(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-519226
(P2025-519226A)
(43)公表日　令和7年6月24日(2025.6.24)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
C07D 401/14	*(2006.01)*	C07D	401/14	CSP　4C086
C07D 487/04	*(2006.01)*	C07D	487/04	141
C07D 403/04	*(2006.01)*	C07D	403/04	
C07D 471/04	*(2006.01)*	C07D	471/04	104Z
A61K 31/501	*(2006.01)*	A61K	31/501	

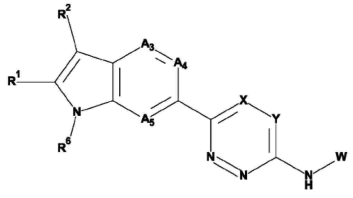
審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全56頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-570983(P2024-570983)
(86)(22)出願日　令和5年6月1日(2023.6.1)
(85)翻訳文提出日　令和7年1月7日(2025.1.7)
(86)国際出願番号　PCT/EP2023/064634
(87)国際公開番号　WO2023/232917
(87)国際公開日　令和5年12月7日(2023.12.7)
(31)優先権主張番号　22177110.8
(32)優先日　令和4年6月3日(2022.6.3)
(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)
(31)優先権主張番号　22177111.6
(32)優先日　令和4年6月3日(2022.6.3)
(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ
最終頁に続く

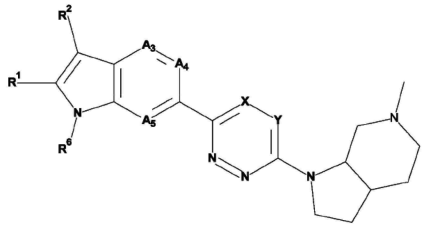
(71)出願人　591003013
エフ．ホフマン－ラ ロシュ アーゲー
F．HOFFMANN－LA ROCHE AKTIENGESELLSCHAFT
スイス・シーエイチ－４０７０バーゼル・グレンツアーヘルストラツセ１２４
(74)代理人　110001508
弁理士法人 津国
(72)発明者　ブッシュ，レア・オレリー
スイス国、４０７０ バーゼル、グレンツァッハーシュトラーセ １２４、ツェーハー／オー・エフ．ホフマン－ラ・ロシュ・アーゲー
(72)発明者　グーバ，ヴォルフガング
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　新規化合物

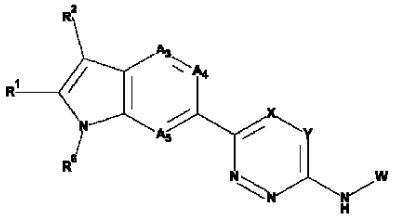
(57)【要約】
本発明は、一般式（Ｉｂ）または（Ｉｂ’）



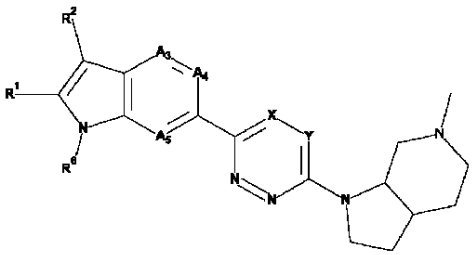
Ｉｂまたは



Ｉｂ’



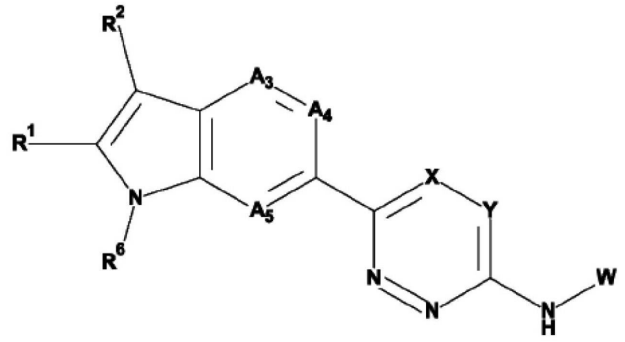
(Ib)



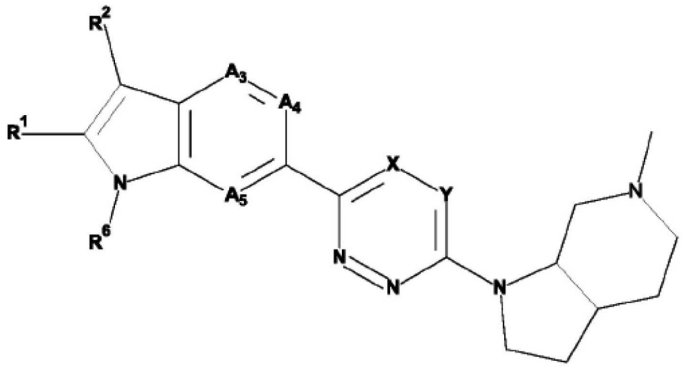
(Ib')

（式中、R^1、R^2、R^6、A_3、A_4、A_5、X、YおよびWは、本明細書に記載される通りである）を有する新規な化合物、該化合物を含む組成物、および該化合物を使用する方法に関する。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式Ｉｂまたは Ｉｂ’の化合物
【化１】



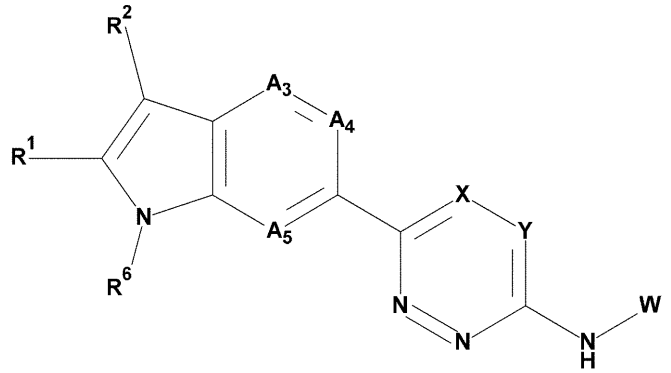
Ｉｂ、または



Ｉｂ’

（式中、
A_3は、ＮまたはＣＲ^{3}から選択され；
A_4は、ＮまたはＣＲ^{4}から選択され；
A_5は、ＮまたはＣＲ^{5}から選択され；
Ｙは、ＮもしくはＣＨから選択され、Ｘは、ＣＲ^{7}であるか、
または、ＸおよびＹ、ならびにそれらが結合している原子は、２個のＮヘテロ原子を含む５員ヘテロアリール環を形成し、１個のＮヘテロ原子は、Ｈまたはアルキルのいずれかで置換されており；
R^1は、アルキル、シアノまたはＨから選択され；
R^2は、アルキル、シアノ、Ｈまたはハロから選択され；
R^3は、Ｈであり；
R^4は、Ｈ、アルキル、アルコキシまたはハロから選択され；
R^5は、Ｈまたはハロから選択され；
R^6は、Ｈであり；
R^7は、アルキルまたはハロアルキルであり；
Ｗは、任意に置換されたシクロアルキル、または単一のＮヘテロ原子を含む任意に置換された複素環であり、任意に置換されたシクロアルキルは、Ｈ、ＯＨまたはアルキルから独立して選択される１または２個の置換基で置換され得、単一のＮヘテロ原子を含む任意に置換された複素環は、アルキルまたはハロアルキルで置換され得る）；
およびその薬学的に許容される塩。
【請求項２】
式Ｉｂの化合物

【化２】



Ｉｂ

（式中、
Ａ３は、ＮまたはＣＲ３から選択され；
Ａ４は、ＮまたはＣＲ４から選択され；
Ａ５は、ＮまたはＣＲ５から選択され；
Ｙは、ＮもしくはＣＨから選択され、Ｘは、ＣＲ７であるか、
または、ＸおよびＹ、ならびにそれらが結合している原子は、２個のＮヘテロ原子を含む５員ヘテロアリール環を形成し、１個のＮヘテロ原子は、Ｈまたはアルキルのいずれかで置換されており；
Ｒ１は、アルキル、シアノまたはＨから選択され；
Ｒ２は、アルキル、シアノ、Ｈまたはハロから選択され；
Ｒ３は、Ｈであり；
Ｒ４は、Ｈ、アルキル、アルコキシまたはハロから選択され；
Ｒ５は、Ｈまたはハロから選択され；
Ｒ６は、Ｈであり；
Ｒ７は、アルキルまたはハロアルキルであり；
Ｗは、任意に置換されたシクロアルキル、または単一のＮヘテロ原子を含む任意に置換された複素環であり、任意に置換されたシクロアルキルは、Ｈ、ＯＨまたはアルキルから独立して選択される１または２個の置換基で置換され得、単一のＮヘテロ原子を含む任意に置換された複素環は、アルキルまたはハロアルキルで置換され得る）；
およびその薬学的に許容される塩。
【請求項３】
ＹがＮまたはＣＨから選択され、ＸがＣＲ７である、請求項１または２に記載の化合物。
【請求項４】
Ｒ１がＨである、請求項１～３のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項５】
Ｒ２がＨまたはハロである、請求項１～４のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項６】
Ａ３がＣＲ３である、請求項１～５のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項７】
Ａ４がＣＲ４である、請求項１～６のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項８】
Ａ５がＣＲ５である、請求項１～７のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項９】
Ｒ４がＨまたはハロから選択される、請求項１～８のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１０】

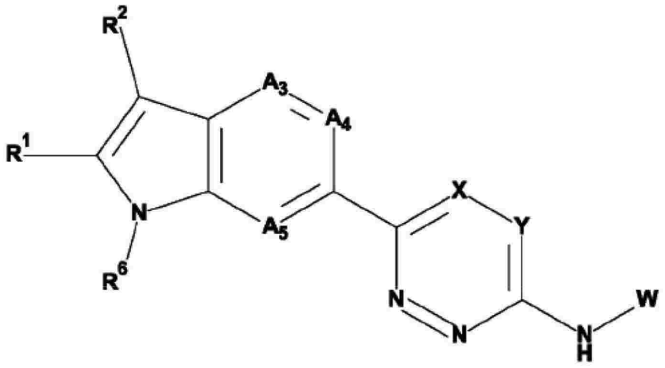
R^4がＨである、請求項１～９のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１１】
R^5がＨである、請求項１～１０のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１２】
R^7がアルキルである、請求項１～１１のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１３】
Ｗが、アルキルで置換されたピペリジン環である、請求項１～１２のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１４】
請求項１に記載の化合物であって、
A_3が、CR^3であり；
A_4が、CR^4であり；
A_5が、CR^5であり；
Ｙが、ＮまたはＣＨから選択され、Ｘが、CR^7であり；
R^1が、アルキル、シアノ、またはＨであり；
R^2が、アルキル、シアノ、Ｈまたはハロであり；
R^3が、Ｈであり；
R^4が、Ｈまたはハロであり；
R^5が、Ｈまたはハロであり；
R^6が、Ｈであり；
R^7が、アルキルまたはハロアルキルであり；
Ｗが、アルキルで置換されたピペリジン環である、化合物
およびその薬学的に許容される塩。
【請求項１５】
請求項１に記載の化合物であって、
A_3が、CR^3であり；
A_4が、CR^4であり；
A_5が、CR^5であり；
Ｙが、ＮまたはＣＨから選択され、Ｘが、CR^7であり；
R^1が、Ｈであり；
R^2が、Ｈまたはハロであり；
R^3が、Ｈであり；
R^4が、Ｈであり；
R^5が、Ｈであり；
R^6が、Ｈであり；
R^7が、アルキルまたはハロアルキルであり；
Ｗが、アルキルで置換されたピペリジン環である、化合物
およびその薬学的に許容される塩。
【請求項１６】
請求項１に記載の化合物であって、
A_3が、CR^3であり；
A_4が、CR^4であり；
A_5が、CR^5であり；
Ｙが、ＮまたはＣＨから選択され、Ｘが、CR^7であり；
R^1が、Ｈであり；
R^2が、Ｈまたはハロであり；
R^3が、Ｈであり；
R^4が、Ｈであり；
R^5が、Ｈであり；
R^6が、Ｈであり；

R^7が、アルキルであり；
Wが、アルキルで置換されたピペリジン環である、化合物
およびその薬学的に許容される塩。
【請求項１７】
請求項１～１６のいずれか一項に記載の化合物であって、前記化合物が、
Ｎ－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］－６－（１Ｈ－インドール－６－イル）－５－メチル－ピリダジン－３－アミン；
Ｎ－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］－６－（３－フルオロ－１Ｈ－インドール－６－イル）－５－メチル－ピリダジン－３－アミン；
Ｎ－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］－６－（５－フルオロ－１Ｈ－インドール－６－イル）－５－メチル－ピリダジン－３－アミン；
Ｎ－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］－５－メチル－６－（３－メチル－１Ｈ－インドール－６－イル）ピリダジン－３－アミン；
６－（３－クロロ－１Ｈ－インドール－６－イル）－Ｎ－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］－５－メチル－ピリダジン－３－アミン；
Ｎ－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］－５－メチル－６－（２－メチル－１Ｈ－インドール－６－イル）ピリダジン－３－アミン；
６－［６－［［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］アミノ］－４－メチル－ピリダジン－３－イル］－１Ｈ－インドール－３－カルボニトリル；
６－［６－［［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］アミノ］－４－メチル－ピリダジン－３－イル］－１Ｈ－インドール－２－カルボニトリル；
６－（３－フルオロ－１Ｈ－インドール－６－イル）－５－メチル－Ｎ－［（３Ｒ）－１－メチル－３－ピペリジル］ピリダジン－３－アミン；
Ｎ－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］－６－（１Ｈ－インドール－６－イル）－５－メチル－ピリダジン－３－アミン；
Ｎ－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］－６－（３－フルオロ－１Ｈ－インドール－６－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリダジン－３－アミン；
５－エチル－Ｎ－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］－６－（３－フルオロ－１Ｈ－インドール－６－イル）ピリダジン－３－アミン；
Ｎ－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］－６－（１Ｈ－インドール－６－イル）－５－メチル－１，２，４－トリアジン－３－アミン；
Ｎ－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］－６－（３－フルオロ－１Ｈ－インドール－６－イル）－５－メチル－１，２，４－トリアジン－３－アミン；
およびその薬学的に許容される塩から選択される、化合物。
【請求項１８】
請求項１～１７のいずれか一項に記載の化合物であって、前記化合物が、
Ｎ－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］－６－（１Ｈ－インドール－６－イル）－５－メチル－ピリダジン－３－アミン；
Ｎ－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］－６－（３－フルオロ－１Ｈ－インドール－６－イル）－５－メチル－ピリダジン－３－アミン；
６－（３－フルオロ－１Ｈ－インドール－６－イル）－５－メチル－Ｎ－［（３Ｒ）－１－メチル－３－ピペリジル］ピリダジン－３－アミン；
Ｎ－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］－６－（３－フルオロ－１Ｈ－インドール－６－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリダジン－３－アミン；
Ｎ－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］－６－（１Ｈ－インドール－６－イル）－５－メチル－１，２，４－トリアジン－３－アミン；
Ｎ－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］－６－（３－フルオロ－１Ｈ－インドール－６－イル）－５－メチル－１，２，４－トリアジン－３－アミン；
およびその薬学的に許容される塩から選択される、化合物。
【請求項１９】

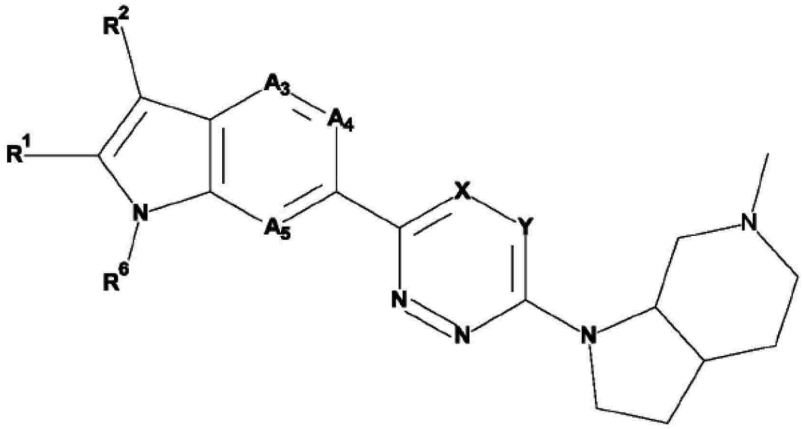
請求項１～１８のいずれか一項に記載の化合物であって、前記化合物が、
Ｎ－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］－６－（３－フルオロ－１Ｈ－インドール－６－イル）－５－メチル－ピリダジン－３－アミン；
Ｎ－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］－６－（１Ｈ－インドール－６－イル）－５－メチル－１，２，４－トリアジン－３－アミン；
Ｎ－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］－６－（３－フルオロ－１Ｈ－インドール－６－イル）－５－メチル－１，２，４－トリアジン－３－アミン；
およびその薬学的に許容される塩から選択される、化合物。
【請求項２０】
請求項１に記載の化合物であって、前記化合物が、Ｎ－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］－７－（１Ｈ－インドール－６－イル）－１－メチル－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミンおよびその薬学的に許容される塩である、化合物。
【請求項２１】
請求項１に記載の化合物であって、前記化合物が、
Ｎ－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］－６－（５－メチル－１Ｈ－インドール－６－イル）ピリダジン－３－アミン；
３－［［６－（３－フルオロ－１Ｈ－インドール－６－イル）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］アミノ］－１－メチル－シクロブタノール；
およびその薬学的に許容される塩から選択される、化合物。
【請求項２２】
請求項１に記載の化合物であって、前記化合物が、
（３ａＳ，７ａＲ）－１－［６－（３－フルオロ－１Ｈ－インドール－６－イル）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－６－メチル－３，３ａ，４，５，７，７ａ－ヘキサヒドロ－２Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン；
（３ａＲ，７ａＳ）－１－［６－（３－フルオロ－１Ｈ－インドール－６－イル）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－６－メチル－３，３ａ，４，５，７，７ａ－ヘキサヒドロ－２Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン；
およびその薬学的に許容される塩から選択される、化合物。
【請求項２３】
治療的活性物質として使用するための、請求項１～２２のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項２４】
疾患、障害または症状の処置または予防に使用するための、請求項１～２２のいずれか一項に記載の化合物であって、前記疾患、障害または症状が、ＮＬＲＰ３阻害に応答性である、化合物。
【請求項２５】
請求項１～２２のいずれか一項に記載の化合物と、治療上不活性な担体とを含む、医薬組成物。
【請求項２６】
疾患、障害または症状の処置または予防のための、請求項１～２２のいずれか一項に記載の化合物の使用であって、前記疾患、障害または症状が、ＮＬＲＰ３阻害に応答性である、使用。
【請求項２７】
喘息またはＣＯＰＤから選択される疾患、障害または症状の処置または予防のための、請求項１～２２のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項２８】
パーキンソン病またはアルツハイマー病から選択される疾患、障害または症状の処置または予防のための、請求項１～２２のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項２９】
喘息またはＣＯＰＤから選択される疾患、障害または症状の処置または予防における、

請求項１～２２のいずれか一項に記載の化合物の使用。
【請求項３０】
パーキンソン病またはアルツハイマー病から選択される疾患、障害または症状の処置または予防における、請求項１～２２のいずれか一項に記載の化合物の使用。
【請求項３１】
喘息またはＣＯＰＤから選択される疾患、障害または症状の処置または予防のための医薬の調製のための、請求項１～２２のいずれか一項に記載の化合物の使用。
【請求項３２】
パーキンソン病またはアルツハイマー病から選択される疾患、障害または症状の処置または予防のための医薬の調製のための、請求項１～２２のいずれか一項に記載の化合物の使用。
【請求項３３】
ＮＬＲＰ３を阻害する方法であって、ＮＬＲＰ３を阻害するために、有効量の請求項１～２２のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む、方法。
【請求項３４】
疾患、障害または症状の処置または予防のための方法であって、有効量の請求項１～２２のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含み、前記疾患、障害または症状が、喘息またはＣＯＰＤから選択される、方法。
【請求項３５】
疾患、障害または症状の処置または予防のための方法であって、有効量の請求項１～２２のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含み、前記疾患、障害または症状が、パーキンソン病またはアルツハイマー病から選択される、方法。
【請求項３６】
本明細書に記載される通りの発明。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、哺乳動物における治療および／または予防に有用な有機化合物、特にＮＬＲＰ３阻害を調節する化合物に関する。
【０００２】
本発明は、式ＩｂまたはＩｂ’の新規化合物

【化１】



Ｉｂ、または



Ｉｂ’

（式中、
Ａ$_3$は、ＮまたはＣＲ^{3}から選択され；
Ａ$_4$は、ＮまたはＣＲ^{4}から選択され；
Ａ$_5$は、ＮまたはＣＲ^{5}から選択され；
Ｙは、ＮもしくはＣＨから選択され、ＸはＣＲ^{7}であるか、
または、ＸおよびＹ、ならびにそれらが結合している原子は、２個のＮヘテロ原子を含む５員ヘテロアリール環を形成し、１個のＮヘテロ原子は、Ｈまたはアルキルのいずれかで置換されており；
Ｒ^{1}は、アルキル、シアノまたはＨから選択され；
Ｒ^{2}は、アルキル、シアノ、Ｈまたはハロから選択され；
Ｒ^{3}は、Ｈであり；
Ｒ^{4}は、Ｈ、アルキル、アルコキシまたはハロから選択され；
Ｒ^{5}は、Ｈまたはハロから選択され；
Ｒ^{6}は、Ｈであり；
Ｒ^{7}は、アルキルまたはハロアルキルであり；
Ｗは、任意に置換されたシクロアルキル、または単一のＮヘテロ原子を含む任意に置換された複素環であり、任意に置換されたシクロアルキルは、Ｈ、ＯＨまたはアルキルから独立して選択される１または２個の置換基で置換され得、単一のＮヘテロ原子を含む任意に置換された複素環は、アルキルまたはハロアルキルで置換され得る）；
およびその薬学的に許容される塩を提供する。

