

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5241498号
(P5241498)

(45) 発行日 平成25年7月17日 (2013. 7. 17)

(24) 登録日 平成25年4月12日 (2013. 4. 12)

(51) Int. Cl.

F I

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

C O 7 D 487/04 1 4 4

A 6 1 K 31/5025 (2006. 01)

A 6 1 K 31/5025

A 6 1 K 31/53 (2006. 01)

A 6 1 K 31/53

A 6 1 P 1/18 (2006. 01)

A 6 1 P 1/18

A 6 1 P 11/06 (2006. 01)

A 6 1 P 11/06

請求項の数 15 (全 133 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-532430 (P2008-532430)
 (86) (22) 出願日 平成18年9月22日 (2006. 9. 22)
 (65) 公表番号 特表2009-509961 (P2009-509961A)
 (43) 公表日 平成21年3月12日 (2009. 3. 12)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2006/037056
 (87) 国際公開番号 W02007/038314
 (87) 国際公開日 平成19年4月5日 (2007. 4. 5)
 審査請求日 平成21年9月3日 (2009. 9. 3)
 (31) 優先権主張番号 60/719, 519
 (32) 優先日 平成17年9月22日 (2005. 9. 22)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 11/524, 996
 (32) 優先日 平成18年9月21日 (2006. 9. 21)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 391015708
 ブリストル・マイヤーズ スクイブ カン
 パニー
 BRISTOL-MYERS SQUIB
 B COMPANY
 アメリカ合衆国ニューヨーク州 1015
 4 ニューヨーク パーク アベニュー
 345
 (74) 代理人 100068526
 弁理士 田村 恭生
 (74) 代理人 100100158
 弁理士 鮫島 睦
 (74) 代理人 100126778
 弁理士 品川 永敏

最終頁に続く

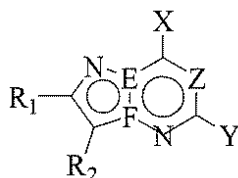
(54) 【発明の名称】 キナーゼモジュレーターとして有用な縮合ヘテロ環化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



(I)

[式中、

E は C であり、そして F は N であり ;

X が N R₄ R₅ であり ;Z は N または C R₃ であり ;

Y は、水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、S R₈、S (O)_p R₈、O R₈、N R₆ R₇、C O₂ R₈、C (= O) R₈、O - C (= O) R₈、C (= O) N R₈ R₉、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、ヘテロシクロ、アリール、またはヘテロアリールから選ばれ、但し、Y が水素である場合には、R₄ はカルボキサミド基で置換されたフ

エニルであり；

R_1 および R_2 は独立して (i) 水素、アルキル、ハロゲン、ニトロ、シアノ、 SR_{10} 、 OR_{10} 、 $NR_{10}R_{11}$ 、 $NR_{10}C(=O)R_{11}$ 、 CO_2R_{10} 、 $C(=O)R_{10}$ 、 $-O-C(=O)R_{10}$ 、または $C(=O)NR_{10}R_{11}$ から選ばれ；

R_3 は、水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、ニトロ、シアノ、 SR_{13} 、 OR_{13} 、 $NR_{13}R_{14}$ 、 $NR_{13}C(=O)R_{14}$ 、 CO_2R_{13} 、 $C(=O)R_{13}$ 、 $-O-C(=O)R_{13}$ 、 $-C(=O)NR_{13}R_{14}$ 、シクロアルキル、ヘテロシクロ、アリール、またはヘテロアリールから選ばれ；

R_4 、 R_5 、 R_6 、および R_7 は独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、 OR_{15} 、 SR_{15} 、 $C(=O)R_{15}$ 、 CO_2R_{15} 、 $C(=O)NR_{15}R_{16}$ 、 $C(W)OR_{16}$ 、 $S(O)_pR_{17}$ 、 $SO_2NR_{15}R_{16}$ 、シクロアルキル、ヘテロシクロ、アリール、またはヘテロアリールから選ばれるか；あるいは、(ii) R_4 は R_5 およびそれらが共に結合する窒素原子と合わさって、および / または R_6 は R_7 およびそれらが共に結合する窒素原子と合わさって、ヘテロアリールまたはヘテロシクロを形成し；

R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、および R_{16} は各々独立して、(i) 水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロから選ばれるか；あるいは、(ii) それらが結合する窒素原子と一緒に、 R_8 は R_9 と合わさって、および / または R_{10} は R_{11} と合わさって、および / または、 R_{13} は R_{14} と合わさって、および / または R_{15} は R_{16} と合わさって、ヘテロアリールまたはヘテロシクロを形成し；

R_{17} は、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロから選ばれ；

各 W は、 O 、 S 、 N 、 CN 、または NH であり；そして、

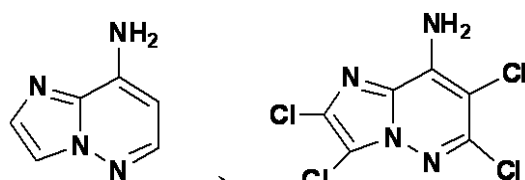
p は 1 または 2 であり；

以下の但し書きを有する：

(1) X が $NH(Me)$ 、 $N(Me)_2$ 、または NH (無置換フェニル) である場合には、 Y は水素またはハロゲン以外であり；そして、

(2) 以下の化合物を除く：

【化 2】

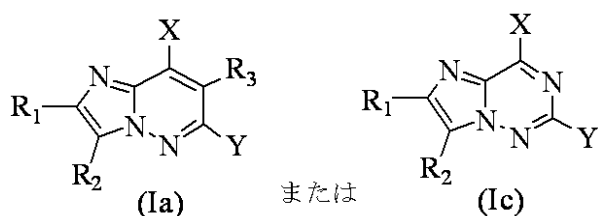


】で示される化合物、もしくはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、またはそれらの医薬的に許容し得る塩。

【請求項 2】

式 (Ia) または (Ic)：

【化 3】



10

20

30

40

50

で示される請求項 1 記載の化合物、もしくはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、またはそれらの医薬的に許容し得る塩。

【請求項 3】

R_4 は - AM であり；

R_5 は、水素または $C_{1 \sim 4}$ アルキルであるか；あるいは、

R_4 および R_5 は、それらが結合する窒素原子と合わさって、5 -、6 - もしくは 7 - 員の単環式のヘテロアリアルもしくはヘテロシクロ環、または 7 - ~ 11 - 員の二環式のヘテロアリアルもしくはヘテロシクロ環、を形成し、各環は適宜、1 ~ 3 個の基： T_1 、 T_2 、および/または T_3 で置換され；

A は、結合、 $C_{1 \sim 3}$ アルキレン、 $C_{2 \sim 4}$ アルケニレン、 $C_{2 \sim 4}$ アルキニレン、- $C(O)-$ 、または - $S(O)_2-$ であり；

M は、(i) 水素、 $NR_{15}R_{16}$ 、アルキル、アルコキシ、もしくはアルケニルであり；または (ii) シクロアルキル、ヘテロシクロ、アリアル、もしくはヘテロアリアル（各基は適宜、1 ~ 3 個の基： T_1 、 T_2 、および/または T_3 で置換される）であり；

T_1 、 T_2 、および T_3 は独立して、(i) ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、ニトロ、シアノ、 SO_3H 、 SR_{19} 、 $S(O)_pR_{21}$ 、 $S(O)_pNR_{19}R_{20}$ 、 $NR_{19}S(O)_pR_{21}$ 、 OR_{19} 、 $NR_{19}R_{20}$ 、 $NR_{19}C(=O)R_{20}$ 、 $NR_{19}C(=O)NR_{19}R_{20}$ 、 CO_2R_{19} 、 $C(=O)R_{19}$ 、 $-O-C(=O)R_{19}$ 、 $-C(=O)NR_{19}R_{20}$ 、シクロアルキル、ヘテロシクロ、アリアル、またはヘテロアリアルから選ばれ、ここで、p は 1 または 2 であり；および/または、(ii) 隣接環内原子上に位置する 2 個の基： T_1 および T_2 は、それらが結合する環内原子と合わさって、縮合したシクロアルキル、アリアル、ヘテロアリアル、またはヘテロシクロを形成し；

R_{19} 、 R_{20} 、および R_{21} は各々独立して、(i) 水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、シクロアルキル、アリアル、ヘテロアリアル、またはヘテロシクロから選ばれ；あるいは、(ii) R_{19} および R_{20} は、それらが共に結合する窒素原子と合わさって、ヘテロアリアルまたはヘテロシクロを形成し；そして、

各 R_{21} は、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、アリアル、ヘテロアリアル、またはヘテロシクロから選ばれる、

請求項 2 記載の化合物、もしくはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、またはそれらの医薬的に許容し得る塩。

【請求項 4】

Y が、水素、ハロゲン、 OR_8 、または NR_6R_7 であり；

R_6 は、水素、または適宜ハロゲン、 $C_{1 \sim 4}$ アルキル、ニトロ、シアノ、アミノ、 $C_{1 \sim 4}$ アルコキシ、もしくは OH から選ばれる 1 ~ 3 個の基で置換された $C_{1 \sim 4}$ アルキルから選ばれ；

R_7 および R_8 は独立して、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロ、アリアル、またはヘテロアリアルから選ばれ、これらの各基は適宜 1 ~ 3 個の基： T_4 、 T_5 、および/または T_6 で置換され；あるいは、

R_6 および R_7 はそれらが結合する窒素原子と合わさって、ヘテロアリアルまたはヘテロシクロ環を形成し、各環は適宜 1 ~ 3 個の基： T_4 、 T_5 、および/または T_6 で置換され；

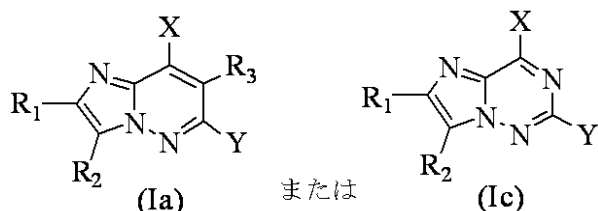
T_4 、 T_5 、および T_6 は独立して (i) ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、ニトロ、シアノ、 SR_{19} 、 OR_{19} 、 $NR_{19}R_{20}$ 、 $NR_{19}C(=O)R_{20}$ 、 CO_2R_{19} 、 $C(=O)R_{19}$ 、 $-O-C(=O)R_{19}$ 、 $-C(=O)NR_{19}R_{20}$ 、シクロアルキル、ヘテロシクロ、アリアル、もしくはヘテロアリアルから選ばれるか；および/または (ii) 隣接環内原子上で置換された 2 個の基： T_4 および T_5 は、それらが結合する環内原子と合わさって、縮合したシクロアルキル、ヘテロシクロ、アリアル、またはヘテロアリアルを形成し；

R_{19} および R_{20} は各々独立して (i) 水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロから選ばれる；あるいは、(ii) R_{19} と R_{20} はそれらが共に結合する窒素原子と合わせて、ヘテロアリールまたはヘテロシクロを形成する、
請求項 2 記載の化合物、もしくはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、またはそれらの医薬的に許容し得る塩。

【請求項 5】

式：(Ia) または (Ic)：

【化 4】



10

[式中、

X が、 NR_4R_5 であり；

Y が、水素、ハロゲン、 OR_8 、または NR_6R_7 であり；

R_1 および R_2 は独立して (i) 水素、アルキル、ハロゲン、ニトロ、シアノ、 SR_{10} 、 OR_{10} 、 $NR_{10}R_{11}$ 、 $NR_{10}C(=O)R_{11}$ 、 CO_2R_{10} 、 $C(=O)R_{10}$ 、 $-O-C(=O)R_{10}$ 、または $C(=O)NR_{10}R_{11}$ から選ばれる；

20

R_3 は、水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、ニトロ、シアノ、 SR_{13} 、 OR_{13} 、 $NR_{13}R_{14}$ 、 $NR_{13}C(=O)R_{14}$ 、 CO_2R_{13} 、 $C(=O)R_{13}$ 、 $-O-C(=O)R_{13}$ 、 $-C(=O)NR_{13}R_{14}$ 、シクロアルキル、ヘテロシクロ、アリール、またはヘテロアリールから選ばれる；

R_4 は $-AM$ であり；

R_5 は水素または C_{1-4} アルキルであるか；あるいは、

R_4 および R_5 はそれらが結合する窒素原子と合わさって、5 -、6 - もしくは 7 - 員の単環式のヘテロアリールもしくはヘテロシクロ環、または 7 - ~ 11 - 員の二環式のヘテロアリールもしくはヘテロシクロ環を形成し、各環は適宜 1 ~ 3 個の基： T_1 、 T_2 、および / または T_3 で置換され；

30

A は、結合、 C_{1-3} アルキレン、 C_{2-4} アルケニレン、 C_{2-4} アルキニレン、 $-C(O)-$ 、または $-S(O)_2-$ であり；

M は、(i) 水素、 $NR_{15}R_{16}$ 、アルキル、アルコキシ、もしくはアルケニル；または (ii) シクロアルキル、ヘテロシクロ、アリール、もしくはヘテロアリール（各環は適宜 1 ~ 3 個の基： T_1 、 T_2 、および / または T_3 で置換される）であり；

R_6 は、水素、または適宜ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、ニトロ、シアノ、アミノ、 C_{1-4} アルコキシ、もしくは OH から選ばれる 1 ~ 3 個の基で置換された C_{1-4} アルキルから選ばれる；

40

R_7 は、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロ、アリール、またはヘテロアリールから選ばれる、これらの各基は適宜 1 ~ 3 個の基： T_4 、 T_5 、および / または T_6 で置換され；あるいは、

R_6 および R_7 はそれらが結合する窒素原子と合わさって、ヘテロアリールまたはヘテロシクロ環を形成し、各環は適宜 1 ~ 3 個の基： T_4 、 T_5 、および / または T_6 で置換され；

R_8 は、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロ、アリール、またはヘテロアリールから選ばれる、これらの各基は適宜 1 ~ 3 個の基： T_4 、 T_5 、および / または T_6 で置換され；

R_{10} 、 R_{11} 、 R_{13} 、および R_{14} は各々独立して (i) 水素、 C_{1-4} アルキル

50

、または置換 C_{1-4} アルキルから選ばれるか；あるいは、(ii) R_{10} および R_{11} はそれらが共に結合する窒素原子と合わさって、および/または R_{13} および R_{14} はそれらが共に結合する窒素原子と合わさって、適宜置換された 5 -、6 - もしくは 7 - 員のヘテロアリールまたはヘテロシクロを形成し；

R_{15} および R_{16} は独立して (i) 水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロから選ばれるか；あるいは、(ii) それらが結合する窒素原子と一緒に、 R_{15} は R_{16} と合わさって、ヘテロアリールまたはヘテロシクロを形成し；

T_1 、 T_2 、および T_3 は独立して (i) ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、ニトロ、シアノ、 SO_3H 、 SR_{19} 、 $S(O)_pR_{21}$ 、 $S(O)_pNR_{19}R_{20}$ 、 $NR_{19}S(O)_pR_{21}$ 、 OR_{19} 、 $NR_{19}R_{20}$ 、 $NR_{19}C(=O)R_{20}$ 、 $NR_{19}C(=O)NR_{19}R_{20}$ 、 CO_2R_{19} 、 $C(=O)R_{19}$ 、 $-O-C(=O)R_{19}$ 、 $-C(=O)NR_{19}R_{20}$ 、シクロアルキル、ヘテロシクロ、アリール、もしくはヘテロアリールから選ばれ、 p は 1 もしくは 2 であり；および/または、(ii) 隣接環内原子上に位置する 2 個の基、 T_1 および T_2 は、それらが結合する環内原子と合わさって、縮合したシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロを形成し；

T_4 、 T_5 、および T_6 は独立して (i) ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、ニトロ、シアノ、 SR_{19} 、 OR_{19} 、 $NR_{19}R_{20}$ 、 $NR_{19}C(=O)R_{20}$ 、 CO_2R_{19} 、 $C(=O)R_{19}$ 、 $-O-C(=O)R_{19}$ 、 $-C(=O)NR_{19}R_{20}$ 、シクロアルキル、ヘテロシクロ、アリール、もしくはヘテロアリールから選ばれるか；および/または、(ii) 隣接環内原子上で置換された 2 個の基： T_4 および T_5 はそれらが結合する環内原子と合わさって、縮合したシクロアルキル、ヘテロシクロ、アリール、またはヘテロアリールを形成し；

R_{19} および R_{20} は各々独立して (i) 水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロから選ばれるか；あるいは、(ii) R_{19} および R_{20} はそれらが共に結合する窒素原子と合わさって、ヘテロアリールまたはヘテロシクロ環を形成し；そして、

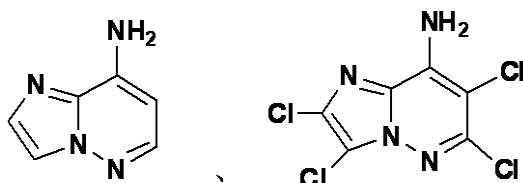
各 R_{21} は、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロから選ばれ；

以下の但し書きを有する：

(1) X が $NH(Me)$ 、 $N(Me)_2$ 、または NH (無置換フェニル) である場合には、 Y は水素またはハロゲン以外であり；そして、

(2) 以下の化合物を除く：

【化 5】



】で示される化合物、もしくはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、またはそれらの医薬的に許容し得る塩。

【請求項 6】

R_4 は -AM であり；

A は、結合、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、または C_{1-3} アルキレンであり；

M は、(i) 水素、 $-NH$ (アリール)、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、または $-OC_{1-4}$ アルキルであるか；(ii) C_{3-6} シクロアルキル、フェニル、フルオレニル、1 - ナフチル、または 2 - ナフチルであり、各基は適宜 1 ~ 3 個の基： T_1 、 T_2 、および/または T_3 で置換され；あるいは、(iii) 5 -、6 - もしくは 7 - 員の

10

20

30

40

50

単環式または 7 - ~ 11 - 員の二環式のヘテロアリールまたはヘテロシクロ環であり、各環は適宜 1 ~ 3 個の基： T_1 、 T_2 、および/または T_3 で置換され；

T_1 、 T_2 、および T_3 は独立して、(i) C_{1-4} アルキル、置換 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルオキシ、置換 C_{1-4} アルキルオキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、フェノキシ、 $-NR_{19}R_{20}$ 、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、 SO_3H 、 $COOH$ 、 $-C(O)(R_{19})$ 、 $C(O)NR_{19}R_{20}$ 、 $NR_{19}C(O)R_{20}$ 、 $S(O)_2R_{21}$ 、 $S(O)_2NR_{19}R_{20}$ 、もしくは $NR_{19}(C(O)NR_{19}R_{20})$ ；および/または、(ii) フェニル、シクロプロピル、シクロヘキシル、テトラゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、チアゾリル、フリル、もしくはモルホリニル（これらの各基は適宜、原子価が許容する限り 1 ~ 3 個の基： R_{22} 、 R_{23} および/または R_{24} で置換される）から選ばれ；および/または、(iii) 隣接環内原子上で置換された 2 個の基： T_1 および T_2 は、それらが結合する環内原子と合わさって、縮合 5 - ~ 7 - 員のシクロアルキル、縮合フェニル、または縮合 5 - もしくは 6 - 員のヘテロシクロもしくはヘテロアリール（これらの各基は適宜、原子価が許容する限り 1 ~ 3 個の基： R_{22} 、 R_{23} および/または R_{24} で置換される）を形成し；

R_{19} および R_{20} は各々独立して、(i) 水素、 $-(CH_2)_vOH$ 、もしくは C_{1-4} アルキル；(ii) $-(CH_2)_v$ シクロヘキシル、 $-(CH_2)_v$ フェニル、 $-(CH_2)_v$ モルホリニル、 $-(CH_2)_v$ ピリジル、 $-(CH_2)_v$ ピラゾリル、 $-(CH_2)_v$ シクロプロピル、 $-(CH_2)_v$ ピロリジニル、 $-(CH_2)_v$ ピペリジニル、 $-(CH_2)_v$ フリル、 $-(CH_2)_v$ イミダゾリル、 $-(CH_2)_v$ プリミジニル、 $-(CH_2)_v$ ピペラジニル、もしくは $-(CH_2)_v$ ピラジジニル（これらの各基は適宜、原子価が許容する限り、1 ~ 3 個の基： R_{22} 、 R_{23} および/または R_{24} で置換される）から選ばれ；あるいは、 R_{19} および R_{20} はそれらが共に結合する窒素原子と合わさって、ピロリジニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピラダジニル、もしくはピペラジニル（これらの各基は適宜、原子価が許容する限り、1 ~ 3 個の基： R_{22} 、 R_{23} および/または R_{24} で置換される）を形成し；

各 R_{21} は、(i) $-(CH_2)_vOH$ もしくは C_{1-4} アルキル；または、(ii) $-(CH_2)_v$ シクロヘキシル、 $-(CH_2)_v$ フェニル、 $-(CH_2)_v$ モルホリニル、 $-(CH_2)_v$ ピリジル、 $-(CH_2)_v$ ピラゾリル、 $-(CH_2)_v$ シクロプロピル、 $-(CH_2)_v$ ピロリジニル、 $-(CH_2)_v$ ピペリジニル、 $-(CH_2)_v$ フリル、 $-(CH_2)_v$ イミダゾリル、 $-(CH_2)_v$ プリミジニル、 $-(CH_2)_v$ ピペラジニル、もしくは $-(CH_2)_v$ ピラジジニル（これらの各基は適宜、原子価が許容する限り、1 ~ 3 個の基： R_{22} 、 R_{23} および/または R_{24} で置換される）から選ばれ；あるいは、 R_{22} 、 R_{23} 、および R_{24} は各々独立して、(C_{1-4}) アルキル、(C_{2-4}) アルケニル、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、 CF_3 、 $=O$ 、 $O(C_{1-4}$ アルキル)、 OCF_3 、 $C(=O)H$ 、 $C(=O)(C_{1-4}$ アルキル)、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $NHCO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $-S(C_{1-4}$ アルキル)

、 $-NH_2$ 、 $NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $N(C_{1-4}$ アルキル)₂、 $N(C_{1-4}$ アルキル)₃⁺、 $SO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $C(=O)(C_{1-4}$ アルキレン) NH_2 、 $C(=O)(C_{1-4}$ アルキレン) NH (アルキル)、 $C(=O)(C_{1-4}$ アルキレン) $N(C_{1-4}$ アルキル)₂、または適宜置換されたフェニルから選ばれ；そして、 v は 0、1、2、または 3 である、

請求項 5 記載の化合物、もしくはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、またはそれらの医薬的に許容し得る塩。

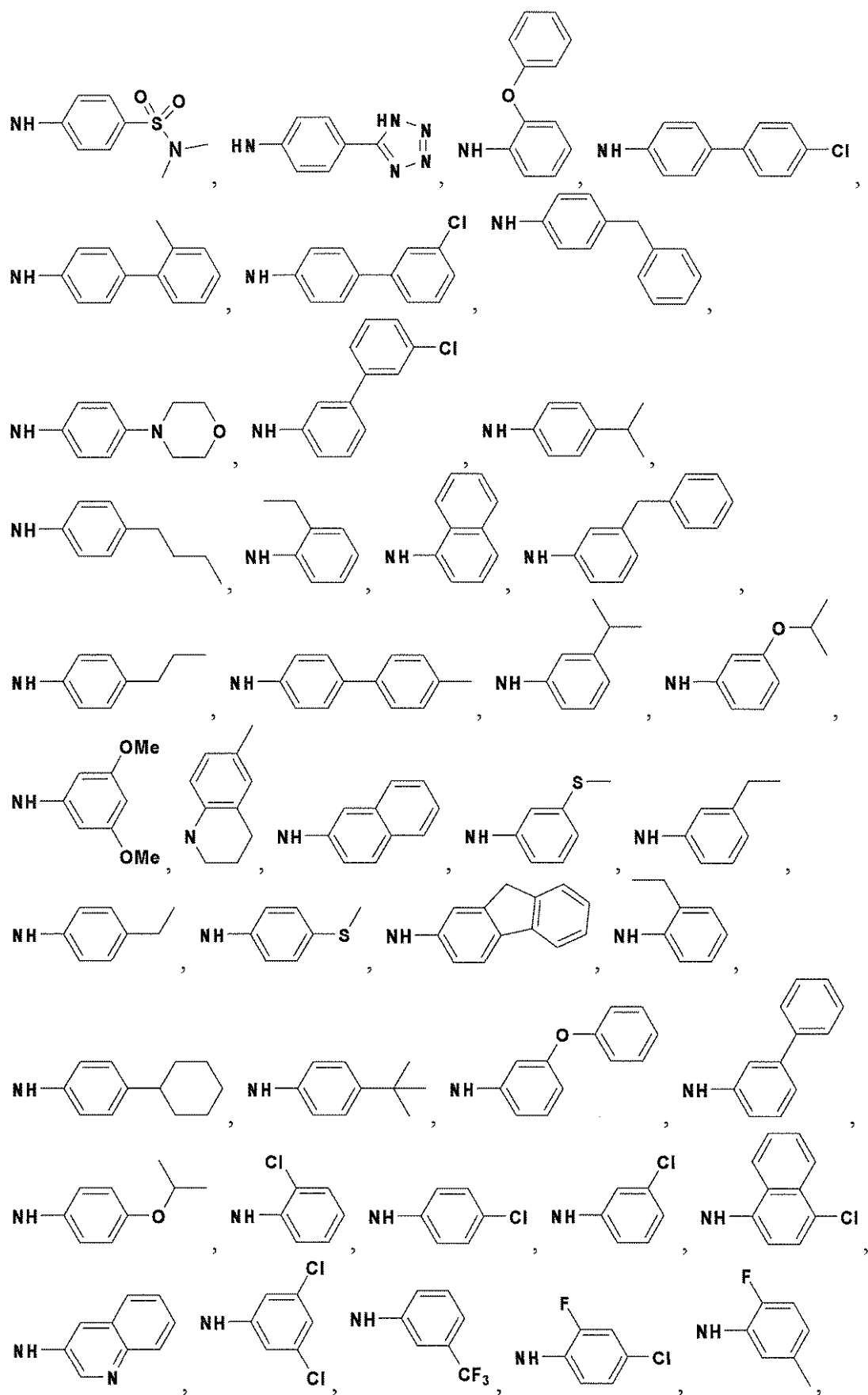
【請求項 7】

NR_4R_5 は、以下の式：

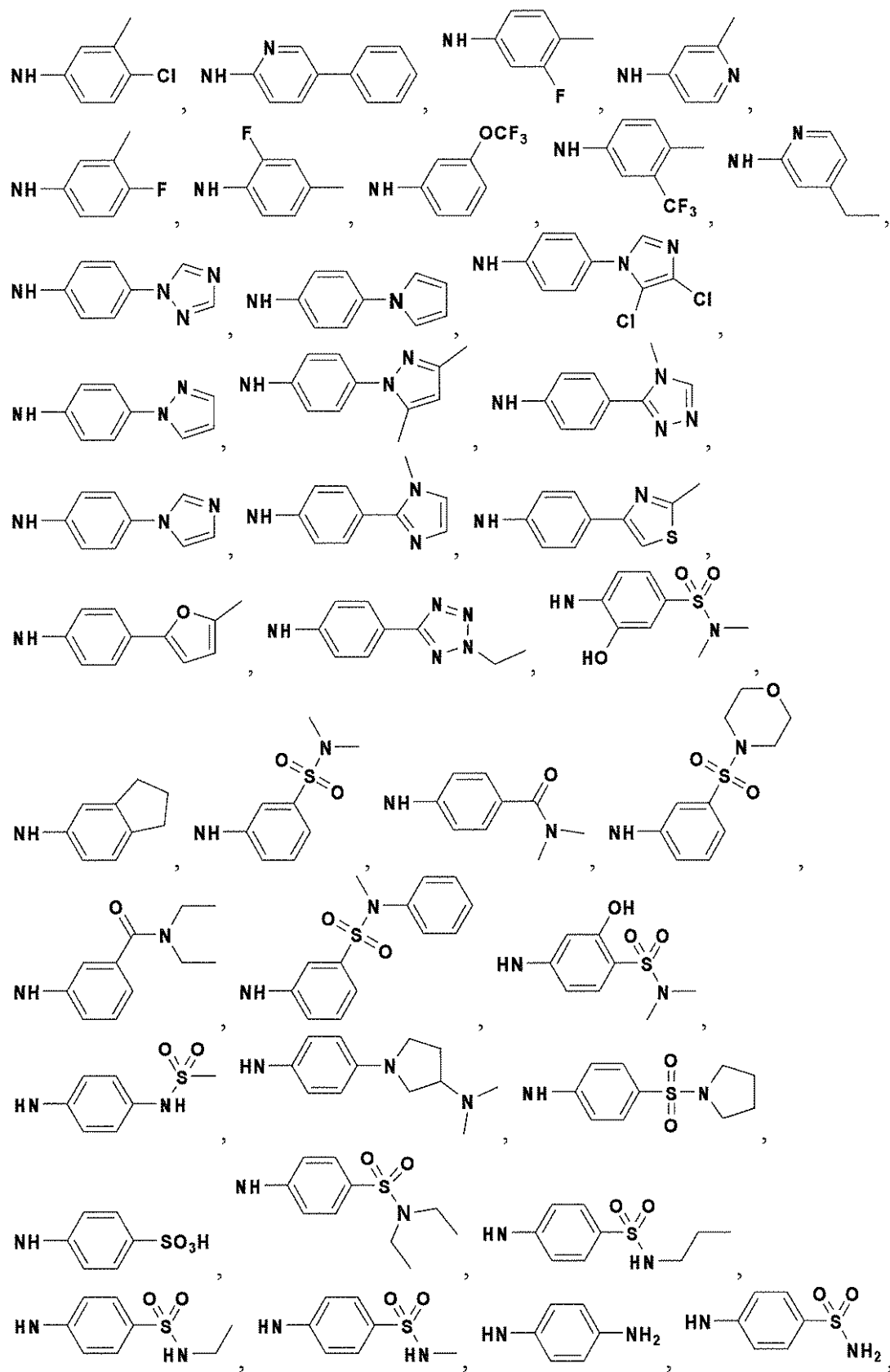
Chemical structures of various aromatic amines and their derivatives, including substituted anilines, benzylamines, and heterocyclic amines, arranged in a grid format.

40

【化 7】



【化 8】



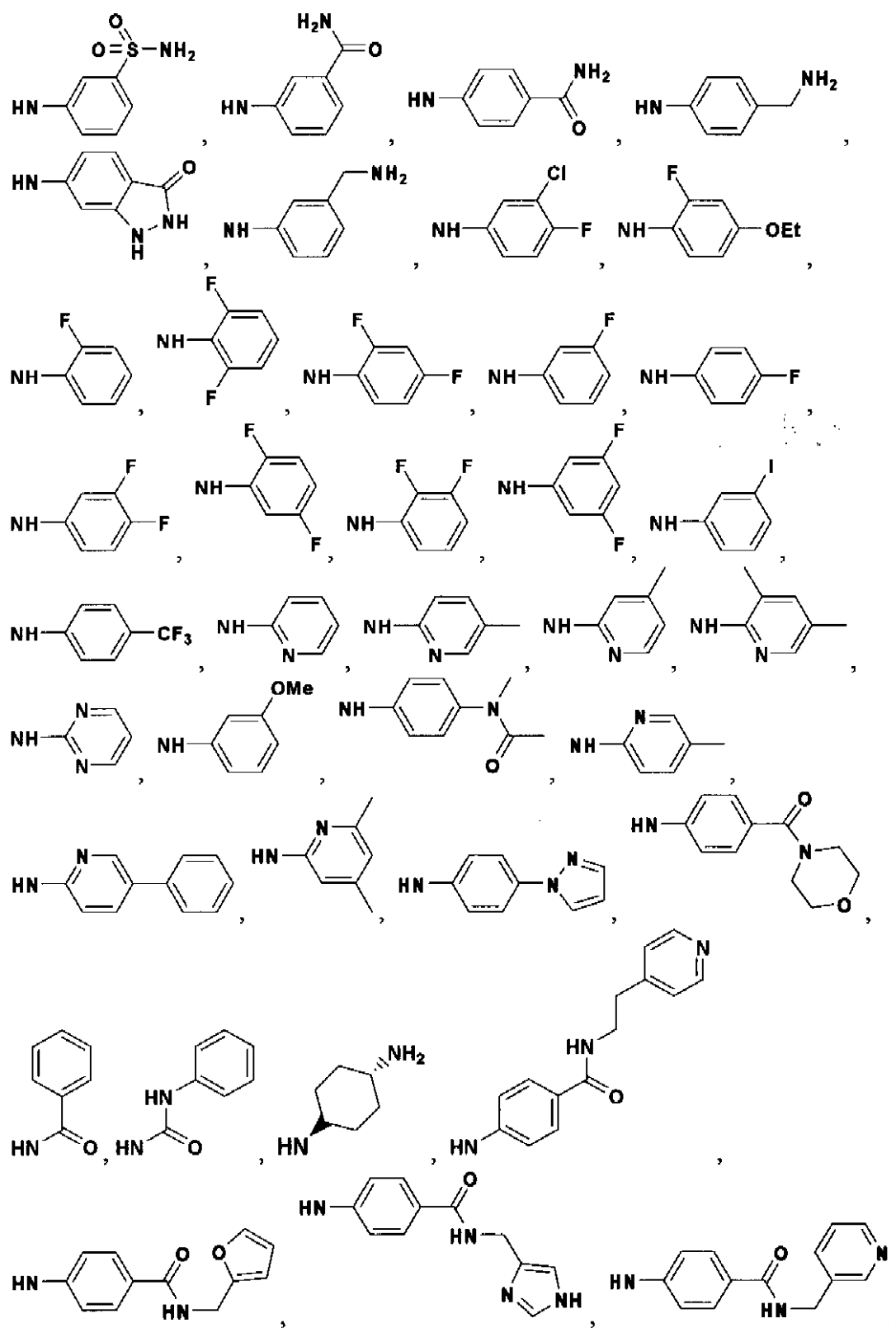
10

20

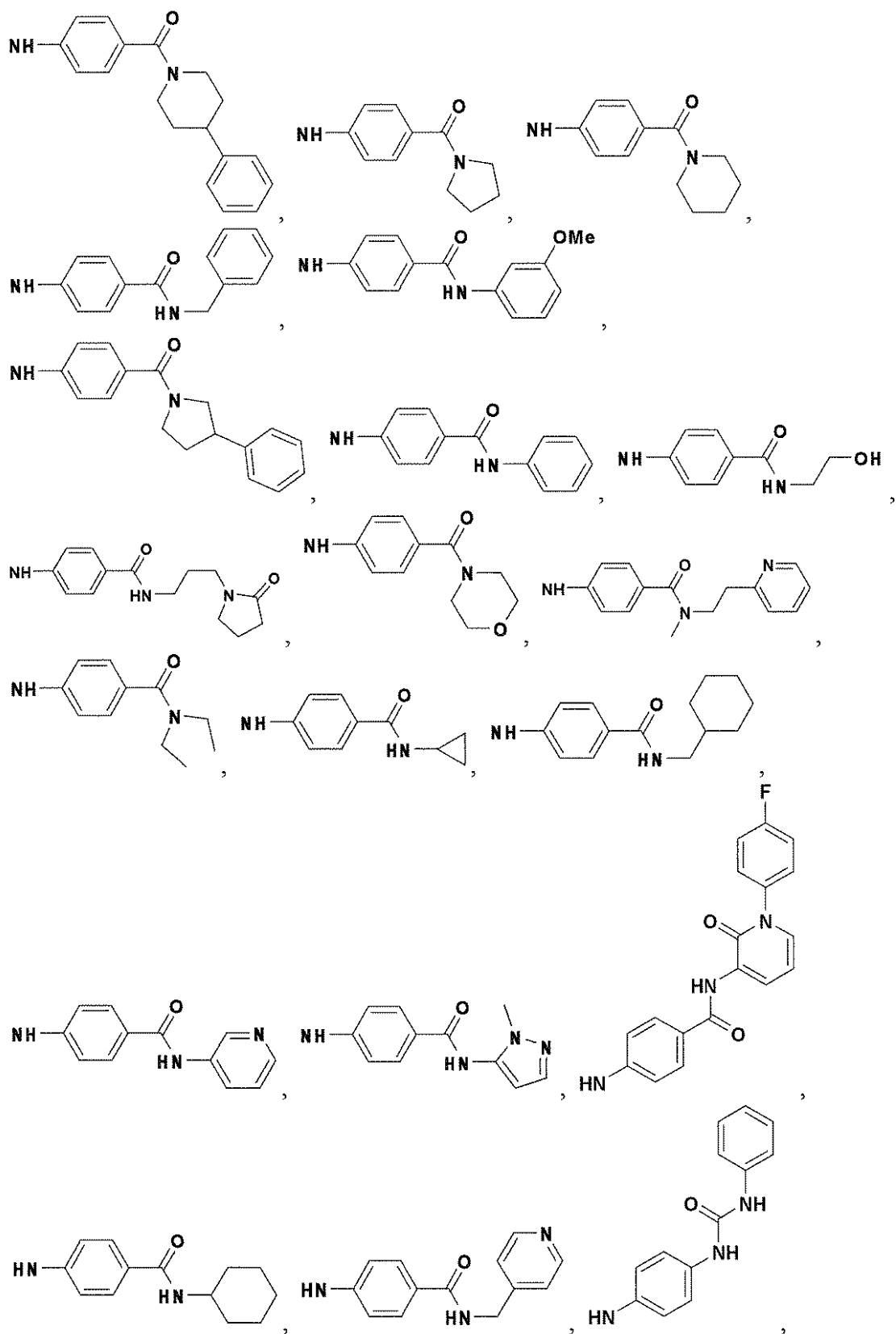
30

40

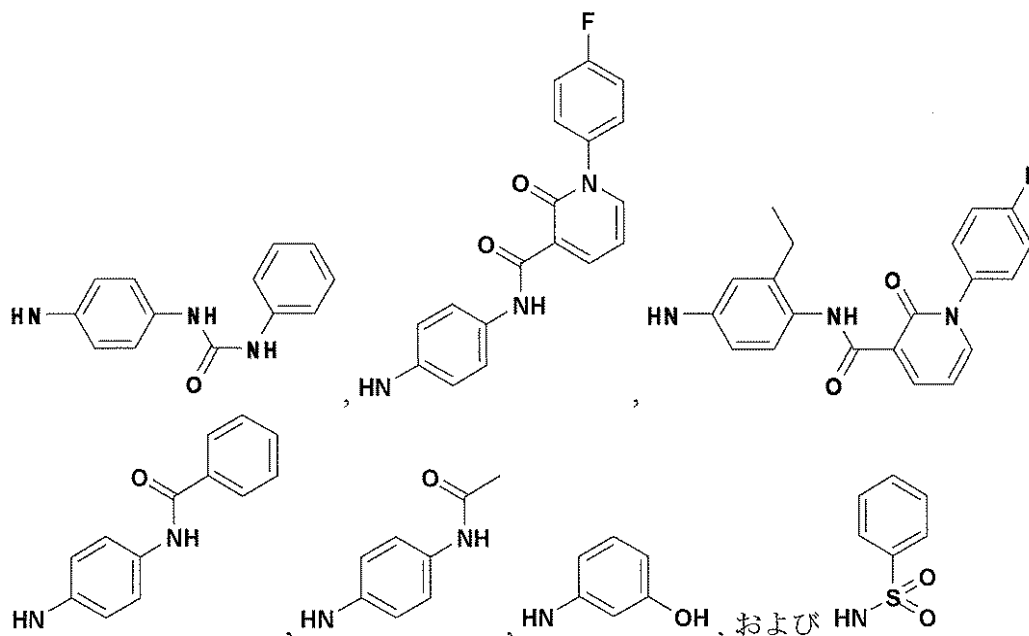
【化 9】



【化 10】



【化 1 1】



10

から選ばれる、

20

請求項 6 記載の化合物、もしくはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、またはそれらの医薬的に許容し得る塩。

【請求項 8】

Y が NR_6R_7 であり；

R_6 は、水素または C_{1-4} アルキルから選ばれる；

R_7 は、 C_{1-4} アルキル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ビスシクロ[2.2.2]オクチル、ピロリジニル、またはピペリジニル（これらの各基は適宜、1～3 個の基： T_4 、 T_5 、および / または T_6 で置換される）から選ばれるか；あるいは、

R_6 および R_7 はそれらが結合する窒素原子と合わさって、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、またはジアゼパニル（これらの各基は適宜、1～3 個の基、 T_4 、 T_5 、および / または T_6 で置換される）を形成し；そして、

30

T_4 、 T_5 、および T_6 は独立して、(i) C_{1-4} アルキル、 OH 、 NH_2 、 $\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})$ 、フリル、 $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})_2$ 、もしくは $\text{NH}(\text{ピリミジニル})$ （該ピリミジニルはハロゲンによって置換される）；または (ii) シクロヘキシル（該シクロヘキシルは NH_2 によって置換される）もしくは OH によって置換された C_{1-4} アルキル、から選ばれる、

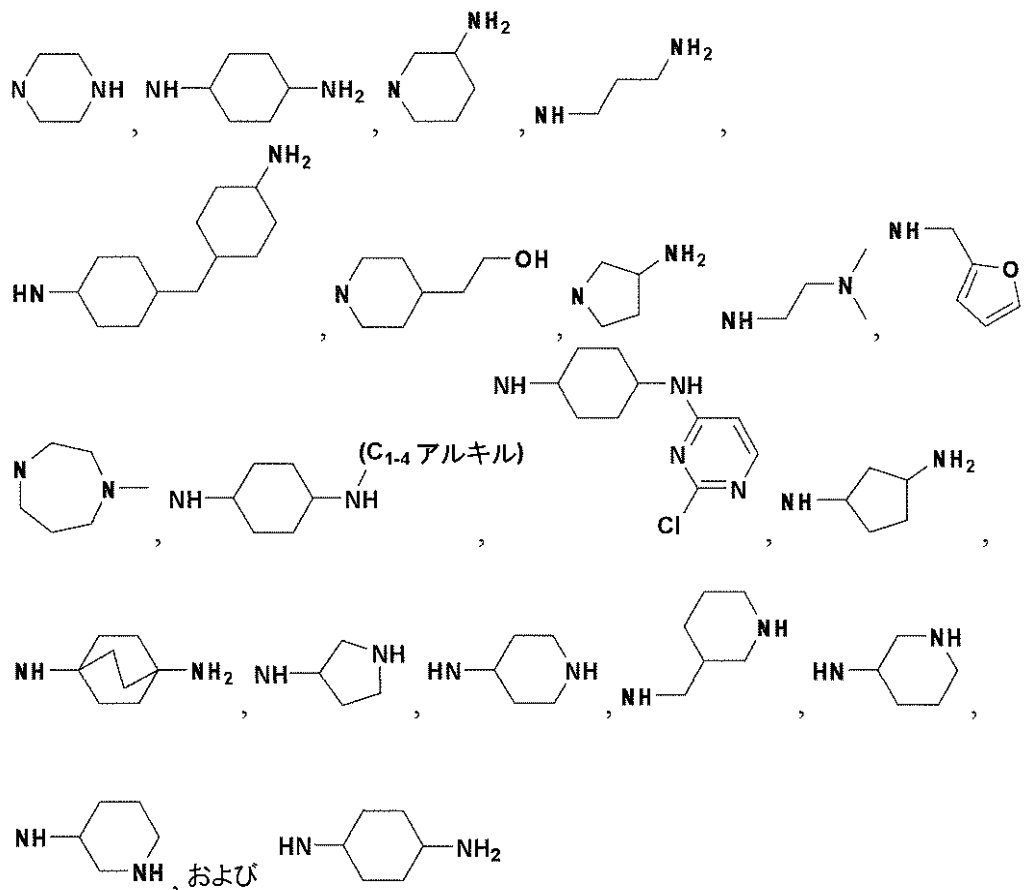
請求項 5 記載の化合物、もしくはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、またはそれらの医薬的に許容し得る塩。

【請求項 9】

NR_6R_7 は、 $\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}_2$ 、 $\text{NH}-(\text{CH}_2)_4-\text{NH}_2$ 、式：

40

【化 1 2】



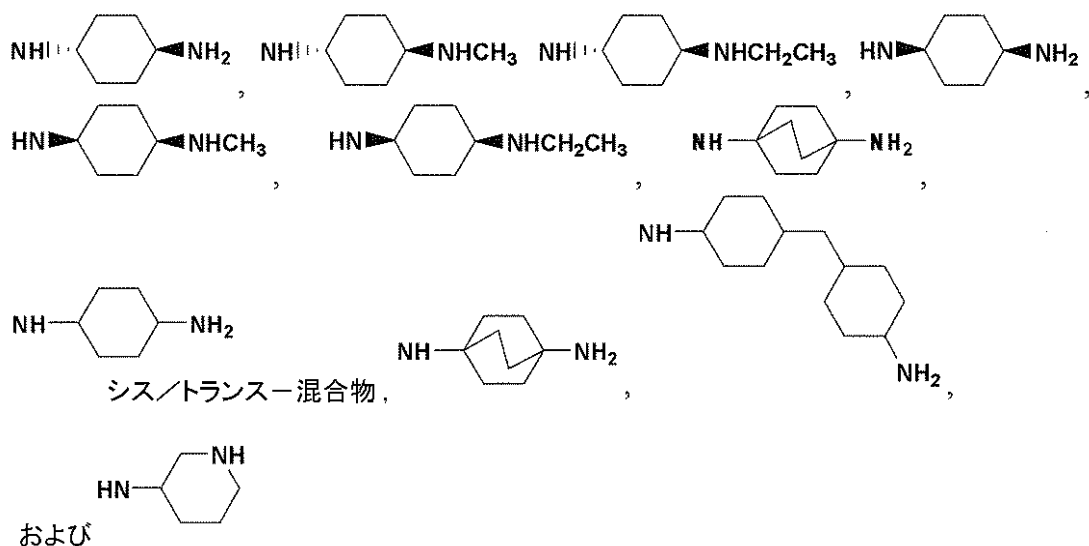
から選ばれる、

請求項 8 記載の化合物、もしくはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、またはそれらの医薬的に許容し得る塩。

【請求項 10】

$N R_6 R_7$ は、式：

【化 1 3】



から選ばれる、

請求項 8 記載の化合物、もしくはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、またはそれらの医薬的に許容し得る塩。

【請求項 1 1】

R_5 は水素であり、そして R_4 は、フェニル環、ピリジル環、ピリミジニル環、シクロヘキシル環、またはピペリジニル環から選ばれ、各環は適宜 1 ~ 2 個の基： T_1 および / または T_2 で置換される、
請求項 5 記載の化合物、もしくはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、またはそれらの医薬的に許容し得る塩。

【請求項 1 2】

R_1 および R_2 は独立して、水素、ハロゲン、 OR_{10} 、シアノ、 C_{1-4} アルキル、 CO_2R_{10} 、または $C(O)NR_{10}R_{11}$ から選ばれ；

R_3 は、(i) 水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、 OR_{10} 、 $NR_{10}R_{11}$ 、 CO_2R_{10} 、もしくは $C(=O)R_{10}$ 、(ii) C_{1-4} アルキル、置換 C_{1-4} アルキル、シクロアルキル、アリアル、もしくはヘテロアリアル、から選ばれ；

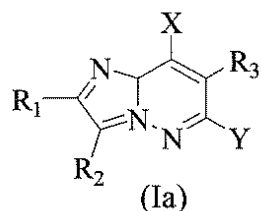
R_{10} および R_{11} は独立して、(i) 水素、 C_{1-4} アルキル、または置換 C_{1-4} アルキルから選ばれるか；あるいは、(ii) R_{10} および R_{11} はそれらが共に結合する窒素原子と合わさって、適宜置換された 5 -、6 - または 7 - 員のヘテロアリアルまたはヘテロシクロを形成する、

請求項 1 もしくは 5 記載の化合物、もしくはそれらのエナンチオマー、ジアステレオマー、またはそれらの医薬的に許容し得る塩。

【請求項 1 3】

化合物は、式 (I a)：

【化 1 4】



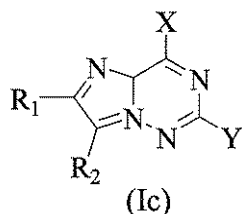
で示される、

請求項 1 もしくは 5 記載の化合物、もしくはそれらのエナンチオマー、ジアステレオマー、またはそれらの医薬的に許容し得る塩。

【請求項 1 4】

化合物は、式 (I c)：

【化 1 5】



で示される、請求項 1 もしくは 5 記載の化合物、もしくはそれらのエナンチオマー、ジアステレオマー、またはそれらの医薬的に許容し得る塩。

【請求項 1 5】

(i) N^6 - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N^8 - [4 - (エチルオキシ)フェニル]イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン；

N^6 - (2 - アミノエチル) - N^8 - (4 - (エチルオキシ)フェニル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン；

N^6 - (4 - アミノブチル) - N^8 - (4 - (エチルオキシ)フェニル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン；

7 - クロロ - N - (4 - (エチルオキシ)フェニル) - 6 - (1 - ピペラジニル)イミダゾ[

- 1, 2 - b]ピリダジン - 8 - アミン ;
 N^6 - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N^8 - (4 - (メチルオキシ)フェニル)
 イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N^6 - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N^8 - (3 - (エチルオキシ)フェニル)
 イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N^6 - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N^8 - フェニルイミダゾ[1, 2 - b]
 ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N^6 - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N^8 - (3 - (メチルオキシ)フェニル)
 イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N^6 - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N^8 - (3, 4 - ジメチルフェニル)イ
 ミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N^6 - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N^8 - (4 - (フェニルオキシ)フェニ
 ル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N^6 - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N^8 - (4 - (ブチルオキシ)フェニル)
 イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N^6 - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N^8 - 4 - ビフェニルイミダゾ[1, 2
 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N^6 - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N^8 - (4 - メチルフェニル)イミダゾ
 [1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N^6 - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N^8 - (3, 4 - ビス(メチルオキシ)フ
 エニル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N^6 - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N^8 - (4 - ((フェニルメチル)オキシ
)フェニル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N^6 - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N^8 - (4 - (プロピルオキシ)フェニ
 ル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N^6 - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N^8 - ピリジン - 3 - イルイミダゾ[
 1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N^6 - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N^8 - (2 - メチル - 1 H - インドー
 ル - 5 - イル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N^6 - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N^8 - メチル - N^8 - フェニルイミダ
 ゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N^6 - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N^8 - [2 - (メチルオキシ)フェニル]
 イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N^6 - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N^8 - (2 - メチルフェニル)イミダゾ
 [1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N^6 - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N^8 - (2, 3 - ジメチルフェニル)イ
 ミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N^6 - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N^8 - (2, 4 - ジメチルフェニル)イ
 ミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N^6 - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N^8 - (2, 5 - ジメチルフェニル)イ
 ミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N^6 - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N^8 - (3 - メチルフェニル)イミダゾ
 [1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N^6 - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N^8 - (3, 5 - ジメチルフェニル)イ
 ミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N^6 - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N^8 - [3 - (ジメチルアミノ)フェニ
 ル]イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N^6 - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N^8 - (2 - メチル - 1, 3 - ベンゾチ
 アゾール - 6 - イル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N^6 - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N^8 - (2 - メチル - 1, 3 - ベンゾチ

- アゾール - 5 - イル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N^6 - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N^8 - シクロプロピルイミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N^6 - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N^8 - シクロヘキシルイミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N^6 - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N^8 - (シクロヘキシルメチル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N^6 - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N^8 - (1 - メチルエチル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N^6 - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N^8 - (フェニルメチル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N^6 - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N^8 - [(2 - クロロフェニル)メチル]イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N^6 - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N^8 - ((4 - クロロフェニル)メチル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N^6 - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N^8 - ((4 - (メチルオキシ)フェニル)メチル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N^6 - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N^8 - エチルイミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N^6 - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N^8 - (2 - (メチルオキシ)エチル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N^6 - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N^8 - (2 - (4 - (メチルオキシ)フェニル)エチル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N^6 - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N^8 - 2 - プロペン - 1 - イルイミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N^6 - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N^8 - (3 - メチルブチル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N^6 - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N^8 - プロピルイミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N^6 - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N^8 - (シクロプロピルメチル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N^6 - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N^8 - ((3 - クロロフェニル)メチル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
6 - (3 - アミノ - 1 - ピペリジニル) - N - (4 - (エチルオキシ)フェニル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 8 - アミン ;
 N^6 - (3 - アミノプロピル) - N^8 - (4 - (エチルオキシ)フェニル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N^6 - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N^8 - (2, 6 - ジフルオロフェニル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N^6 - (4 - ((4 - アミノシクロヘキシル)メチル)シクロヘキシル) - N^8 - (4 - (エチルオキシ)フェニル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
2 - (1 - (8 - ((4 - (エチルオキシ)フェニル)アミノ)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6 - イル) - 4 - ピペリジニル)エタノール ;
 N^6 - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N^8 - 1 H - インドール - 5 - イルイミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N^6 - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N^8 - (2 - (エチルオキシ)フェニル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
6 - (3 - アミノ - 1 - ピロリジニル) - N - (4 - (エチルオキシ)フェニル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 8 - アミン ;
 N^6 - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N^8 - (2 - フェニルエチル)イミダゾ

