

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4726493号
(P4726493)

(45) 発行日 平成23年7月20日 (2011. 7. 20)

(24) 登録日 平成23年4月22日 (2011. 4. 22)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 471/04 (2006. 01)

C O 7 D 471/04 1 O 7 E

C O 7 D 487/04 (2006. 01)

C O 7 D 471/04 C S P

C O 7 D 519/00 (2006. 01)

C O 7 D 487/04 1 4 4

A 6 1 K 31/4545 (2006. 01)

C O 7 D 519/00 3 1 1

A 6 1 K 31/4709 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4545

請求項の数 11 (全 99 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2004-570687 (P2004-570687)
 (86) (22) 出願日 平成15年12月3日 (2003. 12. 3)
 (65) 公表番号 特表2006-514980 (P2006-514980A)
 (43) 公表日 平成18年5月18日 (2006. 5. 18)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2003/013648
 (87) 国際公開番号 W02004/050658
 (87) 国際公開日 平成16年6月17日 (2004. 6. 17)
 審査請求日 平成18年12月1日 (2006. 12. 1)
 (31) 優先権主張番号 10256264. 4
 (32) 優先日 平成14年12月3日 (2002. 12. 3)
 (33) 優先権主張国 ドイツ (DE)
 (31) 優先権主張番号 10309927. 1
 (32) 優先日 平成15年3月7日 (2003. 3. 7)
 (33) 優先権主張国 ドイツ (DE)

(73) 特許権者 503137975
 ベーリンガー インゲルハイム ファルマ
 ゲゼルシャフト ミット ベシュレンク
 テル ハフツング ウント コンパニー
 コマンディトゲゼルシャフト
 ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲル
 ハイム ビンガー シュトラーセ 1 7 3
 (74) 代理人 100082005
 弁理士 熊倉 禎男
 (74) 代理人 100084009
 弁理士 小川 信夫
 (74) 代理人 100084663
 弁理士 箱田 篤
 (74) 代理人 100093300
 弁理士 浅井 賢治

最終頁に続く

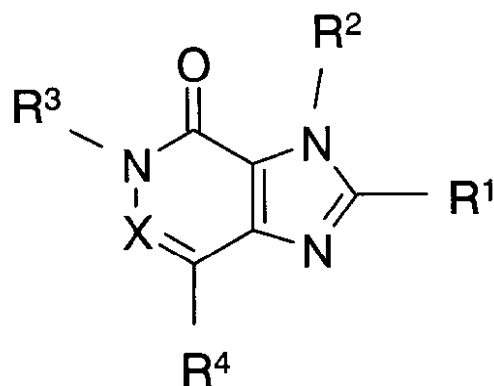
(54) 【発明の名称】 新規な置換イミダゾーピリジノン及びイミダゾーピリダジノン、それらの製法並びにそれらの医薬組成物としての使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記一般式の化合物、その互変異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、その混合物又は塩。

【化 1】



(I)

(式中、

X は窒素原子又は式 C - R⁵ の基 (ここで、R⁵ は水素原子又はメチル基を表す) を表し、

R^1 は5 - ~ 7 - 員シクロアルキレンイミノ基（該炭素骨格鎖内でアミノ基によって置換されており、かつ C_{1-3} - アルキル基で置換されていてもよい）、
又は C_{5-7} - シクロアルキル基で置換されているアミノ基（ここで、該 C_{5-7} - シクロアルキル基がアミノ基で置換され、又は該 C_{5-7} - シクロアルキル基の3位の炭素原子が - NH - 基で置換されている）を表し、

R^2 はベンジル基（該フェニル基は1若しくは2個のフッ素、塩素若しくは臭素原子又は1個のシアノ基で置換されていてもよい）、

直鎖若しくは分岐 C_{3-8} - アルケニル基、

C_{3-5} - アルキニル基、

C_{3-7} - シクロアルキルメチル基、

C_{5-7} - シクロアルケニルメチル基、

又はフリルメチル、チエニルメチル、ピロリルメチル、チアゾリルメチル、イミダゾリルメチル、ピリジニルメチル、ピリミジニルメチル、ピリダジニルメチル又はピラジニルメチル基を表し、

R^3 はフェニル - C_{1-3} - アルキル又はナフチル - C_{1-3} - アルキル基（任意に該アリール部分でハロゲン原子、シアノ、 C_{1-3} - アルキル若しくはメトキシ基によって置換されていてもよい）、

2 - フェニル - 2 - ヒドロキシ - エチル基、

フェニルカルボニルメチル基（ここで、該フェニル基は、ヒドロキシ、 C_{1-3} - アルキルオキシ、アミノカルボニル - C_{1-3} - アルコキシ、（ C_{1-3} - アルキルアミノ） - カルボニル - C_{1-3} - アルコキシ、[ジ - （ C_{1-3} - アルキル） - アミノ] - カルボニル - C_{1-3} - アルコキシ、アミノ、 C_{1-3} - アルキル - カルボニルアミノ、 C_{3-6} - シクロアルキル - カルボニルアミノ、 C_{1-3} - アルコキシ - カルボニルアミノ、 C_{1-3} - アルキルスルホニルアミノ又はアミノカルボニル基で置換されていてもよい）、（3 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾオキサゾリル） - カルボニルメチル基、

チエニルカルボニルメチル基、

ヘテロアリール - C_{1-3} - アルキル基（ここで、句“ヘテロアリール基”は、任意に1若しくは2個の C_{1-3} - アルキル基又は1個のモルフォリン - 4 - イル、ピリジル若しくはフェニル基で置換されていてもよい単環式5 - 若しくは6 - 員ヘテロアリール基を意味し、同時に

該6 - 員ヘテロアリール基は1、2又は3個の窒素原子を含有し、

該5 - 員ヘテロアリール基は、任意に C_{1-3} - アルキル若しくはフェニル - C_{1-3} - アルキル基で置換されていてもよい窒素原子又は酸素若しくはイオウ原子を含有し、或いは任意に C_{1-3} - アルキル若しくはフェニル - C_{1-3} - アルキル基で置換されていてもよい窒素原子又は酸素若しくはイオウ原子を含有し、かつさらに1個の窒素原子を含有し、或いは任意に C_{1-3} - アルキル若しくはフェニル - C_{1-3} - アルキル基で置換されていてもよい窒素原子又は酸素若しくはイオウ原子を含有し、かつさらに2又は3個の窒素原子を含有し、

かつさらにフェニル環（任意に1個のハロゲン原子、1若しくは2個の C_{1-3} - アルキル基又は1個のトリフルオロメチル若しくはメトキシ基で置換されていてもよい）が、2個の隣接炭素原子を介して上記単環式ヘテロアリール基に縮合していてもよく、

かつ該結合は、ヘテロ環式部分の原子又は縮合しているフェニル環の原子を介して形成されうる）、

下記式の二環式ヘテロアリールメチル基

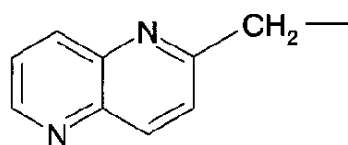
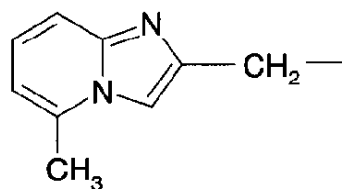
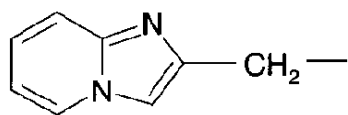
10

20

30

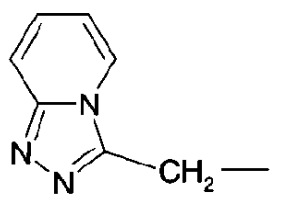
40

【化 2】



10

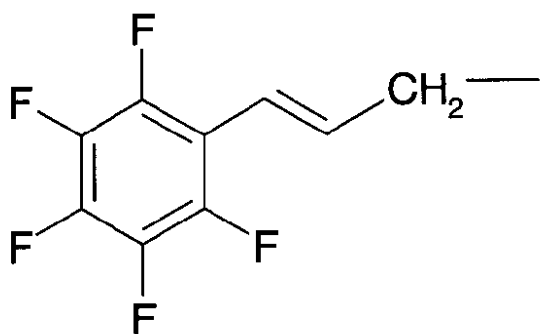
又は



20

下記式の基

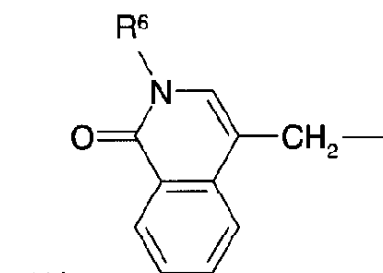
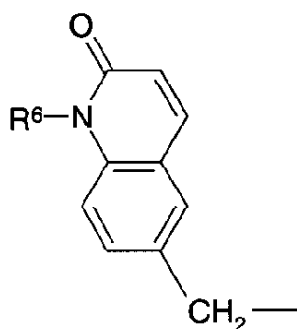
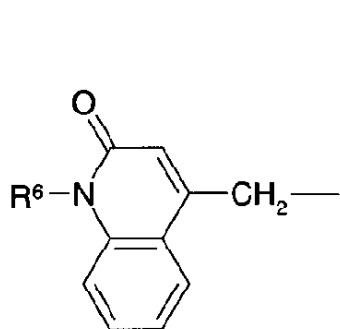
【化 3】



30

又は下記式の基

【化 4】



40

又は

(式中、各場合の R^6 は水素原子又はメチル基を表す) を表し、かつ R^4 は水素原子又は C_{1-3} -アルキル基を表し、

同時に、別に明言しない限り、前記定義で列挙した 2 個以上の炭素原子を有するアルキル及びアルコキシ基は直鎖又は分岐していてもよく、

かつ前記定義で列挙したメチル又はエチル基の水素原子は、全体的又は部分的にフッ素原子で置換されていてもよい。) 50

【請求項 2】

式中、

X が窒素原子又はメチン基を表し、

R¹ が、3 - アミノ - ピペリジン - 1 - イル、3 - アミノ - 3 - メチル - ピペリジン - 1 - イル、3 - アミノ - ピロリジン - 1 - イル、(2 - アミノ - シクロヘキシル) - アミノ又はピペリジン - 3 - イル - アミノ基を表し、

R² が、ベンジル基 (ここで、該フェニル基は 1 若しくは 2 個のフッ素原子、1 個の塩素若しくは臭素原子又は 1 個のシアノ基で置換されていてもよい)、

直鎖若しくは分岐 C₃₋₈ - アルケニル基、

プロピン - 3 - イル若しくはブタ - 2 - イン - 4 - イル基、

シクロプロピルメチル基、

C₅₋₇ - シクロアルケニルメチル基、

又はフリルメチル若しくはチエニルメチル基を表し、

R³ が、フェニル - C₁₋₂ - アルキル若しくはナフチル - C₁₋₂ - アルキル基 (任意に該アリール部分でフッ素、塩素若しくは臭素原子又はシアノ、C₁₋₃ - アルキル若しくはメトキシ基によって置換されていてもよい)、

2 - フェニル - 2 - ヒドロキシ - エチル基、

フェニルカルボニルメチル基 (ここで、該フェニル基は、ヒドロキシ、C₁₋₃ - アルキルオキシ、アミノカルボニル - C₁₋₃ - アルコキシ、(C₁₋₃ - アルキルアミノ) - カルボニル - C₁₋₃ - アルコキシ、[ジ - (C₁₋₃ - アルキル) - アミノ] - カルボニル - C₁₋₃ - アルコキシ、アミノ、C₁₋₃ - アルキル - カルボニルアミノ、C₃₋₆ - シクロアルキル - カルボニルアミノ、C₁₋₃ - アルコキシ - カルボニルアミノ、C₁₋₃ - アルキルスルホニルアミノ若しくはアミノカルボニル基で置換されていてもよい)、

(3 - メチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾオキサゾリル) - カルボニルメチル基、チエニルカルボニルメチル基、

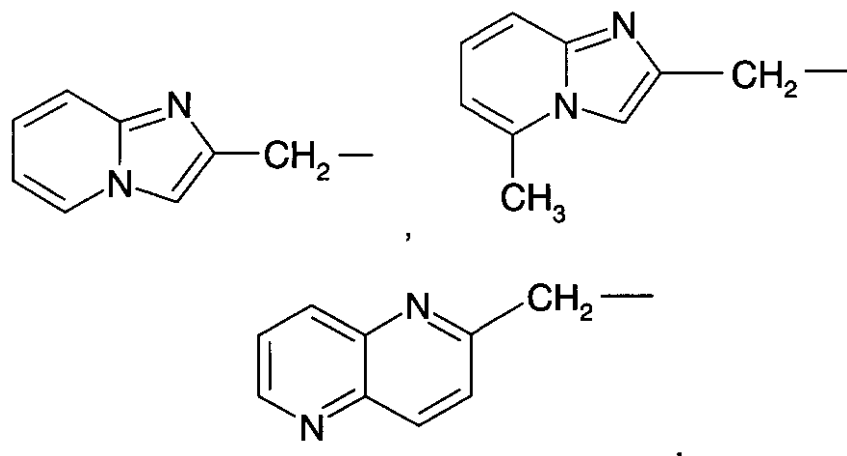
ヘテロアリール - メチル基 (ここで、句 “ヘテロアリール基” は、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル若しくはチエニル基 (任意に 1 若しくは 2 個のメチル基又は 1 個のピリジル若しくはフェニル基で置換されていてもよい) を意味し、

かつさらにフェニル環 (任意に 1 個の塩素原子、1 若しくは 2 個のメチル基又は 1 個のトリフルオロメチル若しくはメトキシ基で置換されていてもよい) が、2 個の隣接炭素原子を介して上記単環式ヘテロアリール基に縮合していてもよく、

かつ該結合は、ヘテロ環式部分の原子又は縮合しているフェニル環の原子を介して形成されうる)、

下記式のイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル - メチル基

【化 5】



10

20

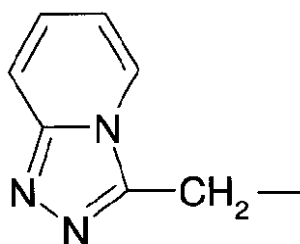
30

40

50

下記式の 1, 2, 4 - トリアゾロ [4, 3 - a] ピリジン - 3 - イル基

【化 6】

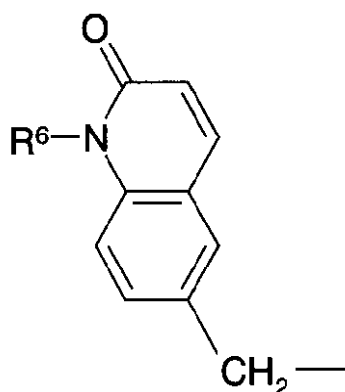
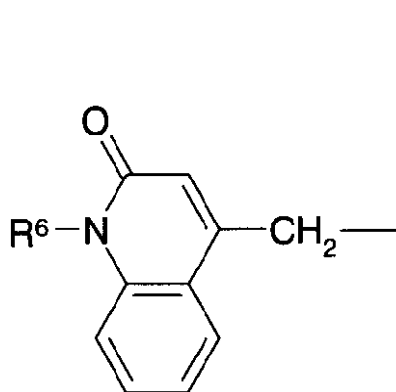


,

10

又は下記式の基

【化 7】



又は

,

20

(式中、各場合の R^6 は水素原子又はメチル基を表す) を表し、
かつ R^4 は水素原子又はメチル基を表し、

同時に、別に明言しない限り、前記定義で列挙した 2 個以上の炭素原子を有するアルキル及びアルコキシ基は直鎖又は分岐していてもよい、

かつ前記定義で列挙したメチル又はエチル基の水素原子は、全体的又は部分的にフッ素原子で置換されていてもよい、

30

請求項 1 に記載の一般式 I の化合物、

その互変異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、その混合物又は塩。

【請求項 3】

式中、

X 、 R^2 、 R^3 及び R^4 が、請求項 2 で定義したとおりであり、かつ

R^1 が、3 - アミノ - ピペリジン - 1 - イル基を表す、

請求項 1 に記載の一般式 I の化合物、

その互変異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、その混合物又は塩。

【請求項 4】

式中、

40

X 、 R^1 、 R^3 及び R^4 が、請求項 2 又は 3 で定義したとおりであり、かつ

R^2 が、3 - メチルアリル、3, 3 - ジメチルアリル又はブタ - 2 - イン - 4 - イル基を表す、

請求項 1 に記載の一般式 I の化合物、

その互変異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、その混合物又は塩。

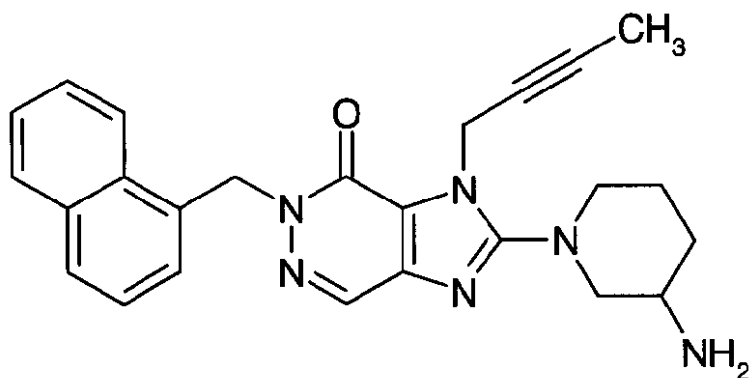
【請求項 5】

請求項 1 に記載の一般式 I の以下の化合物、

(1) 2 - (3 - アミノ - ピペリジン - 1 - イル) - 3 - (ブタ - 2 - イニル) - 5 - (ナフタレン - 1 - イルメチル) - 3, 5 - ジヒドロ - イミダゾ [4, 5 - d] ピリダジン - 4 - オン

50

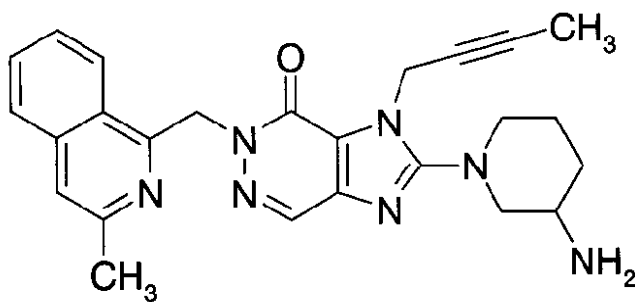
【化 8】



10

(2) 2 - (3 - アミノ - ピペリジン - 1 - イル) - 3 - ブタ - 2 - イニル - 5 - (3 - メチル - イソキノリン - 1 - イルメチル) - 3 , 5 - ジヒドロ - イミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 4 - オン

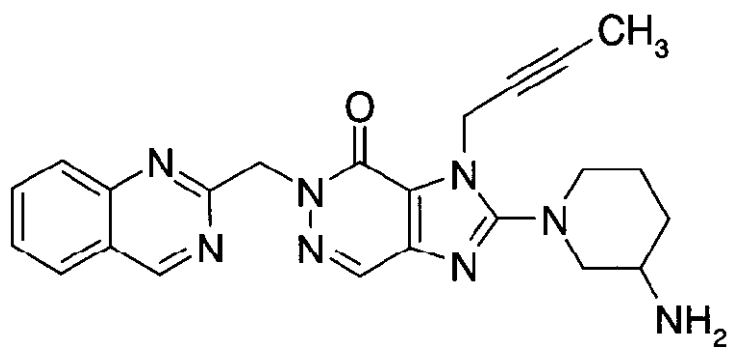
【化 9】



20

(3) 2 - (3 - アミノ - ピペリジン - 1 - イル) - 3 - (ブタ - 2 - イニル) - 5 - (キナゾリン - 2 - イルメチル) - 3 , 5 - ジヒドロ - イミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 4 - オン

【化 10】

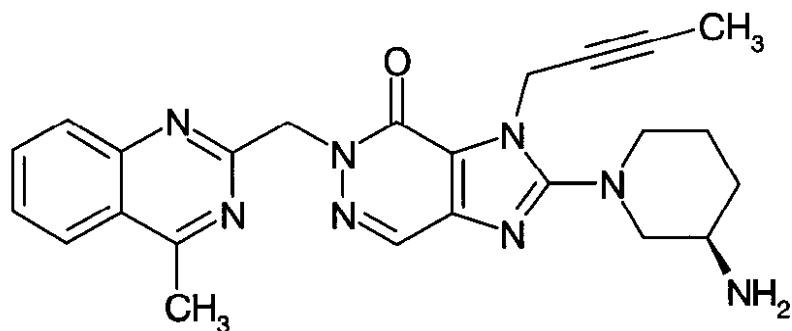


30

(4) 2 - ((R) - 3 - アミノ - ピペリジン - 1 - イル) - 3 - (ブタ - 2 - イニル) - 5 - (4 - メチル - キナゾリン - 2 - イルメチル) - 3 , 5 - ジヒドロ - イミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 4 - オン

40

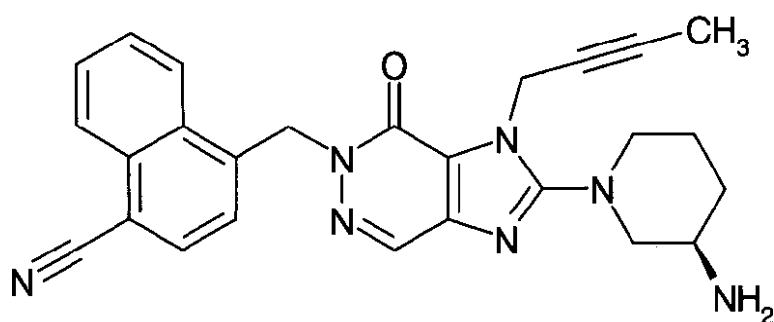
【化 1 1】



10

(5) 2 - ((R) - 3 - アミノ - ピペリジン - 1 - イル) - 3 - (ブタ - 2 - イニル) - 5 - (4 - シアノ - ナフタレン - 1 - イルメチル) - 3 , 5 - ジヒドロ - イミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 4 - オン

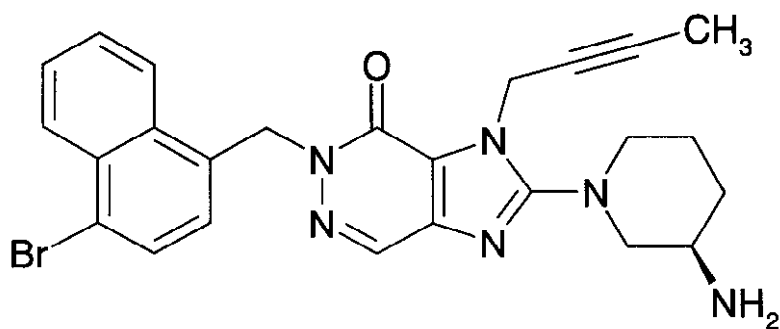
【化 1 2】



20

(6) 2 - ((R) - 3 - アミノ - ピペリジン - 1 - イル) - 3 - (ブタ - 2 - イニル) - 5 - (4 - ブロモナフタ - 1 - イルメチル) - 3 , 5 - ジヒドロ - イミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 4 - オン

【化 1 3】

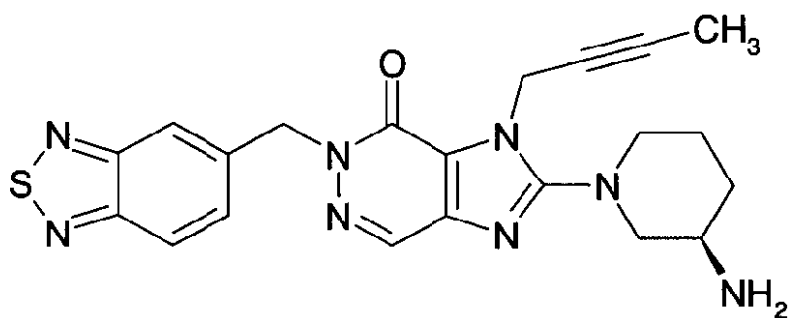


30

(7) 2 - ((R) - 3 - アミノ - ピペリジン - 1 - イル) - 3 - (ブタ - 2 - イニル) - 5 - (ベンゾ [1 , 2 , 5] チアジアゾール - 5 - イルメチル) - 3 , 5 - ジヒドロ - イミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 4 - オン

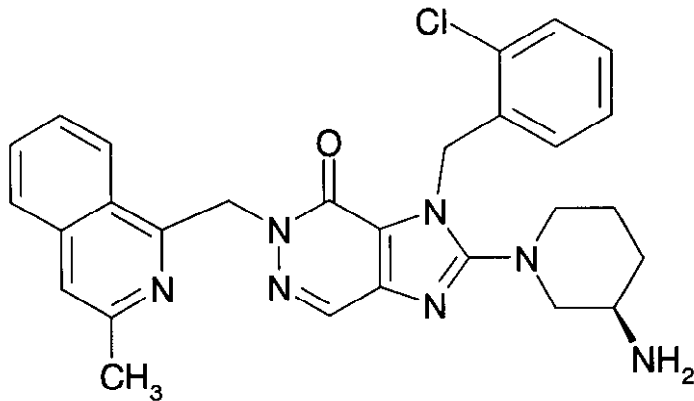
40

【化 1 4】



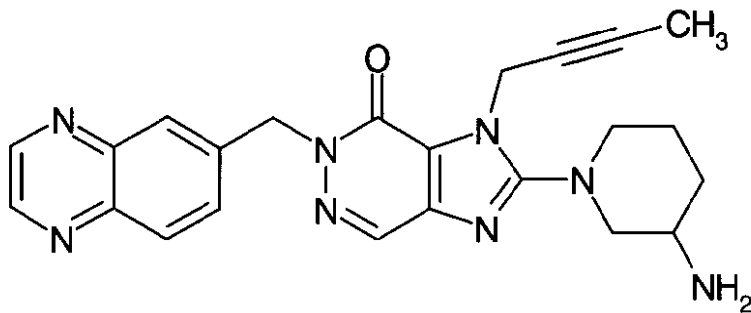
50

(8) 2 - ((R) - 3 - アミノ - ピペリジン - 1 - イル) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 5 - (3 - メチル - イソキノリン - 1 - イルメチル) - 3 , 5 - ジヒドロ - イミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 4 - オン
【化 1 5】



10

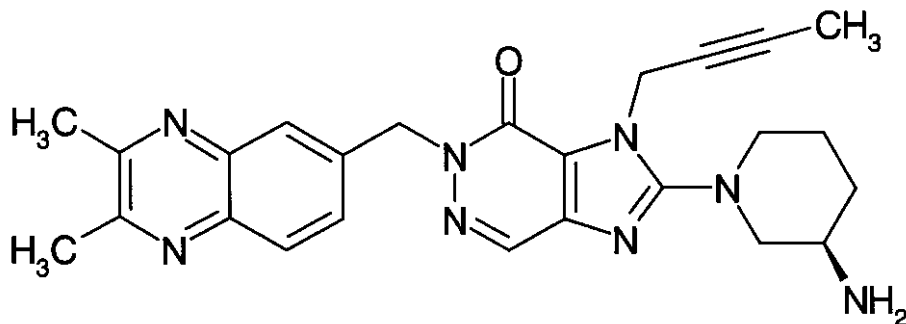
(9) 2 - (3 - アミノ - ピペリジン - 1 - イル) - 3 - (ブタ - 2 - イニル) - 5 - (キノキサリン - 6 - イルメチル) - 3 , 5 - ジヒドロ - イミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 4 - オン
【化 1 6】



20

(1 0) 2 - ((R) - 3 - アミノ - ピペリジン - 1 - イル) - 3 - (ブタ - 2 - イニル) - 5 - (2 , 3 - ジメチル - キノキサリン - 6 - イルメチル) - 3 , 5 - ジヒドロ - イミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 4 - オン
【化 1 7】

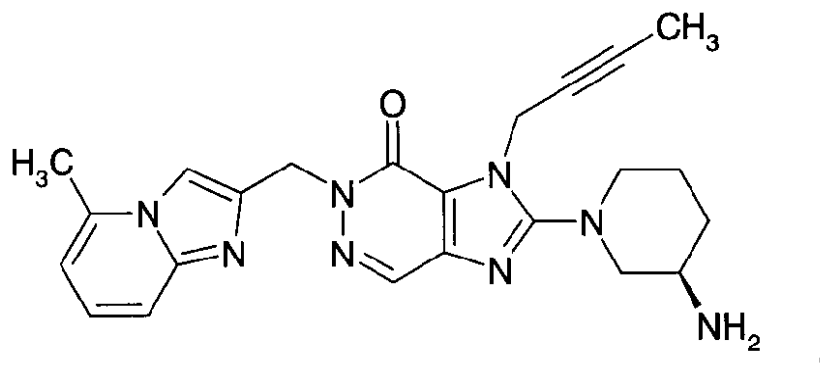
30



40

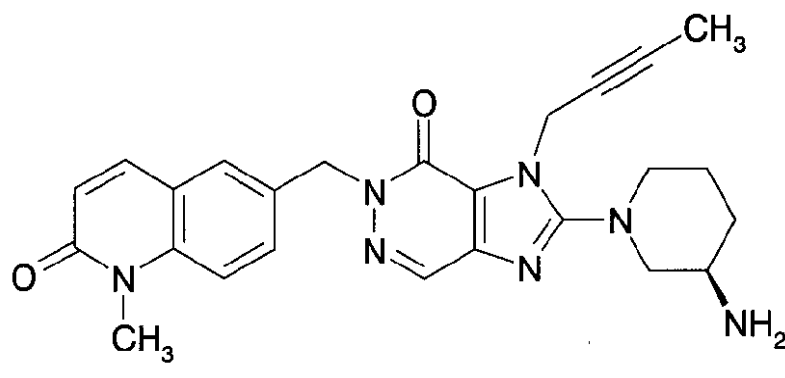
(1 1) 2 - ((R) - 3 - アミノ - ピペリジン - 1 - イル) - 3 - (ブタ - 2 - イニル) - 5 - (5 - メチル - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イルメチル) - 3 , 5 - ジヒドロ - イミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 4 - オン

【化 18】



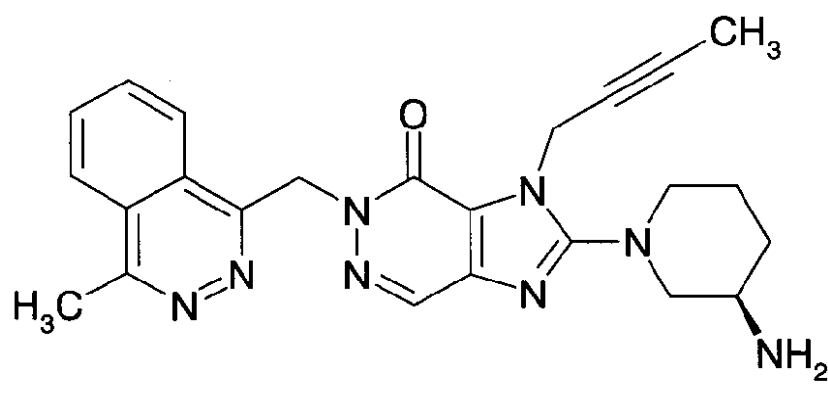
(12) 2 - ((R) - 3 - アミノ - ピペリジン - 1 - イル) - 3 - (ブタ - 2 - イニ
 ル) - 5 - (1 - メチル - 1 H - キノリン - 2 - オン - 6 - イルメチル) - 3 , 5 - ジヒ
 ドロ - イミダゾ [4 , 5 - d] ピリダジン - 4 - オン

【化 19】



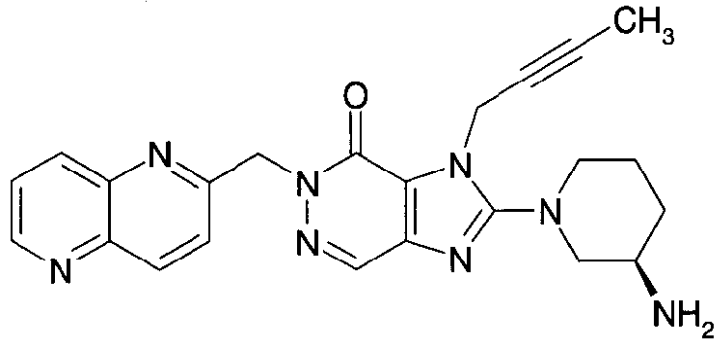
(13) 2 - ((R) - 3 - アミノ - ピペリジン - 1 - イル) - 3 - (ブタ - 2 - イニ
 ル) - 5 - (4 - メチル - フタラジン - 1 - イルメチル) - 3 , 5 - ジヒドロ - イミダゾ
 [4 , 5 - d] ピリダジン - 4 - オン

【化 20】



(14) 2 - ((R) - 3 - アミノ - ピペリジン - 1 - イル) - 3 - (ブタ - 2 - イニ
 ル) - 5 - ([1 , 5] ナフチリジン - 2 - イルメチル) - 3 , 5 - ジヒドロ - イミダゾ
 [4 , 5 - d] ピリダジン - 4 - オン

【化 2 1】

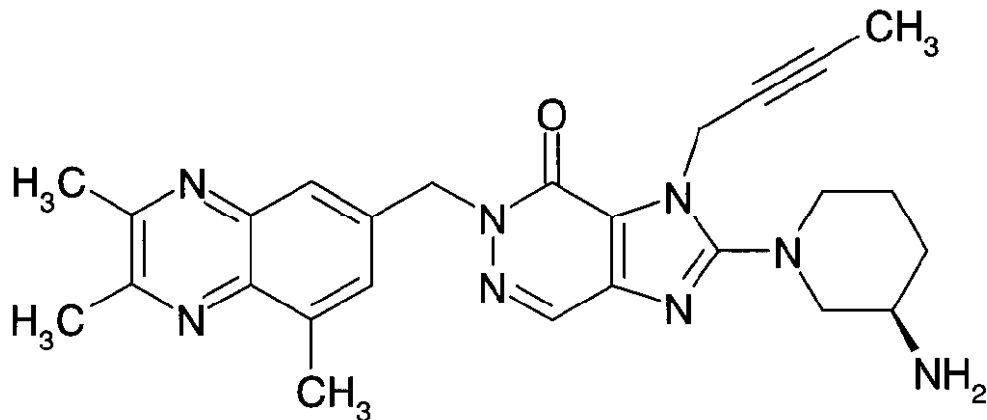


10

及び

(15) 2 - ((R) - 3 - アミノ - ピペリジン - 1 - イル) - 3 - (ブタ - 2 - イニル) - 5 - (2, 3, 8 - トリメチル - キノキサリン - 6 - イルメチル) - 3, 5 - ジヒドロ - イミダゾ [4, 5 - d] ピリダジン - 4 - オン

【化 2 2】



20

そのエナンチオマー又はその塩。

【請求項 6】

30

請求項 1 ~ 5 の少なくとも 1 項に記載の化合物と、無機又は有機酸との生理学的に許容しうる塩。

【請求項 7】

請求項 1 ~ 5 の少なくとも 1 項に記載の化合物又は請求項 6 に記載の塩と一緒に、任意に 1 種以上の不活性担体及び / 又は希釈剤を含有する医薬組成物。

【請求項 8】

請求項 1 ~ 5 の少なくとも 1 項に記載の化合物又は請求項 6 に記載の塩の、I 型及び I 型糖尿病、関節炎、肥満症、及び同種異系移植の治療に好適な医薬組成物製造のための使用。

【請求項 9】

40

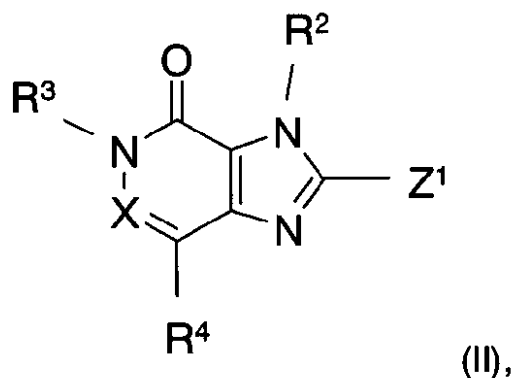
請求項 1 ~ 5 の少なくとも 1 項に記載の化合物又は請求項 6 に記載の塩を、1 種以上の不活性担体及び / 又は希釈剤中に非化学的方法で組み入れることを特徴とする請求項 7 に記載の医薬組成物の製造方法。

【請求項 10】

請求項 1 ~ 6 に記載の一般式 I の化合物の製造方法であって、

a) 下記一般式 (II)

【化 2 3】



10

(式中、X、R²、R³及びR⁴は、請求項 1 ~ 5 で定義したとおりであり、かつZ¹は離核性脱離基を表す)の化合物を、

下記一般式 (I I I)



(式中、R¹は請求項 1 ~ 5 で定義したとおりである)のアミンと反応させ、かつ

所望により、反応の間反応性基を保護するために用いたいずれの保護基も引き続き切断し、及び/又は

このようにして得た一般式 I の化合物をその立体異性体に分割し、及び/又は

このようにして得た一般式 I の化合物をその塩に変換することを特徴とする方法。

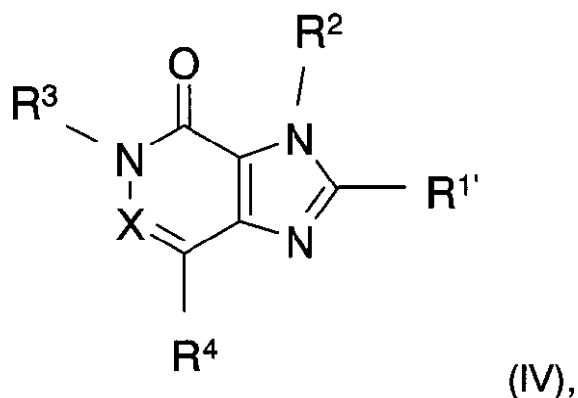
20

【請求項 1 1】

請求項 1 ~ 6 に記載の一般式 I の化合物の製造方法であって、

b) 下記一般式 (I V)

【化 2 4】



30

(式中、R²、R³及びR⁴は、請求項 1 ~ 5 で定義したとおり、かつ

R^{1'}は、前記R¹について述べた基の1つを表し、該イミノ、アミノ又はシクロアルキルアミノ基は保護基で置換されている)の化合物を脱保護し、

かつ

40

所望により、反応の間反応性基を保護するために用いたいずれの保護基も引き続き切断し、及び/又は

このようにして得た一般式 I の化合物をその立体異性体に分割し、及び/又は

このようにして得た一般式 I の化合物をその塩に変換することを特徴とする方法。

【発明の詳細な説明】

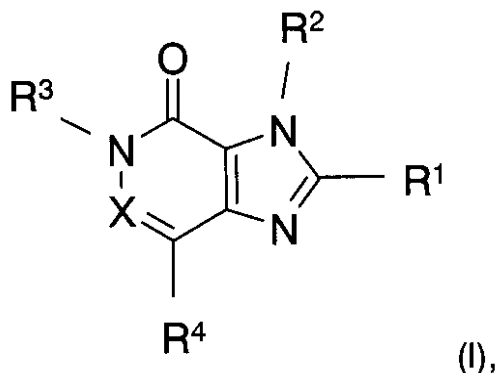
【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、有益な薬理学的特性、特に酵素ジペプチジルペプチダーゼ-IV (DPP-IV) の活性に対する阻害効果を有する下記一般式の新規な置換イミダゾ-ピリジノン及びイミダゾ-ピリダジノン、

50

【化 1】



10

その互変異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、その混合物及び塩、特に無機若しくは有機酸又は塩基とのその生理学的に許容しうる塩、その製法、その高いDPP-IV活性に関連し、或いはDPP-IV活性を減らすことによって予防又は軽減できる病気又は状態、特にI型又はII型糖尿病の予防又は治療のための使用、一般式(I)の化合物又はその生理学的に許容しうる塩を含有する医薬組成物並びにその製造方法に関する。

従って、本発明は、有益な薬理学的特性を有する一般式Iの上記化合物、その互変異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、その混合物及び塩、その薬理学的に有効な化合物を含有する医薬組成物、その使用及びその製造方法に関する。

20

【0002】

上記一般式I中、

Xは窒素原子又は式C-R⁵の基(ここで、R⁵は水素原子又はメチル基を表す)を表し、

R¹は5-~7-員シクロアルキレンイミノ基(該炭素骨格鎖内でアミノ基によって置換されており、かつC₁₋₃-アルキル基で置換されていてもよい)、6-~7-員シクロアルキレンイミノ基(4位で該メチレン基が-NH-基によって置換されている)、

又はC₅₋₇-シクロアルキル基で置換されているアミノ基(ここで、該C₅₋₇-シクロアルキル基がアミノ基で置換され、又は該C₅₋₇-シクロアルキル基の3位の炭素原子が-NH-基で置換されている)を表し、