【０００３】

さらに、本発明は、すべてのラセミ混合物、それらのすべての対応するエナンチオマーおよび／または光学異性体を含む。

【背景技術】

【０００４】

ＮＯＤ様受容体（ＮＬＲ）ファミリーのピリンドメイン含有タンパク質３（ＮＬＲＰ３）インフラマソームは炎症プロセスの構成要素であり、その異常な活性はクリオピリン関連周期性症候群（ＣＡＰＳ）などの遺伝性障害、および多発性硬化症、２型糖尿病、アルツハイマー病、アテローム性動脈硬化症などの複合疾患の病因となっている。

【０００５】

ＮＬＲＰ３は、多くの病原体由来因子、環境因子および宿主由来因子を感知する細胞内シグナル伝達分子である。ＮＬＲＰ３は、活性化されると、カスパーゼ活性化およびリクルートドメインを含むアポトーシス関連のスペック様タンパク質（ＡＳＣ）に結合する。次に、ＡＳＣは重合して、ＡＳＣスペックとして知られる大きな凝集体を形成する。次に、重合したＡＳＣは、システインプロテアーゼカスパーゼ－１と相互作用して、インフラマソームと呼ばれる複合体を形成する。その結果、カスパーゼ－１が活性化され、炎症性サイトカインＩＬ－１βおよびＩＬ－１８（それぞれプロＩＬ－１βおよびプロＩＬ－１８と呼ばれる）の前駆体形態が切断され、これらのサイトカインが活性化される。カスパーゼ－１は、パイロトーシスとして知られる炎症性細胞死の一種も媒介する。ＡＳＣスペックは、カスパーゼ－８を動員して活性化することもでき、プロＩＬ－１βおよびプロＩＬ－１８をプロセシングしてアポトーシス細胞死を誘発することができる。

【０００６】

カスパーゼ－１は、プロＩＬ－１βおよびプロＩＬ－１８を活性型に切断し、この活性型は細胞から分泌される。活性型カスパーゼ－１は、ガスデルミン－Ｄも切断してパイロトーシスを誘発する。パイロトーシス細胞死経路の制御を通じて、カスパーゼ－１は、ＩＬ－３３および高移動度群ボックス１タンパク質（ＨＭＧＢ１）などのアラーミン分子の放出も媒介する。カスパーゼ－１はまた、細胞内ＩＬ－１Ｒ２を切断し、その分解をもたらし、ＩＬ－１αの放出を可能にする。ヒト細胞では、カスパーゼ－１は、ＩＬ－３７のプロセシングおよび分泌も制御し得る。細胞骨格および解糖経路の成分のような他の多くのカスパーゼ－１基質は、カスパーゼ－１依存性の炎症に寄与し得る。

【０００７】

ＮＬＲＰ３依存性ＡＳＣスペックは細胞外環境に放出され、そこでカスパーゼ－１を活性化し、カスパーゼ－１基質のプロセシングを誘導し、炎症を伝播することができる。

【０００８】

ＮＬＲＰ３インフラマソーム活性化に由来する活性サイトカインは、炎症の重要な駆動因子であり、他のサイトカイン経路と相互作用して、感染や傷害に対する免疫応答を形成する。例えば、ＩＬ－１βシグナル伝達は、炎症性サイトカインＩＬ－６およびＴＮＦの分泌を誘導する。ＩＬ－１βおよびＩＬ－１８はＩＬ－２３と相乗的に作用して、Ｔ細胞受容体結合の非存在下で、メモリーＣＤ４　Ｔｈ１７細胞とγδＴ細胞とによるＩＬ－１７産生を誘導する。ＩＬ－１８およびＩＬ－１２はまた、相乗的に作用して、メモリーＴ細胞とＮＫ細胞からのＩＦＮ－γ産生を誘導してＴｈ１応答を推進する。

【０００９】

遺伝性ＣＡＰＳ疾患である、マックル・ウェルズ症候群（ＭＷＳ）、家族性寒冷自己炎症性症候群（ＦＣＡＳ）、および新生児期発症多臓器性炎症性疾患（ＮＯＭＩＤ）は、ＮＬＲＰ３の機能獲得型変異によって引き起こされるため、ＮＬＲＰ３は炎症プロセスの重要な構成要素であると定義される。ＮＬＲＰ３はまた、特に２型糖尿病、アテローム性動脈硬化症、肥満および痛風などの代謝障害を含む、多くの複合疾患の病因にも関与している。

【００１０】

中枢神経系の疾患におけるＮＬＲＰ３の役割が明らかになりつつあり、肺疾患もまたＮＬＲＰ３の影響を受けることが示されている。さらに、ＮＬＲＰ３は、肝臓疾患、腎臓疾患および老化の発症に関与している。これらの関連性の多くは、Ｎｌｒｐ３－／－マウスを用いて明らかにされたが、これらの疾患におけるＮＬＲＰ３の特異的活性化についての洞察も得られている。２型糖尿病（Ｔ２Ｄ）では、膵臓における膵島アミロイドポリペプチドの沈着により、ＮＬＲＰ３およびＩＬ－１βシグナル伝達が活性化され、細胞死と炎

症が生じる。

【００１１】

いくつかの小分子がＮＬＲＰ３のインフラマソームを阻害することが示されている。グリブリドは、ＮＬＲＰ３の活性化に応答してマイクロモル濃度でＩＬ－１βの産生を阻害するが、ＮＬＲＣ４またはＮＬＲＰ１の活性化には応答しない。以前に特徴付けられた他の弱いＮＬＲＰ３阻害剤としては、パルテノリド、３，４－メチレンジオキシ－β－ニトロスチレンおよびジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）が挙げられるが、これらの薬剤は効力が限定的であり、非特異的である。

【００１２】

ＮＬＲＰ３関連疾患の現在の処置には、ＩＬ－１を標的とする生物学的薬剤が含まれる。これらは、組み換えＩＬ－１受容体アンタゴニストアナキンラ、中和ＩＬ－１β抗体カナキヌマブおよび可溶性デコイＩＬ－１受容体リロナセプトである。これらのアプローチは、ＣＡＰＳの処置で成功したことが証明されており、これらの生物学的薬剤は、他のＩＬ－１β関連疾患の臨床試験で使用されている。

【００１３】

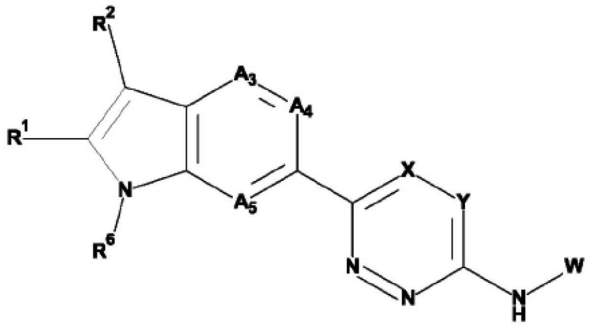
薬理学的および／もしくは生理学的および／もしくは物理化学的特性が向上した化合物、ならびに／または既知化合物の有用な代替物となる化合物を提供することが必要とされている。

【発明の概要】

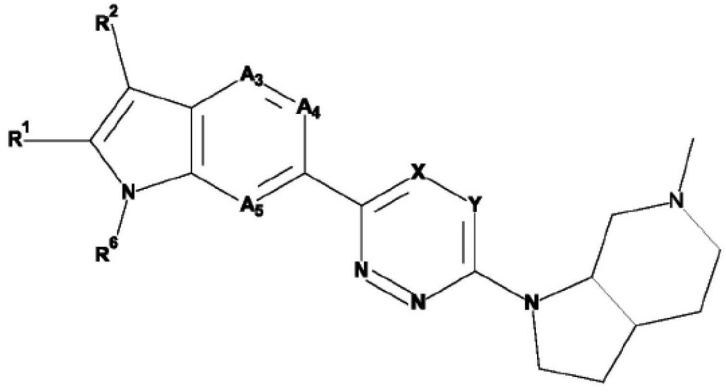
【００１４】

本発明は、式ＩｂまたはＩｂ’の新規化合物

【化２】



Ｉｂ、または



Ｉｂ’

（式中、

A_3は、ＮまたはＣＲ^{3}から選択され；

A_4は、ＮまたはＣＲ^{4}から選択され；

A_5は、ＮまたはＣＲ^{5}から選択され；

Ｙは、ＮもしくはＣＨから選択され、ＸはＣＲ^{7}であるか、

または、ＸおよびＹ、ならびにそれらが結合している原子は、２個のＮヘテロ原子を含

む５員ヘテロアリール環を形成し、１個のＮヘテロ原子は、Ｈまたはアルキルのいずれかで置換されており；
Ｒ^{1}は、アルキル、シアノまたはＨから選択され；
Ｒ^{2}は、アルキル、シアノ、Ｈまたはハロから選択され；
Ｒ^{3}は、Ｈであり；
Ｒ^{4}は、Ｈ、アルキル、アルコキシまたはハロから選択され；
Ｒ^{5}は、Ｈまたはハロから選択され；
Ｒ^{6}は、Ｈであり；
Ｒ^{7}は、アルキルまたはハロアルキルであり；
Ｗは、任意に置換されたシクロアルキル、または単一のＮヘテロ原子を含む任意に置換された複素環であり、任意に置換されたシクロアルキルは、Ｈ、ＯＨまたはアルキルから独立して選択される１または２個の置換基で置換され得、単一のＮヘテロ原子を含む任意に置換された複素環は、アルキルまたはハロアルキルで置換され得る）；
およびその薬学的に許容される塩を提供する。

【００１５】

「アルキル」という用語は、１～６個の炭素原子からなる一価の直鎖または分岐飽和炭化水素基を表す。いくつかの実施形態では、特に記載のない限り、アルキルは、１～６個の炭素原子（Ｃ$_{1-6}$－アルキル）または１～４個の炭素原子（Ｃ$_{1-4}$－アルキル）を含む。Ｃ$_{1-6}$－アルキルの例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、ｉｓｏ－ブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチルおよびペンチルが挙げられる。特定のアルキル基としては、メチルおよびエチルが挙げられる。特定の数の炭素を有するアルキル残基が命名される場合、その数の炭素を有するすべての幾何異性体が包含され得る。したがって、例えば、「ブチル」には、ｎ－ブチル、ｓｅｃ－ブチル、イソブチルおよびｔ－ブチルが含まれ得、「プロピル」には、ｎ－プロピルおよびイソプロピルが含まれ得る。

【００１６】

「アルコキシ」という用語は、Ｒ’がＣ$_{1-6}$－アルキル基である、式－Ｏ－Ｒ’の基を表す。Ｃ$_{1-6}$－アルコキシ基の例としては、メトキシ、エトキシ、ｎ－プロポキシ、イソプロポキシ、ｎ－ブトキシ、イソブトキシおよびｔｅｒｔ－ブトキシが挙げられる。

【００１７】

「シアノ」という用語は、－Ｃ≡Ｎ基を表す。

【００１８】

「シクロアルキル」という用語は、単環式または多環式の飽和または部分不飽和の非芳香族炭化水素を表す。いくつかの実施形態では、特に記載のない限り、シクロアルキルは、３～８個の炭素原子、３～６個の炭素原子または３～５個の炭素原子を含む。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、飽和単環式または多環式炭化水素である。他の実施形態では、シクロアルキルは、１つまたは複数の二重結合（例えば、アリールもしくはヘテロアリール環に縮合したシクロアルキル、または１つもしくは２つの二重結合を含む非芳香族単環式炭化水素）を含む。シクロアルキル基の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、オクタヒドロペンタレニル、スピロ［３．３］ヘプタニルなどが挙げられる。二環式とは、２個の炭素原子を共通して持つ２つの飽和炭素環からなる環系を意味する。単環式シクロアルキルの例は、シクロプロピル、シクロブタニル、シクロペンチル、シクロヘキシルまたはシクロヘプチルである。

【００１９】

「ハロゲン」、「ハライド」および「ハロ」という用語は、本明細書では互換的に使用され、フルオロ、クロロ、ブロモまたはヨードを表す。特定のハロゲンはフルオロおよびクロロである。

【００２０】

「ハロアルキル」という用語は、Ｃ$_{1-6}$－アルキル基の少なくとも１個の水素原子が同じまたは異なるハロゲン原子によって置き換えられているＣ$_{1-6}$－アルキル基を表す

。特定の例はトリフルオロメチルである。

【００２１】

「複素環」という用語は、Ｎ、ＯおよびＳから選択される１、２または３個の環ヘテロ原子を含み、残りの環原子が炭素である、４～１０個の環原子または４～９個の環原子の一価の飽和または部分不飽和の単環式または二環式環系を表す。単環式飽和複素環の例は、オキセタニル、アゼチジニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ピラゾリジニル、イミダゾリジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、チアゾリジニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニルまたはピペラジニルである。部分不飽和複素環の例は、ジヒドロフリル、イミダゾリニル、ジヒドロ－オキサゾリル、テトラヒドロ－ピリジニル、またはジヒドロピラニルである。複素環の具体例は、ピペリジニルである。

【００２２】

「ヘテロアリール」という用語は、単独でまたは組み合わせて、Ｎ、ＯおよびＳから選択される１、２、３または４個のヘテロ原子を含み、残りの環原子が炭素である、５～１２個の環原子の一価芳香族複素環単環式または二環式環系を表す。ヘテロアリール基の例としては、ピロリル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、トリアジニル、アゼピニル、ジアゼピニル、イソオキサゾリル、ベンゾフラニル、イソチアゾリル、ベンゾチエニル、インドリル、イソインドリル、イソベンゾフラニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾトリアゾリル、プリニル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、およびベンゾチオフェニルが挙げられる。

【００２３】

「薬学的に許容される塩」という用語は、遊離塩基または遊離酸の生物学的有効性および特性を保持し、生物学的にまたは他の点で望ましくないものではない塩を指す。塩は、無機酸、例えば、トリフルオロ酢酸、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、特に塩酸、および有機酸、例えば、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、サリチル酸、Ｎ－アセチルシステインで形成される。加えて、これらの塩は、無機塩基または有機塩基を遊離酸に添加することによって調製され得る。無機塩基から誘導される塩としては、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウムの塩が挙げられるが、これらに限定されない。有機塩基から誘導される塩には、第一級、第二級、および第三級アミン、天然に存在する置換アミンを含む置換アミン、環式アミンおよび塩基性イオン交換樹脂、例えばイソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、リジン、アルギニン、Ｎ－エチルピペリジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂の塩が含まれるが、これらに限定されない。式Ｉｂの化合物は、双性イオンの形態で存在することもできる。式Ｉｂの化合物の特に好ましい薬学的に許容される塩は、ギ酸を用いて形成される塩、および塩酸塩、二塩酸塩または三塩酸塩を生じる、塩酸を用いて形成される塩である。

【００２４】

略語のｕＭは、マイクロモルを意味し、記号μＭと同等である。

【００２５】

略語のｕＬはマイクロリットルを意味し、記号μＬと同等である。

【００２６】

略語のｕｇはマイクログラムを意味し、記号のμｇと同等である。

【００２７】

式Ｉｂの化合物は、いくつかの不斉中心を含むことができ、光学的に純粋なエナンチオ

マー、エナンチオマーの混合物、例えば、ラセミ体など、光学的に純粋なジアステレオ異性体、ジアステレオ異性体の混合物、ジアステレオ異性のラセミ体またはジアステレオ異性のラセミ体の混合物の形態で存在することができる。

【００２８】

Ｃａｈｎ－Ｉｎｇｏｌｄ－Ｐｒｅｌｏｇ則によれば、不斉炭素原子は、「Ｒ」または「Ｓ」立体配置のものであり得る。

【００２９】

本発明の一実施形態はまた、本明細書に記載の式Ｉｂによる化合物、およびその薬学的に許容される塩またはエステル、特に本明細書に記載の式Ｉｂによる化合物、およびその薬学的に許容される塩、より具体的には、本明細書に記載の式Ｉｂによる化合物を提供する。

【００３０】

また、本発明の一実施形態は、本明細書に記載の式Ｉｂ’による化合物、およびその薬学的に許容される塩またはエステル、特に本明細書に記載の式Ｉｂ’による化合物、およびその薬学的に許容される塩、より具体的には、本明細書に記載の式Ｉｂ’による化合物を提供する。

【００３１】

本発明の一実施形態は、

A_3が、ＮまたはＣＲ^{3}から選択され；

A_4が、ＮまたはＣＲ^{4}から選択され；

A_5が、ＮまたはＣＲ^{5}から選択され；

Ｙが、ＮもしくはＣＨから選択され、ＸがＣＲ^{7}であるか、

または、ＸおよびＹ、ならびにそれらが結合している原子が、２個のＮヘテロ原子を含む５員ヘテロアリール環を形成し、１個のＮヘテロ原子が、Ｈまたはアルキルのいずれかで置換されており；

Ｒ^{1}が、アルキル、シアノまたはＨから選択され；

Ｒ^{2}が、アルキル、シアノ、Ｈまたはハロから選択され；

Ｒ^{3}が、Ｈであり；

Ｒ^{4}が、Ｈ、アルキル、アルコキシまたはハロから選択され；

Ｒ^{5}が、Ｈまたはハロから選択され；

Ｒ^{6}が、Ｈであり；

Ｒ^{7}が、アルキルまたはハロアルキルであり；

Ｗが、任意に置換されたシクロアルキル、または単一のＮヘテロ原子を含む任意に置換された複素環であり、任意に置換されたシクロアルキルは、Ｈ、ＯＨまたはアルキルから独立して選択される１または２個の置換基で置換され得、単一のＮヘテロ原子を含む任意に置換された複素環は、アルキルまたはハロアルキルで置換され得る、本明細書に記載の式Ｉｂによる化合物

およびその薬学的に許容される塩を提供する。

【００３２】

本発明の一実施形態は、ＹがＮまたはＣＨから選択され、ＸがＣＲ^{7}である、本明細書に記載の式Ｉｂによる化合物を提供する。

【００３３】

本発明の一実施形態は、Ｒ^{1}がＨである、本明細書に記載の式Ｉｂによる化合物を提供する。

【００３４】

本発明の一実施形態は、Ｒ^{2}がＨまたはハロである、本明細書に記載の式Ｉｂによる化合物を提供する。

【００３５】

本発明の一実施形態は、A_3がＣＲ^{3}である、本明細書に記載の式Ｉｂによる化合物を提供する。

【００３６】
本発明の一実施形態は、A_4がCR^4である、本明細書に記載の式Ｉｂによる化合物を提供する。
【００３７】
本発明の一実施形態は、A_5がCR^5である、本明細書に記載の式Ｉｂによる化合物を提供する。
【００３８】
本発明の実施形態は、R^4がＨまたはハロから選択される、本明細書に記載の式Ｉｂによる化合物を提供する。
【００３９】
本発明の一実施形態は、R^4がＨである、本明細書に記載の式Ｉｂによる化合物を提供する。
【００４０】
本発明の一実施形態は、R^5がＨである、本明細書に記載の式Ｉｂによる化合物を提供する。
【００４１】
本発明の一実施形態は、R^7がアルキルである、本明細書に記載の式Ｉｂによる化合物を提供する。
【００４２】
本発明の一実施形態は、Ｗがアルキルで置換されたピペリジン環である、本明細書に記載の式Ｉｂによる化合物を提供する。
【００４３】
本発明の一実施形態は、
A_3が、CR^3であり；
A_4が、CR^4であり；
A_5が、CR^5であり；
Ｙが、ＮもしくはＣＨから選択され、Ｘが、CR^7であり；
R^1が、アルキル、シアノ、またはＨであり；
R^2が、アルキル、シアノ、Ｈまたはハロであり；
R^3が、Ｈであり；
R^4が、Ｈまたはハロであり；
R^5が、Ｈまたはハロであり；
R^6が、Ｈであり；
R^7が、アルキルまたはハロアルキルであり；
Ｗが、アルキルで置換されたピペリジン環である、式Ｉｂによる化合物
およびその薬学的に許容される塩を提供する。
【００４４】
本発明の一実施形態は、
A_3が、CR^3であり；
A_4が、CR^4であり；
A_5が、CR^5であり；
Ｙが、ＮもしくはＣＨから選択され、Ｘが、CR^7であり；
R^1が、Ｈであり；
R^2が、Ｈまたはハロであり；
R^3が、Ｈであり；
R^4が、Ｈであり；
R^5が、Ｈであり；
R^6が、Ｈであり；
R^7が、アルキルまたはハロアルキルであり；
Ｗが、アルキルで置換されたピペリジン環である、式Ｉｂによる化合物

およびその薬学的に許容される塩を提供する。

【００４５】

本発明の一実施形態は、

A_3が、CR^3であり；

A_4が、CR^4であり；

A_5が、CR^5であり、

Ｙが、ＮもしくはＣＨから選択され、Ｘが、CR^7であり；

R^1が、Ｈであり；

R^2が、Ｈまたはハロであり；

R^3が、Ｈであり；

R^4が、Ｈであり；

R^5が、Ｈであり；

R^6が、Ｈであり；

R^7が、アルキルであり；

Ｗが、アルキルで置換されたピペリジン環である、式Ｉｂによる化合物

およびその薬学的に許容される塩を提供する。

【００４６】

本明細書に記載の式Ｉｂの化合物の特定の例は、

Ｎ－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］－６－（１Ｈ－インドール－６－イル）－５－メチル－ピリダジン－３－アミン；

