ^{3}－Ｌ^{3}－Ｒ^{17}であり、Ｘ^{3}は、－Ｏ－であり、Ｌ^{3}は、直結合又は－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキレン－からなる群より選択され、Ｒ^{17}は、態様８２～１１１のいずれにも定義される通りであり、そしてＬＧ^{1}は、脱離基である］の化合物を混合する工程を含んでなる。さらなる態様において、ＬＧ^{1}は、ハロゲンである。さらなる態様において、塩基は、水素化ナトリウムである。

【０２０２】

本発明について、ある種の態様を参照にして記載して例解したが、本発明はまた、上記の態様のいずれにも記載されるような要素のあらゆる組合せ又は亜集合を使用し得る他の態様を提供する。

【実施例】

【０２０３】

Mux-UV 2488 マルチチャネル UV-Vis 検出器（２１５ｎｍと２５４ｎｍで記録する）とSepax GP-C18（４．６ｘ５０ｍｍ）カラムを使用する Leap Technologies HTS PAL Auto サンプラーが装備された４つの Waters 1525 バイナリＨＰＬＣポンプを駆動する並列ＭＵＸ^{TM}システムでの勾配溶出を使用して、ＬＣ－ＭＳデータを入手した。２５％の溶液Ｂ（９７．５％アセトニトリル、２．５％水、０．０５％　ＴＦＡ）と７５％の溶液Ａ（９７．５％水、２．５％アセトニトリル、０．０５％　ＴＦＡ）～１００％の溶液Ｂで３分の勾配を駆動させてよい。このシステムは、エレクトロスプレーイオン化を使用する Waters Micromass ZQ 質量分析計とインターフェイスしている。他に述べなければ、すべてのＭＳデータを陽イオンモードで入手した。

【０２０４】

^{1}Ｈ　ＮＭＲデータは、Varian 400 MHz 分光計で入手した。

実施例において、そして詳細な説明の他の部分において使用する略語は、以下の通りである：

ｄ＝日
ＤＣＭ＝ジクロロメタン
ＤＩＡＤ＝アゾジカルボン酸ジイソプロピル
ＤＩＥＡ又はＤＩＰＥＡ＝ジイソプロピルエチルアミン
ＤＭＡＰ＝４－（ジメチルアミノ）－ピリジン
ＤＭＥ＝ジメトキシエタン
ＤＭＦ＝Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド
ＤＭＳＯ＝ジメチルスルホキシド
ＤＰＰＦ＝１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン
ＥＬＩＳＡ＝酵素結合免疫吸着検定法
エーテル＝ジエチルエーテル
ＥｔＯＡｃ＝酢酸エチル
ｇ＝グラム
ｈ＝時間
ＨＢＴＵ＝Ｏ－ベンゾトリアゾール－１－イル－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウム・ヘキサフルオロリン酸塩
Ｈｚ＝ヘルツ
Ｌ＝リットル
ＬＡＨ＝水素化アルミニウムリチウム
ＬＣ＝液体クロマトグラフィー
Ｍ＝モル濃度
ｍ／ｚ＝質量／電荷比
ｍ－ＣＰＢＡ＝メタクロロ過安息香酸
ＭｅＯＨ＝メタノール
ｍｇ＝ミリグラム
ｍｉｎ＝分
ｍＬ＝ミリリットル
ｍＭ＝ミリモル濃度
ｍｍｏｌｅ＝ミリモル
ｍｏｌ＝モル
ＭＳ＝質量分析法
Ｎ＝規定度
ＮＭＰ＝Ｎ－メチルモルホリン
ＮＭＲ＝核磁気共鳴分光法
ｐｐｍ＝百万分率
ｒｔ又はＲＴ＝室温
ＴＥＡ＝トリエチルアミン
ＴＦＡ＝トリフルオロ酢酸
ＴＨＦ＝テトラヒドロフラン
ＴＬＣ＝薄層クロマトグラフィー
ＴＭＳＣｌ＝塩化トリメチルシリル

実施例１

４－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－３－ブチル－６－（１－メチル－ピペリジン－４－イルオキシ）－ピリダジン二塩酸塩

（４－ベンジルオキシ－フェニル）－酢酸（６１．９ミリモル、１５．０ｇ）、ＨＢＴＵ（７４．３ミリモル、２８．１ｇ）、及びＮ，Ｏ－ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩（９２．９ミリモル、９．０ｇ）のＤＭＦ（１００ｍＬ）中の撹拌溶液へ０℃でＤＩＥＡ

（１３６．３ミリモル、１７．５ｇ）を滴下した。この反応混合物を室温へ温めて、３０分間撹拌した。この混合物を酢酸エチルで希釈し、水及び１．０Ｎ　ＨＣｌ、続いて塩水で洗浄した。有機層を乾燥（Na_2SO_4）させ、濾過して減圧下に濃縮して、２－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチル－アセトアミドを得た。

【０２０５】

２－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチル－アセトアミド（４２．１ミリモル、１２．０ｇ）の無水ＴＨＦ中の撹拌溶液へ－１０℃で塩化マグネシウムｎ－ブチル（ＴＨＦ中２．０Ｍ溶液、９２．６ミリモル、４６．３ｍＬ）を滴下した。添加の完了後、この反応混合物を室温へ温めて、３０分間撹拌した。この反応混合物を０℃へ冷やして、１．０Ｎ　ＨＣｌで滴下することによって反応止めした（quenched）。この反応混合物を水へ注ぎ、酢酸エチルで抽出して、合わせた抽出物を水に続いて塩水で洗浄した。有機層を乾燥（Na_2SO_4）させ、濾過して、減圧下に濃縮した。生じる残渣を、ヘキサン中１０％酢酸エチルを使用するカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－ヘキサン－２－オンを得た。

【０２０６】

１－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－ヘキサン－２－オン（４０．３６ミリモル、１１．４ｇ）、オキソ－酢酸エチルエステルのトルエン溶液（３０ｍＬ，トルエン中５０％溶液）、及びトリエチルアミン（１５ｍＬ）の混合物を周囲温度で１６時間撹拌した。この反応混合物をＤＣＭ（３００ｍＬ）で希釈し、水（３ｘ１００ｍＬ）で洗浄して、有機層を乾燥させて、減圧下に濃縮した。生じる残渣を、ヘキサン中３０％酢酸エチルで溶出させるフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、３－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－２－ヒドロキシ－４－オキソ－オクタン酸エチルエステルを得た。

【０２０７】

３－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－２－ヒドロキシ－４－オキソ－オクタン酸エチルエステル（２８．０８ミリモル、１０．８ｇ）及びヒドラジン水和物（１５ｍＬ）の酢酸（４５ｍＬ）中の混合物を１２０℃で４時間撹拌した。この反応混合物を減圧下に濃縮して、残渣へ水（２００ｍＬ）を加えた。これをＤＣＭ（３Ｘ２００ｍＬ）で抽出して、合わせた有機層を乾燥させて、減圧下に濃縮した。生じる残渣を、ヘキサン中５０％酢酸エチルで溶出させるフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、５－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－６－ブチル－２Ｈ－ピリダジン－３－オンを得た。

【０２０８】

５－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－６－ブチル－２Ｈ－ピリダジン－３－オン（５．４ｇ，１４．７３ミリモル）の$POCl_3$（８ｍＬ）懸濁液を７０℃で２時間撹拌した。この反応混合物を減圧下に濃縮して、残渣へ氷（５０ｇ）を加えた。この混合物を１時間撹拌した。これをＤＣＭ（３ｘ５０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層を乾燥させ、濾過して、減圧下に濃縮した。生じる残渣をヘキサン中１０％酢酸エチルで溶出させるフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、４－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－３－ブチル－６－クロロ－ピリダジンを得た。

【０２０９】

４－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（２２７ｍｇ，１．１３ミリモル）のＴＨＦ（４．０ｍＬ）中の撹拌溶液へ室温でＮａＨ（１００ｍｇ，４．５ミリモル）を加えた。撹拌を１０分間続けた。この溶液へ４－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－３－ブチル－６－クロロ－ピリダジン（２００ｍｇ，０．５６ミリモル）を加えて、生じる混合物を５０～５５℃で一晩撹拌した。この反応物を水へ注いで、酢酸エチルで抽出した。有機層を水に続いて塩水で洗浄し、乾燥（Na_2SO_4）させ、濾過して、減圧下に濃縮した。粗生成物を、ヘキサン中３０％酢酸エチルを使用するフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、４－［５－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－６－ブチル－ピリダジン－３－イルオキシ］－ピペリジン－１－

カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルを得た。

【０２１０】

４－［５－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－６－ブチル－ピリダジン－３－イルオキシ］－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（０．５０ミリモル、２６０ｍｇ）をジオキサン中４．０Ｍ　ＨＣｌに溶かして、室温で４５分間撹拌した。溶媒を蒸発させて、生じる固形物をエーテルで洗浄して乾燥させて、４－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－３－ブチル－６－（ピペリジン－４－イルオキシ）－ピリダジン二塩酸塩を得た。

【０２１１】

４－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－３－ブチル－６－（ピペリジン－４－イルオキシ）－ピリダジン二塩酸塩（０．３４ミリモル、１７０ｍｇ）及びパラホルムアルデヒド（６．１ミリモル、５５０ｍｇ）のＤＣＭ中の撹拌懸濁液を２０分間撹拌してから、トリアセトキシホウ水素化ナトリウム（６．１ミリモル、１．２ｇ）を加えた。撹拌を一晩続けた。溶媒を蒸発させて、残渣へ飽和$NaHCO_3$溶液を加えた。この混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水、塩水で洗浄し、乾燥（Na_2SO_4）させ、濾過して、減圧下に濃縮した。生じる生成物を、ＤＣＭ中５％メタノール性アンモニア溶液（メタノール中２．０Ｍアンモニア）を使用するフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、４－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－３－ブチル－６－（１－メチル－ピペリジン－４－イルオキシ）－ピリダジンを得た。

【０２１２】

４－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－３－ブチル－６－（１－メチル－ピペリジン－４－イルオキシ）－ピリダジンをジオキサン中４．０Ｍ　ＨＣｌに溶かして、溶媒を蒸発させた。生じる塩をエーテルで洗浄して乾燥させて、表題化合物（１００ｍｇ）を得た。LCMS: m/z 433 [M + 1]. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.87 及び 7.80 (1H, s), 7.45-7.52 (4H, m), 7.36-7.40 (2H, m), 7.30-7.34 (1H, m), 7.20-7.24 (2H, m), 5.47- 5.49 (1H, m), 5.20 (2H, s), 3.65-3.69 (1H, m), 3.39-3.50 (2H, m), 3.20-3.31 (1H, m), 3.12-3.16 (2H, m), 2.93 (3H, s), 2.5 (1H, d), 2.4 (1H, d), 2.20 (1H, t), 2.00-2.17 (1H, m), 1.46-1.51 (2H, m), 1.25-1.30 (2H, m), 0.81 (3H, t)。

【０２１３】

実施例２

４－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－３－ブチル－６－（１－メチル－ピペリジン－４－イルメトキシ）－ピリダジン

４－ヒドロキシメチル－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１．１３ミリモル、２４０ｍｇ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）中の撹拌溶液へ室温でＮａＨ（１００ｍｇ，４．５ミリモル）を加えた。撹拌を１０分間続けてから、４－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－３－ブチル－６－クロロ－ピリダジン（実施例１，０．５６ミリモル、２００ｍｇ）を加えた。生じる混合物を５０～５５℃で一晩撹拌してから、水へ注いで、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、塩水で洗浄し、乾燥（Na_2SO_4）させ、濾過して、減圧下に濃縮した。生成物を、ヘキサン中３０％酢酸エチルを使用するフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、４－［５－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－６－ブチル－ピリダジン－３－イルオキシメチル］－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルを得た。

【０２１４】

４－［５－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－６－ブチル－ピリダジン－３－イルオキシメチル］－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（０．４７ミリモル、２５０ｍｇ）をジオキサン中４．０Ｍ　ＨＣｌに溶かして、室温で４５分間撹拌した。溶媒を蒸発させて、生じる固形物をエーテルで洗浄して乾燥させて、４－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－３－ブチル－６－（ピペリジン－４－イルメトキシ）－ピリダジン二塩酸塩を得た。

【０２１５】

４－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－３－ブチル－６－（ピペリジン－４－イルメトキシ）－ピリダジン二塩酸塩（０．３７ミリモル、１９０ｍｇ）及びパラホルムアルデヒド（６．７ミリモル、６１１ｍｇ）のＤＣＭ懸濁液を２０分間撹拌してから、トリアセトキシホウ水素化ナトリウム（６．７ミリモル、１．４１ｇ）を加えた。撹拌を一晩続けた。溶媒を蒸発させて、残渣へ飽和$NaHCO_3$を加えた。この混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水、塩水で洗浄し、乾燥（Na_2SO_4）させ、濾過して、減圧下に濃縮した。生じる生成物を、ＤＣＭ中５％メタノール性アンモニア溶液（メタノール中２．０Ｍアンモニア）を使用するカラムクロマトグラフィーによって精製して、４－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－３－ブチル－６－（１－メチル－ピペリジン－４－イルメトキシ）－ピリダジンを得た。

【０２１６】

４－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－３－ブチル－６－（１－メチル－ピペリジン－４－イルメトキシ）－ピリダジンをジオキサン中４．０Ｍ　ＨＣｌに溶かして、溶媒を蒸発させた。生じる塩をエーテルで洗浄して乾燥させて、表題化合物（７９ｍｇ）を得た。LCMS: m/z 447 [M + 1]. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.84 (1H, s), 7.45-7.50 (4H, m), 7.36-7.40 (2H, m), 7.30-7.33 (1H, m), 7.20 (2H, d), 5.19 (2H, s), 4.4 (2H, d), 3.58 (2H, d), 3.05-3.14 (4H, m), 2.88 (3H, s), 2.26 (1H, bs), 2.13 (2H, d),1.67-1.80 (2H, m), 1.45-1.52 (2H, m), 1.24-1.33 (2H, m), 0.80 (3H, t)。

【０２１７】

実施例３

｛２－［５－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－６－ブチル－ピリダジン－３－イルオキシ］－エチル｝－ジエチル－アミン二塩酸塩

２－ジエチルアミノ－エタノール（０．４２ミリモル、５０ｍｇ）のＴＨＦ中の撹拌溶液へ室温でＮａＨ（０．８５ミリモル、２０ｍｇ）を加えた。撹拌を１０分間続けてから、４－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－３－ブチル－６－クロロ－ピリダジン（実施例１，０．１４ミリモル、５０ｍｇ）を加えた。生じる混合物を５０～５５℃で一晩撹拌した。この反応混合物を水へ注いで、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、塩水で洗浄し、乾燥（Na_2SO_4）させ、濾過して、減圧下に濃縮した。生成物を、酢酸エチル中１０％メタノール性アンモニア溶液（メタノール中２．０Ｍアンモニア）を使用するカラムクロマトグラフィーによって精製して、｛２－［５－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－６－ブチル－ピリダジン－３－イルオキシ］－エチル｝－ジエチル－アミンを得た。

【０２１８】

｛２－［５－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－６－ブチル－ピリダジン－３－イルオキシ］－エチル｝－ジエチル－アミンをジオキサン中４．０Ｍ　ＨＣｌに溶かして、溶媒を蒸発させた。生じる塩をエーテルで洗浄して乾燥させて、表題化合物（１９ｍｇ）を得た。LCMS: m/z 435 [M + 1]. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.89 (1H, s), 7.50-7.53 (2H, m), 7.45-7.47 (2H, m), 7.36-7.40 (2H, m), 7.30-7.34 (1H, m), 7.20-7.24 (2H, m), 5.20 (2H, s), 3.74 (2H, t), 3.35-3.42 (4H, m), 3.15 (2H, t), 1.48-1.53 (2H, m), 1.4 (6H, t), 1.21-1.32 (4H, m), 0.81 (3H, t)。

【０２１９】

実施例４

３－［５－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－６－ブチル－ピリダジン－３－イルオキシ］－プロピル｝－ジエチル－アミン二塩酸塩

３－ジエチルアミノ－プロパン－１－オール（０．４２ミリモル、５５ｍｇ）のＴＨＦ中の撹拌溶液へ室温でＮａＨ（０．８５ミリモル、２０ｍｇ）を加えた。撹拌を１０分間続けてから、４－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－３－ブチル－６－クロロ－ピリダジン（実施例１，０．１４ミリモル、５０ｍｇ）を加えた。生じる混合物を５０～５５℃で一晩撹拌した。この反応混合物を水へ注いで、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、塩水で洗浄し、乾燥（Na_2SO_4）させ、濾過して、減圧下に濃縮した。生成物を、酢酸エチル中１０％メタノール性アンモニア溶液（メタノール中２．０Ｍアンモニア）を使用

するフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、３－［５－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－６－ブチル－ピリダジン－３－イルオキシ］－プロピル｝－ジエチル－アミンを得た。

【０２２０】

３－［５－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－６－ブチル－ピリダジン－３－イルオキシ］－プロピル｝－ジエチル－アミンをジオキサン中４．０Ｍ　ＨＣｌに溶かして、溶媒を蒸発させた。生じる塩をエーテルで洗浄して乾燥させて、表題化合物（２２ｍｇ）を得た。LCMS: m/z 449 [M + 1]. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.86 (1H, s), 7.49 (2H, d), 7.45-7.47 (2H, m), 7.36-7.40 (2H, m), 7.30-7.34 (1H, m), 7.21 (2H, d), 5.20 (2H, s), 4.63 (2H, t), 3.37-3.41 (2H, m), 3.23-3.32 (4H, m), 3.14 (2H, t), 2.32-2.36 (2H, m), 1.47-1.51 (2H, m), 1.36 (6H, t), 1.24-1.32 (2H, m), 0.80 (3H, t)。

【０２２１】

実施例５

４－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－３－ブチル－６－（３－ピペリジン－１－イル－プロポキシ）－ピリダジン二塩酸塩

３－ピペリジン－１－イル－プロパン－１－オール（０．８５ミリモル、１２１ｍｇ）のＴＨＦ中の撹拌溶液へ室温でＮａＨ（１．２ミリモル、２９ｍｇ）を加えて、撹拌を１０分間続けてから、４－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－３－ブチル－６－クロロ－ピリダジン（実施例１，０．４２ミリモル、１５０ｍｇ）を加えた。生じる混合物を５０～５５℃で一晩撹拌し、水へ注いで、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、塩水で洗浄し乾燥（Na_2SO_4）させ、濾過して、減圧下に濃縮した。生成物を、ＤＣＭ中１０％メタノール性アンモニア溶液（メタノール中２．０Ｍアンモニア）を使用するカラムクロマトグラフィーによって精製して、４－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－３－ブチル－６－（３－ピペリジン－１－イル－プロポキシ）－ピリダジンを得た。

【０２２２】

４－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－３－ブチル－６－（３－ピペリジン－１－イル－プロポキシ）－ピリダジンをジオキサン中４．０Ｍ　ＨＣｌに溶かして、溶媒を蒸発させた。生じる塩をエーテルで洗浄して乾燥させて、表題化合物（２０ｍｇ）を得た。LCMS: m/z 461 [M + 1]. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) 7.35 (2H, d), 7.21-7.25 (5H, m), 7.03 (2H, d), 6.91 (1H, s), 5.06 (2H, s), 4.48 (2H, t), 3.48 (2H, d), 2.80-2.91 (4H, m), 2.23 (2H, s), 1.73-1.1.87 (6H, m), 1.36-1.41 (3H, m), 1.09-1.14 (3H, m), 0.68 (3H, t)。

【０２２３】

実施例６

（±）－トランス－｛４－［５－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－６－ブチル－ピリダジン－３－イルオキシメチル］－１－メチル－ピロリジン－３－イル｝－メタノール二塩酸塩

（Ｅ）－ブト－２－エン二酸ジエチルエステル（２３．２３ミリモル、４ｇ）のＤＣＭ（５０ｍＬ）中の撹拌溶液へ０℃でベンジル－メトキシメチル－トリメチルシラニルメチル－アミン（２１．０６ミリモル、５ｇ）を加えて、ＴＦＡのＤＣＭ溶液（１ｍＬのＤＣＭ中０．１ｍＬのＴＦＡ）の滴下を１０分にわたり続けた。添加の完了後、冷浴を外して、この反応混合物を室温で１時間撹拌した。この反応混合物をＤＣＭで希釈し、重炭酸ナトリウムの飽和溶液で洗浄し、有機層を乾燥させて、減圧下に濃縮した。残渣を酢酸エチル（２５ｍＬ）に溶かして、二炭酸ジｔｅｒｔ－ブチル（３６．６６ミリモル、８ｇ）に続いて１０％パラジウム担持カーボン（１ｇ，湿重量）を加えた。生じる反応混合物を、水素ガスを５５ｐｓｉで１８時間撹拌しながら使用する接触水素化へ処した。触媒をセライトのパッドに通して濾過し、このセライトパッドを酢酸エチル（２００ｍＬ）で洗浄して、合わせた濾液を濃縮した。残渣をヘキサン中２０％酢酸エチルで溶出させることによるフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、（±）－トランス－ピロリジン－１，３，４－トリカルボン酸１－ｔｅｒｔ－ブチルエステル３，４－ジエ

チルエステルを得た。

【０２２４】

（±）－トランス－ピロリジン－１，３，４－トリカルボン酸１－ｔｅｒｔ－ブチルエステル３，４－ジエチルエステル（１５．８５ミリモル、５ｇ）のＴＨＦ（５０ｍＬ）及びメタノール（５０ｍＬ）の混合物中の撹拌溶液へ$NaBH_4$（４ｇ）を１時間にわたり少量ずつ加えた。揮発物質を減圧下に除去した。残渣へ水を加えて、ＤＣＭで抽出した。有機層を乾燥させて、減圧下に濃縮した。残渣を酢酸エチルで溶出させることによるフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、（±）－トランス－３，４－ビス－ヒドロキシメチル－ピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルを得た。

【０２２５】

（±）－トランス－３，４－ビス－ヒドロキシメチル－ピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（２．０ミリモル、４６２ｍｇ）のＴＨＦ（４．０ｍＬ）中の撹拌溶液へ０℃でＮａＨ（鉱油中６０％分散液、２．５ミリモル、１００ｍｇ）を加えて、撹拌を室温で１０分間続けてから、４－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－３－ブチル－６－クロロ－ピリダジン（実施例１，１．０ミリモル、３５２ｍｇ）を加えた。生じる混合物を５０℃で１時間撹拌し、水へ注いで、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせて、減圧下に濃縮した。生成物を、酢酸エチル中１％メタノールを使用するカラムクロマトグラフィーによって精製して、（±）－トランス－３－［５－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－６－ブチル－ピリダジン－３－イルオキシメチル］－４－ヒドロキシメチル－ピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルを得て、これをジクロロメタン（１．０ｍＬ）に溶かし、ジオキサン中４．０Ｍ　ＨＣｌ（１．０ｍＬ）を加えて、室温で１時間撹拌した。溶媒を蒸発させて、（±）－トランス－｛４－［５－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－６－ブチル－ピリダジン－３－イルオキシメチル］－ピロリジン－３－イル｝－メタノール二塩酸塩を得た。

【０２２６】

（±）－トランス－｛４－［５－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－６－ブチル－ピリダジン－３－イルオキシメチル］－ピロリジン－３－イル｝－メタノール二塩酸塩（０．２ミリモル、１０４ｍｇ）のジクロロメタン（２．０ｍＬ）溶液へホルムアルデヒド水溶液（３７％，２．０ミリモル、０．２ｍＬ）と１滴の酢酸を加えた。次いで、トリアセトキシホウ水素化ナトリウム（２．０ミリモル、４２４ｍｇ）を加えた。この混合物を室温で０．５時間撹拌してから濃縮し、水／酢酸エチルで希釈して、$NaHCO_3$粉末で中和した。溶媒を真空で除去して、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ～ＤＣＭ＋ＭｅＯＨ中１０％　２Ｎアンモニア）によって精製して固形物を得て、これをＤＣＭ（１．０ｍＬ）に溶かし、エーテル中２Ｎ　ＨＣｌ（１．０ｍＬ）を加え、室温に１０分間保ち、濃縮し、ヘキサンで摩砕して、表題化合物（８８ｍｇ）を得た。LCMS: m/z 464 [M + 2]. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.83 及び 7.93 (1H, s), 7.45-7.55 (4H, m), 7.36-7.40 (2H, m), 7.31-7.35 (1H, m), 7.20-7.24 (2H, m), 5.20 (2H, s), 4.59-4.63 (2H, m), 3.63-3.95 (4H, m), 2.58-3.3 (9H, m), 1.44-1.53 (2H, m), 1.25-1.33 (2H, m), 0.81 (3H, t)。

【０２２７】

実施例７

（±）－トランス－４－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－３－ブチル－６－（４－メトキシメチル－１－メチル－ピロリジン－３－イルメトキシ）－ピリダジン二塩酸塩

（±）－トランス－３－［５－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－６－ブチル－ピリダジン－３－イルオキシメチル］－４－ヒドロキシメチル－ピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（実施例６，１．０ミリモル、５４７ｍｇ）のＴＨＦ（４．０ｍＬ）中の撹拌溶液へ０℃でＮａＨ（鉱油中６０％分散液、１．５ミリモル、６０ｍｇ）を加えて、撹拌を室温で１０分間続けてから、ヨウ化メチル（１．５ミリモル、９４μＬ）を加えた。生じる混合物を室温で２時間撹拌し、水へ注いで、酢酸エチルで抽出した。

有機層を合わせて、減圧下に濃縮した。生成物を、ヘキサン中５０％酢酸エチルを使用するカラムクロマトグラフィーによって精製して、（±）－トランス－３－［５－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－６－ブチル－ピリダジン－３－イルオキシメチル］－４－メトキシメチル－ピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルを得て、これをジクロロメタン（１．０ｍＬ）に溶かし、ジオキサン中４．０Ｍ　ＨＣｌ（１．０ｍＬ）を加えて、室温で１時間撹拌した。溶媒を蒸発させて、（±）－トランス－４－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－３－ブチル－６－（４－メトキシメチル－ピロリジン－３－イルメトキシ）－ピリダジン二塩酸塩を得た。

【０２２８】

上記のピリダジン二塩酸塩（０．５ミリモル、２６７ｍｇ）のジクロロメタン（２．０ｍＬ）溶液へホルムアルデヒド水溶液（３７％，１０ミリモル、１．０ｍＬ）と２滴の酢酸を加えた。次いで、トリアセトキシホウ水素化ナトリウム（１０ミリモル、２．１２ｇ）を加えた。この混合物を室温で０．５時間撹拌してから、濃縮した。次いで、この混合物を水／ＥｔＯＡｃで希釈して、$NaHCO_3$粉末で中和した。有機層を合わせて、Na_2SO_4で乾燥させた。溶媒を真空で除去して、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ～ＤＣＭ＋ＭｅＯＨ中１０％　２Ｎアンモニア）によって精製して固形物を得て、これをＤＣＭ（１．０ｍＬ）に溶かし、エーテル中２Ｎ　ＨＣｌ（１．０ｍＬ）を加え、室温に１０分間保ち、濃縮し、ヘキサンで摩砕して、表題化合物（２１１ｍｇ）を得た。LCMS: m/z 477 [M + 1]. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.83 及び 7.93 (1H, s), 7.45-7.55 (4H, m), 7.36-7.40 (2H, m), 7.31-7.35 (1H, m), 7.20-7.24 (2H, m), 5.20 (2H, s), 4.59-4.63 (2H, m), 3.63-3.95 (4H, m), 3.44 (3H, s), 2.58-3.23 (9H, m), 1.44-1.53 (2H, m), 1.25-1.33 (2H, m), 0.81 (3H, t)。

【０２２９】

実施例８

４－｛３－［５－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－６－ブチル－ピリダジン－３－イルオキシ］－プロピル｝－モルホリン二塩酸塩

３－モルホリン－４－イル－プロパン－１－オール（１．０ミリモル、０．１４５ｇ）のＴＨＦ（３ｍＬ）中の撹拌溶液へ０℃で水素化ナトリウム（鉱油中６０％分散液）（１．３ミリモル、０．０５２ｇ）を加えて、１５分間撹拌し続けた。この反応混合物をそのまま室温にした。この混合物へ４－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－３－ブチル－６－クロロ－ピリダジン（実施例１，０．７４ミリモル、０．２６ｇ）を加えた。添加の完了後、この反応混合物を７０℃まで３時間温めた。この反応物をSiO_2上へ濃縮して、ヘキサン中２０～５０％酢酸エチルを使用するフラッシュクロマトグラフィーより精製して、４－｛３－［５－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－６－ブチル－ピリダジン－３－イルオキシ］－プロピル｝－モルホリン（０．２６ｇ，７５％）を得た。この遊離アミンをＤＣＭとジエチルエーテル中２Ｎ　ＨＣｌに溶かし、この溶媒の蒸発を続けて、表題化合物を得ることができる。LCMS: m/z 463 [M + 1]. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.32-7.49 (5H, m), 7.21-7.26 (2H, m), 7.03-7.09 (2H, m), 6.74 (1H, s), 5.12 (2H, s), 4.58 (2H, t), 3.67-3.76 (4H, m), 2.83-2.91 (2H, m), 2.41-2.56 (6H, m), 1.98-2.08 (2H, m), 1.56-1.68 (2H, m), 1.21-1.33 (2H, m), 0.83 (3H, t)。

【０２３０】

実施例９

４－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－３－ブチル－６－（１－メチル－アゼチジン－３－イルメトキシ）－ピリダジン二塩酸塩

３－ヒドロキシメチル－アゼチジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１．５ミリモル、２８１ｍｇ）のＴＨＦ（４．０ｍＬ）中の撹拌溶液へ０℃でＮａＨ（鉱油中６０％分散液、１．５ミリモル、６０ｍｇ）を加えて、撹拌を室温で１０分間続けてから、４－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－３－ブチル－６－クロロ－ピリダジン（実施例１，１．０ミリモル、３５２ｍｇ）を加えた。生じる混合物を５０℃で１時間撹拌し、水へ注いで、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせて、減圧下に濃縮した。生成物を、

ヘキサン中５０％酢酸エチルを使用するカラムクロマトグラフィーによって精製して３－［５－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－６－ブチル－ピリダジン－３－イルオキシメチル］－アゼチジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルを得て、これをジクロロメタン（１．０ｍＬ）に溶かし、ジオキサン中４．０Ｍ　ＨＣｌ（１．０ｍＬ）を加えて、室温で１時間撹拌した。溶媒を蒸発させて、６－（アゼチジン－３－イルメトキシ）－４－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－３－ブチル－ピリダジン二塩酸塩を得た。

【０２３１】

上記のピリダジン二塩酸塩（０．３ミリモル、１４３ｍｇ）のジクロロメタン（２ｍＬ）溶液へホルムアルデヒド水溶液（３７％，１０ミリモル、１．０ｍＬ）と２滴の酢酸を加えた。次いで、トリアセトキシホウ水素化ナトリウム（１０ミリモル、２．１２ｇ）を加えた。この混合物を室温で０．５時間撹拌してから濃縮し、水／ＥｔＯＡｃで希釈して、$NaHCO_3$粉末で中和した。溶媒を真空で除去して、残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ～ＤＣＭ＋ＭｅＯＨ中１０％　２Ｎアンモニア）によって精製して固形物を得て、これをＤＣＭ（１．０ｍＬ）に溶かし、エーテル中２Ｎ　ＨＣｌ（１．０ｍＬ）を加え、室温に１０分間保ち、濃縮し、ヘキサンで摩砕して、表題化合物（１０６ｍｇ）を得た。LCMS: m/z 419 [M + 1]. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.84 (1H, s), 7.45-7.55 (4H, m), 7.36-7.40 (2H, m), 7.31-7.35 (1H, m), 7.20-7.24 (2H, m), 5.21 (2H, s), 4.42 (2H, d), 3.63-3.68 (2H, m), 3.02-3.17 (4H, m), 2.87 (3H, s), 2.25-2.33 (1H, m), 1.62 -1.74 (2H, m), 1.23 -1.33 (2H, m), 0.82 (3H, t)。

【０２３２】

実施例１０

４－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－３－ブチル－６－（１－メチル－ピロリジン－３－イルメトキシ）－ピリダジン二塩酸塩

３－ヒドロキシメチル－ピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１．５ミリモル、３０２ｍｇ）のＴＨＦ（４．０ｍＬ）中の撹拌溶液へ０℃でＮａＨ（鉱油中６０％分散液、１．５ミリモル、６０ｍｇ）を加えて、撹拌を室温で１０分間続けてから、４－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－３－ブチル－６－クロロ－ピリダジン（実施例１，１．０ミリモル、３５２ｍｇ）を加えた。生じる混合物を５０℃で１時間撹拌し、水へ注いで、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせて、減圧下に濃縮した。生成物を、ヘキサン中５０％酢酸エチルを使用するカラムクロマトグラフィーによって精製して、３－［５－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－６－ブチル－ピリダジン－３－イルオキシメチル］－ピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルを得て、これをジクロロメタン（１．０ｍＬ）に溶かし、ジオキサン中４．０Ｍ　ＨＣｌ（１．０ｍＬ）を加えて、室温で１時間撹拌した。溶媒を蒸発させて、４－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－３－ブチル－６－（ピロリジン－３－イルメトキシ）－ピリダジン二塩酸塩を得た。

【０２３３】

４－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－３－ブチル－６－（ピロリジン－３－イルメトキシ）－ピリダジン二塩酸塩（０．３ミリモル、１４７ｍｇ）のジクロロメタン（２ｍＬ）溶液へホルムアルデヒド水溶液（３７％，１０ミリモル、１．０ｍＬ）と２滴の酢酸を加えた。次いで、トリアセトキシホウ水素化ナトリウム（１０ミリモル、２．１２ｇ）を加えて、この混合物を室温で０．５時間撹拌してから、濃縮した。次いで、これを水／ＥｔＯＡｃで希釈して、$NaHCO_3$粉末で中和した。溶媒を真空で除去して、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ～ＤＣＭ＋ＭｅＯＨ中１０％　２Ｎ　NH_3）によって精製して無色の粘稠な固形物を得て、これをＤＣＭ（１．０ｍＬ）に溶かし、エーテル中２Ｎ　ＨＣｌ（１．０ｍＬ）を加え、室温に１０分間保ち、濃縮し、ヘキサンで摩砕して、表題化合物（１１７ｍｇ）を得た。LCMS: m/z 433 [M + 1]. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.82 (1H, s), 7.45-7.55 (4H, m), 7.36-7.40 (2H, m), 7.31-7.35 (1H, m), 7.21-7.24 (2H, m), 5.20 (2H, s), 4.43 (2H, d), 3.57-3.62 (2H, m), 3.05-3.17 (3H, m), 2.87 (3H, s), 2.14-2.30 (2H, m),1.70-1.81 (2H, m), 1.45-1.53 (2H, m), 1.23-1.33 (2H, m), 0.81 (3H, t)。

【０２３４】
実施例１１
４－［５－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－６－ブチル－ピリダジン－３－イルオキシメチル］－１－メチル－ピペリジン－４－オール二塩酸塩
ＡＤミックスα（４．０ｇ）のｔｅｒｔ－ブチルアルコール（２０ｍＬ）及び水中の撹拌溶液へ４－メチレン－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（８．５ミリモル、１．６８ｇ）を滴下した。この反応物を４８時間撹拌後、この反応物を亜硫酸ナトリウム（５ｇ）で冷まして、撹拌した。次いで、この反応物を酢酸エチル（１００ｍＬ）へ注いだ。有機層を塩水で洗浄し、乾燥させ、濃縮して、粗生成物（１．８ｇ，４６％）を得た。この化合物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、４－ヒドロキシ－４－ヒドロキシメチル－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルを得ることができる。
【０２３５】
上記のｔｅｒｔ－ブチルエステル（１．０ミリモル）の無水ＴＨＦ中の撹拌溶液を０℃で、水素化ナトリウム（鉱油中６０％分散液）（１．３ミリモル）で処理することができる。１５分間撹拌後、この反応混合物を室温にする。このアルコキシドの溶液へ４－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－３－ブチル－６－クロロ－ピリダジン（実施例１，０．７４ミリモル）を加えることができる。添加の完了後、この反応混合物は、５０℃まで３時間温めることができる。この反応物をSiO_2上で濃縮し、ヘキサン中２０～５０％酢酸エチルを使用するフラッシュクロマトグラフィーより精製して、４－［５－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－６－ブチル－ピリダジン－３－イルオキシメチル］－４－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルを得ることができる。
【０２３６】
ＤＣＭ中の上記のｔｅｒｔ－ブチルエステルをジオキサン中４Ｎ　ＨＣｌで処理して、１時間撹拌することができる。溶媒を減圧下に除去して、この塩をエチルエーテルで摩砕して濾過して、４－［５－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－６－ブチル－ピリダジン－３－イルオキシメチル］－ピペリジン－４－オール二塩酸塩を得ることができる。
【０２３７】
４－［５－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－６－ブチル－ピリダジン－３－イルオキシメチル］－ピペリジン－４－オール二塩酸塩（０．１ミリモル）、ホルムアルデヒド水溶液（３７％，０．３ミリモル）、及び分子篩いの無水ＤＣＭ懸濁液を２０分間撹拌することができる。この懸濁液へ室温でトリアセトキシホウ水素化ナトリウム（０．３ミリモル）を加えることができる。この反応混合物は、反応が完了するまで、ＬＣＭＳによってモニタリングしてよい。この反応物を飽和$NaHCO_3$で反応停止させて、層を分離させることができる。有機層を乾燥させて、溶媒を減圧下に除去することができる。この粗生成物を、ＤＣＭ中１～５％（ＭｅＯＨ中２Ｎアンモニア）を使用するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、４－［５－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－６－ブチル－ピリダジン－３－イルオキシメチル］－１－メチル－ピペリジン－４－オールを得ることができる。この中性のアミンは、ジエチルエーテル中２Ｎ　ＨＣｌとＤＣＭで処理することができる。揮発物質を減圧下に除去して、塩をジエチルエーテルで摩砕して濾過して、表題化合物を得ることができる。LCMS: m/z 463 [M+1]. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32-7.49 (5H, m), 7.19-7.25 (2H, m), 7.02-7.09 (2H, m), 6.78 (1H, bs), 5.12 (2H, s), 4.58-4.83 (1H, m), 4.32 (2H, s), 2.54-2.69 (3H, m), 2.40-2.51 (2H, m), 2.27-2.36 (3H, m), 1.71-1.83 (2H, m), 1.59-1.70 (2H, m), 1.18-1.51 (5H, m), 0.81 (3H, t)。
【０２３８】
実施例１２
４－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－６－（１－メチル－ピペリジン－４－イルオキシ）－３－プロピル－ピリダジン二塩酸塩
２－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチル－アセトアミド（

１０．５１ミリモル、３．０ｇ）の無水ＴＨＦ中の撹拌溶液へ０℃で臭化マグネシウムｎ－プロピル（ＴＨＦ中２．０Ｍ溶液、２０ｍＬ）を３０分にわたり滴下した。添加の完了後、この反応混合物を室温へ温めて、３０分間撹拌した。この反応混合物を０℃へ冷やして、飽和NH_4Cl水溶液に続いて酢酸エチルを滴下することによって反応停止させた。有機層を分離させ、乾燥させ、濾過して、減圧下に濃縮した。残渣をヘキサン中５％酢酸エチルで溶出させることによるフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－ペンタン－２－オンを得た。

【０２３９】

１－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－ペンタン－２－オン（２．９８ミリモル、１１．４ｇ）、トルエン中のオキソ－酢酸エチルエステル溶液（８ｍＬ，トルエン中５０％溶液）、及びトリエチルアミン（２ｍＬ）の混合物を周囲温度で２４時間撹拌した。揮発物質を減圧下に除去して、生じる残渣をヘキサン中３０％酢酸エチルで溶出させることによって使用するフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、３－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－２－ヒドロキシ－４－オキソ－ヘプタン酸エチルエステルを得た。

【０２４０】

このエチルエステル（１．８４ミリモル，０．６８ｇ）とヒドラジン水和物（２ｍＬ）の酢酸（４ｍＬ）中の混合物を１２０℃で３時間撹拌し続けた。この反応混合物を室温へ冷やし、水を加えて、沈殿した固形物を濾過して、この固形物を高真空下に乾燥させた。LCMS: m/z 322.14 [M+2]。この固形物を$POCl_3$（３ｍＬ）に取って、この混合物を９０℃で１時間撹拌し続けた。この反応混合物を減圧下に濃縮し、残渣へ氷を加えて、１時間撹拌した。これをＤＣＭ（３ｘ２５ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過して、減圧下に濃縮した。生じる残渣をヘキサン中１０％酢酸エチルで溶出させることによるフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、４－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－６－クロロ－３－プロピル－ピリダジンを得た。

【０２４１】

４－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（０．４９ミリモル、０．１ｇ）のＴＨＦ（１．５ｍＬ）中の撹拌溶液へ室温でＮａＨ（５０ｍｇ）に続いて４－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－６－クロロ－３－プロピル－ピリダジン（０．４４ミリモル、０．１５ｇ）を加えた。この混合物を７０℃で４時間撹拌した。この反応混合物を室温へ冷やし、メタノールでの滴下によって反応停止させて、揮発物質を減圧下に除去した。この残渣を２０％酢酸エチルで溶出させることによるフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、４－［５－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－６－プロピル－ピリダジン－３－イルオキシ］－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルを得た。

【０２４２】

上記のｔｅｒｔ－ブチルエステル（０．１７８ミリモル、０．０９ｇ）のＤＣＭ（１ｍＬ）中の撹拌溶液へジオキサン中４Ｎ　ＨＣｌ（３ｍＬ）を加えて、室温で３０分間撹拌し続けた。揮発物質を減圧下に除去した。残渣をＤＣＭ（２ｍＬ）に取って、ホルムアルデヒド溶液（２ｍＬ）に続いてトリアセトキシホウ水素化ナトリウム（０．３ｇ）を加えて、室温で２０分間撹拌した。有機層を分離させて、酢酸エチル（２００ｍＬ）に続いて酢酸エチル中１０％メタノール性アンモニア溶液（メタノール中２Ｍアンモニア）で溶出させることによるフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、４－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－６－（１－メチル－ピペリジン－４－イルオキシ）－３－プロピル－ピリダジンを得た。これをＤＣＭ（２ｍＬ）に溶かしてから、ジオキサン中４Ｎ　ＨＣｌ（２ｍＬ）を加えた。揮発物質を除去し、生じる固形物をエーテル（２ｍＬ）で洗浄してこの固形物を真空下に乾燥させて、表題化合物を得た。LCMS: m/z 420 [M + 1]. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.67 及び 7.76 (1H, s), 7.44-7.50 (5H, m), 7.31-7.41 (2H, m), 7.19-7.24 (2H, m), 5.54-5.39 (1H, m), 5.19 及び5.2 (2H, s), 3.2-3.74 (4H, m), 3.05-3.14 (2H, m), 2.94 (3H, s), 2.04-2.57 (4H, m), 1.51-1.61

(2H, m), 0.89 (3H, t)。

【０２４３】

実施例１３

４－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－６－（１－メチル－ピペリジン－４－イルオキシ）－３－トリフルオロメチル－ピリダジン二塩酸塩

（４－ベンジルオキシ－フェニル）－酢酸メチルエステル（１１．７ミリモル、３．０ｇ）、トリメチル－トリフルオロメチル－シラン、及びフッ化セシウムのＴＨＦ中の混合物を室温で２時間撹拌することができる。ＴＬＣによって示されるようなエステルの消費時に、塩酸塩を加えることができる。この混合物を、ＴＬＣによって示されるように中間体が消失するまで室温でさらに撹拌して、３－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－１，１，１－トリフルオロ－プロパン－２－オンを得ることができる。

【０２４４】

３－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－１，１，１－トリフルオロ－プロパン－２－オン、オキソ－酢酸エチルエステル（１．３当量）、及びトリエチルアミン（３当量）のＴＨＦ中の混合物を室温で撹拌することができる。この反応混合物を真空で濃縮して、残渣をヒドラジン水和物及び酢酸とともに１２０℃で加熱して、５－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－６－トリフルオロメチル－２Ｈ－ピリダジン－３－オンを白色の固形物として得ることができる。

【０２４５】

この５－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－６－トリフルオロメチル－２Ｈ－ピリダジン－３－オン（０．４９１ミリモル、１７０ｍｇ）とオキシ塩化リン（Ｖ）の混合物を９０℃で２時間加熱することができる。この反応混合物を真空で濃縮して、残渣へ氷を加えることができる。この混合物を固体重炭酸ナトリウムで中和して、ジエチルエーテルで抽出することができる。シリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによる精製によって、４－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－６－クロロ－３－トリフルオロメチル－ピリダジンを白色の固形物として得る。

