(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2023年1月26日(26.01.2023)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2023/003002 A1

(51) 国際特許分類:
C07D 237/32 (2006.01) *C07D 403/12* (2006.01)
A61K 31/502 (2006.01) *C07D 405/12* (2006.01)
A61K 31/5025 (2006.01) *C07D 405/14* (2006.01)
A61K 31/504 (2006.01) *C07D 409/12* (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) *C07D 471/04* (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01) *C07D 487/04* (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01) *C07D 491/044* (2006.01)
A61P 37/02 (2006.01) *C07D 491/052* (2006.01)
C07D 237/26 (2006.01) *C07D 491/107* (2006.01)
C07D 237/34 (2006.01) *C07D 495/04* (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)

(21) 国際出願番号： PCT/JP2022/028138

(22) 国際出願日： 2022年7月20日(20.07.2022)

(25) 国際出願の言語： 日本語

(26) 国際公開の言語： 日本語

(30) 優先権データ：
特願 2021-120560 2021年7月21日(21.07.2021) JP

(71) 出願人: アステラス製薬株式会社(**ASTELLAS PHARMA INC.**) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目５番１号 Tokyo (JP). 壽製薬株式会社(**KOTOBUKI PHARMACEUTICAL CO., LTD.**) [JP/JP]; 〒3890697 長野県埴科郡坂城町大字坂城６３５１番地 Nagano (JP).

(72) 発明者: 稲垣 勇典 (**INAGAKI, Yusuke**); 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目５番１号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 鷲尾 卓哉(**WASHIO, Takuya**); 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目５番１号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 小泉 由佳(**KOIZUMI, Yuka**); 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目５番１号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 戸谷 博希(**TOYA, Hiroki**); 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目５番１号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 山下 有美(**YAMASHITA, Yumi**); 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目５番１号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 栗脇 生実(**KURIWAKI, Ikumi**); 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目５番１号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 前田 順子(**MAEDA, Junko**); 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目５番１号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 小池 貴徳(**KOIKE, Takanori**); 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目５番１号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 上久保 隆(**KAMIKUBO, Takashi**); 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目５番１号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 山木 晋(**YAMAKI, Susumu**); 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目５番１号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 倉本 和幸(**KURAMOTO, Kazuyuki**); 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目５番１号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 佐波 謙吾(**SABA, Kengo**); 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目５番１号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 冨山 泰(**TOMIYAMA, Hiroshi**); 〒3890606 長野県埴科郡坂城町大字上五明字東川原１９８ 壽製薬株式会社

(54) **Title:** ANNULATED PYRIDAZINE COMPOUND

(54) 発明の名称： 縮環ピリダジン化合物

(57) **Abstract:** The present invention addresses the problem of providing a pharmaceutical composition, in particular, a compound suitable for preventing and/or treating inflammatory diseases and/or neurodegenerative diseases. The inventors of the present invention conducted extensive studies to find a compound that has an inhibiting action on NLRP3 inflammasome activation, and found that an annulated pyridazine compound has an inhibiting action on NLRP3 inflammasome activation, leading to the achievement of the present invention. The annulated pyridazine compound according to the present invention is expected to serve as a drug for preventing and/or treating inflammatory diseases and/or a neurodegenerative diseases.

(57) 要約：本発明の課題は、医薬組成物、特に炎症性疾患及び／又は神経変性疾患の予防及び／又は治療に適した化合物を提供することである。 本発明者らは、NLRP3インフラマソーム活性化抑制作用を有する化合物の探索を鋭意検討し、縮環ピリダジン化合物がNLRP3インフラマソーム活性化抑制作用を有することを知見して本発明を完成した。本発明の縮環ピリダジン化合物は、炎症性疾患及び／又は神経変性疾患の予防及び／又は治療薬として期待される。

WO 2023/003002 A1

［続葉有］

内 Nagano (JP). 岩井 辰憲(IWAI, Yoshinori); 〒3890606 長野県埴科郡坂城町大字上五明字東川原１９８ 壽製薬株式会社内 Nagano (JP). 中村 章彦(NAKAMURA, Akihiko); 〒3890606 長野県埴科郡坂城町大字上五明字東川原１９８ 壽製薬株式会社内 Nagano (JP).

(74) 代理人: 山本 修, 外 (YAMAMOTO, Osamu et al.); 〒1000004 東京都千代田区大手町二丁目２番１号 新大手町ビル２０６区 ユアサハラ法律特許事務所 Tokyo (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類：

一 国際調査報告（条約第21条(3)）

明　細　書

発明の名称 ： 縮環ピリダジン化合物

技術分野

[0001] 本発明は、NLRP3インフラマソーム活性化抑制作用を有し、医薬組成物、例えば炎症性疾患及び／又は神経変性疾患の予防及び／又は治療用医薬組成物の有効成分として有用であると期待される縮環ピリダジン化合物又はその塩に関する。

背景技術

[0002] インフラマソームは内因性・外因性のアラーム分子により惹起される細胞内のタンパク質の集合体で、カスパーゼ1の活性化を介して炎症性サイトカインIL-1β、IL-18の切断による活性化や細胞死の誘導による炎症反応の増幅を担う機構である。アラーム分子の認識分子として、NLRP1、NLRP3、NLRC4、AIM2など複数のタイプが知られており、NLRP3は細胞外のATP分子や病原体の毒素、尿酸やコレステロールの結晶、タンパク質の異常凝集体などによる細胞ストレスを認識して活性化する。

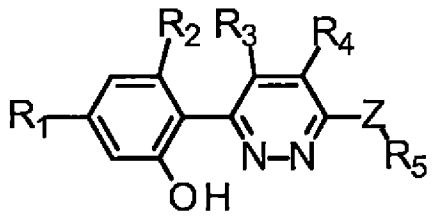
[0003] NLRP3の機能獲得変異に起因する疾患として、クリオピリン関連周期熱症候群（Cryopyrin-associated periodic syndrome, CAPS）が知られている（Nature Genetics, 第29巻、第3号、第301-305頁、2001年）。また、痛風（Arthritis Research and Therapy, 第12巻、第2号、記事番号206、2010年）、非アルコール性脂肪性肝炎（Journal of Molecular Medicine, 第92巻、第10号、第1069-1082頁、2014年）、炎症性腸疾患（Gut, 第59巻、第9号、第1192-1100頁、2010年）、アルツハイマー病（Nature, 第493巻、第7434号、第674-678頁、2013年）、パーキンソン病（PLoS ONE, 第8巻、第1号、記事番号e55375, 2013年）、筋委縮性側索硬化症（Inflammation, 第41巻、第1号、第93-103頁、2018年）及び多系統萎縮症（Journal of Neuropathology and Expriment al Neurology, 第77巻、第11号、第1055-1065頁、2018年）など、多岐にわたる疾患でNLRP3インフラマソームが活性化しているか、または、発現が増加し

ていることが報告されている。

[0004] また、α-シヌクレイン線維によりNLRP3が活性化されミクログリアからのIL-1β産生が促進されること、及びα-シヌクレイン線維により誘発されるα-シヌクレイノパチーのマウスモデルにおいてNLRP3阻害剤の投与により機能改善が見られることが知られている（Science Translational Medicine, 第10巻、記事番号eaah4066、2018年）。

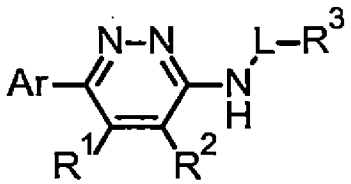
[0005] 特許文献１には、下式で示される化合物がNLRP3インフラマソーム経路阻害作用を有することが記載されている（R^3、R^4はH、シアノ、C_{1-4}アルキル、又はハロゲノC_{1-4}アルキルである。その他式中の記号は当該公報を参照）。

[0006] [化1]



[0007] 本願の優先日後に公開された特許文献２には、下式で示される化合物がNLRP3インフラマソーム活性化抑制作用を有することが記載されている（式中の記号は当該公報を参照）。

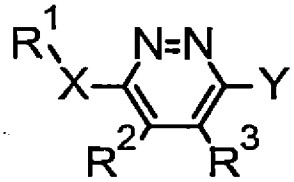
[0008] [化2]



[0009] 本願の優先日後に公開された特許文献３には、下式で示される化合物がNLRP3阻害作用を有することが記載されている（式中の記号は当該公報を参照）。

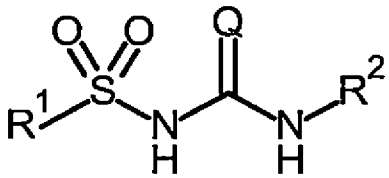
[0010]

[化3]



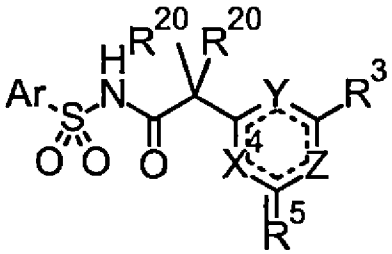
[0011] 特許文献４には、下式で示される化合物がNLRP3阻害作用を有することが記載されている（式中の記号は当該公報を参照）。

[0012] [化4]



[0013] 特許文献５には、下式で示される化合物がNLRP1/3調節作用を有することが記載されている（式中の記号は当該公報を参照）。

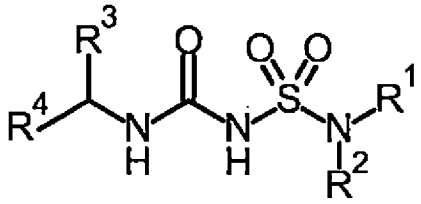
[0014] [化5]



[0015] 特許文献６には、下式で示される化合物がNLRP3インフラマソーム阻害作用を有することが記載されている（式中の記号は当該公報を参照）。

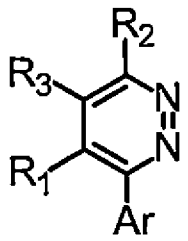
[0016]

[化6]



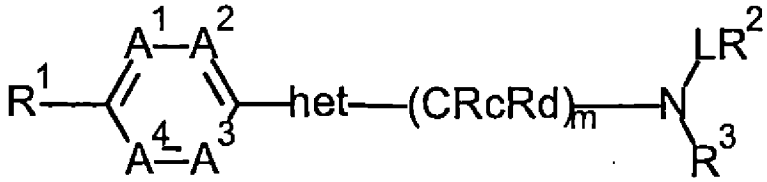
[0017] 特許文献７には、下式で示される化合物がC5a受容体阻害作用を有することが記載されている（式中の記号は当該公報を参照）。

[0018] [化7]



[0019] 特許文献８には、下式で示される化合物がHedgehogシグナル経路阻害作用を有することが記載されている（式中の記号は当該公報を参照）。

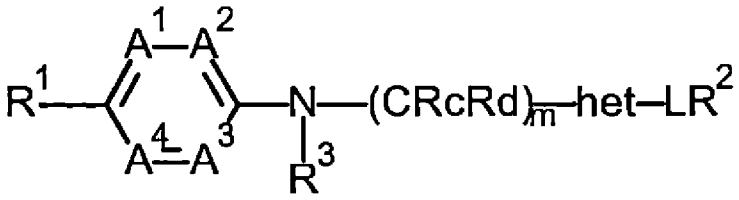
[0020] [化8]



[0021] 特許文献９には、下式で示される化合物がHedgehogシグナル経路阻害作用を有することが記載されている（式中の記号は当該公報を参照）。

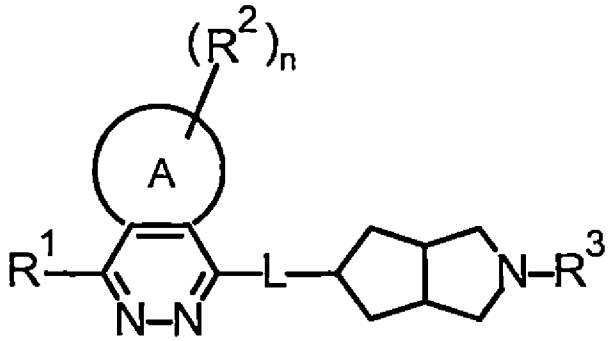
[0022]

[化9]



[0023] 特許文献１０には、下式で示される化合物がムスカリンM4受容体アンタゴニスト作用を有することが記載されている（式中の記号は当該公報を参照）。

[0024] [化10]



先行技術文献

特許文献

[0025] 特許文献1：国際公開第２０２０／２３４７１５号

特許文献2：国際公開第２０２１／１９３８９７号

特許文献3：米国特許第１１３１９３１９号明細書

特許文献4：国際公開第２０１９／００８０２５号

特許文献5：国際公開第２０１７／１８４６０４号

特許文献6：国際公開第２０１８／０１５４４５号

特許文献7：国際公開第２００６／００４５８９号

特許文献8：国際公開第２０１４／１９１７３７号

特許文献9：国際公開第２０１５／００１３４８号

特許文献10：国際公開第２０２１／０６７６９６号

発明の概要

発明が解決しようとする課題

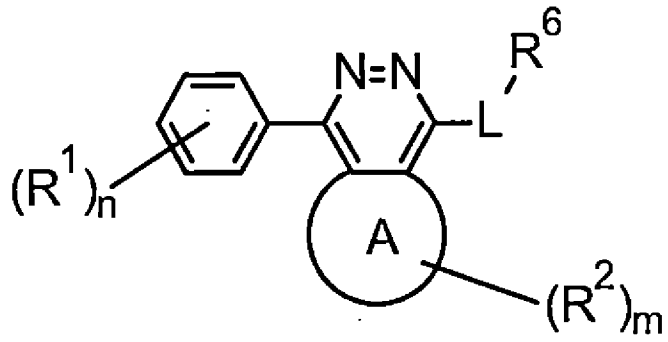
[0026] 医薬組成物、特にNLRP3インフラマソーム活性化抑制作用を有し、炎症性疾患及び／又は神経変性疾患等の予防及び／又は治療用医薬組成物の有効成分として有用であると期待される化合物を提供する。

課題を解決するための手段

[0027] 本発明者らは、NLRP3インフラマソーム活性化抑制作用を有する化合物について鋭意検討した結果、縮環ピリダジン化合物がNLRP3インフラマソーム活性化抑制作用を有し、炎症性疾患及び／又は神経変性疾患等の予防及び／又は治療用医薬組成物の有効成分として有用であると期待されることを知見して本発明を完成した。

[0028] すなわち、本発明は、式（I）の化合物又はその塩、並びに、式（I）の化合物又はその塩、及び1以上の賦形剤を含有する医薬組成物に関する。

[0029] [化11]



（I）

（式中、

環AはC_{5-8}シクロアルケニル、5～11員の部分不飽和ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリールであり、

R^1は同一又は互いに異なって、OH、C_{1-6}アルキル、ハロゲノC_{1-6}アルキル、C_{3-8}シクロアルキル、ハロゲン、シアノ、-O-C_{1-6}アルキル、-O-ハロゲノC_{1-6}アルキル

、又は-O-C_{3-8}シクロアルキルであり、

R^2は同一又は互いに異なって、C_{1-6}アルキル、-C_{1-6}アルキレン-アリール、C_{3-8}シクロアルキル、ハロゲン、-O-C_{1-6}アルキル、-O-ハロゲノC_{1-6}アルキル、オキソ、-C(O)-C_{1-6}アルキル、又は-$S(O)_2$-C_{1-6}アルキルであり、

Lは-NR^3-、-O-又は-CR^4R^5-であり、

R^3はH又はC_{1-6}アルキルであり、

R^4及びR^5は同一又は互いに異なってH又はC_{1-6}アルキルであり、

R^6は1～4個の同一の又は互いに異なるR^7で置換されているC_{1-6}アルキル、-C_{1-6}アルキレン-(1～4個の同一の又は互いに異なるR^8で置換されていてもよいC_{3-8}シクロアルキル)、-C_{1-6}アルキレン-(1～4個の同一の又は互いに異なるR^9で置換されていてもよい4～7員の飽和ヘテロシクリル)、1～4個の同一の又は互いに異なるR^{10}で置換されていてもよいC_{3-8}シクロアルキル、又は1～4個の同一の又は互いに異なるR^{11}で置換されていてもよい4～7員の飽和ヘテロシクリルであり、

R^7は-OR^{12}、-$NR^{13}R^{14}$、ハロゲン、又はシアノであり、

R^8及びR^{10}はC_{1-6}アルキル、ハロゲノC_{1-6}アルキル、C_{3-8}シクロアルキル、-OR^{12}、-$NR^{13}R^{14}$、-C_{1-6}アルキレン-OR^{12}、-C_{1-6}アルキレン-$NR^{13}R^{14}$、ハロゲン、又はシアノであり、

R^9及びR^{11}はC_{1-6}アルキル、ハロゲノC_{1-6}アルキル、C_{3-8}シクロアルキル、4～7員の飽和ヘテロシクリル、-OR^{12}、-$NR^{13}R^{14}$、-C_{1-6}アルキレン-OR^{12}、-C_{1-6}アルキレン-$NR^{13}R^{14}$、ハロゲン、シアノ、オキソ、-C(O)-C_{1-6}アルキル、又は-$S(O)_2$-C_{1-6}アルキルであり、

R^{12}はH、又はC_{1-6}アルキルであり、

R^{13}及びR^{14}は、同一又は互いに異なって、H、C_{1-6}アルキル、又は-C(O)-C_{1-6}アルキルであり、

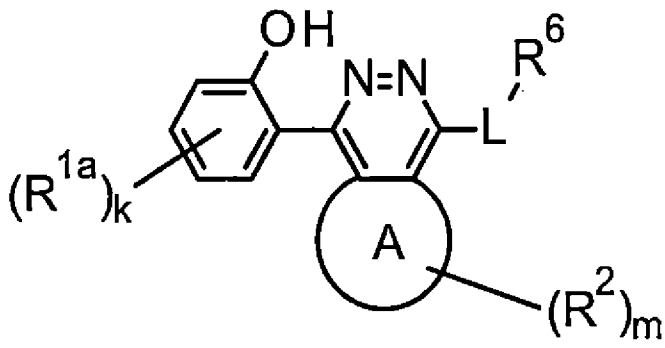
nは1～4の整数であり、置換基であるR^1の数を表し、

mは0～3の整数であり、置換基であるR^2の数を表し、

ただし、環Aがアリール又はヘテロアリールの場合、式（I）は式（Ia）であ

り、

[0030] [化12]



(Ia)

R^{1a}は同一又は互いに異なって、C_{1-6}アルキル、ハロゲノC_{1-6}アルキル、C_{3-8}シクロアルキル、ハロゲン、シアノ、-O-C_{1-6}アルキル、-O-ハロゲノC_{1-6}アルキル、又は-O-C_{3-8}シクロアルキルであり、

kは0～3の整数であり、置換基であるR^{1a}の数を表す。）

[0031] なお、特に記載がない限り、本明細書中のある化学式中の記号が他の化学式においても用いられる場合、同一の記号は同一の意味を示す。

[0032] また、本発明は、式（I）の化合物又はその塩及び１以上の製薬学的に許容される賦形剤を含有する医薬組成物、特に、炎症性疾患及び／又は神経変性疾患の予防及び／又は治療用医薬組成物に関する。なお、当該医薬組成物は、式（I）の化合物又はその塩を含有する炎症性疾患及び／又は神経変性疾患の予防及び／又は治療剤を包含する。

[0033] また、本発明は、NLRP3インフラマソーム活性化抑制剤である式（I）の化合物又はその塩、NLRP3インフラマソーム活性化抑制剤として使用するための式（I）の化合物又はその塩、式（I）の化合物又はその塩を含有するNLRP3インフラマソーム活性化抑制剤、NLRP3インフラマソーム活性化抑制剤である式（I）の化合物又はその塩及び１以上の製薬学的に許容される賦形剤を含有する医薬組成物、炎症性疾患及び／又は神経変性疾患の予防及び／又は治療用の薬剤又は医薬組成物の製造のための式（I）の化合物又はその塩の使用、炎

症性疾患及び／又は神経変性疾患の予防及び／又は治療のための式（I）の化合物又はその塩の使用、炎症性疾患及び／又は神経変性疾患の予防及び／又は治療に使用するための式（I）の化合物又はその塩、及び、式（I）の化合物又はその塩の有効量を対象に投与することからなる炎症性疾患及び／又は神経変性疾患の予防及び／又は治療方法に関する。なお、「対象」とは、その予防及び／又は治療を必要とするヒト又はその他の動物であり、ある態様としては、その予防及び／又は治療を必要とするヒトである。

発明の効果

[0034] 式（I）の化合物又はその塩は、NLRP3インフラマソーム活性化抑制作用を有し、炎症性疾患及び／又は神経変性疾患等の予防及び／又は治療薬として使用できる。

発明を実施するための形態

[0035] 以下、本発明を詳細に説明する。

[0036] 本明細書中では、下記の用語は特段の記載がない限り、下記で示される意味を有する。下記の定義は、定義された用語を明確にするためのものであり、限定するものではない。ここで使用される用語が具体的に定義されていない場合、当該用語は、当業者に一般的に受け入れられている意味で使用されている。

[0037] 本明細書において、「C_{1-6}アルキル」とは、直鎖又は分枝状の炭素数が1～6(以下C_{1-6}と略す)の飽和炭化水素基であり、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、1,1-ジメチルプロピル、2,2-ジメチルプロピル、1,2-ジメチルプロピル、1-エチルプロピル、n-ヘキシル、1,3-ジメチルブチル、1-エチル-2-メチルプロピル等である。ある態様としては直鎖又は分枝状のC_{1-4}アルキル基であり、ある態様としてはメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、tert-ブチルであり、ある態様としてはメチル、エチル、n-プロピル、n-ブチル、イソブチルであり、さらにある態様としてはn-プロピル、n-ブチル、イソ

ブチルである。また別の態様としてはメチル、エチル、n-プロピル又はイソプロピルであり、ある態様としてはメチル又はエチルであり、ある態様としてはエチルであり、さらにある態様としてはメチルである。

[0038] 「C_{1-6}アルキレン」とは、直鎖又は分枝状のC_{1-6}の二価の飽和炭化水素基であり、例えばメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、メチルメチレン、1-メチルエチレン、2-メチルエチレン、1,1-ジメチルエチレン、2,2-ジメチルエチレン、2-メチルトリメチレン、エチルエチレン、1,2-ジメチルエチレン又は1,1,2,2-テトラメチルエチレンである。ある態様としては、C_{1-4}アルキレンであり、またある態様としては、メチレン又はエチレンであり、さらにある態様としてはエチレンであり、また別の態様としてはメチレンである。

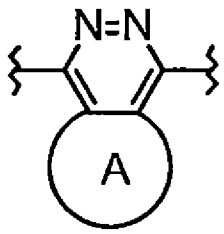
[0039] 「C_{3-8}シクロアルキル」とは、C_{3-8}の飽和炭化水素環基であり、架橋を有していてもよく、スピロ環を形成していてもよい。例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ビシクロ[1.1.1]ペンチル、ビシクロ[3.1.0]ヘキシル、ビシクロ[2.2.1]ヘプチル、ビシクロ[3.1.1]ヘプチル、ビシクロ[3.3.0]オクチル、ビシクロ[2.2.2]オクチル、スピロ[2.2]ペンチル、スピロ[3.3]ヘプチル、又はスピロ[2.5]オクチルである。ある態様としては、C_{3-6}の飽和炭化水素環基であり、ある態様としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、又はビシクロ[1.1.1]ペンチルであり、さらにある態様としてはシクロプロピルであり、別の態様としてはシクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、又はビシクロ[1.1.1]ペンチルであり、ある態様としてはシクロブチル、シクロペンチル、又はシクロヘキシルであり、さらにある態様としてはシクロブチル又はシクロヘキシルであり、さらにある態様としてはシクロブチルであり、別の態様としてはシクロペンチルであり、また別の態様としてはシクロヘキシルである。

[0040] 「C_{5-8}シクロアルケニル」とは、分子内に一つの二重結合を有するC_{5-8}の炭化水素環基であり、架橋を有していてもよい。例えば、シクロペンテニル、シ

クロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニル、ビシクロ[2.2.1]ヘプテニル、ビシクロ[2.2.2]オクテニルである。ある態様としてはシクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、ビシクロ[2.2.2]オクテニルであり、さらにある態様としてはシクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニルであり、さらにある態様としてはシクロペンテニルであり、別の態様としてはシクロヘキセニルであり、また別の態様としてはシクロヘプテニルである。

[0041] 環AがC_{5-8}シクロアルケニルである場合、式（I）及び式（Ia）の部分構造である

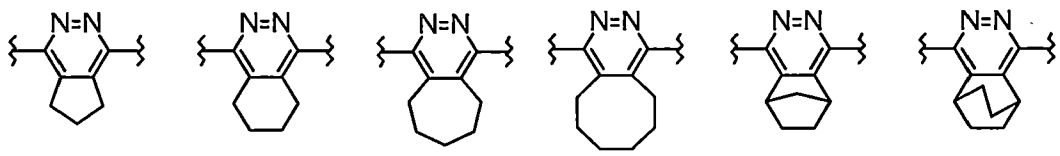
[0042] [化13-1]



（波線はそれぞれ式（I）におけるフェニル基及びLとの結合部を示す。以下同じ。）

において、当該C_{5-8}シクロアルケニルはその二重結合部位でピリダジン環と縮合し、例えば以下の部分構造を形成するがこれに限られない。

[0043] [化13-2]



[0044] 「4～7員の飽和ヘテロシクリル」とは、１以上のヘテロ原子、特には酸素原子、窒素原子又は硫黄原子を環構成原子として含む4～7員の飽和炭化水素環基であり、例えば、オキセタニル、アゼチジニル、チエタニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロピ

ラニル、ピペリジニル、テトラヒドロチオピラニル、オキセパニル、アゼパニル、チエパニル、ジオキソラニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ジチオラニル、オキサゾリジニル、イソキサゾリジニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、ジオキサニル、ピペラジニル、ジチアニル、モルホリニル、チオモルホリニル、オキサチアラニル、ジオキセパニル、ジアゼパニル、ジチエパニル、オキサアゼパニル、チエアゼパニル、オキサチエパニルであるがこれに限られない。ある態様としては、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、テトラヒドロチオピラニルであり、またある態様としては、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、又はピペリジニルであり、さらにある態様としては、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、又はピペリジニルであり、さらにある態様としては、テトラヒドロピラニル、又はピペリジニルであり、さらにある態様としては、テトラヒドロフラニル、又はテトラヒドロピラニルであり、またある態様としてはテトラヒドロフラニルであり、さらにある態様としてはテトラヒドロピラニルである。別の態様としてはピロリジニル、又はピペリジニルであり、また別の態様としてはピロリジニルであり、さらに別の態様としてはピペリジニルである。さらに別の態様としてはオキセタニルである。

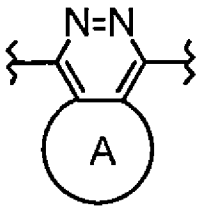
[0045] 「5～11員の部分不飽和ヘテロシクリル」とは、１以上のヘテロ原子、特には酸素原子、窒素原子又は硫黄原子を環構成原子として含み、分子内に一つの二重結合を有する5～11員の炭化水素環基であり、また、架橋を有していてもよく、スピロ環を形成していてもよい。例えば、ジヒドロフラニル、ジヒドロピロリル、ジヒドロチオフェニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロピリジル、ジヒドロチオピラニル、テトラヒドロオキセピニル、テトラヒドロアゼピニル、テトラヒドロチエピニル、テトラヒドロオキソシニル、ヘキサヒドロアゾシニル、テトラヒドロチオシニル、ジオキソリル、ジヒドロイミダゾリル、ジヒドロピラゾリル、ジチオリル、ジヒドロオキサゾリル、ジヒドロイソキサゾリル、ジヒドロチアゾリル、ジヒドロイソチアゾリル、ジヒ

ドロジオキシニル、テトラヒドロピラジニル、ジヒドロジチイニル、ジヒドロオキサジニル、ジヒドロチアジニル、ジヒドロオキサチイニル、ジヒドロジオキセピニル、テトラヒドロジアゼピニル、ジヒドロジチエピニル、テトラヒドロオキサゼピニル、テトラヒドロチアゼピニル、ジヒドロオキサチエピニル、2-オキサスピロ[3.5]ノネニル、2-オキサスピロ[4.5]デセニル、3-オキサスピロ[5.5]ウンデセニルであるがこれに限られない。ある態様としては、ジヒドロフラニル、ジヒドロピロリル、ジヒドロチオフェニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロピリジル、ジヒドロチオピラニル、テトラヒドロオキセピニル、2-オキサスピロ[3.5]ノネニルである。ある態様としては5～8員の部分不飽和ヘテロシクリルであり、ある態様としてはジヒドロフラニル、ジヒドロピロリル、ジヒドロチオフェニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロピリジル、ジヒドロチオピラニル、テトラヒドロオキセピニル、テトラヒドロアゼピニル、テトラヒドロチエピニル、テトラヒドロオキソシニル、ヘキサヒドロアゾシニル、テトラヒドロチオシニル、ジオキソリル、ジヒドロイミダゾリル、ジヒドロピラゾリル、ジチオリル、ジヒドロオキサゾリル、ジヒドロイソキサゾリル、ジヒドロチアゾリル、ジヒドロイソチアゾリル、ジヒドロジオキシニル、テトラヒドロピラジニル、ジヒドロジチイニル、ジヒドロオキサジニル、ジヒドロチアジニル、ジヒドロオキサチイニル、ジヒドロジオキセピニル、テトラヒドロジアゼピニル、ジヒドロジチエピニル、テトラヒドロオキサゼピニル、テトラヒドロチアゼピニル、ジヒドロオキサチエピニルであり、ある態様としては、ジヒドロピロリル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロピリジル、テトラヒドロオキセピニルであり、さらにある態様としてはジヒドロピラニル、テトラヒドロピリジル、テトラヒドロオキセピニルである。別の態様としてはジヒドロフラニル、ジヒドロチオフェニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロピリジル、テトラヒドロオキセピニルであり、別の態様としてはジヒドロフラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロオキセピニル、又は2-オキサスピロ[3.5]ノネニルであり、別の態様としてはジヒドロピラニルであり、さらに別の態様としてはテトラヒドロピリ

ジルであり、また別の態様としてはテトラヒドロオキセピニルである。

[0046] 環Aが5～11員の部分不飽和ヘテロシクリルである場合、式（I）及び式（Ia）の部分構造である

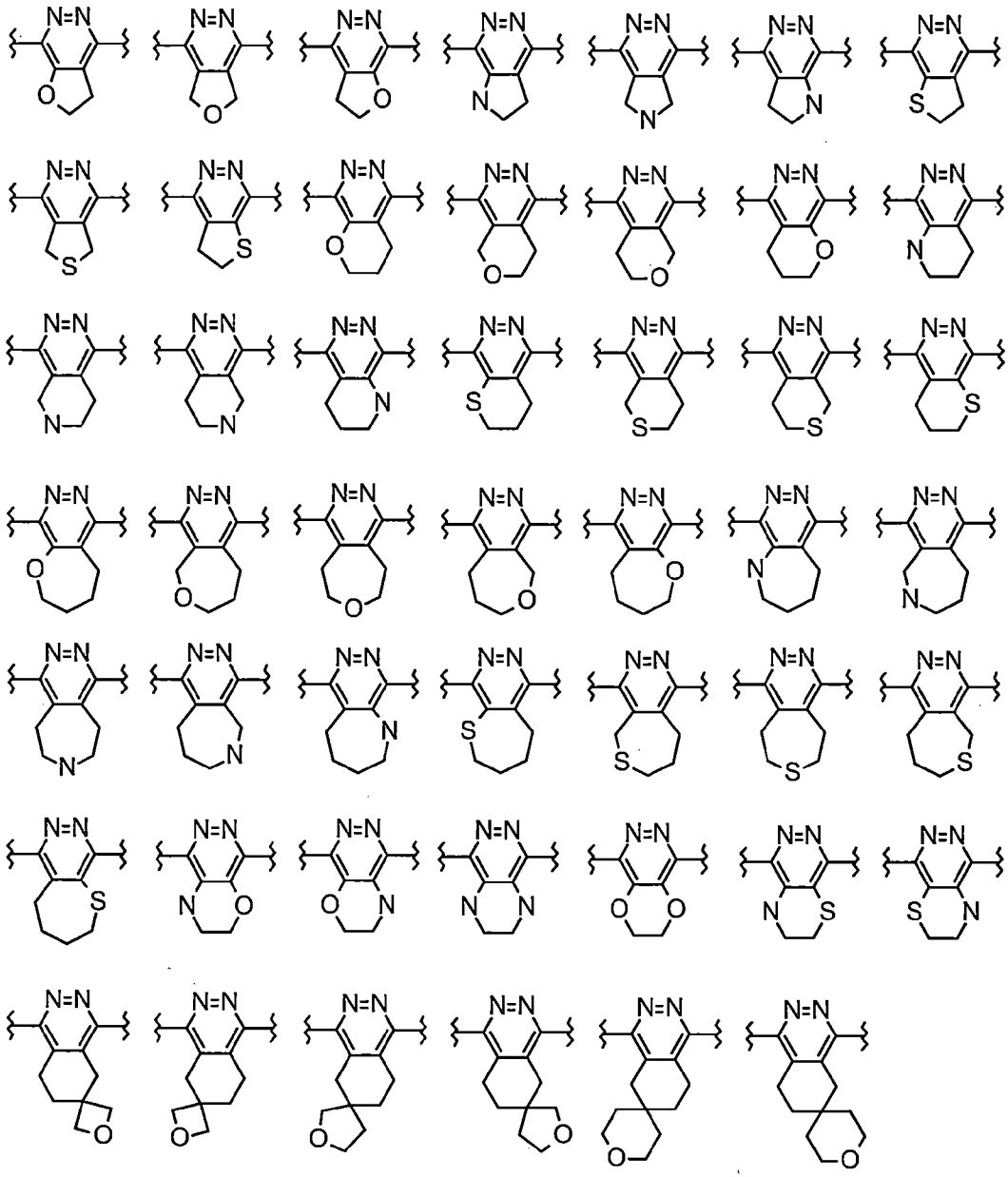
[0047] [化14-1]



において、当該5～11員の部分不飽和ヘテロシクリルはその二重結合部位でピリダジン環と縮合し、例えば以下の部分構造を形成するがこれに限られない。

[0048]

[化14-2]

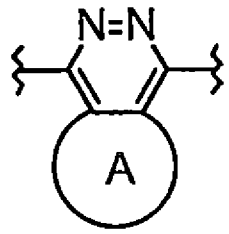


[0049] 「アリール」とは、C_{6-14}の単環～三環式芳香族炭化水素環基であり、C_{5-8}シクロアルケンとその二重結合部位で縮合した双環～三環式芳香族炭化水素環基を包含する。例えば、フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インデニル、フルオレニル等であり、ある態様としてはフェニルである。

[0050] 環Aがアリールである場合、式（I）及び式（Ia）の部分構造である

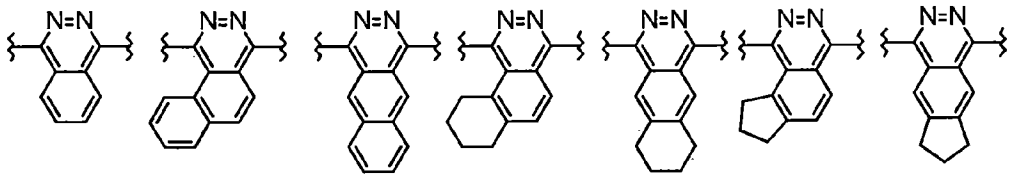
[0051]

[化15-1]



において、当該アリールはそのベンゼン環がピリダジン環と縮合し、例えば以下の部分構造を形成するがこれに限られない。

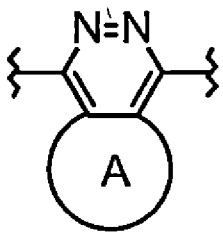
[0052] [化15-2]



[0053] 「ヘテロアリール」とは、酸素、硫黄及び窒素から選択されるヘテロ原子を1～4個含有する5～6員の芳香族炭化水素環基であり、例えば、ピロリル、フリル、チエニル、ピラゾリル、イミダゾリル、イソキサゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアジニル、テトラジニルが挙げられる。ある態様としてはチエニル又はピリジルであり、さらにある態様としてはピリジルであり、またある態様としてはチエニルである。

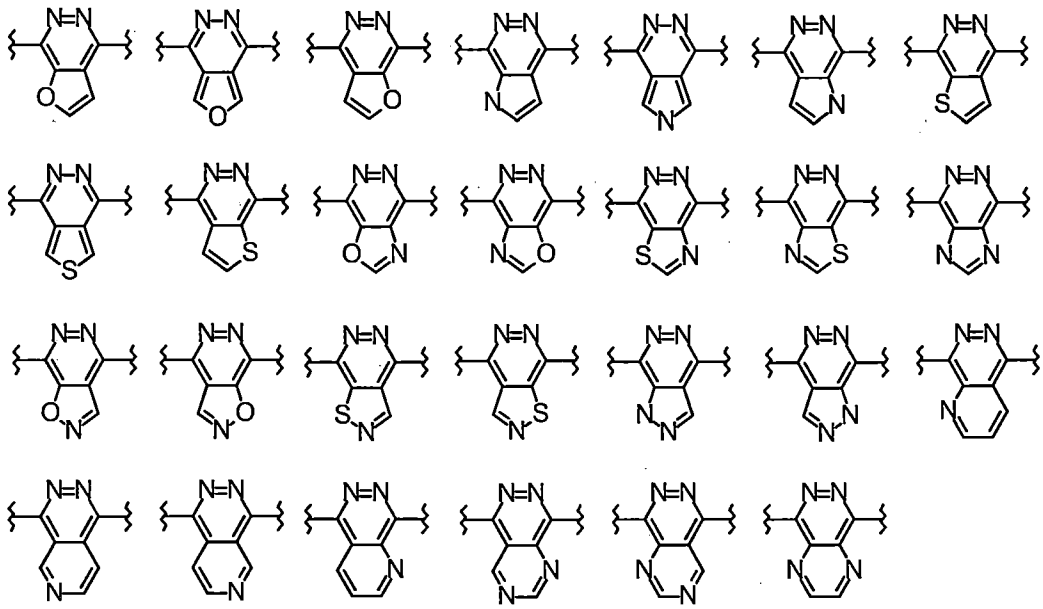
[0054] 環Aがヘテロアリールである場合、式（I）及び式（Ia）の部分構造である

[0055] [化16-1]



において、当該ヘテロアリールはピリダジン環と縮合し、例えば以下の部分構造を形成するがこれに限られない。

[0056] [化16-2]



[0057] 「ハロゲン」とは、F、Cl、Br又はIを意味する。ある態様としてはF又はClであり、さらにある態様としてはFであり、別の態様としてはClである。

[0058] 「ハロゲノC_{1-6}アルキル」とは、1個以上のハロゲンで置換された直鎖又は分枝状のC_{1-6}アルキル基である。例えば、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、トリフルオロプロピル、2-フルオロ-2-メチルプロピル、ジフルオロメチル、ジフルオロエチル、フルオロメチル又はクロロメチルが挙げられる。ある態様としてはジフルオロエチル、トリフルオロメチル又はジフルオロメチルであり、さらにある態様としてはトリフルオロメチル又はジフルオロメチルであり、またある態様としてはトリフルオロメチルであり、別の態様としてはジフルオロメチルである。

[0059] 本明細書において、「置換されていてもよい」とは、無置換、又は、「1個以上の置換基で置換されている」ことを意味する。置換は、当該基において通常水素が存在する位置であれば、どこであってもよい。

[0060] 組み合わせが具体的に記載されていなくても、1又は2以上の態様は、別の

態様に組み合わせることができる。

[0061] 本明細書において、「炎症性疾患及び／又は神経変性疾患」のある態様としては炎症性疾患及び神経変性疾患であり、さらにある態様としては炎症性疾患であり、またある態様としては神経変性疾患である。

[0062] 本明細書において、「炎症性疾患」とは、クリオピリン関連周期熱症候群(CAPS)、痛風及び偽痛風を含む自己炎症性疾患並びに非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)を含む疾患であるがこれらに限られない。ある態様としては、自己炎症性疾患であり、別の態様としてはCAPSであり、さらに別の態様としては痛風である。なお、「クリオピリン関連周期熱症候群(CAPS)」とは、家族性寒冷蕁麻疹(FCAS)、Muckle-Wells症候群(MWS)及び新生児期発症多臓器系炎症性疾患／慢性乳児神経皮膚関節症候群（NOMID/CINCA症候群）の疾患群からなる疾患である。

[0063] 本明細書において、「神経変性疾患」とは、パーキンソン病、多系統萎縮症及びレビー小体型認知症を含むα-シヌクレイノパチー；アルツハイマー病；筋委縮性側索硬化症；並びに多発性硬化症を含む疾患群であるがこれに限られない。ある態様としては、アルツハイマー病、多発性硬化症及び筋委縮性側索硬化症であり、さらにある態様としては多発性硬化症である。別の態様としては、α-シヌクレイノパチーであり、さらに別の態様としてはパーキンソン病であり、また別の態様としては多系統萎縮症であり、また別の態様としてはレビー小体型認知症である。

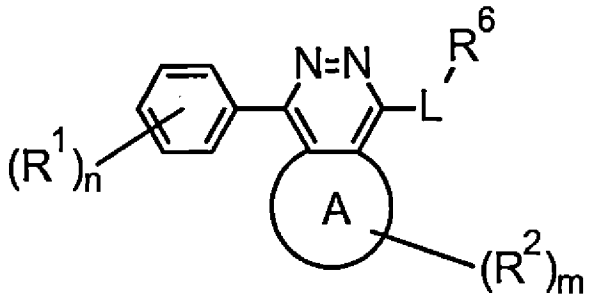
[0064] 本明細書において、「治療」とは、「治療目的の治療」および「予防目的の治療」の両方を含む。「治療目的の治療」とは、症状を緩和し、疾患経過を変化させ、寿命を延ばすこと等を意味し、「予防目的の治療」とは、疾患を発症するリスクのある被験者において疾患を発症する可能性を低下させることを意味する。「疾患を発症するリスクのある被験者」とは、一般集団よりも疾患を発症しやすい既知のリスク因子を有する個人を意味する。

[0065] 本発明における式（I）の化合物又はその塩のある態様を以下に示す。

（１－１） 式（I）の化合物又はその塩（n、mはそれぞれ置換基であるR^1、R

^{2}の数を表す。以下同じ。）。

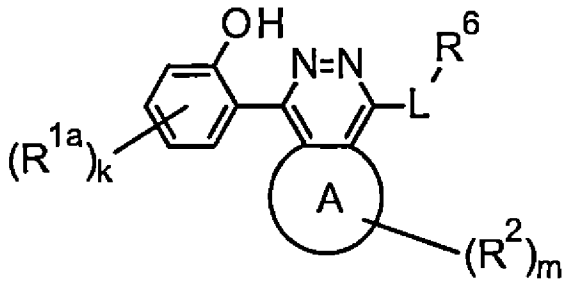
[0066] [化17]



(I)

[0067] ただし、環Aがアリール又はヘテロアリールの場合、式（I）は式（Ia）である（kは置換基であるR^{1a}の数を表す。以下同じ。）。

[0068] [化18]



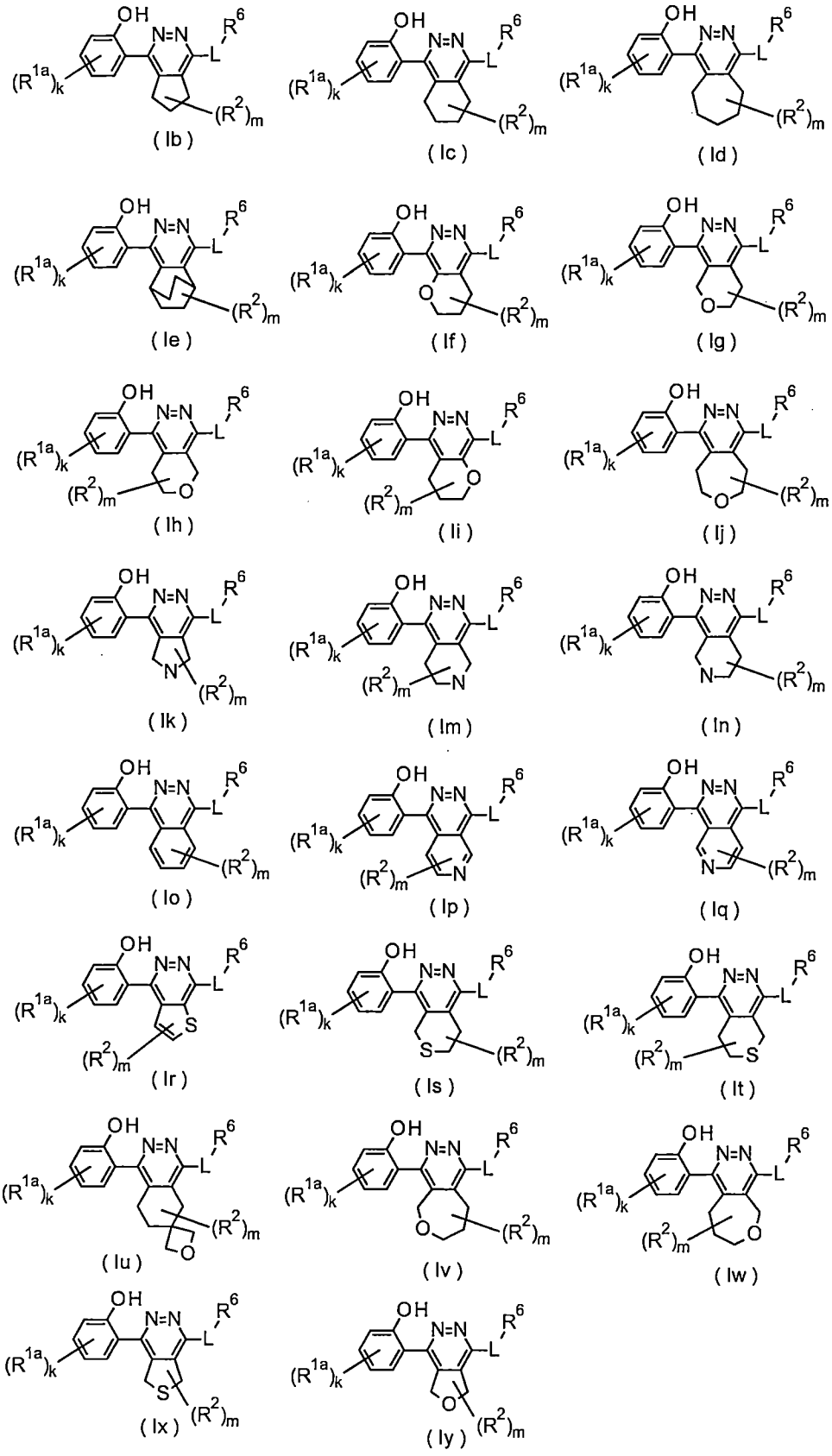
(Ia)

（１－２）式（Ia）の化合物又はその塩。

（１－３）式（Ib）、（Ic）、（Id）、（Ie）、（If）、（Ig）、（Ih）、（Ii）、（Ij）、（Ik）、（Im）、（In）、（Io）、（Ip）、（Iq）、（Ir）、（Is）、（It）、（Iu）、（Iv）、（Iw）、（Ix）又は（Iy）の化合物又はその塩。

[0069]

[化19]



（１－４）式（Ib）、（Ic）、（Id）、（Ie）、（If）、（Ig）、（Ih）、（Ii）、（Ij）、（Ik）、（Im）、（In）、（Is）、（It）、（Iu）、（Iv）、（Iw）、（Ix）又は（Iy）の化合物又はその塩。

（１－５）式（Ib）、（Ic）、（Id）、（If）、（Ig）、（Ih）、（Ii）、（Ij）、（Ik）、（Im）、（In）、（Is）、（It）、（Iv）、（Iw）、（Ix）又は（Iy）の化合物又はその塩。

（１－６）式（Ic）、（Ih）、（Ij）、（Im）、（Ix）又は（Iy）の化合物又はその塩。

（１－７）式（Ib）、（Ic）、（Id）、（Ie）、（If）、（Ig）、（Ih）、（Ii）、（Ij）、（Ik）、（Im）、（In）、（Io）、（Ip）、（Iq）又は（Ir）の化合物又はその塩。

（１－８）式（Ib）、（Ic）、（Id）、（Ie）、（If）、（Ig）、（Ih）、（Ii）、（Ij）、（Ik）、（Im）又は（In）の化合物又はその塩。

（１－９）式（Ib）、（Ic）、（Id）又は（Ie）の化合物又はその塩。

（１－１０）式（Ib）の化合物又はその塩。

（１－１１）式（Ic）の化合物又はその塩。

（１－１２）式（Id）の化合物又はその塩。

（１－１３）式（If）、（Ig）、（Ih）、（Ii）、（Ij）、（Ik）、（Im）又は（In）の化合物又はその塩。

（１－１４）式（If）、（Ig）、（Ih）、（Ii）又は（Ij）の化合物又はその塩。

（１－１５）式（Ig）、（Ih）又は（Ij）の化合物又はその塩。

（１－１６）式（Ig）の化合物又はその塩。

（１－１７）式（Ih）の化合物又はその塩。

（１－１８）式（Ij）の化合物又はその塩。

（１－１９）式（Ik）、（Im）又は（In）の化合物又はその塩。

（１－２０）式（Ik）の化合物又はその塩。

（１－２１）式（Im）の化合物又はその塩。

（１－２２）式（In）の化合物又はその塩。

（１－２３）式（Io）、（Ip）、（Iq）又は（Ir）の化合物又はその塩。

（１－２４）式（Io）の化合物又はその塩。

（１－２５）式（Ip）の化合物又はその塩。

（１－２６）式（Iq）の化合物又はその塩。

（１－２７）式（Ir）の化合物又はその塩。

（１－２８）式（Ic）、（Ig）、（Ih）、（Ij）又は（Im）の化合物又はその塩。

（１－２９）式（Ic）、（Ih）、（Ij）又は（Im）の化合物又はその塩。

（１－３０）式（Ic）又は式（Ih）の化合物又はその塩。

（１－３１）式（Ix）の化合物又はその塩。

（１－３２）式（Iy）の化合物又はその塩。

（１－３３）式（If）、（Ig）、（Ih）、（Ii）、（Ij）、（Ik）、（Im）、（In）、（Is）、（It）、（Iu）、（Iv）、（Iw）、（Ix）又は（Iy）の化合物又はその塩。

（１－３４）式（If）、（Ig）、（Ih）、（Ii）、（Ij）、（Iu）、（Iv）、（Iw）、又は（Iy）の化合物又はその塩。

（１－３５）式（Ih）、（Ij）、（Im）、（Ix）又は（Iy）の化合物又はその塩。

（１－３６）式（If）、（Ig）、（Ih）、（Ii）、（Ij）、（Iv）、（Iw）、又は（Iy）の化合物又はその塩。

[0070] （２－１）環AがC_{5-8}シクロアルケニル、5～11員の部分不飽和ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリールである化合物又はその塩。ただし、環Aがアリール又はヘテロアリールの場合、式（I）が式（Ia）であり、R^{1a}が同一又は互いに異なって、C_{1-6}アルキル、ハロゲノC_{1-6}アルキル、C_{3-8}シクロアルキル、ハロゲン、シアノ、-O-C_{1-6}アルキル、-O-ハロゲノC_{1-6}アルキル、又は-O-C_{3-8}シクロアルキルであり、kが0～3の整数である。

（２－２）環AがC_{5-8}シクロアルケニル、5～8員の部分不飽和ヘテロシクリル、

アリール又はヘテロアリールである化合物又はその塩。ただし、環Aがアリール又はヘテロアリールの場合、式（I）が式（Ia）であり、R^{1a}が同一又は互いに異なって、C_{1-6}アルキル、ハロゲノC_{1-6}アルキル、C_{3-8}シクロアルキル、ハロゲン、シアノ、-O-C_{1-6}アルキル、-O-ハロゲノC_{1-6}アルキル、又は-O-C_{3-8}シクロアルキルであり、kが0～3の整数である。

（２－３）環AがC_{5-8}シクロアルケニル又は5～8員の部分不飽和ヘテロシクリルである化合物又はその塩。

（２－４）環AがC_{5-8}シクロアルケニルである化合物又はその塩。

（２－５）環Aが5～8員の部分不飽和ヘテロシクリルである化合物又はその塩。

（２－６）環AがC_{5-8}シクロアルケニル、5～11員の部分不飽和ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリールである化合物又はその塩。ただし、環Aがアリール又はヘテロアリールの場合、式（I）が式（Ia）であり、R^{1a}が同一又は互いに異なって、C_{1-6}アルキル、ハロゲノC_{1-6}アルキル、C_{3-8}シクロアルキル、ハロゲン、-O-C_{1-6}アルキル、又は-O-ハロゲノC_{1-6}アルキルであり、kが0～2の整数である。

（２－７）環AがC_{5-8}シクロアルケニル又は5～11員の部分不飽和ヘテロシクリルである化合物又はその塩。

（２－８）環Aがアリール又はヘテロアリールである化合物又はその塩。ただし、式（I）が式（Ia）であり、R^{1a}が同一又は互いに異なって、C_{1-6}アルキル、ハロゲノC_{1-6}アルキル、C_{3-8}シクロアルキル、ハロゲン、シアノ、-O-C_{1-6}アルキル、-O-ハロゲノC_{1-6}アルキル、又は-O-C_{3-8}シクロアルキルであり、kが0～3の整数である。

（２－９）環Aがアリールである化合物又はその塩。ただし、式（I）が式（Ia）であり、R^{1a}が同一又は互いに異なって、C_{1-6}アルキル、ハロゲノC_{1-6}アルキル、C_{3-8}シクロアルキル、ハロゲン、シアノ、-O-C_{1-6}アルキル、-O-ハロゲノC_{1-6}アルキル、又は-O-C_{3-8}シクロアルキルであり、kが0～3の整数である。

（２－１０）環Aがヘテロアリールである化合物又はその塩。ただし、式（I

）が式（Ia）であり、R^{1a}が同一又は互いに異なって、C_{1-6}アルキル、ハロゲノC_{1-6}アルキル、C_{3-8}シクロアルキル、ハロゲン、シアノ、-O-C_{1-6}アルキル、-O-ハロゲノC_{1-6}アルキル、又は-O-C_{3-8}シクロアルキルであり、kが0～3の整数である。

（２－１１）環Aが5～11員の部分不飽和ヘテロシクリルである化合物又はその塩。

[0071] （３－１）R^1が同一又は互いに異なって、OH、C_{1-6}アルキル、ハロゲノC_{1-6}アルキル、C_{3-8}シクロアルキル、ハロゲン、シアノ、-O-C_{1-6}アルキル、-O-ハロゲノC_{1-6}アルキル、又は-O-C_{3-8}シクロアルキルである化合物又はその塩。

（３－２）R^1が同一又は互いに異なって、OH、C_{1-6}アルキル、ハロゲノC_{1-6}アルキル、C_{3-8}シクロアルキル、ハロゲン、-O-C_{1-6}アルキル、又は-O-ハロゲノC_{1-6}アルキルである化合物又はその塩。

[0072] （４－１）R^{1a}が同一又は互いに異なって、C_{1-6}アルキル、ハロゲノC_{1-6}アルキル、C_{3-8}シクロアルキル、ハロゲン、シアノ、-O-C_{1-6}アルキル、-O-ハロゲノC_{1-6}アルキル、又は-O-C_{3-8}シクロアルキルである化合物又はその塩。

（４－２）R^{1a}が同一又は互いに異なって、C_{1-6}アルキル、ハロゲノC_{1-6}アルキル、C_{3-8}シクロアルキル、ハロゲン、-O-C_{1-6}アルキル、又は-O-ハロゲノC_{1-6}アルキルである化合物又はその塩。

（４－３）R^{1a}が同一又は互いに異なって、ハロゲノC_{1-6}アルキル、ハロゲン、又は-O-ハロゲノC_{1-6}アルキルである化合物又はその塩。

（４－４）R^{1a}がハロゲノC_{1-6}アルキルである化合物又はその塩。

（４－５）R^{1a}がハロゲンである化合物又はその塩。

（４－６）R^{1a}が-O-ハロゲノC_{1-6}アルキルである化合物又はその塩。

（４－７）R^{1a}がC_{1-6}アルキルである化合物又はその塩。

（４－８）R^{1a}がC_{3-8}シクロアルキルである化合物又はその塩。

（４－９）R^{1a}が-O-C_{1-6}アルキルである化合物又はその塩。

[0073] （５－１）R^2が同一又は互いに異なって、C_{1-6}アルキル、-C_{1-6}アルキレン-アリール、C_{3-8}シクロアルキル、ハロゲン、-O-C_{1-6}アルキル、-O-ハロゲノC_{1-6}アル

キル、オキソ、-C(O)-C_{1-6}アルキル、又は-$S(O)_2$-C_{1-6}アルキルである化合物又はその塩。

（５－２）R^2が同一又は互いに異なって、C_{1-6}アルキル、-C_{1-6}アルキレン-アリール、C_{3-8}シクロアルキル、ハロゲン、-O-C_{1-6}アルキル、-O-ハロゲノC_{1-6}アルキル、-C(O)-C_{1-6}アルキル、又は-$S(O)_2$-C_{1-6}アルキルである化合物又はその塩。

（５－３）R^2が同一又は互いに異なって、C_{1-6}アルキル、-C_{1-6}アルキレン-アリール、オキソ、-C(O)-C_{1-6}アルキル、又は-$S(O)_2$-C_{1-6}アルキルである化合物又はその塩。

（５－４）R^2が同一又は互いに異なって、C_{1-6}アルキル、-C_{1-6}アルキレン-アリール、-C(O)-C_{1-6}アルキル、又は-$S(O)_2$-C_{1-6}アルキルである化合物又はその塩。

（５－５）R^2が同一又は互いに異なって、C_{1-6}アルキル、オキソ、-C(O)-C_{1-6}アルキル、又は-$S(O)_2$-C_{1-6}アルキルである化合物又はその塩。

（５－６）R^2が同一又は互いに異なって、C_{1-6}アルキル、-C(O)-C_{1-6}アルキル、又は-$S(O)_2$-C_{1-6}アルキルである化合物又はその塩。

（５－７）R^2がC_{1-6}アルキルである化合物又はその塩。

（５－８）R^2が-C(O)-C_{1-6}アルキルである化合物又はその塩。

（５－９）R^2が-$S(O)_2$-C_{1-6}アルキルである化合物又はその塩。

（５－１０）R^2がオキソである化合物又はその塩。

[0074] （６－１）Lが-NR^3-、-O-又は-CR^4R^5-である化合物又はその塩。

（６－２）Lが-NR^3-、又は-O-である化合物又はその塩。

（６－３）Lが-NR^3-である化合物又はその塩。

（６－４）Lが-O-である化合物又はその塩。

（６－５）Lが-CR^4R^5-である化合物又はその塩。

[0075] （７－１）R^3がH又はC_{1-6}アルキルである化合物又はその塩。

（７－２）R^3がHである化合物又はその塩。

（７－３）R^3がC_{1-6}アルキルである化合物又はその塩。

[0076] （８－１）R^4及びR^5が同一又は互いに異なってH又はC_{1-6}アルキルである化合物又はその塩。

（８－２）R^4及びR^5が共にHである化合物又はその塩。

（８－３）R^4及びR^5が共にC_{1-6}アルキルである化合物又はその塩。

[0077] （９－１）R^6が1～4個の同一の又は互いに異なるR^7で置換されているC_{1-6}アルキル、-C_{1-6}アルキレン-(1～4個の同一の又は互いに異なるR^8で置換されていてもよいC_{3-8}シクロアルキル)、-C_{1-6}アルキレン-(1～4個の同一の又は互いに異なるR^9で置換されていてもよい4～7員の飽和ヘテロシクリル)、1～4個の同一の又は互いに異なるR^{10}で置換されていてもよいC_{3-8}シクロアルキル、又は1～4個の同一の又は互いに異なるR^{11}で置換されていてもよい4～7員の飽和ヘテロシクリルである化合物又はその塩。

（９－２）R^6が-C_{1-6}アルキレン-(1～4個の同一の又は互いに異なるR^8で置換されていてもよいC_{3-8}シクロアルキル)、-C_{1-6}アルキレン-(1～4個の同一の又は互いに異なるR^9で置換されていてもよい4～7員の飽和ヘテロシクリル)、1～4個の同一の又は互いに異なるR^{10}で置換されていてもよいC_{3-8}シクロアルキル、又は1～4個の同一の又は互いに異なるR^{11}で置換されていてもよい4～7員の飽和ヘテロシクリルである化合物又はその塩。

（９－３）R^6が1個のR^7で置換されているC_{1-6}アルキル、-C_{1-6}アルキレン-(1個のR^8で置換されていてもよいC_{3-8}シクロアルキル)、-C_{1-6}アルキレン-(4～7員の飽和ヘテロシクリル)、1～2個の同一の又は互いに異なるR^{10}で置換されていてもよいC_{3-8}シクロアルキル、又は1～2個の同一の又は互いに異なるR^{11}で置換されていてもよい4～7員の飽和ヘテロシクリルである化合物又はその塩。

（９－４）R^6が1～4個の同一の又は互いに異なるR^{10}で置換されていてもよいC_{3-8}シクロアルキル、又は1～4個の同一の又は互いに異なるR^{11}で置換されていてもよい4～7員の飽和ヘテロシクリルである化合物又はその塩。

（９－５）R^6が1～4個の同一の又は互いに異なるR^7で置換されているC_{1-6}アルキルである化合物又はその塩。

（９－６）R^6が1～3個の同一の又は互いに異なるR^7で置換されているC_{1-6}アルキ

ルである化合物又はその塩。

（９－７）R^6が1～2個の同一の又は互いに異なるR^7で置換されているC_{1-6}アルキルである化合物又はその塩。

（９－８）R^6が1個のR^7で置換されているC_{1-6}アルキルである化合物又はその塩。

（９－９）R^6が-C_{1-6}アルキレン-(1～4個の同一の又は互いに異なるR^8で置換されていてもよいC_{3-8}シクロアルキル)である化合物又はその塩。

（９－１０）R^6が-C_{1-6}アルキレン-(1～3個の同一の又は互いに異なるR^8で置換されていてもよいC_{3-8}シクロアルキル)である化合物又はその塩。

（９－１１）R^6が-C_{1-6}アルキレン-(1～2個の同一の又は互いに異なるR^8で置換されていてもよいC_{3-8}シクロアルキル)である化合物又はその塩。

（９－１２）R^6が-C_{1-6}アルキレン-(1個のR^8で置換されていてもよいC_{3-8}シクロアルキル)である化合物又はその塩。

（９－１３）R^6が-C_{1-6}アルキレン-C_{3-8}シクロアルキルである化合物又はその塩。

（９－１４）R^6が-C_{1-6}アルキレン-(1～4個の同一の又は互いに異なるR^9で置換されていてもよい4～7員の飽和ヘテロシクリル)である化合物又はその塩。

（９－１５）R^6が-C_{1-6}アルキレン-(1～3個の同一の又は互いに異なるR^9で置換されていてもよい4～7員の飽和ヘテロシクリル)である化合物又はその塩。

（９－１６）R^6が-C_{1-6}アルキレン-(1～2個の同一の又は互いに異なるR^9で置換されていてもよい4～7員の飽和ヘテロシクリル)である化合物又はその塩。

（９－１７）R^6が-C_{1-6}アルキレン-(1個のR^9で置換されていてもよい4～7員の飽和ヘテロシクリル)である化合物又はその塩。

（９－１８）R^6が-C_{1-6}アルキレン-(4～7員の飽和ヘテロシクリル)である化合物又はその塩。

（９－１９）R^6が1～4個の同一の又は互いに異なるR^{10}で置換されていてもよいC_{3-8}シクロアルキルである化合物又はその塩。

（９－２０）R^6が1～3個の同一の又は互いに異なるR^{10}で置換されていてもよい

C_{3-8}シクロアルキルである化合物又はその塩。

（９－２１）R^6が1～2個の同一の又は互いに異なるR^{10}で置換されていてもよいC_{3-8}シクロアルキルである化合物又はその塩。

（９－２２）R^6が1個のR^{10}で置換されていてもよいC_{3-8}シクロアルキルである化合物又はその塩。

（９－２３）R^6がC_{3-8}シクロアルキルである化合物又はその塩。

（９－２４）R^6が1～4個の同一の又は互いに異なるR^{11}で置換されていてもよい4～7員の飽和ヘテロシクリルである化合物又はその塩。

（９－２５）R^6が1～3個の同一の又は互いに異なるR^{11}で置換されていてもよい4～7員の飽和ヘテロシクリルである化合物又はその塩。

（９－２６）R^6が1～2個の同一の又は互いに異なるR^{11}で置換されていてもよい4～7員の飽和ヘテロシクリルである化合物又はその塩。

（９－２７）R^6が1個のR^{11}で置換されていてもよい4～7員の飽和ヘテロシクリルである化合物又はその塩。

（９－２８）R^6が4～7員の飽和ヘテロシクリルである化合物又はその塩。

（９－２９）R^6が1個のR^7で置換されているC_{1-6}アルキル、1～2個の同一の又は互いに異なるR^{10}で置換されていてもよいC_{3-8}シクロアルキル、又は1～2個の同一の又は互いに異なるR^{11}で置換されていてもよい4～7員の飽和ヘテロシクリルである化合物又はその塩。

（９－３０）R^6が1～2個の同一の又は互いに異なるR^{10}で置換されていてもよいC_{3-8}シクロアルキル、又は1～2個の同一の又は互いに異なるR^{11}で置換されていてもよい4～7員の飽和ヘテロシクリルである化合物又はその塩。

（９－３１）R^6が1個のR^{10}で置換されていてもよいC_{3-8}シクロアルキル、又は1個のR^{11}で置換されていてもよい4～7員の飽和ヘテロシクリルである化合物又はその塩。

[0078] （１０－１）R^7が$-OR^{12}$、$-NR^{13}R^{14}$、ハロゲン、又はシアノである化合物又はその塩。

（１０－２）R^7が$-OR^{12}$、又は$-NR^{13}R^{14}$である化合物又はその塩。

（１０－３）R^7が$-OR^{12}$である化合物又はその塩。

（１０－４）R^7が$-NR^{13}R^{14}$である化合物又はその塩。

（１０－５）R^7がハロゲンである化合物又はその塩。

（１０－６）R^7がシアノである化合物又はその塩。

[0079] （１１－１）R^8がC_{1-6}アルキル、ハロゲノC_{1-6}アルキル、C_{3-8}シクロアルキル、$-OR^{12}$、$-NR^{13}R^{14}$、$-C_{1-6}$アルキレン$-OR^{12}$、$-C_{1-6}$アルキレン$-NR^{13}R^{14}$、ハロゲン、又はシアノである化合物又はその塩。

（１１－２）R^8が$-OR^{12}$、$-NR^{13}R^{14}$、$-C_{1-6}$アルキレン$-OR^{12}$、$-C_{1-6}$アルキレン$-NR^{13}R^{14}$である化合物又はその塩。

（１１－３）R^8がC_{1-6}アルキル、$-OR^{12}$、$-NR^{13}R^{14}$、$-C_{1-6}$アルキレン$-OR^{12}$、ハロゲン、又はシアノである化合物又はその塩。

（１１－４）R^8が$-OR^{12}$、$-C_{1-6}$アルキレン$-OR^{12}$である化合物又はその塩。

（１１－５）R^8が$-OR^{12}$である化合物又はその塩。

（１１－６）R^8が$-C_{1-6}$アルキレン$-OR^{12}$である化合物又はその塩。

[0080] （１２－１）R^9がC_{1-6}アルキル、ハロゲノC_{1-6}アルキル、C_{3-8}シクロアルキル、4～7員の飽和ヘテロシクリル、$-OR^{12}$、$-NR^{13}R^{14}$、$-C_{1-6}$アルキレン$-OR^{12}$、$-C_{1-6}$アルキレン$-NR^{13}R^{14}$、ハロゲン、シアノ、オキソ、$-C(O)-C_{1-6}$アルキル、又は$-S(O)_2-C_{1-6}$アルキルである化合物又はその塩。

（１２－２）R^9がC_{1-6}アルキル、ハロゲノC_{1-6}アルキル、C_{3-8}シクロアルキル、4～7員の飽和ヘテロシクリル、$-OR^{12}$、オキソ、又は$-C(O)-C_{1-6}$アルキルである化合物又はその塩。

[0081] （１３－１）R^{10}がC_{1-6}アルキル、ハロゲノC_{1-6}アルキル、C_{3-8}シクロアルキル、$-OR^{12}$、$-NR^{13}R^{14}$、$-C_{1-6}$アルキレン$-OR^{12}$、$-C_{1-6}$アルキレン$-NR^{13}R^{14}$、ハロゲン、又はシアノである化合物又はその塩。

（１３－２）R^{10}がC_{1-6}アルキル、$-OR^{12}$、$-NR^{13}R^{14}$、$-C_{1-6}$アルキレン$-OR^{12}$、ハロゲン、又はシアノである化合物又はその塩。

（１３－３）R^{10}がC_{1-6}アルキル、又は$-OR^{12}$である化合物又はその塩。

（１３－４）R^{10}がC_{1-6}アルキルである化合物又はその塩。

（１３－５）R^{10}が$-OR^{12}$である化合物又はその塩。

（１３－６）R^{10}が$-NR^{13}R^{14}$である化合物又はその塩。

（１３－７）R^{10}が$-C_{1-6}$アルキレン$-OR^{12}$である化合物又はその塩。

（１３－８）R^{10}がハロゲンである化合物又はその塩。

（１３－９）R^{10}がシアノである化合物又はその塩。

（１３－１０）R^{10}がC_{1-6}アルキル、$-OR^{12}$、$-NR^{13}R^{14}$、又はシアノである化合物又はその塩。

（１３－１１）R^{10}がC_{1-6}アルキル、$-OR^{12}$、又はシアノである化合物又はその塩。

（１３－１２）R^{10}がC_{1-6}アルキル、$-OR^{12}$、$-NR^{13}R^{14}$、$-C_{1-6}$アルキレン$-OR^{12}$、又はシアノである化合物又はその塩。

[0082] （１４－１）R^{11}がC_{1-6}アルキル、ハロゲノC_{1-6}アルキル、C_{3-8}シクロアルキル、4～7員の飽和ヘテロシクリル、$-OR^{12}$、$-NR^{13}R^{14}$、$-C_{1-6}$アルキレン$-OR^{12}$、$-C_{1-6}$アルキレン$-NR^{13}R^{14}$、ハロゲン、シアノ、オキソ、$-C(O)-C_{1-6}$アルキル、又は$-S(O)_2-C_{1-6}$アルキルである化合物又はその塩。

（１４－２）R^{11}がC_{1-6}アルキル、C_{3-8}シクロアルキル、4～7員の飽和ヘテロシクリル、$-OR^{12}$、オキソ、又は$-C(O)-C_{1-6}$アルキルである化合物又はその塩。

（１４－３）R^{11}がC_{1-6}アルキルである化合物又はその塩。

（１４－４）R^{11}がC_{3-8}シクロアルキルである化合物又はその塩。

（１４－５）R^{11}が4～7員の飽和ヘテロシクリルである化合物又はその塩。

（１４－６）R^{11}が$-OR^{12}$である化合物又はその塩。

（１４－７）R^{11}がオキソである化合物又はその塩。

（１４－８）R^{11}が$-C(O)-C_{1-6}$アルキルである化合物又はその塩。

（１４－９）R^{11}がC_{1-6}アルキル、ハロゲノC_{1-6}アルキル、C_{3-8}シクロアルキル、4～7員の飽和ヘテロシクリル、$-OR^{12}$、オキソ、又は$-C(O)-C_{1-6}$アルキルである化合物又はその塩。

（１４－１０）R^{11}がC_{1-6}アルキル又は$-OR^{12}$である化合物又はその塩。

（１４－１１）R^{11}がC_{1-6}アルキル、ハロゲノC_{1-6}アルキル、C_{3-8}シクロアルキル

、-OR^{12}、又は-C(O)-C_{1-6}アルキルである化合物又はその塩。

[0083] （１５－１）R^{12}がH、又はC_{1-6}アルキルである化合物又はその塩。

（１５－２）R^{12}がHである化合物又はその塩。

（１５－３）R^{12}がC_{1-6}アルキルである化合物又はその塩。

[0084] （１６－１）R^{13}及びR^{14}が同一又は互いに異なって、H、C_{1-6}アルキル、又は-C(O)-C_{1-6}アルキルである化合物又はその塩。

（１６－２）R^{13}及びR^{14}が同一又は互いに異なって、H、又はC_{1-6}アルキルである化合物又はその塩。

（１６－３）R^{13}及びR^{14}が共にHである化合物又はその塩。

（１６－４）R^{13}及びR^{14}が共にHであるか、又は、R^{13}が-C(O)-C_{1-6}アルキルであり、R^{14}がHである化合物又はその塩。

（１６－５）R^{13}が-C(O)-C_{1-6}アルキルであり、R^{14}がHである化合物又はその塩。

[0085] （１７－１）nが1～4の整数である化合物又はその塩。

（１７－２）nが1～3の整数である化合物又はその塩。

（１７－３）nが1又は2である化合物又はその塩。

（１７－４）nが2である化合物又はその塩。

（１７－５）nが1である化合物又はその塩。

[0086] （１８－１）mが0～3の整数である化合物又はその塩。

（１８－２）mが0～2の整数である化合物又はその塩。

（１８－３）mが0又は1である化合物又はその塩。

（１８－４）mが1である化合物又はその塩。

（１８－５）mが0である化合物又はその塩。

[0087] （１９－１）kが0～3の整数である化合物又はその塩。

（１９－２）kが0～2の整数である化合物又はその塩。

（１９－３）kが0又は1である化合物又はその塩。

（１９－４）kが1である化合物又はその塩。

（１９－５）kが0である化合物又はその塩。

（１９－６）kが1又は2である化合物又はその塩。

[0088] （２０）上記（１－１）～（１９－６）に記載の基の態様のうち、互いに矛盾しない二以上の組み合わせである化合物又はその塩。例えば以下の組み合わせが挙げられるがこれに限られない。

（２０－１）前記（１－１）、（２－２）、（３－１）、（４－１）、（５－２）、（６－１）、（７－１）、（８－１）、（９－１）、（１０－１）、（１１－１）、（１２－１）、（１３－１）、（１４－１）、（１５－１）、（１６－１）、（１７－１）、（１８－１）、及び（１９－１）の組み合わせである化合物又はその塩。

（２０－２）前記（１－２）、（２－２）、（４－１）、（５－２）、（６－１）、（７－１）、（８－１）、（９－１）、（１０－１）、（１１－１）、（１２－１）、（１３－１）、（１４－１）、（１５－１）、（１６－１）、（１８－１）、及び（１９－１）の組み合わせである化合物又はその塩。

（２０－３）前記（１－２）、（２－３）、（４－１）、（５－２）、（６－１）、（７－１）、（８－１）、（９－１）、（１０－１）、（１１－１）、（１２－１）、（１３－１）、（１４－１）、（１５－１）、（１６－１）、（１８－１）、及び（１９－１）の組み合わせである化合物又はその塩。