30

R²はベンジル基(該フェニル基は1若しくは2個のフッ素、塩素若しくは臭素原子又は1個のシアノ基で置換されていてもよい)、

直鎖若しくは分岐C₃₋₈-アルケニル基、

C₃₋₅-アルキニル基、

C₃₋₇-シクロアルキルメチル基、

C₅₋₇-シクロアルケニルメチル基、

又はフリルメチル、チエニルメチル、ピロリルメチル、チアゾリルメチル、イミダゾリルメチル、ピリジニルメチル、ピリミジニルメチル、ピリダジニルメチル又はピラジニルメチル基を表し、

40

【0003】

R³は直鎖若しくは分岐C₁₋₆-アルキル基、

フェニル-C₁₋₃-アルキル又はナフチル-C₁₋₃-アルキル基(任意に該アリール部分でハロゲン原子、シアノ、C₁₋₃-アルキル若しくはメトキシ基によって置換されていてもよい)、

2-フェニル-2-ヒドロキシ-エチル基、

フェニルカルボニルメチル基(ここで、該フェニル基は、ヒドロキシ、C₁₋₃-アルキルオキシ、アミノカルボニル-C₁₋₃-アルコキシ、(C₁₋₃-アルキルアミノ)-カルボニル-C₁₋₃-アルコキシ、[ジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノ]-カルボニル-C₁₋₃-アルコキシ、アミノ、C₁₋₃-アルキル-カルボニルアミノ、C₃₋

50

6 - シクロアルキル - カルボニルアミノ、 C_{1-3} - アルコキシ - カルボニルアミノ、 C_{1-3} - アルキルスルホニルアミノ又はアミノカルボニル基で置換されていてもよい)、
(3 - メチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾオキサゾリル) - カルボニルメチル基、

チエニルカルボニルメチル基、

ヘテロアリール - C_{1-3} - アルキル基 (ここで、句 “ヘテロアリール基” は、任意に 1 若しくは 2 個の C_{1-3} - アルキル基又は 1 個のモルフォリン - 4 - イル、ピリジル若しくはフェニル基で置換されていてもよい単環式 5 - 若しくは 6 - 員ヘテロアリール基を意味し、同時に

該 6 - 員ヘテロアリール基は 1、2 又は 3 個の窒素原子を含有し、

10

該 5 - 員ヘテロアリール基は、任意に C_{1-3} - アルキル若しくはフェニル - C_{1-3} - アルキル基で置換されていてもよい窒素原子又は酸素若しくはイオウ原子を含有し、或いは

任意に C_{1-3} - アルキル若しくはフェニル - C_{1-3} - アルキル基で置換されていてもよい窒素原子又は酸素若しくはイオウ原子を含有し、かつさらに 1 個の窒素原子を含有し、或いは任意に C_{1-3} - アルキル若しくはフェニル - C_{1-3} - アルキル基で置換されていてもよい窒素原子又は酸素若しくはイオウ原子を含有し、かつさらに 2 又は 3 個の窒素原子を含有し、

かつさらにフェニル環 (任意に 1 個のハロゲン原子、1 若しくは 2 個の C_{1-3} - アルキル基又は 1 個のトリフルオロメチル若しくはメトキシ基で置換されていてもよい) が、

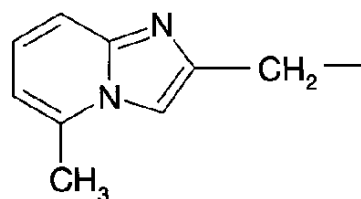
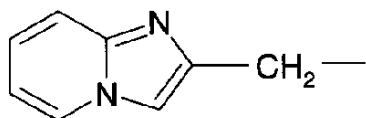
20

2 個の隣接炭素原子を介して上記単環式ヘテロアリール基に縮合していてもよく、
かつ該結合は、ヘテロ環式部分の原子又は縮合しているフェニル環の原子を介して形成されうる)、

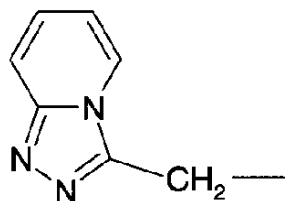
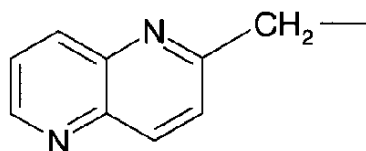
下記式の 1 つの二環式ヘテロアリールメチル基

【0004】

【化2】



30

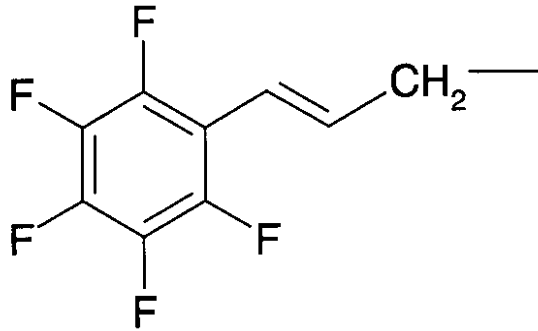


40

又は

下記式の基

【化3】

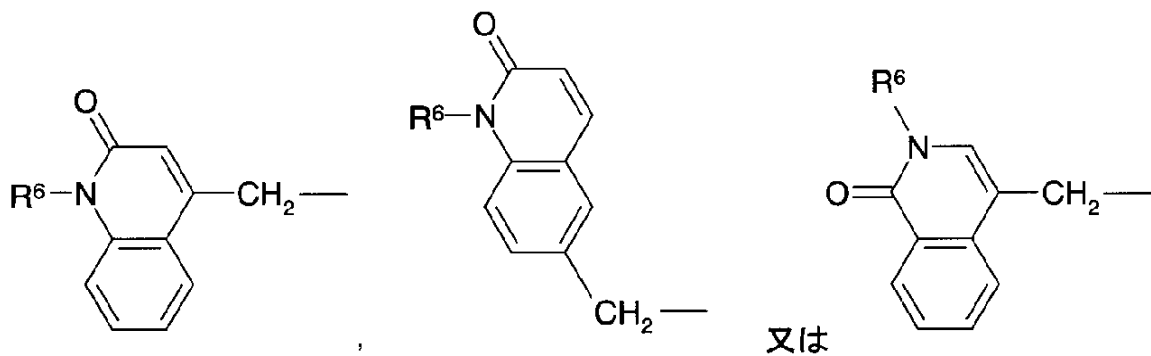


10

又は下記式の基

【0005】

【化4】



20

(式中、各場合の R^6 は水素原子又はメチル基を表す)を表し、かつ R^4 は水素原子又は C_{1-3} -アルキル基を表し、

同時に、別に明言しない限り、前記定義で列挙した2個以上の炭素原子を有するアルキル及びアルコキシ基は直鎖又は分岐していてもよい、

かつ前記定義で列挙したメチル又はエチル基の水素原子は、全体的又は部分的にフッ素原子で置換されていてもよい。

30

【0006】

一般式Iの好ましい化合物は、式中、

 X が窒素原子又はメチン基を表し、 R^1 が、ピペラジン-1-イル、3-アミノ-ピペリジン-1-イル、3-アミノ-3-メチル-ピペリジン-1-イル、3-アミノ-ピロリジン-1-イル、1,4-ジアゼパン-1-イル、(2-アミノ-シクロヘキシル)-アミノ又はピペリジン-3-イル-アミノ基を表し、 R^2 が、ベンジル基(ここで、該フェニル基は1若しくは2個のフッ素原子、1個の塩素若しくは臭素原子又は1個のシアノ基で置換されていてもよい)、直鎖若しくは分岐 C_{3-8} -アルケニル基、

プロピン-3-イル若しくはブタ-2-イン-4-イル基、

シクロプロピルメチル基、

 C_{5-7} -シクロアルケニルメチル基、

又はフリルメチル若しくはチエニルメチル基を表し、

【0007】

 R^3 が、直鎖若しくは分岐 C_{1-6} -アルキル基、フェニル- C_{1-2} -アルキル若しくはナフチル- C_{1-2} -アルキル基(任意に該アリール部分でフッ素、塩素若しくは臭素原子又はシアノ、 C_{1-3} -アルキル若しくはメトキシ基によって置換されていてもよい)、

2-フェニル-2-ヒドロキシ-エチル基、

フェニルカルボニルメチル基(ここで、該フェニル基は、ヒドロキシ、 C_{1-3} -アルキルオ

40

50

キシ、アミノカルボニル- C_{1-3} -アルコキシ、(C_{1-3} -アルキルアミノ)-カルボニル- C_{1-3} -アルコキシ、[ジ-(C_{1-3} -アルキル)-アミノ]-カルボニル- C_{1-3} -アルコキシ、アミノ、 C_{1-3} -アルキル-カルボニルアミノ、 C_{3-6} -シクロアルキル-カルボニルアミノ、 C_{1-3} -アルコキシ-カルボニルアミノ、 C_{1-3} -アルキルスルホニルアミノ若しくはアミノカルボニル基で置換されていてもよい)、

(3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-ベンゾオキサゾリル)-カルボニルメチル基、

チエニルカルボニルメチル基、

ヘテロアリール-メチル基(ここで、句“ヘテロアリール基”は、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル若しくはチエニル基(任意に1若しくは2個のメチル基又は1個のピリジル若しくはフェニル基で置換されていてもよい)を意味し、

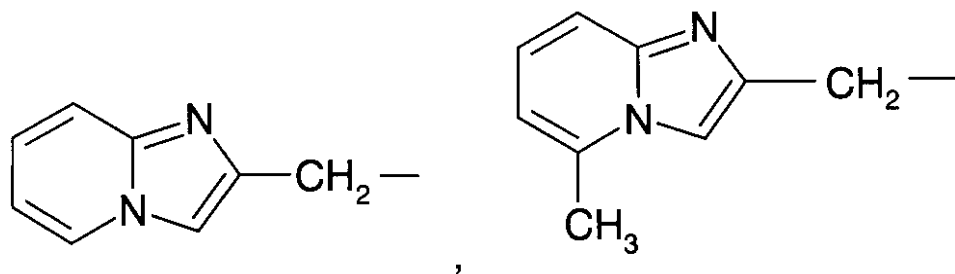
かつさらにフェニル環(任意に1個の塩素原子、1若しくは2個のメチル基又は1個のトリフルオロメチル若しくはメトキシ基で置換されていてもよい)が、2個の隣接炭素原子を介して上記単環式ヘテロアリール基に縮合していてもよく、

かつ該結合は、ヘテロ環式部分の原子又は縮合しているフェニル環の原子を介して形成されうる)、

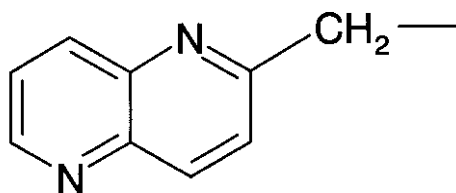
下記式のイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル-メチル基

【0008】

【化5】

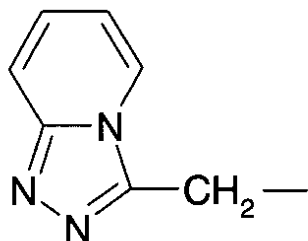


又は



下記式の1,2,4-トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル基

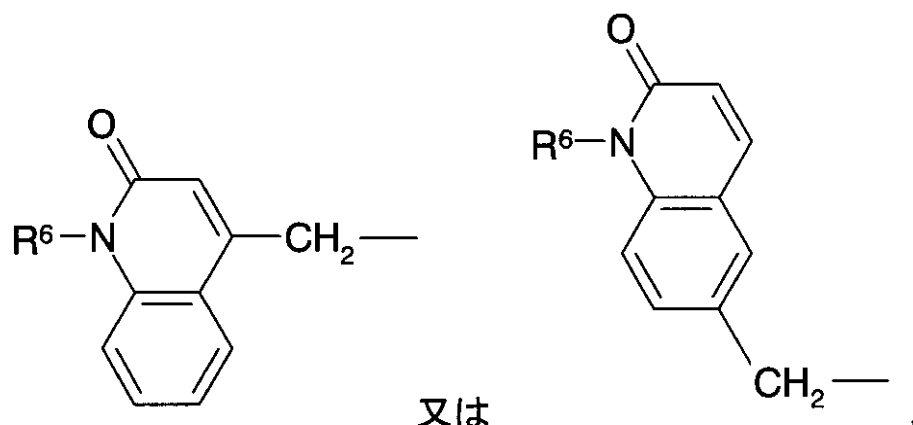
【化6】



又は下記式の基

【0009】

【化 7】



10

(式中、各場合の R^6 は水素原子又はメチル基を表す) を表し、

かつ R^4 は水素原子又はメチル基を表し、

同時に、別に明言しない限り、前記定義で列挙した 2 個以上の炭素原子を有するアルキル及びアルコキシ基は直鎖又は分岐していてもよく、

かつ前記定義で列挙したメチル又はエチル基の水素原子は、全体的又は部分的にフッ素原子で置換されていてもよい化合物、

その互変異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、その混合物及び塩、

20

特に、式中、

X 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は前記定義どおりであり、かつ

R^1 が、3-アミノ-ピペリジン-1-イル基を表す、一般式 I の当該化合物、

その互変異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、その混合物及び塩である。

【0010】

好ましい化合物の第 2 サブグループは、式中、

X 、 R^1 、 R^3 及び R^4 は前記定義どおりであり、かつ

R^2 が、3-メチルアリル、3,3-ジメチルアリル又はブタ-2-イン-4-イル基を表す、一般式 I の当該化合物、

その互変異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、その混合物及び塩を含む。

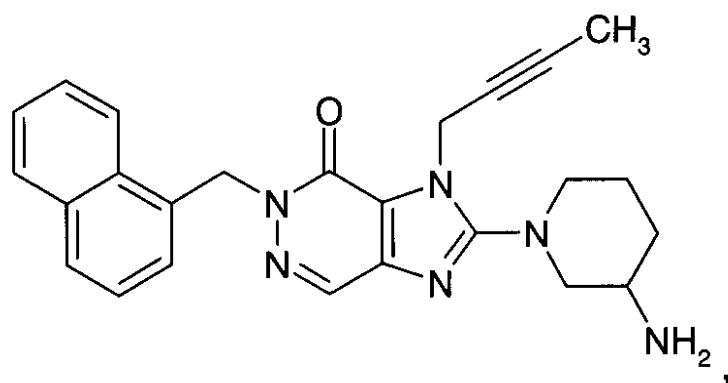
30

【0011】

特に好ましくは、一般式 I の以下の化合物である。

(1) 2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(ブタ-2-イニル)-5-(ナフタレン-1-イルメチル)-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

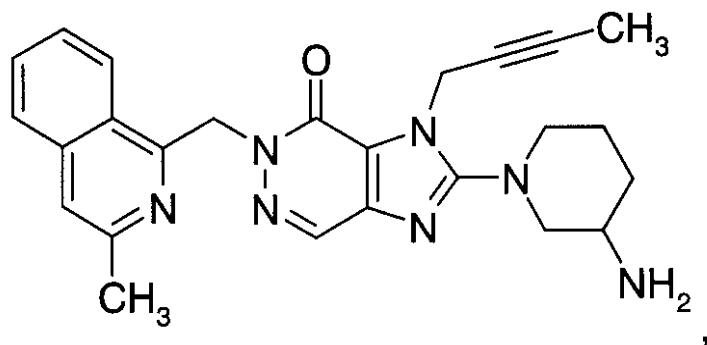
【化 8】



40

(2) 2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-ブタ-2-イニル-5-(3-メチル-イソキノリン-1-イルメチル)-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

【化 9】

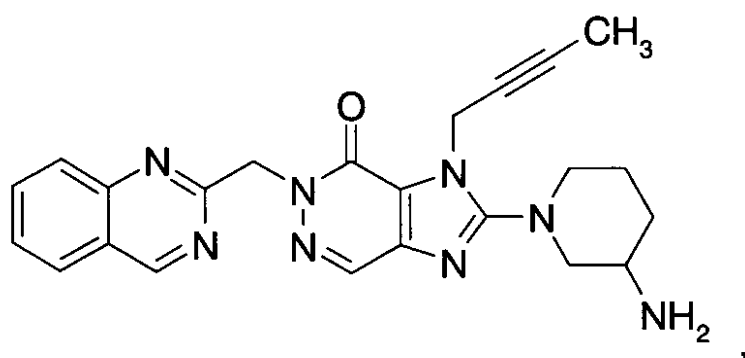


10

【 0 0 1 2】

(3) 2-((3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(ブタ-2-イニル)-5-(キナゾリン-2-イルメチル)-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

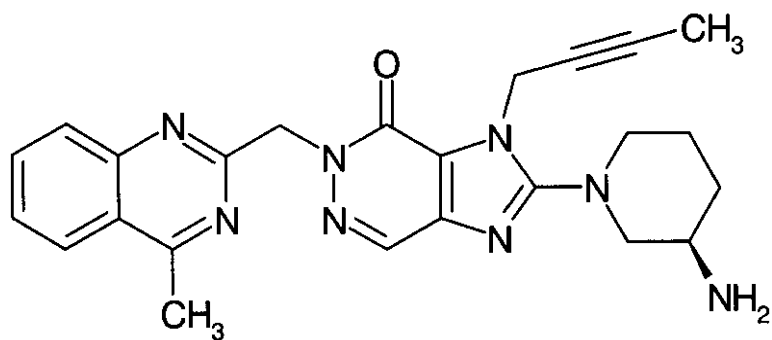
【化 1 0】



20

(4) 2-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(ブタ-2-イニル)-5-(4-メチル-キナゾリン-2-イルメチル)-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

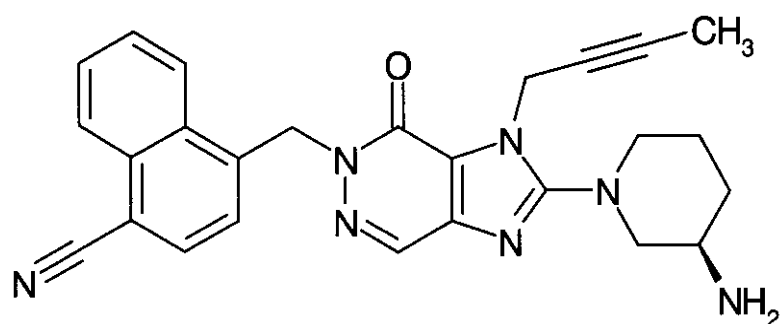
【化 1 1】



30

(5) 2-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(ブタ-2-イニル)-5-(4-シアノ-ナフタレン-1-イルメチル)-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

【化 1 2】



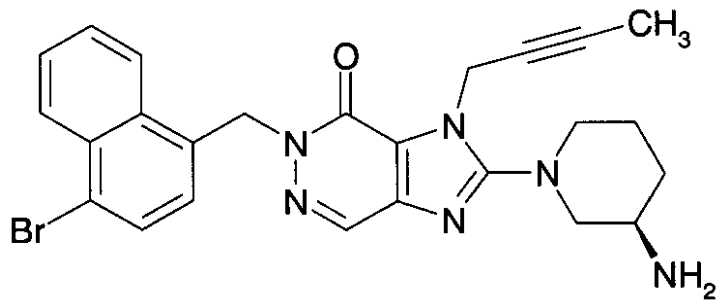
40

50

【 0 0 1 3 】

(6) 2-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(ブタ-2-イニル)-5-(4-ブロモナフタ-1-イルメチル)-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

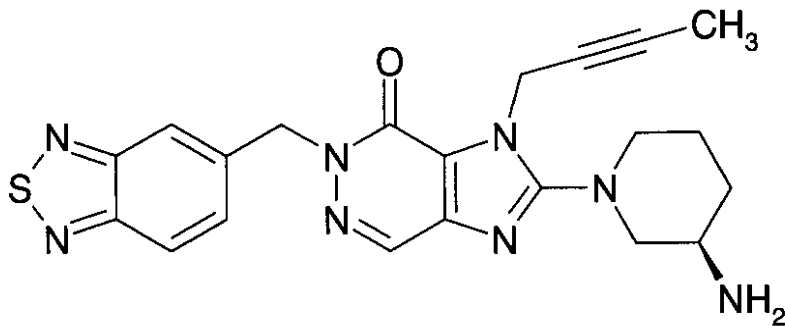
【 化 1 3 】



10

(7) 2-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(ブタ-2-イニル)-5-(ベンゾ[1,2,5]チアジアゾール-5-イルメチル)-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

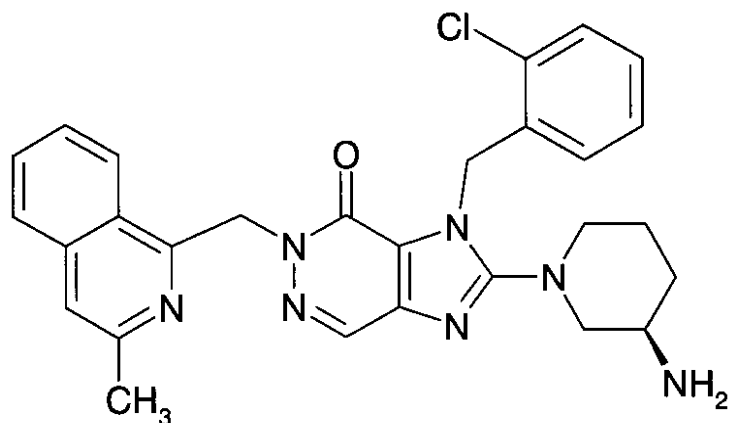
【 化 1 4 】



20

(8) 2-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-クロロベンジル)-5-(3-メチル-イソキノリン-1-イルメチル)-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

【 化 1 5 】



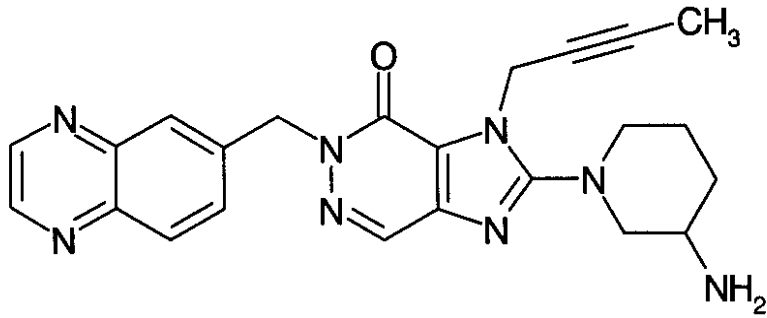
30

40

【 0 0 1 4 】

(9) 2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(ブタ-2-イニル)-5-(キノキサリン-6-イルメチル)-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

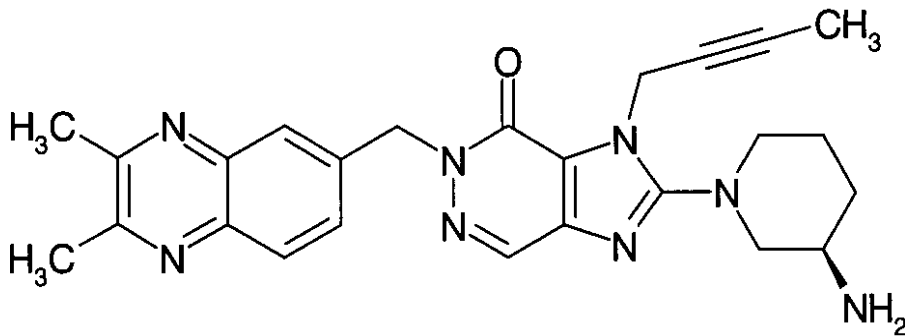
【化 1 6】



10

(10) 2-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(ブタ-2-イニル)-5-(2,3-ジメチル-キノキサリン-6-イルメチル)-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

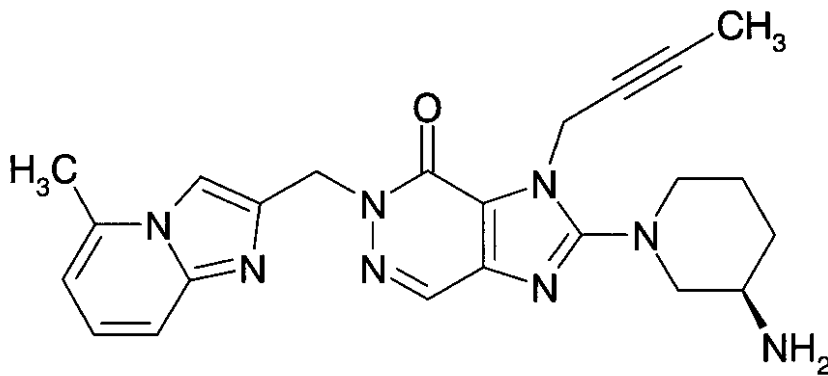
【化 1 7】



20

(11) 2-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(ブタ-2-イニル)-5-(5-メチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イルメチル)-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

【化 1 8】



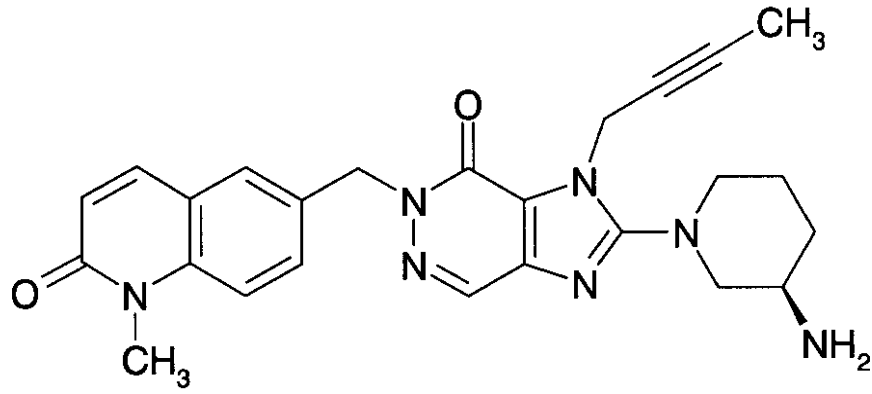
30

【 0 0 1 5】

(12) 2-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(ブタ-2-イニル)-5-(1-メチル-1H-キノリン-2-オン-6-イルメチル)-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

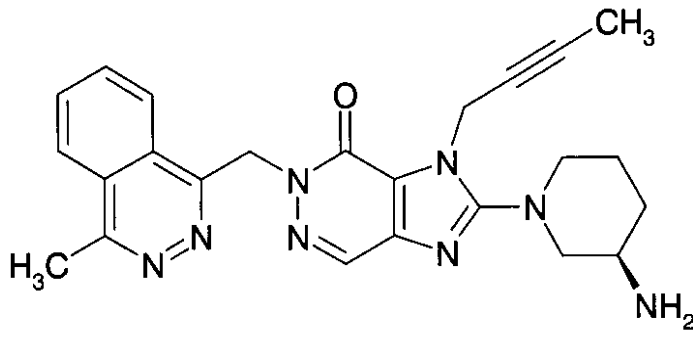
40

【化 1 9】



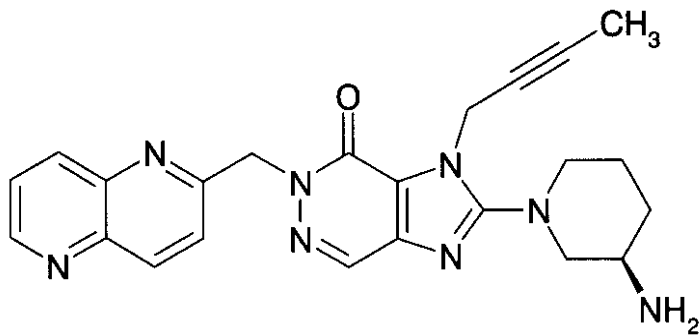
(13) 2-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(ブタ-2-イニル)-5-(4-メチル-フタラジン-1-イルメチル)-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

【化 2 0】



(14) 2-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(ブタ-2-イニル)-5-([1,5]ナフチリジン-2-イルメチル)-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

【化 2 1】



及び

(15) 2-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(ブタ-2-イニル)-5-(2,3,8-トリメチル-キノキサリン-6-イルメチル)-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

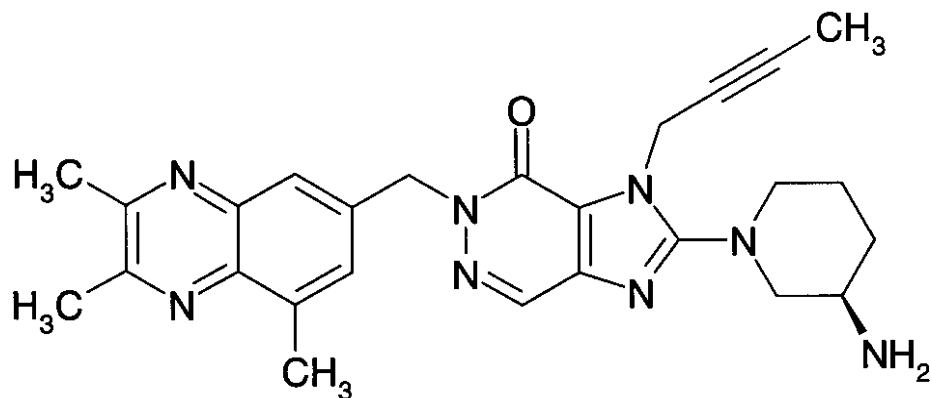
10

20

30

40

【化 2 2】



10

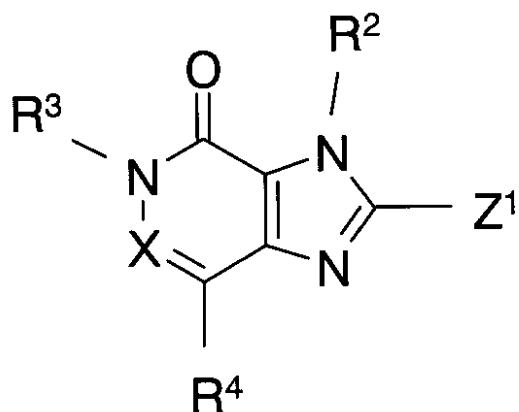
及びそのエナンチオマー及び塩。

【 0 0 1 6】

本発明により、一般式 I の化合物は、それ自体既知の方法、例えば以下の方法で得られる。

a) 下記一般式 (II)

【化 2 3】



(II),

20

(式中、X、 R^2 、 R^3 及び R^4 は前記定義どおりであり、かつ Z^1 は、例えば塩素若しくは臭素原子又は C_{1-3} -アルキルスルファニル、 C_{1-3} -アルキルスルフィニル若しくは C_{1-3} -アルキルスルホニル基のような離核性脱離基を表す)の化合物を、

下記一般式 (III)

$H-R^1$

(式中、 R^1 は前記定義どおりである)のアミンと反応させる。

【 0 0 1 7】

この反応は、便宜上イソプロパノール、ブタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、エチレングリコールモノメチルエーテル、エチレングリコールジエチルエーテル又はスルホランのような溶媒中、任意に、無機、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム若しくは水酸化カリウム、又は三級有機塩基、例えばトリエチルアミンの存在下、或いはN-エチル-ジイソプロピルアミン(ヒューニッヒ塩基)の存在下(これら有機塩基は同時に溶媒としても働く)、かつ任意に、アルカリ金属ハライド又はパラジウムベース触媒の存在下、 $-20 \sim 180$ の温度、好ましくは $-10 \sim 120$ の温度で行う。しかし、この反応は、溶媒なし、或いは過剰の一般式 R^4-H のアミン中で行うこともできる。

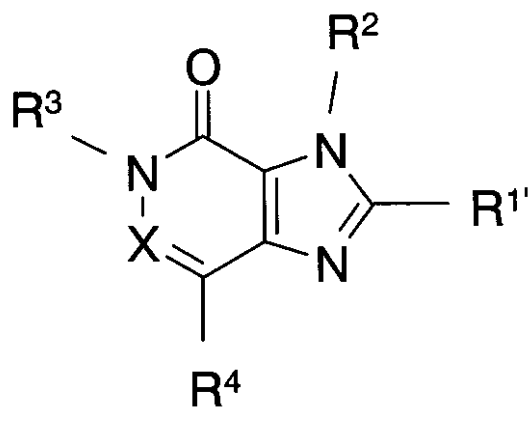
【 0 0 1 8】

b) 下記一般式 (IV)

30

40

【化 2 4】



(式中、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、前記定義どおりであり、かつ
 R^1 は、前記 R^1 について述べた基の 1 つを表し、該イミノ、アミノ又はアルキルアミノ
 基は保護基で置換されている) の化合物を脱保護する。

【0019】

アミノ基を保護された前駆体から遊離させることは、合成有機化学の標準的な反応である。適切な保護基の多くの例がある。保護基の化学の概要は、Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第2版(1991), John Wiley and Sons出版及びPhilip J. Kocienski, *Protecting Groups*, Georg Thieme出版(1994)に記載されている。

以下は、保護基の例である：

tert.-ブチルオキシカルボニル基(任意に、塩化メチレン、酢酸エチル、ジオキサン、メタノール、イソプロパノール又はジエチルエーテルのような溶媒を用い、0 ~ 80 の温度で、例えばトリフルオロ酢酸又は塩酸のような酸で処理し、或いはプロモトリメチルシラン又はヨードトリメチルシランで処理することによって切断できる)、

2,2-トリクロロエトキシカルボニル基(酢酸又はテトラヒドロフランと弱酸水溶液の混合物のような溶媒中、0 ~ 使用溶媒の沸点の温度で、例えば亜鉛又はカドミウムのような金属で処理することによって切断できる)及び

カルボベンジルオキシカルボニル基(例えばパラジウム-木炭のような貴金属触媒及び例えばアルコール、酢酸エチル、ジオキサン、テトラヒドロフラン又はこれら溶媒の混合物のような溶媒の存在下、0 ~ 使用溶媒の沸点の温度で、例えば水素化分解によって、或いは塩化メチレン中、-20 ~ 周囲温度の温度で、三臭化ホウ素で処理することによって切断できる)。

【0020】

所望により、反応の間反応性基を保護するために用いたいずれの保護基も引き続き切断し、及び/又は

このようにして得た一般式 I の化合物をその立体異性体に分割し、及び/又は
 このようにして得た一般式 I の化合物をその塩、特に医薬品用途のため、その無機若しくは有機酸との生理学的に許容しうる塩に変換する。

前述した反応中、ヒドロキシ、カルボキシ、ホスホノ、O-アルキル-ホスホノ、アミノ、アルキルアミノ又はイミノ基のような存在するいずれの反応性基も、反応後に再び切断できる通常の保護基で反応の間保護することができる。

例えば、ヒドロキシ基の保護基は、トリメチルシリル、アセチル、ベンゾイル、メチル、エチル、tert.ブチル、トリチル、ベンジル又はテトラヒドロピラニル基でよく、カルボキシ基の保護基は、トリメチルシリル、メチル、エチル、tert.ブチル、ベンジル又はテトラヒドロピラニル基でよく、

ホスホノ基の保護基は、メチル、エチル、イソプロピル若しくはn-ブチル基のようなアル

10

20

30

40

50

キル基、フェニル若しくはベンジル基でよく、及び
アミノ、アルキルアミノ若しくはイミノ基の保護基は、ホルミル、アセチル、トリフルオ
ロアセチル、エトキシカルボニル、tert.ブトキシカルボニル、ベンジロキシカルボニ
ル、ベンジル、メトキシベンジル若しくは2,4-ジメトキシベンジル基でよく、さらにアミ
ノ基にはフタリル基でよい。

【0021】

使用するいずれの保護基も、任意に引き続き例えば水性溶媒中、例えば水、イソプロパ
ノール/水、酢酸/水、テトラヒドロフラン/水又はジオキサン/水中、トリフルオロ酢酸、
塩酸若しくは硫酸のような酸の存在下、又は水酸化ナトリウム若しくは水酸化カリウムの
ようなアルカリ金属塩基の存在下、或いは非プロトンの、例えばヨードトリメチルシラン
の存在下、0~120 の温度、好ましくは10~100 の温度で、加水分解によって切断され
る。

10

しかし、ベンジル、メトキシベンジル又はベンジロキシカルボニル基は、例えば水素
化分解的、例えばメタノール、エタノール、酢酸エチル若しくは氷酢酸のような適切な溶
媒中、パラジウム/木炭のような触媒の存在下、任意に塩酸のような酸を添加して、0~1
00 の温度、好ましくは20~60 の温度で、かつ1~7バール、好ましくは3~5バールの
水素圧で、水素によって切断される。しかし、2,4-ジメトキシベンジル基は、好ましく
はトリフルオロ酢酸中、アニソールの存在下で切断される。

tert.ブチル若しくはtert.ブチロキシカルボニル基は、好ましくは、任意に塩化メチ
レン、ジオキサン、メタノール又はジエチルエーテルのような溶媒を用い、トリフルオ
ロ酢酸又は塩酸のような酸と処理し、或いはヨードトリメチルシランと処理することによ
って切断される。

20

トリフルオロアセチル基は、好ましくは任意に酢酸のような酸の存在下、50~120 の
温度で、塩酸のような酸と処理することによって、或いは任意にテトラヒドロフランのよ
うな溶媒の存在下、0~50 の温度で、水酸化ナトリウム溶液と処理することによって切
断される。

フタリル基は、好ましくはヒドラジン又はメチルアミン、エチルアミン若しくはnブチ
ルアミンのような一級アミンの存在下、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ト
ルエン/水又はジオキサンのような溶媒中、20~50 の温度で切断される。

0,0'-ジアルキルホスホノ基から単一のアルキル基は、例えば、アセトン、メチルエチ
ルケトン、アセトニトリル又はジメチルホルムアミドのような溶媒中、40~150 の温度
、好ましくは60~100 の温度で、ヨウ化ナトリウムによって切断することができる。

30

0,0'-ジアルキルホスホノ基から両アルキル基は、例えば、塩化メチル、クロロホルム
又はアセトニトリルのような溶媒中、0 ~ 反応混合物の沸点、好ましくは20~60 の温
度で、ヨードトリメチルシラン、プロモトリメチルシラン又はクロロトリメチルシラン/
ヨウ化ナトリウムによって切断することができる。

【0022】

さらに、前述したように、得られた一般式Iの化合物をそのエナンチオマー及び/又は
ジアステレオマーに分割することができる。例えば、シス/トランス混合物は、そのシス
及びトランス異性体に分割することができ、かつ少なくとも1個の光学活性炭素原子を有
する化合物は、そのエナンチオマーに分離することができる。

40

従って、例えば、シス/トランス混合物は、クロマトグラフィーでそのシス及びトラン
ス異性体に分割することができ、ラセミ化合物として存在する一般式Iの化合物は、それ
自体既知の方法(Allinger N. L.及びElieil E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vo
l. 6, Wiley Interscience, 1971)でその光学対掌体に分離することができ、少なくとも
2個の不斉炭素原子を有する一般式Iの化合物は、それ自体既知の方法、例えばクロマト
グラフィー及び/又は分別結晶化を用いてその物理-化学的差異に基づいてそのジアステ
レオマーに分割することができ、かつ、これら化合物がラセミ形態で得られる場合、それ
らは引き続き上述したようにエナンチオマーに分割することができる。

【0023】

50

エナンチオマーは、好ましくはキラル相上のカラム分離又は光学活性溶媒からの再結晶化によって、或いは該ラセミ化合物と塩又は例えばエステル若しくはアミンのような誘導体を形成する光学活性物質、特に酸及びその活性化誘導体又はアルコールと反応させ、かつ、このようにして得た塩又は誘導体のジアステレオマー混合物を、例えばその溶解度の差に基づいて分離し、同時に適切な薬剤の作用でフリーな対掌体を純粋なジアステレオマー塩又は誘導体から遊離させることができる。常用の光学活性酸は、例えば、酒石酸若しくはジベンソイル酒石酸、ジ-O-p-トルオイル酒石酸、リンゴ酸、マンデル酸、樟脳スルホン酸、グルタミン酸、アスパラギン酸又はキナ酸のD-及びL-型である。光学活性アルコールは、例えば(+)又は(-)-メントールでよく、アミド中の光学活性アシル基は、(+)又は(-)-メチルオキシカルボニルでよい。

10

さらに、式Iの化合物をその塩、特に医薬品用途のため無機若しくは有機酸との生理学的に許容しうる塩に変換することができる。この目的のために使用しうる酸として、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、メタンスルホン酸、リン酸、フマル酸、コハク酸、乳酸、クエン酸、酒石酸又はマレイン酸が挙げられる。

さらに、このようにして得た式Iの新規化合物がカルボキシ基を含有する場合、それらは、所望により引き続きその無機又は有機塩基との塩、特に医薬品用途のため生理学的に許容しうるその塩に変換することができる。この目的のために使用しうる塩基として、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、アルギニン、シクロヘキシルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン及びトリエタノールアミンが挙げられる。