【０２４６】

４－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－６－クロロ－３－トリフルオロメチル－ピリダジンのＴＨＦ中の４－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル及びカリウムｔｅｒｔ－ブトキシドとの反応より、４－［５－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－６－トリフルオロメチル－ピリダジン－３－イルオキシ］－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルを入手することができる。

【０２４７】

４－［５－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－６－トリフルオロメチル－ピリダジン－３－イルオキシ］－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルをジオキサン中４Ｎ　ＨＣｌで処理することによって、４－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－６－（ピペリジン－４－イルオキシ）－３－トリフルオロメチル－ピリダジン二塩酸塩を入手することができる。LCMS: m/z 431 [M + 1]。

【０２４８】

４－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－６－（ピペリジン－４－イルオキシ）－３－トリフルオロメチル－ピリダジン二塩酸塩のホルムアルデヒド水溶液（３７％）とトリアセトキシホウ水素化ナトリウムとの反応、引き続き、ジオキサン中４Ｎ　ＨＣｌを使用して二塩酸塩へ変換することによって、４－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－６－（１－メチル－ピペリジン－４－イルオキシ）－３－トリフルオロメチル－ピリダジン二塩酸塩を入手することができる。LCMS: m/z 446 [M + 2]. ^{1}H NMR (遊離塩基、400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.28-7.47 (7H, m), 7.06 (2H, dd), 6.91 (1H, s), 5.43-5.47 (1H, m), 5.12 (2H, s), 2.75-2.78 (2H, m), 2.33 (5H, m), 2.26-2.15 (2H, m), 1.89-1.97 (2H, m)。

【０２４９】

実施例１４

３－ブチル－４－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－６－（１－メチル－ピペ

リジン－４－イルオキシ）－ピリダジン二塩酸塩
（４－ヒドロキシ－フェニル）－酢酸メチルエステル（６０１ミリモル、９９．９ｇ）、トリフェニルホスフィン（１８０３ミリモル、４７３ｇ）、及びシクロヘキサノール（１８０３ミリモル、１８０．６ｇ，１８８．５ｍＬ）の無水ＴＨＦ（１８００ｍＬ）中の音波処理溶液へN_2雰囲気下にＤＩＡＤ（１８０３ミリモル、３６４．６ｇ，３５５ｍＬ）を２０分にわたり滴下した．添加の完了後、音波処理をさらに３０分間続けた。この反応混合物を減圧下に濃縮して、０～５％酢酸エチル／ヘキサンを溶出液として使用する１ｋｇ　SiO_2のカラムに通して濾過した。生じる生成物を６００ｍＬのヘキサンに取って、一晩撹拌し、濾過して、この固形物をヘキサン（３Ｘ５００ｍＬ）で洗浄した。溶媒の除去によって、（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－酢酸メチルエステル（２１０ｇ）を得た。このメチルエステル（２１０ｇ）のＴＨＦ（１２００ｍＬ）及びメタノール（４００ｍＬ）中の撹拌溶液へ２Ｎ　ＮａＯＨ（約８モル）を加えて、この溶液を一晩撹拌した。ほとんどの揮発物質を減圧下に除去し、水層をエーテル（３ｘ１００ｍＬ）で抽出して、水層を水（３００ｍＬ）で希釈した。これを６Ｎ　ＨＣｌで約３のｐＨへ酸性化して、エーテル（３ｘ２００ｍＬ）で抽出した。合わせたエーテル層を塩水（１００ｍＬ）で洗浄し、乾燥（Na_2SO_4）させ、濾過して、濃縮して、（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－酢酸を得た。

【０２５０】

（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－酢酸（１８１ミリモル、４２．４ｇ）の無水ＤＣＭ（２００ｍＬ）中の撹拌溶液へ０℃で塩化オキサリル（３６２ミリモル、３６．６ｍＬ）を加えて、１２時間撹拌し続けると、この時間の間に、反応混合物は、ゆっくり室温へ達した。この反応混合物を真空で濃縮して揮発性の不純物を除去して、高真空下に乾燥させた。Ｎ，Ｏ－ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩（２２６ミリモル、２２．１ｇ）及びＮ－メチルモルホリン（４０７ミリモル、４４．８ｍＬ）の無水ＤＣＭ（２００ｍＬ）中の撹拌溶液へ上記で入手した酸塩化物を０℃で加え、滴下してＤＣＭ（５０ｍＬ）に溶かした。この反応混合物を１２時間撹拌して、それが室温へゆっくり達することを可能にした。この反応混合物を水（２ｘ２００ｍＬ）、塩水（１００ｍＬ）で洗浄し、乾燥（Na_2SO_4）させ、濾過して、減圧下に濃縮した。残渣をヘキサン中２０～３０％酢酸エチルでの３３０ｇ　SiO_2カートリッジで精製して、２－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチル－アセトアミドを得た。

【０２５１】

２－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチル－アセトアミド（１４９ミリモル、４１．４ｇ）の無水ＴＨＦ（１５０ｍＬ）中の撹拌溶液へ－７８℃でｎ－ブチルリチウム（ヘキサン中１．６Ｍ，２９８ミリモル、１８６ｍＬ）を４５分にわたり滴下した。ドライアイス／アセトン浴を氷浴に換えて、この反応物をさらに３０分間撹拌した。ＴＬＣ（ヘキサン中３０％酢酸エチル）分析は、出発材料の完全な消費を示した。この反応混合物を飽和塩化アンモニウム（１００ｍＬ）の０℃での添加によって反応停止させ、水（１２５ｍＬ）でさらに希釈して、酢酸エチル（２ｘ１５０ｍＬ）で抽出した。合わせた酢酸エチル層を塩水（１００ｍＬ）で洗浄し、乾燥（Na_2SO_4）させ、濾過して、減圧下に濃縮した。残渣をヘキサン中６％酢酸エチルに溶かして、１１０ｇ　SiO_2カラムに通して濾過した。このカラムをヘキサン中６％酢酸エチルで溶出させて、溶媒の蒸発時に、１－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ヘキサン－２－オンを得た。

【０２５２】

１－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ヘキサン－２－オン（８６．４ミリモル、２３．７ｇ）及びトリエチルアミン（８６．４ミリモル、１２．１ｍＬ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）中の撹拌溶液へグリオキシル酸エチルの溶液（トルエン中５０％，４３２ミリモル、８６ｍＬ）を加えて１２時間撹拌し続けると、この時間の間に、ＴＬＣによって判定されるように、出発材料が完全に消費された。揮発物質の真空での除去後、粗生成物をヘキサン中１０～１５％酢酸エチルでの３００ｇ　SiO_2カートリッジで精製して、３

－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－２－ヒドロキシ－４－オキソ－オクタン酸エチルエステルを得た。

【０２５３】

このオクタン酸エチルエステル（１０５ミリモル、３９．５ｇ）の氷酢酸（２５．５ｍＬ）中の撹拌溶液へヒドラジン水和物（５２５ミリモル、２５．５ｍＬ）を加えて、この反応物を１００℃で１２時間加熱した。冷却後、揮発物質を真空で除去し、残渣を酢酸エチル（３００ｍＬ）に溶かした。有機層を水（１００ｍＬ）、飽和ＮａＨＣＯ$_3$（３ｘ１００ｍＬ）、塩水（１００ｍＬ）で洗浄し、乾燥（Na_2SO_4）させ、濾過して、減圧下に濃縮した。残渣を酢酸エチル（２００ｍＬ）及びヘキサン（３００ｍＬ）の混合物より再結晶させて、６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－２Ｈ－ピリダジン－３－オンを得た。

【０２５４】

ピリダジン－３－オン（５８．４ミリモル、１９．１ｇ）のオキシ塩化リン（２９２ミリモル、２６．７ｍＬ）懸濁液を９０℃で３０分間撹拌しながら加熱すると、この時間の間に、ＴＬＣによって判定されるように、出発材料が完全に消費された。この反応混合物を室温へ冷やして、揮発物質を真空で除去した。残渣を酢酸エチル（２００ｍＬ）に溶かし、飽和ＮａＨＣＯ$_3$（３ｘ１００ｍＬ）、塩水（１００ｍＬ）で洗浄し、乾燥（Na_2SO_4）させ、濾過して、減圧下に濃縮した。残渣をヘキサン中０～１０％酢酸エチルで溶出させる３３０ｇ　SiO_2カートリッジで精製して、３－ブチル－６－クロロ－４－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジンを得た。

【０２５５】

４－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（９４．２ミリモル、１８．９７ｇ）のＴＨＦ（１００ｍＬ）中の撹拌溶液へカリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（８７．０ミリモル、９．７６ｇ）を室温で加えて、１５分間撹拌し続けた。この反応混合物を、氷浴を使用して０℃へ冷やした。これへ３－ブチル－６－クロロ－４－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン（７２．５ミリモル、２５．０ｇ）のＴＨＦ（１００ｍＬ）溶液を加えた。この反応混合物を、一晩撹拌しながら、そのままゆっくり室温へ戻した。この反応物を水（３００ｍＬ）及び酢酸エチル（３００ｍＬ）の混合物へ注いだ。この混合物を振り混ぜて、分離させた。水層を酢酸エチル（２ｘ１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、乾燥（Na_2SO_4）させ、濾過して、減圧下に濃縮した。酢酸エチル／ヘキサン勾配を使用する３３０ｇ　SiO_2カートリッジで残渣を精製して、４－［６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－イルオキシ］－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルを得た。

【０２５６】

このｔｅｒｔ－ブチルエステル（３９．２ミリモル、２０．０ｇ）のＤＣＭ（５０ｍＬ）溶液へジオキサン中４Ｎ　ＨＣｌ（５０ｍＬ）を加えて、この反応物を４５分間撹拌した。溶媒を真空で除去して、残渣を無水エチルエーテル（５０ｍＬ）で摩砕して濾過して、ケークをエチルエーテル（５０ｍＬ）で洗浄した。この灰白色の固形物を高真空下に５０℃で一晩乾燥させて、３－ブチル－４－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－６－（ピペリジン－４－イルオキシ）－ピリダジン二塩酸塩を得た。

【０２５７】

３－ブチル－４－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－６－（ピペリジン－４－イルオキシ）－ピリダジン二塩酸塩（０．２ミリモル、８２ｍｇ）のＤＣＭ（２ｍＬ）溶液へホルムアルデヒド水溶液（３７％，２ミリモル、０．２ｍＬ）と１滴の酢酸を加えた。次いで、トリアセトキシホウ水素化ナトリウム（２ミリモル、４２４ｍｇ）を加えて、この混合物を室温で０．５時間撹拌してから濃縮した。次いで、これを水／ＥｔＯＡｃで希釈して、ＮａＨＣＯ$_3$粉末で中和した。有機層を合わせてNa_2SO_4で乾燥させた。溶媒を真空で除去して、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ～ＤＣＭ＋ＭｅＯＨ中１０％　２Ｎアンモニア）によって精製して、３－ブチル－４－（４－シクロヘキシ

ルオキシ－フェニル）－６－（１－メチル－ピペリジン－４－イルオキシ）－ピリダジンを得た。この固形物を１ｍＬ　ＤＣＭに溶かし、エーテル中２Ｎ　ＨＣｌ（１ｍＬ）を加えて、室温に１０分間保ち、濃縮し、ヘキサンで摩砕して、表題化合物（７９ｍｇ）を得た。LCMS: m/z 425 [M + 1]. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.78 及び 7.86 (1H, s), 7.45-7.50 (2H, m), 7.11-7.15 (2H, m), 5.35-5.53 (1H, m), 4.42-4.49 (1H, m), 3.24-3.69 (4H, m), 3.12-3.17 (2H, m), 2.94 (3H, s), 1.90-2.58 (6H, m), 1.78-1.86 (2H, m), 1.34-1.64 (8H, m), 1.25-1.32 (2H, m), 0.82 (3H, t)。

【０２５８】

実施例１５

３－｛４－［６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－イルオキシ］－ピペリジン－１－イル｝－プロピオン酸エチルエステル二塩酸塩

３－ブチル－４－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－６－（ピペリジン－４－イルオキシ）－ピリダジン二塩酸塩（実施例１４，２．０ミリモル、９６５ｍｇ）のＤＣＭ（５ｍＬ）溶液へアクリル酸エチル（６．０ミリモル、０．６６ｍＬ）とＤＩＥＡ（６．０ミリモル、１．０５ｍＬ）を加えた。この混合物を室温で一晩撹拌してから濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ～ＤＣＭ＋ＭｅＯＨ中１０％　２Ｎ　NH_3）によって精製して無色の粘稠な固形物を得て、これをＤＣＭ（２．０ｍＬ）に溶かし、エーテル中２Ｎ　ＨＣｌ（２．０ｍＬ）を加え、室温に１０分間保ち、濃縮し、ヘキサンで摩砕して、表題化合物（７９２ｍｇ）を得た。LCMS: m/z 512 [M + 2]. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.30-7.34 (2H, m), 7.01-7.07 (3H, m), 5.47-5.53 (1H, m), 4.37-4.43 (1H, m), 4.20 (2H, q), 3.35-3.70 (5H, m), 2.87-2.95 (5H, m), 2.20-2.35 (4H, m), 1.96-2.03 (2H, m), 1.78-1.84 (2H, m), 1.35-1.64 (7H, m), 1.28 (3H, t), 1.20-1.26 (3H, m), 0.80 (3H, t)。

【０２５９】

実施例１６

３－｛４－［６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－イルオキシ］－ピペリジン－１－イル｝－Ｎ，Ｎ－ジメチル－プロピオンアミド二塩酸塩

３－｛４－［６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－イルオキシ］－ピペリジン－１－イル｝－プロピオン酸エチルエステル二塩酸塩（実施例１５，１．０ミリモル、５８３ｍｇ）のＴＨＦ－ＭｅＯＨ－H_2O（１：１：１，３ｍＬ）溶液へＬｉＯＨ（２０ミリモル、４８０ｍｇ）を加えた。この混合物を１００℃で１０分間撹拌した。次いで、この混合物を水／ＥｔＯＡｃで希釈して、酢酸で中和した。有機層を合わせ、乾燥させて真空で濃縮して、残渣をＤＭＦ（２ｍＬ）に溶かした。この混合物へジメチルアミン塩酸塩（３．０ミリモル、２４５ｍｇ）、ＨＢＴＵ（３．０ミリモル、１．１４ｇ）、ＤＩＥＡ（３．０ミリモル、０．５３ｍＬ）を加えて、この混合物を１００℃で２時間撹拌した。次いで、これを水／ＥｔＯＡｃで希釈して、酢酸で中和した。有機層を合わせ、乾燥させて真空で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ～ＤＣＭ＋ＭｅＯＨ中１０％　２Ｎアンモニア）によって精製して無色の粘稠な固形物を得て、これをＤＣＭ（２ｍＬ）に溶かし、エーテル中２Ｎ　ＨＣｌ（２ｍＬ）を加え、室温に１０分間保ち、濃縮し、ヘキサンで摩砕して、表題化合物（２７９ｍｇ）を得た。LCMS: m/z 510 [M + 1]. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.31-7.35 (2H, m), 7.01-7.07 (3H, m), 5.46-5.52 (1H, m), 4.37-4.43 (1H, m), 3.35-3.50 (5H, m), 3.03 (6H, s), 2.87-2.95 (5H, m), 2.20-2.35 (4H, m), 1.96-2.03 (2H, m), 1.78-1.84 (2H, m), 1.27-1.63 (8H, m), 1.20-1.24 (2H, m), 0.80 (3H, t)。

【０２６０】

実施例１７

２－｛４－［６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－イルオキシ］－ピペリジン－１－イル｝－エタノール二塩酸塩

３－ブチル－４－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－６－（ピペリジン－４－

イルオキシ）－ピリダジン二塩酸塩（実施例１４，０．１ミリモル、４９ｍｇ）のＥｔＯＨ（１ｍＬ）溶液へ２－ブロモエタノール（０．３ミリモル、２２μＬ）と炭酸カリウム（０．４ミリモル、５６ｍｇ）を加えた。この混合物を室温で３時間撹拌してから、水／ＥｔＯＡｃで希釈した。有機層を合わせ、乾燥させて真空で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ～ＤＣＭ＋ＭｅＯＨ中１０％　２Ｎアンモニア）によって精製して無色の粘稠な固形物を得て、これをＤＣＭ（１ｍＬ）に溶かし、エーテル中１Ｎ　ＨＣｌ（１ｍＬ）を加え、室温に１０分間保ち、濃縮し、ヘキサンで摩砕して、表題化合物（１２ｍｇ）を得た。LCMS: m/z 456 [M + 2]. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.78 (1H, s), 7.45-7.49 (2H, m), 7.12-7.17 (2H, m), 5.38-5.57 (1H, m), 4.41-4.48 (1H, m), 3.91-3.95 (2H, m), 3.60-3.81 (2H, m), 3.32-3.47 (4H, m), 3.12-3.17 (2H, m), 2.10-2.59 (5H, m), 1.98-2.04 (2H, m), 1.78-1.84 (2H, m), 1.35-1.63 (7H, m), 1.26-1.33 (2H, m), 0.82 (3H, t)。

【０２６１】

実施例１８

３－ブチル－４－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－６－［１－（２－［１，３］ジオキサン－２－イル－エチル）－ピペリジン－４－イルオキシ］－ピリダジン二塩酸塩

３－ブチル－４－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－６－（ピペリジン－４－イルオキシ）－ピリダジン二塩酸塩（実施例１４，０．１ミリモル、４９ｍｇ）のＤＭＦ（１ｍＬ）溶液へ２－（２－ブロモエチル）－１，３－ジオキサン（０．３ミリモル、４０μＬ）と炭酸カリウム（０．４ミリモル、５６ｍｇ）を加えた。この混合物を室温で３時間撹拌した。次いで、これを水／ＥｔＯＡｃで希釈した。有機層を合わせ、乾燥させて真空で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ～ＤＣＭ＋ＭｅＯＨ中１０％　２Ｎアンモニア）によって精製して無色の粘稠な固形物を得て、これをＤＣＭ（１ｍＬ）に溶かし、エーテル中１Ｎ　ＨＣｌ（１ｍＬ）を加え、室温に１０分間保ち、濃縮し、ヘキサンで摩砕して、表題化合物（２２ｍｇ）を得た。LCMS: m/z 525 [M + 1]. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.72 及び 7.81 (1H, s), 7.44-7.49 (2H, m), 7.12-7.17 (2H, m), 5.38-5.57 (1H, m), 4.76-4.79 (1H, m), 4.41-4.48 (1H, m), 4.06-4.13 (2H, m), 3.72-3.86 (3H, m), 3.55-3.60 (1H, m), 3.22-3.39 (4H, m), 3.12-3.17 (2H, m), 2.23-2.57 (3H, m), 1.98-2.17 (6H, m), 1.79-1.86 (2H, m), 1.23-1.64 (11H, m), 0.82 (3H, t)。

【０２６２】

実施例１９

３－ブチル－４－［４－（４，４－ジフルオロ－シクロヘキシルオキシ）－フェニル］－６－（１－メチル－ピペリジン－４－イルオキシ）－ピリダジン二塩酸塩

４－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－３－ブチル－６－（１－メチル－ピペリジン－４－イルオキシ）－ピリダジン（実施例１，１４ミリモル、６．０４ｇ）のメタノール／酢酸エチル（１００ｍＬ，１／１）溶液へ１０％パラジウム担持活性炭（１０重量％，０．６０ｇ）を加えた。この混合物を真空下に反復的に３回脱気して水素で満たした。次いで、この反応物へ水素バルーンを付け、これを室温で２時間撹拌した。ＴＬＣ／ＬＣＭＳによって完了までモニタリングした。次いで、この混合物をセライトに通して濾過して、このセライトケークを（１／１）メタノール／酢酸エチルで３回洗浄して、有機層を合わせて濃縮して、４－［３－ブチル－６－（１－メチル－ピペリジン－４－イルオキシ）－ピリダジン－４－イル］－フェノール（４．０６ｇ，収率８５％）を白色の粉末として得て、これを次の工程に直接使用した。

【０２６３】

上記のフェノール（０．５ミリモル、１７１ｍｇ）の乾燥ＴＨＦ（１ｍＬ）溶液へ４，４－ジフルオロ－シクロヘキサノール（１．５ミリモル、２０５ｍｇ）とトリフェニルホスフィン（１．５ミリモル、３９４ｍｇ）を加えた。音波処理しながら、アゾジカルボン酸ジイソプロピル（１．５ミリモル、２９６μＬ）を加えた。この混合物をさらに１時間

音波処理してから、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ～ＤＣＭ＋１０％　ＭｅＯＨ）によって精製して無色の粘稠な固形物とし、これをＤＣＭ（２．０ｍＬ）に溶かし、エーテル中２Ｎ　ＨＣｌ（２．０ｍＬ）を加え、濃縮し、ヘキサンで摩砕して、表題化合物（１１５ｍｇ）を得た。LCMS: m/z 461 [M + 1]. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.36-7.39 (2H, m), 7.16-7.19 (2H, m), 7.00 (1H, s), 5.43 (1H, bs), 4.62-4.67 (1H, m), 2.90-2.95 (2H, m), 2.78 (3H, s), 2.61-2.69 (2H, m), 2.14-2.42 (9H, m), 1.68-1.98 (3H, m), 1.43-1.55 (3H, m), 1.20-1.38 (3H, m), 0.81 (3H, t)。

【０２６４】

実施例２０

３－ブチル－４－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－６－｛１－［２－（５－メチル－［１，３，４］オキサジアゾール－２－イル）－エチル］－ピペリジン－４－イルオキシ｝－ピリダジン二塩酸塩

３－ブチル－４－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－６－（ピペリジン－４－イルオキシ）－ピリダジン（実施例１４，０．２４４ミリモル、１００ｍｇ）及びアクリル酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（２ｍＬ）の混合物を室温で２０時間撹拌することができる。有機溶媒を真空で除去し得て、この残渣をＤＣＭ中１～２％のＭｅＯＨを使用するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、３－｛４－［６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－イルオキシ］－ピペリジン－１－イル｝－プロピオン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルを得る。

【０２６５】

このｔｅｒｔ－ブチルエステル（先の工程より）のヒドラジン（０．５ｍＬ）及びエタノール（２ｍＬ）との混合物を加熱して、揮発物質の真空での蒸発の後で、３－｛４－［６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－イルオキシ］－ピペリジン－１－イル｝－プロピオン酸ヒドラジドを得ることができる。

【０２６６】

このヒドラジド（先の工程より）の１，１，１－トリメトキシ－エタン（２ｍＬ）中の混合物を還流させることができる。有機性の揮発物質を真空で除去して、残渣を、ＤＣＭ中１～３％のＭｅＯＨを使用するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して３－ブチル－４－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－６－｛１－［２－（５－メチル－［１，３，４］オキサジアゾール－２－イル）－エチル］－ピペリジン－４－イルオキシ｝－ピリダジンを得ることができて、これをその二塩酸塩へ変換してよい。^{1}H NMR (遊離塩基, 400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.20 (2H, dd), 6.96 (2H, dd), 6.72 (1H, s), 5.30-5.36 (1H, m), 4.26-4.32 (1H, m), 3.01-3.04 (2H, m), 2.81-2.87 (6H, m), 2.50 (3H, s), 2.35-2.41 (2H, m), 1.24-2.18 (18H, m), 0.82 (3H, t)。

【０２６７】

実施例２１

３－ブチル－４－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－６－｛１－［２－（２－メチル－２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－エチル］－ピペリジン－４－イルオキシ｝－ピリダジン二塩酸塩

３－ブチル－４－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－６－（ピペリジン－４－イルオキシ）－ピリダジン（実施例１４，０．２４４ミリモル、１００ｍｇ）及びアクリロニトリル（１ｍＬ）の混合物を室温で２０時間撹拌することができる。有機溶媒を真空で除去して、残渣をＤＣＭ中１～２％のＭｅＯＨを使用するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、３－｛４－［６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－イルオキシ］－ピペリジン－１－イル｝－プロピオンニトリルを得ることができる。

【０２６８】

このプロピオンニトリル（先の工程より）、アジ化ナトリウム（２．０当量）、臭化亜鉛（１．０当量）のイソプロパノール及び水中の混合物を２時間還流させることができる。この粗生成物、３－ブチル－４－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－６－｛１

－［２－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）－エチル］－ピペリジン－４－イルオキシ｝－ピリダジンは、さらに精製せずに次の工程に使用することができる。

【０２６９】

このピリダジン（先の工程より）は、（トリメチルシリル）ジアゾメタン、ヘキサン中２Ｍ溶液（２ｍＬ）と２時間反応させることができる。この反応物をＭｅＯＨで反応停止させることができる。この反応混合物をＤＣＭと水の間で分配することができる。ＤＣＭ層を分離させて、硫酸ナトリウムで乾燥させることができる。カラムクロマトグラフィーによる精製によって、３－ブチル－４－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－６－｛１－［２－（２－メチル－２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－エチル］－ピペリジン－４－イルオキシ｝－ピリダジン（２種の位置異性体の混合物、２０ｍｇ）を得て、これをその二塩酸塩へ変換してよい。^{1}H NMR（遊離塩基、400 MHz, $CDCl_3$）δ 7.15 (2H, dd), 6.90 (2H, dd), 6.66 (1H, s), 5.25-5.31 (1H, m), 4.21-4.27 (4H, m), 2.97-3.06 (2H, m), 2.74-2.81 (6H, m), 2.31-2.37 (2H, m), 1.18-2.12 (18H, m), 0.76 (3H, t)。

【０２７０】

実施例２２

１－｛４－［６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－イルオキシ］－ピペリジン－１－イル｝－２－メチル－プロパン－２－オール二塩酸塩

３－ブチル－４－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－６－（ピペリジン－４－イルオキシ）－ピリダジン二塩酸塩（実施例１４，０．２ミリモル、９７ｍｇ）のＥｔＯＨ（２ｍＬ）溶液へ１－クロロ－２－メチル－２－プロパノール（０．４ミリモル、４４μＬ）と炭酸カリウム（０．６ミリモル、８３ｍｇ）を加えた。そして、この混合物を５０℃で４時間撹拌した。次いで、これを水／ＥｔＯＡｃで希釈した。有機層を合わせ、乾燥させて真空で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ～ＤＣＭ＋１０％ＭｅＯＨ）によって精製して無色の粘稠な固形物を得て、これをＤＣＭ（２ｍＬ）に溶かし、エーテル中１Ｎ　ＨＣｌ（２ｍＬ）を加え、室温に１０分間保ち、濃縮し、ヘキサンで摩砕して、１－｛４－［６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－イルオキシ］－ピペリジン－１－イル｝－２－メチル－プロパン－２－オール二塩酸塩（８６ｍｇ，収率７７％）を得た。LCMS: m/z 483 [M+1]. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.53 及び 7.62 (1H, s), 7.41-7.46 (2H, m), 7.10-7.14 (2H, m), 5.42-5.52 (1H, m), 4.41-4.46 (1H, m), 3.65-3.83 (2H, m), 3.25-3.47 (3H, m), 3.05-3.12 (2H, m), 2.22-2.55 (5H, m), 1.98-2.03 (2H, m), 1.78-1.83 (2H, m), 1.40-1.63 (7H, m), 1.38 (6H, s), 1.22-1.36 (3H, m), 0.81 (3H, t)。

【０２７１】

実施例２３

３－ブチル－４－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－６－［１－（２－メトキシ－エチル）－ピペリジン－４－イルオキシ］－ピリダジン二塩酸塩

３－ブチル－４－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－６－（ピペリジン－４－イルオキシ）－ピリダジン二塩酸塩（実施例１４，０．２ミリモル、９７ｍｇ）のＥｔＯＨ（２ｍＬ）溶液へ２－ブロモエチルメチルエーテル（０．６ミリモル、５７μＬ）と炭酸カリウム（０．６ミリモル、８３ｍｇ）を加えた。この混合物を６０℃で３時間撹拌してから、室温へ冷やして、セライトに通して濾過した。このセライトケークをＤＣＭで洗浄した。有機層を合わせて真空で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ～ＤＣＭ＋ＭｅＯＨ中１０％　２Ｎ　NH_3）によって精製して無色の粘稠な固形物を得て、これをＤＣＭ（２ｍＬ）に溶かし、エーテル中１Ｎ　ＨＣｌ（２ｍＬ）を加え、室温に１０分間保ち、濃縮し、ヘキサンで摩砕して、表題化合物（５２ｍｇ）を得た。LCMS: m/z 469 [M+1]. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.31-7.40 (3H, m), 7.06-7.10 (2H, m), 5.38-5.57 (1H, m), 4.39-4.44 (1H, m), 3.53-3.78 (4H, m), 3.43 (3H, s), 3.25-3.42 (4H, m), 2.96-3.02 (2H, m), 2.04-2.55 (4H, m), 1.97-2.02 (2H, m), 1.78-1.83 (2H, m), 1.29-1.62 (8H, m), 1.22-1.30 (2H, m), 0.80 (3H, t)。

【０２７２】
実施例２４
（±）－シス－４－［６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－イルオキシメチル］－１－メチル－ピペリジン－３－オール二塩酸塩
（±）－シス－４－［６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－イルオキシメチル］－ピペリジン－３－オール二塩酸塩（実施例３５，約０．２ミリモル）のジクロロメタン（２．０ｍＬ）中の撹拌溶液へホルムアルデヒド水溶液（３７％，２．０ミリモル、０．２ｍＬ）と１滴の酢酸を加えた。次いで、トリアセトキシホウ水素化ナトリウム（２．０ミリモル、４２４ｍｇ）を加えた。この混合物を室温で０．５時間撹拌してから濃縮し、後処理して、溶媒を真空で除去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ～ＤＣＭ＋ＭｅＯＨ中１０％　２Ｎアンモニア）によって精製して無色の粘稠な固形物を得て、これをＤＣＭ（１．０ｍＬ）に溶かし、エーテル中２Ｎ　ＨＣｌ（１．０ｍＬ）を加え、濃縮し、ヘキサンで摩砕して、表題化合物（５１ｍｇ）を得た。LCMS: m/z 455 [M + 1]. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.48 (1H, s), 7.39-7.43 (2H, m), 7.08-7.12 (2H, m), 4.52-4.59 (1H, m), 4.39-4.48 (2H, m), 4.27 (1H, bs), 3.38-3.54 (2H, m), 3.02-3.26 (4H, m), 2.85 (3H, s), 2.25-2.37 (1H, m), 1.78-2.07 (6H, m), 1.20-1.43 (10H, m), 0.81 (3H, t)。
【０２７３】
実施例２５
（±）－トランス－４－［６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－イルオキシメチル］－１－メチル－ピペリジン－３－オール二塩酸塩
表題化合物は、実施例２４に類似した手順を使用して、（±）－シス－４－ヒドロキシメチル－３－メトキシメトキシ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルに（±）－トランス－４－ヒドロキシメチル－３－メトキシメトキシ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（実施例３６）を代用して、製造することができる。LCMS: m/z 455 [M + 1]. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.58 及び 7.68 (1H, s), 7.41-7.46 (2H, m), 7.08-7.13 (2H, m), 4.58-4.75 (3H, m), 4.39-4.48 (1H, m), 3.84-3.95 (1H, m), 2.97-3.12 (3H, m), 2.90 (3H, s), 2.82-2.89 (2H, m), 1.78-2.23 (7H, m), 1.21-1.63 (10H, m), 0.81 (3H, t)。
【０２７４】
実施例２６
３－［６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－イルオキシ］－１－アザビシクロ［２．２．２］オクタン二塩酸塩
１－アザ－ビシクロ［２．２．２］オクタン－３－オール（０．４４ミリモル、０．０５５ｇ）のＴＨＦ（１ｍＬ）中の撹拌溶液へ室温で水素化ナトリウム（鉱油中６０％分散液）（０．５８ミリモル、０．０２３ｇ）を加えて、１５分間撹拌し続けた。氷浴を使用して、この反応混合物を０℃へ冷やした。これへ３－ブチル－６－クロロ－４－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン（実施例１４，０．２９ミリモル、０．１ｇ）のＴＨＦ（１ｍＬ）溶液を加えた。添加の完了後、この反応混合物を５０℃まで１時間温めた。この反応が約５０％完了していることをＬＣＭＳが示したので、温度を６８℃へ高めて、この反応物を一晩撹拌した。この反応物を水（３ｍＬ）及び酢酸エチル（５ｍＬ）の混合物へ注いだ。この混合物を振り混ぜて、分離させた。酢酸エチル層を塩水（２ｍＬ）で洗浄し、乾燥（Na_2SO_4）させ、濾過して、減圧下に濃縮した。残渣を、ＤＣＭ中４～６％（ＭｅＯＨ中２Ｎ　NH_3）を使用する４ｇ　SiO_2カートリッジで精製して、３－［６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－イルオキシ］－１－アザビシクロ［２．２．２］オクタンを得た。このアミンをジエチルエーテル中２Ｎ　ＨＣｌ（２ｍＬ）とＤＣＭ（２ｍＬ）で処理した。揮発物質を減圧下に除去して、この塩をジエチルエーテルで摩砕して濾過して、表題化合物（０．０５ｇ）を得た。LCMS: m/z 437 [M + 1]. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.92 (1H, s), 7.51-7.49 (2H, m), 7.10-7.17 (2H, m), 5.49-5.56 (1H, m), 4.41-4.50 (1H, m), 3.99-3.9

3 (1H, m), 3.61 (1H, d), 3.35-3.51 (4H, m), 3.14-3.21 (2H, m), 2.64-2.71 (1H, m), 2.41-2.34 (1H, m), 1.94-2.25 (5H, m), 1.77-1.87 (2H, m), 1.25-1.65 (10H, m), 0.82 (3H, t)。

【０２７５】

実施例２７

エンド－３－［６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－イルオキシ］－８－メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン二塩酸塩

表題化合物は、実施例２６に類似した手順を使用して、１－アザビシクロ［２．２．２］オクタン－３－オールに８－メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－オールを代用して、製造することができる。LCMS: m/z 451 [M + 1]. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.70 (1H, s), 7.43-7.49 (2H, m), 7.08-7.15 (2H, m), 5.49-5.47 (1H, m), 4.42-4.47 (1H, m), 3.93-3.98 (2H, m), 3.06-3.14 (2H, m), 2.85 (3H, s), 2.22-2.70 (8H, m), 1.96-2.07 (2H, m), 1.76-1.86 (2H, m), 1.23-1.67 (10H, m), 0.82 (3H, t)。

【０２７６】

実施例２８

（１Ｒ，９ａＲ）－１－［６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－イルオキシメチル］－オクタヒドロキノリン二塩酸塩

表題化合物は、実施例２６に類似した手順を使用して、ＴＨＦ中の１－アザビシクロ［２．２．２］オクタン－３－オールにＤＭＦ中の（１Ｒ，９ａＲ）－１－（オクタヒドロ－キノリジン－１－イル）－メタノール（０．５８ミリモル、０．０５０ｇ）を代用して、製造することができる。LCMS: m/z 479 [M + 1]. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.55-7.71 (1H, m), 7.41-7.45 (2H, m), 7.07-7.14 (2H, m), 4.72-4.86 (1H, m), 4.37-4.57 (2H, m), 3.61-3.90 (1H, m), 3.41-3.51 (2H, m), 3.33-3.36 (1H, m), 2.88-3.17 (4H, m), 2.51-2.71 (1H, m), 1.70-2.22 (13H, m), 1.21-1.70 (10H, m), 0.81 (3H, t)。

【０２７７】

実施例２９

３－ブチル－４－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－６－（（Ｒ）－１－メチル－ピロリジン－３－イルオキシ）－ピリダジン二塩酸塩

表題化合物は、実施例２６に類似した手順を使用して、ＴＨＦ中の１－アザビシクロ［２．２．２］オクタン－３－オールにＤＭＦ（１．０ｍＬ）中の（Ｒ）－１－メチル－ピロリジン－３－オール（０．５８ミリモル、０．０６０ｇ）を代用して、製造することができる。LCMS: m/z 411 [M + 1]. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.53-7.60 (1H, m), 7.41-7.45 (2H, m), 7.08-7.12 (2H, m), 5.75-5.90 (1H, m), 4.38-4.49 (1H, m), 4.00-4.29 (1H, m), 3.73-3.96 (1H, m), 3.39-3.61 (1H, m), 2.95-3.12 (5H, m), 2.76-2.88 (1H, m), 2.52-2.56 (1H, m), 2.34-2.48 (1H, m), 1.99-2.01 (2H, m), 1.80-1.83 (2H, m), 1.22-1.66 (10H, m), 0.81 (3H, t)。

【０２７８】

実施例３０

３－ブチル－４－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－６－（（Ｓ）－１－メチル－ピロリジン－３－イルオキシ）－ピリダジン二塩酸塩

表題化合物は、実施例２６に類似した手順を使用して、ＴＨＦ中の１－アザビシクロ［２．２．２］オクタン－３－オールにＤＭＦ（１．０ｍＬ）中の（Ｓ）－１－メチル－ピロリジン－３－オール（０．５８ミリモル、０．０６０ｇ）を代用して、製造することができる。LCMS: m/z 411 [M+1]. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.53-7.62 (1H, m), 7.39-7.48 (2H, m), 7.08-7.12 (2H, m), 5.74-5.91 (1H, m), 4.39-4.48 (1H, m), 4.00-4.28 (1H, m), 3.80-3.96 (1H, m), 3.38-3.62 (1H, m), 2.92-3.13 (5H, m), 2.76-2.88 (1H, m), 2.55-2.62 (1H, m), 2.34-2.48 (1H, m), 1.96-2.07 (2H, m), 1.80-1.83 (2H, m), 1.22-1.66 (10H, m), 0.81 (3H, t)。

【０２７９】

実施例３１

（３Ｓ，６Ｒ）－３－［６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－イルオキシ］－８－メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－６－オール二塩酸塩

（Ｒ）－６－ヒドロキシ－８－メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－オン（４．０８ミリモル、０．６３４ｇ）、トリエチルアミン（２０．４ミリモル、２．８６ｍＬ）、及びＤＭＡＰ（０．２４５ミリモル、０．０３ｇ）の乾燥ＤＣＭ（３．５ｍＬ）中の氷浴で冷却した撹拌溶液へ無水酢酸（６．１２ミリモル、０．５８ｍＬ）を加えた。この反応混合物をそのまま室温にして、１２時間撹拌した。この反応物を蒸発させて、生じる残渣を、ＤＣＭ中０～３％（ＭｅＯＨ中２Ｎ　NH_3）を使用する１２ｇ　SiO_2カートリッジで精製して、酢酸（Ｒ）－８－メチル－３－オキソ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクト－６－イルエステルを得た。

【０２８０】

上記のエステル（４．１１ミリモル、０．８１１ｇ）の９５％エタノール（５０ｍＬ）溶液へ酸化白金（ＩＶ）（０．３５４ミリモル、０．０８１ｇ）を加えて、この反応物を５０ｐｓｉのH_2まで加圧した。この反応物を１２時間激しく撹拌した。この反応物をセライトのパッドに通して濾過して、このセライトを数分量の酢酸エチルで洗浄した。溶媒を減圧下に除去して酢酸（３Ｓ，６Ｒ）－３－ヒドロキシ－８－メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクト－６－イルエステル（０．９８ｇ）を得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

【０２８１】

表題化合物は、実施例２６に類似した手順を使用して、ＴＨＦ中の１－アザビシクロ［２．２．２］オクタン－３－オールにＤＭＦ（１．５ｍＬ）中の酢酸（３Ｓ，６Ｒ）－３－ヒドロキシ－８－メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクト－６－イルエステル（１．１６ミリモル、０．２３１ｇ）を代用して、製造することができる。LCMS: m/z 467 [M + 1]. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.44-7.49 (1H, m), 7.37-7.43 (2H, m), 7.08-7.12 (2H, m), 6.12-6.28 (1H, m), 4.38-4.47 (1H, m), 4.00-4.29 (3H, m), 2.96-3.12 (5H, m), 2.59-2.69 (1H, m), 2.32-2.58 (3H, m), 2.07-2.23 (1H, m), 1.96-2.07 (2H, m), 1.80-1.83 (2H, m), 1.21-1.66 (11H, m), 0.81 (3H, t)。

【０２８２】

実施例３２

３－ブチル－４－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－６－［２－（（Ｒ）－１－メチル－ピペリジン－２－イル）－エトキシ］－ピリダジン二塩酸塩

（Ｒ）－２－（２－ヒドロキシ－エチル）－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（０．８７ミリモル、０．２０ｇ）のＤＭＦ（１．０ｍＬ）中の撹拌溶液へ室温で水素化ナトリウム（鉱油中６０％分散液）（２．６１ミリモル、０．１０４ｇ）を加えて、１５分間撹拌し続けた。氷浴を使用して、この反応混合物を０℃へ冷やした。これへ３－ブチル－６－クロロ－４－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン（実施例１４，０．４３５ミリモル、０．１５ｇ）のＤＭＦ（１．０ｍＬ）溶液を加えた。添加の完了後、この反応混合物を５０℃まで１２時間温めた。この反応物を水（１０ｍＬ）及び酢酸エチル（５ｍＬ）の混合物へ注いだ。この混合物を振り混ぜて、分離させた。酢酸エチル層を塩水（２ｍＬ）で洗浄し、乾燥（Na_2SO_4）させ、濾過して、減圧下に濃縮した。残渣を、酢酸エチル／ヘキサン勾配を使用する１２ｇ　SiO_2カートリッジで精製して、（Ｒ）－２－｛２－［６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－イルオキシ］－エチル｝－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルを得た。

【０２８３】

上記のｔｅｒｔ－ブチルエステルのＤＣＭ（２ｍＬ）溶液へジオキサン中４Ｎ　ＨＣｌ（２ｍＬ）を加えた。この溶液を１時間撹拌した。溶媒を減圧で除去して、この塩をジエチルエーテルで摩砕して濾過して、３－ブチル－４－（４－シクロヘキシルオキシ－フェ

ニル）－６－（（Ｒ）－２－ピペリジン－２－イル－エトキシ）－ピリダジン二塩酸塩を得た。

【０２８４】

３－ブチル－４－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－６－（（Ｒ）－２－ピペリジン－２－イル－エトキシ）－ピリダジン二塩酸塩（０．０６５ミリモル、０．０３３ｇ）及びホルムアルデヒド水溶液（３７％，０．３２３ミリモル、０．０３ｍＬ）の乾燥ＤＣＭ（２ｍＬ）溶液へマクロ孔質樹脂結合型トリアセトキシホウ水素化物（ローディング、２．３６ミリモル／グラム、０．３９ミリモル、０．１６５ｇ）を加えた。この混合物を１２時間振り混ぜた。この反応物を濾過して、その樹脂をＤＣＭ（５ｍＬ）で洗浄した。溶媒を減圧下に除去した。この粗生成物をＤＣＭ中４～６％（ＭｅＯＨ中２Ｎ　NH_3）での４ｇ　SiO_2カートリッジで精製して、３－ブチル－４－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－６－［２－（（Ｒ）－１－メチル－ピペリジン－２－イル）－エトキシ］－ピリダジン（０．０２ｇ，７３％）を得た。この中性アミンをジエチルエーテル中２Ｎ　ＨＣｌ（１ｍＬ）とＤＣＭ（１ｍＬ）で処理した。揮発物質を減圧下に除去して、この塩をジエチルエーテルで摩砕して濾過して、表題化合物（０．０２５ｇ）を得た。LCMS: m/z 453 [M+1]. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.97-7.45 (5H, m), 4.55-4.72 (2H, m), 4.35-4.46 (1H, m), 3.46-3.82 (1H, m), 3.05-3.19 (1H, m), 2.79-3.06 (5H, m), 2.44-2.74 (2H, m), 2.10-2.36 (2H, m), 1.74-2.06 (9H, m), 0.79 (3H, t)。

【０２８５】

実施例３３

３－ブチル－４－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－６－［２－（（Ｓ）－１－メチル－ピペリジン－２－イル）－エトキシ］－ピリダジン二塩酸塩

表題化合物は、実施例３２に類似した手順を使用して、（Ｒ）－２－（２－ヒドロキシ－エチル）－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルに（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシ－エチル）－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルを代用して、製造することができる。LCMS: m/z 453 [M + 1]。

【０２８６】

実施例３４

２－［６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－イルオキシメチル］－４－メチル－モルホリン二塩酸塩

２－ヒドロキシメチル－モルホリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（０．５８ミリモル、０．１２６ｇ）のＤＭＦ（１．０ｍＬ）中の撹拌溶液へ室温で水素化ナトリウム（鉱油中６０％分散液）（１．７４ミリモル、０．０７ｇ）を加えて、１５分間撹拌し続けた。氷浴を使用して、この反応混合物を０℃へ冷やした。これへ３－ブチル－６－クロロ－４－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン（実施例１４，０．２９ミリモル、０．１０ｇ）のＤＭＦ（０．５ｍＬ）溶液を加えた。添加の完了後、この反応混合物を５０℃まで１２時間温めた。この反応物を水（１０ｍＬ）及び酢酸エチル（５ｍＬ）の混合物へ注いだ。この混合物を振り混ぜて、分離させた。酢酸エチル層を塩水（２ｍＬ）で洗浄し、乾燥（Na_2SO_4）させ、濾過して、減圧下に濃縮した。残渣を、酢酸エチル／ヘキサン勾配を使用する１２ｇ　SiO_2カートリッジで精製して、２－［６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－イルオキシメチル］－モルホリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルを得た。