（２０－４）前記（１－２）、（２－６）、（４－２）、（５－５）、（６－１）、（７－２）、（８－２）、（９－３）、（１０－２）、（１１－３）、（１２－２）、（１３－２）、（１４－９）、（１５－２）、（１６－４）、（１８－２）、及び（１９－２）の組み合わせである化合物又はその塩。

（２０－５）前記（１－２）、（２－７）、（４－２）、（５－５）、（６－３）、（７－２）、（９－２９）、（１０－２）、（１３－２）、（１４－９）、（１５－２）、（１６－４）、（１８－２）、及び（１９－２）の組み合わせである化合物又はその塩。

（２０－６）前記（１－２）、（２－３）、（４－３）、（５－７）、（６－３）、（７－２）、（９－３０）、（１３－３）、（１４－１０）、（１５－２）、（１８－３）、及び（１９－６）の組み合わせである化合物又はその塩。

（２０－７）前記（１－２）、（２－１１）、（４－２）、（５－５）、（６－３）、（７－２）、（９－２９）、（１０－２）、（１３－２）、（１４－９）、（１５－２）、（１６－４）、（１８－２）、及び（１９－２）の組み合わせである化合物又はその塩。

（２０－８）前記（１－３４）、（４－２）、（５－５）、（６－３）、（７－２）、（９－２９）、（１０－２）、（１３－２）、（１４－１０）、（１５－２）、（１６－４）、（１８－５）、及び（１９－２）の組み合わせである化合物又はその塩。

（２０－９）前記（１－１７）、（４－２）、（６－３）、（７－２）、（９－２９）、（１０－２）、（１３－１１）、（１４－１０）、（１５－２）、（１６－５）、（１８－５）、及び（１９－２）の組み合わせである化合物又はその塩。

（２０－１０）前記（１－６）、（４－３）、（５－７）、（６－３）、（７－２）、（９－３１）、（１３－５）、（１４－３）、（１５－２）、（１８－３）、及び（１９－４）の組み合わせである化合物又はその塩。

（２０－１１）前記（１－３５）、（４－３）、（５－７）、（６－３）、（７－２）、（９－３１）、（１３－５）、（１４－３）、（１５－２）、（１８－３）、及び（１９－４）の組み合わせである化合物又はその塩。

（２０－１２）前記（１－７）、（４－２）、（５－４）、（６－１）、（７－２）、（８－２）、（９－３）、（１０－２）、（１１－４）、（１３－２）、（１４－２）、（１５－２）、（１６－４）、（１８－３）、及び（１９－２）の組み合わせである化合物又はその塩。

（２０－１３）前記（１－２８）、（４－３）、（５－７）、（６－３）、（７－２）、（９－２２）、（１３－５）、（１５－２）、（１８－３）、

（１９－４）の組み合わせである化合物又はその塩。

（２０－１４）前記（１－１１）、（４－４）、（６－３）、（７－２）、（９－２２）、（１３－５）、（１５－２）、（１８－５）、及び（１９－４）の組み合わせである化合物又はその塩。

（２０－１５）前記（１－１７）、（４－４）、（６－３）、（７－２）、（９－２２）、（１３－５）、（１５－２）、（１８－５）、及び（１９－４）の組み合わせである化合物又はその塩。

（２０－１６）前記（１－１７）、（４－６）、（６－３）、（７－２）、（９－２２）、（１３－５）、（１５－２）、（１８－５）、及び（１９－４）の組み合わせである化合物又はその塩。

（２０－１７）前記（１－１１）、（４－６）、（６－３）、（７－２）、（９－２２）、（１３－５）、（１５－２）、（１８－５）、及び（１９－４）の組み合わせである化合物又はその塩。

（２０－１８）前記（１－２１）、（４－４）、（５－７）、（６－３）、（７－２）、（９－２２）、（１３－５）、（１５－２）、（１８－４）、及び（１９－４）の組み合わせである化合物又はその塩。

（２０－１９）前記（１－１８）、（４－４）、（６－３）、（７－２）、（９－２２）、（１３－５）、（１５－２）、（１８－５）、及び（１９－４）の組み合わせである化合物又はその塩。

（２０－２０）前記（１－１７）、（４－５）、（６－３）、（７－２）、（９－２２）、（１３－５）、（１５－２）、（１８－５）、及び（１９－４）の組み合わせである化合物又はその塩。

（２０－２１）前記（１－１６）、（４－４）、（６－３）、（７－２）、（９－２２）、（１３－５）、（１５－２）、（１８－５）、及び（１９－４）の組み合わせである化合物又はその塩。

（２０－２２）前記（１－１６）、（４－６）、（６－３）、（７－２）、（９－２２）、（１３－５）、（１５－２）、（１８－５）、及び（１９－４）の組み合わせである化合物又はその塩。

（２０－２３）前記（１－１６）、（４－５）、（６－３）、（７－２）、（９－２２）、（１３－５）、（１５－２）、（１８－５）、及び（１９－４）の組み合わせである化合物又はその塩。

（２０－２４）前記（１－３１）、（４－４）、（６－３）、（７－２）、（９－２２）、（１３－５）、（１５－２）、（１８－５）、及び（１９－４）の組み合わせである化合物又はその塩。

（２０－２５）前記（１－３２）、（４－４）、（６－３）、（７－２）、（９－２２）、（１３－５）、（１５－２）、（１８－５）、及び（１９－４）の組み合わせである化合物又はその塩。

（２０－２６）前記（１－１７）、（４－６）、（６－３）、（７－２）、（９－２７）、（１４－３）、（１８－５）、及び（１９－４）の組み合わせである化合物又はその塩。

[0089] 本発明に包含される具体的化合物の例として、以下の群から選択される化合物又はその塩が挙げられる。

2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-5,6,7,8-テトラヒドロフタラジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール、

2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール、

2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメトキシ)フェノール、

2-(4-{[(1R,2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール、

2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-5,6,8,9-テトラヒドロオキセピノ[4,5-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール、

5-クロロ-2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール、

2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-6-メチル-5,6,7,8-テ

トラヒドロピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール、

5-(ジフルオロメトキシ)-2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-5,6,7,8-テトラヒドロフタラジン-1-イル)フェノール、

5-(ジフルオロメトキシ)-2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール、

5-(ジフルオロメトキシ)-2-(4-{[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール、

2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール、及び

5-(ジフルオロメチル)-2-(4-{[(1R,3S)-3-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-5,7-ジヒドロフロ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール。

[0090] また、本発明に包含される具体的化合物のある態様として、以下の群から選択される化合物又はその塩が挙げられる。

2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-5,6,7,8-テトラヒドロフタラジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール、

2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール、

2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメトキシ)フェノール、

2-(4-{[(1R,2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール、

2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-5,6,8,9-テトラヒドロオキセピノ[4,5-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール、

5-クロロ-2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール、

2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-6-メチル-5,6,7,8-テ

トラヒドロピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール、

5-(ジフルオロメトキシ)-2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-5,6,7,8-テトラヒドロフタラジン-1-イル)フェノール、及び

5-(ジフルオロメトキシ)-2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール。

[0091] また、本発明に包含される具体的化合物のある態様として、以下の群から選択される化合物又はその塩が挙げられる。

2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール、

2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメトキシ)フェノール、

2-(4-{[(1R,2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール、

2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-5,6,8,9-テトラヒドロオキセピノ[4,5-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール、

5-クロロ-2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール、

2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-6-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール、

5-(ジフルオロメトキシ)-2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール、

5-(ジフルオロメトキシ)-2-(4-{[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール、

2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール、及び

5-(ジフルオロメチル)-2-(4-{[(1R,3S)-3-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-5,7-ジヒドロフロ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール。

[0092] また、本発明に包含される具体的化合物のある態様として、以下の群から選択される化合物又はその塩が挙げられる。

2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール、

2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメトキシ)フェノール、

2-(4-{[(1R,2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール、

2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-5,6,8,9-テトラヒドロオキセピノ[4,5-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール、

5-クロロ-2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール、

5-(ジフルオロメトキシ)-2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール、

5-(ジフルオロメトキシ)-2-(4-{[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール、及び

5-(ジフルオロメチル)-2-(4-{[(1R,3S)-3-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-5,7-ジヒドロフロ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール。

[0093] また、本発明に包含される具体的化合物のある態様として、以下の群から選択される化合物又はその塩が挙げられる。

2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール、

2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメトキシ)フェノール、

2-(4-{[(1R,2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-5H-ピ

ラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール、
5-クロロ-2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール、
5-(ジフルオロメトキシ)-2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール、及び
5-(ジフルオロメトキシ)-2-(4-{[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール。

[0094] 本発明に包含される具体的化合物の例として、以下の化合物が挙げられる。

2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-5,6,7,8-テトラヒドロフタラジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール一塩酸塩、
2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール一塩酸塩、
2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメトキシ)フェノール一塩酸塩、及び
5-(ジフルオロメトキシ)-2-(4-{[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール二塩酸塩。

[0095] また、本発明に包含される具体的化合物のある態様として、以下の化合物が挙げられる。

2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール一塩酸塩、
2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメトキシ)フェノール一塩酸塩、及び
5-(ジフルオロメトキシ)-2-(4-{[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]アミノ}-

7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール二塩酸塩。

[0096] 式（I）の化合物には、置換基の種類によって、互変異性体や幾何異性体が存在しうる。本明細書中、式（I）の化合物又はその塩が異性体の一形態のみで記載されることがあるが、本発明は、それ以外の異性体も包含し、異性体の分離されたもの、あるいはそれらの混合物も包含する。

[0097] また、式（I）の化合物又はその塩は、不斉中心又は軸不斉を有する場合があり、これに基づくエナンチオマー（光学異性体)が存在しうる。式（I）の化合物又はその塩は、単離された個々の(R)体、(S)体などのエナンチオマー、それらの混合物（ラセミ混合物又はラセミでない混合物を含む）のいずれも包含する。ある態様では、エナンチオマーは、「立体化学的に純粋」である。「立体化学的に純粋」とは、当業者が、実質的に立体化学的に純粋と認識できる程度の純度をいう。別の態様としては、エナンチオマーは、例えば、90％ee（enantiomeric excess）以上、95％ee以上、98％ee以上、99％ee以上の立体化学的純度を持つ化合物である。

[0098] さらに、本発明は、式（I）で示される化合物の製薬学的に許容されるプロドラッグも包含する。製薬学的に許容されるプロドラッグとは、加溶媒分解により又は生理学的条件下で、アミノ基、水酸基、カルボキシル基等に変換されうる基を有する化合物である。プロドラッグを形成する基としては、例えば、Prog. Med., 5, 2157-2161(1985)や、「医薬品の開発」（廣川書店、1990年）第7巻　分子設計163-198に記載の基が挙げられる。

[0099] また、式（I）の化合物の塩とは、式（I）の化合物の製薬学的に許容される塩であり、置換基の種類によって、酸付加塩又は塩基との塩を形成する場合がある。具体的には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸や、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、マンデル酸、酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、ジトルオイル酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸等の有機酸との酸付加塩、ナトリウム、カリウム、マグネ

シウム、カルシウム、アルミニウム等の無機塩基、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン、リシン、オルニチン等の有機塩基との塩、アセチルロイシン等の各種アミノ酸及びアミノ酸誘導体との塩やアンモニウム塩等が挙げられる。

[0100] さらに、本発明は、式（I）の化合物又はその塩の各種の水和物や溶媒和物、及び結晶多形の物質も包含する。

[0101] また、本発明は、製薬学的に許容される、1以上の放射性又は非放射性の同位体でラベルされた式（I）の化合物又はその塩を全て包含する。本発明化合物の同位体ラベルに使用される好適な同位体の例としては、水素（^{2}H及び^{3}H等）、炭素（^{11}C、^{13}C及び^{14}C等）、窒素（^{13}N及び^{15}N等）、酸素（^{15}O、^{17}O及び^{18}O等）、フッ素（^{18}F等）、塩素（^{36}Cl等）、ヨウ素（^{123}I及び^{125}I等）、リン（^{32}P等）、硫黄（^{35}S等）の同位体が含まれる。同位体でラベルされた本願発明の化合物、薬物及び／又は基質の組織分布研究等の研究等に使用しうる。例えば、トリチウム（^{3}H）、炭素１４（^{14}C）等の放射性同位体は、ラベルの容易さ及び検出の簡便さから、本目的で使用しうる。より重い同位体への置換、例えば、水素の重水素（^{2}H）への置換は、代謝安定性が向上することにより治療上有利（例えば、in vivoでの半減期の増加、必要用量の減少、薬物相互作用の減少）な場合がある。陽電子放出同位体（^{11}C、^{18}F、^{15}O及び^{13}N等）への置換は、基質受容体占有率を試験するためにポジトロン断層法（PET）試験で使用しうる。本発明の同位体でラベルされた化合物は、一般的に、当業者に知られた従来の手法により、又は、ラベルされていない試薬の代わりに同位体ラベルされた適切な試薬を用いて、実施例又は製造例と同様の製法等により製造することができる。例えば、2-[4-(4-アミノブトキシ)フタラジン-1-イル]-5-(トリフルオロメチル)フェノール（製造例64の化合物）に対し、公知の[^{11}C]アセチル化反応（International Journal of Radiation Applications and Instrumentation. Part A. Applied Radiation and Isotopes, 第39巻、第4号、第287-290頁、1988年）を行うことにより、実施例81の化合物のカルボニル基の炭素原子が^{11}Cに置換された化合物を得ることができる。

[0102] （製造法）

式（I）の化合物又はその塩は、その基本構造あるいは置換基の種類に基づく特徴を利用し、種々の公知の合成法を適用して製造することができる。その際、官能基の種類によっては、当該官能基を原料から中間体へ至る段階で適当な保護基（容易に当該官能基に転化可能な基）に置き換えておくことが製造技術上効果的な場合がある。このような保護基としては、例えば、ウッツ(P. G. M. Wuts)及びグリーン(T. W. Greene)著、「Greene’s Protective Groups in Organic Synthesis(第4版、2006年)」に記載の保護基等を挙げることができ、これらの反応条件に応じて適宜選択して用いればよい。このような方法では、当該保護基を導入して反応を行なったあと、必要に応じて保護基を除去することにより、所望の化合物を得ることができる。

[0103] また、式（I）の化合物のプロドラッグは、上記保護基と同様、原料から中間体へ至る段階で特定の基を導入、あるいは得られた式（I）の化合物を用いてさらに反応を行なうことで製造できる。反応は通常のエステル化、アミド化、脱水等、当業者に公知の方法を適用することにより行うことができる。

[0104] 以下、式（I）の化合物の代表的な製造法を説明する。各製法は、当該説明に付した参考文献を参照して行うこともできる。なお、本発明の製造法は以下に示した例には限定されない。

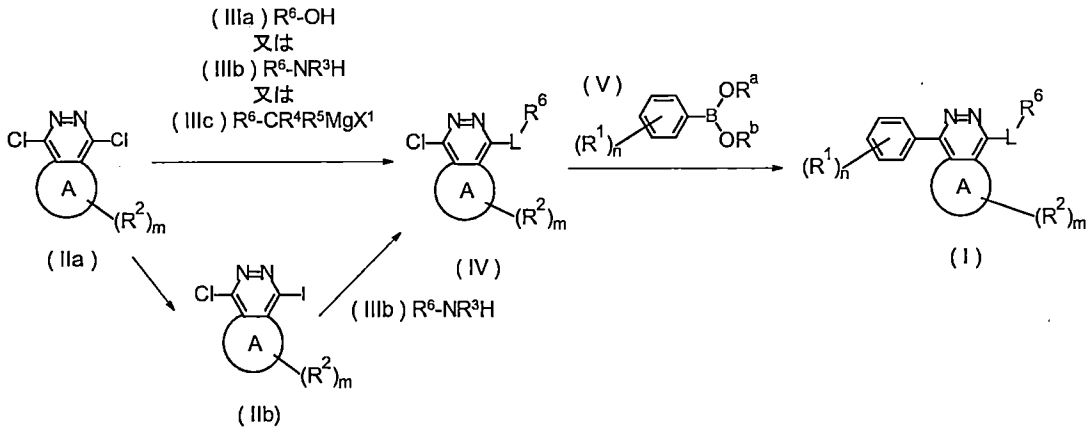
[0105] 本明細書において、以下の略号を用いることがある。

[0106] CN:シアノ、COMU：({[(1-シアノ-2-オキソエチリデン)アミノ]オキシ}-4-モルホリノメチレン)ジメチルアンモニウムヘキサフルオロリン酸塩、DMF:N,N-ジメチルホルムアミド、DMSO:ジメチルスルホキシド、DIPEA:N,N-ジイソプロピルエチルアミン、EDC・HCl：1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩、HATU：ヘキサフルオロリン酸1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム-3-オキシド、HOBt：1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、NMP:1-メチルピロリジン-2-オン、Me:メチル、オキソン（登録商標）：ペルオキシ一硫酸カリウム、Pd-118: [1,1’-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)、PdC

$l_2(PPh_3)_2$:ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム(II)ジクロリド、$PdCl_2$(dppf):[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド、$PdCl_2$(dppf)・CH_2Cl_2:[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド・ジクロロメタン付加物、$Pd_2(dba)_3$:(1E,4E)-1,5-ジフェニルペンタ-1,4-ジエン-3-オン／パラジウム（3：2）、$Pd(PPh_3)_4$:テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、RuPhos Pd G3:(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジイソプロポキシ-1,1'-ビフェニル)[2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II)メタンスルホン酸塩、SPhos Pd G3:（2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2′,6′-ジメトキシビフェニル）[2-(2′-アミノ-1,1′-ビフェニル)]パラジウム(II)メタンスルホン酸、TBS:tert-ブチル（ジメチル）シリル、THF:テトラヒドロフラン、Tf:トリフルオロメタンスルホニル、TFA:トリフルオロ酢酸、XPhos:2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル、ODS:オクタデシルシリル。

[0107] （第一製法）

[化20]



（X^1はハロゲンであり、R^aとR^bはともにHであるか、又はR^aとR^bは当該R^aとR^bが結合するボロン酸残基と一体となって4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランを形成する。以下同じ。）

[0108] （第一工程）

本工程は、式（IIa）の化合物と式（IIIa）～（IIIc）の化合物との反応により、式（IV）の化合物を得る工程である。リンカーであるLの種類に応じて

、以下の1～5の工程から選択することができる。

[0109] （第一工程-1）

本工程は、式（IIa）の化合物と式（IIIa）の化合物との反応により、式（IV）の化合物のうちLが-O-である化合物を得る工程である。この反応では、式(IIa)の化合物と式(IIIa)の化合物を等量あるいはいずれかを過剰量用い、これらの混合物を、塩基の存在下、反応に不活性な溶媒中、冷却下から加熱下、好ましくは0～190℃において、通常0.1時間～5日間攪拌する。ここで用いられる溶媒の例としては、特に限定はされないが、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭素類、ピリジン、アセトニトリル、NMP、DMF、DMSO及びこれらの混合物が挙げられる。塩基の例としては、特に限定はされないが、水素化ナトリウム、カリウム-tert-ブトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等が挙げられる。塩化ベンジルトリメチルアンモニウム、臭化テトラブチルアンモニウム、18-クラウン-6-エーテル等の相間移動触媒の存在下で反応を行うのが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。また、本反応はマイクロ波照射下で行ってもよい。

[0110] （第一工程-2）

本工程は、式（IIa）の化合物と式（IIIb）の化合物との反応により、式（IV）の化合物のうちLが-NR^3-である化合物を得る工程である。この反応では、式(IIa)の化合物と式(IIIb)の化合物を等量あるいはいずれかを過剰量用い、これらの混合物を、反応に不活性な溶媒中又は無溶媒下、冷却下から加熱還流下、好ましくは0℃～220℃において、通常0.1時間～5日間攪拌する。ここで用いられる溶媒の例としては、特に限定はされないが、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、1-ブタノール、シクロペンタノール等のアルコール類、水、ピリジン、アセトニトリル、NMP、DMF、DMSO及びこれらの混合物が挙げられる。トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基、又は水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸

ナトリウム、炭酸セシウム等の無機塩基の存在下で反応を行うのが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。また、本反応はマイクロ波照射下で行ってもよい。

[0111] （第一工程-3）

本工程は、式（IIa）の化合物と式（IIIb）の化合物との反応により、式（IV）の化合物のうちLが-NR^3-である化合物を得る工程である。この反応では、式(IIa)の化合物と式(IIIb)の化合物を等量あるいはいずれかを過剰量用い、これらの混合物を、触媒、リガンド及び塩基の存在下、反応に不活性な溶媒中、冷却下から加熱還流下、好ましくは室温～150℃において、通常0.1時間～5日間攪拌する。ここで用いられる触媒の例としては、特に限定はされないが、酢酸パラジウム、$Pd_2(dba)_3$等が挙げられる。リガンドの例としては、特に限定はされないが、2,2’-ビス（ジフェニルホスフィノ）-1,1’-ビナフチル、トリ-tert-ブチルホスフィン、XPhos等が挙げられる。塩基の例としては、特に限定はされないが、リン酸三カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、ナトリウム-tert-ブトキシド、カリウム-tert-ブトキシド等が挙げられる。溶媒の例としては、特に限定はされないが、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、水、ピリジン、アセトニトリル、NMP、DMF、DMSO及びこれらの混合物が挙げられる。また、本反応はマイクロ波照射下で行ってもよい。

［文献］

Journal of the American Chemical Society, 127, pp 4685-4696 (2005)

[0112] （第一工程-4）

本工程は、式（IIa）の化合物と式（IIIb）の化合物との反応により、式（IV）の化合物のうちLが-NR^3-である化合物を得る工程である。この工程は、式（IIa）の化合物を式（IIb）の化合物に変換する第一段階と、式（IIb）の化合物を式（IV）の化合物に変換する第二段階より成る。

[0113] （第一段階）

この反応では、式（IIa）の化合物を、金属ヨウ化物の存在下、ヨウ化水素酸中で冷却下から加熱還流下、好ましくは室温～100℃において、通常0.1時間～5日間攪拌する。ここで用いられる金属ヨウ化物の例としては、特に限定はされないが、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム等が挙げられる。

[0114]（第二段階）

この反応では、式(IIb)の化合物と式(IIIb)の化合物を等量あるいはいずれかを過剰量用い、これらの混合物を、触媒及び塩基の存在下、反応に不活性な溶媒中、冷却下から加熱還流下、好ましくは室温～190℃において、通常0.1時間～5日間攪拌する。ここで用いられる触媒の例としては、特に限定はされないが、ヨウ化銅（I）、酸化銅（I）、臭化銅（I）、塩化銅（I）、2-チオフェンカルボン酸銅（I）等が挙げられる。プロリン、エチレンジアミン等のリガンドの存在下で反応を行うのが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。塩基の例としては、特に限定はされないが、リン酸三カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、ナトリウム-tert-ブトキシド、カリウム-tert-ブトキシド、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン等が挙げられる。溶媒の例としては、特に限定はされないが、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、エタノール、2-プロパノール、1-ブタノール、エチレングリコール等のアルコール類、水、ピリジン、アセトニトリル、NMP、DMF、DMSO及びこれらの混合物が挙げられる。また、本反応はマイクロ波照射下で行ってもよい。

[0115]（第一工程-5）

本工程は、式（IIa）の化合物と式（IIIc）の化合物との反応により、式（IV）の化合物のうちLが-CR^4R^5-である化合物を得る工程である。この反応では、式(IIa)の化合物と式(IIIc)の化合物を等量あるいはいずれかを過剰量用い、これらの混合物を、触媒の存在下、反応に不活性な溶媒中、冷却下から加熱還流下、好ましくは室温～150℃において、通常0.1時間～5日間攪拌する。ここで用いられる触媒の例としては、特に限定はされないが、ヨウ化銅（I）

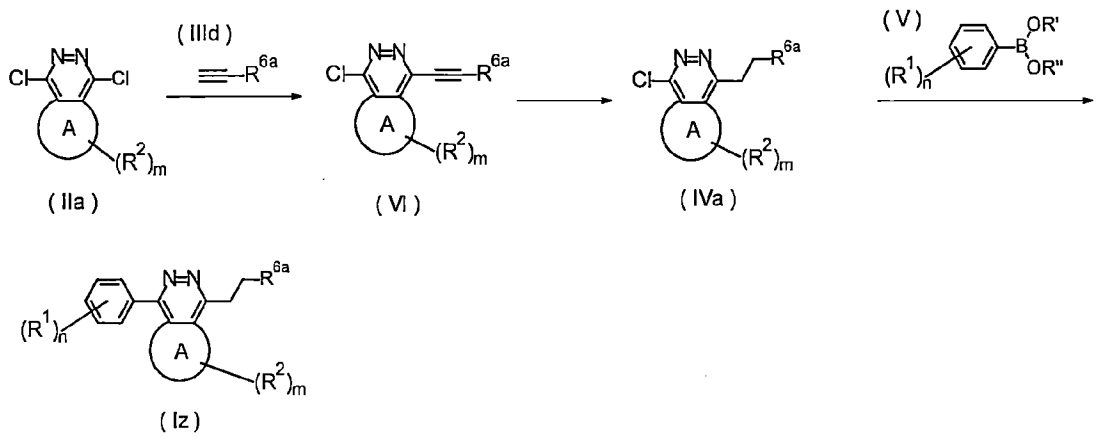
、アセチルアセトン鉄（III）等が挙げられる。溶媒の例としては、特に限定はされないが、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、水、ピリジン、アセトニトリル、NMP、DMF、DMSO及びこれらの混合物が挙げられる。また、本反応はマイクロ波照射下で行ってもよい。

[0116]（第二工程）

本工程は、式(IV)の化合物と式(V)の化合物との反応により式(I)の化合物を得る工程である。この反応では、式(IV)の化合物と式(V)の化合物を等量あるいはいずれかを過剰量用い、これらの混合物を、触媒及び塩基の存在下、反応に不活性な溶媒中、冷却下から加熱還流下、好ましくは室温～150℃において、通常0.1時間～5日間攪拌する。ここで用いられる触媒の例としては、特に限定はされないが、$Pd(PPh_3)_4$、$PdCl_2(PPh_3)_2$、$PdCl_2(dppf)$、$PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$、$Pd_2(dba)_3$、RuPhos Pd G3、SPhos Pd G3、Pd-118等が挙げられる。塩基の例としては、特に限定はされないが、リン酸三カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、酢酸カリウム、水酸化ナトリウム、ナトリウム-tert-ブトキシド等が挙げられる。溶媒の例としては、特に限定はされないが、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、水、ピリジン、アセトニトリル、NMP、DMF、DMSO及びこれらの混合物が挙げられる。また、本反応はマイクロ波照射下で行ってもよい。

[0117]（第二製法）

[化21]



(R^{6a}は、1～4個の同一の又は互いに異なるR^7で置換されているC_{1-5}アルキル、-C_{1-5}アルキレン-(1～4個の同一の又は互いに異なるR^8で置換されていてもよいC_{3-8}シクロアルキル)、又は-C_{1-5}アルキレン-(1～4個の同一の又は互いに異なるR^9で置換されていてもよい4～7員の飽和ヘテロシクリル)である。以下同じ。)

[0118] 本製法は、式（I）の化合物のうち、Lが-CR^4R^5-であり、R^4及びR^5がともにHであり、R^6 が-CH_2-（1～4個の同一の又は互いに異なるR^7で置換されているC_{1-5}アルキル）、-CH_2-C_{1-5}アルキレン-(1～4個の同一の又は互いに異なるR^8で置換されていてもよいC_{3-8}シクロアルキル)、又は-CH_2-C_{1-5}アルキレン-(1～4個の同一の又は互いに異なるR^9で置換されていてもよい4～7員の飽和ヘテロシクリル)である化合物（Iz）を得る製法である。

[0119] （第一工程）

本工程は、式(IIa)の化合物と式(IIId)の化合物との反応により式(VI)の化合物を得る工程である。この反応では、式(IIa)の化合物と式(IIId)の化合物を等量あるいはいずれかを過剰量用い、これらの混合物を、触媒及び塩基の存在下、好ましくは銅塩の存在下、反応に不活性な溶媒中、冷却下から加熱還流下、好ましくは室温～150℃において、通常0.1時間～5日間攪拌する。ここで用いられる触媒の例としては、特に限定はされないが、$Pd(PPh_3)_4$、$PdCl_2(PPh_3)_2$、$PdCl_2$(dppf)、$PdCl_2$(dppf)・CH_2Cl_2、$Pd_2(dba)_3$等が挙げられる。塩基の例としては、特に限定はされないが、リン酸三カリウム、炭酸ナトリウム、

炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、ナトリウム-tert-ブトキシド、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、ジイソプロピルアミン、ピロリジン等が挙げられる。銅塩としては、ヨウ化銅（I）等が挙げられる。溶媒の例としては、特に限定はされないが、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、水、ピリジン、アセトニトリル、NMP、DMF、DMSO及びこれらの混合物が挙げられる。また、本反応はマイクロ波照射下で行ってもよい。なお、本反応は、式（IIa）の化合物を、第一製法に記載の第一工程-4中の第一段階の反応により、式（IIb）の化合物に変換した後に行ってもよい。

［文献］

Chemical Reviews, 107, pp 874-922 (2007)

[0120]（第二工程）

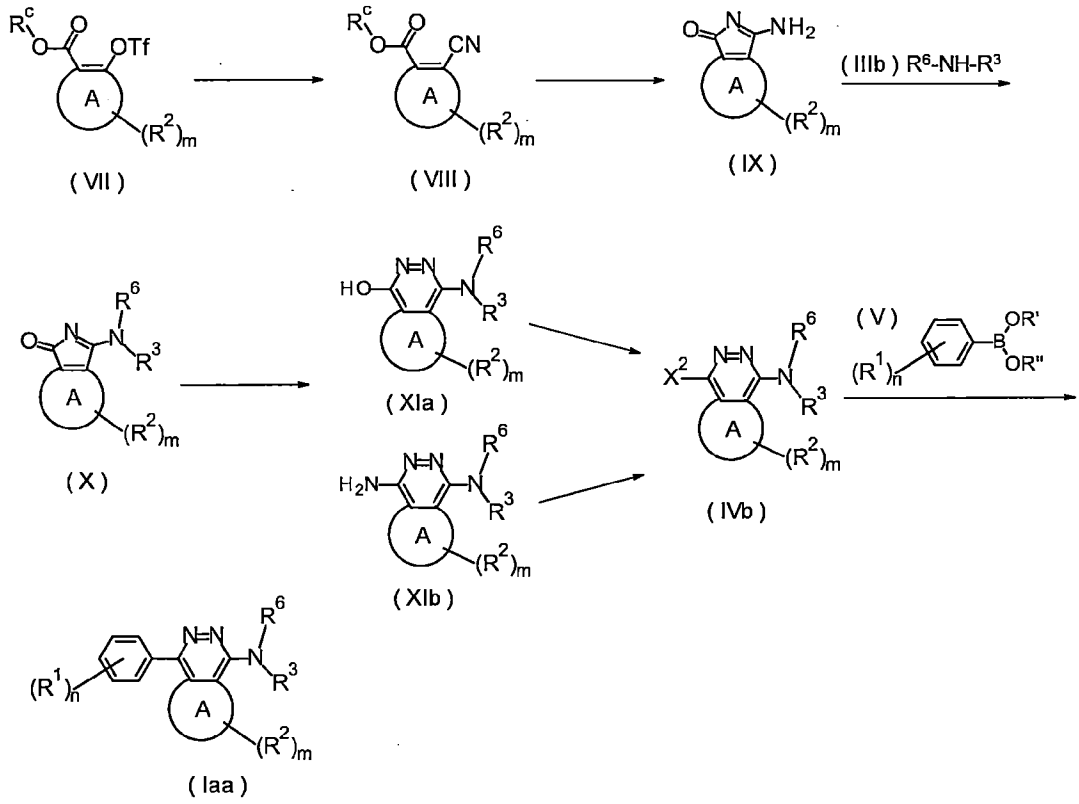
本工程は、式（VI）の化合物の還元反応により式（IVa）の化合物を得る工程である。この反応では、式（VI）の化合物を、触媒の存在下、水素雰囲気下、反応に不活性な溶媒中、冷却下から加熱還流下、好ましくは室温～50℃において、通常0.1時間～5日間攪拌する。ここで用いられる触媒の例としては、特に限定はされないが、パラジウム担持炭素、水酸化パラジウム、酸化白金等が挙げられる。溶媒の例としては、特に限定はされないが、メタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール類、水、酢酸エチル、酢酸及びこれらの混合物が挙げられる。

[0121]（第三工程）

本工程は、第一製法の第二工程と同様にして、式(IVa)の化合物と式(V)の化合物との反応により式(Iz)の化合物を得る工程である。

[0122]（第三製法）

[化22]



(R^cはC_{1-6}アルキルであり、X^2はハロゲン又は-OTfである。以下同じ。）

[0123] 本製法は、式（I）の化合物のうち、Lが-NR^3-である化合物（Iaa）を得る製法である。

[0124] （第一工程）

本工程は、式（VII）の化合物のシアノ化反応により式（VIII）の化合物を得る工程である。この反応では、式（VII）の化合物とシアン化金属を等量あるいはいずれかを過剰量用い、これらの混合物を、触媒の存在下、反応に不活性な溶媒中、冷却下から加熱還流下、好ましくは室温～150℃において、通常0.1時間～5日間攪拌する。ここで用いられるシアン化金属の例としては、特に限定はされないが、シアン化亜鉛、シアン化銅、シアン化ナトリウム、シアン化カリウム等が挙げられる。触媒の例としては、特に限定はされないが、$Pd(PPh_3)_4$、$PdCl_2(PPh_3)_2$、$PdCl_2$(dppf)、$PdCl_2$(dppf)・CH_2Cl_2、$Pd_2(dba)_3$等が挙げられる。溶媒の例としては、特に限定はされないが、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、ベンゼン

、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、水、ピリジン、アセトニトリル、NMP、DMF、DMSO及びこれらの混合物が挙げられる。また、本反応はマイクロ波照射下で行ってもよい。

[0125] （第二工程）

本工程は、式（VIII）の化合物とアンモニアとの反応により式（IX）の化合物を得る工程である。この反応では、式（VIII）の化合物とアンモニアを、反応に不活性な溶媒中、冷却下から加熱還流下、好ましくは0℃～100℃において、通常0.1時間～5日間攪拌する。ここで用いられる溶媒の例としては、特に限定はされないが、メタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール類が挙げられる。また、本反応はマイクロ波照射下で行ってもよい。

[0126] （第三工程）

本工程は、式（IX）の化合物と式（IIIb）の化合物との反応により式（X）の化合物を得る工程である。この反応では、式(IX)の化合物と式(IIIb)の化合物を等量あるいはいずれかを過剰量用い、これらの混合物を、反応に不活性な溶媒中、冷却下から加熱還流下、好ましくは室温～150℃において、通常0.1時間～5日間攪拌する。ここで用いられる溶媒の例としては、特に限定はされないが、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、1-ブタノール、シクロペンタノール等のアルコール類、水、ピリジン、アセトニトリル、NMP、DMF、DMSO及びこれらの混合物が挙げられる。トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基、又は炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム等の無機塩基の存在下で反応を行うのが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。また、本反応はマイクロ波照射下で行ってもよい。

[0127] （第四工程）

本工程は、式（X）の化合物とヒドラジン一水和物との反応により式（XIa）の化合物及び／又は式（XIb）の化合物を得る工程である。この反応では、

式（X）の化合物とヒドラジン一水和物を等量あるいはいずれかを過剰量用い、これらの混合物を、反応に不活性な溶媒中、冷却下から加熱還流下、好ましくは0℃～100℃において、通常0.1時間～5日間攪拌する。ここで用いられる溶媒の例としては、特に限定はされないが、メタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール類、アセトニトリル等が挙げられる。また、本反応はマイクロ波照射下で行ってもよい。

[0128]（第五工程）

本工程は、式（XIa）又は式（XIb）の化合物より式（IVb）の化合物を得る工程である。出発原料及びX^2の種類に応じて、以下の1～3の工程から選択することができる。

[0129]（第五工程-1）

本工程は、式（XIa）の化合物より、式（IVb）の化合物のうちX^2が-OTfである化合物を得る工程である。この反応では、式（XIa）の化合物とトリフルオロメタンスルホニル化剤を、塩基の存在下、反応に不活性な溶媒中、冷却下から加熱還流下、好ましくは0℃～室温において通常0.1時間～5日間攪拌する。ここで用いられるトリフルオロメタンスルホニル化剤の例としては、とくに限定はされないが、トリフルオロメタンスルホン酸無水物、1,1,1-トリフルオロ-N-フェニル-N-(トリフルオロメタンスルホニル)メタンスルホンアミド等が挙げられる。塩基の例としては、特に限定はされないが、水素化ナトリウム、カリウム-tert-ブトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等が挙げられる。溶媒の例としては、特に限定はされないが、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭素類、水、ピリジン、アセトニトリル、NMP、DMF、DMSO及びこれらの混合物が挙げられる。

[0130]（第五工程-2）

本工程は、式（XIa）の化合物より、式（IVb）の化合物のうちX^2がハロゲンである化合物を得る工程である。この反応では、式（XIa）の化合物とハロゲン化剤を、反応に不活性な溶媒中、冷却下から加熱還流下、好ましくは0℃～

150℃において通常0.1時間～5日間攪拌する。ここで用いられるハロゲン化剤の例としては、特に限定はされないが、オキシ塩化リン、オキシ臭化リン、塩化チオニル等が挙げられる。溶媒の例としては、特に限定はされないが、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭素類、NMP、DMF及びこれらの混合物が挙げられる。

[0131] （第五工程-3）

本工程は、式（XIb）の化合物より、式（IVb）の化合物のうちX^2がハロゲンである化合物を得る工程である。この反応では、式（XIb）の化合物とジアゾ化剤を、ハロゲン化銅の存在下、反応に不活性な溶媒中、冷却下から加熱還流下、好ましくは0℃～室温において通常0.1時間～5日間攪拌する。ここで用いられるジアゾ化剤の例としては、特に限定はされないが、亜硝酸ナトリウム、亜硝酸tert-ブチル等が挙げられる。ハロゲン化銅の例としては、特に限定はされないが、塩化銅（I）、臭化銅（I）、ヨウ化銅（I）等が挙げられる。溶媒の例としては、特に限定はされないが、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭素類、アセトニトリル、NMP、DMF及びこれらの混合物が挙げられる。塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸等のハロゲン化水素の存在下で反応を行うのが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。

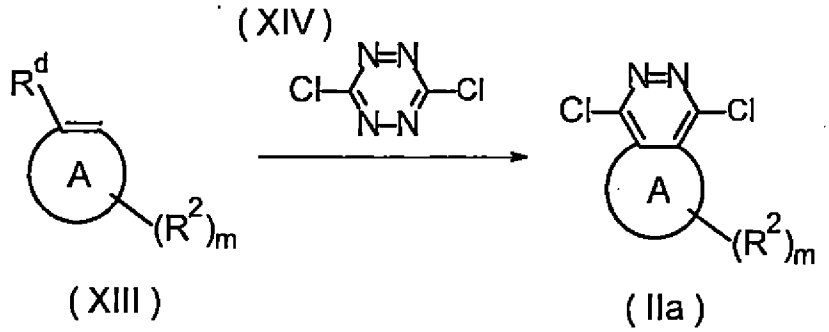
[0132] （第六工程）

本工程は、式(IVb)の化合物と式(V)の化合物との反応により式(Iaa)の化合物を得る工程である。この反応では、式(IVb)の化合物と式(V)の化合物を等量あるいはいずれかを過剰量用い、これらの混合物を、触媒及び塩基の存在下、反応に不活性な溶媒中、冷却下から加熱還流下、好ましくは室温～150℃において、通常0.1時間～5日間攪拌する。ここで用いられる触媒の例としては、特に限定はされないが、$Pd(PPh_3)_4$、$PdCl_2(PPh_3)_2$、$PdCl_2$(dppf)、$PdCl_2$(dppf)・CH_2Cl_2、$Pd_2(dba)_3$、RuPhos Pd G3等が挙げられる。塩基の例としては、特に限定はされないが、リン酸三カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、ナトリウム-tert-ブトキシド等が挙げ

られる。溶媒の例としては、特に限定はされないが、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、水、ピリジン、アセトニトリル、NMP、DMF、DMSO及びこれらの混合物が挙げられる。また、本反応はマイクロ波照射下で行ってもよい。

[0133] （原料合成-1）

[化23]

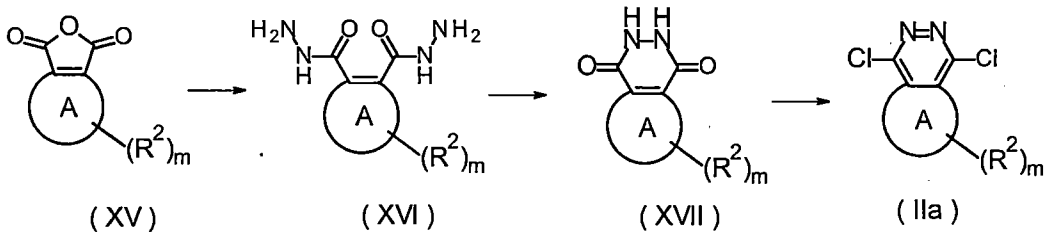


（R^dは、トリ（C_{1-6}アルキル）シリルオキシ基、又はピロリジン-1-イル基である。以下同じ。）

[0134] 本製法は、式（XIII）の化合物と式（XIV）の化合物との反応により、式（IIa）の化合物のうち環AがC_{5-8}シクロアルケニル又は5～11員の部分不飽和ヘテロシクリルである化合物を得る製法である。この製法における反応では、式（XIII）の化合物と式（XIV）の化合物を等量あるいはいずれかを過剰量用い、これらの混合物を、反応に不活性な溶媒中、冷却下から加熱還流下、好ましくは室温～150℃において、通常0.1時間～5日間攪拌する。本反応に用いる溶媒としては、特に限定はされないが、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭素類等及びこれらの混合物が挙げられる。

[0135] （原料合成-2）

[化24]



[0136] 本製法は、式（XV）の化合物より式（IIa）の化合物を得る製法である。

[0137] （第一工程）

本工程は式（XV）の化合物とヒドラジン一水和物との反応により式（XVI）の化合物を得る工程である。この反応では、ヒドラジン一水和物を過剰量用い、式（XV）の化合物との混合物を、無溶媒又は反応に不活性な溶媒中、冷却下から加熱還流下、好ましくは室温～200℃において、通常0.1時間～5日間攪拌する。本反応に用いる溶媒としては、特に限定はされないが、エタノール、2-プロパノール、1-ブタノール、エチレングリコール等のアルコール類、アセトニトリル、DMF、NMP、DMSO等及びこれらの混合物が挙げられる。

[0138] （第二工程）

本工程は式（XVI）の化合物より式（XVII）の化合物を得る工程である。この反応では、酸の存在下、式（XVI）の化合物を、反応に不活性な溶媒中、冷却下から加熱還流下、好ましくは室温～150℃において、通常0.1時間～5日間攪拌する。ここで用いられる酸の例としては、特に限定はされないが、塩酸、硫酸、酢酸等が挙げられる。本反応に用いる溶媒としては、特に限定はされないが、エタノール、2-プロパノール、1-ブタノール、エチレングリコール等のアルコール類、水、アセトニトリル、DMF、NMP、DMSO等及びこれらの混合物が挙げられる。

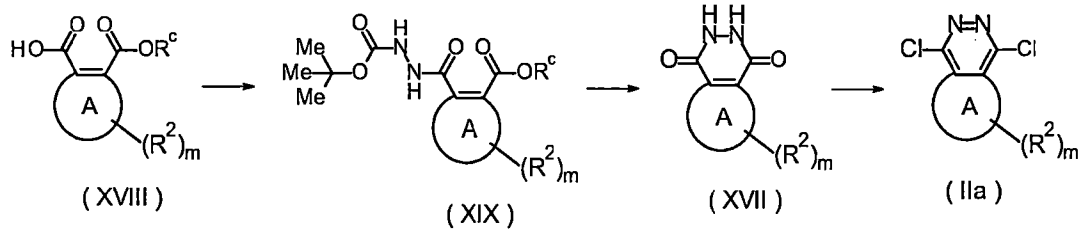
[0139] （第三工程）

本工程は式（XVII）の化合物とクロロ化剤との反応により式（XIIa）の化合物を得る工程である。この反応では、クロロ化剤を過剰量用い、式（XVII）の化合物との混合物を、冷却下から加熱還流下、好ましくは室温～200℃に

おいて、通常0.1時間～5日間攪拌する。ここで用いられるクロロ化剤の例としては、特に限定はされないが、オキシ塩化リン、塩化チオニル等が挙げられる。少量のDMFを添加することが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。

[0140] （原料合成-3）

[化25]



[0141] 本製法は、式（XVIII）の化合物より式（IIa）の化合物を得る製法である。

[0142] （第一工程）

本工程は、式（XVIII）の化合物とカルバジン酸tert-ブチルとの反応により式（XIX）の化合物を得る工程である。この反応では、式（XVIII）の化合物とカルバジン酸tert-ブチルを等量あるいはいずれかを過剰量用い、これらの混合物を、縮合剤及び塩基の存在下、反応に不活性な溶媒中、冷却下から加熱還流下、好ましくは室温～150℃において、通常0.1時間～5日間攪拌する。ここで用いられる縮合剤の例としては、とくに限定はされないが、HATU、EDC・HCl、COMU等が挙げられる。塩基の例としては、特に限定はされないが、トリエチルアミン、DIPEA等が挙げられる。本反応に用いる溶媒としては、とくに限定はされないが、THF、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭素類、アセトニトリル、NMP、DMF、DMSO等及びこれらの混合物が挙げられる。HOBtの存在下で反応を行うのが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。

[0143] （第二工程）

本工程は、式（XIX）の化合物より式（XVII）の化合物を得る工程である。

この反応では、酸の存在下、式（XIX）の化合物を、反応に不活性な溶媒中、冷却下から加熱還流下、好ましくは室温～150℃において、通常0.1時間～5日間攪拌する。ここで用いられる酸の例としては、特に限定はされないが、塩酸、硫酸等が挙げられる。本反応に用いる溶媒としては、特に限定はされないが、水、酢酸エチル、1,4-ジオキサン等が挙げられる。

[0144] （第三工程）

本工程は、原料合成-2の第三工程と同様、式（XVII）の化合物とクロロ化剤との反応により式（XIIa）の化合物を得る工程である。

[0145] （その他の製法）

前記製法で得た式(I)の化合物を原料として、更に、アルキル化、ベンジル化、エステル化、アミド化、アシル化、スルホニル化、酸化反応、保護反応、脱保護反応等の当業者が通常用いる化学修飾反応を行うことによって、別の式(I)の化合物を得ることができる。

[0146] 式（I）の化合物は、遊離化合物、その塩、水和物、溶媒和物、あるいは結晶多形の物質として単離され、精製される。式（I）の化合物の塩は、常法の造塩反応に付すことにより製造することもできる。単離、精製は、抽出、分別結晶化、各種分画クロマトグラフィー等、通常の化学操作を適用して行なわれる。各種の異性体は、適当な原料化合物を選択することにより製造でき、あるいは異性体間の物理化学的性質の差を利用して分離することができる。例えば、光学異性体は、ラセミ体の一般的な光学分割法（例えば、光学活性な塩基又は酸とのジアステレオマー塩に導く分別結晶化や、キラルカラム等を用いたクロマトグラフィー等）により得られ、また、適当な光学活性な原料化合物から製造することもできる。

[0147] 式（I）の化合物の薬理活性は以下のいくつかの試験によって確認された。なお、当該薬理活性は、周知の改良試験により確認することもできる。

[0148] 試験例１　THP-1 IL-1β産生抑制試験

THP-1細胞に50 ng/mLのPMA (phorbol myristate acetate, SIGMA, P1585)を添加して2日間37℃で培養した。培養液を血清不含RPMI-1640培地に交換し

、濃度既知の化合物を添加して37℃で15分間培養した。終濃度がそれぞれ50 ng/mL, 5 mMとなるようLPS (Lipopolysaccharide, SIMGA, L2880) 、ATP (Adenosine triphosphate, SIGMA, A2383) を添加し、37℃で2時間培養した。上清を回収し、ELISA法によりIL-1βの濃度を測定した(DuoSet ELISA human IL-1β, R&D Systems, DY201)。被験化合物の濃度の対数値に対して, IL-1β濃度をプロットし、シグモイドEmaxモデル非線形回帰分析によりIC_{50}値を算出した。

[0149] 結果を表1に示す。実施例化合物は、NLRP3インフラマソームの活性化を抑制し、IL-1β産生を抑制することが確認された。

[0150]

[表1-1]

表1

Ex	IC_{50} (nM)	Ex	IC_{50} (nM)	Ex	IC_{50} (nM)	Ex	IC_{50} (nM)
1	10	25	4.6	52(2)	27	75	54
2(1)	3.4	26	15	53	15	76	23
2(2)	14	27	4.1	54	21	77	33
3(1)	2.2	28	14	55	36	78	54
3(2)	7.0	29	18	56(1)	7.0	79	4800
4(1)	2.5	30	22	56(2)	36	80	5200
4(2)	15	31	44	57(1)	19	81	33
5	4.7	32	76	57(2)	94	82	28
6	9000	33	100	58	88	83	4.8
7	8500	34	3.9	59	40	84	18
8	210	35	16	60	1600	85	58
9	1300	36	32	61	96	86	11
10	24	37	18	62(1)	6.1	87	6.5
11	16	38	54	62(2)	27	88	1.8
12	58	39	19	63	9.4	89	31
13	15	40	50	64	6.3	90	12
14	7.6	41	40	65	48	91	560
15	2.8	42	37	66(1)	990	92	47
16(1)	1.9	43	8.7	66(2)	180	93	200
16(2)	20	44	6.8	67	13	94	5.1
17	20	45	14	68	11	95	61
18	34	46	11	69	6.5	96	45
19	81	47	16	70	2.1	97	3.4
20	22	48	36	71	150	98	95
21	81	49	22	72(1)	27	99	16
22	69	50	8.2	72(2)	14		
23	17	51	13	73	7.6		
24	74	52(1)	4.1	74	1400		

[0151]

[表1-2]

表１（つづき）

Ex	IC_{50} (nM)	Ex	IC_{50} (nM)	Ex	IC_{50} (nM)	Ex	IC_{50} (nM)
100	4.9	108(2)	3.0	118	4.8	128	3.3
101(1)	2.0	109	1.5	119	6.0	129	86
101(2)	8.6	110	1.4	120	1.0	130	22
102	5.1	111	2.9	121	8.5	131(1)	3.0
103	4.4	112	1.3	122	8.4	131(2)	79
104	3.5	113	1.2	123	47	132	95
105	8.9	114	15	124	0.62	133	1.3
106	4.8	115	11	125	1.5	134	4.6
107	3.6	116	4.4	126	7.1	135	2.9
108(1)	27	117	130	127	5.6	136	2.2

[0152] 試験例２　TNF-α産生抑制試験

THP-1細胞に50 ng/mLのPMA (phorbol myristate acetate, SIGMA, P1585)を添加して2日間37℃で培養した。培養液を血清不含RPMI-1640培地に交換し、濃度既知の化合物を添加して37℃で15分間培養した。終濃度がそれぞれ50 ng/mLとなるようLPS (Lipopolysaccharide, SIMGA, L2880) を添加し、37℃で2時間培養した。上清を回収し、ELISA法によりTNF-αの濃度を測定した(DuoSet ELISA human TNF-α, R&D Systems, DY210)。被験化合物の濃度の対数値に対して，TNF-α濃度をプロットし、シグモイドEmaxモデル非線形回帰分析によりIC_{50}値を算出した。

[0153] 式（I）の化合物である実施例1、2(1)、3(1)、4(1)、5、70、73、83、88、99、111、124及び125は、本試験において10μM以上のIC_{50}値を示すことが確認された。

[0154] 試験例３　ラット中枢神経IL-1β産生試験

10～14週齢の雄性Wistarラットにイソフルラン麻酔下で12.5 μg/5 μLのLPS (SIGMA, L2880) を大槽内に投与し、その2時間後に被験化合物を経口投与した。さらに1時間後に50 μg/5 μLのBzATP (2'(3')-O-(4-Benzoylbenzoyl) adenosine 5'-triphosphate triethylammonium salt, SIGMA, B6396) を大槽

内に投与し、30分後に脳脊髄液を回収した。脳脊髄液は抗IL-1β抗体（Millipore, AB1832P)を用いたウェスタンブロット法にてIL-1β p17を定量し、溶媒投与群に対する抑制率を算出した。

[0155] 式（I）の化合物である実施例1、2(1)、3(1)及び124について、溶媒投与群に対するIL-1β p17の抑制率を、以下の表に示す。なお、表中、Doseは各被験化合物の投与量を、Ex1、Ex2(1)、Ex3(1)及びEx124は実施例1、実施例2(1)、実施例3(1)及び実施例124を、未測定の場合をNTと示す。これらの化合物は、IL-1β産生抑制作用を示すことが確認された。

[0156] [表2]

Dose	Ex1	Ex2(1)	Ex3(1)	Ex124
0.1 mg/kg	NT	NT	NT	55%
0.3 mg/kg	-12%	81%	75%	49%
1 mg/kg	74%	75%	82%	96%
3 mg/kg	84%	88%	72%	NT

[0157] 試験例４　マウスα-シヌクレイン線維誘発神経炎症モデルにおける運動機能評価

雄性C57BL/6Jマウスに、8 μgのマウスα-シヌクレイン線維化タンパク質（StressMarq Biosciences Inc., SPR-324）を左側の線条体に投与した。14～15週間後に、0.5%メチルセルロース溶液に懸濁した被験化合物を一日1回経口投与した。陰性対照群には、0.5%メチルセルロース溶液を投与した。投与開始から4週間後にハンギングワイヤー試験にて運動機能を評価した。水平に張った針金にマウスを捕まらせ、落下したら再び捕まらせる操作を3分間続け、落下した回数を記録した。本試験において、特定の式（I）の化合物又はその塩は、運動障害に対する改善効果を示すことが確認された。

[0158] 試験例５　マウスex vivo IL-1β産生試験

雄性C57BL/6Jマウスに0.5%メチルセルロースに懸濁した化合物を任意の用量で単回又は複数回の経口投与を行い，任意の時間後の血液を採取する。血

液にLPSを終濃度 50 ng/mLとなるように加え，37℃で3時間培養する。その後，ATP を終濃度 5 mMとなるように加え，37℃で30分間培養する。遠心分離によって血球を除いた後，ELISA法によりIL-1βの濃度を測定する(DuoSet ELISA mouse IL-1β, R&D Systems, DY401)。

[0159] 試験例６　in vitro光毒性試験

In vitro光毒性試験の評価は、ICH S10: 医薬品の光安全性評価ガイドライン（薬 食 審 査 発0521第１号）に準じ、OECDガイドライン（OECD Guidelines for the Testing of Chemicals 432 : In vitro 3T3 NRU Phototoxicity Test, 2019）に記載の方法に準じて行った。本試験において、実施例1、実施例2(1)、実施例3(1)及び実施例124の化合物は光毒性作用がないことが確認された。

[0160] 試験例７　安全性薬理試験

安全性薬理試験として、human Ether-a-go-go Related Gene(以下、hERGと示す)チャネル阻害作用の評価を行った。hERGチャネル阻害作用の評価は、Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening,12, 1, 78-95 (2009)記載の方法を改変した方法を用いた。本試験において、実施例1、実施例2(1)、実施例3(1)及び実施例124の化合物は10μM以上のIC_{50}値を示した。

[0161] 以上の結果から、式(I)の化合物又はその塩は、安全性の高い医薬品として、炎症性疾患及び／又は神経変性疾患等の予防及び／又は治療等に使用できることが期待される。

[0162] 表１に示される式(I)の化合物又はその塩は、試験例１によりIL-1βの産生を抑制することが示され、また実施例1、実施例2(1)、実施例3(1)及び実施例124の化合物は、試験例３により中枢神経系においてもIL-1βの産生抑制作用を有することが示された。さらに、特定の式(I)の化合物又はその塩は、試験例４に記載されたα-シヌクレイン線維により誘発されるα-シヌクレイノパチーのマウスモデルにおいて運動機能を改善することが示された。以上の結果から、式(I)の化合物又はその塩は、炎症性疾患及び／又は神経変性疾患、特に、パーキンソン病、多系統萎縮症及びレビー小体型認知症を含むα-シヌ

クレイノパチーの予防及び／又は治療に使用できることが強く期待される。

[0163] また、試験例６、７の結果から、実施例1、実施例2(1)、実施例3(1)及び実施例124の化合物は光毒性作用を示さずhERGチャネル阻害作用も弱いことが示された。以上の結果から、実施例1、実施例2(1)、実施例3(1)及び実施例124の化合物は安全性の高い医薬品となることが強く期待される。

[0164] 式（I）の化合物又はその塩の１種又は２種以上を有効成分として含有する医薬組成物は、当分野において通常用いられている賦形剤、即ち、薬剤用賦形剤や薬剤用担体等を用いて、通常使用されている方法によって調製することができる。

[0165] 投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、又は、関節内、静脈内、筋肉内等の注射剤、坐剤、点眼剤、眼軟膏、経皮用液剤、軟膏剤、経皮用貼付剤、経粘膜液剤、経粘膜貼付剤、吸入剤等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。

[0166] 経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、1種又は2種以上の有効成分を、少なくとも1種の不活性な賦形剤と混合される。組成物は、常法に従って、不活性な添加剤、例えば滑沢剤や崩壊剤、安定化剤、溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤、散剤、顆粒剤又は丸剤は必要によりワックス、糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

[0167] 経口投与のための液体組成物は、薬剤的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤又はエリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水又はエタノールを含む。当該液体組成物は不活性な希釈剤以外に可溶化剤、湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

[0168] 非経口投与のための注射剤は、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤又は乳濁剤を含有する。水性の溶剤としては、例えば注射用蒸留水又は生理食塩液が含まれる。非水性の溶剤としては、例えばエタノールのようなアルコール類がある。このような組成物は、さらに等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳

化剤、分散剤、安定化剤、又は溶解補助剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。また、これらは無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解又は懸濁して使用することもできる。

[0169] 外用剤としては、軟膏剤、硬膏剤、クリーム剤、ゼリー剤、パップ剤、噴霧剤、ローション剤、点眼剤、眼軟膏等を包含する。一般に用いられる軟膏基剤、ローション基剤、水性又は非水性の液剤、懸濁剤、乳剤等を含有する。

[0170] 吸入剤や経鼻剤等の経粘膜剤は固体、液体又は半固体状のものが用いられ、従来公知の方法に従って製造することができる。例えば公知の賦形剤や、更に、pH調整剤、防腐剤、界面活性剤、滑沢剤、安定剤や増粘剤等が適宜添加されていてもよい。投与は、適当な吸入又は吹送のためのデバイスを使用することができる。例えば、計量投与吸入デバイス等の公知のデバイスや噴霧器を使用して、化合物を単独で又は処方された混合物の粉末として、もしくは医薬的に許容し得る担体と組み合わせて溶液又は懸濁液として投与することができる。乾燥粉末吸入器等は、単回又は多数回の投与用のものであってもよく、乾燥粉末又は粉末含有カプセルを利用することができる。あるいは、適当な駆出剤、例えば、クロロフルオロアルカン又は二酸化炭素等の好適な気体を使用した加圧エアゾールスプレー等の形態であってもよい。

[0171] 通常経口投与の場合、1日の投与量は、体重当たり約0.001～100 mg/kg、好ましくは0.1～30 mg/kg、更に好ましくは0.1～10 mg/kgが適当であり、これを1回であるいは2回～4回に分けて投与する。静脈内投与される場合は、1日の投与量は、体重当たり約0.0001～10 mg/kgが適当で、1日1回～複数回に分けて投与する。また、経粘膜剤としては、体重当たり約0.001～100 mg/kgを1日1回～複数回に分けて投与する。投与量は症状、年令、性別等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定される。

[0172] 投与経路、剤形、投与部位、賦形剤や添加剤の種類によって異なるが、本発明の医薬組成物は0.01～100重量%、ある態様としては0.01～50重量%の有

効成分である１種またはそれ以上の式（I）の化合物又はその塩を含有する。

[0173] 式（I）の化合物は、前述の式（I）の化合物が有効性を示すと考えられる疾患の種々の治療剤又は予防剤と併用することができる。当該併用は、同時投与、或いは別個に連続して、若しくは所望の時間間隔をおいて投与してもよい。同時投与製剤は、配合剤であっても別個に製剤化されていてもよい。

実施例

[0174] 以下、実施例に基づき、式（I）の化合物の製造法をさらに詳細に説明する。なお、本発明は、下記実施例に記載の化合物に限定されるものではない。また、原料化合物の製法を製造例に示す。また、式（I）の化合物の製造法は、以下に示される具体的実施例の製造法のみに限定されるものではなく、式（I）の化合物はこれらの製造法の組み合わせ、あるいは当業者に自明である方法によっても製造されうる。

[0175] なお、以下の条件にて測定して得られたDSC曲線のオンセット温度を下記表中に記載した。DSC測定は、DSC Q2000（TA Instruments製）を用い、測定温度範囲：25～300℃、昇温速度：10℃/min、窒素流量：50 mL/minの条件で、アルミニウム製サンプルパンを用い，サンプルパンには蓋をしない状態で測定を行った。DSC曲線のオンセット温度は測定条件によって多少変わりうるものであるから、厳密に解されるべきではない。

[0176] 粉末X線回折は，Empyrean（PANalytical製）を用い、管球：Cu、管電流：40 mA、管電圧：45 kV、ステップ幅：0.013°、波長：1.5418Å、測定回折角範囲（2θ）：2.5～40°の条件またはSmartLab（Rigaku製）を用い、管球：Cu、管電流：200 mA、管電圧：45 kV、ステップ幅：0.005°、波長：1.5418Å、測定回折角範囲（2θ）：2.5～40°の条件で測定した。なお、粉末X線回折パターンはデータの性質上、結晶の同一性認定においては、結晶格子間隔や全体的なパターンが重要であり、粉末Ｘ線回折における回折角（2θ（°））の誤差範囲は、通常±0.2°であるが、回折角及び回折強度は結晶成長の方向、粒子の大きさ、測定条件によって多少変わりうるものであるから、厳密に解されるべきではない。

[0177] また、実施例、製造例及び後記表中において、以下の略号を用いることがある。

PEx:製造例番号、Ex:実施例番号、PSyn:同様の方法で製造した製造例番号、Syn:同様の方法で製造した実施例番号、Str:化学構造式、DAT:物理化学的データ、EI+:質量分析におけるm/z値（電子イオン化法EI、断りのない場合[M]+）、ESI+:質量分析におけるm/z値（イオン化法ESI、断りのない場合[M+H]+）、FAB:質量分析におけるm/z値（イオン化法FAB、断りのない場合[M+H]+）、CI:質量分析におけるm/z値（イオン化法CI、断りのない場合[M+H]+）、^{1}H-NMR（400 MHz, $CDCl_3$):$CDCl_3$中の^{1}H-NMR におけるシグナルのδ値(ppm)、^{1}H-NMR（500 MHz, $CDCl_3$):$CDCl_3$中の^{1}H-NMR におけるシグナルのδ値(ppm)、^{1}H-NMR（400 MHz, DMSO-d_6): DMSO-d_6中の^{1}H-NMR におけるシグナルのδ値(ppm)、^{1}H-NMR（500 MHz, DMSO-d_6): DMSO-d_6中の^{1}H-NMR におけるシグナルのδ値(ppm)、J:カップリング定数、s:一重線、d:二重線、t:三重線、q:四重線、dd:二重二重線、br:幅広線（例:br s）、m:多重線、DSC^1：DSC測定にて吸熱ピーク（分解点）を認める温度（オンセット温度）、DSC^2：DSC測定にて吸熱ピーク（非晶質の分解点）を認める温度（オンセット温度）、2θ：粉末X線回折におけるピークの回折角をそれぞれ示す。

[0178] 後記表中のPSyn及びSynの欄において－（ハイフン）を記載したものは、製造例又は実施例の項目において製造方法を文章として記載したものを示す。

[0179] また、便宜上、濃度mol/LをMとして表す。例えば、1M水酸化ナトリウム水溶液は1mol/Lの水酸化ナトリウム水溶液であることを意味する。

[0180] 製造例１

1,4-ジクロロ-5,6,7,8-テトラヒドロフタラジン（10.92 g）、(1R,2R)-2-アミノシクロヘキサン-1-オール一塩酸塩（16.3 g）、DIPEA（28 mL）、シクロペンタノール（55 mL）の混合物を160℃にて2日間撹拌した。反応混合物を室温まで放冷した後、水/飽和塩化ナトリウム水溶液（1/1）、クロロホルム/メタノール（9/1）を加え、有機層を分離した。水層をクロロホルム/メタノール（9/1）にて抽出し、有機層を合わせて無水硫酸マグネシウムで乾燥した

後、減圧下、溶液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)にて精製し、(1R,2R)-2-[(4-クロロ-5,6,7,8-テトラヒドロフタラジン-1-イル)アミノ]シクロヘキサン-1-オール（8.24 g）を固体として得た。

[0181] 製造例２

1,4-ジクロロ-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン（1 g）、シクロペンタノール（5 mL）の混合物に、(1R,2R)-2-アミノシクロヘキサン-1-オール一塩酸塩（1.48 g）、DIPEA（1.7 mL）を室温にて加え、160 ℃にて44時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、クロロホルム、水を加え、室温にて10分間撹拌した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製し、(1R,2R)-2-[(1-クロロ-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-4-イル)アミノ]シクロヘキサン-1-オール、(1R,2R)-2-[(4-クロロ-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)アミノ]シクロヘキサン-1-オールの混合物（386 mg）を固体として得た。

[0182] 製造例３

6-ベンジル-1,4-ジクロロ-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリダジン（1.145 g)、(1R,2R)-2-アミノシクロヘキサン-1-オール一塩酸塩（890 mg）、DIPEA（2.7 mL）、NMP （15 mL）の混合物を160℃にて24時間撹拌した。反応混合物に(1R,2R)-2-アミノシクロヘキサン-1-オール一塩酸塩（420 mg）、DIPEA（1.3 mL）を加え、160℃にて20時間撹拌した。反応混合物を室温まで放冷した後、酢酸エチル、水を加え、有機層を分離した。水層を酢酸エチルにて抽出し、有機層を合わせて水/飽和塩化ナトリウム水溶液（1/1）、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製し、低極性側の画分より（1R,2R)-2-[(6-ベンジル-1-クロロ-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリダジン-4-イル)アミノ]シクロヘキサン-1-オール（36.1 mg）を固体として、高極性側の画分より

(1R,2R)-2-[(6-ベンジル-4-クロロ-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)アミノ]シクロヘキサン-1-オール（504.8 mg）を油状物として得た。

[0183] 製造例４

1,4-ジクロロ-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン（1 g）、シクロペンタノール（5 mL）の混合物に(1S,2R)-2-アミノシクロヘキサン-1-オール一塩酸塩（1.48 g）、DIPEA（1.68 mL）を室温にて加え、160 ℃にて12時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、DIPEA（1 mL）を加え、160 ℃にて12時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、クロロホルム/メタノール（9/1）、水/飽和塩化ナトリウム水溶液（1/1）を加え、室温にて10分間撹拌した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製し、(1S,2R)-2-[(1-クロロ-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-4-イル)アミノ]シクロヘキサン-1-オールと(1S,2R)-2-[(4-クロロ-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)アミノ]シクロヘキサン-1-オールの混合物（774 mg）を固体として得た。

[0184] 製造例５

1,4-ジクロロ-5,6,8,9-テトラヒドロオキセピノ[4,5-d]ピリダジン（502.7 mg）、シクロペンタノール（3 mL）の混合物に（1R,2R)-2-アミノシクロヘキサン-1-オール一塩酸塩（394 mg）、DIPEA（0.393 mL)を室温にて加え、アルゴン雰囲気下、160 ℃にて2日間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、クロロホルム/メタノール（9/1）、飽和塩化ナトリウム水溶液/水（1/1）を加え、室温にて10分間撹拌した。有機層を分離し、濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)にて精製し、(1R,2R)-2-[(4-クロロ-5,6,8,9-テトラヒドロオキセピノ[4,5-d]ピリダジン-1-イル)アミノ]シクロヘキサン-1-オール（57.4 mg）を油状物として得た。

[0185] 製造例４２

2,3-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリダジン-1,4-ジオン（1 g）、メタノール（20 mL）の混合物に塩酸（12 M, 0.6 mL）、酸化白金（100 mg）を加え、水素雰囲気下、室温にて終夜撹拌した。反応混合物にメタノール（20 mL）、DMF（20 mL）を加え、アルゴン雰囲気下、1時間撹拌した。反応混合物をセライト（登録商標）濾過し、減圧下、濾液を濃縮した。得られた残渣にトルエンを加え、減圧下、濃縮した。得られた固体に酢酸エチルを加えトリチュレーションした。固体を濾取し、酢酸エチルで洗浄し、2,3,5,6,7,8-ヘキサヒドロピリド[3,4-d]ピリダジン-1,4-ジオン一塩酸塩（1.19 g）を固体として得た。

[0186] 製造例４３

2,3,5,6,7,8-ヘキサヒドロピリド[3,4-d]ピリダジン-1,4-ジオン一塩酸塩（800 mg）、ジクロロメタン（16 mL）の混合物にDIPEA（0.250 mL）、ベンズアルデヒド（0.500 mL）、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（1.1 g）を加え、室温にて終夜撹拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルム/メタノール（5/1）にて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下、溶液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製し、 6-ベンジル-2,3,5,6,7,8-ヘキサヒドロピリド[3,4-d]ピリダジン-1,4-ジオン（515 mg）を固体として得た。

[0187] 製造例４４

6-ベンジル-2,3,5,6,7,8-ヘキサヒドロピリド[3,4-d]ピリダジン-1,4-ジオン（100 mg）、塩化ホスホリル（2 mL）の混合物を120℃にて2時間撹拌した。反応混合物を減圧下にて濃縮した後、トルエンを加え、減圧下、濃縮した。得られた残渣にクロロホルム（3 mL）を加え、氷冷下にてDIPEA（1 mL）を加えた。反応混合物に水を加えた後、クロロホルムにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下、溶液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製し、6-ベンジル-1,4-ジクロロ-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリダジン（87

mg）を油状物として得た。

[0188] 製造例４５

窒素雰囲気下、1,4-ジクロロフタラジン（720 mg）、4-ヒドロキシ-1λ⁶-チアン-1,1-ジオン（540 mg）、THF（14 mL）の混合物に、氷冷下にて水素化ナトリウム（55%、流動パラフィン分散体、190 mg）を加え、同温にて30分間撹拌した後、室温に昇温し3日間撹拌した。反応混合物に水、酢酸エチルを加え、固体を濾取し、水、酢酸エチルで洗浄し、4-[(4-クロロフタラジン-1-イル)オキシ]-1λ⁶-チアン-1,1-ジオン（681 mg）を固体として得た。

[0189] 製造例４７

(1R,2R)-2-[(4-クロロ-5,6,7,8-テトラヒドロフタラジン-1-イル)アミノ]シクロヘキサン-1-オール（100 mg）、1,4-ジオキサン（3.2 mL）の混合物に、2-[4-(ジフルオロメトキシ)-2-(メトキシメトキシ)フェニル]-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン（350 mg）、RuPhos Pd G3（45 mg）、炭酸カリウム（147 mg）、水（0.64 mL）を加え、マイクロ波照射下、100℃にて1.5時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、クロロホルム、水を加え、有機層を分離した。溶液を濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製し、(1R,2R)-2-({4-[4-(ジフルオロメトキシ)-2-(メトキシメトキシ)フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロフタラジン-1-イル}アミノ)シクロヘキサン-1-オール（106 mg）を固体として得た。

[0190] 製造例４８

アルゴン雰囲気下、(1R,2R)-2-[(6-ベンジル-1-クロロ-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリダジン-4-イル)アミノ]シクロヘキサン-1-オール（34 mg）、[2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ボロン酸（38 mg）、RuPhos Pd G3（3 mg）、炭酸カリウム（38 mg）、1,4-ジオキサン（1 mL）、水（0.100 mL）の混合物を、マイクロ波照射下、130℃にて60分間撹拌した。反応混合物に水、クロロホルムを加え、有機層を分離した。水層をクロロホルムにて抽出した後、有機層を合わせて無水硫酸マグネシウムで乾燥し、

減圧下、溶液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製し、 2-(6-ベンジル-4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール（15.6 mg）を固体として得た。

[0191] 製造例６３

[4-({4-[2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]フタラジン-1-イル}オキシ)ブチル]カルバミン酸tert-ブチル（1.38 g）、ジクロロメタン（14 mL）、トリエチルアミン（1.21 mL）の混合物に、無水酢酸（0.330 mL）、4-ジメチルアミノピリジン（71 mg）を加え、室温にて終夜撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下、溶液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製した後、得られた固体をヘキサン/酢酸エチル（4/1）で洗浄し、酢酸2-(4-{4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ブトキシ}フタラジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル（1.24 g）を固体として得た。

[0192] 製造例６４

酢酸2-(4-{4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ブトキシ}フタラジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル（1.24 g）、ジクロロメタン（13 mL）の混合物に、トリフルオロ酢酸（1.83 mL）を加え、室温にて終夜撹拌した。反応混合物に1M 水酸化ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下、溶液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール/アンモニア水）にて精製した。得られた残渣とクロロホルム、メタノールを混合し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶液を濃縮し、得られた固体をヘキサン/酢酸エチル（4/1）で洗浄することで、2-[4-(4-アミノブトキシ)フタラジン-1-イル]-5-(トリフルオロメチル)フェノール（607 mg）を固体として得た。

[0193] 製造例６５

2-[4-(4-アミノブトキシ)フタラジン-1-イル]-5-(トリフルオロメチル)フェノール（403 mg）、塩化アセチル（0.075 mL）、DIPEA（0.495 mL）、ジクロロメタン（4 mL）の混合物を室温にて1時間撹拌した。反応混合物に塩化アセチル（0.075 mL）を加え、室温にて1時間撹拌した。反応混合物にDIPEA（0.495 mL）、塩化アセチル（0.075 mL）を加え、室温にて30分間撹拌した。反応混合物に塩化アセチル（0.075 mL）を加え、室温にて4日間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下、溶液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製し、酢酸2-[4-(4-アセトアミドブトキシ)フタラジン-1-イル]-5-(トリフルオロメチル)フェニル（401 mg）を固体として得た。

[0194] 製造例６７

アルゴン雰囲気下、1-クロロ-4-ヨード-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリダジン（500 mg）、(2R)-ブタ-3-イン-2-オール（0.150 mL）、THF（8 mL）の混合物に、氷冷下にて$PdCl_2(PPh_3)_2$（126 mg）、ヨウ化銅（I）（17 mg）、ジイソプロピルアミン（0.755 mL）を加えた後、室温に昇温し5時間撹拌した。反応混合物に水、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出した。水層をクロロホルムにて抽出し、有機層を合わせて無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下、溶液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製し、(2R)-4-(4-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリダジン-1-イル)ブタ-3-イン-2-オール（267 mg）を油状物として得た。