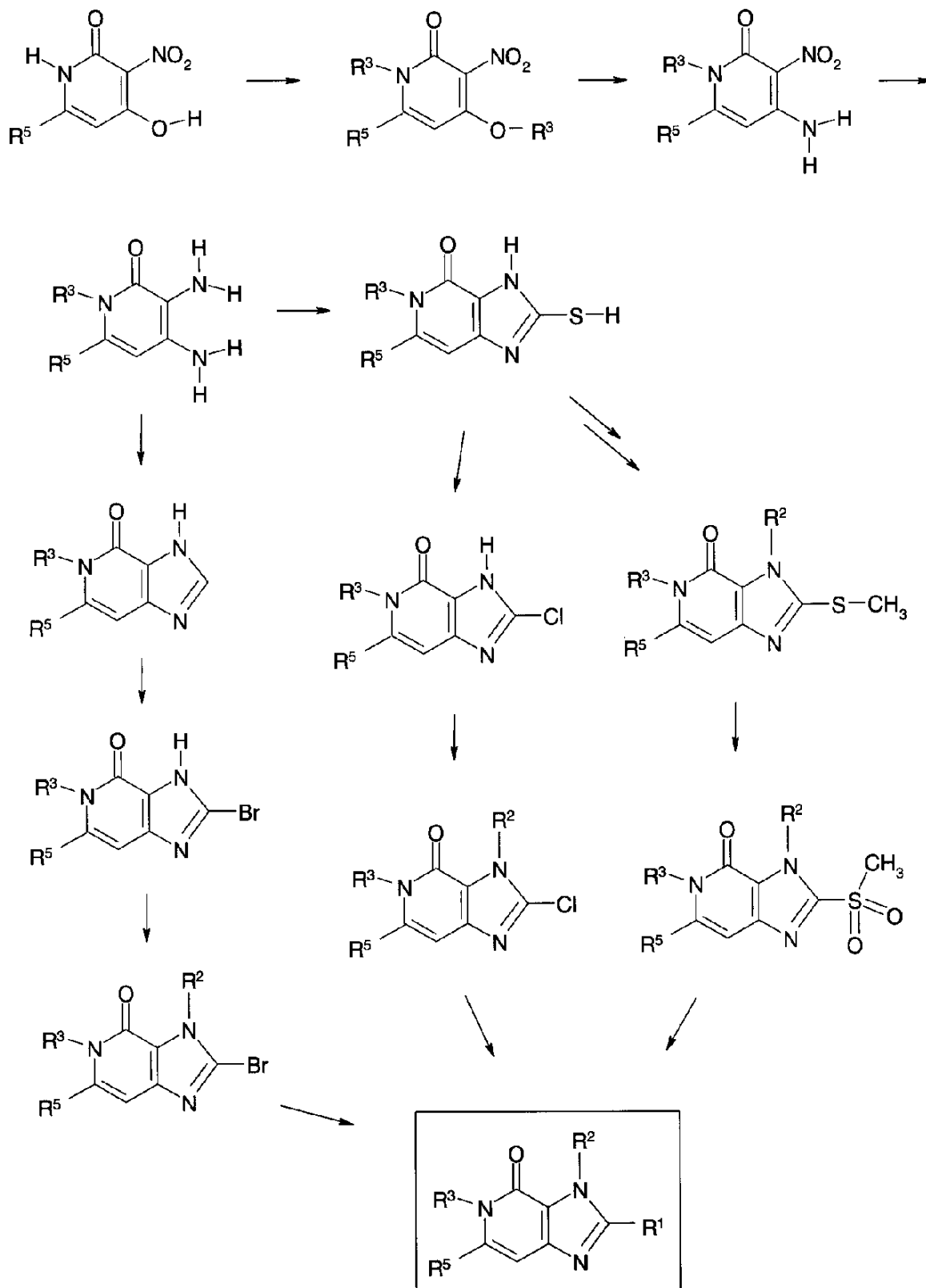
出発原料として用いる一般式II~IVの化合物は、文献公知であり、或いは文献公知の方法、例えば以下のダイアグラム1~5に示す合成方法を用いて得ることができる。ダイアグラム4に示す合成方法が好ましい。

20

【0024】

ダイアグラム1：置換3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-オンの合成の可能な方法

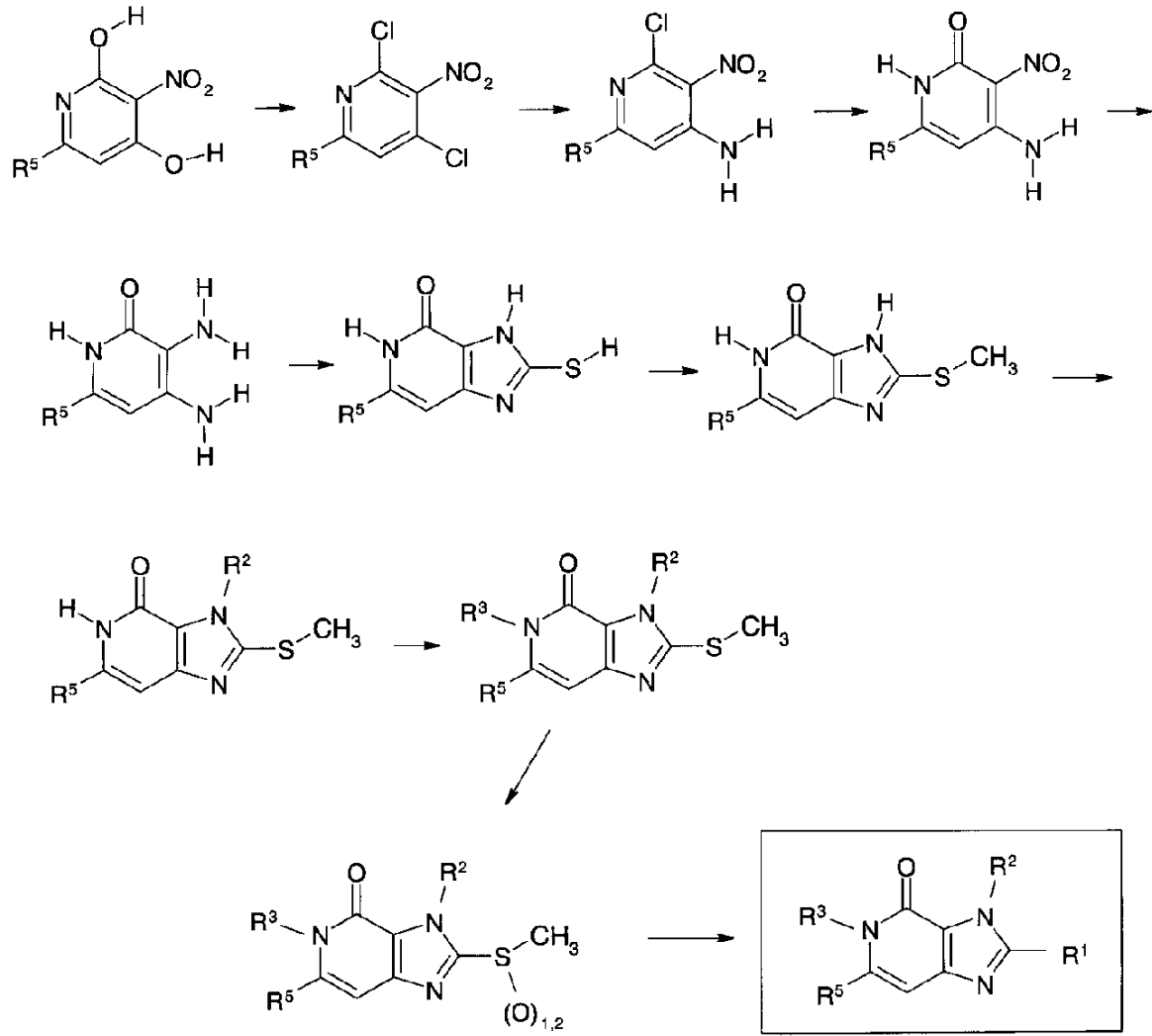
【化 25】



【 0 0 2 5 】

ダイアグラム 2 : 置換3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-オンの合成の可能な代替法

【化 2 6】



10

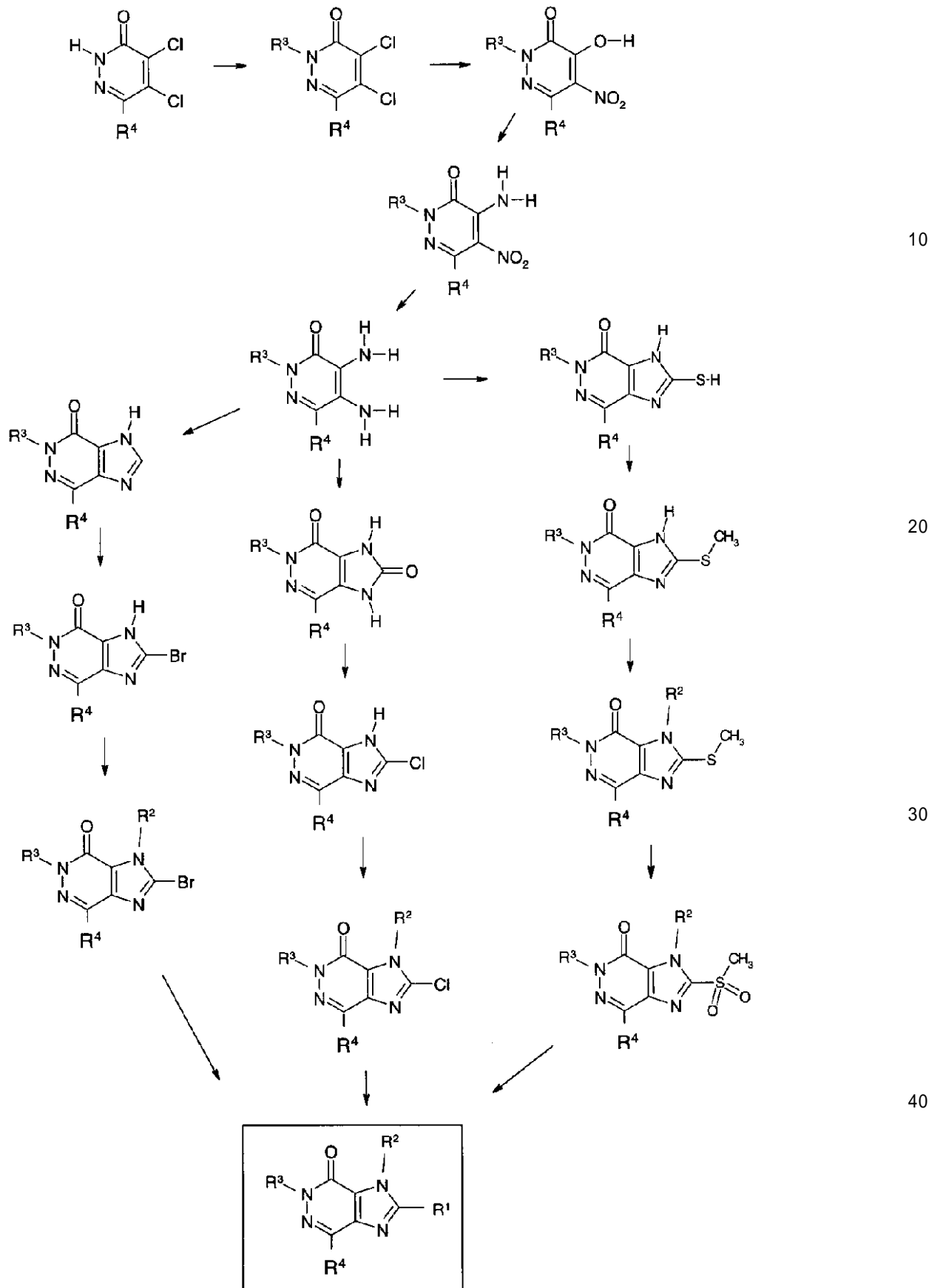
20

【 0 0 2 6】

30

ダイアグラム 3 : 置換3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オンの合成の可能な方法

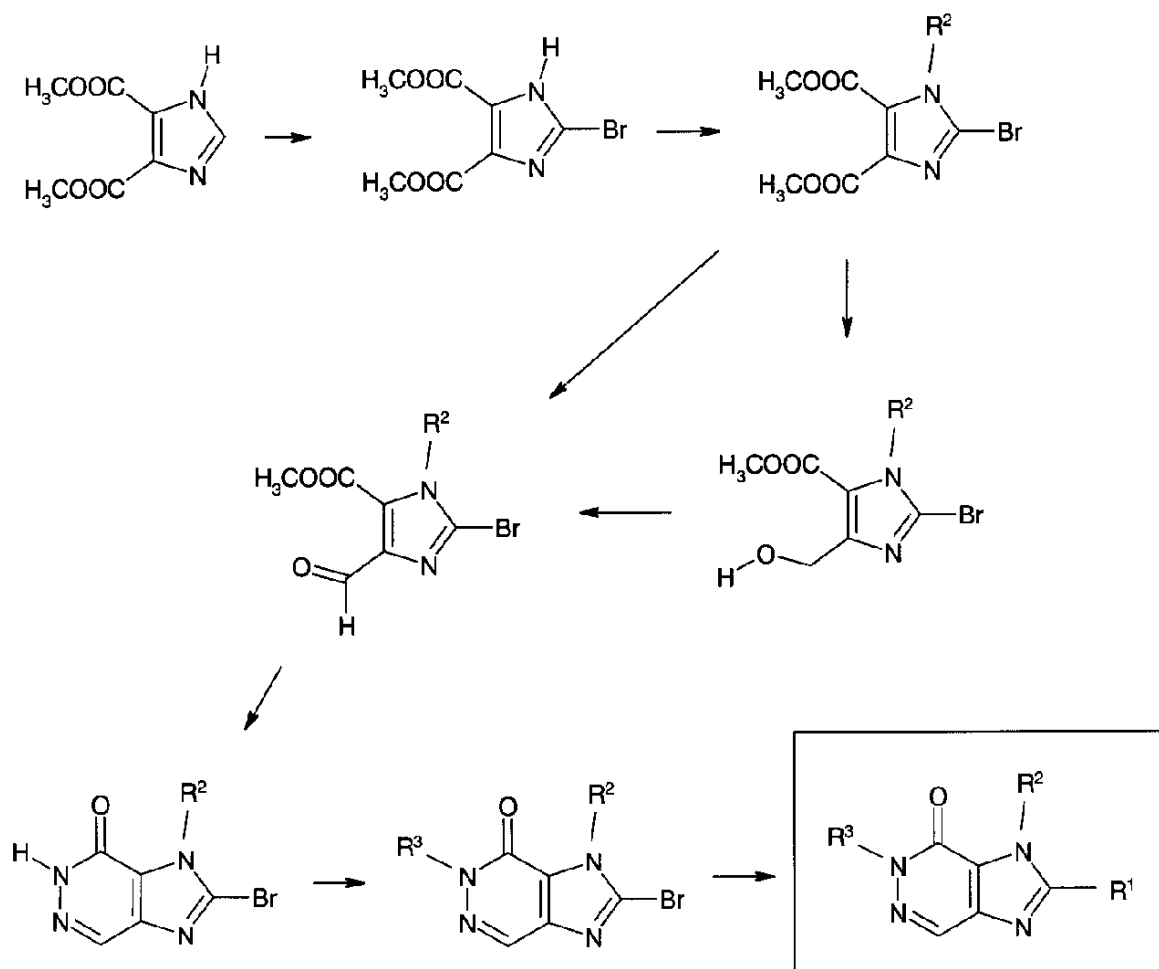
【化27】



【0027】

ダイアグラム4：置換3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オンの合成の可能な代替法

【化 2 8】



【 0 0 2 8】

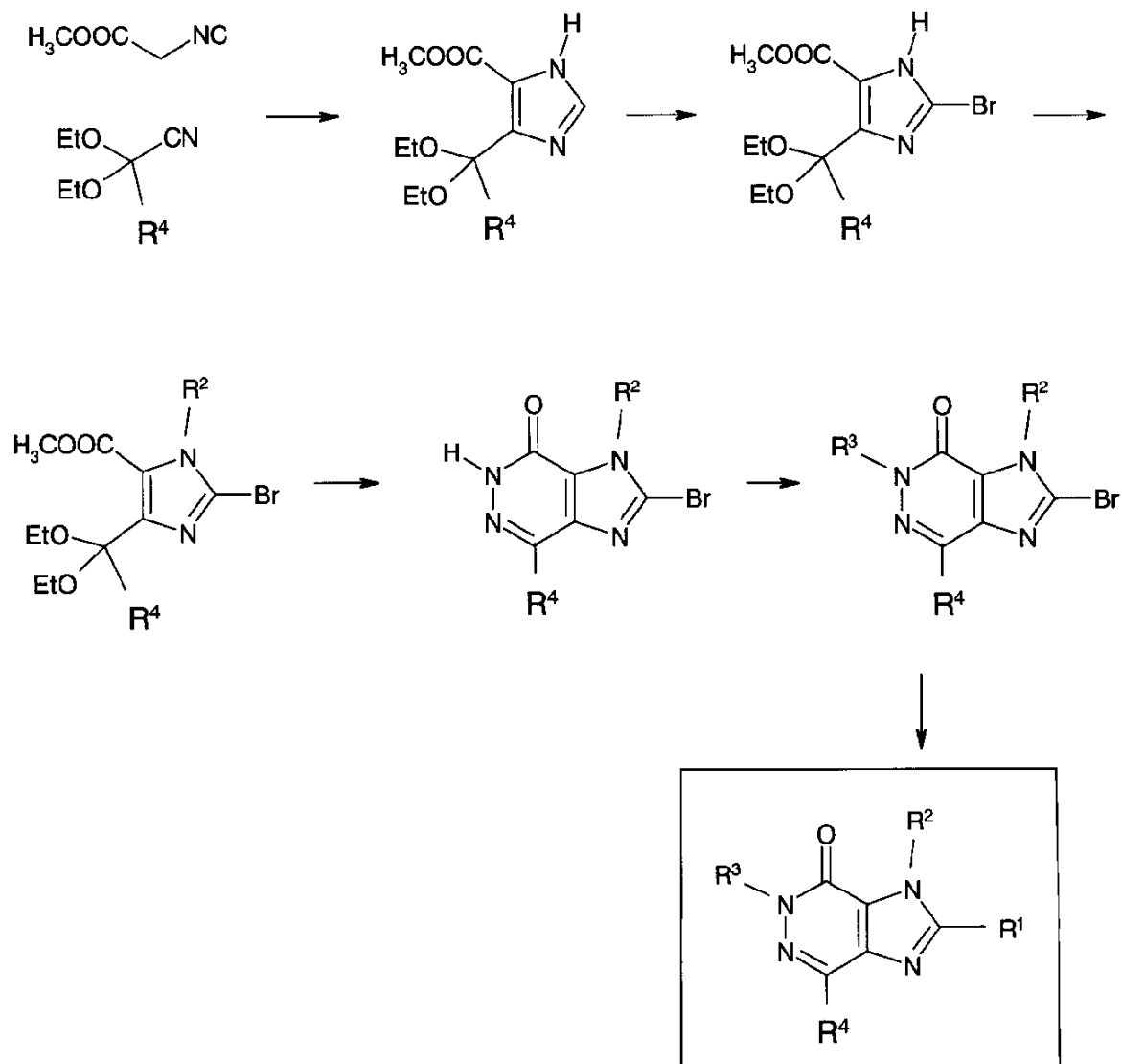
ダイアグラム 5 : 置換3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オンの合成の別の可能な方法

10

20

30

【化 29】



【0029】

既に前述したように、本発明の一般式 I の化合物及びその生理学的に許容しうる塩は、有益な薬理学的特性、特に酵素 DPP-IV に対する阻害効果を有する。

この新規化合物の生物学的特性は、以下のように調査した。

本物質及びその対応する塩の DPP-IV 活性を阻害する能力は、DPP-IV 源としてヒト結腸癌細胞系 Caco-2 の抽出物を用いる試験装置で実証することができる。DPP-IV 発現を誘発するための細胞の分化は、表題“腸管細胞系 Caco-2 の発現増加”の論文 (Proc. Natl. Acad. Sci., 90 巻, 5757-5761 ページ (1993)) で Reiher らによって記載されているとおりに行った。細胞抽出物は、緩衝液 (10mM Tris HCl, 0.15M NaCl, 0.04t.i.u. アプロチニン, 0.5 % Nonidet-P40, pH 8.0) 内で可溶化した細胞から、35,000g で 30 分間 4 で遠心分離して (細胞デブリを除去) して得た。

【0030】

DPP-IV アッセイは、以下のように行った。

最終濃度 100 μM の 50 μl の基質溶液 (AFC; AFC はアミド-4-トリフルオロメチルクマリン) を黒色微量定量プレート内に置いた。20 μl のアッセイ緩衝液 (最終濃度 50mM の Tris HCl, pH 7.8, 50mM NaCl, 1% DMSO) をピペットで入れた。30 μl の可溶化 Caco-2 タンパク質 (最終濃度: 1 ウェル当たり 0.14 μg のタンパク質) を添加して反応を開始させた。通常、調査する試験物質を加えて予め 20 μl に希釈し、それに応じてアッセイ緩衝液の量を減らした。反応は周囲温度で行い、60 分間インキュベートした。次に、励起波長 405nm、放出波

長535nmのVictor 1420 Multilabel Counterで蛍光を測定した。Caco-2タンパク質のない（容積をアッセイ緩衝液で置換）混合物でブランク示度（0%活性に相当）を得、物質を添加しない混合物で対照値（100%活性に相当）を得た。IC₅₀値で表される、問題の試験物質の力価は、各場合に11個の測定点から成る投薬量/活性曲線から計算した。以下の結果が得られた。

【0031】

化合物 (実施例番号)	DPP-IV阻害 IC ₅₀ [nM]
2	13
7	5.4
182	1.2
191	14
195	17
202	9.8
205	5.4
217	10

10

【0032】

本発明によって調製される化合物は、例えば10mg/kgの実施例2の化合物をラットに経口投与した場合、該動物の挙動の変化を検出できなかったように、よく寛容される。

20

DPP-IV活性を阻害する能力の観点では、本発明の一般式Iの化合物及び対応するその薬理的に許容しうる塩は、DPP-IV活性の阻害によって影響を受けうるすべての状態又は病気に好適である。従って、本発明の化合物は、I型及びII型糖尿病、糖尿病合併症、代謝性アシドーシス又はケトーシス、インスリン耐性、種々起源の異脂肪血症、関節炎、アテローム性動脈硬化症及び関連疾患、肥満症、同種異系移植及びカルシトニン誘発骨粗しょう症のような病気又は状態の予防又は治療に適すると予想される。さらに、これら物質は、例えば膵臓のB細胞のアポトーシス又は壊死のようなB細胞の変性を阻止することができる。本物質は、膵臓細胞の機能を改善又は修復し、かつ膵臓のB細胞の数と大きさを増やすことにも好適である。さらに、かつ例えばGLP-1及びGLP-2のようなグルカゴン様ペプチドの役割とそのDPP-IV阻害との関係に基づき、本発明の化合物は、とりわけ鎮静又は不安軽減効果の達成に好適であり、かつ手術若しくはホルモンのストレス応答後の異化状態に有利に作用し、或いは心筋梗塞後の死亡率又は罹患率を減少させられると思われる。本化合物は、上述した効果に関連し、またGLP-1又はGLP-2によって媒介されるすべての状態の治療にも好適である。本発明の化合物は、利尿薬又は高血圧治療薬としても使用することができ、かつ急性腎不全の予防と治療に好適である。本化合物は、慢性炎症性腸疾患の予防と治療にも適する。また、DPP-IVインヒビター、ゆえに本発明の化合物を用いても、特に不妊症がインスリン耐性又は多嚢胞性卵巣症候群に関係している場合、不妊症を治療し、或いはヒト又は哺乳類の受精能を改善しうると予想される。本物質は、低身長に関連する成長ホルモン欠乏の治療にも好適である。

30

40

【0033】

本発明の化合物は、他の活性物質と併用してもよい。このような併用に好適な治療薬としては、例えば、メトホルミン、スルホニルウレア（例えばグリベンクラミド、トルブタミド、グリメピリド(glimepiride)）、ネタグリニド(nateglinide)、レパグリニド(repaglinide)、チアゾリジンジオン（例えばロシグリタゾン(rosiglitazone)、ピオグリタゾン(pioglitazone)）、PPAR- α アゴニスト（例えばGI 262570）、 α -グルコシダーゼインヒビター（例えばアカルボース(acarbose)、ボグリボース(voglibose)）、 α 2アンタゴニスト、インスリン及びインスリン類似体、GLP-1及びGLP-1類似体（例えばエクセンジン(exendin)-4）又はアミリンのような糖尿病治療薬が挙げられる。また、タンパク質チロシンホスファターゼ1のインヒビター、すなわち例えばグルコース-6-ホスファターゼのインヒ

50

ピター、又はフルクトース-1,6-ビスホスファターゼ、グリコーゲンホスホリラーゼ、グルコガン受容体アンタゴニスト及びホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ、グリコーゲンシンターゼキナーゼ若しくはピルビン酸デヒドロキナーゼのインヒビターのような肝臓内の調節解除されたグルコース生産に影響を及ぼす物質、HMG-CoA-レダクターゼインヒビター（例えばシムバスタチン(simvastatin)、アトルバスタチン(atorvastatin)）のような脂質低減剤、フィブラート（例えばベザフィブラート、フェノフィブラート）、ニコチン酸とその誘導体、例えばエゼチミベ(ezetimibe)のようなコレステロール吸収インヒビター、例えばコレステラミンのような胆汁酸-結合物質、例えばCETPのインヒビター若しくはABC1の調節薬のようなHDL-上昇化合物又は例えばシブトラミン(sibutramine)若しくはテトラヒドロリポスタチン(tetrahydrolipostatin)のような肥満症の治療用活性物質、又はSB-418790若しくはAD-9677のような β_3 -アゴニストも挙げられる。本化合物を例えばすべのアンタゴニスト若しくはACEインヒビター、利尿薬、 β -ブロッカー等、又はそれらの組合せのような高血圧の治療用薬物と併用することもできる。

10

【0034】

このような効果を果たすために必要な投薬量は、便宜上静脈内経路で、1~100mg、好ましくは1~30mg、経口で1~1000mg、好ましくは1~100mgであり、各場合1日1~4回である。この目的では、任意に他の活性物質と併用して本発明に従って調製される式Iの化合物は、1種以上の不活性な通常の担体及び/又は希釈剤、例えばコーンスターチ、ラクトース、グルコース、微結晶性セルロース、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、クエン酸、酒石酸、水、水/エタノール、水/グリセロール、水/ソルビトール、水/ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、セチルステアリルアルコール、カルボキシメチルセルロース若しくは硬質脂肪のような脂肪性物質又はそれらの適宜の混合物と一緒にプレーン若しくはコーティング錠剤、カプセル剤、散剤、懸濁剤若しくは座剤のような通常のガレヌス製剤に組み入れることができる。

20

【0035】

以下の実施例は、本発明を例証することを意図する。

キラルの3-アミノ-ピペリジン-1-イル基を含む化合物を合成するため、対応するキラル試薬、すなわち(R)-3-(tert.-ブチルオキシカルボニルアミノ)-ピペリジンを出発原料として用いた。(R)-3-(tert.-ブチルオキシカルボニルアミノ)-ピペリジンは、(R)-1-ベンジル-3-(tert.-ブチルオキシカルボニルアミノ)-ピペリジンから出発し、文献公知の(S)-
エナンチオマー(Moon, Sung-Hwan; Lee, Sujin; Synth. Commun.; 28; 21; 1998; 3919-3926参照)と同様に以下のように調製した：20mlのメタノール中の約2gの(R)-1-ベンジル-3-(tert.-ブチルオキシカルボニルアミノ)-ピペリジンを、200mgの活性炭上パラジウム(10%のPd)の存在下、周囲温度で24時間3バールの水素圧で水素化する。次に吸引ろ過で触媒を除去し、ろ液を蒸発乾固させる。

30

融点：119

質量スペクトル (ESI⁺): m/z = 201 [M+H]⁺

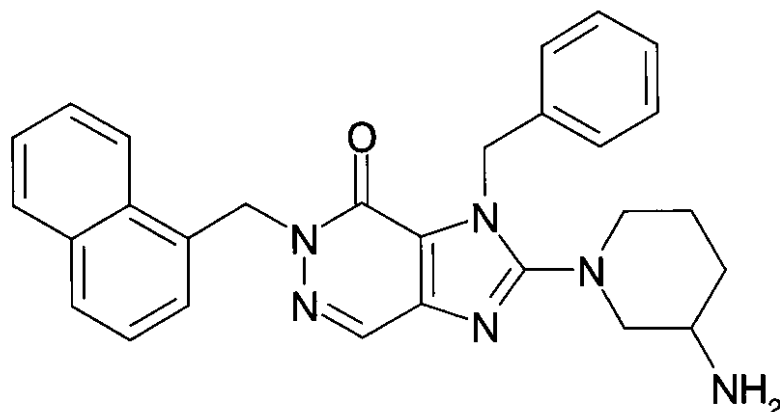
【0036】

実施例 1

2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-ベンジル-5-(ナフタレン-1-イルメチル)-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

40

【化 3 0】

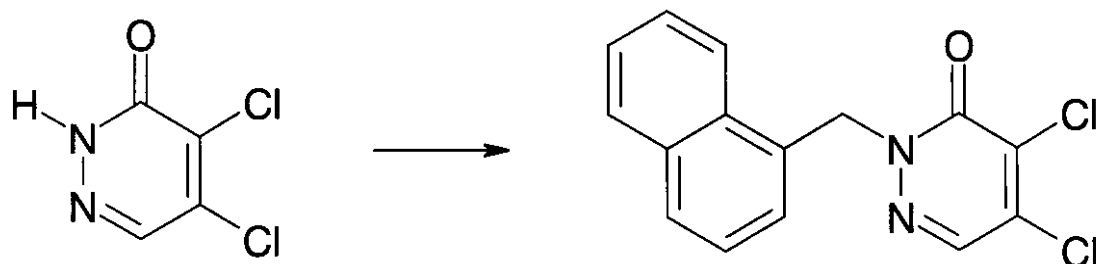


10

【 0 0 3 7】

1a) 4,5-ジクロロ-2-ナフタレン-1-イルメチル-2H-ピリダジン-3-オン

【化 3 1】



20

9.0g(65mmol)の炭酸カリウムを50mlのジメチルスルホキシド中の10.0g(60.61mmol)の4,5-ジクロロ-3-ヒドロキシ-ピリダジンの溶液に加えてから9.42g(63mmol)の1-(クロロメチル)-ナフタレンを添加し、混合物を50 で17時間撹拌した。この暗色溶液を冷ましてから300mlの蒸留水と混ぜ合わせ、次に300mlのジクロロメタンを入れて撹拌し、セライトを通して混合物を吸引ろ過し、水相を分離し、さらに50mlのジクロロメタンで3回抽出した。混ぜ合わせた有機相を水洗し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、エバポレートした。このようにして得た粗生成物を250mlのジクロロメタンに溶かし、溶液をシリカゲルでろ過してからエバポレートした。残留物を石油エーテルとこね、吸引ろ過し、乾燥させた。

30

収率：理論の67.6%。

 $C_{15}H_{10}Cl_2N_2O$ (305.17)

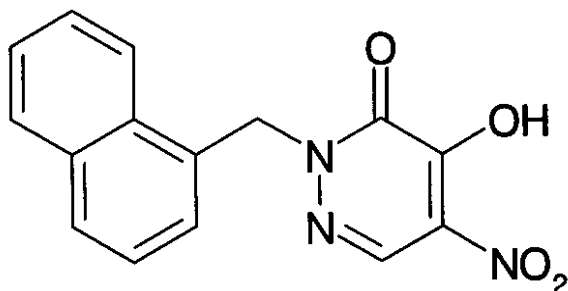
Rf値：0.71 (シリカゲル,ジクロロメタン)

質量スペクトル：(M+H)⁺ = 305/7 (Cl)

【 0 0 3 8】

1b) 4-ヒドロキシ-2-ナフタレン-1-イルメチル-5-ニトロ-2H-ピリダジン-3-オン

【化 3 2】



40

40mlの水中の11.04g(160mmol)の亜硝酸ナトリウムの溶液を、120mlのジメチルホルムアミド中の12g(39.3mmol)の4,5-ジクロロ-2-ナフタレン-1-イルメチル-2H-ピリダジン-3-オンの溶液に加え、混合物を85 で24時間撹拌した。次に真空中エバポレートし、生成物が

50

結晶化する間、残留物を30mlの半濃塩酸と30mlのエタノールの混合物と共に攪拌した。それを吸引ろ過し、エタノールで洗浄して乾燥させた。

収率：理論の81.7%

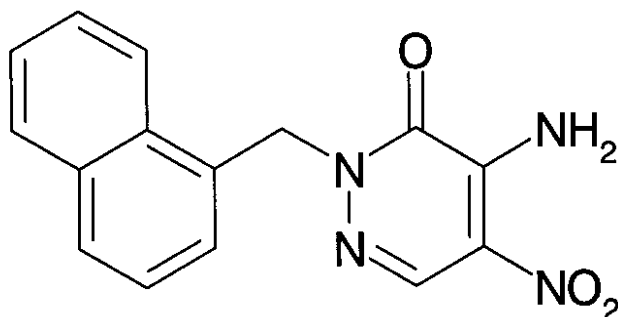
$C_{15}H_{11}N_3O_4$ (297.27)

Rf値：0.32 (シリカゲル, ジクロロメタン/エタノール 19 : 1)

【 0 0 3 9 】

1c) 4-アミノ-2-ナフタレン-1-イルメチル-5-ニトロ-2H-ピリダジン-3-オン

【 化 3 3 】



10

9.4g (31.6mmol) の4-ヒドロキシ-2-ナフタレン-1-イルメチル-5-ニトロ-2H-ピリダジン-3-オンを150mlの飽和メタノール性アンモニア溶液と混ぜ、Rothボンベ内で130℃に24時間加熱した。回転エバポレーターで混合物を約40mlの体積に濃縮し、沈殿した生成物を吸引ろ過し、テトラヒドロフランから再結晶させた。

20

収率：理論の53.4%

$C_{15}H_{12}N_4O_3$ (296.29)

Rf値：0.68 (シリカゲル, ジクロロメタン/エタノール 50:1)

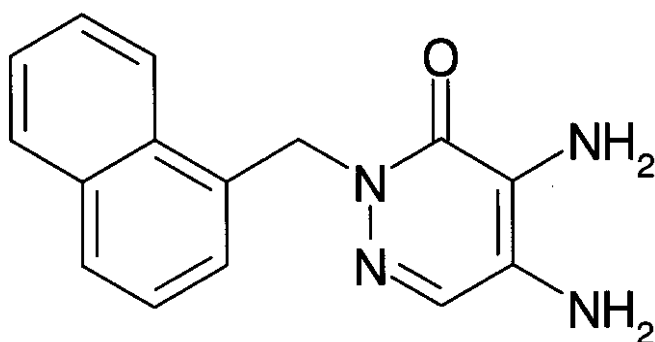
質量スペクトル: $(M + H)^+ = 297$

$(M - H)^- = 295$

【 0 0 4 0 】

1d) 4,5-ジアミノ-2-ナフタレン-1-イルメチル-2H-ピリダジン-3-オン

【 化 3 4 】



30

150mlのテトラヒドロフランに溶かした5g (16.88mmol) の4-アミノ-2-ナフタレン-1-イルメチル-5-ニトロ-2H-ピリダジン-3-オンを、250mgの酸化白金を加えたParr装置内、周囲温度かつ2気圧の H_2 で還元した。触媒をろ過して除き、ろ液をエバポレートし、このようにして得た粗生成物を何ら精製せずにさらに処理した。

40

収率：理論の99%

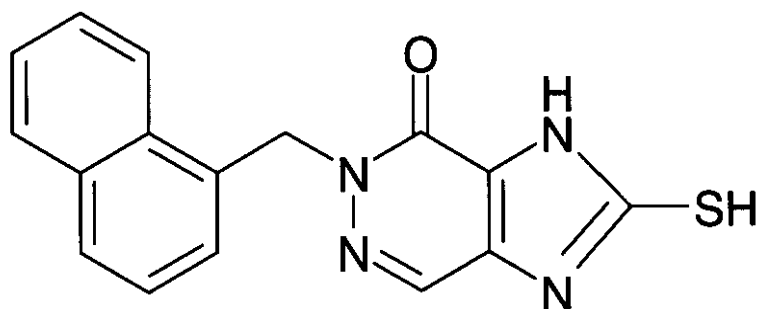
$C_{15}H_{14}N_4O$ (266.3)

Rf値：0.14 (シリカゲル, ジクロロメタン/エタノール 19:1)

【 0 0 4 1 】

1e) 2-メルカプト-5-(ナフタレン-1-イルメチル)-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

【化 3 5】



10

4.99g(28.0mmol)のN,N -チオカルボニルジイミダゾールを100mlのテトラヒドロフラン中の4.4g(16.5mmol)の4,5-ジアミノ-2-ナフタレン-1-イルメチル-2H-ピリダジン-3-オンの溶液に加え、周囲温度で一晩中撹拌した。この混合物を真空中エバポレーションで濃縮し、残留物を約30mlの水と混ぜ、塩酸で弱酸性にし、沈殿した生成物を吸引ろ過し、水洗して乾燥させた。

収率：理論の98%

$C_{16}H_{12}N_4OS$ (308.36)

Rf値：0.22 (シリカゲル, ジクロロメタン/エタノール 19:1)

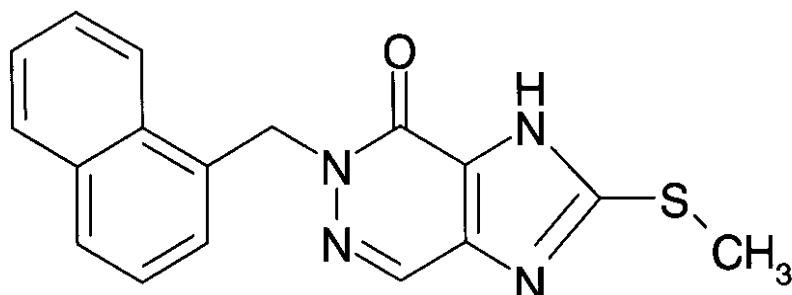
質量スペクトル: $(M - H)^+ = 307$

【0042】

20

1f) 2-メチルスルファニル-5-(ナフタレン-1-イルメチル)-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

【化 3 6】



30

2.38g(17.2mmol)の炭酸カリウムと1.07ml(17.20mmol)のヨードメタンを、100mlのジクロロメタンと100mlのメタノール中の5.3g(17.19mmol)の2-メルカプト-5-(ナフタレン-1-イルメチル)-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オンの懸濁液に加え、周囲温度で一晩中撹拌した。エバポレートして溶媒を除去し、残留物を約30mlの水と混ぜ、2Nの塩酸で酸性にし、このようにして得た生成物を吸引ろ過し、再び水洗して乾燥させた。

収率：理論の54.1%

$C_{17}H_{14}N_4OS$ (322.39)

Rf値：0.70 (シリカゲル, ジクロロメタン/エタノール 50 : 1)

質量スペクトル: $(M + H)^+ = 323$

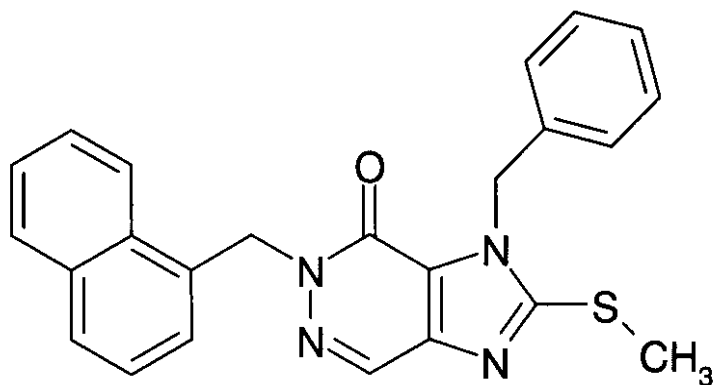
1H -NMRスペクトル (d_6 -DMSO): δ = 2.70 (s, 3H); 5.81 (s, 2H); 7.20 (dd, 1H); 7.43 (t, 1H); 7.57 (m, 2H); 7.86 (dd, 1H); 7.95 (dd, 1H); 8.29 (dd, 1H); 8.38 (s, 1H), 13.85 (ブロード s, 1H) ppm.