【０２８７】

このｔｅｒｔ－ブチルエステルのＤＣＭ（２ｍＬ）溶液へジオキサン中４Ｎ　ＨＣｌ（２ｍＬ）を加えた。この溶液を１時間撹拌した。溶媒を減圧で除去して、この塩をジエチルエーテルで摩砕して濾過して、２－［６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－イルオキシメチル］－モルホリン二塩酸塩を得た。

【０２８８】

２－［６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－イルオキシメチル］－モルホリン二塩酸塩（０．０６７ミリモル、０．０３１ｇ）及びホ

ルムアルデヒド水溶液（３７％，０．３０４ミリモル、０．０２５ｍＬ）の乾燥ＤＣＭ（２ｍＬ）溶液へマクロ孔質樹脂結合型トリアセトキシホウ水素化物（ローディング、２．３６ミリモル／グラム、０．３６４ミリモル、０．１５４ｇ）を加えた。この混合物を１２時間振り混ぜた。この反応物を濾過して、その樹脂をＤＣＭ（５ｍＬ）で洗浄した。溶媒を減圧下に除去した。この粗生成物をＤＣＭ中４～６％（ＭｅＯＨ中２Ｎ　NH_3）での４ｇ　SiO_2カートリッジで精製して、２－［６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－イルオキシメチル］－４－メチル－モルホリンを得た。この中性アミンをジエチルエーテル中２Ｎ　ＨＣｌ（１ｍＬ）とＤＣＭ（１ｍＬ）で処理した。揮発物質を減圧下に除去して、この塩をジエチルエーテルで摩砕して濾過して、表題化合物（０．０２２ｇ）を得た。LCMS: m/z 441 [M+1]. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.35-7.46 (3H, m), 7.09 (2H, d), 4.56-4.68 (2H, m), 4.38-4.47 (1H, m), 4.13-4.29 (2H, m), 3.91 (1H, t), 3.68 (1H, d), 3.49 (1H, d), 3.12-3.26 (2H, m), 3.00-3.09 (2H, m), 2.97 (3H, s), 1.99-2.02 (2H, m), 1.80-1.82 (2H, m), 1.19-1.66 (10H, m), 0.81 (3H, t)。

【０２８９】

実施例３５

（±）－シス－３－ブチル－４－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－６－（３－メトキシ－１－メチル－ピペリジン－４－イルメトキシ）－ピリダジン二塩酸塩

１－ベンジル－３－オキソ－ピペリジン－４－カルボン酸エチルエステル塩酸塩（２５ｇ）のＥｔＯＡｃ（５００ｍＬ）中の撹拌懸濁液へ飽和重炭酸ナトリウム溶液（２００ｍＬ）を加えて、２時間撹拌し続けた。有機層を分離させ、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過して濃縮して、１－ベンジル－３－オキソ－ピペリジン－４－カルボン酸エチルエステル（２２．００ｇ）を得た。１－ベンジル－３－オキソ－ピペリジン－４－カルボン酸エチルエステル（２２ｇ，８４．１８ミリモル）のＥｔＯＡｃ（７５ｍＬ）溶液へ$(Boc)_2O$（２０．２１ｇ，９２．５９ミリモル）に続いて１０％　Ｐｄ－Ｃ（２．４ｇ）を加えて、生じる反応混合物を５０ｐｓｉの水素で１４時間の水素化へ処した。セライトのパッドに通過させることによって触媒を濾過して、このセライトパッドをＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）で洗浄して、合わせた濾液を濃縮した。残渣をヘキサン中０．５％酢酸エチルで溶出させることによるフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、３－オキソ－ピペリジン－１，４－ジカルボン酸１－ｔｅｒｔ－ブチルエステル４－エチルエステル（３４ｇ）を得た。

【０２９０】

３－オキソ－ピペリジン－１，４－ジカルボン酸１－ｔｅｒｔ－ブチルエステル４－エチルエステル（１０ｇ）のＴＨＦ（１００ｍＬ）及びＭｅＯＨ（５０ｍＬ）の混合物中の撹拌溶液へ$NaBH_4$を１０ロットで１時間にわたり加えた。１時間の最後に、ＴＬＣ分析（溶出液：ＥｔＯＡＣ）は、出発材料の完全な消費を示した。減圧下に溶媒を除去し、残渣へ飽和NH_4Cl溶液（２００ｍＬ）を加えて、室温で１時間撹拌した。水層をＤＣＭ（４Ｘ１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過して、濾液を濃縮した。生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：８：２　ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）によって精製して、３－ヒドロキシ－４－ヒドロキシメチル－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（６．６ｇ，シス／トランス混合物）を得た。このシス／トランス混合物（５ｇ）をヘキサン中の酢酸エチルで溶出させることによるシリカゲルカラム（３００ｇ）のＩＳＣＯ（Combiflash 機器）で分離させて、（±）－トランス－３－ヒドロキシ－４－ヒドロキシメチル－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１．５ｇ，HR_f）と（±）－シス－３－ヒドロキシ－４－ヒドロキシメチル－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（３．０ｇ，LR_f）を得た。

【０２９１】

（±）－シス－３－ヒドロキシ－４－ヒドロキシメチル－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（５０．０ミリモル、１１．６ｇ）の無水ＤＣＭ（５００ｍＬ

）中の撹拌溶液へ室温でトリエチルアミン（１００ミリモル、１４．０ｍＬ）を加えた。氷浴を使用して、この反応混合物を０℃へ冷やした。これへ無水酢酸（５０．０ミリモル、４．７２ｍＬ）を１０分にわたり滴下した。添加の完了後、この反応物を１２時間撹拌して、その間に室温へゆっくり戻した。すべての揮発物質を減圧下に除去した。残渣を酢酸エチル（２５０ｍＬ）に溶かして、飽和ＮａＨＣＯ$_3$（２ｘ５０ｍＬ）、水（５０ｍＬ）、及び塩水（５０ｍＬ）で洗浄した。有機層を乾燥（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）させ、濾過して、減圧下に濃縮した。残渣を、酢酸エチル／ヘキサン勾配を使用する１１０ｇ　ＳｉＯ$_2$カートリッジで精製して、（±）－シス－４－アセトキシメチル－３－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１２．３ｇ）を得た。

【０２９２】

（±）－シス－４－アセトキシメチル－３－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（４５．０ミリモル、１２．３ｇ）の無水ＤＣＭ（１００ｍＬ）溶液へ室温でＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１８０ミリモル、３１．４ｍＬ）を加えた。氷浴を使用して、この反応混合物を０℃へ冷やした。これへクロロメチルメチルエーテル（１３５ミリモル、１１．４ｍＬ）を１５分にわたり滴下した。添加の完了後、この反応物を１２時間撹拌して、この間に室温へ戻した。すべての揮発物質を減圧下に除去した。残渣を酢酸エチル（２５０ｍＬ）に溶かして、水（３ｘ５０ｍＬ）と塩水（５０ｍＬ）で洗浄した。有機層を乾燥（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）させ、濾過して、減圧下に濃縮した。残渣を、酢酸エチル／ヘキサン勾配を使用する１１０ｇ　ＳｉＯ$_2$カートリッジで精製して、（±）－シス－４－アセトキシメチル－３－メトキシメトキシ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１３．３ｇ）を得た。

【０２９３】

（±）－シス－４－アセトキシメチル－３－メトキシメトキシ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（４１．９ミリモル、１３．３ｇ）のＴＨＦ（１００ｍＬ）、ＭｅＯＨ（２５ｍＬ）、及び２Ｎ　ＮａＯＨ（２５ｍＬ）中の溶液を室温で３時間撹拌した。ＴＨＦとＭｅＯＨを減圧下に除去した。この粗生成物を水層より酢酸エチル（３ｘ１００ｍＬ）で抽出した。合わせた酢酸エチル層を塩水で洗浄し、乾燥（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）させ、濾過して、減圧下に濃縮した。残渣を、酢酸エチル／ヘキサン勾配を使用する１１０ｇ　ＳｉＯ$_2$カートリッジで精製して、（±）－シス－４－ヒドロキシメチル－３－メトキシメトキシ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１０．２ｇ）を得た。

【０２９４】

（±）－シス－４－ヒドロキシメチル－３－メトキシメトキシ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（４．６４ミリモル、１．２８ｇ）のＤＭＦ（５ｍＬ）中の撹拌溶液へ室温で水素化ナトリウム（鉱油中６０％分散液）（１３．９ミリモル、０．５６ｇ）を加えて、１５分間撹拌し続けた。氷浴を使用して、この反応混合物を０℃へ冷やした。これへ３－ブチル－６－クロロ－４－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン（実施例１４，２．３２ミリモル、０．８０ｇ）のＤＭＦ（５ｍＬ）溶液を加えた。添加の完了後、この反応混合物を５０℃まで２時間温めた。室温へ冷却後、この反応物を水（１００ｍＬ）及び酢酸エチル（１００ｍＬ）の混合物へ注いだ。この混合物を振り混ぜて、分離させた。酢酸エチル層を塩水で洗浄し、乾燥（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）させ、濾過して、減圧下に濃縮した。残渣を、酢酸エチル／ヘキサンの勾配を使用する４０ｇ　ＳｉＯ$_2$カートリッジで精製して、（±）－シス－４－［６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－イルオキシメチル］－３－メトキシメトキシ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（０．６０ｇ，４４％）を得た。LCMS: m/z 583.9 [M+1]。

【０２９５】

（±）－シス－４－［６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－イルオキシメチル］－３－メトキシメトキシ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１．０３ミリモル、０．６０ｇ）のＤＣＭ（５ｍＬ）溶液

ヘジオキサン中４Ｎ　ＨＣｌ（５ｍＬ）を加えた。この溶液を２時間撹拌した。溶媒を減圧で除去して、この塩をジエチルエーテルで摩砕して濾過して、（±）－シス－４－［６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－イルオキシメチル］－ピペリジン－３－オール二塩酸塩（０．５０ｇ）を得た。

【０２９６】

（±）－シス－４－［６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－イルオキシメチル］－ピペリジン－３－オール二塩酸塩（１．１４ミリモル、０．５０ｇ）のＤＣＭ及び飽和$NaHCO_3$（１Ｍ，１：１，ｖ／ｖ）中の溶液へ炭酸ジｔ－ブチル（３．４２ミリモル、０．７５ｇ）を加えた。この反応物を室温で１時間撹拌した。この反応物をそのまま静置させて、層を分離させた。有機層を乾燥させて、この粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、（±）－シス－４－［６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－イルオキシメチル］－３－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（０．５０ｇ）を得た。

【０２９７】

（±）－シス－４－［６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－イルオキシメチル］－３－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（０．４６ミリモル、０．２５ｇ）の無水ＤＭＦ（１．５ｍＬ）中の撹拌溶液へ水素化ナトリウム（鉱油中６０％分散液）（０．９２ミリモル、０．０３７ｇ）を加えて、１５分間撹拌し続けた。氷浴を使用して、この反応混合物を０℃へ冷やした。これへヨウ化メチル（０．５７ミリモル、０．０３５ｍＬ）を加えて、この反応物を１２時間撹拌して、室温へ戻した。この反応物を水（５ｍＬ）及び酢酸エチル（５ｍＬ）の混合物へ注いだ。この混合物を振り混ぜて、分離させた。酢酸エチル層を塩水で洗浄し、乾燥（Na_2SO_4）させ、濾過して、減圧下に濃縮した。残渣を、酢酸エチル／ヘキサンの勾配を使用する２４ｇ　SiO_2カートリッジで精製して、（±）－シス－４－［６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－イルオキシメチル］－３－メトキシ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（０．２０ｇ）を得た。

【０２９８】

（±）－シス－４－［６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－イルオキシメチル］－３－メトキシ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（０．３６ミリモル、０．２０ｇ）のＤＣＭ（１ｍＬ）溶液へジオキサン中４Ｎ　ＨＣｌ（１ｍＬ）を加えた。この溶液を１時間撹拌した。溶媒を減圧で除去して、この塩をジエチルエーテルで摩砕して濾過して、（±）－シス－３－ブチル－４－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－６－（３－メトキシ－ピペリジン－４－イルメトキシ）－ピリダジン二塩酸塩（０．１７ｇ）を得た。

【０２９９】

（±）－３－ブチル－４－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－６－（（シス－３，４）－３－メトキシ－ピペリジン－４－イルメトキシ）－ピリダジン二塩酸塩（０．０５７ミリモル、０．０３０ｇ）及びホルムアルデヒド水溶液（３７％，０．２９ミリモル、０．０２５ｍＬ）の乾燥ＤＣＭ（１．５ｍＬ）溶液へマクロ孔質樹脂結合型トリアセトキシホウ水素化物（ローディング、２．３６ミリモル／グラム、０．３４ミリモル、０．１４５ｇ）を加えた。この混合物を１２時間振り混ぜた。この反応物を濾過して、その樹脂をＤＣＭ（５ｍＬ）で洗浄した。溶媒を減圧下に除去した。この粗生成物をＤＣＭ中４～６％（ＭｅＯＨ中２Ｎ　NH_3）での４ｇ　SiO_2カートリッジで精製して、（±）－シス－３－ブチル－４－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－６－（３－メトキシ－１－メチル－ピペリジン－４－イルメトキシ）－ピリダジンを得た。この中性アミンをジエチルエーテル中２Ｎ　ＨＣｌ（１ｍＬ）とＤＣＭ（１ｍＬ）で処理した。揮発物質を減圧下に除去して、この塩をジエチルエーテルで摩砕して濾過して、表題化合物（０．０２０ｇ）を得た。LCMS: m/z 468 [M + 1]. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.34 (2H,

d), 7.14 (1H, s), 7.06 (2H, d), 4.36-4.57 (3H, m), 3.77-3.90 (2H, m), 3.42-3.54 (4H, m), 3.04-3.18 (2H, m), 2.93-3.01 (2H, m), 2.90 (3H, s), 2.27-2.43 (1H, m), 1.88-2.06 (4H, m), 1.79-1.83 (2H, m), 1.18-1.66 (10H, m), 0.80 (3H, t)。

【０３００】

実施例３６

（±）－トランス－３－ブチル－４－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－６－（３－メトキシ－１－メチル－ピペリジン－４－イルメトキシ）－ピリダジン二塩酸塩

表題化合物は、（±）－シス－３－ヒドロキシ－４－ヒドロキシメチル－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルに（±）－トランス－３－ヒドロキシ－４－ヒドロキシメチル－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルを代用すること以外は実施例３５に類似した手順を使用して、製造することができる。LCMS: m/z 468 [M + 1]. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.33 (2H, d), 7.11 (1H, s), 7.05 (2H, d), 4.52-4.69 (2H, m), 4.35-4.46 (1H, m), 3.78-3.90 (1H, m), 3.19-3.62 (6H, m), 2.75-3.10 (7H, m), 1.76-2.35 (6H, m), 1.17-1.67 (10H, m), 0.80 (3H, t)。

【０３０１】

実施例３７

｛４－［６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－イルオキシ］－シクロヘキシル｝－メチル－アミン二塩酸塩

トランス－（４－ヒドロキシ－シクロヘキシル）－カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１．０ミリモル）の無水ＴＨＦ中の撹拌溶液を０℃で、水素化ナトリウム（鉱油中６０％分散液）（１．３ミリモル）で処理することができる。１５分間撹拌後、この反応混合物をそのまま室温へ戻す。このアルコキシド溶液へ３－ブチル－６－クロロ－４－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン（０．７４ミリモル）を加える。この添加の完了後、この反応混合物を５０℃まで温めて、３時間撹拌する。この反応物をSiO_2上へ濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン中２０～５０％酢酸エチル）による精製を使用して、トランス－｛４－［６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－イルオキシ］－シクロヘキシル｝－カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルを得ることができる。

【０３０２】

トランス－｛４－［６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－イルオキシ］－シクロヘキシル｝－カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１ミリモル）の無水ＴＨＦ溶液を０℃で、ＴＨＦ中のＬＡＨ（１Ｍ，２ｍＬ）で処理することができる。この反応物をそのまま室温へ戻すことができる。この反応物を水で反応停止させて、酢酸エチルで抽出することができる。この生成物を、酢酸エチル／ヘキサン混合物を使用するフラッシュクロマトグラフィーによって単離して、トランス－Ｎ－｛４－［６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－イルオキシ］－シクロヘキシル｝－ホルムアミドを得ることができる。

【０３０３】

トランス－Ｎ－｛４－［６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－イルオキシ］－シクロヘキシル｝－ホルムアミドの無水ＴＨＦ溶液を０℃で、ＴＨＦ中のボラン－ＴＨＦ錯体（１Ｍ，過剰）で処理することができる。この反応物をそのまま室温へ戻して、反応が完了するまで、ＬＣＭＳによってモニタリングしてよい。この反応物をＭｅＯＨで反応停止させて、溶媒を減圧下に除去することができる。この粗生成物を、ＤＣＭ中１～５％（ＭｅＯＨ中２Ｎ　NH_3）を使用するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、トランス－｛４－［６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－イルオキシ］－シクロヘキシル｝－メチル－アミンを得ることができる。この中性アミンをジエチルエーテル中２Ｎ　ＨＣｌとＤＣＭで処理することができる。揮発物質を減圧下に除去して、この塩をジエチルエーテルで摩砕して濾過して、表題化合物を得ることができる。LCMS: m/z 439 [M + 1]。

【０３０４】

実施例３８

｛４－［６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－イルオキシ］－１－メチル－ピペリジン－３－イル｝－メタノール二塩酸塩

エチル１－ベンジル－４－オキソ－ピペリジン－３－カルボン酸エチルエステル塩酸塩（８３．９５ミリモル、２５ｇ）のＥｔＯＡｃ（４００ｍＬ）中の撹拌懸濁液へ飽和重炭酸ナトリウム溶液（１００ｍＬ）を加えて、１時間撹拌し続けた。有機層を分離させ、乾燥させ、濾過して濃縮して、エチル１－ベンジル－４－オキソ－ピペリジン－３－カルボン酸エチルエステルを得た。エチル１－ベンジル－４－オキソ－ピペリジン－３－カルボン酸エチルエステルのＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）溶液へ（Ｂｏｃ）$_2$Ｏ（２７．４８ｇ）に続いて１０％　Ｐｄ－Ｃ（５ｇ）を加えて、生じる反応混合物を５０ｐｓｉの水素で２４時間の水素化へ処した。セライトのパッドに通過させることによって触媒を濾過し、このセライトパッドをＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）で洗浄して、合わせた濾液を濃縮した。残渣をヘキサン中１０％酢酸エチルで溶出させることによるフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、エチル４－オキソ－ピペリジン－１，３－ジカルボン酸１－ｔｅｒｔ－ブチルエステル３－エチルエステル（２４．２ｇ）を得た。

【０３０５】

４－オキソ－ピペリジン－１，３－ジカルボン酸１－ｔｅｒｔ－ブチルエステル３－エチルエステル（１４ｇ）のＭｅＯＨ（３００ｍＬ）中の撹拌溶液へＮａＢＨ$_4$（１２ｇ）を１２ロットで１時間にわたり加えた。添加の完了後、この反応混合物を３０分間撹拌した。溶媒を減圧下に除去し、残渣へ飽和ＮＨ$_4$Ｃｌ溶液（３００ｍＬ）を加えて、ＥｔＯＡｃ（３００ｍＬ）で抽出した。有機層を乾燥させ、濾過して、減圧下に濃縮した。残渣を酢酸エチルで溶出させることによるフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、４－ヒドロキシ－３－ヒドロキシメチル－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１０．１ｇ，シス／トランス混合物）を得た。

【０３０６】

このｔｅｒｔ－ブチルエステル（５．２ミリモル、１．２ｇ）の５０ｍＬのＤＣＭ溶液へＤＩＥＡ（１６．８ミリモル、３．１ｍＬ）とクロロメチルメチルエーテル（１５．９ミリモル、１．２ｍＬ）を加えた。この混合物を室温で一晩撹拌した。生じる混合物を飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液、塩水で洗浄し、乾燥させ、蒸発させ、生じた残渣を９：１　ヘキサン／ＥｔＯＡｃでクロマトグラフ処理して、４－ヒドロキシ－３－メトキシメトキシメチル－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルを得た。

【０３０７】

４－ヒドロキシ－３－メトキシメトキシメチル－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（０．４ミリモル、０．１１１ｇ）の３ｍＬのＴＨＦ中の撹拌溶液へ鉱油中６０％　ＮａＨ（２．０ミリモル、０．０５ｇ）を室温で加えた。この混合物を１０分間撹拌してから、３－ブチル－６－クロロ－４－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン（実施例１４，０．２ミリモル、０．０７ｇ）のＴＨＦ溶液を加えた。この混合物を１時間還流させてから、室温で一晩撹拌した。この混合物を水で冷まし、酢酸エチルで抽出し、有機層を塩水で洗浄し、乾燥（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）させ、濾過して、減圧下に濃縮し、生じる残渣を、ヘキサン中１０％酢酸エチルを使用してクロマトグラフ処理して、４－［６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－イルオキシ］－３－メトキシメトキシメチル－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルを得た。

【０３０８】

上記のｔｅｒｔ－ブチルエステル（０．０７７ミリモル、４５ｍｇ）をジオキサン中４．０Ｍ　ＨＣｌ（２ｍＬ）とＤＣＭ（２ｍＬ）に溶かし、室温で１時間撹拌した。溶媒を除去して、｛４－［６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－イルオキシ］－ピペリジン－３－イル｝－メタノール二塩酸塩を得た。

【０３０９】

｛４－［６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３

－イルオキシ］－ピペリジン－３－イル｝－メタノール二塩酸塩（０．０５９ミリモル、３０ｍｇ）、３７％パラホルムアルデヒド（０．２０５ミリモル、１６ｍｇ）、及び１滴の酢酸の３ｍＬのＤＣＭ中の懸濁液を５分間撹拌してから、トリアセトキシホウ水素化ナトリウム（０．２０５ミリモル、４３ｍｇ）を加えて、室温で０．５時間撹拌し続けた。水で反応停止させ、溶媒を蒸発させ、残渣を酢酸エチルで希釈してから、飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液、塩水で洗浄した。有機層を乾燥（Na_2SO_4）させ、濾過して、減圧下に濃縮した。生じる残渣を、ＤＣＭ中５％メタノール性アンモニア溶液（メタノール中２．０Ｍアンモニア）を使用するカラムクロマトグラフィーによって精製して、｛４－［６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－イルオキシ］－１－メチル－ピペリジン－３－イル｝－メタノールを得た。

【０３１０】

この｛４－［６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－イルオキシ］－１－メチル－ピペリジン－３－イル｝－メタノールをジオキサン中４．０Ｍ　ＨＣｌ（２ｍＬ）に溶かして溶媒を蒸発させ、乾燥させて、表題化合物（２６ｍｇ）を得た。LCMS: m/z 455 [M + 1]. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.32 (2H, d), 7.03 (2H, d), 6.99 (1H, s), 5.58 (1H, s), 4.44-4.38 (1H, m), 3.66-3.62 (1H, m), 3.58-3.49 (1H, m), 2.96-2.80 (4H, m), 2.63-2.20 (7H, m), 2.08-1.90 (3H, m), 1.88-1.78 (2H, m), 1.62-1.20 (11H, m), 0.79 (3H, t)。

【０３１１】

実施例３９

３－ブチル－４－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－６－（４，４－ジフルオロ－１－メチル－ピペリジン－３－イルメトキシ）－ピリダジン二塩酸塩

４－ヒドロキシ－３－メトキシメトキシメチル－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（実施例３８，９．１ミリモル、２．５ｇ）の５０ｍＬのＤＣＭ溶液へデス・マーチン（Dess-Martin）試薬（１０．８ミリモル、４．６ｇ）を加えた。この混合物を室温で２時間撹拌してから、飽和重炭酸ナトリウム溶液、塩水で洗浄し、乾燥させ、蒸発させ、生じる残渣を９：１　ヘキサン／ＥｔＯＡｃでクロマトグラフ処理して、３－メトキシメトキシメチル－４－オキソ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（２．２ｇ）を得た。

【０３１２】

３－メトキシメトキシメチル－４－オキソ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（３．７ミリモル、１．０ｇ）の２０ｍＬのＤＣＭ溶液へＤｅｏｘｏ－Ｆｌｕｏｒ（５．４３ミリモル、１．０ｍＬ）を加えた。この混合物を室温で一晩撹拌した。溶媒を除去した後で、残渣を９：１　ヘキサン／ＥｔＯＡｃでクロマトグラフ処理して、４，４－ジフルオロ－３－メトキシメトキシメチル－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（０．６ｇ）を得た。

【０３１３】

４，４－ジフルオロ－３－メトキシメトキシメチル－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（２．０ミリモル、０．６ｇ）及びジオキサン中４Ｍ　ＨＣｌ溶液（２ｍＬ）の１０ｍＬのＤＣＭ中の混合物を室温で２時間撹拌した。溶媒の除去によって粗製の（４，４－ジフルオロ－ピペリジン－３－イル）－メタノール塩酸塩（３６０ｍｇ，９８％）を得て、これを次の工程に直接使用した。

【０３１４】

塩化（４，４－ジフルオロ－ピペリジン－３－イル）－メタノール（２．６ミリモル、０．４ｇ）、６ｍＬの飽和重炭酸ナトリウム中のａＢｏｃ無水物（３．２ミリモル、０．７ｇ）、及び１２ｍＬのＤＣＭの混合物を室温で２時間撹拌した。この混合物を蒸発させ、ＤＣＭで希釈し、塩水で洗浄し、乾燥させ、蒸発させて、生じる残渣を２０：１　ヘキサン／ＥｔＯＡｃでクロマトグラフ処理して、４，４－ジフルオロ－３－ヒドロキシメチル－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（５２０ｍｇ）を得た。

【０３１５】

４，４－ジフルオロ－３－ヒドロキシメチル－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（０．８ミリモル、０．２ｇ）の５ｍＬのＴＨＦ溶液へ６０％　ＮａＨ（４．０ミリモル、９６ｍｇ）を加えた。この混合物を室温で１０分間撹拌してから、３－ブチル－６－クロロ－４－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン（実施例１４，０．４ミリモル、０．１４ｇ）の溶液を加えた。この混合物を１時間還流させ、水で反応停止させ、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を飽和重炭酸ナトリウム、塩水で洗浄し、乾燥させ、蒸発させ、生じる残渣を２０：１　ＤＣＭ／ＭｅＯＨでクロマトグラフ処理して、３－［６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－イルオキシメチル］－４，４－ジフルオロ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１５０ｍｇ）を得た。

【０３１６】

３－［６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－イルオキシメチル］－４，４－ジフルオロ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（０．３６ミリモル、０．２ｇ）及びジオキサン中４Ｍ　ＨＣｌ溶液（３ｍＬ）の１０ｍＬのＤＣＭ中の混合物を５０℃で１時間加熱した。溶媒を除去して、粗製の３－ブチル－４－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－６－（４，４－ジフルオロ－ピペリジン－３－イルメトキシ）－ピリダジン二塩酸塩を黄色がかった固形物として得た。

【０３１７】

３－ブチル－４－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－６－（４，４－ジフルオロ－ピペリジン－３－イルメトキシ）－ピリダジン二塩酸塩（０．１７ミリモル、９０ｍｇ）、３７％パラホルムアルデヒド（０．４ミリモル、３２ｍｇ）、及び１滴の酢酸の５ｍＬのＤＣＭ懸濁液を５分間撹拌してから、トリアセトキシホウ水素化ナトリウム（０．４ミリモル、８５ｍｇ）を加えて、室温で０．５時間撹拌し続けた。水で反応停止させ、溶媒を蒸発させ、残渣を酢酸エチルで希釈してから、飽和$NaHCO_3$溶液、塩水で洗浄した。有機層を乾燥（Na_2SO_4）させ、濾過して、減圧下に濃縮した。生じる残渣を、ＤＣＭ中５％メタノール性アンモニア溶液（メタノール中２．０Ｍアンモニア）を使用するカラムクロマトグラフィーによって精製して、３－ブチル－４－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－６－（４，４－ジフルオロ－１－メチル－ピペリジン－３－イルメトキシ）－ピリダジン（５２ｍｇ）を得た。

【０３１８】

３－ブチル－４－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－６－（４，４－ジフルオロ－１－メチル－ピペリジン－３－イルメトキシ）－ピリダジンをジオキサン中４．０Ｍ　ＨＣｌ（２ｍＬ）に溶かして、溶媒を蒸発させて、表題化合物（５９ｍｇ）を得た。LC MS: m/z 475 [M + 1]. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.29 (2H, d), 7.04 (2H, d), 6.97 (1H, s), 4.80 (1H, dd), 4.48-4.36 (2H, m), 3.16-3.06 (1H, m), 2.92-2.86 (3H, m), 2.76-2.60 (1H, m), 2.48-2.32 (5H, m), 2.16-2.04 (2H, m), 2.02-1.98 (2H, m), 1.82-1.78 (2H, m), 1.62-1.20 (10H, m), 0.79 (3H, t)。

【０３１９】

実施例４０

３－ブチル－４－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－６－（１－メチル－ピペリジン－４－イルオキシ）－ピリダジン２－オキシド塩酸塩

４－［６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－イルオキシ］－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（実施例１４，０．４ミリモル、２０４ｍｇ）のＤＣＭ（２ｍＬ）溶液へ０℃で３－クロロ過安息香酸（０．６～０．６４ミリモル、１４８ｍｇ，７０～７５％）を加えた。これを０℃で７５分間撹拌した。この反応混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ）と飽和重炭酸ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）の間で分配した。酢酸エチル層を分離させて、硫酸ナトリウムで乾燥させた。ヘキサン中２０～４０％の酢酸エチルを使用するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによる精製によって、４－［６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）

－１－オキシ－ピリダジン－３－イルオキシ］－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１２９ｍｇ）を白色の固形物として得た。

【０３２０】

４－［６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－１－オキシ－ピリダジン－３－イルオキシ］－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（０．２３１ミリモル、１２１．３ｍｇ）のＤＣＭ（３ｍＬ）溶液へジオキサン中４Ｎ　ＨＣｌ（１ｍＬ）を加えて、この反応混合物を４５分間撹拌した。有機溶媒を真空で除去して、残渣を無水ジエチルエーテルとヘキサンで摩砕した。この桃色の固形物を高真空下に一晩乾燥させて、３－ブチル－４－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－６－（ピペリジン－４－イルオキシ）－ピリダジン２－オキシド塩酸塩（６３．２ｍｇ）を得た。

【０３２１】

３－ブチル－４－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－６－（ピペリジン－４－イルオキシ）－ピリダジン２－オキシド塩酸塩（０．１６２ミリモル、７４．８ｍｇ）のＤＣＭ（１．５ｍＬ）溶液へホルムアルデヒド水溶液（３７％，０．５ミリモル、０．３７２ｍＬ）と１滴の酢酸を加えた。これを８０分間撹拌して、トリアセトキシホウ水素化ナトリウム（０．６５ミリモル、１４５ｍｇ，９５％）を加えた。この反応混合物を室温で８０分間撹拌して、酢酸エチル（８ｍＬ）と飽和重炭酸ナトリウム水溶液（８ｍＬ）の間で分配した。酢酸エチル層を分離させて、硫酸ナトリウムで乾燥させた。有機溶媒を真空で除去し、残渣をＤＣＭに溶かして、ジオキサン中４Ｎ　ＨＣｌで処理した。有機溶媒を真空で除去して、残渣を無水ジエチルエーテルとヘキサンで摩砕した。この灰白色の固形物を高真空下に一晩乾燥させて、表題化合物（６９．３ｍｇ）を得た。LCMS: m/z 441 [M + 1] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.28-7.32 (2H, m), 7.05-7.07 (2H, m), 6.79 及び 6.88 (1H, s), 5.15-5.34 (1H, m), 4.38-4.43 (1H, m), 3.23-3.65 (4H, m), 2.92 (3H, s), 2.80-2.84 (2H, m), 2.47-2.56 (1H, m), 2.38 (1H, d), 2.08- 2.21 (1H, m), 1.89-2.05 (3H, m), 1.81 (2H, m), 1.21-1.66 (10H, m) 0.82 (3H, t)。

【０３２２】

実施例４１

（±）－トランス－３－ブチル－４－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－６－（３－フルオロ－１－メチルピペリジン－４－イルオキシ）－ピリダジン二塩酸塩

４－オキソピペリジン－１－カルボン酸ベンジル（４．０ｇ，１７．２ミリモル）のＤＭＦ（２０ｍＬ）中の撹拌溶液へＴＥＡ（９．０ｍＬ）とＴＭＳＣｌ（４．０ｍＬ，３２ミリモル）を加えた。この混合物を８０℃で一晩撹拌し、冷やし、ヘキサンで希釈して、水で洗浄した。この有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、ヘキサン中１０％　ＥｔＯＡｃを使用するカラムクロマトグラフィーによって精製して、４－トリメチルシラニルオキシ－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボン酸ベンジルエステル（５ｇ）を得た。

【０３２３】

４－トリメチルシラニルオキシ－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボン酸ベンジルエステル（５ｇ，１６．４ミリモル）のアセトニトリル中の撹拌溶液へ０℃で１－（クロロメチル）－４－フルオロ－１，４－ジアゾニアビシクロ［２．２．２］オクタン・ジテトラフルオロホウ酸塩（６．４ｇ，１８ミリモル）を加えた。この溶液を室温で一晩撹拌し、濃縮し、ＥｔＯＡｃで希釈して、水で洗浄した。この有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、ヘキサン中４０～６０％　ＥｔＯＡｃを使用するカラムクロマトグラフィーによって精製して、３－フルオロ－４－オキソ－ピペリジン－１－カルボン酸ベンジルエステル（３．１ｇ）を得た。３－フルオロ－４－オキソ－ピペリジン－１－カルボン酸ベンジルエステル（５００ｍｇ，２ミリモル）のエタノール（６ｍＬ）中の撹拌溶液へホウ水素化ナトリウム（１００ｍｇ，２．６ミリモル）を加えた。０．５時間後、この混合物を濃縮し、ＥｔＯＡｃで希釈して、水で洗浄した。この有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、ヘキサン中４０～７０％　ＥｔＯＡｃを使用するカラムクロマトグラフィーによって精製して、（±）－トランス－３－フルオロ－

４－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸ベンジルエステル（１２０ｍｇ）を得た。

【０３２４】

（±）－トランス－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸ベンジルエステル（１００ｍｇ，０．４ミリモル）のＴＨＦ（２ｍＬ）中の撹拌溶液へ０℃でカリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（ＴＨＦ中１．０Ｍ，０．５ミリモル、０．５ｍＬ）を加えた。１５分後、ＴＨＦ（２ｍＬ）中の３－ブチル－６－クロロ－４－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン（１２０ｍｇ，０．３４ミリモル）を加えた。この溶液を４０℃で一晩撹拌し、ＥｔＯＡｃで希釈して、水で洗浄した。この有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、ヘキサン中２０～４０％　ＥｔＯＡｃを使用するカラムクロマトグラフィーによって精製して、（±）－トランス－４－［６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－イルオキシ］－３－フルオロ－ピペリジン－１－カルボン酸ベンジルエステル（６５ｍｇ）を得た。

【０３２５】

（±）－トランス－４－［６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－イルオキシ］－３－フルオロ－ピペリジン－１－カルボン酸ベンジルエステル（６５ｍｇ，０．１２ミリモル）及び１０％パラジウム担持カーボン（１０ｍｇ）のＭｅＯＨ（５ｍＬ）中の混合物をH_2の雰囲気下に１．５時間撹拌し、セライトに通して濾過して濃縮して、（±）－トランス－３－ブチル－４－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－６－（３－フルオロ－ピペリジン－４－イルオキシ）－ピリダジン（４０ｍｇ）を得た。

【０３２６】

（±）－トランス－３－ブチル－４－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－６－（３－フルオロ－ピペリジン－４－イルオキシ）－ピリダジン（２０ｍｇ，０．０４７ミリモル）のＤＣＭ（４ｍＬ）中の撹拌溶液へ３７％ホルムアルデヒド水溶液（０．１ｍＬ，１ミリモル）とトリアセトキシホウ水素化ナトリウム（１０６ｍｇ，０．５ミリモル）を加えた。２時間後、この混合物を飽和$NaHCO_3$水溶液で希釈して、ＤＣＭで抽出した。この有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、ＤＣＭ中２～５％メタノール性アンモニア溶液（メタノール中２．０Ｍアンモニア）を使用するカラムクロマトグラフィーによって精製して、（±）－トランス－３－ブチル－４－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－６－（３－フルオロ－１－メチル－ピペリジン－４－イルオキシ）－ピリダジンを得た。この遊離塩基をＤＣＭに溶かし、ジオキサン中４．０Ｍ　ＨＣｌで処理して、濃縮した。生じる塩をエーテルで洗浄して乾燥させて、表題化合物（２０ｍｇ）を得た。LCMS: m/z 443 [M + 1]. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.93 (1H, s), 7.51 (2H, d), 7.14 (2H, d), 5.54-5.60 (1H, m), 5.29 (1H, d), 4.41-4.50 (1H, m), 3.64-3.94 (2H, m), 3.46-3.53 (2H, m), 3.14-3.21 (2H, m), 3.00 (3H, t), 2.40-2.50 (2H, m) 1.96-2.05 (2H, m), 1.77-1.86 (2H, m), 1.23-1.66 (10H, m), 0.82 (3H, t)。

【０３２７】

実施例４２

（±）－シス－３－ブチル－４－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－６－（３－フルオロ－１－メチルピペリジン－４－イルオキシ）－ピリダジン二塩酸塩

表題化合物は、実施例４１に類似した手順を使用して、（±）－トランス－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸ベンジルエステルに（±）－シス－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸ベンジルエステルを代用して、製造することができる。LCMS: m/z 443 [M + 1]. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.02 及び 7.92 (1H, s), 7.50 (2H, d), 7.13 (2H, d), 5.38-5.64 (2H, m), 4.40-4.50 (1H, m), 3.94-4.04 (1H, m), 3.63-3.79 (2H, m), 3.39-3.53 (1H, m), 3.14-3.22 (2H, m), 2.94-3.08 (3H, m), 2.37-2.54 (2H, m) 1.96-2.06 (2H, m), 1.76-1.86 (2H, m), 1.23-1.66 (10H, m), 0.82 (3H, t)。

【０３２８】

実施例４３

（±）－シス－３－［６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－イルオキシメチル］－１－メチル－ピペリジン－４－オール二塩酸塩
４－オキソ－ピペリジン－１，３－ジカルボン酸１－ｔｅｒｔ－ブチルエステル３－メチルエステル（１０ミリモル、２．７１ｇ）及びＤＩＥＡ（１ｍＬ）のＤＣＭ中の撹拌混合物へ塩化メトキシメチル（１．３ｍＬ）を滴下して、室温で１６時間撹拌し続けた。揮発物質を減圧下に除去し、生じる残渣を酢酸エチル（５０ｍＬ）に取り、水（２５ｍＬ）で洗浄し、有機層を乾燥させ、濾過して、減圧下に濃縮した。生じる残渣を、ヘキサン及び酢酸エチルの混合物を使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、４－メトキシメトキシ－５，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン１，３－ジカルボン酸１－ｔｅｒｔ－ブチルエステル３－メチルエステルを得た。

【０３２９】
上記のメチルエステル（５．９７ミリモル、１．８ｇ）及び１０％パラジウム担持カーボン（０．４ｇ）のメタノール（５ｍＬ）中の撹拌混合物を５５ｐｓｉの水素圧で１６時間の接触水素化へ処した。触媒をセライトのパッドに通して濾過して除き、このセライトパッドをメタノールで洗浄して、合わせた濾液を濃縮した。生じる残渣を、ヘキサン中２０％酢酸エチルを使用するフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、（±）－シス－４－メトキシメトキシ－ピペリジン－１，３－ジカルボン酸１－ｔｅｒｔ－ブチルエステル３－メチルエステルを得た。

【０３３０】
（±）－シス－４－メトキシメトキシ－ピペリジン－１，３－ジカルボン酸１－ｔｅｒｔ－ブチルエステル３－メチルエステル（１．９８ミリモル、０．５ｇ）のエーテル（５ｍＬ）中の撹拌溶液へ０℃でＬＡＨ粉末（５０ｍｇ）を１ロットで加えて、０℃でさらに２０分間、続いて室温で１０分間撹拌し続けた。この反応混合物のアリコートのＴＬＣ分析は、出発材料の完全な消費を示した。この反応混合物をエーテル（５ｍＬ）で希釈し、０℃へ冷やし、酢酸エチルに続いて飽和硫酸ナトリウムを滴下した。有機層を分離させ、乾燥させ、濾過して、減圧下に濃縮した。残渣を、ヘキサン中５０％酢酸エチルで溶出させるシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、（±）－シス－３－ヒドロキシメチル－４－メトキシメトキシ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（０．５０６ｇ，９３％）をオイルとして得た。水素化ナトリウム（４．１６ミリモル、０．１ｇ）のＴＨＦ（８ｍＬ）中の撹拌懸濁液へ室温で（±）－シス－３－ヒドロキシメチル－４－メトキシメトキシ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１．８４ミリモル、０．５０６ｇ）に続いて３－ブチル－６－クロロ－４－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン（実施例１４，１．７４ミリモル、０．６ｇ）を加えた。生じる反応混合物を５０～６０℃で２時間撹拌し続けた。この反応混合物を室温へ冷やして、メタノールの滴下によって、過剰のＮａＨを分解させた。これを酢酸エチル（２０ｍＬ）で希釈し、水（５ｍＬ）で洗浄し、有機層を分離させ、乾燥させ、濾過して、減圧下に濃縮した。生じる残渣をヘキサン中４０％酢酸エチルで溶出させることによるフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、（±）－シス－３－［６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－イルオキシメチル］－４－メトキシメトキシ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（０．９３ｇ，収率８２％）を淡黄色のオイルとして得た。

【０３３１】
（±）－シス－３－［６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－イルオキシメチル］－４－メトキシメトキシ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１．５９ミリモル、０．９３ｇ）のメタノール（２ｍＬ）及びＤＣＭ（０．５ｍＬ）の混合物中の撹拌溶液へジオキサン中４Ｎ　ＨＣｌ（５ｍＬ）を室温で加えて、１時間撹拌し続けた。この反応の進行は、反応混合物のアリコートのＬＣＭＳ分析によってモニタリングした。この反応混合物を減圧下に濃縮した。残渣をＤＣＭ（５ｍＬ）に溶かし、２Ｎ水酸化ナトリウム溶液（２ｍＬ）に続いて二炭酸ジｔ－ブチル（１ｇ）を加えて、生じる反応混合物を室温で２時間撹拌した。有機層を分離させて、

水層をＤＣＭ（５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を減圧下に濃縮し、残渣をヘキサン中５０％酢酸エチルで溶出させることによるシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、（±）－シス－３－［６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－イルオキシメチル］－４－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルを得た。

【０３３２】

（±）－シス－３－［６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－イルオキシメチル］－４－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（０．３７ミリモル、０．２ｇ）のＤＣＭ（２ｍＬ）中の撹拌溶液へジオキサン中４Ｎ　ＨＣｌ（４ｍＬ）を加えて、室温で１時間撹拌し続けた。揮発物質を減圧下に除去し；残渣をＤＣＭに溶かし、ヘキサンを加えて、所望のＨＣｌ塩を沈殿させた。溶媒を減圧下に除去し、この固形物を高真空下に乾燥させて、（±）－シス－３－［６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－イルオキシメチル］－ピペリジン－４－オールを得た。

【０３３３】

（±）－シス－３－［６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－イルオキシメチル］－ピペリジン－４－オール（０．２７ミリモル、０．１４ｇ）のＤＣＭ（１ｍＬ）中の撹拌溶液へホルムアルデヒド溶液（１ｍＬ）に続いてトリアセトキシホウ水素化ナトリウム（０．５ｇ）を加えて、この反応混合物を室温で２時間撹拌し続けた。この反応混合物をＤＣＭで希釈し、有機層を分離させ、乾燥させ、濾過して、減圧下に濃縮した。残渣をＤＣＭ（３００ｍＬ）に続いてＤＣＭ中１０％メタノール性アンモニア溶液（NH_3の２Ｍメタノール溶液）で溶出させることによるフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、（±）－シス－３－［６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－イルオキシメチル］－１－メチル－ピペリジン－４－オールを得て、これをジオキサン中４Ｎ　ＨＣｌで処理することによって二塩酸塩へ変換した。揮発物質を減圧下に除去し、この塩を無水エーテルで洗浄して固形物を高真空下に乾燥させて、表題化合物（０．１２１ｇ）を得た。LCMS: m/z 455 [M+1]. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.78 (1H, s), 7.46 (2H, d), 7.12 (2H, d), 4.6-4.73 (1H, m), 4.5-4.58 (2H, m), 4.19 (1H, bs), 3.11-3.53 (6H, m), 2.93 (3H, s), 2.58 (1H, m), 1.99-2.05 (3H, m), 1.8 (2H, m), 1.24-1.60 (11H, m), 0.82 (3H, t)。

【０３３４】

実施例４４

（±）－シス－３－ブチル－４－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－６－（４－メトキシ－１－メチル－ピペリジン－３－イルメトキシ）－ピリダジン二塩酸塩

（±）－シス－３－［６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－イルオキシメチル］－４－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（０．２９６ミリモル、０．１６ｇ；実施例４３）のＤＭＦ（２ｍＬ）中の撹拌溶液へ０℃で水素化ナトリウム（８０ｍｇ）に続いてヨウ化メチル（０．２ｍＬ）を加えて、０℃で３０分間撹拌し続けた。この反応混合物を酢酸エチル（１０ｍＬ）で希釈して、メタノールの滴下によって過剰のＮａＨを反応停止させた。これを塩水（１０ｍＬ）で洗浄し、有機層を乾燥させ、濾過して、減圧下に濃縮した。残渣をヘキサン中２０％酢酸エチルで溶出させることによるフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、（±）－シス－３－［６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－イルオキシメチル］－４－メトキシ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（０．１４５ｇ）をオイルとして得た。

【０３３５】

上記のｔｅｒｔ－ブチルエステルを使用し、実施例４３の手順の最後の２工程に類似した手順を使用して、表題化合物（０．０９８ｇ）を製造することができる。LCMS: m/z 469 [M+1]. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.81 (1H, s), 7.48 (d, 2H), 7.12 (2H, d), 4.