[0195] 製造例６９

(2R)-4-(4-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリダジン-1-イル)ブタ-3-イン-2-オール（267 mg）、エタノール（6 mL）の混合物に、酸化白金（67 mg）を加え、水素雰囲気下、室温にて1.5時間撹拌した。反応混合物にセライト（登録商標）を加えて撹拌した後、混合物をセライト（登録商標

）濾過し、減圧下、濾液を濃縮することで、(2R)-4-(4-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリダジン-1-イル)ブタン-2-オール（260 mg）を油状物として得た。

[0196] 製造例７０

アルゴン雰囲気下、1,4-ジクロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリダジン（1.50 g）、ヨウ化ナトリウム（3.1 g）、57%ヨウ化水素酸（9 mL）の混合物を、マイクロ波照射下、100℃にて30分間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製し、1-クロロ-4-ヨード-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリダジン（1.9 g）を固体として得た。

[0197] 製造例７２

アルゴン雰囲気下、1,4-ジクロロ-5,6,7,8-テトラヒドロフタラジン（100 mg）、(3-アミノビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)メタノール一塩酸塩（95 mg）、酢酸パラジウム（22 mg）、(+/-)-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル（90 mg）、炭酸セシウム（385 mg）、1,4-ジオキサン（2 mL）の混合物を、100℃にて24時間撹拌した。反応混合物をセライト（登録商標）濾過し、減圧下、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製し、{3-[(4-クロロ-5,6,7,8-テトラヒドロフタラジン-1-イル)アミノ]ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル}メタノール（46.2 mg）を固体として得た。

[0198] 製造例７３

tert-ブチル[(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ]ジ(メチル)シラン（1.42 g）、トルエン（20 mL）の混合物に、氷冷下にて3,6-ジクロロ-1,2,4,5-テトラジン（1 g）を加え、室温にて0.5時間、120℃にて16時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、減圧下、濃縮し、得られた残渣をシリ

カゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製し、1,4-ジクロロ-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン（1.08 g）を固体として得た。

[0199] 製造例７４

アルゴン雰囲気下、tert-ブチルジ(メチル)[(2,3,6,7-テトラヒドロオキセピン-4-イル)オキシ]シランとtert-ブチルジ(メチル)[(2,5,6,7-テトラヒドロオキセピン-4-イル)オキシ]シランの混合物（11.67 g）に、トルエン（121 mL）、3,6-ジクロロ-1,2,4,5-テトラジン（6.61 g）を加え、120℃にて24時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、メタノール、クロロホルムを用いて濾過した。減圧下、溶液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)にて精製し、1,4-ジクロロ-5,6,8,9-テトラヒドロオキセピノ[4,5-d]ピリダジン（502.7 mg）を固体として得た。

[0200] 製造例７６

2-アミノ-5-シクロプロピルフェノール（3.50 g）、エタノール（50 mL）の混合物に-15℃にて塩酸（12 M, 15.8 mL）を加え、同温にて10分間撹拌した。反応混合物に-15℃にて亜硝酸アミル（9.6 mL）を加え、同温にて30分間撹拌した後、-15℃にてヨウ化カリウム（50.6 g）と水(50 mL)の混合物を滴下し、室温に昇温し20時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、有機層を分離した。有機層を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、溶液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製し、5-シクロプロピル-2-ヨードフェノール（5 g）を油状物として得た。

[0201] 製造例７７

1-ブロモ-4-(ジフルオロメトキシ)-2-(メトキシメトキシ)ベンゼン（920 mg）、1,4-ジオキサン（9.2 mL）の混合物に4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ-1,3,2-ジオキサボロラン（1.24 g）、$PdCl_2$(dppf)（238 mg）、酢

酸カリウム（957 mg）を加え、100 ℃にて3時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、$PdCl_2$(dppf)（238 mg）を加え、100℃にて2時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ-1,3,2-ジオキサボロラン（620 mg）を加え、100℃にて3時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、ヘキサンを加え、室温にて30分間撹拌した。反応混合物をセライト（登録商標）濾過し、減圧下、濾液を濃縮することで、2-[4-(ジフルオロメトキシ)-2-(メトキシメトキシ)フェニル]-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン（1.98 g）を油状物として得た。

[0202] 製造例８１

4-ブロモ-3-ヒドロキシベンズアルデヒド（2.86 g）、ジクロロメタン（30 mL）の混合物にDIPEA（2.93 mL）、クロロメチルメチルエーテル（1.19 mL）を加え、室温にて1時間撹拌した。反応混合物に水を加え、有機層を分離した後、減圧下、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製し、4-ブロモ-3-(メトキシメトキシ)ベンズアルデヒド（1.35 g）を油状物として得た。

[0203] 製造例８３

4-ブロモ-3-(メトキシメトキシ)ベンズアルデヒド（1.35 g）、ジクロロメタン（20 mL）の混合物に、氷冷下にてジエチルアミノサルファートリフルオリド（2.2 mL）を加え、同温にて1時間撹拌した後、室温に昇温し3時間撹拌した。反応混合物を氷水、炭酸水素ナトリウム、クロロホルムの混合物に加え、撹拌した。有機層を分離し、減圧下、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製し、1-ブロモ-4-(ジフルオロメチル)-2-(メトキシメトキシ)ベンゼン（1.3 g）を油状物として得た。

[0204] 製造例８４

炭酸カリウム（1.65 g）、DMF（7.4 mL）の混合物に、95℃にて4-ブロモ-3-(メトキシメトキシ)フェノール（1.86 g）、クロロジ(フルオロ)酢酸ナトリウム（2.43 g）、DMF（11 mL）の混合物を1時間かけて滴下し、同温にて15分

間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、炭酸カリウム（1.65 g）、クロロジ(フルオロ)酢酸ナトリウム(2.43 g)を加え、95℃にて1時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、酢酸エチル、水を加え、有機層を分離した。水層を酢酸エチルにて抽出し、合わせた有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、溶液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製することで、1-ブロモ-4-(ジフルオロメトキシ)-2-(メトキシメトキシ)ベンゼン（920 mg）を油状物として得た。

[0205] 製造例８５

アルゴン雰囲気下、1-クロロ-4-ヨード-5,6,7,8-テトラヒドロフタラジン（500 mg）、(1R,2R)-2-アミノ-1-メチルシクロヘキサン-1-オール（270 mg）、ヨウ化銅（I）（30 mg）、リン酸カリウム（725 mg）、エチレングリコール（0.100 mL）、1-プロパノール（5 mL）の混合物を90℃にて24時間撹拌した。反応混合物を室温まで放冷した後、クロロホルム、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、有機層を分離した。水層をクロロホルムにて抽出し、有機層を合わせて無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下、溶液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製し、(1R,2R)-2-[(4-クロロ-5,6,7,8-テトラヒドロフタラジン-1-イル)アミノ]-1-メチルシクロヘキサン-1-オール（292 mg）を固体として得た。

[0206] 製造例８６

アルゴン雰囲気下、1-ベンジル-5-[(トリフルオロメタンスルホニル)オキシ]-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-カルボン酸エチル（3.37 g）、シアン化亜鉛（1.5 g）、$Pd(PPh_3)_4$（1.2 g）、DMF（42 mL）の混合物を100℃にて1.5時間撹拌した。室温まで放冷した後、反応混合物に水、酢酸エチルを加え、有機層を分離した。水層を酢酸エチルにて抽出した後、有機層を合わせて水/飽和塩化ナトリウム水溶液（1/1）、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶液を濃縮した後、得られた残渣

をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製し、1-ベンジル-5-シアノ-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-カルボン酸エチル（2.04 g)を油状物として得た。

[0207] 製造例８７

アルゴン雰囲気下、5-[(トリフルオロメタンスルホニル)オキシ]-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸エチル（7.4 g）、シアン化亜鉛（4.3 g）、$Pd(PPh_3)_4$（2.8 g）、DMF（74 mL）の混合物を100℃にて2時間撹拌した。室温まで冷却した後、反応混合物に酢酸エチル、水を加え、セライト（登録商標）濾過した。2層を分離した後、水層を酢酸エチルにて抽出した。合わせた有機層を水/飽和塩化ナトリウム水溶液（1/1）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、溶液を濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製し、5-シアノ-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸エチル（4 g)を油状物として得た。

[0208] 製造例８８

1-ベンジル-5-シアノ-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-カルボン酸エチル（930 mg）、アンモニア（7Mメタノール溶液、8 mL）の混合物を氷冷下にて6時間撹拌した。反応混合物を冷蔵庫にて18時間静置した後、室温に昇温し、10分間撹拌した。反応混合物を減圧下、濃縮し、3-アミノ-5-ベンジル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-1-オン（828 mg）を固体として得た。

[0209] 製造例８９

氷冷下、5-シアノ-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸エチル（4 g）にアンモニア（7Mメタノール溶液、44 mL）を加え、0℃にて3日間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、3-アミノ-6,7-ジヒドロピラノ[3,4-c]ピロール-1(4H)-オン（3.261 g）を固体として得た。

[0210] 製造例９０

3-アミノ-5-ベンジル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-1-オン（825 mg）、(1R,2R)-2-アミノシクロヘキサン-1-オール一塩酸塩（530

mg）、DIPEA（0.7 mL）、アセトニトリル（20 mL）の混合物を70℃にて19時間撹拌した。反応混合物を室温まで放冷した後、減圧下、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製し、5-ベンジル-3-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-1-オン（1.12 g）を固体として得た。

[0211] 製造例９１

3-アミノ-6,7-ジヒドロピラノ[3,4-c]ピロール-1(4H)-オン（3.26 g）、(1R,2R)-2-アミノシクロヘキサン-1-オール一塩酸塩（3.4 g）、DIPEA（5.5 mL）、アセトニトリル（70 mL）の混合物を70℃にて18時間撹拌した。反応混合物を室温まで放冷した後、減圧下、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製し、3-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-6,7-ジヒドロピラノ[3,4-c]ピロール-1(4H)-オン（5.63 g）を固体として得た。

[0212] 製造例９２

5-ベンジル-3-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-1-オン（560 mg）、エタノール（10 mL）の混合物に、ヒドラジン一水和物（0.16 mL）を加え、室温にて3日間撹拌した。反応混合物を減圧下、濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製し、6-ベンジル-4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリダジン-1-オール（201 mg）を固体として得た。

[0213] 製造例９３

アルゴン雰囲気下、6-ベンジル-4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリダジン-1-オール（90 mg）、THF（3 mL）の混合物に、氷冷下にて水素化ナトリウム（55%、流動パラフィン分散体、12 mg）を加え、同温にて20分間撹拌した。反応混合物に1,1,1-トリフルオロ-N-フェニル-N-(トリフルオロメタンスルホニル)メタンスル

ホンアミド（108 mg）を加え、氷冷下にて1時間撹拌した。反応混合物に水、クロロホルムを加え、有機層を分離した。水層をクロロホルムにて抽出した後、有機層を合わせて無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下、溶液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル、その後クロロホルム/酢酸エチル)にて精製し、トリフルオロメタンスルホン酸6-ベンジル-4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル（40 mg）を固体として得た。

[0214] 製造例９４

(3R)-3-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル（2 g）、ジクロロメタン（5 mL）の混合物に、水酸化ナトリウム（0.596 g）、塩化ベンジルトリエチルアンモニウム（0.922 g）を加え、室温にて30分間撹拌した。反応混合物に1,4-ジクロロフタラジン（2.37 g）を加え、室温にて24時間撹拌した。反応混合物に水、ジクロロメタンを加え、有機層を分離した後、水層をジクロロメタンにて抽出した。合わせた有機層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下、溶液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製し、(3R)-3-[(4-クロロフタラジン-1-イル)オキシ]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル（0.960 g）を固体として得た。

[0215] 製造例９６

(3R)-3-[(4-クロロフタラジン-1-イル)オキシ]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル（960 mg）、ジクロロメタン（10 mL）の混合物に、塩化水素1,4-ジオキサン溶液（4 M, 10 mL）を加え、室温にて16時間撹拌した。減圧下、反応混合物を濃縮した後、得られた固体にジエチルエーテルを加えてトリチュレーションした。固体を濾取し、1-クロロ-4-{[(3R)-ピペリジン-3-イル]オキシ}フタラジン一塩酸塩（850 mg）を固体として得た。

[0216] 製造例９７

1-クロロ-4-{[(3R)-ピペリジン-3-イル]オキシ}フタラジン一塩酸塩（100

mg）、ジクロロメタン（2 mL）の混合物に、トリエチルアミン（0.26 mL）を加え、室温にて30分間撹拌し、塩化アセチル（0.04 mL）を加え同温にて2時間撹拌した。反応混合物に水、酢酸エチルを加え、有機層を分離した後、水層を酢酸エチルにて抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下、溶液を濃縮した（混合物Aとする）。1-クロロ-4-{[(3R)-ピペリジン-3-イル]オキシ}フタラジン一塩酸塩（300 mg）、ジクロロメタン（10 mL）の混合物に、トリエチルアミン（0.70 mL）を加え、室温にて30分間撹拌し、塩化アセチル（0.10 mL）を加え同温にて2時間撹拌した。反応混合物に水、酢酸エチルを加え、有機層を分離した後、水層を酢酸エチルにて抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下、溶液を濃縮した（混合物Bとする）。混合物Aと混合物Bを合わせて、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製し、1-{(3R)-3-[(4-クロロフタラジン-1-イル)オキシ]ピペリジン-1-イル}エタン-1-オン（280 mg）を得た。

[0217] 製造例９８

オキセパン-4-オン（5 g）、ジエチルエーテル（50 mL）の混合物に、氷冷下にてトリエチルアミン（6.3 mL）を加えた後、トリフルオロメタンスルホン酸tert-ブチルジ(メチル)シリル（12.3 mL）を加え、同温にて10分間撹拌した。反応混合物にトリエチルアミン（1.4 mL）を加え、氷冷下にて1.5時間撹拌した。反応混合物にヘキサン、水を加え、有機層を分離した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を濃縮し、tert-ブチルジ(メチル)[(2,3,6,7-テトラヒドロオキセピン-4-イル)オキシ]シランとtert-ブチルジ(メチル)[(2,5,6,7-テトラヒドロオキセピン-4-イル)オキシ]シランの混合物（11.7 g）を油状物として得た。

[0218] 製造例９９

3-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-6,7-ジヒドロピラノ[3,4-c]ピロール-1(4H)-オン（500 mg）、2-プロパノール（20 mL）の混合物に

、ヒドラジン一水和物（0.300 mL）を加え、室温にて20時間撹拌した。減圧下、反応混合物を濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製し、(1R,2R)-2-[(1-アミノ-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-4-イル)アミノ]シクロヘキサン-1-オール（200 mg）を固体として得た。

[0219] 製造例１００

アルゴン雰囲気下、(1R,2R)-2-[(1-アミノ-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-4-イル)アミノ]シクロヘキサン-1-オール（198 mg）、塩化銅（I）（75 mg)、塩酸（12 M, 2.5 mL）の混合物に、氷冷下にて亜硝酸ナトリウム（80 mg）を加え、同温にて1時間撹拌した。反応混合物に氷冷下にてジクロロメタン（10 mL）、水、トリエチルアミン（4.2 mL）を加え撹拌した。反応混合物をセライト（登録商標）ろ過し、ジクロロメタン/メタノール（10/1）で洗浄した。有機層を分離し、水層をジクロロメタンにて抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下、溶液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製し、(1R,2R)-2-[(1-クロロ-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-4-イル)アミノ]シクロヘキサン-1-オール（170 mg）を固体として得た。

[0220] 製造例１０１

2-(6-ベンジル-4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール（131.6 mg）、10%パラジウム担持炭素（51%含水、84.5 mg）、メタノール（3 mL）の混合物を、水素雰囲気下、室温にて4時間撹拌した。反応混合物にクロロホルムを加え、セライト（登録商標）濾過した後、減圧下、濾液を濃縮し、2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール（89.3 mg）を固体として得た。

[0221] 製造例１０２

シクロブタノン（0.640 g）、ジクロロメタン（25 mL）の混合物に室温にて[(3R)-ピペリジン-3-イル]カルバミン酸tert-ブチル（1.524 g）、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（2.416 g）を加え、室温にて5時間撹拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、ジクロロメタンにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン/メタノール）にて精製し、[(3R)-1-シクロブチルピペリジン-3-イル]カルバミン酸tert-ブチル（1.940 g）を固体として得た。

[0222] 製造例１０３

[(3R)-1-シクロブチルピペリジン-3-イル]カルバミン酸tert-ブチル（225 mg）、ジクロロメタン（1.8 mL）の混合物に室温撹拌下、塩化水素1,4-ジオキサン溶液（4 M, 1.8 mL）を加えた後、室温にて3時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、(3R)-1-シクロブチルピペリジン-3-アミン二塩酸塩（250 mg）を固体として得た。

[0223] 製造例１０４

(1R,2R)-N^1-(1-クロロ-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-4-イル)シクロヘキサン-1,2-ジアミン及び(1R,2R)-N^1-(4-クロロ-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)シクロヘキサン-1,2-ジアミンの混合物（393 mg）にジクロロメタン（14 mL）、トリエチルアミン（0.23 mL）、二炭酸ジ-tert-ブチル（0.34 mL）を加え、室温にて1.5時間撹拌した。反応混合物に水を加え、ジクロロメタンにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）にて精製し、{(1R,2R)-2-[(1-クロロ-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-4-イル)アミノ]シクロヘキシル}カルバミン酸tert-ブチル及び{(1R,2R)-2-[(4-クロロ-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)アミノ]シクロヘキシル}カルバミン酸tert-ブチルの混合物（352 mg）を固体として得た。

[0224] 製造例１０５

1,4-ジクロロ-6-(トリフェニルメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-d]ピリダジン（1.569 g）、ジクロロメタン（18 mL）の混合物に室温撹拌下、塩化水素1,4-ジオキサン溶液（4 M, 6 mL）を加えた後、室温にて18.5時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾取した固体をジエチルエーテルにて洗浄した後、減圧下乾燥して、1,4-ジクロロ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-d]ピリダジン一塩酸塩（770 mg）を得た。

[0225] 製造例１０６

1,4-ジクロロ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-d]ピリダジン一塩酸塩（765 mg）、ジクロロメタン（23 mL）の混合物に氷冷撹拌下、トリエチルアミン（1.4 mL）、二炭酸ジ-tert-ブチル（1.2 mL）を加え、室温まで自然昇温させながら17時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、ジクロロメタンにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下濃縮した。得られた固体にジエチルエーテルを加えてトリチュレーションした。析出した固体を濾取し、減圧下乾燥して、1,4-ジクロロ-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-d]ピリダジン-6-カルボン酸tert-ブチル（788 mg）を固体として得た。濾液を減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）にて精製し、1,4-ジクロロ-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-d]ピリダジン-6-カルボン酸tert-ブチル（142 mg）を固体として得た。

[0226] 製造例１１４

1,4-ジクロロ-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン（700 mg）と(3R)-3-アミノピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル（1.4 g）の混合物を120℃にて24時間撹拌した。室温まで放冷した後、混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）にて精製し、(3R)-3-[(1-クロロ-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-4-イル)アミノ]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルと(3R)-3-[(4-クロロ-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)アミノ]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの混合物（481 mg）を固体として得た。

[0227] 製造例１１６

1,4-ジクロロ-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリダジン（384 mg）、(1R,2R)-2-アミノシクロヘキサン-1-オール（426 mg）、DIPEA（0.77 mL）、シクロペンタノール（7.4 mL）の混合物を、アルゴン雰囲気下、145～155℃にて18.5時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、水、飽和塩化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）にて精製し、(1R,2R)-2-[(4-クロロ-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)アミノ]シクロヘキサン-1-オール（236 mg）を固体として得た。

[0228] 製造例１２０

1,4-ジクロロ-5,7-ジヒドロフロ[3,4-d]ピリダジン（500 mg）、(1S,3R)-3-アミノシクロヘキサン-1-オール一塩酸塩（795 mg）、DIPEA（1.8 mL）、シクロペンタノール（5 mL）の混合物を、120～130℃にて22時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル、その後酢酸エチル/メタノール）にて精製し、(1S,3R)-3-[(4-クロロ-5,7-ジヒドロフロ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)アミノ]シクロヘキサン-1-オール（556 mg）を固体として得た。

[0229] 製造例１２２

2,3,5,7-テトラヒドロチエノ[3,4-d]ピリダジン-1,4-ジオン（78 mg）、オキシ塩化リン（1 mL）の混合物を、98～100℃にて2.5時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、氷水に注ぎ、氷水とジクロロメタンにて洗い込んだ。室温撹拌下、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を滴下してpH 約8とし、ジクロロメタンにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下濃縮して、1,4-ジクロロ-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリダジン（92 mg）を固体として得た。

[0230] 製造例１２８

(3R)-3-[(1-クロロ-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-4-イル)アミノ]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルと(3R)-3-[(4-クロロ-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)アミノ]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの混合物（478 mg）、2-[4-(ジフルオロメトキシ)-2-(メトキシメトキシ)フェニル]-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン（680 mg）、RuPhos Pd G3（163 mg）、炭酸カリウム（450 mg）、1,4-ジオキサン（10 mL）、水（2 mL）の混合物を100℃にて4時間撹拌した。室温まで放冷した後、混合物に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶液を濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）にて精製し、(3R)-3-({1-[4-(ジフルオロメトキシ)-2-(メトキシメトキシ)フェニル]-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-4-イル}アミノ)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル（150 mg）と(3R)-3-({4-[4-(ジフルオロメトキシ)-2-(メトキシメトキシ)フェニル]-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル}アミノ)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル（200 mg）をそれぞれ固体として得た。

[0231] 製造例１３４

アルゴン雰囲気下、(1S,3R)-3-[(4-クロロ-5,7-ジヒドロフロ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)アミノ]シクロヘキサン-1-オール（155 mg）、2-[4-(ジフルオロメチル)-2-(メトキシメトキシ)フェニル]-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン（361 mg）、$PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$（94 mg）、炭酸カリウム（159 mg）、1,4-ジオキサン（6 mL）、水（1.4 mL）の混合物を、90～110℃にて20時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水に注いだ後、セライト（登録商標）濾過し、濾液を酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル、その後酢酸エチル/メタノール）にて精製し、(1S,3R)-3-({4-[4-(ジフルオロメチル)-2-(メトキシメトキシ)フェニル]-5,7-ジヒドロフロ[3,4-d]ピ

リダジン-1-イル}アミノ)シクロヘキサン-1-オール（128 mg）を固体として得た。

[0232] 製造例１４４

製造例74と同様の反応にて、副生成物として1,4-ジクロロ-5,7,8,9-テトラヒドロオキセピノ[3,4-d]ピリダジンを固体として得た。

[0233] 製造例１５２

4-{[(1R,2S)-2-{[tert-ブチルジ(メチル)シリル]オキシ}シクロヘキシル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-オール（261 mg）、2,6-ルチジン（0.16 mL）、ジクロロメタン（6 mL）の混合物に、氷冷下にてトリフルオロメタンスルホン酸無水物（0.17 mL）を加え、同温にて1.5時間撹拌した。反応混合物にジクロロメタン、水を加えて撹拌した後、二層を分離した。水層をジクロロメタンにて抽出し、合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶液を濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）にて精製し、トリフルオロメタンスルホン酸4-{[(1R,2S)-2-{[tert-ブチルジ(メチル)シリル]オキシ}シクロヘキシル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル（311 mg）を固体として得た。

[0234] 製造例１５４

アルゴン雰囲気下、5,5-ジメチル-4-オキソチオラン-3-カルボン酸エチル（16.169 g）、DIPEA（15.3 mL）、ジクロロメタン（80 mL）の混合物に、-30℃にて撹拌下、トリフルオロメタンスルホン酸無水物（14.1 mL）を滴下しながら加えた後、反応混合物を-45～-15℃にて1時間撹拌した。反応混合物に水を加え、室温まで昇温した後、ジクロロメタンにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）にて精製し、5,5-ジメチル-4-[(トリフルオロメタンスルホニル)オキシ]-2,5-ジヒドロチオフェン-3-カルボン酸エチル（17.559 g）を油状物として得た。

[0235] 製造例１５９

(1S,2R)-2-アミノシクロヘキサン-1-オール一塩酸塩（608 mg）、ジクロロメタン（8 mL）、2,6-ルチジン（1.1 mL）の混合物に、氷冷下にてトリフルオロメタンスルホン酸tert-ブチルジメチルシリル（1.2 mL）を加え、同温にて1時間撹拌し、室温にて3時間撹拌した。得られた混合物に、室温にて2,6-ルチジン（0.16 mL）、トリフルオロメタンスルホン酸tert-ブチルジメチルシリル（0.3 mL）を加え、同温にて20時間撹拌した。反応混合物にジクロロメタンと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて撹拌した後、二層を分離した。水層をジクロロメタンにて抽出し、合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶液を濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール）にて精製し、(1R,2S)-2-{[tert-ブチルジ(メチル)シリル]オキシ}シクロヘキサン-1-アミン（445 mg）を油状物として得た。

[0236] 製造例１６０

(3R)-3-({1-[4-(ジフルオロメトキシ)-2-(メトキシメトキシ)フェニル]-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-4-イル}アミノ)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル（150 mg）とメタノール（3 mL）の混合物に、室温にて塩酸（12 M, 0.5 mL）を加え、60℃にて1時間撹拌した。室温まで放冷した後、反応混合物を減圧下濃縮した。得られた残渣にクロロホルム/メタノール（9/1）と塩基性シリカゲルを加え、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩基性シリカ、クロロホルム/メタノール）にて精製し、5-(ジフルオロメトキシ)-2-(4-{[(3R)-ピペリジン-3-イル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール（102 mg）を固体として得た。

[0237] 製造例１６２

(1R,2R)-2-[(1-クロロ-5,7,8,9-テトラヒドロオキセピノ[3,4-d]ピリダジン-4-イル)アミノ]シクロヘキサン-1-オールと(1R,2R)-2-[(4-クロロ-5,7,8,9-テトラヒドロオキセピノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)アミノ]シクロヘキサン-1-オールの混合物（113 mg）を逆相分取HPLC（ODSカラム、0.1%ギ酸/メタ

ノール）にて精製し、(1R,2R)-2-[(1-クロロ-5,7,8,9-テトラヒドロオキセピノ[3,4-d]ピリダジン-4-イル)アミノ]シクロヘキサン-1-オール（62.4 mg）を油状物として得た。

[0238] 製造例１６３

1-クロロ-N-[(3R)-ピペリジン-3-イル]-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-4-アミン二塩酸塩（110 mg）とDMF（6 mL）の混合物に、25℃にて炭酸カリウム（197.99 mg）とヨウ化メチル（58.10 mg）を加え、同温にて16時間撹拌した。反応混合物を水に加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶液を濃縮して、1-クロロ-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-4-アミン（110 mg）を油状物として得た。

[0239] 製造例１６４

3-シクロプロピルフェノール（20 g）とクロロホルム（200 mL）の混合物に、0℃にてN-ブロモスクシンイミド（23.88 g）を加え、15℃にて16時間撹拌した。減圧下、反応混合物を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル）にて精製し、2-ブロモ-5-シクロプロピルフェノール（7.7 g）を油状物として得た。

[0240] 製造例１６５

2,5-ジヒドロチオフェン-3,4-ジカルボヒドラジド（127 mg）、10%硫酸（8 mL）の混合物を、115～120℃にて1時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、濾過した。濾取した固体を水で洗浄し、乾燥して、2,3,5,7-テトラヒドロチエノ[3,4-d]ピリダジン-1,4-ジオン（94 mg）を固体として得た。

[0241] 製造例１６６

4,6-ジヒドロ-1H,3H-チエノ[3,4-c]フラン-1,3-ジオン（308 mg）、ヒドラジン一水和物（0.96 mL）、2-プロパノール（20 mL）の混合物を、100℃にて加熱還流させながら14.5時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、濾過した。濾取した固体を2-プロパノールで洗浄後、乾燥して、2,5-ジヒドロチ

オフェン-3,4-ジカルボヒドラジド（246 mg）を固体として得た。

[0242] 製造例１６７

2-[4-(エトキシカルボニル)-2,2-ジメチル-2,5-ジヒドロチオフェン-3-カルボニル]ヒドラジン-1-カルボン酸tert-ブチル（6.259 g）、塩化水素1,4-ジオキサン溶液（4 M, 9.1 mL）、酢酸エチル（90 mL）の混合物を、60～67℃にて19時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、濾過した。濾取した固体を酢酸エチルにて洗浄し、乾燥して、5,5-ジメチル-2,3,5,7-テトラヒドロチエノ[3,4-d]ピリダジン-1,4-ジオン（2.717 g）を固体として得た。

[0243] 製造例１６８

4-(エトキシカルボニル)-2,2-ジメチル-2,5-ジヒドロチオフェン-3-カルボン酸（5.095 g）、

カルバジン酸tert-ブチル（3.509 g）、HATU（10.095 g）、DIPEA（7.73 mL）、DMF（110 mL）の混合物を、室温にて2.5時間撹拌した。反応混合物に水を加え、ジエチルエーテルにて抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥して、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）にて精製し、2-[4-(エトキシカルボニル)-2,2-ジメチル-2,5-ジヒドロチオフェン-3-カルボニル]ヒドラジン-1-カルボン酸tert-ブチル（6.259 g）を油状物として得た。

[0244] 製造例１６９

アルゴン雰囲気下、5,5-ジメチル-4-[(トリフルオロメタンスルホニル)オキシ]-2,5-ジヒドロチオフェン-3-カルボン酸エチル（15.556 g）、ギ酸ナトリウム（9.493 g）、無水酢酸（8.8 mL）、DIPEA（16.3 mL）、塩化リチウム（5.917 g）、酢酸パラジウム（1.045 g）、DMF（230 mL）の混合物を、室温にて17時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液に10%塩酸を加えてpH 約1とした後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥して、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン/メタノール）にて精

製した。得られた精製物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて室温にて撹拌し、pH 約8とした後、酢酸エチルにて洗浄した。水層に対し、室温にて攪拌下、10%塩酸を加えてpH 約1とした後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した後、減圧下濃縮して、4-(エトキシカルボニル)-2,2-ジメチル-2,5-ジヒドロチオフェン-3-カルボン酸（9.659 g）を油状物として得た。

[0245] 実施例１

アルゴン雰囲気下、(1R,2R)-2-[(4-クロロ-5,6,7,8-テトラヒドロフタラジン-1-イル)アミノ]シクロヘキサン-1-オール（4.4 g）、[2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ボロン酸（4.5 g）、RuPhos Pd G3（1.3 g）、炭酸カリウム（5.4 g）、1,4-ジオキサン（40 mL）、水（8 mL）の混合物を100℃にて2時間撹拌した。反応混合物に[2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ボロン酸（965 mg）、RuPhos Pd G3（260 mg）を加え、100℃にて3時間撹拌した。反応混合物に[2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ボロン酸（965 mg）、RuPhos Pd G3（260 mg）を加え、100℃にて19時間撹拌した。反応混合物を室温まで放冷した後、水、クロロホルムを加えて有機層を分離した。水層をクロロホルムにて抽出し、合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶液を濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩基性および中性シリカゲル、クロロホルム/メタノール）にて精製した。得られた精製物に酢酸エチル（10 mL）、ヘキサン（50 mL）を加え、室温にて18時間撹拌した。固体を濾取し、2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-5,6,7,8-テトラヒドロフタラジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール（3.97 g）を固体として得た。

[0246] 実施例２

(1R,2R)-2-[(1-クロロ-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-4-イル)アミノ]シクロヘキサン-1-オールと(1R,2R)-2-[(4-クロロ-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)アミノ]シクロヘキサン-1-オールの混合

物（386 mg）に、1,4-ジオキサン（12 mL）、[2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ボロン酸（562 mg）、RuPhos Pd G3（171 mg）、炭酸カリウム（563 mg）、水（2.5 mL）を加え、マイクロ波照射下、100℃にて1.5時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、クロロホルム/メタノール（9/1）、水を加えて有機層を分離した。有機層を濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（中性シリカゲル使用にてクロロホルム/酢酸エチル、その後、塩基性シリカゲル使用にてクロロホルム/メタノール）にて精製した。得られた2つの精製物にそれぞれジエチルエーテル（3 mL）、ヘキサン（12 mL）を加え、15分間撹拌した。固体を濾取し、低極性側の画分より2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール（108 mg）、高極性側の画分より2-(1-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール（172 mg）をそれぞれ固体として得た。

[0247] 実施例３

(1R,2R)-2-[(1-クロロ-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-4-イル)アミノ]シクロヘキサン-1-オールと(1R,2R)-2-[(4-クロロ-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)アミノ]シクロヘキサン-1-オールの混合物（440 mg）に、1,4-ジオキサン（14 mL）、[2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ボロン酸（690 mg）、RuPhos Pd G3（195 mg）、炭酸カリウム（643 mg）、水（2.9 mL）を加え、マイクロ波照射下、100℃にて1.5時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、クロロホルム/メタノール（9/1）、水を加えて有機層を分離した。有機層を濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（中性シリカゲル使用にてヘキサン/酢酸エチル、その後、塩基性シリカゲル使用にてクロロホルム/メタノール）にて精製した。得られた2つの精製物にそれぞれジエチルエーテル（2 mL）、ヘキサン（8 mL）を加え、30分間撹拌した。固体を濾取し、低極性側の画分より2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-7,8-ジヒド

ロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメトキシ)フェノール（124 mg）、高極性側の画分より2-(1-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-4-イル)-5-(トリフルオロメトキシ)フェノール（242 mg）をそれぞれ固体として得た。

[0248] 実施例４

(1S,2R)-2-[(1-クロロ-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-4-イル)アミノ]シクロヘキサン-1-オールと(1S,2R)-2-[(4-クロロ-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)アミノ]シクロヘキサン-1-オールの混合物（380 mg）に、1,4-ジオキサン（12.2 mL）、[2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ボロン酸（553 mg）、RuPhos Pd G3（168 mg）、炭酸カリウム（555 mg）、水（2.4 mL）を加え、マイクロ波照射下、100℃にて1.5時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、クロロホルム/メタノール（9/1）、水を加えて有機層を分離した。有機層を濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（中性シリカゲル使用にてクロロホルム/酢酸エチル、その後、塩基性シリカゲル使用にてクロロホルム/メタノール）にて精製した。得られた2つの精製物にそれぞれジエチルエーテル（2 mL）、ヘキサン（6 mL）を加え、1時間撹拌した。固体を濾取し、低極性側の画分より2-(4-{[(1R,2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール（93 mg）、高極性側の画分より2-(1-{[(1R,2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール（103 mg）をそれぞれ固体として得た。

[0249] 実施例５

アルゴン雰囲気下、(1R,2R)-2-[(4-クロロ-5,6,8,9-テトラヒドロオキセピノ[4,5-d]ピリダジン-1-イル)アミノ]シクロヘキサン-1-オール（57.4 mg）、[2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ボロン酸（59.8 mg）、炭酸カリウム（80 mg）、1,4-ジオキサン（2.4 mL）、水（0.600 mL）の混合物に、RuPhos Pd G3（17 mg）を加え、100℃にて3時間撹拌した。反応混合物

にRuPhos Pd G3（16 mg）を加え、100℃にて1時間撹拌した後、RuPhos Pd G3（17.7 mg）、1,4-ジオキサン（0.800 mL）、水（0.200 mL）を加え、100℃にて6時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、クロロホルム/メタノール（9/1）、飽和塩化ナトリウム水溶液、水を加え、室温にて10分間撹拌した。有機層を分離し、濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（中性シリカゲル使用にてクロロホルム/酢酸エチル、その後、塩基性シリカゲル使用にてクロロホルム/メタノール）にて精製し、2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-5,6,8,9-テトラヒドロオキセピノ[4,5-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール（9.1 mg）を固体として得た。

[0250] 実施例７０

アルゴン雰囲気下、(1R,2R)-2-[(1-クロロ-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-4-イル)アミノ]シクロヘキサン-1-オール（150 mg）、(4-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)ボロン酸（120 mg）、RuPhos Pd G3（46 mg）、炭酸カリウム（150 mg）、1,4-ジオキサン（4 mL）、水（0.5 mL）の混合物を100℃にて5時間撹拌した。反応混合物に(4-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)ボロン酸（120 mg）、RuPhos Pd G3（22 mg）を加え、100℃にて8時間撹拌した。反応混合物を室温まで放冷した後、塩基性シリカゲルを加え、減圧下、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩基性シリカゲル使用にてクロロホルム/メタノール、その後、中性シリカゲル使用にてクロロホルム/メタノール）にて精製し、固体を得た。得られた固体にヘキサン/酢酸エチル（10/1）を加え、固体を濾取し、5-クロロ-2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール（25.2 mg）を固体として得た。

[0251] 実施例７３

2-(6-ベンジル-4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール（14 mg）、ホルムアルデヒド（37%水溶液、0.020 mL）、10%パラ

ジウム担持炭素（50%含水、10 mg）、メタノール（1 mL）の混合物を水素雰囲気下、室温にて24時間撹拌した。反応混合物にクロロホルムを加え、セライト（登録商標）濾過し、減圧下、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール）にて精製し、2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-6-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール（5.6 mg）を固体として得た。

[0252] 実施例７９

(2R)-1-({6-ベンジル-1-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリダジン-4-イル}アミノ)プロパン-2-オール（30 mg）、メタノール（1 mL）の混合物に10%パラジウム担持炭素（50%含水、6 mg）を加え、水素雰囲気下、室温にて8時間撹拌した。反応混合物をセライト（登録商標）濾過し、減圧下、濾液を濃縮した。得られた残渣とジクロロメタン（1 mL）の混合物に、氷冷下にてトリエチルアミン（0.020 mL）、塩化アセチル（6 mg）を加え、同温にて2時間撹拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下、溶液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール）にて精製し、1-{1-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-4-{[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]アミノ}-7,8-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリダジン-6(5H)-イル}エタン-1-オン（18 mg）を固体として得た。

[0253] 実施例８０

(2R)-1-({6-ベンジル-1-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリダジン-4-イル}アミノ)プロパン-2-オール（30 mg）、メタノール（1 mL）の混合物に10%パラジウム担持炭素（50%含水、6 mg）を加え、水素雰囲気下、室温にて8時間撹拌した。反応混合物をセライト（登録商標）濾過し、減圧下、濾液を濃縮した。得られた残渣とジクロロメタン（1 mL）の混合物に、氷冷下にてトリエチルアミン（0.020 mL）、

塩化メタンスルホニル（8 mg）を加え、同温にて30分間撹拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下、溶液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール）にて精製し、(2R)-1-({1-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-6-(メタンスルホニル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリダジン-4-イル}アミノ)プロパン-2-オール（15 mg）を固体として得た。

[0254] 実施例８１

酢酸2-[4-(4-アセトアミドブトキシ)フタラジン-1-イル]-5-(トリフルオロメチル)フェニル（398 mg）、メタノール（8 mL）の混合物に水酸化ナトリウム水溶液（1 M, 1.73 mL）を加え、室温にて3時間撹拌した。反応混合物に塩酸（1 M, 1.73 mL）、水を加え、クロロホルム/2-プロパノール（4/1）にて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶液を濃縮した後、得られた固体を酢酸エチルで洗浄し、N-[4-({4-[2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]フタラジン-1-イル}オキシ)ブチル]アセトアミド（309 mg）を固体として得た。

[0255] 実施例８２

[(1R,2R)-2-({4-[2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]フタラジン-1-イル}アミノ)シクロヘキシル]カルバミン酸tert-ブチル（0.440 g）、1,4-ジオキサン（10 mL）の混合物に0℃にて塩化水素1,4-ジオキサン溶液（4 M, 4 mL）を加え、室温に昇温し、4時間撹拌した。反応混合物に5℃にて塩化水素1,4-ジオキサン溶液（4 M, 4 mL）を加え、同温にて1時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、得られた固体をジエチルエーテルで洗浄し、2-(4-{[(1R,2R)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}フタラジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール二塩酸塩（0.375 g）を固体として得た。

[0256] 実施例８３

(1R,2R)-2-({4-[4-(ジフルオロメトキシ)-2-(メトキシメトキシ)フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロフタラジン-1-イル}アミノ)シクロヘキサン-1-オール

（106 mg）、メタノール（1.1 mL）の混合物に塩酸（12 M, 0.060 mL）を加え、60℃にて10時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチル、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層を分離した後、水層を酢酸エチルにて抽出した。合わせた有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（中性シリカゲル使用にてヘキサン/酢酸エチル、その後、塩基性シリカゲル使用にてクロロホルム/メタノール）にて精製した。得られた固体にジエチルエーテル（1 mL）、ヘキサン（3 mL）を加え、15分間撹拌した後、固体を濾取し、5-(ジフルオロメトキシ)-2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-5,6,7,8-テトラヒドロフタラジン-1-イル)フェノール（62 mg）を固体として得た。

[0257] 実施例８８

アルゴン雰囲気下、(1R,2R)-2-[(1-クロロ-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-4-イル)アミノ]シクロヘキサン-1-オール（162 mg）、1,4-ジオキサン（2 mL）、水（0.500 mL）の混合物に炭酸カリウム（159 mg）、2-[4-(ジフルオロメトキシ)-2-(メトキシメトキシ)フェニル]-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン（564 mg）、RuPhos Pd G3（49.3 mg）を加え、100℃にて1.5時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、メタノール（2 mL）、塩酸（12 M, 0.590 mL）を加え、60℃にて2時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、塩基性シリカゲルを加えて濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩基性シリカゲル使用にてクロロホルム/メタノール、その後、中性シリカゲル使用にてクロロホルム/メタノール）にて精製した。得られた残渣に酢酸エチル、ジイソプロピルエーテルを加え、ソニケーションした後、固体を濾取し、5-(ジフルオロメトキシ)-2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール（46.3 mg）を固体として得た。

[0258] 実施例９０

4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-1-[2-ヒドロキシ-4-(

トリフルオロメチル)フェニル]-7,8-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリダジン-6(5H)-カルボン酸tert-ブチル（171 mg）、ジクロロメタン（2.6 mL）の混合物に、氷冷下にて塩化水素1,4-ジオキサン溶液（4 M, 0.84 mL）を加え、室温にて6時間撹拌した。反応混合物を減圧下、濃縮し、2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール二塩酸塩（162 mg）を固体として得た。

[0259] 実施例９２

アルゴン雰囲気下、2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール（46.7 mg）、ジクロロメタン（2 mL）、THF（1 mL）の混合物に、氷冷下にて塩化アセチル（0.041 mL）、ピリジン（0.010 mL）を加え、同温にて１時間撹拌した。反応混合物を室温に昇温し、水酸化ナトリウム水溶液（1 M, 1 mL）を加え、同温にて７時間撹拌した。反応混合物を氷冷し、塩酸（1 M, 1 mL）を加えた後、室温に昇温し、クロロホルムを加え、同温にて10分間撹拌した。有機層を分離し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール）にて精製し、1-[4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-1-[2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-7,8-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリダジン-6(5H)-イル]エタン-1-オン（17.2 mg）を固体として得た。

[0260] 実施例９３

アルゴン雰囲気下、2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール（18.5 mg）、ジクロロメタン（2 mL）の混合物に、氷冷下にて塩化メタンスルホニル（0.004 mL）、DIPEA（0.039 mL）を加え、同温にて30分間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、クロロホルムを加え、室温に昇温し、5分間撹拌した。有機層を分離し、濃縮した(混合物Aとする)。アルゴン雰囲気下、2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘ

キシル]アミノ}-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール（22.9 mg）、ジクロロメタン（3 mL）の混合物に、氷冷下にて塩化メタンスルホニル（0.005 mL）、DIPEA（0.048 mL）を加え、同温にて30分間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、クロロホルムを加え、室温に昇温し、5分間撹拌した。有機層を分離し、濃縮した（混合物Bとする）。混合物Aと混合物Bを合わせ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール）にて精製し、2-[4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-6-(メタンスルホニル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル]-5-(トリフルオロメチル)フェノール（13.8 mg）を固体として得た。

[0261] 実施例９４

アルゴン雰囲気下、(1R,2R)-2-({4-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-7-イル}アミノ)シクロヘキサン-1-オール（210 mg）、ジクロロメタン（2.5 mL）の混合物に氷冷撹拌下、三臭化ほう素（17%ジクロロメタン溶液、2.5 mL）を滴下して加え、0℃にて2時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及びメタノールを加え、ジクロロメタン/メタノールにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）にて精製し、得られた精製物にジクロロメタンを加えてトリチュレーションした。析出した固体を濾取し、ジクロロメタンにて洗浄した後、減圧下乾燥して、2-(7-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}チエノ[2,3-d]ピリダジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール（75 mg）を固体として得た。

[0262] 実施例９５

[(1R,2R)-2-({4-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル}アミノ)シクロヘキシル]カルバミン酸tert-ブチル（73 mg）、ジクロロメタン（1 mL）の混合物に氷冷撹拌下、三臭化ほう素（17%ジクロロメタン溶液、0.7 mL）を加え、室温まで自然昇

温させながら5時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール）にて精製し、2-(1-{[(1R,2R)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール（44 mg）を固体として得た。

[0263] 実施例９６

(3R)-3-({4-[2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロフタラジン-1-イル}アミノ)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル（194 mg）、ジクロロメタン（4 mL）、トリフルオロ酢酸（0.66 mL）の混合物を室温にて5.5時間攪拌した。反応混合物に水を加え、水層をジクロロメタンにて洗浄した。有機層を10%塩酸で抽出し、水層を合わせて、炭酸カリウム、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて塩基性とした。水層をジクロロメタン/メタノールにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣にジクロロメタン、ヘキサンを加えてトリチュレーションした。析出した固体を濾取し、減圧下乾燥して、2-(4-{[(3R)-ピペリジン-3-イル]アミノ}-5,6,7,8-テトラヒドロフタラジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール（80 mg）を固体として得た。濾液を減圧濃縮して、2-(4-{[(3R)-ピペリジン-3-イル]アミノ}-5,6,7,8-テトラヒドロフタラジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール（42 mg）を固体として得た。

[0264] 実施例９７

2-(4-{[(3R)-ピペリジン-3-イル]アミノ}-5,6,7,8-テトラヒドロフタラジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール（42 mg）、ジクロロメタン（1 mL）、メタノール（0.1 mL）、3-オキセタノン（19.9 μL）、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（68 mg）の混合物を室温にて5時間撹拌した。反応混合物に3-オキセタノン（39.9 μL）、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（136 mg）を加え、室温にて14時間攪拌した。反応混合物に飽和

炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタン/メタノールにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン/メタノール）にて精製し、2-(4-{[(3R)-1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-3-イル]アミノ}-5,6,7,8-テトラヒドロフタラジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール（45 mg）を固体として得た。

[0265] 実施例９８

1-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-4-[2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-d]ピリダジン-6-カルボン酸tert-ブチル（264 mg）、ジクロロメタン（5 mL）、トリフルオロ酢酸（0.9 mL）の混合物を室温にて5時間撹拌した。反応混合物に氷冷攪拌下、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、ジクロロメタン、メタノールを加えた。ジクロロメタンにて抽出し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥して、減圧下濃縮した。得られた残渣に酢酸エチルを加えてトリチュレーションした。析出した固体を濾取し、減圧下乾燥して、2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール（72 mg）を固体として得た。濾液を減圧下濃縮し、2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール（21 mg）を固体として得た。

[0266] 実施例９９

2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール（70 mg）、メタノール（1.8 mL）、37%ホルムアルデヒド水溶液（20 μL）の混合物に室温攪拌下、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（75 mg）を加え、室温にて4時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、析出した固体を濾取し、水で洗浄した。濾取した固体を乾燥した後、ヘキサン/酢酸エチルを加えてトリチュレーションした。析出した固体を濾取し、

ヘキサンにて洗浄した後乾燥して、2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-6-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール（35 mg）を固体として得た。

[0267] 実施例１１１

アルゴン雰囲気下、(1R,2R)-2-[(4-クロロ-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)アミノ]シクロヘキサン-1-オール（236 mg）、[2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ボロン酸（342 mg）、$PdCl_2$(dppf)・CH_2Cl_2（68 mg）、炭酸カリウム（229 mg）、1,4-ジオキサン（8 mL）、水（2 mL）の混合物を、107～112℃にて14時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、[2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ボロン酸（171 mg）、$PdCl_2$(dppf)・CH_2Cl_2（68 mg）を加え、110～120℃にてさらに2時間撹拌した。反応液を水と飽和塩化ナトリウム水溶液の混合液に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下濃縮して、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）にて精製した。得られた精製物を少量のジクロロメタンに溶解した後、ヘキサンを加えて、析出した固体を濾取して乾燥し、2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール（39 mg）を固体として得た。

[0268] 実施例１１２

1-[4-シクロプロピル-2-(メトキシメトキシ)フェニル]-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-4-アミン（250 mg）と酢酸エチル（5 mL）の混合物に25℃にて塩化水素酢酸エチル溶液（4 M, 4 mL）を加え、同温にて1時間撹拌した。反応混合物に水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、溶液を濃縮した後、得られた残渣を逆相分取HPLC（ODSカラム、アンモニア水+炭酸水素アンモニウム水溶液/アセトニトリル）にて精製し、5-シクロプロピル-2-(4-{[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-5

H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール（29.3 mg）を固体として得た。

[0269] 実施例１１４

(1S,3R)-3-({4-[4-(ジフルオロメチル)-2-(メトキシメトキシ)フェニル]-5,7-ジヒドロフロ[3,4-d]ピリダジン-1-イル}アミノ)シクロヘキサン-1-オール（122 mg）、トリフルオロ酢酸（0.48 mL）、ジクロロメタン（2 mL）の混合物を、室温にて5時間撹拌した。反応混合物を氷冷下撹拌しながら、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を発泡が収まるまで加えた後、ジクロロメタンにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）にて精製し、5-(ジフルオロメチル)-2-(4-{[(1R,3S)-3-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-5,7-ジヒドロフロ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール（58 mg）を固体として得た。

[0270] 実施例１１７

2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール（62 mg）、DIPEA（33 μL）、ジクロロメタン（1.6 mL）の混合物に、氷冷下撹拌しながら無水酢酸（18 μL）を加え、その後室温にて3時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾取した固体をジクロロメタンにて洗浄後、乾燥して、1-(1-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-4-[2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-d]ピリダジン-6-イル)エタン-1-オン（58 mg）を固体として得た。

[0271] 実施例１２４

5-(ジフルオロメトキシ)-2-(4-{[(3R)-ピペリジン-3-イル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール（100 mg）とTHF（4 mL）の混合物に、室温にて(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)メタノール（86 mg）と酢酸ナトリウム（55 mg）を加え、同温にて10分間撹拌した。得られた混合物にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（125 mg）を加え、室温

にて1時間撹拌した。反応混合物に水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、クロロホルム/メタノール（9/1）にて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下、溶液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩基性シリカゲル、クロロホルム/メタノール）にて精製した。得られた精製物にヘキサン/酢酸エチルを加えてトリチュレーションした。固体を濾取し、減圧下乾燥して、5-(ジフルオロメトキシ)-2-(4-{[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール（72 mg）を固体として得た。

[0272] 実施例１２６

2-(4-{[(3R)-ピペリジン-3-イル]アミノ}-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール（71 mg）、[(1-エトキシシクロプロピル)オキシ]トリ(メチル)シラン（72 μL）、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（17 mg）、酢酸（16 μL）、THF（1 mL）、メタノール（1 mL）の混合物を、49～54℃にて15.5時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、10%水酸化ナトリウム水溶液を加えてpH 約7～8とした後、ジクロロメタンにて抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥して、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン/メタノール）にて精製し、2-(4-{[(3R)-1-シクロプロピルピペリジン-3-イル]アミノ}-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール（15 mg）を固体として得た。

[0273] 実施例１２７

2-(4-{[(1R,2S)-2-{[tert-ブチルジ(メチル)シリル]オキシ}シクロヘキシル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメトキシ)フェノール（60 mg）とメタノール（2 mL）の混合物に、室温にて塩酸（12 M, 0.5 mL）を加え、同温にて2時間撹拌した。反応混合物を氷冷し、水酸化ナトリウム水溶液（1 M, 6 mL）を加えた後、クロロホルムとクロロホルム/メタノール（9/1）にて抽出した。合わせた有機層を無水硫酸

マグネシウムで乾燥した後、減圧下、溶液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩基性シリカゲル、クロロホルム/メタノール）にて精製した。得られた精製物にヘキサン/酢酸エチルを加えてトリチュレーションした。固体を濾取し、減圧下乾燥して、2-(4-{[(1R,2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメトキシ)フェノール（25.7 mg）を固体として得た。

[0274] 実施例１２８

(3R)-3-({1-[2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-4-イル}アミノ)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル（29 mg）とジクロロメタン（2 mL）の混合物に、室温にてTFA（0.5 mL）を加え、同温にて1時間撹拌した。反応混合物を減圧下、濃縮した後、残渣にTHF（4 mL）、酢酸ナトリウム（15 mg）、(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)メタノール（25 mg）を加え、室温にて10分間撹拌した。得られた混合物にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（36 mg）を加え、室温にて2時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルム/メタノール（9/1）にて抽出した。水層に1M 塩酸を加えて中和した後、クロロホルム/メタノール（9/1）にて抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下、溶液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩基性シリカゲル、クロロホルム/メタノール）にて精製した。得られた精製物にヘキサン/酢酸エチルを加えてトリチュレーションした。固体を濾取し、減圧下乾燥して、2-(4-{[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメトキシ)フェノール（14.3 mg）を固体として得た。

[0275] 実施例１２９

2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-5H-チオピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール

（300 mg）、アセトニトリル（5 mL）、水（5 mL）の混合物に25℃にてオキソン（登録商標）（1.3 g）を加え、同温にて2時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶液を濃縮した。得られた残渣にアセトニトリル、水を加え、凍結乾燥して、4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-1-[2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-7,8-ジヒドロ-6λ⁶-チオピラノ[3,4-d]ピリダジン-6,6(5H)-ジオン（185 mg）を固体として得た。

[0276] 実施例１３２

2-(7,7-ジメチル-4-{[(3R)-ピペリジン-3-イル]アミノ}-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール（50 mg）、トリフルオロメタンスルホン酸2,2-ジフルオロエチル（19 μL）、トリエチルアミン（49 μL）、エタノール（1.2 mL）の混合物を、54～62℃にて17時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、減圧下濃縮した後、水を加えて、ジクロロメタンにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル、その後ジクロロメタン/メタノール）にて精製した。得られた精製物をトルエンに溶解し、5%水酸化ナトリウム水溶液、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で抽出した。水層をトルエンで洗浄し、10%塩酸を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥して、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン/ヘキサン/メタノール、その後ヘキサン/酢酸エチル）にて精製し、2-(4-{[(3R)-1-(2,2-ジフルオロエチル)ピペリジン-3-イル]アミノ}-7,7-ジメチル-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール（6 mg）を固体として得た。

[0277] 実施例１３３

2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-5H-

ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール（150 mg）とジクロロメタン（1.5 mL）の混合物に室温にて塩化水素1,4-ジオキサン溶液（4 M, 0.11 mL）を加え、同温にて1時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮した後、酢酸エチル（3 mL）を加えて50℃にて48時間撹拌した。室温に冷却した後、固体を濾取し、冷酢酸エチル（1 mL）にて洗浄した。減圧下乾燥して、2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール一塩酸塩（149 mg）を結晶として得た。

[0278] 実施例１３４

2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-5,6,7,8-テトラヒドロフタラジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール（100 mg）とジクロロメタン（2 mL）の混合物に室温にて塩化水素1,4-ジオキサン溶液（4 M, 0.074 mL）を加え、同温にて1時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮した後、酢酸エチル（2 mL）を加えて室温にて120時間撹拌した。混合物を氷冷した後、固体を濾取し、冷酢酸エチル（1 mL）にて洗浄した。減圧下乾燥して、2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-5,6,7,8-テトラヒドロフタラジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール一塩酸塩（103 mg）を固体として得た。

[0279] 実施例１３５

2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメトキシ)フェノール（100 mg）とジクロロメタン（2 mL）の混合物に室温にて塩化水素1,4-ジオキサン溶液（4 M, 0.071 mL）を加え、同温にて1時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮した後、酢酸エチル（2 mL）を加えて室温にて120時間撹拌した。混合物を氷冷した後、固体を濾取し、冷酢酸エチル（1 mL）にて洗浄した。減圧下乾燥して、2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメトキシ)フェノール一塩酸塩（95 mg）を結晶として得た。

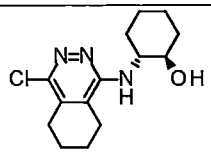
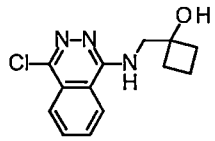
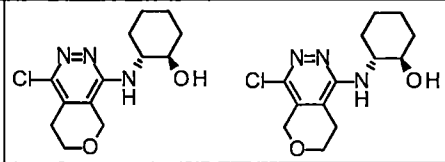
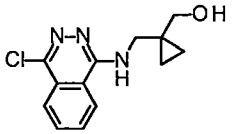
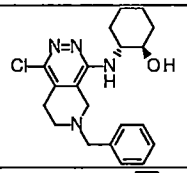
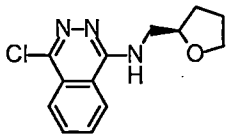
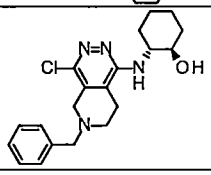
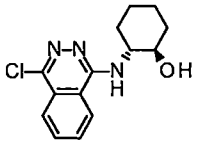
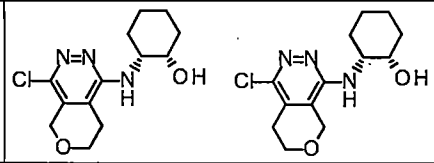
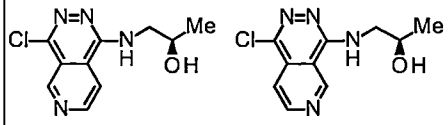
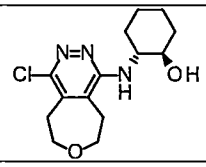
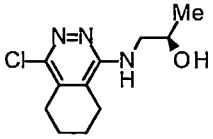
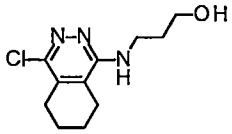
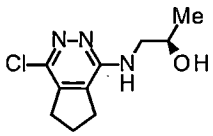
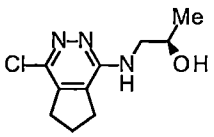
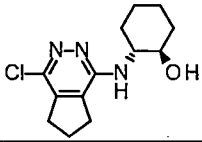
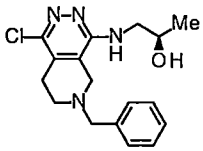
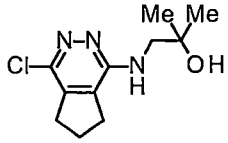
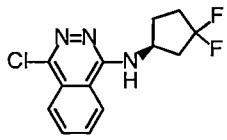
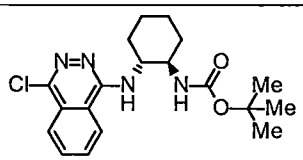
[0280] 実施例１３６

5-(ジフルオロメトキシ)-2-(4-{[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール（100 mg）とジクロロメタン（2 mL）の混合物に室温にて塩化水素1,4-ジオキサン溶液（4 M, 0.147 mL）を加え、同温にて1時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮した後、酢酸エチル（2 mL）を加えて室温にて120時間撹拌した。混合物を氷冷した後、固体を濾取し、冷酢酸エチル（1 mL）にて洗浄した。減圧下乾燥して、5-(ジフルオロメトキシ)-2-(4-{[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール二塩酸塩（122 mg）を固体として得た。

[0281] 上記製造例若しくは実施例の方法と同様にして、後記表に示す製造例及び実施例の化合物を製造した。

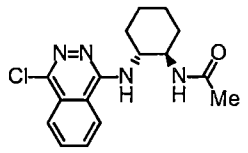
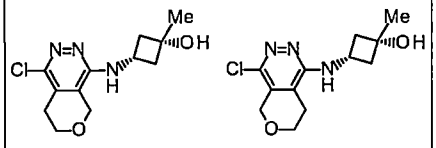
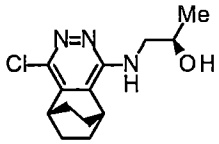
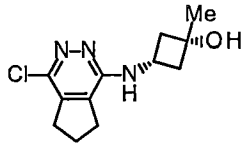
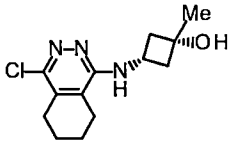
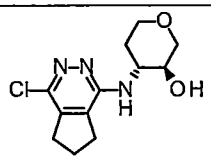
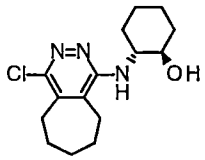
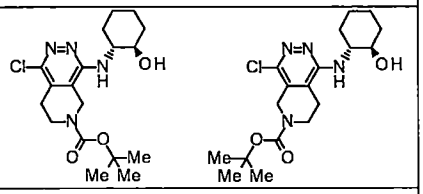
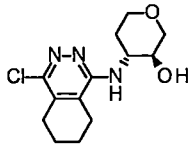
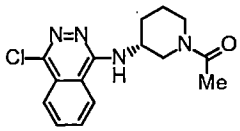
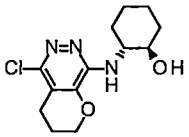
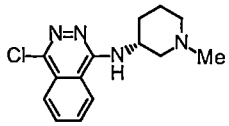
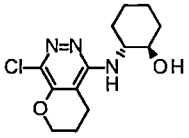
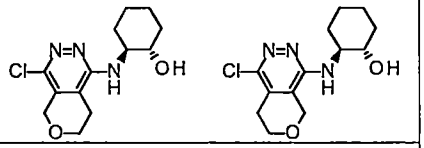
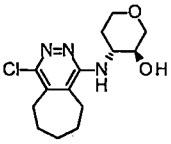
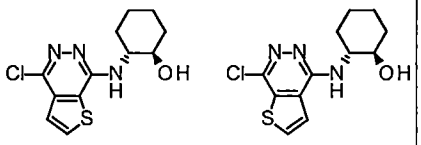
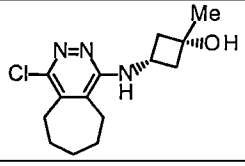
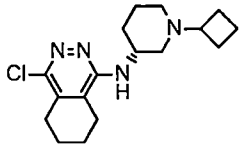
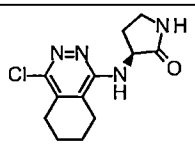
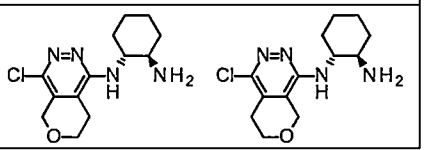
[0282]

[表3-1]

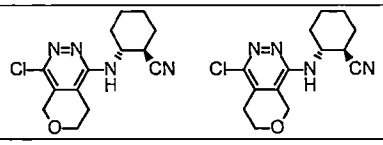
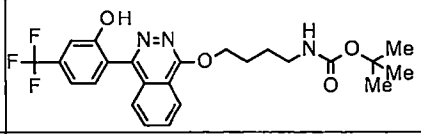
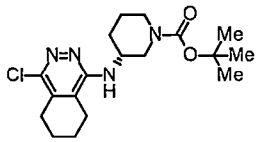
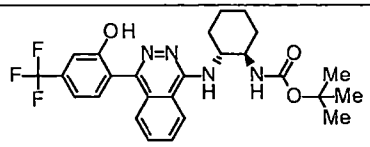
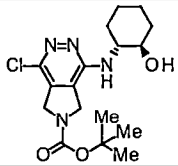
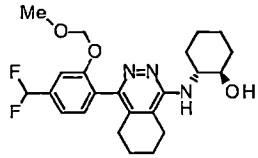
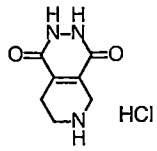
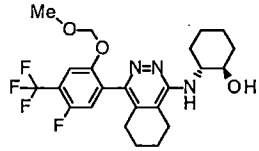
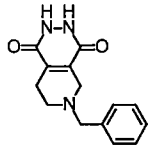
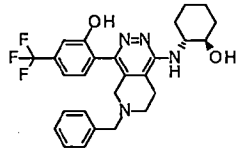
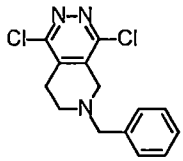
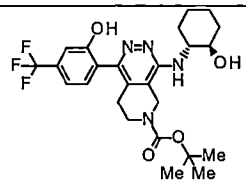
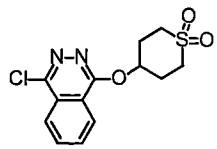
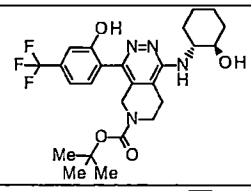
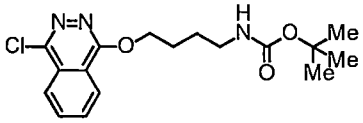
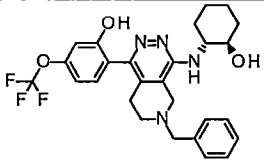
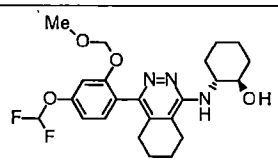
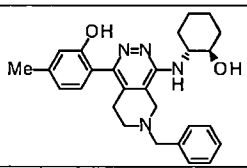
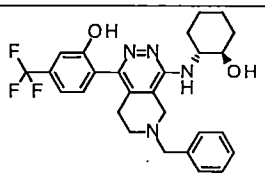
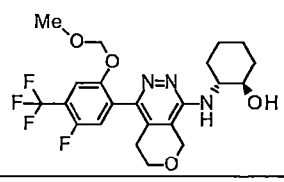
PEx	Str	PEx	Str
1		10	
2		11	
3(1)		12	
3(2)		13	
4		14	
5		15	
6		16	
7		17	
8		18	
9		19	

[0283]

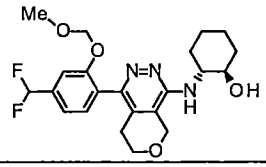
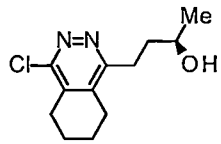
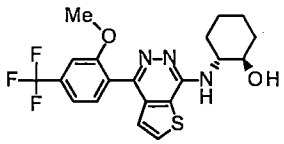
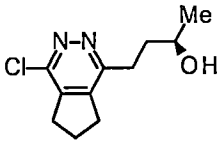
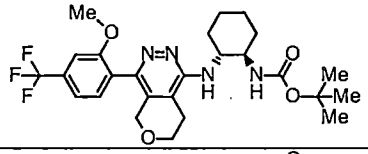
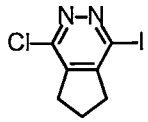
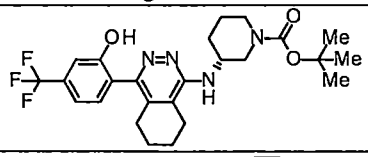
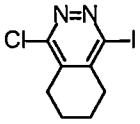
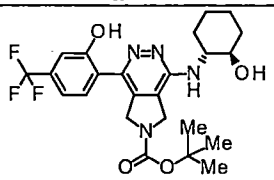
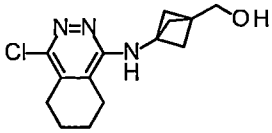
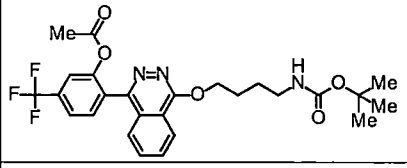
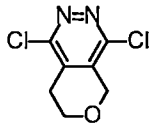
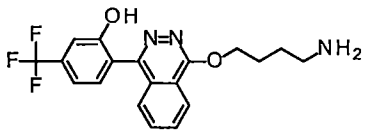
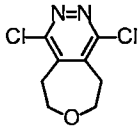
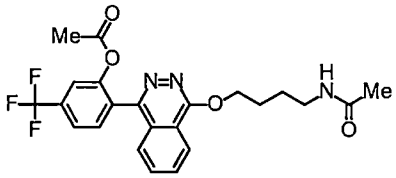
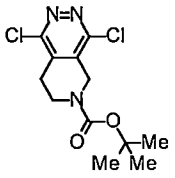
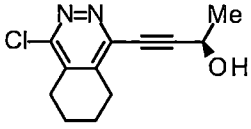
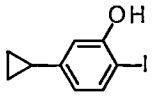
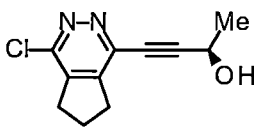
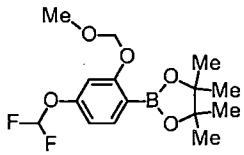
[表3-2]

PEx	Str	PEx	Str
20		29	
21		30	
22		31	
23		32	
24		33	
25(1)		34	
25(2)		35	
26		36	
27		37	
28		38	

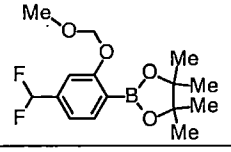
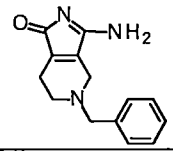
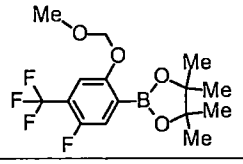
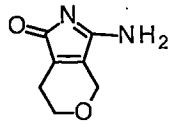
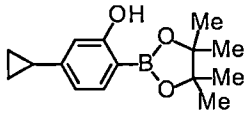
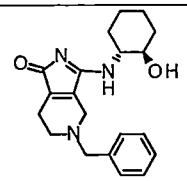
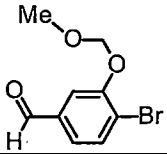
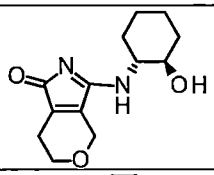
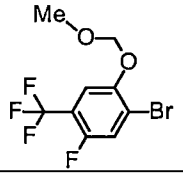
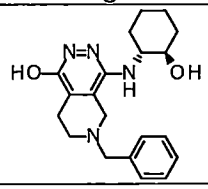
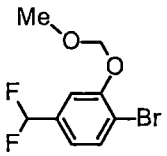
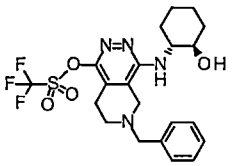
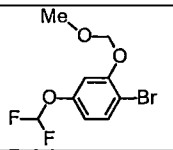
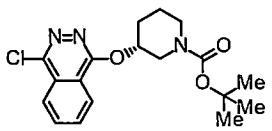
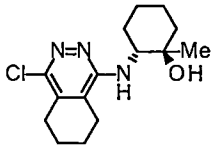
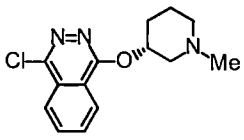
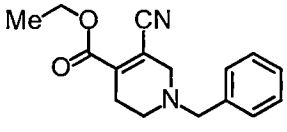
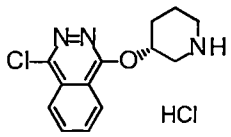
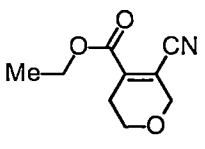
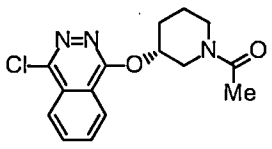
[0284] [表3-3]

PEx	Str	PEx	Str
39		49	
40		50	
41		51	
42		52	
43		53	
44		54(1)	
45		54(2)	
46		55	
47		56	
48		57	

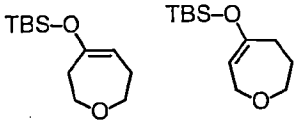
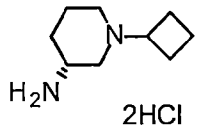
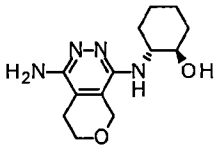
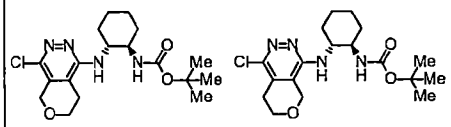
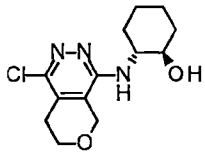
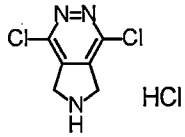
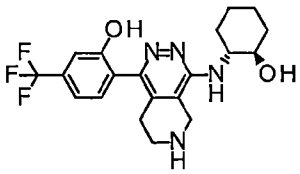
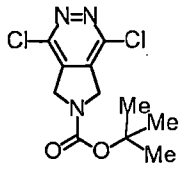
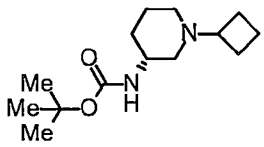
[0285] [表3-4]

PEx	Str	PEx	Str
58		68	
59		69	
60		70	
61		71	
62		72	
63		73	
64		74	
65		75	
66		76	
67		77	

[0286] [表3-5]

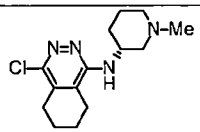
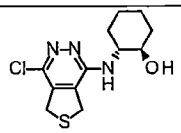
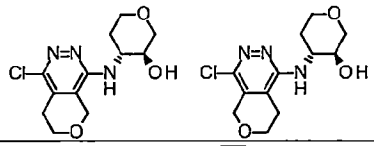
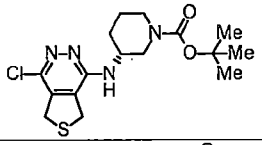
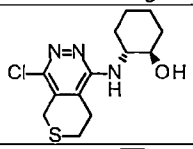
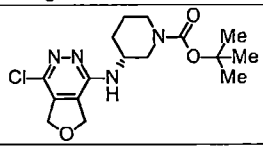
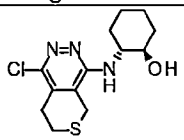
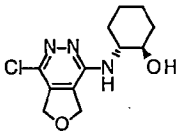
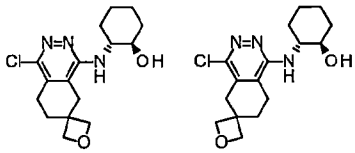
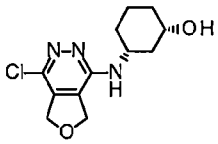
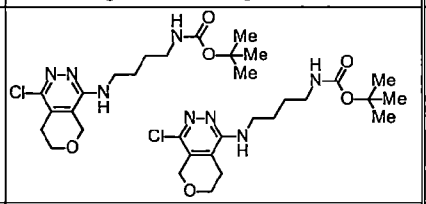
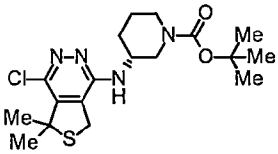
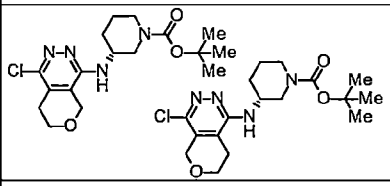
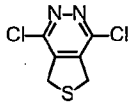
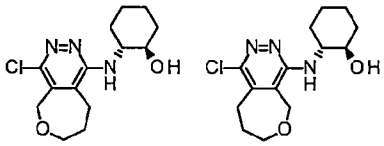
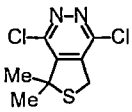
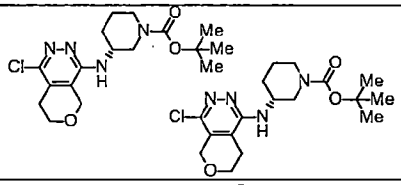
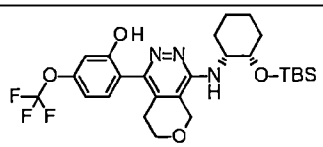
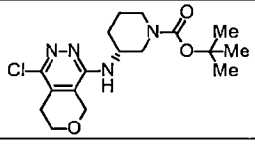
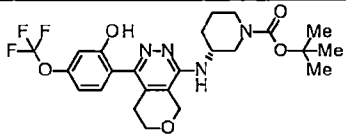
PEx	Str	PEx	Str
78		88	
79		89	
80		90	
81		91	
82		92	
83		93	
84		94	
85		95	
86		96	
87		97	