【0043】

40

1g) 3-ベンジル-2-メチルスルファニル-5-(ナフタレン-1-イルメチル)-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

【化 3 7】



10

15mlのジメチルホルムアミド中の1.0g(3.10mmol)の2-メチルスルファニル-5-(ナフタレン-1-イルメチル)-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オンの溶液を547mg(3.20mmol)の臭化ベンジル、次に442mg(3.20mmol)の炭酸カリウムと混ぜ合わせ、周囲温度で一晩中撹拌した。それを約40mlの水で希釈し、15mlの酢酸エチルで3回抽出した。有機抽出液を水洗し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、エバポレートした。このようにして得た粗生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル；溶出液：石油エーテルと10～20%酢酸エチル)で精製した。

収率：理論の54.7%

20

$C_{24}H_{20}N_4OS$ (412.52)

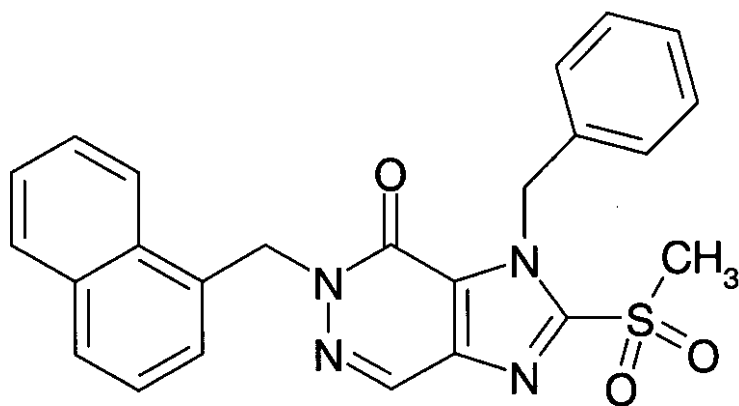
R_f値：0.77(シリカゲル,石油エーテル/酢酸エチル 1:1)

質量スペクトル： $(M + H)^+ = 413$

【 0 0 4 4】

1h) 3-ベンジル-2-メチルスルホニル-5-(ナフタレン-1-イルメチル)-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

【化 3 8】



30

395mg(2.50mmol)の過マンガン酸カリウムを、30mlの濃酢酸中の700mg(1.70mmol)の3-ベンジル-2-メチルスルファニル-5-(ナフタレン-1-イルメチル)-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オンの溶液に周囲温度で撹拌しながら一滴ずつ添加し、さらに2時間撹拌を続けた。まだ酸化が不完全だったので、さらに5mlの水に溶かした150mgの過マンガン酸カリウムを添加し、再び混合物を2時間撹拌した。反応溶液を0.5gの亜硫酸水素ナトリウムと混ぜてから約40mlの水で希釈し、20mlのジクロロメタンで3回抽出した。有機抽出液を5%の亜硫酸水素ナトリウム溶液、次いで水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。エバポレーション後に得た粗生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル；溶出液：ジクロロメタンと1%エタノール)で精製した。

40

収率：理論の55.7%

$C_{24}H_{20}N_4O_3S$ (444.52)

50

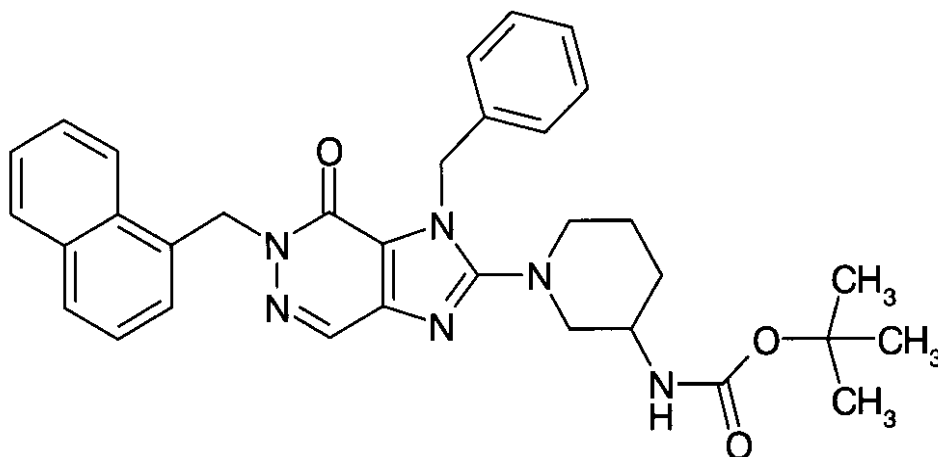
Rf値：0.41(シリカゲル，石油エーテル/酢酸エチル 7:3)

質量スペクトル： $(M + H)^+ = 445$

【0045】

1i) 1-(1-ベンジル-6-ナフタレン-1-イルメチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル)-ピペリジン-3-イル]-カルバミン酸tert.ブチル

【化39】



10

200mg(0.45mmol)の3-ベンジル-2-メチルスルホニル-5-(ナフタレン-1-イルメチル)-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オンと600mg(3.0mmol)のピペリジン-3-イル-カルバミン酸tert.ブチルと一緒に窒素下150℃で16時間撹拌した。反応混合物を30mlのジクロロメタンに溶かし、この溶液を1Nの水酸化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。エバポレーション後に得た粗生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル；溶出液：ジクロロメタンと1~2%のエタノール)で精製した。

収率：理論の26.6%

$C_{33}H_{36}N_6O_3$ (564.69)

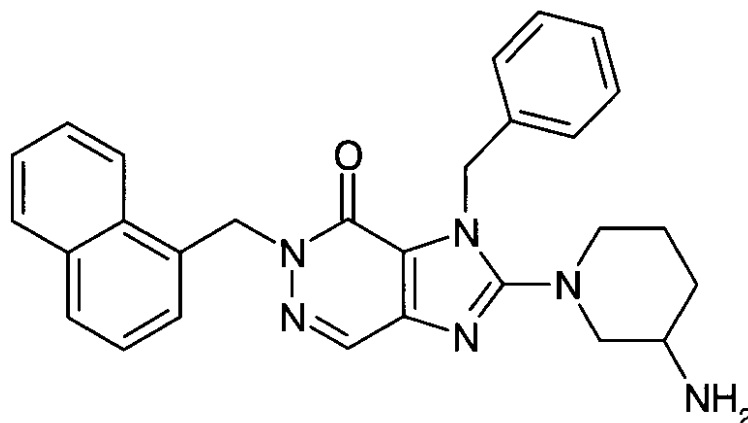
Rf値：0.59 (シリカゲル，ジクロロメタン/エタノール 19:1)

質量スペクトル： $(M + H)^+ = 565$

【0046】

1j) 2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-ベンジル-5-(ナフタレン-1-イルメチル)-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン塩酸塩

【化40】



40

5mlのジクロロメタン中の60mg(0.106mmol)の[1-(1-ベンジル-6-ナフタレン-1-イルメチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル)-ピペリジン-3-イル]-カルバミン酸tert.ブチルの溶液を0.5mlのトリフルオロ酢酸と混ぜ、周囲温度で2時間撹拌した。混合物を蒸発乾固させ、残留物を5mlのジクロロメタンに溶かし、この溶液を1N水酸化ナトリウム溶液と水で洗浄してから硫酸ナトリウム上で乾燥させた。それを再びエ

50

バポレーションで濃縮し、残留物をそれぞれ3mlのジエチルエーテルとアセトンの混合物に溶かし、エーテル性塩酸を一滴ずつ添加して生成物の塩酸塩を沈殿させた。これを吸引ろ過して乾燥させた。

収率：理論の37.7%

$C_{28}H_{28}N_6O \times HCl$ (501.04)

Rf値：0.22 (シリカゲル, ジクロロメタン/エタノール 19:1)

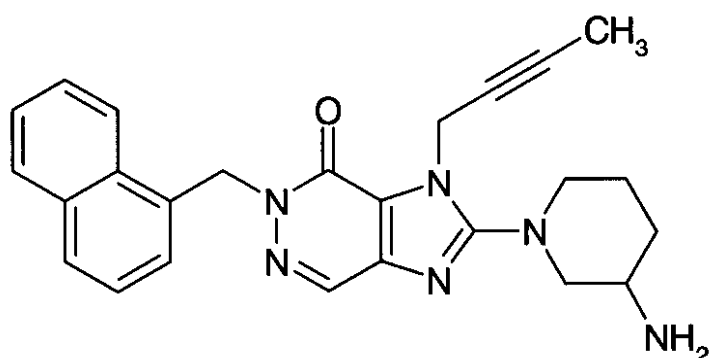
質量スペクトル: $(M + H)^+ = 465$

【 0 0 4 7 】

実施例 2

2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(ブタ-2-イニル)-5-(ナフタレン-1-イルメチル)-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

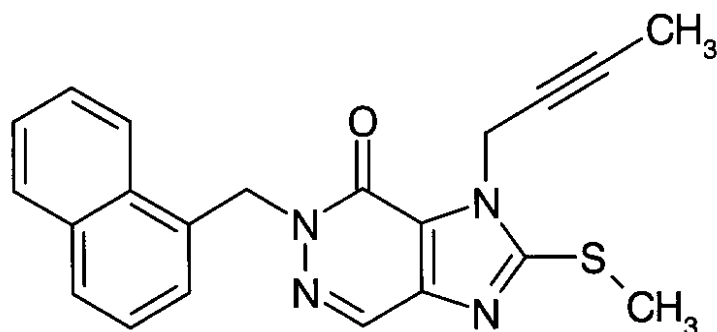
【化 4 1】



20

2a) 3-(ブタ-2-イニル)-2-メチルスルファニル-5-(ナフタレン-1-イルメチル)-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

【化 4 2】



30

【 0 0 4 8 】

15mlのジメチルホルムアミド中の900mg(2.79mmol)の2-メチルスルファニル-5-(ナフタレン-1-イルメチル)-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン(実施例1f)の溶液を415mg(3.0mmol)の炭酸カリウム及び399mg(3.0mmol)の1-ブロモ-2-ブチンと混ぜ、周囲温度で8時間撹拌した。混合物を約30mlの水で希釈し、塩化ナトリウムで飽和させると反応生成物が晶出した。それを吸引ろ過し、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 溶出液: 石油エーテルと10~50%の酢酸エチル)で精製した。

40

収率：理論の71.7%

$C_{21}H_{18}N_4OS$ (374.47)

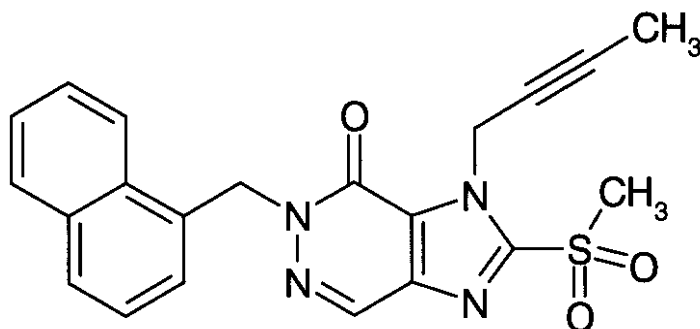
Rf値：0.69(シリカゲル, 石油エーテル/酢酸エチル1:1)

質量スペクトル: $(M + H)^+ = 375$

【 0 0 4 9 】

2b) 3-(ブタ-2-イニル)-2-メチルスルホニル-5-(ナフタレン-1-イルメチル)-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

【化 4 3】



10

20mlの水中の500mgの過マンガン酸カリウムの溶液を、30mlの水酢酸中の600mg(1.60mmol)の3-(ブタ-2-イニル)-2-メチルスルファニル-5-(ナフタレン-1-イルメチル)-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オンの溶液に、周囲温度で撹拌しながら一滴ずつ加えた。周囲温度で3時間後、反応混合物が実質的に再び脱色されるまで亜硫酸水素ナトリウム溶液を一滴ずつ加えた。それを約50mlの水で希釈し、塩化ナトリウムで飽和させた。沈殿した粗生成物を吸引ろ過し、カラムクロマトグラフィー(酸化アルミニウム；溶出液：ジクロロメタン)で精製した。

収率：理論の43.0%

$C_{21}H_{18}N_4O_3S$ (406.47)

Rf値：0.70(シリカゲル, ジクロロメタン/エタノール 19:1)

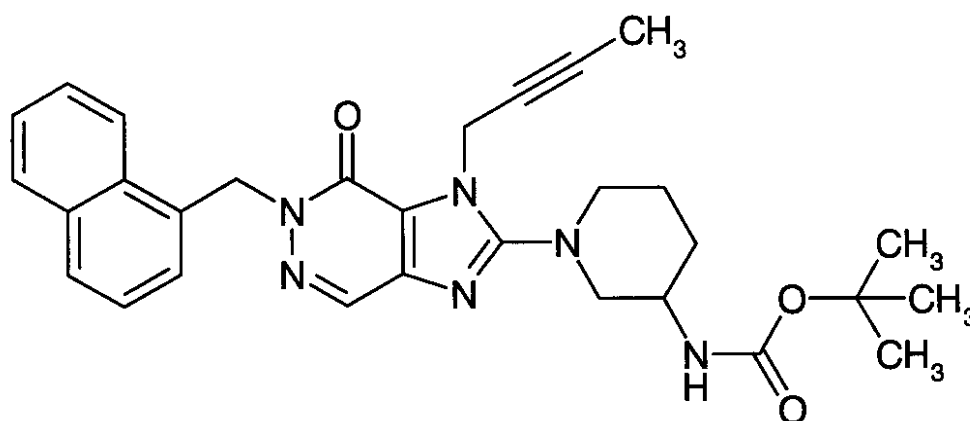
質量スペクトル: $(M + H)^+ = 407$

1H -NMRスペクトル(d_6 -DMSO)： = 1.80 (s, 3H); 3.60 (s, 3H); 5.61 (s, 2H); 5.85 (s, 2H); 7.30 (dd, 1H); 7.45 (t, 1H); 7.58 (m, 2H); 7.90 (dd, 1H); 7.96 (dd, 1H); 8.30 (dd, 1H); 8.64 (s, 1H) ppm。

【 0 0 5 0 】

2c) [1-(1-(ブタ-2-イニル)-6-ナフタレン-1-イルメチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル)-ピペリジン-3-イル]-カルバミン酸tert.ブチル

【化 4 4】



30

260mg(0.64mmol)の3-(ブタ-2-イニル)-2-メチルスルホニル-5-(ナフタレン-1-イルメチル)-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オンと800mg(3.99mmol)のピペリジン-3-イル-カルバミン酸tert.ブチルの混合物を窒素下150℃で2時間撹拌した。冷却後、それを約15mlのジクロロメタンに溶かし、希アンモニア溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。エバポレーション後に得た粗生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル；溶出液：ジクロロメタンと1~5%のエタノール)で精製した。

収率：理論の35.6%

$C_{30}H_{34}N_6O_3$ (526.64)

Rf値：0.53(シリカゲル, ジクロロメタン/エタノール 19:1)

40

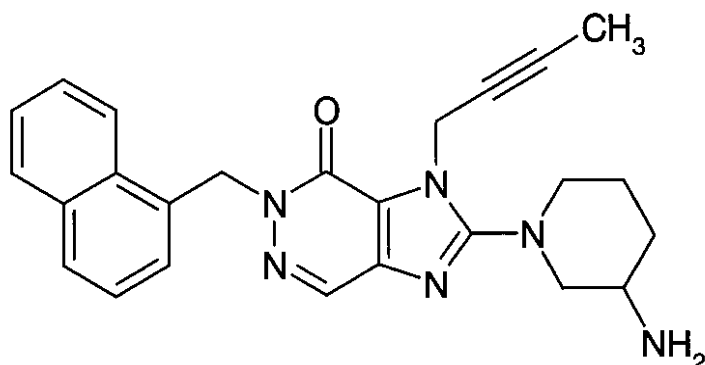
50

質量スペクトル: $(M + H)^+ = 527$

【 0 0 5 1 】

2d) 2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(ブタ-2-イニル)-5-(ナフタレン-1-イルメチル)-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン塩酸塩

【化 4 5】



10

10mlのジクロロメタン中の120mg(0.23mmol)の[1-(1-(ブタ-2-イニル)-6-ナフタレン-1-イルメチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル)-ピペリジン-3-イル]-カルバミン酸tert.ブチルと1.0mlのトリフルオロ酢酸の溶液を周囲温度で3時間撹拌してから蒸発乾固させた。残留物を15mlのジクロロメタンに溶かし、この溶液を1Nの水酸化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、エバポレートした。このようにして得た粗生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; 溶出液: ジクロロメタンと2~5%のエタノール)で精製した。生成物を8mlの酢酸エチルに溶かし、エーテル性塩酸を一滴ずつ添加して塩酸塩を沈殿させ、吸引ろ過して乾燥させた。

20

収率: 理論の66.3%

$C_{25}H_{26}N_6O \times HCl$ (462.99)

Rf値: 0.22 (シリカゲル, ジクロロメタン/エタノール 9:1)

質量スペクトル: $(M + H)^+ = 427$

1H -NMRスペクトル (d_6 -DMSO): δ = 1.69 (m, 2H); 1.80 (s, 3H); 1.93 (m, 1H); 2.07 (m, 1H); 3.20 (m, 2H); 3.40 (m, 1H); 3.52 (m, 1H); 3.73 (m, 1H); 5.19 (m, 2H); 5.80 (s, 2H); 7.22 (d, 1H); 7.45 (t, 1H); 7.57 (m, 2H); 7.88 (dd, 1H); 7.96 (d, 1H); 8.29 (d, 1H); 8.31 (s, 1H); 8.40 (ブロード s, 3H) ppm。

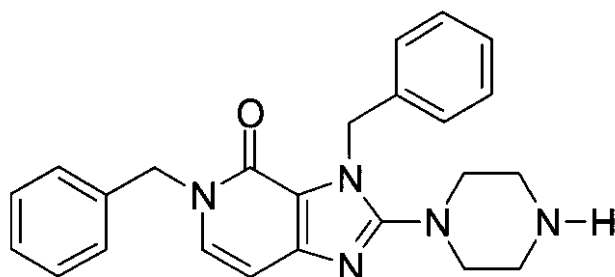
30

【 0 0 5 2 】

実施例 3

3,5-ジベンジル-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-オン

【化 4 6】

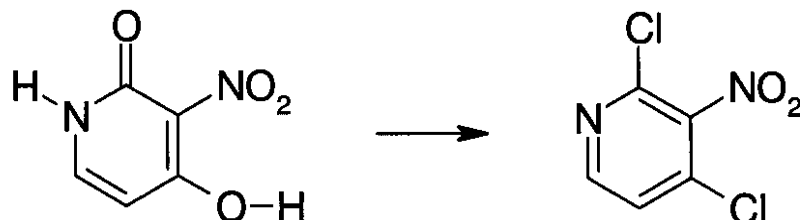


40

【 0 0 5 3 】

3a) 2,4-ジクロロ-3-ニトロピリジン

【化 4 7】



300ml のオキシ塩化リン中の30.0g(0.192mol) の2,4-ジヒドロキシ-3-ニトロピリジンの溶液を50時間還流させて約200mlのオキシ塩化リンを蒸留除去し、残留物を氷水(約300ml)で分解した。このようにして得た暗色溶液を150mlの酢酸エチルで2回抽出し、有機相を塩化ナトリウム飽和溶液で洗浄し、乾燥させてエバポレートした。このようにして得た粗生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 溶出液; ジクロロメタン)で精製した。

収率: 理論の75%。

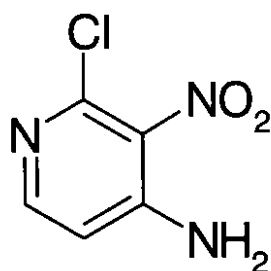
Rf値: 0.88 (シリカゲル, ジクロロメタン/エタノール = 9:1)

質量スペクトル: $M^+ = 192/4/6$

【 0 0 5 4】

3b) 4-アミノ-2-クロロ-3-ニトロピリジン

【化 4 8】



300ml のアンモニア-飽和エタノール中の28.0g(0.193mol) の2,4-ジクロロ-3-ニトロピリジンの溶液を周囲温度で4日間攪拌してから蒸発乾固させ、このようにして得た粗生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 溶出液: ジクロロメタンと0~5%のエタノール)で精製した。

収率: 理論の71%。

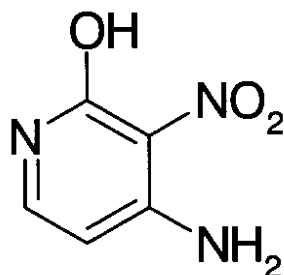
$C_5H_4ClN_3O_2$ (173.56)

質量スペクトル: $(M + H)^+ = 174/6$

【 0 0 5 5】

3c) 4-アミノ-2-ヒドロキシ-3-ニトロピリジン

【化 4 9】



120ml のジメチルスルホキシドと30ml の水中の18.0g(104mmol) の4-アミノ-2-クロロ-3-ニトロピリジンの溶液を130 で4時間攪拌した。この溶液を冷まし、氷冷しながら一晩中放置した。晶出した生成物を吸引ろ過し、少量の水で洗浄し、50 で乾燥させた。

収率: 理論の69%。

$C_5H_5N_3O_3$ (155.11)

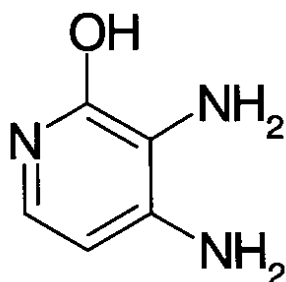
質量スペクトル : $(M+H)^+ = 156$

$(M-H)^- = 154$

【 0 0 5 6 】

3d) 3,4-ジアミノ-2-ヒドロキシピリジン

【 化 5 0 】



10

11.0g(71mmol)の4-アミノ-2-ヒドロキシ-3-ニトロピリジンに150mlのジメチルホルムアミドに溶かし、周囲温度で触媒水素化によって還元した(Pd/C 10%)。

収率：理論の83%。

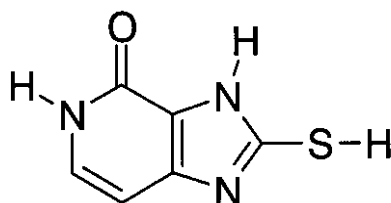
$C_5H_7N_3O$ (125.13)

質量スペクトル : $(M + H)^+ = 126$

【 0 0 5 7 】

3e) 2-メルカプト-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-オン

【 化 5 1 】



100mlのエタノール中の5.0g(39.96mmol)の3,4-ジアミノ-2-ヒドロキシピリジンと12.82g(80.0mmol)のエチルキサントゲン酸カリウムの懸濁液を3時間還流させた。この混合物を周囲温度に冷まし、約20mlのジエチルエーテルと混ぜた。沈殿生成物をろ過し、約10mlのジエチルエーテルで洗浄し、乾燥させ、約30mlの水に溶かし、この溶液を濃塩酸で酸性にした。沈殿した生成物を吸引ろ過し、15mlの水で洗浄し、50℃で乾燥させた。

30

収率：理論の82%。

$C_6H_5N_3OS$ (167.19)

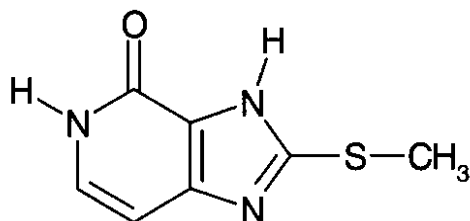
質量スペクトル : $(M + H)^+ = 168$

$(M - H)^- = 166$

【 0 0 5 8 】

3f) 2-メチルメルカプト-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-オン

【 化 5 2 】



40

4.38g(31.7mmol)の炭酸カリウムと1.97ml(31.7mmol)のヨウ化メチルを、100mlのジクロロメタンと50mlのメタノール中の5.30g(31.7mmol)の2-メルカプト-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-オンの懸濁液に加え、この混合物を周囲温度で一晩中攪拌した。さらに15mlのメタノールを添加し、不溶成分をろ過して除去した。ろ液をエバポレーション

50

で濃縮し、このようにして得た粗生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 溶出液: ジクロロメタンと5~25%のエタノール)で精製した。

収率: 理論の96%。

$C_7H_7N_3OS$ (181.22)

Rf値: 0.53 (シリカゲル, ジクロロメタン/エタノール 9:1)

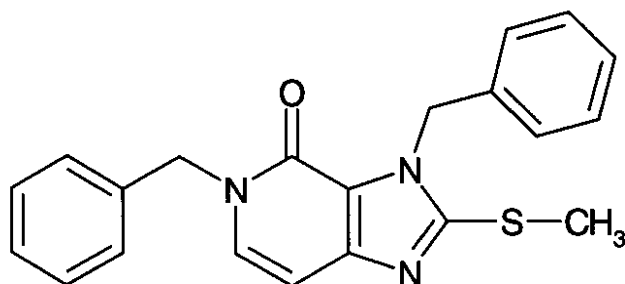
質量スペクトル: $(M + H)^+ = 182$

1H -NMRスペクトル(d_6 -DMSO): δ = 2.62 (s, 3H); 6.40 (ブロード s, 1H); 7.03 (d, 1H); 11.12 (ブロード s, 1H); 12.95 (ブロード d, 1H) ppm。

【0059】

3g) 3,5-ジベンジル-2-メチルメルカプト-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-オン

【化53】



553mg (4.0mmol)の炭酸カリウムと0.48ml (4.0mmol)の臭化ベンジルを5.0mlのジメチルホルムアミド中の362mg (2.0mmol)の2-メチルメルカプト-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-オンの溶液に加え、この混合物を周囲温度で3時間撹拌した。それを10mlの水で希釈し、10mlの酢酸エチルで3回抽出した。有機抽出液を乾燥させ、エバポレートし、このようにして得た粗生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 溶出液: ジクロロメタンと0~3%のエタノール)で精製した。

収率: 理論の26%。

$C_{21}H_{19}N_3OS$ (361.47)

Rf値: 0.62(シリカゲル, ジクロロメタン/エタノール 19:1)

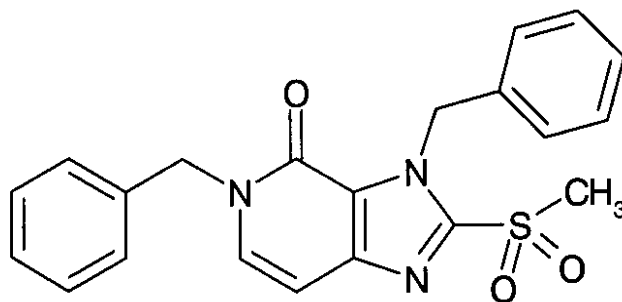
質量スペクトル: $(M + H)^+ = 362$

1H -NMRスペクトル (d_6 -DMSO): δ = 2.67 (s, 3H); 5.21 (s, 2H); 5.62 (s, 2H); 6.63 (d, 1H); 7.20 - 7.37 (m, 10 H); 7.56 (d, 1H) ppm。

【0060】

3h) 3,5-ジベンジル-2-メタンスルホニル-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-オン

【化54】



5mlのジクロロメタン中の190mg (1.10mmol)の3-クロロ-ペルオキシ安息香酸の溶液を、周囲温度で撹拌しながら10mlのジクロロメタン中の181mg (0.50mmol)の3,5-ジベンジル-2-メチルメルカプト-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-オンの溶液に一滴ずつ加えた。添加終了後、反応混合物をさらに30分間撹拌してから約25mlの5%炭酸水素ナトリウム

溶液で抽出し、有機相を分離し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、エバポレーションで濃縮した。このようにして得た約20%のメタンスルフィニル化合物を含有する粗生成物を何ら精製せずにさらに処理した。

収率：理論の約75%

$C_{21}H_{19}N_3O_3S$ (393.47)

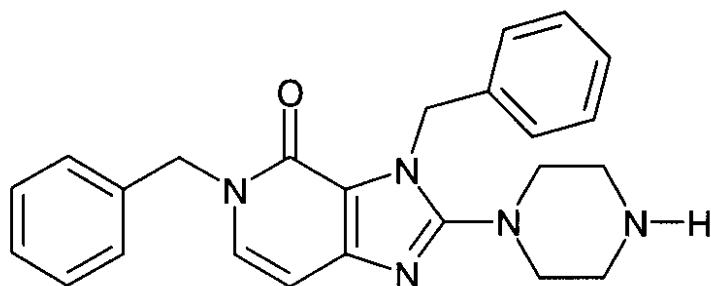
Rf値：0.66 (シリカゲル, ジクロロメタン/エタノール 19:1)

質量スペクトル：(M + H)⁺ = 394

【 0 0 6 1 】

3i) 3,5-ジベンジル-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-オン
【化 5 5】

10



20

660mg (11mmol) の氷酢酸を一滴ずつ860mg (10mmol) のピペラジンに冷却しながら添加してから、180mgの3,5-ジベンジル-2-メタンスルホニル-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-オン(実施例3hの粗生成物)を加え、この混合物を150 で24時間撹拌した。冷却後、約10mlの水を加え、濃アンモニア溶液で混合物をアルカリ性にし、混合物を5mlのジクロロメタンで3回抽出した。抽出液を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、エバポレーションで濃縮した。このようにして得た粗生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル；溶出液：石油エーテルと20～60%の酢酸エチル)で精製した。

収率：理論の5.5%

$C_{24}H_{25}N_5O$ (399.50)

Rf値：0.28 (シリカゲル, 石油エーテル/酢酸エチル 7:3)

質量スペクトル：(M + H)⁺ = 400

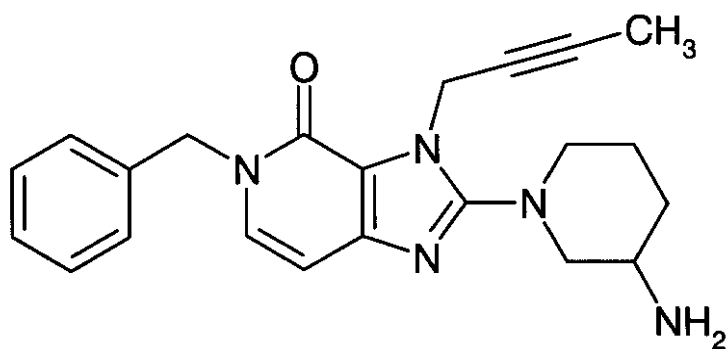
【 0 0 6 2 】

実施例 4

2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-5-ベンジル-3-(ブタ-2-イニル)-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-オン

【化 5 6】

30

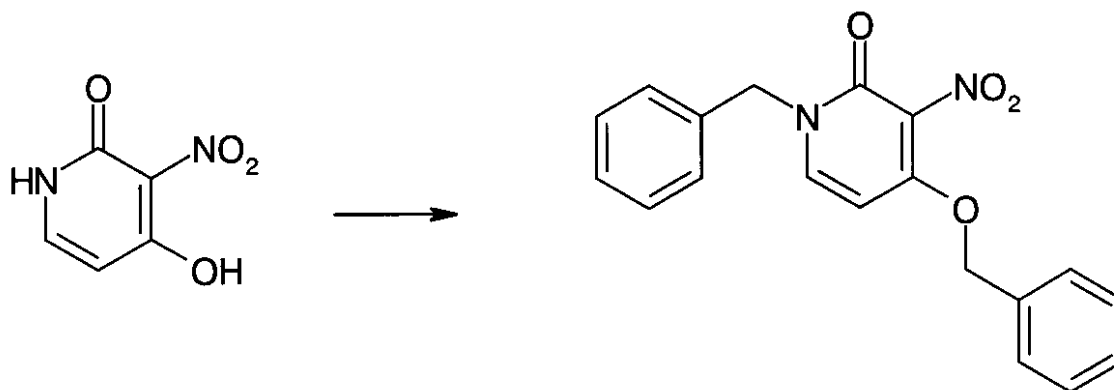


40

【 0 0 6 3 】

4a) 1-ベンジル-4-ベンジルオキシ-3-ニトロ-ピリジン-2-オン

【化 5 7】



10

100mlのジメチルホルムアミド中の4.68g(30mmol)の2,4-ジヒドロキシ-3-ニトロ-ピリジンの溶液を周囲温度でバッチ式によって2.88g(60mmol)の水素化ナトリウムのパラフィン油中50%懸濁液と混ぜ合わせ、15分間撹拌した。次に8.91ml(75mmol)の臭化ベンジルを添加し、混合物を80℃で24時間撹拌した。この溶液を慎重に約250mlの水中で撹拌し、70mlの酢酸エチルで3回抽出した。抽出液を塩化ナトリウム飽和溶液で洗浄し、乾燥させ、真空中エバポレートした。残留物をジエチルエーテルとこね、吸引ろ過し、乾燥させた。このようにして得た生成物を何ら精製せずにさらに処理した。

収率：理論の59%。

20

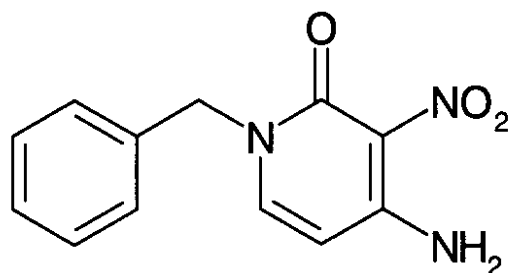
$C_{19}H_{16}N_2O_4$ (336.35)

質量スペクトル：(M+H)⁺ = 337

【0064】

4b) 4-アミノ-1-ベンジル-3-ニトロ-ピリジン-2-オン

【化 5 8】



30

20mlの飽和エタノール性アンモニア溶液を50mlのジクロロメタン中の5.5g(16.3mmol)の1-ベンジル-4-ベンジロキシ-3-ニトロ-ピリジン-2-オンの溶液に加え、封止フラスコ内周囲温度で3日間撹拌した。この溶液を蒸発乾固させ、残留物をジエチルエーテルとこね、吸引ろ過し、乾燥させた。

収率：理論の97%。

$C_{12}H_{11}N_3O_3$ (245.24)

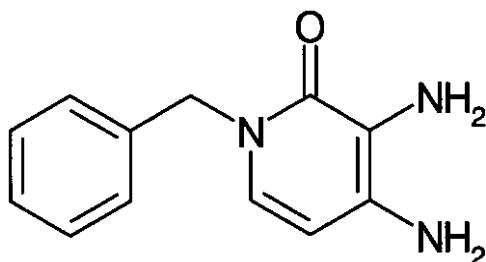
Rf値：0.31(シリカゲル；ジクロロメタン/エタノール 19:1)

40

【0065】

4c) 1-ベンジル-3,4-ジアミノ-ピリジン-2-オン

【化 5 9】



250mlのテトラヒドロフランに溶かした3.9g(15.9mmol)の4-アミノ-1-ベンジル-3-ニトロ-ピリジン-2-オンを、酸化白金上、 $3.4 \times 10^5 \text{ Pa}$ (50psi)の H_2 圧かつ周囲温度で水素化した。触媒をろ過で除去した後、エバポレーションで濃縮し、残留物を粗製状態でさらに処理した。

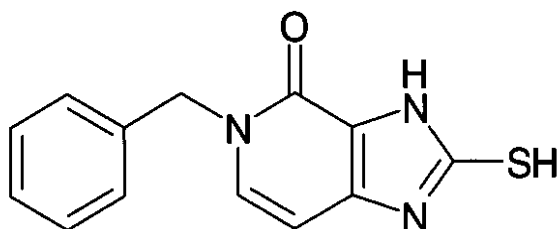
収率：理論の99%。

$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$ (215.26)

【0066】

4d) 5-ベンジル-2-メルカプト-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-オン

【化 6 0】



200mlのテトラヒドロフラン中の3.40g(15.8mmol)の1-ベンジル-3,4-ジアミノ-ピリジン-2-オンと4.99g(28.0mmol)のN,N'-チオカルボニル-ジイミダゾールの溶液を周囲温度で一晩中撹拌してからエバポレーションで濃縮し、残留物を約50mlの水と混ぜ、2Nの塩酸でpH7に調整し、この溶液を周囲温度で約30分間撹拌した。沈殿生成物を吸引ろ過し、約50mlの水で洗浄し、50℃で乾燥させた。

収率：理論の98%。

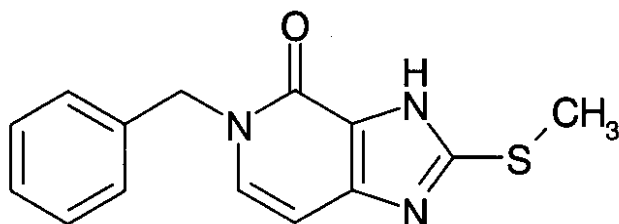
$\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{OS}$ (257.32)

Rf値：0.45 (シリカゲル；ジクロロメタン/エタノール 9:1)

【0067】

4e) 5-ベンジル-2-メチルスルファニル-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-オン

【化 6 1】



4.0g(15.55mmol)の5-ベンジル-2-メルカプト-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-オンを100mlのジクロロメタンと50mlのメタノールの混合物中で懸濁させてから2.15g(15.55mmol)の炭酸カリウムと0.97ml(15.55mmol)のヨードメタンを加え、混合物を周囲温度で1時間撹拌した。それをろ過し、ろ液をエバポレートし、残留物をその粗製状態でさらに反応させた。

収率：理論の94%。

$C_{14}H_{13}N_3OS$ (271.34)

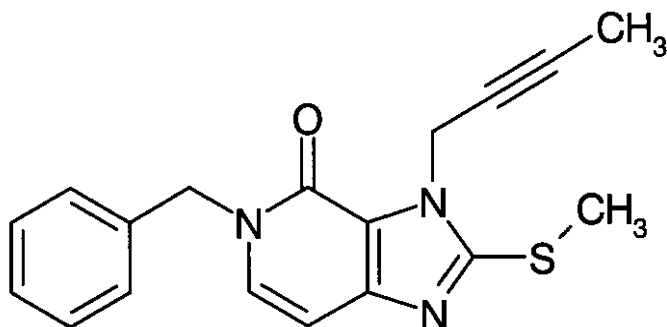
Rf値：0.49 (シリカゲル；ジクロロメタン/エタノール 9:1)

質量スペクトル：(M+H)⁺ = 272

【 0 0 6 8 】

4f) 5-ベンジル-3-(ブタ-2-イニル)-2-メチルスルファニル-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-オン

【化 6 2】



10

2.07g(15.0mmol)の炭酸カリウムを100mlのジメチルホルムアミド中の4.0g(14.7mmol)の5-ベンジル-2-メチルスルファニル-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-オンと1.31ml(15.0mmol)の1-ブロモ-2-ブチンの溶液に加え、周囲温度で1時間撹拌した。次いで約200mlの飽和塩化ナトリウム溶液を添加し、50mlの酢酸エチルで3回抽出した。抽出液を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、エバポレートした。このようにして得た粗生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル；溶出液：ジクロロメタンと0~2%のエタノール)で精製した。

20

収率：理論の48%。

$C_{18}H_{17}N_3OS$ (323.42)

Rf値：0.71 (シリカゲル；ジクロロメタン/エタノール 9:1)

¹H-NMRスペクトル(d_6 -DMSO)： = 1.78 (s, 3H); 2.70 (s, 3H); 5.18 (s, 2H); 5.23 (s, 2H); 6.61 (d, 1H); 7.23 - 7.38 (m, 5H); 7.53 (d, 1H) ppm。

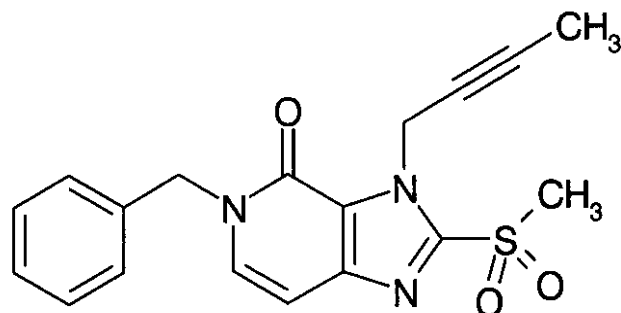
質量スペクトル：(M+H)⁺ = 324

30

【 0 0 6 9 】

4g) 5-ベンジル-3-(ブタ-2-イニル)-2-メチルスルホニル-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-オン

【化 6 3】



40

10mlの水中の316mg(2.0mmol)の過マンガン酸カリウムの溶液を撹拌しながらゆっくり一滴ずつ10mlの濃酢酸中の400mg(1.24mmol)の5-ベンジル-3-(ブタ-2-イニル)-2-メチルスルファニル-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-オンの溶液に添加した。周囲温度で3時間後、400mgの重亜硫酸ナトリウム($Na_2S_2O_5$)を加え、混合物を約30mlの水で希釈した。それを30mlのジクロロメタンで5回抽出し、抽出液を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、エバポレートした。このようにして得た生成物を精製せずにさらに反応させた。