61-4.65 (1H, m), 4.42-4.45 (2H, m), 3.78 (1H, bs) 3.12-3.72 (9H, m), 2.91 (3H, s), 2.67-2.72 (1H, m), 2.39 (1H, m), 1.80-2.02 (4H, m), 1.24-1.63 (11H, m), 0.84 (3H, s)。

【０３３６】

実施例４５

３－ブチル－４－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－６－（４－フルオロ－１－メチル－ピペリジン－４－イルメトキシ）－ピリダジン二塩酸塩

４－フルオロ－ピペリジン－１，４－ジカルボン酸１－ｔｅｒｔ－ブチルエステル４－エチルエステル（０．９ミリモル、０．２５ｇ）の無水ＴＨＦ（３ｍＬ）中の撹拌溶液へN_2雰囲気下に$LiBH_4$（２．０ミリモル、１．０ｍＬ，ＴＨＦ中２Ｎ溶液）を滴下して、この反応物を室温で１０時間撹拌した。この反応物をゆっくりした水（１ｍＬ）の添加で反応停止させ、生成物を酢酸エチル（２Ｘ５ｍＬ）で抽出し、有機層を水（５ｍＬ）、塩水（５ｍＬ）で洗浄し、乾燥（Na_2SO_4）させ、濾過して、減圧下に濃縮した。残渣をヘキサン中３０％酢酸エチルでのSiO_2カートリッジで精製して、４－フルオロ－４－ヒドロキシメチル－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（０．１８２ｇ）を得た。

【０３３７】

４－フルオロ－４－ヒドロキシメチル－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（０．５ミリモル、０．１１６ｇ）のＴＨＦ（２ｍＬ）中の撹拌溶液へ室温でカリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（０．５ミリモル、０．５ｍＬ，ＴＨＦ中１Ｍ溶液）を加えて、３０分間撹拌し続けた。３－ブチル－６－クロロ－４－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン（実施例１４，０．５ミリモル、０．１７２ｇ）をＴＨＦ（１ｍＬ）に取って、先の反応物へ加えて、室温で１０時間撹拌した。この反応物をゆっくりした水（２ｍＬ）の添加で反応停止させ、生成物を酢酸エチル（２Ｘ５ｍＬ）で抽出し、有機層を水（５ｍＬ）、塩水（５ｍＬ）で洗浄し、乾燥（Na_2SO_4）させ、濾過して、減圧下に濃縮した。残渣をヘキサン中３０％酢酸エチルでのSiO_2カートリッジで精製して、４－［６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－イルオキシメチル］－４－フルオロ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（９０ｍｇ）を得た。

【０３３８】

４－［６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－イルオキシメチル］－４－フルオロ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（０．１５ミリモル、８５ｍｇ）のＤＣＭ（１ｍＬ）溶液へジオキサン中４Ｎ　ＨＣｌ（１．５ｍＬ）を加えて、この反応物を３０分間撹拌した。揮発物質を真空で除去し、残渣を無水エチルエーテル（２Ｘ３ｍＬ）で摩砕して高真空下に乾燥させて、３－ブチル－４－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－６－（４－フルオロ－ピペリジン－４－イルメトキシ）－ピリダジン二塩酸塩（０．０７８ｇ）を得た。

【０３３９】

３－ブチル－４－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－６－（４－フルオロ－ピペリジン－４－イルメトキシ）－ピリダジン二塩酸塩（０．０５８ミリモル、３０ｍｇ）のＤＣＭ（２ｍＬ）溶液へホルムアルデヒド水溶液（３７％，１ｍＬ）を加えて、５分間撹拌した。トリアセトキシホウ水素化ナトリウム（０．３５ミリモル、７５ｍｇ）を加えて、室温で２時間撹拌した。この反応物をＤＣＭ（５ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ層を分離させて飽和$NaHCO_3$溶液で洗浄し、乾燥（Na_2SO_4）させ、濾過して、減圧下に濃縮した。残渣をＤＣＭ中２％（ＭｅＯＨ中２Ｍ　NH_3）～ＤＣＭ中６％（ＭｅＯＨ中２Ｍ　NH_3）でのSiO_2カートリッジで精製して、３－ブチル－４－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－６－（４－フルオロ－１－メチル－ピペリジン－４－イルメトキシ）－ピリダジンを得て、これをＤＣＭ（２ｍＬ）中のジオキサン中４Ｎ　ＨＣｌ（０．５ｍＬ）で処理することによって、表題化合物へ変換した。揮発物質を減圧下に除去し、塩を無水エーテルで洗浄して、この固形物を高真空下に乾燥させた（２４ｍｇ）。LCMS

: m/z 457 [M+1]. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7.86 (1H, s), 7.45 (2H, d), 7.12 (2H, d), 4.68 (2H, d), 4.44-4.50 (1H, m), 3.50-3.62 (2H, m), 3.24-3.39 (2H, m), 3.13 (2H, t), 2.94 (3H, s), 1.74-2.50 (8H, m), 1.20-1.68 (10H, m), 0.82 (3H, t)。

【０３４０】

実施例４６

（±）－トランス－３－ブチル－４－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－６－（４－メトキシ－１－メチル－ピペリジン－３－イルメトキシ）－ピリダジン二塩酸塩

（±）－シス－３－［６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－イルオキシメチル］－４－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（実施例４３，１．１８ミリモル、０．６４ｇ）、PPh_3（１．４３ミリモル、０．３７５ｇ）、及びｐ－ニトロ安息香酸（１．５ミリモル、０．２５１ｇ）の無水ＴＨＦ（１５ｍＬ）中の撹拌混合物へ－６０℃でＤＩＡＤ（１．４３ミリモル、０．２８９ｍＬ）を１０分にわたり加えた。撹拌を続けて、この反応物を３時間にわたり室温へゆっくり達せしめた。この反応混合物をエーテル（３００ｍＬ）で希釈し、水（１００ｍＬ）に続いて飽和重炭酸ナトリウム（１００ｍＬ）で洗浄した。有機層を乾燥させ、濾過して、減圧下に濃縮した。残渣をヘキサン中２０％酢酸エチルで溶出させることによるフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、（±）－トランス－３－［６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－イルオキシメチル］－４－（４－ニトロ－ベンゾイルオキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（０．６３ｇ）を得た。

【０３４１】

（±）－トランス－３－［６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－イルオキシメチル］－４－（４－ニトロ－ベンゾイルオキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（０．９１４ミリモル、０．６３ｇ）のメタノール（８ｍＬ）及び水（２ｍＬ）の混合物中の撹拌溶液へ水酸化ナトリウム（０．３ｇ）加えて、室温で３時間撹拌し続けた。揮発物質を減圧下に除去して、残渣を水（２０ｍＬ）に溶かした。これを酢酸エチル（３ｘ１５ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層を乾燥させ、濾過して、濃縮した。残渣をヘキサン中２０％酢酸エチルで溶出させることによるフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、（±）－トランス－３－［６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－イルオキシメチル］－４－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（０．３９５ｇ）を白色の固形物として得た。

【０３４２】

表題化合物は、実施例４４に類似した手順を使用して、（±）－シス－３－［６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－イルオキシメチル］－４－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルに（±）－トランス－３－［６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－イルオキシメチル］－４－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルを代用することより製造することができる。LCMS: m/z 469 [M + 1]. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.90 及び 7.85 (1H, s), 7.48 (2H, d), 7.13 (2H, d), 4.67-4.74 (1H, m), 4.60 (1H, dd), 4.40-4.49 (1H, m), 3.74 (1H, d), 3.46-3.69 (2H, m), 3.4 (3H, s), 3.29-3.33 (1H, m), 3.08-3.24 (3H, m), 2.92 (3H, s), 2.53 (1H, d), 2.34-2.47 (1H, m), 1.99 (2H, bs), 1.76-1.87 (2H, m), 1.22-1.75 (11H, m), 0.82 (3H, t)。

【０３４３】

実施例４７

（±）－トランス－３－［６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－イルオキシメチル］－１－メチル－ピペリジン－４－オール二塩酸塩

（±）－トランス－３－［６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－イルオキシメチル］－４－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸

ｔｅｒｔ－ブチルエステル（０．１５７ミリモル、０．８５ｇ；実施例４６）のＤＣＭ（１ｍＬ）中の撹拌溶液へジオキサン中４Ｎ　ＨＣｌ（４ｍＬ）を加えて、室温で３０分間撹拌し続けた。揮発物質を減圧下に除去した。残渣を無水エーテルで洗浄し、この固形物を高真空下に乾燥させて、（±）－トランス－３－［６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－イルオキシメチル］－ピペリジン－４－オールを得た。

【０３４４】

（±）－トランス－３－［６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－イルオキシメチル］－ピペリジン－４－オール（０．１１７ミリモル、０．０６ｇ）のＤＣＭ（１ｍＬ）中の撹拌溶液へホルムアルデヒド溶液（１ｍＬ）に続いてトリアセトキシホウ水素化ナトリウム（０．３ｇ）を加えて、この反応混合物を室温で３時間撹拌し続けた。この反応混合物をＤＣＭ（１０ｍＬ）で希釈し、有機層を水で洗浄し、この有機層を乾燥させ、濾過して、減圧下に濃縮した。残渣をＤＣＭ（２００ｍＬ）に続いてＤＣＭ中１０％メタノール性アンモニア溶液（NH_3の２Ｍメタノール溶液）で溶出させることによるフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して（±）－トランス－３－［６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－イルオキシメチル］－１－メチル－ピペリジン－４－オールを得て、これをジオキサン中４Ｎ　ＨＣｌで処理した。揮発物質を減圧下に除去して、この塩を無水エーテルで洗浄して高真空下に乾燥させて、表題化合物（０．０５８ｇ）を得た。LCMS: m/z 455 [M+1]. ^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 7.81 (1H, s), 7.47 (2H, d), 7.13 (2H, d), 4.6-4.76 (2H, m), 4.42-4.48 (1H, m), 3.52-3.85 (3H, m), 3.12-3.22 (4H, m), 2.92 (3H, s), 2.21-2.36 (2H, m), 1.84-2.04 (4H, m), 1.23-1.64 (11H, m), 0.82 (3H, t)。

【０３４５】

実施例４８

（±）－トランス－３－ブチル－４－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－６－（４－ジフルオロメチル－１－メチル－ピペリジン－３－イルオキシ）－ピリダジン二塩酸塩

（±）－トランス－４－ヒドロキシメチル－３－メトキシメトキシ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（実施例３６，２．１７ミリモル、０．７５ｇ）の無水ＤＣＭ（５ｍＬ）中の撹拌溶液へ室温で１，１，１－トリス（アセチルオキシ）－１，１－ジヒドロ－１，２－ベンゾヨードキソール－３－（１Ｈ）－オン（４．３５ミリモル、１．８５ｇ）を加えた。この反応物を１時間撹拌した。この反応混合物を６．５ｇ　SiO_2上へプレ吸着させて、２０～４０％酢酸エチル／ヘキサン勾配を使用する４０ｇ　SiO_2カートリッジで精製して、（±）－トランス－４－ホルミル－３－メトキシメトキシ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（０．６９ｇ）を得た。

【０３４６】

氷浴中で冷やした、（±）－トランス－４－ホルミル－３－メトキシメトキシ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（２．５２ミリモル、０．６９ｇ）の無水ＤＣＭ（２ｍＬ）中の撹拌溶液へビス（２－メトキシエチル）アミノイオウ三フッ化物（９．２１ミリモル、１．７０ｍＬ）を滴下した。添加の完了後、この反応物を１２時間撹拌すると、その間に室温へ戻った。この反応混合物を氷浴中で冷やした。冷やした反応物を水（３ｍＬ）の滴下で反応停止させた。層を分離させて有機層を乾燥（Na_2SO_4）させ、濾過して、減圧下に濃縮した。残渣を、２０％酢酸エチル／ヘキサンを使用する２４ｇ　SiO_2カートリッジで精製して、（±）－トランス－４－ジフルオロメチル－３－メトキシメトキシ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（０．４５ｇ）を得た。

【０３４７】

（±）－トランス－４－ジフルオロメチル－３－メトキシメトキシ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１．５２ミリモル、０．４５ｇ）のＤＣＭ（２ｍ

Ｌ）溶液へジオキサン中４Ｎ　ＨＣｌ（３ｍＬ）を加えた。この溶液を１時間撹拌した。溶媒を減圧で除去した。粗製のアミン塩酸塩をＤＣＭ（３ｍＬ）と飽和$NaHCO_3$（３ｍＬ）に溶かした。この懸濁液へ炭酸ジｔｅｒｔ－ブチル（４．１２ミリモル、０．９０ｇ）を加えて、この反応物を室温で３０分間撹拌した。層を分離させて、ＤＣＭ層を乾燥（Na_2SO_4）させ、濾過して、減圧下に濃縮した。粗生成物を、０～３０％酢酸エチル／ヘキサン勾配を使用する１２ｇ　SiO_2カートリッジで精製して、（±）－トランス－４－ジフルオロメチル－３－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（０．１４ｇ）を得た。

【０３４８】

（±）－トランス－４－ジフルオロメチル－３－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（０．５２ミリモル、０．１３ｇ）の無水ＴＨＦ（１ｍＬ）中の撹拌溶液へ室温で水素化ナトリウム（鉱油中６０％分散液）（１．０８ミリモル、０．０４３ｇ）を加えて、１０分間撹拌し続けた。氷浴を使用して、この反応混合物を０℃へ冷やした。これへ３－ブチル－６－クロロ－４－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン（実施例１４，０．４３ミリモル、０．１５ｇ）の無水ＴＨＦ（１ｍＬ）溶液を加えた。添加の完了後、この反応混合物を室温へ温めて、１２時間撹拌した。この反応物を水（２ｍＬ）で反応停止させた。次いで、この反応物を酢酸エチル（５ｍＬ）で抽出した。酢酸エチル層を乾燥（Na_2SO_4）させ、濾過して、減圧下に濃縮した。残渣を、酢酸エチル／ヘキサンの勾配を使用する１２ｇ　SiO_2カートリッジで精製して、（±）－トランス－３－［６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－イルオキシ］－４－ジフルオロメチル－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（０．１８ｇ）を得た。LCMS: m/z 561 [M+1]。

【０３４９】

（±）－トランス－３－［６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－イルオキシ］－４－ジフルオロメチル－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（０．３２ミリモル、０．１８ｇ）のＤＣＭ（０．７５ｍＬ）溶液へジオキサン中４Ｎ　ＨＣｌ（０．７５ｍＬ）を加えた。この溶液を１時間撹拌した。溶媒を減圧で除去して、この塩をジエチルエーテルで摩砕して濾過して、（±）－トランス－３－ブチル－４－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－６－（４－ジフルオロメチル－ピペリジン－３－イルオキシ）－ピリダジン二塩酸塩（０．１４ｇ）を得た。

【０３５０】

（±）－トランス－３－ブチル－４－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－６－（４－ジフルオロメチル－ピペリジン－３－イルオキシ）－ピリダジン二塩酸塩（０．１８ミリモル、０．０９５ｇ）及びホルムアルデヒド水溶液（３７％，０．８９ミリモル、０．０７５ｍＬ）の乾燥ＤＣＭ（２．０ｍＬ）溶液へマクロ孔質樹脂結合型トリアセトキシホウ水素化物（ローディング、２．３６ミリモル／グラム、１．０７ミリモル、０．４５ｇ）を加えた。この混合物を４時間振り混ぜた。この反応物を濾過して、その樹脂をＤＣＭ（１０ｍＬ）で洗浄した。溶媒を減圧下に除去した。この粗生成物をＤＣＭ中４～６％（ＭｅＯＨ中２Ｎ　NH_3）での４ｇ　SiO_2カートリッジで精製して、（±）－３－ブチル－４－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－６－（（トランス－３，４）－４－ジフルオロメチル－１－メチル－ピペリジン－３－イルオキシ）－ピリダジンを得た。この中性アミンをジエチルエーテル中２Ｎ　ＨＣｌ（０．５ｍＬ）とＤＣＭ（０．５ｍＬ）で処理した。揮発物質を減圧下に除去して、この塩をジエチルエーテルで摩砕して濾過して、表題化合物（０．０５ｇ）を得た。LCMS: m/z 475 [M+1]. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.30-7.58 (3H, m), 7.08 (2H, d), 6.02-6.42 (1H, m), 5.54-5.94 (1H, m), 4.36-4.50 (1H, m), 3.83-4.19 (1H, m), 3.45-3.78 (1H, m), 2.89-3.35 (6H, m), 2.11-2.87 (3H, m), 1.92-2.08 (3H, m), 1.74-1.89 (2H, m), 1.18-1.67 (10H, m), 0.81 (3H, t)。

【０３５１】

実施例４９

３－ブチル－４－（４－イソプロポキシ－フェニル）－６－（１－メチル－ピペリジン－４－イルオキシ）－ピリダジン二塩酸塩

４－［３－ブチル－６－（１－メチル－ピペリジン－４－イルオキシ）－ピリダジン－４－イル］－フェノール（実施例１９，０．２ミリモル、６９ｍｇ）の乾燥ＴＨＦ（０．５ｍＬ）溶液へ２－プロパノール（０．６ミリモル、４６μＬ）とトリフェニルホスフィン（０．６ミリモル、１５８ｍｇ）を加えた。音波処理しながら、アゾジカルボン酸ジイソプロピル（０．６ミリモル、１１８μＬ）を加えて、この混合物をさらに１時間音波処理してから、濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ～ＤＣＭ＋１０％　ＭｅＯＨ）によって精製して無色の粘稠な固形物とし、これをＤＣＭ（１．０ｍＬ）に溶かし、エーテル中２Ｎ　ＨＣｌ（１．０ｍＬ）を加え、濃縮し、ヘキサンで摩砕して、表題化合物（５８ｍｇ）を得た。LCMS: m/z 385 [M+1]. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.82 及び 7.93 (1H, s), 7.45-7.52 (2H, m), 7.12-7.18 (2H, m), 5.37-5.55 (1H, m), 4.72-4.79 (1H, m), 3.38-3.71 (4H, m), 3.15-3.19 (2H, m), 2.93 (3H, s), 2.08-2.59 (4H, m), 1.46-1.55 (2H, m), 1.35 (6H, d), 1.26-1.34 (2H, m), 0.83 (3H, t)。

【０３５２】

実施例５０

３－ブチル－４－［４－（４－クロロ－ベンジルオキシ）－フェニル］－６－（１－メチル－ピペリジン－４－イルオキシ）－ピリダジン二塩酸塩

４－［３－ブチル－６－（１－メチル－ピペリジン－４－イルオキシ）－ピリダジン－４－イル］－フェノール（実施例１９，０．２ミリモル、６９ｍｇ）の乾燥ＤＭＦ（１ｍＬ）溶液へ臭化４－クロロベンジル（０．４ミリモル、８３ｍｇ）と炭酸カリウム（０．４ミリモル、５６ｍｇ）を加えた。そして、この混合物を８０℃で一晩撹拌した。次いで、これを水／ＥｔＯＡｃで希釈した。有機層を合わせ、乾燥させて真空で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ～ＤＣＭ＋１０％　ＭｅＯＨ）によって精製して無色の粘稠な固形物を得て、これをＤＣＭ（１．０ｍＬ）に溶かし、エーテル中１Ｎ　ＨＣｌ（１．０ｍＬ）を加え、室温に１０分間保ち、濃縮し、ヘキサンで摩砕して、表題化合物（６９ｍｇ）を得た。LCMS: m/z 467 [M + 1]. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.44-7.47 (2H, m), 7.38-7.41 (2H, m), 7.32-7.35 (2H, m), 7.12-7.15 (2H, m), 7.02 (1H, s), 5.47-5.53 (1H, m), 5.16 (2H, s), 3.30-3.49 (4H, m), 2.91 (3H, s), 2.89-2.94 (2H, m), 2.22-2.37 (4H, m), 1.44-1.52 (2H, m), 1.18-1.26 (2H, m), 0.79 (3H, t)。

【０３５３】

実施例５１

３－ブチル－４－（４－シクロペンチルオキシ－フェニル）－６－（１－メチル－ピペリジン－４－イルオキシ）－ピリダジン二塩酸塩

表題化合物は、実施例４９に類似した手順を使用して、イソプロパノールにシクロペンタノールを代用して、製造することができる。LCMS: m/z 411 [M + 1]. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.62 及び 7.75 (1H, s), 7.42-7.48 (2H, m), 7.10-7.15 (2H, m), 5.38-5.55 (1H, m), 4.42-4.48 (1H, m), 3.37-3.68 (4H, m), 3.12-3.17 (2H, m), 2.94 (3H, s), 1.98-2.58 (8H, m), 1.34-1.63 (6H, m), 1.23-1.30 (2H, m), 0.82 (3H, t)。

【０３５４】

実施例５２

３－ブチル－４－［４－（２－シクロヘキシル－エトキシ）－フェニル］－６－（１－メチル－ピペリジン－４－イルオキシ）－ピリダジン二塩酸塩

表題化合物は、実施例５０に類似した手順を使用して、臭化４－クロロベンジルに１－ブロモ－２－シクロヘキシルエタンを代用して、製造することができる。LCMS: m/z 453 [M + 1]. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.58 (1H, s), 7.40-7.45 (2H, m), 7.08-7.12 (2H, m), 5.36-5.56 (1H, m), 4.08-4.12 (2H, m), 3.28-3.68 (4H, m), 3.03-3.09 (2H, m), 2.93 (3H, s), 2.00-2.58 (4H, m), 1.64-1.83 (7H, m), 1.46-1.58 (3H, m), 1.19-1.33 (5H, m), 0.97-1.07 (2H, m), 0.82 (3H, t)。

【０３５５】
実施例５３
３－ブチル－６－（１－メチル－ピペリジン－４－イルオキシ）－４－［４－（ピリダジン－３－イルメトキシ）－フェニル］－ピリダジン三塩酸塩
４－［３－ブチル－６－（１－メチル－ピペリジン－４－イルオキシ）－ピリダジン－４－イル］－フェノール（実施例１９）（０．２ミリモル、６９ｍｇ）の乾燥ＤＭＦ（１ｍＬ）溶液へ３－ブロモメチル－ピリダジン（０．４ミリモル、７０ｍｇ）と炭酸カリウム（０．４ミリモル、５６ｍｇ）を加えた。そして、この混合物を８０℃で一晩撹拌した。次いで、これを水／ＥｔＯＡｃで希釈した。有機層を合わせ、乾燥させて真空で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ～ＤＣＭ＋１０％　ＭｅＯＨ）によって精製して無色の粘稠な固形物を得て、これをＤＣＭ（１．０ｍＬ）に溶かし、エーテル中１Ｎ　ＨＣｌ（１．０ｍＬ）を加え、室温に１０分間保ち、濃縮し、ヘキサンで摩砕して、表題化合物（７７ｍｇ）を得た。LCMS: m/z 435 [M + 1]. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.81 及び 7.88 (1H, s), 7.46-7.51 (2H, m), 7.30-7.41 (3H, m), 7.20-7.25 (2H, m), 5.37-5.53 (1H, m), 5.20 (2H, s), 3.30-3.53 (4H, m), 3.12-3.17 (2H, m), 2.93 (3H, s), 2.08-2.58 (4H, m), 1.44-1.53 (2H, m), 1.24-1.34 (2H, m), 0.81 (3H, t)。
【０３５６】
実施例５４
３－ブチル－６－（１－メチル－ピペリジン－４－イルオキシ）－４－［４－（テトラヒドロ－ピラン－４－イルメトキシ）－フェニル］－ピリダジン二塩酸塩
表題化合物は、実施例５３に類似した手順を使用して、３－ブロモメチル－ピリダジンに４－ブロモメチルテトラヒドロピランを代用して、製造することができる。LCMS: m/z 441 [M + 1]. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.74-7.76 (1H, m), 7.66-7.71 (2H, m), 7.57-7.63 (1H, m), 7.44 (1H, s), 5.30-5.50 (1H, m), 4.35 (2H, d), 3.77-3.80 (2H, m), 3.55-3.59 (2H, m), 3.02-3.09 (2H, m), 2.91-2.93 (2H, m), 2.88 (3H, s), 2.67-2.72 (2H, m), 2.10-2.34 (5H, m), 1.52-1.75 (6H, m), 1.39-1.49 (2H, m), 1.03 (3H, t)。
【０３５７】
実施例５５
１－（４－｛４－［３－ブチル－６－（１－メチル－ピペリジン－４－イルオキシ）－ピリダジン－４－イル］－フェノキシメチル｝－ピペリジン－１－イル）－エタノン二塩酸塩
化合物：３－ブチル－６－（１－メチル－ピペリジン－４－イルオキシ）－４－［４－（ピペリジン－４－イルメトキシ）－フェニル］－ピリダジン二塩酸塩は、実施例５３に類似した手順を使用して、３－ブロモメチル－ピリダジンに１－ｂｏｃ－４－ブロモメチルピペリジンを代用して、製造することができる。
【０３５８】
３－ブチル－６－（１－メチル－ピペリジン－４－イルオキシ）－４－［４－（ピペリジン－４－イルメトキシ）－フェニル］－ピリダジン二塩酸塩（０．２ミリモル、１０３ｍｇ）のＤＣＭ（１ｍＬ）溶液へ０℃で塩化アセチル（０．４ミリモル、２９μＬ）、ＤＩＥＡ（０．４ミリモル、７０μＬ）、及びＤＭＡＰ（５ｍｇ）を加えた。この混合物を室温で１時間撹拌した。次いで、この混合物を真空で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ～ＤＣＭ＋ＭｅＯＨ中１０％　２Ｎ　NH_3）によって精製して無色の粘稠な固形物を得て、これをＤＣＭ（１．０ｍＬ）に溶かし、エーテル中２Ｎ　ＨＣｌ（１．０ｍＬ）を加え、室温に１０分間保ち、濃縮し、ヘキサンで摩砕して、表題化合物を得た。LCMS: m/z 482 [M + 1]. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.63 及び 7.75 (1H, s), 7.44-7.50 (2H, m), 7.12-7.17 (2H, m), 5.37-5.54 (1H, m), 4.37 (2H, d), 3.36-3.69 (3H, m), 3.08-3.30 (4H, m), 2.92 (3H, s), 2.11-2.74 (5H, m), 2.10 (3H, s), 1.86-2.08 (4H, m), 1.25-1.54 (7H, m), 0.82 (3H, t)。
【０３５９】

実施例５６

４－｛４－［３－ブチル－６－（１－メチル－ピペリジン－４－イルオキシ）－ピリダジン－４－イル］－フェノキシメチル｝－シクロヘキサンカルボン酸ジメチルアミド二塩酸塩

化合物：４－｛４－［３－ブチル－６－（１－メチル－ピペリジン－４－イルオキシ）－ピリダジン－４－イル］－フェノキシメチル｝－シクロヘキサンカルボン酸は、実施例５３に類似した手順を使用して、３－ブロモメチル－ピリダジンに４－ブロモメチル－シクロヘキサンカルボン酸メチルエステルを代用して、製造することができる。

【０３６０】

４－｛４－［３－ブチル－６－（１－メチル－ピペリジン－４－イルオキシ）－ピリダジン－４－イル］－フェノキシメチル｝－シクロヘキサンカルボン酸（０．２ミリモル、９７ｍｇ）のＤＭＦ（１ｍＬ）溶液へジメチルアミン塩酸塩（０．３ミリモル、２５ｍｇ）、ＨＢＴＵ（０．４ミリモル、１５２ｍｇ）、ＤＩＥＡ（０．４ミリモル、７０μＬ）を加えた。この混合物を１００℃で２時間撹拌した。次いで、この混合物を水／ＥｔＯＡｃで希釈して、酢酸で中和した。有機層を合わせ、乾燥させて真空で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ～ＤＣＭ＋ＭｅＯＨ中１０％　２Ｎ　NH_3）によって精製して無色の粘稠な固形物を得て，これをＤＣＭ（１ｍＬ）に溶かし、エーテル中２Ｎ　ＨＣｌ（１ｍＬ）を加え、室温に１０分間保ち、濃縮し、ヘキサンで摩砕して、表題化合物（８９ｍｇ）を得た。LCMS: m/z 510 [M + 1]. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.64 及び 7.76 (1H, s), 7.45-7.51 (2H, m), 7.13-7.17 (2H, m), 5.37-5.54 (1H, m), 4.30 (2H, d), 3.35-3.69 (3H, m), 3.08-3.30 (4H, m), 2.94 (3H, s), 2.81 (6 H, s), 2.21-2.74 (5H, m), 1.86-2.98 (2H, m), 1.25-1.54 (10H, m), 0.82 (3H, t)。

【０３６１】

実施例５７

３－ブチル－６－（１－メチル－ピペリジン－４－イルオキシ）－４－［４－（６－メチル－ピリダジン－３－イルオキシ）－フェニル］－ピリダジン三塩酸塩

表題化合物は、実施例５３に類似した手順を使用して、３－ブロモメチル－ピリダジンに３－クロロ－６－メチル－ピリダジンを、そして炭酸カリウムに炭酸セシウムを代用して、製造することができる。LCMS: m/z 435 [M + 1]. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.82 及び 7.89 (1H, s), 7.45-7.51 (2H, m), 7.35-7.41 (2H, m), 7.29-7.34 (1H, m), 7.19-7.25 (1H, m), 5.37-5.53 (1H, m), 3.30-3.53 (4H, m), 3.12-3.17 (2H, m), 2.93 (3H, s), 2.23-2.58 (4H, m), 2.10 (3H, s), 1.44-1.53 (2H, m), 1.24-1.34 (2H, m), 0.82 (3H, t)。

【０３６２】

実施例５８

３－ブチル－４－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－６－（１－メチル－ピペリジン－４－イルオキシ）－５－トリフルオロメチル－ピリダジン二塩酸塩

１－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ヘキサン－２－オン（実施例１４，４．４６ミリモル、１．２２ｇ）及びトリエチルアミン（４．４６ミリモル、０．６２ｍＬ）のＴＨＦ（５ｍＬ）中の撹拌溶液へ３，３，３－トリフルオロ－２－オキソ－プロピオン酸メチルエステル（１３．４ミリモル、２．０９ｇ）の溶液を加えて、室温で１２時間撹拌し続けた。揮発物質の真空での除去後、粗生成物を酢酸エチル／ヘキサン勾配での４０ｇ　SiO_2カートリッジで精製して、３－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－４－オキソ－２－トリフルオロメチル－オクト－２－エン酸メチルエステル（１．４ｇ）を得た。

【０３６３】

３－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－４－オキソ－２－トリフルオロメチル－オクト－２－エン酸メチルエステル（３．４０ミリモル、１．４ｇ）の氷酢酸（３ｍＬ）中の撹拌溶液へヒドラジン水和物（６１．７ミリモル、３ｍＬ）を加えて、この反応物を１００℃で１２時間加熱した。冷却後、揮発物質を減圧下に除去して、１．６ｇの粗製

の６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－４－トリフルオロメチル－２Ｈ－ピリダジン－３－オンを得た。このケトンをオキシ塩化リン（２１．８ミリモル、２．０ｍＬ）で処理して、撹拌しながら９０℃で１時間加熱した。この反応混合物を室温へ冷やして、揮発物質を減圧下に除去した。残渣を酢酸エチル（３０ｍＬ）に溶かして、水（３０ｍＬ）と一緒に振り混ぜた。層を分離させて、有機層を飽和$NaHCO_3$（２ｘ３０ｍＬ）、塩水（３０ｍＬ）で洗浄し、乾燥（Na_2SO_4）させ、濾過して、減圧下に濃縮した。残渣を酢酸エチル／ヘキサン勾配で溶出させる４０ｇ　SiO_2カートリッジで精製して、３－ブチル－６－クロロ－４－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－５－トリフルオロメチル－ピリダジン（０．６５ｇ）を得た。

【０３６４】

４－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１．４５ミリモル、０．２９ｇ）の無水ＤＭＦ（１ｍＬ）中の撹拌溶液へ室温で水素化ナトリウム（鉱油中６０％分散液）（４．３６ミリモル、０．１７５ｇ）を加えて、１０分間撹拌し続けた。これへ３－ブチル－６－クロロ－４－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－５－トリフルオロメチル－ピリダジン（７２．５ミリモル、２５．０ｇ）の無水ＤＭＦ（１ｍＬ）溶液を加えた。３０分後、ＬＣＭＳによって示されるように、出発材料は残っていなかった。この反応物を水（２０ｍＬ）で反応停止させて、酢酸エチル（２ｘ２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を塩水（１０ｍＬ）で洗浄し、乾燥（Na_2SO_4）させ、濾過して、減圧下に濃縮した。残渣を、酢酸エチル／ヘキサン勾配を使用する２４ｇ　SiO_2カートリッジで精製して、４－［６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－４－トリフルオロメチル－ピリダジン－３－イルオキシ］－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（０．１７ｇ）を得た。

【０３６５】

４－［６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－４－トリフルオロメチル－ピリダジン－３－イルオキシ］－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（０．２９４ミリモル、０．１７ｇ）のＤＣＭ（１ｍＬ）溶液へジオキサン中４Ｎ　ＨＣｌ（０．５ｍＬ）を加えて、この反応物を１時間撹拌した。溶媒を減圧で除去して、この塩をジエチルエーテルで摩砕して濾過して、３－ブチル－４－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－６－（ピペリジン－４－イルオキシ）－５－トリフルオロメチル－ピリダジン二塩酸塩（０．１２ｇ）を得た。

【０３６６】

３－ブチル－４－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－６－（ピペリジン－４－イルオキシ）－５－トリフルオロメチル－ピリダジン二塩酸塩（０．１４ミリモル、０．０７５ｇ）及びホルムアルデヒド水溶液（３７％，０．６８ミリモル、０．０７０ｍＬ）の乾燥ＤＣＭ（１．２ｍＬ）溶液へマクロ孔質樹脂結合型トリアセトキシホウ水素化物（ローディング、２．３６ミリモル／グラム、０．８２ミリモル、０．３５ｇ）を加えた。この混合物を１２時間振り混ぜた。この反応物を濾過して、その樹脂をＤＣＭ（１０ｍＬ）で洗浄した。溶媒を減圧下に除去した。この粗生成物をＤＣＭ中４～６％（ＭｅＯＨ中２Ｎ　NH_3）での４ｇ　SiO_2カートリッジで精製して、３－ブチル－４－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－６－（１－メチル－ピペリジン－４－イルオキシ）－５－トリフルオロメチル－ピリダジンを得た。この中性アミンをジエチルエーテル中２Ｎ　ＨＣｌ（０．５ｍＬ）とＤＣＭ（０．５ｍＬ）で処理した。揮発物質を減圧下に除去して、この塩をジエチルエーテルで摩砕して濾過して、表題化合物（０．０５ｇ）を得た。LCMS: m/z 493 [M+1]; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.10-7.19 (2H, m), 7.00-7.09 (2H, d), 5.54-5.82 (1H, m), 4.38-4.43 (1H, m), 3.66 (1H, d), 3.54 (1H, d), 3.10-3.35 (2H, m), 2.89-2.98 (3H, m), 2.64-2.73 (2H, m), 2.58 (1H, d), 2.46 (1H, d), 2.27 (1H, t), 1.96-2.13 (3H, m), 1.78-1.83 (2H, m), 1.14-1.66 (10H, m), 0.77 (3H, t)。

【０３６７】

実施例５９

４－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－３－シクロプロピル－６－（１－メチル－ピペリジン－４－イルオキシ）－ピリダジン二塩酸塩

２－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチル－アセトアミド（実施例１４，１．３１ミリモル、０．３６ｇ）の無水ＴＨＦ（１ｍＬ）中の撹拌溶液へ－７８℃で臭化マグネシウムシクロプロピル（ジエチルエーテル中２Ｍ，２．６２ミリモル、５．２５ｍＬ）を５分にわたり滴下した。この反応物を－７８℃で３０分間撹拌した。ドライアイス／アセトン浴を氷浴に換えて、この反応物をさらに３０分間撹拌した。この反応混合物を飽和塩化アンモニウム（５ｍＬ）の添加によって反応停止させて、酢酸エチル（２ｘ１０ｍＬ）で抽出した。合わせた酢酸エチル層を塩水（５ｍＬ）で洗浄し、乾燥（Na_2SO_4）させ、濾過して、減圧下に濃縮した。残渣をヘキサン中６～８％酢酸エチルでの１２ｇ　SiO_2カラムで精製して、２－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－１－シクロプロピル－エタノン（０．２４ｇ）を得た。

【０３６８】

２－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－１－シクロプロピル－エタノン（０．８６ミリモル、０．２２ｇ）及びトリエチルアミン（０．８６ミリモル、０．１２ｍＬ）のＴＨＦ（０．５ｍＬ）中の撹拌溶液へグリオキシル酸エチルの溶液（トルエン中５０％，４．３０ミリモル、０．８５ｍＬ）を加えて、１２時間撹拌し続けると、この時間の間に出発材料は、ＴＬＣによって判定されるように、完全に消費された。揮発物質の減圧下での除去の後で、この粗生成物、３－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－４－シクロプロピル－２－ヒドロキシ－４－オキソ－酪酸エチルエステル（０．８３ｇ）をさらに精製せずに次の工程に使用した。

【０３６９】

３－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－４－シクロプロピル－２－ヒドロキシ－４－オキソ－酪酸エチルエステル（０．８６ミリモル、０．３１ｇ）の氷酢酸（０．２１ｍＬ）中の撹拌溶液へヒドラジン水和物（４．３ミリモル、０．２１ｍＬ）を加えて、この反応物を９０℃で１２時間加熱した。冷却後、揮発物質を真空で除去し、残渣を酢酸エチル（３ｍＬ）に溶かした。これを水（３ｍＬ）、飽和$NaHCO_3$（２ｘ２ｍＬ）、塩水（２ｍＬ）で洗浄し、乾燥（Na_2SO_4）させ、濾過して、減圧下に濃縮した。この粗生成物、５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－６－シクロプロピル－２Ｈ－ピリダジン－３－オン（０．２９ｇ）をさらに精製せずに次の工程に使用した。

【０３７０】

５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－６－シクロプロピル－２Ｈ－ピリダジン－３－オン（０．８６ミリモル、０．２９ｇ）のオキシ塩化リン（４．３０ミリモル、０．４０ｍＬ）懸濁液を撹拌しながら９０℃で２０分間加熱すると、この時間の間に出発材料は、ＴＬＣによって判定されるように、完全に消費された。この反応混合物を室温へ冷やして、揮発物質を真空で除去した。残渣を酢酸エチル（５ｍＬ）に溶かし、水（２ｍＬ）、飽和$NaHCO_3$（２ｘ２ｍＬ）で洗浄して、乾燥（Na_2SO_4）させた。残渣を酢酸エチル／ヘキサン勾配で溶出させる１２ｇ　SiO_2カートリッジで精製して、６－クロロ－４－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－３－シクロプロピル－ピリダジン（０．０８２ｇ）を得た。

【０３７１】

１－メチル－ピペリジン－４－オール（０．５０ミリモル、０．０６ｇ）のＴＨＦ（１ｍＬ）中の撹拌溶液へ室温で水素化ナトリウム（鉱油中６０％分散液）（０．７５ミリモル、０．０３ｇ）を加えて、１５分間撹拌し続けた。氷浴を使用して、この反応混合物を０℃へ冷やした。これへ６－クロロ－４－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－３－シクロプロピル－ピリダジン（０．２５ミリモル、０．０８２ｇ）のＴＨＦ（０．５ｍＬ）溶液を加えた。添加の完了後、この反応混合物を５０℃まで温めて、２時間撹拌した。この反応物を室温へ冷却後、この反応物を水（１ｍＬ）で反応停止させて、酢酸エチル（１ｘ５ｍＬ）で抽出した。酢酸エチル層を塩水（２ｍＬ）で洗浄し、乾燥（Na_2SO_4）させ、濾過して、減圧下に濃縮した。残渣を、ＤＣＭ中４～６％（ＭｅＯＨ中２Ｎ

NH_3）での４ｇ　SiO_2カートリッジで精製して、４－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－３－シクロプロピル－６－（１－メチル－ピペリジン－４－イルオキシ）－ピリダジンを得た。この中性アミンをジエチルエーテル中２Ｎ　ＨＣｌ（０．５ｍＬ）とＤＣＭ（０．５ｍＬ）で処理した。揮発物質を減圧下に除去して、この塩をジエチルエーテルで摩砕して濾過して、表題化合物（０．０３０ｇ）を得た。LCMS: m/z 409 [M + 1]. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.48-7.58 (2H, m), 7.30-7.48 (1H, m), 7.04-7.14 (2H, m), 5.30-5.54 (1H, m), 4.37-4.48 (1H, m), 3.60-3.70 (1H, m), 3.14-3.51 (3H, m), 2.93 (3H, s), 2.54 (1H, d), 2.41 (1H, d), 2.16-2.31 (2H, m), 1.96-2.10 (3H, m), 1.76-1.89 (2H, m), 1.27-1.67 (6H, m), 1.09-1.24 (4H, m)。

【０３７２】

実施例６０

３－シクロヘキシル－４－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－６－（１－メチル－ピペリジン－４－イルオキシ）－ピリダジン二塩酸塩

４－ブロモフェノール（５７．８ミリモル、１０ｇ）、トリフェニルホスフィン（１７３ミリモル、４５．４ｇ）、及びシクロヘキサノール（１７３ミリモル、１７．４ｇ，１８．３ｍＬ）の無水ＴＨＦ（１２０ｍＬ）中の音波処理溶液へN_2雰囲気下にＤＩＡＤ（１７３ミリモル、３５．０ｇ，３４．０ｍＬ）を２０分にわたり滴下した。添加の完了後，音波処理をさらに３０分間続けた。この反応混合物を減圧下に濃縮した。粗生成物を２５０ｍＬのヘキサンに取って３０分間撹拌し、濾過して、この固形物をヘキサン（５００ｍＬ）で洗浄した。溶媒の除去によって、粗製の１－ブロモ－４－シクロヘキシルオキシ－ベンゼンを得て、これをヘキサン（５０ｍＬ）に溶かして、２４０ｇ　SiO_2カートリッジ上へロードした。このカラムをヘキサン中３％酢酸エチルで溶出させて、純粋な１－ブロモ－４－シクロヘキシルオキシ－ベンゼン（４．５ｇ）を得た。

【０３７３】

１－ブロモ－４－シクロヘキシルオキシ－ベンゼン（３．９２ミリモル、１．０ｇ）、シクロヘキシルメチルケトン（５．９２ミリモル、０．８３ｍＬ）、（Ｒ）－（＋）－２，２’－ビス（ジフェニルホスフィノ）－１，１’－ビナフチル（１．８８ミリモル、１．１７ｇ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（０．７８ミリモル、０．７２ｇ）、及びカリウムｔ－ブトキシド（７．８４ミリモル、０．８８ｇ）の撹拌懸濁液を密封バイアルにおいて９０℃まで１２時間加熱した。この反応物を冷やして、水（５０ｍＬ）とジエチルエーテル（５０ｍＬ）に分配した。この混合物を溝付き濾紙に通して濾過して、層を分離させた。水層をジエチルエーテル（３ｘ２０ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機層を塩水（１０ｍＬ）で洗浄し、乾燥（Na_2SO_4）させ、濾過して、減圧下に濃縮した。この粗生成物を、酢酸エチル／ヘキサン勾配を使用する２４ｇ　SiO_2カートリッジで精製して、１－シクロヘキシル－２－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－エタノン（０．３５ｇ）を得た。