[0287] [表3-6]

PEx	Str	PEx	Str
98		103	
99		104	
100		105	
101		106	
102			

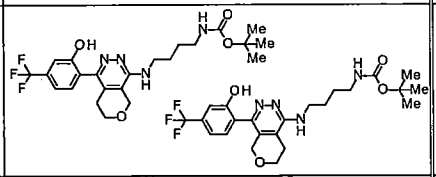
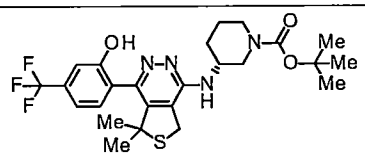
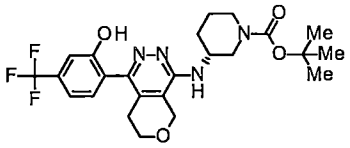
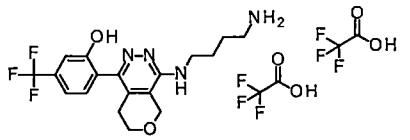
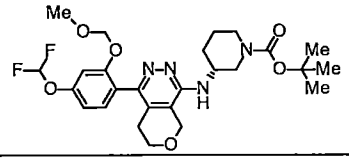
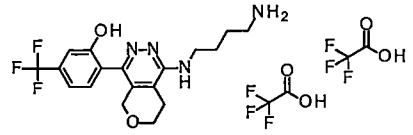
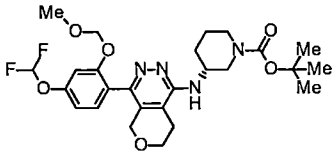
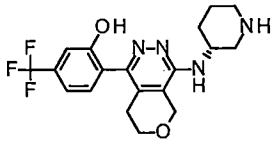
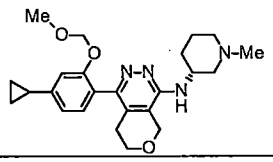
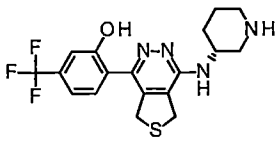
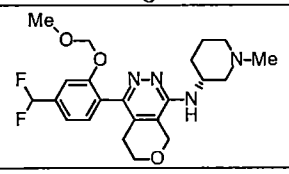
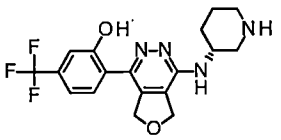
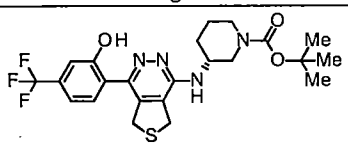
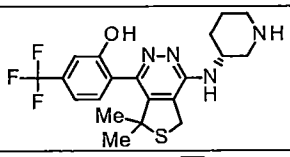
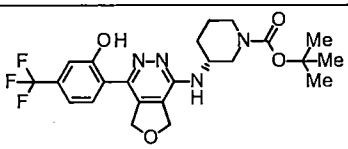
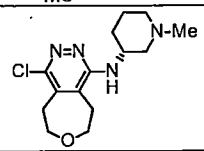
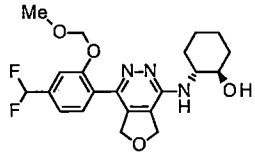
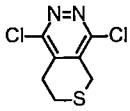
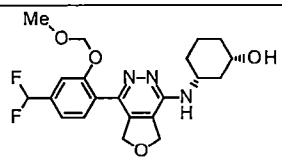
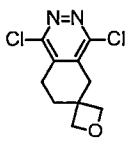
[0288]

[表3-7]

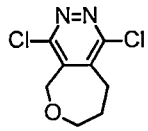
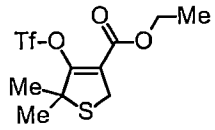
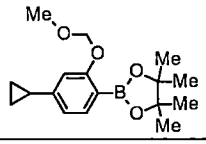
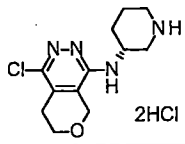
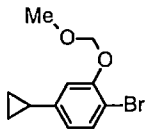
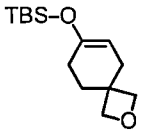
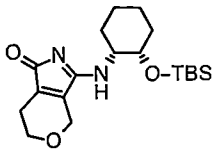
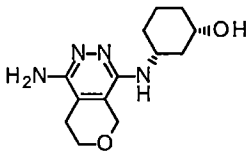
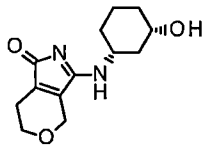
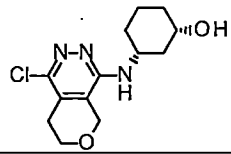
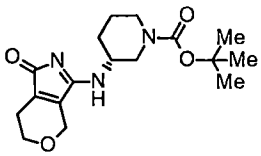
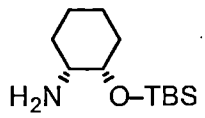
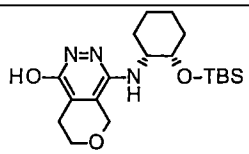
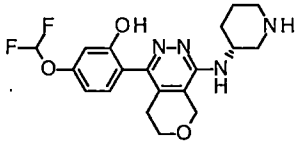
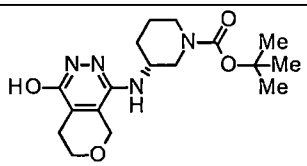
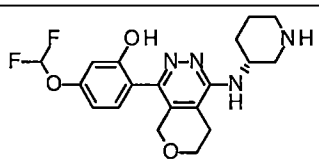
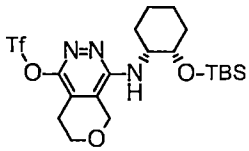
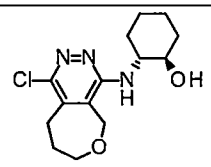
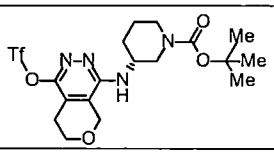
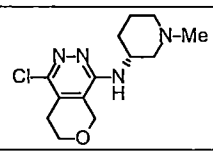
PEx	Str	PEx	Str
107		116	
108		117	
109(1)		118	
109(2)		119	
110		120	
111		121	
112		122	
113		123	
114		124	
115		125	

[0289]

[表3-8]

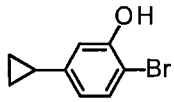
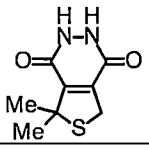
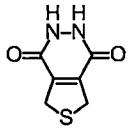
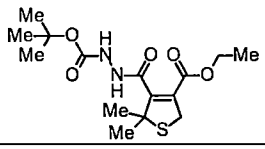
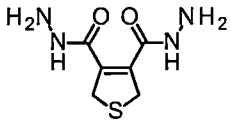
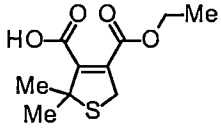
PEx	Str	PEx	Str
126		135	
127		136	
128(1)			
128(2)		137	
129		138	
130		139	
131		140	
132		141	
133		142	
134		143	

[0290] [表3-9]

PEx	Str	PEx	Str
144		154	
145		155	
146		156	
147		157	
148		158	
149		159	
150		160	
151		161	
152		162	
153		163	

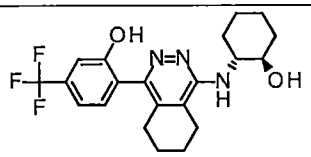
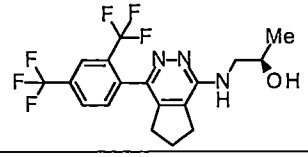
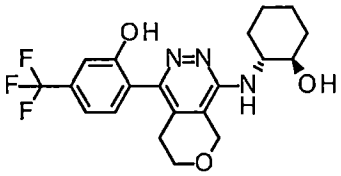
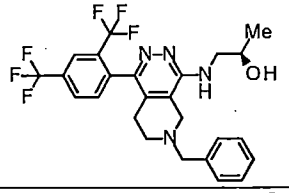
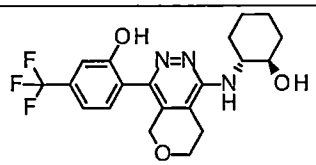
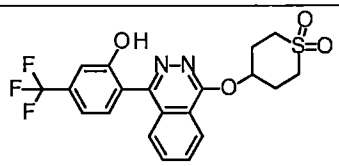
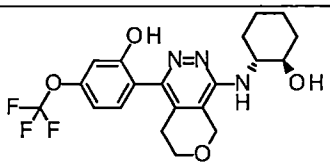
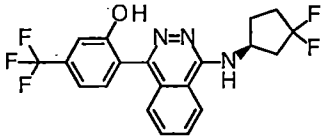
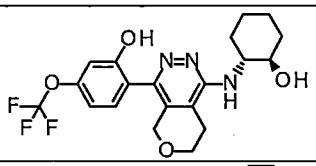
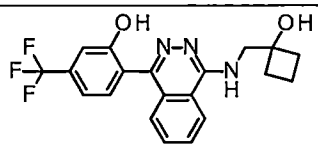
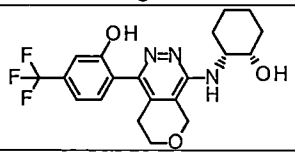
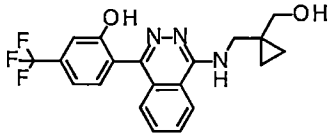
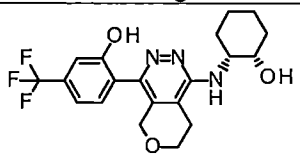
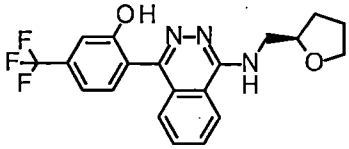
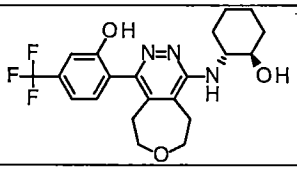
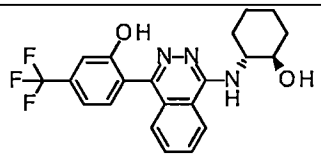
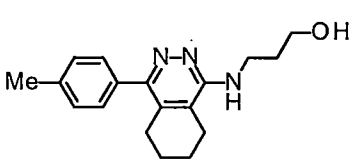
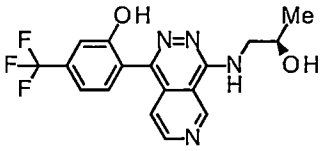
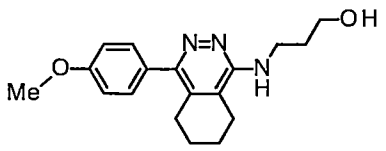
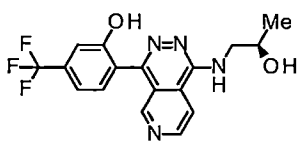
[0291]

[表3-10]

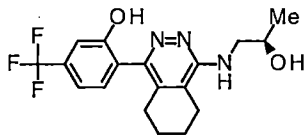
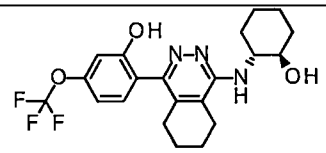
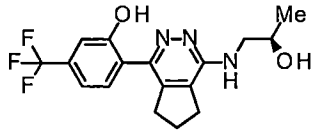
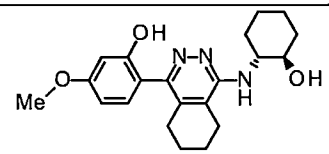
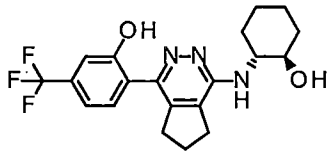
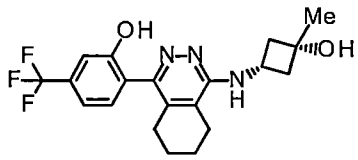
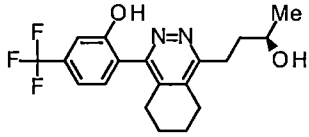
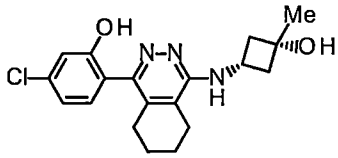
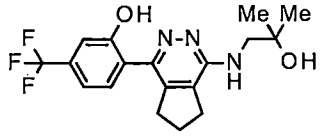
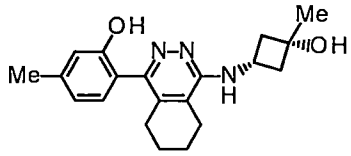
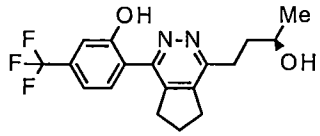
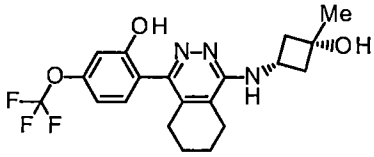
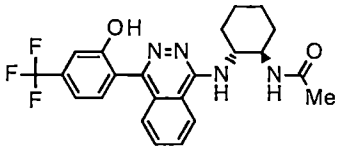
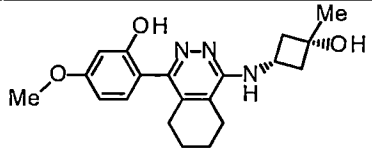
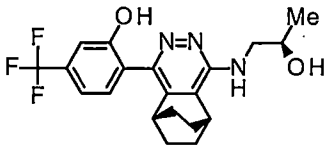
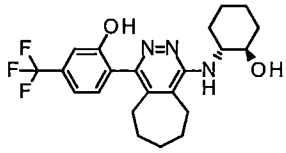
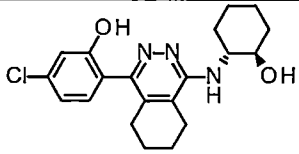
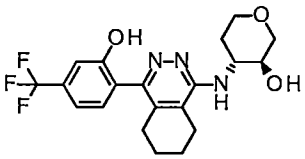
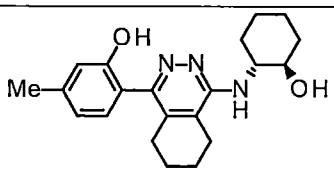
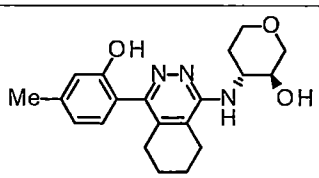
PEx	Str	PEx	Str
164		167	
165		168	
166		169	

[0292]

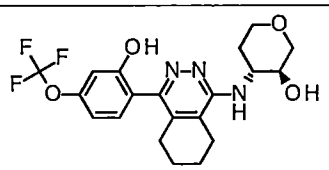
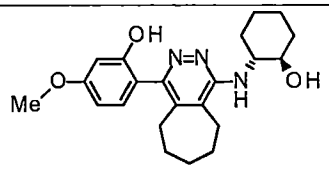
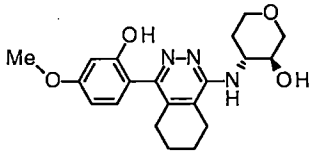
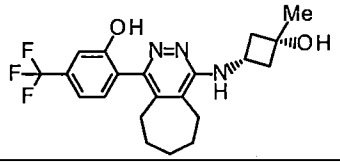
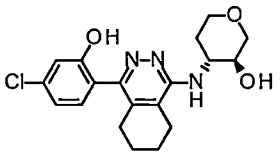
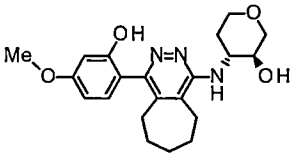
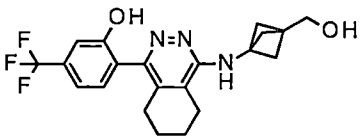
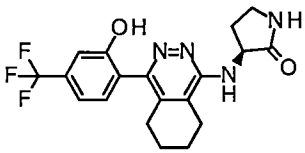
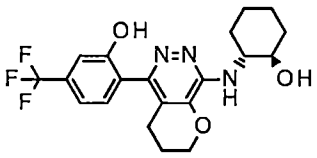
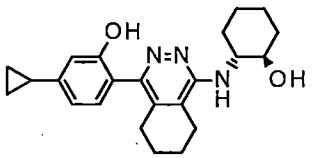
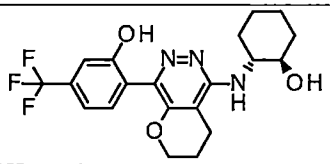
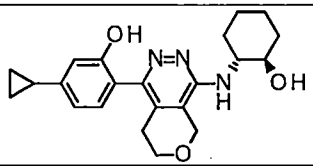
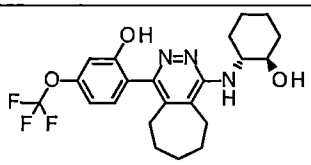
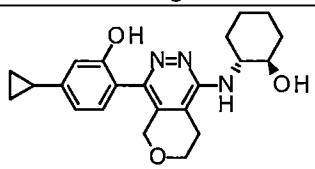
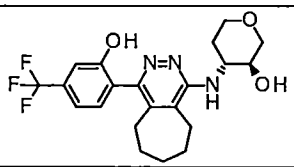
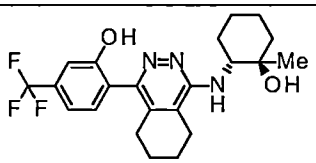
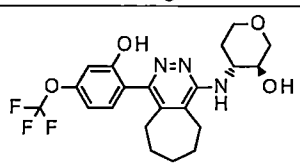
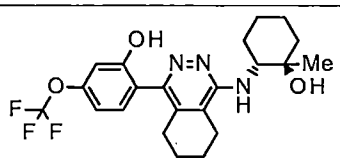
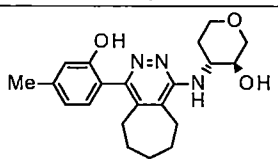
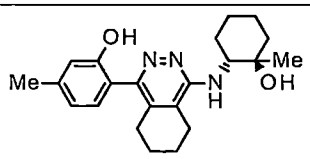
[表4-1]

Ex	Str	Ex	Str
1		8	
2(1)		9	
2(2)		10	
3(1)		11	
3(2)		12	
4(1)		13	
4(2)		14	
5		15	
6		16(1)	
7		16(2)	

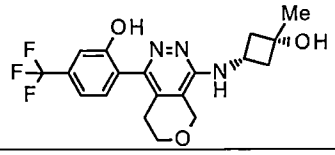
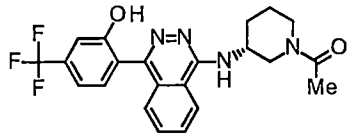
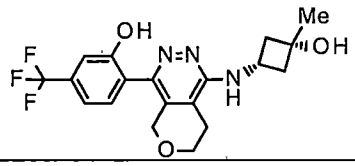
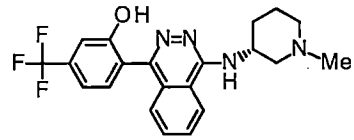
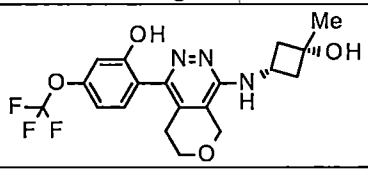
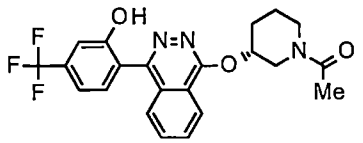
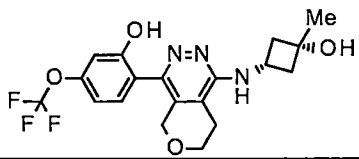
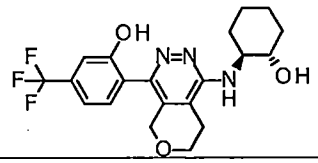
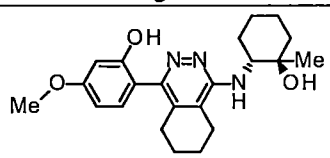
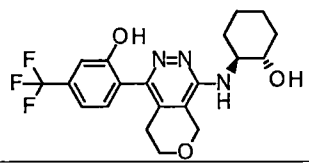
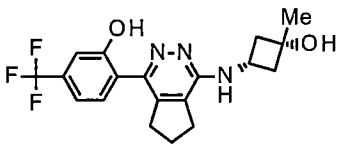
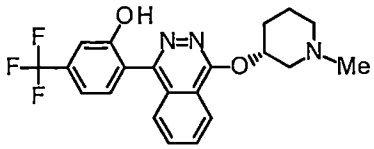
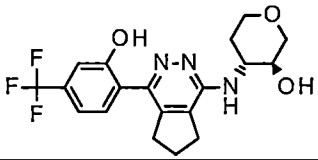
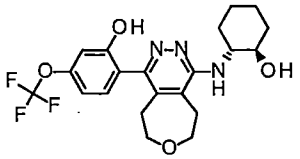
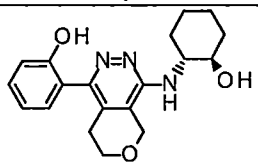
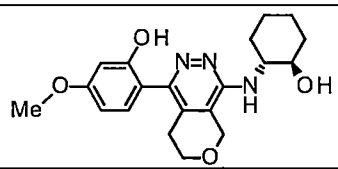
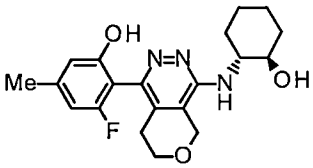
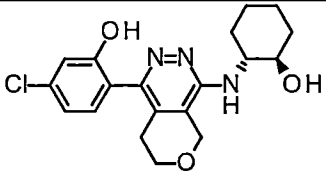
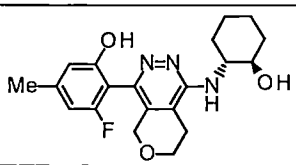
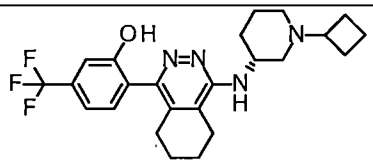
[0293] [表4-2]

Ex	Str	Ex	Str
17		27	
18		28	
19		29	
20		30	
21		31	
22		32	
23		33	
24		34	
25		35	
26		36	

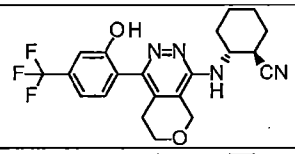
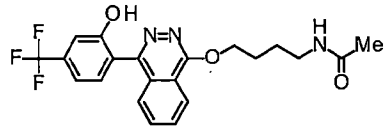
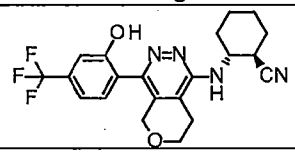
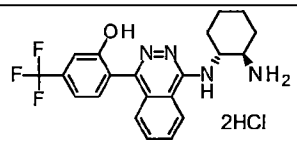
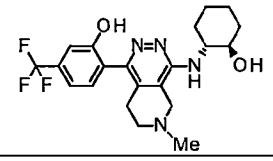
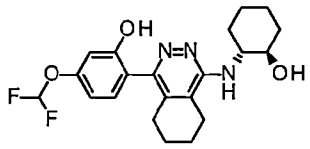
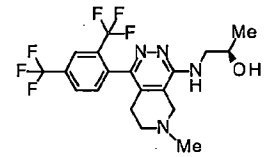
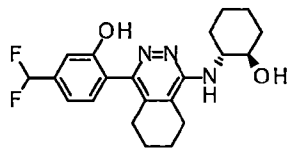
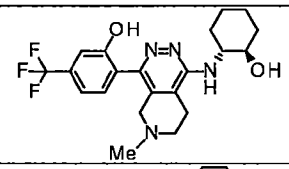
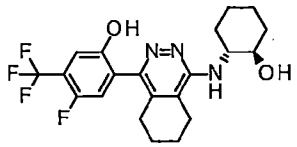
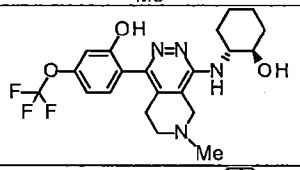
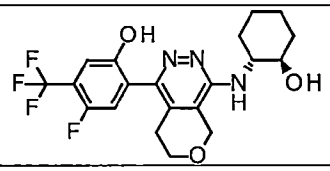
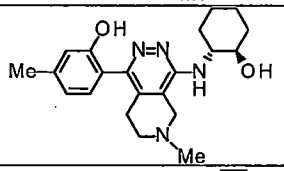
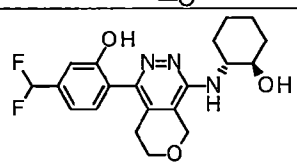
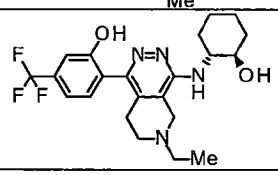
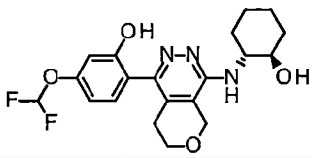
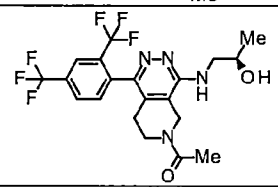
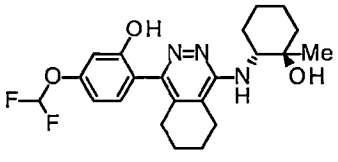
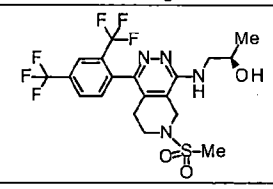
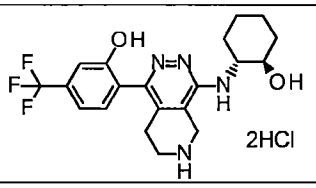
[0294] [表4-3]

Ex	Str	Ex	Str
37		47	
38		48	
39		49	
40		50	
41		51	
42		52(1)	
43		52(2)	
44		53	
45		54	
46		55	

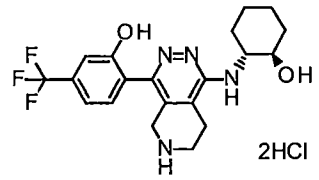
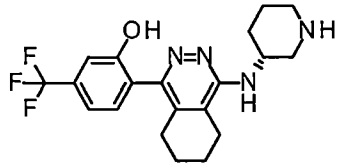
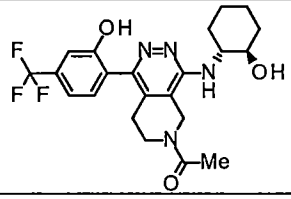
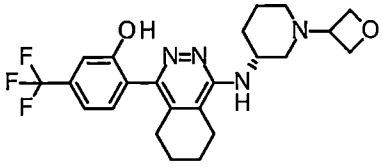
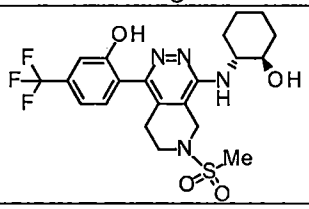
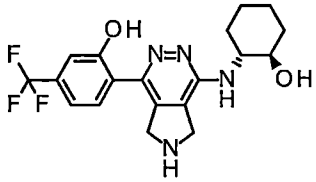
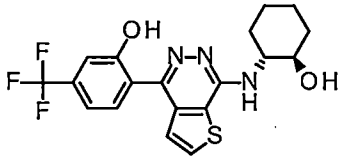
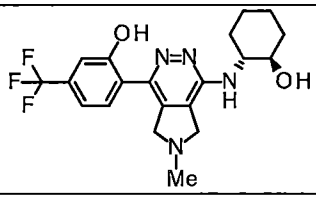
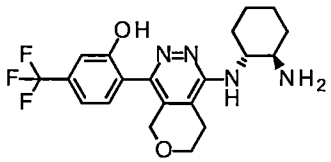
[0295] [表4-4]

Ex	Str	Ex	Str
56(1)		63	
56(2)		64	
57(1)		65	
57(2)		66(1)	
58		66(2)	
59		67	
60		68	
61		69	
62(1)		70	
62(2)		71	

[0296] [表4-5]

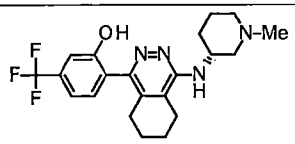
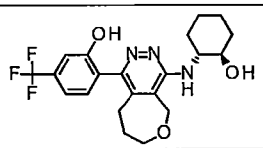
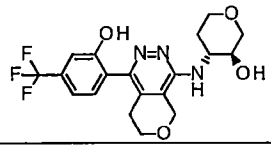
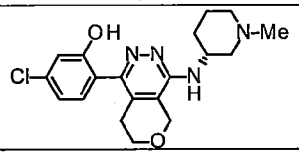
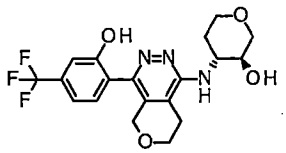
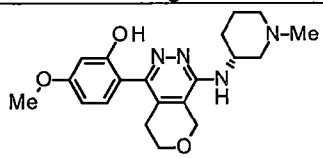
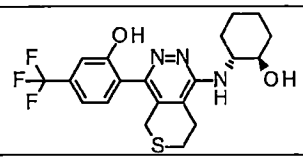
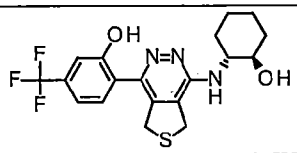
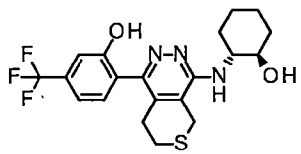
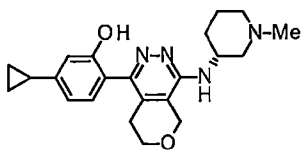
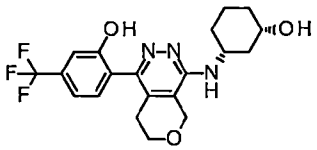
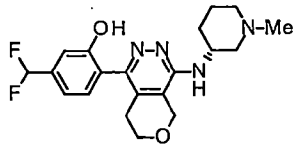
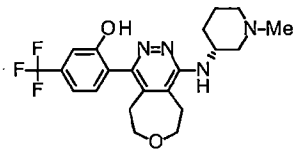
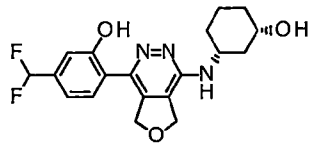
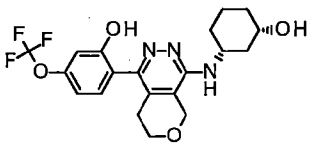
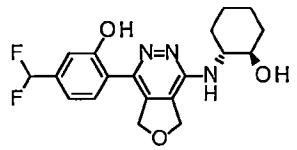
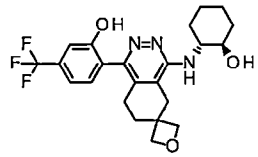
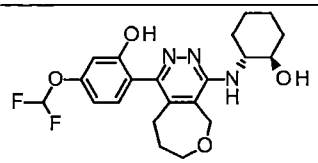
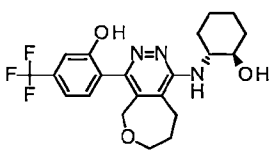
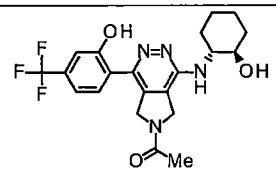
Ex	Str	Ex	Str
72(1)		81	
72(2)		82	
73		83	
74		84	
75		85	
76		86	
77		87	
78		88	
79		89	
80		90	

[0297] [表4-6]

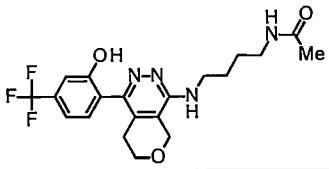
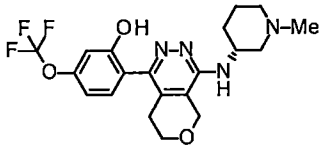
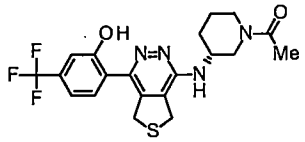
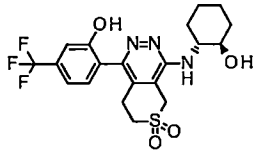
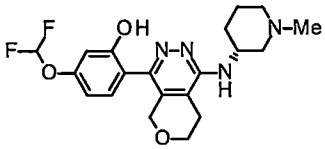
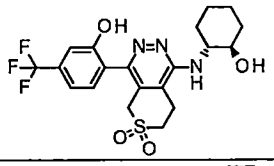
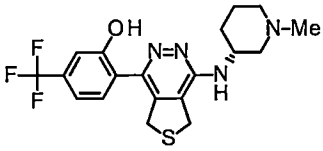
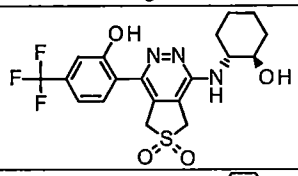
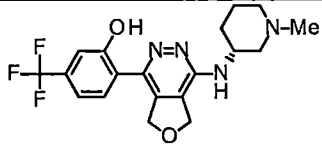
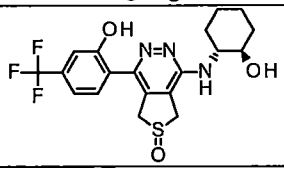
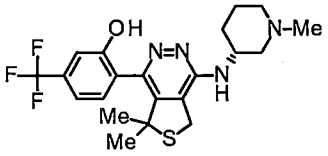
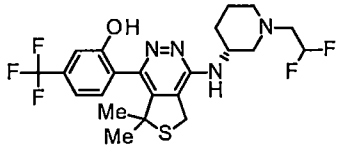
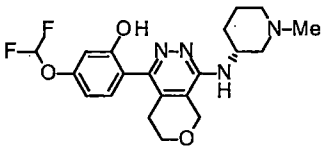
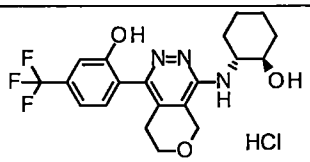
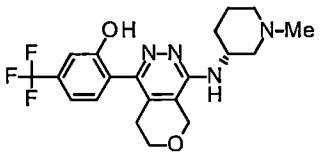
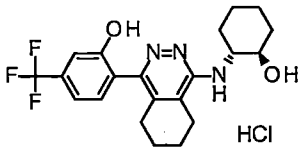
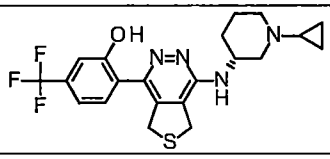
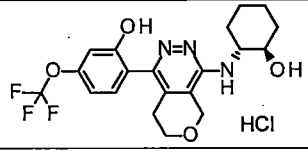
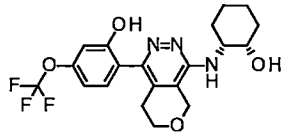
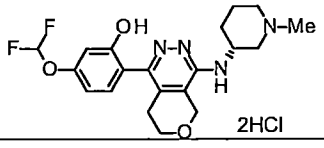
Ex	Str	Ex	Str
91		96	
92		97	
93		98	
94		99	
95			

[0298]

[表4-7]

Ex	Str	Ex	Str
100		108(2)	
101(1)		109	
101(2)		110	
102		111	
103		112	
104		113	
105		114	
106		115	
107		116	
108(1)		117	

[0299] [表4-8]

Ex	Str	Ex	Str
118		128	
119		129	
120		130	
121		131(1)	
122		131(2)	
123		132	
124		133	 HCl
125		134	 HCl
126		135	 HCl
127		136	 2HCl

[0300] [表5-1]

PEx	PSyn	DAT
1	-	ESI+; 282.2, 284.2
2	-	ESI+; 284.2, 286.1
3(1)	-	ESI+; 373.2, 375.2
3(2)	-	ESI+; 373.2, 375.2
4	-	ESI+; 284.1, 286.1
5	-	ESI+; 298.1, 300.2
6	1	FAB; 242.2
7	1	ESI+; 228.1, 230.1
8	1	ESI+; 333.2, 335.2
9	1	ESI+; 284.3, 286.3
10	1	ESI+; 264.3, 266.3
11	1	ESI+; 264.2, 266.2
12	1	ESI+; 264.3, 266.3
13	1	ESI+; 278.3, 280.3
14	1	ESI+; 239.1, 241.1
15	1	ESI+; 242.1, 244.0
16	1	ESI+; 228.1, 230.1
17	1	ESI+; 268.2, 270.2
18	1	ESI+; 242.2, 244.2
19	1	FAB; 377.1
20	1	FAB; 319.0
21	1	FAB; 268.0
22	1	ESI+; 268.1, 270.1
23	1	ESI+; 296.1, 298.2
24	1	ESI+; 284.2, 286.1
25(1)	1	ESI+; 284.1, 286.1
25(2)	1	ESI+; 284.1, 286.1
26	1	ESI+; 298.1, 300.1
27	1	ESI+; 282.2, 284.2
28	1	ESI+; 267.1, 269.1
29	1	ESI+; 270.1, 272.1
30	1	FAB; 254.0
31	1	FAB; 270.0
32	1	ESI+; 383.2, 385.2
33	1	FAB; 305.0

[0301] [表5-2]

PEx	PSyn	DAT
34	1	FAB; 277.0
35	1	ESI+; 284.1, 286.1
36	1	ESI+; 284.2, 286.2
37	1	ESI+; 321.3, 323.3
38	1	ESI+; 283.2, 285.2
39	1	ESI+; 293.0, 295.0
40	1	ESI+; 367.2, 369.2
41	1	ESI+; 369.3, 371.4
42	-	ESI+; 168.3
43	-	ESI+; 258.3
44	-	ESI+; 294.3, 296.3, 298.3
45	-	ESI+; 313.2
46	45	ESI+; 352.4
47	-	ESI+; 450.3
48	-	ESI+; 499.3
49	47	ESI+; 478.4
50	47	FAB; 503.6
51	47	ESI+; 434.3
52	47	ESI+; 470.3
53	47	ESI+; 499.2
54(1)	47	ESI+; 509.2
54(2)	47	ESI+; 509.2
55	47	ESI+; 515.2
56	47	ESI+; 445.3
57	47	ESI+; 472.3
58	47	ESI+; 436.3
59	47	ESI+; 424.4
60	47	ESI+; 523.3
61	47	ESI+; 493.5
62	47	ESI+; 495.5
63	-	ESI+; 520.4
64	-	ESI+; 378.2
65	-	ESI+; 462.3
66	67	FAB; 236.9
67	-	ESI+; 223.1, 225.1

[0302]

[表5-3]

PEx	PSyn	DAT
68	69	FAB; 241.0
69	-	ESI+; 227.1, 229.1
70	-	ESI+; 281.0
71	70	ESI+; 295.0
72	-	ESI+; 280.1, 282.1
73	-	ESI+; 205.0, 207.0
74	-	ESI+; 219.0, 221.0
75	73	ESI+; 304.1
76	-	ESI-; 259.0
77	-	ESI+; 353.2 [M+Na]+
78	77	EI; 314.2
79	77	EI; 350.1
80	77	ESI+; 283.2 [M+Na]+
81	-	ESI+; 245.0
82	81	EI; 302.0
83	-	EI; 266.0
84	-	CI; 282.9
85	-	ESI+; 296.2, 298.2
86	-	ESI+; 271.2
87	-	ESI+; 182.1
88	-	ESI+; 242.1
89	-	ESI+; 153.0
90	-	ESI+; 340.2
91	-	ESI+; 251.2
92	-	ESI+; 355.2
93	-	ESI+; 487.2
94	-	FAB; 364.1
95	94	FAB; 278.0
96	-	FAB; 264.0
97	-	FAB; 306.0
98	-	CI; 229.1
99	-	ESI+; 265.2
100	-	ESI+; 284.1, 286.0
101	-	ESI+; 409.3
102	-	ESI+; 255.2

[0303] [表5-4]

PEx	PSyn	DAT
103	-	ESI+; 155.2
104	-	ESI+; 383.3, 385.2
105	-	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4.75 (4 H, s) 10.51 (2 H, br s)
106	-	^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.53 (9 H, s) 4.77 - 4.82 (4 H, m)

[0304]

[表5-5]

PEx	PSyn	DAT
107	72	ESI+; 281.1
108	1	ESI+; 286.1
109(1)	1	ESI+; 300.1, 302.1
109(2)	1	ESI+; 300.1, 302.1
110	1	ESI+; 324.2
111	1	ESI+; 357.0
112	1	ESI+; 369.2, 371.2
113	1	ESI+; 298.2, 300.2
114	-	ESI+; 369.3
115	1	ESI+; 369.0
116	-	ESI+; 286.1, 288.0
117	1	ESI+; 371.2, 373.3
118	1	ESI+; 377.3, 379.3 $[M+Na]^+$
119	1	ESI+; 270.1, 272.1
120	-	ESI+; 270.1, 272.0
121	1	ESI+; 421.3, 423.3 $[M+Na]^+$
122	-	^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4.40 (4 H, s)
123	44	^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.88 (6 H, s) 4.25 (2 H, s)
124	47	ESI+; 540.5
125	47	ESI+; 511.4
126	47	ESI+; 483.3
127	47	ESI+; 495.3
128(1)	-	ESI+; 537.4
128(2)	-	ESI+; 537.4
129	47	ESI+; 425.2
130	47	ESI+; 435.2
131	47	ESI+; 497.3
132	47	ESI+; 481.4
133	47	ESI+; 422.3
134	-	ESI+; 422.3
135	47	ESI+; 525.1
136	64	-
137	64	ESI+; 395.2
138	64	ESI+; 397.2
139	64	ESI+; 381.3

[0305]

[表5-6]

PEx	PSyn	DAT
140	64	ESI+; 425.2
141	72	ESI+; 297.2, 299.2
142	73	ESI+; 221.1
143	73	ESI+; 244.8
144	-	ESI+; 219.0, 221.0
145	77	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.68 - 0.74 (2 H, m) 0.95 - 0.98 (2 H, m) 1.33 (12 H, s) 1.83 - 1.87 (1 H, m) 3.52 (3 H, s) 5.18 (2 H, s) 6.66 - 6.69 (1 H, m) 6.76 (1 H, d, *J*=1.2 Hz) 7.58 (1 H, d, *J*=7.6 Hz)
146	81	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.65 - 0.68 (2 H, m) 0.94 - 0.99 (2 H, m) 1.80 - 1.88 (1 H, m) 3.52 (3 H, s) 5.23 (2 H, s) 6.52 - 6.57 (1 H, m) 6.90 (1 H, d, *J*=2.0 Hz) 7.38 (1 H, d, *J*=8.3 Hz)
147	90	ESI+; 365.3
148	90	ESI+; 251.2
149	90	ESI+; 336.2
150	92	ESI+; 380.3
151	92	ESI+; 351.2
152	-	ESI+; 512.3
153	152	ESI+; 483.3
154	-	ESI+; 357.3 $[M+Na]^+$
155	96	ESI+; 269.1
156	98	-
157	99	ESI+; 265.2
158	100	ESI+; 284.1, 286.1
159	-	ESI+; 230.2
160	-	ESI+; 393.3
161	160	ESI+; 393.5
162	-	ESI+; 298.1, 300.1
163	-	ESI+; 283.1
164	-	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.65 - 0.68 (2 H, m) 0.94 - 0.98 (2 H, m) 1.79 - 1.85 (1 H, m) 5.41 (1 H, s) 6.53 - 6.55 (1 H, m) 6.71 (1 H, d, *J*=2.0 Hz) 7.30 (1 H, d, *J*=8.4 Hz)
165	-	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4.10 (4 H, s) 11.26 (1 H, br s) 11.97 (1 H, br s)
166	-	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4.05 (4 H, s) 6.43 (6 H, br s)

[0306]

[表5-7]

PEx	PSyn	DAT
167	-	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.85 (6 H, s) 4.23 (2 H, s)
168	-	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.29 (3 H, t, *J*=7.1 Hz) 1.49 (9 H, s) 1.70 (6 H, s) 3.97 (2 H, s) 4.22 (2 H, q, *J*=7.1 Hz) 6.54 (1 H, br s) 7.33 (1 H, br d, *J*= 2.3 Hz)
169	-	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.31 (3 H, t, *J*=7.1 Hz) 1.68 (6 H, s) 4.00 (2 H, s) 4.26 (2 H, q, *J*=7.2 Hz)

[0307]

[表6-1]

Ex	Syn	DAT
1	-	ESI+; 408.2 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.14 - 1.35 (4 H, m) 1.56 - 1.72 (4 H, m) 1.72 - 1.82 (2 H, m) 1.88 - 1.98 (1 H, m) 2.06 - 2.16 (1 H, m) 2.29 - 2.48 (4 H, m) 3.46 - 3.54 (1 H, m) 3.85 - 3.93 (1 H, m) 4.79 (1 H, d, *J*=4.4 Hz) 5.55 (1 H, d, *J*=6.9 Hz) 7.17 - 7.23 (2 H, m) 7.34 (1 H, d, *J*=7.7 Hz) 10.39 (1 H, br s)
2(1)	-	ESI+; 410.2 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.14 - 1.35 (4 H, m) 1.58 - 1.72 (2 H, m) 1.87 - 1.99 (1 H, m) 2.01 - 2.10 (1 H, m) 2.34 - 2.47 (2 H, m) 3.43 - 3.53 (1 H, m) 3.72 - 3.83 (2 H, m) 3.90 - 4.01 (1 H, m) 4.48 (1 H, d, *J*=16.9 Hz) 4.53 (1 H, d, *J*=16.7 Hz) 4.71 (1 H, d, *J*=4.4 Hz) 5.61 (1 H, d, *J*=7.5 Hz) 7.17 - 7.26 (2 H, m) 7.40 (1 H, d, *J*=7.8 Hz) 10.53 (1 H, br s)
2(2)	-	ESI+; 410.2
3(1)	-	ESI+; 426.2 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.13 - 1.35 (4 H, m) 1.56 - 1.75 (2 H, m) 1.86 - 1.98 (1 H, m) 2.00 - 2.11 (1 H, m) 2.33 - 2.48 (2 H, m) 3.42 - 3.53 (1 H, m) 3.70 - 3.84 (2 H, m) 3.89 - 4.00 (1 H, m) 4.47 (1 H, d, *J*=16.8 Hz) 4.52 (1 H, d, *J*=16.9 Hz) 4.71 (1 H, d, *J*=4.4 Hz) 5.57 (1 H, d, *J*=7.5 Hz) 6.83 - 6.90 (2 H, m) 7.26 - 7.32 (1 H, m) 10.50 (1 H, br s)
3(2)	-	ESI+; 426.2
4(1)	-	ESI+; 410.2 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.21 - 1.41 (2 H, m) 1.44 - 1.84 (6 H, m) 2.37 - 2.48 (2 H, m) 3.70 - 3.85 (2 H, m) 3.92 - 4.02 (1 H, m) 4.06 - 4.16 (1 H, m) 4.48 - 4.63 (2 H, m) 4.74 (1 H, br s) 5.69 (1 H, br s) 7.19 - 7.29 (2 H, m) 7.42 (1 H, d, *J*=7.8 Hz) 10.61 (1 H, br s)
4(2)	-	ESI+; 410.3
5	-	ESI+; 424.3 ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.17 - 1.52 (4 H, m) 1.72 - 1.84 (2 H, m) 2.09 - 2.24 (2 H, m) 2.84 - 2.94 (2 H, m) 3.04 - 3.14 (2 H, m) 3.44 - 3.51 (1 H, m) 3.64 (1 H, s) 3.75 - 3.97 (4 H, m) 3.97 - 4.09 (1 H, m) 4.48 (1 H, d, *J*=6.6 Hz) 7.12 - 7.21 (2 H, m) 7.29 (1 H, s) 10.59 (1 H, br s)

[0308]

[表6-2]

Ex	Syn	DAT
6	1	ESI+; 298.1
7	1	FAB; 314.3
8	1	ESI+; 406.3
9	1	ESI+; 511.2
10	1	ESI+; 439.3
11	1	ESI+; 410.3
12	1	ESI+; 390.3
13	1	ESI+; 390.4
14	1	ESI+; 390.3
15	1	ESI+; 404.2
16(1)	1	FAB; 365.1
16(2)	1	FAB; 365.0
17	1	ESI+; 368.1
18	1	ESI+; 354.2
19	1	ESI+; 394.3
20	1	FAB; 367.2
21	1	ESI+; 368.2
22	1	ESI+; 353.2
23	1	FAB; 445.2
24	1	FAB; 394.2
25	1	ESI+; 374.2, 376.1
26	1	ESI+; 354.2
27	1	ESI+; 424.2
28	1	ESI+; 370.3
29	1	ESI+; 394.2
30	1	ESI+; 360.2, 362.1
31	1	ESI+; 340.2
32	1	ESI+; 410.2
33	1	ESI+; 356.2
34	1	ESI+; 422.3
35	1	ESI+; 410.2
36	1	ESI+; 356.2

[0309]

[表6-3]

Ex	Syn	DAT
37	1	ESI+; 426.2
38	1	ESI+; 372.2
39	1	ESI+; 376.2, 378.2
40	1	ESI+; 406.3
41	1	ESI+; 410.3
42	1	ESI+; 410.2
43	1	ESI+; 438.3
44	1	ESI+; 424.2
45	1	ESI+; 440.2
46	1	ESI+; 370.3
47	1	ESI+; 384.3
48	1	ESI+; 408.2
49	1	ESI+; 386.3
50	1	ESI+; 393.2
51	1	ESI+; 380.3
52(1)	1	ESI+; 382.3
52(2)	1	ESI+; 382.3
53	1	ESI+; 422.3
54	1	ESI+; 438.2
55	1	ESI+; 368.3
56(1)	1	ESI+; 396.2
56(2)	1	ESI+; 396.2
57(1)	1	ESI+; 412.2
57(2)	1	ESI+; 412.2
58	1	ESI+; 384.3
59	1	FAB; 380.4
60	1	ESI+; 395.8
61	1	ESI+; 342.2

[0310]

[表6-4]

Ex	Syn	DAT
62(1)	1	ESI+; 374.2
62(2)	1	ESI+; 374.2
63	1	ESI+; 430.9
64	1	ESI+; 402.9
65	1	FAB; 432.2
66(1)	1	ESI+; 410.2
66(2)	1	ESI+; 410.3
67	1	FAB; 404.2
68	1	ESI+; 440.3
69	1	ESI+; 372.3
70	-	ESI+; 376.2, 378.2 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.14 - 1.34 (4 H, m) 1.60 - 1.72 (2 H, m) 1.89 - 1.96 (1 H, m) 2.02 - 2.09 (1 H, m) 2.37 - 2.47 (2 H, m) 3.42 - 3.52 (1 H, m) 3.72 - 3.81 (2 H, m) 3.89 - 3.99 (1 H, m) 4.47 (1 H, d, *J*=16.8 Hz) 4.52 (1 H, d, *J*=16.9 Hz) 4.71 (1 H, d, *J*=4.4 Hz) 5.56 (1 H, d, *J*=7.3 Hz) 6.91 - 6.96 (2 H, m) 7.19 (1 H, d, *J*=8.3 Hz) 10.38 (1 H, br s)
71	1	ESI+; 447.5
72(1)	1	ESI+; 419.3
72(2)	1	ESI+; 419.3
73	-	ESI+; 423.3 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.11 - 1.41 (4 H, m) 1.59 - 1.74 (2 H, m) 1.89 - 1.98 (1 H, m) 2.04 - 2.13 (1 H, m) 2.39 (3 H, s) 2.42 - 2.58 (2 H, m) 3.20 - 3.40 (4 H, m) 3.44 - 3.54 (1 H, m) 3.89 - 3.99 (1 H, m) 4.72 (1 H, d, *J*=4.7 Hz) 5.62 (1 H, d, *J*=7.3 Hz) 7.18 - 7.23 (2 H, m) 7.37 (1 H, d, *J*=7.8 Hz) 10.47 (1 H, br s)
74	73	ESI+; 435.4
75	73	ESI+; 423.2
76	73	ESI+; 439.3
77	73	ESI+; 369.3
78	73	ESI+; 437.3
79	-	ESI+; 463.4

[0311]

[表6-5]

Ex	Syn	DAT
80	-	ESI+; 499.3
81	-	ESI+; 420.3
82	-	FAB; 403.1
83	-	ESI+; 406.3 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.13 - 1.38 (4 H, m) 1.52 - 1.83 (6 H, m) 1.86 - 2.00 (1 H, m) 2.05 - 2.17 (1 H, m) 2.28 - 2.47 (4 H, m) 3.43 - 3.55 (1 H, m) 3.80 - 3.93 (1 H, m) 4.81 (1 H, d, *J*=4.6 Hz) 5.48 (1 H, d, *J*=6.7 Hz) 6.61 - 6.73 (2 H, m) 7.13 - 7.18 (1 H, m) 7.23 (1 H, t, *J*=74.2 Hz) 10.20 (1 H, br s)
84	83	ESI+; 390.3
85	83	ESI+; 426.2
86	83	ESI+; 428.3
87	83	ESI+; 392.2
88	-	ESI+; 408.2 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.13 - 1.35 (4 H, m) 1.59 - 1.73 (2 H, m) 1.87 - 1.98 (1 H, m) 2.01 - 2.11 (1 H, m) 2.38 - 2.47 (2 H, m) 3.41 - 3.52 (1 H, m) 3.71 - 3.82 (2 H, m) 3.89 - 3.99 (1 H, m) 4.47 (1 H, d, *J*=16.7 Hz) 4.52 (1 H, d, *J*=16.6 Hz) 4.72 (1 H, d, *J*=4.4 Hz) 5.55 (1 H, d, *J*=7.3 Hz) 6.66 - 6.73 (2 H, m) 7.20 - 7.25 (1 H, m) 7.24 (1 H, t, *J*=74.1 Hz) 10.36 (1 H, br s)
89	88	ESI+; 420.3
90	-	ESI+; 409.2
91	90	ESI+; 409.2
92	-	ESI+; 451.3
93	-	ESI+; 487.3
94	-	ESI+; 410.2
95	-	ESI+; 409.2
96	-	ESI+; 393.3
97	-	ESI+; 449.4
98	-	ESI+; 395.3
99	-	ESI+; 409.3

[0312]

[表6-6]

Ex	Syn	DAT
100	1	ESI+; 407.2
101(1)	1	ESI+; 412.4
101(2)	1	ESI+; 412.1
102	1	ESI+; 426.3
103	1	ESI+; 426.3
104	1	ESI+; 410.3
105	1	ESI+; 423.3
106	1	ESI+; 426.3
107	1	ESI+; 450.2
108(1)	1	ESI+; 424.3
108(2)	1	ESI+; 424.3
109	1	ESI+; 375.1, 377.0
110	1	ESI+; 371.1
111	-	ESI+; 412.1 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.27 - 1.50 (4 H, m) 1.78 - 1.84 (2 H, m) 2.15 - 2.28 (2 H, m) 3.52 (1 H, dt, *J*=4.1, 10.1 Hz) 4.06 - 4.15 (3 H, m) 4.35 (1 H, d, *J*=7.3 Hz) 4.60 (2 H, t, *J*=3.2 Hz) 7.14 (1 H, d, *J*=8.7 Hz) 7.35 (1 H, s) 7.57 (1 H, d, *J*=8.3 Hz)
112	-	ESI+; 381.3
113	112	ESI+; 391.2
114	-	ESI+; 378.1 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.48 - 1.53 (2 H, m) 1.60 - 1.68 (3 H, m) 1.85 - 1.95 (3 H, m) 2.21 - 2.24 (1 H, m) 4.07 - 4.10 (1 H, m) 4.41 - 4.49 (1 H, m) 5.01 -5.08 (3 H, m) 5.47 - 5.48 (2 H, m) 6.62 (1 H, t, *J*=56.5 Hz) 7.05 (1 H, d, *J*=7.8 Hz) 7.15 (1 H, d, *J*=8.3 Hz) 7.22 (1 H, s)
115	114	ESI+; 378.2
116	88	ESI+; 422.5
117	-	ESI+; 437.4

[0313]

[表6-7]

Ex	Syn	DAT
118	117	ESI+; 447.0 $[M+Na]^+$
119	117	ESI+; 439.2
120	124	ESI+; 407.3
121	97	ESI+; 411.3
122	97	ESI+; 395.3
123	97	ESI+; 439.3
124	-	ESI+; 407.3 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.21 - 1.41 (1 H, m) 1.49 - 1.61 (1 H, m) 1.65 - 1.74 (1 H, m) 1.79 - 1.94 (3 H, m) 2.18 (3 H, s) 2.40 - 2.46 (2 H, m) 2.60 - 2.69 (1 H, m) 2.90 - 2.99 (1 H, m) 3.76 (2 H, t, J=5.6 Hz) 4.19 - 4.28 (1 H, m) 4.46 (2 H, s) 5.57 (1 H, d, J=7.6 Hz) 6.66 - 6.73 (2 H, m) 7.08 - 7.40 (2 H, m) 10.31 (1 H, br s)
125	97	ESI+; 409.3
126	-	ESI+; 437.2
127	-	ESI+; 426.3
128	-	ESI+; 425.3
129	-	ESI+; 458.1
130	129	ESI+; 458.1
131(1)	129	ESI+; 444.2
131(2)	129	ESI+; 428.2
132	-	ESI+; 489.4

[0314]

[表6-8]

Ex	Syn	DAT
133	-	ESI+; 410.5 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.13 - 1.39 (3 H, m) 1.40 - 1.55 (1 H, m) 1.62 - 1.77 (2 H, m) 1.84 - 2.00 (2 H, m) 2.40 - 2.63 (2 H, m) 3.46 - 3.60 (1 H, m) 3.77 - 3.91 (3 H, m) 4.63 (1 H, d, *J*=17.7 Hz) 4.74 (1 H, d, *J*=17.7 Hz) 5.14 (1 H, br s) 7.29 - 7.37 (2 H, m) 7.50 (1 H, d, *J*=7.3 Hz) 7.92 (1 H, br s) 11.06 (1 H, br s) 14.74 (1 H, br s) 2θ (°)=6.0, 7.0, 10.1, 10.5, 13.5, 15.2, 17.4, 21.1, 22.2, 27.2 DSC[1]; 184℃
134	-	ESI+; 408.3 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.14 - 1.39 (3 H, m) 1.43 - 1.59 (1 H, m) 1.61 - 1.75 (4 H, m) 1.75 - 1.85 (2 H, m) 1.85 - 2.00 (2 H, m) 2.34 - 2.48 (2 H, m) 2.48 - 2.70 (2 H, m) 3.51 - 3.62 (1 H, m) 3.77 - 3.88 (1 H, m) 5.08 (1 H, br s) 7.27 - 7.36 (2 H, m) 7.46 (1 H, d, *J*=7.3 Hz) 7.92 (1 H, br s) 10.92 (1 H, br s) 14.44 (1 H, br s) DSC[2];161℃
135	-	ESI+; 426.3 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.17 - 1.37 (3 H, m) 1.39 - 1.52 (1 H, m) 1.64 - 1.75 (2 H, m) 1.86 - 2.00 (2 H, m) 2.45 - 2.62 (2 H, m) 3.46 - 3.59 (1 H, m) 3.74 - 3.94 (3 H, m) 4.62 (1 H, d, *J*=17.6 Hz) 4.72 (1 H, d, *J*=17.6 Hz) 5.10 (1 H, br s) 6.94 - 6.99 (1 H, m) 6.99 (1 H, s) 7.40 (1 H, d, *J*=8.4 Hz) 7.84 (1 H, br s) 10.97 (1 H, br s) 14.70 (1H, br s) 2θ (°)=5.7, 6.5, 7.4, 9.7, 10.3, 11.5, 12.7, 16.0, 16.9, 17.6 DSC[1];165℃
136	-	ESI+; 407.3 ^{1}H NMR (500 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.69 - 1.81 (1 H, m) 1.87 - 2.00 (1 H, m) 2.09 - 2.18 (1 H, m) 2.18 - 2.31 (1 H, m) 2.69 - 2.77 (2 H, m) 2.83 - 3.05 (5 H, m) 3.49 - 3.59 (1 H, m) 3.74 - 3.82 (1 H, m) 3.90 - 4.00 (2 H, m) 4.43 - 4.56 (1 H, m) 4.73 (2 H, s) 6.81 (1 H, d, *J*=2.3 Hz) 6.86 (1 H, dd, *J*=8.5, 2.2 Hz) 6.94 (1 H, t, *J*=73.3 Hz) 7.38 - 7.44 (1 H, m) DSC[2]; 121℃

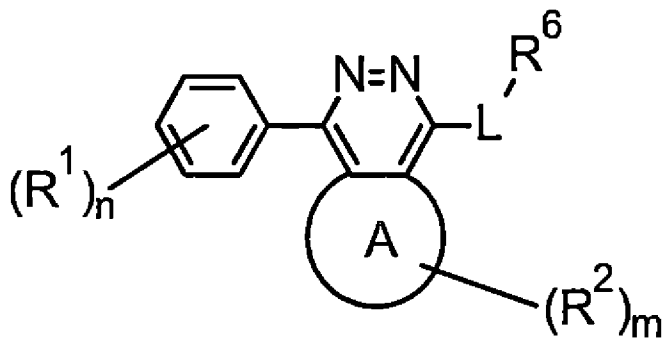
産業上の利用可能性

[0315] 式(I)の化合物又はその塩は、NLRP3インフラマソーム活性化抑制作用を有し、炎症性疾患及び／又は神経変性疾患の予防及び／又は治療薬として使用できることが期待される。

請求の範囲

[請求項1] 式（I）の化合物又はその塩。

[化1]



（I）

（式中、

環AはC_{5-8}シクロアルケニル、5～11員の部分不飽和ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリールであり、

R^1は同一又は互いに異なって、OH、C_{1-6}アルキル、ハロゲノC_{1-6}アルキル、C_{3-8}シクロアルキル、ハロゲン、シアノ、-O-C_{1-6}アルキル、-O-ハロゲノC_{1-6}アルキル、又は-O-C_{3-8}シクロアルキルであり、

R^2は同一又は互いに異なって、C_{1-6}アルキル、-C_{1-6}アルキレン-アリール、C_{3-8}シクロアルキル、ハロゲン、-O-C_{1-6}アルキル、-O-ハロゲノC_{1-6}アルキル、オキソ、-C(O)-C_{1-6}アルキル、又は-$S(O)_2$-C_{1-6}アルキルであり、

Lは-NR^3-、-O-又は-CR^4R^5-であり、

R^3はH又はC_{1-6}アルキルであり、

R^4及びR^5は同一又は互いに異なってH又はC_{1-6}アルキルであり、

R^6は1～4個の同一の又は互いに異なるR^7で置換されているC_{1-6}アルキル、-C_{1-6}アルキレン-(1～4個の同一の又は互いに異なるR^8で置換されていてもよいC_{3-8}シクロアルキル)、-C_{1-6}アルキレン-(1～4個の同一の又は互いに異なるR^9で置換されていてもよい4～7員の飽和ヘテロシクリ

ル)、1～4個の同一の又は互いに異なるR^{10}で置換されていてもよいC_{3-8}シクロアルキル、又は1～4個の同一の又は互いに異なるR^{11}で置換されていてもよい4～7員の飽和ヘテロシクリルであり、

R^7は$-OR^{12}$、$-NR^{13}R^{14}$、ハロゲン、又はシアノであり、

R^8及びR^{10}はC_{1-6}アルキル、ハロゲノC_{1-6}アルキル、C_{3-8}シクロアルキル、$-OR^{12}$、$-NR^{13}R^{14}$、$-C_{1-6}$アルキレン$-OR^{12}$、$-C_{1-6}$アルキレン$-NR^{13}R^{14}$、ハロゲン、又はシアノであり、

R^9及びR^{11}はC_{1-6}アルキル、ハロゲノC_{1-6}アルキル、C_{3-8}シクロアルキル、4～7員の飽和ヘテロシクリル、$-OR^{12}$、$-NR^{13}R^{14}$、$-C_{1-6}$アルキレン$-OR^{12}$、$-C_{1-6}$アルキレン$-NR^{13}R^{14}$、ハロゲン、シアノ、オキソ、$-C(O)-C_{1-6}$アルキル、又は$-S(O)_2-C_{1-6}$アルキルであり、

R^{12}はH、又はC_{1-6}アルキルであり、

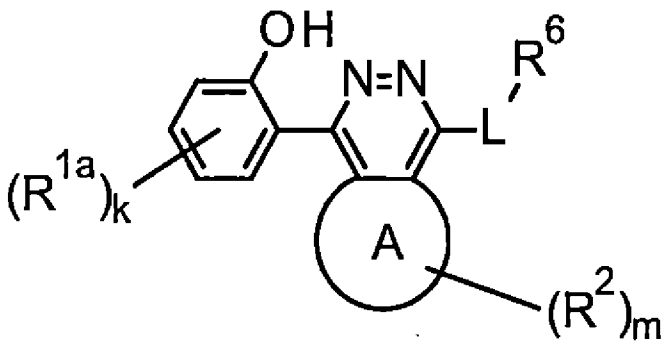
R^{13}及びR^{14}は、同一又は互いに異なって、H、C_{1-6}アルキル、又は$-C(O)-C_{1-6}$アルキルであり、

nは1～4の整数であり、置換基であるR^1の数を表し、

mは0～3の整数であり、置換基であるR^2の数を表し、

ただし、環Aがアリール又はヘテロアリールの場合、式（I）は式（Ia）であり、

[化2]



（Ia）

R^{1a}は同一又は互いに異なって、C_{1-6}アルキル、ハロゲノC_{1-6}アルキル、

C_{3-8}シクロアルキル、ハロゲン、シアノ、-O-C_{1-6}アルキル、-O-ハロゲノC_{1-6}アルキル、又は-O-C_{3-8}シクロアルキルであり、

kは0～3の整数であり、置換基であるR^{1a}の数を表す。）

[請求項2] 環AがC_{5-8}シクロアルケニル、5～8員の部分不飽和ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリールであり、

R^2が同一又は互いに異なって、C_{1-6}アルキル、-C_{1-6}アルキレン-アリール、C_{3-8}シクロアルキル、ハロゲン、-O-C_{1-6}アルキル、-O-ハロゲノC_{1-6}アルキル、-C(O)-C_{1-6}アルキル、又は-$S(O)_2$-C_{1-6}アルキルである、請求項１に記載の化合物又はその塩。

[請求項3] 式（I）が式（Ia）である、請求項２に記載の化合物又はその塩。

[請求項4] 環AがC_{5-8}シクロアルケニル、又は5～8員の部分不飽和ヘテロシクリルである、請求項３に記載の化合物又はその塩。

[請求項5] 式（I）が式（Ia）であり、

R^{1a}が同一又は互いに異なって、C_{1-6}アルキル、ハロゲノC_{1-6}アルキル、C_{3-8}シクロアルキル、ハロゲン、-O-C_{1-6}アルキル、又は-O-ハロゲノC_{1-6}アルキルであり、

R^2が同一又は互いに異なって、C_{1-6}アルキル、オキソ、-C(O)-C_{1-6}アルキル、又は-$S(O)_2$-C_{1-6}アルキルであり、

Lが-NR^3-、-O-又は-CR^4R^5-であり、

R^3がHであり、

R^4及びR^5がHであり、

R^6が1個のR^7で置換されているC_{1-6}アルキル、-C_{1-6}アルキレン-(1個のR^8で置換されていてもよいC_{3-8}シクロアルキル)、-C_{1-6}アルキレン-(4～7員の飽和ヘテロシクリル)、1～2個の同一の又は互いに異なるR^{10}で置換されていてもよいC_{3-8}シクロアルキル、又は1～2個の同一の又は互いに異なるR^{11}で置換されていてもよい4～7員の飽和ヘテロシクリルであり、

R^7が-OR^{12}又は-$NR^{13}R^{14}$であり、

R^8及びR^{10}がC_{1-6}アルキル、$-OR^{12}$、$-NR^{13}R^{14}$、$-C_{1-6}$アルキレン$-OR^{12}$、ハロゲン、又はシアノであり、

R^9及びR^{11}がC_{1-6}アルキル、ハロゲノC_{1-6}アルキル、C_{3-8}シクロアルキル、4～7員の飽和ヘテロシクリル、$-OR^{12}$、オキソ、又は$-C(O)-C_{1-6}$アルキルであり、

R^{12}がHであり、

R^{13}及びR^{14}が共にHであるか、又は、R^{13}が$-C(O)-C_{1-6}$アルキルであり、R^{14}がHであり、

kが0～2の整数であり、置換基であるR^{1a}の数を表し、

mが0～2の整数であり、置換基であるR^2の数を表す、請求項１に記載の化合物又はその塩。

[請求項6] 環AがC_{5-8}シクロアルケニル又は5～11員の部分不飽和ヘテロシクリルであり、

Lが$-NR^3-$であり、

R^6が1個のR^7で置換されているC_{1-6}アルキル、1～2個の同一の又は互いに異なるR^{10}で置換されていてもよいC_{3-8}シクロアルキル、又は1～2個の同一の又は互いに異なるR^{11}で置換されていてもよい4～7員の飽和ヘテロシクリルであり、

R^{10}がC_{1-6}アルキル、$-OR^{12}$、$-NR^{13}R^{14}$、$-C_{1-6}$アルキレン$-OR^{12}$、ハロゲン、又はシアノであり、

R^{11}がC_{1-6}アルキル、ハロゲノC_{1-6}アルキル、C_{3-8}シクロアルキル、4～7員の飽和ヘテロシクリル、$-OR^{12}$、オキソ、又は$-C(O)-C_{1-6}$アルキルである、請求項５に記載の化合物又はその塩。

[請求項7] 環AがC_{5-8}シクロアルケニル又は5～8員の部分不飽和ヘテロシクリルであり、

R^{1a}が同一又は互いに異なって、ハロゲノC_{1-6}アルキル、ハロゲン、又は$-O-$ハロゲノC_{1-6}アルキルであり、

R^2がC_{1-6}アルキルであり、

R^6が1～2個の同一の又は互いに異なるR^{10}で置換されていてもよいC_{3-8}シクロアルキル、又は1～2個の同一の又は互いに異なるR^{11}で置換されていてもよい4～7員の飽和ヘテロシクリルであり、

R^{10}がC_{1-6}アルキル又は$-OR^{12}$であり、

R^{11}がC_{1-6}アルキル又は$-OR^{12}$であり、

kが1又は2であり、置換基であるR^{1a}の数を表し、

mが0又は1であり、置換基であるR^2の数を表す、請求項６に記載の化合物又はその塩。

[請求項8] 式（I）が式（Ia）であり、

環Aが5～11員の部分不飽和ヘテロシクリルであり、

R^{1a}が同一又は互いに異なって、C_{1-6}アルキル、ハロゲノC_{1-6}アルキル、C_{3-8}シクロアルキル、ハロゲン、$-O-C_{1-6}$アルキル、又は$-O-$ハロゲノC_{1-6}アルキルであり、

R^2が同一又は互いに異なって、C_{1-6}アルキル、オキソ、$-C(O)-C_{1-6}$アルキル、又は$-S(O)_2-C_{1-6}$アルキルであり、

Lが$-NR^3-$であり、

R^3がHであり、

R^6が1個のR^7で置換されているC_{1-6}アルキル、1～2個の同一の又は互いに異なるR^{10}で置換されていてもよいC_{3-8}シクロアルキル、又は1～2個の同一の又は互いに異なるR^{11}で置換されていてもよい4～7員の飽和ヘテロシクリルであり、

R^7が$-OR^{12}$又は$-NR^{13}R^{14}$であり、

R^{10}がC_{1-6}アルキル、$-OR^{12}$、$-NR^{13}R^{14}$、$-C_{1-6}$アルキレン$-OR^{12}$、ハロゲン、又はシアノであり、

R^{11}がC_{1-6}アルキル、ハロゲノC_{1-6}アルキル、C_{3-8}シクロアルキル、4～7員の飽和ヘテロシクリル、$-OR^{12}$、オキソ、又は$-C(O)-C_{1-6}$アルキルであり、

R^{12}がHであり、

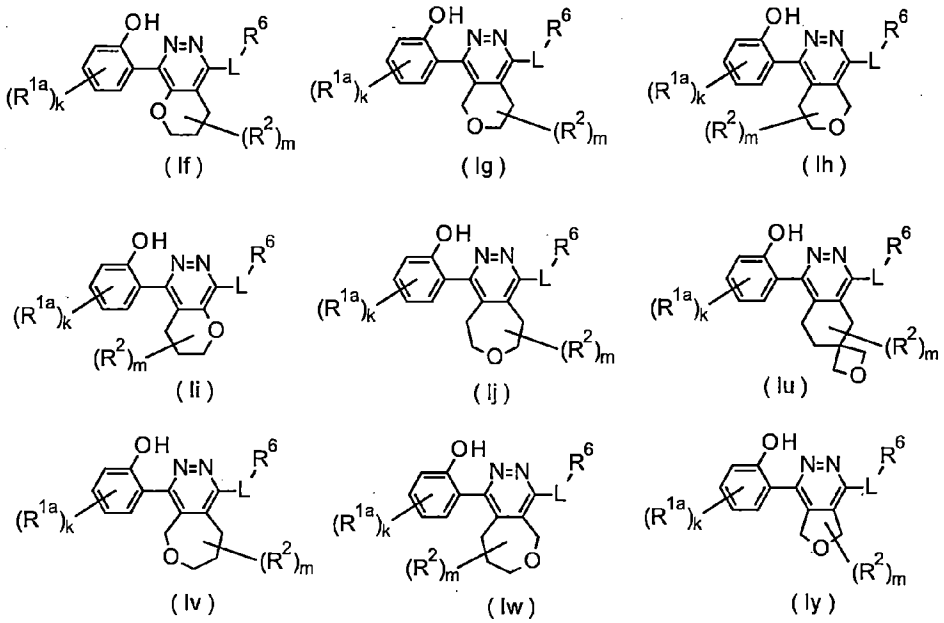
R^{13}及びR^{14}が共にHであるか、又は、R^{13}が-C(O)-C_{1-6}アルキルであり、R^{14}がHであり、

kが0～2の整数であり、置換基であるR^{1a}の数を表し、

mが0～2の整数であり、置換基であるR^{2}の数を表す、請求項１に記載の化合物又はその塩。

[請求項9] 式（I）が式（If）、（Ig）、（Ih）、（Ii）、（Ij）、（Iu）、（Iv）、（Iw）、又は（Iy）であり、

[化3]



R^{11}がC_{1-6}アルキル又は-OR^{12}であり、

mが0である、請求項８に記載の化合物又はその塩。

[請求項10] 式（I）が式（Ih）であり、

R^{10}がC_{1-6}アルキル、-OR^{12}、又はシアノであり、

R^{13}が-C(O)-C_{1-6}アルキルであり、R^{14}がHである、請求項９に記載の化合物又はその塩。

[請求項11] 化合物が、

2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-5,6,7,8-テトラヒドロフタラジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール、

2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール、

2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメトキシ)フェノール、

2-(4-{[(1R,2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール、

2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-5,6,8,9-テトラヒドロオキセピノ[4,5-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール、

5-クロロ-2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール、

2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-6-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール、

5-(ジフルオロメトキシ)-2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-5,6,7,8-テトラヒドロフタラジン-1-イル)フェノール、

5-(ジフルオロメトキシ)-2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール、

5-(ジフルオロメトキシ)-2-(4-{[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール、

2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール、及び

5-(ジフルオロメチル)-2-(4-{[(1R,3S)-3-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-5,7-ジヒドロフロ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール
からなる群から選択される化合物である、請求項１に記載の化合物又はその塩。

[請求項12] 化合物が、

2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール、

2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメトキシ)フェノール、

2-(4-{[(1R,2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール、

2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-5,6,8,9-テトラヒドロオキセピノ[4,5-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール、

5-クロロ-2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール、

2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-6-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール、

5-(ジフルオロメトキシ)-2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール、

5-(ジフルオロメトキシ)-2-(4-{[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール、

2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール、及び
5-(ジフルオロメチル)-2-(4-{[(1R,3S)-3-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-5,7-ジヒドロフロ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール
からなる群から選択される化合物である、請求項１に記載の化合物又はその塩。

[請求項13] 請求項１に記載の化合物又はその塩、及び１以上の製薬学的に許容される賦形剤を含有する医薬組成物。

[請求項14] NLRP3インフラマソーム活性化抑制剤である、請求項１３に記載の医薬組成物。

[請求項15] 炎症性疾患及び／又は神経変性疾患の予防及び／又は治療用医薬組成物である、請求項１３に記載の医薬組成物。

[請求項16] 炎症性疾患及び／又は神経変性疾患の予防及び／又は治療用医薬組成物の製造のための、請求項１に記載の化合物又はその塩の使用。

[請求項17] 炎症性疾患及び／又は神経変性疾患の予防及び／又は治療のための、請求項１に記載の化合物又はその塩の使用。

[請求項18] 炎症性疾患及び／又は神経変性疾患の予防及び／又は治療に使用するための、請求項１に記載の化合物又はその塩。

[請求項19] 請求項１に記載の化合物又はその塩の有効量を対象に投与することからなる、炎症性疾患及び／又は神経変性疾患の予防及び／又は治療方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2022/028138

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 237/32(2006.01)i; ***A61K 31/502***(2006.01)i; ***A61K 31/5025***(2006.01)i; ***A61K 31/504***(2006.01)i; ***A61P 25/00***(2006.01)i; ***A61P 25/28***(2006.01)i; ***A61P 29/00***(2006.01)i; ***A61P 37/02***(2006.01)i; ***C07D 237/26***(2006.01)i; ***C07D 237/34***(2006.01)i; ***C07D 401/12***(2006.01)i; ***C07D 403/12***(2006.01)i; ***C07D 405/12***(2006.01)i; ***C07D 405/14***(2006.01)i; ***C07D 409/12***(2006.01)i; ***C07D 471/04***(2006.01)i; ***C07D 487/04***(2006.01)i; ***C07D 491/044***(2006.01)i; ***C07D 491/052***(2006.01)i; ***C07D 491/107***(2006.01)i; ***C07D 495/04***(2006.01)i

FI: C07D237/32 CSP; C07D491/052; C07D471/04 119; C07D405/12; C07D403/12; C07D495/04 105Z; C07D405/14; C07D487/04 140; A61K31/502; A61K31/5025; A61P37/02; A61P29/00; A61P25/28; A61P25/00; C07D491/044; C07D237/26; C07D409/12; A61K31/504; C07D237/34; C07D401/12; C07D495/04 111; C07D491/107

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D237/32; A61K31/502; A61K31/5025; A61K31/504; A61P25/00; A61P25/28; A61P29/00; A61P37/02; C07D237/26; C07D237/34; C07D401/12; C07D403/12; C07D405/12; C07D405/14; C07D409/12; C07D471/04; C07D487/04; C07D491/044; C07D491/052; C07D491/107; C07D495/04

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

Published examined utility model applications of Japan 1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2022
Registered utility model specifications of Japan 1996-2022
Published registered utility model applications of Japan 1994-2022

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAplus/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2020/234715 A1 (NOVARTIS AG) 26 November 2020 (2020-11-26)	1-19
A	WO 2007/130383 A2 (NEUROMEDIX, INC.) 15 November 2007 (2007-11-15)	1-19
P, X	WO 2022/135567 A1 (TUOJIE BIOTECH(SHANGHAI) CO., LTD.) 30 June 2022 (2022-06-30) claims, p. 28, 1st-30th compounds, p. 29, 12th-13th, 20th-21st, 23rd, 26th-30th, 33th, 35th, 39th compounds, p. 30, 5th-11st compounds, examples 1-3, 15-16, 19-20, 22-24, 28, 30-32, 37-46, activity test	1-10, 13-19
P, X	US 11319319 B1 (VENTUS THERAPEUTICS U.S., INC.) 03 May 2022 (2022-05-03) claims, table 1, compounds 82-102, 105, examples	1-3, 5, 13-19

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family annex.