- [1 , 2 - b]ピリダジン - 6 , 8 - ジアミン ;
 N - (4 - (エチルオキシ)フェニル) - 6 - (1 - ピペラジニル)イミダゾ[1 , 2 - b]ピ
 リダジン - 8 - アミン ;
 N⁶ - (2 - (ジメチルアミノ)エチル) - N⁸ - (4 - (エチルオキシ)フェニル)イミダゾ
 [1 , 2 - b]ピリダジン - 6 , 8 - ジアミン ;
 N⁸ - (4 - (エチルオキシ)フェニル) - N⁶ - (2 - フラニルメチル)イミダゾ[1 , 2 -
 b]ピリダジン - 6 , 8 - ジアミン ;
 N - (4 - (エチルオキシ)フェニル) - 6 - (4 - メチル - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル
)イミダゾ[1 , 2 - b]ピリダジン - 8 - アミン ;
 2 - ((6 - ((トランス - 4 - アミノシクロヘキシル)アミノ)イミダゾ[1 , 2 - b]ピリ
 10 ダジン - 8 - イル)アミノ)フェノール ;
 N⁶ - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N⁸ - (3 - ((フェニルメチル)オキシ
)フェニル)イミダゾ[1 , 2 - b]ピリダジン - 6 , 8 - ジアミン ;
 3 - ((6 - ((トランス - 4 - アミノシクロヘキシル)アミノ)イミダゾ[1 , 2 - b]ピリ
 ダジン - 8 - イル)アミノ)フェノール ;
 4 - ((6 - ((トランス - 4 - アミノシクロヘキシル)アミノ)イミダゾ[1 , 2 - b]ピリ
 ダジン - 8 - イル)アミノ)フェノール ;
 N⁶ - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル)イミダゾ[1 , 2 - b]ピリダジン - 6 , 8
 - ジアミン ;
 3 - ((6 - ((トランス - 4 - アミノシクロヘキシル)アミノ)イミダゾ[1 , 2 - b]ピリ
 20 ダジン - 8 - イル)アミノ)ベンゾニトリル ;
 4 - ((6 - ((トランス - 4 - アミノシクロヘキシル)アミノ)イミダゾ[1 , 2 - b]ピリ
 ダジン - 8 - イル)アミノ)ベンゾニトリル ;
 3 - ((6 - ((トランス - 4 - アミノシクロヘキシル)アミノ)イミダゾ[1 , 2 - b]ピリ
 ダジン - 8 - イル)アミノ)安息香酸 ;
 N⁶ - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N⁸ - 1 H - ピラゾール - 3 - イルイ
 ミダゾ[1 , 2 - b]ピリダジン - 6 , 8 - ジアミン ;
 4 - ((6 - ((トランス - 4 - アミノシクロヘキシル)アミノ)イミダゾ[1 , 2 - b]ピリ
 ダジン - 8 - イル)アミノ)安息香酸 ;
 4 - ((6 - ((トランス - 4 - アミノシクロヘキシル)アミノ)イミダゾ[1 , 2 - b]ピリ
 30 ダジン - 8 - イル)アミノ) - N , N - ジメチルベンゼンスルホンアミド ;
 N⁶ - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N⁸ - (4 - (1 H - テトラゾール - 5
 - イル)フェニル)イミダゾ[1 , 2 - b]ピリダジン - 6 , 8 - ジアミン ;
 N⁶ - (トランス - 4 - (エチルアミノ)シクロヘキシル) - N⁸ - フェニルイミダゾ[1 ,
 2 - b]ピリダジン - 6 , 8 - ジアミン ;
 N⁶ - (トランス - 4 - (メチルアミノ)シクロヘキシル) - N⁸ - フェニルイミダゾ[1 ,
 2 - b]ピリダジン - 6 , 8 - ジアミン ;
 N⁶ - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N⁸ - (2 - (フェニルオキシ)フェニ
 ル)イミダゾ[1 , 2 - b]ピリダジン - 6 , 8 - ジアミン ;
 N⁶ - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N⁸ - (4 ' - クロロ - 4 - ビフェニル
 40)イミダゾ[1 , 2 - b]ピリダジン - 6 , 8 - ジアミン ;
 N⁶ - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N⁸ - (2 ' - メチル - 4 - ビフェニル
)イミダゾ[1 , 2 - b]ピリダジン - 6 , 8 - ジアミン ;
 N⁶ - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N⁸ - (3 ' - クロロ - 4 - ビフェニル
)イミダゾ[1 , 2 - b]ピリダジン - 6 , 8 - ジアミン ;
 N⁶ - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N⁸ - (4 - (フェニルメチル)フェニ
 ル)イミダゾ[1 , 2 - b]ピリダジン - 6 , 8 - ジアミン ;
 N⁶ - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N⁸ - (4 - (4 - モルホリニル)フェ
 ニル)イミダゾ[1 , 2 - b]ピリダジン - 6 , 8 - ジアミン ;
 N⁶ - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N⁸ - (3 ' - クロロ - 3 - ビフェニル
 50)

-)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N^6 - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N^8 - (4 - (1 - メチルエチル)フェニル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N^6 - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N^8 - (4 - ブチルフェニル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N^6 - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N^8 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1 - ナフタレニル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N^6 - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N^8 - 1 - ナフタレニルイミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N^6 - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N^8 - (3 - (フェニルメチル)フェニル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ; 10
 N^6 - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N^8 - (4 - プロピルフェニル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N^6 - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N^8 - (4' - メチル - 4 - ビフェニル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N^6 - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N^8 - (3 - (1 - メチルエチル)フェニル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N^6 - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N^8 - (3 - ((1 - メチルエチル)オキシ)フェニル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N^6 - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N^8 - (3, 5 - ビス(メチルオキシ)フェニル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ; 20
トランス - N - (8 - (6 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1(2H) - キノリニル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6 - イル) - 1, 4 - シクロヘキサンジアミン ;
 N^6 - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N^8 - 2 - ナフタレニルイミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N^6 - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N^8 - (3 - (メチルスルファニル)フェニル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N^6 - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N^8 - (3 - エチルフェニル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N^6 - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N^8 - (4 - エチルフェニル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ; 30
 N^6 - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N^8 - (4 - (メチルスルファニル)フェニル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N^6 - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N^8 - 9H - フルオレン - 2 - イルイミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N^6 - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N^8 - (2 - エチルフェニル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N^6 - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N^8 - (4 - シクロヘキシルフェニル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N^6 - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N^8 - (4 - (1, 1 - ジメチルエチル)フェニル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ; 40
 N^6 - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N^8 - (3 - (フェニルオキシ)フェニル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N^6 - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N^8 - 3 - ビフェニルイミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N^6 - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N^8 - (4 - ((1 - メチルエチル)オキシ)フェニル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N^6 - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N^8 - (2 - クロロフェニル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N^6 - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N^8 - (4 - クロロフェニル)イミダゾ 50

- [1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N^6 - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N^8 - (3 - クロロフェニル)イミダゾ
 [1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N^6 - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N^8 - (4 - クロロ - 1 - ナフタレニ
 ル)イミダゾ [1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N^6 - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N^8 - 3 - キノリニルイミダゾ [1, 2
 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N^6 - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N^8 - (3, 5 - ジクロロフェニル)イ
 ミダゾ [1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N^6 - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N^8 - (3 - (トリフルオロメチル)フ
 エニル)イミダゾ [1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ; 10
 N^6 - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N^8 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフ
 エニル)イミダゾ [1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N^6 - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N^8 - (2 - フルオロ - 5 - メチルフ
 エニル)イミダゾ [1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N^6 - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N^8 - (4 - クロロ - 3 - メチルフ
 エニル)イミダゾ [1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N^6 - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N^8 - (5 - フェニル - 2 - ピリジニ
 ル)イミダゾ [1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N^6 - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N^8 - (3 - フルオロ - 4 - メチルフ
 エニル)イミダゾ [1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ; 20
 N^6 - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N^8 - (2 - メチル - 4 - ピリジニル)
 イミダゾ [1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N^6 - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N^8 - (4 - フルオロ - 3 - メチルフ
 エニル)イミダゾ [1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N^6 - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N^8 - (2 - フルオロ - 4 - メチルフ
 エニル)イミダゾ [1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N^6 - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N^8 - (3 - ((トリフルオロメチル)オ
 キシ)フェニル)イミダゾ [1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N^6 - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N^8 - (4 - メチル - 3 - (トリフルオ
 ロメチル)フェニル)イミダゾ [1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ; 30
 N^6 - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N^8 - (4 - エチル - 2 - ピリジニル)
 イミダゾ [1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N^6 - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N^8 - (4 - (1 H - 1, 2, 4 - トリア
 ザール - 1 - イル)フェニル)イミダゾ [1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N^6 - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N^8 - (4 - (1 H - ピロール - 1 - イ
 ル)フェニル)イミダゾ [1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N^6 - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N^8 - (4 - (4, 5 - ジクロロ - 1 H
 - イミダゾール - 1 - イル)フェニル)イミダゾ [1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン
 ; 40
 N^6 - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N^8 - (4 - (1 H - ピラゾール - 1 -
 イル)フェニル)イミダゾ [1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N^6 - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N^8 - (4 - (3, 5 - ジメチル - 1 H -
 ピラゾール - 1 - イル)フェニル)イミダゾ [1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N^6 - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N^8 - (4 - (4 - メチル - 4 H - 1,
 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル)フェニル)イミダゾ [1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジ
 アミン ;
 N^6 - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N^8 - (4 - (1 H - イミダゾール - 1
 - イル)フェニル)イミダゾ [1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N^6 - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N^8 - (4 - (1 - メチル - 1 H - イミ 50

- ダゾール - 2 - イル)フェニル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N⁶ - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N⁸ - (4 - (2 - メチル - 1, 3 - チ
 アゾール - 4 - イル)フェニル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N⁶ - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N⁸ - (4 - (5 - メチル - 2 - フラニ
 ル)フェニル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N⁶ - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N⁸ - (4 - (2 - エチル - 2 H - テト
 ラゾール - 5 - イル)フェニル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 4 - ((6 - ((トランス - 4 - アミノシクロヘキシル)アミノ)イミダゾ[1, 2 - b]ピリ
 ダジン - 8 - イル)アミノ) - 3 - ヒドロキシ - N, N - ジメチルベンゼンスルホンアミド
 ; 10
 N⁶ - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N⁸ - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イン
 デン - 5 - イル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 3 - ((6 - ((トランス - 4 - アミノシクロヘキシル)アミノ)イミダゾ[1, 2 - b]ピリ
 ダジン - 8 - イル)アミノ) - N, N - ジメチルベンゼンスルホンアミド ;
 4 - ((6 - ((トランス - 4 - アミノシクロヘキシル)アミノ)イミダゾ[1, 2 - b]ピリ
 ダジン - 8 - イル)アミノ) - N, N - ジメチルベンズアミド ;
 N⁶ - (トランス - 4 - ((2 - クロロ - 4 - ピリミジニル)アミノ)シクロヘキシル) - N⁸
 - フェニルイミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N⁶ - (3 - アミノシクロペンチル) - N⁸ - フェニルイミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン
 - 6, 8 - ジアミン ; 20
 N⁶ - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N⁸ - (3 - (4 - モルホリニル)スルホ
 ニル)フェニル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 3 - ((6 - ((トランス - 4 - アミノシクロヘキシル)アミノ)イミダゾ[1, 2 - b]ピリ
 ダジン - 8 - イル)アミノ) - N, N - ジエチルベンズアミド ;
 3 - ((6 - ((トランス - 4 - アミノシクロヘキシル)アミノ)イミダゾ[1, 2 - b]ピリ
 ダジン - 8 - イル)アミノ) - N - メチル - N - フェニルベンゼンスルホンアミド ;
 4 - ((6 - ((トランス - 4 - アミノシクロヘキシル)アミノ)イミダゾ[1, 2 - b]ピリ
 ダジン - 8 - イル)アミノ) - 2 - ヒドロキシ - N, N - ジメチルベンゼンスルホンアミド
 ;
 N⁶ - (4 - アミノピシクロ[2.2.2]オクタ - 1 - イル) - N⁸ - フェニルイミダゾ[30
 1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N - (4 - ((6 - ((トランス - 4 - アミノシクロヘキシル)アミノ)イミダゾ[1, 2 - b]
 ピリダジン - 8 - イル)アミノ)フェニル)メタンスルホンアミド ;
 N⁶ - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N⁸ - (4 - (3 - (ジメチルアミノ) -
 1 - ピロリジニル)フェニル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N⁶ - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N⁸ - (4 - (1 - ピロリジニル)スルホ
 ニル)フェニル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 4 - ((6 - ((トランス - 4 - アミノシクロヘキシル)アミノ)イミダゾ[1, 2 - b]ピリ
 ダジン - 8 - イル)アミノ)ベンゼンスルホン酸 ;
 4 - ((6 - ((トランス - 4 - アミノシクロヘキシル)アミノ)イミダゾ[1, 2 - b]ピリ 40
 ダジン - 8 - イル)アミノ) - N, N - ジエチルベンゼンスルホンアミド ;
 4 - ((6 - ((トランス - 4 - アミノシクロヘキシル)アミノ)イミダゾ[1, 2 - b]ピリ
 ダジン - 8 - イル)アミノ) - N - プロピルベンゼンスルホンアミド ;
 4 - ((6 - ((トランス - 4 - アミノシクロヘキシル)アミノ)イミダゾ[1, 2 - b]ピリ
 ダジン - 8 - イル)アミノ) - N - エチルベンゼンスルホンアミド ;
 4 - ((6 - ((トランス - 4 - アミノシクロヘキシル)アミノ)イミダゾ[1, 2 - b]ピリ
 ダジン - 8 - イル)アミノ) - N - メチルベンゼンスルホンアミド ;
 N⁶ - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N⁸ - (4 - アミノフェニル)イミダゾ
 [1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 4 - ((6 - ((トランス - 4 - アミノシクロヘキシル)アミノ)イミダゾ[1, 2 - b]ピリ 50

- ダジン - 8 - イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド ;
 3 - ((6 - ((トランス - 4 - アミノシクロヘキシル)アミノ)イミダゾ[1, 2 - b]ピリ
 ダジン - 8 - イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド ;
 3 - ((6 - ((トランス - 4 - アミノシクロヘキシル)アミノ)イミダゾ[1, 2 - b]ピリ
 ダジン - 8 - イル)アミノ)ベンズアミド ;
 4 - ((6 - ((トランス - 4 - アミノシクロヘキシル)アミノ)イミダゾ[1, 2 - b]ピリ
 ダジン - 8 - イル)アミノ)ベンズアミド ;
 N⁶ - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N⁸ - (4 - (アミノメチル)フェニル)
 イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 6 - ((6 - ((トランス - 4 - アミノシクロヘキシル)アミノ)イミダゾ[1, 2 - b]ピリ 10
 ダジン - 8 - イル)アミノ) - 1, 2 - ジヒドロ - 3 H - インダゾール - 3 - オン ;
 N⁶ - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N⁸ - (3 - (アミノメチル)フェニル)
 イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N⁶ - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N⁸ - (2, 6 - ジフルオロフェニル)
 イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N⁶ - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - 7 - クロロ - N⁸ - [4 - (エチルオキ
 シ)フェニル]イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N⁶ - (3 - アミノプロピル) - N⁸ - [4 - (エチルオキシ)フェニル]イミダゾ[1, 2 -
 b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N⁶ - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N⁸ - (2 - フルオロフェニル)イミダ 20
 ゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N⁶ - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N⁸ - (2, 6 - ジフルオロフェニル)
 イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N⁶ - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N⁸ - (2, 4 - ジフルオロフェニル)
 イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N⁶ - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N⁸ - (3 - フルオロフェニル)イミダ
 ゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N⁶ - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N⁸ - (4 - フルオロフェニル)イミダ
 ゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N⁶ - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N⁸ - (3, 4 - ジフルオロフェニル) 30
 イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N⁶ - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N⁸ - (2, 5 - ジフルオロフェニル)
 イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N⁶ - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N⁸ - (2, 3 - ジフルオロフェニル)
 イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N⁶ - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N⁸ - (3, 5 - ジフルオロフェニル)
 イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N⁶ - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N⁸ - (3 - ヨードフェニル)イミダゾ
 [1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N⁶ - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N⁸ - [4 - (トリフルオロメチル)フ 40
 エニル]イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N⁶ - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N⁸ - ピリジン - 2 - イルイミダゾ[
 1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N⁶ - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N⁸ - (4 - メチルピリジン - 2 - イ
 ル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N⁶ - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N⁸ - (5 - メチルピリジン - 2 - イ
 ル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N⁶ - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N⁸ - (4, 6 - ジメチルピリジン - 2
 - イル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N⁶ - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N⁸ - ピリミジン - 2 - イルイミダゾ 50

- [1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N⁶ - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N⁸ - [4 - (エチルオキシ)フェニル] - 7 - メチルイミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N⁶ - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - 7 - エチル - N⁸ - [4 - (エチルオキシ)フェニル]イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N⁶ - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - 7 - メチル - N⁸ - フェニルイミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N⁶ - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N⁸ - (3, 4 - ジメチルフェニル) - 7 - メチルイミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N⁶ - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - 7 - メチル - N⁸ - (4 - メチルフェニル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N⁶ - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - 7 - メチル - N⁸ - [3 - (メチルオキシ)フェニル]イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N⁶ - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N⁸ - ピフェニル - 4 - イル - 7 - メチルイミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N⁶ - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - 7 - メチル - N⁸ - [4 - (プロピルオキシ)フェニル]イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 4 - ((6 - ((トランス - 4 - アミノシクロヘキシル)アミノ) - 7 - メチルイミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 8 - イル)アミノ)安息香酸 ;
 4 - ((6 - ((4 - アミノシクロヘキシル)アミノ) - 7 - メチルイミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 8 - イル)アミノ) - N, N - ジメチルベンゼンスルホンアミド ;
 N - (4 - ((6 - ((トランス - 4 - アミノシクロヘキシル)アミノ) - 7 - メチルイミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 8 - イル)アミノ)フェニル) - N - メチルアセトアミド ;
 N⁶ - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - 7 - エチル - N⁸ - フェニルイミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N⁶ - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - 7 - クロロ - N⁸ - [4 - (エチルオキシ)フェニル]イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N⁸ - [4 - (エチルオキシ)フェニル] - N⁶ - ピペリジン - 3 - イルイミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N⁸ - [4 - (エチルオキシ)フェニル] - N⁶ - ピロリジン - 3 - イルイミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N⁸ - [4 - (エチルオキシ)フェニル] - N⁶ - ピペリジン - 4 - イルイミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 6 - (3 - アミノ - 1 - ピペリジニル) - N - (4 - (エチルオキシ)フェニル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 8 - アミン ;
 N⁸ - (4 - (エチルオキシ)フェニル) - 7 - メチル - N⁶ - 3 - ピペリジニルイミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N⁸ - フェニル - N⁶ - 3 - ピペリジニルイミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 6 - [(3 S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル] - N - [4 - (エチルオキシ)フェニル]イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 8 - アミン ;
 N² - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N⁴ - [4 - (エチルオキシ)フェニル]ピラゾロ[1, 5 - a][1, 3, 5]トリアジン - 2, 4 - ジアミン ;
 イミダゾ[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 2, 4 - ジアミン ; N² - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N⁴ - (4 - エトキシフェニル) - ;
 N⁶ - (シス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N⁸ - [4 - (エチルオキシ)フェニル] - 7 - メチルイミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N⁶ - (シス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N⁸ - (5 - メチル - 2 - ピリジニル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;
 N⁶ - (シス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N⁸ - フェニルイミダゾ[1, 2 - b]ピリ

ダジン - 6, 8 - ジアミン ;

N⁶ - (シス - 4 - アミノシクロヘキシル) - 7 - メチル - N⁸ - フェニルイミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;

N⁶ - (シス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N⁸ - (4 - (エチルオキシ)フェニル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;

N⁶ - (シス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N⁸ - (3, 4 - ジメチルフェニル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;

N⁶ - (シス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N⁸ - (5 - フェニル - 2 - ピリジニル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;

4 - ((6 - ((シス - 4 - アミノシクロヘキシル)アミノ)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 8 - イル)アミノ) - N, N - ジメチルベンゼンスルホンアミド ; 10

N⁶ - (シス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N⁸ - (4 - メチルフェニル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;

N⁶ - (シス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N⁸ - (4, 6 - ジメチル - 2 - ピリジニル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;

N⁶ - (シス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N⁸ - (4 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル)フェニル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;

N⁶ - (シス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N⁸ - (4 - (4 - モルホリニルカルボニル)フェニル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;

N⁶ - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - 7 - メチル - N⁸ - (2 - メチルフェニル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ; 20

N⁶ - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N⁸ - (2 - フルオロフェニル) - 7 - メチルイミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;

N⁶ - (シス - 4 - アミノシクロヘキシル) - 7 - メチル - N⁸ - (2 - メチルフェニル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;

N⁶ - (シス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N⁸ - (2 - フルオロフェニル) - 7 - メチルイミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;

N - (6 - ((トランス - 4 - アミノシクロヘキシル)アミノ)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 8 - イル)ベンズアミド ;

1 - (6 - ((トランス - 4 - アミノシクロヘキシル)アミノ)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 8 - イル) - 3 - フェニルウレア ; 30

N, N' - ビス(4 - トランス - アミノシクロヘキシル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;

N⁶ - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N⁸ - (4 - エチルオキシフェニル) - 7 - フェニルイミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;

N⁶ - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N⁸ - (フェニル) - 7 - フェニルイミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;

N⁶ - (シス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N⁸ - (フェニル) - 7 - フェニルイミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ; ;

N⁶ - (シス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N⁸ - (4 - エトキシフェニル) - 7 - フェニルイミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ; 40

4 - ((6 - ((トランス - 4 - アミノシクロヘキシル)アミノ)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 8 - イル)アミノ) - N - (2 - (4 - ピリジニル)エチル)ベンズアミド ;

4 - ((6 - ((トランス - 4 - アミノシクロヘキシル)アミノ)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 8 - イル)アミノ) - N - (2 - フラニルメチル)ベンズアミド ;

4 - ((6 - ((トランス - 4 - アミノシクロヘキシル)アミノ)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 8 - イル)アミノ) - N - (1 H - イミダゾール - 4 - イルメチル)ベンズアミド ;

4 - ((6 - ((トランス - 4 - アミノシクロヘキシル)アミノ)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 8 - イル)アミノ) - N - (3 - ピリジニルメチル)ベンズアミド ;

N⁶ - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N⁸ - (4 - ((4 - フェニル - 1 - ピ 50

- ペリジニル)カルボニル)フェニル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン;
 N^6 - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N^8 - (4 - (1 - ピロリジニルカルボ
 ニル)フェニル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン;
 N^6 - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N^8 - (4 - (1 - ピペリジニルカルボ
 ニル)フェニル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン;
 4 - ((6 - ((トランス - 4 - アミノシクロヘキシル)アミノ)イミダゾ[1, 2 - b]ピリ
 ダジン - 8 - イル)アミノ) - N - (フェニルメチル)ベンズアミド;
 4 - ((6 - ((トランス - 4 - アミノシクロヘキシル)アミノ)イミダゾ[1, 2 - b]ピリ
 ダジン - 8 - イル)アミノ) - N - (3 - (メチルオキシ)フェニル)ベンズアミド;
 N^6 - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N^8 - (4 - ((3 - フェニル - 1 - ピ
 ロリジニル)カルボニル)フェニル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン;
 3 - ((6 - ((トランス - 4 - アミノシクロヘキシル)アミノ)イミダゾ[1, 2 - b]ピリ
 ダジン - 8 - イル)アミノ) - N - フェニルベンズアミド;
 4 - ((6 - ((トランス - 4 - アミノシクロヘキシル)アミノ)イミダゾ[1, 2 - b]ピリ
 ダジン - 8 - イル)アミノ) - N - (2 - ヒドロキシエチル)ベンズアミド;
 4 - ((6 - ((トランス - 4 - アミノシクロヘキシル)アミノ)イミダゾ[1, 2 - b]ピリ
 ダジン - 8 - イル)アミノ) - N - (3 - (2 - オキソ - 1 - ピロリジニル)プロピル)ベンズ
 アミド;
 N^6 - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N^8 - (4 - (4 - モルホリニルカルボ
 ニル)フェニル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン;
 4 - ((6 - ((トランス - 4 - アミノシクロヘキシル)アミノ)イミダゾ[1, 2 - b]ピリ
 ダジン - 8 - イル)アミノ) - N - メチル - N - (2 - (2 - ピリジニル)エチル)ベンズアミ
 ド;
 4 - ((6 - ((トランス - 4 - アミノシクロヘキシル)アミノ)イミダゾ[1, 2 - b]ピリ
 ダジン - 8 - イル)アミノ) - N, N - ジエチルベンズアミド;
 4 - ((6 - ((トランス - 4 - アミノシクロヘキシル)アミノ)イミダゾ[1, 2 - b]ピリ
 ダジン - 8 - イル)アミノ) - N - シクロプロピルベンズアミド;
 4 - ((6 - ((トランス - 4 - アミノシクロヘキシル)アミノ)イミダゾ[1, 2 - b]ピリ
 ダジン - 8 - イル)アミノ) - N - (シクロヘキシルメチル)ベンズアミド;
 4 - ((6 - ((トランス - 4 - アミノシクロヘキシル)アミノ)イミダゾ[1, 2 - b]ピリ
 ダジン - 8 - イル)アミノ) - N - 3 - ピリジニルベンズアミド;
 4 - ((6 - ((トランス - 4 - アミノシクロヘキシル)アミノ)イミダゾ[1, 2 - b]ピリ
 ダジン - 8 - イル)アミノ) - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル)ベンズアミ
 ド;
 4 - ((6 - ((トランス - 4 - アミノシクロヘキシル)アミノ)イミダゾ[1, 2 - b]ピリ
 ダジン - 8 - イル)アミノ) - N - (1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジ
 ヒドロ - 3 - ピリジニル)ベンズアミド;
 4 - ((6 - ((トランス - 4 - アミノシクロヘキシル)アミノ)イミダゾ[1, 2 - b]ピリ
 ダジン - 8 - イル)アミノ) - N - フェニルベンズアミド;
 4 - ((6 - ((トランス - 4 - アミノシクロヘキシル)アミノ)イミダゾ[1, 2 - b]ピリ
 ダジン - 8 - イル)アミノ) - N - シクロヘキシルベンズアミド;
 4 - ((6 - ((トランス - 4 - アミノシクロヘキシル)アミノ)イミダゾ[1, 2 - b]ピリ
 ダジン - 8 - イル)アミノ) - N - (4 - ピリジニルメチル)ベンズアミド;
 1 - (4 - ((6 - ((トランス - 4 - アミノシクロヘキシル)アミノ)イミダゾ[1, 2 - b]
 ピリダジン - 8 - イル)アミノ)フェニル) - 3 - フェニルウレア;
 1 - (4 - ((6 - ((シス - 4 - アミノシクロヘキシル)アミノ) - 7 - メチルイミダゾ[1
 , 2 - b]ピリダジン - 8 - イル)アミノ)フェニル) - 3 - フェニルウレア;
 1 - (4 - ((6 - ((トランス - 4 - アミノシクロヘキシル)アミノ) - 7 - メチルイミダ
 ゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 8 - イル)アミノ)フェニル) - 3 - フェニルウレア;
 N - (4 - ((6 - ((トランス - 4 - アミノシクロヘキシル)アミノ)イミダゾ[1, 2 - b]

ピリダジン - 8 - イル)アミノ)フェニル) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジンカルボキサミド ;

N - (4 - ((6 - ((トランス - 4 - アミノシクロヘキシル)アミノ)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 8 - イル)アミノ) - フェニル) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジンカルボキサミド ;

N - (4 - ((6 - ((トランス - 4 - アミノシクロヘキシル)アミノ)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 8 - イル)アミノ) - 2 - エチルフェニル) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジンカルボキサミド ;

N - (4 - ((6 - ((トランス - 4 - アミノシクロヘキシル)アミノ)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 8 - イル)アミノ)フェニル)ベンズアミド ;

N - (4 - ((6 - ((トランス - 4 - アミノシクロヘキシル)アミノ)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 8 - イル)アミノ)フェニル)アセトアミド ;

3 - ((6 - ((トランス - 4 - アミノシクロヘキシル)アミノ) - 7 - メチルイミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 8 - イル)アミノ)フェノール ;

N - (4 - ((6 - クロロイミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 8 - イル)アミノ)フェニル) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジンカルボキサミド ;

1 - (4 - フルオロフェニル) - N - (4 - (イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 8 - イル)アミノ)フェニル) - 2 - オキソ - 3 - ピペリジンカルボキサミド ;

1 - (4 - フルオロフェニル) - N - (4 - (イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 8 - イル)アミノ)フェニル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジンカルボキサミド ;

6 - ((トランス - 4 - アミノシクロヘキシル)アミノ) - 8 - ((4 - (エチルオキシ)フェニル)アミノ)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 3 - カルボニトリル ;

6 - ((トランス - 4 - アミノシクロヘキシル)アミノ) - 8 - (フェニルアミノ)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 3 - カルボニトリル ;

6 - ((4 - トランス - アミノシクロヘキシル)アミノ) - 7 - メチル - 8 - (フェニルアミノ)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 3 - カルボニトリル ;

6 - ((トランス) - 4 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 7 - エチル - 8 - (フェニルアミノ)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 3 - カルボニトリル ;

6 - ((トランス - 4 - アミノシクロヘキシル)アミノ) - 8 - アニリノ - 7 - イソプロピルイミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 3 - カルボニトリル ;

N⁶ - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N⁸ - (4 - (エチルオキシ)フェニル) - 3 - フルオロイミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;

N⁶ - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N⁸ - (4 - (エチルオキシ)フェニル) - 3 - メチルイミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;

N⁶ - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N⁸ - (4 - (エチルオキシ)フェニル) - 2, 3 - ジメチルイミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ;

N - (6 - ((トランス - 4 - アミノシクロヘキシル)アミノ)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 8 - イル)ベンゼンスルホンアミド ;

6 - ((トランス - 4 - アミノシクロヘキシル)オキシ) - 8 - アニリノイミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 3 - カルボニトリル ;

6 - ((トランス - 4 - アミノシクロヘキシル)アミノ) - 8 - アニリノイミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 3 - カルボキサミド ;

N⁶ - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - 7 - エチル - N⁸ - フェニルイミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン ; または、

N⁶ - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - 7 - エチル - N⁸ - [4 - (エチルオキシ)フェニル]イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン、

から選ばれる化合物 ; もしくは、

(i i) (i) のエナンチオマー、ジアステレオマー、またはそれらの医薬的に許容し得る塩。

10

20

30

40

50

【発明の詳細な説明】

【関連出願】

【0001】

本出願は、米国仮出願番号60/719,519号（2005年9月22日出願）（これは、本明細書の一部を構成する）の35 USC § 119(e)項の優先権の利益を主張する。

【技術分野】

【0002】

本発明は、キナーゼモジュレーター（例えば、MAPKAPキナーゼ-2（MK2）の変調を含む）として有用な縮合ヘテロ環状化合物に関する。本発明は更に、キナーゼ変調に関連する疾患の処置に有用な本発明に記載の少なくとも1つの化合物を含有する医薬組成物、および哺乳類におけるキナーゼ（MK2を含む）の活性を阻害するための方法に関する。

10

【背景技術】

【0003】

多数のサイトカイン（例えば、IL-1、IL-6、IL-8、およびTNF-を含む）が、炎症性応答に関与する。サイトカイン（例えば、IL-1およびTNF-）の過剰産生は、広範囲の疾患（例えば、炎症性腸疾患、関節リウマチ、乾癬、多発性硬化症、内毒素ショック、骨粗鬆症、アルツハイマー疾患、うっ血性心不全を含む）に関与する[Henryらによる、Drugs Fut., 24巻(1999), 頁1345-54; および, Salituroらによる, Curr. Med. Chem., 6巻(1999), 頁807-823]。ヒト患者における証拠は、サイトカインのタンパク質拮抗薬が慢性の炎症性疾患を処置するのに有用であることを示す。例えば、TNF-に対するモノクローナル抗体（エンブレル）（Rankinらによる, Br. J. Rheumatol., 34巻(1995), 頁334-42）、および可溶性TNF-受容体-Fc融合タンパク質（エタネルセプト）（Morelandらによる, Ann. Intern. Med., 130巻(1999), 頁478-86）が挙げられる。

20

【0004】

TNF-の生合成は、外部刺激（例えば、マイトジェン、感染性の生物、または外傷）に対する応答において、多数の細胞タイプ中で生じる。TNF-産生の重要なメディエーターは、マイトジェン活性化プロテイン（MAP）キナーゼ（p38キナーゼ（p38）を含む）である。p38の活性化は、p38イソ型酵素の特徴であるThr-Gly-Tyrモチーフ内のトレオニンおよびチロシン上の上流MAPキナーゼ（MKK3およびMKK6）による二重リン酸化を必要とする。p38キナーゼは、マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ-活性化タンパク質キナーゼ-2（MAPKAP K2またはMK2）の上流キナーゼである。Freshneyらによる, Cell, 78巻(1994), 頁1039-1049を参照。

30

【0005】

MK2は、細胞中でp38によって優位に調節されると考えられているタンパク質である。実際に、MK2は、同定されたp38の最初の基質であり、そしてp38によるMK2のインビトロリン酸化は、MK2活性化を必要とする。MK2は、基質（例えば、熱ショックタンパク質27（HSP27）、リンパ球-特異的タンパク質1（LAP-1）、白血球-特異的タンパク質1（LSP-1）、5-リボキシゲナーゼ（5-LO）、cAMP応答要素-結合性タンパク質（CREB）、ATF1、血清応答性因子（SRF）、チロシンヒドロキシラーゼ、および最も重要なものはアデノシンおよびウリジンリッチ要素（ARE）結合性タンパク質、を含むが、これらに限定されない）をリン酸化する。ARE結合性タンパク質は、炎症メディエーター（例えば、TNFおよびCOX-2）のmRNA安定性を調節する。

40

【0006】

標的化突然変異をマウスMK2遺伝子中に導入し、これにより、MK2-欠損マウスの産生を生じた。Kotlyarovらによる, Nat. Cell Biol., 1巻(1999), 94-97頁を参照。これらのMK2-欠損マウスは、LPS誘発性吸熱性(endotoxic)ショックに対するストレス耐性の増大を示し、そして該MK2遺伝子を保持するマウスと比較してより良い生存率を

50

有した。同書を参照。LPSで免疫賦活されたこれらのマウス由来の単離脾細胞は、TNF、IL-1、IL-6、およびIFNのレベルを低下した。同書を参照。より最近では、Lehnerらは、MK-2-欠損マウスがリステリア・モノサイトゲネス感染症に対する感受性の増大を示すことが報告され、そしてMK2が、おそらくTNFおよびIFN（抗菌性エフェクター機構の活性化に必要なサイトカインの2個）の調節によって細胞内細菌に対する宿主防御反応における重要な役割を有すると結論付けた。Lehnerらによる、J. Immunol., 168巻 (2002), 頁4667-4673を参照のこと。その上、MK2はp38シグナル伝達経路におけるp38の真ぐ下流に位置するという理由で、MK2は炎症性経路をより選択的に変調するための中心として作用することができ、それによって、所望しない副作用の可能性を低下することができると認められる。

10

【0007】

ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン誘導体はWO2004076458(A1)中に開示されており、そしてキナーゼ阻害活性を有すると記載されている。

【0008】

キナーゼ(MK2を含む)の活性を変調するための新規な化合物および方法が、サイトカイン(例えば、TNF)によって媒介される疾患および障害の処置において所望されるであろう。力価を改善しそして所望しない副作用を低下するMK2インヒビターを提供することがより一層所望されるであろう。

【発明の開示】

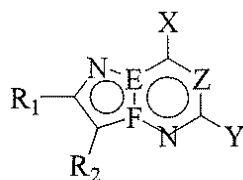
【0009】

20

(発明の概要)

本発明は、式(I)：

【化1】



(I)

30

で示される、炎症性または免疫性の疾患を処置するのに有用な化合物、またはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、もしくは医薬的に許容し得る塩を提供する。上記式中、

EまたはFの一方はNであり、そしてEまたはFの他方はCであり；

XがNR₄R₅であり；

ZはNまたはCR₃であり、但し、EがNである場合には、ZはNであり；

Yは、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、ハロゲン、ニトロ、シアノ、SR₈、S(O)_pR₈、OR₈、NR₆R₇、CO₂R₈、C(=O)R₈、O-C(=O)R₈、C(=O)NR₈R₉、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、ヘテロシクロ、アリール、またはヘテロアリールから選ばれ、但し、Yが水素である場合には、R₄はカルボキサミド基で置換されたフェニルであり；

40

R₁およびR₂は独立して(i)水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、ハロゲン、ニトロ、シアノ、SR₁₀、OR₁₀、NR₁₀R₁₁、NR₁₀C(=O)R₁₁、CO₂R₁₀、C(=O)R₁₀、-O-C(=O)R₁₀、C(=O)NR₁₀R₁₁、シクロアルキル、ヘテロシクロ、アリール、またはヘテロアリールから選ばれるか、あるいは(ii)R₁は、R₂およびそれらが結合する環内原子と合わさって、縮合5-、6-もしくは7-員のシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、もしくはシクロヘテロアルキルを形成し；

R₃は、水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、ア

50

ルキニル、置換アルキニル、ニトロ、シアノ、 SR_{13} 、 OR_{13} 、 $NR_{13}R_{14}$ 、 $NR_{13}C(=O)R_{14}$ 、 CO_2R_{13} 、 $C(=O)R_{13}$ 、 $-O-C(=O)R_{13}$ 、 $-C(=O)NR_{13}R_{14}$ 、シクロアルキル、ヘテロシクロ、アリール、またはヘテロアリー

ルから選ばれ；
 R_4 、 R_5 、 R_6 、および R_7 は独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、 OR_{15} 、 SR_{15} 、 $C(=O)R_{15}$ 、 CO_2R_{15} 、 $C(=O)NR_{15}R_{16}$ 、 $C(W)OR_{16}$ 、 $S(O)_pR_{17}$ 、 $SO_2NR_{15}R_{16}$ 、シクロアルキル、ヘテロシクロ、アリール、またはヘテロアリー

10

ルから選ばれるか；あるいは、 $(ii) R_4$ は R_5 およびそれらが共に結合する窒素原子と合わさって、および/または R_6 は R_7 およびそれらが共に結合する窒素原子と合わさって、ヘテロアリー

ルまたはヘテロシクロを形成し；
 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、および R_{16} は各々独立して、 (i) 水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリー

20

ル、またはヘテロシクロから選ばれ；
 各 W は、 O 、 S 、 N 、 CN 、または NH であり；そして、

p は1または2であり；

以下の但し書きを有する：

(1) E が C であり、 F は N であり、 Z が CR_3 であり、そして X が $NH(Me)$ 、 $NH(Me)_2$ 、 NH (無置換フェニル)、または $NHNH_2$ である場合には、 Y は水素またはハロゲン以外であり；そして、

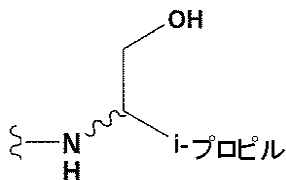
(2) E が N であり、 F は C であり、 Z が N であり、そして Y が NR_6R_7 である場合には、

30

(a) X は $NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 $NH(C_{1-4}$ アルケニル)、 $NH(-CH_2-$ フリル)、 $NHNH_2$ 、 $NH(C$ メトキシアルキレン)、または $NHAc$ 以外であり；

(b) X が $NH(-CH_2-$ (置換もしくは無置換)ピリジル)または $NH(-CH_2-$ (置換もしくは無置換)フェニル)である場合には、 Y は式：

【化2】



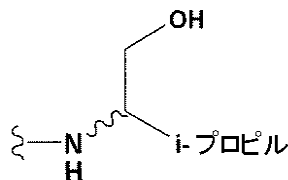
40

、 NH (置換ピペリジン)、または $NH(-CH_2-$ ピリジン)以外であり；

(c) X が NH (シクロペンチル)である場合には、 Y は NH (シクロペンチル)以外であり；

(d) X が $N(CH_3)$ (置換フェニル)または $N(CH_3)$ (ピリジル)である場合には、 Y は式：

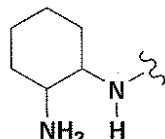
【化 3】



以外であり；あるいは、

(e) X が NH (置換フェニル)である場合には、Y は式：

【化 4】



以外である。

【0010】

本発明はまた、式 (I) の化合物またはその医薬的に許容し得る塩および医薬的に許容し得る担体または希釈剤を含有する、キナーゼ変調 (MK2 の変調 (特に、阻害) を含む) に関連する疾患を処置する際に有用な医薬組成物に関する。本発明は更に、治療学的に有効な量の式 (I) の化合物を該処置が必要な患者に投与することを含む、キナーゼ変調 (例えば、MK2 の変調を含む) に関連する疾患を処置するための方法に関する。

【0011】

(発明の詳細な記載)

以下は、本明細書および特許請求の範囲中で使用する用語の定義である。本明細書中で基または用語について提示する最初の定義は、特に断らなければ個別にまたは別の基の一部として本明細書および特許請求の範囲中の該基または用語に適用する。

【0012】

用語「アルキル」とは、1 ~ 12 個の炭素原子 (1 ~ 8 個の炭素原子が好ましい) を有する直鎖または分枝の炭化水素基を意味する。低級アルキル基、すなわち、1 ~ 4 個の炭素原子のアルキル基が最も好ましい。数字を記号「C」の後に下付きで示す場合には、該下付きはある基が含み得る炭素原子の数をより具体的に定義する。例えば、「C₁₋₆アルキル」は、1 ~ 6 個の炭素原子を有する直鎖または分枝のアルキル基、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、t-ブチル、n-ペンチルなどを意味する。該下付き「0」は結合を意味する。従って、用語：ヒドロキシ(C₀₋₂)アルキルまたは(C₀₋₂)ヒドロキシアルキルは、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、およびヒドロキシエチルを含む。

【0013】

用語「置換アルキル」とは、以下からなる群から選ばれる 1、2 または 3 個の置換基を有する上で定義するアルキル基を意味する：ハロ (例えば、トリフルオロメチル)、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、ニトロ、シアノ、オキソ (=O)、OR_a、SR_a、(=S)、-NR_aR_b、-N(アルキル)₃⁺、-NR_aS(O)₂、-NR_aSO₂R_c、-SO₂R_c、-SO₂NR_aR_b、-SO₂NR_aC(=O)R_b、SO₃H、-PO(OH)₂、-OC(O)R_a、-C(=O)R_a、-CO₂R_a、-C(=O)NR_aR_b、-C(=O)(C₁₋₄アルキレン)NR_aR_b、-C(=O)NR_a(SO₂)R_b、-CO₂(C₁₋₄アルキレン)NR_aR_b、-NR_aC(=O)R_b、-NR_aCO₂R_b、-NR_a(C₁₋₄アルキレン)CO₂R_b、=N-OH、=N-O-アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロ、および/またはヘテロアリール (ここで、R_a および R_b は、水素、アルキル、アルケニル、CO₂H、CO₂(アルキル)、C₃₋₇シクロアルキル、フェニル、ベンジル、フェニルエチル、ナフチル、4 ~ 7 員ヘテロシクロ、または 5

10

20

30

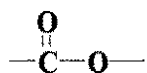
40

50

～ 6 員ヘテロアリールからなる群から選ばれるか、あるいは同一の窒素原子と結合する場合には、ヘテロシクロまたはヘテロアリールを形成し得て、そして、 R_c は R_a および R_b と同じ基から選ばれるが、水素ではない)。水素以外である R_a および R_b の各基、および各 R_c 基は場合により、 R_a 、 R_b 、および / または R_c のいずれかの利用可能な炭素原子または窒素原子上で結合する 3 個までの更なる置換基を有し、該置換基は、(C_{1-6})アルキル、(C_{2-6})アルケニル、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $=O$ (原子価が許容する限り)、 CF_3 、 $O(C_{1-6}$ アルキル)、 OCF_3 、 $C(=O)H$ 、 $C(=O)(C_{1-6}$ アルキル)、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-6}$ アルキル)、 $NHCO_2(C_{1-6}$ アルキル)、 $-S(C_{1-6}$ アルキル)、 $-NH_2$ 、 $NH(C_{1-6}$ アルキル)、 $N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $N(CH_3)_3^+$ 、 $SO_2(C_{1-6}$ アルキル)、 $C(=O)(C_{1-4}$ アルキレン) NH_2 、 $C(=O)(C_{1-4}$ アルキレン) NH (アルキル)、 $C(=O)(C_{1-4}$ アルキレン) $N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、ベンジル、フェニルエチル、フェニルオキシ、ベンジルオキシ、ナフチル、4～7員ヘテロシクロもしくはシクロアルキル、または5～6員ヘテロアリールからなる群から選ばれる。置換アルキルがアリール(例えば、フェニルおよびナフチル)、ヘテロシクロ、シクロアルキル、またはヘテロアリール基で置換される場合には、該環系は以下に定義する通りであり、従って、これは、0、1、2、または3個の置換基(これもまた以下に定義する)を有し得る。

【0014】

当該分野の当業者は、記号「 CO_2 」を本明細書中で使用する場合には、これは、基：



を意味することを意図すると理解するであろう。

【0015】

用語「アルキル」を別の基(例えば、「アリールアルキル」と一緒に使用する場合には、この組み合わせは該置換アルキルが含む置換基の少なくとも1つをより具体的に定義する。例えば、「アリールアルキル」とは、該置換基の少なくとも1つがアリール(例えば、ベンジル)である、上で定義する置換アルキル基を意味する。従って、用語：アリール(C_{0-4})アルキルは、少なくとも1つのアリール置換基を有する置換された低級アルキル基を含み、これはまた、別の基と直結したアリール、すなわちアリール(C_0)アルキルを含む。

【0016】

用語「アルケニル」は、2～12個の炭素原子および少なくとも1個の二重結合を有する直鎖または分枝の炭化水素基を意味する。2～6個の炭素原子および1個の二重結合を有するアルケニル基が最も好ましい。

【0017】

用語「アルキニル」は、2～12個の炭素原子および少なくとも1個の三重結合を有する直鎖または分枝の炭化水素基を意味する。2～6個の炭素原子および1個の三重結合を有するアルキニル基が最も好ましい。

【0018】

用語「アルキレン」は、1～12個の炭素原子(1～8個の炭素原子が好ましい)を有する二価の直鎖または分枝の炭化水素基、例えば $\{-CH_2-\}_n$ (n は1～12であり、1～8が好ましい)を意味する。低級アルキレン基、すなわち、1～4個の炭素原子のアルキレン基が最も好ましい。用語「アルケニレン」および「アルキニレン」は、上で定義する、それぞれアルケニル基およびアルキニル基の二価の基を意味する。

【0019】

置換されたアルケニル基、アルキニル基、アルキレン基、アルケニレン基、またはアルキニレン基について言及する場合には、これらの基は、置換アルキル基について上で定義する1～3個の置換基で置換される。

【 0 0 2 0 】

本明細書中で使用する用語「ヘテロアルキレン」は、2～12個の炭素原子（2～8個の炭素原子が好ましい）を有する、飽和または不飽和の二価の直鎖または分枝の炭化水素基を意味し、ここで、該直鎖内の1または2個の炭素原子は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NH-$ 、または $-NH-SO_2-$ から選ばれるヘテロ原子によって置き換えられる。従って、用語「ヘテロアルキレン」は、以下で定義する二価のアルコキシ基、チオアルキル基、およびアミノアルキル基、並びに該アルキル鎖内でのヘテロ原子の組み合わせを有するアルキレン基およびアルケニレン基を含む。例示として、本明細書中の「ヘテロアルキレン」は、例えば、 $-S-(CH_2)_{1-5}NH-CH_2-$ 、 $-O-(CH_2)_{1-5}S(=O)-CH_2-$ 、 $-NH-S(O)_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-NH-$ などの基を含み得る。ヘテロアルキレンは、 $-O-$ または $-S-$ から同時に選ばれる2個の隣接原子を有しないことが好ましい。下付きを用語：ヘテロアルキレン、例えば C_{2-3} ヘテロアルキレンで使用する場合には、該下付きは、ヘテロ原子に加えて該基中の炭素原子の数を意味する。従って、例えば、 C_{1-2} ヘテロアルキレンは、例えば、 $-NH-CH_2-$ 、 $-CH_2-NH-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-NH-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-NH-CH_2-$ 、 CH_2O-CH_2 などの基を含み得る。

10

【 0 0 2 1 】

用語「置換ヘテロアルキレン」とは、該ヘテロアルキレン鎖中の窒素原子または炭素原子の少なくとも1つが水素以外の基と結合する（または、該基で置換される）、上で定義するヘテロアルキレン基を意味する。該ヘテロアルキレン鎖中の炭素原子は、置換アルキル基についての上記の基から選ばれる基、またはさらなるアルキル基もしくは置換アルキル基で置換され得る。該ヘテロアルキレン鎖の窒素原子は、アルキル、アルケニル、アルキニル、シアノ、または $A_1-Q-A_2-R_h$ （ここで、 A_1 は、結合、 C_{1-2} アルキレン、または C_{2-3} アルケニレンであり； Q は、結合、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR_d-$ 、 $-C(=S)NR_d-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-SO_2NR_d-$ 、 $-CO_2-$ 、または $-NR_dCO_2-$ であり； A_2 は、結合、 C_{1-3} アルキレン、 C_{2-3} アルケニレン、 $-C_{1-4}$ アルキレン $-NR_d-$ 、 $-C_{1-4}$ アルキレン $-NR_dC(=O)-$ 、 $-C_{1-4}$ アルキレン $-S-$ 、 $-C_{1-4}$ アルキレン $-S(O)_2-$ 、または $-C_{1-4}$ アルキレン $-O-$ （ここで、該 C_{2-3} アルキレン基は分枝または直鎖であり、そして置換アルキレンについて本明細書中で定義する通り場合により置換され； R_h は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、またはシクロアルキルであり；そして、 R_d は、水素、または本明細書中で定義するアルキルもしくは置換アルキルから選ばれ、しかしながら、但し、置換ヘテロアルキレンの場合には、 A_1 、 Q 、および A_2 が各々結合である場合に、 R_h は水素ではない）から選ばれる基で置換され得る。 R_h が、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクロである場合には、これらの環は場合により、これらの用語についての定義において以下に定義する1～3個の基で置換される。

20

30

【 0 0 2 2 】

用語「アルコキシ」とは、本明細書中で定義するアルキルまたは置換アルキルによって置換された酸素原子を意味する。例えば、用語「アルコキシ」は、基： $-O-C_{1-6}$ アルキルを含む。

40

【 0 0 2 3 】

用語「アルキルチオ」とは、本明細書中で定義するアルキル基または置換アルキル基によって置換された硫黄原子を意味する。例えば、用語「チオアルキル」は、基： $-S-C_{1-6}$ アルキルなどを含む。

【 0 0 2 4 】

用語「アルキルアミノ」とは、上で定義するアルキル基または置換アルキル基で置換されたアミノ基を意味する。例えば、用語「アルキルアミノ」は、基： $-NR-C_{1-12}$ アルキル（ここで、 R は水素が好ましいが、しかし、上で定義するアルキルまたは置換ア

50

ルキルを含み得る)を含む。

【0025】

下付きをアルコキシ、チオアルキル、またはアミノアルキルへの言及に使用する場合に
は、該下付きは、ヘテロ原子に加えて該基が含み得る炭素原子の数を意味する。従って、
例えば、一価 C_{1-2} アミノアルキルは、基： $-CH_2-N(CH_3)_2$ 、および $-(CH_2)_2-NH_2$ を含む。低級アミノアルキルは、1～4個の炭素原子を有するアミノアル
キルを含む。用語 $(C_{1-4}$ アルキル) $_0-2$ アミノは、基： NH_2 、 $-NH(C_{1-4}$ アルキル)、および $-N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ を含む。「アミノ」は、基： NH_2 を意味す
る。「置換アミノ」は、ヘテロアルキレン鎖の窒素原子について上記する通りに置換され
たアミノ基を意味し、例えば、用語：アルキルアミノおよびアシルアミノ $(-NR_dC(O$ 10
 $)R_e)$ を含む。

【0026】

該アルコキシ基、チオアルキル基、またはアミノアルキル基は一価または二価であり得
る。「一価」とは、該基が原子価(すなわち、別の基と組み合わせる能力)1を有し、そ
して「二価」とは、該基が原子価2を有することを意味する。従って、例えば、一価アル
コキシは、例えば $-O-C_{1-12}$ アルキルなどの基を含み、一方で、二価アルコキシは
、例えば、 $-O-C_{1-12}$ アルキレン-などの基を含む。

【0027】

全ての基(例えば、アルコキシ、チオアルキル、およびアミノアルキルを含む)につい
ての選択は、当該分野における当業者によって安定な化合物を与えるように行なわれると 20
理解すべきである。従って、例えば、式(I)の化合物において、Gが環Aの窒素原子(N^*)と結合し、そしてこれは、アルコキシ基またはアルキルチオ基から選ばれる場合に
は、該アルコキシ基およびアルキルチオ基は環A(N^* において)と直結する少なくともも
1個の炭素原子を有し、該酸素原子または硫黄原子は該窒素原子から少なくとも1原子離
れる。