【０３７４】

１－シクロヘキシル－２－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－エタノン（１．１７ミリモル、０．３５ｇ）及びトリエチルアミン（１．１７ミリモル、０．１６ｍＬ）のＴＨＦ（１．０ｍＬ）中の撹拌溶液へグリオキシル酸エチルの溶液（トルエン中５０％，５．８３ミリモル、１．１５ｍＬ）を加えて、室温で１２時間撹拌し続けた。揮発物質の減圧下での除去後、この粗生成物を、酢酸エチル／ヘキサン勾配を使用する２４ｇ　SiO_2カートリッジで精製して、４－シクロヘキシル－３－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－２－ヒドロキシ－４－オキソ－酪酸エチルエステル（０．２８ｇ）を得た。

【０３７５】

４－シクロヘキシル－３－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－２－ヒドロキシ－４－オキソ－酪酸エチルエステル（０．６２ミリモル、０．２７ｇ）の氷酢酸（０．１７ｍＬ）中の撹拌溶液へヒドラジン水和物（３．４ミリモル、０．１７ｍＬ）を加えて、この反応物を１００℃で１２時間加熱した。冷却後、揮発物質を減圧下に除去して、残渣

をＤＣＭ（２ｘ５ｍＬ）とともに蒸発させた。この残渣をＤＣＭ（５ｍＬ）と水（５ｍＬ）の間で分配した。層を分離させて有機層を乾燥（Na_2SO_4）させ、濾過して、減圧下に濃縮した。この粗生成物、６－シクロヘキシル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－２Ｈ－ピリダジン－３－オンをさらに精製せずに次の工程に使用した。

【０３７６】

６－シクロヘキシル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－２Ｈ－ピリダジン－３－オン（０．６２ミリモル、０．２２ｇ）のオキシ塩化リン（６．７ミリモル、０．６０ｍＬ）懸濁液を８０℃で１時間加熱した。この反応混合物を室温へ冷やして、揮発物質を真空で除去した。残渣を酢酸エチル（２５ｍＬ）に溶かし、水（２５ｍＬ）、飽和$NaHCO_3$（２ｘ１０ｍＬ）で洗浄して、乾燥（Na_2SO_4）させた。この残渣を酢酸エチル／ヘキサン勾配で溶出させる１２ｇ　SiO_2カートリッジで精製して、６－クロロ－３－シクロヘキシル－４－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン（０．１０２ｇ）を得た。

【０３７７】

４－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（０．４０ミリモル、０．０８ｇ）のＴＨＦ（０．４５ｍＬ）中の撹拌溶液へ室温で水素化ナトリウム（鉱油中６０％分散液）（０．５４ミリモル、０．０２２ｇ）を加えて、１０分間撹拌し続けた。氷浴を使用して、この反応混合物を０℃へ冷やした。これへ６－クロロ－３－シクロヘキシル－４－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン（０．２７ミリモル、０．１０ｇ）のＴＨＦ（０．４５ｍＬ）溶液を加えた。添加の完了後、この反応混合物を６５℃まで温めて、２時間撹拌した。反応物を室温へ冷却後、この反応物を水（１ｍＬ）で冷まして、酢酸エチル（１ｘ２ｍＬ）で抽出した。酢酸エチル層を乾燥（Na_2SO_4）させ、濾過して、減圧下に濃縮した。残渣を酢酸エチル／ヘキサン勾配で溶出させる４ｇ　SiO_2カートリッジで精製して、４－［６－シクロヘキシル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－イルオキシ］－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（０．１２ｇ，８１％）を得た。４－［６－シクロヘキシル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－イルオキシ］－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（０．２２ミリモル、０．１２ｇ）のＤＣＭ（１．５ｍＬ）溶液へジオキサン中４Ｎ　ＨＣｌ（０．５ｍＬ）を加えて、この反応物を３０分間撹拌した。溶媒を減圧下に除去して、残渣を無水エチルエーテル（５０ｍＬ）で摩砕して濾過して、３－シクロヘキシル－４－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－６－（ピペリジン－４－イルオキシ）－ピリダジン二塩酸塩（０．０９５ｇ）を得た。

【０３７８】

３－シクロヘキシル－４－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－６－（ピペリジン－４－イルオキシ）－ピリダジン二塩酸塩（０．０７９ミリモル、０．０４ｇ）及びホルムアルデヒド水溶液（３７％，０．３９ミリモル、０．０３５ｍＬ）の乾燥ＤＣＭ（１ｍＬ）溶液へマクロ孔質樹脂結合型トリアセトキシホウ水素化物（ローディング、２．３６ミリモル／グラム、０．４７ミリモル、０．２０ｇ）を加えた。この混合物を２時間振り混ぜた。この反応物を４ｇ　SiO_2カートリッジ上へ直接載せて、このカラムをＤＣＭ中４～６％（ＭｅＯＨ中２Ｎ　NH_3）で溶出させて、３－シクロヘキシル－４－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－６－（１－メチル－ピペリジン－４－イルオキシ）－ピリダジンを得た。この中性アミンをジエチルエーテル中２Ｎ　ＨＣｌ（０．５ｍＬ）とＤＣＭ（０．５ｍＬ）で処理した。揮発物質を減圧下に除去して、この塩をジエチルエーテルで摩砕して濾過して、表題化合物（０．０４ｇ）を得た。LCMS: m/z 451 [M + 1]. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.63-7.79 (1H, m), 7.38-7.43 (2H, m), 7.10-7.14 (2H, m), 5.33-5.57 (1H, m), 4.40-4.51 (1H, m), 3.66-3.69 (1H, m), 3.11-3.54 (3H, m), 2.94 (3H, s), 2.37-2.62 (2H, m), 2.20-2.30 (1H, m), 1.20-2.17 (22H, m)。

【０３７９】

実施例６１

３－シクロブチル－４－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－６－（１－メチル－ピペリジン－４－イルオキシ）－ピリダジン二塩酸塩
１－ブロモ－４－シクロヘキシルオキシ－ベンゼン（実施例６０，４．１８ミリモル、１．０５ｇ）、シクロブチルメチルケトン（５．２３ミリモル、０．５７ｍＬ）、（Ｒ）－（＋）－２，２’－ビス（ジフェニルホスフィノ）－１，１’－ビナフチル（０．５０ミリモル、０．３１ｇ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（０．２１ミリモル、０．１９ｇ）、及びカリウムｔ－ブトキシド（６．２７ミリモル、０．７０ｇ）の撹拌懸濁液をシングルモードのマイクロ波合成機で１０ｍＬマイクロ波密封管において１３０℃まで１時間加熱した。この反応物を冷やして、水（２０ｍＬ）とジエチルエーテル（５０ｍＬ）に分配した。この混合物を溝付き濾紙に通して濾過して、層を分離させた。水層をジエチルエーテル（５０ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機層を乾燥（Na_2SO_4）させ、濾過して、減圧下に濃縮した。この粗生成物を、０～２０％酢酸エチル／ヘキサン勾配を使用する２ｘ４０ｇ　SiO_2積層カートリッジで精製して、１－シクロブチル－２－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－エタノン（０．９８ｇ）を得た。

【０３８０】
１－シクロブチル－２－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－エタノン（３．６０ミリモル、０．９８ｇ）及びトリエチルアミン（３．６０ミリモル、０．５１ｍＬ）のＴＨＦ（２．０ｍＬ）中の撹拌溶液へグリオキシル酸エチルの溶液（トルエン中５０％，１８．０ミリモル、３．８２ｍＬ）を加えて、室温で１２時間撹拌し続けた。揮発物質の減圧下での除去後、この粗生成物を１０ｇ　SiO_2上へプレ吸着させて、０～３０％酢酸エチル／ヘキサン勾配を使用する２４ｇ　SiO_2カートリッジでの精製を続けて、４－シクロブチル－３－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－２－ヒドロキシ－４－オキソ－酪酸エチルエステル（０．４２ｇ）を得た。

【０３８１】
４－シクロブチル－３－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－２－ヒドロキシ－４－オキソ－酪酸エチルエステル（１．１２ミリモル、０．４２ｇ）の氷酢酸（０．５６ｍＬ）中の撹拌溶液へヒドラジン水和物（５．６２ミリモル、０．５６ｍＬ）を加えて、この反応物を１００℃で１時間加熱した。冷却後、揮発物質を減圧下に除去して、残渣をＤＣＭ（５ｍＬ）と水（５ｍＬ）の間で分配した。層を分離させて、有機層を乾燥（Na_2SO_4）させ、濾過して、減圧下に濃縮した。この粗生成物、６－シクロブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－２Ｈ－ピリダジン－３－オン（０．２４ｇ）をさらに精製せずに次の工程に使用した。

【０３８２】
６－シクロブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－２Ｈ－ピリダジン－３－オン（０．７４ミリモル、０．２４ｇ）のオキシ塩化リン（７．４１ミリモル、０．６８ｍＬ）懸濁液を８０℃で２０分間加熱した。この反応混合物を室温へ冷やして、揮発物質を減圧下に除去した。残渣を酢酸エチル（５ｍＬ）と飽和$NaHCO_3$の間で分配した。層を分離させて、有機層を飽和$NaHCO_3$（５ｍＬ）、塩水（５ｍＬ）で洗浄して、乾燥（Na_2SO_4）させた。残渣を酢酸エチル／ヘキサン勾配で溶出させる１２ｇSiO_2カートリッジで精製して、６－クロロ－３－シクロブチル－４－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン（０．１５ｇ）を得た。

【０３８３】
４－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（０．６６ミリモル、０．１３ｇ）の無水ＴＨＦ（０．５ｍＬ）中の撹拌溶液へ室温で水素化ナトリウム（鉱油中６０％分散液）（０．８８ミリモル、０．０３５ｇ）を加えて、１０分間撹拌し続けた。氷浴を使用して、この反応混合物を０℃へ冷やした。これへ６－クロロ－３－シクロブチル－４－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン（０．４４ミリモル、０．１５ｇ）のＴＨＦ（０．５ｍＬ）溶液を加えた。添加の完了後、この反応混合物を６５℃まで温めて、１時間撹拌した。反応物を室温へ冷却後、この反応物を水（１

ｍＬ）で反応停止させて、酢酸エチル（１ｘ３ｍＬ）で抽出した。酢酸エチル層を乾燥（Na_2SO_4）させ、濾過して、減圧下に濃縮した。残渣を１０～３０％酢酸エチル／ヘキサン勾配で溶出させる４ｇ　SiO_2カートリッジで精製して、４－［６－シクロブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－イルオキシ］－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（０．１８ｇ）を得た。

【０３８４】

４－［６－シクロブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－イルオキシ］－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（０．３５ミリモル、０．１８ｇ）のＤＣＭ（１．０ｍＬ）溶液へジオキサン中４Ｎ　ＨＣｌ（１．０ｍＬ）を加えて、この反応物を３０分間撹拌した。溶媒を減圧下に除去して、残渣を無水エチルエーテルで摩砕して濾過して、３－シクロブチル－４－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－６－（ピペリジン－４－イルオキシ）－ピリダジン二塩酸塩（０．１４ｇ）を得た。

【０３８５】

３－シクロブチル－４－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－６－（ピペリジン－４－イルオキシ）－ピリダジン二塩酸塩（０．１７ミリモル、０．０８ｇ）及びホルムアルデヒド水溶液（３７％，０．８３ミリモル、０．０７ｍＬ）の乾燥ＤＣＭ（１ｍＬ）溶液へマクロ孔質樹脂結合型トリアセトキシホウ水素化物（ローディング、２．３６ミリモル／グラム、１．０ミリモル、０．４２ｇ）を加えた。この混合物を１２時間振り混ぜた。この反応物を４ｇ　SiO_2カートリッジ上へ直接載せて、このカラムをＤＣＭ中０～６％（ＭｅＯＨ中２Ｎ　NH_3）で溶出させて、３－シクロヘキシル－４－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－６－（１－メチル－ピペリジン－４－イルオキシ）－ピリダジンを得た。この中性アミンをジエチルエーテル中２Ｎ　ＨＣｌ（１ｍＬ）とＤＣＭ（１ｍＬ）で処理した。揮発物質を減圧下に除去して、この塩をジエチルエーテルで摩砕して濾過して、表題化合物（０．０５ｇ）を得た。LCMS: m/z 423 [M+1]. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.26-7.47 (3H, m), 7.02-7.11 (2H, m), 5.35-5.60 (1H, m), 4.37-4.48 (1H, m), 3.97-4.13 (1H, m), 3.67 (1H, d), 3.23-3.53 (2H, m), 2.92 (3H, s), 1.95-2.62 (12H, m), 1.75-1.92 (3H, m), 1.29-1.68 (6H, m)。

【０３８６】

実施例６２

Ｎ－｛５－［３－ブチル－６－（１－メチル－ピペリジン－４－イルオキシ）－ピリダジン－４－イル］－２－シクロヘキシルオキシ－フェニル｝－アセトアミド二塩酸塩

３－ブチル－４－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－６－（１－メチル－ピペリジン－４－イルオキシ）－ピリダジン（実施例１４，１０ミリモル、４．２４ｇ）のＴＦＡ（１０ｍＬ）溶液へ硝酸ナトリウム（１２ミリモル、１．０２ｇ）を０℃で加えた。この混合物をそのまま室温まで温めて、８時間撹拌した。次いで、この混合物を水／ＥｔＯＡｃで希釈し、$NaHCO_3$粉末でゆっくり中和した。有機層を合わせ、乾燥させて真空で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ～ＤＣＭ＋１０％　ＭｅＯＨ）によって精製して、薄黄色の固形物、３－ブチル－４－（４－シクロヘキシルオキシ－３－ニトロ－フェニル）－６－（１－メチル－ピペリジン－４－イルオキシ）－ピリダジン（３．０９ｇ）を得た。

【０３８７】

３－ブチル－４－（４－シクロヘキシルオキシ－３－ニトロ－フェニル）－６－（１－メチル－ピペリジン－４－イルオキシ）－ピリダジン（５ミリモル、２．３４ｇ）の酢酸（１０ｍＬ）溶液へ鉄粉末（約３２５メッシュ、５０ミリモル、２．８０ｇ）を加えた。そして、この混合物を１００℃で０．５時間撹拌した。次いで、これを水／ＥｔＯＡｃで希釈して、$NaHCO_3$粉末でゆっくり中和した。溶媒を真空で除去して、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ～ＤＣＭ＋ＭｅＯＨ中１０％　２Ｎ　NH_3）によって精製して無色の粘稠な固形物を得て、これをＤＣＭ（１０ｍＬ）に溶かし、エーテル中２Ｎ　ＨＣｌ（１０ｍＬ）を加え、室温に１０分間保ち、濃縮し、ヘキサンで摩砕して、５

－［３－ブチル－６－（１－メチル－ピペリジン－４－イルオキシ）－ピリダジン－４－イル］－２－シクロヘキシルオキシ－フェニルアミン三塩酸塩（２．０６ｇ）を得た。

【０３８８】

５－［３－ブチル－６－（１－メチル－ピペリジン－４－イルオキシ）－ピリダジン－４－イル］－２－シクロヘキシルオキシ－フェニルアミン三塩酸塩（０．２ミリモル、１１０ｍｇ）のＤＣＭ（１．０ｍＬ）溶液へ０℃で塩化アセチル（０．４ミリモル、２９μＬ）、ＤＩＥＡ（０．４ミリモル、７０μＬ）、及びＤＭＡＰ（５ｍｇ）を加えた。そして、この混合物を室温で１時間撹拌した。次いで、これを真空で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ～ＤＣＭ＋ＭｅＯＨ中１０％　２Ｎ　NH_3）によって精製して無色の粘稠な固形物を得て、これをＤＣＭ（１．０ｍＬ）に溶かし、エーテル中２Ｎ　ＨＣｌ（１．０ｍＬ）を加え、室温に１０分間保ち、濃縮し、ヘキサンで摩砕して、表題化合物（６１ｍｇ）を得た。LCMS: m/z 482 [M + 1]. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.43 (1H, s), 7.89 (1H, s), 6.97 (2H, s), 6.81 (1H, s), 5.60 (1H, bs), 4.37-4.43 (1H, m), 3.10-3.45 (4H, m), 2.90-2.95 (2H, m), 2.81 (3H, s), 2.35-2.61 (4H, m), 2.23 (3H, s), 1.25-1.87 (14H, m), 0.83 (3H, t)。

【０３８９】

実施例６３

Ｎ－｛５－［３－ブチル－６－（１－メチル－ピペリジン－４－イルオキシ）－ピリダジン－４－イル］－２－シクロヘキシルオキシ－フェニル｝－Ｎ－イソブチル－アセトアミド二塩酸塩

５－［３－ブチル－６－（１－メチル－ピペリジン－４－イルオキシ）－ピリダジン－４－イル］－２－シクロヘキシルオキシ－フェニルアミン（実施例６２，０．２ミリモル、８８ｍｇ）のＤＣＭ（２．０ｍＬ）溶液へイソブチルアルデヒド（０．３ミリモル、２８μＬ）と１滴の酢酸を加えた。次いで、トリアセトキシホウ水素化ナトリウム（０．６ミリモル、１２７ｍｇ）を加えた。この混合物を室温で１時間撹拌してから濃縮した。次いで、この混合物を水／ＥｔＯＡｃで希釈した。溶媒を真空で除去して、再び残渣をＤＣＭ（２．０ｍＬ）に０℃で溶かし、塩化アセチル（０．４ミリモル、２９μＬ）、ＤＩＥＡ（０．６ミリモル、１０５μＬ）、及びＤＭＡＰ（５ｍｇ）を加えた。そして、この混合物を室温で１時間撹拌した。次いで、これを真空で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ～ＤＣＭ＋ＭｅＯＨ中１０％　２Ｎ　NH_3）によって精製して無色の粘稠な固形物を得て、これをＤＣＭ（１．０ｍＬ）に溶かし、エーテル中２Ｎ　ＨＣｌ（１．０ｍＬ）を加え、室温に１０分間保ち、濃縮し、ヘキサンで摩砕して、表題化合物（４１ｍｇ）を得た。LCMS: m/z 537 [M + 1]. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.40-7.43 (1H, m), 7.28-7.35 (2H, m), 7.07 (1H, s), 5.52 (1H, bs), 4.53-4.59 (1H, m), 3.65-3.71 (1H, m), 3.29-3.47 (7H, m), 2.92-2.97 (2H, m), 2.89 (3H, s), 2.18-2.37 (4H, m), 1.99-2.07 (2H, m), 1.84 (3H, s), 1.25-1.83 (9 H, m), 1.18-1.26 (2H, m), 0.91-0.95 (6H, m), 0.80 (3H, t)。

【０３９０】

実施例６４

Ｎ－｛５－［３－ブチル－６－（１－メチル－ピペリジン－４－イルオキシ）－ピリダジン－４－イル］－２－シクロヘキシルオキシ－フェニル｝－Ｎ－イソブチル－メタンスルホンアミド二塩酸塩

５－［３－ブチル－６－（１－メチル－ピペリジン－４－イルオキシ）－ピリダジン－４－イル］－２－シクロヘキシルオキシ－フェニルアミン（実施例６２，０．２ミリモル、８８ｍｇ）のＤＣＭ（１．０ｍＬ）溶液へ０℃で塩化メタンスルホニル（０．３ミリモル、２４μＬ）とＤＩＥＡ（０．３ミリモル、５３μＬ）を加えた。そして、この混合物を室温で１時間撹拌した。次いで、これを真空で濃縮して、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ～ＤＣＭ＋ＭｅＯＨ中１０％　２Ｎ　NH_3）によって精製して無色の粘稠な固形物を得て、これをＤＣＭ（１．０ｍＬ）に溶かし、エーテル中２Ｎ　ＨＣｌ（１．０ｍＬ）を加え、室温に１０分間保ち、濃縮し、ヘキサンで摩砕して、Ｎ－｛５－［

３－ブチル－６－（１－メチル－ピペリジン－４－イルオキシ）－ピリダジン－４－イル］－２－シクロヘキシルオキシ－フェニル｝－メタンスルホンアミド二塩酸塩（７２ｍｇ）を得た。

【０３９１】

Ｎ－｛５－［３－ブチル－６－（１－メチル－ピペリジン－４－イルオキシ）－ピリダジン－４－イル］－２－シクロヘキシルオキシ－フェニル｝－メタンスルホンアミド二塩酸塩（０．１ミリモル、５９ｍｇ）のＤＭＦ（１．０ｍＬ）溶液へ臭化イソブチル（０．２ミリモル、２２μＬ）と炭酸カリウム（０．４ミリモル、５６ｍｇ）を加えた。そして、この混合物を９０℃で２時間撹拌した。次いで、これを水／ＥｔＯＡｃで希釈した。溶媒を真空で除去して、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ～ＤＣＭ＋ＭｅＯＨ中１０％　２Ｎ　NH_3）によって精製して無色の粘稠な固形物を得て、これをＤＣＭ（１．０ｍＬ）に溶かし、エーテル中２Ｎ　ＨＣｌ（１．０ｍＬ）を加え、濃縮し、ヘキサンで摩砕して、表題化合物（３８ｍｇ）を得た。LCMS: m/z 574 [M + 1]. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.39 (1H, d), 7.31 (1H, s), 7.25 (1H, d), 7.04 (1H, s), 5.42 (1H, bs), 4.46-4.53 (1H, m), 3.42-3.48 (1H, m), 2.98-3.30 (5H, m), 2.95 (3H, s), 2.90-2.94 (2H, m), 2.69 (3H, s), 2.09-2.30 (6H, m), 1.82-1.88 (2H, m), 1.20-1.69 (11H, m), 0.89-0.93 (6H, m), 0.79 (3H, t)。

【０３９２】

実施例６５

３－ブチル－４－（４－シクロヘキシルオキシ－３－オキサゾール－２－イル－フェニル）－６－（１－メチル－ピペリジン－４－イルオキシ）－ピリダジン二塩酸塩

３－ブロモ－４－ヒドロキシ－ベンズアルデヒド（２４．８ミリモル、５．０ｇ）、ブロモ－シクロヘキサン（３７．３ミリモル、６．０８ｇ）、及びK_2CO_3（３７．３ミリモル、５．１５ｇ）をＤＭＦ（１５ｍＬ）に懸濁させて、９０℃で一晩撹拌した。この混合物を室温へ冷やして、ブロモ－シクロヘキサン（３６．８ミリモル、６．０ｇ）とK_2CO_3（３６．２ミリモル、５．０ｇ）を加えて、９０℃でさらに２４時間撹拌した。この混合物を冷やして濾過した。濾液を酢酸エチルで抽出した。有機層を１．０Ｎ　ＮａＯＨ（２００ｍＬ）、水、及び塩水で洗浄し、乾燥（Na_2SO_4）させ、濾過して減圧下に濃縮して、３－ブロモ－４－シクロヘキシルオキシ－ベンズアルデヒド（２．７ｇ）を得た。

【０３９３】

３－ブロモ－４－シクロヘキシルオキシ－ベンズアルデヒド（１３ミリモル、３．７ｇ）、１－ニトロ－ペンタン（１９．６ミリモル、２．３ｇ）、及びｎ－ブチルアミン（２．６ミリモル、０．１９ｇ）をトルエン（５ｍＬ）に溶かして、４８時間還流させた。この反応混合物を冷やし、濾過して溶媒を蒸発させて、ヘキサン中２％酢酸エチルを溶出液として使用するカラムクロマトグラフィーによって精製して、２－ブロモ－１－シクロヘキシルオキシ－４－（（Ｅ）－２－ニトロ－ヘクス－１－エニル）－ベンゼン（３．５ｇ）を得た。

【０３９４】

２－ブロモ－１－シクロヘキシルオキシ－４－（（Ｅ）－２－ニトロ－ヘクス－１－エニル）－ベンゼン（８．３ミリモル、３．２ｇ）と鉄粉末（４１．８ミリモル、２．３ｇ）をメタノール（２０ｍＬ）、３．０Ｎ　ＨＣｌ（２０ｍＬ）に分散させて、３．０時間加熱して還流させた。この反応混合物を室温へ冷やし、セライトに通して濾過して、エーテルで洗浄した。有機層を分離させ、乾燥（Na_2SO_4）させ、濾過して減圧下に濃縮して、１－（３－ブロモ－４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ヘキサン－２－オン（２．５ｇ）を得た。

【０３９５】

１－（３－ブロモ－４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ヘキサン－２－オン（７．０８ミリモル、２．５ｇ）、トルエン中のオキソ－酢酸エチルエステル溶液（２．８ｍＬ，トルエン中５０％溶液）、及びトリエチルアミン（０．５ｍＬ）の混合物を周囲温度

で１６時間撹拌した。この反応混合物をＤＣＭ（３００ｍＬ）で希釈し、水（３ｘ１００ｍＬ）で洗浄し、有機層を乾燥させて、減圧下に濃縮した。生じる残渣を、ヘキサンの酢酸エチル中の混合物（９：１）を使用するフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、３－（３－ブロモ－４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－２－ヒドロキシ－４－オキソ－オクタン酸エチルエステル（２．０ｇ）を得た。

【０３９６】

３－（３－ブロモ－４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－２－ヒドロキシ－４－オキソ－オクタン酸エチルエステル（４．３９ミリモル、２．０ｇ）及びヒドラジン水和物（２．０ｍＬ）の酢酸（１０ｍＬ）中の混合物を１２０℃で３時間撹拌し続けた。この反応混合物を減圧下に濃縮して、残渣へ水を加え、酢酸エチルで抽出し、乾燥させて、減圧下に濃縮し、乾燥させて、５－（３－ブロモ－４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－６－ブチル－ピリダジン－３－オール（１．７ｇ）を得た。

【０３９７】

５－（３－ブロモ－４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－６－ブチル－ピリダジン－３－オール（４．１８ミリモル、１．７ｇ）の$POCl_3$（２０ｍＬ）懸濁液を７０℃で２時間撹拌し続けた。この反応混合物を濃縮し、残渣へ水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和$NaHCO_3$溶液、水、塩水で洗浄し、乾燥させて減圧下に濃縮した。生じる残渣を、ヘキサンの酢酸エチル中の混合物（９：１）を使用するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、４－（３－ブロモ－４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－３－ブチル－６－クロロ－ピリダジン（１．５ｇ）を得た。

【０３９８】

４－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（５．３３ミリモル、１．０７ｇ）のＴＨＦ中の撹拌溶液へ室温でＮａＨ（１００ｍｇ，４．５ミリモル）を加えて、撹拌を３０分間続けてから、４－（３－ブロモ－４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－３－ブチル－６－クロロ－ピリダジン（３．５０ミリモル、１．５ｇ）を加えた。生じる混合物を５０℃で一晩撹拌し、水へ注いで、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、塩水で洗浄し、乾燥（Na_2SO_4）させ、濾過して、減圧下に濃縮した。生成物を、ヘキサン中１０～２０％酢酸エチルを使用するカラムクロマトグラフィーによって精製して、４－［５－（３－ブロモ－４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－６－ブチル－ピリダジン－３－イルオキシ］－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１．６ｇ）を得た。

【０３９９】

ジオキサン（５．０ｍＬ）中の４－［５－（３－ブロモ－４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－６－ブチル－ピリダジン－３－イルオキシ］－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（０．３４ミリモル、０．２ｇ）、２－（トリ－ｎ－ブチルスタンニル）オキサゾール（０．６８ミリモル、０．２４ｇ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０．０３４ミリモル、０．０４ｇ）を窒素で１０分間脱気して、窒素下に９０℃で一晩加熱した。冷やし、ＫＦ溶液（２．０Ｍ，１０ｍＬ）を加え、室温で３０分間撹拌し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、塩水で洗浄し、乾燥（Na_2SO_4）させ、濾過して、減圧下に濃縮した。生成物を、ヘキサン中２５％酢酸エチルを使用するカラムクロマトグラフィーによって精製して、４－［６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－３－オキサゾール－２－イル－フェニル）－ピリダジン－３－イルオキシ］－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（０．１ｇ）を得た。

【０４００】

４－［６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－３－オキサゾール－２－イル－フェニル）－ピリダジン－３－イルオキシ］－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（０．０８ｇ，０．１３ミリモル）のＤＣＭ中の撹拌溶液へ２．０ｍＬのジオキサン中４．０Ｍ　ＨＣｌを加えて、撹拌を３０分間続けた。溶媒を蒸発させ、生じる固形物をエーテルで洗浄し、乾燥させて、３－ブチル－４－（４－シクロヘキシルオキシ－３－オキサゾール－２－イル－フェニル）－６－（ピペリジン－４－イルオキシ）

－ピリダジン二塩酸塩（６０ｍｇ）を得た。

【０４０１】

３－ブチル－４－（４－シクロヘキシルオキシ－３－オキサゾール－２－イル－フェニル）－６－（ピペリジン－４－イルオキシ）－ピリダジン二塩酸塩（５０ｍｇ，０．０９１ミリモル）のジクロロメタン（２．０ｍＬ）溶液へホルムアルデヒド水溶液（３７％，０．２５ｍＬ）と０．１ｍＬの酢酸を加えた。次いで、トリアセトキシホウ水素化ナトリウム（３００ｍｇ）を加えた。そして、この混合物を室温で１０分間撹拌してから、濃縮した。次いで、これを水／ＤＣＭで希釈し、飽和$NaHCO_3$粉末で中和し、有機層を分離させ、水、塩水で洗浄して、乾燥（Na_2SO_4）させた。溶媒を真空で除去して、残渣を、ＤＣＭ中５％メタノール性アンモニア溶液（メタノール中２．０Ｍアンモニア）を使用するカラムクロマトグラフィーによって精製して、３－ブチル－４－（４－シクロヘキシルオキシ－３－オキサゾール－２－イル－フェニル）－６－（１－メチル－ピペリジン－４－イルオキシ）－ピリダジンを得た。この化合物をＤＣＭ（２．０ｍＬ）に溶かして、１．０ｍＬのジオキサン中４．０Ｍ　ＨＣｌを加えた。溶媒を蒸発させて、生じる固形物をエーテルで洗浄して乾燥させて、表題化合物（２５ｍｇ）を得た。LCMS: m/z 492 [M + 1]。

【０４０２】

実施例６６

１－｛５－［３－ブチル－６－（１－メチル－ピペリジン－４－イルオキシ）－ピリダジン－４－イル］－２－シクロヘキシルオキシ－フェニル｝－エタノン

ジオキサン（５．０ｍＬ）中の４－［５－（３－ブロモ－４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－６－ブチル－ピリダジン－３－イルオキシ］－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（実施例６５，０．３４ミリモル、０．２ｇ）、トリブチル（１－エトキシビニル）スズ（０．６８ミリモル、０．２４ｇ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０．０３４ミリモル、０．０４ｇ）を窒素で１０分間脱気して、窒素下に９０℃で一晩加熱した。冷やし、ＫＦ溶液（２．０Ｍ，１０ｍＬ）を加え、室温で３０分間撹拌し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、塩水で洗浄し、乾燥（Na_2SO_4）させ、濾過して、減圧下に濃縮した。生成物を、ヘキサン中１０～２５％酢酸エチルを使用するカラムクロマトグラフィーによって精製して、４－［５－（３－アセチル－４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－６－ブチル－ピリダジン－３－イルオキシ］－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（０．１ｇ）を得た。

【０４０３】

４－［５－（３－アセチル－４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－６－ブチル－ピリダジン－３－イルオキシ］－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（０．１ｇ，０．１７ミリモル）のＤＣＭ（２．０ｍＬ）中の撹拌溶液へジオキサン中４．０Ｍ　ＨＣｌ（２．０ｍＬ）を加えて、撹拌を３０分間続けた。溶媒を蒸発させ、生じる固形物をエーテルで洗浄し、乾燥させて、１－｛５－［３－ブチル－６－（ピペリジン－４－イルオキシ）－ピリダジン－４－イル］－２－シクロヘキシルオキシ－フェニル｝－エタノン二塩酸塩（６０ｍｇ）を得た。

【０４０４】

１－｛５－［３－ブチル－６－（ピペリジン－４－イルオキシ）－ピリダジン－４－イル］－２－シクロヘキシルオキシ－フェニル｝－エタノン二塩酸塩（５０ｍｇ，０．０９５ミリモル）のジクロロメタン（２．０ｍＬ）溶液へホルムアルデヒド水溶液（３７％，０．２ｍＬ）と０．１ｍＬの酢酸を加えた。次いで、トリアセトキシホウ水素化ナトリウム（２００ｍｇ）を加えた。そして、この混合物を室温で１０分間撹拌してから、濃縮した。次いで、これを水／ＤＣＭで希釈し、飽和$NaHCO_3$粉末で中和し、有機層を分離させ、水、塩水で洗浄して、乾燥（Na_2SO_4）させた。溶媒を真空で除去して、残渣を、ＤＣＭ中５％メタノール性アンモニア溶液（メタノール中２．０Ｍアンモニア）を使用するカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－｛５－［３－ブチル－６－（１－メチル－ピペリジン－４－イルオキシ）－ピリダジン－４－イル］－２－シクロヘキシ

ルオキシ－フェニル}－エタノン（３０ｍｇ）を得た。この化合物をＤＣＭ（２．０ｍＬ）に溶かして、１．０ｍＬのジオキサン中４．０Ｍ　ＨＣｌを加えた。溶媒を蒸発させて、生じる固形物をエーテルで洗浄して乾燥させて、表題化合物（３３ｍｇ）を得た。LCMS: m/z 467 [M + 1]. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) 7.94 (1H, s), 7.83-7.87 (1H, m), 7.68-7.74 (1H, m), 7.39 (1H, t), 5.35-5.43 (1H, m), 4.65-4.71 (1H, m), 3.65 (1H, d), 3.38-3.50 (2H, m), 3.28-3.30 (2H, m), 3.09-3.14 (2H, m), 2.84 (3H, s), 2.67 (3H, s), 2.5 (1H, d), 2.41 (1H, d), 2.24-2.31 (1H, m), 2.05-2.13 (2H, m), 1.80-1.84 (2H, m) 1.64-1.72 (3H, m), 1.51-1.56 (4H, m), 1.28-1.34 (3H, m), 0.83 (3H, t)。

【０４０５】

実施例６７

５－［３－ブチル－６－（１－メチル－ピペリジン－４－イルオキシ）－ピリダジン－４－イル］－２－シクロヘキシルオキシ－ベンゾニトリル二塩酸塩

ＤＭＦ（５．０ｍＬ）、水（０．０５ｍＬ）中の４－［５－（３－ブロモ－４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－６－ブチル－ピリダジン－３－イルオキシ］－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（実施例６５，０．４４ミリモル、０．２６ｇ）、シアン化亜鉛（０．４４ミリモル、０．０５２ｇ）を窒素で１０分間脱気してから、Pd_2dba_3（０．０２２ミリモル、０．０２ｇ）、ｄｐｐｆ（０．０５３ミリモル、０．０２９ｇ）を加えから、さらに１０分間脱気した。この反応混合物を窒素下に１２０℃で３６時間加熱した。冷やし、水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、塩水で洗浄し、乾燥（Na_2SO_4）させ、濾過して、減圧下に濃縮した。生成物を、ヘキサン中２０％酢酸エチルを使用するカラムクロマトグラフィーによって精製して、４－［６－ブチル－５－（３－シアノ－４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－イルオキシ］－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（０．１７ｇ）を得た。

【０４０６】

４－［６－ブチル－５－（３－シアノ－４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－イルオキシ］－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（０．０２５ｇ，０．０４６ミリモル）のＤＣＭ（２．０ｍＬ）中の撹拌溶液へジオキサン中４．０Ｍ　ＨＣｌ（２．０ｍＬ）を加えて、撹拌を３０分間続けた。溶媒を蒸発させ、生じる固形物をエーテルで洗浄し、乾燥させて、５－［３－ブチル－６－（ピペリジン－４－イルオキシ）－ピリダジン－４－イル］－２－シクロヘキシルオキシ－ベンゾニトリル二塩酸塩（２２ｍｇ）を得た。

【０４０７】

５－［３－ブチル－６－（ピペリジン－４－イルオキシ）－ピリダジン－４－イル］－２－シクロヘキシルオキシ－ベンゾニトリル二塩酸塩（１９ｍｇ，０．０３７ミリモル）のジクロロメタン（２．０ｍＬ）溶液へホルムアルデヒド水溶液（３７％，０．２ｍＬ）と０．１ｍＬの酢酸を加えた。次いで、トリアセトキシホウ水素化ナトリウム（２００ｍｇ）を加えて、この混合物を室温で１０分間撹拌してから、濃縮した。次いで、これを水／ＤＣＭで希釈し、飽和$NaHCO_3$粉末で中和し、有機層を分離させ、水、塩水で洗浄して、乾燥（Na_2SO_4）させた。溶媒を真空で除去して、残渣を、ＤＣＭ中５％メタノール性アンモニア溶液（メタノール中２．０Ｍアンモニア）を使用するカラムクロマトグラフィーによって精製して、５－［３－ブチル－６－（１－メチル－ピペリジン－４－イルオキシ）－ピリダジン－４－イル］－２－シクロヘキシルオキシ－ベンゾニトリルを得た。この化合物をＤＣＭ（２．０ｍＬ）に溶かして、１．０ｍＬのジオキサン中４．０Ｍ　ＨＣｌを加えた。溶媒を蒸発させて、生じる固形物をエーテルで洗浄して乾燥させて、表題化合物（１３ｍｇ，９５％）を得た。LCMS: m/z 450 [M + 1]. 7.75-7.89 (3H, m), 7.40-7.49 (1H, m), 5.40-5.51 (1H, m), 4.68-4.72 (1H, m), 3.65-3.68 (1H, m), 3.39-3.52 (2H, m), 3.10-3.18 (2H, m), 2.94 (3H, s), 2.54 (1H, d), 2.41 (1H, d), 2.21-2.29 (1H, m), 1.98-2.11 (3H, m), 1.81-1.90 (2H, m), 1.60-1.7 (2H, m), 1.41-1

.61 (6H, m), 1.28-1.35 (3H, m), 0.83 (3H, t)。

【０４０８】

実施例６８

１－｛５－［３－ブチル－６－（１－メチル－ピペリジン－４－イルオキシ）－ピリダジン－４－イル］－２－シクロヘキシルオキシ－フェニル｝－ピロリジン－２－オン二塩酸塩

５－［３－ブチル－６－（１－メチル－ピペリジン－４－イルオキシ）－ピリダジン－４－イル］－２－シクロヘキシルオキシ－フェニルアミン（実施例６２，０．２ミリモル、８８ｍｇ）の乾燥ＤＣＭ（１．０ｍＬ）溶液へ塩化４－ブロモブチリル（０．４ミリモル、４７μＬ）、ＤＩＥＡ（０．４ミリモル、７０μＬ）、及びＤＭＡＰ（１０ｍｇ）を加えた。そして、この混合物を室温で１時間撹拌してから濃縮した。次いで、これを水／ＥｔＯＡｃで希釈した。溶媒を真空で除去して、真空下に一晩乾燥させた。残渣を０℃で乾燥ＴＨＦ（１．０ｍＬ）に溶かし、ＮａＨ（鉱油中６０％分散液、０．８ミリモル、３２ｍｇ）を加えて、この混合物を５０℃で１時間加熱した。次いで、これを氷－水へ注いで、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、濃縮して、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ～ＤＣＭ＋ＭｅＯＨ中１０％　２Ｎ　NH_3）によって精製して無色の粘稠な固形物を得て、これをＤＣＭ（１．０ｍＬ）に溶かし、エーテル中２Ｎ　ＨＣｌ（１．０ｍＬ）を加え、室温に１０分間保ち、濃縮し、ヘキサンで摩砕して、表題化合物（２５ｍｇ）を得た。LCMS: m/z 508 [M + 1]. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.56 及び 7.67 (1H, s), 7.41-7.48 (1H, m), 7.33-7.37 (1H, m), 7.25-7.31 (1H, m), 5.36-5.55 (1H, m), 4.52-4.58 (1H, m), 3.20-3.70 (8H, m), 3.07-3.13 (2H, m), 2.93 (3H, s), 1.92-2.59 (8H, m), 1.27-1.82 (12H, m), 0.80 (3H, t)。

【０４０９】

実施例６９

３－ブチル－４－［４－シクロヘキシルオキシ－３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－フェニル］－６－（１－メチル－ピペリジン－４－イルオキシ）－ピリダジン二塩酸塩

４－［５－（３－ブロモ－４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－６－ブチル－ピリダジン－３－イルオキシ］－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（実施例６５，０．２ミリモル、１１８ｍｇ）、１－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－［１，３，２］ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（０．３ミリモル、６５．７ｍｇ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（０．０１ミリモル、１１．６ｍｇ）、２Ｎ炭酸ナトリウム水溶液（０．５ｍＬ）、及びＤＭＥ（１ｍＬ）の混合物を８０℃で一晩加熱した。この反応混合物へ１－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－［１，３，２］ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（０．３ミリモル、６５．７ｍｇ，９５％）とテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（０．０１ミリモル、１１．６ｍｇ）を再び加えて、これを１００℃で４０分間加熱した。この反応混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ）と飽和重炭酸ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）の間で分配した。水層を分離させ、酢酸エチル（２ｘ２０ｍＬ）で再び抽出した。合わせた酢酸エチル抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させた。酢酸エチル／ヘキサン（１：２）を使用するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによる精製によって、４－｛６－ブチル－５－［４－シクロヘキシルオキシ－３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－フェニル］－ピリダジン－３－イルオキシ｝－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（６６．４ｍｇ）を得た。

【０４１０】

４－｛６－ブチル－５－［４－シクロヘキシルオキシ－３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－フェニル］－ピリダジン－３－イルオキシ｝－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（０．１０９ミリモル、６４．１ｍｇ）のＭｅＯＨ（０．５ｍＬ）溶液へジオキサン中４Ｎ　ＨＣｌ（０．５ｍＬ）を加えて、この反応混合物を３時間撹拌した。有機溶媒を真空で除去して、残渣を無水ジエチルエーテルとヘキサン

で摩砕した。この緑色～黄色の固形物を高真空下に一晩乾燥させて、３－ブチル－４－［４－シクロヘキシルオキシ－３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－フェニル］－６－（ピペリジン－４－イルオキシ）－ピリダジン二塩酸塩（６１．３ｍｇ）を得た。

【０４１１】

３－ブチル－４－［４－シクロヘキシルオキシ－３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－フェニル］－６－（ピペリジン－４－イルオキシ）－ピリダジン二塩酸塩（０．０９４ミリモル、５６．３ｍｇ）のＤＣＭ（１ｍＬ）溶液へホルムアルデヒド水溶液（３７％，０．３ミリモル、０．０２２ｍＬ）と２滴の酢酸を加えた。トリアセトキシホウ水素化ナトリウム（０．４ミリモル、８９ｍｇ，９５％）を加えた。この反応混合物を室温で２時間撹拌して、酢酸エチル（２０ｍＬ）と飽和重炭酸ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）の間で分配した。酢酸エチル層を分離させて、硫酸ナトリウムで乾燥させた。この粗生成物を、ＭｅＯＨ中２Ｍアンモニア／ＤＣＭ（１：１９）を使用するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＭｅＯＨに溶かして、ジオキサン中４Ｎ　ＨＣｌで処理した。有機溶媒を真空で除去して、残渣を無水ジエチルエーテルとヘキサンで摩砕した。この黄色の固形物を高真空下に一晩乾燥させて、表題化合物（４２．８ｍｇ）を得た。LCMS: m/z 505 [M + 1] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.14 及び 8.16 (1H, s), 8.00-8.01 (1H, m), 7.86 及び 7.94 (1H, s), 7.75-7.79 (1H, m), 7.36-7.41 (1H, m), 7.26-7.30 (1H, s), 5.38-5.55 (1H, m), 4.57-4.62 (1H, m), 3.96 (3H, d), 3.14-3.70 (6H, m), 2.95 (3H, d), 1.81-2.58 (6H, m), 1.31-1.66 (12H, m), 0.81 (3H, t)。

【０４１２】

実施例７０

３－ブチル－４－［４－シクロヘキシルオキシ－３－（１－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５－イル）－フェニル］－６－（１－メチル－ピペリジン－４－イルオキシ）－ピリダジン二塩酸塩

４－［６－ブチル－５－（３－シアノ－４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－イルオキシ］－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（実施例６７，０．９４４ミリモル、５０５ｍｇ）、アジドトリメチルスズ（３．７８ミリモル、８０２ｍｇ，９７％）、及びトルエン（９ｍＬ）の混合物を１１０℃で４８時間加熱し、さらにアジドトリメチルスズ（０．９５ミリモル、２０１ｍｇ，９７％）を加えて、この反応混合物を１１０℃でさらに２４時間加熱した。この反応混合物を０．４１Ｎ　ＨＣｌ水溶液（１１．５ｍＬ）とともに撹拌し、水（３０ｍＬ）で希釈して、ＤＣＭ（２ｘ４０ｍＬ）で抽出した。合わせたＤＣＭ抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させた。ＤＣＭ中０～７．５％　ＭｅＯＨを使用するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによる精製によって、４－｛６－ブチル－５－［４－シクロヘキシルオキシ－３－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）－フェニル］－ピリダジン－３－イルオキシ｝－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（５４５ｍｇ）を淡褐色の固形物として得た。

【０４１３】

４－｛６－ブチル－５－［４－シクロヘキシルオキシ－３－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）－フェニル］－ピリダジン－３－イルオキシ｝－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（０．９３６ミリモル、５４１ｍｇ）、ヨードメタン（２ミリモル、０．１２６ｍＬ，９９％）、炭酸カリウム（２．６ミリモル、３５９ｍｇ）、及びＤＭＦ（５ｍＬ）の混合物を室温で一晩撹拌した。この反応混合物を酢酸エチル（５０ｍＬ）と飽和重炭酸ナトリウム水溶液（５０ｍＬ）の間で分配した。酢酸エチル層を水（２ｘ５０ｍＬ）で再び洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥させた。ヘキサン中２０～５０％酢酸エチルを使用するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによる精製によって、２つの画分（位置異性体）を以下のように得た：４－｛６－ブチル－５－［４－シクロヘキシルオキシ－３－（２－メチル－２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－フェニル］－ピリダジン－３－イルオキシ｝－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（９４．６ｍｇ）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.93 (1H, d), 7.37 (1H, dd), 7.15 (1H, d), 6.