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

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
21 September 2022	**04 October 2022**
Name and mailing address of the ISA/JP **Japan Patent Office (ISA/JP)** **3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915** **Japan**	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/JP2022/028138

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
WO 2020/234715 A1	26 November 2020	US 2020/0361898 A1	
		EP 3969441 A1	
		CN 113784957 A	
		KR 10-2022-0008887 A	
		AU 2020277738 A	
		CA 3138226 A	
		TW 202110809 A	
WO 2007/130383 A2	15 November 2007	(Family: none)	
WO 2022/135567 A1	30 June 2022	(Family: none)	
US 11319319 B1	03 May 2022	(Family: none)	

国際調査報告

国際出願番号
PCT/JP2022/028138

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

C07D 237/32(2006.01)i; A61K 31/502(2006.01)i; A61K 31/5025(2006.01)i; A61K 31/504(2006.01)i; A61P 25/00(2006.01)i; A61P 25/28(2006.01)i; A61P 29/00(2006.01)i; A61P 37/02(2006.01)i; C07D 237/26(2006.01)i; C07D 237/34(2006.01)i; C07D 401/12(2006.01)i; C07D 403/12(2006.01)i; C07D 405/12(2006.01)i; C07D 405/14(2006.01)i; C07D 409/12(2006.01)i; C07D 471/04(2006.01)i; C07D 487/04(2006.01)i; C07D 491/044(2006.01)i; C07D 491/052(2006.01)i; C07D 491/107(2006.01)i; C07D 495/04(2006.01)i

FI: C07D237/32 CSP; C07D491/052; C07D471/04 119; C07D405/12; C07D403/12; C07D495/04 105Z; C07D405/14; C07D487/04 140; A61K31/502; A61K31/5025; A61P37/02; A61P29/00; A61P25/28; A61P25/00; C07D491/044; C07D237/26; C07D409/12; A61K31/504; C07D237/34; C07D401/12; C07D495/04 111; C07D491/107

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

C07D237/32; A61K31/502; A61K31/5025; A61K31/504; A61P25/00; A61P25/28; A61P29/00; A61P37/02; C07D237/26; C07D237/34; C07D401/12; C07D403/12; C07D405/12; C07D405/14; C07D409/12; C07D471/04; C07D487/04; C07D491/044; C07D491/052; C07D491/107; C07D495/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報　１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報　１９７１－２０２２年
日本国実用新案登録公報　１９９６－２０２２年
日本国登録実用新案公報　１９９４－２０２２年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CAplus/REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー*	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
A	WO 2020/234715 A1 (NOVARTIS AG) 26.11.2020 (2020-11-26)	1-19
A	WO 2007/130383 A2 (NEUROMEDIX, INC.) 15.11.2007 (2007-11-15)	1-19
P, X	WO 2022/135567 A1 (TUOJIE BIOTECH(SHANGHAI) CO., LTD.) 30.06.2022 (2022-06-30) 特許請求の範囲、第28頁1～30番目の化合物、第29頁12～13、20～21、23、26～30、33、35、39番目の化合物、第30頁5～11番目の化合物、実施例1～3、15～16、19～20、22～24、28、30～32、37～46、活性試験	1-10, 13-19
P, X	US 11319319 B1 (VENTUS THERAPEUTICS U.S., INC.) 03.05.2022 (2022-05-03) 特許請求の範囲、TABLE I 化合物82～102、105、実施例	1-3, 5, 13-19

☐ Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。

☑ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー
“A” 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
“E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
“L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
“O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
“P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
“T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
“X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
“Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
“&” 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
21.09.2022	04.10.2022

名称及びあて先
日本国特許庁(ISA/JP)
〒100-8915
日本国
東京都千代田区霞が関三丁目４番３号

権限のある職員（特許庁審査官）
伊佐地　公美　4P　5809

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

国際調査報告
パテントファミリーに関する情報

国際出願番号
PCT/JP2022/028138

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
WO 2020/234715 A1	26.11.2020	US 2020/0361898 A1	
		EP 3969441 A1	
		CN 113784957 A	
		KR 10-2022-0008887 A	
		AU 2020277738 A	
		CA 3138226 A	
		TW 202110809 A	
WO 2007/130383 A2	15.11.2007	（ファミリーなし）	
WO 2022/135567 A1	30.06.2022	（ファミリーなし）	
US 11319319 B1	03.05.2022	（ファミリーなし）	

(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 118234711 A
(43)申请公布日 2024.06.21

(21)申请号 202280061594.X

(22)申请日 2022.07.20

(30)优先权数据
2021-120560 2021.07.21 JP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.03.12

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/JP2022/028138 2022.07.20

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/003002 JA 2023.01.26

(71)申请人 尼科治疗有限公司
地址 美国伊利诺伊州

(72)发明人 稻垣勇典 鹫尾卓哉 小泉由佳 户谷博希 山下有美 栗胁生实 前田顺子 小池贵德 上久保隆 山木晋 仓本和幸 佐波谦吾 富山泰 岩井辰宪 中村章彦

(74)专利代理机构 北京天昊联合知识产权代理有限公司 11112
专利代理师 常海涛 金小芳

(51)Int.Cl.
C07D 237/32(2006.01)
A61K 31/502(2006.01)
A61K 31/5025(2006.01)
A61K 31/504(2006.01)
A61P 25/00(2006.01)
A61P 25/28(2006.01)
A61P 29/00(2006.01)
A61P 37/02(2006.01)
C07D 237/26(2006.01)
C07D 237/34(2006.01)
C07D 401/12(2006.01)
C07D 403/12(2006.01)
C07D 405/12(2006.01)
C07D 405/14(2006.01)
C07D 409/12(2006.01)
C07D 471/04(2006.01)
C07D 487/04(2006.01)
C07D 491/044(2006.01)
C07D 491/052(2006.01)
C07D 491/107(2006.01)
C07D 495/04(2006.01)

权利要求书6页 说明书88页

(54)发明名称

缩环哒嗪化合物

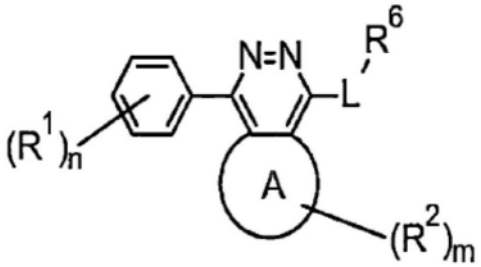
(57)摘要

本发明的课题是提供一种医药组合物,特别是适于炎症性疾病和/或神经变性疾病的预防和/或治疗的化合物。本发明人对具有NLRP3炎性小体活化抑制作用的化合物的探索进行了深入研究,发现缩环哒嗪化合物具有NLRP3炎性小体活化抑制作用,从而完成了本发明。本发明的缩环哒嗪化合物可期待作为炎症性疾病和/或神经变性疾病的预防和/或治疗药。

CN 118234711 A

1.式(I)的化合物或其盐,

[化学式1]



(I)

式中,

环A为C_{5-8}环烯基、5～11元的部分不饱和杂环基、芳基或杂芳基;

R^1相同或彼此不同,为OH、C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、C_{3-8}环烷基、卤素、氰基、-O-C_{1-6}烷基、-O-卤代C_{1-6}烷基、或-O-C_{3-8}环烷基;

R^2相同或彼此不同,为C_{1-6}烷基、-C_{1-6}亚烷基-芳基、C_{3-8}环烷基、卤素、-O-C_{1-6}烷基、-O-卤代C_{1-6}烷基、氧代、-C(O)-C_{1-6}烷基、或-$S(O)_2$-C_{1-6}烷基;

L为-NR^3-、-O-或-CR^4R^5-;

R^3为H或C_{1-6}烷基;

R^4和R^5相同或彼此不同,为H或C_{1-6}烷基;

R^6为被1～4个相同或彼此不同的R^7取代的C_{1-6}烷基、-C_{1-6}亚烷基-(可被1～4个相同或彼此不同的R^8取代的C_{3-8}环烷基)、-C_{1-6}亚烷基-(可被1～4个相同或彼此不同的R^9取代的4～7元饱和杂环基)、可被1～4个相同或彼此不同的R^{10}取代的C_{3-8}环烷基、或可被1～4个相同或彼此不同的R^{11}取代的4～7元饱和杂环基;

R^7为-OR^{12}、-$NR^{13}R^{14}$、卤素、或氰基;

R^8和R^{10}为C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、C_{3-8}环烷基、-OR^{12}、-$NR^{13}R^{14}$、-C_{1-6}亚烷基-OR^{12}、-C_{1-6}亚烷基-$NR^{13}R^{14}$、卤素、或氰基;

R^9和R^{11}为C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、C_{3-8}环烷基、4～7元饱和杂环基、-OR^{12}、-$NR^{13}R^{14}$、-C_{1-6}亚烷基-OR^{12}、-C_{1-6}亚烷基-$NR^{13}R^{14}$、卤素、氰基、氧代、-C(O)-C_{1-6}烷基、或-$S(O)_2$-C_{1-6}烷基;

R^{12}为H或C_{1-6}烷基;

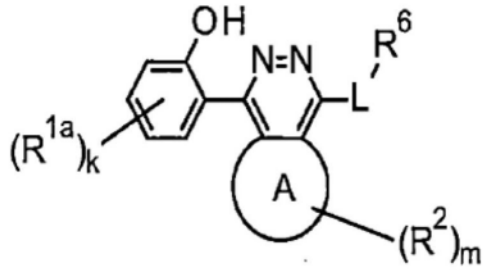
R^{13}和R^{14}相同或彼此不同,为H、C_{1-6}烷基、或-C(O)-C_{1-6}烷基;

n为1～4的整数,表示作为取代基的R^1的数量;

m为0～3的整数,表示作为取代基的R^2的数量;

其中,在环A为芳基或杂芳基情况下,式(I)为式(Ia),

[化学式2]



(Ia)

R^{1a}相同或彼此不同,为C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、C_{3-8}环烷基、卤素、氰基、-O-C_{1-6}烷基、-O-卤代C_{1-6}烷基、或-O-C_{3-8}环烷基;

k为0～3的整数,表示作为取代基的R^{1a}的数量。

2.根据权利要求1所述的化合物或其盐,其中,

环A为C_{5-8}环烯基、5～8元的部分不饱和杂环基、芳基或杂芳基;

R^2相同或彼此不同,为C_{1-6}烷基、-C_{1-6}亚烷基-芳基、C_{3-8}环烷基、卤素、-O-C_{1-6}烷基、-O-卤代C_{1-6}烷基、-C(O)-C_{1-6}烷基、或-S(O)$_2$-C_{1-6}烷基。

3.根据权利要求2所述的化合物或其盐,其中,式(I)为式(Ia)。

4.根据权利要求3所述的化合物或其盐,其中,

环A为C_{5-8}环烯基、或5～8元的部分不饱和杂环基。

5.根据权利要求1所述的化合物或其盐,其中,

式(I)为式(Ia),

R^{1a}相同或彼此不同,为C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、C_{3-8}环烷基、卤素、-O-C_{1-6}烷基、或-O-卤代C_{1-6}烷基;

R^2相同或彼此不同,为C_{1-6}烷基、氧代、-C(O)-C_{1-6}烷基、或-S(O)$_2$-C_{1-6}烷基;

L为-NR^3-、-O-或-CR^4R^5-;

R^3为H;

R^4和R^5为H;

R^6为被1个R^7取代的C_{1-6}烷基、-C_{1-6}亚烷基-(可被1个R^8取代的C_{3-8}环烷基)、-C_{1-6}亚烷基-(4～7元饱和杂环基)、可被1～2个相同或彼此不同的R^{10}取代的C_{3-8}环烷基、或可被1～2个相同或彼此不同的R^{11}取代的4～7元饱和杂环基;

R^7为-OR^{12}或-$NR^{13}R^{14}$;

R^8和R^{10}为C_{1-6}烷基、-OR^{12}、-$NR^{13}R^{14}$、-C_{1-6}亚烷基-OR^{12}、卤素、或氰基;

R^9和R^{11}为C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、C_{3-8}环烷基、4～7元饱和杂环基、-OR^{12}、氧代、或-C(O)-C_{1-6}烷基;

R^{12}为H;

R^{13}和R^{14}均为H,或者R^{13}为-C(O)-C_{1-6}烷基、R^{14}为H;

k为0～2的整数,表示作为取代基的R^{1a}的数量;

m为0～2的整数,表示作为取代基的R^2的数量。

6.根据权利要求5所述的化合物或其盐,其中,

环A为C_{5-8}环烯基或5～11元的部分不饱和杂环基;

L为-NR^3-；

R^6为被1个R^7取代的C_{1-6}烷基、可被1～2个相同或彼此不同的R^{10}取代的C_{3-8}环烷基、或可被1～2个相同或彼此不同的R^{11}取代的4～7元饱和杂环基；

R^{10}为C_{1-6}烷基、-OR^{12}、-$NR^{13}R^{14}$、-C_{1-6}亚烷基-OR^{12}、卤素、或氰基；

R^{11}为C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、C_{3-8}环烷基、4～7元饱和杂环基、-OR^{12}、氧代、或-C(O)-C_{1-6}烷基。

7.根据权利要求6所述的化合物或其盐,其中,

环A为C_{5-8}环烯基或5～8元的部分不饱和杂环基；

R^{1a}相同或彼此不同,为卤代C_{1-6}烷基、卤素、或-O-卤代C_{1-6}烷基；

R^2为C_{1-6}烷基；

R^6为可被1～2个相同或彼此不同的R^{10}取代的C_{3-8}环烷基、或可被1～2个相同或彼此不同的R^{11}取代的4～7元饱和杂环基；

R^{10}为C_{1-6}烷基或-OR^{12}；

R^{11}为C_{1-6}烷基或-OR^{12}；

k为1或2,表示作为取代基的R^{1a}的数量；

m为0或1,表示作为取代基的R^2的数量。

8.根据权利要求1所述的化合物或其盐,其中,

式(I)为式(Ia),

环A为5～11元的部分不饱和杂环基；

R^{1a}相同或彼此不同,为C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、C_{3-8}环烷基、卤素、-O-C_{1-6}烷基、或-O-卤代C_{1-6}烷基；

R^2相同或彼此不同,为C_{1-6}烷基、氧代、-C(O)-C_{1-6}烷基、或-$S(O)_2$-C_{1-6}烷基；

L为-NR^3-；

R^3为H；

R^6为被1个R^7取代的C_{1-6}烷基、可被1～2个相同或彼此不同的R^{10}取代的C_{3-8}环烷基、或可被1～2个相同或彼此不同的R^{11}取代的4～7元饱和杂环基；

R^7为-OR^{12}或-$NR^{13}R^{14}$；

R^{10}为C_{1-6}烷基、-OR^{12}、-$NR^{13}R^{14}$、-C_{1-6}亚烷基-OR^{12}、卤素、或氰基；

R^{11}为C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、C_{3-8}环烷基、4～7元饱和杂环基、-OR^{12}、氧代、或-C(O)-C_{1-6}烷基；

R^{12}为H；

R^{13}和R^{14}均为H,或者R^{13}为-C(O)-C_{1-6}烷基、R^{14}为H；

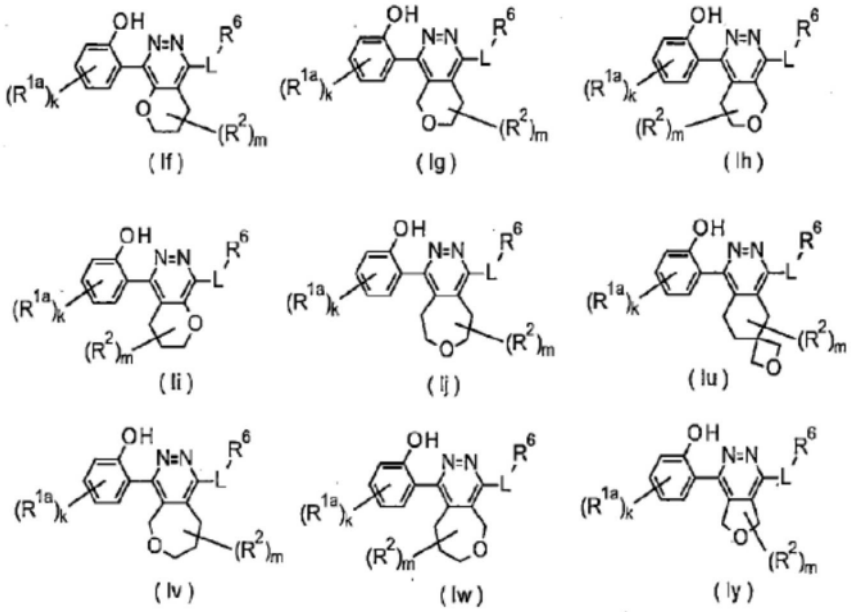
k为0～2的整数,表示作为取代基的R^{1a}的数量；

m为0～2的整数,表示作为取代基的R^2的数量。

9.根据权利要求8所述的化合物或其盐,其中,

式(I)为式(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、(Iu)、(Iv)、(Iw)或(Iy),

[化学式3]



R[11]为C_{1-6}烷基或-OR[12]，

m为0。

10.根据权利要求9所述的化合物或其盐，其中，

式(I)为式(Ih)，

R[10]为C_{1-6}烷基、-OR[12]、或氰基，

R[13]为-C(O)-C_{1-6}烷基，R[14]为H。

11.根据权利要求1所述的或其盐，其中，化合物为选自由：

2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-5,6,7,8-四氢酞嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚、

2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚、

2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)-5-(三氟甲氧基)苯酚、

2-(4-{[(1R,2S)-2-羟基环己基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚、

2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-5,6,8,9-四氢氧杂环庚烯并[4,5-d]哒嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚、

5-氯-2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)苯酚、

2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-6-甲基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]哒嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚、

5-(二氟甲氧基)-2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-5,6,7,8-四氢酞嗪-1-基)苯酚、

5-(二氟甲氧基)-2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)苯酚、

5-(二氟甲氧基)-2-(4-{[(3R)-1-甲基哌啶-3-基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-

d]哒嗪-1-基)苯酚、

2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-5,7-二氢噻吩并[3,4-d]哒嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚、以及

5-(二氟甲基)-2-(4-{[(1R,3S)-3-羟基环己基]氨基}-5,7-二氢呋喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)苯酚

组成的组中的化合物。

12.根据权利要求1所述的化合物或其盐,其中,化合物为选自由:

2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚、

2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)-5-(三氟甲氧基)苯酚、

2-(4-{[(1R,2S)-2-羟基环己基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚、

2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-5,6,8,9-四氢氧杂环庚烯并[4,5-d]哒嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚、

5-氯-2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)苯酚、

2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-6-甲基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]哒嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚、

5-(二氟甲氧基)-2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)苯酚、

5-(二氟甲氧基)-2-(4-{[(3R)-1-甲基哌啶-3-基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)苯酚、

2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-5,7-二氢噻吩并[3,4-d]哒嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚、以及

5-(二氟甲基)-2-(4-{[(1R,3S)-3-羟基环己基]氨基}-5,7-二氢呋喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)苯酚

组成的组中的化合物。

13.一种医药组合物,含有权利要求1所述的化合物或其盐、以及1种以上的制药学上容许的赋形剂。

14.根据权利要求13所述的医药组合物,其为NLRP3炎性小体活化抑制剂。

15.根据权利要求13所述的医药组合物,其为炎症性疾病和/或神经变性疾病的预防和/或治疗用医药组合物。

16.权利要求1所述的化合物或其盐在用于制造炎症性疾病和/或神经变性疾病的预防和/或治疗用医药组合物中的应用。

17.权利要求1所述的化合物或其盐用于预防和/或治疗炎症性疾病和/或神经变性疾病的用途。

18.根据权利要求1所述的化合物或其盐,其用于炎症性疾病和/或神经变性疾病的预防和/或治疗。

19.炎症性疾病和/或神经变性疾病的预防和/或治疗方法,包括将有效量的权利要求1所述的化合物或其盐施用于对象。

缩环哒嗪化合物

技术领域

[0001] 本发明涉及具有NLRP3炎性小体(inflammasome)活化抑制作用、可期待用作医药组合物例如炎症性疾病和/或神经变性疾病的预防和/或治疗用医药组合物的有效成分的缩环哒嗪化合物或其盐。

背景技术

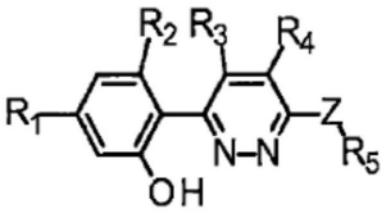
[0002] 炎性小体为由内因性/外因性警报分子所引起的细胞内的蛋白质的集合体,其是经由caspase1的活化而担负炎症性细胞因子IL-1β、IL-18的切断所引发的活化或细胞死亡的诱导所引发的炎症反应的加重的机构。作为警报分子的辨识分子,已知NLRP1、NLRP3、NLRC4、AIM2等多种类型,NLRP3辨识细胞外的ATP分子或病原体的毒素、尿酸或胆固醇的晶体、蛋白质的异常凝集体等所引发的细胞应激而活化。

[0003] 作为由NLRP3的功能获得性变异引起的疾病,已知有Cryopyrin相关周期性发热综合征(Cryopyrin-associated periodic syndrome,CAPS)(Nature Genetics,第29卷,第3期,第301-305页,2001年)。另外,已报导在痛风(Arthritis Research and Therapy,第12卷,第2期,文章编号206,2010年)、非酒精性脂肪性肝炎(Journal of Molecular Medicine,第92卷,第10期,第1069-1082页,2014年)、炎症性肠疾病(Gut,第59卷,第9期,第1192-1100页,2010年)、阿尔茨海默病(Nature,第493卷,第7434期,第674-678页,2013年)、帕金森氏病(PLoS ONE,第8卷,第1期,文章编号e55375,2013年)、肌萎缩性侧索硬化症(Inflammation,第41卷,第1期,第93-103页,2018年)及多系统萎缩症(Journal of Neuropathology and Exprimental Neurology,第77卷,第11期,第1055-1065页,2018年)等各式各样的疾病中,NLRP3炎性小体活化或表达增加。

[0004] 另外,已知NLRP3被α-突触核蛋白纤维活化而促进从小神经胶质细胞产生IL-1β;以及在由α-突触核蛋白纤维诱导的α-突触核蛋白病(α-synucleinopathy)的小鼠模型中,通过施用NLRP3抑制剂而观察到功能改善(Science Translational Medicine,第10卷,文章编号eaah4066,2018年)。

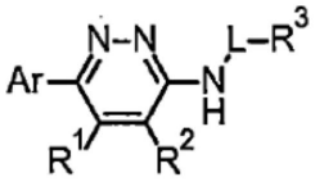
[0005] 专利文献1中记载了下式表示的化合物具有NLRP3炎性小体通路抑制作用(R^3、R^4为H、氰基、C_{1-4}烷基、或卤代C_{1-4}烷基。式中其他记号参照该公报)。

[0006] [化学式1]

[0007] 

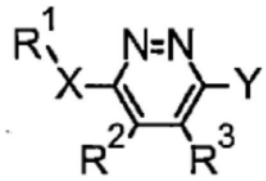
[0008] 本申请的优先权日之后公开的专利文献2中记载了下式表示的化合物具有NLRP3炎性小体活化抑制作用(式中的记号参照该公报)。

[0009] [化学式2]

[0010] 

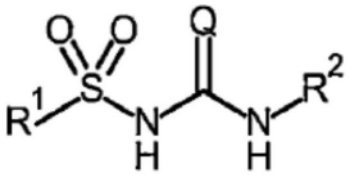
[0011] 本申请的优先权日之后公开的专利文献3中记载了下式表示的化合物具有NLRP3抑制作用(式中的记号参照该公报)。

[0012] [化学式3]

[0013] 

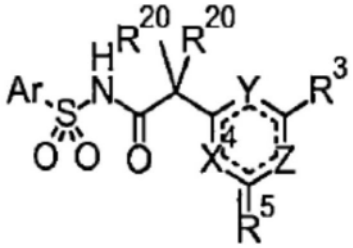
[0014] 专利文献4中记载了下式表示的化合物具有NLRP3抑制作用(式中的记号参照该公报)。

[0015] [化学式4]

[0016] 

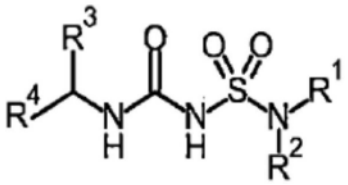
[0017] 专利文献5中记载了下式表示的化合物具有NLRP1/3调节作用(式中的记号参照该公报)。

[0018] [化学式5]

[0019] 

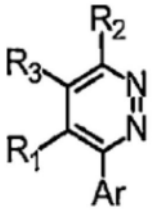
[0020] 专利文献6中记载了下式表示的化合物具有NLRP3炎性小体抑制作用(式中的记号参照该公报)。

[0021] [化学式6]

[0022] 

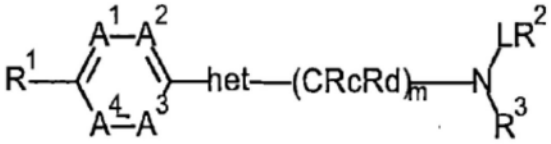
[0023] 专利文献7中记载了下式表示的化合物具有C5a受体抑制作用(式中的记号参照该公报)。

[0024] [化学式7]

[0025] 

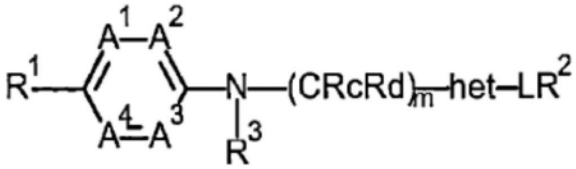
[0026] 专利文献8中记载了下式表示的化合物具有Hedgehog信号通路抑制作用(式中的记号参照该公报)。

[0027] [化学式8]

[0028] 

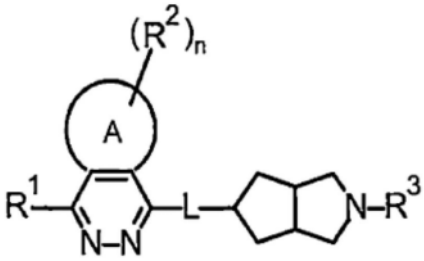
[0029] 专利文献9中记载了下式表示的化合物具有Hedgehog信号通路抑制作用(式中的记号参照该公报)。

[0030] [化学式9]

[0031] 

[0032] 专利文献10中记载了下式表示的化合物具有蕈毒碱M4受体拮抗作用(式中的记号参照该公报)。

[0033] [化学式10]

[0034] 

[0035] 现有技术文献

[0036] 专利文献

[0037] 专利文献1:国际公开第2020/234715号

[0038] 专利文献2:国际公开第2021/193897号

[0039] 专利文献3:美国专利第11319319号说明书

[0040] 专利文献4:国际公开第2019/008025号

[0041] 专利文献5:国际公开第2017/184604号

[0042] 专利文献6:国际公开第2018/015445号

[0043] 专利文献7:国际公开第2006/004589号

[0044] 专利文献8:国际公开第2014/191737号

[0045] 专利文献9:国际公开第2015/001348号

[0046] 专利文献10:国际公开第2021/067696号

发明内容

[0047] 发明所要解决的课题

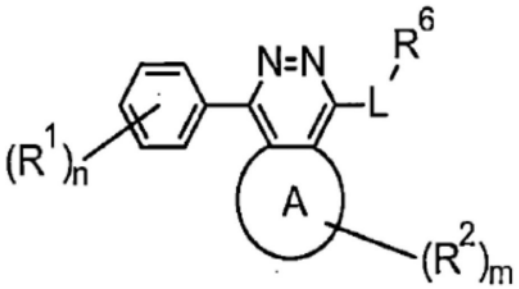
[0048] 提供具有NLRP3炎性小体活化抑制作用、可期待用作医药组合物特别是炎症性疾病和/或神经变性疾病等的预防和/或治疗用医药组合物的有效成分的化合物。

[0049] 用于解决课题的手段

[0050] 本发明人针对具有NLRP3炎性小体活化抑制作用的化合物进行了深入地研究,结果发现缩环哒嗪化合物具有NLRP3炎性小体活化抑制作用,可期待用作炎症性疾病和/或神经变性疾病等的预防和/或治疗用医药组合物的有效成分,从而完成了本发明。

[0051] 即,本发明涉及式(I)的化合物或其盐、以及含有式(I)的化合物或其盐和1种以上的赋形剂的医药组合物。

[0052] [化学式11]

[0053] 

(I)

[0054] (式中,

[0055] 环A为C_{5-8}环烯基、5～11元的部分不饱和杂环基、芳基或杂芳基;

[0056] R^1相同或彼此不同,为OH、C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、C_{3-8}环烷基、卤素、氰基、-O-C_{1-6}烷基、-O-卤代C_{1-6}烷基、或-O-C_{3-8}环烷基;

[0057] R^2相同或彼此不同,为C_{1-6}烷基、-C_{1-6}亚烷基-芳基、C_{3-8}环烷基、卤素、-O-C_{1-6}烷基、-O-卤代C_{1-6}烷基、氧代(oxo)、-C(O)-C_{1-6}烷基、或-$S(O)_2$-C_{1-6}烷基;

[0058] L为-NR^3-、-O-或-CR^4R^5-;

[0059] R^3为H或C_{1-6}烷基;

[0060] R^4和R^5相同或彼此不同,为H或C_{1-6}烷基;

[0061] R^6为被1～4个相同或彼此不同的R^7取代的C_{1-6}烷基、-C_{1-6}亚烷基-(可被1～4个相同或彼此不同的R^8取代的C_{3-8}环烷基)、-C_{1-6}亚烷基-(可被1～4个相同或彼此不同的R^9取代的4～7元饱和杂环基)、可被1～4个相同或彼此不同的R^{10}取代的C_{3-8}环烷基、或可被1～4个相同或彼此不同的R^{11}取代的4～7元饱和杂环基;

[0062] R^7为-OR^{12}、-$NR^{13}R^{14}$、卤素或氰基;

[0063] R^8和R^{10}为C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、C_{3-8}环烷基、-OR^{12}、-$NR^{13}R^{14}$、-C_{1-6}亚烷基-OR^{12}、-C_{1-6}亚烷基-$NR^{13}R^{14}$、卤素或氰基;

[0064] R^9和R^{11}为C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、C_{3-8}环烷基、4～7元饱和杂环基、-OR^{12}、-$NR^{13}R^{14}$、-C_{1-6}亚烷基-OR^{12}、-C_{1-6}亚烷基-$NR^{13}R^{14}$、卤素、氰基、氧代、-C(O)-C_{1-6}烷基、或-$S(O)_2$-C_{1-6}烷基;

[0065] R^{12}为H或C_{1-6}烷基;

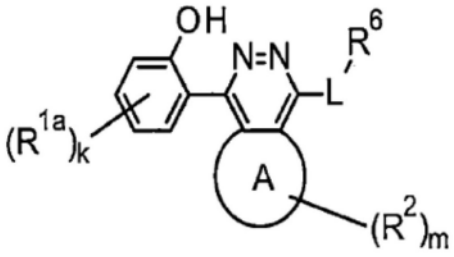
[0066] R^{13}和R^{14}相同或彼此不同,为H、C_{1-6}烷基或-C(O)-C_{1-6}烷基;

[0067] n为1～4的整数,表示作为取代基的R^1的数量;

[0068] m为0～3的整数,表示作为取代基的R^2的数量;

[0069] 其中,在环A为芳基或杂芳基的情况下,式(I)为式(Ia),

[0070] [化学式12]

[0071] 

(Ia)

[0072] R^{1a}相同或彼此不同,为C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、C_{3-8}环烷基、卤素、氰基、-O-C_{1-6}烷基、-O-卤代C_{1-6}烷基、或-O-C_{3-8}环烷基;

[0073] k为0～3的整数,表示作为取代基的R^{1a}的数量。)

[0074] 需要说明的是,在没有特别记载的前提下,在本说明书中的某一化学式中的记号也在其他化学式中使用的情况下,相同的记号表示相同的意义。

[0075] 另外,本发明涉及含有式(I)的化合物或其盐及1种以上的制药学上可容许的赋形剂的医药组合物,特别是炎症性疾病和/或神经变性疾病的预防和/或治疗用医药组合物。需要说明的是,该医药组合物包含含有式(I)的化合物或其盐的炎症性疾病和/或神经变性疾病的预防剂和/或治疗剂。

[0076] 另外,本发明涉及作为NLRP3炎性小体活化抑制剂的式(I)的化合物或其盐;用作NLRP3炎性小体活化抑制剂的式(I)的化合物或其盐;含有式(I)的化合物或其盐的NLRP3炎性小体活化抑制剂;含有作为NLRP3炎性小体活化抑制剂的式(I)的化合物或其盐及1种以上的制药学上可容许的赋形剂的医药组合物;式(I)的化合物或其盐在用于制造炎症性疾病和/或神经变性疾病的预防和/或治疗用药剂或医药组合物中的应用;式(I)的化合物或其盐用于预防和/或治疗炎症性疾病和/或神经变性疾病的应用;在炎症性疾病和/或神经变性疾病的预防和/或治疗中使用的式(I)的化合物或其盐;以及炎症性疾病和/或神经变性疾病的预防和/或治疗方法,包括将有效量的式(I)的化合物或其盐施用于对象。需要说明的是,“对象”是需要该预防和/或治疗的人或其他动物,作为某一方式,是需要该预防和/或治疗的人。

[0077] 发明的效果

[0078] 式(I)的化合物或其盐具有NLRP3炎性小体活化抑制作用,可用作炎症性疾病和/或神经变性疾病等的预防和/或治疗药。

具体实施方式

[0079] 以下,对本发明进行详细地说明。

[0080] 在本说明书中,在没有特别记载的情况下,下述术语具有下述表示的意义。下述的定义是为了明确所定义的术语,而不是限定。这里,在所使用的术语未被具体定义的情况

下,该术语以本领域技术人员通常接受的意义来使用。

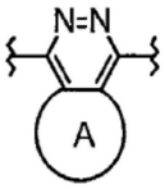
[0081] 在本说明书中,“C_{1-6}烷基”是直链或支链状的碳原子数为1～6(以下简记为C_{1-6})的饱和烃基,例如为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、1,1-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、正己基、1,3-二甲基丁基、1-乙基-2-甲基丙基等。作为某一方式,是直链或支链状的C_{1-4}烷基;作为某一方式,是甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基;作为某一方式,是甲基、乙基、正丙基、正丁基、异丁基;进一步,作为某一方式,是正丙基、正丁基、异丁基。另外,作为另一方式,是甲基、乙基、正丙基或异丙基;作为某一方式,是甲基或乙基;作为某一方式是乙基;进一步作为某一方式是甲基。

[0082] “C_{1-6}亚烷基”是直链或支链状的C_{1-6}的二价饱和烃基,例如为亚甲基、亚乙基、三亚甲基、四亚甲基、五亚甲基、六亚甲基、甲基亚甲基、1-甲基亚乙基、2-甲基亚乙基、1,1-二甲基亚乙基、2,2-二甲基亚乙基、2-甲基三亚甲基、乙基亚乙基、1,2-二甲基亚乙基或1,1,2,2-四甲基亚乙基。作为某一方式是C_{1-4}亚烷基;另外作为某一方式是亚甲基或亚乙基;进一步作为某一方式是亚乙基;另外作为一个方式是亚甲基。

[0083] “C_{3-8}环烷基”是C_{3-8}的饱和烃环基,可以具有桥联,也可以形成螺环。例如,为环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、双环[1.1.1]戊基、双环[3.1.0]己基、双环[2.2.1]庚基、双环[3.1.1]庚基、双环[3.3.0]辛基、双环[2.2.2]辛基、螺[2.2]戊基、螺[3.3]庚基、或螺[2.5]辛基。作为某一方式,是C_{3-6}饱和烃环基;作为某一方式,是环丙基、环丁基、环戊基、环己基、或双环[1.1.1]戊基;进一步作为某一方式,是环丙基;作为另一方式,是环丁基、环戊基、环己基、或双环[1.1.1]戊基;作为某一方式,是环丁基、环戊基、或环己基;进一步作为某一方式,是环丁基或环己基;进一步作为某一方式,是环丁基;作为另一方式,是环戊基;另外作为另一方式,是环己基。

[0084] “C_{5-8}环烯基”是在分子内具有一个双键的C_{5-8}烃环基,可以具有桥联。例如为环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、环辛烯基、双环[2.2.1]庚烯基、双环[2.2.2]辛烯基。作为某一方式,是环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、双环[2.2.2]辛烯基;进一步作为某一方式,是环戊烯基、环己烯基、环庚烯基;进一步作为某一方式是环戊烯基;作为另一方式是环己烯基;另外作为另一方式是环庚烯基。

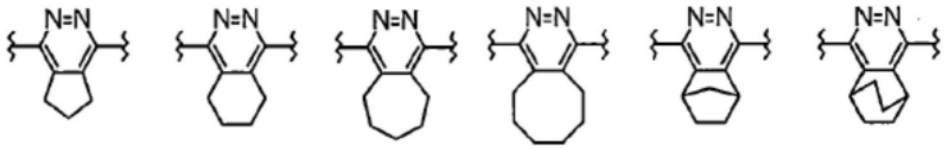
[0085] 在环A为C_{5-8}环烯基的情况下,在作为式(I)和式(Ia)的部分结构的[化学式13-1]

[0086] 

[0087] (波浪线分别表示与式(I)中的苯基和L的键合部。以下相同。)中,

[0088] 该C_{5-8}环烯基在其双键部位与哒嗪环缩合,例如,形成以下的部分结构,但是不限于此。

[0089] [化学式13-2]

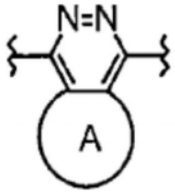
[0090] 

[0091] “4～7元饱和杂环基”是指含有1个以上的杂原子、特别是氧原子、氮原子或硫原子作为环构成原子的4～7元饱和烃环基，例如为氧杂环丁基、氮杂环丁基、硫杂环丁基、四氢呋喃基、吡咯烷基、四氢噻吩基、四氢吡喃基、哌啶基、四氢噻喃基、氧杂环庚基、氮杂环庚基、硫杂环庚基、二氧杂环戊基、咪唑烷基、吡唑烷基、二硫杂环戊基、噁唑烷基、异噁唑烷基、噻唑烷基、异噻唑烷基、二氧杂环己基、哌嗪基、二硫杂环己基、吗啉基、硫代吗啉基、氧杂硫杂环戊基、二氧杂环庚基、二氮杂环庚基、二硫杂环庚基、氧杂氮杂环庚基、硫杂氮杂环庚基、氧杂硫杂环庚基，但是不限于此。作为某一方式，是氧杂环丁基、四氢呋喃基、吡咯烷基、四氢吡喃基、哌啶基、四氢噻喃基；另外作为某一方式，是四氢呋喃基、吡咯烷基、四氢吡喃基或哌啶基；进一步作为某一方式，是吡咯烷基、四氢吡喃基或哌啶基；进一步作为某一方式，是四氢吡喃基或哌啶基；进一步作为某一方式，是四氢呋喃基或四氢吡喃基；另外作为某一方式是四氢呋喃基；进一步作为某一方式是四氢吡喃基。作为另一方式是吡咯烷基或哌啶基；另外作为另一方式是吡咯烷基；进一步作为另一方式是哌啶基。进一步作为另一方式是氧杂环丁基。

[0092] “5～11元的部分不饱和杂环基”是含有1个以上的杂原子、特别是氧原子、氮原子或硫原子作为环构成原子、且在分子内具有一个双键的5～11元烃环基，另外，可以具有桥联，也可以形成螺环。例如，为二氢呋喃基、二氢吡咯基、二氢噻吩基、二氢吡喃基、四氢吡啶基、二氢噻喃基、四氢氧杂环庚烯基、四氢氮杂环庚烯基、四氢硫杂环庚烯基、四氢氧杂环辛烯基、六氢氧杂环辛烯基、四氢硫杂环辛烯基、二氧杂环戊烯基、二氢咪唑基、二氢吡唑基、二硫杂环戊烯基、二氢噁唑基、二氢异噁唑基、二氢噻唑基、二氢异噻唑基、二氢二氧杂环己烯基、四氢吡嗪基、二氢二硫杂环己烯基、二氢噁嗪基、二氢噻嗪基、二氢氧杂硫杂环己烯基、二氢二氧杂环庚烯基、四氢二氮杂环庚烯基、二氢二硫杂环庚烯基、四氢氧杂环庚烯基、四氢硫杂氮杂环庚烯基、二氢氧杂硫杂环庚烯基、2-氧杂螺[3.5]壬烯基、2-氧杂螺[4.5]癸烯基、3-氧杂螺[5.5]十一烯基，但是不限于此。作为某一方式，是二氢呋喃基、二氢吡咯基、二氢噻吩基、二氢吡喃基、四氢吡啶基、二氢噻喃基、四氢氧杂环庚烯基、2-氧杂螺[3.5]壬烯基。作为某一方式，是5～8元的部分不饱和杂环基；作为某一方式，是二氢呋喃基、二氢吡咯基、二氢噻吩基、二氢吡喃基、四氢吡啶基、二氢噻喃基、四氢氧杂环庚烯基、四氢氮杂环庚烯基、四氢硫杂环庚烯基、四氢氧杂环辛烯基、六氢氮杂环辛烯基、四氢硫杂环辛烯基、二氧杂环戊烯基、二氢咪唑基、二氢吡唑基、二硫杂环戊烯基、二氢噁唑基、二氢异噁唑基、二氢噻唑基、二氢异噻唑基、二氢二氧杂环己烯基、四氢吡嗪基、二氢二硫杂环己烯基、二氢噁嗪基、二氢噻嗪基、二氢氧杂硫杂环己烯基、二氢二氧杂环庚烯基、四氢二氮杂环庚烯基、二氢二硫杂环庚烯基、四氢氧杂环庚烯基、四氢硫杂氮杂环庚烯基、二氢氧杂硫杂环庚烯基；作为某一方式，是二氢吡咯基、二氢吡喃基、四氢吡啶基、四氢氧杂环庚烯基；进一步作为某一方式，是二氢吡喃基、四氢吡啶基、四氢氧杂环庚烯基。作为另一方式，是二氢呋喃基、二氢噻吩基、二氢吡喃基、四氢吡啶基、四氢氧杂环庚烯基；作为另一方式，是二氢呋喃基、二氢吡喃基、四氢氧杂环庚烯基或2-氧杂螺[3.5]壬烯基；作为另一方式是二氢吡喃基；进一步作为另一方式是四氢吡啶基；另外作为另一方式是四氢氧杂环庚烯基。

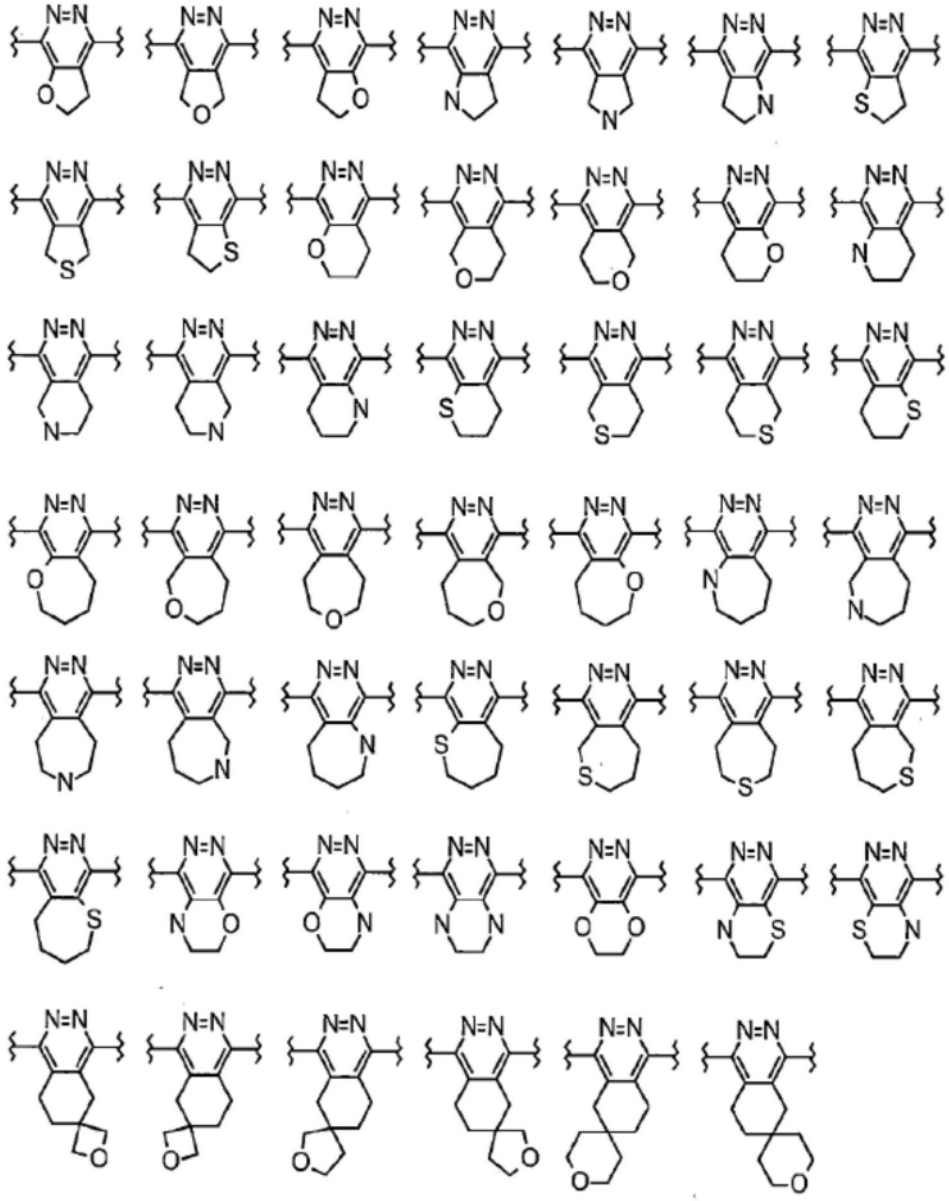
[0093] 在环A为5～11元的部分不饱和杂环基的情况下,在作为式(I)和式(Ia)的部分结构的

[0094] [化学式14-1]

[0095]  中,

[0096] 该5～11元的部分不饱和杂环基在其双键部位与哒嗪环缩合,例如,形成以下的部分结构,但是不限于此。

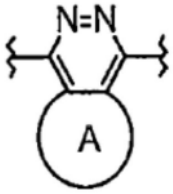
[0097] [化学式14-2]

[0098] 

[0099] “芳基”是C_{6-14}的单环～三环式芳香族烃环基,包含在其双键部位与C_{5-8}环烯烃缩合而得的双环～三环式芳香族烃环基。例如,为苯基、萘基、四氢萘基、茚基、芴基等,作为某一方式,是苯基。

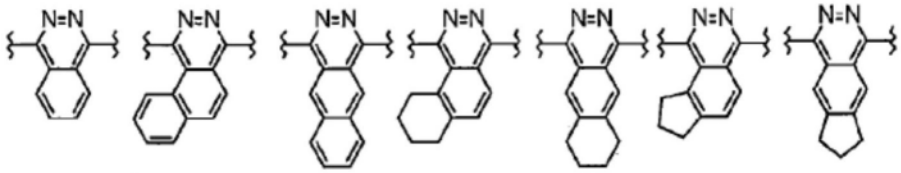
[0100] 在环A为芳基的情况下,在作为式(I)和式(Ia)的部分结构的

[0101] [化学式15-1]

[0102]  中,

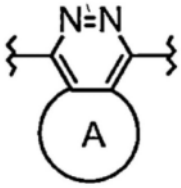
[0103] 该芳基的苯环与哒嗪环缩合,例如,形成以下部分结构,但是不限于此。

[0104] [化学式15-2]

[0105] 

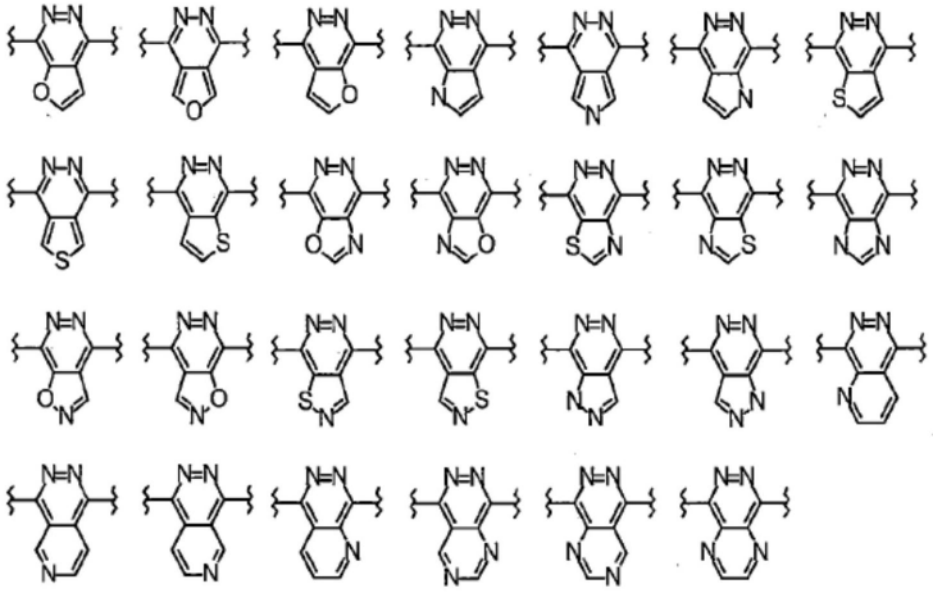
[0106] “杂芳基”是含有1～4个选自氧、硫及氮的杂原子的5～6元芳香族烃环基,例如可以列举出吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噁唑基、异噻唑基、噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、三嗪基、四嗪基。作为某一方式,是噻吩基或吡啶基;进一步作为某一方式,是吡啶基;另外作为某一方式,是噻吩基。

[0107] 在环A为杂芳基的情况下,在作为式(I)和式(Ia)的部分结构的[化学式16-1]

[0108]  中,

[0109] 该杂芳基与哒嗪环缩合,例如,形成以下的部分结构,但是不限于此。

[0110] [化学式16-2]

[0111] 

[0112] “卤素”是指F、CI、Br或I。作为某一方式,是F或C1;进一步作为某一方式,是F;作为另一方式,是C1。

[0113] “卤代C_{1-6}烷基”是被1个以上的卤素取代的直链或支链状的C_{1-6}烷基。例如,可以列举出:三氟甲基、三氟乙基、三氟丙基、2-氟-2-甲基丙基、二氟甲基、二氟乙基、氟甲基或氯甲基。作为某一方式,是二氟乙基、三氟甲基或二氟甲基;进一步作为某一方式,是三氟甲基或二氟甲基;另外作为某一方式,是三氟甲基;作为另一方式,是二氟甲基。

[0114] 在本说明书中,“可被取代”是指无取代或“被1个以上的取代基取代”。取代只要是在该基团中氢通常所存在的位置,则可以是任何位置。

[0115] 即使没有具体地记载组合,也可以将1或2种以上的方式与另一方式进行组合。

[0116] 在本说明书中,作为“炎症性疾病和/或神经变性疾病”的某一方式,是炎症性疾病和神经变性疾病;进一步作为某一方式,是炎症性疾病;另外作为某一方式,是神经变性疾病。

[0117] 在本说明书中,“炎症性疾病”是包括Cryopyrin相关周期性发热综合征(CAPS)、痛风以及伪痛风的自身炎症性疾病;以及包括非酒精性脂肪性肝炎(NASH)的疾病,但是不限于这些。作为某一方式,是自身炎症性疾病;作为另一方式,是CAPS;进一步作为某一方式,是痛风。需要说明的是,“Cryopyrin相关周期性发热综合征(CAPS)”是由家族性寒冷性荨麻疹(FCAS)、Muckle-Wells综合征(MWS)及新生儿期发病多器官系统炎症性疾病/婴儿慢性神经皮肤关节综合征(NOMID/CINCA综合征)的疾病组构成的疾病。

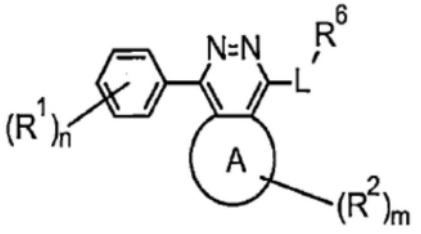
[0118] 在本说明书中,“神经变性疾病”是包括以下疾病的疾病组:包括帕金森氏症、多系统萎缩症及路易氏体型失智症的α-突触核蛋白病;阿尔茨海默病;肌萎缩性侧索硬化症;以及多发性硬化症,但是不限于这些。作为某一方式,是阿尔茨海默病、多发性硬化症及肌萎缩性侧索硬化症;进一步作为某一方式,为多发性硬化症。作为另一方式,是α-突触核蛋白病;进一步作为另一方式,是帕金森氏症;另外作为另一方式,是多系统萎缩症;另外作为另一方式,是路易氏体型失智症。

[0119] 在本说明书中,“治疗”包括“以治疗为目的的治疗”和“以预防为目的的治疗”这两者。“以治疗为目的的治疗”是指缓和症状、改变疾病经过、延长寿命等,“以预防为目的的治疗”是指降低有发病风险的受试者发病的可能性。“有发病风险的受试者”是指比一般群体更容易发病疾病的具有已知的风险因子的个人。

[0120] 本发明中的式(I)的化合物或其盐的某一方式如下所示。

[0121] (1-1)式(I)的化合物或其盐(n、m分别表示作为取代基的R^1、R^2的数量。以下相同)。

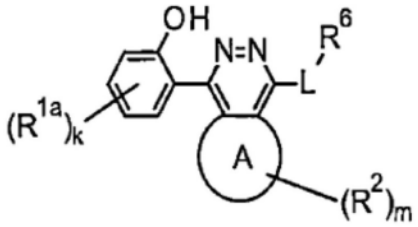
[0122] [化学式17]

[0123] 

(I)

[0124] 其中,在环A为芳基或杂芳基的情况下,式(I)为式(Ia)(k表示作为取代基的R^{1a}的数量。以下相同)。

[0125] [化学式18]

[0126] 

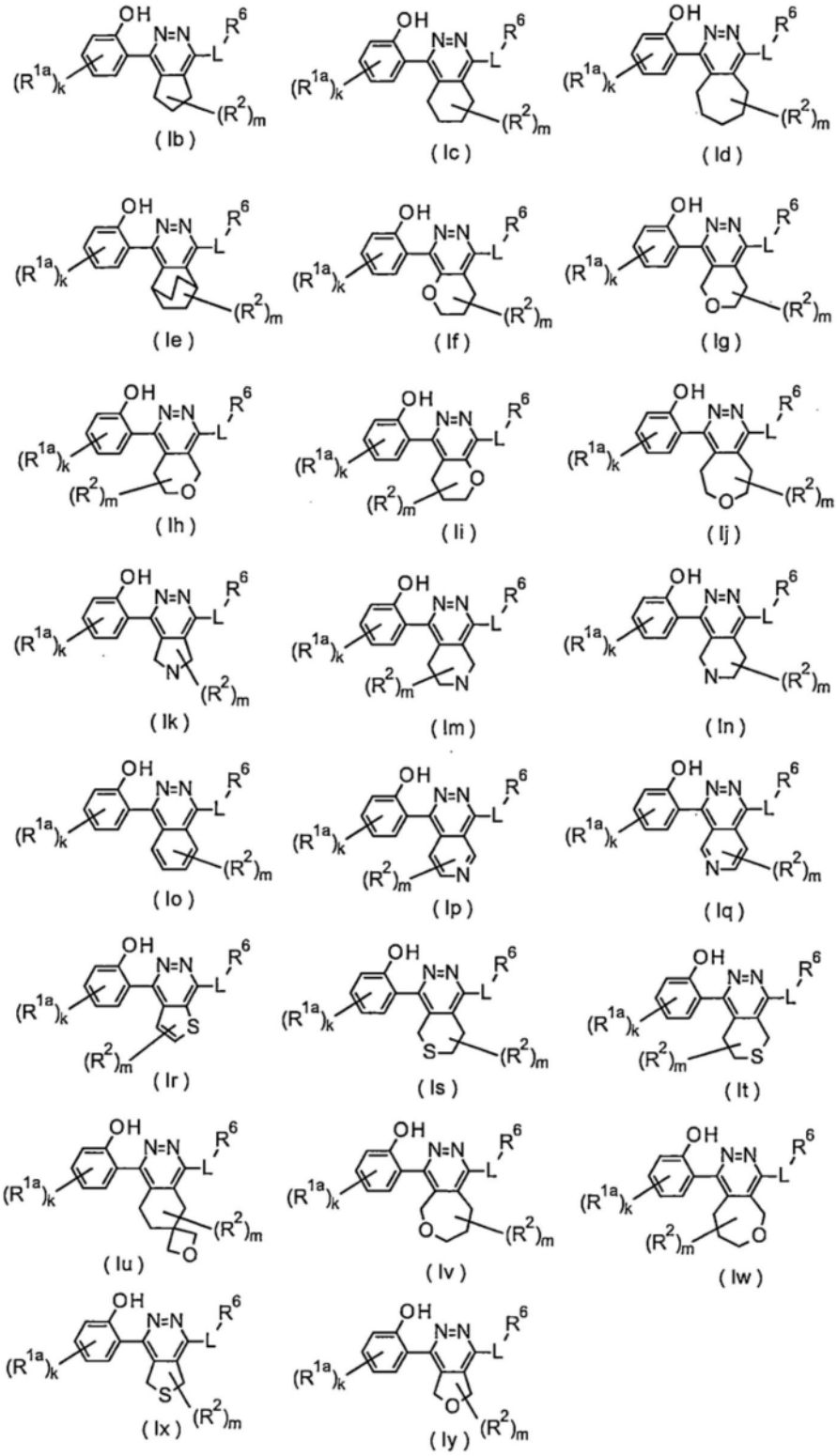
(Ia)

[0127] (1-2)式(Ia)的化合物或其盐。

[0128] (1-3)式(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、(Ik)、(Im)、(In)、(Io)、(Ip)、(Iq)、(Ir)、(Is)、(It)、(Iu)、(Iv)、(Iw)、(Ix)或(Iy)的化合物或其盐。

[0129] [化学式19]

[0130]



[0131] (1-4)式(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、(Ik)、(Im)、(In)、(Is)、(It)、(Iu)、(Iv)、(Iw)、(Ix)或(Iy)的化合物或其盐。

[0132] (1-5)式(Ib)、(Ic)、(Id)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、(Ik)、(Im)、(In)、(Is)、(It)、(Iv)、(Iw)、(Ix)或(Iy)的化合物或其盐。

[0133] (1-6)式(Ic)、(Ih)、(Ij)、(Im)、(Ix)或(Iy)的化合物或其盐。

[0134] (1-7)式(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、(Ik)、(Im)、(In)、

(Io)、(Ip)、(Iq)或(Ir)的化合物或其盐。

[0135] (1-8)式(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、(Ik)、(Im)或(In)的化合物或其盐。

[0136] (1-9)式(Ib)、(Ic)、(Id)或(Ie)的化合物或其盐。

[0137] (1-10)式(Ib)的化合物或其盐。

[0138] (1-11)式(Ic)的化合物或其盐。

[0139] (1-12)式(Id)的化合物或其盐。

[0140] (1-13)式(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、(Ik)、(Im)或(In)的化合物或其盐。

[0141] (1-14)式(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)或(Ij)的化合物或其盐。

[0142] (1-15)式(Ig)、(Ih)或(Ij)的化合物或其盐。

[0143] (1-16)式(Ig)的化合物或其盐。

[0144] (1-17)式(Ih)的化合物或其盐。

[0145] (1-18)式(Ij)的化合物或其盐。

[0146] (1-19)式(Ik)、(Im)或(In)的化合物或其盐。

[0147] (1-20)式(Ik)的化合物或其盐。

[0148] (1-21)式(Im)的化合物或其盐。

[0149] (1-22)式(In)化合物或其盐。

[0150] (1-23)式(Io)、(Ip)、(Iq)或(Ir)的化合物或其盐。

[0151] (1-24)式(Io)的化合物或其盐。

[0152] (1-25)式(Ip)的化合物或其盐。

[0153] (1-26)式(Iq)的化合物或其盐。

[0154] (1-27)式(Ir)的化合物或其盐。

[0155] (1-28)式(Ic)、(Ig)、(Ih)、(Ij)或(Im)的化合物或其盐。

[0156] (1-29)式(Ic)、(Ih)、(Ij)或(Im)的化合物或其盐。

[0157] (1-30)式(Ic)或式(Ih)的化合物或其盐。

[0158] (1-31)式(Ix)的化合物或其盐。

[0159] (1-32)式(Iy)的化合物或其盐。

[0160] (1-33)式(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、(Ik)、(Im)、(In)、(Is)、(It)、(Iu)、(Iv)、(Iw)、(Ix)或(Iy)的化合物或其盐。

[0161] (1-34)式(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、(Iu)、(Iv)、(Iw)或(Iy)的化合物或其盐。

[0162] (1-35)式(Ih)、(Ij)、(Im)、(Ix)或(Iy)的化合物或其盐。

[0163] (1-36)式(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、(Iv)、(Iw)或(Iy)的化合物或其盐。

[0164] (2-1)环A为C_{5-8}环烯基、5～11元的部分不饱和杂环基、芳基或杂芳基的化合物或其盐。其中,在环A为芳基或杂芳基的情况下,式(I)为式(Ia),R^{1a}相同或彼此不同,为C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、C_{3-8}环烷基、卤素、氰基、-O-C_{1-6}烷基、-O-卤代C_{1-6}烷基、或-O-C_{3-8}环烷基,k为0～3的整数。

[0165] (2-2)环A为C_{5-8}环烯基、5～8元的部分不饱和杂环基、芳基或杂芳基的化合物或其盐。其中,在环A为芳基或杂芳基的情况下,式(I)为式(Ia),R^{1a}相同或彼此不同,为C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、C_{3-8}环烷基、卤素、氰基、-O-C_{1-6}烷基、-O-卤代C_{1-6}烷基、或-O-C_{3-8}环烷基,k为0

～3的整数。

[0166] (2-3)环A为C_{5-8}环烯基或5～8元的部分不饱和杂环基的化合物或其盐。

[0167] (2-4)环A为C_{5-8}环烯基的化合物或其盐。

[0168] (2-5)环A为5～8元的部分不饱和杂环基的化合物或其盐。

[0169] (2-6)环A为C_{5-8}环烯基、5～11元的部分不饱和杂环基、芳基或杂芳基的化合物或其盐。其中,在环A为芳基或杂芳基的情况下,式(I)为式(Ia),R^{1a}相同或彼此不同,为C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、C_{3-8}环烷基、卤素、-O-C_{1-6}烷基、或-O-卤代C_{1-6}烷基,k为0～2的整数。

[0170] (2-7)环A为C_{5-8}环烯基或5～11元的部分不饱和杂环基的化合物或其盐。

[0171] (2-8)环A为芳基或杂芳基的化合物或其盐。其中,式(I)为式(Ia),R^{1a}相同或彼此不同,为C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、C_{3-8}环烷基、卤素、氰基、-O-C_{1-6}烷基、-O-卤代C_{1-6}烷基、或-O-C_{3-8}环烷基,k为0～3的整数。

[0172] (2-9)环A为芳基的化合物或其盐。其中,式(I)为式(Ia),R^{1a}相同或彼此不同,为C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、C_{3-8}环烷基、卤素、氰基、-O-C_{1-6}烷基、-O-卤代C_{1-6}烷基、或-O-C_{3-8}环烷基,k为0～3的整数。

[0173] (2-10)环A为杂芳基的化合物或其盐。其中,式(I)为式(Ia),R^{1a}相同或彼此不同,为C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、C_{3-8}环烷基、卤素、氰基、-O-C_{1-6}烷基、-O-卤代C_{1-6}烷基、或-O-C_{3-8}环烷基,k为0～3的整数。

[0174] (2-11)环A为5～11元的部分不饱和杂环基的化合物或其盐。

[0175] (3-1)R^1相同或彼此不同,为OH、C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、C_{3-8}环烷基、卤素、氰基、-O-C_{1-6}烷基、-O-卤代C_{1-6}烷基、或-O-C_{3-8}环烷基的化合物或其盐。

[0176] (3-2)R^1相同或彼此不同,为OH、C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、C_{3-8}环烷基、卤素、-O-C_{1-6}烷基、-O-卤代C_{1-6}烷基的化合物或其盐。

[0177] (4-1)R^{1a}相同或彼此不同,为C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、C_{3-8}环烷基、卤素、氰基、-O-C_{1-6}烷基、-O-卤代C_{1-6}烷基、或-O-C_{3-8}环烷基的化合物或其盐。

[0178] (4-2)R^{1a}相同或彼此不同,为C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、C_{3-8}环烷基、卤素、-O-C_{1-6}烷基、或-O-卤代C_{1-6}烷基的化合物或其盐。

[0179] (4-3)R^{1a}相同或彼此不同,为卤代C_{1-6}烷基、卤素、或-O-卤代C_{1-6}烷基的化合物或其盐。

[0180] (4-4)R^{1a}为卤代C_{1-6}烷基的化合物或其盐。

[0181] (4-5)R^{1a}为卤素的化合物或其盐。

[0182] (4-6)R^{1a}为-O-卤代C_{1-6}烷基的化合物或其盐。

[0183] (4-7)R^{1a}为C_{1-6}烷基的化合物或其盐。

[0184] (4-8)R^{1a}为C_{3-8}环烷基的化合物或其盐。

[0185] (4-9)R^{1a}为-O-C_{1-6}烷基的化合物或其盐。

[0186] (5-1)R^2相同或彼此不同,为C_{1-6}烷基、-C_{1-6}亚烷基-芳基、C_{3-8}环烷基、卤素、-O-C_{1-6}烷基、-O-卤代C_{1-6}烷基、氧代、-C(O)-C_{1-6}烷基、或-S(O)$_2$-C_{1-6}烷基的化合物或其盐。

[0187] (5-2)R^2相同或彼此不同,为C_{1-6}烷基、-C_{1-6}亚烷基-芳基、C_{3-8}环烷基、卤素、-O-C_{1-6}烷基、-O-卤代C_{1-6}烷基、-C(O)-C_{1-6}烷基、或-S(O)$_2$-C_{1-6}烷基的化合物或其盐。

[0188] (5-3)R^2相同或彼此不同,为C_{1-6}烷基、-C_{1-6}亚烷基-芳基、氧代、-C(O)-C_{1-6}烷基、

或-S(0)$_2$-C_{1-6}烷基的化合物或其盐。

[0189] (5-4)R^2相同或彼此不同,为C_{1-6}烷基、-C_{1-6}亚烷基-芳基、-C(0)-C_{1-6}烷基、或-S(0)$_2$-C_{1-6}烷基的化合物或其盐。

[0190] (5-5)R^2相同或彼此不同,为C_{1-6}烷基、氧代、-C(0)-C_{1-6}烷基、或-S(0)$_2$-C_{1-6}烷基的化合物或其盐。

[0191] (5-6)R^2相同或彼此不同,为C_{1-6}烷基、-C(0)-C_{1-6}烷基、或-S(0)$_2$-C_{1-6}烷基的化合物或其盐。

[0192] (5-7)R^2为C_{1-6}烷基的化合物或其盐。

[0193] (5-8)R^2为-C(0)-C_{1-6}烷基的化合物或其盐。

[0194] (5-9)R^2为-S(0)$_2$-C_{1-6}烷基的化合物或其盐。

[0195] (5-10)R^2为氧代的化合物或其盐。

[0196] (6-1)L为-NR^3-、-O-或-CR^4R^5-的化合物或其盐。

[0197] (6-2)L为-NR^3-或-O-的化合物或其盐。

[0198] (6-3)L为-NR^3-的化合物或其盐。

[0199] (6-4)L为-O-的化合物或其盐。

[0200] (6-5)L为-CR^4R^5-的化合物或其盐。

[0201] (7-1)R^3为H或C_{1-6}烷基的化合物或其盐。

[0202] (7-2)R^3为H的化合物或其盐。

[0203] (7-3)R^3为C_{1-6}烷基的化合物或其盐。

[0204] (8-1)R^4和R^5相同或彼此不同,为H或C_{1-6}烷基的化合物或其盐。

[0205] (8-2)R^4和R^5均为H的化合物或其盐。

[0206] (8-3)R^4和R^5均为C_{1-6}烷基的化合物或其盐。

[0207] (9-1)R^6为被1~4个相同或彼此不同的R^7取代的C_{1-6}烷基、-C_{1-6}亚烷基-(可被1~4个相同或彼此不同的R^8取代的C_{3-8}环烷基)、-C_{1-6}亚烷基-(可被1~4个相同或彼此不同的R^9取代的4~7元饱和杂环基)、可被1~4个相同或彼此不同的R^{10}取代的C_{3-8}环烷基、或可被1~4个相同或彼此不同的R^{11}取代的4~7元饱和杂环基的化合物或其盐。

[0208] (9-2)R^6为-C_{1-6}亚烷基-(可被1~4个相同或彼此不同的R^8取代的C_{3-8}环烷基)、-C_{1-6}亚烷基-(可被1~4个相同或彼此不同的R^9取代的4~7元饱和杂环基)、可被1~4个相同或彼此不同的R^{10}取代的C_{3-8}环烷基、或可被1~4个相同或彼此不同的R^{11}取代的4~7元饱和杂环基的化合物或其盐。

[0209] (9-3)R^6为被1个R^7取代的C_{1-6}烷基、-C_{1-6}亚烷基-(可被1个R^8取代的C_{3-8}环烷基)、-C_{1-6}亚烷基-(4~7元饱和杂环基)、可被1~2个相同或彼此不同的R^{10}取代的C_{3-8}环烷基、或可被1~2个相同或彼此不同的R^{11}取代的4~7元饱和杂环基的化合物或其盐。