Ｎ－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］－６－（３－フルオロ－１Ｈ－インドール－６－イル）－５－メチル－ピリダジン－３－アミン；

Ｎ－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］－６－（５－フルオロ－１Ｈ－インドール－６－イル）－５－メチル－ピリダジン－３－アミン；

Ｎ－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］－５－メチル－６－（３－メチル－１Ｈ－インドール－６－イル）ピリダジン－３－アミン；

６－（３－クロロ－１Ｈ－インドール－６－イル）－Ｎ－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］－５－メチル－ピリダジン－３－アミン；

Ｎ－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］－５－メチル－６－（２－メチル－１Ｈ－インドール－６－イル）ピリダジン－３－アミン；

６－［６－［［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］アミノ］－４－メチル－ピリダジン－３－イル］－１Ｈ－インドール－３－カルボニトリル；

６－［６－［［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］アミノ］－４－メチル－ピリダジン－３－イル］－１Ｈ－インドール－２－カルボニトリル；

６－（３－フルオロ－１Ｈ－インドール－６－イル）－５－メチル－Ｎ－［（３Ｒ）－１－メチル－３－ピペリジル］ピリダジン－３－アミン；

Ｎ－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］－６－（１Ｈ－インドール－６－イル）－５－メチル－ピリダジン－３－アミン；

Ｎ－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］－６－（３－フルオロ－１Ｈ－インドール－６－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリダジン－３－アミン；

５－エチル－Ｎ－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］－６－（３－フルオロ－１Ｈ－インドール－６－イル）ピリダジン－３－アミン；

Ｎ－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］－６－（１Ｈ－インドール－６－イル）－５－メチル－１，２，４－トリアジン－３－アミン；

Ｎ－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］－６－（３－フルオロ－１Ｈ－インドール－６－イル）－５－メチル－１，２，４－トリアジン－３－アミン

およびその薬学的に許容される塩から選択される。

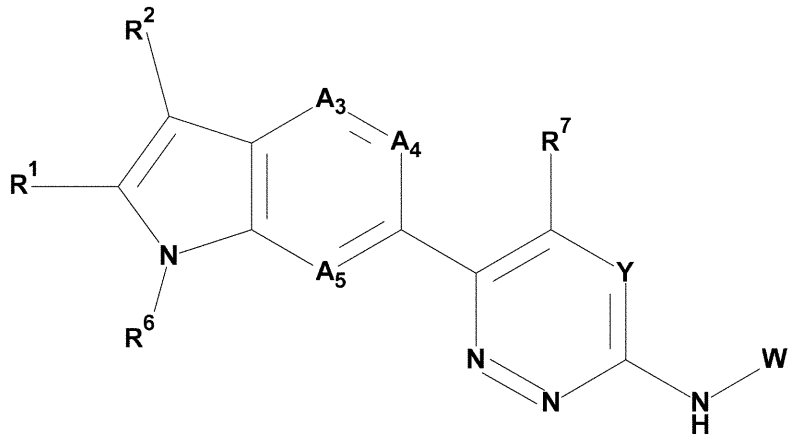
【００４７】

本明細書に記載の式Ｉｂの他の特定の例は、

Ｎ－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］－６－（５－メチル－１Ｈ－インドー

ル－６－イル）ピリダジン－３－アミン；
　３－［［６－（３－フルオロ－１Ｈ－インドール－６－イル）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］アミノ］－１－メチル－シクロブタノール；
　およびその薬学的に許容される塩から選択される。
【００４８】
　本明細書に記載される式Ｉｂの他の特定の例は、Ｎ－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］－７－（１Ｈ－インドール－６－イル）－１－メチル－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミンおよびその薬学的に許容される塩である。
【００４９】
　本明細書に記載の式Ｉｂの他の特定の例は、
　（３ａＳ，７ａＲ）－１－［６－（３－フルオロ－１Ｈ－インドール－６－イル）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－６－メチル－３，３ａ，４，５，７，７ａ－ヘキサヒドロ－２Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン；
　（３ａＲ，７ａＳ）－１－［６－（３－フルオロ－１Ｈ－インドール－６－イル）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－６－メチル－３，３ａ，４，５，７，７ａ－ヘキサヒドロ－２Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン；
　およびその薬学的に許容される塩から選択される。
【００５０】
　本明細書に記載の式Ｉｂの化合物の好ましい例は、
　Ｎ－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］－６－（１Ｈ－インドール－６－イル）－５－メチル－ピリダジン－３－アミン；
　Ｎ－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］－６－（３－フルオロ－１Ｈ－インドール－６－イル）－５－メチル－ピリダジン－３－アミン；
　６－（３－フルオロ－１Ｈ－インドール－６－イル）－５－メチル－Ｎ－［（３Ｒ）－１－メチル－３－ピペリジル］ピリダジン－３－アミン；
　Ｎ－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］－６－（３－フルオロ－１Ｈ－インドール－６－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリダジン－３－アミン；
　Ｎ－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］－６－（１Ｈ－インドール－６－イル）－５－メチル－１，２，４－トリアジン－３－アミン；
　Ｎ－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］－６－（３－フルオロ－１Ｈ－インドール－６－イル）－５－メチル－１，２，４－トリアジン－３－アミン；
　およびその薬学的に許容される塩から選択される。
【００５１】
　本明細書に記載の式Ｉｂの化合物の最も好ましい例は、
　Ｎ－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］－６－（３－フルオロ－１Ｈ－インドール－６－イル）－５－メチル－ピリダジン－３－アミン；
　Ｎ－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］－６－（１Ｈ－インドール－６－イル）－５－メチル－１，２，４－トリアジン－３－アミン；
　Ｎ－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］－６－（３－フルオロ－１Ｈ－インドール－６－イル）－５－メチル－１，２，４－トリアジン－３－アミン；
　およびその薬学的に許容される塩から選択される。
【００５２】
　本発明の一実施形態は、式Ｉの化合物が式Ｉｂの化合物である、式Ｉによる化合物を提供する。

【化３】



I

【００５３】
本発明の一実施形態は、
A_3が、ＮまたはＣＲ^{3}から選択され；
A_4が、ＮまたはＣＲ^{4}から選択され；
A_5が、ＮまたはＣＲ^{5}から選択され；
Ｙが、ＮまたはＣＨから選択され；
Ｒ^{1}が、アルキル、シアノまたはＨから選択され；
Ｒ^{2}が、アルキル、シアノ、Ｈまたはハロから選択され；
Ｒ^{3}が、Ｈであり；
Ｒ^{4}が、Ｈ、アルキル、アルコキシまたはハロから選択され；
Ｒ^{5}が、Ｈまたはハロから選択され；
Ｒ^{6}が、Ｈであり；
Ｒ^{7}が、アルキルまたはハロアルキルであり；
Ｗが、任意に置換されたシクロアルキル、または単一のＮヘテロ原子を含む任意に置換された複素環であり、任意に置換されたシクロアルキルは、Ｈ、ＯＨまたはアルキルから独立して選択される１または２個の置換基で置換され得、単一のＮヘテロ原子を含む任意に置換された複素環は、アルキルまたはハロアルキルで置換され得る、本明細書に記載の式Ｉによる化合物
およびその薬学的に許容される塩から選択される。
【００５４】
本発明の一実施形態は、Ｒ^{1}がＨである、本明細書に記載の式Ｉによる化合物を提供する。
【００５５】
本発明の一実施形態は、Ｒ^{2}がＨまたはハロである、本明細書に記載の式Ｉによる化合物を提供する。
【００５６】
本発明の一実施形態はA_3が、ＣＲ^{3}である、本明細書に記載の式Ｉによる化合物を提供する。
【００５７】
本発明の一実施形態は、A_4が、ＣＲ^{4}である、本明細書に記載の式Ｉによる化合物を提供する。
【００５８】
本発明の一実施形態は、A_5が、ＣＲ^{5}である、本明細書に記載の式Ｉによる化合物を提供する。

【００５９】
本発明の実施形態は、R^4がＨまたはハロから選択される、本明細書に記載の式Ｉによる化合物を提供する。
【００６０】
本発明の一実施形態は、R^4がＨである、本明細書に記載の式Ｉによる化合物を提供する。
【００６１】
本発明の一実施形態は、R^5がＨである、本明細書に記載の式Ｉによる化合物を提供する。
【００６２】
本発明の一実施形態は、R^7がアルキルである、本明細書に記載の式Ｉによる化合物を提供する。
【００６３】
本発明の一実施形態は、Ｗがアルキルで置換されたピペリジン環である、本明細書に記載の式Ｉによる化合物を提供する。
【００６４】
本発明の一実施形態は、
A_3が、CR^3であり；
A_4が、CR^4であり；
A_5が、$-CR^5-$であり；
Ｙが、ＮまたはＣＨであり；
R^1が、アルキル、シアノ、またはＨであり；
R^2が、アルキル、シアノ、Ｈまたはハロであり；
R^3が、Ｈであり；
R^4が、Ｈまたはハロであり；
R^5が、Ｈまたはハロであり；
R^6が、Ｈであり；
R^7が、アルキルまたはハロアルキルであり；
Ｗが、アルキルで置換されたピペリジン環である、式Ｉによる化合物
およびその薬学的に許容される塩から選択される。
【００６５】
本発明の一実施形態は、
A_3が、CR^3であり；
A_4が、CR^4であり；
A_5が、CR^5であり；
Ｙが、ＮまたはＣＨであり；
R^1がＨであり；
R^2がＨまたはハロであり；
R^3がＨであり；
R^4がＨであり；
R^5がＨであり；
R^6がＨであり；
R^7が、アルキルまたはハロアルキルであり；
Ｗが、アルキルで置換されたピペリジン環である、式Ｉによる化合物
およびその薬学的に許容される塩から選択される。
【００６６】
本発明の一実施形態は、
A_3が、CR^3であり；
A_4が、CR^4であり；
A_5が、CR^5であり；

Ｙが、ＮまたはＣＨであり；
Ｒ[1]がＨであり；
Ｒ[2]がＨまたはハロであり；
Ｒ[3]がＨであり；
Ｒ[4]がＨであり；
Ｒ[5]がＨであり；
Ｒ[6]がＨであり；
Ｒ[7]が、アルキルであり；
Ｗが、アルキルで置換されたピペリジン環である、式Ｉによる化合物
およびその薬学的に許容される塩から選択される。

【００６７】

本明細書に記載の式Ｉの化合物の特定の例は、
Ｎ－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］－６－（１Ｈ－インドール－６－イル）－５－メチル－ピリダジン－３－アミン；
Ｎ－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］－６－（３－フルオロ－１Ｈ－インドール－６－イル）－５－メチル－ピリダジン－３－アミン；
Ｎ－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］－６－（５－フルオロ－１Ｈ－インドール－６－イル）－５－メチル－ピリダジン－３－アミン；
Ｎ－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］－５－メチル－６－（３－メチル－１Ｈ－インドール－６－イル）ピリダジン－３－アミン；
６－（３－クロロ－１Ｈ－インドール－６－イル）－Ｎ－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］－５－メチル－ピリダジン－３－アミン；
Ｎ－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］－５－メチル－６－（２－メチル－１Ｈ－インドール－６－イル）ピリダジン－３－アミン；
６－［６－［［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］アミノ］－４－メチル－ピリダジン－３－イル］－１Ｈ－インドール－３－カルボニトリル；
６－［６－［［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］アミノ］－４－メチル－ピリダジン－３－イル］－１Ｈ－インドール－２－カルボニトリル；
６－（３－フルオロ－１Ｈ－インドール－６－イル）－５－メチル－Ｎ－［（３Ｒ）－１－メチル－３－ピペリジル］ピリダジン－３－アミン；
Ｎ－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］－６－（１Ｈ－インドール－６－イル）－５－メチル－ピリダジン－３－アミン；
Ｎ－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］－６－（３－フルオロ－１Ｈ－インドール－６－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリダジン－３－アミン；
５－エチル－Ｎ－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］－６－（３－フルオロ－１Ｈ－インドール－６－イル）ピリダジン－３－アミン；
Ｎ－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］－６－（１Ｈ－インドール－６－イル）－５－メチル－１，２，４－トリアジン－３－アミン；
Ｎ－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］－６－（３－フルオロ－１Ｈ－インドール－６－イル）－５－メチル－１，２，４－トリアジン－３－アミン；
およびその薬学的に許容される塩から選択される。

【００６８】

本明細書に記載の式Ｉの他の特定の例は、
Ｎ－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］－６－（５－メチル－１Ｈ－インドール－６－イル）ピリダジン－３－アミン；
３－［［６－（３－フルオロ－１Ｈ－インドール－６－イル）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］アミノ］－１－メチル－シクロブタノール；
およびその薬学的に許容される塩から選択される。

【００６９】

本明細書に記載の式Ｉの化合物の好ましい例は、

Ｎ－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］－６－（１Ｈ－インドール－６－イル）－５－メチル－ピリダジン－３－アミン；
Ｎ－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］－６－（３－フルオロ－１Ｈ－インドール－６－イル）－５－メチル－ピリダジン－３－アミン；
６－（３－フルオロ－１Ｈ－インドール－６－イル）－５－メチル－Ｎ－［（３Ｒ）－１－メチル－３－ピペリジル］ピリダジン－３－アミン；
Ｎ－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］－６－（３－フルオロ－１Ｈ－インドール－６－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリダジン－３－アミン；
Ｎ－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］－６－（１Ｈ－インドール－６－イル）－５－メチル－１，２，４－トリアジン－３－アミン；
Ｎ－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］－６－（３－フルオロ－１Ｈ－インドール－６－イル）－５－メチル－１，２，４－トリアジン－３－アミン；
およびその薬学的に許容される塩から選択される。

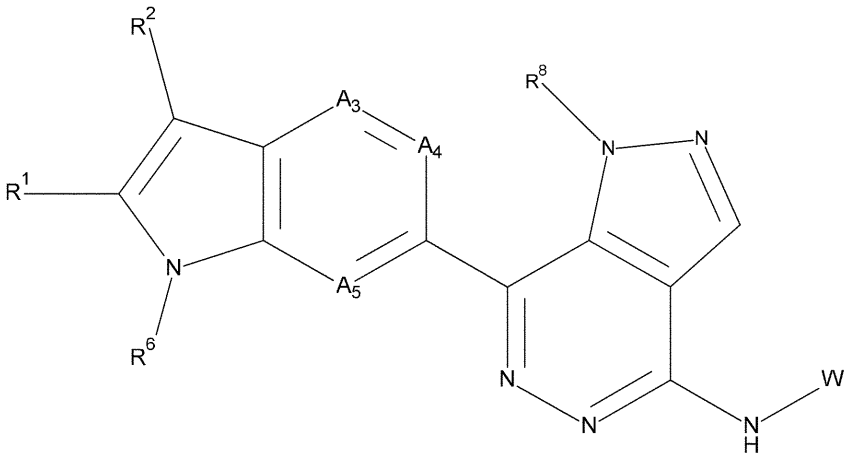
【００７０】

本明細書に記載の式Ｉの化合物の最も好ましい例は、
Ｎ－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］－６－（３－フルオロ－１Ｈ－インドール－６－イル）－５－メチル－ピリダジン－３－アミン；
Ｎ－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］－６－（１Ｈ－インドール－６－イル）－５－メチル－１，２，４－トリアジン－３－アミン；
Ｎ－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］－６－（３－フルオロ－１Ｈ－インドール－６－イル）－５－メチル－１，２，４－トリアジン－３－アミン；
およびその薬学的に許容される塩から選択される。

【００７１】

本発明の一実施形態は、式Ｉｃの化合物が式Ｉｂの化合物である、式Ｉｃによる化合物を提供する。

【化４】



Ｉｃ

【００７２】

本発明の一実施形態は、
A_3が、ＮまたはＣR^3から選択され；
A_4が、ＮまたはＣR^4から選択され；
A_5が、ＮまたはＣR^5から選択され；
R^1が、アルキル、シアノまたはＨから選択され；
R^2が、アルキル、シアノ、Ｈまたはハロから選択され；
R^3が、Ｈであり；
R^4が、Ｈ、アルキル、アルコキシまたはハロから選択され；

R^5が、Hまたはハロから選択され；
R^6がHであり；
R^8は、Hまたはアルキルであり；
Wが、任意に置換されたシクロアルキル、または単一のNヘテロ原子を含む任意に置換された複素環であり、任意に置換されたシクロアルキルは、H、OHまたはアルキルから独立して選択される１または２個の置換基で置換され得、単一のNヘテロ原子を含む任意に置換された複素環は、アルキルまたはハロアルキルで置換され得る、式Ｉｃによる化合物
およびその薬学的に許容される塩から選択される。

【００７３】
本発明の一実施形態は、R^1がHである、本明細書に記載の式Ｉｃによる化合物を提供する。

【００７４】
本発明の一実施形態は、R^2がHである、本明細書に記載の式Ｉｃによる化合物を提供する。

【００７５】
本発明の一実施形態は、A_3がCR^3である、本明細書に記載の式Ｉｃによる化合物を提供する。

【００７６】
本発明の一実施形態は、A_4がCR^4である、本明細書に記載の式Ｉｃによる化合物を提供する。

【００７７】
本発明の一実施形態は、A_5がCR^5である、本明細書に記載の式Ｉｃによる化合物を提供する。

【００７８】
本発明の一実施形態は、R^4がHである、本明細書に記載の式Ｉｃによる化合物を提供する。

【００７９】
本発明の一実施形態は、R^5がHである、本明細書に記載の式Ｉｃによる化合物を提供する。

【００８０】
本発明の一実施形態は、R^8がアルキルである、本明細書に記載の式Ｉｃによる化合物を提供する。

【００８１】
本発明の一実施形態は、Wがアルキルで置換されたピペリジン環である、本明細書に記載の式Ｉｃによる化合物を提供する。

【００８２】
本発明の一実施形態は、
A_3が、CR^3であり；
A_4が、CR^4であり；
A_5は、CR^5であり、
R^1が、Hであり；
R^2が、Hであり；
R^3が、Hであり；
R^4が、Hであり；
R^5が、Hであり；
R^6が、Hであり；
R^8が、アルキルまたはHであり；
Wが、アルキルで置換されたピペリジン環である、式Ｉｃによる化合物
およびその薬学的に許容される塩から選択される。

【００８３】
本発明の一実施形態は、
A_3が、CR^3であり；
A_4が、CR^4であり；
A_5は、CR^5であり、
R^1が、Ｈであり；
R^2が、Ｈであり；
R^3が、Ｈであり；
R^4が、Ｈであり；
R^5が、Ｈであり；
R^6が、Ｈであり；
R^8が、アルキルであり；
Ｗが、アルキルで置換されたピペリジン環である、式Ｉｃによる化合物
およびその薬学的に許容される塩から選択される。
【００８４】
本明細書に記載される式Ｉｂの化合物の特定の例は、Ｎ－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］－７－（１Ｈ－インドール－６－イル）－１－メチル－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミンおよびその薬学的に許容される塩である。
【００８５】
本明細書に記載される式Ｉｃの化合物の特定の例は、Ｎ－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］－７－（１Ｈ－インドール－６－イル）－１－メチル－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミンおよびその薬学的に許容される塩である。
【００８６】
本発明の別の実施形態は、本発明の化合物および治療上不活性な担体、希釈剤または賦形剤を含有する医薬組成物または医薬、ならびにこのような組成物および医薬を調製するための、本発明の化合物を使用する方法を提供する。一例では、式Ｉｂの化合物は、周囲温度、適切なｐＨで、および所望の程度の純度で、生理学的に許容される担体、すなわち、用いられる投与量および濃度でレシピエントに対して非毒性である担体と混合することによって、ガレヌス投与形態に配合され得る。製剤のｐＨは、特定の用途および化合物の濃度に主に依存するが、好ましくは約３～約８の範囲である。一例では、式Ｉｂの化合物は、ｐＨ５の酢酸緩衝液に配合される。別の実施形態では、式Ｉｂの化合物は無菌である。化合物は、例えば、固体もしくは非晶質組成物として、凍結乾燥製剤として、または水溶液として保管され得る。
【００８７】
組成物は、良好な医療行為と一致した様式で製剤化、投薬、および投与される。これに関連して考慮すべき要因としては、処置される特定の疾患、処置される特定の哺乳動物、個々の患者の臨床状態、疾患の原因、薬剤の送達部位、投与方法、投与スケジュール、および医療従事者に既知である他の要因が挙げられる。
【００８８】
本発明の化合物は、経口、局所（頬側および舌下を含む）、直腸、膣、経皮、非経口、皮下、腹腔内、肺内、皮内、クモ膜下腔内、硬膜外および鼻腔内、ならびに局所処置で所望される場合、病変内投与を含む、任意の好適な手段によって投与され得る。非経口注入には、筋肉内、静脈内、動脈内、腹腔内または皮下投与が含まれる。
【００８９】
本発明の化合物は、任意の好都合な管理形態、例えば、錠剤、散剤、カプセル剤、液剤、分散剤、懸濁剤、シロップ剤、スプレー剤、坐剤、ゲル剤、乳剤、パッチ剤などで投与され得る。そのような組成物は、医薬製剤において慣用的な成分、例えば、希釈剤、担体、ｐＨ調整剤、甘味料、増量剤およびさらなる活性剤を含有し得る。
【００９０】
典型的な製剤は、本発明の化合物と、担体または添加物とを混合することにより調製さ