82 (1H, s), 5.47-5.53 (1H, m), 4.49-4.51 (1H, m), 4.42 (3H, s), 3.80 (2H, bs), 3.24-3.31 (2H, m), 2.89-2.93 (2H, m), 1.24-2.13 (27H, m), 0.83 (3H, t)。

【０４１４】

４－｛６－ブチル－５－［４－シクロヘキシルオキシ－３－（１－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５－イル）－フェニル］－ピリダジン－３－イルオキシ｝－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（３１１ｍｇ）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.52 (1H, d), 7.49 (1H, dd), 7.17 (1H, d), 6.79 (1H, s), 5.47-5.53 (1H, m), 4.41-4.45 (1H, m), 4.05 (3H, s), 3.81 (2H, bs), 3.24-3.30 (2H, m), 2.86-2.90 (2H, m), 1.24-2.12 (27H, m), 0.84 (3H, t)。

【０４１５】

４－｛６－ブチル－５－［４－シクロヘキシルオキシ－３－（１－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５－イル）－フェニル］－ピリダジン－３－イルオキシ｝－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（０．５２ミリモル、３０８ｍｇ）のＤＣＭ（３ｍＬ）溶液へジオキサン中４Ｎ　ＨＣｌ（１ｍＬ）を加えて、この反応混合物を１時間撹拌した。有機溶媒を真空で除去して、残渣を無水ジエチルエーテルとヘキサンで摩砕した。この黄色の固形物を高真空下に一晩乾燥させて、３－ブチル－４－［４－シクロヘキシルオキシ－３－（１－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５－イル）－フェニル］－６－（ピペリジン－４－イルオキシ）－ピリダジン二塩酸塩（２２９．３ｍｇ）を得た。

【０４１６】

３－ブチル－４－［４－シクロヘキシルオキシ－３－（１－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５－イル）－フェニル］－６－（ピペリジン－４－イルオキシ）－ピリダジン二塩酸塩（０．３７９ミリモル、２１４ｍｇ）のＤＣＭ（２ｍＬ）溶液へホルムアルデヒド水溶液（３７％，１．１４ミリモル、０．０８５ｍＬ）と２滴の酢酸を加えた。トリアセトキシホウ水素化ナトリウム（１．５２ミリモル、３３９ｍｇ，９５％）を加えた。この反応混合物を室温で１時間撹拌して、酢酸エチル（２０ｍＬ）と飽和重炭酸ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）の間で分配した。酢酸エチル層を分離させて、硫酸ナトリウムで乾燥させた。この粗生成物を、ＭｅＯＨ中２Ｍアンモニア／ＤＣＭ（１：１９～１：１４）を使用するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＭｅＯＨに溶かして、ジオキサン中４Ｎ　ＨＣｌで処理した。有機溶媒を真空で除去して、残渣を無水ジエチルエーテルで摩砕した。この黄色の固形物を高真空下に一晩乾燥させて、表題化合物（１８８．２ｍｇ）を得た。LCMS: m/z 507 [M + 1]　^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.85 及び 7.93 (1H, s), 7.79-7.85 (1H, m), 7.69 (1H, dd), 7.49-7.53 (1H, m), 5.38-5.56 (1H, m), 4.64-4.69 (1H, m), 4.05 及び 4.06 (3H, s), 3.13-3.69 (6H, m), 2.94 (3H, s), 1.97-2.54 (12H, m), 1.30-1.63 (6H, m), 0.84 (3H, dt)。

【０４１７】

実施例７１

５－［３－ブチル－６－（１－メチル－ピペリジン－４－イルオキシ）－ピリダジン－４－イル］－２－シクロヘキシルオキシ－安息香酸メチルエステル二塩酸塩

４－［５－（３－ブロモ－４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－６－ブチル－ピリダジン－３－イルオキシ］－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（実施例６５，０．８１６ミリモル、４８０ｍｇ）、ジクロロメタンとの［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）錯体（１：１）（０．１６３ミリモル、１３３ｍｇ）、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン（０．１６３ミリモル、９０．４ｍｇ）、トリエチルアミン（１．６３ｍＬ）、ＭｅＯＨ（１６．３ｍＬ）、及びＤＭＦ（１６．３ｍＬ）の混合物を一酸化炭素雰囲気（２４ｐｓｉ）下に９０℃で一晩加熱した。この反応混合物を酢酸エチル（２００ｍＬ）と飽和重炭酸ナトリウム水溶液（２００ｍＬ）の間で分配した。酢酸エチル層を再び飽和重炭酸ナトリウム水溶液（２ｘ２００ｍＬ）で洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥させた。ヘキサン中２０～５０％酢酸エチルを使用するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによる精製によって、４－［６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－３－メトキシカルボニル

－フェニル）－ピリダジン－３－イルオキシ］－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（４２８ｍｇ）を淡黄色の濃厚なオイルとして得た。

【０４１８】

４－［６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－３－メトキシカルボニル－フェニル）－ピリダジン－３－イルオキシ］－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（０．７５４ミリモル、４２８ｍｇ）のＤＣＭ（６ｍＬ）溶液へジオキサン中４Ｎ　ＨＣｌ（２ｍＬ）を加えて、この反応混合物を１時間撹拌した。有機溶媒を真空で除去して、５－［３－ブチル－６－（ピペリジン－４－イルオキシ）－ピリダジン－４－イル］－２－シクロヘキシルオキシ－安息香酸メチルエステル二塩酸塩を黄色の固形物として入手し、これを次の反応に直接使用した。

【０４１９】

５－［３－ブチル－６－（ピペリジン－４－イルオキシ）－ピリダジン－４－イル］－２－シクロヘキシルオキシ－安息香酸メチルエステル二塩酸塩のＤＣＭ（６ｍＬ）溶液へホルムアルデヒド水溶液（３７％，２．２６ミリモル、０．１６８ｍＬ）と２滴の酢酸を加えた。トリアセトキシホウ水素化ナトリウム（３．０２ミリモル、６７４ｍｇ，９５％）を加えた。この反応混合物を室温で１時間撹拌して、酢酸エチル（４０ｍＬ）と飽和重炭酸ナトリウム水溶液（４０ｍＬ）の間で分配した。酢酸エチル層を分離させて、硫酸ナトリウムで乾燥させた。この粗生成物を、ＤＣＭ中０～４．５％　ＭｅＯＨを使用する塩基性アルミナでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、５－［３－ブチル－６－（１－メチル－ピペリジン－４－イルオキシ）－ピリダジン－４－イル］－２－シクロヘキシルオキシ－安息香酸メチルエステルを得た。ジオキサン中４Ｎ　ＨＣｌ（２９６ｍｇ）を使用して、これを表題化合物へ変換した。LCMS: m/z 483 [M + 1] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.86-7.93 (2H, m), 7.65-7.71 (1H, m), 7.34-7.38 (1H, m), 5.38-5.55 (1H, m), 4.61-4.65 (1H, m), 3.89 及び 3.89 (3H, s), 3.11-3.65 (6H, m), 2.94 (3H, s), 1.16-2.57 (18H, m), 0.83 (3H, dt)。

【０４２０】

実施例７２

３－ブチル－４－（４－シクロヘキシルオキシ－３－イソオキサゾール－４－イル－フェニル）－６－（１－メチル－ピペリジン－４－イルオキシ）－ピリダジン二塩酸塩

表題化合物は、実施例６９に類似した手順を使用して、１－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－［１，３，２］ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾールに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）－イソオキサゾールを代用して、製造することができる。LCMS: m/z 492 [M + 1] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.17 (1H, d), 8.96 (1H, d), 7.25-7.86 (4H, m), 5.41-5.56 (1H, m), 4.61-4.67 (1H, m), 3.10-3.70 (6H, m), 2.95 (3H, d), 1.28-2.59 (18H, m), 0.81 (3H, t)。

【０４２１】

実施例７３

３－ブチル－４－（４－シクロヘキシルオキシ－３－メトキシ－フェニル）－６－（１－メチル－ピペリジン－４－イルオキシ）－ピリダジン二塩酸塩

４－ベンジルオキシ－３－メトキシ－フェニル酢酸（１０ミリモル、２．７３ｇ）、Ｎ，Ｏ－ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩（１２ミリモル、１．１７ｇ）、及びＨＢＴＵ（１２ミリモル、４．５５ｇ）のＤＭＦ（２０ｍＬ）中の撹拌溶液へＤＩＥＡ（２４ミリモル、４．２ｍＬ）を室温で滴下して、１時間撹拌した。これを酢酸エチルと水で希釈した。有機層を合わせて減圧下に濃縮して薄黄色の固形物を得て、これを無水ＴＨＦ（２０ｍＬ）に溶かして、０℃へ冷やした。塩化マグネシウムｎ－ブチル（ＴＨＦ中２．０Ｍ溶液、３０ミリモル、１５．０ｍＬ）を滴下した。この反応混合物を室温へ温めて、３時間撹拌した。次いで、これを氷－水へ注ぎ、１．０Ｎ　ＨＣｌで反応停止させ、酢酸エチル／水で抽出した。有機層を合わせて、濃縮した。生じる残渣をＴＨＦ（１０ｍＬ）に溶かし、グリオキサル酸エチルの溶液（トルエン中５０％，３０ミリモル、６．２ｍＬ）とト

リエチルアミン（４．３ｍＬ）を加えて、この混合物を室温で１６時間撹拌した。この反応混合物を酢酸エチルと水で希釈した。有機層を合わせて、減圧下に濃縮した。生じる残渣に酢酸（２０ｍＬ）中でヒドラジン水和物（１０ｍＬ）を加えて、１２０℃で４時間加熱した。次いで、この反応混合物を酢酸エチルと水で希釈した。有機層を合わせて、減圧下に濃縮した。生じる残渣をオキシ塩化リン（Ｖ）（１０ｍＬ）中に７０℃で２時間撹拌し続けた。この反応混合物に氷（１００ｇ）を加えて、ＮａＨＣＯ$_3$でゆっくり冷ました。これを酢酸エチルで抽出して、合わせた有機層を減圧下に濃縮した。生じる残渣を、ヘキサンの酢酸エチル中の混合物（９：１）を使用するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、４－（４－ベンジルオキシ－３－メトキシ－フェニル）－３－ブチル－６－クロロ－ピリダジン（８０４ｍｇ）を得た。

【０４２２】

４－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（３．０ミリモル、６０４ｍｇ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）中の撹拌溶液へ０℃でＮａＨ（鉱油中６０％分散液、４．０ミリモル、１６０ｍｇ）を加えて、撹拌を室温で１０分間続けてから、４－（４－ベンジルオキシ－３－メトキシ－フェニル）－３－ブチル－６－クロロ－ピリダジン（２．０ミリモル、７６６ｍｇ）を加えた。生じる混合物を５０℃で１時間撹拌し、氷－水へ注いで、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせて、減圧下に濃縮した。生成物を、ヘキサン中５０％酢酸エチルを使用するカラムクロマトグラフィーによって精製して、４－［５－（４－ベンジルオキシ－３－メトキシ－フェニル）－６－ブチル－ピリダジン－３－イルオキシ］－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルを得て、これをジクロロメタン（２．０ｍＬ）に溶かし、ジオキサン中４．０Ｍ　ＨＣｌ（２．０ｍＬ）を加えて、室温で１時間撹拌した。溶媒を真空で蒸発させて、４－（４－ベンジルオキシ－３－メトキシ－フェニル）－３－ブチル－６－（ピペリジン－４－イルオキシ）－ピリダジン二塩酸塩（６３５ｍｇ）を得た。

【０４２３】

４－（４－ベンジルオキシ－３－メトキシ－フェニル）－３－ブチル－６－（ピペリジン－４－イルオキシ）－ピリダジン二塩酸塩（１．０ミリモル、５２０ｍｇ）のジクロロメタン（５．０ｍＬ）溶液へホルムアルデヒド水溶液（３７％，１０ミリモル、１．０ｍＬ）と２滴の酢酸を加えた。次いで、トリアセトキシホウ水素化ナトリウム（４．０ミリモル、８４８ｍｇ）を加えた。そして、この混合物を室温で０．５時間撹拌してから、濃縮した。次いで、これを水／ＥｔＯＡｃで希釈して、ＮａＨＣＯ$_3$粉末で中和した。溶媒を真空で除去して、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ～ＤＣＭ＋ＭｅＯＨ中１０％　２Ｎ　ＮＨ$_3$）によって精製して無色の粘稠な固形物を得て、これをＤＣＭ（５．０ｍＬ）に溶かし、エーテル中２Ｎ　ＨＣｌ（５．０ｍＬ）を加え、室温に１０分間保ち、濃縮し、ヘキサンで摩砕して、４－（４－ベンジルオキシ－３－メトキシ－フェニル）－３－ブチル－６－（１－メチル－ピペリジン－４－イルオキシ）－ピリダジン二塩酸塩（４４４ｍｇ）を得た。

【０４２４】

４－（４－ベンジルオキシ－３－メトキシ－フェニル）－３－ブチル－６－（１－メチル－ピペリジン－４－イルオキシ）－ピリダジン（１．０ミリモル、４６２ｍｇ）のメタノール／酢酸エチル（１０ｍＬ，１／１）溶液へ１０％パラジウム担持活性炭（７０ｍｇ）を加えた。この混合物を真空下に繰り返し脱気させて、水素で３回満たした。次いで、この反応物へ水素バルーンを付けて、これを室温で２時間撹拌した。ＴＬＣ／ＬＣＭＳにより、完了までモニタリングした。次いで、この混合物をセライトに通して濾過し、このセライトケークを（１／１）メタノール／酢酸エチルで３回洗浄して、有機層を合わせて減圧下に濃縮して、４－［３－ブチル－６－（１－メチル－ピペリジン－４－イルオキシ）－ピリダジン－４－イル］－２－メトキシ－フェノール（３２７ｍｇ）を白色の粉末として得て、これを次の工程に直接使用した。

【０４２５】

４－［３－ブチル－６－（１－メチル－ピペリジン－４－イルオキシ）－ピリダジン－

４－イル］－２－メトキシ－フェノール（１．０ミリモル、３７１ｍｇ）の乾燥ＴＨＦ（３．０ｍＬ）溶液へシクロヘキサノール（３．０ミリモル、３１７μＬ）とトリフェニルホスフィン（３．０ミリモル、７８７ｍｇ）を加えた。音波処理しながら、アゾジカルボン酸ジイソプロピル（３．０ミリモル、５９１μＬ）を加えた。そしてこの混合物をさらに１時間音波処理してから濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ～ＤＣＭ＋１０％　ＭｅＯＨ）によって精製して無色の粘稠な固形物を得て、これをＤＣＭ（５．０ｍＬ）に溶かし、エーテル中２Ｎ　ＨＣｌ（５．０ｍＬ）を加え、濃縮し、ヘキサンで摩砕して、表題化合物（３３２ｍｇ）を得た。LCMS: m/z 455 [M + 1]. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.09 (1H, d), 6.98-7.03 (2H, m), 6.90-6.93 (1H, m), 5.45 (1H, bs), 4.30-4.38 (1H, m), 3.85 (3H, s), 3.10-3.37 (4H, m), 2.90-2.96 (2H, m), 2.79 (3H, s), 2.10-2.35 (4H, m), 1.96-2.03 (2H, m), 1.80-1.87 (2H, m), 1.31-1.63 (8H, m), 1.20-1.29 (2H, m), 0.80 (3H, t)。

【０４２６】

実施例７４

５－［３－ブチル－６－（１－メチル－ピペリジン－４－イルオキシ）－ピリダジン－４－イル］－２－シクロヘキシルオキシ－フェノール二塩酸塩

３－ブチル－４－（４－シクロヘキシルオキシ－３－メトキシ－フェニル）－６－（１－メチル－ピペリジン－４－イルオキシ）－ピリダジン二塩酸塩（実施例７３，０．２ミリモル、１０４ｍｇ）の乾燥ＤＭＦ（２．０ｍＬ）中の撹拌溶液へナトリウムチオメトキシド（１．０ミリモル、７０ｍｇ）を加えて、生じる混合物を１００℃で２時間撹拌した。完了時に、これを水へ注いで、酢酸エチルで抽出した。溶媒を真空で除去して、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ～ＤＣＭ＋ＭｅＯＨ中１０％　２Ｎ　NH_3）によって精製して無色の粘稠な固形物を得て、これをＤＣＭ（１．０ｍＬ）に溶かし、エーテル中２Ｎ　ＨＣｌ（１．０ｍＬ）を加え、室温に１０分間保ち、濃縮し、ヘキサンで摩砕して、表題化合物（７３ｍｇ）を得た。LCMS: m/z 441 [M + 1]. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.10 (1H, d), 6.98-7.03 (2H, m), 6.90-6.93 (1H, m), 5.46 (1H, bs), 4.31-4.38 (1H, m), 3.11-3.37 (4H, m), 2.91-2.96 (2H, m), 2.79 (3H, s), 2.11-2.36 (4H, m), 1.97-2.03 (2H, m), 1.80-1.86 (2H, m), 1.32-1.63 (8H, m), 1.20-1.29 (2H, m), 0.80 (3H, t)。

【０４２７】

実施例７５

３－ブチル－４－［４－シクロヘキシルオキシ－３－（１，１－ジオキソ１λ＊６＊－イソチアゾリジン－２－イル）－フェニル］－６－（１－メチル－ピペリジン－４－イルオキシ）－ピリダジン二塩酸塩

５－［３－ブチル－６－（１－メチル－ピペリジン－４－イルオキシ）－ピリダジン－４－イル］－２－シクロヘキシルオキシ－フェニルアミン（実施例６２，０．２ミリモル、８８ｍｇ）の乾燥ＤＣＭ（１．０ｍＬ）溶液へ塩化３－クロロプロパンスルホニル（０．４ミリモル、７１ｍｇ）、ＤＩＥＡ（０．４ミリモル、７０μＬ）、及びＤＭＡＰ（１０ｍｇ）を加えた。そして、この混合物を室温で１時間撹拌してから濃縮した。次いで、これを水／ＥｔＯＡｃで希釈した。溶媒を真空で除去して、真空下に一晩乾燥させた。残渣を乾燥ＴＨＦ（１．０ｍＬ）に０℃で溶かし、ＮａＨ（鉱油中６０％分散液、０．８ミリモル、３２ｍｇ）を加えて、この混合物を５０℃で４時間加熱した。次いで、これを氷－水へ注いで、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、濃縮して、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ～ＤＣＭ＋ＭｅＯＨ中１０％　２Ｎ　NH_3）によって精製して無色の粘稠な固形物を得て、これをＤＣＭ（１．０ｍＬ）に溶かし、エーテル中２Ｎ　ＨＣｌ（１．０ｍＬ）を加え、室温に１０分間保ち、濃縮し、ヘキサンで摩砕して、表題化合物（３５ｍｇ）を得た。LCMS: m/z 544 [M + 1]. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.70 及び 7.81 (1H, s), 7.01-7.12 (3H, m), 5.37-5.56 (1H, m), 4.52-4.58 (1H, m), 3.21-3.69 (8H, m), 3.06-3.13 (2H, m), 2.93 (3H, s), 1.92-2.59 (8H, m), 1.27-1.82 (12H, m), 0.80 (3H, t)。

【０４２８】
実施例７６
３－ブチル－４－［４－シクロヘキシルオキシ－３－（４，４－ジメチル－４，５－ジヒドロ－オキサゾール－２－イル）－フェニル］－６－（１－メチル－ピペリジン－４－イルオキシ）－ピリダジン
５－［３－ブチル－６－（１－メチル－ピペリジン－４－イルオキシ）－ピリダジン－４－イル］－２－シクロヘキシルオキシ－安息香酸メチルエステル（実施例７１，０．６１５ミリモル、２９６ｍｇ）のＴＨＦ（５ｍＬ）及びＭｅＯＨ（１．２５ｍＬ）中の溶液へ２Ｎ水酸化リチウム水溶液（２．５ミリモル、１．２５ｍＬ）を加えた。これを一晩撹拌した。ＨＣｌ水溶液を加えて、ｐＨを中性に調整した。この反応混合物をＤＣＭ（２０ｍＬ）と水（２０ｍＬ）の間で分配した。ＤＣＭ層を分離させて、硫酸ナトリウムで乾燥させた。有機溶媒を真空で除去して、５－［３－ブチル－６－（１－メチル－ピペリジン－４－イルオキシ）－ピリダジン－４－イル］－２－シクロヘキシルオキシ－安息香酸を得た。
【０４２９】
５－［３－ブチル－６－（１－メチル－ピペリジン－４－イルオキシ）－ピリダジン－４－イル］－２－シクロヘキシルオキシ－安息香酸（０．２０３ミリモル、９４．９ｍｇ）、ＨＢＴＵ（０．２０３ミリモル、７９．３ｍｇ）、ジイソプロピルエチルアミン（０．３４ミリモル、０．０５９２ｍＬ）のＤＭＦ（１ｍＬ）溶液へ２－アミノ－２－メチル－プロパン－１－オール（０．４５ミリモル、４２．２ｍｇ）を加えた。これを室温で２０分間撹拌した。この反応混合物を酢酸エチル（１２ｍＬ）と飽和重炭酸ナトリウム水溶液（１２ｍＬ）の間で分配した。酢酸エチル層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液（２ｘ１２ｍＬ）で再び洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥させた。有機溶媒を真空で除去して、５－［３－ブチル－６－（１－メチル－ピペリジン－４－イルオキシ）－ピリダジン－４－イル］－２－シクロヘキシルオキシ－Ｎ－（２－ヒドロキシ－１，１－ジメチル－エチル）－ベンズアミド（８７．７ｍｇ）を得た。
【０４３０】
５－［３－ブチル－６－（１－メチル－ピペリジン－４－イルオキシ）－ピリダジン－４－イル］－２－シクロヘキシルオキシ－Ｎ－（２－ヒドロキシ－１，１－ジメチル－エチル）－ベンズアミド（０．１６３ミリモル、８７．７ｍｇ）、トリフルオロメタンスルホン酸銅（ＩＩ）（０．０１ミリモル、３．６ｍｇ）、Ｎ，Ｎ’－ジイソプロピルカルボジイミド（０．１６３ミリモル、２０．６ｍｇ）、及びジオキサン（１ｍＬ）の混合物を１００℃で１時間加熱した。トリフルオロメタンスルホン酸銅（ＩＩ）（０．０１ミリモル、３．６ｍｇ）とＮ，Ｎ’－ジイソプロピルカルボジイミド（０．１６３ミリモル、２０．６ｍｇ）を再び加えて、この反応混合物を１００℃でさらに１時間加熱した。この粗製材料を、ＤＣＭ中１０～８０％酢酸エチルを使用する塩基性アルミナでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、３－ブチル－４－［４－シクロヘキシルオキシ－３－（４，４－ジメチル－４，５－ジヒドロ－オキサゾール－２－イル）－フェニル］－６－（１－メチル－ピペリジン－４－イルオキシ）－ピリダジン（５０．４ｍｇ）を得た。LCMS: m/z 522 [M + 1] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.61 (1H, s), 7.31 (1H, d), 7.05 (1H, dd), 6.79 (1H, d), 5.39 (1H, bs), 4.41 (1H, bs), 4.18 (4H, bs), 4.11 (3H, s), 3.41-3.97 (6H, m), 1.13-2.89 (22H, m), 0.84 (3H, t)。
【０４３１】
実施例７７
１－ｔｅｒｔ－ブチル－３－｛５－［３－ブチル－６－（１－メチル－ピペリジン－４－イルオキシ）－ピリダジン－４－イル］－２－シクロヘキシルオキシ－フェニル｝－尿素二塩酸塩
５－［３－ブチル－６－（１－メチル－ピペリジン－４－イルオキシ）－ピリダジン－４－イル］－２－シクロヘキシルオキシ－フェニルアミン（実施例６２，０．５ミリモル、２１９ｍｇ）の乾燥ＴＨＦ（１．０ｍＬ）溶液へイソシアン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．

５ミリモル、１４９ｍｇ）を加えて、この混合物を室温で一晩撹拌した。次いで、これを真空で濃縮して、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ～ＤＣＭ＋ＭｅＯＨ中１０％　２Ｎ　NH_3）によって精製して無色の粘稠な固形物を得て、これをＤＣＭ（５．０ｍＬ）に溶かし、エーテル中２Ｎ　ＨＣｌ（５．０ｍＬ）を加え、室温に１０分間保ち、濃縮し、ヘキサンで摩砕して、表題化合物（１９３ｍｇ）を得た。LCMS: m/z 539 [M + 1]. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.09-8.12 (1H, m), 7.55 及び 7.65 (1H, s), 7.12-7.18 (1H, m), 7.00-7.08 (1H, m), 5.36-5.56 (1H, m), 4.41-4.48 (1H, m), 3.25-3.67 (4H, m), 3.08-3.15 (2H, m), 2.93 (3H, s), 2.02-2.58 (6H, m), 1.83-1.89 (2H, m), 1.40-1.70 (8H, m), 1.38 (9H, s), 1.26-1.36 (2H, m), 0.83 (3H, t)。

【０４３２】

実施例７８

３－ブチル－４－｛４－シクロヘキシルオキシ－３－［１－（２－メトキシ－エチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－フェニル｝－６－（１－メチル－ピペリジン－４－イルオキシ）－ピリダジン二塩酸塩

４－［５－（３－ブロモ－４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－６－ブチル－ピリダジン－３－イルオキシ］－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（実施例６５，０．２ミリモル、１１８ｍｇ）、４－（４，４，５，５－テトラメチル－［１，３，２］ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（０．３ミリモル、６０ｍｇ，９８％）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（０．０１ミリモル、１１．６ｍｇ）、２Ｎ炭酸ナトリウム水溶液（０．５ｍＬ）、及びＤＭＥ（１ｍＬ）の混合物を８０℃で７時間、そして９０℃で２時間加熱した。４－（４，４，５，５－テトラメチル－［１，３，２］ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（０．３ミリモル、６０ｍｇ，９８％）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（０．０１ミリモル、１１．６ｍｇ）、２Ｎ炭酸ナトリウム水溶液（０．５ｍＬ）、及びＤＭＥ（１ｍＬ）を再び加えて、これを８５℃で１．５時間加熱した。この反応混合物を酢酸エチル（１５ｍＬ）と飽和重炭酸ナトリウム水溶液（１５ｍＬ）の間で分配した。酢酸エチル層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。酢酸エチル／ヘキサン（１：３～３：１）を使用するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによる精製によって、４－｛６－ブチル－５－［４－シクロヘキシルオキシ－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－フェニル］－ピリダジン－３－イルオキシ｝－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（２１．４ｍｇ，収率１９％）を得た。

【０４３３】

４－｛６－ブチル－５－［４－シクロヘキシルオキシ－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－フェニル］－ピリダジン－３－イルオキシ｝－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（０．１４ミリモル、８０．６ｍｇ）、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（０．１５ミリモル、１７．２ｍｇ，９８％）、及びＴＨＦ（１ｍＬ）の混合物を室温で４０分間撹拌した。１－ブロモ－２－メトキシ－エタン（０．１７ミリモル、０．０１６ｍＬ）を加えて、これを２．５時間撹拌した。より多くのカリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（０．３０ミリモル、３４．４ｍｇ，９８％）を加えて３０分間撹拌後、より多くの１－ブロモ－２－メトキシ－エタン（０．３４ミリモル、０．０３２ｍＬ）を加えた。これを一晩撹拌した。この反応混合物を酢酸エチル（１０ｍＬ）と飽和重炭酸ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）の間で分配した。酢酸エチル層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。ヘキサン中２０～１００％酢酸エチルを使用するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによる精製によって、４－（６－ブチル－５－｛４－シクロヘキシルオキシ－３－［１－（２－メトキシ－エチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－フェニル｝－ピリダジン－３－イルオキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（５９．５ｍｇ）を無色の固形物として得た。

【０４３４】

４－（６－ブチル－５－｛４－シクロヘキシルオキシ－３－［１－（２－メトキシ－エチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－フェニル｝－ピリダジン－３－イルオキシ）－

ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（０．１０７ミリモル、６８ｍｇ）のＤＣＭ（１．５ｍＬ）溶液へジオキサン中４Ｎ　ＨＣｌ（０．５ｍＬ）を加えて、この反応混合物を４０分間撹拌した。有機溶媒を真空で除去して、残渣を無水ジエチルエーテルで摩砕した。この黄色の固形物を高真空下に一晩乾燥させて、３－ブチル－４－｛４－シクロヘキシルオキシ－３－［１－（２－メトキシ－エチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－フェニル｝－６－（ピペリジン－４－イルオキシ）－ピリダジン二塩酸塩（５９．５ｍｇ）を得た。

【０４３５】

３－ブチル－４－｛４－シクロヘキシルオキシ－３－［１－（２－メトキシ－エチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－フェニル｝－６－（ピペリジン－４－イルオキシ）－ピリダジン二塩酸塩（０．０７７６ミリモル、４９．９ｍｇ）のＤＣＭ（１ｍＬ）中の混合物へホルムアルデヒド水溶液（３７％，０．２３ミリモル、０．０１７ｍＬ）と１滴の酢酸を加えた。トリアセトキシホウ水素化ナトリウム（０．３１ミリモル、６９．２ｍｇ，９５％）を加えた。この反応混合物を室温で１時間撹拌して、酢酸エチル（１０ｍＬ）と飽和重炭酸ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）の間で分配した。酢酸エチル層を分離させて、硫酸ナトリウムで乾燥させた。この粗生成物を、ＤＣＭ中０～３％　ＭｅＯＨを使用する塩基性アルミナでのカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＭｅＯＨに溶かして、ジオキサン中４Ｎ　ＨＣｌで処理した。有機溶媒を真空で除去して、残渣を無水ジエチルエーテルで摩砕した。この黄色の固形物を高真空下に一晩乾燥させて、表題化合物（３０．１ｍｇ）を得た。LCMS: m/z 549 [M + 1] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.24-8.27 (1H, m), 8.04-8.07 (1H, m), 7.90-7.98 (1H, m), 7.78-7.83 (1H, m), 7.37-7.43 (1H, m), 7.27-7.31 (1H, m), 5.37-5.46 (1H, m), 4.59-4.62 (1H, m), 4.38 (2H, t), 3.77 (2H, t), 3.16-3.66 (9H, m), 2.95 (3H, s), 1.25-2.59 (18H, m), 0.82 (3H, t)。

【０４３６】

実施例７９

３－ブチル－４－［４－シクロヘキシルオキシ－３－（２－メチル－２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－フェニル］－６－（１－メチル－ピペリジン－４－イルオキシ）－ピリダジン二塩酸塩

４－｛６－ブチル－５－［４－シクロヘキシルオキシ－３－（２－メチル－２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－フェニル］－ピリダジン－３－イルオキシ｝－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（実施例７０，０．１５６ミリモル、９２．１ｍｇ）のＤＣＭ（１．５ｍＬ）溶液へジオキサン中４Ｎ　ＨＣｌ（０．５ｍＬ）を加えて、この反応混合物を１時間撹拌した。有機溶媒を真空で除去して、残渣を無水ジエチルエーテルとヘキサンで摩砕した。この黄色の固形物を高真空下に一晩乾燥させて、３－ブチル－４－［４－シクロヘキシルオキシ－３－（２－メチル－２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－フェニル］－６－（ピペリジン－４－イルオキシ）－ピリダジン二塩酸塩（６５．８ｍｇ）を得た。

【０４３７】

３－ブチル－４－［４－シクロヘキシルオキシ－３－（２－メチル－２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－フェニル］－６－（ピペリジン－４－イルオキシ）－ピリダジン二塩酸塩（０．０９ミリモル、５０．６ｍｇ）のＤＣＭ（１ｍＬ）溶液へホルムアルデヒド水溶液（３７％，０．２７ミリモル、０．０２０ｍＬ）と１滴の酢酸を加えた。トリアセトキシホウ水素化ナトリウム（０．３６ミリモル、８０．３ｍｇ，９５％）を加えた。この反応混合物を室温で１．５時間撹拌して、酢酸エチル（１０ｍＬ）と飽和重炭酸ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）の間で分配した。酢酸エチル層を分離させて、硫酸ナトリウムで乾燥させた。この粗生成物を、ＭｅＯＨ中２Ｍアンモニア／ＤＣＭ（１：１９～１：１４）を使用するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＭｅＯＨに溶かして、ジオキサン中４Ｎ　ＨＣｌで処理した。有機溶媒を真空で除去して、残渣を無水ジエチルエーテルで摩砕した。淡黄色の固形物を高真空下に一晩乾燥させて、表題化合物（４１．２ｍｇ）を得た。LCMS: m/z 508 [M + 1] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.00 及び 8.0

3 (1H, d), 7.77-7.86 (1H, m), 7.63-7.69 (1H, m), 7.39-7.43 (1H, m), 5.38-5.56 (1H, m), 4.65-4.68 (1H, m), 4.44 及び 4.44 (3H, s), 3.13-3.69 (6H, m), 2.94 (3H, s), 1.29-2.58 (18H, m), 0.82 (3H, t)。

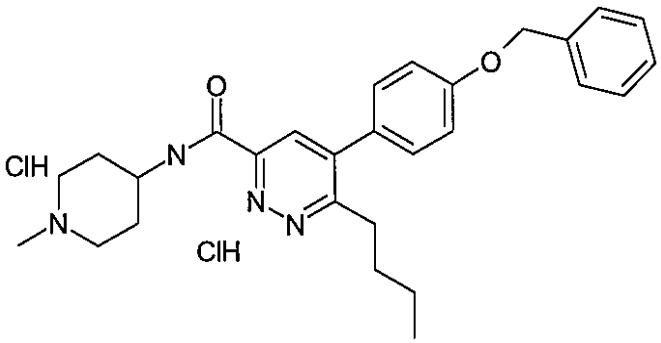
【０４３８】

実施例８０

５－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－６－ブチル－ピリダジン－３－カルボン酸（１－メチル－ピペリジン－４－イル）－アミド二塩酸塩

【０４３９】

【化１９】



【０４４０】

５．０ｍＬバイアルに４－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－３－ブチル－６－クロロ－ピリダジン（実施例１，０．３ｇ，０．８５ミリモル）、４－アミノ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（０．５１ｇ，２．５ミリモル）、Ｍｏ（ＣＯ）$_6$（０．２２ｇ，０．８５ミリモル）、（トランス－ジ－μ－アセトビス［２－（ジ－ｏ－トリルホスフィノ）ベンジル］ジパラジウム（ＩＩ）（０．０８ｇ，０．０８５ミリモル）、及びＴＨＦ（３．０ｍＬ）を入れた。ＤＢＵ（０．１６ｇ，１．０６ミリモル）を加えて、このバイアルをすぐに密封した。次いで、この反応混合物を、予め選択した１５０℃の最高温度でのマイクロ波加熱へ１５分間曝露した。その後、この反応物を室温へ冷やした。この混合物を小さなセライトのプラグに通して濾過して、このプラグをＤＣＭで洗浄した。合わせた画分を減圧下に蒸発させて、この粗生成物を、初めにＤＣＭで、次にＤＣＭ中５％メタノールで溶出させるカラムクロマトグラフィー（シリカゲル）によって精製した。合わせた画分を蒸発させて、ヘキサン中３０％酢酸エチルで溶出させるカラムクロマトグラフィー（シリカゲル）によって精製して、４－｛［５－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－６－ブチル－ピリダジン－３－カルボニル］－アミノ｝－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（０．１２０ｇ）を得た。LCMS: m/z 546.4 [M+2]。

【０４４１】

このｔｅｒｔ－ブチルエステル（０．１２ｇ，０．２２ミリモル）のＤＣＭ中の撹拌溶液へ２．０ｍＬのジオキサン中４．０Ｍ　ＨＣｌを加えて、撹拌を３０分間続けた。溶媒を蒸発させて、生じる固形物をエーテルで洗浄し、乾燥させて、５－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－６－ブチル－ピリダジン－３－カルボン酸ピペリジン－４－イルアミド二塩酸塩（０．１ｇ）を得た。LCMS: m/z 446.4 [M+2]。

【０４４２】

５－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－６－ブチル－ピリダジン－３－カルボン酸ピペリジン－４－イルアミド二塩酸塩（０．０９６ミリモル、５０ｍｇ）及びパラホルムアルデヒド（０．９６ミリモル、８７ｍｇ）のＤＣＭ溶液を２０分間撹拌してから、トリアセトキシホウ水素化ナトリウム（０．９６ミリモル、２０４ｍｇ）を加えて、撹拌を一晩続けた。溶媒を蒸発させて、残渣へ飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、塩水で洗浄し、乾燥（Na_2SO_4）させ、濾過して、減圧下に濃縮した。生じる生成物を、ＤＣＭ中５％メタノール性アンモニア溶液（メタノール中２．０Ｍアンモニア）を使用するカラムクロマトグラフィーによって精製して、５－（４－ベンジ

ルオキシ－フェニル）－６－ブチル－ピリダジン－３－カルボン酸（１－メチル－ピペリジン－４－イル）－アミドを得た。LCMS: m/z 460.3 [M + 2]。

【０４４３】

このアミドをジオキサン中４．０Ｍ　ＨＣｌに溶かして、溶媒を蒸発させた。生じる塩をエーテルで洗浄して乾燥させて、表題化合物（３０ｍｇ）を得た。LCMS: m/z 460.3 [M + 1]. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.23 (1H, s), 7.43-7.47 (4H, m), 7.36-7.40 (2H, m), 7.30-7.34 (1H, m), 7.18 (2H, d), 5.18 (2H, s), 4.21-4.27 (1H, m), 3.59 (2H, d), 3.15-3.25 (4H, m), 2.90 (3H, s), 2.25 (2H, d), 1.99-2.09 (2H, m), 1.57-1.65 (2H, m),1.24-1.33 (2H, m), 0.82 (3H, t)。

【０４４４】

実施例８１

５－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－６－ブチル－ピリダジン－３－カルボン酸（１－メチル－ピペリジン－４－イルメチル）－アミド二塩酸塩

表題化合物は、実施例８０を製造するのに使用するのに類似したやり方で、４－アミノ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルに４－アミノメチル－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルを代用することによって製造することができる。LCMS: m/z 474.4 [M + 2]. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.38 (1H, s), 7.46-7.49 (4H, m), 7.36-7.40 (2H, m), 7.30-7.34 (1H, m), 7.20 (2H, d), 5.18 (2H, s), 3.52 (2H, d), 3.43 (2H, d), 3.19-3.24 (2H, m), 3.03 (2H, t), 2.91 (3H, s), 2.00-2.07 (3H, m), 1.57-1.64 (4H, m),1.27-1.34 (2H, m), 0.83 (3H, t)。

【０４４５】

実施例８２

５－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－６－ブチル－ピリダジン－３－カルボン酸（Ｓ）－（１－アザビシクロ［２．２．２］オクト－３－イル）－アミド二塩酸塩

表題化合物は、実施例８０を製造するのに使用するのに類似したやり方で、４－アミノ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルに（Ｓ）－（－）－３－アミノキヌクリジン二塩酸塩を代用することによって製造することができる。LCMS: m/z 472.5 [M+2]。

【０４４６】

実施例８３

５－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－６－ブチル－ピリダジン－３－カルボン酸（Ｒ）－（１－アザビシクロ［２．２．２］オクト－３－イル）－アミド二塩酸塩

表題化合物は、実施例８０を製造するのに使用するのに類似したやり方で、４－アミノ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルに（Ｒ）－（－）－３－アミノキヌクリジン二塩酸塩を代用することによって製造することができる。LCMS: m/z 472.4 [M+2]. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.59 (1H, s), 7.54 (2H, d), 7.46-7.48 (2H, m), 7.36-7.40 (2H, m), 7.30-7.34 (1H, m), 7.23 (2H, d), 5.20 (2H, s), 4.57-4.62 (1H, m), 3.84 (1H, t), 3.48-3.57 (3H, m), 3.34-3.42 (3H, m) 2.39-2.42 (1H, m), 2.20-2.40 (1H, m), 2.09-2.14 (2H, m), 1.95 (2H, t), 1.71-1.79 (1H, m), 1.56-1.66 (2H, m), 1.27-1.36 (2H, m), 0.83 (3H, t)。

【０４４７】

実施例８４

６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－カルボン酸（１－メチル－ピペリジン－４－イル）－アミド二塩酸塩

表題化合物は、実施例８０を製造するのに使用するのに類似したやり方で、４－（４－ベンジルオキシ－フェニル）－３－ブチル－６－クロロ－ピリダジンに３－ブチル－６－クロロ－４－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジンを代用することによって製造することができる。LCMS: m/z 451.0 [M+1]. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.36 (1H, s), 7.44 (2H, d), 7.10 (2H, d), 4.41-4.47 (1H, m), 4.22-4.28 (1H, m), 3.60 (2H, d), 3.17-3.24 (4H, m), 2.90 (3H, s), 2.24 (2H, d) 1.98-2.11 (4H, m), 1.80-

1.83 (2H, m), 1.26-1.66 (10H, m), 0.84 (3H, t)。

【０４４８】

実施例８５

（Ｓ）－６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－カルボン酸（１－アザビシクロ［２．２．２］オクト－３－イル）－アミド二塩酸塩

６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－カルボン酸（実施例９３，０．１４ミリモル、５０ｍｇ）、ＨＢＴＵ（０．１８ミリモル、７０ｍｇ）、ＤＩＥＡ（０．７ミリモル、１２０μＬ）のＤＭＦ中の混合物を５分間撹拌した。（Ｓ）－アミノキヌクリジン二塩酸塩（０．３７ミリモル、７５ｍｇ）を加えて、この混合物を２時間撹拌した。水の添加に続き、この混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を乾燥（Na_2SO_4）させ、濾過して、減圧下に濃縮した。残渣をＤＣＭ中３％～５％（ＭｅＯＨ中２Ｍ　NH_3）でのシリカゲルカラムによって精製してＳ－６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－カルボン酸（１－アザビシクロ［２．２．２］オクト－３－イル）－アミドを得て、これをＤＣＭ（２ｍＬ）中のＨＣｌ（０．５ｍＬ，ジオキサン中４Ｎ）で処理することによって、二塩酸塩（２５ｍｇ）へ変換した。すべての揮発物質を減圧下に除去して、残渣を無水ジエチルエーテルで洗浄し、真空で乾燥させて、表題化合物（２３ｍｇ）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.46 (1H, d), 8.08 (1H, s), 7.27 (2H, d), 7.01 (2H, d), 4.16-4.38 (2H, m), 3.39-3.51 (1H, m), 3.08 (2H, t) 2.63-3.02 (5H, m), 1.25-2.12 (19H, m), 0.87 (3H, t)。

【０４４９】

実施例８６

（Ｒ）－６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－カルボン酸（１－アザビシクロ［２．２．２］オクト－３－イル）－アミド二塩酸塩

表題化合物は、実施例８５を製造するのに使用するのに類似したやり方で、（Ｓ）－アミノキヌクリジン二塩酸塩に（Ｒ）－アミノキヌクリジン二塩酸塩を代用することによって製造することができる。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.46 (1H, d), 8.08 (1H, s), 7.27 (2H, d), 7.01 (2H, d), 4.16-4.38 (2H, m), 3.39-3.51 (1H, m), 3.08 (2H, t) 2.63-3.02 (5H, m), 1.25-2.12 (19H, m), 0.87 (3H, t)。