【0028】

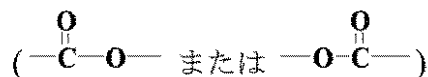
用語「カルボニル」とは、二価カルボニル基： $-C(=O)-$ を意味する。用語「カルボ
ニル」を別の基と一緒に使用する場合(例えば、「ヘテロシクロカルボニル」)には、こ
の組み合わせは、該置換カルボニルが含む置換基の少なくとも1つをより具体的に定義す
る。例えば、「ヘテロシクロカルボニル」は、該置換基の少なくとも1つがヘテロシクロ 30
(例えば、モルホリニル)である、上で定義するカルボニル基を意味する。

【0029】

用語「アシル」とは、有機基、より具体的には、基： $C(=O)R_e$ と結合するカルボ
ニル基を意味する。該基： R_e は、本明細書中に定義する、アルキル、アルケニル、アルキ
ニル、アミノアルキル、置換アルキル(すなわち、置換アルキレン)、置換アルケニル、
置換アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロ、アリール、またはヘテロアリールから
選られ得る。 R_e がアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクロで
ある場合には、これらの環は場合により、これらの用語についての定義において下記に定
義する1～3個の基で置換される。

【0030】

用語「アルコキシカルボニル」とは、有機基 (CO_2R_e) と結合するカルボキシ基： 40
【化6】



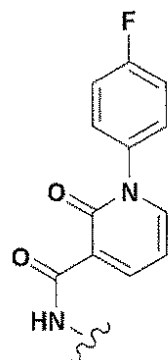
、並びに式(I)の化合物中で有機基と結合する二価の基： $-CO_2-$ 、 $-CO_2R_e-$
(ここで、 R_e はアシルについて上で定義する通りである)を意味する。該カルボキシ基
が結合する有機基は、一価(例えば、 $-CO_2-$ アルキルまたは $-OC(=O)$ アルキル)
、または二価(例えば、 $-CO_2-$ アルキレン、 $-OC(=O)$ アルキレンなど)であり得
る。従って、式(I)の化合物において、Gが「アルコキシカルボニル」であり得ると記 50

載する場合には、これは、G について $-CO_2-$ 、または基： $-CO_2R_e-$ もしくは $-R_eCO_2-$ （この場合に、基 R_e は、二価の基、例えばアルキレン、アルケニレン、アルキニレン、二価のアミノアルキル、置換アルキレン、置換アルケニレン、または置換アルキニレン）から選ばれる）の選択を包含することを意図する。

【0031】

用語「カルボキサミド」、「カルボキサミジル」、または「カルボキサミド」とは、基： $-NR_dC(=O)R_e$ （ここで、基： R_d および R_e は、ヘテロアルキル、アルコキシカルボニル、およびアシルについての定義中で上記の通りに定義する）を意味する。例えば、基：

【化7】



は、カルボキサミド基（ここで、 R_e は、本明細書中の定義に記載する置換ヘテロシクロである）である。

【0032】

用語「アミド」、「アミジル」、または「アミド」は、基： $-C(=O)NR_aR_b$ （ここで、 R_a 基および R_b 基は、置換アルキル基についての定義において上記する通りに定義する）を意味する。

【0033】

用語「ウレア」は、基： $-NR_dC(=O)NR_aR_b$ （ここで、基： R_a 、 R_b 、および R_d は、置換アルキル基についての定義において上記する通りに定義する）を意味する。加えて、該ウレア基は二価であり得て、この場合には、基： R_a および R_b の 1 つは結合である。従って、式（I）の化合物において、G がウレアであり得ると記載する場合には、G は適宜、基： $-NR_d(C(=O))NR_a-$ であることを意味し得る。

【0034】

用語「スルホニル」とは、式（I）の化合物中の有機基と結合したスルホキシド基、より特に一価の基： $-S(O)_2-R_e$ を意味する。加えて、 R_e が結合である場合には、該スルホニル基は二価であり得る。従って、式（I）の化合物において、G が「スルホニル」であり得ると記載する場合には、G は適宜、基： $-S(O)-$ であることを意味し得る。基： R_e は、 R_e が水素でない場合を除いて、アシル基およびアルコキシカルボニル基についての上記のものから選ばれる。

【0035】

用語「スルホンアミド」、「スルホンアミジル」、または「スルホンアミド」とは、基： $-S(O)_2NR_aR_b$ （ここで、 R_a および R_b は、置換アルキル基について上で定義する通りである）を意味する。

【0036】

用語「シクロアルキル」とは、3～9 個（3～7 個が好ましい）の炭素原子の完全な飽和および部分的に不飽和の炭化水素環（従って、これは、「シクロアルケニル環」としても知られる炭化水素環を含む）を意味する。用語「シクロアルキル」は、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、ニトロ、シアノ、オキソ（ $=O$ ）、 OR_a 、 SR_a 、 $(=S)$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-N(アルキル)_3^+$ 、 $-NR_aS(O)_2-$ 、 $-NR_aSO_2R_c$ 、 $-SO_2R$

10

20

30

40

50

c 、 $-SO_2NR_aR_b$ 、 $-SO_2NR_aC(=O)R_b$ 、 SO_3H 、 $-PO(OH)_2$ 、 $-C(=O)R_a$ 、 $-CO_2R_a$ 、 $-C(=O)NR_aR_b$ 、 $-C(=O)(C_{1-4}\text{アルキレン})NR_aR_b$ 、 $-C(=O)NR_a(SO_2)R_b$ 、 $-CO_2(C_{1-4}\text{アルキレン})NR_aR_b$ 、 $-NR_aC(=O)R_b$ 、 $-NR_aCO_2R_b$ 、 $-NR_a(C_{1-4}\text{アルキレン})CO_2R_b$ 、 $=N-OH$ 、 $=N-O$ -アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロ、および/またはヘテロアリール(ここで、 R_a 、 R_b 、および R_c は、置換アルキル基について上で定義する通りであり、そしてこれはまた、場合により置換アルキル基についての定義において上記する通り置換される)からなる群から選ばれる0、1、2または3個の置換基を有する該環を含む。用語「シクロアルキル」はまた、それらと縮合する第2の環(例えば、ベンゾ環、ヘテロシクロ環、またはヘテロアリール環を含む)を有するか、または3~4個の炭素原子の炭素-炭素橋を有する、該環を含む。シクロアルキルが更なる環で置換される(あるいは、それと縮合する第2の環を有する)場合には、該環は場合により、 (C_{1-4}) アルキル、 (C_{2-4}) アルケニル、 (C_{2-4}) アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、 CF_3 、 $O(C_{1-4}\text{アルキル})$ 、 OCF_3 、 $C(=O)H$ 、 $C(=O)(C_{1-4}\text{アルキル})$ 、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-4}\text{アルキル})$ 、 $NHCO_2(C_{1-4}\text{アルキル})$ 、 $-S(C_{1-4}\text{アルキル})$ 、 $-NH_2$ 、 $NH(C_{1-4}\text{アルキル})$ 、 $N(C_{1-4}\text{アルキル})_2$ 、 $N(C_{1-4}\text{アルキル})_3^+$ 、 $SO_2(C_{1-4}\text{アルキル})$ 、 $C(=O)(C_{1-4}\text{アルキレン})NH_2$ 、 $C(=O)(C_{1-4}\text{アルキレン})NH(\text{アルキル})$ 、 $C(=O)(C_{1-4}\text{アルキレン})N(C_{1-4}\text{アルキル})_2$ 、および/または場合により前述の基のいずれかで置換されたフェニルの1~2個で置換される。原子価が許容する限り、該更なる環がシクロアルキルまたはヘテロシクロである場合には、それは更に、場合により $=O$ (オキソ)で置換される。

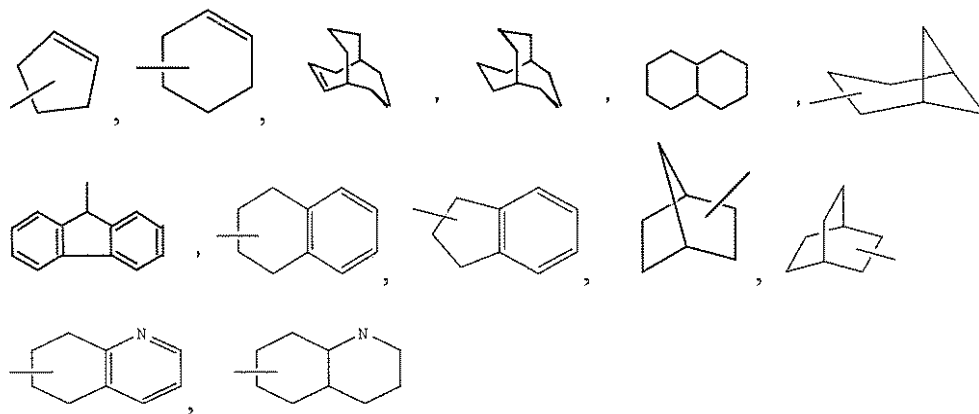
10

20

【0037】

従って、式(I)の化合物において、用語「シクロアルキル」とは、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、シクロヘプチル、ビスシクロオクチルなど、並びに以下の環系：

【化8】



30

などを組み、これらは場合により、該環のいずれかの利用可能な原子上で置換され得る。好ましいシクロアルキル基は、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、および、

40

【化9】



を含む。

【0038】

用語「ハロ」または「ハロゲン」とは、クロロ、ブロモ、フルオロ、およびヨードを意

50

味する。

【0039】

用語「ハロアルキル」とは、1個以上のハロ置換基を有する置換アルキルを意味する。例えば、「ハロアルキル」とは、モノ、ビ、およびトリ-フルオロメチルを含む。

【0040】

用語「ハロアルコキシ」とは、1個以上のハロ置換基を有するアルコキシ基を意味する。例えば、「ハロアルコキシ」は、 OCF_3 を含む。

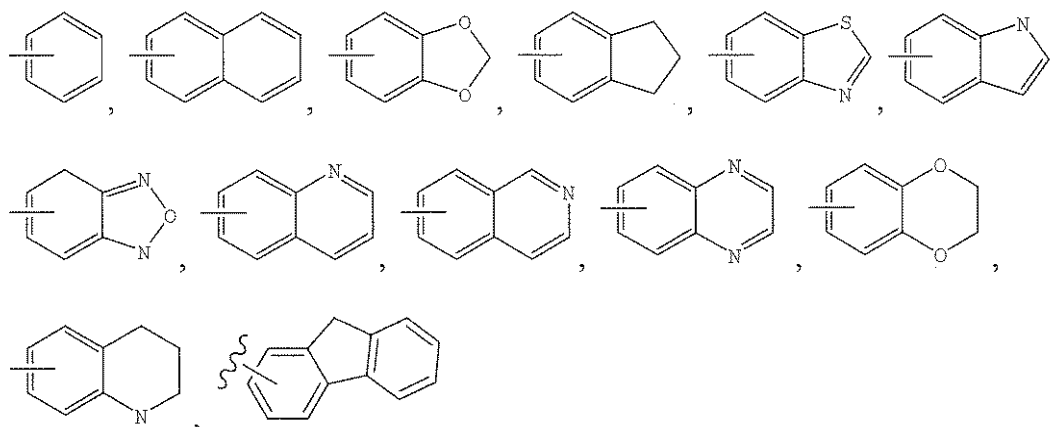
【0041】

用語「アリール」とは、フェニル、ビフェニル、フルオレニル、1-ナフチル、および2-ナフチルを意味する。用語「アリール」とは、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、ニトロ、シアノ、 OR_a 、 SR_a 、 $(=\text{S})$ 、 SO_3H 、 $-\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{N}(\text{アルキル})_3^+$ 、 $-\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_2$ 、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{R}_c$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}_c$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 SO_3H 、 $-\text{PO}(\text{OH})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{アルキレン})\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a(\text{SO}_2)\text{R}_b$ 、 $-\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}\text{アルキレン})\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_a\text{CO}_2\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_a(\text{C}_{1-4}\text{アルキレン})\text{CO}_2\text{R}_b$ 、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロ、および/またはヘテロアリール(ここで、 R_a 、 R_b および R_c は置換アルキル基について上で定義する通りであり、そしてこれはまた場合により上記する通り置換される)からなる群から選ばれる、0、1、2または3個の置換基を有する該環を含む。加えて、アリール(特に、フェニル基)と結合する2個の置換基は合わさって、更なる環(例えば、縮合環もしくはスピロ環、例えばシクロペンチルもしくはシクロヘキシル、または縮合ヘテロシクロもしくはヘテロアリール)を形成し得る。アリールが更なる環で置換される(または、それと縮合する第2の環を有する)場合には、該環は場合により、 (C_{1-4}) アルキル、 (C_{2-4}) アルケニル、 (C_{2-4}) アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、 CF_3 、 $\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})$ 、 OCF_3 、 $\text{C}(=\text{O})\text{H}$ 、 $\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})$ 、 CO_2H 、 $\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})$ 、 $\text{NHCO}_2(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})$ 、 $-\text{S}(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})$ 、 $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})_2$ 、 $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})_3^+$ 、 $\text{SO}_2(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})$ 、 $\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{アルキレン})\text{NH}_2$ 、 $\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{アルキレン})\text{NH}(\text{アルキル})$ 、 $\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{アルキレン})\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})_2$ 、および/または場合により前述の基のいずれかで置換されたフェニルの1~2個で置換される。原子価が許容する限り、該更なる環がシクロアルキルまたはヘテロシクロである場合には、それは加えて場合により、 $=\text{O}$ (オキソ)で置換される。

【0042】

従って、アリール基の例は、式：

【化10】



(フルオレニル)などを含み、これらは場合により、いずれかの利用可能な炭素原子または

窒素原子上で置換され得る。好ましいアリール基は、場合により置換されたフェニルである。

【0043】

用語「ヘテロシクロアルキル」、「ヘテロシクロ」、「または「ヘテロ環状」は相互交換可能に使用することができ、そしてこれらは、置換および無置換の非芳香族性の3～7員の単環基、7～11員の二環基、および10～15員の三環基を意味し、これらにおいて、該環の少なくとも1つは少なくとも1つのヘテロ原子(O、S、またはN)を有し、該ヘテロ原子含有の環は、O、S、またはNから選ばれる1、2または3個のヘテロ原子を有することが好ましい。ヘテロ原子を含有する該基の各環は、1もしくは2個の酸素原子もしくは硫黄原子、および/または1～4個の窒素原子を含み得て、但し、各環におけるヘテロ原子の総数は4以下であり、更に但し該環は少なくとも1つの炭素原子を含む。該窒素原子および硫黄原子は場合により酸化され、そして該窒素原子は場合により4級化され得る。該二環式および三環式の基を完成するための縮合環は炭素原子のみを含み得て、そしてこれらは、飽和、部分的に飽和、または不飽和であり得る。該ヘテロシクロ基は、いずれかの利用可能な窒素原子または炭素原子上で結合し得る。該ヘテロ環は、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、ニトロ、シアノ、オキソ(=O)、 OR_a 、 SR_a 、(=S)、 $-NR_aR_b$ 、 $-N(\text{アルキル})_3^+$ 、 $-NR_aS(O)_2-$ 、 $-NR_aSO_2R_c$ 、 $-SO_2R_c$ 、 $-SO_2NR_aR_b$ 、 $-SO_2NR_aC(=O)R_b$ 、 SO_3H 、 $-PO(OH)_2$ 、 $-C(=O)R_a$ 、 $-CO_2R_a$ 、 $-C(=O)NR_aR_b$ 、 $-C(=O)(C_{1-4}\text{アルキレン})NR_aR_b$ 、 $-C(=O)NR_a(SO_2)R_b$ 、 $-CO_2(C_{1-4}\text{アルキレン})NR_aR_b$ 、 $-NR_aC(=O)R_b$ 、 $-NR_aCO_2R_b$ 、 $-NR_a(C_{1-4}\text{アルキレン})CO_2R_b$ 、 $=N-OH$ 、 $=N-O$ -アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロ、および/またはヘテロアリール(ここで、 R_a 、 R_b 、および R_c は、置換アルキル基について上で定義する通りであり、そしてこれらは場合により上記する通りに置換される)からなる群から選ばれる0、1、2または3個の置換基を含み得る。ヘテロシクロが更なる環で置換される場合には、該環は場合により、 (C_{1-4}) アルキル、 (C_{2-4}) アルケニル、 (C_{2-4}) アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、 CF_3 、 $O(C_{1-4}\text{アルキル})$ 、 OCF_3 、 $C(=O)H$ 、 $C(=O)(C_{1-4}\text{アルキル})$ 、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-4}\text{アルキル})$ 、 $NHCO_2(C_{1-4}\text{アルキル})$ 、 $-S(C_{1-4}\text{アルキル})$ 、 $-NH_2$ 、 $NH(C_{1-4}\text{アルキル})$ 、 $N(C_{1-4}\text{アルキル})_2$ 、 $N(C_{1-4}\text{アルキル})_3^+$ 、 $SO_2(C_{1-4}\text{アルキル})$ 、 $C(=O)(C_{1-4}\text{アルキレン})NH_2$ 、 $C(=O)(C_{1-4}\text{アルキレン})NH(\text{アルキル})$ 、 $C(=O)(C_{1-4}\text{アルキレン})N(C_{1-4}\text{アルキル})_2$ 、および/またはフェニル(これらは場合により、前述の基のいずれかで置換される)の1～2個で置換される。原子価が許容する限り、該更なる環がシクロアルキルまたはヘテロシクロである場合には、それは更に場合により、=O(オキソ)で置換される。

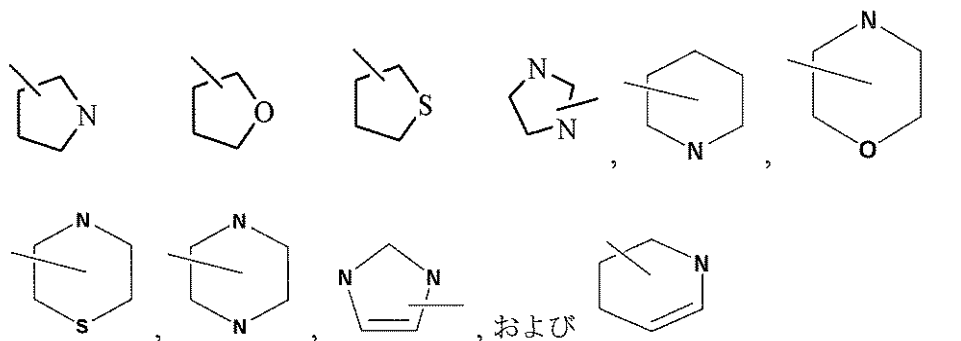
【0044】

典型的な単環基は、アゼチジニル、ピロリジニル、オキセタニル、イミダゾリニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジル、ピペラジニル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジル、2-オキソピロロジニル、2-オキソアゼピニル、アゼピニル、4-ピペリドニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チアモルホリニル、チアモルホリニルスルホキシド、チアモルホリニルスルホン、1,3-ジオキソラン、およびテトラヒドロ-1,1-ジオキソチエニルなどを含む。典型的な二環式ヘテロシクロ基はキヌクリジニルを含む。

【0045】

式(I)の化合物中の好ましいヘテロシクロ基は、基：

【化 1 1】



10

を含み、これらは場合により置換され得る。

【0046】

用語「ヘテロアリール」とは、置換および無置換の芳香族性の5 - もしくは6 - 員の単環基、9 - もしくは10 - 員の二環基、および11 - ~ 14 - 員の三環基（これらは、該環の少なくとも1つにおいて少なくとも1つのヘテロ原子（O、S、またはN）を有し、該ヘテロ原子含有の環は、O、S、またはNから選ばれる1、2または3個のヘテロ原子を有することが好ましい）を意味する。ヘテロ原子を含有する該ヘテロアリール基の各環は、1もしくは2個の酸素原子もしくは硫黄原子、および/または1~4個の窒素原子を含み得て、但し、各環におけるヘテロ原子の総数は4以下であり、そして各環は少なくとも1個の炭素原子を有する。該二環基および三環基を完成するための縮合環は、炭素原子のみを含み得て、そしてこれは、飽和、部分的に飽和、または不飽和であり得る。該窒素原子および硫黄原子は場合により酸素され得て、そして該窒素原子は場合により4級化され得る。二環または三環であるヘテロアリール基は、少なくとも1個の完全な芳香族環を含まなければならないが、しかし、該他の縮合環は芳香族性または非芳香族性であり得る。該ヘテロアリール基は、いずれかの環のいずれかの利用可能な窒素原子または炭素原子上で結合し得る。該ヘテロアリール環系は、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、ニトロ、シアノ、 OR_a 、 SR_a 、 $(=S)$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-N(アルキル)_3^+$ 、 $-NR_aS(O)_2-$ 、 $-NR_aSO_2R_c$ 、 $-SO_2R_c$ 、 $-SO_2NR_aR_b$ 、 $-SO_2NR_aC(=O)R_b$ 、 SO_3H 、 $-PO(OH)_2$ 、 $-C(=O)R_a$ 、 $-CO_2R_a$ 、 $-C(=O)NR_aR_b$ 、 $-C(=O)(C_{1-4}アルキレン)NR_aR_b$ 、 $-C(=O)NR_a(SO_2)R_b$ 、 $-CO_2(C_{1-4}アルキレン)NR_aR_b$ 、 $-NR_aC(=O)R_b$ 、 $-NR_aCO_2R_b$ 、 $-NR_a(C_{1-4}アルキレン)CO_2R_b$ 、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロ、および/またはヘテロアリール（ここで、 R_a 、 R_b 、および R_c は、置換アルキル基について上で定義する通りであり、そしてこれらはまた、場合により上記の通り置換される）からなる群から選ばれる0、1、2または3個の置換基を含み得る。ヘテロアリールが更なる環で置換される場合には、該環は場合により、 (C_{1-4}) アルキル、 (C_{2-4}) アルケニル、 (C_{2-4}) アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、 CF_3 、 $O(C_{1-4}アルキル)$ 、 OCF_3 、 $C(=O)H$ 、 $C(=O)(C_{1-4}アルキル)$ 、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-4}アルキル)$ 、 $NHCO_2(C_{1-4}アルキル)$ 、 $-S(C_{1-4}アルキル)$ 、 $-NH_2$ 、 $NH(C_{1-4}アルキル)$ 、 $N(C_{1-4}アルキル)_2$ 、 $N(C_{1-4}アルキル)_3^+$ 、 $SO_2(C_{1-4}アルキル)$ 、 $C(=O)(C_{1-4}アルキレン)NH_2$ 、 $C(=O)(C_{1-4}アルキレン)NH(アルキル)$ 、 $C(=O)(C_{1-4}アルキレン)N(C_{1-4}アルキル)_2$ 、および/またはフェニル（これらは場合により、前述の基のいずれかで置換される）の1~2個で置換される。原子価が許容する限り、該更なる環がシクロアルキルまたはヘテロシクロである場合には、それは更に場合により、 $=O$ （オキソ）で置換される。

20

30

40

【0047】

典型的な単環式ヘテロアリール基とは、ピロリル、ピラゾリル、ピラゾリニル、イミダ

50

ゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、フラニル、チエニル、オキサジアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアジニルなどを含む。

【 0 0 4 8 】

典型的な二環式ヘテロアリール基とは、インドリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾジオキサソリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチエニル、キノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソキノリニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾピラニル、インドリジニル、ベンゾフラニル、クロモニル、クマリニル、ベンゾピラニル、シンノリニル、キノキサリニル、インダゾリル、ピロロピリジル、フロピリジル、ジヒドロイソインドリル、テトラヒドロキノリニルなどを含む。

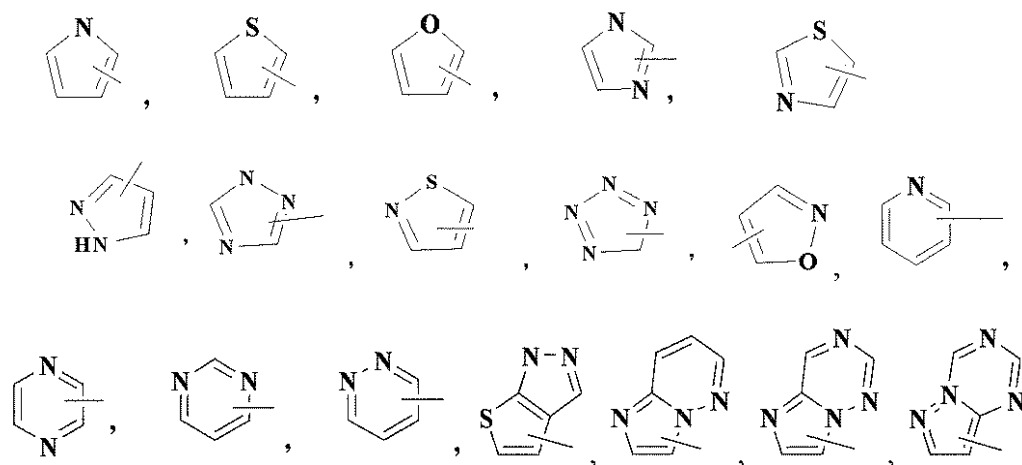
【 0 0 4 9 】

典型的な三環式ヘテロアリール基とは、カルバゾリル、ベンゾインドリル(benzidoyl)、フェナントロリニル、アクリジニル、フェナントリジニル、キサンテニルなどを含む。

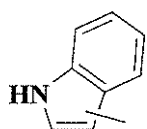
【 0 0 5 0 】

式 (I) の化合物において、好ましいヘテロアリール基は、基：

【 化 1 2 】

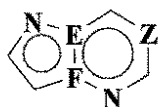


および



などを含み、これらは場合により、いずれかの利用可能な炭素原子または窒素原子上で置換され得る。芳香環はまた、該環中の切れ目のない円(unbroken circle)によって示し得る。例えば、式 (I) のコアの環、

【 化 1 3 】



は、二環式ヘテロアリール基である。

【 0 0 5 1 】

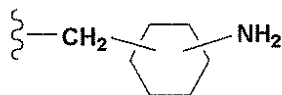
特に断らない限り、具体的な命名の、アリール (例えば、フェニル)、シクロアルキル (例えば、シクロヘキシル)、ヘテロシクロ (例えば、ピロリジニル、ピペリジニル、およびモルホリニル)、またはヘテロアリール (例えば、テトラゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、チアゾリル、およびフリル) について言及する場合には、特に断らない限り、該言及は、適宜、アリール基、シクロアルキル基、ヘテロシクロ基、およ

び／またはヘテロアリール基についての上記のものから選ばれる置換基の 0 ～ 3 個（0 ～ 2 個が好ましい）を有する環を含むと意図する。

【 0 0 5 2 】

一般的には、基の組み合わせを例示する式でない置換基の場合には、特に示さない限り、該組み合わせの最後の基は、連続して結合する隣接基との結合点である。従って、例えば、用語「アミノシクロヘキシルメチル」とは、基：

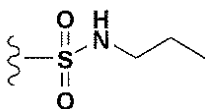
【 化 1 4 】



10

を意味することを意図し、そして、N - (n - プロピル)スルホンアミドは、基：

【 化 1 5 】



を意味することを意図する。

【 0 0 5 3 】

用語「ヘテロ原子」とは、酸素、硫黄、および窒素を含む。

20

【 0 0 5 4 】

用語「炭素環」とは、全ての環の全ての原子が炭素である、飽和または不飽和の単環式環または二環式の環を意味する。従って、該用語は、シクロアルキル環およびアリール環を含む。該炭素環は、該置換基がシクロアルキル基およびアリール基についての上記のものから選ばれる場合には、置換され得る。

【 0 0 5 5 】

用語「不飽和」を環または基について言及するのに本明細書中で使用する場合には、該環または基は、完全に不飽和または部分的に不飽和であり得る。

【 0 0 5 6 】

用語「場合により置換された」を環または基について言及するのに本明細書中で使用する場合には、該環または基は、置換または無置換であり得る。

30

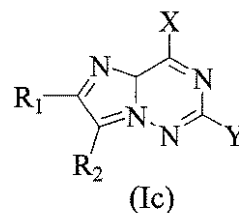
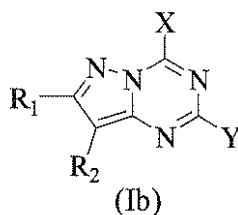
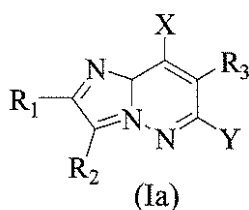
【 0 0 5 7 】

本明細書中、基およびその置換基は、安定な分子および化合物、医薬的に許容し得る化合物として有用な化合物、および／または医薬的に許容し得る化合物を製造するのに有用な中間体化合物を与えるように、当該分野における当業者によって選ばれ得る。

【 0 0 5 8 】

上記定義によれば、本発明は、本発明は、式 (I a)、(I b)、または (I c)：

【 化 1 6 】



40

(式中、基：R₁、R₂、R₃、X、およびYは本明細書中に定義する通りである)を有する式 (I) の範囲内の化合物を提供する。

【 0 0 5 9 】

式 (I) の化合物は、本発明の塩（これは、また本発明の範囲に属する）を形成し得る。特に断らない限り、本発明の化合物への言及は、その塩についての言及を含むと理解す

50

る。用語「塩」とは、無機および/または有機の酸および塩基と一緒に形成する酸性および/または塩基性の塩を意味する。加えて、用語「塩」とは、例えば式(I)の化合物が塩基性部分(例えば、アミン、またはピリジン環もしくはイミダゾール環)および酸性部分(例えば、カルボン酸)の両方を含む場合には、両性イオン(内部塩)を含み得る。医薬的に許容し得る塩(すなわち、非毒性の生理学的に許容し得る)塩が好ましく、例えばカチオンが該塩の毒性または生物学的な活性に有意に寄与しない、入手可能な金属およびアミン塩を挙げられる。しかしながら、他の塩は例えば、単離および精製の工程(これらは製造の間に使用し得る)において有用であり得て、従って、これらは本発明の範囲内に企図する。式(I)の化合物の塩は例えば、媒質(例えば、塩が析出する媒質または水性媒質)中で、式(I)の化合物をある量(例えば、等量)の酸または塩基と反応させ、続いて凍結乾燥によって得ることができる。

10

【0060】

典型的な酸付加塩とは、酢酸塩(例えば、酢酸またはトリハロ酢酸(例えば、トリフルオロ酢酸)と一緒に形成する塩)、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、硫酸水素塩、ホウ酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、樟脳酸塩、カンファースルホン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサノ酸塩、塩酸塩(塩酸と一緒に形成する)、臭化水素塩(臭化水素と一緒に形成する)、ヨウ化水素塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩(マレイン酸と一緒に形成する)、メタンスルホン酸塩(メタンスルホン酸と一緒に形成する)、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩(例えば、硫酸と一緒に形成する)、スルホン酸塩(例えば、本明細書中に記載する塩)、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トルエンスルホン酸塩(例えば、トシレート)、ウンデカン酸塩などを含む。

20

【0061】

典型的な塩基性塩は、アンモニウム塩、アルカリ金属塩(例えば、ナトリウム塩、リチウム塩、およびカリウム塩);アルカリ土類金属塩(例えば、カルシウム塩およびマグネシウム塩);バリウム塩、亜鉛塩、およびアルミニウム塩;有機塩基(例えば、有機アミン類(例えば、トリアルキルアミン類(例えば、トリエチルアミン、プロカイン、ジベンジルアミン、N-ベンジル-フェネチルアミン、1-エフェナミン、N,N'-ジベンジルエチレン-ジアミン、デヒドロアビエチルアミン、N-エチルピペリジン、ベンジルアミン、ジシクロヘキシルアミン)または同様な医薬的に許容し得るアミン類との塩、およびアミノ酸(例えば、アルギニン、リシンなど)との塩を含む。塩基性窒素含有基は、剤、例えば低級アルキルハライド(例えば、メチル、エチル、プロピル、およびブチルのクロリド、ブロミド、およびヨード)、ジアルキル硫酸(例えば、ジメチル、ジエチル、ジブチル、およびジアミル硫酸)、長鎖ハライド(例えば、デシル、ラウリル、ミリスチル、およびステアリルのクロリド、ブロミド、およびヨード)、アラキルハライド(例えば、ベンジルおよびフェネチルのブロミド)、およびその他を用いて4級化し得る。好ましい塩は、モノ塩酸塩、硫酸水素塩、メタンスルホン酸塩、リン酸塩、または硝酸塩を含む。

30

40

【0062】

本発明の化合物のプロドラッグおよび溶媒和物をまた企図する。用語「プロドラッグ」は、被験者に投与時に、代謝的なまたは化学的なプロセスによる化学的な変換を受けて、式(I)の化合物、および/またはその塩、および/または溶媒和物を与える化合物を意味する。インビボで変換されて生物活性の物質(すなわち、式Iの化合物)を与えるいずれかの化合物は、本発明の範囲および精神の範囲内にあるプロドラッグである。例えば、カルボキシ基を含有する化合物は、生理学的に加水分解可能なエステル(これは、身体中で加水分解されることによってプロドラッグとして機能する)を形成して、式(I)の化

50

合物自体を与え得る。該プロドラッグは、多くの場合に加水分解は消化酵素の影響下で主に生じるという理由で、経口的に投与することが好ましい。非経口投与は、該エステル自体が活性である場合または加水分解が血液中で生じる場合に使用し得る。式(Ⅰ)の化合物の生理学的に加水分解可能なエステルの例は、 $C_1 \sim 6$ アルキルベンジル、4-メトキシベンジル、インダニル、フタリル、メトキシメチル、 $C_1 \sim 6$ アルカノイルオキシ- $C_1 \sim 6$ アルキル(例えば、アセトキシメチル、ピバロイルオキシメチル、またはプロピオニルオキシメチル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシカルボニルオキシ- $C_1 \sim 6$ アルキル、例えばメトキシカルボニル-オキシメチルもしくはエトキシカルボニルオキシメチル、グリシルオキシメチル、フェニルグリシルオキシメチル、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)-メチル、および、例えばペニシリンおよびセファロスポリンの分野において使用される他のよく知られた生理学的に加水分解可能なエステルを含む。それらのエステルは、当該分野において知られる通常の技術によって製造し得る。

10

【0063】

様々な形態のプロドラッグが当該分野においてよく知られる。該プロドラッグ誘導体の例は以下を参照：

a) Design of Prodrugs, H. Bundgaard編, (Elsevier, 1985)およびMethods in Enzymology, 112巻, 頁309-396, K. Widderら編 (Academic Press, 1985)；

b) A Textbook of Drug Design and Development, Krosgaard-LarsenおよびH. Bundgaard編, 5章, 「Design and Application of Prodrugs,」H. Bundgaard著, 頁113-191 (1991)；および、

20

c) H. Bundgaard著, Advanced Drug Delivery Reviews, 8巻, 1-38頁 (1992) (これらの各々は本明細書の一部を構成する)。

【0064】

式(Ⅰ)の化合物およびその塩は、それらの互変異性体形態(水素原子が該分子の他の部分に移り、そして該分子の原子の間の化学結合が結果として再配置される)で存在し得る。それらが存在し得る限り、該全ての互変異性体形態が本発明の範囲内に含まれると理解すべきである。加えて、本発明の化合物はトランス異性体およびシス異性体を有し得て、そしてこれは1個以上のキラル中心を含み得て、従って、エナンチオマー形態およびジアステレオマー形態で存在し得る。本発明は、全てのそれらの異性体、並びにシスおよびトランスの異性体の混合物、ジアステレオマーの混合物、およびエナンチオマー(光学異性体)のラセミ混合物を含む。化合物(または、不斉炭素)の立体配置(シス、トランス、またはRもしくはS)について特別な記載をしなければ、該異性体のいずれか1つまたは1個以上の異性体の混合物を意図する。製造方法は、出発物質としてラセミ体、エナンチオマー、またはジアステレオマーを使用し得る。エナンチオマーまたはジアステレオマーの生成物を製造する場合には、それらは通常の方法(例えば、クロマトグラフィーまたは分別結晶)によって分離し得る。本発明の化合物は遊離形態または水和物形態であり得る。

30

【0065】

式(Ⅰ)の化合物の溶媒和物(例えば、水和物)はまた本発明の範囲内であると更に理解すべきである。溶媒和の方法は、当該分野において通常知られる。

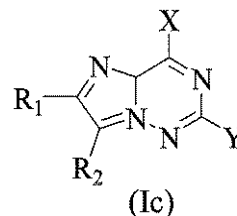
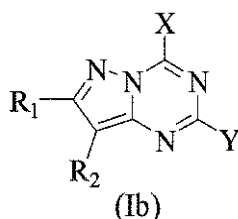
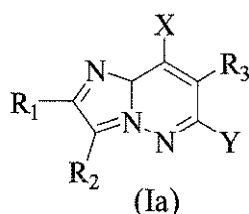
40

【0066】

好ましい化合物

好ましい化合物としては、以下の式(Ⅰa)、(Ⅰb)、または(Ⅰc)：

【化 17】



を有する式 (I) (上記) の範囲内の化合物、またはそれらのエナンチオマー、ジアステレオマー、医薬的に許容し得る塩、もしくは水和物を挙げられる。各式 (Ia)、(Ib) 10
(Ic) の化合物が別に好ましい。

【0067】

各式 (Ia)、(Ib)、または (Ic) の範囲内にある他の好ましい化合物 (それらのエナンチオマー、ジアステレオマー、医薬的に許容し得る塩、または水和物を含む) としては、

R_4 は -AM であり；

R_5 は水素または C_{1-4} アルキルであるか (R_5 は水素またはメチルがより好ましい) ；あるいは、 R_4 および R_5 はそれらが結合する窒素原子と合わさって、5 -、6 - もしくは 7 - 員の単環式のヘテロアリールもしくはヘテロ環、または 7 - ~ 11 - 員の二環式のヘテロアリールもしくはヘテロ環を形成し、各環は場合により、1 ~ 3 個の基、 T_1 20
、 T_2 、および/または T_3 で置換され；

A は、結合、 C_{1-3} アルキレン、 C_{2-4} アルケニレン、 C_{2-4} アルキニレン、-C(O)-、または -S(O)₂- であり；

M は、(i) 水素、 $NR_{15}R_{16}$ 、アルキル、アルコキシ、もしくはアルケニル；または、(ii) シクロアルキル、ヘテロシクロ、アリール、またはヘテロアリール (各基は場合により、1 ~ 3 個の基、 T_1 、 T_2 、および/または T_3 で置換される) であり；

T_1 、 T_2 、および T_3 は独立して、(i) ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、ニトロ、シアノ、SO₃H、S 30
 R_{19} 、S(O)_p R_{21} 、S(O)_p $NR_{19}R_{20}$ 、 $NR_{19}S(O)_pR_{21}$ 、 OR_{19} 、 $NR_{19}R_{20}$ 、 $NR_{19}C(=O)R_{20}$ 、 $NR_{19}C(=O)NR_{19}R_{20}$ 、CO₂ R_{19} 、C(=O) R_{19} 、-O-C(=O) R_{19} 、-C(=O) $NR_{19}R_{20}$ 、シクロアルキル、ヘテロシクロ、アリール、またはヘテロアリールから選ばれ、p は 1 または 2 であり；および/または、(ii) 隣接環内原子上に位置する 2 個の基、 T_1 および T_2 はそれらが結合する環内原子と合わさって、縮合したシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロを形成し；

R_{19} 、 R_{20} 、および R_{21} は各々、(i) 水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロから選ばれるか；あるいは、(ii) R_{19} および R_{20} はそれらが共に結合する窒素原子と合わさって、ヘテロアリールまたはヘテロシクロを形成し；そして、

各 R_{21} は、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロから選 40
ばれる、

化合物が挙げられる。

【0068】

式 (I) の範囲内にあるより好ましい化合物 (それらのエナンチオマー、ジアステレオマー、医薬的に許容し得る塩、または水和物を含有する) としては、

R_4 は -AM であり；

A は、結合、-C(O)-、-S(O)₂-、または C_{1-3} アルキレンであり (A は、結合；メチレンまたはエチレンがより好ましく、結合が特に好ましい) ；

M は、(i) 水素、-NH(アリール)、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、もし 50

くは -OC₁₋₄ アルキル、(ii)C₃₋₆ シクロアルキル、フェニル、フルオレニル、1-ナフチル、もしくは2-ナフチル(各基は場合により、1~3個の基、T₁、T₂、および/またはT₃で置換される)；または、(iii)5-、6-もしくは7-員の単環式または7-~11-員の二環式のヘテロアリールまたはヘテロ環(各環は場合により、1~3個の基、T₁、T₂、および/またはT₃で置換される)であり(C₃₋₆シクロアルキル、または5-、6-もしくは7-員のアリール、ヘテロアリール、もしくはヘテロアリール環(各環は場合により、1~3個の基、T₁、T₂、および/またはT₃で置換される)がより好ましく、5-、6-もしくは7-員のアリール、ヘテロアリール、もしくはヘテロアリール環(各環は場合により、1~2個の基、T₁および/またはT₂で置換される)が特に好ましい)；そして、

10

T₁、T₂、およびT₃は独立して、(i)C₁₋₄ アルキル、置換C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルキルオキシ、置換C₁₋₄ アルキルオキシ、C₁₋₄ アルキルチオ、フェノキシ、-NR₁₉R₂₀、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、SO₃H、COOH、-C(O)(R₁₉)、C(O)NR₁₉R₂₀、NR₁₉C(O)R₂₀、S(O)₂R₂₁、S(O)₂NR₁₉R₂₀、もしくはNR₁₉(C(O)NR₁₉R₂₀)；および/または、(ii)フェニル、シクロプロピル、シクロヘキシル、テトラゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、チアゾリル、フリル、もしくはモルホリニル(これらの各基は場合により、原子価が許容する限り、1~3個の基、R₂₂、R₂₃、および/またはR₂₄で置換される)から選ばれるか；および/または、(iii)隣接環内原子上で置換された2個の基、T₁およびT₂はそれらが結合する環内原子と合わさって、縮合5-~7-員のシクロアルキル、縮合フェニル、または縮合5-もしくは6-員のヘテロシクロもしくはヘテロアリール(これらの各基は場合により、原子価が許容する限り、1~3個の基、R₂₂、R₂₃、および/またはR₂₄で置換される)を形成し；

20

R₁₉およびR₂₀は各々独立して、(i)水素、-(CH₂)_vOH、もしくはC₁₋₄ アルキル；または、(ii)-(CH₂)_vシクロヘキシル、-(CH₂)_vフェニル、-(CH₂)_vモルホリニル、-(CH₂)_vピリジル、-(CH₂)_vピラゾリル、-(CH₂)_vシクロプロピル、-(CH₂)_vピロリジニル、-(CH₂)_vピペリジニル、-(CH₂)_vフリル、-(CH₂)_vイミダゾリル、-(CH₂)_vピリミジニル、-(CH₂)_vピペラジニル、もしくは-(CH₂)_vピラジジニル(これらの各基は場合により、原子価が許容する限り、1~3個の基、R₂₂、R₂₃、および/またはR₂₄で置換される)から選ばれるか；あるいは、R₁₉およびR₂₀はそれらが共に結合する窒素原子と合わさって、ピロリジニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピラダジニル、またはピペラジニル(これらの各基は場合により、原子価が許容する限り、1~3個の基、R₂₂、R₂₃、および/またはR₂₄で置換される)を形成し；

30

各R₂₁は、(i)-(CH₂)_vOH、もしくはC₁₋₄ アルキル；または、(ii)-(CH₂)_vシクロヘキシル、-(CH₂)_vフェニル、-(CH₂)_vモルホリニル、-(CH₂)_vピリジル、-(CH₂)_vピラゾリル、-(CH₂)_vシクロプロピル、-(CH₂)_vピロリジニル、-(CH₂)_vピペリジニル、-(CH₂)_vフリル、-(CH₂)_vイミダゾリル、-(CH₂)_vピリミジニル、-(CH₂)_vピペラジニル、もしくは-(CH₂)_vピラジジニル(これらの各基は場合により、原子価が許容する限り、1~3個の基、R₂₂、R₂₃、および/またはR₂₄で置換される)から選ばれる；R₂₂、R₂₃、およびR₂₄は各々独立して、(C₁₋₄)アルキル、(C₂₋₄)アルケニル、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、CF₃、=O、O(C₁₋₄アルキル)、OCF₃、C(=O)H、C(=O)(C₁₋₄アルキル)、CO₂H、CO₂(C₁₋₄アルキル)、NHCO₂(C₁₋₄アルキル)、-S(C₁₋₄アルキル)、-NH₂、NH(C₁₋₄アルキル)、N(C₁₋₄アルキル)₂、N(C₁₋₄アルキル)₃⁺、SO₂(C₁₋₄アルキル)、C(=O)(C₁₋₄アルキレン)NH₂、C(=O)(C₁₋₄アルキレン)NH(アルキル)、C(=O)(C₁₋₄アルキレン)N(C₁₋₄アルキル)₂、または場合により置換されたフェニルから選ばれる；

40

vは、0、1、2、または3である、

50

化合物が挙げられる。

【0069】

式(I)の範囲内にある他のより好ましい化合物(それらのエナンチオマー、ジアステレオマー、医薬的に許容し得る塩、または水和物を含む)としては、

Aは、結合、メチレンまたはエチレンであり；

Mは、水素、メトキシ、フェニル、フルオレニル、ピリジル、シクロプロピル、シクロヘキシル、イソプロピル、エチル、n-プロペニル、イソペンチル、n-プロピル、n-ブチル、ピラゾリル、またはピリミジニル(各基は場合により、 T_1 および T_2 から選ばれる1~2個の基によって置換される)であり；

T_1 および T_2 は独立して、エトキシ、メトキシ、メチル、n-ブトキシ、フェニル、ベンジルオキシ、ジメチルアミノ、クロロ、ヨード、トリフルオロメチル、フルオロ、ヒドロキシル、シアノ、カルボン酸、N-メチル-N-(ピリジニルエチル)アミド、エチルテトラゾール、フェノキシ、クロロフェニル、メチルフェニル、ベンジル、モルホリニル、イソプロピル、n-プロピル、n-ブチル、エチル、イソプロポキシ、n-プロポキシ、メチルチオ、シクロヘキシル、t-ブチル、トリフルオロメトキシ、アミノ、トリアゾリル、ジクロロイミダゾリル、ジメチルピラゾリル、メチルトリアゾリル、メチルイミダゾリル、メチルチアゾリル、メチルフリル、N,N-ジメチルアミド、フェニルスルホニル、モルホリニルスルホニル、ピロリジニルスルホニル、N,N-ジエチルアミド、N-メチルアミド、N-メチルスルホンアミド、N-メチルスルホンアミド、メタンスルホンアミド、N,N-ジメチルスルホンアミド、N,N-ジエチルスルホンアミド、N-プロピルスルホンアミド、N-エチルスルホンアミド、N-メチルスルホンアミド、スルホンアミド、アミノメチル、アミド、N-(フリルメチル)アミド、N-(イミダゾリルメチル)アミド；N-(ピリジルメチル)アミド、(フェニルピペリジニル)カルボニル、ピペリジニルカルボニル、N-ベンジルアミド、N-メトキシフェニルアミド、N-フェニルアミド、N-(ヒドロキシエチル)アミド、1-モルホリニルカルボニル、N-(ピリジニル)アミド、N-(ピリジニルメチル)アミド、N-(ピリジニルエチル)アミド、N,N-ジエチルアミド、N-シクロプロピルアミド、N-(シクロヘキシルメチル)アミド、N-(シクロヘキシル)アミド、N-(メチルピラゾリル)アミド、N-((オキソピロリジニル)プロピル)アミド、3-フェニルウレア、または1-(フルオロフェニル)-N-メチル-オキソ-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミドから選ばれるか；あるいは、

Mの隣接原子上で置換された T_1 および T_2 はそれらが結合する原子と組み合わせあって縮合環を形成し、それによって、インドリル、メチルベンゾチアゾリル、ナフチル、メチルインドリル、テトラヒドロキノリニル、フルオレニル、キノリニル、またはジヒドロインドゾール-オン-イルから選ばれる環系を形成する、化合物が挙げられる。

【0070】

式(I)の範囲内の他の好ましい化合物(それらのエナンチオマー、ジアステレオマー、医薬的に許容し得る塩、または水和物を含む)としては、

Yが、水素、ハロゲン、OR₈、またはNR₆R₇であり(Yは、NR₆R₇がより好ましい)；

R₆は、水素、または場合によりハロゲン、C₁~₄アルキル、ニトロ、シアノ、アミノ、C₁~₄アルコキシ、もしくはOHから選ばれる1~3個の基によって置換されたC₁~₄アルキルであり(R₆は、水素またはC₁~₄アルキルがより好ましく)；

R₇およびR₈は独立して、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロ、アリール、またはヘテロアリール(これらの各基は場合により、1~3個の基、 T_4 、 T_5 、および/または T_6 によって置換される)であり(R₇は、C₁~₄アルキル、C₃~₆シクロアルキル、または5-、6-もしくは7-員のヘテロシクロがより好ましく、各基は場合により、1~3個の基、 T_4 、 T_5 、および/または T_6 によって置換され；R₈は、C₃~₆シクロアルキルがより好ましく、C₁~₄アルキル、アミノ、C₁~₄アルキルで置換されたアミノ、置換C₁~₄アルキル、フリル、またはピペリジニルによって置換され

10

20

30

40

50

たシクロヘキシルが特に好ましい) ; あるいは、

R_6 および R_7 はそれらが結合する窒素原子と合わさって、ヘテロアリールまたはヘテロ環 (5 -、6 - もしくは 7 - 員の環がより好ましい) を形成し、各環は場合により 1 ~ 3 個の基 (T_4 、 T_5 、および / または T_6) によって置換され ;

T_4 、 T_5 、および T_6 は独立して、(i) ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、ニトロ、シアノ、 SR_{19} 、 OR_{19} 、 $NR_{19}R_{20}$ 、 $NR_{19}C(=O)R_{20}$ 、 CO_2R_{19} 、 $C(=O)R_{19}$ 、 $-O-C(=O)R_{19}$ 、 $-C(=O)NR_{19}R_{20}$ 、シクロアルキル、ヘテロシクロ、アリール、またはヘテロアリールから選ばれるか ; および / または、(ii) 隣接環内原子上に位置する 2 個の基、 T_4 および T_5 は、それらが結合する環内原子と合わさって、縮合シクロアルキル、ヘテロシクロ、アリール、またはヘテロアリールを形成し (T_4 、 T_5 、および T_6 は C_{1-4} アルキルまたは $NR_{19}R_{20}$ がより好ましい) ; そして、

R_{19} および R_{20} は各々独立して、(i) 水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロから選ばれるか ; あるいは、(ii) R_{19} および R_{20} はそれらが共に結合する窒素原子と合わさって、ヘテロアリールまたはヘテロシクロを形成する、化合物を挙げられる。

【0071】

式 (I) の範囲内の他のより好ましい化合物 (そのエナンチオマー、ジアステレオマー、医薬的に許容し得る塩、または水和物を含む) は、

Y が NR_6R_7 であり ;

R_6 は、水素または C_{1-4} アルキルから選ばれ (R_6 は水素がより好ましい) ;

R_7 は、 C_{1-4} アルキル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ピシクロ[2.2.2]オクチル、ピロリジニル、またはピペリジニル (これらの各基は場合により 1 ~ 3 個の基、 T_4 、 T_5 、および / または T_6 によって置換される) から選ばれ (R_7 は、シクロヘキシルまたはピシクロ[2.2.2]オクチルがより好ましく、各基は 1 個の基、 T_4 によって置換される) ; あるいは、

R_6 および R_7 はそれらが結合する窒素原子と合わさって、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、またはジアゼパニル (これらの各基は場合により 1 ~ 3 個の基、 T_4 、 T_5 、および / または T_6 によって置換される) を形成し (R_6 および R_7 はそれらが共に結合する窒素原子と合わさって、無置換ピペリジニル環を形成することがより好ましい) ; そして、

T_4 、 T_5 、および T_6 は独立して、(i) C_{1-4} アルキル、OH、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ アルキル)、フリル、 $N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、もしくは NH (ピリミジニル) (ここで、該ピリミジニルはハロゲンによって置換される) ; または、(ii) シクロヘキシルもしくは OH によって置換された C_{1-4} アルキル (ここで、該シクロヘキシルは NH_2 によって置換される) から選ばれる (T_4 、 T_5 、および T_6 は、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ アルキル)、または (4 - NH_2 - シクロヘキシル) メチルから選ばれることが好ましい) 、

化合物を挙げられる。

【0072】

式 (I) の範囲内の更に他の好ましい化合物 (そのエナンチオマー、ジアステレオマー、医薬的に許容し得る塩、または水和物を含む) は、

R_6 は水素であり ;

R_7 は、メチル、エチル、 n - プロピル、 n - ブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ピシクロ[2.2.2]オクタン、ピロリジニル、またはピペリジニル (これらの各基は場合により、アミノ、メチル、アミノシクロヘキシルメチル、ジメチルアミノ、フリル、エチルアミノ、メチルアミノ、ピペリジニル、または (クロロピリミジニル) アミノから選ばれる T_4 によって置換される) であるか ; あるいは、

R_6 および R_7 はそれらが結合する窒素原子と合わさって、ピペラジニル、ピペリジニ

10

20

30

40

50

ル、ピロリジニル、またはジアゼパニル環（各環は場合により、アミノ、ヒドロキシエチル、アミノピロリジニル、またはメチルから選ばれる T_4 によって置換される）を形成する、