れる。適切な担体および賦形剤は当業者に周知であり、例えば、Ａｎｓｅｌ，Ｈｏｗａｒｄ Ｃ．，ｅｔ ａｌ．，Ａｎｓｅｌ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｄｏｓａｇｅ Ｆｏｒｍｓ ａｎｄ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｓｙｓｔｅｍｓ．Ｐｈｉｌａｄｅｌｐｈｉａ：Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ，Ｗｉｌｌｉａｍｓ＆Ｗｉｌｋｉｎｓ，２００４；Ｇｅｎｎａｒｏ，Ａｌｆｏｎｓｏ Ｒ．，ｅｔ ａｌ．Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ．Ｐｈｉｌａｄｅｌｐｈｉａ：Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ，Ｗｉｌｌｉａｍｓ＆Ｗｉｌｋｉｎｓ，２０００；およびＲｏｗｅ，Ｒａｙｍｏｎｄ Ｃ．Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｅｘｃｉｐｉｅｎｔｓ．Ｃｈｉｃａｇｏ，Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｐｒｅｓｓ，２００５に詳細に記載されている。製剤はまた、薬物（すなわち、本発明の化合物またはその医薬組成物）を見栄え良く提供するためまたは薬学的製品（すなわち、医薬品）の製造を補助するための、１つまたは複数のバッファー、安定化剤、界面活性剤、湿潤剤、平滑剤、乳化剤、懸濁化剤、保存料、酸化防止剤、不透明化剤、流動促進剤、加工助剤、着色料、甘味料、香料、香味料、希釈剤およびその他既知の添加剤を含み得る。

【００９１】

式Ｉｂの化合物およびその薬学的に許容される塩は、錠剤、コーティング錠、糖衣錠、硬質ゼラチンカプセル剤、注射液、または局所製剤の生産のための薬学的に不活性な、無機または有機アジュバントと共に加工され得る。ラクトース、コーンスターチまたはその誘導体、タルク、ステアリン酸またはその塩などは、例えば、錠剤、糖衣錠および硬質ゼラチンカプセル剤のためのそのようなアジュバントとして、使用され得る。

【００９２】

軟質ゼラチンカプセル剤に適したアジュバントは、例えば、植物油、ワックス、脂肪、半固形物質、および液状ポリオールなどである。

【００９３】

液剤およびシロップ剤の生産に適したアジュバントは、例えば、水、ポリオール、サッカロース、転化糖、グルコースなどである。

【００９４】

注射液に適したアジュバントは、例えば、水、アルコール、ポリオール、グリセロール、植物油などである。

【００９５】

坐剤に適したアジュバントは、例えば、天然もしくは硬化油、ワックス、脂肪、半固体もしくは液体ポリオールなどである。

【００９６】

局所眼用製剤に適したアジュバントは、例えば、シクロデキストリン、マンニトールまたは当技術分野で公知の多くの他の担体および賦形剤である。

【００９７】

さらに、医薬製剤は、防腐剤、可溶化剤、粘度増加物質、安定剤、湿潤剤、乳化剤、甘味剤、着色剤、着香剤、浸透圧を変化させるための塩、緩衝剤、マスキング剤、または酸化防止剤を含み得る。また、それらは他の治療上価値のある物質をさらに含有し得る。

【００９８】

投与量は広範に変化させることができ、当然、それぞれの特定のケースの個々の要件に適合させることができる。一般に、経口投与の場合、体重１ｋｇあたり約０．１ｍｇ～２０ｍｇ、好ましくは体重１ｋｇあたり約０．５ｍｇ～４ｍｇ（例えば、１人あたり約３００ｍｇ）の１日投与量は、好ましくは１～３回の個別用量に分けられる。これは、適切であれば、例えば、同量で構成され得る。局所投与の場合、製剤は、０．００１重量％～１５重量％の医薬を含み得、０．１および２５ｍｇの間であり得る必要な投与は、１日もしくは１週間に１回の投与によるか、または１日に複数回の投与（２～４回）によるか、または１週間に複数回の投与によって投与され得る。しかしながら、本明細書に記載の上限または下限は、そのことが示されている場合には、それを超え得ることは明らかであろう。

【００９９】
本発明の一実施形態は、治療活性物質として使用するための、本明細書に記載の式Ｉｂによる化合物である。
【０１００】
本発明の一実施形態は、疾患、障害または症状の処置または予防に使用するための本明細書に記載の式Ｉｂによる化合物であって、疾患、障害または症状がＮＬＲＰ３阻害に応答性である化合物である。
【０１０１】
本発明の一実施形態は、疾患、障害または症状の処置または予防のための本明細書に記載の式Ｉｂによる化合物であって、障害または症状がＮＬＲＰ３阻害に応答性である化合物である。
【０１０２】
本明細書で使用される場合、「ＮＬＲＰ３阻害」という用語は、ＮＬＲＰ３の活性レベルの完全なもしくは部分的な減少を指し、例えば、活性ＮＬＲＰ３の阻害および／またはＮＬＲＰ３の活性化の阻害を含む。
【０１０３】
多数の異なる障害に関連して、またはその結果として生じる炎症応答において、ＮＬＲＰ３誘導性ＩＬ－１およびＩＬ－１８が役割を果たしていることを示す証拠がある（Ｍｅｎｕ ｅｔ ａｌ．，Ｃｌｉｎｉｃａｌ ａｎｄ Ｅｘｐｅｒｉｍｅｎｔａｌ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，１６６：１－１５，２０１１；Ｓｔｒｏｗｉｇ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ，４８１：２７８－２８６，２０１２）。
【０１０４】
一実施形態では、疾患、障害または症状は、以下から選択される：
（ｉ）炎症；
（ｉｉ）自己免疫疾患；
（ｉｉｉ）癌；
（ｉｖ）感染症；
（ｖ）中枢神経系疾患；
（ｖｉ）代謝性疾患；
（ｖｉｉ）心血管疾患；
（ｖｉｉｉ）呼吸器疾患；
（ｉｘ）肝疾患；
（ｘ）腎疾患；
（ｘｉ）眼疾患；
（ｘｉｉ）皮膚疾患；
（ｘｉｉｉ）リンパ症状；
（ｘｉｖ）心理学的障害；
（ｘｖ）移植片対宿主病；
（ｘｖｉ）異痛症；
（ｘｖｉｉ）糖尿病に関連する症状；および
（ｘｖｉｉｉ）個体がＮＬＲＰ３の生殖系列または体細胞非サイレント変異を有すると判定された疾患。
【０１０５】
別の実施形態では、疾患、障害または症状は、以下から選択される：
（ｉ）癌；
（ｉｉ）感染症；
（ｉｉｉ）中枢神経系疾患；
（ｉｖ）心血管疾患；
（ｖ）肝疾患；
（ｖｉ）眼疾患；または

（ｖｉｉ）皮膚疾患。

【０１０６】

本発明のさらなる典型的な実施形態では、疾患、障害または症状は、炎症である。処置または予防され得る炎症の例としては、以下に関連して、または以下の結果として生じる炎症反応が挙げられる：

（ｉ）接触過敏症、水疱性類天疱瘡、日焼け、乾癬、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎、アレルギー性接触性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、扁平苔癬、強皮症、天疱瘡、表皮水疱症、蕁麻疹、紅斑、または脱毛症などの皮膚症状；

（ｉｉ）変形性関節症、全身性若年性特発性関節炎、成人発症スティル病、再発性多発性軟骨炎、関節リウマチ、若年性慢性関節炎、痛風、または血清反応陰性脊椎関節症（例えば、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎またはライター病）などの関節症状；

（ｉｉｉ）多発性筋炎または重症筋無力症などの筋肉症状；

（ｉｖ）炎症性腸疾患（クローン病および潰瘍性大腸炎を含む）、大腸炎、胃潰瘍、セリアック病、直腸炎、膵炎、好酸球性胃腸炎、肥満細胞症、抗リン脂質症候群などの胃腸管症状、または腸から離れた部位に影響を及ぼし得る食品関連アレルギー（例えば、片頭痛、鼻炎または湿疹）；

（ｖ）慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、喘息（好酸球性、気管支性、アレルギー性、内因性、外因性または粉塵性喘息、特に慢性または難治性喘息、例えば後期喘息および気道過敏性を含む）、気管支炎、鼻炎（急性鼻炎、アレルギー性鼻炎、萎縮性鼻炎、慢性鼻炎、カゼオーサ性鼻炎、肥厚性鼻炎、パンレンタ性鼻炎、乾性鼻炎、薬物性鼻炎、膜性鼻炎、季節性鼻炎、例えば、花粉症および血管運動性鼻炎を含む）、副鼻腔炎、特発性肺線維症（ＩＰＦ）、サルコイドーシス、農夫肺、珪肺、石綿肺、火山灰誘発性炎症、成人呼吸窮迫症候群、過敏性肺臓炎、または特発性間質性肺炎などの呼吸器系症状；

（ｖｉ）アテローム性動脈硬化症、ベーチェット病、血管炎、またはウェゲナー肉芽腫症などの血管症状；

（ｖｉｉ）全身性エリテマトーデス、シェーグレン症候群、全身性硬化症、橋本甲状腺炎、Ｉ型糖尿病、特発性血小板減少性紫斑病、またはグレーブス病などの自己免疫症状；

（ｖｉｉｉ）ブドウ膜炎、アレルギー性結膜炎、または春期カタルなどの眼症状；

（ｉｘ）多発性硬化症または脳脊髄炎などの神経症状；

（ｘ）後天性免疫不全症候群（ＡＩＤＳ）、急性もしくは慢性細菌感染症、急性もしくは慢性寄生虫感染症、急性もしくは慢性ウイルス感染症、急性もしくは慢性真菌感染症、髄膜炎、肝炎（Ａ、ＢもしくはＣ、または他のウイルス性肝炎）、腹膜炎、肺炎、喉頭蓋炎、マラリア、出血性デング熱、リーシュマニア症、連鎖球菌性筋炎、結核菌（結核菌およびＨＩＶの同時感染を含む）、マイコバクテリウム・アビウム・イントラセルレア、ニューモシスティス・カリニ肺炎、精巣炎／精巣上体炎、レジオネラ菌、ライム病、Ａ型インフルエンザ、エプスタイン・バーウイルス感染症、ウイルス性脳炎／無菌性髄膜炎、または骨盤内炎症性疾患などの感染症または感染症関連症状；

（ｘｉ）メサンギウム増殖性糸球体腎炎、ネフローゼ症候群、腎炎、糸球体腎炎、肥満関連糸球体症、急性腎不全、急性腎障害、尿毒症、腎炎症候群、慢性結晶性腎症を含む腎線維症、または腎性高血圧などの腎症状；

（ｘｉｉ）キャッスルマン病などのリンパ症状；

（ｘｉｉｉ）高ＩｇＥ症候群、肝芽腫性ハンセン病、家族性血球貪食性リンパ組織球増加症、または移植片対宿主病などの免疫系の症状、またはそれに関与する症状；

（ｘｉｖ）慢性活動性肝炎、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）、アルコール性肝炎、非アルコール性脂肪性肝疾患（ＮＡＦＬＤ）、アルコール性脂肪性肝疾患（ＡＦＬＤ）、アルコール性脂肪性肝炎（ＡＳＨ）、原発性胆汁性肝硬変、劇症肝炎、肝線維症、または肝不全などの肝症状；

（ｘｖ）上記の癌を含む癌；

（ｘｖｉ）熱傷、創傷、外傷、出血または脳卒中；

（ｘｖｉｉ）放射線暴露；

（ｘｖｉｉｉ）２型糖尿病（Ｔ２Ｄ）、アテローム性動脈硬化症、肥満、痛風または偽痛風などの代謝性疾患；ならびに／あるいは
（ｘｉｘ）炎症性痛覚過敏、骨盤痛、異痛症、神経障害性疼痛、または癌誘発性骨痛などの疼痛。

【０１０７】
本発明の一実施形態は、アルツハイマー病およびパーキンソン病から選択される疾患、障害または症状の処置または予防における本明細書に記載の式Ｉｂによる化合物の使用である。

【０１０８】
本発明の一実施形態は、喘息またはＣＯＰＤから選択される疾患、障害または症状の処置または予防に使用するための、本明細書に記載の式Ｉｂによる化合物の使用である。

【０１０９】
本発明の一実施形態は、炎症性腸疾患（クローン病および潰瘍性大腸炎を含む）から選択される疾患、障害または症状の処置または予防に使用するための本明細書に記載の式Ｉｂによる化合物の使用である。

【０１１０】
本発明の一実施形態は、アルツハイマー病およびパーキンソン病から選択される疾患、障害または症状の処置または予防のための、本明細書に記載の式Ｉｂによる化合物である。

【０１１１】
本発明の一実施形態は、喘息またはＣＯＰＤから選択される疾患、障害または症状の処置または予防のための本明細書に記載の式Ｉｂによる化合物である。

【０１１２】
本発明の一実施形態は、炎症性腸疾患（クローン病および潰瘍性大腸炎を含む）から選択される疾患、障害または症状の処置または予防のための本明細書に記載の式Ｉｂによる化合物である。

【０１１３】
本発明の一実施形態は、アルツハイマー病およびパーキンソン病から選択される疾患、障害または症状の処置または予防のための医薬の調製のための本明細書に記載の式Ｉｂによる化合物の使用である。

【０１１４】
本発明の一実施形態は、喘息またはＣＯＰＤから選択される疾患、障害または症状の処置または予防のための医薬の調製のための、本明細書に記載の式Ｉｂによる化合物の使用である。

【０１１５】
本発明の一実施形態は、炎症性腸疾患（クローン病および潰瘍性大腸炎を含む）から選択される疾患、障害または症状の処置または予防のための医薬を調製するための本明細書に記載の式Ｉｂによる化合物の使用である。

【０１１６】
本発明の一実施形態は、アルツハイマー病およびパーキンソン病から選択される疾患、障害または症状の処置または予防の方法であって、有効量の本明細書に記載の式Ｉｂによる化合物を投与することを含む方法である。

【０１１７】
本発明の一実施形態は、喘息またはＣＯＰＤから選択される疾患、障害または症状の処置または予防の方法であって、有効量の本明細書に記載の式Ｉｂによる化合物を投与することを含む方法である。

【０１１８】
本発明の一実施形態は、炎症性腸疾患（クローン病および潰瘍性大腸炎を含む）から選択される疾患、障害または症状の処置または予防の方法であって、有効量の本明細書に記載の式Ｉｂによる化合物を投与することを含む方法である。

【０１１９】
本発明の一実施形態は、有効量の本明細書に記載の式Ｉｂによる化合物を投与することを含む、ＮＬＲＰ３を阻害する方法に関する。
【０１２０】
また、本発明の一実施形態は、記載される方法のいずれか１つに従って製造される場合の、本明細書に記載される式Ｉｂの化合物である。
【０１２１】
本発明の一実施形態は、本明細書に記載の式Ｉｂによる化合物および治療的に不活性な担体を含む医薬組成物である。
【０１２２】
本発明の一実施形態は、以下から選択される疾患、障害または症状の処置または予防のための本明細書に記載の式Ｉｂによる化合物である：
（ｉ）炎症；
（ｉｉ）自己免疫疾患；
（ｉｉｉ）癌；
（ｉｖ）感染症；
（ｖ）中枢神経系疾患；
（ｖｉ）代謝性疾患；
（ｖｉｉ）心血管疾患；
（ｖｉｉｉ）呼吸器疾患；
（ｉｘ）肝疾患；
（ｘ）腎疾患；
（ｘｉ）眼疾患；
（ｘｉｉ）皮膚疾患；
（ｘｉｉｉ）リンパ症状；
（ｘｉｖ）心理学的障害；
（ｘｖ）移植片対宿主病；
（ｘｖｉ）異痛症；
（ｘｖｉｉ）糖尿病に関連する症状；および
（ｘｖｉｉｉ）個体がＮＬＲＰ３において生殖系列または体細胞非サイレント変異を有すると判定された任意の疾患。
【０１２３】
アッセイ手順
ＮＬＲＰ３およびパイロトーシス
ＮＬＲＰ３の活性化が細胞パイロトーシスをもたらし、この特徴が臨床疾患の発現において重要な役割を果たすことは十分に確立されている（Ｙａｎ－ｇａｎｇ Ｌｉｕ ｅｔ ａｌ．，Ｃｅｌｌ Ｄｅａｔｈ＆Ｄｉｓｅａｓｅ，２０１７，８（２），ｅ２５７９；Ａｌｅｘａｎｄｅｒ Ｗｒｅｅ ｅｔ ａｌ．，Ｈｅｐａｔｏｌｏｇｙ，２０１４，５９（３），８９８－９１０；Ａｌｅｘ Ｂａｌｄｗｉｎ ｅｔ ａｌ．，Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，２０１６，５９（５），１６９１－１７１０；Ｅｍａ Ｏｚａｋｉ ｅｔ ａｌ．，Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｉｎｆｌａｍｍａｔｉｏｎ Ｒｅｓｅａｒｃｈ，２０１５，８，１５－２７；Ｚｈｅｎ Ｘｉｅ＆Ｇａｎｇ Ｚｈａｏ，Ｎｅｕｒｏｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ Ｎｅｕｒｏｉｎｆｌａｍｍａｔｉｏｎ，２０１４，１（２），６０－６５；Ｍａｔｔｉａ Ｃｏｃｃｏ ｅｔ ａｌ．，Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，２０１４，５７（２４），１０３６６－１０３８２；Ｔ．Ｓａｔｏｈ ｅｔ ａｌ．，Ｃｅｌｌ Ｄｅａｔｈ＆Ｄｉｓｅａｓｅ，２０１３，４，ｅ６４４）。したがって、ＮＬＲＰ３の阻害剤は、パイロトーシス、および細胞からの炎症性サイトカイン（例えばＩＬ－１β）の放出を遮断することが予想される。
【０１２４】

ＴＨＰ－１細胞：培養および調製
ＴＨＰ－１細胞（ＡＴＣＣ番号ＴＩＢ－２０２）を、１０％ウシ胎児血清（ＦＢＳ）（Ｓｉｇｍａ番号Ｆ０８０４）中、１ｍＭピルビン酸ナトリウム（Ｓｉｇｍａ番号Ｓ８６３６）およびペニシリン（１００単位／ｍｌ）／ストレプトマイシン（０．１ｍｇ／ｍｌ）（Ｓｉｇｍａ番号Ｐ４３３３）を補充したＬ－グルタミン（Ｇｉｂｃｏ番号１１８３５）を含有するＲＰＭＩ中で増殖させた。細胞を定期的に継代し、コンフルエント（約10^6細胞／ｍｌ）まで増殖させた。実験当日、ＴＨＰ－１細胞を回収し、ＲＰＭＩ培地（ＦＢＳなし）に再懸濁した。次いで、細胞を計数し、トリパンブルー（Ｓｉｇｍａ番号Ｔ８１５４）で生存率（＞９０％）をチェックした。適切な希釈を行って、濃度が６２５，０００細胞／ｍｌとなるようにした。この希釈細胞溶液にＬＰＳ（Ｓｉｇｍａ番号Ｌ４５２４）を添加して、１μｇ／ｍｌの最終アッセイ濃度（ＦＡＣ）とした。最終調製物４０μｌを９６ウェルプレートの各ウェルに分注した。このようにして調製したプレートを化合物スクリーニングに用いた。

【０１２５】

ＴＨＰ－１細胞パイロトーシスアッセイ
化合物スクリーニングについては、以下の方法の段階的アッセイに従った。
１．ポリ－Ｄ－リジン（ＶＷＲ番号７３４－０３１７）でコーティングされた、９６ウェルの黒色壁透明底細胞培養プレート中の４０μｌのＲＰＭＩ培地（ＦＢＳなし）中に１．０μｇ／ｍｌのＬＰＳを含有するＴＨＰ－１細胞（２５，０００細胞／ウェル）を播種する
２．５μｌの化合物（１０μＭの最高用量を用いた８ポイントの半対数希釈）またはビヒクル（ＤＭＳＯ　０．１％ＦＡＣ）を適切なウェルに添加する
３．３７℃、５％CO_2で３時間インキュベートする
４．５μｌのニゲリシン（Ｓｉｇｍａ番号Ｎ７１４３）（ＦＡＣ５μＭ）をすべてのウェルに加える
５．３７℃、５％CO_2で１時間インキュベートする
６．インキュベーション期間の終わりに、プレートを３００×ｇで３分間回転させ、上清を除去する
７．次いで、５０μｌのレサズリン（Ｓｉｇｍａ番号Ｒ７０１７）（ＦＢＳを含まないＲＰＭＩ培地中のＦＡＣ　１００μＭレサズリン）を添加し、プレートを３７℃および５％　CO_2で、さらに１～２時間インキュベートする
８．プレートをＥｎｖｉｓｉｏｎリーダーでＥｘ　５６０ｎｍおよびＥｍ　５９０ｎｍで読み取った
９．IC_{50}データを非線形回帰方程式に当てはめる（対数阻害剤対応答変数勾配４パラメータ）

【０１２６】

パイロトーシスアッセイの結果を、ＴＨＰ　IC_{50}として以下の表１に要約する。

【０１２７】

ヒト全血ＩＬ－１β放出アッセイ
全身送達には、化合物が血流内に存在する場合にＮＬＲＰ３を阻害する能力が非常に重要である。このため、以下のプロトコルに従って、ヒト全血中の多数の化合物のＮＬＲＰ３阻害活性を調べた。

【０１２８】

Ｌｉ－ヘパリン管中のヒト全血は、ボランティアドナー集団の健康なドナーから採取した。
１．９６ウェルの透明底細胞培養プレート（Ｃｏｒｎｉｎｇ番号３５８５）中に１μｇ／ｍｌのＬＰＳを含有する８０μｌの全血をプレートアウトする
２．１０μｌの化合物（１０μＭの最高用量での８点半対数希釈）またはビヒクル（ＤＭＳＯ　０．１％ＦＡＣ）を適切なウェルに添加する
３．３７℃、５％CO_2で３時間インキュベートする