【０４５０】

実施例８７

６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－カルボン酸（（Ｓ）－３－ジメチルアミノ－２－ヒドロキシ－プロピル）－アミド二塩酸塩

６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－カルボン酸（実施例９３，０．３４ミリモル、０．１２ｇ）、ＨＢＴＵ（０．３４ミリモル、０．１３ｇ）、及び（Ｓ）－５－アミノメチル－２，２－ジメチル－オキサゾリジン－３－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（０．３４ミリモル、０．０５ｍＬ）のＤＭＦ中の混合物へＤＩＥＡ（１．０ミリモル、０．１７ｍＬ）を加えた。反応の完了時に、この混合物をエーテルで希釈してから、水へ注いだ。生じる混合物を抽出し、有機層を乾燥させた。溶媒を除去して、生じる残渣を４：１　ヘキサン／ＥｔＯＡｃでクロマトグラフ処理して（Ｓ）－５－（｛［６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－カルボニル］－アミノ｝－メチル）－２，２－ジメチル－オキサゾリジン－３－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルを得て、これをそのまま次の工程に使用した。LCMS: m/z 566.9 [M + 1]。

【０４５１】

このオキサゾリジンと３ｍＬのジオキサン中４．０Ｍ　ＨＣｌの１ｍＬのＤＣＭと０．５ｍＬの水中の混合物を室温で３時間撹拌した。溶媒を除去して、生じる６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－カルボン酸（（Ｒ）－３－アミノ－２－ヒドロキシ－プロピル）－アミド二塩酸塩を次の工程に直接使用した。LCMS: m/z 426.9[M + 1]。

【０４５２】
上記の６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－カルボン酸（（Ｒ）－３－アミノ－２－ヒドロキシ－プロピル）－アミド二塩酸塩と１ｍＬの３７％ホルムアルデヒドの３ｍＬのＤＣＭ中の混合物を室温で１０分間撹拌し、トリアセトキシホウ水素化ナトリウム（３．３ミリモル、０．７ｍｇ）の添加を続けた。完了時に、この反応物を１０％　Na_2CO_3溶液で冷まし、抽出して、有機層を分離させて、乾燥させた。溶媒の除去によって残渣を得て、これをＥｔＯＡｃ中４％メタノール性アンモニア溶液（メタノール中２．０Ｍアンモニア）でクロマトグラフ処理して、６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－カルボン酸（（Ｓ）－３－ジメチルアミノ－２－ヒドロキシ－プロピル）－アミドを得た。対応する二塩酸塩をＨＣｌ溶液より生成した。LCMS: m/z 455.0 [M + 1]. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.22 (1H, s), 7.42 (2H, d), 7.09 (2H, d), 4.46-4.42 (1H, m), 4.26-4.20 (1H, m), 3.62-3.57 (2H, m), 3.30-3.18 (4H, m), 2.94 (3H, s), 2.92 (3H, s), 2.06-2.00 (2H, m), 1.88-1.80 (2H, m), 1.64-1.27 (10H, m), 0.84 (3H, t)。

【０４５３】
実施例８８
６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－カルボン酸（（Ｒ）－３－ジメチルアミノ－２－ヒドロキシ－プロピル）－アミド二塩酸塩
表題化合物は、実施例８７を製造するのに使用するのに類似したやり方で、（Ｓ）－５－アミノメチル－２，２－ジメチル－オキサゾリジン－３－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルに（Ｒ）－５－アミノメチル－２，２－ジメチル－オキサゾリジン－３－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルを代用することによって製造することができる。LCMS: m/z 455.0 [M + 1]. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.22 (1H, s), 7.42 (2H, d), 7.11 (2H, d), 4.46-4.40 (1H, m), 4.26-4.20 (1H, m), 3.62-3.58 (2H, m), 3.28-3.18 (4H, m), 2.94 (3H, s), 2.92 (3H, s), 2.04-2.00 (2H, m), 1.86-1.78 (2H, m), 1.63-1.27 (10H, m), 0.84 (3H, t)。

【０４５４】
実施例８９
６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－カルボン酸（４－メトキシ－１－メチル－ピペリジン－４－イルメチル）－アミド二塩酸塩
表題化合物は、実施例８７を製造するのに使用するのに類似したやり方で、（Ｓ）－５－アミノメチル－２，２－ジメチル－オキサゾリジン－３－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルに４－アミノメチル－４－メトキシ－ピペリジン－１－カルボン酸９Ｈ－フルオレン－９－イルメチルエステル塩酸塩を代用することによって製造することができる。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.39 (1H, t), 8.07 (1H, s), 7.26 (2H, d), 7.00 (2H, d), 4.27-4.37 (1H, m), 3.60 (2H, d), 3.26 (3H, s), 3.07 (2H, d), 2.48-2.58 (2H, m), 2.25-2.39 (5H, m), 1.15-2.11 (18H, m), 0.87 (3H, t)。

【０４５５】
実施例９０
６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－カルボン酸（モルホリン－２－イルメチル）－アミド二塩酸塩
６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－カルボン酸ペンタフルオロフェニルエステル（オイル）のＤＣＭ中の撹拌溶液をエーテル中１．５当量の無水ＨＣｌで処理して、１０分間撹拌した。揮発物質を減圧下に除去して、生じる固形物を高真空下に乾燥させた。

【０４５６】
６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－カルボン酸ペンタフルオロフェニルエステル塩酸塩（０．１８ミリモル、０．１ｇ，実施例９０）と０．１ｍＬのピリジンの２ｍＬのＴＨＦ中の溶液へ２－アミノメチル－モルホリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（０．４ミリモル、０．０９ｇ）を加えた。こ

の混合物を室温で振り混ぜて、反応の完了時に、溶媒を除去した。残渣をＥｔＯＡｃ中４％メタノール性アンモニア溶液（メタノール中２．０Ｍアンモニア）でクロマトグラフ処理して、２－（｛［６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－カルボニル］－アミノ｝－メチル）－モルホリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルを得た。LCMS: m/z 553.0 [M + 1]。

【０４５７】

上記のｔｅｒｔ－ブチルエステルを２ｍＬのＤＣＭ中２ｍＬのジオキサン中４．０Ｍ ＨＣｌ溶液で１時間処理して、６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－カルボン酸（モルホリン－２－イルメチル）－アミド二塩酸塩を得た。LCMS: m/z 453.0 [M + 1]. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.33 (1H, s), 7.44 (2H, d), 7.12 (2H, d), 4.44-4.40 (1H, m), 4.12 (1H, dd), 4.02-3.98 (1H, m), 3.83 (1H, t), 3.65 (2H, d), 3.42-3.35 (1H, m), 3.26-2.22 (4H, m), 3.03-2.99 (1H, m), 2.04-2.00 (2H, m), 1.84-1.80 (2H, m), 1.64-1.28 (10H, m), 0.84 (3H, t)。

【０４５８】

実施例９１

６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－カルボン酸（（Ｒ）－１－エチル－ピロリジン－２－イルメチル）－アミド二塩酸塩

６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－カルボン酸ペンタフルオロフェニルエステル塩酸塩（実施例９０，０．１８ミリモル、０．１ｇ）と０．１ｍＬのピリジンの２ｍＬのＴＨＦ中の溶液へ（（Ｒ）－１－エチル－ピロリジン－２－イル）－メチルアミン（０．４ミリモル、０．０５ｇ）を加えた。この混合物を室温で振り混ぜ、完了時に、溶媒を除去して、残渣をＥｔＯＡｃ中４％メタノール性アンモニア溶液（メタノール中２．０Ｍアンモニア）でクロマトグラフ処理して、６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－カルボン酸（（Ｒ）－１－エチル－ピロリジン－２－イルメチル）－アミドを得た。LCMS: m/z 464.9. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.27 (1H, s), 7.42 (2H, d), 7.09 (2H, d), 4.44-4.40 (1H, m), 4.00-3.96 (1H, m), 3.80-3.68 (4H, m), 3.20-3.10 (4H, m), 2.34-2.28 (1H, m), 2.16-2.02 (5H, m), 1.84-1.80 (2H, m), 1.64-1.27 (13H, m), 0.83 (3H, t)。

【０４５９】

このアミドを２ｍＬのＤＣＭ中２ｍＬのジオキサン中４．０Ｍ ＨＣｌ溶液で１時間処理して、表題化合物を得た。

実施例９２

６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－カルボン酸（（Ｓ）－１－エチル－ピロリジン－２－イルメチル）－アミド二塩酸塩

表題化合物は、実施例９１を製造するのに使用するのに類似したやり方で、（Ｒ）－１－エチル－ピロリジン－２－イル）－メチルアミンに（Ｓ）－１－エチル－ピロリジン－２－イル）－メチルアミンを代用することによって製造することができる。

【０４６０】

実施例９３

６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－カルボン酸［２－（４－ヒドロキシ－ピペリジン－１－イル）－エチル］－アミド二塩酸塩

３－ブチル－６－クロロ－４－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン（実施例１４，２９ミリモル、１０．０ｇ）のメタノール及びＤＭＦの混合物（１：１，１００ｍＬ）中の撹拌溶液へ［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）ＰｄＣｌ$_2$（１０モル％，２．２ｇ）、ＤＰＰＦ（１０モル％，１．６ｇ）、及びＴＥＡ（７２．５ミリモル、１０ｍＬ）を加えた。この反応物を４０～５０ｐｓｉの一酸化炭素の気圧下に９０℃で８時間撹拌した。溶媒を除去して、粗生成物を、ヘキサン：酢酸エチルを使用する３３０ｇ ＩＳＣＯシリカゲルカラムで精製して、６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－カルボン酸メチルエステル（１０．０ｇ）を得た。

【０４６１】
このメチルエステル（２４．４ミリモル、９．０ｇ）のメタノール（３０ｍＬ）及びテトラヒドロフラン（１００ｍＬ）中の撹拌溶液へ１Ｎ　ＮａＯＨ溶液（３０ｍＬ）を加えた。この反応物を室温で２時間撹拌した。溶媒を３０℃で除去した後で、１Ｎ　ＨＣｌ（１００ｍＬ）を加えて、生成物を酢酸エチルで抽出して、６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－カルボン酸（９．５ｇ）を得た。
【０４６２】
このカルボン酸（２４．４ミリモル、８．６ｇ）のＤＣＭ（１００ｍＬ）中の撹拌溶液へピリジン（８１ミリモル，６．４ｇ）に続いてトリフルオロ酢酸ペンタフルオロフェニル（４０．５２ミリモル、１１．３ｇ）を滴下した。この反応物を０℃で３０分間、次いで室温で８時間撹拌した。この反応物を１Ｎ　ＨＣｌ（１００ｍＬ）へ加えて、生成物を酢酸エチルで抽出した。この粗生成物を、ヘキサンの酢酸エチル中の混合物を３３０ｇシリカゲルＩＳＣＯカラムで使用して精製して、６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－カルボン酸ペンタフルオロフェニルエステル（９．０ｇ）を得た。
【０４６３】
このペンタフルオロフェニルエステル（０．１８ミリモル、１００ｍｇ）のＴＨＦ（２ｍＬ）及びピリジン（０．１ｍＬ）中の撹拌溶液へ１－（２－アミノ－エチル）－ピペリジン－４－オール（０．３６ミリモル、６０ｍｇ）を加えた。１時間撹拌後、この溶液を濃縮し、残渣を、ＥｔＯＡｃ中４％メタノール性アンモニア溶液（メタノール中２．０Ｍアンモニア）を使用するカラムクロマトグラフィーによって精製して、６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－カルボン酸［２－（４－ヒドロキシ－ピペリジン－１－イル）－エチル］－アミドを得た。LCMS: m/z 480.9 [M + 1]. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.32 及び 8.31 (回転異性体 A 及び B, ２つの s, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.12 (d, 2H), 4.39-4.49 (m, 1H), 4.06-4.12 (m, 1H), 3.84-3.93 (m, 2H), 3.73-3.83 (m, 1H), 3.52-3.62 (m, 1H), 3.34-3.48 (m, 3H), 3.17-3.25 (m, 2H), 3.05-3.17 (m, 1H), 2.11-2.22 (m, 1H), 1.89-2.09 (m, 4H), 1.70-1.88 (m, 4H), 1.24-1.69 (m, 10H), 0.84 (t, 3H)。
【０４６４】
表題化合物は、このアミドのＨＣｌ－ジオキサン溶液での処理によって製造することができる。
実施例９４
６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－カルボン酸（４－ヒドロキシ－１－メチル－ピペリジン－４－イルメチル）－アミド二塩酸塩
１－ベンジル－ピペリジン－４－オン（２６４ミリモル、５０．０ｇ）、シアン化トリメチルシリル（２９１ミリモル、３８．７５ｍＬ）、及びヨウ化亜鉛（１３．２ミリモル、４．２ｇ）の混合物をN_2の雰囲気下に８０℃まで２時間加熱した。この反応は、ＴＬＣによって追跡した。この反応混合物を室温へ冷やして、粗製の１－ベンジル－４－ヒドロキシ－ピペリジン－４－カルボニトリルを氷浴で冷却したＬＡＨ（３４３ミリモル、１３．０ｇ）のＴＨＦ（３５０ｍＬ）溶液へ滴下した。この反応物を１２時間撹拌して、そのまま室温へゆっくり戻した。この反応物を氷浴で冷やして、H_2O（１３．５ｍＬ）、１５％　ＮａＯＨ（１３．５ｍＬ）、及びH_2O（４０．５ｍＬ）で反応停止させた。この反応混合物をセライトのパッドに通して濾過して、このセライトを数分量のジエチルエーテルで洗浄した。濾液を塩水（５０ｍＬ）で洗浄して、乾燥（Na_2SO_4）させた。この粗生成物、４－アミノメチル－１－ベンジル－ピペリジン－４－オール（７１．４ｇ）をさらに精製せずに次の工程に使用した。
【０４６５】
４－アミノメチル－１－ベンジル－ピペリジン－４－オール（２６４ミリモル、５８ｇ）のＤＣＭ（２００ｍＬ）及び飽和$NaHCO_3$（２００ｍＬ）中の溶液へ炭酸ｊｅｒｔ－ブチル（３９６ミリモル、８６．４ｇ）を加えた。この反応混合物を１２時間撹拌し

た。層を分離させて、有機層を塩水（５０ｍＬ）で洗浄して、蒸発させた。生成物を酢酸エチル及びＤＣＭの混合物を使用する１ＬのＳｉＯ$_2$で精製して、（１－ベンジル－４－ヒドロキシ－ピペリジン－４－イルメチル）－カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（３１ｇ）を得た。

【０４６６】

このｔｅｒｔ－ブチルエステル（９６．７ミリモル、３１ｇ）の酢酸エチル（５０ｍＬ）及びＭｅＯＨ（５０ｍＬ）中の溶液を１０％　Ｐｄ／Ｃで処理して、４０～４８ｐｓｉのＨ$_2$へ加圧した。完了後、この反応物をセライトのパッドに通して濾過し、溶媒を蒸発させて、（４－ヒドロキシ－ピペリジン－４－イルメチル）－カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルを得た。このｔｅｒｔ－ブチルエステル（４３．４ミリモル、１０．０ｇ）のＤＣＭ（１００ｍＬ）及び飽和ＮａＨＣＯ$_3$（１００ｍＬ）中の溶液をクロロギ酸９－フルオレニルメチル（６５．１ミリモル、１６．８ｇ）で処理して、この反応物を２時間撹拌した。層を分離させて、ＤＣＭを減圧下に除去した。この粗生成物をヘキサン中２０％酢酸エチル（１００ｍＬ）で摩砕して、濾過した。次いで、この粗製材料をヘキサン中５０％ジエチルエーテルで摩砕して、４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ－メチル）－４－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸９Ｈ－フルオレン－９－イルメチルエステルを得た。

【０４６７】

４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ－メチル）－４－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸９Ｈ－フルオレン－９－イルメチルエステル（４２．０ミリモル、１９．０ｇ）のＤＣＭ（５０ｍＬ）溶液をジオキサン中４Ｎ　ＨＣｌ（８０ｍＬ）で処理して、９０分間撹拌した。溶媒を減圧下に除去して、粗製の塩をジエチルエーテルで摩砕し、濾過して乾燥させて、４－アミノメチル－４－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸９Ｈ－フルオレン－９－イルメチルエステル塩酸塩を得た。

【０４６８】

表題化合物は、実施例８７を製造するのに使用するのに類似したやり方で、（Ｓ）－５－アミノメチル－２，２－ジメチル－オキサゾリジン－３－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルに４－アミノメチル－４－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸９Ｈ－フルオレン－９－イルメチルエステル塩酸塩を代用することによって製造することができる。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.63 (1H, t), 8.07 (1H, s), 7.27 (2H, d), 7.00 (2H, d), 4.26-4.39 (1H, m), 3.60 (2H, d), 3.16 (1H, bs), 3.08 (2H, t), 2.51-2.67 (2H, m), 2.33-2.47 (2H, m), 2.30 (3H, s), 1.97-2.10 (2H, m), 1.14-1.92 (16H, m), 0.85 (3H, m)。

【０４６９】

実施例９５

（±）－（シス）－６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－カルボン酸（４－ジメチルアミノ－シクロヘキシル）－アミド二塩酸塩

６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－カルボン酸ペンタフルオロフェニルエステル塩酸塩（実施例９０，０．２３４ミリモル、１３０ｍｇ）、（±）－（シス）－（４－アミノ－シクロヘキシル）－カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（０．１ｍＬ）、エチル－ジイソプロピル－アミン（０．３ｍＬ）のＴＨＦ（２ｍＬ）中の混合物を３時間撹拌することができる。この反応混合物をジエチルエーテルで希釈し、水と２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液で洗浄して、硫酸マグネシウムで乾燥させることができる。ヘキサン中１０～４０％酢酸エチルを使用するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによる精製によって、（４－｛［６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－カルボニル］－アミノ｝－シクロヘキシル）－カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルを得る。

【０４７０】

（４－｛［６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－カルボニル］－アミノ｝－シクロヘキシル）－カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステ

ルをジオキサン中４Ｎ　ＨＣｌで処理することによって、６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－カルボン酸（４－アミノ－シクロヘキシル）－アミド二塩酸塩を入手することができる。

【０４７１】

６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－カルボン酸（４－アミノ－シクロヘキシル）－アミド二塩酸塩のＤＣＭ溶液へホルムアルデヒド水溶液（３７％）と硫酸ナトリウムを加えることができる。２０分間撹拌後、トリアセトキシホウ水素化ナトリウムを加えることができる。この反応混合物を室温で３時間撹拌して、ジエチルエーテルと飽和炭酸ナトリウム水溶液の間で分配することができる。エーテル層を分離させて、硫酸マグネシウムで乾燥させることができる。この粗生成物を、ＤＣＭ中２～５％　ＭｅＯＨ中２Ｍアンモニアを使用するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、ジオキサン中４Ｎ　ＨＣｌで処理することができる。有機溶媒を減圧下に除去して、生成物を高真空下に一晩乾燥させて、表題化合物の遊離塩基（３０ｍｇ）を得ることができる。^{1}H NMR（遊離塩基，400 MHz，$CDCl_3$）δ 8.37 (1H, d), 8.08 (1H, s), 7.27 (2H, d), 7.00 (2H, d), 4.29-4.36 (1H, m), 4.25 (1H, bs), 3.07 (2H, t), 2.29 (6H, s), 1.30-2.21 (23H, m), 0.86 (3H, t)。

【０４７２】

表題化合物は、このアミドのＨＣｌ－ジオキサン溶液での処理によって製造することができる。

実施例９６

６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－カルボン酸（８－メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクト－３－イル）－アミド二塩酸塩

６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－カルボン酸ペンタフルオロフェニルエステル塩酸塩（実施例９０，０．１０８ミリモル、６０ｍｇ）、８－メチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクト－３－イルアミン（０．０５ｍＬ）、エチル－ジイソプロピル－アミン（０．２ｍＬ）のＴＨＦ（２．０ｍＬ）中の混合物を室温で３時間撹拌することができる。この反応混合物をジエチルエーテルで希釈し、水と２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させることができる。この粗生成物を、ＤＣＭ中２～５％　ＭｅＯＨ中２Ｍアンモニアを使用するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、ジオキサン中４Ｎ　ＨＣｌで処理することができる。有機溶媒を減圧下に除去して、生成物を高真空下に一晩乾燥させて、表題化合物の遊離塩基を得ることができる。^{1}H NMR（遊離塩基，400 MHz，$CDCl_3$）δ 8.72 (1H, d), 8.09 (1H, s), 7.27 (2H, d), 7.01 (2H, d), 4.30-4.36 (2H, m), 3.20 (2H, bs), 3.08 (2H, t), 2.32 (3H, s), 1.26-2.35 (22H, m), 0.87 (3H, t)。

【０４７３】

表題化合物は、このアミドのＨＣｌ－ジオキサン溶液での処理によって製造することができる。

実施例９７

［６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－イル］－（（Ｓ）－２－ジメチルアミノメチル－モルホリン－４－イル）－メタノン二塩酸塩

（Ｒ）－２－ヒドロキシメチル－モルホリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（２５．７７ミリモル、５．６ｇ；（Ｒ）－３－アミノ－プロパン－１，２－ジオールより、Org. Lett. 2005, 7(5), 937-939 に記載の方法に従って製造した）及びＴＥＡ（３８．６５ミリモル、５．２ｍＬ）のＤＣＭ（５０ｍＬ）中の撹拌混合物へ０℃で塩化メタンスルホニル（３０．９２ミリモル、２．３９ｍＬ）を滴下して、この反応混合物を０℃で３０分間撹拌した。この反応混合物をＤＣＭ（５０ｍＬ）で希釈し、水（５０ｍＬ）を加えて、この混合物を室温で２０分間撹拌した。有機層を分離させ、乾燥させ、濾過して、減圧下に濃縮した。残渣をＤＭＦ（５０ｍＬ）に溶かして、これへアジ化ナトリウム（６．０ｇ）を加えた。生じる反応混合物を８０℃で１６時間撹拌し続けた。この反応混

合物を室温へ冷やし、エーテル（３００ｍＬ）で希釈し、水を加えて、室温で３０分間撹拌した。有機層を分離させ、乾燥させ、濾過して、減圧下に濃縮した。残渣をヘキサン中２０％酢酸エチルでのフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、（Ｒ）－２－アジドメチル－モルホリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（４．６ｇ）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.8-3.93 (3H, bm), 3.51-3.54 (2H, m), 3.26-3.34 (2H, m), 2.94 (1H, bt), 2.71 (1H, bt), 1.46 (9H, s)。

【０４７４】

（Ｒ）－２－アジドメチル－モルホリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（０．８２ミリモル、０．２ｇ）のＤＣＭ（２ｍＬ）中の撹拌溶液へジオキサン中４Ｎ　ＨＣｌ（４ｍＬ）を加えて、周囲温度で４５分間撹拌し続けた。揮発物質を減圧下に除去して、残渣をＮＭＰ（４ｍＬ）に溶かした。これへ６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－カルボン酸ペンタフルオロフェニルエステル（実施例９３，０．７７ミリモル、０．４ｇ）に続いてＴＥＡ（０．５ｍＬ）を加えて、この反応混合物を室温で３０分間撹拌した。この反応混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ）で希釈して、水に続いて飽和重炭酸ナトリウムで洗浄した。有機層を乾燥させ、濾過して、減圧下に濃縮した。残渣を、ヘキサン中３０％酢酸エチルを使用するフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、（（Ｒ）－２－アジドメチル－モルホリン－４－イル）－［６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－イル］－メタノン（０．３９ｇ）を得た。

【０４７５】

（（Ｒ）－２－アジドメチル－モルホリン－４－イル）－［６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－イル］－メタノン（０．７９９ミリモル、０．３９ｇ）の酢酸エチル（４ｍＬ）中の撹拌溶液へ１０％パラジウム担持カーボン（０．１ｇ，湿重量）を加えて、生じる反応混合物を、水素で一杯のバルーンを使用する接触水素化へ３時間処した。触媒をセライトのパッドに通して濾過して、このセライトパッドをメタノールで洗浄した。合わせた濾液を減圧下に濃縮した。残渣を、酢酸エチルに続いて酢酸エチル中１０％メタノール性アンモニア溶液（メタノール中２Ｍアンモニア）を使用するフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、（（Ｓ）－２－アミノメチル－モルホリン－４－イル）－［６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－イル］－メタノン（０．３３ｇ）を得て、ジオキサン中４Ｎ　ＨＣｌを使用して、これを二塩酸塩へ変換した。LCMS: m/z 452.8 [M + 1]. ^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.12 及び 8.13 (1H, s), 7.46 (2H, dd), 7.12 (2H, d), 4.42-4.66 (2H, m), 3.42-4.16 (5H, m), 2.91-3.25 (5H, m), 1.99 (2H, m), 1.83 (2H, m), 1.3-1.69 (10H, m), 0.85 (3H, t)。

【０４７６】

（（Ｓ）－２－アミノメチル－モルホリン－４－イル）－［６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－イル］－メタノン二塩酸塩（０．４９５ミリモル、０．２６ｇ）のＤＣＭ（３ｍＬ）中の撹拌溶液へホルムアルデヒド溶液（３ｍＬ）に続いてトリアセトキシホウ水素化ナトリウム（０．６ｇ）を加えた。この混合物を１６時間撹拌した。この反応混合物をＤＣＭ（５ｍＬ）で希釈し、有機層を分離させて、減圧下に濃縮した。残渣を酢酸エチル（２００ｍＬ）に続いて酢酸エチル中１０％メタノール性アンモニア溶液（メタノール中２Ｍアンモニア）で溶出させることによるフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、［６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－イル］－（（Ｓ）－２－ジメチルアミノメチル－モルホリン－４－イル）－メタノン（０．１２ｇ）を得て、ジオキサン中４Ｎ　ＨＣｌを使用して、これを二塩酸塩へ変換した。LCMS: m/z 480.8 [M + 1]. ^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.34 (1H, s), 7.53 (2H, m), 7.14 (2H, d), 4.4-4.61 (2H, m), 3.83-4.15 (3H, m), 3.18-3.81 (7H, m), 2.92 (6H, m), 1.99-2.02 (2H, m), 1.82 (2H, m), 1.28-1.68 (10H, m), 0.87 (3H, t)。

【０４７７】

実施例９８

［６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－イル］－（（Ｒ）－２－ジメチルアミノメチル－モルホリン－４－イル）－メタノン二塩酸塩

表題化合物は、実施例９７を製造するのに使用するのに類似したやり方で、（Ｒ）－２－ヒドロキシメチル－モルホリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルに（Ｓ）－２－ヒドロキシメチル－モルホリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルを代用することによって製造することができる。

【０４７８】

LCMS: m/z 480.8 [M]. ^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.24 及び 8.25 (1H, s), 7.5 (2H, m), 7.13 (2H, d), 4.2-4.69 (2H, m), 3.95-4.16 (3H, m), 3.35-3.81 (3H, m), 3.17-3.25 (4H, m), 2.97 (6H, m), 2.02 (2H, m), 1.84 (2H, m), 1.29-1.68 (10H, m), 0.87 (3H, t)。

【０４７９】

実施例９９

６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－カルボン酸（４，４－ジフルオロ－１－メチル－ピペリジン－３－イルメチル）－アミド二塩酸塩

３－アジドメチル－４－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（実施例１００，２．０ミリモル、５１２ｍｇ）のＤＣＭ（１５ｍＬ）中の撹拌溶液へデス・マーチン（Dess-Martin）ペルヨージナン（２．４ミリモル、１．０２ｇ）を加えた。この混合物を２．５時間撹拌し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液で希釈して、ＤＣＭで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、ヘキサン中３０％ＥｔＯＡｃを使用するカラムクロマトグラフィーによって精製して、３－アジドメチル－４－オキソ－シクロヘキサンカルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルを得た。

【０４８０】

３－アジドメチル－４－オキソ－シクロヘキサンカルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（２．０ミリモル、５００ｍｇ）のＤＣＭ（３０ｍＬ）中の撹拌溶液へ０℃でＤｅｏｘｏ－Ｆｌｕｏｒ（４．２ミリモル、０．７７ｍＬ）を加えた。０．５時間後、この溶液を室温へ温め、一晩撹拌し、濃縮して、ヘキサン中２０％　ＥｔＯＡｃを使用するカラムクロマトグラフィーによって精製して、３－アジドメチル－４，４－ジフルオロ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルを得た。

【０４８１】

３－アジドメチル－４，４－ジフルオロ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１．１ミリモル、３００ｍｇ）及び１０％パラジウム担持カーボン（６０ｍｇ）のＥｔＯＡｃ（８ｍＬ）中の混合物をH_2の雰囲気下に２時間撹拌し、セライトに通して濾過して濃縮して、３－アミノメチル－４，４－ジフルオロ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルを得た。

【０４８２】

表題化合物は、実施例９５を製造するのに使用するのに類似したやり方で、（±）－（シス）－（４－アミノ－シクロヘキシル）－カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルに３－アミノメチル－４，４－ジフルオロ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルを代用することによって製造することができる。

【０４８３】

LCMS: m/z 501.9 [M + 2]. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.41 (t, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.14 (d, 2H), 4.42-4.50 (m, 1H), 3.85-3.94 (m, 1H), 3.71-3.81 (m, 1H), 3.58-3.69 (m, 2H), 3.18-3.36 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 2.79-2.94 (m, 1H), 2.27-2.54 (m, 2H), 1.97-2.07 (m, 2H), 1.77-1.88 (m, 2H), 1.25-1.67 (m, 10H), 0.84 (t, 3H)。

【０４８４】

実施例１００

６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－カルボン酸（４－ヒドロキシ－１－メチル－ピペリジン－３－イルメチル）－アミド二塩酸塩
１－ベンジル－４－オキソ－ピペリジン－３－カルボン酸エチルエステル塩酸塩（８３．９５ミリモル、２５ｇ）の酢酸エチル（４００ｍＬ）中の撹拌懸濁液へ飽和重炭酸ナトリウム溶液（１００ｍＬ）を加えて、撹拌を３０分間続けた。有機層を分離させ、乾燥させて濃縮して、１－ベンジル－４－オキソ－ピペリジン－３－カルボン酸エチルエステルを得た。このエチルエステルを酢酸エチル（１００ｍＬ）に溶かして、二炭酸ジｔｅｒｔ－ブチル（１２６ミリモル、２７．４８ｇ）に続いて１０％パラジウム担持カーボン（５ｇ，湿重量）を加えた。生じる反応混合物を、撹拌しながら、５５～６０ｐｓｉの水素での接触水素化へ２４時間処した。触媒をセライトのパッドに通して濾過して、このパッドを酢酸エチル（２００ｍＬ）で洗浄した。合わせた濾液を減圧下に濃縮した。残渣をヘキサン中酢酸エチル（１：９）で溶出させることによるフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、４－オキソ－ピペリジン－１，３－ジカルボン酸１－ｔｅｒｔ－ブチルエステル３－エチルエステルを得た。

【０４８５】

４－オキソ－ピペリジン－１，３－ジカルボン酸１－ｔｅｒｔ－ブチルエステル３－エチルエステル（５１．５９ミリモル、１４ｇ）のメタノール（３００ｍＬ）中の撹拌溶液へホウ水素化ナトリウム（１２ｇ）を１２分量で３０分にわたり加えた。この反応混合物をさらに３０分間撹拌して、揮発物質を減圧下に除去した。残渣へ飽和塩化アンモニウム（３００ｍＬ）を加えた。この混合物を酢酸エチル（３００ｍＬ）で抽出し、有機層を乾燥させて減圧下に濃縮した。残渣を酢酸エチルで溶出させるフラッシュシリカゲルカラムで精製して、４－ヒドロキシ－３－ヒドロキシメチル－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルを得た。

【０４８６】

４－ヒドロキシ－３－ヒドロキシメチル－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１３．３９ミリモル、３．１ｇ）のＤＣＭ（３０ｍＬ）中の撹拌溶液へ０℃でピリジン（３ｍＬ）に続いて塩化ｐ－トルエンスルホニル（１４．７３ミリモル、２．８１ｇ）を加えた。この反応混合物を周囲温度で１４時間撹拌した。この混合物をＤＣＭ（２００ｍＬ）で希釈し、０．５ＮＨ　Ｃｌ（２００ｍＬ）で洗浄して、有機層を乾燥させて減圧下に濃縮した。残渣をヘキサン中２０％酢酸エチルに続いて１００％酢酸エチルで溶出させるフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、４－（トルエン－４－スルホニルオキシ）－３－（トルエン－４－スルホニルオキシメチル）－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルを得た。

【０４８７】

４－ヒドロキシ－３－（トルエン－４－スルホニルオキシメチル）－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（８．５６ミリモル、３．３ｇ）のＤＭＦ（２０ｍＬ）中の撹拌溶液へアジ化ナトリウム（３５．２８ミリモル、２．３４ｇ）を加えて、この反応混合物を８０℃～９０℃で１６時間撹拌した。この反応混合物を室温へ冷やし、ＤＣＭ（２００ｍＬ）で希釈し、水で洗浄して、有機層を乾燥させて減圧下に濃縮した。残渣をヘキサン中の酢酸エチル（１：１）で溶出させることによるフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、３－アジドメチル－４－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルを得た。

【０４８８】

３－アジドメチル－４－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（０．６２４ミリモル、０．１６ｇ）の酢酸エチル（５ｍＬ）中の撹拌溶液へ１０％パラジウム担持カーボン（０．１ｇ，湿重量）を加えた。生じる反応混合物を、水素で一杯のバルーンを使用する水素化へ４時間処した。触媒をセライトのパッドに通して濾過して、濾液を濃縮して、３－アミノメチル－４－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルを得た。

【０４８９】

表題化合物は、実施例９５を製造するのに使用するのに類似したやり方で、（±）－（シス）－（４－アミノ－シクロヘキシル）－カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルに３－アミノメチル－４－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルを代用することによって製造することができる。^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.46 (1H, s), 7.4 (2H, m), 7.13 (2H, m), 4.4-4.46 (1H, m), 4.06 (1H, bd), 3.49-3.62 (2H, m), 2.93-3.31 (6H, m), 2.86 (3H, s), 2.33 (1H, m), 1.29-2.05 (16H, m), 0.84 (3H, t)。

【０４９０】

実施例１０１

６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－カルボン酸（４－メトキシ－１－メチル－ピペリジン－３－イルメチル）－アミド二塩酸塩

３－アジドメチル－４－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（２ミリモル、０．５１２ｇ；実施例１００）のＤＭＦ（５ｍＬ）中の撹拌溶液へ０℃でＮａＨ（０．１ｇ，鉱油中６０％分散液）を加えて、０℃で２０分間撹拌し続けた。これへヨードメタン（０．５ｍＬ）を加えて、室温で２０分間撹拌した。揮発物質を減圧下に除去し、残渣を酢酸エチル（１０ｍＬ）に溶かし、水で洗浄し、有機層を分離させ、乾燥させて減圧下に濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、３－アジドメチル－４－メトキシ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（０．４１ｇ，収率７６％）を得た。

【０４９１】

３－アジドメチル－４－メトキシ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（０．７４ミリモル、０．２ｇ）の酢酸エチル（５ｍＬ）中の撹拌溶液へ１０％パラジウム担持カーボン（０．１ｇ，湿重量）を加えて、生じる反応混合物を、水素で一杯のバルーンを使用する水素化へ１時間処した。触媒をセライトのパッドに通して濾過し、このセライトパッドをメタノールで洗浄して、合わせた濾液を減圧下に濃縮して、３－アミノメチル－４－メトキシ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルを得た。

【０４９２】

表題化合物は、実施例９５を製造するのに使用するのに類似したやり方で、（±）－（シス）－（４－アミノ－シクロヘキシル）－カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルに３－アミノメチル－４－メトキシ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルを代用することによって製造することができる。

【０４９３】

LCMS: m/z 495.9 [M+2]. ^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.53 (1H, s), 7.5 (2H, m), 7.14 (2H, m), 4.43-4.49 (1H, m), 3.06-3.66 (10H, m), 3.42 (3H, s), 2.87 (3H, s), 2.33-2.45 (2H, m), 2.01-2.05 (2H, m), 1.79-1.86 (2H, m), 1.28-1.67 (11H, m), 0.84 (3H, t)。

【０４９４】

実施例１０２

（±）－シス－［６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－イル］－（（３Ｒ，４Ｓ）－４－ジメチルアミノメチル－３－メトキシ－ピペリジン－１－イル）－メタノン二塩酸塩

シス－４－アジドメチル－３－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１．４ミリモル、３６０ｍｇ）のジクロロメタン（１ｍＬ）及び４Ｎ　ＨＣｌ（２ｍＬ）中の溶液を室温で２時間撹拌した。溶媒を蒸発させてシス－４－アジドメチル－ピペリジン－３－オールを得て、さらに精製せずに使用した。

【０４９５】

シス－４－アジドメチル－ピペリジン－３－オール（１．４ミリモル、２７２ｍｇ）のＤＭＥ（４．２ｍＬ）溶液へトリエチルアミン（５．６２ミリモル、０．８ｍＬ）と６－ブチル－５－（４シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－カルボン酸ペン

タフルオロフェニルエステル（１．４１ミリモル、７８５ｍｇ）を加えた。反応物を室温で３時間撹拌した。完了時に、この反応物を０．１Ｎ　ＮａＯＨ（４０ｍＬ）で反応停止させ、抽出し、乾燥させて、溶媒の除去によって残渣を得て、これをヘキサン：ＥｔＯＡｃ勾配でクロマトグラフ処理して、（±）－シス－４－アジドメチル－３－ヒドロキシ－ピペリジン－１－イル）－［６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－イル］－メタノン（１８０ｍｇ，収率２５％）を得た。

【０４９６】

（±）－シス－（４－アジドメチル－３－ヒドロキシ－ピペリジン－１－イル）－［６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－イル］－メタノン（０．３６ミリモル、１８０ｍｇ）のジメチルホルムアミド（１ｍＬ）中の撹拌溶液へ水素化ナトリウム（０．５ミリモル、２０ｍｇ）とヨードメタン（０．５４ミリモル、０．０３３ｍＬ）を加えた。この反応物を℃で１時間撹拌してから、そのまま室温へ温めた。この反応物を、水（１ｍＬ）を加えることによって反応停止させて、生成物を酢酸エチル（４ｍＬ）で抽出した。ＤＣＭ：酢酸エチルを１２ｇの順相フラッシュＩＳＣＯカラムで使用して粗生成物を精製して、（±）－シス－（４－アジドメチル－３－メトキシ－ピペリジン－１－イル）－［６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－イル］－メタノンを得た。

【０４９７】

（±）－シス－（４－アジドメチル－３－メトキシ－ピペリジン－１－イル）－［６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－イル］－メタノン（０．２３ミリモル、１２０ｍｇ）のメタノール（１ｍＬ）中の撹拌溶液へＰｄ－Ｃ（２０重量％，２５ｍｇ）を加えた。この反応物を、バルーン圧下に室温で２．５時間水素化した。この反応物をセライトに通して濾過して、溶媒を減圧下に除去して、（±）－シス－（４－アミノメチル－３－メトキシ－ピペリジン－１－イル）－［６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－イル］－メタノンを得た。

【０４９８】

（±）－シス－（４－アミノメチル－３－メトキシ－ピペリジン－１－イル）－［６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－イル］－メタノン（０．０８２ミリモル、４０ｍｇ）のＤＣＭ（０．５ｍＬ）中の撹拌溶液へホルムアルデヒド（０．５ｍＬ）とトリアセトキシホウ水素化ナトリウム（０．１４ミリモル、３０ｍｇ）を加えた。この反応物を室温で８時間撹拌した。この反応物をＤＣＭ（１ｍＬ）で希釈して、飽和重炭酸ナトリウム溶液（１ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させて、濃縮した。この粗製の化合物を、ＤＣＭ：メタノール中２Ｍアンモニアを使用して精製して、（±）－シス－［６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－イル］－（（３Ｒ，４Ｓ）－４－ジメチルアミノメチル－３－メトキシ－ピペリジン－１－イル）－メタノン（２７ｍｇ，収率６５％）を得た。LCMS: m/z 510.0 [M+1]. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ8.16-8.21 (1H, m), 7.47-7.52 (2H, m), 7.12-7.14 (2H, m), 4.57- 5.01 (1H, m), 4.44-4.50 (1H, m), 3.97-4.15 (1H, m), 3.34-3.48 (4H, m), 3.22-3.26 (2H, m), 3.07-3.16 (3H, m), 2.92-2.94 (6H, m), 2.38-2.45 (1H, m), 2.00-2.04 (2H, m), 1.77-1.84 (3H, m), 1.30-1.66 (12H, m), 0.83-0.87 (3H, t)。

【０４９９】

表題化合物は、この遊離塩基より、ジオキサン中ＨＣｌでの処理によって製造することができる。

実施例１０３

６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－カルボン酸（１－メチル－ピペリジン－４－イルメチル）－アミド二塩酸塩

表題化合物は、実施例９５を製造するのに使用するのに似たやり方で、（±）－（シス）－（４－アミノ－シクロヘキシル）－カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルに４－ア

ミノメチル－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルを代用することによって製造することができる。LCMS: m/z 465.9 [M + 2]. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.99 (1H, s), 7.34 (2H, d), 7.04 (2H, d), 4.42-3.98 (1H, m), 3.40 (2H, d), 3.10 (2H, t), 2.90 (2H, d), 2.26 (3H, s), 2.04-1.98(4H, m), 1.84-1.78 (4H, m), 1.76-1.22 (14H, m), 0.83 (3H, t)。

【０５００】

実施例１０４

（±）－シス－６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－カルボン酸（３－メトキシ－１－メチル－ピペリジン－４－イルメチル）－アミド二塩酸塩

表題化合物は、実施例１０１を製造するのに使用するのに類似したやり方で製造することができる。LCMS: m/z 495.9 [M+2]. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.47 (1H, s), 7.48 (2H, d), 7.13 (2H, d), 4.46-4.48 (1H, m), 3.66-3.82 (3H, m), 3.24-3.5 (7H, m), 3.01-3.09 (2H, m), 2.87 (3H, s), 2.13-2.17 (1H, m), 1.81-2.05 (6H, m), 1.28-1.67 (10H, m), 0.86 (3H, t)。

【０５０１】

実施例１０５

［６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－イル］－（４－ジメチルアミノメチル－３，３－ジフルオロ－ピペリジン－１－イル）－メタノン二塩酸塩

表題化合物は、実施例９９を製造するのに使用するのに類似したやり方で製造することができる。LCMS: m/z 515.9 [M+1]. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.12 及び 8.10 (1H, s), 7.46 (2H, d), 7.12 (2H, d), 4.14-4.24 及び 4.40-4.54 (2H, m), 3.36-3.85 (2H, m), 3.10-3.28 (4H, m) 2.80-3.05 (7H, m), 1.96-2.20 (3H, m), 1.26-1.91 (14H, m), 0.85 (3H, t)。

【０５０２】

実施例１０６

［６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－イル］－（３－ジメチルアミノメチル－４－ヒドロキシオキシ－ピペリジン－１－イル）－メタノン二塩酸塩

表題化合物は、実施例１００を製造するのに使用するのに類似したやり方で製造することができる。LCMS: m/z 495.9 [M+1]. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.2 及び 8.14 (1H, s), 7.48 (2H, d), 7.12 (2H, dd), 4.45 (1H, m), 4.11-4.17 (1H, m), 3.45-3.8 (4H, m), 3.19-3.34 (4H, m), 2.90-2.98 (6H, m), 2.4-2.52 (1H, m), 1.81-2.03 (4H, m), 1.29-1.71 (12H, m), 0.85 (3H, t)。

【０５０３】

実施例１０７

６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－カルボン酸（３－メトキシ－１－メチル－ピペリジン－４－イル）－アミド二塩酸塩

表題化合物は、実施例１０１を製造するのに使用するのに類似したやり方で製造することができる。LCMS: m/z 482.0 [M + 1]. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.97 (1H, s), 7.32 (2H, d), 7.04 (2H, d), 4.34-4.42 (1H, m), 4.12-4.21 (1H, d), 3.60 (1H, s), 3.46 (3H, s), 3.03-3.11 (2H, m), 2.94 (1H, d), 2.34-2.96 (5H, m), 1.74-2.13 (7H, m), 1.20-1.67 (11H, m), 0.83 (3H, t)。

【０５０４】

実施例１０８

６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－カルボン酸（１－メチル－１，２，３，６－テトラヒドロ－ピリジン－４－イルメチル）－アミド二塩酸塩