収率：理論の50%。

50

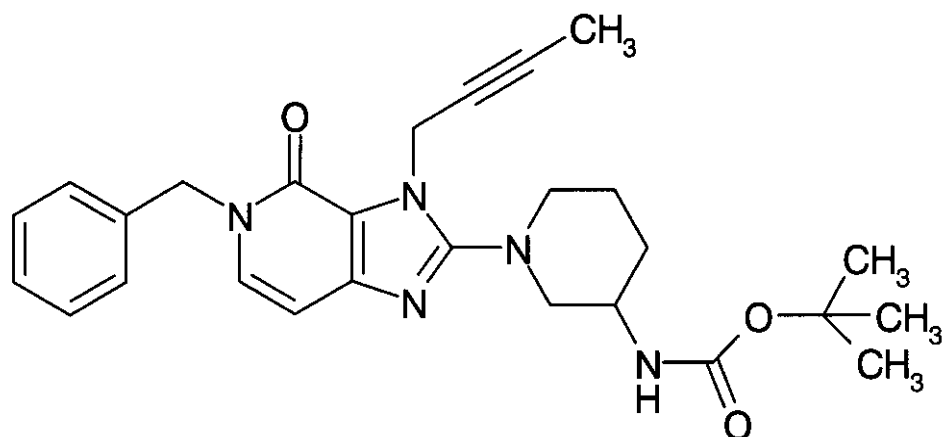
$C_{18}H_{17}N_3O_3S$ (355.42)

Rf値：0.40 (シリカゲル；ジクロロメタン/エタノール 19:1)

質量スペクトル：(M+H)⁺ = 356

【0070】

4h) 1-(5-ベンジル-3-(ブタ-2-イニル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-ピペリジン-3-イル]-カルバミン酸tert-ブチル
【化64】



10

220mg(0.62mmol)の5-ベンジル-3-(ブタ-2-イニル)-2-メチルスルホニル-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-オンと781.1mg(3.90mmol)のピペリジン-3-イル-カルバミン酸tert-ブチルの混合物を窒素下で5時間170℃に加熱した。周囲温度に冷ました後、このようにして得た粗生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル；溶出液：ジクロロメタンと0~3%のエタノール)で精製した。

20

収率：理論の23%

$C_{27}H_{33}N_5O_3$ (475.60)

Rf値：0.32 (シリカゲル；ジクロロメタン/エタノール 19:1)

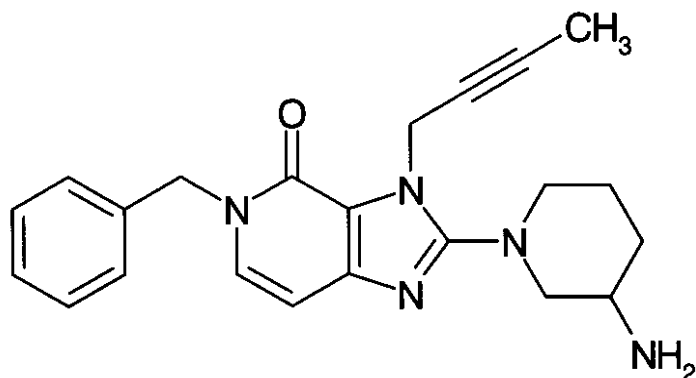
質量スペクトル：M⁺ = 475

(M + H)⁺ = 476

【0071】

4i) 2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-5-ベンジル-3-(ブタ-2-イニル)-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-オン
【化65】

30



40

3.0mlのジクロロメタン中の70.0mg(0.147mmol)の[1-(5-ベンジル-3-(ブタ-2-イニル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-ピペリジン-3-イル]-カルバミン酸tert-ブチルと0.5mlのトリフルオロ酢酸の溶液を周囲温度で1時間攪拌した。混合物を真空中エバポレーションで濃縮し、残留物を約5mlのジクロロメタンに溶かした。この溶液を約5mlの1N水酸化ナトリウム溶液で洗浄してから硫酸ナトリウム上で乾燥させ、エバポレーションで濃縮した。残留物を約3mlの酢酸エチルに溶かし、エーテル性塩酸

50

を一滴ずつ添加して塩酸塩として生成物を沈殿させ、ろ過し、乾燥させた。

収率：理論の41%。

$C_{22}H_{25}N_5O \times HCl$ (411.94)

Rf値：0.22 (シリカゲル；ジクロロメタン/エタノール 9:1)

質量スペクトル： $M^+ = 375$

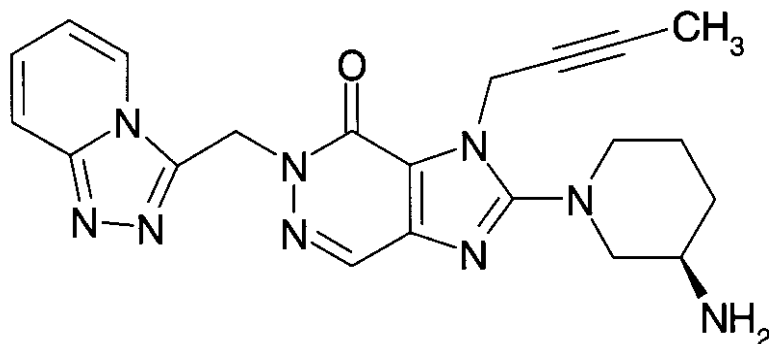
$(M + H)^+ = 376$

【0072】

実施例 6

2-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(ブタ-2-イニル)-5-{[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イルメチル}-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン塩酸塩

【化66】



Boc保護基をジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸で切断して実施例1jと同様に調製した。

収率：理論の72%。

$C_{21}H_{23}N_9O$ (417.48)

質量スペクトル： $(M + H)^+ = 418$

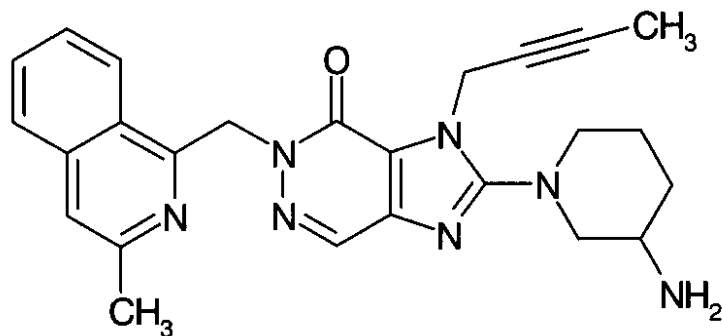
1H -NMRスペクトル(d_6 -DMSO)： δ = 1.70 (m, 2H); 1.80 (s, 3H); 1.93 (m, 1H); 2.02 (m, 1H); 3.20 (m, 2H); 3.38 (m, 1H); 3.50 (m, 1H); 3.74 (m, 1H); 5.17 (m, 2H); 5.98 (s, 2H); 7.45 (t, 1H); 7.90 (dd, 1H); 8.02 (d, 1H); 8.33 (s, 1H); 8.50 (ブロード s, 3H); 8.98 (d, 1H) ppm。

【0073】

実施例 7

2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(ブタ-2-イニル)-5-(3-メチル-イソキノリン-1-イルメチル)-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

【化67】



ジクロロメタン中の{1-[1-(ブタ-2-イニル)-6-(3-メチル-イソキノリン-1-イルメチル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル]-ピペリジン-3-イル}-カルバミン酸tert-ブチルとトリフルオロ酢酸から実施例1jと同様に調製した。

収率：理論の57%。

$C_{25}H_{27}N_7O \times HCl$ (477.99)

Rf値：0.13 (シリカゲル；ジクロロメタン/エタノール 9:1)

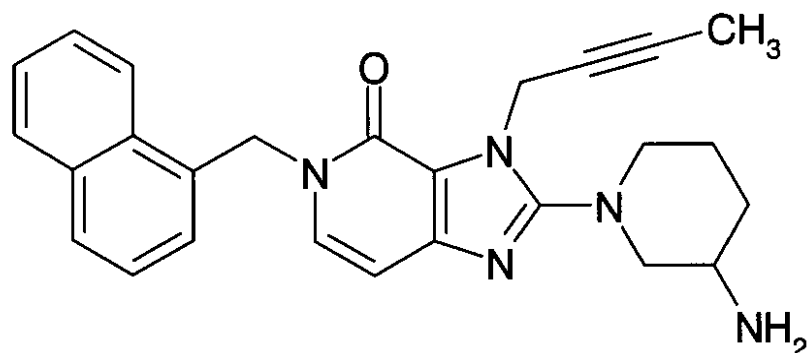
質量スペクトル： $(M + H)^+ = 442$

【0074】

実施例35

2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(ブタ-2-イニル)-5-(ナフタレン-1-イルメチル)-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-オン

【化68】



10

Boc保護基をジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸で切断して実施例1jと同様に調製した。

収率：理論の92%。

20

$C_{26}H_{27}N_5O$ (425.54)

質量スペクトル： $(M + H)^+ = 426$

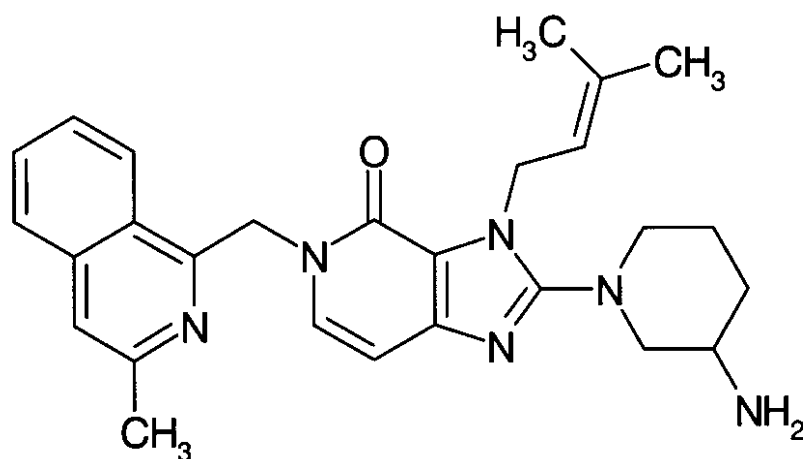
Rf値：0.54(シリカゲル；ジクロロメタン/メタノール/濃アンモニア 8:2:0.1)

【0075】

実施例86

2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(3-メチル-ブタ-2-エニル)-5-(3-メチル-イソキノリン-1-イルメチル)-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-オン

【化69】



30

40

Boc保護基をジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸で切断して実施例1jと同様に調製した。

収率：理論の84%。

$C_{27}H_{32}N_6O$ (456.59)

質量スペク $(M + H)^+ = 457$

1H -NMRスペクトル(d_6 -DMSO)： = 1.11 - 1.25 (m, 1H); 1.57 - 1.90 (m, 9H); 2.50 - 2.65 (m, 1H); 2.75 - 2.88 (m, 2H); 3.25 - 3.45 (m, 2H); 4.81 (d, 2H); 5.33 (t, 1H); 5.78 (s, 2H); 6.48 (d, 1H); 7.40 (d, 1H); 7.58 - 7.65 (m, 2H); 7.72 (t, 1H); 7.89 (d, 1H); 8.40 (d, 1H) ppm。

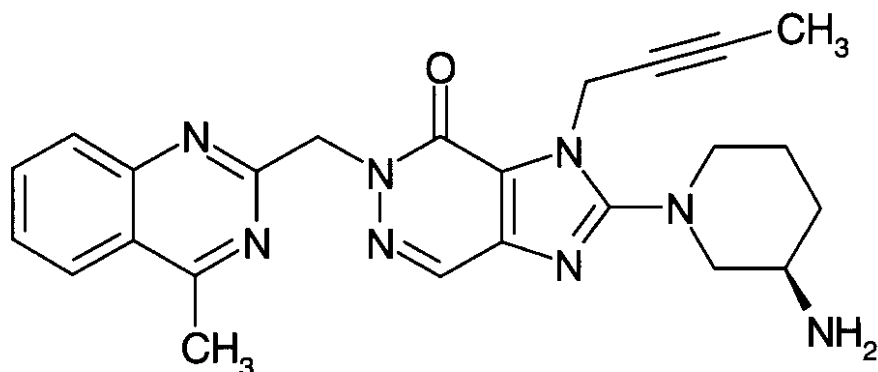
50

【 0 0 7 6 】

実施例136

2-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(ブタ-2-イニル)-5-(4-メチル-キナゾリン-2-イルメチル)-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

【化70】

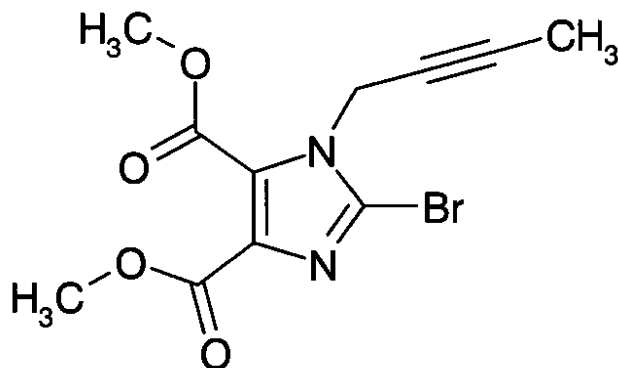


10

【 0 0 7 7 】

136a) 2-ブromo-1-(ブタ-2-イニル)-1H-イミダゾール-4,5-ジカルボン酸ジメチル

【化71】



20

30

280mlのテトラヒドロフラン中の15.0g(57.0mmol)の2-ブromo-イミダゾール-4,5-ジカルボン酸ジメチル、5.15ml(57.0mmol)の1-ブromo-2-ブチン及び50mlのN,N-ジイソプロピルエチルアミンの溶液を1時間還流させた。混合物をエバポレーションで濃縮し、残留物を約100mlの水と混ぜ、70mlの酢酸エチルで3回抽出した。抽出液を50mlの水で洗浄し、乾燥させ、エバポレートした。このようにして得た粗生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; 溶出液: ジクロロメタンと0~2%のエタノール)で精製した。

収率: 理論の75%。

$C_{11}H_{11}BrN_2O_4$ (315.13)

R_f値: 0.82(シリカゲル; ジクロロメタン/エタノール 9:1)

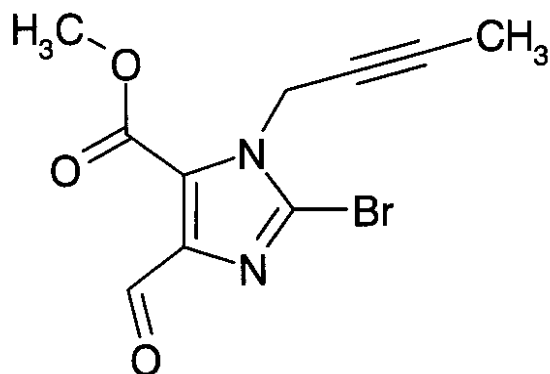
質量スペクトル: (M + H)⁺ = 315/317

40

【 0 0 7 8 】

136b) 2-ブromo-3-(ブタ-2-イニル)-5-ホルミル-3H-イミダゾール-4-カルボン酸メチル

【化 7 2】



10

43ml (43mmol) のジイソブチル-アルミニウムヒドリドのテトラヒドロフラン中 1 モル濃度溶液を、20分以内でアルゴン雰囲気下-70 で220mlのテトラヒドロフラン中の13.5g(42.84mmol)の2-ブロモ-1-(ブタ-2-イニル)-1H-イミダゾール-4,5-ジカルボン酸ジメチルの溶液に一滴ずつ添加した。混合物を-70 でさらに4時間攪拌してから、1M塩酸とテトラヒドロフランの混合物20mlを一滴ずつ加えた。周囲温度に加熱後、約200mlの水を加え、混合物を70mlの酢酸エチルで3回抽出した。抽出液を乾燥させ、エバポレートし、このようにして得た粗生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; 溶出液: 石油エーテルと20~50%の酢酸エチル)で精製した。

20

収率: 理論の52%。

$C_{10}H_9BrN_2O_3$ (285.10)

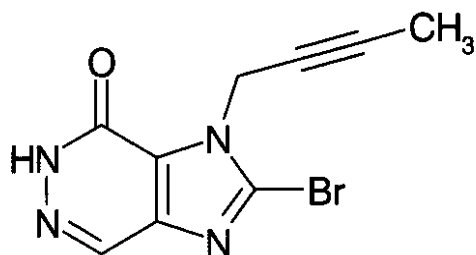
質量スペクトル: $(M+H)^+ = 285/287$

1H -NMRスペクトル(d_6 -DMSO): $\delta = 1.80$ (s, 3H); 3.93 (s, 3H); 5.11 (s, 2H); 10.12 (s, 1H) ppm。

【0079】

136c) 2-ブロモ-3-(ブタ-2-イニル)-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

【化 7 3】



30

1mlのエタノールに溶かした0.31mlのヒドラジン水和物(99%,6.31mmol)を周囲温度で25mlのエタノール中の1.80g(6.31mmol)の2-ブロモ-3-(ブタ-2-イニル)-5-formyl-3H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルの溶液に一滴ずつ添加した。5分後、1.5mlの濃酢酸を加え、混合物を30分間還流させた。冷却後、沈殿した固体を吸引ろ過し、10mlのエタノールと20mlのジエチルエーテルで洗浄し、乾燥させた。

40

収率: 理論の74%。

$C_9H_7BrN_4O$ (267.09)

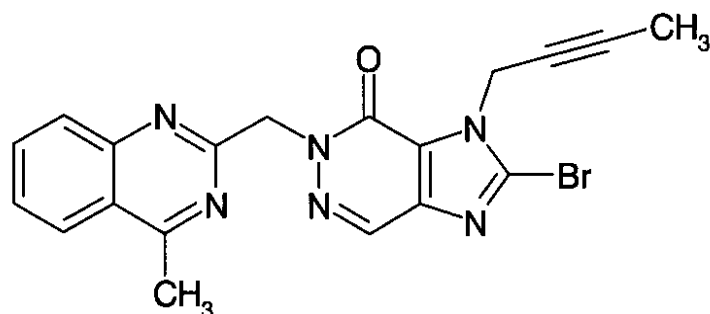
質量スペクトル: $(M+H)^+ = 267/269$

1H -NMRスペクトル(d_6 -DMSO): $\delta = 1.80$ (s, 3H); 5.28 (s, 2H); 8.38 (s, 1H); 12.99 (s, 1H) ppm。

【0080】

136d) 2-ブロモ-3-(ブタ-2-イニル)-5-(4-メチル-キナゾリン-2-イルメチル)-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

【化 7 4】



10

489mg (1.5mmol) の炭酸セシウムを4.0mlのジメチルホルムアミド中の300mg (1.12mmol) の2-ブromo-3-(ブタ-2-イニル)-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オンと260.1mg (1.35mmol) の2-クロロメチル-4-メチル-キナゾリンの溶液に添加し、この混合物をアルゴン雰囲気下80 で2時間撹拌した。それを10mlの水で希釈し、周囲温度で30分間撹拌した。沈殿した粗生成物を吸引ろ過し、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル；溶出液：石油エーテルと20～50%の酢酸エチル)で精製した。

収率：理論の51%。

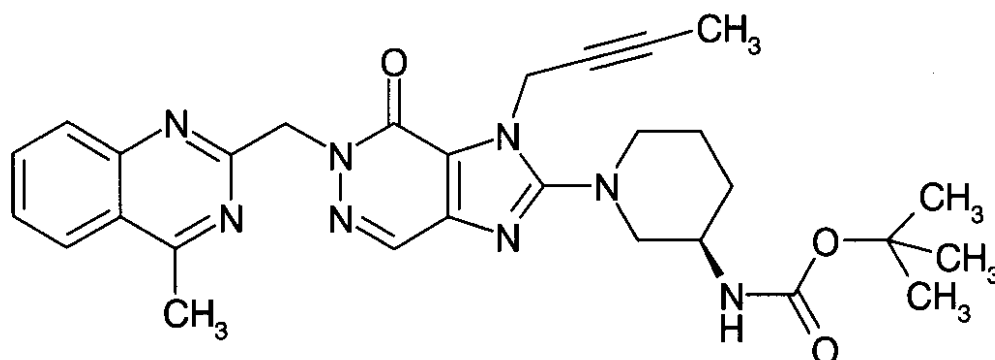
$C_{19}H_{15}BrN_6O$ (423.28)

【0081】

136e) {1-[1-(ブタ-2-イニル)-6-(4-メチル-キナゾリン-2-イルメチル)-7-オキシ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル]-ピペリジン-3-イル}-カルバミン酸tert-ブチル

20

【化 7 5】



30

4mlのジメチルスルホキシド中の240mg (0.567mmol) の2-ブromo-3-(ブタ-2-イニル)-5-(4-メチル-キナゾリン-2-イルメチル)-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オンと140.2mg (0.70mmol) の(R)-ピペリジン-3-イル-カルバミン酸tert-ブチルの溶液を95mg (0.9mmol) の炭酸ナトリウムと混ぜ、80 で3時間撹拌した。さらに50mgのピペリジン-3-イル-カルバミン酸tert-ブチルを加え、混合物を80 でさらに2時間撹拌した。周囲温度に冷ました後、それを10mlの水と混ぜ、30分間撹拌した。沈殿生成物を吸引ろ過し、5mlの水で洗浄し、乾燥させた。

収率：理論の81%。

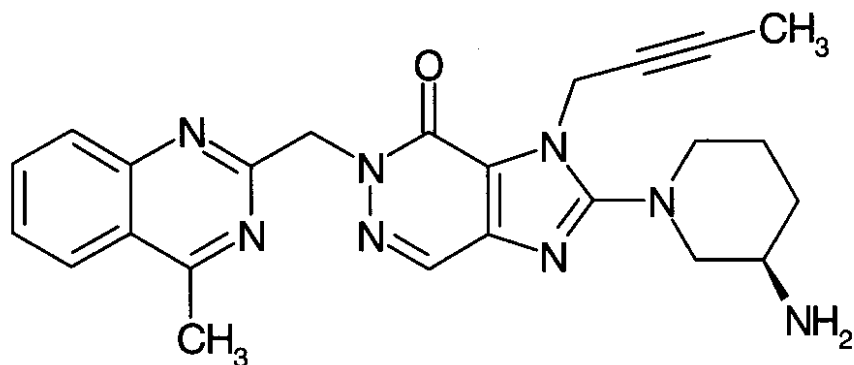
$C_{29}H_{34}N_8O_3$ (542.65)

【0082】

136f) 2-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(ブタ-2-イニル)-5-(4-メチル-キナゾリン-2-イルメチル)-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

40

【化 7 6】



10

ジクロロメタン中の240mg(0.442mmol)の{1-[1-(ブタ-2-イニル)-6-(4-メチル-キナゾリン-2-イルメチル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル]-ピペリジン-3-イル}-カルバミン酸tert-ブチルとトリフルオロ酢酸から実施例1jと同様に調製した。

収率：理論の56%。

$C_{24}H_{26}N_8O$ (442.53)

R_f値：0.42 (シリカゲル；ジクロロメタン/エタノール 9:1，1滴の濃アンモニア溶液を添加して)

質量スペクトル：(M+H)⁺ = 443

20

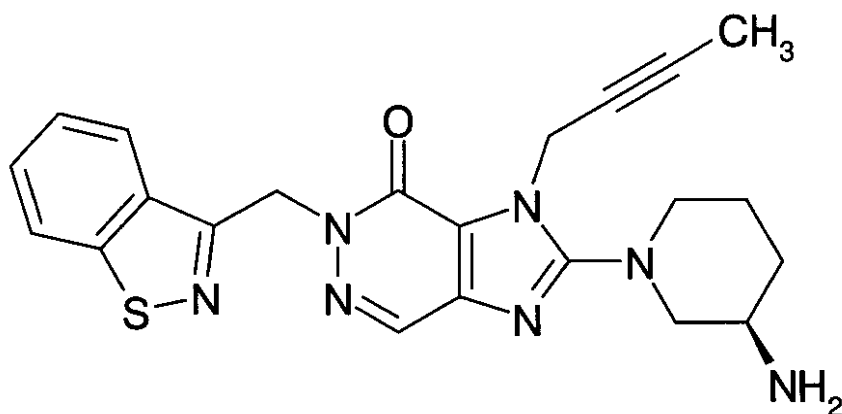
¹H-NMRスペクトル (d₆-DMSO)： = 1.23 - 1.37 (m, 1H); 1.60 - 1.95 (m, 6H); 2.75 - 3.10 (m, 6H); 3.58 - 3.72 (m, 2H); 5.10 (s, 2H); 5.61 (s, 2H); 7.70 (t, 1H); 7.82 (d, 1H); 7.93 (t, 1H); 8.28 (d, 1H); 8.30 (s, 1H); ppm (交換可能なプロトンは目に見えない)。

【 0 0 8 3】

実施例138

2-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(ブタ-2-イニル)-5-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イルメチル)-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

【化 7 7】



30

40

Boc保護基をジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸で切断して実施例1jと同様に調製した。

収率：理論の83%。

$C_{22}H_{23}N_7OS$ (433.54)

質量スペクトル：(M + H)⁺ = 434

R_f値：0.15(シリカゲル；ジクロロメタン/メタノール 9:1)

【 0 0 8 4】

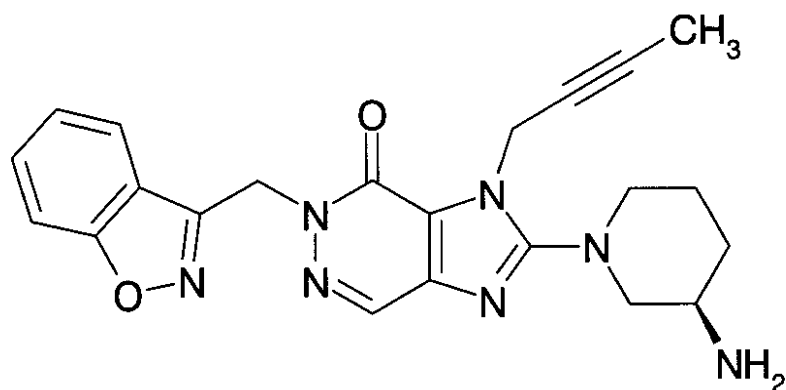
実施例139

2-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(ブタ-2-イニル)-5-(ベンゾ[d]イソキサゾール-

50

3-イルメチル)-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

【化 7 8】



10

Boc保護基をジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸で切断して実施例1jと同様に調製した。

収率：理論の67%。

$C_{22}H_{23}N_7O_2$ (417.47)

質量スペクトル：(M + H)⁺ = 418

Rf値：0.40(シリカゲル；ジクロロメタン/メタノール/濃アンモニア 9:1:0.1)

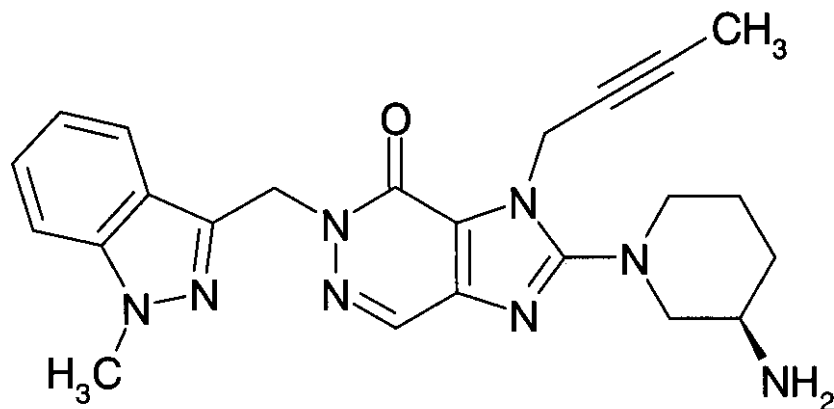
【 0 0 8 5 】

20

実施例140

2-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(ブタ-2-イニル)-5-(1-メチル-1H-インダゾール-3-イルメチル)-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

【化 7 9】



30

Boc保護基をジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸で切断して実施例1jと同様に調製した。

収率：理論の90%。

$C_{23}H_{26}N_8O$ (430.52)

質量スペクトル：(M + H)⁺ = 431

Rf値：0.15(シリカゲル；ジクロロメタン/メタノール 9:1)

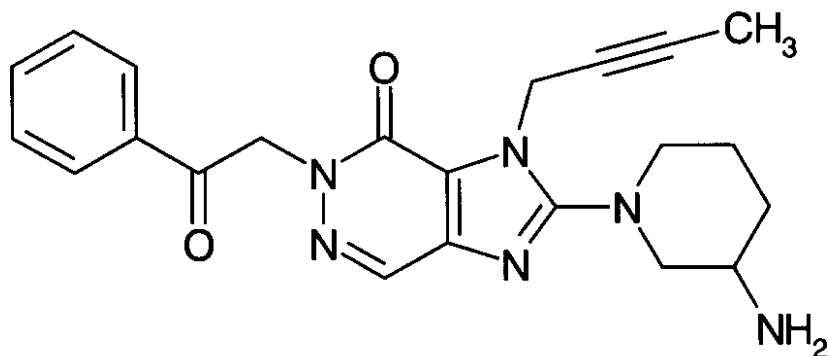
【 0 0 8 6 】

40

実施例178

2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(ブタ-2-イニル)-5-(2-オキソ-2-フェニル-エチル)-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

【化 8 0】



10

Boc保護基をジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸で切断して実施例1jと同様に調製した。

収率：理論の79%。

$C_{23}H_{28}N_6O_2$ (420.51)

質量スペクトル：(M+H)⁺ = 421

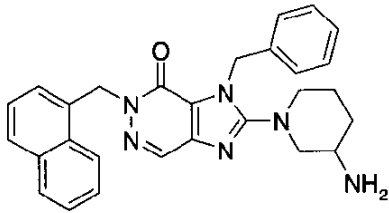
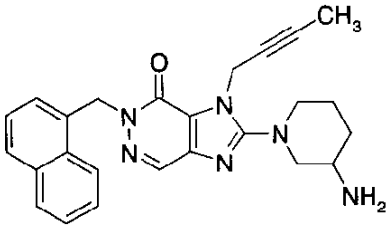
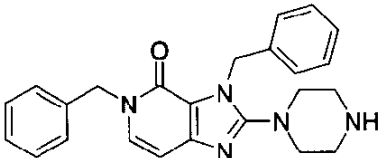
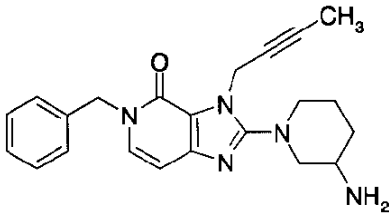
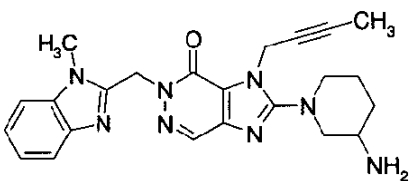
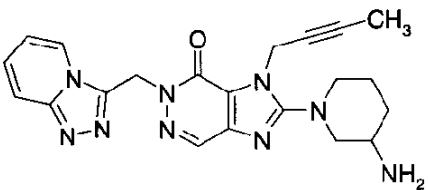
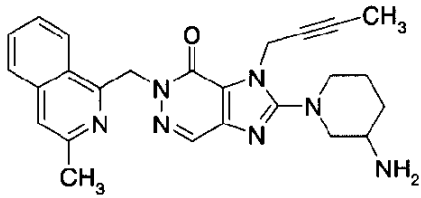
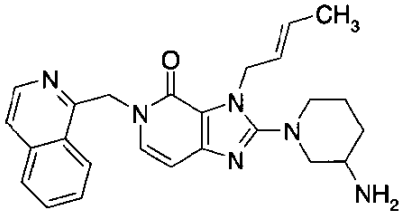
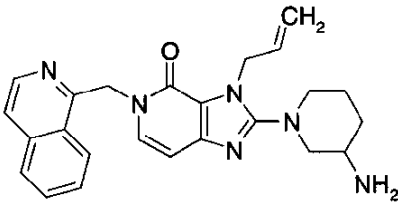
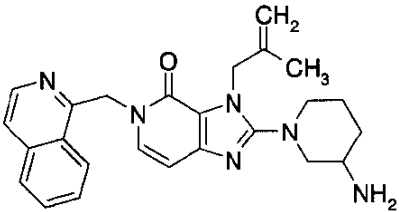
¹H-NMRスペクトル(*d*₆-DMSO)： = 1.16 - 1.27 (m, 1H); 1.60 - 1.95 (m, 9H); 2.65 (dd, 1H); 2.88 (m, 2H); 3.35 - 3.54 (m, 2H); 4.87 (d, 2H); 5.33 (t, 1H); 5.70 (s, 2H); 7.60 (t, 2H); 7.72 (t, 1H); 8.07 (d, 2H); 8.30 (s, 1H) ppm。

【 0 0 8 7】

20

以下の化合物は、前記実施例及び他の文献公知の方法と同様に調製することができる。

【化 8 1】

実施例	構造	実施例	構造
(1)		(2)	
(3)		(4)	
(5)		(6)	
(7)		(8)	
(9)		(10)	

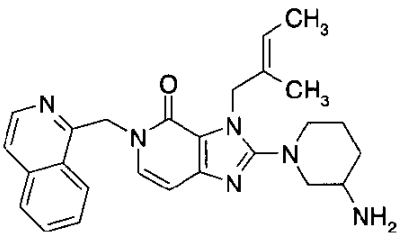
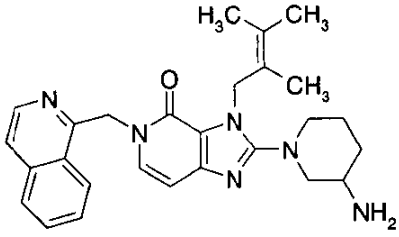
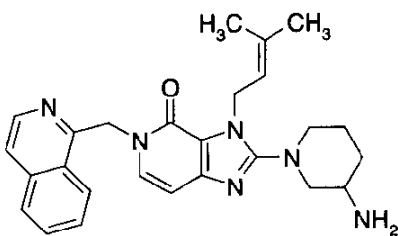
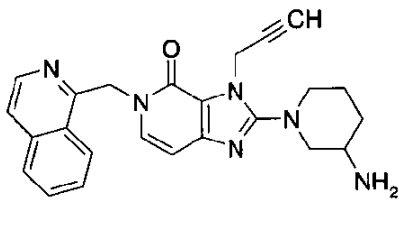
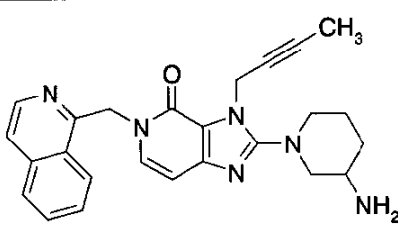
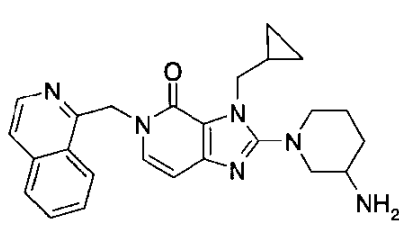
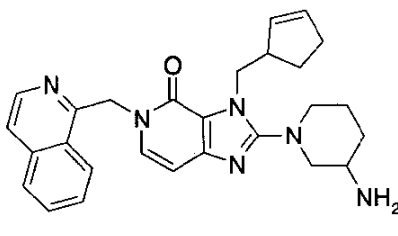
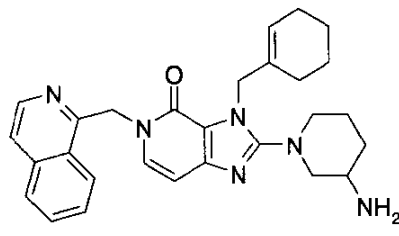
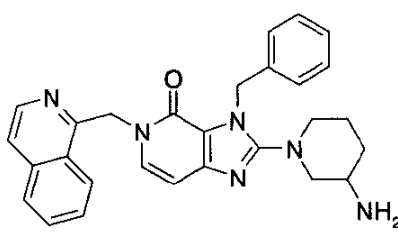
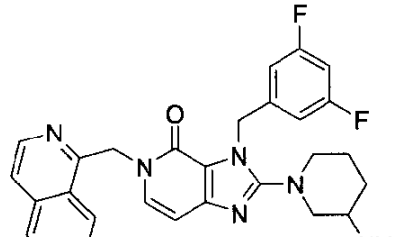
10

20

30

【 0 0 8 8 】

【化 8 2】

(11)		(12)	
(13)		(14)	
(15)		(16)	
(17)		(18)	
(19)		(20)	

【 0 0 8 9 】

【化 8 3】

(21)		(22)	
(23)		(24)	
(25)		(26)	
(27)		(28)	
(29)		(30)	

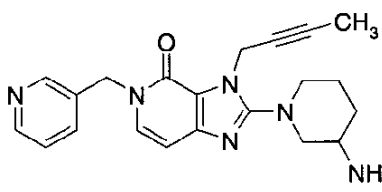
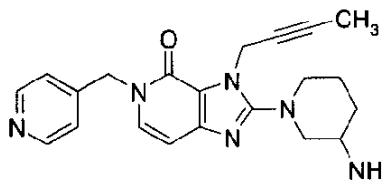
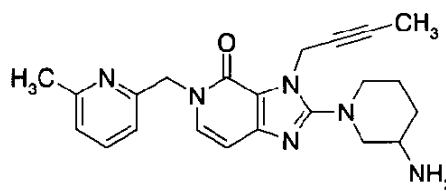
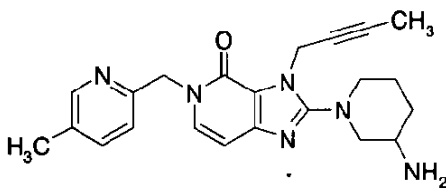
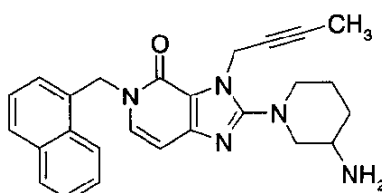
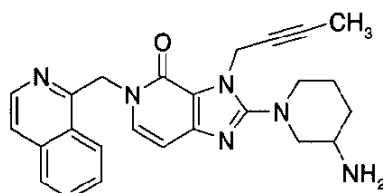
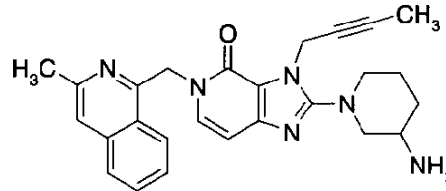
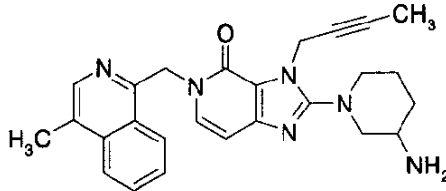
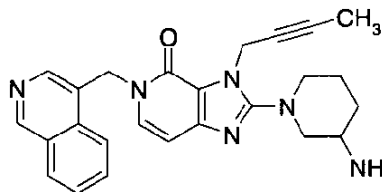
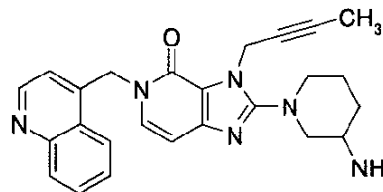
10

20

30

【 0 0 9 0 】

【化 8 4】

(31)		(32)	
(33)		(34)	
(35)		(36)	
(37)		(38)	
(39)		(40)	

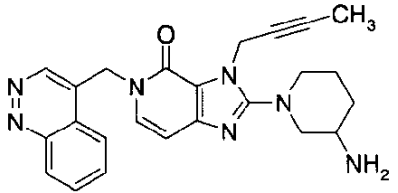
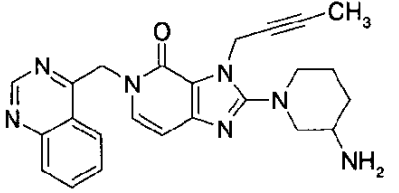
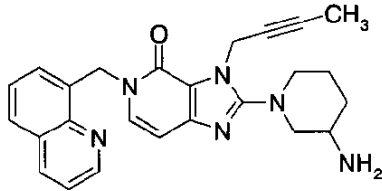
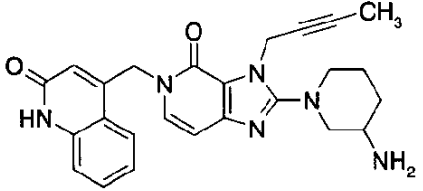
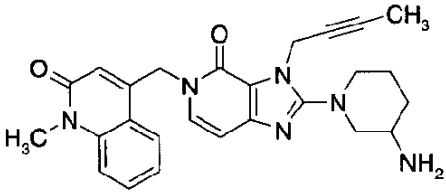
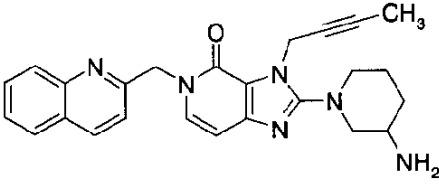
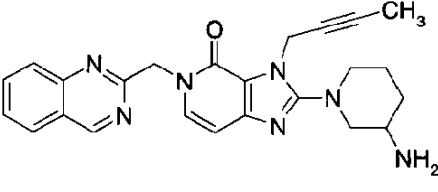
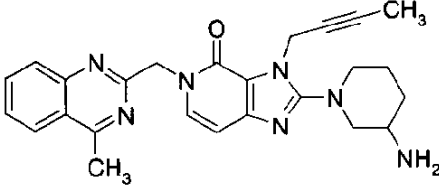
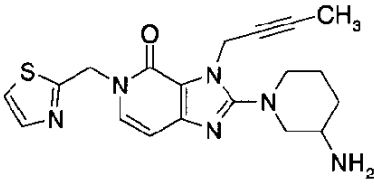
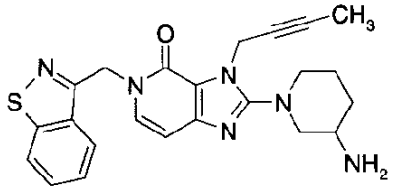
10