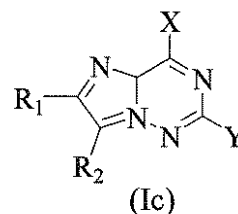
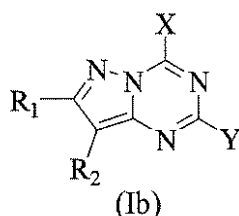
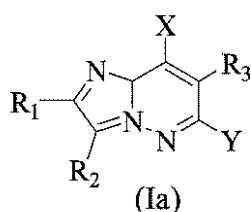
化合物を挙げられる。

【0073】

式（I）の範囲内の他の好ましい化合物（そのエナンチオマー、ジアステレオマー、医薬的に許容し得る塩、または水和物を含む）は、式（Ia）、（Ib）、または（Ic）

：

【化18】



10

を有する式（I）（上記）の範囲内の化合物、またはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、もしくは医薬的に許容し得る塩を挙げられる。上記式中、

X が、 NR_4R_5 であり；

Y が、水素、ハロゲン、 OR_8 、または NR_6R_7 であり（ Y は NR_6R_7 がより好ましい）；

20

R_1 および R_2 は独立して、水素、ハロゲン、 OR_{10} 、シアノ、 C_{1-4} アルキル、 CO_2R_{10} 、または $-C(O)NR_{10}R_{11}$ から選ばれ；

R_3 は、(i) 水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、 OR_{10} 、 $NR_{10}R_{11}$ 、 CO_2R_{10} 、もしくは $C(=O)R_{10}$ 、(ii) C_{1-4} アルキル、置換 C_{1-4} アルキル、シクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリールから選ばれ；

R_4 は $-AM$ であり；

R_5 は水素または C_{1-4} アルキルであるか；あるいは、

R_4 および R_5 はそれらが結合する窒素原子と合わさって、5 -、6 - もしくは 7 - 員の単環式のヘテロアリールもしくはヘテロ環、または 7 - ~ 11 - 員の二環式のヘテロアリールもしくはヘテロ環を形成し、各環は場合により、1 ~ 3 個の基、 T_1 、 T_2 、および / または T_3 で置換され；

30

A は、結合、 C_{1-3} アルキレン、 C_{2-4} アルケニレン、 C_{2-4} アルキニレン、 $-C(O)-$ 、または $-S(O)_2-$ であり；

M は、(i) 水素、 $NR_{15}R_{16}$ 、アルキル、アルコキシ、もしくはアルケニル；または、(ii) シクロアルキル、ヘテロシクロ、アリール、もしくはヘテロアリール（各環は場合により 1 ~ 3 個の基、 T_1 、 T_2 、および / または T_3 によって置換される）であり；

R_6 は、水素、または場合により、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、ニトロ、シアノ、アミノ、 C_{1-4} アルコキシ、もしくは OH から選ばれる 1 ~ 3 個の基によって置換される C_{1-4} アルキルから選ばれ；

40

R_7 および R_8 は独立して、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロ、アリール、またはヘテロアリール（これらの各基は、場合により 1 ~ 3 個の基、 T_4 、 T_5 、および / または T_6 によって置換される）から選ばれるか（ R_8 は C_{3-6} シクロアルキルが好ましく、場合により NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ アルキル)、または 4 - NH_2 - シクロヘキシル）メチルによって置換されたシクロヘキシルが特に好ましい）；あるいは、

R_6 および R_7 はそれらが結合する窒素原子と合わさって、ヘテロアリールまたはヘテロ環（各環は場合により、1 ~ 3 個の基、 T_4 、 T_5 、および / または T_6 によって置換される）を形成し；

R_{10} および R_{11} は各々独立して (i) 水素、 C_{1-4} アルキル、または置換 C_{1-4}

50

₄ アルキルから選ばれるか；あるいは、(i i) R_{10} および R_{11} はそれらが共に結合する窒素原子と合わさって、場合により置換された 5 - 、 6 - または 7 - 員のヘテロアリアルまたはヘテロシクロを形成し；

R_{15} および R_{16} は独立して、(i) 水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、アリアル、ヘテロアリアル、またはヘテロシクロから選ばれるか；あるいは、(i i) それらが結合する窒素原子と一緒に R_{15} は R_{16} と合わさって、ヘテロアリアルまたはヘテロシクロを形成し；

T_1 、 T_2 、および T_3 は独立して、(i) ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、ニトロ、シアノ、 SO_3H 、 SR_{19} 、 $S(O)_pR_{21}$ 、 $S(O)_pNR_{19}R_{20}$ 、 $NR_{19}S(O)_pR_{21}$ 、 OR_{19} 、 $NR_{19}R_{20}$ 、 $NR_{19}C(=O)R_{20}$ 、 $NR_{19}C(=O)NR_{19}R_{20}$ 、 CO_2R_{19} 、 $C(=O)R_{19}$ 、 $-O-C(=O)R_{19}$ 、 $-C(=O)NR_{19}R_{20}$ 、シクロアルキル、ヘテロシクロ、アリアル、またはヘテロアリアル（ここで、 p は 1 または 2 である）から選ばれるか；および / または、(i i) 隣接環内原子上に位置する 2 個の基、 T_1 および T_2 はそれらが結合する環内原子と合わさって、縮合シクロアルキル、アリアル、ヘテロアリアル、またはヘテロシクロを形成し；

T_4 、 T_5 、および T_6 は独立して、(i) ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、ニトロ、シアノ、 SR_{19} 、 OR_{19} 、 $NR_{19}R_{20}$ 、 $NR_{19}C(=O)R_{20}$ 、 CO_2R_{19} 、 $C(=O)R_{19}$ 、 $-O-C(=O)R_{19}$ 、 $-C(=O)NR_{19}R_{20}$ 、シクロアルキル、ヘテロシクロ、アリアル、もしくはヘテロアリアルから選ばれるか；および / または、(i i) 隣接環内原子上で置換された 2 個の基、 T_4 および T_5 はそれらが結合する環内原子と合わさって、縮合シクロアルキル、ヘテロシクロ、アリアル、またはヘテロアリアルを形成し；

R_{19} および R_{20} は各々独立して、(i) 水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、シクロアルキル、アリアル、ヘテロアリアル、またはヘテロシクロから選ばれるか；あるいは、(i i) R_{19} および R_{20} はそれらが共に結合する窒素原子と合わさって、ヘテロアリアルまたはヘテロ環を形成し；そして、

各 R_{21} は、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、アリアル、ヘテロアリアル、またはヘテロシクロから選ばれる；

以下の但し書きを有する：

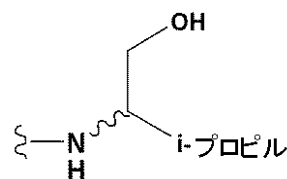
(1) E が C であり、 F が N であり、 Z が CR_3 であり、そして X が $NH(Me)$ 、 $NH(Me)_2$ 、 NH (無置換フェニル)、または $NHNH_2$ である場合には、 Y は水素またはハロゲン以外であり；そして、

(2) E が N であり、 F は C であり、 Z が N であり、そして Y が NR_6R_7 である場合に、

(a) X は、 $NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $N(C_{1-4}$ アルキル)₂、 $NH(C_{1-4}$ アルケニル)、 $NH(-CH_2-$ フリル)、 $NHNH_2$ 、 $NH(C$ メトキシアルキレン)、または $NHAc$ 以外であり；

(b) X が $NH(-CH_2-$ (置換もしくは無置換)ピリジル)または $NH(-CH_2-$ (置換もしくは無置換)フェニル)である場合には、 Y は、式：

【化 19】

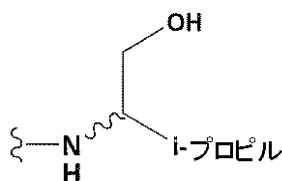


、 NH (置換ピペリジン)、または $NH(-CH_2-$ ピリジン)以外であり；

(c) X が NH (シクロペンチル)である場合には、 Y は NH (シクロペンチル)以外であり；

(d) XがN(CH₃)(置換フェニル)またはN(CH₃)(ピリジル)である場合には、Yは式：

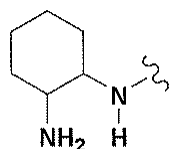
【化20】



以外であり；あるいは、

(e) XがNH(置換フェニル)である場合には、Yは式：

【化21】



以外である。

【0074】

特に好ましい化合物（そのエナンチオマー、ジアステレオマー、医薬的に許容し得る塩、または水和物を含む）は、式（Ia）、（Ib）、または（Ic）を有する式（I）（上記）の範囲内の化合物を挙げられる。上記式中、

R₁およびR₂は独立して、水素、ハロゲン、OR₁₀、シアノ、C₁~4アルキル、CO₂R₁₀、または-C(O)NR₁₀R₁₁から選ばれ（より好ましいR₁基は水素またはC₁~4アルキル、特に水素またはメチルから選ばれ；より好ましいR₂基は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アルキルオキシ、ヒドロキシ、C(O)NH₂、置換アミド（（i）1個の水素、および/または（ii）アルキル、アルケニル、C₃~7シクロアルキル、フェニル、ベンジル、フェニルエチル、ナフチル、4~6員ヘテロシクロ、もしくは5~6員ヘテロアリールから選ばれる1~2個の基によって置換されたN,N；または、（iii）同じ窒素原子と結合する場合には、2個の基は合わさって、ヘテロシクロもしくはヘテロアリールを形成し得る）から選ばれ；R₂は特に、水素、シアノ、フルオロ、またはC(O)NH₂である）；

R₃は、（i）水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、OR₁₀、NR₁₀R₁₁、CO₂R₁₀、もしくはC(=O)R₁₀；または、（ii）C₁~4アルキル、シクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリール（これらの各基は場合により置換される）から選ばれ（より好ましいR₃基：水素、ハロゲン、C₁~4アルキル、またはアリール；特に、水素、クロロ、メチル、エチル、イソプロピル、フェニル）；そして、

R₁₀およびR₁₁は独立して、（i）水素、C₁~4アルキル、もしくは置換C₁~4アルキル（好ましい置換基：水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、OH、フェニル、またはOC₁~4アルキルから独立して選ばれる1~3個の基）から選ばれるか；あるいは、（ii）R₁₀およびR₁₁はそれらが共に結合する窒素原子と合わせて、場合により置換された5 -、6 - または7 - 員のヘテロアリールまたはヘテロシクロを形成する。

【0075】

一層より特に好ましい化合物（そのエナンチオマー、ジアステレオマー、医薬的に許容し得る塩、または水和物を含む）は、式（Ia）、（Ib）、または（Ic）（式中、NR₄R₅は以下の式から選ばれる）を有する式（I）（上記）の範囲内の化合物を挙げられる。

10

20

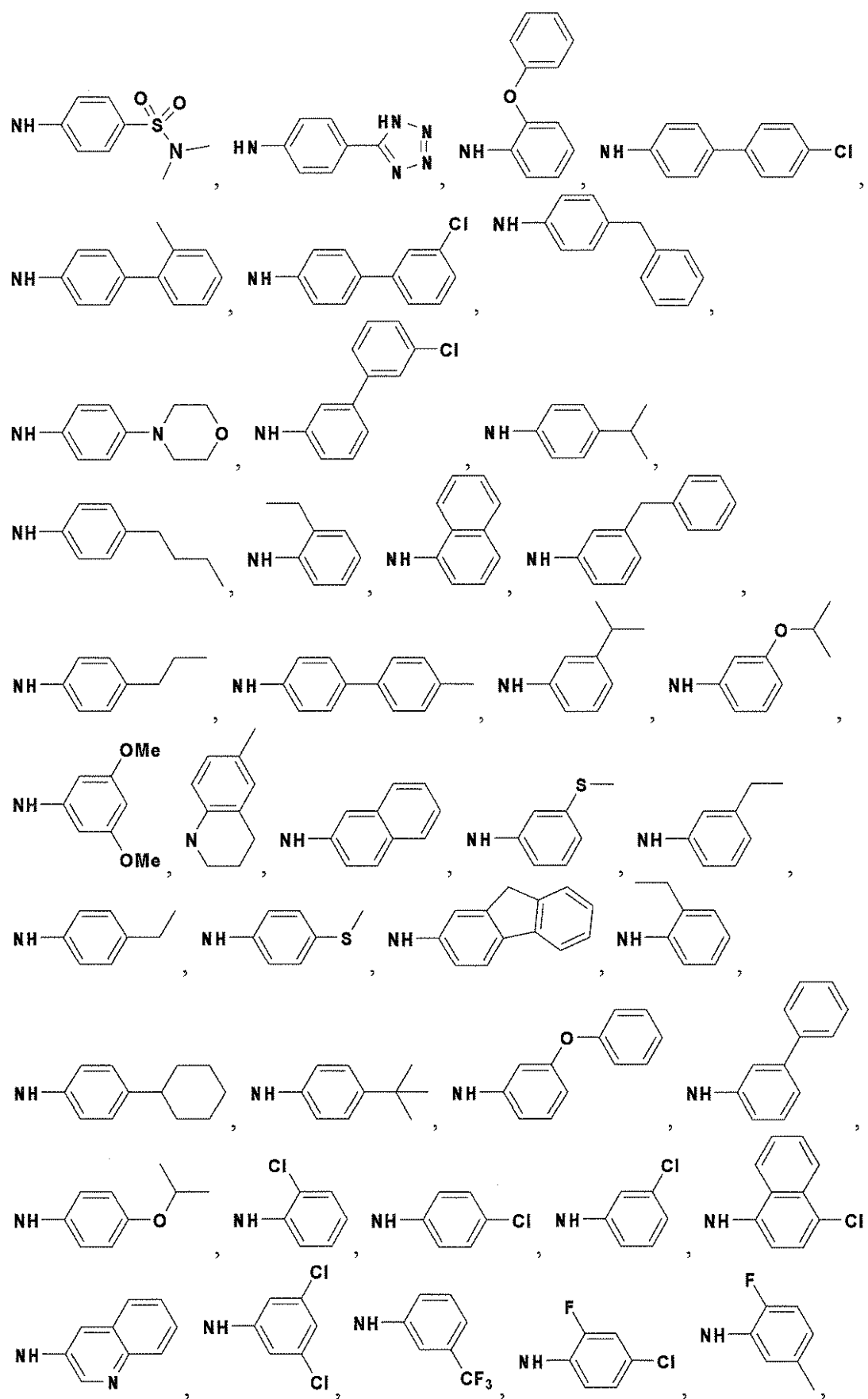
30

40

【化 2 2】



【化 2 3】



10

20

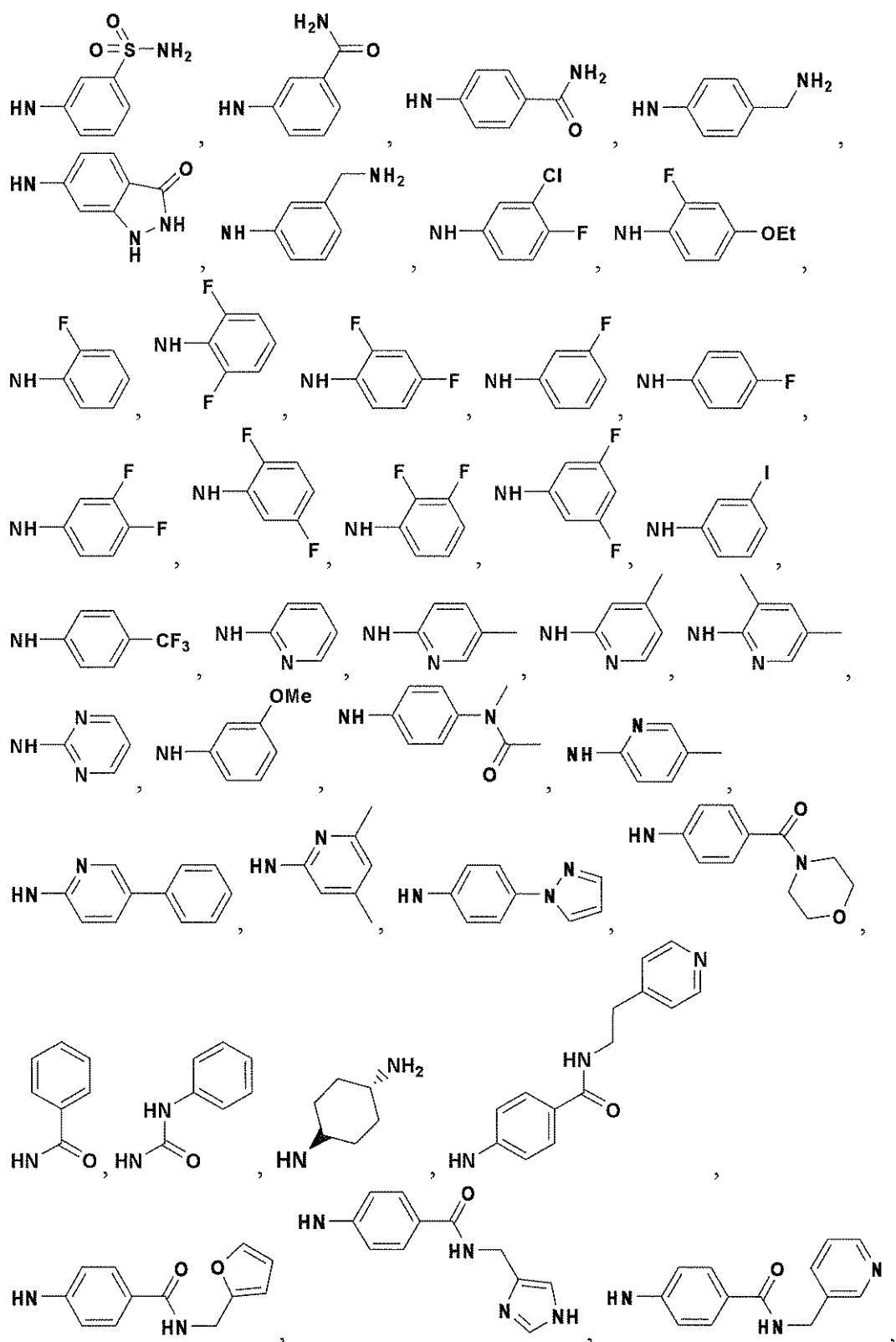
30

40

[illegible]

40

【化 2 5】



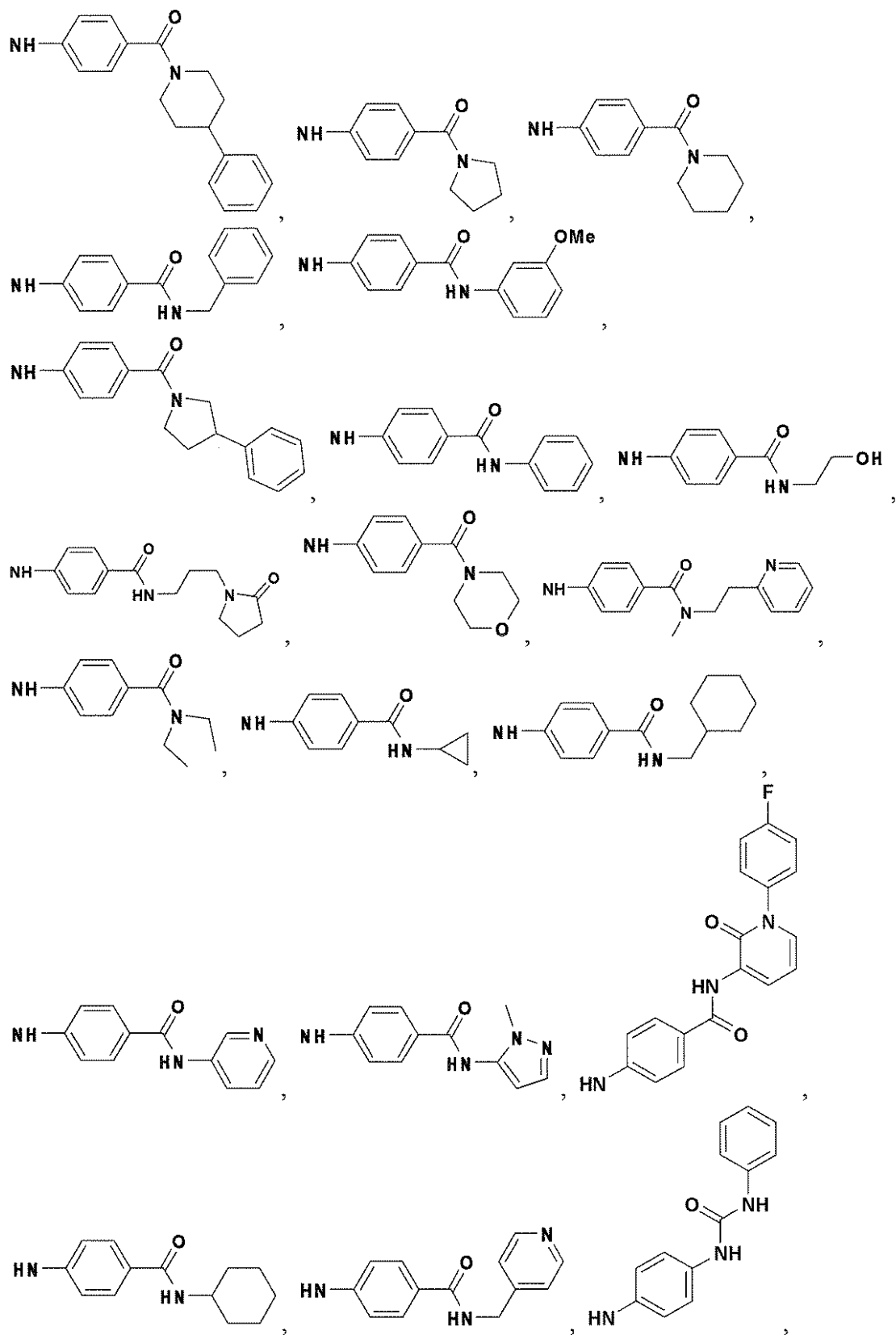
10

20

30

40

【化 2 6】



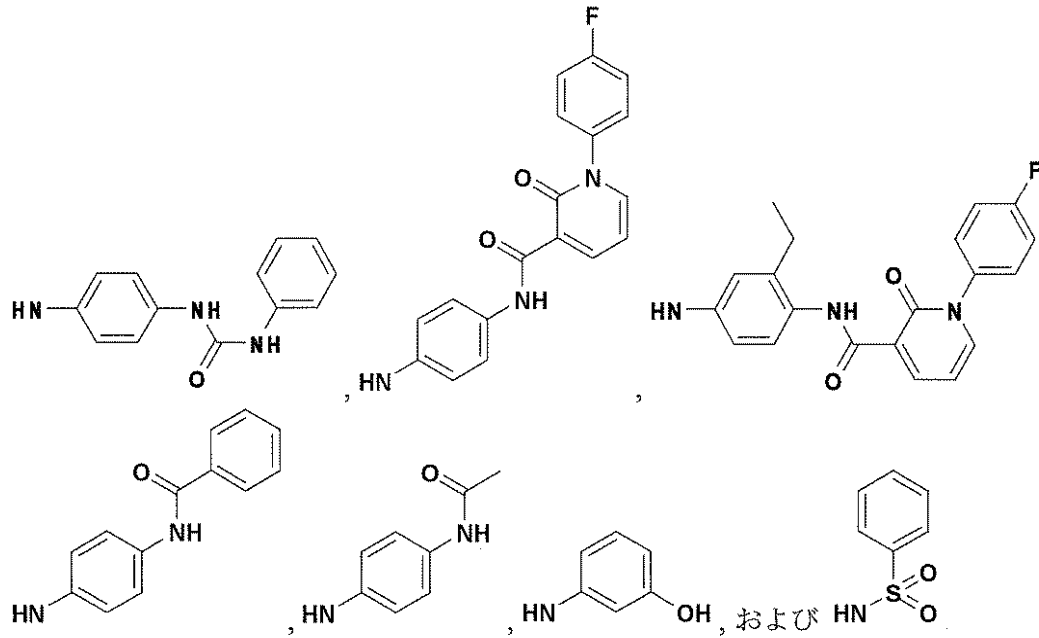
10

20

30

40

【化 27】



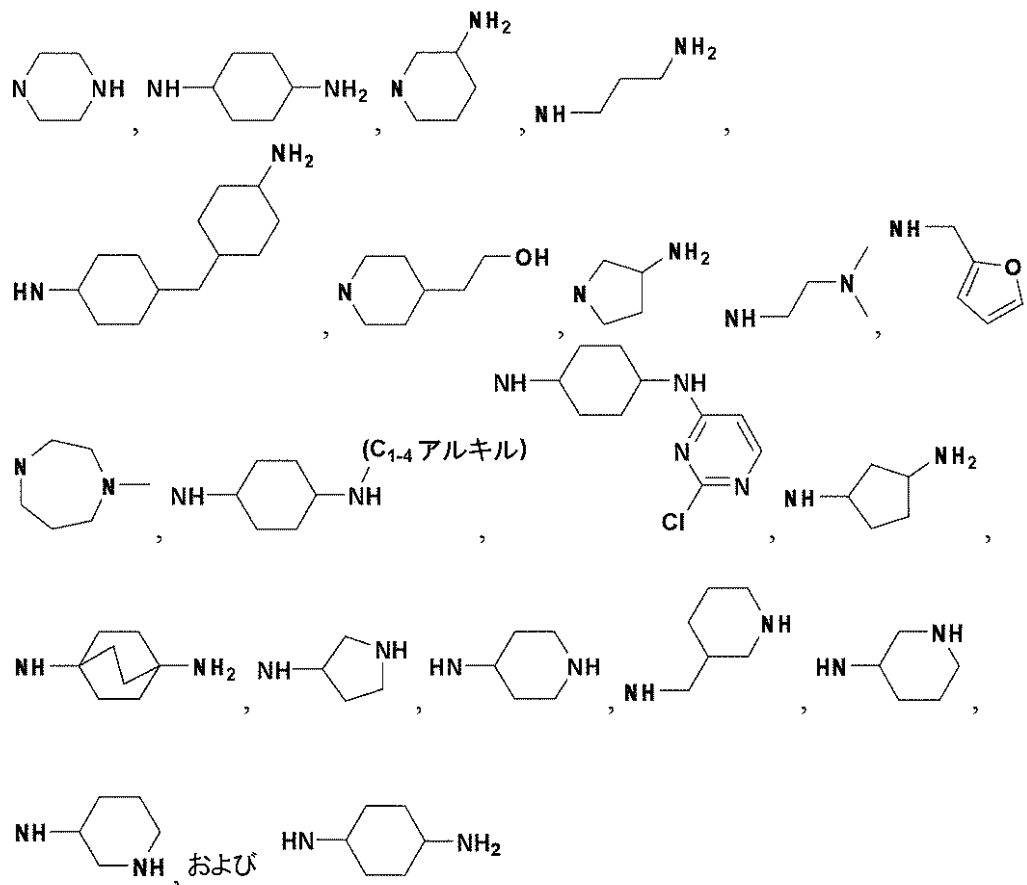
10

【0076】

20

別の一層より特に好ましい化合物（そのエナンチオマー、ジアステレオマー、医薬的に許容し得る塩、または水和物を含む）は、式（I）（式中、 NR_6R_7 は、 $\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}_2$ 、 $\text{NH}-(\text{CH}_2)_4-\text{NH}_2$ 、式：

【化 28】



30

40

から選ばれる）の範囲内の化合物を挙げられる。

【0077】

50

式 (I) の範囲内の他の好ましい化合物、またはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、もしくは医薬的に許容し得る塩とは、上記式中、

R₄ は、C₃ - 6 シクロアルキル、5 -、6 - または 7 - 員のアリール、ヘテロアリール、もしくは場合により T₁、T₂、もしくは T₃ から選ばれる 1 ~ 3 個の基によって置換されたヘテロアリール環から選ばれる (より好ましくは、R₄ は、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、シクロヘキシル、またはピペリジニル (各基は場合により、1 ~ 2 個の基、T₁ および / または T₂ によって置換される) から選ばれ; T₁ および / または T₂ は、エトキシ、メトキシ、メチル、エチル、n - ブトキシ、フェニル、ベンジルオキシ、ジメチルアミノ、クロロ、ヨード、トリフルオロメチル、フルオロ、ヒドロキシル、シアノ、カルボン酸、N - メチル - N - (ピリジニルエチル) アミド、エチルテトラゾール、フェノキシ、クロロフェニル、メチルフェニル、ベンジル、モルホリニル、イソプロピル、n - プロピル、n - ブチル、エチル、イソプロポキシ、n - プロポキシ、メチルチオ、シクロヘキシル、t - ブチル、クロロ、トリフルオロメトキシ、アミノ、トリアゾリル、ジクロロイミダゾリル、ジメチルピラゾリル、メチルトリアゾリル、メチルイミダゾリル、メチルチアゾリル、メチルフリル、N, N - ジメチルアミド、モルホリニルスルホニル、ピロリジニルスルホニル、N, N - ジエチルアミド、N - メチルアミド、N - メチルスルホンアミド、N - メチルスルホンアミド、メタンスルホンアミド、N, N - ジメチルスルホンアミド、N, N - ジエチルスルホンアミド、N - プロピルスルホンアミド、N - エチルスルホンアミド、N - メチルスルホンアミド、スルホンアミド、アミノメチル、アミド、N - (フリルメチル) アミド、N - (イミダゾリルメチル) アミド; N - (ピリジルメチル) アミド、(フェニルピペリジニル) カルボニル、ピペリジニルカルボニル、N - ベンジルアミド、N - メトキシフェニルアミド、N - フェニルアミド、N - (ヒドロキシエチル) アミド、1 - モルホリニルカルボニル、N - (ピリジニル) アミド、N - (ピリジニルメチル) アミド、N - (ピリジニルエチル) アミド、N, N - ジエチルアミド、N - シクロプロピルアミド、N - (シクロヘキシルメチル) アミド、N - (シクロヘキシル) アミド、N - (メチルピラゾリル) アミド、N - ((オキソピロリジニル) プロピル) アミド、フェニルウレア、または 1 - (フルオロフェニル) - N - メチル - オキソ - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミドから選ばれることが好ましく); あるいは、

M の隣接原子上に位置する T₁ および T₂ はそれらが結合する原子と一緒にあって組み合わせられて縮合環を形成し、それによって、インドリル、メチルベンゾチアゾリル、ナフチル、メチルインドリル、テトラヒドロキノリニル、フルオレニル、キノリニル、またはジヒドロインダゾール - オン - イルから選ばれる縮合環式を形成する、化合物を挙げられる。

【0078】

更に他の好ましい化合物 (そのエナンチオマー、ジアステレオマー、医薬的に許容し得る塩、または水和物を含む) は、式 (I) (式中、NR₆ R₇ は式:

[illegible]

【 0 0 7 9 】

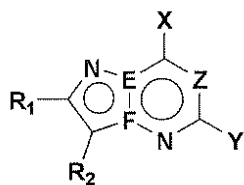
20

【 0 0 8 0 】

本発明の化合物は、以下の反応スキーム A ~ E 中に記載する典型的なプロセスによって製造し得る。これらの反応のための典型的な試薬および方法を本明細書中の以下に記載する。出発物質は商業的に入手可能であるか、あるいは当該分野における当業者によって容易に製造し得る。改変は、当該分野における当業者によって公知の方法を用いて、スキームの方法について行なうことができる。該スキームの全てについて、特に断らない限り、基：R₁、R₂ は、式 (I) の化合物について本明細書中に記載する通りである。R'、R''、Z、P' および P'' として通常記載する基、並びに適当な溶媒、温度、圧力、出発物質（所望する置換基を有する）、および他の反応条件は、当該分野における当業者によって容易に選択することができる。可能である場合には、以下に記載する反応スキームの生成物は更に当該分野における当業者によって製造できると予測する。

30

【化 3 0】

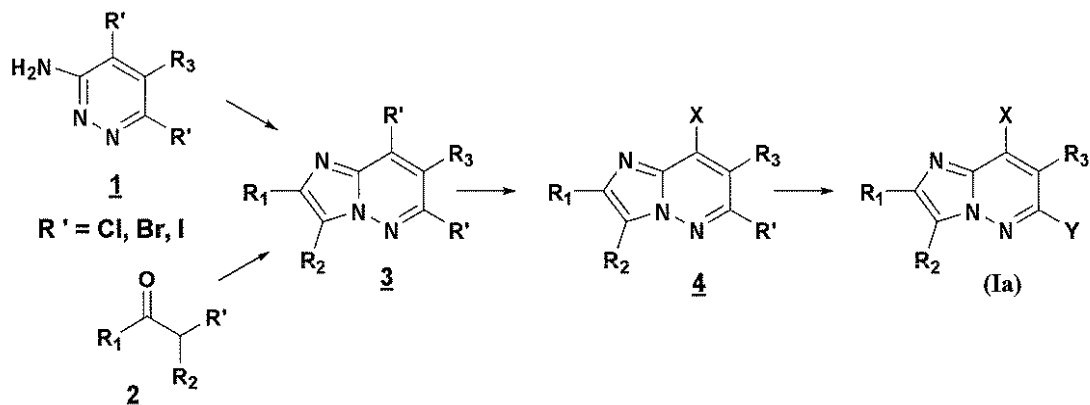


(I)

【 0 0 8 1 】

式(Ⅰ)(式中、E = C、およびF = N、およびZ = CR₃である)(すなわち、式(Ia))の化合物は、スキームA、BおよびC中、以下に記載する通り製造し得る。

【化 3 1】



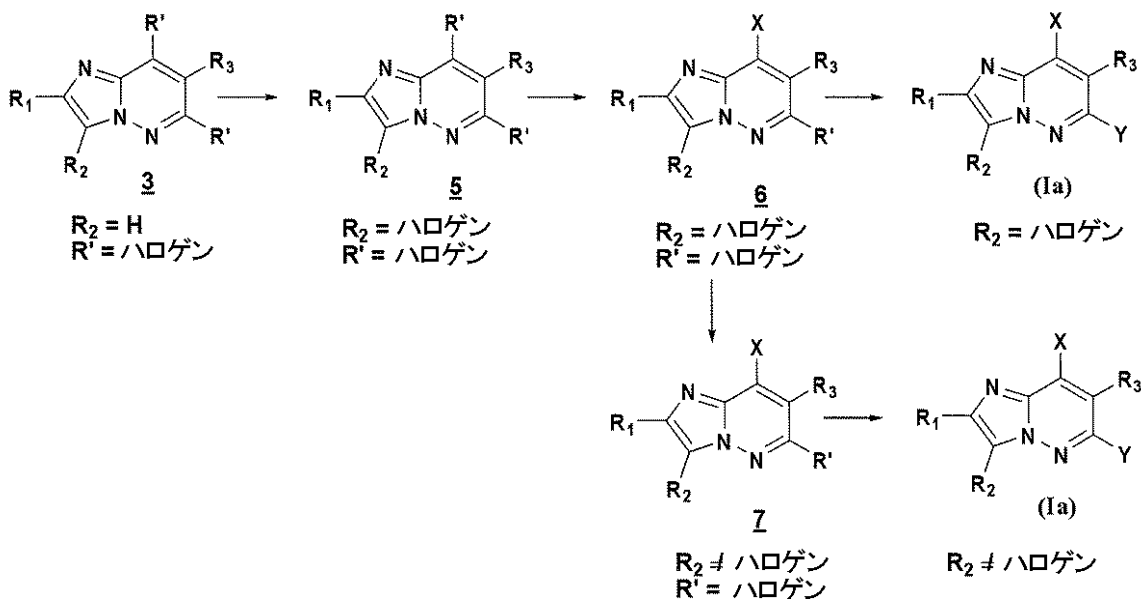
10

【0082】

容易に製造される 3 - アミノ - 4 , 6 - ジハロピリダジン 1 を、商業的に入手可能であるかまたは容易に製造される 2 - ハロアルデヒド類もしくは 2 - ハロケトン類 2 またはそれらの等価物と、アルコール性溶媒（例えば、エタノール）中で縮合して、6 , 8 - ジハロイミダゾ[1 , 2 - b]ピリダジン 3 を得る。3 をアミンと、適当な溶媒（例えば、N - メチルピロリジノンまたはアルコール類）中、適当な塩基（例えば、トリエチルアミンまたは炭酸セシウム）の存在下で反応させることにより、6 - ハロイミダゾ[1 , 2 - b]ピリダジン 4 を得る。別法として、3 を、非反応性求核体（例えば、電子不足アニリン）と、適当な溶媒（例えば、ジメチルホルムアミドまたはテトラヒドロフラン）中、適当な塩基（例えば、水素化ナトリウム）を用いて反応させることにより、式 4 を有する化合物を得ることができる。6 - ハロイミダゾ[1 , 2 - b]ピリダジン 4 を求核体（例えば、アミン類）と反応させることにより、適当な塩基（例えば、炭酸セシウム）の存在下、ニート条件下または溶媒（例えば、N - メチルピロリジノン）中のいずれかでイミダゾ[1 , 2 - b]ピリダジン (I a) を得る。

20

【化 3 2】



30

40

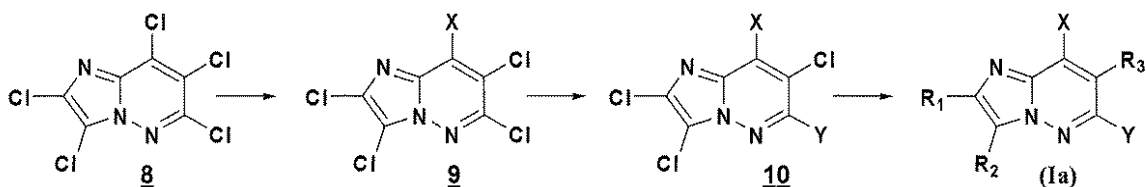
【0083】

式 (I a) を有する化合物はまた、スキーム A 中に記載する通りに製造された 6 , 8 - ジハロイミダゾ[1 , 2 - b]ピリダジン 3 をハロゲン化剤（例えば、NBS、NCS、NIS、セレクトフルオル(selectfluor)）を用いて、適当な溶媒（例えば、クロロホルムまたはアセトニトリル）中で処理することによって、対応する 3 , 6 , 8 - トリハロイミダ

50

ゾ[1, 2 - b]ピリダジン 5 を得ることができる。5 をアミンと適当な溶媒（例えば、N - メチルピロリジノンまたはアルコール類）中、適当な塩基（例えば、トリエチルアミンまたは炭酸セシウム）の存在下で反応させることにより、3, 6 - ジハロイミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン 6 を得る。別法として、5 を非反応性求核体（例えば、電子不足アニリン）と適当な溶媒（例えば、ジメチルホルムアミドまたはテトラヒドロフラン）中、適当な塩基（例えば、水素化ナトリウム）を用いて反応させることにより、式 6 を有する化合物を得ることができる。6 - ハロイミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン（例えば、6）をアミン類と、ニート条件下または溶媒（例えば、N - メチルピロリジノン、ジオキサン）中のいずれかで、適当な塩基（例えば、炭酸セシウム）の存在下、触媒（例えば、酢酸パラジウム）のあるなしで反応させることにより、イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン（I a）を得る。別法として、3, 6 - ジハロイミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン 6 の3 - 位は、アールハライドを他の官能基に変換する多数の方法のうちの1つを使用して、当該分野における当業者によって容易に変換し得て、6 - ハロイミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン（例えば、7）（R₂ はハロゲン以外である）を得ることができる。R₂ に該新たに導入された官能性は更に公知の方法によって合成されて、別のアナログを製造することができる。6 - ハロイミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン（例えば、7）と求核体（例えば、アミン類またはアルコール類）との反応により、ニート条件下または溶媒（例えば、N - メチルピロリジノン、ジオキサン）中のいずれかで適当な塩基（例えば、炭酸セシウム）の存在下、触媒（例えば、酢酸パラジウム）のあるなしで、イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン（I a）を得る。

【化 3 3】



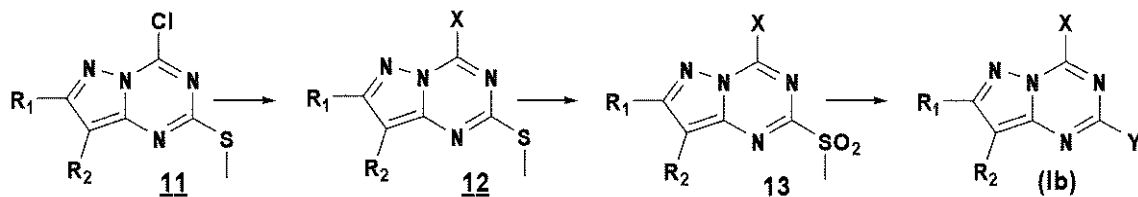
【0084】

式（I a）を有する化合物はまた、イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン 8 を適当な溶媒（例えば、エタノール）中、適当な塩基（例えば、トリエチルアミン）を用いて求核体（例えば、アミン類）を用いる処理によって得ることができて、イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン 9 を得る。例えば、Synthesis 8 巻（1971）頁424を参照。イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン 9 と求核体（例えば、アミン類）との反応により、イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン 7 を得る。イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン 10 を、適当な溶媒（例えば、エタノール）中、水素圧（例えば、55 p s i）下で適当な触媒（例えば、酸化白金）を用いる処理により、イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン（I a）（ここで、R₁、R₂、および R₃ は独立して H または C1 から選ばれる）を得る。

【0085】

一般式（式中、E = N、F = C、Z = N）（すなわち、式（I b））の化合物は、スキーム D 中に記載する通り製造し得る。

【化 3 4】



【0086】

ピラゾロトリアジン 11 を適当な溶媒（例えば、ジオキサン）中で求核体（例えば、アミン類）を用いる処理により、ピラゾロトリアジン 12 を得る。例えば、Journal of Het

10

20

30

40

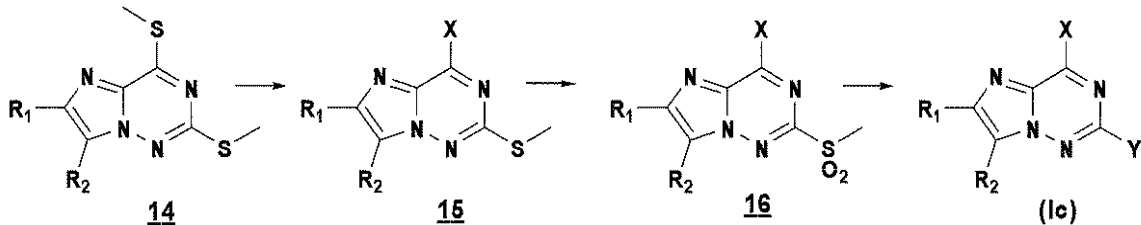
50

erocyclic Chemistry 11(2) 卷 (1974) 頁199を参照。ピラゾロトリアジン 1 2 を適当な溶媒 (例えば、DMF) 中で適当な酸化剤 (例えば、MCPBA) を用いる処理により、ピラゾロトリアジン 1 3 を得る。ピラゾロトリアジン 1 3 をニート条件下、求核体 (例えば、アミン) を用いて処理することにより、ピラゾロトリアジン (I b) を得る。

【 0 0 8 7 】

一般式 (I) (式中、 E = C、 F = N、 Z = N) (すなわち、式 (I c)) の化合物は、スキーム E 中に記載する通りに製造し得る。

【化 3 5】



【 0 0 8 8 】

イミダゾトリアジン 14 をニート条件下で求核体（例えば、アミン類）を用いる処理により、イミダゾトリアジン 15 を得る。例えば、Journal of The Chemical Society, Per kins Transactions I, 20巻（1999），頁2929を参照。イミダゾトリアジン 15 を適当な溶媒（例えば、DMF）中で適当な酸化剤（例えば、MCPBA）を用いる処理により、イミダゾトリアジン 16 を得る。イミダゾトリアジン 16 をニート条件下で求核体（例えば、アミン）を用いる処理により、イミダゾトリアジン（Ic）を得る。

【 0 0 8 9 】

(有用性)

本発明の化合物は、キナーゼ活性（例えば、MAPKAPキナーゼ-2(MK2)の変調を含む）を変調する。他の種類のキナーゼ活性は、本発明の化合物によって変調することができ、例えば以下のものを含むが、これらに限定されない。AKT1、AKT2、AKT3、DMPK1、MRCKA、GPRK4、GPRK5、GPRK6、NDR2、PKACA、PKACB、PRKX、PKACA、PDK1、PKCA、PKCD、PKCT、PKCH、PKCI、PKCZ、PKG1、PKG2、PKN2、MSK1、MSK2、RSK1、RSK2、RSK4、YANK2、YANK3、ADCK3、ADCK4、CAMK1A、CAMK1D、CAMK1G、CAMK2A、CAMK2B、CAMK2D、CAMK2G、AMPKA1、AMPKA2、BRSK2、LKB1、MARK1、MARK2、MARK4、QIK、STK33、DAPK2、DAPK3、DRAK1、DRAK2、DCAMKL3、MNK2、SKMLCK、PHKG1、PHKG2、PIM1、PIM2、CK1A2、CK1D、CK1E、CK1G1、CK1G2、CDK2、CDK2、CDK5、CDK5、PCTAIRE1、CLK1、CLK2、CLK3、CLK4、GSK3A、GSK3B、GSK3B、ERK1、ERK2、JNK1、JNK2、JNK3、NLK、P38A、P38B、P38G、SRPK1、AURA、AURB、AURC、CAMKK1、CAMKK2、CK2A1、CK2A2、IKKB、AAK1、BIKE、GAK、MPSK1、NEK2、NEK6、NEK7、NEK9、GCN2、PLK1、PLK3、PLK4、TLK1、TLK2、TTK、FUSED、ULK3、MYT1、MAP3K4、MAP3K5、HPK1、KHS1、KHS2、ZC1/HGK、ZC2/TNIK、MST1、MST2、PAK1、PAK2、PAK3、PAK4、PAK5、PAK6、LOK、SLK、MST3、MST4、YSK1、ABL、ARG、ACK、TNK1、ALK、LTK、AXL、MER、TYRO3、CSK、DDR2、EGFR、HER2/ERBB2、HER4/ERBB4、EPHA1、EPHA2、EPHA3、EPHA4、EPHA5、EPHA6、EPHA7、EPHA8、EPHB1、EPHB2、EPHB3、EPHB4、FAK、PYK2、FER、FES、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、IGF1R、INSR、IR

R、IGF1R、INSR、JAK1、JAK2、TYK2、JAK2、MET、MUSK、FLT3、FMS、KIT、PDGFRA、PDGFRB、FLT3、RET、ROS、BLK、BRK、FGR、FRK、FYN、HCK、LCK、LYN、SRC、YES、LCK、SYK、ZAP70、BMX、BTK、ITK、TXK、TIE2、TRKA、TRKB、TRKC、TRKA、TRKB、FLT1、FLT4、KDR、LIMK1、LIMK2、TESK1、HH498、MLK3、BRAF、BRAF、RAF1、RIPK2、ALK1、ALK2、ALK4、BMPR1A、TGFR1、ACTR2、ACTR2B、およびそれらの変異体。

【0090】

従って、式(I)の化合物は、キナーゼ活性の変調、特にMK2活性の選択的な阻害、に関連する疾患を処置する際に有用性を有する。該疾患としては、サイトカインレベルがp38経路(MK2は下流キナーゼ基質である)による細胞内のシグナル伝達の結果として変調される疾患、特にサイトカイン類、IL-1、IL-6、IL-8、IFN、およびTNF-の過剰産生に関連する疾患を含む。本明細書中で使用する用語「処置する」または「処置」とは、応答的なおよび予防学的方法のいずれかまたは両方(例えば、該疾患もしくは障害の発症を阻害もしくは遅らせ、該症状もしくは疾患状態の完全なもしくは部分的な低下を達成し、および/または該疾患、もしくは障害、および/またはその症状を軽減し、和らげ、もしくは治癒するように設計する方法)を包含する。

【0091】

MK2の選択的なインヒビターとしてのそれらの活性の観点では、式(I)の化合物は、サイトカイン関連疾患を処置する際に有用である。該疾患としては例えば炎症性疾患(例えば、クローン病、潰瘍性大腸炎、喘息、移植片対宿主病、慢性閉塞性肺疾患);自己免疫疾患(例えば、グレーブス病、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、乾癬);破壊性骨疾患(例えば、骨吸収疾患、変形性関節症、骨粗しょう症、多発性骨髄腫-関連骨疾患)、増殖性疾患(例えば、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病);血管形成疾患(例えば、固形腫瘍、眼性新血管新生、および小児性血管腫を含む血管形成疾患);感染性疾患(例えば、敗血症、敗血症性ショック、および細菌性赤痢を含む);神経変性疾患(例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、外傷が原因の脳虚血もしくは神経変性疾患を含む);腫瘍性およびウイルス性の疾患(例えば、転移性悪性メラノーマ、カポジ肉腫、多発性骨髄腫、HIV感染症、CMV網膜炎、AIDSを含む)のそれぞれを含むが、これらに限定されない。

【0092】

より特に、本発明の化合物を用いて処置することができる具体的な病気または疾患は、例えば以下のものを含むが、これらに限定されない。肺炎(急性または慢性)、喘息、アレルギー、成人呼吸窮迫症候群、慢性閉塞性肺疾患、糸球体腎炎、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、強皮症、慢性甲状腺炎、グレーブス病、自己免疫性胃炎、糖尿病、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性好中球減少症、血小板減少症、アトピー性皮膚炎、慢性活動性肝炎、重症筋無力症、多発性硬化症、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、乾癬、移植片対宿主疾患、内毒素によって誘発される炎症性反応、結核症、アテローム硬化症、筋変性、悪液質、乾癬性関節炎、ライター症候群、痛風、外傷性関節炎、風疹性関節炎、急性滑膜炎、脾臓-細胞疾患;大量の好中球浸潤を特徴する疾患;リウマチ性脊椎炎;痛風性関節炎および他の関節炎疾患、脳性マラリア、慢性肺炎症疾患、珪肺症、肺サルコイドーシス、骨吸収疾患、同種移植拒絶反応、感染症が原因の発熱および筋肉痛、感染症に二次的な悪液質、ケロイド形成(meloid formation)、瘢痕組織形成、潰瘍性大腸炎、熱病、インフルエンザ、骨粗しょう症、変形性関節症、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、転移性悪性メラノーマ、カポジ肉腫、多発性骨髄腫、敗血症、敗血症性ショック、および細菌性赤痢;アルツハイマー病;パーキンソン病、外傷が原因の脳虚血もしくは神経変性疾患;血管形成疾患(例えば、固形腫瘍、眼性新血管新生(ocular neovascularization)、および小児性血管腫を含む);ウイルス性疾患(例えば、急性肝炎感染症(例えば、A型肝炎、B型肝炎、およびC型肝炎を含む)、HIV感染症、およびCMV網膜

10

20

30

40

50

炎、AIDS、ARCまたは悪性腫瘍、およびヘルペスを含む)；卒中、心筋虚血、卒中心臓発作における虚血、臓器低酸素症(organ hypoxia)、血管肥厚化、心臓および腎臓の再灌流障害、血栓症、心臓肥大、トロンビン誘発性血小板凝集、内毒素血、および/または毒素性ショック症候群、プロスタグランジンエンドペルオキシダーゼ-2に関連する疾患、および尋常性天疱瘡)。好ましい処置方法は、疾患がクローン病、潰瘍性大腸炎、同種移植拒絶反応、関節リウマチ、乾癬、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、または尋常性天疱瘡から選ばれる方法が挙げられる。別の好ましい処置方法は、疾患が虚血再かん流傷害(例えば、卒中から生じる脳虚血再灌流障害、および心筋梗塞から生じる心臓虚血再灌流傷害を含む)から選ばれる方法が挙げられる。別の好ましい処置方法は、疾患が多発性骨髄腫である方法が挙げられる。

10

【0093】

加えて、本発明のMK2インヒビターは、誘発性の炎症促進性タンパク質(例えば、プロスタグランジン エンドペルオキシド シンターゼ-2(PGHS-2)(これはまた、シクロオキシゲナーゼ-2(COX-2)とも呼称する)の発現を阻害する。従って、別のMK2-関連疾患は、浮腫、無痛覚、発熱および痛み(例えば、神経筋痛、頭痛、癌が原因の痛み、歯痛、および関節炎痛)を含む。本発明の化合物はまた、獣医学的なウイルス感染症(例えば、レンチウイルス感染症(例えば、ウマ伝染性貧血ウイルスを含むが、これに限定されない)、またはレトロウイルス感染症(例えば、ネコ免疫不全ウイルス、ウシ免疫不全ウイルス、およびイヌ免疫不全ウイルスを含む))を処置するのに使用し得る。

20

【0094】

用語「MK-2関連病気」または「MK-2関連疾患または障害」を本明細書中で使用する場合には、各々は十分に繰り返すように上で示す疾患の全て、並びにMK-2キナーゼ活性によって影響を受けるいずれかの他の疾患を包含することを意図する。

【0095】

従って、本発明は、少なくとも1つの式(I)の化合物またはその塩の治療学的に有効な量を処置が必要な被験者に投与することを含む、該疾患を処置するための方法を提供する。「治療学的に有効な量」とは、単独でまたはMK2を阻害するのに組み合わせて投与する場合に有効である、本発明の化合物の量を含むことを意図する。