シス（±）－４－アジドメチル－３－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒ

ｔ－ブチルエステル（１．９５ミリモル、０．５ｇ）の溶液ヘビス（２－メトキシエチル）アミノイオウ三フッ化物（２．３４ミリモル、０．５２ｇ）をゆっくり加えて、１２時間撹拌した。この反応混合物をＤＣＭ（１０ｍＬ）で希釈し、$NaHCO_3$水溶液で洗浄し、乾燥（Na_2SO_4）させ、濾過して、減圧下に濃縮した。残渣を、酢酸エチル：ヘキサン（２：８）を使用するフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、４－アジドメチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルを得た。

【０５０５】

４－アジドメチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（０．９７ミリモル、０．２５ｇ）のＴＨＦ（４ｍＬ）溶液へトリフェニルホスフィン（１．１ミリモル、０．３ｇ）を加えて、室温で１２時間撹拌した。この反応混合物へ水（２ｍＬ）を加えて、４時間撹拌した。この反応混合物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で希釈して、有機層を水、塩水で洗浄し、乾燥（Na_2SO_4）させ、濾過して減圧下に濃縮して、４－アミノメチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルを得た。

【０５０６】

このＤＣＭ（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルエステル、６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－カルボン酸ペンタフルオロフェニルエステル（実施例９３，０．２３ミリモル、０．１２ｇ）、及びＴＥＡ（０．５ｍＬ）の混合物を室温で３時間撹拌した。この反応混合物を酢酸エチル（６ｍＬ）で希釈し、ＮａＯＨ（０．５Ｍ）溶液、水、及び塩水で洗浄し、乾燥（Na_2SO_4）させ、濾過して、減圧下に濃縮した。残渣を、酢酸エチル：ヘキサン（４：６）を使用するフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、４－（｛［６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－カルボニル］－アミノ｝－メチル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルを得た。

【０５０７】

４－（｛［６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－カルボニル］－アミノ｝－メチル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（７０ｍｇ）のＤＣＭ（２ｍＬ）溶液へジオキサン中４Ｎ　ＨＣｌ（１．０ｍＬ）を０℃で加えて、この反応物を室温で１時間撹拌した。揮発物質を減圧下に除去して、残渣を無水エチルエーテルで摩砕して高真空下に乾燥させて、６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－カルボン酸（１，２，３，６－テトラヒドロ－ピリジン－４－イルメチル）－アミド二塩酸塩を得た。

【０５０８】

６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－カルボン酸（１，２，３，６－テトラヒドロ－ピリジン－４－イルメチル）－アミド二塩酸塩（３０ｍｇ）のＤＣＭ（２ｍＬ）溶液へホルムアルデヒド水溶液（３７％，１ｍＬ）を加えて、５分間撹拌した。トリアセトキシホウ水素化ナトリウム（０．４７ミリモル、０．１ｇ）を加えて、室温で２時間撹拌した。この反応物をＤＣＭ（５ｍＬ）で希釈して、ＤＣＭ層を分離させて、飽和$NaHCO_3$溶液で洗浄し、乾燥（Na_2SO_4）させ、濾過して、減圧下に濃縮した。残渣をＤＣＭ中２％（ＭｅＯＨ中２Ｍ　NH_3）～ＤＣＭ中６％（ＭｅＯＨ中２Ｍ　NH_3）でのSiO_2カートリッジで精製して６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－カルボン酸（１－メチル－１，２，３，６－テトラヒドロ－ピリジン－４－イルメチル）－アミドを得て、ＤＣＭ（２ｍＬ）中のジオキサン中４Ｎ　ＨＣｌ（０．５ｍＬ）で処理することによって、これを二塩酸塩へ変換した。揮発物質を減圧下に除去し、この塩を無水エーテルで洗浄して、固形物（３８ｍｇ）を高真空下に乾燥させた。LCMS: m/z 464.1 [M+1]. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.38 (1H, s), 7.46 (2H, d), 7.12 (2H, d), 5.71 (1H, s), 4.40-4.50 (1H, m), 4.11 (2H, s) 3.88 (1H, d), 3.55-3.70 (2H, m), 3.17-3.28 (3H, m), 2.94 (3H, s),

2.52-2.66 (1H, m), 2.44 (1H, d), 1.97-2.10 (2H, m),1.75-1.88 (2H, m), 1.25-1.70 (10H, m), 0.84 (3H, t)。

【０５０９】

実施例１０９

６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－カルボン酸（４－フルオロ－１－メチル－ピペリジン－４－イルメチル）－アミド二塩酸塩

４－フルオロ－ピペリジン－１，４－ジカルボン酸１－ｔｅｒｔ－ブチルエステル４－エチルエステル（１．８ミリモル、０．５ｇ）をＭｅＯＨ中７Ｍ　NH_3（５ｍＬ）に取って、密封バイアルにおいて室温で１２時間撹拌した。すべての揮発物質を減圧下に除去して、４－カルバモイル－４－フルオロ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルを白色の固形物として得た。

【０５１０】

４－カルバモイル－４－フルオロ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１．０１ミリモル、０．２５ｇ）のＴＨＦ（４．０ｍＬ）溶液へBH_3：ＴＨＦ（２ｍＬ，ＴＨＦ中１Ｍ溶液）を加えて、１２時間撹拌した。すべての揮発物質を減圧下に除去した。残渣をＤＣＭ（２ｍＬ）に取って、６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－カルボン酸ペンタフルオロフェニルエステル（実施例９３，０．２９ミリモル、０．１５ｇ）に続いてＴＥＡ（０．５ｍＬ）を加えて、この反応混合物を室温で３時間撹拌した。この反応混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ）で希釈して、ＮａＯＨ（０．５Ｍ）溶液（２ｘ５ｍＬ）、水（２ｘ５ｍＬ）、塩水で洗浄し、乾燥（Na_2SO_4）させ、濾過して、減圧下に濃縮した。残渣を、酢酸エチル：ヘキサン（３：７）を使用するフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、４－（｛［６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－カルボニル］－アミノ｝－メチル）－４－フルオロ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルを得た。

【０５１１】

４－（｛［６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－カルボニル］－アミノ｝－メチル）－４－フルオロ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（７０ｍｇ）のＤＣＭ（２ｍＬ）溶液へジオキサン中４Ｎ　ＨＣｌ（１．０ｍＬ）を加えて、この反応物を１時間撹拌した。揮発物質を減圧下に除去して、残渣を無水エチルエーテルで摩砕して高真空下に乾燥させて、６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－カルボン酸（４－フルオロ－ピペリジン－４－イルメチル）－アミド二塩酸塩を得た。

【０５１２】

６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－カルボン酸（４－フルオロ－ピペリジン－４－イルメチル）－アミド二塩酸塩（４５ｍｇ）のＤＣＭ（２ｍＬ）溶液へホルムアルデヒド水溶液（３７％，１ｍＬ）を加えて、５分間撹拌した。トリアセトキシホウ水素化ナトリウム（０．４７ミリモル、０．１ｇ）を加えて、室温で２時間撹拌した。この反応物をＤＣＭ（５ｍＬ）で希釈して、ＤＣＭ層を分離させて、飽和$NaHCO_3$溶液で洗浄し、乾燥（Na_2SO_4）させ、濾過して、減圧下に濃縮した。残渣をＤＣＭ中２％（ＭｅＯＨ中２Ｍ　NH_3）～ＤＣＭ中６％（ＭｅＯＨ中２Ｍ　NH_3）でのSiO_2カートリッジで精製して６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－カルボン酸（３，３－ジフルオロ－１－メチル－ピペリジン－４－イルメチル）－アミドを得て、ＤＣＭ（２ｍＬ）中のジオキサン中４Ｎ　ＨＣｌ（０．５ｍＬ）で処理することによって、これを二塩酸塩へ変換した。揮発物質を減圧下に除去した。この塩を無水エーテルで洗浄して、この固形物（３８ｍｇ）を高真空下に乾燥させた。LCMS: m/z 484.1 [M+1]. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.40 (1H, t), 8.30 (1H, s), 7.44 (2H, d), 7.11 (2H, d), 4.40-4.50 (1H, m), 3.71-3.88 (2H, m), 3.44-3.68 (2H, m), 3.14-3.26 (3H, s), 2.92 (3H, s), 2.50-2.75 (1H, m), 1.75-2.45 (8H, m) 1.23-1.70 (10H, m), 0.84 (3H, t)。

【０５１３】
実施例１１０
（±）－シス－６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－カルボン酸（３－フルオロ－１－メチル－ピペリジン－４－イルメチル）－アミド二塩酸塩
（±）－トランス－４－アジドメチル－３－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１．３５ミリモル、３５０ｍｇ）のジクロロメタン（６ｍＬ）中の撹拌溶液へビス－（２－メトキシエチル）アミノイオウ三フッ化物（１．６２ミリモル、３５８ｍｇ）を４０℃で加えた。この反応物を４０℃で３時間撹拌後、飽和重炭酸ナトリウム溶液（６ｍＬ）を加えて、生成物をジクロロメタン（６ｍＬ）で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させて、濃縮した。この粗生成物を、ヘキサン：酢酸エチルを使用して精製して、（±）－シス－４－アジドメチル－３－フルオロ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルを得た。
【０５１４】
（±）－シス－４－アジドメチル－３－フルオロ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（０．６８ミリモル、１６０ｍｇ）のメタノール（１．５ｍＬ）中の撹拌溶液へＰｄ－Ｃ（２０重量％，３５ｍｇ）を加えた。この反応物をバルーン圧下に室温で２時間水素化した。この反応物をセライトのベッドに通して濾過した。溶媒を蒸発させて、（±）－シス－４－アミノメチル－３－フルオロ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルを得た。
【０５１５】
（±）－シス－４－アミノメチル－３－フルオロ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（０．６５ミリモル、１５０ｍｇ）のジクロロメタン（３ｍＬ）中の撹拌溶液へ６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－カルボン酸ペンタフルオロフェニルエステル（実施例９３，０．７５ミリモル、４００ｍｇ）とＴＥＡ（１．３ミリモル、０．２ｍＬ）を加えた。この反応物を室温で８時間撹拌後、ジクロロメタン（５ｍＬ）を加えた。この反応物を飽和重炭酸ナトリウム溶液（５ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させて、濃縮した。この粗生成物を、ヘキサン：酢酸エチルを１２ｇの順相ＩＳＣＯフラッシュカラムで使用して精製して、（±）－シス－４－（｛［６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－カルボニル］－アミノ｝－メチル）－３－フルオロ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルを得た。
【０５１６】
（±）－シス－４－（｛［６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－カルボニル］－アミノ｝－メチル）－３－フルオロ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（０．４７ミリモル、２６６ｍｇ）を４Ｍ　ＨＣｌ／ジオキサン（２ｍＬ）において室温で２０分間撹拌した。溶媒を蒸発させて、（±）－シス－６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－カルボン酸（３－フルオロ－ピペリジン－４－イルメチル）－アミド二塩酸塩を得た。この粗生成物をさらに精製せずに使用した。
【０５１７】
（±）－シス－６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－カルボン酸（３－フルオロ－ピペリジン－４－イルメチル）－アミド二塩酸塩（２２０ｍｇ，０．４７ミリモル）のジクロロメタン（１ｍＬ）中の撹拌溶液へホルムアルデヒド（１ｍＬ）とトリアセトキシホウ水素化ナトリウム（１ミリモル、２１０ｍｇ）を加えた。この反応物を室温で３時間撹拌した。反応物をジクロロメタン（５ｍＬ）で希釈して、飽和重炭酸ナトリウム溶液（５ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させて、濃縮した。この粗生成物を、ジクロロメタン：メタノール中２Ｍアンモニアを使用して精製して、（±）－シス－６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－カルボン酸（３－フルオロ－１－メチル－ピペリジン－４－

イルメチル）－アミドを得た。

【０５１８】

（±）－シス－６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－カルボン酸（３－フルオロ－１－メチル－ピペリジン－４－イルメチル）－アミド（０．３５ミリモル、１６０ｍｇ）を４Ｍ　ＨＣｌ／ジオキサン（１ｍＬ）において室温で２０分間撹拌した。溶媒を蒸発させた後で、ジクロロメタン（０．２ｍＬ）とヘキサン（１ｍＬ）を加えて、（±）－シス－６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－カルボン酸（３－フルオロ－１－メチル－ピペリジン－４－イルメチル）－アミド二塩酸塩を沈殿させた。LCMS: m/z 484 [M+1]. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.51 (1H, s), 7.50-7.51 (2H, m), 7.13-7.15 (2H, m), 4.44-4.48 (1H, m), 3.43-3.76 (5H, m), 2.97-3.03 (1H, m), 2.89-2.90 (3H, m), 2.80-2.85 (1H, m), 2.08-2.34 (1H, m), 1.99-2.04 (2H, m), 1.81-1.84 (3H, m), 1.30-1.63 (13H, m), 0.83-0.87 (3H, t)。

【０５１９】

実施例１１１

６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－カルボン酸（３－ヒドロキシメチル－１－メチル－ピロリジン－３－イル）－アミド二塩酸塩

無水ＤＣＥ（２ｍＬ）中の３－アミノ－３－ヒドロキシメチル－ピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１．０ミリモル、０．２１ｇ）、６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－カルボン酸ペンタフルオロフェニルエステル（実施例９３，０．５ミリモル、０．２６ｇ）、及びＴＥＡ（０．５ｍＬ）の混合物を室温で３時間撹拌した。この反応混合物を酢酸エチル（１０ｍＬ）で希釈して、ＮａＯＨ（０．５Ｍ）溶液、水、及び塩水で洗浄し、乾燥（Na_2SO_4）させ、濾過して、減圧下に濃縮した。残渣を、酢酸エチル：ヘキサン（７：３）を使用するフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、３－｛［６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－カルボニル］－アミノ｝－３－ヒドロキシメチル－ピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルを得た。

【０５２０】

３－｛［６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－カルボニル］－アミノ｝－３－ヒドロキシメチル－ピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（５５ｍｇ）のＤＣＭ（２ｍＬ）溶液へジオキサン中４Ｎ　ＨＣｌ（１．０ｍＬ）を０℃で加えて、この反応物を室温で１時間撹拌した。揮発物質を減圧下に除去して、残渣を無水エチルエーテルで摩砕して高真空下に乾燥させて、６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－カルボン酸（３－ヒドロキシメチル－ピロリジン－３－イル）－アミド二塩酸塩を得た。

【０５２１】

６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－カルボン酸（３，３－ジフルオロ－ピペリジン－４－イルメチル）－アミド二塩酸塩（２０ｍｇ）のＤＣＭ（２ｍＬ）溶液へホルムアルデヒド水溶液（３７％，１ｍＬ）を加えて、５分間撹拌した。トリアセトキシホウ水素化ナトリウム（０．４７ミリモル、０．１ｇ）を加えて、室温で２時間撹拌した。この反応物をＤＣＭ（５ｍＬ）で希釈して、ＤＣＭ層を分離させて、飽和$NaHCO_3$溶液で洗浄し、乾燥（Na_2SO_4）させ、濾過して、減圧下に濃縮した。残渣をＤＣＭ中２％（ＭｅＯＨ中２Ｍ　NH_3）～ＤＣＭ中６％（ＭｅＯＨ中２Ｍ　NH_3）でのSiO_2カートリッジで精製して、６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－カルボン酸（３－ヒドロキシメチル－１－メチル－ピロリジン－３－イル）－アミドを得て、ＤＣＭ（２ｍＬ）中のジオキサン中４Ｎ　ＨＣｌ（０．５ｍＬ）で処理することによって、これを二塩酸塩へ変換した。揮発物質を減圧下に除去し、この塩を無水エーテルで洗浄して、この固形物を高真空下に乾燥させた。LCMS: m/z 467.7 [M+1]. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.13 及び 8.16 (1H, s), 7.39 (2H, d), 7.10 (2H, d), 4.36-4.50 (1H, m), 3.45-4.20 (4H, m), 3.10-3.20

(3H, m), 3.00 (3H, s), 2.48-2.58 (2H, m), 1.96-2.08 (2H, m), 1.75 1.90 (2H, m), 1.20-1.70 (11H, m), 0.84 (3H, t)。

【０５２２】

実施例１１２

（±）－シス－６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－カルボン酸（３－ヒドロキシ－１－メチル－ピペリジン－４－イル）－アミド二塩酸塩

３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１９．１ミリモル、３．５ｇ）の０℃に冷やしたＤＣＭ（５０ｍＬ）中の撹拌溶液へｍ－ＣＰＢＡ（３２．２ミリモル、５．９５ｇ（７０％））を少量ずつ加えた。この反応物を室温で４時間撹拌した。この反応物をＤＣＭ（５０ｍＬ）で希釈して、飽和$Na_2S_2O_3$、飽和ＮａＨＣＯ$_3$、水、及び塩水で洗浄し、乾燥（Na_2SO_4）させ、濾過して、減圧下に濃縮した。残渣をSiO_2カートリッジ（ヘキサン中５％ ＥｔＯＡｃ～ヘキサン中２５％ ＥｔＯＡｃ）で精製して、７－オキサ－３－アザビシクロ［４．１．０］ヘプタン－３－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルを得た。

【０５２３】

７－オキサ－３－アザビシクロ［４．１．０］ヘプタン－３－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１５．５ミリモル、３．１ｇ）のＤＭＦ（２５ｍＬ）中の撹拌溶液へアジ化ナトリウム（２３．３ミリモル、１．５ｇ）のアセトン－水（２：１，３０ｍＬ）溶液を加えた（ＷＯ２００５／０６６１７６）。この反応混合物を８０℃で１２時間加熱した。この反応混合物を室温へ冷やして、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）を加えた。有機層を水と塩水で洗浄し、乾燥（Na_2SO_4）させ、濾過して、減圧下に濃縮した。残渣をSiO_2カートリッジ（ヘキサン中５％ ＥｔＯＡｃ～ヘキサン中２５％ ＥｔＯＡｃ）で精製して、（±）－トランス－４－アジド－３－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（２．３ｇ）（より速く移動する化合物）［^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.12 (1H, dd), 3.95 (1H, bs), 3.50 (1H, bs), 3.30-3.42 (1H, m), 2.90 (1H, bs), 2.79 (1H, dd), 2.30-2.70 (1H, bs), 1.96-2.05 (1H, m), 1.48-1.6 (1H, m), 1.46 (9H, s)］と（±）－トランス－３－アジド－４－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（０．５７ｇ）（より遅く移動する化合物）［^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.21 (1H, bs), 4.00 (1H, d), 3.56 (1H, bs), 3.21-3.35 (1H, m), 2.55-2.95 (2H, m), 2.24 (1H, bs), 1.92-2.04 (1H, m), 1.49-1.6 (1H, m), 1.47 (9H, s)］を得た。

【０５２４】

（±）－トランス－４－アジド－３－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１０ミリモル、２．４２ｇ）のメタノール（２５ｍＬ）中の撹拌溶液へ１０％パラジウム担持カーボン（０．５ｇ，湿重量）を加えて、生じる反応混合物を、水素で一杯のバルーンを使用する水素化へ８時間処した。触媒をセライトのパッドに通して濾過して、このパッドをメタノール（２５ｍＬ）で洗浄した。合わせた濾液を減圧下に濃縮して、（±）－トランス－４－アミノ－３－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルを得た。

【０５２５】

（±）－トランス－４－アミノ－３－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（９．４８ミリモル、２．０５ｇ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）及び飽和重炭酸ナトリウム（１０ｍＬ）の二相性混合物中の撹拌溶液へ０℃でクロロギ酸ベンジル（２．０ｍＬ）を滴下して、０～５℃で１時間撹拌し続けた。有機層を分離させて、水層をＤＣＭで抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、濾過して、減圧下に濃縮した。残渣をヘキサン中５０％酢酸エチルで溶出させることによるフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、（±）－トランス－４－ベンジルオキシカルボニルアミノ－３－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルを得た。

【０５２６】

（±）－トランス－４－ベンジルオキシカルボニルアミノ－３－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１ミリモル、０．３５ｇ）、トリフェニルホスフィン（１．５ミリモル，０．３９３ｇ）、及びｐ－ニトロ安息香酸（１．５ミリモル、０．２５ｇ）の無水ＴＨＦ（６ｍＬ）中の撹拌混合物へ－６０℃でＤＩＡＤを５分間にわたり滴下した。添加の完了後、この反応混合物を４時間撹拌して、この時間の間に、この反応混合物を室温へゆっくり達せしめた。この反応混合物をエーテル（１００ｍＬ）で希釈して、飽和重炭酸ナトリウム溶液（２ｘ５０ｍＬ）で洗浄した。有機層を乾燥させ、濾過して、減圧下に濃縮した。残渣をヘキサン中３０％酢酸エチルで溶出させることによるフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、（±）－シス－４－ベンジルオキシカルボニルアミノ－３－（４－ニトロ－ベンゾイルオキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルを得た。

【０５２７】

（±）－シス－４－ベンジルオキシカルボニルアミノ－３－（４－ニトロ－ベンゾイルオキシ）－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（０．６３ミリモル、０．３１５ｇ）のＴＨＦ（５ｍＬ）中の撹拌溶液へ水（１．５ｍＬ）に溶かしたＬｉＯＨ（０．１６ｇ）を０℃で加えて、０℃で３０分間に続いて室温で２時間撹拌し続けた。この反応混合物を減圧下に濃縮した。残渣を水（１０ｍＬ）に溶かして、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、濾過して、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、（±）－シス－４－ベンジルオキシカルボニルアミノ－３－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルを得た。

【０５２８】

（±）－シス－４－ベンジルオキシカルボニルアミノ－３－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（０．３６５ミリモル、０．１２８ｇ）のメタノール（３ｍＬ）中の撹拌溶液へ１０％パラジウム担持カーボン（０．０７ｇ，湿重量）を加えた。生じる反応混合物を、水素で一杯のバルーンを使用する水素化へ２時間処した。触媒をセライトのパッドに通して濾過した。このパッドをメタノール（１０ｍＬ）で洗浄して、合わせた濾液を減圧下に濃縮して、（±）－シス－４－アミノ－３－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルを得た。

【０５２９】

表題化合物は、実施例９５を製造するのに使用するのに似たやり方で、（±）－（シス）－（４－アミノ－シクロヘキシル）－カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルに（±）－シス－４－アミノ－３－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルを代用することによって製造することができる。

【０５３０】

LCMS: m/z 468 [M+1]. ^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.40 (1H, s), 7.45-7.48 (2H, m), 7.11-7.14 (2H, m), 4.42-4.48 (1H, m), 4.3-4.35 (1H, m), 4.24 (1H, bs), 3.52 (2H, m), 3.18-3.38 (4H, m), 2.9 (3H, s), 2.32-2.38 (1H, m), 1.98-2.08 (3H, m), 1.81-1.85 (2H, m), 1.27-1.67 (10H, m), 0.84 (3H, t)。

【０５３１】

実施例１１３

６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－カルボン酸（３，３－ジフルオロ－１－メチル－ピペリジン－４－イル）－アミド二塩酸塩

（±）－トランス－［３－アジド－４－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（実施例１１２，１．２４ミリモル、０．３ｇ）のＤＣＭ（４ｍＬ）溶液へ０℃でデス・マーチン（Dess-Martin）ペルヨージナン（１．４８ミリモル、０．６３ｇ）を少量ずつ加えて、この反応物を８時間撹拌した。この反応物をＤＣＭ（５ｍＬ）で希釈し、０℃へ冷やして、$Na_2S_2O_3$溶液で冷まし、有機層を分離させて、飽和$NaHCO_3$溶液、水、塩水で洗浄して乾燥（Na_2SO_4）させ、濾過して、減圧下に濃縮した。残渣をヘキサン中５％酢酸エチル～ヘキサン中３０％酢酸エチルでのＳｉＯ

$_2$カートリッジで精製して、３－アジド－４－オキソ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルを得た。

【０５３２】

３－アジド－４－オキソ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１．０８ミリモル、０．２６ｇ）のＤＣＭ（６ｍＬ）溶液へビス（２－メトキシエチル）アミノイオウ三フッ化物（２．３８ミリモル、０．５２ｇ）を０℃で加えて、室温で８時間撹拌した。この反応物をＤＣＭ（１０ｍＬ）で希釈して、飽和$NaHCO_3$溶液、水、塩水で洗浄し、乾燥（Na_2SO_4）させ、濾過して、減圧下に濃縮した。残渣をヘキサン中５％酢酸エチル～ヘキサン中２０％酢酸エチルでのSiO_2カートリッジで精製して、３－アジド－４，４－ジフルオロ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルを得た。

【０５３３】

３－アジド－４，４－ジフルオロ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（０．６８ミリモル、０．１８ｇ）のＭｅＯＨ（４．０ｍＬ）溶液へＰｄ－Ｃ（１０重量％，３０ｍｇ）を加えて、H_2雰囲気（バルーン）下に３時間撹拌した。触媒を濾過してＤＣＭで洗浄して、濾液を減圧下に濃縮して、３－アミノ－４，４－ジフルオロ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルを得た。

【０５３４】

表題化合物は、実施例９５を製造するのに使用するのに類似したやり方で、（±）－（シス）－（４－アミノ－シクロヘキシル）－カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルに３－アミノ－４，４－ジフルオロ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルを代用することによって製造することができる。

【０５３５】

LCMS: m/z 487.9 [M+1]. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.29 (1H, s), 7.44 (2H, d), 7.10 (2H, d), 4.98-5.16 (1H, m), 4.37-4.50 (2H, m), 3.34-3.86 (4H, m), 3.17 (2H, t), 3.05 (3H, s), 2.40-2.72 (2H, m), 1.96-2.09 (2H, m), 1.76-1.89 (2H, m), 1.22-1.71 (10H, m), 0.82 (3H, t)。

【０５３６】

実施例１１４

６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－カルボン酸メチル－（１－メチル－ピペリジン－４－イル）－アミド二塩酸塩

表題化合物は、実施例９５を製造するのに使用するのに類似したやり方で、（±）－（シス）－（４－アミノ－シクロヘキシル）－カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルに４－メチルアミノ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルを代用することによって製造することができる。

【０５３７】

LCMS: m/z 465.9 [M + 2]. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.78 (1H, s), 7.38 (2H, d), 7.07 (2H, d), 4.48-4.55 (1H, m), 4.30-4.40 (1H, m), 3.31-3.52 (4H, m), 3.09-3.14 (2H, m), 2.99 (3H, s), 2.88 (3H, s), 1.99-2.05 (2H, m), 1.79-1.86 (2H, m), 1.26-1.66 (14H, m), 0.83 (3H, t)。

【０５３８】

実施例１１５

６－ブチル－５－（４－シクロヘキシルオキシ－フェニル）－ピリダジン－３－カルボン酸シクロプロピル－（１－メチル－ピペリジン－４－イル）－アミド二塩酸塩

表題化合物は、実施例９５を製造するのに使用するのに類似したやり方で、（±）－（シス）－（４－アミノ－シクロヘキシル）－カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルに１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－４－（シクロプロピルアミノ）ピペリジンを代用することによって製造することができる。

【０５３９】

LCMS: m/z 492.0 [M + 1]. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.20 (1H, s), 7.47-7.52 (2

H, m), 7.10-7.15 (2H, m), 4.42-4.48 (1H, m), 4.25-4.35 (1H, m), 3.60-3.67 (2H, m), 3.18-3.26 (4H, m), 2.96-3.02 (1H, m), 2.90 (3H, s), 2.56-2.67 (2H, m), 2.22-2.27 (2H, m), 1.98-2.03 (2H, m), 1.78-1.84 (2H, m), 1.26-1.63 (10H, m), 0.85 (3H, t), 0.61-0.75 (4H, m)。

【０５４０】

結合アッセイ

以下のアッセイ法を使用して、Ｓ１００ｂ及びβ－アミロイドのような生理学的ＲＡＧＥリガンドのＲＡＧＥへの結合の阻害剤として有用である、式（Ｉ）の化合物又はその医薬的に許容される塩を同定することができる。

【０５４１】

１００mM重炭酸ナトリウム／炭酸ナトリウム緩衝液（ｐＨ９．８）中のＳ１００ｂ、β－アミロイド、又はＣＭＬ（５００ｎｇ／１００μＬ／ウェル）を NUNC Maxisorp 平底９６ウェルマイクロタイタープレートのウェル上へロードする。このプレートを４℃で一晩インキュベートする。このウェルを吸引して、１％ウシ血清アルブミン（ＢＳＡ）（３００μＬ／ウェル）を含有する５０mMイミダゾール緩衝液の生理食塩水（ｐＨ７．２）（５mM $CaCl_2$／$MgCl_2$を含む）で、室温で１時間処理する。このウェルを吸引する。

【０５４２】

試験化合物をナノ純水に溶かす（濃度：１０～１００μＭ）。ＤＭＳＯを共溶媒として使用してよい。４％　ＤＭＳＯ中の試験化合物溶液の２５μＬを７５μＬのｓＲＡＧＥ（６ｎＭ　ＦＡＣ）とともに各ウェルへ加えて、試料を３７℃で１時間インキュベートする。このウェルを１５５mM　ＮａＣｌ（ｐＨ７．２）緩衝液の生理食塩水で数回洗浄して、各洗浄の間には、数秒間浸す。

【０５４３】

以下を加えることによって、非放射活性検出を実施する：

０．２％ウシ血清アルブミンと５mM $CaCl_2$を含有する５mＬの５０mMイミダゾール緩衝液の生理食塩水（ｐＨ７．２）に対して１０μＬのビオチニル化ヤギＦ（ａｂ’）２抗マウスＩｇＧ（8.0×10^{-4}ｍｇ／ｍＬ，ＦＡＣ）、５μＬのＡｌｋ－ｐｈｏｓ－ストレプタビジン（3×10^{-3}ｍｇ／ｍＬ，ＦＡＣ）、５mＬにつき０．４２μＬのｓＲＡＧＥＭへのモノクローナル抗体（ＦＡＣ　6.0×10^{-3}ｍｇ／ｍＬ）。この混合物を室温で３０分間インキュベートする。

【０５４４】

各ウェルへ１００μＬの複合物（complex）を加えて、インキュベーションをそのまま室温で１時間進行させる。ウェルを洗浄緩衝液で数回洗浄して、各洗浄の間には、数秒間浸す。１Ｍジエタノールアミン（ＨＣｌでｐＨを９．８へ調整する）中１ｍｇ／ｍＬ（ｐＮＰＰ）の１００μＬを加える。そのまま暗所において室温で３０分～１時間発色させる。１０μＬの停止溶液（５０％エタノール中０．５～１．０Ｎ　ＮａＯＨ）でこの反応を止めて、マイクロプレートリーダーを４０５ｎｍで用いて、吸光度を分光光学的に測定する。

【０５４５】

Ｓ１００ｂ又はβ－アミロイドをＲＡＧＥリガンドとして利用して、上記に記載のアッセイ法に従って、実施例１～１１５（塩酸塩型）について試験して、以下に示すＩＣ５０を保有することを見出した。このＥＬＩＳＡアッセイでのＩＣ５０（μＭ）値は、５０％のシグナルが阻害されたときの化合物の濃度を表す。

【０５４６】

【表２－１】

実施例	IC50 (S100b) (μM)	IC50 (β-アミロイド) (μM)
1	0.95	1.09
2	1.32	1.23
3	2.49	2.28
4	1.14	1.24
5	3.11	6.28
6	2.13	2.33
7	2.33	1.52
8	4.84	3.72
9	2.70	3.14
10	1.52	1.63
11	5.74	3.23
12	1.19	1.54
13	2.57	2.62
14	0.81	0.82
15	0.64	0.66
16	2.17	2.07
17	0.81	0.82
18	0.83	0.60
19	0.64	0.87
20	1.46	2.23
21	1.34	1.53
22	1.38	1.12
23	0.78	1.11
24	2.64	2.90
25	1.37	1.54
26	2.08	1.90
27	2.69	2.52
28	1.75	1.66
29	1.72	2.36
30	1.82	2.59
31	0.89	1.18
32	2.78	1.78
33	2.63	1.48
34	2.93	2.58
35	0.74	0.74
36	0.96	0.96
37	1.87	1.65
38	2.62	2.47
39	1.22	1.50
40	2.98	2.18
41	2.19	4.04
42	2.21	1.80
43	2.07	0.83
44	0.48	0.32
45	1.15	0.50
46	1.35	1.25
47	2.93	2.50
48	2.60	8.96
49	3.94	6.26
50	1.42	1.96
51	2.94	2.62
52	0.65	0.69
53	2.51	2.02
54	3.65	5.45
55	3.68	9.18
56	1.80	2.43
57	3.27	4.56
58	0.74	0.76
59	4.79	3.16
60	1.13	1.83
61	3.40	3.72
62	3.63	5.00
63	0.84	0.68
64	0.88	0.84
65	2.12	1.78
66	1.47	1.83
67	1.70	3.20
68	2.04	2.49
69	0.73	0.79
70	2.17	2.94
71	1.13	1.59
72	1.69	1.20
73	1.74	1.04
74	1.64	1.16
75	2.19	2.85
76	2.07	6.78
77	0.68	0.66
78	0.50	1.16
79	1.47	1.49
80	1.25	1.25
81	1.82	1.54
82	1.27	1.29
83	1.18	1.13

【０５４７】

【表２－２】

実施例	IC50 (S100b) (μM)	IC50 (β-アミロイド) (μM)
84	1.56	1.96
85	1.49	1.97
86	1.92	1.02
87	1.97	2.43
88	2.03	2.46
89	2.73	2.01
90	1.54	1.78
91	1.14	1.39
92	1.75	1.02
93	1.69	2.51
94	2.55	1.95
95	0.69	1.05
96	1.16	0.94
97	1.89	1.72
98	1.99	1.62
99	1.82	1.81
100	0.59	1.16
101	0.66	0.94
102	2.61	1.46
103	1.77	1.11
104	1.12	1.61
105	1.39	2.12
106	2.18	1.75
107	0.97	0.56
108	1.17	0.86
109	5.84	5.83
110	1.04	1.34
111	2.12	2.92
112	1.44	1.47
113	1.84	2.62
114	1.08	0.97
115	1.12	1.00

【０５４８】

機能アッセイ

すでに文献では、ＴＨＰ－１細胞がＲＡＧＥリガンドへ応答してＴＮＦαを分泌することが言及されている（Yeh C-H, et al. Diabetes. Vol. 50, June 2001, pp. 1495-1504）。以下のアッセイ法を使用して、ＲＡＧＥシグナル伝達のアンタゴニストとして有用である、式（Ｉ）の化合物又はその医薬的に許容される塩を同定することができる。

【０５４９】

骨髄性細胞系、ＴＨＰ－１（ＡＴＴＣ　＃ＴＩＢ－２０２）は、１０体積％の最終濃度までの胎仔ウシ血清とペニシリン－ストレプトマイシン（ギブコ、カタログ番号１５１４０－１２２）を補充したＲＰＭＩ－１６４０培地（ＡＴＣＣ，カタログ番号３０－２００１）において培養することができる。あるいは、１．５ｇ／Ｌの重炭酸ナトリウム（ギブコ　＃２５０８０－０９４）、４．５ｇ／Ｌのグルコース、１０ｍＭ　ＨＥＰＥＳ（Cellgro ＃２５－０６０－Ｌ１）、及び１．０ｍＭピルビン酸ナトリウム（ギブコ　＃１１３

６０－０７０）を含有するように調整した２ｍＭ　Ｌ－グルタミン（ギブコ　＃１２３８１－０１８）を補充して、０．０５ｍＭ　２－メルカプトエタノール、９０％胎仔ウシ血清、１０％をＡＴＣＣ説明書に従って補充したＲＰＭＩ　１６４０（Bio-Whitaker ＃１２－７０２Ｆ）を使用して、培地を調合してよい。培養の間、培養細胞は、５ｘ１０^{4}個／ｍＬと１ｘ１０^{6}個／ｍＬの間の生細胞の密度に維持する。細胞の倍増時間はほぼ２０時間であって、この細胞は、３～４日ごとに継代すべきである。

【０５５０】

初めに遠心分離によってＴＨＰ１細胞を採取してから、Ｐｅｎ　Ｓｔｒｅｐ含有無血清ＲＰＭＩで１回洗浄する。この細胞を５ｘ１０^{5}個／ｍＬと１ｘ１０^{6}個／ｍＬの間の最終濃度で無血清ＲＰＭＩに再懸濁させる。この細胞を９６ウェル組織培養プレート（コーニング、ＣＳＬ３５９９）中へ１００μＬのＲＰＭＩ中５０，０００～１００，０００個の細胞／ウェルで分配する。細胞のプレート培養に続き、ＤＭＳＯを使用して、化合物を調合して連続的に希釈する。ＤＭＳＯ及び化合物の濃度は、細胞培養液におけるＤＭＳＯの最終濃度が０．５％以下となるようにＲＰＭＩで調整する。典型的には、培養液への添加に先立って、化合物を５０μＬのＲＰＭＩへ希釈する。化合物を先の細胞とともに３７℃及び５％　CO_2で３０分間インキュベートして、化合物を培養液に平衡化させる。３０分のプレインキュベーションの後で、この細胞を１００μｇ／ｍＬの最終濃度でのウシＳ１００ｂで刺激する。この材料は、ウシＳ１００ｂ（Calbiochem，＃５５９２９０）を０．４ｍｇ／ｍＬの最終濃度となるようにＲＰＭＩに溶かすことによって調製する。アッセイは、ＲＡＧＥ融合タンパク質の存在下に実施しても、ｓＲＡＧＥを陽性対照として、又はヒトＩｇＧ（シグマ　＃Ｉ４５０６）を陰性対照として実施してもよい。

【０５５１】

刺激タンパク質を細胞培養物へ添加して２４時間後に、ＴＨＰ－１細胞によって分泌されるＴＮＦ－αの量を、市販のＥＬＩＳＡキット（R&D Systems，ミネアポリス、ＭＮ　＃ＤＹ２１０）を使用して測定した。すべての試薬と標準品を製造業者の指示のように調製する。次いで、１００μＬの標準品、培地対照、又は培地試料を適正なＥＬＩＳＡウェルへ加える。このプレートを室温（２２～２５℃）で２時間インキュベートする。次いで、このプレートを吸引して、４００μＬの洗浄緩衝液（ＰＢＳ＋０．１％　Ｔｗｅｅｎ－２０）で洗浄して、さらに３回の洗浄を繰り返して、全部で４回洗浄する。次に、それぞれのＥＬＩＳＡウェルへ１００μＬのＴＮＦ－α検出コンジュゲートを加えて、そのまま室温で１時間インキュベートする。次いで、このプレートを吸引して、４００μＬの洗浄緩衝液で洗浄して、さらに３回の洗浄を繰り返して、全部で４回洗浄する。次に、１００μＬの西洋ワサビペルオキシダーゼ共役ストレプタビジン調製品を各ウェルへ加えて、そのまま２０分間インキュベートする。次いで、このプレートを吸引して、４００μＬの洗浄緩衝液で洗浄して、さらに３回の洗浄を繰り返して、全部で４回洗浄する。１００μＬのＴＭＢ基質溶液（シグマ、Ｔ０４４０－１Ｌ）の添加によって発色を開始させて、１０～２０分間インキュベートする。１００μＬの１Ｍリン酸の添加によって、発色を止める。プレートは、４５０ｎｍで３０分以内に読み取る。Ｓ１００ｂ刺激では、１２５～２５０ｐｇ／ｍＬがバックラウンドより高く認められる。

【０５５２】

実施例１４は、ＴＮＦ発現について、１．２６μＭのＥＣ５０を有した。従って、この細胞ベースのアッセイは、結合アッセイにおいて０．８２μＭのＩＣ５０を有する実施例１４の結合アッセイデータとの相関を示した。

【０５５３】

本発明についてそのいくつかの好ましい態様を参照にして記載して例解したが、当業者は、本発明の精神及び範囲より逸脱することなく、様々な変更、修飾、及び代用をそこになし得ることが理解されよう。例えば、ＲＡＧＥ媒介性疾患（複数）について治療される哺乳動物の反応性における変動の結果として、本明細書に示したような好ましい投与量と異なる有効な投与量が適用可能であり得る。同様に、観測される特定の薬理学的応答は、選択される特別の活性化合物、又は医薬担体が存在するかどうか、並びに利用される製剤

の種類と投与の形式に従って、そしてそれに依存して変動してよくて、そのような予測される結果の変動又は差異は、本発明の目的及び実施に準拠して考慮される。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI		
C07D 417/14	*(2006.01)*	C07D	417/14	
A61K 31/501	*(2006.01)*	A61K	31/501	
A61P 17/06	*(2006.01)*	A61P	17/06	
A61P 17/00	*(2006.01)*	A61P	17/00	
A61P 37/08	*(2006.01)*	A61P	37/08	
A61P 29/00	*(2006.01)*	A61P	29/00	
A61P 3/10	*(2006.01)*	A61P	3/10	
A61P 31/04	*(2006.01)*	A61P	31/04	
A61P 11/06	*(2006.01)*	A61P	11/06	
A61P 11/00	*(2006.01)*	A61P	11/00	
A61P 13/12	*(2006.01)*	A61P	13/12	
A61P 9/10	*(2006.01)*	A61P	9/10	
A61P 25/00	*(2006.01)*	A61P	25/00	
A61P 9/00	*(2006.01)*	A61P	9/00	
A61P 25/28	*(2006.01)*	A61P	25/28	
A61P 37/06	*(2006.01)*	A61P	37/06	
A61P 1/02	*(2006.01)*	A61P	1/02	
A61P 17/02	*(2006.01)*	A61P	17/02	
A61P 27/02	*(2006.01)*	A61P	27/02	
A61P 15/10	*(2006.01)*	A61P	15/10	
A61P 35/00	*(2006.01)*	A61P	35/00	
A61P 43/00	*(2006.01)*	A61P	43/00	１１１
A61P 35/04	*(2006.01)*	A61P	35/04	
A61P 19/10	*(2006.01)*	A61P	19/10	

(74)代理人 100122644
弁理士 寺地 拓己
(72)発明者 ゴヒムックラ，デヴィ・レディ
アメリカ合衆国ノース・カロライナ州２７２８２，ジェームスタウン，コブラー・コート ４０６１
(72)発明者 ジョーンズ，デヴィッド
アメリカ合衆国オハイオ州４５１５０，ミルフォード，ウルフペン・プレザント・ヒル・ロード ５２６２
(72)発明者 カバジャ，ガッサン
アメリカ合衆国ノース・カロライナ州２７２８２，ジェームスタウン，ストーンウィック・ドライブ ６３３５
(72)発明者 チュー，ジェフ・ジクン
アメリカ合衆国ノース・カロライナ州２７１２７，ウィンストン－セーラム，パラゴン・ドライブ １９７８
(72)発明者 クーパー，ジェレミー・ティー
アメリカ合衆国ノース・カロライナ州２７２６５，ハイ・ポイント，シダー・クレスト・レーン ３９１７
(72)発明者 バンナ，ウィリアム・ケネス
アメリカ合衆国ノース・カロライナ州２７４０７，グリーンズボロ，カントリー・ウォーク・レーン １０
(72)発明者 スンダーマン，カート
アメリカ合衆国ノース・カロライナ州２７３５８，サマーフィールド，ヘンソン・フォレスト・ド

ライブ　７６４２
(72)発明者　ボンドレラ，ムラリダル
アメリカ合衆国ノース・カロライナ州２７４１０，グリーンズボロ，オーバーランド・パーク・ドライブ　６５２７
(72)発明者　ラオ，モーハン
アメリカ合衆国ノース・カロライナ州２７４１０，グリーンズボロ，ライディング・リッジ・ドライブ　４９１４
(72)発明者　ワン，ピンゼン
アメリカ合衆国ノース・カロライナ州２７２８４，カーナーズビル，ケントランド・リッジ・ドライブ　１２２
(72)発明者　ガウダ，ラジュ・ボレ
アメリカ合衆国ノース・カロライナ州２７３１０，オーク・リッジ，スタフォード・ポワント・コート　６０１
(72)発明者　アンドリュース，ロバート・シー
アメリカ合衆国ノース・カロライナ州２７２８２，ジェームスタウン，モリス・ファーム・ドライブ　３３１２
(72)発明者　グプタ，スパルナ
アメリカ合衆国ノース・カロライナ州２７４５５，グリーンズボロ，ブラント・フォレスト・コート　２５１８
(72)発明者　ハリ，アニタ
アメリカ合衆国ノース・カロライナ州２７２６５，ハイ・ポイント，ペムバートン・ウェイ　３７１２

審査官　安藤　倫世

(56)参考文献　特表２００５－５２５３７８（ＪＰ，Ａ）
国際公開第２００７／１３０３８３（WO，Ａ1）
特開２００９－１３７９０３（ＪＰ，Ａ）
国際公開第２００８／０２５７９９（WO，Ａ1）
特開２００７－２５４４５６（ＪＰ，Ａ）
米国特許第０２７２８７６８（ＵＳ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ０７Ｄ
Ａ６１Ｋ
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）