20

30

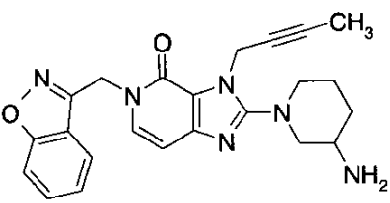
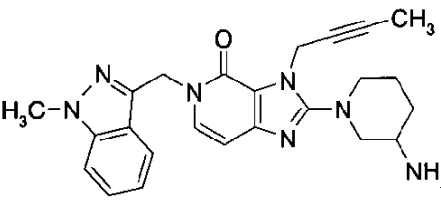
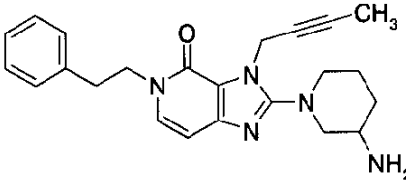
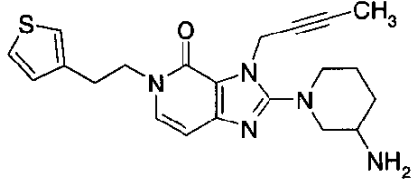
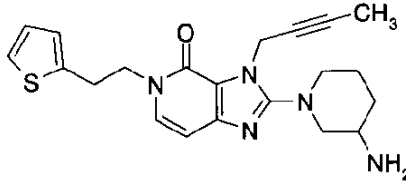
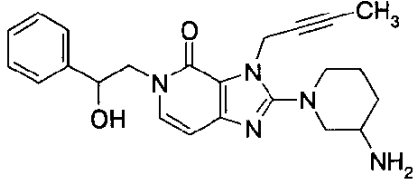
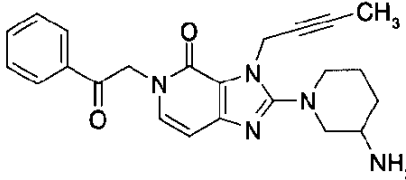
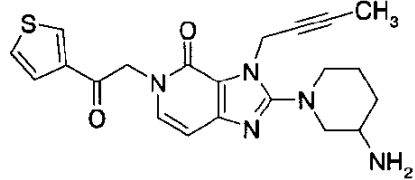
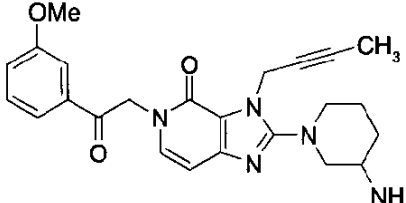
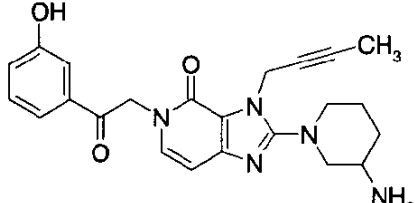
【 0 0 9 1 】

【化 8 5】

(41)		(42)	
(43)		(44)	
(45)		(46)	
(47)		(48)	
(49)		(50)	

【 0 0 9 2 】

【化 8 6】

(51)		(52)	
(53)		(54)	
(55)		(56)	
(57)		(58)	
(59)		(60)	

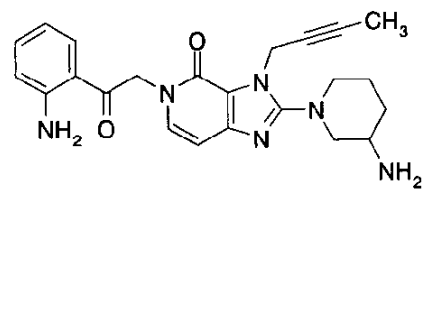
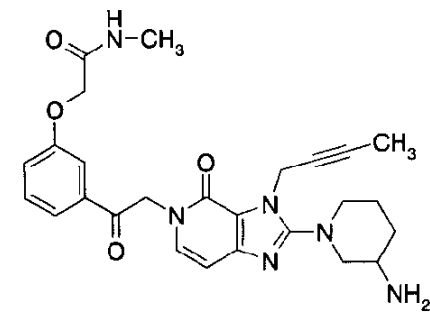
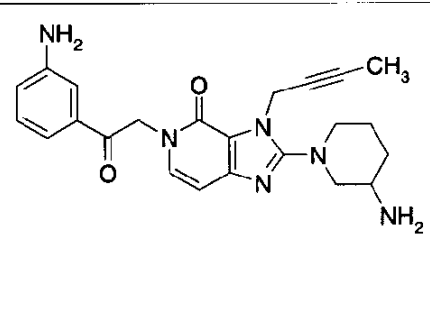
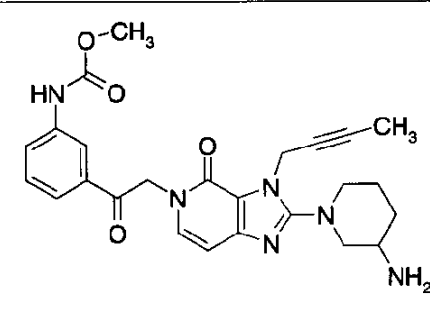
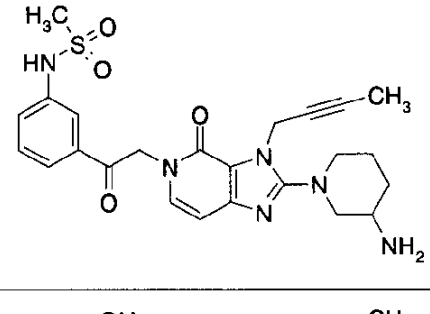
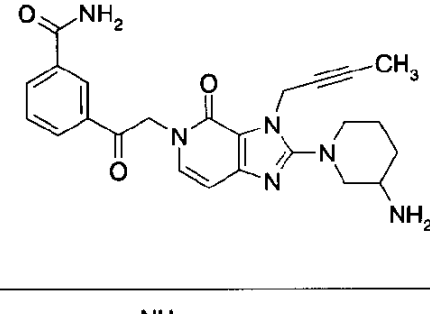
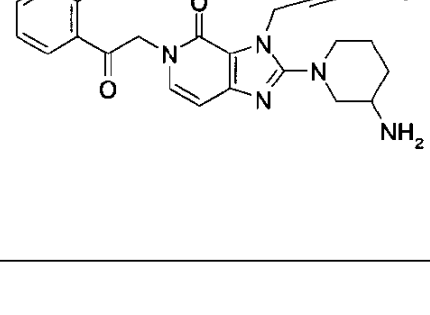
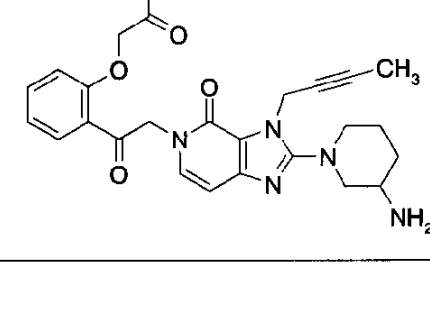
10

20

30

【 0 0 9 3 】

【化 8 7】

(61)		(62)	
(63)		(64)	
(65)		(66)	
(67)		(68)	

10

20

30

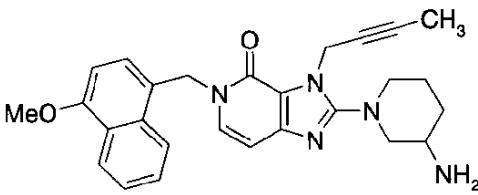
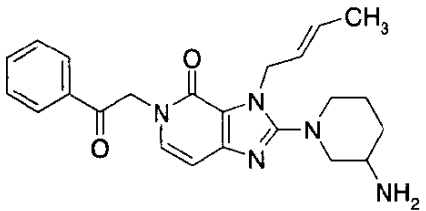
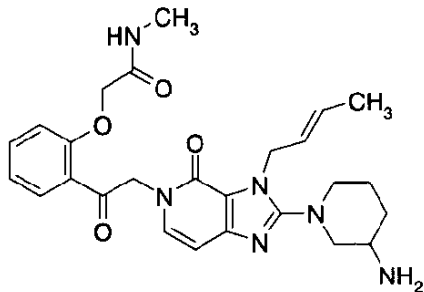
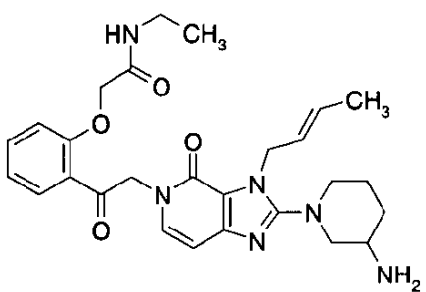
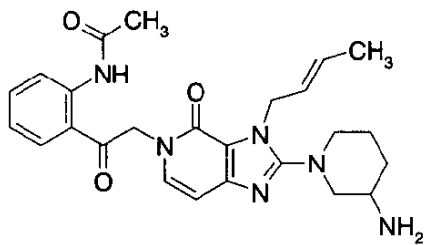
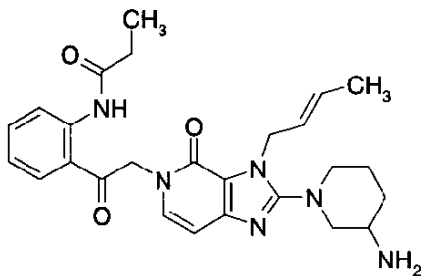
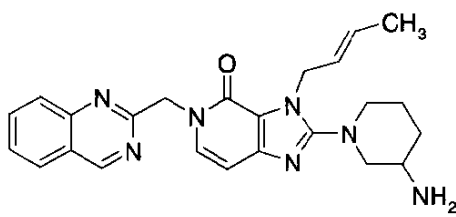
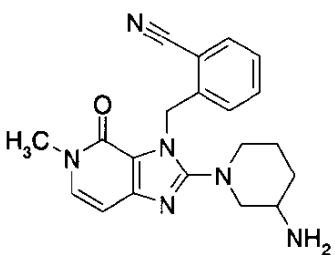
【 0 0 9 4 】

【化 8 8】

(69)		(70)	
(71)		(72)	
(73)		(74)	
(75)		(76)	

【 0 0 9 5 】

【化 8 9】

(77)		(78)	
(79)		(80)	
(81)		(82)	
(83)		(84)	

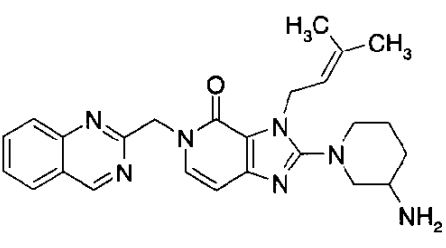
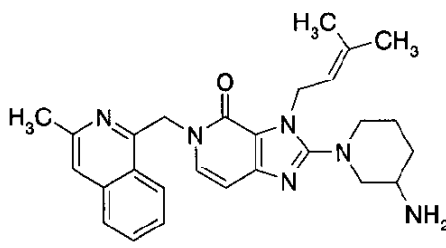
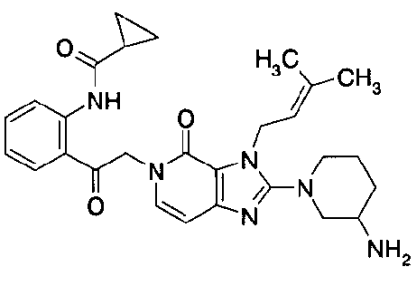
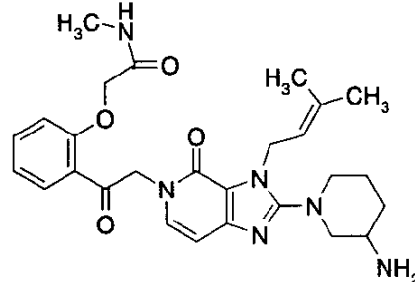
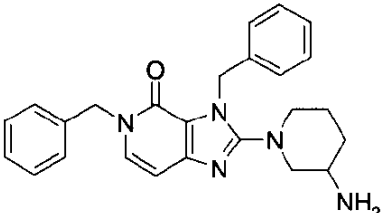
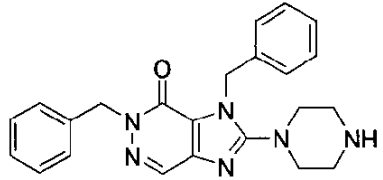
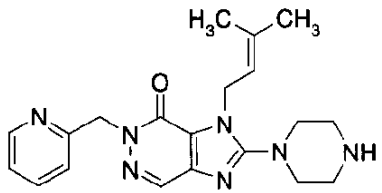
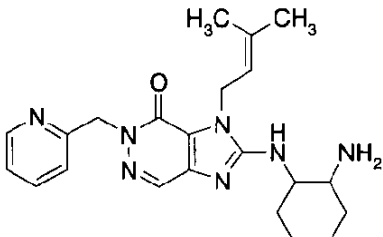
10

20

30

【 0 0 9 6 】

【化 9 0】

(85)		(86)	
(87)		(88)	
(89)		(90)	
(91)		(92)	

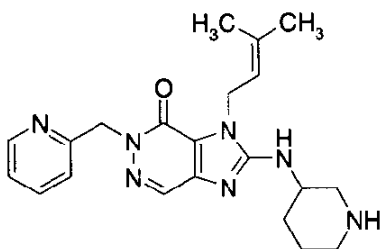
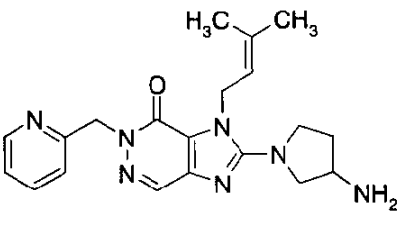
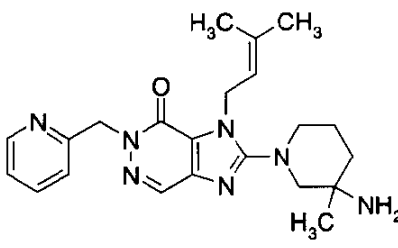
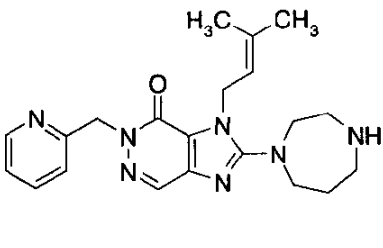
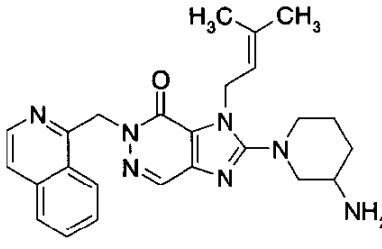
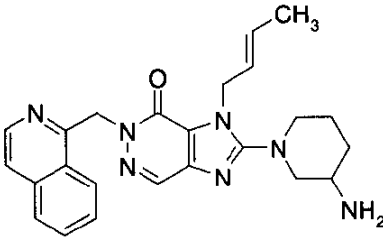
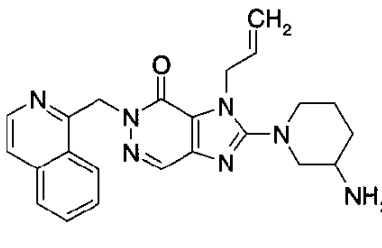
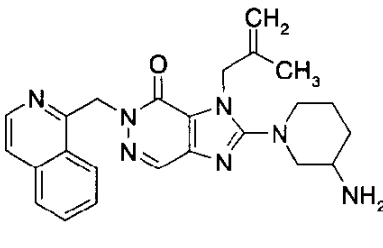
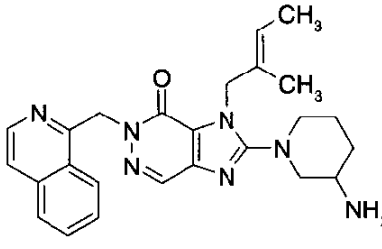
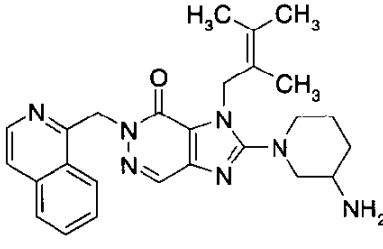
【 0 0 9 7 】

10

20

30

【化 9 1】

(93)		(94)	
(95)		(96)	
(97)		(98)	
(99)		(100)	
(101)		(102)	

【 0 0 9 8 】

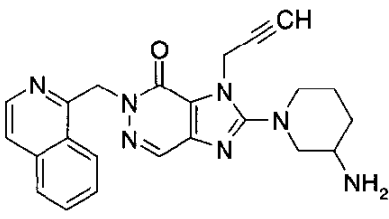
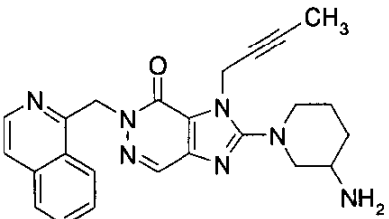
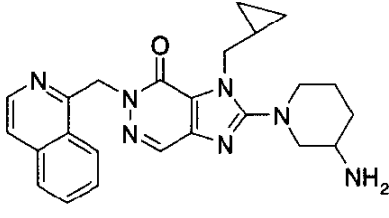
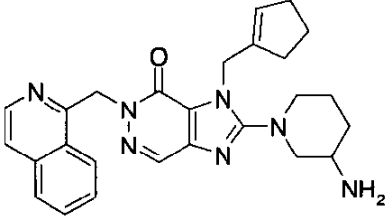
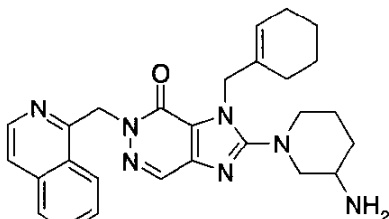
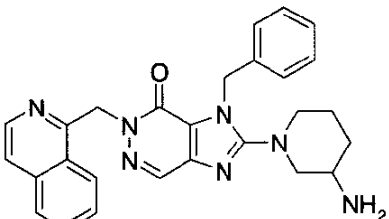
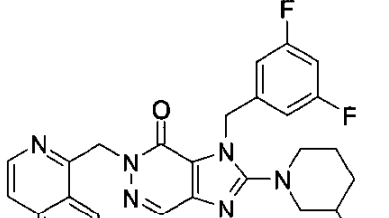
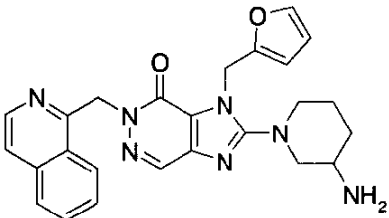
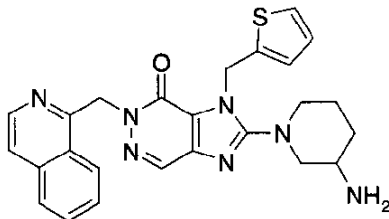
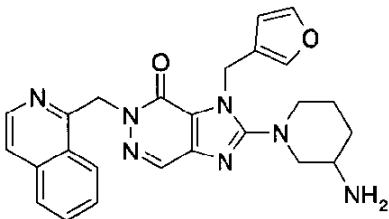
10

20

30

40

【化 9 2】

(103)		(104)	
(105)		(106)	
(107)		(108)	
(109)		(110)	
(111)		(112)	

【 0 0 9 9 】

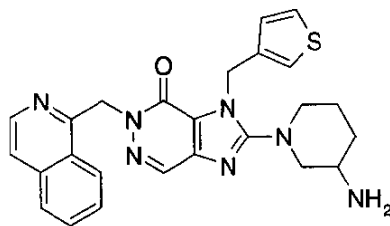
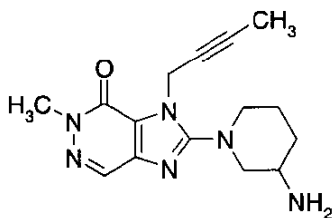
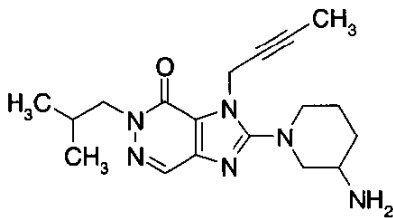
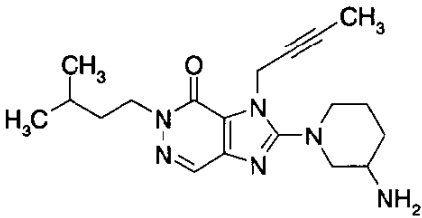
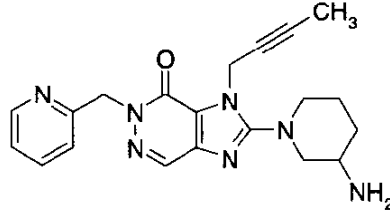
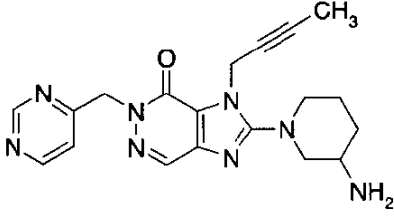
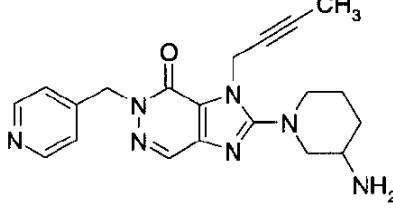
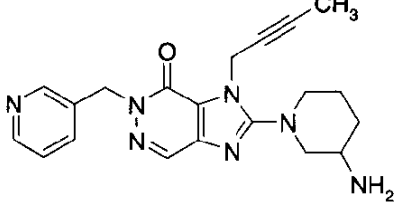
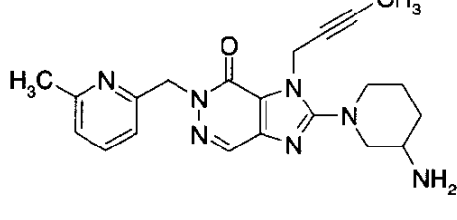
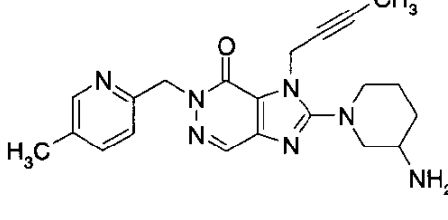
10

20

30

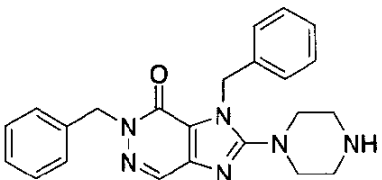
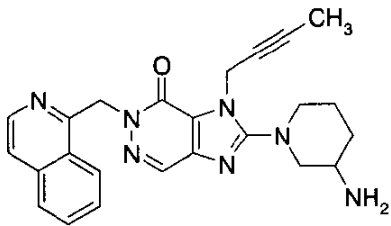
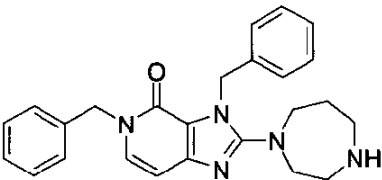
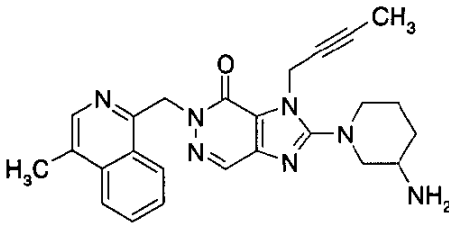
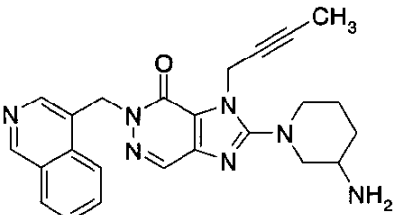
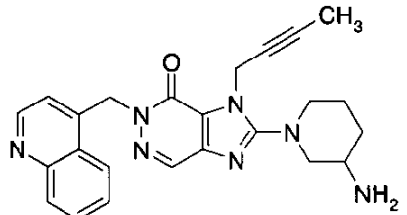
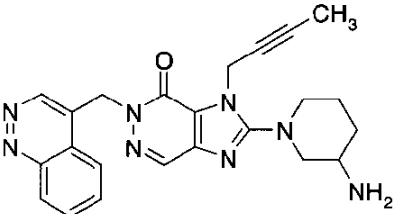
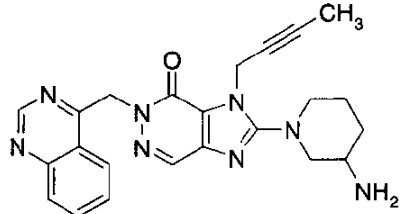
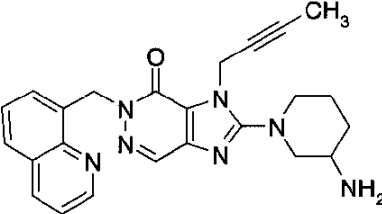
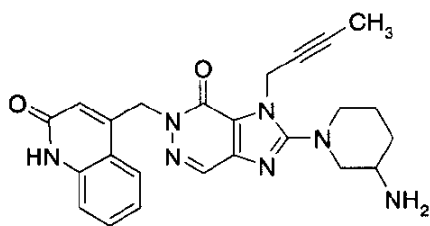
40

【化 9 3】

(113)		(114)	
(115)		(116)	
(117)		(118)	
(119)		(120)	
(121)		(122)	

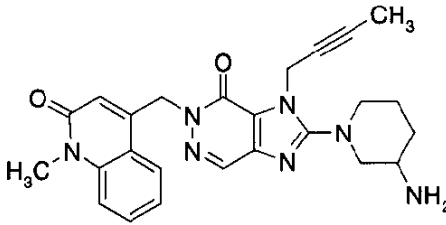
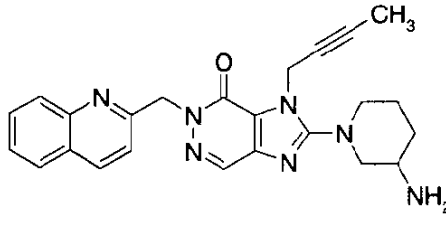
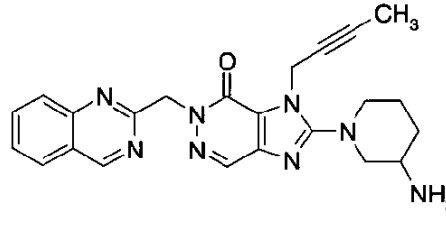
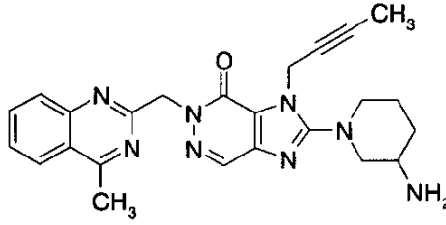
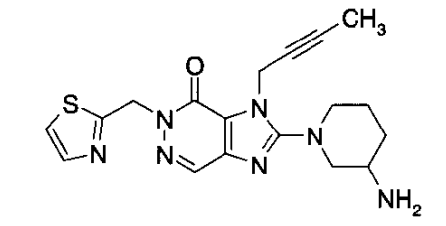
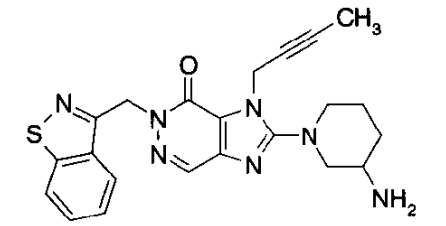
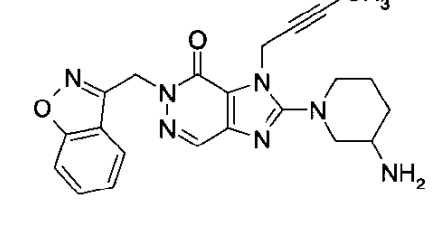
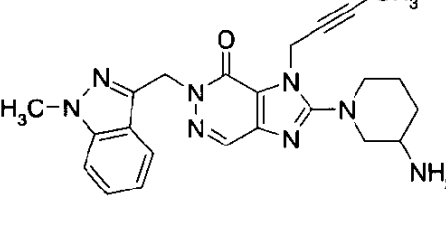
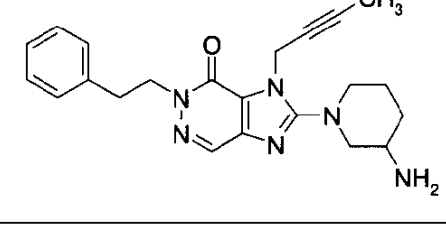
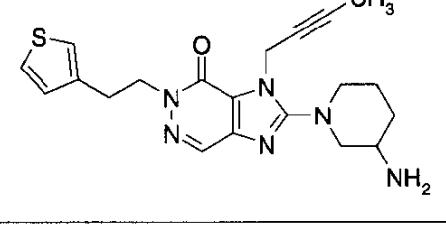
【 0 1 0 0 】

【化 9 4】

(123)		(124)		10
(125)		(126)		
(127)		(128)		20
(129)		(130)		
(131)		(132)		30

【 0 1 0 1 】

【化 9 5】

(133)		(134)	
(135)		(136)	
(137)		(138)	
(139)		(140)	
(141)		(142)	

【 0 1 0 2】

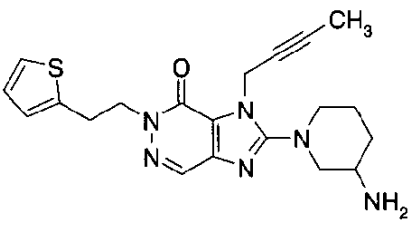
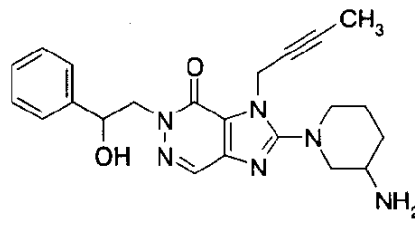
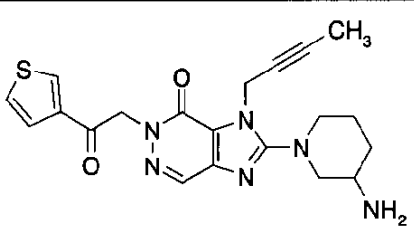
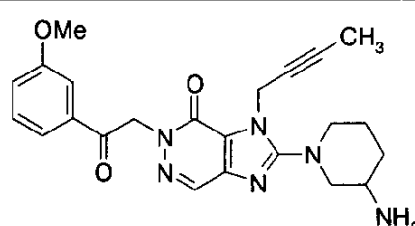
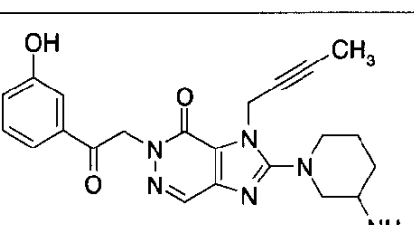
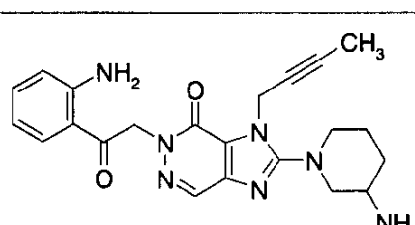
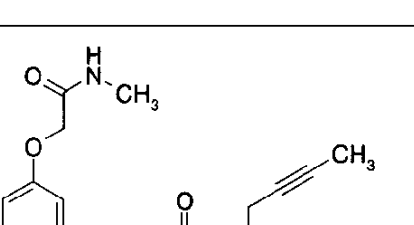
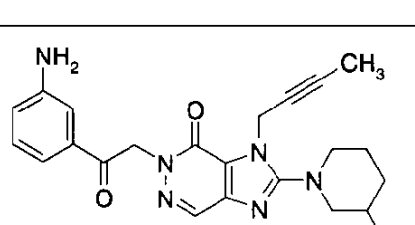
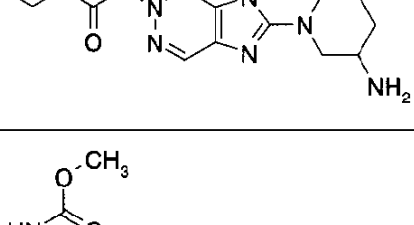
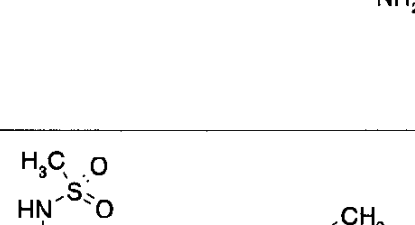
10

20

30

40

【化 9 6】

(143)		(144)	
(145)		(146)	
(147)		(148)	
(149)		(150)	
(151)		(152)	

【 0 1 0 3 】

10

20

30

40

【化 9 7】

(153)		(154)	
(155)		(156)	
(157)		(158)	
(159)		(160)	

10

20

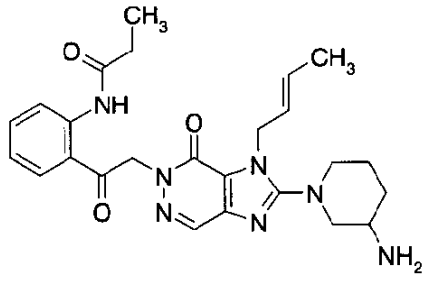
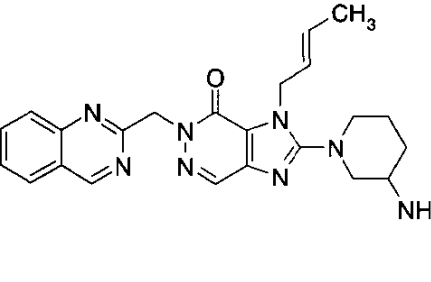
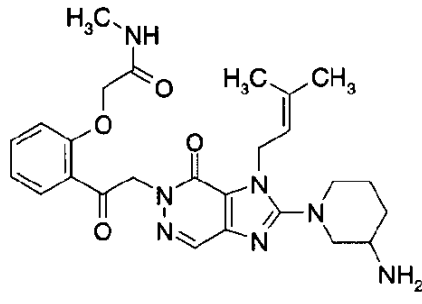
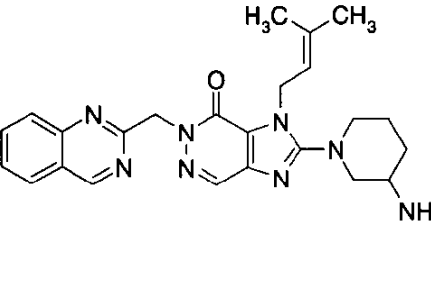
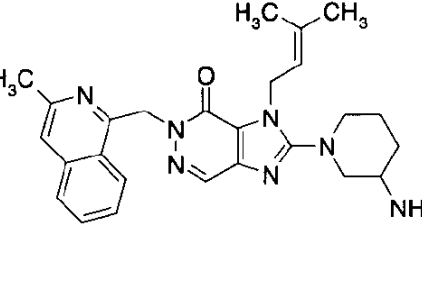
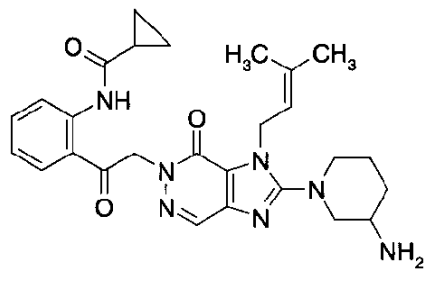
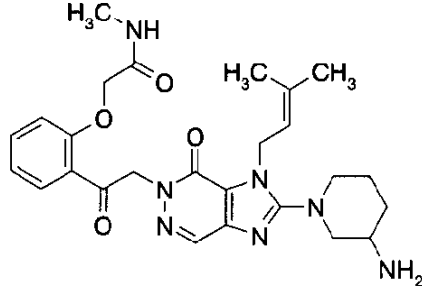
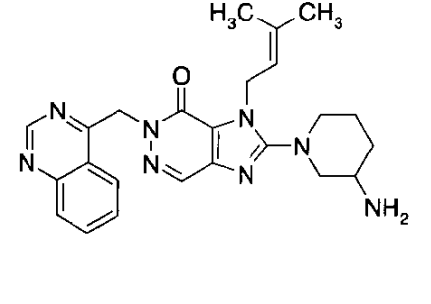
30

【 0 1 0 4 】

【 0 1 0 5 】

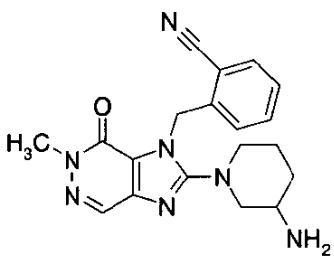
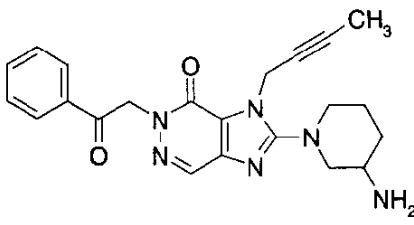
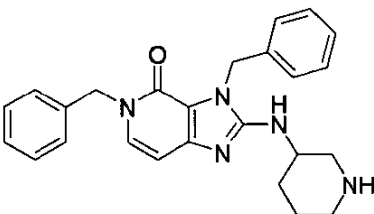
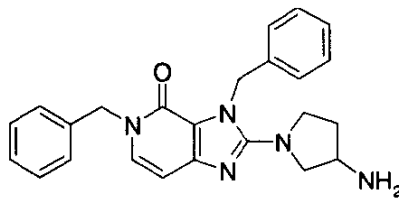
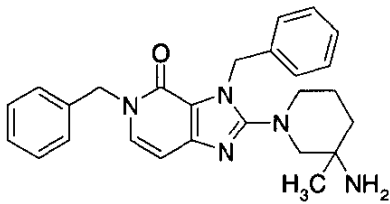
30

【化 9 9】

(169)		(170)	
(171)		(172)	
(173)		(174)	
(175)		(176)	

【 0 1 0 6 】

【化 1 0 0】

(177)		(178)	
(179)		(180)	
(181)			

10

20

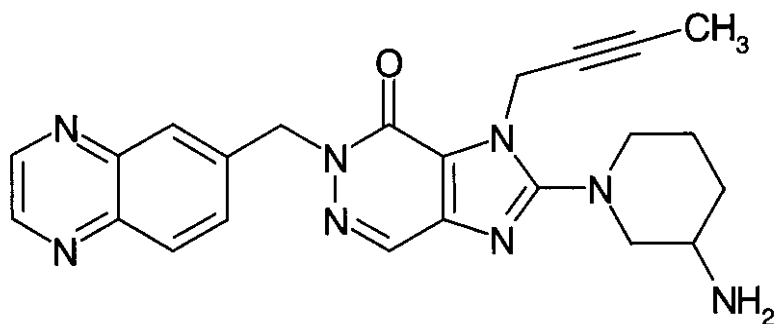
【 0 1 0 7】

実施例182

2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(ブタ-2-イニル)-5-(キノキサリン-6-イルメチル)-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

30

【化 1 0 1】



40

Boc保護基をジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸で切断して実施例1jと同様に調製した。

収率：理論の69%。

$C_{23}H_{24}N_8O$ (428.50)

質量スペクトル：(M + H)⁺ = 429

¹H-NMRスペクトル(d_6 -DMSO)： = 1.22 - 1.33 (m, 1H); 1.60 - 1.94 (m 5H); 2.75 - 3.08 (m, 3H); 3.53 - 3.70 (m, 2H); 5.10 (s, 2H); 5.60 (s, 2H); 7.79 (dd, 1H); 7.90 (s, 1H); 8.08 (d, 1H); 8.32 (s, 1H); 8.92 (s, 2H) ppm (交換可能なプロトンは目に見えない)。

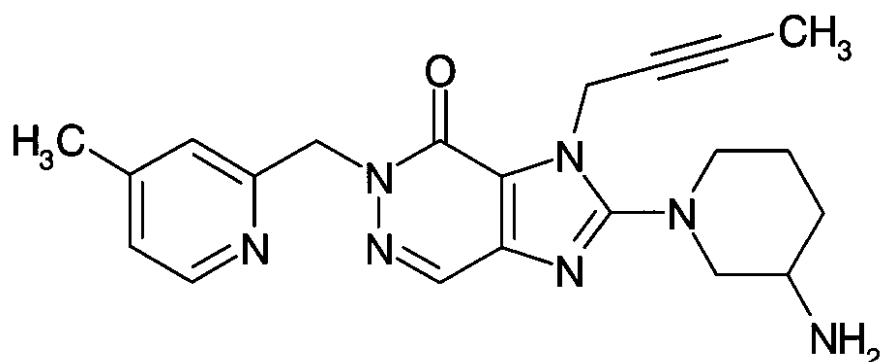
50

【 0 1 0 8 】

実施例183

2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(ブタ-2-イニル)-5-(4-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