４．１０μｌのニゲリシン（Ｓｉｇｍａ番号Ｎ７１４３）（１０μＭ　ＦＡＣ）をすべてのウェルに添加する
５．３７℃、５％CO_2で１時間インキュベートする
６．インキュベーション期間の終わりに、プレートを３００×ｇで５分間回転させて細胞をペレット化し、２０μｌの上清を除去し、ＩＬ－１β分析のために９６ウェルｖ底プレートに添加する（注記：上清を含むこれらのプレートは、後日分析するために－８０℃で保存することができる）
７．ＩＬ－１βを、製造業者のプロトコル（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ－ＡｌｐｈａＬｉｓａ　ＩＬ－１　Ｋｉｔ　ＡＬ２２０Ｆ－５０００）に従って測定した
８．IC_{50}データを非線形回帰方程式に当てはめる（対数阻害剤対応答変数勾配４パラメータ）

【０１２９】
ヒト全血アッセイの結果をＨＷＢ　IC_{50}として以下の表１に要約する。

【表１】

表１：ＮＬＲＰ３阻害活性

実施例番号	名称	ＴＨＰ－１パイロトーシスアッセイＩＣ$_{50}$（ｎＭ）	ヒト全血ＩＬ－１βアッセイＩＣ$_{50}$（ｎＭ）
１	Ｎ－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］－６－（１Ｈ－インドール－６－イル）－５－メチル－ピリダジン－３－アミン	５．１	１７．１
２	Ｎ－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］－６－（３－フルオロ－１Ｈ－インドール－６－イル）－５－メチル－ピリダジン－３－アミン	２．７	９．５
３	Ｎ－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］－６－（５－フルオロ－１Ｈ－インドール－６－イル）－５－メチル－ピリダジン－３－アミン	９．２	４８．６
４	Ｎ－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］－５－メチル－６－（３－メチル－１Ｈ－インドール－６－イル）ピリダジン－３－アミン	４３．７	２３３．５
５	６－（３－クロロ－１Ｈ－インドール－６－イル）－Ｎ－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］－５－メチル－ピリダジン－３－アミン		
６	Ｎ－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］－５－メチル－６－（２－メチル－１Ｈ－インドール－６－イル）ピリダジン－３－アミン	１２．３	５６．２
７	６－［６－［［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］アミノ］－４－メチル－ピリダジン－３－イル］－１Ｈ－インドール－３－カルボニトリル	１３２．６	
８	６－［６－［［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］アミノ］－４－メチル－ピリダジン－３－イル］－１Ｈ－インドール－２－カルボニトリル	１２２．８	
９	６－（３－フルオロ－１Ｈ－インドール－６－イル）－５－メチル－Ｎ－［（３Ｒ）－１－メチル－３－ピペリジル］ピリダジン－３－アミン	４．９	２６．５
１０	Ｎ－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］－６－（１Ｈ－インドール－６－イル）－５－メチル－ピリダジン－３－アミン	２２．６	４５．１
１１	Ｎ－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］－６－（３－フルオロ－１Ｈ－インドール－６－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリダジン－３－アミン	５．１	４４．１
１２	５－エチル－Ｎ－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］－６－（３－フルオロ－１Ｈ－インドール－６－イル）ピリダジン－３－アミン	１８．３	２５．４
１３	Ｎ－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］－６－（１Ｈ－インドール－６－イル）－５－メチル－１，２，４－トリアジン－３－アミン	４７．３	２８．６

１４	Ｎ－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］－６－（３－フルオロ－１Ｈ－インドール－６－イル）－５－メチル－１，２，４－トリアジン－３－アミン	５５．９	４３．２
１５	Ｎ－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］－７－（１Ｈ－インドール－６－イル）－１－メチル－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン	２７	５２
１６	Ｎ－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］－６－（５－メチル－１Ｈ－インドール－６－イル）ピリダジン－３－アミン	２１	１１３
１７	３－［［６－（３－フルオロ－１Ｈ－インドール－６－イル）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］アミノ］－１－メチル－シクロブタノール	４９３	
１８Ａ	（３ａＳ，７ａＲ）－１－［６－（３－フルオロ－１Ｈ－インドール－６－イル）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－６－メチル－３，３ａ，４，５，７，７ａ－ヘキサヒドロ－２Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン	２	３１
１８Ｂ	（３ａＲ，７ａＳ）－１－［６－（３－フルオロ－１Ｈ－インドール－６－イル）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－６－メチル－３，３ａ，４，５，７，７ａ－ヘキサヒドロ－２Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン	３７	１７９

【０１３０】

これより、本発明を、限定的な特徴を有しない以下の実施例によって説明する。

【０１３１】

調製例がエナンチオマーの混合物として得られる場合、純粋なエナンチオマーは、本明細書に記載されている方法、または当技術分野の当業者に知られている方法、例えばキラルクロマトグラフィーまたは結晶化によって得ることができる。

【実施例】

【０１３２】

特に指定のない限り、すべての実施例および中間体は、窒素雰囲気下で調製された。

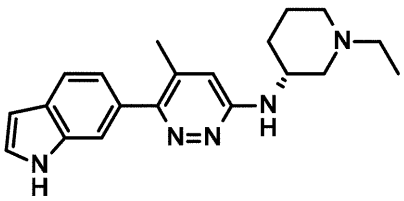
【０１３３】

略語

【表２】

ａｑ．	水溶液
ＤＩＰＥＡ	Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン
ｅｑ	当量
ＥｔＯＡｃ	酢酸エチル
ｈ	時間
ＨＰＬＣ	高速液体クロマトグラフィー
ＬＣＭＳ	液体クロマトグラフィー質量分析
ＭｅＣＮ	アセトニトリル
ＭｅＯＨ	メタノール
ＰＥ	石油エーテル
Ｐｒｅｐ．	分取
ｒｔ	室温

【０１３４】
実施例１：Ｎ－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］－６－（１Ｈ－インドール－６－イル）－５－メチル－ピリダジン－３－アミン
【化５】



【０１３５】
工程Ａ：ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ）－３－［（６－クロロ－５－メチル－ピリダジン－３－イル）アミノ］ピペリジン－１－カルボキシレート
３，６－ジクロロ－４－メチル－ピリダジン（ＣＡＳ番号１９０６４－６４－３、１．６０ｇ、９．８２ｍｍｏｌ、１．００当量）およびｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ）－３－アミノピペリジン－１－カルボキシレート（ＣＡＳ番号１８８１１１－７９－７、３．９３ｇ、１９．６ｍｍｏｌ、２．００当量）の懸濁液に、ＤＩＰＥＡ（３．２６ｇ、４．４ｍＬ、２５．２ｍｍｏｌ、２．５７当量）を加えた。反応混合物を１２０℃で７２時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、次いで、酢酸エチルおよび水で抽出した。有機層を水およびブラインで洗浄した。水層をジクロロメタンで逆抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、フィルタにかけ、真空中で濃縮した。粗生成物をＩＳＯＬＵＴＥ ＨＭ－Ｎに吸着させ、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、１２０ｇ、グラジエント：ジクロロメタン中０％～５％メタノール）で精製すると、標題化合物（１．７７ｇ、収率５２％）が淡黄色の油状物質として得られた。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ ３２７．２ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、ＥＳＩポジティブ。
【０１３６】
工程Ｂ：６－クロロ－５－メチル－Ｎ－［（３Ｒ）－３－ピペリジル］ピリダジン－３－アミン塩酸塩
ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ）－３－［（６－クロロ－５－メチル－ピリダジン－３－イル）アミノ］ピペリジン－１－カルボキシレート（実施例１、工程Ａ）（１．６５ｇ、４．７９ｍｍｏｌ、１．００当量）のジクロロメタン（１２ｍＬ）およびメタノール（６．０ｍＬ）中の溶液に、ジオキサン中４Ｍ ＨＣｌ（１２ｍＬ、４８．０ｍｍｏｌ、１０．０当量）を滴下した。反応混合物を室温で１６時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮すると、標題化合物（１．３３ｇ、収率９５％、純度９０％）が灰白色の固体として得られ、これをさらに精製することなく使用した。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ ２２７．２ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、ＥＳＩポジティブ。
【０１３７】
工程Ｃ：６－クロロ－Ｎ－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］－５－メチル－ピリダジン－３－アミン
６－クロロ－５－メチル－Ｎ－［（３Ｒ）－３－ピペリジル］ピリダジン－３－アミン塩酸塩（実施例１、工程Ｂ）（１．３２ｇ、４．５１ｍｍｏｌ、１．００当量、純度９０％）のジクロロメタン（２０ｍＬ）中の懸濁液に、アセトアルデヒド（４０５．７ｍｇ、０．４６０ｍＬ、９．２１ｍｍｏｌ、２．０４当量）、続いて酢酸ナトリウム（７４１ｍｇ、９．０３ｍｍｏｌ、２．００当量）を氷浴冷却下で添加した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（１．４４ｇ、６．７７ｍｍｏｌ、１．５０当量）を０℃で３回に分けて添加した。反応混合物を０℃で３０分間、室温で２．５時間撹拌した。反応混合物を飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液でクエンチし、ジクロロメタンで３回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、フィルタにかけ、真空中で濃縮した。粗生成物をＩＳＯＬＵＴＥ ＨＭ－Ｎに吸着させ、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、４０ｇ、グ

ラジエント：ジクロロメタン中０％～１０％メタノール）で精製すると、標題化合物（９０１ｍｇ、収率７４％）が黄色の油状物質として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　２５５．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、ＥＳＩポジティブ。

【０１３８】

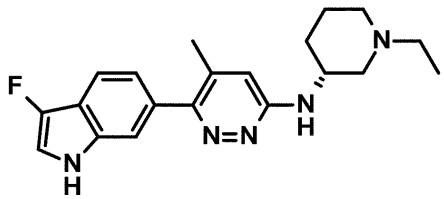
工程Ｄ：Ｎ－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］－６－（１Ｈ－インドール－６－イル）－５－メチル－ピリダジン－３－アミン

１，４－ジオキサン（２．０ｍＬ）および水（１．０ｍＬ）中、６－クロロ－Ｎ－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］－５－メチル－ピリダジン－３－アミン（実施例１、工程Ｃ）（８０ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ、１．００当量）、６－（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－インドール（ＣＡＳ番号６４２４９４－３６－８、１３０ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ、１．７０当量）、炭酸カリウム（１９５ｍｇ、１．４１ｍｍｏｌ、４．７３当量）および１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（ｉｉ）ジクロリドジクロロメタン錯体（２８ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ、０．１１当量）の混合物を、アルゴンでフラッシュし、９０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチルおよび水で抽出した。水層を酢酸エチルで逆抽出した。有機層を水で２回、ブラインで１回洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、フィルタにかけ、真空中で濃縮した。粗生成物をＩＳＯＬＵＴＥ　ＨＭ－Ｎに吸着させ、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、１２ｇ、グラジエント：ジクロロメタン中０％～１００％（ジクロロメタン：メタノール：NH_4OH　９：１：０．０５））で精製した。残渣をＩＳＯＬＵＴＥ　ＨＭ－Ｎに吸着させ、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、１２ｇ、グラジエント：ジクロロメタン中０％～２０％メタノール）で再び精製した。生成物を含有するすべての画分を合わせ、真空中で濃縮すると、標題化合物（６１ｍｇ、収率５８％）が淡褐色の泡状物質として得られた。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　３３６．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、ＥＳＩポジティブ。

【０１３９】

実施例２：Ｎ－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］－６－（３－フルオロ－１Ｈ－インドール－６－イル）－５－メチル－ピリダジン－３－アミン

【化６】



【０１４０】

工程Ａ：３－フルオロ－６－（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－インドール

市販の６－ブロモ－３－フルオロ－１Ｈ－インドール（ＣＡＳ番号２５６８０４５－２０－３、２９６ｍｇ、１．３１ｍｍｏｌ、１．００当量）およびビス（ピナコラト）ジボロン（４００ｍｇ、１．５８ｍｍｏｌ、１．２０当量）の１，４－ジオキサン（３．１ｍＬ）中の溶液に、酢酸カリウム（３８７ｍｇ、３．９４ｍｍｏｌ、３．００当量）を添加し、続いて１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（ＩＩ）ジクロリドジクロロメタン錯体（１０９ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ、０．１０当量）を添加した。反応混合物をアルゴンでフラッシュし、９０℃で１６時間撹拌した。次いで、反応混合物を室温まで冷却し、ＩＳＯＬＵＴＥ　ＨＭ－Ｎに吸着させ、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、２５ｇ、ヘプタン中０％～１０％酢酸エチル）で精製すると、標題化合物（２２４ｍｇ、収率６２％）が暗褐色の固体として得られた。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　２６２．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、ＥＳＩポジティブ。

【０１４１】

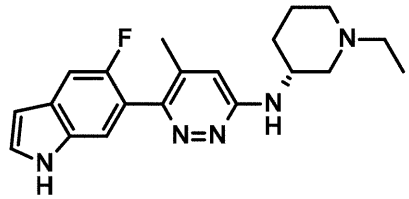
工程Ｂ：Ｎ－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］－６－（３－フルオロ－１Ｈ

－インドール－６－イル）－５－メチル－ピリダジン－３－アミン
上述の６－クロロ－Ｎ－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］－５－メチル－ピリダジン－３－アミン（実施例１、工程Ｃ）（７５ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ、１．００当量）、３－フルオロ－６－（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－インドール（実施例２、工程Ａ）（１２４ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ、１．６１当量）、炭酸カリウム（１８０ｍｇ、１．３０ｍｍｏｌ、４．６６当量）および１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（ｉｉ）ジクロリドジクロロメタン錯体（２８ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ、０．１２当量）の１，４－ジオキサン（１．８ｍＬ）および水（０．９０ｍＬ）中の混合物を、アルゴンでフラッシュし、９０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチルおよび水で抽出した。水層を酢酸エチルで逆抽出した。有機層を水およびブラインで洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、フィルタにかけ、真空中で濃縮した。粗生成物をＩＳＯＬＵＴＥ　ＨＭ－Ｎに吸着させ、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、１２ｇ、グラジエント：ジクロロメタン中０％～１００％（ジクロロメタン：メタノール：NH_4OH　９：１：０．０５））で精製した。生成物を含有するすべての画分を合わせ、真空中で濃縮すると、標題化合物（７７ｍｇ、収率７４％）が褐色の泡状物質として得られた。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　３５４．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$、ＥＳＩポジティブ。

【０１４２】

実施例３：Ｎ－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］－６－（５－フルオロ－１Ｈ－インドール－６－イル）－５－メチル－ピリダジン－３－アミン

【化７】



【０１４３】

工程Ａ：５－フルオロ－６－（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－インドール
６－ブロモ－５－フルオロ－１Ｈ－インドール（５００ｍｇ、２．３４ｍｍｏｌ、１．０当量）、２－エチルヘキサン酸カリウム（９３７ｍｇ、５．１４ｍｍｏｌ、２．２当量）、酢酸パラジウム（１０．７ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ、０．０２当量）およびＸｐｈｏｓ（４４．５ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ、０．０４当量）を、酢酸イソプロピル（７．５ｍＬ）に溶解した。反応混合物をアルゴンで脱気し、８０℃で２時間撹拌した。室温に冷却した後、シリンジフィルタを用いて混合物をフィルタにかけ、溶媒を真空中で蒸発させた。標題化合物は、さらに精製することなく次の工程に使用した。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝２６１．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$、ＥＳＩポジティブ。

【０１４４】

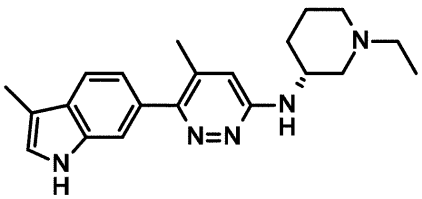
工程Ｂ：Ｎ－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］－６－（５－フルオロ－１Ｈ－インドール－６－イル）－５－メチル－ピリダジン－３－アミン
上述の５－フルオロ－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インドール（実施例３、工程Ａ）（５３．０ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ、１．５当量）、上述の６－クロロ－Ｎ－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］－５－メチル－ピリダジン－３－アミン（実施例１、工程Ｃ）（５０．０ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ、１．０当量）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ｉｉ）（１４．３ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ、０．１０当量）および炭酸セシウム（１９１ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ、３．０当量）の１，４－ジオキサン（２．１ｍＬ）および水（１．０ｍＬ）中の混合物をアルゴンでパージし、９０℃で撹拌した。５時間後、反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチルで抽出し、水およびブラインで洗

浄した。合わせた有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、フィルタにかけ、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラム：ＹＭＣ－Ｔｒｉａｒｔ　Ｃ$_{18}$、１２ｎｍ、５μｍ、１００×３０ｍｍ、ＭｅＣＮ／水＋０．１％　ＴＥＡ、グラジエントは２０～８０％　ＭｅＣＮ）で精製すると、標題化合物（１８ｍｇ、収率２３％）が得られた。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝３５４．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、ＥＳＩポジティブ。

【０１４５】

実施例４：Ｎ－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］－５－メチル－６－（３－メチル－１Ｈ－インドール－６－イル）ピリダジン－３－アミン

【化８】

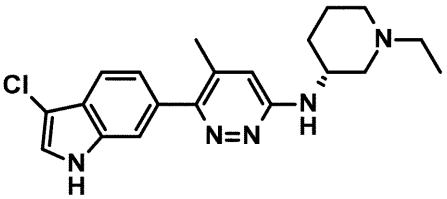


２ｍＬのマイクロ波バイアルに、メタノール（１．７ｍＬ）中の上述の６－クロロ－Ｎ－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］－５－メチルピリダジン－３－アミン（実施例１、工程Ｃ）（５０ｍｇ、０．１９６ｍｍｏｌ、１．００当量）、市販の３－メチル－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インドール（ＣＡＳ番号１３００５８２－５２－８、６０．６ｍｇ、０．２３６ｍｍｏｌ、１．２００当量）、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（ｉｉ）ジクロリドジクロロメタン錯体（８．０１ｍｇ、０．０１０ｍｍｏｌ、０．０５０当量）および炭酸カリウム（２．２５Ｍ水溶液）（２６０μＬ、０．５８５ｍｍｏｌ、２．９８当量）を添加した。反応混合物を５分間超音波処理しながらアルゴンでスパージした。バイアルに蓋をして、８０℃のマイクロ波中で２時間加熱した。反応の進行はＬＣＭＳによって監視され、５４％の変換率が示された。反応混合物をＭｅＯＨで希釈し、シリンジフィルタを用いてフィルタにかけて赤色の溶液を得、これを分取。ＨＰＬＣ（Ｇｅｍｉｎｉ　ＮＸ、ＡＣＮ／水（Ｅｔ$_{3}$Ｎ）、基本モード）で精製すると、標題化合物（２１．７ｍｇ、収率３１％）が白色の凍結乾燥粉末として得られた。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝３５０．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、ＥＳＩポジティブ。

【０１４６】

実施例５：６－（３－クロロ－１Ｈ－インドール－６－イル）－Ｎ－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］－５－メチルピリダジン－３－アミン

【化９】



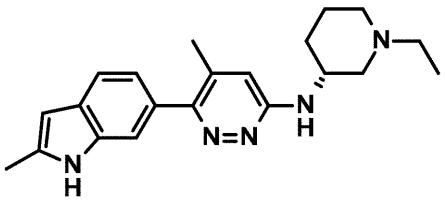
２ｍＬのマイクロ波バイアルに、１，４－ジオキサン（１．７８ｍＬ）中の６－クロロ－Ｎ－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］－５－メチルピリダジン－３－アミン（実施例１、工程Ｃ）（５０ｍｇ、０．１９６ｍｍｏｌ、１．０００当量）、市販の３－クロロ－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インドール（ＣＡＳ番号２３０４６３５－３６－５、７０．８ｍｇ、０．２５５ｍｍｏｌ、１．３０当量）、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（ｉｉ）ジクロリドジクロロメタン錯体（１６．０ｍｇ、０．０２０ｍｍｏｌ、０．１０当量）および炭酸カリウム（２．２５Ｍ水溶液）（４３６．１μＬ、０．９８１ｍｍｏｌ、５．０当量）を添加した。反応混合物を５分間超音波処理しながらアルゴンでスパージした。バイアルに蓋をして、９０℃のマイクロ波中で２時間加熱した。反応

の進行はＬＣＭＳによって監視され、反応が完了したことが示された。シリンジフィルタを用いて反応混合物をフィルタにかけ、溶媒を遠心分離機で蒸発させた。粗生成物を、分取。ＨＰＬＣ（Ｇｅｍｉｎｉ　ＮＸ、ＡＣＮ／水（Ｅｔ３Ｎ）、基本モード）で精製すると、標題化合物（１３．１ｍｇ、収率１８％）が白色の凍結乾燥粉末として得られた。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝３６８．３［Ｍ－Ｈ］$^-$、ＥＳＩネガティブ。

【０１４７】

実施例６：Ｎ－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］－５－メチル－６－（２－メチル－１Ｈ－インドール－６－イル）ピリダジン－３－アミン