【0096】

MK2キナーゼ関連疾患を処置する方法は、式(I)の化合物を単独で、あるいは互いにおよび/または該疾患を処置するのに有用な他の適当な治療薬物と組み合わせて、投与することを含み得る。従って、「治療学的に有効な量」とはまた、MK2を阻害するのに有効である特許請求する化合物の組み合わせの量を含むことを意図する。該化合物の組み合わせは、相乗的な組み合わせが好ましい。例えば、ChouおよびTalalayによる、Adv. Enzyme Regul. 1984, 22: 27-55に記載される相乗作用は、組み合わせて投与する場合に該化合物の効果(この場合には、P2Y₁の阻害)が、単独薬物として単独で投与する場合の該化合物の相加的な効果よりも大きい。通常、相乗的な効果は該化合物の最適以下の濃度で最も明確に実証される。相乗作用は、細胞毒性の低下、抗血栓性効果の増大、または個々の成分と比較した該組み合わせのいくつかの他の有利な効果の観点であり得る。

30

40

【0097】

典型的な該他の治療薬物は、コルチコステロイド、ロリプラム、カルフォスチン、サイトカイン抑制性の抗炎症薬物(CSAIDs)、4-置換イミダゾ[1,2-A]キノキサリン(米国特許第4,200,750号中に開示)；インターロイキン-10、グルココルチコイド、サリチル酸、一酸化窒素、および他の免疫抑制剤；核転座インヒビター(例えば、デオキシスベルグアリン(deoxyspergualin)(DSG))；非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)(例えば、イブプロフェン、セレコキシブ、およびロフェコキシブ)；ステロイド(例えば、プレドニゾン、またはデキサメタゾン)；抗ウイルス薬(例えば、アバカビル)；抗増殖性薬(例えば、メトトレキサート、レフルノミド、FK506(タクロリムス、Prograf)；細胞毒性薬(例えば、アザチプリン(azathioprin)およびシクロホスフ

50

アミド) ; T N F - インヒビター (例えば、テニダップ (tenidap)、抗 - T N F 抗体または可溶性 T N F 受容体、およびラパマイシン (シロリムスまたはラパムネ (Rapamune)) またはそれらの誘導体を含む。

【 0 0 9 8 】

本発明の化合物と組み合わせて使用する際の上記の他の治療学的な剤は、例えば、医師用卓上参考書 (P D R) 中に示されている量で、またはそれ以外には当該分野における当業者によって決定される量でを使用することができる。本発明の方法において、該他の治療学的な剤を、本発明の化合物の投与の前、同時、または後に投与することができる。本発明はまた、 M K 2 キナーゼ関連疾患 (上記の I L - 1 、 I L - 6 、 I L - 8 、 I F N 、 および T N F - 媒介性疾患を含む) を処置することができる医薬組成物を提供する。

10

【 0 0 9 9 】

本発明の組成物は、上記の他の治療学的な剤を含み得て、そして例えば、通常の固体または液体のビヒクルまたは希釈剤、並びに所望する投与の様式に適当なタイプの医薬的な添加物 (例えば、賦形剤、結合剤、保存剤、安定化剤、芳香剤など) を例えば製薬の分野においてよく知られる技術に従って使用することによって、製剤化することができる。

【 0 1 0 0 】

従って、本発明は更に、 1 個以上の式 I の化合物および医薬的に許容し得る担体を含有する組成物を含む。

【 0 1 0 1 】

「医薬的に許容し得る担体」とは、生物学的に活性な薬物の動物 (特に、哺乳類) への送達について当該分野において通常許容される媒質を意味する。医薬的に許容し得る担体は、十分に当該分野における通常の知識の範囲内である多数の因子に従って製剤化される。これらとしては、製剤化される活性薬物の種類および性質 ; 該薬物を含有する組成物が投与される被験者 ; 該組成物の投与の意図する経路 ; および、標的とされる治療指標を含むが、これらに限定されない。医薬的に許容し得る担体とは、水性および非水性の両方の液体媒質、並びに様々な固体および半固体の剤形を含む。該担体は、該活性薬物に加えて、多数の異なる成分および添加物を含み得て、該異なる成分は当該分野における当業者にとってよく知られる様々な理由で (例えば、該活性薬物の安定化のため) 該製剤中に含まれるものである (例えば、結合剤)。適当な医薬的に許容し得る担体およびそれらの選択に關与する因子についての記載は、様々な容易に入手可能な情報源 (例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 17版, 1985 (これは本明細書の一部を構成する) 中に知られる。

20

30

【 0 1 0 2 】

式 (I) の化合物は、処置する疾患に適当ないずれかの方法によって投与することができる、これは、部位特異的な処置または運搬する薬物の性質についての要求に依存し得る。他の運搬の様式が企図されるが、皮膚関連疾患の場合には局所的な投与が通常好ましく、そして癌性または全癌性の病気の場合には全身性処置が好ましい。例えば、該化合物は、経口的に (例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、または液剤 (例えば、シロップ剤を含む) の形態で) ; 局所的に (例えば、溶液剤、懸濁剤、ゲル剤または軟膏の形態で) ; 舌下で ; 頬側的に ; 非経口的に (例えば、皮下、静脈内、筋肉内、または胸骨内の注射または注入の方法 (例えば、滅菌注射可能な水性または非水性の溶液または懸濁液)) ; 鼻腔的に (例えば、吸入スプレーによる) ; 局所的に (例えば、クリーム剤または軟膏の形態で) ; 直腸的に (例えば、坐剤の形態で) ; または、リポソーム的に運搬することができる。非毒性の医薬的に許容し得るビヒクルまたは希釈剤を含有する用量単位製剤を投与することができる。該化合物は、即時型放出または徐放性放出に適当な形態で投与することができる。即時型放出または徐放性放出は、適当な医薬組成物と一緒に (特に、徐放性放出の場合には、例えば皮下インプラントまたは浸透圧性ポンプなどのデバイスと一緒に) 達成することができる。

40

【 0 1 0 3 】

局所投与のための典型的な組成物としては、局所用担体 (例えば、 P L A S T I B A S

50

E (登録商標) (ポリエチレンでゲル化した鉱油))を含む。

【0104】

経口投与のための典型的な組成物は懸濁剤を含み、このものは例えば、バルクを分け与えるための微結晶性セルロース、懸濁化剤としてのアルギン酸またはアルギン酸ナトリウム、粘性増強剤としてのメチルセルロース、および甘味剤または芳香剤（例えば、当該分野において知られるもの）；即時型放出錠剤（これは例えば、微結晶性セルロース、リン酸二カルシウム、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、および/またはラクトース、および/または他の賦形剤、結合剤、増量剤、崩壊剤、希釈剤、および滑沢剤（例えば、当該分野において知られるもの）を含み得る）を含み得る。本発明の化合物はまた、舌下および/または頬側の投与によって、例えば成型した錠剤、圧縮した錠剤、または凍結乾燥した錠剤を用いて、経口的に運搬することができる。典型的な組成物は、例えばマンニトール、ラクトース、スクロース、および/またはシクロデキストリンなどの速く溶解する希釈剤を含む。それら製剤中には、高分子量の賦形剤、例えばセルロース（AVICEL（登録商標））またはポリエチレングリコール（PEG）；粘膜の接着を助ける賦形剤（例えば、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、カルボキシメチルセルロースナトリウム（SCMC）、および/またはマレイン酸無水物共重合体（例えば、Gantrez）（登録商標））；および、放出を制御するための薬物（例えば、ポリアクリル酸共重合体（例えば、CARBOPOL 934）（登録商標））を含み得る。滑沢剤、潤滑剤（glidants）、芳香剤、着色剤および安定化剤をまた、製剤化および使用の便宜のために加えることもできる。

10

20

【0105】

鼻エアロゾルまたは吸入投与のための典型的な組成物は液剤を含み、このものは例えば、ベンジルアルコール、他の適当な保存剤、吸収および/またはバイオアベイラビリティを増大するための吸収促進剤、および/または他の可溶化剤もしくは分散剤（例えば、当該分野において知られるもの）を含み得る。

【0106】

非経口投与のための典型的な組成物は、注射可能な溶液または懸濁液を含み、これらは例えば、適当な非毒性の非経口的に許容し得る希釈剤もしくは溶媒（例えば、マンニトール、1,3-ブタンジオール、水、リンガー溶液、等張性塩化ナトリウム溶液）、または他の適当な分散剤もしくは湿潤剤および懸濁化剤（これらは、合成モノ-またはジ-グリセリドおよび脂肪酸（オレイン酸を含む）を含む）を含み得る。

30

【0107】

直腸投与のための典型的な組成物は、坐剤（これは例えば、適当な非刺激性の賦形剤（例えば、ココアバター、合成グリセリドエステルまたはポリエチレングリコール）を含み得る）を含み、このものは通常で温度で固体であるが、直腸腔中で液化しおよび/または溶解して、薬物を放出する。

【0108】

本発明の化合物の治療学的に有効な量は、当該分野の当業者によって決定され得て、そしてこれは、哺乳動物の場合の典型的な用量が、1日当たり体重の約0.05~1000 mg/kg；約1~1000 mg/kg；1~50 mg/kg；5~250 mg/kg；250~1000 mg/kgの活性化合物を含み、これは1回用量でまたは別々に分けた用量の形態で（例えば、1日当たり1~4回）投与することができる。いずれかのある被験者にとっての具体的な用量レベルおよび投与回数は、様々な因子（例えば、使用する具体的な化合物の活性；該化合物の代謝的安定性および作用の長さ；被験者の種類、年齢、体重、通常健康、性別および食餌；投与の様式および時間；排泄の割合；薬物の組み合わせ；並びに、疾患の激しさ）に応じて変わり、そして依存するであろうことは、理解される。処置のための好ましい被験者は動物を含み、哺乳動物、例えばヒトおよび家庭内動物（例えば、イヌ、ネコ、ウマ）などが最も好ましい。従って、用語「患者」を本明細書中で使用する場合に、この用語は、MK2酵素レベルの媒介によって影響を受ける全ての被験者（哺乳動物が最も好ましい）を含むことを意図する。

40

50

【 0 1 0 9 】

以下の〔実施例〕中に具体的に示す式(Ⅰ)の例を、以下に記載するアッセイの1個以上において試験し、そしてこれらは、30 μM未満(10 μM未満が好ましい)のIC₅₀でMK2酵素のインヒビターとして活性を有し、そして100 μM未満(30 μM未満が好ましい)のIC₅₀でTNF-αを阻害する。

【 0 1 1 0 】

生物学的なアッセイ

活性型MK2キナーゼの生成

DNAオリゴヌクレオチドPCRプライマーを調製し、そしてこれを、鋳型DNAから天然アミノ酸残基47～400をコードするMK2 DNA配列(NCBI Refseq NM_032960.2)を増幅するのに使用した。該PCRプライマーを、該増幅されたDNAがまた、N-末端(His)₆アフィニティー精製タグ、続いてトロンピン-切断性リンカーをコードするように設計した。この増幅産物を該pET28Nベクター中にインサートした。大腸菌株BL21(DE3)をMK2(47-400)-pET28Nプラスミドを用いて形質転換し、そして合成培地中、37℃で培養した。IPTG(0.5 mM)を該培地中に加えて、組み換えタンパク質の発現を20℃で18時間誘発した。該細胞ペーストを沈降によって収集し、そしてこれを-80℃で凍結した。

【 0 1 1 1 】

凍結細胞ペーストを解凍し、そしてこれをマイクロ流動化剤(microfluidizer)を用いて4℃で緩衝液中に溶解した。該MK2タンパク質をSP-セファロースファーストフローおよびNi-NTAスーパーフローのカラムを用いる連続クロマトグラフィーによって精製した。該N-末端(His)₆-タグをトロンピンを用いる消化、続く連続的なベンズアミジン-セファロースおよびスーパーデックス200サイズ排除クロマトグラフィーによって、精製MK2タンパク質から除去した。

【 0 1 1 2 】

MK2(47-400)を透析し、そしてこれを最終反応緩衝液(20 mM HEPES 中0.5 mg/mLのMK2(47-400)、pH 7.5、5%グリセロール、2 mM DTT、20 mM MgCl₂、1 mM ATP、および8 μg/mL 活性型(ヒス(His))₅-p38アルファ)中に希釈した。該反応液を25℃で1時間インキュベートし、その後、更なる1 mMの新しいATPを加えた。25℃で更に30分間インキュベートした後に、該反応を氷上に置くことによって停止させ、そしてNaClおよびEDTAをそれぞれ200 mMおよび30 mMまで加えた。

【 0 1 1 3 】

該活性化反応液中のタンパク質を濃縮し、ろ過し、そして緩衝液を、25 mM HEPES pH 7.2、400 mM NaCl、20 mM イミダゾール、5%グリセロール、10 mM 2-メルカプトエタノール、0.5 mM TCEPに交換した。このカラムからの無効の容量ピーク(void volume peak)を濃縮し、そしてこのものを(His)₅-p38タンパク質を捕捉するために、Ni-NTAカラム上にロードした。該活性型MK2(47-400)タンパク質は保持されず、そしてフロースルーフラクション中に溶出された。活性型MK2(47-400)を含有するフラクションを貯蔵し、10 mM EDTAを用いて補足し、そしてこのものをスーパーデラックス200カラム(20 mM HEPES pH 7.5、100 mM NaCl、10%(容量比)グリセロール、0.1 mM EDTA、2 mM DTTを用いて平衡化した)上にロードした。該活性型MK2(47-400)タンパク質を1個の大きなピークとして溶出し、そしてこのピークの中心からのフラクションを貯蔵し、アリコートに分けて、そして-80℃で凍結した。

【 0 1 1 4 】

MK2アッセイ

該MK2放射性アッセイを、96ウェル丸底フラスコ、非結合性ポリスチレンプレート(コーニング(Corning)3605)中で行なった。該最終的なアッセイ容量は、アッセイ緩衝液(20 mM HEPES、pH 7.5、25 mM -グリセロールホスフェート、1

10

20

30

40

50

5 mM MgCl₂、1 mM DTT) 中で3個の更なる10 µLの酵素、基質(HSP-27およびATP)、および被験化合物から調製した30 µLとした。該反応液をRTで30分間インキュベートし、そして各試料に0.5 M EDTA(20 µL)を加えることによって停止させた。次いで、該反応混合物(40 µL)を予め湿性した(2%リン酸)ミリポア マルチスクリーン ホスホセルロース フィルタープレート(Millipore Multiscreen phosphocellulose filter plate)(MAPHNOB50)上に移した。該反応混合物をミリポア マルチスクリーン レジスト バキューム マニホールド(Millipore multiscreen resist vacuum manifold)を用いてろ過した。該フィルタープレートを2%リン酸を用いて3回洗浄し、そして風乾した。該フィルタープレートをパッカー マルチスクリーン アダプタープレート中に入れた。マイクロシント(Microscint)20(50 µL)を各ウェルに加え、そしてこのものをプレートシーラー(plate sealer)を用いて封じ、そしてパッカー トップ カウントNEXTを用いてカウントした。阻害データをエクセルフィットを用いてABASE中で分析した。スクリーニングのための該アッセイ中の試薬の最終濃度は、5 µM ATP; 10 µCi / µL [³³P]ATP、5 ng MK2 酵素、30 µM HSP-27、およびDMSO、0.3%とした。

【0115】

分子デバイスIMAP MAPKER K2アッセイキットは、HEブラック マイクロプレート(分子デバイス75-000-005)中で行なった。該最終的なアッセイ容量は、2.5 µL 化合物、5 µL ATP / ペプチド、および2.5 µL MK2 酵素から調製した10 µLとした。該アッセイ中の試薬の最終濃度は、1 µM ATP、200 nM ペプチド、および0.070 nM MK2 酵素とした(注意: 該MK2 酵素の濃度は、最大シグナル 380 mP = / - 40 mPの約70%を生成すべきである)。5×ストックから希釈水を用いて1×完全反応緩衝液(CRB)を調製し、そしてDTTを1 mM 最終濃度に加えた。該CRBを開始の反応液の調製のために使用した。箔中に覆われた該反応液を室温で30分間インキュベートした。5×緩衝液Aストックから希釈水を用いて1×緩衝液Aを調製した。緩衝液A中に400倍に希釈することによってIMPA試薬を加えた。緩衝液中のIMAP試薬(30 µL)を各ウェルに加えた。箔中に覆って、RTで30分間インキュベートした。485 励起光および530 発光を用いるLJL分析を読み取った。

【0116】

カリパー ラボチップ(Caliper LabChip)3000アッセイを、U型ボトム384ウェルプレート中に行なった。最終的なアッセイ容量は、アッセイ緩衝液(100 mM HEPES pH 7.4、10 mM MgCl₂、0.015% Brij 35、および4 mM DTT)中の、15 µLの更なる酵素および基質(MK2 ペプチドおよびATP)、および被験化合物から調製した30 µLとした。該反応は、MapKαK2を基質および被験化合物と組み合わせることによって開始させた。該反応液を室温で60分間インキュベートし、そして35 mM EDTA(30 µL)を各試料に加えることによって停止させた。該反応混合物を、蛍光基質およびリン酸化生成物の電気泳動分離によって、カリパー ラボチップ3000を用いて分析した。阻害データは、非酵素コントロール反応液の100%阻害およびピヒクルのみの反応液の0%阻害と比較することによって算出した。該アッセイ中の最終的な濃度の試薬は、ATP 1 µM; MK2 ペプチド 1.5 µM; MapKαK2 0.08 nM; Brij 35 0.015%、およびDMSO 1.6%とした。用量応答曲線は、キナーゼ活性を50%阻害するのに必要とされる濃度(IC₅₀)を測定するのに得た。化合物をジメチルスルホキシド(DMSO)中に10 mMで溶解し、そして11個の濃度(各2回)を評価した。IC₅₀ 値を非線形回帰分析によって導いた。

【0117】

LPS - 刺激性PBMCsによるTNF-αの産生

EDTA処理したヒト全血を健常者から得た。末梢血単核球(PBMCs)をフィコール-ハイパーク(Ficoll-Hypaque)密度勾配遠心分離(Lympho Separation Media Cellgro 2

10

20

30

40

50

番5-072-CV)によってヒト全血から精製し、そしてアッセイ培地(10%胎児ウシ血清を含有するRPMI培地)中、 2.5×10^6 / mLの濃度で再懸濁した。細胞懸濁液(100 μ L)を被験化合物(50 μ L)(0.3%DMSOを含有するアッセイ培地中で4 \times 濃度)と一緒に、96ウェル組織培養プレート中、37℃で1時間インキュベートした。次いで、LPS(400 ng/mLのストック)の50 μ Lを該細胞懸濁液に加えて最終濃度が100 ng/mLのLPSを得て、そして該プレートを37℃で5時間インキュベートした。インキュベート後に、該培地を集め、そしてアッセイした。該培地中のTNF- α 濃度を標準的なELISAキット(R&Dシステムカタログ番号DY210)を用いて定量化した。TNF- α の濃度および被験化合物のIC₅₀値(LPS-刺激性のTNF- α 産生を50%阻害する化合物の濃度)を、4-パラメータ曲線フィットを用いるソフトマックスソフトウェアを用いて算出した。

10

【実施例】

【0118】

以下の実施例は本発明の化合物および出発物質の実施態様を例示するが、これらは特許請求の範囲を限定することを意図するものではない。引用の容易さのために、以下の略号を本明細書中で使用する。

略号

Boc = tert - ブトキシカルボニル ;

bp = 沸点 ;

Bu = ブチル ;

20

DMAP = 4 - ジメチルアミノピリジン ;

DIPEAまたはDIEA = N,N - ジイソプロピルエチルアミン ;

DME = 1,2 - ジメトキシエタン ;

DMF = ジメチルホルムアミド ;

EDCI = 1 - 3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド ;

Et = エチル ;

Et₂O = ジエチルエーテル ;

HOBT = 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール ;

EtOAc = 酢酸エチル ;

EtOH = エタノール ;

30

g = グラム(s) ;

H = 水素 ;

l = リットル ;

mCPBA = メタクロロ過安息香酸 ;

Me = メチル ;

MeCN = アセトニトリル ;

MeOH = メタノール ;

NMP = 1 - メチル - 2 - ピロリジノン ;

Ph = フェニル ;

Pr = プロピル ;

40

PS = ポリスチレン ;

TEA = トリエチルアミン ;

TFA = トリフルオロ酢酸 ;

mg = ミリグラム(s) ;

mlまたはmL = ミリリットル ;

μ l = マイクロリットル ;

mmol = ミリモル ;

μ mol = マイクロモル ;

mol = モル ;

mp = 融点 ;

50

R T = 室温 ;

H P L C = 高速液体クロマトグラフィー ;

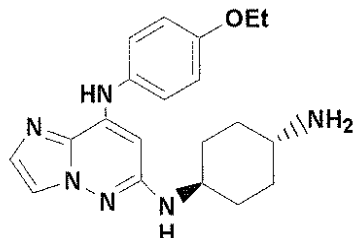
L C / M S = 液体クロマトグラフィー / 質量分析。

【 0 1 1 9 】

実施例 I (1)

N⁶ - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N⁸ - [4 - (エチルオキシ) フェニル] イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 , 8 - ジアミン

【 化 3 6 】



10

(1 a) 臭素 (9 . 7 1 g 、 3 . 1 5 m L 、 6 0 . 7 5 m m o l) を、メタノール (1 1 5 m L) 中の 3 - アミノ - 6 - クロロピリダジン (7 . 8 7 g 、 6 0 . 7 5 m m o l) および炭酸水素ナトリウム (1 0 . 2 2 g 、 1 2 1 . 6 7 m m o l) の混合物中に滴下した。得られた混合物を室温で 1 6 時間攪拌し、次いでろ過した。水 (5 0 0 m L) を該ろ液に加え、そして該溶液を酢酸エチル (3 × 5 0 0 m L) を用いて抽出した。該有機層を合

20

【 0 1 2 0 】

(1 b) クロロアセトアルデヒド溶液 (水中の 5 0 % 、 1 3 . 2 m L 、 1 6 . 3 2 g 、 1 0 4 . 6 m m o l) を、エタノール (2 8 m L) 中の 1 a 由来の 3 - アミノ - 4 - ブロモ - 6 - クロロピリダジン (4 . 2 g 、 2 0 . 2 m m o l) に加えた。該溶液を 5 0 まで 1 6 時間加熱し、次いで真空下で濃縮した。アセトン (2 2 m L) を残渣に加え、そして該固体を真空ろ過によって集めて、冷アセトンを用いて洗浄した。風乾後に、8 - ブロモ - 6 - クロロイミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン (4 . 3 g 、 7 9 %) を塩酸塩として得た

30

【 0 1 2 1 】

(1 c の変形 1) T H F (2 . 0 m L) 中の 1 b 由来の 8 - ブロモ - 6 - クロロイミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン (2 5 7 m g 、 0 . 9 5 6 m m o l) の混合物に、p - フェネチジン (1 3 1 m g 、 0 . 9 5 6 m m o l) 、および T H F 中の 1 . 0 M K O t - B u 溶液 (2 . 5 当量、2 . 4 m L 、 2 . 3 9 m m o l) を加えた。該混合物を 5 0 まで 1 時間加熱した。次いで、該溶液を真空下で濃縮して、固体の粗 6 - クロロ - N - (4 - エトキシフェニル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 8 - アミンを得た。次いで、該固体を次の工程においてそのまま使用した。

【 0 1 2 2 】

(1 c の変形 2) p - フェネチジン (1 . 0 当量、0 . 1 4 9 m m o l) およびトリエチルアミン (3 3 m g 、 0 . 3 2 7 m m o l) を、E t O H (1 . 5 m L) 中の 1 b 由来の 8 - ブロモ - 6 - クロロイミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン塩酸塩 (4 0 m g 、 0 . 1 4 9 m m o l) の混合物に加えた。該混合物を 9 0 まで加熱し、そして 2 4 ~ 4 8 時間攪拌した。次いで、該溶液を真空下で濃縮して、粗 6 - クロロ - N - (4 - エトキシフェニル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 8 - アミンを得た。

40

【 0 1 2 3 】

(1 d) トランス - 1 , 4 - ジアミノシクロヘキサン (1 0 0 0 m g 、 8 . 7 7 m m o l) を、1 c 由来の粗 6 - クロロ - N - (4 - エトキシフェニル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 8 - アミン (0 . 1 4 9 m m o l) に加えた。該混合物を 1 6 0 まで加熱し、

50

そして融解した。160 で24～48時間攪拌後に、該液体混合物を室温まで冷却した。水を加え、続いてジクロロメタンを用いて抽出した。該有機層を真空下で濃縮した。該得られた残渣を逆相プレパラティブHPLCによって精製して、TFA塩の上記標題化合物(約35%収率)を得た。¹H NMR (400 MHz, MeOH) ppm 7.59 (1 H, s), 7.29 (1 H, s), 7.23 (2 H, d, J=8.8 Hz), 6.95 (2 H, d, J=8.8 Hz), 5.85 (1 H, s), 4.04 (2 H, q, J=7 Hz), 3.51 - 3.61 (1 H, m), 2.65 - 2.73 (1 H, m), 2.10 (2 H, d, J=12.30 Hz), 1.92 (2 H, d, J=12.30 Hz), 1.38 (3 H, t, J=7 Hz), 1.20 - 1.33 (4 H, m)。LC/MS, m/e 367 (M+1)。HPLC Rt, 2.11分。YMC ODS C18カラム(4.6×50 mm)。0%～100%B。溶媒B:(90% MeOH、10% H₂O、0.1% TFA)。溶媒A:(10% MeOH、90% H₂O、0.1% TFA)。勾配、開始%B=0、最終%B=100、勾配時間 4分、100%Bで1分間保持、流速 4 mL/分。

10

【0124】

同様な方法で製造した実施例を表1中に示す。

【0125】

別法として、実施例I(1)はまた、以下の方法によって製造することができる。

(1e) EtOH(5 mL)中のペルクロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン(Synthesis 1971, 8, 424)(213 mg、0.731 mmol)に、p-フェネチジン(100 mg、0.731 mmol)およびトリエチルアミン(86 mg、0.804 mmol)を加えた。該混合物を90 で5時間加熱した。次いで、該溶液を0 まで冷却した。得られた固体を真空ろ過によって集めて、そして冷EtOHを用いて洗浄した。風乾後に、粗2,3,6,7-テトラクロロ-N-(4-エトキシフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-アミン(191 mg、67%)を単離した。

20

【0126】

(1f) 1e由来の2,3,6,7-テトラクロロ-N-(4-エトキシフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-アミン(184 mg、0.47 mmol)に、トランス-1,4-ジアミノシクロヘキサン(360 mg、3.16 mmol)を加えた。該混合物を120 で1時間半融解させた。次いで、該融解物を冷却し、水を用いて希釈し、そして酢酸エチルを用いて抽出した。次いで、該有機層を真空下で濃縮して、粗生成物(200 mg、91%)を得た。次いで、この生成物(20 mg)をプレパラティブHPLCによって精製した。これにより、TFA塩としてのN⁶-(4-アミノシクロヘキシル)-2,3,7-トリクロロ-N⁸-(4-エトキシフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6,8-ジアミン(8.0 mg)を与えた。

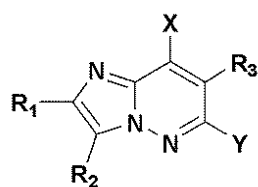
30

【0127】

(1g) 500 mL パール(PARR)ボトル内のEtOH(10 mL)中の遊離塩基としての1f由来の粗N⁶-(4-アミノシクロヘキシル)-2,3,7-トリクロロ-N⁸-(4-エトキシフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6,8-ジアミン(140 mg、0.300 mmol)の混合物に、10%パラジウム/炭素(175 mg)を加えた。次いで、該PARRボトルをH₂(55 psi)で満たし、そして室温で24時間振とうした。次いで、該触媒をろ過して、そして該ろ液を真空下で濃縮して、3個の化合物の粗混合物を得た。この混合物をプレパラティブHPLCによって精製して、TFA塩としての実施例I(1)、N⁶-(4-アミノシクロヘキシル)-N⁸-(4-エトキシフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6,8-ジアミン(LC/MS, m/e 367(M+1))(4.7 mg)、N⁶-(4-アミノシクロヘキシル)-3-クロロ-N⁸-(4-エトキシフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6,8-ジアミン(LC/MS, m/e 401(M+1))(9.0 mg)、およびN⁶-(4-アミノシクロヘキシル)-2,3-ジクロロ-N⁸-(4-エトキシフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6,8-ジアミン(LC/MS, m/e 435(M+1))(18.5 mg)を得た。

40

【化 3 7】



(Ia)


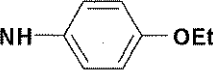
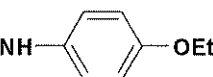
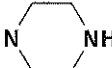
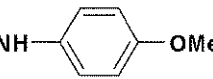

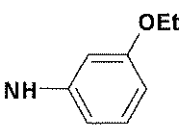

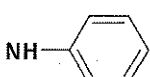

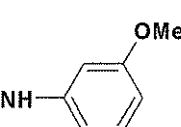
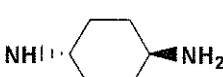
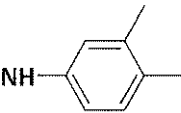

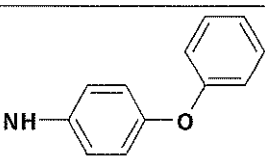
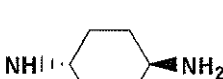
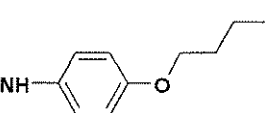

【 0 1 2 8 】

10

式 (I a) (R₁、R₂、R₃、X および Y は表 1 中に例示する基を有する) を有する化合物は、適当な出発物質および記載と実質的に同じ製法を用いて、実施例 I (1) と同様な製法に従って製造した。

【表 1】

表 1

実施 例	命名	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
I(2)	N ⁶ -(2-アミノエチル)-N ⁸ -(4-(エチルオキシ)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H		NH-(CH ₂) ₂ -NH ₂	313
I(3)	N ⁶ -(4-アミノブチル)-N ⁸ -(4-(エチルオキシ)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H		NH-(CH ₂) ₄ -NH ₂	341
I(4)	7-クロロ-N-(4-(エチルオキシ)フェニル)-6-(1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-アミン	H	H	Cl			373
I(5)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -(4-(メチルオキシ)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			353
I(6)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -(3-(エチルオキシ)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			367
I(7)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -フェニルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			323
I(8)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -(3-(メチルオキシ)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			353
I(9)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -(3,4-ジメチルフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			351
I(10)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -(4-(フェニルオキシ)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			415
I(11)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -(4-(ブチルオキシ)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			395

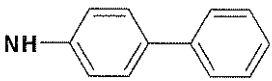

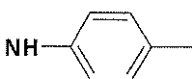

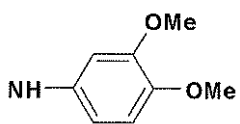
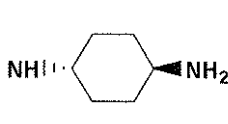
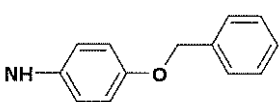
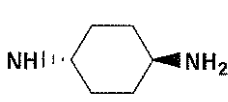
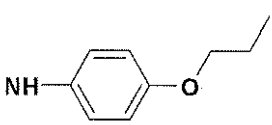
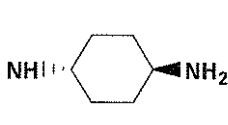
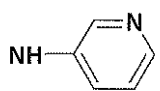
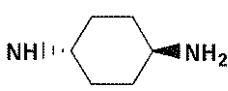
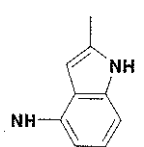
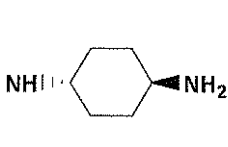
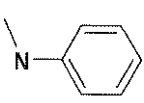
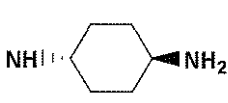
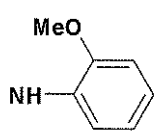
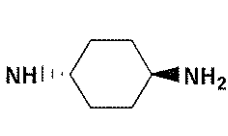
10

20

30

40

【表 2】

実施例	命名	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
I(12)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -4- ビフェニルイルイミダゾ [1,2- <i>b</i>]ピリダジン- 6,8-ジアミン	H	H	H			399
I(13)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -(4- メチルフェニル)イミダ ゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン- 6,8-ジアミン	H	H	H			339
I(14)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ - (3,4-ビス(メチルオキ シ)フェニル)イミダゾ [1,2- <i>b</i>]ピリダジン-6,8- ジアミン	H	H	H			383
I(15)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -(4- ((フェニルメチル)オキ シ)フェニル)イミダゾ [1,2- <i>b</i>]ピリダジン-6,8- ジアミン	H	H	H			429
I(16)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -(4- (プロピルオキシ)フェ ニル)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピ リダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			387
I(17)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -ピ リジン-3-イルイミダゾ [1,2- <i>b</i>]ピリダジン-6,8- ジアミン	H	H	H			324
I(18)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -(2- メチル-1 <i>H</i> -インドール 5-イル)イミダゾ[1,2- <i>b</i>] ピリダジン-6,8-ジアミ ン	H	H	H			376
I(19)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -メ チル-N ⁸ -フェニルイミ ダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン- 6,8-ジアミン	H	H	H			337
	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -[2- (メチルオキシ)フェニ ル]イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピ リダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			353

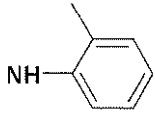

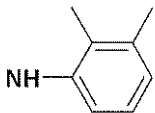

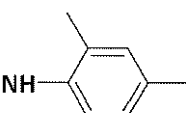

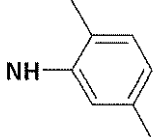

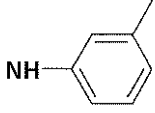

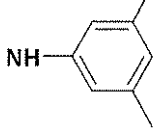

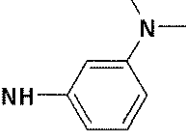

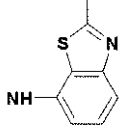

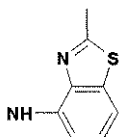
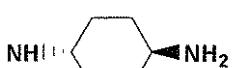
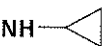
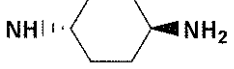
10

20

30

40

【表 3】

実施例	命名	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
I(20)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -(2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			337
I(21)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -(2,3-ジメチルフェニル)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			351
I(22)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -(2,4-ジメチルフェニル)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			351
I(23)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -(2,5-ジメチルフェニル)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			351
I(24)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -(3-メチルフェニル)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			337
I(25)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -(3,5-ジメチルフェニル)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			351
I(26)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -(3-(ジメチルアミノ)フェニル)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			366
I(27)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -(2-メチル-1,3-ベンゾチアゾール-6-イル)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			394
I(28)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -(2-メチル-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			394
I(29)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -シクロプロピルイミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			287



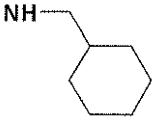
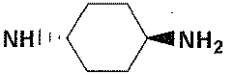

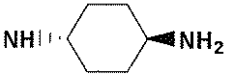
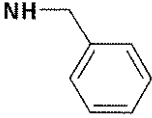
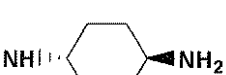
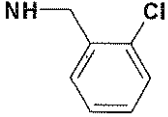
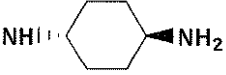
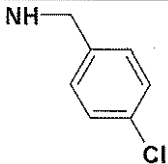
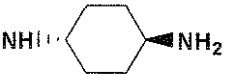
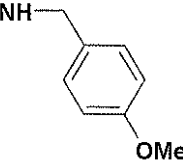
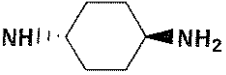

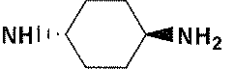
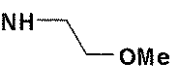
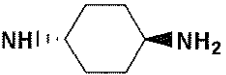
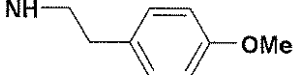
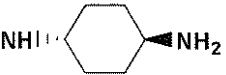
10

20

30

40

【表 4】

実施 例	命名	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
I(30)	N ⁶ -(トランス-4-アミノ シクロヘキシル)-N ⁸ -シ クロヘキシルイミダゾ [1,2-b]ピリダジン-6,8- ジアミン	H	H	H			329
I(31)	N ⁶ -(トランス-4-アミノ シクロヘキシル)-N ⁸ -(シ クロヘキシルメチル)イ ミダゾ[1,2-b]ピリダジ ン-6,8-ジアミン	H	H	H			393
I(32)	N ⁶ -(トランス-4-アミノ シクロヘキシル)-N ⁸ -(1- メチルエチル)イミダゾ [1,2-b]ピリダジン-6,8- ジアミン	H	H	H			289
I(33)	N ⁶ -(トランス-4-アミノ シクロヘキシル)-N ⁸ -(フ ェニルメチル)イミダゾ [1,2-b]ピリダジン-6,8- ジアミン	H	H	H			337
I(34)	N ⁶ -(トランス-4-アミノ シクロヘキシル)-N ⁸ -[(2- クロロフェニル)メチ ル]イミダゾ[1,2-b]ピリ ダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			371
I(35)	N ⁶ -(トランス-4-アミノ シクロヘキシル)-N ⁸ -[(4- クロロフェニル)メチ ル]イミダゾ[1,2-b]ピリ ダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			371
I(36)	N ⁶ -(トランス-4-アミノ シクロヘキシル)-N ⁸ -[(4- メチルオキシ)フェニ ル]メチル]イミダゾ [1,2-b]ピリダジン-6,8- ジアミン	H	H	H			367
I(37)	N ⁶ -(トランス-4-アミノ シクロヘキシル)-N ⁸ -エ チルイミダゾ[1,2-b]ピリ ダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			275
I(38)	N ⁶ -(トランス-4-アミノ シクロヘキシル)-N ⁸ -(2- メチルオキシ)エチル) イミダゾ[1,2-b]ピリダ ジン-6,8-ジアミン	H	H	H			305
I(39)	N ⁶ -(トランス-4-アミノ シクロヘキシル)-N ⁸ -(2- (4(メチルオキシ)フェ ニル)エチル)イミダゾ [1,2-b]ピリダジン-6,8- ジアミン	H	H	H			381

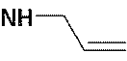


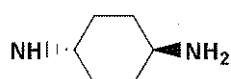


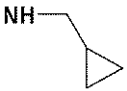

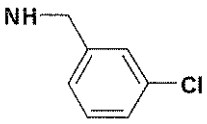
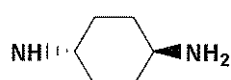

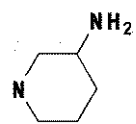
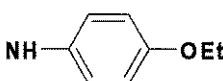

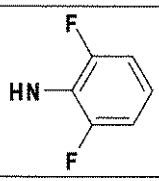
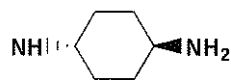

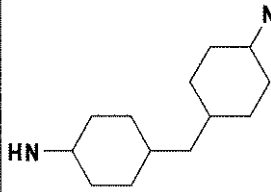

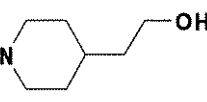
10

20

30

40

【表 5】

実施例	命名	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
I(40)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -2-プロペン-1-イルイミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			287
I(41)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -(3-メチルブチル)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			317
I(42)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -プロピルイミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			289
I(43)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -(シクロプロピルメチル)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			301
I(44)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -((3-クロロフェニル)メチル)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			371
I(45)	6-(3-アミノ-1-ピペリジニル)-N-(4-(エチルオキシ)フェニル)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-8-アミン	H	H	H			353
I(46)	N ⁶ -(3-アミノプロピル)-N ⁸ -(4-(エチルオキシ)フェニル)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			327
I(47)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -(2,6-ジフルオロフェニル)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			359
I(48)	N ⁶ -(4-((4-アミノシクロヘキシル)メチル)シクロヘキシル)-N ⁸ -(4-(エチルオキシ)フェニル)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			463
I(49)	2-(1-(8-((4-(エチルオキシ)フェニル)アミノ)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-6-イル)-4-ピペリジニル)エタノール	H	H	H			382

10

20

30

40

【表 6】

実施例	命名	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
I(50)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -1 <i>H</i> -インドール-5-イルイミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			363
I(51)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -(2-(エチルオキシ)フェニル)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			368
I(52)	6-(3-アミノ-1-ピロリジニル)-N-(4-(エチルオキシ)フェニル)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-8-アミン	H	H	H			339
I(53)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -(2-フェニルエチル)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			351
I(54)	N-(4-(エチルオキシ)フェニル)-6-(1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-8-アミン	H	H	H			339
I(55)	N ⁶ -(2-(ジメチルアミノ)エチル)-N ⁸ -(4-(エチルオキシ)フェニル)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			341
I(56)	N ⁸ -(4-(エチルオキシ)フェニル)-N ⁶ -(2-フランイルメチル)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			350
I(57)	N-(4-(エチルオキシ)フェニル)-6-(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-8-アミン	H	H	H			368
I(58)	2-((6-((トランス-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-8-イル)アミノ)フェノール	H	H	H			339
I(59)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -(3-((フェニルメチル)オキシ)フェニル)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			430

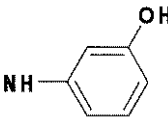
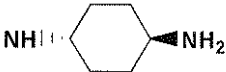



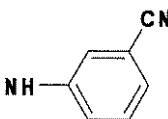



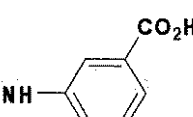

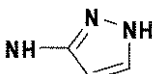
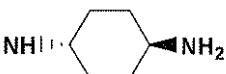
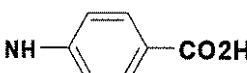

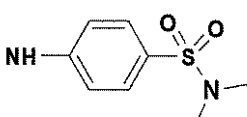
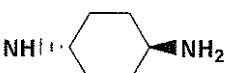
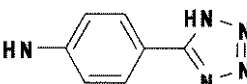

10

20

30

40

【表 7】

実施例	命名	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
I(60)	3-((6-((トランス-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-8-イル)アミノ)フェノール	H	H	H			339
I(61)	4-((6-((トランス-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-8-イル)アミノ)フェノール	H	H	H			339
I(62)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H	NH ₂		247
I(63)	3-((6-((トランス-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-8-イル)アミノ)ベンズニトリル	H	H	H			348
I(64)	4-((6-((トランス-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-8-イル)アミノ)ベンズニトリル	H	H	H			348
I(65)	3-((6-((トランス-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-8-イル)アミノ)安息香酸	H	H	H			367
I(66)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イルイミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			313
I(67)	4-((6-((トランス-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-8-イル)アミノ)安息香酸	H	H	H			367
I(68)	4-((6-((トランス-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-8-イル)アミノ)- <i>N,N</i> -ジメチルベンゼンスルホンアミド	H	H	H			431
I(69)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -(4-(1 <i>H</i> -テトラゾール-5-イル)フェニル)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			391

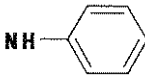
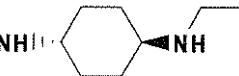
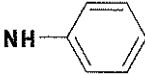
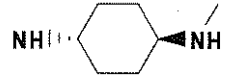
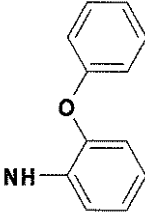

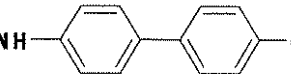
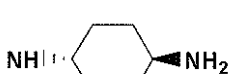
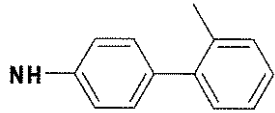
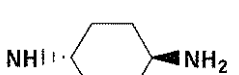
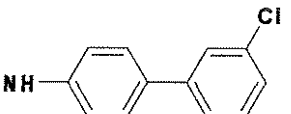
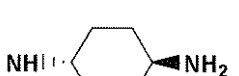
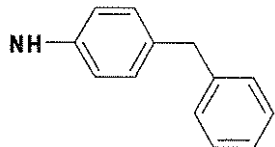
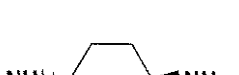
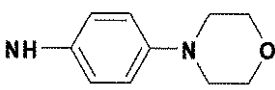
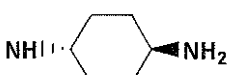
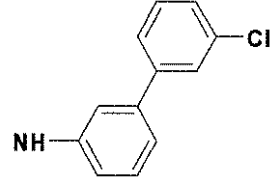

10

20

30

40

【表 8】

実施例	命名	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
I(70)	N ⁶ -(トランス-4-(エチルアミノ)シクロヘキシル)-N ⁸ -フェニルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			351
I(71)	N ⁶ -(トランス-4-(メチルアミノ)シクロヘキシル)-N ⁸ -フェニルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			337
I(72)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -(2-(フェニルオキシ)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			416
I(73)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -(4'-クロロ-4-ビフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			434
I(74)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -(2'-メチル-4-ビフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			414
I(75)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -(3'-クロロ-4-ビフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			434
I(76)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -(4-(フェニルメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			414
I(77)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -(4-(4-モルホリニル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			409
I(78)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -(3'-クロロ-3-ビフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			434



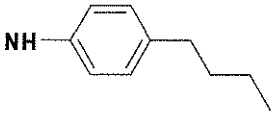
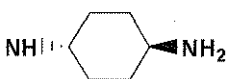
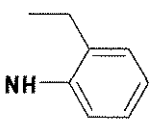
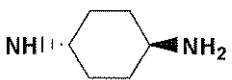
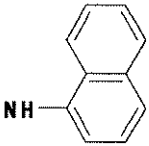
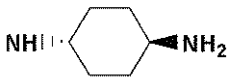
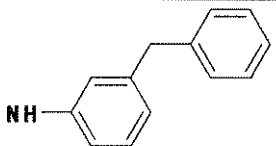
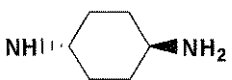
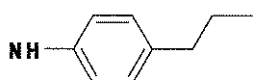
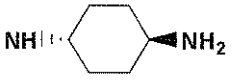
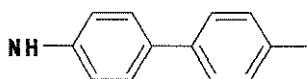

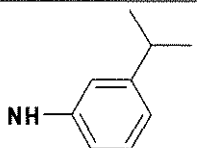
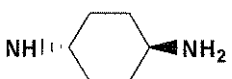
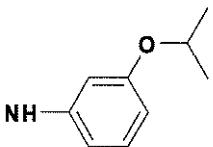
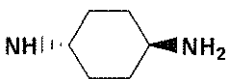
10

20

30

40

【表 9】

実施例	命名	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
I(79)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -(4-(1-メチルエチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			366
I(80)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -(4-ブチルフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			380
I(81)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -(5,6,7,8-テトラヒドロ-1-ナフタレニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			378
I(82)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -1-ナフタレニルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			374
I(83)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -(3-(フェニルメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			414
I(84)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -(4-プロピルフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			366
I(85)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -(4'-メチル-4-ビフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			414
I(86)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -(3-(1-メチルエチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			366
I(87)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -(3-((1-メチルエチル)オキシ)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			382

10

20

30

40

【表 10】

実施例	命名	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
I(88)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -(3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			384
I(89)	トランス-N-(8-(6-メチル-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-6-イル)-1,4-シクロヘキサンジアミン	H	H	H			378
I(90)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -2-ナフタレニルイミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			374
I(91)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -(3-(メチルスルファニル)フェニル)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			370
I(92)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -(3-エチルフェニル)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			352
I(93)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -(4-エチルフェニル)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			352
I(94)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -(4-(メチルスルファニル)フェニル)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			370
I(95)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -9H-フルオレン-2-イルイミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			412
I(96)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -(2-エチルフェニル)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			352

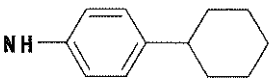
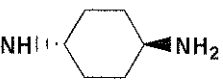
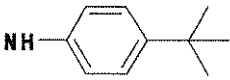
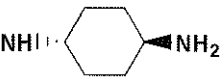
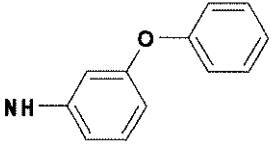
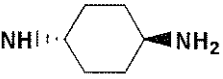
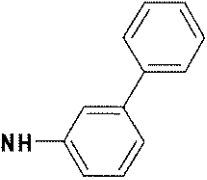
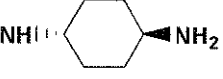
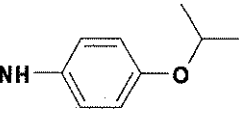
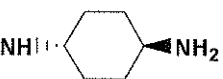
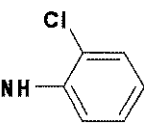
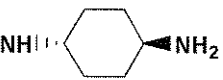
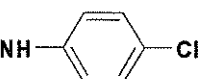
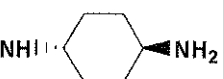
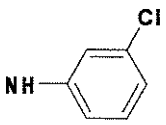
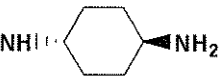
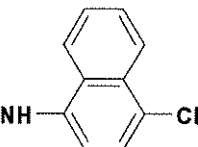
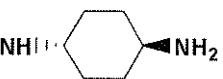
10

20

30

40

【表 1 1】

実施例	命名	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
I(97)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -(4-シクロヘキシルフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			406
I(98)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -(4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			380
I(99)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -(3-(フェニルオキシ)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			416
I(100)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -3-ビフェニルイルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			400
I(101)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -(4-((1-メチルエチル)オキシ)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			382
I(102)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -(2-クロロフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			358
I(103)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -(4-クロロフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			358
I(104)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -(3-クロロフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			358
I(105)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -(4-クロロ-1-ナフタレニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			408

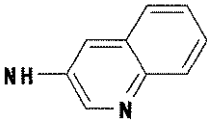

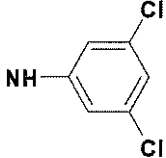

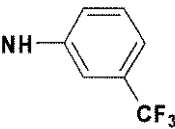

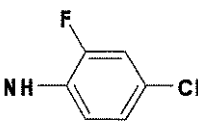
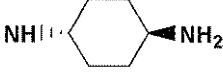
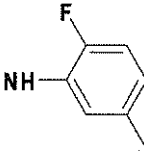

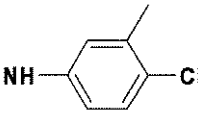

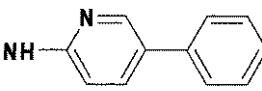

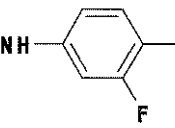
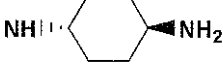
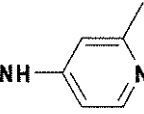
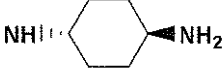
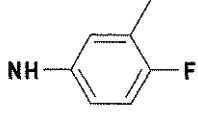

10

20

30

40

【表 1 2】

実施例	命名	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
I(106)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -3-キノリニルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			375
I(107)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -(3,5-ジクロロフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			392
I(108)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -(3-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			391
I(109)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -(4-クロロ-2-フルオロフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			376
I(110)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -(2-フルオロ-5-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			355
I(111)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -(4-クロロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			372
I(112)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -(5-フェニル-2-ピリジニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			401
I(113)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -(3-フルオロ-4-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			355
I(114)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -(2-メチル-4-ピリジニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			338
I(115)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			355

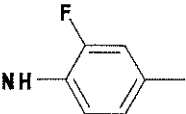
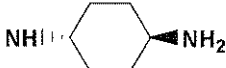
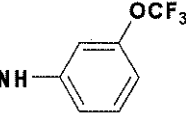

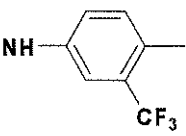
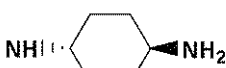
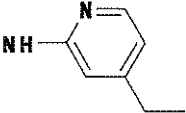

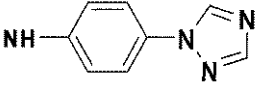
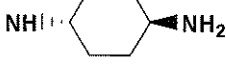
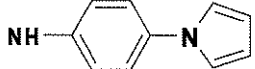

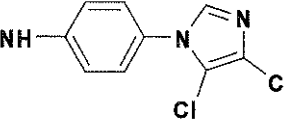

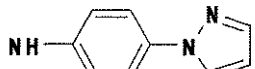
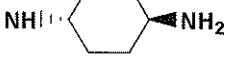
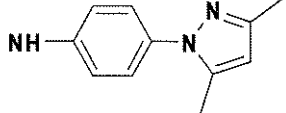
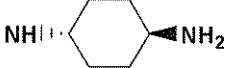
10

20

30

40

【表 13】

実施例	命名	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
I(116)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -(2-フルオロ-4-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			355
I(117)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -(3-((トリフルオロメチル)オキシ)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			407
I(118)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			405
I(119)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -(4-エチル-2-ピリジニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			353
I(120)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -(4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			390
I(121)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -(4-(1H-ピロール-1-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			389
I(122)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -(4-(4,5-ジクロロ-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			458
I(123)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -(4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			390
I(124)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -(4-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			418