[0210] (9-4)R^6为可被1~4个相同或彼此不同的R^{10}取代的C_{3-8}环烷基、或可被1~4个相同或彼此不同的R^{11}取代的4~7元饱和杂环基的化合物或其盐。

[0211] (9-5)R^6为被1~4个相同或彼此不同的R^7取代的C_{1-6}烷基的化合物或其盐。

[0212] (9-6)R^6为被1~3个相同或彼此不同的R^7取代的C_{1-6}烷基的化合物或其盐。

[0213] (9-7)R^6为被1~2个相同或彼此不同的R^7取代的C_{1-6}烷基的化合物或其盐。

[0214] (9-8)R^6为被1个R^7取代的C_{1-6}烷基的化合物或其盐。

[0215] (9-9)R^6为-C_{1-6}亚烷基-(可被1～4个相同或彼此不同的R^8取代的C_{3-8}环烷基)的化合物或其盐。

[0216] (9-10)R^6为-C_{1-6}亚烷基-(可被1～3个相同或彼此不同的R^8取代的C_{3-8}环烷基)的化合物或其盐。

[0217] (9-11)R^6为-C_{1-6}亚烷基-(可被1～2个相同或彼此不同的R^8取代的C_{3-8}环烷基)的化合物或其盐。

[0218] (9-12)R^6为-C_{1-6}亚烷基-(可被1个R^8取代的C_{3-8}环烷基)的化合物或其盐。

[0219] (9-13)R^6为-C_{1-6}亚烷基-C_{3-8}环烷基的化合物或其盐。

[0220] (9-14)R^6为-C_{1-6}亚烷基-(可被1～4个相同或彼此不同的R^9取代的4～7元饱和杂环基)的化合物或其盐。

[0221] (9-15)R^6为-C_{1-6}亚烷基-(可被1～3个相同或彼此不同的R^9取代的4～7元饱和杂环基)的化合物或其盐。

[0222] (9-16)R^6为-C_{1-6}亚烷基-(可被1～2个相同或彼此不同的R^9取代的4～7元饱和杂环基)的化合物或其盐。

[0223] (9-17)R^6为-C_{1-6}亚烷基-(可被1个R^9取代的4～7元饱和杂环基)的化合物或其盐。

[0224] (9-18)R^6为-C_{1-6}亚烷基-(4～7元饱和杂环基)的化合物或其盐。

[0225] (9-19)R^6为可被1～4个相同或彼此不同的R^{10}取代的C_{3-8}环烷基的化合物或其盐。

[0226] (9-20)R^6为可被1～3个相同或彼此不同的R^{10}取代的C_{3-8}环烷基的化合物或其盐。

[0227] (9-21)R^6为可被1～2个相同或彼此不同的R^{10}取代的C_{3-8}环烷基的化合物或其盐。

[0228] (9-22)R^6为可被1个R^{10}取代的C_{3-8}环烷基的化合物或其盐。

[0229] (9-23)R^6为C_{3-8}环烷基的化合物或其盐。

[0230] (9-24)R^6为可被1～4个相同或彼此不同的R^{11}取代的4～7元饱和杂环基的化合物或其盐。

[0231] (9-25)R^6为可被1～3个相同或彼此不同的R^{11}取代的4～7元饱和杂环基的化合物或其盐。

[0232] (9-26)R^6为可被1～2个相同或彼此不同的R^{11}取代的4～7元饱和杂环基的化合物或其盐。

[0233] (9-27)R^6为可被1个R^{11}取代的4～7元饱和杂环基的化合物或其盐。

[0234] (9-28)R^6为4～7元饱和杂环基的化合物或其盐。

[0235] (9-29)R^6为被1个R^7取代的C_{1-6}烷基、可被1～2个相同或彼此不同的R^{10}取代的C_{3-8}环烷基、或可被1～2个相同或彼此不同的R^{11}取代的4～7元饱和杂环基的化合物或其盐。

[0236] (9-30)R^6为可被1～2个相同或彼此不同的R^{10}取代的C_{3-8}环烷基、或可被1～2个相同或彼此不同的R^{11}取代的4～7元饱和杂环基的化合物或其盐。

[0237] (9-31)R^6为可被1个R^{10}取代的C_{3-8}环烷基、或可被1个R^{11}取代的4～7元饱和杂环基的化合物或其盐。

[0238] (10-1)R^7为-OR^{12}、-$NR^{13}R^{14}$、卤素或氰基的化合物或其盐。

[0239] (10-2)R^7为-OR^{12}或-$NR^{13}R^{14}$的化合物或其盐。

[0240] (10-3)R^7为-OR^{12}的化合物或其盐。

[0241] (10-4)R^7为-$NR^{13}R^{14}$的化合物或其盐。

[0242] (10-5)R^7为卤素的化合物或其盐。

[0243] (10-6)R^7为氰基的化合物或其盐。

[0244] (11-1)R^8为C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、C_{3-8}环烷基、-OR^{12}、-$NR^{13}R^{14}$、-C_{1-6}亚烷基-OR^{12}、-C_{1-6}亚烷基-$NR^{13}R^{14}$、卤素或氰基的化合物或其盐。

[0245] (11-2)R^8为-OR^{12}、-$NR^{13}R^{14}$、-C_{1-6}亚烷基-OR^{12}、-C_{1-6}亚烷基-$NR^{13}R^{14}$的化合物或其盐。

[0246] (11-3)R^8为C_{1-6}烷基、-OR^{12}、-$NR^{13}R^{14}$、-C_{1-6}亚烷基-OR^{12}、卤素、或氰基的化合物或其盐。

[0247] (11-4)R^8为-OR^{12}、-C_{1-6}亚烷基-OR^{12}的化合物或其盐。

[0248] (11-5)R^8为-OR^{12}的化合物或其盐。

[0249] (11-6)R^8为-C_{1-6}亚烷基-OR^{12}的化合物或其盐。

[0250] (12-1)R^9为C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、C_{3-8}环烷基、4～7元饱和杂环基、-OR^{12}、-$NR^{13}R^{14}$、-C_{1-6}亚烷基-OR^{12}、-C_{1-6}亚烷基-$NR^{13}R^{14}$、卤素、氰基、氧代、-C(O)-C_{1-6}烷基、或-$S(O)_2$-C_{1-6}烷基的化合物或其盐。

[0251] (12-2)R^9为C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、C_{3-8}环烷基、4～7元饱和杂环基、-OR^{12}、氧代、或-C(O)-C_{1-6}烷基的化合物或其盐。

[0252] (13-1)R^{10}为C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、C_{3-8}环烷基、-OR^{12}、-$NR^{13}R^{14}$、-C_{1-6}亚烷基-OR^{12}、-C_{1-6}亚烷基-$NR^{13}R^{14}$、卤素、或氰基的化合物或其盐。

[0253] (13-2)R^{10}为C_{1-6}烷基、-OR^{12}、-$NR^{13}R^{14}$、-C_{1-6}亚烷基-OR^{12}、卤素或氰基的化合物或其盐。

[0254] (13-3)R^{10}为C_{1-6}烷基、或-OR^{12}的化合物或其盐。

[0255] (13-4)R^{10}为C_{1-6}烷基的化合物或其盐。

[0256] (13-5)R^{10}为-OR^{12}的化合物或其盐。

[0257] (13-6)R^{10}为-$NR^{13}R^{14}$的化合物或其盐。

[0258] (13-7)R^{10}为-C_{1-6}亚烷基-OR^{12}的化合物或其盐。

[0259] (13-8)R^{10}为卤素的化合物或其盐。

[0260] (13-9)R^{10}为氰基的化合物或其盐。

[0261] (13-10)R^{10}为C_{1-6}烷基、-OR^{12}、-$NR^{13}R^{14}$、或氰基的化合物或其盐。

[0262] (13-11)R^{10}为C_{1-6}烷基、-OR^{12}、或氰基的化合物或其盐。

[0263] (13-12)R^{10}为C_{1-6}烷基、-OR^{12}、-$NR^{13}R^{14}$、-C_{1-6}亚烷基-OR^{12}、或氰基的化合物或其盐。

[0264] (14-1)R^{11}为C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、C_{3-8}环烷基、4～7元饱和杂环基、-OR^{12}、-$NR^{13}R^{14}$、-C_{1-6}亚烷基-OR^{12}、-C_{1-6}亚烷基-$NR^{13}R^{14}$、卤素、氰基、氧代、-C(O)-C_{1-6}烷基、或-$S(O)_2$-C_{1-6}烷基的化合物或其盐。

[0265] (14-2)R^{11}为C_{1-6}烷基、C_{3-8}环烷基、4～7元饱和杂环基、-OR^{12}、氧代、或-C(O)-C_{1-6}烷基的化合物或其盐。

[0266] (14-3)R^{11}为C_{1-6}烷基的化合物或其盐。

[0267] (14-4)R^{11}为C_{3-8}环烷基的化合物或其盐。

[0268] (14-5)R^{11}为4～7元饱和杂环基的化合物或其盐。

[0269] (14-6)R^{11}为-OR^{12}的化合物或其盐。

[0270] (14-7)R^{11}为氧代的化合物或其盐。

[0271] (14-8)R^{11}为-C(O)-C_{1-6}烷基的化合物或其盐。

[0272] (14-9)R^{11}为C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、C_{3-8}环烷基、4～7元饱和杂环基、-OR^{12}、氧代、或-C(O)-C_{1-6}烷基的化合物或其盐。

[0273] (14-10)R^{11}为C_{1-6}烷基或-OR^{12}的化合物或其盐。

[0274] (14-11)R^{11}为C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、C_{3-8}环烷基、-OR^{12}、或-C(O)-C_{1-6}烷基的化合物或其盐。

[0275] (15-1)R^{12}为H或C_{1-6}烷基的化合物或其盐。

[0276] (15-2)R^{12}为H的化合物或其盐。

[0277] (15-3)R^{12}为C_{1-6}烷基的化合物或其盐。

[0278] (16-1)R^{13}和R^{14}相同或彼此不同,为H、C_{1-6}烷基或-C(O)-C_{1-6}烷基的化合物或其盐。

[0279] (16-2)R^{13}和R^{14}相同或彼此不同,为H或C_{1-6}烷基的化合物或其盐。

[0280] (16-3)R^{13}和R^{14}均为H的化合物或其盐。

[0281] (16-4)R^{13}和R^{14}均为H的化合物或其盐,或者R^{13}为-C(O)-C_{1-6}烷基、R^{14}为H的化合物或其盐。

[0282] (16-5)R^{13}为-C(O)-C_{1-6}烷基、R^{14}为H的化合物或其盐。

[0283] (17-1)n为1～4的整数的化合物或其盐。

[0284] (17-2)n为1～3的整数的化合物或其盐。

[0285] (17-3)n为1或2的化合物或其盐。

[0286] (17-4)n为2的化合物或其盐。

[0287] (17-5)n为1的化合物或其盐。

[0288] (18-1)m为0～3的整数的化合物或其盐。

[0289] (18-2)m为0～2的整数的化合物或其盐。

[0290] (18-3)m为0或1的化合物或其盐。

[0291] (18-4)m为1的化合物或其盐。

[0292] (18-5)m为0的化合物或其盐。

[0293] (19-1)k为0～3的整数的化合物或其盐。

[0294] (19-2)k为0～2的整数的化合物或其盐。

[0295] (19-3)k为0或1的化合物或其盐。

[0296] (19-4)k为1的化合物或其盐。

[0297] (19-5)k为0的化合物或其盐。

[0298] (19-6)k为1或2的化合物或其盐。

[0299] (20)上述(1-1)～(19-6)所记载的基团的方式当中,不会彼此矛盾的两者以上的组合的化合物或其盐。例如可以列举出以下的组合,但是不限于此。

[0300] (20-1)上述(1-1)、(2-2)、(3-1)、(4-1)、(5-2)、(6-1)、(7-1)、(8-1)、(9-1)、(10-1)、(11-1)、(12-1)、(13-1)、(14-1)、(15-1)、(16-1)、(17-1)、(18-1)、以及(19-1)的组合的化合物或其盐。

[0301] (20-2)上述(1-2)、(2-2)、(4-1)、(5-2)、(6-1)、(7-1)、(8-1)、(9-1)、(10-1)、(11-1)、(12-1)、(13-1)、(14-1)、(15-1)、(16-1)、(18-1)、以及(19-1)的组合的化合物或其盐。

[0302] (20-3)上述(1-2)、(2-3)、(4-1)、(5-2)、(6-1)、(7-1)、(8-1)、(9-1)、(10-1)、(11-1)、(12-1)、(13-1)、(14-1)、(15-1)、(16-1)、(18-1)、以及(19-1)的组合的化合物或其盐。

[0303] (20-4)上述(1-2)、(2-6)、(4-2)、(5-5)、(6-1)、(7-2)、(8-2)、(9-3)、(10-2)、(11-3)、(12-2)、(13-2)、(14-9)、(15-2)、(16-4)、(18-2)、以及(19-2)的组合的化合物或其盐。

[0304] (20-5)上述(1-2)、(2-7)、(4-2)、(5-5)、(6-3)、(7-2)、(9-29)、(10-2)、(13-2)、(14-9)、(15-2)、(16-4)、(18-2)、以及(19-2)的组合的化合物或其盐。

[0305] (20-6)上述(1-2)、(2-3)、(4-3)、(5-7)、(6-3)、(7-2)、(9-30)、(13-3)、(14-10)、(15-2)、(18-3)、以及(19-6)的组合的化合物或其盐。

[0306] (20-7)上述(1-2)、(2-11)、(4-2)、(5-5)、(6-3)、(7-2)、(9-29)、(10-2)、(13-2)、(14-9)、(15-2)、(16-4)、(18-2)、以及(19-2)的组合的化合物或其盐。

[0307] (20-8)上述(1-34)、(4-2)、(5-5)、(6-3)、(7-2)、(9-29)、(10-2)、(13-2)、(14-10)、(15-2)、(16-4)、(18-5)、以及(19-2)的组合的化合物或其盐。

[0308] (20-9)上述(1-17)、(4-2)、(6-3)、(7-2)、(9-29)、(10-2)、(13-11)、(14-10)、(15-2)、(16-5)、(18-5)、以及(19-2)的组合的化合物或其盐。

[0309] (20-10)上述(1-6)、(4-3)、(5-7)、(6-3)、(7-2)、(9-31)、(13-5)、(14-3)、(15-2)、(18-3)、以及(19-4)的组合的化合物或其盐。

[0310] (20-11)上述(1-35)、(4-3)、(5-7)、(6-3)、(7-2)、(9-31)、(13-5)、(14-3)、(15-2)、(18-3)、以及(19-4)的组合的化合物或其盐。

[0311] (20-12)上述(1-7)、(4-2)、(5-4)、(6-1)、(7-2)、(8-2)、(9-3)、(10-2)、(11-4)、(13-2)、(14-2)、(15-2)、(16-4)、(18-3)、以及(19-2)的组合的化合物或其盐。

[0312] (20-13)上述(1-28)、(4-3)、(5-7)、(6-3)、(7-2)、(9-22)、(13-5)、(15-2)、(18-3)、(19-4)的组合的化合物或其盐。

[0313] (20-14)上述(1-11)、(4-4)、(6-3)、(7-2)、(9-22)、(13-5)、(15-2)、(18-5)、以及(19-4)的组合的化合物或其盐。

[0314] (20-15)上述(1-17)、(4-4)、(6-3)、(7-2)、(9-22)、(13-5)、(15-2)、(18-5)、以及(19-4)的组合的化合物或其盐。

[0315] (20-16)上述(1-17)、(4-6)、(6-3)、(7-2)、(9-22)、(13-5)、(15-2)、(18-5)、以及(19-4)的组合的化合物或其盐。

[0316] (20-17)上述(1-11)、(4-6)、(6-3)、(7-2)、(9-22)、(13-5)、(15-2)、(18-5)、以及(19-4)的组合的化合物或其盐。

[0317] (20-18)上述(1-21)、(4-4)、(5-7)、(6-3)、(7-2)、(9-22)、(13-5)、(15-2)、(18-4)、以及(19-4)的组合的化合物或其盐。

[0318] (20-19)上述(1-18)、(4-4)、(6-3)、(7-2)、(9-22)、(13-5)、(15-2)、(18-5)、以及(19-4)的组合的化合物或其盐。

[0319] (20-20)上述(1-17)、(4-5)、(6-3)、(7-2)、(9-22)、(13-5)、(15-2)、(18-5)、以及(19-4)的组合的化合物或其盐。

[0320] (20-21)上述(1-16)、(4-4)、(6-3)、(7-2)、(9-22)、(13-5)、(15-2)、(18-5)、以及(19-4)的组合的化合物或其盐。

[0321] (20-22)上述(1-16)、(4-6)、(6-3)、(7-2)、(9-22)、(13-5)、(15-2)、(18-5)、以及

(19-4)的组合的化合物或其盐。

[0322] (20-23)上述(1-16)、(4-5)、(6-3)、(7-2)、(9-22)、(13-5)、(15-2)、(18-5)、以及(19-4)的组合的化合物或其盐。

[0323] (20-24)上述(1-31)、(4-4)、(6-3)、(7-2)、(9-22)、(13-5)、(15-2)、(18-5)、以及(19-4)的组合的化合物或其盐。

[0324] (20-25)上述(1-32)、(4-4)、(6-3)、(7-2)、(9-22)、(13-5)、(15-2)、(18-5)、以及(19-4)的组合的化合物或其盐。

[0325] (20-26)上述(1-17)、(4-6)、(6-3)、(7-2)、(9-27)、(14-3)、(18-5)、以及(19-4)的组合的化合物或其盐。

[0326] 作为本发明所包含的具体化合物的例子,可以列举出选自以下组中的化合物或其盐。

[0327] 2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-5,6,7,8-四氢酞嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚、

[0328] 2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚、

[0329] 2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)-5-(三氟甲氧基)苯酚、

[0330] 2-(4-{[(1R,2S)-2-羟基环己基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚、

[0331] 2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-5,6,8,9-四氢氧杂环庚烯并[4,5-d]哒嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚、

[0332] 5-氯-2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)苯酚、

[0333] 2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-6-甲基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]哒嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚、

[0334] 5-(二氟甲氧基)-2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-5,6,7,8-四氢酞嗪-1-基)苯酚、

[0335] 5-(二氟甲氧基)-2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)苯酚、

[0336] 5-(二氟甲氧基)-2-(4-{[(3R)-1-甲基哌啶-3-基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)苯酚、

[0337] 2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-5,7-二氢噻吩并[3,4-d]哒嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚、以及

[0338] 5-(二氟甲基)-2-(4-{[(1R,3S)-3-羟基环己基]氨基}-5,7-二氢呋喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)苯酚。

[0339] 另外,作为本发明所包含的具体化合物的某一方式,可以列举出选自以下组中的化合物或其盐。

[0340] 2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-5,6,7,8-四氢酞嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚、

[0341] 2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚、

[0342] 2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)-5-(三氟甲氧基)苯酚、

[0343] 2-(4-{[(1R,2S)-2-羟基环己基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚、

[0344] 2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-5,6,8,9-四氢氧杂环庚烯并[4,5-d]哒嗪-1-基-5-(三氟甲基)苯酚、

[0345] 5-氯-2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)苯酚、

[0346] 2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-6-甲基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]哒嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚、

[0347] 5-(二氟甲氧基)-2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-5,6,7,8-四氢酞嗪-1-基)苯酚、以及

[0348] 5-(二氟甲氧基)-2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)苯酚。

[0349] 另外,作为本发明所包含的具体化合物的某一方式,可以列举出选自以下组中的化合物或其盐。

[0350] 2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚、

[0351] 2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基-5-(三氟甲氧基)苯酚、

[0352] 2-(4-{[(1R,2S)-2-羟基环己基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚、

[0353] 2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-5,6,8,9-四氢氧杂环庚烯并[4,5-d]哒嗪-1-基-5-(三氟甲基)苯酚、

[0354] 5-氯-2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)苯酚、

[0355] 2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-6-甲基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]哒嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚、

[0356] 5-(二氟甲氧基)-2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)苯酚、

[0357] 5-(二氟甲氧基)-2-(4-{[(3R)-1-甲基哌啶-3-基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)苯酚、

[0358] 2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-5,7-二氢噻吩并[3,4-d]哒嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚、以及

[0359] 5-(二氟甲基)-2-(4-{[(1R,3S)-3-羟基环己基]氨基}-5,7-二氢呋喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)苯酚。

[0360] 另外,作为本发明所包含的具体化合物的某一方式,可以列举出选自以下组中的

化合物或其盐。

[0361] 2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚、

[0362] 2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基-5-(三氟甲氧基)苯酚、

[0363] 2-(4-{[(1R,2S)-2-羟基环己基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚、

[0364] 2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-5,6,8,9-四氢氧杂环庚烯并[4,5-d]哒嗪-1-基-5-(三氟甲基)苯酚、

[0365] 5-氯-2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)苯酚、

[0366] 5-(二氟甲氧基)-2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)苯酚、

[0367] 5-(二氟甲氧基)-2-(4-{[(3R)-1-甲基哌啶-3-基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)苯酚、以及

[0368] 5-(二氟甲基)-2-(4-{[(1R,3S)-3-羟基环己基]氨基}-5,7-二氢呋喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)苯酚。

[0369] 另外,作为本发明所包含的具体化合物的某一方式,可以列举出选自以下组中的化合物或其盐。

[0370] 2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚、

[0371] 2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基-5)-(三氟甲氧基)苯酚、

[0372] 2-(4-{[(1R,2S)-2-羟基环己基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚、

[0373] 5-氯-2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)苯酚、

[0374] 5-(二氟甲氧基)-2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)苯酚、以及

[0375] 5-(二氟甲氧基)-2-(4-{[(3R)-1-甲基哌啶-3-基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)苯酚。

[0376] 作为本发明所包含的具体化合物的例子,可以列举出以下组化合物。

[0377] 2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-5,6,7,8-四氢酞嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚一盐酸盐、

[0378] 2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚一盐酸盐、

[0379] 2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)-5-(三氟甲氧基)苯酚一盐酸盐、以及

[0380] 5-(二氟甲氧基)-2-(4-{[(3R)-1-甲基哌啶-3-基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并

[3,4-d]哒嗪-1-基)苯酚二盐酸盐。

[0381] 另外,作为本发明所包含的具体化合物的某一方式,可以列举出以下组化合物。

[0382] 2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚一盐酸盐、

[0383] 2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)-5-(三氟甲氧基)苯酚一盐酸盐、以及

[0384] 5-(二氟甲氧基)-2-(4-{[(3R)-1-甲基哌啶-3-基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)苯酚二盐酸盐。

[0385] 根据取代基的种类,式(I)的化合物中可存在互变异构体或几何异构体。在本说明书中,有时候将式(I)的化合物或其盐仅记载为异构体的一种形态,但是本发明也包含除此以外的异构体,并且也包含异构体经分离后而得的物质、或者它们的混合物。

[0386] 另外,在式(I)的化合物或其盐具有不对称中心或轴不对称的情况下,可存在基于此的对映异构体(光学异构体)。式(I)的化合物或其盐也包括经分离后的各个(R)体、(S)体等对映异构体、它们的混合物(包含外消旋混合物或非外消旋混合物)中的任一者。在某一方式中,对映异构体是“立体化学上纯粹”。“立体化学上纯粹”是指本领域技术人员可辨识为实质上在立体化学上为纯粹这样程度的纯度。作为另一方式,对映异构体为具有例如90%ee(enantiomeric excess,对映体过量)以上、95%ee以上、98%ee以上、99%ee以上的立体化学纯度的化合物。

[0387] 此外,本发明也包含式(I)所示的化合物的制药学上可容许的前药。制药学上可容许的前药是指具有通过溶剂分解或在生理学条件下可转化为氨基、羟基、羧基等的基团的化合物。作为形成前药的基团,例如可以列举出Prog.Med.,5,2157-2161(1985)、或者“医药品的开发”(广川书店,1990年),第7卷分子设计163-198中所记载的基团。

[0388] 另外,式(I)的化合物的盐是式(I)的化合物的制药学上可容许的盐,根据取代基的种类,有时会形成酸加成盐或者与碱的盐。具体而言,可以列举出:与盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、硝酸、磷酸等无机酸,或者与甲酸、乙酸、丙酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、乳酸、苹果酸、扁桃酸、酒石酸、二苯甲酰酒石酸、二甲苯酰酒石酸、柠檬酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、天冬氨酸、谷氨酸等有机酸的酸加成盐;与钠、钾、镁、钙、铝等无机碱,甲胺、乙胺、乙醇胺、赖氨酸、鸟氨酸等有机碱的盐;与乙酰基亮氨酸等各种氨基酸及氨基酸衍生物的盐或铵盐等。

[0389] 此外,本发明也包含式(I)的化合物或其盐的各种水合物或溶剂合物以及多晶型物质。

[0390] 另外,本发明包括全部的制药学上可容许的、被1种以上放射性或非放射性同位素标记了的式(I)的化合物或其盐。作为本发明化合物的同位素标记中所使用的适合的同位素的例子,包括:氢(^{2}H和^{3}H等)、碳(^{11}C、^{13}C及^{14}C等)、氮(^{13}N和^{15}N等)、氧(^{15}O、^{17}O及^{18}O等)、氟(^{18}F等)、氯(^{36}Cl等)、碘(^{123}I和^{125}I等)、磷(^{32}P等)、硫(^{35}S等)的同位素。被同位素标记了的本申请发明的化合物可用于药物和/或基质的组织分布研究等的研究等。例如,氚(^{3}H)、碳14(^{14}C)等放射性同位素由于标记容易和检测简便而可用于本目的。取代成更重的同位素,例如氢取代成氘(^{2}H),有时会因代谢稳定性提高而在治疗上有利(例如,在体内(in vivo)的半衰期增加、需要用量减少、药物相互作用减少)。取代成正电子发射同位素(^{11}C、^{18}F、^{15}O及

^{13}N等)可在正电子发射断层法(PET)试验中使用,以便对基质受体占有率进行试验。本发明的被同位素标记了的化合物一般可以通过本领域技术人员已知的以往的方法,或者通过使用经同位素标记了的适当的试剂代替未被标记的试剂,并利用与实施例或制造例同样的制法等来制造。例如,通过对2-[4-(4-氨基丁氧基)酞嗪-1-基]-5-(三氟甲基)苯酚(制造例64的化合物)进行公知的[^{11}C]乙酰化反应(International Journal of Radiation Applications and Instrumentation.Part A.Applied Radiation and Isotopes,第39卷,第4期,第287-290页,1988年),可以得到实施例81的化合物的羰基的碳原子被取代为^{11}C的化合物。

[0391] (制造方法)

[0392] 式(I)的化合物或其盐可利用基于其基本结构或取代基种类的特征,采用各种公知的合成方法进行制造。此时,根据官能团的种类,在从原料到中间体的阶段中将该官能团置换为适当的保护基(可以容易地转化成为该官能团的基团)有时在制造技术上是有效的。作为这样的保护基,例如可以列举出Wuts(P.G.M.Wuts)和Greene(T.W.Greene)著、“Greene's Protective Groups in Organic Synthesis(第4版,2006年)”中记载的保护基等,只要根据它们的反应条件适当选择即可。在这样的方法中,通过导入该保护基并进行反应、然后根据需要除去保护基,从而可以得到所期望的化合物。

[0393] 另外,式(I)的化合物的前药可以与上述保护基同样地,在从原料至中间体的阶段中导入特定的基团、或者使用所得到的式(I)的化合物进一步进行反应来制造。反应可以通过采用通常的酯化、酰胺化、脱水等本领域技术人员公知的方法来进行。

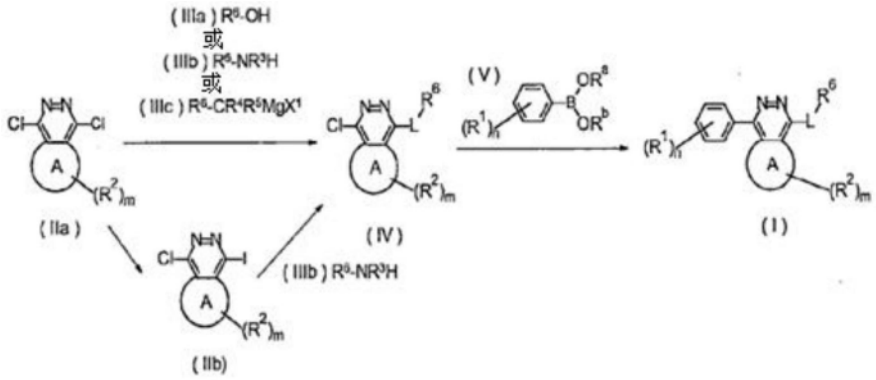
[0394] 以下,对式(I)的化合物的代表性制造方法进行说明。各制法也可以参照该说明所附的参考文献来进行。需要说明的是,本发明的制造方法不限于以下示出的例子。

[0395] 在本说明书中,有时使用以下的缩写。

[0396] CN:氰基、COMU:({[(1-氰基-2-氧代亚乙基)氨基]氧基}-4-吗啉亚甲基)二甲基铵六氟磷酸盐、DMF:N,N-二甲基甲酰胺、DMSO:二甲基亚砜、DIPEA:N,N-二异丙基乙胺、EDC·HCl:1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐、HATU:六氟磷酸1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3三唑并[4,5-b]吡啶鎓-3-氧化物、HOBt:1-羟基苯并三唑、NMP:1-甲基吡咯烷-2-酮、Me:甲基、Oxone(注册商标):过一硫酸氢钾、Pd-118:[1,1'-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯合钯(II)、$PdCl_2(PPh_3)_2$:双(三苯基膦)二氯化钯(II)、$PdCl_2$(dppf):[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)、$PdCl_2$(dppf)·CH_2Cl_2:[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)·二氯甲烷加成物、$Pd_2(dba)_3$:(1E,4E)-1,5-二苯基戊-1,4-二烯-3-酮/钯(3:2)、$Pd(PPh_3)_4$:四(三苯基膦基)钯、RuPhos Pd G3:(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II)甲磺酸盐、SPhos Pd G3:(2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II)甲磺酸、TBS:叔丁基(二甲基)甲硅烷基、THF:四氢呋喃、Tf:三氟甲磺酰基、TFA:三氟乙酸、XPhos:2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯、ODS:十八烷基甲硅烷基。

[0397] (第一制法)

[0398] [化学式20]

[0399] 

[0400] (X^1为卤素,R^a和R^b均为H,或者R^a和R^b和与该R^a和R^b键合的硼酸残基成为一体而形成4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷。以下相同。)

[0401] (第一步骤)

[0402] 本步骤是通过式(IIa)的化合物与式(IIIa)～(IIIc)的化合物的反应而得到式(IV)的化合物的步骤。可以根据作为连接基的L的种类,从以下1～5的步骤中进行选择。

[0403] (第一步骤-1)

[0404] 本步骤是通过式(IIa)的化合物与式(IIIa)的化合物的反应而得到式(IV)的化合物当中L为-O-的化合物的步骤。在该反应中,使用等量的式(IIIa)的化合物和式(IIIa)的化合物或者过量使用任一者,将它们的混合物在碱的存在下,在对反应呈惰性的溶剂中,于冷却下至加热下,优选在0～190℃下,通常搅拌0.1小时～5天。作为这里所使用的溶剂的例子,没有特别地限定,可以列举出二乙醚、THF、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等醚类;二氯甲烷、氯仿等卤代烃类;吡啶、乙腈、NMP、DMF、DMSO及它们的混合物。作为碱的例子,没有特别地限定,可以列举出氢化钠、叔丁醇钾、氢氧化钠、氢氧化钾等。在苄基三甲基氯化铵、四丁基溴化铵、18-冠-6-醚等相转移催化剂的存在下进行反应有时在使反应顺利地进行上是有利的。另外,本反应也可以在微波照射下进行。

[0405] (第一步骤-2)

[0406] 本步骤是通过式(IIa)的化合物与式(IIIb)的化合物的反应而得到式(IV)的化合物当中L为-NR^3-的化合物的步骤。在该反应中,使用等量的式(IIa)的化合物和式(IIIb)的化合物或者过量使用任一者,将它们的混合物在对反应呈惰性的溶剂中或无溶剂下,于冷却下至加热回流下,优选在0℃～220℃下,通常搅拌0.1小时～5天。作为这里所使用的溶剂的例子,没有特别地限定,可以列举出二乙醚、THF、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等醚类;甲醇、乙醇、1-丙醇、2-丙醇、1-丁醇、环戊醇等醇类;水、吡啶、乙腈、NMP、DMF、DMSO及它们的混合物。在三乙胺、N,N-二异丙基乙胺等有机碱,或者氢化钠、碳酸钾、碳酸钠、碳酸铯等无机碱的存在下进行反应有时在使反应顺利地进行上是有利的。另外,本反应也可以在微波照射下进行。

[0407] (第一步骤-3)

[0408] 本步骤是通过式(IIa)的化合物与式(IIIb)的化合物的反应而得到式(IV)的化合物当中L为-NR^3-的化合物的步骤。在该反应中,使用等量的式(IIa)的化合物和式(IIIb)的化合物或者过量使用任一者,将它们的混合物在催化剂、配体及碱的存在下,在对反应呈惰性的溶剂中,于冷却下至加热回流下,优选在室温～150℃下,通常搅拌0.1小时～5天。作为这里所使用的催化剂的例子,没有特别地限定,可以列举出醋酸钯、$Pd_2(dba)_3$等。作为配体

的例子,没有特别地限定,可以列举出2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘、三叔丁基膦、XPhos等。作为碱的例子,没有特别地限定,可以列举出磷酸三钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、氢氧化钠、叔丁醇钠、叔丁醇钾等。作为溶剂的例子,没有特别地限定,可以列举出二乙醚、THF、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等醚类;苯、甲苯、二甲苯等芳香族烃类;水、吡啶、乙腈、NMP、DMF、DMSO及它们的混合物。另外,本反应也可以在微波照射下进行。

[0409] [文献]

[0410] Journal of the American Chemical Society,127,pp4685-4696(2005)

[0411] (第一步骤-4)

[0412] 本步骤是通过式(IIa)的化合物与式(IIIb)的化合物的反应而得到式(IV)的化合物当中L为$-NR^3-$的化合物的步骤。该步骤由将式(IIa)的化合物转化为式(IIb)的化合物的第一阶段、和将式(IIb)的化合物转化为式(IV)的化合物的第二阶段构成。

[0413] (第一阶段)

[0414] 在该反应中,将式(IIa)的化合物在金属碘化物的存在下,在氢碘酸中,于冷却下至加热回流下,优选在室温~100℃下,通常搅拌0.1小时~5天。作为这里所使用的金属碘化物的例子,没有特别地限定,可以列举出碘化钠、碘化钾等。

[0415] (第二阶段)

[0416] 在该反应中,使用等量的式(IIb)的化合物和式(IIIb)的化合物或者过量使用任一者,将它们的混合物在催化剂和碱的存在下,在对反应呈惰性的溶剂中,于冷却下至加热回流下,优选在室温~190℃下,通常搅拌0.1小时~5天。作为这里所使用的催化剂的例子,没有特别地限定,可以列举出碘化铜(I)、氧化铜(I)、溴化铜(I)、氯化铜(I)、2-噻吩羧酸铜(I)等。在脯氨酸、乙二胺等配体的存在下进行反应有时在使反应顺利地进行上是有利的。作为碱的例子,没有特别地限定,可以列举出磷酸三钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、氢氧化钠、叔丁醇钠、叔丁醇钾、三乙胺、N,N-二异丙基乙胺等。作为溶剂的例子,没有特别地限定,可以列举出二乙醚、THF、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等醚类;乙醇、2-丙醇、1-丁醇、乙二醇等醇类;水、吡啶、乙腈、NMP、DMF、DMSO及它们的混合物。另外,本反应也可以在微波照射下进行。

[0417] (第一步骤-5)

[0418] 本步骤是通过式(IIa)的化合物与式(IIIc)的化合物的反应而得到式(IV)的化合物当中L为$-CR^4R^5-$的化合物的步骤。在该反应中,使用等量的式(IIa)的化合物和式(IIIc)的化合物或者过量使用任一者,将它们的混合物在催化剂的存在下,在对反应呈惰性的溶剂中,于冷却下至加热回流下,优选在室温~150℃下,通常搅拌0.1小时~5天。作为这里所使用的催化剂的例子,没有特别地限定,可以列举出碘化铜(I)、乙酰丙酮铁(III)等。作为溶剂的例子,没有特别地限定,可以列举出二乙醚、THF、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等醚类;水、吡啶、乙腈、NMP、DMF、DMSO及它们的混合物。另外,本反应也可以在微波照射下进行。

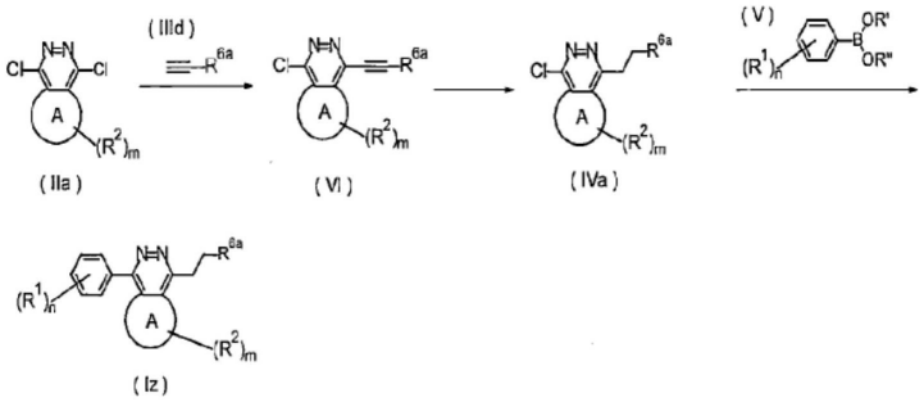
[0419] (第二步骤)

[0420] 本步骤是通过式(IV)的化合物与式(V)的化合物的反应而得到式(I)的化合物的步骤。在该反应中,使用等量的式(IV)的化合物和式(V)的化合物或者过量使用任一者,将它们的混合物在催化剂和碱的存在下,在对反应呈惰性的溶剂中,于冷却下至加热回流下,

优选在室温～150℃下,通常搅拌0.1小时～5天。作为这里所使用的催化剂的例子,没有特别地限定,可以列举出$Pd(PPh_3)_4$、$PdCl_2(PPh_3)_2$、$PdCl_2(dppf)$、$PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$、$Pd_2(dba)_3$、RuPhos Pd G3、SPhos Pd G3、Pd-118等。作为碱的例子,没有特别地限定,可以列举出磷酸三钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、醋酸钾、氢氧化钠、叔丁醇钠等。作为溶剂的例子,没有特别地限定,可以列举出二乙醚、THF、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等醚类;苯、甲苯、二甲苯等芳香族烃类;水、吡啶、乙腈、NMP、DMF、DMSO及它们的混合物。另外,本反应也可以在微波照射下进行。

[0421] (第二制法)

[0422] [化学式21]

[0423] 

[0424] (R^{6a}是被1～4个相同或彼此不同的R^7取代的C_{1-5}烷基、-C_{1-5}亚烷基-(可被1～4个相同或彼此不同的R^8取代的C_{3-8}环烷基)、或-C_{1-5}亚烷基-(可被1～4个相同或彼此不同的R^9取代的4～7元饱和杂环基)。以下相同)。

[0425] 本制法是得到以下化合物(Iz)的制法:在式(I)的化合物当中,L为-CR^4R^5-,R^4和R^5均为H,R^6为-CH_2-(被1～4个相同或彼此不同的R^7取代的C_{1-5}烷基)、-CH_2-C_{1-5}亚烷基-(可被1～4个相同或彼此不同的R^8取代的C_{3-8}环烷基)、或-CH_2-C_{1-5}亚烷基-(可被1～4个相同或彼此不同的R^9取代的4～7元饱和杂环基)。

[0426] (第一步骤)

[0427] 本步骤是通过式(IIa)的化合物与式(IIId)的化合物的反应而得到式(VI)的化合物的步骤。在该反应中,使用等量的式(IIa)的化合物和式(IIId)的化合物或者过量使用任一者,将它们的混合物在催化剂和碱的存在下,优选在铜盐的存在下,在对反应呈惰性的溶剂中,于冷却下至加热回流下,优选在室温～150℃下,通常搅拌0.1小时～5天。作为这里所使用的催化剂的例子,没有特别地限定,可以列举出$Pd(PPh_3)_4$、$PdCl_2(PPh_3)_2$、$PdCl_2(dppf)$、$PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$、$Pd_2(dba)_3$等。作为碱的例子,没有特别地限定,可以列举出磷酸三钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、氢氧化钠、叔丁醇钠、三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、二异丙基胺、吡咯烷等。作为铜盐,可以列举出碘化铜(I)等。作为溶剂的例子,没有特别地限定,可以列举出二乙醚、THF、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等醚类;水、吡啶、乙腈、NMP、DMF、DMSO及它们的混合物。另外,本反应也可以在微波照射下进行。需要说明的是,本反应也可以在通过第一制法中记载的第一步骤-4中的第一阶段的反应将式(IIa)的化合物转化为式(IIb)的化合物之后进行。

[0428] [文献]

[0429] Chemical Reviews,107,pp874-922(2007)

[0430] (第二步骤)

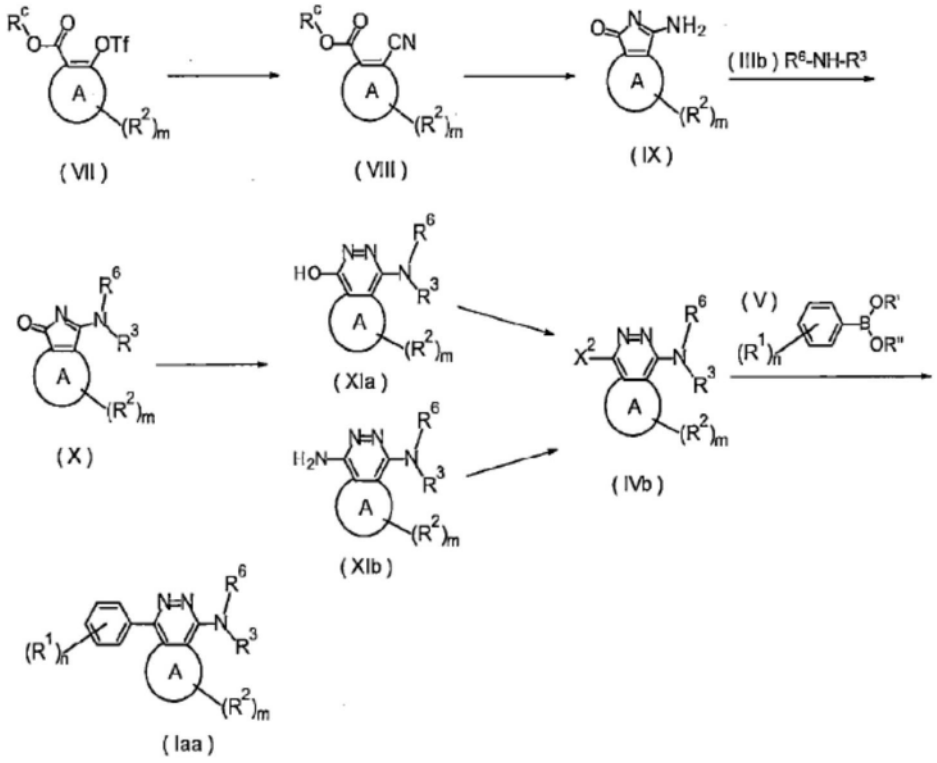
[0431] 本步骤是通过式(VI)的化合物的还原反应而得到式(IVa)的化合物的步骤。在该反应中,将式(VI)的化合物在催化剂的存在下,在氢气氛下,在对反应呈惰性的溶剂中,于冷却下至加热回流下,优选在室温～50℃下,通常搅拌0.1小时～5天。作为这里所使用的催化剂的例子,没有特别地限定,可以列举出钯负载碳、氢氧化钯、氧化铂等。作为溶剂的的例子,没有特别地限定,可以列举出甲醇、乙醇、2-丙醇等醇类;水、乙酸乙酯、醋酸及它们的混合物。

[0432] (第三步骤)

[0433] 本步骤是与第一制法的第二步骤同样地通过式(IVa)的化合物与式(V)的化合物的反应而得到式(Iz)的化合物的步骤。

[0434] (第三制法)

[0435] [化学式22]

[0436] 

[0437] (R^c为C_{1-6}烷基,X^2为卤素或-OTf。以下相同。)

[0438] 本制法是得到式(I)的化合物当中L为-NR^3-的化合物(Iaa)的制法。

[0439] (第一步骤)

[0440] 本步骤是通过式(VII)的化合物的氰化反应而得到式(VIII)的化合物的步骤。在该反应中,使用等量的式(VII)的化合物和氰化金属或者过量使用任一者,将它们的混合物在催化剂的存在下,在对反应呈惰性的溶剂中,于冷却下至加热回流下,优选在室温～150℃下,通常搅拌0.1小时～5天。作为这里所使用的氰化金属的例子,没有特别地限定,可以列举出氰化锌、氰化铜、氰化钠、氰化钾等。作为催化剂的例子,没有特别地限定,可以列举出$Pd(PPh_3)_4$、$PdCl_2(PPh_3)_2$、$PdCl_2$(dppf)、$PdCl_2$(dppf)·CH_2Cl_2、$Pd_2(dba)_3$等。作为溶剂的例子,没有特别地限定,可以列举出二乙醚、THF、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等醚类;苯、

甲苯、二甲苯等芳香族烃类;水、吡啶、乙腈、NMP、DMF、DMSO及它们的混合物。另外,本反应也可以在微波照射下进行。

[0441] (第二步骤)

[0442] 本步骤是通过式(VIII)的化合物与氨的反应而得到式(IX)的化合物的步骤。在该反应中,将式(VIII)的化合物和氨在对反应呈惰性的溶剂中,于冷却下至加热回流下,优选在0℃～100℃下,通常搅拌0.1小时～5天。作为这里所使用的溶剂的例子,没有特别地限定,可以列举出甲醇、乙醇、2-丙醇等醇类。另外,本反应也可以在微波照射下进行。

[0443] (第三步骤)

[0444] 本步骤是通过式(IX)的化合物与式(IIIb)的化合物的反应而得到式(X)的化合物的步骤。在该反应中,使用等量的式(IX)的化合物和式(IIIb)的化合物或者过量使用任一者,将它们的混合物在对反应呈惰性的溶剂中,于冷却下至加热回流下,优选在室温～150℃下,通常搅拌0.1小时～5天。作为这里所使用的溶剂的例子,没有特别地限定,可以列举出二乙醚、THF、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等醚类;甲醇、乙醇、1-丙醇、2-丙醇、1-丁醇、环戊醇等醇类;水、吡啶、乙腈、NMP、DMF、DMSO及它们的混合物。在三乙胺、N,N-二异丙基乙胺等有机碱,或者碳酸钾、碳酸钠、碳酸铯等无机碱的存在下进行反应有时在使反应顺利地进行上是有利的。另外,本反应也可以在微波照射下进行。

[0445] (第四步骤)

[0446] 本步骤是通过式(X)的化合物与肼一水合物的反应而得到式(XIa)的化合物和/或式(XIb)的化合物的步骤。在该反应中,使用等量的式(X)的化合物和肼一水合物或者过量使用任一者,将它们的混合物在对反应呈惰性的溶剂中,于冷却下至加热回流下,优选在0℃～100℃下,通常搅拌0.1小时～5天。作为这里所使用的溶剂的例子,没有特别地限定,可以列举出甲醇、乙醇、2-丙醇等醇类;乙腈等。另外,本反应也可以在微波照射下进行。

[0447] (第五步骤)

[0448] 本步骤是由式(XIa)或式(XIb)的化合物得到式(IVb)的化合物的步骤。可以根据起始原料和X^2的种类,从以下1～3的步骤中选择。

[0449] (第五步骤-1)

[0450] 本步骤是由式(XIa)的化合物得到式(IVb)的化合物当中X^2为-OTf的化合物的步骤。在该反应中,将式(XIa)的化合物和三氟甲烷磺酰化剂在碱的存在下,在对反应呈惰性的溶剂中,于冷却下至加热下,优选在0℃～室温下,通常搅拌0.1小时～5天。作为这里所使用的三氟甲烷磺酰化剂的例子,没有特别地限定,可以列举出三氟甲烷磺酸酐、1,1,1-三氟-N-苯基-N-(三氟甲磺酰基)甲烷磺酰胺等。作为碱的例子,没有特别地限定,可以列举出氢化钠、叔丁醇钾、氢氧化钠、氢氧化钾等。作为溶剂的例子,没有特别地限定,可以列举出二乙醚、THF、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等醚类;二氯甲烷、氯仿等卤代烃类;水、吡啶、乙腈、NMP、DMF、DMSO及它们的混合物。

[0451] (第五步骤-2)

[0452] 本步骤是由式(XIa)的化合物得到式(IVb)的化合物当中X^2为卤素的化合物的步骤。在该反应中,将式(XIa)的化合物和卤化剂在对反应呈惰性的溶剂中,于冷却下至加热回流下,优选在0℃～150℃下,通常搅拌0.1小时～5天。作为这里所使用的卤化剂的例子,没有特别地限定,可以列举出三氯氧磷、三溴氧磷、亚硫酰氯等。作为溶剂的例子,没有特别

地限定,可以列举出二乙醚、THF、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等醚类;二氯甲烷、氯仿等卤代烃类;NMP、DMF及它们的混合物。

[0453] (第五步骤-3)

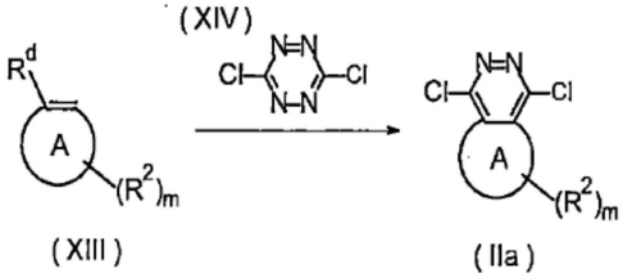
[0454] 本步骤是由式(XIb)的化合物得到式(IVb)的化合物当中X^2为卤素的化合物的步骤。在该反应中,将式(XIb)的化合物和重氮化剂在卤化铜的存在下,在对反应呈惰性的溶剂中,于冷却下至加热回流下,优选在0℃～室温下,通常搅拌0.1小时～5天。作为这里所使用的重氮化剂的例子,没有特别地限定,可以列举出亚硝酸钠、亚硝酸叔丁酯等。作为卤化铜的例子,没有特别地限定,可以列举出氯化铜(I)、溴化铜(I)、碘化铜(I)等。作为溶剂的例子,没有特别地限定,可以列举出二氯甲烷、氯仿等卤代烃类;乙腈、NMP、DMF及它们的混合物。在盐酸、氢溴酸、氢碘酸等卤化氢的存在下进行反应有时在使反应顺利地进行上是有利的。

[0455] (第六步骤)

[0456] 本步骤是通过式(IVb)的化合物与式(V)的化合物的反应而得到式(Iaa)的化合物的步骤。在该反应中,使用等量的式(IVb)的化合物和式(V)的化合物或者过量使用任一者,将它们的混合物在催化剂和碱的存在下,在对反应呈惰性的溶剂中,于冷却下至加热回流下,优选在室温～150℃下,通常搅拌0.1小时～5天。作为这里所使用的催化剂的例子,没有特别地限定,可以列举出$Pd(PPh_3)_4$、$PdCl_2(PPh_3)_2$、$PdCl_2$(dppf)、$PdCl_2$(dppf)·CH_2Cl_2、$Pd_2(dba)_3$、RuPhos Pd G3等。作为碱的例子,没有特别地限定,可以列举出磷酸三钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、氢氧化钠、叔丁醇钠等。作为溶剂的例子,没有特别地限定,可以列举出二乙醚、THF、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等醚类;苯、甲苯、二甲苯等芳香族烃类;水、吡啶、乙腈、NMP、DMF、DMSO及它们的混合物。另外,本反应也可以在微波照射下进行。

[0457] (原料合成-1)

[0458] [化学式23]

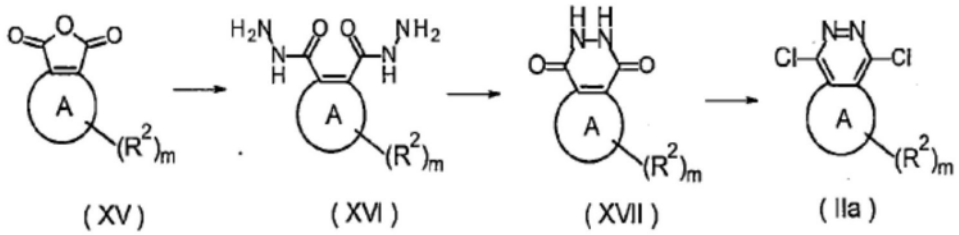
[0459] 

[0460] (R^d为三(C_{1-6}烷基)甲硅烷氧基、或吡咯烷-1-基。以下相同。)

[0461] 本制法是通过式(XIII)的化合物与式(XIV)的化合物的反应而得到式(IIa)的化合物当中环A为C_{5-8}环烯基或5～11元的部分不饱和杂环基的化合物的制法。在该制法的反应中,使用等量的式(XIII)的化合物和式(XIV)的化合物或者过量使用任一者,将它们的混合物在对反应呈惰性的溶剂中,于冷却下至加热回流下,优选在室温～150℃下,通常搅拌0.1小时～5天。作为本反应中使用的溶剂,没有特别地限定,可以列举出苯、甲苯、二甲苯等芳香族烃类;二氯甲烷、氯仿等卤代烃类等以及它们的混合物。

[0462] (原料合成-2)

[0463] [化学式24]

[0464] 

[0465] 本制法是由式(XV)的化合物得到式(IIa)的化合物的制法。

[0466] (第一步骤)

[0467] 本步骤是通过式(XV)的化合物与肼一水合物的反应而得到式(XVI)的化合物的步骤。在该反应中,使用过量的肼一水合物,将其与式(XV)的化合物的混合物在无溶剂或对反应呈惰性的溶剂中,于冷却下至加热回流下,优选在室温～200℃下,通常搅拌0.1小时～5天。作为本反应中使用的溶剂,没有特别地限定,可以列举出乙醇、2-丙醇、1-丁醇、乙二醇等醇类;乙腈、DMF、NMP、DMSO等以及它们的混合物。

[0468] (第二步骤)

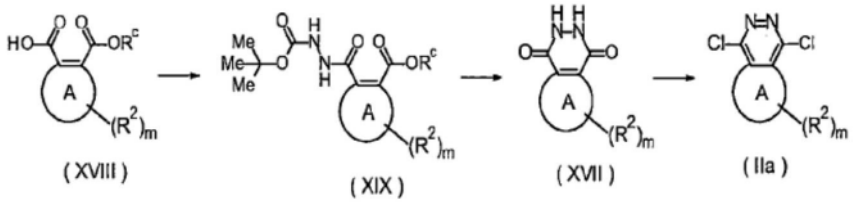
[0469] 本步骤是由式(XVI)的化合物得到式(XVII)的化合物的步骤。在该反应中,在酸的存在下,将式(XVI)的化合物在对反应呈惰性的溶剂中,于冷却下至加热回流下,优选在室温～150℃下,通常搅拌0.1小时～5天。作为这里所使用的酸的例子,没有特别地限定,可以列举出盐酸、硫酸、醋酸等。作为本反应中使用的溶剂,没有特别地限定,可以列举出乙醇、2-丙醇、1-丁醇、乙二醇等醇类;水、乙腈、DMF、NMP、DMSO等以及它们的混合物。

[0470] (第三步骤)

[0471] 本步骤是通过式(XVII)的化合物与氯化剂的反应而得到式(XIIa)的化合物的步骤。在该反应中,使用过量的氯化剂,将其与式(XVII)的化合物的混合物在冷却下至加热回流下,优选在室温～200℃下,通常搅拌0.1小时～5天。作为这里所使用的氯化剂的例子,没有特别地限定,可以列举出三氯氧磷、亚硫酰氯等。添加少量的DMF有时在使反应顺利地进行上是有利的。

[0472] (原料合成-3)

[0473] [化学式25]

[0474] 

[0475] 本制法是由式(XVIII)的化合物得到式(IIa)的化合物的制法。

[0476] (第一步骤)

[0477] 本步骤是通过式(XVIII)的化合物与肼基甲酸叔丁酯的反应而得到式(XIX)的化合物的步骤。在该反应中,使用等量的式(XVIII)的化合物和肼基甲酸叔丁酯或者过量使用任一者,将它们的混合物在缩合剂和碱的存在下,在对反应呈惰性的溶剂中,于冷却下至加热回流下,优选在室温～150℃下,通常搅拌0.1小时～5天。作为这里所使用的缩合剂的例子,没有特别地限定,可以列举出HATU、EDC·HCl、COMU等。作为碱的例子,没有特别地限定,可以列举出三乙胺、DIPEA等。作为本反应中使用的溶剂,没有特别地限定,可以列举出THF、

1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等醚类;二氯甲烷、氯仿等卤代烃类;乙腈、NMP、DMF、DMSO等以及它们的混合物。在HOBt的存在下进行反应有时在使反应顺利地进行上是有利的。

[0478] (第二步骤)

[0479] 本步骤是由式(XIX)的化合物得到式(XVII)的化合物的步骤。在该反应中,在酸的存在下,将式(XIX)的化合物在对反应呈惰性的溶剂中,于冷却下至加热回流下,优选在室温～150℃下,通常搅拌0.1小时～5天。作为这里所使用的酸的例子,没有特别地限定,可以列举出盐酸、硫酸等。作为本反应中使用的溶剂,没有特别地限定,可以列举出水、乙酸乙酯、1,4-二噁烷等。

[0480] (第三步骤)

[0481] 本步骤是与原料合成-2的第三步骤同样地通过式(XVII)的化合物与氯化剂的反应而得到式(XIIa)的化合物的步骤。

[0482] (其他制法)

[0483] 通过将以上述制法得到的式(I)的化合物作为原料,进一步进行烷基化、苄基化、酯化、酰胺化、酰化、磺酰化、氧化反应、保护反应、脱保护反应等本领域技术人员通常使用的化学修饰反应,可以得到另外的式(I)的化合物。

[0484] 式(I)的化合物以游离化合物、其盐、水合物、溶剂合物或多晶型物质的形式被分离并纯化。式(I)的化合物的盐也可以通过常规方法的成盐反应来制造。分离纯化可以应用萃取、分步结晶、各种分馏色谱法等通常的化学操作来进行。可以通过选择适当的原料化合物来制造各种异构体,或者可以利用异构体间的物理化学性质的差别来分离各种异构体。例如,可以通过外消旋体的一般的光学拆分法(例如,与光学活性的碱或酸形成非对映异构体盐的分步结晶、使用手性柱等的色谱法等)得到光学异构体,另外,也可由适当的光学活性原料化合物来制造光学异构体。

[0485] 式(I)的化合物的药理活性可以通过以下几个试验来确认。需要说明的是,该药理活性也可以通过周知的改良试验来确认。

[0486] 试验例1THP-1IL-1β产生抑制试验

[0487] 在THP-1细胞中添加50ng/mL的PMA(phorbol myristate acetate,SIGMA,P1585)并于37℃培养2天。将培养液更换成不含血清的RPMI-1640培养基,添加浓度已知的化合物并于37℃培养15分钟。以最终浓度分别成为50ng/mL、5mM的方式添加LPS(Lipopolysaccharide,SIMGA,L2880)、ATP(Adenosine triphosphate,SIGMA,A2383),于37℃培养2小时。回收上清液,利用ELISA法测定IL-1β的浓度(DuoSet ELISA human IL-1β,R&D Systems,DY201)。相对于被测化合物的浓度的对数值,绘制IL-1β浓度,并通过Sigmoid Emax模型非线性回归分析算出IC_{50}值。

[0488] 结果如表1所示。可以确认,实施例化合物抑制NLRP3炎性小体的活化,抑制IL-1β产生。

[0489] [表1-1]

[0490] 表1

[0491]

Ex	IC_{50} (nM)	Ex	IC_{50} (nM)	Ex	IC_{50} (nM)	Ex	IC_{50} (nM)
1	10	25	4.6	52(2)	27	75	54
2(1)	3.4	26	15	53	15	76	23
2(2)	14	27	4.1	54	21	77	33
3(1)	2.2	28	14	55	36	78	54
3(2)	7.0	29	18	56(1)	7.0	79	4800
4(1)	2.5	30	22	56(2)	36	80	5200
4(2)	15	31	44	57(1)	19	81	33
5	4.7	32	76	57(2)	94	82	28
6	9000	33	100	58	88	83	4.8
7	8500	34	3.9	59	40	84	18
8	210	35	16	60	1600	85	58
9	1300	36	32	61	96	86	11
10	24	37	18	62(1)	6.1	87	6.5
11	16	38	54	62(2)	27	88	1.8
12	58	39	19	63	9.4	89	31
13	15	40	50	64	6.3	90	12
14	7.6	41	40	65	48	91	560
15	2.8	42	37	66(1)	990	92	47
16(1)	1.9	43	8.7	66(2)	180	93	200
16(2)	20	44	6.8	67	13	94	5.1
17	20	45	14	68	11	95	61
18	34	46	11	69	6.5	96	45
19	81	47	16	70	2.1	97	3.4
20	22	48	36	71	150	98	95
21	81	49	22	72(1)	27	99	16
22	69	50	8.2	72(2)	14		
23	17	51	13	73	7.6		
24	74	52(1)	4.1	74	1400		

[0492] [表1-2]

[0493] 表1(续)

[0494]

Ex	IC_{50} (nM)	Ex	IC_{50} (nM)	Ex	IC_{50} (nM)	Ex	IC_{50} (nM)
100	4.9	108(2)	3.0	118	4.8	128	3.3
101(1)	2.0	109	1.5	119	6.0	129	86
101(2)	8.6	110	1.4	120	1.0	130	22
102	5.1	111	2.9	121	8.5	131(1)	3.0
103	4.4	112	1.3	122	8.4	131(2)	79
104	3.5	113	1.2	123	47	132	95
105	8.9	114	15	I24	0.62	133	1.3
106	4.8	115	11	125	1.5	134	4.6

107	3.6	116	4.4	126	7.1	135	2.9
108(1)	27	117	130	127	5.6	136	2.2

[0495] 试验例2TNF-α产生抑制试验

[0496] 在THP-1细胞中添加50ng/mL的PMA(phorbol myristate acetate,SIGMA,P1585)并于37℃培养2天。将培养液更换成不含血清的RPMI-1640培养基,添加浓度已知的化合物并于37℃培养15分钟。以最终浓度分别成为50ng/mL的方式添加LPS(Lipopolysaccharide,SIMGA,L2880),于37℃培养2小时。回收上清液,利用ELISA法测定TNF-α的浓度(DuoSet ELISA human TNF-α,R&D Systems,DY210)。相对于被测化合物的浓度的对数值,绘制TNF-α浓度,并通过Sigmoid Emax模型非线性回归分析算出IC_{50}值。

[0497] 可以确认,作为式(I)化合物的实施例1、2(1)、3(1)、4(1)、5、70、73、83、88、99、111、124及125在本试验中显示出10μM以上的IC_{50}值。

[0498] 试验例3大鼠中枢神经IL-1β产生试验

[0499] 在异氟烷麻醉下向10～14周龄的雄性Wistar大鼠脑池内给予12.5μg/5μL的LPS(SIGMA,L2880),2小时后,经口给药被测化合物。此外,1小时后,向脑池内给予50μg/5μL的BzATP(2'(3')-O-(4-苯甲酰苯甲酰)腺苷5'-三磷酸三乙铵盐(2'(3')-O-(4-Benzoylbenzoyl)adenosine 5'-triphosphate triethylammonium salt),SIGMA,B6396),30分钟后,回收脑脊髓液。以使用抗IL-1β抗体(Millipore,AB1832P)的Western blotting法对脑脊髓液的IL-1β p17进行定量,算出相对于溶剂给药组的抑制率。

[0500] 对于作为式(I)化合物的实施例1、2(1)、3(1)以及124,相对于溶剂给药组的IL-1β p17抑制率如下表所示。需要说明的是,表中,Dose表示各被测化合物的给药量,Ex1、Ex2(1)、Ex3(1)以及Ex124表示实施例1、实施例2(1)、实施例3(1)以及实施例124,将未测定的情况表示为NT。可以确认这些化合物显示出IL-1β产生抑制作用。

[0501] [表2]

[0502]

Dose	Ex1	Ex2(1)	Ex3(1)	Ex124
0.1mg/kg	NT	NT	NT	55%
0.3mg/kg	-12%	81%	75%	49%
1mg/kg	74%	75%	82%	96%
3mg/kg	84%	88%	72%	NT

[0503] 试验例4小鼠α-突触核蛋白纤维诱导神经炎症模型中的运动机能评价

[0504] 对于雄性C57BL/6J小鼠,将8μg的小鼠α-突触核蛋白纤维化蛋白质(StressMarq Biosciences Inc.,SPR-324)给药至左侧的纹状体。14～15周后,将混悬于0.5%甲基纤维素溶液中的被测化合物经口给药一日1次。对于阴性对照组,给药0.5%甲基纤维素溶液。在给药开始起4周后,采用悬挂试验评价运动机能。使小鼠抓住水平拉紧的金属丝,落下之后再使其抓住,持续进行该操作3分钟,记录落下的次数。在本试验中,可以确认特定的式(I)化合物或其盐显示出对运动障碍的改善效果。

[0505] 试验例5小鼠离体(ex vivo)IL-1β产生试验

[0506] 将混悬于0.5%甲基纤维素中的化合物以任意的用量对雄性C57BL/6J小鼠进行单次或多次经口给药,采集任意时间后的血液。将LPS以最终浓度成为50ng/mL的方式加入至血液中,于37℃培养3小时。然后,以最终浓度成为5mM的方式加入ATP,于37℃培养30分钟。

通过离心分离除去血细胞后,利用ELISA法测定IL-1β的浓度(DuoSet ELISA mouse IL-1β,R&D Systems,DY401)。

[0507] 试验例6体外(in vitro)光毒性试验

[0508] 体外光毒性试验的评价按照ICH S10:医药品的光安全性评价指南(药食审查发0521第1号),并按照OECD指南(OECD guideline for testing of chemicals 432:In vitro 3T3 NRU phototoxicity test,2019)中记载的方法进行。在本试验中,可以确认实施例1、实施例2(1)、实施例3(1)以及实施例124的化合物没有光毒性作用。

[0509] 试验例7安全性药理试验

[0510] 作为安全性药理试验,进行human Ether-a-go-go Related Gene(以下表示为hERG)通道抑制作用的评价。hERG通道抑制作用的评价使用了对Combinatorial Chemistry&High Throughput Screening,12,1,78-95(2009)所记载的方法进行了改良后的方法。在本试验中,实施例1、实施例2(1)、实施例3(1)以及实施例124的化合物显示出10μM以上的IC_{50}值。

[0511] 根据以上结果,可期待式(I)的化合物或其盐可作为安全性高的医药品而用于炎症性疾病和/或神经变性疾病等的预防和/或治疗等。

[0512] 表1所示的式(I)的化合物或其盐通过试验例1显示出抑制IL-1β的产生,另外,实施例1、实施例2(1)、实施例3(1)以及实施例124的化合物通过试验例3显示出在中枢神经系统中也具有IL-1β的产生抑制作用。此外,特定的式(I)的化合物或其盐在试验例4所记载的由α-突触核蛋白纤维诱导的α-突触核蛋白病变的小鼠模型中显示出对运动机能的改善。根据以上结果,可以强烈期待式(I)的化合物或其盐可用于炎症性疾病和/或神经变性疾病、特别是包括帕金森氏症、多系统萎缩症及路易氏体型失智症在内的α-突触核蛋白病的预防和/或治疗。

[0513] 另外,根据试验例6、7的结果显示,实施例1、实施例2(1)、实施例3(1)以及实施例124的化合物不显示出光毒性作用,hERG通道抑制作用也弱。根据以上结果,可以强烈期待实施例1、实施例2(1)、实施例3(1)以及实施例124的化合物成为安全性高的医药品。

[0514] 含有1种或2种以上的式(I)化合物或其盐作为有效成分的医药组合物可以使用本领域常用的赋形剂(即,药剂用赋形剂或药剂用载体等)并通过常用的方法来制备。

[0515] 给药可以是利用片剂、丸剂、胶囊剂、颗粒剂、散剂、液体制剂等的经口给药,或者为利用关节内、静脉内、肌肉内等的注射剂、栓剂、滴眼剂、眼软膏、经皮用液体制剂、软膏剂、经皮贴剂、经粘膜液体制剂、经粘膜贴剂、吸入剂等的非经口给药中的任意一种方式。

[0516] 作为用于经口给药的固体组合物,可使用片剂、散剂、颗粒剂等。在这样的固体组合物中,可将1种或2种以上的有效成分与至少1种惰性赋形剂混合。组合物可以根据常规方法含有惰性添加剂,例如润滑剂或崩解剂、稳定剂、溶解助剂。片剂、散剂、颗粒剂或丸剂可以根据需要用蜡、糖衣或胃溶性或者肠溶性物质的膜进行包衣。

[0517] 用于经口给药的液体组合物含有药学上可容许的乳浊剂、溶液剂、混悬剂、糖浆剂或酏剂等,且含有常用的惰性稀释剂,例如精制水或乙醇。该液体组合物除了惰性稀释剂以外,也可以含有诸如可溶化剂、湿润剂、混悬剂之类的辅助剂、甜味剂、风味剂、芳香剂、防腐剂。

[0518] 用于非经口给药的注射剂含有无菌的水性或非水性的溶液剂、混悬剂或乳浊剂。

作为水性的溶剂,包含(例如)注射用蒸馏水或生理盐水。作为非水性的溶剂,有(例如)乙醇这样的醇类。这样的组合物还可以进一步含有等渗剂、防腐剂、湿润剂、乳化剂、分散剂、稳定剂、或溶解辅助剂。它们(例如)通过细菌截留过滤器来过滤、通过配合杀菌剂或照射而无菌化。另外,它们也可以通过制造无菌固体组合物,于使用前溶解或混悬于无菌水或无菌的注射用溶剂中而使用。

[0519] 作为外用剂,包括软膏剂、硬膏剂、霜剂、胶状剂、糊剂、喷雾剂、洗剂、滴眼剂、眼软膏等。含有常用的软膏基剂、洗剂基剂、水性或非水性的液体制剂、混悬剂、乳剂等。

[0520] 吸入剂或经鼻剂等经粘膜剂可使用固体、液体、或半固体状的制剂,并根据以往公知的方法来制造。也可以适当添加(例如)公知的赋形剂、或进一步适当添加pH调节剂、防腐剂、表面活性剂、润滑剂、稳定剂或增粘剂等。给药可使用用于适当的吸入或吹送的装置。例如,可使用计量给药吸入装置等公知的装置或喷雾器,将化合物单独地或作为配方后的混合物粉末来给药,或者与药学上可容许的载体组合以溶液或悬浮液的形式来给药。干燥粉末吸入器等可单次或多次地给药用,可以使用干燥粉末或含有粉末的胶囊。或者,可为加压气溶胶喷雾等方式,其使用了适当的抛射剂,例如氯氟烷烃或二氧化碳等合适的气体。

[0521] 通常经口给药时,1天的给药量按体重约为0.001～100mg/kg是适当的,优选为0.1～30mg/kg,更优选为0.1～10mg/kg,并将该给药量1次给药或分2次～4次给药。静脉内给药时,1天的给药量按体重约为0.0001～10mg/kg是适当的,并将该给药量1天1次或分为多次给药。另外,作为经粘膜剂,按体重约为0.001～100mg/kg,以1天1次或分为多次给药。应考虑症状、年龄、性别等,根据各个情况,来适当地决定给药量。

[0522] 虽然根据给药途径、剂形、给药部位、赋形剂或添加剂的种类而不同,但是本发明的医药组合物含有0.01～100重量%、作为某一方式含有0.01～50重量%的作为有效成分的1种或其以上的式(I)化合物或其盐。

[0523] 式(I)的化合物可以与据认为上述式(I)的化合物对其显示出有效性的疾病的各种治疗剂或预防剂并用。在并用时,可以同时给药,或者分别连续给药,或按所希望的时间间隔给药。同时给药制剂可以是复方制剂,也可以分别制成制剂。

[0524] 实施例

[0525] 以下,基于实施例,进一步详细地说明式(I)的化合物的制造方法。需要说明的是,本发明不限于下述实施例中记载的化合物。另外,制造例中示出原料化合物的制法。另外,式(I)的化合物的制造方法并非仅限于以下所示的具体实施例的制造方法,式(I)的化合物也可以通过这些制造方法的组合或对于本领域技术人员而言显而易见的方法来制造。

[0526] 需要说明的是,将在以下条件下测定而得的DSC曲线的起始温度记载于下表中。DSC测定使用DSC Q2000(TA Instruments制造),在测定温度范围:25～300℃、升温速度:10℃/分钟、氮流量:50mL/分钟的条件下,使用铝制样品盘,在未盖住样品盘的状态下进行测定。DSC曲线的起始温度根据测定条件而稍有变化,因此不应该严格地解释。

[0527] 粉末X射线衍射使用Empyrean(PANalytical制造),在管球:Cu、管电流:40mA、管电压:45kV、步长宽度:0.013°、波长:1.5418Å、测定衍射角范围(2θ):2.5～40°的条件下进行测定,或者使用SmartLab(Rigaku制造),在管球:Cu、管电流:200mA、管电压:45kV、步长宽度:0.005°、波长:1.5418Å、测定衍射角范围(2θ):2.5～40°的条件下进行测定。需要说明的是,在数据的性质上,在结晶的同一性认定中,粉末X射线衍射图案的晶格间隔或整体的

图案是重要的,粉末X射线衍射中的衍射角(2θ(°))的误差范围通常为±0.2°,但是衍射角和衍射强度根据晶体生长的方向、粒子的大小、测定条件而稍有变化,因此不应该严格地解释。

[0528] 另外,在实施例、制造例以及后述表中,有时使用以下缩写。

[0529] 分别表示:PEx:制造例编号,Ex:实施例编号,PSyn:以同样的方法制造的制造例编号,Syn:以同样的方法制造的实施例编号,Str:化学结构式,DAT:物理化学数据,EI+:质量分析中的m/z值(电子离子化法EI,在没有特别说明的情况下为[M]+),ESI+:质量分析中的m/z值(离子化法ESI,在没有特别说明的情况下为[M+H]+),FAB:质量分析中的m/z值(离子化法FAB,在没有特别说明的情况下为[M+H]+),CI:质量分析中的m/z值(离子化法CI,在没有特别说明的情况下为[M+H]+)、^{1}H-NMR(400MHz、$CDCl_3$):$CDCl_3$中的^{1}H-NMR中的信号的δ值(ppm),^{1}H-NMR(500MHz、$CDCl_3$):$CDCl_3$中的^{1}H-NMR中的信号的δ值(ppm),^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):DMSO-d_6中的^{1}H-NMR中的信号的δ值(ppm),^{1}H-NMR(500MHz、DMSO-d_6):DMSO-d_6中的^{1}H-NMR中的信号的δ值(ppm),J:耦合常数,s:单峰,d:双峰,t:三重峰,q:四重峰,dd:二重二重峰,br:宽峰(例如:br s),m:多重峰,DSC^1:利用DSC测定观察到吸热峰(分解点)的温度(起始温度),DSC^2:利用DSC测定观察到吸热峰(无定形的分解点)的温度(起始温度),2θ:粉末X射线衍射中的峰的衍射角。