【化１０】

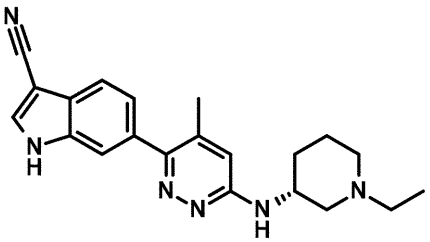


５ｍＬのマイクロ波バイアルに、メタノール（３ｍＬ）中の６－クロロ－Ｎ－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］－５－メチル－ピリダジン－３－アミン（実施例１、工程Ｃ）（５０ｍｇ、０．１９６ｍｍｏｌ、１．０００当量）、市販の２－メチル－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インドール（ＣＡＳ番号１６５０５４８－４４－９、６０．５６ｍｇ、０．２３６ｍｍｏｌ、１．２０当量）、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（ｉｉ）ジクロリドジクロロメタン錯体（１６．０ｍｇ、０．０２０ｍｍｏｌ、０．１００当量）および炭酸カリウム（２．２５Ｍ水溶液）（２６１．７μＬ、０．５８９ｍｍｏｌ、３．０００当量）を添加した。反応混合物を３分間超音波処理しながらアルゴンでスパージした。バイアルに蓋をして、８０℃のマイクロ波中で４時間加熱した。反応の進行はＬＣＭＳによって監視され、７１％の変換率が示された。シリンジフィルタを用いて反応混合物をフィルタにかけ、溶媒を遠心分離機で蒸発させた。粗生成物を、分取。ＨＰＬＣ（ＹＭＣ　Ｔｒｉａｒｔ、ＡＣＮ／水（ＨＣＯＯＨ）、酸性モード）で精製すると、標題化合物（７．０ｍｇ、収率１０％）が淡褐色の固体として得られた。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝３５０．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$、ＥＳＩポジティブ。

【０１４８】

実施例７：６－［６－［［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］アミノ］－４－メチル－ピリダジン－３－イル］－１Ｈ－インドール－３－カルボニトリル

【化１１】



【０１４９】

工程Ａ：（３Ｒ）－３－［（６－ブロモ－５－メチル－ピリダジン－３－イル）アミノ］ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル

密閉管中で、市販の３－ブロモ－６－クロロ－４－メチル－ピリダジン（ＣＡＳ番号８９２８３－９０－９、３．０ｇ、１４．５ｍｍｏｌ、１．０当量）、ＤＩＰＥＡ（４．６７ｇ、６．３１ｍＬ、３６．２ｍｍｏｌ、２．５当量）および（３Ｒ）－３－アミノピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（ＣＡＳ番号１８８１１１－７９－７、５．７９ｇ、５．５７ｍＬ、２８．９ｍｍｏｌ、２０．当量）の混合物を１２０℃で１

８時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、ＥｔＯＡｃおよび水で抽出した。水層をＥｔＯＡｃで逆抽出した。有機層を水およびブラインで洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、フィルタにかけ、真空中で濃縮した。残渣をＩＳＯＬＵＴＥ　ＨＭ－Ｎに吸着させ、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、１４０ｇ、グラジエント：ジクロロメタン中０％～２％メタノール）で精製した。生成物を含有するすべての画分を合わせ、真空中で濃縮すると、標題化合物（９８８ｍｇ、収率１８％）が白色の粉末として得られた。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ：３７１．２（［｛７９Ｂｒ｝Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）、３７３．２（［｛８１Ｂｒ　｝Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）、ＥＳＩポジティブ。

【０１５０】

工程Ｂ：（６－ブロモ－５－メチル－ピリダジン－３－イル）－［（３Ｒ）－３－ピペリジル］アミン。１：１塩化水素

（３Ｒ）－３－［（６－ブロモ－５－メチル－ピリダジン－３－イル）アミノ］ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（実施例７、工程Ａ）（９８８ｍｇ、２．６６ｍｍｏｌ、１．０当量）のジクロロメタン（１８ｍＬ）およびメタノール（９ｍＬ）中の溶液に、１，４－ジオキサン中４Ｍ塩酸（６．６５ｍＬ、２６．６ｍｍｏｌ、１０．０当量）を室温で滴下した。反応混合物を２３℃で１６時間撹拌した。次いで、反応混合物を真空中で濃縮して、粗標題化合物（８８６ｍｇ、９７％）を淡黄色の粉末として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ：２７１．１（［｛７９Ｂｒ｝Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）、２７３．１（［｛８１Ｂｒ　｝Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）、ＥＳＩポジティブ。

【０１５１】

工程Ｃ：（６－ブロモ－５－メチル－ピリダジン－３－イル）－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］アミン

（６－ブロモ－５－メチル－ピリダジン－３－イル）－［（３Ｒ）－３－ピペリジル］アミン、１：１塩化水素（実施例７、工程Ｂ）（８８６ｍｇ、２．８８ｍｍｏｌ、１．０当量）の超乾燥ジクロロメタン（１３ｍＬ）中の懸濁液に、アセトアルデヒド（３１７．２ｍｇ、４０４．０７μＬ、７．２ｍｍｏｌ、２．５当量）、続いて酢酸ナトリウム（５９０．７ｍｇ、７．２０ｍｍｏｌ、２．５当量）を氷浴冷却下で添加した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（１．１０ｇ、５．１８ｍｍｏｌ、１．８当量）を０℃で添加した。反応混合物を、０℃で１５分間、室温で２時間撹拌した。反応混合物を、$NaHCO_3$溶液（５０ｍＬ）で慎重に塩基性化した後、ジクロロメタン（３×８０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、フィルタにかけ、真空中で濃縮すると、標題化合物（６６７ｍｇ、収率７４％）が橙色の粘性油状物質として得られた。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　２９９．１（［｛^{35}Ｃｌ｝Ｍ＋Ｈ］＋）、３０１．１（［｛^{37}Ｃｌ｝Ｍ＋Ｈ］＋）、ＥＳＩポジティブ。

【０１５２】

ボロン酸エステルの調製：６－（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－インドール－３－カルボニトリル

市販の６－ブロモ－１Ｈ－インドール－３－カルボニトリル（ＣＡＳ番号２２４４３４－８３－７、５００ｍｇ、２．２６ｍｍｏｌ、１．０当量）およびビス（ピナコラト）ジボロン（６８９．３ｍｇ、２．７１ｍｍｏｌ、１．２当量）の１，４－ジオキサン（５．２５ｍＬ）中の溶液に、酢酸カリウム（６６６ｍｇ、５４８．１３μＬ、６．７９ｍｍｏｌ、３．０当量）、続いて［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）（１６５．５１ｍｇ、０．２２６ｍｍｏｌ、０．１当量）を添加した。反応混合物をアルゴンでフラッシュし、９０℃で一晩撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、ＩＳＯＬＵＴＥ　ＨＭ－Ｎに吸着させ、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、２５ｇ、ヘプタン中０％～５０％ＥｔＯＡｃ）で精製すると、標題化合物（３７２ｍｇ、６１％）が白色の粉末として得られた。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　２６９．１　［Ｍ＋Ｈ］＋、ＥＳＩポジティブ。

【０１５３】

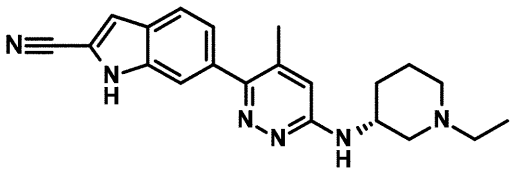
工程Ｄ：６－［６－［［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］アミノ］－４－メチ

ル－ピリダジン－３－イル］－１Ｈ－インドール－３－カルボニトリル
（６－ブロモ－５－メチル－ピリダジン－３－イル）－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］アミン（８０．０ｍｇ、０．２６７ｍｍｏｌ、１．０当量）、６－（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－インドール－３－カルボニトリル（実施例７、上記参照）（１００．４ｍｇ、０．３７４ｍｍｏｌ、１．４当量）、炭酸カリウム（１６６．３ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ、４．５当量）および［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）ジクロロメタン付加物（３２．８ｍｇ、０．０４０ｍｍｏｌ、０．１５０当量）の１，４－ジオキサン（１ｍＬ）および水（０．５ｍＬ）中の混合物を、アルゴンでフラッシュし、９５℃で一晩撹拌した。残渣をＩＳＯＬＵＴＥ　ＨＭ－Ｎに吸着させ、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、１２ｇ、グラジエント：ジクロロメタン中０％～２０％（ジクロロメタン：メタノール：NH_4OH　９：１：０．０５））で精製した。生成物を含有するすべての画分を合わせ、真空中で濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ／ヘプタンを用いてトリチュレーションすると、標題化合物（６９ｍｇ、収率６８．０１％）が淡桃色の粉末として得られた。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ：［Ｍ－Ｈ］$^+$＝３５９．３、ＥＳＩネガティブ。

【０１５４】

実施例８：６－［６－［［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］アミノ］－４－メチル－ピリダジン－３－イル］－１Ｈ－インドール－２－カルボニトリル

【化１２】



【０１５５】

工程Ａ：６－（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－インドール－２－カルボニトリル
６－ブロモ－１Ｈ－インドール－２－カルボニトリル（ＣＡＳ番号１４２０５３７－６０－５、５００ｍｇ、２．２６ｍｍｏｌ、１．０当量）およびビス（ピナコラト）ジボロン（６８８．３ｍｇ、２．７１ｍｍｏｌ、１．２当量）の１，４－ジオキサン（５．２５ｍＬ）中の溶液に、酢酸カリウム（６６５．２ｍｇ、６．７８ｍｍｏｌ、３．０当量）、続いて１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（ＩＩ）ジクロリドジクロロメタン錯体（１８７．２ｍｇ、０．２２６ｍｍｏｌ、０．１当量）を添加した。反応混合物をアルゴンでフラッシュし、９０℃で一晩撹拌した。次いで、反応混合物を室温に冷却し（完全に変換せず）、ＩＳＯＬＵＴＥ　ＨＭ－Ｎに吸着させ、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、２５ｇ、ヘプタン中０％～５０％酢酸エチル）で精製すると、標題化合物（８５ｍｇ、１４％）が淡黄色の結晶として得られた。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　２６７．１［Ｍ－Ｈ］＋、ＥＳＩネガティブ。

【０１５６】

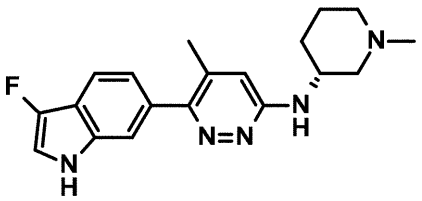
工程Ｂ：６－［６－［［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］アミノ］－４－メチル－ピリダジン－３－イル］－１Ｈ－インドール－２－カルボニトリル
上述の（６－ブロモ－５－メチル－ピリダジン－３－イル）－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］アミン（８０．０ｍｇ、０．２６７ｍｍｏｌ、１．０当量）、６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インドール－２－カルボニトリル（実施例１０、工程Ａ）（８６．０ｍｇ、０．３２１ｍｍｏｌ、１．２当量）、炭酸カリウム（１６６．３ｍｇ、１．２０ｍｍｏｌ、４．５０当量）および［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロ－パラジウム（ｉｉ）ジクロロメタン付加物（３２．８ｍｇ、０．０４０ｍｍｏｌ、０．１５当量）の１，４－ジオキサン（１ｍＬ）および水（０．５ｍＬ）中の混合物をアルゴンでフラッシ

ュし、９５℃で一晩撹拌した。残渣をＩＳＯＬＵＴＥ　ＨＭ－Ｎに吸着させ、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、１２ｇ、グラジエント（ジクロロメタン：メタノール：NH_4OH　９：１：０．０５））で精製した。生成物を含有するすべての画分を合わせ、真空中で濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ／ヘプタンを用いてトリチュレーションすると、標題化合物（４９ｍｇ、収率４８％）が淡褐色の粉末として得られた。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ：［Ｍ－Ｈ］$^+$＝３５９．３、ＥＳＩネガティブ。

【０１５７】

実施例９：６－（３－フルオロ－１Ｈ－インドール－６－イル）－５－メチル－Ｎ－［（３Ｒ）－１－メチル－３－ピペリジル］ピリダジン－３－アミン

【化１３】

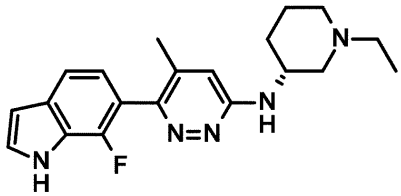


６－クロロ－５－メチル－Ｎ－［（３Ｒ）－１－メチル－３－ピペリジル］ピリダジン－３－アミン（ＣＡＳ番号２５５７３５９－５７－４、５０ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ、１．００当量）、３－フルオロ－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インドール（実施例２、工程Ａ）（８２ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ、１．５１当量）、炭酸カリウム（１３０ｍｇ、０．９４ｍｍｏｌ、４．７７当量）および１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（ｉｉ）ジクロリドジクロロメタン錯体（２０ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ、０．１２当量）の１，４－ジオキサン（１．３ｍＬ）および水（０．６５ｍＬ）中の混合物を、アルゴンでフラッシュし、９０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチルおよび水で抽出した。水層を酢酸エチルで逆抽出した。有機層を水およびブラインで洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、フィルタにかけ、真空中で濃縮した。粗生成物をＩＳＯＬＵＴＥ　ＨＭ－Ｎに吸着させ、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、グラジエント：ジクロロメタン中０％～１００％（ジクロロメタン：メタノール：NH_4OH　９：１：０．０５））で精製した。生成物を含有するすべての画分を合わせ、真空中で濃縮した。残渣をＩＳＯＬＵＴＥ　ＨＭ－Ｎに吸着させ、フラッシュクロマトグラフィー（Ｓｉ－アミン、１２ｇ、グラジエント：酢酸エチル中０％～５％メタノール）で再精製すると、標題化合物（４０ｍｇ、収率５７％）が褐色の泡状物質として得られた。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ３４０．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$、ＥＳＩポジティブ。

【０１５８】

実施例１０：Ｎ－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］－６－（７－フルオロ－１Ｈ－インドール－６－イル）－５－メチル－ピリダジン－３－アミン

【化１４】



【０１５９】

工程Ａ：７－フルオロ－６－（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－インドール

市販の６－ブロモ－５－フルオロ－１Ｈ－インドール（ＣＡＳ番号９３６９０１－９４－９、５００ｍｇ、２．３４ｍｍｏｌ、１．０当量）、市販の２－エチルヘキサン酸カリウム（ＣＡＳ番号３１６４－８５－０、９３６．９ｍｇ、５．１４ｍｍｏｌ、２．２当量

）、酢酸パラジウム（１０．７ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ、０．０２０当量）およびＸｐｈｏｓ（４４．５ｍｇ、０．０９３ｍｍｏｌ、０．０４当量）を酢酸イソプロピル（７．５ｍＬ）に溶解した。混合物を最初にアルゴンでパージし、次いで、８０℃で１時間撹拌した。その後、シリンジフィルタを用いて反応混合物をフィルタにかけ、溶媒を遠心分離機で蒸発させた。粗生成物をさらに精製することなく次の工程に使用した。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝２６２．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、ＥＳＩポジティブ。

【０１６０】

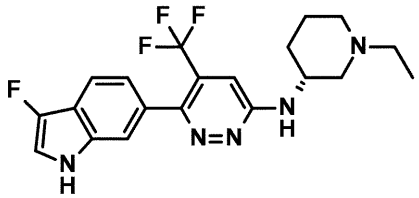
工程Ｂ：Ｎ－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］－６－（１Ｈ－インドール－６－イル）－５－メチル－ピリダジン－３－アミン

上述の７－フルオロ－６－（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－インドール（実施例１１、工程Ａ）（９７．６ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ、１．０当量）、６－クロロ－Ｎ－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］－５－メチル－ピリダジン－３－アミン（実施例１、工程Ｃ）（９７ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ、０．７当量）、［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）（２０ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ、０．０５当量）および炭酸セシウム（５３３ｍｇ、１．６ｍｍｏｌ、３．０当量）の１，４－ジオキサン（５．８ｍＬ）および水（２．９ｍＬ）中の混合物をアルゴンでフラッシュし、９０℃で撹拌した。室温に冷却した後、混合物をシリンジフィルタに通し、溶媒を減圧下で除去した。次いで、上記と同量の試薬および溶媒を再度添加し、反応物を９０℃で５日間加熱した。次いで、反応混合物を酢酸エチルで抽出し、水で２回洗浄した。水層をＥｔＯＡｃで逆抽出した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラム：ＹＭＣ－Ｔｒｉａｒｔ　Ｃ$_{18}$、１２ｎｍ、５μｍ、１００×３０ｍｍ、ＭｅＣＮ／（水＋０．１％　トリメチルアミン、グラジエント：２０％～５０％　ＭｅＣＮ）で精製すると、標題化合物（３４．３ｍｇ、収率１６％）が得られた。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝３５４．３　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１６１】

実施例１１：Ｎ－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］－６－（３－フルオロ－１Ｈ－インドール－６－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリダジン－３－アミン

【化１５】



【０１６２】

工程Ａ：ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ）－３－［［６－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリダジン－３－イル］アミノ］ピペリジン－１－カルボキシレートおよびｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ）－３－［［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）ピリダジン－３－イル］アミノ］ピペリジン－１－カルボキシレート

市販の３，６－ジクロロ－４－（トリフルオロメチル）ピリダジン（ＣＡＳ番号１０５７６７２－６８－０、１．７２ｇ、７．９３ｍｍｏｌ、１．００当量）および市販の（３Ｒ）－３－アミノピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（ＣＡＳ番号１８８１１１－７９－７、３．１８ｇ、１５．９ｍｍｏｌ、２．００当量）のＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（２．５６ｇ、３．４６ｍＬ、１９．８ｍｍｏｌ、２．５０当量）中のニート混合物を、密封管中、１３０℃で２４時間撹拌した。温かい混合物（約５０℃）を５００ｍＬの三角フラスコに注ぎ、酢酸エチル（１００ｍＬ）を使用して油状混合物を移し、水（１００ｍＬ）を添加した。室温で２０分間撹拌して、すべての成分を溶解した。次いで、混合物を酢酸エチルで抽出し、水で２回洗浄した。水層をＥｔＯＡと、最終的にブラインで逆抽出した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_{2}$、ヘプタン中０～５０％酢酸エチル）で精製すると、２つの標題化合物：淡黄色の泡状物質として

ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ）－３－［［６－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリダジン－３－イル］アミノ］ピペリジン－１－カルボキシレート（１．６７ｇ、５５％）、および淡黄色の泡状物質としてｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ）－３－［［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）ピリダジン－３－イル］アミノ］ピペリジン－１－カルボキシレート（１．０７ｇ、３５％）を得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝３８１．１（［｛３５Ｃｌ｝Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）、３８３．１（［｛３７Ｃｌ｝Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）、ＥＳＩポジティブ。

【０１６３】

工程Ｂ：６－クロロ－Ｎ－［（３Ｒ）－３－ピペリジル］－５－（トリフルオロメチル）ピリダジン－３－アミン；塩酸塩

上述のｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ）－３－［［６－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリダジン－３－イル］アミノ］ピペリジン－１－カルボキシレート（実施例１１、工程Ａ、画分１）（１．６７ｇ、４．３９ｍｍｏｌ、１．００当量）のジクロロメタン（２０ｍＬ）およびメタノール（１０ｍＬ）中の溶液に、シリンジを介して４Ｍ　ＨＣｌ（ジオキサン中）（１３．２ｇ、１０．９６ｍＬ、４３．９ｍｍｏｌ、１０．０当量）を添加した。透明な黄色の反応溶液を２３℃で１６時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮すると、標題化合物が淡黄色の泡状物質の１：１塩化水素（１．５１ｇ、９８％）として得られた。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝２８１．１（［｛３５Ｃｌ｝Ｍ＋Ｈ］＋）、２８３．１（［｛３７Ｃｌ　｝Ｍ＋Ｈ］＋）、ＥＳＩポジティブ。

【０１６４】

工程Ｃ：６－クロロ－Ｎ－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］－５－（トリフルオロメチル）ピリダジン－３－アミン

上述の６－クロロ－Ｎ－［（３Ｒ）－３－ピペリジル］－５－（トリフルオロメチル）ピリダジン－３－アミン；塩酸塩（実施例１１、工程Ｂ）（１．５１ｇ、４．２９ｍｍｏｌ、１．００当量）の超乾燥ジクロロメタン（３０ｍＬ）中の懸濁液に、アセトアルデヒド（４７１．９ｍｇ、５９７．３８μＬ、１０．７ｍｍｏｌ、２．５０当量）、続いて酢酸ナトリウム（８７８．８ｍｇ、１０．７ｍｍｏｌ、２．５０当量）を氷浴冷却下で添加した。次いで、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（１．６３ｇ、７．７１ｍｍｏｌ、１．８００当量）を０℃で添加した。反応混合物を０℃で１５分間、室温で２時間撹拌した（淡黄色の懸濁液）。ＬＣＭＳにより、生成物への完全な変換が示された。反応混合物を、$NaHCO_3$溶液（５０ｍＬ）で慎重に塩基性化した後、ジクロロメタン（３×８０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、フィルタにかけ、真空中で濃縮した。粗生成物（１．４ｇ）をＩＳＯＬＵＴＥ　ＨＭ－Ｎに吸着させ、フラッシュクロマトグラフィー（SiO_2、グラジエント：ジクロロメタン中０％～１００％（ジクロロメタン：メタノール：NH_4OH　１１０：１０：１））により精製して、標題化合物（１．０３ｇ、７６％）を淡褐色の油状物質として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝３０９．１（［｛３５Ｃｌ｝Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）、３１１．０（［｛３７Ｃｌ　｝Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）、ＥＳＩポジティブ。

【０１６５】

工程Ｄ：Ｎ－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］－６－（３－フルオロ－１Ｈ－インドール－６－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリダジン－３－アミン