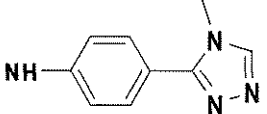

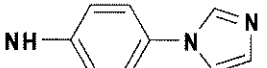
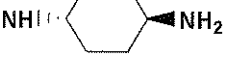
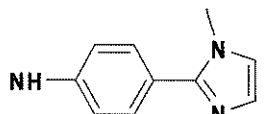
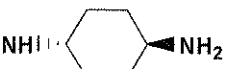
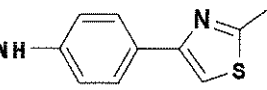
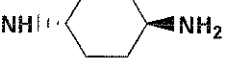
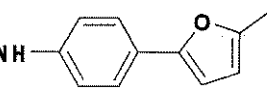
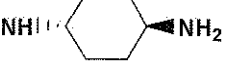
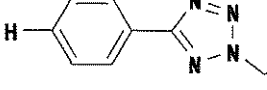
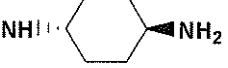
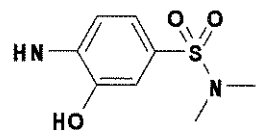
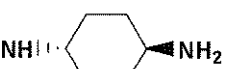
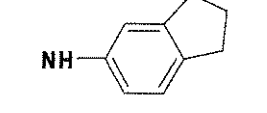
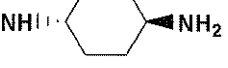
10

20

30

40

【表 14】

実施例	命名	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
I(125)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -(4-(4-メチル-4 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			405
I(126)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -(4-(1 <i>H</i> -イミダゾール-1-イル)フェニル)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			390
I(127)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -(4-(1-メチル-1 <i>H</i> -イミダゾール-2-イル)フェニル)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			404
I(128)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -(4-(2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル)フェニル)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			421
I(129)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -(4-(5-メチル-2-フラニル)フェニル)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			404
I(130)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -(4-(2-エチル-2 <i>H</i> -テトラゾール-5-イル)フェニル)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			420
I(131)	4-((6-(トランス-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-8-イル)アミノ-3-ヒドロキシ- <i>N,N</i> -ジメチルベンゼンスルホンアミド	H	H	H			447
I(132)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -(2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -インデン-5-イル)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			364

10

20

30

40

【表 15】

実施例	命名	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
I(133)	3-((6-((トランス-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-8-イル)アミノ)- <i>N,N</i> -ジメチルベンゼンスルホンアミド	H	H	H			431
I(134)	4-((6-((トランス-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-8-イル)アミノ)- <i>N,N</i> -ジメチルベンズアミド	H	H	H			395
I(135)	<i>N</i> ⁶ -(トランス-4-((2-クロロ-4-ピリミジニル)アミノ)シクロヘキシル)- <i>N</i> ⁸ -フェニルイミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			436
I(136)	<i>N</i> ⁶ -(3-アミノシクロペンチル)- <i>N</i> ⁸ -フェニルイミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			309
I(137)	<i>N</i> ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)- <i>N</i> ⁸ -(3-(4-モルホリニル)フェニル)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			473
I(138)	3-((6-((トランス-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-8-イル)アミノ)- <i>N,N</i> -ジエチルベンズアミド	H	H	H			423
I(139)	3-((6-((トランス-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-8-イル)アミノ)- <i>N</i> -メチル- <i>N</i> -フェニルベンゼンスルホンアミド	H	H	H			493
I(140)	4-((6-((トランス-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-8-イル)アミノ)-2-ヒドロキシ- <i>N,N</i> -ジメチルベンゼンスルホンアミド	H	H	H			447

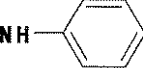

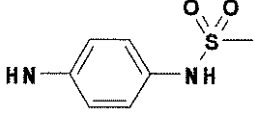

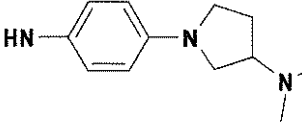
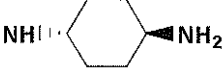
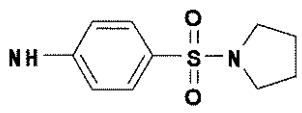
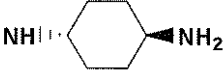

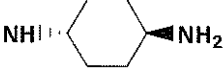
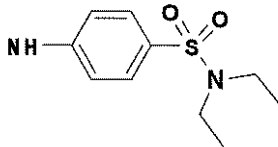

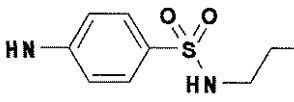
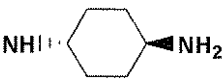
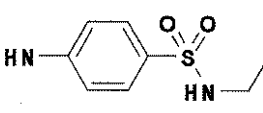
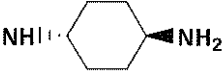
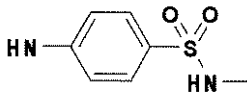
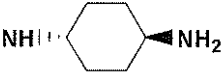
10

20

30

40

【表 16】

実施例	命名	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
I(141)	N ⁶ -(4-アミノピシクロ [2.2.2]オクタ-1-イル)- N ⁸ -フェニルイミダゾ [1,2- <i>b</i>]ピリダジン-6,8- ジアミン	H	H	H			349
I(142)	N-(4-((6-((トランス-4-ア ミノシクロヘキシル)ア ミノ)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピ リダジン-8-イル)アミ ノ)フェニル)メタンス ルホンアミド	H	H	H			417
I(143)	N ⁶ -(トランス-4-アミノ シクロヘキシル)-N ⁸ -(4- (3-(ジメチルアミノ)-1- ピロリジニル)フェニ ル)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピ リダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			436
I(144)	N ⁶ -(トランス-4-アミノ シクロヘキシル)-N ⁸ -(4- (1-ピロリジニル)スルホ ニル)フェニル)イミダ ゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン- 6,8-ジアミン	H	H	H			457
I(145)	4-((6-((トランス-4-アミ ノシクロヘキシル)アミ ノ)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピ リダジン-8-イル)アミノ) ベンゼンスルホン酸	H	H	H			403
I(146)	4-((6-((トランス-4-アミ ノシクロヘキシル)アミ ノ)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピ リダジン-8-イル)アミノ)- N,N-ジエチルベンゼン スルホンアミド	H	H	H			459
I(147)	4-((6-((トランス-4-アミ ノシクロヘキシル)アミ ノ)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピ リダジン-8-イル)アミノ)- N-プロピルベンゼンス ルホンアミド	H	H	H			445
I(148)	4-((6-((トランス-4-アミ ノシクロヘキシル)アミ ノ)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピ リダジン-8-イル)アミノ)- N-エチルベンゼンスル ホンアミド	H	H	H			431
I(149)	4-((6-((トランス-4-アミ ノシクロヘキシル)アミ ノ)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピ リダジン-8-イル)アミノ)- N-メチルベンゼンスル ホンアミド	H	H	H			417

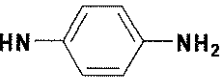
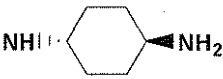
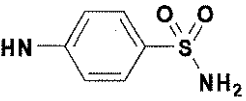
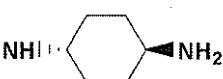
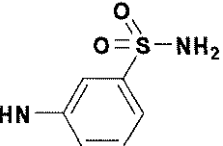
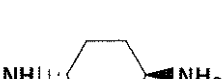
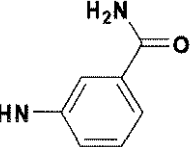
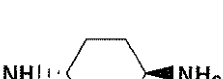
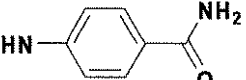
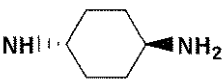
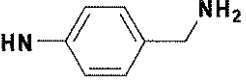
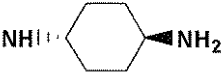
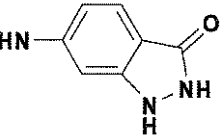
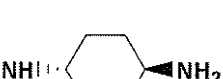
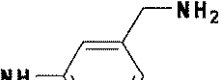
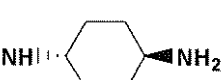
10

20

30

40

【表 17】

実施例	命名	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
I(150)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -(4-アミノフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			338
I(151)	4-((6-((トランス-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド	H	H	H			402
I(152)	3-((6-((トランス-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド	H	H	H			402
I(153)	3-((6-((トランス-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-イル)アミノ)ベンズアミド	H	H	H			366
I(154)	4-((6-((トランス-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-イル)アミノ)ベンズアミド	H	H	H			366
I(155)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -(4-(アミノメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			352
I(156)	6-((6-((トランス-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-イル)アミノ)-1,2-ジヒドロ-3H-インダゾール-3-オン	H	H	H			379
I(157)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -(3-(アミノメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			352

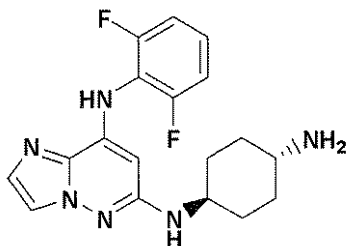
*置換基XおよびYについて、骨格(式I a)上の置換は利用可能な窒素原子上で生じる。

【0129】

実施例II(1)

N⁶-(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N⁸-(2,6-ジフルオロフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6,8-ジアミン

【化 38】



(1a) DMF (400 μ L) 中の 60% NaH (22.5 mg、0.563 mmol) に、2,6-ジフルオロアニリン (24 mg、0.186 mmol) を加えた。RT で 5 分間攪拌後に、THF (1000 μ L) を加え、続いて 8-ブロモ-6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン (50 mg、0.186 mmol、実施例 1 の工程(1b)に記載する通り製造) を加えた。該反応液を 50 で 3 時間加熱した。該反応液を数滴の水およびメタノールを用いてクエンチした。次いで、該溶液を真空下で濃縮して、粗 6-クロロ-N-(2,6-ジフルオロフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-アミンを得た。

10

【0130】

(1b) 1a 由来の粗 6-クロロ-N-(2,6-ジフルオロフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-アミン (0.186 mmol) に、トランス-1,4-ジアミノシクロヘキサン (1000 mg、8.77 mmol) を加えた。該混合物を 160 で 24 時間融解させた。次いで、該融解物を冷却し、水を加え、続いてジクロロメタンを用いて抽出した。次いで、該有機層を真空下で濃縮し、そして該得られた残渣を逆相プレパラティブ HPLC によって精製して、TFA 塩の標題化合物 (50.6 mg、46%) を得た。LC/MS, m/e 359 ($M+1$)。HPLC R_t , 1.7 分。YMC ODS C18 カラム (4.6 \times 50 mm)。0% ~ 100% B。溶媒 B: (90% MeOH、10% H_2O 、0.1% TFA)。溶媒 A: (10% MeOH、90% H_2O 、0.1% TFA)。勾配、開始 % B = 0、最終 % B = 100、勾配時間 4 分間、100% B で 1 分間保持、流速 4 mL/分。同様な方法で製造した実施例を表 2 中に示す。

20

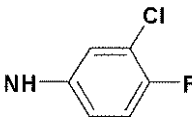
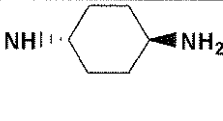
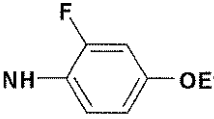
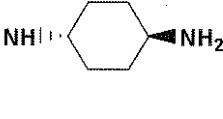
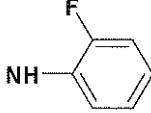
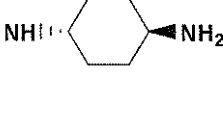
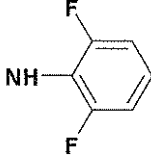
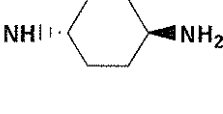
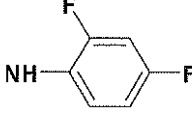
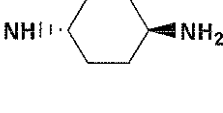
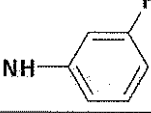
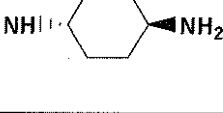
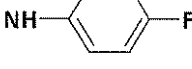
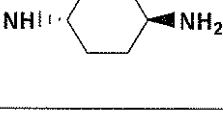
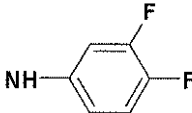
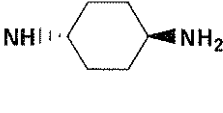
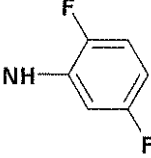
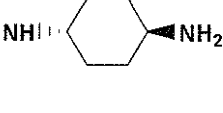
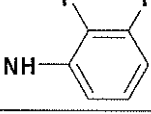
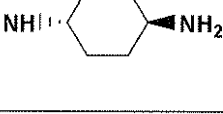
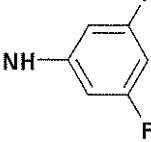
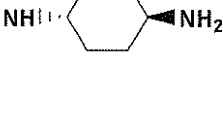
【0131】

式 (Ia) (式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、X および Y は表 2 中に示す基を有する) を有する化合物を、適当な出発物質および記載と実質的に同じ製法を使用して、実施例 II (1) と同様な製法に従って、製造した。

30

【表 18】

表 2

実施例	命名	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
II(2)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-7-クロロ-N ⁸ -[4-(エチルオキシ)フェニル]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			375
II(3)	N ⁶ -(3-アミノプロピル)-N ⁸ -[4-(エチルオキシ)フェニル]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			385
II(4)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -(2-フルオロフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			341
II(5)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -(2,6-ジフルオロフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			359
II(6)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -(2,4-ジフルオロフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			359
II(7)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -(3-フルオロフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			341
II(8)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -(4-フルオロフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			341
II(9)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -(3,4-ジフルオロフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			359
II(10)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -(2,5-ジフルオロフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			359
II(11)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -(2,3-ジフルオロフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			359
II(12)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -(3,5-ジフルオロフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			359

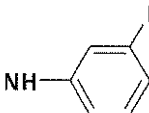



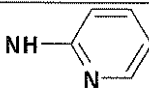

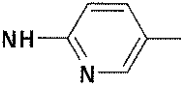

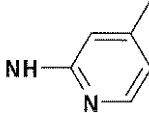

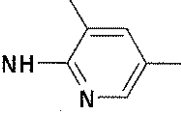

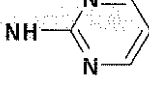

10

20

30

40

【表 19】

実施例	命名	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
II(13)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -(3-ヨードフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			449
II(14)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -[4-(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			391
II(15)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -ピリジン-2-イルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			324
II(16)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -(4-メチルピリジン-2-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			338
II(17)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -(5-メチルピリジン-2-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			338
II(18)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -(4,6-ジメチルピリジン-2-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			352
II(19)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -ピリミジン-2-イルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			325

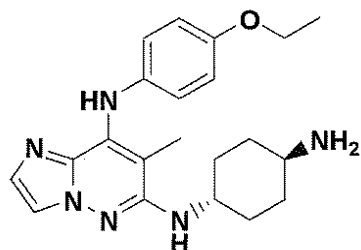
*置換基XおよびYについて、骨格(式I a)上の置換は利用可能な窒素原子上で生じる。

【0132】

実施例 I I I (1)

N⁶-(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N⁸-[4-(エチルオキシ)フェニル]-7-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6,8-ジアミン

【化39】



(1a) 3,6-ジクロロ-4-メチルピリダジン(4.2 g、26 mmol、アルファ(Alfa)社製)を、封したマイクロ波チューブ内の28% NH₄OH水溶液(14 mL)中に懸濁し、そして155 で1.5時間加熱した。該マイクロ波チューブをキャップせず、室温で30分間および氷浴中で30分間撹拌した。砕いた固体をろ過し、氷水を用いて洗浄し、そして乾燥して、6-クロロ-5-メチルピリダジン-3-アミンおよび3-クロロ-5-メチルピリダジン-6-アミンの混合物(3.4 g、91%)を得た。

【0133】

(1b) 1a由来の6-クロロ-5-メチルピリダジン-3-アミンと3-クロロ-5-メチルピリダジン-6-アミン、および NaHCO_3 (2.1 g、25 mmol)の混合物 (1.45 g、10 mmol)を MeOH (20 mL)中に懸濁し、そして Br_2 (0.57 mL、11 mmol)を用いて処理した。該混合物を室温で4時間攪拌し、次いでろ過した。該ろ液を真空下で濃縮した。該得られた残渣を EtOAc (100 mL)中に再懸濁し、そして飽和 NaHCO_3 水溶液 (2 x 20 mL)および NaCl 水溶液 (1 x 20 mL)を用いて連続して洗浄した。該溶液を MgSO_4 を用いて乾燥した。該溶媒を真空下で除去して、粗4-ブロモ-6-クロロ-5-メチルピリダジン-3-アミン (1 g)を得た。

【0134】

(1c) クロロアセトアルデヒド (1.6 mL、10 mmol、 H_2O 中の50%)を EtOH (5 mL)中の1b由来の粗4-ブロモ-6-クロロ-5-メチルピリダジン-3-アミン (0.5 g、2 mmol)溶液に加えた。該混合物を、封したバイアル内で110で2時間加熱した。溶媒を真空下で除去し、そして得られた固体をアセトン/ Et_2O (1/1、5 mL)中に懸濁し、ろ過し、次いで Et_2O を用いて洗浄して、8-ブロモ-6-クロロ-7-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン HCl 塩 (0.5 g、>90%純度)を得た。

【0135】

(1d) 1c由来の8-ブロモ-6-クロロ-7-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン HCl 塩 (30 mg、0.1 mmol)、p-メトキシアニリン (20 μL 、0.15 mmol)、および K_2CO_3 (75 mg)の混合物を NMP (600 μL)中に懸濁し、そしてマイクロ波内で225で15分間加熱した。該混合物を室温まで冷却し、次いで H_2O (5 mL)を用いて処理した。析出した固体をろ過し、水洗し、そして乾燥して6-クロロ-N-(4-エトキシフェニル)-7-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-アミン (21 mg、HPLCによる>90%純度)を得た。

【0136】



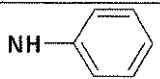
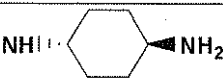
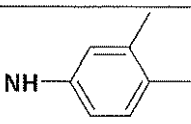
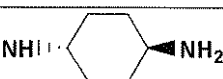
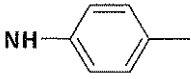

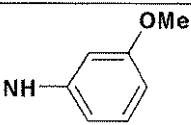
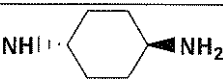
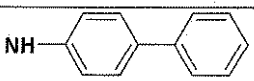

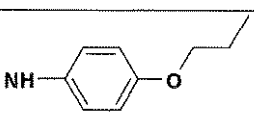

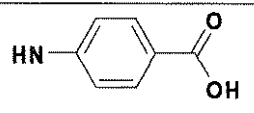

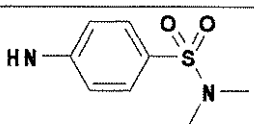
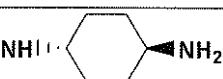
(1e) 1d由来の6-クロロ-N-(4-エトキシフェニル)-7-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-アミン (20 mg、0.067 mmol)およびトランス-1,4-ジアミノシクロヘキサン (150 mg)を組み合わせ、そして165で70時間加熱した。該混合物を室温まで冷却し、次いで水 (10 mL)を用いて希釈し、そして EtOAc (4 x 5 mL)を用いて抽出した。該有機層を合わせて、そして真空下で濃縮した。該得られた残渣をプレパラティブHPLCを用いて精製して、TFA塩の上記標題化合物 (4.5 mg、11%)を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 7.97 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.90 (m, 4H), 4.05 (q, 2H, $J=7.2$ Hz), 4.00 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.30 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.60 (m, 4H), 1.40 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。LC/MS、 m/e 381 ($M+1$)。HPLC R_t , 2.1分。YMC ODS C18カラム (4.6 x 50 mm)。0%~100%B。溶媒B: (90% MeOH 、10% H_2O 、0.1% TFA)。溶媒A: (10% MeOH 、90% H_2O 、0.1% TFA)。勾配、開始%B = 0、最終%B = 100、勾配時間 4分間、100%Bで1分間保持、流速 4 mL/分。

【0137】

式(Ia) (式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、XおよびYは表3中に示す基を有する)を有する化合物を、適当な出発物質および記載と実質的に同じ製法を使用して、実施例III(1)と同様な製法に従って、製造した。

【表 20】

表 3

実施例	命名	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
III(2)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-7-エチル-N ⁸ -[4-(エチルオキシ)フェニル]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	Et			395
III(3)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-7-メチル-N ⁸ -フェニルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	CH ₃			337
III(4)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -(3,4-ジメチルフェニル)-7-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	CH ₃			365
III(5)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-7-メチル-N ⁸ -(4-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	CH ₃			351
III(6)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-7-メチル-N ⁸ -[3-(メチルオキシ)フェニル]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	CH ₃			367
III(7)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -ビフェニル-4-イル-7-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	CH ₃			413
III(8)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-7-メチル-N ⁸ -[4-(プロピルオキシ)フェニル]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	CH ₃			395
III(9)	4-((6-((トランス-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)-7-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-イル)アミノ)安息香酸	H	H	CH ₃			381
III(10)	4-((6-((4-アミノシクロヘキシル)アミノ)-7-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-イル)アミノ)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド	H	H	CH ₃			444

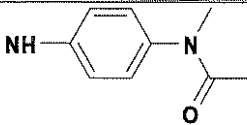
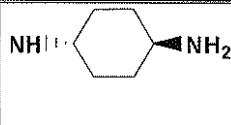
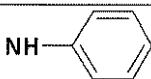

10

20

30

40

【表 2 1】

実施例	命名	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
III(11)	N-(4-((6-((トランス-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)-7-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-イル)アミノ)フェニル)-N-メチルアセトアミド	H	H	CH ₃			408
III(12)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-7-エチル-N ⁸ -フェニルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	Et			351

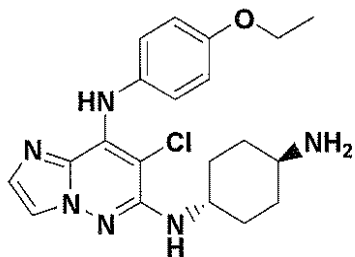
*置換基XおよびYについて、骨格(式I a)上の置換は利用可能な窒素原子上で生じる。

【0138】

実施例IV(1)

N⁶-(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-7-クロロ-N⁸-[4-(エチルオキシ)フェニル]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6,8-ジアミン

【化40】



(1a) 3-ヒドロキシ-4,5-ジクロロピリダジン(5.34g、32.5mmol)をH₂SO₄(14.0mL、273mmol)および濃H₂SO₄(7.3mL、137mmol)の攪拌溶液に加えた。KNO₃(9.0g、88mmol)を室温でゆっくり連続的に加えた。該反応混合物を90℃まで加熱し、そして温度を90℃で18時間維持した。該溶液を冷却し、そして氷水上にそそいだ。1時間攪拌後に、該固体懸濁液をろ過して白色固体の3-ヒドロキシ-4,5-ジクロロ-6-ニトロピリダジン(4.2g、62%)を得た。

【0139】

(1b) Na₂S₂O₄(0.65g、3.6mmol)を、THF(4.0mL、0.3M)およびH₂O(4.0mL、0.3M)中の3-ヒドロキシ-4,5-ジクロロ-6-ニトロピリダジン(0.26g、1.2mmol)の攪拌溶液に加えた。該反応混合物を還流するまで加温し、1時間後に酢酸エチルを加えた。層分離し、そして該有機層をH₂O(10mL)、続いてブライン(10mL)を用いて洗浄した。該有機層をNa₂S₂O₄を用いて乾燥し、次いで真空下で濃縮した。該得られた残渣をジエチルエーテルを用いてトリチュレートし、そしてろ過して、白色固体の3-ヒドロキシ-4,5-ジクロロ-6-アミノピリダジン(0.165g、67%)を得た。

【0140】

(1c) クロロアセトアルデヒド(0.57mL、4.6mmol、H₂O中の50%)を、EtOH(1.3mL、0.7M)中の1b由来の3-ヒドロキシ-4,5-ジクロロ-6-アミノピリダジン(0.165g、0.92mmol)の溶液に加えた。該反応液を封したバイアル内でマイクロ波中、150℃で15分間加熱した。該溶媒を真空下で除去し、そして該固体をジエチルエーテル(10mL)中に再懸濁し、ろ過し、そしてジ

10

20

30

40

50

エチルエーテルを用いてすすいで、HCl塩の6-ヒドロキシ-7,8-ジクロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン(0.3g、60%)を得た。

【0141】

(1d) 1c由来の6-ヒドロキシ-7,8-ジクロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン(0.1g、0.5mmol)を、1ドラムバイアル内のPOCl₃(0.4mL、1.4M)に加えた。該混合物を120℃まで2日間加熱した。冷却後に、CH₂Cl₂を加え、そして該混合物を氷水上にそそいだ。層分離し、そして該水層をCH₂Cl₂(15mL)を用いて抽出した。該有機層を合わせ、そしてこのものをH₂O(5mL)、続いてブライン(5mL)を用いて洗浄した。該溶液をNa₂SO₄を用いて乾燥し、そして真空下で濃縮して、黄褐色固体の6,7,8-トリクロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン(0.04g、37%)を得た。

10

【0142】

(1e) 1d由来の6,7,8-トリクロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン(0.04g、0.18mmol)、p-エトキシアニリン(0.025g、0.18mmol)およびトリエチルアミン(0.055mL、0.4mmol)の混合物をEtOH(1.0mL)中に懸濁し、そして90℃まで2.5時間加熱した。次いで、該反応混合物を室温まで冷却し、そして真空下で濃縮して、粗6,7-ジクロロ-N-(4-エトキシフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-アミン(0.05g、86%)を得た。

【0143】

(1f) 1e由来の粗6,7-ジクロロ-N-(4-エトキシフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-アミン(0.03g、0.09mmol)を、トランス-1,4-ジアミノシクロヘキサン(0.07g、0.6mmol)と混合した。該得られた混合物を120℃まで1.5時間加熱した。冷却後に、CH₂Cl₂(10mL)およびH₂O(10mL)を加えて、そして層分離した。該有機層をブライン(5mL)を用いて洗浄し、Na₂SO₄を用いて乾燥し、そして真空下で濃縮した。得られた油状物をプレパラティブHPLCによって精製して、TFA塩の上記標題化合物(0.010g、29%)を得た。¹H NMR (MeOH) 8.00 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.13 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.98 (d, J=8.8 Hz, 2H), 4.09 (q, J=7.0 Hz, 2H), 4.00 - 3.90 (m, 1H), 3.24 - 3.15 (m, 1H), 2.30 - 2.23 (m, 2H), 2.20 - 2.10 (m, 2H), 1.65 - 1.57 (m, 4H), 1.50 (t, 3H)。LC/MS, m/e 402 (M+1)。HPLC Rt, 1.95分。YMC ODS C18カラム(4.6×100mm)。20%~100%B。溶媒B:(90% MeOH、10% H₂O、0.1% TFA)。溶媒A:(10% MeOH、90% H₂O、0.1% TFA)。勾配、開始%B=20、最終%B=100、勾配時間10分間、100%Bで2分間保持、流速4mL/分。

20

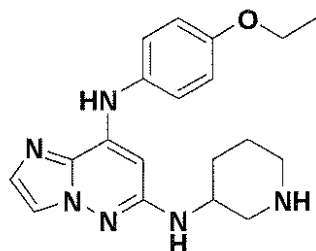
30

【0144】

実施例V(1)

N⁸-[4-(エチルオキシ)フェニル]-N⁶-ピペリジン-3-イルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6,8-ジアミン

【化41】



40

500mL PARRボトル内のN⁶-(1-ベンジルピペリジン-3-イル)-N⁸-(4-エトキシフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6,8-ジアミン TFA塩(14mg、0.021mmol)(工程(1d)においてトランス-1,4-ジアミノシク

50

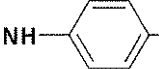
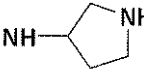
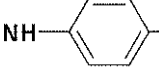

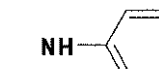
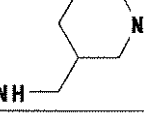
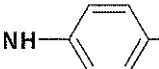
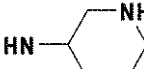
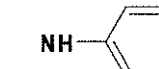

ロヘキサンの代わりに 1 - ベンジルピペリジン - 3 - アミンを用いて、実施例 I (1) の方法によって製造)、および MeOH (5 mL) の混合物に、10% Pd/C (20 mg) および氷酢酸 (3 滴) を加えた。次いで、該 PARR ボトルを H₂ (55 psi) で満たし、そして室温で 5 時間振とうした。次いで、該反応混合物をろ過し、そして該ろ液を真空下で濃縮した。該残渣を、プレパラティブ HPLC、続いてイオン交換樹脂を用いる中和によって精製して、標題化合物 (0.5 mg、7%) を得た。¹H NMR (500 MHz, MeOH) ppm 7.57 (1 H, s), 7.31 (1 H, s), 7.24 (2 H, d, J=8.7 Hz), 6.97 (2 H, d, J=8.7 Hz), 5.89 (1 H, s), 4.05 (2 H, q, J=6.9 Hz), 3.85 (1 H, m), 3.45 (1 H, m), 3.10 (1 H, m), 2.85 (1 H, m), 2.75 (1 H, m), 2.05 (1 H, m), 1.90 (1 H, m), 1.70 (1 H, m), 1.55 (1 H, m), 1.39 (3 H, t, J=6.9 Hz)。LC/MS, m/e 353 (M+1)。HPLC Rt, 2.04 分。YMC ODS C18 カラム (4.6 × 50 mm)。0% ~ 100% B。溶媒 B: (90% MeOH、10% H₂O、0.1% TFA)。溶媒 A: (10% MeOH、90% H₂O、0.1% TFA)。勾配、開始 % B = 0、最終 % B = 100、勾配時間 4 分間、100% B で 1 分間保持、流速 4 mL / 分。

【0145】

式 (Ia) (式中、R₁、R₂、R₃、X および Y は表 4 中に示す基を有する) を有する化合物を、適当な出発物質および記載と実質的に同じ製法を使用して、実施例 V (1) と同様な製法に従って、製造した。

【表 22】

表 4

実施例	命名	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
V(2)	N ⁶ -[4-(エチルオキシ)フェニル]- N ⁶ -ピロリジン-3-イルイミダゾ [1,2-b]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			339
V(3)	N ⁶ -[4-(エチルオキシ)フェニル]- N ⁶ -ピペリジン-4-イルイミダゾ [1,2-b]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			353
V(4)	6-(3-アミノ-1-ピペリジニル)-N- (4-(エチルオキシ)フェニル)イ ミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-アミ ン	H	H	H			323
V(5)	N ⁶ -(4-(エチルオキシ)フェニル)- 7-メチル-N ⁶ -3-ピペリジニルイ ミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6,8-ジ アミン	H	H	Me			367
V(6)	N ⁶ -フェニル-N ⁶ -3-ピペリジニル イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6,8- ジアミン	H	H	H			309

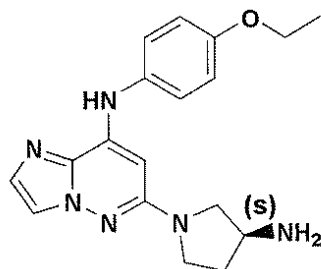
*置換基 X および Y について、骨格 (式 Ia) 上の置換は利用可能な窒素原子上で生じる。

【0146】

実施例 V I (1)

6 - [(3S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル] - N - [4 - (エチルオキシ)フェニル]イ
ミダゾ [1,2 - b]ピリダジン - 8 - アミン

【化 4 2】



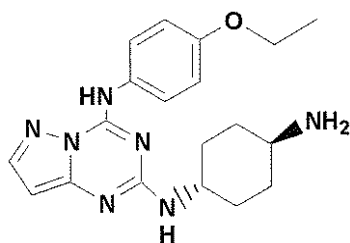
6 - クロロ - N - (4 - エトキシフェニル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 8 - アミン (実施例 1 の工程 (1 c) 中に記載する通り製造) (26 mg、0.090 mmol) に、(S) - 3 - アミノ - 1 - N - boc - ピロリジン (180 mg、0.96 mmol) を加えた。該混合物を 225 で 1 時間マイクロ波照射した。次いで、該融解物を冷却し、水を加え、続いてジクロロメタンを用いて抽出した。次いで、該有機層を真空下で濃縮し、そしてプレパラティブ HPLC によって精製して、TFA 塩の標題化合物 (0.9 mg、2 %) を得た (該反応の間に、該 Boc を切断し、そしてピロリジンの 1 - 窒素を加えることに注意する)。¹H NMR (500 MHz, MeOH) ppm 7.99 (1 H, s), 7.88 (1 H, s), 7.31 (2 H, d, J=7.7 Hz), 7.03 (2 H, d, J=7.7 Hz), 6.18 (1 H, s), 4.07 (2 H, q, J=6.9 Hz), 4.0 (1 H, m), 3.80 (1 H, m), 3.55 (3 H, m), 2.50 (1 H, m), 2.15 (1 H, m), 1.40 (3 H, t, J=6.9 Hz)。LC / MS, m / e 339 (M + 1)。HPLC Rt, 1.83 分。YMC ODS C18 カラム (4.6 × 50 mm)。0 % ~ 100 % B。溶媒 B : (90 % MeOH、10 % H₂O、0.1 % TFA)。溶媒 A : (10 % MeOH、90 % H₂O、0.1 % TFA)。勾配、開始 % B = 0、最終 % B = 100、勾配時間 4 分間、100 % B で 1 分間保持、流速 4 mL / 分。

【 0 1 4 7 】

実施例 V I I (1)

N² - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N⁴ - [4 - (エチルオキシ) フェニル] ピラゾロ [1 , 5 - a] [1 , 3 , 5] トリアジン - 2 , 4 - ジアミン

【化 4 3】



(1 a) エトキシカルボニルイソチオシアネート (3.16 g、24.07 mmol) を、アセトン (20 mL) 中の 3 - アミノピラゾール (アルドリッチ社製) (2.0 g、24.07 mmol) に加えた。該反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。次いで、冷水 (100 mL) を該反応混合物に加えた。該固体沈降物をろ過によって集め、水洗 (50 mL) し、次いで風乾して、1 H - ピラゾール - 5 - イルカルバモチオイルカルバミン酸エチル (4.64 g、90 %) を得た。

【 0 1 4 8 】

(1 b) 1 a 由来の 1 H - ピラゾール - 5 - イルカルバモチオイルカルバミン酸エチル (4.64 g、21.68 mmol) を、2 N NaOH 溶液 (51 mL) に加えた。該反応混合物を室温で 2 時間半攪拌し、次いでこのものを 2 N H₂SO₄ を用いて酸性とした。得られた沈降物を真空ろ過によって集め、水、続いてジエチルエーテルを用いて洗浄し、次いで風乾して、淡黄色固体の 2 - チオキソ - 2 , 3 - ジヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] [1 , 3 , 5] トリアジン - 4 (1 H) - オン (3.32 g、82 %) を得た。

【 0 1 4 9 】

(1c) 1.75 N NaOH 溶液 (39.52 mmol、22.58 mmol) を、無水 EtOH (80 mL) 中の 1b 由来の 2 - チオキソ - 2,3 - ジヒドロピラゾロ[1,5 - a][1,3,5]トリアジン - 4(1H) - オン (3.32 g、19.76 mmol) の懸濁液に加えた。次いで、ヨウ化メチル (2.80 g、19.76 mmol) を加え、そして該反応混合物を室温で 2 時間撹拌した。得られた沈降物を真空ろ過によって集め、水 (110 mL) 中に懸濁し、2 N H₂SO₄ を用いて酸性とした。該溶液を 0 で 5 分間撹拌し、そして新たな沈降物を真空ろ過によって集め、冷水を用いて洗浄し、次いで風乾して、2 - (メチルチオ)ピラゾロ[1,5 - a][1,3,5]トリアジン - 4(3H) - オン (1.88 g、52%) を得た。

【0150】

10

(1d) N,N - ジメチルアニリン (601 mg、4.96 mmol) を、POCl₃ (29 mL) 中の 1c 由来の 2 - (メチルチオ)ピラゾロ[1,5 - a][1,3,5]トリアジン - 4(3H) - オン (1.88 g、10.33 mmol) の懸濁液に加えた。該反応混合物を 7 時間加熱還流し、次いで室温まで冷却し、真空下で濃縮し、そして冷水 (110 mL) を用いて希釈した。得られた固体を真空ろ過によって集め、冷水およびヘキサンを用いて洗浄し、次いで風乾して、4 - クロロ - 2 - (メチルチオ)ピラゾロ[1,5 - a][1,3,5]トリアジン (1.68 g、81%) を得た。

【0151】

(1e) p - フェネチジン (3.09 g、22.51 mmol) を、1,4 - ジオキサン (6 mL) 中の 1d 由来の 4 - クロロ - 2 - (メチルチオ)ピラゾロ[1,5 - a][1,3,5]トリアジン (300 mg、1.5 mmol) の混合物に加えた。該混合物を 100 °C まで 1/2 時間加熱した。次いで、水 (15 mL) を該反応混合物に加え、そして得られた沈降物を真空ろ過によって集め、冷水およびヘキサンを用いて洗浄し、次いで風乾して、N - (4 - エトキシフェニル) - 2 - (メチルチオ)ピラゾロ[1,5 - a][1,3,5]トリアジン - 4 - アミン (360 mg、80%) を得た。

20

【0152】

(1f) mCPBA (702 mg、4.06 mmol) を、DMF (10 mL) 中の 1e 由来の N - (4 - エトキシフェニル) - 2 - (メチルチオ)ピラゾロ[1,5 - a][1,3,5]トリアジン - 4 - アミン (360 mg、1.19 mmol) に室温に加えた。1 時間後に、該反応混合物を真空下で濃縮し、続いて飽和炭酸水素ナトリウムを加えた。次いで、該水溶液を酢酸エチルを用いて抽出し、そして該有機層を乾燥して、N - (4 - エトキシフェニル) - 2 - (メチルスルホニル)ピラゾロ[1,5 - a][1,3,5]トリアジン - 4 - アミン (250 mg、63%) を得た。

30

【0153】

(1g) トランス - 1,4 - ジアミノシクロヘキサン (200 mg、1.75 mmol) を、1f 由来の N - (4 - エトキシフェニル) - 2 - (メチルスルホニル)ピラゾロ[1,5 - a][1,3,5]トリアジン - 4 - アミン (50 mg、0.15 mmol) に加えた。該反応混合物を 100 °C で 1 時間融解した。次いで、該融解物を室温まで冷却した。水を加え、続いて酢酸エチルを用いて抽出した。次いで、該有機層を真空下で濃縮し、そして該残渣をプレパラティブ HPLC によって精製して、TFA 塩の上記標題化合物 (35.3 mg、20%) を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO) ppm 7.90 (3 H, m), 7.63 (2 H, m), 6.88 (2 H, m), 3.98 (2 H, m), 3.60 (1 H, m), 2.95 (1 H, m), 1.92 (4 H, m), 1.30 (7 H, m)。LC/MS, m/e 368 (M+1)。HPLC Rt, 2.05 分。YMC ODS C18 カラム (4.6 × 50 mm)。0% ~ 100% B。溶媒 B: (90% MeOH、10% H₂O、0.1% TFA)。溶媒 A: (10% MeOH、90% H₂O、0.1% TFA)。勾配、開始 % B = 0、最終 % B = 100、勾配時間 4 分間、100% B で 1 分間保持、流速 4 mL/分。

40

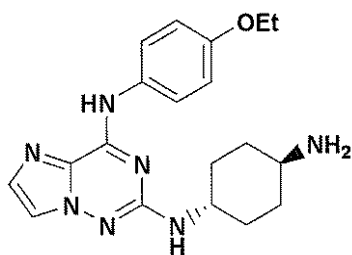
【0154】

実施例 XII

イミダゾ[2,1 - f][1,2,4]トリアジン - 2,4 - ジアミン, N² - (トランス - 4 -

50

アミノシクロヘキシル) - N⁴ - (4 - エトキシフェニル) -
【化 4 4】



10

(1 a) 2, 4 - ビス(メチルチオ)イミダゾ[1, 2 - f][1, 2, 4]トリアジン (The Chemical Society, Perkins Transactions I 1999, 20, 2929中に記載する通り製造) (0.077 g、0.36 mmol) および p - フェネチジン (0.75 g、5.46 mmol) をバイアル内、90 で6時間融解した。該混合物を冷却し、そしてHCl (1N) を用いて希釈した。生成した褐色沈降物をろ過し、そして真空下で乾燥して、N - (4 - エトキシフェニル) - 2 - (メチルチオ)イミダゾ[1, 2 - f][1, 2, 4]トリアジン - 4 - アミン (0.103 g、95%) を得た。

【0155】

(1 b) バイアルを、1 a 由来の N - (4 - エトキシフェニル) - 2 - (メチルチオ)イミダゾ[1, 2 - f][1, 2, 4]トリアジン - 4 - アミン (0.103 g、0.34 mmol)、メタ - クロロ過安息香酸 (0.286 g、1.16 mmol)、およびジメチルホルムアミド (5 mL) で満たし、そして室温で2時間撹拌した。該混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を用いてクエンチし、酢酸エチルを用いて抽出し、濃縮し、そして真空下で乾燥して、粗 N - (4 - エトキシフェニル) - 2 - (メチルスルホニル)イミダゾ[1, 2 - f][1, 2, 4]トリアジン - 4 - アミン (0.105 g) を得た。

20

【0156】

(1 c) バイアルを、1 b 由来の N - (4 - エトキシフェニル) - 2 - (メチルスルホニル)イミダゾ[1, 2 - f][1, 2, 4]トリアジン - 4 - アミン (0.105 g、0.32 mmol)、トランス - 1, 4 - ジシクロヘキシルジアミン (0.54 g、4.7 mmol) で満たし、そして100 で6時間融解した。該混合物を室温まで冷却し、メタノールを用いて希釈し、そしてプレパラティブHPLCによって精製して、TFA塩の標題化合物 (0.006 g、11%) を得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) ppm 7.75 (4 H, m), 6.95 (2 H, m), 4.03 (2 H, m), 3.68 (1 H, m), 3.11 (1 H, m), 2.22 (2 H, m), 2.10 (2 H, m), 1.4 (7 H, m)。LC/MS, m/e 368 (M + 1)。HPLC Rt, 2.18分。ウォーターズ サンファイア(Waters Sunfire) C18カラム (4.6 x 50 mm)。0% ~ 100% B。溶媒B: (90% MeOH、10% H₂O、0.1% TFA)。溶媒A: (10% MeOH、90% H₂O、0.1% TFA)。勾配、開始% B = 0、最終% B = 100、勾配時間 4分間、100% Bで1分間保持、流速 4 mL/分。

30

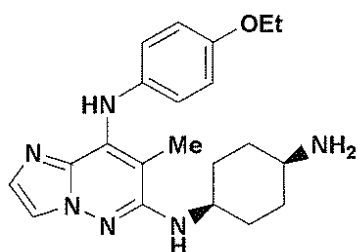
【0157】

実施例 IX (1)

40

N⁶ - (シス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N⁸ - [4 - (エチルオキシ)フェニル] - 7 - メチルイミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン

【化 4 5】



50

実施例ⅠⅠⅠ(1)の工程1 d由来の6 - クロロ - N - (4 - エトキシフェニル) - 7 - メチルイミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 8 - アミン(40 mg、0.14 mmol)に、シス - 1, 4 - ジアミノシクロヘキサン(250 mg、2.19 mmol)を加えた。該混合物を165 で48時間加熱した。次いで、該反応混合物を冷却し、メタノールを用いて希釈し、そしてプレパラティブHPLCによって精製した。次いで、該溶出物を真空下で濃縮し、メタノール(2 mL)を用いて希釈し、500 mg SCX(カチオン交換カラム)を通して精製および中和した。該溶出物を濃縮して、標題化合物(6.0 mg、11.3%)を得た。¹H NMR (500 MHz, MeOH) ppm 7.65 (1 H, s), 7.25 (1 H, s), 6.85 (4 H, m), 3.95 (2 H, d, J=7.2 Hz), 3.95 (1 H, m), 3.05 (1 H, m), 1.95 (2 H, m), 1.85 (3 H, s), 1.80 (4 H, m), 1.65 (2 H, m), 1.35 (3 H, t, J=7.2 Hz)。LC/MS, m/e 381 (M+1)。HPLC Rt, 1.91分。ウォーターズ サンファイア(Waters Sunfire)C18カラム(4.6 × 50 mm)。0% ~ 100% B。溶媒B: (90% MeOH、10% H₂O、0.1% TFA)。溶媒A: (10% MeOH、90% H₂O、0.1% TFA)。勾配時間 4分間、100% Bで1分間保持、流速 4 mL/分。

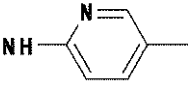

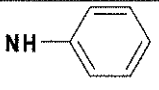

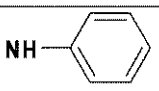
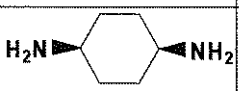
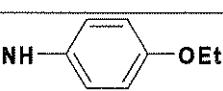
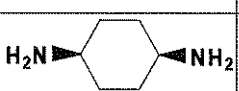
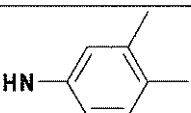
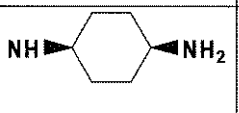
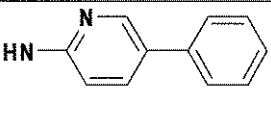
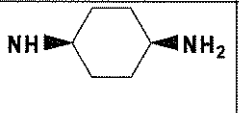
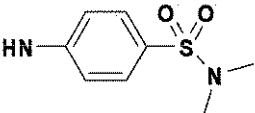
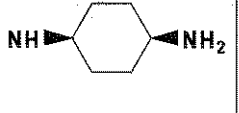
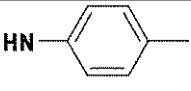
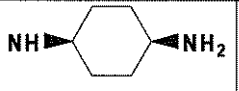
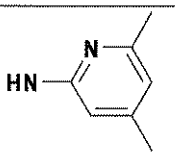
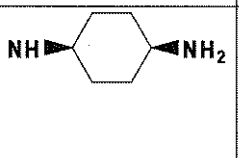
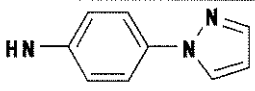
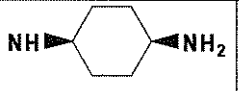
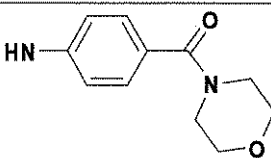
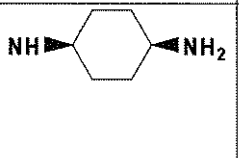
10

【0158】

式(I a)(式中、R₁、R₂、R₃、XおよびYは表5中に示す基を有する)を有する化合物を、適当な出発物質および記載と実質的に同じ製法を使用して、実施例ⅠX(1)と同様な製法に従って、製造した。

【表 2 3】

表 5

実施例	命名	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
IX(2)	N ⁶ -(シス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -(5-メチル-2-ピリジニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			338
IX(3)	N ⁶ -(シス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -フェニルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			323
IX(4)	N ⁶ -(シス-4-アミノシクロヘキシル)-7-メチル-N ⁸ -フェニルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	Me			337
IX(5)	N ⁶ -(シス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -(4-(エチルオキシ)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			367
IX(6)	N ⁶ -(シス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -(3,4-ジメチルフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			351
IX(7)	N ⁶ -(シス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -(5-フェニル-2-ピリジニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			400
IX(8)	4-((6-((シス-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-イル)アミノ)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド	H	H	H			430
IX(9)	N ⁶ -(シス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -(4-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			336
IX(10)	N ⁶ -(シス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -(4,6-ジメチル-2-ピリジニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			352
IX(11)	N ⁶ -(シス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -(4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			389
IX(12)	N ⁶ -(シス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -(4-(4-モルホリニルカルボニル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			436

10

20

30

40

【表 2 4】

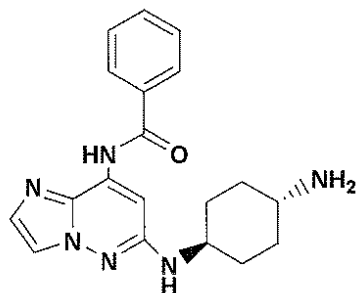
IX(13)	N^6 -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-7-メチル- N^8 -(2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	Me			351
IX(14)	N^6 -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)- N^8 -(2-フルオロフェニル)-7-メチルイミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	Me			355
IX(15)	N^6 -(シス-4-アミノシクロヘキシル)-7-メチル- N^8 -(2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	Me			351
IX(16)	N^6 -(シス-4-アミノシクロヘキシル)- N^8 -(2-フルオロフェニル)-7-メチルイミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	Me			355

*置換基XおよびYについて、骨格(式I a)上の置換は利用可能な窒素原子上で生じる。

【0159】

実施例 X(1)

【化 4 6】



(1 a) p-メトキシベンジルアミン(1.0当量、1.49 mmol)およびトリエチルアミン(330 mg、3.27 mmol)を、EtOH(15 mL)中の実施例1の工程1 b由来の8-ブロモ-6-クロロイミダゾ[1,2-*b*]ピリダジン塩酸塩(40 mg、1.49 mmol)の混合物に加えた。該混合物を90℃まで加熱し、そして24時間撹拌した。次いで、該溶液を真空下で濃縮した。該得られた残渣を逆相プレパラティブHPLCによって精製して、TFA塩の6-クロロ-N-(4-メトキシベンジル)イミダゾ[1,2-*b*]ピリダジン-8-アミンを得た。LC/MS, m/e 288.97 (M+1)。HPLC Rt, 2.84分。ウォーターズ サンファイア C18カラム(4.6×50 mm)。0%~100%B。溶媒B:(90% MeOH、10% H₂O、0.1% TFA)。溶媒A:(10% MeOH、90% H₂O、0.1% TFA)。勾配、開始%B=0、最終%B=100、勾配時間4分間、100%Bで1分間保持、流速4 mL/分。

【0160】

(1 b) トランス-1,4-ジアミノシクロヘキサン(1000 mg、8.77 mmol)を、1 a由来の6-クロロ-N-(4-メトキシベンジル)イミダゾ[1,2-*b*]ピリダジン-8-アミン(426 mg、1.475 mmol)に加えた。該混合物を160℃まで加熱し、そして融解した。160℃で7日間撹拌後に、該液体混合物を室温まで冷却した。水を加え、続いてジクロロメタンを用いて抽出した。該有機層を真空下で濃縮した。

該得られた残渣を逆相プレパラティブHPLCによって精製して、TFA塩のN⁶ - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N⁸ - (4 - メトキシベンジル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン (約44%収率、0.315g)を得た。LC/MS, m/e 367.27 (M+1)。HPLC Rt, 1.81分。ウォーターズ サンファイアC18カラム (4.6 × 50 mm)。0% ~ 100% B。溶媒B: (90% MeOH、10% H₂O、0.1% TFA)。溶媒A: (10% MeOH、90% H₂O、0.1% TFA)。勾配、開始% B = 0、最終% B = 100、勾配時間 4分間、100% Bで1分間保持、流速 4 mL / 分。

【0161】

(1c) ジクロロメタン (5 mL) 中の1b由来のN⁶ - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N⁸ - (4 - メトキシベンジル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミンに、TFA (2 mL)を加えた。RTで2時間攪拌後に、該反応溶液を真空下で濃縮して、粗N⁶ - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン (このものは更に精製することなく使用した)を得た。LC/MS, m/e 247.16 (M+1)。HPLC Rt, 0.73分。ウォーターズ サンファイアC18カラム (4.6 × 50 mm)。0% ~ 100% B。溶媒B: (90% MeOH、10% H₂O、0.1% TFA)。溶媒A: (10% MeOH、90% H₂O、0.1% TFA)。勾配、開始% B = 0、最終% B = 100、勾配時間 4分間、100% Bで1分間保持、流速 4 mL / 分。

【0162】

(1d) THF (3 mL) 中の1c由来のN⁶ - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン (70 mg、0.284 mmol、1.0当量)に、トリエチルアミン (31.6 mg、0.313 mmol、1.1当量)およびboc無水物 (68.2 mg、0.313 mmol、1.1当量)を加えた。該反応溶液をRTで2時間攪拌した。次いで、該溶液を真空下で濃縮して、粗(トランス) - 4 - (8 - アミノイミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6 - イルアミノ)シクロヘキシルカルバミン酸tert - ブチル (このものは次の反応にそのまま使用した)を得た。LC/MS, m/e 347.23 (M+1)。HPLC Rt, 2.50分。ウォーターズ サンファイアC18カラム (4.6 × 50 mm)。0% ~ 100% B。溶媒B: (90% MeOH、10% H₂O、0.1% TFA)。溶媒A: (10% MeOH、90% H₂O、0.1% TFA)。勾配、開始% B = 0、最終% B = 100、勾配時間 4分間、100% Bで1分間保持、流速 4 mL / 分。