[0530] 在后述表中的PSyn和Syn一栏中记载了-(连字符)的是表示制造方法以文字的形式记载在制造例或实施例的项目中。

[0531] 另外,为了方便起见,将浓度mol/L表示为M。例如,1M氢氧化钠水溶液是指1mol/L的氢氧化钠水溶液。

[0532] 制造例1

[0533] 将1,4-二氯-5,6,7,8-四氢酞嗪(10.92g)、(1R,2R)-2-氨基环己-1-醇一盐酸盐(16.3g)、DIPEA(28mL)、环戊醇(55mL)的混合物在160℃搅拌2天。将反应混合物放冷至室温后,加入水/饱和氯化钠水溶液(1/1)、氯仿/甲醇(9/1),分离出有机层。用氯仿/甲醇(9/1)萃取水层,合并有机层,用无水硫酸镁进行干燥,然后将溶液在减压下浓缩。将所得到的残渣用硅胶柱色谱(氯仿/乙酸乙酯)进行纯化,从而以固体形式得到了(1R,2R)-2-[(4-氯-5,6,7,8-四氢酞嗪-1-基)氨基]环己-1-醇(8.24g)。

[0534] 制造例2

[0535] 在室温下向1,4-二氯-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪(1g)、环戊醇(5mL)的混合物中加入(1R,2R)-2-氨基环己-1-醇一盐酸盐(1.48g)、DIPEA(1.7mL),在160℃搅拌44小时。将反应混合物冷却至室温后,加入氯仿、水,在室温下搅拌10分钟。分离有机层,用无水硫酸钠进行干燥,然后将溶液浓缩。将所得到的残渣用硅胶柱色谱(己烷/乙酸乙酯)进行纯化,从而以固体形式得到了(1R,2R)-2-[(1-氯-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-4-基)氨基]环己-1-醇、(1R,2R)-2-[(4-氯-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)氨基]环己-1-醇的混合物(386mg)。

[0536] 制造例3

[0537] 将6-苄基-1,4-二氯-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]哒嗪(1.145g)、(1R,2R)-2-氨基环己-1-醇一盐酸盐(890mg)、DIPEA(2.7mL)、NMP(15mL)的混合物在160℃搅拌24小时。在反应混合物中加入(1R,2R)-2-氨基环己-1-醇一盐酸盐(420mg)、DIPEA(1.3mL),在160℃搅

拌20小时。将反应混合物放冷至室温后,加入乙酸乙酯、水,分离出有机层。用乙酸乙酯萃取水层,合并有机层,并用水/饱和氯化钠水溶液(1/1)、饱和氯化钠水溶液清洗,然后用无水硫酸镁进行干燥。将溶液在减压下浓缩,并将所得到的残渣用硅胶柱色谱(已烷/乙酸乙酯)进行纯化,从低极性侧的流份中以固体形式得到了(1R,2R)-2-[(6-苄基-1-氯-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]哒嗪-4-基)氨基]环已-1-醇(36.1mg),从高极性侧的流份中以油状物形式得到了(1R,2R)-2-[(6-苄基-4-氯-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]哒嗪-1-基)氨基]环已-1-醇(504.8mg)。

[0538] 制造例4

[0539] 在室温下向1,4-二氯-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪(1g)、环戊醇(5mL)的混合物中加入(1S,2R)-2-氨基环已-1-醇一盐酸盐(1.48g)、DIPEA(1.68mL),在160℃搅拌12小时。将反应混合物冷却至室温后,加入DIPEA(1mL),在160℃搅拌12小时。将反应混合物冷却至室温后,加入氯仿/甲醇(9/1)、水/饱和氯化钠水溶液(1/1),在室温下搅拌10分钟。分离有机层并用无水硫酸钠进行干燥。将溶液浓缩后,将所得到的残渣用硅胶柱色谱(已烷/乙酸乙酯)进行纯化,从而以固体形式得到了(1S,2R)-2-[(1-氯-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-4-基)氨基]环已-1-醇和(1S,2R)-2-[(4-氯-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)氨基]环已-1-醇的混合物(774mg)。

[0540] 制造例5

[0541] 在室温下向1,4-二氯-5,6,8,9-四氢氧杂环庚烯并[4,5-d]哒嗪(502.7mg)、环戊醇(3mL)的混合物中加入(1R,2R)-2-氨基环已-1-醇一盐酸盐(394mg)、DIPEA(0.393mL),在氩气氛下,于160℃搅拌2天。将反应混合物冷却至室温后,加入氯仿/甲醇(9/1)、饱和氯化钠水溶液/水(1/1),在室温下搅拌10分钟。分离有机层,浓缩后,将所得到的残渣用硅胶柱色谱(氯仿/乙酸乙酯)进行纯化,从而以油状物形式得到了(1R,2R)-2-[(4-氯-5,6,8,9-四氢氧杂环庚烯并[4,5-d]哒嗪-1-基)氨基]环已-1-醇(57.4mg)。

[0542] 制造例42

[0543] 在2,3-二氢吡啶并[3,4-d]哒嗪-1,4-二酮(1g)、甲醇(20mL)的混合物中加入盐酸(12M、0.6mL)、氧化铂(100mg),在氢气氛下,于室温下搅拌整夜。在反应混合物中加入甲醇(20mL)、DMF(20mL),在氩气氛下搅拌1小时。对反应混合物进行Celite(注册商标)过滤,并将滤液在减压下浓缩。在所得到的残渣中加入甲苯,在减压下进行浓缩。在所得到的固体中加入乙酸乙酯并进行研磨。滤取固体,用乙酸乙酯清洗,从而以固体形式得到了2,3,5,6,7,8-六氢吡啶并[3,4-d]哒嗪-1,4-二酮一盐酸盐(1.19g)。

[0544] 制造例43

[0545] 在2,3,5,6,7,8-六氢吡啶并[3,4-d]哒嗪-1,4-二酮一盐酸盐(800mg)、二氯甲烷(16mL)的混合物中加入DIPEA(0.250mL)、苯甲醛(0.500mL)、三乙酰氧基硼氢化钠(1.1g),在室温下搅拌整夜。在反应混合物中加入水,用氯仿/甲醇(5/1)进行萃取。将有机层用无水硫酸镁干燥后,将溶液在减压下浓缩。将所得到的残渣用硅胶柱色谱(氯仿/甲醇)进行纯化,从而以固体形式得到了6-苄基-2,3,5,6,7,8-六氢吡啶并[3,4-d]哒嗪-1,4-二酮(515mg)。

[0546] 制造例44

[0547] 将6-苄基-2,3,5,6,7,8-六氢吡啶并[3,4-d]哒嗪-1,4-二酮(100mg)、磷酰氯

(2mL)的混合物在120℃搅拌2小时。在减压下对反应混合物进行浓缩后,加入甲苯,在减压下进行浓缩。在所得到的残渣中加入氯仿(3mL),在冰冷下加入DIPEA(1mL)。在反应混合物中加入水后,用氯仿进行萃取。将有机层用无水硫酸镁干燥后,将溶液在减压下浓缩。将所得到的残渣用硅胶柱色谱(己烷/乙酸乙酯)进行纯化,从而以油状物形式得到了6-苄基-1,4-二氯-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]哒嗪(87mg)。

[0548] 制造例45

[0549] 在氮气氛下,在1,4-二氯酞嗪(720mg)、4-羟基-1λ^6-硫杂环己-1,1-二酮(540mg)、THF(14mL)的混合物中,在冰冷下加入氢化钠(55%、液体石蜡分散体、190mg),在同一温度下搅拌30分钟,然后升温至室温,搅拌3天。在反应混合物中加入水、乙酸乙酯,滤取固体,并用水、乙酸乙酯进行清洗,从而以固体形式得到了4-[(4-氯酞嗪-1-基)氧基]-1λ^6-硫杂环己-1,1-二酮(681mg)。

[0550] 制造例47

[0551] 在(1R,2R)-2-[(4-氯-5,6,7,8-四氢酞嗪-1-基)氨基]环己-1-醇(100mg)、1,4-二噁烷(3.2mL)的混合物中,加入2-[4-(二氟甲氧基)-2-(甲氧基甲氧基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(350mg)、RuPhos Pd G3(45mg)、碳酸钾(147mg)、水(0.64mL),在微波照射下,于100℃搅拌1.5小时。将反应混合物冷却至室温后,加入氯仿、水,分离出有机层。将溶液浓缩后,将所得到的残渣用硅胶柱色谱(己烷/乙酸乙酯)进行纯化,从而以固体形式得到了(1R,2R)-2-({4-[4-(二氟甲氧基)-2-(甲氧基甲氧基)苯基]-5,6,7,8-四氢酞嗪-1-基}氨基)环己-1-醇(106mg)。

[0552] 制造例48

[0553] 在氩气氛下,将(1R,2R)-2-[(6-苄基-1-氯-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]哒嗪-4-基)氨基]环己-1-醇(34mg)、[2-羟基-4-(三氟甲基)苯基]硼酸(38mg)、RuPhos Pd G3(3mg)、碳酸钾(38mg)、1,4-二噁烷(1mL)、水(0.100mL)的混合物在微波照射下于130℃搅拌60分钟。在反应混合物中加入水、氯仿,分离出有机层。用氯仿萃取水层,然后合并有机层,用无水硫酸镁进行干燥,并将溶液在减压下浓缩。将所得到的残渣用硅胶柱色谱(己烷/乙酸乙酯)进行纯化,从而以固体形式得到了2-(6-苄基-4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]哒嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚(15.6mg)。

[0554] 制造例63

[0555] 在[4-({4-[2-羟基-4-(三氟甲基)苯基]酞嗪-1-基}氧基)丁基]氨基甲酸叔丁酯(1.38g)、二氯甲烷(14mL)、三乙胺(1.21mL)的混合物中加入乙酸酐(0.330mL)、4-二甲基氨基吡啶(71mg),在室温下搅拌整夜。在反应混合物中加入水,用乙酸乙酯进行萃取。将有机层用无水硫酸镁干燥,然后将溶液在减压下浓缩。将所得到的残渣用硅胶柱色谱(己烷/乙酸乙酯)纯化后,用己烷/乙酸乙酯(4/1)洗涤所得到的固体,从而以固体形式得到了乙酸2-(4-{4-[(叔丁氧基羰基)氨基]丁氧基}酞嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酯(1.24g)。

[0556] 制造例64

[0557] 在乙酸2-(4-{4-[(叔丁氧基羰基)氨基]丁氧基}酞嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酯(1.24g)、二氯甲烷(13mL)的混合物中加入三氟乙酸(1.83mL),在室温下搅拌整夜。在反应混合物中加入1M氢氧化钠水溶液、饱和碳酸氢钠水溶液,用氯仿进行萃取。将有机层用无水硫酸镁干燥后,将溶液在减压下浓缩。将所得到的残渣用硅胶柱色谱(氯仿/甲醇/氨水)进

行纯化。将所得到的残渣与氯仿、甲醇混合,用无水硫酸镁干燥。将溶液在减压下浓缩,并用己烷/乙酸乙酯(4/1)清洗所得到的固体,从而以固体形式得到了2-[4-(4-氨基丁氧基)酞嗪-1-基]-5-(三氟甲基)苯酚(607mg)。

[0558] 制造例65

[0559] 将2-[4-(4-氨基丁氧基)酞嗪-1-基]-5-(三氟甲基)苯酚(403mg)、乙酰氯(0.075mL)、DIPEA(0.495mL)、二氯甲烷(4mL)的混合物在室温下搅拌1小时。在反应混合物中加入乙酰氯(0.075mL),在室温下搅拌1小时。在反应混合物中加入DIPEA(0.495mL)、乙酰氯(0.075mL),在室温下搅拌30分钟。在反应混合物中加入乙酰氯(0.075mL),在室温下搅拌4天。在反应混合物中加入水,用乙酸乙酯进行萃取。用饱和氯化钠水溶液清洗有机层,然后用无水硫酸镁进行干燥,并将溶液在减压下浓缩。将所得到的残渣用硅胶柱色谱(氯仿/甲醇)进行纯化,从而以固体形式得到了乙酸2-[4-(4-乙酰氨基丁氧基)酞嗪-1-基]-5-(三氟甲基)苯酯(401mg)。

[0560] 制造例67

[0561] 在氩气氛下,在1-氯-4-碘-6,7-二氢-5H-环戊烷并[d]哒嗪(500mg)、(2R)-丁-3-炔-2-醇(0.150mL)、THF(8mL)的混合物中,在冰冷下加入$PdCl_2(PPh_3)_2$(126mg)、碘化铜(I)(17mg)、二异丙基胺(0.755mL)后,升温至室温,搅拌5小时。在反应混合物中加入水、饱和氯化铵水溶液,并用氯仿进行萃取。用氯仿萃取水层,合并有机层,用无水硫酸镁进行干燥,然后将溶液在减压下浓缩。将所得到的残渣用硅胶柱色谱(氯仿/甲醇)进行纯化,从而以油状物形式得到了(2R)-4-(4-氯-6,7-二氢-5H-环戊烷并[d]哒嗪-1-基)丁-3-炔-2-醇(267mg)。

[0562] 制造例69

[0563] 在(2R)-4-(4-氯-6,7-二氢-5H-环戊烷并[d]哒嗪-1-基)丁-3-炔-2-醇(267mg)、乙醇(6mL)的混合物中加入氧化铂(67mg),在氢气氛下,于室温下搅拌1.5小时。在反应混合物中加入Celite(注册商标)并进行搅拌,然后对混合物进行Celite(注册商标)过滤,将滤液在减压下浓缩,从而以油状物形式得到了(2R)-4-(4-氯-6,7-二氢-5H-环戊烷并[d]哒嗪-1-基)丁-2-醇(260mg)。

[0564] 制造例70

[0565] 在氩气氛下,将1,4-二氯-6,7-二氢-5H-环戊烷并[d]哒嗪(1.50g)、碘化钠(3.1g)、57%氢碘酸(9mL)的混合物在微波照射下于100℃搅拌30分钟。将反应混合物冷却至室温,加入水,用乙酸乙酯进行萃取。用饱和碳酸氢钠水溶液、饱和硫代硫酸钠水溶液、饱和氯化钠水溶液清洗有机层,然后用无水硫酸镁进行干燥。将溶液在减压下浓缩,并将所得到的残渣用硅胶柱色谱(已烷/乙酸乙酯)进行纯化,从而以固体形式得到了1-氯-4-碘-6,7-二氢-5H-环戊烷并[d]哒嗪(1.9g)。

[0566] 制造例72

[0567] 在氩气氛下,将1,4-二氯-5,6,7,8-四氢酞嗪(100mg)、(3-氨基双环[1.1.1]戊烷-1-基)甲醇一盐酸盐(95mg)、醋酸钯(22mg)、(+/-)-2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘基(90mg)、碳酸铯(385mg)、1,4-二噁烷(2mL)的混合物在100℃搅拌24小时。对反应混合物进行Celite(注册商标)过滤,并将滤液在减压下浓缩。将所得到的残渣用硅胶柱色谱(氯仿/甲醇)进行纯化,从而以固体形式得到了{3-[(4-氯-5,6,7,8-四氢酞嗪-1-基)氨基]双环

[1.1.1]戊烷-1-基}甲醇(46.2mg)。

[0568] 制造例73

[0569] 在冰冷下,向叔丁基[(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)氧基]二(甲基)硅烷(1.42g)、甲苯(20mL)的混合物中加入3,6-二氯-1,2,4,5-四嗪(1g),在室温下搅拌0.5小时,并于120℃搅拌16小时。将反应混合物冷却至室温后,在减压下进行浓缩,将所得到的残渣用硅胶柱色谱(己烷/乙酸乙酯)进行纯化,从而以固体形式得到了1,4-二氯-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪(1.08g)。

[0570] 制造例74

[0571] 在氩气氛下,向叔丁基二(甲基)[(2,3,6,7-四氢氧杂环庚烯-4-基)氧基]硅烷和叔丁基二(甲基)[(2,5,6,7-四氢氧杂环庚烯-4-基)氧基]硅烷的混合物(11.67g)中加入甲苯(121mL)、3,6-二氯-1,2,4,5-四嗪(6.61g),于120℃搅拌24小时。将反应混合物冷却至室温后,使用甲醇、氯仿进行过滤。将溶液在减压下浓缩,并将所得到的残渣用硅胶柱色谱(氯仿/乙酸乙酯)进行纯化,从而以固体形式得到了1,4-二氯-5,6,8,9-四氢氧杂环庚烯并[4,5-d]哒嗪(502.7mg)。

[0572] 制造例76

[0573] 在-15℃下向2-氨基-5-环丙基苯酚(3.50g)、乙醇(50mL)的混合物中加入盐酸(12M、15.8mL),在同一温度下搅拌10分钟。在-15℃下向反应混合物中加入亚硝酸戊酯(9.6mL),在同一温度下搅拌30分钟,然后在-15℃下滴加碘化钾(50.6g)和水(50mL)的混合物,升温至室温,搅拌20小时。在反应混合物中加入乙酸乙酯,分离出有机层。用饱和硫代硫酸钠水溶液、饱和氯化钠水溶液清洗有机层,并用无水硫酸钠进行干燥。将溶液在减压下浓缩,并将所得到的残渣用硅胶柱色谱(己烷/乙酸乙酯)进行纯化,从而以油状物形式得到了5-环丙基-2-碘苯酚(5g)。

[0574] 制造例77

[0575] 在1-溴-4-(二氟甲氧基)-2-(甲氧基甲氧基)苯(920mg)、1,4-二噁烷(9.2mL)的混合物中,加入4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(1.24g)、$PdCl_2$(dppf)(238mg)、醋酸钾(957mg),在100℃搅拌3小时。将反应混合物冷却至室温后,加入$PdCl_2$(dppf)(238mg),在100℃搅拌2小时。将反应混合物冷却至室温后,加入4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(620mg),在100℃搅拌3小时。将反应混合物冷却至室温后,加入己烷,在室温下搅拌30分钟。对反应混合物进行Celite(注册商标)过滤,并将滤液在减压下浓缩,从而以油状物形式得到了2-[4-(二氟甲氧基)-2-(甲氧基甲氧基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(1.98g)。

[0576] 制造例81

[0577] 在4-溴-3-羟基苯甲醛(2.86g)、二氯甲烷(30mL)的混合物中加入DIPEA(2.93mL)、氯甲基甲醚(1.19mL),在室温下搅拌1小时。在反应混合物中加入水,分离出有机层,然后在减压下进行浓缩。将所得到的残渣用硅胶柱色谱(己烷/乙酸乙酯)进行纯化,从而以油状物形式得到了4-溴-3-(甲氧基甲氧基)苯甲醛(1.35g)。

[0578] 制造例83

[0579] 在冰冷下向4-溴-3-(甲氧基甲氧基)苯甲醛(1.35g)、二氯甲烷(20mL)的混合物中加入二乙基氨基三氟化硫(2.2mL),在同一温度下搅拌1小时,然后升温至室温,搅拌3小时。

将反应混合物加入到冰水、碳酸氢钠、氯仿的混合物中并进行搅拌。分离有机层,在减压下进行浓缩。将所得到的残渣用硅胶柱色谱(已烷/乙酸乙酯)进行纯化,从而以油状物形式得到了1-溴-4-(二氟甲基)-2-(甲氧基甲氧基)苯(1.3g)。

[0580] 制造例84

[0581] 在95℃下花费1小时将4-溴-3-(甲氧基甲氧基)苯酚(1.86g)、氯二(氟)醋酸钠(2.43g)、DMF(11mL)的混合物滴加到碳酸钾(1.65g)、DMF(7.4mL)的混合物中,在同一温度下搅拌15分钟。将反应混合物冷却至室温后,加入碳酸钾(1.65g)、氯二(氟)醋酸钠(2.43g),在95℃搅拌1小时。将反应混合物冷却至室温后,加入乙酸乙酯、水,分离出有机层。用乙酸乙酯萃取水层,并用水、饱和氯化钠水溶液清洗合并后的有机层,然后用无水硫酸钠干燥。将溶液在减压下浓缩,将所得到的残渣用硅胶柱色谱(已烷/乙酸乙酯)进行纯化,从而以油状物形式得到了1-溴-4-(二氟甲氧基)-2-(甲氧基甲氧基)苯(920mg)。

[0582] 制造例85

[0583] 在氩气氛下,将1-氯-4-碘-5,6,7,8-四氢酞嗪(500mg)、(1R,2R)-2-氨基-1-甲基环已-1-醇(270mg)、碘化铜(I)(30mg)、磷酸钾(725mg)、乙二醇(0.100mL)、1-丙醇(5mL)的混合物在90℃搅拌24小时。将反应混合物放冷至室温后,加入氯仿、饱和氯化铵水溶液,分离出有机层。用氯仿萃取水层,合并有机层,用无水硫酸镁干燥,然后将溶液在减压下浓缩。将所得到的残渣用硅胶柱色谱(氯仿/甲醇)进行纯化,从而以固体形式得到了(1R,2R)-2-[(4-氯-5,6,7,8-四氢酞嗪-1-基)氨基]-1-甲基环已-1-醇(292mg)。

[0584] 制造例86

[0585] 在氩气氛下,将1-苄基-5-[(三氟甲磺酰基)氧基]-1,2,3,6-四氢吡啶-4-羧酸乙酯(3.37g)、氰化锌(1.5g)、Pd(PPh$_3$)$_4$(1.2g)、DMF(42mL)的混合物在100℃搅拌1.5小时。放冷至室温后,向反应混合物中加入水、乙酸乙酯,分离出有机层。用乙酸乙酯萃取水层后,合并有机层,用水/饱和氯化钠水溶液(1/1)、饱和氯化钠水溶液进行清洗,并用无水硫酸镁进行干燥。将溶液在减压下浓缩,然后将所得到的残渣用硅胶柱色谱法(已烷/乙酸乙酯)进行纯化,从而以油状物形式得到了1-苄基-5-氰基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-羧酸乙酯(2.04g)。

[0586] 制造例87

[0587] 在氩气氛下,将5-[(三氟甲磺酰基)氧基]-3,6-二氢-2H-吡喃-4-羧酸乙酯(7.4g)、氰化锌(4.3g)、Pd(PPh$_3$)$_4$(2.8g)、DMF(74mL)的混合物在100℃搅拌2小时。冷却至室温后,向反应混合物中加入乙酸乙酯、水,进行Celite(注册商标)过滤。分离出2层后,用乙酸乙酯萃取水层。将合并后的有机层用水/饱和氯化钠水溶液(1/1)进行清洗,并用无水硫酸钠进行干燥。将溶液在减压下浓缩,然后将所得到的残渣用硅胶柱色谱(已烷/乙酸乙酯)进行纯化,从而以油状物形式得到了5-氰基-3,6-二氢-2H-吡喃-4-羧酸乙酯(4g)。

[0588] 制造例88

[0589] 将1-苄基-5-氰基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-羧酸乙酯(930mg)、氨(7M甲醇溶液、8mL)的混合物在冰冷下搅拌6小时。将反应混合物在冰箱中静置18小时,然后升温至室温,搅拌10分钟。将反应混合物在减压下浓缩,从而以固体形式得到了3-氨基-5-苄基-4,5,6,7-四氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-1-酮(828mg)。

[0590] 制造例89

[0591] 在冰冷下,向5-氰基-3,6-二氢-2H-吡喃-4-羧酸乙酯(4g)中加入氨(7M甲醇溶液、

44mL),在0℃搅拌3天。将反应混合物在减压下浓缩,从而以固体形式得到了3-氨基-6,7-二氢吡喃并[3,4-c]吡咯-1(4H)-酮(3.261g)。

[0592] 制造例90

[0593] 将3-氨基-5-苄基-4,5,6,7-四氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-1-酮(825mg)、(1R,2R)-2-氨基环己-1-醇一盐酸盐(530mg)、DIPEA(0.7mL)、乙腈(20mL)的混合物在70℃搅拌19小时。将反应混合物放冷至室温后,在减压下进行浓缩。将所得到的残渣用硅胶柱色谱(氯仿/甲醇)进行纯化,从而以固体形式得到了5-苄基-3-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-4,5,6,7-四氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-1-酮(1.12g)。

[0594] 制造例91

[0595] 将3-氨基-6,7-二氢吡喃并[3,4-c]吡咯-1(4H)-酮(3.26g)、(1R,2R)-2-氨基环己-1-醇一盐酸盐(3.4g)、DIPEA(5.5mL)、乙腈(70mL)的混合物在70℃搅拌18小时。将反应混合物放冷至室温后,在减压下进行浓缩。将所得到的残渣用硅胶柱色谱(氯仿/甲醇)进行纯化,从而以固体形式得到了3-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-6,7-二氢吡喃并[3,4-c]吡咯-1(4H)-酮(5.63g)。

[0596] 制造例92

[0597] 在5-苄基-3-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-4,5,6,7-四氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-1-酮(560mg)、乙醇(10mL)的混合物中加入肼一水合物(0.16mL),在室温下搅拌3天。将反应混合物在减压下浓缩,然后将所得到的残渣用硅胶柱色谱(氯仿/甲醇)进行纯化,从而以固体形式得到了6-苄基-4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]哒嗪-1-醇(201mg)。

[0598] 制造例93

[0599] 在氩气氛下,在6-苄基-4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]哒嗪-1-醇(90mg)、THF(3mL)的混合物中,在冰冷下加入氢化钠(55%、液体石蜡分散体、12mg),在同一温度下搅拌20分钟。在反应混合物中加入1,1,1-三氟-N-苯基-N-(三氟甲磺酰基)甲磺酰胺(108mg),在冰冷下搅拌1小时。在反应混合物中加入水、氯仿,分离出有机层。用氯仿萃取水层后,合并有机层,用无水硫酸镁进行干燥,并将溶液在减压下浓缩。将所得到的残渣用硅胶柱色谱(己烷/乙酸乙酯,然后氯仿/乙酸乙酯)进行纯化,从而以固体形式得到了三氟甲磺酸6-苄基-4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]哒嗪-1-基酯(40mg)。

[0600] 制造例94

[0601] 在(3R)-3-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯(2g)、二氯甲烷(5mL)的混合物中加入氢氧化钠(0.596g)、氯化苄基三乙铵(0.922g),在室温下搅拌30分钟。在反应混合物中加入1,4-二氯酞嗪(2.37g),在室温下搅拌24小时。在反应混合物中加入水、二氯甲烷,分离出有机层,然后用二氯甲烷萃取水层。用水清洗合并后的有机层,然后用无水硫酸钠进行干燥,并将溶液在减压下浓缩。将所得到的残渣用硅胶柱色谱(己烷/乙酸乙酯)进行纯化,从而以固体形式得到了(3R)-3-[(4-氯酞嗪-1-基)氧基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.960g)。

[0602] 制造例96

[0603] 在(3R)-3-[(4-氯酞嗪-1-基)氧基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(960mg)、二氯甲烷(10mL)的混合物中加入氯化氢1,4-二噁烷溶液(4M、10mL),在室温下搅拌16小时。将反应混合物在

减压下浓缩,然后在所得到的固体中加入二乙醚并进行研磨。滤取固体,从而以固体形式得到了1-氯-4-{[(3R)-哌啶-3-基]氧基}酞嗪一盐酸盐(850mg)。

[0604] 制造例97

[0605] 在1-氯-4-{[(3R)-哌啶-3-基]氧基}酞嗪一盐酸盐(100mg)、二氯甲烷(2mL)的混合物中加入三乙胺(0.26mL),在室温下搅拌30分钟,加入乙酰氯(0.04mL),在同一温度下搅拌2小时。在反应混合物中加入水、乙酸乙酯,分离出有机层,然后用乙酸乙酯萃取水层。用饱和氯化钠水溶液清洗合并后的有机层,并用无水硫酸钠进行干燥,然后将溶液在减压下浓缩(作为混合物A)。在1-氯-4-{[(3R)-哌啶-3-基]氧基}酞嗪一盐酸盐(300mg)、二氯甲烷(10mL)的混合物中加入三乙胺(0.70mL),在室温下搅拌30分钟,加入乙酰氯(0.10mL),在同一温度下搅拌2小时。在反应混合物中加入水、乙酸乙酯,分离出有机层,然后用乙酸乙酯萃取水层。用饱和氯化钠水溶液清洗合并后的有机层,并用无水硫酸钠进行干燥,然后将溶液在减压下浓缩(作为混合物B)。将混合物A和混合物B合并,用硅胶柱色谱(已烷/乙酸乙酯)进行纯化,从而得到了1-{(3R)-3-[(4-氯酞嗪-1-基)氧基]哌啶-1-基}乙-1-酮(280mg)。

[0606] 制造例98

[0607] 在冰冷下向氧杂环庚-4-酮(5g)、二乙醚(50mL)的混合物中加入三乙胺(6.3mL),然后加入三氟甲磺酸叔丁基二(甲基)甲硅烷酯(12.3mL),在同一温度下搅拌10分钟。在反应混合物中加入三乙胺(1.4mL),在冰冷下搅拌1.5小时。在反应混合物中加入己烷、水,分离出有机层。用饱和氯化钠水溶液清洗有机层,并用无水硫酸钠进行干燥。对溶液进行浓缩,从而以油状物形式得到了叔丁基二(甲基)[(2,3,6,7-四氢氧杂环庚烯-4-基)氧基]硅烷和叔丁基二(甲基)[(2,5,6,7-四氢氧杂环庚烯-4-基)氧基]硅烷的混合物(11.7g)。

[0608] 制造例99

[0609] 在3-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-6,7-二氢吡喃并[3,4-c]吡咯-1(4H)-酮(500mg)、2-丙醇(20mL)的混合物中加入肼一水合物(0.300mL),在室温下搅拌20小时。将反应混合物在减压下浓缩,然后将所得到的残渣用硅胶柱色谱(氯仿/甲醇)进行纯化,从而以固体形式得到了(1R,2R)-2-[(1-氨基-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-4-基)氨基]环己-1-醇(200mg)。

[0610] 制造例100

[0611] 在氩气氛下,向(1R,2R)-2-[(1-氨基-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-4-基)氨基]环己-1-醇(198mg)、氯化铜(I)(75mg)、盐酸(12M、2.5mL)的混合物中,在冰冷下加入亚硝酸钠(80mg),在同一温度下搅拌1小时。在冰冷下向反应混合物中加入二氯甲烷(10mL)、水、三乙胺(4.2mL)并搅拌。对反应混合物进行Celite(注册商标)过滤,并用二氯甲烷/甲醇(10/1)进行清洗。分离出有机层,用二氯甲烷萃取水层。将合并后的有机层用无水硫酸镁进行干燥,并将溶液在减压下浓缩。将所得到的残渣用硅胶柱色谱(氯仿/甲醇)进行纯化,从而以固体形式得到了(1R,2R)-2-[(1-氯-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-4-基)氨基]环己-1-醇(170mg)。

[0612] 制造例101

[0613] 将2-(6-苄基-4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]哒嗪-1-基-5-(三氟甲基)苯酚(131.6mg)、10%钯负载碳(含水51%、84.5mg)、甲醇(3mL)的混合物在氢气氛下于室温搅拌4小时。在反应混合物中加入氯仿,进行Celite(注册商标)过

滤,然后将滤液在减压下浓缩,从而以固体形式得到了2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]哒嗪-1-基-5-(三氟甲基)苯酚(89.3mg)。

[0614] 制造例102

[0615] 在室温下向环丁酮(0.640g)、二氯甲烷(25mL)的混合物中加入[(3R)-哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯(1.524g)、三乙酰氧基硼氢化钠(2.416g),在室温下搅拌5小时。将反应混合物注入到饱和碳酸氢钠水溶液中,用二氯甲烷进行萃取。用无水硫酸钠干燥有机层,并在减压下进行浓缩。将所得到的残渣用硅胶柱色谱(二氯甲烷/甲醇)进行纯化,从而以固体形式得到了[(3R)-1-环丁基哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯(1.940g)。

[0616] 制造例103

[0617] 在室温搅拌下,向[(3R)-1-环丁基哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯(225mg)、二氯甲烷(1.8mL)的混合物中加入氯化氢1,4-二噁烷溶液(4M、1.8mL),然后在室温下搅拌3小时。将反应混合物在减压下浓缩,从而以固体形式得到了(3R)-1-环丁基哌啶-3-胺二盐酸盐(250mg)。

[0618] 制造例104

[0619] (1R,2R)-N^1-(1-氯-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-4-基)环己-1,2-二胺和(1R,2R)-N^1-(4-氯-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)环己-1,2-二胺的混合物(393mg)中加入二氯甲烷(14mL)、三乙胺(0.23mL)、二碳酸二叔丁酯(0.34mL),在室温下搅拌1.5小时。在反应混合物中加入水,用二氯甲烷进行萃取。用无水硫酸钠干燥有机层,在减压下进行浓缩。将所得到的残渣用硅胶柱色谱(己烷/乙酸乙酯)进行纯化,从而以固体形式得到了{(1R,2R)-2-[(1-氯-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-4-基)氨基]环己基}氨基甲酸叔丁酯和{(1R,2R)-2-[(4-氯-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)氨基]环己基}氨基甲酸叔丁酯的混合物(352mg)。

[0620] 制造例105

[0621] 在室温搅拌下,向1,4-二氯-6-(三苯基甲基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]哒嗪(1.569g)、二氯甲烷(18mL)的混合物中加入氯化氢1,4-二噁烷溶液(4M、6mL),然后在室温下搅拌18.5小时。过滤反应混合物,用二乙醚清洗过滤后的固体,然后在减压下进行干燥,从而得到了1,4-二氯-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]哒嗪一盐酸盐(770mg)。

[0622] 制造例106

[0623] 在冰冷搅拌下,向1,4-二氯-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]哒嗪一盐酸盐(765mg)、二氯甲烷(23mL)的混合物中加入三乙胺(1.4mL)、二碳酸二叔丁酯(1.2mL),在自然升温至室温的同时搅拌17小时。将反应混合物注入水中,用二氯甲烷进行萃取。用无水硫酸钠干燥有机层,在减压下进行浓缩。在所得到的固体中加入二乙醚并进行研磨。滤取析出的固体,在减压下进行干燥,从而以固体形式得到了1,4-二氯-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]哒嗪-6-羧酸叔丁酯(788mg)。将滤液在减压下浓缩而得的残渣用硅胶柱色谱(己烷/乙酸乙酯)进行纯化,从而以固体形式得到了1,4-二氯-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]哒嗪-6-羧酸叔丁酯(142mg)。

[0624] 制造例114

[0625] 将1,4-二氯-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪(700mg)和(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.4g)的混合物在120℃搅拌24小时。放冷至室温后,将混合物用硅胶柱色谱(己

烷/乙酸乙酯)进行纯化,从而以固体形式得到了(3R)-3-[(1-氯-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-4-基)氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯和(3R)-3-[(4-氯-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯的混合物(481mg)。

[0626] 制造例116

[0627] 将1,4-二氯-5,7-二氢噻吩并[3,4-d]哒嗪(384mg)、(1R,2R)-2-氨基环己-1-醇(426mg)、DIPEA(0.77mL)、环戊醇(7.4mL)的混合物在氩气氛下于145～155℃搅拌18.5小时。将反应混合物冷却至室温,然后加入水、饱和氯化钠水溶液,用乙酸乙酯进行萃取。用无水硫酸钠干燥有机层,在减压下进行浓缩。将所得到的残渣用硅胶柱色谱(己烷/乙酸乙酯)进行纯化,从而以固体形式得到了(1R,2R)-2-[(4-氯-5,7-二氢噻吩并[3,4-d]哒嗪-1-基)氨基]环己-1-醇(236mg)。

[0628] 制造例120

[0629] 将1,4-二氯-5,7-二氢呋喃并[3,4-d]哒嗪(500mg)、(1S,3R)-3-氨基环己-1-醇一盐酸盐(795mg)、DIPEA(1.8mL)、环戊醇(5mL)的混合物在120～130℃搅拌22小时。将反应混合物冷却至室温后,注入水中,用乙酸乙酯进行萃取。用饱和氯化钠水溶液清洗有机层,然后用无水硫酸钠进行干燥,在减压下进行浓缩。将所得到的残渣用硅胶柱色谱(己烷/乙酸乙酯,然后乙酸乙酯/甲醇)进行纯化,从而以固体形式得到了(1S,3R)-3-[(4-氯-5,7-二氢呋喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)氨基]环己-1-醇(556mg)。

[0630] 制造例122

[0631] 将2,3,5,7-四氢噻吩并[3,4-d]哒嗪-1,4-二酮(78mg)、三氯氧化磷(1mL)的混合物在98～100℃搅拌2.5小时。将反应混合物冷却至室温后,注入冰水中,用冰水和二氯甲烷进行清洗。在室温搅拌下,滴加饱和碳酸氢钠水溶液以使pH约为8,用二氯甲烷进行萃取。用无水硫酸钠干燥有机层,在减压下进行浓缩,从而以固体形式得到了1,4-二氯-5,7-二氢噻吩并[3,4-d]哒嗪(92mg)。

[0632] 制造例128

[0633] 将(3R)-3-[(1-氯-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-4-基)氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯和(3R)-3-[(4-氯-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯的混合物(478mg)、2-[4-(二氟甲氧基)-2-(甲氧基甲氧基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(680mg)、RuPhos Pd G3(163mg)、碳酸钾(450mg)、1,4-二噁烷(10mL)、水(2mL)的混合物在100℃搅拌4小时。放冷至室温后,在混合物中加入水,用乙酸乙酯进行萃取。用饱和氯化钠水溶液清洗有机层,然后用无水硫酸镁进行干燥。将溶液在减压下浓缩,然后将所得到的残渣用硅胶柱色谱(己烷/乙酸乙酯)进行纯化,从而分别以固体形式得到了(3R)-3-({1-[4-(二氟甲氧基)-2-(甲氧基甲氧基)苯基]-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-4-基}氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(150mg)和(3R)-3-({4-[4-(二氟甲氧基)-2-(甲氧基甲氧基)苯基]-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基}氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(200mg)。

[0634] 制造例134

[0635] 在氩气氛下,将(1S,3R)-3-[(4-氯-5,7-二氢呋喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)氨基]环己-1-醇(155mg)、2-[4-(二氟甲基)-2-(甲氧基甲氧基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(361mg)、$PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$(94mg)、碳酸钾(159mg)、1,4-二噁烷(6mL)、水

(1.4mL)的混合物在90～110℃搅拌20小时。将反应混合物冷却至室温,注入水中,然后进行Celite(注册商标)过滤,用乙酸乙酯萃取滤液。用饱和氯化钠水溶液清洗有机层,然后用无水硫酸钠干燥,在减压下进行浓缩。将所得到的残渣用硅胶柱色谱(已烷/乙酸乙酯,然后乙酸乙酯/甲醇)进行纯化,从而以固体形式得到了(1S,3R)-3-({4-[4-(二氟甲基)-2-(甲氧基甲氧基)苯基]-5,7-二氢呋喃并[3,4-d]哒嗪-1-基}氨基)环己-1-醇(128mg)。

[0636] 制造例144

[0637] 通过与制造例74同样的反应,以固体形式得到了作为副产物的1,4-二氯-5,7,8,9-四氢氧杂环庚烯并[3,4-d]哒嗪。

[0638] 制造例152

[0639] 在冰冷下,向4-{[(1R,2S)-2-{[叔丁基二(甲基)甲硅烷基]氧基}环己基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-醇(261mg)、2,6-卢剔啶(0.16mL)、二氯甲烷(6mL)的混合物中加入三氟甲磺酸酐(0.17mL),在同一温度下搅拌1.5小时。在反应混合物中加入二氯甲烷、水并进行搅拌,然后分离出两层。用二氯甲烷萃取水层,并用无水硫酸镁干燥合并后的有机层。将溶液在减压下浓缩,然后将所得到的残渣用硅胶柱色谱(已烷/乙酸乙酯)进行纯化,从而以固体形式得到了三氟甲磺酸4-{[(1R,2S)-2-{[叔丁基二(甲基)甲硅烷基]氧基}环己基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基酯(311mg)。

[0640] 制造例154

[0641] 在氩气氛下,在-30℃搅拌下,向5,5-二甲基-4-氧代硫杂环戊烷-3-羧酸乙酯(16.169g)、DIPEA(15.3mL)、二氯甲烷(80mL)的混合物中边滴边加入三氟甲磺酸酐(14.1mL),然后将反应混合物在-45～-15℃搅拌1小时。在反应混合物中加入水,升温至室温,然后用二氯甲烷进行萃取。用无水硫酸钠干燥有机层,在减压下进行浓缩。将所得到的残渣用硅胶柱色谱(已烷/乙酸乙酯)进行纯化,从而以油状物形式得到了5,5-二甲基-4-[(三氟甲磺酰基)氧基]-2,5-二氢噻吩-3-羧酸乙酯(17.559g)。

[0642] 制造例159

[0643] 在冰冷下,向(1S,2R)-2-氨基环己-1-醇一盐酸盐(608mg)、二氯甲烷(8mL)、2,6-卢剔啶(1.1mL)的混合物中加入三氟甲磺酸叔丁基二甲基甲硅烷酯(1.2mL),在同一温度下搅拌1小时,在室温下搅拌3小时。在室温下向所得的混合物中加入2,6-卢剔啶(0.16mL)、三氟甲磺酸叔丁基二甲基甲硅烷酯(0.3mL),在同一温度下搅拌20小时。在反应混合物中加入二氯甲烷和饱和碳酸氢钠水溶液并搅拌,然后分离出两层。用二氯甲烷萃取水层,并用无水硫酸镁干燥合并后的有机层。将溶液在减压下浓缩,然后将所得到的残渣用硅胶柱色谱(氯仿/甲醇)进行纯化,从而以油状物形式得到了(1R,2S)-2-{[叔丁基二(甲基)甲硅烷基]氧基}环己烷-1-胺(445mg)。

[0644] 制造例160

[0645] 在室温下,向(3R)-3-({1-[4-(二氟甲氧基)-2-(甲氧基甲氧基)苯基]-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-4-基}氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(150mg)和甲醇(3mL)的混合物中加入盐酸(12M、0.5mL),在60℃搅拌1小时。放冷至室温后,将反应混合物在减压下浓缩。在所得到的残渣中加入氯仿/甲醇(9/1)和碱性硅胶,在减压下进行浓缩。将所得到的残渣用硅胶柱色谱(碱性二氧化硅、氯仿/甲醇)进行纯化,从而以固体形式得到了5-(二氟甲氧基)-2-(4-{[(3R)-哌啶-3-基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)苯酚

(102mg)。

[0646] 制造例162

[0647] 将(1R,2R)-2-[(1-氯-5,7,8,9-四氢氧杂环庚烯并[3,4-d]哒嗪-4-基)氨基]环己-1-醇和(1R,2R)-2-[(4-氯-5,7,8,9-四氢氧杂环庚烯并[3,4-d]哒嗪-1-基)氨基]环己-1-醇的混合物(113mg)用反相制备HPLC分离(ODS柱、0.1%甲酸/甲醇)进行纯化,从而以油状物形式得到了(1R,2R)-2-[(1-氯-5,7,8,9-四氢氧杂环庚烯并[3,4-d]哒嗪-4-基)氨基]环己-1-醇(62.4mg)。

[0648] 制造例163

[0649] 在25℃下向1-氯-N-[(3R)-哌啶-3-基]-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-4-胺二盐酸盐(110mg)和DMF(6mL)的混合物中加入碳酸钾(197.99mg)和碘甲烷(58.10mg),在同一温度下搅拌16小时。将反应混合物加入水中,用乙酸乙酯进行萃取。用饱和氯化钠水溶液清洗有机层,然后用无水硫酸钠干燥,将溶液在减压下浓缩,从而以油状物形式得到了1-氯-N-[(3R)-1-甲基哌啶-3-基]-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-4-胺(110mg)。

[0650] 制造例164

[0651] 在0℃下向3-环丙基苯酚(20g)和氯仿(200mL)的混合物中加入N-溴代琥珀酰亚胺(23.88g),于15℃搅拌16小时。在减压下对反应混合物进行浓缩,并用硅胶柱色谱(石油醚)进行纯化,从而以油状物形式得到了2-溴-5-环丙基苯酚(7.7g)。

[0652] 制造例165

[0653] 将2,5-二氢噻吩-3,4-二甲酰肼(127mg)、10%硫酸(8mL)的混合物在115~120℃下搅拌1小时。将反应混合物冷却至室温后过滤。用水清洗过滤后的固体,干燥,从而以固体形式得到了2,3,5,7-四氢噻吩并[3,4-d]哒嗪-1,4-二酮(94mg)。

[0654] 制造例166

[0655] 在将4,6-二氢-1H,3H-噻吩并[3,4-c]呋喃-1,3-二酮(308mg)、肼一水合物(0.96mL)、2-丙醇(20mL)的混合物于100℃加热回流的同时搅拌14.5小时。将反应混合物冷却至室温并过滤。用2-丙醇清洗滤取后的固体后,干燥,从而以固体形式得到了2,5-二氢噻吩-3,4-二甲酰肼(246mg)。

[0656] 制造例167

[0657] 将2-[4-(乙氧基羰基)-2,2-二甲基-2,5-二氢噻吩-3-羰基]肼-1-羧酸叔丁酯(6.259g)、氯化氢1,4-二噁烷溶液(4M、9.1mL)、乙酸乙酯(90mL)的混合物在60~67℃下搅拌19小时。将反应混合物冷却至室温并过滤。用乙酸乙酯清洗滤取后的固体,干燥,从而以固体形式得到了5,5-二甲基-2,3,5,7-四氢噻吩并[3,4-d]哒嗪-1,4-二酮(2.717g)。

[0658] 制造例168

[0659] 将4-(乙氧基羰基)-2,2-二甲基-2,5-二氢噻吩-3-羧酸(5.095g)、肼基甲酸叔丁酯(3.509g)、HATU(10.095g)、DIPEA(7.73mL)、DMF(110mL)的混合物在室温下搅拌2.5小时。在反应混合物中加入水,用二乙醚进行萃取。用水、饱和氯化钠水溶液清洗有机层,用无水硫酸钠进行干燥,并在减压下进行浓缩。将所得到的残渣用硅胶柱色谱(已烷/乙酸乙酯)进行纯化,从而以油状物形式得到了2-[4-(乙氧基羰基)-2,2-二甲基-2,5-二氢噻吩-3-羰基]肼-1-羧酸叔丁酯(6.259g)。

[0660] 制造例169

[0661] 在氩气氛下,将5,5-二甲基-4-[(三氟甲磺酰基)氧基]-2,5-二氢噻吩-3-羧酸乙酯(15.556g)、甲酸钠(9.493g)、醋酸酐(8.8mL)、DIPEA(16.3mL)、氯化锂(5.917g)、醋酸钯(1.045g)、DMF(230mL)的混合物在室温下搅拌17小时。过滤反应混合物,向滤液中加入10%盐酸以使pH约为1,然后用乙酸乙酯进行萃取。用饱和氯化钠水溶液清洗有机层,用无水硫酸钠进行干燥,并在减压下进行浓缩。将所得到的残渣用硅胶柱色谱(二氯甲烷/甲醇)进行纯化。在所得到的纯化物中加入饱和碳酸氢钠水溶液,在室温下搅拌以使pH约为8,然后用乙酸乙酯进行清洗。在室温搅拌下,在水层中加入10%盐酸以使pH约为1,然后用乙酸乙酯进行萃取。用饱和氯化钠水溶液清洗有机层,用无水硫酸钠进行干燥,然后在减压下进行浓缩,从而以油状物形式得到了4-(乙氧基羰基)-2,2-二甲基-2,5-二氢噻吩-3-羧酸(9.659g)。

[0662] 实施例1

[0663] 在氩气氛下,将(1R,2R)-2-[(4-氯-5,6,7,8-四氢酞嗪-1-基)氨基]环己-1-醇(4.4g)、[2-羟基-4-(三氟甲基)苯基]硼酸(4.5g),RuPhos Pd G3(1.3g)、碳酸钾(5.4g)、1,4-二噁烷(40mL)、水(8mL)的混合物在100℃搅拌2小时。在反应混合物中加入[2-羟基-4-(三氟甲基)苯基]硼酸(965mg)、RuPhos Pd G3(260mg),在100℃搅拌3小时。在反应混合物中加入[2-羟基-4-(三氟甲基)苯基]硼酸(965mg)、RuPhos Pd G3(260mg),在100℃搅拌19小时。将反应混合物放冷至室温后,加入水、氯仿,分离出有机层。用氯仿萃取水层,并用饱和氯化钠水溶液清洗合并后的有机层,然后用无水硫酸镁进行干燥。将溶液在减压下浓缩,然后将所得到的残渣用硅胶柱色谱(碱性和中性硅胶、氯仿/甲醇)进行纯化。在所得到的纯化物中加入乙酸乙酯(10mL)、己烷(50mL),在室温下搅拌18小时。滤取固体,从而以固体形式得到了2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-5,6,7,8-四氢酞嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚(3.97g)。

[0664] 实施例2

[0665] 在(1R,2R)-2-[(1-氯-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-4-基)氨基]环己-1-醇和(1R,2R)-2-[(4-氯-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)氨基]环己-1-醇的混合物(386mg)中,加入1,4-二噁烷(12mL)、[2-羟基-4-(三氟甲基)苯基]硼酸(562mg),RuPhos Pd G3(171mg)、碳酸钾(563mg)、水(2.5mL),在微波照射下,于100℃搅拌1.5小时。将反应混合物冷却至室温后,加入氯仿/甲醇(9/1)、水,分离出有机层。将有机层浓缩,然后将所得到的残渣用硅胶柱色谱(使用中性硅胶、氯仿/乙酸乙酯,然后,使用碱性硅胶、氯仿/甲醇)进行纯化。在所得到的两种纯化物中分别加入二乙醚(3mL)、己烷(12mL),搅拌15分钟。滤取固体,分别以固体形式,从低极性侧的流份中得到了2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚(108mg),从高极性侧的流份中得到了2-(1-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-4-基-5-(三氟甲基)苯酚(172mg)。

[0666] 实施例3

[0667] 在(1R,2R)-2-[(1-氯-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-4-基)氨基]环己-1-醇和(1R,2R)-2-[(4-氯-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)氨基]环己-1-醇的混合物(440mg)中,加入1,4-二噁烷(14mL)、[2-羟基-4-(三氟甲氧基)苯基]硼酸(690mg),RuPhos Pd G3(195mg)、碳酸钾(643mg)、水(2.9mL),在微波照射下,于100℃搅拌1.5小时。将反应混

合物冷却至室温后,加入氯仿/甲醇(9/1)、水,分离出有机层。将有机层浓缩,然后将所得到的残渣用硅胶柱色谱(使用中性硅胶、己烷/乙酸乙酯,然后,使用碱性硅胶、氯仿/甲醇)进行纯化。在所得到的两种纯化物中分别加入二乙醚(2mL)、己烷(8mL),搅拌30分钟。滤取固体,分别以固体形式,由低极性侧的流分中得到了2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)-5-(三氟甲氧基)苯酚(124mg),由高极性侧的流分中得到了2-(1-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-4-基)-5-(三氟甲氧基)苯酚(242mg)。

[0668] 实施例4

[0669] 在(1S,2R)-2-[(1-氯-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-4-基)氨基]环己-1-醇和(1S,2R)-2-[(4-氯-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)氨基]环己-1-醇的混合物(380mg)中,加入1,4-二噁烷(12.2mL)、[2-羟基-4-(三氟甲基)苯基]硼酸(553mg)、RuPhos Pd G3(168mg)、碳酸钾(555mg)、水(2.4mL),在微波照射下,于100℃搅拌1.5小时。将反应混合物冷却至室温后,加入氯仿/甲醇(9/1)、水,分离出有机层。将有机层浓缩,然后将所得到的残渣用硅胶柱色谱(使用中性硅胶、氯仿/乙酸乙酯,然后,使用碱性硅胶、氯仿/甲醇)进行纯化。在所得到的两种纯化物中分别加入二乙醚(2mL)、己烷(6mL),搅拌1小时。滤取固体,分别以固体形式,从低极性侧的流分中得到了2-(4-{[(1R,2S)-2-羟基环己基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚(93mg),从高极性侧的流分中得到了2-(1-{[(1R,2S)-2-羟基环己基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-4-基-5-(三氟甲基)苯酚(103mg)。

[0670] 实施例5

[0671] 在氩气氛下,在(1R,2R)-2-[(4-氯-5,6,8,9-四氢氧杂环庚烯并[4,5-d]哒嗪-1-基)氨基]环己-1-醇(57.4mg)、[2-羟基-4-(三氟甲基)苯基]硼酸(59.8mg)、碳酸钾(80mg)、1,4-二噁烷(2.4mL)、水(0.600mL)的混合物中,加入RuPhos Pd G3(17mg),在100℃搅拌3小时。在反应混合物中加入RuPhos Pd G3(16mg),在100℃搅拌1小时,然后加入RuPhos Pd G3(17.7mg)、1,4-二噁烷(0.800mL)、水(0.200mL),在100℃搅拌6小时。将反应混合物冷却至室温后,加入氯仿/甲醇(9/1)、饱和氯化钠水溶液、水,在室温下搅拌10分钟。分离出有机层,进行浓缩,然后将所得到的残渣用硅胶柱色谱(使用中性硅胶、氯仿/乙酸乙酯,然后,使用碱性硅胶、氯仿/甲醇)进行纯化,从而以固体形式得到了2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-5,6,8,9-四氢氧杂环庚烯并[4,5-d]哒嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚(9.1mg)。

[0672] 实施例70

[0673] 在氩气氛下,将(1R,2R)-2-[(1-氯-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-4-基)氨基]环己-1-醇(150mg)、(4-氯-2羟基苯基)硼酸(120mg)、RuPhos Pd G3(46mg)、碳酸钾(150mg)、1,4-二噁烷(4mL)、水(0.5mL)的混合物在100℃搅拌5小时。在反应混合物中加入(4-氯-2羟基苯基)硼酸(120mg)、RuPhos Pd G3(22mg),在100℃搅拌8小时。将反应混合物放冷至室温后,加入碱性硅胶,在减压下进行浓缩。将所得到的残渣用硅胶柱色谱(使用碱性硅胶、氯仿/甲醇,然后,使用中性硅胶、氯仿/甲醇)进行纯化,得到固体。在所得到的固体中加入己烷/乙酸乙酯(10/1),滤取固体,从而以固体形式得到了5-氯-2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)苯酚(25.2mg)。

[0674] 实施例73

[0675] 将2-(6-苄基-4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]哒嗪-1-基-5-(三氟甲基)苯酚(14mg)、甲醛(37％水溶液、0.020mL)、10％钯负载碳(含水50％、10mg)、甲醇(1mL)的混合物在氢气氛下于室温搅拌24小时。在反应混合物中加入氯仿,进行Celite(注册商标)过滤,将滤液在减压下浓缩。将所得到的残渣用硅胶柱色谱(氯仿/甲醇)进行纯化,从而以固体形式得到了2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-6-甲基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]哒嗪-1-基-5-(三氟甲基)苯酚(5.6mg)。

[0676] 实施例79

[0677] 在(2R)-1-({6-苄基-1-[2,4-双(三氟甲基)苯基]-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]哒嗪-4-基}氨基)丙-2-醇(30mg)、甲醇(1mL)的混合物中加入10％钯负载碳(含水50％、6mg),在氢气氛下于室温下搅拌8小时。对反应混合物进行Celite(注册商标)过滤,并将滤液在减压下浓缩。在所得到的残渣和二氯甲烷(1mL)的混合物中,在冰冷下加入三乙胺(0.020ml)、乙酰氯(6mg),在同一温度下搅拌2小时。在反应混合物中加入水,用氯仿进行萃取。用无水硫酸镁干燥有机层,将溶液在减压下浓缩。将所得到的残渣用硅胶柱色谱(氯仿/甲醇)进行纯化,从而以固体形式得到了1-{1-[2,4-双(三氟甲基)苯基]-4-{[(2R)-2-羟丙基]氨基}-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]哒嗪-6(5H)-基}乙-1-酮(18mg)。

[0678] 实施例80

[0679] 在(2R)-1-({6-苄基-1-[2,4-双(三氟甲基)苯基]-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]哒嗪-4-基}氨基)丙-2-醇(30mg)、甲醇(1mL)的混合物中加入10％钯负载碳(含水50％、6mg),在氢气氛下于室温搅拌8小时。对反应混合物进行Celite(注册商标)过滤,并将滤液在减压下浓缩。在所得到的残渣和二氯甲烷(1mL)的混合物中,在冰冷下加入三乙胺(0.020mL)、甲磺酰氯(8mg),在同一温度下搅拌30分钟。在反应混合物中加入水,用氯仿进行萃取。用无水硫酸镁干燥有机层,并将溶液在减压下浓缩。将所得到的残渣用硅胶柱色谱(氯仿/甲醇)进行纯化,从而以固体形式得到了(2R)-1-({1-[2,4-双(三氟甲基)苯基]-6-(甲磺酰基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]哒嗪-4-基}氨基)丙-2-醇(15mg)。

[0680] 实施例81

[0681] 在乙酸2-[4-(4-乙酰胺基丁氧基)酞嗪-1-基]-5-(三氟甲基)苯酯(398mg)、甲醇(8mL)的混合物中加入氢氧化钠水溶液(1M、1.73mL),在室温下搅拌3小时。在反应混合物中加入盐酸(1M、1.73mL)、水,用氯仿/2-丙醇(4/1)进行萃取。用饱和氯化钠水溶液清洗有机层,并用无水硫酸镁进行干燥。将溶液在减压下浓缩后,用乙酸乙酯清洗所得到的固体,从而以固体形式得到了N-[4-({4-[2-羟基-4-(三氟甲基)苯基]酞嗪-1-基}氧基)丁基]乙酰胺(309mg)。

[0682] 实施例82

[0683] 在0℃下向[(1R,2R)-2-({4-[2-羟基-4-(三氟甲基)苯基]酞嗪-1-基}氨基)环己基]氨基甲酸叔丁酯(0.440g)、1,4-二噁烷(10mL)的混合物中加入氯化氢1,4-二噁烷溶液(4M、4mL),升温至室温,搅拌4小时。在5℃下向反应混合物中加入氯化氢1,4-二噁烷溶液(4M、4mL),在同一温度下搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩,用二乙醚清洗所得到的固体,从而以固体形式得到了2-(4-{[(1R,2R)-2-氨基环己基]氨基}酞嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚二盐酸盐(0.375g)。

[0684] 实施例83

[0685] 在(1R,2R)-2-({4-[-4-(二氟甲氧基)-2-(甲氧基甲氧基)苯基]-5,6,7,8-四氢酞嗪-1-基}氨基)环己-1-醇(106mg)、甲醇(1.1mL)的混合物中加入盐酸(12M、0.060mL),在60℃下搅拌10小时。在反应混合物中加入乙酸乙酯、饱和碳酸氢钠水溶液,分离出有机层,然后用乙酸乙酯萃取水层。用水、饱和氯化钠水溶液清洗合并后的有机层,并用无水硫酸钠进行干燥。对溶液进行浓缩,将所得到的残渣用硅胶柱色谱(使用中性硅胶、己烷/乙酸乙酯,然后,使用碱性硅胶、氯仿/甲醇)进行纯化。在所得到的固体中加入二乙醚(1mL)、己烷(3mL),搅拌15分钟后,滤取固体,从而以固体形式得到了5-(二氟甲氧基)-2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-5,6,7,8-四氢酞嗪-1-基)苯酚(62mg)。

[0686] 实施例88

[0687] 在氩气氛下,向(1R,2R)-2-[(1-氯-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-4-基)氨基]环己-1-醇(162mg)、1,4-二噁烷(2mL)、水(0.500mL)的混合物中加入碳酸钾(159mg)、2-[4-(二氟甲氧基)-2-(甲氧基甲氧基)苯基]-4,4,5,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(564mg)、RuPhos Pd G3(49.3mg),在100℃下搅拌1.5小时。将反应混合物冷却至室温,加入甲醇(2mL)、盐酸(12M、0.590mL),在60℃下搅拌2小时。将反应混合物冷却至室温后,加入碱性硅胶并进行浓缩。将所得到的残渣用硅胶柱色谱(使用碱性硅胶、氯仿/甲醇,然后,使用中性硅胶、氯仿/甲醇)进行纯化。在所得到的残渣中加入乙酸乙酯、二异丙基醚,进行超声处理后,滤取固体,从而以固体形式得到了5-(二氟甲氧基)-2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)苯酚(46.3mg)。

[0688] 实施例90

[0689] 在冰冷下,向4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-1-[2-羟基-4-(三氟甲基)苯基]-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]哒嗪-6(5H)-羧酸叔丁酯(171mg)、二氯甲烷(2.6mL)的混合物中加入氯化氢1,4-二噁烷溶液(4M、0.84mL),在室温下搅拌6小时。将反应混合物在减压下浓缩,从而以固体形式得到了2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]哒嗪-1-基)-5(三氟甲基)苯酚二盐酸盐(162mg)。

[0690] 实施例92

[0691] 在氩气氛下,在2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]哒嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚(46.7mg)、二氯甲烷(2mL)、THF(1mL)的混合物中,在冰冷下加入乙酰氯(0.041mL)、吡啶(0.010mL),在同一温度下搅拌1小时。将反应混合物升温至室温,加入氢氧化钠水溶液(1M、1mL),在同一温度下搅拌7小时。将反应混合物冰冷,加入盐酸(1M、1mL),然后升温至室温,加入氯仿,在同一温度下搅拌10分钟。分离有机层,并进行浓缩。将所得到的残渣用硅胶柱色谱(氯仿/甲醇)进行纯化,从而以固体形式得到了1-[4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-1-[2-羟基-4-(三氟甲基)苯基]-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]哒嗪-6(5H)-基]乙-1-酮(17.2mg)。

[0692] 实施例93

[0693] 在氩气氛下,在2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]哒嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚(18.5mg)、二氯甲烷(2mL)的混合物中,在冰冷下加入甲磺酰氯(0.004mL)、DIPEA(0.039mL),在同一温度下搅拌30分钟。在反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液、氯仿,升温至室温,搅拌5分钟。分离有机层,并进行浓缩(作为混合物A)。在氩气氛下,在2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]哒

嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚(22.9mg)、二氯甲烷(3mL)的混合物中,在冰冷下加入甲磺酰氯(0.005mL)、DIPEA(0.048mL),在同一温度下搅拌30分钟。在反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液、氯仿,升温至室温,搅拌5分钟。分离有机层,并进行浓缩(作为混合物B)。将混合物A和混合物B合并,用硅胶柱色谱(氯仿/甲醇)进行纯化,从而以固体形式得到了2-[4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-6-(甲磺酰基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]哒嗪-1-基]-5-(三氟甲基)苯酚(13.8mg)。

[0694] 实施例94

[0695] 在氩气氛下,在冰冷搅拌下向(1R,2R)-2-({4-[2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]噻吩并[2,3-d]哒嗪-7-基}氨基)环己-1-醇(210mg)、二氯甲烷(2.5mL)的混合物中滴加三溴化硼(17%二氯甲烷溶液、2.5mL),于0℃搅拌2小时。在反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液和甲醇,用二氯甲烷/甲醇进行萃取。用无水硫酸钠干燥有机层,在减压下进行浓缩。将所得到的残渣用硅胶柱色谱(己烷/乙酸乙酯)进行纯化,在所得到的纯化物中加入二氯甲烷并进行研磨。滤取析出的固体,用二氯甲烷清洗后,在减压下进行干燥,从而以固体形式得到了2-(7-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}噻吩并[2,3-d]哒嗪-4-基)-5-(三氟甲基)苯酚(75mg)。

[0696] 实施例95

[0697] 在冰冷搅拌下,向[(1R,2R)-2-({4-[2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基}氨基)环己基]氨基甲酸叔丁酯(73mg)、二氯甲烷(1mL)的混合物中加入三溴化硼(17%二氯甲烷溶液、0.7mL),自然升温至室温的同时搅拌5小时。在反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液,用二氯甲烷进行萃取。用无水硫酸钠干燥有机层,在减压下进行浓缩。将所得到的残渣用硅胶柱色谱(甲醇)进行纯化,从而以固体形式得到了2-(1-{[(1R,2R)-2-氨基环己基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-4-基)-5-(三氟甲基)苯酚(44mg)。

[0698] 实施例96

[0699] 将(3R)-3-({4-[2-羟基-4-(三氟甲基)苯基]-5,6,7,8-四氢酞嗪-1-基}氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(194mg)、二氯甲烷(4mL)、三氟乙酸(0.66mL)的混合物在室温下搅拌5.5小时。在反应混合物中加入水,用二氯甲烷清洗水层。用10%盐酸萃取有机层,合并水层,加入碳酸钾、饱和碳酸氢钠水溶液以使其为碱性。用二氯甲烷/甲醇萃取水层。用无水硫酸钠干燥有机层,在减压下进行浓缩。在所得到的残渣中加入二氯甲烷、己烷并进行研磨。滤取析出的固体,在减压下进行干燥,从而以固体形式得到了2-(4-{[(3R)-哌啶-3-基]氨基}-5,6,7,8-四氢酞嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚(80mg)。对滤液进行减压浓缩,从而以固体形式得到了2-(4-{[(3R)-哌啶-3-基]氨基}-5,6,7,8-四氢酞嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚(42mg)。

[0700] 实施例97

[0701] 将2-(4-{[(3R)-哌啶-3-基]氨基}-5,6,7,8-四氢酞嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚(42mg)、二氯甲烷(1mL)、甲醇(0.1mL)、3-氧杂环丁酮(19.9μL)、三乙酰氧基硼氢化钠(68mg)的混合物在室温下搅拌5小时。在反应混合物中加入3-氧杂环丁酮(39.9μL)、三乙酰氧基硼氢化钠(136mg),在室温下搅拌14小时。在反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液,用二氯甲烷/甲醇进行萃取。用无水硫酸钠干燥有机层,并在减压下进行浓缩。将所得到的

残渣用硅胶柱色谱(二氯甲烷/甲醇)进行纯化,从而以固体形式得到了2-(4-{[(3R)-1-(氧杂环丁-3-基)哌啶-3-基]氨基}-5,6,7,8-四氢酞嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚(45mg)。

[0702] 实施例98

[0703] 将1-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-4-[2-羟基-4-(三氟甲基)苯基]-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]哒嗪-6-羧酸叔丁酯(264mg)、二氯甲烷(5mL)、三氟乙酸(0.9mL)的混合物在室温下搅拌5小时。在冰冷搅拌下,在反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液、二氯甲烷、甲醇。用二氯甲烷进行萃取,用无水硫酸钠干燥,在减压下进行浓缩。在所得到的残渣中加入乙酸乙酯并进行研磨。滤取析出的固体,在减压下进行干燥,从而以固体形式得到了2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]哒嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚(72mg)。将滤液在减压下浓缩,从而以固体形式得到了2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]哒嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚(21mg)。

[0704] 实施例99

[0705] 在室温搅拌下,在2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]哒嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚(70mg)、甲醇(1.8mL)、37%甲醛水溶液(20μL)的混合物中加入三乙酰氧基硼氢化钠(75mg),在室温下搅拌4小时。在反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液,滤取析出的固体,用水清洗。将滤取的固体干燥后,加入己烷/乙酸乙酯并进行研磨。滤取析出的固体,用己烷清洗后干燥,从而以固体形式得到了2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-6-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]哒嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚(35mg)。

[0706] 实施例111

[0707] 在氩气氛下,将(1R,2R)-2-[(4-氯-5,7-二氢噻吩并[3,4-d]哒嗪-1-基)氨基]环己-1-醇(236mg)、[2-羟基-4-(三氟甲基)苯基]硼酸(342mg)、$PdCl_2$(dppf)·CH_2Cl_2(68mg)、碳酸钾(229mg)、1,4-二噁烷(8mL)、水(2mL)的混合物在107~112℃下搅拌14小时。将反应混合物冷却至室温后,加入[2-羟基-4-(三氟甲基)苯基]硼酸(171mg)、$PdCl_2$(dppf)·CH_2Cl_2(68mg),在110~120℃下进一步搅拌2小时。将反应液注入到水和饱和氯化钠水溶液的混合液中,用乙酸乙酯进行萃取。用无水硫酸钠干燥有机层,在减压下进行浓缩,将所得到的残渣用硅胶柱色谱(己烷/乙酸乙酯)进行纯化。将所得到的纯化物溶解在少量的二氯甲烷中之后,加入己烷,滤取析出的固体并进行干燥,从而以固体形式得到了2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-5,7-二氢噻吩并[3,4-d]哒嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚(39mg)。

[0708] 实施例112

[0709] 在25℃下向1-[4-环丙基-2-(甲氧基甲氧基)苯基]-N-[(3R)-1-甲基哌啶-3-基]-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-4-胺(250mg)和乙酸乙酯(5mL)的混合物中加入氯化氢乙酸乙酯溶液(4M、4mL),在同一温度下搅拌1小时。在反应混合物中加入水、饱和碳酸氢钠水溶液后,用乙酸乙酯进行萃取。用饱和氯化钠水溶液清洗有机层后,用无水硫酸钠进行干燥。将溶液在减压下浓缩后,将所得到的残渣用反相制备HPLC(ODS柱、氨水+碳酸氢铵水溶液/乙腈)进行纯化,从而以固体形式得到了5-环丙基-2-(4-{[(3R)-1-甲基哌啶-3-基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)苯酚(29.3mg)。

[0710] 实施例114

[0711] 将(1S,3R)-3-({4-[4-(二氟甲基)-2-(甲氧基甲氧基)苯基]-5,7-二氢呋喃并[3,4-d]哒嗪-1-基}氨基)环己-1-醇(122mg)、三氟乙酸(0.48mL)、二氯甲烷(2mL)的混合物在室温下搅拌5小时。一边在冰冷下搅拌反应混合物,一边加入饱和碳酸氢钠水溶液直至发泡消退,然后用二氯甲烷进行萃取。用无水硫酸钠干燥有机层,在减压下进行浓缩。将所得到的残渣用硅胶柱色谱(己烷/乙酸乙酯)进行纯化,从而以固体形式得到了5-(二氟甲基)-2-(4-{[(1R,3S)-3-羟基环己基]氨基}-5,7-二氢呋喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)苯酚(58mg)。

[0712] 实施例117

[0713] 在2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]哒嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚(62mg)、DIPEA(33μL)、二氯甲烷(1.6mL)的混合物中,一边在冰冷下搅拌一边加入醋酸酐(18μL),然后在室温下搅拌3小时。过滤反应混合物,用二氯甲烷清洗滤取的固体,干燥,从而以固体形式得到了1-(1-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-4-[2-羟基-4-(三氟甲基)苯基]-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]哒嗪-6-基)乙-1-酮(58mg)。

[0714] 实施例124

[0715] 在室温下向5-(二氟甲氧基)-2-(4-{[(3R)-哌啶-3-基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)苯酚(100mg)和THF(4mL)的混合物中加入(1H-苯并三唑-1-基)甲醇(86mg)和醋酸钠(55mg),在同一温度下搅拌10分钟。在所得到的混合物中加入三乙酰氧基硼氢化钠(125mg),在室温下搅拌1小时。在反应混合物中加入水、饱和碳酸氢钠水溶液后,用氯仿/甲醇(9/1)进行萃取。用无水硫酸镁干燥有机层,然后将溶液在减压下浓缩。将所得到的残渣用硅胶柱色谱(碱性硅胶、氯仿/甲醇)进行纯化。在所得到的纯化物中加入己烷/乙酸乙酯并进行研磨。滤取固体,在减压下进行干燥,从而以固体形式得到了5-(二氟甲氧基)-2-(4-{[(3R)-1-甲基哌啶-3-基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)苯酚(72mg)。

[0716] 实施例126

[0717] 将2-(4-{[(3R)-哌啶-3-基]氨基}-5,7-二氢噻吩并[3,4-d]哒嗪-1-基-5-(三氟甲基)苯酚(71mg)、[(1-乙氧基环丙基)氧基]三(甲基)硅烷(72μL)、氰基硼氢化钠(17mg)、乙酸(16μL)、THF(1mL)、甲醇(1mL)的混合物在49～54℃下搅拌15.5小时。将反应混合物冷却至室温,加入10％氢氧化钠水溶液以使pH约为7～8,然后用二氯甲烷进行萃取。用饱和碳酸氢钠水溶液、饱和氯化钠水溶液清洗有机层,用无水硫酸钠干燥,并在减压下进行浓缩。将所得到的残渣用硅胶柱色谱(二氯甲烷/甲醇)进行纯化,从而以固体形式得到了2-(4-{[(3R)-1-环丙基哌啶-3-基]氨基}-5,7-二氢噻吩并[3,4-d]哒嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚(15mg)。

[0718] 实施例127

[0719] 在室温下向2-(4-{[(1R,2S)-2-{[叔丁基二(甲基)甲硅烷基]氧基}环己基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)-5-(三氟甲氧基)苯酚(60mg)和甲醇(2mL)的混合物中加入盐酸(12M、0.5mL),在同一温度下搅拌2小时。将反应混合物冰冷,加入氢氧化钠水溶液(1M、6mL),然后用氯仿和氯仿/甲醇(9/1)进行萃取。用无水硫酸镁干燥合并后的有机层,然后将溶液在减压下浓缩。将所得到的残渣用硅胶柱色谱(碱性硅胶、氯仿/甲醇)进行纯化。在所得到的纯化物中加入己烷/乙酸乙酯并进行研磨。滤取固体,在减压下进行干燥,从而以固体形式得到了2-(4-{[(1R,2S)-2-羟基环己基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并

[3,4-d]哒嗪-1-基)-5-(三氟甲氧基)苯酚(25.7mg)。

[0720] 实施例128

[0721] 在室温下向(3R)-3-({1-[2-羟基-4-(三氟甲氧基)苯基]-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-4-基}氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(29mg)和二氯甲烷(2mL)的混合物中加入TFA(0.5mL),在同一温度下搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩后,在残渣中加入THF(4mL)、醋酸钠(15mg)、(1H-苯并三唑-1-基)甲醇(25mg),在室温下搅拌10分钟。在所得到的混合物中加入三乙酰氧基硼氢化钠(36mg),在室温下搅拌2小时。在反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液、饱和氯化钠水溶液,用氯仿/甲醇(9/1)进行萃取。在水层中加入1M盐酸中和后,用氯仿/甲醇(9/1)进行萃取。用无水硫酸镁干燥合并后的有机层,然后将溶液在减压下浓缩。将所得到的残渣用硅胶柱色谱(碱性硅胶、氯仿/甲醇)进行纯化。在所得到的纯化物中加入己烷/乙酸乙酯并进行研磨。滤取固体,在减压进行干燥,从而以固体形式得到了2-(4-{[(3R)-1-甲基哌啶-3-基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)-5-(三氟甲氧基)苯酚(14.3mg)。

[0722] 实施例129

[0723] 在25℃下向2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-7,8-二氢-5H-噻喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚(300mg)、乙腈(5mL)、水(5mL)的混合物中加入Oxone(注册商标)(1.3g),在同一温度下搅拌2小时。在反应混合物中加入水,用乙酸乙酯进行萃取。用水清洗有机层,然后用无水硫酸钠干燥,将溶液在减压下浓缩。在所得到的残渣中加入乙腈、水,冷冻干燥,从而以固体形式得到了4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-1-[2-羟基-4-(三氟甲基)苯基]-7,8-二氢-6λ^6-噻喃并[3,4-d]哒嗪-6,6(5H)-二酮(185mg)。