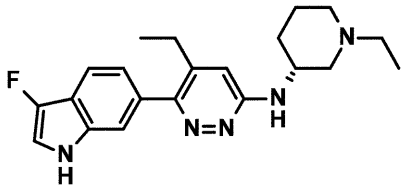
上述の６－クロロ－Ｎ－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］－５－（トリフルオロメチル）ピリダジン－３－アミン（実施例１１、工程Ｃ）（４０ｍｇ、１２９．６μｍｏｌ、１．００当量）、３－フルオロ－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インドール（実施例２、工程Ａ）（５０．７ｍｇ、１９４．３μｍｏｌ、１．５０当量）、炭酸カリウム（８５．９５ｍｇ、６２１．９μｍｏｌ、４．８００当量）および１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（ｉｉ）ジクロリドジクロロメタン錯体（１５．９ｍｇ、１９．４μｍｏｌ、０．１５当量）の１，４－ジオキサン（１ｍＬ）および水（５００μＬ）中の混合物を、アルゴンでフラッシュし、９０℃で一晩撹拌した。ＬＣＭＳにより、生成物への完全な変換が示された。反応混合物を室温に冷却し、約３０ｍＬの酢酸エチルおよび約１５

ｍＬの水で抽出した。水層を約３０ｍＬの酢酸エチルで逆抽出した。有機層を約１５ｍＬの水および約１５ｍＬのブラインで洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、フィルタにかけ、真空中で濃縮した。粗生成物をＲＰ　ＨＰＬＣ（ＧｅｍｉｎｉＮＸ、１２ｎｍ、５μｍ、１００×３０ｍｍ、ＣＡＮ／水＋０．１％　ＴＥＡ）で精製して、標題生成物（２４ｍｇ、４３％）を淡灰色の非晶質凍結乾燥固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４０８．２　［Ｍ＋Ｈ］＋、ＥＳＩポジティブ。

【０１６６】

実施例１２：５－エチル－Ｎ－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］－６－（３－フルオロ－１Ｈ－インドール－６－イル）ピリダジン－３－アミン

【化１６】



【０１６７】

工程Ａ：（３Ｒ）－３－［（６－クロロ－５－エチル－ピリダジン－３－イル）アミノ］ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルおよび（３Ｒ）－３－［（６－クロロ－４－エチル－ピリダジン－３－イル）アミノ］ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル

密封管に、（３Ｒ）－３－アミノピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（ＣＡＳ番号１８８１１１－７９－７、４．５３ｇ、２２．６ｍｍｏｌ、２．００当量）および３，６－ジクロロ－４－エチル－ピリダジン（２．０ｇ、１１．３ｍｍｏｌ、１．００当量）のＤＩＰＥＡ（３．６５ｇ、４．９３ｍＬ、２８．２ｍｍｏｌ、２．５０当量）中のニート混合物を密封し、１３０℃（予熱した油浴）で３時間撹拌した。ＬＣＭＳにより、ｒｔ＝１．１６分でいくらかの生成物が示され、ｒｔ＝０．９５分でまだ残っている出発物質が示された。褐色のニート反応混合物を再度密封し、１３０℃（予熱した油浴）で１６時間（一晩）撹拌を続けた。ＬＣＭＳにより、ｒｔ＝１．１７分およびｒｔ＝１．２３分で２つの位置異性体への完全な変換が示された。粘性のある褐色の反応混合物を、温かい（約５０℃）水（約１００ｍＬ）に注ぎ、酢酸エチル（約５０ｍＬ）を使用して油状混合物を移した。褐色の反応溶液を１０分間撹拌し、分液漏斗に移し、酢酸エチルで２回（２×約１００ｍＬ）抽出した。有機層を水（約５０ｍＬ）およびブライン（約５０ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、フィルタにかけ、真空中で濃縮した。褐色の粗生成物をＩＳＯＬＵＴＥ　ＨＭ－Ｎに吸収させ、フラッシュクロマトグラフィー（SiO_2、ヘプタン中０％～４０％酢酸エチル）で精製すると、（３Ｒ）－３－［（６－クロロ－５－エチル－ピリダジン－３－イル）アミノ］ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１．３２ｇ、３４％）が淡黄色の泡状物質として得られた。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝３４１．１（［｛３５Ｃｌ｝Ｍ＋Ｈ］＋）、３４１．１（［｛３７Ｃｌ　｝Ｍ＋Ｈ］＋）、ＥＳＩポジティブ。さらに、淡黄色の泡状物質として、（３Ｒ）－３－［（６－クロロ－４－エチル－ピリダジン－３－イル）アミノ］ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（５４５ｍｇ、１３％）が淡黄色の泡状物質として得られた。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝３４１．１（［｛３５Ｃｌ｝Ｍ＋Ｈ］＋）、３４１．１（［｛３７Ｃｌ　｝Ｍ＋Ｈ］＋）、ＥＳＩポジティブ。

【０１６８】

工程Ｂ：（６－クロロ－５－エチル－ピリダジン－３－イル）－［（３Ｒ）－３－ピペリジル］アミン；塩酸塩

上述の（３Ｒ）－３－［（６－クロロ－５－エチル－ピリダジン－３－イル）アミノ］ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（実施例１２、工程Ａ）（９４３ｍｇ、２．７７ｍｍｏｌ、１．００当量）のジクロロメタン（１０ｍＬ）およびメタノー

ル（５ｍＬ）中の溶液に、１，４－ジオキサン中の４Ｍ　ＨＣｌ（８．３０ｇ、６．９２ｍＬ、２７．７ｍｍｏｌ、１０．０当量）を周囲温度で滴下した。反応混合物を２３℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳにより、生成物への完全な変換が示された。反応混合物を蒸発させると、標題生成物が１：１塩化水素（７８６ｍｇ、９７．３７％）の淡黄色の固体として得られた。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝２４１．１（[｛３５Ｃｌ｝Ｍ＋Ｈ]$^{+}$）、２４３．１（[｛３７Ｃｌ　｝Ｍ＋Ｈ]$^{+}$）、ＥＳＩポジティブ。

【０１６９】

工程Ｃ：（６－クロロ－５－エチル－ピリダジン－３－イル）－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］アミン

上述の（６－クロロ－５－エチル－ピリダジン－３－イル）－［（３Ｒ）－３－ピペリジル］アミン；塩酸塩（実施例１２、工程Ｂ）（４００ｍｇ、１．４４ｍｍｏｌ、１．００当量）の超乾燥ジクロロメタン（１５ｍＬ）中の懸濁液に、アセトアルデヒド（１５８．９ｍｇ、２０３．７μＬ、３．６１ｍｍｏｌ、２．５０当量）を添加し、続いて酢酸ナトリウム（２９５．９ｍｇ、３．６１ｍｍｏｌ、２．５０当量）を氷浴冷却下で添加した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（５６２．６ｍｇ、２．６５ｍｍｏｌ、１．８０当量）を０℃で添加した。反応混合物を０℃で５分間、室温で３時間撹拌した（反応混合物は茶色がかった色に変化した）。ＬＣＭＳにより、生成物への完全な変換が示された。反応混合物を$NaHCO_3$溶液（２５ｍＬ）で慎重に塩基性化し、その後、ジクロロメタンジクロロメタン（３×６０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、フィルタにかけ、真空中で濃縮した。粗生成物をＩＳＯＬＵＴＥ　ＨＭ－Ｎに吸着させ、フラッシュクロマトグラフィー（SiO_2、グラジエント：ジクロロメタン中０％～１００％（ジクロロメタン：メタノール：NH_4OH１１０：１０：１））で精製すると、標題化合物（２０４ｍｇ、収率５２．６％）が淡褐色の油状物質として得られた。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝２６９．１（[｛３５Ｃｌ｝Ｍ＋Ｈ]＋）、２７１．１（[｛３７Ｃｌ　｝Ｍ＋Ｈ]＋）、ＥＳＩポジティブ。

【０１７０】

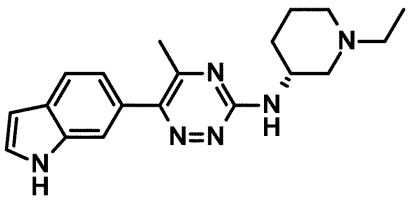
工程Ｄ：５－エチル－Ｎ－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］－６－（３－フルオロ－１Ｈ－インドール－６－イル）ピリダジン－３－アミン

上述の（６－クロロ－５－エチル－ピリダジン－３－イル）－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］アミン（６５ｍｇ、２４１．８２μｍｏｌ、１．０当量）、３－フルオロ－６－（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－インドール（実施例２、工程Ａ）（９７．６４ｍｇ、３６２．７４μｍｏｌ、１．５当量）、炭酸カリウム（１６０．４３ｍｇ、１．１６ｍｍｏｌ、４．８当量）および１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（ｉｉ）ジクロリドジクロロメタン錯体（２９．６２ｍｇ、３６．２７μｍｏｌ、０．１５当量）の１，４－ジオキサン（２ｍＬ）および水（１ｍＬ）中の混合物をアルゴンでフラッシュし、９０℃で４時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチル（３０ｍＬ）および水（３０ｍＬ）で抽出した。水層を酢酸エチル（３０ｍＬ）で逆抽出した。有機層を水（２０ｍＬ）およびブライン（２０ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、フィルタにかけ、真空中で濃縮した。粗生成物をＩＳＯＬＵＴＥ　ＨＭ－Ｎに吸着させ、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、グラジエント：ジクロロメタン中０％～１００％（ジクロロメタン：メタノール：NH_4OH１１０：１０：１））で精製し、続いてヘプタン／酢酸エチル（１：１）で結晶化すると、標題化合物（２２ｍｇ、収率２４％）が淡褐色の固体として得られた。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ：３６８．２　[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$、ＥＳＩポジティブ。

【０１７１】

実施例１３：Ｎ－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］－６－（１Ｈ－インドール－６－イル）－５－メチル－１，２，４－トリアジン－３－アミン

【化１７】



【０１７２】

工程Ａ：６－クロロ－Ｎ－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］－５－メチル－１，２，４－トリアジン－３－アミン

３，６－ジクロロ－５－メチル－１，２，４－トリアジン（ＣＡＳ番号１３２４３４－８２－３、１，００ｇ、６．１ｍｍｏｌ、１．０当量）および［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］アミン（ＣＡＳ番号１０２０３９６－２６－２、１．２４ｇ、９．１５ｍｍｏｌ、１．５当量）の１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）中の混合物に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（８１４ｍｇ、１．１ｍＬ、６．３ｍｍｏｌ、１．０３当量）を添加した。反応混合物を室温で１６時間撹拌した。反応混合物をジクロロメタンおよび水で抽出した。有機層を食塩水で洗浄した。水層をジクロロメタンで２回逆抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、フィルタにかけ、真空中で濃縮した。粗生成物をＩＳＯＬＵＴＥ　ＨＭ－Ｎに吸着させ、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、４０ｇ、グラジエント：ジクロロメタン中０％～１０％メタノール）で精製すると、標題化合物（１．３２ｇ、収率８０％）が緑色の固体として得られた。ｍ／ｚ　２５６．３［Ｍ＋Ｈ］＋、ＥＳＩポジティブ。この工程を上記のように繰り返して、次の工程に進んだ。

【０１７３】

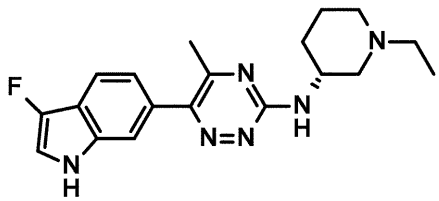
工程Ｂ：Ｎ－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］－６－（１Ｈ－インドール－６－イル）－５－メチル－１，２，４－トリアジン－３－アミン

上述の６－クロロ－Ｎ－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］－５－メチル－１，２，４－トリアジン－３－アミン（実施例１３、工程Ａ）（５０ｍｇ、１９６μｍｏｌ、１．００当量）、１Ｈ－インドール－６－イルボロン酸（４７ｍｇ、２９３μｍｏｌ、１．５０当量、ＣＡＳ番号１４７６２１－１８－９）、炭酸セシウム（１９１ｍｇ、５８７μｍｏｌ、３．０当量）および１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（ｉｉ）ジクロリドジクロロメタン錯体（１４ｍｇ、１９．６μｍｏｌ、０．１当量）を、１，４－ジオキサン（２．０ｍＬ）および水（１．０ｍＬ）に溶解した。混合物をアルゴンでフラッシュし、ＬＣＭＳにより出発物質の消費が示されるまで９０℃で撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチル（３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、フィルタにかけ、真空中で濃縮した。粗製物質を分取ＨＰＬＣ（Ｇｅｍｉｎｉ　ＮＸ、１２ｎｍ、５μｍ、１００×３０ｍｍ、ＭｅＣＮ／水＋０．１％　ＴＥＡ）で精製すると、標題化合物（２４．６ｍｇ、収率３７％）が得られた。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝３３７．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、ＥＳＩポジティブ。

【０１７４】

実施例１４：Ｎ－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］－６－（３－フルオロ－１Ｈ－インドール－６－イル）－５－メチルｌ－１，２，４－トリアジン－３－アミン

【化１８】

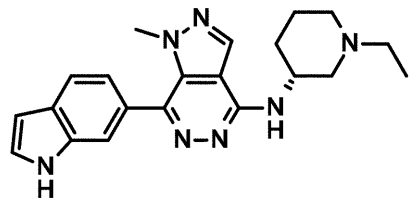


上述の６－クロロ－Ｎ－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］－５－メチル－１，２，４－トリアジン－３－アミン（実施例１３、工程Ａ）（７９ｍｇ、３０８．９μｍｏｌ、１．００当量）、３－フルオロ－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インドール（実施例２、工程Ａ）（１２４．７ｍｇ、４６３．３μｍｏｌ、１．５０当量）、炭酸カリウム（２０４．９ｍｇ、１．４８ｍｍｏｌ、４．８０当量）および１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（ｉｉ）ジクロリドジクロロメタン錯体（３７．８ｍｇ、４６．３μｍｏｌ、０．１５当量）の１，４－ジオキサン（２．３８ｍＬ）および水（１．１９ｍＬ）中の混合物をアルゴンでフラッシュし、９０℃で一晩撹拌した。ＬＣＭＳにより、生成物への完全な変換が示された。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチル（３０ｍＬ）および水（３０ｍＬ）で抽出した。水層を酢酸エチル（３０ｍＬ）で逆抽出した。有機層を水（２０ｍＬ）およびブライン（２０ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、フィルタにかけ、真空中で濃縮した。粗生成物をＩＳＯＬＵＴＥ　ＨＭ－Ｎに吸着させ、フラッシュクロマトグラフィー（SiO_2、グラジエント：ジクロロメタン中０％～１００％（ジクロロメタン：メタノール：NH_4OH　１１０：１０：１））で精製し、続いてヘプタン／酢酸エチル（１：１）で結晶化すると、標題化合物（５２ｍｇ、収率４５％）が灰色の固体として得られた。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝３５５．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$、ＥＳＩポジティブ。

【０１７５】

実施例１５：Ｎ－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］－７－（１Ｈ－インドール－６－イル）－１－メチル－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン

【化１９】



【０１７６】

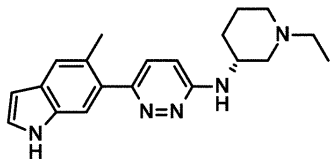
工程Ａ：ジエチル２－メチルピラゾール－３，４－ジカルボキシレート

ジエチル１Ｈ－ピラゾール－４，５－ジカルボキシレート（４．００ｇ、１８．９ｍｍｏｌ、１．０当量）のＭｅＣＮ（６０ｍＬ）中の溶液に、炭酸カリウム（５．２１ｇ、３７．７ｍｍｏｌ、２．０当量）を添加した。混合物を２０℃で０．５時間撹拌し、次いで、ヨードメタン（４．０１ｇ、２８．３ｍｍｏｌ、１．５当量）を混合物に添加した。混合物を２０℃で１２時間撹拌した。反応が完了したら（ＴＬＣ：ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝３：１）、混合物をH_2O（１００ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×３）で抽出した。有機相をブライン（１００ｍＬ×２）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、フィルタにかけ、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル：酢酸エチル、５：１～２：１）で精製すると、標題化合物（１．３５ｇ、収率３２％）が無色の油状物質として得られた。^1H　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ＝７．８８（ｓ，１Ｈ）、４．３７、４．２１（ｑ，各２Ｈ）、３．９４（ｓ，３Ｈ）、１．３４－１．２１（ｍ，６Ｈ）。

【０１７７】
工程Ｂ：１－メチルピラゾロ［３，４－ｄ］ピリダジン－４，７－ジオール
ジエチル２－メチルピラゾール－３，４－ジカルボキシレート（１．１ｇ、４．８６ｍｍｏｌ、１．０当量）のメタノール（２０ｍＬ）中の溶液に、ヒドラジン一水和物（０．７１ｍＬ、１４．６ｍｍｏｌ、３．０当量）を添加した。混合物を２０℃で２４時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をＲＰフラッシュ（ＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（０．１％　ＮＨ$_3$．Ｈ$_2$Ｏ水性－ＭｅＣＮ条件）で精製し、続いて凍結乾燥すると、標題化合物（１００ｍｇ、収率１２％）が白色の固体として得られた。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　１６７．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$、ＥＳＩポジティブ。
【０１７８】
工程Ｃ：４，７－ジクロロ－１－メチル－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリダジン
上述の１－メチルピラゾロ［３，４－ｄ］ピリダジン－４，７－ジオール（２００ｍｇ、１．２０ｍｍｏｌ、１．０当量）のＰＯＣｌ$_3$（２．０ｍＬ）中の混合物を６０℃で１２時間撹拌した。反応が完了したら、混合物を減圧下で濃縮して、標題化合物（２２０ｍｇ、収率９０％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　２０２．８　［Ｍ＋Ｈ］＋、ＥＳＩポジティブ。
【０１７９】
工程Ｄ：７－クロロ－Ｎ－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］－１－メチル－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン
上述の４，７－ジクロロ－１－メチル－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリダジン（２００ｍｇ、０．９９ｍｍｏｌ、１．０当量）および（３Ｒ）－１－エチルピペリジン－３－アミン（ＣＡＳ番号１０２０３９６－２６－２、１５２ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ、１．２０当量）のＮＭＰ（１ｍＬ）中溶液に、炭酸カリウム（２７２ｍｇ、１．９７ｍｍｏｌ、２．０当量）を添加した。混合物を８５℃に加熱し、Ｎ$_2$下で１６時間撹拌した。反応が完了したら、反応混合物を２０℃に冷却し、逆相フラッシュ（ＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ　０．１％　ＴＦＡ水性－ＡＣＮ条件）によって精製し、引き続いて凍結乾燥すると、標題化合物（７０ｍｇ、収率２４％）が黄色の固体として得られた。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　２９５．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$、ＥＳＩポジティブ。合成は上記のように繰り返した。
【０１８０】
工程Ｅ：Ｎ－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］－７－（１Ｈ－インドール－６－イル）－１－メチル－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン
７－クロロ－Ｎ－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］－１－メチル－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン（１００ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ、１．００当量）、１Ｈ－インドール－６－イルボロン酸（ＣＡＳ番号１４７６２１－１８－９、１００ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ、１．８３当量）、炭酸カリウム（２２５ｍｇ、１．６３ｍｍｏｌ、４．８０当量）および１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（ｉｉ）ジクロリドジクロロメタン錯体（４２ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ、０．１５当量）の１，４－ジオキサン（２．０ｍＬ）および水（１．０ｍＬ）中の混合物をアルゴンでフラッシュし、９５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、次いで、酢酸エチルおよび水で抽出した。水層を酢酸エチルで逆抽出した。有機層を水およびブラインで洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、フィルタにかけ、真空中で濃縮した。粗生成物をＩＳＯＬＵＴＥ　ＨＭ－Ｎに吸着させ、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、１２ｇ、グラジエント：ジクロロメタン中０％～１００％（ジクロロメタン：メタノール：ＮＨ$_4$ＯＨ　９：１：０．０５））で精製した。生成物を含有するすべての画分を合わせ、真空中で濃縮した。残渣をＩＳＯＬＵＴＥ　ＨＭ－Ｎに吸着させ、フラッシュクロマトグラフィー（Ｓｉ－アミン、１２ｇ、グラジエント：酢酸エチル中０％～５％メタノール）で再度精製すると、標題化合物（７０ｍｇ、収率５２％）が灰白色の泡状物質として得られた。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　３７６．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$、ＥＳＩポジティブ。
【０１８１】

実施例１６：Ｎ－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］－６－（５－メチル－１Ｈ－インドール－６－イル）ピリダジン－３－アミン

【化２０】



【０１８２】

工程Ａ：６－クロロ－Ｎ－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］ピリダジン－３－アミン

３，６－ジクロロピリダジン（ＣＡＳ番号１４１－３０－０、０．６００ｇ、４．０３ｍｍｏｌ、１．００当量）および（３Ｒ）－１－エチルピペリジン－３－アミン（ＣＡＳ番号１０２０３９６－２６－２、６２０ｍｇ、４．８４ｍｍｏｌ、１．２０当量）のＮ－メチル－２－ピロリジノン（３．４ｍＬ）中の混合物に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１．３３ｇ、１．８ｍＬ、１０．３ｍｍｏｌ、２．５６当量）を添加した。反応混合物を１２０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチルおよび５％　ＬｉＣｌ水溶液で抽出した。水層を酢酸エチルで逆抽出した。有機層を５％　ＬｉＣｌ水溶液で２回、水で１回、ブラインで１回洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、フィルタにかけ、真空中で濃縮した。粗生成物をＩＳＯＬＵＴＥ　ＨＭに吸着させ、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、２５ｇ、グラジエント：ジクロロメタン中０％～１００％（ジクロロメタン：メタノール：NH_4OH　９：１：０．０５））で精製して、標題化合物（５６７ｍｇ、収率５６％）を淡黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ２４１．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$、ＥＳＩポジティブ。