【0163】

(1e) THF (2 mL) 中の60% NaH (2.9 mg、0.072 mmol)に、1d由来の(トランス) - 4 - (8 - アミノイミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6 - イルアミノ)シクロヘキシルカルバミン酸tert - ブチル (25 mg、0.072 mmol)を加えた。RTで1時間攪拌後に、塩化ベンゾイル (20.3 mg、0.144 mmol、2.0当量)を加え、そして該反応溶液を60 °で3日間加熱した。該反応液を数滴の水およびメタノールを用いてクエンチした。次いで、該溶液を真空下で濃縮した。該得られた残渣を逆相プレパラティブHPLCによって精製して、TFA塩の(トランス) - 4 - (8 - ベンズアミドイミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6 - イルアミノ)シクロヘキシルカルバミン酸tert - ブチル (約10%収率、9.1 mg)を得た。LC/MS, m/e 451.26 (M+1)。HPLC Rt, 2.99分。ウォーターズ サンファイアC18カラム (4.6 × 50 mm)。0% ~ 100% B。溶媒B: (90% MeOH、10% H₂O、0.1% TFA)。溶媒A: (10% MeOH、90% H₂O、0.1% TFA)。勾配、開始% B = 0、最終% B = 100、勾配時間 4分間、100% Bで1分間保持、流速 4 mL / 分。

【0164】

(1f) ジクロロメタン (2 mL) 中の1e由来の(トランス) - 4 - (8 - ベンズアミドイミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6 - イルアミノ)シクロヘキシルカルバミン酸tert

10

20

30

40

50

- ブチルに、TFA (1 mL) を加えた。RTで2時間攪拌後に、該反応溶液を真空下で濃縮した。該残渣をSCXカラム (300 mg、メタノール中の2 Mアンモニアを用いて溶出) によって精製して、TFA塩の標題化合物 (約50%収率) を得た。¹H NMR (500 MHz, MeOH) ppm 8.07 (2 H, d, J=7.7 Hz), 7.69 (2 H, s), 7.65 (1 H, t), 7.55 (2 H, t), 7.36 (1 H, s), 3.65 (1 H, m), 2.72 (1 H, m), 2.17 (2 H, m), 1.95 (2 H, m), 1.31 (4 H, t)。LC/MS, m/e 351.21 (M+1)。HPLC Rt, 1.70分。ウォーターズ サンファイア C18カラム (4.6 x 50 mm)。0% ~ 100% B。溶媒B: (90% MeOH、10% H₂O、0.1% TFA)。溶媒A: (10% MeOH、90% H₂O、0.1% TFA)。勾配、開始% B = 0、最終% B = 100、勾配時間 4分間、100% Bで1分間保持、流速 4 mL / 分。

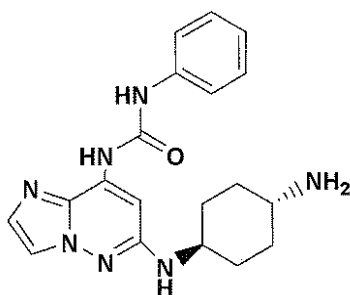
10

【0165】

実施例XI(1)

1-(6-((トランス-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-イル)-3-フェニルウレア

【化47】



20

(1a) THF (2 mL) 中の60% NaH (2.9 mg、0.072 mmol) に、(トランス)-4-(8-ベンズアミドイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イルアミノ)シクロヘキシルカルバミン酸tert-ブチル (25 mg、0.072 mmol、実施例Xの工程1dにおいて製造) を加えた。RTで1時間攪拌後に、フェニルイソシアネート (17 mg、0.144 mmol、2.0当量) を加え、そして該反応溶液を60℃で3日間加熱した。該反応液を数滴の水およびメタノールを用いてクエンチした。次いで、該溶液を真空下で濃縮した。該得られた残渣を逆相プレパラティブHPLCによって精製して、TFA塩の(トランス)-4-(8-(3-フェニルウレイド)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イルアミノ)シクロヘキシルカルバミン酸tert-ブチル (約10%未満の収率、6.5 mg) を得た。LC/MS, m/e 466.29 (M+1)。HPLC Rt, 3.39分。ウォーターズ サンファイア C18カラム (4.6 x 50 mm)。0% ~ 100% B。溶媒B: (90% MeOH、10% H₂O、0.1% TFA)。溶媒A: (10% MeOH、90% H₂O、0.1% TFA)。勾配、開始% B = 0、最終% B = 100、勾配時間 4分間、100% Bで1分間保持、流速 4 mL / 分。

30

【0166】

(1b) ジクロロメタン (2 mL) 中の1a由来の(トランス)-4-(8-(3-フェニルウレイド)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イルアミノ)シクロヘキシルカルバミン酸tert-ブチル (6.3 mg、0.135 mmol) に、TFA (1 mL) を加えた。RTで2時間攪拌後に、該反応溶液を真空下で濃縮した。該残渣をSCXカラム (300 mg、メタノール中の2 Mアンモニアを用いて溶出) によって精製して、TFA塩の標題化合物 (3.2 mg、64%) を得た。¹H NMR (500 MHz, MeOH) ppm 7.64 (1 H, s), 7.47 (2 H, m), 7.31 (2 H, m), 7.06 (2 H, m), 6.71 (2 H, m), 3.63 (1 H, m), 2.71 (1 H, m), 2.15 (2 H, m), 1.91 (2 H, m), 1.28 - 1.33 (4 H, t)。LC/MS, m/e 366.27 (M+1)。HPLC Rt, 2.18分。ウォーターズ サンファイア C18カラム (4.6 x 50 mm)。0% ~ 100% B。溶媒B: (90% MeOH、10% H₂O、0.1% TFA)。溶媒A: (10% MeOH、90% H₂O、0.1% TFA)。勾配、開始% B = 0、最終% B = 100、勾配時間 4分間、100%

40

50

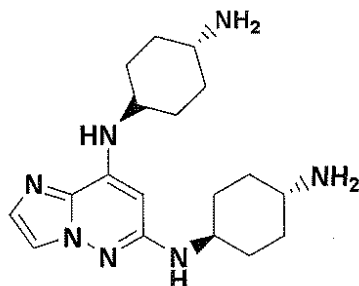
Bで1分間保持、流速 4 mL / 分。

【0167】

実施例XII(1)

N, N' - ビス(4 - トランス - アミノシクロヘキシル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン

【化48】



10

実施例1の工程1b由来の8 - ブロモ - 6 - クロロイミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン (50 mg、0.19 mmol) に、トランス - 1, 4 - ジアミノシクロヘキサン (430 mg、3.8 mmol) を加えた。該混合物を180 で48時間加熱した。該反応容器をrtまで冷却し、水(10 mL)を用いて希釈し、そしてDCM(3 x 10 mL)を用いて抽出した。該有機抽出物を合わせて、真空下で濃縮し、そしてプレパラティブHPLCを用いて精製して、TFA塩の標題化合物(40 mg、30%)を得た。¹H NMR (400 MHz, MeOH) ppm 7.90 (1H, d, J=2 Hz), 7.81 (1H, d, J=2 Hz), 6.06 (1H, s), 3.75 (1H, m), 3.50 (1H, m), 3.20 (2H, m), 2.28 (4H, M), 2.16 (4H, m), 1.70-1.48 (6H, m), 1.42 (2H, m)。LC/MS, m/e 344 (M+1)。HPLC Rt, 1.01分。ウォーターズ サンファイアC18カラム(4.6 x 50 mm)。0% ~ 100% B。溶媒B: (90% MeOH、10% H₂O、0.1% TFA)。溶媒A: (10% MeOH、90% H₂O、0.1% TFA)。勾配、開始%B = 0、最終%B = 100、勾配時間 4分間、100% Bで1分間保持、流速 4 mL / 分。

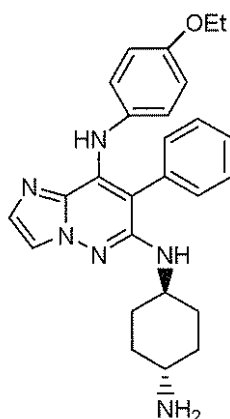
20

【0168】

実施例XIII(1)

N⁶ - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N⁸ - (4 - エチルオキシフェニル) - 7 - フェニルイミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン

【化49】



40

(1a) 3, 6 - ジクロロ - 4 - フェニルピリダジン (J. Med. Chem. 2005, 48, 7089; 5.93 g、26.3 mmol) を6個のマイクロ波チューブに分けて、そして濃NH₄OH (7 mL) を各々に加えた。封した後に、各々を140 で1時間加熱した。該マイクロ波チューブをキャップせず、そして該沈降物をろ過し、そして冷水を用いて洗浄した。全ての反応液からの沈降物を合わせて、そしてEt₂O (150 mL) をそれに加えた。終夜で攪拌後に、該残留固体をろ過し、Et₂Oを用いてすすいで、そして乾燥して、

50

6 - クロロ - 5 - フェニルピリダジン - 3 - アミン (3 . 0 6 g 、 5 6 %) を得た。

【 0 1 6 9 】

(1 b) メタノール (2 5 m L) 中の 1 a 由来の 6 - クロロ - 5 - フェニルピリダジン - 3 - アミン (1 . 0 1 g 、 4 . 9 m m o l) の懸濁液に窒素下で、 POCl_3 (1 . 0 9 g 、 1 3 . 0 m m o l) を加えた。0 で、臭素 (メタノール中の 0 . 5 5 M 、 1 0 m L 、 5 . 5 m m o l) を 5 分間かけて加えた。1 時間後に、該冷浴を除き、そして該反応混合物を室温で 6 時間撹拌した。真空下で濃縮後に、該残渣を CH_2Cl_2 および飽和 Na_2SO_5 水溶液中に溶かし、そして層分離した。該有機層を飽和 NaHCO_3 水溶液およびブラインを用いて洗浄し、 Na_2SO_4 を用いて乾燥し、ろ過し、そして真空下で濃縮して、粗 4 - ブロモ - 6 - クロロ - 5 - フェニルピリダジン - 3 - アミン (1 . 2 8 g) を得た。

10

【 0 1 7 0 】

(1 c) クロロアセトアルデヒド (2 . 0 m L 、 3 1 . 5 m m o l) を、 EtOH (5 . 0 m L) 中の 1 b 由来の粗 4 - ブロモ - 6 - クロロ - 5 - フェニルピリダジン - 3 - アミン (0 . 1 9 3 g 、 0 . 6 7 6 m m o l) 溶液に加えた。該混合物を封管内で 1 1 8 で 5 時間加熱した。室温まで冷却後に、該反応混合物を真空下で濃縮し、そしてアセトン / Et_2O (1 : 1 、 3 m L) 中に懸濁し、ろ過し、 Et_2O を用いて洗浄して、8 - ブロモ - 6 - クロロ - 7 - フェニルイミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン HCl 塩 (0 . 1 4 7 g 、 9 4 % 純度) を得た。

【 0 1 7 1 】

(1 d) 1 c 由来の 8 - ブロモ - 6 - クロロ - 7 - フェニルイミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン HCl 塩 (0 . 0 4 3 1 g 、 0 . 1 2 5 m m o l) および 4 - エトキシアニリン (THF 中の 0 . 3 1 M 、 0 . 4 0 m L) の溶液に窒素下、0 で、 KOtBu (THF 中の 1 N 、 0 . 3 2 m L 、 0 . 3 2 m m o l) を加えた。1 分後に、該冷浴を除き、そして該反応混合物を室温まで 1 時間撹拌した。真空下で濃縮後に、該残渣を CH_2Cl_2 および水中に溶かし、そして層分離した。該水層を CH_2Cl_2 (2 x) を用いて抽出した。該有機層を合わせて、 Na_2SO_4 を用いて乾燥し、ろ過し、そして真空下で濃縮した。ヘキサンを用いてトリチュレートすることにより、6 - クロロ - N - (4 - エトキシフェニル) - 7 - フェニルイミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 8 - アミン (0 . 0 3 3 4 g) を得た。

20

30

【 0 1 7 2 】

(1 e) 1 d 由来の 6 - クロロ - N - (4 - エトキシフェニル) - 7 - フェニルイミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 8 - アミン (0 . 0 2 0 1 g 、 0 . 0 5 8 m m o l) および (トランス) - シクロヘキサン - 1 , 4 - ジアミン (0 . 1 7 0 2 g 、 1 . 4 9 m m o l) を 1 6 5 で 6 日間加熱した。室温まで冷却後に、該混合物を CH_2Cl_2 および水中に溶かし、そして層分離した。該水層を CH_2Cl_2 (2 x) を用いて抽出した。該有機層を合わせて、 Na_2SO_4 を用いて乾燥し、ろ過し、そして真空下で濃縮した。該残渣をプレパラティブ HPLC を用いて精製した。適当な画分を集め、そして NaHCO_3 (固体) をそれに加えた。そのものを真空下で濃縮し (乾固しない) 、そして CH_2Cl_2 (2 x) を用いて抽出した。該有機層を合わせて、 Na_2SO_4 を用いて乾燥し、ろ過し、そして真空下で濃縮して、上記の標題化合物 (1 . 5 m g 、 4 0 % 収率) を得た。LC / MS , m / e 4 4 3 . 4 0 (M + 1) 。 HPLC Rt , 2 . 2 9 分。YMC ODS C18 カラム (4 . 6 x 5 0 m m) 。0 % ~ 1 0 0 % B 。溶媒 B : (9 0 % MeOH 、 1 0 % H_2O 、 0 . 1 % TFA) 。溶媒 A : (1 0 % MeOH 、 9 0 % H_2O 、 0 . 1 % TFA) 。勾配、開始 % B = 0 、最終 % B = 1 0 0 、勾配時間 4 分間、1 0 0 % B で 1 分間保持、流速 4 m L / 分。

40

【 0 1 7 3 】

式 (I a) (式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、X および Y は表 6 中に示す基を有する) を有する化合物は、適当な出発物質および記載と実質的に同じ製法を使用して、実施例 X I I I (1) と同様な製法に従って、製造した。

50

【表 25】

表 6

実施例	命名	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
XIII(2)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -(フェニル)-7-フェニルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	Ph			399
XIII(3)	N ⁶ -(シス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -(フェニル)-7-フェニルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	Ph			399
XII(4)	N ⁶ -(シス-4-アミノシクロヘキシル)-N ⁸ -(4-エトキシフェニル)-7-フェニルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	Ph			443

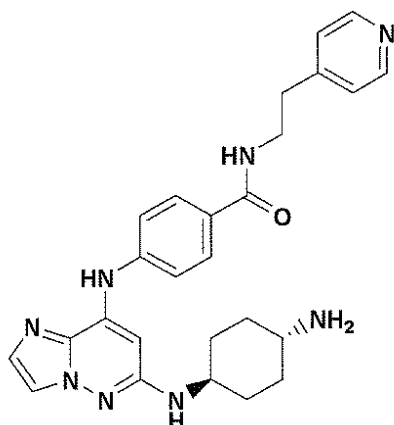
*置換基XおよびYについて、骨格(式I a)上の置換は利用可能な窒素原子上で生じる。

【0174】

実施例XIV(1)

4-((6-((トランス-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-イル)アミノ)-N-(2-(4-ピリジニル)エチル)ベンズアミド

【化50】



(1a) 250 mL 丸底フラスコに、窒素雰囲気下、実施例I(1)の工程1b由来の8-ブロモ-6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン(5.0 g、18.6 mmol)、4-アミノ安息香酸tert-ブチル(3.95 g、20.5 mmol)、およびDMF(30 mL)を加えた。該溶液を0℃まで冷却し、そしてTHF中の1.0 M tert-ブトキシカリウム(46 mL)をシリンジによって30分間かけて滴下した。該反応液を室温で30分間攪拌し、次いでこのものを50℃まで2時間加温し、そして真空下で濃縮してTHFを除去した。得られた溶液を酢酸エチル中に溶かし、そしてH₂O(3×300 mL)、次いでブライン(1×50 mL)を用いて洗浄した。該有機層を合わせて、Na₂SO₄を用いて乾燥し、そしてろ過した。溶媒の蒸発後に、粗生成物(6.0 g)を得た。更なる精製を3:1のジエチルエーテル/ヘキサンを用いるトリチュレートによって行なって、ろ過後に、褐色固体の4-((6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-イルアミノ)安息香酸tert-ブチル(2.2 g)を得た。

【0175】

(1b) 50 mL 丸底フラスコに、1a由来の4-((6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-イルアミノ)安息香酸tert-ブチル(1.07 g、3.1 mmol)および1,4-ジオキサン中の4 M HCl(8.0 mL、31.0 mmol)を加えた。該反応液を室温で18時間攪拌し、次いで真空下で濃縮した。得られた4-((6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-イルアミノ)安息香酸HCl塩(1.05 g)を粗

10

20

30

40

50

生成物のままで使用した。

【0176】

(1c) 50 mL 丸底フラスコに、1b由来の 4-(6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-イルアミノ)安息香酸 HCl 塩 (0.53 g、1.6 mmol)、ジクロロメタン (10 mL)、および DMF (20 μ L) を加えた。この溶液に、ニートのオキサリルクロリド (0.71 mL、8.2 mmol) を滴下した。該溶液を 1 時間攪拌し、次いで真空下で濃縮した。これにより、黄色がかった固体の 4-(6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-イルアミノ)ベンゾリルクロリド (0.5 g) を得た。

【0177】

(1d) 1 ドラムの凹面バイアルに、1c由来の 4-(6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-イルアミノ)ベンゾリルクロリド (0.024 g、0.070 mmol)、ジクロロメタン (0.7 mL、0.1 M)、2-(ピリジン-4-イル)エタンアミン (0.017 mL、0.13 mmol)、およびジイソプロピルエチルアミン (0.012 mL、0.18 mmol) を加えた。該反応液をキャップし、そして室温で 2 時間攪拌した。該溶媒を真空下で除去し、そしてトランス-1,4-シクロヘキシルジアミンを加えた。該反応液を封し、そして 165 °C で 18 時間攪拌した。冷却後に、該試料をトリフルオロ酢酸 (4 滴) を有するメタノール (25%) / 水 (75%) 混合物中に溶解した。該溶液を HPLC (5 ~ 60% メタノール勾配) によって精製し、これにより、褐色固体の標題化合物の TFA 塩 (0.0128 g、21%) を得た。¹H NMR (400 MHz, MeOH) ppm 8.75 (2 H, d, 6.6 Hz), 8.04 - 8.06 (2 H, dd, 6.5 Hz), 8.01 (1 H, d, 2 Hz), 7.88 - 7.90 (3 H, m), 7.43 (2 H, d, J=8.6 Hz), 6.74 (1 H, s), 3.81 - 3.83 (3 H, m), 3.30 - 3.34 (2 H, m), 3.10 - 3.20 (1 H, m), 2.30 (2 H, m), 2.10 (2 H, m), 1.55 - 1.58 (2 H, m), 1.35 - 1.45 (2 H, m)。LC/MS, m/e 471 (M+1)。HPLC Rt, 1.39 分。YMC ODS C18 カラム (4.6 x 50 mm)。0% ~ 100% B。溶媒 B: (90% MeOH、10% H₂O、0.1% TFA)。溶媒 A: (10% MeOH、90% H₂O、0.1% TFA)。勾配、開始% B = 0、最終% B = 100、勾配時間 4 分間、100% B で 1 分間保持、流速 4 mL / 分。

【0178】

式 (Ia) (式中、R₁、R₂、R₃、X および Y は表 7 中に示す基を有する) を有する化合物は、適当な出発物質および記載と実質的に同じ製法を使用して、実施例 XIV (1) と同様な製法に従って、製造した。

【表 26】

表 7

実施例	命名	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
XIV(2)	4-((6-((トランス-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-8-イル)アミノ)- <i>N</i> -(2-フランイルメチル)ベンズアミド	H	H	H			446
XIV(3)	4-((6-((トランス-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-8-イル)アミノ)- <i>N</i> -(1 <i>H</i> -イミダゾール-4-イルメチル)ベンズアミド	H	H	H			446
XIV(4)	4-((6-((トランス-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-8-イル)アミノ)- <i>N</i> -(3-ピリジニルメチル)ベンズアミド	H	H	H			457
XIV(5)	<i>N</i> ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)- <i>N</i> ⁸ -(4-(4-フェニル-1-ピペリジニル)カルボニル)フェニル)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			510
XIV(6)	<i>N</i> ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)- <i>N</i> ⁸ -(4-(1-ピロリジニルカルボニル)フェニル)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			420
XIV(7)	<i>N</i> ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)- <i>N</i> ⁸ -(4-(1-ピペリジニルカルボニル)フェニル)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			434
XIV(8)	4-((6-((トランス-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-8-イル)アミノ)- <i>N</i> -(フェニルメチル)ベンズアミド	H	H	H			456

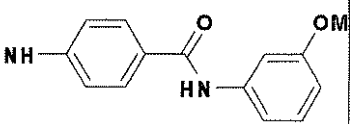
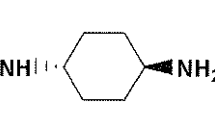
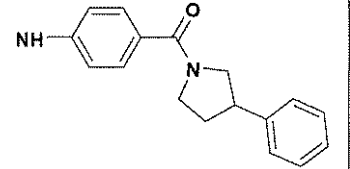
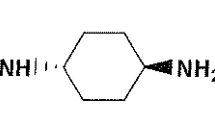
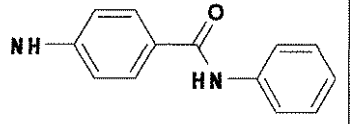
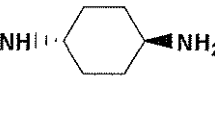
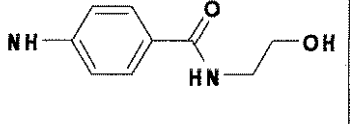
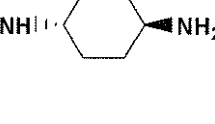
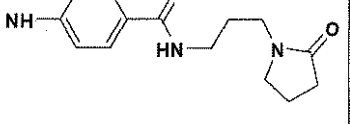
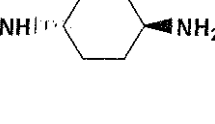
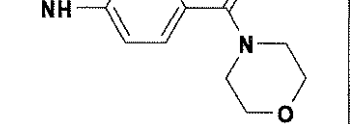
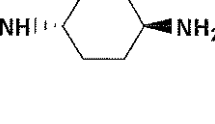
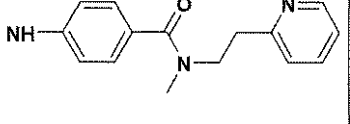
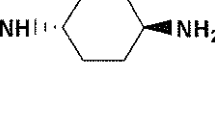
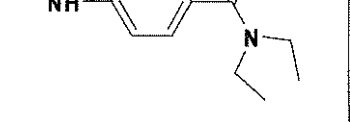
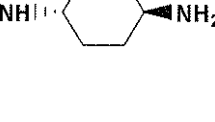
10

20

30

40

【表 27】

XIV(9)	4-((6-((トランス-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-8-イル)アミノ)- <i>N</i> -(3-(メチルオキシ)フェニル)ベンズアミド	H	H	H			472
XIV(10)	<i>N</i> ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)- <i>N</i> ⁸ -(4-((3-フェニル-1-ピロリジニル)カルボニル)フェニル)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			496
XVI(11)	3-((6-((トランス-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-8-イル)アミノ)- <i>N</i> -フェニルベンズアミド	H	H	H			442
XIV(12)	4-((6-((トランス-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-8-イル)アミノ)- <i>N</i> -(2-ヒドロキシエチル)ベンズアミド	H	H	H			410
XIV(13)	4-((6-((トランス-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-8-イル)アミノ)- <i>N</i> -(3-(2-オキソ-1-ピロリジニル)プロピル)ベンズアミド	H	H	H			491
XIV(14)	<i>N</i> ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)- <i>N</i> ⁸ -(4-(4-モルホリニルカルボニル)フェニル)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	H			436
XIV(15)	4-((6-((トランス-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-8-イル)アミノ)- <i>N</i> -メチル- <i>N</i> -(2-(2-ピリジニル)エチル)ベンズアミド	H	H	H			485
XIV(16)	4-((6-((トランス-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-8-イル)アミノ)- <i>N,N</i> -ジエチルベンズアミド	H	H	H			423

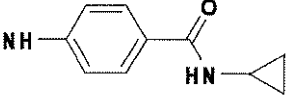

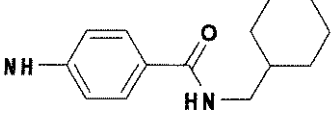

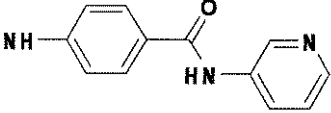

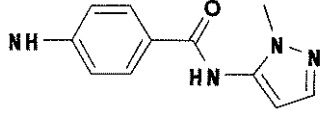

10

20

30

40

【表 2 8】

XIV(17)	4-((6-((トランス-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-8-イル)アミノ)- <i>N</i> -シクロプロピルベンズアミド	H	H	H			406
XIV(18)	4-((6-((トランス-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-8-イル)アミノ)- <i>N</i> -(シクロヘキシルメチル)ベンズアミド	H	H	H			462
XIV(19)	4-((6-((トランス-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-8-イル)アミノ)- <i>N</i> -3-ピリジニルベンズアミド	H	H	H			443
XIV(20)	4-((6-((トランス-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-8-イル)アミノ)- <i>N</i> -(1-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-5-イル)ベンズアミド	H	H	H			446

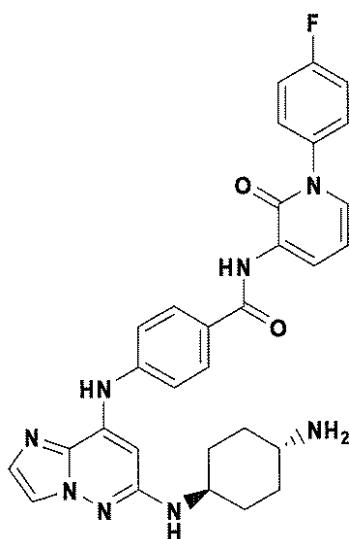
*置換基XおよびYについて、骨格(式I a)上の置換は利用可能な窒素原子上で生じる。

【0179】

実施例XV(1)

4-((6-((トランス-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)イミダゾ[1,2-*b*]ピリダジン-8-イル)アミノ)-*N*-(1-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)ベンズアミド

【化51】



(1a) 2ドラムバイアルに、4-(6-クロロイミダゾ[1,2-*b*]ピリダジン-8-イルアミノ)安息香酸(0.050g、0.17mmol、実施例XIVの工程1b中に記載する通り製造)、以下の1a-1および1a-2由来の3-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)ピリジン-2(1*H*)-オン(0.053g、0.26mmol)、EDCI

(0.050 g、0.26 mmol)、HOBt (0.035 g、0.26 mmol)、TEA (0.07 mL、0.51 mmol)、DMF (0.8 mL)、およびCH₃CN (0.8 mL)を加えた。該反応液を50℃で12時間撹拌した。冷却後に、該溶媒を真空下で除去し、そしてメタノール(2 mL)を用いて希釈した。該溶液をHPLC(20~100%メタノール勾配)によって精製し、これにより、4-(6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-イルアミノ)-N-(1-(4-フルオロフェニル)-2-オキシ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)ベンズアミド(0.012 g)を得た。

【0180】

(1a-1) 1,4-ジオキサン(20 mL)中の2-ヒドロキシ-3-ニトロピリジン(アルドリッチ社製、3.0 mmol、420 mg)の溶液に、4-フルオロフェニルボロン酸(コンビ-ブロック(Combi-block)、6.0 mmol、840 mg)、酢酸銅(II)(アルドリッチ社製、4.5 mmol、815 mg)、およびピリジン(2 mL)を加えた。該反応液を80℃で20時間加熱した。室温まで冷却後に、冷水(30 mL)を加えた。生成した固体をろ過によって集め、水酸化アンモニウムおよび水を用いて洗浄し、そして真空下で乾燥して固体の1-(4-フルオロフェニル)-3-ニトロピリジン-2(1H)-オン(610 mg、87%収率)を得た。

【0181】

(1a-2) THF(50 mL)およびMeOH(50 mL)中の1a-1由来の1-(4-フルオロフェニル)-3-ニトロピリジン-2(1H)-オン(610 mg、2.6 mmol)の溶液に、塩化アンモニウム(695 mg、13.0 mmol、EMD)、およびZn末(850 mg、13.0 mmol、アルドリッチ社製)を加えた。該反応混合物を室温で3時間撹拌し、EtOAc(200 mL)を用いて希釈し、そしてセライト(登録商標)のパッドを用いてろ過した。該ろ液を真空下で濃縮して、褐色固体の3-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)ピリジン-2(1H)-オン(530 mg、100%収率)を得た。

【0182】

(1b) 1a由来の4-(6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-イルアミノ)-N-(1-(4-フルオロフェニル)-2-オキシ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)ベンズアミド(0.011 g、0.023 mmol)に、トランス-1,4-ジアミノシクロヘキサン(0.5 g、57.0 mmol)を加えた。該混合物を160℃で12時間融解した。次いで、該融解物を冷却し、水を用いて希釈し、そしてジクロロメタンを用いて抽出した。次いで、該有機層を真空下で濃縮して、粗生成物(0.020 g)を得た。精製をプレパラティブHPLCによって行って、TFA塩の標的化合物(0.006 g)を得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 8.56 (1 H, dd, J=7.38, 1.78 Hz), 7.92 - 8.10 (3 H, m), 7.88 (1 H, d, J=2.03 Hz), 7.42 - 7.61 (3 H, m), 7.39 (1 H, dd, J=7.12, 1.53 Hz), 7.30 (2 H, t, J=8.65 Hz), 6.77 (1 H, s), 6.54 (1 H, t, J=7.12 Hz), 3.97 (1 H, s), 3.66 - 3.84 (1 H, m), 3.03 - 3.24 (1 H, m), 2.26 (2 H, m), 2.00 - 2.20 (2 H, m), 1.44 - 1.68 (2 H, m), 1.22 - 1.46 (2 H, m)。LC/MS, m/e 533 (M+1)。HPLC Rt, 2.14分。YMC ODS C18カラム(4.6 × 50 mm)。0%~100%B。溶媒B:(90% MeOH、10% H₂O、0.1% TFA)。溶媒A:(10% MeOH、90% H₂O、0.1% TFA)。勾配、開始%B=0、最終%B=100、勾配時間 4分間、100%Bで1分間保持、流速 4 mL/分。

【0183】

式(Ia)(式中、R₁、R₂、R₃、XおよびYは表8中に示す基を有する)を有する化合物は、適当な出発物質および記載と実質的に同じ製法を使用して、実施例XV(1)と同様な製法に従って、製造した。

【表 29】

表 8

実施例	命名	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
XV(2)	4-((6-((トランス-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-イル)アミノ)-N-フェニルベンズアミド	H	H	H			442
XV(3)	4-((6-((トランス-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-イル)アミノ)-N-シクロヘキシルベンズアミド	H	H	H			448
XV(4)	4-((6-((トランス-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-イル)アミノ)-N-(4-ピリジニルメチル)ベンズアミド	H	H	H			457

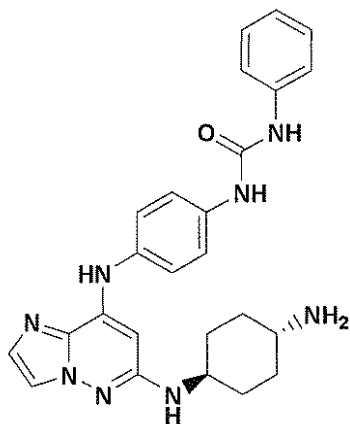
*置換基XおよびYについて、骨格(式I a)上の置換は利用可能な窒素原子上で生じる。

【0184】

実施例XVI(1)

1-(4-((6-((トランス-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-イル)アミノ)フェニル)-3-フェニルウレア

【化52】



(1a) p-アミノアニリン(0.48g、4.4mmol)およびトリエチルアミン(1.3mL、9.2mmol)を、EtOH(20mL)中の実施例I(1)の工程1b由来の8-プロモ-6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジンHCl塩(1.0g、4.2mmol)に加えた。該混合物を90℃まで加熱し、そして1時間撹拌した。次いで、該溶液を真空下で濃縮して、粗3-プロモ-6-クロロ-N-(4-エトキシフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-アミンを得た。次いで、冷エタノールを加え、そして該粗固体を3回すすいだ。その後、所望する物質(0.45g)を集めた。

【0185】

(1b) 1a由来の3-プロモ-6-クロロ-N-(4-エトキシフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-アミン(0.2g、0.77mmol)に、トランス-1,4-ジアミノシクロヘキサン(1.7g、15.0mmol)を加えた。該混合物を160℃で3日間融解した。次いで、該融解物を冷却し、水を用いて希釈し、そしてジクロロメタンを用いて抽出した。次いで、該有機層を真空下で濃縮して、粗N⁶-(トランス-4

10

20

30

40

50

- アミノシクロヘキシル) - N⁸ - (4 - アミノフェニル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン (0.4 g) を得た。

【0186】

(1c) 1b 由来の N⁶ - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N⁸ - (4 - アミノフェニル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン (0.39 g, 1.1 mmol) およびジクロロメタン (10 mL) で満たした 200 mL 丸底フラスコに、ジクロロメタン (2 mL) 中の二炭酸ジ - tert - ブチル (0.25 g, 1.1 mmol) を加えた。該反応液を室温で 30 分間攪拌し、次いで濃縮し、そしてシリカゲル (酢酸エチル / ヘキサン、20 分勾配: 15 ~ 100 % 酢酸エチル) を用いて精製した。(トランス) - 4 - (8 - (4 - アミノフェニルアミノ)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6 - イルアミノ)シクロヘキシルカルバミン酸 tert - ブチル (0.050 g) を白色固体として得た。

10

【0187】

(1d) 2 ドラムバイアルに、1c 由来の(トランス) - 4 - (8 - (4 - アミノフェニルアミノ)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6 - イルアミノ)シクロヘキシルカルバミン酸 (0.04 g, 0.09 mmol)、ジクロロエタン (1.0 mL)、およびフェニルイソシアネート (0.05 mL, 0.5 mmol) を加えた。該反応液を 2 時間攪拌し、次いで乾固するまで濃縮した。ジエチルエーテルを加え、そして得られた懸濁液を 30 分間攪拌した。ろ過後に、(トランス) - 4 - (8 - (4 - (3 - フェニルウレイド)フェニルアミノ)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6 - イルアミノ)シクロヘキシルカルバミン酸 tert - ブチル (0.035 g) を集め、そして更に精製することなく使用した。

20

【0188】

(1e) 2 ドラムバイアルに、1d 由来の(トランス) - 4 - (8 - (4 - (3 - フェニルウレイド)フェニルアミノ)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6 - イルアミノ)シクロヘキシルカルバミン酸 tert - ブチル (0.035 g, 0.06 mmol)、および 1, 4 - ジオキサン中の 4.0 M HCl (2.0 mL) を加えた。該反応液を 25 °C で 1 時間攪拌し、濃縮し、次いでジエチルエーテルを用いてトリチュレートした。該標題化合物を HCl 塩 (0.018 g) としてろ取した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) ppm 9.36 (1 H, s), 9.00 (1 H, s), 8.88 (1 H, s), 8.67 (1 H, s), 8.60 (1 H, s), 8.10 (1 H, s), 7.87 (2 H, d, J=5.09 Hz), 7.54 (1 H, d, J=9.16 Hz), 7.44 (2 H, t, J=7.63 Hz), 7.34 (1 H, s), 7.20 - 7.31 (2 H, m), 6.85 - 7.04 (2 H, m), 6.27 (1 H, s), 3.38 (1 H, s), 3.02 (1 H, s), 2.04 (2 H, m), 1.95 (2 H, m), 1.31 - 1.53 (2 H, m), 1.11 - 1.29 (2 H, m)。LC / MS, m / e 457 (M + 1)。HPLC Rt, 1.93 分。YMC ODS C18 カラム (4.6 × 50 mm)。0 % ~ 100 % B。溶媒 B: (90 % MeOH、10 % H₂O、0.1 % TFA)。溶媒 A: (10 % MeOH、90 % H₂O、0.1 % TFA)。勾配、開始 % B = 0、最終 % B = 100、勾配時間 4 分間、100 % B で 1 分間保持、流速 4 mL / 分。

30

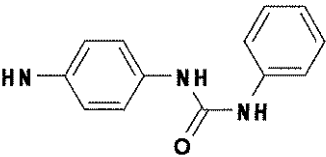
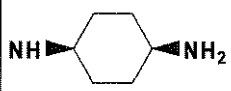
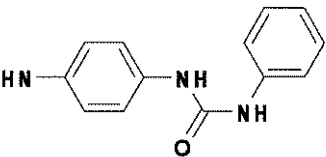
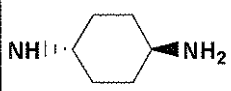
【0189】

式 (Ia) (式中、R₁、R₂、R₃、X および Y は表 9 中に示す基を有する) を有する化合物は、適当な出発物質および記載と実質的に同じ製法を使用して、実施例 XVI (1) と同様な製法に従って、製造した。

40

【表 30】

表 9

実施例	命名	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
XVI(2)	1-(4-((6-((シス-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)-7-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-イル)アミノ)フェニル)-3-フェニルウレア	H	H	Me			471
XVI(3)	1-(4-((6-((トランス-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)-7-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-イル)アミノ)フェニル)-3-フェニルウレア	H	H	Me			471

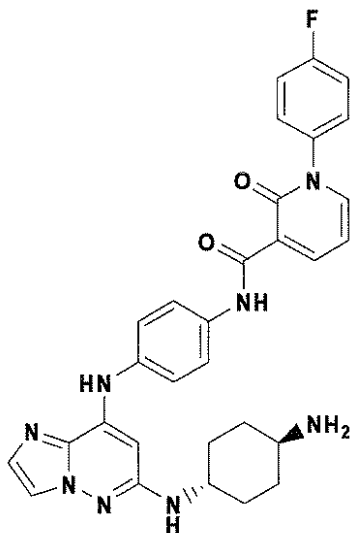
*置換基XおよびYについて、骨格(式I a)上の置換は利用可能な窒素原子上で生じる。

【0190】

実施例XVI(1)

N-(4-((6-((トランス-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-イル)アミノ)-フェニル)-1-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボキサミド

【化53】



(1a) 2ドラムの反応バイアル中に、実施例I(1)の工程1b由来の8-ブromo-6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン 塩酸塩(0.5g、1.9mmol)、4-ニトロアニリン(0.27g、1.9mmol)、THF中の1.0M tert-ブトシカリウム(7.6mL、7.6mmol)、およびDMF(1.4mL)を加えた。N₂下、該反応液を50℃で16時間攪拌し、そして真空下で濃縮した。得られた物質を酢酸エチル中に溶かし、そしてH₂O(2×50mL)、次いでブライン(1×20mL)を用いて洗浄した。該有機層を合わせて、Na₂SO₄を用いて乾燥し、そしてろ過した。溶媒の蒸発後に、粗6-クロロ-N-(4-ニトロフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-アミン(0.42g)を得た。

【0191】

(1 b) 2ドラムの反応バイアルに、1 a由来の6 - クロロ - N - (4 - ニトロフェニル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 8 - アミン (0.42 g、1.4 mmol) およびトランス - 1, 4 - ジアミノシクロヘキサン (1.0 g、8.0 mmol) を加えた。該混合物を160 で8時間融解させた。次いで、該融解物を冷却し、水を用いて希釈し、そしてジクロロメタンを用いて抽出した。該有機層を濃縮して、粗N⁶ - ((トランス) - 4 - アミノシクロヘキシル) - N⁸ - (4 - ニトロフェニル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミンを得て、このものを更に精製することなく使用した。

【0192】

(1 c) 1 b由来の粗N⁶ - ((トランス) - 4 - アミノシクロヘキシル) - N⁸ - (4 - ニトロフェニル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン (0.31 g、0.85 mmol)、およびトリエチルアミン (0.13 mL、0.93 mmol) で満たした100 mL 丸底フラスコに、二炭酸ジ - tert - ブチル (0.3 mL、1.3 mmol) を加えた。該反応液を25 で0.5時間撹拌し、次いで濃縮し、そしてシリカゲル (酢酸エチル/ヘプタン、20分間の勾配：25 ~ 100 % 酢酸エチル) を用いて精製して、白色固体の(トランス) - 4 - (8 - (4 - ニトロフェニルアミノ)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6 - イルアミノ)シクロヘキシルカルバミン酸tert - ブチル (0.090 g) を得た。

【0193】

(1 d) 50 mL 丸底フラスコに、1 c由来の(トランス) - 4 - (8 - (4 - ニトロフェニルアミノ)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6 - イルアミノ)シクロヘキシルカルバミン酸tert - ブチル (0.090 g、0.19 mmol)、クロロホルム (2.0 mL)、メタノール (2.0 mL)、塩化アンモニウム (0.12 g、0.19 mmol)、および亜鉛末 (0.13 g、0.19 mmol) を加えた。該反応液を室温で30分間撹拌した。次いで、該反応液をセライトのプラグを用いてろ過し、そしてジクロロメタンを用いてすすいで、粗(トランス) - 4 - (8 - (4 - アミノフェニルアミノ)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6 - イルアミノ)シクロヘキシルカルバミン酸 (0.1 g) を得た。

【0194】

(1 e) 2ドラムバイアルに、1 d由来の粗(トランス) - 4 - (8 - (4 - アミノフェニルアミノ)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6 - イルアミノ)シクロヘキシルカルバミン酸tert - ブチル (0.064 g、0.15 mmol)、1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸 (以下の工程1 e - 1、1 e - 2中に記載する通り製造) (0.051 g、0.22 mmol)、EDCI (0.043 g、0.22 mmol)、およびHOBt (0.030 g、0.22 mmol)、TEA (0.06 mL、0.45 mmol)、およびCH₃CN (1 mL) を加えた。該反応液を25 で16時間撹拌した。次いで、該溶媒を真空下で除去し、そして該試料をMeOH (4 mL) を用いて希釈した。該溶液をHPLC (20 ~ 100 % メタノール勾配) によって精製し、これにより、TFA塩の(トランス) - 4 - (8 - (4 - (5 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - オキシシクロヘキサ - 1, 3 - ジエンカルボキサミド)フェニルアミノ)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6 - イルアミノ)シクロヘキシルカルバミン酸tert - ブチル (0.025 g) を得た。

【0195】

(1 e - 1) 200 mL 丸底フラスコに、2 - オキソ - 2 H - ピラン - 3 - カルボン酸メチル (5.45 g、35.0 mmol)、4 - フルオロアニリン (3.35 mL、35.0 mmol)、およびDMF (63 mL) を加えた。該反応液を室温で3時間撹拌した。次いで、EDCI (9.4 g、50.0 mmol) およびDMAP (0.3 g、2.0 mmol) を加え、そして該反応液を室温で終夜撹拌した。該反応液を1 N HCl (50 mL) を用いてクエンチし、そして酢酸エチルを加えた。層分離し、そして得られた水層を酢酸エチル (2 x) を用いて抽出した。該有機物を合わせて10 % 塩化リチウム溶液 (2 x) を用いて洗浄し、そしてNa₂SO₄を用いて乾燥した。該固体のろ過および真空下での濃縮後に、該生成物を黄色固体として得た。

10

20

30

40

50

【0196】

(1e-2) 200 mL 丸底フラスコに、5-(4-フルオロフェニル)-6-オキシシクロヘキサ-1,3-ジエンカルボン酸メチル(1.1 g、4.3 mmol)、THF(8 mL)、MeOH(8 mL)、および1 N NaOH溶液(13 mL)を加えた。該反応液を室温で終夜撹拌した。該揮発物の濃縮後に、該塩基性溶液をジエチルエーテル(2×)を用いて抽出した。次いで、該水層を1 N HClを用いてpH 3にまで酸性とし、そして連続してジクロロメタン(2×)を用いて抽出した。該有機物を集め、飽和NaClを用いて洗浄し、そして層分離した。該有機溶液をNa₂SO₄を用いて乾燥し、ろ過し、そして真空下で濃縮した。これにより、生成物、5-(4-フルオロフェニル)-6-オキシシクロヘキサ-1,3-ジエンカルボン酸(0.7 g)を得た。

10

【0197】

(1f) 50 mL 丸底フラスコに、1e由来の(トランス)-4-(8-(4-(5-(4-フルオロフェニル)-6-オキシシクロヘキサ-1,3-ジエンカルボキサミド)フェニルアミノ)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イルアミノ)シクロヘキシルカルバミン酸tert-ブチル(0.025 g、0.04 mmol)、および塩化メチレン中の20%トリフルオロ酢酸(4 mL)を加えた。該反応液を室温で5分間撹拌した。次いで、該反応液を真空下で濃縮し、メタノールを用いて希釈し、そしてHPLC(20~100%メタノール勾配)によって精製して、これにより、TFA塩の標題化合物(0.007 g)を得た。¹H NMR(400 MHz, MeOD) ppm 12.11(1 H, s), 8.68(1 H, dd, J=7.38, 2.29 Hz), 7.87-8.13(2 H, m), 7.71-7.88(3 H, m), 7.41-7.63(2 H, m), 7.33(4 H, t, J=8.65 Hz), 6.65-6.82(1 H, m), 6.43(1 H, s), 3.54-3.88(1 H, m), 2.96-3.17(1 H, m), 2.23(2 H, m), 2.08(2 H, m), 1.44-1.68(2 H, m), 1.17-1.43(2 H, m)。LC/MS, m/e 553(M+1)。HPLC Rt, 2.14分。YMC ODS C18カラム(4.6×50 mm)。0%~100%B。溶媒B:(90% MeOH、10% H₂O、0.1% TFA)。溶媒A:(10% MeOH、90% H₂O、0.1% TFA)。勾配、開始%B=0、最終%B=100、勾配時間 4分間、100%Bで1分間保持、流速 4 mL/分。

20

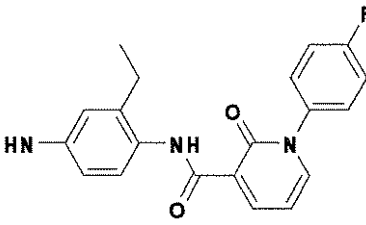

【0198】

式(Ia)(式中、R₁、R₂、R₃、XおよびYは表10中に示す基を有する)を有する化合物は、適当な出発物質および記載と実質的に同じ製法を使用して、実施例XVII I(1)と同様な製法に従って、製造した。

30

【表31】

表10

実施例	命名	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
XVII(2)	N-(4-((6-((トランス-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-イル)アミノ)-2-エチルフェニル)-1-(4-フルオロフェニル)-2-オキシ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボキサミド	H	H	H			581

*置換基XおよびYについて、骨格(式Ia)上の置換は利用可能な窒素原子上で生じる。

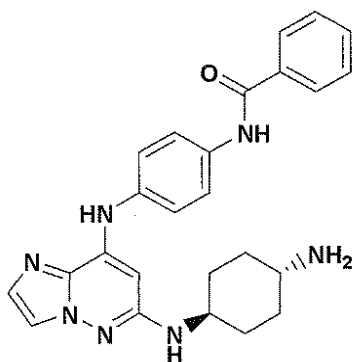
40

【0199】

実施例XVII I(1)

N-(4-((6-((トランス-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-イル)アミノ)フェニル)ベンズアミド

【化 5 4】



10

2ドラム反応バイアル中に、N - 1 - (6 - クロロイミダゾ[1,2 - b]ピリダジン - 8 - イル)ベンゼン - 1,4 - ジアミン (0.050 g、0.19 mmol、実施例XVIの工程1aにおいて製造)、ジクロロメタン (1.0 mL)、およびトリエチルアミン (0.040 mL、0.29 mmol) を加えた。この溶液に、塩化ベンゾイル (0.025 mL、0.21 mmol) を滴下した。該反応液を25℃で30分間攪拌し、次いで真空下で濃縮した。このものに、トランス - 1,4 - ジアミノシクロヘキサン (0.5 g、2.3 mmol) を加えた。該混合物を160℃で24時間融解させた。次いで、該融解物を冷却し、水を用いて希釈し、そしてジクロロメタンを用いて抽出した。次いで、該有機層を真空下で濃縮して、粗生成物 (0.036 g) を得た。次いで、粗物質をプレパラティブHPLCによって精製して、TFA塩の標題化合物 (0.018 g) を得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 7.94 (3 H, m), 7.76 - 7.88 (3 H, m), 7.45 - 7.67 (3 H, m), 7.36 (2 H, d, 8.8 Hz), 6.45 (1 H, s), 3.59 - 3.87 (1 H, m), 3.01 - 3.21 (1 H, m), 2.24 (2 H, m), 2.09 (2 H, m), 1.46 - 1.65 (2 H, m), 1.24 - 1.42 (2 H, m)。LC/MS, m/e 442 (M+1)。HPLC Rt, 1.80分。YMC ODS C18カラム (4.6 × 50 mm)。0% ~ 100% B。溶媒B: (90% MeOH、10% H₂O、0.1% TFA)。溶媒A: (10% MeOH、90% H₂O、0.1% TFA)。勾配、開始% B = 0、最終% B = 100、勾配時間 4分間、100% Bで1分間保持、流速 4 mL / 分。

20

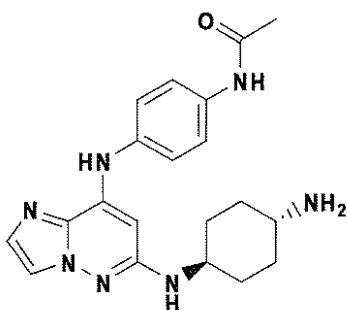
【0200】

30

実施例XIX(1)

N - (4 - ((6 - ((トランス - 4 - アミノシクロヘキシル)アミノ)イミダゾ[1,2 - b]ピリダジン - 8 - イル)アミノ)フェニル)アセトアミド

【化 5 5】



40

2ドラム反応バイアルに、N - 1 - (6 - クロロイミダゾ[1,2 - b]ピリダジン - 8 - イル)ベンゼン - 1,4 - ジアミン (0.050 g、0.19 mmol、実施例XVIの工程1a中に記載する通り製造)、ジクロロメタン (1.0 mL)、およびトリエチルアミン (0.040 mL、0.29 mmol) を加えた。この溶液に、無水酢酸 (0.022 mL、0.23 mmol) を滴下した。該反応液を25℃で30分間攪拌し、次いで真空下で濃縮した。このものに、トランス - 1,4 - ジアミノシクロヘキサン (0.5 g、2.3 mmol) を加えた。該混合物を160℃で24時間融解させた。次いで、該融解物を

50

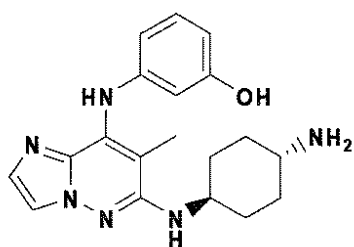
を冷却し、水を用いて希釈し、そしてジクロロメタンを用いて希釈した。次いで、該有機層を真空下で濃縮して、粗生成物(0.030 g)を得た。次いで、該粗物質をプレパラティブHPLCによって精製した。これにより、TFA塩の標題化合物(0.008 g)を得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 7.95 (1 H, d, J=2.03 Hz), 7.86 (1 H, d, J=2.03 Hz), 7.65 (2 H, d, J=8.65 Hz), 7.29 (2 H, d, J=9.16 Hz), 6.40 (1 H, s), 3.60 - 3.81 (1 H, m), 3.02 - 3.24 (1 H, m), 2.17 - 2.30 (2 H, m), 2.13 (3 H, s), 2.04 - 2.12 (2 H, m), 1.43 - 1.64 (2 H, m), 1.24 - 1.42 (2 H, m)。LC/MS, m/e 380 (M+1)。HPLC Rt, 1.62分。YMC ODS C18カラム(4.6 × 50 mm)。0% ~ 100% B。溶媒B: (90% MeOH、10% H₂O、0.1% TFA)。溶媒A: (10% MeOH、90% H₂O、0.1% TFA)。勾配、開始%B = 0、最終%B = 100、勾配時間 4分間、100% Bで1分間保持、流速 4 mL/分。

【0201】

実施例XX(1)

3 - ((6 - ((トランス - 4 - アミノシクロヘキシル)アミノ) - 7 - メチルイミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 8 - イル)アミノ)フェノール

【化56】



(1a) マイクロ波バイアル中に、8 - ブロモ - 6 - クロロ - 7 - メチルイミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン(0.070 g、0.24 mmol、実施例IIIの工程1c中に記載する通り製造)、NMP(1.4 mL)、K₂CO₃(0.17 g、1.2 mmol)、および3 - (ベンジルオキシ)アニリン(0.050 g、0.24 mmol)を加えた。該反応液をマイクロ波によって225 °Cで15分間加熱した。冷却後に、該溶液をMeOH(2 mL)を用いて希釈し、そしてプレパラティブHPLCによって精製した。これにより、3 - (6 - クロロ - 7 - メチルイミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 8 - イルアミノ)フェノール(0.011 g)(m/z = 275)を得た(注意: 該ベンジルーエーテルは該反応の間に切断された)。

【0202】

(1b) 2ドラム反応バイアル中に、1a由来の3 - (6 - クロロ - 7 - メチルイミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 8 - イルアミノ)フェノール(0.011 g、0.028 mmol)、およびトランス - 1, 4 - ジアミノシクロヘキサン(1.0 g、8.0 mmol)を加えた。該混合物を160 °Cで24時間融解させた。次いで、該融解物を冷却し、水およびMeOHを用いて希釈し、次いでプレパラティブHPLCによって精製して、TFA塩の標題化合物(0.005 g)を得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 8.01 (1 H, s), 7.73 (1 H, s), 7.11 (1 H, t, J=8.14 Hz), 6.48 (1 H, d, J=7.63 Hz), 6.28 (1 H, s), 3.88 - 4.10 (1 H, m), 3.05 - 3.27 (1 H, m), 2.24 - 2.37 (2 H, m, J=8.65 Hz), 2.11 - 2.23 (5 H, m), 1.45 - 1.70 (4 H, m)。LC/MS, m/e 353 (M+1)。HPLC Rt, 1.20分。YMC ODS C18カラム(4.6 × 50 mm)。0% ~ 100% B。溶媒B: (90% MeOH、10% H₂O、0.1% TFA)。溶媒A: (10% MeOH、90% H₂O、0.1% TFA)。勾配、開始%B = 0、最終%B = 100、勾配時間 4分間、100% Bで1分間保持、流速 4 mL/分。