[0724] 实施例132

[0725] 将2-(7,7-二甲基-4-{[(3R)-哌啶-3-基]氨基}-5,7-二氢噻吩并[3,4-d]哒嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚(50mg)、三氟甲磺酸2,2-二氟乙酯(19μL)、三乙胺(49μL)、乙醇(1.2mL)的混合物在54～62℃下搅拌17小时。将反应混合物冷却至室温,在减压下浓缩后,加入水,用二氯甲烷进行萃取。用无水硫酸钠干燥有机层,并在减压下进行浓缩。将所得到的残渣用硅胶柱色谱(己烷/乙酸乙酯,然后二氯甲烷/甲醇)进行纯化。将所得到的纯化物溶解于甲苯中,用5%氢氧化钠水溶液、水以及饱和氯化钠水溶液进行萃取。用甲苯清洗水层,加入10%盐酸,然后用乙酸乙酯进行萃取。用饱和氯化钠水溶液清洗有机层,用无水硫酸钠进行干燥,并在减压下进行浓缩。将所得到的残渣用硅胶柱色谱(二氯甲烷/己烷/甲醇,然后己烷/乙酸乙酯)进行纯化,从而以固体形式得到了2-(4-{[(3R)-1-(2,2-二氟乙基)哌啶-3-基]氨基}-7,7-二甲基-5,7-二氢噻吩并[3,4-d]哒嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚(6mg)。

[0726] 实施例133

[0727] 在室温下向2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚(150mg)和二氯甲烷(1.5mL)的混合物中加入氯化氢1,4-二噁烷溶液(4M、0.11mL),在同一温度下搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩后,加入乙酸乙酯(3mL),并在50℃搅拌48小时。冷却至室温后,滤取固体,用冷乙酸乙酯(1mL)清洗。在减压下进行干燥,从而以结晶形式得到了2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚一盐酸盐(149mg)。

[0728] 实施例134

[0729] 在室温下向2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-5,6,7,8-四氢酞嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚(100mg)和二氯甲烷(2mL)的混合物中加入氯化氢1,4-二噁烷溶液(4M、0.074mL),在同一温度下搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩后,加入乙酸乙酯(2mL)并在室温下搅拌120小时。将混合物冰冷后,滤取固体,用冷乙酸乙酯(1mL)清洗。在减压下进行干燥,从而以固体形式得到了2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-5,6,7,8-四氢酞嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚一盐酸盐(103mg)。

[0730] 实施例135

[0731] 在室温下向2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基-5-(三氟甲氧基)苯酚(100mg)和二氯甲烷(2mL)的混合物中加入氯化氢1,4-二噁烷溶液(4M、0.071mL),在同一温度下搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩后,加入乙酸乙酯(2mL)并在室温下搅拌120小时。将混合物冰冷后,滤取固体,用冷乙酸乙酯(1mL)清洗。在减压下进行干燥,从而以结晶形式得到了2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)-5-(三氟甲氧基)苯酚一盐酸盐(95mg)。

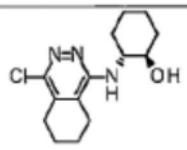
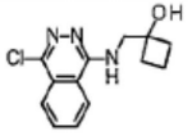
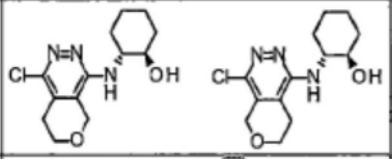
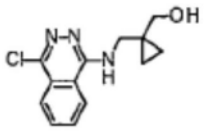
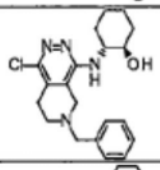
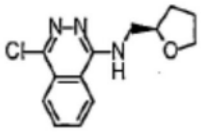
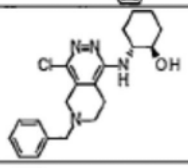
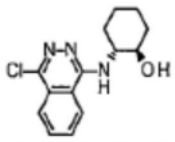
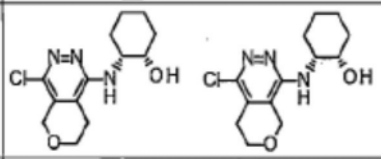
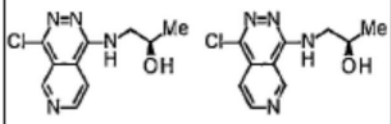
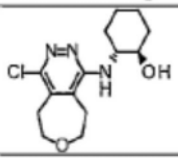
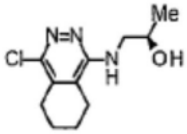
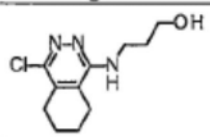
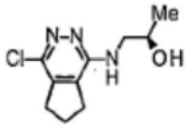
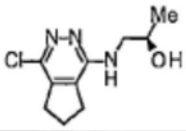
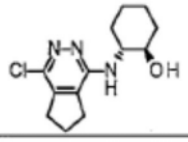
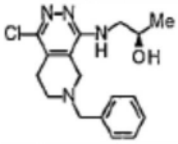
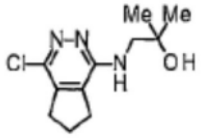
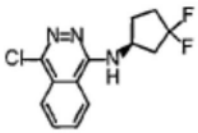
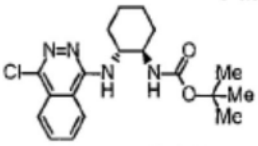
[0732] 实施例136

[0733] 在室温下向5-(二氟甲氧基)-2-(4-{[(3R)-1-甲基哌啶-3-基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)苯酚(100mg)和二氯甲烷(2mL)的混合物中加入氯化氢1,4-二噁烷溶液(4M、0.147mL),在同一温度下搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩后,加入乙酸乙酯(2mL)并在室温下搅拌120小时。将混合物冰冷后,滤取固体,用冷乙酸乙酯(1mL)清洗。在减压下进行干燥,从而以固体形式得到了5-(二氟甲氧基)-2-(4-{[(3R)-1-甲基哌啶-3-基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)苯酚二盐酸盐(122mg)。

[0734] 与上述制造例或实施例的方法同样地,制造了后述表中所示的制造例和实施例的化合物。

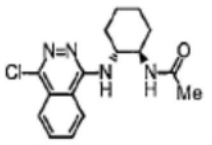
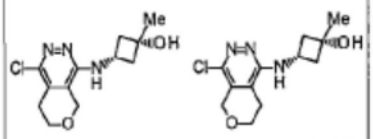
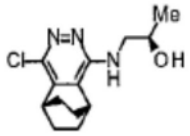
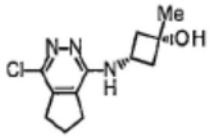
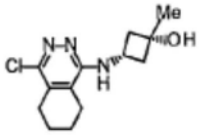
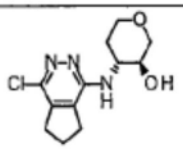
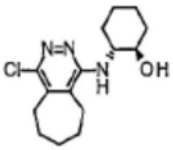
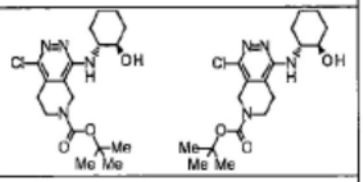
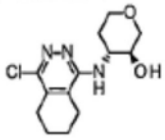
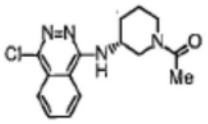
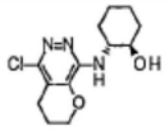
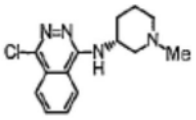
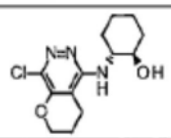
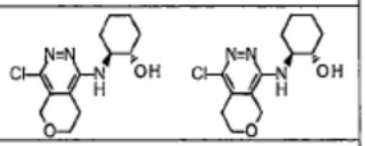
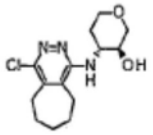
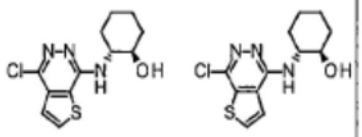
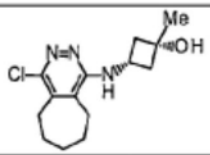
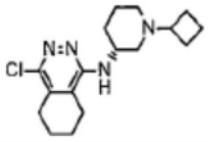
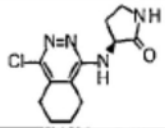
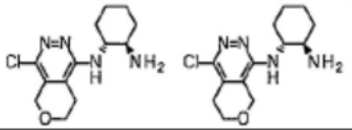
[0735] [表3-1]

[0736]

PEx	Str	PEx	Str
1		10	
2		11	
3(1)		12	
3(2)		13	
4		14	
5		15	
6		16	
7		17	
8		18	
9		19	

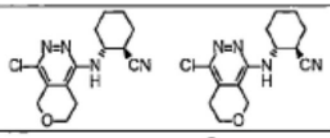
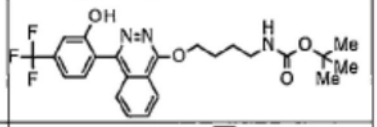
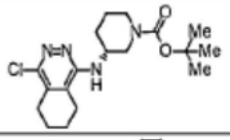
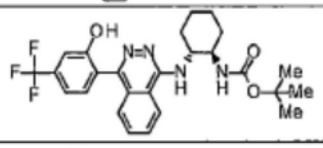
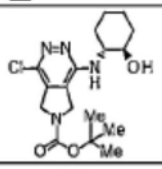
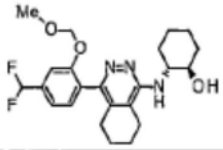
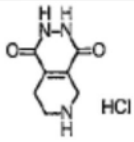
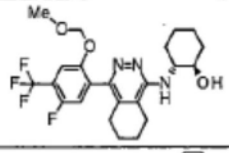
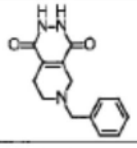
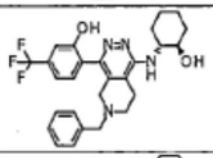
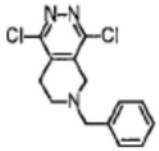
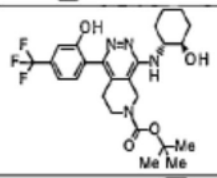
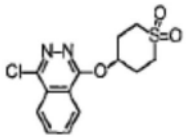
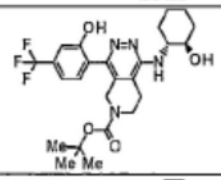
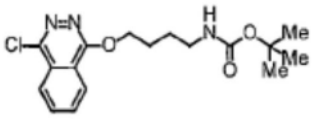
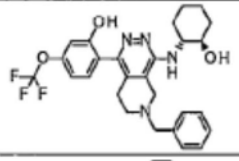
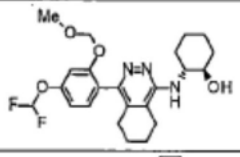
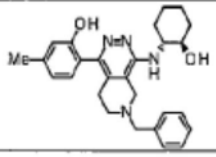
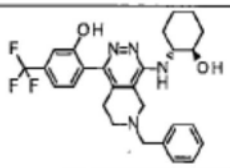
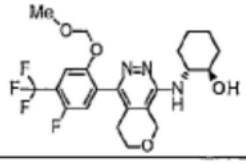
[0737] [表3-2]

[0738]

PEx	Str	PEx	Str
20		29	
21		30	
22		31	
23		32	
24		33	
25(1)		34	
25(2)		35	
26		36	
27		37	
28		38	

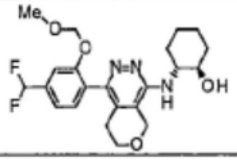
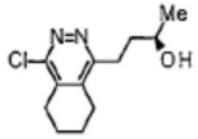
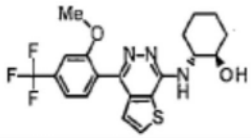
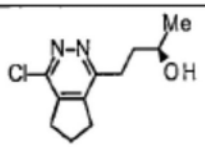
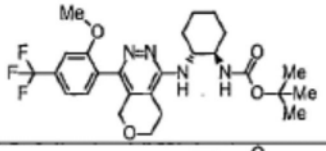
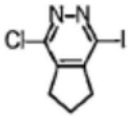
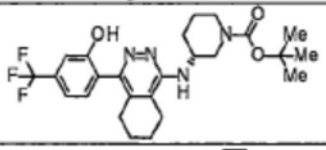
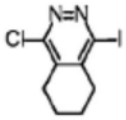
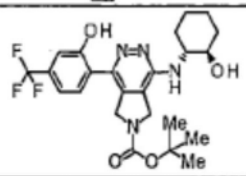
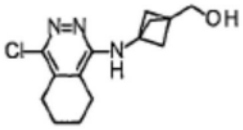
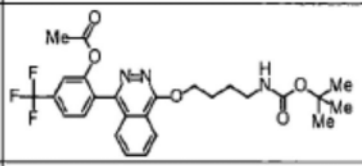
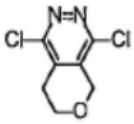
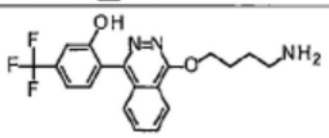
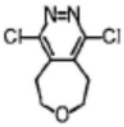
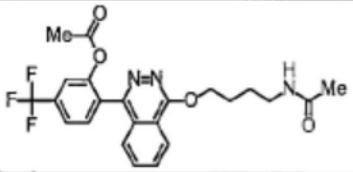
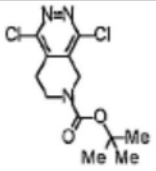
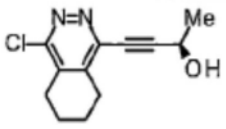
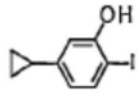
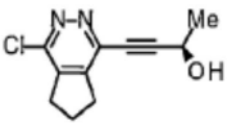
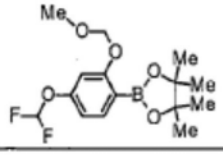
[0739] [表3-3]

[0740]

PEx	Str	PEx	Str
39		49	
40		50	
41		51	
42		52	
43		53	
44		54(1)	
45		54(2)	
46		55	
47		56	
48		57	

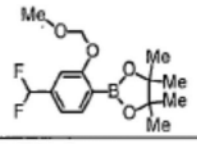
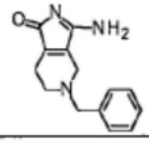
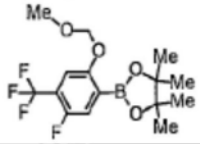
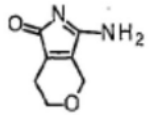
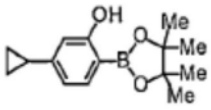
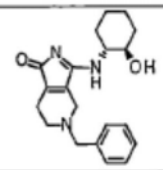
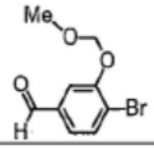
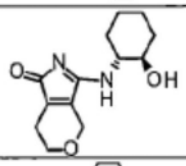
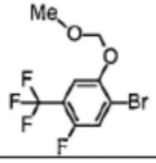
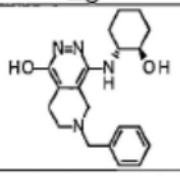
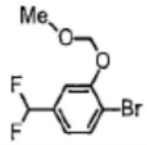
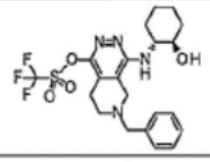
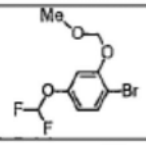
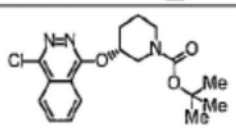
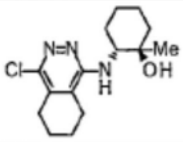
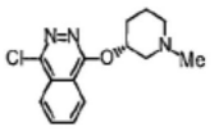
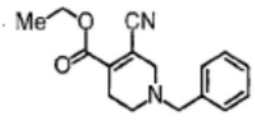
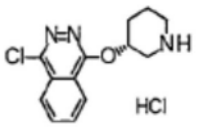
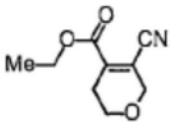
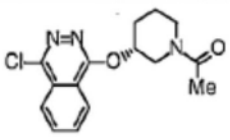
[0741] [表3-4]

[0742]

PEx	Str	PEx	Str
58		68	
59		69	
60		70	
61		71	
62		72	
63		73	
64		74	
65		75	
66		76	
67		77	

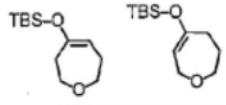
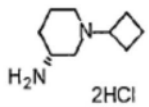
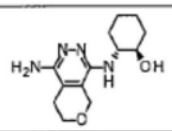
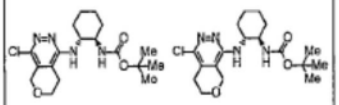
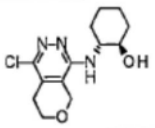
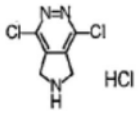
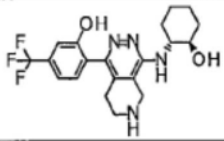
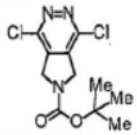
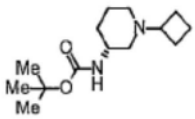
[0743] [表3-5]

[0744]

PEx	Str	PEx	Str
78		88	
79		89	
80		90	
81		91	
82		92	
83		93	
84		94	
85		95	
86		96	
87		97	

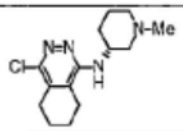
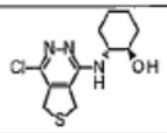
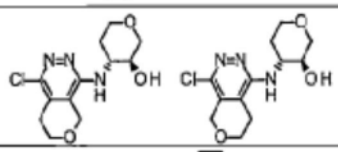
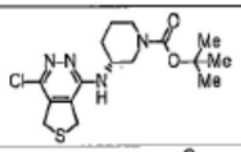
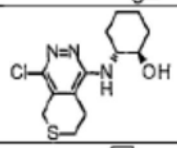
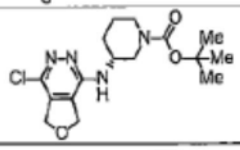
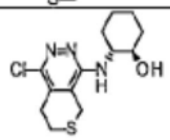
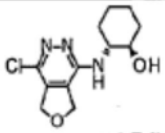
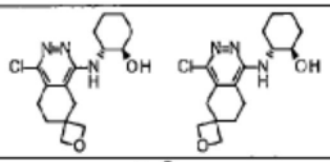
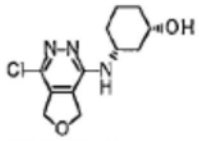
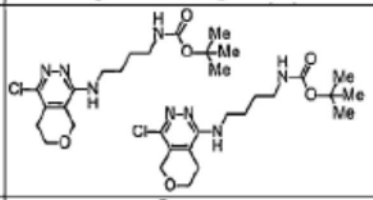
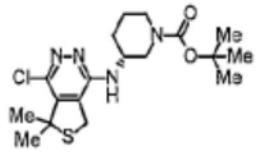
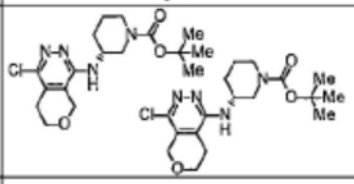
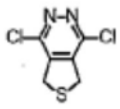
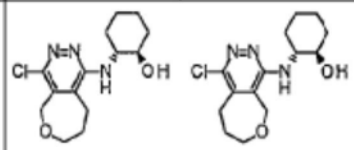
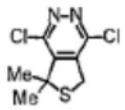
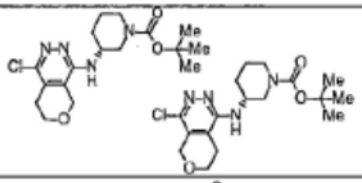
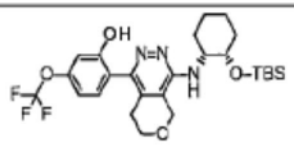
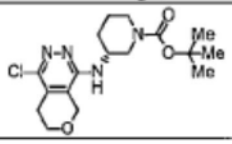
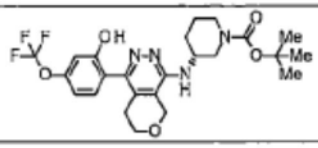
[0745] [表3-6]

[0746]

PEx	Str	PEx	Str
98		103	
99		104	
100		105	
101		106	
102			

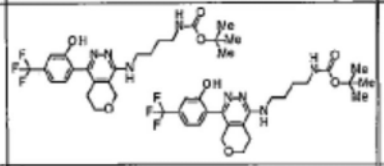
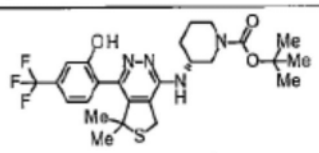
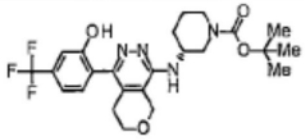
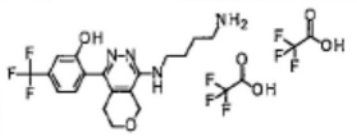
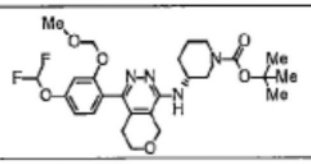
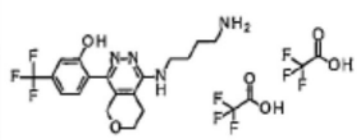
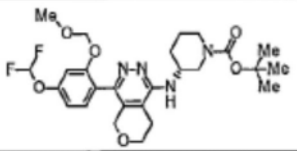
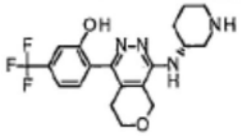
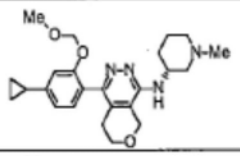
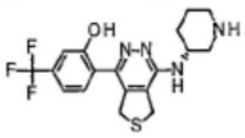
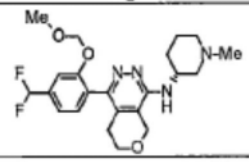
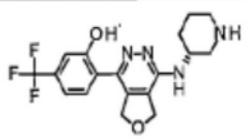
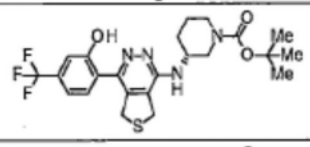
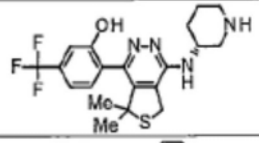
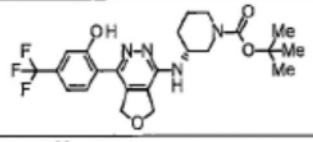
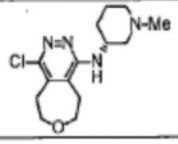
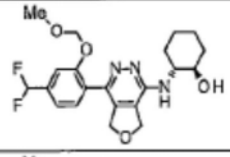
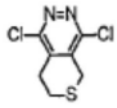
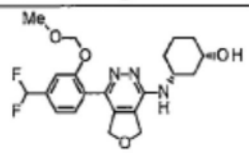
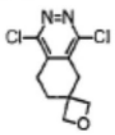
[0747] [表3-7]

[0748]

PEx	Str	PEx	Str
107		116	
108		117	
109(1)		118	
109(2)		119	
110		120	
111		121	
112		122	
113		123	
114		124	
115		125	

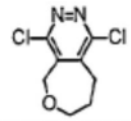
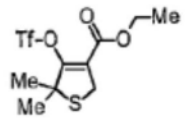
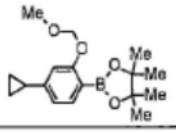
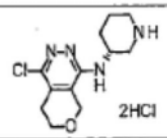
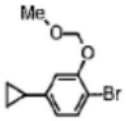
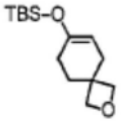
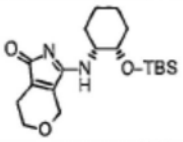
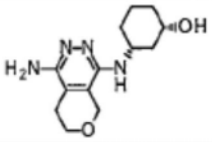
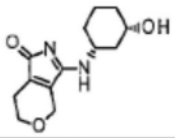
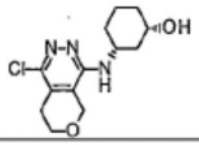
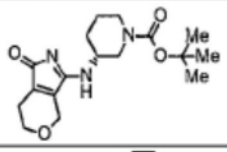
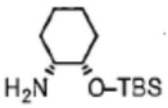
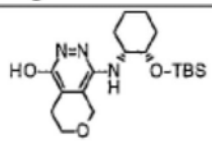
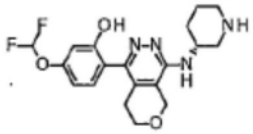
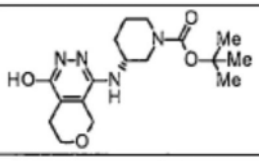
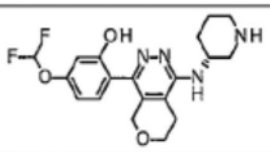
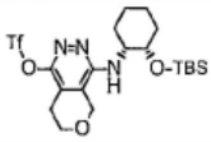
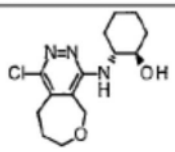
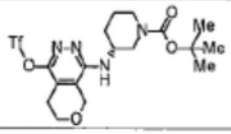
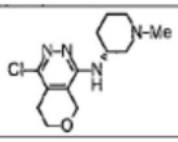
[0749] [表3-8]

[0750]

PEx	Str	PEx	Str
126		135	
127		136	
128(1)			
128(2)		137	
129		138	
130		139	
131		140	
132		141	
133		142	
134		143	

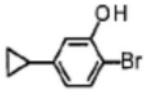
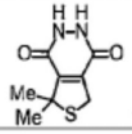
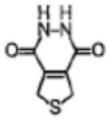
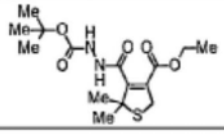
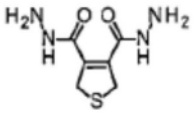
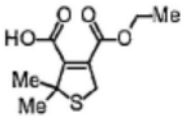
[0751] [表3-9]

[0752]

PEx	Str	PEx	Str
144		154	
145		155	
146		156	
147		157	
148		158	
149		159	
150		160	
151		161	
152		162	
153		163	

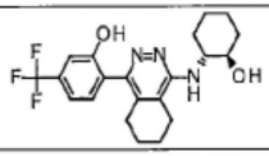
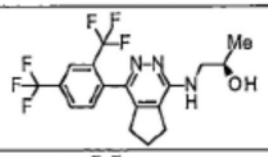
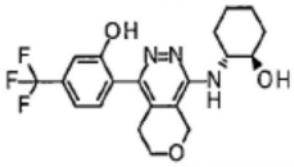
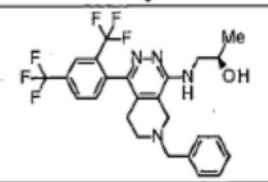
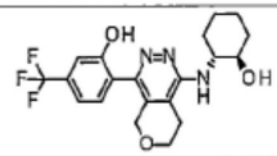
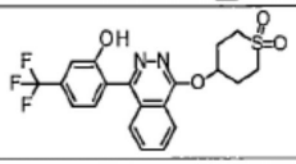
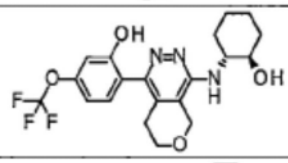
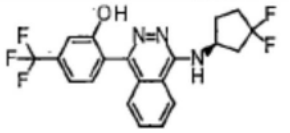
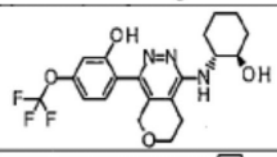
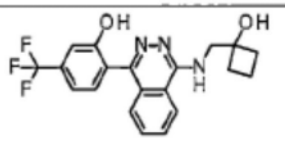
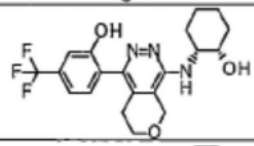
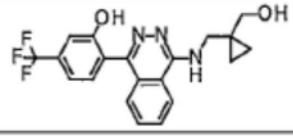
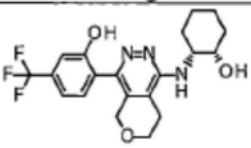
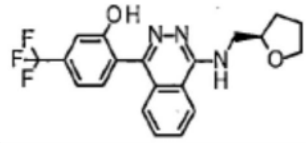
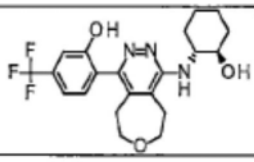
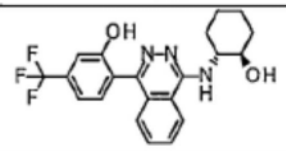
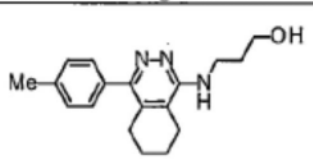
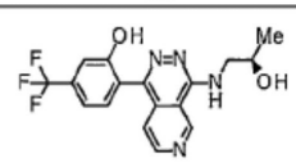
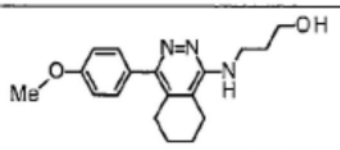
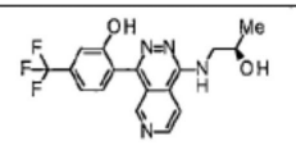
[0753] [表3-10]

[0754]

PEx	Str	PEx	Str
164		167	
165		168	
166		169	

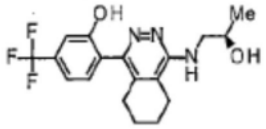
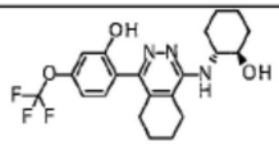
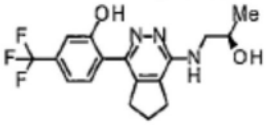
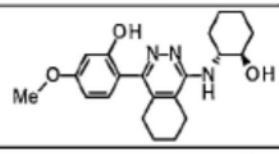
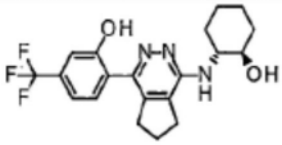
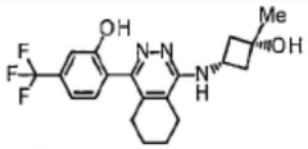
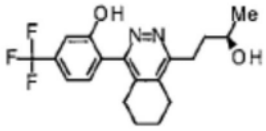
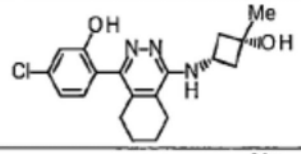
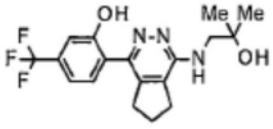
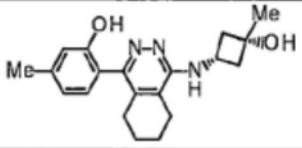
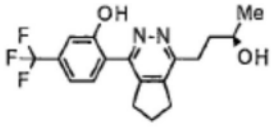
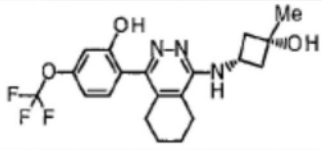
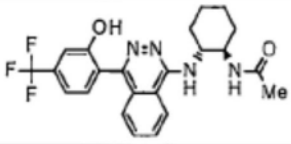
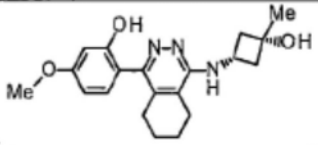
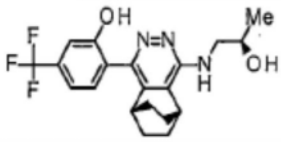
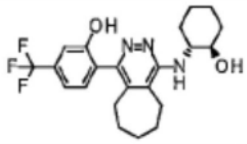
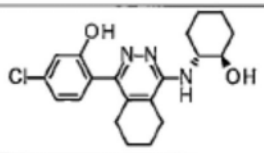
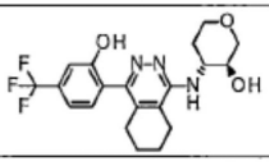
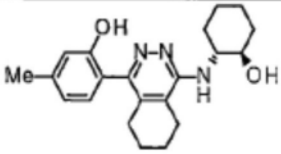
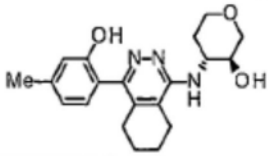
[0755] [表4-1]

[0756]

Ex	Str	Ex	Str
1		8	
2(1)		9	
2(2)		10	
3(1)		11	
3(2)		12	
4(1)		13	
4(2)		14	
5		15	
6		16(1)	
7		16(2)	

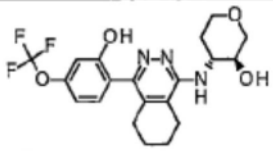
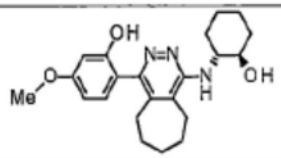
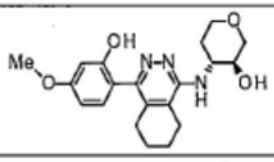
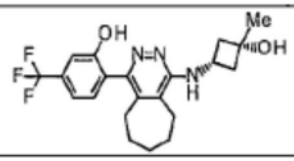
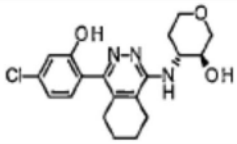
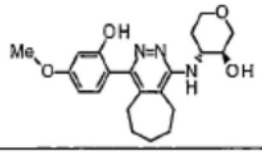
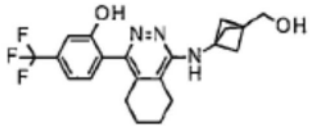
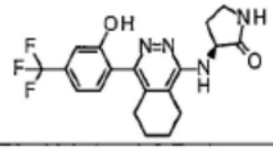
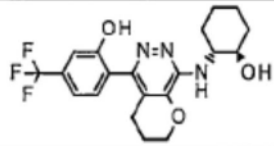
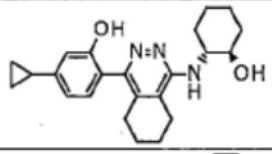
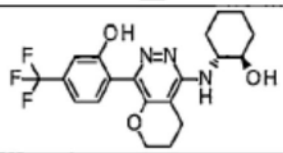
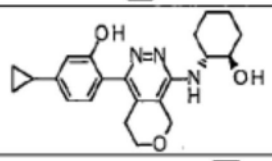
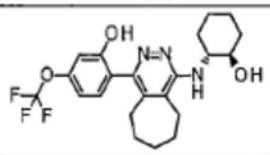
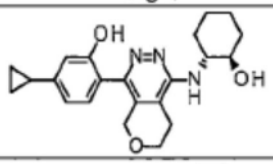
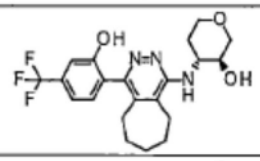
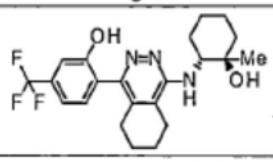
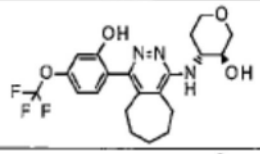
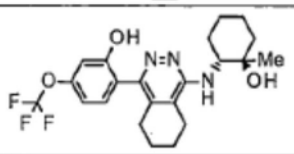
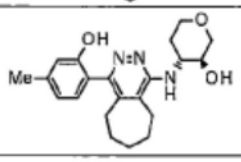
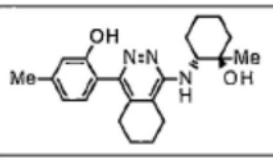
[0757] [表4-2]

[0758]

Ex	Str	Ex	Str
17		27	
18		28	
19		29	
20		30	
21		31	
22		32	
23		33	
24		34	
25		35	
26		36	

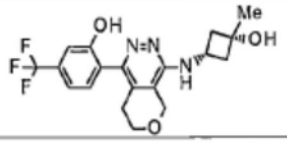
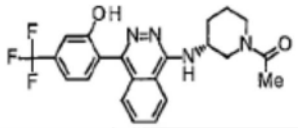
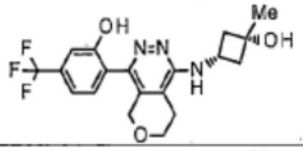
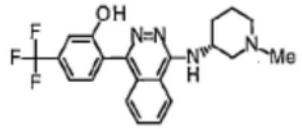
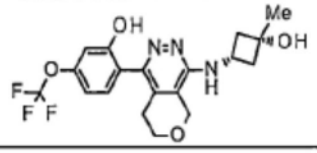
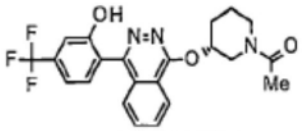
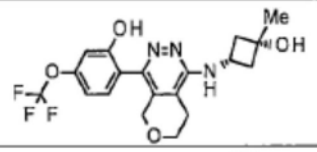
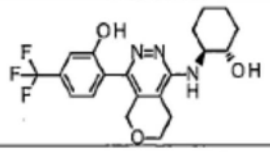
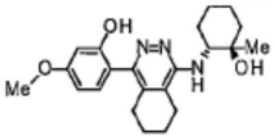
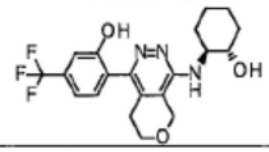
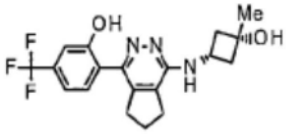
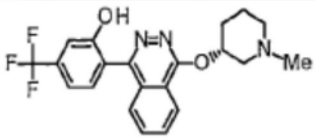
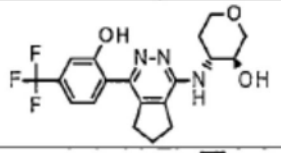
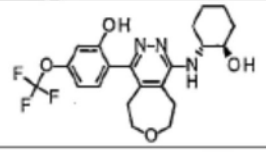
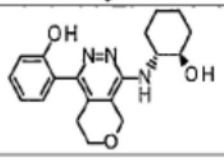
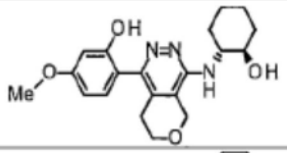
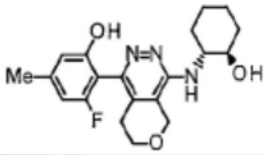
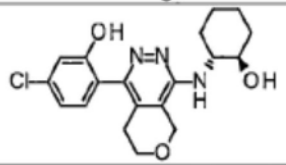
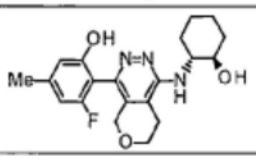
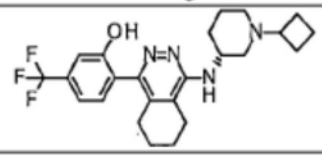
[0759] [表4-3]

[0760]

Ex	Str	Ex	Str
37		47	
38		48	
39		49	
40		50	
41		51	
42		52(1)	
43		52(2)	
44		53	
45		54	
46		55	

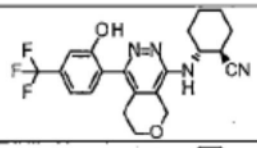
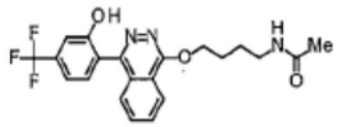
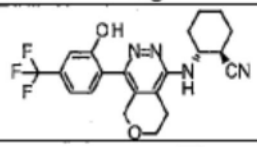
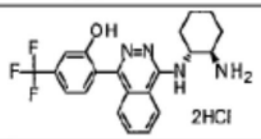
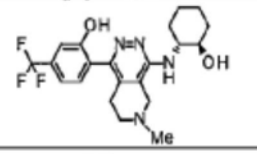
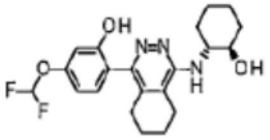
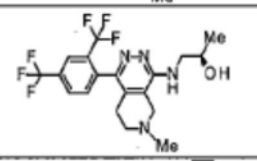
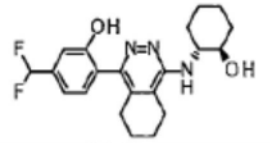
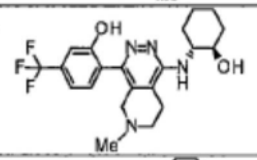
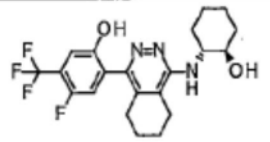
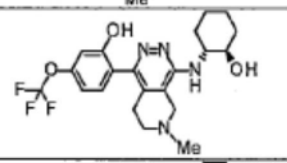
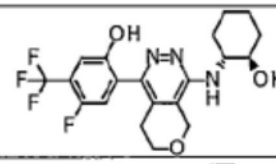
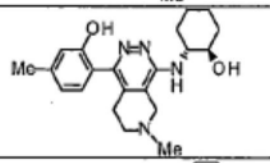
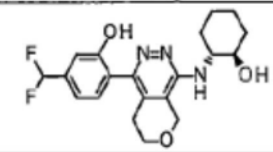
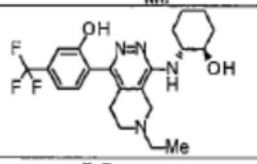
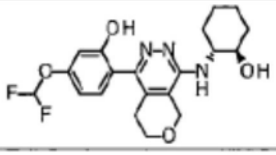
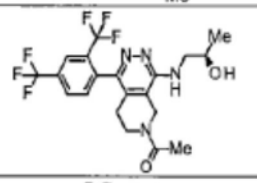
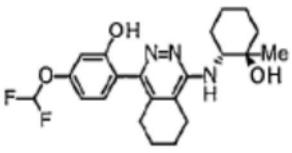
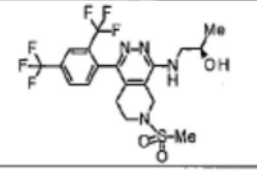
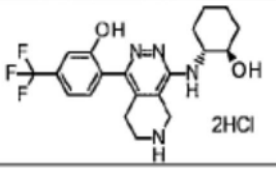
[0761] [表4-4]

[0762]

Ex	Str	Ex	Str
56(1)		63	
56(2)		64	
57(1)		65	
57(2)		66(1)	
58		66(2)	
59		67	
60		68	
61		69	
62(1)		70	
62(2)		71	

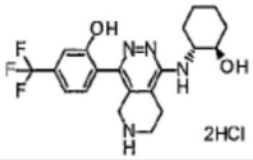
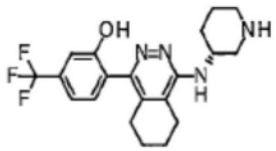
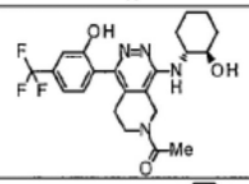
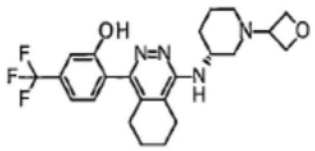
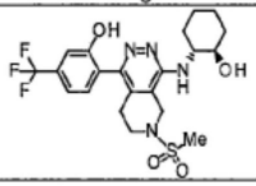
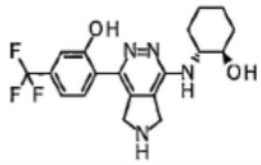
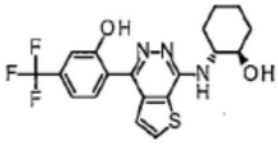
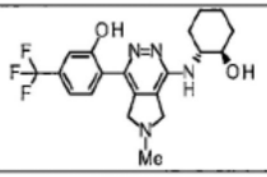
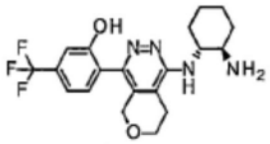
[0763] [表4-5]

[0764]

Ex	Str	Ex	Str
72(1)		81	
72(2)		82	
73		83	
74		84	
75		85	
76		86	
77		87	
78		88	
79		89	
80		90	

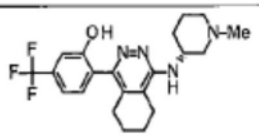
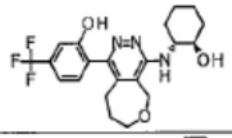
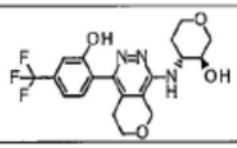
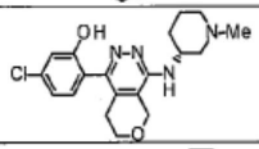
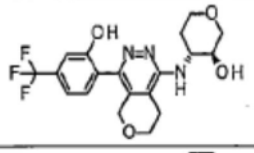
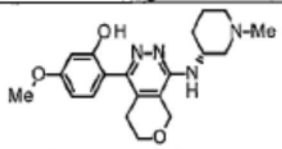
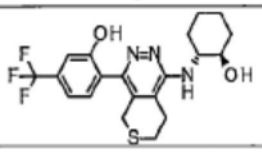
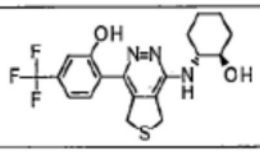
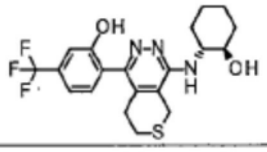
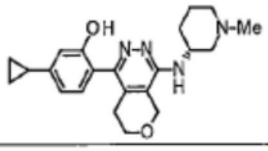
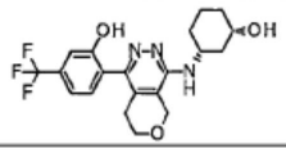
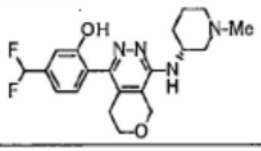
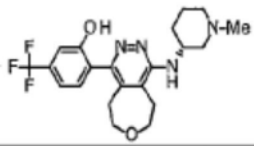
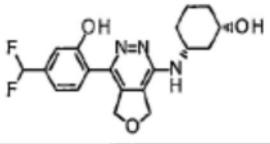
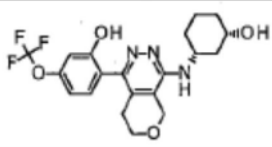
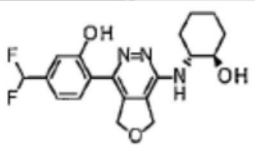
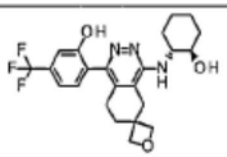
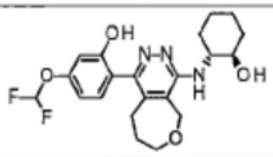
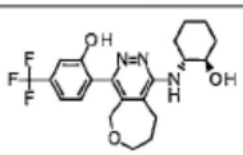
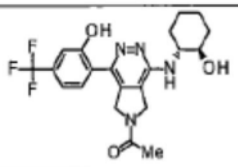
[0765] [表4-6]

[0766]

Ex	Str	Ex	Str
91		96	
92		97	
93		98	
94		99	
95			

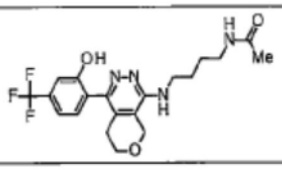
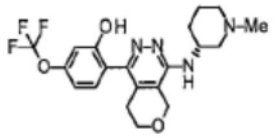
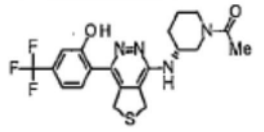
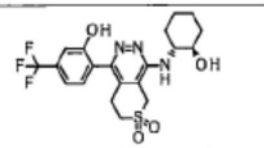
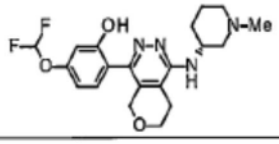
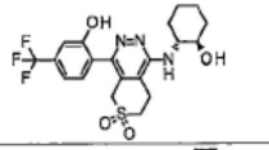
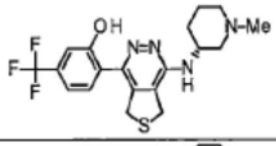
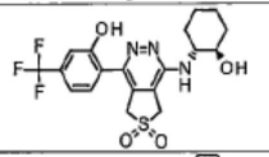
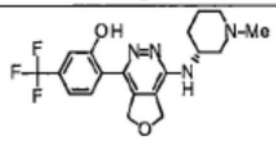
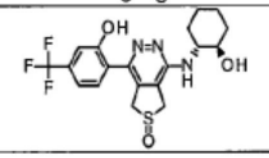
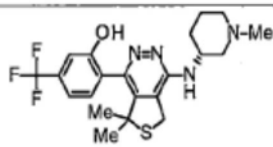
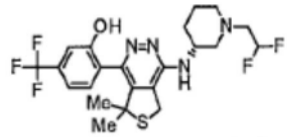
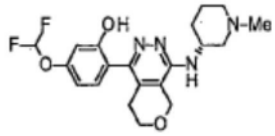
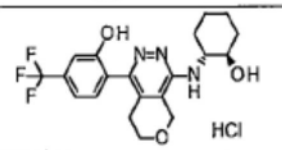
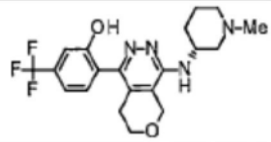
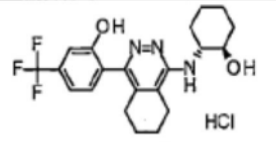
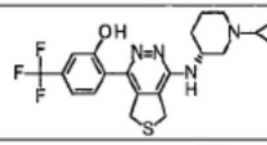
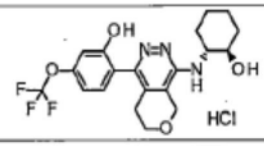
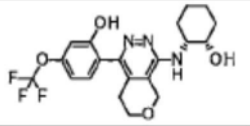
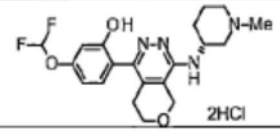
[0767] [表4-7]

[0768]

Ex	Str	Ex	Str
100		108(2)	
101(1)		109	
101(2)		110	
102		111	
103		112	
104		113	
105		114	
106		115	
107		116	
108(1)		117	

[0769] [表4-8]

[0770]

Ex	Str	Ex	Str
118		128	
119		129	
120		130	
121		131(1)	
122		131(2)	
123		132	
124		133	
125		134	
126		135	
127		136	

[0771] [表5-1]

[0772]

PEx	PSyn	DAT
1	-	ESI+;282.2,284.2
2	-	ESI+;284.2,286.1
3(1)	-	ESI+;373.2,375,2
3(2)	-	ES1+;373.2,376.2

4	-	ESI+;284.1,286.1
5	-	ESI+;298.1,300.2
6	1	FAB;242.2
7	1	ESI+;228.1,230.1
8	1	ESI+;333.2,335.2
9	1	ESI+;284.3,286.3
10	1	ESI+;264.3,266.3
11	1	ESI+;264.2,266.2
12	1	ESI+;264.3,266.3
13	1	ESI+;278.3,280.3
14	1	ESI+;239.1,241.1
15	1	ESI+;242.1,244.0
16	1	ESI+;228.1,230.1
17	1	ESI+;268.2,270.2
18	1	ESI+;242.2,244.2
19	1	FAB;377.1
20	1	FAB;319.0
21	1	FAB;268.0
22	1	ESI+;268.1,270.1
23	1	ESI+;296.1,298.2
24	1	ESI+;284.2,286.1
25(1)	1	ESI+;284.1,286.1
25(2)	1	ESI+;284.I,286.1
26	1	ESI+;298.1,300.1
27	1	ESI+;282.2,284.2
28	1	ESI+;267.1,269.1
29	1	ESI+;270.1,272.1
30	1	FAB;254.0
31	1	FAB;270.0
32	1	ESI+;383.2,385.2
33	1	FAB;305.0

[0773] [表5-2]

[0774]

PEx	PSyn	DAT
34	1	FAB;277.0
35	1	ESI+;284.1,286.1
36	1	ESI+;284.2,286.2
37	1	ESI+;321.3,323.3
38	1	ESI+;283.2,285.2
39	1	ESI+;293.0,295.0

40	1	ESI+;367.2,369.2
41	1	ESI+;369.3,371.4
42	-	ESI+;168.3
43	-	ESI+;258.3
44	-	ESI+;294.3,296.3,298.3
45	-	ESI+;313.2
46	45	ESI+;352.4
47	-	ESI+;450.3
48	-	ESI+;499.3
49	47	ESI+;478.4
50	47	FAB;503.6
51	47	ESI+;434.3
52	47	ESI+;470.3
53	47	ESI+;499.2
54(1)	47	ESI+;509.2
54(2)	47	ESI+;509.2
55	47	ESI+;515.2
56	47	ESI+;445.3
57	47	ESI+;472.3
58	47	ESI+;436.3
59	47	ESI+;424.4
60	47	ESI+;523.3
61	47	ESI+;493.5
62	47	ESI+;495.5
63	-	ESI+;520.4
64	-	ESI+;378.2
65	-	ESI+;462.3
66	67	FAB;236.9
67	-	ESI+;223.1,225.1

[0775] [表5-3]

[0776]

PEx	PSyn	DAT
68	69	FAB;241.0
69	-	ESI+;227.1,229.1
70	-	ESI+;281.0
71	70	ESI+;295.0
72	-	ESI+;280.1,282.1
73	-	ESI+;205.0,207.0
74	-	ESI+;219.0,221.0
75	73	ESI+;304.1

76	-	ESI-;259.0
77	-	ESI+;353.2[M+Na]+
78	77	EI;314.2
79	77	EI;350.1
80	77	ESI+;283.2[M+Na]+
81	-	ESI+;245.0
82	81	EI;302.0
83	-	EI;266.0
84	-	CI;282.9
85	-	ESI+;296.2,298.2
86	-	ESI+;271.2
87	-	ESI+;182.1
88	-	ESI+;242.1
89	-	ESI+;153.0
90	-	ESI+;340.2
91	-	ESI+;251.2
92	-	ESI+;355.2
93	-	ESI+;487.2
94	-	FAB;364.1
95	94	FAB;278.0
96	-	FAB;264.0
97	-	FAB;306.0
98	-	CI;229.1
99	-	ESI+;255.2
100	-	ESI+;284.1,286.0
101	-	ESI+;409.3
102	-	ESI+;255.2

[0777] [表5-4]

[0778]

PEx	PSyn	DAT
103	-	ESI+; 155.2
104	-	ESI+; 383.3, 385.2
105	-	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4.75 (4 H, s) 10.51 (2 H, br s)
106	-	^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.53 (9 H, s) 4.77 - 4.82 (4 H, m)

[0779] [表5-5]

[0780]

PEx	PSyn	DAT
107	72	ESI+;281.1
108	1	ESI+;286.1
109(1)	1	ESI+;300.1,302.1

109(2)	1	ESI+;300.1,302.1
110	1	ESI+;324.2
111	1	ESI+;357.0
112	1	ESI+;369.2,371.2
113	1	ESI+;298.2,300.2
114	-	ESI+;369.3
115	1	ESI+;369.0
116	-	ESI+;286.1,288.0
117	1	ESI+;371.2,373.3
118	1	ESI+;377.3,379.3[M+Na]$^+$
119	1	ESI+;270.1,272.1
120	-	ESI+;270.1,272.0
121	1	ESI+;421.3,423,3[M+Na]$^+$
122	-	^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm4.40(4H,s)
123	44	^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm1.88(6H,s)4.25(2H,s)
124	47	ESI+;540.5
125	47	ESI+;511.4
126	47	ESI+;483.3
127	47	ESI+;495.3
128(1)	-	ESI+;537.4
128(2)	-	ESI+;537.4
129	47	ESI+;425.2
130	47	ESI+;435.2
131	47	ESI+;497.3
132	47	ESI+;481.4
133	47	ESI+;422.3
134	-	ESI+;422.3
135	47	ESI+;525.1
136	64	-
137	64	ESI+;395.2
138	64	ESI+;397.2
139	64	ESI+;381.3

[0781] [表5-6]

[0782]

PEx	PSyn	DAT
140	64	ESI+; 425.2
141	72	ESI+; 297.2, 299.2
142	73	ESI+; 221.1
143	73	ESI+; 244.8
144	-	ESI+; 219.0, 221.0
145	77	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.68 - 0.74 (2 H, m) 0.95 - 0.98 (2 H, m) 1.33 (12 H, s) 1.83 - 1.87 (1 H, m) 3.52 (3 H, s) 5.18 (2 H, s) 6.66 - 6.69 (1 H, m) 6.76 (1 H, d, *J*=1.2 Hz) 7.58 (1 H, d, *J*=7.6 Hz)
146	81	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.65 - 0.68 (2 H, m) 0.94 - 0.99 (2 H, m) 1.80 - 1.88 (1 H, m) 3.52 (3 H, s) 5.23 (2 H, s) 6.52 - 6.57 (1 H, m) 6.90 (1 H, d, *J*=2.0 Hz) 7.38 (1 H, d, *J*=8.3 Hz)
147	90	ESI+; 365.3
148	90	ESI+; 251.2
149	90	ESI+; 336.2
150	92	ESI+; 380.3
151	92	ESI+; 351.2
152	-	ESI+; 512.3
153	152	ESI+; 483.3
154	-	ESI+; 357.3 $[M+Na]^+$
155	96	ESI+; 269.1
156	98	-
157	99	ESI+; 265.2
158	100	ESI+; 284.1, 286.1
159	-	ESI+; 230.2
160	-	ESI+; 393.3
161	160	ESI+; 393.5
162	-	ESI+; 298.1, 300.1
163	-	ESI+; 283.1
164	-	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.65 - 0.68 (2 H, m) 0.94 - 0.98 (2 H, m) 1.79 - 1.85 (1 H, m) 5.41 (1 H, s) 6.53 - 6.55 (1 H, m) 6.71 (1 H, d, *J*=2.0 Hz) 7.30 (1 H, d, *J*=8.4 Hz)
165	-	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4.10 (4 H, s) 11.26 (1 H, br s) 11.97 (1 H, br s)
166	-	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4.05 (4 H, s) 6.43 (6 H, br s)

[0783] [表5-7]

[0784]

PEx	PSyn	DAT
167	-	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.85 (6 H, s) 4.23 (2 H, s)
168	-	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.29 (3 H, t, *J*=7.1 Hz) 1.49 (9 H, s) 1.70 (6 H, s) 3.97 (2 H, s) 4.22 (2 H, q, *J*=7.1 Hz) 6.54 (1 H, br s) 7.33 (1 H, br d, *J*= 2.3 Hz)
169	-	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.31 (3 H, t, *J*=7.1 Hz) 1.68 (6 H, s) 4.00 (2 H, s) 4.26 (2 H, q, *J*=7.2 Hz)

[0785] [表6-1]

Ex	Syn	DAT
1	-	ESI+; 408.2 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.14 - 1.35 (4 H, m) 1.56 - 1.72 (4 H, m) 1.72 - 1.82 (2 H, m) 1.88 - 1.98 (1 H, m) 2.06 - 2.16 (1 H, m) 2.29 - 2.48 (4 H, m) 3.46 - 3.54 (1 H, m) 3.85 - 3.93 (1 H, m) 4.79 (1 H, d, J=4.4 Hz) 5.55 (1 H, d, J=6.9 Hz) 7.17 - 7.23 (2 H, m) 7.34 (1 H, d, J=7.7 Hz) 10.39 (1 H, br s)
2(1)	-	ESI+; 410.2 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.14 - 1.35 (4 H, m) 1.58 - 1.72 (2 H, m) 1.87 - 1.99 (1 H, m) 2.01 - 2.10 (1 H, m) 2.34 - 2.47 (2 H, m) 3.43 - 3.53 (1 H, m) 3.72 - 3.83 (2 H, m) 3.90 - 4.01 (1 H, m) 4.48 (1 H, d, J=16.9 Hz) 4.53 (1 H, d, J=16.7 Hz) 4.71 (1 H, d, J=4.4 Hz) 5.61 (1 H, d, J=7.5 Hz) 7.17 - 7.26 (2 H, m) 7.40 (1 H, d, J=7.8 Hz) 10.53 (1 H, br s)
2(2)	-	ESI+; 410.2
3(1)	-	ESI+; 426.2 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.13 - 1.35 (4 H, m) 1.56 - 1.75 (2 H, m) 1.86 - 1.98 (1 H, m) 2.00 - 2.11 (1 H, m) 2.33 - 2.48 (2 H, m) 3.42 - 3.53 (1 H, m) 3.70 - 3.84 (2 H, m) 3.89 - 4.00 (1 H, m) 4.47 (1 H, d, J=16.8 Hz) 4.52 (1 H, d, J=16.9 Hz) 4.71 (1 H, d, J=4.4 Hz) 5.57 (1 H, d, J=7.5 Hz) 6.83 - 6.90 (2 H, m) 7.26 - 7.32 (1 H, m) 10.50 (1 H, br s)
3(2)	-	ESI+; 426.2
4(1)	-	ESI+; 410.2 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.21 - 1.41 (2 H, m) 1.44 - 1.84 (6 H, m) 2.37 - 2.48 (2 H, m) 3.70 - 3.85 (2 H, m) 3.92 - 4.02 (1 H, m) 4.06 - 4.16 (1 H, m) 4.48 - 4.63 (2 H, m) 4.74 (1 H, br s) 5.69 (1 H, br s) 7.19 - 7.29 (2 H, m) 7.42 (1 H, d, J=7.8 Hz) 10.61 (1 H, br s)
4(2)	-	ESI+; 410.3
5	-	ESI+; 424.3 ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.17 - 1.52 (4 H, m) 1.72 - 1.84 (2 H, m) 2.09 - 2.24 (2 H, m) 2.84 - 2.94 (2 H, m) 3.04 - 3.14 (2 H, m) 3.44 - 3.51 (1 H, m) 3.64 (1 H, s) 3.75 - 3.97 (4 H, m) 3.97 - 4.09 (1 H, m) 4.48 (1 H, d, J=6.6 Hz) 7.12 - 7.21 (2 H, m) 7.29 (1 H, s) 10.59 (1 H, br s)

[0786]

[0787] [表6-2]

[0788]

Ex	Syn	DAT
6	1	ESI+;298.1
7	1	FAB;314.3
8	1	ESI+;406.3
9	1	ESI+;511.2
10	1	ESI+;439.3
11	1	ESI+;410.3
12	1	ESI+;390.3

13	1	ESI+;390.4
14	1	ESI+;390.3
15	1	ESI+;404.2
16(1)	1	FAB;365.1
16(2)	1	FAB;365.0
17	1	ESI+;368.1
18	1	ESI+;354.2
19	1	ESI+;394.3
20	1	FAB;367.2
21	1	ESI+;368.2
22	1	ESI+;353.2
23	1	FAB;445.2
24	1	FAB;394.2
25	1	ESI+;374.2,376.1
26	1	ESI+;354.2
27	1	ESI+;424.2
28	1	ESI+;370.3
29	1	ESI+;394.2
30	1	ESI+;360.2,362.1
31	1	ESI+;340.2
32	1	ESI+;410.2
33	1	ESI+;356.2
34	1	ESI+;422.3
35	1	ESI+;410.2
36	I	ESI+;356.2

[0789] [表6-3]

[0790]

Ex	Syn	DAT
37	1	ESI+;426.2
38	1	ESI+;372.2
39	1	ESI+;376.2,378.2
40	1	ESI+;406.3
41	1	ESI+;410.3
42	1	ESI+;410.2
43	1	ESI+;438.3
44	1	ESI+;424.2
45	1	ESI+;440.2
46	1	ESI+;370.3
47	1	ESI+;384.3
48	1	ESI+;408.2

49	1	ESI+;386.3
50	1	ESI+;393.2
51	1	ESI+;380.3
52(1)	1	ESI+;382.3
52(2)	1	ESI+;382.3
53	1	ESI+;422.3
54	1	ESI+;438.2
55	1	ESI+;368.3
56(1)	1	ESI+;396.2
56(2)	1	ESI+;396.2
57(1)	1	ESI+;412.2
57(2)	1	ESI+;412.2
58	1	ESI+;384.3
59	1	FAB;380.4
60	1	ESI+;395.8
61	1	ESI+;342.2

[0791] [表6-4]

[0792]

Ex	Syn	DAT
62(1)	1	ESI+; 374.2
62(2)	1	ESI+; 374.2
63	1	ESI+; 430.9
64	1	ESI+; 402.9
65	1	FAB; 432.2
66(1)	1	ESI+; 410.2
66(2)	1	ESI+; 410.3
67	1	FAB; 404.2
68	1	ESI+; 440.3
69	1	ESI+; 372.3
70	-	ESI+; 376.2, 378.2 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.14 - 1.34 (4 H, m) 1.60 - 1.72 (2 H, m) 1.89 - 1.96 (1 H, m) 2.02 - 2.09 (1 H, m) 2.37 - 2.47 (2 H, m) 3.42 - 3.52 (1 H, m) 3.72 - 3.81 (2 H, m) 3.89 - 3.99 (1 H, m) 4.47 (1 H, d, *J*=16.8 Hz) 4.52 (1 H, d, *J*=16.9 Hz) 4.71 (1 H, d, *J*=4.4 Hz) 5.56 (1 H, d, *J*=7.3 Hz) 6.91 - 6.96 (2 H, m) 7.19 (1 H, d, *J*=8.3 Hz) 10.38 (1 H, br s)
71	1	ESI+; 447.5
72(1)	1	ESI+; 419.3
72(2)	1	ESI+; 419.3
73	-	ESI+; 423.3 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.11 - 1.41 (4 H, m) 1.59 - 1.74 (2 H, m) 1.89 - 1.98 (1 H, m) 2.04 - 2.13 (1 H, m) 2.39 (3 H, s) 2.42 - 2.58 (2 H, m) 3.20 - 3.40 (4 H, m) 3.44 - 3.54 (1 H, m) 3.89 - 3.99 (1 H, m) 4.72 (1 H, d, *J*=4.7 Hz) 5.62 (1 H, d, *J*=7.3 Hz) 7.18 - 7.23 (2 H, m) 7.37 (1 H, d, *J*=7.8 Hz) 10.47 (1 H, br s)
74	73	ESI+; 435.4
75	73	ESI+; 423.2
76	73	ESI+; 439.3
77	73	ESI+; 369.3
78	73	ESI+; 437.3
79	-	ESI+; 463.4

[0793] [表6-5]

[0794]

Ex	Syn	DAT
80	-	ESI+; 499.3
81	-	ESI+; 420.3
82	-	FAB; 403.1
83	-	ESI+; 406.3 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.13 - 1.38 (4 H, m) 1.52 - 1.83 (6 H, m) 1.86 - 2.00 (1 H, m) 2.05 - 2.17 (1 H, m) 2.28 - 2.47 (4 H, m) 3.43 - 3.55 (1 H, m) 3.80 - 3.93 (1 H, m) 4.81 (1 H, d, *J*=4.6 Hz) 5.48 (1 H, d, *J*=6.7 Hz) 6.61 - 6.73 (2 H, m) 7.13 - 7.18 (1 H, m) 7.23 (1 H, t, *J*=74.2 Hz) 10.20 (1 H, br s)
84	83	ESI+; 390.3
85	83	ESI+; 426.2
86	83	ESI+; 428.3
87	83	ESI+; 392.2
88	-	ESI+; 408.2 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.13 - 1.35 (4 H, m) 1.59 - 1.73 (2 H, m) 1.87 - 1.98 (1 H, m) 2.01 - 2.11 (1 H, m) 2.38 - 2.47 (2 H, m) 3.41 - 3.52 (1 H, m) 3.71 - 3.82 (2 H, m) 3.89 - 3.99 (1 H, m) 4.47 (1 H, d, *J*=16.7 Hz) 4.52 (1 H, d, *J*=16.6 Hz) 4.72 (1 H, d, *J*=4.4 Hz) 5.55 (1 H, d, *J*=7.3 Hz) 6.66 - 6.73 (2 H, m) 7.20 - 7.25 (1 H, m) 7.24 (1 H, t, *J*=74.1 Hz) 10.36 (1 H, br s)
89	88	ESI+; 420.3
90	-	ESI+; 409.2
91	90	ESI+; 409.2
92	-	ESI+; 451.3
93	-	ESI+; 487.3
94	-	ESI+; 410.2
95	-	ESI+; 409.2
96	-	ESI+; 393.3
97	-	ESI+; 449.4
98	-	ESI+; 395.3
99	-	ESI+; 409.3

[0795] [表6-6]

Ex	Syn	DAT
100	1	ESI+; 407.2
101(1)	1	ESI+; 412.4
101(2)	1	ESI+; 412.1
102	1	ESI+; 426.3
103	1	ESI+; 426.3
104	1	ESI+; 410.3
105	1	ESI+; 423.3
106	1	ESI+; 426.3
107	1	ESI+; 450.2
108(1)	1	ESI+; 424.3
108(2)	1	ESI+; 424.3
109	1	ESI+; 375.1, 377.0
110	1	ESI+; 371.1
111	-	ESI+; 412.1 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.27 - 1.50 (4 H, m) 1.78 - 1.84 (2 H, m) 2.15 - 2.28 (2 H, m) 3.52 (1 H, dt, *J*=4.1, 10.1 Hz) 4.06 - 4.15 (3 H, m) 4.35 (1 H, d, *J*=7.3 Hz) 4.60 (2 H, t, *J*=3.2 Hz) 7.14 (1 H, d, *J*=8.7 Hz) 7.35 (1 H, s) 7.57 (1 H, d, *J*=8.3 Hz)
112	-	ESI+; 381.3
113	112	ESI+; 391.2
114	-	ESI+; 378.1 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.48 - 1.53 (2 H, m) 1.60 - 1.68 (3 H, m) 1.85 - 1.95 (3 H, m) 2.21 - 2.24 (1 H, m) 4.07 - 4.10 (1 H, m) 4.41 - 4.49 (1 H, m) 5.01 -5.08 (3 H, m) 5.47 - 5.48 (2 H, m) 6.62 (1 H, t, *J*=56.5 Hz) 7.05 (1 H, d, *J*=7.8 Hz) 7.15 (1 H, d, *J*=8.3 Hz) 7.22 (1 H, s)
115	114	ESI+; 378.2
116	88	ESI+; 422.5
117	-	ESI+; 437.4

[0796]

[0797] [表6-7]

Ex	Syn	DAT
118	117	ESI+; 447.0 $[M+Na]^+$
119	117	ESI+; 439.2
120	124	ESI+; 407.3
121	97	ESI+; 411.3
122	97	ESI+; 395.3
123	97	ESI+; 439.3
124	-	ESI+; 407.3 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.21 - 1.41 (1 H, m) 1.49 - 1.61 (1 H, m) 1.65 - 1.74 (1 H, m) 1.79 - 1.94 (3 H, m) 2.18 (3 H, s) 2.40 - 2.46 (2 H, m) 2.60 - 2.69 (1 H, m) 2.90 - 2.99 (1 H, m) 3.76 (2 H, t, J=5.6 Hz) 4.19 - 4.28 (1 H, m) 4.46 (2 H, s) 5.57 (1 H, d, J=7.6 Hz) 6.66 - 6.73 (2 H, m) 7.08 - 7.40 (2 H, m) 10.31 (1 H, br s)
125	97	ESI+; 409.3
126	-	ESI+; 437.2
127	-	ESI+; 426.3
128	-	ESI+; 425.3
129	-	ESI+; 458.1
130	129	ESI+; 458.1
131(1)	129	ESI+; 444.2
131(2)	129	ESI+; 428.2
132	-	ESI+; 489.4

[0798]

[0799] [表6-8]

[0800]

Ex	Syn	DAT
133	-	ESI+; 410.5 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.13 - 1.39 (3 H, m) 1.40 - 1.55 (1 H, m) 1.62 - 1.77 (2 H, m) 1.84 - 2.00 (2 H, m) 2.40 - 2.63 (2 H, m) 3.46 - 3.60 (1 H, m) 3.77 - 3.91 (3 H, m) 4.63 (1 H, d, J=17.7 Hz) 4.74 (1 H, d, J=17.7 Hz) 5.14 (1 H, br s) 7.29 - 7.37 (2 H, m) 7.50 (1 H, d, J=7.3 Hz) 7.92 (1 H, br s) 11.06 (1 H, br s) 14.74 (1 H, br s) 2θ(°)=6.0, 7.0, 10.1, 10.5, 13.5, 15.2, 17.4, 21.1, 22.2, 27.2 DSC^1; 184℃
134	-	ESI+; 408.3 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.14 - 1.39 (3 H, m) 1.43 - 1.59 (1 H, m) 1.61 - 1.75 (4 H, m) 1.75 - 1.85 (2 H, m) 1.85 - 2.00 (2 H, m) 2.34 - 2.48 (2 H, m) 2.48 - 2.70 (2 H, m) 3.51 - 3.62 (1 H, m) 3.77 - 3.88 (1 H, m) 5.08 (1 H, br s) 7.27 - 7.36 (2 H, m) 7.46 (1 H, d, J=7.3 Hz) 7.92 (1 H, br s) 10.92 (1 H, br s) 14.44 (1 H, br s) DSC^2;161℃
135	-	ESI+; 426.3 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.17 - 1.37 (3 H, m) 1.39 - 1.52 (1 H, m) 1.64 - 1.75 (2 H, m) 1.86 - 2.00 (2 H, m) 2.45 - 2.62 (2 H, m) 3.46 - 3.59 (1 H, m) 3.74 - 3.94 (3 H, m) 4.62 (1 H, d, J=17.6 Hz) 4.72 (1 H, d, J=17.6 Hz) 5.10 (1 H, br s) 6.94 - 6.99 (1 H, m) 6.99 (1 H, s) 7.40 (1 H, d, J=8.4 Hz) 7.84 (1 H, br s) 10.97 (1 H, br s) 14.70 (1H, br s) 2θ(°)=5.7, 6.5, 7.4, 9.7, 10.3, 11.5, 12.7, 16.0, 16.9, 17.6 DSC^1;165℃
136	-	ESI+; 407.3 ^{1}H NMR (500 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.69 - 1.81 (1 H, m) 1.87 - 2.00 (1 H, m) 2.09 - 2.18 (1 H, m) 2.18 - 2.31 (1 H, m) 2.69 - 2.77 (2 H, m) 2.83 - 3.05 (5 H, m) 3.49 - 3.59 (1 H, m) 3.74 - 3.82 (1 H, m) 3.90 - 4.00 (2 H, m) 4.43 - 4.56 (1 H, m) 4.73 (2 H, s) 6.81 (1 H, d, J=2.3 Hz) 6.86 (1 H, dd, J=8.5, 2.2 Hz) 6.94 (1 H, t, J=73.3 Hz) 7.38 - 7.44 (1 H, m) DSC^2; 121℃

[0801] 工业实用性

[0802] 式(I)的化合物或其盐具有NLRP3炎性小体活化抑制作用,可期待用作炎症性疾病和/或神经变性疾病的预防和/或治疗药。