【 化 1 0 2 】



10

Boc保護基をジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸で切断して実施例1jと同様に調製した。

収率：理論の90%。

$C_{21}H_{25}N_7O \times 2 HCl$ (464.40)

Rf値：0.43(シリカゲル；ジクロロメタン/メタノール 7:3)

20

質量スペクトル： $(M + H)^+ = 392$

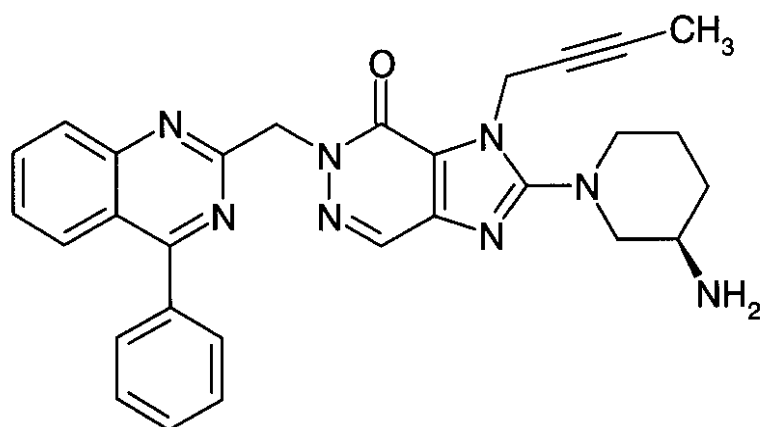
1H -NMRスペクトル(d_6 -DMSO)： = 1.65 - 1.80 (m, 2H); 1.80 (s, 3H); 1.90 - 2.10 (m, 2H); 3.15 - 3.43 (m, 3H); 3.45 - 3.55 (m, 1H); 3.72 - 3.82 (m, 1H); 5.18 (q, 2H); 5.70 (s, 2H); 7.58 (s, 1H); 7.79 (d, 1H); 8.39 (s, 1H); 8.60 (ブロード s; 2H); 8.73 (d, 1H) ppm。

【 0 1 0 9 】

実施例184

2-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(ブタ-2-イニル)-5-(4-フェニル-キナゾリン-2-イルメチル)-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

【 化 1 0 3 】



30

40

Boc保護基をジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸で切断して実施例1jと同様に調製した。

収率：理論の63%。

$C_{29}H_{28}N_8O$ (504.60)

質量スペクトル： $(M + H)^+ = 505$

1H -NMRスペクトル(d_6 -DMSO)： = 1.22 - 1.33 (m, 1H); 1.60 - 1.95 (m, 5H); 2.78 (dd, 1H); 2.85 - 3.06 (m, 2H); 3.56 - 3.72 (m, 2H); 5.11 (s, 2H); 5.72 (s, 2H); 7.56 - 7.75 (m, 6H); 7.90 - 8.03 (m, 2H); 8.08 (d, 1H); 8.30 (s, 1H) ppm。

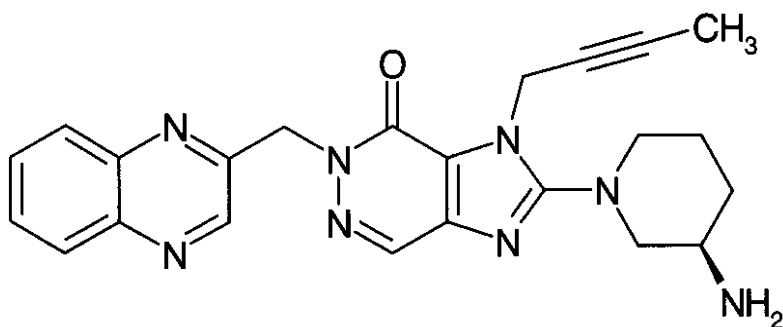
50

【 0 1 1 0 】

実施例185

2-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(ブタ-2-イニル)-5-(キノキサリン-2-イルメチル)-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

【化 1 0 4 】



10

Boc保護基をジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸で切断して実施例1jと同様に調製した。

収率：理論の88%。

$C_{23}H_{24}N_8O \times HCl$ (464.96)

質量スペクトル：(M + H)⁺ = 429

¹H-NMRスペクトル(d_6 -DMSO)： = 1.63 - 1.75 (m, 2H); 1.77 (s, 3H); 1.88 - 2.10 (m, 2H); 3.13 - 3.26 (m, 2H); 3.35 - 3.56 (m, 2H); 3.75 (dd, 1H); 5.15 (q, 2H); 5.71 (s, 2H); 7.80 - 7.86 (m, 2H); 7.99 (m, 1H); 8.09 (m, 1H); 8.33 (s, 1H); 8.45 (ブロード s, 2H); 8.92 (s, 1H) ppm。

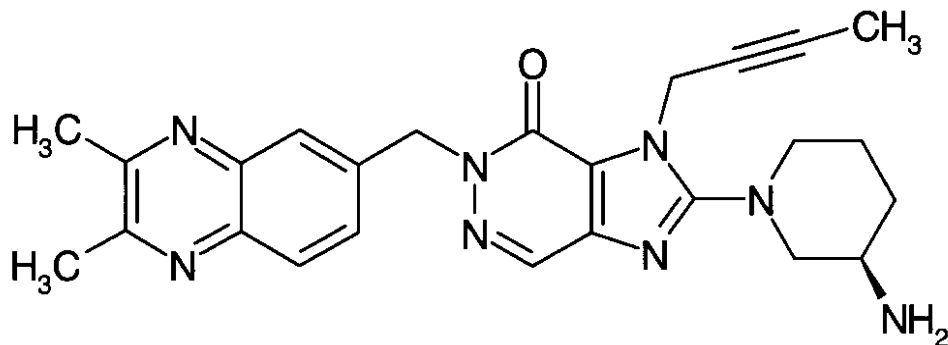
20

【 0 1 1 1 】

実施例186

2-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(ブタ-2-イニル)-5-(2,3-ジメチル-キノキサリン-6-イルメチル)-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

【化 1 0 5 】



30

Boc保護基をジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸で切断して実施例1jと同様に調製した。

収率：理論の52%。

$C_{25}H_{28}N_8O$ (456.56)

質量スペクトル：(M + H)⁺ = 457

¹H-NMRスペクトル(d_6 -DMSO)： = 1.18 - 1.31 (m, 1H); 1.58 - 1.72 (m, 1H); 1.73 - 1.93 (m, 5H); 2.66 (s, 3H); 2.68 (s, 3H); 2.75 (dd, 1H); 2.83 - 3.05 (m, 1H); 3.55 - 3.68 (m, 2H); 5.10 (s, 2H); 5.53 (s, 2H); 7.62 (dd, 1H); 7.70 (s, 1H); 7.92 (d, 1H); 8.31 (s, 1H) ppm。

40

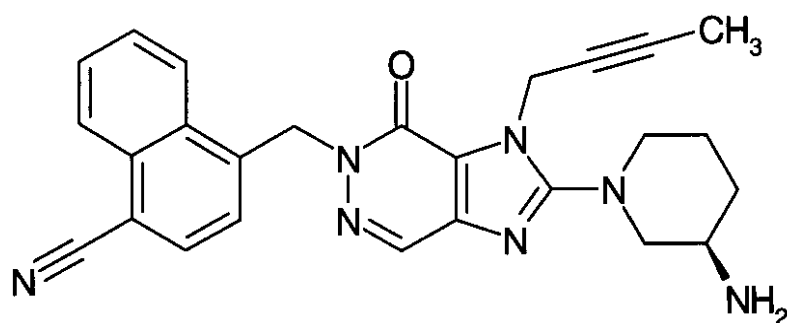
【 0 1 1 2 】

実施例187

2-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(ブタ-2-イニル)-5-(4-シアノ-ナフタレン-1-イ

50

ルメチル)-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン
【化 1 0 6】



10

Boc保護基をジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸で切断して実施例1jと同様に調製した。

収率：理論の62%。

$C_{26}H_{25}N_7O$ (451.53)

質量スペクトル：(M + H)⁺ = 452

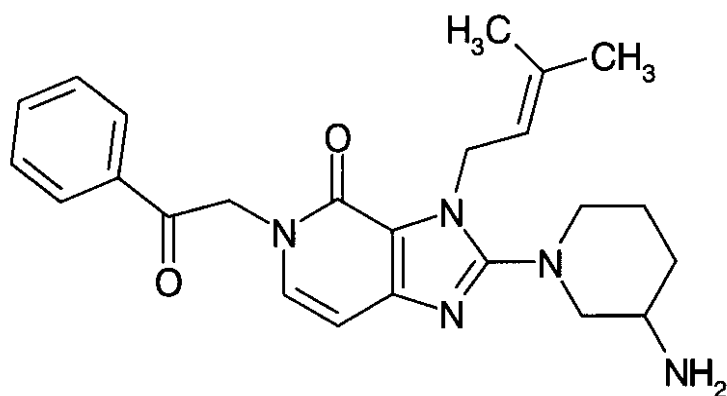
¹H-NMRスペクトル(d_6 -DMSO)： = 1.22 - 1.32 (m, 1H); 1.58 - 1.71 (m, 1H); 1.75 - 1.93 (m, 5H); 2.77 (dd, 1H); 2.83 - 3.05 (m, 2H); 3.55 - 3.70 (m, 2H); 5.60 (s, 2H); 5.88 (s, 2H); 7.28 (d, 1H); 7.76 - 7.88 (m, 2H); 8.10 (d, 1H); 8.17 (d, 1H); 8.30 (s, 1H); 8.47 (d, 1H) ppm.

20

【 0 1 1 3 】

実施例188

2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(3-メチル-ブタ-2-エニル)-5-(2-オキソ-2-フェニル-エチル)-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-オン
【化 1 0 7】



30

Boc保護基をジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸で切断して実施例1jと同様に調製した。

収率：理論の69%。

$C_{24}H_{29}NO_2$ (419.53)

質量スペクトル：(M + H)⁺ = 420

¹H-NMRスペクトル(d_6 -DMSO)： = 1.15 - 1.27 (m, 1H); 1.57 - 1.92 (m, 9H); 2.55 - 2.70 (m, 2H); 2.76 - 2.92 (m, 2H); 3.41 (dt, 1H); 4.80 (d, 2H); 5.32 (t, 1H); 5.04 (s, 2H); 6.51 (d, 1H); 7.34 (d, 1H); 7.60 (t, 2H); 7.70 (t, 1H); 8.08 (d, 2H) ppm.

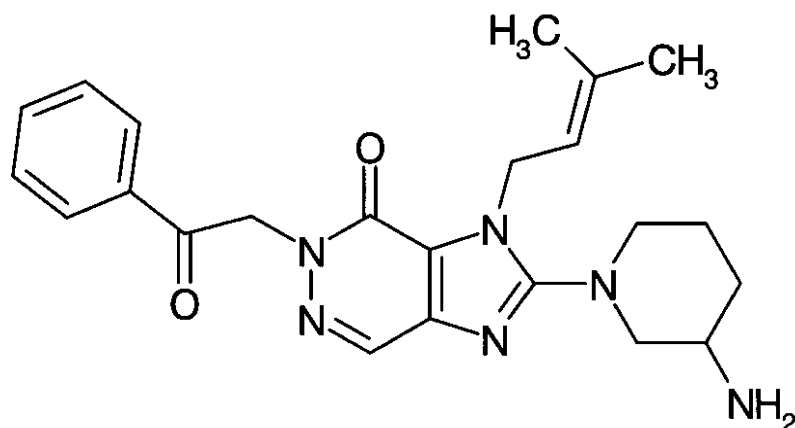
40

【 0 1 1 4 】

実施例189

2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(3-メチル-ブタ-2-エニル)-5-(2-オキソ-2-フェニル-エチル)-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

【化 1 0 8】



10

Boc保護基をジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸で切断して実施例1jと同様に調製した。

収率：理論の88%。

$C_{22}H_{24}N_6O_2$ (404.47)

質量スペクトル：(M + H)⁺ = 405

¹H-NMRスペクトル(d_6 -DMSO)： = 1.55 (m, 1H); 1.70 (m, 1H); 1.88 (m, 1H); 1.99 (m, 1H); 3.05 - 3.22 (m, 3H); 3.57 (m, 1H); 3.71 (dt, 1H); 5.11 (s, 2H); 5.70 (s, 2H); 7.60 (t, 2H); 7.72 (t, 1H); 8.08 (d, 2H); 8.32 (s, 1H) ppm。

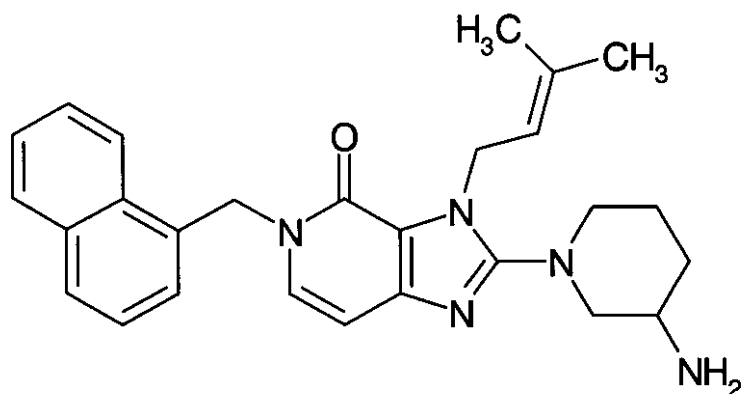
20

【 0 1 1 5】

実施例190

2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(3-メチル-ブタ-2-エニル)-5-(ナフタレン-1-イルメチル)-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-オン

【化 1 0 9】



30

Boc保護基をジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸で切断して実施例1jと同様に調製した。

収率：理論の86%。

$C_{27}H_{31}N_5O$ (441.58)

質量スペクトル：(M + H)⁺ = 442

¹H-NMRスペクトル(d_6 -DMSO)： = 1.13 - 1.75 (m, 1H); 1.57 - 1.95 (m, 9H); 2.57 (d, 1H); 2.83 (m, 2H); 3.30 - 3.47 (m, 2H); 4.87 (d, 2H); 5.39 (t, 1H); 5.68 (s, 2H); 6.50 (d, 1H); 7.09 (d, 1H); 7.32 (d, 1H); 7.42 (t, 1H); 7.58 (m, 2H); 7.89 (d, 1H); 7.98 (d, 1H); 8.21 (d, 1H) ppm。

40

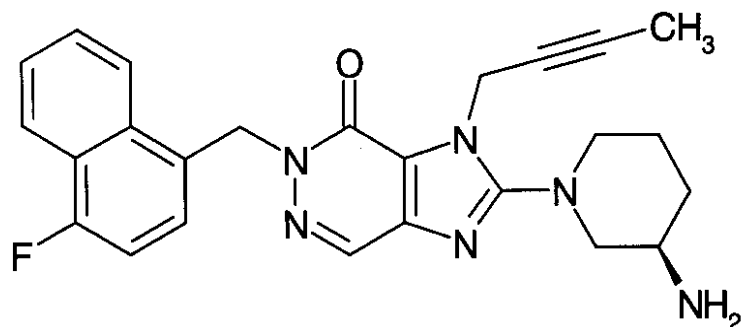
【 0 1 1 6】

実施例191

2-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(ブタ-2-イニル)-5-(4-フルオロナフタレン-1-イルメチル)-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン塩酸塩

50

【化 1 1 0】



10

Boc保護基をジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸で切断して実施例1jと同様に調製した。

収率：理論の88%。

$C_{25}H_{25}FN_6O$ (444.52)

質量スペクトル：(M + H)⁺ = 445

¹H-NMRスペクトル(d_6 -DMSO)： = 1.70 (m, 2H); 1.81 (s, 3H); 1.94 (m, 1H); 2.03 (m, 1H); 3.19 (m, 2H); 3.40 (m, 1H); 3.50 (m, 1H); 3.74 (m, 1H); 5.19 (m, 2H); 5.77 (s, 2H); 7.28 (d, 2H); 7.76 (m, 2H); 8.10 (d, 1H); 8.31 (s, 1H); 8.38 (d, 1H); 8.47 (ブロード s, 3H) ppm。

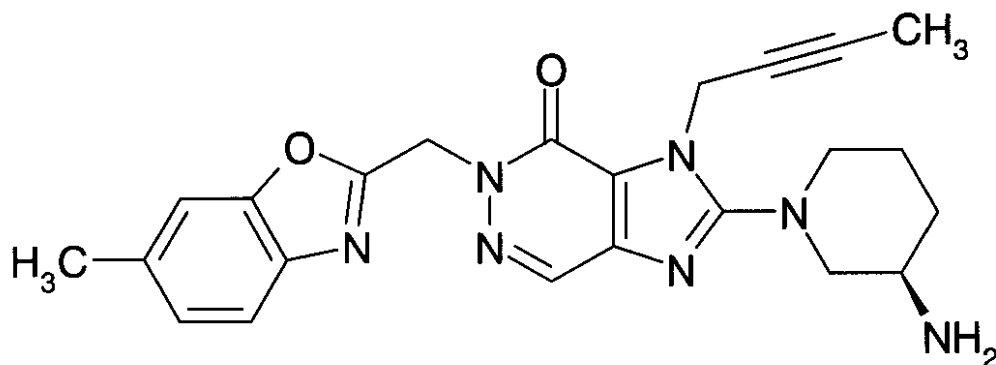
【 0 1 1 7 】

20

実施例192

2-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(ブタ-2-イニル)-5-(6-メチルベンゾオキサゾール-2-イルメチル)-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン塩酸塩

【化 1 1 1】



30

Boc保護基をジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸で切断して実施例1jと同様に調製した。

収率：理論の81%。

$C_{23}H_{25}N_7O_2$ (431.50)

質量スペクトル：(M + H)⁺ = 432

¹H-NMRスペクトル(d_6 -DMSO)： = 1.70 (m, 2H); 1.80 (s, 3H); 1.94 (m, 1H); 2.04 (m, 1H); 2.43 (s, 3H); 3.21 (m, 2H); 3.40 (m, 1H); 3.51 (m, 1H); 3.75 (m, 1H); 5.15 (dd, 2H); 5.63 (s, 2H); 7.17 (d, 1H); 7.50 (s, 1H); 7.56 (d, 1H); 8.35 (s, 1H); 8.46 (ブロード s, 3H) ppm。

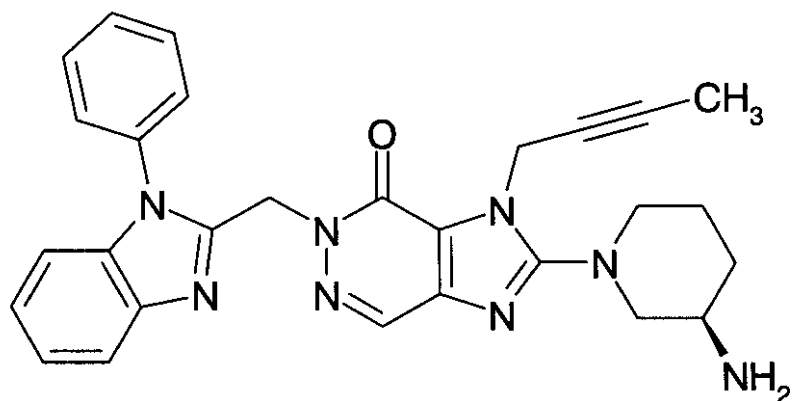
40

【 0 1 1 8 】

実施例193

2-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(ブタ-2-イニル)-5-(1-フェニルベンズイミダゾール-2-イルメチル)-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン塩酸塩

【化 1 1 2】



10

Boc保護基をジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸で切断して実施例1jと同様に調製した。

収率：理論の62%。

$C_{28}H_{28}N_8O$ (492.59)

質量スペクトル：(M + H)⁺ = 493

¹H-NMRスペクトル(d_6 -DMSO)： = 1.72 (m, 2H); 1.80 (s, 3H); 1.95 (m, 1H); 2.03 (m, 1H); 3.21 (m, 2H); 3.40 (m, 1H); 3.49 (m, 1H); 5.08 (dd, 2H); 5.75 (s, 2H); 7.31 (d, 1H); 7.45 - 7.66 (m, 7H); 7.86 (d, 1H); 8.22 (s, 1H); 8.54 (ブロード s, 3H) ppm。

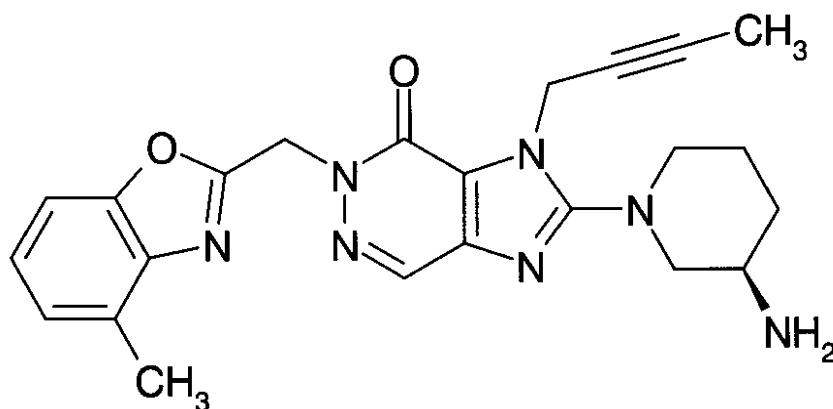
20

【 0 1 1 9 】

実施例194

2-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(ブタ-2-イニル)-5-(4-メチルベンゾオキサゾール-2-イルメチル)-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン塩酸塩

【化 1 1 3】



30

Boc保護基をジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸で切断して実施例1jと同様に調製した。

収率：理論の83%。

$C_{23}H_{25}N_7O_2$ (431.50)

質量スペクトル：(M + H)⁺ = 432

¹H-NMRスペクトル(d_6 -DMSO)： = 1.71 (m, 2H); 1.80 (s, 3H); 1.93 (m, 1H); 2.05 (m, 1H); 3.22 (m, 2H); 3.41 (m, 1H); 3.53 (m, 1H); 3.75 (m, 1H); 5.16 (dd, 2H); 5.66 (s, 2H); 7.20 (d, 1H); 7.27 (t, 1H); 7.48 (d, 1H); 8.35 (s, 1H); 8.44 (ブロード s, 3H) ppm。

40

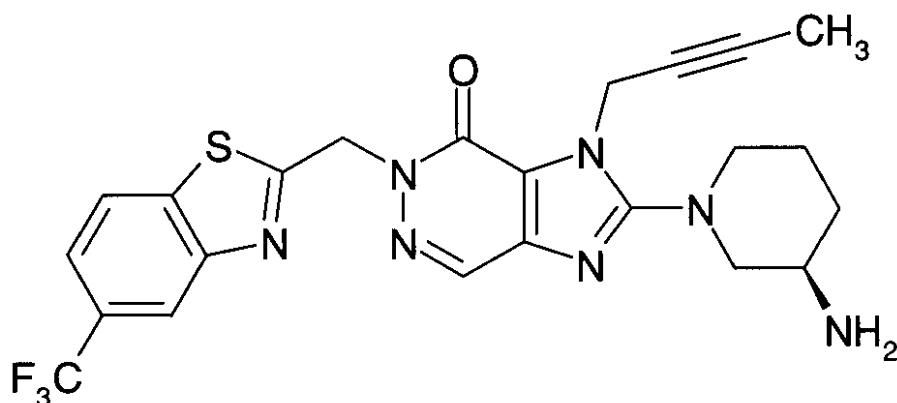
【 0 1 2 0 】

実施例195

2-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(ブタ-2-イニル)-5-(5-トリフルオロメチルベン

50

ゾチアゾール-2-イルメチル)-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン塩酸塩
 【化 1 1 4】



10

Boc保護基をジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸で切断して実施例1jと同様に調製した。

収率：理論の98%。

$C_{23}H_{22}F_3N_7OS$ (501.54)

質量スペクトル：(M + H)⁺ = 502

¹H-NMRスペクトル(d_6 -DMSO)： = 1.70 (m, 2H); 1.80 (s, 3H); 1.95 (m, 1H); 2.05 (m, 1H); 3.22 (m, 2H); 3.40 (m, 1H); 3.52 (m, 1H); 3.77 (m, 1H); 5.19 (dd, 2H); 5.82 (s, 2H); 7.77 (d, 1H); 8.31 (d, 1H); 8.35 (s, 1H); 8.41 (s, 1H); 8.50 (ブロード s, 3H) ppm。

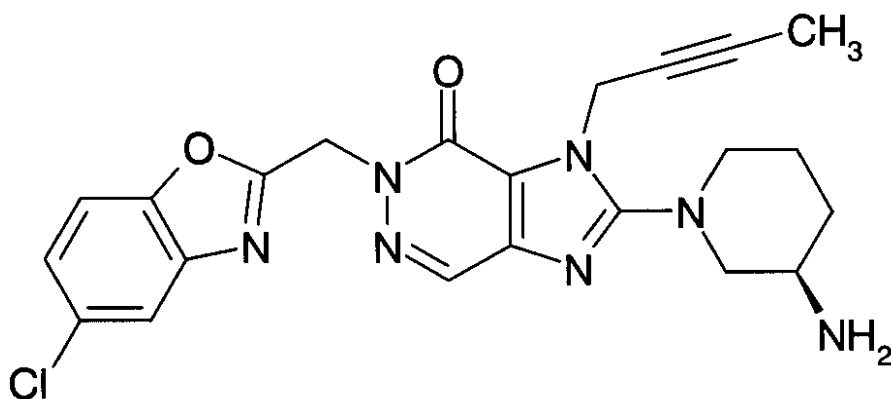
20

【 0 1 2 1 】

実施例196

2-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(ブタ-2-イニル)-5-(5-クロロベンゾオキサゾール-2-イルメチル)-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン塩酸塩

【化 1 1 5】



30

Boc保護基をジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸で切断して実施例1jと同様に調製した。

40

収率：理論の77%。

$C_{22}H_{22}ClN_7O_2$ (451.92)

質量スペクトル：(M + H)⁺ = 452

¹H-NMRスペクトル(d_6 -DMSO)： = 1.71 (m, 2H); 1.80 (s, 3H); 1.94 (m, 1H); 2.05 (m, 1H); 3.22 (m, 2H); 3.41 (m, 1H); 3.53 (m, 1H); 3.75 (m, 1H); 5.16 (dd, 2H); 5.69 (s, 2H); 7.43 (d, 1H); 7.75 (d, 1H); 7.83 (s, 1H); 8.39 (s, 1H); 8.97 (ブロード s, 3H) ppm。

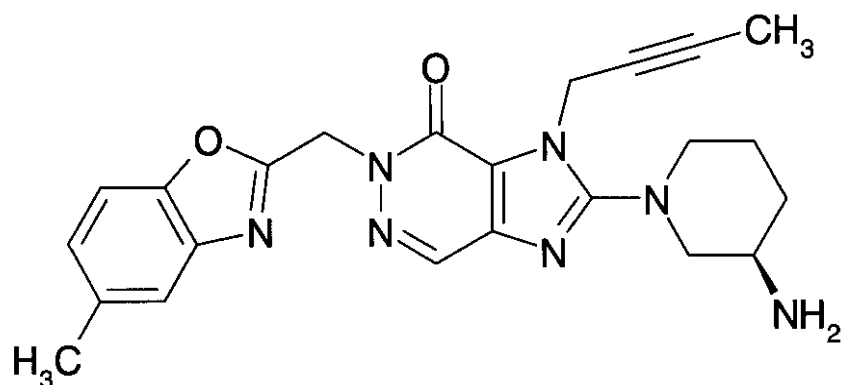
【 0 1 2 2 】

実施例197

2-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(ブタ-2-イニル)-5-(5-メチルベンゾオキサゾール-2-イルメチル)-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン塩酸塩

50

ル-2-イルメチル)-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン塩酸塩
【化 1 1 6】



10

Boc保護基をジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸で切断して実施例1jと同様に調製した。

収率：理論の57%。

$C_{23}H_{25}N_7O_2$ (431.50)

質量スペクトル：(M + H)⁺ = 432

¹H-NMRスペクトル(d_6 -DMSO)： = 1.71 (m, 2H); 1.80 (s, 3H); 1.93 (m, 1H); 2.04 (m, 1H); 2.41 (s, 3H); 3.21 (m, 2H); 3.40 (m, 1H); 3.53 (m, 1H); 3.75 (m, 1H); 5.16 (dd, 2H); 5.64 (s, 2H); 7.20 (d, 1H); 7.49 (s, 1H); 7.57 (d, 1H); 8.38 (s, 1H); 8.92 (ブロード s, 3H) ppm。

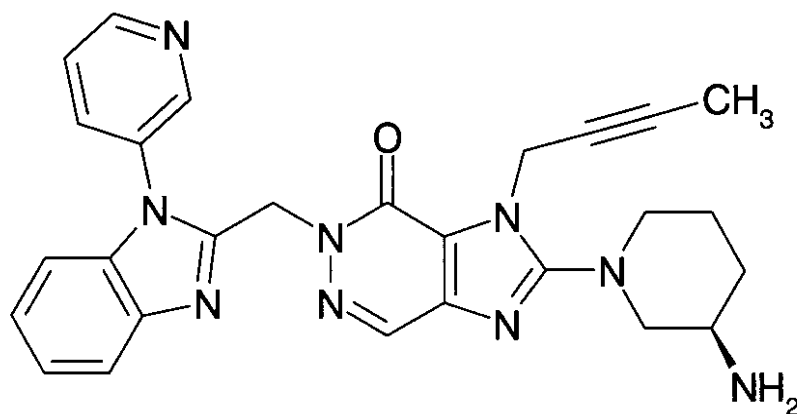
20

【 0 1 2 3 】

実施例198

2-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(ブタ-2-イニル)-5-[1-(ピリジン-3-イル)-ベンズイミダゾール-2-イルメチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン塩酸塩

【化 1 1 7】



30

Boc保護基をジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸で切断して実施例1jと同様に調製した。

40

収率：理論の37%。

$C_{27}H_{27}N_9O$ (493.58)

質量スペクトル：(M + H)⁺ = 494

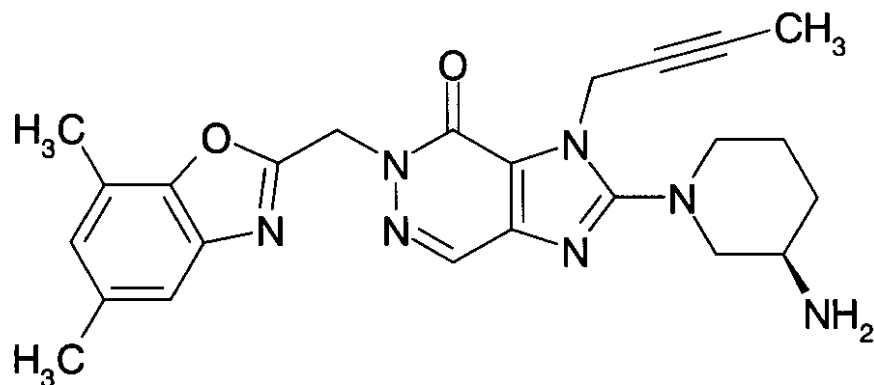
¹H-NMRスペクトル(d_6 -DMSO)： = 1.71 (m, 2H); 1.81 (s, 3H); 1.95 (m, 1H); 2.02 (m, 1H); 3.22 (m, 2H); 3.40 (m, 1H); 3.48 (m, 1H); 3.73 (m, 1H); 5.08 (dd, 2H); 5.67 (s, 2H); 7.28 (d, 1H); 7.41 (m, 2H); 7.70 (dd, 1H); 7.78 (d, 1H); 8.17 (d, 1H); 8.22 (s, 1H); 8.43 (ブロード s, 3H); 8.78 (d, 1H); 8.88 (s, 1H) ppm。

【 0 1 2 4 】

実施例199

50

2-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(ブタ-2-イニル)-5-(5,7-ジメチルベンゾオキサ
ゾール-2-イルメチル)-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン塩酸塩
【化 1 1 8】



10

Boc保護基をジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸で切断して実施例1jと同様に調製した。

収率：理論の86%。

$C_{24}H_{27}N_7O_2$ (445.53)

質量スペクトル：(M + H)⁺ = 446

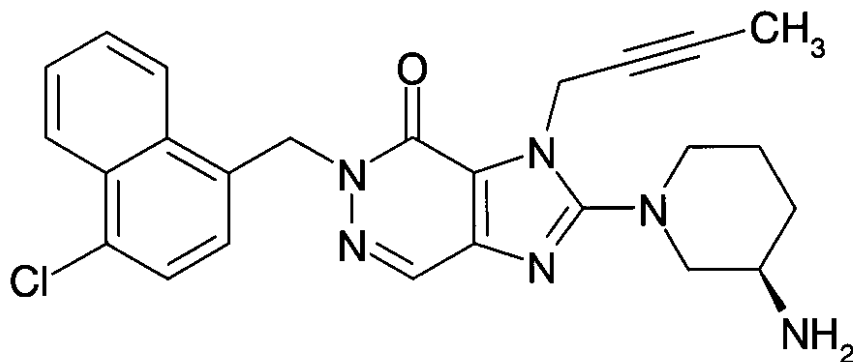
¹H-NMRスペクトル(d_6 -DMSO)： = 1.71 (m, 2H); 1.80 (s, 3H); 1.94 (m, 1H); 2.05 (m, 1H); 2.36 (s, 3H); 2.42 (s, 3H); 3.22 (m, 2H); 3.41 (m, 1H); 3.54 (m, 1H); 3.75 (m, 1H); 5.16 (dd, 2H); 5.63 (s, 2H); 7.02 (s, 1H); 7.28 (s, 1H); 8.34 (s, 1H); 8.41 (ブロード s, 3H) ppm。

20

【 0 1 2 5 】

実施例200

2-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(ブタ-2-イニル)-5-(4-クロロナフタ-1-イルメ
チル)-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン
【化 1 1 9】



30

Boc保護基をジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸で切断して実施例1jと同様に調製した。

40

収率：理論の54%。

$C_{25}H_{25}ClN_6O$ (460.97)

質量スペクトル：(M + H)⁺ = 461/3

¹H-NMRスペクトル(d_6 -DMSO)： = 1.22 (m, 1H); 1.62 (m, 1H); 1.73 (m, 1H); 1.80 (s, 3H); 1.87 (m, 1H); 2.73 (m, 1H); 2.99 (m, 1H); 3.60 (m, 2H); 5.12 (s, 2H); 5.80 (s, 2H); 7.22 (d, 1H); 7.65 (d, 1H); 7.72 (m, 2H); 8.23 (d, 1H); 8.30 (s, 1H); 8.39 (d, 1H) ppm。

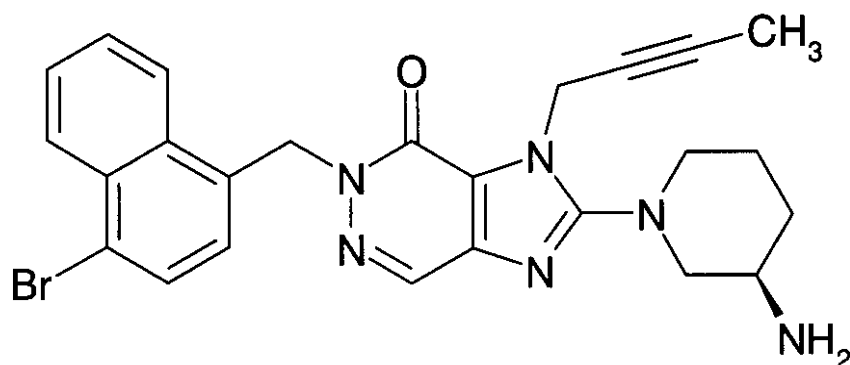
【 0 1 2 6 】

実施例201

2-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(ブタ-2-イニル)-5-(4-ブロモナフタ-1-イルメ

50

チル)-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン塩酸塩
【化 1 2 0】



10

Boc保護基をジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸で切断して実施例1jと同様に調製した。

収率：理論の67%。

$C_{25}H_{25}BrN_6O$ (505.42)

質量スペクトル：(M + H)⁺ = 505/7

¹H-NMRスペクトル(d_6 -DMSO)： = 1.70 (m, 2H); 1.80 (s, 3H); 1.93 (m, 1H); 2.04 (m, 1H); 3.20 (m, 2H); 3.40 (m, 1H); 3.51 (m, 1H); 3.74 (m, 1H); 5.17 (dd, 2H); 5.78 (s, 2H); 7.16 (d, 1H); 7.70 (m, 2H); 7.83 (d, 1H); 8.20 (d, 1H); 8.32 (s, 1H); 8.37 (d, 1H); 8.47 (ブロード s, 3H) ppm。

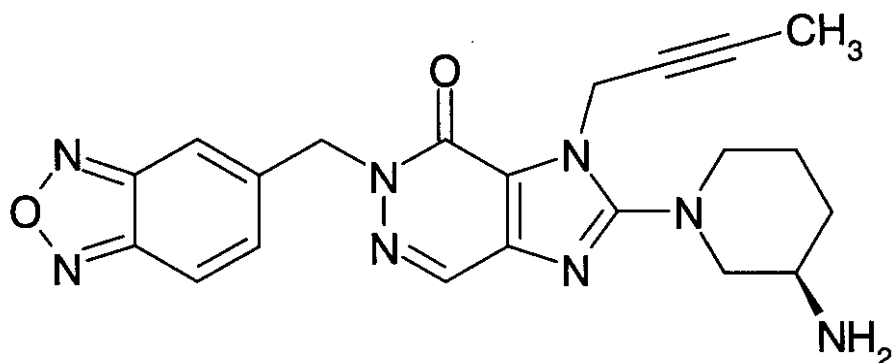
20

【 0 1 2 7 】

実施例202

2-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(ブタ-2-イニル)-5-(ベンゾ[1,2,5]オキサジアゾール-5-イルメチル)-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

【化 1 2 1】



30

Boc保護基をジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸で切断して実施例1jと同様に調製した。

収率：理論の83%。

$C_{21}H_{22}N_8O_2$ (418.46)

質量スペクトル：(M + H)⁺ = 419

¹H-NMRスペクトル(d_6 -DMSO)： = 1.41 (m, 1H); 1.67 (m, 1H); 1.80 (s, 3H); 1.82 (m, 1H); 1.93 (m, 1H); 2.42 (dd, 1H); 3.10 (m, 2H); 3.57 (m, 1H); 3.68 (dd, 1H); 5.11 (s, 2H); 5.47 (s, 2H); 7.53 (d, 1H); 7.76 (s, 1H); 8.04 (d, 1H); 8.3 (s, 1H); ppm。

40

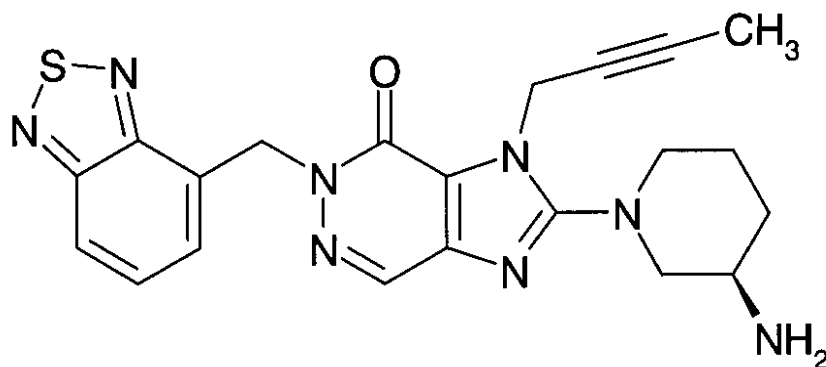
【 0 1 2 8 】

実施例203

2-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(ブタ-2-イニル)-5-(ベンゾ[1,2,5]チアジアゾール-4-イルメチル)-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

50

【化 1 2 2】



10

Boc保護基をジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸で切断して実施例1jと同様に調製した。

収率：理論の73%。

$C_{21}H_{22}N_8OS$ (434.53)

質量スペクトル：(M + H)⁺ = 435

¹H-NMRスペクトル(d_6 -DMSO)： = 1.30 (m, 1H); 1.65 (m, 1H); 1.79 (s, 3H); 1.82 (m, 1H); 1.90 (m, 1H); 2.82 (dd, 1H); 2.96 (m, 1H); 3.04 (m, 1H); 3.61 (m, 1H); 3.66 (dd, 1H); 5.12 (s, 2H); 5.84 (s, 2H); 7.22 (d, 1H); 7.64 (t, 1H); 8.01 (d, 1H); 8.30 (s, 1H); ppm.