【0203】

実施例XXI(1)

N - (4 - ((6 - クロロイミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 8 - イル)アミノ)フェニル) -

Fc1ccc(NC(=O)c2ccc(NC(=O)c3cc(Cl)c4nc5ccncc34)c5)cc1

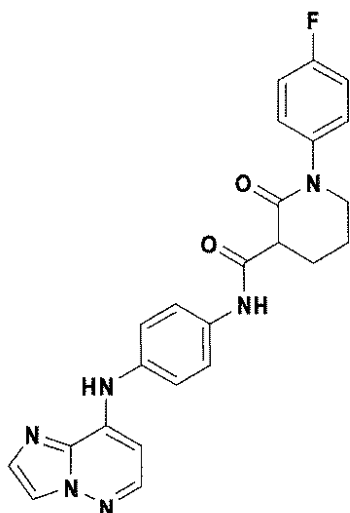
10

20

30

1 - (4 - フルオロフェニル) - N - (4 - (イミダゾ[1,2 - b]ピリダジン - 8 - イルアミノ)フェニル) - 2 - オキソ - 3 - ピペリジんカルボキサミド

【化 5 8】



10

500 mL PARR ボトル内の実施例 X X I 由来の N - (4 - (6 - クロロイミダゾ[1 , 2 - b]ピリダジン - 8 - イルアミノ)フェニル) - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - オキソシクロヘキサ - 1 , 3 - ジエンカルボキサミド T F A 塩 (0 . 0 1 3 g , 0 . 0 2 7 m m o l) および E t O H (4 m L) の懸濁液に、 1 0 % P d / C (2 0 m g) および トリエチルアミン (2 滴) を加えた。次いで、該 P A R R ボトルを H ₂ (5 5 p s i) で 満たし、そして室温で 1 2 時間振とうした。次いで、該反応混合物をろ過し、そして該 液を真空下で濃縮した。該残渣をプレパラティブ H P L C によって精製して、 T F A 塩の 標題化合物 (0 . 0 0 8 g) を得た。 L C / M S , m / e 4 4 5 (M + 1) 。 H P L C R t , 1 . 8 1 分。 Y M C O D S C 1 8 カラム (4 . 6 × 5 0 m m) 。 0 % ~ 1 0 0 % B 。 溶媒 B : (9 0 % M e O H , 1 0 % H ₂ O , 0 . 1 % T F A) 。 溶媒 A : (1 0 % M e O H , 9 0 % H ₂ O , 0 . 1 % T F A) 。 勾配、開始 % B = 0 、最終 % B = 1 0 0 、勾配時間 4 分間、 1 0 0 % B で 1 分間保持、流速 4 m L / 分。

20

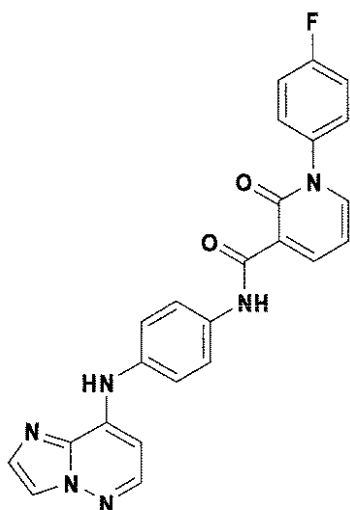
【 0 2 0 5 】

実施例 X X I I (1)

1 - (4 - フルオロフェニル) - N - (4 - (イミダゾ[1 , 2 - b]ピリダジン - 8 - イルアミノ)フェニル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジンカルボキサミド

30

【化 5 9】



40

(1 a) N ¹ - (6 - クロロイミダゾ[1 , 2 - b]ピリダジン - 8 - イル)ベンゼン - 1 , 4 - ジアミン (0 . 5 g , 1 . 9 m m o l , 実施例 X V I の工程 1 a 中に記載する通り製造) およびテトラヒドロフラン (1 0 m L) で満たした 1 0 0 m L 丸底フラスコに、二炭酸ジ - t e r t - ブチル (0 . 4 4 g , 1 . 9 m m o l) を加えた。該反応液を 5 0 で 5

50

時間撹拌し、次いで濃縮し、そしてシリカゲル（酢酸エチル／ヘプタン、20分間の勾配：5～50%酢酸エチル）によって精製して、白色固体の4-(6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-イルアミノ)フェニルカルバミン酸tert-ブチル(0.050g)を得た。

【0206】

(1b) 500 mL PARRボトル内の1a由来の4-(6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-イルアミノ)フェニルカルバミン酸tert-ブチル(0.1g、0.28 mmol)およびEtOH(4 mL)の混合物に、10% Pd/C(0.02g)およびトリエチルアミン(2滴)を加えた。次いで、該PARRボトルをH₂(55 psi)で満たし、そして室温で12時間振とうした。次いで、該反応混合物をろ過し、そして該ろ液を真空下で濃縮して、粗4-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-イルアミノ)フェニルカルバミン酸tert-ブチル(0.085g)を得た。

【0207】

(1c) 2ドラムバイアル中に、1b由来の4-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-イルアミノ)フェニルカルバミン酸tert-ブチル(0.085g、0.26 mmol)および1,4-ジオキサン中の4.0 M HCl(5.0 mL)を加えた。該反応液を25℃で2時間撹拌し、濃縮した。N¹-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-イル)ベンゼン-1,4-ジアミンをジ-HCl塩として得た(0.085g)。該生成物を更に精製することなく使用した。

【0208】

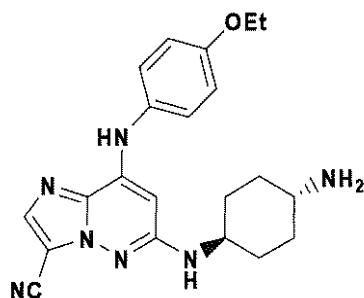
(1d) 2ドラムバイアルに、1c由来のN¹-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-イル)ベンゼン-1,4-ジアミンジ-HCl塩(0.080g、0.3 mmol)、1-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸(0.13g、0.57 mmol)、EDCI(0.11g、0.57 mmol)、HOBT(0.077g、0.57 mmol)、TEA(0.16 mL、1.1 mmol)、およびCH₃CN(4 mL)を加えた。該反応液を約25℃で12時間撹拌した。次いで、該溶媒を真空下で除去し、そして該試料をMeOH(4 mL)を用いて希釈した。該溶液をHPLC(20～100%メタノール勾配)によって精製して、これにより、TFA塩の標題化合物(0.015g)を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-D₆) ppm 11.96(1 H, s), 9.47(1 H, s), 8.59(1 H, dd, J=7.38, 2.29 Hz), 7.99-8.27(3 H, m), 7.67-7.85(3 H, m), 7.55-7.67(2 H, m, J=9.16, 5.09 Hz), 7.33-7.49(3 H, m), 6.66-6.82(1 H, m), 6.55(1 H, d, J=6.10 Hz)。LC/MS, m/e 441(M+1)。HPLC Rt, 2.64分。YMC ODS C18カラム(4.6×50 mm)。0%～100%B。溶媒B:(90% MeOH、10% H₂O、0.1% TFA)。溶媒A:(10% MeOH、90% H₂O、0.1% TFA)。勾配、開始%B=0、最終%B=100、勾配時間 4分間、100%Bで1分間保持、流速 4 mL/分。

【0209】

実施例XXIV(1)

6-((トランス-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)-8-((4-(エチルオキシ)フェニル)アミノ)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボニトリル

【化60】



10

20

30

40

50

(1 a) 200 mL 丸底フラスコに、実施例 I (1) の工程 1 b 由来の 8 - ブロモ - 6 - クロロイミダゾ[1,2 - b]ピリダジン 塩酸塩 (3.0 g、11.2 mmol)、クロロホルム (55 mL)、および NBS (3.0 g、16.8 mmol) を加えた。該反応液を 80 で 1 時間加熱し、室温まで冷却し、そして揮発物を減圧下で除去した。酢酸エチルを加え、そして該混合物を Na_2CO_3 (2 × 100 mL)、 H_2O (2 × 100 mL)、次いでブライン (1 × 25 mL) を用いて洗浄した。該有機層を合わせて、そして Na_2SO_4 を用いて乾燥し、次いで濃縮した。これにより、3,8 - ジブロモ - 6 - クロロイミダゾ[1,2 - b]ピリダジン (1.8 g) を得た。

【0210】

(1 b) p - フェネチジン (0.38 mL、2.9 mmol) およびトリエチルアミン (0.8 mL、5.8 mmol) を、EtOH (10 mL) 中の 1 a 由来の 3,8 - ジブロモ - 6 - クロロイミダゾ[1,2 - b]ピリダジン (0.83 g、2.67 mmol) の混合物に加えた。該混合物を 80 まで加熱し、そして 16 時間撹拌した。次いで、該溶液を真空下で濃縮して、粗 3 - ブロモ - 6 - クロロ - N - (4 - エトキシフェニル)イミダゾ[1,2 - b]ピリダジン - 8 - アミンを得た。

【0211】

(1 c) 5 mL マイクロ波バイアル中に、1 b 由来の 3 - ブロモ - 6 - クロロ - N - (4 - エトキシフェニル)イミダゾ[1,2 - b]ピリダジン - 8 - アミン (0.3 g、0.8 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.18 g、0.16 mmol)、 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (0.47 g、4.0 mmol)、および DMF (3 mL) を加えた。該反応液をマイクロ波によって 200 で 25 分間加熱した。冷却後、該反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈し、そしてセライトのプラグを通してろ過した。該溶媒を真空下で除去し、そして該得られた物質をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル / ヘプタン、25 分間勾配：5 ~ 50 % 酢酸エチル) によって精製して、6 - クロロ - 8 - (4 - エトキシフェニルアミノ)イミダゾ[1,2 - b]ピリダジン - 3 - カルボニトリル (0.11 g) を得た。

【0212】



(1 d) 2 ドラム反応バイアル中に、1 c 由来の 6 - クロロ - 8 - (4 - エトキシフェニルアミノ)イミダゾ[1,2 - b]ピリダジン - 3 - カルボニトリル (0.055 g、0.017 mmol) およびトランス - 1,4 - ジアミノシクロヘキサン (1.0 g、8.0 mmol) を加えた。該混合物を 160 で 1.5 時間融解させた。次いで、該融解物を冷却し、水を用いて希釈し、そしてジクロロメタンを用いて抽出した。該有機層を濃縮し、次いで MeOH を用いて希釈し、次いでプレパラティブ HPLC によって精製して、TFA 塩の標題化合物 (0.039 g) を得た。 ^1H NMR (500 MHz, 溶媒) ppm 7.91 (1 H, s), 7.23 (2 H, d, $J=8.80$ Hz), 6.96 (2 H, d, $J=8.80$ Hz), 5.96 (1 H, s), 4.04 (4 H, q, $J=6.78$ Hz), 3.61 - 3.80 (1 H, m), 2.99 - 3.19 (1 H, m), 2.16 - 2.35 (2 H, m, $J=11.55$ Hz), 2.01 - 2.16 (2 H, m, $J=12.65$ Hz), 1.47 - 1.65 (2 H, m), 1.39 (3 H, t, $J=7.15$ Hz), 1.24 - 1.36 (2 H, m)。LC/MS, m/e 392 ($M+1$)。HPLC Rt, 2.69 分。YMC ODS C18 カラム (4.6 × 50 mm)。0 % ~ 100 % B。溶媒 B : (90 % MeOH、10 % H_2O 、0.1 % TFA)。溶媒 A : (10 % MeOH、90 % H_2O 、0.1 % TFA)。勾配、開始 % B = 0、最終 % B = 100、勾配時間 4 分間、100 % B で 1 分間保持、流速 4 mL / 分。

【0213】

式 (Ia) (式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、X および Y は表 11 中に示す基を有する) を有する化合物は、適当な出発物質および記載と実質的に同じ製法を使用して、実施例 XXIV (1) と同様な製法に従って、製造した。

【表 3 2】

表 1 1

実施例	命名	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
XXIV(2)	6-((トランス-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)-8-(フェニルアミノ)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリダジン-3-カルボニトリル	H	CN	H	NH- 	NH- 	348

*置換基XおよびYについて、骨格(式I a)上の置換は利用可能な窒素原子上で生じる。

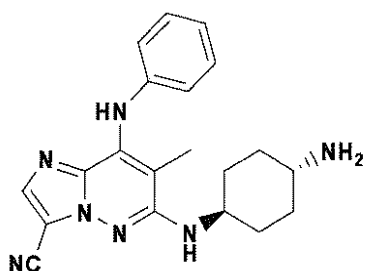
10

【0214】

実施例XXV(1)

6-((4-トランス-アミノシクロヘキシル)アミノ)-7-メチル-8-(フェニルアミノ)イミダゾ[1,2-*b*]ピリダジン-3-カルボニトリル

【化61】



20

(1a) 200 mL 丸底フラスコ中に、実施例IIIの工程1c由来の8-ブromo-6-クロロ-7-メチルイミダゾ[1,2-*b*]ピリダジン 塩酸塩(0.52 g、1.8 mmol)、クロロホルム(10 mL)、およびNBS(0.5 g、2.7 mmol)を加えた。該反応液を80℃で1時間加熱し、室温まで冷却し、そして該揮発物を減圧下で除去した。酢酸エチルを加え、そして該混合物をNa₂CO₃(2×100 mL)、H₂O(2×100 mL)、次いでブライン(1×25 mL)を用いて洗浄した。該有機層を合わせて、Na₂SO₄を用いて乾燥し、濃縮した。これにより、粗生成物(1.8 g)を得て、このものを次いで、シリカゲル上にロードし、そしてカラムクロマトグラフィー(移動相として30%酢酸エチルを使用)によって精製した。これにより、純粋な3,8-ジブromo-6-クロロ-7-メチルイミダゾ[1,2-*b*]ピリダジン(0.14 g)を得た。

30

【0215】

(1b) 2ドラム反応バイアル中に、1a由来の3,8-ジブromo-6-クロロ-7-メチルイミダゾ[1,2-*b*]ピリダジン(0.14 g、0.43 mmol)、THF中の1.0 M カリウムtert-ブトキシド(1.0 mL)、およびTHF(1.4 mL)を加えた。N₂下で、該反応液を室温で1時間攪拌し、そして真空下で濃縮した。得られた物質を酢酸エチル中に溶かし、そしてH₂O(2×50 mL)、次いでブライン(1×20 mL)を用いて洗浄した。該有機層を合わせて、Na₂SO₄を用いて乾燥し、そしてろ過した。溶媒の蒸発後に、粗生成物(0.14 g)を得た。更なる精製を、シリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘプタン、25分間勾配:5~50%酢酸エチル)によって行なうと、3-ブromo-6-クロロ-7-メチル-N-フェニルイミダゾ[1,2-*b*]ピリダジン-8-アミン(0.053 g)を得た。

40

【0216】

(1c) 5 mL マイクロ波バイアル中に、1a由来の3-ブromo-6-クロロ-7-メチル-N-フェニルイミダゾ[1,2-*b*]ピリダジン-8-アミン(0.053 g、0.16 mmol)、Pd(PPh₃)₄(0.036 g、0.032 mmol)、Zn(CN)₂(0.088 g、0.78 mmol)、およびDMF(3 mL)を加えた。該反応液をマイクロ波によって180℃で30分間加熱した。冷却後に、該反応混合物を酢酸エチルを

50

用いて希釈し、そしてセライトのプラグを通してろ過した。該溶媒を真空下で除去し、そして得られた物質をプレパラティブHPLCによって精製して、3-ブロモ-6-クロロ-7-メチル-N-フェニルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-アミン(0.013g)を得た。

【0217】

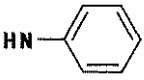
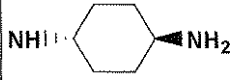
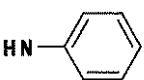

(1d) 2ドラム反応バイアル中に、1b由来の3-ブロモ-6-クロロ-7-メチル-N-フェニルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-アミン(0.013g、0.045mmol)およびトランス-1,4-ジアミノシクロヘキサン(1.0g、8.0mmol)を加えた。該混合物を160℃で45分間融解させた。次いで、該融解物を冷却し、水を用いて希釈し、そしてジクロメタンを用いて抽出した。該有機層を濃縮し、次いでMeOHを用いて希釈し、次いでプレパラティブHPLCによって精製して、TFA塩の標題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 7.99 (1 H, s), 7.19 - 7.33 (2 H, m), 6.97 (1 H, t, J=7.38 Hz), 6.87 (2 H, d, J=7.63 Hz), 3.88 - 4.02 (1 H, m), 3.07 - 3.25 (1 H, m), 2.25 - 2.40 (2 H, m, J=12.21 Hz), 2.07 - 2.22 (2 H, m, J=12.21 Hz), 1.94 (3 H, s), 1.41 - 1.72 (4 H, m)。LC/MS, m/e 362 (M+1)。HPLC Rt, 2.58分。YMC ODS C18カラム(4.6×50mm)。0%~100%B。溶媒B:(90% MeOH、10% H₂O、0.1% TFA)。溶媒A:(10% MeOH、90% H₂O、0.1% TFA)。勾配、開始%B=0、最終%B=100、勾配時間 4分間、100%Bで1分間保持、流速 4mL/分。

【0218】

式(Ia)(式中、R₁、R₂、R₃、XおよびYは表12中に示す基を有する)を有する化合物は、適当な出発物質および記載と実質的に同じ製法を使用して、実施例XXV(1)と同様な製法に従って、製造した。

【表33】

表12

実施例	命名	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
XXV(2)	6-((トランス-4-アミノシクロヘキシルアミノ)-7-エチル-8-(フェニルアミノ)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボニトリル	H	CN	Et			376
XXV(3)	6-((トランス-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)-8-アニリノ-7-イソプロピルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボニトリル	H	CN	i-Pr			390

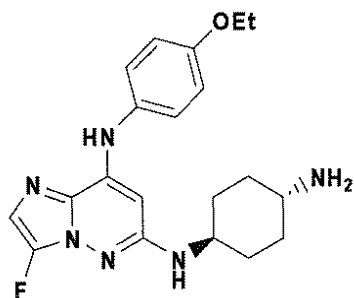
*置換基XおよびYについて、骨格(式Ia)上の置換は利用可能な窒素原子上で生じる。

【0219】

実施例XXVI(1)

N⁶-(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-N⁸-(4-(エチルオキシ)フェニル)-3-フルオロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6,8-ジアミン

【化 6 2】



10

(1a) 20 mL 反応バイアル中に、実施例 I (1) の工程 1b 由来の 8 - ブロモ - 6 - クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン 塩酸塩 (0.33 g、1.4 mmol)、CH₃CN (7.0 mL)、およびセレクトフロル(selectflor) (0.5 g、1.4 mmol) を加えた。該反応液を 50 °C で 6 時間攪拌し、次いで乾固するまで濃縮した。精製は、シリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘプタン、25 分間勾配: 5 ~ 50 % 酢酸エチル) によって行なって、8 - ブロモ - 6 - クロロ - 3 - フルオロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン (0.085 g) を得た。

【0220】

(1b) p - フェネチジン (0.044 mL、0.34 mmol) およびトリエチルアミン (0.1 mL、0.75 mmol) を、EtOH (1.7 mL) 中の 1a 由来の 8 - ブロモ - 6 - クロロ - 3 - フルオロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン (0.085 g、0.34 mmol) の混合物に加えた。該混合物を 80 °C まで加熱し、そして 16 時間攪拌した。次いで、該溶液を真空下で濃縮して、粗 6 - クロロ - N - (4 - エトキシフェニル) - 3 - フルオロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン - 8 - アミンを得た。

20

【0221】

(1c) 2 ドラム反応バイアル中に、1b 由来の 6 - クロロ - N - (4 - エトキシフェニル) - 3 - フルオロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン - 8 - アミン (0.080 g、0.26 mmol)、およびトランス - 1,4 - ジアミノシクロヘキサン (1.0 g、8.0 mmol) を加えた。該混合物を 160 °C で 5 時間融解させた。次いで、該融解物を冷却し、水を用いて希釈し、そしてジクロロメタンを用いて抽出した。該有機層を濃縮し、次いで MeOH を用いて希釈し、次いでプレパラティブ HPLC によって精製して、TFA 塩の標題化合物を得た。¹H NMR (500 MHz, 溶媒) ppm 7.32 (1 H, d, J=6.05 Hz), 7.24 (2 H, d, J=8.80 Hz), 6.98 (2 H, d, J=8.80 Hz), 5.99 (1 H, s), 4.05 (2 H, q, J=7.15 Hz), 3.66 - 3.79 (1 H, m), 3.04 - 3.18 (1 H, m), 2.16 - 2.28 (2 H, m, J=11.5 Hz), 1.99 - 2.12 (2 H, m, J=12.10 Hz), 1.46 - 1.62 (2 H, m), 1.39 (3 H, t, J=6.87 Hz), 1.25 - 1.36 (2 H, m)。LC/MS, m/e 385 (M+1)。HPLC Rt, 2.25 分。YMC ODS C18 カラム (4.6 x 50 mm)。0% ~ 100% B。溶媒 B: (90% MeOH、10% H₂O、0.1% TFA)。溶媒 A: (10% MeOH、90% H₂O、0.1% TFA)。勾配、開始 % B = 0、最終 % B = 100、勾配時間 4 分間、100% B で 1 分間保持、流速 4 mL/分。

30

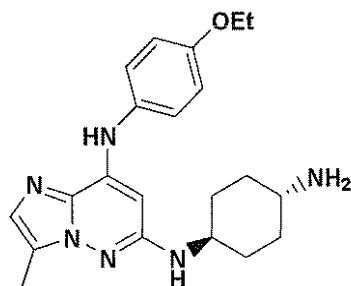
40

【0222】

実施例 XXV II (1)

N⁶ - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N⁸ - (4 - (エチルオキシ)フェニル) - 3 - メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン - 6,8 - ジアミン

【化 6 3】



(1a) 実施例 I (1) の工程 1b 由来の粗 4 - ブロモ - 6 - クロロ - 2,3 - ジヒドロピ
リダジン - 3 - アミン (0.5 g、2.3 mmol)、2 - クロロ - 1,1 - ジメトキシ
プロパン (1.6 mL)、EtOH (5 mL)、および H₂O (2 mL) の混合物に、酢
酸中の 35% HBr (4 滴) を加えた。該反応液を 100 で 16 時間撹拌した。次いで
、該反応液を乾固するまで濃縮し、そしてジエチルエーテルからトリチュレートした。ろ
過後に、8 - ブロモ - 6 - クロロ - 3 - メチルイミダゾ[1,2 - b]ピリダジンおよび 6,
8 - ジクロロ - 3 - メチルイミダゾ[1,2 - b]ピリダジンの混合物を HCl 塩として得
た。

10

【0223】

(1b) p - フェネチジン (0.068 g、0.5 mmol) およびトリエチルアミ (0
.15 mL、1.1 mmol) を、EtOH (10 mL) 中の 8 - ブロモ - 6 - クロロ -
3 - メチルイミダゾ[1,2 - b]ピリダジンおよび 6,8 - ジクロロ - 3 - メチルイミダゾ
[1,2 - b]ピリダジン (0.011 g、0.5 mmol) (共に 1a 由来) の混合物に
加えた。該混合物を 90 まで加熱し、そしてこれを 30 時間撹拌した。次いで、該溶液
を真空下で濃縮して、粗 6 - クロロ - N - (4 - エトキシフェニル) - 3 - メチルイミダゾ
[1,2 - b]ピリダジン - 8 - アミンを得た。

20

【0224】

(1c) 2 ドラム反応バイアル中に、1b 由来の粗 6 - クロロ - N - (4 - エトキシフェ
ニル) - 3 - メチルイミダゾ[1,2 - b]ピリダジン - 8 - アミン (0.15 g、0.5 m
mol) およびトランス - 1,4 - ジアミノシクロヘキサン (1.0 g、8.0 mmol
) を加えた。該混合物を 160 で 48 時間融解させた。次いで、該融解物を冷却し、水
を用いて希釈し、そしてジクロロメタンを用いて抽出した。該有機層を濃縮し、次いで M
eOH を用いて希釈し、次いでプレパラティブ HPLC によって精製して、TFA 塩の標
題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 7.62 (1 H, s), 7.25 (2 H, d, J=9.1
6 Hz), 6.99 (2 H, d, J=9.16 Hz), 6.21 (1 H, s), 4.05 (2 H, q, J=7.12 Hz), 3.64 -
3.89 (1 H, m), 3.00 - 3.22 (1 H, m), 2.48 (3 H, s), 2.17 - 2.38 (2 H, m, J=11.1
9 Hz), 1.99 - 2.18 (2 H, m, J=12.21 Hz), 1.45 - 1.71 (2 H, m), 1.22 - 1.46 (5 H,
m)。LC/MS, m/e 381 (M+1)。HPLC Rt, 1.91 分。YMC ODS C18 カラム (4.6 x 50 mm)。0% ~ 100% B。溶媒 B: (90% MeOH
、10% H₂O、0.1% TFA)。溶媒 A: (10% MeOH、90% H₂O、0.1% TFA)。勾配、開始 % B = 0、最終 % B = 100、勾配時間 4 分間、100%
B で 1 分間保持、流速 4 mL/分。

30

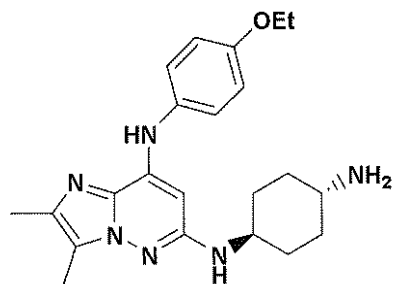
40

【0225】

実施例 XXVII I (1)

N⁶ - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - N⁸ - (4 - (エチルオキシ)フェニル) -
2,3 - ジメチルイミダゾ[1,2 - b]ピリダジン - 6,8 - ジアミン

【化 6 4】



(1a) 実施例 I (1) の工程 1a 由来の 4 - ブロモ - 6 - クロロ - 2,3 - ジヒドロピリ
ダジン - 3 - アミン (0.1 g、0.48 mmol)、3 - クロロブタン - 2 - オン (0
.42 g、3.3 mmol)、および EtOH (1 mL) の混合物を、90 で 48 時間
撹拌した。次いで、該反応液を乾固するまで濃縮し、そしてジエチルエーテルからトリチ
ュレートした。ろ過後に、油状物を得た。該油状固体を含有するフリットをメタノールを
用いてすすぎ、そして該物質を 8 - ブロモ - 6 - クロロ - 2,3 - ジメチルイミダゾ[1,
2 - b]ピリダジンおよび 6,8 - ジクロロ - 2,3 - ジメチルイミダゾ[1,2 - b]ピリダ
ジン (HCl 塩) の混合物として集めた。

【0226】

(1b) p - フェネチジン (0.04 g、0.29 mmol) および炭酸カリウム (0.
12 g、0.87 mmol) を、EtOH (1.0 mL) 中の 8 - ブロモ - 6 - クロロ -
2,3 - ジメチルイミダゾ[1,2 - b]ピリダジンおよび 6,8 - ジクロロ - 2,3 - ジメチ
ルイミダゾ[1,2 - b]ピリダジン (HCl 塩) (共に 1a 由来) (0.063 g、0.
29 mmol) の混合物に加えた。該混合物を 90 まで加熱し、そして 48 時間撹拌し
た。次いで、該溶液を真空下で濃縮して、そしてプレパラティブ HPLC (20 ~ 100
% メタノール / 水の勾配) によって精製した。これにより、6 - クロロ - N - (4 - エト
キシフェニル) - 3 - メチルイミダゾ[1,2 - b]ピリダジン - 8 - アミン (0.013 g
) を得た。

【0227】

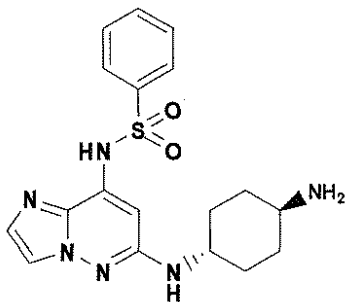
(1c) 2 ドラム反応バイアル中に、1b 由来の粗 6 - クロロ - N - (4 - エトキシフェ
ニル) - 2,3 - ジメチルイミダゾ[1,2 - b]ピリダジン - 8 - アミン (0.013 g、
0.04 mmol) およびトランス - 1,4 - ジアミノシクロヘキサン (1.0 g、8.
0 mmol) を加えた。該混合物を 160 で 4 日間融解させた。次いで、該融解物を冷
却し、水を用いて希釈し、そしてジクロロメタンを用いて抽出した。該有機層を濃縮し、
次いで MeOH を用いて希釈し、次いでプレパラティブ HPLC によって精製した。これ
により、TFA 塩の標題化合物 (0.005 g) を得た。¹H NMR (500 MHz, MeOD) pp
m 7.24 (2 H, d, J=8.25 Hz), 7.00 (2 H, d, J=8.80 Hz), 6.17 (1 H, s), 4.05 (2 H,
q, J=6.96 Hz), 3.62 - 3.83 (1 H, m), 3.02 - 3.21 (1 H, m), 2.47 (3 H, s), 2.42 (3
H, s), 2.18 - 2.29 (2 H, m, J=11.55 Hz), 2.03 - 2.14 (2 H, m, J=12.65 Hz), 1.4
5 - 1.62 (2 H, m), 1.39 (3 H, t, J=6.87 Hz), 1.26 - 1.36 (2 H, m)。LC / MS,
m / e 395 (M + 1)。HPLC Rt, 2.49 分。YMC ODS C18 カラム (4.6 x 50 mm)。0% ~ 100% B。溶媒 B: (90% MeOH、10% H₂O、
0.1% TFA)。溶媒 A: (10% MeOH、90% H₂O、0.1% TFA)。勾配、開始 % B = 0、最終 % B = 100、勾配時間 4 分間、100% B で 1 分間保持、
流速 4 mL / 分。

【0228】

実施例 XXIX (1)

N - (6 - ((トランス - 4 - アミノシクロヘキシル)アミノ)イミダゾ[1,2 - b]ピリダ
ジン - 8 - イル)ベンゼンスルホンアミド

【化 6 5】



(1a) 16 × 100 mm チューブに、ベンゼンスルホンアミド (58 mg、0.37 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (2 mg、0.0022 mmol)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン (4 mg、0.0077 mmol)、および炭酸セシウム (240 mg、1.25 mmol) を加えた。該チューブを排気し、そして窒素で充填し直した。次いで、実施例 I (1) の工程 1b の 8-プロモ-6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン、および 1,4-ジオキサン (1.0 mL) を加えた。該混合物を 100 で 16 時間加熱した。次いで、該溶液をジクロロメタンを用いて希釈し、ろ過し、そして真空下で濃縮して、粗 N-(6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-イル)ベンゼンスルホンアミド (100 mg、73%) を得た。

【0229】

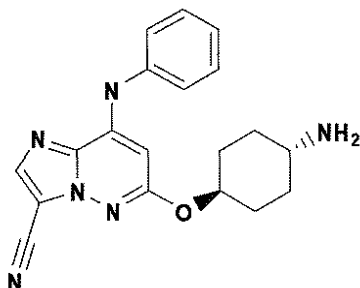
(1b) 1a 由来の N-(6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-イル)ベンゼンスルホンアミド (100 mg、0.325 mmol) に、トランス-1,4-ジアミノシクロヘキサン (1000 mg、8.77 mmol) を加えた。該混合物を 165 で 3 日間融解させた。次いで、該融解物を冷却し、水を加え、続いてジクロロメタンを用いて抽出した。次いで、該有機層を真空下で濃縮し、そしてプレパラティブ HPLC によって精製した。これにより、ジ-TFA 塩の標題化合物 (4.5 mg、2%) を得た。¹H NMR (500 MHz, MeOH-D₃) ppm 7.97 (2 H, d, J=5 Hz), 7.85 (1 H, s), 7.71 (1 H, s), 7.63 (1 H, m), 7.56 (2 H, m), 6.63 (1H, s), 3.64 (1 H, m), 3.12 (1 H, m), 2.23-2.04 (4 H, m), 1.51 (2 H, m), 1.34 (2 H, m)。LC/MS, m/e 387 (M+1)。HPLC, 1.600 分。ウォーターズサンファイア (Waters Sunfire) C18 カラム (4.6 × 50)。0% ~ 100% B。溶媒 B: (90% MeOH、10% H₂O、0.1% TFA)。溶媒 A: (10% MeOH、90% H₂O、0.1% TFA)。

【0230】

実施例 XXXI (1)

6-((トランス-4-アミノシクロヘキシル)オキシ)-8-アニリノイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボニトリル

【化 6 6】



(1a) N-(4-メトキシベンジル)アニリン (215 mg、1 mmol) を乾燥 DMF (4 mL) 中に溶解し、窒素雰囲気下に置き、そして氷浴中で 0 まで冷却した。カリウム t-ブトキシド (1 mL、1 mmol、1 M THF 溶液) を加え、そして該混合物を 0 で 10 分間、および室温で 30 分間撹拌した。得られた混合物を 0 まで冷却した。実

施例 X X I V の工程 1 a 由来の固体の 3, 8 - ジブromo - 6 - クロロイミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン (310 mg、1 mmol) を加えた。該混合物を 0 で 30 分間、および室温で終夜撹拌した。該混合物を酢酸エチル (100 mL) を用いて希釈し、10% LiCl、水およびブラインを用いて連続して洗浄し、そして無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。該溶媒を真空下で除去し、そして得られた物質をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘプタン、25 分間勾配: 5 ~ 50% 酢酸エチル) によって精製して、3 - ブromo - 6 - クロロ - N - (4 - メトキシベンジル) - N - フェニルイミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 8 - アミン (0.27 g) を得た。

【0231】

(1b) マイクロ波バイアルを、工程 1a 由来の 3 - ブromo - 6 - クロロ - N - (4 - メトキシベンジル) - N - フェニルイミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 8 - アミン (220 mg、0.49 mmol)、シアン化亜鉛 (34.8 mmol、0.3 mmol)、トリス (ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (22.7 mg、0.025 mmol)、1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン (19.8 mg、0.036 mmol)、および DMF (2 mL) で満たした。得られた混合物をマイクロ波中、150 で 15 分間加熱した。該溶液を冷却し、酢酸エチルを用いて希釈し、飽和 LiCl 溶液を用いて洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥し、そして真空下で濃縮した。該得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (5% 酢酸エチル/ヘプタン) によって精製して、6 - クロロ - 3 - シアノ - N - (4 - メトキシベンジル) - N - フェニルイミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 8 - アミン (91 mg) を得た。

【0232】

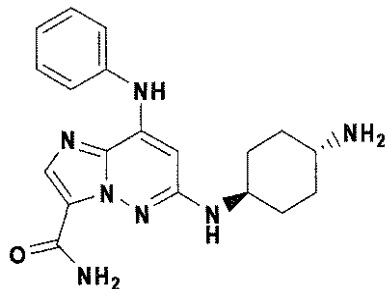
(1c) 1b 由来の 6 - クロロ - 3 - シアノ - N - (4 - メトキシベンジル) - N - フェニルイミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 8 - アミン (20 mg、0.05 mmol)、(トランス) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシルカルバミン酸 tert - ブチル (22 mg、0.1 mmol)、酢酸パラジウム(II) (1.1 mg、0.005 mmol)、1, 2, 3, 4, 5 - ペンタフェニル - 1' - (ジ - tert - ブチルホスフィノ)フェロセン (7.5 g、0.01 mmol)、および炭酸セシウム (100 mg) の混合物を、テフロン製のセプタムでキャップしたバイアル内の無水ジオキサン (1 mL) 中に懸濁した。該容器をアルゴンでパージし、そして 105 で 48 時間加熱した。LCMS は、生成物 (m/z、M + 1、569.4) が出発物質と共に存在する (~25% 変換) ことを示す。該反応液を冷却し、セライトのプラグを通してろ過し、そして該セライトのパッドを酢酸エチル (~5 mL) を用いてすすいだ。該溶媒を真空下で除去し、そして得られた油状物を THA (1 mL) 中に懸濁し、そして 50 で 2 時間加熱した。該反応は、該 P - メトキシベンジル保護基の完全な除去を示した。TFA を空気の気流下で除去し、そして得られた混合物を MeOH (2 mL) 中に溶かし、そしてプレパラティブ HPLC によって精製して、TFA 塩の標的化合物 (2.2 mg) を得た。MS m/e 349 (M + 1); ¹H NMR (MeOH,) 8.1 (1H, s), 7.48 (2H, t, J=8Hz), 7.39 (2H, d, J=8 Hz), 7.27 (1H, t, J=8 Hz), 6.21 (1H, s), 5.00 (1H, m), 3.21 (1H, m), 2.38 (2H, m), 2.15, 2H, m), 1.62 (4H, m)。

【0233】

実施例 X X X I I (1)

6 - ((トランス - 4 - アミノシクロヘキシル)アミノ) - 8 - アニリノイミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 3 - カルボキサミド

【化 6 7】



10

(1 a) バイアル内の実施例 X X X I (1) の工程 1 b 由来の 6 - クロロ - 3 - シアノ - N - (4 - メトキシベンジル) - N - フェニルイミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 8 - アミン (25 mg、mmol)、6 N NaOH (0.1 mL)、MeOH (0.1 mL)、およびジオキサン (1 mL) の混合物を 100 まで 16 時間加熱した。該混合物を室温まで冷却し、そして真空下で濃縮した。1 M HCl の添加後に、沈降物を得た。該沈降物をろ過によって集め、そして乾燥して、粗 6 - クロロ - 8 - ((4 - メトキシベンジル)(フェニル)アミノ)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 3 - カルボキサミド (35 mg) を得た。

【0234】

(1 b) 1 a 由来の粗 6 - クロロ - 8 - ((4 - メトキシベンジル)(フェニル)アミノ)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 3 - カルボキサミド (35 mg) を含有するバイアルに、トランス - 1, 4 - シクロヘキシルジアミン (250 mg、mmol) を加えた。得られた混合物を 160 まで 4 時間加熱した。該混合物を室温まで冷却し、そして水を用いて希釈して、沈降物を形成させた。該沈降物を集め、水洗し、そして乾燥して、粗 6 - ((トランス) - 4 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 8 - ((4 - メトキシベンジル)(フェニル)アミノ)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 3 - カルボキサミドを得た。

20

【0235】

(1 c) 1 b 由来の粗 6 - ((トランス) - 4 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 8 - ((4 - メトキシベンジル)(フェニル)アミノ)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 3 - カルボキサミドをトリフルオロ酢酸 (1 mL) 中に懸濁し、そしてこのものを 50 まで 2 時間加熱した。該混合物を室温まで冷却し、そして該トリフルオロ酢酸を窒素気流下で蒸発させた。該残渣をメタノール中に懸濁し、ろ過して固体を除去し、そしてプレパ HPLC によって精製して、TFA 塩の標題化合物 (2.1 mg) を得た。MS m/e 366 (M + 1); ¹H NMR (MeOH,) 8.1 (1H, s), 7.46 (2H, t, J=8 Hz), 7.39 (2H, d, J=8 Hz), 7.23 (1H, t, J=8 Hz), 6.31 (1H, s), 3.62 (1H, m), 3.17 (1H, m), 2.30 (2H, m), 2.13, (2H, m), 1.55 (2H, m), 1.42 (2H, m)。

30

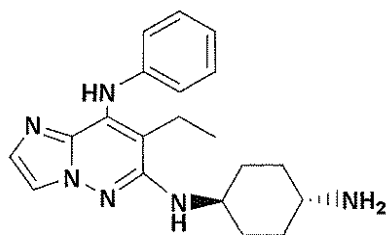
【0236】

実施例 X X X I I I (1)

N⁶ - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) - 7 - エチル - N⁸ - フェニルイミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6, 8 - ジアミン

40

【化 6 8】



(1 a) 水中の 3, 6 - ジクロロピリダジン (11.25 g、0.076 mol、1.0 当量)、硝酸銀 (6.41 g、0.38 mol、0.5 当量)、プロピオン酸 (8.39

50

g、0.113 mol、1.5 当量)の懸濁液に50 で、水(125 mL)中の硫酸溶液(11.54 mL、0.227 mol、3.0 当量)を加えた。該溶液を60 まで加熱し、次いで過硫酸アンモニウム溶液(51.7 g、0.227 mol、3.0 当量)を20 分かけてゆっくり加えた。次いで、該溶液を75 まで30 分間加熱した。該反応液を氷水中にそそぎ、そして30 %水酸化アンモニウム溶液を用いてpH 7 にまで調節した。該生成物1 をジクロロメタン(3 ×)を用いて抽出し、そして該抽出物を水、ブラインを用いて洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、そして真空下で濃縮した。該得られた残渣をISCO クロマトグラフィーシステム(120 g シリカゲルカートリッジ、5 %酢酸エチル/ヘプタン)を用いて精製して、化合物3,6 - ジクロロ - 4 - エチルピリダジン(7.3 g、54 %収率)を得た。LC/MS、m/e 177.15 (M+1)。HPLC Rt, 2.03 分。Waters SunfireC18 カラム(4.6 × 50 mm)。0 % ~ 100 % B。溶媒B: (90 % MeOH、10 % H₂O、0.1 % TFA)。溶媒A: (10 % MeOH、90 % H₂O、0.1 % TFA)。勾配、開始% B = 0、最終% B = 100、勾配時間 4 分間、100 % B で1 分間保持、流速 4 mL / 分。

【0237】

(1b) 1a 由来の3,6 - ジクロロ - 4 - エチルピリダジン(3.5 g、0.020 mol)を、封したマイクロ波チューブ内の28 % NH₄OH 水溶液(12 mL)中に懸濁し、そして145 で1 時間加熱した。該反応溶液を冷却し、次いでこのものを145 でもう一度1 時間加熱した。該マイクロ波チューブをキャップせず、そして室温で30 分間および氷浴中で30 分間撹拌した。砕いた固体をろ過し、次いでこのものを氷水を用いて洗浄し、そして乾燥して所望する6 - クロロ - 5 - エチルピリダジン - 3 - アミンおよび6 - クロロ - 4 - エチルピリダジン - 3 - アミンの位置異性体の混合物(3.5 g)を得た。LC/MS、m/e 158.19 (M+1)。HPLC Rt, 0.78 分。Waters SunfireC18 カラム(4.6 × 50 mm)。0 % ~ 100 % B。溶媒B: (90 % MeOH、10 % H₂O、0.1 % TFA)。溶媒A: (10 % MeOH、90 % H₂O、0.1 % TFA)。勾配、開始% B = 0、最終% B = 100、勾配時間 4 分間、100 % B で1 分間保持、流速 4 mL / 分。

【0238】

(1c) 1b 由来の6 - クロロ - 5 - エチルピリダジン - 3 - アミンおよびクロロ - 4 - エチルピリダジン - 3 - アミンの混合物(3.50 g、0.022 mmol)およびNaHCO₃(3.73 g、0.044 mol、2 当量)をMeOH(20 mL)中に懸濁し、そしてBr₂(1.25 mL、0.024 mol)を用いて処理した。該混合物を室温で24 時間撹拌し、次いでろ過した。該ろ液を真空下で濃縮した。該得られた残渣をEtOAc(100 mL)中に再懸濁し、そしてこのものを飽和NaHCO₃ 水溶液(2 × 20 mL)および飽和NaCl 溶液(1 × 20 mL)を用いて連続して洗浄した。該溶液を硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。該溶媒を真空下で除去して、粗4 - ブロモ - 6 - クロロ - 5 - エチルピリダジン - 3 - アミンを得た。LC/MS、m/e 236 (M+1)。HPLC Rt, 2.15 分。Waters SunfireC18 カラム(4.6 × 50 mm)。0 % ~ 100 % B。溶媒B: (90 % MeOH、10 % H₂O、0.1 % TFA)。溶媒A: (10 % MeOH、90 % H₂O、0.1 % TFA)。勾配、開始% B = 0、最終% B = 100、勾配時間 4 分間、100 % B で1 分間保持、流速 4 mL / 分。

【0239】

(1d) クロロアセトアルデヒド(17.26 mL、0.111 mol、H₂O 中の50 %)を、EtOH(30 mL)中の1c 由来の粗4 - ブロモ - 6 - クロロ - 5 - エチルピリダジン - 3 - アミン(5.23 g、0.022 mol)の溶液に加えた。該混合物を封したバイアル中、50 で24 時間加熱した。溶媒を真空下で除去し、そして該固体をアセトン/Et₂O(1/1、5 mL)中に再懸濁し、ろ過し、次いでEt₂Oを用いて洗浄して、HCl 塩の8 - ブロモ - 6 - クロロ - 7 - エチルイミダゾ[1,2 - b]ピリダジン(3.02 g、> 80 %純度)を得た。LC/MS、m/e 260 (M+1)。HPLC Rt, 2.68 分。Waters SunfireC18 カラム(4.6 × 50 mm)。0 % ~ 100

10

20

30

40

50

% B。溶媒 B : (9 0 % M e O H、1 0 % H₂O、0 . 1 % T F A)。溶媒 A : (1 0 % M e O H、9 0 % H₂O、0 . 1 % T F A)。勾配、開始 % B = 0、最終 % B = 1 0 0、勾配時間 4 分間、1 0 0 % B で 1 分間保持、流速 4 m L / 分。

【 0 2 4 0 】

(1 e) 1 d 由来の 8 - ブロモ - 6 - クロロ - 7 - エチルイミダゾ[1 , 2 - b]ピリダジン (6 0 m g、0 . 2 m m o l、1 当量)、アニリン (2 0 . 3 μ L、0 . 2 2 m m o l、1 . 1 当量)、およびカリウム t e r t - ブトキシド (0 . 5 1 m L、0 . 5 1 m m o l、2 . 5 当量) の混合物を D M F (3 m L) 中に懸濁し、そして R T で 1 時間撹拌した。該混合物を酢酸エチルを用いてクエンチし、そして飽和塩化リチウム溶液を用いて洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて乾燥して、そして真空中で濃縮した。該残渣を I S C O クロマトグラフィ-システム (4 g のシリカゲルカートリッジ、5 % 酢酸エチル / ヘプタン) を用いて精製して、6 - クロロ - N - フェニル - 7 - エチルイミダゾ[1 , 2 - b]ピリダジン - 8 - アミン (2 2 m g) を得た。L C / M S、m / e 2 7 3 . 1 4 (M + 1)。H P L C R t , 2 . 2 4 分。Waters Sunfire C 1 8 カラム (4 . 6 \times 5 0 m m)。0 % ~ 1 0 0 % B。溶媒 B : (9 0 % M e O H、1 0 % H₂O、0 . 1 % T F A)。溶媒 A : (1 0 % M e O H、9 0 % H₂O、0 . 1 % T F A)。勾配、開始 % B = 0、最終 % B = 1 0 0、勾配時間 4 分間、1 0 0 % B で 1 分間保持、流速 4 m L / 分。

10

【 0 2 4 1 】

(1 f) 1 e 由来の 6 - クロロ - N - フェニル - 7 - エチルイミダゾ[1 , 2 - b]ピリダジン - 8 - アミン (2 2 m g、0 . 0 8 m m o l)、およびトランス - 1 , 4 - ジアミノシクロヘキサン (2 3 0 m g) を組み合わせて、そしてこのものを 1 6 5 で 4 日間加熱した。該混合物を室温まで冷却し、次いでメタノールを用いて希釈した。該得られた残渣をプレパラティブ H P L C を用いて精製して、T F A 塩の上記の標題化合物 (1 8 . 9 m g、6 6 %) を得た。¹H NMR (5 0 0 M H z、C D₃O D) 7 . 9 5 (d、1 H)、7 . 6 2 (d、1 H)、7 . 2 7 (t、J = 7 . 4 H z、2 H)、7 . 0 (t、J = 7 . 4 H z、1 H)、6 . 8 5 (d、J = 8 . 2 H z、2 H)、4 . 0 (m、1 H)、3 . 2 0 (m、1 H)、2 . 7 9 (m、2 H)、2 . 2 5 (9 0 % H₂O、2 H)、2 . 1 4 (m、2 H)、1 . 5 8 (m、4 H)、1 . 1 3 (t、J = 7 . 2 H z、3 H)。L C / M S、m / e 3 5 1 (M + 1)。H P L C R t , 1 . 6 7 分。Waters Sunfire C 1 8 カラム (4 . 6 \times 5 0 m m)。0 % ~ 1 0 0 % B。溶媒 B : (9 0 % M e O H、1 0 % H₂O、0 . 1 % T F A)。溶媒 A : (1 0 % M e O H、9 0 % H₂O、0 . 1 % T F A)。勾配、開始 % B = 0、最終 % B = 1 0 0、勾配時間 4 分間、1 0 0 % B で 1 分間保持、流速 4 m L / 分。

20


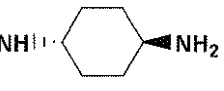
30

【 0 2 4 2 】

式 (I a) (R₁、R₂、R₃、X および Y は表 1 3 中に例示する基を有する) を有する化合物は、適当な出発物質および記載と実質的に同じ製法を用いて、実施例 X X X I I I (1) と同様な製法に従って製造した。

【表 3 4】

表 1 3

実施例	命名	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	LC/MS m/z (M+1)
XXXIII(2)	N ⁶ -(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-7-エチル-N ⁸ -[4-(エチルオキシ)フェニル]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6,8-ジアミン	H	H	i-Pr	NH- 	NH- 	365

*置換基 X および Y について、骨格 (式 I a) 上の置換は利用可能な窒素原子上で生じる。

40

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 P 37/08	(2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 11/00	(2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 13/12	(2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 7/06	(2006.01)	A 6 1 P 7/06	
A 6 1 P 17/00	(2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 1/16	(2006.01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 21/04	(2006.01)	A 6 1 P 21/04	
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 1/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 17/06	(2006.01)	A 6 1 P 1/00	
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 19/06	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 19/02	(2006.01)	A 6 1 P 19/06	
A 6 1 P 31/12	(2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 19/10	(2006.01)	A 6 1 P 31/12	
A 6 1 P 35/02	(2006.01)	A 6 1 P 19/10	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 25/16	(2006.01)	A 6 1 P 25/28	
		A 6 1 P 25/16	

(74)代理人 100150500

弁理士 森本 靖

(72)発明者 ウェイン・バックロ

アメリカ合衆国 0 8 5 4 0 - 4 0 0 0 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード、プリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 チェン・チョン

アメリカ合衆国 0 8 5 4 0 - 4 0 0 0 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード、プリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ダームパル・エス・ドッド

アメリカ合衆国 0 8 5 4 0 - 4 0 0 0 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード、プリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ترام・エヌ・ハイン

アメリカ合衆国 0 8 5 4 0 - 4 0 0 0 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード、プリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ジェイムズ・リン

アメリカ合衆国 0 8 5 4 0 - 4 0 0 0 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード、プリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 リュー・チュンジャン

アメリカ合衆国 0 8 5 4 0 - 4 0 0 0 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード、プリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 クリストファー・ピー・マッサリ

アメリカ合衆国 0 8 5 4 0 - 4 0 0 0 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード、プリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ジョン・エス・トカルスキー

- アメリカ合衆国 08540 - 4000 ニュージャージー州プリンストン、ルート 206 アンド・ブ
ロビンス・ライン・ロード、プリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
- (72)発明者 デビッド・アール・トートラニ
アメリカ合衆国 08540 - 4000 ニュージャージー州プリンストン、ルート 206 アンド・ブ
ロビンス・ライン・ロード、プリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
- (72)発明者 スティーブン・ティ・ローブルスキー
アメリカ合衆国 08540 - 4000 ニュージャージー州プリンストン、ルート 206 アンド・ブ
ロビンス・ライン・ロード、プリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

審査官 早川 裕之

- (56)参考文献 国際公開第 2006 / 107784 (WO, A1)
国際公開第 2004 / 076458 (WO, A1)
特開昭 54 - 106497 (JP, A)
特表 2004 - 516297 (JP, A)
国際公開第 2004 / 072078 (WO, A1)
国際公開第 2005 / 082908 (WO, A1)
国際公開第 2005 / 054246 (WO, A1)
Aust. J. Chem., 1982 年, 35, 423 - 430
Monatshefte fur Chemie, 1972 年, 103, 1624 - 1631
Synthesis, 1975 年, 175 - 176

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 487/04
A61K 31/5025 ~ 53
A61P 1/00 ~ 18
A61P 3/10
A61P 7/06
A61P 9/10
A61P 11/00 ~ 06
A61P 13/12
A61P 17/00 ~ 06
A61P 19/02 ~ 10
A61P 21/04
A61P 25/00 ~ 28
A61P 29/00
A61P 31/12
A61P 35/00 ~ 02
A61P 37/08
C A p l u s (STN)
R E G I S T R Y (STN)