【０１８３】

工程Ｂ：５－メチル－６－（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－インドール

６－ブロモ－５－メチル－１Ｈ－インドール（ＣＡＳ番号２４８６０２－１６－６、３３０ｍｇ、１．５７ｍｍｏｌ、１．００当量）およびビス（ピナコラト）ジボロン（４７８ｍｇ、１．８８ｍｍｏｌ、１．２０当量）の１，４－ジオキサン（３．７ｍＬ）中の溶液に、酢酸カリウム（４６２ｍｇ、４．７１ｍｍｏｌ、３．００当量）、続いて１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（ＩＩ）ジクロリドジクロロメタン錯体（１３０ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ、０．１０当量）を添加した。反応混合物をアルゴンでフラッシュし、９０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、ＩＳＯＬＵＴＥ　ＨＭ－Ｎに吸着させ、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、２５ｇ、グラジエント：ヘプタン中０％～２０％酢酸エチル）で精製して、標題化合物（１８２ｍｇ、収率４３％）を淡黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ２５８．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$、ＥＳＩポジティブ。

【０１８４】

工程Ｃ：Ｎ－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］－６－（５－メチル－１Ｈ－インドール－６－イル）ピリダジン－３－アミン

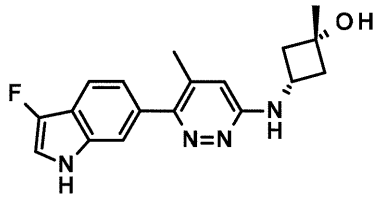
６－クロロ－Ｎ－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］ピリダジン－３－アミン（実施例１６、工程Ａ）（６０ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ、１．００当量）、５－メチル－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インドール（実施例１５、工程Ｂ）（１００ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ、１．５６当量）、炭酸カリウム（１５６ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ、４．７７当量）および１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（ＩＩ）ジクロリドジクロロメタン錯体（２４ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ、０．１２当量）の１，４－ジオキサン（１．６ｍＬ）および水（０．８０ｍＬ）中の混合物を、アルゴンでフラッシュし、１００℃で４時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチルおよび水で抽出した。水層を酢酸エチ

ルで逆抽出した。有機層を水およびブラインで洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、フィルタにかけ、真空中で濃縮した。粗生成物をＩＳＯＬＵＴＥ　ＨＭ－Ｎに吸着させ、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、１２ｇ、グラジエント：ジクロロメタン中０％～１００％（ジクロロメタン：メタノール：NH_4OH　９：１：０．０５））で精製した。生成物を含有するすべての画分を合わせ、真空中で濃縮した。残渣を、酢酸エチルを用いてトリチュレーションすると、標題化合物（５０ｍｇ、収率６０％）が暗褐色の固体として得られた。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ３３６．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$、ＥＳＩポジティブ。

【０１８５】

実施例１７：３－［［６－（３－フルオロ－１Ｈ－インドール－６－イル）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］アミノ］－１－メチル－シクロブタノール

【化２１】



【０１８６】

工程Ａ：３－［（６－クロロ－５－メチル－ピリダジン－３－イル）アミノ］－１－メチル－シクロブタノールおよび３－［（６－クロロ－４－メチル－ピリダジン－３－イル）アミノ］－１－メチル－シクロブタノール

３，６－ジクロロ－４－メチル－ピリダジン（ＣＡＳ番号１９０６４－６４－３、３００ｍｇ、１．８４ｍｍｏｌ、１．００当量）のＮ－メチル－２－ピロリジノン（３．０ｍＬ）中の溶液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（９６２ｍｇ、１．３ｍＬ、７．４４ｍｍｏｌ、４．０４当量）およびシス－３－アミノ－１－メチル－シクロブタノール塩酸塩（ＣＡＳ番号１５２３６０６－２３－６、２５３ｍｇ、１．８４ｍｍｏｌ、１．００当量）を添加した。混合物を、マイクロ波照射下１８０℃で２時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチルおよび１０％　ＬｉＣｌ水溶液で抽出した。水層を酢酸エチルで逆抽出した。有機層を１０％　ＬｉＣｌ水溶液で２回、水で１回、ブラインで１回洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、フィルタにかけ、真空中で濃縮した。粗生成物をＩＳＯＬＵＴＥ　ＨＭ－Ｎに吸着させ、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、２４ｇ、グラジエント：ジクロロメタン中０％～５％メタノール）で精製すると、３－［（６－クロロ－５－メチル－ピリダジン－３－イル）アミノ］－１－メチル－シクロブタノール（１００ｍｇ、収率２３％）が灰白色の固体として得られ；ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ２２８．０　［Ｍ＋Ｈ］$^+$、ＥＳＩポジティブ、さらに３－［（６－クロロ－４－メチル－ピリダジン－３－イル）アミノ］－１－メチル－シクロブタノール（７０ｍｇ、収率１６％）が灰白色の固体として得られた；ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　２２８．１　［Ｍ＋Ｈ］$^+$、ＥＳＩポジティブ。

【０１８７】

工程Ｂ：３－［［６－（３－フルオロ－１Ｈ－インドール－６－イル）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］アミノ］－１－メチル－シクロブタノール

３－［（６－クロロ－５－メチル－ピリダジン－３－イル）アミノ］－１－メチル－シクロブタノール（実施例１７、工程Ａ）（６０ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ、１．００当量）、３－フルオロ－６－（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－インドール（実施例２、工程Ａ）（１１０ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ、１．６０当量）、炭酸カリウム（１７５ｍｇ、１．２７ｍｍｏｌ、５．０６当量）および１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（ＩＩ）ジクロリドジクロロメタン錯体（２８ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ、０．１４当量）の１，４－ジオキサ

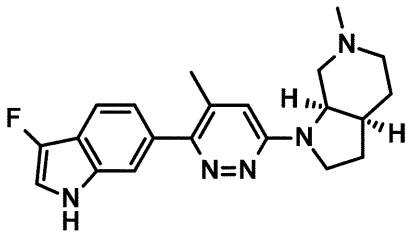
ン（１．６ｍＬ）および水（０．８０ｍＬ）中の混合物を、アルゴンでフラッシュし、９０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチルおよび水で抽出した。水層を酢酸エチルで逆抽出した。有機層を水およびブラインで洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、フィルタにかけ、真空中で濃縮した。粗生成物をＩＳＯＬＵＴＥ　ＨＭ－Ｎに吸着させ、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、１２ｇ、グラジエント：ジクロロメタン中０％～１００％（ジクロロメタン：メタノール：NH_4OH　９：１：０．０５））で精製して、標題化合物（５２ｍｇ、収率５７％）を褐色の泡状物質として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ３２７．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$、ＥＳＩポジティブ。

【０１８８】

実施例１８Ａおよび１８Ｂ：

（３ａＳ，７ａＲ）－１－［６－（３－フルオロ－１Ｈ－インドール－６－イル）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－６－メチル－３，３ａ，４，５，７，７ａ－ヘキサヒドロ－２Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジンおよび（３ａＲ，７ａＳ）－１－［６－（３－フルオロ－１Ｈ－インドール－６－イル）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－６－メチル－３，３ａ，４，５，７，７ａ－ヘキサヒドロ－２Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン

【化２２】



【０１８９】

工程Ａ：ｔｅｒｔ－ブチル－１－（６－クロロ－５－メチル－ピリダジン－３－イル）－３，３ａ，４，５，７，７ａ－ヘキサヒドロ－２Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－６－カルボキシレート

１，２，３，３ａ，４，５，７，７ａ－オクタヒドロピロロ［２，３－$_c$］ピリジン－６－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（ＣＡＳ番号１１９６１４７－２７－９、２．３３ｇ、１０．３１ｍｍｏｌ、１．４当量）、３，６－ジクロロ－４－メチル－ピリダジン（ＣＡＳ番号１９０６４－６４－３、１．２ｇ、７．３６ｍｍｏｌ、１．０当量）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（２．５７ｍＬ、１４．７ｍｍｏｌ、２．０当量）のＮ－メチル－２－ピロリジノン（３ｍＬ）中の混合物を、１３０℃で２４時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（２×８０ｍＬ）および半飽和$NaHCO_3$で抽出した。有機層を水（８０ｍＬ）およびブライン（８０ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、フィルタにかけ、真空中で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ヘプタン中０％～５０％酢酸エチル）で精製すると、標題化合物（１．４９ｇ、収率５７％）が淡黄色の固体として得られた。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ３５３．３（［{^{35}Ｃｌ}Ｍ＋Ｈ］＋）、３５５．３（［{^{37}Ｃｌ}Ｍ＋Ｈ］$^+$）、ＥＳＩポジティブ。

【０１９０】

工程Ｂ：１－（６－クロロ－５－メチル－ピリダジン－３－イル）－２，３，３ａ，４，５，６，７，７ａ－オクタヒドロピロロ［２，３－ｃ］ピリジン塩酸塩

ｔｅｒｔ－ブチル－１－（６－クロロ－５－メチル－ピリダジン－３－イル）－３，３ａ，４，５，７，７ａ－ヘキサヒドロ－２Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－６－カルボキシレート（１．４８ｇ、４．１９ｍｍｏｌ、１．０当量）を、ジクロロメタン（１２．７ｍＬ）およびメタノール（６．４ｍＬ）に溶解した。１，４－ジオキサン中４Ｍ　ＨＣｌ（９．４ｍＬ、３７．８ｍｍｏｌ、９．０当量）を反応混合物に滴下し、これを２３℃で３時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮すると、標題化合物（１．４０ｇ、収率

９９％）が橙色の固体として得られた。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　２５３．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、ＥＳＩポジティブ。

【０１９１】

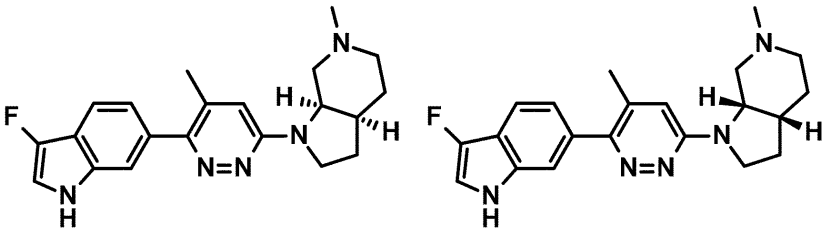
工程Ｃ：１－（６－クロロ－５－メチル－ピリダジン－３－イル）－６－メチル－３，３ａ，４，５，７，７ａ－ヘキサヒドロ－２Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン

１－（６－クロロ－５－メチル－ピリダジン－３－イル）－２，３，３ａ，４，５，６，７，７ａ－オクタヒドロピロロ［２，３－ｃ］ピリジン塩酸塩（１．４ｇ、４．１６ｍｍｏｌ、１．０当量）を１，２－ジクロロエタン（４０．０ｍＬ）に溶解し、トリエチルアミン（６４９ｍｇ、０．８９ｍＬ、６．４１ｍｍｏｌ、１．５４当量）を添加した。反応混合物を２３℃で５分間撹拌した。次いで、ホルムアルデヒド（３７％水溶液、７５８ｍｇ、０．７０ｍＬ、９．３３ｍｍｏｌ、２．２４当量）を添加し、続いてトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（ＣＡＳ番号５６５５３－６０－７、３．５３ｇ、１６．７ｍｍｏｌ、４．０当量）を少量ずつ添加した。反応混合物を室温で１時間撹拌した。その後、反応混合物を飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液で慎重にクエンチし、ジクロロメタン（５×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、フィルタにかけ、真空中で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、グラジエント：ジクロロメタン中０％～５％メタノール）で精製すると、標題化合物（１．２ｇ、収率９７％）が淡黄色の固体として得られた。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　２６７．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、ＥＳＩポジティブ。

【０１９２】

工程Ｄ：（３ａＳ，７ａＲ）－１－［６－（３－フルオロ－１Ｈ－インドール－６－イル）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－６－メチル－３，３ａ，４，５，７，７ａ－ヘキサヒドロ－２Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（Ａ）および（３ａＲ，７ａＳ）－１－［６－（３－フルオロ－１Ｈ－インドール－６－イル）－５－メチル－ピリダジン－３－イル］－６－メチル－３，３ａ，４，５，７，７ａ－ヘキサヒドロ－２Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（Ｂ）

【化２３】



上述の１－（６－クロロ－５－メチル－ピリダジン－３－イル）－６－メチル－３，３ａ，４，５，７，７ａ－ヘキサヒドロ－２Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（８４ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ、１．０当量）、３－フルオロ－６－（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－インドール（１１３ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ、１．４０当量）、炭酸カリウム（１９８ｍｇ、１．４４ｍｍｏｌ、４．８０当量）および１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（ｉｉ）ジクロリドジクロロメタン錯体（ＣＡＳ番号９５４６４－０５－４、３７ｍｇ、０．０４５ｍｍｏｌ、０．１５当量）の１，４－ジオキサン（２ｍＬ）および水（１ｍＬ）中の混合物をアルゴンでフラッシュし、９０℃で６時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチル（３０ｍＬ）および水（３０ｍＬ）で抽出した。水層を酢酸エチル（３０ｍＬ）で逆抽出した。有機層を水（２０ｍＬ）およびブライン（２０ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、フィルタにかけ、真空中で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、グラジエント：ジクロロメタン中０％～１００％（ジクロロメタン：メタノール：ＮＨ$_4$ＯＨ　１１０：１０：１））で精製すると、標題化合物（８４ｍｇ、収率７３％）が淡褐色の固体として得られた。キラル分離をＳＦＣ（カラムキラルＡＤ－Ｈ、５μｍ、２５０×２０ｍｍ；溶出：ＣＯ$_2$中３５％

メタノール）によって行い、第１の溶出標題化合物Ａ（２８ｍｇ、収率３４％）を淡褐色の固体として、第２の溶出標題化合物Ｂ（３２ｍｇ、収率３９％）を淡褐色の固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　３６６．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、ＥＳＩポジティブ。

【０１９３】

実施例Ａ

式Ｉｂの化合物は、以下の組成の錠剤を生産するために、有効成分として、それ自体公知の様式で使用され得る：

	錠剤あたり
有効成分	２００ｍｇ
微結晶セルロース	１５５ｍｇ
コーンスターチ	２５ｍｇ
タルク	２５ｍｇ
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	２０ｍｇ
	４２５ｍｇ

【０１９４】

実施例Ｂ

式Ｉｂの化合物は、以下の組成のカプセル剤を生産するために、有効成分として、それ自体公知の様式で使用され得る：

	カプセル剤あたり
有効成分	１００．０ｍｇ
コーンスターチ	２０．０ｍｇ
ラクトース	９５．０ｍｇ
タルク	４．５ｍｇ
ステアリン酸マグネシウム	０．５ｍｇ
	２２０．０ｍｇ

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/064634

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/5025 A61P1/16 A61P3/00 A61P9/00 A61P11/00
A61P13/12 A61P17/00 A61P25/00 A61P29/00 A61P35/00
A61P37/00 C07D401/14 A61K31/501 C07D401/04 C07D471/04
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2020/234715 A1 (NOVARTIS AG [CH]) 26 November 2020 (2020-11-26) see biotests; page 138 - page 140; claims; examples	1-36
A	WO 2007/137030 A2 (ABBOTT LAB [US]; JI JIANGUO [US] ET AL.) 29 November 2007 (2007-11-29) claims; examples	1-36
A	WO 2006/042289 A2 (NEUROGEN CORP [US]; BAKTHAVATCHALAM RAJAGOPAL [US] ET AL.) 20 April 2006 (2006-04-20) claims; examples	1-36

-/--

[x] Further documents are listed in the continuation of Box C. [x] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
28 August 2023	07/09/2023

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Bedel, Christian

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/064634

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
T	Anonymous: "Pyroptosis - Wikipedia", , 17 April 2022 (2022-04-17), pages 1-11, XP055933473, Retrieved from the Internet: URL:https://en.wikipedia.org/wiki/Pyroptosis [retrieved on 2022-06-21] the whole document	
A	WO 2021/209552 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE]) 21 October 2021 (2021-10-21) claims; examples	1-15

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2023/064634

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2020234715 A1	26-11-2020	AR 119731 A1	05-01-2022
		AU 2020277738 A1	18-11-2021
		BR 112021022796 A2	12-04-2022
		CA 3138226 A1	26-11-2020
		CL 2021003012 A1	09-09-2022
		CN 113784957 A	10-12-2021
		CO 2021015030 A2	30-11-2021
		CR 20210552 A	26-11-2021
		CU 20210094 A7	06-06-2022
		DO P2021000228 A	15-12-2021
		EC SP21080740 A	30-12-2021
		EP 3969441 A1	23-03-2022
		IL 287042 A	01-12-2021
		JP 2022532354 A	14-07-2022
		KR 20220008887 A	21-01-2022
		PE 20220133 A1	27-01-2022
		SG 11202111029P A	30-12-2021
		TW 202110809 A	16-03-2021
		US 2020361898 A1	19-11-2020
		US 2020361899 A1	19-11-2020
		US 2022251067 A1	11-08-2022
		WO 2020234715 A1	26-11-2020
WO 2007137030 A2	29-11-2007	AT 529423 T	15-11-2011
		AU 2007253950 A1	29-11-2007
		BR PI0711588 A2	16-11-2011
		CA 2647830 A1	29-11-2007
		CN 101448825 A	03-06-2009
		CN 102516241 A	27-06-2012
		CY 1112531 T1	09-12-2015
		DK 2018380 T3	23-01-2012
		EC SP088918 A	30-12-2008
		EP 2018380 A2	28-01-2009
		EP 2431368 A1	21-03-2012
		ES 2373792 T3	08-02-2012
		ES 2525076 T3	17-12-2014
		GT 200800248 A	02-12-2009
		HK 1122569 A1	22-05-2009
		HR P20110917 T1	31-03-2012
		JP 5420398 B2	19-02-2014
		JP 5834051 B2	16-12-2015
		JP 2009537562 A	29-10-2009
		JP 2014058506 A	03-04-2014
		JP 2016053056 A	14-04-2016
		KR 20090018972 A	24-02-2009
		MY 147661 A	31-12-2012
		NZ 573735 A	28-10-2011
		NZ 589784 A	25-05-2012
		PL 2018380 T3	31-05-2012
		PT 2018380 E	17-01-2012
		RS 52062 B	30-06-2012
		RU 2008150331 A	27-06-2010
		RU 2011120802 A	27-11-2012
		SI 2018380 T1	29-02-2012
		TW 200813045 A	16-03-2008
		UA 92083 C2	27-09-2010
		US 2008045539 A1	21-02-2008
		US 2010305089 A1	02-12-2010

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2023/064634

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		WO 2007137030 A2	29-11-2007
		ZA 200810687 B	26-05-2010
		ZA 201001298 B	25-01-2012
WO 2006042289 A2	20-04-2006	AR 051325 A1	03-01-2007
		AU 2005295091 A1	20-04-2006
		CA 2584081 A1	20-04-2006
		EP 1811845 A2	01-08-2007
		JP 2008515988 A	15-05-2008
		TW 200621251 A	01-07-2006
		US 2006111337 A1	25-05-2006
		WO 2006042289 A2	20-04-2006
WO 2021209552 A1	21-10-2021	AU 2021257619 A1	15-12-2022
		BR 112022020807 A2	29-11-2022
		CA 3174837 A1	21-10-2021
		CN 115427110 A	02-12-2022
		EP 4135843 A1	22-02-2023
		JP 2023522016 A	26-05-2023
		KR 20230002676 A	05-01-2023
		US 2023203044 A1	29-06-2023
		WO 2021209552 A1	21-10-2021

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/53 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/53		
Ａ６１Ｋ	*31/5025(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/5025		
Ａ６１Ｐ	*43/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１１１	
Ａ６１Ｐ	*11/06 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	11/06		
Ａ６１Ｐ	*11/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	11/00		
Ａ６１Ｐ	*25/16 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/16		
Ａ６１Ｐ	*25/28 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/28		

,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MU,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

スイス国、４０７０ バーゼル、グレンツァッハーシュトラーセ １２４、ツェー／オー・エフ．ホフマン－ラ・ロシュ・アーゲー

(72)発明者 ヤーシュケ，ゲオルク
スイス国、４０７０ バーゼル、グレンツァッハーシュトラーセ １２４、ツェー／オー・エフ．ホフマン－ラ・ロシュ・アーゲー

(72)発明者 マルクス，アンドレアス
スイス国、４０７０ バーゼル、グレンツァッハーシュトラーセ １２４、ツェー／オー・エフ．ホフマン－ラ・ロシュ・アーゲー

(72)発明者 メッシュ，ステファニー・カタリナ
スイス国、４０７０ バーゼル、グレンツァッハーシュトラーセ １２４、ツェー／オー・エフ．ホフマン－ラ・ロシュ・アーゲー

(72)発明者 パティニー－アダム，アンジェリーク
スイス国、４０７０ バーゼル、グレンツァッハーシュトラーセ １２４、ツェー／オー・エフ．ホフマン－ラ・ロシュ・アーゲー

(72)発明者 シュナイダー，クリスティアン
スイス国、４０７０ バーゼル、グレンツァッハーシュトラーセ １２４、ツェー／オー・エフ．ホフマン－ラ・ロシュ・アーゲー

(72)発明者 シュタイナー，サンドラ
スイス国、４０７０ バーゼル、グレンツァッハーシュトラーセ １２４、ツェー／オー・エフ．ホフマン－ラ・ロシュ・アーゲー

(72)発明者 トストルフ，アンドレアス・ミヒャエル
スイス国、４０７０ バーゼル、グレンツァッハーシュトラーセ １２４、ツェー／オー・エフ．ホフマン－ラ・ロシュ・アーゲー

Ｆターム（参考） 4C086 AA01 AA02 AA03 BC41 BC64 CB05 GA07 GA16 MA01 MA04
MA35 MA37 MA52 NA14 ZA02 ZA16 ZA59 ZC02