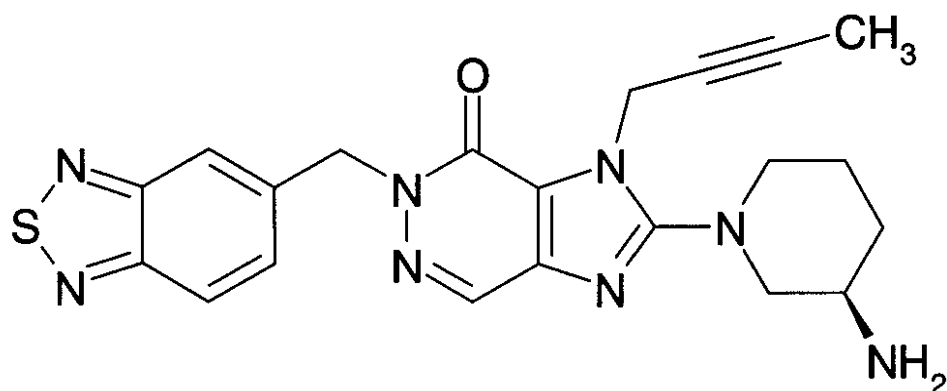
20

【 0 1 2 9】

実施例204

2-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(ブタ-2-イニル)-5-(ベンゾ[1,2,5]チアジゾール-5-イルメチル)-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

【化 1 2 3】



30

Boc保護基をジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸で切断して実施例1jと同様に調製した。

収率：理論の81%。

$C_{21}H_{22}N_8OS$ (434.53)

質量スペクトル：(M + H)⁺ = 435

¹H-NMRスペクトル(d_6 -DMSO)： = 1.30 (m, 1H); 1.65 (m, 1H); 1.79 (s, 3H); 1.81 (m, 1H); 1.90 (m, 1H); 2.32 (dd, 1H); 2.95 (m, 1H); 3.03 (m, 1H); 3.57 (m, 1H); 3.65 (dd, 1H); 5.11 (s, 2H); 5.54 (s, 2H); 7.66 (d, 1H); 7.85 (s, 1H); 8.07 (d, 1H); 8.31 (s, 1H) ppm.

40

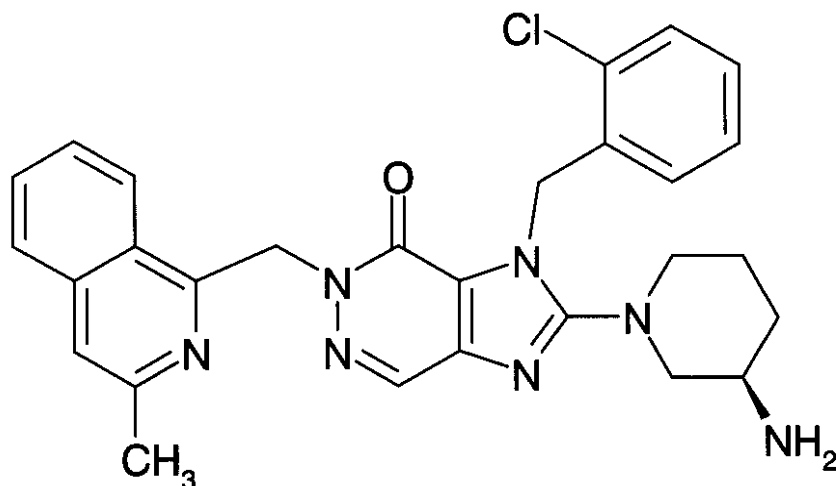
【 0 1 3 0】

実施例205

2-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-クロロベンジル)-5-(3-メチル-イソキノリン-1-イルメチル)-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

50

【化 1 2 4】



10

Boc保護基をジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸で切断して実施例1jと同様に調製した。

収率：理論の70%。

$C_{28}H_{28}ClN_7O$ (514.03)

質量スペクトル：(M + H)⁺ = 514/6

20

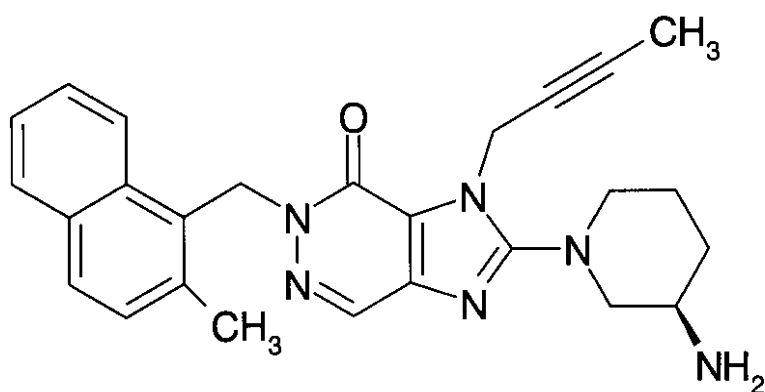
¹H-NMRスペクトル(*d*₆-DMSO)： = 1.14 (m, 1H), 1.46 (m, 1H); 1.64 (m, 1H); 1.79 (m, 1H); 2.44 (s, 3H); 2.62 (dd, 1H); 2.70 (m, 1H); 2.85 (m, 1H); 3.20 - 3.44 (m, 2H); 5.63 (s, 2H); 5.88 (s, 2H); 6.70 (d, 1H); 7.25 (t, 1H); 7.32 (t, 1H); 7.52 (m, 3H); 7.71 (t, 1H); 7.85 (d, 1H); 8.18 (d, 1H); 8.30 (s, 1H) ppm。

【 0 1 3 1】

実施例206

2-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(ブタ-2-イニル)-5-(2-メチル-ナフタレン-1-イルメチル)-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

【化 1 2 5】



30

Boc保護基をジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸で切断して実施例1jと同様に調製した。

収率：理論の56%。

$C_{26}H_{28}N_6O$ (440.55)

質量スペクトル：(M + H)⁺ = 441

R_f値：0.29 (シリカゲル；ジクロロメタン/メタノール 9:1)

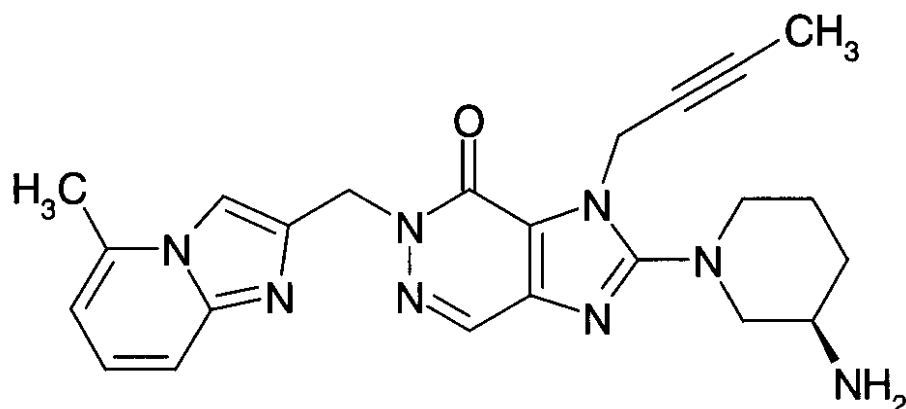
【 0 1 3 2】

実施例207

2-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(ブタ-2-イニル)-5-(5-メチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イルメチル)-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

50

【化 1 2 6】



10

Boc保護基をジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸で切断して実施例1jと同様に調製した。

収率：理論の86%。

$C_{23}H_{26}N_8O$ (430.52)

質量スペクトル：(M + H)⁺ = 431

R_f値：0.37(シリカゲル；ジクロロメタン/メタノール/濃アンモニア 9:1:0.1)

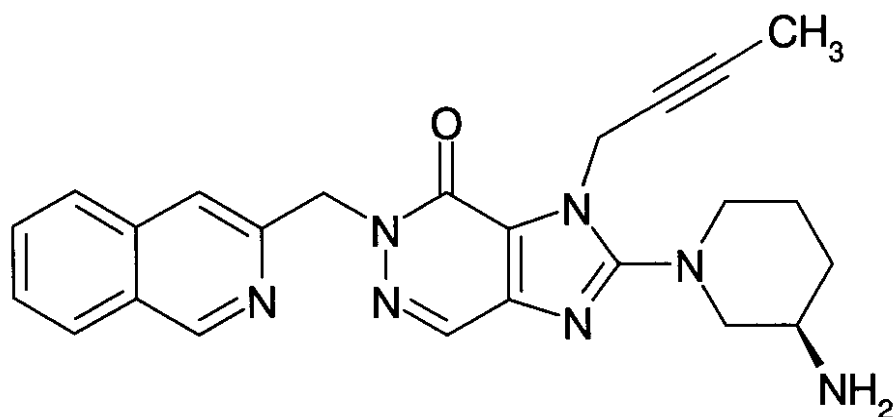
【0 1 3 3】

実施例208

20

2-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(ブタ-2-イニル)-5-(イソキノリン-3-イルメチル)-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

【化 1 2 7】



30

Boc保護基をジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸で切断して実施例1jと同様に調製した。

収率：理論の97%。

$C_{24}H_{25}N_7O$ (427.51)

質量スペクトル：(M + H)⁺ = 428

R_f値：0.15 (シリカゲル；ジクロロメタン/メタノール 9:1)

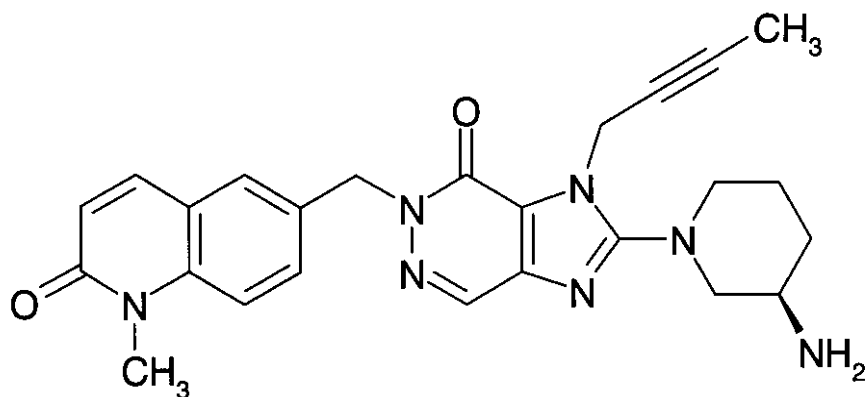
【0 1 3 4】

実施例209

40

2-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(ブタ-2-イニル)-5-(1-メチル-1H-キノリン-2-オン-6-イルメチル)-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

【化 1 2 8】



10

Boc保護基をジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸で切断して実施例1jと同様に調製した。

収率：理論の32%。

$C_{25}H_{27}N_7O_2$ (457.54)

質量スペクトル：(M + H)⁺ = 458

R_f値：0.11 (シリカゲル；ジクロロメタン/メタノール 9:1)

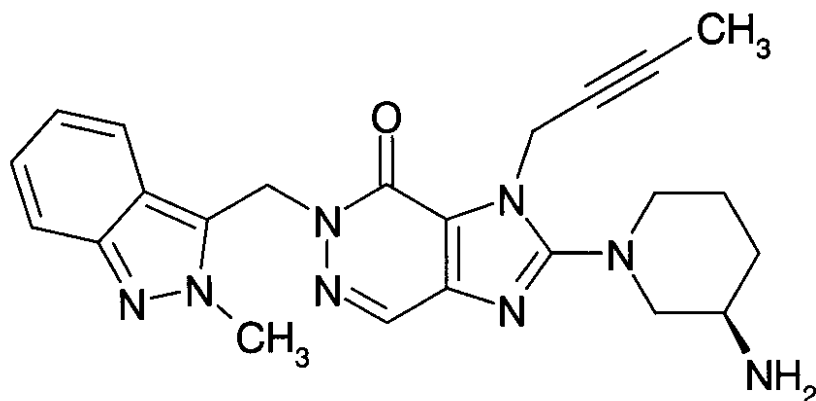
【 0 1 3 5】

実施例210

20

2-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(ブタ-2-イニル)-5-(2-メチル-2H-インダゾール-3-イルメチル)-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

【化 1 2 9】



30

Boc保護基をジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸で切断して実施例1jと同様に調製した。

収率：理論の84%。

$C_{23}H_{26}N_8O$ (430.52)

質量スペクトル：(M + H)⁺ = 431

R_f値：0.18 (シリカゲル；ジクロロメタン/メタノール 9:1)

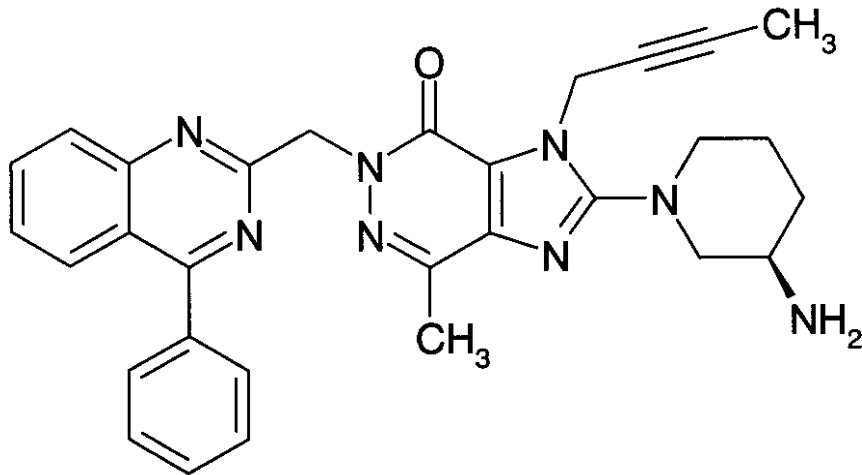
【 0 1 3 6】

実施例211

40

2-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(ブタ-2-イニル)-7-メチル-5-(4-フェニル-キナゾリン-2-イルメチル)-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

【化 1 3 0】



10

Boc保護基をジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸で切断して実施例1jと同様に調製した。

収率：理論の29%。

$C_{30}H_{30}N_8O$ (518.63)

質量スペクトル：(M + H)⁺ = 519

Rf値：0.26 (シリカゲル；ジクロロメタン/メタノール 8:2)

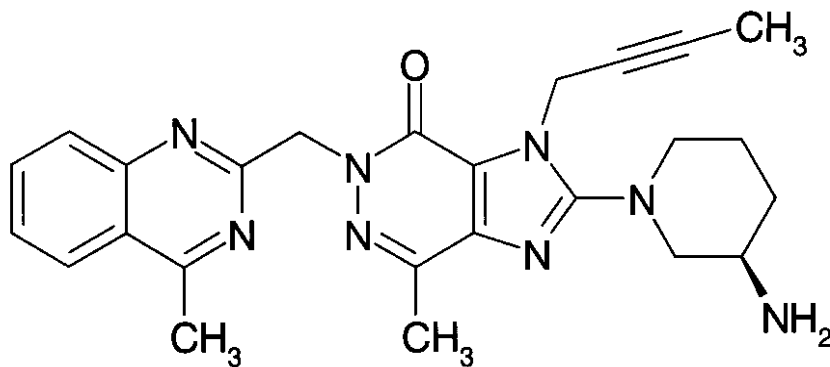
20

【0 1 3 7】

実施例212

2-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(ブタ-2-イニル)-7-メチル-5-(4-メチル-キナゾリン-2-イルメチル)-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

【化 1 3 1】



30

Boc保護基をジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸で切断して実施例1jと同様に調製した。

収率：理論の61%。

$C_{25}H_{28}N_8O$ (456.55)

質量スペクトル：(M + H)⁺ = 457

Rf値：0.27(シリカゲル；ジクロロメタン/メタノール 9:1)

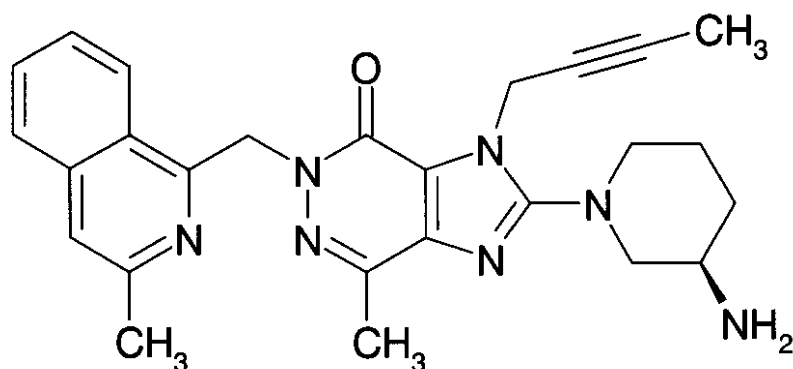
40

【0 1 3 8】

実施例213

2-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(ブタ-2-イニル)-7-メチル-5-(3-メチル-イソキノリン-1-イルメチル)-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

【化 1 3 2】



10

Boc保護基をジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸で切断して実施例1jと同様に調製した。

収率：理論の56%。

$C_{26}H_{29}N_7O$ (455.57)

質量スペクトル：(M + H)⁺ = 456

R_f値：0.53(シリカゲル RP-8；水/アセトニトリル/トリフルオロ酢酸 50:50:0.1)

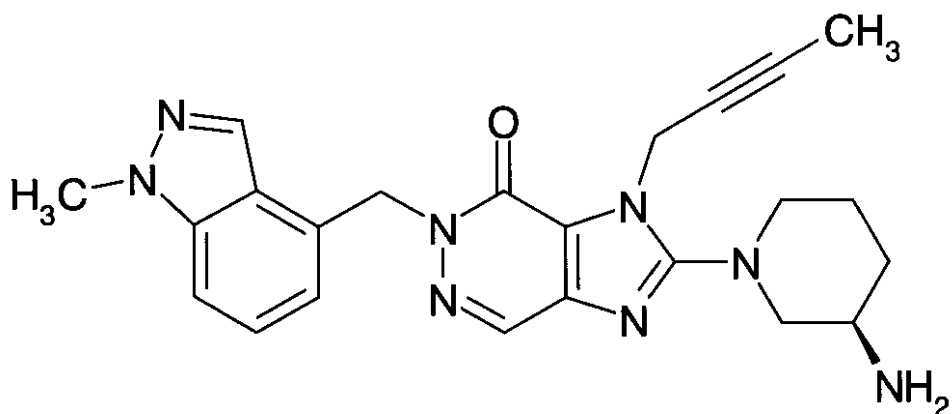
【 0 1 3 9】

実施例214

20

2-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(ブタ-2-イニル)-5-(1-メチル-1H-インダゾール-4-イルメチル)-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

【化 1 3 3】



30

Boc保護基をジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸で切断して実施例1jと同様に調製した。

収率：理論の45%。

$C_{23}H_{26}N_8O$ (430.52)

質量スペクトル：(M + H)⁺ = 431

40

HPLC分析：HPLC分析は、以下の実験条件下で行った：

カラム：Xterra MS18；3.5 μm；4.6 × 50mm

流れ：1mL/分

溶出液 A：水/0.1%トリフルオロ酢酸

溶出液 B：アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸

勾配：5 % B 5 分以内98 % B；98 % Bを7.5分まで維持。

この物質では3.13分の保持時間が観察された。

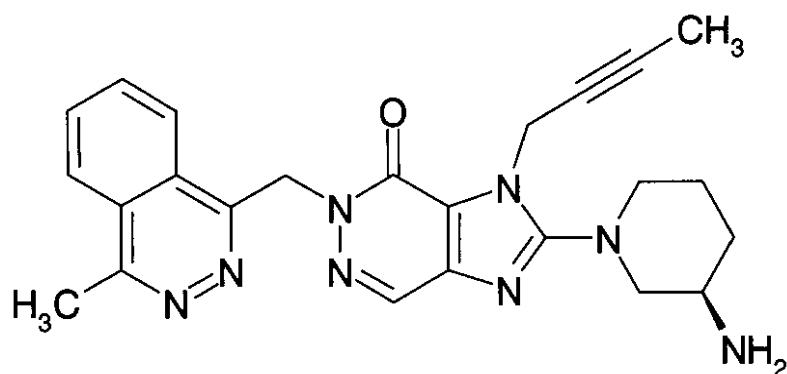
【 0 1 4 0】

実施例215

2-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(ブタ-2-イニル)-5-(4-メチル-フタラジン-1-イ

50

ルメチル)-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン
【化 1 3 4】



10

Boc保護基をジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸で切断して実施例1jと同様に調製した。

収率：理論の48%。

$C_{24}H_{26}N_8O$ (442.53)

質量スペクトル：(M + H)⁺ = 433

HPLC分析（実施例214参照）：

保持時間：2.53分。

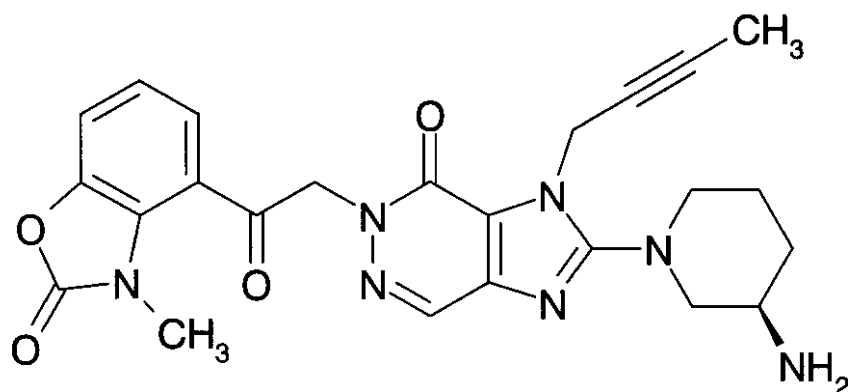
20

【 0 1 4 1 】

実施例216

2-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(ブタ-2-イニル)-5-[2-(3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-ベンゾオキサゾール-4-イル)-2-オキソ-エチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

【化 1 3 5】



30

Boc保護基をジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸で切断して実施例1jと同様に調製した。

収率：理論の36%。

$C_{24}H_{25}N_7O_4$ (475.51)

質量スペクトル：(M + H)⁺ = 476

HPLC分析（実施例214参照）：

保持時間：3.30分。

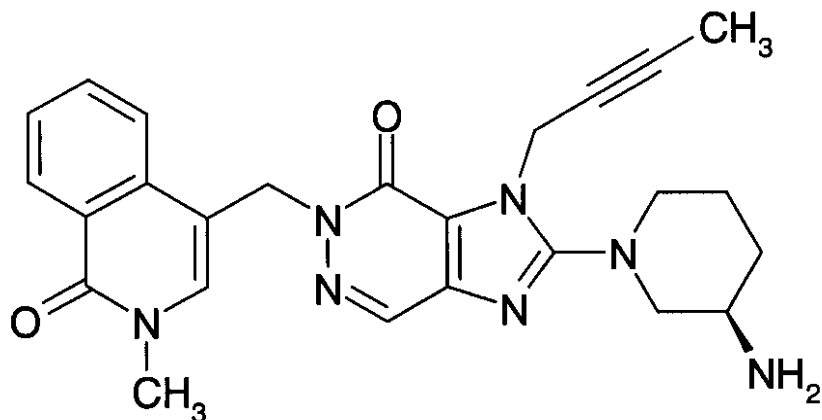
40

【 0 1 4 2 】

実施例217

2-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(ブタ-2-イニル)-5-(2-メチル-2H-イソキノリン-1-オン-4-イルメチル)-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

【化 1 3 6】



10

Boc保護基をジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸で切断して実施例1jと同様に調製した。

収率：理論の18%。

$C_{25}H_{27}N_7O_2$ (457.54)

質量スペクトル：(M + H)⁺ = 458

HPLC分析（実施例214参照）：

保持時間：2.67分。

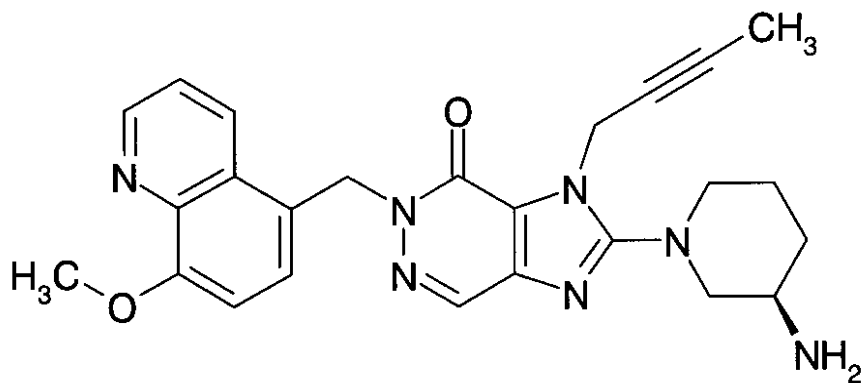
20

【 0 1 4 3 】

実施例218

2-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(ブタ-2-イニル)-5-(8-メトキシ-キノリン-5-イルメチル)-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

【化 1 3 7】



30

Boc保護基をジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸で切断して実施例1jと同様に調製した。

収率：理論の33%。

$C_{25}H_{27}N_7O_2$ (457.54)

質量スペクトル：(M + H)⁺ = 458

HPLC分析（実施例214参照）：

保持時間：3.18分。

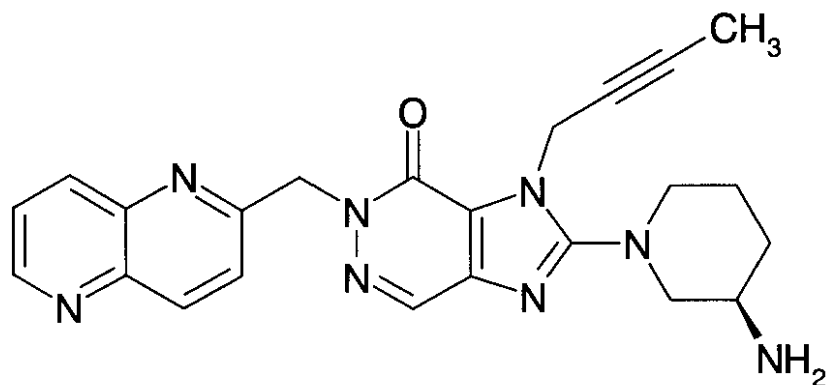
40

【 0 1 4 4 】

実施例219

2-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(ブタ-2-イニル)-5-([1,5]ナフチリジン-2-イルメチル)-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

【化 1 3 8】



10

Boc保護基をジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸で切断して実施例1jと同様に調製した。

収率：理論の25%。

$C_{23}H_{24}N_8O$ (428.50)

質量スペクトル：(M + H)⁺ = 429

HPLC分析（実施例214参照）：

保持時間：2.06分。

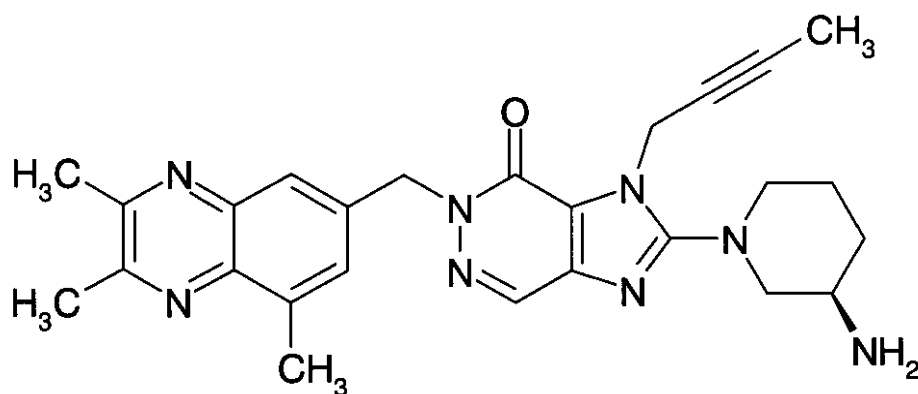
【0 1 4 5】

20

実施例220

2-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(ブタ-2-イニル)-5-(2,3,8-トリメチル-キノキサリン-6-イルメチル)-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

【化 1 3 9】



30

Boc保護基をジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸で切断して実施例1jと同様に調製した。

収率：理論の76%。

$C_{26}H_{30}N_8O$ (470.58)

質量スペクトル：(M + H)⁺ = 471

HPLC分析（実施例214参照）：

保持時間：3.44分。

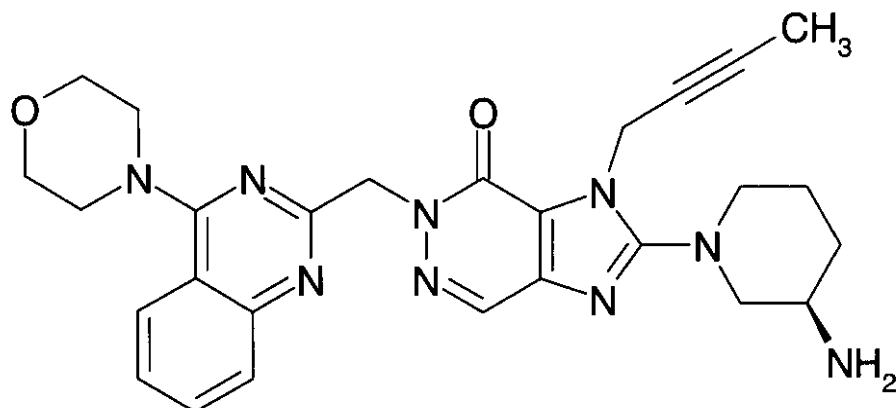
【0 1 4 6】

40

実施例221

2-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(ブタ-2-イニル)-5-(4-モルフォリン-4-イル-キノザリン-2-イルメチル)-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

【化 1 4 0】



10

Boc保護基をジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸で切断して実施例1jと同様に調製した。

収率：理論の71%。

$C_{27}H_{31}N_9O_2$ (513.61)

質量スペクトル：(M + H)⁺ = 514

HPLC分析（実施例214参照）：

保持時間：1.76分。

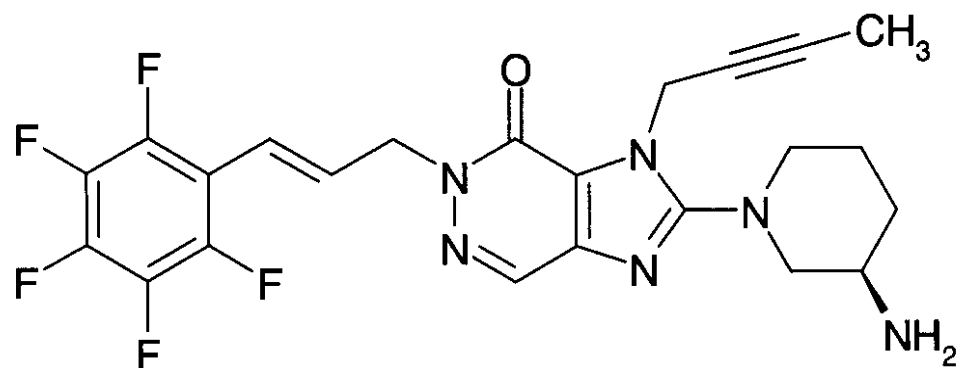
20

【 0 1 4 7】

実施例222

2-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(ブタ-2-イニル)-5-(3-ペンタフルオロフェニル-アリル)-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

【化 1 4 1】



30

Boc保護基をジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸で切断して実施例1jと同様に調製した。

収率：理論の89%。

$C_{23}H_{21}F_5N_6O$ (492.46)

質量スペクトル：(M + H)⁺ = 493

Rf値：0.18(シリカゲル；ジクロロメタン/エタノール 9:1)

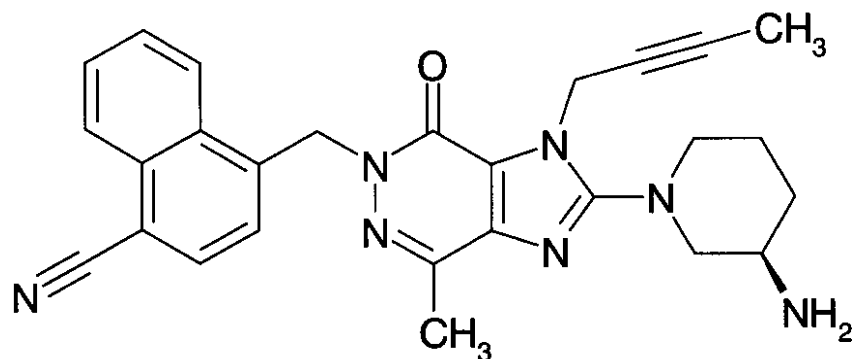
40

【 0 1 4 8】

実施例223

2-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(ブタ-2-イニル)-7-メチル-5-(4-シアノ-ナフタレン-1-イルメチル)-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

【化 1 4 2】



10

Boc保護基をジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸で切断して実施例1jと同様に調製した。

収率：理論の66%。

$C_{27}H_{27}N_7O$ (465.56)

質量スペクトル： $(M + H)^+ = 466$

Rf値：0.62(シリカゲル RP-8；水/アセトニトリル/トリフルオロ酢酸 50:50:0.1)

【 0 1 4 9 】

実施例224

75mgの活性物質を含有するコーティング錠剤

20

1 錠剤コアは下記成分を含有する。

活性物質	75.0mg
リン酸カルシウム	93.0mg
コーンスターチ	35.5mg
ポリビニルピロリドン	10.0mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	15.0mg
ステアリン酸マグネシウム	1.5mg
	230.0mg

調製：

活性物質をリン酸カルシウム、コーンスターチ、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース及び指定量の半分のステアリン酸マグネシウムと混合する。錠剤製造機で直径13mmのブランクを作り、これらを適切な機械を用いてメッシュサイズ1.5mmのスクリーンで裏ごしし、残りのステアリン酸マグネシウムを混合する。この顆粒を錠剤製造機で圧縮して所望形状の錠剤を形成する。

30

コアの質量：230mg

ダイ：9mm、凸状

このようにして作った錠剤コアを、基本的にヒドロキシプロピルメチルセルロースから成るフィルムでコーティングする。この完成フィルムコーティング錠を蜜蝋で磨く。

コーティング錠の質量：245mg。

【 0 1 5 0 】

40

実施例225

100mgの活性物質を含有する錠剤

組成：

1 錠剤は下記成分を含有する。

活性物質	100.0mg
ラクトース	80.0mg
コーンスターチ	34.0mg
ポリビニルピロリドン	4.0mg
ステアリン酸マグネシウム	2.0mg
	220.0mg

50

調製法：

活性物質、ラクトース及びスターチと一緒に混合し、ポリビニルピロリドンの水溶液で一様に湿らせる。この湿潤組成物をふるい（2.0mmメッシュサイズ）、かつラック型乾燥器内50 で乾燥させた後、再びふるい（1.5mmメッシュサイズ）、潤沢剤を加える。この完成混合物を圧縮して錠剤を形成する。

錠剤の質量：220mg

直径：10mm、二平面、両面に小面を切り出し、一面に刻み目をつける。

【 0 1 5 1 】

実施例226

150mgの活性物質を含有する錠剤

10

組成：

1 錠剤は下記成分を含有する。

活性物質	150.0mg
粉末ラクトース	89.0mg
コーンスターチ	40.0mg
コロイドシリカ	10.0mg
ポリビニルピロリドン	10.0mg
ステアリン酸マグネシウム	1.0mg
	300.0mg

調製：

20

ラクトース、コーンスターチ及びシリカと混合した活性物質を20%のポリビニルピロリドン水溶液で湿らせ、メッシュサイズ1.5mmのスクリーンに通す。45 で乾燥させた顆粒を同じスクリーンに再び通し、指定量のステアリン酸マグネシウムと混合する。この混合物から錠剤を圧縮成形する。

錠剤の質量：300mg

ダイ：10mm、フラット

【 0 1 5 2 】

実施例227

150mgの活性物質を含有する硬ゼラチンカプセル剤

30

1 カプセル剤は下記成分を含有する。

活性物質	150.0mg
コーンスターチ（乾燥）	約80.0mg
ラクトース（粉末）	約87.0mg
ステアリン酸マグネシウム	3.0mg
	約420.0mg

調製：

活性物質を賦形剤と混合し、メッシュサイズ0.75mmのスクリーンに通し、適切な装置を用いて均質に混合する。この完成混合物を1号サイズの硬ゼラチンカプセルに詰める。

カプセル充填物：約320mg

カプセルシェル：1号サイズの硬ゼラチンカプセル。

40

【 0 1 5 3 】

実施例228

150mgの活性物質を含有する座剤

1 座剤は下記成分を含有する。

活性物質	150.0mg
ポリエチレングリコール1500	550.0mg
ポリエチレングリコール6000	460.0mg
ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート	840.0mg
	2,000.0mg

調製：

50

座剤練薬を融かした後、その中に活性物質を均質に分布させ、この融成物をチルド型内に注ぐ。

【 0 1 5 4 】

実施例229

50mgの活性物質を含有する座剤

100mlの座剤は、下記成分を含有する。

活性物質	1.00g
カルボキシメチルセルロース-Na-塩	0.10g
p-ヒドロキシ安息香酸メチル	0.05g
p-ヒドロキシ安息香酸プロピル	0.01g
グルコース	10.00g
グリセロール	5.00g
70%ソルビトール溶液	20.00g
香料	0.30g
蒸留水を加えて	100ml

10

調製：

蒸留水を70 に加熱する。この中にp-ヒドロキシ安息香酸メチルとp-ヒドロキシ安息香酸プロピルをグリセロールとカルボキシメチルセルロースのナトリウム塩と一緒に撈拌しながら溶かす。この溶液を周囲温度に冷まし、この中に撈拌しながら活性物質を加えて均質に分散させる。糖、ソルビトール溶液及び香料を添加して溶かした後、この懸濁液を撈拌しながら排気して空気を除去する。

20

5mlの懸濁液は50mgの活性物質を含有する。

【 0 1 5 5 】

実施例230

10mgの活性物質を含有するアンプル

組成：

活性物質	10.0mg
0.01Nの塩酸	適量
2回蒸留した水を加えて	2.0ml

調製：

活性物質を必要量の0.01NのHClに溶かし、塩化ナトリウムで等張性にし、無菌ろ過し、2mlのアンプル内に移す。

30

【 0 1 5 6 】

実施例231

50mgの活性物質を含有するアンプル

組成：

活性物質	50.0mg
0.01Nの塩酸	適量
2回蒸留した水を加えて	10.0ml

調製：

活性物質を必要量の0.01NのHClに溶かし、塩化ナトリウムで等張性にし、無菌ろ過し、10mlのアンプル内に移す。

40

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K 31/4725 (2006.01)	A 6 1 K 31/4709
A 6 1 K 31/502 (2006.01)	A 6 1 K 31/4725
A 6 1 K 31/5025 (2006.01)	A 6 1 K 31/502
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/5025
A 6 1 K 31/517 (2006.01)	A 6 1 K 31/506
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/517
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/04
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 3/10
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 19/02
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 37/06
	A 6 1 P 43/00 1 1 1

(74)代理人 100114007

弁理士 平山 孝二

(72)発明者 ハウエル ノルベルト

ドイツ連邦共和国 8 8 4 3 3 シェンマーホーフェン マルダーヴェーク 1 2

(72)発明者 ヒンメルスバッハ フランク

ドイツ連邦共和国 8 8 4 4 1 ミッテルビベラッハ アーホルンヴェーク 1 6

(72)発明者 ランクコープフ エルケ

ドイツ連邦共和国 8 8 4 4 7 ヴァルトハウゼン シュロス 3

(72)発明者 エックハルト マティアス

ドイツ連邦共和国 8 8 4 0 0 ビベラッハ キルシェンヴェーク 7

(72)発明者 マイエル ローラント

ドイツ連邦共和国 8 8 4 0 0 ビベラッハ ボーデルシュヴィンクシュトラーセ 3 9

(72)発明者 マルク ミハエル

ドイツ連邦共和国 8 8 4 0 0 ビベラッハ ヒューゴー ヘリング シュトラーセ 5 0

(72)発明者 タダイオン モハンマド

ドイツ連邦共和国 8 9 0 8 3 ウルム シューリンシュトラーセ 3 1

(72)発明者 カウフマン ヘフナー イリス

ドイツ連邦共和国 8 8 4 4 8 アッテンヴァイラー エールバッハシュトラーセ 1 0 / 1

審査官 鳥居 福代

(56)参考文献 国際公開第 0 3 / 1 0 4 2 2 9 (WO, A 1)

国際公開第 0 2 / 0 6 8 4 2 0 (WO, A 1)

国際公開第 0 2 / 0 0 2 5 6 0 (WO, A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)

C07D 471/00

C07D 487/00

C07D 519/00

A61K 31/33-33/44

A61P 1/00-43/00

CAplus/REGISTRY(STN)